(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-545542
(P2022-545542A)
(43)公表日　令和4年10月27日(2022.10.27)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 417/14	*(2006.01)*	C07D	417/14	CSP　4C063
A61P 37/02	*(2006.01)*	A61P	37/02	4C076
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	4C084
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P	9/00	4C086
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	25/00	4H050

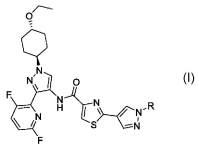
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全136頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-513277(P2022-513277)
(86)(22)出願日　令和2年8月28日(2020.8.28)
(85)翻訳文提出日　令和4年4月21日(2022.4.21)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/048528
(87)国際公開番号　WO2021/041898
(87)国際公開日　令和3年3月4日(2021.3.4)
(31)優先権主張番号　62/894,547
(32)優先日　令和1年8月30日(2019.8.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,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,
最終頁に続く

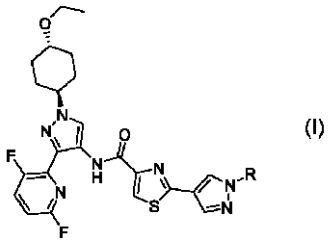
(71)出願人　504294145
ライジェル ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０， サウス サン フランシスコ， ヴェテランズ ブールバード １１８０
(74)代理人　100079108
弁理士　稲葉 良幸
(74)代理人　100109346
弁理士　大貫 敏史
(74)代理人　100117189
弁理士　江口 昭彦
(74)代理人　100134120
弁理士　内藤 和彦
(72)発明者　チョウ，ルー
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ピラゾール化合物、その製剤並びに化合物及び／又は製剤を使用する方法

(57)【要約】
式（Ｉ）
【化１】



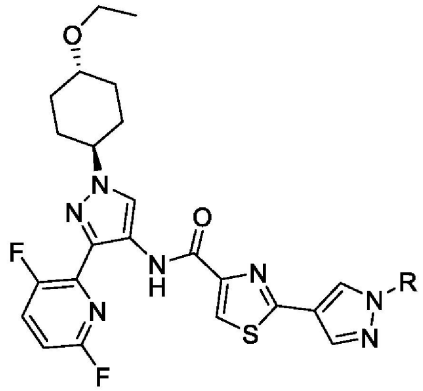
(I)



(I)

によるピラゾール化合物の実施形態が本明細書で開示される。化合物を含む組成物及び組成物を製造する方法も開示される。組成物は、ポリマーなどの担体を含み得、及び／又は組成物は、噴霧乾燥製剤であり得る。化合物及び／又は組成物を使用する方法も開示される。化合物及び／又は組成物は、ＩＲＡＫタンパク質を阻害し、及び／又は対象におけるＩＲＡＫ関連疾患又は病態を改善、治療及び／又は予防するのに有用であり得る。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
化合物であって、式１
【化１】



式１

（式中、
Ｒは、脂肪族、アシル、ヘテロシクリル、カルボキシルエステル、アミド、アルキルホスホロアミデート若しくはアルキルホスフェートであるか；又は
Ｒは、Ｈであり、及び前記化合物は、塩である）
を有する化合物。
【請求項２】
Ｒは、アルキル、アシル、カルボキシルエステル、アミド、非芳香族ヘテロシクリル、アルキルホスホロアミデート又はアルキルホスフェートである、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｒは、$C_{1\sim4}$アルキルホスフェート、$C_{1\sim4}$アルキルホスホロアミデート、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アシル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－$C_{1\sim6}$脂肪族、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^b）$_2$又は５員若しくは６員非芳香族ヘテロシクリルであり；及び
各R^bは、独立して、Ｈ、非置換$C_{1\sim6}$アルキル、－Ｎ（R^g）$_2$で置換される$C_{1\sim6}$アルキル、カルボキシルエステル又は５員若しくは６員非芳香族ヘテロシクリルであるか、又は２つのR^bは、それらが結合される窒素と一緒に、１つ又は２つの－Ｏ－又は－Ｎ（R^g）で任意選択的に介在される$C_{3\sim6}$非芳香族ヘテロシクリル部分を形成し、ここで、R^gは、Ｈ又は$C_{1\sim4}$アルキルである、請求項１又は２に記載の化合物。
【請求項４】
Ｒは、５員若しくは６員非芳香族ヘテロシクリル、ＯＨ、－ＯＣ（Ｏ）－R^a、－Ｎ（R^b）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）－R^c、カルボキシル又はそれらの組合せで任意選択的に置換される$C_{1\sim6}$アルキルであり；
R^aは、５員非芳香族ヘテロシクリル、－CH_2N（R^b）$_2$で置換されるアリール、カルボキシルで置換される$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、非置換$C_{1\sim6}$アルキル又はＮ（R^b）$_2$、カルボキシル、カルボキシルエステル、－$OC_{1\sim6}$アシル、－ＮＨＣ（Ｏ）（NH_2）$C_{1\sim6}$アルキル若しくは－（OCH_2CH_2）$_{1\sim8}$Ｎ（R^b）$_2$の１つ若しくは複数で置換される$C_{1\sim6}$アルキルであり；及び
－ＯＣ（Ｏ）－R^cは、アミノ酸から誘導され、ここで、－ＯＣ（Ｏ）－R^cの－ＯＣ（Ｏ）－部分は、前記アミノ酸の酸部分に対応し、及びR^cは、－Ｎ（R^b）$_2$又は窒素含有非芳香族ヘテロシクリルを含む、請求項３に記載の化合物。
【請求項５】
前記アミノ酸は、天然に存在するアミノ酸である、請求項４に記載の化合物。
【請求項６】

前記アミノ酸は、グリシン、バリン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン、セリン、スレオニン、アスパラギン、グルタミン、アルギニン、ヒスチジン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン又はプロリンから選択される、請求項４に記載の化合物。
【請求項７】
Ｒは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ$_{1～4}$アルキル若しくはそれらの組合せで任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$アシル部分であるか；
Ｒは、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル若しくはそれらの組合せで任意選択的に置換される５員若しくは６員非芳香族ヘテロシクリル部分であるか；
Ｒは、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ$_{1～4}$アルキル若しくはＮ（Ｒ^{b}）$_{2}$で任意選択的に置換される－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1～6}$アルキルであるか；又は
Ｒは、Ｃ$_{1～4}$アルキルで任意選択的に置換される－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキルである、請求項３に記載の化合物。
【請求項８】
Ｒは、Ｈであり、及び前記塩は、塩酸塩、クエン酸塩、ヘミクエン酸塩、ヘミ酒石酸塩、酒石酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メシル酸塩、ナトリウム塩、ヘミコハク酸塩又はコハク酸塩である、請求項１に記載の化合物。
【請求項９】
Ｒは、アルキルホスフェート又はその塩である、請求項１に記載の化合物。
【請求項１０】
アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミノ酸塩、アミノ糖塩又はトリス塩である、請求項９に記載の化合物。
【請求項１１】
一塩又は二塩である、請求項９又は１０に記載の化合物。
【請求項１２】
前記アルキルホスフェートは、一若しくは二ナトリウム塩、一若しくは二カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルギニン塩、リジン塩、一若しくは二トリス塩、アンモニウム塩、コリン塩又はメグルミン塩である、請求項９～１１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３】
Ｉ－２：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルジハイドロジェンホスフェート；
Ｉ－３：ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ホスフェート；
Ｉ－４：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルホスフェートニナトリウム塩；
Ｉ－５：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－６：２－（１－（アセチル－Ｌ－ロイシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－７：１－メチルシクロプロピル４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－

２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシレート；
Ｉ－８：１－（イソブチリルオキシ）エチル４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシレート；
Ｉ－９：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－１０：２－モルホリノエチル４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシレート；
Ｉ－１１：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミドヘミ酒石酸塩；
Ｉ－１２：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（モルホリン－４－カルボニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－１３：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（（３－モルホリノプロピル）カルバモイル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－１４：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）カルバモイル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－１５：３－モルホリノプロピル４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシレート；
Ｉ－１６：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルＬ－バリネート塩酸塩；
Ｉ－１７：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルＬ－プロリネート塩酸塩；
Ｉ－１８：１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルジハイドロジェンホスフェート；
Ｉ－１９：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルグリシネート塩酸塩；

Ｉ－２０：１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルホスフェートニナトリウム塩；
Ｉ－２１：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノエート塩酸塩；
Ｉ－２２：２－（１－アセチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－２３：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル２－アミノ－２－メチルプロパノエート塩酸塩；
Ｉ－２４：４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸；
Ｉ－２５：メチル４－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－オキソブタノエート；
Ｉ－２６：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（２－モルホリノアセチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－２７：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（２－ヒドロキシ－３－モルホリノプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－２８：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル２－モルホリノアセテート；
Ｉ－２９：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルＬ－バリネート；
Ｉ－３０：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルＬ－バリネートベンゼンスルホン酸塩；
Ｉ－３１：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルＬ－バリネートメシル酸塩；
Ｉ－３２：２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル４－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－オキソブタノエート；

Ｉ－３３：１－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）４－メチルＬ－アスパルテート塩酸塩；
Ｉ－３４：メチルＮ－（２－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－オキソエチル）－Ｎ－メチルグリシネート；
Ｉ－３５：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノエート；
Ｉ－３６：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノエートベンゼンスルホン酸塩；
Ｉ－３７：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル４－（モルホリノメチル）ベンゾエート；
Ｉ－３８：４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）１－メチルＬ－アスパルテート塩酸塩；
Ｉ－３９：（１Ｒ，２Ｒ）－２－（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）カルボニル）シクロヘキサン－１－カルボン酸；
Ｉ－４０：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノエートメシル酸塩；
Ｉ－４１：（Ｓ）－２－アミノ－４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸塩酸塩；
Ｉ－４２：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－４３：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－４４：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ハイドロジェンホスフェート酢酸ナトリウム塩；

Ｉ－４５：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルイソプロピルカーボネート；
Ｉ－４６：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルジ（（（イソプロポキシカルボニル）オキシ）メチル）ホスフェート；
Ｉ－４７：１－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）４－メチルＬ－アスパルテート；
Ｉ－４８：１－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）４－メチルＬ－アスパルテートベンゼンスルホン酸塩；
Ｉ－４９：１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルジハイドロジェンホスフェートトリス塩；
Ｉ－５０：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルグリシネートベンゼンスルホン酸塩；
Ｉ－５１：２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル４－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－オキソブタノエートベンゼンスルホン酸塩；
Ｉ－５２：２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル４－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－オキソブタノエートコハク酸塩；
Ｉ－５３：（２Ｒ，３Ｒ）－２，３－ジアセトキシ－４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸；
Ｉ－５４：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルアセテート；
Ｉ－５５：４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）１－メチルＬ－アスパルテートベンゼンスルホン酸塩；
Ｉ－５６：４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸トリス塩；
Ｉ－５７：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル４－（（Ｓ）－２

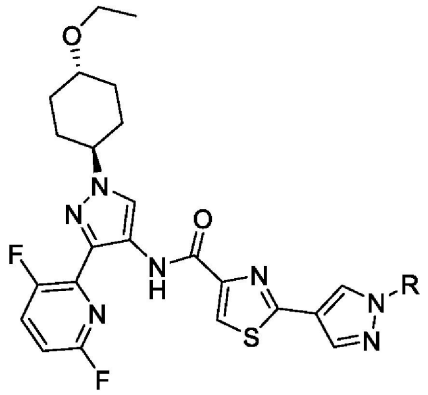
－アミノ－３－メチルブタンアミド）ブタノエート塩酸塩；
Ｉ－５８：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－５９：２－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸；
Ｉ－６０：（（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）（ヒドロキシ）ホスホリル）オキシ）メチルイソプロピルカーボネート；
Ｉ－６１：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル１－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサヘンイコサン－２１－オエート塩酸塩；
Ｉ－６２：イソプロピル（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）－Ｌ－アラニネート；
Ｉ－６３：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルジハイドロジェンホスフェートトリス塩；
Ｉ－６４：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド塩酸塩；
Ｉ－６５：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミドベンゼンスルホン酸塩；
Ｉ－６６：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド酒石酸塩；
Ｉ－６７：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミドナトリウム塩；
Ｉ－６８：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミドヘミクエン酸塩；
Ｉ－６９：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルジハイドロジェンホスフェートジトリス塩；
Ｉ－７０：ベンジル（（Ｓ）－１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート；
Ｉ－７１：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルＬ－プロリネート；

Ｉ－７２：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルグリシネート；
Ｉ－７３：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル（Ｒ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノエート；
Ｉ－７４：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル２－アミノ－２－メチルプロパノエート；
Ｉ－７５：４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）１－メチルＬ－アスパルテート；
Ｉ－７６：（Ｓ）－２－アミノ－４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸；
Ｉ－７７：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル４－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）ブタノエート；
Ｉ－７８：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル１－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサヘンイコサン－２１－オエート；
Ｉ－７９：２－（１－（アセチル－Ｄ－ロイシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－８０：２－（１－（アセチルロイシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－８１：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルＤ－バリネート；
Ｉ－８２：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルバリネート；
Ｉ－８３：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルＤ－プロリネート；
Ｉ－８４：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルプロリネート；
Ｉ－８５：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル２－アミノ－３，

３－ジメチルブタノエート；
Ｉ－８６：（１Ｓ，２Ｓ）－２－（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）カルボニル）シクロヘキサン－１－カルボン酸；
Ｉ－８７：（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）カルボニル）シクロヘキサン－１－カルボン酸；
Ｉ－８８：（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）カルボニル）シクロヘキサン－１－カルボン酸；
Ｉ－８９：２－（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）カルボニル）シクロヘキサン－１－カルボン酸；
Ｉ－９０：（Ｒ）－２－アミノ－４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸；
Ｉ－９１：２－アミノ－４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸；
Ｉ－９２：４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）１－メチルＤ－アスパルテート；
Ｉ－９３：４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）１－メチルアスパルテート；
Ｉ－９４：１－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）４－メチルＤ－アスパルテート；
Ｉ－９５：１－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）４－メチルアスパルテート；
Ｉ－９６：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル４－（（Ｒ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）ブタノエート；
Ｉ－９７：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル４－（２－アミノ－３－メチルブタンアミド）ブタノエート；
Ｉ－９８：イソプロピル（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－

イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）－Ｄ－アラニネート；
Ｉ－９９：イソプロピル（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）アラニネート；
Ｉ－１００：（２Ｒ，３Ｓ）－２，３－ジアセトキシ－４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸；
Ｉ－１０１：（２Ｓ，３Ｒ）－２，３－ジアセトキシ－４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸；
Ｉ－１０２：（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジアセトキシ－４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸；
Ｉ－１０３：２，３－ジアセトキシ－４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸；
Ｉ－１０４：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミドリン酸塩；
Ｉ－１０５：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミドゲンチジン酸塩；
Ｉ－１０６：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミドコハク酸塩；
Ｉ－１０７：ナトリウム１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルハイドロジェンホスフェート；
Ｉ－１０８：カリウム１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルハイドロジェンホスフェート；
Ｉ－１０９：カリウム１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルホスフェート；
Ｉ－１１０：１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルジハイドロジェンホスフェートアルギニン塩；
Ｉ－１１１：１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カ

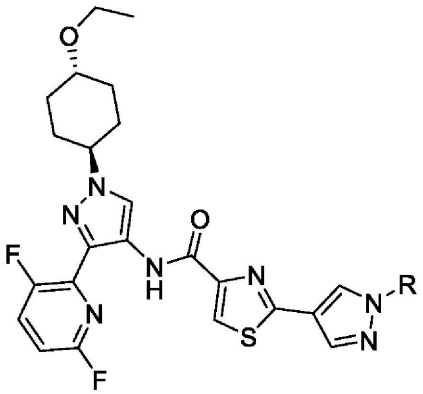
ルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルジハイドロジェンホスフェートコリン塩；
Ｉ－１１２：アンモニウム１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルハイドロジェンホスフェート；
Ｉ－１１３：１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルジハイドロジェンホスフェートリジン塩；
Ｉ－１１４：１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルジハイドロジェンホスフェートメグルミン塩；
Ｉ－１１５：マグネシウム１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルホスフェート；又は
Ｉ－１１６：カルシウム１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルホスフェート
から選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項１４】
請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容できる賦形剤とを含む組成物。
【請求項１５】
ポリマー担体と、式Ｉ：
【化２】



式Ｉ

（式中、Ｒは、脂肪族、アシル、ヘテロシクリル、カルボキシルエステル、アミド、アルキルホスホロアミデート又はアルキルホスフェートである）
による化合物とを含む噴霧乾燥組成物。
【請求項１６】
前記担体に対して１％～５０％ｗ／ｗの前記化合物を含む、請求項１５に記載の噴霧乾燥組成物。
【請求項１７】
前記ポリマーは、セルロース誘導体、ビニルポリマー、ラクチドポリマー、糖又はそれ

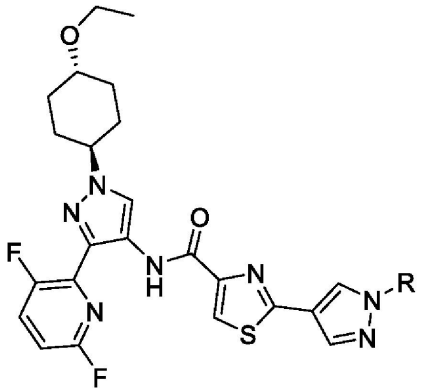
らの組合せである、請求項１５又は１６に記載の噴霧乾燥組成物。
【請求項１８】
非晶性である、請求項１５～１７のいずれか一項に記載の噴霧乾燥組成物。
【請求項１９】
１００℃～１２０℃のガラス転移温度を有する、請求項１５～１８のいずれか一項に記載の噴霧乾燥組成物。
【請求項２０】
噴霧乾燥組成物を製造する方法であって、
担体と、溶媒と、式Ｉ
【化３】



式I

（式中、Ｒは、脂肪族、アシル、ヘテロシクリル、カルボキシルエステル、アミド、アルキルホスホロアミデート又はアルキルホスフェートである）
による化合物とを含む混合物を形成することと；
前記混合物を噴霧乾燥させて、前記化合物と前記担体とを含む噴霧乾燥製剤を形成することと
を含む方法。
【請求項２１】
方法であって、有効量の、請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物又は請求項１４～１９のいずれか一項に記載の組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法。
【請求項２２】
ＩＲＡＫ阻害剤が適応される疾患又は病態を治療する方法である、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記疾患は、自己免疫疾患、炎症性疾患、心血管疾患、神経変性疾患、アレルギー性疾患、多臓器不全、腎臓病、血小板凝集、癌、移植、精子の運動性、赤血球の欠乏、移植片拒絶、肺損傷、呼吸器疾患、虚血状態、細菌感染、ウイルス感染、免疫調節疾患又はそれらの組合せである、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
第２の治療剤を投与することをさらに含む、請求項２１に記載の方法。
【請求項２５】
前記第２の治療剤は、鎮痛剤、抗生物質、抗凝固剤、抗体、抗炎症剤、免疫抑制剤、グアニル酸シクラーゼ－Ｃアゴニスト、腸分泌促進剤、抗ウイルス剤、抗癌剤、抗真菌剤又はそれらの組合せである、請求項２４に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】

【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、全体が参照により本明細書に援用される、２０１９年８月３０日に出願された米国仮特許出願第６２／８９４，５４７号の出願日遡及の利益を主張するものである。
【０００２】
本開示は、化合物、その製剤並びにインターロイキン受容体関連キナーゼ（ＩＲＡＫ）を阻害するため、及び／又はＩＲＡＫ阻害剤を対象に送達するため、並びにＩＲＡＫに関連する疾患及び病態を治療するためなど、この化合物を使用する方法の実施形態に関する。
【背景技術】
【０００３】
インターロイキン－１受容体関連キナーゼ（ＩＲＡＫ）は、toll様受容体（ＴＬＲ）及びインターロイキン－１受容体（ＩＬ－１Ｒ）シグナル伝達過程などのシグナル伝達過程の重要なメディエータである。ＩＲＡＫは、炎症、アポトーシス及び細胞分化を制御するシグナル伝達ネットワークを調節することに関与する。４つのＩＲＡＫ遺伝子がヒトゲノム（ＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ２、ＩＲＡＫ３及びＩＲＡＫ４）中で同定されており、研究により、異なる必須の生物学的役割が明らかにされた。ＩＲＡＫ１及びＩＲＡＫ４は、キナーゼ活性を呈することが示された。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００４】
概要
とりわけ、ＩＲＡＫ阻害剤などのキナーゼ阻害剤として有用であり、及び／又はＩＲＡＫ阻害剤を、それを必要とする対象に送達するのに有用である化合物及びそのような化合物を含む組成物が本明細書で開示される。ある実施形態において、化合物は、ＩＲＡＫ阻害剤化合物のプロドラッグ及び／又は塩である。特定の開示される実施形態は、式Ｉ：
【化１】



式Ｉ

（式中、Ｒは、アルキル、アシル、カルボキシルエステル、アミド、非芳香族ヘテロシクリル、アルキルホスホロアミデート又はアルキルホスフェートなど、水素、脂肪族、アシル、ヘテロシクリル、カルボキシルエステル、アミド、アルキルホスホロアミデート又はアルキルホスフェートである）
を有する化合物に関する。代わりに、Ｒは、水素であり、化合物は、塩である。ある実施形態において、Ｒは、Ｃ$_{1～4}$アルキルホスフェート、Ｃ$_{1～4}$アルキルホスホロアミデート、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$アシル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1～6}$脂肪族、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$又は５員若しくは６員非芳香族ヘテロシクリルである。また、各Ｒ^{b}は、独立して、Ｈ、非置換Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｎ（Ｒ^{g}）$_{2}$で置換されるＣ$_{1～6}$アルキル、カルボキシルエステル又は５員若しくは６員非芳香族ヘテロシクリルであるか、又は２つのＲ

^{b}は、それらが結合される窒素と一緒に、１つ又は２つの－Ｏ－又は－Ｎ（Ｒ^{g}）で任意選択的に介在されるＣ$_{3～6}$非芳香族ヘテロシクリル部分を形成し、ここで、Ｒ^{g}は、Ｈ又はＣ$_{1～4}$アルキルである。Ｒは、５員若しくは６員非芳香族ヘテロシクリル、ＯＨ、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{c}、カルボキシル又はそれらの組合せで任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$アルキルであり得、ここで、Ｒ^{a}は、５員非芳香族ヘテロシクリル、－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$で置換されるアリール、カルボキシルで置換されるＣ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、非置換Ｃ$_{1～6}$アルキル又はＮ（Ｒ^{b}）$_{2}$、カルボキシル、カルボキシルエステル、－ＯＣ$_{1～6}$アシル、－ＮＨＣ（Ｏ）（ＮＨ$_{2}$）Ｃ$_{1～6}$アルキル若しくは－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{1～8}$Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$の１つ若しくは複数で置換されるＣ$_{1～6}$アルキルである。また、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{c}は、アミノ酸から誘導され、ここで、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{c}の－ＯＣ（Ｏ）－部分は、アミノ酸の酸部分に対応し、及びＲ^{c}は、－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$又は窒素含有非芳香族ヘテロシクリルを含む。アミノ酸は、天然に存在するアミノ酸であり得、及び／又はグリシン、バリン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン、セリン、スレオニン、アスパラギン、グルタミン、アルギニン、ヒスチジン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン若しくはプロリンから選択され得る。

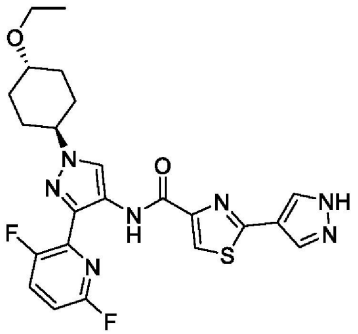
【０００５】

代わりに、Ｒは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ$_{1～4}$アルキル又はそれらの組合せで任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$アシル部分であり得る。ある実施形態において、Ｒは、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル又はそれらの組合せで任意選択的に置換される５又は６員非芳香族ヘテロシクリル部分である。しかし、他の実施形態において、Ｒは、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ$_{1～4}$アルキル若しくはＮ（Ｒ^{b}）$_{2}$で任意選択的に置換される－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1～6}$アルキルであるか、又はＲは、Ｃ$_{1～4}$アルキルで任意選択的に置換される－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキルである。

【０００６】

特定の実施形態において、Ｒは、水素であり、及び塩は、塩酸塩、クエン酸塩、ヘミクエン酸塩、ヘミ酒石酸塩、酒石酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メシル酸塩、ナトリウム塩、ヘミコハク酸塩又はコハク酸塩である。しかし、他の実施形態において、Ｒは、塩ではなく、及び／又は化合物は、

【化２】



のプロドラッグであり得る。

【０００７】

化合物と、薬学的に許容できる担体とを含む組成物の実施形態も本明細書で開示される。組成物は、担体と、式Ｉによる化合物とを含む噴霧乾燥組成物であり得る。しかし、噴霧乾燥組成物に関して、Ｒは、Ｈ、アルキル、アシル、カルボキシルエステル、アミド、非芳香族ヘテロシクリル、アルキルホスホロアミデート又はアルキルホスフェートなど、Ｈ、脂肪族、アシル、ヘテロシクリル、カルボキシルエステル、アミド、アルキルホスホロアミデート又はアルキルホスフェートであり得る。典型的には、式Ｉによる化合物は、噴霧乾燥される場合、塩の形態ではない。例えば、本明細書で開示される噴霧乾燥製剤の

ための好適な化合物としては、Ｒが水素、脂肪族、アシル、ヘテロシクリル、カルボキシルエステル又はアミドである式Ｉの化合物が挙げられる。

【０００８】

担体は、ポリマー、例えばセルロース誘導体、ビニルポリマー、ラクチドポリマー、糖又はそれらの組合せであり得る。ある実施形態において、セルロース誘導体は、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣＰ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）若しくはそれらの組合せであるか；ビニルポリマーは、ポリ（ビニルピロリドン）（ＰＶＰ）、ポリ（ビニルピロリドン－ｃｏ－酢酸ビニル）（ＰＶＰＶＡ）若しくはそれらの組合せであるか；ラクチドポリマーは、ポリラクチド（ＰＬＡ）、ポリラクチド－ｃｏ－グリコリド（ＰＬＧＡ）若しくはそれらの組合せであるか；又は糖は、スクロース、トレハロース若しくはそれらの組合せである。特定の実施形態において、担体は、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、Ｍグレード及び／又はファイングレード酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースであり得る。

【０００９】

組成物は、担体に対して１％～５０％ｗ／ｗ又は担体に対して１０％～３５％ｗ／ｗなど、有効量の、式Ｉによる化合物を含み得る。さらに又は代わりに、噴霧乾燥組成物は、着香剤、安定剤、充填剤又はそれらの組合せをさらに含み得る。また、いずれの実施形態でも、組成物は、非晶性であり、及び／又は１０５℃～１１０℃若しくは１０７℃～１１０℃などの１００℃～１２０℃のガラス転移温度を有し得る。

【００１０】

特定の実施形態において、組成物は、２０％の、開示される化合物と、８０％のＨＰＭＣＡＳ－ＭＦとを含む。

【００１１】

噴霧乾燥組成物を製造する方法の実施形態も本明細書で開示される。方法は、式Ｉによる化合物と、担体と、溶媒との混合物を形成することと、混合物を噴霧乾燥させて、化合物と担体とを含む噴霧乾燥製剤を形成することとを含み得る。

【００１２】

開示される化合物及び／又は化合物を含む組成物を使用する方法の実施形態も開示される。方法は、有効量の化合物又は組成物を、それを必要とする対象に投与することなど、化合物を含む組成物の化合物を対象に投与することを含み得る。方法は、ＩＲＡＫ阻害剤が適応される疾患又は病態を治療する方法であり得る。ある実施形態において、疾患は、自己免疫疾患、炎症性疾患、心血管疾患、神経変性疾患、アレルギー性疾患、多臓器不全、腎臓病、血小板凝集、癌、移植、精子の運動性、赤血球の欠乏、移植片拒絶、肺損傷、呼吸器疾患、虚血状態、細菌感染、ウイルス感染、免疫調節疾患又はそれらの組合せである。

【００１３】

方法は、第２の治療剤を投与することを含み得る。第２の治療剤は、鎮痛剤、抗生物質、抗凝固剤、抗体、抗炎症剤、免疫抑制剤、グアニル酸シクラーゼ－Ｃアゴニスト、腸分泌促進剤、抗ウイルス剤、抗癌剤、抗真菌剤又はそれらの組合せであり得る。ある実施形態において、第２の治療剤は、化合物又は組成物と実質的に同時に投与される。他の実施形態において、第２の治療剤は、連続的に任意の順序で化合物又は組成物と共に投与され、化合物又は組成物と第２の治療剤とは、化合物又は組成物の有効な期間が第２の治療剤の有効な期間と重複するように投与され得る。

【００１４】

さらに、ＩＲＡＫタンパク質を、有効量の、開示される化合物又は化合物を含む組成物と接触させることを含む、ＩＲＡＫタンパク質を阻害する方法の実施形態が開示される。また、ある実施形態において、ＩＲＡＫタンパク質は、対象中にある。

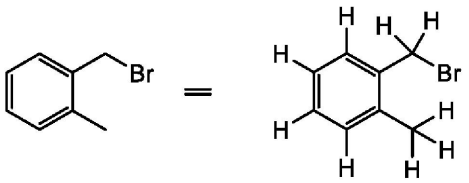
【００１５】

本発明の上記及び他の目的、特徴及び利点は、添付される図を参照して進む以下の詳細

な説明からより明らかになるであろう。
【図面の簡単な説明】
【００１６】
図面の簡単な説明
【図１】２５℃で種々の相対湿度条件下の、開示される噴霧乾燥製剤の一実施形態の質量の変化を表す、目標相対湿度（ＲＨ）に対する質量のパーセント変化の動的水蒸気収着（ＤＶＳ）プロットである。プロットは、２つの等温線を与える：１は、増加する相対湿度ステップに伴う質量の変化を表す収着プロットであり；２は、減少する相対湿度ステップに伴う質量の変化を表す脱着プロットである。
【図２】開示される噴霧乾燥製剤の一実施形態の倍率４００倍の偏光顕微鏡法（ＰＬＭ）画像を示すデジタル画像である。
【図３】開示される噴霧乾燥製剤の一実施形態のＸ線粉末回折パターンを表す、散乱角に対する強度のグラフである。
【図４】異なる温度での分散体の重量変化及び熱流を表す、噴霧乾燥製剤の一実施形態の熱重量分析（ＴＧＡ）及び示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロットの両方を与える、温度に対する重量及び熱流のグラフである。
【図５】噴霧乾燥製剤の一実施形態の熱流を表し、その実施形態のガラス転移温度（Ｔｇ）が１０８．３℃であることを示す、温度に対する可逆熱流の変調ＤＳＣ（ｍＤＳＣ）プロットである。
【図６】２５℃で種々の相対湿度条件下の、化合物Ｉ－１の結晶性試料の一実施形態の質量の変化を表す、目標相対湿度に対する質量のパーセント変化のＤＶＳプロットである。プロットは、２つの等温線を与える：１は、増加する相対湿度ステップに伴う質量の変化を表す収着プロットであり；２は、減少する相対湿度ステップに伴う質量の変化を表す脱着プロットである。
【図７】化合物Ｉ－１の結晶性試料の倍率４００倍のＰＬＭ画像を示すデジタル画像である。
【図８】化合物Ｉ－１の結晶性試料のＸ線粉末回折パターンを表す、散乱角に対する強度のグラフである。
【図９】異なる温度での製剤の重量変化及び熱流を表す、化合物Ｉ－１の結晶性試料の熱重量分析（ＴＧＡ）及び示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロットの両方を与える、温度に対する重量及び熱流のグラフである。
【図１０】化合物Ｉ－１の結晶性試料の熱流を表し、結晶性試料のガラス転移温度（Ｔｇ）が１０６．１℃であることを示す、温度に対する可逆熱流のｍＤＳＣプロットである。
【図１１】コハク酸塩共結晶（化合物Ｉ－１０６）としての化合物Ｉ－１を３匹の対象のそれぞれに投与することから生じた個別の血漿濃度及び平均血漿濃度を表す、時間で表す時間に対する血漿濃度のグラフであり、結果は、化合物Ｉ－１の５ｍｇ／ｋｇの投与量に正規化された。
【図１２】リン酸塩共結晶（化合物Ｉ－１０４）としての化合物Ｉ－１を３匹の対象のそれぞれに投与することから生じた個別の血漿濃度及び平均血漿濃度を表す、時間で表す時間に対する血漿濃度のグラフであり、結果は、化合物Ｉ－１の５ｍｇ／ｋｇの投与量に正規化された。
【図１３】ゲンチジン酸塩共結晶（化合物Ｉ－１０５）としての化合物Ｉ－１を３匹の対象のそれぞれに投与することから生じた個別の血漿濃度及び平均血漿濃度を表す、時間で表す時間に対する血漿濃度のグラフであり、結果は、化合物Ｉ－１の５ｍｇ／ｋｇの投与量に正規化された。
【図１４】酒石酸塩共結晶（化合物Ｉ－１１）としての化合物Ｉ－１を３匹の対象のそれぞれに投与することから生じた個別の血漿濃度及び平均血漿濃度を表す、時間で表す時間に対する血漿濃度のグラフであり、結果は、化合物Ｉ－１の５ｍｇ／ｋｇの投与量に正規化された。
【図１５】化合物Ｉ－１の５ｍｇ／ｋｇの投与量を与えるのに十分である、開示される噴

霧乾燥製剤の一実施形態の投与量を投与することから生じた、３匹の対象のそれぞれ由来の化合物Ｉ－１の血漿濃度及び平均血漿濃度を表す、時間に対する血漿濃度のグラフである。
【図１６】化合物Ｉ－１の５ｍｇ／ｋｇの投与量を与えるのに十分である、開示される噴霧乾燥製剤の一実施形態の投与量を投与することから生じた、３匹の対象のそれぞれ由来の化合物Ｉ－１の代謝物の血漿濃度及び平均血漿濃度を表す、時間に対する血漿濃度のグラフである。
【図１７】オレンジジュースで希釈されたストック溶液としての５ｍｇ／ｋｇの化合物Ｉ－１を投与することから生じた、３匹の対象のそれぞれ由来の化合物Ｉ－１の血漿濃度及び平均血漿濃度を表す、時間に対する血漿濃度のグラフである。
【図１８】オレンジジュースで希釈されたストック溶液としての５ｍｇ／ｋｇの化合物Ｉ－１を投与することから生じた、３匹の対象のそれぞれ由来の化合物Ｉ－１の代謝物の血漿濃度及び平均血漿濃度を表す、時間に対する血漿濃度のグラフである。
【図１９】開示される噴霧乾燥製剤の一実施形態及び有機溶液／有機ジュース製剤の薬物動態的データの表である。
【図２０】化合物Ｉ－１８のカリウム塩のＤＶＳ等温線プロットである。
【図２１】化合物Ｉ－１８のアルギニン塩のＤＶＳ等温線プロットである。
【図２２】化合物Ｉ－１８のコリン塩のＤＶＳ等温線プロットである。
【図２３】化合物Ｉ－１８のトリス塩のＤＶＳ等温線プロットである。
【発明を実施するための形態】
【００１７】
詳細な説明
Ｉ．定義
用語の以下の説明は、本開示をよりよく説明し、本開示の実施において当業者を導くために与えられる。本明細書で使用される通り、「含む」は、「包含する」を意味し、単数形「１つの（ａ）」若しくは「１つの（ａｎ）」又は「その」は、文脈により別途明確に示されない限り、複数の参照を含む。用語「又は」は、文脈により別途明確に示されない限り、述べられた択一的な要素の１つの要素又は２つ以上の要素の組合せを指す。
【００１８】
特に説明がない限り、本明細書において使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者に一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと類似の又は均等な方法及び材料が本開示の実施又は試験に使用され得るが、好適な方法及び材料が後述される。材料、方法及び例は、例示的なものに過ぎず、限定的なものであると意図されていない。本開示の他の特徴は、以下の詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかである。
【００１９】
特記されない限り、本明細書又は特許請求の範囲に使用される、成分、分子量、パーセンテージなどの量を表す全ての数字は、用語「約」により修飾されていると理解されるものとする。したがって、特記されない限り、明示的又は黙示的を問わず、述べられる数値パラメータは、求められる所望の性質及び／又は標準的な試験条件／方法での検出の限界に左右され得る近似値である。議論される従来技術から実施形態を直接的且つ明確に区別する場合、実施形態の数値は、用語「約」が列挙されない限り、近似値ではない。
【００２０】
化学構造が示されるか又は記載されている場合、特に明示されない限り、各炭素が４の原子価に合致するように、全ての炭素が水素を含むものと仮定される。例えば、以下の概略図の左側の構造中、９個の水素原子が暗示されている。９個の水素原子は、右側の構造中に示されている。

【化３】



【００２１】

場合により、構造中の特定の原子が水素又は水素原子を有するものとして本文の式中に記載されることがある（例えば、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）。上記の記述的手法が、有機構造の説明に簡潔さ及び簡単さを与えるために化学分野において一般的であることが当業者によって理解されるであろう。

【００２２】

当業者は、定義が特定の化合物をさらに説明するために組み合わされ得ることを理解するであろう。例えば、ヒドロキシ脂肪族は、ヒドロキシ（－ＯＨ）基で置換される脂肪族基を指し、ハロアルキルアリールは、アルキル基で置換されるアリール基を指し、ここで、アルキル基は、ハロゲンでも置換され、アリールが置換基の基礎名であるため、親構造への結合点はアリール部分を介する。

【００２３】

本明細書において使用される際、「置換」という用語は、用語中の全ての後続の修飾を指し、例えば「置換アリールＣ$_{1～8}$アルキル」という用語中、置換は、「Ｃ$_{1～8}$アルキル」部分、「アリール」部分又はアリールＣ$_{1～8}$アルキル基の両方の部分で起こり得る。また、例として、アルキルは、置換シクロアルキル基を含む。

【００２４】

規定の基又は部分を修飾するのに使用される場合の「置換」は、規定の基又は部分の少なくとも１個、場合により２個以上の水素原子が、独立して、以下に定義される同じか又は異なる置換基で置換されることを意味する。特定の実施形態において、基、部分又は置換基は、「非置換」又は「置換」のいずれかとして明確に定義されない限り、置換されるか又は非置換であり得る。したがって、本明細書において規定される基のいずれも、非置換であるか又は置換され得る。特定の実施形態において、置換基は、置換されると明確に定義されていることもされていないこともあるが、任意選択的に置換されるものと依然として考えられる。例えば、「アルキル」置換基は、非置換であるか又は置換され得るが、「非置換アルキル」が置換されていることはない。

【００２５】

規定の基又は部分中の飽和炭素原子における１個又は複数の水素原子を置換するための「置換基（substituent）」又は「置換基（substituent group）」は、特に規定されない限り、－Ｒ^{60}、ハロ、＝Ｏ、－ＯＲ^{70}、－ＳＲ^{70}、－Ｎ（Ｒ^{80}）$_2$、ハロアルキル、パーハロアルキル、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、＝Ｎ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＳＯ$_3^-$Ｍ$^+$、－ＳＯ$_3$Ｒ^{70}、－ＯＳＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＯＳＯ$_3^-$Ｍ$^+$、－ＯＳＯ$_3$Ｒ^{70}、－Ｐ（Ｏ）（Ｏ$^-$）$_2$（Ｍ$^+$）$_2$、－Ｐ（Ｏ）（Ｏ$^-$）$_2$Ｍ$^{2+}$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{70}）Ｏ$^-$Ｍ$^+$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{70}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{70}、－Ｃ（Ｓ）Ｒ^{70}、－Ｃ（ＮＲ^{70}）Ｒ^{70}、－ＣＯ$_2^-$Ｍ$^+$、－ＣＯ$_2$Ｒ^{70}、－Ｃ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{80}）$_2$、－Ｃ（ＮＲ^{70}）（Ｒ^{80}）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{70}、－ＯＣ（Ｓ）Ｒ^{70}、－ＯＣＯ$_2^-$Ｍ$^+$、－ＯＣＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＯＣ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｓ）Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}ＣＯ$_2^-$Ｍ$^+$、－ＮＲ^{70}ＣＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{80}）$_2$、－ＮＲ^{70}Ｃ（ＮＲ^{70}）Ｒ^{70}及び－ＮＲ^{70}Ｃ（ＮＲ^{70}）Ｎ（Ｒ^{80}）$_2$であり、ここで、Ｒ^{60}が、１、２又は３つのＯＨで任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$アルキルであり；各Ｒ^{70}が、それぞれの出現について独立して、水素又はＲ^{60}であり；各Ｒ^{80}が、それぞれの出現について独立して、Ｒ^{70}であるか、又は代わりに、２つのＲ^{80}基が、それらが結合される窒素原子と

一緒に、Ｏ、Ｎ及びＳであって、そのうちのＮが、任意選択的にＨ又はＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキル置換を有する、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１～４個の同じか又は異なる追加的なヘテロ原子を任意選択的に含む３員～７員非芳香族ヘテロアリシクリルを形成し；及び各Ｍ$^+$が、正味の単一の正電荷を有する対イオンである。各Ｍ$^+$は、それぞれの出現について独立して、例えばＫ$^+$、Ｎａ$^+$、Ｌｉ$^+$などのアルカリ金属イオン；$^+$ＮＨ$_4$若しくは$^+$Ｎ（Ｒ^{60}）$_4$などのアンモニウムイオン；リジンイオン（例えば、Ｌ－リジンイオン）若しくはＬ－アルギニンイオンなどのアルギニンイオンなどの天然に存在するアミノ酸対イオンなどのプロトン化アミノ酸イオン；メグルミンなどのアミノ糖；又は［Ｃａ$^{2+}$］$_{0.5}$、［Ｍｇ$^{2+}$］$_{0.5}$若しくは［Ｂａ$^{2+}$］$_{0.5}$（下付き文字「０．５」は、例えば、そのような二価アルカリ土類イオンの対イオンの一方が、本発明の化合物のイオン化された形態であり得、他方がクロリドなどの典型的な対イオンであるか、又は２つのイオン化された化合物がそのような二価アルカリ土類イオンの対イオンとして機能し得るか、又は二重にイオン化された化合物がそのような二価アルカリ土類イオンの対イオンとして機能し得ることを意味する）などのアルカリ土類金属イオンである。具体例として、－Ｎ（Ｒ^{80}）$_2$としては、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－アルキル、－ＮＨ－ピロリジン－３－イル、Ｎ－ピロリジニル、Ｎ－ピペラジニル、４Ｎ－メチル－ピペラジン－１－イル、Ｎ－モルホリニルなどが挙げられる。単一の炭素上の任意の２個の水素原子が、＝Ｏ、＝ＮＲ^{70}、＝Ｎ－ＯＲ^{70}、＝Ｎ$_2$又は＝Ｓで置換され得る。

【００２６】

不飽和炭素を含有する基中の不飽和炭素原子における水素原子を置換するための置換基は、特に規定されない限り、－Ｒ^{60}、ハロ、－Ｏ$^-$Ｍ$^+$、－ＯＲ^{70}、－ＳＲ^{70}、－Ｓ$^-$Ｍ$^+$、－Ｎ（Ｒ^{80}）$_2$、パーハロアルキル、－ＣＮ、－ＯＣＮ、－ＳＣＮ、－ＮＯ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＳＯ$_3$$^-$Ｍ$^+$、－ＳＯ$_3$Ｒ^{70}、－ＯＳＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＯＳＯ$_3$$^-$Ｍ$^+$、－ＯＳＯ$_3$Ｒ^{70}、－ＰＯ$_3$$^{-2}$（Ｍ$^+$）$_2$、－ＰＯ$_3$$^{-2}$Ｍ$^{2+}$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{70}）Ｏ$^-$Ｍ$^+$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{70}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{70}、－Ｃ（Ｓ）Ｒ^{70}、－Ｃ（ＮＲ^{70}）Ｒ^{70}、－ＣＯ$_2$$^-$Ｍ$^+$、－ＣＯ$_2$Ｒ^{70}、－Ｃ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、－Ｃ（ＮＲ^{70}）Ｎ（Ｒ^{80}）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{70}、－ＯＣ（Ｓ）Ｒ^{70}、－ＯＣＯ$_2$$^-$Ｍ$^+$、－ＯＣＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＯＣ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｓ）Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}ＣＯ$_2$$^-$Ｍ$^+$、－ＮＲ^{70}ＣＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{80}）$_2$、－ＮＲ^{70}Ｃ（ＮＲ^{70}）Ｒ^{70}及び－ＮＲ^{70}Ｃ（ＮＲ^{70}）Ｎ（Ｒ^{80}）$_2$であり、ここで、Ｒ^{60}、Ｒ^{70}、Ｒ^{80}及びＭ$^+$が前に定義されるとおりであり、ただし、置換アルケン又はアルキンの場合、置換基は、－Ｏ$^-$Ｍ$^+$、－ＯＲ^{70}、－ＳＲ^{70}又は－Ｓ$^-$Ｍ$^+$ではない。

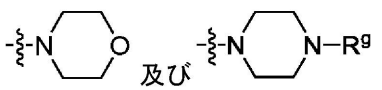
【００２７】

窒素原子を含有する基中のこのような窒素原子における水素原子を置換するための置換基は、特に規定されない限り、－Ｒ^{60}、－Ｏ$^-$Ｍ$^+$、－ＯＲ^{70}、－ＳＲ^{70}、－Ｓ$^-$Ｍ$^+$、－Ｎ（Ｒ^{80}）$_2$、パーハロアルキル、－ＣＮ、－ＮＯ、－ＮＯ$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{70}、－ＳＯ$_3$$^-$Ｍ$^+$、－ＳＯ$_3$Ｒ^{70}、－ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{70}、－ＯＳＯ$_3$$^-$Ｍ$^+$、－ＯＳＯ$_3$Ｒ^{70}、－ＰＯ$_3$$^{2-}$（Ｍ$^+$）$_2$、－ＰＯ$_3$$^{2-}$Ｍ$^{2+}$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{70}）Ｏ$^-$Ｍ$^+$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{70}）（ＯＲ^{70}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{70}、－Ｃ（Ｓ）Ｒ^{70}、－Ｃ（ＮＲ^{70}）Ｒ^{70}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{70}、－Ｃ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、－Ｃ（ＮＲ^{70}）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{70}、－ＯＣ（Ｓ）Ｒ^{70}、－ＯＣＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＯＣ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｓ）Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}ＣＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{80}）$_2$、－ＮＲ^{70}Ｃ（ＮＲ^{70}）Ｒ^{70}及び－ＮＲ^{70}Ｃ（ＮＲ^{70}）Ｎ（Ｒ^{80}）$_2$であり、ここで、Ｒ^{60}、Ｒ^{70}、Ｒ^{80}及びＭ$^+$が前に定義されるとおりである。

【００２８】

一実施形態において、置換される基は、１つの置換基、２つの置換基、置換基又は４つの置換基を有する。

【００２９】
さらに、基又は部分が、置換される置換基で置換される実施形態において、このような置換される置換基のネスティングは、３つに限定され、それによりポリマーの形成を防ぐ。したがって、親構造に結合される、それ自体が第３の基における置換基である第２の基における置換基である第１の基を含む基又は部分において、第１の（最の外側の）基は、非置換置換基でのみ置換され得る。例えば、－（アリール－１）－（アリール－２）－（アリール－３）を含む基において、アリール－３は、それ自体が置換されていない置換基でのみ置換され得る。
【００３０】
「アシル」は、基－Ｃ（Ｏ）Ｒを指し、ここで、Ｒが、Ｈ、脂肪族、ヘテロ脂肪族、複素環式又はアリールである。例示的なアシル部分としては、限定はされないが、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$ハロアルキル－Ｃ（Ｏ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）アルケニル、－Ｃ（Ｏ）シクロアルケニル、－Ｃ（Ｏ）アリール、－Ｃ（Ｏ）ヘテロアリール又は－Ｃ（Ｏ）ヘテロシクリルが挙げられる。具体例としては、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｍｅ、－Ｃ（Ｏ）Ｅｔ又は－Ｃ（Ｏ）シクロプロピルが挙げられる。
【００３１】
「脂肪族」は、アルキル、アルケニル、アルキニル基、それらの環状形態（シクロアルキル、シクロアルケニル又はシクロアルキニルなど）を含み、直鎖状及び分枝鎖状構成並びに全ての立体異性体及び位置異性体もさらに含む、実質的に炭化水素ベースの基又は部分を指す。明白にそうではないと述べられていない限り、脂肪族基は、１～２５個の炭素原子；例えば１～１５個、１～１０個、１～６個又は１～４個の炭素原子を含有し、環状脂肪族は、３～２５個の炭素原子；例えば３～１５個、３～１０個、３～６個又は３～４個の炭素原子を含有する。
【００３２】
「アルキル」は、１～２５個の炭素原子、典型的に、１～１０個の炭素原子（１～６個の炭素原子（$Ｃ_{1}$～$_{6}$アルキル）又は１～４個の炭素原子（$Ｃ_{1}$～$_{4}$アルキル））を有する飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。アルキル部分は、置換されるか又は非置換であり得る。この用語は、例として、メチル（$ＣＨ_{3}$）、エチル（$－ＣＨ_{2}ＣＨ_{3}$）、ｎ－プロピル（$－ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＣＨ_{3}$）、イソプロピル（$－ＣＨ（ＣＨ_{3}）_{2}$）、ｎ－ブチル（$－ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＣＨ_{3}$）、イソブチル（$－ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}（ＣＨ_{3}）_{2}$）、ｓｅｃ－ブチル（$－ＣＨ（ＣＨ_{3}）（ＣＨ_{2}ＣＨ_{3}）$）、ｔ－ブチル（$－Ｃ（ＣＨ_{3}）_{3}$）、ｎ－ペンチル（$－ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＣＨ_{3}$）及びネオペンチル（$－ＣＨ_{2}Ｃ（ＣＨ_{3}）_{3}$）などの直鎖状及び分枝鎖状ヒドロカルビル基を含む。
【００３３】
「アルコキシ」は、基－Ｏ－アルキルを指す。
【００３４】
「アミノ」は、基$－ＮＨ_{2}$、－ＮＨＲ又は－ＮＲＲを指し、ここで、各Ｒが、独立して、Ｈ、脂肪族、アリール又は複素環式から選択されるか、又は２つのＲ基が、それに結合される窒素と一緒に、複素環を形成する。このような複素環の例としては、２つのＲ基が、それらが結合される窒素と一緒に、以下の基
【化４】



中など、－Ｏ－又は－Ｎ（$Ｒ^{ｇ}$）などの１つ又は２つのヘテロ原子基で任意選択的に介在される$－（ＣＨ_{2}）_{2～5}－$環を形成するものが挙げられ、ここで、$Ｒ^{ｇ}$が、$Ｒ^{７０}$、－Ｃ（Ｏ）$Ｒ^{７０}$、－Ｃ（Ｏ）$ＯＲ^{６０}$又は－Ｃ（Ｏ）$Ｎ（Ｒ^{８０}）_{2}$である。
【００３５】

「アミド」は、基－Ｎ（Ｈ）アシル又は－Ｃ（Ｏ）アミノを指す。

【００３６】

「芳香脂肪族」は、脂肪族部分を介して親化合物に結合されたアリール基を指す。芳香脂肪族は、ベンジル及びフェニルエチルなどのアラルキル又はアリールアルキル基を含む。

【００３７】

「アリール」は、単環（例えば、フェニル）又は少なくとも１つの環が芳香族である複数の縮合環（例えば、ナフチル）を有する、特に規定されない限り、５～１５個の環原子の芳香族基を指す。少なくとも１つが芳香族であり、１つが芳香族ではない複数の環を有する基の場合、このような基は、化合物の残りの部分に対する結合点が、アリール基の芳香族部分の原子を介する限り、なお「アリール」と呼ばれる。アリール基は、単環式、二環式、三環式又は四環式であり得る。特に記載しない限り、アリール基は、置換されるか又は非置換であり得る。

【００３８】

「カルボキシル」、「カルボキシ」又は「カルボキシレート」は、－CO_2H、－Ｃ（Ｏ）O^-又はその塩を指す。

【００３９】

組合せ：組合せは、少なくとも１種の成分の有効な期間が少なくとも１種の他の成分の有効な期間と重複するように投与される２種以上の成分を含む。組合せ又はその成分は、組成物であり得る。ある実施形態において、投与される全成分の有効な期間は、互いに重複する。３種の成分を含む組合せの例示的な実施形態において、投与される第１の成分の有効な期間は、第２及び第３の成分の有効な期間と重複し得るが、第２及び第３の成分の有効な期間は、独立して、互いに重複することも又はしないこともある。３種の成分を含む組合せの別の例示的な実施形態において、投与される第１の成分の有効な期間は、第２の成分の有効な期間と重複するが、第３の成分の有効な期間と重複せず；第２の成分の有効な期間は、第１及び第３の成分の有効な期間と重複する。組合せは、成分を含む組成物、１種若しくは複数の成分及び別の個別の成分（又は複数の成分）を含む組成物若しくは残りの成分を含む組成物であり得るか、又は組合せは、２種以上の個別の成分であり得る。ある実施形態において、２種以上の成分は、２つ以上の異なる時間に投与される同じ成分、実質的に同時に若しくは連続的に任意の順序で投与される２種以上の異なる成分又はそれらの組合せを含み得る。

【００４０】

「カルボキシルエステル」又は「カルボキシエステル」は、基－Ｃ（Ｏ）ＯＲを指し、ここで、Ｒが、脂肪族、ヘテロ脂肪族及び複素環式（アリール及びヘテロアリールを含む）である。

【００４１】

「脂環式」は、結合点が、脂環式基の脂肪族領域の原子を介する限り、単環（例えば、シクロヘキシル）又は少なくとも１つが脂肪族である、縮合、架橋又はスピロ環系中などの複数の環を有する脂環式基を指す。脂環式は、シクロアルキル、シクロアルケニル及びシクロアルキニルを含む、飽和及び不飽和系を含む。例示的な脂環式基としては、限定はされないが、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、シクロペンテニル又はシクロヘキセニルが挙げられる。

【００４２】

「ヘテロ脂肪族」は、少なくとも１個のヘテロ原子及び少なくとも１個の炭素原子を有する脂肪族化合物又は基を指し、すなわち、少なくとも２個の炭素原子を含む脂肪族化合物又は基からの１個又は複数の炭素原子が、少なくとも１個の孤立電子対を有する原子、典型的には窒素、酸素、リン、ケイ素又は硫黄により置き換えられている。ヘテロ脂肪族化合物又は基は、ヘテロシクロ脂肪族基など、置換若しくは非置換、分岐鎖若しくは非分岐鎖、キラル若しくはアキラル及び／又は非環状若しくは環状であり得る。

【００４３】

「ヘテロシクリル」及び「複素環」は、芳香族及び非芳香族環系を指し、より詳細には、炭素原子及び少なくとも１個（１～５個など）のヘテロ原子を含む安定した３員～１５員環部分を指す。ヘテロシクリル部分は、単環式部分であり得るか、又は二環式若しくは三環式環系中などの複数の環を含み得、ただし、環の少なくとも１つがヘテロ原子を含有する。このような複数の環部分は、縮合又は架橋環系並びにスピロ環系を含むことができ；ヘテロシクリル部分中の窒素、リン、炭素、ケイ素又は硫黄原子は、様々な酸化状態へと任意選択的に酸化され得る。便宜上、窒素、限定はされないが、特に環状芳香族窒素として定義されるものは、特定の例においてそれ自体が明示的に定義されていないが、それらの対応するＮ－オキシド形態を含むことが意図される。さらに、環状窒素原子は、任意選択的に四級化され得る。複素環は、ヘテロアリール又は芳香族ヘテロシクリル部分及び非芳香族ヘテロアリシクリル部分を含み、これらは、部分的に又は完全に飽和されたヘテロシクリル環である。ヘテロシクリル基の例としては、限定はされないが、アゼチジニル、オキセタニル、アクリジニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジオキソラニル、インドリジニル、ナフチリジニル、パーヒドロアゼピニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾリル、テトラヒドロイソキノリル、ピペリジニル、ピペラジニル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロリジニル、２－オキソアゼピニル、アゼピニル、ピロリル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、キノリル、イソキノリル、デカヒドロイソキノリル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フリル、ジアザビシクロヘプタン、ジアザパン、ジアゼピン、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、ジオキサホスホラニル及びオキサジアゾリルが挙げられる。

【００４４】

「ヒドロキシル」は、基－ＯＨを指す。

【００４５】

「薬学的に許容できる賦形剤」は、活性成分の配合物に含まれる、活性成分又はそのプロドラッグ以外の物質を指す。本明細書において使用される際、賦形剤は、医薬組成物の粒子内に組み込まれ得るか、又はそれは、医薬組成物の粒子と物理的に混合され得る。賦形剤は、例えば、活性薬剤を希釈するため、及び／又は医薬組成物の特性を調節するために使用され得る。賦形剤としては、限定はされないが、付着防止剤、結合剤、コーティング、腸溶コーティング、崩壊剤、香料、甘味料、着色剤、潤滑剤、滑剤、吸着剤、保存料、補助剤、担体又はビヒクルが挙げられる。賦形剤は、デンプン及び加工デンプン、セルロース及びセルロース誘導体、糖類及びそれらの誘導体（二糖類、多糖類及び糖アルコールなど）、タンパク質、合成ポリマー、架橋ポリマー、酸化防止剤、アミノ酸又は保存料であり得る。例示的な賦形剤としては、限定はされないが、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、植物性ステアリン、スクロース、ラクトース、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、ゼラチン、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、トコフェリルポリエチレングリコール１０００スクシネート（ビタミンＥ　ＴＰＧＳ又はＴＰＧＳとしても知られている）、カルボキシメチルセルロース、ジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）、ビタミンＡ、ビタミンＥ、ビタミンＣ、パルミチン酸レチニル、セレン、システイン、メチオニン、クエン酸、クエン酸ナトリウム、メ

チルパラベン、プロピルパラベン、糖、シリカ、タルク、炭酸マグネシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、タルトラジン、アスパルテーム、塩化ベンザルコニウム、ゴマ油、没食子酸プロピル、メタ重亜硫酸ナトリウム又はラノリンが挙げられる。

【００４６】

「補助剤」は、他の薬剤、典型的に活性成分の効果を調節する賦形剤である。補助剤は、薬理学的及び／又は免疫学的作用物質であることが多い。補助剤は、免疫応答を増大することにより、活性成分の効果を調節し得る。補助剤は、製剤のための安定剤としての役割も果たし得る。例示的な補助剤としては、限定はされないが、水酸化アルミニウム、ミョウバン、リン酸アルミニウム、死菌、スクアレン、洗浄剤、サイトカイン、パラフィン油及び組合せの補助剤（完全フロイントアジュバント又は不完全フロイントアジュバントなど）が挙げられる。

【００４７】

「薬学的に許容できる塩」は、当業者に公知であるように、様々な有機及び無機対イオンから誘導される化合物の薬学的に許容できる塩を指し、あくまでも例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（トリス）など；及び分子が塩基性官能基を含む場合、有機又は無機酸の塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩など）を含む。「薬学的に許容できる酸付加塩」は、酸パートナーによって形成される一方、遊離塩基の生物学的有効性を保持する「薬学的に許容できる塩」のサブセットである。特に、開示される化合物は、非限定的に、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸並びにギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、ベンゼンスルホン酸、イセチオン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸、キシナホ酸、ゲンチジン酸などの有機酸を含む、種々の薬学的に許容できる酸と共に塩を形成する。「薬学的に許容できる塩基付加塩」は、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、アルミニウム塩など、無機塩基から誘導される「薬学的に許容できる塩」のサブセットである。例示的な塩は、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩である。薬学的に許容できる有機塩基から誘導される塩としては、限定はされないが、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（トリス）、エタノールアミン、２－ジメチルアミノエタノール、２－ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン（例えば、Ｌ－リジン）、アルギニン（例えば、Ｌ－アルギニン）、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メグルミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、ポリアミン樹脂など、第一級、第二級及び第三級アミン、天然の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂の塩が挙げられる。例示的な有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（トリス）、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン及びカフェインである（例えば、参照により本明細書に援用されるS. M. Berge, et al.,“Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci., 1977; 66: 1-19を参照されたい）。特定の開示される実施形態において、化合物は、ベンゼンスルホン酸塩、塩酸塩、ナトリウム塩、コハク酸塩、トリス、メシル酸塩又は酒石酸塩の形態である。

【００４８】

「ホスフェート」は、基－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）$_2$を指し、ここで、各－ＯＲ’は、独立して、－ＯＨ、－Ｏ－アルキル、－Ｏ－アリール若しくは－Ｏ－アラルキルなどの－Ｏ－脂肪族であるか、又は－ＯＲ’は、－O^-M^+であり、ここで、M^+は、本明細書で開示される単一の正電荷を有する対イオンである。例えば、各M^+は、K^+、Na^+、Ｌｉ

$^{+}$などのアルカリイオン；$^{+}$Ｎ（Ｒ’’）$_4$などのアンモニウムイオン（ここで、各Ｒ’’は、独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシアルキル若しくはそれらの組合せなどの脂肪族、ヘテロシクリル又はアリールである）；アルギニン若しくはリジンなどのアミノ酸；メグルミンなどのアミノ糖；又は［Ｃａ$^{2+}$］$_{0.5}$、［Ｍｇ$^{2+}$］$_{0.5}$若しくは［Ｂａ$^{2+}$］$_{0.5}$などのアルカリ土類イオンであり得る。アルキルホスフェートは、－ＣＨ$_2$Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）$_2$又は－ＣＨ$_2$（ＣＨ$_3$）Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）$_2$、例えば－ＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（Ｏ－イソプロピル）$_2$、－ＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）（Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル）、－ＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル）$_2$、－ＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（ＯＣＨ$_2$ＯＣＯ$_2$イソプロピル）$_2$、－ＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$又は－ＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（Ｏ$^{-}$Ｎａ$^{+}$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（Ｏ$^{-}$）$_2$Ｍｇ$^{2+}$若しくは－ＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）（Ｏ$^{-}$Ｎａ$^{+}$）などのその塩など、基－アルキル－ホスフェートを指す。

【００４９】

「ホスホロアミデート」は、基－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）（Ｎ（Ｒ’$_2$））を指し、ここで、各Ｒ’は、独立して、Ｈ、アルキル、アリール若しくはアラルキルなどの脂肪族であるか、又は－ＯＲ’は、－Ｏ$^{-}$Ｍ$^{+}$であり、ここで、Ｍ$^{+}$は、本明細書で開示される単一の正電荷を有する対イオンである。例えば、各Ｍ$^{+}$は、Ｋ$^{+}$、Ｎａ$^{+}$、Ｌｉ$^{+}$などのアルカリイオン；$^{+}$Ｎ（Ｒ’’）$_4$などのアンモニウムイオン（ここで、各Ｒ’’は、独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシアルキル若しくはそれらの組合せなどの脂肪族、ヘテロシクリル又はアリールである）；アルギニン若しくはリジンなどのアミノ酸；メグルミンなどのアミノ糖；又は［Ｃａ$^{2+}$］$_{0.5}$、［Ｍｇ$^{2+}$］$_{0.5}$若しくは［Ｂａ$^{2+}$］$_{0.5}$などのアルカリ土類イオンであり得る。アルキルホスホロアミデートは、－ＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（Ｏ－フェニル）［ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）ＣＯ$_2$イソプロピル］若しくは－ＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）（Ｎ（Ｈ）アルキル）又は－ＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（Ｏ$^{-}$Ｎａ$^{+}$）（Ｎ（Ｈ）アルキル）などのその塩など、例えば－ＣＨ$_2$Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）（Ｎ（Ｒ$_2$’））又は－ＣＨ$_2$（ＣＨ$_3$）Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）（Ｎ（Ｒ$_2$’））など、基－アルキル－ホスホロアミデートを指す。

【００５０】

「薬学的に許容できる担体」は、懸濁助剤、溶解助剤又はエアロゾル化助剤などの担体又はビヒクルである賦形剤を指す。薬学的に許容できる担体は、従来のものである。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, 21st Edition (2005)には、１種又は複数の治療用組成物及び追加の医薬品の薬剤送達に好適な組成物及び製剤が記載されている。

【００５１】

一般に、担体の性質は、利用される特定の投与様式に依存するであろう。例えば、非経口製剤は、通常、水、生理食塩水、平衡塩溶液、デキストロース水溶液、グリセロールなどの薬学的且つ生理的に許容できる流体をビヒクルとして含む注射用流体を含む。ある例において、薬学的に許容できる担体は、対象への投与（例えば、非経口、筋肉内又は皮下注射による）に好適であるように滅菌され得る。生物学的に中性の担体に加えて、投与される医薬組成物は、湿潤剤又は乳化剤、保存剤及びｐＨ緩衝剤などのより少量の非毒性補助物質、例えば酢酸ナトリウム又はソルビタンモノラウレートを含み得る。

【００５２】

化合物又は組成物に関する「有効量」は、タンパク質若しくは酵素、特にインターロイキン－１受容体関連キナーゼを阻害し；組織、系、対象若しくは患者における所望の生物学的若しくは医学的反応を引き出し；特定の障害若しくは疾患を治療し；その症状の１つ又は複数を寛解若しくは除去し；及び／又は疾患若しくは障害の発生を予防するなどの特定の所望の結果を得るのに十分な化合物又は組成物の量を指す。「有効量」を構成する化合物の量は、化合物、所望の結果、病態及びその重症度、治療される患者の年齢などに応じて変わり得る。

【００５３】

「プロドラッグ」は、インビボで変換されて、生物活性のある化合物、特に親化合物を例えば腸内での加水分解又は酵素変換によりもたらす化合物を指す。典型的には、化合物のプロドラッグ化合物は、所望の生物学的標的に対して親化合物よりも低い活性を有する。プロドラッグは、活性型に代謝されるまで、所望の標的に関してごくわずか又は低い活性を有する。プロドラッグ部分の一般的な例としては、限定はされないが、カルボン酸部分を有する活性形態を有する化合物のエステル、アミド、カルバメート及び尿素形態が挙げられる。本発明の化合物の薬学的に許容できるエステルの例としては、限定はされないが、脂肪族エステル、特にアルキルエステル（例えば、$C_{1\sim6}$アルキルエステル）などのリン酸基及びカルボン酸のエステルが挙げられる。他のプロドラッグ部分としては、$-CH_2-O-P(O)(OR')_2$（ここで、各Ｒ’は、独立して、Ｈ又は$C_{1\sim6}$アルキルである）など、$-(CH_2)_n-O-P(O)(OR')_2$（ここで、ｎは、１又は２であり、Ｒ’は、Ｈ又は$C_{1\sim6}$アルキルである）などのホスフェートエステルが挙げられ、少なくとも１つのＲ’がＨである場合、ホスフェート部分は、有機又は無機カチオン対イオンを有するモノ又はジアニオン塩などの塩の形態であり得る。許容できるエステルとしては、限定はされないが、ベンジルなどのシクロアルキルエステル及びアリールアルキルエステルも挙げられる。本発明の化合物の薬学的に許容できるアミドの例としては、限定はされないが、第一級アミド及び第二級及び第三級アルキルアミド（例えば、１～６つの炭素を有する）が挙げられる。本発明に係る化合物の開示される例示的実施形態のアミド及びエステルは、従来の方法に従って調製され得る。プロドラッグの十分な説明が、T. Higuchi and V. Stella,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series及びBioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に提供され、両方ともあらゆる目的のために参照により本明細書に援用される。

【００５４】

「噴霧乾燥分散体」は、ポリマーマトリックス中の１つ又は複数の化合物の単相分散体を指す。典型的には、１つ又は複数の化合物は、非晶性である。

【００５５】

「対象」は、ヒト及び非ヒト対象を指す。

【００５６】

「溶媒和物」は、溶媒分子と、溶質の分子又はイオンとの組合せによって形成される複合体を指す。溶媒は、有機化合物、無機化合物又は両方の混合物であり得る。溶媒のいくつかの例としては、限定はされないが、メタノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド及び水が挙げられる。本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容できるか又は否かにかかわらず、水、エタノールなどの溶媒と組み合わされるとき、非溶媒和並びに溶媒和形態で存在し得る。本開示の化合物の溶媒和形態は、本明細書で開示される実施形態の範囲内である。

【００５７】

上記の定義及び以下の一般式は、許容できない置換パターン（例えば、５つのフルオロ基で置換されるメチル）を含むことは意図されない。このような許容できない置換パターンは、当業者によって容易に認識される。

【００５８】

本明細書において言及される基のいずれも、本明細書において定義される少なくとも１つ、おそらく２つ以上の置換基で任意選択的に置換され得る。すなわち、文脈上、特に示されない限り又は特定の構造式が置換を除外しない限り、置換される基は、本明細書において定義される１つ又は複数の置換基で置換される少なくとも１つ、おそらく２つ以上の置換可能な水素を有する。

【００５９】

当業者は、化合物が互変異性、配座異性、幾何異性及び／又は光学異性の現象を示し得ることを理解するであろう。例えば、特定の開示される化合物は、１つ又は複数のキラル

中心及び／又は二重結合を含むことができ、結果として、二重結合異性体（すなわち、幾何異性体）、鏡像異性体、ジアステレオマー及びラセミ混合物などのそれらの混合物などの立体異性体として存在し得る。別の例として、特定の開示される化合物は、エノール形、ケト形及びそれらの混合物を含むいくつかの互変異性体で存在し得る。本明細書及び特許請求の範囲内の様々な化合物名、式及び化合物の図は、可能な互変異性体、配座異性体、光学異性体又は幾何異性体の１つのみを表し得るため、開示される化合物が、本明細書に記載される化合物の任意の互変異性体、配座異性体、光学異性体及び／又は幾何異性体並びにこれらの様々な異なる異性体の混合物を包含することが理解されるであろう。例えばアミド結合の周り又はピラゾール及びピリジニル環などの２つの直接結合された環間の制限された回転の場合、アトロプ異性体も可能であり、また特に本発明の化合物に含まれる。

【００６０】

現在開示されている化合物の特定の例は、１つ又は複数の不斉中心を含む。そのため、これらの化合物は、異なる立体異性形態で存在し得る。したがって、化合物及び組成物は、個別の純粋なエナンチオマー若しくはジアステレオマーとして又はラセミ混合物を含む立体異性混合物として提供され得る。特定の実施形態において、本明細書で開示される化合物は、高光学純度の形態など、少なくとも９０％鏡像体過剰率、９５％鏡像体過剰率、９７％鏡像体過剰率、９８％鏡像体過剰率、９９％鏡像体過剰率、９９．５％鏡像体過剰率又は９９．５％を超える鏡像体過剰率など、実質的に高光学純度の形態に合成されるか、又は実質的に高光学純度の形態になるように精製される。

【００６１】

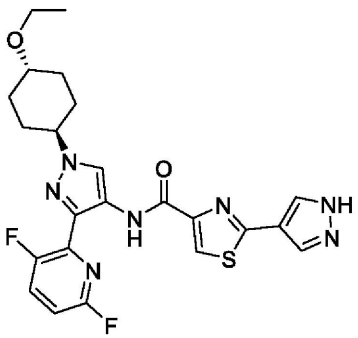
いずれかの実施形態において、化合物中又は化合物内の特定の基若しくは部分中に存在するいずれか又は全ての水素が重水素又は三重水素で置換され得る。したがって、アルキルの記載は、重水素化アルキルを含み、ここで、存在する１個から最大数の水素が重水素で置換され得る。例えば、エチルは、C_2H_5又はC_2H_5であり得、ここで、１～５つの水素が重水素で置換される。

【００６２】

ＩＩ．化合物

ピラゾール化合物、この化合物を作製する方法及びこの化合物を使用する方法が本明細書で開示される。一実施形態において、開示される化合物は、チロシンキナーゼ阻害剤であり、及び／又はＩＬ－１７シグナル伝達経路などの１つ又は複数のサイトカインシグナル伝達経路を阻害するのに有用であり得る。特定の実施形態では、ピラゾール化合物は、インターロイキン－１受容体関連キナーゼ（ＩＲＡＫ）経路の阻害が治療的に有用である病態を治療するのに有用である。ある実施形態において、化合物は、ＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ２、ＩＲＡＫ３又はＩＲＡＫ４などのＩＲＡＫタンパク質を阻害する。他の実施形態において、化合物は、ＩＲＡＫ阻害剤化合物を送達するのに有用であり、及び／又はＩＲＡＫ阻害剤のプロドラッグであり得る。特定の実施形態において、ピラゾール化合物は、

【化５】

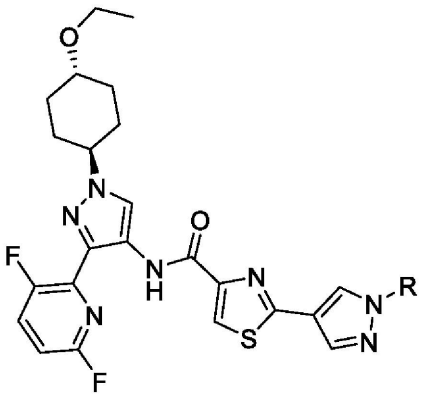


のプロドラッグである。

【００６３】

ある実施形態において、ピラゾール化合物は、一般式Ｉ

【化６】



式Ｉ

を有する。式Ｉに関して、Ｒは、Ｈ、脂肪族、アシル、ヘテロシクリル、カルボキシルエステル、アミド、アルキルホスホロアミデート又はアルキルホスフェートである。当業者は、式Ｉが化合物の溶媒和物、共結晶、塩及び／又はＮ－オキシド並びに遊離塩基化合物も含むことを理解する。ある実施形態において、Ｒは、Ｈではなく、又は代わりに、Ｒは、水素である。Ｒが水素である場合、化合物は、遊離塩基又は塩の形態であり得る。他の実施形態において、Ｒは、アルキル、アシル、カルボキシルエステル、アミド、非芳香族ヘテロシクリル、アルキルホスホロアミデート又はアルキルホスフェートである。当業者は、ＲがＨでない化合物が、例えば、対象に投与される場合、ＲがＨである化合物のプロドラッグとして作用し得ることを理解する。

【００６４】

一態様において、式Ｉの化合物は、共結晶の形態である。共結晶の例としては、コハク酸塩共結晶、リン酸塩共結晶、ゲンチジン酸塩共結晶又は酒石酸塩共結晶が挙げられるが、これらに限定されない。

【００６５】

ある実施形態において、Ｒは、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキルホスフェート、$C_{1\sim4}$アルキルホスホロアミデート、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アシル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－$C_{1\sim6}$脂肪族、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^b）$_2$又は５員若しくは６員非芳香族ヘテロシクリルであるが、特定の実施形態において、Ｒは、Ｈではなく、又はＲは、Ｈであり、及び化合物は、塩である。

【００６６】

Ｒ部分に関して、$C_{1\sim6}$アルキル部分は、非置換であり得るか、又は５員若しくは６員非芳香族ヘテロシクリル、ＯＨ、－ＯＣ（Ｏ）－R^a、－Ｎ（R^b）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）－R^c、カルボキシル若しくはそれらの組合せなどで置換され得るか；

$C_{1\sim6}$アシル部分は、非置換であり得るか、又は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル－Ｎ（R^b）$_2$、Ｎ（R^b）$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）$C_{1\sim4}$アルキル若しくはそれらの組合せで置換され得るか；

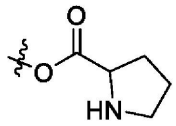
５員又は６員ヘテロシクリル部分は、５員若しくは６員酸素含有ヘテロシクリルであり得、及び／又はヒドロキシル、ヒドロキシメチル若しくはそれらの組合せで置換され得るか；又は

－Ｃ（Ｏ）Ｏ－$C_{1\sim6}$脂肪族は、－ＯＣ（Ｏ）$C_{1\sim4}$アルキル若しくはＮ（R^b）$_2$で任意選択的に置換される－Ｃ（Ｏ）Ｏ－$C_{1\sim6}$アルキルであり得るか、又は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－$C_{1\sim6}$脂肪族は、$C_{1\sim4}$アルキルで任意選択的に置換される－Ｃ（Ｏ）Ｏ－$C_{3\sim6}$シクロアルキルであり得る。

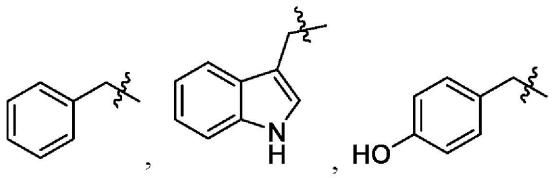
【００６７】

いずれの実施形態でも、各R^aは、独立して、５員非芳香族ヘテロシクリル、－CH_2

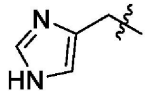
Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$で置換されるアリール、カルボキシルで置換されるＣ$_{3}$～$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルコキシ、非置換Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル又はＮ（Ｒ^{b}）$_{2}$、カルボキシル、カルボキシルエステル、－ＯＣ$_{1}$～$_{6}$アシル、－ＮＨＣ（Ｏ）（ＮＨ$_{2}$）Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル若しくは－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{1}$～$_{8}$Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$の１、２又は３つなどの１つ若しくは複数で置換されるＣ$_{1}$～$_{6}$アルキルであり；
各Ｒ^{b}は、独立して、Ｈ、非置換Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル、－Ｎ（Ｒ^{g}）$_{2}$で置換されるＣ$_{1}$～$_{6}$アルキル、カルボキシルエステル又は５員若しくは６員非芳香族ヘテロシクリルであるか、又は２つのＲ^{b}は、それらが結合される窒素と一緒に、１つ又は２つの－Ｏ－又は－Ｎ（Ｒ^{g}）で任意選択的に介在されるＣ$_{3}$～$_{6}$非芳香族ヘテロシクリル部分を形成し、ここで、Ｒ^{g}は、Ｈ又はＣ$_{1}$～$_{4}$アルキルであり；及び
－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{c}は、アミノ酸から誘導され、ここで、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{c}の－ＯＣ（Ｏ）－部分は、アミノ酸の酸部分に対応し、及びＲ^{c}は、－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$又は５員若しくは６員不飽和窒素含有ヘテロシクリルなどの窒素含有非芳香族ヘテロシクリル、例えばピロリジニルを含む。アミノ酸は、天然に存在するアミノ酸などの任意のアミノ酸であり得、グリシン、バリン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン、セリン、スレオニン、アスパラギン、グルタミン、アルギニン、ヒスチジン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン又はプロリンから選択されるアミノ酸であり得る。当業者は、アミノ酸が１つ又は複数のキラル中心を含む場合、その全エナンチオマー、ジアステレオマー及び／又は混合物が企図されることを理解するであろう。例えば、アミノ酸は、Ｌ－アミノ酸、Ｄ－アミノ酸又はそれらの混合物であり得る。ある実施形態において、アミノ酸は、Ｌ－アミノ酸である。また、特定の実施形態において、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{c}は、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ（ＮＨ$_{2}$）Ｒ^{d}、
【化７】



又は－ＯＣ（Ｏ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{1}$～$_{2}$Ｃ（ＮＨ$_{2}$）ＣＯ$_{2}$Ｈであり（ここで、Ｒ^{d}は、アミノ酸側鎖である）、及び／又はＨ、－ＣＨ$_{3}$、イソプロピル、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）Ｅｔ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＳＣＨ$_{3}$、
【化８】



、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＳＨ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨＣ（Ｏ）（ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、
【化９】



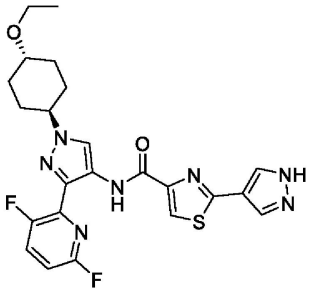
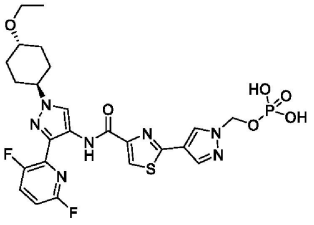
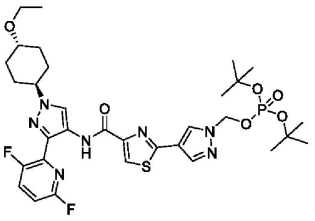
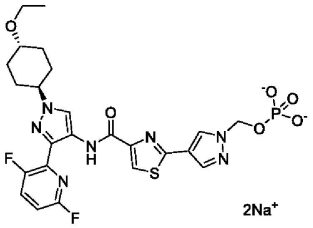
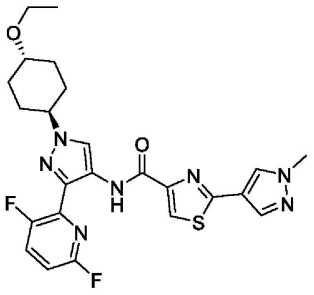
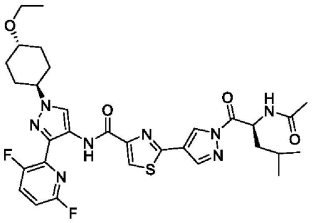
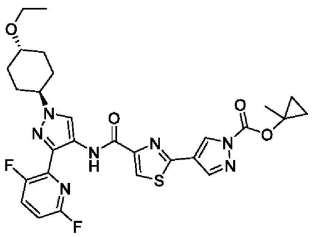
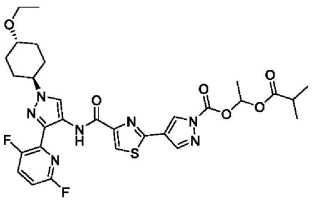
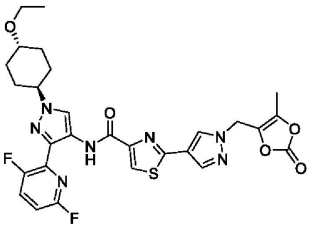
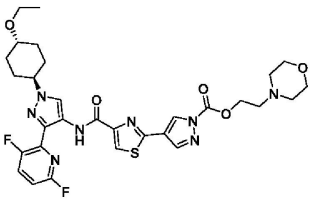
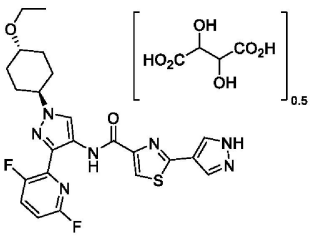
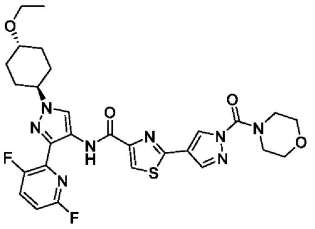
、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＯ$_{2}$Ｈ又はＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＯ$_{2}$Ｈであり得る。
【００６８】
いずれの実施形態でも、化合物は、本明細書に定義される薬学的に許容できる塩などの塩であり得、ある実施形態において、塩は、塩酸塩、クエン酸塩、ヘミクエン酸塩、ヘミ

酒石酸塩、酒石酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メシル酸塩、ナトリウム塩、ヘミコハク酸塩又はコハク酸塩である。

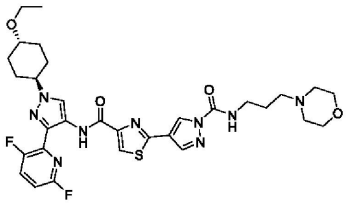
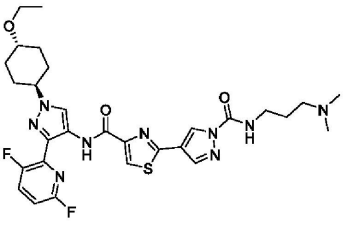
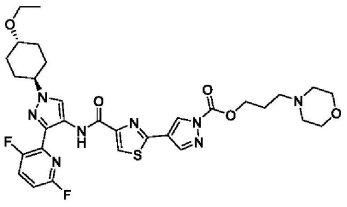
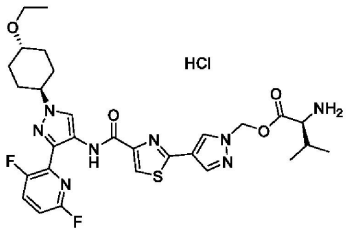
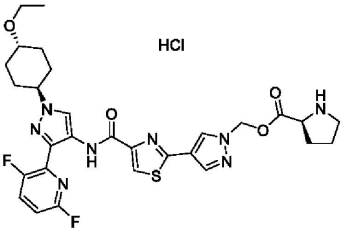
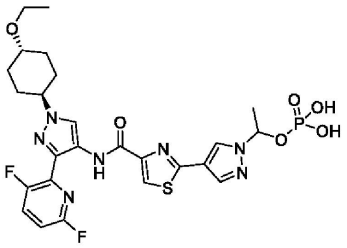
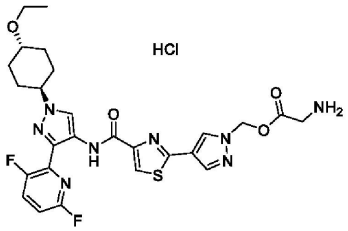
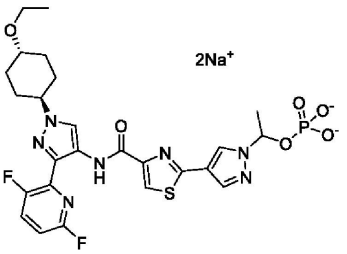
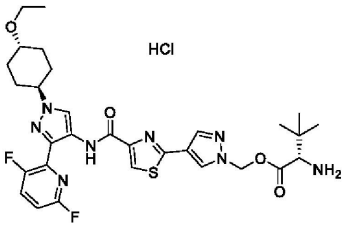
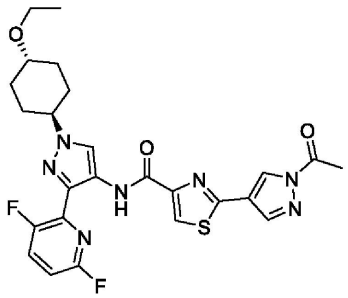
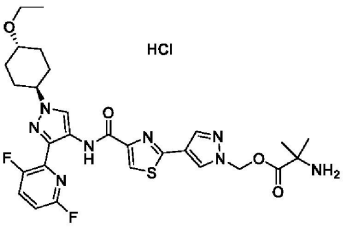
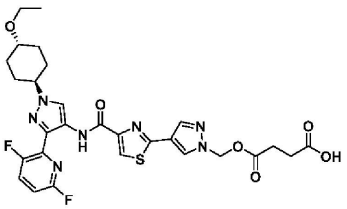
【００６９】

いくつかの式Ｉによる例示的な化合物としては、以下が挙げられる。

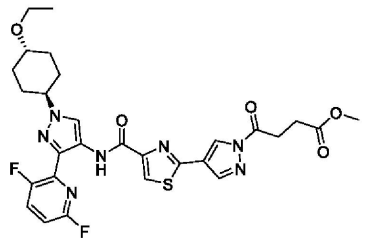
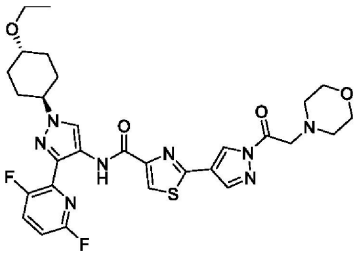
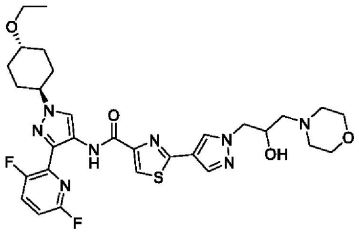
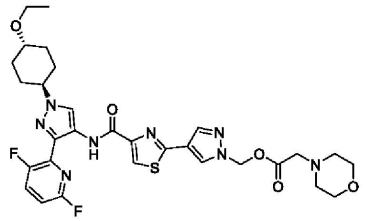
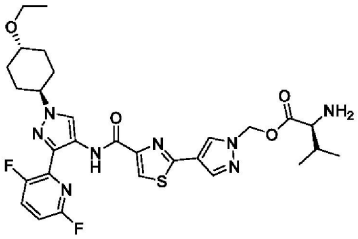
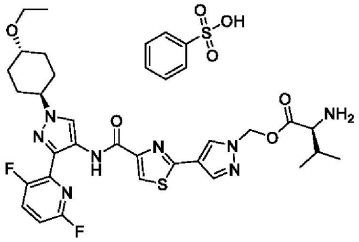
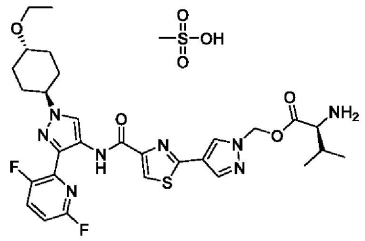
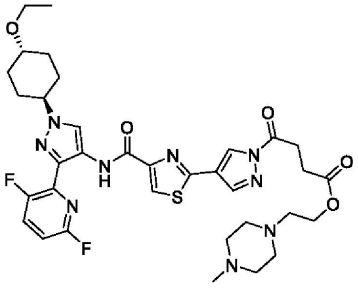
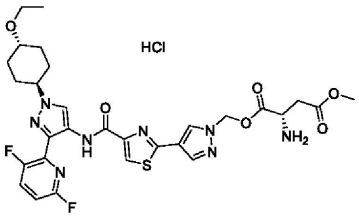
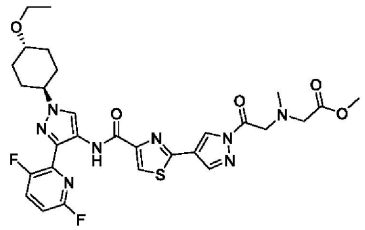
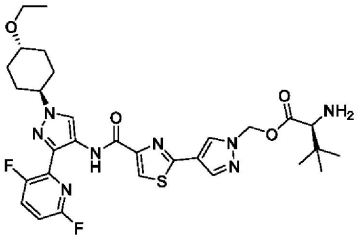
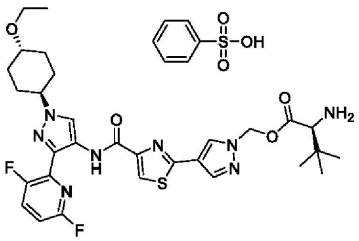
【化１０】

 I-1	 I-2	 I-3
 I-4	 I-5	 I-6
 I-7	 I-8	 I-9
 I-10	 I-11	 I-12

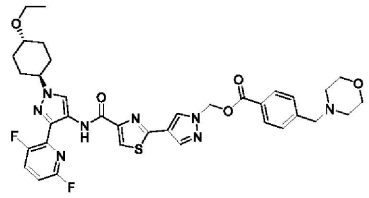
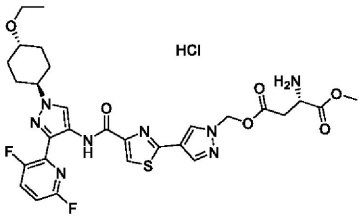
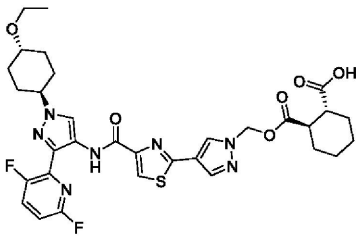
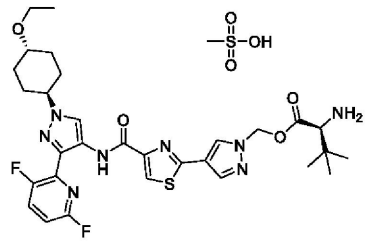
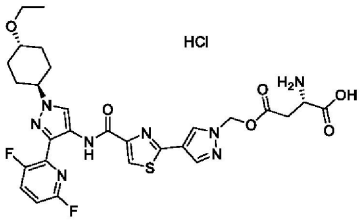
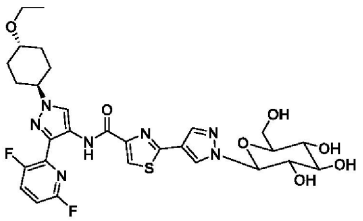
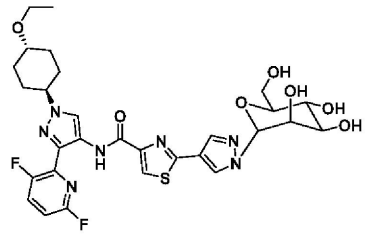
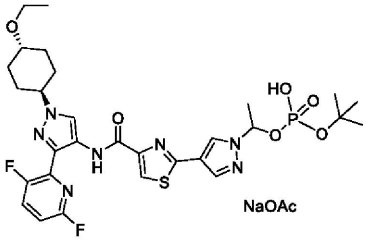
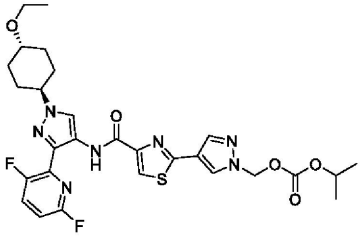
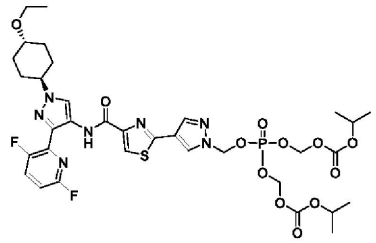
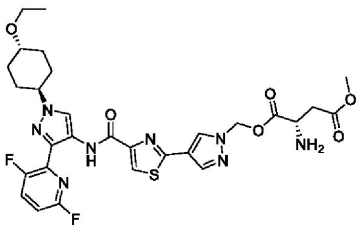
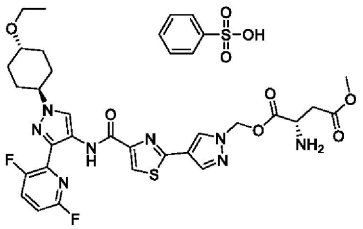
【化１１】

 I-13	 I-14	 I-15
 I-16	 I-17	 I-18
 I-19	 I-20	 I-21
 I-22	 I-23	 I-24

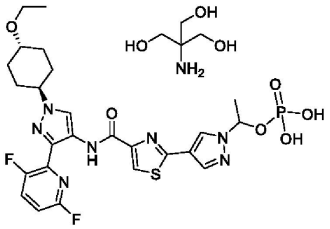
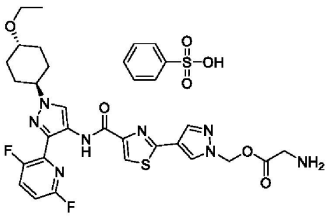
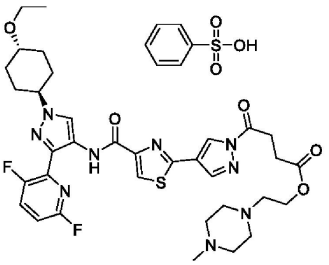
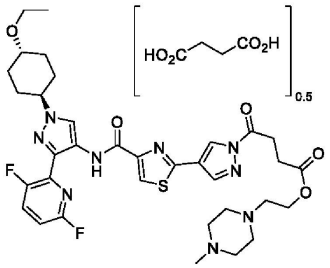
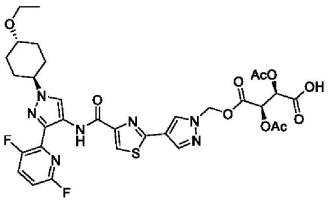
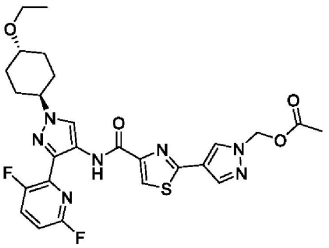
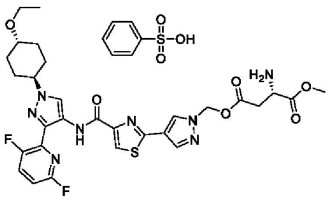
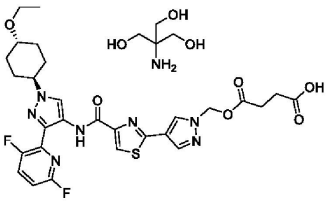
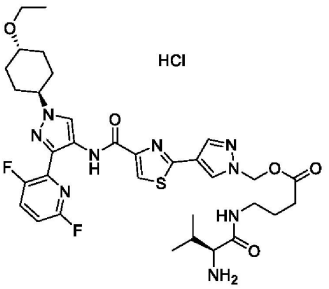
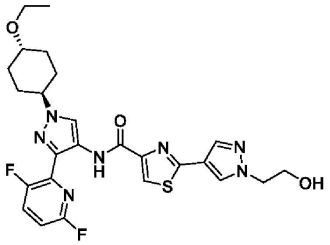
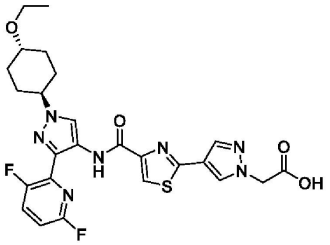
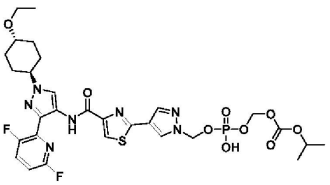
【化１２】

 I-25	 I-26	 I-27
 I-28	 I-29	 I-30
 I-31	 I-32	 I-33
 I-34	 I-35	 I-36

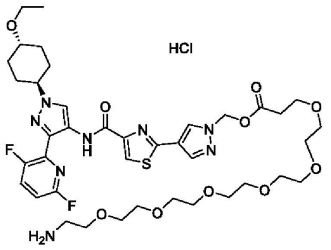
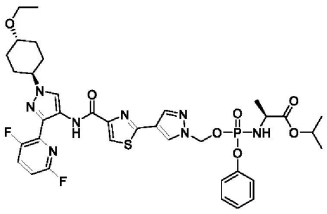
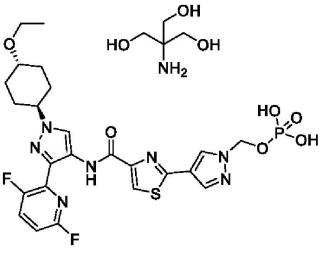
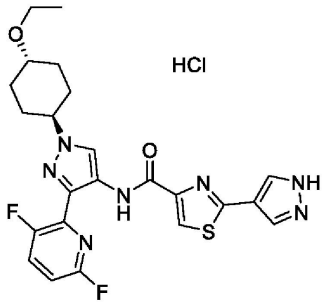
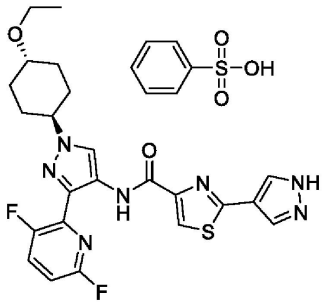
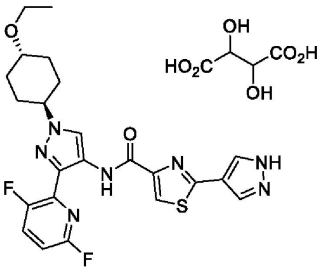
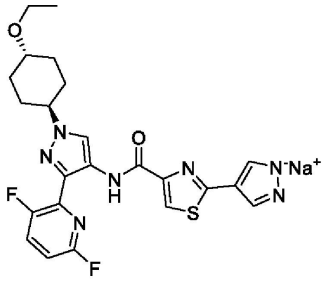
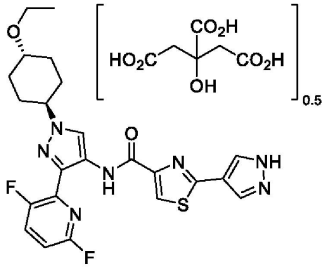
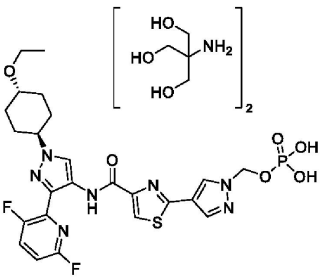
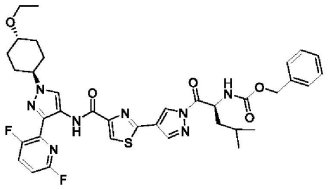
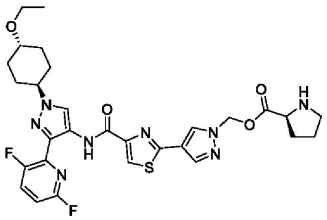
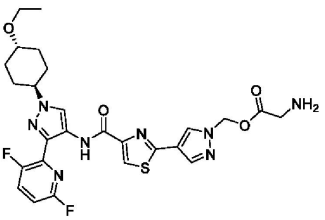
【化１３】

 I-37	 I-38	 I-39
 I-40	 I-41	 I-42
 I-43	 I-44	 I-45
 I-46	 I-47	 I-48

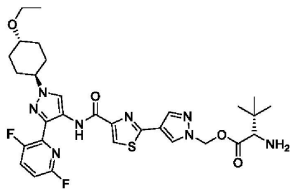
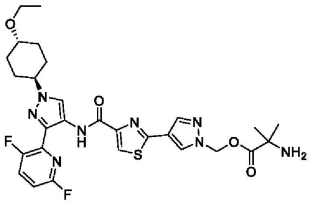
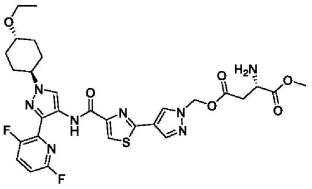
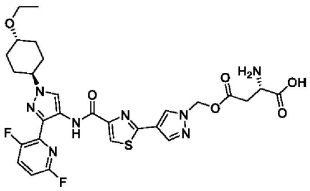
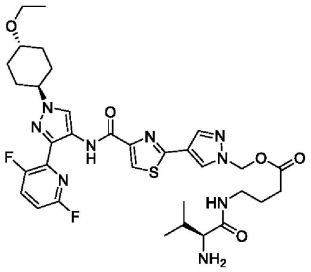
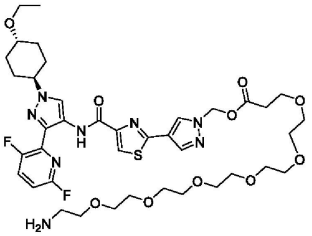
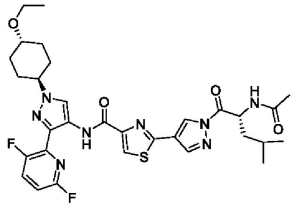
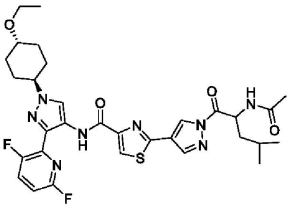
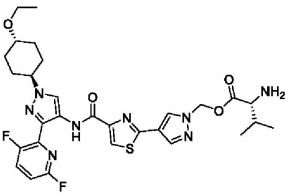
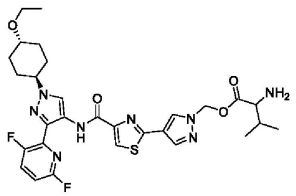
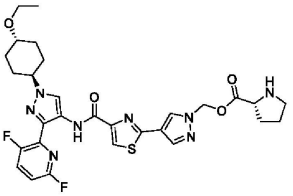
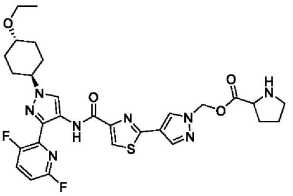
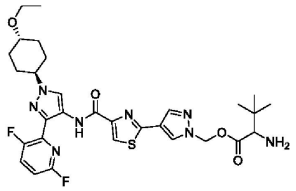
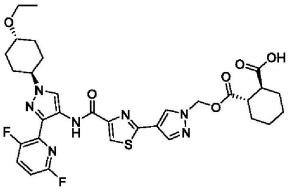
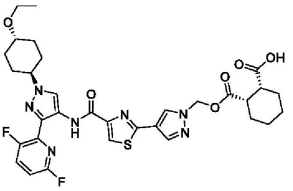
【化１４】

 I-49	 I-50	 I-51
 I-52	 I-53	 I-54
 I-55	 I-56	 I-57
 I-58	 I-59	 I-60

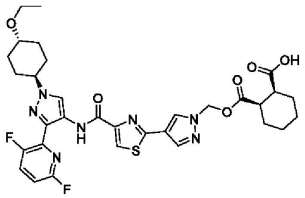
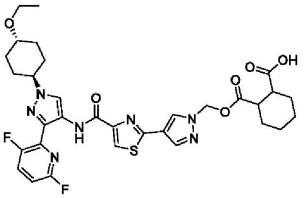
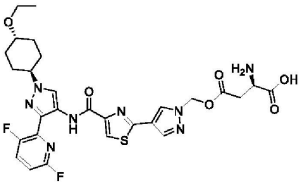
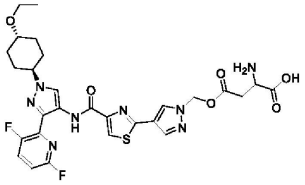
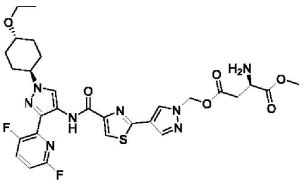
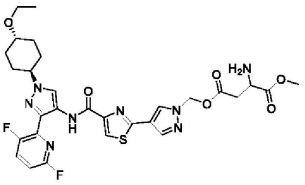
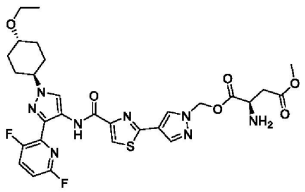
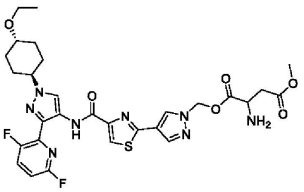
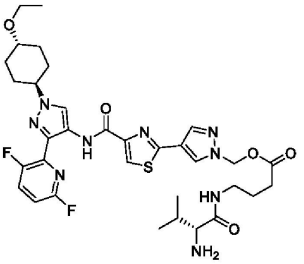
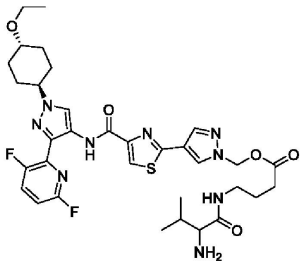
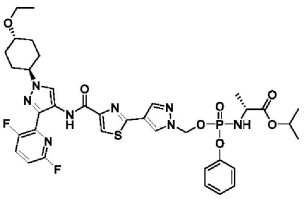
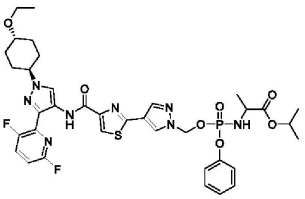
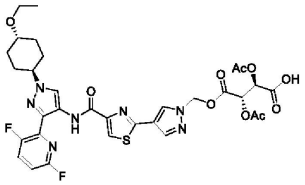
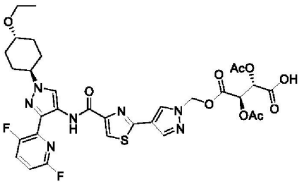
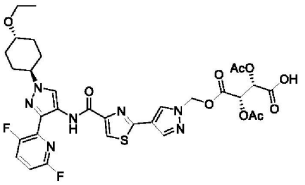
【化１５】

 I-61	 I-62	 I-63
 I-64	 I-65	 I-66
 I-67	 I-68	 I-69
 I-70	 I-71	 I-72

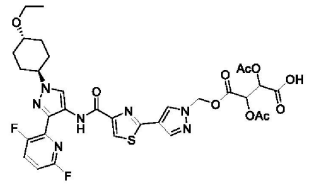
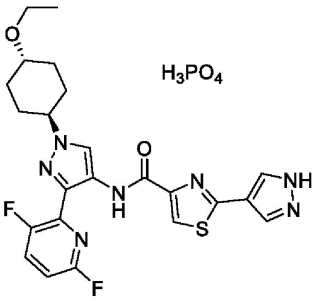
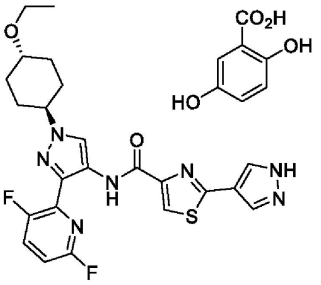
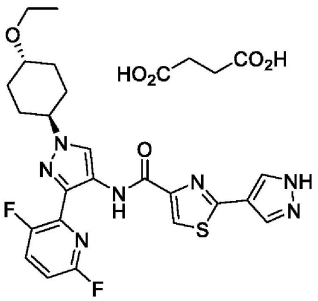
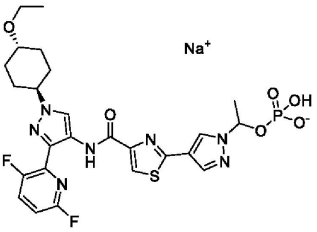
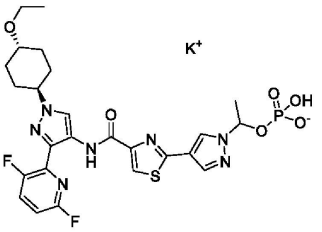
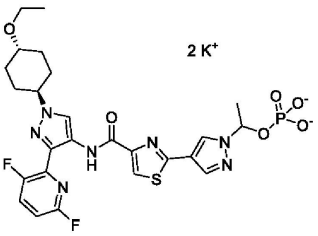
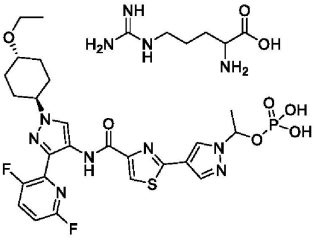
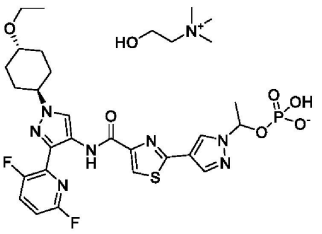
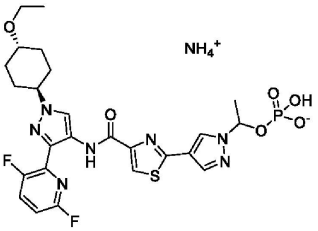
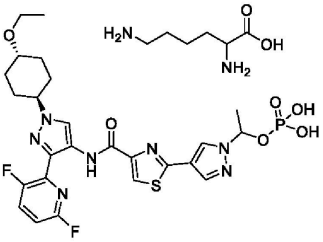
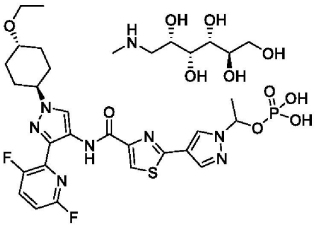
【化１６】

 I-73	 I-74	 I-75
 I-76	 I-77	 I-78
 I-79	 I-80	 I-81
 I-82	 I-83	 I-84
 I-85	 I-86	 I-87

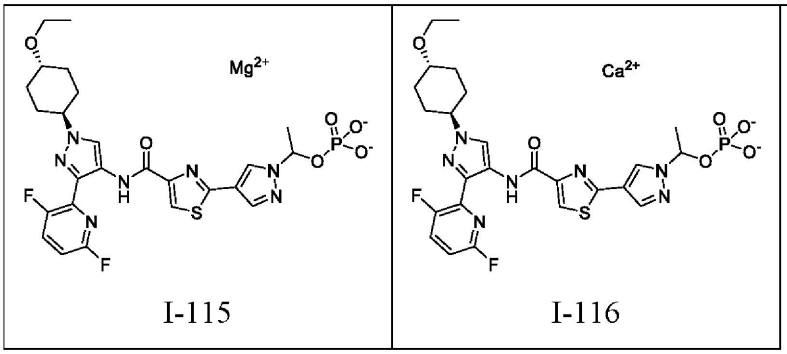
【化１７】

 I-88	 I-89	 I-90
 I-91	 I-92	 I-93
 I-94	 I-95	 I-96
 I-97	 I-98	 I-99
 I-100	 I-101	 I-102

【化１８】

 I-103	 I-104	 I-105
 I-106	 I-107	 I-108
 I-109	 I-110	 I-111
 I-112	 I-113	 I-114

【化１９】



I-115　　I-116

【００７０】

式Ｉによる例示的な化合物としては、以下が挙げられる：

Ｉ－１：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；

Ｉ－２：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルジハイドロジェンホスフェート；

Ｉ－３：ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ホスフェート；

Ｉ－４：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルホスフェートニナトリウム塩；

Ｉ－５：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；

Ｉ－６：２－（１－（アセチル－Ｌ－ロイシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；

Ｉ－７：１－メチルシクロプロピル４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシレート；

Ｉ－８：１－（イソブチリルオキシ）エチル４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシレート；

Ｉ－９：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；

Ｉ－１０：２－モルホリノエチル４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシ

レート；
Ｉ－１１：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミドヘミ酒石酸塩；
Ｉ－１２：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（モルホリン－４－カルボニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－１３：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（（３－モルホリノプロピル）カルバモイル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－１４：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）カルバモイル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－１５：３－モルホリノプロピル４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシレート；
Ｉ－１６：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルＬ－バリネート塩酸塩；
Ｉ－１７：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルＬ－プロリネート塩酸塩；
Ｉ－１８：１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルジハイドロジェンホスフェート；
Ｉ－１９：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルグリシネート塩酸塩；
Ｉ－２０：１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルホスフェートニナトリウム塩；
Ｉ－２１：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノエート塩酸塩；
Ｉ－２２：２－（１－アセチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－２３：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル２－アミノ－２－

メチルプロパノエート塩酸塩；
Ｉ－２４：４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸；
Ｉ－２５：メチル４－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－オキソブタノエート；
Ｉ－２６：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（２－モルホリノアセチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－２７：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（２－ヒドロキシ－３－モルホリノプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－２８：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル２－モルホリノアセテート；
Ｉ－２９：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルＬ－バリネート；
Ｉ－３０：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルＬ－バリネートベンゼンスルホン酸塩；
Ｉ－３１：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルＬ－バリネートメシル酸塩；
Ｉ－３２：２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル４－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－オキソブタノエート；
Ｉ－３３：１－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）４－メチルＬ－アスパルテート塩酸塩；
Ｉ－３４：メチルＮ－（２－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－オキソエチル）－Ｎ－メチルグリシネート；
Ｉ－３５：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノエート；
Ｉ－３６：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモ

イル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノエートベンゼンスルホン酸塩；
Ｉ－３７：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル４－（モルホリノメチル）ベンゾエート；
Ｉ－３８：４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）１－メチルＬ－アスパルテート塩酸塩；
Ｉ－３９：（１Ｒ，２Ｒ）－２－（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）カルボニル）シクロヘキサン－１－カルボン酸；
Ｉ－４０：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノエートメシル酸塩；
Ｉ－４１：（Ｓ）－２－アミノ－４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸塩酸塩；
Ｉ－４２：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－４３：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－４４：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ハイドロジェンホスフェート酢酸ナトリウム塩；
Ｉ－４５：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルイソプロピルカーボネート；
Ｉ－４６：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルジ（（（イソプロポキシカルボニル）オキシ）メチル）ホスフェート；
Ｉ－４７：１－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）４－メチルＬ－アスパルテート；
Ｉ－４８：１－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カ

ルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）４－メチルＬ－アスパルテートベンゼンスルホン酸塩；
Ｉ－４９：１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルジハイドロジェンホスフェートトリス塩；
Ｉ－５０：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルグリシネートベンゼンスルホン酸塩；
Ｉ－５１：２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル４－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－オキソブタノエートベンゼンスルホン酸塩；
Ｉ－５２：２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル４－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－オキソブタノエートコハク酸塩；
Ｉ－５３：（２Ｒ，３Ｒ）－２，３－ジアセトキシ－４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸；
Ｉ－５４：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルアセテート；
Ｉ－５５：４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）１－メチルＬ－アスパルテートベンゼンスルホン酸塩；
Ｉ－５６：４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸トリス塩；
Ｉ－５７：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル４－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）ブタノエート塩酸塩；
Ｉ－５８：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－５９：２－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸；
Ｉ－６０：（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）（ヒドロキシ）ホスホリル）オキシ）メチルイソプロピルカーボネート；
Ｉ－６１：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル１－アミノ－３，

６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサヘンイコサン－２１－オエート塩酸塩；
Ｉ－６２：イソプロピル（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）－Ｌ－アラニネート；
Ｉ－６３：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルジハイドロジェンホスフェートトリス塩；
Ｉ－６４：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド塩酸塩；
Ｉ－６５：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミドベンゼンスルホン酸塩；
Ｉ－６６：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド酒石酸塩；
Ｉ－６７：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミドナトリウム塩；
Ｉ－６８：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミドヘミクエン酸塩；
Ｉ－６９：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルジハイドロジェンホスフェートジトリス塩；
Ｉ－７０：ベンジル（（Ｓ）－１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート；
Ｉ－７１：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルＬ－プロリネート；
Ｉ－７２：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルグリシネート；
Ｉ－７３：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル（Ｒ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノエート；
Ｉ－７４：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル２－アミノ－２－メチルプロパノエート；
Ｉ－７５：４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）１－メチ

ルＬ－アスパルテート；
Ｉ－７６：（Ｓ）－２－アミノ－４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸；
Ｉ－７７：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル４－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）ブタノエート；
Ｉ－７８：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル１－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサヘンイコサン－２１－オエート；
Ｉ－７９：２－（１－（アセチル－Ｄ－ロイシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－８０：２－（１－（アセチルロイシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｉ－８１：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルＤ－バリネート；
Ｉ－８２：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルバリネート；
Ｉ－８３：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルＤ－プロリネート；
Ｉ－８４：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルプロリネート；
Ｉ－８５：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル２－アミノ－３，３－ジメチルブタノエート；
Ｉ－８６：（１Ｓ，２Ｓ）－２－（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）カルボニル）シクロヘキサン－１－カルボン酸；
Ｉ－８７：（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）カルボニル）シクロヘキサン－１－カルボン酸；
Ｉ－８８：（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）カルボニル）シクロヘキサン－１－カルボン酸；
Ｉ－８９：２－（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－

１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）カルボニル）シクロヘキサン－１－カルボン酸；
Ｉ－９０：（Ｒ）－２－アミノ－４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸；
Ｉ－９１：２－アミノ－４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸；
Ｉ－９２：４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）１－メチルＤ－アスパルテート；
Ｉ－９３：４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）１－メチルアスパルテート；
Ｉ－９４：１－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）４－メチルＤ－アスパルテート；
Ｉ－９５：１－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）４－メチルアスパルテート；
Ｉ－９６：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル４－（（Ｒ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）ブタノエート；
Ｉ－９７：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル４－（２－アミノ－３－メチルブタンアミド）ブタノエート；
Ｉ－９８：イソプロピル（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）－Ｄ－アラニネート；
Ｉ－９９：イソプロピル（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）アラニネート；
Ｉ－１００：（２Ｒ，３Ｓ）－２，３－ジアセトキシ－４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸；
Ｉ－１０１：（２Ｓ，３Ｒ）－２，３－ジアセトキシ－４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ

－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸；
Ｉ－１０２：（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジアセトキシ－４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸；
Ｉ－１０３：２，３－ジアセトキシ－４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸；
Ｉ－１０４：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミドリン酸塩；
Ｉ－１０５：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミドゲンチジン酸塩；
Ｉ－１０６：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミドコハク酸塩；
Ｉ－１０７：ナトリウム１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルハイドロジェンホスフェート；
Ｉ－１０８：カリウム１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルハイドロジェンホスフェート；
Ｉ－１０９：カリウム１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルホスフェート；
Ｉ－１１０：１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルジハイドロジェンホスフェートアルギニン塩；
Ｉ－１１１：１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルジハイドロジェンホスフェートコリン塩；
Ｉ－１１２：アンモニウム１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルハイドロジェンホスフェート；
Ｉ－１１３：１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルジハイドロジェンホスフェートリジン塩；
Ｉ－１１４：１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルジハイドロジェンホスフェートメグルミン塩；

Ｉ－１１５：マグネシウム１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルホスフェート；又は
Ｉ－１１６：カルシウム１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルホスフェート。

【００７１】

ＩＩＩ．ピラゾール化合物を含む組成物及び／又は組合せ

Ａ．他の治療剤との組合せ

本発明のピラゾール化合物は、単独で、互いに組み合わせて又は他の確立した治療法の補助として若しくはそれと組み合わせて使用され得る。別の態様において、本発明の化合物は、治療される疾患又は病態に有用な他の治療剤と組み合わせて使用され得る。これらの化合物は、同じ投与経路又は異なる経路により、同時に任意の順序で連続して投与され得る。

【００７２】

ある実施形態において、第２の治療剤は、鎮痛剤、抗生物質、抗凝固剤、抗体、抗炎症剤、免疫抑制剤、グアニル酸シクラーゼ－Ｃアゴニスト、腸分泌促進剤、抗ウイルス剤、抗癌剤、抗真菌剤、細胞療法又はそれらの組合せである。抗炎症剤は、ステロイド性又は非ステロイド性抗炎症剤であり得る。特定の実施形態において、非ステロイド性抗炎症剤は、アミノサリチレート、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、ジクロフェナク、エトドラク、ファモチジン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、イブプロフェン、インドメタシン、メクロフェナメート、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカム、サルサラート、スリンダク、トルメチン又はそれらの組合せから選択される。ある実施形態において、免疫抑制剤は、メルカプトプリン、コルチコステロイド、アルキル化剤、カルシニューリン阻害剤、イノシン一リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、抗リンパ球グロブリン、抗胸腺細胞グロブリン、抗Ｔ細胞抗体又はそれらの組合せである。一実施形態において、抗体はインフリキシマブである。

【００７３】

ある実施形態において、本発明の化合物は、抗癌又は細胞毒性薬と共に使用され得る。様々な種類の抗癌及び抗腫瘍化合物としては、限定はされないが、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ＢＣＬ－２阻害剤、ビンカアルカロイド、タキサン、抗生物質、酵素、サイトカイン、白金配位錯体、プロテアソーム阻害剤、置換尿素、キナーゼ阻害剤、ホルモン及びホルモン拮抗剤及び低メチル化剤、例えばアザシチジン及びデシタビンなどのＤＮＭＴ阻害剤が挙げられる。例示的なアルキル化剤としては、限定はされないが、メクロレタミン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、エチレンイミン、メチルメラミン、スルホン酸アルキル（例えば、ブスルファン）及びカルムスチンが挙げられる。例示的な代謝拮抗剤としては、限定はされないが、例として、葉酸類似体メトトレキサート；ピリミジン類似体フルオロウラシル、シトシンアラビノシド；プリン類似体メルカプトプリン、チオグアニン及びアザチオプリンが挙げられる。例示的なビンカアルカロイドとしては、限定はされないが、例として、ビンブラスチン、ビンクリスチン、パクリタキセル及びコルヒチンが挙げられる。例示的な抗生物質としては、限定はされないが、例として、アクチノマイシンＤ、ダウノルビシン及びブレオマイシンが挙げられる。抗腫瘍剤として有効な例示的な酵素としては、Ｌ－アスパラギナーゼが挙げられる。例示的な配位化合物としては、限定はされないが、例として、シスプラチン及びカルボプラチンが挙げられる。例示的なホルモン及びホルモン関連化合物としては、限定はされないが、例として、副腎皮質ステロイドプレドニゾン及びデキサメタゾン；アロマターゼ阻害剤アミノグルテチミド、ホルメスタン及びアナストロゾール；プロゲスチン化合物カプロ

ン酸ヒドロキシプロゲステロン、メドロキシプロゲステロン；及び抗エストロゲン化合物タモキシフェンが挙げられる。

【００７４】

これらの及び他の有用な抗癌化合物は、Merck Index, 13th Ed. (O'Neil M. J. et al., ed.) Merck Publishing Group (2001)及びGoodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, Brunton L .L. ed., Chapters 60-63, McGraw Hill, (2011)に記載され、両方とも参照により本明細書に援用される。

【００７５】

本開示の阻害剤と組み合わせて使用され得るＣＴＬＡ　４抗体の１つは、Bristol-Myers SquibbによってYERVOY（登録商標）として販売されているイピリムマブである。

【００７６】

組合せのための他の化学療法剤としては、チェックポイント経路阻害剤、例えばニボルマブ及びランブロリズマブなどのＰＤ－１阻害剤並びにペムブロリズマブ、ＭＥＤＩ－４７３６及びＭＰＤＬ３２８０Ａ／ＲＧ７４４６などのＰＤ－Ｌ１阻害剤などの腫瘍免疫療法薬が挙げられる。本明細書で開示される化合物との組合せのためのさらなるチェックポイント阻害剤としては、ＢＭＳ－９８６０１６（ＭＤＸ－１４０８）などの抗ＬＡＧ－３剤が挙げられる。

【００７７】

本開示の阻害剤との組合せのためのさらなる化学療法剤としては、ヒト化モノクローナル抗体エロツズマブ（ＢＭＳ－９０１６０８）などの抗ＳＬＡＭＦ７剤、抗ＫＩＲモノクローナル抗体リリルマブ（ＢＭＳ－９８６０１５）などの抗ＫＩＲ剤及び完全ヒトモノクローナル抗体ウレルマブ（ＢＭＳ－６６３５１３）などの抗ＣＤ１３７剤が挙げられる。

【００７８】

本発明の化合物と組み合わせて有用なさらなる抗増殖化合物としては、限定はされないが、例として、成長因子受容体に対する抗体（例えば、抗Ｈｅｒ２）；並びにインターフェロン－α及びインターフェロン－γなどのサイトカイン、インターロイキン－２及びＧＭ－ＣＳＦが挙げられる。

【００７９】

本発明のピラゾール化合物と組み合わせて有用なさらなる化学療法剤としては、ボルテゾミブ、カーフィルゾミブ、マリゾミブなどのプロテアソーム阻害剤が挙げられる。

【００８０】

細胞療法の例としては、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）及び／又はＴ細胞受容体（ＴＣＲ）を発現する細胞が挙げられるが、これらに限定されない。YESCARTA及びKYMRIAHは、２つの市販の例である。

【００８１】

特に悪性腫瘍を治療する際、本開示の化合物と組み合わせて有用なキナーゼ阻害剤の例としては、イブルチニブなどのＢｔｋ阻害剤、パルボサイクリブなどのＣＤＫ阻害剤、アファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、オシメルチニブ及びバンデタニブなどのＥＧＦＲ阻害剤、トラメチニブなどのＭｅｋ阻害剤、ダブラフェニブ、ソラフェニブ及びベムラフェニブなどのＲａｆ阻害剤、アキシチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、パゾパニブなどのＶＥＧＦＲ阻害剤、ボスチニブ、ダサチニブ、イマチニブ及びニロチニブなどのＢＣＲ－Ａｂｌ阻害剤、ホスタマチニブなどのＳｙｋ阻害剤及びルキソリチニブなどのＪＡＫ阻害剤が挙げられる。他の実施形態において、第２の治療剤は、以下のもののいずれかから選択され得る：

鎮痛薬　－　モルヒネ、フェンタニル、ヒドロモルフォン、オキシコドン、コデイン、アセトアミノフェン、ヒドロコドン、ブプレノルフィン、トラマドール、ベンラファクシン、フルピルチン、メペリジン、ペンタゾシン、デキストロモラミド、ジピパノン；

抗生物質　－　アミノグリコシド（例えば、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、トブラマイシン及びパロモマイシン）、カルバペネム

（例えば、エルタペネム、ドリペネム、イミペネム、シラスタチン及びメロペネム）、セファロスポリン（例えば、セファドロキシル、セファゾリン、セファロチン、セファレキシン、セファクロル、セファマンドール、セフォキシチン、セフプロジル、セフロキシム、セフィキシム、セフジニル、セフジトレン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフポドキシム、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフェピム及びセフトビプロール）、糖ペプチド（例えば、テイコプラニン、バンコマイシン及びテラバンシン）、リンコサミド（例えば、クリンダマイシン及びリンコマイシン）、リポペプチド（例えば、ダプトマイシン）、マクロライド（例えば、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、トロレアンドマイシン、テリスロマイシン及びスペクチノマイシン）、モノバクタム（例えば、アズトレオナム）、ニトロフラン（例えば、フラゾリドン及びニトロフラントイン）、ペニシリン（例えば、アモキシシリン、アンピシリン、アズロシリン、カルベニシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、メズロシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリンＧ、ペニシリンＶ、ピペラシリン、テモシリン及びチカルシリン）、ペニシリンの組合せ（例えば、アモキシシリン／クラブラン酸、アンピシリン／スルバクタム、ピペラシリン／タゾバクタム及びチカルシリン／クラブラン酸）、ポリペプチド（例えば、バシトラシン、コリスチン及びポリミキシンＢ）、キノロン（例えば、シプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキサシン、グレパフロキサシン、スパルフロキサシン及びテマフロキサシン）、スルホンアミド（例えば、マフェニド、スルホンアミドクリソイジン、スルファセタミド、スルファジアジン、銀スルファジアジン、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、スルファニルイミド、スルファサラジン、スルフイソキサゾール、トリメトプリム及びトリメトプリム－スルファメトキサゾール）、テトラサイクリン（例えば、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン及びテトラサイクリン）、抗抗酸菌化合物（例えば、クロファジミン、ダプソン、カプレオマイシン、サイクロセリン、エタンブトール、エチオナミド、イソニアジド、ピラジナミド、リファンピシン（リファンピン）、リファブチン、リファペンチン及びストレプトマイシン）並びにその他（アルスフェナミン、クロラムフェニコール、ホスホマイシン、フシジン酸、リネゾリド、メトロニダゾール、ムピロシン、プラテンシマイシン、キヌプリスチン／ダルホプリスチン、リファキシミン、チアンフェニコール、チゲサイクリン及びチミダゾールなど）；

抗体　－　抗ＴＮＦ－α抗体、例えばインフリキシマブ（Remicade（商標））、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ；抗Ｂ細胞抗体、例えばリツキシマブ；抗ＩＬ－６抗体、例えばトシリズマブ；抗ＩＬ－１抗体、例えばアナキンラ；抗ＰＤ－１及び／又は抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えばニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、ＢＭＳ－９３６５５９、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、ＡＭＰ－２２４、ＭＥＤＩ４７３６；イキセキズマブ、ブロダルマブ、オファツムマブ、シルクマブ、クレノリキシマブ、クラザキズマブ、フェザキヌマブ、フレチクマブ、マブリリムマブ、オクレリズマブ、サリルマブ、セクキヌマブ、トラリズマブ、ザノリムマブ；

抗凝固剤　－　ワルファリン（Coumadin（商標））、アセノクマロール、フェンプロクモン、アトロメンチン、フェニンジオン、ヘパリン、フォンダパリヌクス、イドラパリナックス、リバーロキサバン、アピキサバン、ヒルジン、レピルジン、ビバリルジン、アルガトロバン、ダビガトラン、キシメラガトラン、バトロキソビン、ヘメンチン；

抗炎症剤　－　ステロイド、例えばブデソニド、非ステロイド性抗炎症剤、例えばアミノサリチレート（例えば、スルファサラジン、メサラミン、オルサラジン及びバルサラジド）、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（ロフェコキシブ、セレコキシブなどのＣＯＸ－２阻害剤）、ジクロフェナク、エトドラク、ファモチジン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、イブプロフェン、インドメタシン、メクロフェナメート、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロ

キシカム、サルサラート、スリンダク、トルメチン；
免疫抑制剤　－　メルカプトプリン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン及びプレドニゾロンなどのコルチコステロイド、シクロホスファミドなどのアルキル化剤、シクロスポリン、シロリムス及びタクロリムスなどのカルシニューリン阻害剤、ミコフェノレート、ミコフェノール酸モフェチル及びアザチオプリンなどのイノシン一リン酸デヒドロゲナーゼ（ＩＭＰＤＨ）の阻害剤及びレシピエントの液性免疫応答を損なわないまま細胞性免疫を抑制するように設計された薬剤（様々な抗体（例えば、抗リンパ球グロブリン（ＡＬＧ）、抗胸腺細胞グロブリン（ＡＴＧ）、モノクローナル抗Ｔ細胞抗体（ＯＫＴ３））及び照射を含む）。アザチオプリンは、商標名AzasanでSalix Pharmaceuticals, Inc.から現在入手可能であり；メルカプトプリンは、商標名PurinetholでGate Pharmaceuticals, Inc.から現在入手可能であり；プレドニゾン及びプレドニゾロンは、Roxane Laboratories, Inc.から現在入手可能であり；メチルプレドニゾロンは、Pfizerから現在入手可能であり；シロリムス（ラパマイシン）は、商標名RapamuneでWyeth-Ayerstから現在入手可能であり；タクロリムスは、商標名PrografでFujisawaから現在入手可能であり；シクロスポリンは、商標名SandimmuneでNovartisから及び商標名GengrafでAbbottから現在入手可能であり；ミコフェノール酸モフェチル及びミコフェノール酸などのＩＭＰＤＨ阻害剤は、商標名CellceptでRocheから及び商標名MyfortでNovartisから現在入手可能であり；アザチオプリンは、商標名ImuranでGlaxo Smith Klineから現在入手可能であり；抗体は、商標名OrthocloneでOrtho Biotechから、商標名Simulect（バシリキシマブ）でNovartisから及び商標名Zenapax（ダクリズマブ）でRocheから現在入手可能であり；並びにグアニル酸シクラーゼ　－　Ｃ受容体作用薬又は腸分泌促進剤　－　例えばLinzessの名称で販売されているリナクロチド。

【００８２】

これらの様々な薬剤は、市販の形態の薬剤に付属している処方情報に規定されているように（開示内容が参照により本明細書に援用されるthe 2006 Edition of the Physician’s Desk Reference中の処方情報も参照されたい）、それらの標準的又は一般的な投与量に従って使用され得る。

【００８３】

Ｂ．ピラゾール化合物を含む組成物

開示されるピラゾール化合物は、単独で、任意の組合せにおいて及び少なくとも１つの第２の治療剤と組み合わせて若しくはその補助として使用され得、さらなるピラゾール化合物及び少なくとも１つの第２の治療剤が、存在する場合、対象への投与のための組成物を形成するのに有用な任意の好適な添加剤と組み合わせて使用され得る。添加剤は、対象への送達のために組成物を希釈するため、製剤化の処理を容易にするため、有利な材料特性を製剤に与えるため、送達デバイスからの分散を容易にするため、製剤化を安定させるため（例えば、酸化防止剤又は緩衝液）、好ましい又は口当たりのよい味又は稠度を製剤に与えるためなどの様々な目的のために医薬組成物に含まれ得る。典型的な添加剤としては、限定はされないが、例として、薬学的に許容できる賦形剤；薬学的に許容できる担体；及び／又はラクトース、グルコース、ラフィノース、メレジトース、ラクチトール、マルチトール、トレハロース、スクロース、マンニトール、デンプン又はそれらの組合せなどの単糖類、二糖類及び多糖類、糖アルコール及び他のポリオールなどの補助剤；ソルビトール、ジホスファチジルコリン及びレシチンなどの界面活性剤；増量剤；リン酸緩衝液及びクエン酸緩衝液などの緩衝液；ステアリン酸マグネシウムなどの付着防止剤；糖類（スクロース及びラクトースなどの二糖類を含む）、多糖類（デンプン、セルロース、微結晶性セルロース、セルロースエーテル（ヒドロキシプロピルセルロースなど）など、ゼラチン、合成ポリマー（ポリビニルピロリドン、ポリアルキレングリコールなど）などの結合剤；コーティング（ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含むセルロースエーテル、セラック、トウモロコシタンパク質ゼイン及びゼラチンなど）；放出助剤（腸溶コーティングなど）；崩壊剤（クロスポビドン、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース及び

デンプングリコール酸ナトリウムなど）；充填剤（第二リン酸カルシウム、植物性油脂、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ソルビトール、炭酸カルシウム及びステアリン酸マグネシウムなど）；香料及び甘味料（ミント、サクランボ、アニス、モモ、アンズ又は甘草、ラズベリー及びバニラなど；潤滑剤（タルク又はシリカによって例示される鉱物、植物性ステアリン、ステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸によって例示される脂肪など）；保存料（ビタミンＡ、ビタミンＥ、ビタミンＣ、パルミチン酸レチニル及びセレンによって例示される酸化防止剤、システイン及びメチオニンによって例示されるアミノ酸、クエン酸及びクエン酸ナトリウム、メチルパラベン及びプロピルパラベンによって例示されるパラベンなど）；着色剤；圧縮助剤；乳化剤；封入剤；ガム；造粒剤；及びそれらの組合せが挙げられる。

【００８４】

ＩＶ．使用方法

本開示は、種々の疾患及び／又は障害を改善、治療及び／又は予防するのに有用であり得るピラゾール化合物並びにその組合せ及び／又は組成物を提供する。開示される特定の化合物は、本明細書で活性化合物と称され、ＩＲＡＫ阻害剤としての活性を有し、及び／又は所望の利益を対象に与えるが、著しい望まれない及び／又は有害な副作用を対象に起こさない投与量で投与される場合、疾患及び／又は障害を改善、治療又は予防するために使用され得る。ある実施形態において、疾患及び／又は障害は、ＩＲＡＫ阻害剤が適応されるものである。本開示は、生物学的に有効な量のそのような活性化合物を、ＩＲＡＫ阻害剤を必要とする対象などの対象に投与し、及び／又は提供する問題にも対処する。特定の実施形態は、生物学的に有効な量の活性化合物を対象に提供及び／又は送達するのに有用であるピラゾール化合物に関する。そのような化合物は、活性化合物のプロドラッグ、活性化合物の塩又はそれらの組合せであり得る。活性化合物、活性化合物のプロドラッグ及び／又は塩又はそれらの組合せを送達するのに有用である１種又は複数のピラゾール化合物を含む製剤の実施形態も開示される。組成物の特定の実施形態は、噴霧乾燥製剤に関する。

【００８５】

Ａ．疾患／障害

開示されるピラゾール化合物並びにその組合せ及び／又は組成物は、種々の疾患及び／又は障害を改善、治療及び／又は予防するのに有用であり得る。特定の実施形態において、ピラゾール化合物、ピラゾール化合物の組合せ及び／又はその組成物は、自己免疫疾患、炎症性疾患、心血管疾患、神経疾患、神経変性疾患、アレルギー性疾患、喘息、膵炎、多臓器不全、腎臓病、血小板凝集、癌、移植、精子の運動性、赤血球の欠乏、移植片拒絶、肺損傷、呼吸器疾患、虚血状態、サイトカイン放出症候群（ＣＲＳ）並びに細菌及びウイルス感染を治療又は予防するのに有用であり得る。

【００８６】

ある実施形態において、ピラゾール化合物、ピラゾール化合物の組合せ及び／又はその組成物は、アレルギー性疾患、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、１型糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫性筋炎、ウェゲナー肉芽腫症、魚鱗癬、グレーブス眼症又は喘息を治療又は予防するのに有用であり得る。

【００８７】

ピラゾール化合物、ピラゾール化合物の組合せ及び／又はその組成物は、骨髄又は臓器移植拒絶反応又は移植片対宿主病に関連する免疫調節疾患を改善、治療又は予防するのにも有用であり得る。本発明の化合物で治療され得る炎症性及び免疫調節疾患の例としては、限定はされないが、臓器又は組織の移植、移植によって引き起こされる移植片対宿主病、自己免疫症候群（関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、全身性硬化症、重症筋無力症、１型糖尿病、ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎を含む）、感染後自己免疫疾患（リウマチ熱及び感染後糸球体

腎炎を含む）、炎症性及び過剰増殖性の皮膚病、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、じんましん、血管性水腫、脈管炎、紅斑、皮膚の好酸球増加症、エリテマトーデス、にきび、円形脱毛症、角結膜炎、春季カタル、ベーチェット病に関連したブドウ膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮異栄養症、角膜白斑、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、サルコイドーシス、花粉アレルギー、可逆性閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃性喘息、慢性若しくは難治性喘息、末期喘息及び気道過敏症、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患及び血栓形成によって引き起こされる血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性腸炎、熱傷に関連した腸病変、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症症候群、糖尿病性腎症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、メニエール病、多発性神経炎（polyneuritis）、多発性神経炎（multiple neuritis）、単神経炎、神経根障害、甲状腺機能亢進症、バセドー病、赤芽球ろう、再生不良性貧血、低形成性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、顆粒球減少症、悪性貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺線維症、特発性間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常白斑、尋常性魚鱗癬、光アレルギー性過敏症、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性リンパ球性白血病、動脈硬化、アテローム性動脈硬化症、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、心筋症、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、シェーグレン症候群、脂肪症、好酸球性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨、歯のセメント質の病変、糸球体腎炎、脱毛予防若しくは毛髪生長の提供及び／又は毛髪発生及び毛髪成長の促進による男性型脱毛症又は老人性脱毛症、筋ジストロフィー、膿皮症及びセザリー症候群、アジソン病、保存、移植又は虚血性疾患の際に生じる臓器の虚血時再灌流傷害、内毒素性ショック、偽膜性大腸炎、薬剤又は放射線照射によって引き起こされる大腸炎、虚血性急性腎不全、慢性腎不全、肺の酸素又は薬剤によって引き起こされる中毒症、肺癌、肺気腫、白内障、鉄沈着症、網膜色素変性症、老人性黄斑変性症、ガラス体瘢痕化、角膜のアルカリ損傷、皮膚炎、多型紅斑、線状ＩｇＡ水疱性皮膚症及びセメント皮膚炎、歯肉炎、歯周炎、敗血症、膵炎、環境汚染、老化、発癌、癌腫の転移及び高山病によって引き起こされる疾患、ヒスタミン又はロイコトリエン－Ｃ４の放出によって引き起こされる疾患、ベーチェット病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、部分肝切除、急性肝臓壊死、毒素、ウイルス性肝炎、ショック又は酸素欠乏によって引き起こされる壊死、Ｂ型ウイルス性肝炎、非Ａ／非Ｂ型肝炎、肝硬変、アルコール性肝疾患（アルコール性肝硬変を含む）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、肝不全、劇症肝不全、遅発性肝不全、「慢性が急性増悪した」肝不全、化学療法効果の増大、サイトメガロウイルス感染、ＨＣＭＶ感染、ＡＩＤＳ、癌、老年性認知症、パーキンソン病、外傷或いは慢性細菌感染が挙げられる。

【００８８】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、神経因性疼痛及び炎症によって誘発される疼痛を含む神経痛を治療するのに有用である。

【００８９】

特定の実施形態において、ピラゾール化合物、ピラゾール化合物の組合せ及び／又はその組成物は、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、強直性脊椎炎、骨粗鬆症、全身性硬化症、多発性硬化症、乾癬、特に膿疱性乾癬、１型糖尿病、２型糖尿病、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）、高免疫グロブリンＤ血症及び周期熱症候群、クリオピリン関連周期性症候群、シュニッツラー症候群、全身若年性特発性関節炎、成人発症スティル病、痛風、痛風フレア、偽痛風、SAPHO症候群、キャッスルマン病、敗血症、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、セリアック病、ＤＩＲＡ（Ｉｌ－１受容体拮抗薬の欠乏）、アルツハイマー病又はパーキンソン病を治療及び／又は予防するのに有用である。

【００９０】

ピラゾール化合物、ピラゾール化合物の組合せ及び／又はその組成物によって治療され

得る増殖性疾患としては、良性又は悪性腫瘍、固形腫瘍、脳、腎臓、肝臓、副腎、膀胱、乳房、胃、胃腫瘍、卵巣、結腸、直腸、前立腺、膵臓、肺、膣、頸部、睾丸、尿生殖器、食道、喉頭、皮膚、骨又は甲状腺の癌腫、肉腫、グリア芽腫、神経芽細胞腫、多発性骨髄腫、消化管癌、特に結腸癌又は結腸直腸腺腫、頭頸部の腫瘍、上皮過剰増殖、乾癬、前立腺肥大、新生組織形成、上皮性新生組織形成、腺腫、腺癌、角化棘細胞腫、類表皮癌、大細胞癌、非小細胞肺癌、ホジキン及び非ホジキンリンパ腫、乳癌、濾胞腺癌、未分化癌、乳頭癌、精上皮腫、黒色腫、ＩＬ－１誘導性疾患、ＭｙＤ８８誘導性疾患（ＡＢＣびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、ワルデンストレームマクログロブリン血症、ホジキンリンパ腫、原発性皮膚Ｔ細胞リンパ腫又は慢性リンパ球性白血病など）、くすぶり型又は無痛性型多発性骨髄腫又は血液悪性疾患（白血病、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、ＤＬＢＣＬ、ＡＢＣ　ＤＬＢＣＬ、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性リンパ球性リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、バーキットリンパ腫／白血病、急性リンパ性白血病、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄線維症、真性赤血球増加症、カポジ肉腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）、脾性辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、形質細胞腫又は血管内大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を含む）が挙げられる。特に、本開示の化合物は、ＪＡＫ阻害剤に耐性のもの、イブルチニブ耐性血液悪性疾患（イブルチニブ耐性ＣＬＬ及びイブルチニブ耐性ワルデンストレームマクログロブリン血症など）を含むイブルチニブ耐性悪性腫瘍などの薬剤耐性悪性腫瘍を治療するのに有用である。

【００９１】

ピラゾール化合物、ピラゾール化合物の組合せ及び／又はその組成物を用いて治療され得るアレルギー性疾患の例としては、限定はされないが、喘息（例えば、アトピー性喘息、アレルギー性喘息、アトピー性気管支ＩｇＥ媒介性喘息、非アトピー性喘息、気管支喘息、非アレルギー性喘息、本態性喘息、真性喘息、病態生理学的障害によって引き起こされる内因性喘息、原因が不明又は明らかでない本態性喘息、肺気腫性喘息、運動誘発性喘息、感情誘発性喘息、環境因子によって引き起こされる外因性喘息、冷気誘発性喘息、職業性喘息、細菌、真菌、原虫若しくはウイルス感染によって引き起こされるか又はそれに関連する感染性喘息、初期喘息、喘鳴幼児症候群、細気管支炎、咳喘息又は薬剤誘発性喘息）、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ＡＢＰＡ）、アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、通年性鼻炎、血管運動性鼻炎、後鼻漏、化膿性若しくは非化膿性副鼻腔炎、急性若しくは慢性副鼻腔炎及び篩骨、前頭、上顎又は蝶形骨副鼻腔炎が挙げられる。

【００９２】

別の例として、関節リウマチ（ＲＡ）は、典型的に、腫脹、疼痛、身体全体にわたる標的関節の運動及び柔軟性の低下をもたらす。ＲＡは、リンパ球が密集した慢性的に炎症を起こした滑膜を特徴とする。典型的に１つの細胞層の厚さである滑膜が、急に細胞を増大させ、樹枝状細胞、Ｔ細胞、Ｂ細胞及びＮＫ細胞、マクロファージ及び形質細胞の塊を含む、リンパ系組織に類似した形態を取る。このプロセス並びに抗原－免疫グロブリン複合体の形成を含む多くの免疫病理学的な機構が、最終的に、関節の完全性の破壊をもたらし、関節又は関節の近くにおける変形、機能の永続的な喪失及び／又は骨侵食をもたらす。ピラゾール化合物、ピラゾール化合物の組合せ又はその組成物は、ＲＡのこれらの症状のいずれか１つ、いくつか又は全てを治療、改善又は予防するのに使用され得る。したがって、ＲＡに関連して、この化合物は、治療が根本的なＲＡとの併用治療をもたらし、及び／又は血中リウマチ因子（「ＲＦ」）の量の減少をもたらすかにかかわらず、ＲＡに一般的に付随する症状のいずれかの軽減又は改善が達成されるときに治療効果を与えるものと考えられる。

【００９３】

米国リウマチ学会（American College of Rheumatology）（ＡＣＲ）は、ＲＡの改善及び臨床的寛解を定義するための基準を開発した。このようなパラメータでは、ＡＣＲ２０（２０％の臨床的改善のＡＣＲ基準）が、圧痛関節数及び腫脹関節数の２０％の

改善並びに以下の５つのパラメータ：患者の全体的評価、医師の全体的評価、患者の疼痛の評価、障害の程度及び急性期反応物質のレベルの３つの２０％の改善を必要とする。これらの基準は、それぞれＡＣＲ５０及びＡＣＲ７０における５０％及び７０％の改善へと拡張された。他の基準としては、Ｐａｕｌｕの基準及びＸ線所見の進行（例えば、Ｓｈａｒｐスコア）が挙げられる。

【００９４】

ある実施形態において、ＲＡに罹患している患者の治療効果は、患者がＡＣＲ２０を示すときに達成される。特定の実施形態において、ＡＣＲＣ５０又はさらにＡＣＲ７０のＡＣＲ改善が達成され得る。

【００９５】

Ｂ．製剤化及び投与

本発明の活性化合物（又はそのプロドラッグ）を含む医薬組成物は、従来の混合、溶解、造粒、糖衣形成、研和、乳化、封入、取り込み又は凍結乾燥プロセスによって製造され得る。組成物は、１つ又は複数の生理学的に許容できる賦形剤、希釈剤、担体、補助剤又は助剤を用いて従来の方法で製剤化されて、薬学的に使用可能な製剤が得られる。

【００９６】

活性化合物又はそのプロドラッグは、それ自体で又は水和物、溶媒和物、Ｎ－オキシド、共結晶又は薬学的に許容できる塩の形態で、医薬組成物中で製剤化され得る。典型的に、このような塩は、対応する遊離酸及び塩基より水溶液に可溶性であるが、対応する遊離酸及び塩基より低い溶解度を有する塩も形成され得る。

【００９７】

本発明の医薬組成物は、例えば、局所、眼、経口、口腔、全身、経鼻、静脈内（ｉ．ｖ．）若しくは腹腔内（ｉ．ｐ．）などの注射、経皮、経直腸、経膣など、又は吸入又は吹送による投与に好適な形態を含む実質的にいかなる投与方法にも好適な形態を取り得る。

【００９８】

局所投与では、活性化合物、水和物、溶媒和物、Ｎ－オキシド、共結晶又は薬学的に許容できる塩及び／又はプロドラッグは、当技術分野において周知であるように、液剤、ゲル、軟膏、クリーム、懸濁液などとして製剤化され得る。

【００９９】

全身用製剤としては、注射、例えば皮下、静脈内、筋肉内、髄腔内又は腹腔内注射による投与のために設計されたもの並びに経皮、経粘膜、経口又は経肺投与のために設計されたものが挙げられる。

【０１００】

有用な注射用製剤としては、滅菌懸濁液、水性又は油性ビヒクル中の活性化合物の液剤又は乳剤が挙げられる。組成物は、懸濁剤、安定剤及び／又は分散剤などの製剤化剤も含有し得る。注射用製剤は、単位剤形中、例えばアンプル中又は複数回投与容器中で提供され得、添加された保存料を含有し得る。

【０１０１】

代わりに、注射用製剤は、使用前に、滅菌した発熱性物質除去蒸留水、緩衝液、デキストロース溶液などを含むがこれらに限定されない好適なビヒクルでもどすために粉末形態で提供され得る。この目的のために、ピラゾール化合物は、凍結乾燥などの当技術分野において公知の任意の技術によって乾燥され、使用前にもどされ得る。

【０１０２】

経粘膜投与では、浸透されるバリアに適切な浸透剤が製剤に使用される。このような浸透剤は、当技術分野において公知である。

【０１０３】

経口投与では、医薬組成物は、結合剤（例えば、アルファトウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロース又はリン酸水素カルシウム）；潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク又はシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプン又はデンプン

グリコール酸ナトリウム）；及び／又は湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）などの薬学的に許容できる賦形剤を用いて、従来の手段によって調製される例えば、トローチ剤、錠剤又はカプセル剤の形態を取り得る。錠剤は、例えば、糖、フィルム又は腸溶コーティングを用いて、当技術分野において周知の方法によって被覆され得る。

【０１０４】

経口投与のための液体製剤は、例えば、エリキシル剤、液剤、シロップ又は懸濁液の形態を取り得るか、又はそれらは、使用前に、水又は他の好適なビヒクルでもどすために乾燥製品として提供され得る。このような液体製剤は、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体又は水素添加食用脂）；乳化剤（例えば、レシチン又はアカシア）；非水性ビヒクル（例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコール、cremophore（商標）又は分画植物油）；及び保存料（例えば、メチル又はプロピル－ｐ－ヒドロキシベンゾエート又はソルビン酸）などの薬学的に許容できる添加剤を用いて、従来の手段によって調製され得る。製剤は、必要に応じて、緩衝塩、保存料、香料、着色剤及び甘味料も含有し得る。

【０１０５】

経口投与のための製剤は、周知であるように、活性化合物又はプロドラッグの制御放出を与えるように好適に製剤化され得る。

【０１０６】

口腔投与では、組成物は、従来の方法で製剤化された錠剤又はトローチ剤の形態を取り得る。

【０１０７】

経直腸及び経膣投与経路では、ピラゾール化合物は、カカオ脂又は他のグリセリドなどの従来の坐薬基剤を含有する液剤（停留かん腸の場合）坐剤又は軟膏として製剤化され得る。

【０１０８】

経鼻投与又は吸入若しくは吹送による投与では、活性化合物、水和物、溶媒和物、Ｎ－オキシド、共結晶、薬学的に許容できる塩及び／又はプロドラッグは、好適な噴射剤、例えば）ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、フッ化炭素、二酸化炭素又は他の好適なガスの使用により、加圧パック又は噴霧器からのエアゾールスプレーの形態で好都合に送達され得る。加圧エアゾールの場合、投与ユニットは、計量供給される量を提供する弁を提供することによって決定され得る。吸入器又は注入器に使用するためのカプセル剤及びカートリッジ（例えば、ゼラチンを含むカプセル剤及びカートリッジ）は、化合物の粉末混合物及びラクトース又はデンプンなどの好適な粉末を含有して製剤化され得る。

【０１０９】

市販の鼻内噴霧器を用いた経鼻投与に好適な水性懸濁液製剤の具体例は、以下の成分：活性化合物又はプロドラッグ（０．５～２０ｍｇ／ｍｌ）；塩化ベンザルコニウム（０．１～０．２ｍｇ／ｍＬ）；ポリソルベート８０（ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０；０．５～５ｍｇ／ｍｌ）；カルボキシメチルセルロースナトリウム又は微結晶性セルロース（１～１５ｍｇ／ｍｌ）；フェニルエタノール（１　４ｍｇ／ｍｌ）；及びデキストロース（２０～５０ｍｇ／ｍｌ）を含む。最終懸濁液のｐＨは、約ｐＨ５～ｐＨ７の範囲に調整可能であり、約ｐＨ５．５のｐＨが典型的である。

【０１１０】

吸入による化合物の投与に好適な水性懸濁液の別の具体例は、２０ｍｇ／ｍＬの化合物又はプロドラッグ、１％（ｖ／ｖ）のポリソルベート８０（ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０）、５０ｍＭのシトレート及び／又は０．９％の塩化ナトリウムを含有する。

【０１１１】

眼内投与では、活性化合物又はプロドラッグは、眼に投与するのに好適な液剤、乳剤、懸濁液などとして製剤化され得る。化合物を眼に投与するのに好適な様々なビヒクルが、当技術分野において公知である。具体的な非限定的な例が、参照により本明細書に援用さ

れる米国特許第６，２６１，５４７号；同第６，１９７，９３４号；同第６，０５６，９５０号；同第５，８００，８０７号；同第５，７７６，４４５号；同第５，６９８，２１９号；同第５，５２１，２２２号；同第５，４０３，８４１号；同第５，０７７，０３３号；同第４，８８２，１５０号；及び同第４，７３８，８５１号に記載されている。

【０１１２】

長期の送達では、ピラゾール化合物は、注入又は筋肉内注射による投与のためのデポー製剤として製剤化され得る。ピラゾール化合物は、好適なポリマー又は疎水性材料（例えば、許容できる油中のエマルジョンとして）又はイオン交換樹脂を用いて又は難溶性誘導体として、例えば難溶性塩として製剤化され得る。代わりに、経皮吸収のために活性化合物をゆっくりと放出する付着接着ディスク又はパッチとして製造された経皮送達システムが使用され得る。この目的のために、浸透促進剤が、活性化合物の経皮浸透を促進するのに使用され得る。好適な経皮パッチが、例えば、参照により本明細書に援用される米国特許第５，４０７，７１３号；同第５，３５２，４５６号；同第５，３３２，２１３号；同第５，３３６，１６８号；同第５，２９０，５６１号；同第５，２５４，３４６号；同第５，１６４，１８９号；同第５，１６３，８９９号；同第５，０８８，９７７号；同第５，０８７，２４０号；同第５，００８，１１０号；及び同第４，９２１，４７５号に記載されている。

【０１１３】

代わりに、他の医薬品送達システムが用いられ得る。リポソーム及び乳剤は、ピラゾール化合物を送達するのに使用され得る送達ビヒクルの周知の例である。また、通常、より強い毒性という犠牲があるが、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）などの特定の有機溶媒が用いられ得る。

【０１１４】

医薬組成物は、必要に応じて、活性化合物を含有する１つ又は複数の単位剤形を含有し得るパック又はディスペンサデバイス中で提供され得る。パックは、例えば、ブリスターパックなどの金属又はプラスチック箔を含み得る。パック又はディスペンサデバイスには、投与のための使用説明書が添付され得る。

【０１１５】

Ｉ．噴霧乾燥製剤

式Ｉによる１種又は複数の化合物を含む噴霧乾燥製剤の実施形態が本明細書で開示される。噴霧乾燥製剤は、担体又はポリマーマトリックスなどのマトリックス中の式Ｉによる化合物の噴霧乾燥分散体などの分散体であり得る。典型的には、噴霧乾燥製剤は、ポリマーマトリックスなどの担体中の開示される化合物の単相の非晶性分散体を含む。

【０１１６】

噴霧乾燥製剤の実施形態は、有効量の、式Ｉによる１種又は複数の化合物及び噴霧乾燥製剤を形成するのに十分な量の担体を含むか、それらから基本的になるか又はそれらからなる。当業者は、化合物の有効量が様々になり得、典型的には、有効量が、１％～５０％、５％～４０％、１０％～３５％、１５％～３０％又は１５％～２５％など、０．１％～５０％（担体に対するｗ／ｗ）又はそれを超えることを認識するであろう。特定の実施形態において、噴霧乾燥製剤は、２０％ｗ／ｗの、開示される化合物と、８０％ｗ／ｗの、ポリマーマトリックスなどの担体とを含むか、それらから基本的になるか又はそれらからなる。

【０１１７】

ある実施形態において、担体は、開示される化合物と共に噴霧乾燥製剤を形成するのに好適であるポリマーなどのポリマーである。好適なポリマーとしては、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル；ＨＰＭＣＡＳ）、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロースフタル酸エステル；ＨＰＭＣＰ）若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）などのセルロース誘導体；ポリ（ビニルピロリドン）（ＰＶＰ）若しくはポリ（ビニルピロリドン－ｃｏ－酢酸ビニル）（ＰＶＰＶＡ）などのビニルポリマー；ポリラクチド（ＰＬＡ）

若しくはポリラクチド－ｃｏ－グリコリド（ＰＬＧＡ）などのラクチドポリマー；スクロース若しくはトレハロースなどの糖；又はそれらの任意の組合せが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、担体は、ＨＰＭＣＡＳである。ＨＰＭＣＡＳなどのポリマーは、Ｌグレード、Ｍグレード又はＨグレードなど、噴霧乾燥製剤を形成するのに好適な任意のグレードであり得る。特定の実施形態において、Ｍグレードが使用される。さらに、ＨＰＭＣＡは、ファイングレード（Ｆ）又は粒状グレード（Ｇ）であり得、特定の実施形態において、ファイングレードが使用される。また、特定の実用的実施形態において、担体は、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦである。

【０１１８】

ある実施形態において、噴霧乾燥製剤は、好適なガラス転移温度を有する。ガラス転移温度は、１０５℃～１１０℃又は１０７℃～１１０℃などの１００℃以下～１２０℃以上であり得る。特定の実用的実施形態において、ガラス転移温度は、１０８℃～１０９℃である。

【０１１９】

ある実施形態において、製剤は、追加成分を含み得る。追加成分は、対象への送達のために組成物を希釈するため、製剤の加工を容易にするため、好都合な材料特性を製剤に与えるため、送達装置からの分散を容易にするため、製剤を安定化するため（例えば、酸化防止剤又は緩衝剤）、心地よい又は口当たりのよい味又は粘稠性を製剤に与えるためなどの種々の目的で医薬組成物中に含まれ得る。典型的な追加成分としては、非限定的に例として、薬学的に許容できる賦形剤；薬学的に許容できる担体；及び／又は補助剤、例えば単糖、二糖及び多糖、ラクトース、グルコース、ラフィノース、メレジトース、ラクチトール、マルチトール、トレハロース、スクロース、マンニトール、デンプンなどの糖アルコール及び他のポリオール又はそれらの組合せ；ソルビトール、ジホスファチジルコリン及びレシチンなどの界面活性剤；増量剤；リン酸及びクエン酸緩衝剤などの緩衝剤；ステアリン酸マグネシウムなどの粘着防止剤；糖（スクロース及びラクトースなどの二糖を含む）、多糖（デンプン、セルロース、微結晶性セルロース、セルロースエーテル（ヒドロキシプロピルセルロースなど）など、ゼラチン、合成ポリマー（ポリビニルピロリドン、ポリアルキレングリコールなど）などの結合剤；コーティング（ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含むセルロースエーテル、シェラック、トウモロコシタンパク質ゼイン及びゼラチンなど）；放出助剤（腸溶性コーティングなど）；崩壊剤（クロスポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム及びデンプングリコール酸ナトリウムなど）；充填剤（リン酸水素カルシウム、植物性油脂、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ソルビトール、炭酸カルシウム及びステアリン酸マグネシウムなど）；香料及び甘味剤（ミント、チェリー、アニス、モモ、アプリコット又はリコリス、ラズベリー及びバニラなど；滑沢剤（タルク又はシリカを例とする鉱物、植物性ステアリン、ステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸を例とする脂肪など）；保存剤（ビタミンＡ、ビタミンＥ、ビタミンＣ、パルミチン酸レチニル及びセレンを例とする酸化防止剤、システイン及びメチオニンを例とするアミノ酸、クエン酸及びクエン酸ナトリウム、メチルパラベン及びプロピルパラベンを例とするパラベンなど）；着色剤；圧縮助剤；乳化剤；封入剤；ガム；造粒剤；並びにそれらの組合せが挙げられる。

【０１２０】

ＩＩ．噴霧乾燥製剤を製造する方法

噴霧乾燥製剤を製造する方法の実施形態も本明細書で開示される。ある実施形態において、式Ｉによる１種又は複数の化合物及びポリマーは、好適な溶媒又は溶媒の混合物に溶解され、次いで噴霧乾燥される。好適な溶媒としては、開示される化合物及び担体を溶解させ、噴霧乾燥プロセスに好適であるあらゆる溶媒又は溶媒の混合物が挙げられる。例示的な溶媒として、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ｎ－プロパノールなどのアルコール；ジクロロメタン、クロロホルムなどの塩素化溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態において、開示される化合物は、溶媒又は溶媒の混合物に溶解され、ポリマーが混合物に加えられる。しかし、他の実施形態において、ポリマーが最

初に溶解され、化合物がその後に加えられるか、又は化合物及びポリマーが実質的に同時に溶媒又は溶媒混合物と混合される。添加の順序にかかわらず、混合物は、典型的には、開示される化合物及びポリマーが溶解し、及び／又は混合物が均一な外観を有するまで混合される。ある実施形態において、生じた混合物は、２５℃未満又は２５℃未満～０℃、１５℃～０℃、１０℃～０℃若しくは７℃～３℃などの低温、典型的には約５℃で保存される。溶液は、光からも保護されて、すなわち暗い環境中で保存され得る。

【０１２１】

次いで、溶液は、噴霧乾燥装置を使用して噴霧乾燥される。好適な噴霧乾燥装置は、当業者に公知である。ある実施形態において、供給温度、入口温度、目標出口温度及び吸引などの噴霧乾燥装置のパラメータは、当業者により理解される通り、開示される化合物及びポリマーに好適な値に設定される。特定の実施形態において、供給温度は、２０℃～２５℃など、１５℃以下～３５℃以上である。入口温度は、４５℃～５５℃など、４０℃以下～６０℃以上であり得る。目標出口温度は、３２℃～４２℃又は３４℃～４０℃など、３０℃以下～４５℃以上であり得る。及び／又は、アスピレーターは、７０％～１００％又は８０％～１００％など、５０％以上～１００％であり得る。

【０１２２】

生じた噴霧乾燥固体は、開示される化合物及び／又は担体を実質的に分解することなく、残留溶媒の少なくともいくらか、おそらく実質的に全てを除去するのに好適な温度でさらに乾燥され得る。ある実施形態において、固体は、３０℃～７５℃又は３５℃～５０℃など、２５℃～１００℃以上の温度で乾燥される。分散体は、実質的に全ての残留溶媒が除去されるまで及び／又はさらなる重量減少が得られなくなるまで乾燥され得る。乾燥は、６時間～３６時間、１２時間～３２時間又は１８時間～２４時間など、１時間～４８時間以上継続し得る。生じた固体製剤は、２５℃未満又は２５℃未満～０℃、１５℃～０℃、１０℃～０℃若しくは７℃～３℃などの低温、典型的には約５℃で保存され得る。溶液は、光からも保護されて、すなわち暗い環境中で保存され得、及び／又は乾燥剤の存在下及び／又は乾燥雰囲気下など乾燥状態で保存され得る。

【０１２３】

Ｃ．投与量

ピラゾール化合物又はピラゾール化合物の組合せは、一般に、意図した結果を得るのに有効な量、例えば特定の疾患又は障害を治療及び／又は予防するのに有効な量で使用される。ピラゾール化合物又はその組成物は、治療効果を得るために治療的に又は予防効果を得るために予防的に投与され得る。治療効果は、治療されている基礎疾患の根絶又は改善及び／又は患者が基礎疾患に依然として罹患していることがあり得るにもかかわらず、患者が感情又は病態の改善を報告するような、基礎疾患に関連する症状の１つ又は複数の根絶又は改善を意味する。例えば、アレルギーに罹患している患者への化合物の投与は、根本的なアレルギー反応が根絶又は改善されたときだけでなく、患者が、アレルゲンへの曝露後にアレルギーに関連する症状の重症度又は持続期間の低減を報告したときも、治療効果を提供する。別の例として、喘息に関連する治療効果は、喘息の発作の発生後の呼吸の改善又は喘息発作の頻度若しくは重症度の低減を含む。治療効果は、改善が実現されるかどうかにかかわらず、疾患の進行の停止又は減速も含む。

【０１２４】

当業者によって知られているように、ピラゾール化合物の好ましい投与量は、治療されている患者又は対象の年齢、体重、全体的な健康及び病態の重症度を含む様々な要因に応じても決まる。投与量は、吸入による投与の場合、個体の性別及び／又は個体の肺活量に合わせられる必要もあり得る。投与量は、２つ以上の病態に罹患している個体又は肺活量及び正常に呼吸する能力に影響を与えるさらなる病態、例えば気腫、気管支炎、肺炎及び呼吸器感染症に罹患している個体にも合わせられ得る。開示されるピラゾール化合物又はその組成物の投与量及び投与の頻度は、ピラゾール化合物が、病態の急性発作の治療のため又は疾患の予防的治療のために製剤化されるかに応じても決まる。当業者は、特定の個体のための至適用量を決定することができるであろう。

【０１２５】
予防的投与では、ピラゾール化合物、ピラゾール化合物の組合せ又はその組成物は、上述される病態の１つを発症するリスクがある患者又は対象に投与され得る。例えば、患者又は対象が特定の薬剤にアレルギーがあるかどうかが不明である場合、ピラゾール化合物、ピラゾール化合物の組合せ又はその組成物は、薬剤に対するアレルギー反応を回避又は改善するために、薬剤の投与の前に投与され得る。代わりに、予防的投与は、基礎疾患を診断された患者における症状の発生を回避又は改善するのに使用され得る。例えば、ピラゾール化合物又はその組成物は、アレルゲンへの予測される曝露の前にアレルギー患者に投与され得る。ピラゾール化合物、ピラゾール化合物の組合せ又はその組成物は、疾患の発症を予防するために、上記の病気の１つが知られている薬剤に繰り返し曝露される健常な個体にも予防的に投与され得る。例えば、ピラゾール化合物、ピラゾール化合物の組合せ又はその組成物は、個体がアレルギーを発症するのを予防するために、ラテックスなどのアレルギーを誘発することが知られているアレルゲンに繰り返し曝露される健常な個体に投与され得る。代わりに、ピラゾール化合物、ピラゾール化合物の組合せ又はその組成物は、喘息発作の重症度を低下させるか、又は喘息発作を完全に回避するために、喘息発作を引き起こす活動に参加する前に喘息に罹患している患者に投与され得る。

【０１２６】
有効投与量は、インビトロアッセイから最初に推定され得る。例えば、対象に使用するための初期投与量は、インビトロアッセイにおいて測定される際、特定の化合物のＩＣ$_{50}$又はＥＣ$_{50}$又はそれを超える活性化合物の循環血液又は血清濃度を達成するように製剤化され得る。投与量は、特定の化合物のバイオアベイラビリティを考慮に入れて、このような循環血液又は血清濃度を達成するように計算され得る。Fingl & Woodbury,“General Principles”, In: Goodman及びGilman’s The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pages 1-46, Pergamon Press及びその中に引用される参考文献が、有効投与量に関するさらなる指針を提供する。

【０１２７】
ある実施形態において、開示される化合物は、０超～２０μＭ、例えば０超～１０μＭ、０超～５μＭ、０超～１μＭ、０超～０．５μＭ又は０超～０．１μＭのＥＣ$_{50}$を有する。

【０１２８】
初期投与量は、動物モデルなどのインビボデータからも推定され得る。上述される様々な疾患を治療又は予防するための化合物の有効性を試験するのに有用な動物モデルが、当技術分野において周知である。過敏性又はアレルギー反応の好適な動物モデルは、Foster, (1995) Allergy 50 (21Suppl): 6-9, discussion 34-38及びTumas et al., (2001), J. Allergy Clin. Immunol. 107 (6): 1025-1033に記載されている。アレルギー性鼻炎の好適な動物モデルは、Szelenyi et al., (2000), Arzneimittelforschung 50 (11): 1037-42；Kawaguchi et al., (1994), Clin. Exp. Allergy 24 (3): 238-244及びSugimoto et al., (2000), Immunopharmacology 48 (1): 1-7に記載されている。当業者は、ヒトへの投与に好適な投与量を決定するためにこのような情報を適合させることができる。

【０１２９】
開示されるピラゾール化合物の投与量は、典型的に、０ｍｇ／ｋｇ／日超、例えば０．０００１ｍｇ／ｋｇ／日又は０．００１ｍｇ／ｋｇ／日又は０．０１ｍｇ／ｋｇ／日、最大で少なくとも１００ｍｇ／ｋｇ／日の範囲であろう。より典型的に、投与量（又は有効量）は、１日に少なくとも１回投与される０．００２５ｍｇ／ｋｇ～１ｍｇ／ｋｇ、例えば０．０１ｍｇ／ｋｇ～０．５ｍｇ／ｋｇ又は０．０５ｍｇ／ｋｇ～０．１５ｍｇ／ｋｇの範囲であり得る。１日総投与量は、典型的に、０．１ｍｇ／ｋｇ～５ｍｇ／ｋｇ又は～２０ｍｇ／ｋｇ／日、例えば０．５ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ／日又は０．７ｍｇ／ｋｇ／日～２．５ｍｇ／ｋｇ／日の範囲である。投与量は、他の要因の中でも特に、ピラゾール化合物の活性、そのバイオアベイラビリティ、投与方法及び上述される様々な要因に

応じて、より多いか又はより少ないことがある。
【０１３０】
投与量及び投与間隔は、治療効果又は予防効果を維持するのに十分なピラゾール化合物の血漿中濃度を提供するように、個体に対して調整され得る。例えば、化合物は、中でも特に、投与方法、治療されている特定の適応症及び処方医師の判断に応じて、１日１回、１日に複数回、週に１回、週に複数回（例えば、１日置き）、月に１回、月に複数回又は年に１回投与され得る。当業者は、過度の実験なしで有効局所投与量を最適化することができるであろう。
【０１３１】
開示されるピラゾール化合物の１つ又は複数を含む組成物は、典型的に、総重量パーセントで０超～９９％までのピラゾール化合物又は化合物及び／又は他の治療剤を含む。より典型的に、開示されるピラゾール化合物の１つ又は複数を含む組成物は、１～２０総重量パーセントのピラゾール化合物及び他の治療剤及び８０～９９重量パーセントの薬学的に許容できる添加剤を含む。
【０１３２】
好ましくは、ピラゾール化合物、ピラゾール化合物の組合せ及び／又はその組成物は、毒性をそれほど生じずに治療効果又は予防効果を提供するであろう。ラゾール化合物の毒性は、標準的な製薬手順を用いて決定され得る。毒性と治療（又は予防）効果との間の用量比が、治療指数である。高い治療指数を示すピラゾール化合物が好ましい。
【実施例】
【０１３３】
ＩＶ．実施例
実施例１
化合物Ｉ－１（８ｇ、２０％ｗ／ｗ）を塩化メチレン（３６０ｇ）とメタノール（４０ｇ）との混合物に混合しながらゆっくりと加え、化合物Ｉ－１が溶解するまで混合を続けた。次いで、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ（３２ｇ）を混合物に混合しながらゆっくりと加え、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦが溶解するまで生じた混合物を混合すると、溶液は、目視で均一であった。溶液を５℃で保存し、光から保護した。
【０１３４】
噴霧乾燥装置（Ｂｕｃｈｉ　Ｂ２９０）を２５℃の供給温度、５０℃の入口温度及び３８℃の目標出口温度で準備した。噴霧乾燥中、出口温度は、３４～４０℃であり、入口温度は、４５～５１℃であり、アスピレーターは、８０～１００％であった。収量は、３２ｇ、９０％であった。
【０１３５】
生じた固体分散体を回収し、４０℃に設定したオーブン中で２４時間さらに乾燥させた。生じた粉末は、乾燥剤の存在下において５℃で保存した。二次乾燥後の収量は、２７ｇ、６７．５％であった。表１は、固体分散体の安定性データを与える。
【０１３６】

【表１】

表 1. 安定性データ

保存温度	保存形態	保存時間	T_g (℃)	150℃でのLOD (% w/w)	80%RHでの水分取込み (% w/w)	XRPDによる結晶性
25℃	密封	T = 0	108.3	1.1	5.8	非晶性
		T = 1m	108.3	1.0	5.8	非晶性
		T = 3m	108.7	1.1	5.8	非晶性
40℃	密封	T = 0	108.3	1.1	5.8	非晶性
		T = 1m	-	2.0	-	非晶性
		T = 3m	107.5	1.2	-	非晶性
	開放	T = 0	108.3	1.1	5.8	非晶性
		T = 1m	108.4	2.7	4.9	非晶性
		T = 3m	108.0	1.3	-	非晶性

【０１３７】

図１～１０は、噴霧乾燥製剤（図１～５）及び化合物Ｉ－１の結晶性試料（図６～１０）に関する構造的及び安定性データを与える。図１及び６は、それぞれ噴霧乾燥製剤及び結晶性化合物のＤＶＳ等温線プロットを与える。図１及び６は、結晶性化合物が、より高い相対湿度に曝される場合、分散体より大幅に小さい質量変化を有することを明らかに示す。図２及び３は、分散体が実質的に結晶性の構造を有さないことを表す一方、図７及び８は、化合物Ｉ－１が結晶構造を有することを明らかに示す。

【０１３８】

実施例２

２群の雄のカニクイザル（ｎ＝３／群）に、表２に示す３元クロスオーバーデザインで被験物質を投与した。投与間の休薬期間は、３～４日であった。被験物質カプセルは、各カプセルが２５ｍｇの遊離塩基化合物Ｉ－１の等量を含むように調製した。化合物Ｉ－１の有機ストック溶液は、５ｍｇ／ｍｌの濃度でＴＰＧＳ／ＰＥＧ４００／ＰＧを使用して調製し、投薬（ＰＯ）の１時間以内に３部のリンゴジュースに対して１部のストック溶液でリンゴジュースにより希釈した。

【０１３９】

【表２】

表 2. 試験デザイン

群	相	被験物質	被験物質説明	投与量、化合物 I-1 の mg	補正された投与量、mg 化合物 I-1/ kg, 平均 / (範囲)
1	I	カプセル	リン酸塩共結晶	25	5.99
	II	カプセル	ゲンチジン酸塩共結晶	25	5.96
	III	カプセル	噴霧乾燥分散体(SDD)	25	5.90
2	I	カプセル	コハク酸塩共結晶	25	5
	II	カプセル	酒石酸塩共結晶	25	5.06
	III	液体	リンゴジュース中の有機ストック	-	5

【０１４０】

図１１～１４は、化合物Ｉ－１の共結晶製剤のサルへの投与から得られた血漿濃度のグラフを与える。また、表３は、平均曲線下面積（ＡＵＣ）及びバイオアベイラビリティパーセントを含む共結晶製剤の薬物動態的（ＰＫ）データを与える。

【０１４１】

【表３】

表 3. AUC 及びバイオアベイラビリティパーセント(%F)

被験物質	平均 $AUC_{0\text{-}24h}$ ± SD (5 mg/kg ベース)	%F
リン酸塩共結晶	921 ± 446	7.9
コハク酸塩共結晶	1470 ± 1000	12.7
ゲンチジン酸塩共結晶	1140 ± 811	9.8
酒石酸塩共結晶	2860 ± 1120	24.7

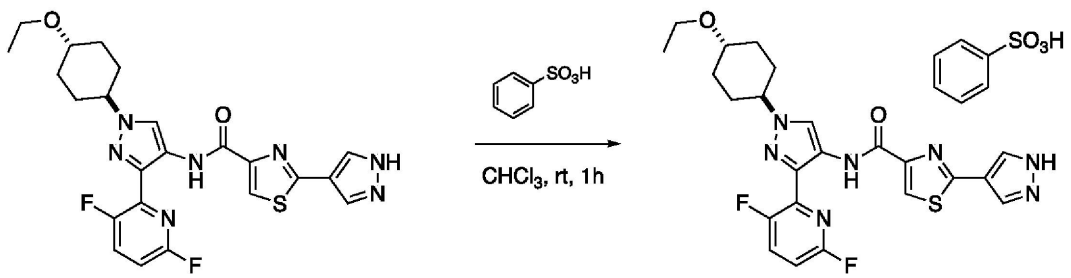
【０１４２】
図１９は、開示される噴霧乾燥製剤の一実施形態及び有機／ジュース製剤のＰＫデータを与える。図１９は、噴霧乾燥製剤の投与が化合物Ｉ－１の８８％のバイオアベイラビリティをもたらしたことを表す。
【０１４３】
実施例３
ラットに、化合物Ｉ－１又は化合物Ｉ－１の可能性のあるプロドラッグ形態のいずれかを投与した。プロドラッグ投与から生じた化合物Ｉ－１に関する曲線下面積（ＡＵＣ）及びバイオアベイラビリティパーセント（％Ｆ）データを、当業者に公知である標準的な技法により決定した（表４）。
【０１４４】
【表４】

表 4. 化合物 I-1 の可能性のあるプロドラッグの投与後の I-1 の AUC 及びバイオアベイラビリティパーセント(%F)

化合物コード	プロドラッグタイプ	形態	投与量 I-1 等量	ラット AUC_{last}	%F
I-1	親		静脈内 1 mg/kg	1051	
I-18	α-メチル,メチレンホスフェート			1050	30
I-20	α-メチル,メチレンホスフェート	I-18 の二ナトリウム塩	3.73 mg/kg	3790	>100
I-45				319	10
I-46	ホスフェート			4510	>100
I-62	ホスフェート			694	25
I-21	I-35 の HCl 塩、部分的に結晶性		3.68 mg/kg	1850	56.6
I-61	ペグ化エステル			2530	103
I-32	N-アセチルメチルピペラジン	遊離塩基、結晶性	3.44 mg/kg	2310	75

【０１４５】
実施例４
Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミドベンゼンスルホン酸塩（Ｉ－６５）の形成

【化２０】



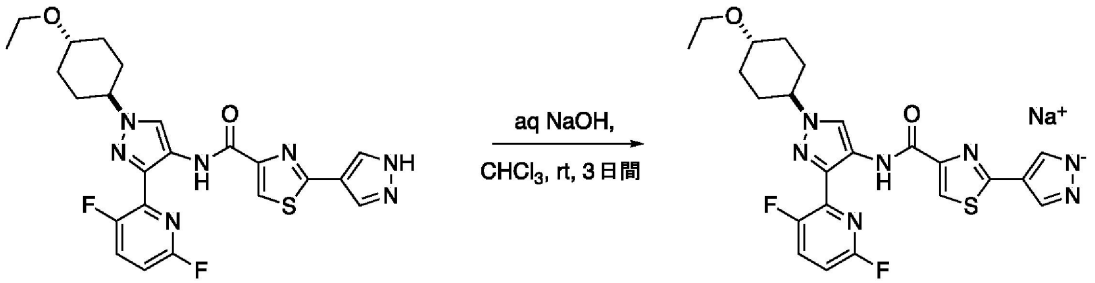
Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド（０．０５０ｇ、０．１００ｍｍｏｌ、１．０当量）をクロロホルム（１．０当量）に溶解させて、透明な無色溶液が得られた。ベンゼンスルホン酸（０．０１９ｇ、０．１２０ｍｍｏｌ、１．２当量）を加えると、次の１５分間に沈殿物が形成した。反応物を室温で１時間撹拌し、沈殿物をろ過により単離して、標記化合物（０．０３８ｇ）が白色の固体として得られた；^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，D_6－ＤＭＳＯ）δ　８．５３（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５又はピラゾールＨ－５），８．３０（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５又はピラゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．２９（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５又はピラゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．２８（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５又はピラゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．０８（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　９．０，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．５９－７．５６（２Ｈ，ｍ，$C_6H_5SO_3H$の２Ｈ），７．３２－７．２７（４Ｈ，ｍ，ピリジンＨ－４又はＨ－５，$C_6H_5SO_3H$の３Ｈ），４．３３（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．４７（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，OCH_2CH_3），３．３４（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．０８（４Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．８５（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６），１．３５（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．１０（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，OCH_2CH_3）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，D_6－ＤＭＳＯ）δ　－７３．０（ｄｄ，２４．５，２．５Ｈｚ），－１２４．２（ｄｄｄ，Ｊ　２６．０，９．５，１．５Ｈｚ）；ｍ／ｚ：５００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１４６】

実施例５

Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミドナトリウム塩（Ｉ－６７）の形成

【化２１】



Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－

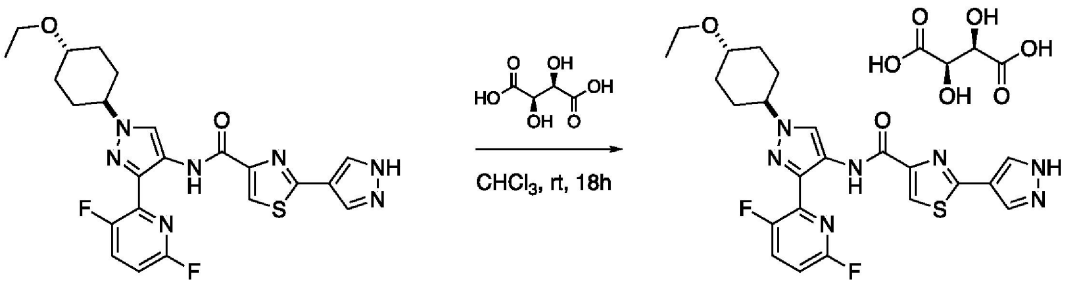
４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド（０．０６２ｇ、０．１２４ｍｍｏｌ、１．０当量）をクロロホルム（２．０ｍＬ）に溶解させて、透明な溶液が得られた。水酸化ナトリウム（０．０５ｍＬの３Ｍ水溶液、０．１４９ｍｍｏｌ、１．２当量）を加え、反応物を室温で３日間撹拌した。沈殿物は、形成しなかった。反応物を濃縮し、アセトニトリル（５ｍＬ）からさらに濃縮して、標記化合物が白色の固体として得られた；^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，D_6－ＤＭＳＯ）δ　８．５３（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５又はピラゾールＨ－５），８．１３（３Ｈ，ｂｒ　ｓ，チアゾールＨ－５又はピラゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５），８．０８（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　９．５，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．２８（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ　９．０，３．０，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），４．３３（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，３．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．４７（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，OCH_2CH_3），３．３５（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．０，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．０８（４Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．８５（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６），１．３５（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．１０（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，OCH_2CH_3）；ｍ／ｚ：５００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１４７】

実施例６

Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド酒石酸共結晶（Ｉ－６６）の形成

【化２２】



Ｌ－酒石酸（０．０１７ｇ、０．１１０ｍｍｏｌ、１．１当量）をＮ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド（０．０５０ｇ　０．１００ｍｍｏｌ、１．０当量）のクロロホルム（１．０当量）溶液に加えた。白色固体がゆっくりと沈殿した。反応物を室温で１８時間撹拌し、沈殿物をろ過により単離して、標記化合物（０．０５５ｇ、８５％）が白色の固体として得られた；^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，D_6－ＤＭＳＯ）δ　８．５３（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５又はピラゾールＨ－５），８．２９（３Ｈ，ｂｒ　ｓ，チアゾールＨ－５又はピラゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５），８．０８（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　９．５，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．２８（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　９．０，３．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），５．０５（２Ｈ，ｂｒ　ｓ，２×ＯＨ），４．３３（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），４．２９（２Ｈ，ｓ，ＣＯＣＨ（ＯＨ）ＣＨ（ＯＨ）ＣＯ），３．４７（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，OCH_2CH_3），３．３４（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．０８（４Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．８５（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６），１．３５（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．０９（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，OCH_2CH_3）；^{13}Ｃ　ｎｍｒ（１００ＭＨｚ，D_6－ＤＭＳＯ）δ　１７３．５，１６１．７，１５７．７，１５

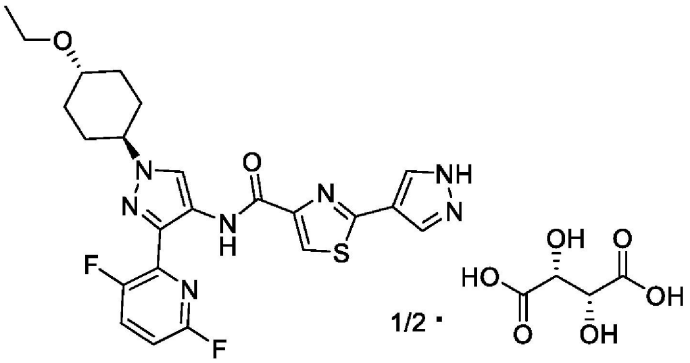
７．６（ｄ，Ｊ　２３６．０Ｈｚ），１５３．５（ｄｄ，Ｊ　２５９．０，４．０Ｈｚ），１４９．２，１３８．２（ｔ，Ｊ　１５．０Ｈｚ），１３２．６（ｄ，Ｊ　９．０Ｈｚ），１３１．９（ｄｄ，Ｊ　２２．５，９．０Ｈｚ），１２３．５，１２１．５，１２０．２，１１６．２，１０９．２（ｄｄ，Ｊ　４３．０，８．５Ｈｚ），７６．０，７２．６，６３．０，６０．８，３０．９，３０．９，１６．１；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，Ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－７３．０，－１２４．２；ｍ／ｚ：５００［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１４８】

実施例７

Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（トランス－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミドヘミ（（２Ｒ，３Ｒ）－２，３－ジヒドロキシコハク酸塩）（Ｉ－１１）の形成

【化２３】



（Ｌ）－酒石酸（７５０．５ｍｇ、５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．３ｍＬ）溶液をＮ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（トランス－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド（５．０ｇ、１０ｍｍｏｌ）の３５℃のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$－ＭｅＯＨ（６０ｍＬ－５ｍＬ）溶液に滴加し、追加のＭｅＯＨ（５ｍＬ）及びＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１００ｍＬ）を１５分後に加えた。混合物を３５℃でさらに２０時間撹拌し、次いで室温に冷却した。固体をろ過により回収し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で洗浄し、真空中でさらに乾燥させた。標記化合物が白色の固体として得られた：３．４８ｇ（収率６０．７％）；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１３．３２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１２．７４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．４５（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．４３－８．１４（ｍ，２Ｈ），８．０７（ｄｄｄ，Ｊ＝９．８，８．８，６．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄｄｄ，Ｊ＝８．８，２．９，２．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．３１（ｔｔ，部分的に重複，Ｊ＝１１．７，３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，１Ｈ），３．４５（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３３（ｔｔ，Ｈ$_2$Ｏと部分的に重複，Ｊ＝１０．７，３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０８－２．０３（ｍ，４Ｈ），１．８８－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．２８（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　－７２．９７（ｄｄｄ，Ｊ＝２８．１，６．８，３．８Ｈｚ），－１２４．１８（ｄｄｄ，Ｊ＝２８．１，１０．３，３．２Ｈｚ）；ＬＲＭＳ（Ｍ＋Ｈ）ｍ／ｚ　５００．２。

【０１４９】

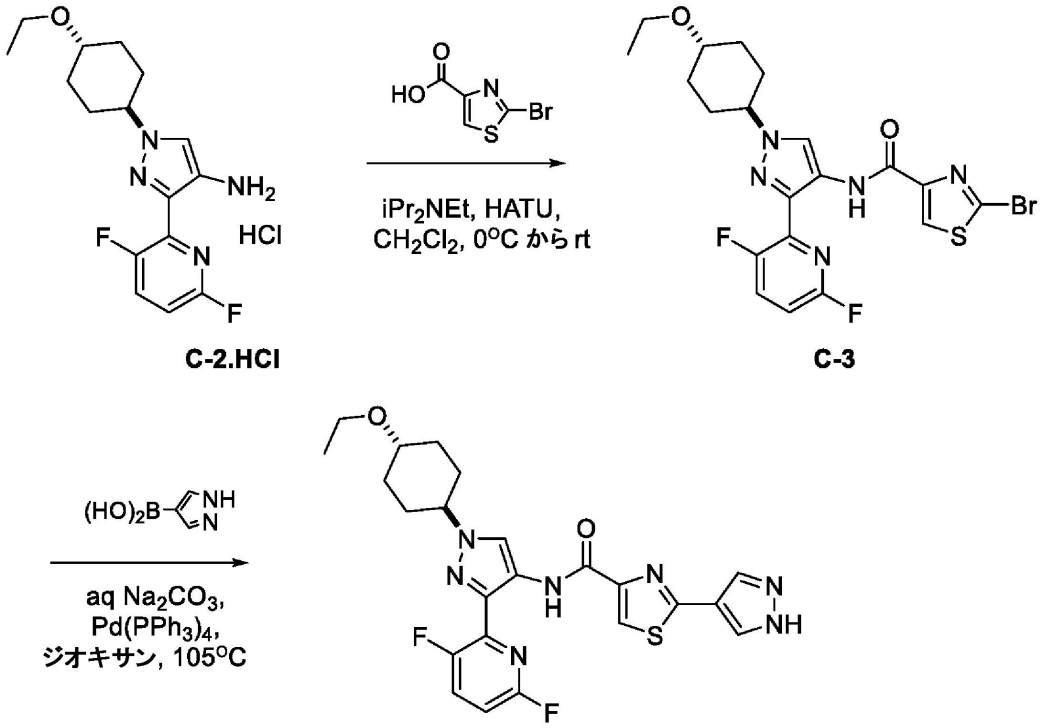
同じ化合物の第２の産物（１．５８ｇ、合わせた収率：８８％）が、溶媒を真空中で除去した後、ろ液から得られ、３５℃のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$－ＭｅＯＨ（２５ｍＬ－２ｍＬ）中で固体を一晩再懸濁させた。

【０１５０】

実施例８

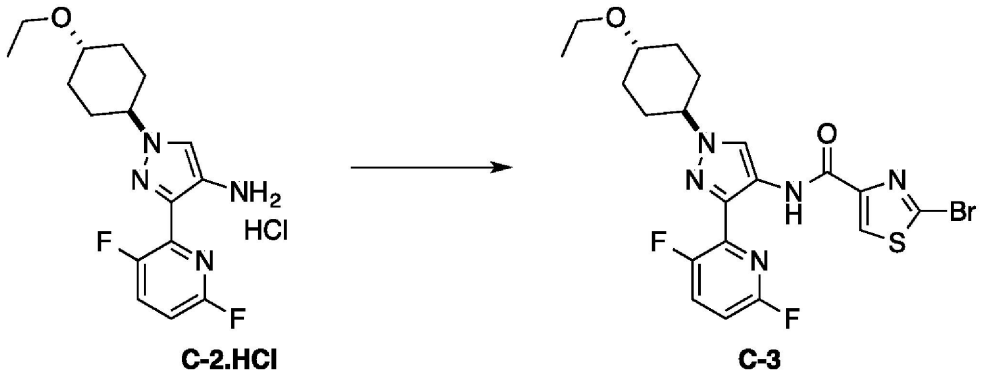
Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（トランス－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド（Ｉ－１）の調製　－　方法１

【化２４】



Ｉ．Ｃ２．ＨＣｌからの２－ブロモ－Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（トランス－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミドＣ－３の調製

【化２５】



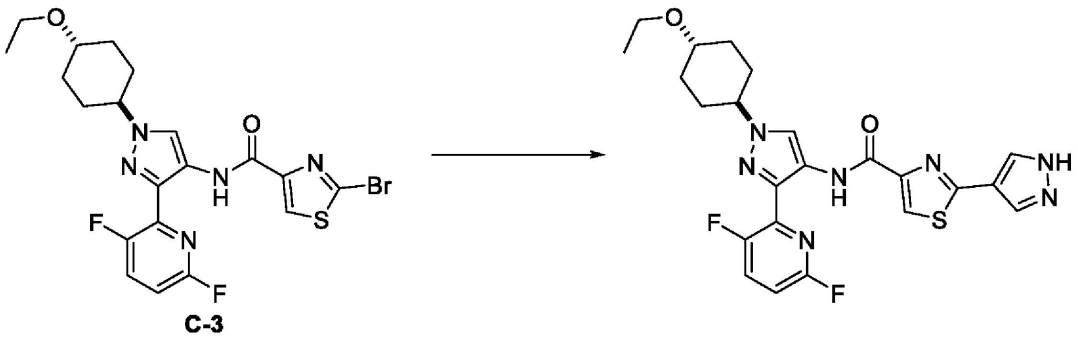
ジイソプロピルエチルアミン（８．５ｍＬ、４８．９５ｍｍｏｌ、３．５当量）を０℃のジクロロメタン（５０ｍＬ）中のアミノピラゾールＣ－２．ＨＣｌ（５．００ｇ、１３．９９ｍｍｏｌ、１．０当量）とブロモチアゾールカルボン酸（３．２０ｇ、１５．３８ｍｍｏｌ、１．１当量）との混合物に加えた。ＨＡＴＵ（５．８５ｇ、１５．３８ｍｍｏｌ、１．１当量）を加えた。反応物を０℃で１０分間、次いで室温で４時間撹拌した。反応物をCH_2Cl_2（１００ｍＬ）で希釈した。有機液を$NaHCO_3$（１５０ｍＬ）、NH_4Cl（１５０ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ－ヘキサン（１：１、５０ｍＬ）に懸濁させ、生じた固体をろ過により単離した。固体を$NaHCO_3$（５０ｍＬ）に１時間懸濁させて、残留カップリング剤を除去してから、ろ過により単離し、真空下で乾燥させると、Ｃ

－３（５．３ｇ、７４％）が灰白色の固体として得られた；ＩＲ νｍａｘ（フィルム）３２９０，３１２１，２９４２，２８６５，１６７１，１６１５，１５５２，１４８５，１４３１，１３７７，１２３７，１１５４，１１０４，１０５６，１０１１，８１９，７８７，７３１ ｃｍ$^{-1}$；^{1}Ｈ ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ ０．５Ｈｚ，チアゾールＨ－５又はピラゾールＨ－５），８．０９（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５又はピラゾールＨ－５），７．６３（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ ９．０，６．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．８５（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ ９．０，３．５，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），４．２６（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ １１．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．５５（２Ｈ，ｑ，Ｊ ７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．３６（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ １０．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．２８（２Ｈ，ｂｒ ｄ，Ｊ １３．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．２１（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．９１，１．８４（２Ｈ，２ｄｄ ＡＢ系，Ｊ １３．０，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．４６（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．２２（３Ｈ，ｔ，Ｊ ７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）；^{13}Ｃ ｎｍｒ（１００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ １５７．６（ｄ，Ｊ ２３８．０Ｈｚ），１５６．９，１５３．３（ｄｄ，Ｊ ２６０．０，８．５Ｈｚ），１５０．０，１３８．６（ｔ，Ｊ １４．０Ｈｚ），１３６．１，１３３．１（ｄ，Ｊ ８．５Ｈｚ），１２９．８（ｄｄ，Ｊ ２３．０，８．５Ｈｚ），１２６．７，１２１．７，１１９．２，１０７．８（ｄｄ，Ｊ ３９．５，５．５Ｈｚ），７６．４，６３．６，６１．５，３１．１，３０．９，１５．７；^{19}Ｆ ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ －７２．３，－１２４．９；ｍ／ｚ：５３６，５３４［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$，５１４，５１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。最初のトリチュレーションから得たろ液をカラムクロマトグラフィー（２０→８０％ＥｔＯＡｃ－ヘキサン）により精製して、さらなるＣ－３（０．８ｇ、９％）がピンクの発泡体として得られた。

【０１５１】

ＩＩ．Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（トランス－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド（Ｉ－１）の調製

【化２６】



ジオキサン（４００ｍＬ）をブロモチアゾールＣ－３（２５．０ｇ、４８．８ｍｍｏｌ、１．０当量）とピラゾール－４－ボロン酸（８．２ｇ、７３．２ｍｍｏｌ、１．５当量）との混合物に加え、それに続いて炭酸ナトリウムの水溶液（７３．３ｍＬの２Ｍ溶液、１４６．５ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。アルゴンを５分間バブリングすることにより、反応混合物を脱気した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１．４ｇ、１．２ｍｍｏｌ、０．０２５当量）を加え、反応物をさらに脱気してから、１０５℃に６時間加熱した。反応物を熱いうちにcelite（登録商標）に通してろ過し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）により溶離した。ろ液をおよそ１５０ｍＬに濃縮すると同時に、沈殿物が形成した。沈殿物をろ過により単離した。ろ液を濃縮して残留有機液を除去し、ろ過してより多くの沈殿物を除去し、水－ブライン（１：２、３００ｍＬ）で希釈して、ＥｔＯ

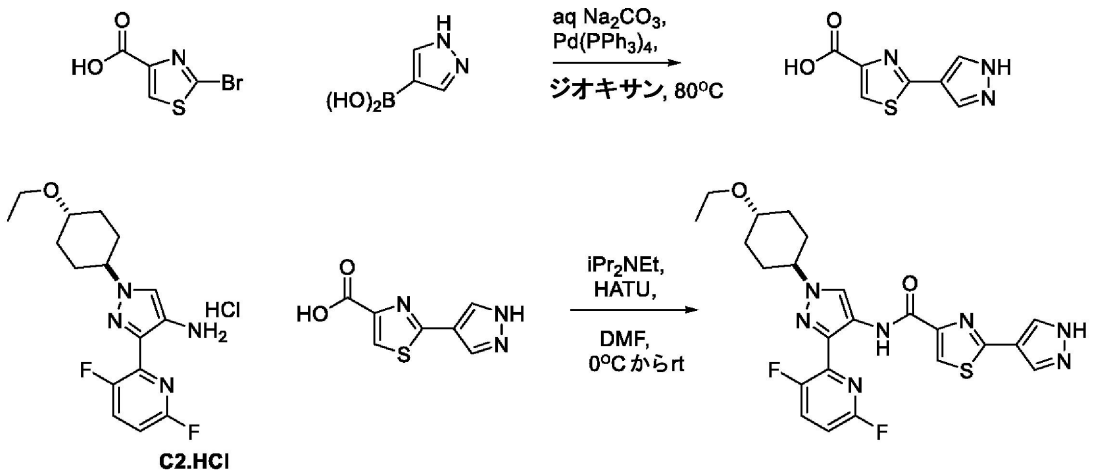
Ａｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機液を合わせ、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。合わせた沈殿物及び抽出物をシリカにロードした。カラムクロマトグラフィー（シリカ、０→１０％ＭｅＯＨ－CH_2Cl_2）により、標記化合物（１６．５ｇ、６８％）が白色の固体として与えられた；ＩＲ ν_{max}（フィルム）３２２９，２９３８，２８６１，１６６３，１６１５，１５８９，１５４９，１４８２，１４２５，１３７７，１２３７，１１０４，１０５５，９７２，９３０，９０３，８７５，８２０，７８６，７１５，６６４cm^{-1}；^1H ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．５２（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５又はピラゾールＨ－５），８．２４（２Ｈ，ｓ，ＮＨピラゾールＨ－３，Ｈ－５），８．０７（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５又はピラゾールＨ－５），７．４１（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ ９．０，６．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．８６（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ ９．０，３．５，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），４．２８（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ １１．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．５７（２Ｈ，ｑ，Ｊ ７．０Ｈｚ，OCH_2CH_3），３．３７（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ １１．０，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．２６（４Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．９２，１．８６（２Ｈ，２ｄｄ ＡＢ系，Ｊ １３．０，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．５０，１．４４（２Ｈ，２ｄｄ ＡＢ系，Ｊ １３．０，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．２３（３Ｈ，ｔ，Ｊ ７．０Ｈｚ，OCH_2CH_3）；^{13}C ｎｍｒ（１００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ １６０．６，１５８．６，１５８．３，１５６．３，１５４．８，１５２．２，１５０．２，１３８．９，１３３．０（ｄ，Ｊ ９．０Ｈｚ），１２９．９（ｄｄ，Ｊ ２３．５，９．０Ｈｚ），１２２．０，１２１．６，１１９．４，１１７．２，１０７．５（ｄｄ，Ｊ ４０．５，５．０Ｈｚ），７６．４，６３．７，６１．５，３１．１，３０．９，１５．７；^{19}F ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ －７２．７（ｄｄｄｄ，Ｊ ２７．０，９．５，５．５，４．０Ｈｚ），－１２４．３（ｄｄｄ，Ｊ ２７．５，９．５，３．０Ｈｚ）；ｍ／ｚ：５００［Ｍ＋Ｈ］$^+$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^+$，５００．１６８７，$C_{23}H_{23}F_2N_7O_2S$は、［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ５００．１６７５を要する）。

【０１５２】

実施例９

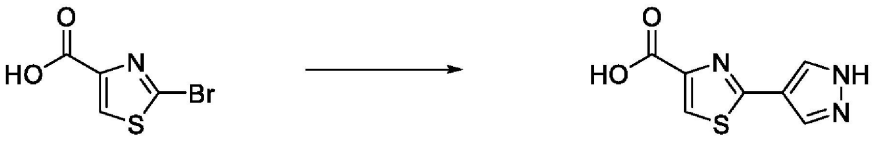
Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（トランス－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド（Ｉ－１）の調製 － 方法２

【化２７】



Ｉ．２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボン酸の形成

【化２８】

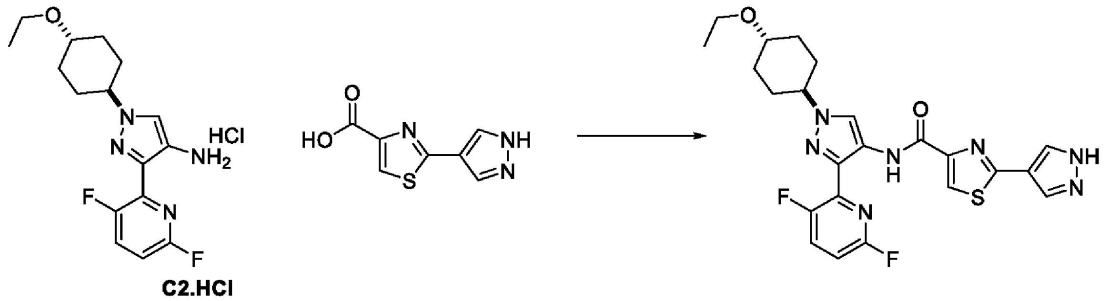


２－ブロモチアゾール－４－カルボン酸（２．０８ｇ、１０ｍｍｏｌ、１．０当量）、（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ボロン酸（３．３６ｇ、３０ｍｍｏｌ、３．０当量）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．２３ｇ、０．２ｍｍｏｌ、０．０２当量）及び炭酸ナトリウム（３．１８ｇ、３０ｍｍｏｌ、３．０当量）の１，４－ジオキサン－H_2O（３２ｍＬ－８ｍＬ）溶液を３回脱気して窒素ガスで再び満たした。濁った溶液を６０℃２時間撹拌し（ＬＣ－ＭＳによる、出発物質：生成物およそ１：１）、次いでＬＣ－ＭＳによりモニターして反応が完了するまで１００℃でさらに３時間攪拌した。減圧下での有機溶媒の除去後、粗製混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、十分に混合した。水溶液をcelite（登録商標）パッドに通し、水で洗浄した。撹拌しながら、ろ液を６Ｍ　ＨＣｌ水溶液（約１１ｍＬ）でｐＨ＝１～２まで酸性化した。沈殿物をろ過により回収し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、標記化合物（１．７９ｇ　収率９２％）が薄い黄褐色の固体として得られた；^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，D_6－ＤＭＳＯ）δ １３．１１（２Ｈ，ｂｒ　ｓ，ＮＨ，ＯＨ），８．２８（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－４），８．１７（２Ｈ，ｂｒ　ｓ，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５）；ｍ／ｚ：１９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１５３】

ＩＩ．Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（トランス－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド（Ｉ－１）の調製

【化２９】



ジメチルホルムアミド（１４ｍＬ）中のＣ２．ＨＣｌアミノピラゾール塩酸塩（１．００ｇ、２．８０ｍｍｏｌ、１．０当量）と２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボン酸（０．６５ｇ、３．３６ｍｍｏｌ、１．２当量）との混合物を０℃に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン（１．２２ｍＬ、６．９９ｍｍｏｌ、２．５当量）を加えた。溶液が生じ、それにＨＡＴＵ（１．１７ｇ、３．０８ｍｍｏｌ、１．１当量）を加えた。溶液を０℃で１５分間及び室温で１時間撹拌してから、反応物を水（７５ｍＬ）に加えた。固体が形成し、崩壊してガムになった。固体をろ過により単離しながら、液体をデカンテーションした。ガム及び固体をＥｔＯＡｃ－ＭｅＯＨ（４：１、１００ｍＬ）に溶解させ、合わせ、減圧下で濃縮した。生じた固体を１０％ＥｔＯＨ－ＥｔＯＡｃ（４ｍＬ）からトリチュレートして、標記化合物Ｉ－１が灰白色の固体として得られた（０．７６ｇ、５５％）。ろ液を濃縮し、シリカにロードした。カラムクロマトグラフィー（０→１０％ＭｅＯＨ－CH_2Cl_2）により薄黄色の固体が与えられ、それを$NaHCO_3$（１５ｍＬ）と共に撹拌した。液体をデカンテーションし、残渣を１０％ＥｔＯＨ－ＥｔＯＡｃ（４ｍＬ）によりトリチュレートして、さらなる生成物が灰白色の固体として得られた（０．２２６ｇ、１６％）。全体の収量０．９９ｇ、７１％；データは、上記のも

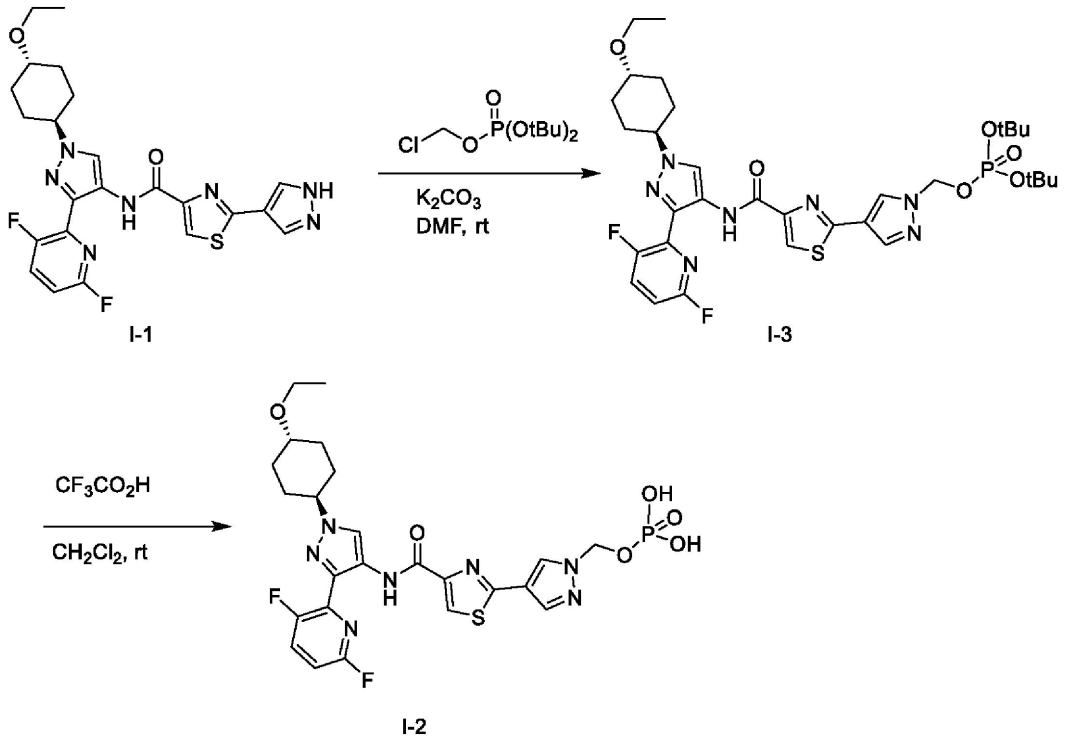
のと一致した。

【０１５４】

実施例１０

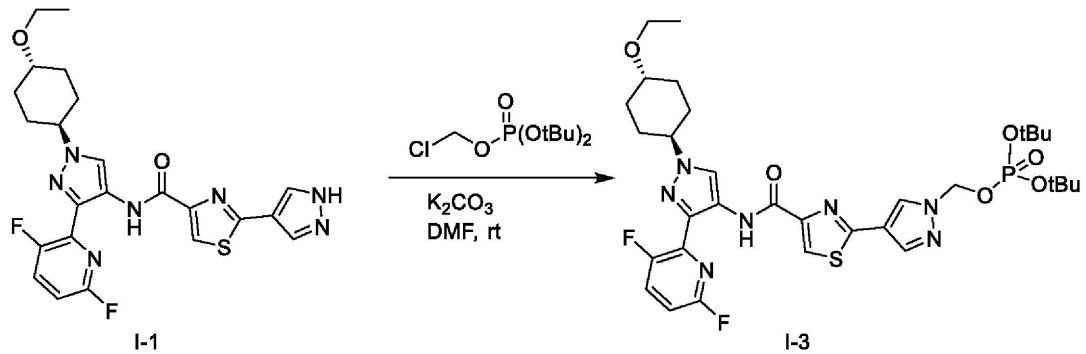
アルキルホスフェート化合物の例示的な合成

【化３０】



Ｉ．ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（トランス－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ホスフェート（Ｉ－３）の調製

【化３１】



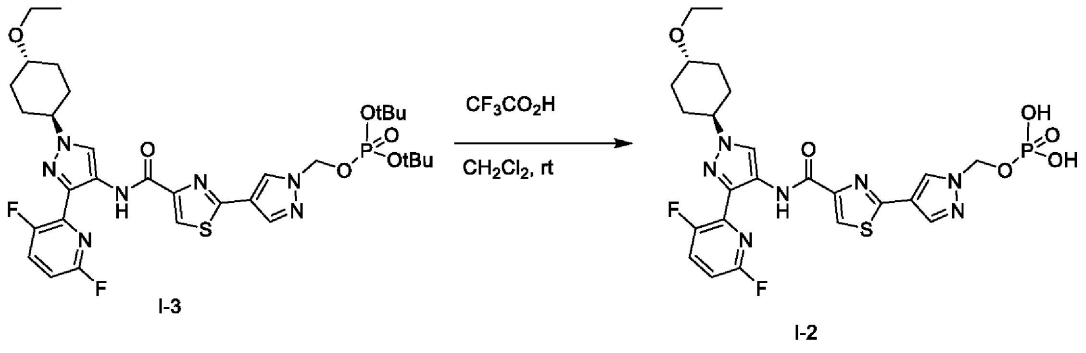
炭酸カリウム（０．４１ｇ、３．０１ｍｍｏｌ、１．５当量）をジメチルホルムアミド（１４ｍＬ）中のＩ－１（１．００ｇ、２．００ｍｍｏｌ、１．０当量）の懸濁液に加えた。反応物を室温で３０分間撹拌してから、クロロメチルジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフェート（１．０４ｇ、４．０１ｍｍｏｌ、２．０当量）のジメチルホルムアミド（２ｍＬ）溶液を加えた。反応物を室温で１４時間撹拌した。さらなるクロロメチルジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフェート（０．５２ｇ、２．００ｍｍｏｌ、１．０当量）及び炭酸カリウム（０．２１ｇ、１．５０ｍｍｏｌ、０．７５当量）を加え、反応物をさらに２４時間撹拌した。反応物を０℃に冷却し、水（２５ｍＬ）を４５分にわたり滴加した。粘着性の固体が生じ、液体をデカンテーションすることによりそれを単離した。液体を水（４０ｍＬ）に

加え、撹拌するとさらに固体が得られ、それをろ過により単離した。固体を真空下で乾燥させ、さらに精製せずに使用した（１．７６ｇ、定量的 － 理論収量１．４４ｇ）；ＩＲ ν_{max}（フィルム）３３０８，２９７９，２９７８，２８６４，１６６８，１６１５，１５９２，１５４９，１４８２，１３７４，１２６６，１２３４，１１０４，９９８，９６５，８２２，７８７，７１４，６６６ｃｍ$^{-1}$；^{1}Ｈ ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５０（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５），８．３４（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．２１（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．０６（１Ｈ，ｓ ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５の１Ｈ），７．６５（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ ９．０，６．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．８８（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ ９．０，３．０，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），５．９３（２Ｈ，ｄ，Ｊ １２．５Ｈｚ，ＮＣＨ$_2$ＯＰ），４．２７（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ １２．０，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．５６（２Ｈ，ｑ，Ｊ ７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．３７（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ １０．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．２９（２Ｈ，ｂｒ ｄ，Ｊ １２．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．２２（２Ｈ，ｂｒ ｄ，Ｊ １１．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．８９（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．５０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．４５（１８Ｈ，ｓ，２×ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$），１．２２（３Ｈ，ｔ，Ｊ ７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）；^{13}Ｃ ｎｍｒ（１００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ １６０．０，１５８．２，１５７．５（ｄ，Ｊ ２３６．５Ｈｚ），１５３．５（ｄｄ，Ｊ ２６０．０，５．０Ｈｚ），１５０．２，１３９．５（ｄ，Ｊ ６．０Ｈｚ），１３８．９（ｔ，Ｊ １５．０Ｈｚ），１３３．０（ｄ，Ｊ ９．０Ｈｚ），１３０．０（ｄ，Ｊ ４．５Ｈｚ），１２９．８（ｄ，Ｊ ９．０Ｈｚ），１２２．０，１２１．８，１１９．４，１１８．６，１０７．６（ｄｄ，Ｊ ４０．５，５．０Ｈｚ），８３．９，８３．８，７７．２，７６．４，６３．６，６１．５，３１．１，３０．９，２９．８，２９．７，１５．７；^{31}Ｐ ｎｍｒ（１６２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ －１１．１；^{19}Ｆ ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ －７２．４（ｄｔ，Ｊ ２７．０，５．５Ｈｚ），－１２４．５（ｄｄ，Ｊ ２７．５，９．５Ｈｚ）；ｍ／ｚ：７４４［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０１５５】

ＩＩ．（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（トランス－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルジハイドロジェンホスフェート（Ｉ－２）の調製

【化３２】



Ｉ－３（１．５８ｇ粗製の塊、１．８０ｍｍｏｌ、１．０当量）のジクロロメタン（８．０ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（０．９９ｍＬ、１２．８０ｍｍｏｌ、７．１当量）を加えた。反応物を室温で２０時間撹拌し、その時間中に沈殿物が形成した。２０時間後、沈殿物をろ過により単離した。固体をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２×８ｍＬ）で洗浄して、白色固体が得られた。固体をジオキサン－水（１０：１、１１ｍＬ）と共に５時間撹拌し、ろ過

し、ジオキサン－水（１０：１、１１ｍＬ）で洗浄して、Ｉ－２（０．６０ｇ、２段階で５５％）が白色の固体として得られた。ろ液を濃縮し、ジオキサン－水（１０：１、１１ｍＬ）中で１８時間撹拌してから、ろ過により単離した。固体をジオキサン－水（１０：１、２×５．５ｍＬ）で洗浄して、さらなる生成物（０．１２ｇ、全体で０．７２ｇ、６６％）が白色の固体として得られた；^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，D_6－ＤＭＳＯ）δ　８．５９（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．５２（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．３４（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５の１Ｈ），８．１９（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５の１Ｈ），８．０８（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．５，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．８８（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ　９．０，３．０，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），５．８３（２Ｈ，ｄ，Ｊ　１２．５Ｈｚ，NCH_2OP），４．３３（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１２．０，３．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．４７（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，OCH_2CH_3），３．３５（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．２９（４Ｈ，ｂｒ　ｄ，Ｊ　１１．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．８５（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．３５（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．１０（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，OCH_2CH_3）；^{13}Ｃ　ｎｍｒ（１００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　１６０．６，１５７．６，１５７．６（ｄ，Ｊ　２３４．５Ｈｚ），１５４．３（ｄｄ，Ｊ　２５９．５，４．０Ｈｚ），１４９．４，１３７．７（ｄ，Ｊ　７．０Ｈｚ），１３８．２，１３２．６（ｄ，Ｊ　９．０Ｈｚ），１３１．９（ｄｄ，Ｊ　２２．０，９．０Ｈｚ），１３１．４，１２４．１，１２１．４，１２０．２，１１７．７，１０９．２（ｄ，３８．０Ｈｚ），７６．０，７５．２，６３．０，６０．８，３０．９（２Ｃ），１６．１；^{31}Ｐ　ｎｍｒ（１６２ＭＨｚ，D_6－ＤＭＳＯ）δ　－２．７；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，D_6－ＤＭＳＯ）δ　－７２．８，－１２４．２（ｄｄｄ，Ｊ　２７．０，９．５，３．０Ｈｚ）；ｍ／ｚ：６１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，６１０．１４５１，$C_{24}H_{26}F_2N_7O_6PS$は、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６１０．１４４４を要する）。

【０１５６】

他のホスフェート化合物を類似の方法により製造した。

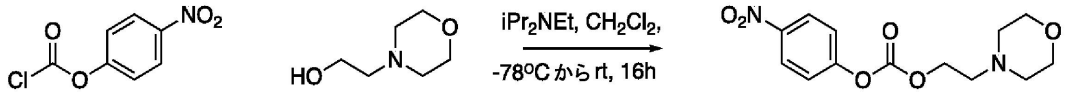
【０１５７】

実施例１１

可能性のあるＩＲＡＫプロドラッグとしてのカルバメート及び尿素の例示的な合成

Ｉ．２－モルホリノエチル（４－ニトロフェニル）カーボネートの形成

【化３３】



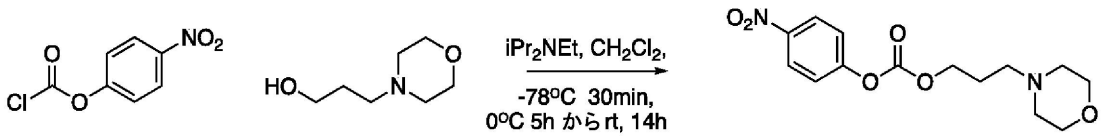
４－ニトロフェノールクロロホルメート（０．５００ｇ、２．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）のジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却した。ジイソプロピルエチルアミン（０．６５ｍＬ、３．７２ｍｍｏｌ、１．５当量）を加え、それに続いて４－（２－ヒドロキシエチル）モルホリン（０．３０ｍＬ、２．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）を加え、反応物を－７８℃～室温で１６時間にわたり撹拌した。反応物をジクロロメタン（４０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（６０ｍＬ）及びブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮すると、標記化合物が橙色の油として得られた；^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．２７（２Ｈ，ｄ，Ｊ　９．５Ｈｚ，$C_6H_4NO_2$の２Ｈ），７．３７（２Ｈ，ｄ，Ｊ　９．０Ｈｚ，$C_6H_4NO_2$の２Ｈ），４．３９（２Ｈ，ｔ，Ｊ　５．５Ｈｚ，$COOCH_2CH_2N$の２Ｈ），３．７２，３．７１（４Ｈ，２ｄ　ＡＢ系，Ｊ　４．５Ｈｚ，モルホリンの４Ｈ），２．７２（２Ｈ，ｔ，Ｊ　５．５Ｈｚ，$COCH_2CH_2N$の２Ｈ），２．５４，２．５３（４Ｈ，２ｄ　ＡＢ

系，Ｊ　４．５Ｈｚ，モルホリンの４Ｈ）。

【０１５８】

ＩＩ．３－モルホリノプロピル（４－ニトロフェニル）カーボネートの形成

【化３４】

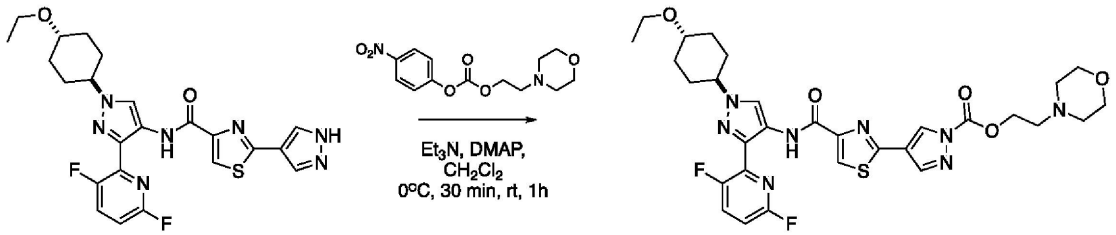


ジイソプロピルエチルアミン（０．６５ｍＬ、３．７２ｍｍｏｌ、１．５当量）を４－ニトロフェニルクロロホルメート（０．５００ｇ、２．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）の－７８℃のジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液に加えた。３－（ヒドロキシプロピル）モルホリン（０．３４ｍＬ、２．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）を滴加し、反応物を－７８℃で３０分間撹拌した。反応物は、凍り、０℃に温めた。０℃で５時間撹拌した後、反応物を１６時間にわたり放置して室温に温めた。反応物をジクロロメタン（２０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（３×４０ｍＬ）で洗浄した。有機液を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮すると、標記化合物が薄黄色の油として得られた；^1H　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．２６（２Ｈ，ｄ，Ｊ　９．５Ｈｚ，$C_6H_4NO_2$の２Ｈ），７．３６（２Ｈ，ｄ，Ｊ　９．０Ｈｚ，$C_6H_4NO_2$の２Ｈ），４．３６（２Ｈ，ｔ，Ｊ　６．５Ｈｚ，$OCH_2CH_2CH_2N$），３．７０　３．６９（４Ｈ，２ｄ　ＡＢ系，Ｊ　４．５Ｈｚ，モルホリンの４Ｈ），２．４９－２．４３（６Ｈ，ｍ，モルホリンの４Ｈ，$OCH_2CH_2CH_2N$），１．９３（ｐｅｎｔｅｔ，Ｊ　６．５Ｈｚ，$OCH_2CH_2CH_2CH_2N$）。

【０１５９】

ＩＩＩ．２－モルホリノエチル４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシレート（Ｉ－１０）の形成

【化３５】



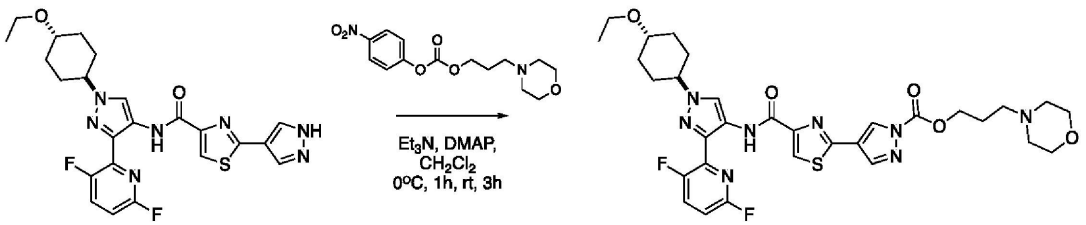
０℃のジクロロメタン（１．０ｍＬ）中のニトロフェニルカーボネート（０．０５０ｇ、０．１６９ｍｍｏｌ、１．５当量）にＮ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド（０．０５６ｇ、０．１１３ｍｍｏｌ、１．０当量）及びジメチルアミノピリジン（０．００１ｇ、０．０１１ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。トリエチルアミン（０．０２３ｍＬ、０．１６９ｍｍｏｌ、１．５当量）を加え、反応物を０℃で３０分間及び室温で１時間撹拌した。反応物をCH_2Cl_2（３０ｍＬ）と$NaHCO_3$（３０ｍＬ）との間で分配した。水相をCH_2Cl_2（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機液を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。ＭＰＬＣ（２０→８０％アセトン－ヘキサン、０．１％トリエチルアミン）により標記化合物が白色の固体として与えられた；^1H　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．７５（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．４９（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５，ピラ

ゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．３５（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．１３（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），７．６４（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．８６（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　８．５，３．５，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），４．６３（２Ｈ，ｔ，Ｊ　６．０Ｈｚ，ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ），４．２６（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．７０，３．６８（４Ｈ，２ｄ　ＡＢ系，Ｊ　４．５Ｈｚ，モルホリンの４Ｈ），３．５５（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．３６（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．８４（２Ｈ，ｔ，Ｊ　６．０Ｈｚ，ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ），２．５８，２．５７（４Ｈ，２ｄ　ＡＢ系，Ｊ　４．５Ｈｚ，モルホリンの４Ｈ），２．２８（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．２０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．８８（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．４５（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．２１（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　－７２．７（ｄｄｄ，Ｊ　２７．０，５．５，４．０Ｈｚ），－１２４．３（ｄｄｄ，２７．０，１１．０，９．５Ｈｚ）；ｍ／ｚ：６５７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１６０】

ＩＶ．３－モルホリノプロピル４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシレート（Ｉ－１５）の形成

【化３６】



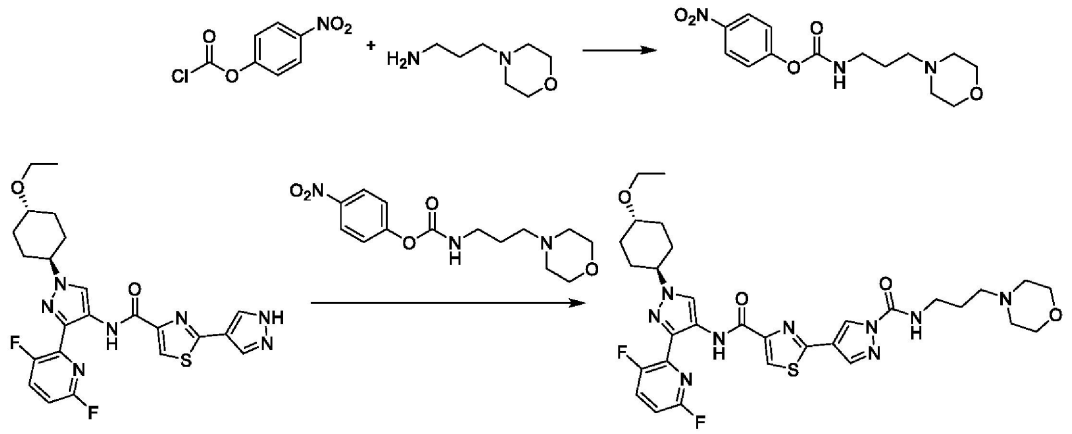
０℃のジクロロメタン（２．０ｍＬ）中のニトロフェニルカーボネート（０．０６８ｇ、０．２２０ｍｍｏｌ、１．１当量）とＮ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド（０．１００ｇ、０．２００ｍｍｏｌ、１．０当量）との混合物にトリエチルアミン（０．０３１ｍＬ、０．２２０ｍｍｏｌ、１．１当量）及びジメチルアミノピリジン（０．００２ｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。反応物を０℃で１時間、次いで室温で３時間撹拌すると、ほぼ透明な溶液が生じた。反応物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３０ｍＬ）とＮａＨＣＯ$_3$（３０ｍＬ）との間で分配した。水相をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機液を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、減圧下で濃縮した。ＭＰＬＣ（４０→１００％アセトン－ヘキサン、０．１％トリエチルアミン）により標記化合物（０．０７７ｇ、５７％）が白色の固体として与えられた；^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．７５（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．４９（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．３４（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．１２（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），７．６４（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．８７（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ　９．０，３．５，２．５Ｈｚ，

ピリジンＨ－４又はＨ－５），４．６１（２Ｈ，６．５Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎの２Ｈ），４．２６（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．６６，３．６５（４Ｈ，２ｄ　ＡＢ系，Ｊ　４．５Ｈｚ，モルホリンの４Ｈ），３．５５（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．３５（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．５２（２Ｈ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎの２Ｈ），２．４４（４Ｈ，ｍ，モルホリンの４Ｈ），２．３０－２．２４（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．２４－２．１７（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．０５（２Ｈ，ｐｅｎｔｅｔ，Ｊ　６．５Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ），１．９３－１．８３（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．５１－１．４１（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．２１（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　－７２．７（ｄｄｄ，Ｊ　２８．５，５．５，４．０Ｈｚ），－１２４．３（ｄｄｄ，Ｊ　２８．０，９．５，２．５Ｈｚ）；ｍ／ｚ：６７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^+$，６７１．２５６０，Ｃ$_{31}$Ｈ$_{36}$Ｆ$_2$Ｎ$_8$Ｏ$_5$Ｓは、［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６７１．２５７０を要する）。

【０１６１】

当業者は、上記方法が、出発ヒドロキシ化合物の代わりにアミンを使用することにより、Ｉ－１３及びＩ－１４などの対応する尿素化合物の製造にも使用できることを理解するであろう。尿素化合物Ｉ－１３を合成する例示的なスキームを以下に与える。

【化３７】



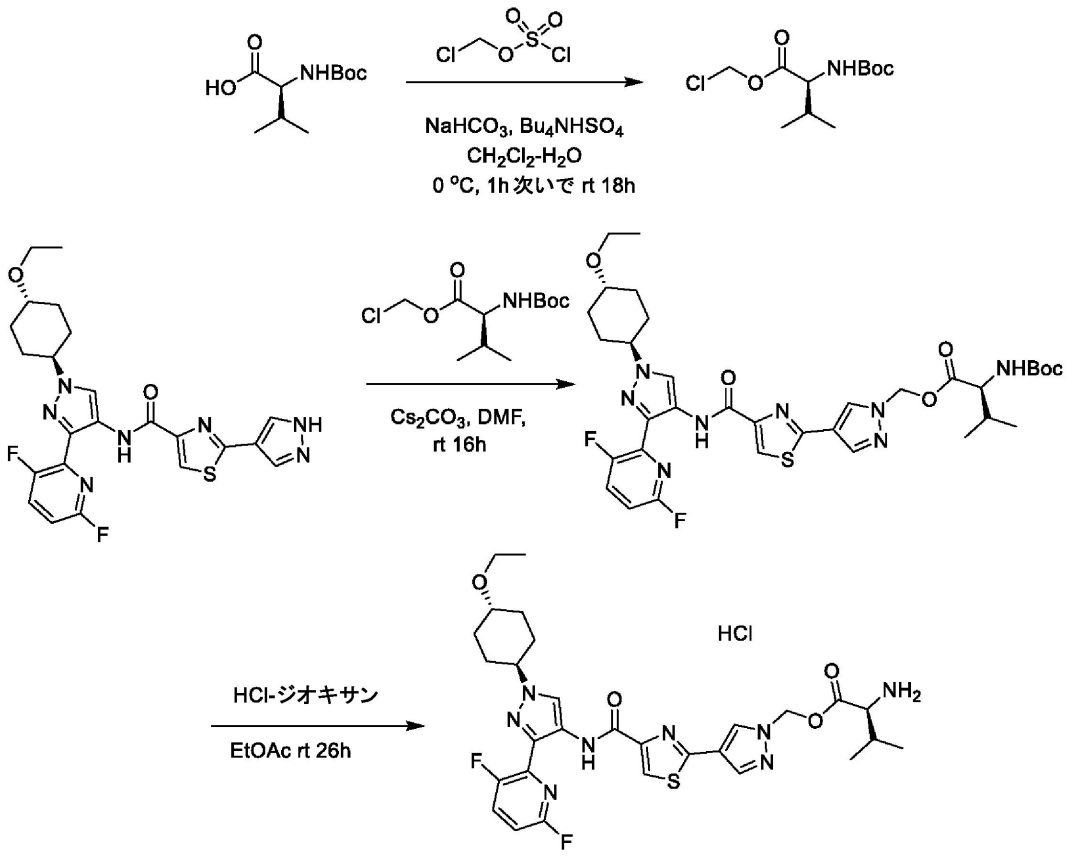
【０１６２】

実施例１２

アミノ酸エステルの例示的な合成

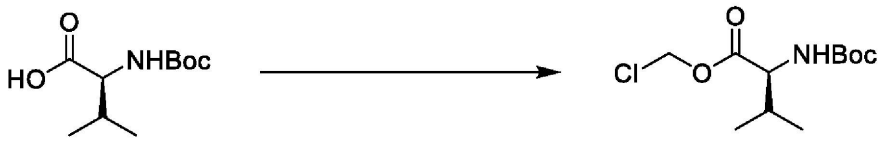
（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（トランス－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルＬ－バリネート塩酸塩（Ｉ－１６）の合成

【化３８】



Ｉ．クロロメチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－バリネートの調製

【化３９】



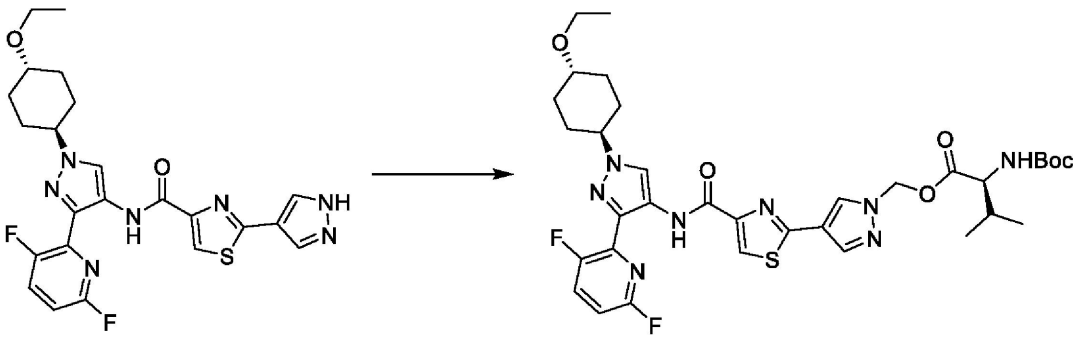
Ｎ－Ｂｏｃ－バリン（５．００ｇ、２３．０ｍｍｏｌ、１．０当量）のジクロロメタン（１００ｍＬ）溶液に炭酸水素ナトリウム（７．７４ｇ、９２．２ｍｍｏｌ、４．０当量）及び硫酸水素テトラブチルアンモニウム（０．７８ｇ、２．３ｍｍｏｌ、０．１当量）を加え、それに続いて水（１００ｍＬ）を加えた。混合物を１０分間撹拌して溶解させてから、０℃に冷却し、クロロメチルクロロサルフェート（３．０ｍＬ、２９．０ｍｍｏｌ、１．３当量）のジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液を２０分にわたり滴加した。反応物を０℃で１時間、次いで室温で１８時間撹拌した。反応物を分配し、水相をCH_2Cl_2（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を水（３×１００ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、標記化合物（６．１０ｇ、定量的）が無色の油として得られた；^1H ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ５．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ ６．０Ｈｚ，OCH_2Clの１Ｈ），５．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ ６．０Ｈｚ，OCH_2Clの１Ｈ），４．９７（１Ｈ，ｂｒ ｄ，Ｊ ７．０Ｈｚ，ＮＨ），４．２７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ ９．０，４．５Ｈｚ，ＣＯＣＨＮＨ），２．２２－２．１７（１Ｈ，ｍ，$CHCH(CH_3)_2$），１．４４（９Ｈ，ｓ，$C(CH_3)_3$），０．９９（３Ｈ，ｄ，Ｊ ６．５Ｈｚ，$CH(CH_3)_2$の１×CH_3），０．９２（３Ｈ，ｄ，Ｊ ７．０Ｈｚ，$CH(CH_3)_2$の１×CH_3）。

【０１６３】

ＩＩ．（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（トラン

ス－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－バリネートの調製

【化４０】



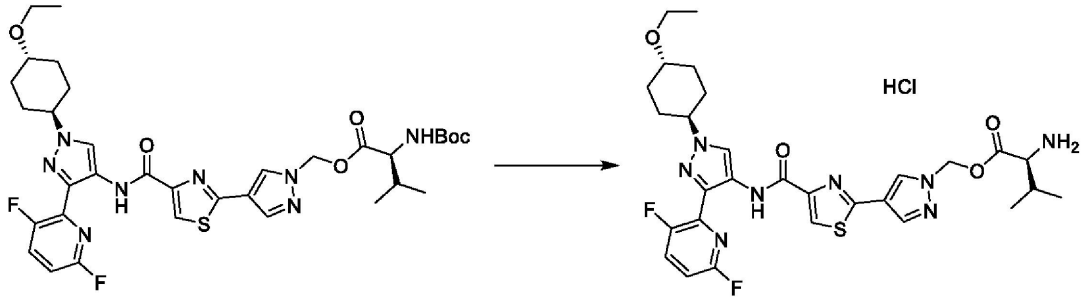
Ｉ－１（５．００ｇ、１０．０ｍｍｏｌ、１．０当量）とＮ－Ｂｏｃ－バリンクロロメチルエステル（２．９３ｇ、１１．０ｍｍｏｌ、１．１当量）との混合物にジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）を加えた。炭酸セシウム（３．９２ｇ、１２．０ｍｍｏｌ、１．２当量）を加え、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）と水（１５０ｍＬ）との間で分配した。有機液をブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機液をＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で逆抽出した。合わせた有機液を水（２００ｍＬ）及びブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。ＭＰＬＣ（５０→１００％ＥｔＯＡｃ－ヘキサン）により、標記化合物（６．５１ｇ、８９％）が白色の固体として与えられた；^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．４８（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．２９（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．１４（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．０４（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），７．６３（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．８７（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ　９．０，３．５，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．２１，６．０２（２Ｈ，２ｄ　ＡＢ系，Ｊ　１０．５Ｈｚ，ＮＣＨ$_2$Ｏ），４．９４（１Ｈ，ｄ，Ｊ　９．０Ｈｚ，ＮＨＢｏｃ），４．２８－４．２１（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４，ＣＯＣＨＮＨ），３．５４（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．４３（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．３０－２．２４（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．２３－２．１６（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．１３－２．０４（１Ｈ，ｍ，ＣＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$），１．９２－１．８２（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．４９－１．４０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．４０（９Ｈ，ｓ，Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$），１．２０（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），０．８６（３Ｈ，ｄ，Ｊ　６．５Ｈｚ，ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$の１×ＣＨ$_3$），０．７７（３Ｈ，ｄ，Ｊ　６．５Ｈｚ，ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$の１×ＣＨ$_3$）；^{13}Ｃ　ｎｍｒ（１００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　１７１．９，１５９．７，１５８．２，１５ｘ（ｄ，Ｊ　２３６．５Ｈｚ），１５５．６，１５３．ｘ（ｄｄ，Ｊ　２６０．５，４．５Ｈｚ），１５０．２，１３９．８（ｄ，Ｊ　５．０Ｈｚ），１３８．９（ｔ，Ｊ　１４．５Ｈｚ），１３３．０（ｄ，Ｊ　８．５Ｈｚ），１３０．５（ｄ，Ｊ　５．０Ｈｚ），１２９．９（ｄｄ，Ｊ　２２．５，９．０Ｈｚ），１２２．０，１２１．８，１１９．４，１１８．６，１０７．６（ｄｄ，Ｊ　４０．５，５．５Ｈｚ），８０．１，７７．２，７６．４，７２．６，６３．６，６１．５，５８．４，３１．１，３１．０，３０．９，２８．３，１８．８，１７．４，１５．７；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　－７２．６，－１２４．４；ｍ／ｚ：７５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

，６７３［Ｍ＋Ｈ－Ｃ$_4$Ｈ$_8$］$^+$，６２９［Ｍ＋Ｈ－Ｃ$_4$Ｈ$_8$－ＣＯ$_2$］$^+$。

【０１６４】

ＩＩＩ．（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（トランス－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルＬ－バリネート塩酸塩、Ｉ－１６の調製

【化４１】



酢酸エチル（２５ｍＬ）中のＢｏｃ保護されたバリンメチレンエステル（１．７３ｇ、２．３８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液／懸濁液に塩化水素の４Ｍジオキサン溶液５．９４ｍＬ（２３．７６ｍｍｏｌ、１０．０当量）を加えた。反応物を室温で１８時間撹拌した。さらなる塩化水素の４Ｍジオキサン溶液３．０ｍＬ（１１．８８ｍｍｏｌ、５．０当量）を加え、反応物をさらに８時間撹拌してから、減圧下で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍｌ）から濃縮し、真空下で乾燥させて、標記化合物（１．５０ｇ、定量的）が白色の固体として与えられた；^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　８．６６（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．５１（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．３５（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．２２（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．０７（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．２５（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ　８．５，３．０，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．２ｘ，６．２ｘ（２ｄ，ＡＢ系，ＪＨｚ，ＮＣＨ$_2$ＯＣＯ），４．３２（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，３．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ　４．０Ｈｚ，ＣＯＣＨＮＨ$_2$），３．４５（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．３０（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．０，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．１２－２．００（５Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ，ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$），１．８８－１．８０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．３８－１．２９（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．０８（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），０．８７（３Ｈ，ｄ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$の３Ｈ），０．８３（３Ｈ，ｄ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$の３Ｈ）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，Ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－７３．０（ｄ，Ｊ　２８．５Ｈｚ），－１２４．１（ｄｄ，Ｊ　２７．０，９．５Ｈｚ）；ｍ／ｚ：６２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^+$，６２９．２４７７，Ｃ$_{29}$Ｈ$_{34}$Ｆ$_2$Ｎ$_8$Ｏ$_4$Ｓは、［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６２９．２４６５を要する）。

【０１６５】

当業者は、この方法が、一般的に、本明細書で開示される通り、あらゆるアミノ酸、特に天然に存在するアミノ酸に適用可能であることを理解するであろう。

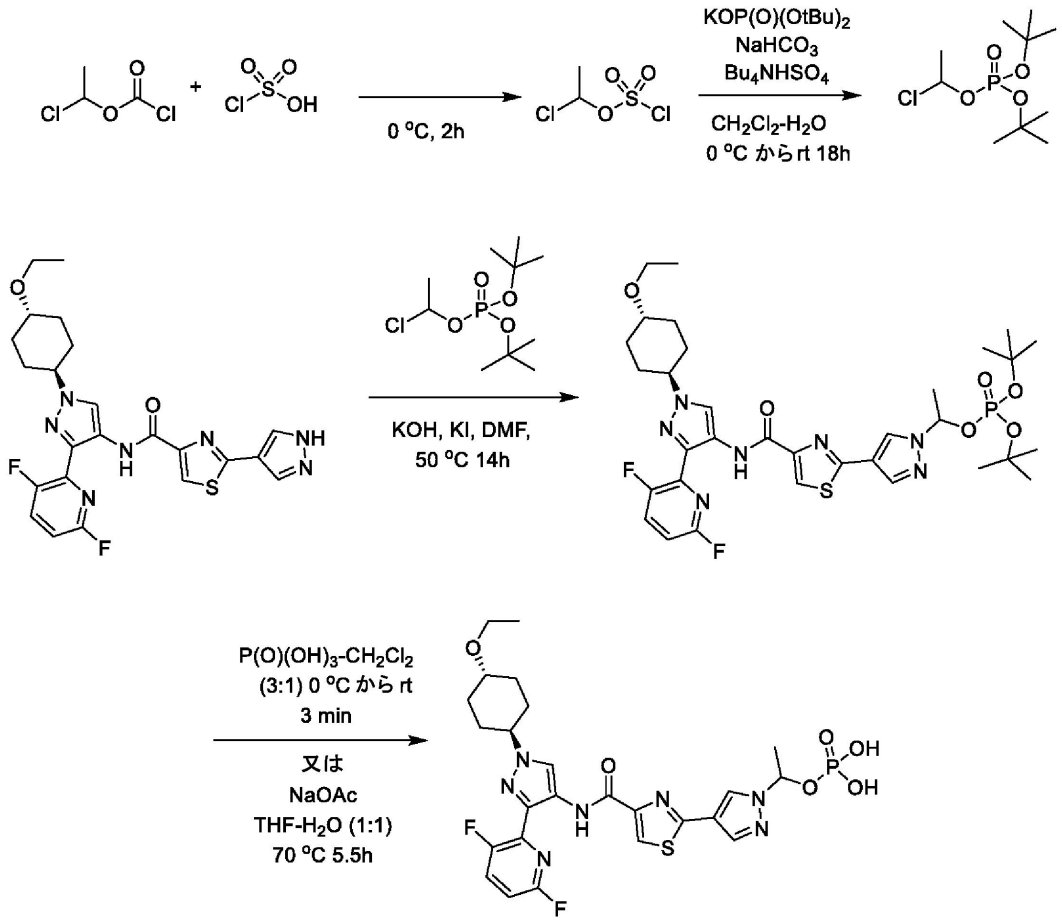
【０１６６】

実施例１３

１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（トランス－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾ

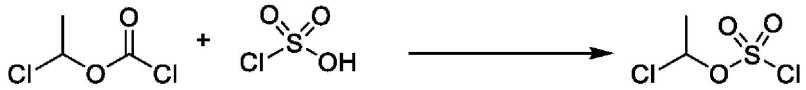
ール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルジハイドロジェンホスフェート（Ｉ－１８）の合成

【化４２】



Ｉ．クロロエチルクロロサルフェートの調製

【化４３】

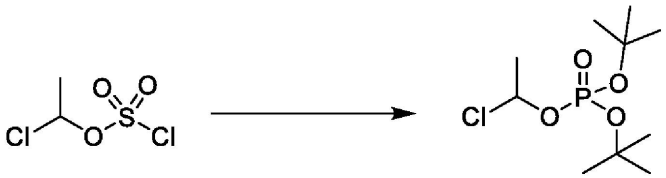


クロロスルホン酸（４．９０ｍＬ、７３．７ｍｍｏｌ、１．４６当量）を０℃のクロロエチルクロロホルメート（５．４４ｍＬ、５０．４ｍｍｏｌ、１．０当量）に２０分にわたり滴加した。反応物を０℃で２時間、次いで室温で１０分間撹拌した（その時間中、溶液温度は、５℃に上昇した）。ジクロロメタン（５０ｍＬ）を加え、次いで氷（２ｇ）を慎重に加えて、混合物を迅速に撹拌して混合を確実にした。いくらかの発泡が観察され、黄色溶液が黒緑色になった。混合物を$NaHCO_3$（２×４０ｍＬ）で洗浄して、有機液が酸性でないことを確実にした。有機液をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて（Na_2SO_4）、透明な溶液が得られ、それを減圧下で濃縮して、標記化合物（４．７２ｇ、５２％）が黒茶色の油として得られた；^1H ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ６．４６（１Ｈ，ｑ，Ｊ ６．０Ｈｚ，ＣｌＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ），１．９７（３Ｈ，ｄ，Ｊ ５．５Ｈｚ，ＣＨＣＨ$_3$）。

【０１６７】

ＩＩ．１－クロロエチルジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフェートの合成

【化４４】

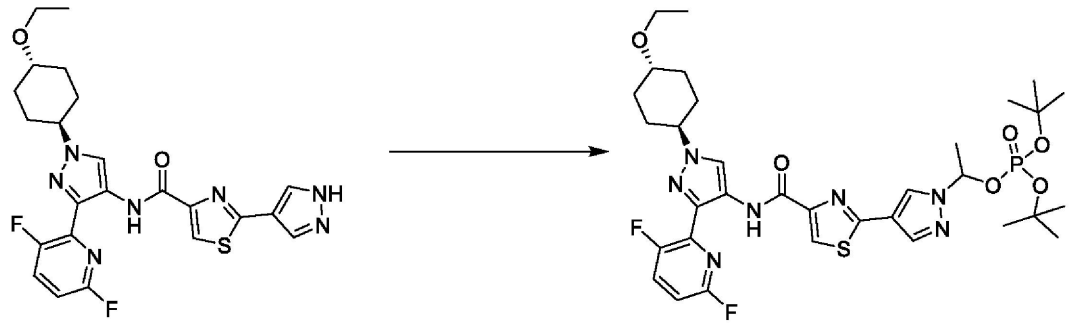


カリウムジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフェート（５．４４ｇ、２１．９７ｍｍｏｌ、１．０当量）をジクロロメタン－水（２００ｍＬ、１：１）に溶解させ、０℃に冷却した。炭酸水素ナトリウム（７．３７ｇ、８７．７４ｍｍｏｌ、４．０当量）及びリン酸水素テトラブチルアンモニウム（０．７４ｇ、２．１９ｍｍｏｌ、０．１当量）を加え、反応物を０℃で１０分間撹拌した。次いで、クロロエチルクロロサルフェート（４．７２ｇ、２０ｍＬのジクロロメタン中の溶液として、２６．３７ｍｍｏｌ、１．２当量）を３０分にわたり０℃で滴加した。生じた混合物を迅速に室温で１８時間撹拌し、分配した。有機液を水（３×１００ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、標記化合物（２．３５ｇ、３９％）が薄茶色の油として得られた；^1H ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ６．１９（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ ８．５，５．５Ｈｚ，ＣｌＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ），１．７９（３Ｈ，ｄｄ，Ｊ ５．５，１．０Ｈｚ，ＣＨＣＨ$_3$），１．４９（９Ｈ，ｓ，１×ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$），１．４８（９Ｈ，ｓ，１×ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$）；^{32}P ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ －１３．０。

【０１６８】

ＩＩＩ．ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（トランス－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ホスフェートの調製

【化４５】



脱気したジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）中のＩ－１（２．００ｇ、４．０１ｍｍｏｌ、１．０当量）の懸濁液にヨウ化カリウム（０．０７ｇ、０．４０ｍｍｏｌ、０．１当量）及び小さい薄片としての水酸化カリウム（０．９０ｇ、１６．０３ｍｍｏｌ、４．０当量）を加えた。クロロエチルジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフェート（１．６４ｇ、５ｍＬのジメチルホルムアミド中の溶液として、６．０１ｍｍｏｌ、１．５当量）を１０分にわたり滴加した。生じた混合物を５０℃に１４時間加熱してから、冷却し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。反応物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）と水（１５０ｍＬ）との間で分配した。有機液をブライン（１００ｍＬ）、水（１５０ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカ、５０→１００％ＥｔＯＡｃ－ヘキサン）により、標記化合物が白色の固体として与えられた；^1H ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ １１．７３（１Ｈ，ｓ，ＮＨ），８．５１（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．３３（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．１６（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラ

ゾールＨ－３又はＨ－５），８．０５（１Ｈ，ｓ　ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），７．６５（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．８８（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ　８．０，３．０，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．３９（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ　７．５，６．５Ｈｚ，ＮＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ），４．２７（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．５６（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．３７（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，４．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．３２－２．２６（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．２６－１．９０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．９４（３Ｈ，ｄ，Ｊ　６．５Ｈｚ，ＮＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ），１．９３－１．８４（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．５２－１．４２（１１Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ，１×Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$），１．３７（９Ｈ，ｓ，１×Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$），１．２３（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　－７２．３，－１２４．５；^{32}Ｐ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　－１１．９；ｍ／ｚ：７５８［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０１６９】

ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（トランス－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ホスフェートの代替合成

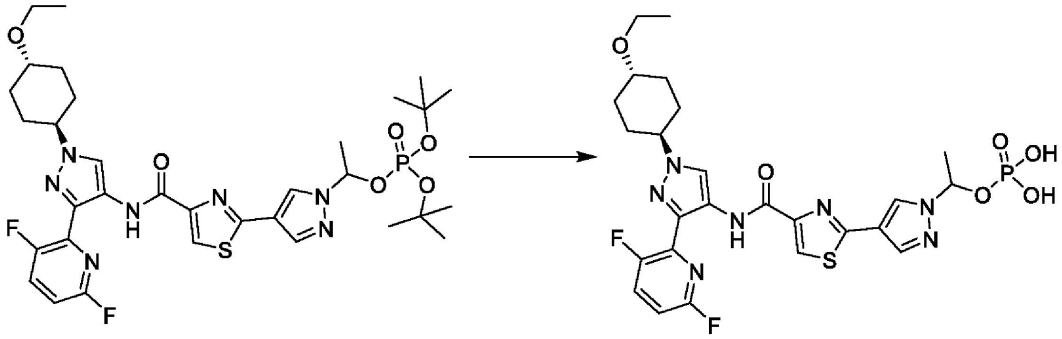
Ｉ－１（７．００ｇ、１４．０ｍｍｏｌ、１．０当量）とヨウ化カリウム（０．２３ｇ、１．４ｍｍｏｌ、０．１当量）との混合物にジオキサン（４８ｍＬ）を加え、それに続いて炭酸セシウム（９．１５ｇ、２８．１ｍｍｏｌ、２．０当量）を加えた。生じた懸濁液を室温で撹拌し、クロロエチルジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフェート（４．２０ｇ、８ｍＬのジオキサン中の溶液として、１５．４ｍｍｏｌ、１．１当量）を加えた。反応物を７０℃に３０時間加熱してから、冷却し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）とＮＨ$_4$Ｃｌ－水（１：１、１００ｍＬ）との間で分配した。有機液を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、減圧下で濃縮した。冷蔵庫中で静置すると、水と考えられるいくらかの液体と共に固体が形成した。液体は、生成物を全く含んでおらず、デカンテーションした。ＥｔＯＡｃ（７．５ｍＬ）を加え、固体をろ過により単離し、ＥｔＯＡｃ（７．５ｍＬ及び５ｍＬ）で洗浄した。固体を真空下で乾燥させて、標記化合物（５．２０ｇ、５０％）が灰白色固体として得られた；^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　１１．７３（１Ｈ，ｓ，ＮＨ），８．５１（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．３３（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．１６（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．０５（１Ｈ，ｓ　ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），７．６５（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．８８（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ　８．０，３．０，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．３９（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ　７．５，６．５Ｈｚ，ＮＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ），４．２７（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．５６（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．３７（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，４．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．３２－２．２６（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．２６－１．９０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．９４（３Ｈ，ｄ，Ｊ　６．５Ｈｚ，ＮＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ），１．９３－１．８４（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．５２－１．４２（１１Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ，１×Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$），１．３７（９Ｈ，ｓ，１×Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$），１．２３（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　－７２．３，－１

２４．５；^{32}Ｐ　ｎｍｒ（１６２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　－１１．９；ｍ／ｚ：７５８［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。ろ液は、さらなる生成物を含んでいる。

【０１７０】

ＩＶ．１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（トランス－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルジハイドロジェンホスフェートの調製

【化４６】



ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフェート（０．２０２ｇ、０．２７５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、リン酸（８５％、９ｍＬ）を加えた。反応物を室温で３分間攪拌してから、水（６０ｍＬ）に加えた。有機液をＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機液を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、減圧下でおよそ７ｍＬに濃縮した。沈殿物が形成し、それをろ過により単離して、標記化合物（０．０８２ｇ、４８％）が桃色の固体として得られた；^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　１１．４５（１Ｈ，ｓ，ＮＨ），８．５５（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．５０（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．３０（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．１３（１Ｈ，ｓ　ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．０６（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．５，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．２４（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　９．０，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．２８－６．２１（１Ｈ，ｍ，ＮＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ），４．３１（１Ｈ，ｂｒ　ｔ，Ｊ　１１．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．４６（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．３０（１Ｈ，ｂｒ　ｔ，Ｊ　１０．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．１０－２．０３（４Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．８８－１．７８（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．７７（３Ｈ，ｄ，Ｊ　６．０Ｈｚ，ＮＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ），１．３８－１．２９（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．０８（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，Ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－７２．８，－１２４．２；^{32}Ｐ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，Ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－３．３；ｍ／ｚ：６２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^+$，６２４．１６１０，Ｃ$_{25}$Ｈ$_{28}$Ｆ$_2$Ｎ$_7$Ｏ$_6$ＰＳは、［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６２４．１６００を要する）。

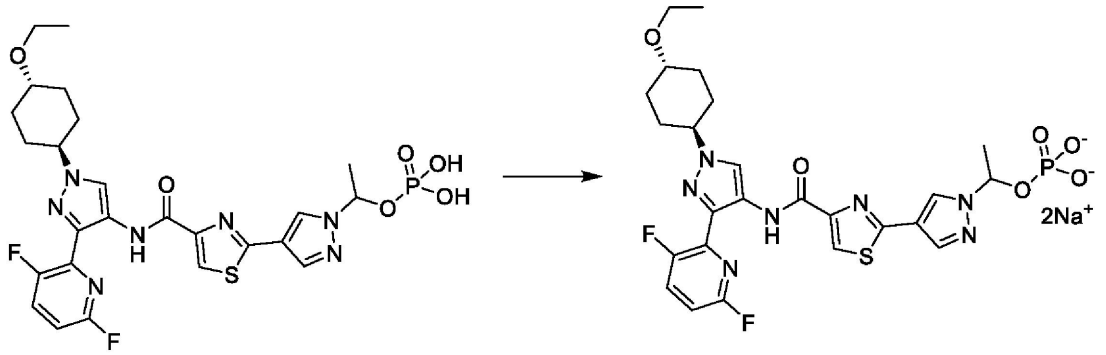
【０１７１】

テトラヒドロフラン（０．８ｍＬ）中のジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフェート（０．１００ｇ、０．１３６ｍｍｏｌ、１．０当量）の懸濁液に水（０．８ｍＬ、蒸留、脱イオンされた、１８ＭΩ）を加え、酢酸ナトリウム（０．００８ｇ、０．０１０ｍｍｏｌ、０．７５当量）を加えた。反応物を密封し、７０℃で５．５時間撹拌してから、冷却し、アセトン（２０ｍＬ）を加えた。沈殿物が生じ、それをろ過により単離して、標記化合物（０．０５５ｇ、６５％）が白色の固体として得られた；データは、上述のものと一致する。

【０１７２】

Ｖ．ナトリウム１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（トランス－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルホスフェート（Ｉ－２０）の調製

【化４７】

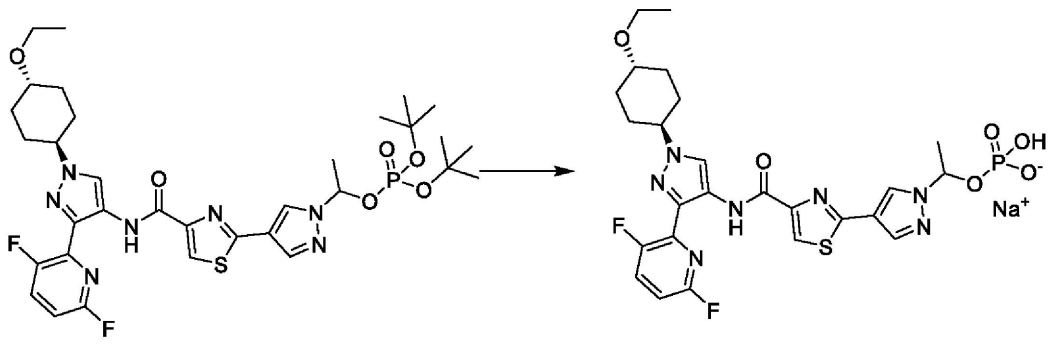


アセトニトリル（１５ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）中のホスフェート（Ｉ－１８）（２．３４ｇ、３．７５ｍｍｏｌ、１．０当量）の懸濁液を０℃に冷却し、水酸化ナトリウム（５ｍＬの水中０．２７ｇ、６．７６ｍｍｏｌ、１．８当量）を３０分にわたり滴加した（およそ４ｍＬの溶液を添加、反応混合物のｐＨ約９）。反応物を０℃でさらに１５分撹拌してから、水（１０ｍＬ）を加えた。混合物を１５分間０℃で撹拌してからろ過した（ろ紙）。ろ液を凍結させ、凍結乾燥により乾燥させて、標記化合物（２．４０ｇ、９６％）が白色の粉として得られた；^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）δ　８．０５（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），７．８６（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），７．５５（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），７．５２（１Ｈ，ｓ　ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），７．３７（１Ｈ，ｍ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．５９（１Ｈ，ｍ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．００（１Ｈ，ｔ，Ｊ　７．５Ｈｚ，ＮＣＨ（ＣＨ$_{3}$）Ｏ），３．９４（１Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．５６（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$），３．４３（１Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．１６－２．０８（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．０７－２．００（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．６９（３Ｈ，ｄ，Ｊ　６．０Ｈｚ，ＮＣＨ（ＣＨ$_{3}$）Ｏ），１．６８－１．６０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．３６－１．２５（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．１０（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）；^{13}Ｃ　ｎｍｒ（１００ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）δ　１６０．４，１５７．９，１５６．８（ｄ，Ｊ　２３７Ｈｚ），１５２．４（ｄ，Ｊ　２５６．５Ｈｚ），１４７．５，１３７．２（ｄ，Ｊ　１０．５Ｈｚ），１３５．９（ｔ，Ｊ　１４．５Ｈｚ），１３２．０（ｄ，Ｊ　９．０Ｈｚ），１３０．２（ｄｄ，Ｊ　２５．０，８．５Ｈｚ），１２８．０，１２２．７，１２０．４，１１９．２，１１６．０，１０８．６（ｄ，Ｊ　４１．０Ｈｚ），８２．１，７６．７，６３．８，６０．７，３０．５，３０．２，２２．１，１４．５；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）δ　－７２．８，－１２４．８；^{32}Ｐ　ｎｍｒ（１６２ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）δ　１．２；ｍ／ｚ：６２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７３】

ＶＩ．ナトリウム１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（トランス－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルハイドロジェンホスフェート（Ｉ－１０７）の調製

【化４８】

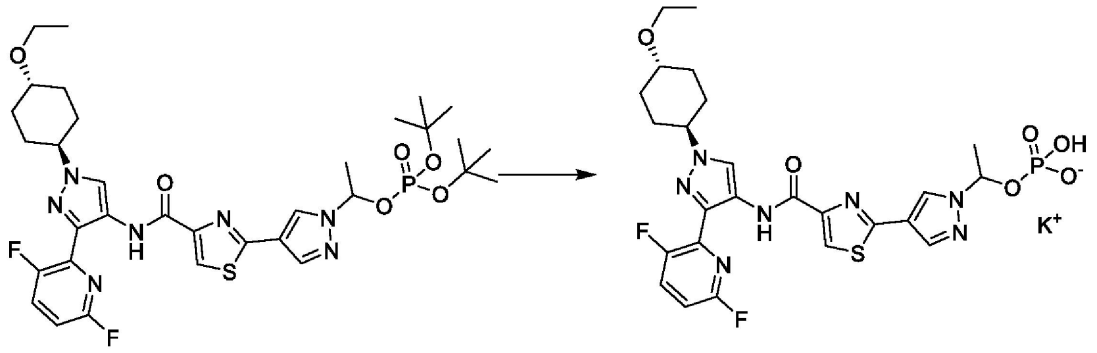


テトラヒドロフラン（１４．５ｍＬ）中のジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフェート（１．８１ｇ、２．４７ｍｍｏｌ、１．０当量）の懸濁液に酢酸ナトリウム（０．１５ｇ、１．８５ｍｍｏｌ、０．７５当量）を加えた。水（１４．５ｍＬ、蒸留、脱イオンされた、１８ＭΩ）を加え、反応物を７０℃で８時間撹拌した。反応物を４時間から１時間ごとに分析し、プロファイルがおよそ１０％のモノホスフェート及び７０％の生成物を示すまで加熱を続けた。（長時間の加熱は、生成物分解を起こし得る）。反応物を冷却し、アセトン（７５ｍＬ）に加えると沈殿物が生じ、それをろ過により単離して、標記化合物（１．０４ｇ、６７％）が白色の固体として得られた；ＩＲ　ν_{max}（フィルム）３４２７，２９３５，２８６９，１６６０，１５９３，１５５６，１４９０，１３７２，１３３３，１２２９，１１０３，１０９２，１０２２，９６３，８２３，７８４，７１３，６６５，６４７ｃｍ$^{-1}$；^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，D_6－ＤＭＳＯ）δ　１１．４３（１Ｈ，ｓ，ＮＨ），８．４２（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．４７（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．２３（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．０４（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　９．５，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），８．０３（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），７．２７（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　８．５，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５の１Ｈ），６．１１（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ　３．５，６．０Ｈｚ，ＮＣＨ（CH_3）Ｏ），４．３１（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．４７（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，Ｏ$CH_2$$CH_3$），３．３５（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．１２－２．０５（４Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．９０－１．８０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．６３（３Ｈ，ｄ，Ｊ　６．０Ｈｚ，ＣＨCH_3），１．４１－１．３０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．１０（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，Ｏ$CH_2$$CH_3$）；ｍ／ｚ：６２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７４】

ＶＩＩ．カリウム１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（トランス－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルハイドロジェンホスフェートの調製

【化４９】

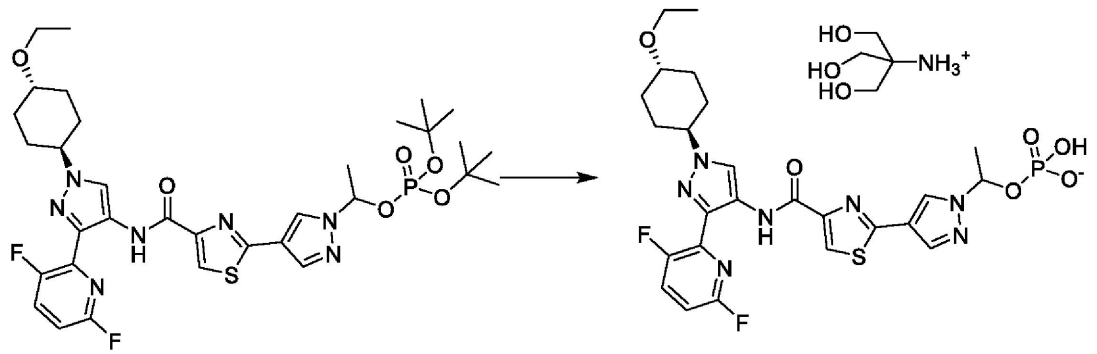


酢酸カリウムを酢酸ナトリウムの代わりに使用する以外、ナトリウム塩に関して上記に与えられた手順に類似の手順を使用したが、反応は、完了に至るのにより長時間かかる可能性がある。^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，$Ｄ_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　１１．４３（１Ｈ，ｓ，ＮＨ），８．４７（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．４６（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．２２（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．０７－８．００（１Ｈ，ｍ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），８．０２（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），７．２５（１Ｈ，ｄ，Ｊ　８．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５の１Ｈ），６．１０（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ　９．０，６．０Ｈｚ，ＮＣＨ（$ＣＨ_{3}$）Ｏ），４．３０（１Ｈ，ｂｒ　ｔ，Ｊ　１１．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．４７（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，$ＯＣＨ_{2}ＣＨ_{3}$），３．３４（１Ｈ，ｂｒ　ｔ，Ｊ　１０．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．１２－２．０３（４Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），２．００－１．７８（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．６３（３Ｈ，ｄ，Ｊ　６．０Ｈｚ，$ＣＨＣＨ_{3}$），１．３９－１．２９（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．０９（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，$ＯＣＨ_{2}ＣＨ_{3}$）；^{32}Ｐ　ｎｍｒ（１６２ＭＨｚ，$Ｄ_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－２．０；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，$Ｄ_{6}$－ＤＭＳＯ）δ－７２．５（ｄ，Ｊ　２７．５Ｈｚ），－１２４．４（ｄｄ，Ｊ　３０．５，１１．０Ｈｚ）；ｍ／ｚ：６２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７５】

ＶＩＩＩ．２－アミノ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－１，３－ジオール１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（トランス－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルハイドロジェンホスフェート（Ｉ－４９）の調製

【化５０】



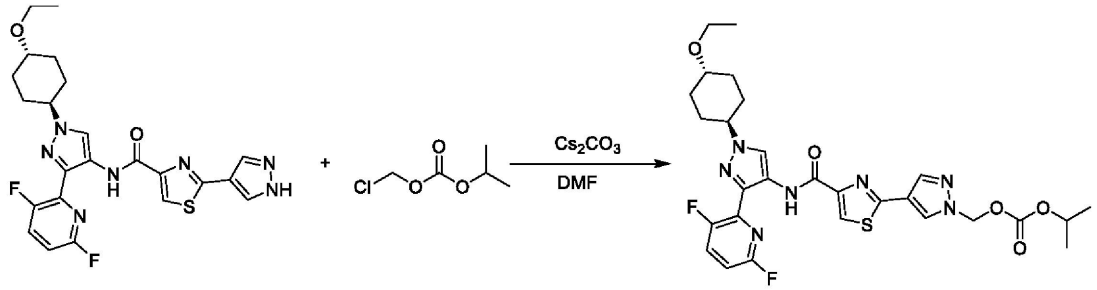
トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンを使用する以外、ナトリウム塩に関して上記に与えられた手順に類似の手順を使用した。^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，$Ｄ_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　１１．４５（１Ｈ，ｓ，ＮＨ），８．４９（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．４７（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．２５（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．０８－８．０２（１Ｈ，ｍＨｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），８．０５（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），７．２７（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ　８．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５の１Ｈ），６．１１（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ　９．０，６．０Ｈｚ，ＮＣＨ（$ＣＨ_{3}$）Ｏ），４．３１（１Ｈ，ｂｒ　ｔ，Ｊ　１１．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．４６（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，$ＯＣＨ_{2}ＣＨ_{3}$），３．４０（６Ｈ，ｓ，$ＮＨ_{2}Ｃ（ＣＨ_{2}ＯＨ）_{3}$），３．３４（１Ｈ，ｂｒ　ｔ，Ｊ　１０．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．１２－２．０４（４Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．８９－１．７９（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．６５（３Ｈ，ｄ，Ｊ　６．０Ｈｚ，$ＣＨＣＨ_{3}$），１．３９－１．２９（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．０９（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，$ＯＣＨ_{2}ＣＨ_{3}$）；^{32}Ｐ　ｎｍｒ（１６２ＭＨｚ，$Ｄ_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－１．７；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，$Ｄ_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－７２．５（ｄ，Ｊ　２７．５Ｈｚ），－１２４．４（ｄｄ，Ｊ　３０．５，１１．０Ｈｚ）；ｍ／ｚ：６２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７６】

実施例１４

（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルイソプロピルカーボネート（Ｉ－４５）の合成

【化５１】



Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド（５０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びクロロメチルイソプロピルカーボネート（２０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１ｍＬ）溶液に炭酸セシウム（４０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、生じた反応混合物を周囲温度で一晩撹拌したままにして、次いで水（５０ｍＬ）で希釈して、ろ過及び乾燥すると（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルイソプロピルカーボネートが白色の固体として与えられた、重量４９ｍｇ（８０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤ_{3}ＯＤ$）δ　１１．７３（ｓ，１Ｈ），８．５５－８．４７（ｍ，２Ｈ），８．２６－８．１５（ｍ，２Ｈ），７．８８（ｄｄｄ，Ｊ＝９．７，８．８，６．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．１１（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），４．９６－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．３６－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｑｄ，

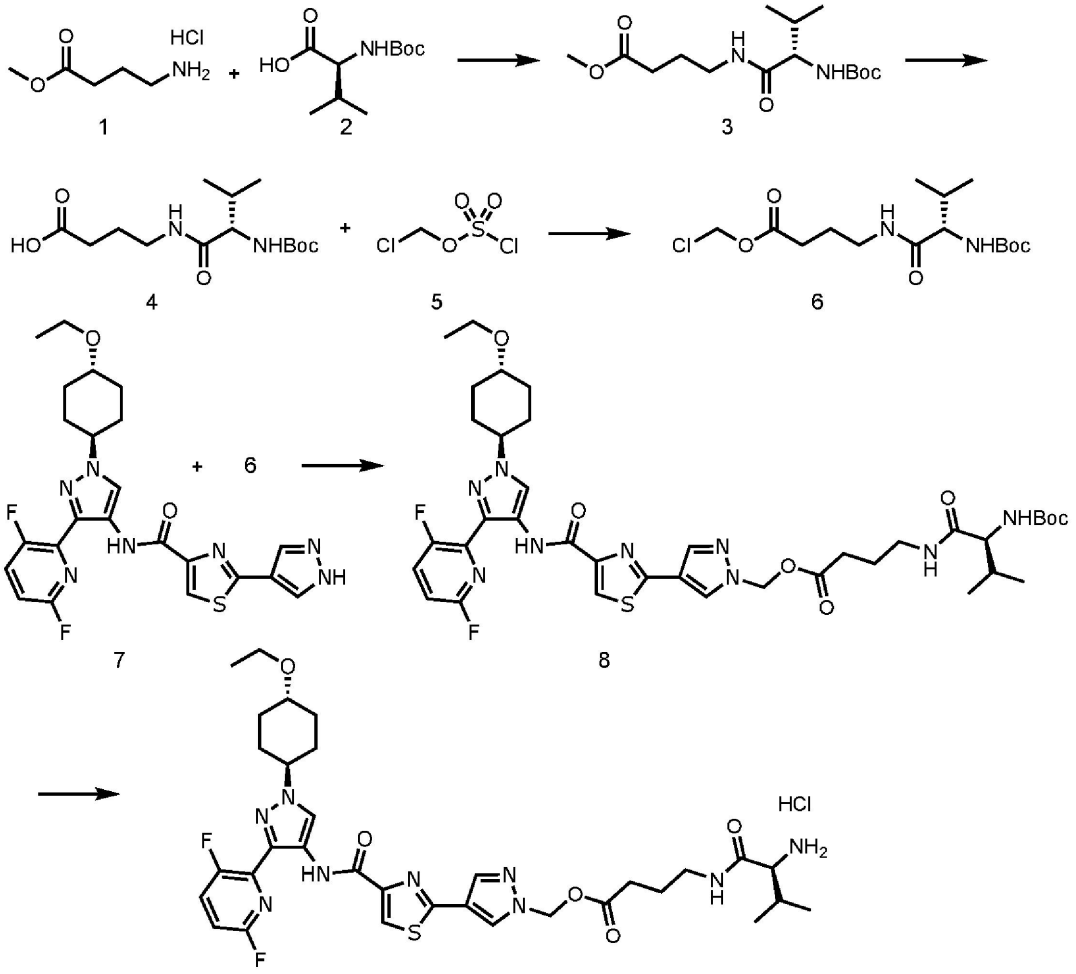
Ｊ＝７．０，１．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５２－３．４２（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．１８（ｍ，４Ｈ），１．９７（ｑ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ），１．５４－１．４１（ｍ，２Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，６Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｅ：計算値６１５．２１；実測値６１６．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０１７７】

実施例１５

（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル４－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）ブタノエート塩酸塩（Ｉ－５７）の合成

【化５２】



Ｉ．メチル（Ｓ）－４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）ブタノエート（３）の合成

メチル４－アミノブタノエート塩化水素塩１（３０６ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）及び（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－バリン２（４３３ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（５ｍＬ）溶液にジイソプロピルエチルアミン（５６８ｍｇ、０．７６ｍＬ、４．４ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を０℃に冷却し、ＨＡＴＵ（８３５ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）を加え、生じた溶液をそのまま周囲温度まで温め、１７時間撹拌した。次いで水（５０ｍＬ）及び酢酸エチル（１００ｍＬ）を加え、有機層を分離し、水（３×３０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、ヘキサン中０～１００％酢酸エチルの勾配を使用してクロマトグラフィーにより精製して、メチル（Ｓ）－４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）ブタノエート３（５９１ｍｇ、９４％）が、色が薄い粘着性の油として与えられた。ＭＳ　ｍ／ｅ：計算値３１６．２０；実測値２

６１．１［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］＋。
【０１７８】
ＩＩ．（Ｓ）－４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）ブタン酸（４）の合成
ＴＨＦ（４ｍＬ）とＭｅＯＨ（１ｍＬ）との混合物中のメチル（Ｓ）－４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）ブタノエート３（５８３ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＯＨ水溶液（１ｍＬ、４Ｎ、４ｍｍｏｌ）を加えた。生じた溶液を周囲温度で１５時間撹拌した。溶媒混合物のほとんどを減圧下で除去し、得られた残渣に水（５０ｍＬ）を加えた。次いで、水層をエチルエーテル（５０ｍＬ）で洗浄し、ＨＣｌ水溶液（５ｍＬ、１Ｎ）でｐＨ４まで酸性化し、酢酸エチル（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、（Ｓ）－４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）ブタン酸４（４８０ｍｇ、８６％）が白色の固体として与えられた。ＭＳ　ｍ／ｅ：計算値３０２．１８；実測値２４７．２［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］＋。
【０１７９】
ＩＩＩ．クロロメチル（Ｓ）－４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）ブタノエート（６）の合成
ジクロロメタン（７ｍＬ）と水（７ｍＬ）との混合物中の（Ｓ）－４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）ブタン酸４（３７０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）の溶液に炭酸水素ナトリウム（４１２ｍｇ、４．９０ｍｍｏｌ）及び硫酸水素テトラブチルアンモニウム（４２ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）を加え、それに続いてクロロメチルクロロサルフェート５（２３３ｍｇ、１４３μＬ、１．４１ｍｍｏｌ）を加えた。生じた溶液を周囲温度で２日間撹拌し、ジクロロメタン（８０ｍＬ）及び水（３０ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、水層をジクロロメタン（３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗生成物が与えられ、ヘキサン中０～１００％酢酸エチルの勾配を使用してクロマトグラフィーによりさらに精製して、クロロメチル（Ｓ）－４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）ブタノエート６（３６９ｍｇ、８６％）が無色の油として与えられた。ＭＳ　ｍ／ｅ：計算値３５０．１６；実測値２５１．１［Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ］＋。
【０１８０】
ＩＶ．（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル４－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）ブタノエート（８）の合成
クロロメチル（Ｓ）－４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）ブタノエート６（４５ｍｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１ｍＬ）溶液にジイソプロピルエチルアミン（３３．２ｍｇ、４５μＬ、０．１２８ｍｍｏｌ）を加え、それに続いてＮ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド７（６４ｍｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）を加えた。生じた溶液を周囲温度で２日間撹拌し、次いで水（２０ｍＬ）を加え、水溶液を酢酸エチル（２×４０ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。生じた粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸で緩衝された水中４０～１００％アセトニトリル）により精製した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾ

ール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル４－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）ブタノエート８（２６ｍｇ、２５％）が白色の発泡体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｅ：計算値８１３．３４；実測値８１４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８１】

Ｖ．（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル４－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）ブタノエート塩酸塩（Ｉ－５７）の合成

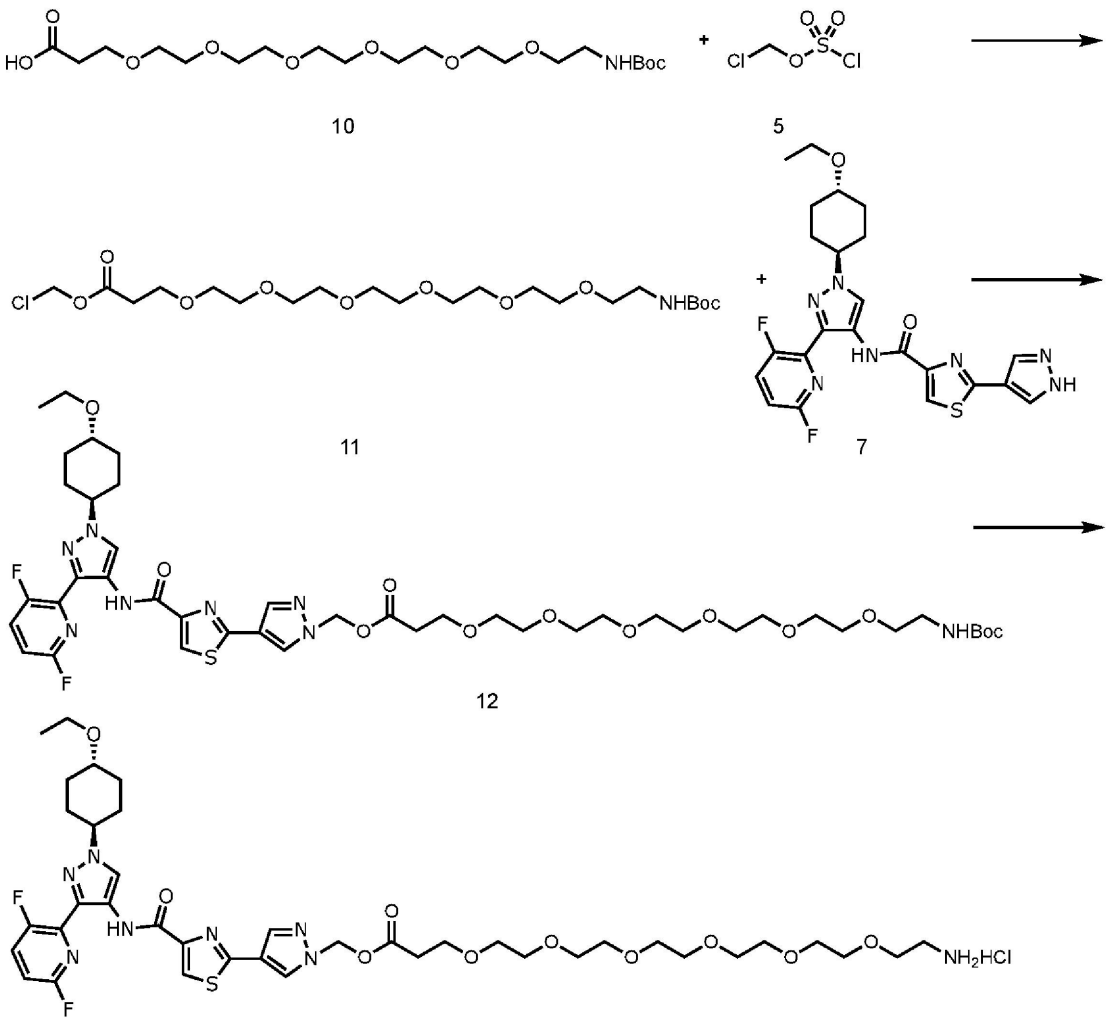
酢酸エチル中の（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル４－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）ブタノエート８（２６ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）の懸濁液にＨＣｌ（０．３１ｍＬ、ジオキサン中４Ｍ）を加えた。生じた溶液を周囲温度で１９時間撹拌した。濁った溶液が得られ、ろ過し、生じた固体を酢酸エチル及びヘキサンで洗浄し、高真空下で乾燥させて、（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル４－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）ブタノエート塩化水素（２１．４ｍｇ、８９％）が白色の固体として与えられた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　８．５１－８．４８（ｍ，２Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｔｄ，Ｊ＝９．２，６．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄｄｄ，Ｊ＝８．８，３．４，２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．１５（ｓ，２Ｈ），４．３１（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．７，８．４，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５３（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．２７（ｄｔ，Ｊ＝６．９，３．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４８（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３０－２．１７（ｍ，４Ｈ），２．１１（ｄｑ，Ｊ＝１３．４，６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８６（ｐ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４７（ｑ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，２Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．０１（ｄｄ，Ｊ＝６．９，５．４Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｅ：計算値７１３．２９；実測値７１４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１８２】

実施例１６

（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル１－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサヘンイコサン－２１－オエート塩酸塩（Ｉ－６１）の合成

【化５３】



Ｉ．クロロメチル２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１，１４，１７，２０，２３－ヘプタオキサ－５－アザヘキサコサン－２６－オエート（１１）の合成

ジクロロメタン（５．２ｍＬ）と水（５．２ｍＬ）との混合物中の２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１，１４，１７，２０，２３－ヘプタオキサ－５－アザヘキサコサン－２６－酸（２５０ｍｇ、０．５５１ｍｍｏｌ）１０の溶液に炭酸水素ナトリウム（１８５ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）及び硫酸水素テトラブチルアンモニウム（１８．７ｍｇ、０．０５５１ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、クロロメチルクロロサルフェート５（１０５ｍｇ、６４μＬ、０．６３４ｍｍｏｌ）を加え、生じた溶液を周囲温度で１８時間撹拌した。次いで、水（１０ｍＬ）を加え、生じた水溶液をジクロロメタン（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、純度９１％を有するクロロメチル２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１，１４，１７，２０，２３－ヘプタオキサ－５－アザヘキサコサン－２６－オエート１１（３０３ｍｇ、１００％）の粗生成物が与えられた。粗生成物をさらに精製せずに次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｅ：計算値５０１．２３；実測値４０２．１［Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８３】

ＩＩ．（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１，１４，１７，２０，２３－ヘプタオキサ－５－アザヘキサコサン－２６－オエート（１２）の合成

クロロメチル２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１，１４，１７，２０，２３－ヘプタオキサ－５－アザヘキサコサン－２６－オエート１１（５１．８ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）及びＮ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド７（５１．５ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１ｍＬ）溶液に無水炭酸セシウム（３７ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）を加えた。生じた反応混合物を周囲温度で１６時間撹拌した。次いで、水（２０ｍＬ）及び酢酸エチル（１００ｍＬ）を加え、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸により緩衝された水中３０～１００％アセトニトリル）により精製した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１，１４，１７，２０，２３－ヘプタオキサ－５－アザヘキサコサン－２６－オエート１２（５７．４ｍｇ、５８％）が無色の粘着性油として与えられた。ＭＳ　ｍ／ｅ：計算値９６４．４２；実測値８６５．３［Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８４】

ＩＩＩ．（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル１－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサヘンイコサン－２１－オエート塩酸塩（Ｉ－６１）の合成

（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１，１４，１７，２０，２３－ヘプタオキサ－５－アザヘキサコサン－２６－オエート１２（５７．４ｍｇ、０．０５９５ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（５ｍＬ）溶液にＨＣｌ（２．４ｍＬ、エチルエーテル中１Ｍ、２．４ｍｍｏｌ）を加えた。生じた溶液を周囲温度で２日間撹拌した。全溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸により緩衝された水中０～７０％アセトニトリル）により精製した。所望のフラクションを合わせ、ＨＣｌ溶液（６５μＬ、１Ｎ）を加え、凍結乾燥させて、（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル１－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサヘンイコサン－２１－オエート塩酸塩（１９ｍｇ、３５％）が粘着性の薄黄色固体として与えられた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　１１．７１（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，２Ｈ），８．２８－８．１６（ｍ，２Ｈ），７．９０（ｔｄ，Ｊ＝９．２，６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．００（ｍ，１Ｈ），６．１７（ｓ，２Ｈ），４．３１（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．８，８．３，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．７２－３．４８（ｍ，２４Ｈ），３．０６（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），２．７０（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．６６（ｓ，１Ｈ），２．３０－２．１７（ｍ，４Ｈ），１．９７（ｄｔ，Ｊ＝１３．７，１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５６－１．４１（ｍ，２Ｈ），１．２９（ｓ，３Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｅ：計算値８６４．３７；実測値８６５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

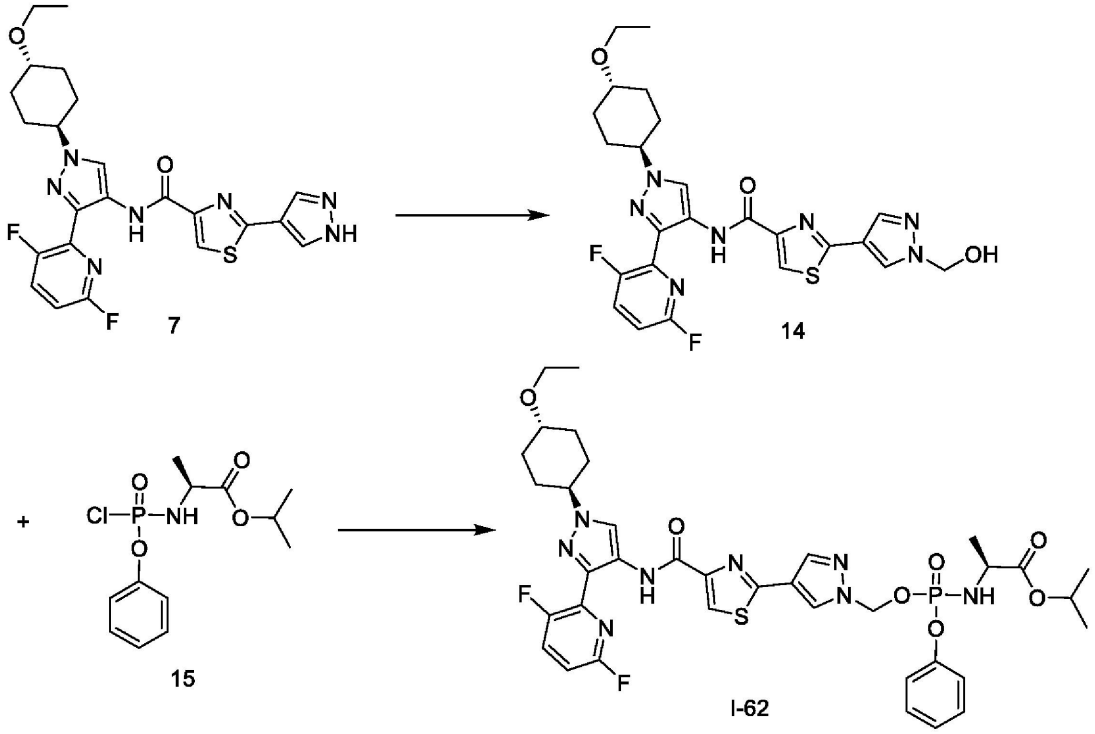
【０１８５】

実施例１７

イソプロピル（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カ

ルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）－Ｌ－アラニネート（Ｉ－６２）の合成

【化５４】



Ｉ．Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド（１４）の合成

Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド７（５０１ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の無水エタノール（３ｍＬ）溶液にホルムアルデヒド水溶液（１６２ｍｇ、０．１５ｍＬ、３７重量％、２ｍｍｏｌ）を加えた。生じた溶液を５０℃で１８時間加熱し、生じた濁った反応混合物をろ過し、無水エタノール及びヘキサンで洗浄した。得られた白色固体を高真空下に置くと、Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド１４（３８５ｍｇ、７３％）が与えられた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．４７（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），５．４３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｓ，１Ｈ），３．４７（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．０８（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，４Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｅ：計算値５２９．１７；実測値５３０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８６】

ＩＩ．イソプロピル（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）－Ｌ－アラニネート（Ｉ－６２）の合成

Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－

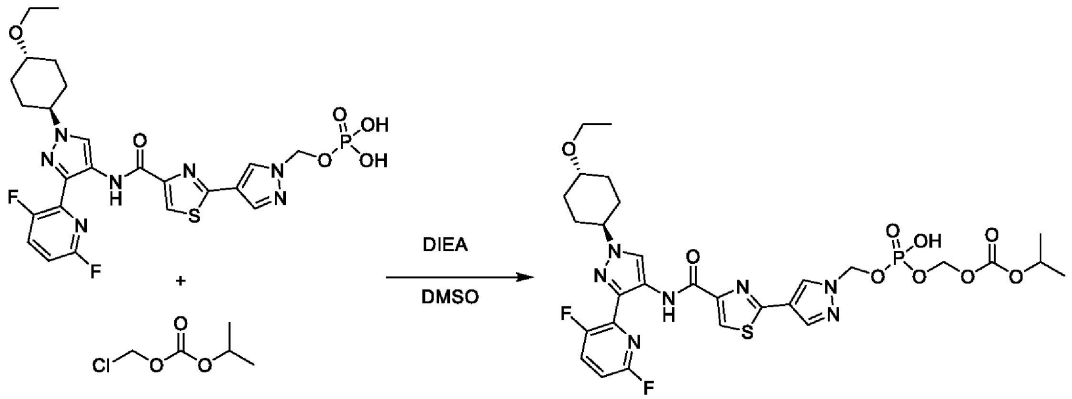
エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド１４（５７．３ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（２ｍＬ）溶液にジイソプロピルエチルアミン（２８ｍｇ、３８μＬ、０．２１７ｍｍｏｌ）を加え、それに続いてイソプロピル（クロロ（フェノキシ）ホスホリル）－Ｌ－アラニネート１５（３６．４ｍｇ、３０μＬ、０．１１９ｍｍｏｌ）を加えた。生じた溶液を周囲温度で２日間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸により緩衝された水中５０～１００％アセトニトリル）により精製し、所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、イソプロピル（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）－Ｌ－アラニネート（１６ｍｇ、１９％）が白色の固体として与えられた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　８．５１（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄｄｄ，Ｊ＝９．７，８．８，６．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．０１（ｍ，４Ｈ），６．１１（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｐｄ，Ｊ＝６．３，５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３８－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５１－３．３９（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．１４（ｍ，４Ｈ），１．９８（ｑ，Ｊ＝１２．１，１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４７（ｑ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），１．３２（ｄｄｄ，Ｊ＝８．８，７．２，１．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２６－１．０９（ｍ，９Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｅ：計算値７９８．２５；実測値７９９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１８７】

実施例１８

（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）（ヒドロキシ）ホスホリル）オキシ）メチルイソプロピルカーボネート（Ｉ－６０）の合成

【化５５】



（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルジハイドロジェンホスフェート（１．００ｇ、１．６４ｍｍｏｌ、１．０当量）のジメチルスルホキシド（１０ｍＬ）溶液にクロロメチルイソプロピルカーボネート（２．１７ｍＬ、１６．４ｍｍｏｌ、１０当量）及びジイソプロピルエチルアミン（２．７１ｍＬ、１６．４ｍｍｏｌ、１０当量）を加えた。溶液を室温で２日間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（Ｃ－１８、水／アセトニトリル０．１％ギ酸含有）により精製して、標記化合物（３０９ｍｇ、２６％）が白色の固体として与えられた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１１．

６（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．５１（ｍ，１Ｈ），６．８１－６．７９（ｍ，１Ｈ），５．９７（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），４．９３－４．８７（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．５７（ｑ，Ｊ＝７．２，６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．４１－３．３５（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．２２（ｍ，４Ｈ），１．９３－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．４３（ｍ，２Ｈ），１．３３－１．２４（ｍ，９Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｅ：計算値７２５．１８；実測値７２６．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

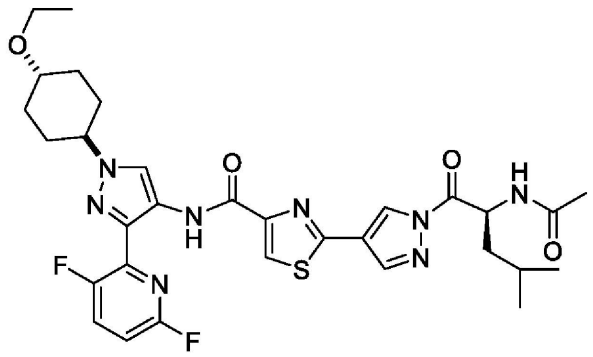
【０１８８】

以下の例示的な化合物を、実施例４～１８の方法を使用して調製した。これらの追加の化合物の特性化データを以下に与える。

【０１８９】

Ｉ－６：２－（１－（アセチル－Ｌ－ロイシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド

【化５６】

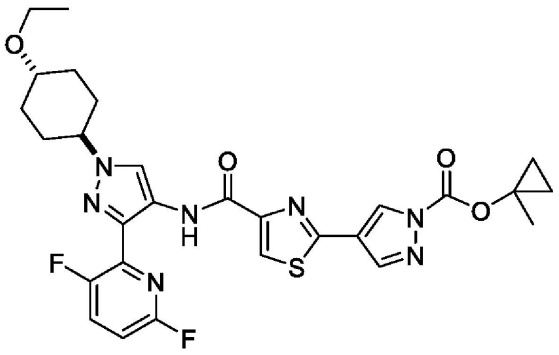


^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．７８（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．５０（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５又はピラゾールＨ－５），８．３６（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．１４（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５又はピラゾールＨ－５），７．６５（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．９１（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ　９．０，３．５，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．１１（１Ｈ，ｄ，Ｊ　９．０Ｈｚ，ＮＨＣＯＣＨ$_{3}$），５．８８（１Ｈ，ｍ，ＣＯＣＨＮＨＣＯ），４．２７（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．５６（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$），３．３７（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．３０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．２２（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．０８（３Ｈ，ｓ，ＣＯＣＨ$_{3}$），１．８９（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．８６－１．７６（２Ｈ，ｍ，ＣＨＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$の２Ｈ），１．６５（１Ｈ，ｍ，ＣＨＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$の１Ｈ），１．３３（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．２２（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$），１．０７（３Ｈ，ｄ，Ｊ　６．０Ｈｚ，ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$の１×ＣＨ$_{3}$），０．９７（３Ｈ，ｄ，Ｊ　６．５Ｈｚ，ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$の１×ＣＨ$_{3}$）；ｍ／ｚ：６７７［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$，６５５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，６５５．２６２３，Ｃ$_{31}$Ｈ$_{36}$Ｆ$_{2}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{4}$Ｓは、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６５５．２６２１を要する）。

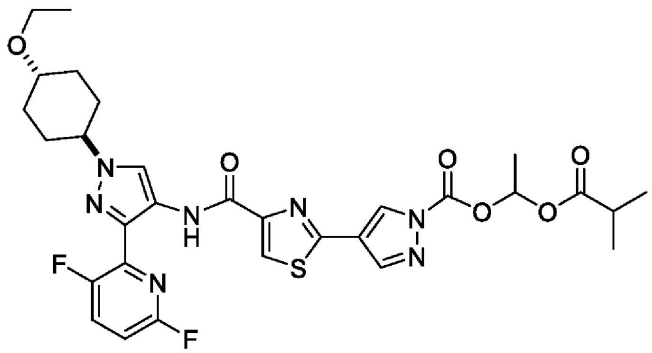
【０１９０】

Ｉ－７：１－メチルシクロプロピル４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキ

シレート
【化５７】



^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．７３（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－５又はピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．５０（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－５又はピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．３３（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－５又はピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．１３（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－５又はピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），７．６６（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．８８（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ　９．０，３．５，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），４．２８（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．５６（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$），３．３７（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．３０（２Ｈ，ｂｒ　ｔ，Ｊ　１１．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．２２（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．８９（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．７６（３Ｈ，ｓ，ＣＨ$_{3}$），１．４７（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．２４（２Ｈ，ｍ，ｃＰｒＨ－２，Ｈ－３の２Ｈ），１．２３（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$），０．８６（２Ｈ，ｍ，ｃＰｒＨ－２，Ｈ－３の２Ｈ）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　－７２．６，－１２４．３；ｍ／ｚ：５９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，５９８．２０３５，Ｃ$_{28}$Ｈ$_{29}$Ｆ$_{2}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{4}$Ｓは、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５９８．２０４３を要する）。
【０１９１】
Ｉ－８：１－（イソブチリルオキシ）エチル４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシレート
【化５８】



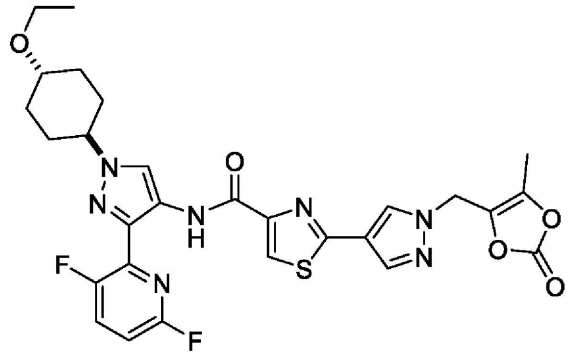
^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．７６（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．５１（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．３８（１Ｈ，

ｓ，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．１４（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），７．６６（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．１５（１Ｈ，ｑ，Ｊ　５．５Ｈｚ，ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ），６．８７（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ　９．０，３．５，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），４．２８（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．５７（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．３７（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．６３（１Ｈ，ｈｅｐｔｅｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$），２．３０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．２２（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．９０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．７４（３Ｈ，ｄ，Ｊ　５．５Ｈｚ，ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ），１．４７（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．２３（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），１．２１（３Ｈ，ｄ，Ｊ　７．０Ｈｚ，（ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$の１×ＣＨ$_3$），１．２１（３Ｈ，ｄ，Ｊ　６．５Ｈｚ，ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$の１×ＣＨ$_3$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　－７２．６（ｄｄｄ，Ｊ　２７．０，５．５，４．０Ｈｚ），－１２４．３（ｄｄｄ，２７．０，９．５，２．５Ｈｚ）；ｍ／ｚ：６５８［Ｍ＋Ｈ］$^+$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^+$，６５８．２５５３，Ｃ$_{30}$Ｈ$_{33}$Ｆ$_2$Ｎ$_7$Ｏ$_6$Ｓは、［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６５８．２２５４を要する）。

【０１９２】

Ｉ－９：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド

【化５９】



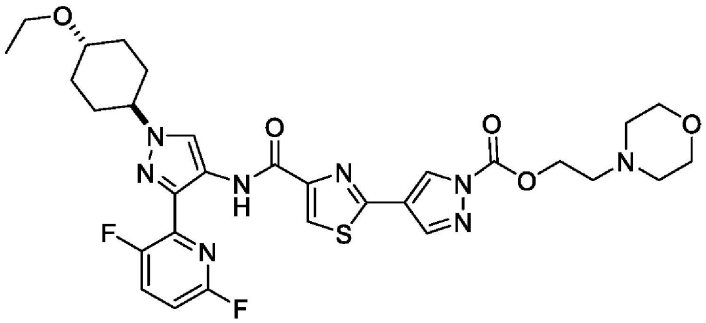
^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．５０（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．４９（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．１１（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．０９（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），７．６７（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．９２（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　９．０，３．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），５．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ　４．５Ｈｚ，ＮＣＨ$_2$Ｃの１Ｈ），４．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ　４．５Ｈｚ，ＮＣＨ$_2$Ｃの１Ｈ），４．２８（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．５７（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．３８（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．３６（３Ｈ，ｓ，ＣＣＨ$_3$），２．３０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．２３（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．９０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，

Ｈ－６の２Ｈ），１．４８（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．２３（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　－７３．５，－１２４．１（ｄｄｄ，２７．０，９．５，３．０Ｈｚ）；ｍ／ｚ：６１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^+$，６１２．１８３５，Ｃ$_{28}$Ｈ$_{27}$Ｆ$_2$Ｎ$_7$Ｏ$_5$Ｓは、［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６１２．１８５７を要する）。

【０１９３】

Ｉ－１０：２－モルホリノエチル４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシレート

【化６０】

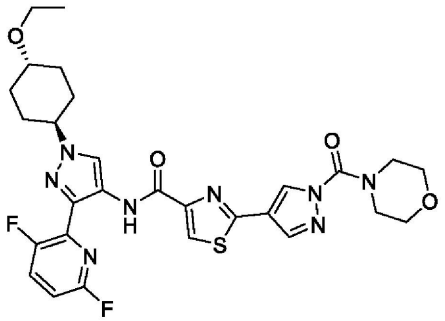


^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．７５（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．４９（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．３５（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．１３（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），７．６４（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．８６（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　８．５，３．５，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），４．６３（２Ｈ，ｔ，Ｊ　６．０Ｈｚ，ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ），４．２６（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．７０，３．６８（４Ｈ，２ｄ　ＡＢ系，Ｊ　４．５Ｈｚ，モルホリンの４Ｈ），３．５５（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．３６（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．８４（２Ｈ，ｔ，Ｊ　６．０Ｈｚ，ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ），２．５８，２．５７（４Ｈ，２ｄ　ＡＢ系，Ｊ　４．５Ｈｚ，モルホリンの４Ｈ），２．２８（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．２０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．８８（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．４５（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．２１（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　－７２．７（ｄｄｄ，Ｊ　２７．０，５．５，４．０Ｈｚ），－１２４．３（ｄｄｄ，２７．０，１１．０，９．５Ｈｚ）；ｍ／ｚ：６５７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１９４】

Ｉ－１２：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（モルホリン－４－カルボニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド

【化６１】

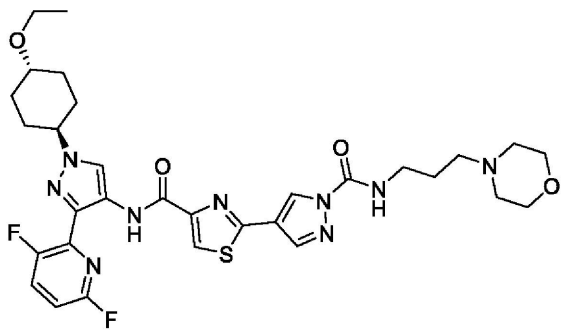


^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．７１（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．５０（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ　０．５Ｈｚ，），８．１０（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），７．６４（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．９０（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ　９．０，３．５，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），４．２７（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，４．０　３．８３，３．８２（４Ｈ，２ｄ　ＡＢ系，Ｊ　４．０Ｈｚ，モルホリンの４Ｈ），３．５６（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$），３．３６（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．０，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．９４（４Ｈ，ｂｒ　ｓ，モルホリンの４Ｈ），２．３３－２．２５（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．５５－１．９０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．９４－１．８４（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．５２－１．４１（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．２２（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　－７２．５，－１２４．４；ｍ／ｚ：６１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，６１３．２１６３，Ｃ$_{28}$Ｈ$_{30}$Ｆ$_{2}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{4}$Ｓは、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６１３．２１５２を要する）。

【０１９５】

Ｉ－１３：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（（３－モルホリノプロピル）カルバモイル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド

【化６２】



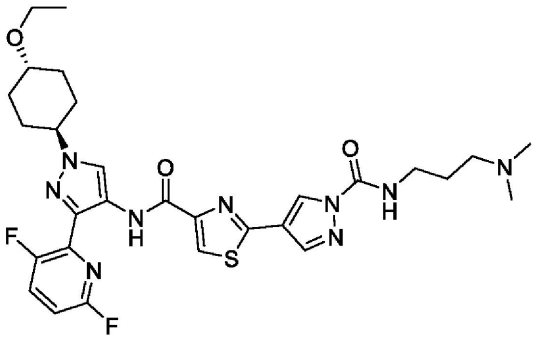
^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．８５（１Ｈ，ｔ，Ｊ　５．０Ｈｚ，ＣＯＮＨＣＨ$_{2}$），８．７９（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．４９（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．２５（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．０８（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾ

ールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），７．３６（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．９０（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ　９．０，３．５，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），４．２６（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１２．０，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．８５，３．８４（４Ｈ，２ｄ　ＡＢ系，Ｊ　４．５Ｈｚ，モルホリンの４Ｈ），３．６０－３．５６（２Ｈ，ｍ，ＣＯＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ），３．５５（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．３６（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．５７－２．５４（２Ｈ，ｍ，ＣＯＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ），２．５１（４Ｈ，ｂｒｓ，モルホリンの４Ｈ），２．３０－２．２６（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．２３－２．１８（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．９３－１．８４（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．８４－１．７８（２Ｈ，ｍ，ＣＯＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ），１．５１－１．４１（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．２１（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　－７２．６（ｄｄｄ，Ｊ　２７．０，５．５，４．０Ｈｚ），－１２４．５（ｄｄｄ，Ｊ　２７．０，９．５，２．５Ｈｚ）；ｍ／ｚ：６７０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１９６】

Ｉ－１４：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）カルバモイル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド

【化６３】



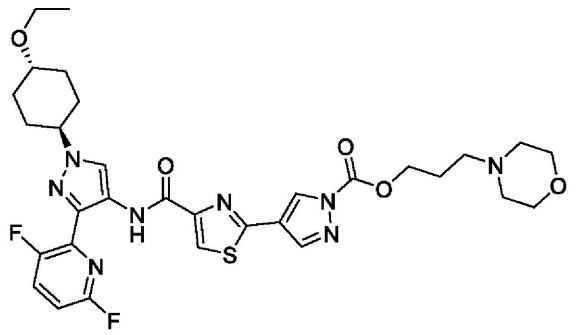
^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．８０（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．４９（１Ｈ，ｓ　ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．３６（１Ｈ，ｔ，Ｊ　５．５Ｈｚ，ピラゾールＣＯＮＨ），８．２０（１Ｈ，ｄ，Ｊ　０．５Ｈｚ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．０８（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），７．６３（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．８９（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ　９．０，３．５，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），４．２６（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．５８－３．５２（４Ｈ，ｍ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$，ピラゾールＣＯＮＨＣＨ$_2$），３．３６（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．４４（２Ｈ，ｔ，Ｊ　６．５Ｈｚ，ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$），２．２６（６Ｈ，ｓ，Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$），２．３０－２．１８（４Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．９３－１．８３（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．７９（２Ｈ，ｐｅｎｔｅｔ，Ｊ　６．５Ｈｚ，ＮＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$），１．５１－１．４１（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．２１（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（

３８０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　－７２．６，－１２４．５；ｍ／ｚ：６２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^+$，６２８．２６２８，Ｃ$_{29}$Ｈ$_{35}$Ｆ$_2$Ｎ$_9$Ｏ$_3$Ｓは、［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６２８．２６２４を要する）。

【０１９７】

Ｉ－１５：３－モルホリノプロピル４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシレート

【化６４】

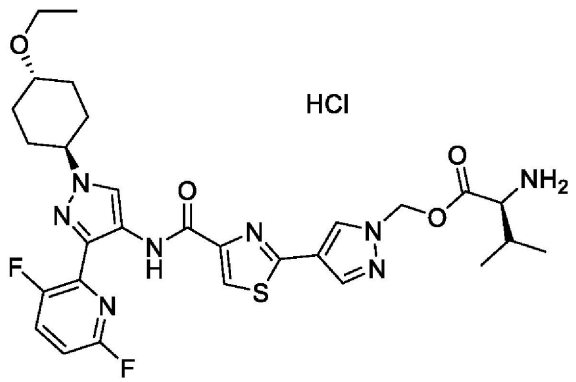


^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．７５（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．４９（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．３４（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．１２（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），７．６４（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．８７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ　９．０，３．５，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），４．６１（２Ｈ，６．５Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎの２Ｈ），４．２６（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．６６，３．６５（４Ｈ，２ＤＡＢ系，Ｊ　４．５Ｈｚ，モルホリンの４Ｈ），３．５５（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．３５（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．５２（２Ｈ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎの２Ｈ），２．４４（４Ｈ，ｍ，モルホリンの４Ｈ），２．３０－２．２４（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．２４－２．１７（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．０５（２Ｈ，ｐｅｎｔｅｔ，Ｊ　６．５Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ），１．９３－１．８３（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．５１－１．４１（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．２１（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　－７２．７（ｄｄｄ，Ｊ　２８．５，５．５，４．０Ｈｚ），－１２４．３（ｄｄｄ，Ｊ　２８．０，９．５，２．５Ｈｚ）；ｍ／ｚ：６７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^+$，６７１．２５６０，Ｃ$_{31}$Ｈ$_{36}$Ｆ$_2$Ｎ$_8$Ｏ$_5$Ｓは、［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６７１．２５７０を要する）。

【０１９８】

Ｉ－１６：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルＬ－バリネート塩化水素塩

【化６５】

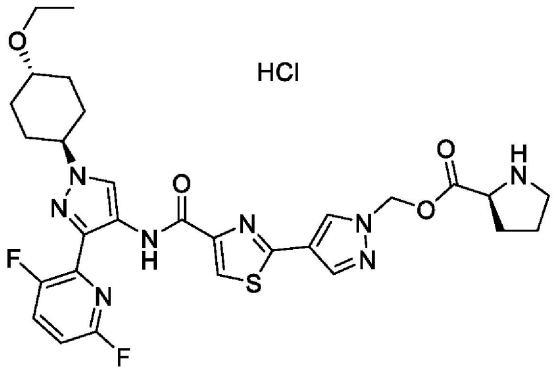


^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．６６（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．５１（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．３５（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．２２（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．０７（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．２５（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ　８．５，３．０，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．２ｘ，６．２ｘ（２ｄ，ＡＢ系，ＪＨｚ，ＮＣＨ$_{2}$ＯＣＯ），４．３２（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，３．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ　４．０Ｈｚ，ＣＯＣＨＮＨ$_{2}$），３．４５（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$），３．３０（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．０，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．１２－２．００（５Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ，ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$），１．８８－１．８０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．３８－１．２９（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．０８（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$），０．８７（３Ｈ，ｄ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$の３Ｈ），０．８３（３Ｈ，ｄ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$の３Ｈ）；^{13}Ｃ　ｎｍｒ（１００ＭＨｚ，Ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　１６８．８，１６０．２，１５７．６，１５７．５（ｄ，Ｊ　２３６．０Ｈｚ），１５３．５（ｄｄ，Ｊ　２５９．０，４．５Ｈｚ），１４９．４，１３９．５（ｄ，６．５Ｈｚ），１３８．２（ｔ，Ｊ　１４．５Ｈｚ），１３２．６（ｄ，８．５Ｈｚ），１３２．３，１３１．９（ｄｄ，２２．５，９．５Ｈｚ），１２４．４，１２１．４，１２０．３，１１７．８，１０９．２（ｂｒ　ｄ，Ｊ　３４．０Ｈｚ），７６．０，７３．６，６３．０，６０．８，５７．４，３０．９（２Ｃ），２９．８，１８．６，１７．７，１６．１；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，Ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－７３．０（ｄ，Ｊ　２８．５Ｈｚ），－１２４．１（ｄｄ，Ｊ　２７．０，９．５Ｈｚ）；ｍ／ｚ：６２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，６２９．２４７７，Ｃ$_{29}$Ｈ$_{34}$Ｆ$_{2}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{4}$Ｓは、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６２９．２４６５を要する）。

【０１９９】

Ｉ－１７：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルＬ－プロリネート塩化水素塩

【化６６】

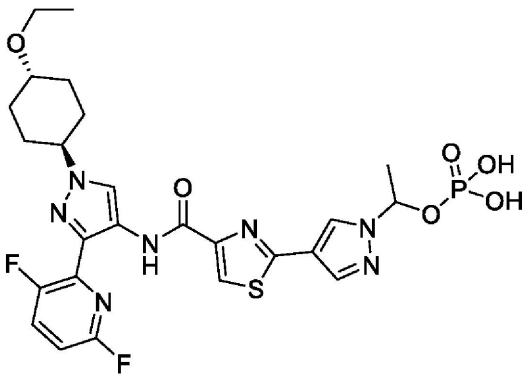


^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　１１．４８（１Ｈ，ｓ，１×ＮＨ），９．３２（１Ｈ，ｂｒ　ｓ，１×ＮＨ），８．６６（１Ｈ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．５１（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．３５（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．２２（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．０７（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．５，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．２６（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　８．５，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．２４（２Ｈ，ｓ，ＮＣＨ$_{2}$ＯＣＯＣＨＮ），４，４２（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　８．５，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．４５（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$），３．３３（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．０，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．２３－３．１１（２Ｈ，ｍ，ＣＯＣＨＮＨＣＨ$_{2}$），２．２７－２．１９（１Ｈ，ｍ，ＣＯＣＨ（ＮＨ）ＣＨ$_{2}$の１Ｈ），２．１０－２．０４（４Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．９８－１．８０（５Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ，ＣＯＣＨ（ＮＨ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$の３Ｈ），１．３８－１．２９（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．０８（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，Ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－７３．０（ｄ，Ｊ　２７．５Ｈｚ），－１２４．１（ｄｄ，Ｊ　２７．０，９．５Ｈｚ）；ｍ／ｚ：６２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２００】

Ｉ－１８：１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルジハイドロジェンホスフェート

【化６７】



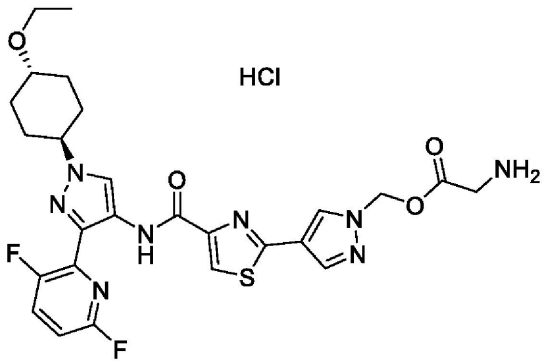
^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　１１．４５（１Ｈ，ｓ，ＮＨ），８．５５（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５

），８．５０（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．３０（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．１３（１Ｈ，ｓ　ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），８．０６（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．５，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．２４（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　９．０，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．２８－６．２１（１Ｈ，ｍ，ＮＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ），４．３１（１Ｈ，ｂｒ　ｔ，Ｊ　１１．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．４６（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．３０（１Ｈ，ｂｒ　ｔ，Ｊ　１０．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．１０－２．０３（４Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．８８－１．７８（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．７７（３Ｈ，ｄ，Ｊ　６．０Ｈｚ，ＮＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ），１．３８－１．２９（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．０８（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，Ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－７２．８，－１２４．２；^{32}Ｐ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，Ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－３．３；ｍ／ｚ：６２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^+$，６２４．１６１０，Ｃ$_{25}$Ｈ$_{28}$Ｆ$_2$Ｎ$_7$Ｏ$_6$ＰＳは、［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６２４．１６００を要する）。

【０２０１】

Ｉ－１９：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルグリシネート塩化水素塩

【化６８】



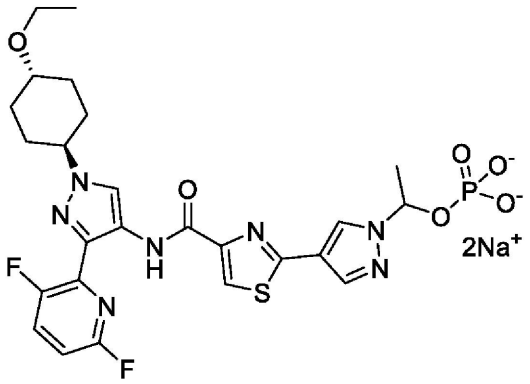
^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　１１．４７（１Ｈ，ｓ，ＮＨ），８．６７（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．５２（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．３７（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．３４（２Ｈ，ｂｒ　ｓ，ＮＨ$_2$），８．２３（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．０９（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．５，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．２７（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　８．５，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．２５（２Ｈ，ｓ，ＮＣＨ$_2$Ｏ又はＣＯＣＨ$_2$ＮＨ$_2$），４．３３（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．８９（２Ｈ，ｓ，ＮＣＨ$_2$Ｏ又はＣＯＣＨ$_2$ＮＨ$_2$），３．４７（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．３４（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．０，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．１２－２．０４（４Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．９１－１．８０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．４１－１．２９（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．１０（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３

８０ＭＨｚ，Ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－７２．９，－１２４．１；ｍ／ｚ：５８７［Ｍ＋Ｈ］$^+$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^+$，５８７．１９９６，Ｃ$_{26}$Ｈ$_{28}$Ｆ$_2$Ｎ$_8$Ｏ$_4$Ｓは、［Ｍ＋Ｈ］$^+$　５８７．１９９５を要する）。

【０２０２】

Ｉ－２０：ナトリウム１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルホスフェート

【化６９】

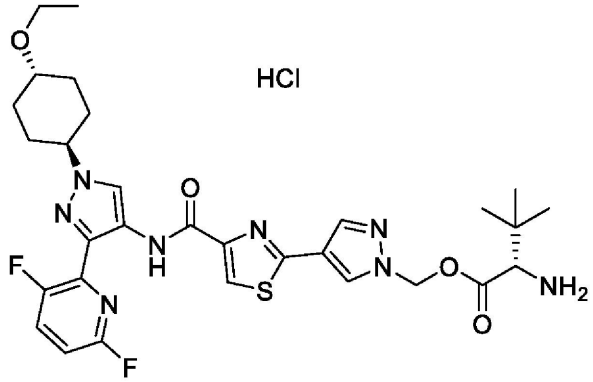


^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ　８．０５（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），７．８６（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），７．５５（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），７．５２（１Ｈ，ｓ　ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），７．３７（１Ｈ，ｍ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．５９（１Ｈ，ｍ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．００（１Ｈ，ｔ，Ｊ　７．５Ｈｚ，ＮＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ），３．９４（１Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．５６（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．４３（１Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．１６－２．０８（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．０７－２．００（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．６９（３Ｈ，ｄ，Ｊ　６．０Ｈｚ，ＮＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ），１．６８－１．６０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．３６－１．２５（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．１０（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ　－７２．８，－１２４．８；^{32}Ｐ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ　１．２；ｍ／ｚ：６２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２０３】

Ｉ－２１：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノエート塩化水素塩

【化７０】

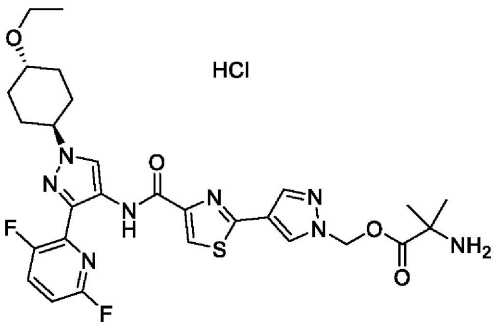


^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　１１．４７（１Ｈ，ｓ，ＮＨ），８．６８（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．５２（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．４３（２Ｈ，ｂｒ　ｓ，ＮＨ$_{2}$），８．３７（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．２４（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．０９（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．５，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．２６（１Ｈ，ｂｒ　ｄ，Ｊ　８．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．３４，６．２４（２Ｈ，２ｄ　ＡＢ系，Ｊ　１１．０Ｈｚ，ＮＣＨ$_{2}$Ｏ），４．３３（１Ｈ，ｂｒ　ｔ，Ｊ　１１．５，Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．８６（１Ｈ，ｓ，ＣＯＣＨ（ｔＢｕ）ＮＨ$_{2}$），３．４７（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$），３．３８－３．３０（１Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．１２－２．０５（４Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．９１－１．８１（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．４０－１．３０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．１０（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$），０．９３（９Ｈ，ｓ，Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，Ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－７２．９，－１２４．１；ｍ／ｚ：６４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，６４３．２６０７，Ｃ$_{30}$Ｈ$_{36}$Ｆ$_{2}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{4}$Ｓは、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６４３．２６２１を要する）。

【０２０４】

Ｉ－２３：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル２－アミノ－２－メチルプロパノエート塩化水素塩

【化７１】



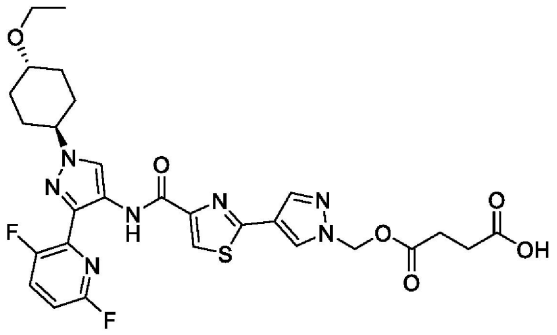
^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．６８（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．５２（２Ｈ，ｂｒ　ｓ，２×ＮＨ），８．５２（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾー

ルＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．３７（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．２４（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．０９（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．２６（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　９．０，３．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．２６（２Ｈ，ｓ，ＮＣＨ$_2$Ｏ），４．３３（１Ｈ，ｂｒ　ｔ，Ｊ　１２．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．４７（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．３４（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．１１－２．０４（４Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．９１－１．８０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．４３（６Ｈ，ｓ，Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$），１．４１－１．３０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．１０（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，Ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－７２．９，－１２４．１；ｍ／ｚ：６１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^+$，６１５．２３４３，Ｃ$_{28}$Ｈ$_{32}$Ｆ$_2$Ｎ$_8$Ｏ$_4$Ｓは、［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６１５．２３０９を要する）。

【０２０５】

Ｉ－２４：４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸

【化７２】



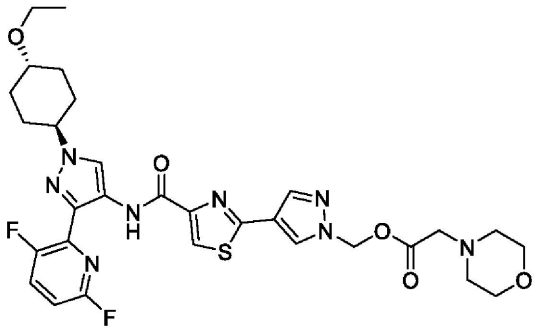
^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　１１．７１（１Ｈ，ｓ，ＮＨ），８．４８（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．２９（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．１４（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．０６（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），７．６３（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．８８（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ　８．５，３．５，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．１１（２Ｈ，ｓ，ＯＣＨ$_2$Ｏ），４．２６（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．５６（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．３７（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．６９（４Ｈ，ｂｒ　ｓ，ＣＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯ），２．３２－２．２．１８（４Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．９４－１．８３（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．５２－１．４２（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．２２（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）；^{13}Ｃ　ｎｍｒ（１００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　１７５．８，１７１．６，１５９．８，１５８．２，１５７．５（ｄ，Ｊ　２３７．５Ｈｚ），１５３．４（ｄｄ，Ｊ　２６０．５，４．５Ｈｚ），１５０．１，１３９．７（ｄ，Ｊ　５．０Ｈｚ），１３８．７（ｔ，Ｊ　１４．５Ｈｚ），１３３．０（ｄ，Ｊ　８．５Ｈｚ），１３０．４（

ｄ，Ｊ　５．０Ｈｚ），１２９．９（ｄｄ，Ｊ　２２．５，９．０Ｈｚ），１２２．０，１２１．８，１１９．４，１１８．６，１０７．６（ｄｄ，Ｊ　４０．５，５．５Ｈｚ），７６．４，７２．４，６３．７，６１．５，３１．０，３０．９，２８．７，２８．５，１５．７；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　－７２．５　ｄｄ，Ｊ　２７．５，９．５Ｈｚ），－１２４．４（ｄｄｄ，Ｊ　２８．５，９．５，２．５Ｈｚ）；ｍ／ｚ：６３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^+$，６３０．１９２７，Ｃ$_{28}$Ｈ$_{29}$Ｆ$_2$Ｎ$_7$Ｏ$_6$Ｓは、［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６３０．１９４１を要する）。

【０２０６】

Ｉ－２８：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル２－モルホリノアセテート

【化７３】

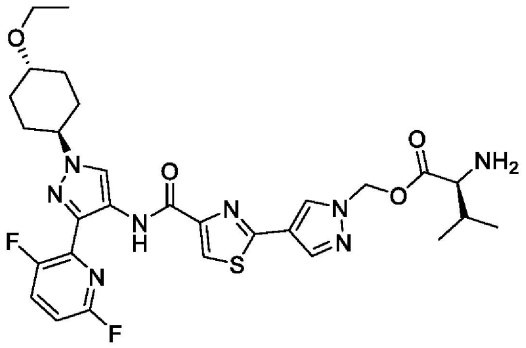


^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．５０（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．３１（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．１７（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．０６（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），７．６５（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．８９（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ　８．５，３．０，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．１３（２Ｈ，ｓ，ＮＣＨ$_2$Ｏ），４．２７（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．７３，３．７２（４Ｈ，２ｄ　ＡＢ系，Ｊ　４．５Ｈｚ，モルホリンの４Ｈ），３．５６（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．３７（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．２９（２Ｈ，ｓ，ＣＯＣＨ$_2$Ｎ），２．５７，２．５６（４Ｈ，２ｄ　ＡＢ系，ＪＨｚ，モルホリンの４Ｈ），２．３２－２．２６（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．２６－２．１８（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．９４－１．８４（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．５２－１．４２（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．２２（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　－７２．６（ｄｄｄ，Ｊ　２７．０，７．０，２．５Ｈｚ），－１２４．４（（ｄｄｄ，Ｊ　２７．０，９．５，２．５Ｈｚ）；ｍ／ｚ：６５７［Ｍ＋Ｈ］$^+$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^+$，６５７．２４３２，Ｃ$_{30}$Ｈ$_{34}$Ｆ$_2$Ｎ$_8$Ｏ$_5$Ｓは、［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６５７．２４１４を要する）。

【０２０７】

Ｉ－２９：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルＬ－バリネート

【化７４】

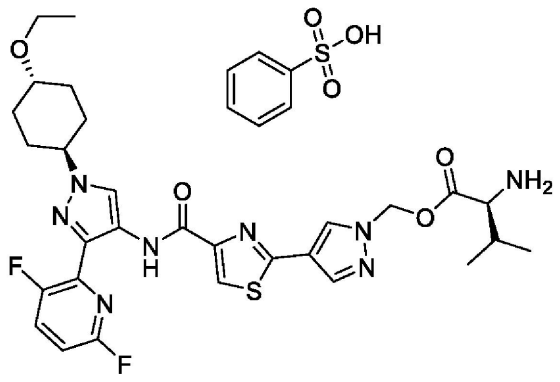


^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１１．７２（１Ｈ，ｓ，ＮＨ），８．４９（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．３１（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．１６（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．０５（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），７．６５（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．８８（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　８．５，３．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．１４，６．１０（２Ｈ，２ｄ　ＡＢ系，Ｊ　１０．５Ｈｚ，ＮＣＨ$_{2}$Ｏ），４．２６（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．４５（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$），３．４０－３．３２（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４，ＣＯＣＨＮＨ$_{2}$），２．３３－２．２５（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．２３－２．１７（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．０５－２．０１（１Ｈ，ｍ，ＣＨＣＨ（ＣＨ$_{3}$）２），１．９４－１．８３（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．５１－１．４１（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．２２（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$），０．９１（３Ｈ，ｄ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$の１×ＣＨ$_{3}$），０．８２（３Ｈ，ｄ，Ｊ　６．５Ｈｚ，ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$の１×ＣＨ$_{3}$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　－７２．７，－１２４．４；ｍ／ｚ：６２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，６２９．２４７４，Ｃ$_{2}$$_{9}$Ｈ$_{3}$$_{4}$Ｆ$_{2}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{4}$Ｓは、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６２９．２４６５を要する）。

【０２０８】

Ｉ－３０：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルＬ－バリネートベンゼンスルホン酸

【化７５】



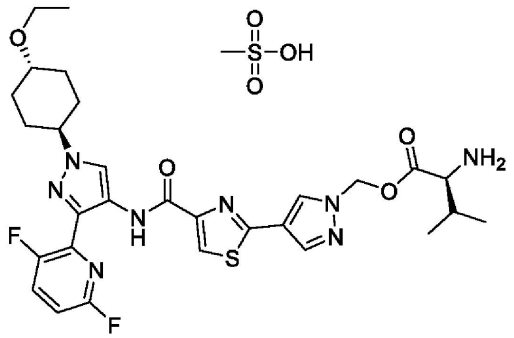
^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　１１．４７（１Ｈ，ｓ，ＮＨ），８

．６８（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．５３（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．３７（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．２７（２Ｈ，ｂｒ　ｓ，NH_2），８．２４（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．０９（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．５，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．６９－７．５６（２Ｈ，ｍ，$C_6H_5SO_3H$の２Ｈ），７．３２－７．２４（４Ｈ，ｍ，$C_6H_5SO_3H$の３Ｈ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．３４，６．２５（２Ｈ，２ｄ　ＡＢ系，Ｊ　１１．０Ｈｚ，NCH_2O），４．３３（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），４．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ　４．５Ｈｚ，$COCHNH_2$），３．４７（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，OCH_2CH_3），３．３４（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．１４－２．０６（５Ｈ，ｍ，$CHCH(CH_3)_2$，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．９０－１．８０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．４１－１．３０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．１０（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，OCH_2CH_3），０．８９（３Ｈ，ｄ，Ｊ　６．５Ｈｚ，$CH(CH_3)_2$の１×CH_3），０．８６（３Ｈ，ｄ，Ｊ　７．０Ｈｚ，$CH(CH_3)_2$の１×CH_3）；^{19}F　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，D_6－ＤＭＳＯ）δ　－７２．６，－１２４．５；ｍ／ｚ：６２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２０９】

Ｉ－３１：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルＬ－バリネートメタンスルホン酸塩

【化７６】



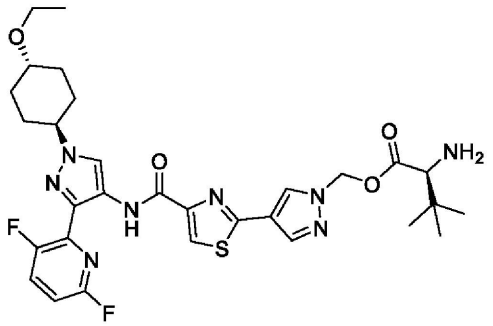
^1H　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，D_6－ＤＭＳＯ）δ　８．６８（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．５３（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．３７（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．３４（２Ｈ，ｂｒ　ｓ，NH_2），８．２４（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３又はＨ－５の１Ｈ），８．０９（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　９．０，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．２６（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ　９．０，３．０，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．３４，６．２５（２Ｈ，２ｄ　ＡＢ系，Ｊ　１１．０Ｈｚ，NCH_2O），４．３３（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，３．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），４．０４（１Ｈ，ｔ，Ｊ　５．０Ｈｚ，$COCHNH_2$），３．４７（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，OCH_2CH_3），３．３８－３．３０（１Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．３１（３Ｈ，ｓ，CH_3SO_3H），２．１６－２．０４（５Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ，$CHCH(CH_3)_2$），１．９１－１．８０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサ

ンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．４０－１．３０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．１０（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），０．９０（３Ｈ，ｄ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$の１×ＣＨ$_3$），０．８６（３Ｈ，ｄ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$の１×ＣＨ$_3$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，Ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－７３．０，－１２４．１；ｍ／ｚ：６２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２１０】

Ｉ－３５：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノエート

【化７７】

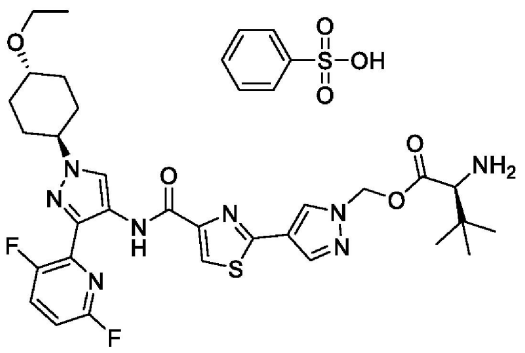


^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　１１．７０（１Ｈ，ｓ，ＮＨ），８．４８（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．２９（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．１５（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．０４（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），７．６３（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．８６（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ　９．０，３．０，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．１３，６．０８（２Ｈ，２ｄ　ＡＢ系，Ｊ　１０．５Ｈｚ，ＮＣＨ$_2$ＣＯ），４．２５（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．５４（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．３５（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．０，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．２０（１Ｈ，ｓ，ＣＯＣＨ（Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$）ＮＨ$_2$），２．３２－２．２４（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．２４－２．１６（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．９３－１．８２（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．５０－１．４０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．２０（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），０．８９（９Ｈ，ｓ，Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　－７２．６，－１２４．４；ｍ／ｚ：６４３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^+$，６４３．２５９５，Ｃ$_{30}$Ｈ$_{37}$Ｆ$_2$Ｎ$_8$Ｏ$_4$Ｓは、［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６４３．２６２１を要する）。

【０２１１】

Ｉ－３６：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノエートベンゼンスルホン酸

【化７８】

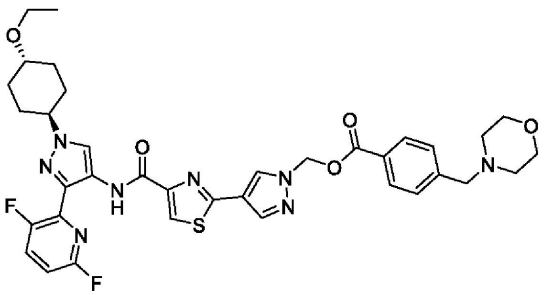


^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　１１．７４（１Ｈ，ｓ，ＮＨ），８．６８（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．５３（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．３７（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．２９（２Ｈ，ｍ，２×ＮＨ$_{2}$），８．２５（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．０９（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　９．５，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．５９－７．５６（２Ｈ，ｍ，Ｃ$_{6}$Ｈ$_{5}$ＳＯ$_{3}$Ｈ）の２Ｈ，７．３２－７．２３（４Ｈ，ｍ，Ｃ$_{6}$Ｈ$_{5}$ＳＯ$_{3}$Ｈの３Ｈ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．３４，６．２６（２Ｈ，２ｄ　ＡＢ系，Ｊ　１１．０Ｈｚ，ＮＣＨ$_{2}$ＣＯ），４．３３（ｔｔ，Ｊ　１１．５，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．９１（１Ｈ，ｂｒ　ｓ，ＣＯＣＨ（Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$）ＮＨ$_{2}$），３．４７（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$），３．３４（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．１２－２．０５（４Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．９２－１．８０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．４１－１．３０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．１０（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$），０．９３（９Ｈ，ｓ，Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$）；^{13}Ｃ　ｎｍｒ（１００ＭＨｚ，Ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　１６８．５，１６０．２，１５７．５（ｄ，Ｊ　２３４．０Ｈｚ），１５７．５，１５３．５（ｄ，Ｊ　２５８．０Ｈｚ），１４９．４，１４８．９，１３９．６（ｄ，Ｊ　７．５Ｈｚ），１３８．１（ｄ，Ｊ　１４．５Ｈｚ），１３２．６（ｄ，Ｊ　９．０Ｈｚ），１３２．４（ｄ，Ｊ　３．０Ｈｚ），１２８．７，１２８．０，１２５．９，１２４．４，１２１．４，１２０．３，１１７．９，７６．０，７３．７，６３．０，６０．８，３３．７，３０．９（２Ｃ），２６．４，１６．１；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，Ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－７２．９，－１２４．１；ｍ／ｚ：６４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１２】

Ｉ－３７：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル４－（モルホリノメチル）ベンゾエート

【化７９】

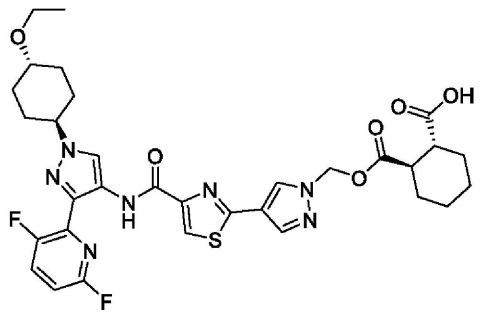


^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　１１．７３（１Ｈ，ｓ，ＮＨ），８．５０（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．４２（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．１８（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．０６（１Ｈ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．０２（２Ｈ，ｄ，Ｊ　８．０Ｈｚ，Ｃ$_6$Ｈ$_4$の２Ｈ），７．６４（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　９．０，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ　８．０Ｈｚ，Ｃ$_6$Ｈ$_4$の２Ｈ），６．８５（１Ｈ，ｍ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．３４（２Ｈ，ｓ，ＮＣＨ$_2$ＣＯ），４．２７（１Ｈ，ｔｄｄ，Ｊ　１１．５，４．０，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．７０，３．６９（４Ｈ，２ｄ　ＡＢ系，Ｊ　４．５Ｈｚ，モルホリンの４Ｈ），３．５６（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．５４（２Ｈ，ｓ，Ｃ$_6$Ｈ$_4$ＣＨ$_2$Ｎ），３．３７（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．４２（４Ｈ，ｂｒ　ｓ，モルホリンの４Ｈ），２．３２－２．２６（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．２６－２．１８（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．９４－１．８４（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．５２－１．４２（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．２２（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　－７２．５，－１２４．４；ｍ／ｚ：７３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２１３】

Ｉ－３９：（１Ｒ，２Ｒ）－２－（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）カルボニル）シクロヘキサン－１－カルボン酸

【化８０】



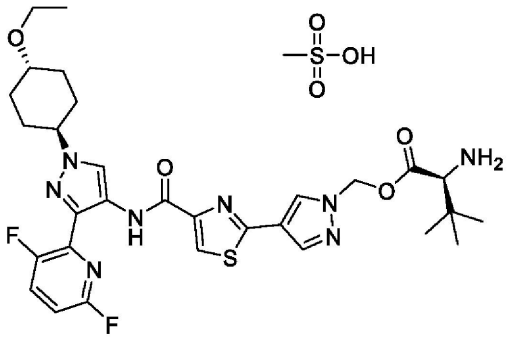
^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　１２．２５（１Ｈ，ｂｒ　ｓ，ＯＨ），１１．４７（１Ｈ，ｓ，ＮＨ），８．５７（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．５２（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．３４（１Ｈ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．１９（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．０８（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　９．０，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．２７（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　８．５，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．１３，６．０５（２Ｈ，２ｄ　ＡＢ系，Ｊ　１１．０Ｈｚ，ＮＣＨ$_2$Ｏ），４．３３（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．４７（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．３５（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．０，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．７８－２．４０（１Ｈ，ｍ，シクロヘキサンジカルボン酸Ｈ－１又はＨ－２），２．１２－２．０４（４Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．９７－１．８２（１Ｈ，ｍ，シクロヘキサンジカルボ

ン酸Ｈ－１又はＨ－２の１Ｈ），１．９０－１．８１（４Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ，シクロヘキサンジカルボン酸Ｈ－３，Ｈ－４，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．６５（２Ｈ，ｂｒ　ｓ，シクロヘキサンジカルボン酸Ｈ－３，Ｈ－４，Ｈ－５，Ｈ－６），１．３９－１．３０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．２７－１．１７（４Ｈ，ｍ，シクロヘキサンジカルボン酸Ｈ－３，Ｈ－４，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．１０（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，OCH_2CH_3）；^{19}F　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，D_6－ＤＭＳＯ）δ　－７２．８，－１２４．２；ｍ／ｚ：６８４［Ｍ＋Ｈ］$^+$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^+$，６８４．２４１６，$C_{32}H_{35}F_2N_7O_6S$は、［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６８４．２４１０を要する）。

【０２１４】

Ｉ－４０：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノエートメタンスルホン酸塩

【化８１】

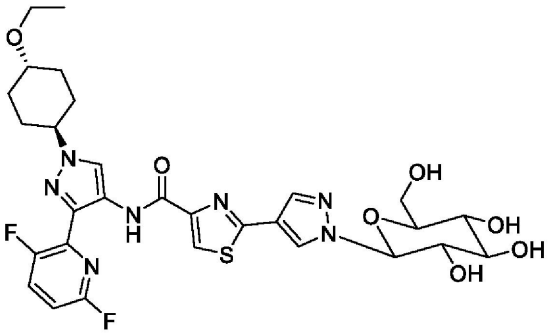


^1H　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，D_6－ＤＭＳＯ）δ　１２．４７（１Ｈ，ｂｒ　ｓ，ＮＨ），８．６８（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．５３（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．３７（１Ｈ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．３０（２Ｈ，ｂｒ　ｓ，NH_2），８．２５（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．０９（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　９．５，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．２７（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　８．５，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．３４，６．２６（２Ｈ，２ｄ　ＡＢ系，Ｊ　１１．０Ｈｚ，NCH_2O），４．３３（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４の１Ｈ），３．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ　４．５Ｈｚ，$COCH(C(CH_3)_3)NH_2$），３．４７（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，OCH_2CH_3），３．３９－３．３１（１Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．３０（３Ｈ，ｓ，CH_3SO_3H），２．１２－２．０４（４Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．９０－１．８０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．４０－１．３０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．１０（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，OCH_2CH_3），０．９３（９Ｈ，ｓ，$C(CH_3)_3$）；^{13}C　ｎｍｒ（１００ＭＨｚ，D_6－ＤＭＳＯ）δ　１６８．５，１６０．２，１５７．６，１５７．５（ｄ，Ｊ　２３６．０Ｈｚ），１５５．７（ｄｄ，Ｊ　２６０．０，４．５Ｈｚ），１４９．４，１３９．５（ｄ，Ｊ　６．５Ｈｚ），１３８．２（ｔ，Ｊ　１４．０Ｈｚ），１３２．６（ｄ，Ｊ　８．５Ｈｚ），１３２．４，１２４．４，１２１．４，１２０．３，１１７．９，７６．０，７３．７，６５．４，６３．０，６０．８，３３．７，３０．９（２Ｃ），２６．４，１６．１；^{19}F　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，D_6－ＤＭＳＯ）δ　－７２．９，－１２４．０；ｍ／ｚ：６４３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２１５】

Ｉ－４２：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド

【化８２】

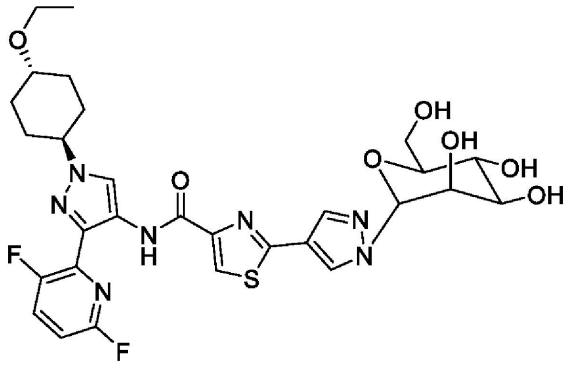


^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　１１．４７（１Ｈ，ｓ，ＮＨ），８．６６（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．５３（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．３２（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．１４（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．０８（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．５，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．２６（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　８．５，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），５．３０（１Ｈ，ｄ，Ｊ　６．０Ｈｚ，ＯＨ－２），５．２３－５．２１（２Ｈ，ｍ，Ｈ－１，ＯＨ－３），５．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ　５．５Ｈｚ，ＯＨ－４），４．６１（１Ｈ，ｔ，Ｊ　５．５Ｈｚ，ＯＨ－６），４．３３（１Ｈ，ｂｒｔ，Ｊ　１１．５Ｈｚ，ｃＨｅｘＨ－１又はＨ－４），３．７９（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．０Ｈｚ，Ｈ－２），３．７０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ　１１．０，５．５Ｈｚ，１×Ｈ－６），３．４７（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$），３．４５－３．３２（３Ｈ，ｍ，ｃＨｅｘＨ－１又はＨ－４，Ｈ－３，１×Ｈ－６），３．２４－３．２１（１Ｈ，ｍ，Ｈ－４），２．１２－２．０４（４Ｈ，ｍ，ｃＨｅｘＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．９１－１．８１（１Ｈ，ｍ，ｃＨｅｘＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．４０－１．３１（２Ｈ，ｍ，ｃＨｅｘＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．１０（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，Ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－７２．８，－１２４．２；ｍ／ｚ：６６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，６６２．２２１９，Ｃ$_{29}$Ｈ$_{33}$Ｆ$_{2}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{7}$Ｓは、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６６２．２２０３を要する）。

【０２１６】

Ｉ－４３：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド

【化８３】

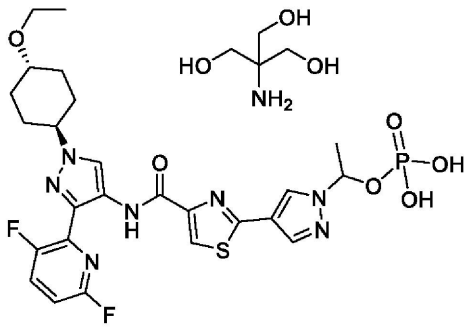


^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　１１．４９（１Ｈ，ｓ，ＮＨ），８．５９（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．５３（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．３３（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．１７（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．０９（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．５，６．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．２８（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　８．５，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），５．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ　４．０Ｈｚ，Ｈ－１），５．１５（１Ｈ，ｂｒ　ｓ，１×ＯＨ），４．９３（２Ｈ，ｂｒ　ｍ，２×ＯＨ），４．５４（１Ｈ，ｂｒ　ｓ，１×ＯＨ），４．３９（１Ｈ，ｔ，Ｊ　３．５Ｈｚ，Ｈ－２），４．３３（１Ｈ，ｂｒ　ｔ，Ｊ　１１．５Ｈｚ，ｃＨｅｘＨ－１又はＨ－４），３．９１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ　７．０，３．０Ｈｚ，Ｈ－３），３．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ　１０．０Ｈｚ，１×Ｈ－６），３．５８－３．５２（２Ｈ，ｍ，Ｈ－４，１×Ｈ－６），３．４７（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$），３．４５－３．４２（１Ｈ，ｍ，Ｈ－５），３．３５（１Ｈ，ｍ，ｃＨｅｘＨ－１又はＨ－４），２．１２－２．０４（４Ｈ，ｍ，ｃＨｅｘＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．９２－１．８１（２Ｈ，ｍ，ｃＨｅｘＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．４０－１．３１（２Ｈ，ｍ，ｃＨｅｘＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．１０（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，Ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－７２．７，－１２４．２；ｍ／ｚ：６６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，６６２．２１９５，Ｃ$_{29}$Ｈ$_{33}$Ｆ$_{2}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{7}$Ｓは、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６６２．２２０３を要する）。

【０２１７】

Ｉ－４９：１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルハイドロジェンホスフェートトリス塩

【化８４】



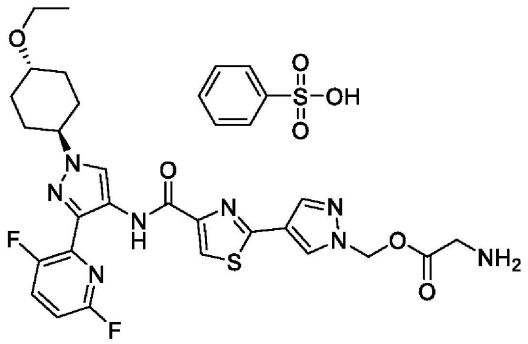
^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　１１．４６（１Ｈ，ｓ，ＮＨ），８

．５１（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．４９（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．２８（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．０７（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．０６（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　１０．０，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．２８（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　８．５，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．１２（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ　９．０，６．０Ｈｚ，ＮＣＨ（ＣＨ$_3$）ＯＰ），４．３２（１Ｈ，ｂｒ　ｔ，Ｊ　１１．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．４７（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．４４（６Ｈ，ｓ，Ｃ（ＣＨ$_2$ＯＨ）$_3$），３．３５（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．１２－２．０５（４Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．９１－１．８１（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．６６（３Ｈ，ｄ，Ｊ　６．０Ｈｚ，ＮＣＨ（ＣＨ$_3$）ＯＰ），１．４０－１．３０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．１０（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）；^{32}Ｐ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，Ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　０．２；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，Ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－７２．６，－１２４．４；ｍ／ｚ：６２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２１８】

Ｉ－５０：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルグリシネートベンゼンスルホン酸塩

【化８５】



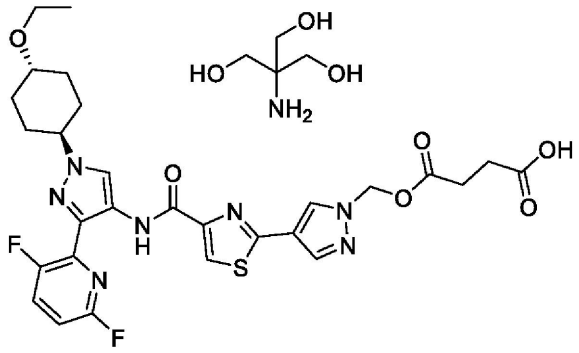
^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　１１．４７（１Ｈ，ｓ，ＮＨ），８．６７（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．５３（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．３７（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．２４（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．２３（２Ｈ，ｂｒ　ｓ，ＮＨ$_2$），８．０９（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ　９．５，６．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．５９－７．５６（２Ｈ，ｍ，Ｃ$_6$Ｈ$_5$ＳＯ$_3$Ｈ）の２Ｈ，７．３２－７．２５（４Ｈ，ｍ，Ｃ$_6$Ｈ$_5$ＳＯ$_3$Ｈの３Ｈ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．２６（２Ｈ，ｓ，ＮＣＨ$_2$ＣＯ），４．３４（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．９２（２Ｈ，ｂｒ　ｓ，ＣＯＣＨ$_2$ＮＨ$_2$），３．４７（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．３９－３．３３（１Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．１２－２．０５（４Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．９１－１．８０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．４１－１．３０（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．１０（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，Ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－７３．０，－１２４．１；ｍ／ｚ：５８

７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１９】

Ｉ－５６：４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸トリス塩

【化８６】

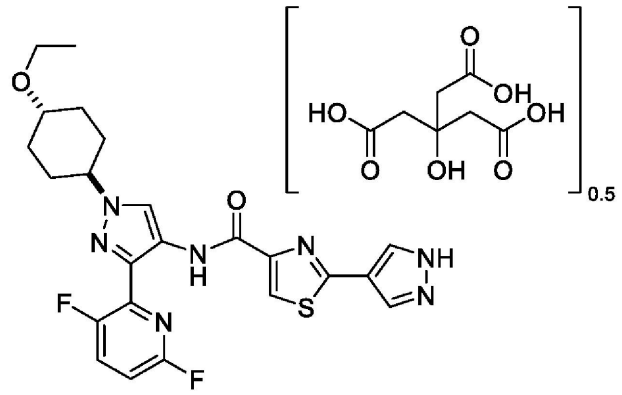


^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ　７．５２（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），７．４９（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），７．１６（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），７．１３（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－５，チアゾールＨ－５，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），７．１３－７．０７（１Ｈ，ｍ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．２４（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ　８．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），５．６９（２Ｈ，ｓ，NCH_2O），７．３９（１Ｈ，ｂｒ　ｔ，Ｊ　１１．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．５９（６Ｈ，ｓ，３×CCH_2OH），３．５５（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，OCH_2CH_3），３．３７（１Ｈ，ｂｒ　ｔ，Ｊ　１０．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．５４（２Ｈ，ｔ，Ｊ　６．５Ｈｚ，$COCH_2CH_2CO$の２Ｈ），２．３９（２Ｈ，ｔ，Ｊ　６．５Ｈｚ，$COCH_2CH_2CO$の２Ｈ），２．１２－２．０４（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．１５－１．９８（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．５５－１．４４（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．３２－１．２１（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．１０（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，OCH_2CH_3）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，D_2O）δ　－７３．４，－１２４．７；ｍ／ｚ：６３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２２０】

Ｉ－６８：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミドクエン酸共結晶

【化８７】

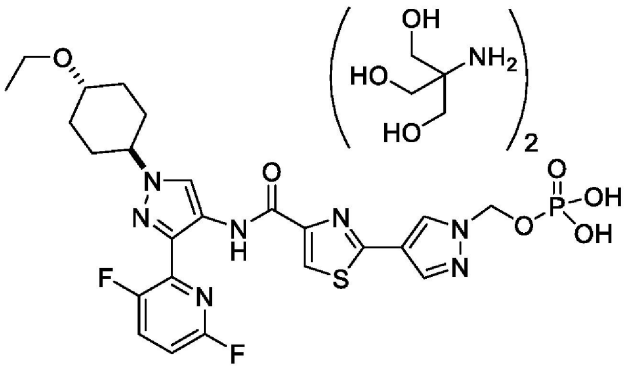


^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．５３（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５又はピラゾールＨ－５），８．２９（３Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５，チアゾールＨ－５又はピラゾールＨ－５），８．０８（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．２９（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ　９．０，３．０，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），５．１４（０．５Ｈ，ｂｒ　ｓ，ＣＯＨ），４．３３（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，３．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．４７（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$），３．３５（１Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．７４，２．６４（３Ｈ，２ｄ　ＡＢ系，Ｊ　１５．５Ｈｚ，３×０．５　ＣＣＨ$_{2}$ＣＯ$_{2}$Ｈ），２．０８（４Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の４Ｈ），１．８５（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．３５（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．１０（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，Ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－７３．０，－１２４．２；ｍ／ｚ：５００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２２１】

Ｉ－６９：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルジハイドロジェンホスフェートビス（トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン）塩

【化８８】



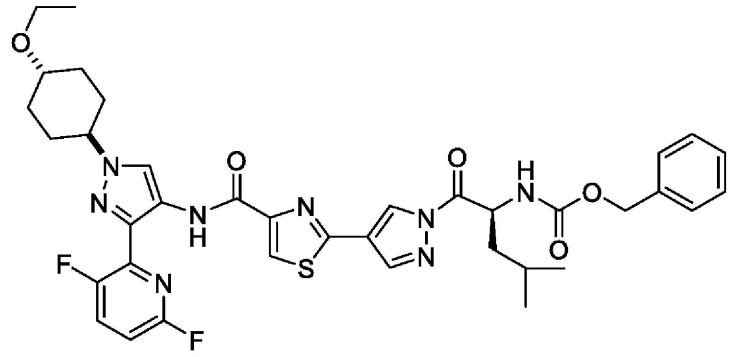
^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）δ　７．８９（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５又はピラゾールＨ－５），７．８０（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５又はピラゾールＨ－５），７．４５（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），７．４４（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－３又はＨ－５），７．３３（１Ｈ，ｍ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），６．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ　９．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），５．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ　６．５Ｈｚ，ＮＣＨ$_{2}$ＯＰ），３．９３（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１２．０，３．０Ｈｚ，シクロヘ

キサンＨ－１又はＨ－４），３．５８（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．５７（１２Ｈ，ｓ，２×Ｈ$_2$ＮＣ（ＣＨ$_2$ＯＨ）$_3$），３．４５（１Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．１４（２Ｈ，ｂｒ　ｄ，Ｊ　１０．５Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．０３（２Ｈ，ｂｒ　ｄ，Ｊ　１２．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６），１．６３（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．３２（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．１１（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）；^{31}Ｐ　ｎｍｒ（１６２ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ　１．０５；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ　－７２．８（ｄ，２６．０Ｈｚ），－１２４．７（ｄｄ，Ｊ　２７．０，９．５Ｈｚ）；ｍ／ｚ：６１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^+$，６１０．１４３２，Ｃ$_{24}$Ｈ$_{26}$Ｆ$_2$Ｎ$_7$Ｏ$_6$ＰＳは、［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６１０．１４４４を要する）。

【０２２２】

Ｉ－７０：ベンジル（（Ｓ）－１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート

【化８９】



^{1}Ｈ　ｎｍｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．７８（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．５０（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５又はピラゾールＨ－５），８．３５（１Ｈ，ｓ，ピラゾールＨ－３，Ｈ－５の１Ｈ），８．１４（１Ｈ，ｓ，チアゾールＨ－５又はピラゾールＨ－５），７．６５（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ　９．０，６．０Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），７．３５－７．３０（５Ｈ，ｍ，Ｃ$_6$Ｈ$_5$），６．９０（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ　９．０，３．０，２．５Ｈｚ，ピリジンＨ－４又はＨ－５），５．６６（１Ｈ，ｍ，ＮＣＨＣＯ），５．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ　９．０Ｈｚ，ＮＨ），５．１４，５．１１（２Ｈ，２ｄ　ＡＢ系，Ｊ　１２．５Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$Ｃ$_6$Ｈ$_5$），４．２７（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１１．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），３．５６（２Ｈ，ｑ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），３．３７（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ　１０．５，４．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－１又はＨ－４），２．２９（２Ｈ，ｂｒ　ｄ，Ｊ　１２．０Ｈｚ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），２．２２（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．８９（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．８２（２Ｈ，ｍ，ＣＨＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$），１．６５（１Ｈ，ｍ，ＣＨＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$），１．４７（２Ｈ，ｍ，シクロヘキサンＨ－２，Ｈ－３，Ｈ－５，Ｈ－６の２Ｈ），１．２２（３Ｈ，ｔ，Ｊ　７．０Ｈｚ，ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），１．０７（２Ｈ，ｂｒ　ｄ，Ｊ　５．５Ｈｚ，１×ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$），０．９６（３Ｈ，ｄ，Ｊ　６．０Ｈｚ，１×ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）；^{19}Ｆ　ｎｍｒ（３８０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　－７２．５（ｄ，Ｊ　２７．５Ｈｚ），－１２４．４（ｄｄ，Ｊ　２７．０，９．５Ｈｚ）；ｍ／ｚ：７６９［Ｍ＋Ｎａ］$^+$，７４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$（実測値［Ｍ＋Ｈ］$^+$，７４７．２８８５，Ｃ$_{37}$Ｈ$_{40}$Ｆ$_2$Ｎ$_8$Ｏ$_5$Ｓは、［Ｍ＋Ｈ］$^+$　７４７．２８８３を要する）。

【０２２３】
実施例１９
プロジェクトの目的は、化合物Ｉ－１８の数種の塩を評価することである。１０種の塩基（ＮａＯＨ及びＫＯＨでは２つの電荷比）を使用して塩を調製した。好適な溶媒としては、メタノール、ＤＭＳＯ／アセトン（１：４又は４：１）、酢酸エチル、ＴＨＦ／水（９：１）又はそれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。遠心分離により塩を単離し、真空下で乾燥させた。任意選択的に、塩を加熱して、乾燥させ、及び／又は残留溶媒の少なくとも一部を除去できる。
【０２２４】
１）１当量のＩ－１８を２当量のＮａＯＨと室温の溶媒中で混合することにより、二ナトリウム塩を得た。
２）１当量のＩ－１８を２当量のＫＯＨと室温の溶媒中で混合することにより、二カリウム塩を得た。
３）等モル量のＩ－１８と水酸化マグネシウムを室温の溶媒中で混合することにより、マグネシウム塩を得た。
４）等モル量のＩ－１８と水酸化カルシウムを室温の溶媒中で混合することにより、カルシウム塩を得た。
５）等モル量のＩ－１８と水酸化アンモニウムを室温の溶媒中で混合することにより、アンモニウム塩を得た。
６）等モル量のＩ－１８とアルギニンを室温の溶媒中で混合することにより、アルギニン塩を得た。
７）等モル量のＩ－１８とリジンを室温の溶媒中で混合することにより、リジン塩を得た。
８）等モル量のＩ－１８とコリンを室温の溶媒中で混合することにより、コリン塩を得た。
９）等モル量のＩ－１８とトロメタミンを室温の溶媒中で混合することにより、トリス塩を得た。
１０）等モル量のＩ－１８とメグルミンを室温の溶媒中で混合することにより、メグルミン塩を得た。
１１）等モル量のＩ－１８とＫＯＨを室温の溶媒中で混合することにより、一カリウム塩を得た。
１２）等モル量のＩ－１８とＮａＯＨを室温の溶媒中で混合することにより、一ナトリウム塩を得た。
【０２２５】
全塩ヒットをＸＲＰＤ、ＴＧＡ及びＤＳＣにより特性化した。化学量論比を１Ｈ　ＮＭＲ又はＨＰＬＣ／ＩＣにより決定した。塩ヒット及び遊離形態の特性化結果を表５に列記した。
【０２２６】

【表５】

表 5. 初期塩の特性化結果

塩ヒット	重量減少 (%，温度)	DSC吸熱 (ピーク, °C)	モル比 (塩基/遊離酸)	推測される形態
カリウム塩	3.1 (150 °Cまで)	170.3, 248.1	0.7:1	無水物/水和物
カリウム塩	5.3 (140 °Cまで) 6.7 (140 °C～240 °C)	94.6*, 174.0*	1.1:1	水和物
カリウム塩	4.0 (130 °Cまで) 4.7 (130 °C～230 °C)	101.7*, 168.5*	1.0:1	水和物
カリウム塩	5.9 (125 °Cまで)	100.6, 149.0	1.4:1	無水物
アルギニン塩	2.1 (190 °Cまで)	130.7, 216.1	1.2:1	無水物
コリン塩	5.1 (160 °Cまで)	67.7, 158.7, 195.0	0.8:1	無水物
コリン塩	3.3 (160 °Cまで)	67.2, 159.4, 195.7	利用不可	無水物/水和物
トリス塩	1.2 (150 °Cまで)	61.3, 174.3	1.1:1	チャネル水和物
トリス塩	2.4 (140 °Cまで)	63.0, 135.2, 175.6	0.9:1	チャネル水和物
ナトリウム塩)	5.5 (240 °Cまで) 6.0 (110 °C～240 °C)	97.6, 176.4, 195.0	1.5:1	無水物/水和物
ナトリウム塩	13.5 (250 °Cまで)	109.9, 183.1, 226.0	1.6:1	無水物/水和物
ナトリウム塩	6.1 (150 °Cまで)	66.6, 110.7, 200.7	1.6:1	無水物/水和物
アンモニウム塩	3.0 (115 °Cまで) 2.6 (115 °C～200 °C)	97.9, 160.2, 192.9, 238.8	0.6:1#	無水物/水和物
アルギニン塩)	4.0 (160 °Cまで)	80.8, 119.4, 145.1, 177.1	1.0:1	無水物/水和物
リジン塩	5.0 (140 °Cまで)	69.3, 175.4, 227.3	0.7:1	無水物/水和物
マグネシウム塩	11.7 (230 °Cまで)	69.4, 116.4, 183.2	1.0:1#	無水物/水和物
カルシウム塩	6.9 (180 °Cまで)	114.0*, 190.5*	0.8:1#	無水物/水和物

*: オンセット温度

#: HPLC 及び IC 試験の前に固体を完全に溶解させることができなかったため、化学量論比は参考のためのみである。

【０２２７】

上記に基づいて、カリウム塩、アルギニン塩、コリン塩及びトリス塩をさらなる評価のために選択した。

【０２２８】

【表６】

表 6. 評価塩の特性化

塩形態	TGA 重量減少 (%，温度)	DSC 吸熱 (°C，ピーク)	モル比 (塩基/API)
カリウム塩	6.6 (220 °C まで)	199.8	1:1
アルギニン塩	3.3 (190 °C まで)	131.6, 217.1	1:1
コリン塩	2.3 (160 °C まで)	64.3, 186.7	0.9:1
トリス塩	5.8 (150 °C まで)	156.5, 176.2	1.1:1

【０２２９】

吸湿性評価

湿度の関数としての固体形態安定性を調査するために、カリウム塩、アルギニン塩、コリン塩及びトリス塩のＤＶＳ等温線プロットを２５℃において０～９５％ＲＨで収集した。カリウム塩のＤＶＳプロットを図２０に示す。７０％ＲＨでの水取込みは０．４２％であり、９５％ＲＨで１６．５％まで劇的に増加した。アルギニン塩のＤＶＳプロットを図２１に示す。１．４３％の水取込みが８０％ＲＨで観察され、アルギニン塩がわずかに吸湿性であったことを示す。コリン塩のＤＶＳプロットを図２２に示す。７０％ＲＨでの水取込みは、３．６６％であり、９５％ＲＨで３２．４％まで劇的に増加した。トリス塩のＤＶＳプロットを図２３に示す。７０％ＲＨでの水取込みは、６．０６％であり、９５％ＲＨで３９．５％まで劇的に増加した。

【０２３０】

物理的及び化学的安定性

カリウム塩、アルギニン塩、コリン塩及びトリス塩の物理的及び化学的安定性を２５℃／６０％ＲＨ及び４０℃／７５％ＲＨの条件下で１週間評価した。各試料を３ｍＬガラスバイアルに加え、いくつか穴をあけたパラフィルムで封をして、試験条件に保った。１週間後、試料をＸＲＰＤ及びＨＰＬＣ純度試験に供した。特性化データを全て表７にまとめる。

【０２３１】

【表７】

表 7. 生理化学的安定性評価のまとめ

塩	初期純度 (面積%)	25 °C/60%RH/1 週間		40 °C/75%RH/1 週間	
		純度/初期純度 (%)	形態変化	純度/初期純度 (%)	形態変化
カリウム塩	97.27	99.0	なし	99.1	あり
アルギニン塩	95.91	99.4	なし	99.6	なし
コリン塩	98.70	100.0	なし	99.1	なし
トリス塩	96.06	100.6	なし	98.9	なし

【０２３２】

ＸＲＰＤパターンは、アルギニン塩、コリン塩及びトリス塩では２種の条件下での保存後に形態変化が全く観察されなかったことを示した。カリウム塩では、２５℃／６０％ＲＨでは形態変化は、全く観察されなかったが、４０℃／７５％ＲＨでは形態変化が観察された。カリウム塩及びアルギニン塩の両方でわずかな純度低下が両条件下で１週間後に観察された。コリン塩及びトリス塩では、２５℃／６０％ＲＨでＨＰＬＣ純度低下が観察されなかったが、４０℃／７５％ＲＨでは、純度低下が観察された。全塩ヒットの不純物の

まとめを表８～１１に示す。相対保持時間＝１．１７のピークは、加水分解により形成されるＩ－１８の親化合物、Ｉ－１に対応する。Ｉ－１８塩の純度の低下は、典型的には、Ｉ－１親不純物レベルの対応する増加と相関している。

【０２３３】

【表８】

表 8. カリウム塩の不純物のまとめ

ピーク番号	相対保持時間	面積（%）		
		初期	25 °C/60%RH	40 °C/75%RH
1	**1.00**	**97.27**	**96.26**	**96.40**
2	1.14	< 0.04	< 0.04	0.05
3	1.17	1.33	2.14	1.80
4	1.40	0.23	0.25	0.39
5	1.44	0.21	0.30	0.24
6	1.70	0.18	0.27	0.24
7	1.72	0.77	0.78	0.83
8	1.81	< 0.04	< 0.04	0.04

【０２３４】

【表９】

表 9. アルギニン塩の不純物のまとめ

ピーク番号	相対保持時間	面積（%）		
		初期	25 °C/60%RH	40 °C/75%RH
1	0.77	<0.03	0.03	0.04
2	**1.00**	**95.91**	**95.31**	**95.50**
3	1.13	<0.03	0.06	0.06
4	1.17	2.39	2.68	2.48
5	1.35	<0.03	0.06	0.11
6	1.45	0.44	0.50	0.47
7	1.71	0.73	0.74	0.73
8	1.73	<0.53	0.61	0.60

【０２３５】

【表１０】

表 10. コリン塩の不純物のまとめ

ピーク番号	相対保持時間	面積（%）		
		初期	25 °C/60%RH	40 °C/75%RH
1	0.77	0.03	0.04	0.04
2	**1.00**	**98.70**	**98.66**	**97.81**
3	1.13	0.06	0.06	0.06
4	1.17	0.75	0.58	1.31
5	1.35	<0.03	0.10	0.14
6	1.45	0.06	0.07	0.11
7	1.71	0.06	0.05	0.08
8	1.73	0.33	0.46	0.46

【０２３６】

【表１１】

表 11. トリス塩の不純物のまとめ

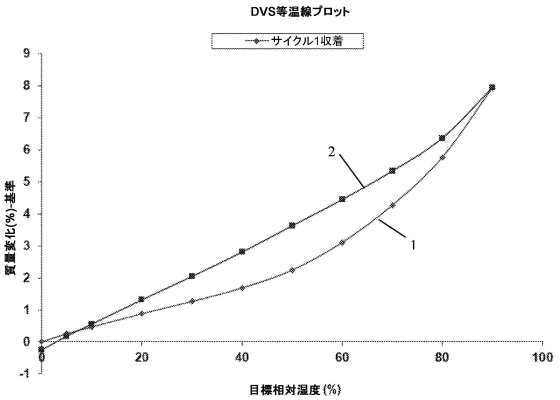
ピーク番号	相対保持時間	面積（%）		
		初期	25 °C/60%RH	40 °C/75%RH
1	0.77	<0.03	<0.03	0.03
2	**1.00**	**96.06**	**96.61**	**95.03**
3	1.13	0.07	0.06	0.06
4	1.17	1.87	1.63	2.69
5	1.45	0.37	0.35	0.47
6	1.71	0.86	0.80	0.88
7	1.73	0.76	0.55	0.84

【０２３７】

開示される本発明の原理が適用され得る多くの可能な実施形態を考慮して、例示される実施形態が本発明の単に好ましい例であり、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではないことが認識されるべきである。むしろ、本発明の範囲は、以下の特許請求の範囲によって規定される。したがって、本発明者らは、本発明が全てのこれらの特許請求の範囲及び趣旨内に含まれると主張する。

【図面】

【図１】



【図２】

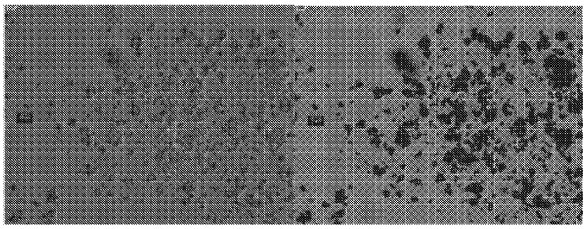
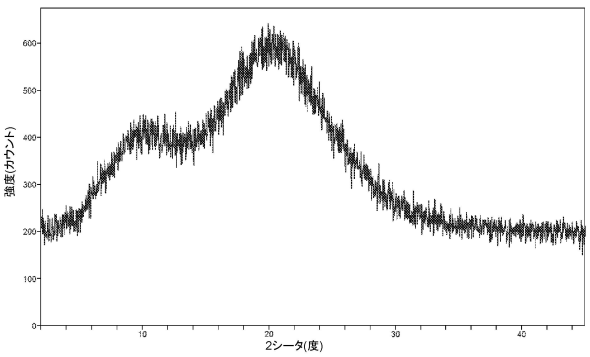
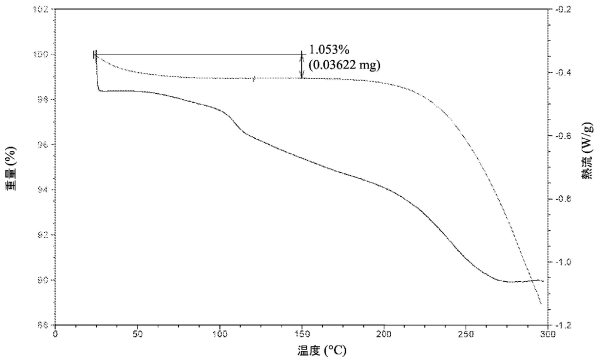


FIG. 2

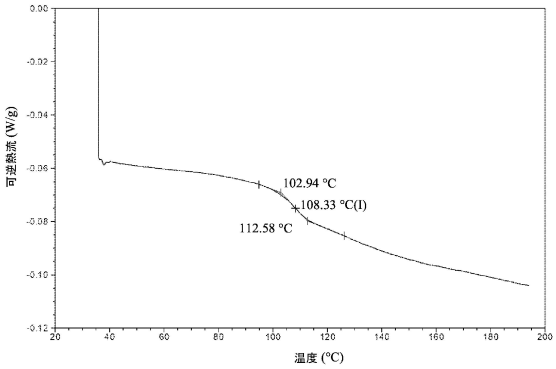
【図３】



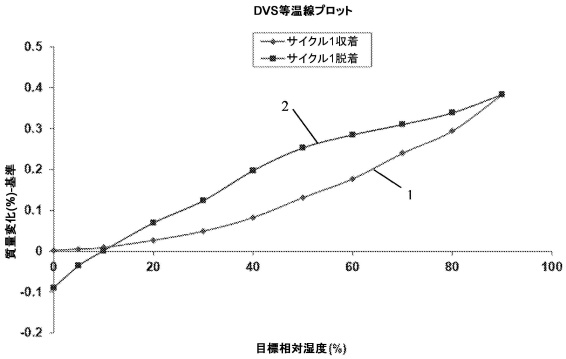
【図４】



【図５】



【図６】



【図７】

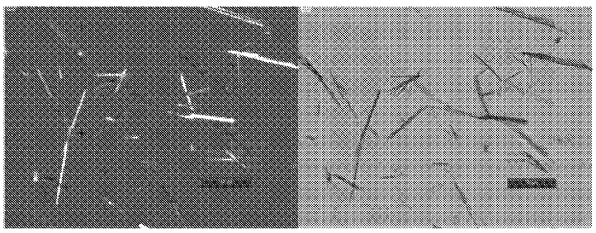
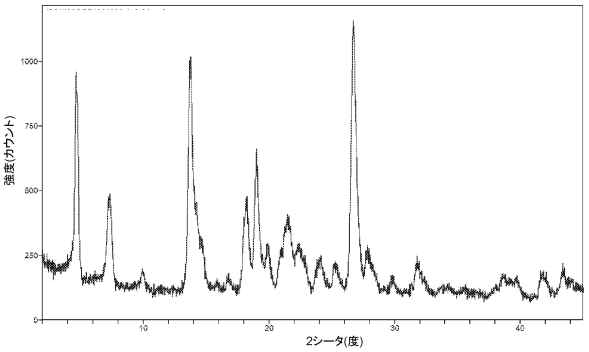
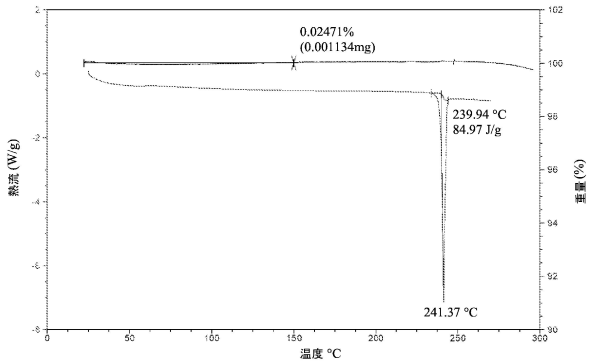


FIG. 7

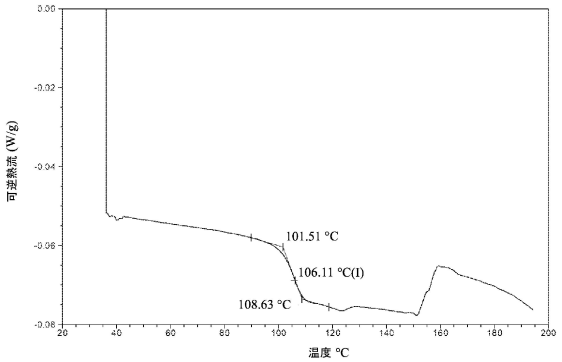
【図８】



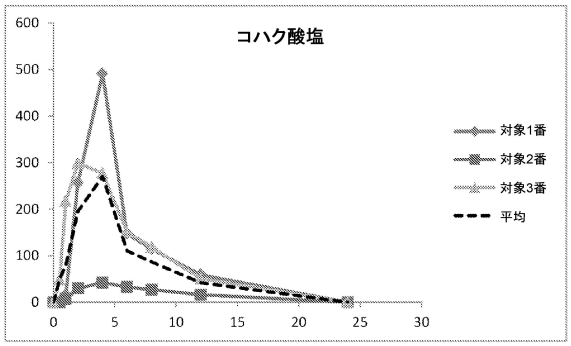
【図９】



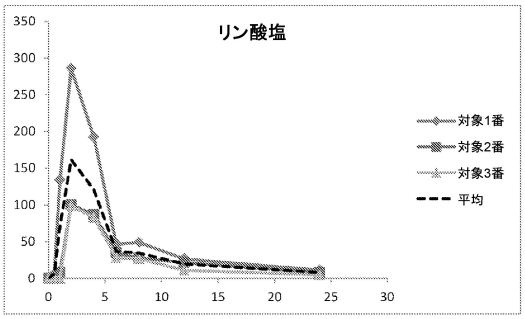
【図１０】



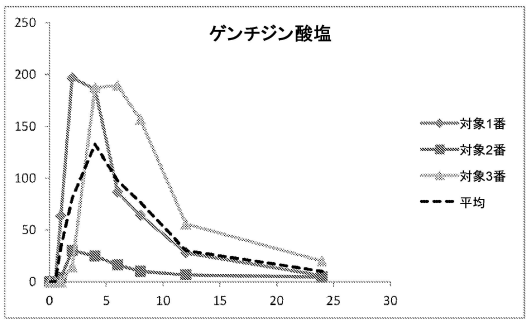
【図１１】



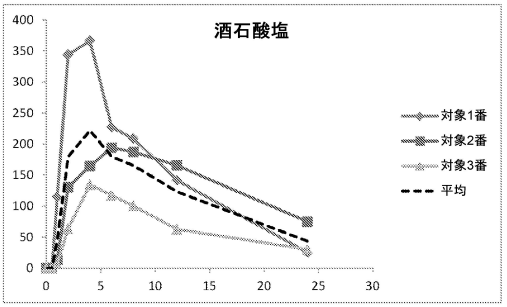
【図１２】



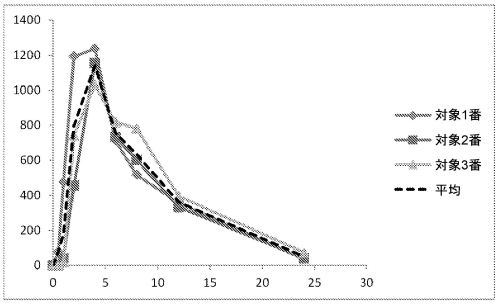
【図１３】



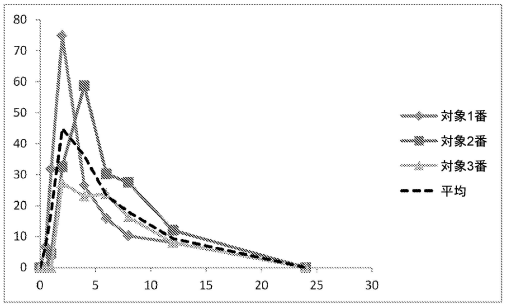
【図１４】



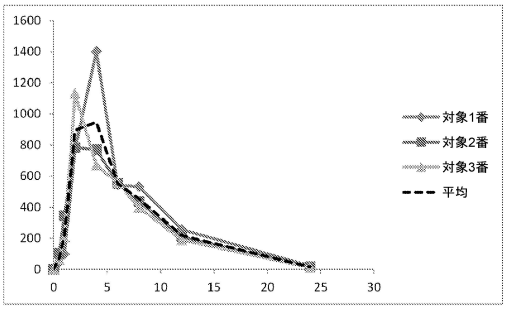
【図１５】



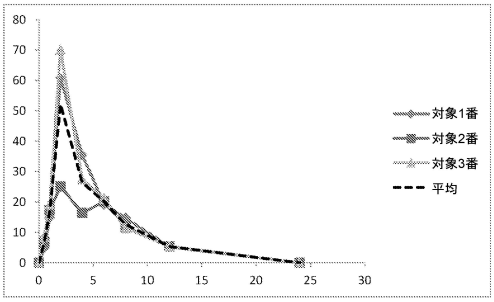
【図１６】



【図１７】



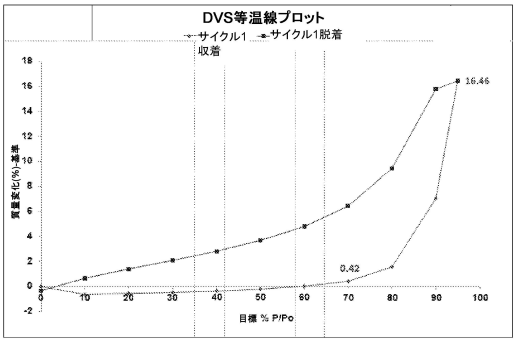
【図１８】



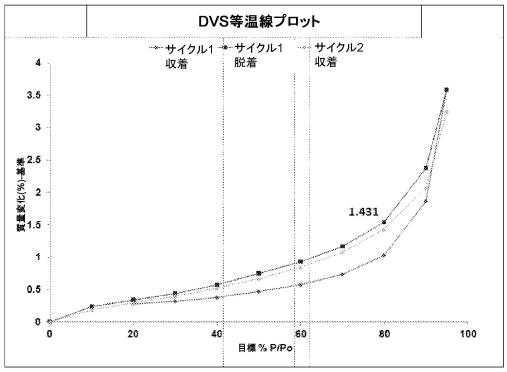
【図１９】

被験物質	投与量 mg/kg (範囲)	平均AUC_{0-24h}±標準偏差 (5mg/kgベース)		t1/2, (時間)		Cmax, (ng/ml		%F
		I-1	代謝物	I-1	代謝物	I-1	代謝物	I-1
SDD	5.5 – 6.6	10200 ± 871	275 ± 64	4.3	4.3	1140	54	88
有機ジュース	5.5 – 6.6	7740 ± 1020	236 ± 55	3.3	3.2	1100	52	67

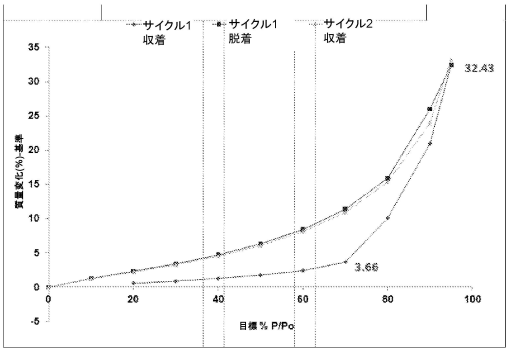
【図２０】



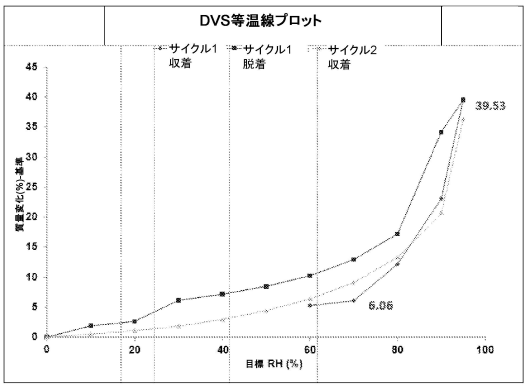
【図２１】


DVS等温線プロット
サイクル1 収着
サイクル1 脱着
サイクル2 収着
質量変化(%)-基準
1.431
目標 % P/Po

【図２２】


サイクル1 収着
サイクル1 脱着
サイクル2 収着
32.43
3.66
目標 % P/Po

【図２３】


DVS等温線プロット
サイクル1 収着
サイクル1 脱着
サイクル2 収着
質量変化(%)-基準
39.53
6.06
目標 RH (%)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/048528

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D417/14 C07C59/255 A61P29/00 A61K31/4439
ADD.

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)
A61P C07C C07D

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)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/172560 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS INC [US]) 27 October 2016 (2016-10-27) page 1, line 14 - line 19; claims 1,28,29,40; compounds II-176 -----	1-25

☐ 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
9 October 2020	22/10/2020

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Seelmann, Ingo

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2020/048528

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016172560 A1	27-10-2016	AU 2016252869 A1	12-10-2017
		BR 112017022349 A2	10-07-2018
		CA 2980800 A1	27-10-2016
		CL 2017002640 A1	01-06-2018
		CN 107438603 A	05-12-2017
		CO 2017010583 A2	05-01-2018
		EA 201791927 A1	31-05-2018
		EP 3286181 A1	28-02-2018
		HK 1251561 A1	01-02-2019
		JP 2018513177 A	24-05-2018
		KR 20170138457 A	15-12-2017
		PE 20180118 A1	18-01-2018
		PH 12017501925 A1	05-03-2018
		SG 10201912656S A	27-02-2020
		SG 11201707752S A	29-11-2017
		US 2016311839 A1	27-10-2016
		US 2018208612 A1	26-07-2018
		US 2018208613 A1	26-07-2018
		US 2019153006 A1	23-05-2019
		WO 2016172560 A1	27-10-2016
		ZA 201706545 B	19-12-2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*37/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/08	
Ａ６１Ｐ	*13/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ	*7/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/02	
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ	*37/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06	
Ａ６１Ｐ	*15/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	15/08	
Ａ６１Ｐ	*7/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/06	
Ａ６１Ｐ	*11/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ	*9/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	
Ａ６１Ｐ	*31/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04	
Ａ６１Ｐ	*31/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12	
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	
Ａ６１Ｐ	*25/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/04	
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１
Ａ６１Ｐ	*1/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/00	
Ａ６１Ｐ	*31/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/10	
Ａ６１Ｋ	*9/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/14	
Ａ６１Ｋ	*47/38 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/38	
Ａ６１Ｋ	*47/32 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/32	
Ａ６１Ｋ	*47/34 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/34	
Ａ６１Ｋ	*47/36 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/36	
Ａ６１Ｋ	*31/4439(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4439	
Ａ６１Ｋ	*31/5377(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377	
Ｃ０７Ｆ	*9/6558(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１
		Ｃ０７Ｆ	9/6558	

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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４０８０，サウス サン フランシスコ，ヴェテランズ ブールバード １１８０ ライジェル ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド内

(72)発明者 デュアン，マット
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４０８０，サウス サン フランシスコ，ヴェテランズ ブールバード １１８０ ライジェル ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド内

(72)発明者 ダルウィーシュ，イーハブ
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４０８０，サウス サン フランシスコ，ヴェテランズ ブールバード １１８０ ライジェル ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド内

(72)発明者 ショー，サイモン
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４０８０，サウス サン フランシスコ，ヴェテランズ ブールバード １１８０ ライジェル ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド内

(72)発明者 バーミディパティ，ソマセカー
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４０８０，サウス サン フランシスコ，ヴェテランズ ブールバード １１８０ ライジェル ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド内

(72)発明者 テイラー，ヴァネッサ
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４０８０，サウス サン フランシスコ，ヴェテランズ ブールバード １１８０ ライジェル ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド内

(72)発明者 チェン，ヤン
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４０８０，サウス サン フランシスコ，ヴェテランズ ブールバード １１８０ ライジェル ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド内

(72)発明者 ファン，ダゾン

アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４０８０，サウス サン フランシスコ，ヴェテランズ ブールバード １１８０ ライジェル ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド内
(72)発明者 ルオ，ズーショウ
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４０８０，サウス サン フランシスコ，ヴェテランズ ブールバード １１８０ ライジェル ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド内

Ｆターム（参考） 4C063 AA05 BB01 CC62 DD22 EE01
4C076 AA29 EE03 EE24 EE30 EE31
4C084 AA19 MA02 MA43 NA14 ZA01 ZA08 ZA36 ZA54 ZA55 ZA59
ZA66 ZA81 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB33 ZB35 ZC41 ZC75
4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 GA02 GA07 GA08 GA10 GA12 GA14
GA16 MA02 MA03 MA05 MA43 NA14 ZA01 ZA08 ZA36 ZA54 ZA55
ZA59 ZA66 ZA81 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB33 ZB35 ZC41 ZC75
4H050 AA01 AB21 AB22 AB24 AB25 AB28 AB29