(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2016-514709
(P2016-514709A)
(43)公表日　平成28年5月23日(2016.5.23)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07D 471/04	***(2006.01)***	C07D	471/04	106H	4C065
A61P 43/00	***(2006.01)***	C07D	471/04	CSP	4C072
A61P 19/02	***(2006.01)***	A61P	43/00	111	4C084
A61P 11/06	***(2006.01)***	A61P	19/02		4C086
A61P 11/00	***(2006.01)***	A61P	11/06		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 307 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-503521 (P2016-503521)
(86)(22)出願日　平成26年3月19日 (2014.3.19)
(85)翻訳文提出日　平成27年11月17日 (2015.11.17)
(86)国際出願番号　PCT/CN2014/000297
(87)国際公開番号　WO2014/146491
(87)国際公開日　平成26年9月25日 (2014.9.25)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2013/072873
(32)優先日　平成25年3月19日 (2013.3.19)
(33)優先権主張国　中国 (CN)

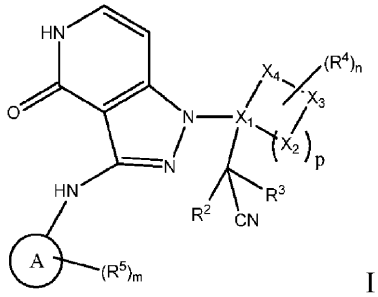
(71)出願人　596129215
メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
Ｍｅｒｃｋ　Ｓｈａｒｐ　＆　Ｄｏｈｍｅ　Ｃｏｒｐ．
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７　ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
１２６　Ｅａｓｔ　Ｌｉｎｃｏｌｎ　Ａｖｅｎｕｅ，Ｒａｈｗａｙ，Ｎｅｗ　Ｊｅｒｓｅｙ　０７０６５－０９０７　Ｕ．Ｓ．Ａ．
(74)代理人　100114188
弁理士　小野　誠

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ヤヌスキナーゼ阻害剤としてのジェミナル置換シアノエチルピラゾロピリドン

(57)【要約】
本発明は、ＪＡＫ阻害剤であり、関節リウマチ、喘息、ＣＯＰＤおよび癌などのＪＡＫ介在性疾患の処置に有用であるようなものである式（Ｉ）の化合物を提供する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
（式中、
【化１】



I

Ａは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルＣ（０－１０）アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルから選択され；
Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、それぞれ独立に水素、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびヒドロキシから選択され、ここでＲ^{2}およびＲ^{3}は、それらが連結される炭素と一緒になって、３から６員環を形成していてもよく；
Ｘ$_{1}$はＣであり；
Ｘ$_{2}$、Ｘ$_{3}$およびＸ$_{4}$は、それぞれ独立にＯ、Ｎ、ＳおよびＣから選択され、ただし、形成される環系は、Ｏ、ＮおよびＳから選択される０、１、２または３個の原子を含有し；
ｎは、０、１、２、３または４であり；
ｍは、０、１、２、３または４であり；
ｐは、０、１、２、３または４であり；
Ｒ^{4}は、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、Ｃ$_{1-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$Ｃ$_{0-10}$アルキル、Ｃ$_{1-10}$ヘテロアルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$Ｃ$_{0-10}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$アルケニル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$Ｃ$_{0-10}$アルキル、アリールＣ$_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$Ｃ$_{0-10}$アルキル、Ｃ$_{3-12}$シクロアルキルＣ$_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$Ｃ$_{0-10}$アルキル、ヘテロアリールＣ$_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$Ｃ$_{0-10}$アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）ヘテロシクロアルキルＣ$_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$Ｃ$_{0-10}$アルキル、Ｃ$_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$アミノＣ$_{0-10}$アルキル、Ｃ$_{1-10}$アルキルアミノ（カルボニル）$_{0-1}$Ｃ$_{0-10}$アルキル、（Ｃ$_{1-10}$）ヘテロアルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$アミノＣ$_{0-10}$アルキル、（Ｃ$_{1-10}$）ヘテロアルキルアミノ（カルボニル）$_{0-1}$Ｃ$_{0-10}$アルキル、Ｃ$_{3-12}$シクロアルキルＣ$_{0-10}$アルキルアミノＣ$_{0-10}$アルキル、アリールＣ$_{0-10}$アルキルアミノＣ$_{0-10}$アルキル、ヘテロアリールＣ$_{0-10}$アルキルアミノＣ$_{0-10}$アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）ヘテロシクロアルキルＣ$_{0-10}$アルキルアミノＣ$_{0-10}$アルキル、Ｃ$_{1-10}$アルキルスルホニル、Ｃ$_{1-10}$ヘテロアルキルスルホニル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキルＣ$_{0-10}$アルキルスルホニル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロヘテロアルキルＣ$_{0-10}$アルキルスルホニル、ヘテロアリールＣ$_{0-10}$アルキルスルホニル、アリールＣ$_{0-10}$アルキルスルホニル、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_{2}$、Ｃ$_{0-10}$アルキルスルファモイル、Ｃ$_{1-10}$ヘテロアルキルスルファモイル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキルＣ$_{0-10}$アルキルスルファモイル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロヘテロアルキルＣ$_{0-10}$アルキルスルファモイル、ヘテロアリールＣ$_{0-10}$アルキルスルファモイル、アリールＣ$_{0-10}$アルキルスルファモイル、Ｃ$_{0-10}$アルキルスルホンイミドイルＣ$_{0-10}$アルキル、Ｃ$_{1-10}$

ヘテロアルキルスルホンイミドイルC_{0-10}アルキル、(C_{3-12})シクロアルキルC_{0-10}アルキルスルホンイミドイルC_{0-10}アルキル、(C_{3-12})シクロヘテロアルキルC_{0-10}アルキルスルホンイミドイルC_{0-10}アルキル、ヘテロアリールC_{0-10}アルキルスルホンイミドイルC_{0-10}アルキル、アリールC_{0-10}アルキルスルホンイミドイルC_{0-10}アルキル、(C_{1-10}アルキル)$_{1-2}$アミノ、－CO_2(C_{0-10}アルキル)、－(C_{0-10}アルキル)CO_2H、－SO_2CF_3、－SO_2CF_2H、－$SO_2CH_2CF_3$、C_{1-10}アルキルスルフィニル、C_{1-4}アシルアミノC_{0-10}アルキル、ヒドロキシ、－(C_{1-10}アルキル)OH、C_{1-10}アルコキシC_{0-10}アルキル、シアノ、(C_{1-6}アルキル)シアノおよびC_{1-6}ハロアルキルから選択され、ここで、２個のR^4が、それぞれが連結される環原子と一緒に、飽和環を形成していてもよく；

R^5は、ハロゲン、オキソ(＝O)、C_{1-10}アルキル(オキシ)$_{0-1}$(カルボニル)$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{1-10}$ヘテロアルキル(オキシ)$_{0-1}$(カルボニル)$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{2-10}$アルケニル(オキシ)$_{0-1}$(カルボニル)$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、アリール$C_{0-10}$アルキル(オキシ)$_{0-1}$(カルボニル)$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-12}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキル(オキシ)$_{0-1}$(カルボニル)$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキル(オキシ)$_{0-1}$(カルボニル)$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、($C_{3-12}$)ヘテロシクロアルキル$C_{0-10}$アルキル(オキシ)$_{0-1}$(カルボニル)$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{0-10}$アルキルアミノカルボニル$C_{0-10}$アルキル、$C_{0-10}$アルキル(オキシ)$_{0-1}$(カルボニル)$_{0-1}$アミノ$C_{0-10}$アルキル、($C_{1-10}$)ヘテロアルキル(オキシ)$_{0-1}$(カルボニル)$_{0-1}$アミノ$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-12}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキル、アリール$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキル、($C_{3-12}$)ヘテロシクロアルキル$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキル、($C_{1-10}$アルキル)$_{1-2}$アミノ、－$SF_5$、$C_{0-10}$アルキルスルホニル、$C_{1-10}$ヘテロアルキルスルホニル、($C_{3-12}$)シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルホニル、($C_{3-12}$)シクロヘテロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルホニル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキルスルホニル、アリール$C_{0-10}$アルキルスルホニル、$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、$C_{1-10}$ヘテロアルキルスルファモイル、($C_{3-12}$)シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、($C_{3-12}$)シクロヘテロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、$C_{0-10}$アルキルスルホンイミドイル$C_{0-10}$アルキル、$C_{1-10}$ヘテロアルキルスルホンイミドイル$C_{0-10}$アルキル、($C_{3-12}$)シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルホンイミドイル$C_{0-10}$アルキル、($C_{3-12}$)シクロヘテロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルホンイミドイル$C_{0-10}$アルキル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキルスルホンイミドイル$C_{0-10}$アルキル、アリール$C_{0-10}$アルキルスルホンイミドイル$C_{0-10}$アルキル、－$SO_2NH_2$、－$SO_2NH$($C_{1-6}$アルキル)、－$SO_2N$($C_{1-6}$アルキル)$_2$、アリール$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、($C_{0-10}$アルキル)$_{1-2}$アミノ、－$CO_2$($C_{0-10}$アルキル)、－($C_{0-10}$アルキル)$CO_2H$、－$SO_2CF_3$、－$SO_2CF_2H$、－$SO_2CH_2CF_3$、$C_{1-10}$アルキルスルフィニル、$C_{1-4}$アシルアミノ$C_{0-10}$アルキル、ヒドロキシ、－($C_{1-10}$アルキル)OH、$C_{1-10}$アルコキシ$C_{0-10}$アルキル、シアノ、($C_{1-6}$アルキル)シアノおよび$C_{1-6}$ハロアルキルから選択され；

R^4およびR^5は、それぞれ１、２、３または４個のR^6置換基で置換されていてもよく、R^6は独立に、ハロゲン、C_{1-10}アルキル(オキシ)$_{0-1}$(カルボニル)$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{1-10}$ヘテロアルキル(オキシ)$_{0-1}$(カルボニル)$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{2-10}$アルケニル(オキシ)$_{0-1}$(カルボニル)$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、アリール$C_{0-10}$アルキル(オキシ)$_{0-1}$(カルボニル)$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-12}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキル(オキシ)$_{0-1}$(

カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、（$C_{3-12}$）ヘテロシクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{1-10}$アルキル（カルボニル）$_{0-1}$オキシ$C_{0-10}$アルキル、$C_{2-10}$アルケニル（カルボニル）$_{0-1}$オキシ$C_{0-10}$アルキル、$C_{1-10}$ヘテロアルキル（カルボニル）$_{0-1}$オキシ$C_{0-10}$アルキル、アリール$C_{0-10}$アルキル（カルボニル）$_{0-1}$オキシ$C_{0-10}$アルキル、（$C_{3-12}$）シクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（カルボニル）$_{0-1}$オキシ$C_{0-10}$アルキル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキル（カルボニル）$_{0-1}$オキシ$C_{0-10}$アルキル、（$C_{3-12}$）ヘテロシクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（カルボニル）$_{0-1}$オキシ$C_{0-10}$アルキル、（（$C_{0-10}$）アルキル）$_{1-2}$アミノカルボニルオキシ、アリール（$C_{0-10}$）アルキルアミノカルボニルオキシ、－$CO_2$（$C_{0-10}$アルキル）、－（$C_{0-10}$アルキル）$CO_2$Hオキソ（＝O）、$C_{0-10}$アルキルスルホニル、$C_{1-10}$ヘテロアルキルスルホニル、（$C_{3-12}$）シクロアルキルスルホニル、（$C_{3-12}$）シクロヘテロアルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、－SO_2NH_2、－SO_2NH（C_{1-6}アルキル）、－SO_2N（C_{1-6}アルキル）$_2$、－SO_2CF_3、－SO_2CF_2H、C_{1-10}アルキルスルフィニル、アミノ、（C_{1-10}アルキル）$_{1-2}$アミノ、－（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$N（C_{0-10}アルキル）$_{1-2}$$C_{1-4}$アシルアミノ$C_{0-10}$アルキル、ヒドロキシ、（$C_{1-10}$アルキル）OH、$C_{1-10}$アルコキシ$C_{0-10}$アルキル、（$C_{1-10}$アルキル）シアノ、シアノおよび$C_{1-6}$ハロアルキルから選択され；

R^6は、水素、ヒドロキシ、（C_{1-6}）アルキル、C_{1-10}アルコキシC_{0-10}アルキル、（C_{1-10}アルキル）OH、ハロゲン、CO_2H、－（C_{0-6}）アルキルCN、－O（C＝O）C_1－C_6アルキル、NO_2、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、－N－C（O）O（C_{0-6}）アルキル、C_{1-10}アルキルスルホニル、オキソ（O＝）、アミノスルホニル、－$SO_2$$C_{1-6}$アルキル、－$SO_2CF_3$、－$SO_2CF_2H$、－$C_{1-10}$アルキルスルフィニル、－O（$_{0-1}$）（$C_{1-10}$）ハロ、－$SO_2NH_2$、－$SO_2NH$（$C_{1-6}$アルキル）、－$SO_2N$（$C_{1-6}$アルキル）$_2$、アルキル、アミノ（$C_{1-6}$アルキル）$_{0-2}$および$NH_2$から選択される１、２または３個の$R^7$置換基で置換されていてもよい。）

の化合物もしくは医薬的に許容可能な塩またはその立体異性体。

【請求項２】

R^5が、ハロゲン、オキソ（＝O）、C_{1-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{1-10}$ヘテロアルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、アリール$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-12}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、（$C_{3-12}$）ヘテロシクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{0-10}$アルキルアミノカルボニル$C_{0-10}$アルキル、$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$アミノ$C_{0-10}$アルキル、（$C_{1-10}$）ヘテロアルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$アミノ$C_{0-10}$アルキル、－$SF_5$、$C_{0-10}$アルキルスルホニル、$C_{1-10}$ヘテロアルキルスルホニル、（$C_{3-12}$）シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルホニル、（$C_{3-12}$）シクロヘテロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルホニル、$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、（$C_{3-12}$）シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、（$C_{3-12}$）シクロヘテロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、$C_{0-10}$アルキルスルホンイミドイル$C_{0-10}$アルキル、$C_{1-10}$ヘテロアルキルスルホンイミドイル$C_{0-10}$アルキル、－$SO_2NH_2$、－$SO_2NH$（$C_{1-6}$アル

キル）、－SO_2N（C_{1-6}アルキル）$_2$、アリールC_{0-10}アルキルスルファモイル、（C_{1-10}アルキル）$_{1-2}$アミノ、－SO_2CF_3、－SO_2CF_2H、－$SO_2CH_2CF_3$、ヒドロキシ、－（C_{1-10}アルキル）OH、C_{1-10}アルコキシC_{0-10}アルキル、シアノ、（C_{1-6}アルキル）シアノおよびC_{1-6}ハロアルキルから選択され、ここで、R^5が、0、1、2、3または4個のR^6置換基で置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^4が、ハロゲン、オキソ（＝O）、C_{1-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、C_{1-10}ヘテロアルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、アリールC_{0-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、C_{3-12}シクロアルキルC_{0-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、ヘテロアリールC_{0-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、（C_{3-12}）ヘテロシクロアルキルC_{0-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、C_{0-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$アミノC_{0-10}アルキル、C_{1-10}アルキルアミノ（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、（C_{1-10}）ヘテロアルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$アミノC_{0-10}アルキル、（C_{1-10}）ヘテロアルキルアミノ（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、C_{3-12}シクロアルキルC_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、アリールC_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、ヘテロアリールC_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、（C_{3-12}）ヘテロシクロアルキルC_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、C_{0-10}アルキルスルホニル、（C_{3-12}）シクロアルキルC_{0-10}アルキルスルホニル、（C_{3-12}）シクロヘテロアルキルC_{0-10}アルキルスルホニル、－SO_2NH_2、－SO_2NH（C_{1-6}アルキル）、－SO_2N（C_{1-6}アルキル）$_2$、C_{0-10}アルキルスルホンイミドイルC_{0-10}アルキル、C_{1-10}ヘテロアルキルスルホンイミドイルC_{0-10}アルキル、（C_{1-10}アルキル）$_{1-2}$アミノ、－CO_2（C_{0-10}アルキル）、－SO_2CF_3、－SO_2CF_2H、－$SO_2CH_2CF_3$、ヒドロキシ、－（C_{1-10}アルキル）OH、C_{1-10}アルコキシC_{0-10}アルキル、シアノ、（C_{1-6}アルキル）シアノおよびC_{1-6}ハロアルキルから選択され、ここで、R^4が、0、1、2、3または4個のR^6置換基で置換されていてもよく、2個のR^4が、それぞれが連結される環原子と一緒に、飽和環を形成していてもよい、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R^4が、ｔｅｒｔ－ブチルカルボニル、メトキシカルボニル、メチルカルボニル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルメチルカルボニル、シクロプロピルエチルカルボニル、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、フェニルメチル、フェニルプロピル、フェニルメチルカルボニル、フェニルエチルカルボニル、フェニルオキシカルボニル、フェニルカルボニル、オキサゾリルメチル、１，３－オキサゾリルメチル、インドリルメチル、１－フェニルエチル、ピリジニルメチル、シクロヘキシルカルボニル、フルオロ、２，２，２－トリフルオロエチル、エチル、２－ヒドロキシエチル、ネオペンチルカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、エチルカルボニル、エチルオキシカルボニル、メトキシメチルカルボニル（メチルアミノ）メチルカルボニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニルカルボニル、ピロリジニルメチルカルボニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニルカルボニル、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニルオキシカルボニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニルオキシカルボニル、１－（ピリジニル）エチルオキシカルボニル、アダマンチルカルボニル、テトラヒドロフラニルオキシカルボニル、トリフルオロエチルスルホニル、ジメチルアミノ、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル、メチル、ｔｅｒｔ－ブチルアミノカルボニル、アミノカルボニル、アゼチジニル、シクロヘキシルアミノ、オキソ、ヒドロキシ、メチルアミノカルボニル、シクロプロピルスルホニル、、メトキシ、フェニルアミノ、ピリジニ

ル、ヒドロキシイソプロピル、ヒドロキシエト－２－イル、トリフルオロメチル、２－（メチルチオ）エト－２－イルカルボニル、メチルスルホニル、エチルカルボニル、メチルアミノ、イソプロピルオキシカルボニルおよびヒドロキシイソプロピルから選択され；ここでR[4]が、０、１、２、３または４個のR[6]置換基で置換されていてもよく、２個のR[4]が、それぞれが連結される環原子と一緒に、飽和環を形成していてもよい、請求項３に記載の化合物。

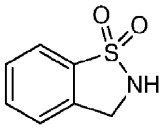
【請求項５】

実施形態R[5]が、メトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル、ｔｅｒｔ－ブチルスルファモイル、ｔｅｒｔ－ブチル（メチル）スルファモイル、ｔｅｒｔ－ブチル（エチル）スルファモイル、ペンタフルオロスルファニル、メトキシ、ジメチルアミノ、オキソ、アミノ、フルオロ、イソブチル、イソプロピル、スルファモイル、ジメチルスルファモイル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（１－メチル）エチル、ジエチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ピロリジニルスルホニル、メチル、ｔｅｒｔ－ブチルアミノメチル、メチルアミノカルボニル、メチルアミノメチル、エチル、（１－ヒドロキシ）エチル、ピペリジニルスルホニル、ピペリジニル、チオモルホリニルカルボニル、チアゾリジニルカルボニル、チオモルホリニルメチル、ピロリジニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、エチルアミノカルボニル、モルホリニルカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルスルホニル、シクロヘキシルスルファモイル、シクロペンチル、シクロペンチルスルホニル、ベンジル、ヒドロキシメチル、８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３カルボニル、３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イルカルボニル、エトキシカルボニル（ジメチルエト－２－イル）、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アゼチジニルスルホニル、シクロプロピルスルホニル、シクロプロピル、クロロ、エチルアミノメチル、ピロリジニルメチル、１－ピロリジン－１－イルエチル、シクロプロピルメチル、ピラゾリルメチル、モルホリニルスルホニル、イソプロピルアミノメチル、ピラゾリル、ピロリジニル、ピペラジニル、メチルスルホニル、イソプロピルスルホニル、イソプロピルスルファモイル、メチルスルファモイル、ベンジルスルファモイル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルメチル、メトキシメチル、２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－カルボニル、メトキシエト－２－イル、トリアゾリルメチル、１，２，３－トリアゾリルメチル、アミノメチル、エチルアミノメチル、アミノカルボニル、モルホリニル、イソプロピル、イソプロピル（メチ（ｍｅｔｈｙ））スルファモイル、スルホニル、シアノ、２，２，２－トリフルオロエチル、エチルアミノカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルアミノメチル、イソプロピルオキシカルボニル（ジメチルエト－２－イル）、１，１，１－トリフルオロ－３，３－ジメチルブト－２－イル、（１，１，２－トリメチルプロピル）スルホニル、（１，１－ジメチルプロピル）スルホニル、イソプロピルスルホンイミドイルメチルスルホニル、エチルカルボニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニル、エチルメチルスルファモイル、ネオペンチル、メチルアミノメチルジメチルアミノ、２－（イソプロピルアミノ）プロパン－２－イル、２，２－ジメチルプロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエト－２－イル、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（２－メチルプロプ－２－イル）、メトキシ、エチルアミノカルボニル、メチルアミノカルボニルおよびメトキシメチルから選択され；ここでR[5]が、０、１、２、３または４個のR[6]置換基で置換されていてもよい、請求項４に記載の化合物。

【請求項６】

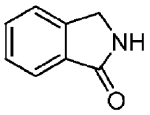
Ａが、フェニル、メチル、エチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピル、シクロブチル、イソインドリニル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、

【化２】



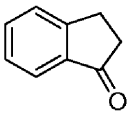
、

【化３】



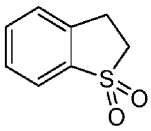
、

【化４】



、

【化５】



、

２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニル、キノリニル、ピリジニルおよびインドリニルから選択される、請求項５に記載の化合物。

【請求項７】

次の：

ｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチル）－３－（４－オキソ－３－（フェニルアミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－（フェニルアミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－［３－（エチルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－｛３－［（シクロプロピルメチル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－［３－（シクロブチルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチル）－３－［３－（エチルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］アゼチジン－１

－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－［３－（メチルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチル）－３－［３－（シクロプロピルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］アゼチジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチル）－３－（４－オキソ－３－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチル）－３－（３－（（４（メトキシカルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチル）－３－（３－（（４－フルオロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－［４－オキソ－３－（｛４－［２，２，２－トリフルオロ－ヒドロキシエチル］フェニル｝アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－｛４－オキソ－３－［（４－スルファモイルフェニル）アミノ］－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－｛［１－オキソ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］アミノ｝－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－３－フルオロ－４－（３－｛［４－（メチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－｛３－［（２－メチル－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾイソチアゾール－５－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－｛［４－（ペンタフルオロスルファニル）フェニル］アミノ｝－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－｛［４－（トリフルオロメチル）フェニル］アミノ｝－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－３－フルオロ－４－｛３－［（２－メチル－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾイソチアゾール－５－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－３－メチル－４－（３－｛［４－（メチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－（（１－オキソ－２

，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－｛［３－（メチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－３－フルオロ－４－（３－｛［４－（メチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－｛［４－（ジメチルスルファモイル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－３－フルオロ－４－［４－オキソ－３－（フェニルアミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－３－フルオロ－４－［４－オキソ－３－（｛４－［２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル］フェニル｝アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－｛３－［（２－ｔｅｒｔ－ブチル－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾイソチアゾール－５－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝－４－（シアノメチル）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－｛３－［（２－ｔｅｒｔ－ブチル－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾイソチアゾール－５－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－｛［１，１－ジオキシド－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾイソチアゾール－５－イル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（１，１－ジオキシド－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
２－（４－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１－（２，２－ジフルオロプロパノイル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
２－（３－（４－オキソ－３－（フェニルアミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；
４－（（１－（３－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
２－（３－（３－（（４－（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；
メチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（１，１－ジオキシド－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチル）－３－（３－｛［４－（メチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチル）－３－｛３－［（２－フルオロピリジン－４－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝アゼチジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチル）－３－［４－オキソ－３－（｛４－［（トリフルオロメチル）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］アゼチジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－｛３－［（４－フルオロフェニル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（４－１－アミノ－２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（フェニルアミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－メチル－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（（１－（４－（シアノメチル）－１－（２，２－ジフルオロプロパノイル）ピペリジン－４－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）ベンゼンスルホンアミド；
２－（１－（２，２－ジフルオロプロパノイル）－４－（３－（（４－（イソプロピルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（（１－（４－（シアノメチル）－１－（２，２－ジフルオロプロパノイル）ピペリジン－４－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド；

２－（４－（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１－（２，２－ジフルオロプロパノイル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３，５－ビス（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）フェニルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（３，５－ジメチルフェニルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３，５－ビス（（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）メチル）フェニルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３，５－ビス（（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）メチル）フェニルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－（（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）メチル）－５－（（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）メチル）フェニルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（ｍ－トルイジノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（イソインドリン－５－イルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
１，１－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾチアゾール－５－イル］アミノ｝－４－オキソ－１Ｈ，４Ｈ，５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－｛［２－（シクロプロピルメチル）－１，１－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾチアゾール－５－イル］アミノ｝－４－オキソ－１Ｈ，４Ｈ，５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－｛３－［（２－エチル－１，１－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾチアゾール－５－イル）アミノ］－４－オキソ－１Ｈ，４Ｈ，５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラート；
メチル４－（シアノメチル）－４－［３－［（２－メチル－１，１－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾチアゾール－５－イル）アミノ］－４－オキソ－１Ｈ，４Ｈ，５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート；
メチル４－｛３－［（２－ｔｅｒｔ－ブチル－１，１－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾチアゾール－５－イル）アミノ］－４－オキソ－１Ｈ，４Ｈ，５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
メチル４－｛３－［（２－エチル－１，１－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾチアゾール－５－イル）アミノ］－４－オキソ－１Ｈ，４Ｈ，５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
メチル４－（シアノメチル）－４－（３－｛［２－（２－メチルプロピル）－１，１－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾチアゾール－５－イル］アミノ｝－４－オ

キソ－１Ｈ，４Ｈ，５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
メチル４－（シアノメチル）－４－（３－｛［２－（シクロプロピルメチル）－１，１－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾチアゾール－５－イル］アミノ｝－４－オキソ－１Ｈ，４Ｈ，５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
メチル４－（シアノメチル）－４－（３－｛［２－（シクロペンチルメチル）－１，１－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾチアゾール－５－イル］アミノ｝－４－オキソ－１Ｈ，４Ｈ，５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－［４－オキソ－３－（｛４－［（トリフルオロメチル）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－｛［４－（メチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－｛３－［（２－フルオロピリジン－４－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラート；
４－（１－（１－（シアノメチル）シクロヘキシル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
２－（１－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（２－メチル－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
２－（８－（４－オキソ－３－（（４－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）アセトニトリル；
４－（｛１－［１－（シアノメチル）－２－フルオロシクロヘキシル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
｛２－フルオロ－１－［４－オキソ－３－（｛４－［２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシ－１－メチルエチル］フェニル｝アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］シクロヘキシル｝アセトニトリル；
｛２－フルオロ－１－［３－（｛４－［（１－メチルエチル）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］シクロヘキシル｝アセトニトリル；
２－（１－（３－（（４－（１－アミノ－２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロペンチル）アセトニトリル；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（４－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－メチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，

３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（Ｎ－イソプロピル－Ｎ－メチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（Ｎ－エチル－Ｎ－メチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（１，１－ジオキシド－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（Ｎ－メチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（１－オキソ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）イソインドリン－５－イル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（４－（（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）メチル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（４－（（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）メチル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（イソプロピルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（シクロプロピルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－シクロヘキシル－１－オキソイソインドリン－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－シクロペンチル－１－オキソイソインドリン－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（４－（１－アミノ－２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボ

キシラート；
［３－（３－｛［４－（アゼチジン－１－イルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アセトニトリル；
｛３－［３－（｛４－［（３－メチルアゼチジン－１－イル）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝アセトニトリル；
｛３－［３－（｛４－［（２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝アセトニトリル；
［３－｛３－［（４－｛［２－メチルアゼチジン－１－イル］スルホニル｝フェニル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アセトニトリル；
｛３－［４－オキソ－３－（｛４－［２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシ－１－メチルエチル］フェニル｝アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝アセトニトリル；
エチル３－（４－（（１－（３－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）フェニル）－４，４，４－トリフルオロ－３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルブタノアート；
２－（３－（３－（（４－（３－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；
２－（３－（３－（（４－（３－フルオロピロリジン－１－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；
２－（３－（３－（（４－（３－メトキシピロリジン－１－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；
２－（３－（３－（（４－（３－メトキシピロリジン－１－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；
２－（３－（３－（（３－メチル－４－（モルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；
２－（３－（３－（（１－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－１－（トリフルオロメチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロペンチル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロペンチル）アセトニトリル；
４－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；

４－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）ベンゾニトリル；
２－（１－（４－オキソ－３－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロペンチル）アセトニトリル；
（１－｛３－［（３，３－ジメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝シクロペンチル）アセトニトリル；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）ベンゾアート；
４－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド；
２－（１－（３－（（２－イソプロピル－１－オキソイソインドリン－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロペンチル）アセトニトリル；
４－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ－イソプロピルベンゼンスルホンアミド；
４－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド；
２－（１－（３－（（４－（アゼチジン－１－イルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロペンチル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（４－（エチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロペンチル）アセトニトリル；
Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ－エチルベンゼンスルホンアミド；
４－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジエチルベンゼンスルホンアミド；
ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ－メチルフェニルスルホンアミド）－２－メチルプロパノアート；
２－（１－（４－オキソ－３－（（１－オキソ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）イソインドリン－５－イル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロペンチル）アセトニトリル；
エチル２－（４－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ－メチルフェニルスルホンアミド）－２－メチルプロパノアート；
ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）－２－メチルプロパノアート；

メチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－（（４－（１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

メチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（１－ヒドロキシ－１－（トリフルオロメチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

メチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－シアノフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

メチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－フルオロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

メチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－（（４－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

メチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－（キノリン－６－イルアミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

メチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（イソプロピルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

メチル４－（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

２－（２－フルオロ－１－（３－（（３－メチル－４－（モルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；

２－（２－フルオロ－１－（３－（（２－フルオロピリジン－４－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；

２－（１－（３－（（４－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－２－フルオロシクロヘキシル）アセトニトリル；

２－（２－フルオロ－１－（３－（（３－メチル－４－（チオモルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（３－メチル－４－（チアゾリジン－３－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（３－メチル－４－（２－メチルチアゾリジン－３－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（３－メチル－４－（２－メチルチオモルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（３－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－４－イソプロポキシ－３，３－ジメチル－４－オキソブタン－２－イル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（１－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－１－（トリフルオロメチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－３，３－ジメチルブタン－２－イル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（１，１，１－トリフルオロ－２－メトキシプロパン－２－イル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

｛１－［３－（｛４－［１－（エチルアミノ）－２，２，２－トリフルオロエチル］フェニル｝アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］－２－フルオロシクロヘキシル｝アセトニトリル；

［２－フルオロ－１－｛３－［（４－｛１－メチル－１－［（１－メチルエチル）アミノ］エチル｝フェニル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝シクロヘキシル］アセトニトリル；

｛１－［３－（｛４－［１－アミノ－２，２，２－トリフルオロエチル］フェニル｝アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］－２－フルオロシクロヘキシル｝アセトニトリル；

［３－｛３－［（２－ｔｅｒｔ－ブチル－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾイソチアゾール－５－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アセトニトリル；

｛３－［３－（｛４－［（１－メチルエチル）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝アセトニトリル；

４－（｛１－［３－（シアノメチル）－４－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；

Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－４－（｛１－［３－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド；

［３－（３－｛［４－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アセトニトリル；
Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－４－（｛１－［３－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）ベンゼンスルホンアミド；
ｔｅｒｔ－ブチル［５－（｛１－［３－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－１，１－ジオキシド－１，２－ベンゾイソチアゾール－２（３Ｈ）－イル］アセタート；
ｔｅｒｔ－ブチル３－｛［４－（｛１－［３－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）フェニル］スルホニル｝－３－メチルブタノアート；
｛３－［３－（｛４－［１－アミノ－２，２，２－トリフルオロエチル］フェニル｝アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝アセトニトリル；
｛３－［３－（｛４－［１－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２，２，２－トリフルオロエチル］フェニル｝アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝アセトニトリル；
［３－（３－｛［４－（シクロペンチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アセトニトリル；
｛３－［４－オキソ－３－（｛４－［（１，１，２－トリメチルプロピル）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝アセトニトリル；
［３－（３－｛［４－（シクロヘキシルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アセトニトリル；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（４－（１－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
｛３－［３－（｛４－［（１，１－ジメチルプロピル）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝アセトニトリル；
［３－｛３－［（２－シクロペンチル－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アセトニトリル；
｛３－［４－オキソ－３－（｛４－［２，２，２－トリフルオロ－１－ピロリジン－１－イルエチル］フェニル｝アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝アセトニトリル；
｛３－［４－オキソ－３－（｛４－［１－ピロリジン－１－イルエチル］フェニル｝アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝アセトニトリル；
｛３－［３－（｛４－［（２，２－ジメチルシクロペンチル）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝アセトニトリル；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（モルホリノスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

［３－（３－｛［４－（モルホリン－４－イルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アセトニトリル；
［３－｛４－オキソ－３－［（４－｛２，２，２－トリフルオロ－１－［（１－メチルエチル）アミノ］エチル｝フェニル）アミノ］－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アセトニトリル；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（１－（エチルアミノ）－２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（２，２，２－トリフルオロ－１－（イソプロピルアミノ）エチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（１－（ピロリジン－１－イル）エチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（１－（ジメチルアミノ）－２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（キノリン－６－イルアミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－シアノキノリン－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－メチルキノリン－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（３，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（３－メチル－４－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（２，２－ジメチルモルホリン－４－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（キノリン－３－イルアミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－（ジメチルアミノ）キノリン－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（２－カルバモイルキノリン－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

２－（３－（４－オキソ－３－（（４－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；

２－（３－（３－（（２－（ジメチルアミノ）キノリン－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；

２－（３－（３－（（２－メチルキノリン－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－モルホリノキノリン－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－（２－メチルモルホリノ）キノリン－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（２－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）キノリン－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（プロパン－２－イル－スルホンイミドイル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

２－（３－（４－オキソ－３－（（４－（プロパン－２－イルスルホンイミドイル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；

４－（｛１－［１－（シアノメチル）－２－フルオロシクロヘキシル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；

ｔｅｒｔ－ブチル－５－（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（シクロプロピルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（イソプロピルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－（ジメチルカルバモイル）キノリン－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

４－（｛１－［３－（シアノメチル）テトラヒドロフラン－３－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）ベンゾニトリル；

［３－｛３－［（４－クロロフェニル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝テトラヒドロフラン－３－イル］アセトニトリル；

［３－｛３－［（４－クロロ－８－フルオロキノリン－６－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝テトラヒドロフラン－３－イル］アセトニトリル；
［３－｛３－［（４－フルオロキノリン－６－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝テトラヒドロフラン－３－イル］アセトニトリル；
２－（３－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロフラン－３－イル）アセトニトリル；
２－（３－（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロフラン－３－イル）アセトニトリル；
２－（４－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリル；
２－（４－（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリル；
Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（（１－（４－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド；
４－（（１－（４－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
２－（４－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリル；
２－（３－フルオロ－４－（３－（３－メチル－４－（モルホリン－４－カルボニル）フェニルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリル；
２－（４－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリル；
２－（３－フルオロ－４－（３－（３－メチル－４－（チオモルホリン－４－カルボニル）フェニルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリル；
２－（３－フルオロ－４－（４－オキソ－３－（（４－（２－（トリフルオロメチル）ピペリジン－２－イル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリル；
２－（４－（３－（（４－（１－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリル；
２－［４－（３－｛［１，１－ジオキソ－２－（ピペリジン－４－イル）－３Ｈ－１，２－ベンゾチアゾール－５－イル］アミノ｝－４－オキソ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－フルオロオキサン－４－イル］アセトニトリル；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）３－フルオロ－４－｛３－［（４－｛１－メチル－１－［（１－メチルエチル）アミノ］エチル｝フェニル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（２－（イソプロピルアミノ）プロパン－２－イル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－３－フルオロ－４－（３－｛［４－（１－メトキシエチル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－｛３－［（４－｛１－メチル－１－［（１－メチルエチル）アミノ］エチル｝フェニル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラート；

２－（４－（３－（（１，１－ジオキシド－２－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリル；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－３－フルオロ－４－（３－（（３－メチル－４－（チオモルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（４－（１－ベンジル－３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－３－イル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－（（４－（３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－３－イル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－３－イル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（２－（トリフルオロメチル）ピペリジン－２－イル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－（（４－（（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ－イソプロピルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（４－（Ｎ－ベンジルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ－（シクロプロピルメチル）スルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－

ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ－（２－メトキシエチル）スルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ－シクロヘキシルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－（（４－（ピペリジン－１－イルスルホニル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（モルホリノスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（３－フルオロ－４－（Ｎ－イソプロピルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ－（シクロプロピルメチル）スルファモイル）－３－フルオロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
（４－｛３－［（４－フルオロフェニル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
［１－（シクロプロピルカルボニル）－４－｛３－［（４－フルオロフェニル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－４－イル］アセトニトリル；
４－（｛１－［１－ベンジル－４－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（４－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－［（１－｛４－（シアノメチル）－１－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－［（１－｛４－（シアノメチル）－１－［４－（１－メチルエチル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－［（１－｛４－（シアノメチル）－１－［４－（１－メチルエチル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－［（１－｛４－（シアノメチル）－１－［４－（１メチルエトキシ）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（４－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（３－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；

４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（２－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（２，６－ジフルオロベンジル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（２，３，６－トリフルオロベンジル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（１，３－オキサゾール－２－イルメチル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（４－イソオキサゾール－３－イルベンジル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－［（１－｛４－（シアノメチル）－１－［４－（２－オキソピロリジン－１－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（３－フェニルプロピル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（１Ｈ－インドール－４－イルメチル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（（１－（４－（シアノメチル）－１－（１－（２，６－ジフルオロフェニル）エチル）ピペリジン－４－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（（１－（４－（シアノメチル）－１－フェネチルピペリジン－４－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
３－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（ピリジン－３－イルメチル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－プロパノイルピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（３，３，３－トリフルオロプロパノイル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（メトキシアセチル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（Ｎ，Ｎ－ジメチルグリシル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（２，２－ジメチルプロパノイル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（シクロプロピルカルボニル）ピペリジン

－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－［（１－｛４－（シアノメチル）－１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）カルボニル］ピペリジン－４－イル｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（シクロヘキシルカルボニル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－［（１－｛４－（シアノメチル）－１－［トリシクロ［３．３．１．１３，７］デク－１－イルカルボニル］ピペリジン－４－イル｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（シクロプロピルアセチル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（３－シクロプロピルプロパノイル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（フェニルカルボニル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－［（１－｛１－［（４－クロロフェニル）カルボニル］－４－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－［（１－｛１－［（３－クロロフェニル）カルボニル］－４－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－［（１－｛１－［（２－クロロフェニル）カルボニル］－４－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－｛［４－（トリフルオロメチル）フェニル］アセチル｝ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（３－フェニルプロパノイル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イルカルボニル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－［（１－｛４－（シアノメチル）－１－［（２－オキソピロリジン－１－イル）アセチル］ピペリジン－４－イル｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルカルボニル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（４，４，４－トリフルオロブタノイル）

ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（３－シアノプロパノイル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（３，３－ジメチルブタノイル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（（１－（４－（シアノメチル）－１－（２－（メチルチオ）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（（１－（１－（２－シアノアセチル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
メチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
フェニル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
４－フルオロフェニル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ネオペンチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
エチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
イソプロピル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
メチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
２－メチルシクロペンチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
２－（メチルチオ）エチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
１－メトキシプロパン－２－イル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
テトラヒドロフラン－３－イル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－

ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
１－（ピリジン－２－イル）エチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
１－シアノエチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
テトラヒドロフラン－３－イル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
２，２，２－トリフルオロエチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
イソプロピル－４－（シアノメチル）－４－（３－（２－フルオロピリジン－４－イルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
メチル４－（シアノメチル）－４－（３－（２－フルオロピリジン－４－イルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
４－（（１－（４－（シアノメチル）－１－（（２，２，２－トリフルオロエチル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（（１－（４－（シアノメチル）－１－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
２－（４－（３－（（４－（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
６－（４－（シアノメチル）－４－（３－（（４（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ニコチノニトリル；
６－（４－（シアノメチル）－４－（３－（（４（（ジフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ニコチノニトリル；
２－（４－（３－（（４－（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１－（５（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
６－（４－（シアノメチル）－４－（３－（（３－メチル－４－（チオモルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ニコチノニトリル；
６－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－（シアノメチル）－３－フルオロ－４－（３－（（３－メ

チル－４－（チオモルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ニコチノニトリル；
２－（１－（５－ヨードピリジン－２－イル）－４－（３－（（４－（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
２－（１－（５－ブロモピリジン－２－イル）－４－（３－（（４－（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
２－（４－（３－（３－メチル－４－（チオモルホリン－４－カルボニル）フェニルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
（ＲまたはＳ）－２－（４－（４－オキソ－３－（４－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）フェニルアミノ）－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
２－（４－（３－（４－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－カルボニル）－３－メチルフェニルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
２－（１－（２，２－ジフルオロプロパノイル）－４－（３－（（４－（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
２－（４－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）－１－（４－オキソ－３－（（４－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（４－オキソ－３－（（４－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（フェニルアミノ）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（４－ヒドロキシ－１－（４－オキソ－３－（（４－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（フェニルアミノ）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）－１－（４－オキソ－３－（（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４

，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（４－オキソ－３－（（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（フェニルアミノ）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（４－（シクロヘキシルアミノ）－１－（４－オキソ－３－（（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（４－クロロ－３－フルオロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロヘキシルアミノ）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（４－クロロ－３－フルオロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（４－クロロ－３－フルオロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（フェニルアミノ）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（４－（（ジフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
４－（（１－（１－（シアノメチル）－４－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
２－（４－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）－１－（３－（（２－メチル－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（４－（ジメチルアミノ）－１－（３－（（２－メチル－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ－［ｄ］イソチアゾール－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（４－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）－１－（３－（（２－メチル－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アセトニトリル；
４－（（１－（１－（シアノメチル）－４－オキソシクロヘキシル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド；
Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛３－［（２－ｔｅｒｔ－ブチル－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾイソチアゾール－５－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝－５－（シアノメチル）－Ｎ－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド；
イソプロピル５－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３

－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
２－（３－（３－（（４－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；
２－（３－（３－（（３－メチル－４－（２－メチルピペリジン－１－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；
２－（３－（３－（（３－メチル－４－（２－メチルピペリジン－１－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；
２－（３－（３－（（４－（４－ヒドロキシ－４－メチルピペリジン－１－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（３－メチル－４－（モルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（３－メチル－４－（チオモルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（３－メチル－４－（ピロリジン－１－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（３－メチル－４－（３－メチルモルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（３－メチル－４－（２－メチルモルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（２，６－ジメチルモルホリン－４－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（エチル（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（３－メチル－４－（メチル（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（４－（２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジ

ヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
［１－｛３－［（３，３－ジメチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－６－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝－２－フルオロシクロヘキシル］アセトニトリル；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
［３－｛３－［（３，３－ジメチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－６－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アセトニトリル；
［３－｛３－［（２－メチル－１，３－ベンゾチアゾール－６－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アセトニトリル；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－フルオロピリジン－４－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（２，２，２－トリフルオロ－１－メトキシエチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（２，２，２－トリフルオロ－１－メトキシエチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル－４－（３－（（４－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－｛３－［（５－メチル－４－｛３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イルカルボニル｝シクロヘキサ－１，３，５－トリエン－１－イル）アミノ］－４－オキソ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル－４－（シアノメチル）－４－（３－（３－メチル－４－（チオモルホリン－４－カルボニル）フェニルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル－４－（シアノメチル）－４－（３－（（１，１－ジオキシド－２－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－（４－（２－（トリフルオロメチル）ピペリジン－２－イル）フェニルアミノ）－４，５－ジヒドロピラゾロ

［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－（４－（２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－２－イル）フェニルアミノ）－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（３－メチル－４－（モルホリン－４－カルボニル）フェニルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
５－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）－Ｎ－（メチルスルホニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド；
５－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド；および
２－（３－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル
から選択される、請求項１に記載の化合物または医薬的に許容可能な塩またはその立体異性体。

【請求項７】
請求項１に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能な担体と、を含む医薬組成物。

【請求項８】
ＪＡＫ介在性疾患の処置を必要とする患者に治療的有効量の請求項１に記載の化合物または医薬的に許容可能なそのを投与することを含む、ＪＡＫ介在性疾患の処置のための方法。

【請求項９】
ヤヌスキナーゼＪＡＫ１およびＪＡＫ２の阻害によって緩和され得る、哺乳動物における、関節炎、喘息および閉塞性気道疾患、自己免疫疾患または障害および癌から選択される状態を処置する方法であって、かかる処置を必要とする哺乳動物に、治療的有効量の請求項１に記載の化合物もしくは医薬的に許容可能な塩またはその立体異性体を投与することを含む、方法。

【請求項１０】
前記状態が関節炎である、請求項１０に記載の方法。

【請求項１１】
前記状態が、関節リウマチ、若年性関節炎および乾癬性関節炎から選択される、請求項１０に記載の方法。

【請求項１２】
前記状態が喘息または閉塞性気道疾患である、請求項１０に記載の方法。

【請求項１３】
前記状態が、慢性喘息、遅発性喘息、気道過敏症、気管支炎、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、再発性気道閉塞および慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）ならびに肺気腫から選択される、請求項１３に記載の方法。

【請求項１４】
前記状態が自己免疫疾患または障害である、請求項１０に記載の方法。

【請求項１５】
治療的有効量の請求項１に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩を投与することを含む、喘息の処置を必要とする哺乳動物において喘息を処置する方法。

【請求項１６】
治療的有効量の請求項１に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩を投与することを含む、関節炎の処置を必要とする哺乳動物において関節炎を処置する方法。

【請求項１７】
ヤヌスキナーゼＪＡＫ１およびＪＡＫ２の阻害によって緩和される疾患または障害の処置のための薬剤の製造における、請求項１に記載の化合物もしくは医薬的に許容可能な塩またはその立体異性体の使用。
【請求項１８】
ヤヌスキナーゼＪＡＫ１およびＪＡＫ２阻害によって緩和される疾患または障害の処置のための薬剤の製造における、請求項１に記載の化合物または医薬的に許容可能な塩もしくはその立体異性体および第二の活性剤の使用。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
タンパク質キナーゼは、タンパク質基質へのリン酸基の付加によってそれらの標的タンパク質の活性を制御する酵素の一群である。キナーゼは、細胞分裂、分化、細胞ホメオスタシスおよびシグナル伝達を含む多くの生理学的過程において必須の役割を果たす。キナーゼは、セリン／スレオニンキナーゼおよびチロシンキナーゼへとそれらの標的によりさらに細かく分類され得る。チロシンキナーゼは、受容体チロシンキナーゼおよび非受容体チロシンキナーゼにさらに分類され得る。哺乳動物ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）ファミリーメンバーは非受容体チロシンキナーゼである。
【０００２】
ＪＡＫファミリーは、４種類のメンバー；ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３およびＴＹＫ２を有する。ＪＡＫ１、ＪＡＫ２およびＴＹＫ２は普遍的に発現され、一方でＪＡＫ３発現は造血細胞に限定される。ＪＡＫファミリーは、＞７０の異なるサイトカインからの細胞内シグナル伝達に関与する。サイトカインは、それらの細胞表面受容体に結合し、その結果、受容体二量体形成および続くＪＡＫチロシンキナーゼの活性化／リン酸化が起こる。ＪＡＫは、受容体と構成的に会合するかまたはサイトカイン結合時に動員されるかの何れかである。次いで受容体上の特異的なチロシン残基が、活性化されたＪＡＫによりリン酸化され、ＳＴＡＴタンパク質に対するドッキング部位となる。ＳＴＡＴはＪＡＫによりリン酸化され、二量体化し、次いで核に移行して、そこでＳＴＡＴは特異的なＤＮＡエレメントに結合し、遺伝子転写を活性化する。ＪＡＫ１は、サイトカイン依存的に全てのＪＡＫアイソフォームとともにシグナルを伝える。
【０００３】
ＪＡＫは、複数の生理的機能に必須である。これは、特異的なＪＡＫを欠く遺伝子改変マウスモデルを用いて明らかにされた。Ｊａｋ１$^{-/-}$マウスは周産期に死亡し、一方でＪａｋ２$^{-/-}$マウスは赤血球生成に欠陥があり、Ｅ１２日前後に死亡する。Ｊａｋ３$^{-/-}$マウスは生存可能であるが、Ｔ細胞、Ｂ細胞およびＮＫ細胞の欠如を伴うＳＣＩＤ表現型を有する。ＴＹＫ２$^{-/-}$マウスは、過剰ＩｇＥ症候群の特性を呈する。これらの表現型は、インビボでのＪＡＫ活性の不可欠で必須の役割を示す（Ｋ．Ｇｈｏｒｅｓｃｈｉ，Ａ．Ｌａｕｒｅｎｃｅ，Ｊ．Ｊ．Ｏ’Ｓｈｅａ，Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｖ．２２８，２７３（２００９））。
【０００４】
さらに、ＪＡＫ酵素における突然変異は、ヒトにおける疾患と関連付けられている。ＪＡＫ３（または同種の一般的なガンマ鎖サイトカイン受容体）における不活性化突然変異によって、重篤なＳＣＩＤ表現型が生じる（Ｊ．Ｊ．Ｏ’Ｓｈｅａ，Ｍ．Ｐｅｓｕ，Ｄ．Ｃ．Ｂｏｒｉｅ，Ｐ．Ｓ．Ｃｈａｎｇｅｌｉａｎ，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．３，５５５（２００４））。ＴＹＫ２の欠失の結果、過剰ＩｇＧ症候群が起こり、感染リスクが高まる（Ｙ．Ｍｉｎｅｇｉｓｈｉら、Ｉｍｍｕｎｉｔｙ．２５，７４５（２００６））。ＪＡＫ１またはＪＡＫ２に対して不活性化突然変異は報告されていないが、これは、ＪＡＫ１およびＪＡＫ２欠損マウスが生存可能でないことを示すマウスからのデータと一致する。しかし、構成的に活性のあるＪＡＫ２をもたらすいくつかの突然変異が同定されており、この突然変異の結果、骨髄増殖性の疾患が起こり、造血におけるＪＡＫ

２の中心的役割が確認される（Ｏ．ｂｄｅｌ－Ｗａｈａｂ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｈｅｍａｔｏｌ．１８，１１７（２０１１））。ＪＡＫ２は、不可欠な造血サイトカインＩＬ－３、ＧＭＣＳＦ、ＥＰＯおよびＴＰＯのシグナル伝達に関与する唯一のＪＡＫファミリーメンバーである。

【０００５】

自己免疫疾患、造血および腫瘍学におけるＪＡＫキナーゼ活性に対する中心的役割を明らかにする大量のマウスおよびヒト遺伝学的データは、自己免疫疾患および新生物に対する臨床試験におけるｐａｎ－ＪＡＫ阻害剤の使用により裏付けられている（Ｋ．Ｇｈｏｒｅｓｃｈｉら、Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｖ．２２８，２７３（２００９）およびＡ．Ｑｕｉｎｔａｓ－Ｃａｒｄａｍａ，Ｈ．Ｋａｎｔａｒｊｉａｎ，Ｊ．Ｃｏｒｔｅｓ，Ｓ．Ｖｅｒｓｔｏｖｓｅｋ，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．１０，１２７（２０１１）参照）。

【０００６】

過剰増殖性障害および癌、例えば白血病およびリンパ腫など、免疫および炎症性障害、例えば移植拒絶、喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー、関節リウマチ、Ｉ型糖尿病、筋萎縮性側索硬化症および多発性硬化症などを含む様々な疾患および障害にＪａｋ／ＳＴＡＴ経路をつなげる膨大な量の文献が蓄積している。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００７】

【非特許文献１】Ｋ．Ｇｈｏｒｅｓｃｈｉ，Ａ．Ｌａｕｒｅｎｃｅ，Ｊ．Ｊ．Ｏ’Ｓｈｅａ，Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｖ．２２８，２７３（２００９）

【非特許文献２】Ｊ．Ｊ．Ｏ’Ｓｈｅａ，Ｍ．Ｐｅｓｕ，Ｄ．Ｃ．Ｂｏｒｉｅ，Ｐ．Ｓ．Ｃｈａｎｇｅｌｉａｎ，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．３，５５５（２００４）

【非特許文献３】Ｙ．Ｍｉｎｅｇｉｓｈｉら、Ｉｍｍｕｎｉｔｙ．２５，７４５（２００６）

【非特許文献４】Ｏ．ｂｄｅｌ－Ｗａｈａｂ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｈｅｍａｔｏｌ．１８，１１７（２０１１）

【非特許文献５】Ｋ．Ｇｈｏｒｅｓｃｈｉら、Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｖ．２２８，２７３（２００９）およびＡ．Ｑｕｉｎｔａｓ－Ｃａｒｄａｍａ，Ｈ．Ｋａｎｔａｒｊｉａｎ，Ｊ．Ｃｏｒｔｅｓ，Ｓ．Ｖｅｒｓｔｏｖｓｅｋ，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．１０，１２７（２０１１）

【発明の概要】

【０００８】

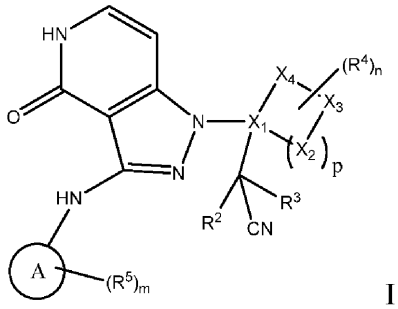
本発明は、ＪＡＫの阻害剤である新規化合物を提供する。本発明はまた、本新規化合物を用いたＪＡＫ介在性疾患および障害の処置および予防のための方法ならびに本化合物を含有する医薬組成物も提供する。

【発明を実施するための形態】

【０００９】

本発明は、式Ｉの化合物または医薬的に許容可能な塩またはその立体異性体を提供する：

【化１】



I

【００１０】

Ａは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルＣ（０－１０）アルキル、Ｃ１－６アルキルから選択され；

Ｒ２およびＲ３は、それぞれ独立に水素、Ｃ１－４アルキルおよびヒドロキシから選択され、ここでＲ２およびＲ３は、それらが連結される炭素と一緒になって、３から６員環を形成していてもよく；

Ｘ１はＣであり；

Ｘ２、Ｘ３およびＸ４は、それぞれ独立にＯ、Ｎ、ＳおよびＣから選択され、ただし、形成される環系は、Ｏ、ＮおよびＳから選択される０、１、２または３個の原子を含有し；

ｎは、０、１、２、３または４であり；

ｍは、０、１、２、３または４であり；

ｐは、０、１、２、３または４であり；

Ｒ４は、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、Ｃ１－１０アルキル（オキシ）０－１（カルボニル）０－１Ｃ０－１０アルキル、Ｃ１－１０ヘテロアルキル（オキシ）０－１（カルボニル）０－１Ｃ０－１０アルキル、Ｃ２－１０アルケニル（オキシ）０－１（カルボニル）０－１Ｃ０－１０アルキル、アリールＣ０－１０アルキル（オキシ）０－１（カルボニル）０－１Ｃ０－１０アルキル、Ｃ３－１２シクロアルキルＣ０－１０アルキル（オキシ）０－１（カルボニル）０－１Ｃ０－１０アルキル、ヘテロアリールＣ０－１０アルキル（オキシ）０－１（カルボニル）０－１Ｃ０－１０アルキル、（Ｃ３－１２）ヘテロシクロアルキルＣ０－１０アルキル（オキシ）０－１（カルボニル）０－１Ｃ０－１０アルキル、Ｃ０－１０アルキル（オキシ）０－１（カルボニル）０－１アミノＣ０－１０アルキル、Ｃ１－１０アルキルアミノ（カルボニル）０－１Ｃ０－１０アルキル、（Ｃ１－１０）ヘテロアルキル（オキシ）０－１（カルボニル）０－１アミノＣ０－１０アルキル、（Ｃ１－１０）ヘテロアルキルアミノ（カルボニル）０－１Ｃ０－１０アルキル、Ｃ３－１２シクロアルキルＣ０－１０アルキルアミノＣ０－１０アルキル、アリールＣ０－１０アルキルアミノＣ０－１０アルキル、ヘテロアリールＣ０－１０アルキルアミノＣ０－１０アルキル、（Ｃ３－１２）ヘテロシクロアルキルＣ０－１０アルキルアミノＣ０－１０アルキル、Ｃ１－１０アルキルスルホニル、Ｃ１－１０ヘテロアルキルスルホニル、（Ｃ３－１２）シクロアルキルＣ０－１０アルキルスルホニル、（Ｃ３－１２）シクロヘテロアルキルＣ０－１０アルキルスルホニル、ヘテロアリールＣ０－１０アルキルスルホニル、アリールＣ０－１０アルキルスルホニル、－ＳＯ２ＮＨ２、－ＳＯ２ＮＨ（Ｃ１－６アルキル）、－ＳＯ２Ｎ（Ｃ１－６アルキル）２、Ｃ０－１０アルキルスルファモイル、Ｃ１－１０ヘテロアルキルスルファモイル、（Ｃ３－１２）シクロアルキルＣ０－１０アルキルスルファモイル、（Ｃ３－１２）シクロヘテロアルキルＣ０－１０アルキルスルファモイル、ヘテロアリールＣ０－１０アルキルスルファモイル、アリールＣ０－１０アルキルスルファモイル、Ｃ０－１０アルキルスルホンイミドイルＣ０－１０アルキル、Ｃ１－１０ヘテロアルキルスルホンイミドイルＣ０－１０アルキル、（Ｃ３－１２）シクロアルキルＣ０－１０アルキルスルホンイミドイルＣ０－１０アルキル、（Ｃ３－１２）シクロヘテ

ロアルキルC_{0-10}アルキルスルホンイミドイルC_{0-10}アルキル、ヘテロアリールC_{0-10}アルキルスルホンイミドイルC_{0-10}アルキル、アリールC_{0-10}アルキルスルホンイミドイルC_{0-10}アルキル、（C_{1-10}アルキル）$_{1-2}$アミノ、－CO_2（C_{0-10}アルキル）、－（C_{0-10}アルキル）CO_2H、－SO_2CF_3、－SO_2CF_2H、－$SO_2CH_2CF_3$、C_{1-10}アルキルスルフィニル、C_{1-4}アシルアミノC_{0-10}アルキル、ヒドロキシ、－（C_{1-10}アルキル）OH、C_{1-10}アルコキシC_{0-10}アルキル、シアノ、（C_{1-6}アルキル）シアノおよびC_{1-6}ハロアルキルから選択され、ここで、２個のR^4が、それぞれが連結される環原子と一緒に、飽和環を形成していてもよく；

R^5は、ハロゲン、オキソ（＝O）、C_{1-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{1-10}$ヘテロアルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{2-10}$アルケニル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、アリール$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-12}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、（$C_{3-12}$）ヘテロシクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{0-10}$アルキルアミノカルボニル$C_{0-10}$アルキル、$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$アミノ$C_{0-10}$アルキル、（$C_{1-10}$）ヘテロアルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$アミノ$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-12}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキル、アリール$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキル、（$C_{3-12}$）ヘテロシクロアルキル$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキル、（$C_{1-10}$アルキル）$_{1-2}$アミノ、－$SF_5$、$C_{0-10}$アルキルスルホニル、$C_{1-10}$ヘテロアルキルスルホニル、（$C_{3-12}$）シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルホニル、（$C_{3-12}$）シクロヘテロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルホニル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキルスルホニル、アリール$C_{0-10}$アルキルスルホニル、$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、$C_{1-10}$ヘテロアルキルスルファモイル、（$C_{3-12}$）シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、（$C_{3-12}$）シクロヘテロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、$C_{0-10}$アルキルスルホンイミドイル$C_{0-10}$アルキル、$C_{1-10}$ヘテロアルキルスルホンイミドイル$C_{0-10}$アルキル、（$C_{3-12}$）シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルホンイミドイル$C_{0-10}$アルキル、（$C_{3-12}$）シクロヘテロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルホンイミドイル$C_{0-10}$アルキル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキルスルホンイミドイル$C_{0-10}$アルキル、アリール$C_{0-10}$アルキルスルホンイミドイル$C_{0-10}$アルキル、－$SO_2NH_2$、－$SO_2NH$（$C_{1-6}$アルキル）、－$SO_2N$（$C_{1-6}$アルキル）$_2$、アリール$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、（$C_{0-10}$アルキル）$_{1-2}$アミノ、－$CO_2$（$C_{0-10}$アルキル）、－（$C_{0-10}$アルキル）$CO_2H$、－$SO_2CF_3$、－$SO_2CF_2H$、－$SO_2CH_2CF_3$、$C_{1-10}$アルキルスルフィニル、$C_{1-4}$アシルアミノ$C_{0-10}$アルキル、ヒドロキシ、－（$C_{1-10}$アルキル）OH、$C_{1-10}$アルコキシ$C_{0-10}$アルキル、シアノ、（$C_{1-6}$アルキル）シアノおよび$C_{1-6}$ハロアルキルから選択され；

R^4およびR^5は、それぞれ１、２、３または４個のR^6置換基で置換されていてもよく、R^6は独立に、ハロゲン、C_{1-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{1-10}$ヘテロアルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{2-10}$アルケニル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、アリール$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-12}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、（$C_{3-12}$）ヘテロシクロアルキル

C_{0-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、C_{1-10}アルキル（カルボニル）$_{0-1}$オキシC_{0-10}アルキル、C_{2-10}アルケニル（カルボニル）$_{0-1}$オキシC_{0-10}アルキル、C_{1-10}ヘテロアルキル（カルボニル）$_{0-1}$オキシC_{0-10}アルキル、アリールC_{0-10}アルキル（カルボニル）$_{0-1}$オキシC_{0-10}アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキルC_{0-10}アルキル（カルボニル）$_{0-1}$オキシC_{0-10}アルキル、ヘテロアリールC_{0-10}アルキル（カルボニル）$_{0-1}$オキシC_{0-10}アルキル、（C_{3-12}）ヘテロシクロアルキルC_{0-10}アルキル（カルボニル）$_{0-1}$オキシC_{0-10}アルキル、（（C_{0-10}）アルキル）$_{1-2}$アミノカルボニルオキシ、アリール（C_{0-10}）アルキルアミノカルボニルオキシ、－CO_2（C_{0-10}アルキル）、－（C_{0-10}アルキル）CO_2H、オキソ（＝O）、C_{0-10}アルキルスルホニル、C_{1-10}ヘテロアルキルスルホニル、（C_{3-12}）シクロアルキルスルホニル、（C_{3-12}）シクロヘテロアルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル－SO_2NH_2、－SO_2NH（C_{1-6}アルキル）、－SO_2N（C_{1-6}アルキル）$_2$、－SO_2CF_3、－SO_2CF_2H、C_{1-10}アルキルスルフィニル、アミノ、（C_{1-10}アルキル）$_{1-2}$アミノ、－（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$N（C_{0-10}アルキル）$_{1-2}$、C_{1-4}アシルアミノC_{0-10}アルキル、ヒドロキシ、（C_{1-10}アルキル）OH、C_{1-10}アルコキシC_{0-10}アルキル、（C_{1-10}アルキル）シアノ、シアノおよびC_{1-6}ハロアルキルから選択され；

R^6は、水素、ヒドロキシ、（C_{1-6}）アルキル、C_{1-10}アルコキシC_{0-10}アルキル、（C_{1-10}アルキル）OH、ハロゲン、CO_2H、－（C_{0-6}）アルキルCN、－O（C＝O）C_1－C_6アルキル、NO_2、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、－N－C（O）O（C_{0-6}）アルキル、C_{1-10}アルキルスルホニル、オキソ（O＝）、アミノスルホニル、－SO_2C_{1-6}アルキル、－SO_2CF_3、－SO_2CF_2H、－C_{1-10}アルキルスルフィニル、－O（$_{0-1}$）（C_{1-10}）ハロ、－SO_2NH_2、－SO_2NH（C_{1-6}アルキル）、－SO_2N（C_{1-6}アルキル）$_2$、アルキル、アミノ（C_{1-6}アルキル）$_{0-2}$およびNH_2から選択される１、２または３個のR^7置換基で置換されていてもよい。

【００１１】

本発明の代表的な化合物としては、次の化合物およびそれらの医薬的に許容可能なその塩および立体異性体が挙げられるが限定されない：

ｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチル）－３－（４－オキソ－３－（フェニルアミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－（フェニルアミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－［３－（エチルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－｛３－［（シクロプロピルメチル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－［３－（シクロブチルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチル）－３－［３－（エチルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］アゼチジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－［３－（メチルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチル）－３－［３－（シクロプロピルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］アゼチジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチル）－３－（４－オキソ－３－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチル）－３－（３（（４（メトキシカルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチル）－３－（３－（（４－フルオロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－［４－オキソ－３－（｛４－［２，２，２－トリフルオロ－ヒドロキシエチル］フェニル｝アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－｛４－オキソ－３－［（４－スルファモイルフェニル）アミノ］－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－｛［１－オキソ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］アミノ｝－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－３－フルオロ－４－（３－｛［４－（メチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－｛３－［（２－メチル－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾイソチアゾール－５－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－｛［４－（ペンタフルオロスルファニル）フェニル］アミノ｝－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－｛［４－（トリフルオロメチル）フェニル］アミノ｝－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－３－フルオロ－４－｛３－［（２－メチル－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾイソチアゾール－５－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－３－メチル－４－（３－｛［４－（メチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－（（１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラ

ゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－｛［３－（メチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－３－フルオロ－４－（３－｛［４－（メチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－｛［４－（ジメチルスルファモイル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－３－フルオロ－４－［４－オキソ－３－（フェニルアミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－３－フルオロ－４－［４－オキソ－３－（｛４－［２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル］フェニル｝アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－｛３－［（２－ｔｅｒｔ－ブチル－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾイソチアゾール－５－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝－４－（シアノメチル）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－｛３－［（２－ｔｅｒｔ－ブチル－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾイソチアゾール－５－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－｛［１，１－ジオキシド－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾイソチアゾール－５－イル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（１，１－ジオキシド－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
２－（４－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１－（２，２－ジフルオロプロパノイル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
２－（３－（４－オキソ－３－（フェニルアミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；
４－（（１－（３－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
２－（３－（３－（（４－（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；
メチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（メチルスルホニル）フ

ェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（１，１－ジオキシド－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチル）－３－（３－｛［４－（メチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチル）－３－｛３－［（２－フルオロピリジン－４－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝アゼチジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチル）－３－［４－オキソ－３－（｛４－［（トリフルオロメチル）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］アゼチジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－｛３－［（４－フルオロフェニル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（４－１－アミノ－２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（フェニルアミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－メチル－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（（１－（４－（シアノメチル）－１－（２，２－ジフルオロプロパノイル）ピペリジン－４－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）ベンゼンスルホンアミド；
２－（１－（２，２－ジフルオロプロパノイル）－４－（３－（（４－（イソプロピルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（（１－（４－（シアノメチル）－１－（２，２－ジフルオロプロパノイル）ピペリジン－４－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド；
２－（４－（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－

オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１－（２，２－ジフルオロプロパノイル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３，５－ビス（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）フェニルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（３，５－ジメチルフェニルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３，５－ビス（（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）メチル）フェニルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３，５－ビス（（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）メチル）フェニルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－（（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）メチル）－５－（（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）メチル）フェニルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（ｍ－トルイジノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（イソインドリン－５－イルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
１，１－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾチアゾール－５－イル］アミノ｝－４－オキソ－１Ｈ，４Ｈ，５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－｛［２－（シクロプロピルメチル）－１，１－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾチアゾール－５－イル］アミノ｝－４－オキソ－１Ｈ，４Ｈ，５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－｛３－［（２－エチル－１，１－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾチアゾール－５－イル）アミノ］－４－オキソ－１Ｈ，４Ｈ，５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラート；
メチル４－（シアノメチル）－４－［３－［（２－メチル－１，１－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾチアゾール－５－イル）アミノ］－４－オキソ－１Ｈ，４Ｈ，５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート；
メチル４－｛３－［（２－ｔｅｒｔ－ブチル－１，１－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾチアゾール－５－イル）アミノ］－４－オキソ－１Ｈ，４Ｈ，５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
メチル４－｛３－［（２－エチル－１，１－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾチアゾール－５－イル）アミノ］－４－オキソ－１Ｈ，４Ｈ，５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
メチル４－（シアノメチル）－４－（３－｛［２－（２－メチルプロピル）－１，１－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾチアゾール－５－イル］アミノ｝－４－オキソ－１Ｈ，４Ｈ，５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１

－カルボキシラート；
メチル４－（シアノメチル）－４－（３－｛［２－（シクロプロピルメチル）－１，１－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾチアゾール－５－イル］アミノ｝－４－オキソ－１Ｈ，４Ｈ，５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
メチル４－（シアノメチル）－４－（３－｛［２－（シクロペンチルメチル）－１，１－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾチアゾール－５－イル］アミノ｝－４－オキソ－１Ｈ，４Ｈ，５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－［４－オキソ－３－（｛４－［（トリフルオロメチル）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－｛［４－（メチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－｛３－［（２－フルオロピリジン－４－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラート；
４－（１－（１－（シアノメチル）シクロヘキシル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
２－（１－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（２－メチル－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
２－（８－（４－オキソ－３－（（４－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）アセトニトリル；
４－（｛１－［１－（シアノメチル）－２－フルオロシクロヘキシル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
｛２－フルオロ－１－［４－オキソ－３－（｛４－［２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシ－１－メチルエチル］フェニル｝アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］シクロヘキシル｝アセトニトリル；
｛２－フルオロ－１－［３－（｛４－［（１－メチルエチル）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］シクロヘキシル｝アセトニトリル；
２－（１－（３－（（４－（１－アミノ－２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロペンチル）アセトニトリル；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（４－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－メチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２

－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（Ｎ－イソプロピル－Ｎ－メチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（Ｎ－エチル－Ｎ－メチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（１，１－ジオキシド－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（Ｎ－メチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（１－オキソ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）イソインドリン－５－イル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（４－（（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）メチル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（４－（（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）メチル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（イソプロピルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（シクロプロピルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－シクロヘキシル－１－オキソイソインドリン－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－シクロペンチル－１－オキソイソインドリン－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（４－（１－アミノ－２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

［３－（３－｛［４－（アゼチジン－１－イルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アセトニトリル；

｛３－［３－（｛４－［（３－メチルアゼチジン－１－イル）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝アセトニトリル；

｛３－［３－（｛４－［（２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝アセトニトリル；

［３－｛３－［（４－｛［２－メチルアゼチジン－１－イル］スルホニル｝フェニル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アセトニトリル；

｛３－［４－オキソ－３－（｛４－［２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシ－１－メチルエチル］フェニル｝アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝アセトニトリル；

エチル３－（４－（（１－（３－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）フェニル）－４，４，４－トリフルオロ－３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルブタノアート；

２－（３－（３－（（４－（３－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；

２－（３－（３－（（４－（３－フルオロピロリジン－１－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；

２－（３－（３－（（４－（３－メトキシピロリジン－１－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；

２－（３－（３－（（４－（３－メトキシピロリジン－１－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；

２－（３－（３－（（３－メチル－４－（モルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；

２－（３－（３－（（１－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－１－（トリフルオロメチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；

２－（１－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロペンチル）アセトニトリル；

２－（１－（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロペンチル）アセトニトリル；

４－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；

４－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒド

ロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）ベンゾニトリル；
２－（１－（４－オキソ－３－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロペンチル）アセトニトリル；
（１－｛３－［（３，３－ジメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝シクロペンチル）アセトニトリル；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）ベンゾアート；
４－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド；
２－（１－（３－（（２－イソプロピル－１－オキソイソインドリン－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロペンチル）アセトニトリル；
４－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ－イソプロピルベンゼンスルホンアミド；
４－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド；
２－（１－（３－（（４－（アゼチジン－１－イルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロペンチル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（４－（エチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロペンチル）アセトニトリル；
Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ－エチルベンゼンスルホンアミド；
４－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジエチルベンゼンスルホンアミド；
ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ－メチルフェニルスルホンアミド）－２－メチルプロパノアート；
２－（１－（４－オキソ－３－（（１－オキソ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）イソインドリン－５－イル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロペンチル）アセトニトリル；
エチル２－（４－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ－メチルフェニルスルホンアミド）－２－メチルプロパノアート；
ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－（（１－（１－（シアノメチル）シクロペンチル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）－２－メチルプロパノアート；
メチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－（（４－（１，１，１－トリフ

ルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

メチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（１－ヒドロキシ－１－（トリフルオロメチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

メチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－シアノフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

メチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－フルオロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

メチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－（（４－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

メチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－（キノリン－６－イルアミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

メチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（イソプロピルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

メチル４－（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

２－（２－フルオロ－１－（３－（（３－メチル－４－（モルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；

２－（２－フルオロ－１－（３－（（２－フルオロピリジン－４－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；

２－（１－（３－（（４－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－２－フルオロシクロヘキシル）アセトニトリル；

２－（２－フルオロ－１－（３－（（３－メチル－４－（チオモルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（３－メチル－４－（チアゾリジン－３－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（３－メチル－４－（２－メチルチアゾリジン－３－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（３－メチル－４－（２－メチルチオモルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（３－ヒドロキシ－３－

（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－４－イソプロポキシ－３，３－ジメチル－４－オキソブタン－２－イル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（１－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－１－（トリフルオロメチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－３，３－ジメチルブタン－２－イル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（１，１，１－トリフルオロ－２－メトキシプロパン－２－イル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

｛１－［３－（｛４－［１－（エチルアミノ）－２，２，２－トリフルオロエチル］フェニル｝アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］－２－フルオロシクロヘキシル｝アセトニトリル；

［２－フルオロ－１－｛３－［（４－｛１－メチル－１－［（１－メチルエチル）アミノ］エチル｝フェニル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝シクロヘキシル］アセトニトリル；

｛１－［３－（｛４－［１－アミノ－２，２，２－トリフルオロエチル］フェニル｝アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］－２－フルオロシクロヘキシル｝アセトニトリル；

［３－｛３－［（２－ｔｅｒｔ－ブチル－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾイソチアゾール－５－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アセトニトリル；

｛３－［３－（｛４－［（１－メチルエチル）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝アセトニトリル；

４－（｛１－［３－（シアノメチル）－４－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；

Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－４－（｛１－［３－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド；

［３－（３－｛［４－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ

－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アセトニトリル；
Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－４－（｛１－［３－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）ベンゼンスルホンアミド；
ｔｅｒｔ－ブチル［５－（｛１－［３－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－１，１－ジオキシド－１，２－ベンゾイソチアゾール－２（３Ｈ）－イル］アセタート；
ｔｅｒｔ－ブチル３－｛［４－（｛１－［３－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）フェニル］スルホニル｝－３－メチルブタノアート；
｛３－［３－（｛４－［１－アミノ－２，２，２－トリフルオロエチル］フェニル｝アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝アセトニトリル；
｛３－［３－（｛４－［１－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２，２，２－トリフルオロエチル］フェニル｝アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝アセトニトリル；
［３－（３－｛［４－（シクロペンチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アセトニトリル；
｛３－［４－オキソ－３－（｛４－［（１，１，２－トリメチルプロピル）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝アセトニトリル；
［３－（３－｛［４－（シクロヘキシルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アセトニトリル；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（４－（１－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
｛３－［３－（｛４－［（１，１－ジメチルプロピル）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝アセトニトリル；
［３－｛３－［（２－シクロペンチル－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アセトニトリル；
｛３－［４－オキソ－３－（｛４－［２，２，２－トリフルオロ－１－ピロリジン－１－イルエチル］フェニル｝アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝アセトニトリル；
｛３－［４－オキソ－３－（｛４－［１－ピロリジン－１－イルエチル］フェニル｝アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝アセトニトリル；
｛３－［３－（｛４－［（２，２－ジメチルシクロペンチル）スルホニル］フェニル｝アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝アセトニトリル；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（モルホリノスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

［３－（３－｛［４－（モルホリン－４－イルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アセトニトリル；

［３－｛４－オキソ－３－［（４－｛２，２，２－トリフルオロ－１－［（１－メチルエチル）アミノ］エチル｝フェニル）アミノ］－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アセトニトリル；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（１－（エチルアミノ）－２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（２，２，２－トリフルオロ－１－（イソプロピルアミノ）エチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（１－（ピロリジン－１－イル）エチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（１－（ジメチルアミノ）－２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（キノリン－６－イルアミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－シアノキノリン－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－メチルキノリン－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（３，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（３－メチル－４－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（２，２－ジメチルモルホリン－４－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（キノリン－３－イルアミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－（ジメチルアミノ）キノリン－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（２－カルバモイルキノリン－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
２－（３－（４－オキソ－３－（（４－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；
２－（３－（３－（（２－（ジメチルアミノ）キノリン－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；
２－（３－（３－（（２－メチルキノリン－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－モルホリノキノリン－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－（２－メチルモルホリノ）キノリン－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（２－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）キノリン－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（プロパン－２－イル－（ＳまたはＲ）－スルホンイミドイル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
２－（３－（４－オキソ－３－（（４－（プロパン－２－イル－（ＳまたはＲ）－スルホンイミドイル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；
４－（｛１－［１－（シアノメチル）－２－フルオロシクロヘキシル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
ｔｅｒｔ－ブチル－５－（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（シクロプロピルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（イソプロピルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－（ジメチルカルバモイル）キノリン－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
４－（｛１－［３－（シアノメチル）テトラヒドロフラン－３－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）ベンゾニトリル；
［３－｛３－［（４－クロロフェニル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝テトラヒドロフラン－３－イル］アセトニトリル；

［３－｛３－［（４－クロロ－８－フルオロキノリン－６－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝テトラヒドロフラン－３－イル］アセトニトリル；
［３－｛３－［（４－フルオロキノリン－６－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝テトラヒドロフラン－３－イル］アセトニトリル；
（３－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロフラン－３－イル）アセトニトリル；
２－（３－（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロフラン－３－イル）アセトニトリル；
２－（４－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリル；
２－（４－（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリル；
Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（（１－（４－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド；
４－（（１－（４－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
２－（４－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリル；
２－（３－フルオロ－４－（３－（３－メチル－４－（モルホリン－４－カルボニル）フェニルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリル；
２－（４－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリル；
２－（３－フルオロ－４－（３－（３－メチル－４－（チオモルホリン－４－カルボニル）フェニルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリル；
２－（３－フルオロ－４－（４－オキソ－３－（（４－（２－（トリフルオロメチル）ピペリジン－２－イル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリル；
２－（４－（３－（（４－（１－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリル；
２－［４－（３－｛［１，１－ジオキソ－２－（ピペリジン－４－イル）－３Ｈ－１，２－ベンゾチアゾール－５－イル］アミノ｝－４－オキソ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－フルオロオキサン－４－イル］アセトニトリル；

ｔｅｒｔ－ブチル－４－（シアノメチル）－３－フルオロ－４－｛３－［（４－｛１－メチル－１－［（１－メチルエチル）アミノ］エチル｝フェニル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（２－（イソプロピルアミノ）プロパン－２－イル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル－４－（シアノメチル）－３－フルオロ－４－（３－｛［４－（１－メトキシエチル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－｛３－［（４－｛１－メチル－１－［（１－メチルエチル）アミノ］エチル｝フェニル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラート；

２－（４－（３－（（１，１－ジオキシド－２－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリル；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－３－フルオロ－４－（３－（（３－メチル－４－（チオモルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（４－（１－ベンジル－３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－３－イル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－（（４－（３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－３－イル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－３－イル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（（（ＳまたはＲ）－２－（トリフルオロメチル）ピペリジン－２－イル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－（（４－（（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ－イソプロピルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（４－（Ｎ－ベンジルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ－（シクロプロピルメチル）スルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－

ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ－（２－メトキシエチル）スルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ－シクロヘキシルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－（（４－（ピペリジン－１－イルスルホニル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（モルホリノスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（３－フルオロ－４－（Ｎ－イソプロピルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ－（シクロプロピルメチル）スルファモイル）－３－フルオロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
（４－｛３－［（４－フルオロフェニル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
［１－（シクロプロピルカルボニル）－４－｛３－［（４－フルオロフェニル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－４－イル］アセトニトリル；
４－（｛１－［１－ベンジル－４－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（４－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－［（１－｛４－（シアノメチル）－１－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－［（１－｛４－（シアノメチル）－１－［４－（１－メチルエチル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－［（１－｛４－（シアノメチル）－１－［４－（１－メチルエチル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－［（１－｛４－（シアノメチル）－１－［４－（１メチルエトキシ）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（４－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（３－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；

４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（２－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（２，６－ジフルオロベンジル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（２，３，６－トリフルオロベンジル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（１，３－オキサゾール－２－イルメチル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（４－イソオキサゾール－３－イルベンジル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－［（１－｛４－（シアノメチル）－１－［４－（２－オキソピロリジン－１－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（３－フェニルプロピル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（１Ｈ－インドール－４－イルメチル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（（１－（４－（シアノメチル）－１－（１－（２，６－ジフルオロフェニル）エチル）ピペリジン－４－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（（１－（４－（シアノメチル）－１－フェネチルピペリジン－４－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
３－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（ピリジン－３－イルメチル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－プロパノイルピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（３，３，３－トリフルオロプロパノイル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（メトキシアセチル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（Ｎ，Ｎ－ジメチルグリシル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（２，２－ジメチルプロパノイル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（シクロプロピルカルボニル）ピペリジン

－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－［（１－｛４－（シアノメチル）－１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）カルボニル］ピペリジン－４－イル｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（シクロヘキシルカルボニル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－［（１－｛４－（シアノメチル）－１－［トリシクロ［３．３．１．１３，７］デク－１－イルカルボニル］ピペリジン－４－イル｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（シクロプロピルアセチル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（３－シクロプロピルプロパノイル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（フェニルカルボニル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－［（１－｛１－［（４－クロロフェニル）カルボニル］－４－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－［（１－｛１－［（３－クロロフェニル）カルボニル］－４－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－［（１－｛１－［（２－クロロフェニル）カルボニル］－４－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－｛［４－（トリフルオロメチル）フェニル］アセチル｝ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（３－フェニルプロパノイル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イルカルボニル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－［（１－｛４－（シアノメチル）－１－［（２－オキソピロリジン－１－イル）アセチル］ピペリジン－４－イル｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルカルボニル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（４，４，４－トリフルオロブタノイル）

ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（３－シアノプロパノイル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－（３，３－ジメチルブタノイル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（（１－（４－（シアノメチル）－１－（２－（メチルチオ）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（（１－（１－（２－シアノアセチル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
メチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
フェニル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
４－フルオロフェニル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ネオペンチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
エチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
イソプロピル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
メチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
２－メチルシクロペンチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
２－（メチルチオ）エチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
１－メトキシプロパン－２－イル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
テトラヒドロフラン－３－イル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－

ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
１－（ピリジン－２－イル）エチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
１－シアノエチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
テトラヒドロフラン－３－イル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
２，２，２－トリフルオロエチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
イソプロピル－４－（シアノメチル）－４－（３－（２－フルオロピリジン－４－イルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
メチル４－（シアノメチル）－４－（３－（２－フルオロピリジン－４－イルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
４－（（１－（４－（シアノメチル）－１－（（２，２，２－トリフルオロエチル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
４－（（１－（４－（シアノメチル）－１－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
２－（４－（３－（（４－（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
６－（４－（シアノメチル）－４－（３－（（４（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ニコチノニトリル；
６－（４－（シアノメチル）－４－（３－（（４（（ジフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ニコチノニトリル；
２－（４－（３－（（４－（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１－（５（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
６－（４－（シアノメチル）－４－（３－（（３－メチル－４－（チオモルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ニコチノニトリル；
６－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－（シアノメチル）－３－フルオロ－４－（３－（（３－メ

チル－４－（チオモルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ニコチノニトリル；
２－（１－（５－ヨードピリジン－２－イル）－４－（３－（（４－（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
２－（１－（５－ブロモピリジン－２－イル）－４－（３－（（４－（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
２－（４－（３－（３－メチル－４－（チオモルホリン－４－カルボニル）フェニルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
２－（４－（４－オキソ－３－（４－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）フェニルアミノ）－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
２－（４－（３－（４－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－カルボニル）－３－メチルフェニルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
２－（１－（２，２－ジフルオロプロパノイル）－４－（３－（（４－（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル；
２－（４－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）－１－（４－オキソ－３－（（４－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（４－オキソ－３－（（４－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（フェニルアミノ）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（４－ヒドロキシ－１－（４－オキソ－３－（（４－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（フェニルアミノ）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）－１－（４－オキソ－３－（（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４

，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（４－オキソ－３－（（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（フェニルアミノ）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（４－（シクロヘキシルアミノ）－１－（４－オキソ－３－（（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（４－クロロ－３－フルオロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シクロヘキシルアミノ）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（４－クロロ－３－フルオロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（４－クロロ－３－フルオロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（フェニルアミノ）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（４－（（ジフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
４－（（１－（１－（シアノメチル）－４－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）シクロヘキシル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
２－（４－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）－１－（３－（（２－メチル－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（４－（ジメチルアミノ）－１－（３－（（２－メチル－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ－［ｄ］イソチアゾール－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（４－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）－１－（３－（（２－メチル－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル；
２－（１－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アセトニトリル；
４－（（１－（１－（シアノメチル）－４－オキソシクロヘキシル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド；
Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛３－［（２－ｔｅｒｔ－ブチル－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾイソチアゾール－５－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝－５－（シアノメチル）－Ｎ－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド；
イソプロピル５－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３

－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
２－（３－（３－（（４－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；
２－（３－（３－（（３－メチル－４－（２－メチルピペリジン－１－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；
２－（３－（３－（（３－メチル－４－（２－メチルピペリジン－１－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；
２－（３－（３－（（４－（４－ヒドロキシ－４－メチルピペリジン－１－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（３－メチル－４－（モルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（３－メチル－４－（チオモルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（３－メチル－４－（ピロリジン－１－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（３－メチル－４－（３－メチルモルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（３－メチル－４－（２－メチルモルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（２，６－ジメチルモルホリン－４－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（４－（エチル（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（３－メチル－４－（メチル（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（４－（２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジ

ヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
［１－｛３－［（３，３－ジメチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－６－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝－２－フルオロシクロヘキシル］アセトニトリル；
（ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（３，３－ジメチル－２－オキソインドリン－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
［３－｛３－［（３，３－ジメチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－６－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アセトニトリル；
［３－｛３－［（２－メチル－１，３－ベンゾチアゾール－６－イル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］アセトニトリル；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－フルオロピリジン－４－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（２，２，２－トリフルオロ－１－メトキシエチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（４－オキソ－３－（（４－（２，２，２－トリフルオロ－１－メトキシエチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル－４－（３－（（４－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－｛３－［（５－メチル－４－｛３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イルカルボニル｝シクロヘキサ－１，３，５－トリエン－１－イル）アミノ］－４－オキソ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル－４－（シアノメチル）－４－（３－（３－メチル－４－（チオモルホリン－４－カルボニル）フェニルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル－４－（シアノメチル）－４－（３－（（１，１－ジオキシド－２－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－（４－（２－（トリフルオロメチル）ピペリジン－２－イル）フェニルアミノ）－４，５－ジヒドロピラゾロ

［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（４－オキソ－３－（４－（２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－２－イル）フェニルアミノ）－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（３－メチル－４－（モルホリン－４－カルボニル）フェニルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート；
５－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）－Ｎ－（メチルスルホニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド；
５－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド；および
２－（３－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル。

【００１２】

本発明はまた、式Ｉの化合物を含有する医薬組成物および式Ｉの化合物を用いたＪＡＫ介在性疾患の処置または予防のための方法も包含する。

【００１３】

本発明は、別段の断りがない限り、次の定義を用いて記載される。

【００１４】

本明細書中で使用される場合、指摘される場合を除き、「アルキル」は、全ての異性体を含め、指定数の炭素原子を有する分岐状および直鎖状飽和脂肪族炭化水素基の両方を含むものとする。　本願を通じて、アルキル基に対して共通して使用される略語が使用され、例えばメチルは「Ｍｅ」またはCH_3により表され得、エチルは「Ｅｔ」またはCH_2CH_3により表され得、プロピルは「Ｐｒ」または$CH_2CH_2CH_3$により表され得、ブチルは「Ｂｕ」または$CH_2CH_2CH_2CH_3$により表され得るなどである。「C_{1-6}アルキル」（または「C_1－C_6アルキル」）は、例えば、全ての異性体を含め、指定数の炭素原子を有する直鎖状または分岐状鎖アルキル基を意味する。C_{1-6}アルキルは、ヘキシルアルキルおよびペンチルアルキル異性体の全てならびにｎ－、イソ－、ｓｅｃ－およびｔ－ブチル、ｎ－およびイソプロピル、エチルおよびメチルを含む。「C_{1-4}アルキル」は、ｎ－、イソ－、ｓｅｃ－およびｔ－ブチル、ｎ－およびイソプロピル、エチルおよびメチルを意味する。

【００１５】

「アルキレン」という用語は、全ての異性体を含め、指定数の炭素を有し、２個の末端鎖連結を有する、分岐状および直鎖状飽和脂肪族炭化水素基の両方を指す。説明のために、「未置換Ａ－C_4アルキレン－Ｂ」という用語は、Ａ－CH_2－CH_2－CH_2－CH_2－Ｂを表す。

【００１６】

「アルコキシ」という用語は、酸素架橋を通じて連結される指定数の炭素原子の直鎖状または分岐状アルキル基を表す。

【００１７】

「アシル」は、－Ｃ（Ｏ）Ｒラジカル（式中、Ｒは、置換されていてもよい、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロアリーラジカルなどである。）を意味する。

【００１８】

「アシルアミノ」は、－ＮＲＲ’ラジカル（式中、Ｒは、Ｈ、ＯＨまたはアルコキシであり、Ｒ’は、本明細書中で定義されるとおりのアシルである。）を意味する。

【００１９】

「アルキル」という用語は、直鎖状または分岐状であり得、指定数の炭素原子を有する脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基の非限定例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｓ－およびｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

【００２０】

「ヘテロアルキル」という用語は、１、２または３個の炭素原子がＮ、ＯまたはＳから独立に選択されるヘテロ原子により置換されるアルキル基を指す。

【００２１】

「アルケニル」は、少なくとも１個の炭素－炭素二重結合を含有し、直鎖状または分岐状であり得、指定数の炭素原子を有する、脂肪族炭化水素基を指す。好ましくは、アルケニルは、１個の炭素と炭素との二重結合を含有し、４個以下の非芳香族炭素－炭素二重結合が存在し得る。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、ｎ－ブテニル、２－メチル－１－ブテニル、３－メチルブト－２－エニル、ｎ－ペンテニル、オクテニルおよびデセニルが挙げられる。

【００２２】

「アルキニル」は、少なくとも１個の炭素－炭素三重結合を含有し、直鎖状または分岐状であり得、指定数の炭素原子を有する、脂肪族炭化水素基を指す。適切なアルキニル基の非限定例としては、エチニル、プロピニル、２－ブチニルおよび３－メチルブチニルが挙げられる。

【００２３】

「アルコキシ」は、アルキル基が上記のとおりであるアルキル－Ｏ－基を指す。C_{1-6}アルコキシは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどを含む。

【００２４】

「アルコキシアルキル」は、１以上（特に１から３個）の水素原子がアルコキシ基により置換されている上記のようなアルキル基を指す。例としては、CH_2OCH_3、$CH_2CH_2OCH_3$および$CH(OCH_3)CH_3$が挙げられる。

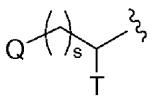
【００２５】

「アミノアルキル」は、１個の水素原子がアミノ、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノ基により置換されている上記のようなアルキル基を指す。例としては、CH_2NH_2、$CH_2CH_2NHCH_3$および$CH(N(CH_3)_2)CH_3$が挙げられる。

【００２６】

「C_0」という用語は、「C_{0-6}アルキル」などの表現において使用される場合、直接共有結合を意味するか；またはこの用語が置換基の末端に出現する場合、C_{0-6}アルキルは、水素またはC_{1-6}アルキルを意味する。同様に、基中のある原子数の存在を定義する整数が０に等しい場合、これは、それに隣接する原子が結合により直接連結されることを意味する。例えば、構造

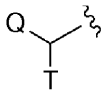
【化２】



【００２７】

において、ｓは０、１または２に等しい整数であり、ｓが０である場合、構造は

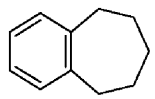
【化３】



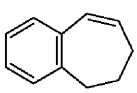
【００２８】

である。

【００２９】
「C_{3-8}シクロアルキル」（または「C_3－C_8シクロアルキル」）という用語は、３から８個の総炭素原子を有するアルカンの環状環を意味する（すなわち、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチル）。「C_{3-7}シクロアルキル」、「C_{3-6}シクロアルキル」、「C_{5-7}シクロアルキル」などの用語は、類似の意味を有する。
【００３０】
「ハロゲン」（または「ハロ」）という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素（あるいはフルオロ（Ｆ）、クロロ（Ｃｌ）、ブロモ（Ｂｒ）およびヨード（Ｉ）と呼ばれる。）を指す。
【００３１】
「アリール」という用語は、芳香族モノおよびポリ炭素環系を差し、ここで多環系中の個々の炭素環は、縮合されるかまたは単結合を介して互いに連結されている。適切なアリール基としては、フェニル、ナフチル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニルおよびビフェニルが挙げられる。
【００３２】
「炭素環という用語」（および「炭素環の」または「カルボシクリル」などのその変形物）は、本明細書中で使用される場合、別段の断りがない限り、（ｉ）C_3からC_8単環式、飽和もしくは不飽和環または（ｉｉ）C_7からC_{12}二環式飽和もしくは不飽和環系を指す。（ｉｉ）の各環は、他方の環に対して独立であるか、または他方の環に縮合されており、各環は飽和または不飽和である。炭素環は、結果として安定な化合物が得られる何れかの炭素原子でその分子の残りに連結され得る。　縮合二環式炭素環は炭素環のサブセットであり；すなわち「縮合二環式炭素環」という用語は、一般に、各環が飽和または不飽和であり、２個の隣接炭素原子がその環系の環のそれぞれにより共有されるC_7からC_{10}二環式環系を指す。１個の環が飽和しており、他方の環が飽和している縮合二環式炭素環は、飽和二環式環系である。１個の環がベンゼンであり、他方が飽和している縮合二環式炭素環は、不飽和二環式環系である。１個の環がベンゼンであり、他方が不飽和である縮合二環式炭素環は、不飽和環系である。飽和炭素環式環はまた、シクロアルキル環とも呼ばれ、例えばシクロプロピル、シクロブチルなどである。別段の断りがない限り、炭素環は、未置換であるかまたはC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルケニル、C_{1-6}アルキニル、アリー、ハロゲン、NH_2またはOHで置換されている。縮合二環式不飽和炭素環のサブセットは、結果として安定な化合物が得られる何れかの炭素原子を介した連結がある、１個の環がベンゼン環であり、他方の環が飽和または不飽和である二環式炭素環である。このサブセットの代表例としては、次のものが挙げられる：
【化４】

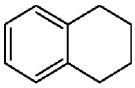


【００３３】
、
【化５】



【００３４】
、

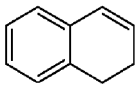
【化６】



【００３５】

、

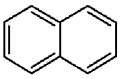
【化７】



【００３６】

、

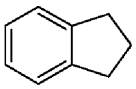
【化８】



【００３７】

、

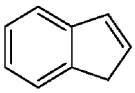
【化９】



【００３８】

、

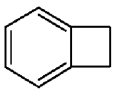
【化１０】



【００３９】

、

【化１１】



【００４０】

。

【００４１】

「シアノアルキル」は、１個の水素原子がシアノ基により置換されている上記のようなアルキル基を指す。例としては、CH_2CN、CH_2CH_2CNおよび$CH(CN)CH_3$が挙げられる。

【００４２】

「シクロアルキル」は、３から１２個の環炭素原子を有する炭素環系を意味し；この環系は、（ａ）ベンゼンに縮合されていてもよい単環式飽和炭素環または部分不飽和炭素環または（ｂ）二環式飽和炭素環であり得る。二環系の場合、（ａ）または（ｂ）の何れか

内で、環は１個の環炭素原子（例えばスピロ［２．２］ペンタン）において２個の隣接環炭素原子（例えばデカリン）にわたり縮合されるか、または架橋される基である（例えばノルボルナン）。上記の意味内のさらなる例としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ペルヒドロインダン、デカリン、スピロ［４．５］デカン、ビシクロ［２．２．２］オクタンなどが挙げられるが限定されない。

【００４３】

「ハロアルキル」は、１以上（特に１から５個）の水素原子がハロゲン原子で置換されており、全水素原子の完全な置換までハロ基で置換される、上記のようなアルキル基を指す。C_{1-6}ハロアルキルは、例えば－CF_3、－CF_2CF_3、$CHFCH_3$などを含む。

【００４４】

「複素環」、「複素環式」または「ヘテロシクリル」は、少なくとも１個の環が非芳香族（飽和または部分不飽和）であり、Ｏ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する、単環式または二環式の３から１２員環系を表す。二環式環系において、第二の環は、ヘテロアリール、複素環または飽和、部分不飽和もしくは芳香族炭素環であり得、この分子の残りの部分への（１または複数の）連結点は何れかの環上にあり得る。二環系の場合、環は１個の環炭素原子において２個の隣接環原子にわたり縮合され得る（例えばキノリン）（例えば、１，４－ジオキサスピロ［４，５］デカン）か、または架橋される基（例えば８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル）である。「ヘテロシクリル」は、ヘテロアリールならびにそのジヒドロおよびテトラヒドロ類似体を含む。ヘテロシクリル置換基の連結は、炭素原子を介するかまたはヘテロ原子を介して起こり得る。

【００４５】

複素環（ヘテロシクリル）の例としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、５，６，７，８－テトラヒドロ－イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ－１，４－ジオキサニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソオキサゾリン、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロピラニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、アジリジニル、１，４－ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロチエニルおよびそのＮ－オキシドが挙げられるが限定されない。

【００４６】

飽和複素環式環は、複素環のサブセットを形成し；すなわち、上記で定義されるような

「飽和複素環および（C_{3-12}）ヘテロシクロアルキル」という用語は、一般に、環系全体（単または多環式であれ）が飽和している複素環を指す。「飽和複素環」という用語は、炭素原子およびＮ、ＯおよびＳから選択される１以上のヘテロ原子からなる、４から８員の飽和単環式環または安定な７から１２員の二環式環系を指す。代表例としては、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニルおよびテトラヒドロフリル（またはテトラヒドロフラニル）が挙げられる。

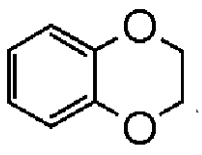
【００４７】

ヘテロ芳香族環は複素環の別のサブセットを形成し；すなわち、「ヘテロ芳香族環」（あるいは「ヘテロアリール」）という用語は、一般に、環系全体（単または多環式であれ）が芳香族環系である、上記で定義されるような複素環を指す。「ヘテロ芳香族環」という用語は、炭素原子およびＮ、ＯおよびＳから選択される１以上のヘテロ原子からなる５または６員単環式芳香族環または７から１２員の二環式環を指す。二環式ヘテロアリールの場合、ヘテロ芳香族である必要があるのは環のうち１個のみであり、第二の環は、ヘテロ芳香族または芳香族、飽和または部分不飽和炭素環であり得、その分子の残りの部分への（１または複数の）連結点は、何れかの環上にあり得る。少なくとも１個の窒素原子を含有する置換ヘテロアリール環（例えばピリジン）の場合、このような置換は、Ｎ－オキシド形成をもたらすものであり得る。ヘテロアリールの例としては、フラニル、チエニル（またはチオフェニル）、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾール、ベンゾピラゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、５，６，７，８－テトラヒドロキノリニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］－ピリミジニル、５，６－ジヒドロピロロ［１，２－ｂ］ピラゾリル、ピロロ［３，２－ｃ］ピリジニル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、チエノ［２，３－ｂ］ピロリル、フロピリジンおよびチエノピリジンが挙げられるが限定されない。

【００４８】

二環式複素環の代表例としては、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリニル、イソインドリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、クロマニル、イソクロマニル、テトラヒドロキノリニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、２，３ジヒドロベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾ－１，４－ジオキシニル（すなわち

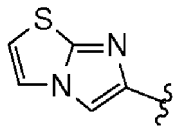
【化１２】



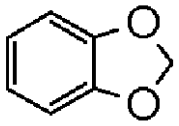
【００４９】

）、イミダゾ（２，１－ｂ）（１，３）チアゾール、（すなわち

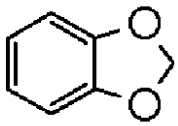
【化１３】



【００５０】
）およびベンゾ－１，３－ジオキソリル（すなわち
【化１４】

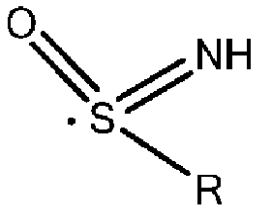


【００５１】
）が挙げられる。本明細書中である一定の文脈において、
【化１５】

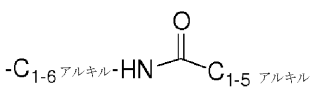


【００５２】
は、代替的に、２個の隣接炭素原子に連結されるメチレンジオキシを置換基として有するフェニルと呼ぶ。
【００５３】
置換ヘテロアリールの非限定例としては、イソインドリノン、イソインドリン－１－オン、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４（５Ｈ）－オン、２，３，４，５－テトラヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール１，１－ジオキシドおよび２，３，４，５－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン１，１－ジオキシドが挙げられる。
【００５４】
「ヒドロキシアルキル」は、１以上（特に１から３個）の水素原子がヒドロキシ基により置換されている上記のようなヒドロキシ基を指す。例としては、CH_2OH、CH_2CHOHおよび$CHOHCH_3$が挙げられる。
【００５５】
「アルキレン」、「アルケニレン」、「アルキニレン」、「シクロアルキレン」、「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」および「ヘテロシクリレン」は、それぞれ上記で定義される通りである、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル基それぞれからの１個の水素原子の除去により得られる２価ラジカルを指す。
【００５６】
明らかに異なる断りがない限り、「不飽和」環は、部分的または完全不飽和環である。例えば、「不飽和単環式C_6炭素環」は、シクロヘキセン、シクロヘキサジエンおよびベンゼンを指す。
【００５７】
明らかに異なる断りがない限り、本明細書中で引用される全ての範囲は包括的である。例えば、「１から４個のヘテロ原子」を含有するように記載される複素環は、複素環が１

、２、３または４個のヘテロ原子を含有し得ることを意味する。
【００５８】
何らかの可変要素が、何らかの構成物においてまたは本発明の化合物を示し、記載する何らかの式において複数回出現する場合、各出現におけるその定義は、全ての他の出現でのその定義とは独立である。また、置換基および／または可変要素の組み合わせは、このような組み合わせの結果、安定的な化合物が生じる場合のみ許容される。
【００５９】
「スルファモイル」という用語は、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨＲおよび－ＳＯ$_2$Ｎ（ＲＲ^1）など、スルファミド由来のラジカルを指すための接尾語である。
【００６０】
「スルホンイミドイル」という用語は、ラジカル
【化１６】



【００６１】
（式中、Ｒは、Ｃ（１－１０）アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルなど、例えばメチル、エチル、イソプロピルおよびプロピルなどである。）を指すための接尾語である。
【００６２】
「置換される」という用語（例えば、「１以上の置換基で置換されていてもよいアリール」において）は、このような単および多置換（同じ部位での複数の置換を含む。）が化学的に許容される程度までの、指定された置換基による単および多置換を含む。
【００６３】
「オキシ」という用語は、酸素（Ｏ）原子を意味する。「チオ」という用語は、硫黄（Ｓ）原子を意味する。「オキソ」という用語は、「＝Ｏ」を意味する。「カルボニル」という用語は、「Ｃ＝Ｏ」を意味する。
【００６４】
何らかの可変要素（例えばＲ^2、Ｒ^{3}など）が、何らかの置換基においてまたは式Ｉにおいて複数回出現する場合、各出現におけるその定義は、全ての他の出現でのその定義とは独立である。また、置換基および／または可変要素の組み合わせは、このような組み合わせの結果、安定的な化合物が生じる場合のみ許容される。
【００６５】
本開示を通じて使用される標準的命名法下で、指定の側鎖の末端部分が先に記載され、次に連結点に対する隣接官能基が続く。例えば、Ｃ$_{1-5}$アルキルカルボニルアミノＣ$_{1-6}$アルキル置換基は、
【化１７】



【００６６】
と同等である。
【００６７】

本発明の化合物の選択において、当業者は、様々な置換基、すなわちR^1、R^2、R^3などが、化学構造連結性の周知の原理に従って選択されるべきものであることを認識するであろう。

【００６８】

置換基から環系へと引かれる線は、示される結合が、置換可能な環原子の何れかに連結され得ることを示す。環系が多環式である場合、近接環上でのみ適切な炭素原子の何れかに結合が連結されるものとする。

【００６９】

化学的に安定で、容易に入手可能な出発物質から当技術分野で公知の技術ならびに下記で示される方法によって容易に合成され得る化合物を提供するために、本発明の化合物上の置換基および置換パターンが当業者により選択され得ることが理解される。置換基がそれ自身、複数の基で置換される場合、安定な構造が得られる限り、これらの複数の基が同じ炭素上または異なる炭素上にあり得ることが理解される。「１以上の置換基で置換されていてもよい」という句は、「少なくとも１個の置換基で置換されていてもよい」という句と同等であると解釈されるべきであり、このような場合、一実施形態は、０から３個の置換基を有する。

【００７０】

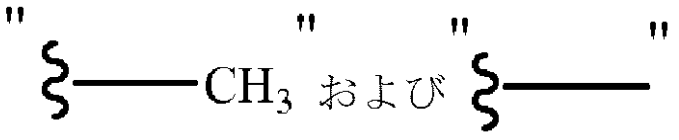
メチル基で終わる置換基を有する化合物の構造表示は、「CH_3」という文字、例えば「$-CH_3$」を用いるか、またはメチル基の存在を表す直線を用いるかの何れかで、末端メチル基を提示し得、例えば

【化１８】

【００７１】

すなわち、

【化１９】



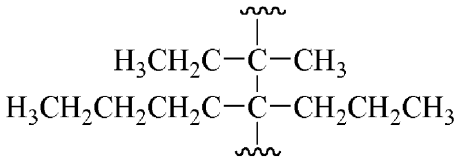
【００７２】

は同等の意味を有する。

【００７３】

反復する用語を有する用語、例えば、$(CR^iR^j)_r$（式中、ｒは整数２であり、R^iは定義される可変要素であり、R^jは、定義される可変要素である。）、を含有する可変要素の定義に対して、R^iの値は、それが出現する各例で異なり得、R^jの値は、それが出現する各例で異なり得る。例えば、R^iおよびR^jが独立にメチル、エチル、プロピルおよびブチルからなる群から選択される場合、$(CR^iR^j)_2$は、

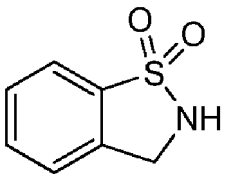
【化２０】



【００７４】
であり得る。
【００７５】
「患者」は、ヒトおよび動物の両者を含む。
【００７６】
「哺乳動物」は、ヒトおよび他の哺乳動物を意味する。
【００７７】
「治療的有効量」は、研究者、獣医師、医師またはその他の臨床家により求められている、組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的反応を引き出す薬物または医薬の量を意味する。
【００７８】
「処置」または「処置する」という用語は、疾患または障害に付随する徴候および症状を軽減する、緩和する、和らげる、または弱めることを含む。
【００７９】
医薬組成物における場合の「組成物」という用語は、（１または複数の）活性成分および担体をなす（１または複数の）不活性成分（医薬的に許容可能な賦形剤）を含む生成物、ならびに成分の何らかの２以上の組み合わせ、錯体形成または凝集から、またはその１以上の成分の解離から、または１以上の成分の反応または相互作用の他のタイプから、直接的または間接的に得られる何らかの生成物を包含するものとする。したがって、本発明の医薬組成物は、式Ｉの化合物および医薬的に許容可能な賦形剤を混合することによって作製される何らかの組成物を包含する。
【００８０】
「置換されていてもよい」という用語は、「未置換であるかまたは置換されていること」を意味し、したがって、本明細書中で記載の一般構造式は、指定の任意の置換基を含有する化合物ならびに任意の置換基を含有しない化合物を包含する。
【００８１】
各可変要素は、一般構造式の定義内でそれが出現する各時点で独立に定義される。例えば、アリール／ヘテロアリールに対して複数の置換基がある場合、各置換基は、各出現時に独立に選択され、各置換基は、（１または複数の）他のものと同じであってもよいし、または異なってもよい。別の例として、基－（ＣＲ^{3}Ｒ^{3}）$_{2}$－に対して、２個のＲ^{3}基の各出現は、同じであってもよいしまたは異なってもよい。本明細書中で使用される場合、明らかに異なる断りがない限り、本発明の具体的な化合物または本発明の化合物の一般式への各言及は、（１または複数の）本化合物ならびに医薬的に許容可能なその塩を含むものとする。
【００８２】
本発明の一実施形態において、Ａは、フェニル、メチル、エチル、ピリジニル、シクロブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、ジヒドロインデニル、イソインドリル、ジヒドロ［ｂ］チオフェニル、２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－１，１－ジオキシド１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデンおよび１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］チオフェンから選択される。
【００８３】
本発明の一実施形態において、Ａは、フェニル、メチル、エチル、

シクロプロピルメチル、シクロプロピル、シクロブチル、イソインドリニル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、

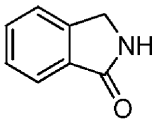
【化２１】



【００８４】

、

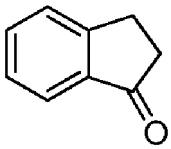
【化２２】



【００８５】

、

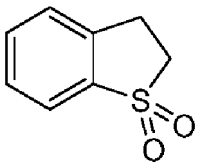
【化２３】



【００８６】

、

【化２４】



【００８７】

、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニル、キノリニル、ピリジニルおよびインドリニルから選択される。

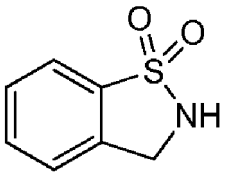
【００８８】

この実施形態の変形物において、Ａは、メチル、エチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルおよびシクロブチルから選択される。

【００８９】

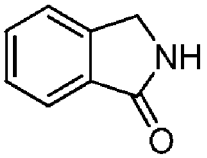
別の変形物において、Ａは、イソインドリニル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、

【化２５】



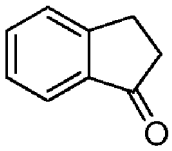
【００９０】

【化２６】



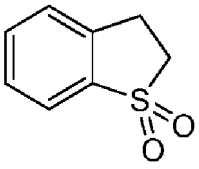
【００９１】

【化２７】



【００９２】

【化２８】



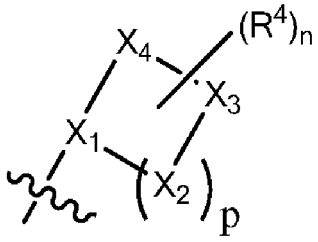
【００９３】

、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニル、キノリニル、ピリジニルおよびインドリニルから選択される。

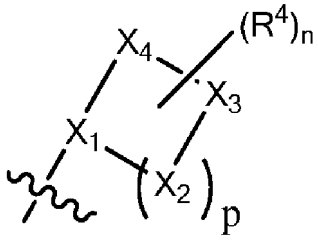
【００９４】

本発明の実施形態において、R^2およびR^3は、それぞれ独立に、水素、メチル、エチル、プロピルおよびヒドロキシルから選択される。この実施形態の変形物において、R^2およびR^3はそれぞれ水素である。

【００９５】
別の実施形態において、R^2およびR^3は、それらが連結される炭素と一緒になって、３から６員環を形成する。
【００９６】
本発明の一実施形態において、式Ｉの
【化２９】



【００９７】
（式中、ｐは、０，１，２，３または４であり；ｎは、０、１、２、３または４であり；２個のR^4は、それぞれが連結される環原子と一緒になって、飽和環を形成していてもよい。）は、ピペリジニル、アゼチジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、テトラヒドロフラニルおよび１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカニルから選択される。
【００９８】
別の実施形態において、式Ｉの
【化３０】



【００９９】
（式中、ｐは、０、１，２，３または４であり；ｎは、０、１、２、３または４である。）は、シクロヘキシル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、シクロペンチル、テトラヒドロフラニルおよびアゼチジニルから選択される。
【０１００】
本発明の一実施形態において、ｎは、０、１、２、３または４である。本発明の一実施形態において、ｎは、０、１、２または３である。この実施形態の変形物において、ｎは、０、１または２である。
【０１０１】
本発明の一実施形態において、ｍは、０、１、２、３または４である。本発明の一実施形態において、ｍは、０、１、２または３である。この実施形態の変形物において、ｍは

、０、１または２である。

【０１０２】

本発明の一実施形態において、ｐは、１、２、３または４である。

【０１０３】

本発明の一実施形態において、ｐは、０、１、２または３である。　この実施形態の変形物において、ｐは、１、２または３である。

【０１０４】

本発明の一実施形態において、R^4は、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、C_{1-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、C_{1-10}ヘテロアルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、アリールC_{0-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、C_{3-12}シクロアルキルC_{0-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、ヘテロアリールC_{0-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、（C_{3-12}）ヘテロシクロアルキルC_{0-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、C_{0-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$アミノC_{0-10}アルキル、C_{1-10}アルキルアミノ（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、（C_{1-10}）ヘテロアルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$アミノC_{0-10}アルキル、（C_{1-10}）ヘテロアルキルアミノ（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、C_{3-12}シクロアルキルC_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、アリールC_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、ヘテロアリールC_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、（C_{3-12}）ヘテロシクロアルキルC_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、C_{0-10}アルキルスルホニル、（C_{3-12}）シクロアルキルC_{0-10}アルキルスルホニル、（C_{3-12}）シクロヘテロアルキルC_{0-10}アルキルスルホニル、－SO_2NH_2、－SO_2NH（C_{1-6}アルキル）、－SO_2N（C_{1-6}アルキル）$_2$、C_{0-10}アルキルスルホンイミドイルC_{0-10}アルキル、C_{1-10}ヘテロアルキルスルホンイミドイルC_{0-10}アルキル、（C_{1-10}アルキル）$_{1-2}$アミノ、－CO_2（C_{0-10}アルキル）、－SO_2CF_3、－SO_2CF_2H、－$SO_2CH_2CF_3$、ヒドロキシ、－（C_{1-10}アルキル）ＯＨ、C_{1-10}アルコキシC_{0-10}アルキル、シアノ、（C_{1-6}アルキル）シアノおよびC_{1-6}ハロアルキルから選択され、ここで、R^4は、０、１、２、３または４個のR^6置換基で置換されていてもよく、２個のR^4が、それぞれが連結される環原子と一緒になって、飽和環を形成していてもよい。

【０１０５】

この実施形態の変形物において、R^4は、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、C_{1-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、C_{1-10}ヘテロアルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、アリールC_{0-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、C_{3-12}シクロアルキルC_{0-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、ヘテロアリールC_{0-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、（C_{3-12}）ヘテロシクロアルキルC_{0-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、C_{0-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$アミノC_{0-10}アルキル、C_{1-10}アルキルアミノ（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、C_{3-12}シクロアルキルC_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、アリールC_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、C_{0-10}アルキルスルホニル、（C_{3-12}）シクロアルキルC_{0-10}アルキルスルホニル、（C_{1-10}アルキル）$_{1-2}$アミノ、－$SO_2CH_2CF_3$、ヒドロキシ、－（C_{1-10}アルキル）ＯＨ、C_{1-10}アルコキシC_{0-10}アルキルおよびC_{1-6}ハロアルキルから選択され、ここで、R^4は、０、１、２、３または４個のR^6置換基で置換されていてもよく、２個のR^4が、それぞれが連結される環原子と一緒になって、飽和環を形成していてもよい。

【０１０６】
この実施形態の変形物において、R^4は、ｔｅｒｔ－ブチルカルボニル、メトキシカルボニル、メチルカルボニル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルメチルカルボニル、シクロプロピルエチルカルボニル、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、
イソプロピルオキシカルボニル、フェニルメチル、フェニルプロピル、フェニルメチルカルボニル、フェニルエチルカルボニル、フェニルオキシカルボニル、フェニルカルボニル、オキサゾリルメチル、１，３－オキサゾリルメチル、インドリルメチル、１－フェニルエチル、ピリジニルメチル、シクロヘキシルカルボニル、フルオロ、２，２，２－トリフルオロエチル、エチル、２－ヒドロキシエチル、ネオペンチルカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、エチルカルボニル、エチルオキシカルボニル、メトキシメチルカルボニル（メチルアミノ）メチルカルボニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニルカルボニル、ピロリジニルメチルカルボニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニルカルボニル、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニルオキシカルボニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニルオキシカルボニル、１－（ピリジニル）エチルオキシカルボニル、アダマンチルカルボニル、テトラヒドロフラニルオキシカルボニル、トリフルオロエチルスルホニル、ジメチルアミノ、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル、メチル、ｔｅｒｔ－ブチルアミノカルボニル、アミノカルボニル、アゼチジニル、シクロヘキシルアミノ、オキソ、ヒドロキシ、メチルアミノカルボニル、シクロプロピルスルホニル、メトキシ、フェニルアミノ、ピリジニル、ヒドロキシイソプロピル、ヒドロキシエト－２－イル、トリフルオロメチル、２－（メチルチオ）エト－２－イルカルボニル、メチルスルホニル、エチルカルボニル、メチルアミノ、イソプロピルオキシカルボニルおよびヒドロキシイソプロピルから選択され；ここでR^4は、０、１、２、３または４個のR^6置換基で置換されていてもよく、２個のR^4が、それぞれが連結される環原子と一緒になって、飽和環を形成していてもよい。

【０１０７】
一実施形態において、R^5は、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、C_{1-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{1-10}$ヘテロアルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、アリール$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-12}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、（$C_{3-12}$）ヘテロシクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{0-10}$アルキルアミノカルボニル$C_{0-10}$アルキル、$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$アミノ$C_{0-10}$アルキル、（$C_{1-10}$）ヘテロアルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$アミノ$C_{0-10}$アルキル、－$SF_5$、$C_{0-10}$アルキルスルホニル、$C_{1-10}$ヘテロアルキルスルホニル、（$C_{3-12}$）シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルホニル、（$C_{3-12}$）シクロヘテロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルホニル、$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、（$C_{3-12}$）シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、（$C_{3-12}$）シクロヘテロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、$C_{0-10}$アルキルスルホンイミドイル$C_{0-10}$アルキル、$C_{1-10}$ヘテロアルキルスルホンイミドイル$C_{0-10}$アルキル、－$SO_2NH_2$、－$SO_2NH$（$C_{1-6}$アルキル）、－$SO_2N$（$C_{1-6}$アルキル）$_2$、アリール$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、（$C_{1-10}$アルキル）$_{1-2}$アミノ、－$SO_2CF_3$、－$SO_2CF_2H$、－$SO_2CH_2CF_3$、ヒドロキシ、－（$C_{1-10}$アルキル）ＯＨ、$C_{1-10}$アルコキシ$C_{0-10}$アルキル、シアノ、（$C_{1-6}$アルキル）シアノおよび$C_{1-6}$ハロアルキルから選択され；ここで、$R^5$は、０、１、２、３または４個の$R^6$置換基で置換されていてもよい。

【０１０８】
別の実施形態において、R^5は、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、C_{1-10}アルキル（オ

キシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{1-10}$ヘテロアルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、アリール$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-12}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、（$C_{3-12}$）ヘテロシクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{0-10}$アルキルアミノカルボニル$C_{0-10}$アルキル、$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$アミノ$C_{0-10}$アルキル、（$C_{1-10}$）ヘテロアルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$アミノ$C_{0-10}$アルキル、－$SF_5$、$C_{0-10}$アルキルスルホニル、$C_{1-10}$ヘテロアルキルスルホニル、（$C_{3-12}$）シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルホニル、（$C_{3-12}$）シクロヘテロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルホニル、$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、（$C_{3-12}$）シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、（$C_{3-12}$）シクロヘテロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、$C_{0-10}$アルキルスルホンイミドイル$C_{0-10}$アルキル、$C_{1-10}$ヘテロアルキルスルホンイミドイル$C_{0-10}$アルキル、－$SO_2NH_2$、－$SO_2NH$（$C_{1-6}$アルキル）、－$SO_2N$（$C_{1-6}$アルキル）$_2$、アリール$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、（$C_{1-10}$アルキル）$_{1-2}$アミノ、－$SO_2CF_3$、－$SO_2CF_2H$、－$SO_2CH_2CF_3$、ヒドロキシ、－（$C_{1-10}$アルキル）OH、$C_{1-10}$アルコキシ$C_{0-10}$アルキル、シアノ、（$C_{1-6}$アルキル）シアノおよび$C_{1-6}$ハロアルキルから選択され、ここで、$R^5$は、０、１、２、３または４個の$R^6$置換基で置換されていてもよい。

【０１０９】

一実施形態において、R^5は、オキソ、トリフルオロメチル、メトキシカルボニル、フルオロ、ジメチルスルファモイル、ヒドロキシエチル、スルファモイル、トリフルオロエチル、メチルスルホニル、メチル、ペンタフルオロスルファニル、２，２，２－トリフルオロエチル、ｔｅｒｔ－ブチル、（トリフルオロメチル）スルホニル、メチルアミノ、ｔｅｒｔ－ブチルスルファモイル、イソプロピルスルホニル、ｔｅｒｔ－ブチルスルファモイル、ピラゾリルメチル、トリアゾリルメチル、１，２，３－トリアゾリルメチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、エチル、シクロペンチルメチル、イソプロピルスルファモイル、ベンジルスルファモイル、（シクロプロピルメチル）スルファモイル、（メトキシエチル）スルファモイル、シクロヘキシルスルファモイル、ピペリジニルスルホニル、モルホリノスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、クロロおよびメトキシから選択され；ここでR^5は、０、１、２、３または４個のR^6置換基で置換されていてもよい。

【０１１０】

別の実施形態において、R^5は、メトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル、ｔｅｒｔ－ブチルスルファモイル、ｔｅｒｔ－ブチル（メチル）スルファモイル、ｔｅｒｔ－ブチル（エチル）スルファモイル、ペンタフルオロスルファニル、メトキシ、ジメチルアミノ、オキソ、アミノ、フルオロ、イソブチル、イソプロピル、スルファモイル、ジメチルスルファモイル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（１－メチル）エチル、ジエチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ピロリジニルスルホニル、メチル、ｔｅｒｔ－ブチルアミノメチル、メチルアミノカルボニル、メチルアミノメチル、エチル、（１－ヒドロキシ）エチル、ピペリジニルスルホニル、ピペリジニル、チオモルホリニルカルボニル、チアゾリジニルカルボニル、チオモルホリニルメチル、ピロリジニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、エチルアミノカルボニル、モルホリニルカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルスルホニル、シクロヘキシルスルファモイル、シクロペンチル、シクロペンチルスルホニル、ベンジル、ヒドロキシメチル、８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３カルボニル、３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．

１］オクタン－８－イルカルボニル、エトキシカルボニル（ジメチルエト－２－イル）、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アゼチジニルスルホニル、シクロプロピルスルホニル、シクロプロピル、クロロ、エチルアミノメチル、ピロリジニルメチル、１－ピロリジン－１－イルエチル、シクロプロピルメチル、ピラゾリルメチル、モルホリニルスルホニル、イソプロピルアミノメチル、ピラゾリル、ピロリジニル、ピペラジニル、メチルスルホニル、イソプロピルスルホニル、イソプロピルスルファモイル、メチルスルファモイル、ベンジルスルファモイル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル、
ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルメチル、メトキシメチル、２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－カルボニル、メトキシエト－２－イル、トリアゾリルメチル、１，２，３－トリアゾリルメチル、アミノメチル、エチルアミノメチル、アミノカルボニル、モルホリニル、イソプロピル、イソプロピル（メチ（ｍｅｔｈｙ））スルファモイル、スルホニル、シアノ、２，２，２－トリフルオロエチル、エチルアミノカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルアミノメチル、イソプロピルオキシカルボニル（ジメチルエト－２－イル）、１，１，１－トリフルオロ－３，３－ジメチルブト－２－イル、（１，１，２－トリメチルプロピル）スルホニル、（１，１－ジメチルプロピル）スルホニル、イソプロピルスルホンイミドイルメチルスルホニル、エチルカルボニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニル、エチルメチルスルファモイル、ネオペンチル、メチルアミノメチルジメチルアミノ、２－（イソプロピルアミノ）プロパン－２－イル、２，２－ジメチルプロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエト－２－イル、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（２－メチルプロプ－２－イル）、メトキシ、エチルアミノカルボニル、メチルアミノカルボニルおよびメトキシメチルから選択され；ここでR^5は、０、１、２、３または４個のR^6置換基で置換されていてもよい。

【０１１１】

一実施形態において、R^6は、独立に、ハロゲン、C_{1-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{1-10}$ヘテロアルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、アリール$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-12}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、（$C_{3-12}$）ヘテロシクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{1-10}$アルキル（カルボニル）$_{0-1}$オキシ$C_{0-10}$アルキル、（（$C_{0-10}$）アルキル）$_{1-2}$アミノカルボニルオキシ、$C_{0-10}$アルキルスルホニル、－$CO_2$（$C_{0-10}$アルキル）、－（$C_{0-10}$アルキル）$CO_2H$、オキソ（＝Ｏ）、－$SO_2NH_2$、－$SO_2NH$（$C_{1-6}$アルキル）、－$SO_2N$（$C_{1-6}$アルキル）$_2$、－$SO_2CF_3$、－$SO_2CF_2H$、アミノ、（$C_{0-10}$アルキル）$_{1-2}$アミノ、ヒドロキシ、（$C_{1-10}$アルキル）ＯＨ、$C_{1-10}$アルコキシ$C_{0-10}$アルキル、シアノおよび$C_{1-6}$ハロアルキルから選択される。

【０１１２】

一実施形態において、R^6は、独立に、ハロゲン、C_{1-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{1-10}$ヘテロアルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、アリール$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-12}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、（$C_{3-12}$）ヘテロシクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、オキソ（＝Ｏ）、$C_{0-10}$アルキルスルホニル、アミノ、ヒドロキシ、$C_{1-10}$アルコキシ$C_{0-10}$アルキル、シアノおよび$C_{1-6}$ハロアルキルから選択され；ここで$R^6$は、１、２または３個の$R^7$置換基で置換されていてもよい。

【０１１３】

別の実施形態において、R^6は、独立に、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、アミノ、メチル、フルオロ、メトキシ、ｔｅｒｔ－ブチル、エチル、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（１－メチル）エチル、エトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルメチル、フェニル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、オキソ、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル、イソプロピル、シアノ、イソプロピルオキシ、イソオキサゾリル、ピロリジニル、クロロ、メチルチオ、メチルスルホニル、ヨウ素および臭素から選択され；ここでR^6は、１、２または３個のR^7置換基で置換されていてもよい。

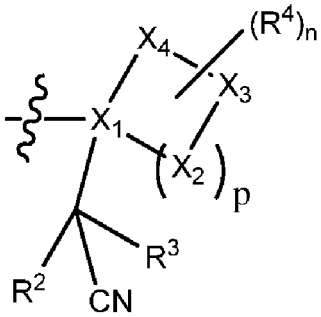
【０１１４】

一実施形態において、R^7は、水素、ヒドロキシ、（C_{1-6}）アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、C_{1-10}アルキルスルホニル、オキソ（Ｏ＝）、－SO_2CF_3、－SO_2CF_2HおよびNH_2から選択される。この実施形態の変形物において、R^7は、水素およびオキソ（Ｏ＝）から選択される。

【０１１５】

一実施形態において、式Ｉのセクション

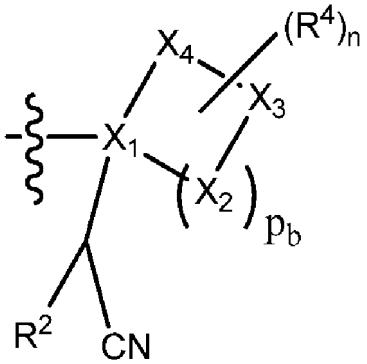
【化３１】



【０１１６】

は、

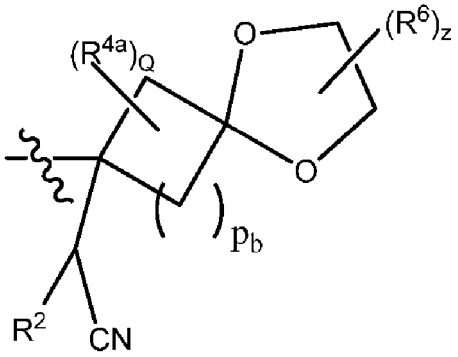
【化３２】



【０１１７】

および

【化３３】



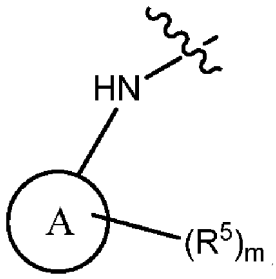
【０１１８】

から選択され；式中、R^2は水素であり；Ｑは、０、１、２または３であり；R^{4a}は、ＯＨ、$C_{(1-4)}$アルキル、オキソまたはハロゲンであり；p_bは、独立に０、１、２、３または４であり；Ｚは０、１または２であり、ただしＱおよびＺの合計は４以下であり；R^4は、ｔｅｒｔ－ブチルカルボニル、メトキシカルボニル、メチルカルボニル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルメチルカルボニル、シクロプロピルエチルカルボニル、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、フェニルメチル、フェニルプロピル、フェニルメチルカルボニル、フェニルエチルカルボニル、フェニルオキシカルボニル、フェニルカルボニル、オキサゾリルメチル、１，３－オキサゾリルメチル、インドリルメチル、１－フェニルエチル、ピリジニルメチル、シクロヘキシルカルボニル、フルオロ、２，２，２－トリフルオロエチル、エチル、２－ヒドロキシエチル、ネオペンチルカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、エチルカルボニル、エチルオキシカルボニル、メトキシメチルカルボニル　（メチルアミノ）メチルカルボニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニルカルボニル、ピロリジニルメチルカルボニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニルカルボニル、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニルオキシカルボニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニルオキシカルボニル、１－（ピリジニル）エチルオキシカルボニル、アダマンチルカルボニル、テトラヒドロフラニルオキシカルボニル、トリフルオロエチルスルホニル、ジメチルアミノ、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル、メチル、ｔｅｒｔ－ブチルアミノカルボニル、アミノカルボニル、アゼチジニル、シクロヘキシルアミノ、オキソ、ヒドロキシ、メチルアミノカルボニル、シクロプロピルスルホニル、、メトキシ、フェニルアミノ、ピリジニル、カルボニル、ヒドロキシイソプロピル、ヒドロキシエト－２－イル、トリフルオロメチル、２－（メチルチオ）エト－２－イルカルボニル、メチルスルホニル、エチルカルボニル、メチルアミノ、イソプロピルオキシカルボニルおよびヒドロキシイソプロピルから選択され；ここでR^4は、０、１、２、３または４個のR^6置換基で置換されていてもよく、R^6は、水素およびオキソから選択される。この実施形態の変形物において、Ｑは０であり、R^6はオキソである。

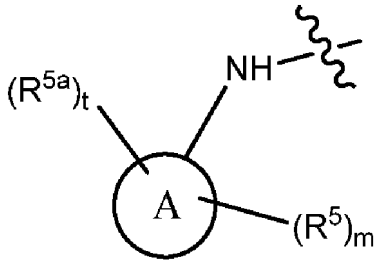
【０１１９】

本発明の別の実施形態において、式Ｉの一部分、

【化３４】



【０１２０】
は、
【化３５】



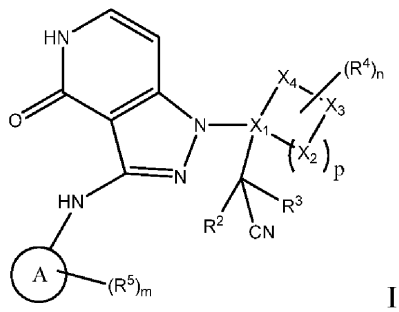
【０１２１】
から選択され；ｔは、０、１、２または３であり；ｍは、０、１または２であり；Ｒ^{5a}は、ハロゲン、メチル、エチル、オキソ、Ｃ$_{1-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$Ｃ$_{0-10}$アルキル、Ｃ$_{1-10}$ヘテロアルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$Ｃ$_{0-10}$アルキル、アリールＣ$_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$Ｃ$_{0-10}$アルキル、Ｃ$_{3-12}$シクロアルキルＣ$_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$Ｃ$_{0-10}$アルキル、ヘテロアリールＣ$_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$Ｃ$_{0-10}$アルキルおよび（Ｃ$_{3-12}$）ヘテロシクロアルキルＣ$_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$Ｃ$_{0-10}$アルキルから選択され；ただし、ｔ＋ｍの合計は４以下である。
【０１２２】
この実施形態の変形物において、Ｒ^{5a}は、ハロゲン、メチル、エチル、オキソおよびヘテロアリールＣ$_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$Ｃ$_{0-10}$アルキルから選択され；Ｒ^{5}は、メトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル、ｔｅｒｔ－ブチルスルファモイル、ｔｅｒｔ－ブチル（メチル）スルファモイル、ｔｅｒｔ－ブチル（エチル）スルファモイル、ペンタフルオロスルファニル、メトキシ、ジメチルアミノ、オキソ、アミノ、フルオロ、イソブチル、イソプロピル、スルファモイル、ジメチルスルファモイル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（１－メチル）エチル、ジエチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ピロリジニルスルホニル、メチル、ｔｅｒｔ－ブチルアミノメ

チル、メチルアミノカルボニル、メチルアミノメチル、エチル、（１－ヒドロキシ）エチル、ピペリジニルスルホニル、ピペリジニル、チオモルホリニルカルボニル、チアゾリジニルカルボニル、チオモルホリニルメチル、ピロリジニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、エチルアミノカルボニル、モルホリニルカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルスルホニル、シクロヘキシルスルファモイル、シクロペンチル、シクロペンチルスルホニル、ベンジル、ヒドロキシメチル、８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３カルボニル、３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イルカルボニル、エトキシカルボニル（ジメチルエト－２－イル）、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アゼチジニルスルホニル、シクロプロピルスルホニル、シクロプロピル、クロロ、エチルアミノメチル、ピロリジニルメチル、１－ピロリジン－１－イルエチル、シクロプロピルメチル、ピラゾリルメチル、モルホリニルスルホニル、イソプロピルアミノメチル、ピラゾリル、ピロリジニル、ピペラジニル、メチルスルホニル、イソプロピルスルホニル、イソプロピルスルファモイル、メチルスルファモイル、ベンジルスルファモイル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル、
ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルメチル、メトキシメチル、２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－カルボニル、メトキシエト－２－イル、トリアゾリルメチル、１，２，３－トリアゾリルメチル、アミノメチル、エチルアミノメチル、アミノカルボニル、モルホリニル、イソプロピル、イソプロピル（メチル）スルファモイル、スルホニル、シアノ、２，２，２－トリフルオロエチル、エチルアミノカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルアミノメチル、イソプロピルオキシカルボニル（ジメチルエト－２－イル）、１，１，１－トリフルオロ－３，３－ジメチルブト－２－イル、（１，１，２－トリメチルプロピル）スルホニル、（１，１－ジメチルプロピル）スルホニル、イソプロピルスルホンイミドイルメチルスルホニル、エチルカルボニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニル、エチルメチルスルファモイル、ネオペンチル、メチルアミノメチルジメチルアミノ、２－（イソプロピルアミノ）プロパン－２－イル、２，２－ジメチルプロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエト－２－イル、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（２－メチルプロプ－２－イル）、メトキシ、エチルアミノカルボニル、メチルアミノカルボニルおよびメトキシメチルから選択され；ここでR^5は、０、１、２、３または４個のR^6置換基で置換されていてもよい。

【０１２３】

本発明の一実施形態において、式Ｉの化合物または医薬的に許容可能な塩またはその立体異性体を提供する：

【化３６】



I

【０１２４】

Ａは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル$C_{(0-10)}$アルキル、C_{1-6}アルキルから選択され；

R^2およびR^3は、それぞれ独立に水素、C_{1-4}アルキルおよびヒドロキシルから選択され、ここでR^2およびR^3は、それらが連結される炭素と一緒になって、３から６員

環を形成していてもよく；
X_1はＣであり；
X_2、X_3およびX_4は、それぞれ独立にＯ、Ｎ、ＳおよびＣから選択され、ただし、形成される環系は、Ｏ、ＮおよびＳから選択される０、１、２または３個の原子を含有し；
ｎは、０、１、２、３または４であり；
ｍは、０、１、２、３または４であり；
ｐは、０、１、２、３または４であり；
R^4は、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、C_{1-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{1-10}$ヘテロアルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{2-10}$アルケニル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、アリール$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-12}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、（$C_{3-12}$）ヘテロシクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$アミノ$C_{0-10}$アルキル、$C_{0-10}$アルキルアミノ（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、（$C_{1-10}$）ヘテロアルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$アミノ$C_{0-10}$アルキル、（$C_{1-10}$）ヘテロアルキルアミノ（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-12}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキル、アリール$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキル、（$C_{3-12}$）ヘテロシクロアルキル$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキル、スルホニル、$C_{1-10}$アルキルスルホニル、$C_{1-10}$ヘテロアルキルスルホニル、（$C_{3-12}$）シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルホニル、（$C_{3-12}$）シクロヘテロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルホニル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキルスルホニル、アリール$C_{0-10}$アルキルスルホニル、－$SO_2NH_2$、－$SO_2NH$（$C_{1-6}$アルキル）、－$SO_2N$（$C_{1-6}$アルキル）$_2$、$C_{1-10}$アルキルスルファモイル、$C_{1-10}$ヘテロアルキルスルファモイル、（$C_{3-12}$）シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、（$C_{3-12}$）シクロヘテロアルキル$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、アリール$C_{0-10}$アルキルスルファモイル、（$C_{0-10}$アルキル）$_{1-2}$アミノ、－$CO_2$（$C_{0-10}$アルキル）、－（$C_{0-10}$アルキル）$CO_2H$、－$SO_2CF_3$、－$SO_2CF_2H$、$C_{1-10}$アルキルスルフィニル、$C_{1-4}$アシルアミノ$C_{0-10}$アルキル、ヒドロキシ、－（$C_{1-10}$アルキル）ＯＨ、$C_{0-10}$アルキルアルコキシ、シアノ、（$C_{1-6}$アルキル）シアノおよび$C_{1-6}$ハロアルキルから選択され、ここで、２個の$R^4$が、それぞれが連結される環原子と一緒になって、飽和環を形成していてもよく；
R^5は、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、C_{1-10}アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{1-10}$ヘテロアルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{2-10}$アルケニル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、アリール$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-12}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、（$C_{3-12}$）ヘテロシクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{0-10}$アルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$アミノ$C_{0-10}$アルキル、（$C_{1-10}$）ヘテロアルキル（オキシ）$_{0-1}$（カルボニル）$_{0-1}$アミノ$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-12}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキル、アリール$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アル

キルアミノC_{0-10}アルキル、(C_{3-12})ヘテロシクロアルキルC_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、－SF_5、C_{1-10}アルキルスルホニル、C_{1-10}ヘテロアルキルスルホニル、(C_{3-12})シクロアルキルC_{0-10}アルキルスルホニル、(C_{3-12})シクロヘテロアルキルC_{0-10}アルキルスルホニル、ヘテロアリールC_{0-10}アルキルスルホニル、アリールC_{0-10}アルキルスルホニル、C_{0-10}アルキルスルファモイル、C_{1-10}ヘテロアルキルスルファモイル、(C_{3-12})シクロアルキルC_{0-10}アルキルスルファモイル、(C_{3-12})シクロヘテロアルキルC_{0-10}アルキルスルファモイル、ヘテロアリールC_{0-10}アルキルスルファモイル、－SO_2NH_2、－SO_2NH(C_{1-6}アルキル)、－SO_2N(C_{1-6}アルキル)$_2$、アリールC_{0-10}アルキルスルファモイル、(C_{0-10}アルキル)$_{1-2}$アミノ、－CO_2(C_{0-10}アルキル)、－(C_{0-10}アルキル)CO_2H、－SO_2CF_3、－SO_2CF_2H、C_{1-10}アルキルスルフィニル、C_{1-4}アシルアミノC_{0-10}アルキル、ヒドロキシ、－(C_{1-10}アルキル)OH、C_{0-10}アルキルアルコキシ、シアノ、(C_{1-6}アルキル)シアノおよびC_{1-6}ハロアルキルから選択され；

ここで、R^4およびR^5は、それぞれ１、２、３または４個のR^6置換基で置換されていてもよく、R^6は独立に、ハロゲン、C_{1-10}アルキル(オキシ)$_{0-1}$(カルボニル)$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{1-10}$ヘテロアルキル(オキシ)$_{0-1}$(カルボニル)$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{2-10}$アルケニル(オキシ)$_{0-1}$(カルボニル)$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、アリール$C_{0-10}$アルキル(オキシ)$_{0-1}$(カルボニル)$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-12}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキル(オキシ)$_{0-1}$(カルボニル)$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキル(オキシ)$_{0-1}$(カルボニル)$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、($C_{3-12}$)ヘテロシクロアルキル$C_{0-10}$アルキル(オキシ)$_{0-1}$(カルボニル)$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{1-10}$アルキル(カルボニル)$_{0-1}$オキシ$C_{0-10}$アルキル、$C_{2-10}$アルケニル(カルボニル)$_{0-1}$オキシ$C_{0-10}$アルキル、$C_{1-10}$ヘテロアルキル(カルボニル)$_{0-1}$オキシ$C_{0-10}$アルキル、アリール$C_{0-10}$アルキル(カルボニル)$_{0-1}$オキシ$C_{0-10}$アルキル、($C_{3-12}$)シクロアルキル$C_{0-10}$アルキル(カルボニル)$_{0-1}$オキシ$C_{0-10}$アルキル、ヘテロアリール$C_{0-10}$アルキル(カルボニル)$_{0-1}$オキシ$C_{0-10}$アルキル、($C_{3-12}$)ヘテロシクロアルキル$C_{0-10}$アルキル(カルボニル)$_{0-1}$オキシ$C_{0-10}$アルキル、(($C_{0-10}$)アルキル)$_{1-2}$アミノカルボニルオキシ、アリール($C_{0-10}$)アルキルアミノカルボニルオキシ、－$CO_2$($C_{0-10}$アルキル)、－($C_{0-10}$アルキル)$CO_2H$、オキソ(＝O)、$C_{1-10}$アルキルスルホニル、$C_{1-10}$ヘテロアルキルスルホニル、($C_{3-12}$)シクロアルキルスルホニル、($C_{3-12}$)シクロヘテロアルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル－SO_2NH_2、－SO_2NH(C_{1-6}アルキル)、－SO_2N(C_{1-6}アルキル)$_2$、－SO_2CF_3、－SO_2CF_2H、C_{1-10}アルキルスルフィニル、アミノ、(C_{0-10}アルキル)$_{1-2}$アミノ、－(オキシ)$_{0-1}$(カルボニル)$_{0-1}$N(C_{0-10}アルキル)$_{1-2}$$C_{1-4}$アシルアミノ$C_{0-10}$アルキル、ヒドロキシ、($C_{1-10}$アルキル)OH、$C_{1-10}$アルコキシ、($C_{1-10}$アルキル)シアノ、シアノおよび$C_{1-6}$ハロアルキルから選択され；

R^6は、水素、ヒドロキシ、(C_{1-6})アルキル、(C_{1-6})アルコキシ、(C_{1-10}アルキル)OH、ハロゲン、CO_2H、－(C_{0-6})アルキルCN、－O(C＝O)C_1－C_6アルキル、NO_2、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、－N－C(O)O(C_{0-6})アルキル、C_{1-10}アルキルスルホニル、オキソ(O＝)、アミノスルホニル、－SO_2C_{1-6}アルキル、－SO_2CF_3、－SO_2CF_2H、－C_{1-10}アルキルスルフィニル、－O$_{(0-1)}$(C_{1-10})ハロ、－SO_2NH_2、－SO_2NH(C_{1-6}アルキル)、－SO_2N(C_{1-6}アルキル)$_2$、アルキル、アミノ(C_{1-6}アルキル)$_{0-2}$およびNH_2から選択される１、２または３個の置換基で置換されていてもよい。

【０１２５】
光学異性体－ジアステレオマー－幾何異性体－互変異性体
式Ｉの化合物は、１以上の不斉中心を含有し、したがって、ラセミ体およびラセミ混合物、単一鏡像異性体、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして出現し得る。本発明は、単一種として、またはその混合物としての何れかの、式Ｉの化合物の全てのこのような異性体型を包含するものとする。
【０１２６】
本明細書中に記載の化合物のうち一部はオレフィン性二重結合を含有し、別段の指定がない限り、ＥおよびＺ幾何異性体の両方を含むものとする。
【０１２７】
本明細書中に記載の化合物のうち一部は、互変異性体と呼ばれる、水素の様々な連結点とともに存在し得る。このような例は、ケト－エノール互変異性体として知られる、ケトンおよびそのエノール型であり得る。個々の互変異性体ならびにその混合物は、式Ｉの化合物とともに包含される。
【０１２８】
本発明の具体的な実施形態は、本明細書中の実施例の対象化合物または医薬的に許容可能なその塩からなる群から選択される化合物を含む。
【０１２９】
本発明の化合物は、１以上の不斉中心を含有し得、したがって、ラセミ体およびラセミ混合物、鏡像異性体混合物、単一鏡像異性体、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーを含む「立体異性体」として出現し得る。分子上の様々な置換基の性質に依存して、さらなる不斉中心が存在し得る。このような各不斉中心は、独立に２種類の光学異性体を生成し得、混合物中の、および純粋または部分精製化合物としての、可能性のある光学異性体およびジアステレオマーは全て、本発明の範囲内に含まれるものとする。本発明は、これらの化合物の全てのこのような異性体型を包含するものとする。本発明の式中でキラル炭素に対する結合が直線として表示される場合、キラル炭素の（Ｒ）および（Ｓ）立体配置の両方、ゆえに鏡像異性体およびそれらの混合物の両方がこの式内に包含されることが理解される。例えば、式Ｉは、具体的な立体化学なく、化合物のクラスの構造を示す。本発明の化合物が１個のキラル中心を含有する場合、「立体異性体」という用語は、鏡像異性体および鏡像異性体の混合物、例えばラセミ混合物と呼ばれる具体的な５０：５０混合物など、の両方を含む。
【０１３０】
式（Ｉ）の化合物は、不斉またはキラル中心を含有し、したがって様々な立体異性体型で存在し得る。式（Ｉ）の化合物の全立体異性体型ならびにラセミ混合物を含むその混合物は、本発明の一部を形成するものとする。さらに、本発明は、全ての幾何および位置異性体を包含する。例えば、式（Ｉ）の化合物が二重結合または縮合環を組み込む場合、シス－およびトランス型の両者ならびに混合物が本発明の範囲内に包含される。
【０１３１】
ジアステレオマー混合物は、当業者にとって周知の方法によって、例えばクロマトグラフィーおよび／または分別結晶などによって、それらの物理化学的相違に基づいてそれらの個々のジアステレオマーに分離され得る。鏡像異性体は、適切な光学活性化合物（例えばキラルアルコールまたはモッシャー酸クロリドなどのキラル補助剤）との反応により鏡像異性体性混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純粋な鏡像異性体に変換する（例えば加水分解する）ことによって分離され得る。また、式（Ｉ）の化合物のうち一部はアトロプ異性体（例えば置換ビアリール）であり得、本発明の一部とみなされる。鏡像異性体はまた、キラルＨＰＬＣカラムの使用によっても分離され得る。
【０１３２】
式（Ｉ）の化合物が異なる互変異性体型で存在し得る可能性もあり、全てのこのような形態が本発明の範囲内に包含される。また、例えば、本化合物の全てのケト－エノールお

よびイミン－エナミン型が本発明において含まれる。

【０１３３】

本化合物の全ての立体異性体（例えば、幾何異性体、光学異性体など）（化合物の塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグならびにプロドラッグの塩、溶媒和物およびエステルを含む。）、例えば、（不斉炭素の非存在下でも存在し得る）鏡像異性体型、回転型異性体型（ｒｏｔａｍｅｒｉｃ　ｆｏｒｍ）、アトロプ異性体およびジアステレオマー型を含む様々な置換基上に不斉炭素ゆえに存在し得るものなどは、位置異性体であるので（例えば、４－ピリジルおよび３－ピリジルなど）、本発明の範囲内で企図される。例えば、式（Ｉ）の化合物が二重結合または縮合環を組み込む場合、シス－およびトランス型の両者ならびに混合物が本発明の範囲内に包含される。また、例えば、本化合物の全てのケト－エノールおよびイミン－エナミン型が本発明において含まれる。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば実質的に他の異性体不含であり得るか、または、例えばラセミ体として、または全ての他の、または他の選択される立体異性体と混合され得る。本発明のキラル中心は、ＩＵＰＡＣ　１９７４　ｒｅｃｏｍｍｅｎｄａｔｉｏｎｓにより定義されるようなＳまたはＲ立体配置を有し得る。「塩」、「溶媒和物」、「エステル」、「プロドラッグ」などの用語の使用は、本発明化合物の、鏡像異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体、位置異性体、ラセミ体またはプロドラッグの、塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグに等しく適用されるものとする。

【０１３４】

本願において、ステレオマーの命名において「および（ａｎｄ）」を用いて特定のステレオマー（ｓｔｅｒｅｏｍｅｒｉｃ）化合物が命名される場合、例えば、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓおよび３Ｓ，４Ｒ）－４－（シアノメチル）－３－メチル－４－（３－｛［４－（メチルスルホニル）フェニル］アミノ｝－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラートなどの場合、「および（ａｎｄ）」は、鏡像異性体のラセミ混合物を示す。すなわち、個々の鏡像異性体は個々に単離されていなかった。

【０１３５】

ステレオマー命名手順が「または（ｏｒ）」を含む場合、例えば、ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－［４－オキソ－３－（｛４－［（１Ｒまたは１Ｓ）－２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル］フェニル｝アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシラートの場合、「または（ｏｒ）」は、個々の鏡像異性体へのラセミ体のキラル分割が完遂されたが、具体的な鏡像異性体の実際の光学活性が必ずしも決定されなかったことを示す。

【０１３６】

これらのジアステレオマーの独立合成またはそれらのクロマトグラフィー分離は、本明細書中で開示される方法の適切な変更により当技術分野で公知のように達成され得る。それらの絶対立体化学は、既知の絶対立体配置の不斉中心を含有する試薬によって必要に応じて誘導体化される結晶性生成物または結晶性中間体のＸ線結晶学により決定され得る。必要に応じて、個々の鏡像異性体が単離されるように、化合物のラセミ混合物が分離され得る。ジアステレオマー混合物を形成させるための鏡像異性的に純粋な化合物への化合物のラセミ混合物のカップリングと、それに続く分別結晶またはクロマトグラフィーなどの標準的な方法による個々のジアステレオマーの分離など、当技術分野で周知の方法により分離が行われ得る。カップリング反応は、鏡像異性的に純粋な酸または塩基を用いた塩の形成であることが多い。次に、付加されるキラル残基の切断によって、ジアステレオマー性誘導体を純粋な鏡像異性体に変換させ得る。キラル固定相を利用するクロマトグラフィー法によって本化合物のラセミ混合物を直接分離することもでき、この方法は当技術分野で周知である。あるいは、当技術分野で周知の方法による光学的に純粋な出発物質または既知の立体配置の試薬を用いた立体選択的合成によって、化合物のあらゆる鏡像異性体を得ることができる。

【０１３７】

塩

「医薬的に許容可能な塩」という用語は、無機塩基および有機塩基を含む医薬的に許容可能な無毒性の塩基から調製される塩を指す。無機塩基由来の塩としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン塩、マンガン（ＩＩ）、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが挙げられる。特に好ましいのは、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウム塩である。医薬的に許容可能な有機無毒性塩基由来の塩としては、一級、二級および三級アミン、天然置換アミンを含む置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジル－エチレン－ジアミン、ジエチルアミン、２－ジエチル－アミノ－エタノール、２－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレン－ジアミン、Ｎ－エチル－モルホリン、Ｎ－エチル－ピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩が挙げられる。

【０１３８】

本発明の化合物が塩基性である場合、塩は、無機および有機酸を含む、医薬的に許容可能な無毒性の酸から調製され得る。このような酸としては、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、ｐ－トルエンスルホン酸、１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸（キシナホ酸）などが挙げられる。特に好ましいのは、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸および酒石酸が挙げられる。

【０１３９】

別段の断りがない限り、その式Ｉの化合物サブセット、その実施形態ならびに具体的な化合物への言及は、医薬的に許容可能な塩およびその立体異性体も含むものとすることが理解されよう。

【０１４０】

さらに、本発明の化合物に対する結晶形態のうち一部は多形体として存在し得、このような全形態が本発明中に含まれるものとする。さらに、本発明の化合物のうち一部は、水（水和物）または一般的な有機溶媒とともに溶媒和物を形成し得る。このような溶媒和物は本発明の範囲内に包含される。

【０１４１】

標識化化合物

一般式Ｉの化合物において、原子は、それらの天然の同位体存在度を示し得るか、または原子の１以上が、同じ原子番号を有するが、原子質量または質量数が天然で主に見出される原子質量または質量数とは異なる特定の同位体について人工的に濃縮され得る。本発明は、一般式Ｉの化合物の全ての適切な同位体変化を含むものとする。例えば、水素（Ｈ）の異なる同位体型にはプロチウム（^{1}Ｈ）および重水素（^{2}Ｈ）が含まれる。プロチウムは、天然で見出される主要な水素同位体である。重水素に対する濃縮によって、インビボ半減期延長または投与要件の軽減など、ある一定の治療的長所がもたらされ得るか、または生体試料の特徴評価のための標準物質として有用な化合物が提供され得る。一般式Ｉ内の同位体濃縮化合物は、当業者にとって周知の従来技術によって、または適切な同位体濃縮試薬および／または中間体を用いて、本明細書中のスキームおよび実施例に記載のものと類似の過程によって、不要な実験なく調製され得る。

【０１４２】

実用性

ヤヌスキナーゼが介在する様々な状態または疾患、特にＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３またはＴＹＫ２などのヤヌスキナーゼの阻害によって緩和され得る疾患または状態を処置

または予防するために、式Ｉの化合物またはその医薬的に許容可能な塩および医薬組成物が使用され得る。このような状態および疾患としては、次のものが挙げられるが限定されない：

（１）次のものを含む関節炎、関節リウマチ、若年性関節炎および乾癬性関節炎；（２）次のものを含む喘息および他の閉塞性気道疾患、慢性喘息、遅発性喘息、気道過敏症、気管支炎、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、再発性気道閉塞および、肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患；（３）次のものを含む自己免疫疾患または障害、単一臓器または単一細胞タイプ自己免疫障害と呼ばれるもの、例えば橋本甲状腺炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血の自己免疫性萎縮性胃炎、自己免疫脳脊髄炎、自己免疫睾丸炎、グッドパスチャー病、自己免疫血小板減少症、交感性眼炎、重症筋無力症、グレーブス病、原発性胆汁性肝硬変、慢性進行性肝炎、潰瘍性大腸炎および膜性腎症、全身性自己免疫障害を含むものと呼ばれるもの、例えば全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、シェーグレン症候群、ライター症候群、多発性筋炎－皮膚筋炎、全身性硬化症、結節性多発動脈炎、多発性硬化症および水疱性類天疱瘡および、コーガン症候群、強直性脊椎炎、ヴェーゲナー肉芽腫、自己免疫脱毛症、Ｉ型または若年発症性糖尿病および甲状腺炎を含む、Ｂ－細胞（液性）に基づき得るかまたはＴ－細胞に基づき得るさらなる自己免疫疾患；

（４）次のものを含む癌または腫瘍、消化管／胃腸管癌、結腸癌、肝臓癌、皮膚癌（肥満細胞腫および扁平上皮癌を含む。）、乳房癌および乳癌、卵巣癌、前立腺癌、リンパ腫、白血病（急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病を含む。）、腎臓癌、肺癌、筋肉癌、骨癌、膀胱癌、脳の癌、メラノーマ（口腔および転移性メラノーマを含む。）、カポジ肉腫、骨髄腫（多発性骨髄腫を含む。）、骨髄増殖性障害、増殖性糖尿病性網膜症および血管新生関連障害（固形癌を含む。）；（５）次のものを含む糖尿病、Ｉ型糖尿病および糖尿病からの合併症；（６）次のものを含む眼の疾患、障害または状態、眼の自己免疫疾患、角結膜炎、春季結膜炎、ブドウ膜炎（ベーチェット病に付随するブドウ膜炎およびレンズ誘導性ブドウ膜炎を含む。）、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜炎、角膜上皮ジストロフィー、角膜白色混濁、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォークト－小柳－原田症候群、乾性角結膜炎（ドライアイ）、フリクテン、虹彩毛様体炎、サルコイドーシス、内分泌性眼障害、交感性眼炎、アレルギー性結膜炎および眼新生血管形成；（７）次のものを含む腸の炎症、アレルギーまたは状態、クローン病および／または潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎および肥満細胞症；

（８）次のものを含む神経変性疾患、運動ニューロン疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、脳虚血または、外傷性損傷、ストライク（ｓｔｒｉｋｅ）、グルタメート神経毒性もしくは低酸素により引き起こされる神経変性疾患；卒中、心筋虚血、腎虚血、心臓発作、心肥大症、アテローム性動脈硬化症および動脈硬化症、臓器低酸素および血小板凝集における虚血／再かん流傷害；（９）次のものを含む、皮膚疾患、状態または障害、アトピー性皮膚炎、湿疹、乾癬、強皮症、そう痒および他のそう痒性状態；（１０）次のものを含むアレルギー反応、アナフィラキシー、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性蕁麻疹、血管性浮腫、アレルギー性喘息、または虫刺され、食物、薬物もしくは花粉に対するアレルギー反応；（１１）次のものを含む移植拒絶、膵島移植拒絶、骨髄移植拒絶、移植片対宿主病、臓器および細胞移植拒絶、例えば骨髄、軟骨、角膜、心臓、椎間板、膵島、腎臓、四肢、肝臓、肺、筋肉、筋芽細胞、神経、膵臓、皮膚、小腸または気管など、および異種移植など。

【０１４３】

したがって、本発明の別の態様は、ＪＡＫ介在性疾患または障害の処置または予防を必要とする哺乳動物に治療的有効量の式Ｉの化合物を投与することを含む、ＪＡＫ介在性疾患または障害を処置または予防するための方法を提供する。一実施形態において、このような疾患は、喘息および関節リウマチを含む。

【０１４４】

本発明の別の態様は、ＪＡＫ介在性疾患または障害の処置または予防のための医薬の製造における式Ｉの化合物の使用を提供する。

【０１４５】

本発明のある態様は、ヤヌスキナーゼＪＡＫ１およびＪＡＫ２の阻害によって緩和される疾患または障害の処置のための医薬の製造における、式Ｉの化合物または医薬的に許容可能なその塩もしくは立体異性体の使用である。

【０１４６】

本発明の別の態様は、ヤヌスキナーゼＪＡＫ１およびＪＡＫ２の阻害によって緩和される疾患または障害の処置のための医薬の製造における、式Ｉの化合物または医薬的に許容可能なその塩もしくは立体異性体および第二の活性薬剤の使用である。

【０１４７】

用量範囲

式Ｉの化合物の予防的または治療的用量の規模は、当然ではあるが、処置しようとする状態の性質および重症度によって、および特定の式Ｉの化合物およびその投与経路によって変動する。これはまた、個々の患者の、年齢、体重、全身的健康状態、性別、食餌、投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせおよび反応を含む様々な要因によっても変動する。一般に、１日用量は、約０．００１ｍｇから約１００ｍｇ／ｋｇ哺乳動物体重、好ましくは０．０１ｍｇから約１０ｍｇ／ｋｇである。一方、一部の例ではこれらの限定範囲外の投与量を使用する必要があり得る。

【０１４８】

単回剤形を作製するために担体物質と合わせられ得る活性成分の量は、処置される宿主および特定の投与形式に依存して変動する。例えば、ヒトの経口投与用の処方物は、総組成物の約５から約９９．９５パーセントで変動し得る適切なおよび都合のよい量の担体物質とともに調合された０．０５ｍｇから５ｇの活性薬剤を含有し得る。一部の例において、単位剤形は約０．０５から約３ｇの活性成分を含有し得る。単位剤形は一般に、約０．１ｍｇから約０．４ｇの活性成分、一般的には０．１ｍｇ、０．２ｍｇ、０．３ｍｇ、０．４ｍｇ、０．５ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、２５ｍｇ、５０ｍｇ、１００ｍｇ、２００ｍｇまたは４００ｍｇを含有する。

【０１４９】

医薬組成物

本発明の別の態様は、医薬的に許容可能な担体とともに式Ｉの化合物を含む医薬組成物を提供する。プロスタノイド介在性疾患の何れかの処置のために、経口的に、吸入スプレーにより、局所的に、非経口的にまたは直腸的に、従来の無毒性の医薬的に許容可能な担体、アジュバントおよびビヒクルを含有する単位投与剤形で式Ｉの化合物を投与し得る。非経口という用語は、本明細書中で使用される場合、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射または点滴技術を含む。マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコなどの温血動物の処置に加えて、本発明の化合物は、ヒトの処置において有効である。

【０１５０】

活性成分を含有する医薬組成物は、経口用途のために、例えば錠剤、トローチ剤、薬用キャンディー、水性または油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、エマルジョン、硬もしくははは軟カプセルまたはシロップもしくはエリキシル剤として、適切な形態であり得る。経口用途のための組成物は、医薬組成物の製造のために当技術分野で公知の何れかの方法に従い調製され得、このような組成物は、医薬的に洗練され、口当たりが良い調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される１以上の薬剤を含有し得る。錠剤は、錠剤の製造に適切である無毒性の医薬的に許容可能な賦形剤と混合して活性成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；顆粒化および崩壊剤、例えば、コーンスターチまたはアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチンまたはアラビアゴムおよび滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであり得る。錠剤は被覆しなくてもよいし、または、消化管での崩壊

および吸収を遅延させ、それによってより長い期間にわたる持続作用を提供するために、公知の技術によってそれらを被覆してもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリンなどの時間遅延物質を使用し得る。これらはまた、制御放出のための浸透圧性治療用錠剤を形成するために、米国特許第４，２５６，１０８号；同第４，１６６，４５２号；および同第４，２６５，８７４号に記載の技術によって被覆され得る。

【０１５１】

経口用途のための処方物は、活性成分が不活性固形希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合される硬ゼラチンカプセルとして、または活性成分がプロピレングリコール、ＰＥＧおよびエタノールなどの水混和性溶媒、または油媒体、例えばピーナツ油、流動パラフィンもしくはオリーブ油などと混合される軟ゼラチンカプセルとしても与えられ得る。

【０１５２】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適切な賦形剤と混合して活性物質を含有する。このような賦形剤は、懸濁化剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴムであり；分散または湿潤剤は、天然のホスファチド、例えばレシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えばヘプタ－デカ－エチレンオキシセタノール、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール由来の部分エステルとの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール、またはエチレンオキシドと脂肪酸および無水ヘキシトール由来の部分エステルとの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリエチレンソルビタンであり得る。水性懸濁液は、１以上の保存剤、例えばエチル、またはｎ－プロピル、ｐ－ヒドロキシベンゾアート、１以上の着色剤、１以上の香味剤および１以上の甘味剤、例えばスクロース、サッカリンまたはアスパルテームなども含有し得る。

【０１５３】

油性懸濁液は、植物油、例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはココナツ油の中、または流動パラフィンなどの鉱物油中で活性成分を懸濁することによって処方され得る。油性懸濁液は、増粘剤、例えば蜜蝋、固形パラフィンまたはセチルアルコールを含有し得る。口当たりのよい経口製剤を提供するために、上記で示されるものなどの甘味剤および香味剤が添加され得る。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤の添加によって保存され得る。

【０１５４】

水の添加による水性懸濁液の調製に適切な分散性粉末および顆粒は、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤および１以上の保存剤と混合して活性成分を提供する。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤は、既に上記で述べたものにより例示される。さらなる賦形剤、例えば甘味剤、香味剤および着色剤も存在し得る。

【０１５５】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型エマルジョンの形態でもあり得る。油相は、植物油、例えばオリーブ油もしくは落花生油、または鉱物油、例えば流動パラフィンまたはこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤は、天然のホスファチド、例えばダイズ、レシチンおよびエステルまたは脂肪酸および無水ヘキシトール由来の部分エステル、例えばモノオレイン酸ソルビタン、およびエチレンオキシドとの部分エステルの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンである。エマルジョンはまた、甘味剤および香味剤も含有し得る。

【０１５６】

シロップおよびエリキシルは、甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースとともに処方され得る。このような処方物はまた、粘滑剤、保存剤および香味剤および着色剤も含有し得る。本医薬組成物は、滅菌注射用水性また

は油性懸濁液の形態であり得る。この懸濁液は、上述の適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて公知の技術に従い処方され得る。滅菌注射用製剤はまた、例えば１，３－ブタンジオール中の溶液のような、無毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液であり得る。使用され得る許容可能なビヒクルおよび溶媒として、水、リンゲル液および等張の塩化ナトリウム溶液が挙げられる。エタノール、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどの補助溶媒も使用し得る。さらに、溶媒または懸濁媒体として滅菌固定油が従来から使用される。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含め、あらゆる無菌固定油が使用され得る。さらに、注射剤の調製においてオレイン酸などの脂肪酸が使用される。

【０１５７】

吸入投与用の剤形は、エアロゾル剤または乾燥粉末として都合よく処方され得る。吸入投与に適切な及び／又はこれに適応している組成物に対して、活性物質は粒径縮小形態であることが好ましく、より好ましくは粒径縮小形態は、微粉化によって得られるかまたは入手可能である。

【０１５８】

一実施形態において、医薬製剤は、各作動時に定量用量の医薬を放出する加圧式定量噴霧式吸入剤（ｐＭＤＩ）との使用に適応している。ｐＭＤＩのための処方物は、ハロゲン化炭化水素噴霧剤中の溶液または懸濁液の形態であり得る。ｐＭＤＩ中で使用されている噴霧剤のタイプは、ハイドロフルオロカーボン（ＨＦＣ）としても知られるハイドロフルオロアルカン（ＨＦＡ）に移行しつつある。特に、いくつかの現在市販されている医薬吸入製品において、１，１，１，２－テトラフルオロエタン（ＨＦＡ１３４ａ）および１，１，１，２，３，３，３－ヘプタフルオロプロパン（ＨＦＡ２２７）が使用されている。本組成物は、エタノール、オレイン酸、ポリビニルピロリドンなどの吸入使用のための他の医薬的に許容可能な賦形剤を含み得る。

【０１５９】

加圧式ＭＤＩは、一般的には２つの構成要素を有する。第一に、薬物粒子が加圧下で懸濁液または溶液形態で保存されるキャニスター構成要素がある。第二に、キャニスターを保持し、作動させるために使用されるレセプタクル構成要素がある。一般的には、キャニスターは、処方物の複数回投与を含有するが、単回投与キャニスターも有することが可能である。キャニスター構成要素は、一般的には、キャニスターの内容物を排出できるバルブアウトレットを含む。エアロゾル医薬は、キャニスター構成要素上に力をかけてこれをレセプタクル構成要素に押し込み、それによってバルブアウトレットを開口させ、レセプタクル構成要素を通じて薬物粒子をバルブアウトレットから運び、レセプタクルの出口から排出させることによって、ｐＭＤＩから分注される。キャニスターからの排出時に、薬物粒子は「霧化」され、エアロゾルを形成する。患者がエアロゾル化医薬の排出と患者の吸入を協調させて、医薬粒子が患者の吸引流に取り込まれ、肺に運ばれるようになることが意図される。一般的には、ｐＭＤＩは、キャニスターの内容物に加圧し、医薬粒子をレセプタクル要素の出口から押し出すために噴霧剤を使用する。ｐＭＤＩにおいて、本処方物は、液体または懸濁液の形態で提供され、噴霧剤とともに容器内に存在する。噴霧剤は様々な形態をとり得る。例えば、噴霧剤は、圧縮ガスまたは液化ガスを含み得る。

【０１６０】

別の実施形態において、医薬製剤は、乾燥粉末吸入器（ＤＰＩ）との使用に適応している。ＤＰＩでの使用に適切な吸入組成物は、一般的には活性成分の粒子および医薬的に許容可能な担体の粒子を含む。活性物質の粒径は約０．１μｍから約１０μｍまで変動し得るが；遠位の肺への効果的な送達のためには、活性物質粒子の少なくとも９５パーセントが５μｍ以下である。各活性物質は、０．０１から９９％の濃度で存在し得る。しかし、一般的には、各活性物質は、組成物の総重量の約０．０５から５０％、より一般的には約０．２から２０％の濃度で存在する。

【０１６１】

上述のように、活性成分に加えて、吸入可能な粉末は、好ましくは医薬的に許容可能な

担体を含み、これは、何らかの薬理学的に不活性である物質または吸入に対して許容可能である物質の組み合わせから構成され得る。有利に、担体粒子は、１以上の結晶性の糖から構成され；担体粒子は、１以上の糖アルコールまたはポリオールから構成され得る。好ましくは、担体粒子は、デキストロースまたはラクトース、特にラクトースの粒子である。Ｈａｎｄｉｈａｌｅｒ、Ｒｏｔｏｈａｌｅｒ、Ｄｉｓｋｈａｌｅｒ、ＴｗｉｓｔｈａｌｅｒおよびＴｕｒｂｏｈａｌｅｒなど、従来の乾燥粉末吸入器を利用する本発明の実施形態において、担体粒子の粒径は、約１０ミクロンから約１０００ミクロンの範囲であり得る。これらの実施形態のある一定のものにおいて、担体粒子の粒径は、約２０ミクロンから約１２０ミクロンの範囲であり得る。ある一定の他の実施形態において、担体粒子の少なくとも９０重量％の粒径が１０００ミクロン未満であり、好ましくは６０ミクロンと１０００ミクロンの間となる。これらの担体粒子のうち比較的大きな粒径のものは、流動性および同伴特性が良好である。存在する場合、担体粒子の量は、一般に、粉末の総重量に対して、９５重量％以下、例えば９０重量％以下、有利には８０重量％以下、好ましくは５０重量％以下となろう。何れの微細賦形剤物質の量も、存在するならば、粉末の総重量に対して、５０重量％以下、有利には３０重量％以下、特に２０重量％以下であり得る。粉末は、Ｌ－ロイシンまたは別のアミノ酸および／またはステアリン酸の金属塩、例えばステアリン酸マグネシウムまたはカルシウムなどの性能改良剤を含有していてもよい。

【０１６２】

式Ｉの化合物はまた、薬物の直腸投与のための坐薬の形態でも投与され得る。これらの組成物は、周囲温度で固形物であるが直腸温度で液体となり、したがって直腸で溶融して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と薬物を混合することによって調製され得る。このような物質は、カカオバターおよびポリエチレングリコールである。

【０１６３】

局所用途の場合、式Ｉの化合物を含有するクリーム、軟膏、ゲル、溶液または懸濁液などが使用される。（本願の目的のために、局所適用は、洗口剤およびうがい薬を含む。）局所処方物は、一般に、医薬担体、補助溶媒、乳化剤、浸透促進剤、保存剤系および皮膚軟化剤から構成され得る。

【０１６４】

他の薬物との併用

ＪＡＫ介在正疾患の処置および予防のために、式Ｉの化合物を他の治療剤と同時投与し得る。したがって別の態様において、本発明は、治療的有効量の式Ｉの化合物および１以上の他の治療剤を含む、ＪＡＫ介在性疾患を処置するための医薬組成物を提供する。特に、炎症性疾患関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、ＣＯＰＤ、喘息およびアレルギー性鼻炎の処置のために、次のものなどの薬剤と式Ｉの化合物が併用され得る：（１）ＴＮＦ－α阻害剤、例えばレミカド（Ｒｅｍｉｃａｄｅ）（登録商標）およびエンブレル（Ｅｎｂｒｅｌ）（登録商標））など；（２）非選択的ＣＯＸ－Ｉ／ＣＯＸ－２阻害剤（例えば、ピロキシカム、ジクロフェナク、プロピオン酸、例えばナプロキセン、フルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェンなど、フェナム酸塩、例えばメフェナム酸など、インドメタシン、スリンダク、アパゾン、ピラゾロン、例えば、フェニルブタゾン、サリチル酸塩、例えばアスピリンなど）；（３）ＣＯＸ－２阻害剤（例えば、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブおよびエトリコキシブなど）；

（４）低用量メトトレキサート、レフノミド（ｌｅｆｕｎｏｍｉｄｅ）、シクレソニド、ヒドロキシクロロキン、ｄ－ペニシラミン、オーラノフィンまたは非経口もしくは経口用の金を含む、関節リウマチの処置用の他の薬剤；（５）ロイコトリエン生合成阻害剤、５－リポキシゲナーゼ（５－ＬＯ）阻害剤または５－リポキシゲナーゼ活性化タンパク質（ＦＬＡＰ）アンタゴニスト、例えばジレウトンなど；（６）ＬＴＤ４受容体アンタゴニスト、例えば、ザフィルルカスト、モンテルカストおよびプランルカストなど；（７）ＰＤＥ４阻害剤、例えばロフルミラストなど；

（８）抗ヒスタミンＨ１受容体アンタゴニスト、例えばセチリジン、ロラタジン、デス

ロラタジン、フェキソフェナジン、アステミゾール、アゼラスチンおよびクロルフェニラミン；（９）α１－およびα２－アドレナリン受容体アゴニスト血管収縮剤交感神経刺激剤、例えば、プロピルヘキセドリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、シュードエフェドリン、ナファゾリン塩酸塩、オキシメタゾリン塩酸塩、テトラヒドロゾリン塩酸塩、キシロメタゾリン塩酸塩およびエチルノルエピネフリン塩酸塩など；（１０）抗コリン薬、例えば、イプラトロピウム臭化物、チオトロピウム臭化物、オキシトロピウム臭化物、アクリンジニウム（ａｃｌｉｎｄｉｎｉｕｍ）臭化物、グリコピロレート、ピレンゼピンおよびテレンゼピン；（１１）β－アドレナリン受容体アゴニスト、例えば、メタプロテレノール、イソプロテレノール、イソプレナリン、アルブテロール、サルブタモール、フォルモテロール、サルメテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、メシル酸ビトルテロールおよびピルブテロールまたはメチルキサンタニン（ｍｅｔｈｙｌｘａｎｔｈａｎｉｎｅ）（テオフィリンおよびアミノフィリンを含む。）、クロモグリク酸ナトリウムなど；（１２）インスリン様増殖因子Ｉ型（ＩＧＦ－１）模倣物；（１３）全身性副作用が抑えられた吸入グルココルチコイド、例えばプレドニゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニドおよびフロンカルボン酸モメタゾンなど。

【０１６５】

スキームおよび実施例

本明細書中で使用される略語は、次の表でまとめられる意味を有する。下記で表にまとめられていない略語は、具体的な断りがない限り、一般的に使用されるようなそれらの意味を有する。

【表１】

AD	アダマンチル
ACN, MeCN	アセトニトリル
BAST	ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド
t-Bu XPhos	2-ジtert-ブチルホスフィノ-2′,4′,6′-トリイソプロピルビフェニル
Chiral SFC	キラル超臨界流体クロマトグラフィー
CO_2	二酸化炭素

Cs_2CO_3	炭酸セシウム
dba	ジベンジリデンアセトン
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン
DCE	1,2-ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DEA	ジエチルアミン
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMEA	ジメチルエチルアミン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DSC	N,N-炭酸ジスクシンイミジル
EDC	3-(エチルイミノメチレンアミノ)-N,N-ジメチル-プロパン-1-アミン
EtOAc	酢酸エチル
ESI	エレクトロスプレーイオン化
GCMS	ガスクロマトグラフィー/質量分析
HATU	O-(7-アザ-1H-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
HCl	塩化水素
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー
IPA	2-プロパノール
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
m-CPBA	メタ-クロロペルオキシ安息香酸
LR	低分解能
LRMS	低分解能質量分析
MeI	ヨードメタン
Me-THF	2-メチルテトラヒドロフラン
Me_4-*t*-Bu-X-Phos	ジ-tert-ブチル[3,4,5,6-テトラメチル-2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン
$MgSO_4$	硫酸マグネシウム
MP-$(OAc)_3BH$	固体支持(多孔質)トリアセトキシボロヒドリド
MPLC	中圧液体クロマトグラフィー
NaH	水素化ナトリウム
Na_2SO_4	硫酸ナトリウム
$NaBH_4$	水素化ホウ素ナトリウム
$NaHCO_3$	重炭酸ナトリウム

NaOMe	ナトリウムメトキシド
NMO	4-メチルモルホリンN-オキシド
$Pd_2(dba)_3$	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
$POCl_3$	オキシ塩化リン(V)
PS-CDI	ポリスチレン結合カルボニルジイミダゾール
PyBOP	(7-アザベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート
SEM-Cl	2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
SiliaCat(登録商標)DPP-Pd	シリカ結合ジフェニルホスフィンパラジウム(II)
TBAF	フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム
TBS-Cl	tert-ブチルジメチルシリルクロリド
t-BuOH	tert-ブタノール
t-Bu Xphos	2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TPAP	過ルテニウム酸テトラ-n-プロピルアンモニウム(VII)
Tr	保持時間
X-Phos	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
HCOOH	ギ酸
K*t*-OBu	カリウムtert-ブトキシド
$Na_2S_2O_5$	ピロ亜硫酸ナトリウム
NMR	核磁気共鳴
TLC	薄層クロマトグラフィー
$(EtO)_2P(O)CH_2CN$	(シアノメチル)ホスホン酸ジエチル
MsCl	メタンスルホニルクロリド
TsOH	p-トルエンスルホン酸
KCN	シアン化カリウム
Si-DMT	シリカ支持ジメルカプトトリアジン
TMS	トリメチルシラン
CF_3TMS	(トリフルオロメチル)トリメチルシラン

【表２】

アルキル基略語

Me	メチル
Et	エチル
n-Pr	ノルマルプロピル

i-Pr	イソプロピル
n-Bu	ノルマルブチル
i-Bu	イソブチル
s-Bu	第二ブチル
t-Bu	第三ブチル
c-Pr	シクロプロピル
c-Bu	シクロブチル
c-Pen	シクロペンチル
c-Hex	シクロヘキシル

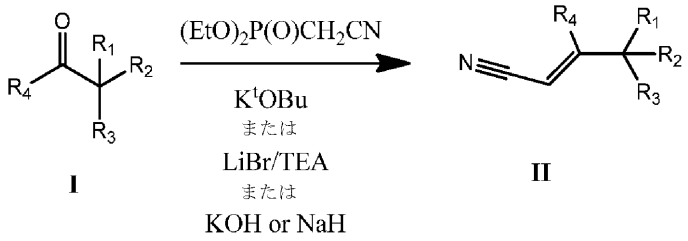
【０１６６】
合成の方法
本発明の化合物は、適切な材料を用いて次の一般的スキームに従い調製され得、続く具体的な実施例によりさらに例示される。実施例で説明される化合物は、本発明としてみなされる唯一の属を形成するものと解釈すべきものではない。したがって、実例となる下記の実施例は、列挙される化合物によって、または説明目的のために用いられる何らかの特定の置換基によって限定されない。スキームにおいて示されるような置換基の付番は、必ずしも特許請求の範囲で使用されるものと対応せず、しばしば、本明細書中、上記の本発明の定義のもとで複数の置換基が許容される場合、明確にするために、化合物に連結される１個の置換基が示される。
【０１６７】
これらの化合物を調製するために、次の調製手順の条件および過程の既知の変形物が使用され得ることを当業者は、容易に理解するであろう。ここで、別段の断りがない限り、次の非限定実施例において本発明を説明する：
全ての反応は、別段の具体的な断りがない限り、撹拌され（機械的に、スターラーバー／スターラープレートまたは振盪）、窒素またはアルゴンの不活性雰囲気下で行った。
【０１６８】
本明細書中に記載の中間体および最終化合物を調製するために使用される全ての出発物質は、市販業者から入手し、受領時の状態のまま使用した。
【０１６９】
全ての温度は、別段の断りがない限り、摂氏温度（℃）である。
【０１７０】
周囲温度は１５から２５℃である。
【０１７１】
殆どの化合物は、逆相分取ＨＰＬＣ、シリカゲル上でのＭＰＬＣ、ＳＦＣ、再結晶化および／またはスウィッシュ（ｓｗｉｓｈ）（溶媒中での懸濁とそれに続く固形物のろ過）によって、精製した。
【０１７２】
一連の反応は薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）および／またはＬＣＭＳおよび／またはＮＭＲによって追跡し、反応時間は単なる実例として与える。
【０１７３】
ＮＭＲおよびＬＣＭＳによって全ての最終生成物を分析した。
【０１７４】
中間体は、ＮＭＲおよび／またはＴＬＣおよび／またはＬＣＭＳによって分析した。
【０１７５】
方法１
本発明の中間体を調製するための一般的手順をスキーム１に記載する。適切な塩基、例

えばカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、水酸化カリウム、水素化ナトリウムまたはトリエチルアミン／ＬｉＢｒなどの存在下で、（シアノメチル）ホスホン酸ジエチルと、置換されていてもよいアルキルアルデヒドまたはケトンＩを縮合させて、本発明の実施例の合成において中間体として使用される置換アクリロニトリルＩＩを得る。

【０１７６】

スキーム１

【化３７】



【０１７７】

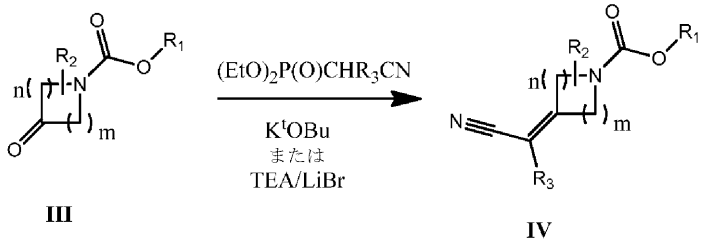
方法２

本発明の中間体を調製するための一般的手順をスキーム２に記載する。スキーム２において、ｎ＋ｍの合計は１、２、３または４であり得る。適切な塩基、例えばカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドまたはＴＥＡ／ＬｉＢｒなどの存在下で（シアノメチル）ホスホン酸ジエチルまたは別の適切なシアノホスホン酸アルキルと、置換されていてもよいカルバマート保護複素環ケトンＩＩＩを縮合させて、本発明の実施例の合成において中間体として使用される、置換されていてもよいアクリロニトリルＩＶを得る。

【０１７８】

スキーム２

【化３８】



【０１７９】

方法３

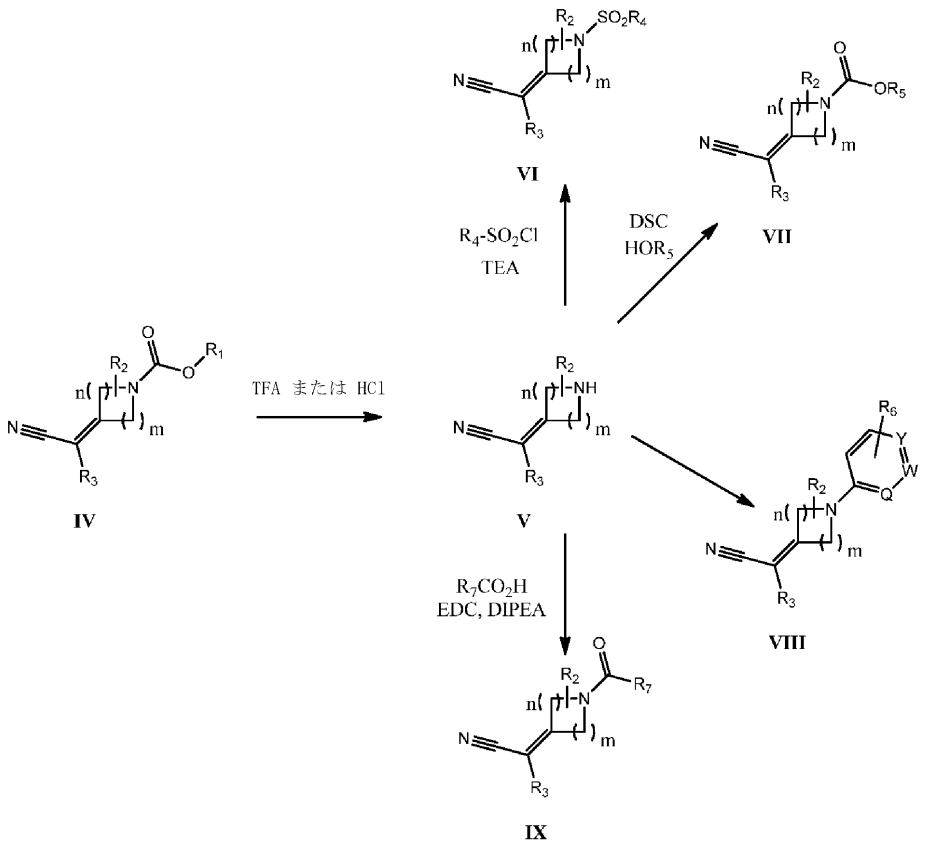
本発明の中間体を調製するための一般的手順をスキーム３に記載する。適切な酸、例えばＴＦＡまたはＨＣｌなどの存在下でカルバマート保護された置換されていてもよいアクリロニトリルＩＶを脱保護して、アミノ中間体Ｖを生成させ、これをさらに誘導体化してスルホンアミドＶＩ、カルバマートＶＩＩ、Ｎ－アリール化中間体ＶＩＩＩまたはアミドＩＸを生成させる。適切な溶媒、例えばＤＣＭ中で、適切な塩基、例えばＤＩＰＥＡを使用して、脱保護した、置換されていてもよいアクリロニトリルを置換されていてもよいスルホニルクロリドと反応させることによって、スルホンアミド誘導体ＶＩを生成させる。適切な塩基、例えばＴＥＡの存在下で、脱保護した、置換されていてもよいアクリロニトリルを二重活性化カルボニル同等物、例えばＤＳＣまたはトリホスゲンおよび置換されていてもよいアルコールと反応させることによって、カルバマート誘導体ＶＩＩを生成させる。あるいは、ＤＣＭなどの適切な溶媒中で、適切な塩基、例えば２，６－ルチジン、ＤＩＰＥＡまたはＴＥＡなどの存在下で、アミンおよび活性化カルバモイル部分、例えばク

ロロギ酸アルキルなどの反応を介して、カルバマート誘導体ＶＩＩを調製し得る。１２０℃または１２０℃前後でＤＭＦまたはＮＭＰなどの溶媒中で、適切な塩基、例えばＴＥＡなどを用いて、脱保護した、置換されていてもよいアクリロニトリルを置換されていてもよい電子不足のアリールハロゲン化物と反応させることによって、Ｎ－アリール化誘導体ＶＩＩＩを生成させる。適切な塩基、例えばＴＥＡまたはヒューニッヒ塩基の存在下で、適切なカップリング剤、例えばＥＤＣ、ＣＤＩまたはＨＡＴＵなどの存在下で、脱保護した、置換されていてもよいアクリロニトリルを置換されていてもよいカルボン酸と反応させることによって、アミド誘導体ＩＸを生成させる。あるいは、カルボン酸の代わりに酸塩化物などの活性化アシル化試薬を用いて、ある一定の例においてアミド誘導体ＩＸを調製し得る。

【０１８０】

スキーム３

【化３９】



【０１８１】

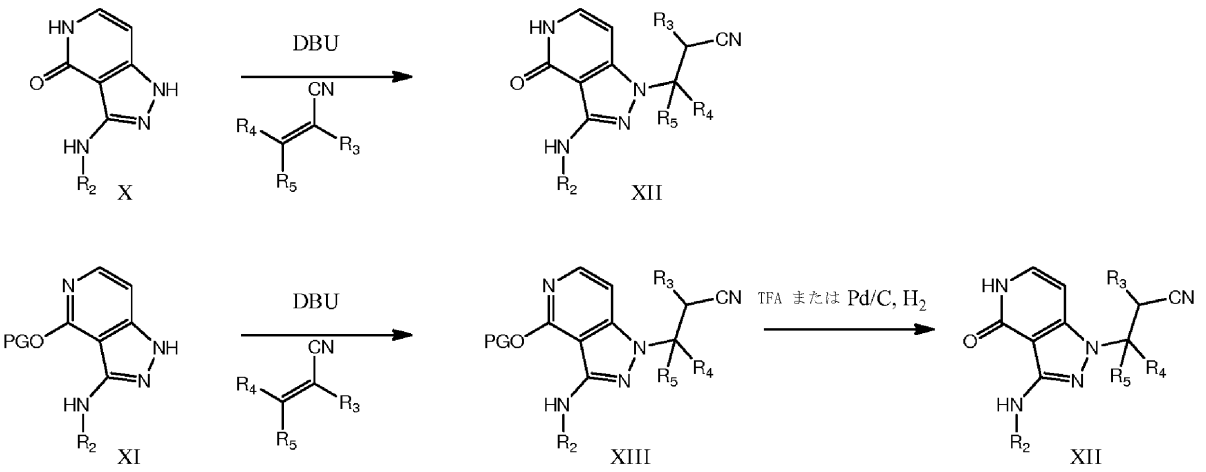
方法４

本発明の中間体を調製するための一般的手順をスキーム４に記載する。適切な塩基、例えばＤＢＵなどを用いて、適切な溶媒、例えばＭｅＣＮ、ＥｔＯＨ、ｎ－ＢｕＯＨまたはｔｅｒｔ－ＢｕＯＨ中で、２５から１１０℃の温度で、非保護ピラゾロピリドンＸまたは保護されているピラゾロピリドンＸＩの何れかに対して、置換されていてもよいアクリロニトリルへの共役付加を行って、アルキル化非保護ピラゾロピリドンＸＩＩまたは保護されているピラゾロピリドンＸＩＩＩ、本発明の実施例の合成における中間体を得ることができる。次に、適切な酸、例えばＴＦＡなどを使用して、または水素およそ１気圧でＰｄ炭素を使用する水素化分解条件下での何れかで、ＥｔＯＡｃ、ＥｔＯＨ、ＭｅＯＨなどの適切な溶媒中、またはそれらの溶媒の混合液を用いて、遊離アルキル化ピリドンＸＩＩへのＸＩＩＩの脱保護を行うことができる。

【０１８２】

スキーム４

【化４０】



【０１８３】

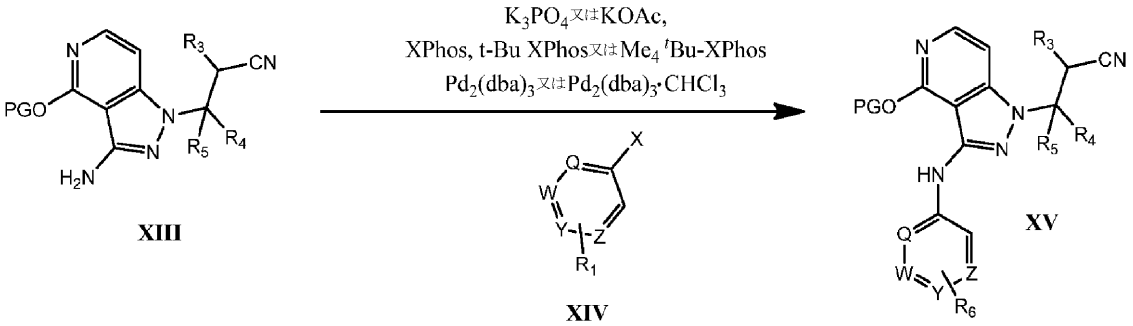
方法５

本発明の実施例を調製するための一般的手順をスキーム５に記載する。適切な触媒パラジウム配位子系、例えばPd_2（ｄｂａ）$_3$またはPd_2（ｄｂａ）$_3$・$CHCl_3$および２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル（ｔ－Ｂｕ　ＸＰｈｏｓ）またはジ－ｔｅｒｔ－ブチル［３，４，５，６－テトラメチル－２’，４’，６’－トリ（プロパン－２－イル）ビフェニル－２－イル］ホスファン（Me_4 ^{t}Ｂｕ－ＸＰｈｏｓ）または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）などを用いて、アルキル化３－アミノピラゾロピリミジンＸＩＩＩ（R_2＝Ｈ）をアリールおよびヘテロアリールハロゲン化物ＸＩＶにクロスカップリングさせる。典型的な条件は、１：２から１：２．５の、およそのＰｄ：配位子比を用いて、１０から２５％Ｐｄプレ触媒量でピラゾロピリミジンに対して１から２当量のアリール／ヘテロアリールハロゲン化物を使用する。一般的に、クロスカップリングは、２－プロパノールまたはｔ－アミルアルコール溶媒の何れかおよび１から３．１当量のＫＯＡｃまたはK_3PO_4塩基を用いて行われる。反応は、本発明の中間体ＸＶを得るために、一般的には６５から９０℃の間で行った。

【０１８４】

スキーム５

【化４１】



【０１８５】

方法６

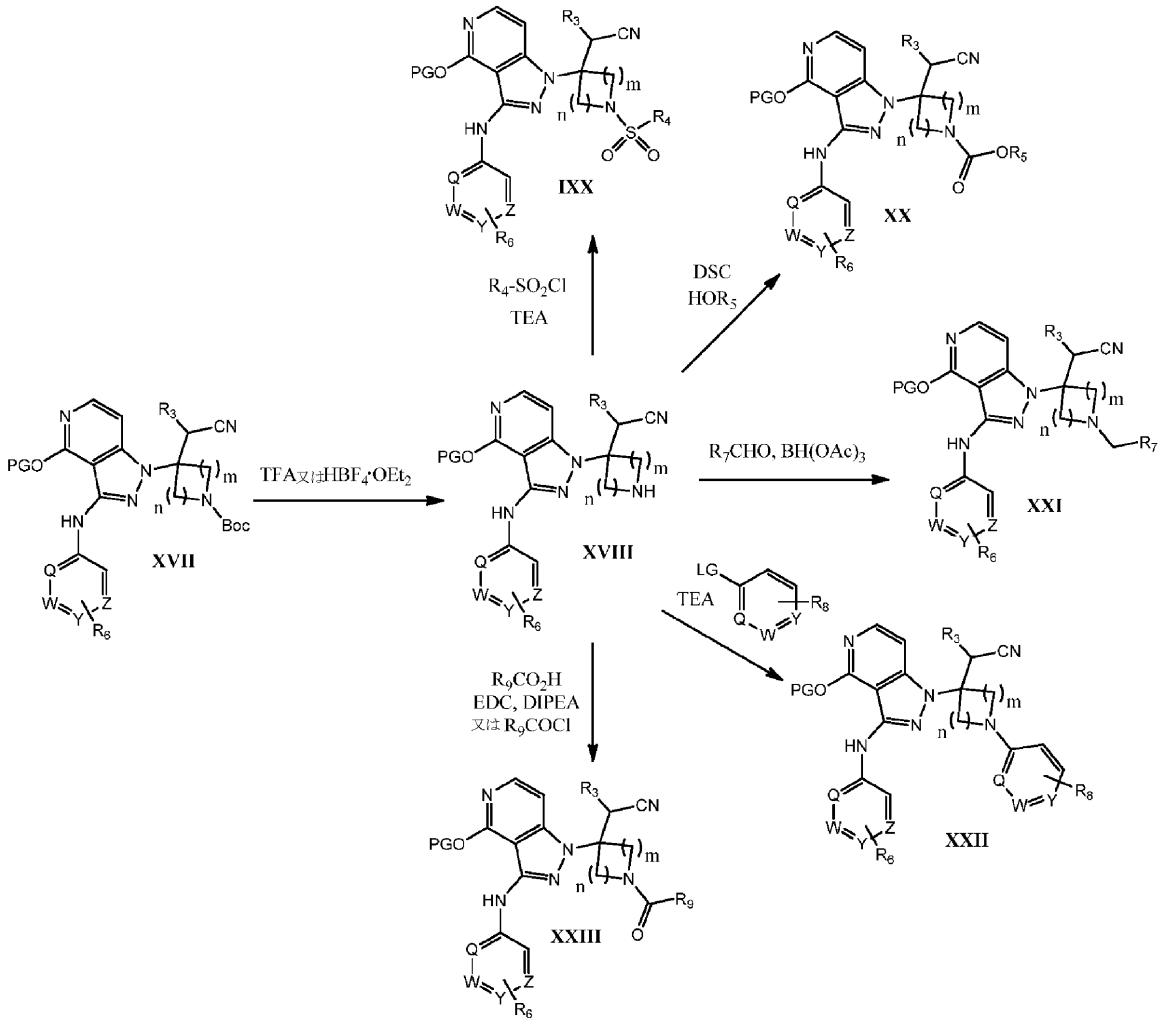
本発明の実施例を調製するための一般的手順をスキーム６に記載する。適切な酸、例えばＴＦＡまたはHBF_4・OEt_2などの存在下でカルバマート含有脱保護ピラゾロピリドンＸＶＩＩを脱保護して、アミノ中間体ＸＶＩＩＩを生成させ、これをさらに誘導体化

してスルホンアミドＩＸＸ、カルバマートＸＸ、三級アミンＸＸＩ、Ｎ－アリール化中間体ＸＸＩＩまたはアミドＸＸＩＩＩを生成させる。適切な溶媒、例えばＤＣＭ中などで、適切な塩基、例えばＤＩＰＥＡまたはＴＥＡなどを使用して、脱保護した、置換されていてもよいアクリロニトリルを置換されていてもよいスルホニルクロリドと反応させることによって、スルホンアミド誘導体ＩＸＸを生成させる。適切な塩基、例えばＤＩＰＥＡまたはＴＥＡなどの存在下で、脱保護した、置換されていてもよいアクリロニトリルを二重活性化カルボニル同等物、例えばＤＳＣまたはトリホスゲンおよび置換されていてもよいアルコールと反応させることによって、カルバマート誘導体ＸＸを生成させる。あるいは、ＤＣＭなどの適切な溶媒中で、適切な塩基、例えば２，６－ルチジン、ＤＩＰＥＡまたはＴＥＡなどの存在下で、アミンおよび活性化カルバモイル部、例えばクロロギ酸アルキルなどの反応を介してカルバマート誘導体ＸＸを調製し得る。適切な酸触媒、例えばＴＦＡなど、および適切な還元剤、例えば水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムなどの存在下での、アミン、適切なカルボニル含有化合物、例えばアルデヒドまたはケトンなどの反応を介して、三級アミン誘導体ＸＸＩを調製し得る。１２０℃または１２０℃前後で、溶媒、例えばＤＭＦまたはＮＭＰなどの中で、適切な塩基、例えばＴＥＡなどを用いて、脱保護した、置換されていてもよいアクリロニトリルを置換されていてもよい電子不足のアリールハロゲン化物と反応させることによって、Ｎ－アリール化誘導体ＸＸＩＩを生成させる。適切な塩基、例えばＴＥＡまたＤＩＰＥＡなどの存在下で、適切なカップリング剤、例えばＥＤＣ、ＣＤＩまたはＨＡＴＵなどの存在下で、脱保護した、置換されていてもよいアクリロニトリルを置換されていてもよいカルボン酸と反応させることによって、アミド誘導体ＸＸＩＩＩを生成させる。あるいは、カルボン酸の代わりに酸塩化物などの活性化アシル化試薬を用いて、ある一定の例においてアミド誘導体ＸＸＩＩＩを調製し得る。

【０１８６】

スキーム６

【化４２】



【０１８７】

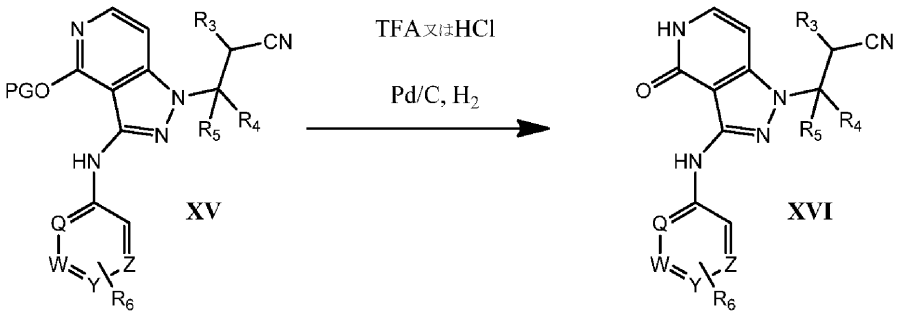
方法７

本発明の実施例を調製するための一般的手順をスキーム７に記載する。酸、例えばＴＦＡまたはＨＣｌなどの存在下で、保護されたピラゾロピリミジンＸＶを脱保護して、脱保護されたピラゾロピリドンＸＶＩを得る。あるいは、加水分解的に不安定なピリドン保護基（例えばＰＧ＝Ｂｎ）の場合、適切な溶媒、例えばＥｔＯＡｃ、ＥｔＯＨ、ＭｅＯＨまたはこれらの溶媒の混合液中、水素の存在下でＰｄ炭素を用いて、水素化分解条件下で脱保護が達成され得る。

【０１８８】

スキーム７

【化４３】



【０１８９】

中間体

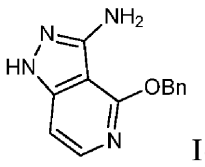
次の実験手順は、本発明の実施例の合成で使用される化学物質の調製を詳述する。例示される手順は、単なる説明目的であり、本発明の範囲を何ら限定するものではない。

【０１９０】

中間体１

４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミン

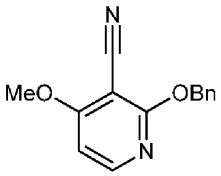
【化４４】



【０１９１】

段階１：２－（ベンジルオキシ）－４－メトキシニコチノニトリル

【化４５】



【０１９２】

トルエン（０．６０Ｌ）中の２－ヒドロキシ－４－メトキシニコチノニトリル（６０ｇ、０．４ｍｏｌ）の溶液に、室温でAg_2CO_3（０．１４ｋｇ、０．５１ｍｏｌ）およびＢｎＢｒ（８７ｇ、０．５１ｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で３時間撹拌した。混合物をろ過し、ケーキをＤＣＭで洗浄した。ろ液を真空濃縮し、石油エーテル（１００ｍＬ）を残渣に添加し、固形物をろ過して、固形物として２－（ベンジルオキシ）－４－メトキシニコチノニトリルを得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{14}H_{13}N_2O_2$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２４１，実測値２４１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚＣＤＣｌ$_3$）：δ ８．２１（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｍ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５１（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ）。

【０１９３】

段階２：４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミン

ヒドラジン水和物（０．２０ｋｇ、４．１ｍｏｌ）およびｎ－ＢｕＯＨ（６００ｍＬ）

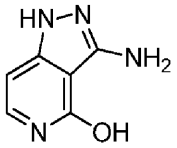
中の２－（ベンジルオキシ）－４－メトキシニコチノニトリル（１００ｇ、４１０ｍｍｏｌ）の懸濁液を一晩加熱還流した。混合物を真空濃縮し、シリカクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中２５％酢酸エチルで溶出した。所望の分画の真空濃縮によって、化合物Ｉ－１を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．９７（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２４－７．３３（ｍ，３Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４６（ｓ，２Ｈ），４．５０（ｓ，２Ｈ）。

【０１９４】

中間体２

３－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－オール

【化４６】



I-2

【０１９５】

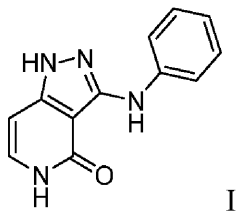
圧力容器中、ヒドラジン水和物（２４．８ｍＬ、２６０ｍｍｏｌ）中で３－シアノ－２－ヒドロキシ－４－メトキシピリジン（１．００ｇ、６．６６ｍｍｏｌ）を溶解した。反応混合物を１４０℃に２１時間加熱し、次いで周囲温度に冷却し、さらに４８時間撹拌した。反応混合物を濃縮して固形物を得て、これをジエチルエーテル中でスラリー化し、ろ過し、ジエチルエーテルで洗浄した。固形物を真空下で乾燥させて、Ｉ－２を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{6}$Ｈ$_{7}$Ｎ$_{4}$Ｏに対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：１５１，実測値１５１。

【０１９６】

中間体３

３－（フェニルアミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４（５Ｈ）－オン

【化４７】

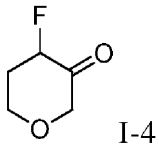


I-3

【０１９７】

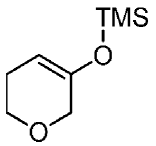
２－プロパノール（３．０ｍＬ）中で３－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－オール（５０．０ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ）、２－ジ－ｔ－ブチルホスフィノ－３，４，５，６－テトラメチル－２’，４’，６’－トリ－ｉ－プロピルビフェニル（４．０ｍｇ、８．３μｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$ｄｂａ$_{3}$（３０．５ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）、第三リン酸カリウム（１４１ｍｇ、０．６６６ｍｍｏｌ）およびブロモベンゼン（２６μＬ、０．２５ｍｍｏｌ）を懸濁した。１０分間にわたり反応混合物にアルゴンを噴霧し、次いで７５℃に２時間加熱した。３：１クロロホルム／イソプロパノール中で反応混合物を希釈し、水および塩水で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。分取逆相クロマトグラフィーによって残渣を精製し、０．１％ＴＦＡ調整剤入りのアセトニトリル／水で溶出した。所望の生成物を含有する分画を合わせ、３：１クロロホルム／イソプロパノール中で希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液および塩水で洗浄した。合わせた水層を３：１クロロホルム／イソプロパノール（×１）で逆抽出し、合わせた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、固形物として所望の生成物Ｉ－３を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{12}$Ｈ$_{11}$Ｎ$_{4}$Ｏに対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２２７，実測値２２７。

【０１９８】
中間体Ｉ－４
４－フルオロジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３（４Ｈ）－オン
【化４８】



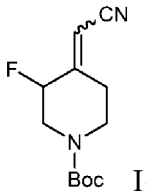
I-4

【０１９９】
段階１：（（５，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）オキシ）トリメチルシラン
【化４９】



【０２００】
ＴＨＦ（３２．０ｍＬ）中でジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３（４Ｈ）－オン（４．００ｇ、４０．０ｍｍｏｌ）を溶解し、クロロトリメチルシラン（１２．８ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１０分間撹拌した。次いで、トリエチルアミン（１５．０ｍＬ、１０８ｍｍｏｌ）を窒素下で滴下して添加した。白色沈殿物が生じ、得られた懸濁液を週末にわたり７０℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空濃縮した。ペンタン（８０ｍＬ）を添加し、懸濁液をろ過し、固形物をペンタン（４０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を真空濃縮して、液体として表題化合物を得て、さらに精製せずに次の段階でそのまま使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　４．９８－４．９２（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｍ，２Ｈ），３．６９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．１６（ｍ，２Ｈ），０．１９（ｓ，９Ｈ）。
【０２０１】
段階２：４－フルオロジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３（４Ｈ）－オン（Ｉ－４）
０℃でアセトニトリル（７５．０ｍＬ）中の（（５，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）オキシ）トリメチルシラン（５．１ｇ、３０ｍｍｏｌ）の溶液にＳｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒ（登録商標）（１５．８ｇ、４４．５ｍｍｏｌ）を添加した。次いで反応物を室温まで一晩撹拌し、酢酸エチルで希釈し、塩水で洗浄し、水層を酢酸エチル（×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、固形物を得た。固形物をＤＣＭ中で吸収させ、ろ過し、真空濃縮して、液体としてＩ－４を得て、さらに精製せずに使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　５．０６（ｄｄｄ，Ｊ＝６．９，１１．１，４８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄｔ，Ｊ＝４．１，１２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２４（ｍ，１Ｈ）。
【０２０２】
中間体５－１
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチレン）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート

【化５０】



I-5-1

【０２０３】

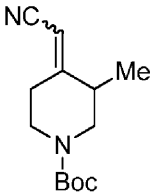
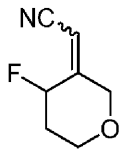
ＴＨＦ（０．７０Ｌ）中のジエチル（シアノメチル）ホスホナート（６７ｇ、０．３８ｍｏｌ）の溶液に室温でＴＥＡ（７０ｇ、０．６９ｍｏｌ）およびＬｉＢｒ（３６ｇ、０．４２ｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で３０分間撹拌し、その後、ｔｅｒｔ－ブチル－３－フルオロ－４－オキソピペリジン－１－カルボキシラート（７５ｇ、０．３５ｍｏｌ）を添加した。反応物をさらに3時間撹拌し、次いでH_2O（１．０Ｌ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン中１０％酢酸エチルで溶出した。所望の分画の真空濃縮によって、固形物として所望の生成物、Ｉ－５－１を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　５．８８（ｓ，１Ｈ），５．２７（ｍ，０．５Ｈ），５．１９（ｍ，０．５Ｈ），３．８６－３．４０（ｂｒｍ，４Ｈ），２．６５（ｍ，１Ｈ），２．５１（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）。

【０２０４】

中間体５－１について上記で述べたような類似の手順に従い、表１で示される次のアクリロニトリル中間体を調製した：

【表３】

表１

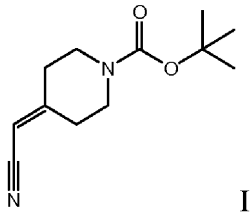
中間体#	構造	化合物名	^{1}H NMR / MS
I-5-2		tert-ブチル4-(シアノメチレン)-3-メチルピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_8H_{13}N_2$ に対する計算値 $[M\text{-}Boc+H]^+$: 137, 実測値 137.
I-5-3		2-(4-フルオロジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)アセトニトリル	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.66–5.50 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.26–5.08 (m, 1H), 4.75 (dd, *J* = 4.1, 13.6 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.62 (dddd, *J* = 1.3, 2.6, 10.7, 12.0 Hz, 1H), 2.30–2.14 (m, 1H), 2.12–1.96 (m, 1H).

【０２０５】

中間体６－１

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチリデン）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化５１】



I-6-1

【０２０６】

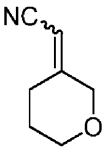
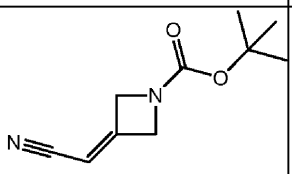
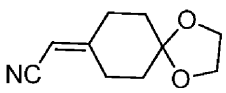
カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２６３ｍＬ、２６３ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１．０Ｍ）およびＴＨＦ（２００ｍＬ）の冷却した０℃溶液に、ジエチル（シアノメチル）ホスホナート（４３．７ｍＬ、２７６ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。反応混合物を０°Ｖで１０分間維持し、次いで周囲温度に温め、１時間維持した。混合物を０℃に冷却し、３０分間にわたるＴＨＦ（１５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－オキソピペリジン－１－カルボキシラート（５０．０ｇ、２５１ｍｍｏｌ）の滴下による添加により処理した。添加後、混合物を０℃で２０分間維持し、次いで周囲温度に温め、１８時間維持した。次に、反応混合物を水（８００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（×２）で抽出した。合わせた有機抽出物を水、塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、固形物として表題化合物Ｉ－６－１を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　５．１９（ｓ，１Ｈ），３．４８－３．５３（ｍ，４Ｈ），２．５６（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）。

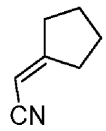
【０２０７】

中間体６－１に対してしようしたものと類似の手順に従い、表２の次のアクリロニトリル中間体を調製した：

【表４】

表２

中間体#	構造	化合物名	^{1}H NMR / LRMS
I-6-2		2(ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-イリデン)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_7H_{10}NO$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 124, 実測値 124.
I-6-3		tert-ブチル3-(シアノメチリデン)アゼチジン-1-カルボキシラート	^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 5.38–5.35 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 4.61–4.58 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).
I-6-4		2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イリデン)アセトニトリル	^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 5.11 (s,

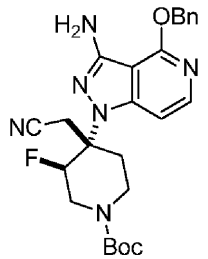
			1H), 3.97 (m, 4H), 2.65 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.78 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.75 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H).
I-6-5		2-シクロペンチリデンアセトニトリル	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ 5.22 (m, 1H), 2.60–2.56 (m, 2H), 2.45–2.41 (m, 2H), 1.30–1.20 (m, 4H).

【０２０８】

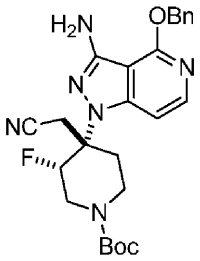
中間体７－１および７－２

（３Ｒ，４Ｓおよび３Ｓ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート（Ｉ－７－１）および（３Ｓ，４Ｓおよび３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート（Ｉ－７－２）

【化５２】



I-7-1



I-7-2

【０２０９】

室温でＣＨ$_3$ＣＮ（２００ｍＬ）のｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチレン）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート（５０ｇ、２０８ｍｍｏｌ）および４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミン（２５ｇ、１０４ｍｍｏｌ）の溶液にＤＢＵ（１７．４ｇ、１１５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で４８時間撹拌し、その後真空濃縮した。次いで水（２００ｍＬ）を添加し、反応物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。有機層を塩水（５００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン中９から３３％ＥｔＯＡｃで溶出して、２種類のジアステレオマーを固形物として得た。

【０２１０】

主要な異性体Ｉ－７－１：ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{25}$Ｈ$_{30}$Ｎ$_6$Ｏ$_3$Ｆに対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４８１，実測値４８１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　７．７７（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７

．１７（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５１（ｓ，２Ｈ），５．４７（ｍ，１Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１７（ｍ，２Ｈ），３．１５（ｍ，１Ｈ），２．９１（ｂｒｍ，１Ｈ），２．７５（ｄ，Ｊ＝１５．５Ｈｚ，１Ｈ），２．０５（ｔ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ）．CO_2中の３０％メタノール調整剤でＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＯＪ－Ｈを用いてＳＦＣ分離を達成した：保持時間＝３．７（Ｉ－７－１Ａ）および５．７（Ｉ－７－１Ｂ）分。

【０２１１】

少ない異性体Ｉ－７－２：ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{25}H_{30}N_6O_3F$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４８１，実測値４８１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　７．７７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），５．５６（ｓ，２Ｈ），５．４９（ｓ，２Ｈ），５．２３（ｄ，Ｊ＝４６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｍ，２Ｈ），３．５７（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４６（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３５－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）．

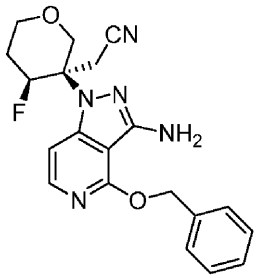
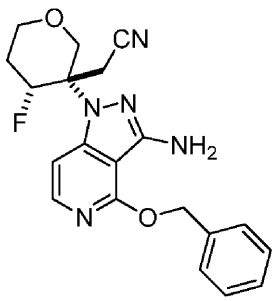
CO_2中の５から４０％エタノール調整剤（エタノール中０．０５％ＤＥＡ）でＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＡＤ－３を用いてＳＦＣ分離を達成した：保持時間＝５．４（Ｉ－７－２Ａ）および６．１（Ｉ－７－２Ｂ）分。

【０２１２】

中間体７－１および７－２について上記で述べたような類似の手順に従い、表３で示される次の中間体を調製した：選択ケースにおいて、２５から５０℃で１．０から１．５当量の間のＤＢＵをあるいは利用するために、一般的手順を改変した。

【表５】

表３

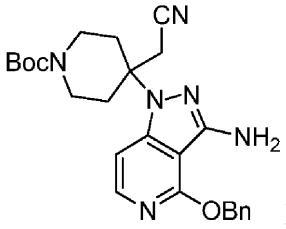
中間体#	構造	化合物名	LRMS
I-7-3A		2-((3R,4Sまたは3S,4R)-3-(3-アミノ-4-(ベンジルオキシ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アセトニトリル (SFCを介したピークA由来：AD-H、CO_2 中25%MeOH、Tr=4.8分)	LRMS (ESI) $C_{20}H_{21}FN_5O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 382, 実測値382.
I-7-3B		2-((3R,4Sまたは3S,4R)-3-(3-アミノ-4-(ベンジルオキシ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アセトニトリル (SFCを介したピークB由来、AD-H、CO_2 中25%MeOH、Tr=5.9分)	LRMS (ESI) $C_{20}H_{21}FN_5O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 382, 実測値382.

【０２１３】

中間体８

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化５３】



I-8

【０２１４】

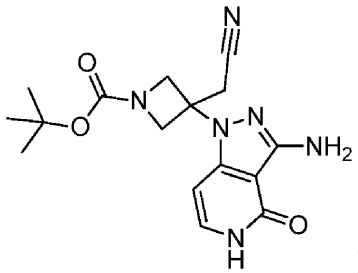
CH_3CN（２．５０Ｌ）中の４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミン（１５５ｇ、６４５ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチリデン）ピペリジン－１－カルボキシラート（２８６ｇ、１．２９ｍｏｌ）を添加し（回分式）、続いて２０℃で２０分間にわたりＤＢＵ（９９．０ｇ、６５０ｍｍｏｌ）を滴下により添加した。得られた溶液を２０℃で３日間撹拌し、４０から４５℃で真空濃縮し、次いでシリカクロマトグラフィーにより精製し、０から５０％酢酸エチル／石油エーテルで溶出した。所望の分画の真空下での濃縮によって、化合物Ｉ－８を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{25}H_{31}N_6O_3$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４６３，実測値４６３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ７．８２（ｄ，１Ｈ），７．３４－７．５０（ｍ，５Ｈ），６．８４（ｄ，１Ｈ），５．５４（ｓ，２Ｈ），４．５１（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．９４－３．９７（ｄ，２Ｈ），３．０５（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．８５－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），１．９２－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）。

【０２１５】

中間体９

ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－アミノ－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－（シアノメチル）アゼチジン－１－カルボキシラート

【化５４】



I-9

【０２１６】

ＤＭＦ（２２．２ｍＬ）中の３－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－オール（５００ｍｇ、３．３３ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチリデン）アゼチジン－１－カルボキシラート（３５６ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）の溶液にＤＢＵ（０．６０２ｍＬ、４．００ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を５０℃に加熱し、１時間撹拌し、その後、２回目のｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチリデン）アゼチジン－１－カルボキシラート（３５６ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。５０℃でさらに２時間後、反応物を冷却し、水（１００ｍＬ）で希釈し、３：１$CHCl_3$：ＩＰＡ（×３）で抽出した。合わせた有機層を塩水（５０ｍＬ）で１回洗浄した。得られた

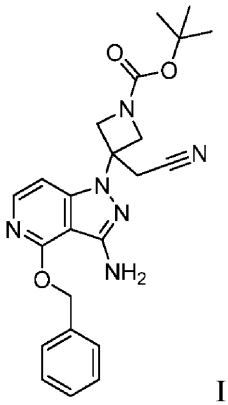
有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。逆相クロマトグラフィーによって残渣を精製し、０．１％ＴＦＡ調整剤入りのアセトニトリル／水で溶出した。所望の生成物を含有する分画をＥｔＯＡｃで希釈し、$NaHCO_3$飽和溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、化合物Ｉ－９を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{16}H_{21}N_6O_3$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３４５，実測値３４５．^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ １０．９２（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．２０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４６（ｓ，２Ｈ），４．３５（ｍ，２Ｈ），４．１５（ｍ，２Ｈ），３．２８（ｓ，２Ｈ）１．３４（ｓ，９Ｈ）。

【０２１７】

中間体１０

ｔｅｒｔ－ブチル３－［３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］－３－（シアノメチル）アゼチジン－１－カルボキシラート

【化５５】



I-10

【０２１８】

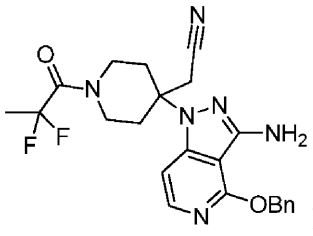
４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミン（８．０ｇ、３３ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチリデン）アゼチジン－１－カルボキシラート（９．７ｇ、５０ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２００ｍＬ）中で溶解し、ＤＢＵ（７．６ｇ、５０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌し、次いで真空濃縮し、シリカクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中１７から６７％ＥｔＯＡｃで溶出した。所望の分画の濃縮によって固形物として化合物Ｉ－１０を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{23}H_{27}N_6O_3$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４３５，実測値４３５．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ７．８５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．３９（ｍ，３Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５１（ｓ，２Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５２（ｓ，２Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｓ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）。

【０２１９】

中間体１１

２－（４－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１－（２，２－ジフルオロプロパノイル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル

【化５６】

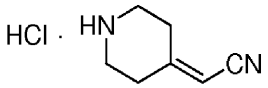


I-11

【０２２０】

段階１：２－（ピペリジン－４－イリデン）アセトニトリルＨＣｌ塩

【化５７】



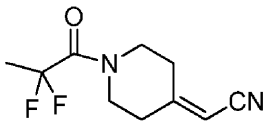
【０２２１】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチレン）ピペリジン－１－カルボキシラート（２．０３ｇ、９．１５ｍｍｏｌ）にジオキサン中のＨＣｌ（２１ｍＬ、８４ｍｍｏｌ、４Ｍ）を添加し、得られたスラリーを室温で３０分間撹拌し、次いで真空濃縮して、粗製生成物を得て、さらに精製せずにそのまま使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　９．３０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．６６（ｓ，１Ｈ），３．２０－３．１０（ｍ，４Ｈ），２．６７（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），２．５６（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ）。

【０２２２】

段階２：２－（１－（２，２－ジフルオロプロパノイル）ピペリジン－４－イリデン）アセトニトリル

【化５８】



【０２２３】

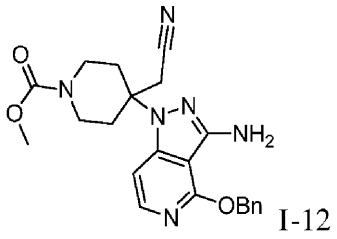
ＤＣＭ（３６．６ｍＬ）中の２－（ピペリジン－４－イリデン）アセトニトリル（１．１２ｇ、９．１５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５．２２ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）の混合物にＤＩＰＥＡ（８．０ｍＬ、４６ｍｍｏｌ）および２，２－ジフルオロプロパン酸（２．００ｇ、１８．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで真空下で濃縮して、残渣を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中３％ＥｔＯＡｃで溶出した。所望の分画の濃縮によって、固形物として２－（１－（２，２－ジフルオロプロパノイル）ピペリジン－４－イリデン）アセトニトリルを得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{10}H_{13}F_2N_2O$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２１５，実測値２１５．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　５．２３（ｓ，１Ｈ），３．７３－３．７５（ｍ，４Ｈ），２．６２－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．４１（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８４（ｔ，Ｊ＝１９．９Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２２４】

段階３：２－（４－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３

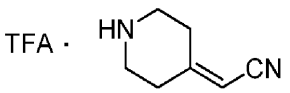
－ｃ］ピリジン－１－イル）－１－（２，２－ジフルオロプロパノイル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル
アセトニトリル（４５ｍＬ）中の４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミン（４．７６ｇ、１９．８ｍｍｏｌ）の溶液に２－（１－（２，２－ジフルオロプロパノイル）ピペリジン－４－イリデン）アセトニトリル（２．１２ｇ、９．９０ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（１．４９ｍＬ、９．９０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を４０℃で７２時間撹拌し、次いで真空濃縮して、残渣を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中４３％ＥｔＯＡｃで溶出した。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{23}H_{25}F_2N_6O_2$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４５５，実測値４５５．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　７．７６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｓ，２Ｈ），５．４６（ｓ，２Ｈ），４．１２（ｍ，１Ｈ），４．０１（ｍ，１Ｈ），３．３１（ｍ，１Ｈ），３．１７（ｓ，２Ｈ），３．０１（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．７９（ｔ，Ｊ＝２０．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２２５】
中間体１２
メチル４－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート
【化５９】



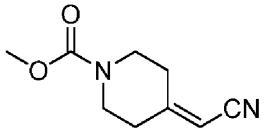
I-12

【０２２６】
段階１：２－（ピペリジン－４－イリデン）アセトニトリルＴＦＡ塩
【化６０】



【０２２７】
２０℃でジクロロメタン（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチリデン）ピペリジン－１－カルボキシラート（３．００ｇ、１３．５ｍｍｏｌ）の溶液にトリフルオロ酢酸（１３．０ｇ、１１５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を２０℃で１時間撹拌し、次いで真空下で濃縮して、油状物質を得て、これをそのまま使用した。

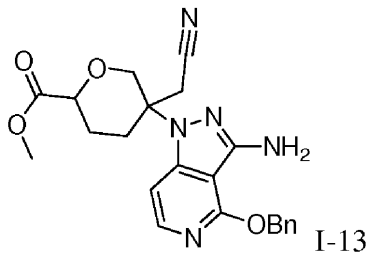
【０２２８】
段階２：メチル４－（シアノメチレン）ピペリジン－１－カルボキシラート
【化６１】



【０２２９】
ジクロロメタン（３０ｍＬ）中の粗製２－（ピペリジン－４－イリデン）アセトニトリルＴＦＡ塩（３．００ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）の溶液にトリエチルアミン（７．５０ｇ、７４．１ｍｍｏｌ）およびクロロ（メトキシ）メタノン（２．８０ｇ、２９．６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を３０分間にわたり２０℃で撹拌し、次いで真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン中２５％ＥｔＯＡｃで溶出した。所望の分画の濃縮によって、固形物としてメチル４－（シアノメチリデン）ピペリジン－１－カルボキシラートを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　５．２２（ｓ，１Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．５７（ｍ，４Ｈ），２．５９（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３６（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２Ｈ）。

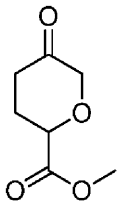
【０２３０】
段階３：メチル４－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（Ｉ－１２）
エタノール（１０ｍＬ）中の４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミン（１．００ｇ、４．１６ｍｍｏｌ）の溶液にメチル４－（シアノメチリデン）ピペリジン－１－カルボキシラート（７５０ｍｇ、４．１６ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（６３０ｍｇ、４．１４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を７８℃で８時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、シリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン５０％ＥｔＯＡｃで溶出し、次いで所望の分画を真空濃縮し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１を用いて分取ＴＬＣにより再精製して、固形物として化合物Ｉ－１２を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　７．８６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３６－７．４４（ｍ，３Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５７（ｓ，２Ｈ），４．５３（ｍ，２Ｈ），４．１２（ｍ，２Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．０５－３．１７（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．８２（ｓ，２Ｈ），１．９６－２．０５（ｍ，２Ｈ）。

【０２３１】
中間体１３
メチル５－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート
【化６２】



I-13

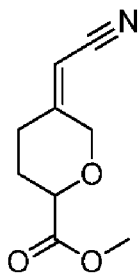
【０２３２】
段階１：メチル５－オキソテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート
【化６３】



【０２３３】
ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０ｍＬ）中のメチル５－ヒドロキシ－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート（４８７ｍｇ、３．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１．６０ｇ、３．８０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌し、次いでチオ硫酸ナトリウム飽和溶液および重炭酸ナトリウム飽和溶液で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅを通じてろ過した。水層をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（×２）で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、残渣を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中３３％ＥｔＯＡｃで溶出した。所望の分画の濃縮によって、油状物質としてメチル５－オキソテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラートを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　４．４０（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），２．５６（ｍ，２Ｈ），２．３９（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｍ，１Ｈ）。

【０２３４】
段階２：メチル５－（シアノメチレン）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート

【化６４】



【０２３５】
ＴＨＦ（５ｍＬ）中のトリエチルアミン（５９４μＬ、４．２６ｍｍｏｌ）、臭化リチウム（３４１ｍｇ、３．９３ｍｍｏｌ）および（シアノメチル）ホスホン酸ジエチル（３７９μＬ、２．３４ｍｍｏｌ）の混合物を室温で３０分間撹拌した。次に、ＴＨＦ（１ｍＬ）中のメチル５－オキソテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート（３３７ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１２時間撹拌した後、水（５ｍＬ）で反応停止させ、酢酸エチル（×４）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、残渣を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中３８％ＥｔＯＡｃで溶出した。所望の分画の濃縮によって、油状物質として表題化合物（ＥおよびＺ＝５：３）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_9$Ｈ$_{12}$ＮＯ$_3$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：１８２，実測値１８２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　５．６２（ｄ，Ｊ＝１６．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，０．５Ｈ），４．２９（ｍ，１．５Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，０．５Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，０．５Ｈ），３．６３（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，３Ｈ），２．６８（ｄｔ，Ｊ＝１４．７，４．５Ｈｚ，０．５Ｈ），２．５２（ｍ，１．５Ｈ），２．０２（ｍ，１Ｈ），１．６９（ｍ，１Ｈ）。

【０２３６】
段階３：５－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート

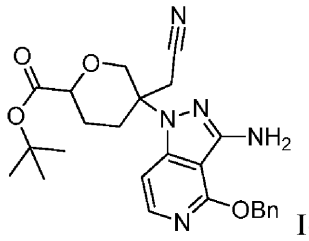
アセトニトリル（４．３ｍＬ）中の４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミン（１．５６ｇ、６．４６ｍｍｏｌ）にメチル５－（シアノメチレン）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート（２３４ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（１９５μＬ、１．２９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を４０℃で７２時間撹拌し、次いで真空濃縮して、残渣を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中３３％ＥｔＯＡｃで溶出した。所望の分画の濃縮によって固形物として化合物Ｉ－１３を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{22}H_{24}N_5O_4$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４２２，実測値４２２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ７．７０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｓ，２Ｈ），５．４０（ｓ，２Ｈ），４．２９（ｄｄ，Ｊ＝９．４，３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．３２（ｍ，１Ｈ），３．２８（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４４（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．７８（ｍ，２Ｈ）。

【０２３７】

中間体１４

ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート

【化６５】

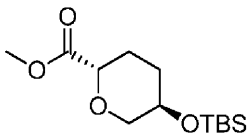


I-14

【０２３８】

段階１：（２Ｓ，５Ｒ）－メチル５－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート

【化６６】



【０２３９】

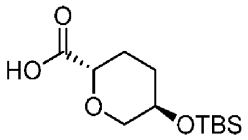
CH_2Cl_2（９０ｍＬ）中の（２Ｓ，５Ｒ）－メチル５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート（３．４８ｇ、２１．７ｍｍｏｌ）の溶液にイミダゾール（２．２２ｇ、３２．６ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（３．９３ｇ、２６．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで水（５０ｍＬ）で反応停止させ、CH_2Cl_2（×３）で抽出した。合わせた有機層を真空濃縮して、残渣を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中で１０％ＥｔＯＡｃで溶出した。所望の分画の濃縮によって、油状物質として（２Ｓ，５Ｒ）－メチル５－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラートを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ３．９７（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．０，４．９，１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄｄ，Ｊ

＝１１．６，２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．６１（ｍ，１Ｈ），３．１３（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，９．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０６（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．４５（ｍ，１Ｈ），０．８５（ｓ，９Ｈ），０．０３（ｄ，Ｊ＝６．４５Ｈｚ，６Ｈ）。

【０２４０】

段階２：（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸

【化６７】



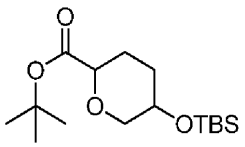
【０２４１】

メタノール（５５ｍＬ）中の（２Ｓ，５Ｒ）－メチル５－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート（５．４０ｇ、１９．７ｍｍｏｌ）の溶液に４Ｎ水酸化カリウム水溶液（２４．６ｍＬ、９８．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで溶媒を真空下で除去した。１Ｎ　ＨＣｌを用いて水性残渣をｐＨ～２に酸性化し、クロロホルム／イソプロパノール（３：１、ｘ３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、固形物として（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{12}H_{25}O_4Si$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２６１，実測値２６１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　１２．５６（ｓ，１Ｈ），３．７８（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，２．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｍ，１Ｈ），３．５８（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，９．５Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．４０（ｍ，２Ｈ），０．８１（ｓ，９Ｈ），０．０５（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，６Ｈ）。

【０２４２】

段階３：（２Ｓ，５Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート

【化６８】



【０２４３】

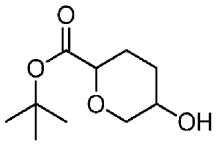
９５℃でトルエン（８０ｍＬ）中の（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（５．４６ｇ、１９．８ｍｍｏｌ）の溶液にトルエン（１０ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジ－ｔｅｒｔ－ブチルアセタール（１９．０ｍＬ、７９ｍｍｏｌ）の５ｍＬの溶液を窒素下で添加した。得られた溶液を９５℃で１時間撹拌し、その時点で残存アセタール溶液を添加し、得られた溶液をさらに１時間撹拌した。次いで反応物を真空濃縮して、残渣を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中１０％ＥｔＯＡｃで溶出した。所望の分画の濃縮によって、油状物質として（２Ｓ，５Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラートを得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{16}H_{33}$ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{16}H_{33}O_4S$

ｉに対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３１７，実測値３１７．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　３．７４（ｍ，２Ｈ），３．５９（ｔｔ，Ｊ＝９．７，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，９．５Ｈｚ，１Ｈ），１．９０－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．４１（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），０．８１（ｓ，９Ｈ），０．０２（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，６Ｈ）。

【０２４４】

段階４：ｔｅｒｔ－ブチル５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート

【化６９】



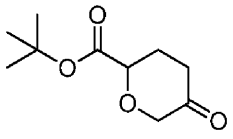
【０２４５】

ｔｅｒｔ－ブチル５－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート（４．５８ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）にテトラ－ｎ－フッ化ブチルアンモニウム（７２．０ｍＬ、７２．０ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌し、次いで真空濃縮して、残渣を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中４４％ＥｔＯＡｃで溶出した。所望の分画の濃縮によってｔｅｒｔ－ブチル５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラートを得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{10}H_{19}$ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{10}H_{19}O_4$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２０３，実測値２０３．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　４．７９（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．７，４．７，１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７１（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，２．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４０－３．３４（ｍ，１Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８３（ｍ，２Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ），１．４８－１．１３（ｍ，２Ｈ）。

【０２４６】

段階５：ｔｅｒｔ－ブチル５－オキソテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート

【化７０】



【０２４７】

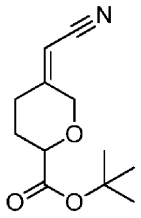
CH_2Cl_2（４５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート（２．８５ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）の溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（７．４７ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌し、次いでチオ硫酸ナトリウム飽和溶液および重炭酸ナトリウム飽和溶液で希釈した。水層をCH_2Cl_2（×４）で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、残渣を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中２５％ＥｔＯＡｃで溶出した。所望の分画の濃縮によって、油状物質としてｔｅｒｔ－ブチル５－オキソテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラートを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　４．３１（ｄｄ，Ｊ＝９．５，４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７５（ｄｔ，Ｊ＝１６．８，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３７（ｄｔ，Ｊ＝１６．８，５．

３Ｈｚ，１Ｈ），２．２４－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９８（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）。

【０２４８】

段階６：ｔｅｒｔ－ブチル－５－（シアノメチレン）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート

【化７１】



【０２４９】

ＴＨＦ（４０ｍＬ）中のトリエチルアミン（３．５６ｍＬ、２５．６ｍｍｏｌ）、臭化リチウム（２．０５ｇ、２３．７ｍｍｏｌ）および（シアノメチル）ホスホン酸ジエチル（２．２８ｍＬ、１４．１ｍｍｏｌ）の混合物を室温で３０分間撹拌した後、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル５－オキソテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート（２．５６ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で一晩撹拌し、水（２０ｍＬ）で反応停止させ、酢酸エチル（×４）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、残渣を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中２５％ＥｔＯＡｃで溶出した。所望の分画の濃縮によって、固形物として、ＥおよびＺ異性体の９：７混合物として、ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチレン）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラートを得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{12}H_{18}NO_3$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２２４，実測値２２４．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ５．６１（ｄ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝１４．１Ｈｚ，０．５Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，０．５Ｈ），４．１２（ｍ，１．５Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，０．５Ｈ），２．７０－２．６４（ｍ，０．５Ｈ），２．６６－２．５３（ｍ，１．５Ｈ），２．０５－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）。

【０２５０】

段階７：ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート

アセトニトリル（３５ｍＬ）中の４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミン（１０．８ｇ、４５．０ｍｍｏｌ）の溶液にｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチレン）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート（２．００ｇ、８．９６ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（１．３５ｍＬ、８．９６ｍｍｏｌ）を添加した。バイアルを密封し、４０℃で７２時間撹拌し、次いで真空濃縮して、残渣を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中４３％ＥｔＯＡｃで溶出した。所望の分画の濃縮によって、ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート（ジステレオマー（Ｄｉｓｔｅｒｅｏｍｅｒ）１および２＝３：１）を両者とも固形物として得た。ジアステレオマーＩ－１４－１：ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{25}H_{30}N_5O_4$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４６４，実測値４６４．^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ７．７０（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｓ，２Ｈ），５．４０（ｂｓ，２Ｈ），４．２１（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄｄ，Ｊ＝９．１，３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｄ，Ｊ＝１

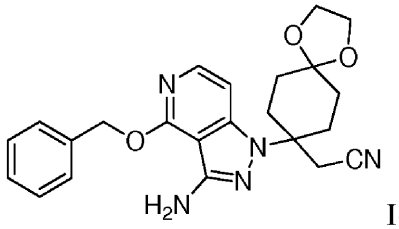
２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．２３（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４５－２．３８（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）．ジアステレオマーＩ－１４－２：ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{25}H_{30}N_5O_4$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４６４，実測値４６４．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　７．７１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｓ，２Ｈ），５．４０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，２．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７５－３．６８（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．３２（ｓ，９Ｈ）．Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡカラム２１ｘ２５０ｍｍによってジアステレオマーＩ－１４－１のＳＦＣ分離を行い、CO_2中３０％メタノールで溶出して、鏡像異性体１（３．０６分－Ｉ－１４－１Ａ）および鏡像異性体２（４．４１分－Ｉ－１４－１Ｂ）を得た。

【０２５１】

中間体１５

２－（８－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）アセトニトリル

【化７２】



I-15

【０２５２】

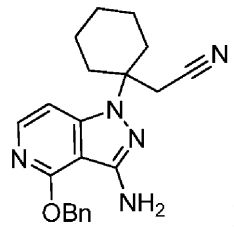
ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミン（１．０ｇ、４．２ｍｍｏｌ）の懸濁液に２－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イリデン）アセトニトリル（７．５ｇ、４２ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（１．３ｇ、８．３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を５５℃で４１時間撹拌した。半真空により反応混合物体積を減少させ、次いでシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中０から１００ＥｔＯＡｃで溶出して、化合物Ｉ－１５を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{23}H_{26}N_5O_3$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４２０，実測値４２０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　７．７０（ｄ，Ｊ＝６．４，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．５，２Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝７．５，２Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．３，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝６．４，１Ｈ），５．４７（ｓ，２Ｈ），５．３８（ｓ，２Ｈ），３．８８－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．８３－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｓ，２Ｈ），２．７１（ｄ，Ｊ＝１３．９，２Ｈ），２．０３－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．４１（ｍ，２Ｈ）。

【０２５３】

中間体１６

２－（１－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル

【化７３】

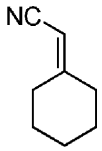


I-16

【０２５４】

段階１：２－シクロヘキシリデンアセトニトリル

【化７４】



【０２５５】

アセトニトリル（３０ｍＬ）中の水酸化カリウム（２．８６ｇ、５１．１ｍｍｏｌ）の溶液を８０℃で５分間撹拌した後、アセトニトリル（１０ｍＬ）中のシクロヘキサノン（５．００ｇ、５１．０ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して添加した。得られた溶液を８０℃で２時間撹拌し、次いで真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン中０から１％ＥｔＯＡｃで溶出して、油状物質として２－シクロヘキシリデンアセトニトリルを得た。ＬＲＧＣＭＳ（ＥＩ）$C_8H_{11}N$に対する計算値［Ｍ］$^+$：１２１，実測値１２１。

【０２５６】

段階２：２－（１－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル

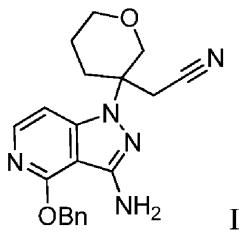
エタノール（０．１ｍＬ）中の４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミン（０．０５０ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）および２－シクロヘキシリデンアセトニトリル（０．０５０ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）にＤＢＵ（０．０３１ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を５５℃で１６時間撹拌し、次いで真空濃縮して、固形物として粗製化合物Ｉ－１６を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{21}H_{24}N_5O$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３６２，実測値３６２。

【０２５７】

中間体１７

２－（３－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル

【化７５】



I-17

【０２５８】

アセトニトリル（６．９ｍＬ）中の４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３

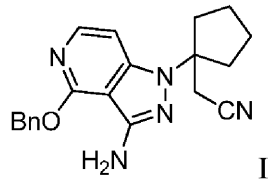
－ｃ］ピリジン－３－アミン（５００ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）に（Ｅ）－２－（ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３（４Ｈ）－イリデン）アセトニトリル（４３６ｍｇ、３．５４ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（３１４μＬ、２．０８ｍｍｏｌ）を添加した。フラスコを密封し、２４時間４０℃に加熱し、次いで真空濃縮し、シリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中１０から１００％ＥｔＯＡｃで溶出した。生成物を回収し、真空濃縮して、固形物として所望の生成物を得た。１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　７．８１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（見かけのｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｍ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），５．５３（ｓ，２Ｈ），４．４９（ｓ，２Ｈ），４．２１（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｍ，１Ｈ），３．０９（ｄ，Ｊ＝１８．５Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｄ，Ｊ＝１８．５Ｈｚ，１Ｈ），２．６５（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｍ，１Ｈ），１．７５（見かけのクインテット，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ）。Ｃｈｉｒａｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　ＯＪ－ＨカラムによってＳＦＣ分離を行い、ＣＯ$_2$中２５％メタノールで溶出して、鏡像異性体１（３．６分－Ｉ－１７Ａ）および鏡像異性体２（４．７分－Ｉ－１７Ｂ）を得た。

【０２５９】

中間体１８

２－（１－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロペンチル）アセトニトリル

【化７６】



I-18

【０２６０】

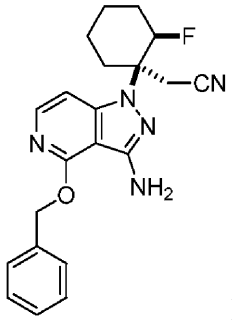
４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミン（１．７ｇ、７．０ｍｍｏｌ）およびＥｔＯＨ（２１．５ｍＬ）の溶液に２－シクロペンチリデンアセトニトリルＩ－６－５（３．８ｇ、３５ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（２．１ｍＬ、１４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃に２４時間加熱し、真空濃縮し、シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶出して、Ｉ－１８を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{20}$Ｈ$_{22}$Ｎ$_5$Ｏに対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３４８，実測値３４８．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，５００ＭＨｚ）：δ　７．８１（ｄ；Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４１－７．３４（ｍ，３Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．５４（ｓ，２Ｈ），４．４７（ｂｓ，２Ｈ），２．８８（ｓ，２Ｈ），２．６７－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．２７（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．８２（ｍ，４Ｈ）。

【０２６１】

中間体１９

２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－２－フルオロシクロヘキシル）アセトニトリル

【化７７】

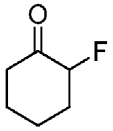


I-19

【０２６２】

段階１：２－フルオロシクロヘキサノン

【化７８】



【０２６３】

窒素下でＡＣＮ（２．７５Ｌ）中のシクロヘキサノン（２７５ｇ、２．８０ｍｏｌ）の溶液に１－クロロメチル－４－フルオロ－１，４－ジアゾニアビシクロ［２．２．２］オクタンビス（テトラフルオロボラート）（１．０９ｋｇ、３．０８ｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を８０℃で２４時間撹拌した。反応物を真空濃縮し、残渣をジクロロメタン（２．００Ｌ）中で溶解し、不溶性物質をろ過して除去した。ろ液を$NaHCO_3$飽和水溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空濃縮して、油状物質を得て、次の段階においてそのまま使用した。

【０２６４】

段階２：２－（２－フルオロシクロヘキシリデン）アセトニトリル

【化７９】

【０２６５】

窒素下で１０℃でＴＨＦ（１．７５Ｌ）中の（シアノメチル）ホスホン酸ジエチル（５２８ｇ、２．９８ｍｏｌ）の溶液にＴＥＡ（３０２ｇ、２．９８ｍｏｌ）およびＬｉＢｒ（２５９ｇ、２．９８ｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を３０分間撹拌し、次いでＴＨＦ（１．７５Ｌ）中の２－フルオロシクロヘキサン－１－オン（３５０ｇ、２．７１ｍｏｌ、９０％純度）の溶液を１０℃で滴下して添加した。反応物を室温で２時間撹拌し、水（３００ｍＬ）で希釈し、得られた溶液を酢酸エチル（×３）で抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、２から５％酢酸エチル／石油エーテルで溶出して、油状物質を得た。

【０２６６】

段階３：２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－２－フルオロシクロヘキシル）アセトニトリル

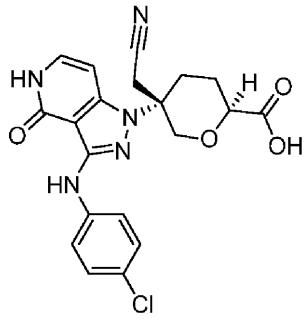
窒素下でＡＣＮ（６３５ｍＬ）中の４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミン（０．２２ｋｇ、０．９１ｍｏｌ）の溶液に２－（２－フルオロシクロヘキシリデン）アセトニトリル（０．１３ｋｇ、０．９１ｍｏｌ）を添加した。次いでＤＢＵ（０．１３９ｋｇ、０．９１ｍｏｌ）を添加し、溶液を１０分間撹拌した後、別のバッチの４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミン（０．２２ｋｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を油浴中で５０℃で４８時間撹拌し、次いで水で希釈し、得られた溶液を酢酸エチル（×３）で抽出した。合わせた有機層を塩水（×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。残渣をジエチルエーテで希釈し、固形物をろ過によって回収し、さらなるエーテルで洗浄した。ろ液を真空濃縮し、シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、２０％酢酸エチル／石油エーテルで溶出した。所望の分画を合わせ、真空下で体積を縮小させ、次いで所望の生成物をジイソプロピルエーテルから再結晶化した。CO_2中３５％エタノール調整剤を用いて、ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈを用いて分取ＳＦＣによってラセミシス（ピラゾロピリジンに対するフッ素）を分離した。CO_2中１５％エタノール調整剤でのＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈを用いた分析ＳＦＣから、Ｔｒ＝３．５分（所望のＲ，Ｒ異性体、Ｉ－１９Ａ）および４．０分Ｉ－１９Ｂを得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{21}H_{23}FN_5O$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３８０，実測値：３８０．^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　７．７２（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．２１（ｍ，３Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．５１（ｓ，２Ｈ），５．４０（ｓ，２Ｈ），５．２９－４．９６（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．２３（ｍ，２Ｈ），２．７３－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８６（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．３８（ｍ，２Ｈ）。

【０２６７】

中間体２０

（２Ｓ，５Ｓ）－５－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸

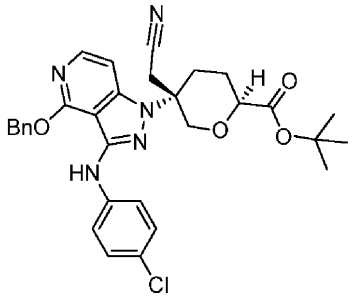
【化８０】



【０２６８】

段階１：（２Ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－（４－（ベンジルオキシ）－３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート

【化８１】



【０２６９】

（２Ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート（５００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、４－ブロモクロロベンゼン（２４８ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（９２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（３１８ｍｇ、３．２４ｍｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で合わせ、２－プロパノール（５ｍＬ）中で溶解した。１０分間にわたり溶液を通じてアルゴンを泡立てることによって反応物を脱気して、次いで$Pd_2(dba)_3$（９９ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。次に、バイアルを密封し、８５℃で一晩撹拌した。次いで反応物を酢酸エチルで希釈し、Ｃｅｌｉｔｅを通じてろ過し、真空濃縮した。粗製物質をシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中で２５から７５％酢酸エチル勾配で溶出し、表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{31}H_{33}N_5O_4Cl$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５７４，実測値５７４。

【０２７０】

段階２：　（２Ｓ，５Ｓ）－５－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（Ｉ－２０）

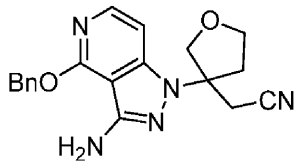
２５０ｍＬ丸底フラスコ中で、（２Ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－（４－（ベンジルオキシ）－３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート（５２０ｍｇ、０．９０６ｍｍｏｌ）を塩酸（５．００ｍＬ、２０．０ｍｍｏｌ、ジオキサン中４Ｍ）中で溶解した。反応物を室温で１時間撹拌し、次いで真空濃縮して、Ｉ－２０を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{20}H_{19}ClN_5O_4$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４２８、実測値：４２８。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　１２．９４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．３４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２４（ｄｄ，Ｊ＝６．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄｄ，Ｊ＝３．９，８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．４１（ｓ，２Ｈ），２．５８（ｍ，１Ｈ），２．４７（ｍ，１Ｈ），１．９６（ｍ，２Ｈ）。

【０２７１】

中間体２１－１

２－（３－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロフラン－３－イル）アセトニトリル

【化８２】

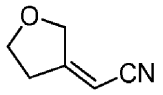


I-21-1

【０２７２】

段階１：２－（ジヒドロフラン－３（２Ｈ）－イリデン）アセトニトリル

【化８３】



【０２７３】

ＴＨＦ（２５０ｍＬ）中の水素化ナトリウム（１．３４ｇ、５５．８ｍｍｏｌ、鉱物油中で６０ｗｔ．％分散）の撹拌溶液に０℃で滴下による添加によって（シアノメチル）ホスホン酸ジエチル（９．８８ｇ、５５．８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いで０℃で滴下による添加によりジヒドロフラン－３（２Ｈ）－オン（４．０ｇ、４７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を０℃で２時間撹拌し、次いで混合物をジクロロメタン（５００ｍＬ）で希釈し、水で洗浄した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、石油エーテル中０から５％酢酸エチルで溶出して、ＥおよびＺ異性体の混合物として表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　５．３９（ｓ，１Ｈ），４．６０（ｓ，２Ｈ），４．０７－４．００（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｍ，２Ｈ）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　５．３６（ｓ，１Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），４．０３（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｍ，２Ｈ）。

【０２７４】

段階２：２－（３－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロフラン－３－イル）アセトニトリル

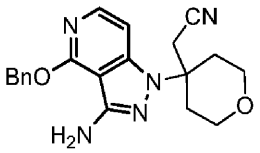
アセトニトリル（２０ｍＬ）中の４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミン（中間体１、２．０ｇ、８．３ｍｍｏｌ）、２－（ジヒドロフラン－３（２Ｈ）－イリデン）アセトニトリル（１．８２ｇ、１６．７ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（３．８０ｇ、２５．０ｍｍｏｌ）の溶液を１６時間還流させた。次いで混合物を真空濃縮し、シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ジクロロメタン中１０％メタノールで溶出して、表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）：δ　７．８１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３２－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５５（ｓ，２Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０４－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．２１（ｓ，２Ｈ），２．８５－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．６８（ｍ，１Ｈ）。

【０２７５】

上記で概説した類似の手順に従い、表４の次のアリールブロミドを調製した。

【表６】

表４

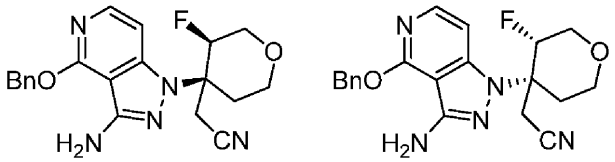
中間体#	構造	化合物名	LRMS
I-21-2		2-(4-(3-アミノ-4-(ベンジルオキシ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{20}H_{22}N_5O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 364, 実測値364.

【０２７６】

中間体２２

２－（（３Ｒ，４Ｒまたは３Ｓ，４Ｓ）－４－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリル（Ｉ－２２Ａ）および２－（（３Ｓ，４Ｓまたは３Ｒ，４Ｒ）－４－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリル（Ｉ－２２Ｂ）

【化８４】

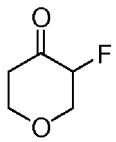


I-22A　　I-22B

【０２７７】

段階１：３－フルオロジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－オン

【化８５】



【０２７８】

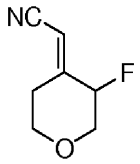
アセトニトリル／水（２０／１、２１０ｍＬ）中のジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－オン（２０．０ｇ、２００ｍｍｏｌ）の溶液に１－（クロロメチル）－４－フルオロ－１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－１，４－ジイウムテトラフルオロボラート（８５．０ｇ、２４０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応物を８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮し、シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、石油エーテル中０から１００％ＥｔＯＡｃ勾配で溶出し、油状物質として表題化合物を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　４．９４（

ｄｄｄ，Ｊ＝４８，９．６，６．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４２－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．６１（ｍ，２Ｈ），２．７６－２．６１（ｍ，２Ｈ）。

【０２７９】

段階２：２－（３－フルオロジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－イリデン）アセトニトリル

【化８６】



【０２８０】

－２０℃でＴＨＦ（３００ｍＬ）中の（シアノメチル）ホスホン酸ジエチル（１０．８ｇ、６１．０ｍｍｏｌ）の溶液にリチウムビス（トリメチルシリル）アミド（６１．０ｍＬ、６１．０ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）を滴下して添加した。得られた溶液を－２０℃で３０分間撹拌し、ＴＨＦ（５ｍＬ）中の３－フルオロジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－オン（６．００ｇ、４０．６ｍｍｏｌ）を滴下して添加した。反応混合物を－２０℃で１時間撹拌し、次いで水（１００ｍＬ）の添加によって反応停止させ、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮し、シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、０から４０％ＥｔＯＡｃ／石油エーテルで溶出し、油状物質として表題化合物を得た：

段階３：２－（（３Ｒ，４Ｒまたは３Ｓ，４Ｓ）－４－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリル（Ｉ－２２Ａ）および２－（（３Ｓ，４Ｓまたは３Ｒ，４Ｒ）－４－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリル（Ｉ－２２Ｂ）

アセトニトリル（８０ｍＬ）中の４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミン（４．００ｇ、１６．７ｍｍｏｌ）および２－（３－フルオロジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－イリデン）アセトニトリル（４．７０ｇ、３３．３ｍｍｏｌ）の溶液にＤＢＵ（５．０７ｇ、３３．３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を室温で１２時間撹拌し、次いで水（１００ｍＬ）の添加によって反応停止させ、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、０から４０％ＥｔＯＡｃ／石油エーテルで溶出して、油状物質としてシスおよびトランス生成物のラセミ混合物を得た。逆相フラッシュクロマトグラフィーによって粗製生成物を精製し、０．０５％NH_4HCO_3調整剤入りの２３から４１％アセトニトリル／水勾配で溶出して、３５分で２－（（３Ｒ，４Ｒおよび３Ｓ，４Ｓ）－４－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリルを得て、６０分で２－（（３Ｒ，４Ｓおよび３Ｓ，４Ｒ）－４－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリル生成物を得た。ＩＣカラムおよび移動相としてヘキサン：ＥｔＯＨ＝８０：２０を用いたキラルｐｒｅｐＨＰＬＣによる２－（（３Ｒ，４Ｒおよび３Ｓ，４Ｓ）－４－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトニトリルの分割によって、２７分で鏡像異性体Ｉ－２２Ａおよび２３分でＩ－２２Ｂの両方を得た：ＬＲＭＳ（Ｅ

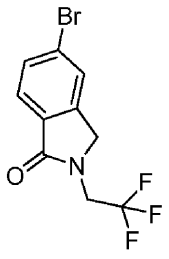
ＳＩ）$C_{20}H_{21}FN_5O_2$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３８２実測値３８２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ７．８４（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．３３（ｍ，５Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５６（ｓ，２Ｈ），５．０９（ｄ，Ｊ＝４６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｂｒ ｓ，２Ｈ），４．２２－４．１５（ｍ，１Ｈ），４．０７－３．９８（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．３７（ｍ，１Ｈ），３．１３（ｍ，１Ｈ），３．０５（ｍ，１Ｈ），２．４７（ｍ，１Ｈ）。

【０２８１】

中間体２３

５－ブロモ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン

【化８７】



I-23

【０２８２】

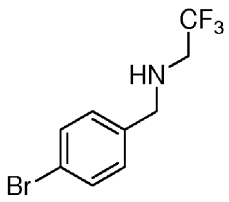
５－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン（１００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（４．７ｍＬ）中で溶解し、０℃で撹拌した。ＮａＨ（３８ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ、油中６０ｗｔ．％分散液）を２回に分けて慎重に添加し、得られた混合物を０℃で１５分間撹拌した後、２，２，２－トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート（１１０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で３０分間撹拌した後、$NaHCO_3$飽和水溶液（１０ｍＬ）を慎重に添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水$MgSO_4$上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン中０から２０％ＥｔＯＡｃで溶出した。所望の分画を真空濃縮して、表題化合物、Ｉ－２３を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{10}H_8BrF_3NO$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２９４，実測値：２９４。

【０２８３】

中間体２４

Ｎ－（４－ブロモベンジル）－２，２，２－トリフルオロエタンアミン

【化８８】



I-24

【０２８４】

CH_3CN（８．０ｍＬ）中の４－ブロモベンジルブロミド（０．５０ｇ、２．０ｍｍｏｌ）の溶液に２，２，２－トリフルオロエタンアミン（０．６０ｇ、６．１ｍｍｏｌ）およびCs_2CO3（０．９７ｇ、３．０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を４０℃で８時間撹拌し、次いで水とＥｔＯＡｃとの間で分配した。有機相を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン中９％ＥｔＯＡｃで溶出して、Ｉ－２４を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）C_9H

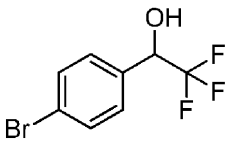
$_{10}$ＮＢｒＦ$_3$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２６８，実測値２６８．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　７．４３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ），３．１８－３．１０（ｑ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ）。

【０２８５】

中間体２５

（ＲおよびＳ）－１－（４－ブロモフェニル）－２，２，２－トリフルオロエタノール

【化８９】



I-25

【０２８６】

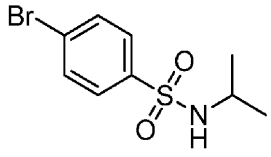
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の１－（４－ブロモフェニル）－２，２，２－トリフルオロエタノン（１．０ｇ、３．９５ｍｍｏｌ）の溶液に水素化ホウ素ナトリウム（１６４ｍｇ、４．３５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌し、次いで水で反応停止させ、真空濃縮した。得られた残渣をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（×２）で抽出し、合わせた有機層を塩水（×２）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、無色液体として１－（４－ブロモフェニル）－２，２，２－トリフルオロエタノールを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　７．５８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｍ，１Ｈ）．Ｃｈｉｒａｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　ＯＪ－Ｈを用いて、ＣＯ$_2$中５％イソプロパノール調整剤で溶出し、ＳＦＣによって鏡像異性体の分離を達成した。保持時間＝４．１分（鏡像異性体Ａ－中間体２５Ａ）および５．１分（鏡像異性体Ｂ－中間体２５Ｂ）。

【０２８７】

中間体２６－１

４－ブロモ－Ｎ－イソプロピルベンゼンスルホンアミド

【化９０】



I-26-1

【０２８８】

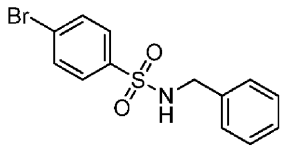
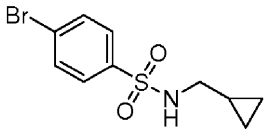
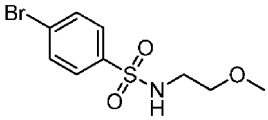
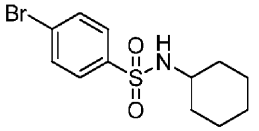
ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（７ｍＬ）中のプロパン－２－アミン（０．１６ｇ、２．６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．７８ｇ、６．０ｍｍｏｌ）の溶液にＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１４ｍＬ）中の化合物４－ブロモフェニルスルホニルクロリド（０．５１ｇ、２．０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物を室温で一晩撹拌し、次いで水に注ぎ、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（×３）で抽出した。有機層を真空濃縮し、シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン中５％ＥｔＯＡｃで溶出した。所望の分画の濃縮によって、表題化合物Ｉ－２６－１を得た。

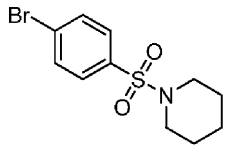
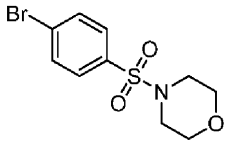
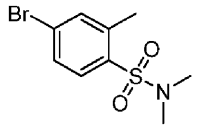
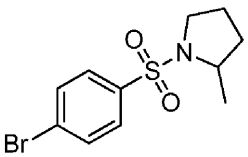
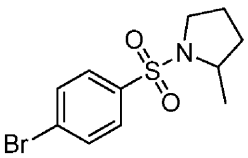
【０２８９】

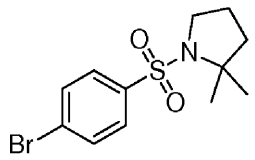
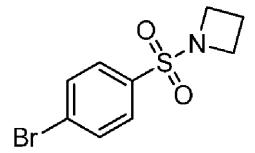
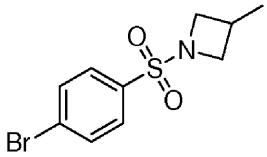
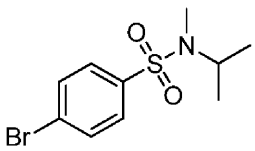
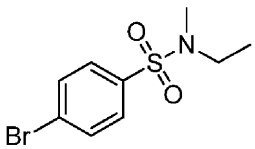
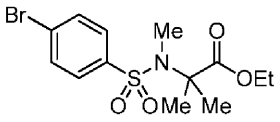
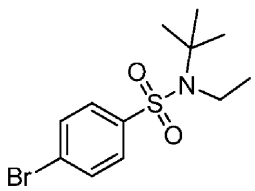
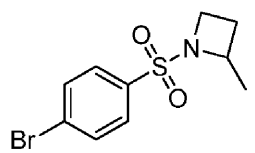
上記でＩ－２６－１に対して概説した類似の手順に従い、表５の次のアリールブロミドを調製した。ある一定の例において、ＤＩＰＥＡの代わりにＴＥＡに置き換えるか、または、あるいは塩基非存在下で反応を行うことによって、一般的手順を改変した。

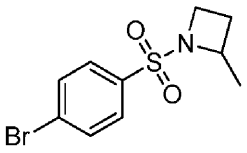
【表７】

表５

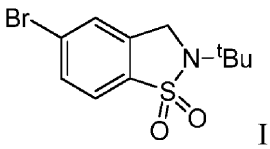
中間体#	構造	化合物名	LRMS又はNMR
I-26-2		N-ベンジル-4-ブロモベンゼンスルホンアミド	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.46–7.44 (m, 3H), 7.27–7.17 (m, 2H), 4.78–4.75 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 6 Hz, 2H).
I-26-3		4-ブロモ-N-(シクロプロピルメチル)ベンゼンスルホンアミド	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.48–4.45 (m, 1H), 2.77–2.73 (m, 2H),0.81–0.76 (m, 1H) 0.47–0.38 (m, 2H), 0.27–0.25 (m, 2H).
I-26-4		4-ブロモ-N-(2-メトキシエチル)ベンゼンスルホンアミド	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.48–4.45 (m, 1H), 3.49–3.84 (m,2H), 3.30 (s, 3H), 3.13–3.09 (m, 2 H).
I-26-5		4-ブロモ-N-シクロヘキシルベンゼンスルホンアミド	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75–7.73 (m, 2H), 7.64–7.61(m, 2H), 4.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.17–3.09 (m, 1H), 1.75–1.72 (m, 2H),

			1.64–1.59 (m, 2H), 1.52–1.48 (m, 1H), 1.24–1.14 (m, 2H).
I-26-6		1-((4-ブロモフェニル)スルホニル)ピペリジン	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66–7.63 (m, 2H), 7.61–7.58 (m, 2 H), 2.98–2.95 (m, 4H), 1.66–1.57 (m, 4H), 1.44–1.40 (m, 2H).
I-26-7		4-((4-ブロモフェニル)スルホニル)モルホリン	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70–7.67 (m, 2H), 7.62–7.59 (m, 2H), 3.74–3.72 (m, 4H), 2.30–2.97 (m, 4H).
I-26-8		4-ブロモ-N, N, 2-トリメチルベンゼンスルホンアミド	^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.47 (dm, J = 8.3 Hz, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.61 (s, 3H).
I-26-9A		(RまたはS)-1-((4-ブロモフェニル)スルホニル)-2-メチルピロリジン (SFCにより分離、Chiralpak AD-H、CO_2中15%MeOH、Tr=3.0分。)	LRMS (ESI) $C_{11}H_{15}BrNO_2S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:304, 実測値304
I-26-9B		(RまたはS)-1-((4-ブロモフェニル)スルホニル)-2-メチルピロリジン (SFCにより分離、Chiralpak AD-H、CO_2中15%MeOH、Tr=4.4分。)	LRMS (ESI) $C_{11}H_{15}BrNO_2S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:304, 実測値304

I-26-10		1-((4-ブロモフェニル)スルホニル)2,2-ジメチルピロリジン	LRMS (ESI) $C_{12}H_{17}BrNO_2S$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 320, 実測値320
I-26-11		1-((4-ブロモフェニル)スルホニル)アゼチジン	LRMS (ESI) $C_9H_{11}BrNO_2S$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 278, 実測値278
I-26-12		1-((4-ブロモフェニル)スルホニル)-3-メチルアゼチジン	LRMS (ESI) $C_{10}H_{13}BrNO_2S$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 292, 実測値292
I-26-13		4-ブロモ-N-イソプロピル-N-メチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{10}H_{15}BrNO_2S$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 294, 実測値294
I-26-14		4-ブロモ-N-エチル-N-メチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_9H_{13}BrNO_2S$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 280, 実測値280
I-26-15		エチル2-(4-ブロモ-N-メチルフェニルスルホンアミド)-2-メチルプロパノアート	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.28 (m, 3H).
I-26-16		4-ブロモ-N-(tert-ブチル)-N-エチルベンゼンスルホンアミド	^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 3.48 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 1.34 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.33 (s, 9H).
I-26-17A		(RまたはS)-1-((4-ブロモフェニル)スルホニル)-2-メチルアゼチジン	LRMS (ESI) $C_{11}H_{13}BrNO_2S$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 292, 実測値292

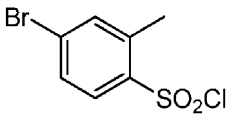
		(Chiralpak AD-H、CO_2中10%MeOHを用いたSFC分離、Tr=3.9分。)	
I-26-17B		(RまたはS)-1-((4-ブロモフェニル)スルホニル)-2-メチルアゼチジン (Chiralpak AD-H、CO_2 中10%MeOHを用いたSFC分離、Tr=4.5分。)	LRMS (ESI) $C_{11}H_{13}BrNO_2S$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 292,実測値292

【０２９０】
中間体２７－１
５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－１，１－ジオキシド
【化９１】

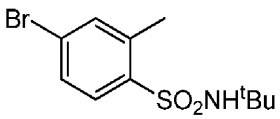


I-27-1

【０２９１】
段階１：４－ブロモ－２－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリド
【化９２】



【０２９２】
ＣＨＣｌ$_3$（１００ｍＬ）中の１－ブロモ－３－メチルベンゼン（１０．０ｇ、５８ｍｍｏｌ）の冷溶液（０℃）にクロロスルホン酸（６３ｇ、０．５４ｍｏｌ）をゆっくりと添加した。０℃で２時間撹拌しながら反応を進行させ、次いで反応混合物を氷水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。次いで、有機層を塩水で洗浄し、ＮａＳＯ$_4$上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、固形物として４－ブロモ－２－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリドを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ７．９０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．５３（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ）。
【０２９３】
段階２：４－ブロモ－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－メチルベンゼンスルホンアミド
【化９３】



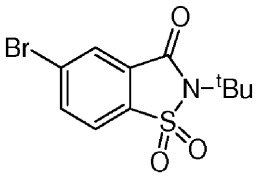
【０２９４】

CH_2Cl_2（１５ｍＬ）中の４－ブロモ－２－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリド（２．０ｇ、７．４ｍｍｏｌ）の溶液に０℃でCH_2Cl_2（３０ｍＬ）中の２－メチルプロパン－２－アミン（０．６５ｇ、８．９ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．９０ｇ、８．９ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応混合物を０℃で２時間撹拌し、次いで室温で１６時間撹拌した。混合物を０．１Ｍ　ＨＣｌ、$NaHCO_3$飽和水溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、固形物として４－ブロモ－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－メチルベンゼンスルホンアミドを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．５６（ｍ，２Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），１．０９（ｓ，９Ｈ）。

【０２９５】

段階３：５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３（２Ｈ）－オン－１，１－ジオキシド

【化９４】



【０２９６】

アセトニトリル（５０ｍＬ）中のH_5IO_6（５．９ｇ、２６ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１時間撹拌し、次いでCrO_3（３３ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を添加し、次いで無水酢酸（２．６７ｇ、２６ｍｍｏｌ）を添加した。得られたオレンジ色の溶液を０℃に冷却し、４－ブロモ－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－メチルベンゼンスルホンアミド（１．０ｇ、３．３ｍｍｏｌ）を添加した。０℃で１５分間撹拌した後、反応物を室温まで温め、１６時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層を$NaHCO_3$飽和水溶液、塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン中５％ＥｔＯＡｃで溶出し、所望の分画を真空濃縮して、固形物として５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３（２Ｈ）－オン１，１－ジオキシドを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　８．８２－８．１４（ｍ，３Ｈ），１．６６（ｓ，９Ｈ）。

【０２９７】

段階４：５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－１，１－ジオキシド（Ｉ－２７－１）

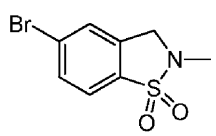
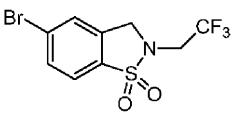
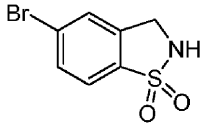
ＴＨＦ（４ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－３（２Ｈ）－オン１，１－ジオキシド（０．２０ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）の溶液にBH_3・Me_2S（２４０ｍｇ、３．１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１６時間還流させた。室温に冷却した後、２Ｍ　ＨＣｌで反応を停止させ、ＥｔＯＡｃ（×２）で抽出し、合わせた抽出物を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、ろ液を真空濃縮した。分取ＴＬＣによって残渣を精製して、化合物Ｉ－２７－１を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　７．８３－７．５６（ｍ，３Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）。

【０２９８】

上記でＩ－２７－１に対して概説したものと類似の方法に従い、表６の次の中間体を調製した：

【表８】

表６

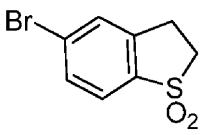
中間体#	構造	化合物名	NMR
I-27-2		5-ブロモ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール1,1-ジオキシド	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63–7.60 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.89 (s, 3H).
I-27-3		5-ブロモ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール1,1-ジオキシド	^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.85 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H).
I-27-4		5-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール1,1-ジオキシド	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*): δ 7.96 (br s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H).

【０２９９】

中間体２８

５－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン１，１－ジオキシド

【化９５】



I-28

【０３００】

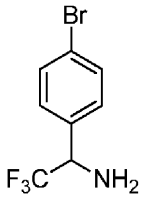
０℃でエタノール（１３．６ｍＬ）中の５－ブロモ－ベンゾ［ｂ］チオフェン１，１－ジオキシド（１．０ｇ、４．１ｍｍｏｌ）の溶液に水素化ホウ素ナトリウム（１９３ｍｇ、５．１０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を室温に温め、一晩撹拌した。次いで反応混合物を０℃に冷却し、１Ｎ　ＨＣｌで反応停止させた。混合物を酢酸エチル（×４）で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって粗製油状物質を精製し、ヘキサン中２０％ＥｔＯＡｃで溶出して、Ｉ－２８を得た。

【０３０１】

中間体２９

１－（４－ブロモフェニル）－２，２，２－トリフルオロエタンアミン

【化９６】



I-29

【０３０２】

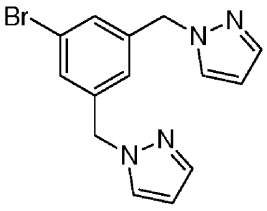
室温でトルエン（１４ｍＬ）中の１－（４－ブロモフェニル）－２，２，２－トリフルオロエタノン（１．００ｇ、３．９５ｍｍｏｌ）の溶液にリチウムビス（トリメチルシリル）アミド（４．３５ｍＬ、４．３５ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）の溶液を添加（滴下）した。反応物を室温で１５分間撹拌し、次いでＢＨ$_3$・ＴＨＦ（７．９０ｍＬ、７．９０ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）を添加した。反応物を室温で２０分間撹拌し、次いで０℃で２ＭＮａＯＨ水溶液（５．９３ｍＬ、１１．９ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加することによって反応停止させた。混合物を室温で９０分間撹拌し、次いで有機層を分離し、１Ｎ ＮａＯＨ水溶液で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。 ＣＯ$_2$中７％メタノール調整剤とともにＣｈｉｒａｌＰａｋ ＡＺ－Ｈを用いて、粗製反応混合物における鏡像異性体のＳＦＣ分離を達成した：保持時間＝２．３７分（Ｉ－２９Ａ）および２．８９分（Ｉ－２９Ｂ）。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_8$Ｈ$_8$ＮＢｒＦ$_3$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２５４，実測値２５４．^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ７．５３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），４．３８（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），１．７８（ｂｒ ｓ，２Ｈ）。

【０３０３】

中間体３０－１

１，１’－（（５－ブロモ－１，３－フェニレン）ビス（メチレン））ビス（１Ｈ－ピラゾール）

【化９７】

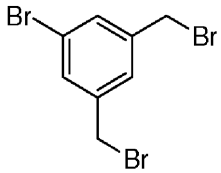


I-30-1

【０３０４】

段階１：１－ブロモ－３，５－ビス（ブロモメチル）ベンゼン

【化９８】



【０３０５】

窒素下で１－ブロモ－３，５－ジメチルベンゼン（５．００ｇ、２７．０ｍｍｏｌ）、１－ブロモピロリジン－２，５－ジオン（７．２０ｇ、４０．５ｍｍｏｌ）、（Ｚ）－２，２’－（ジアゼン－１，２－ジイル）ビス（２－メチルプロパンニトリル）（０．０４５ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）にアセトニトリル（８０ｍＬ）を添加した。得られた溶液を８０℃で１時間撹拌し、次いで塩化アンモニウム飽和水溶液で希釈し、ジクロロメタン（×

３）で抽出した。合わせた有機層を真空濃縮し、シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサンで溶出して、所望の分画の濃縮後、固形物として１－ブロモ－３，５－ビス（ブロモメチル）ベンゼンを得た。

【０３０６】

段階２：１，１’－（（５－ブロモ－１，３－フェニレン）ビス（メチレン））ビス（１Ｈ－ピラゾール）

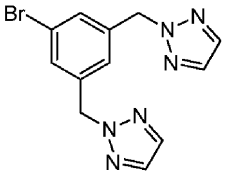
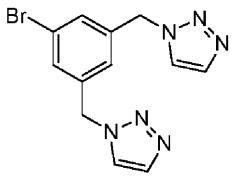
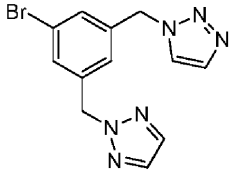
アセトニトリル（１２０ｍＬ）中の１Ｈ－ピラゾール（１．８０ｇ、２６．４ｍｍｏｌ）の溶液および炭酸カリウム（３．６０ｇ、２６．１ｍｍｏｌ）を窒素下で２５℃で１時間撹拌し、次いで混合物に１－ブロモ－３，５－ビス（ブロモメチル）ベンゼン（３．００ｇ、８．７５ｍｍｏｌ）を添加し、溶液をさらに１６時間撹拌した。次いで塩化アンモニウム飽和水溶液の添加によって反応物を反応停止させ、酢酸エチル（×３）で抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。粗製生成物をシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中５０％ＥｔＯＡｃで溶出した。所望の分画の濃縮によって、固形物として化合物Ｉ－３０－１を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{14}H_{14}N_4Br$に対する計算値$[M+H]^+$：３１７，実測値３１７。

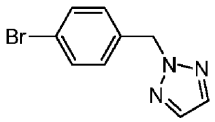
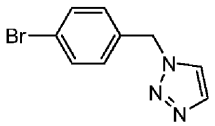
【０３０７】

Ｉ－３０－１に対して上記で概説した一般的手順に従い、表７で示される中間体を調製した。ある一定の例において、ベンジル臭化物（ｂｅｎｚｙｌｉｃ　ｂｒｏｍｉｄｅ）が市販されている場合、段階２のみを行った。ある一定の例において、置換反応段階は、あるいは、触媒性ＫＩの存在下で、および／または還流状態でアセトン中でそれを行うことによって改変され得る。

【表９】

表７

中間体#	構造	化合物名	LRMSまたはNMR
I-30-2		2,2’-((5-ブロモ-1,3-フェニレン)ビス(メチレン))ビス(2H-1,2,3-トリアゾール)	LRMS (ESI) $C_{12}H_{12}N_6Br$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 319, 実測値319
I-30-3		1,1’-((5-ブロモ-1,3-フェニレン)ビス(メチレン))ビス(1H-1,2,3-トリアゾール)	LRMS (ESI) $C_{12}H_{12}N_6Br$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 319, 実測値319
I-30-4		1-(3-((2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)メチル)-5-ブロモベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール	LRMS (ESI) $C_{12}H_{12}N_6Br$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 319, 実測値319

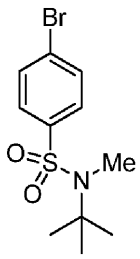
I-30-5		2-(4-ブロモベンジル)-2H-1,2,3-トリアゾール	^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz): δ 7.62 (s, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 5.55 (s, 2H).
I-30-6		1-(4-ブロモベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール	^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz): δ 7.66 (s, 1H), 7.41–7.45 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 5.46 (s, 2H)

【０３０８】

中間体３１－１

４－ブロモ－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド

【化９９】



I-31-1

【０３０９】

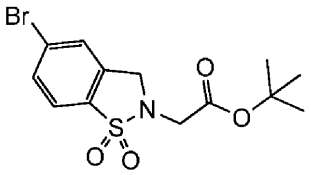
ＤＭＦ（２０．０ｍＬ）中の４－ブロモ－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゼンスルホンアミド（１．００ｇ、３．４２ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（０．９４６ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）の溶液に室温でヨウ化メチル（０．４３ｍＬ、６．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を６時間撹拌し、次いで水の添加によって反応停止させ、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮し、シリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中で０から１０％ＥｔＯＡｃで溶出して、油状物質としてＩ－３１－１を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{11}H_{17}NBrO_2S$Ｎａに対する計算値［Ｍ＋Ｎａ］$^+$：３２８，実測値３２８．^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ７．６９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９７（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｓ，９Ｈ）。

【０３１０】

表８の次の中間体は、５０℃でCs_2CO_3または０から２５℃でＮａＨを用いて、上記のＩ－３１－１と同様に作製し得る。

【表１０】

表８

中間体	構造	名称	^{1}H NMR
I-31-2		tert-ブチル2-(5-ブロモ-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)アセタート	^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (s, 2H), 7.54 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 1.44 (s, 9H).

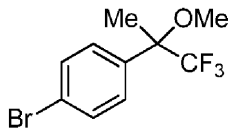
【０３１１】

中間体３２および３３

（ＲまたはＳ）２－（４－ブロモフェニル）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オール（Ｉ－３２）

（ＲまたはＳ）１－ブロモ－４－（１，１，１－トリフルオロ－２－メトキシプロパン－２－イル）ベンゼン（Ｉ－３３）

【化１００】

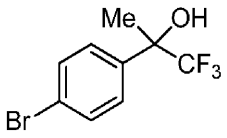


I-33A & I-33B

【０３１２】

段階１：（ＲまたはＳ）２－（４－ブロモフェニル）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オール（Ｉ－３２）

【化１０１】

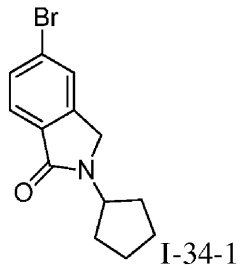


I-32A & I-32B

【０３１３】

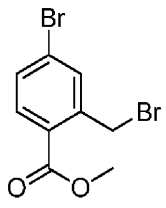
N_2雰囲気下のマグネット式スターラーバー入りのオーブン乾燥させた丸底フラスコに１－（４－ブロモフェニル）－２，２，２－トリフルオロエタノン（２．０ｇ、７．９ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（１３ｍＬ）を入れた。溶液を０℃に冷却し、メチルマグネシウムブロミド（１７ｍＬ、２３．７ｍｍｏｌ、ジエチルエーテル中１．４Ｍ）を添加した。反応混合物を１から２時間にわたり室温に温め、NH_4Cl飽和水溶液（１０ｍＬ）の添加によって反応停止させた。得られた混合物をEt_2O（×３）で抽出し、合わせた有機層を真空濃縮して、残渣を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶出して、ラセミ２－（４－ブロモフェニル）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オールを得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_9H_9BrF_3O$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２６９，実測値２６９．^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$，５００ＭＨｚ）：δ ７．５４（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．２６Ｈｚ，２Ｈ），２．４４（ｓ，１Ｈ），１．７８（ｓ，３Ｈ）．CO_2中の５％ＭｅＯＨとともにＣｈｉｒａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ＡＺ－Ｈを用いて、ＳＦＣ精製によって鏡像異性体の分割を達成した。Ｔｒ＝２．６分間（中間体Ｉ－３２Ａ）および３．２分（中間体Ｉ

－３２Ｂ）。
【０３１４】
段階２：（ＲまたはＳ）１－ブロモ－４－（１，１，１－トリフルオロ－２－メトキシプロパン－２－イル）ベンゼン（Ｉ－３３）
$Ｎ_2$雰囲気下のマグネット式スターラーバー入りのオーブン乾燥させた丸底フラスコに２－（４－ブロモフェニル）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オールＩ－３２Ａ（３００ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（３．５ｍＬ）を入れた。溶液を０℃に冷却し、水素化ナトリウム（６７ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ、鉱物油中６０％ｗｔ．）を添加し、反応物を３０分間撹拌した。次いでヨードメタン（０．２１ｍＬ、３．３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１から２時間にわたり室温に温め、$ＮＨ_4Ｃｌ$飽和水溶液（１０ｍＬ）の添加によって反応停止させ、$Ｅｔ_2Ｏ$（×３）で抽出した。合わせた有機層を真空濃縮して、残渣を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶出して、Ｉ－３３Ａを得た。Ｉ－３２Ｂを用いて、上記のＩ－３３Ａと同様にＩ－３３Ｂを調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$ＣＤＣｌ_3$，５００ＭＨｚ）：δ　７．５４（ｄ，Ｊ＝８．１９Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．１４Ｈｚ，２Ｈ），３．２３（ｓ，３Ｈ），１．７６（ｓ，３Ｈ）。
【０３１５】
中間体３４－１
５－ブロモ－２－シクロペンチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン
【化１０２】



I-34-1

【０３１６】
段階１：メチル４－ブロモ－２－（ブロモメチル）ベンゾアート
【化１０３】

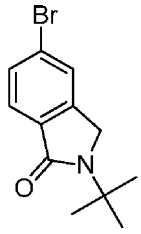
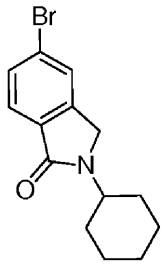
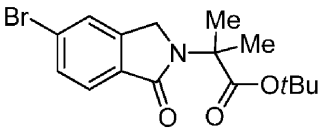


【０３１７】
$ＣＣｌ_4$（１．００Ｌ）中のＮＢＳ（３８．８ｇ、２１８ｍｍｏｌ）およびメチル４－ブロモ－２－メチルベンゾアート（５０．０ｇ、２１８ｍｍｏｌ）の溶液にＡＩＢＮ（３．５８ｇ、２１．８ｍｍｏｌ）を添加し、この溶液を還流状態で１６時間撹拌した。反応物を周囲温度に冷却し、水（３００ｍＬ）の添加によって反応停止させ、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン：酢酸エチル（１００：１）で溶出して、固形物として表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）δ　７．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９０（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ）。

【０３１８】
段階２：５－ブロモ－２－シクロペンチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン（Ｉ－３４－１）
トルエン（１００ｍＬ）中のメチル４－ブロモ－２－（ブロモメチル）ベンゾアート（６．００ｇ、１９．５ｍｍｏｌ）の溶液にシクロペンチルアミン（１．８３ｇ、２１．４９ｍｍｏｌ）およびトルエン（１００ｍＬ）を添加した。トリエチルアミン（３．９６ｇ、３９．１ｍｍｏｌ）を添加し、得られた溶液を１１０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を室温に冷却し、真空濃縮し、シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ジクロロメタン中０．５から１％メタノールで溶出して、固形物としてＩ－３４－１を得た：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）$C_{13}H_{15}BrNO$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２８０，２８２，実測値２８０，２８２；^{1}H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．８１（ｓ，１Ｈ），７．７０－７．６５（ｍ，２Ｈ），４．７１－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｓ，２Ｈ），２．０７－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．７４（ｍ，４Ｈ）。
【０３１９】
上記のＩ－３４－１と同様に表９の次の化合物を調製した。

【表１１】

表９

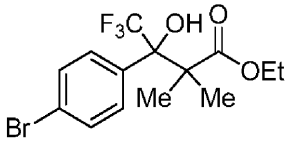
中間体#	構造	化合物名	LCMS又はNMR
I-34-2		5-ブロモ-2-tert-ブチルイソインドリン-1-オン	LCMS (ESI) $C_{12}H_{15}BrNO$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 268, 270, 実測値268, 270; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 1.59 (s, 9H).
I-34-3		5-ブロモ-2-シクロヘキシルイソインドリン-1-オン	LCMS (ESI) $C_{14}H_{17}BrNO$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 294, 296, 実測値294, 296; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 1.87 (m, 4H), 1.73 (m, 1H), 1.50–1.39 (m, 4H).
I-34-4		tert-ブチル2-(5-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルプロパノアート	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.45 (s, 9H).

【０３２０】

中間体３５－１

エチル３－（４－ブロモフェニル）－４，４，４－トリフルオロ－３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルブタノアート

【化１０４】



I-35-1

【０３２１】

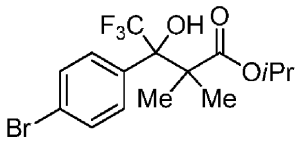
窒素雰囲気下のオーブン乾燥させた丸底フラスコ中でイソ酪酸エチル（０．６９ｇ、５．９ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（２．５ｍＬ）を入れた。溶液を－７８℃に冷却し、リチウムジイソプロピルアミド（３．０ｍＬ、５．９ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２．０Ｍ）を添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、次いで１－（４－ブロモフェニル）－２，２，２－トリフルオロエタノン（０．５０ｇ、２．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１から２時間にわたり室温に温め、NH_4Cl飽和水溶液の添加によって反応停止させた。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、残渣を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶出して、Ｉ－３５－１を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{14}H_{17}BrF_3O_3$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３６９，実測値３６９．^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，５００ＭＨｚ）：δ ７．６０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），４．３１－４．２７（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，３Ｈ），１．３０（ｓ，６Ｈ）。

【０３２２】

上記のＩ－３５－１と同様に表１０の次の化合物を調製した。

【表１２】

表１０

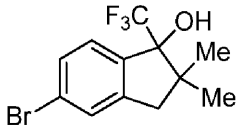
中間体#	構造	化合物名	LCMS又はNMR
I-35-2		イソプロピル3-(4-ブロモフェニル)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルブタノアート	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.31 (m, 1H), 1.30 (s, 6H), 1.27 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H).

【０３２３】

中間体３６

５－ブロモ－２，２－ジメチル－１－（トリフルオロメチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－オール

【化１０５】

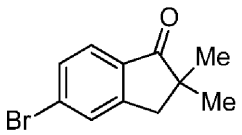


I-36

【０３２４】

段階１：５－ブロモ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－オン

【化１０６】



【０３２５】

０℃でＤＭＦ（７．５ｍＬ）中の５－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－オン（０．５０ｇ、２．４ｍｍｏｌ）の溶液に水素化ナトリウム（２３７ｍｇ、５．９ｍｍｏｌ、鉱物油中６０ｗｔ．％分散液）を添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、次いでヨードメタン（０．３７ｍＬ、５．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１から２時間にわたり室温に温め、NH_4Cl飽和水溶液の添加によって反応停止させ、得られた混合物をEt_2O（×３）で抽出した。合わせた有機層を真空濃縮して、残渣を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶出して、表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{11}H_{12}BrO$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２４０，実測値２４０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$，５００ＭＨｚ）：δ　７．６４－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｓ，２Ｈ），１．２６－１．２４（ｓ，６Ｈ）。

【０３２６】

段階２：５－ブロモ－２，２－ジメチル－１－（トリフルオロメチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－オール（Ｉ－３６）

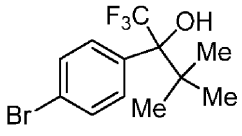
０℃でＴＨＦ（２３ｍＬ）中の５－ブロモ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－オン（２．２ｇ、９．５ｍｍｏｌ）の溶液に（トリフルオロメチル）トリメチルシラン（７．００ｍＬ、４７．４ｍｍｏｌ）を添加し、続いてフッ化テトラブチルアンモニウム（１１．９ｍＬ、１１．９ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）をゆっくりと（発熱）添加した。反応混合物を１から２時間にわたり室温に温め、一晩撹拌した後、NH_4Cl飽和水溶液の添加によって反応停止させた。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出し、合わせた有機層を真空濃縮して、残渣を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶出して、Ｉ－３６を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$，５００ＭＨｚ）：δ　７．４３－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），２．８９（ｄ，Ｊ＝１５．７Ｈｚ，１Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．２７（ｓ，３Ｈ），１．１６（ｓ，３Ｈ）。

【０３２７】

中間体３７－１

２－（４－ブロモフェニル）－１，１，１－トリフルオロ－３，３－ジメチルブタン－２－オール

【化１０７】



I-37-1

【０３２８】

０℃でＴＨＦ（１ｍＬ）中の１－（４－ブロモフェニル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（０．２０ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）の溶液に（トリフルオロメチル）トリメチルシラン（０．６０ｍＬ、４．２ｍｍｏｌ）を添加し、続いてフッ化テトラブチルアンモニウム（０．９ｍＬ、０．９ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）をゆっくりと（発熱）添加した。反応混合物を１から２時間にわたり室温に温め、一晩撹拌した。反応物をNH_4Cl飽和

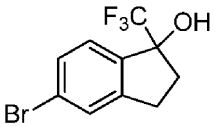
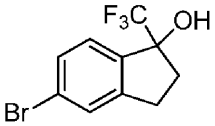
水溶液（１０ｍＬ）の添加によって反応停止させ、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層を真空濃縮して、残渣を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶出して、Ｉ－３７－１を得た。^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$，５００ＭＨｚ）：δ　７．５５－７．４７（ｍ，４Ｈ），１．０４（ｓ，９Ｈ）。

【０３２９】

上記のＩ－３７－１と同様に表１１の次の化合物を調製した。

【表１３】

表１１

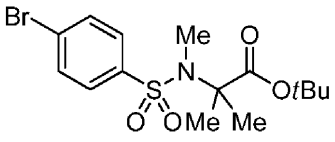
中間体#	構造	化合物名	LRMS又はNMR
I-37-2A		(SまたはR)5-ブロモ-1-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (Chiral Technology AZ-H、CO_2, 中5%MeOHを用いてSFCにより分離、ピーク1、Tr=1.7分)	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 7.43 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.01–2.95 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.24 (m, 1H). LRMS (ESI) $C_{10}H_9BrF_3O$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 282, 実測値282.
I-37-2B	CO_2, 	(SまたはR)5-ブロモ-1-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (Chiral Technology AZ-H、CO_2, 中5%MeOHを用いてSFCにより分離、ピーク2、Tr=2.1分)	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 7.43 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.01–2.95 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.24 (m, 1H). LRMS (ESI) $C_{10}H_9BrF_3O$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 282, 実測値282.

【０３３０】

中間体３８

ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－ブロモ－Ｎ－メチルフェニルスルホンアミド）－２－メチルプロパノアート

【化１０８】

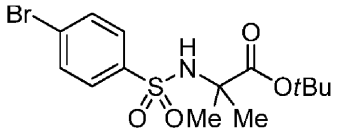


I-38

【０３３１】

段階１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－ブロモフェニルスルホンアミド）－２－メチルプロパノアート

【化１０９】



【０３３２】

０℃でＤＣＭ（９ｍＬ）中の４－ブロモベンゼン－１－スルホニルクロリド（１ｇ、４ｍｍｏｌ）の溶液にトリエチルアミン（１．３ｍＬ、９．４ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル２－アミノ－２－メチルプロパノアート（０．５０ｇ、３．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を一晩室温に温め、NH_4Cl飽和水溶液で反応停止させ、ＤＣＭで希釈した。有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、Ｃｅｌｉｔｅを通じてろ過し、真空濃縮して、表題化合物を得て、次の段階でそのまま使用した。^1H ＮＭＲ（$CDCl_3$，５００ＭＨｚ）：δ ７．７４（ｍ，２Ｈ），７．６１（ｍ，２Ｈ），５．４０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．４０（ｓ，６Ｈ）。

【０３３３】

段階２：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－ブロモ－Ｎ－メチルフェニルスルホンアミド）－２－メチルプロパノアート（Ｉ－３８）

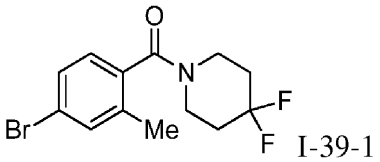
０℃でＤＭＦ（６．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（４－ブロモフェニルスルホンアミド）－２－メチルプロパノアート（８１５ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）の溶液に水素化ナトリウム（１２９ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ、鉱物油中６０ｗｔ％分散液）を添加した。反応混合物を３０分間撹拌した後、ヨウ化メチル（０．４０ｍＬ、６．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１から２時間にわたり室温に温め、次いでNH_4Cl飽和水溶液で反応停止させた。反応物をEt_2Oで希釈し、有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、Ｃｅｌｉｔｅを通じてろ過し、真空濃縮た。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶出して、Ｉ－３８を得た。^1H ＮＭＲ（$CDCl_3$，５００ＭＨｚ）：δ ^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ７．８６（ｍ，２Ｈ），７．６３（ｍ，２Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），１．４８（ｓ，１５Ｈ）。

【０３３４】

中間体３９－１

（４－ブロモ－２－メチルフェニル）（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メタノン

【化１１０】



I-39-1

【０３３５】

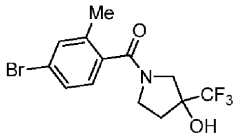
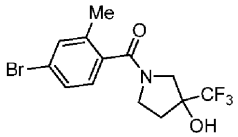
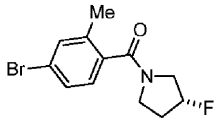
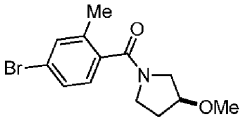
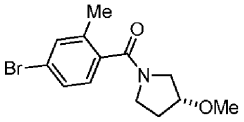
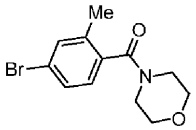
ＤＭＦ（９ｍＬ）中の４－ブロモ－２－メチル安息香酸（０．７５ｇ、３．５ｍｍｏｌ）の溶液にＨＡＴＵ（２．６ｇ、７．０ｍｍｏｌ）、ヒューニッヒ塩基（２．４ｍＬ、１４ｍｍｏｌ）および４，４－ジフルオロピペリジン（０．８４ｇ、７．０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を１６時間撹拌し、真空濃縮し、粗製油状物質をシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶出して、Ｉ－３９－１得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　７．４２－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｍ，１Ｈ），３．８２（ｍ，１Ｈ），３．３６（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．１１－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．８８（ｍ，２Ｈ）。

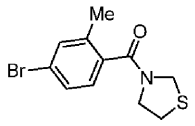
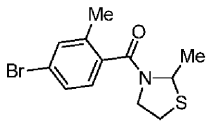
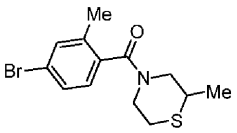
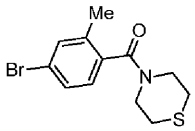
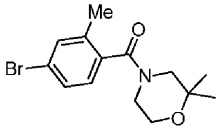
【０３３６】

表１２は、Ｉ－３９－１と同様に調製した実施例を開示する。

【表１４】

表１２

実施例	構造	化合物名	LRMS
I-39-2A		(SまたはR)-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)メタノン (SFCを介したピーク1由来：Chiralpak AS-H、CO_2中10%MeOH、Tr=2.57分)	LRMS (ESI) $C_{13}H_{14}BrF_3NO_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 354, 実測値354.
I-39-2B		(SまたはR)-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)メタノン (SFCを介したピーク2由来：Chiralpak AS-H、CO_2中10%MeOH、Tr=3.10分)	LRMS (ESI) $C_{13}H_{14}BrF_3NO_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 354, 実測値354.
I-39-3		(R)-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)(3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン	LRMS (ESI) $C_{12}H_{14}BrFNO$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 288, 実測値288.
I-39-4		(S)-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)(3-メトキシピロリジン-1-イル)メタノン	LRMS (ESI) $C_{13}H_{17}BrNO_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 300, 実測値300.
I-39-5		(R)-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)(3-メトキシピロリジン-1-イル)メタノン	LRMS (ESI) $C_{13}H_{17}BrNO_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 300, 実測値300.
I-39-6		(4-ブロモ-2-メチルフェニル)(モルホリノ)メタノン	LRMS (ESI) $C_{12}H_{15}BrNO_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 286,

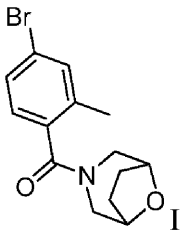
			実測値286.
I-39-7		(4-ブロモ-2-メチルフェニル)(チアゾリジン-3-イル)メタノン	LRMS (ESI) $C_{11}H_{13}BrNOS$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 288, 実測値288.
I-39-8		(4-ブロモ-2-メチルフェニル)(2-メチルチアゾリジン-3-イル)メタノン	LRMS (ESI) $C_{12}H_{15}BrNOS$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 302, 実測値302.
I-39-9		(4-ブロモ-2-メチルフェニル)(2-メチルチオモルホリノ)メタノン	LRMS (ESI) $C_{13}H_{17}BrNOS$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 316, 実測値316.
I-39-10		(4-ブロモ-2-メチルフェニル)(チオモルホリノ)メタノン	$RH_{15}BrNOS$ $[M+H]^+$: 302, 実測値302.
I-39-11		(4-ブロモ-2-メチルフェニル)(2,2-ジメチルモルホリノ)メタノン	LRMS (ESI) $C_{14}H_{19}BrNO_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 312, 314 (1:1), 実測値 312, 314 (1:1).

【０３３７】

中間体４０－１

８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル（４－ブロモ－２－メチルフェニル）メタノン

【化１１１】

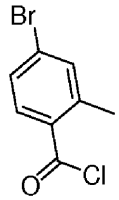


I-40-1

【０３３８】

段階１：４－ブロモ－２－メチルベンゾイルクロリド

【化１１２】



【０３３９】

塩化チオニル（２０ｍＬ）中で４－ブロモ－２－メチル安息香酸（１．４０ｇ、６．５０ｍｍｏｌ）を溶解した。混合物を８０℃で２時間撹拌し、次いで真空濃縮して、固形物として１．３５ｇ（粗製）の４－ブロモ－２－メチルベンゾイルクロリドを得て、次の段階でそのまま使用した。

【０３４０】

段階２：８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル（４－ブロモ－２－メチルフェニル）メタノンＩ－４０－１

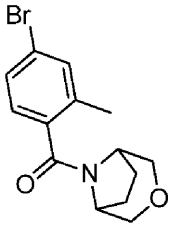
周囲温度でＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（１Ｒ，５Ｓ）－８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン（０．５０ｇ、４．４２ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２．５１ｍＬ、１８．０ｍｍｏｌ）の懸濁液に４－ブロモ－２－メチルベンゾイルクロリド（１．２４ｇ、５．３０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を周囲温度で２時間撹拌し、次いでＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、塩水で洗浄した（×２）。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、油状物質を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（５／１）で溶出して、固形物として表題化合物を得た：ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{14}H_{17}BrNO_2$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３１０３１２（１：１）実測値３１０３１２（１：１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　７．４１（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．５０（ｍ，３Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．１５－１．８６（ｍ，４Ｈ）。

【０３４１】

表１３は、Ｉ－４０－１と同様に調製した実施例を開示する。

【表１５】

表１３

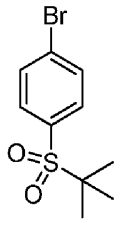
実施例	構造	化合物名	LRMS
I-40-2		3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル(4-ブロモ-2-メチルフェニル)メタノン	LRMS (ESI) $C_{14}H_{17}BrNO_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 310, 312 (1:1) 実測値 310, 312 (1:1).

【０３４２】

中間体４１

１－ブロモ－４－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）ベンゼン

【化１１３】



I-41

【０３４３】

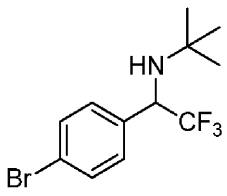
ＤＣＭ（１０．０ｍＬ）中の（４－ブロモフェニル）（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファン（１．００ｇ、４．０８ｍｍｏｌ）の溶液に室温でｍ－ＣＰＢＡ（２．０１ｇ、８．９７ｍｍｏｌ、７７ｗｔ．％）を添加した。得られた溶液を室温で１時間撹拌し、次いで$Na_2S_2O_3$飽和水溶液およびNa_2CO_3飽和水溶液で反応停止させた。反応物をＤＣＭ（×３）で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、固形物としてＩ－４１を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　７．８９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），１．２４（ｓ，９Ｈ）。

【０３４４】

中間体４２－１

Ｎ－（１－（４－ブロモフェニル）－２，２，２－トリフルオロエチル）－２－メチルプロパン－２－アミン

【化１１４】

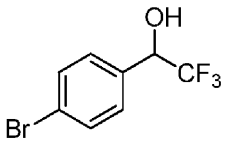


I-42-1

【０３４５】

段階１：１－（４－ブロモフェニル）－２，２，２－トリフルオロエタノール

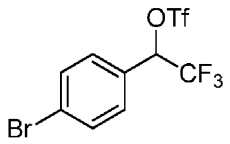
【化１１５】



【０３４６】

１－（４－ブロモフェニル）－２，２，２－トリフルオロエタノン（１．７３ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３．４ｍＬ）中で溶解し、０℃で水素化ホウ素ナトリウム（０．２８５ｇ、７．５２ｍｍｏｌ）により処理した。次いで反応物を室温に温め、一晩撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、水および塩水で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、ろ液を真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン中５から３０％ＥｔＯＡｃで溶出し、所望の分画を真空濃縮して、油状物質として表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　７．５６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），５．０６－４．９６（ｍ，１Ｈ），２．６３（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ）。

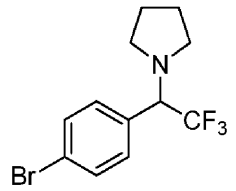
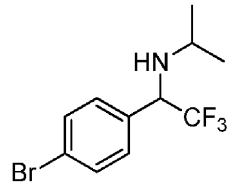
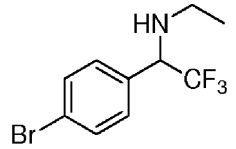
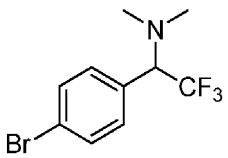
【０３４７】
段階２：１－（４－ブロモフェニル）－２，２，２－トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート
【化１１６】



【０３４８】
ＤＣＥ（１２ｍＬ）中の１－（４－ブロモフェニル）－２，２，２－トリフルオロエタノール（１．５ｇ、５．９ｍｍｏｌ）および２，６－ルチジン（１．１０ｍＬ、９．４１ｍｍｏｌ）の溶液を－１５℃に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（８．８２ｍＬ、８．８２ｍｍｏｌ、ＤＣＭ中１．０Ｍ）を滴下して添加した。反応物を－１５℃から室温の間で１時間撹拌し、次いでＤＣＭで希釈し、水、１Ｎ　ＨＣｌ水および塩水で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、ろ液を真空濃縮して、液体として表題化合物を得た。^1H　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　７．６４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），５．８５－５．７４（ｍ，１Ｈ）。
【０３４９】
段階３：Ｎ－（１－（４－ブロモフェニル）－２，２，２－トリフルオロエチル）－２－メチルプロパン－２－アミン（Ｉ－４２－１）
シクロヘキサン（７０ｍＬ）および２－メチルプロパン－２－アミン（６．２３ｍＬ、５８．８ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．２４０ｇ、１．９６ｍｍｏｌ）中で１－（４－ブロモフェニル）－２，２，２－トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート（７．５９ｇ、１９．６ｍｍｏｌ）を溶解し、磨り潰し、乾燥させた炭酸カリウム（５．４２ｇ、３９．２ｍｍｏｌ）（６０℃で１時間にわたり真空乾燥）を添加した。反応混合物を７５℃に加熱し、４８時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、ろ液を真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン中２から２０％ＥｔＯＡｃで溶出し、所望の分画を真空濃縮して、液体としてＩ－４２－１を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{12}H_{16}$ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{12}H_{16}BrF_3N$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３１０，実測値３１０。
【０３５０】
上記で中間体Ｉ－４２－１に対して概説したものと類似の方法に従い、表１４の次の中間体を合成した：選択ケースにおいて、ＤＭＡＰを使用しないこと、および／または粗製生成物をそのまま使用すること、および／または、あるいは２．０から３．０当量のアミンおよび／または１．５から３．０当量の磨り潰し、乾燥させた炭酸カリウムを利用することによって、一般的手順を改変した。

【表１６】

表１４

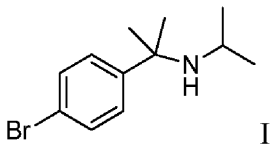
中間体	構造	名称	LRMS
I-42-2		1-(1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン	LRMS (ESI) $C_{12}H_{14}BrF_3N$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 308, 実測値308.
I-42-3		N-(1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)プロパン-2-アミン	LRMS (ESI) $C_{11}H_{14}BrF_3N$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 296, 実測値296.
I-42-5		1-(4-ブロモフェニル)-N-エチル-2,2,2-トリフルオロエタンアミン	LRMS (ESI) $C_{10}H_{12}BrF_3N$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 282, 実測値282.
I-42-6		1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロ-N,N-ジメチルエタンアミン	LRMS (ESI) $C_{10}H_{12}BrF_3N$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 282, 実測値282.

【０３５１】

中間体Ｉ－４３

２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン

【化１１７】



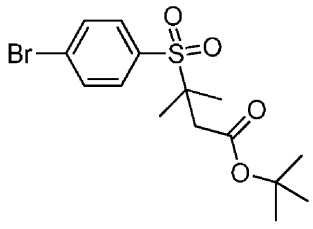
I-43

【０３５２】

２－（４－ブロモフェニル）プロパン－２－アミン（０．５ｇ、２．３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）およびアセトン（２．５ｍＬ）中で溶解した。次いで水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（１．５ｇ、７．０ｍｍｏｌ）を滴下により添加し、濁った反応混合物を室温で４８時間撹拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和溶液および塩水で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、ろ液を真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン中５から４０％ＥｔＯＡｃで溶出し、所望の分画を真空濃縮して、液体としてＩ－４３を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{12}H_{19}BrN$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２５６，実測値２５６。

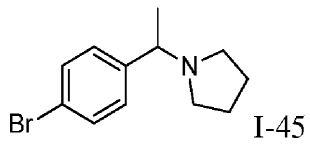
【０３５３】

中間体Ｉ－４４
ｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）－３－メチルブタノアート
【化１１８】



I-44

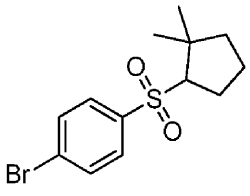
【０３５４】
１－ブロモ－４－（プロパン－２－スルホニル）ベンゼン（０．２５ｇ、０．９０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４．７５ｍＬ）中で溶解し、０℃に冷却した。次いでＬＤＡ（０．５７ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２．０Ｍ）を滴下して添加した。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、次いでｔｅｒｔ－ブチルブロモアセタート（０．４２ｍＬ、２．８５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温に一晩温めた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウム飽和水溶液および塩水で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、ろ液を真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン中２から３０％ＥｔＯＡｃで溶出し、所望の分画を真空濃縮して、油状物質としてＩ－４４を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{15}H_{22}BrO_4S$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３７７，実測値３７７。
【０３５５】
中間体Ｉ－４５
１－（１－（４－ブロモフェニル）エチル）ピロリジン
【化１１９】



I-45

【０３５６】
１－（４－ブロモフェニル）エタノン（０．５０ｇ、２．５ｍｍｏｌ）およびピロルジン（ｐｙｒｒｏｌｄｉｎｅ）（１．０４ｍＬ、１２．６ｍｍｏｌ）をメタノール（８．５ｍＬ）中で溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．１７ｇ、２．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４８時間にわたり撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和溶液、塩水で洗浄し、合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン中５から４０％ＥｔＯＡｃで溶出し、所望の分画を真空濃縮して、Ｉ－４５を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{12}H_{17}BrN$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２５４，実測値２５４。
【０３５７】
中間体Ｉ－４６
１－ブロモ－４－（（２，２－ジメチルシクロペンチル）スルホニル）ベンゼン

【化１２０】

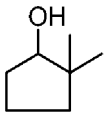


I-46

【０３５８】

段階１：２，２－ジメチルシクロペンタノール

【化１２１】



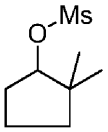
【０３５９】

２，２－ジメチルシクロペンタノン（０．５６ｍＬ、４．５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２．０ｍＬ）およびメタノール（０．５ｍＬ）中で溶解し、０℃に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム（０．２５ｇ、６．７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温に温め、２時間撹拌した。次いでメタノール（１．０ｍＬ）およびＮａＯＨ水溶液（２．０ｍＬ、１．０Ｎ）を添加し、反応物を一晩撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水および塩水で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン中５から４０％ＥｔＯＡｃで溶出し、所望の分画を真空濃縮して、液体として表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　３．７３－３．６４（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５０（ｍ，３Ｈ），１．４２－１．３５（ｍ，１Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）。

【０３６０】

段階２：２，２－ジメチルシクロペンチルメタンスルホナート

【化１２２】



【０３６１】

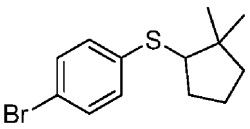
２，２－ジメチルシクロペンタノール（２５７ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（４．０ｍＬ）中で溶解し、トリエチルアミン（０．９４ｍＬ、６．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃に冷却し、メタンスルホニルクロリド（０．２６ｍＬ、３．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温に温め、２時間撹拌した。さらなるトリエチルアミン（０．９４ｍＬ、６．８ｍｍｏｌ）およびメタンスルホニルクロリド（０．２６ｍＬ、３．４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を４０℃で１時間撹拌した。次いで無水メタンスルホン酸（０．５９ｇ、３．４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、ＨＣｌ水（１．０Ｎ）および塩水で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン中５から４０％ＥｔＯＡｃで溶出し、所望の分画を真空濃縮して、液体として表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　４．６１－４．５５（ｍ，１Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．

６５（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．４３（ｍ，１Ｈ），１．０６（ｓ，３Ｈ），１．０２（ｓ，３Ｈ）。

【０３６２】

段階３：（４－ブロモフェニル）（２，２－ジメチルシクロペンチル）スルファン

【化１２３】



【０３６３】

４－ブロモベンゼンチオール（１７０ｍｇ、０．９００ｍｍｏｌ）、２，２－ジメチルシクロペンチルメタンスルホナート（１９０ｍｇ、０．９８９ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（２５０ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（４．５ｍＬ）中で溶解し、反応物を６０℃で３．５時間撹拌し、次いでマイクロ波照射によって３０分間、１００℃に加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、ろ液を真空濃縮して、表題化合物を得たが、これはさらに精製せずに次の段階で使用するのに十分純度が高かった。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　７．４４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．１０（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２６－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．６２（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．４６（ｍ，１Ｈ），１．０８（ｓ，３Ｈ），０．９９（ｓ，３Ｈ）。

【０３６４】

段階４：１－ブロモ－４－（（２，２－ジメチルシクロペンチル）スルホニル）ベンゼン（Ｉ－４６）

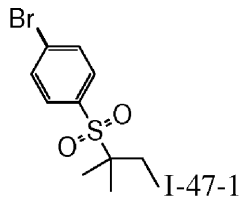
（４－ブロモフェニル）（２，２－ジメチルシクロペンチル）スルファン（０．２ｇ、０．７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２．０ｍＬ）中で溶解し、ｍＣＰＢＡ（０．２７ｇ、１．５ｍｍｏｌ、７７ｗｔ．％ｍａｘ）を添加した。反応物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、ＮａＯＨ水溶液（１．０Ｎ）および塩水で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン中５から３０％ＥｔＯＡｃで溶出し、所望の分画を真空濃縮して、固形物としてＩ－４６を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{13}H_{18}BrO_2S$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３１７，実測値３１７。

【０３６５】

中間体４７－１

１－ブロモ－４－（（２，３－ジメチルブタン－２－イル）スルホニル）ベンゼン

【化１２４】



【０３６６】

ドライＴＨＦ（２ｍＬ）中の１－ブロモ－４－（イソプロピルスルホニル）ベンゼン（１００ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の溶液に－７８℃でＬＤＡ（０．１９ｍＬ、０．３８ｍｍｏｌ、ＴＨＦ／ヘプタン／エチルベンゼン中２．９Ｍ）をゆっくりと添加した。１．５時間後、ヨードエタン（９１μＬ、１．１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温に一晩温めた。混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液で希釈し、酢酸エチル（×３）で抽出し、合わ

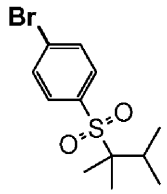
せた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、０から４０％酢酸エチル／ヘキサンで溶出して、固形物として中間体Ｉ－４７－１を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　７．７１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７１（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．２５（ｓ，６Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３６７】

Ｉ－４７－１に対して上記で概説した手順を用いて同様に表１５の次の中間体を調製した。

【表１７】

表１５

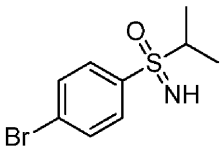
中間体	構造	化合物名	NMR
I-47-2		1-ブロモ-4-((2,3-ジメチルブタン-2-イル)スルホニル)ベンゼン	^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.19 (septet, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.23 (s, 6H), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)

【０３６８】

中間体４８

１－ブロモ－４－（（ＳおよびＲ）－プロパン－２－イルスルホンイミドイル）ベンゼン

【化１２５】

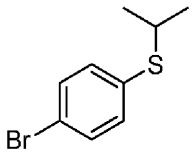


I-48

【０３６９】

段階１：（４－ブロモフェニル）（イソプロピル）スルファン

【化１２６】



【０３７０】

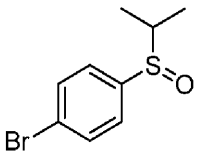
４－ブロモチオフェノール（１．００ｇ、５．２９ｍｍｏｌ）にＴＨＦ（１７．６ｍＬ）および次にＮａＨ（２３３ｍｇ、５．８２ｍｍｏｌ、鉱物油中６０ｗｔ％）を添加し、反応物を０℃で１時間撹拌した後、２－ブロモプロパン（１．２４ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を一晩撹拌し、Ｃｅｌｉｔｅを通じてろ過し、真空濃縮した。次い

で残渣をシリカ上で精製し、２から３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出して、油状物質として所望の生成物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．４１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３４（ｓｅｐｔｅｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）。

【０３７１】

段階２：１－ブロモ－４－（イソプロピルスルフィニル）ベンゼン

【化１２７】



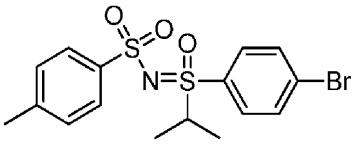
【０３７２】

（４－ブロモフェニル）（イソプロピル）スルファン（１．２５ｇ、５．４０ｍｍｏｌ）に０℃でCH_2Cl_2（１８．０ｍＬ）および次いでｍ－ＣＰＢＡ（１．２１ｇ、５．４０ｍｍｏｌ、７７ｗｔ．％ｍａｘ）を添加した。反応物を一晩撹拌し、次いで$NaHCO_3$飽和溶液および亜硫酸ナトリウム溶液の添加によって反応停止させた。次に、溶液を１５分間撹拌し、ＤＣＭ（×３）で抽出し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。粗製生成物をシリカ上で精製し、２から４０％ＥＡ／ヘキサンで溶出して、油状物質を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．６５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８１（ｓｅｐｔｅｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３７３】

段階３：４－メチル－Ｎ－［（ＲおよびＳ）－イソプロピルオキシド－（４－ブロモフェニル）－λ^{4}－スルファニリデン］－ベンゼンスルホンアミド

【化１２８】



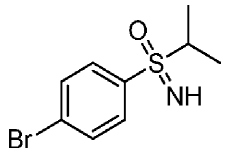
【０３７４】

１－ブロモ－４－（イソプロピルスルフィニル）ベンゼン（１７５ｍｇ、０．７０８ｍｍｏｌ）とともに、脱気したトリフルオロメタンスルホン酸銅（ＩＩ）（２１ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）およびアセトニトリル（１７．２ｍＬ）をアルゴン下で１０分間撹拌した後、［Ｎ－（ｐ－トルエンスルホニル）イミノ］フェニルヨージナン（３７８ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を２５℃で一晩撹拌し、次いで５０℃で７時間撹拌した。反応物を真空濃縮し、シリカ上に直接載せ、０から４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出した。所望の分画の濃縮によって、泡状物質として表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{16}H_{19}NO_3S_2Br$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４１６，実測値４１６．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．８０（ｍ，４Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２４（ｍ，２Ｈ），３．６０（ｓｅｐｔｅｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３７５】

段階４：１－ブロモ－４－（（ＳおよびＲ）－プロパン－２－イルスルホンイミドイル）ベンゼン（Ｉ－４８）

【化１２９】



【０３７６】

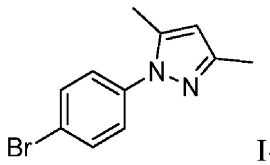
４－メチル－Ｎ－［（ＲおよびＳ）－イソプロピルオキシド－（４－ブロモフェニル）－λ^4－スルファニリデン］－ベンゼンスルホンアミド（１．３９ｇ、３．３４ｍｍｏｌ）に０℃で濃硫酸（２０ｍＬ）を添加し、反応物をこの温度で４５分間撹拌した後、１５分間にわたり室温に温めた。次いで反応物をCH_2Cl_2で希釈し、重炭酸ナトリウム飽和溶液をゆっくりと添加することによって反応停止させた。次に、中和した溶液をCH_2Cl_2（×３）、次いでＥｔＯＡｃ（×２）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカ上で精製し、ヘキサン中５から８０％ＥｔＯＡｃで溶出して、油状物質を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　７．８０（ｍ，４Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｓｅｐｔｅｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３７７】

中間体４９

１－（４－ブロモフェニル）－３，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール

【化１３０】

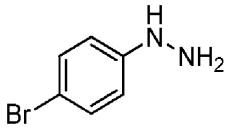


I-49

【０３７８】

段階１：（４－ブロモフェニル）ヒドラジン

【化１３１】



【０３７９】

水（５００ｍＬ）および濃ＨＣｌ（１．０Ｌ）中の４－ブロモアニリン（１００ｇ、０．５８１ｍｏｌ）の懸濁液に水（２５０ｍＬ）中の$NaNO_2$（４０ｇ、０．５８ｍｏｌ）の溶液を０℃で３０分間滴下して加え、得られた反応混合物を０℃で３０分間撹拌した。次いで反応混合物を０℃で３０分間にわたり濃ＨＣｌ（１．０Ｌ）中の$SnCl_2$（５２３ｇ、２．３２ｍｏｌ）の溶液に入れた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで５℃に冷却し、沈殿した固形物をろ過し、４０℃で乾燥させて、固形物として表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１０．４０（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ）。

【０３８０】

段階２：１－（４－ブロモフェニル）－３，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール（Ｉ－４９）

ＥｔＯＨ（９５０ｍＬ）中の（４－ブロモフェニル）ヒドラジン（９５ｇ、０．４２ｍ

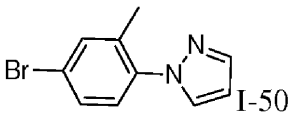
ｏｌ）の溶液に室温でＫＯＡｃ（４２ｇ、０．４２ｍｏｌ）およびペンタン－２，４－ジオン（５１ｇ、０．５１ｍｏｌ）を入れ、混合物を３時間加熱還流した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、水（５００ｍＬ）で希釈し、ＭＴＢＥ（×２）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をヘキサン（５００ｍＬ）中で懸濁し、ろ過し、ろ液を真空濃縮して、液体としてＩ－４９を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　７．５８－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．３０（ｍ，２Ｈ），６．０１（ｓ，１Ｈ），２．３０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，６Ｈ）。

【０３８１】

中間体５０

１－（４－ブロモ－２－メチルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール

【化１３２】



I-50

【０３８２】

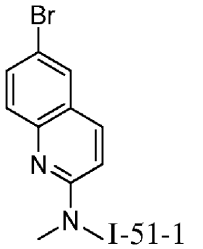
５－ブロモ－２－ヨードトルエン（０．１４４ｍＬ、１．０１ｍｍｏｌ）、ピラゾール（６８．８ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、酸化銅（Ｉ）（７．２ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）、（１Ｓ，２Ｓ）－ビス（ピリジン－２－イルメチレン）シクロヘキサン－１，２－ジアミン（５９．１ｍｇ、０．２０２ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（６５８ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）を密封マイクロ波バイアル中で合わせ、アセトニトリル（１．４ｍＬ）中で溶解した。反応物を８２℃で一晩撹拌し、次いで室温に冷却し、Ｃｅｌｉｔｅを通じてろ過し、ジクロロメタンでＣｅｌｉｔｅパッドをすすいだ。溶液を真空濃縮し、粗製物質をシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中０から２５％酢酸エチルの勾配で溶出した。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{10}H_{10}N_2Br$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２３７，２３９（１：１），実測値２３７，２３９（１：１）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　７．７２（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｓ，１Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ）。

【０３８３】

中間体５１－１

６－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチルキノリン－２－アミン

【化１３３】



I-51-1

【０３８４】

６－ブロモ－２－クロロキノリン（２００ｍｇ、０．８２５ｍｍｏｌ）およびジメチルアミン（２．０ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２Ｍ）をマイクロ波バイアル中で合わせ、６０℃で一晩加熱した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄した。有機層をMg_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、表題化合物とした。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{11}H_{12}BrN_2$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２５１，２５３（１：１），実測値：２５１，２５３（１：１）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，Ａｃｅｔｏｎｅ－ｄ

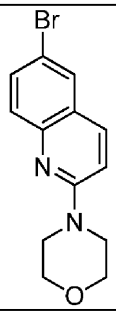
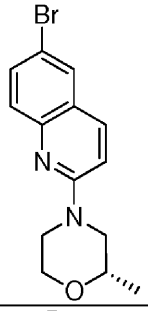
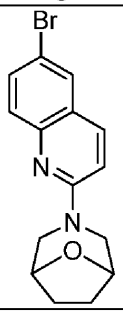
６）：δ　７．９６（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２１（ｓ，６Ｈ）。

【０３８５】

上記中間体５１－１に対するものと同じ手順を用いて表１６の次の化合物を調製した。

【表１８】

表１６

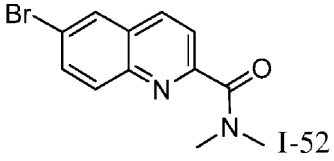
中間体	構造	化合物名	LRMS
I-51-2		4-(6-ブロモキノリン-2-イル)モルホリン	LRMS (ESI) $C_{13}H_{14}BrN_2O$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 293, 295 (1:1), 実測値 293, 295 (1:1).
I-51-3		(S)-4-(6-ブロモキノリン-2-イル)-2-メチルモルホリン	LRMS (ESI) $C_{14}H_{16}BrN_2O$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 307, 309 (1:1), 実測値 307, 309 (1:1).
I-51-4		3-(6-ブロモキノリン-2-イル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン	LRMS (ESI) $C_{15}H_{16}BrN_2O$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 319, 321 (1:1), 実測値 319, 321 (1:1).

【０３８６】

中間体５２

６－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチルキノリン－２－カルボキサミド

【化１３４】

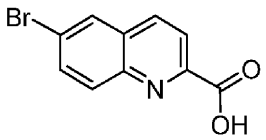


I-52

【０３８７】

段階１：６－ブロモキノリン－２－カルボン酸

【化１３５】



【０３８８】

マイクロ波バイアル中で、６－ブロモ－キノリン－２－カルボニトリル（２５０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（４．５ｍＬ）中で溶解し、５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１．５ｍＬ、２．２５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１００℃で２０分間加熱し、次いで室温まで冷却し、真空濃縮した。１Ｍ　ＨＣｌ水を用いて残渣をｐＨ５まで酸性化し、酢酸エチル（×１）を用いて反応物を抽出した。次いで、$MgSO_4$を用いて有機層を乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　１３．５８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．２Ｈｚ，１Ｈ）。

【０３８９】

段階２：６－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチルキノリン－２－カルボキサミド

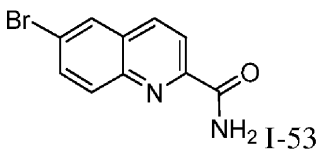
６－ブロモキノリン－２－カルボン酸（４０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１２１ｍｇ、０．３１７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（０．５０ｍＬ）中で溶解し、室温で５分間撹拌した。次いでＤＭＦ（０．５０ｍＬ）、ジメチルアミン（０．１５９ｍＬ、０．３１７ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２Ｍ））およびＤＩＰＥＡ（０．０８３ｍＬ、０．４８ｍｍｏｌ）の個別の溶液を添加し、反応物を室温で１時間撹拌した後、ＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。次いで$MgSO_4$を用いて有機層を乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　８．１７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ），３．１６（ｓ，３Ｈ）。

【０３９０】

中間体５３

６－ブロモキノリン－２－カルボキサミド

【化１３６】



I-53

【０３９１】

炭酸カリウム（５９．３ｍｇ、０．４２９ｍｍｏｌ）および過酸化水素（０．３１ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２．０ｍＬ）中で溶解した。次いで６－ブロモ－キノリン－２－カルボニトリル（１００ｍｇ、０．４２９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で一晩撹拌し、次いでさらなる過酸化水素（０．２２ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加して、次にこれを５０℃で一晩加熱した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　８．３３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）

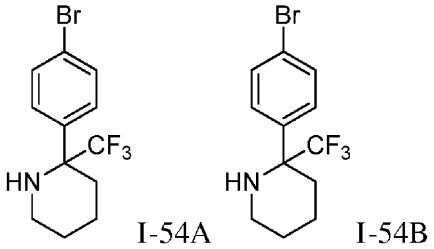
，７．８５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．５Ｈｚ，１Ｈ），５．７４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）。

【０３９２】

中間体Ｉ－５４ＡおよびＩ－５４Ｂ

（ＲまたはＳ）－２－（４－ブロモフェニル）－２－（トリフルオロメチル）ピペリジン

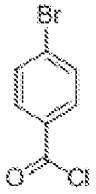
【化１３７】



【０３９３】

段階１：４－ブロモベンゾイルクロリド

【化１３８】



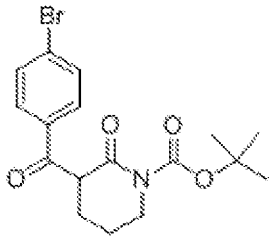
【０３９４】

二塩化硫黄（ｓｕｌｆｕｒｏｕｓ　ｄｉｃｈｌｏｒｉｄｅ）（５９．２ｇ、０．５０ｍｏｌ）中の４－ブロモ安息香酸（１０．０ｇ、４９．７ｍｍｏｌ）の溶液を８０℃で１６時間加熱した。次いで混合物を真空濃縮して、表題化合物を得て、これをさらに精製せずに次の段階に持ち込んだ。

【０３９５】

段階２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－ブロモベンゾイル）－２－オキソピペリジン－１－カルボキシラート

【化１３９】



【０３９６】

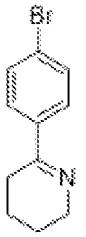
リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（２．１１ｍＬ、２．１１ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１．０Ｍ）を－７８℃でＴＨＦ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－オキソピペリジン－１－カルボキシラート（０．２０ｇ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。得られた混合物を１０分間撹拌し、次いで４－ブロモベンゾイルクロリド（０．２２ｇ、１．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を周囲温度に温め、１時間撹拌し、次いで塩化アンモニウム飽和水溶液（２０ｍＬ）を添加した。反応停止させた反応物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出し、合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。残渣をシリカ上で精製し、ヘキサン中０から１％ＥｔＯＡｃで溶出して、表題化合物を得た。ＬＲＭ

Ｓ（ＥＳＩ）：$C_{17}H_{21}BrNO_4$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３８２，３８４（１：１），実測値３８２，３８４（１：１）。

【０３９７】

段階３：６－（４－ブロモフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン

【化１４０】



【０３９８】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－ブロモベンゾイル）－２－オキソピペリジン－１－カルボキシラート（２．００ｇ、５．２３ｍｍｏｌ）を周囲温度でＨＣｌ（８．０Ｍ、４３．６ｍＬ、０．５２ｍｏｌ）と合わせた。得られた溶液を８０℃で１６時間加熱した。次いで反応物をNa_2CO_3飽和水溶液（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。残渣をシリカ上で精製し、ヘキサン中０から１％ＥｔＯＡｃで溶出して、表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{11}H_{13}BrN$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２３８，２４０（１：１），実測値２３８，２４０（１：１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　７．６６－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．４７（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｍ，２Ｈ），２．５９（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６６（ｍ，２Ｈ）。

【０３９９】

段階４：（ＲまたはＳ）－２－（４－ブロモフェニル）－２－（トリフルオロメチル）ピペリジンおよび（ＲまたはＳ）－２－（４－ブロモフェニル）－２－（トリフルオロメチル）ピペリジン（Ｉ－５４ＡおよびＩ－５４Ｂ）

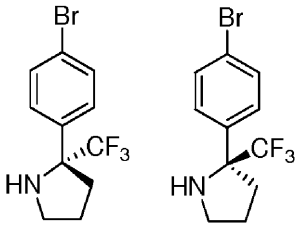
アセトニトリル（１０ｍＬ）中の６－（４－ブロモフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（１．０ｇ、４．２ｍｍｏｌ）の溶液に０から４℃でトリフルオロメタンスルホン酸（３．３０ｇ、２２．０ｍｍｏｌ）、フッ化水素カリウム（３．９４ｇ、５０．４ｍｍｏｌ）およびトリメチル（トリフルオロメチル）シラン（５．９７ｇ、４２．０ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。得られた混合物を周囲温度で４８時間撹拌した。次いで反応物を$NaHCO_3$飽和水溶液（５０ｍＬ）で反応停止させ、続いてＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。残渣をシリカ上で精製し、石油エーテル中０から１％ＤＣＭで溶出して、ラセミ表題化合物を得た。次に、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡカラムを用いてＳＦＣによって表題化合物を分離し、CO_2中１５％ｉ－ＰｒＯＨで溶出して、ピークＡ（Ｉ－５４Ａ）（Ｔｒ＝４．７分）およびピークＢ（Ｉ－５４Ｂ）（Ｔｒ＝５．５分）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{12}H_{14}BrF_3N$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３０８，３１０（１：１），実測値３０８，３１０（１：１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　７．６６（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．２５－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．５３（ｍ，３Ｈ），１．３３（ｍ，１Ｈ）。

【０４００】

中間体Ｉ－５５ＡおよびＩ－５５Ｂ

（Ｒ）および（Ｓ）－２－（４－ブロモフェニル）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン

【化１４１】

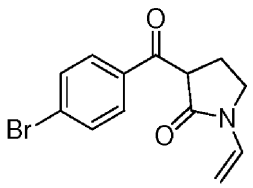


I-55A　　I-55B

【０４０１】

段階１：３－（４－ブロモベンゾイル）－１－ビニルピロリジン－２－オン

【化１４２】



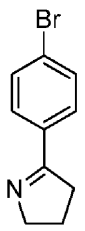
【０４０２】

カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（６．２６ｇ、５５．８０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１５０ｍＬ）中の１－ビニルピロリジン－２－オン（６．２０ｇ、５５．８ｍｍｏｌ）およびメチル４－ブロモベンゾアート（１０．００ｇ、４６．５０ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。混合物を周囲温度で１時間撹拌し、その時点で水（２００ｍＬ）を添加し、ｐＨを塩酸（１Ｍ）水で７に調整した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。得られた残渣をシリカクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中０から２０％ＥｔＯＡｃで溶出して、固形物として表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{13}H_{13}BrNO_2$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２９４，２９６（１：１），実測値２９４，２９６（１：１）；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　７．９０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），７．０６－６．９７（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｍ，３Ｈ），３．７７－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．５９（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２８（ｍ，１Ｈ）。

【０４０３】

段階２：５－（４－ブロモフェニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール

【化１４３】



【０４０４】

ＨＣｌ水（２０ｍＬ、８Ｍ）中の３－（４－ブロモベンゾイル）－１－ビニルピロリジン－２－オン（５．００ｇ、１７．０ｍｍｏｌ）の懸濁液を還流状態で１６時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。水層をＮａＯＨ（１５％水溶液）でｐＨ＝１３に塩基性化し、次いでＤＣＭ（×５）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。得られた残渣をシリカクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中０から２０％ＥｔＯＡｃで溶出して、固形

物として表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{10}H_{11}BrN$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２２４，２２６（１：１），実測値２２４，２２６（１：１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　７．７４－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｍ，２Ｈ），４．０６（ｍ，２Ｈ），２．９６－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．００（ｍ，２Ｈ）。

【０４０５】

段階３：（Ｓ）および（Ｒ）－２－（４－ブロモフェニル）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン

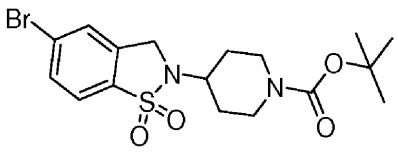
ドライアセトニトリル（３ｍＬ）中の５－（４－ブロモフェニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール（０．８０ｇ、３．６ｍｍｏｌ）の氷冷溶液にトリフルオロメタンスルホン酸（０．６７ｇ、４．５ｍｍｏｌ）、フッ化水素カリウム（０．８４０ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）およびトリメチル（トリフルオロメチル）シラン（５．０８ｇ、３５．７ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応溶液を周囲温度に温め、４８時間撹拌した後、ｐＨ＞７になるまで$NaHCO_3$飽和水溶液で反応停止させた。溶液をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出し、合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中０から２０％ＤＣＭで溶出して、油状物質として表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{11}H_{12}BrF_3N$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２９４，２９６（１：１），実測値２９４，２９６（１：１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　７．４９（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２９－３．２１（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７５（ｍ，１Ｈ）．Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈカラムおよびメタノール（０．２％ＤＥＡ調整剤入り）を用いて、キラルＨＰＬＣによって、このラセミ混合物をピーク１（Ｉ－５５Ａ、保持時間＝４．４分）およびピーク２（Ｉ－５５Ｂ、保持時間＝５．２分）に分割した。

【０４０６】

中間体５６

ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－ブロモ－１，１－ジオキシドベンゾ［ｄ］イソチアゾール－２（３Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化１４４】

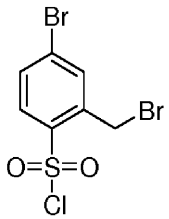


I-56

【０４０７】

段階１：４－ブロモ－２－（ブロモメチル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド

【化１４５】



【０４０８】

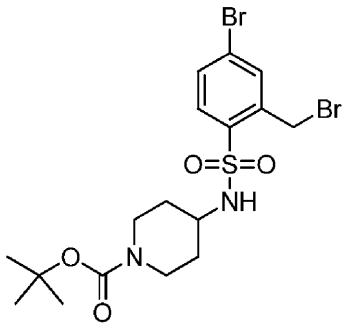
四塩化炭素（１．００Ｌ）中のＮ－ブロモスクシンイミド（２６．４ｇ、１４８ｍｍｏｌ）および４－ブロモ－２－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリド（２０．０ｇ、７

４．２ｍｍｏｌ）の溶液に周囲温度で２，２’－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）（２．４３ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴン下で８０℃で１６時間撹拌し、次いで冷却し、固形物をろ過した。次いでろ液にさらなるＮ－ブロモスクシンイミド（２６．４ｇ、１４８ｍｍｏｌ）および２，２’－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）（２．４３ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を入れ、反応物をアルゴン下で８０℃でさらに１６時間撹拌した。固形物を再びろ過し、次いでろ液を真空濃縮した。残渣をさらに精製せずに次の段階で使用した。

【０４０９】

段階２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモ－２－（ブロモメチル）フェニルスルホンアミド）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化１４６】



【０４１０】

ＤＣＭ（１．００Ｌ）中の４－ブロモ－２－（ブロモメチル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（６０．０ｇ、１７２ｍｍｏｌ）の溶液に周囲温度でＤＣＭ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペリジン－１－カルボキシラート（２０．７ｇ、１０３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（３４．８ｇ、３４４ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物を周囲温度で３時間撹拌し、次いで水（５００ｍＬ）で反応停止させ、ＤＣＭ（×３）で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を真空濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中２５％ＥｔＯＡｃで溶出して、固形物として表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{13}H_{17}Br_2N_2O_4S$に対する計算値［Ｍ－ｔ－Ｂｕ＋Ｈ］$^+$：４５５，４５７，４５９（１：２：１）実測値４５５，４５７，４５９（１：２：１）。

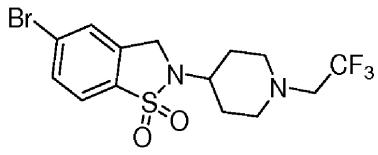
【０４１１】

段階３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－ブロモ－１，１－ジオキシドベンゾ［ｄ］イソチアゾール－２（３Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（Ｉ－５６）

アセトニトリル／水（３／１、４００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモ－２－（ブロモメチル）フェニルスルホンアミド）ピペリジン－１－カルボキシラート（５０．０ｇ、９８．０ｍｍｏｌ）の室温の溶液に重炭酸ナトリウム（２４．６ｇ、２９３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で１６時間撹拌し、次いで真空濃縮した。残渣を水（２００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出し、合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を真空濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中２０％酢酸エチルで溶出して、固形物として表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{13}H_{16}BrN_2O_4S$に対する計算値［Ｍ－ｔ－Ｂｕ＋Ｈ］$^+$：３７５，３７７（１：１）実測値３７５，３７７（１：１）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ ７．７６（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｓ，２Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，２Ｈ），３．７８－３．７１（ｍ，１Ｈ），２．９８－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．００－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）。

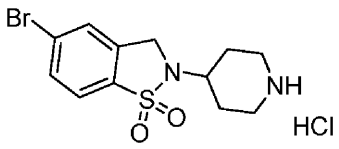
【０４１２】

中間体５７
５－ブロモ－２－（Ｎ－トリフルオロエチルピペリジン－４－イル）シクロヘキシル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール１，１－ジオキシド
【化１４７】



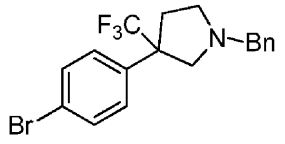
I-57

【０４１３】
段階１：５－ブロモ－２－（ピペリジン－４－イル）シクロヘキシル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール１，１－ジオキシド
【化１４８】



【０４１４】
５－ブロモ－２－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルカルボマートピペリジン－４－イル）シクロヘキシル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール　１，１－ジオキシド（中間体５６）（０．１０ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）に、周囲温度でＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の塩化水素ガスの溶液を添加した。反応物を同じ温度でさらに１時間維持し、その時点で沈殿物をろ過によって回収し、ＥｔＯＡｃで洗浄して、固形物としてＨＣｌ塩として表題化合物を得た。次いでこれをさらに精製せずに次の段階で使用した。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{12}H_{16}BrN_2O_2S$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３３１，３３３（１：１），実測値３３１，３３３（１：１）。
【０４１５】
段階２：５－ブロモ－２－（Ｎ－トリフルオロエチルピペリジン－４－イル）シクロヘキシル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール１，１－ジオキシド（Ｉ－５７）
５－ブロモ－２－（ピペリジン－４－イル）シクロヘキシル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール１，１－ジオキシド（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（６０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）および２，２，２－トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート（０．１０ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を周囲温度でアセトニトリル（１５ｍＬ）と合わせた。得られた溶液を同じ温度で１６時間維持し、次いで真空濃縮した。残渣を水（３０ｍＬ）中で溶解し、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮し、シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル（２／５）で溶出し、固形物として表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{14}H_{17}BrF_3N_2O_2S$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４１３，４１５（１：１），実測値４１３，４１５（１：１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　７．６７（ｍ，２Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），４．３８（ｓ，２Ｈ），３．７６－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．１３－３．０２（ｍ，４Ｈ），２．６８－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．０５（ｍ，４Ｈ）。
【０４１６】
中間体５８
（ＲおよびＳ）－１－ベンジル－３－（４－ブロモフェニル）－３－（トリフルオロメチル）ピロリジン

【化１４９】

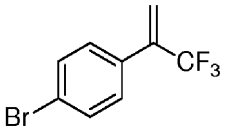


I-58

【０４１７】

段階１：１－ブロモ－４－（３，３，３－トリフルオロプロプ－１－エン－２－イル）ベンゼン

【化１５０】



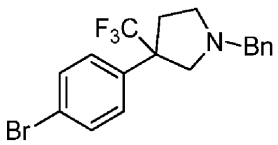
【０４１８】

０℃で窒素下でＴＨＦ（１３．２ｍＬ）中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド（６．３５ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）の溶液にリチウムビス（トリメチルシリアミド（ｓｉｌｙａｍｉｄｅ）（１７．８ｍＬ、１７．８ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）を添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、次いで－７８℃に冷却した。次いで１－（４－ブロモフェニル）－２，２，２－トリフルオロエタノン（３ｇ、１１．８６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１時間にわたり室温に温めた。次いで反応物を１：１氷水／NH_4Clに注ぎ、水層をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、表題化合物を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ７．５０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），５．９６（ｓ，１Ｈ），５．７５（ｓ，１Ｈ）。

【０４１９】

段階２：（ＲおよびＳ）１－ベンジル－３－（４－ブロモフェニル）－３－（トリフルオロメチル）ピロリジン（Ｉ－５８）

【化１５１】



【０４２０】

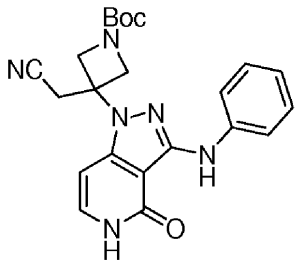
０℃でＤＣＭ（５ｍＬ）中の１－ブロモ－４－（３，３，３－トリフルオロプロプ－１－エン－２－イル）ベンゼン（０．２５ｇ、１．０ｍｍｏｌ）およびＮ－ベンジル－１－メトキシ－Ｎ－（（トリメチルシリル）メチル）メタンアミン（０．５１ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）の溶液にトリフルオロ酢酸（７．７μＬ、０．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を撹拌し、３時間にわたり室温に温めた。次いで反応物を$NaHCO_3$飽和水溶液（２０ｍＬ）で反応停止させ、水層をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、表題化合物を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ７．４５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２９－７．３５，（ｍ，４Ｈ），７．１９－７．２３（ｍ，３Ｈ），３．６５－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．１８（ｍ，１Ｈ），２．７７（ｍ，１Ｈ），２．５８（ｍ，１Ｈ），２．３７（ｍ，１Ｈ），１．２５（ｍ，１Ｈ），０．８５（ｍ，１Ｈ）。

【０４２１】

［実施例１－１］

ｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチル）－３－（４－オキソ－３－（フェニルアミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシラート

【化１５２】



1-1

【０４２２】

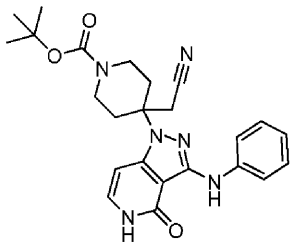
３－（フェニルアミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４（５Ｈ）－オン（１１．３ｍｇ、０．０４９９ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチレン）アゼチジン－１－カルボキシラート（１７．０ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１．０ｍＬ）中で溶解した。ＤＢＵ（１４μＬ、０．０９３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。１８時間後、反応混合物をＥｔＯＡｃ中で希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および塩水で洗浄した。合わせた水層を３：１クロロホルム／イソプロパノール（×１）で逆抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、１０から１００％ＥｔＯＡｃ／イソヘキサン、続いて０から５％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ勾配で溶出して、化合物１－１を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{22}H_{25}N_6O_3$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４２１，実測値４２１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ １１．２８（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．１９（ｍ，３Ｈ），６．８６（ｄｄ，Ｊ＝７．２，６．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３６（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．２５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．４１（ｓ，２Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ）。

【０４２３】

実施例１－１に対して上記で概説する一般的手順を用いて、５０℃で１．２当量のＤＢＵ、ＤＭＦ中の１．５当量のマイケル受容体（０．１５Ｍ）を用いて、同様に表１７で概説される次の実施例を調製した。

【表１９】

表１７

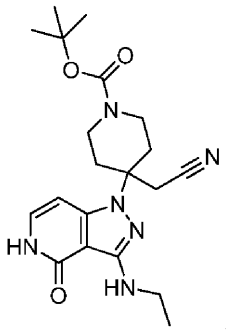
実施例	構造	化合物名	LRMS
1-2		tert-ブチル4-(シアノメチル)-4-(4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{24}H_{29}N_6O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 449, 実測値 449.

【０４２４】

［実施例２－１］

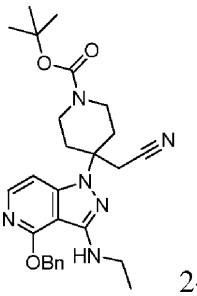
ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－［３－（エチルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］ピペリジン－１

－カルボキシラート
【化１５３】



2-1

【０４２５】
段階１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（ベンジルオキシ）－３－（エチルアミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート
【化１５４】



2-1a

【０４２６】
ジクロロエタン（０．３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２０ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）の溶液にジクロロエタン（０．２４ｍＬ）中のアセトアルデヒド（３．０μＬ、０．０５４ｍｍｏｌ）および酢酸（２．５μＬ、０．０４３ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。この混合物を室温で１０分間撹拌した後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（１６ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で５．５時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｎ　ＮａＯＨおよび塩水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、０から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出して、実施例２－１ａを得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{27}H_{35}N_6O_3$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４９１，実測値４９１。
【０４２７】
段階２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－［３－（エチルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ－
［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート
ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（ベンジルオキシ）－３－（エチルアミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２－１ａ）（９．０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（２．０ｍＬ）およびＥｔＯＨ（０．２０ｍＬ）中で溶解した。Ｐｄ／Ｃ（１０ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を水素１気圧下で２時間撹拌した。次いでＣｅｌｉｔｅを通じて反応物をろ過し、ＤＣＭで洗浄し、ろ液を真空濃縮した。粗製反応混合物をシリカクロマトグラフィーにより精製し、１００％ＥｔＯＡｃで溶出した。所望の分画の濃縮によって、化合物２－１を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{20}H_{29}N_6O_3$に対する計算値［Ｍ

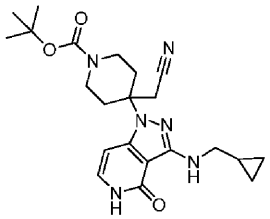
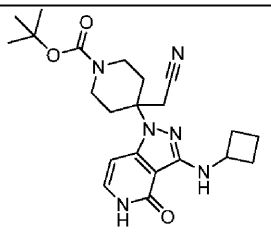
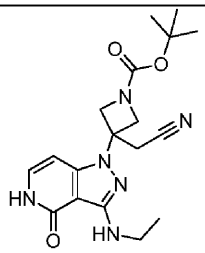
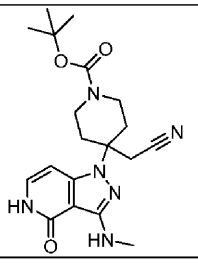
＋Ｈ］$^{+}$：４０１，実測値４０１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　１０．９３（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｄｔ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，６．８，２Ｈ），３．１０（ｓ，２Ｈ），２．９８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．５７（ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ，２Ｈ），１．８５（ｔ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３５（ｓ，９Ｈ），１．１２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４２８】

上記実施例２－１と同様に表１８で示される次の実施例を調製した：

【表２０】

表１８

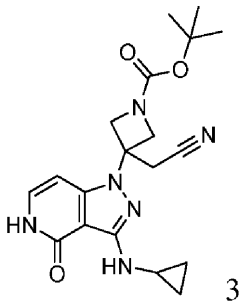
実施例	構造	化合物名	LRMS
2-2		tert-ブチル4-(シアノメチル)-4-{3-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{22}H_{31}N_6O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 427, 実測値427
2-3		tert-ブチル4-(シアノメチル)-4-[3-(シクロブチルアミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{22}H_{31}N_6O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 427, 実測値427
2-4		tert-ブチル3-(シアノメチル)-3-[3-(エチルアミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{18}H_{25}N_6O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 373, 実測値373
2-5		tert-ブチル4-(シアノメチル)-4-[3-(メチルアミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{19}H_{27}N_6O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 387, 実測値387

【０４２９】

［実施例３］

ｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチル）－３－［３－（シクロプロピルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］アゼチジン－１－カルボキシラート

【化１５５】

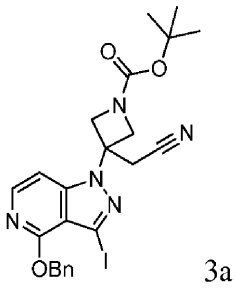


3

【０４３０】

段階１：ｔｅｒｔ－ブチル３－［４－（ベンジルオキシ）－３－ヨード－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］－３－（シアノメチル）アゼチジン－１－カルボキシラート

【化１５６】



3a

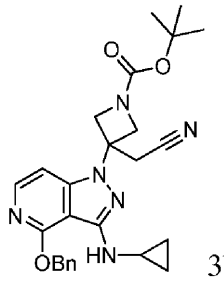
【０４３１】

ジクロロエタン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－［３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］－３－（シアノメチル）アゼチジン－１－カルボキシラート（２５０ｍｇ、０．５７５ｍｍｏｌ）の溶液にI_2（３６５ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素下で１０分間撹拌し、次いで０℃に冷却し、亜硝酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．１３７ｍＬ、１．１５ｍｍｏｌ）を滴下して添加した。反応物を０℃で１０分間撹拌し、次いで室温に温め、さらに２時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、$NaHSO_3$水溶液、塩水、$NaHCO_3$飽和水溶液および塩水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン中０から７５％ＥｔＯＡｃで溶出して、化合物３ａを得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{23}H_{25}IN_5O_3$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５４６，実測値５４６．^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ７．９６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｓ，２Ｈ），４．６６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１６（ｓ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）。

【０４３２】

段階２：ｔｅｒｔ－ブチル３－［４－（ベンジルオキシ）－３－（シクロプロピルアミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］－３－（シアノメチル）アゼチジン－１－カルボキシラート

【化１５７】



3b

【０４３３】

スターラーバーを備えたバイアルにＣｕＩ（４．４ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）、第三リン酸カリウム（２４．３ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）、Ｌ－プロリン（５．３ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３－［４－（ベンジルオキシ）－３－ヨード－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］－３－（シアノメチル）アゼチジン－１－カルボキシラート（２５ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）およびＤＭＳＯ（４６０μＬ）を入れた。２分間にわたり混合物に窒素を噴霧し、次いでシクロプロピルアミン（２２μＬ、０．３２ｍｍｏｌ）を添加した。さらに２分間、混合物に窒素を噴霧し、次いでバイアルを密封し、８０℃で２時間加熱した。反応物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、有機層を水、塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーにより残渣の精製を行い、ヘキサン中０から１００％ＥｔＯＡｃで溶出し、続いて２％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2（３回溶出）とともに分取薄層クロマトグラフィー（ＰＴＬＣ）によってさらに精製して、化合物３ｂを得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{26}H_{31}N_6O_3$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４７５，実測値４７５．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　７．８２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５１（ｓ，２Ｈ），５．０６（ｓ，１Ｈ），４．６５（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０８（ｓ，２Ｈ），２．６３（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），０．７１（ｍ，２Ｈ），０．５１（ｍ，２Ｈ）。

【０４３４】

段階３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチル）－３－［３－（シクロプロピルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ－
［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］アゼチジン－１－カルボキシラート

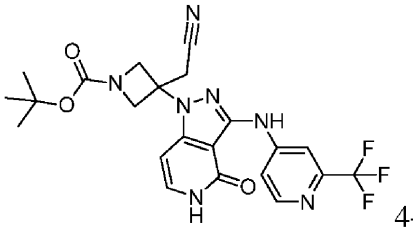
ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－［４－（ベンジルオキシ）－３－（シクロプロピルアミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］－３－（シアノメチル）アゼチジン－１－カルボキシラート（３．０ｍｇ、０．００６３ｍｍｏｌ）の溶液に１０％Ｐｄ／Ｃ（５ｍｇ）を添加した。反応物を水素１気圧下で室温で２時間撹拌した。水素バルーンを除去し、Ｃｅｌｉｔｅを通じて反応物をろ過し、（ＤＣＭで洗浄）ろ液を真空濃縮した。４％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2とともに分取薄層クロマトグラフィー（ＰＴＬＣ）によって残渣を精製して、化合物３を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{19}H_{25}N_6O_3$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３８５，実測値３８５．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　１０．９８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝７．２，６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｍ，２Ｈ），４．１９（ｍ，２Ｈ），３．２９（ｓ，２Ｈ），２．５４（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ），０．５９（ｍ，２Ｈ），０．４８（ｍ，２Ｈ）。

【０４３５】

［実施例４－１］

ｔｅｒｔ－ブチル３－（シアノメチル）－３－（４－オキソ－３－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，

３－ｃ］ピリジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシラート
【化１５８】



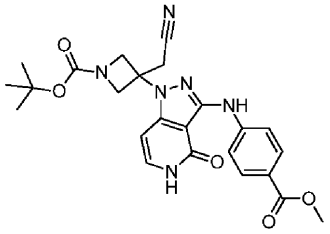
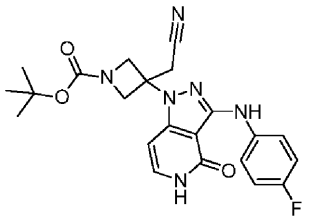
4-1

【０４３６】
ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－アミノ－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－（シアノメチル）アゼチジン－１－カルボキシラート（３５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－２－トリフルオロメチルピリジン（３４．５ｍｇ、０．１５２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４．６５ｍｇ、５．０８μｍｏｌ）、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（１２ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（６６．２ｍｇ、０．２０３ｍｍｏｌ）をバイアルに入れた。ジオキサン（０．６８ｍＬ）を添加し、混合物に対して５分間アルゴンでパージを行った。次に、バイアルを密封し、９０℃で３時間加熱した。混合物を冷却し、３：１　$CHCl_3$：ＩＰＡを用いてＣｅｌｉｔｅを通じてろ過し、得られた溶液を真空濃縮した。残渣をＤＭＳＯ中で吸収させ、マス・トリガー（ｍａｓｓ　ｔｒｉｇｇｅｒｅｄ）逆相ＨＰＬＣによって精製し、０．１％ＴＦＡ調整剤を含有するアセトニトリル／水で溶出した。所望の生成物を含有する分画をＥｔＯＡｃで希釈し、$NaHCO_3$飽和水溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して、化合物４－１を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{22}H_{23}F_3N_7O_3$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４９０，実測値４９０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　１１．３６（ｓ，１Ｈ），９．２０（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｍ，１Ｈ），７．２５（ｍ，１Ｈ），６．４０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｍ，２Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４５（ｓ，２Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ）。

【０４３７】
実施例４－１と同様に表１９の次の実施例を調製した：

【表２１】

表１９

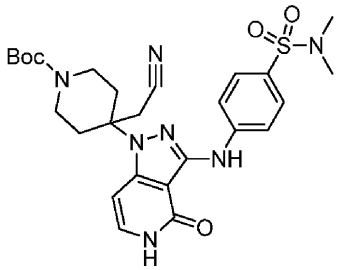
実施例	構造	化合物名	LRMS
4-2		tert-ブチル3-(シアノメチル)-3-(3((4(メトキシカルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{24}H_{27}N_6O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 479, 実測値479.
4-3		tert-ブチル3-(シアノメチル)-3-(3-((4-フルオロフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{22}H_{24}FN_6O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 439, 実測値439.

【０４３８】

［実施例５－１］

ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化１５９】

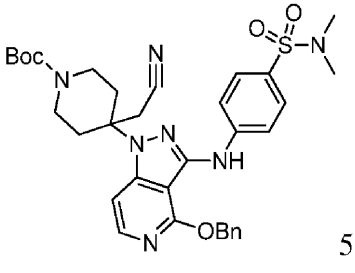


5-1

【０４３９】

段階１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（ベンジルオキシ）－３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化１６０】



5-1a

【０４４０】

脱気して密封したマイクロ波バイアル中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（３．００ｇ、６．４９ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド（３．４３ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）、Pd_2dba_3（０．５９４ｇ、０．６４９ｍｍｏｌ）、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－３，４，５，６－テトラメチル－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル（０．９３５ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）および第三リン酸カリウム（２．７５ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）にｔ－アミルアルコール（８６ｍＬ）を添加し、排気／アルゴン埋め戻し（×３）によって反応物を再び脱気して、７５℃に一晩加熱した。反応物を濃縮し、シリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中１０から８０％ＥｔＯＡｃで溶出した。所望の生成物、５－１ａを回収し、真空濃縮して、固形物として所望の生成物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{33}H_{40}N_7O_5S$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６４６，実測値６４６．^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ８．５３（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｍ，３Ｈ），７．２８（ｍ，１Ｈ），５．５７（ｓ，２Ｈ），３．７５（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２８（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．７４（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｓ，６Ｈ），２．０３（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ）。

【０４４１】

段階２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（ベンジルオキシ）－３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（３．３７ｇ、５．２２ｍｍｏｌ）にＰｄ／Ｃ（１０ｗｔ％Ｐｄローディング、０．２７ｇ）および酢酸エチル（２６ｍＬ）を添加した。次いで懸濁液から排気し、水素で埋め戻し、反応物を１気圧の水素下で室温で一晩撹拌した。Ｃｅｌｉｔｅを通じて反応物をろ過し、フィルターパッドをＤＣＭで洗浄し、有機溶媒を真空濃縮した。固形物をシリカクロマトグラフィーにより精製し、ＤＣＭ中０から６％メタノールで溶出し、緑色の固形物として５－１を得て、これをＤＣＭから磨砕して、分析上純粋な固形物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{21}H_{26}N_7O_3S$に対する計算値［Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ］$^+$：４５６，実測値４５６．^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ １１．３３（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２４（ｓ，６Ｈ），３．０５（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．６４（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，２Ｈ），２．４５（ｓ，６Ｈ），１．９９（ａｐｐａｒｅｎｔｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．３５（ｓ，９Ｈ）。

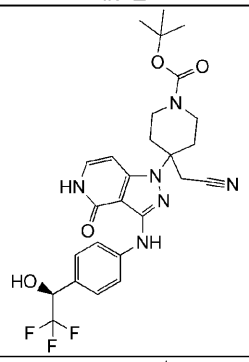
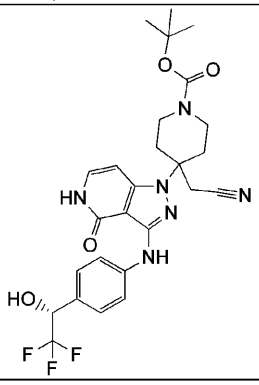
【０４４２】

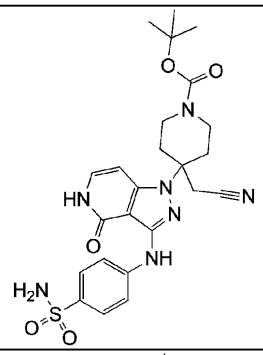
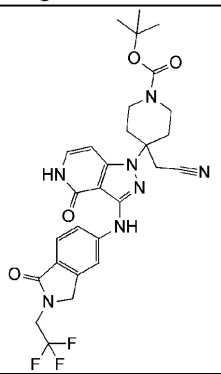
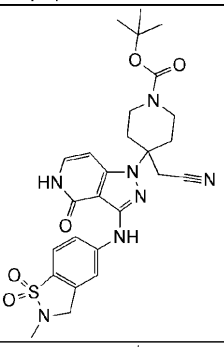
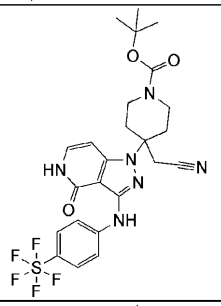
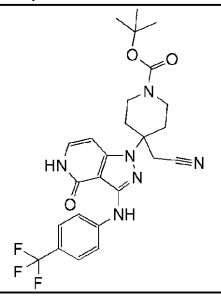
実施例５－１に対して上記で概説される一般的手順を用いて同様に表２０で概説される次の実施例を調製した。選択ケースにおいて、あるいは、代わりにＫＯＡｃ塩基、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル配位子、個々のホスフィンおよびパラジウム源の代わりに［（２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホナート（ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３）プレ触媒、および／またはｔ－アミルアルコールの代わりに２－プロパノールを利用するために、一般的手順を改変し得る。さらに、ある一定の例において、７０から９０℃の間で熱的に、またはマイクロ波中で１０５℃でクロスカップリングを行い得る。ある一定の例において、ＥｔＯＡｃとともに適切な代替的溶媒（

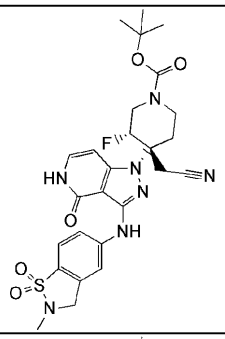
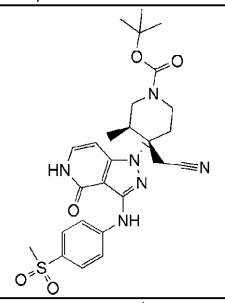
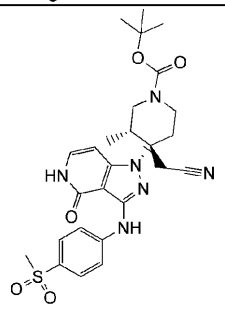
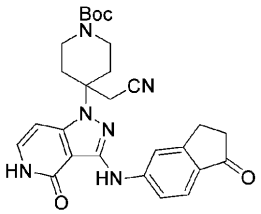
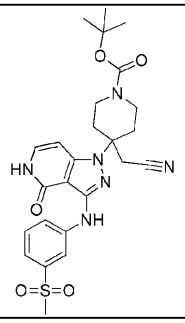
ＭｅＯＨ、ＥｔＯＨなど）またはその補助溶媒を使用して、基質の溶解を確実にするために、水素化分解に対する一般的手順を改変し得る。実施例５－２２４から５－２２６などのある一定の他の例において、濃ＨＣｌ水（１，４－ジオキサン：濃ＨＣｌの～２：１体積比）を用いて１，４－ジオキサン（０．０４Ｍ）中での加水分解を介して、または室温で酢酸エチル中の飽和ＨＣｌを介して（例えば実施例５－２７１、５－２７２、５－２７７および５－２７８で行われるように）、Ｂｎ保護基の除去をあるいは達成し得る。

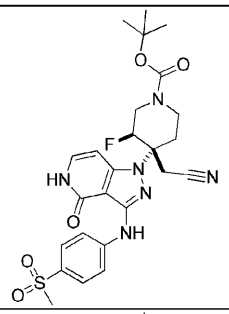
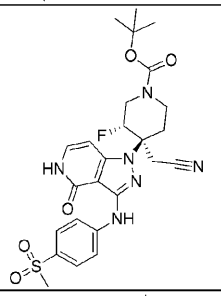
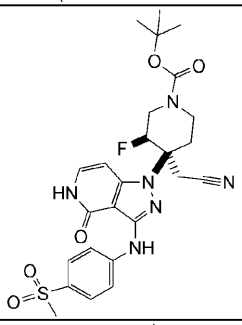
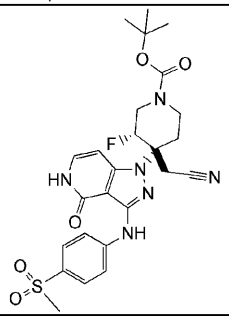
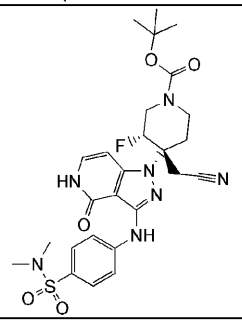
【表２２】

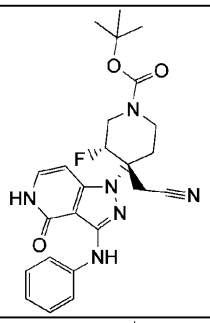
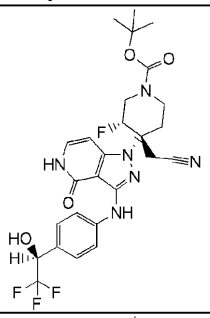
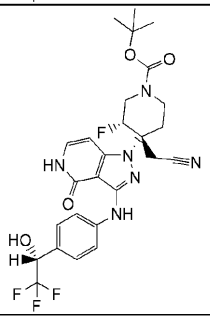
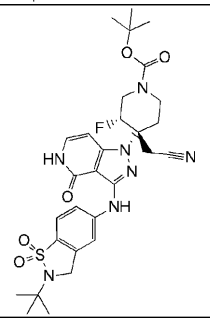
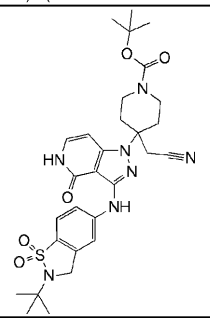
表２０

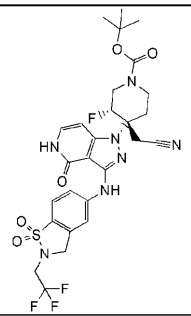
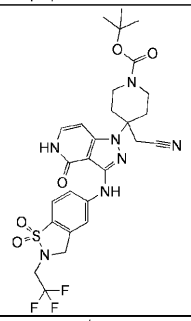
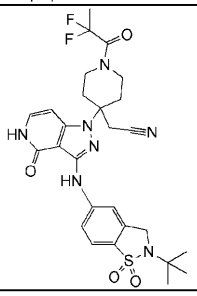
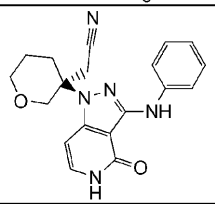
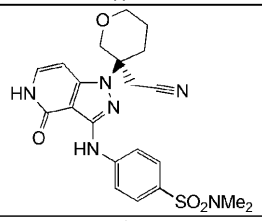
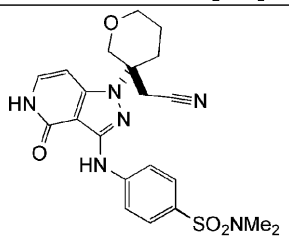
実施例	構造	化合物名	LRMS
5-2		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-[4-オキソ-3-({4-[(1S または 1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート SFC、Chiralpak IA、CO_2 中 29%MeOH を用いた遊離ピリドンにおけるキラル分離、Tr=4.4 分。	LRMS (ESI) $C_{26}H_{30}N_6O_4F_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:547, 実測値 547.
5-3		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-[4-オキソ-3-({4-[(1R または 1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート SFC、Chiralpak IA、CO_2 中 29%MeOH を用いた遊離ピリドンにおけるキラル分離、Tr=3.7 分。	LRMS (ESI) $C_{26}H_{30}N_6O_4F_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:547, 実測値 547.

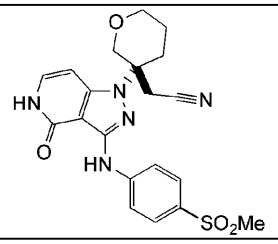
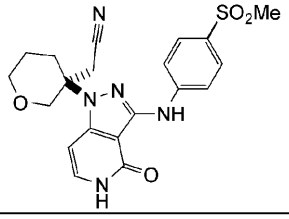
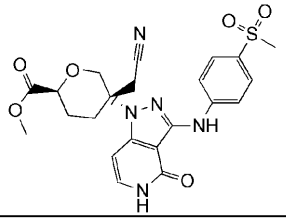
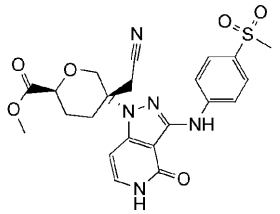
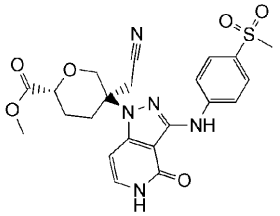
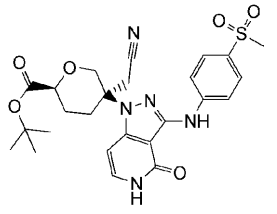
5-4		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-{4-オキソ-3-[(4-スルファモイルフェニル)アミノ]-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{24}H_{30}N_7O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:528, 実測値 528.
5-5		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(4-オキソ-3-{[1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アミノ}-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{28}H_{31}N_7O_4F_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:586, 実測値 586.
5-6		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-{3-[(2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾイソチアゾール-5-イル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{21}H_{24}N_7O_3S$ に対する計算値 $[M-Boc+H]^+$:454, 実測値 454.
5-7		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(4-オキソ-3-{[4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル]アミノ}-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{19}H_{20}N_6OSF_5$ に対する計算値 $[M-Boc+H]^+$:475, 実測値 475.
5-8		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(4-オキソ-3-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{25}H_{28}N_6O_3F_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:517, 実測値 517.

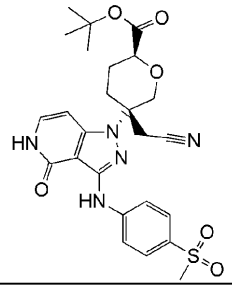
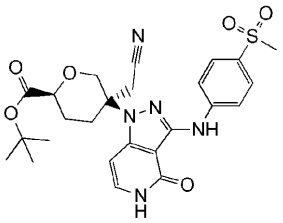
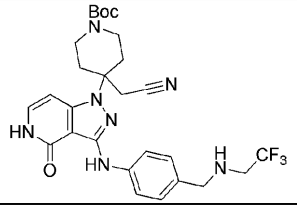
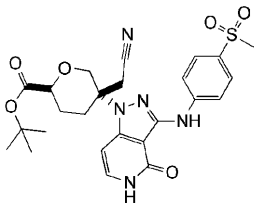
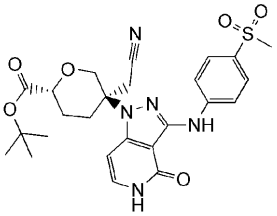
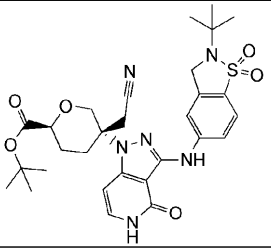
5-9		tert-ブチル(3R,4R)-4-(シアノメチル)-3-フルオロ-4-{3-[(2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾイソチアゾール-5-イル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}ピペリジン-1-カルボキシラート(I-6-2B から)	LRMS (ESI) $C_{21}H_{23}N_7O_3FS$ に対する計算値[M-Boc+H]$^+$:472, 実測値 472.
5-10		tert-ブチル(3R,4S および 3S,4R)-4-(シアノメチル)-3-メチル-4-(3-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{26}H_{33}N_6O_5S$ に対する計算値[M+H]$^+$:541, 実測値 541.
5-11		tert-ブチル(3S,4S および 3R,4R)-4-(シアノメチル)-3-メチル-4-(3-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{26}H_{33}N_6O_5S$ に対する計算値[M+H]$^+$:541, 実測値 541.
5-12		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(4-オキソ-3-((1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{27}H_{31}N_6O_4$ に対する計算値[M+H]$^+$:503, 実測値 503.
5-13		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(3-{[3-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{25}H_{31}N_6O_5S$ に対する計算値[M+H]$^+$:527, 実測値 527.

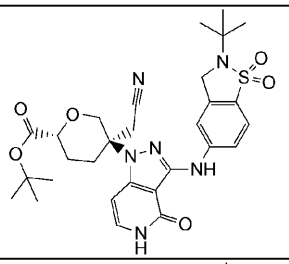
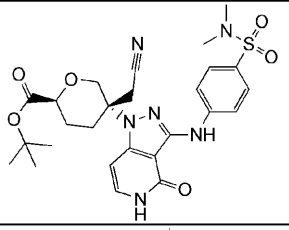
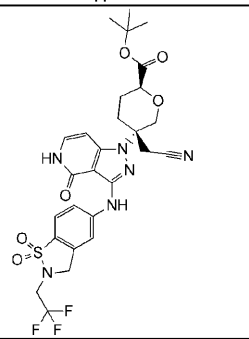
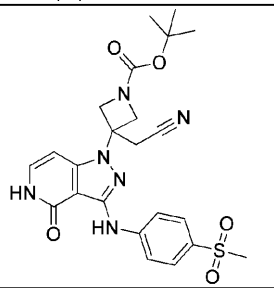
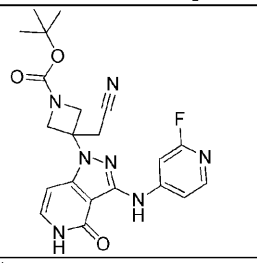
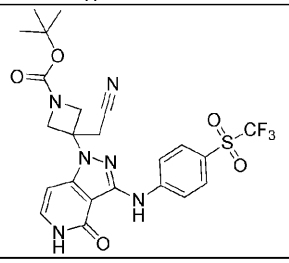
5-14		tert-ブチル(3S,4R または 3R,4S)-4-(シアノメチル)-3-フルオロ-4-(3-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(I-7-1A から)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{30}FN_6O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:545, 実測値 545.
5-15		tert-ブチル(3R,4S または 3S,4R)-4-(シアノメチル)-3-フルオロ-4-(3-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(I-7-1B から)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{30}FN_6O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:545, 実測値 545.
5-16		tert-ブチル(3S,4S)-4-(シアノメチル)-3-フルオロ-4-(3-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(I-7-2A から)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{30}FN_6O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:545, 実測値 545.
5-17		tert-ブチル(3R,4R)-4-(シアノメチル)-3-フルオロ-4-(3-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(I-7-2B から)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{30}FN_6O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:545, 実測値 545.
5-18		tert-ブチル(3R,4R)-4-(シアノメチル)-4-(3-{[4-(ジメチルスルファモイル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート(I-7-2B から)	LRMS (ESI) $C_{26}H_{33}FN_7O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:574, 実測値 574.

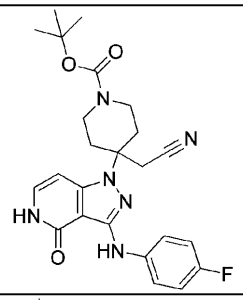
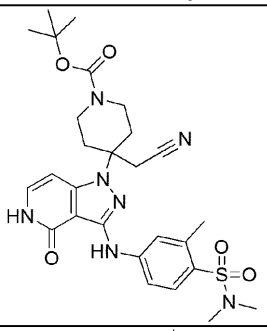
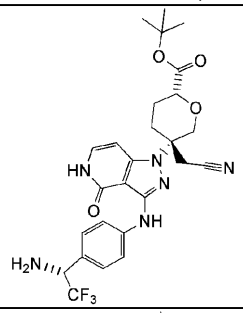
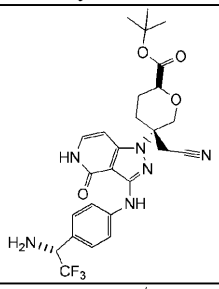
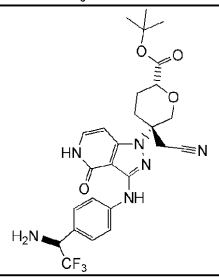
5-19		tert-ブチル(3R,4R)-4-(シアノメチル)-3-フルオロ-4-[4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート(I-7-2B から)	LRMS (ESI) $C_{24}H_{28}FN_6O_3$ $[M+H]^+$:467, 実測値 467.
5-20		tert-ブチル(3R,4R)-4-(シアノメチル)-3-フルオロ-4-[4-オキソ-3-({4-[(1S または 1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート(I-7-2B および I-25B から)	LRMS (ESI) $C_{26}H_{29}F_4N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:565, 実測値 565.
5-21		tert-ブチル(3R,4R)-4-(シアノメチル)-3-フルオロ-4-[4-オキソ-3-({4-[(1R または 1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート(I-7-2B および I-25A から)	LRMS (ESI) $C_{26}H_{29}F_4N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:565, 実測値 565.
5-22		tert-ブチル(3R,4R)-4-{3-[(2-tert-ブチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾイソチアゾール-5-イル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}-4-(シアノメチル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート(I-7-2B から)	LRMS (ESI) $C_{29}H_{37}FN_7O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:614, 実測値 614.
5-23		tert-ブチル 4-{3-[(2-tert-ブチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾイソチアゾール-5-イル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}-4-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{29}H_{38}N_7O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:596, 実測値 596.

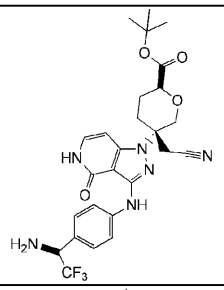
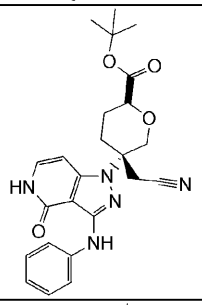
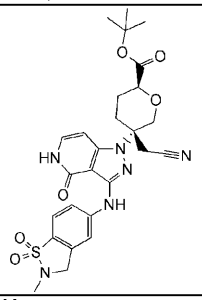
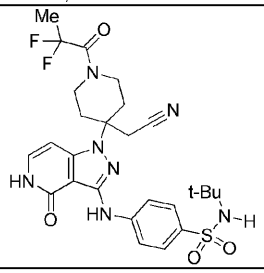
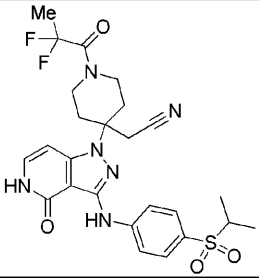
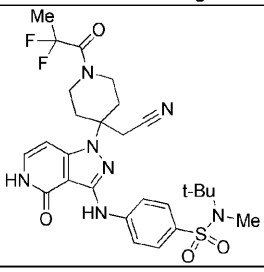
5-24		tert-ブチル(3R,4R)-4-(シアノメチル)-4-(3-{[1,1-ジオキシド-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾイソチアゾール-5-イル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート(I-7-2B から)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{30}F_4N_7O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:640, 実測値 640.
5-25		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(3-((1,1-ジオキシド-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{27}H_{31}F_3N_7O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:622, 実測値 622.
5-26		2-(4-(3-((2-(tert-ブチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-1-(2,2-ジフルオロプロパノイル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{27}H_{32}F_2N_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:588, 実測値 588.
5-27		(S)-2-(3-(4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アセトニトリル(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{19}H_{20}N_5O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:350, 実測値 350.
5-28		(S)-4-((1-(3-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{21}H_{25}N_6O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:457, 実測値 457.
5-29		(R)-4-((1-(3-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド(I-17A から)	LRMS (ESI) $C_{21}H_{25}N_6O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:457, 実測値 457.

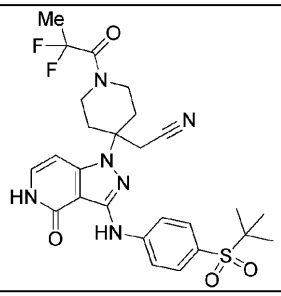
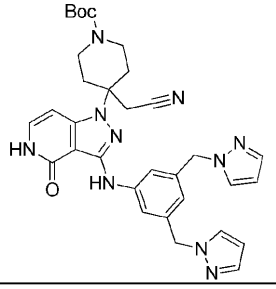
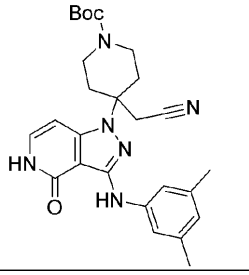
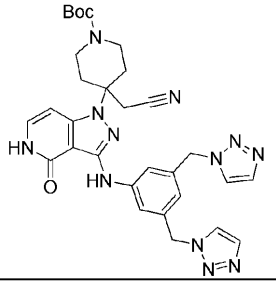
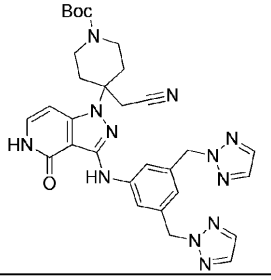
5-30		(R)-2-(3-(3-((4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アセトニトリル(I-17A から)	LRMS (ESI) $C_{20}H_{22}N_5O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:428, 実測値 428.
5-31		(S)-2-(3-(3-((4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アセトニトリル(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{20}H_{22}N_5O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:428, 実測値 428.
5-32		(2S,5S および 2R,5R)-メチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(ラセミ混合物)	LRMS (ESI) $C_{22}H_{24}N_5O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:486, 実測値 486.
5-33		(2S,5S または 2R,5R)-メチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート SFC、AD-H カラム、CO_2 中 35%MeOH を用いた遊離ピリドンにおけるキラル分離、Tr=5.9 分。	LRMS (ESI) $C_{22}H_{24}N_5O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:486, 実測値 486.
5-34		(2S,5S または 2R,5R)-メチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート SFC、AD-H カラム、CO_2 中 35%MeOH を用いた遊離ピリドンにおけるキラル分離、Tr=7.5 分。	LRMS (ESI) $C_{22}H_{24}N_5O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:486, 実測値 486.
5-35		(2R,5S および 2S,5R)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(ラセミ I-14-2 から)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{30}N_5O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:528, 実測値 528.

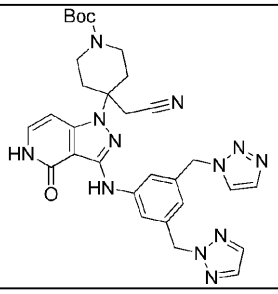
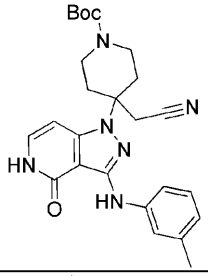
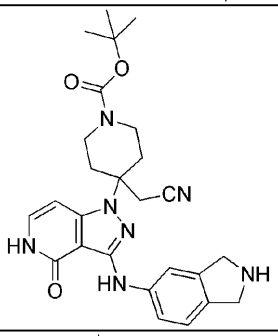
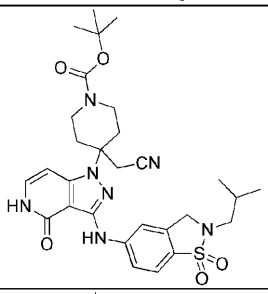
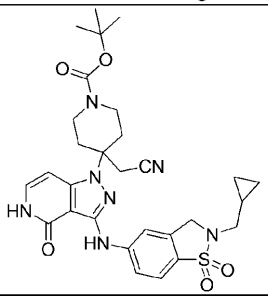
5-36		(2S,5S および 2R,5R)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(ラセミ I-14-1 から)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{30}N_5O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:528, 実測値 528.
5-37		(2R,5S または 2S,5R)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(実施例 5-35 から) SFC、AD-H カラム、CO_2 中 25%MeOH を用いた遊離ピリドンのキラル分離、Tr=3.8 分。	LRMS (ESI) $C_{25}H_{30}N_5O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:528, 実測値 528.
5-38		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(4-オキソ-3-((4-(((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)メチル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{25}H_{29}N_6O_3$ に対する計算値 $[M-NHCH_2CF_3]^+$:461, 実測値 461.
5-39		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(実施例 5-36 から) LC カラム、IB カラム、40%MeOH/EtOH=3:2、60%ヘプタンを用いた遊離ピリドンのキラル分離、Tr=8.1 分。	LRMS (ESI) $C_{25}H_{30}N_5O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:528, 実測値 528.
5-40		(2R,5R)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(実施例 5-36 から) LC カラム、IB カラム、40%MeOH/EtOH=3:2、60%ヘプタンを用いた遊離ピリドンのキラル分離、Tr=9.6 分。	LRMS (ESI) $C_{25}H_{30}N_5O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:528, 実測値 528.
5-41		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(3-((2-(tert-ブチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-5-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{29}H_{37}N_6O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:597, 実測値 597.

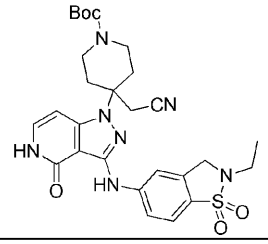
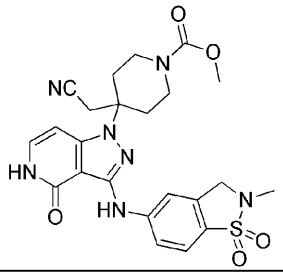
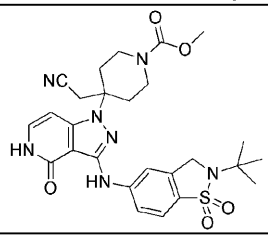
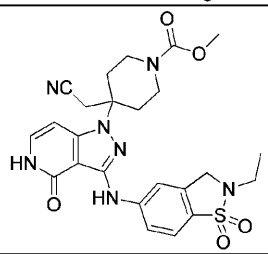
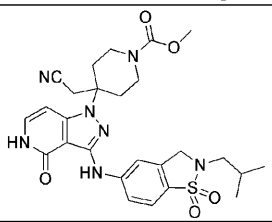
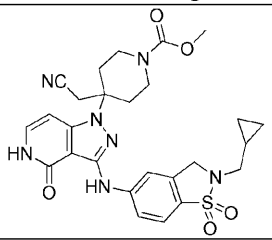
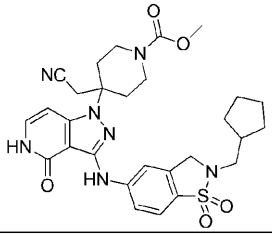
5-42		(2R,5R)-tert-ブチル 5-(3-((2-(tert-ブチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-5-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1B から)	LRMS (ESI) $C_{29}H_{37}N_6O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:597, 実測値 597.
5-43		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{26}H_{33}N_6O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:557, 実測値 557.
5-44		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((1,1-ジオキシド-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{30}F_3N_6O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:623, 実測値 623.
5-45		tert-ブチル 3-(シアノメチル)-3-(3-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{18}H_{19}N_6O_3S$ に対する計算値 $[M-Boc+H]^+$:399, 実測値 399.
5-46		tert-ブチル 3-(シアノメチル)-3-{3-[(2-フルオロピリジン-4-イル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{21}H_{23}FN_7O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:440, 実測値 440.
5-47		tert-ブチル 3-(シアノメチル)-3-[4-オキソ-3-({4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{23}H_{24}F_3N_6O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:553, 実測値 553.

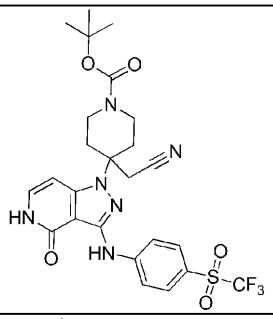
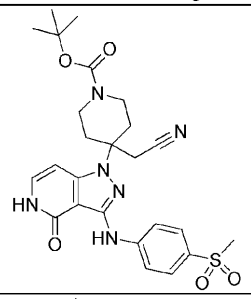
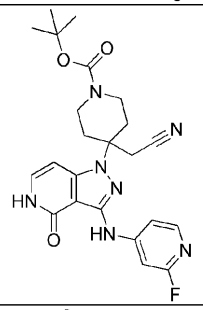
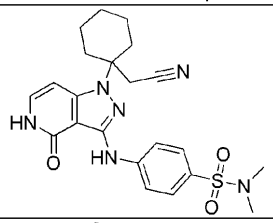
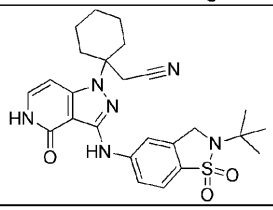
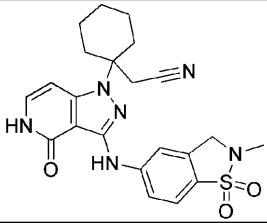
5-48		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-{3-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{24}H_{28}FN_6O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:467, 実測値 467.
5-49		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(N,N-ジメチルスルファモイル)-3-メチルフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{22}H_{28}N_7O_3S$ に対する計算値 $[M-Boc+H]^+$:470, 実測値 470.
5-50		(2R,5S)-tert-ブチル 5-(3-((4-((R または S)-1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-5-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(エピマー化 I-14-1A および I-29A から)	LRMS (ESI) $C_{26}H_{30}F_3N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:547, 実測値 547.
5-51		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(3-((4-((R または S)-1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-5-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A および I-29A から)	LRMS (ESI) $C_{26}H_{30}F_3N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:547, 実測値 547.
5-52		(2R,5S)-tert-ブチル 5-(3-((4-((S または R)-1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-5-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(エピマー化 I-14-1A および I-29B から)	LRMS (ESI) $C_{26}H_{30}F_3N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:547, 実測値 547.

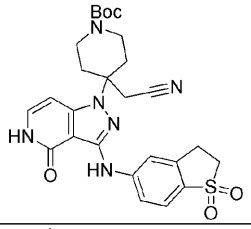
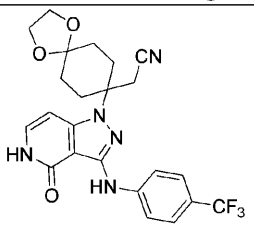
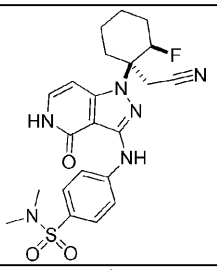
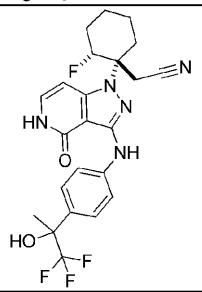
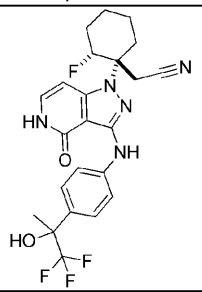
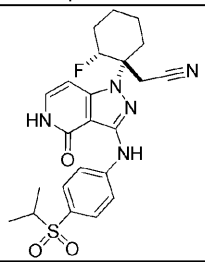
5-53		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(3-((4-((S または R)-1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-5-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A および I-29B から)	LRMS (ESI) $C_{26}H_{30}F_3N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:547, 実測値 547.
5-54		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{24}H_{28}N_5O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:450, 実測値 450.
5-55		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{26}H_{31}N_6O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:555, 実測値 555.
5-56		N-(tert-ブチル)-4-((1-(4-(シアノメチル)-1-(2,2-ジフルオロプロパノイル)ピペリジン-4-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{26}H_{32}F_2N_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:576, 実測値 576.
5-57		2-(1-(2,2-ジフルオロプロパノイル)-4-(3-((4-(イソプロピルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{25}H_{29}F_2N_6O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:547, 実測値 547.
5-58		N-(tert-ブチル)-4-((1-(4-(シアノメチル)-1-(2,2-ジフルオロプロパノイル)ピペリジン-4-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N-メチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{27}H_{33}F_2N_7O_4SNa$ に対する計算値 $[M+Na]^+$:612, 実測値 612.

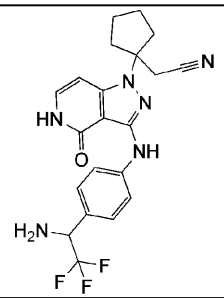
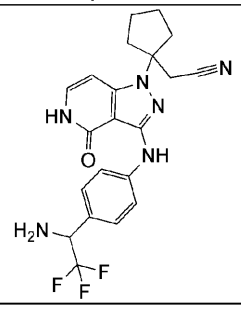
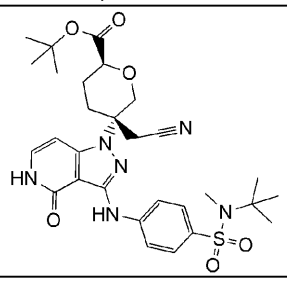
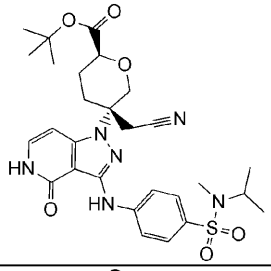
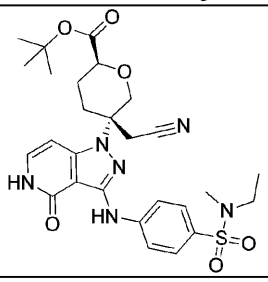
5-59		2-(4-(3-((4-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-1-(2,2-ジフルオロプロパノイル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{26}H_{30}F_2N_6O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:561, 実測値 561.
5-60		tert-ブチル 4-(3-(3,5-ビス((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニルアミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{32}H_{37}N_{10}O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:609, 実測値 609.
5-61		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(3-(3,5-ジメチルフェニルアミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{26}H_{33}N_6O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:477, 実測値 477.
5-62		tert-ブチル 4-(3-(3,5-ビス((1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)フェニルアミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{30}H_{35}N_{12}O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:611, 実測値 611.
5-63		tert-ブチル 4-(3-(3,5-ビス((2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)メチル)フェニルアミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{30}H_{35}N_{12}O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:611, 実測値 611

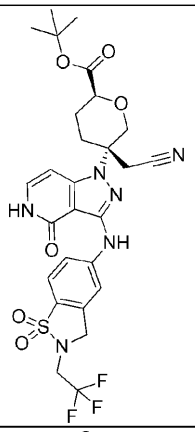
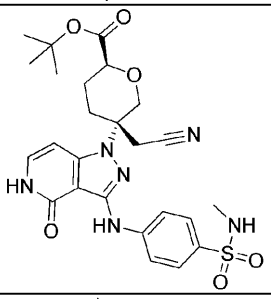
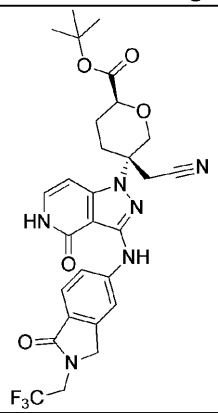
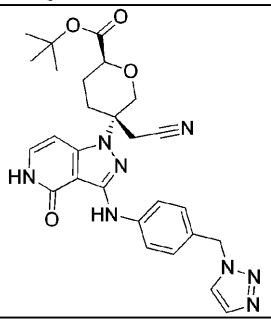
5-64		tert-ブチル 4-(3-(3-((1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-5-((2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)メチル)フェニルアミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{30}H_{35}N_{12}O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:611, 実測値 611.
5-65		tert-ブチル 4-(3-(m-トルイジノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{25}H_{31}N_6O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:463, 実測値 463.
5-66		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(3-(イソインドリン-5-イルアミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{26}H_{32}N_7O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:490, 実測値 490.
5-67		1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゾール-5-イル]アミノ}-4-オキソ-1H,4H,5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{29}H_{38}N_7O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:596, 実測値 596.
5-68		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(3-{[2-(シクロプロピルメチル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゾール-5-イル]アミノ}-4-オキソ-1H,4H,5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	MS (ESI) $C_{29}H_{36}N_7O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:594, 実測値 594.

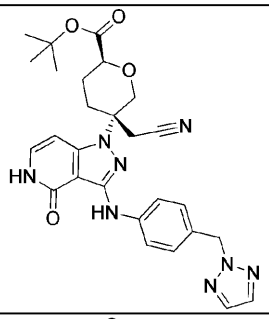
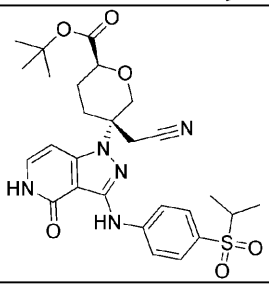
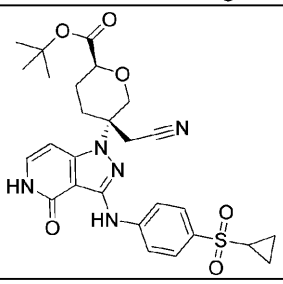
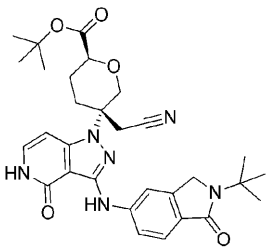
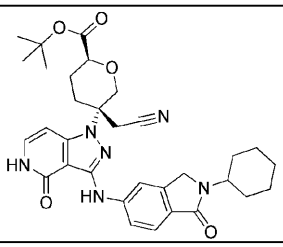
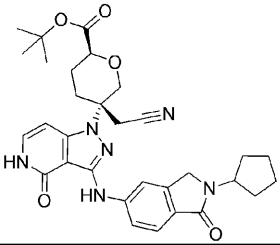
5-69		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-{3-[(2-エチル-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゾール-5-イル)アミノ]-4-オキソ-1H,4H,5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{22}H_{26}N_7O_3S$ に対する計算値[M-Boc+H]$^+$:468, 実測値 468.
5-70		メチル 4-(シアノメチル)-4-[3-[(2-メチル-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゾール-5-イル)アミノ]-4-オキソ-1H,4H,5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{23}H_{26}N_7O_5S$ に対する計算値[M+H]$^+$:512, 実測値 512.
5-71		メチル 4-{3-[(2-tert-ブチル-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゾール-5-イル)アミノ]-4-オキソ-1H,4H,5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}-4-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{26}H_{32}N_7O_5S$ に対する計算値[M+H]$^+$:554, 実測値 554.
5-72		メチル 4-{3-[(2-エチル-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゾール-5-イル)アミノ]-4-オキソ-1H,4H,5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}-4-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{24}H_{28}N_7O_5S$ に対する計算値[M+H]$^+$:526, 実測値 526.
5-73		メチル 4-(シアノメチル)-4-(3-{[2-(2-メチルプロピル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゾール-5-イル]アミノ}-4-オキソ-1H,4H,5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{26}H_{32}N_7O_5S$ に対する計算値[M+H]$^+$:554, 実測値 554.
5-74		メチル 4-(シアノメチル)-4-(3-{[2-(シクロプロピルメチル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゾール-5-イル]アミノ}-4-オキソ-1H,4H,5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{26}H_{30}N_7O_5S$ に対する計算値[M+H]$^+$:552, 実測値 552.
5-75		メチル 4-(シアノメチル)-4-(3-{[2-(シクロペンチルメチル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゾール-5-イル]アミノ}-4-オキソ-1H,4H,5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{28}H_{34}N_7O_5S$ に対する計算値[M+H]$^+$:580, 実測値 580.

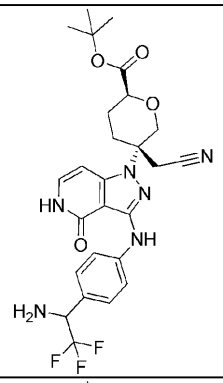
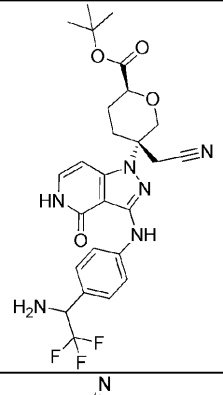
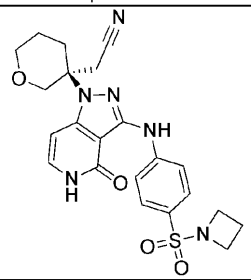
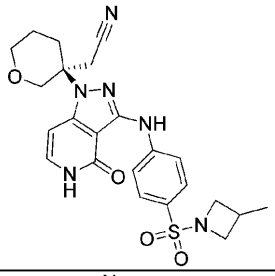
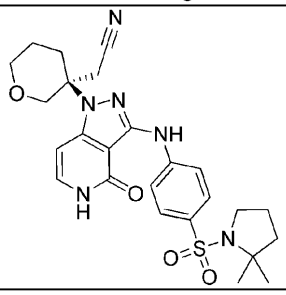
5-76		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-[4-オキソ-3-({4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{25}H_{28}F_3N_6O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:581, 実測値 525.
5-77		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(3-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{20}H_{23}N_6O_3S$ に対する計算値 $[M-Boc+H]^+$:427, 実測値 427.
5-78		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-{3-[(2-フルオロピリジン-4-イル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{23}H_{27}FN_7O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:468, 実測値 468.
5-79		4-(1-(1-(シアノメチル)シクロヘキシル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{22}H_{27}N_6O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:455, 実測値 455.
5-80		2-(1-(3-((2-(tert-ブチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{25}H_{31}N_6O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:495, 実測値 495.
5-81		2-(1-(3-((2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{22}H_{25}N_6O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:453, 実測値 453.

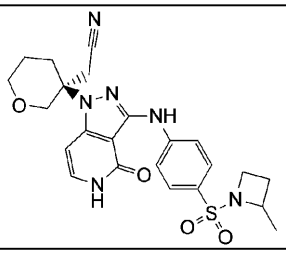
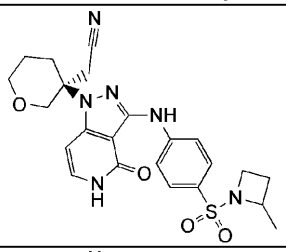
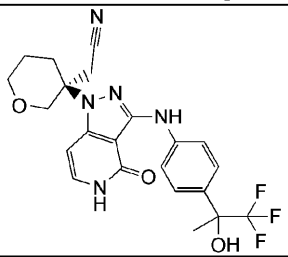
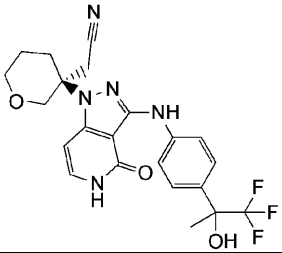
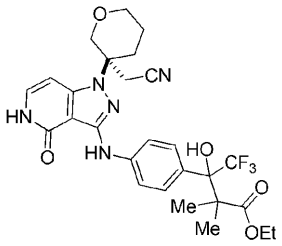
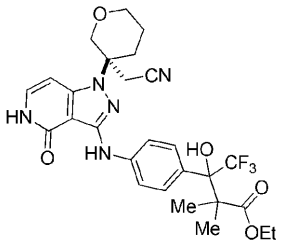
5-82		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(3-((1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{26}H_{31}N_6O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:539, 実測値 539.
5-83		2-(8-(4-オキソ-3-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{30}H_{28}F_3N_5O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:474, 実測値 474.
5-84		4-({1-[(1R,2R))-1-(シアノメチル)-2-フルオロシクロヘキシル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド(I-19A から)	LRMS (ESI) $C_{22}H_{26}N_6O_3FS$ に対する計算値 $[M+H]^+$:473, 実測値 473.
5-85		{(1R,2R)-2-フルオロ-1-[4-オキソ-3-({4-[(1S または 1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]シクロヘキシル}アセトニトリル (アリールブロミド I-32A および I-19A 由来)	LRMS (ESI) $C_{23}H_{24}F_4N_5O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:478, 実測値 478.
5-86		{(1R,2R)-2-フルオロ-1-[4-オキソ-3-({4-[(1R または 1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]シクロヘキシル}アセトニトリル (アリールブロミド I-32B および I-19A 由来)	LRMS (ESI) $C_{23}H_{24}F_4N_5O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:478, 実測値 478.
5-87		{(1R,2R)-2-フルオロ-1-[3-({4-[(1-メチルエチル)スルホニル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]シクロヘキシル}アセトニトリル(I-19A から)	LRMS (ESI) $C_{23}H_{27}N_5O_3F$ に対する計算値 $[M+H]^+$:472, 実測値 472.

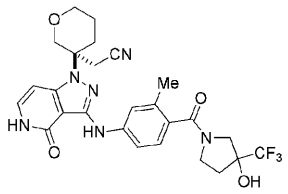
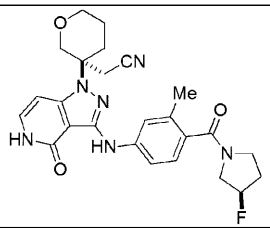
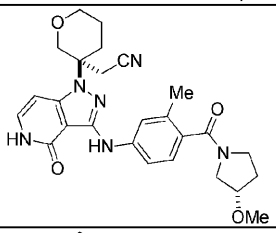
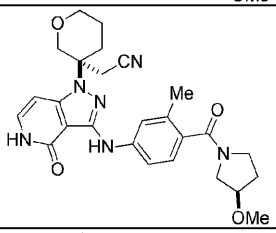
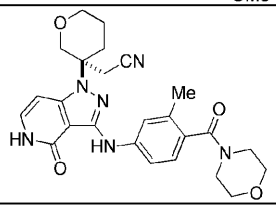
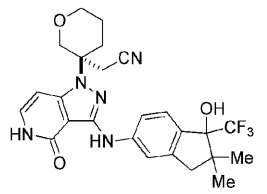
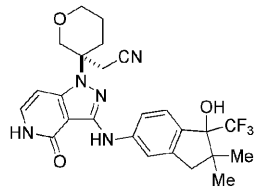
5-88		(R または S)-2-(1-(3-((4-(1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)アセトニトリル (アリールブロミド I-29A 由来)	LRMS (ESI) $C_{21}H_{22}N_6OF_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:431, 実測値 431.
5-89		(R または S)-2-(1-(3-((4-(1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)アセトニトリル (アリールブロミド I-29B 由来)	LRMS (ESI) $C_{21}H_{22}N_6OF_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:431, 実測値 431.
5-90		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(3-((4-(N-(tert-ブチル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-5-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{29}H_{39}N_6O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:599, 実測値 599.
5-91		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-(N-イソプロピル-N-メチルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{28}H_{37}N_6O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:585, 実測値 585.
5-92		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{35}N_6O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:571, 実測値 571.

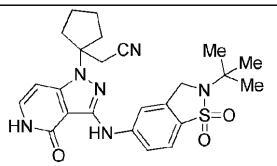
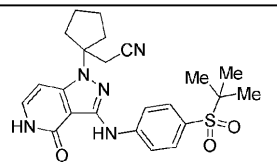
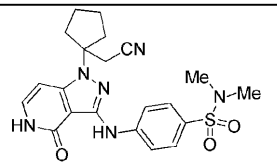
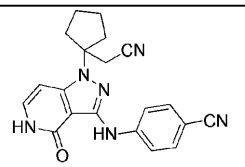
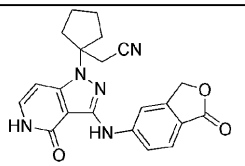
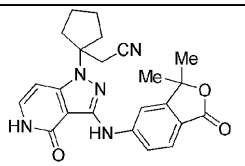
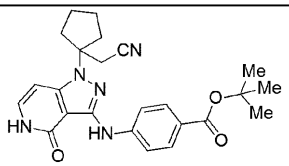
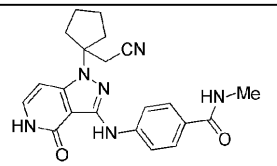
5-93		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((1,1-ジオキシド-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{30}N_6O_6F_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:623, 実測値 623.
5-94		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-(N-メチルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{26}H_{31}N_6O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:543, 実測値 543.
5-95		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-((1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)イソインドリン-5-イル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{28}H_{30}N_6O_5F_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:587, 実測値 587.
5-96		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(3-((4-((1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-5-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{31}N_8O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:531, 実測値 531.

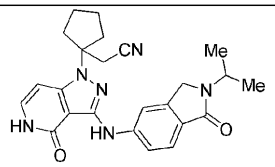
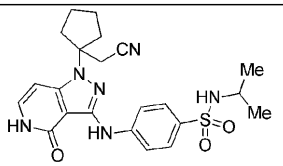
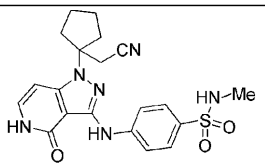
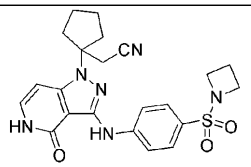
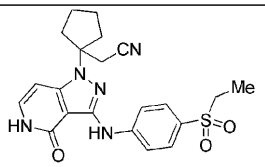
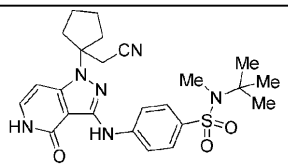
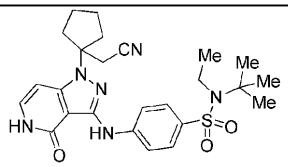
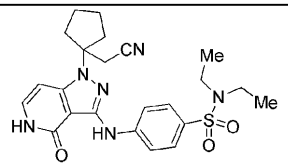
5-97		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(3-((4-((2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-5-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1Aから)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{31}N_8O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:531, 実測値 531.
5-98		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-(イソプロピルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1Aから)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{34}N_5O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:556, 実測値 556.
5-99		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1Aから)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{32}N_5O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:554, 実測値 554.
5-100		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(3-((2-(tert-ブチル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-5-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1Aから)	LRMS (ESI) $C_{30}H_{37}N_6O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:561, 実測値 561.
5-101		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((2-シクロヘキシル-1-オキソイソインドリン-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1Aから)	LRMS (ESI) $C_{32}H_{39}N_6O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:587, 実測値 587.
5-102		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((2-シクロペンチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1Aから)	LRMS (ESI) $C_{31}H_{37}N_6O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:573, 実測値 573.

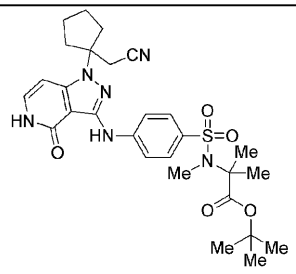
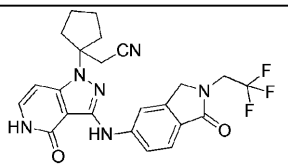
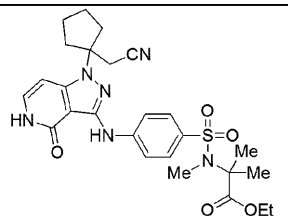
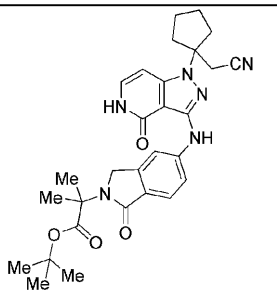
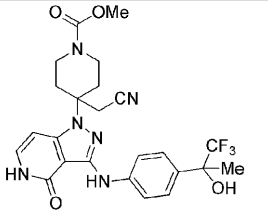
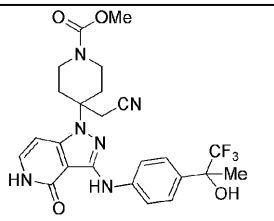
5-103		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(3-((4-(1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-5-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(アリールブロミドI-29Aおよび I-14-1A 由来)	LRMS (ESI) $C_{26}H_{30}N_6O_4F_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:547, 実測値 547.
5-104		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(3-((4-(1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-5-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(アリールブロミドI-29Bおよび I-14-1A 由来)	LRMS (ESI) $C_{26}H_{30}N_6O_4F_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:547, 実測値 547.
5-105		[(3S)-3-(3-{[4-(アゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]アセトニトリル(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{22}H_{25}N_6O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:469, 実測値 469.
5-106		{(3S)-3-[3-({4-[(3-メチルアゼチジン-1-イル)スルホニル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル}アセトニトリル(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{23}H_{27}N_6O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:483, 実測値 483.
5-107		{(3S)-3-[3-({4-[(2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)スルホニル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル}アセトニトリル(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{31}N_6O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:511, 実測値 511.

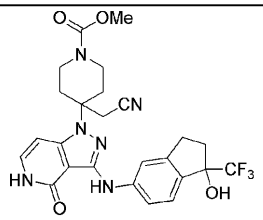
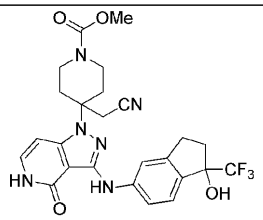
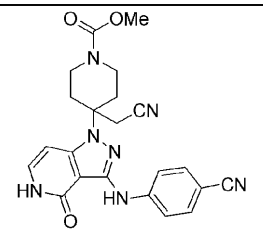
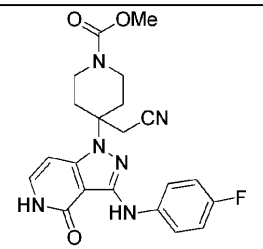
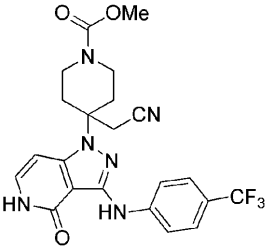
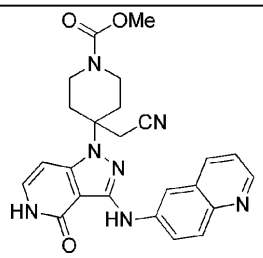
5-108		[(3S)-3-{3-[(4-{[(2R または 2S)-2-メチルアゼチジン-1-イル]スルホニル}フェニル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]アセトニトリル(アリールブロミド I-20-17A および I-17B 由来)	LRMS (ESI) $C_{23}H_{27}N_6O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:483, 実測値 483.
5-109		[(3S)-3-{3-[(4-{[(2S または 2R)-2-メチルアゼチジン-1-イル]スルホニル}フェニル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]アセトニトリル(アリールブロミド I-20-17B および I-17B 由来)	LRMS (ESI) $C_{23}H_{27}N_6O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:483, 実測値 483.
5-110		{(3S)-3-[4-オキソ-3-({4-[(1S または 1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル}アセトニトリル(アリールブロミド I-32A および I-17B 由来)	LRMS (ESI) $C_{22}H_{23}N_5O_3F_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:462, 実測値 462.
5-111		{(3S)-3-[4-オキソ-3-({4-[(1R または 1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル}アセトニトリル(アリールブロミド I-32B および I-17B 由来)	LRMS (ESI) $C_{22}H_{23}N_5O_3F_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:462, 実測値 462.
5-112		(S または R)-エチル 3-(4-((1-((3S)-3-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブタノアート(遊離ピリドンにおける SFC を介したピーク 1 由来の I-17B から:Chiralpak IC、CO_2 中 25%MeOH、Tr=6.2 分)	LCMS (ESI) $C_{27}H_{31}F_3N_5O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:562, 実測値 562.
5-113		(S または R)-エチル 3-(4-((1-((3S)-3-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブタノアート(I-17B から、遊離ピリドンにおける SFC を介したピーク 2 由来:Chiralpak IC、CO_2 中 25%MeOH:Tr=7.9 分)	LCMS (ESI) $C_{27}H_{31}F_3N_5O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:562, 実測値 562.

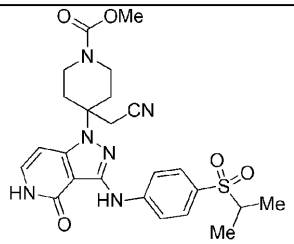
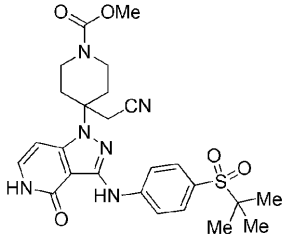
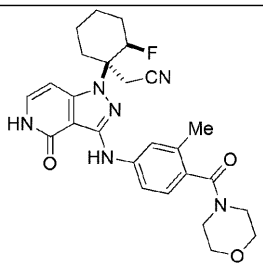
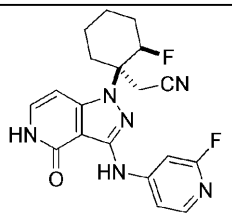
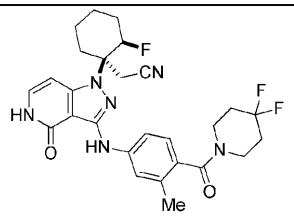
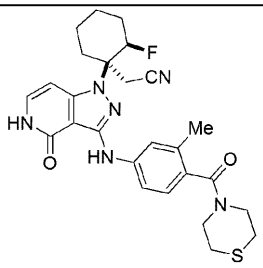
5-114		2-((S)-3-(3-((4-((S または R)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-カルボニル)-3-メチルフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アセトニトリル(I-17B および I-39-2A から)	LCMS (ESI) $C_{26}H_{28}F_3N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:545, 実測値 545.
5-115		2-((S)-3-(3-((4-((R)-3-フルオロピロリジン-1-カルボニル)-3-メチルフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アセトニトリル(I-17B および I-39-3 から)	LCMS (ESI) $C_{25}H_{28}FN_6O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:479, 実測値 479.
5-116		2-((S)-3-(3-((4-((S)-3-メトキシピロリジン-1-カルボニル)-3-メチルフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アセトニトリル(I-17B および I-39-4 から)	LCMS (ESI) $C_{26}H_{31}N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:491, 実測値 491.
5-117		2-((S)-3-(3-((4-((R)-3-メトキシピロリジン-1-カルボニル)-3-メチルフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アセトニトリル(I-17B および I-39-5 から)	LCMS (ESI) $C_{26}H_{31}N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:491, 実測値 491.
5-118		(S)-2-(3-(3-((3-メチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アセトニトリル(I-17B から)	LCMS (ESI) $C_{25}H_{29}N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:477, 実測値 477.
5-119		2-((S)-3-(3-(((S または R)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-1-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アセトニトリル(I-17B および I-36 から。SFC を介した遊離ピリドンにおけるピーク 1 由来:Chiralpak OJ-H、CO_2 中 20%MeOH、Tr=4.8 分)	LCMS (ESI) $C_{25}H_{27}F_3N_5O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:502, 実測値 502.
5-120		2-((S)-3-(3-(((S または R)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-1-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アセトニトリル(I-17B および I-36 から。	LRMS (ESI) $C_{25}H_{27}F_3N_5O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:502, 実測値 502.

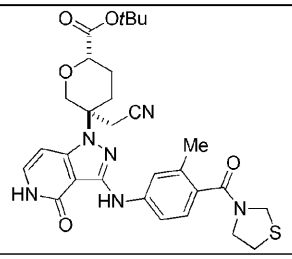
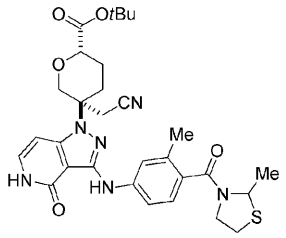
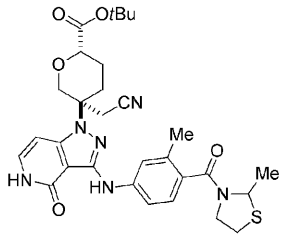
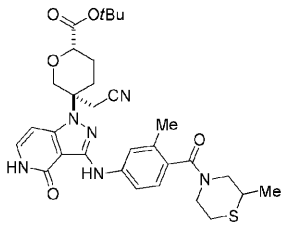
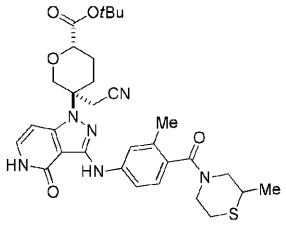
		SFC を介した遊離ピリドンにおけるピーク 2 由来:Chiralpak IC、CO_2 中 20%MeOH、Tr=5.8 分)	
5-121		2-(1-(3-((2-(tert-ブチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{24}H_{29}N_6O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:481, 実測値 481.
5-122		2-(1-(3-((4-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{23}H_{28}N_5O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:454, 実測値 454.
5-123		4-((1-(1-(シアノメチル)シクロペンチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{21}H_{25}N_6O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:441, 実測値 441.
5-124		4-((1-(1-(シアノメチル)シクロペンチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)ベンゾニトリル	LRMS (ESI) $C_{20}H_{19}N_6O$ に対する計算値 $[M+H]^+$:359, 実測値 359.
5-125		2-(1-(4-オキソ-3-((1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{21}H_{20}N_5O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:390, 実測値 390.
5-126		(1-{3-[(3,3-ジメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}シクロペンチル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{23}H_{24}N_5O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:418, 実測値 418.
5-127		tert-ブチル 4-((1-(1-(シアノメチル)シクロペンチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)ベンゾアート	LRMS (ESI) $C_{24}H_{28}N_5O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:434, 実測値 434.
5-128		4-((1-(1-(シアノメチル)シクロペンチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N-メチルベンズアミド	LRMS (ESI) $C_{21}H_{23}N_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:391, 実測値 391.

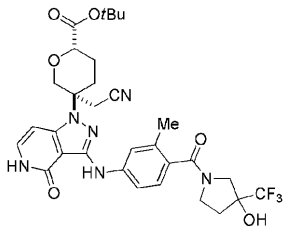
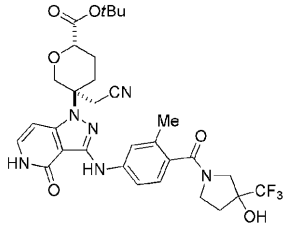
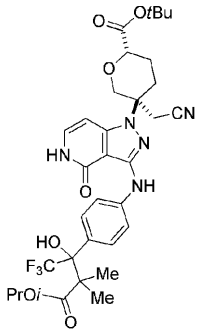
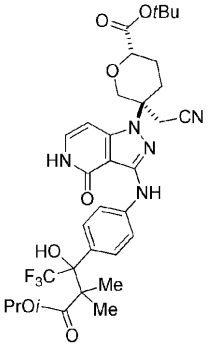
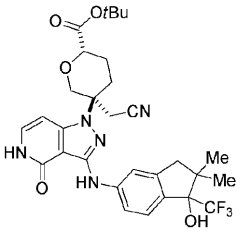
5-129		2-(1-(3-((2-イソプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{24}H_{27}N_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:431, 実測値 431.
5-130		4-((1-(1-(シアノメチル)シクロペンチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N-イソプロピルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{22}H_{27}N_6O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:455, 実測値 455.
5-131		4-((1-(1-(シアノメチル)シクロペンチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N-メチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{20}H_{23}N_6O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:427, 実測値 427.
5-132		2-(1-(3-((4-(アゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{22}H_{25}N_6O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:453, 実測値 453.
5-133		2-(1-(3-((4-(エチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{21}H_{24}N_5O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:426, 実測値 426.
5-134		N-(tert-ブチル)-4-((1-(1-(シアノメチル)シクロペンチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N-メチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{24}H_{31}N_6O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:483, 実測値 483.
5-135		N-(tert-ブチル)-4-((1-(1-(シアノメチル)シクロペンチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N-エチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{25}H_{33}N_6O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:497, 実測値 497.
5-136		4-((1-(1-(シアノメチル)シクロペンチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジエチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{23}H_{29}N_6O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:469, 実測値 469.

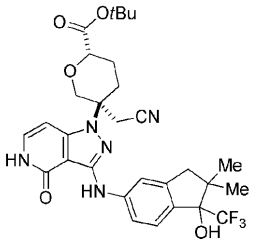
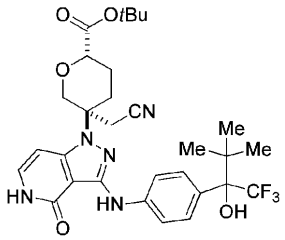
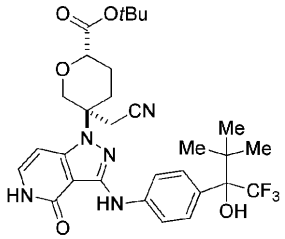
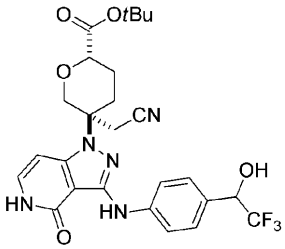
5-137		tert-ブチル 2-(4-((1-(1-(シアノメチル)シクロペンチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N-メチルフェニルスルホンアミド)-2-メチルプロパノアート	LRMS (ESI) $C_{28}H_{37}N_6O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:569, 実測値 569.
5-138		2-(1-(4-オキソ-3-((1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)イソインドリン-5-イル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{23}H_{22}F_3N_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:471, 実測値 471.
5-139		エチル 2-(4-((1-(1-(シアノメチル)シクロペンチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N-メチルフェニルスルホンアミド)-2-メチルプロパノアート	LRMS (ESI) $C_{26}H_{33}N_6O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:541, 実測値 541.
5-140		tert-ブチル 2-(5-((1-(1-(シアノメチル)シクロペンチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルプロパノアート	LRMS (ESI) $C_{29}H_{35}N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:531, 実測値 531.
5-141		(R または S)-メチル 4-(シアノメチル)-4-(4-オキソ-3-((4-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(I-32A から)	LRMS (ESI) $C_{24}H_{26}F_3N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:519, 実測値 519.
5-142		(R または S)-メチル 4-(シアノメチル)-4-(4-オキソ-3-((4-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(I-32B から)	LRMS (ESI) $C_{24}H_{26}F_3N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:519, 実測値 519.

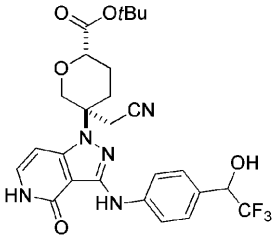
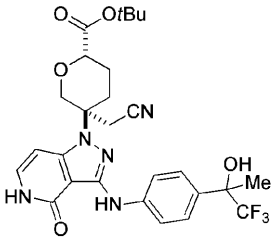
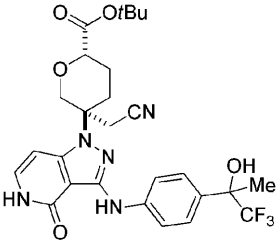
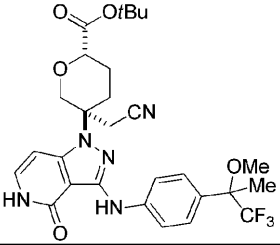
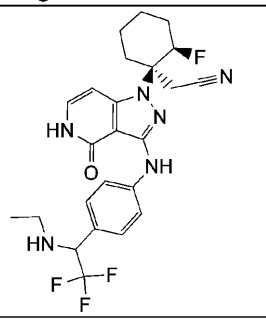
5-143		(R または S)-メチル 4-(シアノメチル)-4-(3-((1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(I-37Aから)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{26}F_3N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:531, 実測値 531.
5-144		(R または S)-メチル 4-(シアノメチル)-4-(3-((1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(I-37Bから)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{26}F_3N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:531, 実測値 531.
5-145		メチル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{22}H_{22}N_7O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:432, 実測値 432.
5-146		メチル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-フルオロフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{21}H_{22}FN_6O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:425, 実測値 425.
5-147		メチル 4-(シアノメチル)-4-(4-オキソ-3-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{22}H_{22}F_3N_6O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:475, 実測値 475.
5-148		メチル 4-(シアノメチル)-4-(4-オキソ-3-(キノリン-6-イルアミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{24}H_{24}N_7O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:458, 実測値 458.

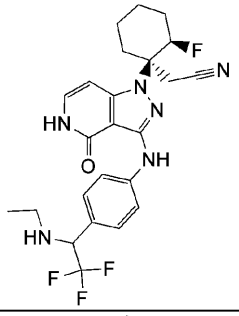
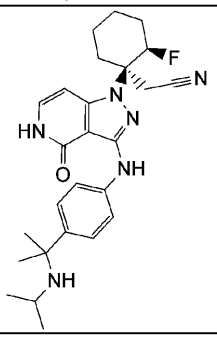
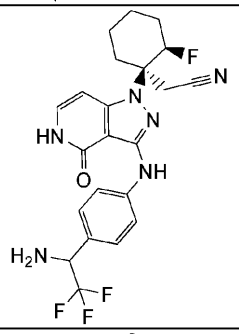
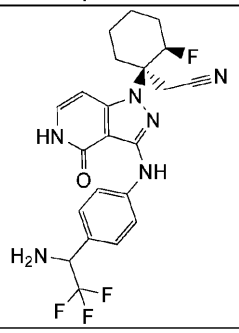
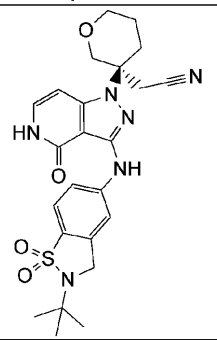
5-149		メチル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(イソプロピルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{24}H_{29}N_6O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:513, 実測値 513.
5-150		メチル 4-(3-((4-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{25}H_{31}N_6O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:527, 実測値 527.
5-151		2-((1R,2R)-2-フルオロ-1-(3-((3-メチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル(I-19A から)	LRMS (ESI) $C_{26}H_{30}FN_6O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:493, 実測値 493.
5-152		2-((1R,2R)-2-フルオロ-1-(3-((2-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル (I-19A から)	LRMS (ESI) $C_{19}H_{19}F_2N_6O$ に対する計算値 $[M+H]^+$:385, 実測値 385.
5-153		2-((1R,2R)-1-(3-((4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-3-メチルフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-フルオロシクロヘキシル)アセトニトリル(I-19A から)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{30}F_3N_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:527, 実測値 527.
5-154		2-((1R,2R)-2-フルオロ-1-(3-((3-メチル-4-(チオモルホリン-4-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル(I-19A から)	LRMS (ESI) $C_{26}H_{30}FN_6O_2S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:509, 実測値 509.

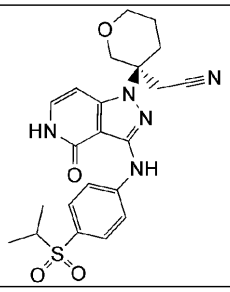
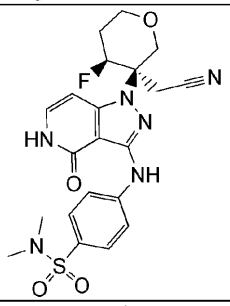
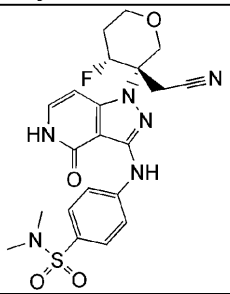
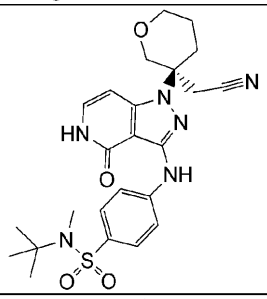
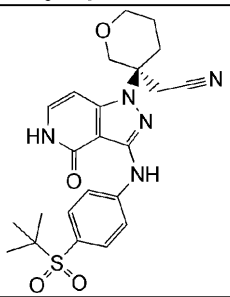
5-155		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((3-メチル-4-(チアゾリジン-3-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{29}H_{35}N_6O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:579, 実測値 579.
5-156		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((3-メチル-4-((S または R)-2-メチルチアゾリジン-3-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から。ピリドンにおける SFC を介したピーク 1 由来 :Chiralpak IC 、 CO_2 中 20%iPrOH、Tr=17.8 分)	LRMS (ESI) $C_{30}H_{37}N_6O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:593, 実測値 593.
5-157		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((3-メチル-4-((S または R)-2-メチルチアゾリジン-3-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から。ピリドンにおける SFC を介したピーク 2 由来:Chiralpak AD-H 、 CO_2 中 20%iPrOH、Tr=19.9 分)	LRMS (ESI) $C_{30}H_{37}N_6O_5S$ $[M+H]^+$:593, 実測値 593.
5-158		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((3-メチル-4-((S または R)-2-メチルチオモルホリン-4-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から。ピリドンにおける SFC を介したピーク 1 由来:Chiralpak AD-H、CO_2 中 25%iPrOH、Tr=7.1 分)	LRMS (ESI) $C_{31}H_{39}N_6O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:607, 実測値 607.
5-159		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((3-メチル-4-((S または R)-2-メチルチオモルホリン-4-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から。ピリドンにおける SFC を介したピーク 2 由来:Chiralpak AD-H、CO_2 中 25%iPrOH、Tr=8.4 分)	LRMS (ESI) $C_{31}H_{39}N_6O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:607, 実測値 607.

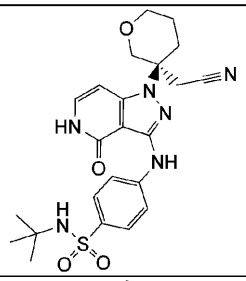
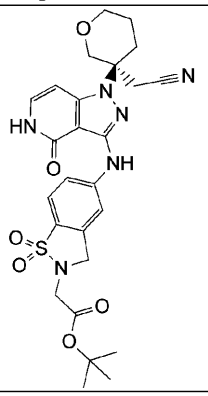
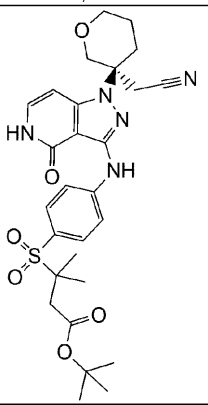
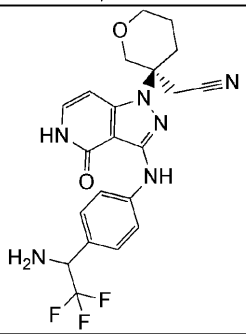
5-160		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-((S または R)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-カルボニル)-3-メチルフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A からおよび I-39-2A から)	LRMS (ESI) $C_{31}H_{36}F_3N_6O_6$ に対する計算値 $[M+H]^+$:645, 実測値 645.
5-161		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-((S または R)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-カルボニル)-3-メチルフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A および I-39-2B から)	LRMS (ESI) $C_{31}H_{36}F_3N_6O_6$ に対する計算値 $[M+H]^+$:645, 実測値 645.
5-162		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-((4-((S または R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-4-イソプロポキシ-3,3-ジメチル-4-オキソブタン-2-イル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A および I-35-2 から。ピリドンにおける SFC を介したピーク 1 由来:Chiralpak IC、CO_2 中 30%MeOH、Tr=4.2 分)	LRMS (ESI) $C_{33}H_{41}F_3N_5O_7$ に対する計算値 $[M+H]^+$:676, 実測値 676.
5-163		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-((4-((S または R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-4-イソプロポキシ-3,3-ジメチル-4-オキソブタン-2-イル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A および I-35-2 から。ピリドンにおける SFC を介したピーク 2 由来:Chiralpak IC、CO_2 中 30%MeOH、Tr=5.9 分)	LRMS (ESI) $C_{33}H_{41}F_3N_5O_7$ に対する計算値 $[M+H]^+$:676, 実測値 676.
5-164		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-(((S または R)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-1-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A および I-36 から。ピリドンにおける SFC を介したピーク 1 由来:Phenomenex Lux-4、CO_2 中 35%MeOH、Tr=3.1 分)	LRMS (ESI) $C_{30}H_{35}F_3N_5O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:602, 実測値 602.

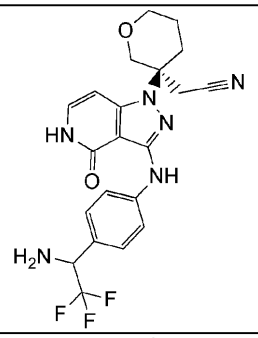
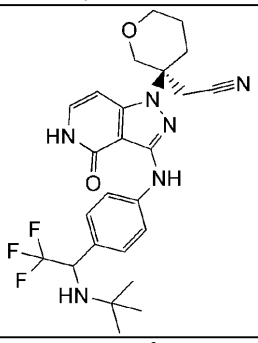
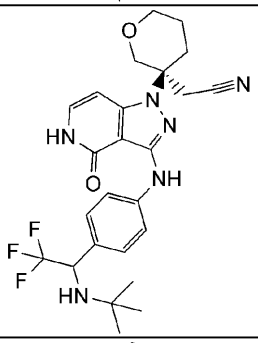
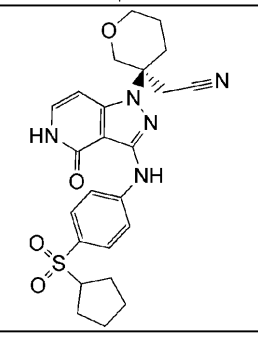
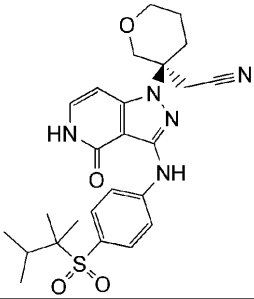
5-165		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-(((S または R)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-1-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A および I-36 から。ピリドンにおける SFC を介したピーク 2 由来:Phenomenex Lux-4、CO_2 中 35%MeOH、Tr=3.9 分)	LRMS (ESI) $C_{30}H_{35}F_3N_5O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:602, 実測値 602.
5-166		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-((4-((S または R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A および I-37 から。ピリドンにおける SFC を介したピーク 1 由来:Chiralpak AS-H 、CO_2 中 15%MeOH、Tr=6.1 分)	LRMS (ESI) $C_{30}H_{37}F_3N_5O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:604, 実測値 604.
5-167		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-((4-((S または R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A および I-37 から。ピリドンにおける SFC を介したピーク 2 由来:Chiralpak AS-H 、CO_2 中 15%MeOH、Tr=7.6 分)	LRMS (ESI) $C_{30}H_{37}F_3N_5O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:604, 実測値 604.
5-168		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-((4-((S または R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A および I-25 から。遊離ピリドンにおける SFC を介したピーク 1 由来: Chiralpak AD-H、CO_2 中 25%MeOH、Tr=3.8 分)	LRMS (ESI) $C_{26}H_{29}F_3N_5O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:548, 実測値 548.

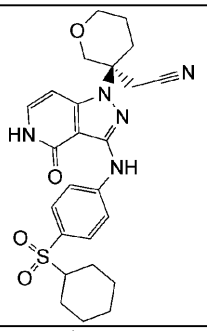
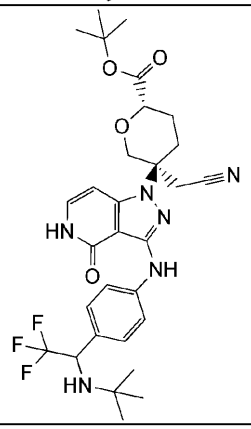
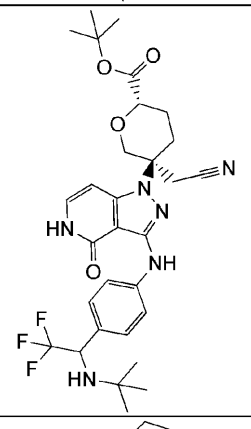
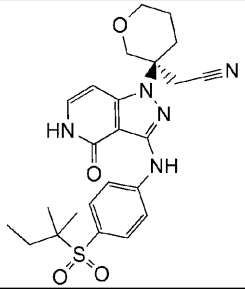
5-169		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-((4-((S または R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A および I-25 から。遊離ピリドンにおける SFC を介したピーク 2 由来: Chiralpak AD-H、CO_2 中 25%MeOH、Tr=6.4 分)	LRMS (ESI) $C_{26}H_{29}F_3N_5O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:548, 実測値 548.
5-170		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-((4-((S または R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A および I-32A から)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{31}F_3N_5O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:562, 実測値 562.
5-171		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-((4-((S または R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A および I-32B から)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{31}F_3N_5O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:562, 実測値 562.
5-172		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-((4-((S または R)-1,1,1-トリフルオロ-2-メトキシプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A および I-33A から)	LRMS (ESI) $C_{28}H_{33}F_3N_5O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:576, 実測値 576.
5-173		{(1R,2R)-1-[3-({4-[(1R または 1S)-1-(エチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-フルオロシクロヘキシル}アセトニトリル(I-19A から。 ピリドンにおける SFC を介したピーク A 由来:AS-H、CO_2 中 20%MeOH+0.25%DMEA、Tr=4.4 分)	LRMS (ESI) $C_{24}H_{27}F_4N_6O$ に対する計算値 $[M+H]^+$:491, 実測値 491.

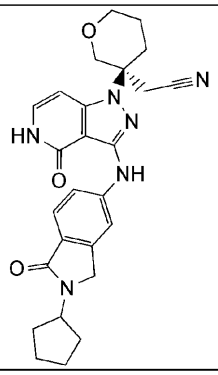
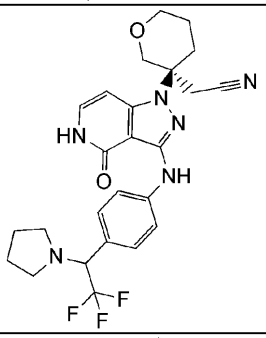
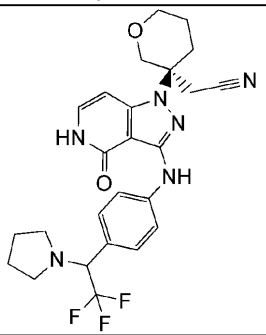
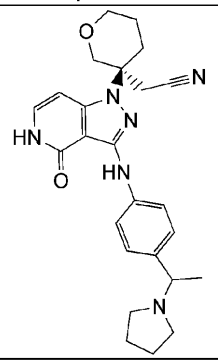
5-174		{(1R,2R)-1-[3-({4-[(1R または 1S)-1-(エチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-フルオロシクロヘキシル}アセトニトリル(I-19A から。ピリドンにおける SFC を介したピーク B 由来、AS-H、CO_2 中 20%MeOH+0.25%DMEA、Tr=5.9 分)	LRMS (ESI) $C_{24}H_{27}F_4N_6O$ に対する計算値 $[M+H]^+$:491, 実測値 491.
5-175		[(1R,2R)-2-フルオロ-1-{3-[(4-{1-メチル-1-[(1-メチルエチル)アミノ]エチル}フェニル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}シクロヘキシル]アセトニトリル(I-19A から)	LRMS (ESI) $C_{26}H_{34}FN_6O$ に対する計算値 $[M+H]^+$:465, 実測値 465.
5-176		{(1R,2R)-1-[3-({4-[(1R または 1S)-1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-フルオロシクロヘキシル}アセトニトリル(I-19A および I-29A から)	LRMS (ESI) $C_{22}H_{23}F_4N_6O$ に対する計算値 $[M+H]^+$:463, 実測値 463.
5-177		{(1R,2R)-1-[3-({4-[(1S または 1R)-1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-フルオロシクロヘキシル}アセトニトリル(I-19A および I-29B から)	LRMS (ESI) $C_{22}H_{23}F_4N_6O$ に対する計算値 $[M+H]^+$:463, 実測値 463.
5-178		[(3S)-3-{3-[(2-tert-ブチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾイソチアゾール-5-イル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]アセトニトリル(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{24}H_{29}N_6O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:497, 実測値 497.

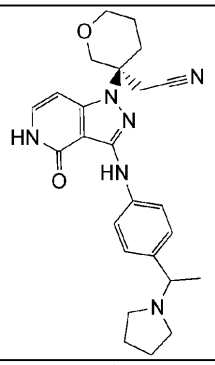
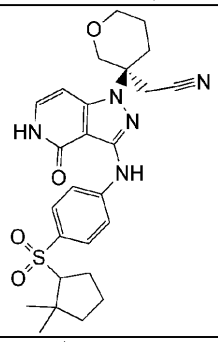
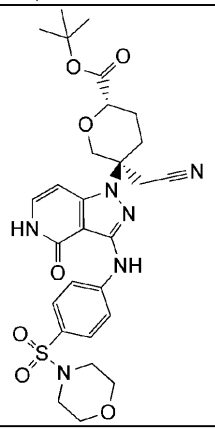
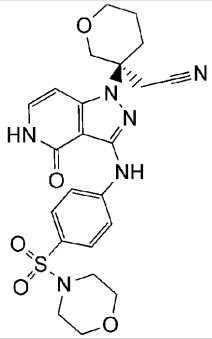
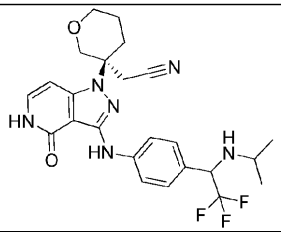
5-179		{(3S)-3-[3-({4-[(1-メチルエチル)スルホニル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル}アセトニトリル(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{22}H_{26}N_5O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:456, 実測値 456.
5-180		4-({1-[(3R,4S または 3S,4R)-3-(シアノメチル)-4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド(I-7-3A から)	LRMS (ESI) $C_{21}H_{24}FN_6O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:475, 実測値 475.
5-181		4-({1-[(3S,4R または 3S,4R)-3-(シアノメチル)-4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド(I-7-3B から)	LRMS (ESI) $C_{21}H_{24}FN_6O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:475, 実測値 475.
5-182		N-tert-ブチル-4-({1-[(3S)-3-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N-メチルベンゼンスルホンアミド I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{24}H_{31}N_6O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:499, 実測値 499.
5-183		[(3S)-3-(3-{[4-(tert-ブチルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]アセトニトリル(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{23}H_{28}N_5O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:470, 実測値 470.

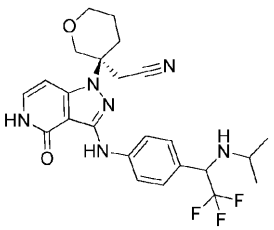
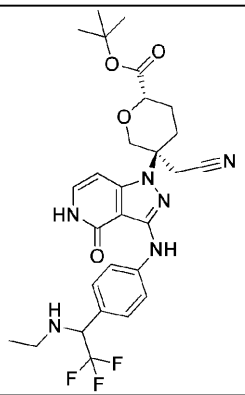
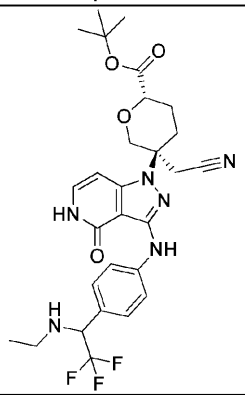
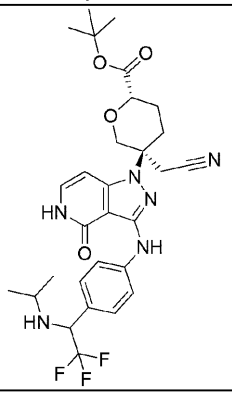
5-184		N-tert-ブチル-4-({1-[(3S)-3-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{23}H_{29}N_6O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:485, 実測値 485.
5-185		tert-ブチル[5-({1-[(3S)-3-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-1,1-ジオキシド-1,2-ベンゾイソチアゾール-2(3H)-イル]アセタート(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{26}H_{31}N_6O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:555, 実測値 555.
5-186		tert-ブチル 3-{[4-({1-[(3S)-3-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)フェニル]スルホニル}-3-メチルブタノアート(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{24}H_{26}N_5O_6S$ に対する計算値 $[M-C_4H_{10}+H]^+$:514, 実測値 514.
5-187		{(3S)-3-[3-({4-[(1R または 1S)-1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル}アセトニトリル(I-17B および I-29A から)	LRMS (ESI) $C_{21}H_{22}F_3N_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:447, 実測値 447.

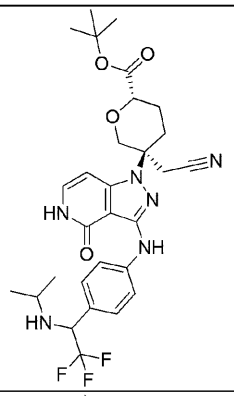
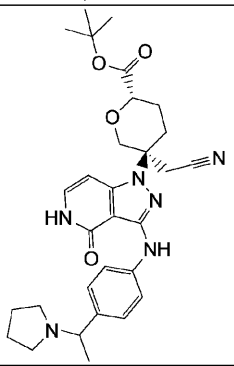
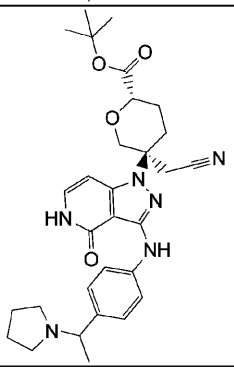
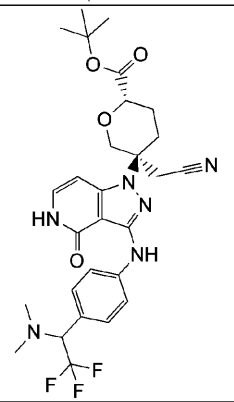
5-188		{(3S)-3-[3-({4-[(1S または 1R)-1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル}アセトニトリル(I-17B および I-29B から)	LRMS (ESI) $C_{21}H_{22}F_3N_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:447, 実測値 447.
5-189		{(3S)-3-[3-({4-[(1R または 1S)-1-(tert-ブチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル}アセトニトリル(I-17B から。SFC を介したピーク A 由来:IA カラム、CO_2 中 35%MeOH、OBn 中間体において Tr=2.8 分)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{29}F_3N_6O_2Na$ に対する計算値 $[M+Na]^+$:525, 実測値 525.
5-190		{(3S)-3-[3-({4-[(1S または 1R)-1-(tert-ブチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル}アセトニトリル(I-17B から。SFC を介したピーク B 由来:IA カラム、CO_2 中 35%MeOH、OBn 中間体において Tr=3.9 分)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{30}F_3N_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:503, 実測値 503.
5-191		[(3S)-3-(3-{[4-(シクロペンチルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]アセトニトリル(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{24}H_{28}N_5O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:482, 実測値 482.
5-192		{(3S)-3-[4-オキソ-3-({4-[(1,1,2-トリメチルプロピル)スルホニル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル}アセトニトリル(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{32}N_5O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:498, 実測値 498.

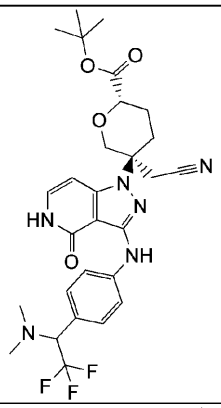
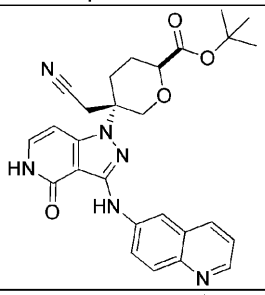
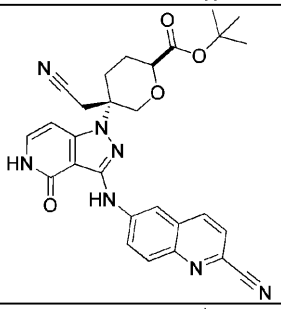
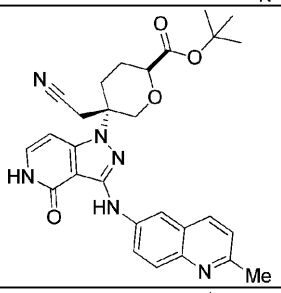
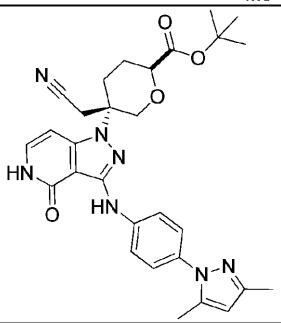
5-193		[(3S)-3-(3-{[4-(シクロヘキシルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]アセトニトリル(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{30}N_5O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:496, 実測値 496.
5-194		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(3-((4-((R または S)-1-(tert-ブチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-5-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から。SFC を介したピーク A 由来:AD-H、CO_2 中 15%2-プロパノール +0.25%DMEA、OBn 中間体において Tr=4.9 分)	LRMS (ESI) $C_{30}H_{37}F_3N_6O_4Na$ に対する計算値 $[M+Na]^+$:625, 実測値 625.
5-195		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(3-((4-((R または S)-1-(tert-ブチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-5-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から。SFC を介したピーク B 由来:AD-H、CO_2 中 15%2-プロパノール +0.25%DMEA、OBn 中間体において Tr=5.5 分)	LRMS (ESI) $C_{30}H_{38}F_3N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:603, 実測値 603.
5-196		{(3S)-3-[3-({4-[(1,1-ジメチルプロピル)スルホニル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル}アセトニトリル(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{24}H_{30}N_5O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:484, 実測値 484.

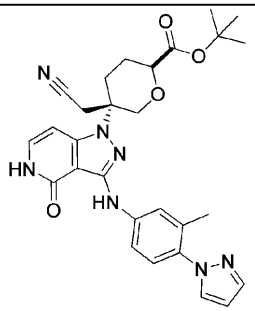
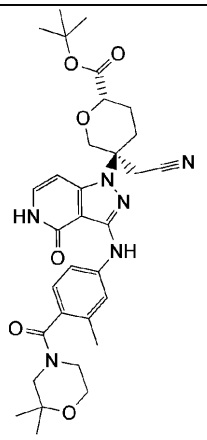
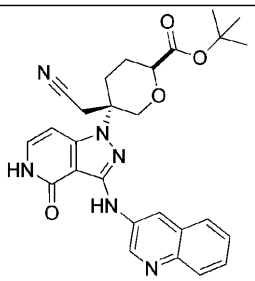
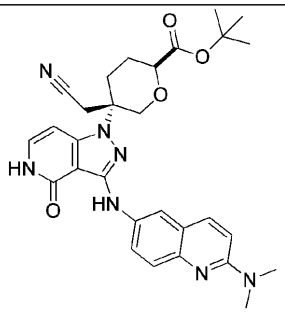
5-197		[(3S)-3-{3-[(2-シクロペンチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]アセトニトリル(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{26}H_{29}N_6O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:473, 実測値 473.
5-198		{(3S)-3-[4-オキソ-3-({4-[(1R または 1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ピロリジン-1-イルエチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル}アセトニトリル(I-17B から。SFC を介したピーク A 由来:IB、CO_2 中 20%MeOH+0.25%DMEA 、OBn 中間体において Tr=7.4 分)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{28}F_3N_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:501, 実測値 501.
5-199		{(3S)-3-[4-オキソ-3-({4-[(1S または 1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ピロリジン-1-イルエチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル}アセトニトリル(I-17B から。SFC を介したピーク B 由来:IB、CO_2 中 20%MeOH+0.25%DMEA 、OBn 中間体において Tr=7.9 分)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{28}F_3N_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:501, 実測値 501.
5-200		{(3S)-3-[4-オキソ-3-({4-[(1S または 1R)-1-ピロリジン-1-イルエチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル}アセトニトリル(I-17B から。SFC を介したピーク A 由来 :AS-H 、CO_2 中 15%MeOH+0.25%DMEA 、OBn 中間体において Tr=10.3 分)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{31}N_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:447, 実測値 447.

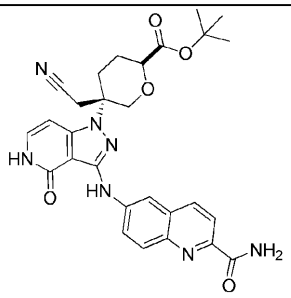
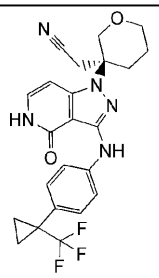
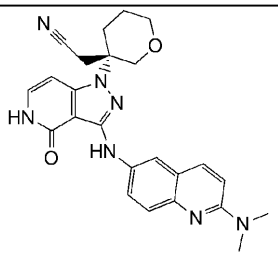
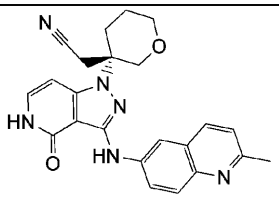
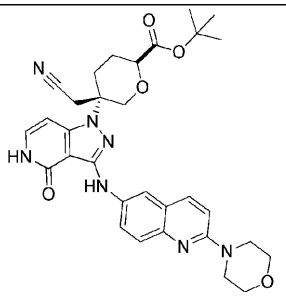
5-201		{(3S)-3-[4-オキソ-3-({4-[(1R または 1S)-1-ピロリジン-1-イルエチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル}アセトニトリル(I-17B から。SFC を介したピーク B 由来、AS-H、CO_2 中 15%MeOH+0.25%DMEA、OBn 中間体において Tr=12.0 分)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{31}N_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:447, 実測値 447.
5-202		{(3S)-3-[3-({4-[(2,2-ジメチルシクロペンチル)スルホニル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル}アセトニトリル(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{26}H_{32}N_5O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:510, 実測値 510.
5-203		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-(モルホリノスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{28}H_{35}N_6O_7S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:599, 実測値 599.
5-204		[(3S)-3-(3-{[4-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]アセトニトリル(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{23}H_{27}N_6O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:499, 実測値 499.
5-205		[(3S)-3-{4-オキソ-3-[(4-{(1R または 1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-[(1-メチルエチル)アミノ]エチル}フェニル)アミノ]-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]アセトニトリル(I-17B から。SFC を介したピーク A 由	LRMS (ESI) $C_{24}H_{28}F_3N_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:489, 実測値 489.

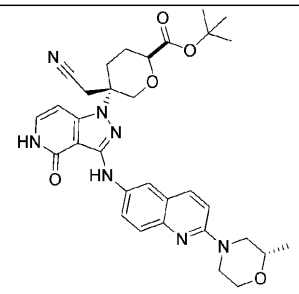
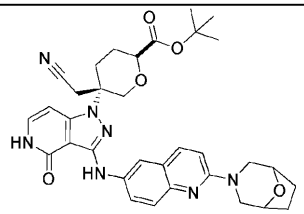
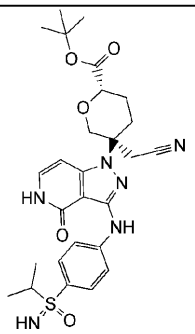
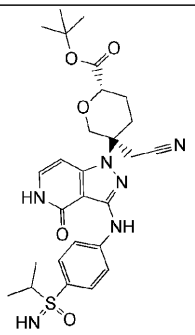
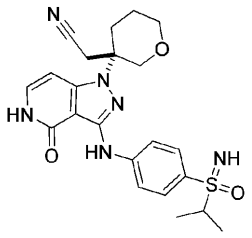
		来 :OJ-H 、 CO_2 中 15%MeOH+0.25%DMEA、ピリドン最終化合物において Tr=4.1 分)	
5-206		[(3S)-3-{4-オキソ-3-[(4-{(1S または 1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-[(1-メチルエチル)アミノ]エチル}フェニル)アミノ]-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]アセトニトリル(I-17B から。SFC を介したピーク B 由来 :OJ-H 、 CO_2 中 15%MeOH+0.25%DMEA、ピリドン最終化合物において Tr=4.9 分)	LRMS (ESI) $C_{24}H_{28}F_3N_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:489, 実測値 489.
5-207		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-((R または S)-1-(エチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から。SFC を介したピーク A 由来:AS-H、CO_2 中 15%MeOH+0.25%DMEA、ピリドン最終化合物において Tr=3.8 分)	LRMS (ESI) $C_{28}H_{34}F_3N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:575, 実測値 575.
5-208		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-((R または S)-1-(エチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から。SFC を介したピーク B 由来:AS-H、CO_2 中 15%MeOH+0.25%DMEA、ピリドン最終化合物において Tr=5.8 分)	LRMS (ESI) $C_{28}H_{34}F_3N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:575, 実測値 575.
5-209		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-((4-((R または S)-2,2,2-トリフルオロ-1-(イソプロピルアミノ)エチル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から。SFC を介したピーク A 由来:AD-H、CO_2 中 20%2-プロパノール +0.25%DMEA、ピリドン最終化合物において Tr=3.9 分)	LRMS (ESI) $C_{29}H_{36}F_3N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:589, 実測値 589.

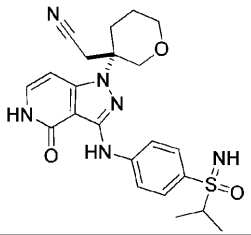
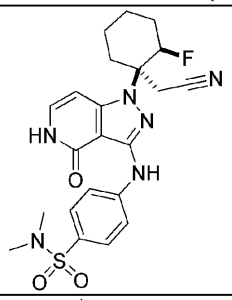
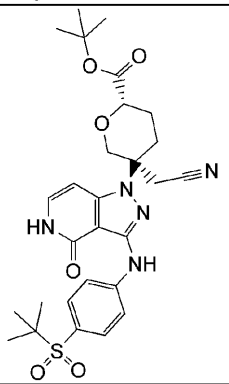
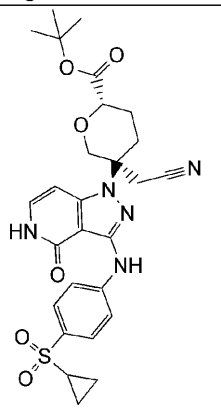
5-210		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-((4-((R または S)-2,2,2-トリフルオロ-1-(イソプロピルアミノ)エチル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から。SFC を介したピーク B 由来、AD-H、CO_2 中 20%2-プロパノール+0.25%DMEA、ピリドン最終化合物において Tr=5.1 分)	LRMS (ESI) $C_{29}H_{36}F_3N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:589, 実測値 589.
5-211		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-((4-((S または R)-1-(ピロリジン-1-イル)エチル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から。SFC を介したピーク A 由来 :Lux-2 、CO_2 中 40%MeOH+0.25%DMEA、ピリドン最終化合物において Tr=10.4 分)	LRMS (ESI) $C_{30}H_{39}N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:547, 実測値 547.
5-212		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-((4-((S または R)-1-(ピロリジン-1-イル)エチル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から。SFC を介したピーク B 由来 :Lux-2 、CO_2 中 40%MeOH+0.25%DMEA、ピリドン最終化合物において Tr=11.8 分)	LRMS (ESI) $C_{30}H_{39}N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:547, 実測値 547.
5-213		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-((R または S)-1-(ジメチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から。SFC を介したピーク A 由来:ID、CO_2 中 25%2-プロパノール+0.25%DMEA、ピリドン最終化合物において Tr=5.3 分)	LRMS (ESI) $C_{28}H_{34}F_3N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:575, 実測値 575.

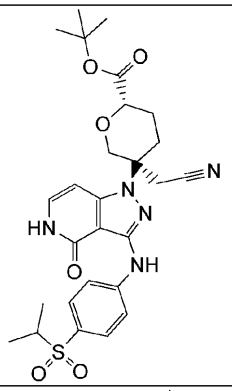
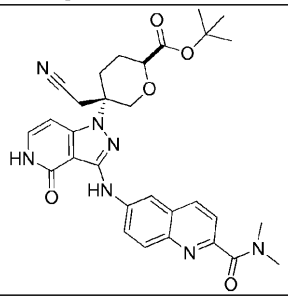
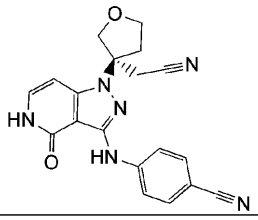
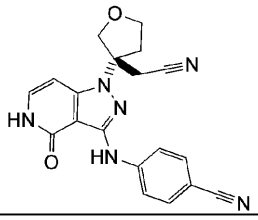
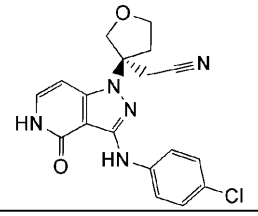
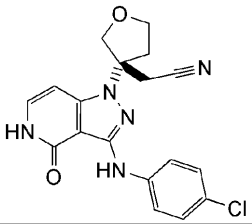
5-214		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-((R または S)-1-(ジメチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から。SFC を介したピーク B 由来:ID、CO_2 中 25%2-プロパノール +0.25%DMEA、ピリドン最終化合物において Tr=6.9 分)	LRMS (ESI) $C_{28}H_{34}F_3N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:575, 実測値 575.
5-215		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-(キノリン-6-イルアミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{29}N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:501, 実測値 501.
5-216		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((2-シアノキノリン-6-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{28}H_{28}N_7O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:526, 実測値 526.
5-217		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((2-メチルキノリン-6-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{28}H_{31}N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:515, 実測値 515.
5-218		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{29}H_{34}N_7O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:544, 実測値 544.

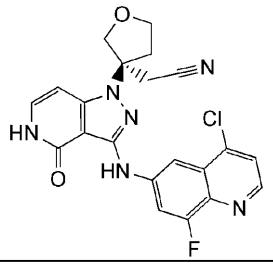
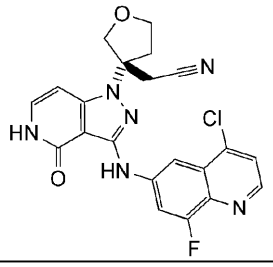
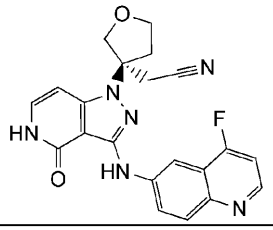
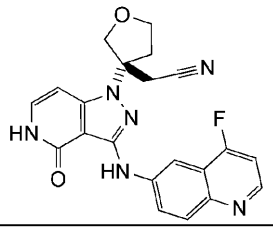
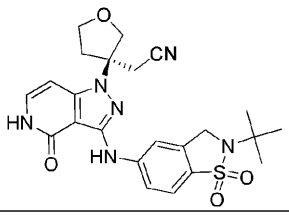
5-219		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((3-メチル-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{28}H_{32}N_7O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:530, 実測値 530.
5-220		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-(2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-3-メチルフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{32}H_{41}N_6O_6$ に対する計算値 $[M+H]^+$:605, 実測値 605.
5-221		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-(キノリン-3-イルアミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{29}N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:501, 実測値 501.
5-222		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((2-(ジメチルアミノ)キノリン-6-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{29}H_{34}N_7O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:544, 実測値 544.

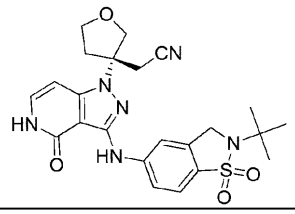
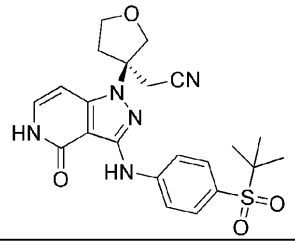
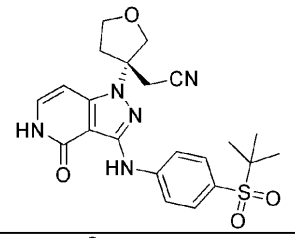
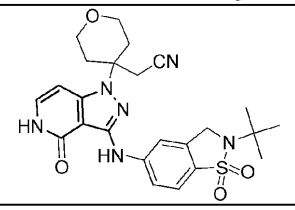
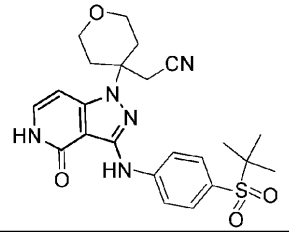
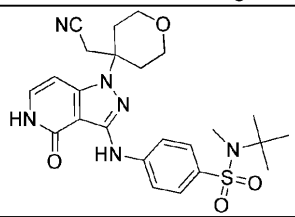
5-223		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(3-((2-カルバモイルキノリン-6-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-5-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{30}N_7O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:544, 実測値 544.
5-224		(S)-2-(3-(4-オキソ-3-((4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アセトニトリル(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{23}H_{23}F_3N_5O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:458, 実測値 458.
5-225		(S)-2-(3-(3-((2-(ジメチルアミノ)キノリン-6-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アセトニトリル(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{24}H_{26}N_7O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:444, 実測値 444.
5-226		(S)-2-(3-(3-((2-メチルキノリン-6-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アセトニトリル(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{23}H_{23}N_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:415, 実測値 415.
5-227		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((2-モルホリノキノリン-6-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{31}H_{36}N_7O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:586, 実測値 586.

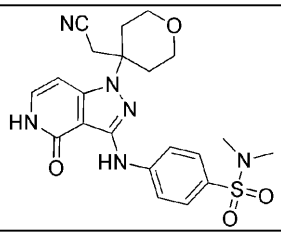
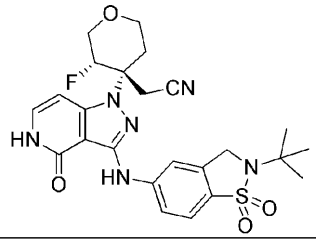
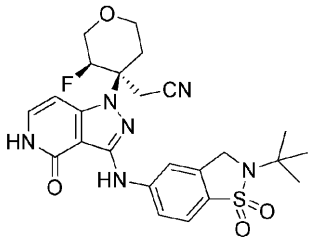
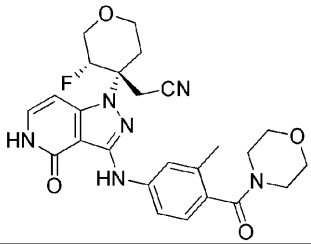
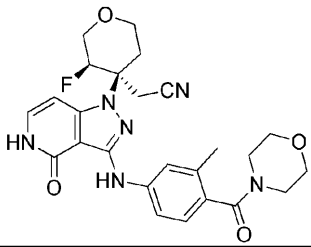
5-228		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((2-((S)-2-メチルモルホリノ)キノリン-6-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{32}H_{38}N_7O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:600, 実測値 600.
5-229		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(3-((2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)キノリン-6-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-5-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{33}H_{38}N_7O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:612, 実測値 612.
5-230		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-((4-(プロパン-2-イル-(S または R)-スルホンイミドイル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から) (ピーク 2 由来、Chiralcel OJ-H、CO_2 中 45%MeOH を用いた OBn 中間体における SFC、Tr=7.6 分)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{35}N_6O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:555, 実測値 555.
5-231		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-((4-(プロパン-2-イル-(S または R)-スルホンイミドイル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から) (ピーク 1 由来、Chiralcel OJ-H、CO_2 中 45%MeOH を用いた OBn 中間体における SFC、Tr=4.1 分)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{35}N_6O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:555, 実測値 555.
5-232		2-((3S)-3-(4-オキソ-3-((4-(プロパン-2-イル-(S または R)-スルホンイミドイル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アセトニトリル(I-17B から) (ピーク 2 由来、Chiralcel OJ-H、CO_2 中 20%MeOH を用いた OBn 中間体における SFC、Tr=10.3 分)	LRMS (ESI) $C_{22}H_{27}N_6O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:455, 実測値 455.

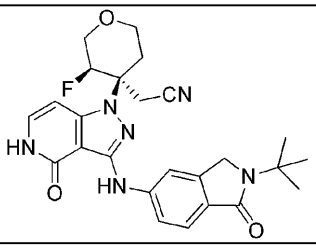
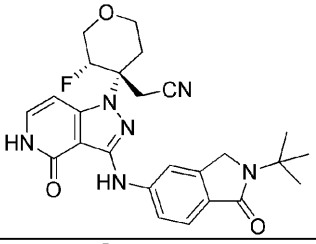
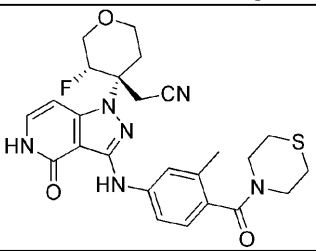
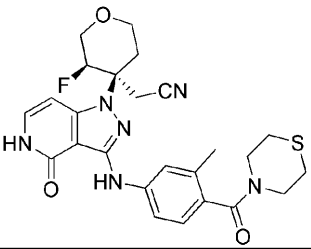
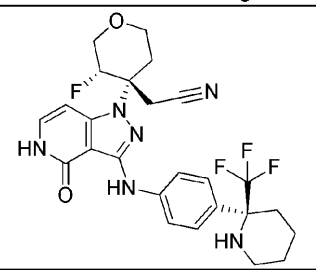
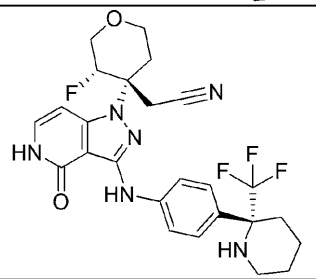
5-233		2-((3S)-3-(4-オキソ-3-((4-(プロパン-2-イル-(S または R)-スルホンイミドイル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アセトニトリル(I-17B から) (ピーク 1 由来、Chiralcel OJ-H、CO_2 中 20%MeOH を用いた OBn 中間体における SFC、Tr=8.7 分)	LRMS (ESI) $C_{22}H_{27}N_6O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:455, 実測値 455.
5-234		4-({1-[(1R,2R)-1-(シアノメチル)-2-フルオロシクロヘキシル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド(I-19A から)	LRMS (ESI) $C_{22}H_{26}N_6O_3SF$ に対する計算値 $[M+H]^+$:473, 実測値 473.
5-235		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(3-((4-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-5-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{28}H_{36}N_5O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:570, 実測値 570.
5-236		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{32}N_5O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:554, 実測値 554.

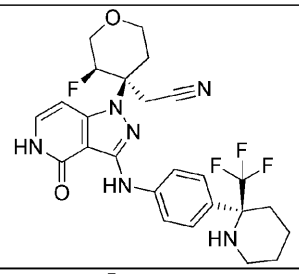
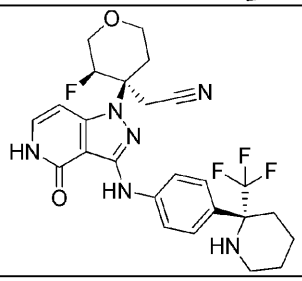
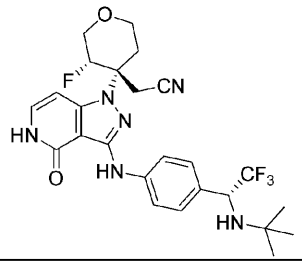
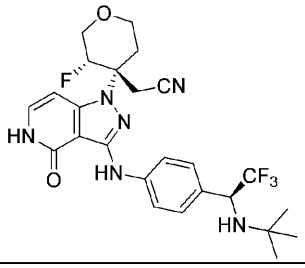
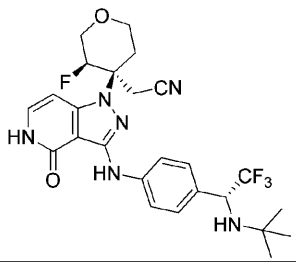
5-237		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-(イソプロピルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{34}N_5O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:556, 実測値 556.
5-238		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((2-(ジメチルカルバモイル)キノリン-6-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{30}H_{34}N_7O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:572, 実測値 572.
5-239		4-({1-[(3R または 3S)-3-(シアノメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)ベンゾニトリル (Chiralpak IA、0.1%TEA、1:1 Hex:EtOH を用いた遊離ピリドンにおけるキラル HPLC、Tr=3.1 分)	LRMS (ESI) $C_{19}H_{17}N_5O_2Cl$ に対する計算値 $[M+H]^+$:361, 実測値 361.
5-240		4-({1-[(3S または 3R)-3-(シアノメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)ベンゾニトリル (Chiralpak IA、0.1%TEA、1:1 Hex:EtOH を用いた遊離ピリドンにおけるキラル HPLC、Tr=7.5 分)	LRMS (ESI) $C_{19}H_{17}N_5O_2Cl$ に対する計算値 $[M+H]^+$:361, 実測値 361.
5-241		[(3R または 3S)-3-{3-[(4-クロロフェニル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロフラン-3-イル]アセトニトリル (Chiralpak IA、0.1%TEA、30:70 DCM/MeOH を用いた遊離ピリドンにおけるキラル HPLC、Tr=3.3 分)	LRMS (ESI) $C_{18}H_{17}ClN_5O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:370, 実測値 370.
5-242		[(3S または 3R)-3-{3-[(4-クロロフェニル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロフラン-3-イル]アセトニトリル (Chiralpak IA、30:70 DCM/MeOH を用いた遊離ピリドンにおけるキラル HPLC、	LRMS (ESI) $C_{18}H_{17}ClN_5O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:370, 実測値 370.

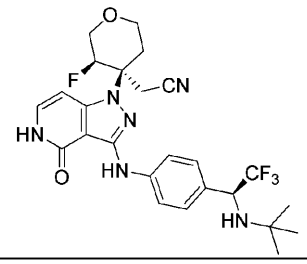
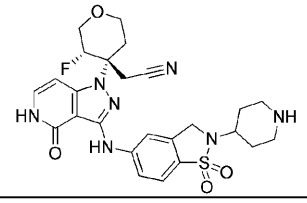
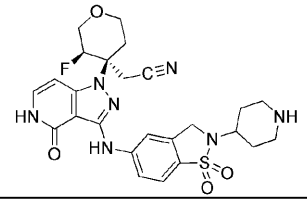
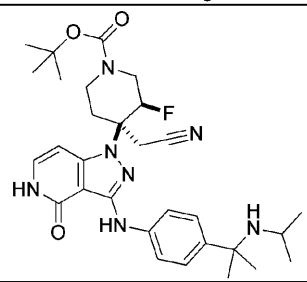
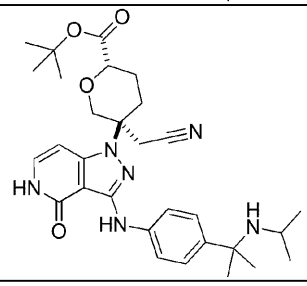
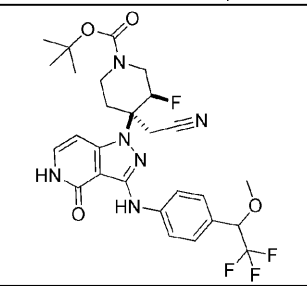
		Tr=7.1 分)	
5-243		[(3R または 3S)-3-{3-[(4-クロロ-8-フルオロキノリン-6-イル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロフラン-3-イル]アセトニトリル (Chiralpak IA、Hex(0.1%TEA):IPA=75:25 を用いた遊離ピリドンにおけるキラル HPLC、Tr=5.2 分)	LRMS (ESI) $C_{21}H_{17}ClFN_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:439, 実測値 439.
5-244		[(3S または 3R)-3-{3-[(4-クロロ-8-フルオロキノリン-6-イル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロフラン-3-イル]アセトニトリル (Chiralpak IA、Hex(0.1%TEA):IPA=75:25 を用いた遊離ピリドンにおけるキラル HPLC、Tr=6.6 分)	LRMS (ESI) $C_{21}H_{17}ClFN_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:439, 実測値 439.
5-245		[(3R または 3S)-3-{3-[(4-フルオロキノリン-6-イル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロフラン-3-イル]アセトニトリル (Chiralpak IA、Hex(0.1%TEA):EtOH=50:50 を用いた遊離ピリドンにおけるキラル HPLC、Tr=3.2 分)	LRMS (ESI) $C_{21}H_{18}FN_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:405, 実測値 405.
5-246		[(3S または 3R)-3-{3-[(4-フルオロキノリン-6-イル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロフラン-3-イル]アセトニトリル (遊離ピリドンにおけるキラル HPLC、Chiralpak IA、Hex(0.1%TEA):EtOH=50:50、Tr=5.0 分)	LRMS (ESI) $C_{21}H_{18}FN_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:405, 実測値 405.
5-247		(S または R)-2-(3-(3-((2-(tert-ブチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)アセトニトリル (遊離ピリドンにおけるキラル HPLC、Chiralpak IA、MeOH(0.1%TEA)、Tr=15.5 分)	LRMS (ESI) $C_{23}H_{27}N_6O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:483, 実測値 483.

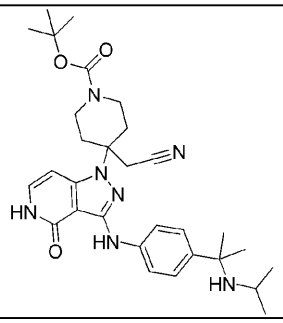
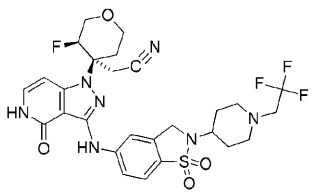
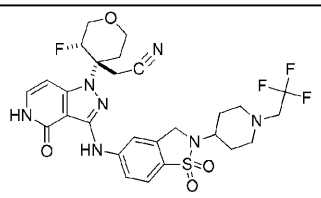
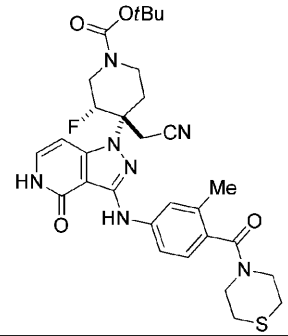
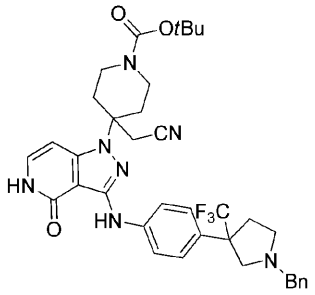
5-248		(R または S)-2-(3-(3-((2-(tert-ブチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)アセトニトリル (Chiralpak IA、MeOH(0.1%TEA)を用いた遊離ピリドンにおけるキラル HPLC、Tr=23.5 分)	LRMS (ESI) $C_{23}H_{27}N_6O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:483, 実測値 483.
5-249		(S または R)-2-(3-(3-((4-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)アセトニトリル (Chiralpak IA、1:1 ヘキサン(0.1%DEA):iPrOH(0.1%DEA)を用いた遊離ピリドンにおけるキラル HPLC、Tr=15.3 分)	LRMS (ESI) $C_{22}H_{26}N_5O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:456, 実測値 456.
5-250		(R または S)-2-(3-(3-((4-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)アセトニトリル (Chiralpak IA、1:1 ヘキサン(0.1%DEA):iPrOH(0.1% DEA)を用いた遊離ピリドンにおけるキラル HPLC、Tr=37.6 分)	LRMS (ESI) $C_{23}H_{27}N_6O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:456, 実測値 456.
5-251		2-(4-(3-((2-(tert-ブチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{24}H_{29}N_6O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:497, 実測値 497.
5-252		2-(4-(3-((4-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{23}H_{28}N_5O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:470, 実測値 470.
5-253		N-(tert-ブチル)-4-((1-(4-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N-メチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{24}H_{31}N_6O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:499, 実測値 499.

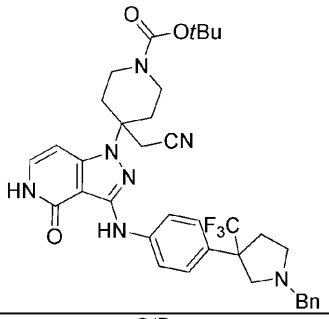
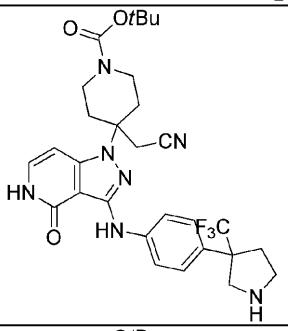
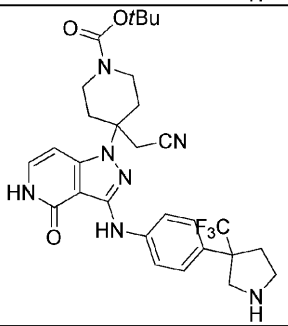
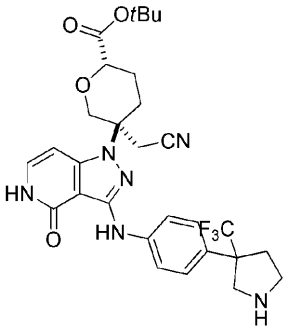
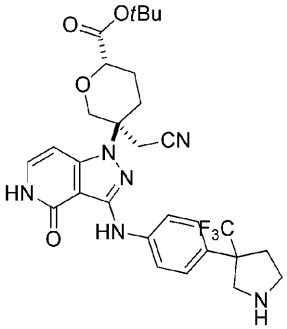
5-254		4-((1-(4-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{21}H_{25}N_6O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:457, 実測値 457.
5-255		2-((3S,4S または 3R,4R)-4-(3-((2-(tert-ブチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトニトリル(ラセミシス I-22 から) (AD-H を用いた遊離ピリドンにおけるキラル HPLC;ヘキサン(0.1%DEA):EtOH(0.1%DEA)=50:50、Tr=21 分)	LRMS (ESI) $C_{24}H_{28}FN_6O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:515 実測値 515.
5-256		2-((3R,4R または 3S,4S)-4-(3-((2-(tert-ブチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトニトリル(ラセミシス I-22 から) (AD-H を用いた遊離ピリドンにおけるキラル HPLC;ヘキサン(0.1%DEA):EtOH(0.1%DEA)=50:50、Tr=26 分)	LRMS (ESI) $C_{24}H_{28}FN_6O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:515 実測値 515.
5-257		2-((3S,4S または 3R,4R)-3-フルオロ-4-(3-(3-メチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトニトリル(I-22B 由来)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{28}FN_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:495, 実測値 495.
5-258		2-((3R,4R または 3S,4S)-3-フルオロ-4-(3-((3-メチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトニトリル(I-22A 由来)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{28}FN_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:495, 実測値 495.

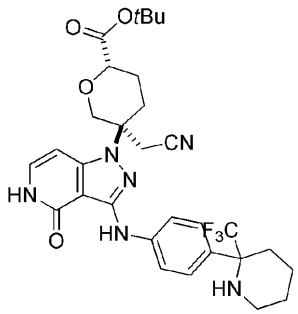
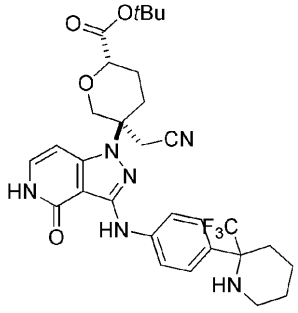
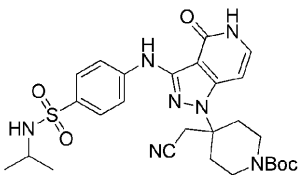
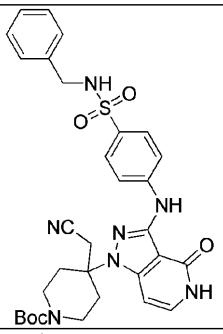
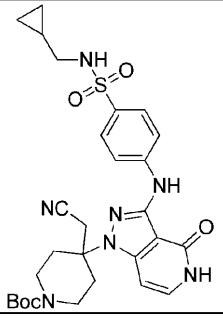
5-259		2-((3R,4R または 3S,4S)-4-(3-((2-(tert-ブチル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトニトリル(I-22A 由来)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{28}FN_6O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:479, 実測値 479.
5-260		2-((3S,4S または 3R,4R)-4-(3-(2-tert-ブチル-1-オキソイソインドリン-5-イルアミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-3-フルオロ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトニトリル(I-22B 由来)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{28}FN_6O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:479, 実測値 479.
5-261		2-((3S,4S または 3R,4R)-3-フルオロ-4-(3-(3-メチル-4-(チオモルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトニトリル(I-22B 由来)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{28}FN_6O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:511, 実測値 511.
5-262		2-((3R,4R または 3S,4S)-3-フルオロ-4-(3-((3-メチル-4-(チオモルホリン-4-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトニトリル(I-22A 由来)	LCMS (ESI) $C_{25}H_{28}FN_6O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:511, 実測値 511.
5-263		2-((3S,4S または 3R,4R)-3-フルオロ-4-(4-オキソ-3-((4-((S または R)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-イル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトニトリル(I-22B および I-54B 由来)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{27}F_4N_6O_2[M+H]^+$: 519, 実測値 519.
5-264		2-((3S,4S または 3R,4R)-3-フルオロ-4-(4-オキソ-3-((4-((R または S)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-イル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトニトリル(I-22B および I-54A 由来)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{27}F_4N_6O_2[M+H]^+$: 519, 実測値 519.

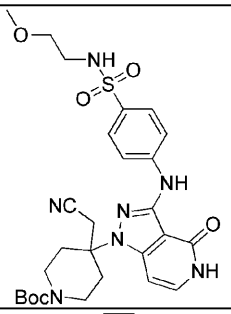
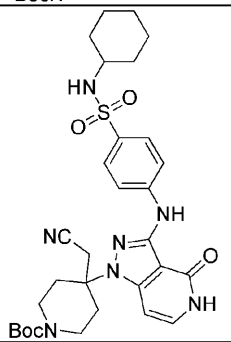
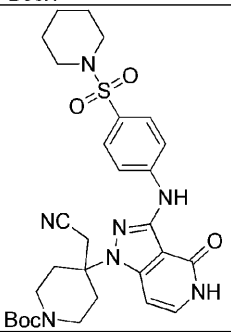
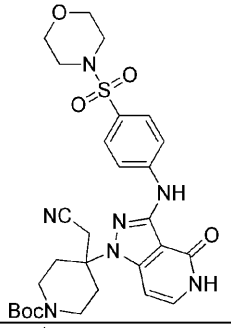
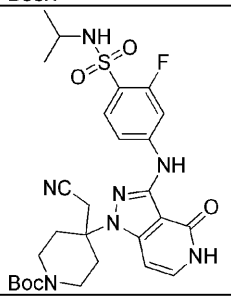
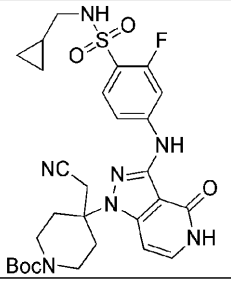
5-265		2-((3R,4R または 3S,4S)-3-フルオロ-4-(4-オキソ-3-((4-((S または R)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-イル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトニトリル(I-22A および I-54B 由来)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{27}F_4N_6O_2$[M+H]$^+$：519，実測値 519.
5-266		2-((3R,4R または 3S,4S)-3-フルオロ-4-(4-オキソ-3-((4-((R または S)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-イル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトニトリル(I-22A および I-54A 由来)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{27}F_4N_6O_2$[M+H]$^+$：519，実測値 519.
5-267		2-((3S,4S または 3R,4R)-4-(3-((4-((R または S)-1-(tert-ブチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトニトリル(I-22B から。ヘキサン:EtOH=80:20 を使用し、Venusil キラル ODH カラムを用いてキラル HPLC によって混合物を精製、Tr=27.5 分)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{29}F_4N_6O_2$ に対する計算値 [M+H]$^+$:521 実測値 521.
5-268		2-((3S,4S または 3R,4R)-4-(3-((4-((S または R)-1-(tert-ブチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトニトリル(I-22B から。ヘキサン:EtOH=80:20 を使用し、Venusil キラル ODH カラムを用いてキラル HPLC によって混合物を精製、Tr=35.0 分)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{29}F_4N_6O_2$ に対する計算値 [M+H]$^+$:521 実測値 521.
5-269		2-((3R,4R または 3S,4S)-4-(3-((4-((R または S)-1-(tert-ブチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトニトリル(I-22A から。ヘキサン:EtOH=(80:20)を使用し、Venusil キラル ODH カラムを用いてキラル HPLC によって混合物を精製、Tr=38.0 分)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{29}F_4N_6O_2$ に対する計算値 [M+H]$^+$:521 実測値 521.

5-270		2-((3R,4R または 3S,4S)-4-(3-((4-((S または R)-1-(tert-ブチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトニトリル(I-22A から。 ヘキサン:EtOH=(80:20)を使用し、Venusil キラル ODH カラムを用いてキラル HPLC によって混合物を精製、Tr=45.0 分)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{29}F_4N_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:521 実測値 521.
5-271		2-[(3S,4S または 3R,4R)-4-(3-{[1,1-ジオキソ-2-(ピペリジン-4-イル)-3H-1,2-ベンゾチアゾール-5-イル]アミノ}-4-オキソ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-3-フルオロオキサン-4-イル]アセトニトリル(I-22B から)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{29}FN_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 542 , 実測値 542.
5-272		2-((3R,4R または 3S,4S)-4-(3-((1,1-ジオキシド-2-(ピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトニトリル(I-22A から)	LRMS (ESI) $C_{25}H_{29}FN_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 542 , 実測値 542.
5-273		tert-ブチル(3R,4R)-4-(シアノメチル)-3-フルオロ-4-{3-[(4-{1-メチル-1-[(1-メチルエチル)アミノ]エチル}フェニル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}ピペリジン-1-カルボキシラート(I-7-2B から)	LRMS (ESI) $C_{30}H_{41}FN_7O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$: Calc'd 566, 実測値 566.
5-274		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-(2-(イソプロピルアミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{30}H_{41}N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:Calc'd 549, 実測値 549.
5-275		tert-ブチル(3R,4R)-4-(シアノメチル)-3-フルオロ-4-(3-{[4-(1-メトキシエチル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(エーテルジアステレオマーの混合物として、I-7-2B から)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{31}F_4N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:計算値 579, 実測値 579.

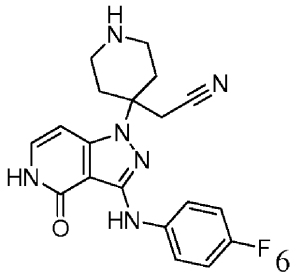
5-276		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-{3-[(4-{1-メチル-1-[(1-メチルエチル)アミノ]エチル}フェニル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{30}H_{42}N_7O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:Calc'd 548, 実測値 548.
5-277		2-((3R,4R または 3S,4S)-4-(3-((1,1-ジオキシド-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトニトリル(I-22A から)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{30}F_4N_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:624, 実測値 624.
5-278		2-((3S,4S または 3R,4R)-4-(3-((1,1-ジオキシド-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトニトリル(I-22B から)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{30}F_4N_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:624, 実測値 624.
5-279		(3R,4R)-tert-ブチル 4-(シアノメチル)-3-フルオロ-4-(3-((3-メチル-4-(チオモルホリン-4-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(I-7-2B から)	LRMS (ESI) $C_{30}H_{37}FN_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:610, 実測値 610.
5-280		(S または R)tert-ブチル 4-(3-((4-(1-ベンジル-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート (SFC を介した遊離ピリドンピーク 2 由来:AD-H 、 CO_2 中 30%MeOH+0.25%DMEA 、 Tr=7.8 分)	LRMS (ESI) $C_{36}H_{41}F_3N_7O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:676, 実測値 676.

5-281		(S または R)tert-ブチル 4-(3-((4-(1-ベンジル-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート (SFC を介した遊離ピリドンピーク 1 由来:AD-H 、 CO_2 中 30%MeOH+0.25%DMEA 、 Tr=4.7 分)	LRMS (ESI) $C_{36}H_{41}F_3N_7O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:676, 実測値 676.
5-282		(S または R)tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(4-オキソ-3-((4-(3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート (SFC を介した遊離ピリドンピーク 1 由来:ID 、 CO_2 中 35%MeOH+0.25%DMEA 、 Tr=3.5 分)	LRMS (ESI) $C_{29}H_{35}F_3N_7O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:586, 実測値 586.
5-283		(S または R)tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(4-オキソ-3-((4-(3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート (SFC を介した遊離ピリドンピーク 2 由来:ID 、 CO_2 中 35%MeOH+0.25%DMEA 、 Tr=5.2 分)	LRMS (ESI) $C_{29}H_{35}F_3N_7O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:586, 実測値 586.
5-284		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-((4-((R または S)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から。 SFC を介した遊離ピリドンピーク 1 由来 :ID 、 CO_2 中 35%MeOH+0.25%DMEA 、 Tr=3.9 分)	LRMS (ESI) $C_{29}H_{34}F_3N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:587, 実測値 587.
5-285		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-((4-((R または S)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から。 SFC を介した遊離ピリドンピーク 2 由来 :ID 、 CO_2 中 35%MeOH+0.25%DMEA 、 Tr=5.7 分)	LRMS (ESI) $C_{29}H_{34}F_3N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:587, 実測値 587.

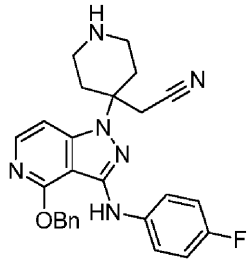
5-286		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-((4-((S または R)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-イル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から。 SFC を介した遊離ピリドンピーク 1 由来 :ID 、 CO_2 中 30%iPrOH+0.25%DMEA 、 Tr=6.7 分)	LRMS (ESI) $C_{30}H_{36}F_3N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:601, 実測値 601.
5-287		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-((4-((S または R)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-イル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から。 SFC を介した遊離ピリドンピーク 2 由来 :ID 、 CO_2 中 30%iPrOH+0.25%DMEA 、 Tr=8.3 分)	LRMS (ESI) $C_{30}H_{36}F_3N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:601, 実測値 601.
5-288		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(N-イソプロピルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{27}H_{36}N_7O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:570, 実測値 570.
5-289		tert-ブチル 4-(3-((4-(N-ベンジルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{26}H_{28}N_7O_3S$ に対する計算値 $[M-Boc+H]^+$:518, 実測値 518.
5-290		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(N-(シクロプロピルメチル)スルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{23}H_{28}N_7O_3S$ に対する計算値 $[M-Boc+H]^+$:482, 実測値 482.

5-291		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(N-(2-メトキシエチル)スルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{22}H_{28}N_7O_4S$ に対する計算値[M-Boc+H]$^+$:486, 実測値 486.
5-292		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(N-シクロヘキシルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{30}H_{40}N_7O_5S$ に対する計算値[M+H]$^+$:610, 実測値 610.
5-293		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(4-オキソ-3-((4-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{29}H_{38}N_7O_5S$ に対する計算値[M+H]$^+$:596, 実測値 596.
5-294		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(モルホリノスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{28}H_{36}N_7O_6S$ に対する計算値[M+H]$^+$:598, 実測値 598.
5-295		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(3-((3-フルオロ-4-(N-イソプロピルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{27}H_{34}FN_7O_5SNa$ に対する計算値[M+Na]$^+$:610, 実測値 610.
5-296		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(N-(シクロプロピルメチル)スルファモイル)-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{28}H_{34}FN_7O_5SNa$ に対する計算値[M+Na]$^+$:622, 実測値 622.

【０４４３】
［実施例６］
（４－｛３－［（４－フルオロフェニル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－４－イル）アセトニトリル
【化１６１】



【０４４４】
段階１：（４－｛４－（ベンジルオキシ）－３－［（４－フルオロフェニル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－４－イル）アセトニトリル
【化１６２】



【０４４５】
CH_2Cl_2（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－｛４－（ベンジルオキシ）－３－［（４－フルオロフェニル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（実施例５－４８、段階１）（３２ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（０．１０ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で３０分間撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈し、次いで１Ｎ　ＮａＯＨおよび塩水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。粗製表題化合物を次の段階でそのまま使用した。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{26}H_{26}FN_6O$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４５７，実測値４５７。
【０４４６】
段階２：（４－｛３－［（４－フルオロフェニル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－４－イル）アセトニトリル（６）
ＥｔＯＡｃ（０．５ｍＬ）およびＥｔＯＨ（０．５ｍＬ）中の粗製（４－｛４－（ベンジルオキシ）－３－［（４－フルオロフェニル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－４－イル）アセトニトリル（２８ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）の溶液に１０％ｗｔ．Ｐｄ／Ｃ（５ｍｇ）を添加した。反応物を水素１気圧下に置き、室温で２時間激しく撹拌した。水素雰囲気を取り除き、次いでＣｅｌｉｔｅを通じてろ過によって触媒を除去した。ろ液を真空濃縮し、マス・トリガー（ｍａｓｓ　ｔｒｉｇｇｅｒｅｄ）逆相ＨＰＬＣによって残渣を精製し、０．１％ＴＦＡ調整剤含有のアセトニトリル／水で溶出した。所望の生成物を含有する分画を凍結乾燥して、ＴＦＡ塩として化合物７を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{19}H_{20}FN_6O$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］

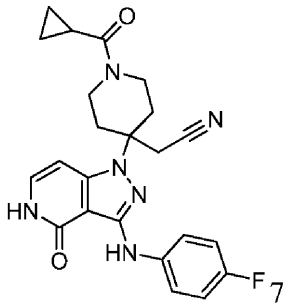
$^{+}$：３６７，実測値３６７．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　１１．３５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４０－８．５５（ｍ，２Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２６－３．３４（ｍ，４Ｈ），２．９７（ｍ，２Ｈ），２．８２（ｍ，２Ｈ），２．１９（ｍ，２Ｈ）。

【０４４７】

［実施例７］

［１－（シクロプロピルカルボニル）－４－｛３－［（４－フルオロフェニル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－４－イル］アセトニトリル

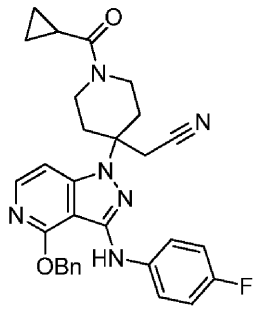
【化１６３】



【０４４８】

段階１：［４－｛４－（ベンジルオキシ）－３－［（４－フルオロフェニル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝－１－（シクロプロピルカルボニル）ピペリジン－４－イル］アセトニトリル

【化１６４】



【０４４９】

CH_2Cl_2（１．０ｍＬ）中の粗製（４－｛４－（ベンジルオキシ）－３－［（４－フルオロフェニル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－４－イル）アセトニトリル（実施例６、段階１）（２１ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（２４．０μＬ、０．１３８ｍｍｏｌ）、続いてシクロプロパンカルボニルクロリド（６．３μＬ、０．０６９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で３０分間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃで希釈し、$NaHCO_3$飽和水溶液および塩水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーを用いて残渣の精製を行い、ヘキサン中０から１００％ＥｔＯＡｃで溶出して、表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{30}H_{30}FN_6O_2$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５２５，実測値５２５。

【０４５０】

段階２：［１－（シクロプロピルカルボニル）－４－｛３－［（４－フルオロフェニル）アミノ］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝ピペリジン－４－イル］アセトニトリル（７）

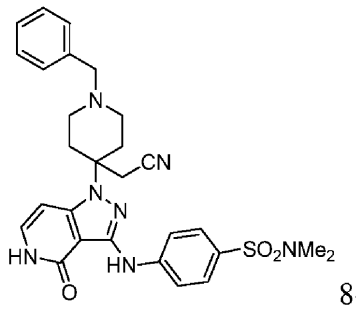
ＥｔＯＡｃ（１．５ｍＬ）およびＥｔＯＨ（０．５ｍＬ）中の［４－｛４－（ベンジルオキシ）－３－［（４－フルオロフェニル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝－１－（シクロプロピルカルボニル）ピペリジン－４－イル］アセトニトリル（１２ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）の溶液にＰｄ／Ｃ（５．０ｍｇ、１０％ｗｔ．）を添加した。反応物を水素１気圧下に置き、室温で２時間激しく撹拌した。水素雰囲気を取り除き、Ｃｅｌｉｔｅを通じて反応物をろ過し、ろ液を真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ＥｔＯＡｃ中０から５％ＭｅＯＨで溶出して、化合物７を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{23}H_{24}FN_6O_2$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４３５，実測値４３５．^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ ８．０６（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｓ，１Ｈ），４．２５（ｍ，２Ｈ），３．５１（ｍ，１Ｈ），３．１４（ｓ，２Ｈ），２．８６－３．１５（ｍ，３Ｈ），１．９５－２．１８（ｍ，３Ｈ），０．７４－０．９０（ｍ，４Ｈ）。

【０４５１】

［実施例８－１］

４－（｛１－［１－ベンジル－４－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化１６５】

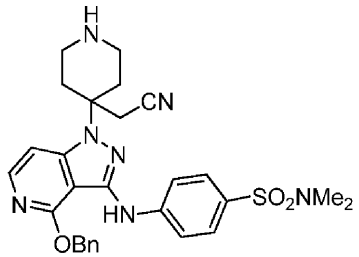


8-1

【０４５２】

段階１：３－（（４－（ベンジルオキシ）－１－（４－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化１６６】



【０４５３】

０℃でCH_2Cl_2（４６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（ベンジルオキシ）－３－（（３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（５－１ａ）（３．５０ｇ、５．４２ｍｍｏｌ）の溶液にテトラフルオロホウ酸－ジエチルエーテル錯体（１．５５ｍＬ、１１．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を撹拌し、４時間にわたり室温に温めた。$NaHCO_3$飽和水溶液で反応を停止させ、Ｃ

H_2Cl_2で希釈した。層を分離し、水層をCH_2Cl_2（×３）で抽出した。合わせた有機物を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、固形物として表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　７．９３（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．７０（ｍ，３Ｈ），７．５６－７．４４（ｍ，６Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｓ，２Ｈ），３．２１－３．１０（ｍ，２Ｈ），３．０２－２．９６（ｍ，６Ｈ），２．６９（ｓ，６Ｈ），２．２８－２．２４（ｍ，２Ｈ）。

【０４５４】

段階２：４－（｛１－［１－ベンジル－４－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎジメチルベンゼンスルホンアミド（８－１）

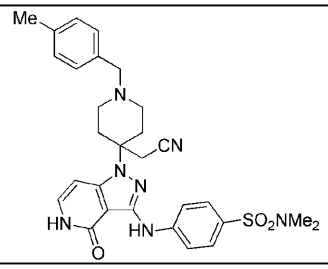
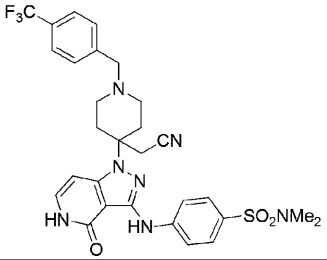
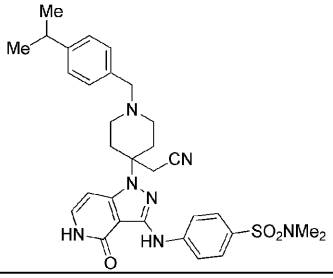
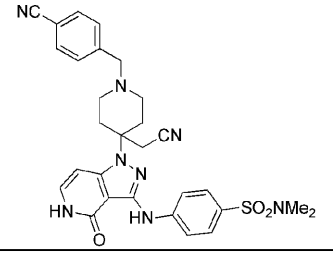
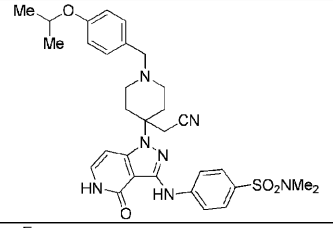
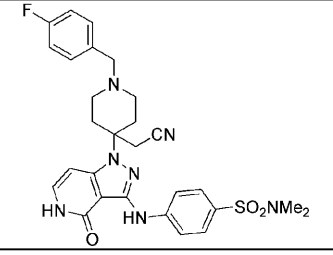
オーブン乾燥させた反応容器に３－（（４－（ベンジルオキシ）－１－（４－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド（２０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（０．１９ｍＬ、０．２Ｍ）、ベンズアルデヒド（３．８ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１８．８ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ）およびトリアセトキシボロヒドリド（３９ｍｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）を入れた。反応容器を密封し、５０℃に一晩加熱した。室温に冷却したところで、ジオキサン中ＨＣｌ（０．１０ｍＬ、２Ｍ）を添加し、反応混合物をさらに４時間撹拌した。粗製反応混合物をろ過し、マスディレクテッド（ｍａｓｓ　ｄｉｒｅｃｔｅｄ）逆相カラムクロマトグラフィーを用いて精製し、実施例８－１を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{28}H_{32}N_7O_3S$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５４６，実測値５４６．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　１１．３１（ｓ，１Ｈ）８．６８（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｍ，３Ｈ），７．１８（ｍ，１Ｈ），７．１６（ｍ，１Ｈ），６．６７（ｍ，１Ｈ），６．５１（ｍ，１Ｈ），３．７１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．６５（ｄ，２Ｈ），２．５４（ｓ，６Ｈ），２．０８（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｓ，２Ｈ）。

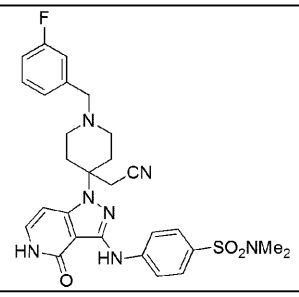
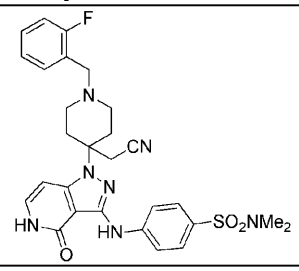
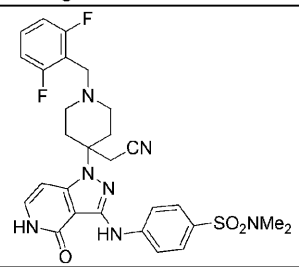
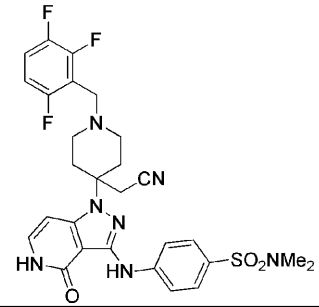
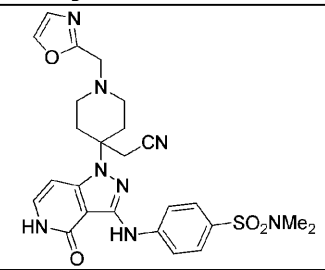
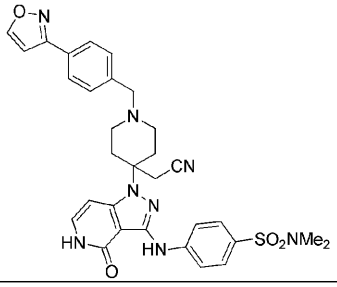
【０４５５】

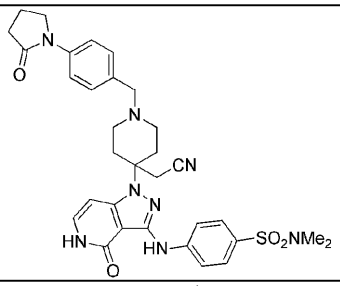
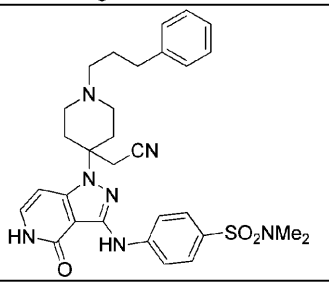
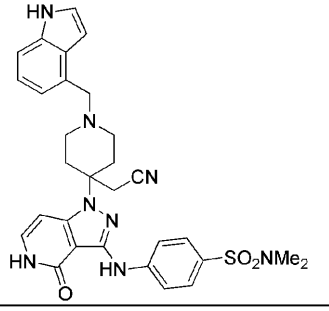
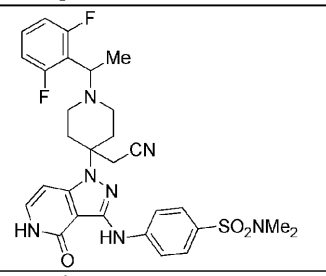
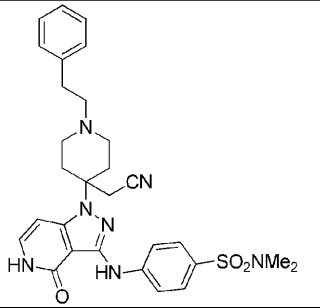
上記実施例８－１と同様に表２１の次の化合物を調製した：

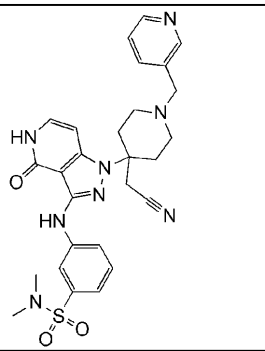
【表２３】

表２１

実施例	構造	化合物名	LRMS
8-2		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(4-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{29}H_{34}N_7O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:560, 実測値 560.
8-3		4-[(1-{4-(シアノメチル)-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペリジン-4-イル}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ]-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{29}H_{31}F_3N_7O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:614, 実測値 614.
8-4		4-[(1-{4-(シアノメチル)-1[4-(1-メチルエチル)ベンジル]ピペリジン-4-イル}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ]-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{31}H_{38}N_7O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:588, 実測値 588.
8-5		4-[(1-{4-(シアノメチル)-1-[4-(1-メチルエチル)ベンジル]ピペリジン-4-イル}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ]-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{29}H_{31}N_8O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:571, 実測値 571.
8-6		4-[(1-{4-(シアノメチル)-1-[4-(1メチルエトキシ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ]-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{31}H_{38}N_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:604, 実測値 604.
8-7		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{28}H_{31}FN_7O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:564, 実測値 564.

8-8		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{28}H_{31}FN_7O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:564, 実測値 564.
8-9		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(2-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{28}H_{31}FN_7O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:564, 実測値 564.
8-10		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{28}H_{30}F_2N_7O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:582, 実測値 582.
8-11		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(2,3,6-トリフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{28}H_{29}F_3N_7O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:600, 実測値 600.
8-12		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(1,3-オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{25}H_{29}N_8O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:537, 実測値 537.
8-13		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(4-イソオキサゾール-3-イルベンジル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{31}H_{33}N_8O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:613, 実測値 613.

8-14		4-[(1-{4-(シアノメチル)-1-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]ピペリジン-4-イル}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ]-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{32}H_{37}N_8O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:629, 実測値 629.
8-15		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(3-フェニルプロピル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{30}H_{36}N_7O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:574, 実測値 574.
8-16		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(1H-インドール-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{30}H_{33}N_8O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:585, 実測値 585.
8-17		4-((1-(4-(シアノメチル)-1-(1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{29}H_{32}F_2N_7O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:596, 実測値 596.
8-18		4-((1-(4-(シアノメチル)-1-フェネチルピペリジン-4-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{29}H_{34}N_7O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:560, 実測値 560.

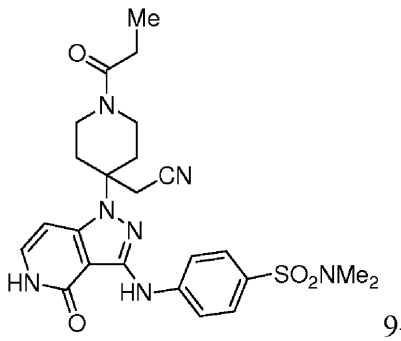
8-19		3-({1-[4-(シアノメチル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{27}H_{31}N_8O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:547, 実測値 547.

【０４５６】

［実施例９－１］

４－（｛１－［４－（シアノメチル）－１－プロパノイルピペリジン－４－イル］－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化１６７】



9-1

【０４５７】

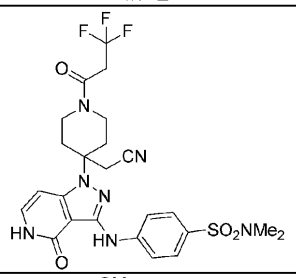
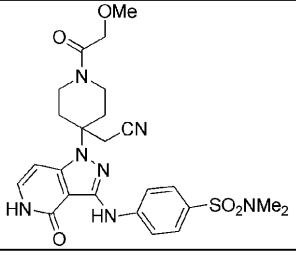
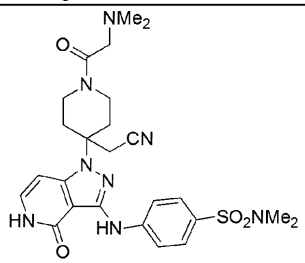
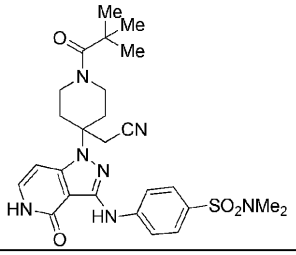
オーブン乾燥させた反応容器にＰＳ－ＣＤＩ（９７ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（０．５５ｍＬ、０．１Ｍ）を入れ、５分間振盪した。この懸濁液に、ＨＯＢｔ（１１ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）、３－（（４－（ベンジルオキシ）－１－（４－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド（実施例８－１、段階１）（３０ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）およびプロピオン酸（４．１ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（１４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いでジオキサン中ＨＣｌ（０．２０ｍＬ、２Ｍ）を添加し、反応混合物を室温でさらに２時間撹拌した。この反応混合物に、Ｓｉ－カルボネート（２５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）およびさらなるＤＭＦ（１．０ｍＬ）を添加した。反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をろ過し、マスディレクテッド（ｍａｓｓ　ｄｉｒｅｃｔｅｄ）逆相カラムクロマトグラフィーを用いて化合物９－１を含有する粗製物質を精製した。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{24}H_{30}N_7O_4S$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５１２，実測値５１２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　１１．３３（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．２３（ｍ，３Ｈ），３．０５－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．５４（ｓ，６Ｈ），２．３４－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９６（ｍ，１Ｈ），０．９４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）。

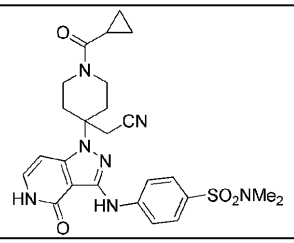
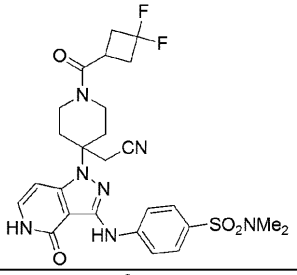
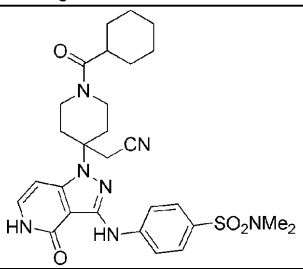
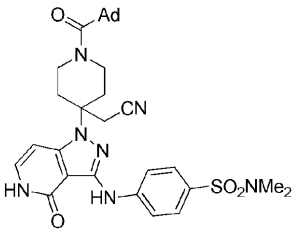
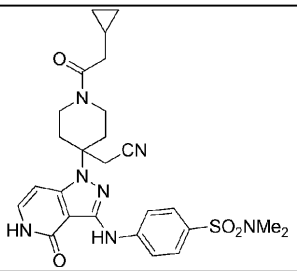
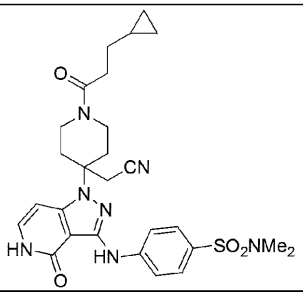
【０４５８】

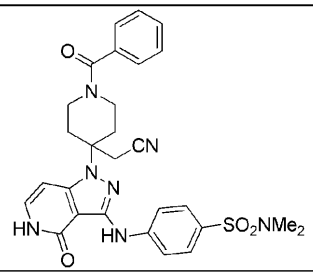
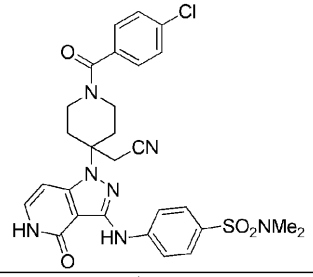
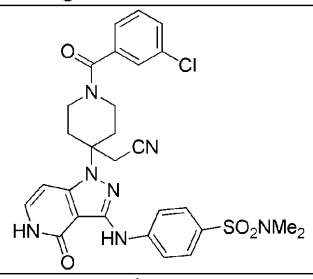
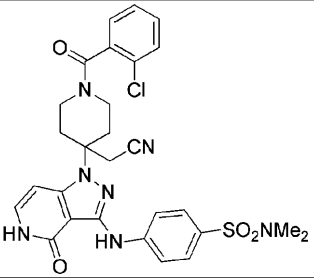
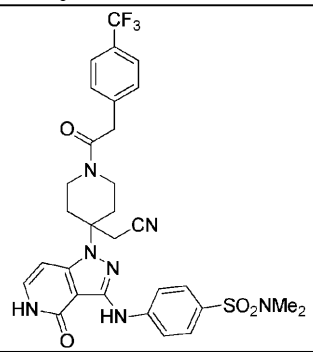
実施例９－１と同様に表２２の次の化合物を調製した。

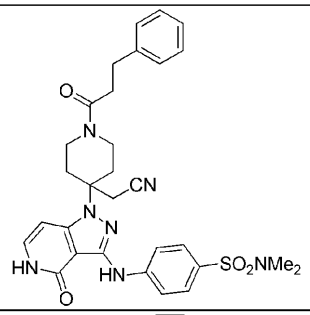
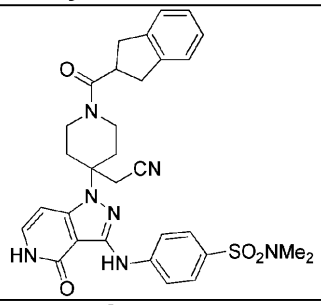
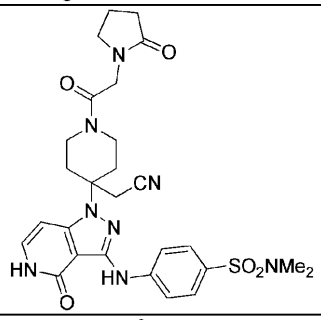
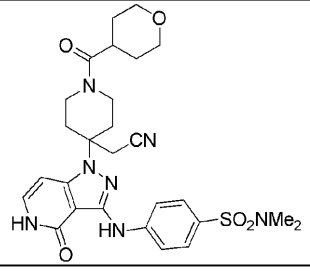
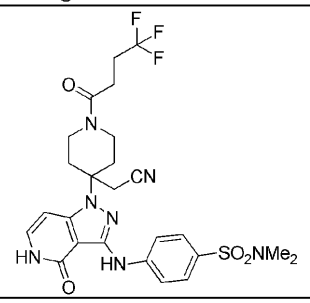
【表２４】

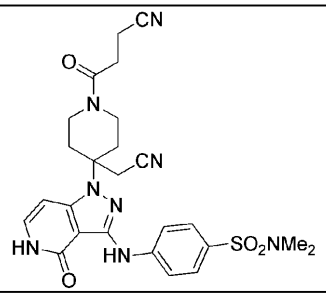
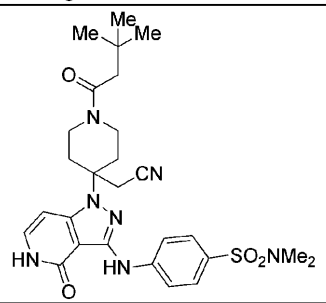
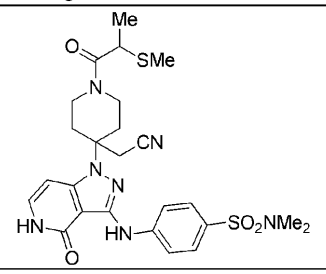
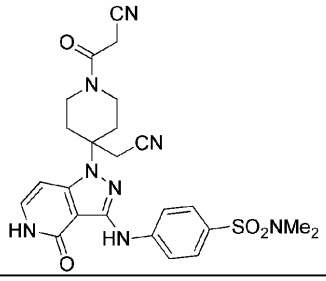
表２２

実施例	構造	化合物名	LRMS
9-2		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロパノイル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{24}H_{27}F_3N_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:566, 実測値 566.
9-3		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{24}H_{30}N_7O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:528, 実測値 528.
9-4		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(N,N-ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{25}H_{33}N_8O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:541, 実測値 541.
9-5		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{26}H_{34}N_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:540, 実測値 540.

9-6		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{26}H_{30}N_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:524, 実測値 524.
9-7		4-[(1-{4-(シアノメチル)-1-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ]-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{26}H_{30}F_2N_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:574, 実測値 574.
9-8		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(シクロヘキシルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{28}H_{36}N_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:566, 実測値 566.
9-9		4-[(1-{4-(シアノメチル)-1-[(3S,5S,7S)-トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デク-1-イルカルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ]-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{32}H_{40}N_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:618, 実測値 618.
9-10		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(シクロプロピルアセチル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{26}H_{32}N_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:538, 実測値 538.
9-11		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(3-シクロプロピルプロパノイル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{27}H_{34}N_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:552, 実測値 552.

9-12		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(フェニルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{28}H_{30}N_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:560, 実測値 560.
9-13		4-[(1-{1-[(4-クロロフェニル)カルボニル]-4-(シアノメチル)ピペリジン-4-イル}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ]-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{28}H_{29}ClN_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:594, 実測値 594.
9-14		4-[(1-{1-[(3-クロロフェニル)カルボニル]-4-(シアノメチル)ピペリジン-4-イル}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ]-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{28}H_{29}ClN_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:594, 実測値 594.
9-15		4-[(1-{1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-4-(シアノメチル)ピペリジン-4-イル}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ]-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{28}H_{29}ClN_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:594, 実測値 594.
9-16		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{30}H_{31}F_3N_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:642, 実測値 642.

9-17		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(3-フェニルプロパノイル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{30}H_{34}N_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:588, 実測値 588.
9-18		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{31}H_{34}N_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:600, 実測値 600.
9-19		4-[(1-{4-(シアノメチル)-1-[(2-オキソピロリジン-1-イル)アセチル]ピペリジン-4-イル}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ]-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{27}H_{33}N_8O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:581, 実測値 581.
9-20		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{27}H_{34}N_7O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:568, 実測値 568.
9-21		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(4,4,4-トリフルオロブタノイル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{25}H_{29}F_3N_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:580, 実測値 580.

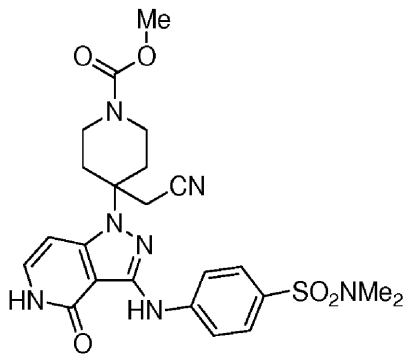
9-22		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(3-シアノプロパノイル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{25}H_{29}N_8O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:537, 実測値 537.
9-23		4-({1-[4-(シアノメチル)-1-(3,3-ジメチルブタノイル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{27}H_{36}N_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:554, 実測値 554.
9-24		4-((1-(4-(シアノメチル)-1-(2-(メチルチオ)プロパノイル)ピペリジン-4-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{25}H_{32}N_7O_4S_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:558, 実測値 558.
9-25		4-((1-(1-(2-シアノアセチル)-4-(シアノメチル)ピペリジン-4-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{24}H_{27}N_8O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:523, 実測値 523.

【０４５９】

［実施例１０－１］

メチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化１６８】



10-1

【０４６０】

CH_2Cl_2（０．２Ｍ）中の３－（（４－（ベンジルオキシ）－１－（４－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド（実施例８－１、段階１）（２５ｍ

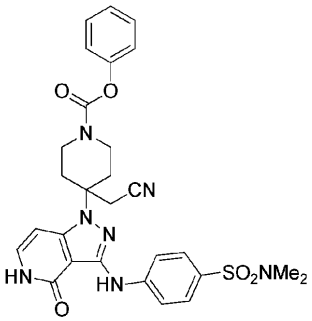
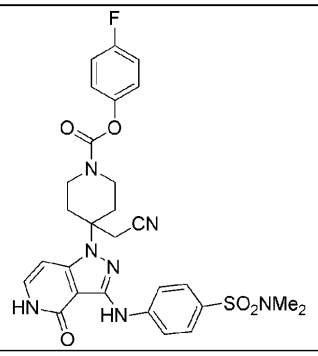
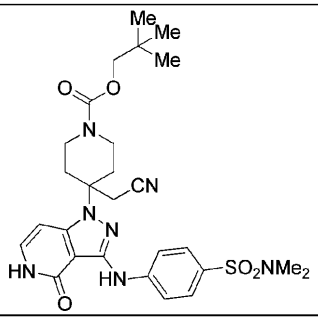
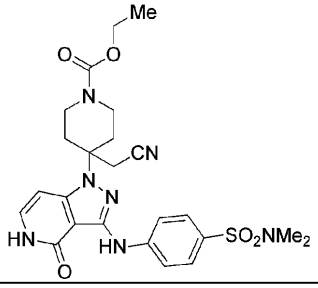
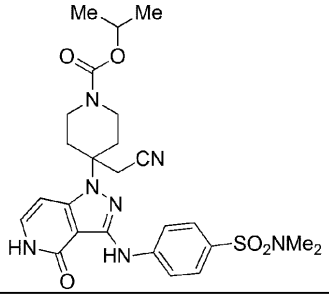
ｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）の溶液に２，６－ルチジン（１２．３ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃に冷却し、クロロギ酸メチル（４．７６ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）を添加した。ＬＣＭＳによって反応が完全となったことが判断されるまで、反応物を室温に撹拌し、その時点でこれを０℃に冷却し、０．２ｍＬのＴＦＡを添加した。反応混合物をろ過し、マスディレクテッド（ｍａｓｓ　ｄｉｒｅｃｔｅｄ）逆相クロマトグラフィーを用いて精製した。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{23}H_{28}N_7O_5S$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５１４，実測値５１４．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　１１．３３（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１９（ｍ，１Ｈ），６．７０（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），３．３１（ｍ，１Ｈ），３．２９（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．１３（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．５７（ｓ，６Ｈ），２．４８－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．０２（ｍ，２Ｈ）。

【０４６１】

実施例１０－１の場合と同様に表２３の次の化合物を調製した。

【表２５】

表２３

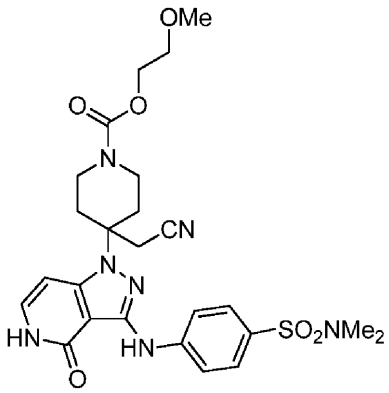
実施例	構造	化合物名	LRMS
10-2		フェニル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{28}H_{30}N_7O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:576, 実測値 576.
10-3		4-フルオロフェニル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{28}H_{29}FN_7O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:594, 実測値 594.
10-4		ネオペンチル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{27}H_{36}N_7O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:570, 実測値 570.
10-5		エチル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{24}H_{30}N_7O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:528, 実測値 528.
10-6		イソプロピル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{25}H_{32}N_7O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:542, 実測値 542.

【０４６２】

［実施例１１－１］

メチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化１６９】



11-1

【０４６３】

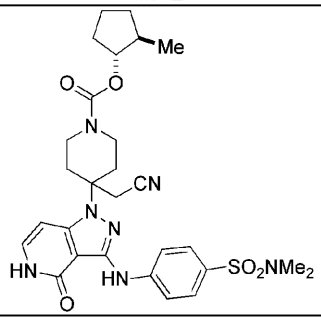
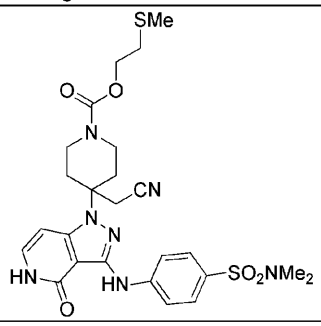
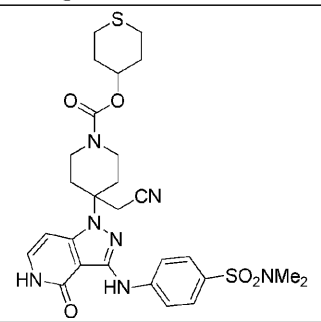
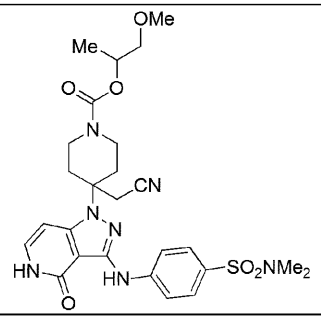
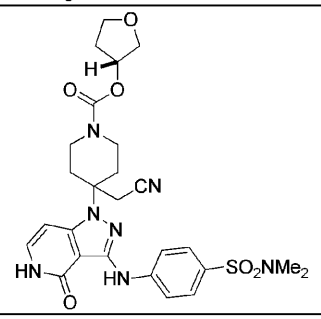
トリエチルアミン（４６ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）および２－メトキシエタノール（１１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液（０．５Ｍ）にＮ，Ｎ’－炭酸ジスクシンイミジル（３８ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌し、次いで３－（（４－（ベンジルオキシ）－１－（４－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド（実施例８－１、段階１）（４１ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（０．５Ｍ）溶液を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いでＴＦＡ（０．１０ｍＬ）の添加によって反応停止させ、次いでＰＳ－カルボナート（３００ｍｇ）の添加によってベンジルエーテル切断後に中和した。反応物をろ過し、マスディレクテッド（ｍａｓｓ　ｄｉｒｅｃｔｅｄ）逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、化合物１１－１を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{25}H_{32}N_7O_6S$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５５８，実測値５５８．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　１１．３１（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１９（ｍ，１Ｈ），６．７０（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．６５（ｍ，４Ｈ），３．４７－３．３７（ｍ，４Ｈ），３．３２（ｓ，３Ｈ），２．７２－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．５７（ｓ，６Ｈ），２．１０－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７５（ｍ，２Ｈ）。

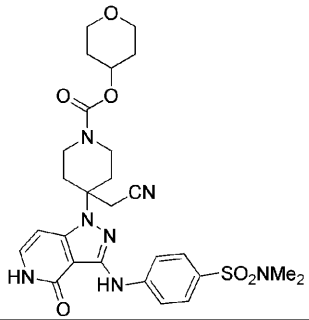
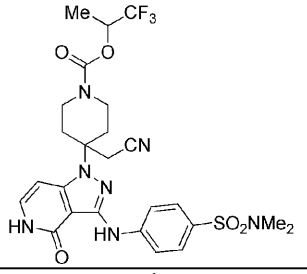
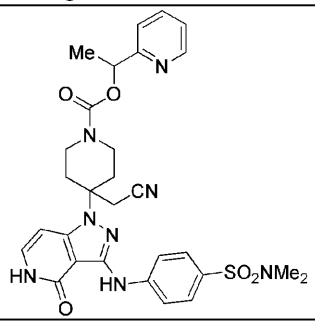
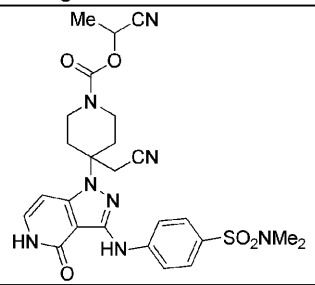
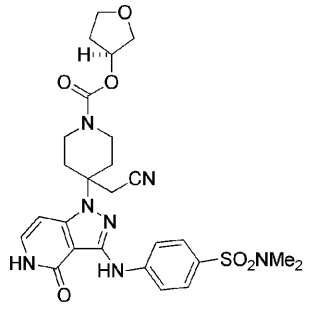
【０４６４】

実施例１１－１の場合と同様に表２４の次の化合物を調製した。

【表２６】

表２４

実施例	構造	化合物名	LRMS
11-2		(トランスラセミ)-2-メチルシクロペンチル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{28}H_{36}N_7O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:582, 実測値 582.
11-3		2-(メチルチオ)エチル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{25}H_{32}N_7O_5S_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:574, 実測値 574.
11-4		テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{27}H_{34}N_7O_5S_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:600, 実測値 600.
11-5		1-メトキシプロパン-2-イル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{26}H_{34}N_7O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:572, 実測値 572.
11-6		(R)-テトラヒドロフラン-3-イル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{26}H_{32}N_7O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:570, 実測値 570.

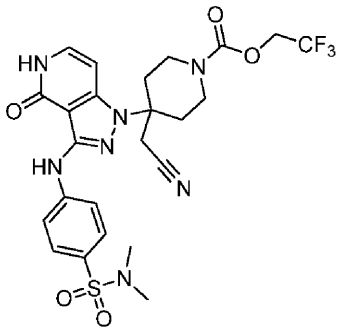
11-7		テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{27}H_{34}N_7O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:584, 実測値 584.
11-8		1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{25}H_{29}F_3N_7O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:596, 実測値 596.
11-9		1-(ピリジン-2-イル)エチル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{29}H_{33}N_8O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:605, 実測値 605.
11-10		1-シアノエチル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{25}H_{29}N_8O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:553, 実測値 553.
11-11		(S)-テトラヒドロフラン-3-イル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{26}H_{32}N_7O_6S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:570, 実測値 570.

【０４６５】

［実施例１２］

２，２，２－トリフルオロエチル４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化１７０】



12

【０４６６】

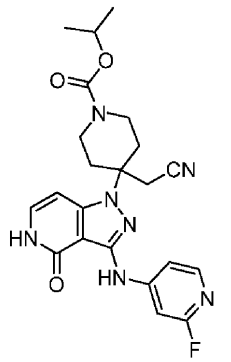
ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の４－（（１－（４－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド（実施例８－１、段階１）（８２ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の溶液に２，２，２－トリフルオロエタノール（５０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（５０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を－２０℃に冷却し、次いでトリホスゲン（４．０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）を添加し、得られた溶液を－２０℃で４時間撹拌した。混合物をろ過し、ろ液を真空濃縮し、０．２２５％ギ酸調整剤入りの水／アセトニトリルを用いて逆相ＨＰＬＣによって精製して、固形物として化合物１２を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{24}$Ｈ$_{27}$Ｆ$_3$Ｎ$_7$Ｏ$_5$Ｓに対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５８２，実測値５８２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　１１．３７（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６６－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．２１（ｍ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７１－４．６９（ｍ，２Ｈ），３．８６－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．２８（ｓ，２Ｈ），２．７３－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．５９（ｓ，６Ｈ），２．１３－１．９７（ｍ，４Ｈ）。

【０４６７】

［実施例１３－１］

イソプロピル－４－（シアノメチル）－４－（３－（２－フルオロピリジン－４－イルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化１７１】

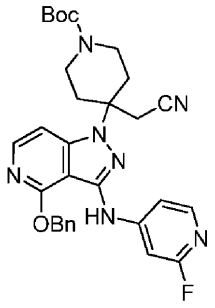


13-1

【０４６８】

段階１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（ベンジルオキシ）－３－（（２－フルオロピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化１７２】



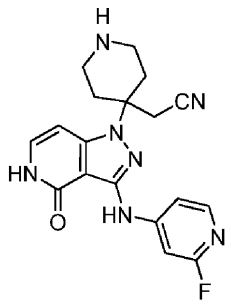
【０４６９】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（０．２０ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－２－フルオロピリジン（９３ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスフィン（３７ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）クロロホルム付加化合物（４６ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（８８ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）にイソプロパノール（３０ｍＬ）を添加した。窒素でパージすることによって混合物を脱気し、次いで８０℃に６時間加熱した。溶液を冷却し、水（１０ｍＬ）を添加した。混合物を酢酸エチル（×３）で抽出し、合わせた有機層を塩水（×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、ろ液を真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、酢酸エチル／石油エーテル（１／３）で溶出して、固形物として表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{30}H_{33}FN_7O_3$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５５８，実測値５５８。

【０４７０】

段階２：２－（４－（３－（（２－フルオロピリジン－４－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル

【化１７３】



【０４７１】

ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（ベンジルオキシ）－３－（２－フルオロピリジン－４－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（０．２１ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（０．４２ｇ、３．７０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を周囲温度で２時間撹拌し、次いで真空濃縮して、固形物を得て、これを次の段階でそのまま使用した。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{18}H_{19}FN_7O$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３６８，実測値３６８。

【０４７２】

段階３：イソプロピル－４－（シアノメチル）－４－（３－（２－フルオロピリジン－４－イルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１３－１）

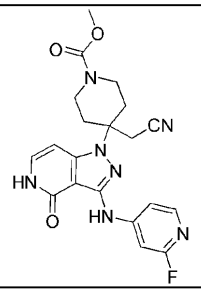
メタノール（５ｍＬ）中の２－（４－（３－（２－フルオロピリジン－４－イルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル（３０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の溶液にクロロギ酸イソプロピル（９ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）および炭酸ナトリウム（２０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を周囲温度で２時間撹拌し、次いで冷却し、水（１０ｍＬ）の添加によって反応停止させた。混合物を酢酸エチル（×２）で抽出し、合わせた有機層を塩水（×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、ろ液を真空濃縮した。水（０．０５％重炭酸アンモニウム調整剤入り）およびアセトニトリルを用いて逆相クロマトグラフィーによって粗製生成物を精製した。所望の分画を真空濃縮して、固形物を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）$C_{22}H_{25}FN_7O_3$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４５４，実測値４５４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１１．４０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．０２（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．２１（ｍ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７７（ｍ，１Ｈ）３．７８（ｍ，２Ｈ），３．１８（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｍ，２Ｈ），２．１１－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，６Ｈ）。

【０４７３】

適切なクロロギ酸試薬を用いて、上記で概説したものと同様に表２５の次の実施例を調製した。

【表２７】

表２５

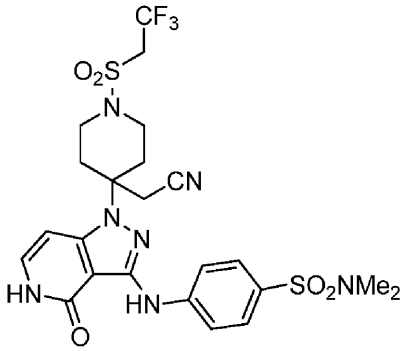
実施例	構造	化合物名	LRMS
13-2		メチル 4-(シアノメチル)-4-(3-(2-フルオロピリジン-4-イルアミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{20}H_{21}FN_7O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:426, 実測値 426.

【０４７４】

［実施例１４－１］

４－（（１－（４－（シアノメチル）－１－（（２，２，２－トリフルオロエチル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化１７４】



14-1

【０４７５】

２，６－ルチジン（２８ｍｇ、０．２５７ｍｍｏｌ）および３－（（４－（ベンジルオ

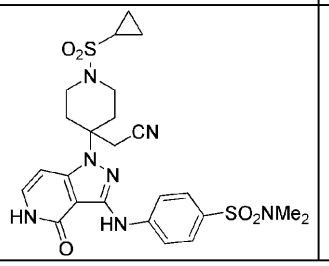
キシ）－１－（４－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド（実施例８－１、段階１）（２８ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2溶液（０．５１ｍＬ、０．１Ｍ）に２，２，２－トリフルオロエタンスルホニルクロリド（１２ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２４時間撹拌し、続いてＴＦＡ（０．２ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温でさらに４時間撹拌した。ＰＳ－カルボナート（２５０ｍｇ）で反応を停止させ、ろ過し、マスディレクテッド（ｍａｓｓ　ｄｉｒｅｃｔｅｄ）逆相カラムクロマトグラフィーを用いて精製し、化合物１４－１を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{23}H_{27}F_3N_7O_5S_2$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６０２，実測値６０２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　１１．３１（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１９（ｍ，１Ｈ），６．７０（ｍ，１Ｈ），４．４９－４．４１（ｍ，２Ｈ），３．７５－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．４７－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２３（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．５７（ｓ，６Ｈ），２．２４－２．１２（ｍ，２Ｈ）。

【０４７６】

実施例１４－１の場合と同様に表２７の次の化合物を調製した。

【表２８】

表２７

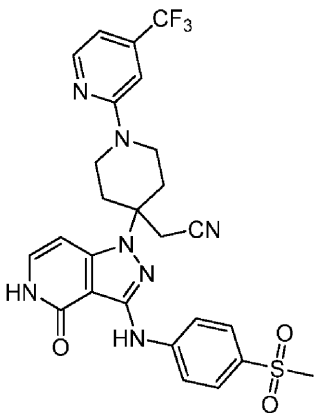
実施例	構造	化合物名	LRMS
14-2		4-((1-(4-(シアノメチル)-1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{24}H_{30}N_7O_5S_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:560, 実測値 560.

【０４７７】

［実施例１５－１］

２－（４－（３－（（４－（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル

【化１７５】

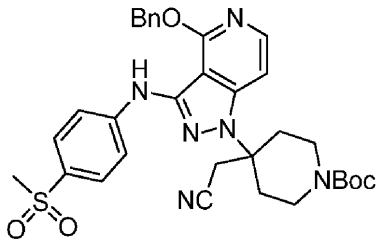


15-1

【０４７８】

段階１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（ベンジルオキシ）－３－（（４－（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化１７６】



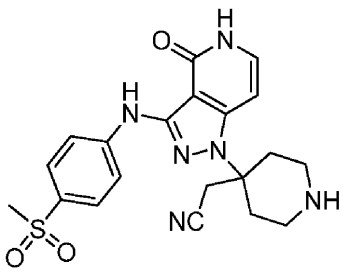
【０４７９】

ｉ－ＰｒＯＨ（４．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（０．６９ｇ、１．５ｍｍｏｌ）およびＫＯＡｃ（２００ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）の懸濁液に４－ブロモフェニルメチルスルホン（０．４７ｇ、２．０ｍｍｏｌ）を添加し、続いて窒素下で$Pd_2(dba)_3$（１４０ｍｇ、０．１５３ｍｍｏｌ）および２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（６０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた懸濁液をマイクロ波により１０５℃に１時間加熱した。次いで混合物を室温に冷却し、ろ過した。ろ液を分取ＴＬＣにより精製し、ヘキサン中５０％ＥｔＯＡｃで溶出し、固形物として表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{32}H_{37}N_6O_5S$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６１７，実測値６１７．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ７．９５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．７６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．５６－７．４２（ｍ，７Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｓ，２Ｈ），４．１０－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．１０（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｓ，３Ｈ），２．９９－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｓ，２Ｈ），２．１４－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）。

【０４８０】

段階２：２－（４－（３－（（４－（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］
ピリジン－１－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル（ＨＣｌ塩）

【化１７７】



【０４８１】

ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（ベンジルオキシ）－３－（（４－（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１６０ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ）の懸濁液にＨＣｌ（２ｍＬ、ＥｔＯＡｃ中４Ｍ、８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた懸濁液を室温で４時間撹拌した。次いで混合物をろ過し、固形物をＥｔＯＡｃで洗浄し、乾燥させて、ＨＣｌ塩として表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{20}H_{23}N_6O_3S$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４２７，実測値４２７．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ １１．４６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．９０（ｂｒ ｓ，２Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，４Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．２６（ｍ，１Ｈ），６

．７９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３４－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．２７（ｓ，２Ｈ），３．１２（ｓ，３Ｈ），３．０４－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．９１－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．２５（ｍ，２Ｈ）。

【０４８２】

段階３：６－（４－（シアノメチル）－４－（３－（（４－（（ジフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ニコチノニトリル

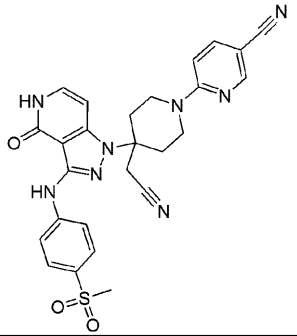
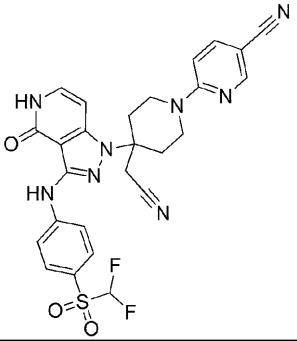
ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の２－（４－（３－（（４－（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル（０．１０ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の溶液に２－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン（５６ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（６１ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を密封し、１２０℃に１６時間加熱し、次いで冷却し、ろ過し、逆相ＨＰＬＣによりろ液を精製した。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{26}H_{25}N_7O_3SF_3$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５７２，実測値５７２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ １１．４１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．７５（ｓ，Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２８－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），６．７５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１８－４．０９（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．２８（ｍ，４Ｈ），３．１６（ｓ，３Ｈ），２．８１－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．０４（ｍ，２Ｈ）。

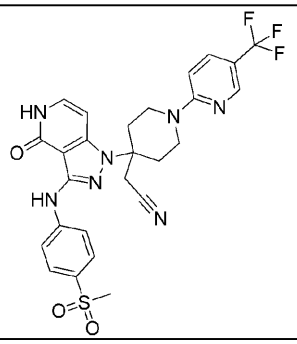
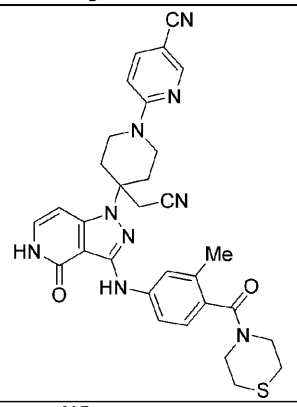
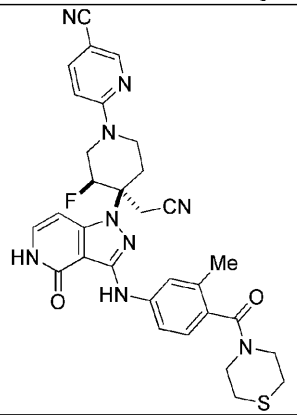
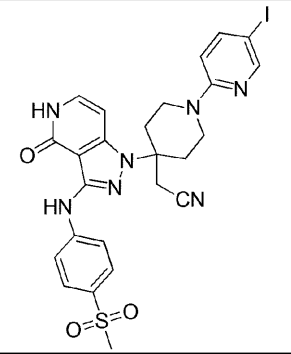
【０４８３】

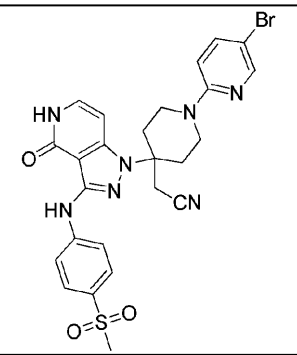
上記実施例１５－１に対して概説したものと類似の手順に従い、表２８の次の化合物を調製した。ある一定の例において、S_NAr反応の前に室温でＤＣＭ中でＴＦＡを用いて表２０で示される実施例５で表示されるタイプの遊離ピリドン化合物においてＢｏｃ脱保護（段階２）を達成し得る。ある一定の例において、代替的な適切な塩基、例えばＴＥＡなどを用いて、例えば一般的には＞８０℃の温度で、S_NAr反応を行い得る。

【表２９】

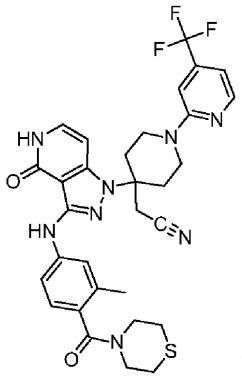
表２８

実施例	構造	化合物名	LRMS
15-2		6-(4-(シアノメチル)-4-(3-((4(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル	LRMS (ESI) $C_{26}H_{25}N_8O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:529, 実測値 529.
15-3		6-(4-(シアノメチル)-4-(3-((4((ジフルオロメチル)スルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル	LRMS (ESI) $C_{26}H_{23}N_8O_3SF_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:565, 実測値 565.

15-4		2-(4-(3-((4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-1-(5(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{26}H_{25}N_7O_3SF_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:572, 実測値 572.
15-5		6-(4-(シアノメチル)-4-(3-((3-メチル-4-(チオモルホリン-4-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル	LRMS (ESI) $C_{31}H_{32}N_9O_2S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:594, 実測値 594.
15-6		6-((3R,4R)-4-(シアノメチル)-3-フルオロ-4-(3-((3-メチル-4-(チオモルホリン-4-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル(I-7-2Bから)	LRMS (ESI) $C_{31}H_{31}FN_9O_2S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:612, 実測値 612.
15-7		2-(1-(5-ヨードピリジン-2-イル)-4-(3-((4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{25}H_{25}IN_7O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:630, 実測値 630.

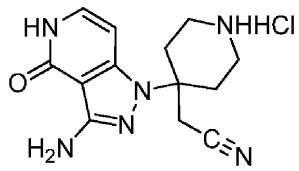
15-8		2-(1-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4-(3-((4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{25}H_{25}BrN_7O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:582, 584 (1:1), 実測値 582, 584 (1:1).

【０４８４】
［実施例１６－１］
２－（４－（３－（３－メチル－４－（チオモルホリン－４－カルボニル）フェニルアミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル
【化１７８】

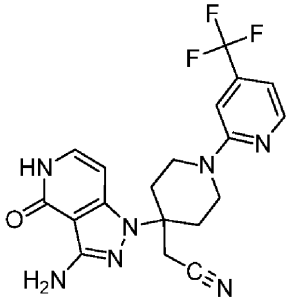


16-1

【０４８５】
段階１：２－（４－（３－アミノ－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル塩酸塩
【化１７９】



【０４８６】
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－４－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（０．５０ｇ、１．１ｍｍｏｌ）に塩化水素の溶液（８０ｍＬ、１６０ｍｍｏｌ、ＥｔＯＡｃ中２Ｍ）を添加した。混合物を周囲温度で６時間撹拌し、次いで真空濃縮し、粗製表題化合物を得て、これを次の段階で直接使用した。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{13}H_{17}N_6O$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２７３，実測値２７３。
【０４８７】
段階２：２－（４－（３－アミノ－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル
【化１８０】



【０４８８】
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の２－（４－（３－アミノ－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル塩酸塩（０．３７ｇ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液に２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン（０．２４ｇ、１．４ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．２４ｇ、２．４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１１０℃で４時間撹拌し、次いで冷却し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（×２）で抽出した。合わせた有機層を水（×２）、塩水（×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、石油エーテル中２５％ＥｔＯＡｃで溶出して、固形物として表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{19}H_{19}F_3N_7O$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４１８，実測値４１８．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１０．９５（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．１９－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．０９－７．０１（ｍ，１Ｈ），６．８８（ｍ，１Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．１１（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．１８（ｍ，４Ｈ），２．６８（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．０１（ｍ，２Ｈ）。

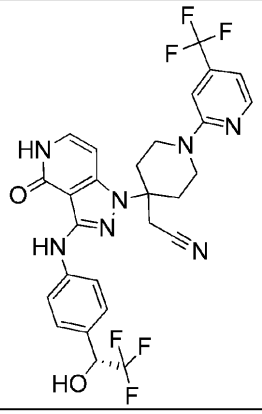
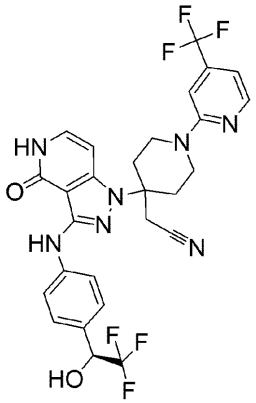
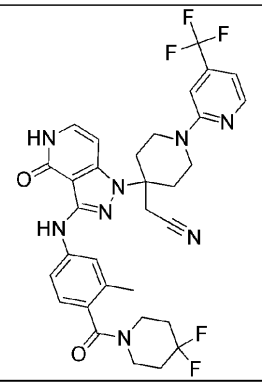
【０４８９】
段階３：２－（４－（３－（（３－メチル－４－（チオモルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル

窒素下、周囲温度で２－プロパノール（１０ｍＬ）中の２－（４－（３－アミノ－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル（３０ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に酢酸カリウム（１４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトニル）ビス－パラジウム（０）クロロホルム付加化合物（１０ｍｇ、０．０１０ｍｍｏｌ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２’，４’，６’－トリイソプロピル－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）ホスフィン（８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）および（４－ブロモ－２－メチルフェニル）（チオモルホリノ）メタノン（２４ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で４時間撹拌し、次いで冷却し、水で反応停止させ、ＥｔＯＡｃ（×２）で抽出した。合わせた有機層を塩水（×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、ろ液を真空濃縮した。水（０．０５％NH_4HCO_3調整剤入り）およびアセトニトリルを用いて逆相ＨＰＬＣによって生成物を精製した。所望の分画を合わせ、真空濃縮して、固形物として表題化合物を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）$C_{31}H_{32}F_3N_8O_2S$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６３７，実測値６３７．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１１．３４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．３５（ｍ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．１３（ｍ，３Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１７－４．２９（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｍ，２Ｈ），３．４６－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．３０（ｍ，４Ｈ），２．７９－２．６７（ｍ，６Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．２１－２．０１（ｍ，２Ｈ）。

【０４９０】
上記実施例１６－１に対して概説したものと類似の手順に従い、表２９の次の化合物を調製した。

【表３０】

表２９

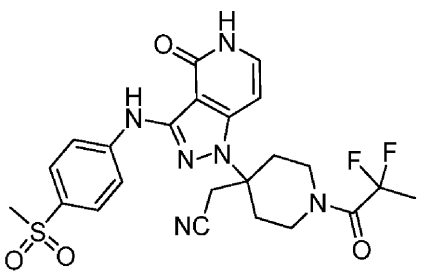
実施例	構造	化合物名	LRMS
16-2		(R または S)-2-(4-(4-オキソ-3-(4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)フェニルアミノ)-4,5-ジヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル (キラル HPLC Chiralpak IA、ヘキサン:EtOH=40:60 を用いて遊離ピリドンとして分離、Tr=4.4 分)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{24}F_6N_7O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$：592, 実測値 592.
16-3		(R または S)-2-(4-(4-オキソ-3-(4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)フェニルアミノ)-4,5-ジヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル (キラル HPLC Chiralpak IA、ヘキサン:EtOH=40:60 を用いて遊離ピリドンとして分離、Tr=15.2 分)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{24}F_6N_7O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$：592, 実測値 592.
16-4		2-(4-(3-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-3-メチルフェニルアミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{32}H_{32}F_5N_8O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$：655, 実測値 655.

【０４９１】

［実施例１７］

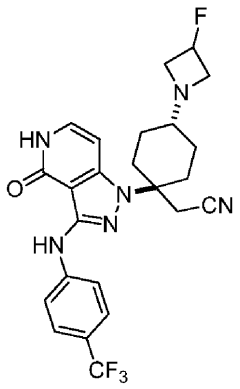
２－（１－（２，２－ジフルオロプロパノイル）－４－（３－（（４－（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル

【化１８１】

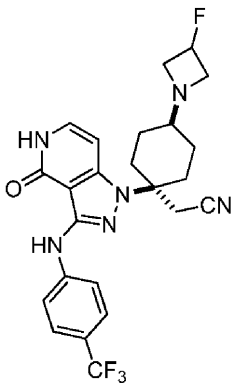


【０４９２】
ＤＭＦ（２．０ｍＬ）中の２－（４－（３－（（４－（メチルスルホニル）フェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）ピペリジン－４－イル）アセトニトリル（実施例１５－１、段階２）（０．１０ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の懸濁液にＨＡＴＵ（２０ｍｇ）および２，２－ジフルオロプロパン酸（２４ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた懸濁液を室温で４時間撹拌し、次いで水とＤＣＭとの間で分配し、有機相を塩水で洗浄し、真空濃縮した。逆相ＨＰＬＣにより残渣を精製し、０．２２５％ギ酸調整剤入りの水／アセトニトリルで溶出して、化合物１７を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{23}H_{24}F_2N_6O_4S$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５１９，実測値５１９．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　１１．４０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），８．７５（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．３１（ｓ，２Ｈ），３．１５（ｓ，３Ｈ），２．８８－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．８６（ｔ，Ｊ＝２０Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４９３】
［実施例１８－１および１８－２］
（シスおよびトランス）２－（４－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）－１－（４－オキソ－３－（（４－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル
【化１８２】



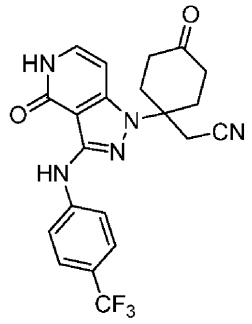
Diastereomer 1 "trans"
Example 18-1



Diastereomer 2 "cis"
Example 18-2

【０４９４】
段階１：２－（４－オキソ－１－（４－オキソ－３－（（４－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル

【化１８３】



【０４９５】
ＴＨＦ（３．２ｍＬ）中の２－（８－（４－オキソ－３－（（４－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）アセトニトリル（実施例５－８３）（０．３０ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）の懸濁液に２．０Ｍ　ＨＣｌ水（０．６４ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７５℃で２時間撹拌し、次いで反応物を２Ｍ炭酸ナトリウム水溶液で中和した。次いで反応物をシリカクロマトグラフィーにより精製し、ＤＣＭ中０から６％ＭｅＯＨで溶出して、表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{21}H_{19}F_3N_5O_2$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４３０，実測値４３０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　１１．３４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝７．４，５．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），３．３０（ｓ，２Ｈ），３．００－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．２８（ｍ，６Ｈ）。

【０４９６】
段階２：（シスおよびトランス）２－（４－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）－１－（４－オキソ－３－（（４－（トリフルオロメチル）フェニル）
アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル
ＴＨＦ（１．１ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）の混合液中の２－（４－オキソ－１－（４－オキソ－３－（（４－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトニトリル（０．１２ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の懸濁液に３－フルオロアゼチジン塩酸塩（０．７５ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）および酢酸（０．１２ｍＬ、２．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１５分間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．４２ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温でさらに３０分間撹拌した。反応混合物を真空濃縮して、残渣を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製し、ＤＣＭ中０．５から５％ＭｅＯＨで溶出して、純粋なトランス化合物１８－１（ジアステレオマー１）を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{24}H_{25}F_4N_6O$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４８９，実測値４８９．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　１１．２７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１６－７．１３（ｍ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２０－５．０４（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｓ，２Ｈ），３．０５－３．０１（ｍ，１Ｈ），３．０１－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１３（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５３－１．３８（ｍ，４Ｈ）．　０．１％ＴＦＡ調整剤入りの水中のＡｃＣＮを用いた逆相クロマトグラフィーによる続く精製にシス化合物１８－２、（ジアステレオマー２）を供した。所望の分画をＥｔＯＡｃで希釈し、$NaHCO_3$飽和水溶液で中和し、有機層を硫酸ナトリウム上

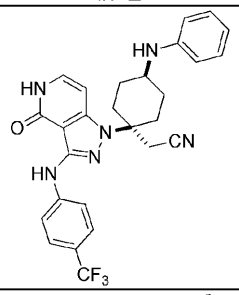
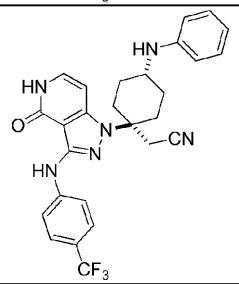
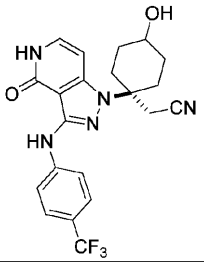
で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{24}H_{25}F_4N_6O$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４８９，実測値４８９．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　１１．２７（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝７．４，５．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１０－４．９４（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），３．０１－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．７３（ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，２Ｈ），２．１９－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．６８（ｄｄ，Ｊ＝９．９，３．９Ｈｚ，２Ｈ），１．０８－０．９７（ｍ，２Ｈ）。

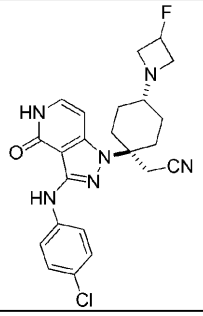
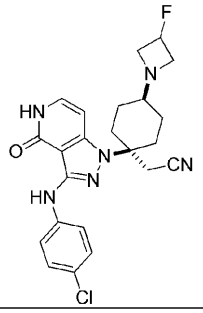
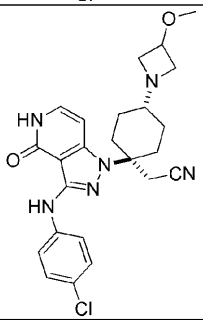
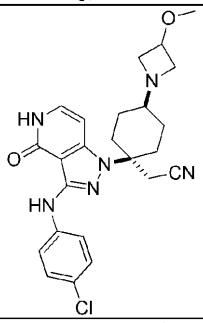
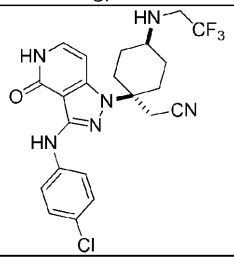
【０４９７】

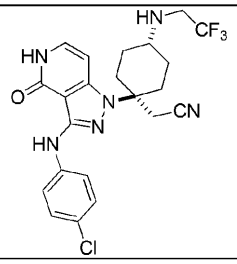
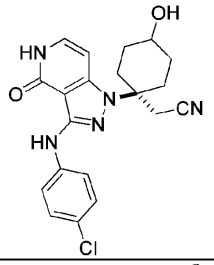
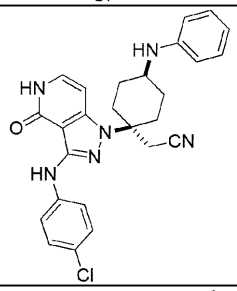
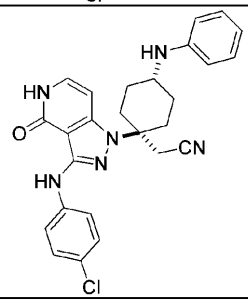
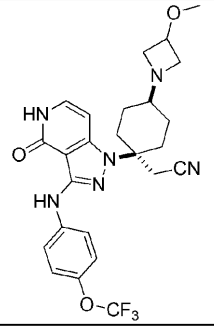
上記実施例１８－１および１８－２の場合と同様に表３０の次の実施例を調製し、ＮＭＲプルーフによるかまたは生化学的活性の基づく類似法によるかの何れかで相対的な立体化学を割り当てた。次の実施例において、シスおよびトランス立体化学は、ピロロピリミジノンおよびアミン置換基の相対配向を指す。一部の場合において、順序の段階１は、マイクロ波照射を使用する一方で、ｔ－ＢｕＸｐｈｏｓ配位子、ｉ－ＰｒＯＨおよびＫＯＡｃを置き換えることにより行われ得る。

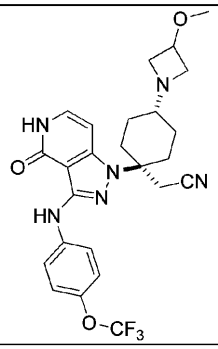
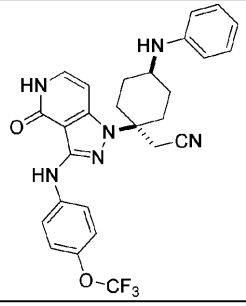
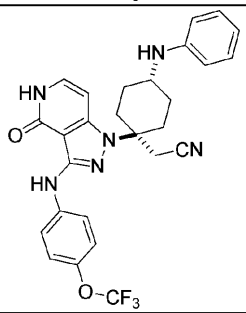
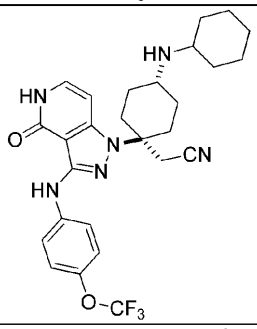
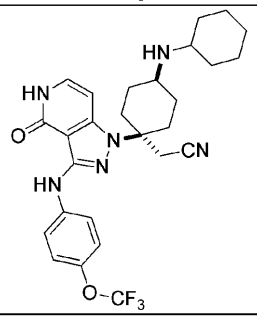
【表３１】

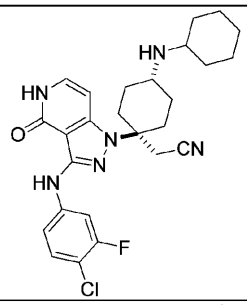
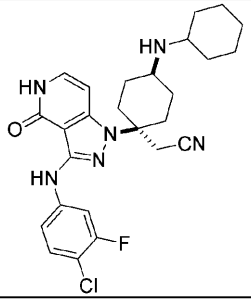
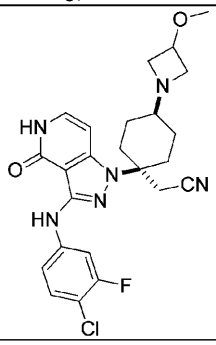
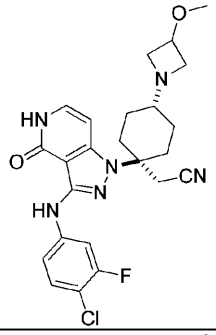
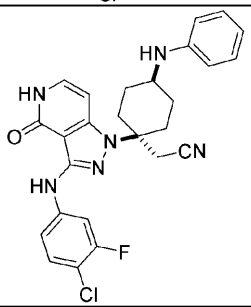
表３０

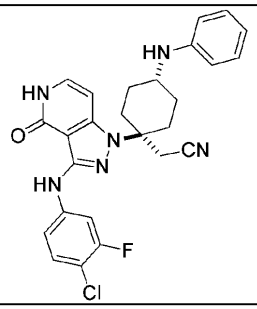
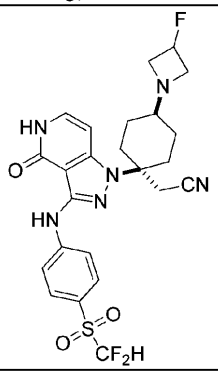
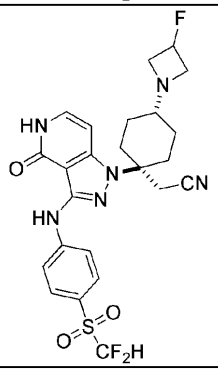
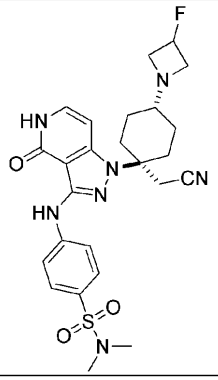
実施例	構造	化合物名	LRMS
18-3		シス 2-(1-(4-オキソ-3-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(フェニルアミノ)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{27}H_{26}F_3N_6O$ に対する計算値 $[M+H]^+$:507, 実測値 507.
18-4		トランス 2-(1-(4-オキソ-3-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(フェニルアミノ)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{27}H_{26}F_3N_6O$ に対する計算値 $[M+H]^+$:507, 実測値 507.
18-5		(シスおよびトランス)2-(4-ヒドロキシ-1-(4-オキソ-3-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{21}H_{21}F_3N_5O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:432, 実測値 432.

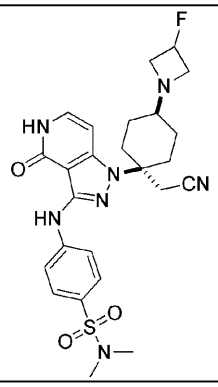
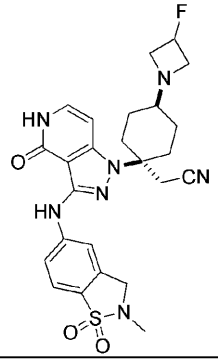
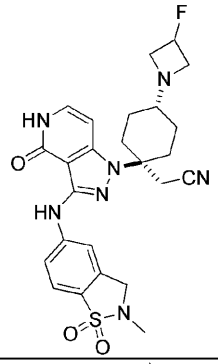
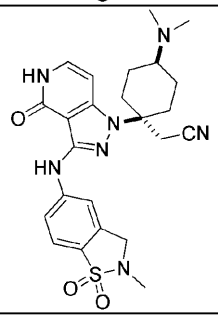
18-6		トランス 2-(1-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{23}H_{25}ClFN_6O$ に対する計算値 $[M+H]^+$:455, 実測値 455.
18-7		シス 2-(1-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{23}H_{25}ClFN_6O$ に対する計算値 $[M+H]^+$:455, 実測値 455.
18-8		トランス 2-(1-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{24}H_{28}ClN_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:467, 実測値 467.
18-9		シス 2-(1-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{24}H_{28}ClN_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:467, 実測値 467.
18-10		シス 2-(1-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{22}H_{23}ClF_3N_6O$ に対する計算値 $[M+H]^+$:479, 実測値 479.

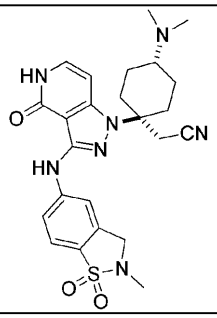
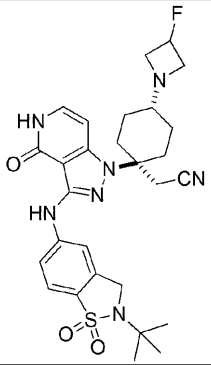
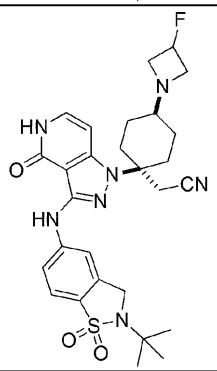
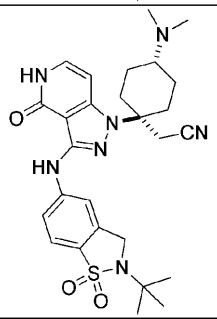
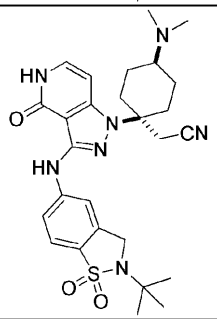
18-11		トランス 2-(1-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{22}H_{23}ClF_3N_6O$ に対する計算値 $[M+H]^+$:479, 実測値 479.
18-12		シスおよびトランス 2-(1-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{20}H_{21}ClN_5O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:398, 実測値 398.
18-13		シス 2-(1-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(フェニルアミノ)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{26}H_{26}ClN_6O$ に対する計算値 $[M+H]^+$:473, 実測値 473.
18-14		トランス 2-(1-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(フェニルアミノ)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{26}H_{26}ClN_6O$ に対する計算値 $[M+H]^+$:473, 実測値 473.
18-15		シス 2-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-1-(4-オキソ-3-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{25}H_{28}F_3N_6O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:517, 実測値 517.

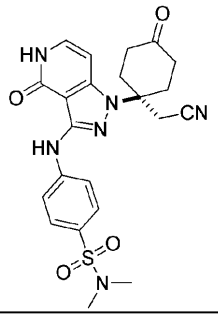
18-16		トランス 2-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-1-(4-オキソ-3-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{25}H_{28}F_3N_6O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:517, 実測値 517.
18-17		シス 2-(1-(4-オキソ-3-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(フェニルアミノ)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{27}H_{26}F_3N_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:523, 実測値 523.
18-18		トランス 2-(1-(4-オキソ-3-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(フェニルアミノ)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{27}H_{26}F_3N_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:523, 実測値 523.
18-19		トランス 2-(4-(シクロヘキシルアミノ)-1-(4-オキソ-3-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{27}H_{32}F_3N_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:529, 実測値 529.
18-20		シス 2-(4-(シクロヘキシルアミノ)-1-(4-オキソ-3-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{27}H_{32}F_3N_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:529, 実測値 529.

18-21		トランス 2-(1-(3-((4-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(シクロヘキシルアミノ)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{26}H_{31}ClFN_6O$ に対する計算値 $[M+H]^+$:497, 実測値 497.
18-22		シス 2-(1-(3-((4-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(シクロヘキシルアミノ)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{26}H_{31}ClFN_6O$ に対する計算値 $[M+H]^+$:497, 実測値 497.
18-23		シス 2-(1-(3-((4-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{24}H_{27}ClFN_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:485, 実測値 485.
18-24		トランス 2-(1-(3-((4-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{24}H_{27}ClFN_6O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$:485, 実測値 485.
18-25		シス 2-(1-(3-((4-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(フェニルアミノ)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{26}H_{25}ClFN_6O$ に対する計算値 $[M+H]^+$:491, 実測値 491.

18-26		トランス 2-(1-(3-((4-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(フェニルアミノ)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{26}H_{25}ClFN_6O$ に対する計算値 $[M+H]^+$:491, 実測値 491.
18-27		シス 2-(1-(3-((4-((ジフルオロメチル)スルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{24}H_{26}F_3N_6O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:535, 実測値 535.
18-28		トランス 2-(1-(3-((4-((ジフルオロメチル)スルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{24}H_{26}F_3N_6O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:535, 実測値 535.
18-29		トランス 4-((1-(1-(シアノメチル)-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{25}H_{31}N_7O_3FS$ に対する計算値 $[M+H]^+$:528, 実測値 528.

18-30		シス 4-((1-(1-(シアノメチル)-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{25}H_{31}N_7O_3FS$ に対する計算値 $[M+H]^+$:528, 実測値 528.
18-31		シス 2-(4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-1-(3-((2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{25}H_{29}N_7O_3SF$ に対する計算値 $[M+H]^+$:526, 実測値 526.
18-32		トランス 2-(4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-1-(3-((2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{25}H_{29}N_7O_3SF$ に対する計算値 $[M+H]^+$:526, 実測値 526.
18-33		シス 2-(4-(ジメチルアミノ)-1-(3-((2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ-[d]イソチアゾール-6-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{24}H_{30}N_7O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:496, 実測値 496.

18-34		トランス 2-(4-(ジメチルアミノ)-1-(3-((2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ-[d]イソチアゾール-6-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{24}H_{30}N_7O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:496, 実測値 496.
18-35		トランス 2-(4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-1-(3-((2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{28}H_{35}N_7O_3SF$ に対する計算値 $[M+H]^+$:568, 実測値 568.
18-36		シス 2-(4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-1-(3-((2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{28}H_{35}N_7O_3SF$ に対する計算値 $[M+H]^+$:568, 実測値 568.
18-37		トランス 2-(1-(3-((2-(tert-ブチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{27}H_{36}N_7O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:538, 実測値 538.
18-38		シス 2-(1-(3-((2-(tert-ブチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アセトニトリル	LRMS (ESI) $C_{27}H_{36}N_7O_3S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:538, 実測値 538.

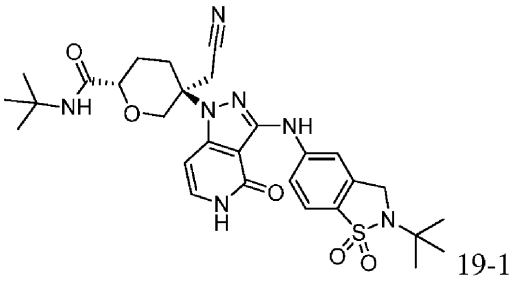
18-39		4-((1-(1-(シアノメチル)-4-オキソシクロヘキシル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) $C_{22}H_{25}N_6O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:469, 実測値 469.

【０４９８】

［実施例１９－１］

（２Ｓ，５Ｓ）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド

【化１８４】

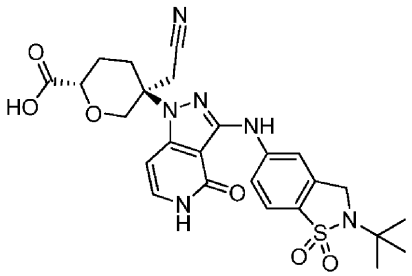


19-1

【０４９９】

段階１：（２Ｓ，５Ｓ）－５－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸

【化１８５】



【０５００】

ＤＣＭ（６．５ｍＬ）中の（２Ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート（実施例５－４１）（３９０ｍｇ、０．６５４ｍｍｏｌ）の溶液に２５℃でＴＦＡ（０．５０ｍＬ、６．５ｍｍｏｌ）を分割して添加した。反応溶液を一晩撹拌し、ＤＣＭ中で希釈し、塩化アンモニウム飽和溶液の添加によって反応停止させた。反応混合物をｉＰＡ／$CHCl_3$（×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、固形物として表題化合物を得た。

【０５０１】

段階２：（２Ｓ，５Ｓ）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（３－（（２－（ｔｅｒｔ

－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド（１９－１）

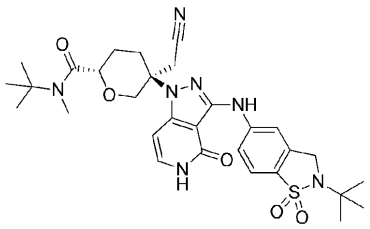
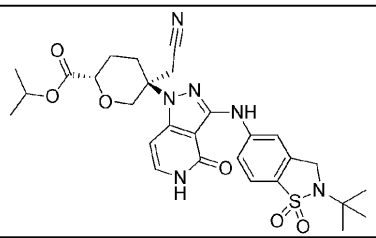
ＤＭＦ（０．４ｍＬ）中の（２Ｓ，５Ｓ）－５－（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，１－ジオキシド－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（３０ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）にｔｅｒｔ－ブチルアミン（２４μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（４０μＬ、０．２２９ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（５２．４ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４時間撹拌し、次いで濃縮し、０．１％ＴＦＡ調整剤入りの水中のアセトニトリルを用いてマス・トリガー（ｍａｓｓ ｔｒｉｇｇｅｒｅｄ）逆相ＨＰＬＣによって精製して、１９－１を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{29}H_{38}N_7O_5S$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５９６，実測値５９６．^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ １１．３２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），７．６４－７．６２（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．５４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．７３－６．７２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｓ，１Ｈ），４．４２－４．４０（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８５－３．８４（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．６３－２．６２（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，２Ｈ），２．９７－２．９４（ｄ，Ｊ＝１５．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６９（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。

【０５０２】

上記で概説される一般的手順を用いて同様に表３１で概説される次の実施例を調製した。

【表３２】

表３１

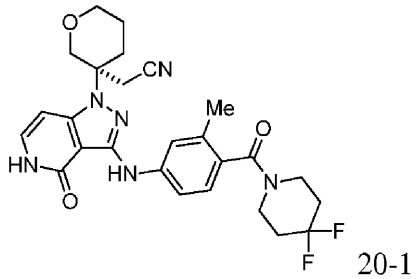
実施例	構造	化合物名	LRMS
19-2		(2S,5S)-N-tert-ブチル-5-{3-[(2-tert-ブチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾイソチアゾール-5-イル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}-5-(シアノメチル)-N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキサミド	LRMS (ESI) $C_{30}H_{40}N_7O_5S$ に対する計算値 [M+H]$^+$:610, 実測値 610.
19-3		(2S,5S)-イソプロピル 5-(3-((2-(tert-ブチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-5-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{28}H_{35}N_6O_6S$ に対する計算値 [M+H]$^+$:583, 実測値 583.

【０５０３】

［実施例２０－１］

（Ｓ）－２－（３－（３－（（４－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル

【化１８６】

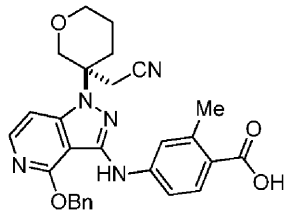


20-1

【０５０４】

段階１：（Ｓ）－４－（（４－（ベンジルオキシ）－１－（３－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－２－メチル安息香酸

【化１８７】



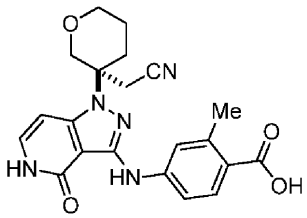
【０５０５】

窒素雰囲気下でマグネット式スターラーバーを備えたオーブン乾燥させた圧力チューブに（Ｓ）－２－（３－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル（Ｉ－１７Ｂ）（１．５ｇ、４．１ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－２－メチル安息香酸（１．６ｇ、７．４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１．１０ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）およびｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ第三世代プレ触媒（０．３６ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を入れた。連続的排気／窒素埋め戻し（×３）によりフラスコを脱気し、ｔ－アミルアルコール（４１．３ｍＬ）を添加した。反応混合物を９０℃に１６時間加熱し、次いで真空濃縮し、シリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶出して、表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{28}H_{28}N_5O_4$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４９８，実測値４９８．^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，５００ＭＨｚ）：δ ８．０８（ｄ，Ｊ＝８．６４Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．６０－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．４６（ｍ，３Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１９－７．１４（ｍ，２Ｈ），５．６７（ｓ，２Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｍ，１Ｈ），３．２４（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１０（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７８（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．５３（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７４（ｍ，２Ｈ）。

【０５０６】

段階２：（Ｓ）－４－（（１－（３－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－２－メチル安息香酸

【化１８８】



【０５０７】

ＥｔＯＡｃ（９ｍＬ）中の（Ｓ）－４－（（４－（ベンジルオキシ）－１－（３－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－２－メチル安息香酸（４４０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）の溶液にＰｄ／Ｃ（１８８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１０ｗｔ．％）を添加した。H_2雰囲気下で反応混合物を４時間撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈し、Ｃｅｌｉｔｅのパッドを通じてろ過した。真空濃縮して、残渣を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶出して、表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{21}H_{22}N_5O_4$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４０８，実測値４０８。

【０５０８】

段階３：　（Ｓ）－２－（３－（３－（（４－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－カルボニル）－３－メチルフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル（２０－１）

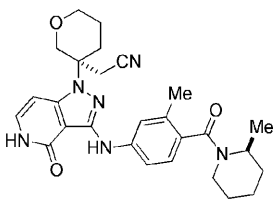
マグネット式スターラーバーが入った反応バイアルに（Ｓ）－４－（（１－（３－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）アミノ）－２－メチル安息香酸（１５ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２８ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）、ヒューニッヒ塩基（２６μＬ、０．１５ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（０．１３ｍＬ）および４，４－ジフルオロピペリジン（９ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を入れた。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで０．１％ＴＦＡ調整剤入りの水中アセトニトリルを用いて逆相クロマトグラフィーによって精製して、２０－１を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{26}H_{29}F_2N_6O_3$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５１１，実測値５１１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ，５００ＭＨｚ）：δ　１１．２９（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１９－７．１５（ｍ，２Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９６－３．９２（ｍ，４Ｈ），３．６９－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．３７－３．２０（ｍ，４Ｈ），２．６４（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．０５－２．０１（ｍ，４Ｈ），１．７０（ｍ，１Ｈ），１．６０（ｍ，１Ｈ）。

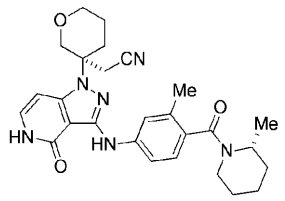
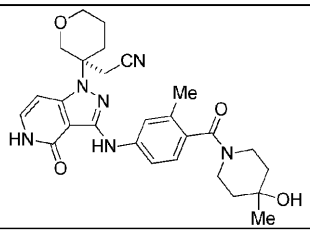
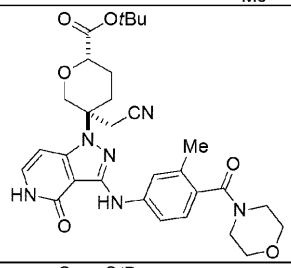
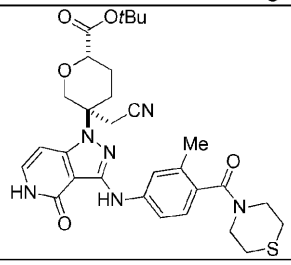
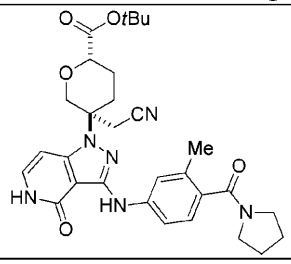
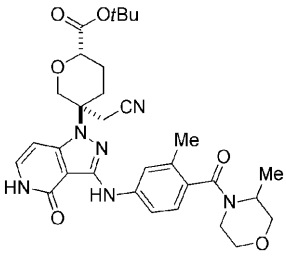
【０５０９】

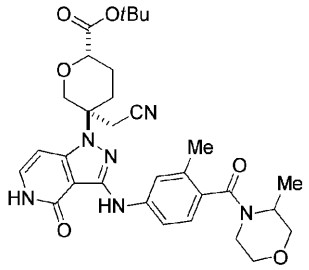
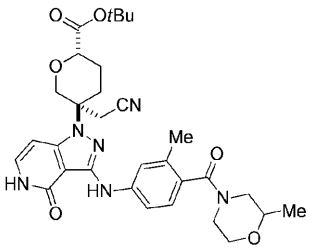
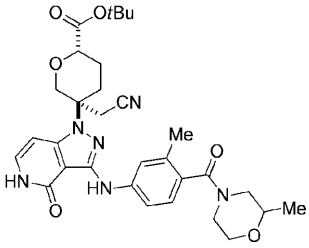
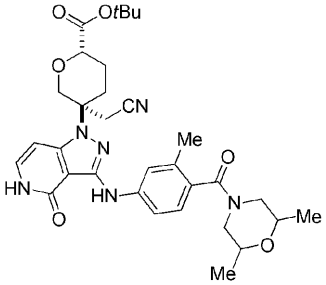
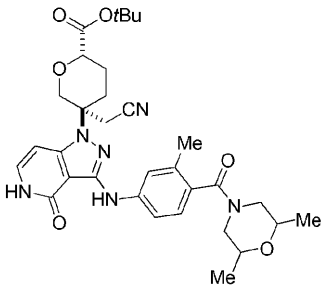
表３２は、適切な出発物質を用いて２０－１と同様に調製された実施例を開示する。ある一定の例において、ＨＯＢｔおよびＥＤＣなどの別のアミドカップリング試薬を最後の段階で使用し得る。

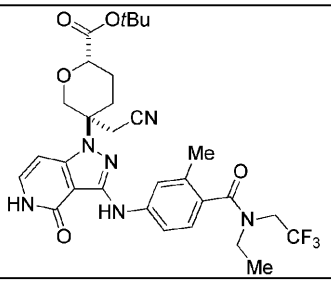
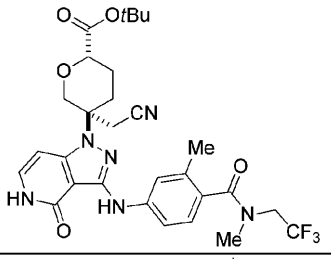
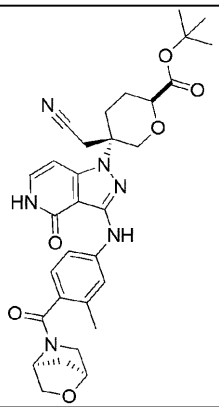
【表３３】

表３２

実施例	構造	化合物名	LRMS
20-2		2-((S)-3-(3-((3-メチル-4-((S)-2-メチルピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アセトニトリル(I-17Bから)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{33}N_6O_3$に対する計算値 $[M+H]^+$:489, 実測値 489.

20-3		2-((S)-3-(3-((3-メチル-4-((R)-2-メチルピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アセトニトリル(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{33}N_6O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:489, 実測値 489.
20-4		(S)-2-(3-(3-((4-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-3-メチルフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アセトニトリル(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{33}N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:505, 実測値 505.
20-5		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((3-メチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{30}H_{37}N_6O_6$ に対する計算値 $[M+H]^+$:577, 実測値 577.
20-6		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((3-メチル-4-(チオモルホリン-4-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{30}H_{37}N_6O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:593, 実測値 593.
20-7		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((3-メチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{30}H_{37}N_6O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:561, 実測値 561.
20-8		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((3-メチル-4-((S または R)-3-メチルモルホリン-4-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から。SFC を介したピーク 1 由来:Chiralcel OJ-H、CO_2 中 20%MeOH、Tr=7.1 分)	LRMS (ESI) $C_{31}H_{39}N_6O_6$ に対する計算値 $[M+H]^+$:591, 実測値 591.

20-9		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((3-メチル-4-((SまたはR)-3-メチルモルホリン-4-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1Aから。SFCを介したピーク2由来:Chiralcel OJ-H、CO_2中20%MeOH、Tr=9.3分)	LRMS (ESI) $C_{31}H_{39}N_6O_6$に対する計算値 $[M+H]^+$:591, 実測値 591.
20-10		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((3-メチル-4-((SまたはR)-2-メチルモルホリン-4-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1Aから。SFCを介したピーク1由来:Chiralpak AD-H、CO_2中20%iPrOH、Tr=10.3分)	LRMS (ESI) $C_{31}H_{39}N_6O_6$に対する計算値 $[M+H]^+$:591, 実測値 591.
20-11		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((3-メチル-4-((SまたはR)-2-メチルモルホリン-4-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1Aから。SFCを介したピーク2由来:Chiralpak AD-H、CO_2中20%iPrOH、Tr=11.7分)	LRMS (ESI) $C_{31}H_{39}N_6O_6$に対する計算値 $[M+H]^+$:591, 実測値 591.
20-12		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-((2S,6Sまたは2R,6R)-2,6-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-3-メチルフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1Aから。 SFCを介したピーク1由来:Chiralpak AD-H、CO_2中20%i-PrOH、Tr=9.4分)	LRMS (ESI) $C_{32}H_{41}N_6O_6$に対する計算値 $[M+H]^+$:605, 実測値 605.
20-13		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-((2S,6Sまたは2R,6R)-2,6-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-3-メチルフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1Aから)(SFCを介したピーク2由来:Chiralpak AD-H、CO_2中20%i-PrOH、Tr=11.0分)	LRMS (ESI) $C_{32}H_{41}N_6O_6$に対する計算値 $[M+H^1]^+$:605, 実測値 605.

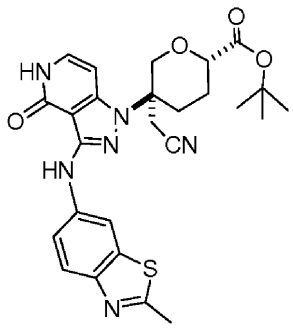
20-14		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((4-(エチル(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル)-3-メチルフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{30}H_{36}F_3N_6O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:617, 実測値 617.
20-15		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((3-メチル-4-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{29}H_{34}F_3N_6O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:603, 実測値 603.
20-16		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(3-((4-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボニル)-3-メチルフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-5-(シアノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{31}H_{36}N_6O_6$ に対する計算値 $[M+H]^+$:589, 実測値 589.

【０５１０】

［実施例２１－１］

（２Ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート

【化１８９】

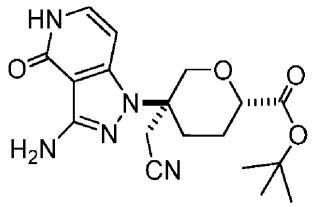


21-1

【０５１１】

段階１：（２Ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－アミノ－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート

【化１９０】



【０５１２】

室温でＥｔＯＡｃ（６６．７ｍＬ）およびＭｅＯＨ（３３．３ｍＬ）の混合液中の（２Ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－アミノ－４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート（４．６４ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）の溶液にパラジウム炭素（１．０６ｇ、１０ｗｔ．％）を添加した。フラスコを密封し、排気し、水素で埋め戻した（×３）。次いで反応物を水素１気圧下で室温で１８時間撹拌した。次いで反応物をＭｅＯＨで希釈し、Ｃｅｌｉｔｅを通じてろ過し、ろ過ケーキをさらなるＭｅＯＨで洗浄した。ろ液を真空濃縮して、固形物として表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{26}H_{29}N_6O_4S$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５２１，実測値５２１。

【０５１３】

段階２：（２Ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－（シアノメチル）－５－（３－（（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート：（２１－１）

（２Ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－アミノ－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシラート（９３ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、６－ブロモ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール（６２．７ｍｇ、０．２７５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２７．５ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）、ｔ－Ｂｕ－Ｘ－Ｐｈｏｓ（２６ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（４９．１ｍｇ、０．５００ｍｍｏｌ）を５ｍＬ　Ｂｉｏｔａｇｅマイクロ波バイアルに添加し、続いて２－プロパノール（２．５０ｍＬ）を添加した。バイアルを密封し、排気／アルゴン埋め戻し（×３）によって脱気し、８５℃に１８時間加熱した。反応物を室温に冷却し、真空濃縮した。残渣をＤＭＳＯ（２．５０ｍＬ）に吸収させ、ろ過し、得られた溶液をマスディレクテッド（ｍａｓｓ　ｄｉｒｅｃｔｅｄ）逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＴＦＡ調整剤入りの水中５から５０％アセトニトリル）によって直接精製した。純粋な生成物を含有する分画を凍結および凍結乾燥して、ＴＦＡ塩として、および固形物として表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{18}H_{24}N_5O_4$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３７４，実測値３７４．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，５００ＭＨｚ）：δ　８．４４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝７．５，６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｄｄ，Ｊ＝９．４，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４３（ＡＢ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３８（ＡＢ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）。

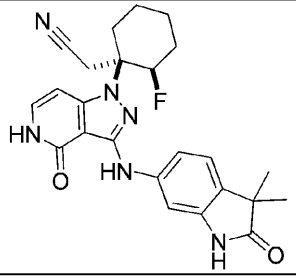
【０５１４】

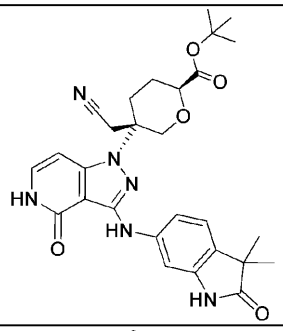
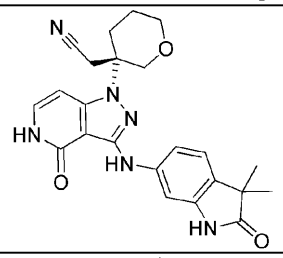
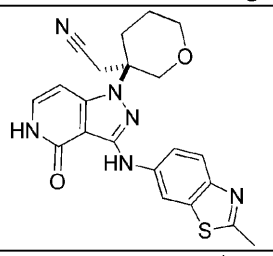
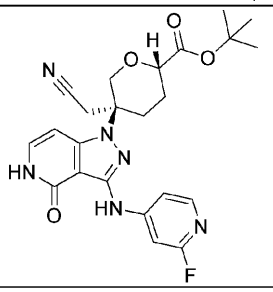
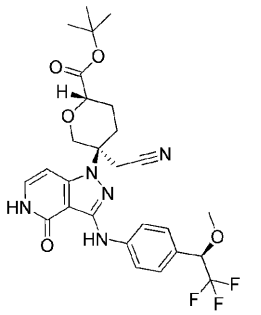
実施例２１－１に対して上記で概説される一般的手順を用いて同様に表３２で概説される次の実施例を調製した。選択ケースにおいて、K_3PO_4塩基、個々のホスフィンおよびパラジウム源の代わりの［（２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホナート（ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３）プ

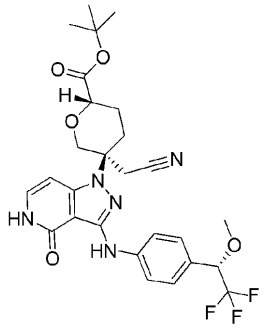
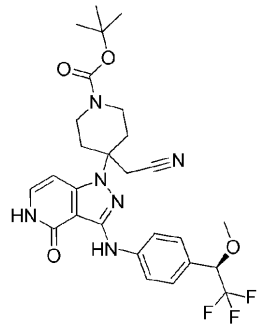
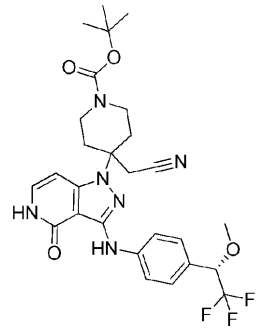
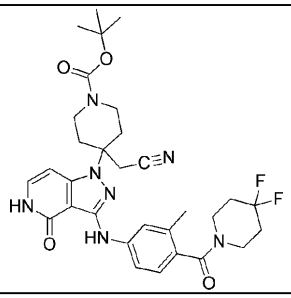
レ触媒および／またはｔ－アミルアルコールを利用するために、一般的手順をあるいは改変し得る。さらに、ある一定の例において、７０から９０℃の間でクロスカップリングを行い得る。

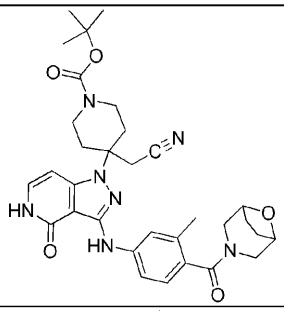
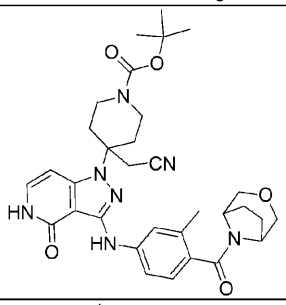
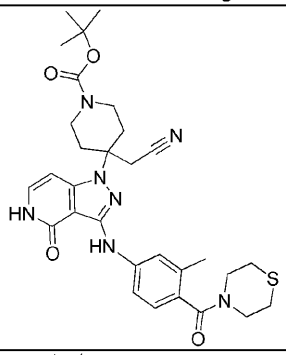
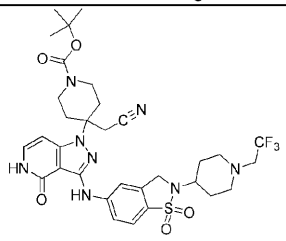
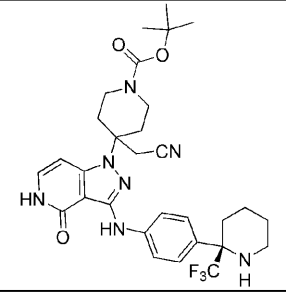
【表３４】

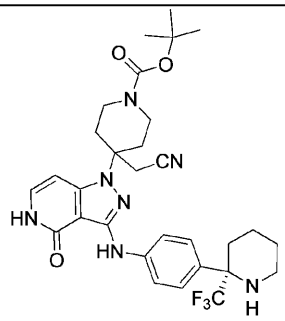
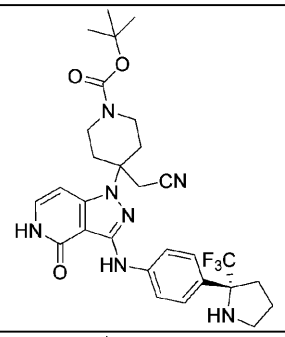
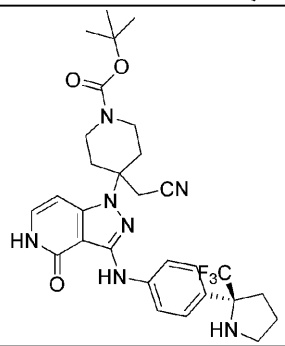
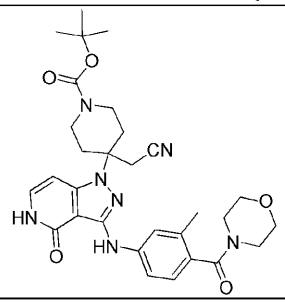
表３２

実施例	構造	化合物名	LRMS
21-2		[(1R,2R)-1-{3-[(3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}-2-フルオロシクロヘキシル]アセトニトリル(I-19Aから)	LRMS (ESI) $C_{24}H_{26}N_6O_2F$ に対する計算値 $[M+H]^+$:449, 実測値 449.

21-3		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-6-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{28}H_{33}N_6O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:533, 実測値 533.
21-4		[(3S)-3-{3-[(3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]アセトニトリル(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{23}H_{25}N_6O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:433, 実測値 433.
21-5		[(3S)-3-{3-[(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]アセトニトリル(I-17B から)	LRMS (ESI) $C_{21}H_{21}N_6O_2S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:421, 実測値 421.
21-6		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(3-((2-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から)	LRMS (ESI) $C_{23}H_{26}FN_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:Calc'd 469, 実測値 469.
21-7		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-((4-((R または S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシエチル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から。AD-H カラムおよび 0.25%DMEA 入りの 15%MeOH を用いてキラル SFC によって、ジアステレオマーの混合物を遊離ピリドンとして精製、Tr=5.6 分)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{31}F_3N_5O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:Calc'd 562, 実測値 562.

21-8		(2S,5S)-tert-ブチル 5-(シアノメチル)-5-(4-オキソ-3-((4-((S または R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシエチル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシラート(I-14-1A から。 AD-H カラムおよび 0.25%DMEA 入りの 15%MeOH を用いてキラル SFC によって、ジアステレオマーの混合物を遊離ピリドンとして精製、Tr=7.5 分)	LRMS (ESI) $C_{27}H_{31}F_3N_5O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:Calc'd 562, 実測値 562.
21-9		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-[4-オキソ-3-({4-[(1R または 1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシエチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート AD-H カラムおよび 0.25%DMEA 入りの 20%MeOH を用いてキラル SFC によって、ジアステレオマーの混合物を遊離ピリドンとして精製、Tr=3.7 分。	LRMS (ESI) $C_{27}H_{32}F_3N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:Calc'd 561, 実測値 561.
21-10		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-[4-オキソ-3-({4-[(1S または 1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシエチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート AD-H カラムおよび 0.25%DMEA 入りの 20%MeOH を用いてキラル SFC によって、ジアステレオマーの混合物を遊離ピリドンとして精製、Tr=5.3 分。	LRMS (ESI) $C_{27}H_{32}F_3N_6O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:Calc'd 561, 実測値 561.
21-11		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(3-((4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-3-メチルフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{31}H_{38}F_2N_7O_4$ に対する計算値 $[M+H]^+$:610, 実測値 610.

21-12		tert-ブチル-4-(3-((4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボニル)-3-メチルフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{32}H_{40}N_7O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:602, 実測値 602.
21-13		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-{3-[(5-メチル-4-{3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イルカルボニル}シクロヘキサ-1,3,5-トリエン-1-イル)アミノ]-4-オキソ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{32}H_{40}N_7O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:602, 実測値 602.
21-14		tert-ブチル-4-(シアノメチル)-4-(3-(3-メチル-4-(チオモルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{30}H_{38}N_7O_4S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:592, 実測値 592.
21-15		tert-ブチル-4-(シアノメチル)-4-(3-((1,1-ジオキシド-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{32}H_{40}F_3N_8O_5S$ に対する計算値 $[M+H]^+$:705, 実測値 705.
21-16		(S または R)-tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(4-オキソ-3-(4-(2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-イル)フェニルアミノ)-4,5-ジヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(I-54B から)	LRMS (ESI) $C_{30}H_{37}F_3N_7O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:600, 実測値 600.

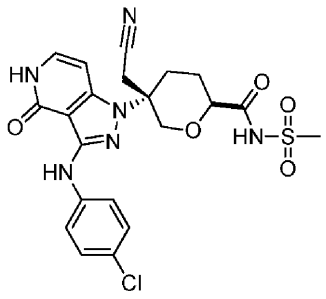
21-17		(R または S)-tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(4-オキソ-3-(4-(2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-イル)フェニルアミノ)-4,5-ジヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(I-54A から)	LRMS (ESI) $C_{30}H_{37}F_3N_7O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:600, 実測値 600.
21-18		(R または S)-tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(4-オキソ-3-(4-(2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-イル)フェニルアミノ)-4,5-ジヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(I-55A から)	LRMS (ESI) $C_{29}H_{35}F_3N_7O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:586, 実測値 586.
21-19		(S または R)-tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(4-オキソ-3-(4-(2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-イル)フェニルアミノ)-4,5-ジヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(I-55B から)	LRMS (ESI) $C_{29}H_{35}F_3N_7O_3$ に対する計算値 $[M+H]^+$:586, 実測値 586.
21-20		tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(3-(3-メチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート	LRMS (ESI) $C_{30}H_{38}N_7O_5$ に対する計算値 $[M+H]^+$:576, 実測値 576.

【０５１５】

［実施例２２］

（２Ｓ，５Ｓ）－５－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）－Ｎ－（メチルスルホニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド

【化１９１】



【０５１６】

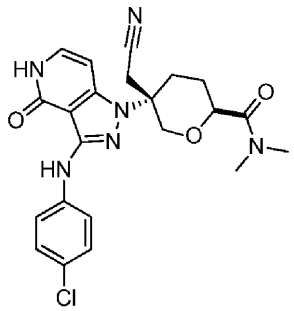
ＴＨＦ（０．８０ｍＬ）中の１，１’－カルボニルジイミダゾール（７６ｍｇ、０．４６７ｍｍｏｌ）の溶液にＴＨＦ（０．８０ｍＬ）中の（２Ｓ，５Ｓ）－５－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（中間体２０）（１００ｍｇ、０．２３４ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応物を還流状態で３０分間撹拌し、冷却し、次いでメタンスルホンアミド（４４．５ｍｇ、０．４６７ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＴＨＦ（０．８０ｍＬ）中のＤＢＵの溶液（０．０７０ｍＬ、０．４６７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌し、次いで真空濃縮した。粗製物質をＤＭＳＯ（３．０ｍＬ）中で溶解し、ろ過し、マス・トリガー（ｍａｓｓ　ｔｒｉｇｇｅｒｅｄ）ＨＰＬＣ精製に供した。所望の分画の凍結乾燥によって、ＴＦＡ塩として所望の表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{21}H_{22}ClN_6O_5S$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５０５，実測値：５０５．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　１１．７６（ｓ，１Ｈ），１１．３７（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２５（ｄｄ，Ｊ＝７．４，６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ＡＢ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．５５（ＡＢ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），２．６５（ｍ，１Ｈ），２．４３（ｍ，２Ｈ），２．００（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｍ，１Ｈ）。

【０５１７】

［実施例２３］

（２Ｓ，５Ｓ）－５－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド

【化１９２】



【０５１８】

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中で（２Ｓ，５Ｓ）－５－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（中間体２０）（３０ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（５３．３ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ）を溶解し、室温で５分間撹拌した。次いでジメチルアミン（０．０７０ｍＬ、０．１４０ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２Ｍ）およびＤＩＰＥＡ（０．０３７ｍＬ、０．２１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１時間撹拌した。溶液をＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）で希釈し、マス・トリガー（ｍａｓｓ　ｔｒｉｇｇｅｒｅｄ）逆相精製に供した。所望の分画を真空下で体積縮小させて、表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{22}H_{24}ClN_6O_3$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４５５，実測値：４５５．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　１１．３６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２５（ｄｄ，Ｊ＝５．９，７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝１１．６

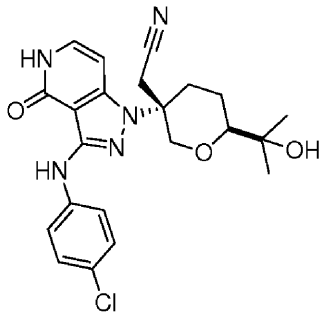
Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４１（ｓ，２Ｈ），３．０８（ｓ，３Ｈ），２．８９（ｓ，３Ｈ），２．６６（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｍ，１Ｈ），１．９７（ｍ，１Ｈ），１．８２（ｍ，１Ｈ）。

【０５１９】

［実施例２４］

２－（（３Ｓ，６Ｓ）－３－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル

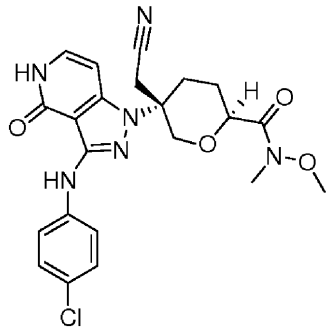
【化１９３】



【０５２０】

段階１：（２Ｓ，５Ｓ）－５－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド

【化１９４】



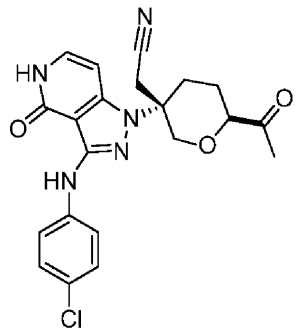
【０５２１】

（２Ｓ，５Ｓ）－５－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（中間体２０）（８４０ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．４９ｇ、３．９３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（４．０ｍＬ）中で溶解し、室温で５分間撹拌した後、ＤＭＦ（２．０ｍＬ）中のＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（３８３ｍｇ、３．９３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．０３ｍＬ、５．８９ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応物を室温で１時間撹拌し、次いで酢酸エチルで希釈し、水、塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させた。溶媒をろ過し、真空濃縮し、次いでシリカクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン中０から５％メタノール勾配で溶出して、表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{22}H_{24}ClN_6O_4$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４７１，実測値：４７１。

【０５２２】

段階２：２－（（３Ｓ，６Ｓ）－６－アセチル－３－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１

－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル
【化１９５】



【０５２３】
（２Ｓ，５Ｓ）－５－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－５－（シアノメチル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．２１２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２．０ｍＬ）中で溶解し、次いでフラスコを密封し、アルゴンでフラッシュし、－７８℃に冷却した。次いで臭化メチルマグネシウム（０．２８３ｍＬ、０．８４９ｍｍｏｌ、ジエチルエーテル中３Ｍ）を添加した。反応物を０℃に２時間撹拌し、次いでさらに１時間撹拌した後、水で反応停止させた。次いで反応物を酢酸エチル（×３）で抽出し、$MgSO_4$を用いて合わせた有機層を乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。粗製物質をシリカクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン中の０から１０％メタノール勾配で溶出して、表題化合物を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{21}H_{21}ClN_5O_3$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４２６，実測値：４２６。
【０５２４】
段階３：２－（（３Ｓ，６Ｓ）－３－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル（実施例２４）
ＴＨＦ（２．０ｍＬ）中の２－（（３Ｓ，６Ｓ）－６－アセチル－３－（３－（（４－クロロフェニル）アミノ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）アセトニトリル（２６ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）の溶液を密封し、アルゴンでフラッシュし、－７８℃に冷却した。次いで臭化メチルマグネシウム（０．０８１ｍＬ、０．２４４ｍｍｏｌ、ジエチルエーテル中３Ｍ）を添加し、反応物を２時間撹拌した後、NH_4Cl飽和水溶液で反応停止させた。次いで酢酸エチル（×３）を用いて反応物を抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。マス・トリガー（ｍａｓｓ　ｔｒｉｇｇｅｒｅｄ）逆相ＨＰＬＣを用いて粗製物質を精製した。分画をプールし、真空濃縮して、実施例２４を得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{22}H_{25}ClN_5O_3$に対する計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４４２，実測値：４４２^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，Ａｃｅｔｏｎｅ－ｄ６）：δ　１０．２７（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｄ，Ｊ＝１１．０，２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４９（ｓ，２Ｈ），３．４１（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），２．９３（ｍ，１Ｈ），２．５１（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｍ，１Ｈ），１．８６（ｍ，１Ｈ），１．２６（３Ｈ），１．２４（ｓ，３Ｈ）。
【０５２５】
生物学的アッセイ
Ｊａｋ生化学ＨＴＲＦアッセイプロトコール

ＨＴＲＦ方式生化学アッセイにおいて、各酵素に対して組み換え精製ＧＳＴタグ付加触媒ドメインを用いて、化合物の、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３，およびＴｙｋ２活性阻害能を測定した（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　ＪＡＫ１＃Ｍ４２９０、ＪＡＫ２＃Ｍ４２９０、ＪＡＫ３＃Ｍ４２９０、Ｔｙｋ２＃Ｍ４２９０）。この反応は、共通ペプチド基質、ＬＣＢ－ＥＱＥＤＥＰＥＧＤＹＦＥＷＬＷ－ＮＨ２（社内）を用いた。基本的アッセイプロトコールは次のとおりである：第一に、Ｌａｂｃｙｔｅ　Ｅｃｈｏ　５５５アコースティック分注装置（ａｃｏｕｓｔｉｃ　ｄｉｓｐｅｎｓｅｒ）を用いて、２５０ｎＬのＤＭＳＯ中希釈化合物を乾燥３８４－ウェル黒色プレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ＃７８１０７６）のウェルに分注した。続く試薬添加は、Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｂｒａｖｏを使用した。次に、１Ｘアッセイ緩衝液（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　キナーゼ緩衝液＃ＰＶ３１８９、２ｍＭ　ＤＴＴ、０．０５％ＢＳＡ）中の１８μＬの１．１１Ｘ酵素および１．１１Ｘ基質をウェルに添加し、振盪し、次いで室温で３０分間予備温置して、化合物結合を平衡化した。平衡化後、２μＬの１Ｘアッセイ緩衝液中の１０ＸＡＴＰを添加して、キナーゼ反応を開始させ、プレートを振盪し、次いで室温で１２０分間温置した。温置終了時に、２０μＬの２Ｘ停止緩衝液（ストレプトアビジン－Ｄｙｌｉｇｈｔ　６５０（Ｔｈｅｒｍｏ＃８４５４７Ｂ／１００ｍＬ）、Ｅｕ－タグ付加ｐＹ２０抗体（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ＃ＡＤ００６７）、ＥＤＴＡ、ＨＥＰＥＳおよびＴｒｉｔｏｎ）を添加して、反応を停止させた。プレートを振盪し、遠心し、次いで室温で６０分間温置し、次いでＰｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　Ｅｎｖｉｓｉｏｎ（λ_{ex}＝３３７ｎｍ、λ_{em}＝６６５および６１５ｎｍ、ＴＲＦ遅延時間＝２０μｓ）上で読み取りを行った。ＨＴＲＦシグナル＝１０，０００＊６６５ｎｍ読み取り／６１５ｎｍ読み取り。未処理対照に対する正規化後、各化合物濃度でのＨＴＲＦシグナルのパーセント阻害を計算した。パーセント阻害対化合物濃度のｌｏｇのプロットを４－パラメーター用量反応式にフィットさせて、IC_{50}値を計算した。

【０５２６】

最終反応条件は次のとおりであった：

【表３５】

酵素	[E] (nM)	[S] (μM)	[ATP] (μM)	[Eu-pY20] (nM)	[SA-Dylight] (nM)
JAK1	1.405	0.75	31.8	9	312.5
JAK2	0.052	0.75	8.5	9	312.5
JAK3	0.031	0.75	2.9	9	312.5
Tyk2	2.612	0.75	6.9	9	312.5

【０５２７】

試験した化合物濃度は、１．２５％残存ＤＭＳＯで、１４９６、４９９、１７５、４９．９、１８．７、６．２、２．１、０．７５、０．２４、０．０７５および０．０１２５ｎＭであった。

【０５２８】

生物学的データ

本発明の実施例を上述のとおりＪＡＫ１およびＪＡＫ２インビトロ結合アッセイにおいて評価した。次の表は、本発明に対して開示される、ＪＡＫ１　IC_{50}値およびＪＡＫ２　IC_{50}値をまとめる。

【表３６】

実施例	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)
1-1	2.23	24.97
1-2	0.45	11.86
2-1	48.2	60.3
2-2	49.91	39.82
2-3	67.56	>1496
2-4	207.9	>1481
2-5	20.26	490
3	40.76	2.51
4-1	32.90	217.90
4-2	2.47	37.72
4-3	2.64	35.95
5-1	0.22	0.28
5-2	0.21	0.44
5-3	0.43	1.11
5-4	0.12	0.23
5-5	0.28	0.31
5-6	0.11	0.19
5-7	8.23	46.98
5-8	1.96	20.03
5-9	0.10	0.07
5-10	0.23	1.09
5-11	0.20	0.17
5-12	0.12	0.61
5-13	0.50	4.86
5-14	1.07	17.68
5-15	0.27	3.45
5-16	0.12	0.35
5-17	0.09	0.08
5-18	0.10	0.12
5-19	0.08	0.08
5-20	0.15	0.12
5-21	0.15	0.14

実施例	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)
5-22	0.15	0.19
5-23	0.24	0.34
5-24	0.20	0.25
5-25	0.19	0.30
5-26	0.09	0.10
5-27	0.22	2.81
5-28	0.13	0.29
5-29	13.46	27.69
5-30	12.63	58.01
5-31	0.26	1.64
5-32	0.13	0.87
5-33	0.03	0.23
5-34	4.74	22.56
5-35	3.43	29.31
5-36	0.09	0.34
5-37	1.93	17.08
5-38	0.23	0.49
5-39	0.06	0.43
5-40	2.06	14.58
5-41	0.09	0.11
5-42	1.60	7.21
5-43	0.07	0.14
5-44	0.14	0.37
5-45	0.82	8.55
5-46	3.53	43.53
5-47	7.27	108.00
5-48	0.22	2.26
5-49	0.20	0.34
5-50	11.83	34.51
5-51	0.18	0.49
5-52	11.74	30.31
5-53	0.19	0.57
5-54	0.12	1.62
5-55	0.05	0.12
5-56	0.12	0.19
5-57	0.08	0.13

実施例	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)
5-58	0.14	0.18
5-59	0.10	0.15
5-60	1.07	0.46
5-61	0.64	12.68
5-62	0.31	0.32
5-63	2.10	0.70
5-64	0.57	0.46
5-65	0.21	3.22
5-66	0.26	0.43
5-67	0.47	0.52
5-68	0.25	0.33
5-69	0.12	0.17
5-70	0.07	0.58
5-71	0.08	0.15
5-72	0.06	0.26
5-73	0.12	0.35
5-74	0.06	0.27
5-75	0.12	0.37
5-76	0.90	7.89
5-77	0.16	0.34
5-78	0.18	2.12
5-79	0.78	1.27
5-80	0.08	1.21
5-81	0.24	3.73
5-82	0.10	0.31
5-83	1.97	21.6
5-84	<0.02	0.05
5-85	0.07	0.17
5-86	0.07	0.11
5-87	0.04	0.05
5-88	0.46	1.56
5-89	0.50	1.74
5-90	0.33	0.41
5-91	0.14	0.23
5-92	0.09	0.13
5-93	0.14	0.37

実施例	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)
5-94	0.04	0.18
5-95	0.07	0.20
5-96	0.07	0.34
5-97	0.09	0.14
5-98	0.07	0.18
5-99	0.05	0.14
5-100	0.14	0.26
5-101	0.18	0.40
5-102	0.10	0.20
5-103	0.07	0.23
5-104	0.07	0.27
5-105	0.23	0.55
5-106	0.39	0.99
5-107	0.20	0.33
5-108	0.12	0.23
5-109	0.25	0.29
5-110	0.16	0.59
5-111	0.09	0.35
5-112	1.07	2.53
5-113	0.28	0.34
5-114	0.33	1.31
5-115	0.33	0.99
5-116	0.61	1.22
5-117	0.45	1.36
5-118	0.34	0.76
5-119	0.15	0.63
5-120	0.07	0.12
5-121	0.04	0.51
5-122	0.22	0.48
5-123	0.23	0.46
5-124	0.58	3.69
5-125	0.27	2.71
5-126	4.53	37.3
5-127	4.76	30.5
5-128	0.22	2.24
5-129	2.07	3.54

実施例	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)
5-130	0.50	1.07
5-131	0.25	0.98
5-132	0.39	0.68
5-133	0.44	1.38
5-134	0.70	1.07
5-135	0.98	1.53
5-136	0.56	1.01
5-137	1.90	5.85
5-138	0.31	1.51
5-139	0.76	1.44
5-140	0.32	0.74
5-141	0.18	0.43
5-142	0.13	0.33
5-143	0.18	0.66
5-144	0.10	0.21
5-145	0.19	1.22
5-146	0.30	2.00
5-147	0.32	2.95
5-148	0.08	0.84
5-149	0.12	0.23
5-150	0.10	0.14
5-151	0.09	0.10
5-152	0.09	0.68
5-153	0.09	0.08
5-154	0.09	0.08
5-155	0.18	0.39
5-156	0.17	0.30
5-157	0.19	0.27
5-158	0.28	0.38
5-159	0.24	0.30
5-160	0.22	0.58
5-161	0.29	0.51
5-162	2.76	12.88
5-163	1.96	2.21
5-164	0.59	0.68
5-165	0.46	1.00

実施例	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)
5-166	1.28	1.95
5-167	0.83	4.32
5-168	0.12	0.51
5-169	0.10	0.41
5-170	0.14	0.48
5-171	0.07	0.18
5-172	0.75	1.14
5-173	0.07	0.07
5-174	0.06	0.06
5-175	0.09	0.06
5-176	0.05	0.09
5-177	0.09	0.16
5-178	0.04	0.17
5-179	0.08	0.26
5-180	0.84	1.84
5-181	0.29	0.95
5-182	0.25	0.57
5-183	0.17	0.47
5-184	0.20	0.60
5-185	0.08	1.50
5-186	0.36	1.34
5-187	0.19	0.58
5-188	0.11	0.34
5-189	0.14	0.17
5-190	0.21	0.38
5-191	0.16	0.52
5-192	0.17	0.30
5-193	0.42	0.66
5-194	0.52	0.82
5-195	0.56	0.68
5-196	0.15	0.33
5-197	0.13	1.13
5-198	0.16	0.39
5-199	0.15	0.33
5-200	1.15	0.53
5-201	0.49	0.27

実施例	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)
5-202	0.39	1.20
5-203	0.15	0.27
5-204	0.29	0.48
5-205	0.17	0.20
5-206	0.13	0.16
5-207	0.19	0.26
5-208	0.24	0.31
5-209	0.32	0.35
5-210	0.41	0.51
5-211	0.19	0.12
5-212	0.22	0.15
5-213	0.19	0.29
5-214	0.20	0.32
5-215	0.07	0.63
5-216	0.14	1.16
5-217	0.07	0.77
5-218	0.16	0.73
5-219	0.13	1.36
5-220	0.14	0.19
5-221	0.35	5.29
5-222	0.13	0.64
5-223	0.07	0.82
5-224	0.36	3.00
5-225	0.15	2.30
5-226	0.11	2.94
5-227	0.15	0.76
5-228	0.25	1.06
5-229	0.34	1.39
5-230	0.12	0.16
5-231	0.12	0.21
5-232	0.27	0.60
5-233	0.36	0.40
5-234	0.63	0.99
5-235	0.14	0.21
5-236	0.12	0.25
5-237	0.15	0.28

実施例	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)
5-238	0.11	0.48
5-239	2.29	16.7
5-240	13.0	79.9
5-241	2.62	23.4
5-242	14.0	129.6
5-243	6.62	100.4
5-244	23.0	347.8
5-245	3.93	42.3
5-246	16.8	172.5
5-247	0.11	2.24
5-248	0.39	9.56
5-249	1.13	2.43
5-250	4.34	12.12
5-251	0.06	0.78
5-252	0.34	0.84
5-253	0.72	1.40
5-254	0.66	1.40
5-255	0.14	3.32
5-256	0.04	0.06
5-257	2.08	3.17
5-258	0.07	0.08
5-259	0.04	0.05
5-260	0.26	2.35
5-261	2.26	2.74
5-262	0.09	0.08
5-263	0.48	0.77
5-264	0.51	0.79
5-265	0.05	0.04
5-266	0.05	0.04
5-267	2.42	4.02
5-268	2.63	4.78
5-269	0.11	0.09
5-270	0.12	0.13
5-271	0.25	3.27
5-272	0.06	0.10
5-273	0.17	0.14

実施例	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)
5-274	0.36	0.26
5-275	0.17	0.09
5-276	0.57	0.40
5-277	0.05	0.05
5-278	0.20	2.65
5-279	0.18	0.12
5-280	7.33	9.56
5-281	7.90	10.04
5-282	0.33	0.49
5-283	0.33	0.43
5-284	0.15	0.24
5-285	0.15	0.21
5-286	0.24	0.33
5-287	0.25	0.35
5-288	0.15	0.30
5-289	0.88	1.89
5-290	0.25	0.48
5-291	0.15	0.34
5-292	1.20	1.92
5-293	0.43	0.68
5-294	0.22	0.37
5-295	0.42	0.60
5-296	0.65	0.91
6	421.30	>1496
7	0.09	1.90
8-1	0.17	0.38
8-2	0.44	1.16
8-3	2.32	8.62
8-4	6.90	33.07
8-5	0.20	0.54
8-6	1.94	12.45
8-7	0.21	0.63
8-8	0.29	0.52
8-9	0.19	0.28
8-10	0.19	0.29
8-11	0.24	0.28

実施例	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)
8-12	0.26	0.99
8-13	0.31	0.75
8-14	0.73	2.84
8-15	0.53	2.84
8-16	1.54	8.34
8-17	1.40	3.26
8-18	3.16	13.96
8-19	1.19	1.98
9-1	0.11	0.48
9-2	0.08	0.31
9-3	0.24	1.63
9-4	0.65	5.17
9-5	0.55	3.05
9-6	0.08	0.29
9-7	0.09	0.51
9-8	0.16	1.21
9-9	3.96	38.78
9-10	0.17	1.07
9-11	0.14	1.15
9-12	1.69	16.75
9-13	1.08	11.97
9-14	0.23	1.96
9-15	0.81	8.38
9-16	1.05	6.75
9-17	0.15	0.70
9-18	0.14	0.39
9-19	0.26	3.14
9-20	0.31	2.48
9-21	0.08	0.33
9-22	0.09	0.21
9-23	0.14	1.32
9-24	0.14	0.36
9-25	0.10	0.16
10-1	0.13	0.26
10-2	0.19	0.86
10-3	0.27	0.97

実施例	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)
10-4	0.45	3.08
10-5	0.12	0.29
10-6	0.12	0.27
11-1	0.27	1.01
11-2	0.38	1.69
11-3	0.31	1.09
11-4	0.27	1.45
11-5	0.27	0.61
11-6	0.12	0.47
11-7	0.18	1.35
11-8	0.18	0.29
11-9	0.41	1.37
11-10	0.06	0.10
11-11	0.16	0.91
12	0.11	0.24
13-1	0.22	3.82
13-2	0.64	5.54
14-1	0.09	0.18
14-2	0.06	0.12
15-1	0.16	0.37
15-2	0.04	0.04
15-3	0.25	0.26
15-4	0.20	0.55
15-5	0.15	0.17
15-6	0.10	0.09
15-7	0.17	1.02
15-8	0.09	0.41
16-1	2.77	3.06
16-2	1.14	4.81
16-3	1.15	3.82
16-4	2.01	2.01
17	0.10	0.24
18-1	0.26	0.94
18-2	6.80	64
18-3	41.14	1292
18-4	6.33	101.90

実施例	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)
18-5	4.14	84.56
18-6	0.09	1.75
18-7	2.98	19.82
18-8	0.03	2.53
18-9	1.14	102.10
18-10	73.97	1020
18-11	0.22	2.20
18-12	5.41	38.48
18-13	64.96	>1496
18-14	1.71	32.35
18-15	151.20	1137
18-16	0.15	1.43
18-17	119.90	1099
18-18	7.27	54.70
18-19	0.37	36.64
18-20	52.18	>1496
18-21	0.12	64.17
18-22	20.51	>1496
18-23	124.8	>1496
18-24	0.09	5.87
18-25	70.15	>1496
18-26	2.48	54.73
18-27	2.23	9.07
18-28	0.05	0.11
18-29	0.10	0.13
18-30	2.62	3.54
18-31	1.81	16.95
18-32	0.04	0.09
18-33	48.51	591.8
18-34	1.07	12.09
18-35	0.21	0.21
18-36	0.83	6.85
18-37	0.23	4.43
18-38	16.14	211.1
18-39	1.37	1.78
19-1	0.08	1.94

実施例	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)
19-2	0.10	2.07
19-3	0.04	0.06
20-1	0.30	0.71
20-2	0.43	0.62
20-3	0.65	0.83
20-4	0.35	0.88
20-5	0.13	0.19
20-6	0.13	0.17
20-7	0.09	0.36
20-8	0.15	0.16
20-9	0.14	0.17
20-10	0.21	0.31
20-11	0.23	0.35
20-12	0.25	0.45
20-13	0.22	0.26
20-14	0.28	0.51
20-15	0.19	0.51
20-16	0.10	0.15
21-1	0.08	0.73
21-2	0.04	0.04
21-3	0.07	0.12
21-4	0.09	0.19
21-5	0.09	1.32
21-6	0.12	2.25
21-7	0.41	0.90
21-8	0.38	1.03
21-9	1.11	1.96
21-10	0.97	1.95
21-11	0.43	0.38
21-12	0.26	0.18
21-13	0.27	0.20
21-14	0.33	0.32
21-15	0.77	0.65
21-16	0.71	0.64
21-17	0.63	0.58
21-18	0.55	0.50

実施例	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)
21-19	0.45	0.50
21-20	0.18	0.17
22	3.78	23.3
23	0.23	2.50
24	0.34	1.13

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/000297

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 309/02(2006.01)i; C07D 211/00(2006.01)i; C07D 205/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 471/-; C07D 309/-; C07D 211/-; C07D 205/-; A61K 31/-; A61P 37/-; A61P 29/-; A61P 19/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI; EPODOC; CNPAT; CNKI; REGISTRY; CAPLUS: pyridin+, pyrazolo, pyrrolo, kinase, janus, jak

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012030924A1 (AMBIT BIOSCIENCES CORP. ET AL.) 08 March 2012 (2012-03-08) see examples	1-18
A	SMYTH, L.A. et al. "Design and evaluation of 3-aminopyrazolopyridinone kinase inhibitors inspired by the natural product indirubin." *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, No. vol. 19, 13 April 2011 (2011-04-13), pp. 3569-3578 see Figure 3, compounds 10 and 36	1-18
PX	WO 2013180265A1 (TAKEDA PHARM. CO. LTD.) 05 December 2013 (2013-12-05) see description, page 466, examples 283-284	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 May 2014	**30 June 2014**

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE P.R.CHINA(ISA/CN) **6,Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088 China**	**CHEN,Ning**
Facsimile No. **(86-10)62019451**	Telephone No. **(86-10)82246779**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/000297

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **8-16**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claims 8-16 are directed to methods for treatment of the human body by therapy. This report has been established on the basis of the use for the manufacture of a medicament thereof.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2014/000297

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2012030924A1	08 March 2012	US 2013303533A1	14 November 2013
		EP 2611809A1	10 July 2013
WO 2013180265A1	05 December 2013	None	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2009)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*37/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06		
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*37/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１	
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/08		
Ａ６１Ｋ	*31/4545*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｋ	*31/444*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4545		
Ａ６１Ｋ	*31/437*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/444		
Ａ６１Ｋ	*31/5377*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/437		
Ａ６１Ｋ	*31/4709*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377		
Ａ６１Ｋ	*31/541*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4709		
Ｃ０７Ｄ	*519/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/541		
Ａ６１Ｋ	*31/5383*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	519/00	３０１	
			Ａ６１Ｋ	31/5383		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100119253
弁理士 金山 賢教
(74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
(74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝
(74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
(74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦
(74)代理人 100151448
弁理士 青木 孝博
(74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵
(74)代理人 100196483
弁理士 川嵜 洋祐
(74)代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和
(74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
(74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文
(72)発明者 チルダーズ，マシユー・ロイド
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニユー・ルイス・パ

スツール・３３、メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
(72)発明者 フラー，ピーター
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニユー・ルイス・パスツール・３３、メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
(72)発明者 ゲリン，デイビッド
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０１７６０、ネイテイック、ハンテイントン・ストリート・１６
(72)発明者 カツツ，ジエイソン・デイビッド
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニユー・ルイス・パスツール・３３、メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
(72)発明者 プウ，チーンリン
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニユー・ルイス・パスツール・３３、メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
(72)発明者 スコット，マーク・イー
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニユー・ルイス・パスツール・３３、メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
(72)発明者 トンプソン，クリストフアー・エフ
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０２４７４、アーリントン、ミード・ロード・１４
(72)発明者 マルテイネス，ミシエル
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０２４７２、ウオータータウン、セツクストン・ストリート・１５
(72)発明者 フアルコン，ダニエル
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニユー・ルイス・パスツール・３３、メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
(72)発明者 トーレス，ルイス
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニユー・ルイス・パスツール・３３、メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
(72)発明者 ドウオン，ヨーンチイ
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニユー・ルイス・パスツール・３３、メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
(72)発明者 クルクラスリヤ，ラビ
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニユー・ルイス・パスツール・３３、メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
(72)発明者 ズオン，ホーンボー
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０１８８６、ウエストフオード、アツサベツト・ロード・５
(72)発明者 バイ，ユインフオン
中華人民共和国、ベイジン・１００１７６、ビーデイーエー、タイヘ・ロード・６
(72)発明者 コーン，ノーマン
中華人民共和国、ベイジン・１００１７６、ビーデイーエー、タイヘ・ロード・６
(72)発明者 リウ，ユイメイ
中華人民共和国、ベイジン・１００１７６、ビーデイーエー、タイヘ・ロード・６
(72)発明者 ジユヨン，ジーシアーン
中華人民共和国、ベイジン・１００１７６、ビーデイーエー、タイヘ・ロード・６

Ｆターム(参考) 4C065 AA05 BB05 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ03 JJ04 KK04 KK06
LL07 PP03 PP07 PP08 PP09 PP10 PP12 PP13 PP16 PP17
4C072 MM10
4C084 AA19 NA05
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB22 MA01 MA02 MA04 MA05 NA14
ZA59 ZA96 ZB08 ZB13 ZB15 ZB26 ZC20 ZC41