

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第5658662号
(P5658662)

(45) 発行日 平成27年1月28日 (2015. 1. 28)

(24) 登録日 平成26年12月5日 (2014. 12. 5)

(51) Int. Cl.

F I

CO7D 213/74 (2006. 01)

CO7D 401/04 (2006. 01)

CO7D 405/14 (2006. 01)

CO7D 403/04 (2006. 01)

CO7D 239/48 (2006. 01)

CO7D 213/74 C S P

CO7D 401/04

CO7D 405/14

CO7D 403/04

CO7D 239/48

請求項の数 39 (全 218 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-513686 (P2011-513686)	(73) 特許権者	390033008
(86) (22) 出願日	平成21年6月11日 (2009. 6. 11)		ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム
(65) 公表番号	特表2011-524363 (P2011-524363A)		ローゼ・フエンノートシャツプ
(43) 公表日	平成23年9月1日 (2011. 9. 1)		JANSSEN PHARMACEUTI
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/047033		CA NAAMLOZE VENNOOT
(87) 国際公開番号	W02009/152325		SCHAP
(87) 国際公開日	平成21年12月17日 (2009. 12. 17)		ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト
審査請求日	平成24年6月8日 (2012. 6. 8)		ウルンホウトセベーク30
(31) 優先権主張番号	61/061, 039	(74) 代理人	110000741
(32) 優先日	平成20年6月12日 (2008. 6. 12)		特許業務法人小田島特許事務所
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	カイ, ファイ
(31) 優先権主張番号	61/114, 416		アメリカ合衆国カリフォルニア州9213
(32) 優先日	平成20年11月13日 (2008. 11. 13)		0サンディエゴ・コルトベレザ11213
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

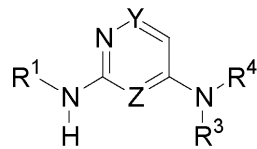
(54) 【発明の名称】 ヒスタミンH4受容体のジアミノピリジン、ピリミジン、及びピリダジンモジュレーター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

【化1】



式(I)

式中、
Zは、CH又はNであり；
Yは、CH又はNであり；
Z及びYは互いに独立に定義され、該Y及びZ員を含む環は、2つを超える窒素員を有
さず；ただしここで
i) YがCH、かつZがCH又はNならば；
R¹は、
a) -(CH₂)₂OCH₃、-(CH₂)₂SCH₃、又はC₁~₈アルキルであり、それ
ぞれ独立に無置換又は-OH若しくは-CF₃で置換されており；
b) -(CH₂)₀~₂-Ar¹、-CHR²-Ar¹、又は-(CH₂)₀~₂-Ar²であ

り、それぞれ該 $A r^1$ 及び $A r^2$ は独立に無置換又はハロ、 $-CH_3$ 、若しくは $-OCH_3$ で置換されており、

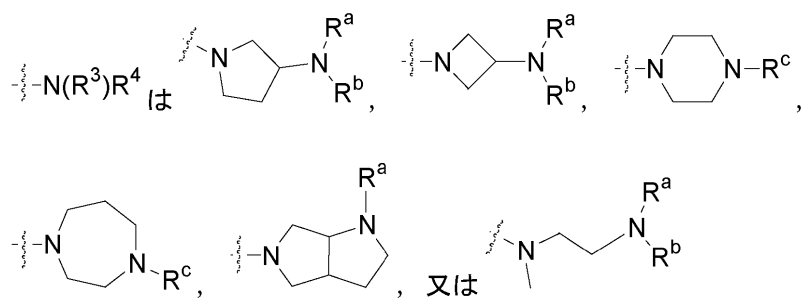
$A r^1$ は 6 員芳香炭素環であり、

$A r^2$ は 5 員又は 6 員の、N、S、又は O を含む複素芳香環であるが、但し N 及び S を含む複素芳香環を除く；又は

c) シクロアルキル、 $-(CH_2)-$ (単環シクロアルキル)、 $-(CH_2)-$ (架橋多環シクロアルキル)、 $-(CHR^2)-$ (単環シクロアルキル)、 $-(CH_2)-$ (縮合シクロアルキル)、 $-(CH_2)_{0\sim 1}$ -テトラヒドロフラン、又は $-(CH_2)_{0\sim 1}$ -テトラヒドロピラニルであり、該シクロアルキルはそれぞれ独立に無置換又は 1 つ、2 つ、若しくは 3 つの $C_1\sim 4$ アルキル置換基で置換されており；

R^2 は $-C_1\sim 4$ アルキルであり；

【化 2】



であり；

R^a 、 R^b 、及び R^c はそれぞれ独立に H 又は $C_1\sim 3$ アルキルであり；

ただしここで：

R^1 がイソプロピルならば、 R^c はメチルであり；

R^1 が 4-メチルフェニルならば、 R^c はメチルであり；

Z が N、Y が CH、かつ R^1 が無置換若しくはハロで置換されたベンジルならば、 R^c はメチルであり；

i i) Y が N、かつ Z が CH ならば；

R^1 は、

a) $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、又は $C_1\sim 8$ アルキルであり、それぞれ独立に無置換又は $-OH$ 若しくは $-CF_3$ で置換されており；

b) $-(CH_2)_{0\sim 2}-Ar^1$ 、 $-CHR^2-Ar^1$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 2}-Ar^2$ であり、それぞれ該 $A r^1$ 及び $A r^2$ は独立に無置換又はハロ、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ で置換されており、

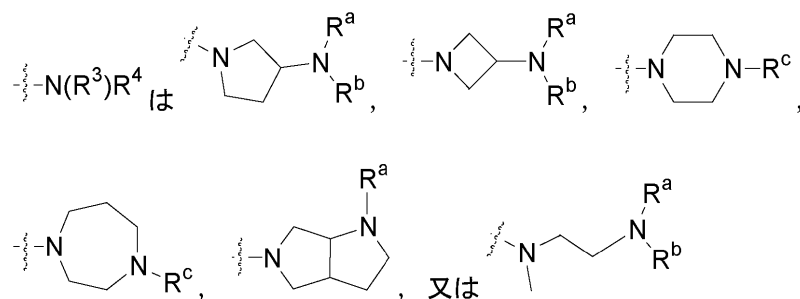
$A r^1$ は 6 員芳香炭素環であり、

$A r^2$ は 5 員又は 6 員の、N、S、又は O を含む複素芳香環であるが、但し N 及び S を含む複素芳香環を除く；又は

c) シクロアルキル、 $-(CH_2)-$ (単環シクロアルキル)、 $-(CH_2)-$ (架橋多環シクロアルキル)、 $-(CHR^2)-$ (単環シクロアルキル)、 $-(CH_2)-$ (縮合シクロアルキル)、 $-(CH_2)_{0\sim 1}$ -テトラヒドロフラン、及び $-(CH_2)_{0\sim 1}$ -テトラヒドロピラニルであり、それぞれ独立に無置換又は 1 つ、2 つ、若しくは 3 つの $C_1\sim 4$ アルキル置換基で置換されており；

R^2 は $-C_1\sim 4$ アルキルであり；

【化 3】



であり；

R^a、R^b、及び R^cはそれぞれ独立にH又はC₁~₃アルキルであるような；

式 (I) の化合物、式 (I) の化合物の製薬上許容できる塩より選択される、化学物質

【請求項2】

YがCH、かつZがCH又はNである、請求項1に記載の化学物質。

【請求項 3】

YがN、かつZがCHである、請求項1に記載の化学物質。

【請求項4】

 $\mathbb{R}^1$ が、

a) 無置換、又は-OH若しくは-CF₃で置換されているC₁~₈アルキルと；

b) それぞれ独立に無置換、又はハロ、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ で置換されている、フェニル、ピリジル、ベンジル、ピリジン-2-イルメチル、フェニルエチル、1-フェニルエチルと；

c) それぞれ独立に無置換、又は1つ、2つ、若しくは3つのC₁～₄アルキル置換基で置換されている、シクロアルキル、－(CH₂)－(単環シクロアルキル)、－(CHR²)－(単環シクロアルキル)、－(CH₂)－(縮合シクロアルキル)、－(CH₂)－(架橋多環シクロアルキル)、－(CH₂)₀～₁－テトラヒドロフラニル、及び－(CH₂)₀～₁－テトラヒドロピラニルと；からなる群から選択される、請求項2に記載の化学物質

【請求項5】

 $\mathbb{R}^1$ が、

a) 2, 2-ジメチルプロパノール、2, 2-ジメチルプロパン-1-オール、2, 2-ジメチルプロピル、2-メチル-1-プロパン-2-オール、2-メチルプロパン-2-オール、3-プロパノール、(1-メチルエチル)、2-メトキシエチル、2-メチルプロピル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル、プロパン-1-オール、2-(メチルスルファニル)エチルと；

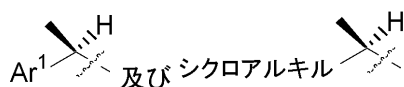
b) 2-フェニルエチル、フラン-3-イルメチル、ピリジン-2-イルメチル、(1R)-1-フェニルエチル、ベンジル、フェニル、4-フルオロベンジル、4-メトキシベンジル、4-メチルベンジルと；

c) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イルメチル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、(1R, 2R, 3R, 5S)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプト-3-イル、(1R, 2S, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル、(1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプト-3-イル、(1S, 2S, 4R)-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル、(1S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプト-3-イル、(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル、(2S)-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル]、[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル、(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル、(6, 6-ジメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプト-2-イル)メチル、ビシクロ [2. 2.

1] ヘプト-2-イル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチル、及びアダマンタン-1-イル、2-アダマンチル；からなる群から選択される、請求項2に記載の化学物質。

【請求項6】

R^1 が、
【化4】

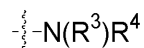


10

からなる群から選択される、請求項2に記載の化学物質。

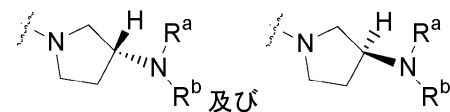
【請求項7】

【化5】



が、

【化6】

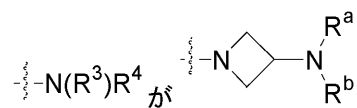


20

からなる群から選択される、請求項2に記載の化学物質。

【請求項8】

【化7】

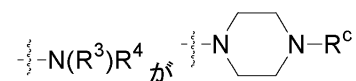


である、請求項2に記載の化学物質。

30

【請求項9】

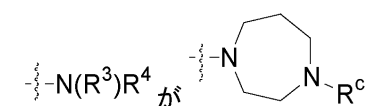
【化8】



である、請求項2に記載の化学物質。

【請求項10】

【化9】

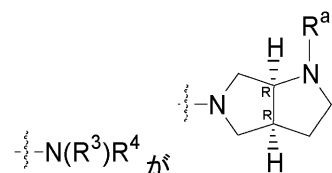


40

である、請求項2に記載の化学物質。

【請求項11】

【化10】

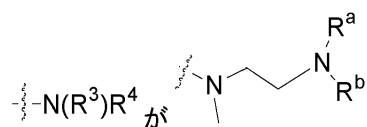


50

である、請求項 2 に記載の化学物質。

【請求項 1 2】

【化 1 1】



である、請求項 2 に記載の化学物質。

【請求項 1 3】

R^a が H である、請求項 2 に記載の化学物質。

10

【請求項 1 4】

R^b が H 又はメチルである、請求項 2 に記載の化学物質。

【請求項 1 5】

R^c が H 又はメチルである、請求項 2 に記載の化学物質。

【請求項 1 6】

R^2 がメチルである、請求項 2 に記載の化学物質。

【請求項 1 7】

Z が CH である、請求項 2 に記載の化学物質。

【請求項 1 8】

Z が N である、請求項 2 に記載の化学物質。

20

【請求項 1 9】

R^1 が、

a) 無置換、又は $-OH$ 若しくは $-CF_3$ で置換されている $C_1 \sim 8$ アルキルと；

b) それぞれ独立に無置換、又はハロ、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ で置換されている、フェニル、ピリジル、ベンジル、ピリジン-2-イルメチル、フェニルエチル、1-フェニルエチルと；

c) それぞれ独立に無置換、又は 1 つ、2 つ、若しくは 3 つの $C_1 \sim 4$ アルキル置換基で置換されている、シクロアルキル、 $-(CH_2)-$ (単環シクロアルキル)、 $-(CHR^2)-$ (単環シクロアルキル)、 $-(CH_2)-$ (縮合シクロアルキル)、 $-(CH_2)-$ (架橋多環シクロアルキル)、 $-(CH_2)_{0 \sim 1}$ -テトラヒドロフラン、及び $-(CH_2)_{0 \sim 1}$ -テトラヒドロピラニルと；からなる群から選択される、請求項 3 に記載の化学物質。

30

【請求項 2 0】

R^1 が、

a) 2, 2-ジメチルプロパノール、2, 2-ジメチルプロパン-1-オール、2, 2-ジメチルプロピル、2-メチル-1-プロパン-2-オール、2-メチルプロパン-2-オール、3-プロパノール、(1-メチルエチル)-2-メトキシエチル、2-メチルプロピル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル、プロパン-1-オール、2-(メチルスルファニル)エチルと；

b) 2-フェニルエチル、フラン-3-イルメチル、ピリジン-2-イルメチル、(1R)-1-フェニルエチル、ベンジル、フェニル、4-フルオロベンジル、4-メトキシベンジル、4-メチルベンジルと；

40

c) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イルメチル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、(1R, 2R, 3R, 5S)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプト-3-イル、(1R, 2S, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル、(1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプト-3-イル、(1S, 2S, 4R)-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル、(1S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプト-3-イル、(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル、(2S)-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル、[(2S)-

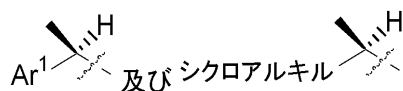
50

テトラヒドロフラン-2-イルメチル、(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル、(6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-イル)メチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチル、アダマンタン-1-イル、及び2-アダマンチル；からなる群から選択される、請求項3に記載の化学物質。

【請求項21】

R^1 が、

【化12】

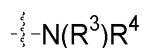


10

からなる群から選択される、請求項3に記載の化学物質。

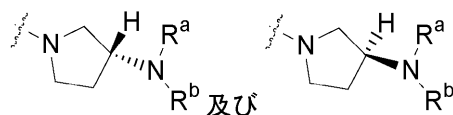
【請求項22】

【化13】



が、

【化14】

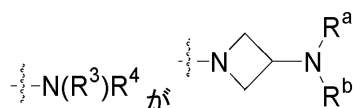


20

からなる群から選択される、請求項3に記載の化学物質。

【請求項23】

【化15】

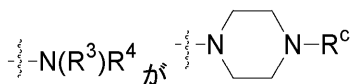


30

である、請求項3に記載の化学物質。

【請求項24】

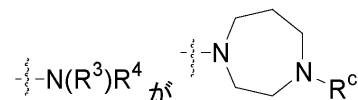
【化16】



である、請求項3に記載の化学物質。

【請求項25】

【化17】

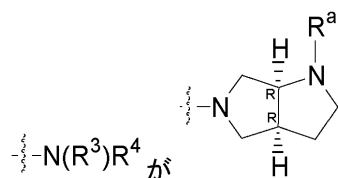


40

である、請求項3に記載の化学物質。

【請求項26】

【化 1 8】

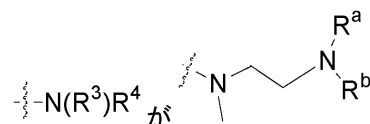


である、請求項 3 に記載の化学物質。

【請求項 2 7】

【化 1 9】

10



である、請求項 3 に記載の化学物質。

【請求項 2 8】

R^a が H である、請求項 3 に記載の化学物質。

【請求項 2 9】

R^b が H 又はメチルである、請求項 3 に記載の化学物質。

【請求項 3 0】

20

R^c が H 又はメチルである、請求項 3 に記載の化学物質。

【請求項 3 1】

R^2 がメチルである、請求項 3 に記載の化学物質。

【請求項 3 2】

Z が CH である、請求項 3 に記載の化学物質。

【請求項 3 3】

ビスクロ [2, 2, 1] ヘプト-2-イル- [4- ((3R)-3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル]-アミンジヒドロクロリド；

N-シクロペンチル-4- [(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン；

30

4- [(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-プロピルピリジン-2-アミンジヒドロクロリド；

N-(シクロプロピルメチル)-4- [(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミンジトリフルオロアセテート；

4- [(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N- [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]ピリジン-2-アミンジヒドロクロリド；

4- [(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-[テトラヒドロフラン-2-イルメチル]ピリジン-2-アミンジヒドロクロリド；

N-(4-フルオロベンジル)-4- [(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミンジヒドロクロリド；

40

N-シクロプロピル-4- [(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミンジヒドロクロリド；

4- [(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N- [(1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビスクロ [3, 1, 1] ヘプト-3-イル]ピリジン-2-アミン；

4- [(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N- [(1R, 2R, 3R, 5S)-2, 6, 6-トリメチルビスクロ [3, 1, 1] ヘプト-3-イル]ピリジン-2-アミン；

N-ベンジル-4- [(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン；

50

4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(1-メチルエチル)ピリジン-2-アミン;

4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(1-メチルエチル)ピリジン-2-アミン;

4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリジン-2-アミン;

4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリジン-2-アミン;

N-シクロペンチル-4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-アミン;

4-ピペラジン-1-イル-N-プロピルピリジン-2-アミンジヒドロクロリド;

N-ベンジル-4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-アミン;

N-(2-メチルプロピル)-4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-アミン;

4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリジン-2-アミン;

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(2-メチルプロピル)ピリジン-2-アミン;

4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリジン-2-アミン;

4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-フェニルピリジン-2-アミン;

4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリジン-2-アミン;

N-(シクロプロピルメチル)-4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-アミン;

N-ブチル-4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-アミン;

N-(2-メトキシエチル)-4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-アミン;

N-フェニル-4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-アミン;

4-ピペラジン-1-イル-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)ピリジン-2-アミン;

N-(4-フルオロベンジル)-4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-アミン;

N-(2, 2-ジメチルプロピル)-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン;

N-(2-メトキシエチル)-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン;

4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-[(1R, 2S, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル]ピリジン-2-アミン;

アダマンタン-2-イル-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン;

アダマンタン-2-イル-[4-(3R)-(3-メチルアミノピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン;

N-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン;

アダマンタン-1-イル-[4-(3S)-(3-メチルアミノピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン;

N-(シクロヘキシルメチル)-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン;

N-(シクロヘキシルメチル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン;

N-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン;

10

20

30

40

50

N-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン；

アダマンタン-2-イル-[4-(3S)-(3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン；

3-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}プロパン-1-オール；

N-{[(1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-イル]メチル}-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン；

アダマンタン-1-イル-[4-(3R)-(3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン； 10

アダマンタン-1-イル-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン；

アダマンタン-1-イルメチル-[4-(3R)-(3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン；

N-{[(1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-イル]メチル}-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン；

4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-アミン；

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-アミン； 20

N-{[(1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-イル]メチル}-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン；

N-(シクロヘキシルメチル)-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン；

N-(シクロペンチルメチル)-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン；

N-(シクロペンチルメチル)-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン； 30

N-シクロペンチル-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン；

4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリジン-2-アミン；

4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-[(1S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]ピリジン-2-アミン；

N-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン；

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-[(1S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]ピリジン-2-アミン； 40

N-tert-ブチル-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン；

3-({4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)プロパン-1-オール；

N-シクロプロピル-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン；

N-(シクロペンチルメチル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン；

N-ベンジル-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジ 50

ン-2-アミン；

N-(2-メトキシエチル)-4-[(3 S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン；

N-(2-メトキシエチル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン；

2-メチル-1-({4-[(3 R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-イル} アミノ)プロパン-2-オール；

2-メチル-1-{ [4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}プロパン-2-オール；

2-メチル-1-({4-[(3 S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-イル} アミノ)プロパン-2-オール；

N-ブチル-4-[(3 S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン；

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリジン-2-アミン；

4-[(3 S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(2-フェニルエチル)ピリジン-2-アミン；

N-(4-フルオロベンジル)-4-[(3 S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン；

4-[(3 R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-[(1 R, 2 S, 4 R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ [2. 2. 1]ヘプト-2-イル]ピリジン-2-アミン；

N-シクロペンチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン；

N-(4-フルオロベンジル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン；

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(2-フェニルエチル)ピリジン-2-アミン；

アダマンタン-1-イルメチル-[4-(3 S)-(3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン；

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-[(1 R, 2 S, 4 R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ [2. 2. 1]ヘプト-2-イル]ピリジン-2-アミン；

N-(ビシクロ [2. 2. 1]ヘプト-2-イルメチル)-4-[(3 R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン；

4-[(3 R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-ブチルピリジン-2-アミン；

アダマンタン-1-イルメチル-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン；

N-(シクロヘキシルメチル)-4-[(3 a R, 6 a R)-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b]ピロル-5 (1 H)-イル]ピリジン-2-アミン；

4-[(3 a R, 6 a R)-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b]ピロル-5 (1 H)-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリジン-2-アミン；

4-[(3 S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリジン-2-アミン；

N-シクロペンチル-4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリジン-2-アミン；

4-ピペラジン-1-イル-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリジン-2-アミン；

N-(シクロペンチルメチル)-4-[(3 a R, 6 a R)-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b]ピロル-5 (1 H)-イル]ピリジン-2-アミン；

N-シクロペンチル-4-[(3 a R, 6 a R) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b]
 ピロル-5 (1 H) -イル] ピリジン-2-アミン;
 4-[(3 S) -3-アミノピロリジン-1-イル] -N-(4-フルオロベンジル)
 ピリジン-2-アミン;
 4-[(3 S) -3-アミノピロリジン-1-イル] -N-(2-メトキシエチル) ピ
 リジン-2-アミン;
 N-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル-4-(1, 4-ジアゼパン-1-イル
) ピリジン-2-アミン;
 アダマンタン-2-イル-[4-(3 a R, 6 a R) -(ヘキサヒドロ-ピロロ [3,
 4-b] ピロル-5-イル) -ピリジン-2-イル] -アミン;
 4-[(3 S) -3-アミノピロリジン-1-イル] -N-ベンジルピリジン-2-ア
 ミン;
 4-[(3 S) -3-アミノピロリジン-1-イル] -N-シクロペンチルピリジン-
 2-アミン;
 4-ピペラジン-1-イル-N-[(1 S, 5 R) -2, 6, 6-トリメチルビシクロ
 [3. 1. 1] ヘプト-3-イル] ピリジン-2-アミン;
 4-[(3 R) -3-アミノピロリジン-1-イル] -N-ビシクロ [2. 2. 1] ヘ
 プト-2-イルピリジン-2-アミン;
 N-[(1 R) -1-シクロヘキシルエチル] -4-[(3 a R, 6 a R) -ヘキサヒ
 ドロピロロ [3, 4-b] ピロル-5 (1 H) -イル] ピリジン-2-アミン;
 4-[(3 S) -3-アミノピロリジン-1-イル] -N-[(1 S, 5 R) -2, 6
 , 6-トリメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプト-3-イル] ピリジン-2-アミン;
 1-({4-[(3 S) -3-アミノピロリジン-1-イル] ピリジン-2-イル} ア
 ミノ) -2-メチルプロパン-2-オール;
 4-[(3 R) -3-アミノピロリジン-1-イル] -N-シクロヘキシルピリジン-
 2-アミン;
 N-(シクロペンチルメチル) -4-[3-(メチルアミノ) アゼチジン-1-イル]
 ピリジン-2-アミン;
 4-[(3 S) -3-アミノピロリジン-1-イル] -N-(2-フェニルエチル) ピ
 リジン-2-アミン;
 4-[(3 a R, 6 a R) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロル-5 (1 H) -
 イル] -N-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) ピリジン-2-アミン;
 4-[(3 R) -3-アミノピロリジン-1-イル] -N-(シクロペンチルメチル)
 ピリジン-2-アミン;
 1-({4-[(3 R) -3-アミノピロリジン-1-イル] ピリジン-2-イル} ア
 ミノ) -2-メチルプロパン-2-オール;
 N-tert-ブチル-4-[3-(メチルアミノ) アゼチジン-1-イル] ピリジン
 -2-アミン;
 N-シクロプロピル-4-[3-(メチルアミノ) アゼチジン-1-イル] ピリジン-
 2-アミン;
 2-メチル-1-({4-[3-(メチルアミノ) アゼチジン-1-イル] ピリジン-
 2-イル} アミノ) プロパン-2-オール;
 3-({4-[3-(メチルアミノ) アゼチジン-1-イル] ピリジン-2-イル} ア
 ミノ) プロパン-1-オール;
 4-[3-(メチルアミノ) アゼチジン-1-イル] -N-[(1 S, 5 R) -2, 6
 , 6-トリメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプト-3-イル] ピリジン-2-アミン;
 N-ベンジル-4-[3-(メチルアミノ) アゼチジン-1-イル] ピリジン-2-ア
 ミン;
 N-(2-メトキシエチル) -4-[3-(メチルアミノ) アゼチジン-1-イル] ピ
 リジン-2-アミン;

10

20

30

40

50

4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]-N-[(1S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3. 1. 1]ヘプト-3-イル]ピリジン-2-アミン;

N-tert-ブチル-4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]ピリジン-2-アミン;

4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-メトキシエチル)ピリジン-2-アミン;

2-メチル-1-[(4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール;

N-{[(1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ[3. 1. 1]ヘプト-2-イル]メチル}-4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]ピリジン-2-アミン;

4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-シクロペンチルピリジン-2-アミン;

N-(2, 2-ジメチルプロピル)-4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]ピリジン-2-アミン;

4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-N-(2-フェニルエチル)ピリジン-2-アミン;

N-(4-フルオロベンジル)-4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリジン-2-アミン;

アダマンタン-1-イル-4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5-イル]-ピリジン-2-イル]-アミン;

4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリジン-2-アミン;

N-(シクロペンチルメチル)-4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-アミン;

4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリミジン-2-アミン;

4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(シクロプロピルメチル)ピリミジン-2-アミン;

4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-シクロペンチルピリミジン-2-アミン;

4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2, 2-ジメチルプロピル)ピリミジン-2-アミン;

1-({4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール;

4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-シクロブチルピリミジン-2-アミン;

4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]ピリミジン-2-アミン;

4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-2-アミン;

イソブチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン;

4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリミジン-2-アミン;

4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-[ビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル]ピリミジン-2-アミン;

N-[ビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン;

N-(シクロプロピルメチル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン

10

20

30

40

50

- 2 - アミン ;
 4 - [(3 R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - N - ブチルピリミジン - 2 - ア
 ミン ;
 N - ブチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - アミン ;
 N - シクロペンチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - アミ
 ン ;
 N - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミ
 ジン - 2 - アミン ;
 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチ
 ル) ピリミジン - 2 - アミン ;
 4 - [(3 R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - N - (テトラヒドロフラン - 2
 - イルメチル) ピリミジン - 2 - アミン ;
 4 - [(3 R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - N - (1 - メチルエチル) ピリ
 ミジン - 2 - アミン ;
 N - (1 - メチルエチル) - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 2
 - アミン ;
 N - シクロブチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - アミン
 ;
 4 - [(3 R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - N - シクロプロピルピリミジン
 - 2 - アミン ;
 N - シクロプロピル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - アミ
 ン ;
 4 - [(3 R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - N - (4 - フルオロベンジル)
 ピリミジン - 2 - アミン ;
 N - (4 - フルオロベンジル) - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン
 - 2 - アミン ;
 4 - [(3 R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - N - (2 - メトキシエチル) ピ
 リミジン - 2 - アミン ;
 N - (2 - メトキシエチル) - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン -
 2 - アミン ;
 4 - [(3 R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - N - (ピリジン - 2 - イルメチ
 ル) ピリミジン - 2 - アミン ;
 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピリミ
 ジン - 2 - アミン ;
 シクロペンチル - (4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - アミン ;
 (2 , 2 - ジメチルプロピル) - (4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリミジン - 2 - イ
 ル) - アミン ;
 イソブチル - (4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - アミン ;
 シクロプロピルメチル - (4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - アミ
 ン ;
 イソプロピル - (4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - アミン ;
 ブチル - (4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - アミン ;
 (R) - (4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - (- テトラヒドロ
 フラン - 2 - イルメチル) - アミン ;
 ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル - (4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリミジン
 - 2 - イル) - アミン ;
 (4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - (2 , 6 , 6 - トリメチル
 ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプト - 3 - イル) - アミン ;
 N - (2 - メトキシエチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イルピリミジン - 2 - アミン ;
 ブチル - [4 - (3 R) - (3 - メチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン

10

20

30

40

50

- 2 - イル] - アミン ;
 ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト - 2 - イル - [4 - (3 R) - (3 - メチルアミノ - ピ
 ロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン ;
 シクロペンチル - [4 - (3 R) - (3 - メチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ピ
 リミジン - 2 - イル] - アミン ;
 (2, 2 - ジメチルプロピル) - [4 - (3 R) - (3 - メチルアミノ - ピロリジン
 - 1 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン ;
 シクロプロピルメチル - [4 - (3 R) - (3 - メチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル
) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン ;
 イソプロピル - [4 - (3 R) - (3 - メチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリ
 ミジン - 2 - イル] - アミン ; 10
 (4 - フルオロベンジル) - [4 - (3 R) - (3 - メチルアミノ - ピロリジン - 1
 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン ;
 シクロプロピル - [4 - (3 R) - (3 - メチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ピ
 リミジン - 2 - イル] - アミン ;
 [4 - (3 R) - (3 - メチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 2 - イ
 ル] - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) - アミン ;
 (2 - メトキシエチル) - [4 - (3 R) - (3 - メチルアミノ - ピロリジン - 1 - イ
 ル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン ;
 [4 - (3 R) - (3 - メチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 2 - イ 20
 ル] - ピリジン - 2 - イルメチル - アミン ;
 [4 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - ブチル - ア
 ミン ;
 4 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - N - シクロペンチルピリミジン - 2 - アミ
 ン ;
 4 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - N - (シクロプロピルメチル) ピリミジン
 - 2 - アミン ;
 4 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - N - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト - 2 -
 イルピリミジン - 2 - アミン ;
 4 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - N - (2, 2 - ジメチルプロピル) ピリミ 30
 ジン - 2 - アミン ;
 4 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - N - (2 - メチルプロピル) ピリミジン -
 2 - アミン ;
 4 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - N - (1 - メチルエチル) ピリミジン - 2
 - アミン ;
 4 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - N - シクロプロピルピリミジン - 2 - アミ
 ン ;
 4 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - N - (4 - フルオロベンジル) ピリミジン
 - 2 - アミン ;
 4 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - N - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 40
 - イル] ピリミジン - 2 - アミン ;
 4 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - N - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2
 - イルメチル] ピリミジン - 2 - アミン ;
 N - (シクロヘキシルメチル) - 4 - [3 - (メチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル]
 ピリミジン - 2 - アミン ;
 4 - [(3 R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - N - [(1 R) - 1 - シクロヘ
 キシルエチル] ピリミジン - 2 - アミン ;
 N - { [(1 S, 2 S, 5 S) - 6, 6 - ジメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプト - 2
 - イル] メチル} - 4 - [(3 a R, 6 a R) - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロ
 ル - 5 (1 H) - イル] ピリミジン - 2 - アミン ; 50

- N-[(6, 6-ジメチルビシクロ[3. 1. 1]ヘプト-2-イル)メチル]-4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン;
 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-[(6, 6-ジメチルビシクロ[3. 1. 1]ヘプト-2-イル)メチル]ピリミジン-2-アミン;
 N-(シクロヘキシルメチル)-4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]ピリミジン-2-アミン;
 4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-2-アミン;
 4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(シクロプロピルメチル)ピリミジン-2-アミン;
 1-({4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール;
 4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2, 2-ジメチルプロピル)ピリミジン-2-アミン;
 N-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-アミン;
 N-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]-4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン;
 2-メチル-1-({4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール;
 N-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]-4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]ピリミジン-2-アミン;
 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-[(1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3. 1. 1]ヘプト-3-イル]ピリミジン-2-アミン;
 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-フェニルエチル)ピリミジン-2-アミン;
 4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリミジン-2-アミン;
 N-(シクロペンチルメチル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン;
 2-メチル-1-({4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール;
 N-(シクロペンチルメチル)-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン;
 2-メチル-1-({4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール;
 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(シクロペンチルメチル)ピリミジン-2-アミン;
 N-[2-(メチルスルファニル)エチル]-4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-アミン;
 4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]-N-[(1R, 2S, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル]ピリミジン-2-アミン;
 4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-N-[(1R, 2S, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル]ピリミジン-2-アミン;
 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-[(1R, 2S, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル]ピリミジン-2-アミン;
 4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-メトキシエチル)ピ

10

20

30

40

50

リミジン-2-アミン；

4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-シクロヘキシルピリミジン-2-アミン；

3-({4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-イル} アミノ)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オール；

N-ベンジル-4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-アミン；

N-(2-フェニルエチル)-4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-アミン；

N-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-アミン；

4-ピペラジン-1-イル-N-[(1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]ピリミジン-2-アミン； 10

3-({4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリミジン-2-イル} アミノ)プロパン-1-オール；

2, 2-ジメチル-3-({4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリミジン-2-イル} アミノ)プロパン-1-オール；

3-[(4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-1-オール；

4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリミジン-2-アミン；

N-シクロペンチル-4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]ピリミジン-2-アミン； 20

4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]-N-(2-メトキシエチル)ピリミジン-2-アミン；

4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]-N-[(1R)-1-フェニルエチル]ピリミジン-2-アミン；

N-(4-フルオロベンジル)-4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]ピリミジン-2-アミン；

N-シクロプロピル-4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]ピリミジン-2-アミン；

N-(4-メトキシベンジル)-4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-アミン； 30

N-シクロプロピル-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン；

4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルピリミジン-2-アミン；

N-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン；

3-({4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]ピリミジン-2-イル} アミノ)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オール；

4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(シクロペンチルメチル)ピリミジン-2-アミン； 40

4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)ピリミジン-2-アミン；

3-{ [4-(3-アミノアゼチジン-1-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}-2, 2-ジメチルプロパン-1-オール；

3-({4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-イル} アミノ)プロパン-1-オール；

3-({4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-イル} アミノ)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オール；

3-({4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-イル} 50

アミノ) プロパン-1-オール;

3- { [4- (3-アミノアゼチジン-1-イル) ピリミジン-2-イル] アミノ} プロパン-1-オール;

N- (4-メチルベンジル) -4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-アミン;

4-ピペラジン-1-イル-N- (ピリジン-2-イルメチル) ピリミジン-2-アミン;

2, 2-ジメチル-3- ({4- [(3 S) -3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] ピリミジン-2-イル} アミノ) プロパン-1-オール;

3- ({4- [(3 a R, 6 a R) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロル-5 (1 H) -イル] ピリミジン-2-イル} アミノ) プロパン-1-オール;

4- [(3 S) -3-アミノピロリジン-1-イル] -N-シクロペンチルピリミジン-2-アミン;

3- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル] アミノ} プロパン-1-オール;

N-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル-4- [(3 S) -3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] ピリミジン-2-アミン;

N- (4-メチルベンジル) -4- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-アミン;

4- (4-メチルピペラジン-1-イル) -N- [2- (メチルスルファニル) エチル] ピリミジン-2-アミン;

N-ベンジル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-アミン;

2, 2-ジメチル-3- [(4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-イル) アミノ] プロパン-1-オール;

3- ({4- [(3 R) -3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] ピリミジン-2-イル} アミノ) プロパン-1-オール;

4- (4-メチルピペラジン-1-イル) -N- [(1 S, 2 S, 3 S, 5 R) -2, 6, 6-トリメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプト-3-イル] ピリミジン-2-アミン;

2, 2-ジメチル-3- ({4- [(3 R) -3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] ピリミジン-2-イル} アミノ) プロパン-1-オール;

4- [(3 R) -3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] -N- (4-メチルベンジル) ピリミジン-2-アミン;

4- [3- (メチルアミノ) アゼチジン-1-イル] -N- (2-メチルプロピル) ピリミジン-2-アミン;

N-シクロペンチル-4- [3- (メチルアミノ) アゼチジン-1-イル] ピリミジン-2-アミン;

4- (4-メチルピペラジン-1-イル) -N- (2-フェニルエチル) ピリミジン-2-アミン;

N-ベンジル-4- [(3 R) -3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] ピリミジン-2-アミン;

4- [(3 R) -3-アミノピロリジン-1-イル] -N- [(1 R) -1-フェニルエチル] ピリミジン-2-アミン;

N- (4-メトキシベンジル) -4- [(3 R) -3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] ピリミジン-2-アミン;

2-メチル-1- [(4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-イル) アミノ] プロパン-2-オール;

N- (4-フルオロベンジル) -4- [3- (メチルアミノ) アゼチジン-1-イル] ピリミジン-2-アミン;

4- [(3 R) -3-アミノピロリジン-1-イル] -N-ベンジルピリミジン-2-アミン;

10

20

30

40

50

- 4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-[(1R)-1-フェニルエチル]ピリミジン-2-アミン；
- 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-シクロヘキシルピリミジン-2-アミン；
- N-(2-メトキシエチル)-4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン；
- 4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(2-フェニルエチル)ピリミジン-2-アミン；
- 4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-[(1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3. 1. 1]ヘプト-3-イル]ピリミジン-2-アミン； 10
- 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-2-アミン；
- 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(4-メチルベンジル)ピリミジン-2-アミン；
- N-(シクロペンチルメチル)-4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-アミン；
- 4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリミジン-2-アミン；
- 4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-[(3S, 5S, 7S)-トリシクロ[3. 3. 1. 1. 3. 7]デシ-1-イルメチル]ピリミジン-2-アミン； 20
- 4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-[(1R, 2S, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル]ピリミジン-2-アミン；
- N-(シクロヘキシルメチル)-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン；
- N-シクロヘキシル-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン；
- N-{[(1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ[3. 1. 1]ヘプト-2-イル]メチル}-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン； 30
- 4-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-N-(2, 2-ジメチルプロピル)ピリミジン-2-アミン；
- N-ビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル-4-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)ピリミジン-2-アミン；
- 4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-ブチルピリミジン-2-アミン；
- 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(シクロヘキシルメチル)ピリミジン-2-アミン；
- 4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリミジン-2-アミン； 40
- 4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(4-フルオロベンジル)ピリミジン-2-アミン；
- 4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリミジン-2-アミン；
- N-シクロペンチル-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン；
- 4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリミジン-2-アミン；
- N-(2, 2-ジメチルプロピル)-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジ 50

ン-1-イル] ピリミジン-2-アミン;

N-ベンジル-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン;

4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-[(1r, 5R, 7S)-トリシクロ[3.3.1.3.7]デシ-2-イル]ピリミジン-2-アミン、これらの製薬上許容される塩からなる群から選択される、化学物質。

【請求項34】

5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリダジン-3-アミン;

N-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン;

5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-[(1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]ピリダジン-3-アミン;

N-シクロヘキシル-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン;

N-(シクロプロピルメチル)-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン;

N-ブチル-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン;

5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(2-メチルプロピル)ピリダジン-3-アミン;

5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-メトキシエチル)ピリダジン-3-アミン;

5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-N-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)ピリダジン-3-アミン;

N5-(2-アミノエチル)-N3-(2, 2-ジメチルプロピル)-N5-メチルピリダジン-3, 5-ジアミン;

5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-N-[(1S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]ピリダジン-3-アミン;

N5-(2-アミノエチル)-N3-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-N5-メチルピリダジン-3, 5-ジアミン;

N5-(2-アミノエチル)-N3-(シクロペンチルメチル)-N5-メチルピリダジン-3, 5-ジアミン;

5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメチル)ピリダジン-3-アミン;

3-({5-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]ピリダジン-3-イル} アミノ)プロパン-1-オール;

5-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-N-{ [(1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-イル]メチル}ピリダジン-3-アミン;

5-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-N-(2, 2-ジメチルプロピル)ピリダジン-3-アミン;

N-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-5-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)ピリダジン-3-アミン;

N-シクロプロピル-5-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]ピリダジン-3-アミン;

N-ブチル-5-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]ピリダジン-3-アミン;

5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメチル)ピリダジン-3-アミン;

10

20

30

40

50

3-({5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル] ピリダジン-3-イル}
アミノ)プロパン-1-オール;

3-[(5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル) アミノ] プロパン-1-オール;

N-シクロプロピル-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン;

N-(シクロペンチルメチル)-5-(1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリダジン-3-アミン;

5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル] -N-(シクロペンチルメチル)
ピリダジン-3-アミン;

5-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロル-5 (1H)-
イル] -N-(2-メチルプロピル) ピリダジン-3-アミン; 10

5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル] -N-(2-メチルプロピル) ピ
リダジン-3-アミン;

N-(2-メトキシエチル)-5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル] ピ
リダジン-3-アミン;

5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル] -N-[(1R)-1-フェニル
エチル] ピリダジン-3-アミン;

5-(3-アミノアゼチジン-1-イル) -N-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-
イルピリダジン-3-アミン;

5-(3-アミノアゼチジン-1-イル) -N-(2, 2-ジメチルプロピル) ピリダ
ジン-3-アミン; 20

N-(2, 2-ジメチルプロピル)-5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イ
ル] ピリダジン-3-アミン;

N-シクロヘキシル-5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル] ピリダジ
ン-3-アミン;

5-(3-アミノアゼチジン-1-イル) -N-シクロペンチルピリダジン-3-アミ
ン;

N-(シクロプロピルメチル)-5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]
ピリダジン-3-アミン;

5-(3-アミノアゼチジン-1-イル) -N-(2-メチルプロピル) ピリダジン-
3-アミン; 30

5-(3-アミノアゼチジン-1-イル) -N-ベンジルピリダジン-3-アミン;

N-ベンジル-5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル] ピリダジン-3-
アミン;

N-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル-5-[3-(メチルアミノ)アゼチジ
ン-1-イル] ピリダジン-3-アミン;

N-シクロペンチル-5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル] ピリダジ
ン-3-アミン;

5-(3-アミノアゼチジン-1-イル) -N-シクロプロピルピリダジン-3-アミ
ン; 40

3-({5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル] ピリダジン-3-イル}
アミノ)プロパン-1-オール;

5-(3-アミノアゼチジン-1-イル) -N-(2-メトキシエチル) ピリダジン-
3-アミン;

5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル] -N-シクロプロピルピリダジ
ン-3-アミン;

5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル] -N-(ピリジン-2-イルメチ
ル) ピリダジン-3-アミン;

3-({5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル] ピリダジン-3-イル}
アミノ)プロパン-1-オール; 50

5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリダジン-3-アミン；

5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-ベンジルピリダジン-3-アミン；

5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(4-メトキシベンジル)ピリダジン-3-アミン；

5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(4-フルオロベンジル)ピリダジン-3-アミン；

5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(4-メチルベンジル)ピリダジン-3-アミン；

10

N-(4-メチルベンジル)-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン；

N-シクロペンチル-5-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]ピリダジン-3-アミン；

N-(4-フルオロベンジル)-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン；

N-(4-メトキシベンジル)-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン；

N-ベンジル-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン；

N-[(1R)-1-フェニルエチル]-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン；

3-({5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}アミノ)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オール；

20

N-シクロプロピル-5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン；

5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリダジン-3-アミン；

5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリダジン-3-アミン；

N-シクロペンチル-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン；

N-シクロヘキシル-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン；

N-ブチル-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン；

N-(2, 2-ジメチルプロピル)-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン；

30

5-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-N-(シクロペンチルメチル)ピリダジン-3-アミン；

5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(シクロペンチルメチル)ピリダジン-3-アミン；

N-(シクロペンチルメチル)-5-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]ピリダジン-3-アミン；

N-(シクロプロピルメチル)-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン；

N-(2-フェニルエチル)-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン；

N-(シクロペンチルメチル)-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン；

40

5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-フェニルエチル)ピリダジン-3-アミン；

5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-シクロヘキシルピリダジン-3-アミン；

2, 2-ジメチル-3-[(5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル)アミノ]プロパン-1-オール；

5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-ブチルピリダジン-3-アミン；

5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-シクロペンチルピリダジン-3-アミン；

50

5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(シクロプロピルメチル)
 ピリダジン-3-アミン;
 N-(シクロペンチルメチル)-5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]
 ピリダジン-3-アミン;
 5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2,2-ジメチルプロピル)
 ピリダジン-3-アミン;
 5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(2-フェニル
 エチル)ピリダジン-3-アミン;
 N-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]-5-[(3S)-3-(メチルアミノ)
)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン;
 N-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメチル)-5-[(3S)-3-(メ
 チルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン;
 N-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメチル)-5-[(3R)-3-(メ
 チルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン;
 N-(2-メトキシエチル)-5-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1
 -イル]ピリダジン-3-アミン;
 N-シクロプロピル-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]
 ピリダジン-3-アミン;
 N-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)
)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン;
 5-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプ
 ロピル)ピリダジン-3-アミン;
 N-シクロペンチル-5-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]
 ピリダジン-3-アミン;
 N-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-5-[(3S)-3-(メチルアミノ)
)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン;
 N-(シクロペンチルメチル)-5-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-
 1-イル]ピリダジン-3-アミン;
 2,2-ジメチル-3-({5-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-
 イル]ピリダジン-3-イル}アミノ)プロパン-1-オール;
 5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(4-メチルベ
 ンジル)ピリダジン-3-アミン;
 N-(2,2-ジメチルプロピル)-5-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジ
 ン-1-イル]ピリダジン-3-アミン;
 5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(4,4,4-
 トリフルオロブチル)ピリダジン-3-アミン;
 N-(フラン-3-イルメチル)-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン
 -1-イル]ピリダジン-3-アミン;
 N-[(6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-イル)メチル]-5-
 [(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン;
 5-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(4,4,4-
 トリフルオロブチル)ピリダジン-3-アミン;
 3-({5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-
 3-イル}アミノ)プロパン-1-オール;
 N-(シクロヘキシルメチル)-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-
 1-イル]ピリダジン-3-アミン;
 N-(2,2-ジメチルプロピル)-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジ
 ン-1-イル]ピリダジン-3-アミン;
 N-(2-メトキシエチル)-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1
 -イル]ピリダジン-3-アミン;

10

20

30

40

50

N-〔(6, 6-ジメチルビシクロ〔3. 1. 1〕ヘプト-2-イル)メチル〕-5-
 〔(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル〕ピリダジン-3-アミン;
 N-シクロプロピル-5-〔(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル〕
 ピリダジン-3-アミン;
 N-(シクロヘキシルメチル)-5-〔(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-
 1-イル〕ピリダジン-3-アミン;
 N-ベンジル-5-〔(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル〕ピリダ
 ジン-3-アミン;
 N-(4-フルオロベンジル)-5-〔(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-
 1-イル〕ピリダジン-3-アミン;
 N-(4-フルオロベンジル)-5-〔(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-
 1-イル〕ピリダジン-3-アミン;
 N-(4-メトキシベンジル)-5-〔(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-
 1-イル〕ピリダジン-3-アミン;
 5-〔(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル〕-N-〔(1R)-1-
 フェニルエチル〕ピリダジン-3-アミン;
 5-〔(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル〕-N-(ピリジン-2-
 イルメチル)ピリダジン-3-アミン;
 3-(〔5-〔(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル〕ピリダジン-
 3-イル〕アミノ)プロパン-1-オール;
 N-(2, 2-ジメチルプロピル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダ
 ジン-3-アミン;
 N-(2-メトキシエチル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-
 3-アミン;
 N-ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イル-5-(4-メチルピペラジン-1-イ
 ル)ピリダジン-3-アミン;
 N-シクロペンチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-アミ
 ン;
 N-(シクロペンチルメチル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジ
 ン-3-アミン;
 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(2-フェニルエチル)ピリダジン-
 3-アミン;
 N-ベンジル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-アミン;
 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリダ
 ジン-3-アミン;
 N-シクロペンチル-5-〔(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル〕
 ピリダジン-3-アミン;
 (R)-5-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-N-(1-アダマンチ
 ル)ピリダジン-3-アミンジヒドロクロリド;
 (R)-5-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-N-(2-アダマンチ
 ル)ピリダジン-3-アミンジヒドロクロリド;
 (S)-5-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-N-(2-アダマンチ
 ル)ピリダジン-3-アミンジヒドロクロリド;
 (S)-5-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-N-(1-アダマンチ
 ル)ピリダジン-3-アミンジヒドロクロリド、これらの製薬上許容される塩からなる群
 から選択される、化学物質。

【請求項35】

式(I)：

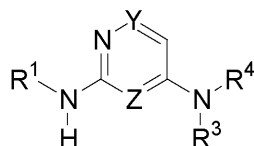
10

20

30

40

【化 2 0】



式(I)

式中、

Z は、CH 又は N であり；

Y は、CH 又は N であり；

Z 及び Y は互いに独立に定義され、該 Y 及び Z 員を含む環は、2 つを超える窒素員を有さず；ただしここで

i) Y が CH、かつ Z が CH 又は N ならば；

R¹ は、

a) $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、又は $C_1\sim 8$ アルキルであり、それぞれ独立に無置換又は $-OH$ 若しくは $-CF_3$ で置換されており；

b) $-(CH_2)_0\sim 2-Ar^1$ 、 $-CHR^2-Ar^1$ 、又は $-(CH_2)_0\sim 2-Ar^2$ であり、それぞれ該 Ar^1 及び Ar^2 は独立に無置換又はハロ、 $-CH_3$ 、若しくは $-OCH_3$ で置換されており、

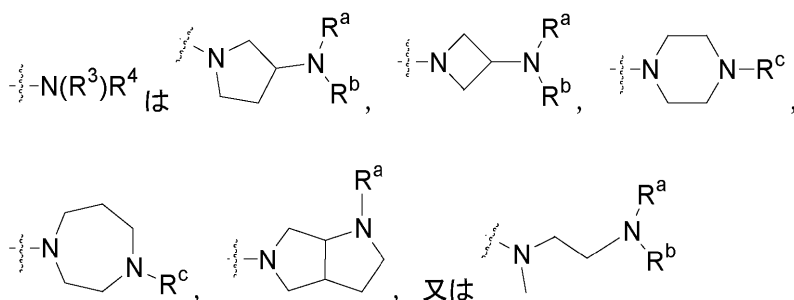
Ar^1 は 6 員芳香炭素環であり、

Ar^2 は 5 員又は 6 員の、N、S、又は O を含む複素芳香環であるが、但し N 及び S を含む複素芳香環を除く；又は

c) シクロアルキル、 $-(CH_2)-(単環シクロアルキル)$ 、 $-(CH_2)-(架橋多環シクロアルキル)$ 、 $-(CHR^2)-(単環シクロアルキル)$ 、 $-(CH_2)-(縮合シクロアルキル)$ 、 $-(CH_2)_0\sim 1$ -テトラヒドロフラニル、又は $-(CH_2)_0\sim 1$ -テトラヒドロピラニルであり、該シクロアルキルはそれぞれ独立に無置換又は 1 つ、2 つ、若しくは 3 つの $C_1\sim 4$ アルキル置換基で置換されており；

R² は $-C_1\sim 4$ アルキルであり；

【化 2 1】



であり；

R^a、R^b、及び R^c はそれぞれ独立に H 又は $C_1\sim 3$ アルキルであり；

ただしここで：

R¹ がイソプロピルならば、R^c はメチルであり；

R¹ が 4-メチルフェニルならば、R^c はメチルであり；

Z が N、Y が CH、かつ R¹ が無置換若しくはハロで置換されたベンジルならば、R^c はメチルであり；

i i) Y が N、かつ Z が CH ならば；

R¹ は、

a) $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、又は $C_1\sim 8$ アルキルであり、それぞれ独立に無置換又は $-OH$ 若しくは $-CF_3$ で置換されており；

b) $-(CH_2)_{0\sim 2}-Ar^1$ 、 $-CHR^2-Ar^1$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 2}-Ar^2$ であり、それぞれ該 Ar^1 及び Ar^2 は独立に無置換又はハロ、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ で置換されており、

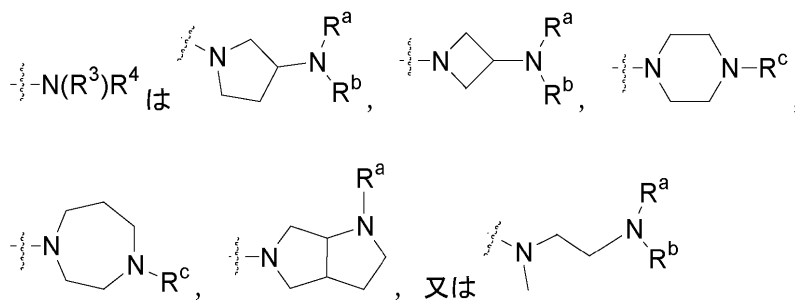
Ar^1 は 6 員芳香炭素環であり、

Ar^2 は 5 員又は 6 員の、N、S、又は O を含む複素芳香環であるが、但し N 及び S を含む複素芳香環を除く；又は

c) シクロアルキル、 $-(CH_2)-$ (単環シクロアルキル)、 $-(CH_2)-$ (架橋多環シクロアルキル)、 $-(CHR^2)-$ (単環シクロアルキル)、 $-(CH_2)-$ (縮合シクロアルキル)、 $-(CH_2)_{0\sim 1}$ -テトラヒドロフランル、又は $-(CH_2)_{0\sim 1}$ -テトラヒドロピラニルであり、それぞれ独立に無置換又は 1 つ、2 つ、若しくは 3 つの $C_1\sim_4$ アルキル置換基で置換されており；

R^2 は $-C_1\sim_4$ アルキルであり；

【化 2 2】



であり；

R^a 、 R^b 、及び R^c はそれぞれ独立に H 又は $C_1\sim_3$ アルキルであるような；

式 (I) の化合物、式 (I) の化合物の製薬上許容できる塩より選択される、少なくとも 1 つの化学物質を有効量含む、医薬組成物。

【請求項 3 6】

Y が CH、かつ Z が CH 又は N である、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

Y が N、かつ Z が CH である、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

請求項 3 3 の化学物質の少なくとも 1 つを有効量含む、医薬組成物。

【請求項 3 9】

請求項 3 4 の化学物質の少なくとも 1 つを有効量含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特定のジアミノピリジン、ピリミジン、及びピリダジン化合物、それらを含む医薬組成物、それらの製造方法、並びに、ヒスタミン H_4 受容体のモジュレートのため、並びにヒスタミン H_4 受容体活性によって媒介される病状、疾患、及び状態の治療のための、それらの使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒスタミン H_4 受容体 (H_4R) は、場合により単に「 H_4 」又は「 H_4 」とも呼ばれ、ヒスタミンに関して最も最近になって確認された受容体である (概要については Fung-Leung, W. -P. et al., Curr. Opin. Invest. Drugs 2004, 5 (11), 1174~1183、de Esch, I. J. P., et al., Trends Pharmacol. Sci. 2005, 26 (9), 462~469、Zhang, M. et al. Pharmacol. Ther. 2007, 113, 594~606、Thurmond, R. L. et al. Nat. Rev. D

10

20

30

40

50

rug Disc. 2008, 7, 41~53、Zhang, M. et al. Expert Opin. Investig. Drugs 2006, 15 (11), 1443~1452を参照)。この受容体は骨髓及び脾臓に見出され、好酸球、好塩基球、肥満細胞 (Liu, C., et al., Mol. Pharmacol. 2001, 59 (3), 420~426、Morse, K. L., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001, 296 (3), 1058~1066、Hofstra, C. L., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 305 (3), 1212~1221、Lippert, U., et al., J. Invest. Dermatol. 2004, 123 (1), 116~123、Voehringer, D., et al., Immunity 2004, 20 (3), 267~277)、CD 8⁺T細胞 (Gantner, F., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 303 (1), 300~307)、樹状細胞、及び関節リウマチ患者のヒト滑膜細胞 (Ikawa, Y., et al., Biol. Pharm. Bull. 2005, 28 (10), 2016~2018) において発現している。ヒスタミンH₄受容体はまた、ヒト鼻ポリープ組織においても増加している (Jokuti, A. et al. Cell. Biol. Int. 2007, 31, 1367~1370)。しかしながら、好中球及び単球での発現はこれらに比べてあまり画定されていない (Ling, P., et al., Br. J. Pharmacol. 2004, 142 (1), 161~171、Damaj, B. B. et al. J. Immunol. 2007, 179, 7907~7915)。受容体発現は少なくとも部分的に、さまざまな炎症刺激によって制御されており (Coge, F., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001, 284 (2), 301~309、Morse, et al., 2001)、これにより、H₄受容体活性が炎症反応に影響を与えるということが支持されている。H₄受容体は免疫担当細胞上に優先的に発現することから、それは免疫反応中にヒスタミンが示す調節機能と密に関係している。

【0003】

ヒスタミンが免疫及び自己免疫病に関連して示す生物学的活性はアレルギー反応及びその有害な影響、例えば炎症などと密に関連している。炎症反応を引き起こすイベントには、物理的刺激 (外傷を包含)、化学的刺激、感染及び異物の侵入が含まれる。そのような炎症反応は痛み、体温上昇、発赤、発汗、機能低下又はそれらの組み合わせを伴うことを特徴とする。

【0004】

肥満細胞の脱顆粒 (エキソサイトーシス) が起こるとヒスタミンが放出され、そして最初にヒスタミンによってモジュレートされる膨疹及び発赤反応を特徴とする炎症反応がもたらされる。幅広く多様な免疫刺激 (例えばアレルゲン又は抗体) 及び非免疫 (例えば化学的) 刺激によって肥満細胞の活性化、動員及び脱顆粒が引き起こされ得る。肥満細胞が活性化するとアレルギー性炎症反応が始まり、それによって今度は炎症反応を更に助長する他のエフェクター細胞の動員が引き起こされる。ヒスタミンはマウス肥満細胞の走化性を誘発することが示されている (Hofstra, et al., 2003)。H₄受容体ノックアウトマウスから得た肥満細胞を用いると走化性は生じない。更に、この反応はH₄特異性拮抗薬によってブロックされるが、H₁、H₂又はH₃受容体拮抗薬ではブロックされない (Hofstra, et al., 2003、Thurmond, R. L., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 309 (1), 404~413)。肥満細胞の生体内でのヒスタミンへの移動も調べられており、H₄受容体依存性であることが示されている (Thurmond, et al., 2004)。肥満細胞の移動は、アレルギー性鼻炎、及び肥満細胞数の増大が見られるアレルギーにおいて役割を果たしている場合がある (Kirby, J. G., et al., Am. Rev. Respir. Dis. 1987, 136 (2), 379~383、Crimi, E., et al., Am. Rev. Respir. Dis. 1991, 144 (6), 1282~1286、Amin, K., et al., Am. J. Resp. Crit. C

are Med. 2000, 162 (6), 2295~2301、Gauvreau, G. M., et al., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000, 161 (5), 1473~1478、Kassel, O., et al., Clin. Exp. Allergy 2001, 31 (9), 1432~1440)。更に、アレルギーに対する反応において、鼻粘膜の上皮被覆に対する肥満細胞の再配分が起こることが知られている (Fokkens, W. J., et al., Clin. Exp. Allergy 1992, 22 (7), 701~710、Slater, A., et al., J. Laryngol. Otol. 1996, 110, 929~933)。これらの結果は、肥満細胞のヒスタミンに対する走化性反応が、ヒスタミンH₄受容体によって媒介されていることを示している。

10

【0005】

好酸球は、ヒスタミンに対して走化性であり得ることが示されている (O'Reilly, M., et al., J. Recept. Signal Transduction 2002, 22 (1~4), 431~448、Buckland, K. F., et al., Br. J. Pharmacol. 2003, 140 (6), 1117~1127、Ling et al., 2004)。H₄選択的配位子を用いることで好酸球のヒスタミン誘発走化性をH₄受容体が媒介することが示されている (Buckland, et al., 2003、Ling et al., 2004)。好酸球をヒスタミンで処置すると細胞表面に発現する接着分子CD11b/CD18 (LFA-1) 及びCD54 (ICAM-1) の量が増加する (Ling, et al., 2004)。そのような増加はH₄受容体の拮抗薬によって阻止されるが、H₁受容体拮抗薬によってもH₂受容体拮抗薬によってもH₃受容体拮抗薬によっても阻止されない。

20

【0006】

また、H₄Rは樹状細胞及びT細胞でもある役割を果たす。ヒト単核由来樹状細胞において、H₄R刺激はIL-12p70産生を抑制し、ヒスタミン介在走化性を推進する (Gutzmer, R., et al., J. Immunol. 2005, 174 (9), 5224~5232)。また、H₄受容体がCD8⁺T細胞である役割を果たすことも報告された。Gantnerら (2002) は、H₄受容体とH₂受容体の両方が、ヒトCD8⁺T細胞からのヒスタミン誘発IL-16放出を制御していることを示した。IL-16はアレルギー誘発又はヒスタミン誘発された喘息患者の気管支肺胞液中に見出され (Mashikian, V. M., et al., J. Allergy Clin. Immunol. 1998, 101 (6, Part 1), 786~792、Krug, N., et al., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000, 162 (1), 105~111)、CD4⁺細胞移動において重要であると考えられている。受容体がこれらの種類の細胞の中でそのような作用を示すことは、適応的免疫反応、例えば自己免疫病で活発になる適応的免疫反応などでそれが重要な役割を果たしていることを示している。

30

【0007】

生体内のH₄受容体拮抗薬は、ザイモサン誘発腹膜炎又は胸膜炎モデルにおいて好中球をブロックすることができた (Takeshita, K., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 307 (3), 1072~1078、Thurmond, et al., 2004)。加えてH₄受容体拮抗薬は、広く使用され特性が良く知られている大腸炎モデルにおいて活性を有している (Varga, C., et al., Eur. J. Pharmacol. 2005, 522 (1~3), 130~138)。このような結果はH₄受容体拮抗薬が生体内で抗炎症性を示す性質を有するという結論を裏付けている。

40

【0008】

ヒスタミンが果たす別の生理学的役割は痒みのメディエーターとしての役割であるが、臨床的にはH₁受容体拮抗薬はあまり有効ではない。最近では、H₄受容体は、マウスにおいてヒスタミン誘発性の引掻きをもたらしている (Bell, J. K., et al.,

50

, Br. J. Pharmacol. 2004, 142 (2), 374~380)。そのようなヒスタミンの影響はH₄拮抗薬によって阻止され得る。このような結果は、H₄受容体がヒスタミン誘発痒みに関与し、したがってH₄受容体拮抗薬は掻痒の治療に肯定的な効果を示すであろうという仮定を裏付けている。ヒスタミンH₄受容体拮抗薬は、実験的掻痒症を軽減することが示されている (Dunford, P. J. et al. J. Allergy Clin. Immunol. 2007, 119 (1), 176~183)。

【0009】

H₄受容体をモジュレートすると炎症メディエーターの放出が制御されかつ白血球の動員が抑制されることで、H₄媒介疾病及び疾患を予防及び／又は治療することが可能になるが、そのような疾病及び疾患には、アレルギー反応の有害な影響、例えば炎症などが含まれる。本発明による化合物はH₄受容体をモジュレートする特性を有する。本発明による化合物は白血球動員を抑制する特性を有する。本発明による化合物は抗炎症特性を有する。ヒスタミンH₄受容体のモジュレートは、痛み治療に関連していることも示されている (国際特許出願公開WO2008/060766号 (Abbott))。

【0010】

数多くの炎症促進性サイトカインが大鬱病性障害の患者において増加していることの報告が増加している (Frommberger et al., European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience. 1997, 247 (4), 228~33, Sluzewska A., et al., Psychiatry Research, 1996, 64 (3), 161~7、Ortiz-Dominguez, et al., Bip. Disorder 9, 2007、O'Brien, et al., J. Affective Disorders, 2006, 90, 263~267、Anisman H. et al., Biological Psychiatry, 1999, 46 (12), 1649~55) (非鬱病患者と比べたとき、一部の場において、症状重篤度と相関性がある)。これらには、急性期タンパク質の増加 (Kling et al., Biol. Psychiatry, 2007, 62, 309~313、Kim et al., Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2007, 31, 1044~1053、(C反応性タンパク質、α-1-酸糖タンパク質、α-1-抗キモトリプシン及びハプトグロビン)、ケモカイン及び接着分子 (ヒトマクロファージ化学誘引性タンパク質-1 (MCP-1)、可溶性細胞内接着分子-1 (sICAM-1) 及びE-セ렉チンを含む) の発現の増加、TNF-α及びIL-6測定時に高い稠度を伴うインターロイキン (IL)-1-β、IL-6、及び腫瘍壊死因子 (TNF)-αの血清及び／又は血漿濃度の増加 (末梢血循環中と中枢神経系 (特に脳脊髄液中) の両方において) (O'Brien et al., Journal of Psychiatric Research, 2007, 41, 326~331、Moorman et al., J. of Cardiac Failure, 2007, 13 (9), 738~43、Soygur et al., Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2007, 31, 1242~1247) が挙げられる。加えて、IL-1β及びTNF-αの遺伝子の対立遺伝子変異型は、鬱病のリスクを増大させ、抗鬱治療の反応性低下に関連する。最後に、鬱病モデルにおけるいくつかのサイトカインの関与の前臨床的証拠、及び活性炎症疾患患者に対する鬱症状治療におけるサイトカイン拮抗作用の関与のいくつかの臨床的証拠が存在する (Kim et al., Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2007, 31, 1044~1053)。

【0011】

[5-(4, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾル-2-イル)-4-メチル-ピリミジン-2-イル]-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミン (米国特許第7, 507, 737号、実施例2) は、K_iが8.4 nM、生体外におい

10

20

30

40

50

て他のヒスタミン受容体に対し25倍を超える選択性を備えた、 H_4 受容体(H_4R)の強力な拮抗薬である。これは、ヒスタミン誘発による好酸球の形状変化、肥満細胞の走化性、及び肥満細胞のIL-6産生を阻害する。生体内では、[5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾル-2-イル)-4-メチル-ピリミジン-2-イル]-[3-(1-メチル-ペリジン-4-イル)-プロピル]-アミンは、喘息、関節炎及び皮膚炎のマウスモデルにおいて炎症を低減させている。この化合物はまた、生体内におけるリポ多糖体(LPS)誘発性の腫瘍壊死因子 α (TNF- α)産生、及び他のサイトカインも阻害する。

【0012】

この証拠、及び H_4R 拮抗作用に基づき、[5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾル-2-イル)-4-メチル-ピリミジン-2-イル]-[3-(1-メチル-ペリジン-4-イル)-プロピル]-アミンとその化学的に関連する化合物群は、気分障害(大鬱病性障害、双極性障害、治療抵抗性大鬱病性障害及び治療抵抗性双極性障害を含むがこれらに限定されない)、不安障害(全般性不安障害、社交恐怖症、及び心的外傷後ストレス障害を含むがこれらに限定されない)の治療に適した抗鬱剤及び/又は抗不安薬の特性を有することが提唱されている。 H_4 拮抗薬は、このような障害の治療に好適な特性を共有することが予想されている。

【0013】

脂肪過多に関連する炎症及びインスリン抵抗性は、2型糖尿病、脂肪肝、及びアテローム性動脈硬化症の進行に関連している。マクロファージは脂肪組織及びアテローム斑内へと補充され、活性化して炎症性サイトカイン及びケモカインを放出する。これらの状態の進行に関連する高脂肪の食事は、腸の透過性増大及び脂質異常症をもたらす。この結果として、細菌及び高濃度の遊離脂肪酸による脂肪細胞及びマクロファージのトル配位子受容体2及び4(TLR2、TLR4)活性化は、炎症性表現型及びインスリン抵抗性をもたらす。特に、インスリン信号経路は、TNF α 及びIL-6などのサイトカインによって、並びにTLR2/4刺激の下方のc-junキナーゼ、IKK β 又はPKC θ を含むキナーゼの活性化によって、弱められることがある。インスリン受容体信号の影響は、MCP-1などのケモカインの放出により組織内への単球/マクロファージの浸潤が増大することにより、更に強められる。

【0014】

H_4R は、単球/マクロファージ群及び他の造血細胞において発現しているヒスタミンの高親和性受容体である。 H_4R の拮抗作用は、生体外ではTLR4信号を低減させることが示されており、また生体外及び生体内ではTLR2及びTLR4媒介の炎症性サイトカイン産生を低減させることが示されている。TNF- α 、IL-6及びLTB4を含む炎症促進性のメディエーター濃度は、TLRに依存するシステムにおける H_4R 拮抗作用によって阻害されることがさまざまな形で示されている。本発明の条件において得られたデータは、 H_4R 拮抗薬が2型糖尿病、及び炎症低下による関連の代謝性障害の治療に対して、有効な特性を有するという主張を支持するものである。

【0015】

ヒスタミン H_4 受容体拮抗薬は、動物モデルにおいて全身的に投与された場合に、炎症性及び抗掻痒性の活性を有する。この発明は更に、皮膚炎症及び掻痒症の局所治療のための、 H_4 受容体拮抗薬の局所用製剤の使用にも関する。蕁麻疹及びアトピー性皮膚炎などの皮膚状態に対する局所治療の使用は、安全特性向上の点から、全身投与よりも好ましいとされ得る。 H_4 受容体拮抗薬(5-クロロ-1H-インドル-2-イル)-(4-メチル-ペラジン-1-イル)-メタノン(米国特許第6,803,362号、実施例1)の局所適用が、掻痒症のマウスモデルにおいて本発明の条件で試験されている。この結果は、 H_4 受容体拮抗薬での局所的治療が、局所的抗掻痒治療に対して有益な特性を有し、局所的抗炎症性治療に対しても同様の特性を有することが見込まれるという主張を支持している。このような拮抗薬の局所用製剤は、ヒトと動物の両方において有用であり得る。

【0016】

炎症に関する教科書の例としては次のものが挙げられる：1) Gallin, J. I., Snyderman, R., Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 1999、2) Stvrtnova, V., et al., Inflammation and Fever. Pathophysiology Principles of Diseases (医学生用教科書)、Academic Press: New York, 1995、3) Cecil; et al. Textbook Of Medicine, 18th ed., W. B. Saunders Co., 1988、及び4) Ste 10
dman's Medical Dictionary.

炎症、及び炎症に関連する状態についての背景及び概要は、例えば次の文献の記事に記述されている：Nathan, C., Nature 2002, 420 (6917), 8 46～852、Tracey, K. J., Nature 2002, 420 (6917), 853～859、Coussens, L. M., et al., Nature 2002, 420 (6917), 860～867、Libby, P., Nature 2002, 420, 868～874、Benoit, C., et al., Nature 2002, 420 (6917), 875～878、Weiner, H. L., et al., Nature 2002, 420 (6917), 879～884、Cohen, J., Nature 2002, 420 (6917), 885～891、Steinberg, D 20
, Nature Med. 2002, 8 (11), 1211～1217。

【0017】

このように、本発明による低分子ヒスタミンH₄受容体モジュレーターは、炎症メディエーターの放出を制御しかつ白血球動員を抑制することで、いろいろな病因の炎症を治療する時に有用であり得、そのような炎症には下記の疾患及び疾病が含まれる：炎症性疾患、アレルギー性疾患、皮膚疾患、自己免疫病、リンパ系疾患、掻痒及び免疫不全疾患。ヒスタミンH₄受容体活性が媒介する疾病、疾患及び医学的状态には、本明細書に示すそれらが含まれる。

【0018】

特定のジアミン置換ピリジンについては、次の出版物に記述されている：国際特許出願公開WO2008/122378号(UCB Pharma、2008年10月16日)、国際特許出願公開WO1991/09849号(Upjohn、1991年7月11日)、国際特許出願公開WO2006/063718号(Hoffmann La Roche、2006年6月22日)、米国特許第4,788,196号(Pfizer、1988年11月29日)、及び米国特許第4,806,536号(Pfizer、1989年2月21日)。

【0019】

特定のアミン置換2-アミノピリミジンは、次の出版物に開示されている：Becker, I. J. Het. Chem. 2005, 42 (7), 1289～1295、欧州特許出願EP1437348号(2004年7月14日)、米国特許第3,907,801号(1975年9月23日)、Lespagnol, A. et al. Chim. Therap. 1971, 6 (2), 105～108、Willecomme, B. Annales de Chimie 1969, 4 (6), 405～428、Lespagnol, A. et al. Chim. Therap. 1965, 1, 26～31、国際特許出願公開WO2001/62233号(2007年8月30日)、国際特許出願公開WO2001/47921号(2001年7月5日)、米国特許出願公開US2007/0167459号(Ono Pharmaceutical Co., 2007年7月19日)、米国特許出願公開US2003/0105106号(Pfizer、2003年6月5日)、米国特許出願公開US2002/0147200号(Nilsson、2002年10月10日)、及び米国特許第5,147,876号(Mitsui、1992年9月15 50

日)。

【0020】

特定のアミン置換2-アミノピリダジンは、次の出版物に開示されている：Heinisch, G. Heterocycles 1999, 51 (5), 1035~1050、米国特許出願公開US2005182067号(Amgen Inc.、2005年8月18日)及び国際特許出願WO2002/022605(Vertex Pharmaceuticals Inc.、2002年3月21日)。加えて、(5-ピペラジン-1-イル-ピリダジン-3-イル)-p-トリル-アミン(CAS番号第1092336-93-0号)は市販により入手できる。

【0021】

ヒスタミンH₄拮抗薬としての特定の置換2-アミノピリミジンは、国際特許出願公開WO2008/074445号(UCB Pharma、2008年6月26日)、同WO2005/054239号(Bayer Healthcare AG、2005年6月16日)及びEP1505064号(Bayer Healthcare AG、2005年2月9日、国際特許出願公開WO2005/014556号のカウンターパート)に開示されている。置換ピリミジンは、ヒスタミンH₄配位子として、米国特許出願公開2007/0185075号(Pharmacia Corp.、2007年8月9日)、国際特許出願公開WO2007/031529号(Palau Pharma S.A.、2007年3月22日)、及び米国特許出願公開シリアル番号第12/070,051号(2008年2月14日)に記述されている。ヒスタミンH₄配位子としてのアミノピリジンの更なる開示としては、国際特許出願WO2007/090852号、同WO2007/090853号、及び同WO2007/090854号(2007年8月16日)、及びEP1767537号(2007年3月28日)(すべてCellzome Ltd.による報告)、国際特許出願WO2008/031556号(UCB Pharma、2008年3月20日)、国際特許出願WO2006/050965号(Argenta、2006年5月18日)、及びWO2007/072163号(Pfizer、2007年6月28日)が挙げられる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0022】

しかしながら、好ましい製薬学的特性を有する効力のあるヒスタミンH₄受容体モジュレーターが求められているままである。特定のジアミノ-ピリジン、ピリミジン及びピリダジン誘導体は、本発明の条件において、ヒスタミンH₄受容体モジュレート活性を有することが見出されている。

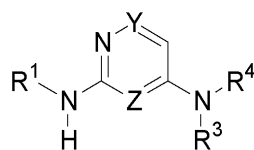
【課題を解決するための手段】

【0023】

本発明の1つの態様は、式(I)の化合物に関する：

【0024】

【化1】



式(I)

式中、

Zは、CH又はNであり；

YはCH又はNであり；

Z及びYは互いに独立に定義され、該Y及びZ員を含む環は、2つを超える窒素員を有さず；ただしここで

i) YがCH、かつZがCH又はNならば；

R¹は、

a) $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、又はC₁～8アルキルであり、それぞれ独立に無置換又は-OH若しくは-CF₃で置換されており；

b) $-(CH_2)_{0\sim 2}-Ar^1$ 、 $-CHR^2-Ar^1$ 、又は $-(CH_2)_{0\sim 2}-Ar^2$ であり、それぞれ該Ar¹及びAr²は独立に無置換又はハロ、-CH₃、若しくは-OCH₃で置換されており、

Ar¹は6員芳香炭素環であり、

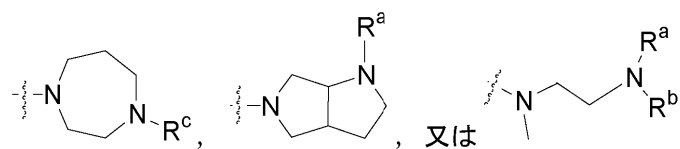
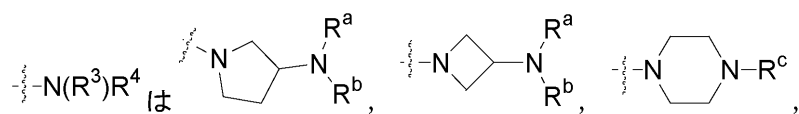
Ar²は5員又は6員の、N、S又はOを含む複素芳香環であり；又は

c) シクロアルキル、 $-(CH_2)-(単環シクロアルキル)$ 、 $-(CH_2)-(架橋多環シクロアルキル)_{0\sim 1}$ 、 $-(CHR^2)-(単環シクロアルキル)$ 、 $-(CH_2)-(縮合シクロアルキル)$ 、 $-(CH_2)-(架橋単環シクロアルキル)$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 1}$ -テトラヒドロフラニル、又は $-(CH_2)_{0\sim 1}$ -テトラヒドロピラニルであり、該シクロアルキルはそれぞれ独立に無置換又は1つ、2つ、若しくは3つのC₁～4アルキル置換基で置換されており；

R²は-C₁～4アルキルであり；

【0025】

【化2】



であり；

R^a、R^b、及びR^cはそれぞれ独立にH又はC₁～3アルキルであり；

ただしここで：

R¹がイソプロピルならば、R^cはメチルであり；

R¹が4-メチルフェニルならば、R^cはメチルであり；

ZがN、YがCH、かつR¹が無置換若しくはハロで置換されたベンジルならば、R^cはメチルであり；

ii) YがN、かつZがCHならば；

R¹は、

a) $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、又はC₁～8アルキルであり、それぞれ独立に無置換又は-OH若しくは-CF₃で置換されており；

b) $-(CH_2)_{0\sim 2}-Ar^1$ 、 $-CHR^2-Ar^1$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 2}-Ar^2$ であり、それぞれ該Ar¹及びAr²は独立に無置換又はハロ、-CH₃、-OCH₃で置換されており、

Ar¹は6員芳香炭素環であり、

Ar²は5員又は6員の、N、S又はOを含む複素芳香環であり；又は

c) シクロアルキル、 $-(CH_2)-(単環シクロアルキル)$ 、 $-(CH_2)-(架橋多環シクロアルキル)_{0\sim 1}$ 、 $-(CHR^2)-(単環シクロアルキル)$ 、 $-(CH_2)-(縮合シクロアルキル)$ 、 $-(CH_2)-(架橋単環シクロアルキル)$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 1}$ -テトラヒドロフラニル、 $-(CH_2)_{0\sim 1}$ -テトラヒドロピラニルであり、それぞれ独立に無置換又は1つ、2つ、若しくは3つのC₁～4アルキル置換基で置換されており；

R²は-C₁～4アルキルであり；

【0026】

10

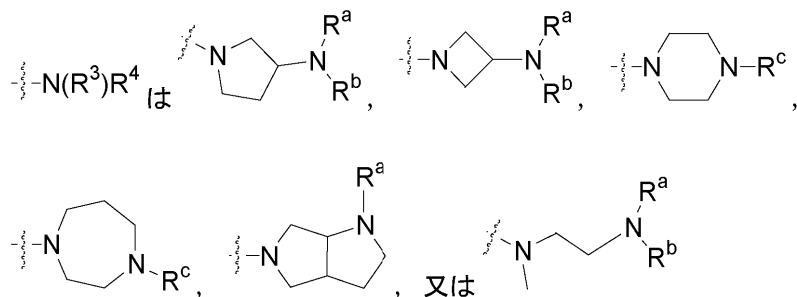
20

30

40

50

【化 3】



であり；

R^a 、 R^b 、及び R^c はそれぞれ独立に H 又は $C_1 \sim 3$ アルキルである。

【0027】

他の実施形態は、Y が CH、かつ Z が CH 又は N である式 (I) の化学物質に関する。

【0028】

更なる実施形態は、Y が N、かつ Z が CH である式 (I) の化学物質に関する。

【0029】

更なる実施形態は、式 (I) の化合物の製薬学的に許容される塩、式 (I) の化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグ、及び式 (I) の化合物の製薬学的に活性な代謝産物によって提供される。

【0030】

特定の実施形態における式 (I) の化合物は、以下に記述する種又は以下の詳細な説明に例示する種より選択される化合物である。

【0031】

更なる態様では、本発明は、ヒスタミン H_4 受容体活性が媒介する疾病、疾患又は医学的状态を治療するための医薬組成物であって、式 (I) の化合物、式 (I) の化合物の製薬学的に許容される塩、式 (I) の化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグ及び式 (I) の化合物の製薬学的に活性な代謝産物より選択される少なくとも 1 つの化学物質を有効量含む、製薬学的組成物に関する。

【0032】

本発明による製薬学的組成物に製薬学的に許容される賦形剤を更に含有させてもよい。

【0033】

別の態様において、本発明は、ヒスタミン H_4 受容体活性が媒介する疾病、疾患又は医学的状态に罹患している、又はそれと診断される被験体を治療する方法を目的とするものであり、この方法は、治療を必要としている被験体に式 (I) の化合物、式 (I) の化合物の製薬学的に許容される塩、式 (I) の化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグ及び式 (I) の化合物の製薬学的に活性な代謝産物より選択される、少なくとも 1 つの化学物質の有効量を投与することを含む。

【0034】

本発明の方法の好適な特定の実施形態における疾病、疾患又は医学的状态は炎症である。本明細書における炎症は、少なくとも 1 種の刺激によって引き起こされるヒスタミンの放出の結果として発生する反応を指す。そのような刺激の例は免疫学的刺激及び非免疫学的刺激である。

【0035】

別の態様では、本発明の化学的実施形態は、ヒスタミン H_4 受容体モジュレーターとして有用である。よって、本発明は、ヒスタミン H_4 受容体活性をモジュレートする方法を目的とし、これには、その受容体が被験体内にあるときに、ヒスタミン H_4 受容体を、式 (I) の化合物、式 (I) の化合物の製薬学的に許容される塩、式 (I) の化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグ及び式 (I) の化合物の製薬学的に活性な代謝産物より選択される、少なくとも 1 つの化学物質の有効量に曝露させることを含む。

【0036】

10

20

30

40

50

本発明の目的は、通常の方法及び／又は従来技術が有する欠点の少なくとも1つを克服若しくは軽減するか、又はその有用な代替を提供することにある。

【0037】

以下の詳細な説明及び本発明の実施によって本発明の追加的態様、特徴及び利点が明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0038】

本明細書のどの部分に引用されている場合でも、特許及び特許出願を含むがこれらに限定されない文献の開示は、その全体が参考として本明細書に組み込まれる。

【0039】

本明細書で用いられる用語「包含する」、「含有する」及び「含む」を本明細書では幅広い非限定的意味で用いる。

【0040】

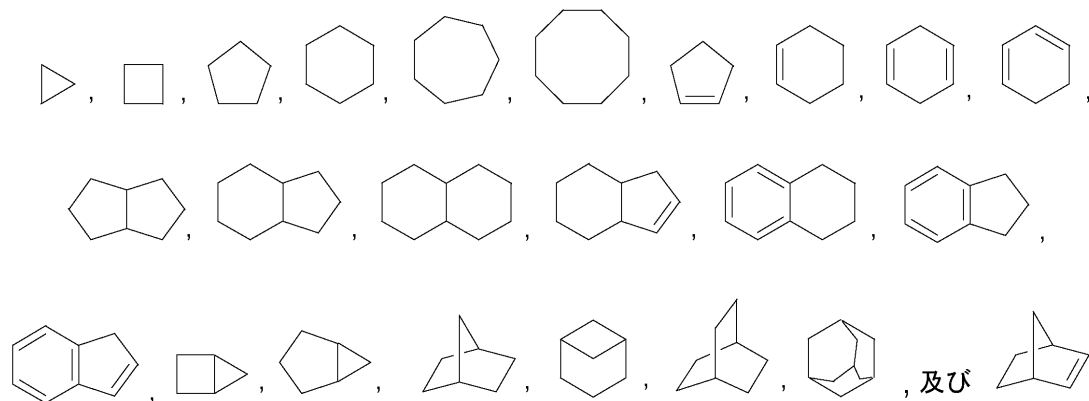
用語「アルキル」は、鎖中の炭素原子数が1～12個の直鎖又は分枝鎖アルキル基を指す。アルキル基の例としてメチル(Me)、エチル(Et)、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル(tBu)、ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル及び当該技術分野の通常の技術及び本明細書に示す教示に照らして上記の例のいずれか1つに相当すると見なされるであろう基が挙げられる。

【0041】

用語「シクロアルキル」は、飽和又は一部飽和した炭素環を指し、例えば単環、縮合多環、架橋単環、架橋多環、又は、炭素環当たり3～12個の環原子を有するスピロ多環炭素環が挙げられる。用語「シクロアルキル」が、例えば単環、縮合多環、架橋多環、及びスピロ多環など特定の特性に適合するとき、その用語「シクロアルキル」は、特性付けられた炭素環のみを指す。シクロアルキル基の具体例には、部分が適切に結合している形態の下記の物質が含まれる：

【0042】

【化4】

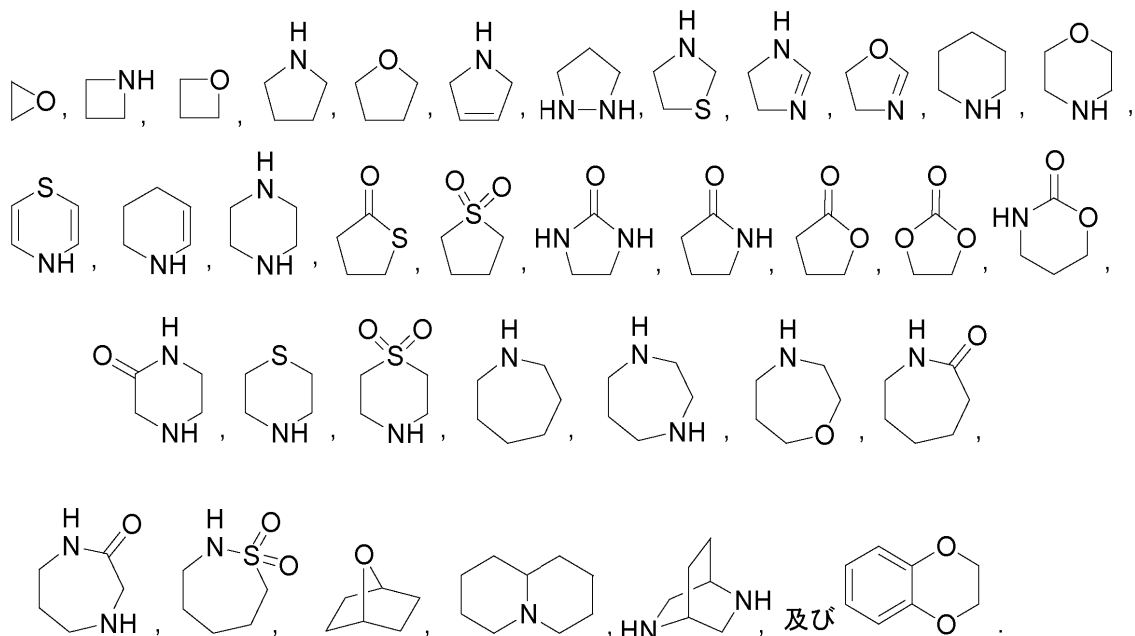


【0043】

「ヘテロシクロアルキル」は、炭素原子から選択される環原子を環構造当たり3～12個有しかつ窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子を3個以下の数で有する飽和若しくは部分飽和の単環式又は縮合、橋状若しくはスピロ多環式環構造を指す。そのような環構造は場合により炭素若しくは硫黄環員上にオキシ基を2個以下の数で含有していてもよい。部分が適切に結合している形態の例となる物質には下記が含まれる：

【0044】

【化 5】



10

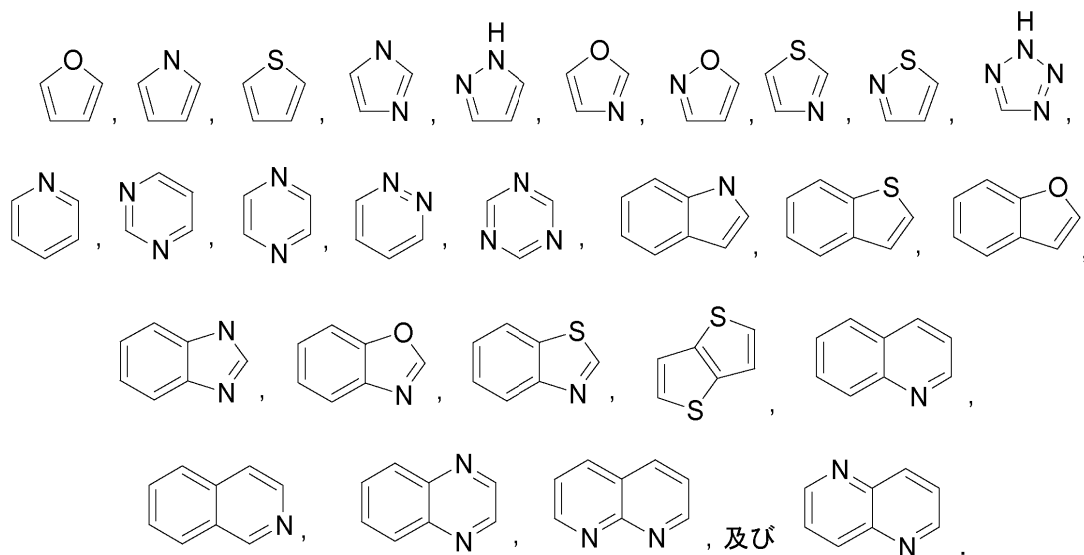
【0045】

用語「ヘテロアリアル」は、複素環当たりの環原子数が3～12個の単環式、縮合二環式又は縮合多環式芳香複素環（炭素原子から選択される環原子を有しかつ窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子を4個以下の数で有する環構造）を指す。ヘテロアリアル基の具体例には、部分が適切に結合している形態の下記の物質が含まれる：

20

【0046】

【化 6】



30

【0047】

当業者は、この上に示したか又は具体的に示したヘテロアリアル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基の種は排他的ではなく、その定義した用語の範囲内の追加的種を選択してもよいことを理解するであろう。

【0048】

用語「ハロゲン」は塩素、フッ素、臭素又はヨウ素を表す。用語「ハロ」はクロロ、フルオロ、ブロモ又はヨードを表す。

【0049】

用語「置換されている」は、特定の基又は部分が1個以上の置換基を持つことを意味する。用語「置換されていない」は、特定の基が置換基を持たないことを意味する。用語「

40

50

場合により置換されていてもよい」は、特定の基が1個以上の置換基で置換されているか、又は置換されていないことを意味する。用語「置換されている」を構造系の説明で用いる場合、その置換がその系上の結合価が許容するいずれかの位置に起こることを意味する。

【0050】

本明細書に示す式はいずれもその構造式で表わされる構造を有する化合物ばかりでなく、特定の変形又は形態も表すことを意図する。特に、本明細書に示すいずれかの式で表わされる化合物は不斉中心を持つ場合があり、したがって、いろいろな鏡像異性体形態で存在する場合がある。一般式で表わされる化合物の光学異性体及び立体異性体及びこれらの混合物の全部が当該式の範囲内であると見なされる。このように、本明細書に示す如何なる式もそのラセミ体、1種以上の鏡像異性体形態、1種以上のジアステレオマー形態、1種以上のアトロプ異性体形態及びこれらの混合物を表すことを意図する。その上、特定の構造物は幾何異性体（即ちシス及びトランス異性体）、互変異性体又はアトロプ異性体として存在し得る。加えて、本明細書に記載されている化学式はすべて、たとえ明示的に列記されていなくとも、その化合物の水和物、溶媒和物、及び多形体、並びにそれらの混合物も指すことが意図される。いくつかの実施形態では、溶媒は水であり、溶媒和物は水和物である。

【0051】

説明をより簡潔にする目的で、本明細書に示す量的表現のいくつかは用語「約」による制限を受けていない。用語「約」を明確に用いるか否かにかかわらず、本明細書に示す量は全てが実際の所定値を指すことを意味し、当該技術分野の通常の技術を基にして正当に推測されるであろう所定値の近似値（実験及び／又は測定条件による所定値の相当値及び近似値を包含する）も指すことを意味すると理解される。収率をパーセントとして示す時にはいつでも、そのような収率は、個々の化学量論的条件下で得ることが可能な当該物質の最大量を基準にした当該収率が得られた時の当該物質の質量を指す。パーセントとして示す濃度は、異なると示されない限り、質量比を指す。

【0052】

本明細書で化学物質に言及する場合、これは（a）実際に示す形態のその化学物質及び（b）当該化合物を命名する時にそれが存在すると考えられる媒体中で化学物質が取る形態のうちのいずれか1つが言及されることを表す。例えば、本明細書で $R-COOH$ のような化合物に言及する場合、これは、例えば $R-COOH_{(s)}$ 、 $R-COOH_{(s.o.l)}$ 及び $R-COO^{-}_{(s.o.l)}$ のうちのいずれか1つが言及されることを包含する。この例において、 $R-COOH_{(s)}$ は固体状化合物を指し、これは例えば錠剤又は他のある種の固体状の製薬学的組成物又は製剤などの中に存在していてもよく、 $R-COOH_{(s.o.l)}$ は溶媒中で解離していない形態の当該化合物を指し、そして $R-COO^{-}_{(s.o.l)}$ は溶媒中で解離している形態の当該化合物、例えばそのような解離が $R-COOH$ に由来するか、これの塩に由来するか、又は媒体中で解離を起こしたと思われる時に $R-COO^{-}$ をもたらす他のいずれかの物質に由来するかにかかわらず、水性環境中で解離した形態の当該化合物などを指す。別の例として、「ある物質を式 $R-COOH$ で表わされる化合物に曝露させる」などのような表現は、そのような曝露を起こさせる媒体中に存在する形態の化合物 $R-COOH$ にその物質を曝露させることを指す。これに関して、そのような物質が例えば水性環境中に存在する場合、化合物 $R-COOH$ も同じ媒体中に存在することで物質が $R-COOH_{(aq)}$ 及び／又は $R-COO^{-}_{(aq)}$ （ここで、下つき文字「 (aq) 」は化学及び生化学における通常の意味にしたがって「水性」を表す）などのような種に曝露させると理解される。このような命名の例としてカルボン酸官能基を選択したが、しかしながら、そのような選択は限定を意図するものでなく、単に例示である。同様な例を他の官能基に関しても示すことができると理解し、そのような官能基には、これらに限定するものでないが、ヒドロキシル、塩基性窒素員、例えばアミンのうちの窒素員及び当該化合物が入っている媒体中で公知様式にしたがって相互作用又は変換を起こす他の基のいずれも含まれる。そのような相互作用及び変換には、これらに限定するもの

でないが、解離、結合、互変異性、加溶媒分解（加水分解を包含）、溶媒和（水和を包含）、プロトン化及び脱プロトンが含まれる。本明細書ではそれに関してさらなる例を示さない、というのは、所定媒体中で起こるそのような相互作用及び変換は当該技術分野の通常の技術を持つ如何なる人にも公知であるからである。

【0053】

また、本明細書に示す如何なる式も当該化合物の非標識形態ばかりでなく同位体標識付き形態も表すことを意図する。同位体標識付き化合物は、1個以上の原子が選択した原子質量又は質量数を有する原子に置き換わっている以外は本明細書に示す式で表わされる構造を有する。本発明の化合物に取り込まれ得る同位元素の例としては、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、及び ^{125}I などの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体が挙げられる。そのような同位体標識付き化合物は代謝検定（好適には ^{14}C を用いた）、反応速度検定（例えば ^2H 又は ^3H を用いた）、検出若しくは造影技術〔例えば陽電子放出断層撮影（PET）又は単光子放出コンピュータ断層撮影（SPECT）〕（薬剤又は基質組織分布検定を包含）又は患者の放射線治療で用いるに有用である。特に、 ^{18}F 又は ^{11}C 標識付き化合物がPET又はSPECT検定に特に好適であり得る。更に、重質同位体、例えば重水素（即ち ^2H ）などによる置換を行うと代謝安定性がより高くなる、例えば生体内半減期が長くなるか又は必要な投薬量が少なくなることなどで結果として特定の治療的利点が見られることもある。本発明の同位体標識付き化合物及びこれらのプロドラッグの調製は、一般に、容易に入手可能な同位体標識付き反応体を同位体標識が付いていない反応体の代わりに用いて本スキーム又は本実施例に開示する手順及び以下に記述する調製を行うことで実施可能である。

【0054】

本明細書に示すいずれかの式に言及する場合、指定変項に可能な種のリストから選択する個々の部分の選択は、他のいずれかの場所に現れる変項に関して当該種を同じく選択することを定義することを意図するものでない。言い換えれば、変項が2回以上現れる場合、指定リストから選択する種の選択は、特に明記しない限り、式中の他の場所に位置する同じ変項に関して選択する種の選択から独立している。

【0055】

置換基用語に関する第1の例として、置換基 S^1_{example} が S_1 及び S_2 のうちの一方でありかつ置換基 S^2_{example} が S_3 及び S_4 のうちの一方である場合、そのような割り当ては S^1_{example} が S_1 でありかつ S^2_{example} が S_3 である； S^1_{example} が S_1 でありかつ S^2_{example} が S_4 である； S^1_{example} が S_2 でありかつ S^2_{example} が S_3 である； S^1_{example} が S_2 でありかつ S^2_{example} が S_4 である；の選択及びこの選択のうちの各々に相当する選択にしたがって示す本発明の態様を指す。より短い用語「 S^1_{example} が S_1 及び S_2 のうちの1つでありかつ S^2_{example} が S_3 及び S_4 のうちの1つである」を本明細書では相当して簡潔さの目的で用いるが、限定として用いるものでない。上記に一般的表現で記述した置換基用語に関する第1の例は、本明細書に記述するいろいろな置換基割り当てを例示することを意味する。置換基に関して本明細書で前述した表記慣例は、該当する場合、例えば $R^1 \sim ^4$ 、 $R^a \sim ^c$ 、及び Z 、並びに本明細書で用いられる他の任意の一般的置換基記号の員にも拡大適用される。

【0056】

その上、いずれかの員又は置換基に関して2つ以上の割り当てを示す場合、本発明の態様は、独立して解釈する、その挙げる割り当て及びこれらの相当物によって生じさせることが可能ないろいろな組分けを包含する。置換基用語に関する第2の例として、置換基 S_{example} が S_1 、 S_2 及び S_3 のうちの1つであると本明細書で記述する場合、このリストは S_{example} が S_1 である； S_{example} が S_2 である； S_{example} が S_3 である； S_{example} が S_1 及び S_2 のうちの1つである； S_{example} が S_1 及び S_3 のうちの1つである； S_{example} が S_2 及び S_3 のうちの1

つである； $S_{example}$ が S_1 、 S_2 及び S_3 のうちの1つである；そして $S_{example}$ がそのような選択のうちの各々に相当する選択のいずれかである；本発明の態様を指す。より短い用語「 $S_{example}$ が S_1 、 S_2 及び S_3 のうちの1つである」を本明細書では相当して簡潔さの目的で用いるが、限定として用いるものでない。この上に一般的表現で記述した置換基用語に関する第2の例は、本明細書に記述するいろいろな置換基割り当てを例示することを意味する。置換基に関して本明細書で前述した表記慣例は、該当する場合、例えば $R^1 \sim 4$ 、 $R^a \sim c$ 、及びZ、並びに本明細書で用いられる他の任意の一般的置換基記号の員にも拡大適用される。

【0057】

用語「 $C_i \sim j$ 」（ここで、 $j > i$ ）を本明細書においてある種類の置換基に適用する場合、これは i から j （ i 及び j を包含）までの炭素員数の各々及び全てが独立し実現される本発明の態様を指すことを意味する。例として、用語 $C_1 \sim 3$ は独立して1個の炭素員（ C_1 ）を有する態様、2個の炭素員（ C_2 ）を有する態様及び3個の炭素員（ C_3 ）を有する態様を指す。

【0058】

用語 $C_n \sim m$ アルキルは、直鎖であるか又は分枝しているかにかかわらず、鎖中の炭素員の総数 N が $n \leq N \leq m$ （ここで、 $m > n$ ）を満足させる脂肪鎖を指す。

【0059】

本明細書に示す如何なる二置換もいろいろな結合可能性のうちの2つ以上が許容される時にそのようないろいろな可能性を包含させることを意味する。例えば二置換—A—B—（ここで、 $A \neq B$ ）の言及は、本明細書では、Aが第1の置換員と結合しており、かつBが2番目の置換員と結合しているような二置換を指し、かつまた、Aが2番目の置換員と結合しており、かつBが第1の置換員と結合しているような二置換も指す。

【0060】

上述の割り当て及び用語に関する解釈的考慮に従い、本明細書である組に明確に言及する場合、それが化学的に意味がありかつ特に明記しない限り、そのような組の態様が独立して言及され、かつ明確に示した組のサブセットの可能な態様の各々及び全てが言及されることを意味すると理解する。

【0061】

いくつかの実施形態は、式（I）の化合物により提供され、ここでYはCH、ZはCH又はN、及び R^1 は $C_1 \sim 8$ アルキル（無置換又は—OH若しくは—CF₃で置換）、フェニル、ピリジル、ベンジル、ピリジン—2—イルメチル、フェニルエチル、1—フェニル—エチル（それぞれ独立に無置換又はハロ、—CH₃、—OCH₃で置換）、シクロアルキル、—(CH₂)—（単環シクロアルキル）、—(CHR²)—（単環シクロアルキル）、—(CH₂)—（縮合シクロアルキル）、—(CH₂)—（架橋多環シクロアルキル）、—(CH₂)_{0~1}—テトラヒドロフラニル、又は—(CH₂)_{0~1}—テトラヒドロピラニル（それぞれ独立に無置換又は1つ、2つ、若しくは3つの $C_1 \sim 4$ アルキル置換基で置換）である。これら実施形態のいくつかにおいて、 R^1 は、2, 2—ジメチルプロパノール、2, 2—ジメチルプロパン—1—オール、2, 2—ジメチルプロピル、2—メチル—1—プロパン—2—オール、2—メチルプロパン—2—オール、3—プロパノール、（1—メチルエチル）、2, 2—ジメチルプロピル、2—メトキシエチル、2—メチルプロピル、4, 4, 4—トリフルオロブチル、プロピル、ブチル、tert—ブチル、プロパン—1—オール、2—（メチルスルファニル）エチル、2—フェニルエチル、フラン—3—イルメチル、ピリジン—2—イルメチル、（1R）—1—フェニルエチル、ベンジル、フェニル、4—フルオロベンジル、4—メトキシベンジル、4—メチルベンジル、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプト—2—イルメチル、テトラヒドロ—2H—ピラン—4—イル、テトラヒドロフラン—2—イルメチル、（1R, 2R, 3R, 5S）—2, 6, 6—トリメチルビスクロ[3. 1. 1]ヘプト—3—イル、（1R, 2S, 4R）—1, 7, 7—トリメチルビスクロ[2. 2. 1]ヘプト—2—イル、（1S, 2S, 3S, 5R）—2, 6, 6—トリメチルビスクロ[3. 1. 1]ヘプト—3—イル、（1S, 2S,

10

20

30

40

50

4 R) - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル、(1 S, 5 R) - 2, 6, 6-トリメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプト-3-イル、(2 R) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル、(2 S) - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル]、[(2 S) - テトラヒドロフラン-2-イルメチル、(3 R) - テトラヒドロフラン-3-イル、(6, 6-ジメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプト-2-イル) メチル、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチル、アダマンタン-1-イル、2-アダマンチル、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル、又は (6, 6-ジメチル-ビシクロ [3. 1. 1] ヘプト-2-イル) - メチルである。

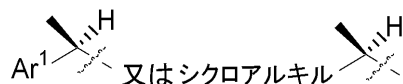
【0062】

10

いくつかの実施形態では、YがCH、かつZがCH又はNならば、R¹は

【0063】

【化7】



である。

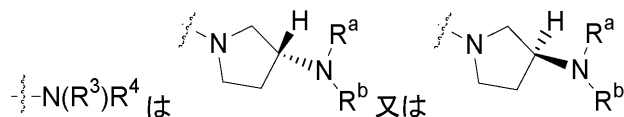
【0064】

いくつかの実施形態では、YがCH、かつZがCH又はNならば、

【0065】

20

【化8】



である。

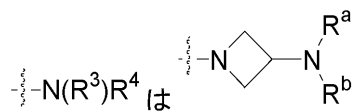
【0066】

いくつかの実施形態では、YがCH、かつZがCH又はNならば、

【0067】

【化9】

30



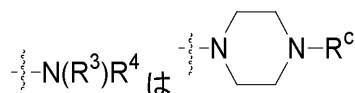
である。

【0068】

いくつかの実施形態では、YがCH、かつZがCH又はNならば、

【0069】

【化10】



40

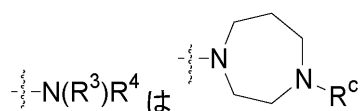
である。

【0070】

いくつかの実施形態では、YがCH、かつZがCH又はNならば、

【0071】

【化11】



である。

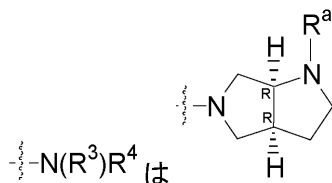
50

【0072】

いくつかの実施形態では、YがCH、かつZがCH又はNならば、

【0073】

【化12】



である。

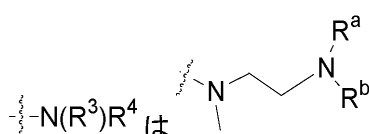
10

【0074】

いくつかの実施形態では、YがCH、かつZがCH又はNならば、

【0075】

【化13】



である。

20

【0076】

いくつかの実施形態では、YがCH、かつZがCH又はNならば、R^aはHである。

【0077】

いくつかの実施形態では、YがCH、かつZがCH又はNならば、R^bはH又はメチルである。

【0078】

いくつかの実施形態では、YがCH、かつZがCH又はNならば、R^cはH又はメチルである。いくつかの実施形態では、YがCH、かつZがCH又はNならば、R²は-CH₃である。

【0079】

いくつかの実施形態では、Y及びZはCHである。

30

【0080】

いくつかの実施形態では、Y及びZはNである。

【0081】

いくつかの更なる実施形態は、式(I)の化合物により提供され、ここでYはN、ZはCH、R¹はC₁~₈アルキル(無置換又は-OH若しくは-CF₃で置換)、フェニル、ピリジル、ベンジル、ピリジン-2-イルメチル、フェニルエチル、1-フェニルエチル(それぞれ独立に無置換又はハロ、-CH₃、-OCH₃で置換)、シクロアルキル、-(CH₂)-(単環シクロアルキル)、-(CHR²)-(単環シクロアルキル)、-(CH₂)-(縮合シクロアルキル)、-(CH₂)-(架橋多環シクロアルキル)、-(CH₂)_{0~1}-テトラヒドロフラニル、又は-(CH₂)_{0~1}-テトラヒドロピラニル(それぞれ独立に無置換又は1つ、2つ、若しくは3つのC₁~₄アルキル置換基で置換)である。これらの実施形態のいくつかでは、R¹は2,2-ジメチルプロパノール、2,2-ジメチルプロパン-1-オール、2,2-ジメチルプロピル、2-メチル-1-プロパン-2-オール、2-メチルプロパン-2-オール、3-プロパノール、(1-メチルエチル)、2,2-ジメチルプロピル、2-メトキシエチル、2-メチルプロピル、4,4,4-トリフルオロブチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル、プロパン-1-オール、2-(メチルスルファニル)エチル、2-フェニルエチル、フラン-3-イルメチル、ピリジン-2-イルメチル、(1R)-1-フェニルエチル、ベンジル、フェニル、4-フルオロベンジル、4-メトキシベンジル、4-メチルベンジル、ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメチル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テト

40

50

ラヒドロフラン-2-イルメチル、(1R, 2R, 3R, 5S)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3. 1. 1]ヘプト-3-イル、(1R, 2S, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル、(1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3. 1. 1]ヘプト-3-イル、(1S, 2S, 4R)-ビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル、(1S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3. 1. 1]ヘプト-3-イル、(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル、(2S)-ビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル]、[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル、(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル、(6, 6-ジメチルビシクロ[3. 1. 1]ヘプト-2-イル)メチル、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチル、アダマンタン-1-イル、2-アダマンチル、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル、又は(6, 6-ジメチル-ビシクロ[3. 1. 1]ヘプト-2-イル)-メチルである。

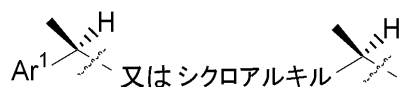
10

【0082】

いくつかの実施形態では、YがN、かつZがCHならば、R¹は

【0083】

【化14】



20

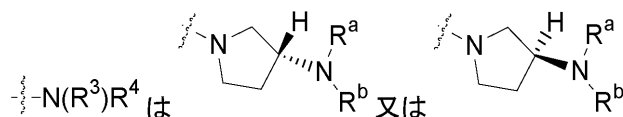
である。

【0084】

いくつかの実施形態では、YがN、かつZがCHならば、

【0085】

【化15】



30

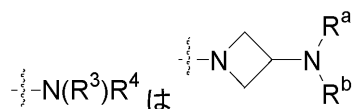
である。

【0086】

いくつかの実施形態では、YがN、かつZがCHならば、

【0087】

【化16】



である。

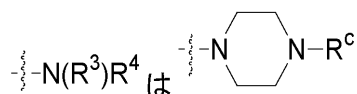
【0088】

いくつかの実施形態では、YがN、かつZがCHならば、

40

【0089】

【化17】



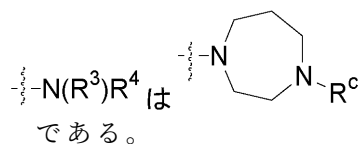
である。

【0090】

いくつかの実施形態では、YがN、かつZがCHならば、

【0091】

【化 1 8】

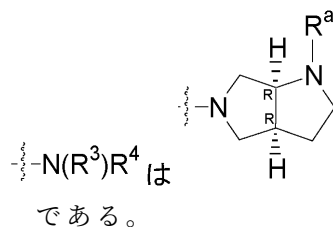


【0092】

いくつかの実施形態では、YがN、かつZがCHならば、

【0093】

【化 1 9】



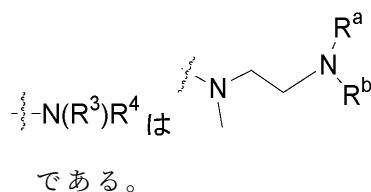
10

【0094】

いくつかの実施形態では、YがN、かつZがCHならば、

【0095】

【化 2 0】



20

【0096】

いくつかの実施形態では、YがN、かつZがCHならば、R^aはHである。

【0097】

いくつかの実施形態では、YがN、かつZがCHならば、R^bはH又はメチルである。

【0098】

いくつかの実施形態では、YがN、かつZがCHのとき、R^cはH又はメチルである。

30

【0099】

いくつかの実施形態では、YがN、かつZがCHならば、R²は-CH₃である。

【0100】

いくつかの実施形態では、YがN、かつZがCHである。

【0101】

本発明は、また、式(I)により表わされる化合物の薬剤として許容される塩、好ましくは上記の化合物及び本明細書に例示する具体的な化合物の薬剤として許容される塩並びにその塩を用いた治療方法も包含する。

【0102】

「製薬学的に許容される塩」は、無毒で生物学的に許容されるか又は他の様式で当該被験体に投与するのに生物学的に適した、式(I)により表わされる化合物の遊離酸又は塩基の塩を意味することを意図する。一般的には、G. S. Paulekuhn, et al., 「Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database」, J. Med. Chem., 2007, 50:6665~72、S. M. Berge, et al., 「Pharmaceutical Salts」, J Pharm Sci., 1977, 66:1~19、及び Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002

40

50

を参照されたい。製薬学上許容できる塩の例は、薬理学的に効果があり、過度の毒性、刺激又はアレルギー反応を起こすことなく患者の組織に接触するのに適したものである。式

(I) の化合物は十分に酸性の基、十分に塩基性の基又は両方の種類の官能基を持つ場合があり、したがっていろいろな無機又は有機塩基並びに無機及び有機酸と反応して製薬学的に許容される塩を生じ得る。典型的な製薬学的に許容される塩の例には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、燐酸塩、一水素燐酸塩、二水素燐酸塩、メタ燐酸塩、ピロ燐酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、蟻酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、こはく酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1, 4-二酸塩、ヘキシン-1, 6-二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 γ -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタン-スルホン酸塩、プロパン-スルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩及びマンデル酸塩が含まれる。

10

【0103】

式(I)の化合物が塩基性窒素を含有する場合、当該技術分野で利用可能な好適な方法のいずれか、例えば遊離塩基を無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸、ホウ酸、燐酸などでか、又は有機酸、例えば酢酸、フェニル酢酸、プロピオン酸、ステアリン酸、乳酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、イセチオン酸、こはく酸、吉草酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、オレイン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ピラノシジル酸 (pyranosidyl acid)、例えばグルクロン酸又はガラクトン酸など、アルファーヒドロキシ酸、例えばマンデル酸、クエン酸又は酒石酸など、アミノ酸、例えばアスパラギン酸、グルタル酸又はグルタミン酸など、芳香族酸、例えば安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、ナフトエ酸又は桂皮酸など、スルホン酸、例えばラウリルスルホン酸、p-トルエン-スルホン酸、メタン-スルホン酸、エタン-スルホン酸、本明細書に例として示した酸などのような酸の適合し得る任意混合物及び当該技術分野の技術の通常レベルに照らして相当物又は許容される代替物であると見なされる他の酸及びこれらの混合物のいずれかで処理する方法などで所望の製薬学的に許容される塩を調製することができる。

20

30

【0104】

式(I)の化合物が複数個の塩基性窒素を含む場合、当業者には、この好適な塩に、1つ以上の無機酸又は有機酸同等物によって形成される塩が含まれることが理解されるであろう。式(I)の好ましい実施形態では、このような塩にはビス塩酸塩が含まれる。

【0105】

式(I)の化合物が酸、例えばカルボン酸又はスルホン酸などの場合、好適な方法のいずれか、例えば遊離酸を無機又は有機塩基、例えばアミン(第一級、第二級又は第三級)、アルカリ金属の水酸化物又はアルカリ土類金属の水酸化物、本明細書に例として示した塩基などのような塩基の適合し得る任意混合物及び当該技術分野の技術の通常レベルに照らして相当物又は許容される代替物であると見なされる他の塩基及びこれらの混合物のいずれかで処理する方法などで所望の製薬学的に許容される塩を調製することができる。好適な塩の具体例には、アミノ酸、例えばN-メチル-L-グルカミン、リジン、コリン、グリシン及びアルギニンなど、アンモニア、炭酸塩、重炭酸塩、第一級、第二級及び第三級アミン及び環式アミン、例えばトロメタミン、ベンジルアミン、ピロリジン、ペペリジン、モルホリン及びピペラジンなどから生じさせた有機塩、並びにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム及びリチウムから生じさせた無機塩が含まれる。

40

【0106】

本発明は、また、式(I)の化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグ及び製薬学的

50

に許容されるプロドラッグを用いた治療方法にも関する。用語「プロドラッグ」は、被験体に投与した後に化学的又は生理学的プロセス、例えば生体内で起こる加溶媒分解又は酵素による開裂などによるか、又は生理学的条件下で当該化合物になる（例えばプロドラッグを生理学的 pH にすると式 (I) の化合物に変化する）指定化合物の前駆体を意味する。「製薬学的に許容されるプロドラッグ」は、無毒であるか、生物学的に許容されるか又は他の様式で当該被験体に投与するに生物学的に適したプロドラッグである。適切なプロドラッグ誘導体の選択及び調製の説明的な操作手順は、例えば、「Design of Prodrugs」, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 に説明される。

【0107】

プロドラッグの例には、式 (I) の化合物の遊離アミノ、ヒドロキシ又はカルボン酸基とアミド又はエステル結合で共有結合したアミノ酸残基を有する化合物又はアミノ酸残基の数が 2 以上（例えば 2、3 又は 4）のポリペプチド鎖を有する化合物が含まれる。アミノ酸残基の例には、天然に存在する 20 種類のアミノ酸（これらは一般に 3 文字記号で表わされる）ばかりでなく 4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デモシン、イソデモシン、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、ベーターアラニン、ガンマーアミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン及びメチオニンスルホンが含まれる。

【0108】

追加の種類のプロドラッグの製造を例えば式 (I) の構造物が有する遊離カルボキシル基にアミド又はアルキルエステルとして誘導体化を受けさせることなどで実施することも可能である。典型的なアミドには、アンモニア、第一級 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン及び第二級ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミンから生じさせたアミドが含まれる。第二級アミンには、5 員若しくは 6 員のヘテロシクロアルキル又はヘテロアリアル環部分が含まれる。アミドの例には、アンモニア、 $C_1 \sim 3$ アルキル第一級アミン及びジ ($C_1 \sim 2$ アルキル) アミンから生じさせたアミドが含まれる。本発明の典型的なエステルには、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_5 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル及びフェニル ($C_1 \sim 6$ アルキル) エステルが含まれる。好適なエステルにはメチルエステルが含まれる。プロドラッグはまた、遊離ヒドロキシ基に半こはく酸エステル、燐酸エステル、ジメチルアミノ酢酸エステル及びホスホリルオキシメチルオキシカルボニルを包含する基を用いた誘導体化を、Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115 ~ 130 に概略が示されている手順にしたがって受けさせることで調製することも可能である。また、ヒドロキシ及びアミノ基のカルバメート誘導体もプロドラッグをもたらし得る。また、ヒドロキシ基のカーボネート誘導体、スルホン酸エステル及び硫酸エステルもプロドラッグをもたらし得る。また、ヒドロキシ基に誘導体化を（アシルオキシ）メチル及び（アシルオキシ）エチルエーテル（このアシル基はアルキルエステルであってもよく、場合により 1 個以上のエーテル、アミン若しくはカルボン酸官能で置換されていてもよい、又はアシル基は上述したようなアミノ酸エステルである）として受けさせることもプロドラッグを生じさせるに有効である。この種のプロドラッグは、Robinson et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 10 ~ 18 に記述されているように調製することができる。また、遊離アミンに誘導体化をアミド、スルホンアミド又はホスホンアミドとして受けさせることも可能である。そのようなプロドラッグ部分の全部にエーテル、アミン及びカルボン酸官能を包含する基が組み込まれている場合がある。

【0109】

本発明は、また、式 (I) の化合物の製薬学的に活性な代謝産物及び代謝産物を本発明の方法で用いることにも関する。「製薬学的に活性な代謝産物」は、式 (I) の化合物又はこれの塩が体内で代謝を受けることで生じた薬理学的に有効な生成物を意味する。ある化合物のプロドラッグ及び活性な代謝産物の測定は当該技術分野で既知又は利用可能な常規技術を用いて実施可能である。例えば、Bertolini et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011 ~ 2016、Shan et al., J. P

10

20

30

40

50

harm. Sci. 1997, 86 (7), 765~767、Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220~230、Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 255~331、Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985)、及びLarsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991)を参照されたい。

【0110】

本発明の式(I)の化合物及びこれらの製薬学的に許容される塩、製薬学的に許容されるプロドラッグ及び製薬学的に活性な代謝産物(単独であれ組み合わせであれ)(集合的に「活性薬剤」)はヒスタミンH₄受容体モジュレーターとして本発明の方法で用いるのに有用である。ヒスタミンH₄受容体活性をモジュレートするこのような方法は、ヒスタミンH₄受容体を、有効量の、式(I)の化合物、式(I)の化合物の製薬上許容できる塩、式(I)の化合物の製薬上許容できるプロドラッグ及び式(I)の化合物の製薬学的な活性代謝物より選択される少なくとも1つの化学物質に曝露させることを含む。本発明の実施形態は、ヒスタミンH₄受容体活性を阻害する。

10

【0111】

いくつかの実施形態では、ヒスタミンH₄受容体が、例えば本明細書に記述されているようなヒスタミンH₄受容体活性によって媒介される疾病、疾患、若しくは医学的状态であると診断される、又はこれらに罹患している被験体の体内にある。症状又は病状を「医学的状态、疾患又は疾病」の範囲内に包含させることが意図される。

20

【0112】

したがって、本発明は、ヒスタミンH₄受容体活性が媒介する疾病、疾患、若しくは状態であると診断される、又はそれに罹患している被験体を治療する目的で本明細書に記述する活性薬剤を用いる方法に関する。本発明による活性薬剤はしたがって抗炎症剤として用い得る。本発明による活性薬剤は、痛みの治療にも使用することができる場合がある。

【0113】

いくつかの態様では、本発明の活性薬剤を炎症を治療する目的で投与する。炎症はいろいろな疾病、疾患又は状態、例えば炎症性疾患、アレルギー性疾患、皮膚疾患、自己免疫病、リンパ系疾患及び免疫不全疾患(以下により具体的に示す疾患及び疾病を包含)などに関連している場合がある。炎症の発症及び増悪に関連した炎症性疾患又は炎症が媒介する疾病又は状態には、これらに限定するものでないが、急性炎症、アレルギー性炎症及び慢性炎症が含まれる。

30

【0114】

本発明による炎症の治療には、局所的治療が含まれる。例えば、掻痒症、蕁麻疹、及びアトピー性皮膚炎などの病状の局所的治療である。

【0115】

本発明によるヒスタミンH₄受容体モジュレート剤で治療可能な炎症の種類の例としては、アレルギー、喘息、ドライアイ、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ(Ohki, E. et al. Biol. Pharm. Bull. 2007, 30(11), 2217~2220を参照)、多発性硬化症、炎症性腸疾患(大腸炎、クローン病、及び潰瘍性大腸炎を含む)、乾癬、掻痒症、皮膚の痒み、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹(蕁麻疹性丘疹)、目の炎症(例えば手術後の目の炎症)、結膜炎、ドライアイ、鼻ポリープ、アレルギー性鼻炎、鼻のかゆみ、強皮症、自己免疫性甲状腺疾患、手術後癒着(米国特許出願公開第2007/0185163号を参照)、及び免疫媒介による(1型としても知られる)糖尿病及び狼瘡など、疾病のある段階での過剰又は長期的な炎症を特徴とする複数の病状のうちいずれか1つによる炎症が含まれる。本発明の範囲内において、2型糖尿病などの代謝性疾患の治療も予見される。本発明の範囲内において治療が予見される他の代謝性疾患には、慢性腎不全、肝臓性胆汁鬱滞、及び糖尿病が挙

40

50

げられる。

【0116】

炎症をもたらす他の自己免疫病には、重症筋無力症、自己免疫性神経障害、例えばギラン・バレー、自己免疫性ブドウ膜炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性血小板減少症、側頭動脈炎、抗リン脂質症候群、血管炎、例えばヴェーゲナー肉芽腫症、ベーチェット病、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎及び精巣炎、副腎の自己免疫病、多発性筋炎、皮膚筋炎、脊椎関節症、例えば強直性脊椎炎及びシェーグレン症候群が含まれる。

【0117】

本発明によるヒスタミンH₄受容体をモジュレートする薬剤を用いて治療可能な掻痒には、アレルギー性皮膚疾患（例えばアトピー性皮膚炎及び蕁麻疹）の症状が含まれる。

10

【0118】

気分障害及び不安障害の治療も、本発明の範囲において予見される。このような気分障害の例としては、大鬱病性障害、双極性障害、治療抵抗性大鬱病性障害、及び治療抵抗性双極性障害が含まれる。このような不安障害の例としては、全般性不安障害、社交恐怖症、及び心的外傷後ストレス障害が含まれる。

【0119】

他の実施態様では、本発明の活性薬剤は、アレルギー、関節リウマチ、喘息、自己免疫病又は掻痒を治療する目的で投与される。

【0120】

20

このように、本活性薬剤はヒスタミンH₄受容体活性が媒介する疾病、疾患、若しくは状態と診断される、又はそれに罹患している被験体を治療する目的で使用可能である。本明細書で用いる用語「治療する」又は「治療」は、ヒスタミンH₄受容体活性をモジュレートすることによって治療的又は予防的な利益をもたらす目的で本発明の活性薬剤又は組成物を被験体に投与することを指すことを意図する。治療には、ヒスタミンH₄受容体活性のモジュレーションが媒介する疾病、疾患若しくは状態又はそのような疾病、疾患若しくは状態の1種以上の症状を回復に向かわせること、改善すること、軽減すること、進行を抑制すること又はひどさを和らげること又は予防することが含まれる。用語「被験体」は、そのような治療を必要としている哺乳動物患者、例えば人などを指す。本発明のいくつかの実施形態では、獣医学分野での使用が予見される。「モジュレーター」には阻害剤及び活性化剤の両方が含まれ、ここで、「阻害剤」は、ヒスタミンH₄受容体の発現又は活性を低下させるか、防止するか、不活性にするか、脱感作させるか又は下方調節する化合物を指し、「活性化剤」は、ヒスタミンH₄受容体の発現又は活性を増加させるか、活性化させるか、助長するか、感作させるか又は上方調節する化合物である。

30

【0121】

本発明による治療方法では、そのような疾病、疾患若しくは状態に罹患している、又はそれと診断される被験体に本発明による少なくとも1種の活性薬剤の有効量を投与する。「有効量」とは、対象の疾病、障害又は状態にかかる治療を必要とする患者において、望ましい治療的又は予防的効果を一般的にもたらすのに十分な量又は十分な投与量を意味する。本発明の活性薬剤の有効量又は用量は、常規方法、例えばモデリング、用量漸増試験又は臨床試験など、及び常規要因、例えば投与の様式若しくは経路、又は薬剤送達など、薬剤の薬物動態、疾病、疾患又は状態のひどさ及び過程、被験体が以前又は現在受けている治療、被験体の健康状態及び薬剤に対する反応及び治療を施す医者判断などを考慮に入れることで確定することができる。活性薬剤の典型的な用量は、被験体の体重1kg当たり約0.001～約200mg/日、好適には約0.05～100mg/kg/日、又は1回又は投薬単位を分割（例えばBID、TID、QID）して約1～35mg/kg/日又は約0.1～10mg/kg/日の範囲である。体重70kgのヒトでは、好適な用量の例示的な範囲は、約1～200mg/日、又は約5～50mg/日である。

40

【0122】

患者の疾病、疾患、又は状態の改善が生じたならば用量を予防又は維持治療に適した量

50

に調整してもよい。例えば、投与の量及び頻度又は両方を症状の関数として所望の治療若しくは予防効果が維持される度合にまで少なくしてもよい。勿論、症状が適切な度合にまで改善したならば治療を止めてもよい。しかしながら、症状がいくらか再発する時には長期を基準にした断続的治療を患者に受けさせる必要がある。

【0123】

加えて、本発明の活性薬剤を上記状態の治療で追加的有効成分と組み合わせて用いることも可能である。そのような追加的有効成分を式(I)の活性薬剤とは個別であるが一緒に投与してもよい、又は本薬剤と一緒に本発明による製薬学的組成物に含有させることも可能である。典型的な実施形態における追加的有効成分は、ヒスタミンH₄受容体活性が媒介する状態、疾患又は疾病の治療に有効であることが知られているか又は確認された化合物、例えば別のヒスタミンH₄受容体モジュレーター又は個々の状態、疾患又は疾病に関連した別の標的に対して有効な化合物などである。そのような組み合わせを用いると効力が向上する(例えば本発明による薬剤が示す効力又は効果を高める化合物を組み合わせに含めることなどで)か、1種以上の副作用を低下させるか、又は本発明による活性薬剤の必要量を低下させることができる。

10

【0124】

標的受容体をモジュレートすることに言及する時の「有効量」は、そのような受容体を示す活性に影響を与えるに十分な量を意味する。標的受容体活性の測定は常規の分析方法を用いて実施してもよい。標的受容体のモジュレーションはいろいろな設定(検定を包含)で用いるに有用である。

20

【0125】

本発明の活性薬剤を単独でか又は1種以上の追加的有効成分と一緒に用いることで、本発明の製薬学的組成物を構築する。本発明の製薬学的組成物は、(a)本発明による、有効量の少なくとも1つの活性薬剤と、所望により(b)製薬上許容できる賦形剤と、を含む。

【0126】

「製薬学的に許容される賦形剤」は、薬理学的組成物に添加されるか若しくは他の様式で薬剤の投与を助長する賦形剤、担体若しくは希釈剤として用いられかつそれと適合し得る無毒であるか、生物学的に許容されるか又は他の様式で被験体に投与するに生物学的に適した物質、例えば不活性な物質などを指す。賦形剤の例には、炭酸カルシウム、磷酸カルシウム、いろいろな糖及びいろいろな種類の澱粉、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油並びにポリエチレンポリエチレングリコールが含まれる。

30

【0127】

1投与単位以上の活性薬剤を含有する製薬学的組成物の送達形態物の調製は、適切な製薬学的賦形剤を用い、かつ当業者に既知であるか又は利用可能になるであろう配合技術を用いて実施可能である。本発明の方法では、そのような組成物を適切な送達経路、例えば経口、非経口、直腸、局所若しくは眼経路などでか、又は吸入によって投与してもよい。

【0128】

そのような製剤の形態は錠剤、カプセル、小袋、糖衣錠、粉末、顆粒、ロゼンジ、再構成用粉末、液状製剤又は座薬であってもよい。本組成物を好適には静脈内輸液、局所適用又は経口投与に適するように構築する。

40

【0129】

経口投与の場合、本発明の活性薬剤を錠剤又はカプセルの形態でか、又は溶液、乳液若しくは懸濁液として提供してもよい。経口組成物の調製では、本活性薬剤を投薬量が例えば1日当たり約0.05~約50mg/kg又は1日当たり約0.05~約20mg/kg又は1日当たり約0.1~約10mg/kgなどになるように構築してもよい。

【0130】

経口錠剤に本有効成分1種又は2種以上を含有させてもよく、それらを適合し得る製薬学的に許容される賦形剤、例えば希釈剤、崩壊剤、結合剤、滑剤、甘味剤、香味剤、着色剤及び防腐剤などと混合してもよい。適切な不活性充填剤には、炭酸ナトリウム及びカル

50

シウム、磷酸ナトリウム及びカルシウム、ラクトース、澱粉、糖、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトールなどが含まれる。典型的な経口用液状賦形剤には、エタノール、グリセロール、水などが含まれる。澱粉、ポリビニルピロリドン（PVP）、澱粉グリコール酸ナトリウム、微結晶性セルロース及びアルギン酸が典型的な崩壊剤である。結合剤には澱粉及びゼラチンが含まれ得る。滑剤を存在させる場合、これはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであってもよい。必要ならば、錠剤にモノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどのような材料を用いた被覆を受けさせることで胃腸管内で起こる吸収を遅らせてもよい、又は腸溶性被膜によって被覆してもよい。

【0131】

10

経口投与用カプセルには、硬質及び軟質ゼラチン製カプセルが含まれる。硬質ゼラチン製カプセルの調製では、有効成分1種又は2種以上を固体状、半固体状又は液状の希釈剤と混合してもよい。軟質ゼラチン製カプセルの調製は、有効成分を水、油、例えば落花生油又はオリーブ油など、液状パラフィン、短鎖脂肪酸のモノとジグリセリドの混合物、ポリエチレングリコール400又はプロピレングリコールと混合することで実施可能である。

【0132】

経口投与用の液体は、懸濁液、溶液、乳液若しくはシロップの形態であってもよい、又は使用前に水若しくは他の適切な媒体でもどす凍結乾燥品であってもよい、又は水でもどす乾燥製品として提供することも可能である。そのような液状組成物に場合により製薬学的に許容される賦形剤、例えば懸濁剤（例えばソルビトール、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルなど）；非水性媒体、例えば油（例えばアーモンド油又は分別ヤシ油）、プロピレングリコール、エチルアルコール又は水；防腐剤（例えばp-ヒドロキシ安息香酸メチル又はプロピル又はソルビン酸）；湿潤剤、例えばレシチンなど；及び必要ならば香味又は着色剤を含有させてもよい。

20

【0133】

本発明の活性薬剤は非経口経路で投与してもよい。例えば、組成物を直腸投与の目的で座薬として構築してもよい。静脈内、筋肉内、腹腔内又は皮下経路を包含する非経口用途の場合、本発明の薬剤を適切なpH及び等張性になるように緩衝剤を入れておいた無菌の水溶液若しくは懸濁液、又は非経口的に許容される油として提供してもよい。適切な水性媒体には、リンゲル溶液及び等張性塩化ナトリウムが含まれる。そのような形態物を単位投薬形態物、例えばアンプル若しくは使い捨て可能注射デバイス、複数回使用形態、例えば適切な用量を取り出すことが可能なバイアルなど、又は注射可能製剤を生じさせる目的で使用可能な固体形態物若しくは予濃縮液の形態で提供してもよい。具体的な輸液投薬量は製薬学的担体と混ざり合っている薬剤が数分から数日の範囲の期間に渡って約1~1000 µg/kg分の範囲で輸液される量である。

30

【0134】

局所適用の場合には、本薬剤を媒体に対する薬剤の濃度が約0.1%~約10%になるように製薬学的担体と混合してもよい。本発明の薬剤を投与する別の様式では経皮送達を行う目的でパッチ製剤を利用してもよい。

40

【0135】

本発明の方法では、別法として、活性薬剤を吸入、鼻又は口経路、例えばスプレー製剤（適切な担体も含有させておいたもの）などとして投与してもよい。

【0136】

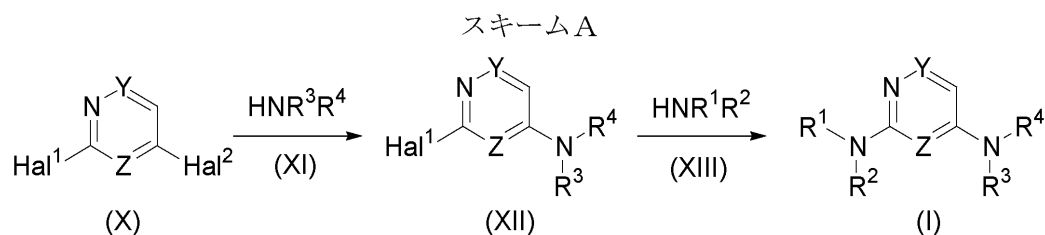
ここに、本発明の方法で用いるに有用な典型的化学物質を、以下の一般的調製及び以下の具体的実施例に例示する合成スキームに言及することで記述する。本明細書に示すいろいろな化合物を得るに最終的に必要な置換基が適宜保護の有無で反応スキーム全体に渡って担持され所望生成物がもたらされるように、出発材料を適切に選択することができることを技術者は理解するであろう。別法として、最終的に必要な置換基の代わりに反応スキ

50

ーム全体に渡って担持されかつ適宜必要な置換基と置き換わり得る適切な基を用いる必要があるか、又はその方が好ましい場合もある。スキームAに記述されている反応はそれぞれ、好ましくは、ほぼ室温から、使用する有機溶媒の還流温度までの間の温度で実施される。特に明記しない限り、変数は、上記で式 (I) に言及する時に定義したとおりである。

【0137】

【化21】



10

【0138】

スキームAに示すように、式 (I) の化合物は、化合物 (X) と、アミン (XII) 及びアミン (XIII) との一連の反応により調製される。Y 及び Z が CH であり、Hal¹ がクロロであり、Hal² がクロロ、ブromo、又はヨードであるとき、パラジウム触媒のアミン化によるアミン (XII) の付加で、化合物 (XII) が得られる。アミン化反応は、例えばトリス (ジベンジリデン-アセトン) ジパラジウム (0) (Pd₂(dba)₃)、又はテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムなどのパラジウム (0) 触媒、例えば 4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサントセン (キサントホス)、2-ジクロロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (X-Phos)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (dppf)、2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル (BINAP)、Cy-MA P [(2'-ジシクロヘキシルホスファニルビフェン-2-イル) ジメチルアミン]、Cy₂P (Ph-Ph) (ジクロロヘキシル-2-ビフェニルホスファン)、tBu₂P (Ph-Ph) (ジ-tert-ブチル-2-ビフェニルホスファン)、tBu₃P、又はIPr・HCl (IPr=1, 4-ビス (2, 6-ジイソプロピル) イミダゾール-2-イリデン) などの配位子、及び、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、リチウム又はナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド、又はCs₂CO₃などの塩基の存在下、トルエン、テトラヒドロフラン (THF)、ジメチルアセトアミド (DMA)、ジメトキシエタン (DME)、若しくはtert-ブタノール、又はこれらの混合物の溶媒中で、約50℃～約140℃の温度で実施される (Jiet al. J. Org. Chem. 2003, 24, 4611～4614)。好ましくは、反応はPd₂(dba)₃、キサントホス、及びナトリウムtert-ブトキシドを使用し、トルエン中で、約70℃～約110℃の温度で実施される。

20

30

【0139】

Y 及び Z が CH、Hal¹ がクロロである化合物 (XII) は、次に、上記のように、アミン (XIII) とのパラジウム触媒アミン化により、式 (I) のピリジンに変換される。好ましくは、反応は酢酸パラジウム (II) (Pd(OAc)₂)、BINAP、及びナトリウムtert-ブトキシドを使用し、トルエン、DMA、又はtert-ブタノール (又はこれらの混合物) 中で、約50℃～約110℃の温度で実施される。

40

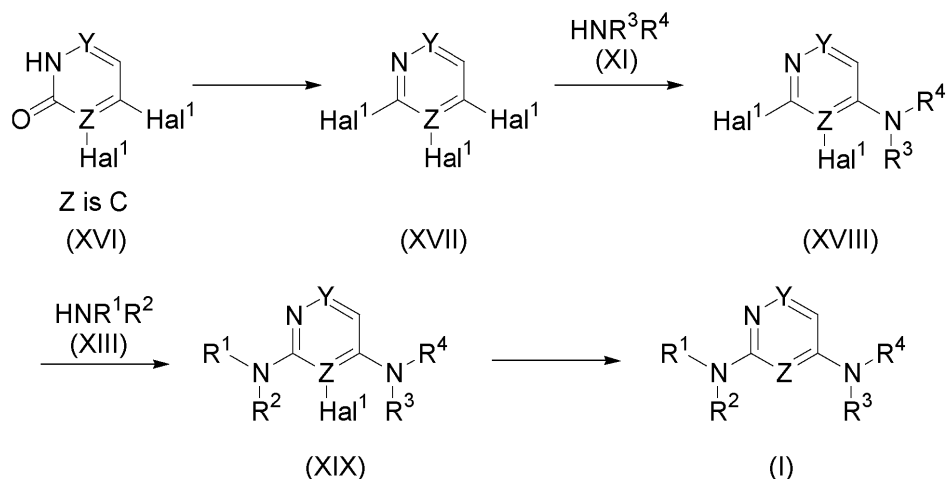
【0140】

Y が CH、Z が N、Hal¹ がクロロ、Hal² がクロロ、ブromo、又はヨードの場合、化合物 (X) は、三級アミン塩基 (例えばジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミン) の存在の有無を問わず、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-アミルアルコール、ペンタン-1-オール、THF、又はアセトニトリル、又はこれらの混合物の有機溶媒中で、約0℃～約180℃の温度 (従来の加熱方法によって、又はマイクロ波条件によって) で、アミン (XII) との置換により反応し、式 (XII) の化合

50

【化 2 3】

スキーム C



10

【0146】

スキーム C に示すように、Y が N、Z が C、Hal¹ がクロロである化合物 (XVI) は、当業者に既知の条件を用い、化合物 (XVI) の塩素化によって調製される。例えば、塩化ホスホリルと約 65℃～約 120℃の温度範囲での反応により、化合物 (XVI) を得る。化合物 (XVI) は、三級アミン塩基（例えばジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミン）により、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-アミルアルコール、ペンタン-1-オール、THF、又はアセトニトリル、又はこれらの混合物の有機溶媒中で、約 23℃～約 180℃の温度（従来の加熱方法によって、又はマイクロ波条件によって）で、アミン (XI) との置換により反応する。化合物 (XVIII) は次に、記載されている置換条件を使用してアミン (XIII) と反応し、ピリダジン (I) をもたらす。蟻酸アンモニウムの存在下、メタノールなどの極性溶媒中で、約 65℃～約 85℃の温度範囲におけるハロピリダジン (XIX) と還元剤（例えば 10%パラジウム炭素）との反応によって、式 (I) の化合物を得る。

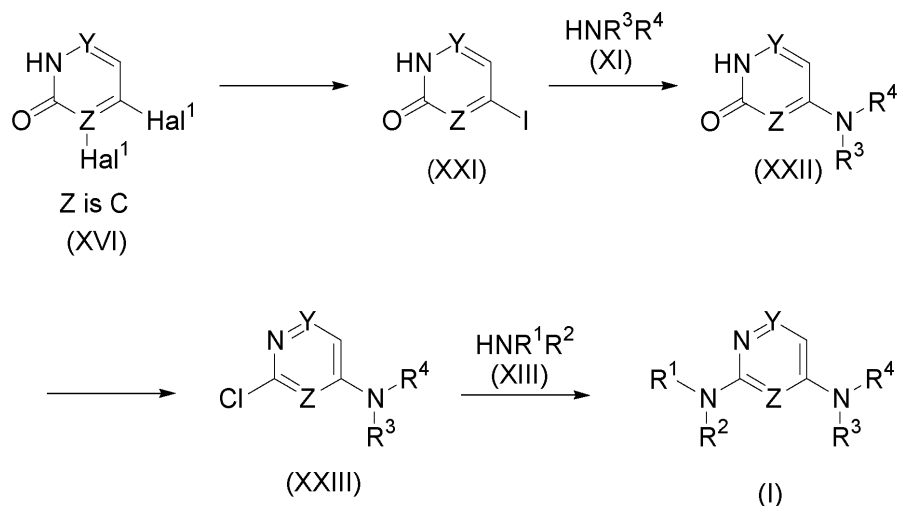
20

【0147】

30

【化 2 4】

スキーム D



40

【0148】

スキーム D に示すように、Y が N、Z が C、Hal¹ がクロロである化合物 (XVI) は、100℃～150℃の温度範囲でヨウ化水素酸（57%）と反応し、5-ヨード-4H-ピリダジン-3-オン中間体 (XXI) をもたらす。次に、メタノール、エタノール

50

、イソプロパノール、*tert*-アミルアルコール、ペンタン-1-オール、THF、又はアセトニトリル、又はこれらの混合物の有機溶媒中で、約23℃～約180℃の温度範囲（従来の加熱方法によって、又はマイクロ波条件によって）で、中間体（XXI）をアミン（XI）と置換的に反応させることにより、式（XXII）の化合物を得る。当業者に既知の条件を用い、例えば、塩化ホスホリルと約65℃～約120℃の温度範囲で反応させることによって、化合物（XXII）の塩素化を行い、化合物（XXIII）を得る。化合物（XXIII）は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*tert*-アミルアルコール、ペンタン-1-オール、THF、若しくはアセトニトリル、又はこれらの混合物の有機溶媒中で、約23℃～約200℃の温度（従来の加熱方法によって、又はマイクロ波条件によって）で、アミン（XIII）と置換的に反応させることにより、式（I）の化合物を得る。

10

【0149】

上記のスキームにおいて、ジアミン $\text{HN}R^3R^4$ （XIII）は、 R^a 又は R^c 置換基の代わりに、例えば*tert*-ブトキシカルボニル（Boc）基又はベンジル基などの窒素保護基（PG）を含んでおり、この保護基は当業者に既知の脱保護条件によって除去され、 R^a 又は R^c がHである化合物をもたらす。例えば、*tert*-ブトキシカルボニル基は、TFA（無希釈又は CH_2Cl_2 などの溶媒中）などの有機酸、又はHClなどの無機酸を用いて（1，4-ジオキサン、エーテル、メタノール、イソプロパノール、若しくは蟻酸、又はそれらの混合物などの溶媒中において）除去される。還元的アミン化又はアルキル化の手順を用いて、 R^c がHである化合物を、 R^c が $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルである化合物に変換することができる。

20

【0150】

式（I）の化合物から対応する塩を生じさせる変換は当該技術分野に記述されている方法を用いて実施可能である。例えば、式（I）のアミンは、 Et_2O 、 CH_2Cl_2 、THF、MeOH、クロロホルム、又はイソプロパノールなどの溶媒中でトリフルオロ酢酸、HCl又はクエン酸により処理されて対応する塩形態を与える。別の方法としては、トリフルオロ酢酸又は蟻酸の塩が、逆相HPLC精製条件の結果として取得される。式（I）の化合物の製薬上許容される塩の結晶形態は、極性溶媒（極性溶媒混合物及び極性溶媒の水性混合物を含む）から、又は非極性溶媒（非極性溶媒の混合物を含む）からの再結晶化によって結晶形態で得ることができる。

30

【0151】

上述したスキームにしたがって調製される化合物は、鏡像特異的、ジアステレ特異的若しくは位置特異的合成によるか、又は分割により、単一の鏡像異性体、ジアステレオマー又は位置異性体として得ることができる。別法として、この上記のスキームにしたがって調製される化合物をラセミ（1：1）又は非ラセミ（1：1ではない）混合物としてか、又はジアステレオマー若しくは位置異性体の混合物として得てもよい。鏡像異性体のラセミ及び非ラセミ混合物が得られる場合、当業者に既知の通常の方法、例えばキラルクロマトグラフィー、再結晶化、ジアステレオマー塩生成、ジアステレオマー付加体を生じさせる誘導体化、生体内変換又は酵素による変換などを用いて単一の鏡像異性体を単離することができる。位置異性体又はジアステレオマー混合物が得られる場合、通常方法、例えばクロマトグラフィー又は結晶化などを用いて単一の異性体を分離することができる。

40

【0152】

以下の具体的実施例は本発明及び好適ないろいろな態様を更に例示する目的で示すものである。

【実施例】

【0153】

以下の実施例に記述する化合物及び対応する分析データを得ようとする時、特に明記しない限り、以下の実験及び分析プロトコルに従った。

【0154】

特に記載がない限り、反応混合物は窒素雰囲気中、室温（rt）で磁氣的に攪拌された

50

。溶液を「乾燥」させる場合は、一般に、例えば Na_2SO_4 又は MgSO_4 などの乾燥剤で乾燥させる。混合物、溶液及び抽出液を「濃縮」する場合、それらは典型的にはロータリーエバポレーターを用いて減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー精製（FCC）にはシリカゲル（ SiO_2 ）を使用した。用いた溶離剤はカッコ内に記載されている。

【0155】

マイクロ波加熱は、Biotageマイクロ波用バイアルを使用し、Personal Chemistry Emrys（商標）オプチマイザー上で実施された。

【0156】

分析用逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）は、Phenomenex ON YX（登録商標）モノリシックC18（ $5\mu\text{m}$ 、 $4.6\times 100\text{mm}$ ）カラムを用いてHewlett Packard HPLCシリーズ1100で実施された。検出は $\lambda = 230$ 、 254 及び 280nm で行われた。流量は $1\text{mL}/\text{分}$ であった。勾配は 5.0 分間で $10\sim 90\%$ アセトニトリル／水（ 20mM NH_4OH ）であった。YMCパックスODS $250\times 30\text{mm}$ カラムを備えたDionex装置で、勾配は 15 分間で $10\sim 50\%$ NH_4OH （アセトニトリル中）（水 0.05% ）、流量 $70\text{mL}/\text{分}$ で、分取逆相HPLCが実施された。別の方法としては、Waters XBridge C18カラム（ $100\times 30\text{mm}$ ）を備えたWaters LC/MS上で、勾配は 15 分間で $1\sim 25\%$ アセトニトリル／水（ 0.05% トリフルオロ酢酸（TFA））、流量 $44\text{mL}/\text{分}$ で、化合物が精製された。C18（ $5\mu\text{m}$ 、 $4.6\times 150\text{mm}$ ）カラムを備えたAgilent HPLC上で、分析用逆相HPLCが実施された。検出は $\lambda = 214$ 及び 254nm で行われた。流量は $1\text{mL}/\text{分}$ であった。勾配は、 10 分間にわたって $10\sim 90\%$ アセトニトリル／水（蟻酸 0.1% ）であった。

【0157】

分取薄層クロマトグラフィー（TLC）は、 $20\times 20\text{cm}$ シリカゲル60F₂₅₄プレート（厚さ 0.5mm ）を用いて実施された。

【0158】

分取逆相HPLCは、GeminiカラムC18（ $150\times 21.2\text{mm}$ ）上で、勾配が 14 分間にわたって $5\sim 60\%$ アセトニトリル／水（トリフルオロ酢酸 0.1% 又は蟻酸 0.1% ）で、流量 $20\text{mL}/\text{分}$ 、 214nm で監視して実施された。

【0159】

化合物は遊離塩基、塩酸塩、又はトリフルオロ酢酸塩の形態で分析された。塩酸塩は次のいずれかの方法で得られた：1）tert-ブチルカルバモイル（Boc）基の除去中、又は2）精製した遊離塩基のTHF、 CHCl_3 又は CH_2Cl_2 （DCM）中溶液を、1，4-ジオキサン又はエーテル中のHCl溶液の少なくとも2当量で処理し、次に濃縮した。HPLC精製からは直接TFA塩が得られた。

【0160】

核磁気共鳴（NMR）スペクトルは、BrukerモデルDRXスペクトロメーター（ 400MHz 又は 500MHz ）又はVarian（ 300MHz ）スペクトロメーターで得られた。以下に示す ^1H NMRデータのフォーマットは下記である：テトラメチルシラン標準のダウンフィールドの化学シフト（ppm）（多重度、結合定数J（Hz）、積分値）。

【0161】

マスマスペクトルはエレクトロスプレーイオン化（ESI）が用いられているAgilentシリーズ1100MSD又は1200MSDで、表示のように、正モードか負モードのいずれかで得た。示すMSデータは、分子イオンに関して測定したm/z（典型的には $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）である。

【0162】

化学名は、ACD/Name Version 10（Advanced Chemistry Development, Toronto, Ontario, Canada）

10

20

30

40

50

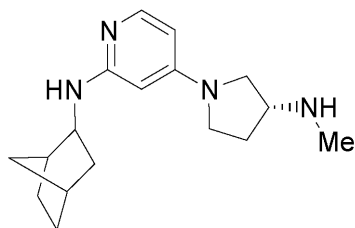
、又はChemDraw Version 6.0.2 (CambridgeSoft, Cambridge, MA)を用いて生成した。

【0163】

実施例1：ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-〔4-((3R)-3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル〕-アミンジヒドロクロリド。

【0164】

【化25】



10

【0165】

(3R)-〔1-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル〕-メチル-アミン。トルエン(100 mL)中の2-クロロ-4-ブロモピリジン(4.3 g、22.1 mmol)の攪拌溶液に、(R)-メチル-ピロリジン-3-イル-アミン(1.7 g、17.0 mmol)及びナトリウムtert-ブトキシド(2.5 g、26.0 mmol)を加えた。このフラスコを脱気し、N₂(g)で2回フラッシュした。4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(キサントホス; 590 mg、1.0 mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(0)(Pd₂(dba)₃; 310 mg、0.34 mmol)を一度に加え、この混合物を85℃で20時間加熱した。この混合物を室温(rt)まで冷まし、H₂O(75 mL)で希釈し、酢酸エチル(EtOAc; 3x)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮して、透明な茶色の油を得た。この油をFCC(0~5% 2M NH₃、MeOH/CH₂Cl₂中)で精製し、茶色の固形物として標題生成物を得た(1.1 g、30%)。MS(ESI): C₁₀H₁₄ClN₃の質量計算値: 211.09; m/z実測値: 212.1 [M+H]。¹H NMR(DMSO-d₆): 7.86(d, J=5.9, 1H)、6.47-6.38(m, 2H)、3.45-3.17(m, 4H)、3.11-3.01(m, 1H)、2.29(s, 3H)、2.15-2.00(m, 1H)、1.82(br s, 1H)、1.79-1.65(m, 1H)。

20

30

【0166】

ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-〔(3R)-4-(3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル〕-アミン。シンチレーションバイアルに入れた、エチレングリコールジメチルエーテル(DME; 4 mL)中の〔(3R)-1-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル〕-メチル-アミン(97 mg、0.46 mmol)、exo-2-アミノノルボルネン(164 µL、1.4 mmol)の攪拌混合物に、ナトリウムtert-ブトキシド(245 mg、2.6 mmol)を加えた。この攪拌混合物に、Pd(OAc)₂(16 mg、0.024 mmol)及びラセミ2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP; 19 mg、0.031 mmol)を一度に加えた。この混合物を65℃で20時間加熱し、次に室温に冷まして、珪藻土プラグで濾過した。このプラグをMeOH(2 mL)で洗い、濾液を直接、FCC(5% 2M NH₃、MeOH/CH₂Cl₂中)で精製し、透明な明るい金色の油(70 mg、54%)を得た。

40

【0167】

ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-〔(3R)-4-(3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル〕-アミン。Et₂O/CH₂Cl₂の1:1混合液(8 mL)中、ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-〔(3R)-4-(3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル〕-アミンの攪拌混合

50

液に、Et₂O中1N HCl (1 mL)を加えた。この有機層を分離し、濃縮して、所望の生成物をベージュ色の固体として得た (89 mg、100%)。MS (ESI) : C₁₇H₂₆N₄の質量計算値 : 286.2 ; m/z 実測値 : 287.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆) : 12.07 (s, 1H)、9.57 (br s, 1H)、9.46 (br s, 1H)、7.81 (d, J=5.1, 1H)、7.66 (d, J=4.6, 1H)、6.28 (d, J=7.4, 1H)、5.64 (s, 1H)、3.89 (br s, 1H)、3.85-3.61 (m, 3H)、3.49 (br s, 2H)、2.60 (s, 3H)、2.35-2.20 (m, 3H)、2.18 (s, 1H)、1.95-1.85 (m, 1H)、1.55-1.46 (m, 3H)、1.37-1.25 (m, 2H)、1.21-1.09 (m, 2H)。

10

【0168】

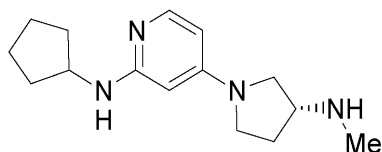
実施例2～実施例15の化合物は、実施例1の説明に類似の方法を使用して調製された。

【0169】

実施例2 : N-シクロペンチル-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

【0170】

【化26】



20

【0171】

MS (ESI) : C₁₅H₂₄N₄の質量計算値 : 260.2 ; m/z 実測値 : 261.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆) : 7.57 (d, J=5.9, 1H)、5.77 (dd, J=5.9, 2.1, 1H)、5.72 (d, J=7.1, 1H)、5.42 (s, 1H)、4.05-3.96 (m, 1H)、3.36-3.29 (m, 2H)、3.28-3.15 (m, 2H)、2.99-2.91 (m, 1H)、2.29 (s, 3H)、2.06-1.98 (m, 1H)、1.90-1.81 (m, 2H)、1.81-1.72 (m, 2H)、1.71-1.62 (m, 2H)、1.55-1.46 (m, 2H)、1.45-1.35 (m, 2H)。

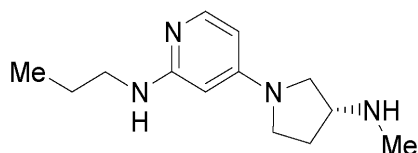
30

【0172】

実施例3 : 4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-プロピルピリジン-2-アミンジヒドロクロリド。

【0173】

【化27】



40

【0174】

MS (ESI) : C₁₃H₂₂N₄の質量計算値 : 260.2 ; m/z 実測値 : 235.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆) : 12.12 (s, 1H)、9.46-9.26 (m, 2H)、7.71 (d, J=5.2, 1H)、7.65 (d, J=6.9, 1H)、6.29 (d, J=7.4, 1H)、5.68 (s, 1H)、3.90 (br s, 1H)、3.78-3.61 (m, 3H)、3.37 (br s, 1H)、3.28-3.16 (m, 2H)、2.61 (s, 3H)、2.46-2.21 (m, 2H)、1.58 (q, J=7.3, 2H)、0.95 (t, J=7.4, 3H)。

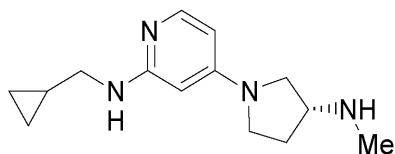
50

【0175】

実施例4：N-（シクロプロピルメチル）-4-〔（3R）-3-（メチルアミノ）ピロリジン-1-イル〕ピリジン-2-アミンジトリフルオロアセテート。

【0176】

【化28】



10

【0177】

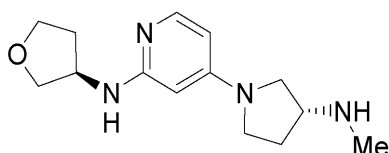
MS (ESI) : $C_{14}H_{22}N_4$ の質量計算値 : 246.2 ; m/z 実測値 : 247.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6) : 12.00 (s, 1H)、8.96 (s, 2H)、7.74 (d, $J=5.1$, 1H)、7.66 (d, $J=4.3$, 1H)、6.30 (d, $J=7.4$, 1H)、5.71 (s, 1H)、3.94 (br s, 2H)、3.60 (br s, 2H)、3.12 (d, $J=6.8$, 2H)、2.67 (s, 3H)、2.51-2.42 (m, 2H)、2.42-2.36 (m, 1H)、1.58-1.46 (m, 1H)、0.53 (d, $J=8.0$, 2H)、0.27 (d, $J=6.1$, 2H)。

【0178】

実施例5：4-〔（3R）-3-（メチルアミノ）ピロリジン-1-イル〕-N-〔（3R）-テトラヒドロフラン-3-イル〕ピリジン-2-アミンジヒドロクロリド。

【0179】

【化29】



20

【0180】

MS (ESI) : $C_{14}H_{22}N_4O$ の質量計算値 : 262.2 ; m/z 実測値 : 263.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6) : 12.14 (s, 1H)、9.55 (br s, 1H)、9.48 (s, 1H)、7.99 (d, $J=7.1$, 1H)、7.68 (d, $J=7.1$, 1H)、7.48 (s, $J=8.0$, 0.5H)、7.12 (d, $J=8.4$, 0.5H)、6.32 (d, $J=7.4$, 1H)、5.73 (s, 1H)、4.35-4.21 (m, 1H)、3.95-3.79 (m, 3H)、3.82-3.70 (m, 2H)、3.66-3.50 (m, 2H)、2.61 (t, $J=5.1$, 3H)、2.45-2.21 (m, 4H)、1.88-1.74 (m, 1H)。

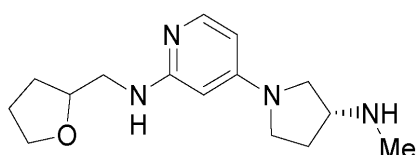
30

【0181】

実施例6：4-〔（3R）-3-（メチルアミノ）ピロリジン-1-イル〕-N-〔テトラヒドロフラン-2-イルメチル〕ピリジン-2-アミンジヒドロクロリド。

【0182】

【化30】



40

【0183】

この標題化合物は、ジアステレオマー混合物として調製された。MS (ESI) : $C_{14}H_{22}N_4O$

50

${}^5\text{H}_2{}^4\text{N}_4\text{O}$ の質量計算値：276.2； m/z 実測値：277.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ${}^1\text{H}$ NMR (DMSO- d_6)：12.34 (s, 1H)、9.63 (br s, 1H)、9.60 (s, 1H)、7.75–7.61 (m, 2H)、6.27 (d, $J=7.4$, 1H)、5.77 (s, 1H)、4.05–3.96 (m, 1H)、3.96–3.83 (m, 1H)、3.82–3.61 (m, 6H)、3.38–3.30 (m, 2H)、2.58 (s, 3H)、2.48–2.38 (m, 2H)、2.04–1.85 (m, 3H)、1.78–1.72 (m, 1H)。

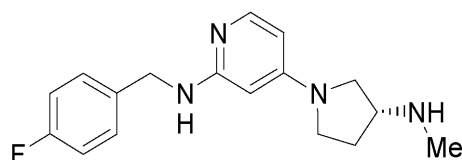
【0184】

実施例7：N-(4-フルオロベンジル)-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミンジヒドロクロリド。

10

【0185】

【化31】



【0186】

MS (ESI)： $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_4$ の質量計算値：300.2； m/z 実測値：301.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ${}^1\text{H}$ NMR (DMSO- d_6)：12.39 (s, 1H)、9.38 (br s, 2H)、8.15 (t, $J=6.0$, 1H)、7.68 (d, $J=7.1$, 1H)、7.48–7.38 (m, 2H)、7.25–7.13 (m, 2H)、6.29 (d, $J=7.4$, 1H)、5.73 (s, 1H)、4.52 (d, $J=6.0$, 2H)、3.96 (br s, 1H)、3.92–3.38 (m, 4H)、2.59 (s, 3H)、2.42–2.21 (m, 2H)。

20

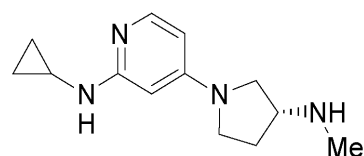
【0187】

実施例8：N-シクロプロピル-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミンジヒドロクロリド。

【0188】

【化32】

30



【0189】

MS (ESI)： $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4$ の質量計算値：232.2； m/z 実測値：233.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ${}^1\text{H}$ NMR (DMSO- d_6)：12.21 (s, 1H)、9.58 (br s, 2H)、8.28 (d, $J=5.4$, 0.35H)、8.19 (s, 1H)、7.70 (s, 0.65H)、6.90 (d, $J=7.4$, 0.65H)、6.35 (d, $J=7.4$, 0.65H)、5.78 (s, 1H)、4.02–3.33 (m, 6H)、2.60 (s, 3H)、2.43–2.25 (m, 2H)、0.88–0.86 (m, 2H)、0.56–0.50 (m, 2H)。

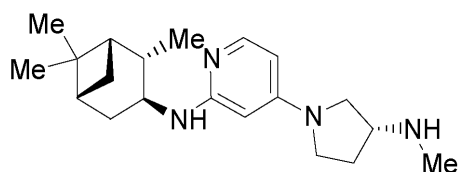
40

【0190】

実施例9：4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-[(1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]ピリジン-2-アミン。

【0191】

【化 3 3】



【0192】

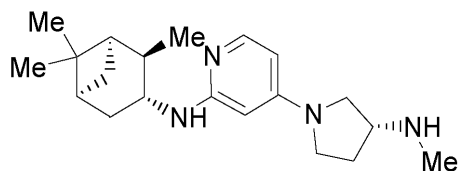
MS (ESI): $C_{20}H_{32}N_4$ の質量計算値: 328.5; m/z 実測値: 329.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (CD_3OD): 7.56 (d, $J=6.2$, 1H)、5.93 (dd, $J=6.2, 2.2$, 1H)、5.56 (d, $J=2.1$, 1H)、4.80 (s, 4H)、3.99 (dt, $J=9.4, 6.3$, 1H)、3.52 (dd, $J=10.0, 6.4$, 1H)、3.49–3.40 (m, 1H)、3.38–3.27 (m, 4H)、3.11 (dd, $J=10.0, 5.2$, 1H)、2.71–2.61 (m, 1H)、2.46–2.37 (m, 1H)、2.23 (td, $J=13.6, 5.9$, 1H)、2.01–1.77 (m, 4H)、1.58 (ddd, $J=13.8, 5.6, 2.4$, 1H)、1.24 (d, $J=8.9$, 3H)、1.13 (t, $J=7.4$, 3H)、1.10 (s, 3H)、1.03 (d, $J=9.7$, 1H)。

【0193】

実施例 10: 4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-[(1R, 2R, 3R, 5S)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]ピリジン-2-アミン。

【0194】

【化 3 4】



【0195】

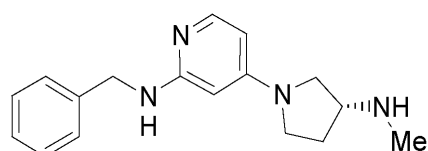
MS (ESI): $C_{20}H_{32}N_4$ の質量計算値: 328.5; m/z 実測値: 329.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (CD_3OD): 7.56 (d, $J=6.2$, 1H)、5.95 (dd, $J=6.3, 2.2$, 1H)、5.57 (d, $J=2.1$, 1H)、3.99 (dt, $J=9.4, 6.3$, 1H)、3.52 (dd, $J=10.0, 6.3$, 1H)、3.46 (dd, $J=14.7, 8.9$, 1H)、3.39–3.28 (m, 6H)、3.13 (dd, $J=10.0, 5.1$, 1H)、2.67 (t, $J=11.6$, 1H)、2.47–2.37 (m, 1H)、2.23 (td, $J=13.7, 5.9$, 1H)、2.02–1.78 (m, 4H)、1.58 (ddd, $J=13.8, 5.6, 2.4$, 1H)、1.26 (s, 3H)、1.14 (d, $J=7.2$, 3H)、1.10 (s, 3H)、1.03 (d, $J=9.7$, 1H)。

【0196】

実施例 11: N-ベンジル-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

【0197】

【化 3 5】



【0198】

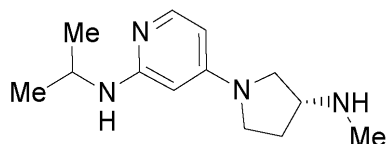
MS (ESI) : $C_{17}H_{22}N_4$ の質量計算値 : 282.4 ; m/z 実測値 : 283.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (CD_3OD) : 7.57 (d, $J=6.1$, 1H)、7.36–7.32 (m, 2H)、7.31–7.26 (m, 2H)、7.20 (t, $J=7.2$, 1H)、5.93 (dd, $J=6.2, 2.2$, 1H)、5.51 (d, $J=2.1$, 1H)、4.41 (s, 2H)、3.44 (dd, $J=10.0, 6.4$, 1H)、3.41–3.32 (m, 1H)、3.28–3.19 (m, 1H)、3.04 (dd, $J=10.0, 5.1$, 1H)、2.27–2.10 (m, 1H)、1.93–1.76 (m, 1H)。

【0199】

実施例12 : 4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(1-メチルエチル)ピリジン-2-アミン。 10

【0200】

【化36】



【0201】

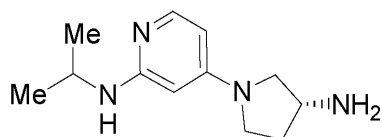
MS (ESI) : $C_{13}H_{22}N_4$ の質量計算値 : 234.4 ; m/z 実測値 : 235.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (CD_3OD) : 7.56 (d, $J=6.2$, 1H)、5.92 (dd, $J=6.2, 2.2$, 1H)、5.53 (d, $J=2.1$, 1H)、3.82 (ヘプト, $J=6.4$, 1H)、3.51 (dd, $J=10.0, 6.4$, 1H)、3.48–3.40 (m, 1H)、3.38–3.26 (m, 2H)、3.10 (dd, $J=10.0, 5.2$, 1H)、2.27–2.17 (m, 1H)、1.96–1.79 (m, 1H)、1.18 (d, $J=6.4$, 6H)。 20

【0202】

実施例13 : 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(1-メチルエチル)ピリジン-2-アミン。

【0203】

【化37】



【0204】

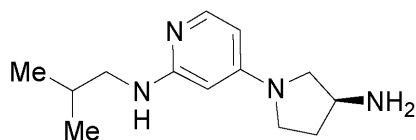
MS (ESI) : $C_{12}H_{20}N_4$ の質量計算値 : 220.3 ; m/z 実測値 : 221.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (CD_3OD) : 7.55 (d, $J=7.4$, 1H)、6.35 (dd, $J=7.4, 2.4$, 1H)、5.74 (d, $J=2.3$, 1H)、4.12 (s, 1H)、3.83 (dt, $J=12.7, 6.4$, 2H)、3.78–3.66 (m, 1H)、3.66–3.54 (m, 2H)、3.40–3.24 (m, 4H)、2.53 (dd, $J=14.9, 6.5$, 1H)、2.26 (d, $J=5.3$, 1H)、1.28 (d, $J=6.4$, 6H)。 40

【0205】

実施例14 : 4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリジン-2-アミン。

【0206】

【化 3 8】



【0 2 0 7】

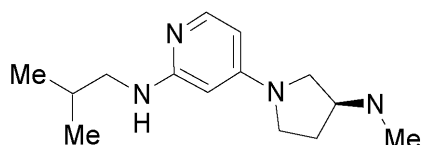
MS (ESI) : $C_{13}H_{22}N_4$ の質量計算値 : 234.4 ; m/z 実測値 : 235.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (CD_3OD) : 7.49 (d, $J=7.3$, 1H)、6.23 (dd, $J=7.3$, 2.4, 1H)、5.64 (d, $J=2.3$, 1H)、3.78–3.69 (m, 1H)、3.66–3.56 (m, 2H)、3.51–3.41 (m, 1H)、3.33–3.27 (m, 1H)、3.20 (dd, $J=10.8$, 4.5, 1H)、3.06 (d, $J=6.9$, 2H)、2.32–2.20 (m, 1H)、1.97–1.85 (m, 2H)、1.01 (d, $J=6.7$, 6H)。

【0 2 0 8】

実施例 15 : 4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリジン-2-アミン。

【0 2 0 9】

【化 3 9】



【0 2 1 0】

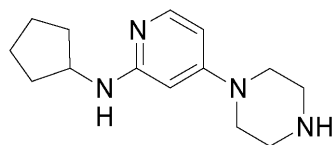
MS (ESI) : $C_{14}H_{24}N_4$ の質量計算値 : 248.4 ; m/z 実測値 : 249.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (CD_3OD) : 7.55 (d, $J=6.4$, 1H)、6.02 (dd, $J=6.5$, 2.2, 1H)、5.57 (d, $J=2.1$, 1H)、3.56 (dd, $J=10.2$, 6.3, 1H)、3.53–3.46 (m, 1H)、3.42–3.34 (m, 2H)、3.16 (dd, $J=10.2$, 5.1, 1H)、3.03 (d, $J=6.9$, 2H)、2.34–2.18 (m, 1H)、1.91 (m, 2H)、0.99 (d, $J=6.7$, 6H)。

【0 2 1 1】

実施例 16 : N-シクロペンチル-4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-アミン。

【0 2 1 2】

【化 4 0】



【0 2 1 3】

4-(2-クロロピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル。トルエン (100 mL) 中の 2-クロロ-4-ブロモピリジン (4.3 g、22.5 mmol) 攪拌溶液に、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.2 g、17.2 mmol) 及びナトリウム tert-ブトキシド (2.5 g、26.0 mmol) を加えた。このフラスコを脱気し、 N_2 (g) で 2 回フラッシュした。キサントホス (600 mg、1.0 mmol) 及び $Pd_2(dba)_3$ (318 mg、0.35 mmol) の混合物を一度に加え、この混合液を 85℃ で 20 時間加熱した。混合物を室温に冷まし、 H_2O (75 mL) で希釈し、EtOAc (3x) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮して、透明な金色の油を得た。この油を FCC (0~5% 2M NH_3 、MeOH/ CH_2Cl_2 中) で精製し、標題生成物をベージュ色の固形物として得た (5.1 g、100%)。MS (ESI) : $C_{14}H_{20}ClN_3O_2$ の質量

計算値：297.1； m/z 実測値：298.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6)：7.95 (d, $J=5.9$, 1H)、6.88–6.78 (m, 2H)、3.46–3.32 (m, 8H)、1.42 (s, 9H)。

【0214】

tert-ブチル4-[2-(シクロペンチルアミノ)ピリジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート。バイアルで、トルエン (2 mL) 中の4-(2-クロロピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (163 mg、0.55 mmol) の攪拌溶液に、シクロペンチルアミン (136 μ L、1.38 mmol) 及びナトリウム tert-ブトキシド (161 mg、1.68 mmol) を加えた。ラセミBINAP (20 mg、0.032 mmol) 及びPd(OAc) $_2$ (18 mg、0.027 mmol) の混合物を一度に加え、この混合液を85℃で20時間加熱した。この混合物を室温に冷まし、FCC (0~5% 2M NH $_3$ 、MeOH/CH $_2$ Cl $_2$ 中) で直接精製して、標題生成物を白色固体として得た (34 mg、17%)。MS (ESI)：C $_{19}$ H $_{30}$ N $_4$ O $_2$ の質量計算値：346.2； m/z 実測値：347.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6)：7.65 (d, $J=6.0$, 1H)、6.10 (d, $J=6.0$, 1H)、5.92 (d, $J=7.1$, 1H)、5.78 (s, 1H) 4.08–4.02 (m, 1H)、3.41 (t, $J=5.4$, 4H)、3.16 (t, $J=5.4$, 4H)、1.89–1.82 (m, 2H)、1.67–1.61 (m, 2H)、1.59–1.48 (m, 2H)、1.42 (s, 9H)、1.43–1.35 (m, 2H)。

【0215】

N-シクロペンチル-4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-アミンジヒドロクロリド。9% 蟻酸 (4 mL) 中、tert-ブチル-4-[2-(シクロペンチルアミノ)ピリジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (34 mg、0.1 mmol) の攪拌溶液に、6N HCl 水溶液 (2 滴) を加えた。この混合液を2時間攪拌し、濃縮して所望の生成物を白色固体として得た (26 mg、93%)。MS (ESI)：C $_{14}$ H $_{22}$ N $_4$ の質量計算値：246.2； m/z 実測値：247.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6)：9.32 (s, 2H)、7.89 (d, $J=7.1$, 1H)、7.69 (d, $J=7.5$, 1H)、6.58 (d, $J=7.6$, 1H)、6.04 (s, 1H)、4.03–3.96 (m, 1H)、3.73 (t, $J=4.9$, 4H)、3.20 (t, $J=5.0$, 4H)、2.03–1.95 (m, 2H)、1.73–1.68 (m, 2H)、1.64–1.52 (m, 2H)、1.50–1.42 (M, 2H)。

【0216】

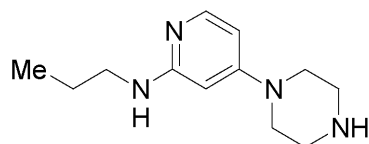
実施例17～実施例20の化合物は、実施例16の説明に類似の方法を使用して調製された。

【0217】

実施例17：4-ピペラジン-1-イル-N-プロピルピリジン-2-アミンジヒドロクロリド。

【0218】

【化41】



【0219】

MS (ESI)：C $_{12}$ H $_{20}$ N $_4$ の質量計算値：220.2； m/z 実測値：221.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6)：9.35 (br s, 2H)、7.87–7.82 (m, 1H)、7.69 (d, $J=7.5$, 1H)、6.57 (dd, $J=7.5$, 2.4, 1H)、6.05 (s, 1H)、3.79–3.69 (m, 4H)、3.32–3.13 (m, 6H)、1.63–1.51 (m, 2H)、0.94 (t,

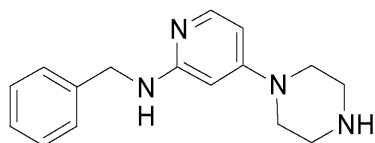
$J = 7.3, 3\text{H}$)。

【0220】

実施例18：N-ベンジル-4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-アミンジヒドロクロリド？。

【0221】

【化42】



10

【0222】

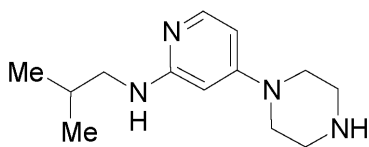
MS (ESI) : $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4$ の質量計算値 : 268.4 ; m/z 実測値 : 269.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (CD_3OD) : 7.62 (d, $J = 7.5$, 1H)、7.46–7.24 (m, 5H)、6.65 (dd, $J = 7.5, 2.1$, 1H)、6.13 (d, $J = 2.0$, 1H)、4.55 (s, 2H)、3.90–3.74 (m, 4H)、3.41–3.33 (m, 4H)。

【0223】

実施例19：N-(2-メチルプロピル)-4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-アミンジヒドロクロリド。

【0224】

【化43】



【0225】

MS (ESI) : $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4$ の質量計算値 : 234.4 ; m/z 実測値 : 235.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (CDCl_3) : 7.81 (d, $J = 6.1$, 1H)、6.11 (dd, $J = 6.1, 2.3$, 1H)、5.69 (d, $J = 2.0$, 1H)、4.47 (s, 1H)、3.43–3.18 (m, 4H)、3.03 (t, $J = 6.2$, 2H)、3.02–2.84 (m, 4H)、1.88 (pent, $J = 6.7$, 1H)、0.99 (d, $J = 6.7$, 6H)。

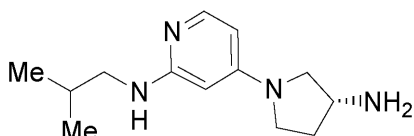
30

【0226】

実施例20：4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリジン-2-アミンジヒドロクロリド。

【0227】

【化44】



40

【0228】

MS (ESI) : $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4$ の質量計算値 : 234.4 ; m/z 実測値 : 235.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (CD_3OD) : 7.54 (d, $J = 6.3$, 1H)、5.97 (dd, $J = 6.4, 2.2$, 1H)、5.53 (d, $J = 2.1$, 1H)、3.67–3.60 (pent, $J = 5.5$, 1H)、3.56–3.45 (m, 2H)、3.39–3.32 (m, 1H)、3.06 (dd, $J = 10.0, 4.9$, 1H)、3.01 (d, $J = 6.9$, 2H)、2.28–2.14 (m, 1H)、1.94–1.78 (m, 2H)、0.98 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 6H)。

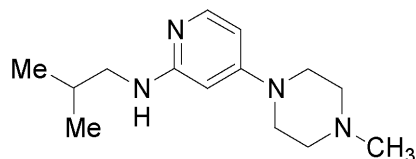
【0229】

50

実施例 21：4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(2-メチルプロピル)ピリジン-2-アミン。

【0230】

【化45】



【0231】

方法A

(4-ヨードピリジン-2-イル)-イソブチルアミン。室温で、N-メチルピロリジノン(10 mL)中の2-フルオロ-4-ヨードピリジン(2.2 g、1.0 mmol)溶液を、イソブチルアミン(2.5 mL、2.5 mmol)で処理し、この混合液を100℃で6時間加熱した。混合物を室温に冷まし、EtOAc(50 mL)で希釈し、水(2×10 mL)で洗った。合わせた水性抽出液をEtOAcで逆抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、濃縮して、濃い油を得て、これを静置によって固化した(2.6 g、95%)。この固体を、更なる精製なしに使用した。¹H NMR(CDCl₃): 7.72(d, J=5.3, 1H)、6.89(dd, J=5.3, 1.4, 1H)、6.77(d, J=1.1, 1H)、4.58(s, 1H)、3.04(dd, J=6.8, 5.9, 2H)、1.87(dp, J=13.4, 6.7, 1H)、0.98(d, J=6.7, 6H)。

【0232】

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(2-メチルプロピル)ピリジン-2-アミン。THF(1 mL)中、(4-ヨードピリジン-2-イル)-イソブチルアミン(78 mg、0.3 mmol)、N-メチルピペラジン(0.04 mL、0.4 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(X-phos)(5.4 mg、4 mol%)、Pd₂dba₃(3.2 mg、2 mol%)の懸濁液を、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.0 M、THF中; 0.8 mL、0.8 mmol)で処理し、65℃で16時間加熱した。得られた溶液を室温に冷まし、最小体積になるまで濃縮し、次にFCC(0~10% 2 M NH₃、MeOH/CH₂Cl₂中)で直接精製して、所望の生成物を得た(29 mg、41%)。MS(ESI): C₁₄H₂₄N₄の質量計算値: 248.4; m/z実測値: 249.3 [M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃): 7.79(d, J=6.1, 1H)、6.12(dd, J=6.2, 2.3, 1H)、5.69(d, J=2.2, 1H)、4.62(s, 1H)、3.54-3.23(m, 4H)、3.03(dd, J=6.7, 5.8, 2H)、2.59-2.22(m, 7H)、1.89(dp, J=13.4, 6.7, 1H)、1.19-0.78(m, 6H)。

【0233】

方法B

4-ブロモ-N-イソブチルピリジン-2-アミン。N-メチル-2-ピロリジノン(NMP、10 mL)中、4-ブロモ-2-フルオロピリジン(352 mg、2 mmol)及び2-メチルプロパン-1-アミン(584 mg、8 mmol)の溶液を、100℃で1時間攪拌した。この反応物を室温に冷まし、DCM(50 mL)で希釈し、水(10 mL×2)で洗った。有機層をNa₂SO₄を入れて乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(0~20% EtOAc-石油エーテル勾配溶離)で精製し、所望の生成物を油として得た(382 mg、83%)。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): 7.86(d, J=5.1 Hz, 1H)、6.98(d, J=5.4 Hz, 1H)、6.53(s, 1H)、4.75(s, 1H)、3.03(dd, J=6.6 Hz, 6.0 Hz, 2H)、1.88-1.86(m, 1H)、0.98(s, 3H)、

0.96 (s, 3H); LC-MS: m/z = 229.2, 231.2 $[M+H]^+$.

【0234】

N-イソブチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン。無水THF (4 mL) 中、4-ブromo-N-イソブチルピリジン-2-アミン (153 mg、0.7 mmol)、1-メチルピペラジン (80 mg、0.8 mmol)、Pd₂(dba)₃ (6.1 mg、0.007 mmol) 及び X-phos (12.7 mg、0.028 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下で LiHMDS (1.0 M、2.0 mL、2 mmol) で処理した。得られた反応物を 65℃ で 3 時間攪拌し、DCM (20 mL) で希釈し、水 (4 mL) で洗った。有機層を Na₂SO₄ を入れて乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (0~10% MeOH-DCM 勾配溶離) で精製し、所望の生成物を得た (60 mg、34%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.74 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、6.12 (d, J = 6.3 Hz, 1H)、5.66 (s, 1H)、3.31 (t, J = 5.4 Hz, 4H)、3.01 (d, J = 6.0 Hz, 2H)、2.51 (t, J = 5.4 Hz, 4H)、2.34 (s, 3H)、1.90-1.88 (m, 1H)、1.00 (s, 3H)、0.98 (s, 3H); LC-MS: m/z = 249.1 $[M+H]^+$.

10

【0235】

N-イソブチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンジヒドロクロリド。N-イソブチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン (60 mg、0.24 mmol) を MeOH (1 mL) に溶かし、HCl 水溶液 (6 N、0.5 mL) を加えた。得られた反応物を 30℃ で 2 時間攪拌した。この反応物を減圧下で濃縮し、所望の生成物を得た (80 mg、93%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 12.59 (s, 1H)、11.49 (br s, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.72 (m, 1H)、6.60 (d, J = 6.9 Hz, 1H)、6.12 (s, 1H)、4.20 (d, J = 14 Hz, 2H)、4.00 (br s, 2H)、3.50-3.42 (m, 2H)、3.10 (m, 4H)、2.77 (s, 3H)、1.88-1.79 (m, 1H)、0.94 (d, J = 6.6 Hz, 6H); LC-MS, m/z = 249.2 $[M+H]^+$ 、t_R = 0.1 分; HPLC: 96% (214 nm)、96% (254 nm)、t_R = 4.5 分。

20

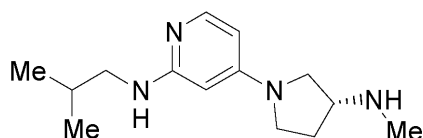
【0236】

実施例 22: 4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリジン-2-アミン。

30

【0237】

【化 46】



【0238】

DMA (2 mL) 中、(4-ヨード-ピリジン-2-イル)-イソブチル-アミン (96 mg、0.4 mmol)、(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン (0.08 mL、0.8 mmol)、及び Yb(OTf)₃ (215 mg、0.4 mmol) の溶液を、マイクロ波により 200℃ で 2 時間加熱した。得られた溶液を室温に冷まし、最小体積になるまで濃縮し、次に FCC (0~10% 2 M NH₃、MeOH/CH₂Cl₂ 中) で直接精製した。得られた物質 (58 mg) を更に、逆相 HPLC (Dionex 条件) で精製し、標題化合物を得た (10 mg、11%)。MS (ESI): C₁₄H₂₄N₄ の質量計算値: 248.4; m/z 実測値: 249.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (CDCl₃): 7.73 (d, J = 6.0, 1H)、5.86 (dd, J = 6.1, 2.0, 1H)、5.38 (d, J = 2.0, 1H)、4.70-4.45 (m, 1H)、3.51 (dd, J = 9.8, 6.2, 1H)、3.44 (dd, J = 14.7, 8.7, 1H)、

40

50

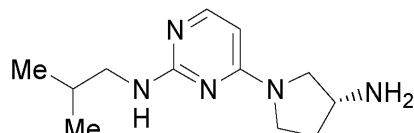
3. 39-3. 29 (m, 2H)、3. 10 (dd, J=9. 7, 4. 9, 1H)、3. 03-2. 97 (m, 2H)、2. 48 (s, 3H)、2. 20 (dd, J=12. 6, 7. 6, 1H)、1. 96-1. 77 (m, 2H)、0. 99 (d, J=6. 7, 7H)。

【0239】

実施例23：4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリミジン-2-アミン。

【0240】

【化47】



【0241】

[(3R)-1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル。i-PrOH (12 mL) 中、2, 4-ジクロロピリミジン (2. 05 g、13. 7 mmol) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (3. 60 mL、20. 6 mmol) のスラリーに、(R)-3-N-Boc-アミノピロリジン (2. 69 g、14. 4 mmol) を加えた。この混合物をマイクロ波で160℃で2時間加熱した。この反応物を室温に冷まして濃縮し、粗残留物をFCC (0~50% EtOAc/ヘキサン) で精製して、白色固体を得た (2. 10 g、51%)。MS (ESI) : C₁₃H₁₉ClN₄O₂ の質量計算値：298. 1；m/z 実測値：299. 1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (CDCl₃) : 8. 02 (d, J=6. 0, 1H)、6. 19 (d, J=6. 0, 1H)、4. 85-4. 47 (m, 1H)、4. 40-4. 16 (m, 1H)、3. 94-3. 08 (m, 4H)、2. 46-2. 17 (m, 1H)、2. 12-1. 78 (m, 1H)、1. 45 (s, 9H)。

【0242】

[(3R)-1-(2-イソブチルアミノ-ピリミジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル。i-PrOH (1. 5 mL) 中、[(3R)-1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル (103 mg、0. 35 mmol) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0. 09 mL、0. 52 mmol) のスラリーに、イソブチルアミン (30 mg、0. 41 mmol) を加えた。この混合物をマイクロ波で140℃で6時間加熱した。この反応物を室温に冷まし、濃縮した。この粗残留物をFCC (0~10% MeOH/CH₂Cl₂) によって精製して、所望の生成物 (93 mg、80%) を得た。MS (ESI) : C₁₇H₂₉N₅O₂ の質量計算値：335. 2；m/z 実測値：336. 3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (CDCl₃) : 7. 83 (d, J=5. 9, 1H)、5. 64 (d, J=5. 9, 1H)、4. 98-4. 80 (m, 1H)、4. 78-4. 61 (m, 1H)、4. 38-4. 20 (m, 1H)、3. 79-3. 26 (m, 4H)、3. 23-3. 11 (m, 2H)、2. 32-2. 09 (m, 1H)、1. 99-1. 77 (m, 2H)、1. 45 (s, 9H)、0. 95 (d, J=6. 7, 6H)。

【0243】

4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリミジン-2-アミン。MeOH (0. 5 mL) 中、[(3R)-1-(2-イソブチルアミノ-ピリミジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル (93 mg、0. 28 mmol) の溶液に、HCl (4. 0 M、1, 4-ジオキサン；1. 0 mL 中) を加えた。この反応物を室温で2時間攪拌し、濃縮して、粗残留物をFCC (0~20% 2M NH₃、MeOH/CH₂Cl₂ 中) で精製して、所望の生成物を得た (65 mg、100%)。MS (ESI) : C₁₂H₂₁N₅ の質量計算

10

20

30

40

50

値：235.2； m/z 実測値：236.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (CDCl₃)：7.82 (d, $J=5.9$, 1H)、5.65 (d, $J=5.9$, 1H)、4.87 (s, 1H)、3.75–3.51 (m, 3H)、3.48–3.38 (m, 1H)、3.20 (dd, $J=6.7$, 6.1, 3H)、2.16 (d, $J=6.3$, 1H)、1.87 (dt, $J=13.4$, 6.7, 1H)、1.81–1.71 (m, 1H)、1.47 (s, 2H)、0.95 (d, $J=6.7$, 6H)。

【0244】

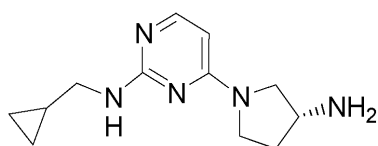
実施例24～実施例30の化合物は、実施例23の説明に類似の方法を使用して調製された。

【0245】

実施例24：4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(シクロプロピルメチル)ピリミジン-2-アミン。

【0246】

【化48】



【0247】

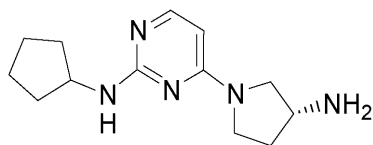
MS (ESI)：C₁₂H₁₉N₅の質量計算値：233.2； m/z 実測値：234.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (CDCl₃)：7.83 (d, $J=5.9$, 1H)、5.66 (d, $J=5.9$, 1H)、4.89 (s, 1H)、3.76–3.37 (m, 4H)、3.23 (dd, $J=7.0$, 5.6, 2H)、3.20–3.11 (m, 1H)、2.21–2.10 (m, 1H)、1.82–1.70 (m, 1H)、1.40 (s, 2H)、1.16–0.97 (m, 1H)、0.59–0.39 (m, 2H)、0.32–0.14 (m, 2H)。

【0248】

実施例25：4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-シクロペンチルピリミジン-2-アミン。

【0249】

【化49】



【0250】

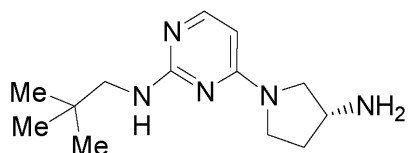
MS (ESI)：C₁₃H₂₁N₅の質量計算値：247.2； m/z 実測値：248.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (CDCl₃)：7.83 (d, $J=5.9$, 1H)、5.65 (d, $J=5.9$, 1H)、4.74 (d, $J=6.6$, 1H)、4.33–4.11 (m, 1H)、3.80–2.93 (m, 5H)、2.22–2.10 (m, 1H)、2.08–1.96 (m, 2H)、1.82–1.54 (m, 5H)、1.51–1.17 (m, 4H)。

【0251】

実施例26：4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2,2-ジメチルプロピル)ピリミジン-2-アミン。

【0252】

【化 5 0】



【0 2 5 3】

MS (ESI) : $C_{13}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 249.2 ; m/z 実測値 : 250.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : 7.82 (d, $J=5.9$, 1H)、5.64 (d, $J=5.9$, 1H)、4.96–4.66 (m, 1H)、3.80–3.33 (m, 4H)、3.23 (d, $J=6.4$, 2H)、3.20–3.08 (m, 1H)、2.27–2.04 (m, $J=6.2$, 1H)、1.85–1.63 (m, 1H)、1.26 (s, 2H)、0.95 (s, 9H)。

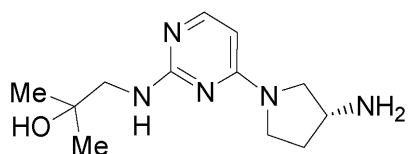
10

【0 2 5 4】

実施例 27 : 1-({4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール。

【0 2 5 5】

【化 5 1】



20

【0 2 5 6】

MS (ESI) : $C_{12}H_{21}N_5O$ の質量計算値、251.2 ; m/z 実測値 : 252.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : 7.79 (d, $J=6.0$, 1H)、5.93 (br s, 1H)、5.69 (d, $J=6.0$, 1H)、5.23 (s, 1H)、3.77–3.30 (m, 6H)、3.28–2.93 (m, 1H)、2.24–2.05 (m, 1H)、1.86–1.71 (m, 1H)、1.66–1.33 (m, 2H)、1.23 (s, 6H)。

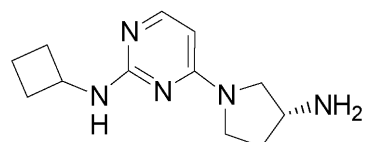
30

【0 2 5 7】

実施例 28 : 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-シクロブチルピリミジン-2-アミン。

【0 2 5 8】

【化 5 2】



【0 2 5 9】

MS (ESI) : $C_{12}H_{19}N_5$ の質量計算値 : 233.2 ; m/z 実測値 : 234.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : 7.82 (d, $J=5.9$, 1H)、5.65 (d, $J=5.9$, 1H)、5.00–4.83 (m, 1H)、4.51–4.35 (m, 1H)、3.76–3.32 (m, 4H)、3.25–2.96 (m, 1H)、2.47–2.30 (m, 2H)、2.23–2.06 (m, 1H)、1.94–1.60 (m, 5H)、1.57–1.31 (m, 2H)。

40

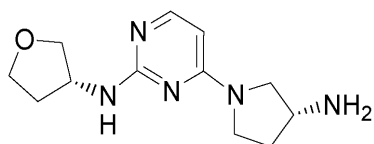
【0 2 6 0】

実施例 29 : 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0 2 6 1】

50

【化 5 3】



【0 2 6 2】

MS (ESI) : $C_{12}H_{19}N_5O$ の質量計算値 : 249.2 ; m/z 実測値 : 250.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : 7.83 (d, $J=5.9$, 1H)、5.69 (d, $J=5.9$, 1H)、4.98–4.84 (m, 1H)、4.61–4.47 (m, 1H)、4.05–3.88 (m, 2H)、3.88–3.77 (m, 1H)、3.73–3.32 (m, 5H)、3.26–3.02 (m, 1H)、2.35–2.22 (m, 1H)、2.20–2.10 (m, 1H)、1.92–1.69 (m, 2H)、1.54–1.16 (m, 2H)。

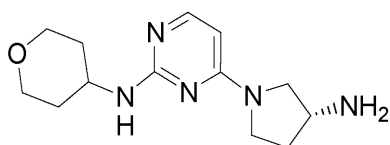
10

【0 2 6 3】

実施例 30 : 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-2-アミン。

【0 2 6 4】

【化 5 4】



20

【0 2 6 5】

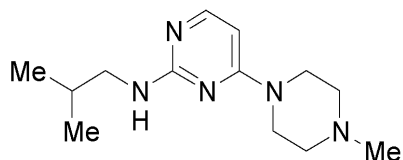
MS (ESI) : $C_{13}H_{21}N_5O$ の質量計算値 : 263.2 ; m/z 実測値 : 264.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : 7.83 (d, $J=5.9$, 1H)、5.68 (d, $J=5.9$, 1H)、4.71 (d, $J=7.5$, 1H)、4.09–3.84 (m, 3H)、3.75–3.34 (m, 6H)、3.26–2.99 (m, 1H)、2.24–2.09 (m, 1H)、2.03 (d, $J=12.3$, 2H)、1.86–1.69 (m, 1H)、1.60–1.19 (m, 4H)。

【0 2 6 6】

実施例 31 : イソブチル- [4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン。

【0 2 6 7】

【化 5 5】



【0 2 6 8】

(4-クロロピリミジン-2-イル)-イソブチルアミン及び(2-クロロピリミジン-4-イル)-イソブチルアミン。i-PrOH (8 mL) 中、2,4-ジクロロピリミジン (1.48 g, 10.0 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.60 mL, 15.0 mmol) のスラリーに、イソブチルアミン (0.77 g, 10.5 mmol) を加えた。この混合物をマイクロ波で 160 °C で 1 時間加熱した。この混合物を室温に冷まし、濃縮して、位置異性体の混合物を得た。(4-クロロピリミジン-2-イル)-イソブチルアミン。MS (ESI) : $C_8H_{12}ClN_3$ の質量計算値 : 185.1 ; m/z 実測値 : 186.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : 8.13 (s, 1H)、6.53 (d, $J=5.2$, 1H)、5.43 (s, 1H)、3.25 (dd, $J=6.9$, 6.0, 2H)、1.98–1.79 (m, 1H)、0

30

40

50

． 97 (d, J = 6.7, 6H)。(2-クロロピリミジン-4-イル)-イソブチル-アミン。MS (ESI): $C_8H_{12}ClN_3$ の質量計算値: 185.1; m/z 実測値: 186.1 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 8.19–7.75 (m, 1H)、6.69–6.18 (m, 2H)、3.40–2.98 (m, 2H)、1.98–1.83 (m, 1H)、0.96 (d, J = 6.6, 6H)。

【0269】

イソブチル-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン。前の工程の混合物(60mg、0.32mmol)の未計量部分のi-PrOH(2.0mL)中スラリーに、1-メチルピペラジン(80mg、0.80mmol)を加えた。この混合物をマイクロ波で160℃で1時間加熱した。この混合物を室温に冷まして濃縮し、粗残留物を分取TLC(7%2M NH₃、MeOH/CH₂Cl₂中)で精製して、所望の生成物を得た(12mg)。MS (ESI): $C_{13}H_{23}N_5$ の質量計算値: 249.2; m/z 実測値: 250.3 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 7.87 (d, J = 6.0, 1H)、5.85 (d, J = 6.1, 1H)、4.87 (s, 1H)、3.70–3.51 (m, 4H)、3.19 (dd, J = 6.7, 6.0, 2H)、2.52–2.38 (m, 4H)、2.33 (s, 3H)、1.92–1.79 (m, 1H)、0.96 (d, J = 6.7, 6H)。

【0270】

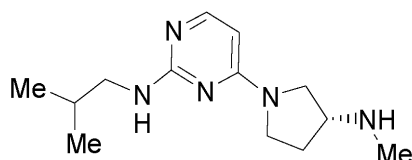
実施例32は、実施例31に類似の方法を用いて調製された。

【0271】

実施例32: 4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリミジン-2-アミン。

【0272】

【化56】



【0273】

MS (ESI): $C_{13}H_{23}N_5$ の質量計算値: 249.2; m/z 実測値: 250.3 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 7.82 (d, J = 5.9, 1H)、5.65 (d, J = 5.9, 1H)、4.86 (s, 1H)、3.79–3.26 (m, 4H)、3.24–3.15 (m, 3H)、2.48 (s, 3H)、2.23–2.09 (m, 1H)、1.93–1.74 (m, 3H)、0.95 (d, J = 6.7, 6H)。

【0274】

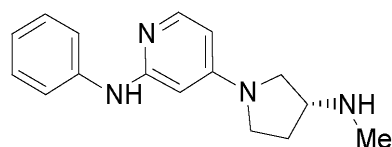
実施例33～実施例42の化合物は、実施例1又は実施例16の説明に類似の方法を使用して調製された。

【0275】

実施例33: 4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-フェニルピリジン-2-アミン。

【0276】

【化57】



【0277】

MS (ESI): $C_{13}H_{21}N_5$ の質量計算値: 247.2; m/z 実測値: 248.2 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 7.94 (d, J = 6.1, 1H)、

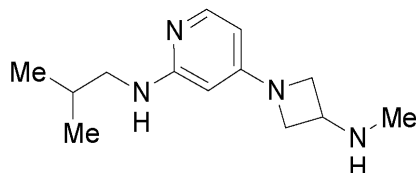
5. 83 (d, $J=6.1$, 1H)、3. 67–3. 58 (m, 4H)、3. 57–3. 50 (m, 4H)、2. 50–2. 41 (m, 4H)、2. 33 (s, 3H)、2. 00–1. 84 (m, 4H)。

【0278】

実施例34：4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリジン-2-アミン。

【0279】

【化58】



10

【0280】

MS (ESI) : $C_{13}H_{22}N_4$ の質量計算値 : 268. 4 ; m/z 実測値 : 269. 2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (CD_3OD) : 7. 70 (d, $J=6.1$, 1H)、7. 35–7. 28 (m, 2H)、7. 28–7. 18 (m, 2H)、6. 92 (tt, $J=7.4, 1.3$, 1H)、6. 08 (dd, $J=6.1, 2.2$, 1H)、5. 95 (d, $J=2.1$, 1H)、3. 49 (dd, $J=10.0, 6.4$, 1H)、3. 46–3. 37 (m, 1H)、3. 37–3. 24 (m, 3H)、3. 09 (dd, $J=10.0, 5.2$, 1H)、2. 21 (dq, $J=7.7, 5.9$, 1H)、1. 93–1. 80 (m, 1H)。

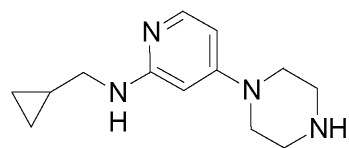
20

【0281】

実施例35：N-(シクロプロピルメチル)-4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-アミン。

【0282】

【化59】



30

【0283】

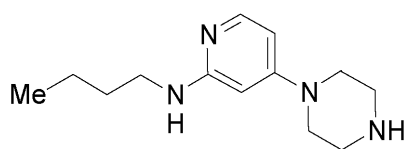
MS (ESI) : $C_{13}H_{20}N_4$ の質量計算値 : 232. 3 ; m/z 実測値 : 233. 2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : 7. 81 (d, $J=6.1$, 1H)、6. 12 (dd, $J=6.1, 2.3$, 1H)、5. 70 (d, $J=2.2$, 1H)、4. 58 (s, 1H)、3. 23 (dd, $J=6.1, 4.1$, 4H)、3. 08 (dd, $J=6.5, 4.4$, 2H)、3. 02–2. 93 (m, 4H)、1. 99 (s, 2H)、1. 17–0. 99 (m, 1H)、0. 63–0. 39 (m, 2H)、0. 33–0. 10 (m, 2H)。

【0284】

実施例36：N-ブチル-4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-アミン。

【0285】

【化60】



【0286】

MS (ESI) : $C_{13}H_{22}N_4$ の質量計算値 : 234. 3 ; m/z 実測値 : 235. 2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (CD_3OD) : 7. 61 (d, $J=6.3$, 1H)、

50

6. 20 (dd, $J=6.4, 2.4$, 1H)、5. 84 (d, $J=2.3$, 1H)、3. 26 (dd, $J=6.1, 4.2$, 4H)、3. 20 (t, $J=7.0$, 2H)、2. 91 (dd, $J=6.2, 4.1$, 4H)、1. 64–1. 52 (m, 2H)、1. 43 (dq, $J=14.2, 7.2$, 2H)、0. 96 (dd, $J=9.7, 5.0$, 3H)。

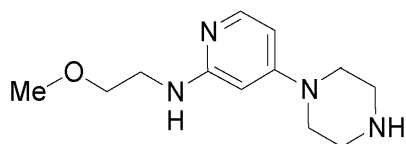
【0287】

実施例37：N-(2-メトキシエチル)-4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-アミン。

【0288】

【化61】

10



【0289】

MS (ESI) : $C_{12}H_{20}N_4O$ の質量計算値 : 236. 3 ; m/z 実測値 : 237. 2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (CD_3OD) : 7. 63 (d, $J=6.3$, 1H)、6. 23 (dd, $J=6.3, 2.3$, 1H)、5. 91 (d, $J=2.3$, 1H)、3. 55 (t, $J=5.5$, 2H)、3. 40 (t, $J=5.4$, 2H)、3. 37 (s, 3H)、3. 28–3. 24 (m, 4H)、2. 91 (dd, $J=6.1, 4.2$, 4H)。

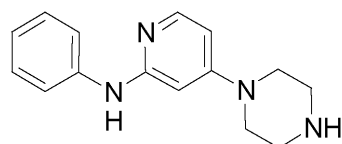
20

【0290】

実施例38：N-フェニル-4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-アミン。

【0291】

【化62】



【0292】

30

MS (ESI) : $C_{15}H_{18}N_4$ の質量計算値 : 254. 3 ; m/z 実測値 : 255. 2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($DMSO-d_6$) : 12. 89–12. 43 (m, 1H)、10. 17 (s, 1H)、9. 70 (s, 2H)、7. 81 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、7. 45 (t, $J=7.8$ Hz, 2H)、7. 31 (d, $J=7.7$ Hz, 2H)、7. 24 (t, $J=7.3$ Hz, 1H)、6. 75 (dd, $J=7.4, 2.1$ Hz, 1H)、6. 35 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)、3. 75 (s, 4H)、3. 20 (s, 4H)。

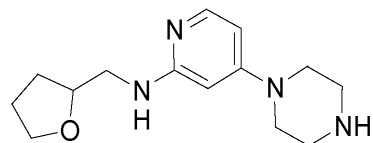
【0293】

実施例39：4-ピペラジン-1-イル-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)ピリジン-2-アミン。

40

【0294】

【化63】



【0295】

MS (ESI) : $C_{14}H_{22}N_4O$ の質量計算値 : 262. 4 ; m/z 実測値 : 263. 2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : 7. 82 (d, $J=6.1$, 1H)、6. 13 (dd, $J=6.1, 2.3$, 1H)、5. 76 (d, $J=2.2$, 1H)、

50

4.65 (s, 1H)、4.09 (qd, $J=7.0$, 4.0, 1H)、3.88 (dt, $J=8.2$, 6.7, 1H)、3.77 (dd, $J=14.4$, 7.6, 1H)、3.52 (ddd, $J=13.0$, 6.5, 4.0, 1H)、3.26 (dd, $J=7.2$, 5.1, 1H)、3.22 (dd, $J=6.1$, 4.0, 4H)、2.97 (dd, $J=6.1$, 4.1, 4H)、2.61 (s, 1H)、2.06–1.96 (m, 1H)、1.96–1.85 (m, 2H)、1.79 (s, 2H)、1.72–1.60 (m, 1H)。

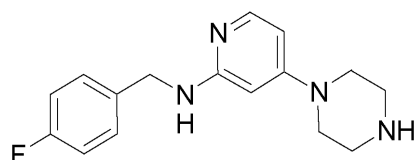
【0296】

実施例40：N-(4-フルオロベンジル)-4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-アミン。

10

【0297】

【化64】



【0298】

MS (ESI) : $C_{16}H_{19}FN_4$ の質量計算値 : 286.4 ; m/z 実測値 : 287.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : 7.84 (d, $J=6.1$, 1H)、7.39–7.29 (m, 2H)、7.08–6.93 (m, 2H)、6.16 (dd, $J=6.1$, 2.3, 1H)、5.68 (d, $J=2.2$, 1H)、4.68 (s, 1H)、4.44 (d, $J=5.6$, 2H)、3.18 (dd, $J=6.2$, 4.1, 4H)、2.95 (dd, $J=6.2$, 4.1, 4H)。

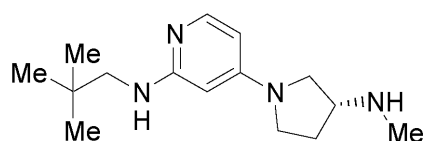
20

【0299】

実施例41：N-(2,2-ジメチルプロピル)-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

【0300】

【化65】



30

【0301】

MS (ESI) : $C_{15}H_{26}N_4O$ の質量計算値 : 262.4 ; m/z 実測値 : 263.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($DMSO-d_6$) : 12.30 (s, 1H)、9.39 (br s, 2H)、7.70–7.60 (m, 2H)、6.26 (dd, $J=7.4$, 2.2, 1H)、5.79 (s, 1H)、3.89 (s, 1H)、3.81–3.36 (m, 3H)、3.53 (br s, 1H)、3.08 (d, $J=6.0$, 2H)、2.61 (s, 3H)、2.43–2.21 (m, 2H)、0.96 (s, 9H)。

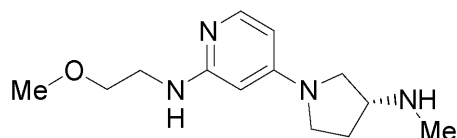
40

【0302】

実施例42：N-(2-メトキシエチル)-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

【0303】

【化66】



【0304】

50

MS (ESI) : $C_{13}H_{22}N_4O$ の質量計算値 : 250.4 ; m/z 実測値 : 251.2 [M+H]⁺。 ^1H NMR (DMSO- d_6) : 12.13 (s, 1H)、9.53 (s, 1H)、9.41 (s, 1H)、7.70–7.60 (m, 2H)、6.29 (dd, $J=7.4, 2.2$, 1H)、5.75 (s, 1H)、3.89 (s, 1H)、3.85–3.62 (m, 4H)、3.50 (t, $J=4.8$, 2H)、3.44 (t, $J=5.5$, 2H)、3.29 (s, 3H)、2.60 (s, 3H)、2.45–2.33 (m, 2H)。

【0305】

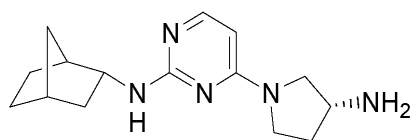
実施例 43～実施例 83 の化合物は、実施例 23 の説明に類似の方法を使用して調製された。

【0306】

実施例 43 : 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-[ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0307】

【化67】



【0308】

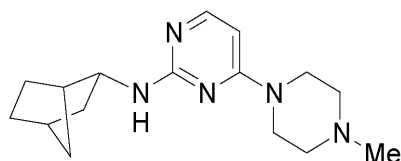
MS (ESI) : $C_{15}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 273.4 ; m/z 実測値 : 274.2 [M+H]⁺。 ^1H NMR (D_2O) : 8.69–8.29 (m, 1H)、7.64 (s, 1H)、6.14 (s, 1H)、4.25–3.52 (m, 6H)、2.63–2.12 (m, 4H)、1.96–1.74 (m, 1H)、1.65–1.04 (m, 8H)。

【0309】

実施例 44 : N-[ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン。

【0310】

【化68】



【0311】

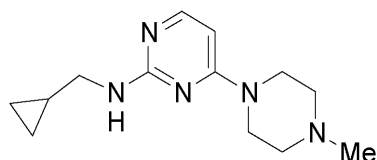
MS (ESI) : $C_{16}H_{25}N_5$ の質量計算値 : 287.41 ; m/z 実測値 : 288.2 [M+H]⁺。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : 7.87 (d, $J=6.0$, 1H)、5.84 (d, $J=6.1$, 1H)、4.69 (d, $J=6.5$, 1H)、3.75–3.67 (m, 1H)、3.63–3.52 (m, 4H)、2.48–2.39 (m, 4H)、2.32 (s, 3H)、2.29–2.22 (m, 2H)、1.86–1.75 (m, 1H)、1.56–1.38 (m, 3H)、1.30–1.09 (m, 4H)。

【0312】

実施例 45 : N-(シクロプロピルメチル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン。

【0313】

【化 6 9】



【0 3 1 4】

MS (ESI) : $C_{13}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 247.4 ; m/z 実測値 : 248.2 [M+H]。 ^1H NMR (D_2O) : 7.88 (d, $J=6.1$, 1H)、5.86 (d, $J=6.1$, 1H)、4.93 (s, 1H)、3.65–3.55 (m, 4H)、3.22 (dd, $J=7.0$, 5.5, 2H)、2.47–2.41 (m, 4H)、2.32 (s, 3H)、1.11–0.99 (m, 1H)、0.53–0.46 (m, 2H)、0.25–0.18 (m, 2H)。

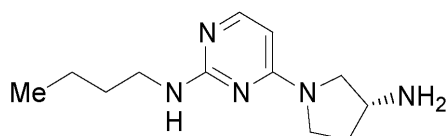
10

【0 3 1 5】

実施例 46 : 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-ブチルピリミジン-2-アミン。

【0 3 1 6】

【化 7 0】



20

【0 3 1 7】

MS (ESI) : $C_{12}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 235.3 ; m/z 実測値 : 236.2 [M+H]。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : 7.83 (d, $J=5.9$, 1H)、5.65 (d, $J=5.9$, 1H)、4.75 (s, 1H)、3.75–3.00 (m, 7H)、2.23–2.07 (m, 1H)、1.85–1.67 (m, 1H)、1.64–1.28 (m, 6H)、0.94 (t, $J=7.3$, 3H)。

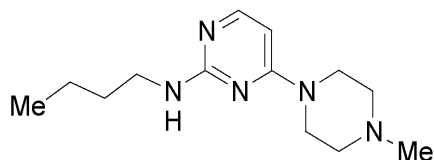
【0 3 1 8】

実施例 47 : N-ブチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン。

30

【0 3 1 9】

【化 7 1】



【0 3 2 0】

MS (ESI) : $C_{13}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 249.4 ; m/z 実測値 : 250.2 [M+H]。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : 7.87 (d, $J=6.0$, 1H)、5.85 (d, $J=6.1$, 1H)、4.78 (s, 1H)、3.65–3.53 (m, 4H)、3.41–3.28 (m, 2H)、2.47–2.40 (m, 4H)、2.32 (s, 3H)、1.63–1.48 (m, 2H)、1.45–1.31 (m, 2H)、0.94 (t, $J=7.3$, 3H)。

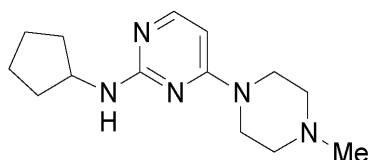
40

【0 3 2 1】

実施例 48 : N-シクロペンチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン。

【0 3 2 2】

【化 7 2】



【0323】

MS (ESI) : $C_{14}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 261.4 ; m/z 実測値 : 262.2 [M+H]。 ^1H NMR (CDCl₃) : 7.87 (d, $J=6.1$, 1H)、5.85 (d, $J=6.1$, 1H)、4.79 (d, $J=6.6$, 1H)、4.28–4.13 (m, 1H)、3.70–3.51 (m, 4H)、2.48–2.38 (m, 4H)、2.32 (s, 3H)、2.07–1.94 (m, 2H)、1.77–1.53 (m, 4H)、1.51–1.37 (m, 2H)。

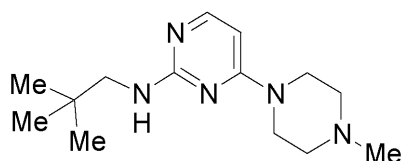
10

【0324】

実施例 49 : N-(2,2-ジメチルプロピル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン。

【0325】

【化 7 3】



20

【0326】

MS (ESI) : $C_{14}H_{25}N_5$ の質量計算値 : 263.4 ; m/z 実測値 : 264.2 [M+H]。 ^1H NMR (CDCl₃) : 7.86 (d, $J=6.0$, 1H)、5.84 (d, $J=6.1$, 1H)、4.84 (s, 1H)、3.67–3.53 (m, 4H)、3.21 (d, $J=6.3$, 2H)、2.51–2.38 (m, 4H)、2.30 (s, 3H)、0.95 (s, 9H)。

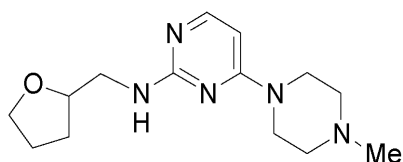
【0327】

実施例 50 : 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)ピリミジン-2-アミン。

30

【0328】

【化 7 4】



【0329】

MS (ESI) : $C_{14}H_{23}N_5O$ の質量計算値 : 277.4 ; m/z 実測値 : 278.2 [M+H]。 ^1H NMR (CDCl₃) : 7.87 (d, $J=6.1$, 1H)、5.86 (d, $J=6.1$, 1H)、5.07 (s, 1H)、4.11–4.01 (m, 1H)、3.92–3.84 (m, 1H)、3.79–3.71 (m, 1H)、3.63–3.51 (m, 5H)、3.47–3.36 (m, 1H)、2.47–2.39 (m, 4H)、2.32 (s, 3H)、2.03–1.83 (m, 3H)、1.69–1.58 (m, 1H)。

40

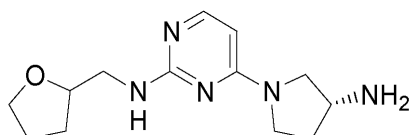
【0330】

実施例 51 : 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)ピリミジン-2-アミン。

50

【0331】

【化75】



【0332】

MS (ESI) : $C_{13}H_{21}N_5O$ の質量計算値 : 263.4 ; m/z 実測値 : 264.2 [M+H] 。 ^1H NMR (D_2O) : 8.74–8.23 (m, 1H)、7.65 (d, $J=7.2$, 1H)、6.16 (s, 1H)、4.28–3.41 (m, 11H)、2.64–2.41 (m, 1H)、2.37–2.15 (m, 1H)、2.12–1.83 (m, 4H)、1.76–1.59 (m, 1H)。

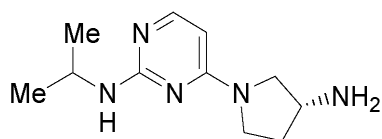
10

【0333】

実施例52 : 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(1-メチルエチル)ピリミジン-2-アミン。

【0334】

【化76】



20

【0335】

MS (ESI) : $C_{11}H_{19}N_5$ の質量計算値 : 221.3 ; m/z 実測値 : 222.2 [M+H] 。 ^1H NMR (D_2O) : 8.64–8.31 (m, 1H)、7.62 (d, $J=7.3$, 1H)、6.14 (d, $J=6.3$, 1H)、4.24–3.59 (m, 6H)、2.65–2.40 (m, 1H)、2.37–2.11 (m, 1H)、1.23 (d, $J=6.5$, 6H)。

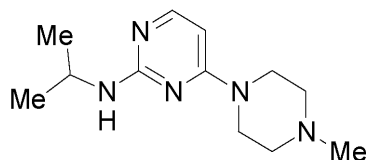
【0336】

実施例53 : N-(1-メチルエチル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン。

30

【0337】

【化77】



【0338】

MS (ESI) : $C_{12}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 235.3 ; m/z 実測値 : 236.2 [M+H] 。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : 7.87 (d, $J=6.1$, 1H)、5.84 (d, $J=6.1$, 1H)、4.63 (d, $J=7.4$, 1H)、4.16–4.00 (m, 1H)、3.66–3.50 (m, 4H)、2.49–2.39 (m, 4H)、2.32 (s, 3H)、1.21 (d, $J=6.5$, 6H)。

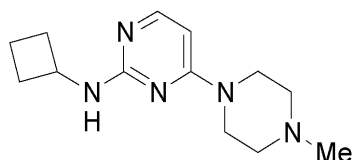
40

【0339】

実施例54 : N-シクロブチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン。

【0340】

【化 7 8】



【0 3 4 1】

MS (ESI) : $C_{13}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 247.4 ; m/z 実測値 : 248.2 [M+H]。 ^1H NMR (CDCl₃) : 7.86 (d, $J=6.1$, 1H)、5.85 (d, $J=6.1$, 1H)、4.99 (d, $J=7.0$, 1H)、4.46–4.35 (m, 1H)、3.65–3.53 (m, 4H)、2.47–2.34 (m, 6H)、2.32 (s, 3H)、1.93–1.80 (m, 2H)、1.77–1.63 (m, 2H)。

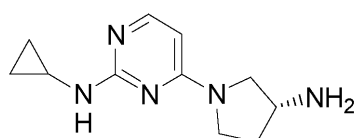
10

【0 3 4 2】

実施例 55 : 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-シクロプロピルピリミジン-2-アミン。

【0 3 4 3】

【化 7 9】



20

【0 3 4 4】

MS (ESI) : $C_{11}H_{17}N_5$ の質量計算値 : 219.3 ; m/z 実測値 : 220.2 [M+H]。 ^1H NMR (D₂O) : 8.64–8.30 (m, 1H)、7.71 (d, $J=7.3$, 1H)、6.23 (d, $J=7.3$, 1H)、4.22–4.02 (m, 1H)、4.00–3.88 (m, 1H)、3.85–3.59 (m, 3H)、2.76–2.59 (m, 1H)、2.56–2.38 (m, 1H)、2.32–2.11 (m, 1H)、0.98–0.80 (m, 2H)、0.72–0.58 (m, 2H)。

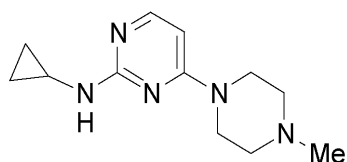
【0 3 4 5】

実施例 56 : N-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン。

30

【0 3 4 6】

【化 8 0】



【0 3 4 7】

MS (ESI) : $C_{12}H_{19}N_5$ の質量計算値 : 233.3 ; m/z 実測値 : 234.2 [M+H]。 ^1H NMR (CDCl₃) : 7.93 (d, $J=6.1$, 1H)、5.91 (d, $J=6.1$, 1H)、5.02 (s, 1H)、3.65–3.55 (m, 4H)、2.78–2.68 (m, 1H)、2.48–2.39 (m, 4H)、2.32 (s, 3H)、0.79–0.70 (m, 2H)、0.54–0.47 (m, 2H)。

40

【0 3 4 8】

実施例 57 : 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(4-フルオロベンジル)ピリミジン-2-アミン。

【0 3 4 9】

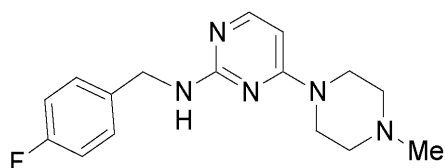
N[C@H]1CCCN1c2ncnc(NCc3ccc(F)cc3)n2

MS (ESI) : C₁₅H₁₈FN₅ の質量計算値 : 287.3 ; m/z 実測値 : 288.2 [M+H]⁺。¹H NMR (D₂O) : 8.65–8.24 (m, 1H)、7.65 (d, J = 7.1, 1H)、7.48–7.30 (m, 2H)、7.19–7.01 (m, 2H)、6.14 (d, J = 7.0, 1H)、4.58 (s, 2H)、4.22–4.02 (m, 1H)、3.97–3.58 (m, 4H)、2.62–2.36 (m, 1H)、2.31–2.11 (m, 1H)。

10

実施例 58：N-(4-フルオロベンジル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン。

【化 8 2】



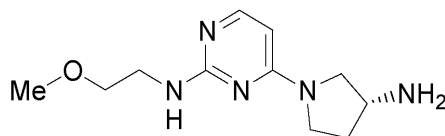
20

MS (ESI) : C₁₆H₂₀FN₅ の質量計算値 : 301.4 ; m/z 実測値 : 302.2 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 7.85 (d, J = 6.1, 1H)、7.34–7.26 (m, 2H)、7.03–6.92 (m, 2H)、5.88 (d, J = 6.1, 1H)、5.30 (s, 1H)、4.54 (d, J = 5.9, 2H)、3.61–3.53 (m, 4H)、2.45–2.37 (m, 4H)、2.31 (s, 3H)。

30

実施例 59：4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-メトキシエチル)ピリミジン-2-アミン。

【化 8 3】



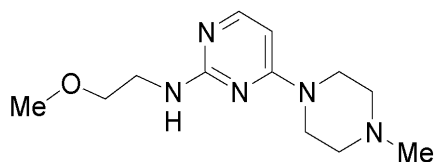
MS (ESI) : C₁₁H₁₉N₅Oの質量計算値 : 237.3 ; m/z 実測値 : 238.2 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 7.83 (d, J = 5.9, 1H)、5.67 (d, J = 5.9, 1H)、5.06 (s, 1H)、3.79–3.39 (m, 8H)、3.37 (s, 3H)、3.24–3.00 (m, 1H)、2.26–2.05 (m, 1H)、1.84–1.69 (m, 1H)、1.65–1.21 (m, 2H)。

40

実施例 60: N-(2-メトキシエチル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン。

【 0 3 5 8 】

【化 8 4】



【0359】

MS (ESI) : $C_{12}H_{21}N_5O$ の質量計算値 : 251.3 ; m/z 実測値 : 252.2 [M+H] . ^1H NMR (CDCl₃) : 7.88 (d, $J=6.1$, 1H) 、 5.87 (d, $J=6.1$, 1H) 、 5.09 (s, 1H) 、 3.65–3.50 (m, 8H) 、 3.37 (s, 3H) 、 2.48–2.39 (m, 4H) 、 2.32 (s, 3H) 。

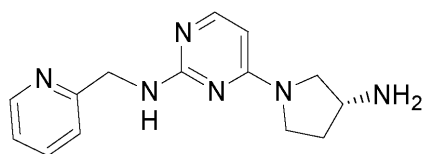
10

【0360】

実施例 61 : 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリミジン-2-アミン。

【0361】

【化 8 5】



20

【0362】

MS (ESI) : $C_{14}H_{18}N_6$ の質量計算値 : 270.3 ; m/z 実測値 : 271.2 [M+H] . ^1H NMR (CDCl₃) : 8.54 (d, $J=4.2$, 1H) 、 7.86 (d, $J=5.9$, 1H) 、 7.61 (td, $J=7.7$, 1.8, 1H) 、 7.34 (d, $J=7.8$, 1H) 、 7.16–7.10 (m, 1H) 、 5.72–5.61 (m, 2H) 、 4.73 (d, $J=5.8$, 2H) 、 3.71–3.32 (m, 4H) 、 3.21–3.04 (m, 1H) 、 2.20–2.05 (m, 1H) 、 1.80–1.68 (m, 1H) 、 1.38–1.13 (m, 2H) 。

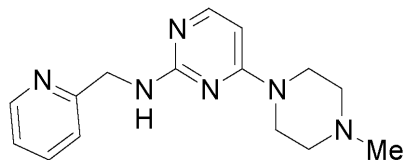
30

【0363】

実施例 62 : 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリミジン-2-アミン。

【0364】

【化 8 6】



40

【0365】

MS (ESI) : $C_{15}H_{20}N_6$ の質量計算値 : 284.4 ; m/z 実測値 : 285.2 [M+H] . ^1H NMR (CDCl₃) : 8.55 (ddd, $J=4.8$, 1.6, 0.8, 1H) 、 7.91 (d, $J=6.1$, 1H) 、 7.61 (td, $J=7.7$, 1.8, 1H) 、 7.33 (d, $J=7.8$, 1H) 、 7.17–7.11 (m, 1H) 、 5.89 (d, $J=6.1$, 1H) 、 5.72–5.66 (m, 1H) 、 4.71 (d, $J=5.7$, 2H) 、 3.61–3.53 (m, 4H) 、 2.43–2.37 (m, 4H) 、 2.31 (s, 3H) 。

【0366】

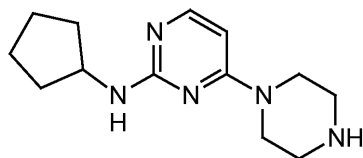
実施例 63 : シクロペンチル-(4-ピペラジン-1-イル-ピリミジン-2-イル)

50

ーアミン。

【0367】

【化87】



【0368】

MS (ESI): $C_{13}H_{21}N_5$ の質量計算値: 247.3; m/z 実測値: 248.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (CD_3OD): 7.89–7.84 (m, 1H)、5.87–5.83 (m, 1H)、4.26–4.18 (m, 1H)、3.62–3.52 (m, 4H)、2.95–2.87 (m, 4H)、2.07–1.98 (m, 2H)、1.77–1.67 (m, 2H)、1.66–1.58 (m, 2H)、1.51–1.41 (m, 2H)。

10

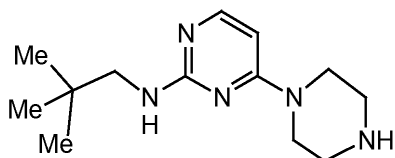
【0369】

実施例64: (2,2-ジメチルプロピル)-(4-ピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ーアミン。

【0370】

【化88】

20



【0371】

方法A:

標題化合物は実施例23に記載されたものと同様の方法を用いて調製された。MS (ESI): $C_{13}H_{23}N_5$ の質量計算値: 249.4; m/z 実測値: 250.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.92–7.86 (m, 1H)、5.86–5.83 (m, 1H)、4.97–4.84 (m, 1H)、3.63–3.55 (m, 4H)、3.53–3.47 (m, 4H)、3.24–3.19 (m, 2H)、1.51–1.47 (m, 9H)。

30

【0372】

方法B:

t-ブチル4-(2-クロロピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート。

【0373】

i-PrOH (400 mL) 中、2,4-ジクロロピリミジン (20 g, 0.135 mol, 1当量) 及び DIPEA (26 g, 0.203 mol, 1.5当量) の混合物に、*tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (27 g, 0.148 mol, 1.1当量) を、0℃で、部分に分けて加え、得られた反応物を10℃で一晩(約15時間)攪拌した。大量の白色固体が沈殿し、TLCにより、まだ少量の2,4-ジクロロピリミジンがあることが示された。この固体を濾過し、DCMで再結晶させて、標題生成物を白色固体として得た(18 g, 収率45%)。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8.08 (d, $J=6.2$ Hz, 1H)、6.41 (d, $J=6.2$ Hz, 1H)、3.67 (s, 4H)、3.56–3.41 (m, 4H)、1.48 (s, 9H)。

40

【0374】

t-ブチル4-(2-(ネオペンチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート。ペンタン-1-オール (15 mL) 中、*tert*-ブチル4-

50

2-クロロピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (300 mg、1 mmol)、2, 2-ジメチルプロパン-1-アミン (131 mg、1.5 mmol) 及び DIPEA (259 mg、2 mmol) の溶液を、還流下で18時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (100% 酢酸エチル) により精製して、所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 7.88 (d, J = 5.7 Hz, 1H)、5.84 (d, J = 6.3 Hz, 1H)、4.97 (br s, 1H)、3.58 (m, 4H)、3.50 (m, 4H)、3.21 (d, J = 6.3 Hz, 2H)、1.48 (s, 9H)、0.96 (s, 9H)。

【0375】

N-ネオペンチル-4-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-アミンジヒドロクロリド。 10

【0376】

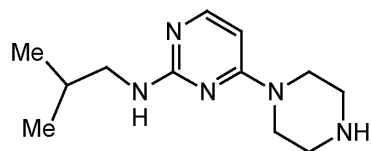
前の工程で得られた t-ブチル 4-(2-(ネオペンチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを MeOH (4 mL) に溶かし、7N HCl/Et₂O 溶液 (20 mL) を加えた。得られた溶液を周囲温度で18時間攪拌した。溶媒を濃縮して、所望の生成物を黄色固体として得た (130 mg、2段階の収率40%)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、6.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、4.27 (br s, 2H)、4.02 (br s, 2H)、3.40 (br s, 4H)、3.33 (br s, 2H)、1.01 (s, 9H) ; LC-MS, m/z = 250.2 [M+H]⁺, t_R = 0.8 分; HPLC : 99% (214 nm)、98% (254 nm)、t_R = 4.7 分。 20

【0377】

実施例 65 : イソブチル-(4-ピペラジン-1-イル-ピリミジン-2-イル)-アミン。

【0378】

【化89】



30

【0379】

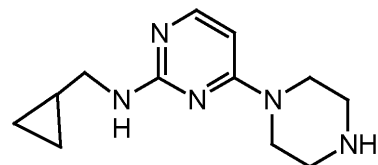
MS (ESI) : C₁₂H₂₁N₅ の質量計算値 : 235.3 ; m/z 実測値 : 236.2 [M+H]⁺。¹H NMR (CD₃OD) : 7.89-7.78 (m, 1H)、6.62-6.52 (m, 1H)、4.13-3.97 (m, 2H)、3.44-3.37 (m, 4H)、3.35-3.18 (m, 4H)、2.02-1.89 (m, 1H)、1.04-0.97 (m, 6H)。

【0380】

実施例 66 : シクロプロピルメチル-(4-ピペラジン-1-イル-ピリミジン-2-イル)-アミン。 40

【0381】

【化90】



【0382】

MS (ESI) : C₁₂H₂₁N₅ の質量計算値 : 233.3 ; m/z 実測値 : 234.2 [M+H]⁺。¹H NMR (CD₃OD) : 7.87-7.78 (m, 1H)、 50

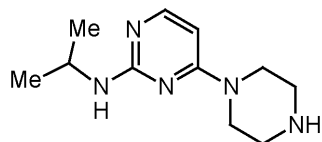
6. 64-6. 53 (m, 1H)、3. 46-3. 36 (m, 4H)、3. 35-3. 29 (m, 4H)、1. 20-1. 07 (m, 1H)、0. 65-0. 53 (m, 2H)、0. 37-0. 28 (m, 2H)。

【0383】

実施例67：イソプロピル-（4-ピペラジン-1-イル-ピリミジン-2-イル）-アミン。

【0384】

【化91】



10

【0385】

MS (ESI) : C₁₁H₁₉N₅ の質量計算値 : 221. 3 ; m/z 実測値 : 222. 2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (CD₃OD) : 7. 83-7. 77 (m, 1H)、6. 59-6. 50 (m, 1H)、4. 36-3. 98 (m, 4H)、3. 46-3. 29 (m, 4H)、1. 44-1. 36 (m, 1H)、1. 31-1. 24 (m, 6H)。

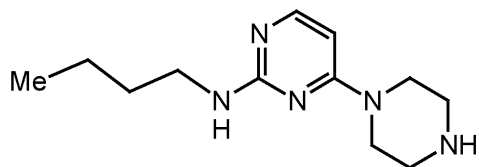
【0386】

実施例68：ブチル-（4-ピペラジン-1-イル-ピリミジン-2-イル）-アミン。

20

【0387】

【化92】



【0388】

MS (ESI) : C₁₂H₂₁N₅ の質量計算値 : 235. 3 ; m/z 実測値 : 236. 2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (CD₃OD) : 7. 87-7. 79 (m, 1H)、6. 65-6. 53 (m, 1H)、4. 38-3. 99 (m, 4H)、3. 55-3. 29 (m, 6H)、1. 73-1. 60 (m, 2H)、1. 50-1. 40 (m, 2H)、1. 03-0. 95 (m, 3H)。

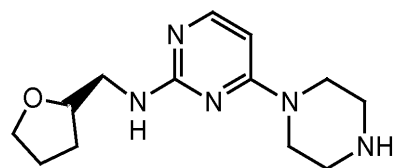
30

【0389】

実施例69：（R）-（4-ピペラジン-1-イル-ピリミジン-2-イル）-（-テトラヒドロフラン-2-イルメチル）-アミン。

【0390】

【化93】



40

【0391】

MS (ESI) : C₁₃H₂₁N₅O の質量計算値 : 263. 3 ; m/z 実測値 : 264. 3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (CD₃OD) : 7. 86-7. 79 (m, 1H)、5. 86-5. 82 (m, 1H)、5. 21-5. 09 (m, 1H)、4. 11-4. 01 (m, 1H)、3. 91-3. 80 (m, 1H)、3. 78-3. 70 (m, 1H)、3. 59-3. 49 (m, 4H)、3. 41-3. 34 (m, 1H)、2. 91-2. 84 (m, 4H)、2. 45-2. 11 (m, 2H)、2. 03-1. 81 (m, 4H)、

50

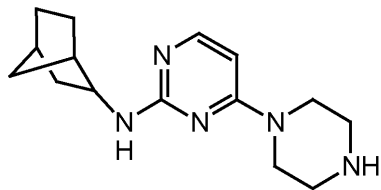
1. 68-1. 56 (m, 1H)。

【0392】

実施例70：ビスクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル-(4-ピペラジン-1-イル-ピリミジン-2-イル)-アミン。

【0393】

【化94】



10

【0394】

MS (ESI) : $C_{15}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 273. 4 ; m/z 実測値 : 274. 2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : 7. 93-7. 82 (m, 1H)、5. 87-5. 81 (m, 1H)、4. 99-4. 74 (m, 1H)、3. 75-3. 67 (m, 1H)、3. 62-3. 54 (m, 4H)、3. 52-3. 44 (m, 4H)、2. 30-2. 22 (m, 2H)、1. 85-1. 77 (m, 1H)、1. 59-1. 51 (m, 1H)、1. 46-1. 40 (m, 1. 6H)、1. 29-1. 20 (m, 2. 4H)、1. 19-1. 11 (m, 2H)。

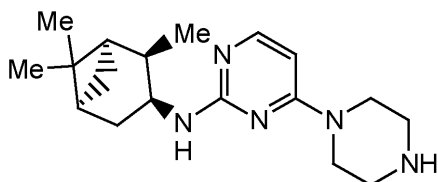
20

【0395】

実施例71：(4-ピペラジン-1-イル-ピリミジン-2-イル)-(2, 6, 6-トリメチル-ビスクロ[3. 1. 1]ヘプト-3-イル)-アミン。

【0396】

【化95】



30

【0397】

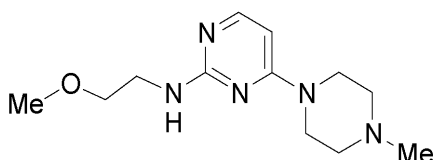
MS (ESI) : $C_{18}H_{29}N_5$ の質量計算値 : 315. 5 ; m/z 実測値 : 316. 2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (CD_3OD) : 7. 54-7. 41 (m, 1H)、6. 25-6. 14 (m, 1H)、4. 33-4. 12 (m, 1H)、4. 10-3. 91 (m, 2H)、3. 88-3. 62 (m, 2H)、3. 29-3. 13 (m, 4H)、2. 52-2. 37 (m, 1H)、2. 32-2. 19 (m, 1H)、1. 91-1. 73 (m, 2H)、1. 72-1. 63 (m, 1H)、1. 53-1. 41 (m, 1H)、1. 02 (s, 3H)、0. 94-0. 88 (m, 3H)、0. 85 (s, 3H)、0. 77-0. 71 (m, 2H)。

【0398】

実施例72：N-(2-メトキシエチル)-4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-アミン。

【0399】

【化96】



【0400】

50

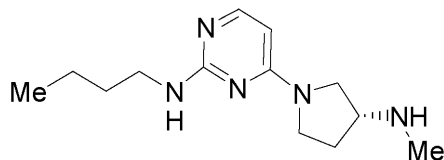
MS (ESI) : $C_{11}H_{19}N_5O$ の質量計算値 : 237.3 ; m/z 実測値 : 238.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (CD_3OD) : 7.84 (d, 1H, $J=7.4$)、6.59 (d, 1H, $J=7.3$)、4.29 (bs, 2H)、4.04 (bs, 2H)、3.59–3.67 (m, 4H)、3.35–3.45 (m, 7H)。

【0401】

実施例 73 : ブチル- [4-(3R)- (3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン。

【0402】

【化97】



10

【0403】

MS (ESI) : $C_{13}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 249.2 ; m/z 実測値 : 250.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : 7.82 (d, $J=5.9$, 1H)、5.64 (d, $J=5.9$, 1H)、4.90 (s, 1H)、3.77–3.08 (m, 7H)、2.46 (s, 3H)、2.14 (td, $J=13.1, 6.1$, 1H)、1.81 (d, $J=6.1$, 1H)、1.67–1.29 (m, 5H)、0.93 (t, $J=7.3$, 3H)。

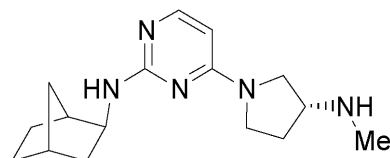
20

【0404】

実施例 74 : ビシクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル- [4-(3R)- (3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン。

【0405】

【化98】



30

【0406】

MS (ESI) : $C_{16}H_{25}N_5$ の質量計算値 : 287.2 ; m/z 実測値 : 288.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : 7.76 (d, $J=5.8$, 1H)、5.60 (d, $J=5.9$, 1H)、5.12–4.88 (m, 1H)、3.69 (s, 2H)、3.29 (s, 2H)、2.61–1.98 (m, 6H)、1.95–0.92 (m, 12H)。

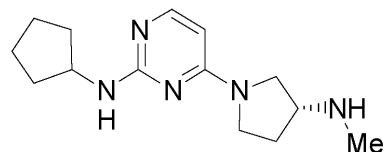
【0407】

実施例 75 : シクロペンチル- [4-(3R)- (3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン。

40

【0408】

【化99】



【0409】

MS (ESI) : $C_{14}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 261.2 ; m/z 実測値 : 262.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : 7.75 (d, $J=5.9$, 1H)、5

50

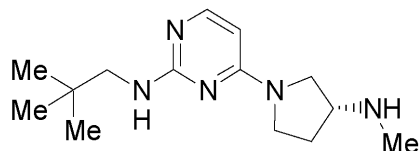
. 58 (d, $J=5.9$, 1H)、4.97 (s, 1H)、4.17 (dd, $J=13.6$, 6.8, 1H)、3.53 (s, 1H)、3.25 (s, 3H)、2.40 (s, 3H)、2.18–1.28 (m, 12H)。

【0410】

実施例76：(2, 2-ジメチルプロピル)-[4-(3R)-(3-メチルアミノピロリジン-1-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン。

【0411】

【化100】



10

【0412】

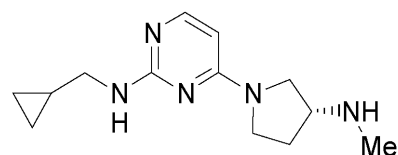
MS (ESI) : $C_{14}H_{25}N_5$ の質量計算値 : 263.2 ; m/z 実測値 : 264.2 [M+H]⁺。 ^1H NMR (CDCl₃) : 7.77 (d, $J=5.8$, 1H)、5.59 (d, $J=5.9$, 1H)、4.92 (s, 1H)、3.56 (s, 1H)、3.22–3.15 (m, 5H)、2.43 (s, 3H)、2.11 (d, $J=6.0$, 1H)、1.78 (s, 1H)、1.08–0.73 (m, 11H)。

【0413】

実施例77：シクロプロピルメチル-[4-(3R)-(3-メチルアミノピロリジン-1-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン。

【0414】

【化101】



20

【0415】

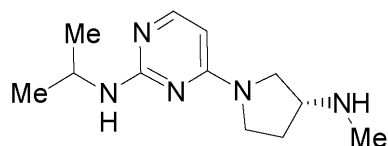
MS (ESI) : $C_{13}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 247.2 ; m/z 実測値 : 248.2 [M+H]⁺。 ^1H NMR (CDCl₃) : 7.61 (d, $J=5.9$, 1H)、5.44 (d, $J=5.9$, 1H)、4.87 (s, 1H)、3.57–2.78 (m, 7H)、2.46–2.04 (m, 3H)、1.93 (td, $J=13.3$, 6.0, 1H)、1.60 (d, $J=6.1$, 1H)、1.32–0.60 (m, 2H)、0.38–0.16 (m, 2H)、0.14–0.10 (m, 2H)。

【0416】

実施例78：イソプロピル-[4-(3R)-(3-メチルアミノピロリジン-1-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン。

【0417】

【化102】



30

40

【0418】

MS (ESI) : $C_{12}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 235.2 ; m/z 実測値 : 236.2 [M+H]⁺。 ^1H NMR (CDCl₃) : 7.81 (d, $J=5.9$, 1H)、5.64 (d, $J=5.9$, 1H)、4.82 (d, $J=7.3$, 1H)、4.21–4.00 (m, 1H)、3.77–3.08 (m, 5H)、2.67–2.25 (m, 3H)

50

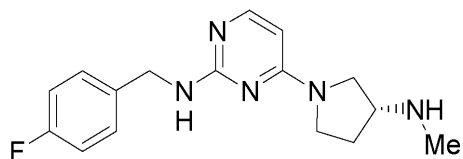
)、2.24-1.71 (m, 2H)、1.67-0.90 (m, 7H)。

【0419】

実施例79：(4-フルオロベンジル)-[4-(3R)-(3-メチルアミノピロリジン-1-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン。

【0420】

【化103】



10

【0421】

MS (ESI) : $C_{16}H_{20}FN_5$ の質量計算値 : 301.2 ; m/z 実測値 : 302.2 [M+H]。 ^1H NMR (CDCl₃) : 7.76 (d, $J=5.7$, 1H)、7.40-7.20 (m, 2H)、7.06-6.86 (m, 2H)、5.65 (d, $J=5.9$, 2H)、4.53 (d, $J=5.9$, 2H)、3.56-3.46 (m, 2H)、3.29 (s, 3H)、2.44 (s, 3H)、2.11 (s, 1H)、1.79 (s, 1H)、1.40-1.32 (m, 1H)。

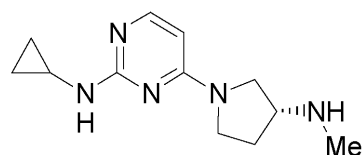
【0422】

実施例80：シクロプロピル-[4-(3R)-(3-メチルアミノピロリジン-1-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン。

20

【0423】

【化104】



【0424】

MS (ESI) : $C_{12}H_{19}N_5$ の質量計算値 : 233.2 ; m/z 実測値 : 234.2 [M+H]。 ^1H NMR (CDCl₃) 7.89 (d, $J=5.9$, 1H)、5.71 (d, $J=6.0$, 1H)、5.13 (s, 1H)、3.76-3.11 (m, 5H)、2.82-2.39 (m, 4H)、2.15 (td, $J=13.2$, 6.0, 1H)、1.82 (d, $J=6.1$, 1H)、1.46 (s, 1H)、0.85-0.64 (m, 2H)、0.60-0.40 (m, 2H)。

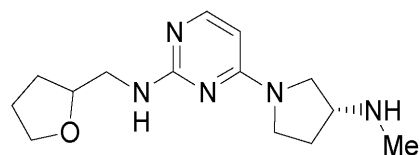
30

【0425】

実施例81：[4-(3R)-(3-メチルアミノピロリジン-1-イル)-ピリミジン-2-イル]- (テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミン。

【0426】

【化105】



40

【0427】

MS (ESI) : $C_{14}H_{23}N_5O$ の質量計算値 : 277.2 ; m/z 実測値 : 278.2 [M+H]。 ^1H NMR (CDCl₃) : 7.82 (d, $J=5.9$, 1H)、5.66 (d, $J=5.9$, 1H)、5.11 (s, 1H)、4.15-3.99 (m, 1H)、3.96-3.12 (m, 9H)、2.55 (s, 3H)、2.34-2.05

50

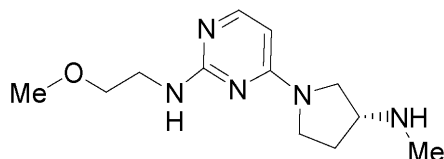
(m, 1H)、2.05–1.56 (m, 6H)。

【0428】

実施例82：(2-メトキシエチル)-[4-(3R)-(3-メチルアミノピロリジン-1-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン。

【0429】

【化106】



10

【0430】

MS (ESI) : C₁₂H₂₁N₅Oの質量計算値：251.2；m/z実測値：252.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (CDCl₃) : 7.82 (d, J=5.9, 1H)、5.66 (d, J=5.9, 1H)、5.17 (s, 1H)、3.79–3.07 (m, 13H)、2.55 (s, 3H)、2.15 (td, J=13.3, 6.0, 1H)、1.82 (d, J=6.1, 1H)。

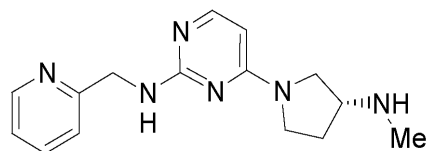
【0431】

実施例83：[4-(3R)-(3-メチルアミノピロリジン-1-イル)-ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イルメチルアミン。

20

【0432】

【化107】



【0433】

MS (ESI) : C₁₅H₂₀N₆の質量計算値：284.2；m/z実測値：285.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (CDCl₃) 8.46 (d, J=4.8, 1H)、7.75 (d, J=5.9, 1H)、7.63–7.39 (m, 1H)、7.28 (d, J=7.8, 1H)、7.16–6.95 (m, 1H)、6.04 (s, 1H)、5.60 (d, J=5.9, 1H)、4.66 (d, J=5.8, 2H)、3.49 (s, 2H)、3.40–3.31 (m, 1H)、3.22 (s, 2H)、2.36 (s, 3H)、2.03 (s, 1H)、1.72 (s, 1H)、1.44–1.35 (m, 1H)。

30

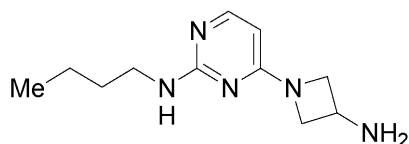
【0434】

実施例84：[4-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-ピリミジン-2-イル]-ブチルアミン。

【0435】

【化108】

40



【0436】

[1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-アゼチジン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル。i-PrOH (40 mL) 中、2,4-ジクロロピリミジン (1.6 g、10.7 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.5 mL、20.1 mmol) が入ったフラスコに、アゼチジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルエステル塩酸塩 (2.1 g、12.2 mmol) を加えた。反応混合物を

50

70℃で72時間加熱した。この反応物を室温に冷まし、濃縮して、粗残留物をSiO₂上のフラッシュクロマトグラフィー（100%ヘキサンから勾配増加で60% EtOAc-ヘキサンまで）で精製し、2種の異性体生成物を得た。少量の上方R_f生成物は白色固体として得られ（326mg、11%）、所望の大半の下方R_f生成物も白色固体として得られた（2.1g、69%）。

【0437】

[1-(2-ブチルアミノ-ピリミジン-4-イル)-アゼチジン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル。i-PrOH（3.0mL）中、[1-(2-クロロ-ピリミジン-4-イル)-アゼチジン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル（250mg、0.778mmol）の溶液に、ブチルアミン（600μL、6.0mmol）を加えた。反応混合物を密封試験管中で95℃で36~48時間加熱した後、室温に冷ました。この反応混合物を次に濃縮し、粗残留物をSiO₂上のフラッシュクロマトグラフィー（100% EtOAcから勾配増加で5% 2M NH₃-MeOHまで）で精製し、所望の生成物を得た（260mg、92%）。

【0438】

[4-(3-アミノ-アゼチジン-1-イル)-ピリミジン-2-イル]-ブチル-アミン。蟻酸（4mL）中、[1-(2-ブチルアミノ-ピリミジン-4-イル)-アゼチジン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル（250mg、0.778mmol）の溶液に、6N HCl（300μL）を加えた。この反応混合物を室温で15~30分間攪拌した。次にMeOH（10mL）を加えて10分間攪拌した。この内容物を次に濃縮し、粗残留物をSiO₂上のフラッシュクロマトグラフィー（0~10% NH₃/MeOHの勾配増加、CH₂Cl₂中）を用いて精製し、所望の生成物を遊離塩基として得た（225mg、98%）。MS（ESI）：C₁₁H₁₉N₅の質量計算値：221.3；m/z実測値：222.2 [M+H]⁺。¹H NMR（CD₃OD）：7.61（d, J=7.3, 1H）、5.99（d, J=7.1, 1H）、4.6~4.7（m, 2H）、4.28~4.48（m, 3H）、3.40（bs, 1H）、1.54~1.62（m, 2H）、1.31~1.41（m, 2H）、0.90（t, J=7.4, 3H）。

【0439】

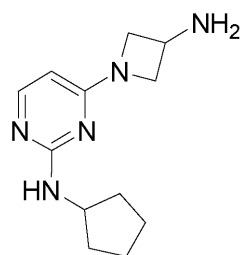
実施例85~実施例94の化合物は、実施例84の説明に類似の方法を使用して調製された。

【0440】

実施例85：4-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-N-シクロペンチルピリミジン-2-アミン。

【0441】

【化109】



【0442】

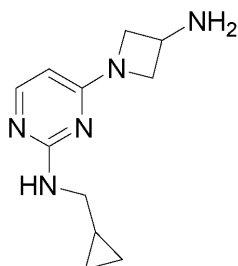
MS（ESI）：C₁₂H₁₉N₅の質量計算値：233.3；m/z実測値：234.2 [M+H]⁺。¹H NMR（CDCl₃）：7.84（d, J=6.0, 1H）、5.54（d, J=5.8, 1H）、4.47（bs, 1H）、4.20~4.28（m, 3H）、3.90~3.98（m, 1H）、3.60~3.65（m, 2H）、1.97~2.06（m, 2H）、1.55~1.75（m, 6H）、1.39~1.48（m, 2H）。

【0443】

実施例86：4-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-N-(シクロプロピルメチル)ピリミジン-2-アミン。

【0444】

【化110】



10

【0445】

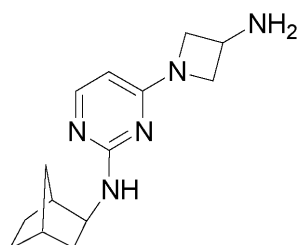
MS (ESI) : $C_{11}H_{17}N_5$ の質量計算値 : 219.3 ; m/z 実測値 : 220.2 [M+H]。 ^1H NMR (CDCl₃) : 7.62 (d, $J=7.3$, 1H)、6.00 (d, $J=7.3$, 1H)、4.6~4.7 (m, 2H)、4.28~4.40 (m, 3H)、3.24 (d, $J=6.9$, 2H)、1.05~1.15 (m, 1H)、0.52~0.59 (m, 2H)、0.23~0.30 (m, 2H)。

【0446】

実施例87：4-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-N-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルピリミジン-2-アミン。

【0447】

【化111】



30

【0448】

MS (ESI) : $C_{14}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 259.4 ; m/z 実測値 : 260.2 [M+H]。 ^1H NMR (CDCl₃) : 7.60 (d, $J=7.2$, 1H)、6.00 (d, $J=6.8$, 1H)、4.55~4.70 (m, 2H)、4.25~4.43 (m, 3H)、3.65 (bs, 1H)、2.25~2.35 (m, 2H)、1.80~1.84 (m, 1H)、1.32~1.60 (m, 4H)、1.10~1.30 (m, 3H)。

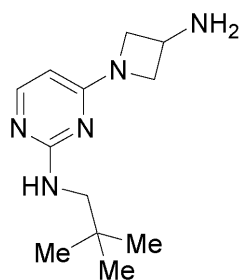
【0449】

実施例88：4-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)ピリミジン-2-アミン。

【0450】

40

【化 1 1 2】



【0 4 5 1】

10

MS (ESI) : $C_{12}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 235.3 ; m/z 実測値 : 236.2 [M+H]。 ^1H NMR (CDCl₃) : 7.61 (d, $J=7.2$, 1H)、5.99 (d, $J=7.1$, 1H)、4.58~4.70 (m, 2H)、4.28~4.42 (m, 2H)、3.22 (bs, 1H)、0.934 (s, 9H)。

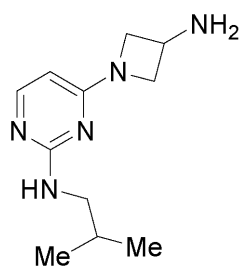
【0 4 5 2】

実施例 89 : 4-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-N-(2-メチルプロピル)ピリミジン-2-アミン。

【0 4 5 3】

【化 1 1 3】

20



【0 4 5 4】

MS (ESI) : $C_{11}H_{19}N_5$ の質量計算値 : 221.3 ; m/z 実測値 : 222.2 [M+H]。 ^1H NMR (CDCl₃) : 7.61 (d, $J=7.3$, 1H)、6.00 (d, $J=7.0$, 1H)、4.59~4.70 (m, 2H)、4.29~4.45 (m, 3H)、3.20 (bs, 2H)、1.85~1.94 (m, 1H)、0.92 (d, $J=6.7$, 6H)。

30

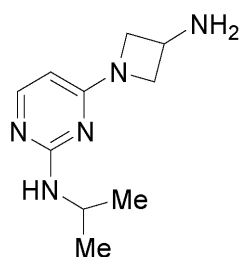
【0 4 5 5】

実施例 90 : 4-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-N-(1-メチルエチル)ピリミジン-2-アミン。

【0 4 5 6】

【化 1 1 4】

40



【0 4 5 7】

MS (ESI) : $C_{10}H_{17}N_5$ の質量計算値 : 207.3 ; m/z 実測値 : 208.2 [M+H]。 ^1H NMR (CDCl₃) : 7.83 (d, $J=5.6$, 1H)、5.54 (d, $J=5.2$, 1H)、4.7 (bs, 1H)、4.24 (見かけ t, $J=7.6$ 及び 8.4, 2H)、4.05~4.15 (m, 1H)、3.90~3.98 (m, 1H)、3.60~3.65 (m, 2H)、1.75 (bs, 2H)、1.19 (d, J

50

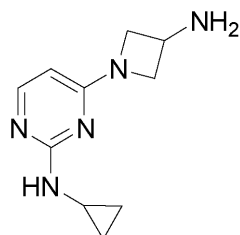
= 6.4, 6H)。

【0458】

実施例91：4-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-N-シクロプロピルピリミジン-2-アミン。

【0459】

【化115】



10

【0460】

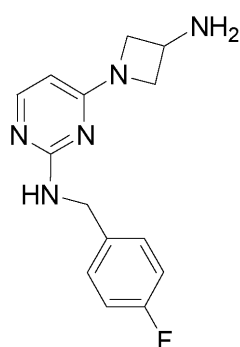
MS (ESI) : $C_{10}H_{15}N_5$ の質量計算値 : 205.3 ; m/z 実測値 : 206.2 [M+H]。 ^1H NMR (CDCl₃) : 7.69 (d, $J=7.3$, 1H)、6.01 (d, $J=7.3$, 1H)、4.55~4.70 (m, 5H)、4.25~4.42 (m, 3H)、2.65 (bs, 1H)、0.85~0.95 (m, 2H)、0.66~0.71 (m, 2H)。

【0461】

実施例92：4-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-N-(4-フルオロベンジル)ピリミジン-2-アミン。

【0462】

【化116】



30

【0463】

MS (ESI) : $C_{14}H_{16}FN_5$ の質量計算値 : 273.3 ; m/z 実測値 : 274.2 [M+H]。 ^1H NMR (CDCl₃) : 7.62 (d, $J=7.3$, 1H)、7.39 (dd, $J=5.7, 8.2$, 2H)、7.12 (t, $J=8.9$, 2H)、6.00 (d, $J=7.3$, 1H)、4.52~4.65 (m, 4H)、4.23~4.40 (m, 3H)。

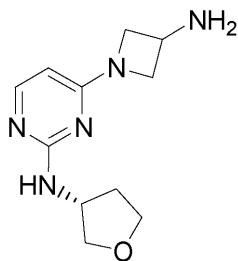
【0464】

実施例93：4-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-N-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0465】

40

【化 1 1 7】



【0 4 6 6】

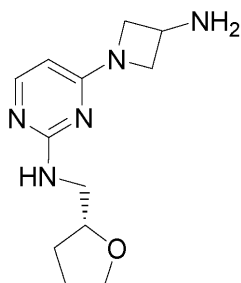
MS (ESI) : $C_{11}H_{17}N_5O$ の質量計算値 : 235.3 ; m/z 実測値 : 236.2 [M+H]。 ^1H NMR (CDCl₃) : 7.64 (d, $J=7.3$, 1H)、6.04 (d, $J=7.3$, 1H)、4.55~4.68 (m, 3H)、4.30~4.41 (m, 3H)、3.94~4.10 (m, 2H)、3.85~3.91 (m, 1H)、3.79 (見かけ dd, $J=3.0$, 9.6, 1H)、2.30~2.40 (m, 1H)、1.96~2.40 (m, 1H)。

【0 4 6 7】

実施例 94 : 4-((3-アミノアゼチジン-1-イル)-N-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]ピリミジン-2-アミン。

【0 4 6 8】

【化 1 1 8】



【0 4 6 9】

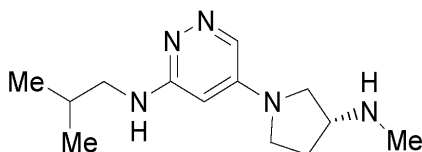
MS (ESI) : $C_{12}H_{19}N_5O$ の質量計算値 : 249.3 ; m/z 実測値 : 250.2 [M+H]。 ^1H NMR (D₂O) : 7.63 (d, $J=7.31$, 1H)、6.02 (d, $J=7.29$, 1H)、4.58~4.68 (m, 2H)、4.30~4.41 (m, 3H)、4.12~4.20 (m, 1H)、3.75~3.90 (m, 2H)、3.48~3.55 (bs, 2H)、1.87~2.10 (m, 3H)、1.16~1.171 (m, 1H)。

【0 4 7 0】

実施例 95 : 5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリダジン-3-アミン。

【0 4 7 1】

【化 1 1 9】



【0 4 7 2】

[1-(6-クロロピリダジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル。THF (3 mL) 中、23℃で、3,5-ジクロロピリダジン (149 mg、1.0 mmol) の溶液を、(R)-メチルピロリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (440 mg、2.2 mmol) で処

10

20

30

40

50

理し、この反応物を 23℃で 18 時間攪拌した。この反応物を EtOAc (30 mL) で希釈し、溶液を水 (2×5 mL) で洗い、有機溶液を合わせて乾燥させ、濃縮し、粗物質を 16 g SiO₂ 上 (0~30% EtOAc:ヘキサン) で精製して、所望の位置異性体 283 mg (収率 91%) と、所望しない位置異性体 17 mg (収率 5%) を得た。MS (ESI): C₁₄H₂₁ClN₄O₂ の質量計算値: 312.5; m/z 実測値: 313.5 [M+H]⁺。

【0473】

[1-(6-イソブチルアミノ-ピリダジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-メチルーカルバミン酸 tert-ブチルエステル。密封試験管中で、イソブチルアミン (1.0 mL) 中、[1-(6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-メチルーカルバミン酸 tert-ブチルエステル (32 mg、0.1 mmol) の溶液を、120℃で 72 時間加熱した。得られた溶液を直接、12 g の SiO₂ 上 (0~5% NH₃/MeOH:CH₂Cl₂) で精製し、20 mg (収率 55%) を得た。

【0474】

イソブチルー[5-(3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ピリダジン-3-イル]-アミンジヒドロクロリド。96% 蟻酸 (0.5 mL) 中、[1-(6-イソブチルアミノ-ピリダジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-メチルーカルバミン酸 tert-ブチルエステル (19 mg、0.06 mmol) の攪拌溶液に、0.05 mL の 6N HCl 水溶液を加えた。この混合物を 2 時間攪拌し、MeOH で希釈し、減圧下で濃縮し (3 回繰り返し)、所望の生成物を白色固体として得た (101 mg、>99%)。MS (ESI): C₁₃H₂₃N₅ の質量計算値: 249.4; m/z 実測値: 250.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.12 (d, J=2.5, 1H)、6.08 (s, 1H)、4.11-4.01 (m, 1H)、4.04-3.47 (m, 4H)、3.35 (s, 1H)、3.15 (d, J=7.0, 2H)、2.82 (s, 3H)、2.65-2.53 (m, 1H)、2.43-2.31 (m, J=5.6, 1H)、1.96 (dt, J=13.4, 6.7, 1H)、1.03 (d, J=6.7, 6H)。

【0475】

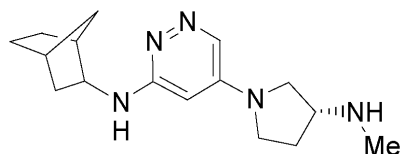
実施例 96~実施例 100 の化合物は、実施例 95 の説明に類似の方法を使用して調製された。

【0476】

実施例 96: N-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【0477】

【化 120】



【0478】

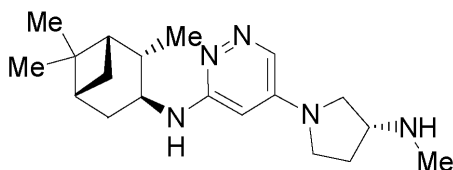
MS (ESI): C₁₆H₂₅N₅ の質量計算値: 287.4; m/z 実測値: 288.2 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 8.07 (d, J=2.5, 1H)、5.44 (d, J=2.2, 1H)、4.60 (s, 1H)、3.51 (dd, J=15.3, 9.3, 2H)、3.40 (dd, J=12.2, 6.6, 3H)、3.14 (dd, J=9.9, 4.5, 1H)、2.49 (s, 3H)、2.29 (d, J=12.1, 2H)、2.21 (dd, J=14.0, 6.4, 1H)、1.95-1.79 (m, 2H)、1.49 (dd, J=20.4, 9.0, 4H)、1.33-1.10 (m, 5H)。

【0479】

実施例 97：5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-[(1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3. 1. 1]ヘプト-3-イル]ピリダジン-3-アミン。

【0480】

【化121】



10

【0481】

MS (ESI) : $C_{19}H_{31}N_5$ の質量計算値 : 329.5 ; m/z 実測値 : 330.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : 8.07 (d, $J=2.4$, 1H)、5.49 (d, $J=2.4$, 1H)、4.58 (s, 1H)、3.93 (s, 1H)、3.58-3.44 (m, 3H)、3.44-3.29 (m, 3H)、3.14 (dd, $J=9.8, 4.6$, 1H)、2.67 (s, 1H)、2.49 (s, 3H)、2.40 (s, 1H)、2.21 (dd, $J=13.4, 7.0$, 1H)、1.98 (s, 1H)、1.88 (t, $J=13.2$, 3H)、1.65 (d, $J=14.0$, 2H)、1.50-1.43 (m, 2H)、1.24 (s, 3H)、1.17 (d, $J=7.1$, 3H)、1.07 (s, 3H)、0.96 (d, $J=9.8$, 1H)。

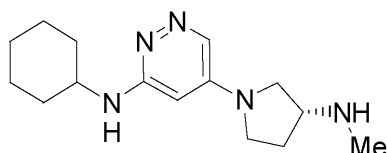
20

【0482】

実施例 98：N-シクロヘキシル-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【0483】

【化122】



30

【0484】

MS (ESI) : $C_{15}H_{25}N_5$ の質量計算値 : 275.4 ; m/z 実測値 : 276.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (D_2O) : 7.99 (d, $J=2.3$, 1H)、5.90 (s, 1H)、4.08 (s, 1H)、3.76 (s, 4H)、3.52 (s, 1H)、2.81 (s, 3H)、2.64-2.49 (m, 1H)、2.34 (d, $J=5.8$, 1H)、1.98 (s, 2H)、1.74 (s, 2H)、1.60 (s, 1H)、1.45-1.13 (m, 5H)。

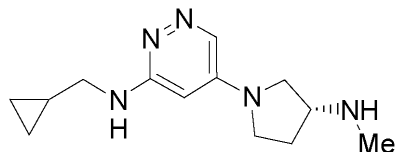
【0485】

実施例 99：N-(シクロプロピルメチル)-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

40

【0486】

【化123】



【0487】

MS (ESI) : $C_{13}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 247.4 ; m/z 実測値 : 248.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : 8.09 (d, $J=2.5$, 1H)、

50

5. 47 (d, $J=2.5$, 1H)、4. 70 (s, 1H)、3. 56–3. 44 (m, 2H)、3. 43–3. 29 (m, 2H)、3. 13 (dd, $J=7.0$, 5. 4, 3H)、2. 48 (s, 3H)、2. 25–2. 12 (m, 1H)、1. 89 (td, $J=13.1$, 5. 8, 1H)、1. 15–1. 00 (m, 1H)、0. 59–0. 49 (m, 2H)、0. 28–0. 22 (m, 2H)。

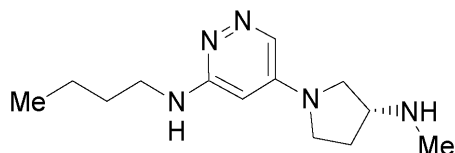
【0488】

実施例100：N-ブチル-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【0489】

【化124】

10



【0490】

MS (ESI) : $C_{13}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 249. 4 ; m/z 実測値 : 250. 2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (D_2O) : 8. 01 (s, 1H)、5. 93 (s, 1H)、4. 09 (s, 1H)、3. 74 (s, 4H)、3. 31 (dd, $J=13.2$, 6. 2, 2H)、2. 81 (s, 3H)、2. 59 (d, $J=6.8$, 1H)、2. 35 (s, 1H)、1. 69–1. 55 (m, 2H)、1. 39 (dd, $J=14.9$, 7. 4, 2H)、0. 91 (t, $J=7.4$, 3H)。

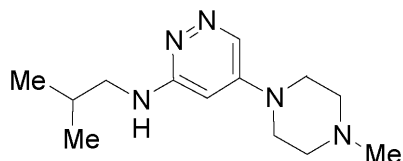
20

【0491】

実施例101：5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(2-メチルプロピル)ピリダジン-3-アミン。

【0492】

【化125】



30

【0493】

3-クロロ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ピリダジン。23℃で、THF (6 mL) 中、3, 5-ジクロロピリダジン (298 mg, 2. 0 mmol) の溶液を、N-メチルピペラジン (490 μ L, 2. 2 mmol) で処理し、この反応物を23℃で18時間攪拌した。この反応物をEtOAc (30 mL) で希釈し、溶液を水 (2 $\times$ 5 mL) で洗い、水層をクロロホルムで逆抽出し、有機溶液を合わせて乾燥させ、濃縮し、粗物質を12 g SiO_2 上 (0~5% $NH_3/MeOH:CH_2Cl_2$) で精製して、所望の位置異性体267 mg (収率60%) を得た。MS (ESI) : $C_9H_{13}ClN_4$ の質量計算値 : 212. 5 ; m/z 実測値 : 213. 3 $[M+H]^+$ 。

40

【0494】

5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(2-メチルプロピル)ピリダジン-3-アミン。DME中、3-クロロ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ピリダジン (103 mg, 0. 5 mmol) の溶液を、密封試験管中で、イソブチルアミン (145 μ L, 1. 5 mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (23 mg, 0. 03 mmol)、及びBINAP (22 mg, 0. 04 mmol) で処理し、85℃で1時間加熱した。この反応物をクロロホルム (15 mL) で希釈し、水 (5 mL) で洗い、合わせた有機物を乾燥させ、濃縮し、12 g SiO_2 上 (0~5% $NH_3/MeOH:CH_2Cl_2$) で直接精製して、34 mg (収率28%) を得た。このHCl塩は、生成物をクロロホルム

50

に溶かし、ジエチルエーテル中 1.0 N HCl (0.3 mL、0.3 mmol) を加えて、濃縮することにより調製した。MS (ESI): $C_9H_{20}N_6$ の質量計算値: 249.4; m/z 実測値: 250.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6): 1.4.04–1.3.83 (m, 1H)、1.1.61–1.1.35 (m, 1H)、8.46 (s, 2H)、8.33 (s, 1H)、6.51 (s, 1H)、4.38–4.16 (m, 2H)、3.64–3.48 (m, 4H)、3.22–3.06 (m, 4H)、2.86–2.73 (m, 3H)、1.91–1.78 (m, 1H)、0.95 (d, $J=6.6$, 6H)。

【0495】

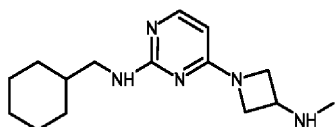
実施例 102～実施例 206 の化合物は、実施例 64、方法 B に記載の方法と類似の方法を用いて調製された。

【0496】

実施例 102: N-(シクロヘキシルメチル)-4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0497】

【化 126】



【0498】

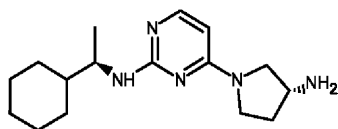
MS (ESI): $C_{15}H_{25}N_5$ の質量計算値: 275.4; m/z 実測値: 276.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.74 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.10 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、4.67–4.57 (m, 2H)、4.42–4.28 (m, 3H)、2.79 (s, 3H)、1.80–1.63 (m, 6H)、1.39–1.26 (m, 4H)、1.07–1.00 (m, 2H)。

【0499】

実施例 103: 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]ピリミジン-2-アミン。

【0500】

【化 127】



【0501】

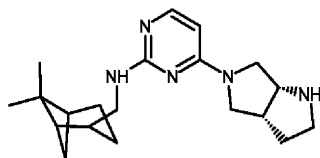
MS (ESI): $C_{16}H_{27}N_5$ の質量計算値: 289.43; m/z 実測値: 290.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.76 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.26 (t, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.15–3.68 (m, 6H)、2.60–2.48 (m, 1H)、2.32–2.21 (m, 1H)、1.90–1.70 (m, 5H)、1.60–1.40 (m, 1H)、1.40–1.30 (m, 3H)、1.25 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)、1.20–1.00 (m, 2H)。

【0502】

実施例 104: N-{[(1S, 2S, 5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-イル]メチル}-4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0503】

【化 1 2 8】



【0 5 0 4】

MS (ESI) : $C_{20}H_{31}N_5$ の質量計算値 : 341.5 ; m/z 実測値 : 342.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.75 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.27 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.60–3.92 (m, 5H)、3.74–3.44 (m, 5H)、2.45–2.32 (m, 3H)、2.20–2.00 (m, 6H)、1.97–1.60 (m, 1H)、1.32 (s, 3H)、1.13 (s, 3H)、1.00–0.93 (m, 1H)。

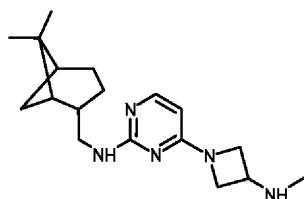
10

【0 5 0 5】

実施例 105 : N-[(6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプト-2-イル)メチル]-4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0 5 0 6】

【化 1 2 9】



20

【0 5 0 7】

MS (ESI) : $C_{18}H_{29}N_5$ の質量計算値 : 315.47 ; m/z 実測値 : 316.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.74 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.10 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.75–4.57 (m, 2H)、4.42–4.28 (m, 3H)、3.55–3.45 (m, 2H)、2.79 (s, 3H)、2.44–2.36 (m, 2H)、2.04–1.96 (m, 5H)、1.60–1.57 (m, 1H)、1.25 (s, 3H)、1.12 (s, 3H)、0.99–0.95 (m, 1H)。

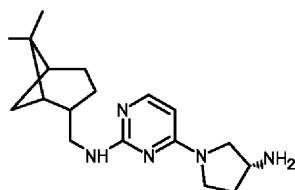
30

【0 5 0 8】

実施例 106 : 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-[(6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプト-2-イル)メチル]ピリミジン-2-アミン。

【0 5 0 9】

【化 1 3 0】



40

【0 5 1 0】

MS (ESI) : $C_{18}H_{29}N_5$ の質量計算値 : 315.47 ; m/z 実測値 : 316.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.75 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.28–6.23 (m, 1H)、4.14–3.67 (m, 5H)、3.55–3.45 (m, 2H)、2.59–2.41 (m, 3H)、2.30–2

50

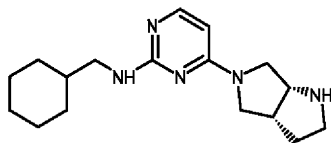
. 20 (m, 1H)、2.03–1.88 (m, 5H)、1.63–1.58 (m, 1H)、1.25 (s, 3H)、1.12 (s, 3H)、0.98–0.88 (m, 1H)。

【0511】

実施例107：N-(シクロヘキシルメチル)-4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0512】

【化131】



10

【0513】

MS (ESI) : $C_{17}H_{27}N_5$ の質量計算値 : 301.44 ; m/z 実測値 : 302.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.77 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.28 (d, $J=6.6$ Hz, 1H)、4.52–3.93 (m, 4H)、3.77–3.38 (m, 6H)、2.44–2.37 (m, 1H)、2.20–2.00 (m, 1H)、1.90–1.60 (m, 6H)、1.35–1.03 (m, 5H)。

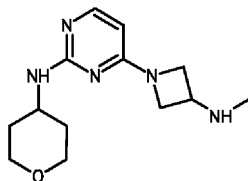
【0514】

実施例108：4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-2-アミン。

20

【0515】

【化132】



【0516】

MS (ESI) : $C_{13}H_{21}N_5O$ の質量計算値 : 263.35 ; m/z 実測値 : 264.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.75 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.13 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.70–4.60 (m, 2H)、4.50–4.28 (m, 3H)、4.20–3.96 (m, 3H)、3.56–3.52 (m, 2H)、2.78 (s, 3H)、2.00–1.90 (m, 2H)、1.66–1.61 (m, 2H)。

30

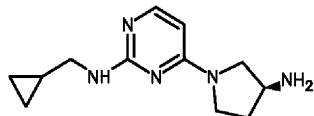
【0517】

実施例109：4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(シクロプロピルメチル)ピリミジン-2-アミン。

【0518】

【化133】

40



【0519】

MS (ESI) : $C_{12}H_{19}N_5$ の質量計算値 : 233.32 ; m/z 実測値 : 234.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.76 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.29–6.25 (m, 1H)、4.15–3.70 (m, 5H)、2.59–2.46 (m, 1H)、2.32–2.21 (m, 1H)、1.20–1.16 (m, 1H)、0.59 (d, $J=7.5$ Hz, 2H)、0.33 (d, $J=4.5$ Hz, 2H)。

50

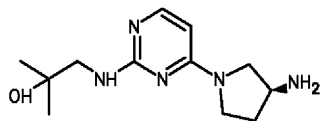
8 Hz, 2H)。

【0520】

実施例110：1-({4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール。

【0521】

【化134】



10

【0522】

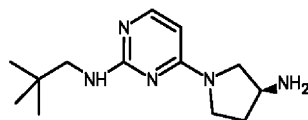
MS (ESI) : C₁₂H₂₁N₅Oの質量計算値：251.33；m/z実測値：252.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、6.29-6.25 (m, 1H)、4.07-3.67 (m, 5H)、3.49-3.48 (m, 2H)、2.59-2.46 (m, 1H)、2.30-2.17 (m, 1H)、1.26 (s, 6H)。

【0523】

実施例111：4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2,2-ジメチルプロピル)ピリミジン-2-アミン。

【0524】

【化135】



20

【0525】

MS (ESI) : C₁₃H₂₃N₅の質量計算値：249.36；m/z実測値：250.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、6.28-6.24 (m, 1H)、4.49-3.67 (m, 5H)、2.61-2.47 (m, 1H)、2.30-2.18 (m, 1H)、1.00 (s, 9H)。

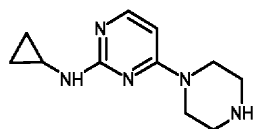
30

【0526】

実施例112：N-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-アミン。

【0527】

【化136】



40

【0528】

MS (ESI) : C₁₁H₁₇N₅の質量計算値：219.29；m/z実測値：220.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、6.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、4.13 (br s, 2H)、3.90 (br s, 2H)、3.27 (br s, 4H)、2.56 (br s, 1H)、1.00-0.70 (m, 2H)、0.58 (br s, 2H)。

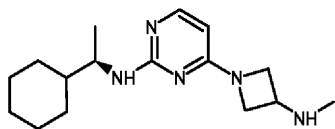
【0529】

実施例113：N-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]-4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0530】

50

【化 1 3 7】



【0 5 3 1】

MS (ESI) : $C_{16}H_{27}N_5$ の質量計算値 : 289.43 ; m/z 実測値 : 290.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.73 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.09 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.67–4.55 (m, 2H)、4.43–4.25 (m, 3H)、4.10–4.00 (m, 1H)、2.78 (s, 3H)、1.80–1.68 (m, 5H)、1.60–1.04 (m, 6H)、1.21 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

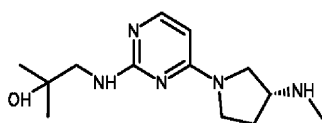
10

【0 5 3 2】

実施例 114 : 2-メチル-1-({4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール。

【0 5 3 3】

【化 1 3 8】



20

【0 5 3 4】

MS (ESI) : $C_{13}H_{23}N_5O$ の質量計算値 : 265.36 ; m/z 実測値 : 266.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.80 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.28 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.06–3.50 (m, 7H)、2.84 (s, 3H)、2.60–2.55 (m, 1H)、2.50–2.30 (m, 1H)、1.28 (s, 6H)。

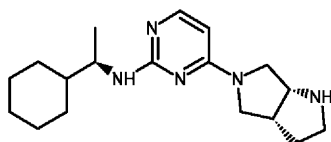
【0 5 3 5】

実施例 115 : N-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]-4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-5(1H)-イル]ピリミジン-2-アミン。

30

【0 5 3 6】

【化 1 3 9】



【0 5 3 7】

MS (ESI) : $C_{18}H_{29}N_5$ の質量計算値 : 315.47 ; m/z 実測値 : 316.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.76 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.26 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.60–4.40 (m, 2H)、4.20–3.90 (m, 3H)、3.73–3.58 (m, 1H)、3.70–3.60 (m, 3H)、2.45–2.33 (m, 1H)、2.20–2.00 (m, 1H)、1.90–1.70 (m, 5H)、1.60–1.40 (m, 1H)、1.40–1.30 (m, 3H)、1.25 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)、1.20–1.00 (m, 2H)。

40

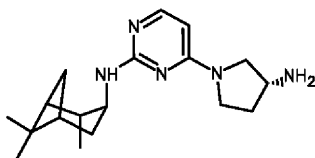
【0 5 3 8】

実施例 116 : 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-[(1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]ピリミジン-2-アミン。

50

【0539】

【化140】



【0540】

MS (ESI) : $C_{18}H_{29}N_5$ の質量計算値 : 315.47 ; m/z 実測値 : 316.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.77 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.28 (br s, 1H)、4.62–4.41 (m, 1H)、4.18–3.64 (m, 5H)、2.78–2.41 (m, 3H)、2.32–1.75 (m, 5H)、1.21 (s, 3H)、1.21–1.08 (m, 7H)。

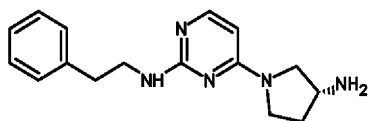
10

【0541】

実施例 117 : 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-フェニルエチル)ピリミジン-2-アミン。

【0542】

【化141】



20

【0543】

MS (ESI) : $C_{16}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 283.38 ; m/z 実測値 : 284.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.74 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、7.32–7.23 (m, 5H)、6.28–6.26 (m, 1H)、4.10–3.71 (m, 7H)、2.97 (t, $J=7.2$ Hz, 2H)、2.41–2.18 (m, 2H)。

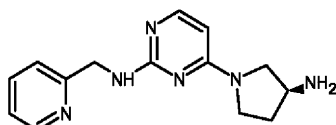
【0544】

実施例 118 : 4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリミジン-2-アミン。

30

【0545】

【化142】



【0546】

MS (ESI) : $C_{14}H_{18}N_6$ の質量計算値 : 270.34 ; m/z 実測値 : 271.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.88–8.86 (m, 1H)、8.65–8.63 (m, 1H)、8.20 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、8.05 (t, $J=6.6$ Hz, 1H)、7.91 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.41–6.38 (m, 1H)、5.11 (s, 2H)、4.12–3.98 (m, 1H)、3.84–3.35 (m, 4H)、2.61–2.38 (m, 1H)、2.29–2.08 (m, 1H)。

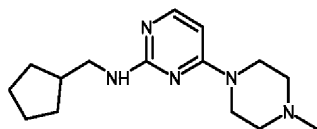
40

【0547】

実施例 119 : N-(シクロペンチルメチル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン。

【0548】

【化 1 4 3】



【0 5 4 9】

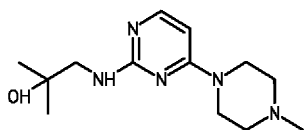
MS (ESI): $C_{15}H_{25}N_5$ の質量計算値: 275.4; m/z 実測値: 276.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.83 (d, $J=6.0$ Hz, 1H)、6.59 (br s, 1H)、5.15 (m, 1H)、4.42 (m, 1H)、3.71–3.27 (m, 8H)、2.99 (s, 3H)、2.22 (m, 1H)、1.90–1.60 (m, 6H), 1.31 (m, 2H)。

【0 5 5 0】

実施例 120: 2-メチル-1- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル] アミノ } プロパン-2-オール。

【0 5 5 1】

【化 1 4 4】



【0 5 5 2】

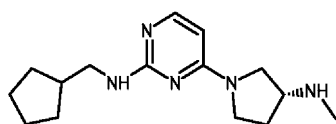
MS (ESI): $C_{13}H_{23}N_5O$ の質量計算値: 265.36; m/z 実測値: 266.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.87 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.59 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、5.19 (m, 1H)、4.45 (m, 1H)、3.75–3.26 (m, 8H)、2.99 (s, 3H)、1.28 (s, 6H)。

【0 5 5 3】

実施例 121: N- (シクロペンチルメチル) -4- [(3R) -3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] ピリミジン-2-アミン。

【0 5 5 4】

【化 1 4 5】



【0 5 5 5】

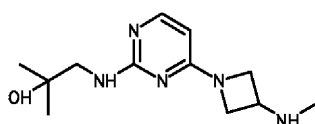
MS (ESI): $C_{15}H_{25}N_5$ の質量計算値: 275.4; m/z 実測値: 276.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.74 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.24 (m, 1H)、4.03–3.37 (m, 7H)、2.59 (s, 3H)、2.70–2.50 (m, 1H)、2.30–2.22 (m, 2H)、1.83–1.64 (m, 6H)、1.34–1.30 (m, 2H)。

【0 5 5 6】

実施例 122: 2-メチル-1- ({4- [3- (メチルアミノ) アゼチジン-1-イル] ピリミジン-2-イル } アミノ) プロパン-2-オール。

【0 5 5 7】

【化 1 4 6】



10

20

30

40

50

【0558】

MS (ESI) : $C_{12}H_{21}N_5O$ の質量計算値 : 251.33 ; m/z 実測値 : 252.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.78 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.13 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、4.69–4.58 (m, 2H)、4.45–4.30 (m, 3H)、3.55–3.48 (m, 2H)、2.80 (s, 3H)、1.22 (s, 6H)。

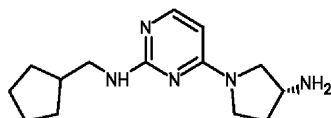
【0559】

実施例 123 : 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(シクロペンチルメチル)ピリミジン-2-アミン。

【0560】

10

【化147】



【0561】

MS (ESI) : $C_{14}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 261.37 ; m/z 実測値 : 262.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.76 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.29–6.26 (m, 1H)、4.08–3.50 (m, 7H)、2.60–2.40 (m, 1H)、2.40–2.20 (m, 2H)、1.83–1.65 (m, 6H)、1.34–1.32 (m, 2H)。

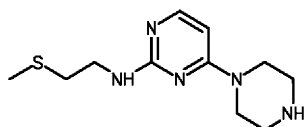
20

【0562】

実施例 124 : N-[2-(メチルスルファニル)エチル]-4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-アミン。

【0563】

【化148】



30

【0564】

MS (ESI) : $C_{11}H_{19}N_5S$ の質量計算値 : 253.37 ; m/z 実測値 : 254.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、6.47 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、4.16 (br s, 2H)、3.92 (br s, 2H)、3.58 (m, 2H)、3.31–3.28 (m, 4H)、2.66 (t, $J=6.6$ Hz, 2H)、2.05 (s, 3H)。

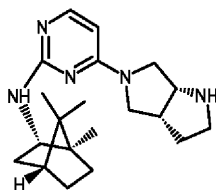
【0565】

実施例 125 : 4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル]-N-[(1R, 2S, 4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]ピリミジン-2-アミン。

40

【0566】

【化149】



【0567】

MS (ESI) : $C_{20}H_{31}N_5$ の質量計算値 : 341.5 ; m/z 実測値 : 342

50

・ 2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、6.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、4.50–4.30 (m, 2H)、4.10–3.80 (m, 3H)、3.70–3.40 (m, 4H)、2.37–2.27 (m, 2H)、2.10–1.20 (m, 7H)、0.98 (s, 3H)、0.90 (s, 3H)、0.85 (s, 3H)。

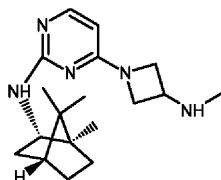
【0568】

実施例126：4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-N-[(1R, 2S, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0569】

10

【化150】



【0570】

MS (ESI) : C₁₈H₂₉N₅ の質量計算値 : 315.47 ; m/z 実測値 : 316.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、6.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、4.73–4.56 (m, 2H)、4.44–4.29 (m, 3H)、2.80 (s, 3H)、2.50–2.40 (m, 1H)、2.00–1.30 (m, 6H)、1.04 (s, 3H)、0.97 (s, 3H)、0.91 (s, 3H)。

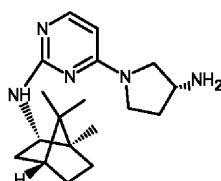
20

【0571】

実施例127：4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-[(1R, 2S, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0572】

【化151】



30

【0573】

MS (ESI) : C₁₈H₂₉N₅ の質量計算値 : 315.47 ; m/z 実測値 : 316.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、6.28–6.24 (m, 1H)、4.60–4.40 (m, 1H)、4.16–3.73 (m, 5H)、2.60–2.26 (m, 3H)、1.90–1.74 (m, 3H)、1.53–1.30 (m, 3H)、1.13 (s, 3H)、1.00 (s, 3H)、0.92 (s, 3H)。

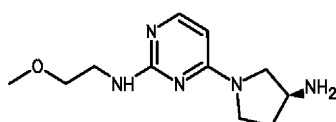
40

【0574】

実施例128：4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-メトキシエチル)ピリミジン-2-アミン。

【0575】

【化152】



50

【0576】

MS (ESI) : $C_{11}H_{19}N_5O$ の質量計算値 : 237.31 ; m/z 実測値 : 238.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 7.77 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.30–6.25 (m, 1H)、4.15–3.73 (m, 5H)、3.70–3.59 (m, 4H)、3.39 (s, 3H)、2.59–2.48 (m, 1H)、2.31–2.20 (m, 1H)。

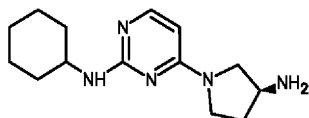
【0577】

実施例129 : 4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-シクロヘキシルピリミジン-2-アミン。

【0578】

10

【化153】



【0579】

MS (ESI) : $C_{14}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 261.37 ; m/z 実測値 : 262.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 7.75 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.25 (t, $J=6.9$ Hz, 1H)、4.07–3.68 (m, 6H)、2.59–2.49 (m, 1H)、2.31–2.20 (m, 1H)、2.03–2.00 (m, 2H)、1.83–1.81 (m, 2H)、1.50–1.31 (m, 6H)。

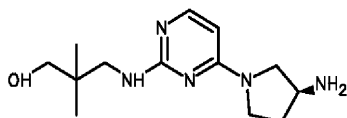
20

【0580】

実施例130 : 3-({4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-イル} アミノ)-2,2-ジメチルプロパン-1-オール。

【0581】

【化154】



30

【0582】

MS (ESI) : $C_{13}H_{23}N_5O$ の質量計算値 : 265.36 ; m/z 実測値 : 266.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 7.72 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.21 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.08–3.61 (m, 5H)、3.50–3.26 (m, 4H)、2.53–2.41 (m, 1H)、2.24–2.14 (m, 1H)、0.91 (s, 6H)。

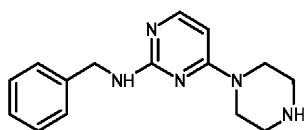
【0583】

実施例131 : N-ベンジル-4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-アミン。

【0584】

40

【化155】



【0585】

MS (ESI) : $C_{15}H_{19}N_5$ の質量計算値 : 269.35 ; m/z 実測値 : 270.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) : 12.57 (br s, 1H)、9.44 (br s, 2H)、8.74 (br s, 1H)、7.93 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、7.34–7.24 (m, 5H)、6.52 (d, $J=$

50

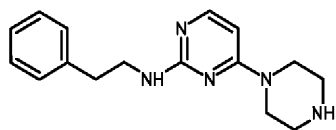
7. 5 Hz, 1H)、4. 54 (d, J=5. 7 Hz, 2H)、3. 95 (br s, 4H)、3. 13 (br s, 4H)。

【0586】

実施例132：N-(2-フェニルエチル)-4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-アミン。

【0587】

【化156】



10

【0588】

MS (ESI) : C₁₆H₂₁N₅ の質量計算値 : 283. 38 ; m/z 実測値 : 284. 2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 12. 48 (br s, 1H)、9. 58 (br s, 2H)、8. 26 (br s, 1H)、7. 91 (d, J=7. 2 Hz, 1H)、7. 30-7. 18 (m, 5H)、6. 50 (d, J=7. 2 Hz, 1H)、3. 97 (br s, 4H)、3. 58-3. 54 (m, 2H)、3. 18 (br s, 4H)、2. 82 (t, J=7. 2 Hz, 2H)。

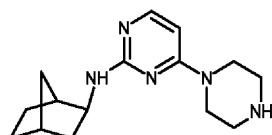
【0589】

実施例133：N-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル-4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-アミン。

20

【0590】

【化157】



【0591】

MS (ESI) : C₁₅H₂₃N₅ の質量計算値 : 273. 38 ; m/z 実測値 : 274. 2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 9. 43 (br s, 1H)、8. 48 (d, J=4. 8 Hz, 1H)、7. 95 (br s, 1H)、6. 54 (d, J=7. 2 Hz, 1H)、4. 01 (br s, 5H)、3. 70-3. 52 (m, 4H)、2. 27-2. 21 (m, 2H)、1. 79-1. 72 (m, 1H)、1. 48-1. 16 (m, 7H)。

30

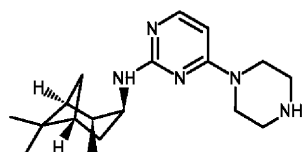
【0592】

実施例134：4-ピペラジン-1-イル-N-[(1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビスクロ[3. 1. 1]ヘプト-3-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0593】

【化158】

40



【0594】

MS (ESI) : C₁₈H₂₉N₅ の質量計算値 : 315. 47 ; m/z 実測値 : 316. 3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7. 80 (d, J=7. 5 Hz, 1H)、6. 54 (d, J=7. 2 Hz, 1H)、4. 42 (br s, 1H)、4. 11 (br s, 4H)、3. 61-3. 58 (m, 1H)、3. 38-3. 35 (m, 1H)。

50

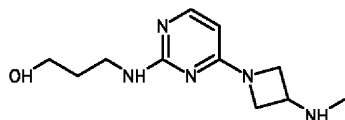
0.3 (m, 4H)、2.67 (m, 1H)、2.50–2.48 (m, 1H)、2.05–2.00 (m, 2H)、1.91–1.83 (m, 2H)、1.73–1.66 (m, 1H)、1.25 (s, 3H)、1.16 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)、1.07 (s, 3H)、1.04–1.00 (m, 1H)。

【0595】

実施例135：3-({4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-1-オール。

【0596】

【化159】



10

【0597】

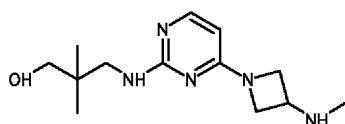
MS (ESI): $C_{11}H_{19}N_5O$ の質量計算値: 237.31; m/z 実測値: 238.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.72 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.01 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.62–4.59 (m, 2H)、4.40–4.26 (m, 3H)、3.67–3.43 (m, 4H)、1.85–1.79 (m, 2H)。

【0598】

実施例136：2,2-ジメチル-3-({4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-1-オール。

【0599】

【化160】



20

【0600】

MS (ESI): $C_{13}H_{23}N_5O$ の質量計算値: 265.36; m/z 実測値: 266.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.71 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.05 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、4.58–4.52 (m, 2H)、4.32–4.22 (m, 3H)、2.73 (s, 3H)、0.90 (s, 6H)。

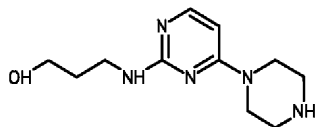
30

【0601】

実施例137：3-[(4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-1-オール。

【0602】

【化161】



40

【0603】

MS (ESI): $C_{11}H_{19}N_5O$ の質量計算値: 237.31; m/z 実測値: 238.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.71 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.44 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.16 (br s, 2H)、3.89 (br s, 2H)、3.59–3.44 (m, 4H)、3.28–3.25 (m, 4H)、1.79–1.71 (m, 2H)。

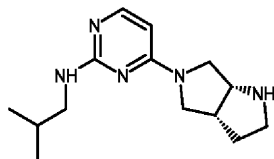
【0604】

50

実施例 138: 4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリミジン-2-アミン。

【0605】

【化162】



【0606】

10

MS (ESI): $C_{14}H_{23}N_5$ の質量計算値: 261.37; m/z 実測値: 262.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, D_2O): 7.52 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.05 (br s, 1H)、4.43–4.36 (m, 1H)、4.17–3.13 (m, 9H)、2.29–2.22 (m, 1H)、1.99–1.93 (m, 1H)、1.91–1.77 (m, 1H)、0.82 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

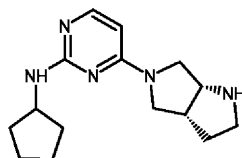
【0607】

実施例 139: N-シクロペンチル-4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0608】

20

【化163】



【0609】

MS (ESI): $C_{15}H_{23}N_5$ の質量計算値: 273.38; m/z 実測値: 274.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.72 (d, $J=6.0$ Hz, 1H)、6.22 (br s, 1H)、4.44–3.43 (m, 9H)、2.34 (m, 1H)、2.07 (br s, 3H)、1.77–1.62 (m, 6H)。

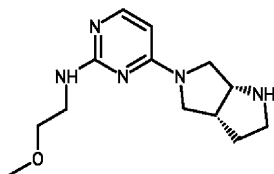
30

【0610】

実施例 140: 4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]-N-(2-メトキシエチル)ピリミジン-2-アミン。

【0611】

【化164】



【0612】

40

MS (ESI): $C_{13}H_{21}N_5O$ の質量計算値: 263.35; m/z 実測値: 264.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, D_2O): 7.54 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.09–6.06 (m, 1H)、4.43–4.15 (m, 2H)、3.91–3.27 (m, 10H)、3.55 (s, 3H)、2.26–2.24 (m, 1H)、1.96–1.93 (m, 1H)。

【0613】

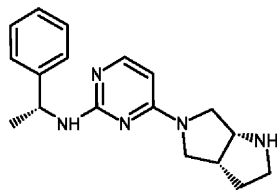
実施例 141: 4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル

50

ー5 (1H) -イル] -N- [(1R) -1-フェニルエチル] ピリミジン-2-アミン。

【0614】

【化165】



10

【0615】

MS (ESI) : $C_{18}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 309.42 ; m/z 実測値 : 310.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 7.63 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、7.38–7.13 (m, 5H)、6.12 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、5.03 (br s, 1H)、4.37–4.17 (m, 2H)、3.95–3.72 (m, 2H)、3.51–3.33 (m, 4H)、2.28–2.19 (m, 1H)、1.98–1.94 (m, 1H)、1.48 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

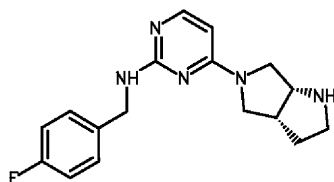
【0616】

実施例 142 : N-(4-フルオロベンジル) -4- [(3aR, 6aR) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロル-5 (1H) -イル] ピリミジン-2-アミン。

20

【0617】

【化166】



【0618】

MS (ESI) : $C_{17}H_{20}FN_5$ の質量計算値 : 313.38 ; m/z 実測値 : 314.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, D_2O) : 7.55 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、7.33–7.29 (m, 2H)、7.05–6.99 (m, 2H)、6.08–6.04 (m, 1H)、4.55 (s, 2H)、4.44–4.35 (m, 1H)、4.11–3.32 (m, 7H)、2.26–2.24 (m, 1H), 1.91 (m, 1H)。

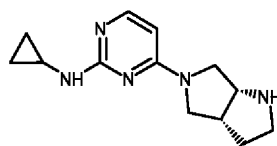
30

【0619】

実施例 143 : N-シクロプロピル-4- [(3aR, 6aR) -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロル-5 (1H) -イル] ピリミジン-2-アミン。

【0620】

【化167】



40

【0621】

MS (ESI) : $C_{13}H_{19}N_5$ の質量計算値 : 245.33 ; m/z 実測値 : 246.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 7.69 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.24 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、4.39–3.79 (m, 4H)、3.60–3.34 (m, 4H)、2.60–2.50 (m, 1H)、2.30–2.22 (m, 1H)、2.00–1.90 (m, 1H)、0.84 (m, 2H)、0.57 (br s, 2H)。

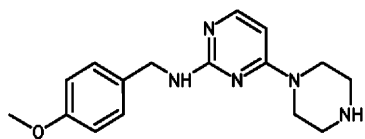
50

【0622】

実施例144：N-(4-メトキシベンジル)-4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-アミン。

【0623】

【化168】



【0624】

MS (ESI) : $C_{16}H_{21}N_5O$ の質量計算値 : 299.38 ; m/z 実測値 : 300.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.72 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、7.20 (d, $J=8.7$ Hz, 2H)、6.81 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、6.45 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.46 (s, 2H)、4.13 (br s, 2H)、3.89 (br s, 2H)、3.68 (s, 3H)、3.22 (br s, 4H)。

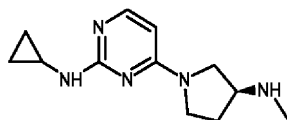
10

【0625】

実施例145：N-シクロプロピル-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0626】

【化169】



【0627】

MS (ESI) : $C_{12}H_{19}N_5$ の質量計算値 : 233.32 ; m/z 実測値 : 234.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.72 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.28 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、3.97-3.49 (m, 5H)、2.75 (s, 3H)、2.65-2.33 (m, 3H)、0.92-0.85 (m, 2H)、0.63 (s, 2H)。

20

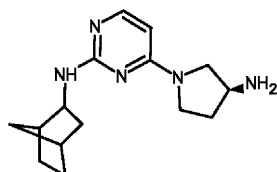
30

【0628】

実施例146：4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルピリミジン-2-アミン。

【0629】

【化170】



【0630】

MS (ESI) : $C_{15}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 273.38 ; m/z 実測値 : 274.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.77 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.28 (s, 1H)、4.10-3.81 (m, 6H)、2.56-2.53 (m, 1H)、2.36-2.20 (m, 2H)、1.93-1.86 (m, 1H)、1.61-1.24 (m, 8H)。

40

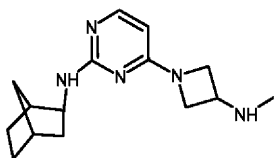
【0631】

実施例147：N-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン。

50

【0632】

【化171】



【0633】

MS (ESI) : $C_{15}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 273.38 ; m/z 実測値 : 274.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.77 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.15 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.67–4.31 (m, 5H)、3.60–3.50 (m, 1H)、2.83 (s, 3H)、2.39–2.33 (m, 2H)、1.93–1.86 (m, 1H)、1.62–1.49 (m, 4H)、1.35–1.20 (m, 3H)。

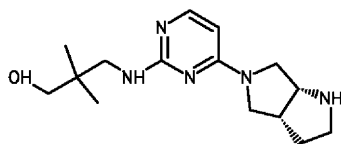
10

【0634】

実施例148 : 3-({4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-5(1H)-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)-2,2-ジメチルプロパン-1-オール。

【0635】

【化172】



20

【0636】

MS (ESI) : $C_{15}H_{25}N_5O$ の質量計算値 : 291.4 ; m/z 実測値 : 292.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.72 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.20 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)、4.43–4.38 (m, 1H)、4.38–4.24 (m, 1H)、4.00–3.84 (m, 2H)、3.70–3.50 (m, 1H)、3.42–3.26 (m, 6H)、2.36–2.26 (m, 1H)、2.04 (br, s, 1H)、0.91 (s, 6H)。

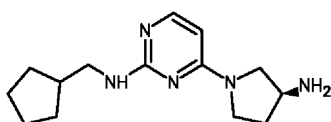
30

【0637】

実施例149 : 4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(シクロペンチルメチル)ピリミジン-2-アミン。

【0638】

【化173】



40

【0639】

MS (ESI) : $C_{14}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 261.37 ; m/z 実測値 : 262.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.75 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.28–6.26 (m, 1H)、4.15–3.69 (m, 5H)、3.39–3.32 (m, 2H)、2.61–2.46 (m, 1H)、2.29–2.22 (m, 2H)、1.82–1.62 (m, 6H)、1.34–1.31 (m, 2H)。

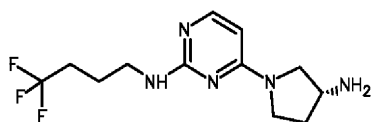
【0640】

実施例150 : 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(4,4,4-トリフルオロブチル)ピリミジン-2-アミン。

50

【0641】

【化174】



【0642】

MS (ESI) : $C_{12}H_{18}F_3N_5$ の質量計算値 : 289.31 ; m/z 実測値 : 290.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 7.77 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.31–6.27 (m, 1H)、4.08–3.70 (m, 5H)、3.60–3.55 (m, 2H)、2.59–2.47 (m, 1H)、2.34–2.21 (m, 3H)、1.97–1.88 (m, 2H)。

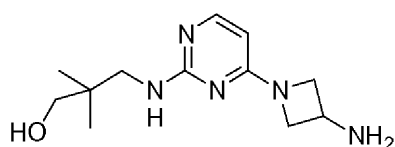
10

【0643】

実施例151 : 3- { [4- (3-アミノアゼチジン-1-イル) ピリミジン-2-イル] アミノ } -2, 2-ジメチルプロパン-1-オール。

【0644】

【化175】



20

【0645】

MS (ESI) : $C_{12}H_{21}N_5O$ の質量計算値 : 251.33 ; m/z 実測値 : 252.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 7.73 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.08 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、4.64–4.59 (m, 2H)、4.35–4.26 (m, 3H)、3.39–3.29 (m, 4H)、0.94 (s, 6H)。

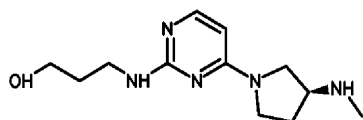
【0646】

実施例152 : 3- ({4- [(3S) -3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] ピリミジン-2-イル } アミノ) プロパン-1-オール。

30

【0647】

【化176】



【0648】

MS (ESI) : $C_{12}H_{21}N_5O$ の質量計算値 : 251.33 ; m/z 実測値 : 252.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 7.65 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.16 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、3.94–3.46 (m, 9H)、2.71 (s, 3H)、2.50–2.40 (m, 1H)、2.27–2.15 (m, 1H)、1.80–1.71 (m, 2H)。

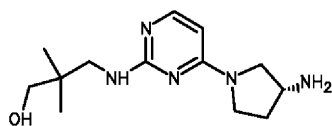
40

【0649】

実施例153 : 3- ({4- [(3R) -3-アミノピロリジン-1-イル] ピリミジン-2-イル } アミノ) -2, 2-ジメチルプロパン-1-オール。

【0650】

【化 177】



【0651】

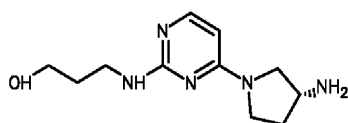
MS (ESI) : $C_{13}H_{23}N_5O$ の質量計算値 : 265.36 ; m/z 実測値 : 266.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.73 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.08 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、4.64–4.59 (m, 2H)、4.35–4.26 (m, 3H)、3.39–3.29 (m, 4H)、0.94 (s, 6H)。

【0652】

実施例 154 : 3-({4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-イル} アミノ) プロパン-1-オール。

【0653】

【化 178】



【0654】

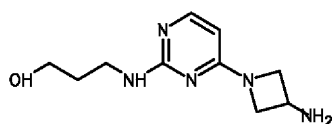
MS (ESI) : $C_{11}H_{19}N_5O$ の質量計算値 : 237.31 ; m/z 実測値 : 238.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.73 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.26 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、4.05–3.54 (m, 9H)、2.65–2.40 (m, 1H)、2.38–2.05 (m, 1H)、1.90–1.81 (m, 2H)。

【0655】

実施例 155 : 3-{[4-(3-アミノアゼチジン-1-イル)ピリミジン-2-イル] アミノ} プロパン-1-オール。

【0656】

【化 179】



【0657】

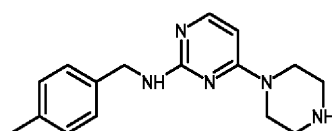
MS (ESI) : $C_{10}H_{17}N_5O$ の質量計算値 : 223.28 ; m/z 実測値 : 224.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.71 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.09 (d, $J=6.6$ Hz, 1H)、4.62–4.60 (m, 2H)、4.33–4.26 (m, 3H)、3.65 (t, $J=6.3$ Hz, 2H)、3.51 (br, s, 2H)、1.85–1.79 (m, 2H)。

【0658】

実施例 156 : N-(4-メチルベンジル)-4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-アミン。

【0659】

【化 180】



20

30

40

50

【0660】

MS (ESI) : $C_{16}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 283.38 ; m/z 実測値 : 284.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 7.81 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、7.25–7.15 (m, 4H)、6.54 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、4.57 (s, 2H)、4.19 (br, s, 2H)、3.96 (br, s, 2H)、3.31–3.29 (m, 4H)、2.31 (s, 3H)。

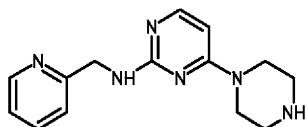
【0661】

実施例 157 : 4-ピペラジン-1-イル-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリミジン-2-アミン。

【0662】

10

【化181】



【0663】

MS (ESI) : $C_{14}H_{18}N_6$ の質量計算値 : 270.34 ; m/z 実測値 : 271.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 8.82 (d, $J=5.7$ Hz, 1H)、8.62 (t, $J=7.5$ Hz, 1H)、8.14 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、8.02 (t, $J=6.6$ Hz, 1H)、7.94 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.65 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、5.12 (s, 2H)、3.99 (br, s, 4H)。

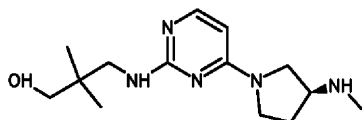
20

【0664】

実施例 158 : 2,2-ジメチル-3-({4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-1-オール。

【0665】

【化182】



30

【0666】

MS (ESI) : $C_{14}H_{25}N_5O$ の質量計算値 : 279.39 ; m/z 実測値 : 280.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 7.71 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.22 (s, 1H)、3.99–3.96 (m, 3H)、3.88–3.68 (m, 2H)、3.43–3.26 (m, 4H)、2.76 (s, 3H)、2.57–2.31 (m, 2H)、0.95 (m, 6H)。

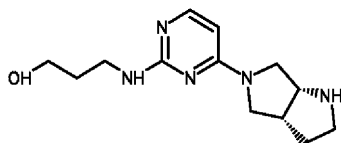
【0667】

実施例 159 : 3-({4-[(3aR,6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロル-5(1H)-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-1-オール。

40

【0668】

【化183】



【0669】

MS (ESI) : $C_{13}H_{21}N_5O$ の質量計算値 : 263.35 ; m/z 実測値 : 264.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 7.64 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.15 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.41–4.17 (

50

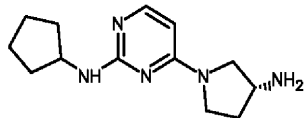
m, 2H)、4.01–3.79 (m, 2H)、3.65–3.28 (m, 8H)、2.30–2.23 (m, 1H)、2.00–1.95 (m, 1H)、1.78–1.74 (m, 2H)。

【0670】

実施例160：4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-シクロペンチルピリミジン-2-アミン。

【0671】

【化184】



10

【0672】

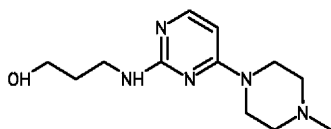
MS (ESI) : $C_{13}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 247.35 ; m/z 実測値 : 248.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, D_2O) : 7.46 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、5.99 (d, $J=8.7$ Hz, 1H)、4.01–3.96 (m, 2H)、3.81–3.57 (m, 4H)、2.40–2.36 (m, 1H)、2.14–2.08 (m, 1H)、1.84–1.78 (m, 2H)、1.54–1.44 (m, 6H)。

【0673】

実施例161：3-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}プロパン-1-オール。

【0674】

【化185】



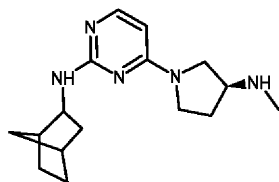
MS (ESI) : $C_{12}H_{21}N_5O$ の質量計算値 : 251.33 ; m/z 実測値 : 252.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.72 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.46 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、3.59–3.47 (m, 8H)、3.27–3.20 (m, 4H)、2.88 (s, 3H)、1.79–1.71 (m, 2H)。

【0675】

実施例162：N-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0676】

【化186】



40

【0677】

MS (ESI) : $C_{16}H_{25}N_5$ の質量計算値 : 287.41 ; m/z 実測値 : 288.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.76 (d, $J=6.6$ Hz, 1H)、6.31 (br s, 1H)、4.05–3.63 (m, 6H)、2.85 (s, 3H)、2.61–2.37 (m, 4H)、1.89–1.21 (m, 8H)。

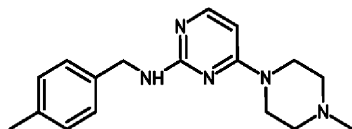
【0678】

50

実施例 163: N-(4-メチルベンジル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン。

【0679】

【化187】



【0680】

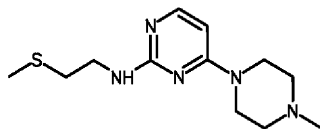
MS (ESI): $C_{17}H_{23}N_5$ の質量計算値: 297.41; m/z 実測値: 298.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8.76 (s, 1H)、8.00 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、7.28 (d, $J=7.8$ Hz, 2H)、7.18 (d, $J=7.8$ Hz, 2H)、6.58 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、4.55 (d, $J=5.4$ Hz, 2H)、3.60–3.00 (m, 4H)、2.79 (s, 3H)、2.60–2.40 (m, 4H)、2.31 (s, 3H)。

【0681】

実施例 164: 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-[2-(メチルスルファニル)エチル]ピリミジン-2-アミン。

【0682】

【化188】



【0683】

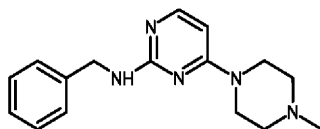
MS (ESI): $C_{12}H_{21}N_5S$ の質量計算値: 267.4; m/z 実測値: 268.1 $[M+H]^+$. アミンの ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.87 (d, $J=6.0$ Hz, 1H)、5.89 (d, $J=6.0$ Hz, 1H)、5.25 (s, 1H)、3.61–3.55 (m, 6H)、2.73 (t, $J=6.6$ Hz, 2H)、2.46–2.43 (m, 4H)、2.33 (s, 3H)、2.14 (s, 3H)。塩の ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.87 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.60 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、3.00 (s, 3H)、2.80 (t, $J=6.6$ Hz, 3H)、2.18 (s, 3H)。

【0684】

実施例 165: N-ベンジル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン。

【0685】

【化189】



【0686】

MS (ESI): $C_{16}H_{21}N_5$ の質量計算値: 283.38; m/z 実測値: 284.0 $[M+H]^+$. アミンの ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.89 (d, $J=6.3$ Hz, 1H)、7.36–7.24 (m, 5H)、5.90 (d, $J=6.0$ Hz, 1H)、5.19 (br s, 1H)、4.59 (d, $J=5.7$ Hz, 2H)、3.59–3.57 (m, 4H)、2.44–2.41 (m, 4H)、2.32 (s, 3H)。塩の ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.88 (d, $J=6.6$ Hz, 1H)、7.40–7.34 (m, 5H)、6.61 (d, $J=6.0$ Hz, 1H)。

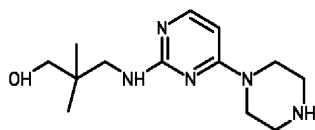
)、5.07-4.43 (m, 4H)、4.67 (s, 2H)、3.66-3.11 (m, 4H)、2.99 (s, 3H)。

【0687】

実施例166: 2, 2-ジメチル-3-[(4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-1-オール。

【0688】

【化190】



10

【0689】

MS (ESI): $C_{13}H_{23}N_5O$ の質量計算値: 265.36; m/z 実測値: 266.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.81 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.53 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、4.26 (br, s, 2H)、4.00 (br, s, 2H)、3.42-3.29 (m, 8H)、0.95 (s, 6H)。

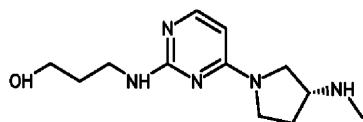
【0690】

実施例167: 3-({4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-1-オール。

20

【0691】

【化191】



【0692】

MS (ESI): $C_{12}H_{21}N_5O$ の質量計算値: 251.33; m/z 実測値: $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.76 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.28 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、4.09-3.57 (m, 9H)、2.83 (s, 3H)、2.62-2.55 (m, 1H)、2.50-2.30 (m, 1H)、1.92-1.83 (m, 2H)。

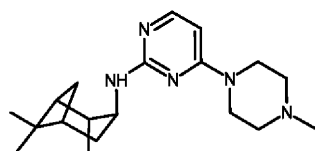
30

【0693】

実施例168: 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-[(1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0694】

【化192】



40

【0695】

MS (ESI): $C_{19}H_{31}N_5$ の質量計算値: 329.49; m/z 実測値: 330.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.85 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.59 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、4.86-4.80 (m, 2H)、4.60-4.40 (m, 2H)、3.80-3.20 (m, 5H)、3.04 (s, 3H)、2.78-2.54 (m, 2H)、2.13-1.74 (m, 4H)、1.35 (s, 3H)、1.23 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)、1.15 (s, 3H)。

50

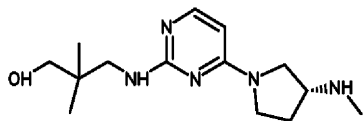
、1.20-1.07 (m, 1H)。

【0696】

実施例169：2, 2-ジメチル-3-({4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-1-オール。

【0697】

【化193】



10

【0698】

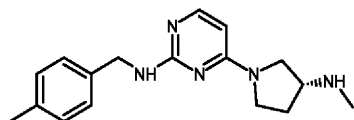
MS (ESI) : C₁₄H₂₅N₅Oの質量計算値：279.39；m/z実測値：280.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : 7.75 (d, J=7.5Hz, 1H)、6.25 (d, J=6.0Hz, 1H)、4.04-3.73 (m, 5H)、3.43-3.30 (m, 4H)、2.80 (s, 3H)、2.59-2.36 (m, 2H)、0.95 (s, 6H)。

【0699】

実施例170：4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(4-メチルベンジル)ピリミジン-2-アミン。

【0700】

【化194】



20

【0701】

MS (ESI) : C₁₇H₂₃N₅の質量計算値：297.41；m/z実測値：298.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : 7.78 (s, br, 1H)、7.28 (s, br, 2H)、7.21 (s, br, 2H)、6.29 (s, br, 1H)、4.62 (s, 2H)、4.03-3.69 (m, 5H)、2.82 (s, 3H)、2.58 (m, 1H)、2.38 (m, 1H)、2.35 (s, 3H)。

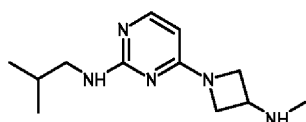
30

【0702】

実施例171：4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリミジン-2-アミン。

【0703】

【化195】



40

【0704】

MS (ESI) : C₁₂H₂₁N₅の質量計算値：235.33；m/z実測値：236.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : 7.72 (d, J=7.2Hz, 1H)、6.09 (br s, 1H)、4.62-4.27 (m, 5H)、2.77 (s, 3H)、1.95-1.90 (m, 1H)、0.97 (d, J=6.3Hz, 6H)。 D₂O : 7.53 (d, J=7.2Hz, 1H)、5.91 (br s, 1H)、4.60-4.50 (m, 2H)、4.32-4.21 (m, 3H)、3.12 (br s, 2H)、2.69 (s, 3H)、1.83-1.79 (m, 1H)、0.83 (d, J=6.9Hz, 6H)。

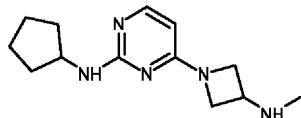
【0705】

50

実施例 172: N-シクロペンチル-4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0706】

【化196】



【0707】

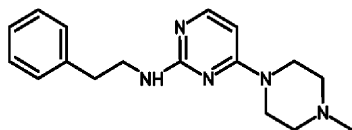
MS (ESI): $C_{13}H_{21}N_5$ の質量計算値: 247.35; m/z 実測値: 248.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.71 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.62–4.28 (m, 5H), 2.77 (s, 3H), 2.06–2.02 (m, 2H), 1.78–1.57 (m, 6H).

【0708】

実施例 173: 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(2-フェニルエチル)ピリミジン-2-アミン。

【0709】

【化197】



【0710】

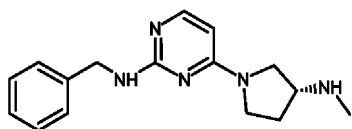
MS (ESI): $C_{17}H_{23}N_5$ の質量計算値: 297.41; m/z 実測値: 298.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, D_2O): 7.56 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.26–7.20 (m, 5H), 6.22 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.00–4.50 (m, 4H), 3.80–3.60 (m, 2H), 3.40–3.15 (m, 4H), 2.90–2.70 (m, 5H).

【0711】

実施例 174: N-ベンジル-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0712】

【化198】



【0713】

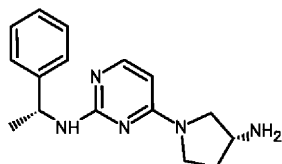
MS (ESI): $C_{16}H_{21}N_5$ の質量計算値: 283.38; m/z 実測値: 284.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.78 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.38–7.32 (m, 5H), 6.28 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.10–3.70 (m, 5H), 2.79 (s, 3H), 2.58–2.46 (m, 2H).

【0714】

実施例 175: 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-[1-フェニルエチル]ピリミジン-2-アミン。

【0715】

【化 1 9 9】



【0 7 1 6】

MS (ESI) : $C_{16}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 283.38 ; m/z 実測値 : 284.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 7.76 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、7.50–7.30 (m, 5H)、6.24 (t, $J=7.8$ Hz, 1H)、5.16 (br s, H)、4.20–3.60 (m, 5H)、2.50 (m, 1H)、2.25 (m, 1H)、1.59 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。

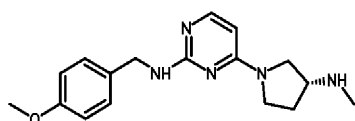
10

【0 7 1 7】

実施例 176 : N-(4-メトキシベンジル)-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0 7 1 8】

【化 2 0 0】



20

【0 7 1 9】

MS (ESI) : $C_{17}H_{23}N_5O$ の質量計算値 : 313.41 ; m/z 実測値 : 314.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.77 (d, $J=6.6$ Hz, 1H)、7.33 (d, $J=7.5$ Hz, 2H)、6.94 (d, $J=7.5$ Hz, 2H)、6.29 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、4.61 (s, 2H)、4.10–3.80 (m, 5H)、3.81 (s, 3H)、2.59 (s, 3H)、2.70–2.50 (m, 1H)、2.40–2.20 (m, 1H)。

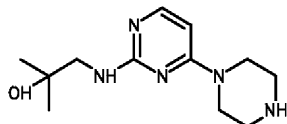
【0 7 2 0】

実施例 177 : 2-メチル-1-[(4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール。

30

【0 7 2 1】

【化 2 0 1】



【0 7 2 2】

MS (ESI) : $C_{12}H_{21}N_5O$ の質量計算値 : 251.33 ; m/z 実測値 : 252.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.74 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.46 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.16 (br s, 2H)、3.91 (br s, 2H)、3.37–3.25 (m, 6H)、1.16 (s, 6H)。

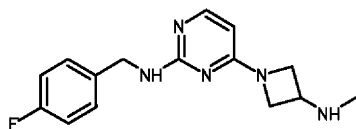
40

【0 7 2 3】

実施例 178 : N-(4-フルオロベンジル)-4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0 7 2 4】

【化 202】



【0725】

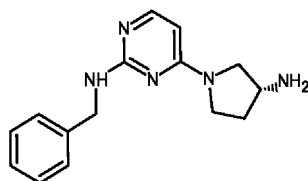
MS (ESI) : $C_{15}H_{18}FN_5$ の質量計算値 : 287.34 ; m/z 実測値 : 288.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.77 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、7.43–7.38 (m, 2H)、7.13–7.07 (m, 2H)、6.13 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.70–4.50 (m, 2H)、4.60 (s, 2H)、4.40–4.28 (m, 3H)、2.79 (s, 3H)。

【0726】

実施例 179 : 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-ベンジルピリミジン-2-アミン。

【0727】

【化 203】



【0728】

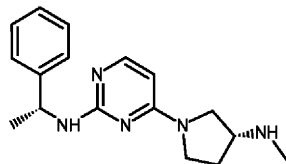
MS (ESI) : $C_{15}H_{19}N_5$ の質量計算値 : 269.35 ; m/z 実測値 : 270.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.74 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、7.43–7.27 (m, 5H)、6.27–6.22 (m, 1H)、4.62 (s, 2H)、4.09–3.52 (m, 5H)、2.56–2.41 (m, 1H)、2.25–2.15 (m, 1H)。

【0729】

実施例 180 : 4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-[(1R)-1-フェニルエチル]ピリミジン-2-アミン。

【0730】

【化 204】



【0731】

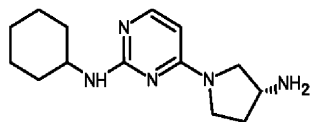
MS (ESI) : $C_{17}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 297.41 ; m/z 実測値 : 298.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) : 8.60 (br s, 1H)、7.86 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、7.44–7.25 (m, 5H)、6.16 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、5.15–5.11 (m, 1H)、3.91–3.54 (m, 5H)、2.57 (s, 3H)、2.38–2.27 (m, 2H)、1.53 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。

【0732】

実施例 181 : 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-シクロヘキシルピリミジン-2-アミン。

【0733】

【化 205】



【0734】

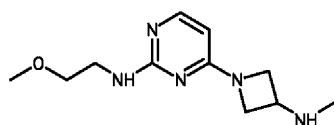
MS (ESI) : $C_{14}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 261.37 ; m/z 実測値 : 262.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.76 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.27 (dd, $J=7.2, 6.9$ Hz, 1H)、4.20–3.60 (m, 6H)、2.61–2.48 (m, 1H)、2.31–2.22 (m, 1H)、2.05–1.69 (m, 5H)、1.50–1.20 (m, 5H)。

【0735】

実施例 182 : N-(2-メトキシエチル)-4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0736】

【化 206】



【0737】

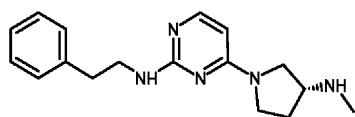
MS (ESI) : $C_{11}H_{19}N_5O$ の質量計算値 : 237.31 ; m/z 実測値 : 238.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.79 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.16 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.72–4.61 (m, 2H)、4.47–4.33 (m, 3H)、3.63 (br s, 4H)、3.43 (s, 3H)、2.80 (s, 3H)。

【0738】

実施例 183 : 4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(2-フェニルエチル)ピリミジン-2-アミン。

【0739】

【化 207】



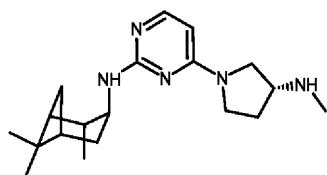
【0740】

MS (ESI) : $C_{17}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 297.41 ; m/z 実測値 : 298.1 $[M+H]^+$ 。アミンの ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : 7.82 (d, $J=6.0$ Hz, 1H)、7.33–7.23 (m, 5H)、5.68 (d, $J=6.0$ Hz, 1H)、4.91 (br s, 1H)、3.66–3.30 (m, 7H)、2.90 (t, $J=7.2$ Hz, 2H)、2.48 (s, 3H)、2.48–2.14 (m, 1H)、1.90–1.80 (m, 1H)。塩の ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.75 (d, $J=6.6$ Hz, 1H)、7.40–7.20 (m, 5H)、6.28 (d, $J=6.6$ Hz, 1H)、4.20–3.60 (m, 7H)、3.10–2.90 (m, 2H)、2.85 (s, 3H)、2.70–2.20 (m, 2H)。

実施例 184 : 4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-[(1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0741】

【化 208】



【0742】

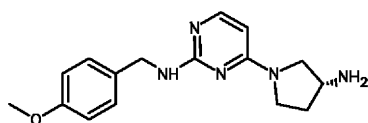
MS (ESI) : $C_{19}H_{31}N_5$ の質量計算値 : 329.49 ; m/z 実測値 : 330.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 7.77 (d, $J=6.6$ Hz, 1H)、6.28 (d, $J=6.6$ Hz, 1H)、4.05–3.56 (m, 6H)、2.84 (s, 3H)、2.73–2.20 (m, 3H)、2.05–1.78 (m, 5H)、1.32 (s, 3H)、1.27–1.05 (m, 7H)。

【0743】

実施例 185 : 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-2-アミン。

【0744】

【化 209】



【0745】

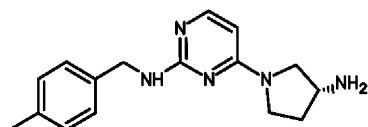
MS (ESI) : $C_{16}H_{21}N_5O$ の質量計算値 : 299.38 ; m/z 実測値 : 300.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 7.76 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、7.30 (d, $J=8.1$ Hz, 2H)、6.91 (d, $J=7.8$ Hz, 2H)、6.27 (t, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.57 (s, 2H)、4.20–3.70 (m, 5H)、3.79 (s, 3H)、2.60–2.20 (m, 2H)。

【0746】

実施例 186 : 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(4-メチルベンジル)ピリミジン-2-アミン。

【0747】

【化 210】



【0748】

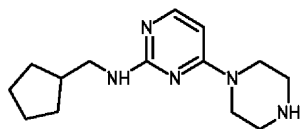
MS (ESI) : $C_{16}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 283.38 ; m/z 実測値 : 284.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 7.78 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、7.28 (d, $J=7.5$ Hz, 2H)、7.19 (d, $J=7.5$ Hz, 2H)、6.40–6.20 (m, 1H)、4.62 (s, 2H)、4.20–3.70 (m, 5H)、2.50–2.40 (m, 1H)、2.35 (s, 3H)、3.25–2.20 (m, 1H)。

【0749】

実施例 187 : N-(シクロペンチルメチル)-4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-アミン。

【0750】

【化 2 1 1】



【0 7 5 1】

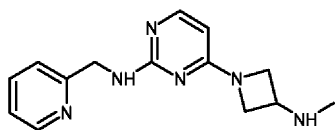
MS (ESI) : $C_{14}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 261.37 ; m/z 実測値 : 262.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.75 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.49 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.20 (br, s, 2H)、3.95 (br, s, 2H)、3.35–3.26 (m, 6H)、2.19–2.14 (m, 1H)、1.77 (br, 2H)、1.64–1.56 (m, 4H)、1.28–1.22 (m, 2H)。

【0 7 5 2】

実施例 188 : 4-〔3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル〕-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリミジン-2-アミン。

【0 7 5 3】

【化 2 1 2】



【0 7 5 4】

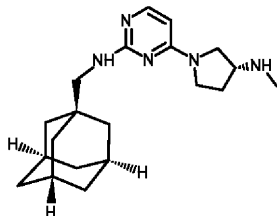
MS (ESI) : $C_{14}H_{18}N_6$ の質量計算値 : 270.34 ; m/z 実測値 : 271.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.64 (d, $J=4.8$ Hz, 1H)、8.19–8.14 (m, 1H)、7.81–7.61 (m, 3H)、6.13 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.57–4.55 (m, 1H)、4.38 (br, s, 2H)、4.21 (br, s, 2H)、2.73 (s, 3H)。

【0 7 5 5】

実施例 189 : 4-〔(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル〕-N-〔(3S, 5S, 7S)-トリシクロ〔3.3.1.1.3.7〕デシ-1-イルメチル〕ピリミジン-2-アミン。

【0 7 5 6】

【化 2 1 3】



【0 7 5 7】

MS (ESI) : $C_{20}H_{31}N_5$ の質量計算値 : 341.5 ; m/z 実測値 : 342.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.93 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.43 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、4.28–3.91 (m, 5H)、3.38 (s, 2H)、2.99 (s, 3H)、2.78–2.70 (m, 1H)、2.56–2.45 (m, 1H)、2.18 (s, 3H)、1.99–1.85 (m, 6H)、1.78 (s, 6H)。

【0 7 5 8】

実施例 190 : 4-〔(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル〕-N-〔(1R, 2S, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ〔2.2.1〕ヘプト-2-イル〕ピリミジン-2-アミン。

20

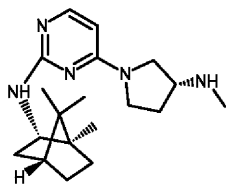
30

40

50

【0759】

【化214】



【0760】

MS (ESI) : C₁₉H₃₁N₅ の質量計算値 : 329.49 ; m/z 実測値 : 330.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、6.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、4.70–4.60 (m, 1H)、4.30–3.90 (m, 5H)、2.98 (s, 3H)、2.80–2.40 (m, 3H)、2.20–1.40 (m, 6H)、1.21 (s, 3H)、1.13 (s, 3H)、1.08 (s, 3H)。

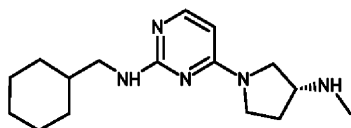
10

【0761】

実施例 191 : N-(シクロヘキシルメチル)-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0762】

【化215】



20

【0763】

MS (ESI) : C₁₆H₂₇N₅ の質量計算値 : 289.43 ; m/z 実測値 : 290.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、6.30–6.20 (m, 1H)、4.10–3.75 (m, 5H)、3.40–3.30 (m, 2H)、2.83 (s, 3H)、2.62–2.56 (m, 1H)、2.45–2.38 (m, 1H)、1.90–1.60 (m, 6H)、1.40–0.99 (m, 5H)。

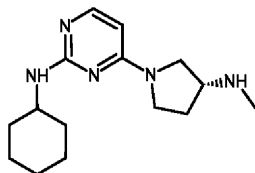
30

【0764】

実施例 192 : N-シクロヘキシル-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0765】

【化216】



40

【0766】

MS (ESI) : C₁₅H₂₅N₅ の質量計算値 : 275.4 ; m/z 実測値 : 276.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、6.24 (d, J = 6.9 Hz, 1H)、4.10–3.70 (m, 6H)、2.81 (s, 3H)、2.60–2.30 (m, 2H)、2.06–1.70 (m, 5H)、1.49–1.33 (m, 5H)。

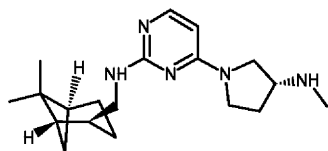
【0767】

実施例 193 : N-{[(1S, 2S, 5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-イル]メチル}-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン。

50

【0768】

【化217】



【0769】

MS (ESI) : $C_{19}H_{31}N_5$ の質量計算値 : 329.49 ; m/z 実測値 : 330.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.68 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.20 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.10–3.40 (m, 6H)、2.89 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、2.75 (s, 3H)、2.60–2.20 (m, 3H)、2.03–1.90 (m, 6H)、1.57–1.50 (m, 1H)、1.20 (s, 3H)、1.06 (s, 3H)、0.91 (d, $J=9.9$ Hz, 1H)。

10

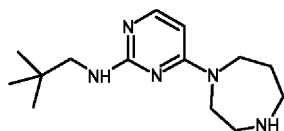
【0770】

実施例194 : 4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)ピリミジン-2-アミン。

【0771】

【化218】

20



【0772】

MS (ESI) : $C_{14}H_{25}N_5$ の質量計算値 : 263.39 ; m/z 実測値 : 264.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.84 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.53 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、4.29–4.08 (m, 3H)、3.89–3.85 (m, 1H)、3.60–3.20 (m, 6H)、2.33–2.24 (m, 2H)、1.04 (s, 9H)。

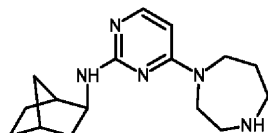
30

【0773】

実施例195 : N-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリミジン-2-アミン。

【0774】

【化219】



【0775】

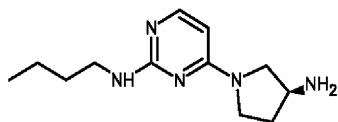
40

MS (ESI) : $C_{16}H_{25}N_5$ の質量計算値 : 287.41 ; m/z 実測値 : 288.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.82 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.53 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、4.30–3.70 (m, 5H)、3.60–3.40 (m, 4H)、2.40–2.20 (m, 4H)、1.93–1.87 (m, 1H)、1.71–1.23 (m, 7H)。

実施例196 : 4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-ブチルピリミジン-2-アミン。

【0776】

【化 2 2 0】



【0 7 7 7】

MS (ESI) : $C_{12}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 235.33 ; m/z 実測値 : 236.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, D_2O) : 7.64 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.19 (s, 1H)、3.72~4.21 (m, 5H)、3.38~3.44 (s, 2H)、2.49~2.60 (m, 1H)、2.25~2.34 (m, 1H)、1.58~1.66 (m, 2H)、1.37~1.44 (m, 2H)、0.92~0.97 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

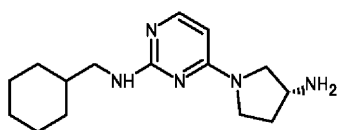
10

【0 7 7 8】

実施例 197 : 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(シクロヘキシルメチル)ピリミジン-2-アミン。

【0 7 7 9】

【化 2 2 1】



20

【0 7 8 0】

MS (ESI) : $C_{15}H_{25}N_5$ の質量計算値 : 275.4 ; m/z 実測値 : 276.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.75 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.27 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、4.14~3.68 (m, 5H)、2.61~2.49 (m, 1H)、2.31~2.21 (m, 1H)、1.79~1.69 (m, 6H)、1.28~1.16 (m, 4H)、1.04~0.97 (m, 2H)。

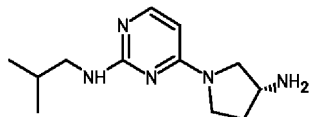
【0 7 8 1】

実施例 198 : 4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリミジン-2-アミン。

30

【0 7 8 2】

【化 2 2 2】



【0 7 8 3】

MS (ESI) : $C_{12}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 235.33 ; m/z 実測値 : 236.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, D_2O) : 7.51 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.07 (s, 1H)、4.07~4.09 (m, 1H)、3.60~3.95 (m, 4H)、3.15 (s, 2H)、2.34~2.49 (m, 1H)、2.10~2.23 (m, 1H)、0.83 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

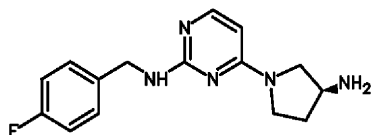
40

【0 7 8 4】

実施例 199 : 4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(4-フルオロベンジル)ピリミジン-2-アミン。

【0 7 8 5】

【化 2 2 3】



【0 7 8 6】

MS (ESI) : $C_{15}H_{18}FN_5$ の質量計算値 : 287.34 ; m/z 実測値 : 288.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, D_2O) : 7.49 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、7.24~7.29 (m, 2H)、6.95 (m, 2H)、5.98 (m, 1H)、4.45 (s, 2H)、3.95~4.04 (m, 1H)、3.56~3.82 (m, 4H)、2.20~2.41 (m, 1H)、1.98~2.18 (m, 1H)。

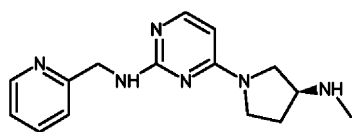
10

【0 7 8 7】

実施例 200 : 4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリミジン-2-アミン。

【0 7 8 8】

【化 2 2 4】



20

【0 7 8 9】

MS (ESI) : $C_{15}H_{20}N_6$ の質量計算値 : 284.37 ; m/z 実測値 : 285.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.81 (s, 1H)、8.58 (s, 1H)、8.13 (d, $J=6.3$ Hz, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.87 (d, $J=4.8$ Hz, 1H)、6.35 (d, $J=6.3$ Hz, 1H)、5.06 (s, 2H)、4.00-3.54 (m, 5H)、2.76 (s, 3H)、2.54-2.24 (m, 2H)。

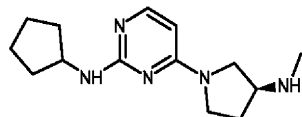
【0 7 9 0】

実施例 201 : N-シクロペンチル-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン。

30

【0 7 9 1】

【化 2 2 5】



【0 7 9 2】

MS (ESI) : $C_{14}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 261.37 ; m/z 実測値 : 262.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, D_2O) : 7.51 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.07 (s, 1H)、3.83~4.09 (m, 3H)、3.64~3.76 (m, 3H)、2.70 (s, 3H)、2.40~2.50 (m, 1H)、2.17~2.27 (m, 1H)、1.90~1.93 (m, 2H)、1.50~1.60 (m, 6H)。

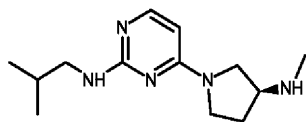
40

【0 7 9 3】

実施例 202 : 4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリミジン-2-アミン。

【0 7 9 4】

【化 2 2 6】



【0 7 9 5】

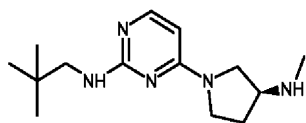
MS (ESI) : $C_{13}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 249.36 ; m/z 実測値 : 250.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.53 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.05 (br s, 1H)、3.91–3.63 (m, 5H)、2.70 (s, 3H)、2.50–2.38 (m, 1H)、2.26–2.15 (m, 1H)、1.87–1.78 (m, 1H)、0.84 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

【0 7 9 6】

実施例 203 : N-(2,2-ジメチルプロピル)-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0 7 9 7】

【化 2 2 7】



【0 7 9 8】

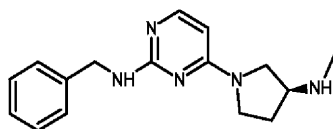
MS (ESI) : $C_{14}H_{25}N_5$ の質量計算値 : 263.39 ; m/z 実測値 : 264.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, D_2O) : 7.54 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.05 (s, 1H)、3.75–3.91 (m, 3H)、3.62–3.71 (m, 3H)、3.18–3.26 (m, 2H)、2.70 (s, 3H)、2.38–2.50 (m, 1H)、2.15–2.28 (m, 1H)、0.85 (s, 9H)。

【0 7 9 9】

実施例 204 : N-ベンジル-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0 8 0 0】

【化 2 2 8】



【0 8 0 1】

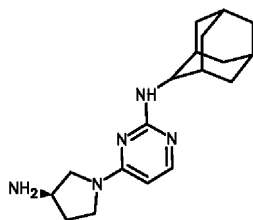
MS (ESI) : $C_{16}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 283.38 ; m/z 実測値 : 不明。
 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.79 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、7.41–7.31 (m, 5H)、6.30 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、4.68 (s, 2H)、4.06–3.77 (m, 5H)、2.82 (s, 3H)、2.62–2.21 (m, 2H)。

【0 8 0 2】

実施例 205 : 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-[(1R,5R,7S)-トリシクロ[3.3.1.1.1.3.7]デシ-2-イル]ピリミジン-2-アミン。

【0 8 0 3】

【化 2 2 9】



【0 8 0 4】

MS (ESI) : $C_{18}H_{27}N_5$ の質量計算値 : 313.45 ; m/z 実測値 : 314.3 [M+H]⁺. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.81 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.28 (t, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.20–3.61 (m, 6H)、2.60–2.49 (m, 1H)、2.31–2.21 (m, 1H)、2.10–1.72 (m, 14H)。

10

【0 8 0 5】

実施例 206～実施例 253 の化合物は、実施例 21、方法 B に記載の方法と類似の方法を用いて調製された。

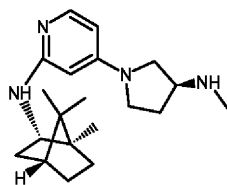
【0 8 0 6】

実施例 206 : 4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-[(1R, 2S, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]ピリジン-2-アミン。

20

【0 8 0 7】

【化 2 3 0】



【0 8 0 8】

MS (ESI) : $C_{20}H_{32}N_4$ の質量計算値 : 328.5 ; m/z 実測値 : 329.3 [M+H]⁺. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.62 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.42 (dd, $J=2.4$ Hz, 7.5 Hz, 1H)、5.93 (s, 1H)、4.11–3.69 (m, 6H)、2.88 (s, 3H)、2.67–2.57 (m, 2H)、2.43–2.39 (m, 1H)、2.00–1.35 (m, 6H)、1.11 (s, 3H)、1.02 (s, 3H)、0.98 (s, 3H)。

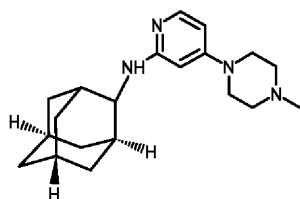
30

【0 8 0 9】

実施例 207 : アダマンタン-2-イル- [4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン。

【0 8 1 0】

【化 2 3 1】



40

【0 8 1 1】

MS (ESI) : $C_{20}H_{30}N_4$ の質量計算値 : 326.49 ; m/z 実測値 : 327.3 [M+H]⁺. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.65 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、6.67 (dd, $J=2.1$ Hz, 7.8 Hz, 1H)、6.32 (s, 1H)、4.30 (d, $J=14$ Hz, 2H)、3.86 (s, 1H)、3.68

50

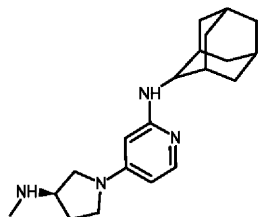
(d, $J = 12 \text{ Hz}$, 2H)、3.50 (t, $J = 13 \text{ Hz}$, 2H)、3.40–3.20 (m, 2H)、2.99 (s, 3H)、2.20–1.70 (m, 14H)。

【0812】

実施例208：アダマンタン-2-イル-〔4-（3R）-（3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル）-ピリジン-2-イル〕-アミン。

【0813】

【化232】



【0814】

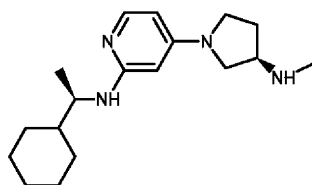
MS (ESI) : $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4$ の質量計算値 : 326.49 ; m/z 実測値 : 327.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.65 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H)、6.43 (dd, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 7.5 Hz, 1H)、5.96 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H)、4.12–3.69 (m, 6H)、2.88 (s, 3H)、2.66–2.59 (m, 1H)、2.42–2.35 (m, 1H)、2.20–1.75 (m, 14H)。

【0815】

実施例209：N-〔（1R）-1-シクロヘキシルエチル〕-4-〔（3R）-3-（メチルアミノ）ピロリジン-1-イル〕ピリジン-2-アミン。

【0816】

【化233】



【0817】

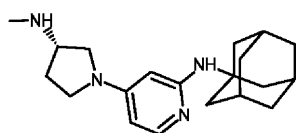
MS (ESI) : $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_4$ の質量計算値 : 302.47 ; m/z 実測値 : 303.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.56 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H)、6.37 (dd, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 7.5 Hz, 1H)、5.81 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H)、4.08–3.53 (m, 6H)、2.84 (s, 3H)、2.62–2.55 (m, 1H)、2.39–2.35 (m, 1H)、1.91–1.71 (m, 5H)、1.60–1.05 (m, 6H)、1.24 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H)。

【0818】

実施例210：アダマンタン-1-イル-〔4-（3S）-（3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル）-ピリジン-2-イル〕-アミン。

【0819】

【化234】



【0820】

MS (ESI) : $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4$ の質量計算値 : 326.49 ; m/z 実測値 : 327.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.53 (d, $J =$

10

20

30

40

50

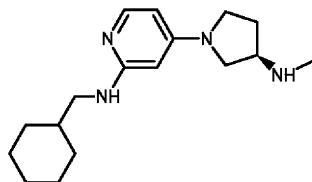
7. 5 Hz, 1H)、6. 31 (dd, $J=2.4$ Hz, 7. 5 Hz, 1H)、5. 80 (s, 1H)、4. 00–3. 50 (m, 5H)、2. 73 (s, 3H)、2. 50–2. 46 (m, 1H)、2. 30–2. 20 (m, 1H)、2. 13 (s, 3H)、2. 01 (s, 6H)、1. 75 (s, 6H)。

【0821】

実施例211：N-(シクロヘキシルメチル)-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

【0822】

【化235】



【0823】

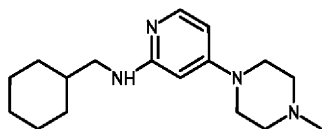
MS (ESI) : $C_{17}H_{28}N_4$ の質量計算値 : 288. 44 ; m/z 実測値 : 289. 3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7. 56 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6. 37 (dd, $J=2.4$ Hz, 7. 2 Hz, 1H)、5. 78 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、4. 04–3. 60 (m, 5H)、3. 12 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)、2. 82 (s, 3H)、2. 58–2. 53 (m, 1H)、2. 40–2. 20 (m, 1H)、1. 87–1. 64 (m, 6H)、1. 40–1. 02 (m, 5H)。

【0824】

実施例212：N-(シクロヘキシルメチル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン。

【0825】

【化236】



【0826】

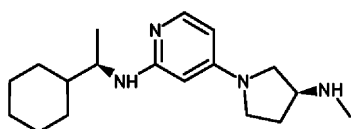
MS (ESI) : $C_{17}H_{28}N_4$ の質量計算値 : 288. 44 ; m/z 実測値 : 289. 3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7. 63 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6. 68 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、6. 17 (s, 1H)、4. 32 (d, $J=14.1$ Hz, 2H)、3. 69 (d, $J=12.8$ Hz, 2H)、3. 50 (t, $J=13.6$ Hz, 2H)、3. 34–3. 23 (m, 2H)、3. 18 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)、3. 01 (s, 3H)、1. 90–1. 66 (m, 6H)、1. 37–1. 30 (m, 3H)、1. 13–1. 05 (m, 2H)。

【0827】

実施例213：N-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

【0828】

【化237】



【0829】

MS (ESI) : $C_{18}H_{30}N_4$ の質量計算値 : 302. 47 ; m/z 実測値 : 30

10

20

30

40

50

3. 2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7. 58 (d, J = 7. 2 Hz, 1H)、6. 39 (d, J = 7. 5 Hz, 1H)、5. 83 (s, 1H)、4. 08–3. 55 (m, 6H)、2. 86 (s, 3H)、2. 70–2. 50 (m, 1H)、2. 40–2. 20 (m, 1H)、1. 93–1. 73 (m, 5H)、1. 60–1. 08 (m, 6H)、1. 26 (d, J = 6. 3 Hz, 3H)。

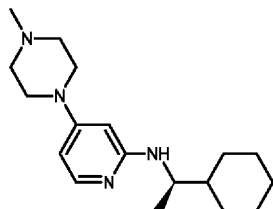
【0830】

実施例214：N-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン。

【0831】

【化238】

10



【0832】

MS (ESI) : C₁₈H₃₀N₄ の質量計算値 : 302. 47 ; m/z 実測値 : 303. 2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7. 61 (d, J = 7. 5 Hz, 1H)、6. 65 (dd, J = 2. 4 Hz, 7. 5 Hz, 1H)、6. 18 (d, J = 2. 4 Hz, 1H)、4. 30 (d, J = 14 Hz, 2H)、3. 70–3. 46 (m, 5H)、3. 40–3. 20 (m, 2H)、3. 00 (s, 3H)、1. 91–1. 71 (m, 5H)、1. 60–1. 05 (m, 6H)、1. 25 (d, J = 6. 6 Hz, 3H)。

20

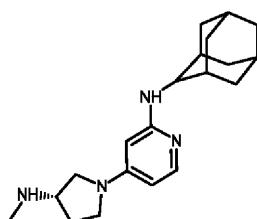
【0833】

実施例215：アダマンタン-2-イル-[4-(3S)-(3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン。

【0834】

【化239】

30



【0835】

MS (ESI) : C₂₀H₃₀N₄ の質量計算値 : 326. 49 ; m/z 実測値 : 327. 2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7. 65 (d, J = 7. 5 Hz, 1H)、6. 43 (dd, J = 2. 1 Hz, 7. 5 Hz, 1H)、5. 96 (d, J = 1. 8 Hz, 1H)、4. 12–3. 69 (m, 6H)、2. 88 (s, 3H)、2. 67–2. 59 (m, 1H)、2. 43–2. 36 (m, 1H)、2. 20–1. 75 (m, 14H)。

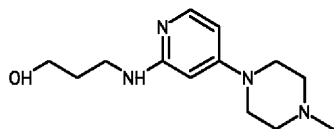
40

【0836】

実施例216：3-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}プロパン-1-オール。

【0837】

【化 2 4 0】



【 0 8 3 8 】

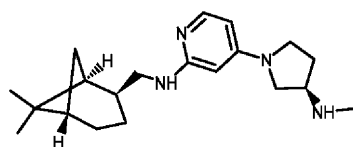
MS (ESI) : C₁₃H₂₂N₄Oの質量計算値 : 250.35 ; m/z 実測値 : 251.1 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、6.62–6.59 (m, 1H)、4.25 (d, J = 14.4 Hz, 2H)、3.66–3.59 (m, 4H)、3.48–3.15 (m, 6H)、2.93 (s, 3H)、1.86–1.78 (m, 2H)。

【 0 8 3 9 】

実施例 217: $N - \{ [(1S, 2S, 5S) - 6, 6 - \text{ジメチルピシクロ} [3. 1. 1] \text{ヘプト}-2\text{-イル}] \text{メチル} \} - 4 - [(3R) - 3 - (\text{メチルアミノ}) \text{ピロリジン}-1\text{-イル}] \text{ピリジン}-2\text{-アミン}$ 。

【 0 8 4 0 】

【化 2 4 1】



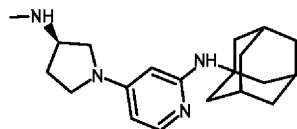
【 0 8 4 1 】

MS (ESI) : C₂₀H₃₂N₄ の質量計算値 : 328.5 ; m/z 実測値 : 329.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、6.36 (dd, J = 2.1 Hz, 7.2 Hz, 1H)、5.74 (s, 1H)、4.10–3.50 (m, 5H)、3.40–3.20 (m, 2H)、2.81 (s, 3H)、2.56–2.33 (m, 4H)、2.31–1.94 (m, 5H)、1.60–1.50 (m, 1H)、1.24 (s, 3H)、1.09 (s, 3H)、0.97 (d, J = 9.9 Hz, 1H)

実施例 218: アダマンタン-1-イル-[4-(3R)-(3-メチルアミノ-ピロ
リジン-1-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン。 30

【 0 8 4 2 】

【化 2 4 2】



【 0 8 4 3 】

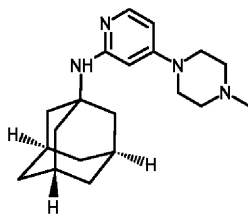
MS (ESI) : $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4$ の質量計算値 : 326.49 ; m/z 実測値 : 327.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、6.32 (dd, J = 2.4 Hz, 7.5 Hz, 1H)、5.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、4.00–3.50 (m, 5H)、2.76 (s, 3H)、2.53–2.48 (m, 1H)、2.33–2.28 (m, 1H)、2.12 (br s, 3H)、2.01 (s, 6H)、1.75 (s, 6H)。

【 0 8 4 4 】

実施例 219: アダマンタン-1-イル- [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン。

【 0 8 4 5 】

【化 2 4 3】



【0 8 4 6】

MS (ESI) : $C_{20}H_{30}N_4$ の質量計算値 : 326.49 ; m/z 実測値 : 327.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.59 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、6.61 (dd, $J=2.4$ Hz, 7.5 Hz, 1H)、6.15 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、4.30–4.10 (m, 2H)、3.70–3.40 (m, 6H)、2.93 (s, 3H)、2.13 (s, 3H)、2.01 (s, 6H)、1.75 (t, $J=14$ Hz, 6H)。

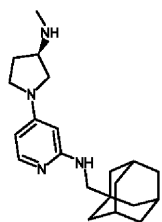
10

【0 8 4 7】

実施例 220 : アダマンタン-1-イルメチル-[4-(3R)-(3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン。

【0 8 4 8】

【化 2 4 4】



20

【0 8 4 9】

MS (ESI) : $C_{21}H_{32}N_4$ の質量計算値 : 340.52 ; m/z 実測値 : 341.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.61 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.41 (dd, $J=2.1$ Hz, 7.5 Hz, 1H)、5.91 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、4.12–3.69 (m, 5H)、3.05 (s, 2H)、2.88 (s, 3H)、2.66–2.59 (m, 1H)、2.43–2.40 (m, 1H)、2.36 (s, 3H)、1.82 (dd, $J=12$ Hz, 27 Hz, 6H)、1.70 (s, 6H)。

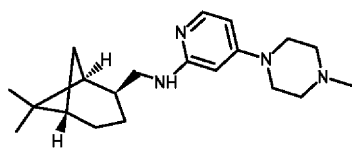
30

【0 8 5 0】

実施例 221 : N-{[(1S, 2S, 5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-イル]メチル}-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン。

【0 8 5 1】

【化 2 4 5】



40

【0 8 5 2】

MS (ESI) : $C_{20}H_{32}N_4$ の質量計算値 : 328.5 ; m/z 実測値 : 329.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.59 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.64 (dd, $J=2.1$ Hz, 7.5 Hz, 1H)、5.74 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、4.27 (d, $J=14$ Hz, 2H)、3.64 (d, $J=12$ Hz, 2H)、3.45 (dd, $J=14$ Hz, 12 Hz, 2H)、3.40–3.20 (m, 4H)、2.97 (s, 3H)、2.43–2.38 (m, 2H)、2.0

50

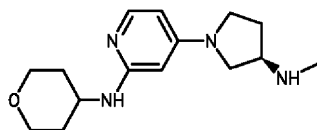
4-1.94 (m, 5H)、1.60-1.50 (m, 1H)、1.24 (s, 3H)、1.09 (s, 3H)、0.98 (d, J=9.6 Hz, 1H)。

【0853】

実施例222：4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-アミン。

【0854】

【化246】



10

【0855】

MS (ESI): C₁₅H₂₄N₄Oの質量計算値: 276.38; m/z実測値: 277.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 7.62 (d, J=7.5 Hz, 1H)、6.43 (dd, J=2.1 Hz, 7.5 Hz, 1H)、5.85 (d, J=2.1 Hz, 1H)、4.06-3.61 (m, 10H)、2.86 (s, 3H)、2.70-2.50 (m, 1H)、2.45-2.35 (m, 1H)、2.10-2.00 (m, 2H)、1.70-1.69 (m, 2H)。

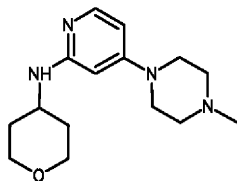
【0856】

実施例223：4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-アミン。

20

【0857】

【化247】



【0858】

MS (ESI): C₁₅H₂₄N₄Oの質量計算値: 276.38; m/z実測値: 277.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 7.67 (d, J=7.5 Hz, 1H)、6.64 (dd, J=2.4 Hz, 7.5 Hz, 1H)、6.21 (d, J=2.4 Hz, 1H)、4.35 (d, J=14 Hz, 2H)、4.05-4.01 (m, 2H)、3.88-3.48 (m, 7H)、3.40-3.20 (m, 2H)、3.04 (s, 3H)、2.10-1.90 (m, 2H)、1.72-1.64 (m, 2H)。

30

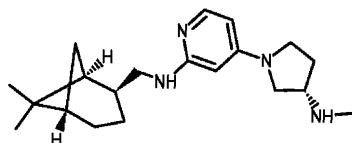
【0859】

実施例224：N-{[(1S, 2S, 5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-イル]メチル}-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

40

【0860】

【化248】



【0861】

MS (ESI): C₂₀H₃₂N₄の質量計算値: 328.5; m/z実測値: 329.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 7.55 (d, J=7.5 Hz, 1H)、6.36 (dd, J=2.1 Hz, 7.2 Hz, 1H)、5.74 (

50

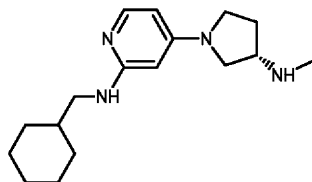
d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H)、4.10–3.60 (m, 5H)、3.40–3.20 (m, 2H)、2.81 (s, 3H)、2.60–2.20 (m, 4H)、2.10–1.90 (m, 5H)、1.70–1.50 (m, 1H)、1.24 (s, 3H)、1.09 (s, 3H)、0.97 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H)。

【0862】

実施例 225：N-(シクロヘキシルメチル)-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

【0863】

【化249】



10

【0864】

MS (ESI) : $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_4$ の質量計算値 : 288.44 ; m/z 実測値 : 289.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.56 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H)、6.37 (dd, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 7.5 Hz, 1H)、5.77 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H)、4.10–3.50 (m, 5H)、3.12 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H)、2.82 (s, 3H)、2.60–2.53 (m, 1H)、2.36–2.29 (m, 1H)、1.87–1.60 (m, 6H)、1.38–1.02 (m, 5H)。

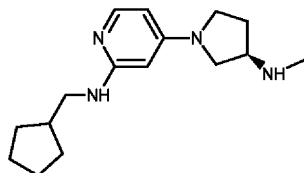
20

【0865】

実施例 226：N-(シクロペンチルメチル)-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

【0866】

【化250】



30

【0867】

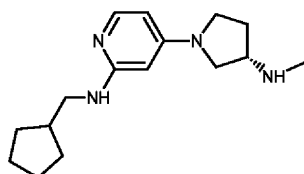
MS (ESI) : $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_4$ の質量計算値 : 274.41 ; m/z 実測値 : 275.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.56 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H)、6.37 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H)、5.78 (s, 1H)、4.04–3.62 (m, 5H)、3.20 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H)、2.82 (s, 3H)、2.60–2.51 (m, 1H)、2.40–2.17 (m, 2H)、1.89–1.62 (m, 6H)、1.34–1.28 (m, 2H)。

【0868】

実施例 227：N-(シクロペンチルメチル)-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

【0869】

【化251】



【0870】

40

50

MS (ESI) : $C_{16}H_{26}N_4$ の質量計算値 : 274.41 ; m/z 実測値 : 275.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.56 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.37 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、5.78 (s, 1H)、4.04–3.62 (m, 5H)、3.20 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)、2.82 (s, 3H)、2.58–2.53 (m, 1H)、2.36–2.19 (m, 2H)、1.89–1.62 (m, 6H)、1.34–1.30 (m, 2H)。

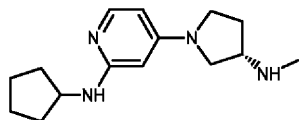
【0871】

実施例 228 : N-シクロペンチル-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

【0872】

10

【化252】



【0873】

MS (ESI) : $C_{15}H_{24}N_4$ の質量計算値 : 260.39 ; m/z 実測値 : 261.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.56 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.37 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、5.76 (s, 1H)、4.05–3.62 (m, 6H)、2.82 (s, 3H)、2.60–2.53 (m, 1H)、2.39–2.33 (m, 1H)、2.11–2.06 (m, 2H)、1.83–1.56 (m, 6H)。

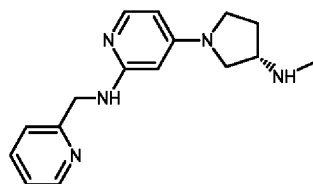
20

【0874】

実施例 229 : 4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリジン-2-アミン。

【0875】

【化253】



30

【0876】

MS (ESI) : $C_{16}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 283.38 ; m/z 実測値 : 284.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) : 12.73 (br s, 1H)、9.60 (br s, 2H)、8.72 (d, $J=4.5$ Hz, 1H)、8.29–8.10 (m, 2H)、7.73–7.36 (m, 3H)、6.34 (d, $J=5.7$ Hz, 1H)、5.84 (s, 1H)、4.84 (d, $J=5.1$ Hz, 2H)、3.90–3.42 (m, 5H)、2.60 (s, 3H)、2.40–2.30 (m, 2H)。

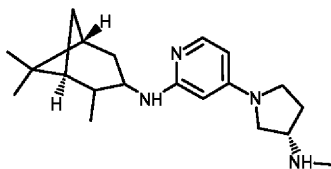
40

【0877】

実施例 230 : 4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-[(1S, 5R)-2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]ピリジン-2-アミン。

【0878】

【化 2 5 4】



【0 8 7 9】

MS (ESI) : $C_{20}H_{32}N_4$ の質量計算値 : 328.5 ; m/z 実測値 : 329.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 12.39 (br s, 1H)、9.61 (br s, 2H)、8.05 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、7.66 (m, 1H)、6.29 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、5.75 (s, 1H)、3.96–3.40 (m, 6H)、2.60 (s, 3H)、2.50–2.30 (m, 3H)、12.07–1.51 (m, 5H)、1.23 (s, 3H)、1.05 (m, 7H)。

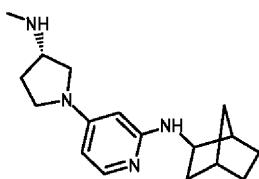
10

【0 8 8 0】

実施例 231 : N-ビスクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

【0 8 8 1】

【化 2 5 5】



20

【0 8 8 2】

MS (ESI) : $C_{17}H_{26}N_4$ の質量計算値 : 286.42 ; m/z 実測値 : 287.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 12.19 (br s, 1H)、9.59 (br s, 2H)、7.90 (d, $J=6.0$ Hz, 1H)、7.67 (br s, 1H)、6.28 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、5.65 (s, 1H)、3.89–3.50 (m, 6H)、2.59 (s, 3H)、2.33–2.17 (m, 4H)、1.85–1.79 (m, 1H)、1.48–1.09 (m, 7H)。

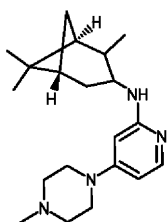
30

【0 8 8 3】

実施例 232 : 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-[(1S, 5R)-2,6,6-トリメチルビスクロ [3.1.1] ヘプト-3-イル]ピリジン-2-アミン。

【0 8 8 4】

【化 2 5 6】



40

【0 8 8 5】

MS (ESI) : $C_{20}H_{32}N_4$ の質量計算値 : 328.5 ; m/z 実測値 : 329.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.53 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.58 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、6.11 (s, 1H)、4.20 (d, $J=14$ Hz, 2H)、3.89–3.84 (m, 1H)、3.57 (d, $J=12$ Hz, 2H)、3.42 (t, $J=13$ Hz, 2H)、3.17 (t, $J=13$ Hz, 2H)、2.89 (s, 3H)、2.72–2.64 (m, 1H)、2.40–2.

50

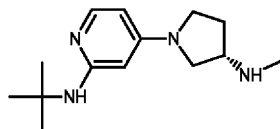
3.5 (m, 1H)、2.05–1.55 (m, 4H)、1.18 (s, 3H)、1.07 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)、1.05–1.00 (m, 1H)、1.00 (s, 3H)。

【0886】

実施例233：N-tert-ブチル-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

【0887】

【化257】



10

【0888】

MS (ESI) : $C_{14}H_{24}N_4$ の質量計算値 : 248.37 ; m/z 実測値 : 249.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.55 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.34–6.31 (m, 1H)、5.77 (s, 1H)、4.01–3.59 (m, 5H)、2.77 (s, 3H)、2.53–2.49 (m, 1H)、2.33–2.29 (m, 1H)、1.43 (s, 9H)。

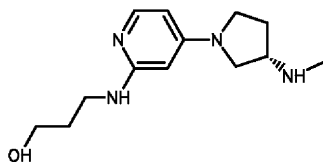
【0889】

実施例234：3-({4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-イル} アミノ)プロパン-1-オール。

20

【0890】

【化258】



【0891】

MS (ESI) : $C_{13}H_{22}N_4O$ の質量計算値 : 250.35 ; m/z 実測値 : 251.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.47 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.27 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、5.70 (br, 1H)、3.94–3.21 (m, 10H)、2.72 (s, 3H)、2.48–2.43 (m, 1H)、2.27–2.23 (m, 1H)、1.81–1.73 (m, 2H)。

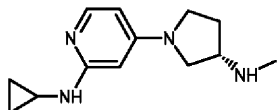
30

【0892】

実施例235：N-シクロプロピル-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

【0893】

【化259】



40

【0894】

MS (ESI) : $C_{13}H_{20}N_4$ の質量計算値 : 232.33 ; m/z 実測値 : 233.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.52 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.33 (dd, $J=7.5$ Hz, $J=2.1$ Hz, 1H)、5.76 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)、3.96–3.52 (m, 4H)、2.52–2.41 (m, 2H)、2.30–2.21 (m, 1H)、0.88–0.82 (m, 2H)、0.56–0.51 (m, 2H)。

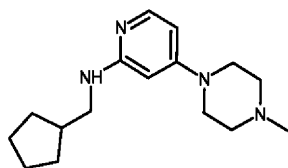
50

【0895】

実施例236：N-（シクロペンチルメチル）-4-（4-メチルピペラジン-1-イル）ピリジン-2-アミン。

【0896】

【化260】



10

【0897】

MS (ESI) : $C_{16}H_{26}N_4$ の質量計算値 : 274.41 ; m/z 実測値 : 275.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.61 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.66 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.16 (s, 1H)、4.29 (d, $J=14$ Hz, 2H)、3.66 (d, $J=12$ Hz, 2H)、3.48 (t, $J=13$ Hz, 2H)、3.40-3.20 (m, 2H)、3.22 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)、2.98 (s, 3H)、2.27-2.17 (m, 1H)、1.90-1.62 (m, 6H)、1.34-1.30 (m, 2H)。

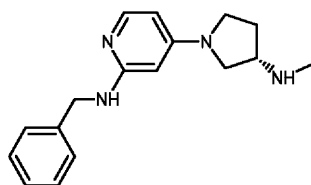
【0898】

実施例237：N-ベンジル-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

20

【0899】

【化261】



【0900】

MS (ESI) : $C_{17}H_{22}N_4$ の質量計算値 : 282.39 ; m/z 実測値 : 283.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) : 12.49 (br s, 1H)、9.53 (br s, 2H)、8.22 (s, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.41-7.33 (m, 5H)、6.30 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、5.75 (s, 1H)、4.55 (d, $J=5.4$ Hz, 2H)、3.89-3.50 (m, 5H)、2.60 (s, 3H)、2.40-2.20 (m, 2H)。

30

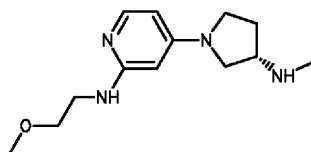
【0901】

実施例238：N-(2-メトキシエチル)-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

【0902】

【化262】

40



【0903】

MS (ESI) : $C_{13}H_{22}N_4O$ の質量計算値 : 250.35 ; m/z 実測値 : 251.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.59 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.38 (dd, $J=7.5$ Hz, $J=2.4$ Hz, 1H)、5.83 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、4.05-4.02 (m, 1H)、3.93-3

50

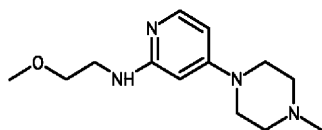
. 89 (m, 2H)、3.71–3.32 (m, 6H)、3.31 (s, 3H)、2.82 (s, 3H)、2.61–2.54 (m, 1H)、2.37–2.30 (m, 1H)。

【0904】

実施例239：N-(2-メトキシエチル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン。

【0905】

【化263】



10

【0906】

MS (ESI) : C₁₃H₂₂N₄Oの質量計算値：250.35；m/z実測値：251.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : 7.64 (d, J=7.5Hz, 1H)、6.67 (dd, J=7.8Hz, J=2.4Hz, 1H)、6.20 (d, J=2.1Hz, 1H)、4.3 (d, J=14.4Hz, 2H)、3.67–3.21 (m, 13H)、2.98 (s, 3H)。

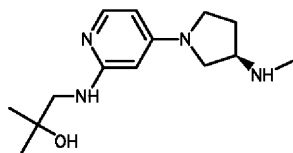
【0907】

実施例240：2-メチル-1-({4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール。

20

【0908】

【化264】



【0909】

MS (ESI) : C₁₄H₂₄N₄Oの質量計算値：264.37；m/z実測値：265.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : 7.59 (d, J=7.2Hz, 1H)、6.37 (br d, J=6.0Hz, 1H)、5.88 (s, 1H)、4.03–3.63 (m, 5H)、3.26 (s, 2H)、2.82 (s, 3H)、2.58–2.53 (m, 1H)、2.36–2.32 (m, 1H)、1.29 (s, 6H)。

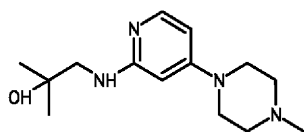
30

【0910】

実施例241：2-メチル-1-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}プロパン-2-オール。

【0911】

【化265】



40

【0912】

MS (ESI) : C₁₄H₂₄N₄Oの質量計算値：264.37；m/z実測値：265.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : 7.69 (d, J=7.8Hz, 1H)、6.71 (br d, J=5.7Hz, 1H)、6.30 (s, 1H)、4.36 (d, J=14Hz, 2H)、3.72–3.48 (m, 6H)、3.30–3.20 (m, 2H)、3.03 (s, 3H)、1.34 (s, 6H)。

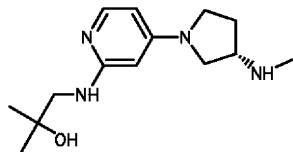
【0913】

50

実施例 242: 2-メチル-1-({4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール。

【0914】

【化266】



【0915】

10

MS (ESI): $C_{14}H_{24}N_4O$ の質量計算値: 264.37; m/z 実測値: 265.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.59 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.36 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、5.87 (s, 1H)、4.06–3.63 (m, 5H)、3.27 (s, 2H)、2.83 (s, 3H)、2.61–2.51 (m, 1H)、2.40–2.31 (m, 1H)、1.30 (s, 6H)。

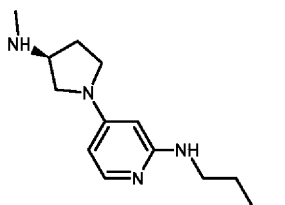
【0916】

実施例 243: N-ブチル-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

【0917】

20

【化267】



【0918】

MS (ESI): $C_{14}H_{24}N_4$ の質量計算値: 248.37; m/z 実測値: 249.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.59 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.39 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、5.79 (s, 1H)、4.07–3.64 (m, 5H)、3.31 (t, $J=7.2$ Hz, 2H)、2.84 (s, 3H)、2.63–2.56 (m, 1H)、2.42–2.36 (m, 1H)、1.73–1.63 (m, 2H)、1.55–1.48 (m, 2H)、1.01 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

30

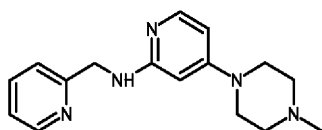
【0919】

実施例 244: 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリジン-2-アミン。

【0920】

【化268】

40



【0921】

MS (ESI): $C_{16}H_{21}N_5$ の質量計算値: 283.38; m/z 実測値: 284.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.89 (d, $J=4.5$ Hz, 1H)、8.62 (m, 1H)、8.13–8.05 (m, 2H)、7.80 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.82 (d, $J=6.6$ Hz, 1H)、6.37 (s, 1H)、5.16 (s, 2H)、4.43 (d, $J=13$ Hz, 2H)、3.69–

50

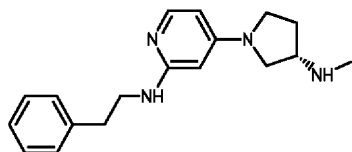
3. 53 (m, 4H)、3. 30–3. 20 (m, 2H)、3. 01 (s, 3H)。

【0922】

実施例245：4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(2-フェニルエチル)ピリジン-2-アミン。

【0923】

【化269】



10

【0924】

MS (ESI) : $C_{18}H_{24}N_4$ の質量計算値 : 296. 42 ; m/z 実測値 : 297. 1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : 12. 40 (br s, 1H)、9. 64 (br s, 2H)、7. 81 (s, 1H)、7. 67 (s, 1H)、7. 33–7. 25 (m, 5H)、6. 29 (s, 1H)、5. 69 (s, 1H)、3. 89–3. 50 (m, 7H)、2. 97–2. 88 (m, 2H)、2. 60 (s, 3H)、2. 40–2. 20 (m, 2H)。

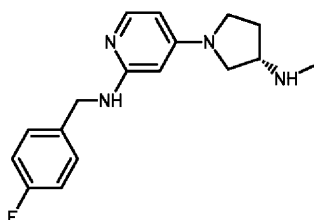
【0925】

実施例246：N-(4-フルオロベンジル)-4-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

20

【0926】

【化270】



【0927】

MS (ESI) : $C_{17}H_{21}FN_4$ の質量計算値 : 300. 38 ; m/z 実測値 : 301. 1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : 12. 57 (br s, 1H)、9. 56 (br s, 2H)、8. 25 (s, 1H)、7. 69 (d, $J=6. 9$ Hz, 1H)、7. 48–7. 43 (m, 2H)、7. 25–7. 19 (m, 2H)、6. 30 (d, $J=6. 6$ Hz, 1H)、5. 73 (s, 1H)、4. 54 (d, $J=5. 7$ Hz, 2H)、3. 89–3. 61 (m, 5H)、2. 59 (s, 3H)、2. 40–2. 20 (m, 2H)。

30

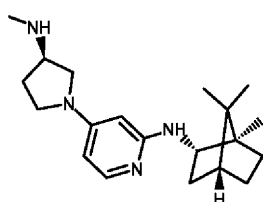
【0928】

実施例247：4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-[(1R, 2S, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル]ピリジン-2-アミン。

40

【0929】

【化271】



【0930】

50

MS (ESI) : $C_{20}H_{32}N_4$ の質量計算値 : 328.5 ; m/z 実測値 : 329.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.62 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.42 (dd, $J=2.1$ Hz, 7.2 Hz, 1H)、5.92 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、4.11–3.69 (m, 6H)、2.87 (s, 3H)、2.64–2.56 (m, 2H)、2.42–2.37 (m, 1H)、2.00–1.35 (m, 6H)、1.11 (s, 3H)、1.02 (s, 3H)、0.98 (s, 3H)。

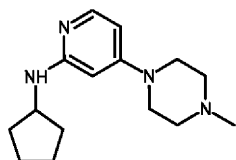
【0931】

実施例 248 : N-シクロペンチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン。

10

【0932】

【化272】



【0933】

MS (ESI) : $C_{15}H_{24}N_4$ の質量計算値 : 260.39 ; m/z 実測値 : 不明。
 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.60 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、6.64 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.11 (s, 1H)、4.27 (d, $J=14$ Hz, 2H)、3.99–3.97 (m, 1H)、3.64 (d, $J=12$ Hz, 2H)、3.45 (t, $J=14$ Hz, 2H)、3.22 (t, $J=11$ Hz, 2H)、2.97 (s, 3H)、2.09–2.05 (m, 2H)、2.18–1.57 (m, 6H)。

20

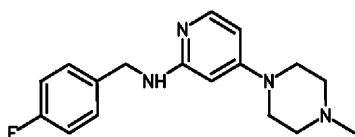
【0934】

実施例 249 : N-(4-フルオロベンジル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン。

【0935】

【化273】

30



【0936】

MS (ESI) : $C_{17}H_{21}FN_4$ の質量計算値 : 300.38 ; m/z 実測値 : 301.1 $[M+H]^+$ 。
 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.66 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、7.47–7.42 (m, 2H)、7.17–7.12 (m, 2H)、6.70 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.16 (s, 1H)、4.55 (s, 2H)、4.30 (d, $J=14$ Hz, 2H)、3.67 (d, $J=12$ Hz, 2H)、3.47 (t, $J=13$ Hz, 2H)、3.24 (t, $J=12$ Hz, 2H)、2.99 (s, 3H)。

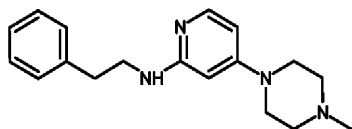
40

【0937】

実施例 250 : 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(2-フェニルエチル)ピリジン-2-アミン。

【0938】

【化 2 7 4】



【0 9 3 9】

MS (ESI) : $C_{18}H_{24}N_4$ の質量計算値 : 296.42 ; m/z 実測値 : 297.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 12.66 (s, 1H)、11.64 (br s, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.30–7.22 (m, 5H)、6.59 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、6.08 (s, 1H)、4.69 (br s, 2H)、4.19 (d, $J=13$ Hz, 2H)、3.51–3.46 (m, 4H)、3.08–2.84 (m, 4H)、2.76 (s, 3H)。

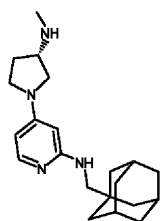
10

【0 9 4 0】

実施例 251 : アダマンタン-1-イルメチル-[4-(3S)-(3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン。

【0 9 4 1】

【化 2 7 5】



20

【0 9 4 2】

MS (ESI) : $C_{21}H_{32}N_4$ の質量計算値 : 340.52 ; m/z 実測値 : 341.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.61 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.41 (dd, $J=1.8$ Hz, 7.5 Hz, 1H)、5.91 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)、4.11–3.69 (m, 5H)、3.05 (s, 2H)、2.88 (s, 3H)、2.66–2.59 (m, 1H)、2.43–2.40 (m, 1H)、2.38 (s, 3H)、1.82 (dd, $J=12$ Hz, 27 Hz, 6H)、1.70 (s, 6H)。

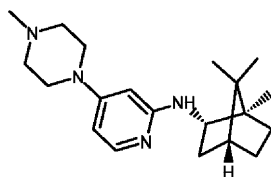
30

【0 9 4 3】

実施例 252 : 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-[(1R, 2S, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]ピリジン-2-アミン。

【0 9 4 4】

【化 2 7 6】



40

【0 9 4 5】

MS (ESI) : $C_{20}H_{32}N_4$ の質量計算値 : 328.5 ; m/z 実測値 : 329.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.60 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、6.63 (dd, $J=2.4$ Hz, 7.8 Hz, 1H)、6.23 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、4.26 (d, $J=14$ Hz, 2H)、3.90 (dd, $J=2.1$ Hz, 11 Hz, 1H)、3.65 (d, $J=12$ Hz, 2H)、3.47 (t, $J=13$ Hz, 2H)、3.40–3.20 (m, 2H)、2.97 (s, 3H)、

50

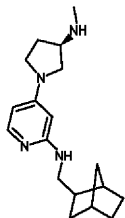
2.54–2.46 (m, 1H)、1.86–1.73 (m, 3H)、1.53–1.27 (m, 2H)、1.10–0.90 (m, 1H)、1.04 (s, 3H)、0.95 (s, 3H)、0.90 (s, 3H)。

【0946】

実施例253：N-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメチル)-4-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

【0947】

【化277】



10

【0948】

MS (ESI) : $C_{18}H_{28}N_4$ の質量計算値 : 300.45 ; m/z 実測値 : $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.61 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.41 (dd, $J=7.2$ Hz, 2.1 Hz, 1H)、5.83 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、4.09–4.06 (m, 1H)、3.97–3.91 (m, 1H)、3.75–3.66 (m, 3H)、3.36–3.18 (m, 2H)、2.86 (s, 3H)、2.64–2.57 (m, 1H)、2.40–2.21 (m, 3H)、1.92–1.90 (m, 1H)、1.63–1.23 (m, 7H)、0.85–0.79 (m, 1H)。

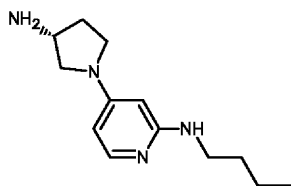
20

【0949】

実施例254：4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-ブチルピリジン-2-アミン。

【0950】

【化278】



30

【0951】

4-ブロモ-N-ブチルピリジン-2-アミン。N-メチル-2-ピロリジノン (NMP、10 mL) 中、4-ブロモ-2-フルオロピリジン (2.0 g、11.3 mmol) 及び n-ブタン-1-アミン (752 mg、10.3 mmol) の溶液を、100℃で1時間攪拌した。この反応物を室温に冷まし、DCM (50 mL) で希釈し、水 (10 mL × 2) で洗った。有機層を Na_2SO_4 を入れて乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (0–20% EtOAc–石油エーテル勾配溶離) で精製し、所望の生成物を得た (1.4 g、45%)。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : 7.88 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)、6.70 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)、6.54 (s, 1H)、4.60 (br s, 1H)、3.26–3.19 (m, 2H)、1.63–1.56 (m, 2H)、1.46–1.39 (m, 2H)、0.96 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

40

【0952】

(R)-tert-ブチル 1-(2-(ブチルアミノ)ピリジン-4-イル)ピロリジン-3-イルカルバメート。無水ジオキサン (12 mL) 中、4-ブロモ-N-ブチルピリジン-2-アミン (458 mg、2 mmol)、(R)-tert-ブチルピロリジン-3-イルカルバメート (410 mg、2.2 mmol) の溶液に、アルゴン (argon)

50

雰囲気下で、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (200mg、0.22mmol)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(Xant-phos)(200mg、0.24mmol)及び $t\text{-BuONa}$ (576mg、6mmol)を加えた。得られた反応物を100℃で2時間攪拌し、水(40mL)で希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗い、 Na_2SO_4 を入れて乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(0~10% MeOH-DCM勾配溶離)で精製し、粗生成物を得た(純度>70%)。

【0953】

(R)-4-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-ブチルピリジン-2-アミンジヒドロクロリド。上記で得られた粗生成物をMeOH(6mL)に溶かし、気体HClのエーテル溶液(約4N、10mL)を加えた。得られた反応物を周囲温度で20時間攪拌した。この反応物を減圧下で濃縮し、分取HPLCで精製して、所望の生成物を得た(50mg、2工程の収率6.7%)。 ^1H NMR(300MHz, CD_3OD): 7.59(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H)、6.39(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H)、5.79(s, 1H)、4.89(m, 1H)、4.15(m, 1H)、3.74-3.66(m, 3H)、3.38-3.29(m, 2H)、2.60-2.53(m, 1H)、2.34-2.30(m, 1H)、1.73-1.64(m, 2H)、1.56-1.46(m, 2H)、1.02(t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H); LC-MS: $m/z=235.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 、 $t_R=0.92$ 分; HPLC: 100%(214nm)、97%(254nm)、 $t_R=4.84$ 分。

【0954】

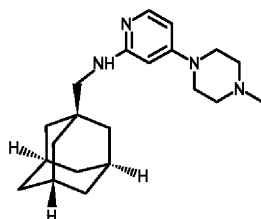
実施例255~実施例297の化合物は、実施例254の説明に類似の方法を使用して調製された。

【0955】

実施例255: アダマンタン-1-イルメチル-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン。

【0956】

【化279】



【0957】

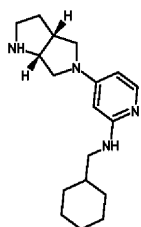
MS(ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_4$ の質量計算値: 340.52; m/z 実測値: 341.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。 ^1H NMR(300MHz, CD_3OD): 7.66(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H)、6.69(dd, $J=2.4\text{Hz}$, 7.5Hz, 1H)、5.29(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H)、4.40-4.20(m, 2H)、3.80-3.20(m, 6H)、3.07(s, 2H)、3.04(s, 3H)、2.07(s, 3H)、1.82(dd, $J=12\text{Hz}$, 27Hz, 6H)、1.70(s, 6H)。

【0958】

実施例256: N-(シクロヘキシルメチル)-4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロル-5(1H)-イル]ピリジン-2-アミン。

【0959】

【化 2 8 0】



【0 9 6 0】

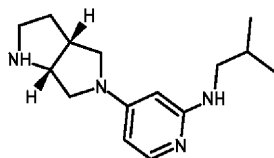
MS (ESI) : $C_{18}H_{28}N_4$ の質量計算値 : 300.45 ; m/z 実測値 : 301.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.56 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.37 (dd, $J=2.4$ Hz, 7.5 Hz, 1H)、5.78 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、4.55–4.45 (m, 1H)、3.95–3.78 (m, 3H)、3.51–3.37 (m, 4H)、3.12 (d, $J=6.9$ Hz, 2H)、2.41–2.33 (m, 1H)、2.20–2.00 (m, 1H)、1.87–1.64 (m, 6H)、1.40–1.02 (m, 5H)。

【0 9 6 1】

実施例 257 : 4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリジン-2-アミン。

【0 9 6 2】

【化 2 8 1】



【0 9 6 3】

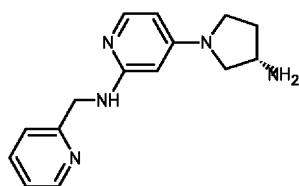
MS (ESI) : $C_{15}H_{24}N_4$ の質量計算値 : 260.39 ; m/z 実測値 : 261.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.57 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.39 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、5.81 (s, 1H)、4.51–4.48 (m, 1H)、4.02–3.76 (m, 3H)、3.53–3.39 (m, 4H)、3.12 (d, $J=6.9$ Hz, 2H)、2.39–2.35 (m, 1H)、2.14–1.93 (m, 2H)、1.04 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

【0 9 6 4】

実施例 258 : 4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリジン-2-アミン。

【0 9 6 5】

【化 2 8 2】



【0 9 6 6】

MS (ESI) : $C_{15}H_{19}N_5$ の質量計算値 : 269.35 ; m/z 実測値 : 270.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.84 (d, $J=5.7$ Hz, 1H)、8.60 (t, $J=7.8$ Hz, 1H)、8.11–7.99 (m, 2H)、7.69 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.46 (d, $J=6.6$ Hz, 1H)、5.90 (s, 1H)、5.09 (s, 2H)、4.09 (br, s, 1H)、3.85–3.34 (m, 4H)、2.58–2.45 (m, 1H)、2.28–2.22

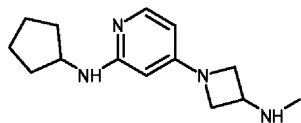
(m, 1H)。

【0967】

実施例259：N-シクロペンチル-4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

【0968】

【化283】



10

【0969】

MS (ESI) : $C_{14}H_{22}N_4$ の質量計算値 : 246.36 ; m/z 実測値 : 247.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : 12.21 (br, s, 1H)、10.06 (br, s, 2H)、8.10 (br, s, 1H)、7.80-7.60 (m, 1H)、6.08 (d, $J=6.6$ Hz, 1H)、5.59 (s, 1H)、5.20 (br, s, 1H)、4.32-3.95 (m, 7H)、2.53 (s, 3H)、1.71-1.59 (m, 8H)。

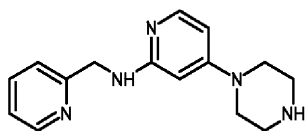
【0970】

実施例260：4-ピペラジン-1-イル-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリジン-2-アミン。

20

【0971】

【化284】



【0972】

MS (ESI) : $C_{15}H_{19}N_5$ の質量計算値 : 269.35 ; m/z 実測値 : 270.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 8.85 (d, $J=5.7$ Hz, 1H)、6.63 (t, $J=4.8$ Hz, 1H)、8.12 (d, $J=8.1$ Hz, 1H)、8.04 (t, $J=6.9$ Hz, 1H)、7.74 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.77 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、6.32 (s, 1H)、5.15 (s, 2H)、3.91 (br, s, 4H)、3.36-3.30 (m, 4H)。

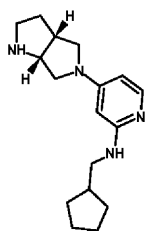
30

【0973】

実施例261：N-(シクロペンチルメチル)-4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロル-5(1H)-イル]ピリジン-2-アミン。

【0974】

【化285】



40

【0975】

MS (ESI) : $C_{17}H_{26}N_4$ の質量計算値 : 286.42 ; m/z 実測値 : 287.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 7.57 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.39 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、5.81 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)、4.52-4.48 (m, 1H)、4.01-3.76 (m, 3H)、

50

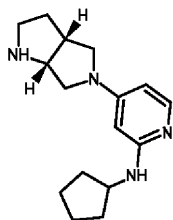
3. 52-3. 37 (m, 4H)、3. 21 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)、2. 42-2. 35 (m, 1H)、2. 26-2. 08 (m, 2H)、1. 92-1. 60 (m, 6H)、1. 35-1. 29 (m, 2H)。

【0976】

実施例262：N-シクロペンチル-4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-5(1H)-イル]ピリジン-2-アミン。

【0977】

【化286】



10

【0978】

MS (ESI) : $C_{16}H_{24}N_4$ の質量計算値 : 272. 4 ; m/z 実測値 : 273. 2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 12. 28 (br s, 1H)、9. 96 (br s, 1H)、9. 68 (br s, 1H)、7. 97 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、7. 64-7. 60 (m, 1H)、6. 22 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、5. 65 (s, 1H)、4. 29-3. 65 (m, 7H)、3. 40-3. 20 (m, 2H)、2. 14-1. 90 (m, 4H)、1. 67-1. 42 (m, 6H)。

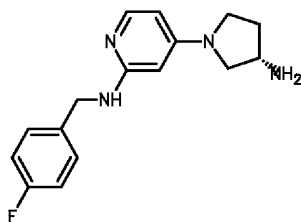
20

【0979】

実施例263：4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(4-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン。

【0980】

【化287】



30

【0981】

MS (ESI) : $C_{16}H_{19}FN_4$ の質量計算値 : 286. 36 ; m/z 実測値 : 287. 2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7. 54 (s, 1H)、7. 40 (br s, 2H)、7. 08-7. 04 (m, 2H)、6. 32 (s, 1H)、5. 70 (s, 1H)、4. 48 (s, 2H)、3. 79 (br s, 1H)、3. 90-3. 40 (m, 4H)、2. 47 (br s, 1H)、2. 24 (br s, 1H)。

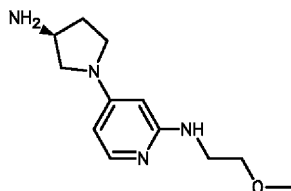
40

【0982】

実施例264：4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-メトキシエチル)ピリジン-2-アミン。

【0983】

【化 2 8 8】



【0 9 8 4】

MS (ESI) : $C_{12}H_{20}N_4O$ の質量計算値 : 236.32 ; m/z 実測値 : 237.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.57 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.36 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、5.81 (s, 1H)、4.12 (br s, 1H)、3.89–3.84 (m, 1H)、3.70–3.59 (m, 5H)、3.52–3.50 (m, 2H)、3.47–3.34 (m, 5H)、2.56–2.52 (m, 1H)、2.30–2.26 (m, 1H)。

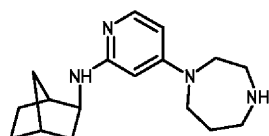
10

【0 9 8 5】

実施例 265 : N-ビスクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル-4-(1,4-ジアゼパン-1-イル) ピリジン-2-アミン。

【0 9 8 6】

【化 2 8 9】



20

【0 9 8 7】

MS (ESI) : $C_{17}H_{26}N_4$ の質量計算値 : 286.42 ; m/z 実測値 : 287.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.64 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.62 (dd, $J=7.5$ Hz, 2.1 Hz, 1H)、5.98 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、4.04–3.98 (m, 2H)、3.78 (t, $J=6.0$ Hz, 2H)、3.52–3.49 (m, 2H)、3.42–3.36 (m, 3H)、2.41 (br s, 1H)、2.33–2.27 (m, 3H)、2.04–1.97 (m, 1H)、1.68–1.60 (m, 3H)、1.50–1.28 (m, 4H)。

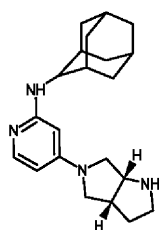
30

【0 9 8 8】

実施例 266 : アダマンタン-2-イル-[4-(3aR,6aR)-(ヘキサヒドロ-ピロロ [3,4-b] ピロル-5-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン。

【0 9 8 9】

【化 2 9 0】



40

【0 9 9 0】

MS (ESI) : $C_{21}H_{30}N_4$ の質量計算値 : 338.5 ; m/z 実測値 : 339.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.64 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.43 (dd, $J=2.1$ Hz, 7.2 Hz, 1H)、5.96 (s, 1H)、4.60–4.50 (m, 1H)、4.04–3.81 (m, 4H)、3.60–3.40 (m, 4H)、2.46–2.39 (m, 1H)、2.20–1.75 (m, 15H)。

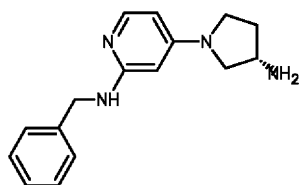
50

【0991】

実施例267：4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-ベンジルピロリジン-2-アミン。

【0992】

【化291】



10

【0993】

MS (ESI) : $C_{16}H_{20}N_4$ の質量計算値 : 268.36 ; m/z 実測値 : 269.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.57 (d, $J=6.3$ Hz, 1H)、7.37–7.28 (m, 5H)、6.34 (d, $J=6.0$ Hz, 1H)、5.72 (s, 1H)、4.52 (s, 2H)、3.80 (br s, 1H)、3.90–3.40 (m, 4H)、2.48 (br s, 1H)、2.25 (br s, 1H)。

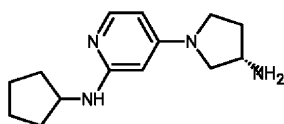
【0994】

実施例268：4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-シクロペンチルピロリジン-2-アミン。

20

【0995】

【化292】



【0996】

MS (ESI) : $C_{14}H_{22}N_4$ の質量計算値 : 246.36 ; m/z 実測値 : 247.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.54 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.33 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、5.74 (s, 1H)、4.10–3.61 (m, 6H)、2.55–2.27 (m, 1H)、2.40–2.20 (m, 1H)、2.07–2.03 (m, 2H)、1.77–1.56 (m, 6H)。

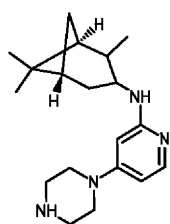
30

【0997】

実施例269：4-ピペラジン-1-イル-N-[(1S, 5R)-2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]ピロリジン-2-アミン。

【0998】

【化293】



40

【0999】

MS (ESI) : $C_{19}H_{30}N_4$ の質量計算値 : 314.48 ; m/z 実測値 : 315.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.61 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.65 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.17 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)、3.98–3.82 (m, 5H)、3.40–3.30 (m, 5H)、2.80–2.72 (m, 1H)、2.50–2.43 (m, 1H)、2.13–2.06 (m, 1H)、2.00–.87 (m, 2H)、1.69–1.63 (m, 1H)、1

50

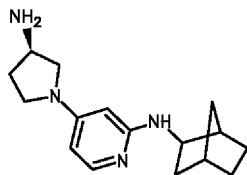
. 27 (s, 3H)、1.24–1.08 (m, 6H)。

【1000】

実施例270：4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルピリジン-2-アミン。

【1001】

【化294】



10

【1002】

MS (ESI) : $C_{16}H_{24}N_4$ の質量計算値 : 272.4 ; m/z 実測値 : 273.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.58 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.37 (dd, $J=2.1$ Hz, 7.5 Hz, 1H)、5.71 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、4.12–3.42 (m, 6H)、2.51–2.48 (m, 1H)、2.40–2.21 (m, 3H)、1.95–1.88 (m, 1H)、1.65–1.20 (m, 7H)。

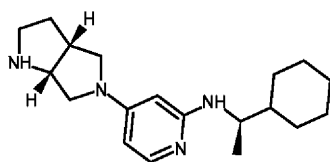
【1003】

実施例271：N-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]-4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル]ピリジン-2-アミン。

20

【1004】

【化295】



【1005】

30

MS (ESI) : $C_{19}H_{30}N_4$ の質量計算値 : 314.48 ; m/z 実測値 : 315.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.55 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.36 (dd, $J=2.4$ Hz, 7.5 Hz, 1H)、5.80 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、4.55–4.46 (m, 1H)、3.97–3.74 (m, 3H)、3.51–3.36 (m, 5H)、2.40–2.33 (m, 1H)、2.20–2.00 (m, 1H)、1.89–1.69 (m, 5H)、1.47–1.02 (m, 6H)、1.22 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)。

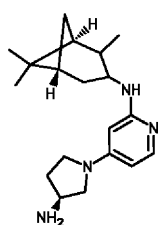
【1006】

実施例272：4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-[(1S, 5R)-2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]ピリジン-2-アミン。

40

【1007】

【化296】



【1008】

50

MS (ESI) : $C_{19}H_{30}N_4$ の質量計算値 : 314.48 ; m/z 実測値 : 315.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (300MHz, CD_3OD) : 7.56 (d, $J=6.6$ Hz, 1H)、6.35 (d, $J=6.0$ Hz, 1H)、5.79 (s, 1H)、4.10–3.62 (m, 6H)、2.76–2.70 (m, 1H)、2.47 (br s, 2H)、2.28 (br s, 1H)、2.08–1.62 (m, 4H)、1.26 (s, 3H)、1.20–1.00 (m, 1H)、1.16 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)、1.07 (s, 3H)。

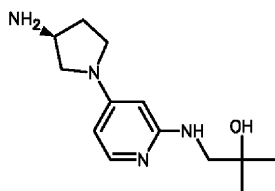
【1009】

実施例 273 : 1-({4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル] ピリジン-2-イル} アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール。

10

【1010】

【化297】



【1011】

MS (ESI) : $C_{13}H_{22}N_4O$ の質量計算値 : 250.35 ; m/z 実測値 : 251.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) : 12.26 (s, 1H)、8.54 (br s, 3H)、7.62 (s, 2H)、6.22 (s, 1H)、5.79 (s, 1H)、3.93–3.40 (m, 5H)、3.18 (m, 2H)、2.29–2.15 (m, 2H)、1.14 (s, 6H)。

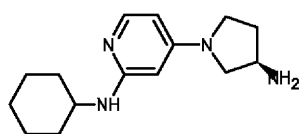
20

【1012】

実施例 274 : 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル] -N-シクロヘキシルピリジン-2-アミン。

【1013】

【化298】



30

【1014】

MS (ESI) : $C_{15}H_{24}N_4$ の質量計算値 : 260.39 ; m/z 実測値 : 261.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (300MHz, CD_3OD) : 7.60 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.40 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、5.81 (s, 1H)、4.17–3.51 (m, 6H)、2.62–2.53 (m, 1H)、2.40–2.20 (m, 1H)、2.07–1.73 (m, 5H)、1.55–1.32 (m, 5H)。

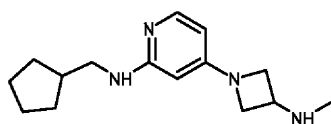
【1015】

40

実施例 275 : N-(シクロペンチルメチル)-4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

【1016】

【化299】



【1017】

MS (ESI) : $C_{15}H_{24}N_4$ の質量計算値 : 260.39 ; m/z 実測値 : 26

50

1. 2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 12.39 (br, s, 1H)、10.08 (br, s, 2H)、7.92 (br, s, 1H)、7.69–7.66 (m, 1H)、6.10 (d, J=6.6 Hz, 1H)、5.62 (s, 1H)、4.80 (br, s, 1H)、4.34–4.18 (m, 6H)、3.18–3.15 (m, 2H)、2.53 (s, 3H)、2.14–2.09 (m, 1H)、1.79–1.24 (m, 8H)。

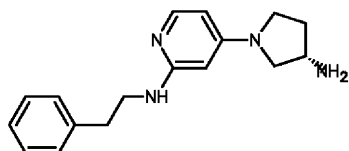
【1018】

実施例 276: 4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-フェニルエチル)ピリジン-2-アミン。

【1019】

10

【化300】



【1020】

MS (ESI): C₁₇H₂₂N₄ の質量計算値: 282.39; m/z 実測値: 283.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 12.35 (s, 1H)、8.55 (br s, 3H)、7.80 (s, 1H)、7.62 (m, 1H)、7.29–7.22 (m, 5H)、6.25 (d, J=6.0 Hz, 1H)、5.66 (s, 1H)、4.21–3.48 (m, 7H)、2.85 (m, 2H)、2.29–2.16 (m, 2H)。

20

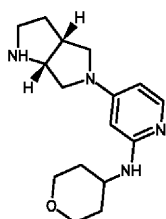
【1021】

実施例 277: 4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロル-5(1H)-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-アミン。

【1022】

【化301】

30



【1023】

MS (ESI): C₁₆H₂₄N₄O の質量計算値: 288.4; m/z 実測値: 289.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 7.60 (d, J=7.5 Hz, 1H)、6.41 (dd, J=2.1 Hz, 7.5 Hz, 1H)、5.85 (d, J=1.8 Hz, 1H)、4.57–4.50 (m, 1H)、4.04–3.77 (m, 5H)、3.62–2.40 (m, 7H)、2.43–2.33 (m, 1H)、2.20–1.98 (m, 3H)、1.69–1.61 (m, 2H)。

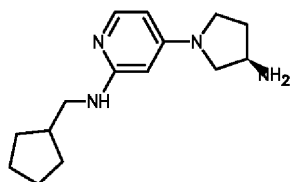
40

【1024】

実施例 278: 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(シクロペンチルメチル)ピリジン-2-アミン。

【1025】

【化 3 0 2】



【1 0 2 6】

MS (ESI) : $C_{15}H_{24}N_4$ の質量計算値 : 260.39 ; m/z 実測値 : 261.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.59 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.39 (dd, $J=7.5$ Hz, 1.8 Hz, 1H)、5.81 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)、4.89 (m, 1H)、4.15 (m, 1H)、3.89–3.66 (m, 3H)、3.23 (d, $J=7.5$ Hz, 2H)、2.60–2.53 (m, 1H)、2.31–2.22 (m, 2H)、1.94–1.90 (m, 2H)、1.75–1.65 (m, 4H)、1.37–1.31 (m, 2H)。

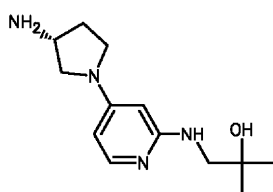
10

【1 0 2 7】

実施例 279 : 1-({4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル] ピリジン-2-イル} アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール。

【1 0 2 8】

【化 3 0 3】



20

【1 0 2 9】

MS (ESI) : $C_{13}H_{22}N_4O$ の質量計算値 : 250.35 ; m/z 実測値 : 251.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.62 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.39 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、5.90 (s, 1H)、4.19 (m, 1H)、3.89 (m, 1H)、3.73–3.65 (m, 3H)、3.29 (s, 2H)、2.58–2.55 (m, 1H)、2.32–2.27 (m, 1H)、1.31 (s, 6H)。

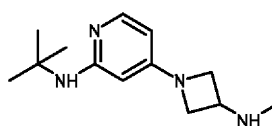
30

【1 0 3 0】

実施例 280 : N-tert-ブチル-4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

【1 0 3 1】

【化 3 0 4】



40

【1 0 3 2】

MS (ESI) : $C_{13}H_{22}N_4$ の質量計算値 : 234.35 ; m/z 実測値 : 235.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) : 12.32 (br, s, 1H)、10.13 (br, s, 2H)、7.75–7.71 (m, 2H)、6.08 (d, $J=5.7$ Hz, 1H)、5.51–5.39 (m, 3H)、4.40–4.25 (m, 5H)、2.54 (s, 3H)、1.38 (s, 9H)。

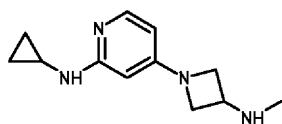
【1 0 3 3】

実施例 281 : N-シクロプロピル-4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

50

【1034】

【化305】



【1035】

MS (ESI): $C_{12}H_{18}N_4$ の質量計算値: 218.3; m/z 実測値: 219.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 12.36 (br, s, 1H)、10.21 (br, s, 2H)、8.33 (br, s, 1H)、7.69 (t, $J=6.3$ Hz, 1H)、6.15 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)、5.63 (s, 1H)、4.54 (br, s, 4H)、4.34–4.15 (m, 5H)、2.53 (s, 3H)、0.85–0.84 (m, 2H)、0.54 (s, 2H)。

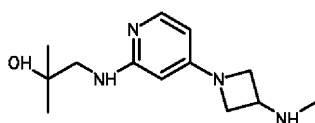
10

【1036】

実施例 282: 2-メチル-1-({4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール。

【1037】

【化306】



20

【1038】

MS (ESI): $C_{13}H_{22}N_4O$ の質量計算値: 250.35; m/z 実測値: 251.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 12.27 (br, s, 1H)、10.02 (br, s, 2H)、7.68–7.61 (m, 2H)、6.08 (d, $J=6.6$ Hz, 1H)、5.69 (s, 1H)、4.33–4.20 (m, 7H)、3.17 (d, $J=5.4$ Hz, 2H)、2.54 (s, 3H)、1.16 (s, 6H)。

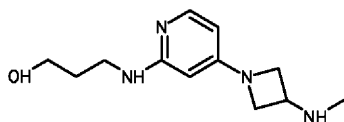
【1039】

実施例 283: 3-({4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)プロパン-1-オール。

30

【1040】

【化307】



【1041】

MS (ESI): $C_{12}H_{20}N_4O$ の質量計算値: 236.32; m/z 実測値: 237.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 12.47 (br, s, 1H)、10.23 (br, s, 2H)、7.88 (br, s, 1H)、7.64 (t, $J=6.6$ Hz, 1H)、6.08 (d, $J=6.6$ Hz, 1H)、5.59 (s, 1H)、4.71 (br, s, 4H)、4.33–4.15 (m, 5H)、3.49 (t, $J=6.3$ Hz, 2H)、2.52 (s, 3H)、1.73–1.65 (m, 2H)。

40

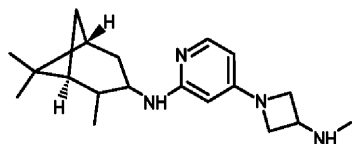
【1042】

実施例 284: 4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-N-[(1S, 5R)-2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]ピリジン-2-アミン。

50

【1043】

【化308】



【1044】

MS (ESI) : $C_{19}H_{30}N_4$ の質量計算値 : 314.48 ; m/z 実測値 : 315.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : 12.27 (br, s, 1H)、9.97 (br, s, 2H)、8.06 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、7.65 (d, $J=6.6$ Hz, 1H)、6.05 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、5.61 (s, 1H)、4.34–4.15 (m, 7H)、4.15 (br, s, 1H)、2.70–2.63 (m, 1H)、2.55 (s, 3H)、2.37 (br, s, 1H)、2.05–1.94 (m, 2H)、1.84–1.81 (m, 1H)、1.53–1.48 (m, 1H)、1.09 (s, 3H)、1.06–0.94 (m, 6H)。

10

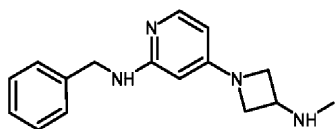
【1045】

実施例285 : N-ベンジル-4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

【1046】

【化309】

20



【1047】

MS (ESI) : $C_{16}H_{20}N_4$ の質量計算値 : 268.36 ; m/z 実測値 : 269.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : 12.60 (br, s, 1H)、10.08 (br, s, 2H)、8.32–8.28 (m, 1H)、7.70–7.67 (m, 1H)、7.38–7.28 (m, 5H)、6.10 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、5.64 (s, 2H)、5.45 (br, s, 2H)、4.52 (d, $J=5.7$ Hz, 2H)、4.23–4.14 (m, 5H)、2.51 (s, 3H)。

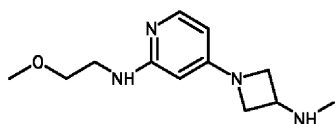
30

【1048】

実施例286 : N-(2-メトキシエチル)-4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

【1049】

【化310】



40

【1050】

MS (ESI) : $C_{12}H_{20}N_4O$ の質量計算値 : 236.32 ; m/z 実測値 : 237.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : 12.43 (br, s, 1H)、10.15 (br, s, 2H)、7.78 (br, s, 1H)、7.65 (t, $J=6.3$ Hz, 1H)、6.10 (d, $J=6.6$ Hz, 1H)、5.64 (s, 1H)、4.36–4.14 (m, 9H)、3.48–3.42 (m, 4H)、3.3 (s, 3H)、2.53 (s, 3H)。

【1051】

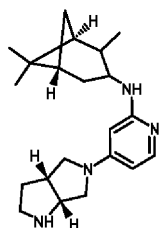
実施例287 : 4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロル

50

－5（1H）－イル］－N－〔（1S，5R）－2，6，6－トリメチルビシクロ〔3.1.1〕ヘプト－3－イル〕ピリジン－2－アミン。

【1052】

【化311】



10

【1053】

MS（ESI）：C₂₁H₃₂N₄の質量計算値：340.52；m/z実測値：341.2 [M+H]⁺。¹H NMR（300MHz，CD₃OD）：7.56（d，J=7.2Hz，1H）、6.38（dd，J=7.5Hz，J=2.1Hz，1H）、5.80（d，J=1.8Hz，1H）、4.50－4.46（m，1H）、3.98－3.74（m，4H）、3.50－3.41（m，4H）、2.77－2.69（m，1H）、2.51－2.30（m，2H）、2.14－1.67（m，4H）、1.64－1.63（m，1H）、1.28（s，3H）、1.18－1.05（m，7H）。

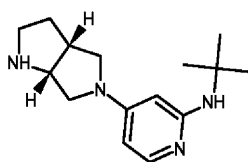
【1054】

20

実施例288：N-tert-ブチル-4-〔（3aR，6aR）-ヘキサヒドロピロロ〔3，4-b〕ピロール-5（1H）-イル〕ピリジン-2-アミン。

【1055】

【化312】



【1056】

30

MS（ESI）：C₁₅H₂₄N₄の質量計算値：260.39；m/z実測値：261.3 [M+H]⁺。¹H NMR（300MHz，CD₃OD）：7.60（d，J=7.5Hz，1H）、6.37（d，J=7.2Hz，1H）、5.82（s，1H）、4.49（t，J=6.6Hz，1H）、4.01－3.75（m，4H）、3.51－3.30（m，2H）、2.39－2.32（m，1H）、2.12－2.07（m，1H）、1.47（s，9H）。

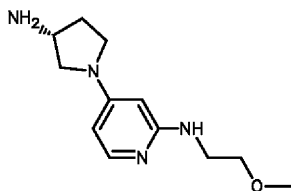
【1057】

実施例289：4-〔（3R）-3-アミノピロリジン-1-イル〕-N-（2-メトキシエチル）ピリジン-2-アミン。

【1058】

40

【化313】



【1059】

MS（ESI）：C₁₂H₂₀N₄Oの質量計算値：236.32；m/z実測値：237.1 [M+H]⁺。¹H NMR（300MHz，CD₃OD）：7.52（d，J

50

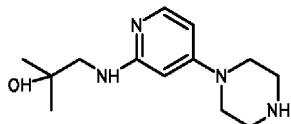
= 7.2 Hz, 1H)、6.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H)、5.74 (s, 1H)、4.06 (m, 1H)、3.79 (m, 1H)、3.57–3.54 (m, 5H)、3.43–3.39 (m, 2H)、3.34 (s, 3H)、2.49–2.44 (m, 1H)、2.21–2.19 (m, 1H)。

【1060】

実施例290：2-メチル-1-[(4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール。

【1061】

【化314】



10

【1062】

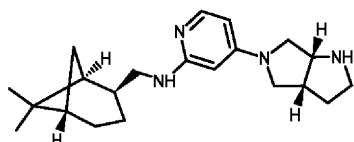
MS (ESI) : $C_{13}H_{22}N_4O$ の質量計算値 : 250.35 ; m/z 実測値 : 251.2 [M+H]⁺。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)、6.64 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H)、6.23 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)、3.86–3.82 (m, 4H)、3.55 (s, 3H)、3.39–3.36 (m, 4H)、1.28 (s, 6H)。

【1063】

実施例291：N-{[(1S, 2S, 5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-イル]メチル}-4-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロル-5(1H)-イル]ピリジン-2-アミン。

【1064】

【化315】



30

【1065】

MS (ESI) : $C_{21}H_{32}N_4$ の質量計算値 : 340.52 ; m/z 実測値 : 341.3 [M+H]⁺。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)、6.31 (dd, $J = 2.1$ Hz, 7.2 Hz, 1H)、5.71 (s, 1H)、4.43 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H)、3.93–3.68 (m, 3H)、3.45–3.20 (m, 6H)、2.44–2.25 (m, 3H)、2.06–1.90 (m, 6H)、1.57–1.52 (m, 1H)、1.52 (s, 3H)、1.19 (s, 3H)、0.93 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H)。

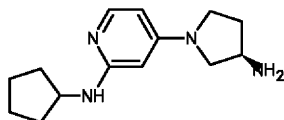
【1066】

実施例292：4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-シクロペンチルピリジン-2-アミン。

40

【1067】

【化316】



【1068】

MS (ESI) : $C_{14}H_{22}N_4$ の質量計算値 : 246.36 ; m/z 実測値 : 247.2 [M+H]⁺。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) : 12.25 (br, s, 1H)、8.57 (br, s, 3H)、7.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H)

50

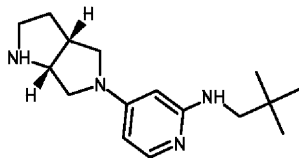
、7.64 (t, $J=6.3$ Hz, 1H)、6.27 (d, $J=6.6$ Hz, 1H)、5.68 (s, 1H)、4.04–3.87 (m, 3H)、3.66–3.40 (m, 4H)、2.38–2.18 (m, 2H)、2.02–1.96 (m, 2H)、1.70–1.24 (m, 6H)。

【1069】

実施例293：N-(2,2-ジメチルプロピル)-4-[(3aR,6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロル-5(1H)-イル]ピリジン-2-アミン。

【1070】

【化317】



10

【1071】

MS (ESI) : $C_{16}H_{26}N_4$ の質量計算値 : 274.41 ; m/z 実測値 : 275.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.57 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.38 (dd, $J=2.4$ Hz, 7.5 Hz, 1H)、5.90 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、4.51–4.48 (m, 1H)、4.00–3.75 (m, 3H)、3.52–3.37 (m, 4H)、3.11 (s, 2H)、2.40–2.34 (m, 1H)、2.12–2.08 (m, 1H)、1.03 (s, 9H)。

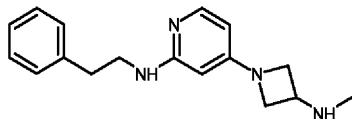
20

【1072】

実施例294：4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-N-(2-フェニルエチル)ピリジン-2-アミン。

【1073】

【化318】



30

【1074】

MS (ESI) : $C_{17}H_{22}N_4$ の質量計算値 : 282.39 ; m/z 実測値 : 283.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) : 12.38 (br, s, 1H)、10.08 (br, s, 2H)、7.83–7.63 (m, 2H)、7.32–7.22 (m, 5H)、6.09 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、5.59 (s, 1H)、5.03 (br, s, 2H)、4.33–3.98 (m, 5H)、3.52–3.46 (m, 2H)、2.87 (t, $J=7.2$ Hz, 2H)、2.54 (s, 3H)。

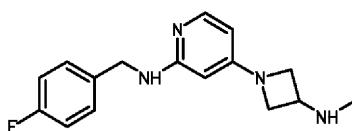
【1075】

実施例295：N-(4-フルオロベンジル)-4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリジン-2-アミン。

40

【1076】

【化319】



【1077】

MS (ESI) : $C_{16}H_{19}FN_4$ の質量計算値 : 286.36 ; m/z 実測値 : 287.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) : 12.55 (

50

br, s, 1H)、9.99 (br, s, 2H)、8.28 (br, s, 1H)、7.68 (t, J=6.3 Hz, 1H)、7.45–7.41 (m, 2H)、7.24–7.18 (m, 2H)、6.11 (d, J=5.7 Hz, 1H)、5.63 (s, 1H)、4.51 (d, 5.7 Hz, 2H)、4.21–4.14 (m, 7H)、2.53 (s, 3H)。

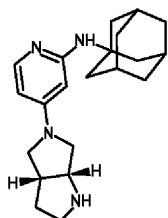
【1078】

実施例296：アダマンタン-1-イル-[4-(3aR, 6aR)-(ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 4-b]ピロル-5-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン。

【1079】

【化320】

10



【1080】

MS (ESI): $C_{21}H_{30}N_4$ の質量計算値: 338.5; m/z 実測値: 339.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 7.54 (d, J=7.2 Hz, 1H)、6.32 (d, J=7.5 Hz, 1H)、5.83 (s, 1H)、4.44 (t, J=6.6 Hz, 1H)、3.91–3.68 (m, 4H)、3.46–3.40 (m, 3H)、2.34–2.28 (m, 1H)、2.20–2.00 (m, 1H)、2.13 (s, 3H)、2.06 (s, 6H)、1.75 (s, 6H)。

20

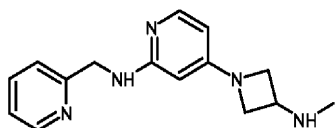
【1081】

実施例297：4-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリジン-2-アミン。

【1082】

【化321】

30



【1083】

MS (ESI): $C_{15}H_{19}N_5$ の質量計算値: 269.35; m/z 実測値: 270.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8.76 (d, J=5.4 Hz, 1H)、8.55 (t, J=7.5 Hz, 1H)、8.03 (d, J=7.8 Hz, 1H)、7.96 (t, J=6.6 Hz, 1H)、7.59 (d, J=7.2 Hz, 1H)、6.18 (d, J=6.9 Hz, 1H)、5.74 (s, 1H)、5.01 (s, 2H)、4.41 (br, s, 2H)、4.25–4.21 (m, 3H)、2.65 (s, 3H)。

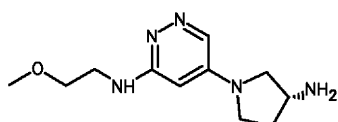
40

【1084】

実施例298：5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-メトキシエチル)ピリダジン-3-アミン。

【1085】

【化322】



【1086】

50

3, 4, 5-トリクロロピリダジン。20 mLの三塩化ホスホリル中、4, 5-ジクロロピリダジン-3 (2H)-オン (2 g、12 mmol) の溶液を、還流下で2時間加熱した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を攪拌しながら水に注ぎ、ジクロロメタン (dichloromethane) (50 mL×3) で抽出した。有機層を食塩水で洗い、 Na_2SO_4 を入れて乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得た (米国特許出願公開US 6800758号 (Egis Gyogyszergyár Rt., Hung., 2004年10月5日))。この粗生成物をアセトン/水で再結晶させ、生成物を得た (2 g、83%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 9.09 (s, 1 H) ; LC-MS : m/z = 182.9 [M+H]⁺。

【1087】

(R)-tert-ブチル1-(5, 6-ジクロロピリダジン-4-イル)ピロリジン-3-イルカルバメート。プロパン-2-オール (5 mL) 中、3, 4, 5-トリクロロピリダジン (500 mg、5.5 mmol) 及びDIPEA (1 mL) の攪拌溶液に、(R)-tert-ブチルピロリジン-3-イルカルバメート (508 mg、5.5 mmol) を周辺温度で加えた。溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 2/1, v/v) で精製し、所望の標題生成物を得た (500 mg、55%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 8.42 (s, 1 H)、5.06 (br s, 1 H)、4.36 (br s, 1 H)、4.05-3.99 (m, 1 H)、3.90-3.66 (m, 3 H)、2.28-2.23 (m, 1 H)、2.09-2.07 (m, 1 H)、1.48 (s, 9 H) ; LC-MS : m/z = 333.1 [M+H]⁺。

【1088】

(R)-tert-ブチル1-(5-クロロ-6-(2-メトキシエチルアミノ)ピリダジン-4-イル)ピロリジン-3-イルカルバメート。100 mgの(R)-tert-ブチル1-(5, 6-ジクロロピリダジン-4-イル)ピロリジン-3-イルカルバメートと2-メトキシエタンアミン (1 mL) との混合物を、マイクロ波で、145℃で40分間加熱した。この混合物を濃縮し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE = 1/4, v/v) で精製して、標題生成物を得た (50 mg、45%)。LC-MS : m/z = 372.2 [M+H]⁺。

【1089】

(R)-tert-ブチル1-(6-(2-メトキシエチルアミノ)ピリダジン-4-イル)ピロリジン-3-イルカルバメート。MeOH (2 mL) 中、(R)-tert-ブチル1-(5-クロロ-6-(2-メトキシエチルアミノ)ピリダジン-4-イル)ピロリジン-3-イルカルバメート (50 mg、0.13 mmol) 及び蟻酸アンモニウム (HCOONH_4) (85 mg、1.3 mmol) の混合液に、10% Pd/C (20 mg) を加えた。得られた混合液を2時間還流させた。反応物を室温に冷まし、濾過した。濾液を濃縮し、EA (20 mL) で希釈し、食塩水 (10 mL×2) で洗った。合わせた有機層を Na_2SO_4 を入れて乾燥させ、濃縮した。残留物を分取TLC (PE/EA = 1/5, v/v) で精製し、生成物を油として得た (20 mg、44%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 8.02 (s, 1 H)、5.46 (s, 1 H)、5.10-5.08 (m, 1 H)、4.91 (br s, 1 H)、4.33-4.26 (m, 1 H)、3.59-3.51 (m, 4 H)、3.40-3.35 (m, 4 H)、3.19-3.15 (m, 1 H)、2.28-2.19 (m, 1 H)、1.99-1.97 (m, 1 H)、1.44 (s, 9 H) ; LC-MS : m/z = 338.2 [M+H]⁺。

【1090】

(R)-5-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-メトキシエチル)ピリダジン-3-アミンジヒドロクロリド。MeOH (3 mL) 中、(R)-tert-ブチル1-(6-(2-メトキシエチルアミノ)ピリダジン-4-イル)ピロリジン-3-イルカルバメート (198 mg、0.59 mmol) の溶液に、7N HClエーテル溶液 (10 mL) を加えた。反応物を室温で16時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、所

望の生成物を薄黄色固体として得た (94.5 mg、52%)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 8.14 (s, 1H)、6.12 (s, 1H)、4.15–3.54 (m, 9H)、3.40 (s, 3H)、2.57–2.52 (m, 1H)、2.32–2.30 (m, 1H) ; C₁₁H₁₉N₅Oの質量計算値 : 237.31、LC-MS : m/z = 238.2 [M+H]⁺、t_R = 0.3分 ; HPLC : 99% (214 nm)、95% (254 nm)、t_R = 4.4分。

【1091】

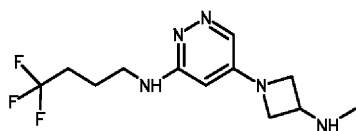
実施例299～実施例310の化合物は、実施例298の説明に類似の方法を使用して調製された。

【1092】

実施例299 : 5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-N-(4,4,4-トリフルオロブチル)ピリダジン-3-アミン。

【1093】

【化323】



【1094】

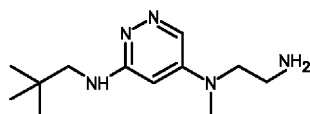
MS (ESI) : C₁₂H₁₈F₃N₅の質量計算値 : 289.31 ; m/z 実測値 : 290.1 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、5.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、4.60–4.40 (m, 2H)、4.31–4.22 (m, 3H)、3.31 (t, J = 6.9 Hz, 2H)、2.69 (s, 3H)、2.26–2.18 (m, 2H)、1.86–1.79 (m, 2H)。

【1095】

実施例300 : N⁵-(2-アミノエチル)-N³-(2,2-ジメチルプロピル)-N⁵-メチルピリダジン-3,5-ジアミン。

【1096】

【化324】



【1097】

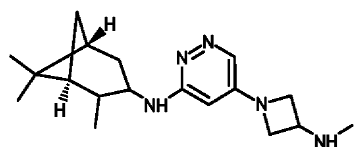
MS (ESI) : C₁₂H₂₃N₅の質量計算値 : 237.35 ; m/z 実測値 : 238.3 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、6.29 (s, 1H)、3.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、3.21–3.08 (m, 7H)、0.94 (s, 9H)。

【1098】

実施例301 : 5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-N-[(1S,5R)-2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1099】

【化325】



【1100】

MS (ESI) : $C_{18}H_{29}N_5$ の質量計算値 : 315.47 ; m/z 実測値 : 316.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (300MHz, CD_3OD) : 7.94 (s, 1H)、5.98 (s, 1H)、4.70–4.30 (m, 5H)、4.02–3.99 (m, 1H)、2.81 (s, 3H)、2.80–2.70 (m, 1H)、2.60–2.50 (m, 1H)、2.16–1.72 (m, 4H)、1.40–1.30 (m, 1H)、1.32 (s, 3H)、1.20 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)、1.09 (s, 3H)。

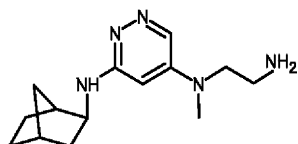
【1101】

実施例 302 : N^5 – (2-アミノエチル) – N^3 – ビシクロ [2.2.1] ヘプト – 2-イル – N^5 – メチル – ピリダジン – 3, 5-ジアミン。

10

【1102】

【化326】



【1103】

MS (ESI) : $C_{14}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 261.37 ; m/z 実測値 : 262.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (300MHz, CD_3OD) : 8.19 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、6.08 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、3.77 (t, $J=6.9$ Hz, 2H)、3.44–3.42 (m, 1H)、3.14 (t, $J=6.9$ Hz, 2H)、3.09 (s, 3H)、2.24 (d, $J=21$ Hz, 2H)、1.88–1.81 (m, 1H)、1.58–1.14 (m, 7H)。

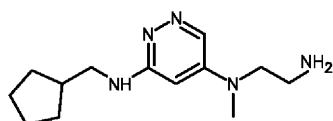
20

【1104】

実施例 303 : N^5 – (2-アミノエチル) – N^3 – (シクロペンチルメチル) – N^5 – メチル – ピリダジン – 3, 5-ジアミン。

【1105】

【化327】



30

【1106】

MS (ESI) : $C_{13}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 249.36 ; m/z 実測値 : 250.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (300MHz, CD_3OD) : 8.19 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、6.15 (s, 1H)、3.78 (t, $J=6.9$ Hz, 2H)、3.21–3.10 (m, 7H)、1.81–1.53 (m, 7H)、1.25–1.20 (m, 2H)。

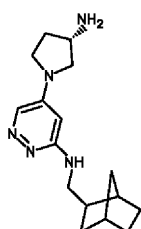
【1107】

実施例 304 : 5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル] – N – (ビシクロ [2.2.1] ヘプト – 2-イルメチル) – ピリダジン – 3-アミン。

40

【1108】

【化328】



50

【1109】

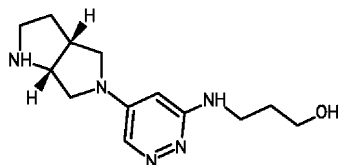
MS (ESI) : $C_{16}H_{25}N_5$ の質量計算値 : 287.41 ; m/z 実測値 : 288.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 8.18 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、6.12 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、4.20–3.50 (m, 5H)、3.40–3.00 (m, 2H)、2.64–2.57 (m, 1H)、2.40–2.20 (m, 3H)、1.96–0.82 (m, 9H)。

【1110】

実施例 305 : 3-({5-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロル-5 (1H)-イル] ピリダジン-3-イル} アミノ) プロパン-1-オール。

【1111】

【化 329】



【1112】

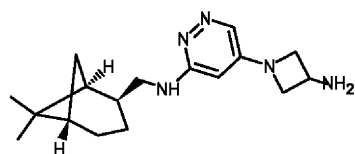
MS (ESI) : $C_{13}H_{21}N_5O$ の質量計算値 : 263.35 ; m/z 実測値 : 264.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 8.11 (s, 1H)、6.08 (s, 1H)、4.52–4.48 (m, 1H)、4.05–3.84 (m, 2H)、3.76–3.66 (m, 2H)、3.56–3.41 (m, 5H)、2.39–2.33 (m, 1H)、2.11–2.09 (m, 1H)、1.92–1.83 (m, 2H)。

【1113】

実施例 306 : 5-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-N-{ [(1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプト-2-イル] メチル} ピリダジン-3-アミン。

【1114】

【化 330】



【1115】

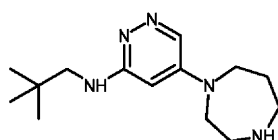
MS (ESI) : $C_{17}H_{27}N_5$ の質量計算値 : 301.44 ; m/z 実測値 : 302.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 7.79 (d, $J=2.7$ Hz, 1H)、5.78 (s, 1H)、4.60–4.40 (m, 2H)、4.30–4.10 (m, 3H)、3.30–3.10 (m, 2H)、2.40–2.20 (m, 2H)、1.94–1.85 (m, 5H)、1.50–1.40 (m, 1H)、1.14 (s, 3H)、0.99 (s, 3H)、0.88 (d, $J=9.9$ Hz, 1H)。

【1116】

実施例 307 : 5-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-N-(2, 2-ジメチルプロピル) ピリダジン-3-アミン。

【1117】

【化 331】



10

20

30

40

50

【1118】

MS (ESI) : $C_{14}H_{25}N_5$ の質量計算値 : 263.39 ; m/z 実測値 : 264.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 8.36 (d, $J=2.1Hz$, 1H)、6.41 (d, $J=2.1Hz$, 1H)、4.04–4.03 (m, 2H)、3.81–3.79 (m, 2H)、3.53–3.49 (m, 2H)、3.43–3.41 (m, 2H)、3.20 (s, 2H)、2.30–2.28 (m, 2H)、1.06 (s, 9H)。

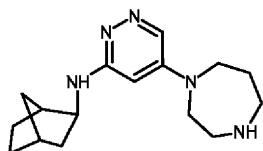
【1119】

実施例308 : N-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-5-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリダジン-3-アミン。

10

【1120】

【化332】



【1121】

MS (ESI) : $C_{16}H_{25}N_5$ の質量計算値 : 287.41 ; m/z 実測値 : 288.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 8.35 (s, 1H)、6.22 (s, 1H)、4.03–4.02 (m, 2H)、3.79–3.77 (m, 2H)、3.55–3.49 (m, 3H)、3.42–3.37 (m, 3H)、2.32–2.28 (m, 3H)、1.99–1.92 (m, 1H)、1.70–1.62 (m, 3H)、1.59–1.22 (m, 4H)。

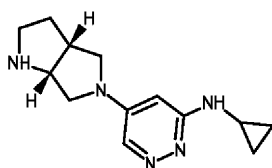
20

【1122】

実施例309 : N-シクロプロピル-5-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1123】

【化333】



30

【1124】

MS (ESI) : $C_{13}H_{19}N_5$ の質量計算値 : 245.33 ; m/z 実測値 : 246.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 8.17 (d, $J=2.4Hz$, 1H)、6.07 (d, $J=2.1Hz$, 1H)、4.53–4.49 (m, 1H)、3.99–3.40 (m, 7H)、2.67–2.62 (m, 1H)、2.41–2.37 (m, 1H)、2.14–2.08 (m, 1H)、1.01–0.95 (m, 2H)、0.71–0.66 (m, 2H)。

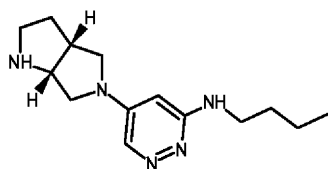
40

【1125】

実施例310 : N-ブチル-5-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1126】

【化 3 3 4】



【1 1 2 7】

MS (ESI) : $C_{14}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 261.37 ; m/z 実測値 : 262.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.13 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、6.06 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、4.54–4.50 (m, 1H)、4.08–3.40 (m, 7H)、3.33–3.31 (m, 2H)、2.41–2.34 (m, 1H)、2.14–2.09 (m, 1H)、1.73–1.63 (m, 2H)、1.51–1.44 (m, 2H)、1.00 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

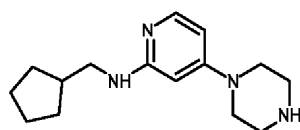
10

【1 1 2 8】

実施例 311 : N-(シクロペンチルメチル)-4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-アミン。

【1 1 2 9】

【化 3 3 5】



20

【1 1 3 0】

標題化合物は、実施例 254 に類似の方法で調製された。MS (ESI) : $C_{15}H_{24}N_4$ の質量計算値 : 260.39 ; m/z 実測値 : 261.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.55 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.59 (dd, $J=7.5$ Hz, $J=1.8$ Hz, 1H)、6.09 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)、3.79 (t, $J=5.7$ Hz, 4H)、3.33 (t, $J=5.1$ Hz, 4H)、3.17 (d, $J=7.5$ Hz, 2H)、2.20–2.15 (m, 1H)、1.87–1.81 (m, 2H)、1.66–1.58 (m, 4H)、1.29–1.23 (m, 2H)。

30

【1 1 3 1】

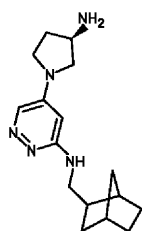
実施例 312～実施例 371 の化合物は、実施例 298 の説明に類似の方法を使用して調製された。

【1 1 3 2】

実施例 312 : 5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメチル)ピリダジン-3-アミン。

【1 1 3 3】

【化 3 3 6】



40

【1 1 3 4】

MS (ESI) : $C_{16}H_{25}N_5$ の質量計算値 : 287.41 ; m/z 実測値 : 288.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.18 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、6.10 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、4.20–3.50 (m, 50

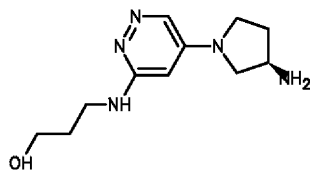
, 5 H)、3.40–3.00 (m, 2 H)、2.64–2.57 (m, 1 H)、2.40–2.20 (m, 3 H)、2.00–0.82 (m, 9 H)。

【1135】

実施例313：3-({5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}アミノ)プロパン-1-オール。

【1136】

【化337】



10

【1137】

MS (ESI) : C₁₁H₁₉N₅Oの質量計算値：237.31；m/z実測値：238.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 8.12 (br, s, 1 H)、6.06 (s, 1 H)、4.14 (s, 1 H)、3.84–3.54 (m, 6 H)、3.45–3.41 (m, 2 H)、2.55–2.51 (m, 1 H)、2.28 (br, s, 1 H)、1.88 (t, J=6.6 Hz, 2 H)。

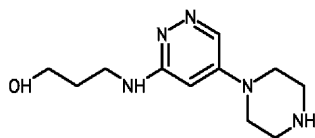
【1138】

実施例314：3-[(5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル)アミノ]プロパン-1-オール。

20

【1139】

【化338】



【1140】

MS (ESI) : C₁₁H₁₉N₅Oの質量計算値：237.31；m/z実測値：238.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 8.37 (s, 1 H)、6.42 (br, s, 1 H)、3.89 (br, s, 4 H)、3.69 (t, J=5.4 Hz, 2 H)、3.47–3.47 (m, 6 H)、1.89 (t, J=6.3 Hz, 2 H)。

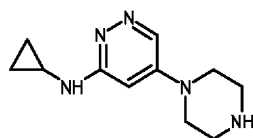
30

【1141】

実施例315：N-シクロプロピル-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン。

【1142】

【化339】



40

【1143】

MS (ESI) : C₁₁H₁₇N₅の質量計算値：219.29；m/z実測値：220.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 8.38 (s, 1 H)、6.37 (s, 1 H)、3.87–3.85 (m, 4 H)、3.37–3.36 (m, 4 H)、2.62–2.60 (br, s, 1 H)、0.97–0.91 (m, 2 H)、0.65 (br, s, 2 H)。

【1144】

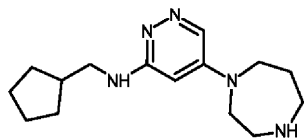
実施例316：N-(シクロペンチルメチル)-5-(1,4-ジアゼパン-1-イル

50

) ピリダジン-3-アミン。

【1145】

【化340】



【1146】

MS (ESI) : $C_{15}H_{25}N_5$ の質量計算値 : 275.4 ; m/z 実測値 : 276.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.36 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、6.39 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、4.04–4.02 (m, 2H)、3.80–3.78 (m, 2H)、3.52–3.49 (m, 2H)、3.42–3.37 (m, 2H)、3.28 (d, $J=7.5$ Hz, 2H)、2.30–2.22 (m, 3H)、1.93–1.91 (m, 2H)、1.73–1.65 (m, 4H)、1.34–1.32 (m, 2H)。

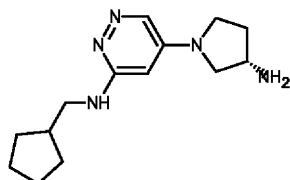
10

【1147】

実施例 317 : 5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(シクロペンチルメチル)ピリダジン-3-アミン。

【1148】

【化341】



20

【1149】

MS (ESI) : $C_{14}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 261.37 ; m/z 実測値 : 262.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.15 (s, 1H)、6.08 (s, 1H)、4.17–4.15 (m, 1H)、4.10–3.54 (m, 4H)、3.27 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)、2.60–2.51 (m, 1H)、2.29–2.20 (m, 2H)、1.92–1.90 (m, 2H)、1.73–1.65 (m, 4H)、1.36–1.32 (m, 2H)。

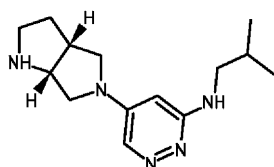
30

【1150】

実施例 318 : 5-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリダジン-3-アミン。

【1151】

【化342】



40

【1152】

MS (ESI) : $C_{14}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 261.37 ; m/z 実測値 : 262.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.07 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、6.04 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、4.48–4.44 (m, 1H)、4.06–3.77 (m, 3H)、3.53–3.26 (m, 4H)、3.10 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)、2.36–2.29 (m, 1H)、2.09–0.97 (m, 2H)、0.98 (d, $J=6.9$ Hz, 6H)。

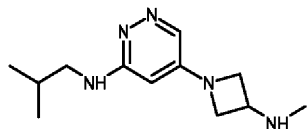
【1153】

50

実施例 319: 5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリダジン-3-アミン。

【1154】

【化343】



【1155】

MS (ESI): $C_{12}H_{21}N_5$ の質量計算値: 235.33; m/z 実測値: 236.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.94 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、5.98 (s, 1H)、4.70-4.34 (m, 5H)、3.17 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)、2.81 (s, 3H)、1.99-1.93 (m, 1H)、1.05 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

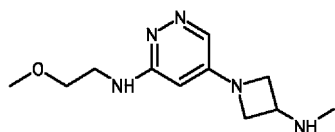
10

【1156】

実施例 320: N-(2-メトキシエチル)-5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1157】

【化344】



20

【1158】

MS (ESI): $C_{11}H_{19}N_5O$ の質量計算値: 237.31; m/z 実測値: 238.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.94 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、6.04 (s, 1H)、4.70-4.35 (m, 5H)、3.65-3.62 (m, 2H)、3.56-3.53 (m, 2H)、3.42 (s, 3H)、2.81 (s, 3H)。

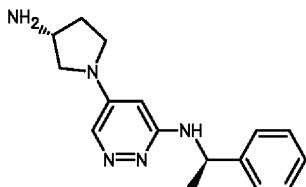
【1159】

実施例 321: 5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-[(1R)-1-フェニルエチル]ピリダジン-3-アミン。

30

【1160】

【化345】



40

【1161】

MS (ESI): $C_{16}H_{21}N_5$ の質量計算値: 283.38; m/z 実測値: 284.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.09 (s, 1H)、7.39-7.29 (m, 5H)、5.95 (s, 1H)、4.10 (br, s, 1H)、3.98-3.53 (m, 5H)、2.54-2.48 (m, 1H)、2.26-2.22 (m, 1H)、1.61 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。

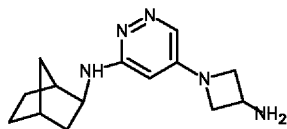
【1162】

実施例 322: 5-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-N-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルピリダジン-3-アミン。

【1163】

50

【化 3 4 6】



【1 1 6 4】

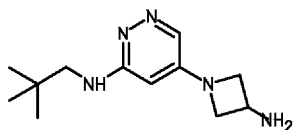
MS (ESI) : $C_{14}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 259.36 ; m/z 実測値 : 260.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.89 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)、5.87 (s, 1H)、4.59 (br, s, 2H)、4.33 (br, s, 3H)、3.50–3.48 (m, 1H)、2.35–2.27 (m, 2H)、1.94–1.87 (m, 1H)、1.67–1.18 (m, 4H)。

【1 1 6 5】

実施例 3 2 3 : 5-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-N-(2,2-ジメチルプロピル)ピリダジン-3-アミン。

【1 1 6 6】

【化 3 4 7】



【1 1 6 7】

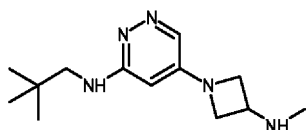
MS (ESI) : $C_{12}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 235.33 ; m/z 実測値 : 236.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.90 (s, 1H)、6.06 (s, 1H)、4.62 (br s, 2H)、4.35 (br s, 3H)、3.15 (s, 2H)、1.03 (s, 9H)。

【1 1 6 8】

実施例 3 2 4 : N-(2,2-ジメチルプロピル)-5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1 1 6 9】

【化 3 4 8】



【1 1 7 0】

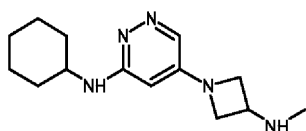
MS (ESI) : $C_{13}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 249.36 ; m/z 実測値 : 250.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.95 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、6.10 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、4.70–4.36 (m, 5H)、3.19 (s, 2H)、2.83 (s, 3H)、1.07 (s, 9H)。

【1 1 7 1】

実施例 3 2 5 : N-シクロヘキシル-5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1 1 7 2】

【化 3 4 9】



【1 1 7 3】

MS (ESI) : $C_{14}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 261.37 ; m/z 実測値 : 261.4

2. 2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7.84 (s, 1H)、5.86 (s, 1H)、4.53 (br, s, 2H)、4.30–4.26 (m, 3H)、3.57–3.49 (m, 1H)、2.73 (d, J=3.3 Hz, 3H)、1.96–1.92 (m, 2H)、1.79–1.63 (m, 3H)、1.44–1.11 (m, 5H)。

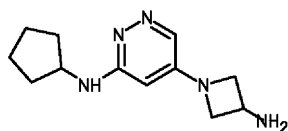
【1174】

実施例326：5-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-N-シクロペンチルピリダジン-3-アミン。

【1175】

【化350】

10



【1176】

MS (ESI) : C₁₂H₁₉N₅ の質量計算値 : 233.32 ; m/z 実測値 : 234.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7.88 (s, 1H)、5.86 (s, 1H)、4.58 (br, s, 2H)、4.40–4.20 (m, 3H)、4.00–3.96 (m, 1H)、2.09–2.04 (m, 2H)、1.80–1.58 (m, 6H)。

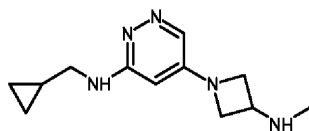
20

【1177】

実施例327：N-(シクロプロピルメチル)-5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1178】

【化351】



【1179】

30

MS (ESI) : C₁₂H₁₉N₅ の質量計算値 : 233.32 ; m/z 実測値 : 234.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7.87 (d, J=2.4 Hz, 1H)、5.91 (d, J=2.4 Hz, 1H)、4.56 (br, s, 2H)、4.36–4.26 (m, 3H)、3.16 (d, J=7.2 Hz, 2H)、1.15–1.01 (m, 1H)、0.66–0.60 (m, 2H)、0.34–0.29 (m, 2H)。

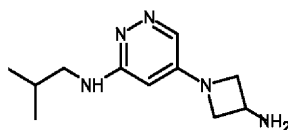
【1180】

実施例328：5-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-N-(2-メチルプロピル)ピリダジン-3-アミン。

【1181】

【化352】

40



【1182】

MS (ESI) : C₁₁H₁₉N₅ の質量計算値 : 221.31 ; m/z 実測値 : 222.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7.90 (s, 1H)、5.94 (s, 1H)、4.70–4.30 (m, 5H)、3.13 (d, J=6.9 Hz, 2H)、1.93–1.92 (m, 1H)、1.02 (d, J=6.3 Hz, 6

50

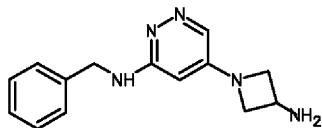
H)。

【1183】

実施例329：5-（3-アミノアゼチジン-1-イル）-N-ベンジルピリダジン-3-アミン。

【1184】

【化353】



10

【1185】

MS (ESI) : $C_{14}H_{17}N_5$ の質量計算値 : 255.33 ; m/z 実測値 : 256.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.88 (d, $J=2.4$ Hz, 2H)、7.38–7.29 (m, 5H)、5.90 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、4.53 (s, 4H)、4.36–4.30 (m, 3H)。

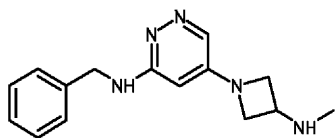
【1186】

実施例330：N-ベンジル-5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1187】

【化354】

20



【1188】

MS (ESI) : $C_{15}H_{19}N_5$ の質量計算値 : 269.35 ; m/z 実測値 : 270.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.80 (br, s, 1H)、7.27 (br, s, 5H)、5.82 (s, 1H)、4.44 (s, 4H)、4.19 (br, 3H)、2.66 (s, 3H)。

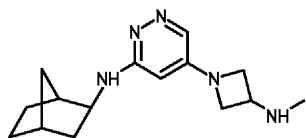
【1189】

実施例331：N-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1190】

【化355】

30



【1191】

MS (ESI) : $C_{15}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 273.38 ; m/z 実測値 : 274.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.88 (s, 1H)、5.82 (d, $J=2.7$ Hz, 1H)、4.56 (br, s, 2H)、4.35–4.23 (m, 3H)、3.48–3.46 (m, 1H)、2.36 (s, 3H)、2.28–2.27 (m, 2H)、1.94–1.87 (m, 1H)、1.63–1.17 (m, 7H)。

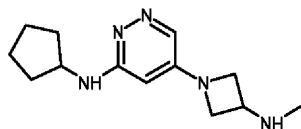
40

【1192】

実施例332：N-シクロペンチル-5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1193】

【化 3 5 6】



【1 1 9 4】

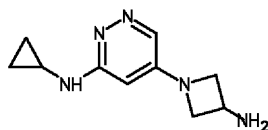
MS (ESI) : $C_{13}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 247.35 ; m/z 実測値 : 248.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.78 (br, s, 1H)、5.77 (br, s, 1H)、4.46 (br, s, 2H)、4.25–4.21 (m, 3H)、3.88–3.86 (m, 1H)、2.67 (s, 3H)、1.99–1.95 (m, 2H)、1.70–1.48 (m, 6H)。

【1 1 9 5】

実施例 3 3 3 : 5-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-N-シクロプロピルピリダジン-3-アミン。

【1 1 9 6】

【化 3 5 7】



【1 1 9 7】

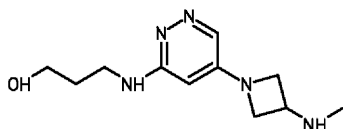
MS (ESI) : $C_{10}H_{15}N_5$ の質量計算値 : 205.26 ; m/z 実測値 : 206.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.95 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、5.92 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)、4.60 (br, s, 2H)、4.37–4.31 (m, 3H)、2.64–2.59 (m, 1H)、0.99–0.93 (m, 2H)、0.69–0.64 (m, 2H)。

【1 1 9 8】

実施例 3 3 4 : 3-({ 5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリダジン-3-イル } アミノ)プロパン-1-オール。

【1 1 9 9】

【化 3 5 8】



【1 2 0 0】

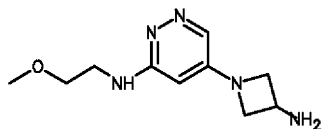
MS (ESI) : $C_{11}H_{19}N_5O$ の質量計算値 : 237.31 ; m/z 実測値 : 238.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.90 (d, $J=2.7$ Hz, 1H)、5.97 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、4.58 (br, s, 2H)、4.39–4.31 (m, 3H)、3.68 (t, $J=6.0$ Hz, 2H)、3.42 (t, $J=6.9$ Hz, 2H)、2.77 (s, 3H)、1.91–1.82 (m, 2H)。

【1 2 0 1】

実施例 3 3 5 : 5-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-N-(2-メトキシエチル)ピリダジン-3-アミン。

【1 2 0 2】

【化 3 5 9】



【1 2 0 3】

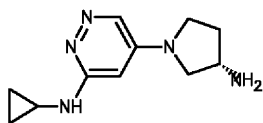
MS (ESI) : $C_{10}H_{17}N_5O$ の質量計算値 : 223.28 ; m/z 実測値 : 224.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.94 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、6.01 (d, $J=2.7$ Hz, 1H)、4.64 (br s, 2H)、4.41–4.36 (m, 3H)、3.66–3.63 (m, 2H)、3.56–3.53 (m, 2H)、3.42 (s, 3H)。

【1 2 0 4】

実施例 336 : 5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-シクロプロピルピリダジン-3-アミン。

【1 2 0 5】

【化 3 6 0】



【1 2 0 6】

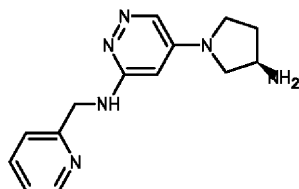
MS (ESI) : $C_{11}H_{17}N_5$ の質量計算値 : 219.29 ; m/z 実測値 : 220.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.16 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、6.04 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、4.13–3.53 (m, 5H)、2.67–2.51 (m, 2H)、2.31–2.24 (m, 1H)、1.00–0.94 (m, 2H)、0.70–0.65 (m, 2H)。

【1 2 0 7】

実施例 337 : 5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリダジン-3-アミン。

【1 2 0 8】

【化 3 6 1】



【1 2 0 9】

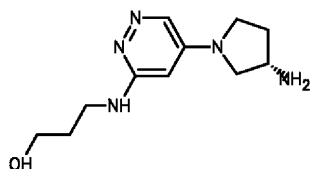
MS (ESI) : $C_{14}H_{18}N_6$ の質量計算値 : 270.34 ; m/z 実測値 : 271.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.80 (d, $J=5.7$ Hz, 1H)、8.53 (t, $J=7.8$ Hz, 1H)、8.20 (s, 1H)、8.05–7.93 (m, 2H)、6.24 (s, 1H)、5.01 (s, 2H)、4.09 (br s, 1H)、3.82–3.60 (m, 4H)、2.53–2.46 (m, 1H)、2.24–2.22 (m, 1H)。

【1 2 1 0】

実施例 338 : 3-({ 5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル } アミノ)プロパン-1-オール。

【1 2 1 1】

【化 3 6 2】



【1 2 1 2】

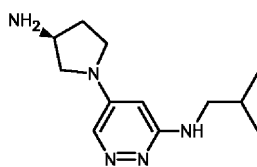
MS (ESI) : $C_{11}H_{19}N_5O$ の質量計算値 : 237.31 ; m/z 実測値 : 238.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.12 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、6.05 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、4.13–3.53 (m, 7H)、3.43 (t, $J=6.9$ Hz, 2H)、2.58–2.48 (m, 1H)、2.30–2.26 (m, 1H)、1.92–1.84 (m, 2H)。

【1 2 1 3】

実施例 339 : 5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリダジン-3-アミン。

【1 2 1 4】

【化 3 6 3】



【1 2 1 5】

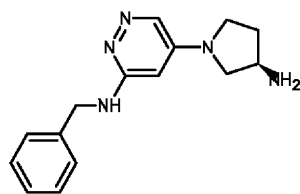
MS (ESI) : $C_{12}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 235.33 ; m/z 実測値 : 236.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.13 (s, 1H)、6.05 (s, 1H)、4.14–3.16 (m, 5H)、3.15 (d, $J=6.9$ Hz, 2H)、2.58–2.52 (m, 1H)、2.28–2.20 (m, 1H)、2.00–1.91 (m, 1H)、0.93 (d, $J=6.9$ Hz, 6H)。

【1 2 1 6】

実施例 340 : 5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-ベンジルピリダジン-3-アミン。

【1 2 1 7】

【化 3 6 4】



【1 2 1 8】

MS (ESI) : $C_{15}H_{19}N_5$ の質量計算値 : 269.35 ; m/z 実測値 : 270.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.09 (s, 1H)、7.35–7.29 (m, 5H)、5.98 (s, 1H)、4.52 (s, 2H)、4.07 (br, s, 1H)、3.78–3.41 (m, 4H)、2.52–2.45 (m, 1H)、2.24–2.20 (m, 1H)。

【1 2 1 9】

実施例 341 : 5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(4-メトキシベンジル)ピリダジン-3-アミン。

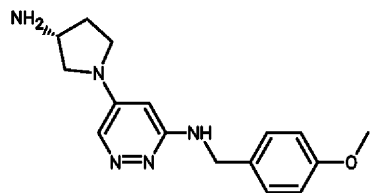
【1 2 2 0】

20

30

40

【化 3 6 5】



【1 2 2 1】

MS (ESI) : $C_{16}H_{21}N_5O$ の質量計算値 : 299.38 ; m/z 実測値 : 300.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 8.16 (s, 1H)、7.34 (d, $J=8.7$ Hz, 2H)、6.96 (d, $J=8.7$ Hz, 2H)、6.03 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、4.50 (s, 2H)、4.14–3.56 (m, 5H)、3.81 (s, 3H)、2.59–2.52 (m, 1H)、2.31–2.27 (m, 1H)。

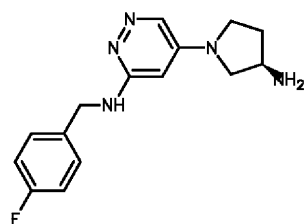
10

【1 2 2 2】

実施例 342 : 5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(4-フルオロベンジル)ピリダジン-3-アミン。

【1 2 2 3】

【化 3 6 6】



20

【1 2 2 4】

MS (ESI) : $C_{15}H_{18}FN_5$ の質量計算値 : 287.34 ; m/z 実測値 : 288.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 8.19 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、7.50–7.45 (m, 2H)、7.20–7.14 (m, 2H)、6.08 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、4.59 (s, 2H)、4.17–3.58 (m, 5H)、2.61–2.52 (m, 1H)、2.36–2.30 (m, 1H)。

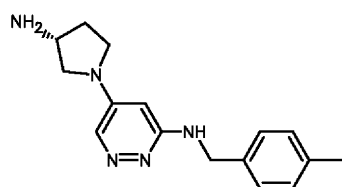
30

【1 2 2 5】

実施例 343 : 5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(4-メチルベンジル)ピリダジン-3-アミン。

【1 2 2 6】

【化 3 6 7】



40

【1 2 2 7】

MS (ESI) : $C_{16}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 283.38 ; m/z 実測値 : 284.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 8.17 (d, $J=2.7$ Hz, 1H)、7.33 (d, $J=8.1$ Hz, 2H)、7.25 (d, $J=7.8$ Hz, 2H)、6.08 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、4.56 (s, 2H)、4.17–3.58 (m, 5H)、2.63–2.51 (m, 1H)、2.40 (s, 3H)、2.37–2.26 (m, 1H)。

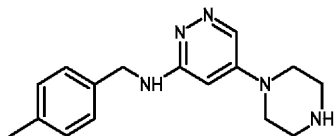
【1 2 2 8】

50

実施例 344: N-(4-メチルベンジル)-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン。

【1229】

【化368】



【1230】

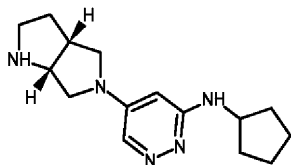
MS (ESI): $C_{16}H_{21}N_5$ の質量計算値: 283.38; m/z 実測値: 284.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.29 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、7.18 (d, $J=8.1$ Hz, 2H)、7.11 (d, $J=8.1$ Hz, 2H)、6.29 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、4.42 (s, 2H)、3.80–3.76 (m, 4H)、3.32–3.29 (m, 4H)、2.24 (s, 3H)。

【1231】

実施例 345: N-シクロペンチル-5-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロル-5(1H)-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1232】

【化369】



【1233】

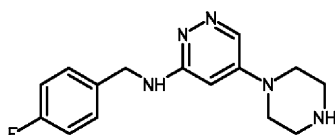
MS (ESI): $C_{15}H_{23}N_5$ の質量計算値: 273.38; m/z 実測値: 274.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.13 (s, 1H)、6.06 (br s, 1H)、4.52 (m, 1H)、4.06–3.40 (m, 8H)、2.39–2.35 (m, 1H)、2.10–1.80 (m, 3H)、1.82–1.62 (m, 6H)。

【1234】

実施例 346: N-(4-フルオロベンジル)-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン。

【1235】

【化370】



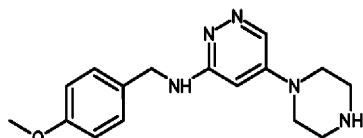
【1236】

MS (ESI): $C_{15}H_{18}FN_5$ の質量計算値: 287.34; m/z 実測値: 288.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.41 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、7.46–7.42 (m, 2H)、7.17–7.12 (m, 2H)、6.42 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、4.57 (s, 2H)、3.92–3.88 (m, 4H)、3.43–3.40 (m, 4H)。

実施例 347: N-(4-メトキシベンジル)-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン。

【1237】

【化 3 7 1】



【1 2 3 8】

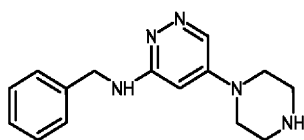
MS (ESI) : $C_{16}H_{21}N_5O$ の質量計算値 : 299.38 ; m/z 実測値 : 300.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.39 (s, 1H)、7.33 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)、6.95 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)、6.38 (s, 1H)、4.49 (s, 2H)、3.87 (m, 4H)、3.79 (s, 3H)、3.42–3.39 (m, 4H)。

【1 2 3 9】

実施例 3 4 8 : N-ベンジル-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン。

【1 2 4 0】

【化 3 7 2】



【1 2 4 1】

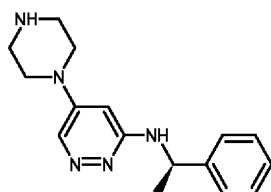
MS (ESI) : $C_{15}H_{19}N_5$ の質量計算値 : 269.35 ; m/z 実測値 : 270.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.41 (d, $J=2.7$ Hz, 1H)、7.42–7.35 (m, 5H)、6.41 (d, $J=2.7$ Hz, 1H)、4.58 (s, 2H)、3.95–3.87 (m, 4H)、3.43–3.36 (m, 4H)。

【1 2 4 2】

実施例 3 4 9 : N-[(1R)-1-フェニルエチル]-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン。

【1 2 4 3】

【化 3 7 3】



【1 2 4 4】

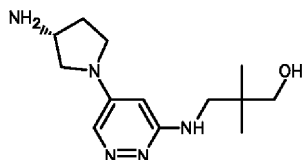
MS (ESI) : $C_{16}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 283.38 ; m/z 実測値 : 284.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.36 (s, 1H)、7.41–7.31 (m, 5H)、6.37 (s, 1H)、4.95–4.84 (m, 1H)、3.85 (m, 4H)、3.41–3.38 (m, 4H)、1.63 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。

【1 2 4 5】

実施例 3 5 0 : 3-({5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル} アミノ)-2,2-ジメチルプロパン-1-オール。

【1 2 4 6】

【化 3 7 4】



【1 2 4 7】

MS (ESI) : $C_{13}H_{23}N_5O$ の質量計算値 : 265.36 ; m/z 実測値 : 280.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.15 (s, 1H)、6.21 (s, 1H)、4.32–3.58 (m, 5H)、3.39 (s, 2H)、3.28 (s, 2H)、2.62–2.52 (m, 1H)、2.32–2.30 (m, 1H)、1.03 (s, 6H)。

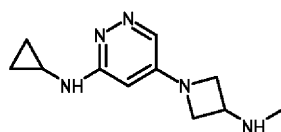
10

【1 2 4 8】

実施例 351 : N-シクロプロピル-5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1 2 4 9】

【化 3 7 5】



20

【1 2 5 0】

MS (ESI) : $C_{11}H_{17}N_5$ の質量計算値 : 219.29 ; m/z 実測値 : 220.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.95 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、5.94 (s, 1H)、4.58 (br, s, 2H)、4.39–4.31 (m, 3H)、2.77 (s, 3H)、2.64–2.60 (m, 1H)、0.99–0.93 (m, 2H)、0.69–0.67 (m, 2H)。

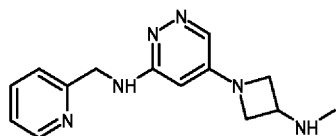
【1 2 5 1】

実施例 352 : 5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリダジン-3-アミン。

30

【1 2 5 2】

【化 3 7 6】



【1 2 5 3】

MS (ESI) : $C_{14}H_{18}N_6$ の質量計算値 : 270.34 ; m/z 実測値 : 271.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.82 (d, $J=4.8$ Hz, 1H)、8.60 (s, 1H)、8.08–7.99 (m, 3H)、6.20 (s, 1H)、5.07 (br, s, 2H)、4.59–4.43 (m, 4H)、4.25 (br, s, 1H)、2.73 (d, $J=10.2$ Hz, 3H)。

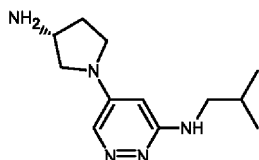
40

【1 2 5 4】

実施例 353 : 5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリダジン-3-アミン。

【1 2 5 5】

【化 3 7 7】



【1 2 5 6】

MS (ESI) : $C_{12}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 235.33 ; m/z 実測値 : 236.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.12 (s, 1H)、6.05 (s, 1H)、4.13–3.59 (m, 5H)、3.15 (d, $J=6.9$ Hz, 2H)、2.58–2.51 (m, 1H)、2.40–2.20 (m, 1H)、1.99–1.91 (m, 1H)、1.03 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

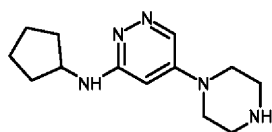
10

【1 2 5 7】

実施例 3 5 4 : N-シクロペンチル-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン。

【1 2 5 8】

【化 3 7 8】



20

【1 2 5 9】

MS (ESI) : $C_{13}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 247.35 ; m/z 実測値 : 248.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.32 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、6.34 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、4.02–3.94 (m, 1H)、3.86–3.83 (m, 4H)、3.39–3.35 (m, 4H)、2.08–1.99 (m, 2H)、1.79–1.55 (m, 6H)。

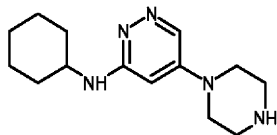
【1 2 6 0】

実施例 3 5 5 : N-シクロヘキシル-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン。

30

【1 2 6 1】

【化 3 7 9】



【1 2 6 2】

MS (ESI) : $C_{14}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 261.37 ; m/z 実測値 : 262.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.33 (d, $J=2.7$ Hz, 1H)、6.31 (d, $J=2.7$ Hz, 1H)、3.84 (t, $J=5.1$ Hz, 4H)、3.55 (br, 1H)、3.40 (t, $J=5.1$ Hz, 4H)、2.01–1.80 (m, 4H)、1.62–1.75 (m, 1H)、1.48–1.28 (m, 5H)。

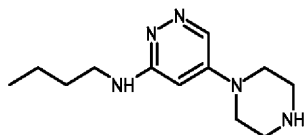
40

【1 2 6 3】

実施例 3 5 6 : N-ブチル-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン。

【1 2 6 4】

【化 3 8 0】



【1 2 6 5】

MS (ESI) : $C_{12}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 235.33 ; m/z 実測値 : 236.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.36 (s, 1H)、6.37 (s, 1H)、3.88 (t, $J=5.4$ Hz, 4H)、3.41 (t, $J=5.4$ Hz, 4H)、3.35–3.29 (m, 2H)、1.69–1.64 (m, 2H)、1.50–1.43 (m, 2H)、0.99 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

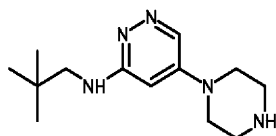
10

【1 2 6 6】

実施例 357 : N-(2,2-ジメチルプロピル)-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン。

【1 2 6 7】

【化 3 8 1】



20

【1 2 6 8】

MS (ESI) : $C_{13}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 249.36 ; m/z 実測値 : 250.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.36 (d, $J=2.7$ Hz, 1H)、6.52 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、3.88 (t, $J=5.1$ Hz, 4H)、3.41 (t, $J=5.1$ Hz, 4H)、3.17 (s, 2H)、1.03 (s, 9H)。

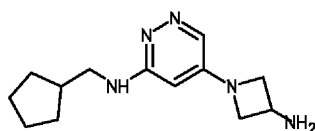
【1 2 6 9】

実施例 358 : 5-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-N-(シクロペンチルメチル)ピリダジン-3-アミン。

【1 2 7 0】

30

【化 3 8 2】



【1 2 7 1】

MS (ESI) : $C_{13}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 247.35 ; m/z 実測値 : 248.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.77 (s, 1H)、5.80 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、4.48 (br s, 2H)、4.26–4.20 (m, 3H)、3.12 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)、2.15–2.05 (m, 1H)、1.78–1.52 (m, 6H)、1.22–1.16 (m, 2H)。

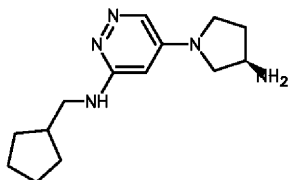
40

【1 2 7 2】

実施例 359 : 5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(シクロペンチルメチル)ピリダジン-3-アミン。

【1 2 7 3】

【化 3 8 3】



【1 2 7 4】

MS (ESI) : $C_{14}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 261.37 ; m/z 実測値 : 262.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.00 (s, 1H)、5.91 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、4.03–4.00 (m, 1H)、3.90–3.40 (m, 4H)、3.13 (d, $J=7.5$ Hz, 2H)、2.47–2.40 (m, 1H)、2.23–2.07 (m, 2H)、1.81–1.52 (m, 6H)、1.23–1.17 (m, 2H)。

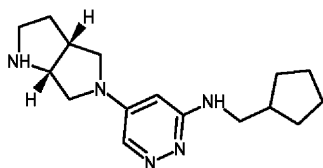
10

【1 2 7 5】

実施例 360 : N-(シクロペンチルメチル)-5-[(3aR, 6aR)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロル-5(1H)-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1 2 7 6】

【化 3 8 4】



20

【1 2 7 7】

MS (ESI) : $C_{16}H_{25}N_5$ の質量計算値 : 287.41 ; m/z 実測値 : 288.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.00 (s, 1H)、5.92 (s, 1H)、4.41–4.36 (m, 1H)、3.91–3.70 (m, 3H)、3.44–3.27 (m, 4H)、3.13 (d, $J=7.5$ Hz, 2H)、2.31–2.23 (m, 1H)、2.14–2.01 (m, 2H)、1.79–1.52 (m, 6H)、1.23–1.17 (m, 2H)。

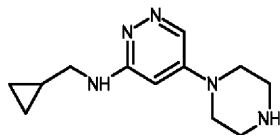
30

【1 2 7 8】

実施例 361 : N-(シクロプロピルメチル)-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン。

【1 2 7 9】

【化 3 8 5】



【1 2 8 0】

MS (ESI) : $C_{12}H_{19}N_5$ の質量計算値 : 233.32 ; m/z 実測値 : 234.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.36 (s, 1H)、6.40 (s, 1H)、3.89 (t, $J=7.8$ Hz, 4H)、3.41 (t, $J=4.8$ Hz, 4H)、3.20 (d, $J=6.9$ Hz, 2H)、1.17–1.15 (m, 1H)、0.64 (d, $J=8.1$ Hz, 2H)、0.34 (d, $J=4.8$ Hz, 2H)。

40

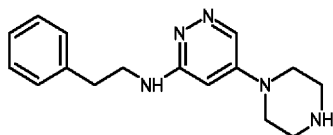
【1 2 8 1】

実施例 362 : N-(2-フェニルエチル)-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン。

【1 2 8 2】

50

【化 3 8 6】



【1 2 8 3】

MS (ESI) : $C_{16}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 283.38 ; m/z 実測値 : 284.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.33 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、7.30–7.22 (m, 5H)、6.29 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、3.86 (t, $J=5.4$ Hz, 4H)、3.63 (t, $J=6.9$ Hz, 2H)、3.41–3.34 (m, 4H)、2.98 (t, $J=6.9$ Hz, 2H)。

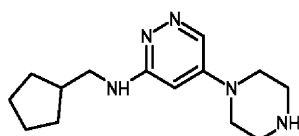
10

【1 2 8 4】

実施例 3 6 3 : N-(シクロペンチルメチル)-5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-アミン。

【1 2 8 5】

【化 3 8 7】



20

【1 2 8 6】

MS (ESI) : $C_{14}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 261.37 ; m/z 実測値 : 262.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.33 (s, 1H)、6.38 (s, 1H)、3.86 (s, 4H)、3.50–3.23 (s, 6H)、2.24–2.17 (m, 1H)、1.86 (br, s, 2H)、1.65 (br, s, 4H)、1.29 (br, s, 2H)。

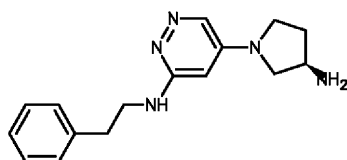
【1 2 8 7】

実施例 3 6 4 : 5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2-フェニルエチル)ピリダジン-3-アミン。

【1 2 8 8】

30

【化 3 8 8】



【1 2 8 9】

MS (ESI) : $C_{16}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 283.38 ; m/z 実測値 : 284.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.09 (s, 1H)、7.29–7.23 (m, 5H)、5.96 (s, 1H)、4.13–3.64 (m, 5H)、3.62 (t, $J=6.6$ Hz, 2H)、2.98 (t, $J=6.6$ Hz, 2H)、2.53 (m, 1H)、2.28 (m, 1H)。

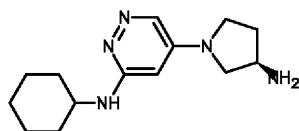
40

【1 2 9 0】

実施例 3 6 5 : 5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-シクロヘキシルピリダジン-3-アミン。

【1 2 9 1】

【化 3 8 9】



【1 2 9 2】

MS (ESI) : $C_{14}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 261.37 ; m/z 実測値 : 262.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.11 (s, 1H)、6.03 (s, 1H)、4.14–3.56 (m, 6H)、2.58–2.51 (m, 1H)、2.40–2.20 (m, 1H)、1.85–1.68 (m, 5H)、1.54–1.26 (m, 5H)。

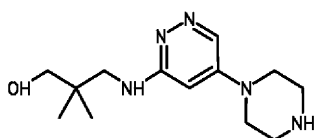
10

【1 2 9 3】

実施例 366 : 2, 2-ジメチル-3-[(5-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル)アミノ]プロパン-1-オール。

【1 2 9 4】

【化 3 9 0】



20

【1 2 9 5】

MS (ESI) : $C_{13}H_{23}N_5O$ の質量計算値 : 265.36 ; m/z 実測値 : 266.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.27 (d, $J=1.2$ Hz, 1H)、6.46 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、3.81–3.79 (m, 4H)、3.33–3.32 (m, 4H)、3.26 (s, 2H)、3.16 (s, 2H)、1.02 (s, 6H)。

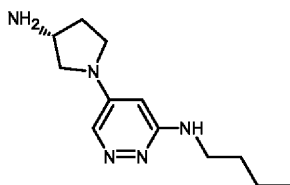
【1 2 9 6】

実施例 367 : 5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-ブチルピリダジン-3-アミン。

【1 2 9 7】

30

【化 3 9 1】



【1 2 9 8】

MS (ESI) : $C_{12}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 235.33 ; m/z 実測値 : 236.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.02 (s, 1H)、5.92 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、4.04–3.44 (m, 5H)、3.24–3.20 (m, 2H)、2.48–2.41 (m, 1H)、2.21–2.14 (m, 1H)、1.62–1.52 (m, 2H)、1.41–1.31 (m, 2H)、0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

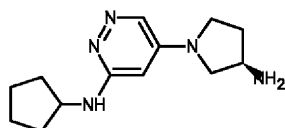
40

【1 2 9 9】

実施例 368 : 5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-シクロペンチルピリダジン-3-アミン。

【1 3 0 0】

【化 3 9 2】



【1 3 0 1】

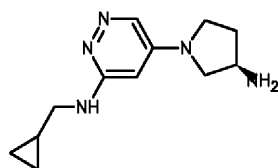
MS (ESI): $C_{13}H_{21}N_5$ の質量計算値: 247.35; m/z 実測値: 248.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.13 (s, 1H)、6.04 (s, 1H)、4.15–3.36 (m, 6H)、2.56–2.52 (m, 1H)、2.31 (m, 1H)、2.09 (br s, 2H)、1.80–1.62 (m, 6H)。

【1 3 0 2】

実施例 369: 5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(シクロプロピルメチル)ピリダジン-3-アミン。

【1 3 0 3】

【化 3 9 3】



【1 3 0 4】

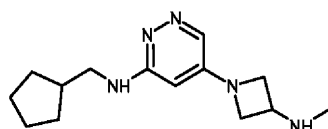
MS (ESI): $C_{12}H_{19}N_5$ の質量計算値: 233.32; m/z 実測値: 234.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.12 (br s, 1H)、6.04 (br s, 1H)、4.14 (br s, 1H)、3.92–3.73 (m, 4H)、3.19 (d, $J=6.6$ Hz, 2H)、2.58–2.51 (m, 1H)、2.29–2.27 (m, 1H)、1.15 (br s, 1H)、0.66–0.64 (m, 2H)、0.35–0.34 (m, 2H)。

【1 3 0 5】

実施例 370: N-(シクロペンチルメチル)-5-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1 3 0 6】

【化 3 9 4】



【1 3 0 7】

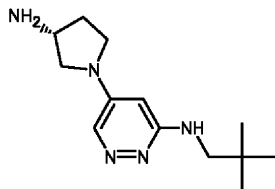
MS (ESI): $C_{14}H_{23}N_5$ の質量計算値: 261.37; m/z 実測値: 262.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.89 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、5.95 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、4.62–4.57 (m, 2H)、4.40–4.30 (m, 3H)、3.34–3.32 (m, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.23–2.18 (m, 1H)、1.88–1.86 (m, 2H)、1.66–1.64 (m, 4H)、1.30–1.28 (m, 2H)。

【1 3 0 8】

実施例 371: 5-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-N-(2,2-ジメチルプロピル)ピリダジン-3-アミン。

【1 3 0 9】

【化 3 9 5】



【1 3 1 0】

MS (ESI) : $C_{13}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 249.36 ; m/z 実測値 : 250.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.12 (s, 1H)、6.15 (s, 1H)、4.13–3.50 (m, 5H)、3.15 (s, 2H)、2.57–2.50 (m, 1H)、2.40–2.20 (m, 1H)、1.02 (s, 9H)。

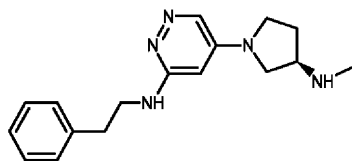
10

【1 3 1 1】

実施例 372 : 5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(2-フェニルエチル)ピリダジン-3-アミン。

【1 3 1 2】

【化 3 9 6】



20

【1 3 1 3】

3, 4, 5-トリクロロピリダジン。20 mL の三塩化ホスホリル中、4, 5-ジクロロピリダジン-3 (2H)-オン (2 g、12 mmol) の溶液を、還流下で 2 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を攪拌しながら水に注ぎ、ジクロロメタン (50 mL × 3) で抽出した。有機層を食塩水で洗い、 Na_2SO_4 を入れて乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得た。この粗生成物をアセトン/水で再結晶させ、生成物を得た (2 g、89%)。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : 9.09 (s, 1H) ; LC-MS : m/z = 182.9 $[M+H]^+$ 。

30

【1 3 1 4】

(R)-tert-ブチル 1-((5, 6-ジクロロピリダジン-4-イル)ピロリジン-3-イルカルバメート。プロパン-2-オール (5 mL) 中、3, 4, 5-トリクロロピリダジン (500 mg、2.7 mmol) 及び DIPEA (1 mL) の攪拌溶液に、(R)-tert-ブチルピロリジン-3-イルカルバメート (508 mg、2.7 mmol) を周辺温度で加えた (18 時間)。溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 2/1、v/v) で精製し、所望の標題生成物を得た (500 mg、55%)。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : 8.42 (s, 1H)、5.06 (br s, 1H)、4.36 (br s, 1H)、4.05–3.99 (m, 1H)、3.90–3.66 (m, 3H)、2.28–2.23 (m, 1H)、2.09–2.07 (m, 1H)、1.48 (s, 9H) ; LC-MS : m/z = 333.1 $[M+H]^+$ 。

40

【1 3 1 5】

(R)-tert-ブチル 1-((5, 6-ジクロロピリダジン-4-イル)ピロリジン-3-イル(メチル)-カルバメート。NaH (油中 60%、0.72 g、18.0 mmol) を 40 mL の無水 DMF 中に懸濁させた。無水 DMF (40 mL) 中、(R)-tert-ブチル 1-((5, 6-ジクロロピリダジン-4-イル)ピロリジン-3-イルカルバメート (5 g、15 mmol) の溶液を、-5℃で加えた。40 分後、 CH_3I (2.55 g、18 mmol) を加えた。得られた混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。この

50

反応をLC-MSで監視した。水(100 mL)を加え、混合物をEtOAc(3×200 mL)で抽出した。有機層を食塩水(3×200 mL)で洗い、無水Na₂SO₄を入れて乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル(石油エーテル/EtOAc=5/1、v/v)で精製し、所望の生成物を得た(4.2 g、80%)。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H)、4.77–4.76 (m, 1H)、3.86–3.62 (m, 4H)、2.85 (s, 3H)、2.18–2.11 (m, 2H)、1.46 (s, 9H); LC-MS: m/z = 347.1 [M+H]⁺。

【1316】

(R)-tert-ブチル1-(5-クロロ-6-(フェネチルアミノ)ピリダジン-4-イル)ピロリジン-3-イル(メチル)-カルバメート。(R)-tert-ブチル1-(5,6-ジクロロピリダジン-4-イル)ピロリジン-3-イル(メチル)カルバメート(400 mg、1.15 mmol)及び2-フェニルエタンアミン(1 mL)の混合物を、マイクロ波中で、150℃で40分間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH/DCM=1/50、v/v)で精製して、所望の生成物を得た(295 mg、59%)。LC-MS: m/z = 432.1 [M+H]⁺。

【1317】

(R)-tert-ブチルメチル(1-(6-(フェネチルアミノ)ピリダジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)カルバメート。MeOH(15 mL)中、(R)-tert-ブチル1-(5-クロロ-6-(フェネチルアミノ)ピリダジン-4-イル)ピロリジン-3-イル(メチル)-カルバメート(295 mg、0.68 mmol)及びHCOONH₄(0.5 g、7.9 mmol)の混合物に、10% Pd/C(0.3 g)を加え、得られた混合物を30分間還流させた。この反応物を冷まし、濾過した。濾液を濃縮してから、EA(20 mL)で希釈し、食塩水(10 mL×2)で洗った。合わせた有機層にNa₂SO₄を入れて乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取HPLCで精製して生成物を油として得た(177 mg、65%)。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 8.80 (s, 1H)、7.70 (d, J=5.4 Hz, 1H)、7.30–7.18 (m, 5H)、5.30 (5.30, J=9.6 Hz, 1H)、4.86 (d, J=6.3 Hz, 1H)、3.78–3.73 (m, 1H)、3.49–3.35 (m, 4H)、2.96 (t, J=7.2 Hz, 2H)、2.82 (s, 3H)、2.23 (s, 2H)、1.48 (s, 9H); LC-MS: m/z = 398.1 [M+H]⁺。

【1318】

(R)-5-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-N-フェネチルピリダジン-3-アミンジヒドロクロリド。MeOH(3 mL)中、(R)-tert-ブチルメチル(1-(6-(フェネチルアミノ)ピリダジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)カルバメート(177 mg、44 mmol)の溶液に、気体HClのエーテル溶液(7 N、10 mL)を加えた。反応物を室温で16時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、所望の生成物を白色固体として得た(32.2 mg、20%)。¹H NMR(300 MHz, CD₃OD): δ 8.13 (d, J=2.4 Hz, 1H)、7.33–7.25 (m, 5H)、5.98 (d, J=2.4 Hz, 1H)、4.01–3.62 (m, 7H)、3.00 (t, J=6.9 Hz, 2H)、2.84 (s, 3H)、2.60–2.30 (m, 2H); LC-MS: m/z = 298.3 [M+H]⁺、t_R=1.0分; HPLC: 98% (214 nm)、99% (254 nm)、t_R=7.1分。

【1319】

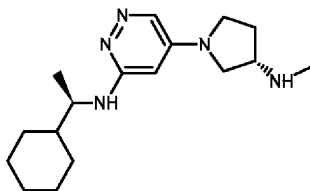
実施例373～実施例403の化合物は、実施例372の説明に類似の方法を使用して調製された。

【1320】

実施例373: N-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]-5-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1321】

【化 3 9 7】



【1 3 2 2】

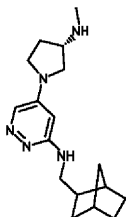
MS (ESI) : $C_{17}H_{29}N_5$ の質量計算値 : 303.45 ; m/z 実測値 : 304.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.11 (s, 1H)、6.04 (s, 1H)、4.05–3.56 (m, 6H)、2.82 (s, 3H)、2.59–2.54 (m, 1H)、2.40–2.30 (m, 1H)、1.90–1.70 (m, 5H)、1.60–1.00 (m, 9H)。

【1 3 2 3】

実施例 374 : N-(ピシクロ [2.2.1] ヘプト-2-イルメチル)-5-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1 3 2 4】

【化 3 9 8】



【1 3 2 5】

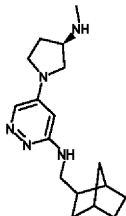
MS (ESI) : $C_{17}H_{27}N_5$ の質量計算値 : 301.44 ; m/z 実測値 : 302.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.18 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、6.13 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、4.20–3.50 (m, 5H)、3.40–3.10 (m, 2H)、2.88 (s, 3H)、2.67–2.62 (m, 1H)、2.50–2.20 (m, 3H)、2.00–0.82 (m, 9H)。

【1 3 2 6】

実施例 375 : N-(ピシクロ [2.2.1] ヘプト-2-イルメチル)-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1 3 2 7】

【化 3 9 9】



【1 3 2 8】

MS (ESI) : $C_{17}H_{27}N_5$ の質量計算値 : 301.44 ; m/z 実測値 : 302.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.19 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、6.13 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、4.20–3.50 (m, 5H)、3.40–3.10 (m, 2H)、2.88 (s, 3H)、2.65–2.60 (m, 1H)、2.50–2.20 (m, 3H)、2.00–0.82 (m, 9H)。

【1 3 2 9】

実施例 376 : N-(2-メトキシエチル)-5-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

10

20

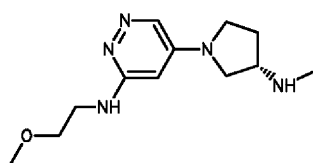
30

40

50

【1330】

【化400】



【1331】

MS (ESI): $C_{12}H_{21}N_5O$ の質量計算値: 251.33; m/z 実測値: 252.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.18 (s, 1H)、6.14 (s, 1H)、4.10–3.57 (m, 9H)、3.44 (s, 3H)、2.87 (s, 3H)、2.70–2.30 (m, 2H)。

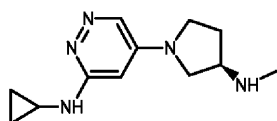
10

【1332】

実施例 377: N-シクロプロピル-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1333】

【化401】



20

【1334】

MS (ESI): $C_{12}H_{19}N_5$ の質量計算値: 233.32; m/z 実測値: 234.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.13 (s, 1H)、6.01 (s, 1H)、4.01–3.73 (m, 5H)、2.78 (s, 3H)、2.57–2.50 (m, 2H)、2.31–2.29 (m, 1H)、0.94–0.92 (m, 2H)、0.64 (s, 2H)。

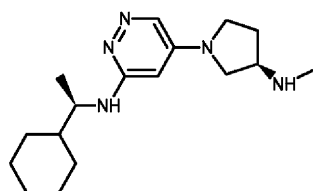
【1335】

実施例 378: N-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

30

【1336】

【化402】



【1337】

MS (ESI): $C_{17}H_{29}N_5$ の質量計算値: 303.45; m/z 実測値: 304.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.12 (s, 1H)、6.05 (s, 1H)、4.10–3.50 (m, 6H)、2.82 (s, 3H)、2.70–2.50 (m, 1H)、2.40–2.30 (m, 1H)、1.88–1.69 (m, 5H)、1.60–1.03 (m, 9H)。

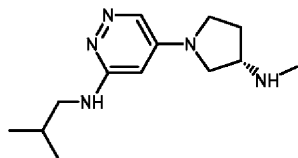
40

【1338】

実施例 379: 5-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリダジン-3-アミン。

【1339】

【化 4 0 3】



【1 3 4 0】

MS (ESI) : $C_{13}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 249.36 ; m/z 実測値 : 250.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 8.14 (s, 1H)、6.05 (s, 1H)、4.05–3.60 (m, 5H)、3.15 (d, $J=6.9$ Hz, 2H)、2.83 (s, 3H)、2.59–2.55 (m, 1H)、2.35–2.30 (m, 1H)、1.98–1.93 (m, 1H)、1.03 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

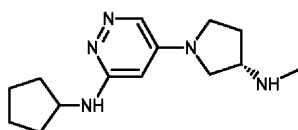
10

【1 3 4 1】

実施例 380 : N-シクロペンチル-5-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1 3 4 2】

【化 4 0 4】



20

【1 3 4 3】

MS (ESI) : $C_{14}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 261.37 ; m/z 実測値 : 262.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 8.16 (s, 1H)、6.06 (s, 1H)、4.06–3.60 (m, 6H)、2.86 (s, 3H)、2.60 (m, 1H)、2.41 (m, 1H)、2.14–1.33 (m, 8H)。

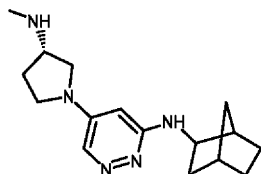
【1 3 4 4】

実施例 381 : N-ビスクロ [2.2.1]ヘプト-2-イル-5-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

30

【1 3 4 5】

【化 4 0 5】



【1 3 4 6】

MS (ESI) : $C_{16}H_{25}N_5$ の質量計算値 : 287.41 ; m/z 実測値 : 288.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 8.18 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、6.04 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、4.11–3.39 (m, 6H)、2.87 (s, 3H)、2.66–2.59 (m, 1H)、2.42–2.35 (m, 3H)、2.02–1.95 (m, 1H)、1.70–1.24 (m, 7H)。

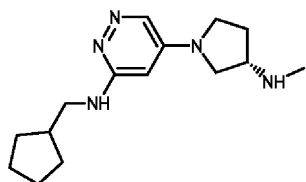
40

【1 3 4 7】

実施例 382 : N-(シクロペンチルメチル)-5-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1 3 4 8】

【化 4 0 6】



【1 3 4 9】

MS (ESI): $C_{15}H_{25}N_5$ の質量計算値: 275.4; m/z 実測値: 276.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.02 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)、5.97 (s, 1H)、3.96–3.44 (m, 5H)、3.25 (s, 2H)、3.15 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)、2.67 (s, 3H)、2.51–2.44 (m, 1H)、2.30–2.26 (m, 1H)、2.15–2.08 (m, 1H)、1.84–1.78 (m, 2H)、1.60–1.52 (m, 4H)、1.24–1.18 (m, 2H)。

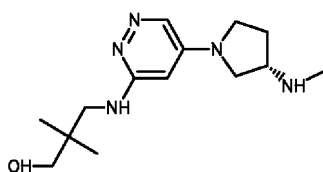
10

【1 3 5 0】

実施例 383: 2, 2-ジメチル-3-({5-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}アミノ)プロパン-1-オール。

【1 3 5 1】

【化 4 0 7】



20

【1 3 5 2】

MS (ESI): $C_{14}H_{25}N_5O$ の質量計算値: 279.39; m/z 実測値: 266.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.16 (s, 1H)、6.21 (s, 1H)、4.09–3.58 (m, 5H)、3.39 (s, 2H)、3.28 (s, 2H)、2.81 (s, 3H)、2.62–2.58 (m, 1H)、2.39–2.37 (m, 1H)、1.03 (s, 6H)。

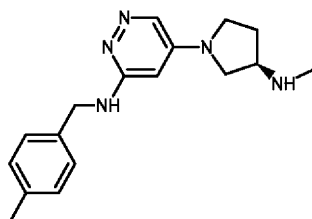
30

【1 3 5 3】

実施例 384: 5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(4-メチルベンジル)ピリダジン-3-アミン。

【1 3 5 4】

【化 4 0 8】



40

【1 3 5 5】

MS (ESI): $C_{17}H_{23}N_5$ の質量計算値: 297.41; m/z 実測値: 298.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.16 (s, 1H)、7.30 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)、7.22 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)、6.06 (s, 1H)、4.53 (s, 2H)、4.15–3.50 (m, 5H)、2.83 (s, 3H)、2.61–2.55 (m, 1H)、2.40–2.30 (m, 1H)、2.35 (s, 3H)。

【1 3 5 6】

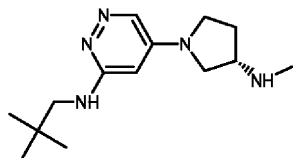
実施例 385: N-(2, 2-ジメチルプロピル)-5-[(3S)-3-(メチルア

50

ミノ) ピロリジン-1-イル] ピリダジン-3-アミン。

【1357】

【化409】



【1358】

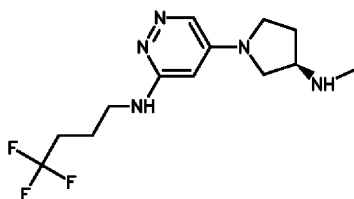
MS (ESI) : $C_{14}H_{25}N_5$ の質量計算値 : 263.39 ; m/z 実測値 : 264.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.12 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)、6.15 (s, 1H)、4.08–3.81 (m, 5H)、3.15 (s, 2H)、2.81 (s, 3H)、2.59–2.57 (m, 1H)、2.39–2.36 (m, 1H)、1.03 (s, 9H)。

【1359】

実施例386 : 5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(4,4,4-トリフルオロブチル)ピリダジン-3-アミン。

【1360】

【化410】



【1361】

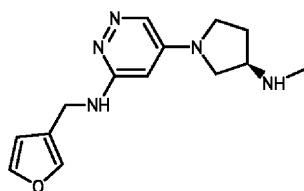
MS (ESI) : $C_{13}H_{20}F_3N_5$ の質量計算値 : 303.33 ; m/z 実測値 : 304.1 $[M+H]^+$ 。 CD_3OD : 8.06 (s, 1H)、6.00 (s, 1H)、4.10–3.50 (m, 5H)、3.34 (t, $J=6.6$ Hz, 2H)、2.73 (s, 3H)、2.60–2.40 (m, 1H)、2.40–2.20 (m, 3H)、1.90–1.80 (m, 2H)。

【1362】

実施例387 : N-(フラン-3-イルメチル)-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1363】

【化411】



【1364】

MS (ESI) : $C_{14}H_{19}N_5O$ の質量計算値 : 273.34 ; m/z 実測値 : 274.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.16 (s, 1H)、7.62 (s, 1H)、7.53 (s, 1H)、6.49 (s, 1H)、6.08 (s, 1H)、4.42 (s, 2H)、4.10–3.40 (m, 5H)、2.81 (s, 3H)、2.70–2.50 (m, 1H)、2.40–2.20 (m, 1H)。

【1365】

実施例388 : N-[(6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-イル)

20

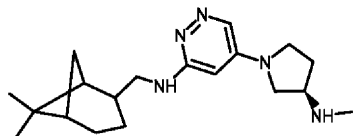
40

50

メチル] - 5 - [(3R) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - アミン。

【1366】

【化412】



【1367】

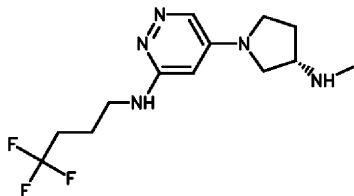
MS (ESI) : $C_{19}H_{31}N_5$ の質量計算値 : 329.49 ; m/z 実測値 : 330.2 [M+H]⁺。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 8.15 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、6.06 (s, 1H)、4.08–3.80 (m, 5H)、2.79 (s, 3H)、2.63–2.56 (m, 1H)、2.47–2.35 (m, 4H)、2.08–1.98 (m, 7H, パラフィン含む)、1.61–1.56 (m, 1H)、1.27 (s, 3H)、1.12 (s, 3H)、1.06–1.00 (m, 1H)。

【1368】

実施例389 : 5-[(3S) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - N - (4, 4, 4 - トリフルオロブチル) ピリダジン - 3 - アミン。

【1369】

【化413】



【1370】

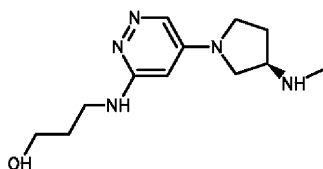
MS (ESI) : $C_{13}H_{20}F_3N_5$ の質量計算値 : 303.33 ; m/z 実測値 : 304.1 [M+H]⁺。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 8.18 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)、6.08 (s, 1H)、4.08–3.56 (m, 5H)、3.45 (t, $J=7.2$ Hz, 2H)、2.80 (s, 3H)、2.64–2.57 (m, 1H)、2.40–2.31 (m, 3H)、2.00–1.90 (m, 2H)。

【1371】

実施例390 : 3 - ({ 5 - [(3R) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル } アミノ) プロパン - 1 - オール。

【1372】

【化414】



【1373】

MS (ESI) : $C_{12}H_{21}N_5O$ の質量計算値 : 251.33 ; m/z 実測値 : 252.2 [M+H]⁺。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 8.08 (s, 1H)、6.02 (s, 1H)、4.01–3.63 (m, 7H)、3.42 (t, $J=6.6$ Hz, 2H)、2.78 (s, 3H)、2.57–2.50 (m, 1H)、2.30 (br, s, 1H)、1.88–1.80 (m, 2H)。

【1374】

実施例391 : N - (シクロヘキシルメチル) - 5 - [(3R) - 3 - (メチルアミノ) 10

20

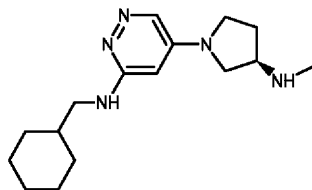
30

40

) ピロリジン-1-イル] ピリダジン-3-アミン。

【1375】

【化415】



【1376】

10

MS (ESI): $C_{16}H_{27}N_5$ の質量計算値: 289.43; m/z 実測値: 290.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.12 (s, 1H)、6.05 (s, 1H)、4.10–3.40 (m, 5H)、3.16 (d, $J=6.9$ Hz, 2H)、2.82 (s, 3H)、2.70–2.50 (m, 1H)、2.40–2.30 (m, 1H), 1.90–1.60 (m, 6H)、1.40–1.00 (m, 5H)。

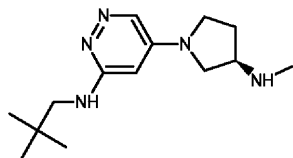
【1377】

実施例392: N-(2,2-ジメチルプロピル)-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1378】

20

【化416】



【1379】

MS (ESI): $C_{14}H_{25}N_5$ の質量計算値: 263.39; m/z 実測値: 264.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.14 (s, 1H)、6.18 (s, 1H)、4.07–3.50 (m, 5H)、3.17 (s, 2H)、2.83 (s, 3H)、2.58 (m, 1H)、2.38 (m, 1H)、1.04 (s, 9H)。

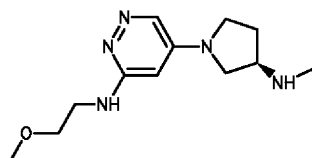
30

【1380】

実施例393: N-(2-メトキシエチル)-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1381】

【化417】



40

【1382】

MS (ESI): $C_{12}H_{21}N_5O$ の質量計算値: 251.33; m/z 実測値: 252.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.13 (s, 1H)、6.11 (s, 1H)、4.06–3.54 (m, 9H)、3.39 (s, 3H)、2.82 (s, 3H)、2.58 (m, 1H)、2.40 (m, 1H)。

【1383】

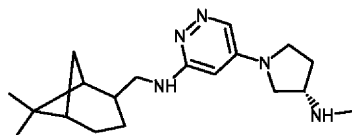
実施例394: N-[(6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-イル)メチル]-5-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-

50

3-アミン。

【1384】

【化418】



【1385】

MS (ESI): $C_{19}H_{31}N_5$ の質量計算値: 329.49; m/z 実測値: 330.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.15 (s, 1H)、6.06 (s, 1H)、4.08–3.58 (m, 5H)、2.84 (s, 3H)、2.63–2.37 (m, 4H)、2.16–1.98 (m, 6H)、1.66–1.59 (m, 1H)、1.37–1.32 (m, 1H)、1.27 (s, 3H)、1.12 (s, 3H)、1.06–1.00 (m, 1H)。

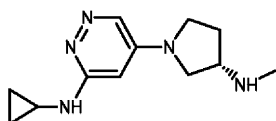
10

【1386】

実施例395: N-シクロプロピル-5-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1387】

【化419】



20

【1388】

MS (ESI): $C_{12}H_{19}N_5$ の質量計算値: 233.32; m/z 実測値: 234.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.17 (d, $J=2.7$ Hz, 1H)、6.05 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)、4.07–3.60 (m, 5H)、2.82 (s, 3H)、2.66–2.54 (m, 2H)、2.39–2.34 (m, 1H)、1.00–0.94 (m, 2H)、0.70–0.65 (m, 2H)。

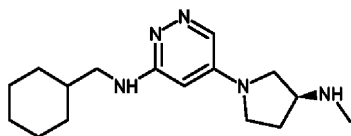
【1389】

30

実施例396: N-(シクロヘキシルメチル)-5-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1390】

【化420】



【1391】

MS (ESI): $C_{16}H_{27}N_5$ の質量計算値: 289.43; m/z 実測値: 290.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.12 (s, 1H)、6.05 (s, 1H)、4.10–3.40 (m, 5H)、3.16 (d, $J=6.9$ Hz, 2H)、2.82 (s, 3H)、2.70–2.50 (m, 1H)、2.40–2.30 (m, 1H)、1.90–1.60 (m, 6H)、1.40–1.00 (m, 5H)。

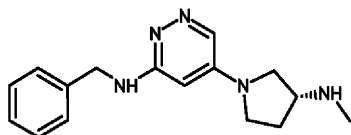
40

【1392】

実施例397: N-ベンジル-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1393】

【化 4 2 1】



【1 3 9 4】

MS (ESI) : $C_{16}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 283.38 ; m/z 実測値 : 284.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.19 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、7.45–7.37 (m, 5H)、6.12 (s, 1H)、4.62 (s, 2H)、4.09–3.52 (m, 5H)、2.86 (s, 3H)、2.62–2.58 (m, 1H)、2.44–2.40 (m, 1H)。

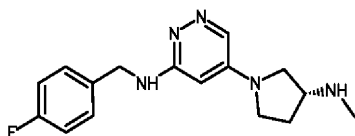
10

【1 3 9 5】

実施例 398 : N-(4-フルオロベンジル)-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1 3 9 6】

【化 4 2 2】



20

【1 3 9 7】

MS (ESI) : $C_{16}H_{20}FN_5$ の質量計算値 : 301.37 ; m/z 実測値 : 302.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.05 (s, 1H)、7.36–7.32 (m, 2H)、7.05–7.00 (m, 2H)、5.96 (s, 1H)、4.46 (s, 2H)、3.95–3.40 (m, 5H)、2.71 (s, 3H)、2.48–2.43 (m, 1H)、2.40–2.20 (m, 1H)。

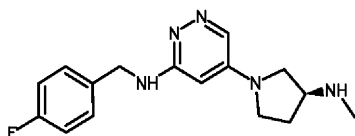
【1 3 9 8】

実施例 399 : N-(4-フルオロベンジル)-5-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1 3 9 9】

30

【化 4 2 3】



【1 4 0 0】

MS (ESI) : $C_{16}H_{20}FN_5$ の質量計算値 : 301.37 ; m/z 実測値 : 302.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.17 (s, 1H)、7.46–7.42 (m, 2H)、7.18–7.12 (m, 2H)、6.06 (s, 1H)、4.56 (s, 2H)、4.15–3.47 (m, 5H)、2.82 (s, 3H)、2.62–2.55 (m, 1H)、2.42–2.34 (m, 1H)。

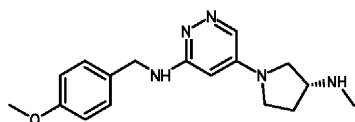
40

【1 4 0 1】

実施例 400 : N-(4-メトキシベンジル)-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1 4 0 2】

【化 4 2 4】



50

【1403】

MS (ESI) : $C_{17}H_{23}N_5O$ の質量計算値 : 313.41 ; m/z 実測値 : 314.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 8.16 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、7.34 (d, $J=8.7$ Hz, 2H)、6.96 (d, $J=8.7$ Hz, 2H)、6.06 (s, 1H)、4.50 (s, 2H)、4.13–3.56 (m, 5H)、3.83 (s, 3H)、2.83 (s, 3H)、2.62–2.55 (m, 1H)、2.39–2.35 (m, 1H)。

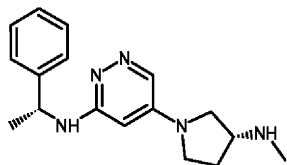
【1404】

実施例 401 : 5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-[(1R)-1-フェニルエチル]ピリダジン-3-アミン。

10

【1405】

【化425】



【1406】

MS (ESI) : $C_{17}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 297.41 ; m/z 実測値 : 298.1 $[M+H]^+$ 。 CD_3OD : 8.12 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、7.49–7.31 (m, 5H)、6.01 (s, 1H)、4.04–3.36 (m, 6H)、2.82 (s, 3H)、2.58–2.53 (m, 1H)、2.37–2.33 (m, 1H)、1.63 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

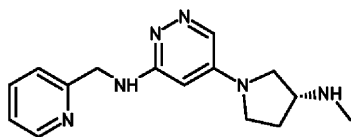
20

【1407】

実施例 402 : 5-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリダジン-3-アミン。

【1408】

【化426】



30

【1409】

MS (ESI) : $C_{15}H_{20}N_6$ の質量計算値 : 284.37 ; m/z 実測値 : 285.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 8.79 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)、8.39 (t, $J=7.8$ Hz, 1H)、8.25 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、7.94–7.82 (m, 2H)、6.27 (br, s, 1H)、5.01 (s, 2H)、4.07–3.60 (m, 7H)、2.84 (s, 3H)、2.61–2.56 (m, 1H)、2.38–2.36 (m, 1H)。

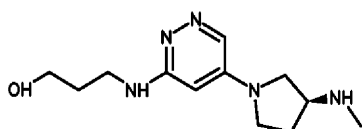
【1410】

40

実施例 403 : 3-({5-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル}アミノ)プロパン-1-オール。

【1411】

【化427】



【1412】

MS (ESI) : $C_{12}H_{21}N_5O$ の質量計算値 : 251.33 ; m/z 実測値 : 2

50

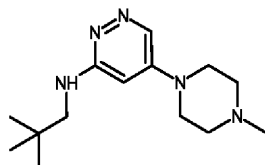
52.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、6.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、4.07–3.67 (m, 7H)、3.44 (t, J = 6.9 Hz, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.61–2.54 (m, 1H)、2.38–2.31 (m, 1H)、1.92–1.84 (m, 2H)。

【1413】

実施例404: N-(2,2-ジメチルプロピル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-アミン。

【1414】

【化428】



【1415】

5-ヨードピリダジン-3(2H)-オン。ヨウ化水素酸(57w%) 250 mL中の、4,5-ジクロロピリダジン-3(2H)-オン(25 g、0.152 mol)の混合物を、還流下で18時間加熱した。この溶液を周囲温度まで冷まし、濾過した。この沈殿を、チオ硫酸ナトリウム飽和溶液で洗った。沈殿を乾燥させ、所望の生成物を黄色の固体として得た(国際特許出願公開WO 2008/013838号(Cephalon Inc.、2008年1月31日))(15 g、45%)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 13.26 (br s, 1H)、8.08 (s, 1H)、7.54 (s, 1H); LC-MS: m/z = 222.9 [M+H]⁺。

【1416】

5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3(2H)-オン。エタノール(10 mL)中、5-ヨードピリダジン-3(2H)-オン(0.1 g、0.45 mmol)及び1-メチルピペラジン(0.09 g、0.9 mmol)の溶液を還流下で18時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物の油を得た。この粗生成物の油をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 30/1、v/v)で精製し、黄色の固体を得た(60 mg、68%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 12.20 (br s, 1H)、7.92 (s, 1H)、5.72 (s, 1H)、3.33–3.29 (m, 4H)、2.38–2.35 (s, 4H)、2.19 (s, 3H); LC-MS: m/z = 195.0 [M+H]⁺。

【1417】

3-クロロ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン。25 mLの三塩化ホスホル中、5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3(2H)-オン(5.82 g、0.03 mol)の溶液を、80℃で3時間加熱した。この溶液を濃縮し、NaOH溶液(0.5 N)で希釈してpHを10に調節した。この溶液をDCM(3×150 mL)で抽出し、食塩水(3×100 mL)で洗い、Na₂SO₄を入れて乾燥させ、濃縮して粗生成物の油を得た。この残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 40/1、v/v)で精製し、無色の固体を得た(1.4 g、22%)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.75 (s, 1H)、6.68 (s, 1H)、3.47–3.44 (m, 4H)、2.57 (s, 4H)、2.38 (s, 3H); LC-MS: m/z = 213.1 [M+H]⁺。

【1418】

5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-ネオペンチルピリダジン-3-アミン二蟻酸。2,2-ジメチルプロパン-1-アミン1 mL中の、3-クロロ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン(212 mg、1 mmol)の溶液を、マイクロ波中、200℃で20分間攪拌した。この溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー

10

20

30

40

50

で精製して粗生成物固体を得た。これを更に分取HPLCで生成して、標題生成物を得た (160mg、43%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : 14.44 (s, 1H)、9.34 (s, 1H)、8.40 (s, 2H)、7.91 (s, 1H)、5.90 (s, 1H)、3.50 (s, 4H)、2.90 (s, 2H)、2.57 (s, 4H)、2.29 (s, 3H)、0.88 (s, 9H) ; LC-MS : m/z = 264.1 [M+H]⁺。

【1419】

5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-ネオペンチルピリダジン-3-アミン二塩酸。塩酸のエーテル (7N、20mL) 溶液を、MeOH (3mL) 中の5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-ネオペンチルピリダジン-3-アミン二蟻酸溶液に加えた。この混合物を周囲温度で18時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、標題化合物を得た (160mg、100%)。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : 8.41 (s, 1H)、6.58 (s, 1H)、4.40-4.35 (m, 2H)、4.00-3.40 (m, 6H)、3.22 (s, 2H)、3.02 (s, 3H)、1.08 (s, 9H) ; LC-MS : m/z = 264.1 [M+H]⁺。MS (ESI) : C₁₄H₂₅N₅の質量計算値 : 263.39 ; m/z実測値 : 264.1 [M+H]⁺。

【1420】

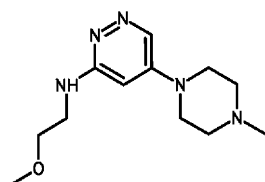
実施例405～実施例411の化合物は、実施例404の説明に類似の方法を使用して調製された。

【1421】

実施例405 : N-(2-メトキシエチル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-アミン。

【1422】

【化429】



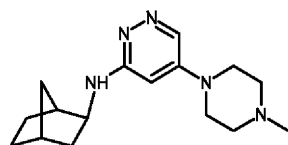
【1423】

MS (ESI) : C₁₂H₂₁N₅Oの質量計算値 : 251.33 ; m/z実測値 : 252.1 [M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : 8.38 (s, 1H)、6.46 (s, 1H)、4.35 (br s, 2H)、3.90-3.20 (m, 10H)、3.40 (s, 3H)、2.99 (s, 3H)。

実施例406 : N-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-アミン。

【1424】

【化430】



【1425】

MS (ESI) : C₁₆H₂₅N₅の質量計算値 : 287.41 ; m/z実測値 : 288.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : 8.37 (d, J = 2.4Hz, 1H)、6.34 (d, J = 2.7Hz, 1H)、4.28 (br s, 2H)、3.63-3.51 (m, 6H)、2.98 (m, 3H)、2.37-1.97 (m, 2H)、1.97-1.90 (m, 1H)、1.62-1.19 (m, 8H)。

【1426】

実施例407 : N-シクロペンチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダ

10

20

30

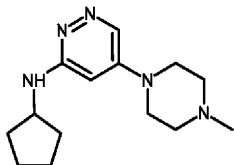
40

50

ジン-3-アミン。

【1427】

【化431】



【1428】

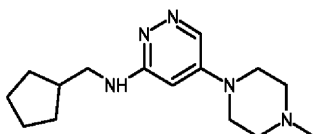
MS (ESI) : $C_{14}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 261.37 ; m/z 実測値 : 262.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.41 (s, 1H)、6.41 (s, 1H)、4.33–3.57 (m, 9H)、3.02 (s, 3H)、2.13 (br s, 2H)、1.83–1.69 (m, 6H)。

【1429】

実施例408 : N-(シクロペンチルメチル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-アミン。

【1430】

【化432】



【1431】

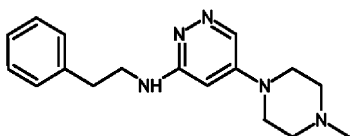
MS (ESI) : $C_{15}H_{25}N_5$ の質量計算値 : 275.4 ; m/z 実測値 : 276.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.35 (d, $J=3.0$ Hz, 1H)、6.40 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、4.91–3.23 (m, 10H)、2.97 (s, 3H)、2.27–2.17 (m, 1H)、1.90–1.82 (m, 2H)、1.72–1.59 (m, 4H)、1.58–1.26 (m, 2H)。

【1432】

実施例409 : 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(2-フェニルエチル)ピリダジン-3-アミン。

【1433】

【化433】



【1434】

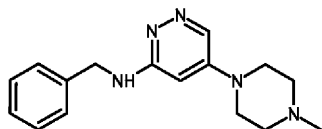
MS (ESI) : $C_{17}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 297.41 ; m/z 実測値 : 298.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, D_2O) : 8.04 (s, 1H)、7.27–7.18 (m, 5H)、5.89 (s, 1H)、4.02 (br s, 2H)、3.58–3.54 (m, 4H)、3.32 (br s, 2H)、3.11 (br s, 2H)、2.87 (s, 3H)、2.85 (m, 2H)。

【1435】

実施例410 : N-ベンジル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-アミン。

【1436】

【化 4 3 4】



【1 4 3 7】

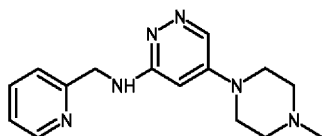
MS (ESI) : $C_{16}H_{21}N_5$ の質量計算値 : 283.38 ; m/z 実測値 : 284.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.41 (d, $J=1.2$ Hz, 1H)、7.41–7.31 (m, 5H)、6.48 (s, 1H)、4.60 (s, 2H)、4.35 (br s, 4H)、3.60 (br s, 4H)、2.98 (s, 3H)。

【1 4 3 8】

実施例 4 1 1 : 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリダジン-3-アミン。

【1 4 3 9】

【化 4 3 5】



【1 4 4 0】

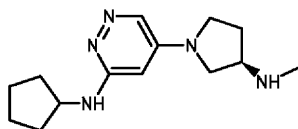
MS (ESI) : $C_{15}H_{20}N_6$ の質量計算値 : 284.37 ; m/z 実測値 : 285.3。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.77 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)、8.47–8.42 (m, 2H)、7.97–7.85 (m, 2H)、6.63 (s, 1H)、5.03 (s, 2H)、4.38 (br, 2H)、3.59–3.26 (m, 6H)、2.94 (s, 3H)、(微量のエーテル)。

【1 4 4 1】

実施例 4 1 2 : N-シクロペンチル-5-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリダジン-3-アミン。

【1 4 4 2】

【化 4 3 6】



【1 4 4 3】

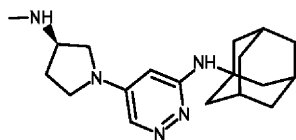
標題化合物は、実施例 1 0 1 に類似の方法で調製された。MS (ESI) : $C_{14}H_{23}N_5$ の質量計算値 : 261.37 ; m/z 実測値 : 262.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, D_2O) d 8.01 (d, $J=2.5$, 1H)、5.90 (d, $J=2.4$, 1H)、4.12–4.05 (m, 1H)、4.03–3.92 (m, 2H)、3.91–3.57 (m, 3H)、2.80 (s, 3H)、2.64–2.50 (m, 1H)、2.38–2.29 (m, $J=5.7$, 1H)、2.09–1.95 (m, $J=6.6$, 2H)、1.79–1.54 (m, 7H)。

【1 4 4 4】

実施例 4 1 3 : (R)-5-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-N-(1-アダマンチル)ピリダジン-3-アミンジヒドロクロリド。

【1 4 4 5】

【化 4 3 7】



【1 4 4 6】

(R)-tert-butyl 1-(6-chloropyridazin-4-yl)pyrrolidin-3-yl carbamate.

【1 4 4 7】

THF (50 mL) 中、3, 5-ジクロロピリダジン (4.47 g、30 mmol)、
(R)-tert-butylpyrrolidin-3-yl carbamate (5.59 g、30 mmol) 及びトリエチルアミン (8.1 g、80 mmol) の溶液を、周囲温度で 20 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物を無色固体として得た (5.4 g、60%)。LC-MS: $m/z = 299.2$ [$M+H$]⁺。

10

【1 4 4 8】

(R)-tert-butyl 1-(6-chloropyridazin-4-yl)pyrrolidin-3-yl (methyl) carbamate。N, N-ジメチルホルムアミド (DMF、40 mL) 中、(R)-tert-butyl 1-(6-chloropyridazin-4-yl)pyrrolidin-3-yl carbamate (3.6 g、12.05 mmol) の溶液を、0℃で 60% 水素化ナトリウム (0.58 g、14.5 mmol) の DMF (40 mL) 中懸濁液に加えた。この混合液を 0℃で更に 30 分間攪拌し、次にヨードメタン (2.06 g、14.5 mmol) をこの混合液に加え、得られた反応物を周囲温度で更に 3 時間攪拌した。水 (100 mL) を加え、混合液をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。減圧下で溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物を茶色固体として得た (2.5 g、66%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、4.89 (br s, 1H)、3.58–3.52 (m, 2H)、3.42–3.36 (m, 1H)、3.29–3.23 (m, 1H)、2.82 (s, 3H)、2.27–2.14 (m, 2H)、1.47 (s, 9H)。

20

30

【1 4 4 9】

(R)-tert-butyl methyl (1-(6-(1-adamantan-1-ylamino)pyridazin-4-yl)pyrrolidin-3-yl) carbamate。1, 2-ジメトキシエタン (2 mL) 中、(R)-tert-butyl 1-(6-chloropyridazin-4-yl)pyrrolidin-3-yl (methyl) carbamate (78 mg、0.25 mmol)、1-adamantan-1-ylamine (76 mg、0.5 mmol)、BINAP (10.9 mg、0.0175 mmol)、酢酸パラジウム (3.9 mg、0.0175 mmol) 及び t-BuONa (72.1 mg、0.75 mmol) の混合物に、N₂ を充填した。この反応混合物を 80℃で 1.5 時間攪拌した。この溶液を酢酸エチル (5 mL) で希釈し、5% NaHCO₃ 溶液で洗った。減圧下で溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (0–3.5% NH₃ MeOH/DCM) で精製して、所望の生成物を無色固体として得た (64 mg、60%)。LC-MS: $m/z = 428.3$ [$M+H$]⁺。

40

【1 4 5 0】

(R)-5-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)-N-(1-adamantan-1-yl)pyridazin-3-yl hydrochloride。(R)-tert-butyl methyl (1-(6-(1-adamantan-1-ylamino)pyridazin-4-yl)pyrrolidin-3-yl) carbamate (120 mg、0.28 mmol) を MeOH (4 mL) に溶かし、7N HCl/Et₂O 溶液 (20 mL) を加えた。得られた溶液を周囲温度で 18 時間攪拌した。溶媒を濃縮して、所望の生成物を薄黄色の固体として得た (73 mg、60%)。MS (ESI): C₁₉H₂₉N₅ の質量計算値: 327.48; m/z 実測値: 328.3

50

$M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.15 (s, 1H)、6.12 (s, 1H)、4.08–3.60 (m, 5H)、2.84 (s, 3H)、2.61–2.56 (m, 1H)、2.42–2.38 (m, 1H)、2.20 (s, 3H)、2.10 (s, 6H)、1.87–1.77 (m, 6H)。

【1451】

実施例414～416の化合物は、実施例413と同様に作製された。

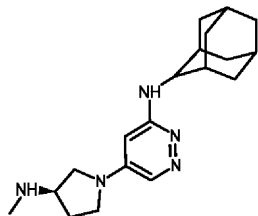
【1452】

実施例414：(R)-5-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-N-(2-アダマンチル)ピリダジン-3-アミンジヒドロクロリド。

【1453】

10

【化438】



【1454】

MS (ESI) : $C_{19}H_{29}N_5$ の質量計算値 : 327.48 ; m/z 実測値 : 328.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.15 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、6.26 (s, 1H)、4.08–3.60 (m, 6H)、2.84 (s, 3H)、2.60–2.56 (m, 1H)、2.42–2.37 (m, 1H)、2.11–1.85 (m, 12H)、1.76–1.71 (m, 2H)。

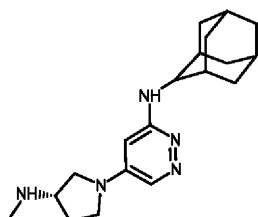
20

【1455】

実施例415：(S)-5-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-N-(2-アダマンチル)ピリダジン-3-アミンジヒドロクロリド。

【1456】

【化439】



30

【1457】

MS (ESI) : $C_{19}H_{29}N_5$ の質量計算値 : 327.48 ; m/z 実測値 : 328.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.15 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、6.26 (s, 1H)、4.91–3.61 (m, 6H)、2.84 (s, 3H)、2.63–2.56 (m, 1H)、2.42–2.37 (m, 1H)、2.11–1.85 (m, 12H)、1.75–1.71 (m, 2H)。

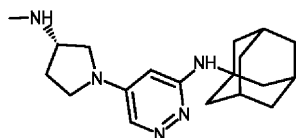
40

【1458】

実施例416：(S)-5-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-N-(1-アダマンチル)ピリダジン-3-アミンジヒドロクロリド。

【1459】

【化440】



【1460】

50

MS (ESI) : $C_{19}H_{29}N_5$ の質量計算値 : 327.48 ; m/z 実測値 : 328.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.15 (s, 1H)、6.12 (s, 1H)、4.08–3.60 (m, 5H)、2.84 (s, 3H)、2.61–2.56 (m, 1H)、2.42–2.38 (m, 1H)、2.38 (s, 3H)、2.10 (s, 6H)、1.87–1.77 (m, 6H)。

【1461】

組換え型ヒトヒスタミン H_4 受容体を用いた結合検定。

【1462】

この結合検定には、ヒト H_4 受容体 (NCBIアクセッション番号AF312230) を備えた、安定的又は一時的に形質移入されたSK-N-MC細胞からの細胞ペレットが使用された。細胞ペレットは50mM Tris/5mM EDTA緩衝液中で均質化され、800gスピンの上清を集め、30,000gで30分間遠心分離にかけた。ペレットを50mM Tris/5mM EDTA緩衝液で再び均質化した。競合的結合検定として、細胞膜を、 $2 \times K_D$ (10nM)、 $[^3H]$ ヒスタミン (特異的活性: 14.2~23 Ci/mmol) と共に、試験化合物あり又はなしで、45~60分間、4~25℃でインキュベートした。実験的に決定された適切な K_D 値 (Cheng and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 1973, 22 (23): 3099–3108 による) に基づいて、 K_i 値が計算された。膜は、96ウェルBrandel システムを使用して急速濾過によって回収するか (表1、Brandel)、又は、細胞ハーベスター (表1、細胞ハーベスター) で、0.5% ポリエチレンイミン (PEI) で処理したWhatman GF/Cフィルター若しくはフィルタープレートを使用し、氷冷した50mM Tris/5mM EDTA緩衝液で4回洗った。フィルターを乾燥させ、シンチラントと混合し、放射能カウントを測定した。これらの検定で試験した化合物の結果を、得られた結果の平均として表1に示す (NT=試験せず、ND=測定せず)。化合物は、遊離塩基、塩酸塩、又はトリフルオロ酢酸の形態で試験され、活性には有意な差はなかった。活性が特定の値より大きい (>) と記載されている場合、その値は試験された最高濃度である。

【1463】

10

20

【表 1 - 1】

表 1

実施例No.	細胞ハーベスター K _i (nM)	Brandel K _i (nM)	実施例No.	細胞ハーベスター K _i (nM)	Brandel K _i (nM)
1	0. 5	1	210	295. 8	
2	3. 83		211	1. 684	
3	7. 26		212	274. 6	
4	4. 9		213	156. 7	
5	8. 9		214	415. 9	
6	35. 1		215	69. 65	
7	13. 7		216	1434	
8	10. 6		217	24. 27	
9	0. 4	1	218	2. 615	
10	0. 5	0. 5	219	187. 7	
11	12. 9		220	6. 48	
12	19. 2		221	853. 2	
13	26. 2		222	67. 29	
14	114. 39		223	722. 6	
15	148. 9	54. 3	224	238. 7	
16	48. 19		225	75. 06	
17	375. 49		226	3. 813	
18	527. 35		227	259. 5	
19	NT	45. 3	228	31. 76	
20	NT	3. 5	229	>10, 000	
21	NT	51. 4	230	275. 9	
22	1. 5	1. 7	231	8. 412	
23	2. 7		232	716	
24	3. 32		233	215	
25	3. 8		234	7259	
26	5. 5		235	409. 3	
27	67. 7		236	47. 35	
28	8. 4		237	584. 5	
29	58. 51		238	555. 4	
30	91. 79	42. 4	239	700. 8	

【 1 4 6 4 】

【表 1 - 2】

(表 1 の続き)

実施例No.	細胞ハーベスター K _i (nM)	Brandel K _i (nM)	実施例No.	細胞ハーベスター K _i (nM)	Brandel K _i (nM)
31	76. 9	69. 02	240	54. 34	
32	1. 69	3. 08	241	837. 5	
33	0. 9		242	>10, 000	
34	18. 1		243	167	
35	74. 7	25. 6	244	3883	
36	103. 8	91. 31	245	227. 7	
37	247. 12		246	395. 4	
38	275. 42		247	1. 41	
39	554. 24		248	NT	
40	790. 32		249	257. 4	
41	2. 2		250	658. 9	
42	31. 8		251	79. 38	
43	3. 3		252	190. 4	
44	85. 7	31. 5	253	4. 33	
45	7. 1		254	27. 54	
46	8. 4		255	1944	
47	33. 2		256	616. 8	
48	26. 7		257	64. 49	
49	27. 6		258	>10, 000	
50	33. 2		259	5. 148	
51	123. 11		260	>10, 000	
52	33. 4		261	3563	
53	85. 7	24. 3	262	22. 07	
54	87. 9		263	3091	
55	101. 79	137. 5	264	>10, 000	
56	567. 81		265	1. 71	
57	139. 7		266	14. 47	
58	341. 9		267	1529	
59	190. 11		268	246. 5	

【 1 4 6 5】

【表 1 - 3】

(表 1 の続き)

実施例No.	細胞ハーベスター K _i (nM)	Brandel K _i (nM)	実施例No.	細胞ハーベスター K _i (nM)	Brandel K _i (nM)
60	341. 9		269	2099	
61	>10, 000		270	3. 526	
62	>10, 000		271	189. 3	
63	292. 69		272	2102	
64	65. 19	39	273	3166	
65	68. 6	46. 3	274	10. 57	
66	56. 79	12. 2	275	8. 548	
67	275. 42		276	1638	
68	36. 7		277	97. 04	
69	>10, 000		278	7. 29	
70	73	240. 27	279	275. 6	
71	377. 14		280	9. 955	
72	376. 27		281	21. 26	
73	0. 7	2	282	173. 2	
74	1. 2		283	162. 4	
75	1. 5		284	42. 33	
76	1. 8		285	140. 9	
77	3. 3		286	88. 28	
78	6		287	98. 92	
79	11. 6		288	39. 47	
80	23. 5		289	409. 7	
81	24. 7		290	1479	
82	45. 5		291	238. 9	
83	195. 79		292	7. 01	
84	33. 3		293	60. 94	
85	18. 2		294	103. 3	
86	33. 7		295	162. 9	
87	33. 7		296	64. 23	

【 1 4 6 6 】

【表 1 - 4】

(表 1 の続き)

実施例No.	細胞ハーベスター K _i (nM)	Brandel K _i (nM)	実施例No.	細胞ハーベスター K _i (nM)	Brandel K _i (nM)
88	42. 7		297	1556	
89	69. 29	26. 2	298	>10, 000	
90	105. 61	68. 9	299	146. 2	
91	182. 18		300	1857	
92	615. 32		301	202. 1	
93	701. 62		302	98. 12	
94	868. 36		303	416. 8	
95	15	15	304	310. 4	
96	1	1	305	1059	
97	5. 9	5. 9	306	7216	
98	4. 8	4. 8	307	535. 7	
99	23. 9	23. 9	308	18. 43	
100	31	31	309	1597	
101	>10, 000	>10, 000	310	620. 8	
102	45. 93		311	226. 3	
103	167. 9		312	546. 8	
104	1053		313	>10, 000	
105	165		314	>10, 000	
106	193. 9		315	1919	
107	69. 91		316	275. 4	
108	140. 6		317	929. 8	
109	63. 96		318	1237	
110	837. 2		319	478. 3	
111	93. 55		320	4314	
112	236. 1		321	626. 2	
113	139. 5		322	88. 05	
114	45. 39		323	>10, 000	
115	931. 7		324	898. 7	
116	7. 532		325	797. 8	

【 1 4 6 7 】

【表 1 - 5】

(表 1 の続き)

実施例No.	細胞ハーベスター K _i (nM)	Brandel K _i (nM)	実施例No.	細胞ハーベスター K _i (nM)	Brandel K _i (nM)
117	246. 5		326	2743	
118	>10, 000		327	95. 32	
119	22. 87		328	1677	
120	302. 7		329	>10, 000	
121	1. 569		330	2586	
122	64. 71		331	96. 73	
123	2. 038		332	1658	
124	155. 4		333	>10, 000	
125	2. 096		334	2574	
126	19. 84		335	>10, 000	
127	1. 659		336	>10, 000	
128	843. 9		337	>10, 000	
129	141. 4		338	>10, 000	
130	849. 2		339	219. 7	
131	820. 4		340	2033	
132	1544		341	>10, 000	
133	128. 9		342	936. 4	
134	696. 8		343	>10, 000	
135	15. 91		344	>10, 000	
136	193. 2		345	1316	
137	1378		346	>10, 000	
138	23. 82		347	>10, 000	
139	7. 958		348	>10, 000	
140	135. 3		349	>10, 000	
141	2322		350	1723	
142	7094		351	205. 8	
143	266. 8		352	>10, 000	
144	2533		353	105. 6	
145	923		354	2131	
146	34. 09		355	2900	
147	6. 662		356	1597	

【 1 4 6 8 】

【表 1 - 6】

(表 1 の続き)

実施例No.	細胞ハーベスター K _i (nM)	Brandel K _i (nM)	実施例No.	細胞ハーベスター K _i (nM)	Brandel K _i (nM)
148	249. 8		357	4370	
149	23. 84		358	>10, 000	
150	29. 71		359	161. 3	
151	1459		360	1171	
152	2297		361	1227	
153	43. 57		362	2212	
154	203. 6		363	4727	
155	744. 5		364	1743	
156	413. 3		365	508. 1	
157	2144		366	>10, 000	
158	3485		367	866. 9	
159	265. 9		368	290. 4	
160	86. 7		369	619. 4	
161	1301		370	223. 6	
162	7. 137		371	130. 3	
163	277. 7		372	138. 6	
164	36. 2		373	143. 1	
165	731. 9		374	297. 8	
166	>10, 000		375	66. 75	
167	34. 91		376	>10, 000	
168	483. 1		377	698. 9	
169	9. 672		378	6. 164	
170	143. 8		379	296	
171	3. 893		380	54. 29	
172	13. 74		381	5. 51	
173	745. 2		382	138. 5	
174	19. 09		383	596	
175	816. 3		384	2004	
176	457. 7		385	258. 8	
177	522. 9		386	283. 9	
178	242. 8		387	835. 1	

【 1 4 6 9 】

【表 1 - 7】

(表 1 の続き)

実施例No.	細胞ハーベスター K _i (nM)	Brandel K _i (nM)	実施例No.	細胞ハーベスター K _i (nM)	Brandel K _i (nM)
179	788. 2		388	293. 4	
180	116. 4		389	1745	
181	9. 066		390	>10, 000	
182	45. 41		391	36. 47	
183	15. 64		392	18. 35	
184	1. 576		393	1807	
185	1732		394	633. 6	
186	690. 6		395	1902	
187	71. 55		396	380. 5	
188	449. 7		397	353. 4	
189	5. 729		398	347. 4	
190	1. 678		399	3941	
191	3. 575		400	2152	
192	2. 419		401	79. 31	
193	15. 97		402	>10, 000	
194	5. 07		403	>10, 000	
195	7. 75		404	4303	
196	224. 5		405	>10, 000	
197	17. 34		406	178. 1	
198	54. 99		407	823. 6	
199	2300		408	>10, 000	
200	859. 9		409	>10, 000	
201	62. 29		410	>10, 000	
202	194. 5		411	NT	
203	61. 38		412	5. 6	
204	NT		413	NT	
205	no data		414	NT	
206	44. 85		415	NT	
207	191. 1		416	NT	
208	0. 86				
209	1458				

【 1 4 7 0 】

細胞系 c A M P 検定

レポーター遺伝子作成物及びヒトH4受容体完全コード領域を発現するS K-N-M C細胞株が作製された(N C B I アクセション番号A F 3 1 2 2 3 0)。レポーター遺伝子は、環状AMP反応性要素の制御下にあるβ-ガラクトシダーゼである。細胞は、検定の前の晩に、96ウェルプレートに接種された。全検定について、作動薬としてヒスタミ

10

20

30

40

50

ンが使用された。H4受容体については、フォルスコリン刺激によるcAMP産生の阻害が測定された。拮抗作用の測定については、化合物を加え、10分後に作動薬を加えた。これは細胞培地に直接加えられた。ヒスタミンを加えてから10分後に、フォルスコリン（最終濃度5 μ M）を加えた。細胞をインキュベーターに戻し、37 $^{\circ}$ Cで6時間維持した。次に培地を吸引し、細胞を200mLのリン酸緩衝生理食塩水（PBS）で洗った。25 μ Lの0.1X検定緩衝液（10mMリン酸ナトリウム、pH 8、0.2mM MgSO₄、及び0.01mM MnCl₂）で細胞を溶解し、室温で10分間インキュベートした。次に細胞を10分間、100 μ Lの1X検定緩衝液（0.5%（v/v）Triton X-100及び40mM β -メルカプトエタノールを含む）でインキュベートした。25 μ Lの1mg/mL基質溶液（クロロフェノールレッド β -D-ガラクトピラノシド；Roche Applied Science, Indianapolis, IN）を用いて発色させた。この色を、570nmでの吸光度を測定することによって、マイクロプレートリーダー上で定量した。Prism（GraphPad Software, San Diego, CA）を使用し、濃度-反応曲線それぞれのデータを、S字状曲線にフィットさせ、最大反応、ヒル係数、及びEC₅₀を得た。作動薬の個々の濃度-反応曲線で、3～5個の拮抗薬濃度から、投与量比が計算された。シルドプロットを使用して、見かけのpA₂値が計算された（ND＝未決定）。この検定で試験された化合物の結果を表2に示す。

【1471】

【表2】

実施例No.	pA ₂
2	ND
3	8.7
4	8.86
12	8.5
20	7.7
22	9.24
32	11
33	ND
95	7.8
162	8.1
189	8
193	7.9
201	7.7
203	7.8
217	7.5
220	7.6
228	7.4
231	9
257	7.3
308	7.1
331	7.4
380	7.2
381	8.1
392	8.1

【1472】

実施例に言及することで本発明を例証してきたが、本発明を上記で行った詳細な説明に限定することを意図するものでないと理解する。

【1473】

糖尿病誘発された肥満マウスモデルにおけるインスリン抵抗性

糖尿病誘発された肥満（DIO）マウスモデルにおけるインスリン抵抗性の治療について、H4R拮抗薬の5-フルオロ-4-メチル-2-〔5-メチル-2-〔4-（1-メチル-ピペリジン-4-イル）-ブトキシ〕-ピリジン-4-イル〕-1H-ベンゾイミダゾール（米国特許第7,432,378号、実施例165）の投与の効果が試験された。5-フルオロ-4-メチル-2-〔5-メチル-2-〔4-（1-メチル-ピペリジン-4-イル）-ブトキシ〕-ピリジン-4-イル〕-1H-ベンゾイミダゾール（20mg/kg PO）は、満腹時及び空腹時のグルコースレベルを有意に低下させ、インスリン耐性試験により測定されたインスリン感受性を改善した。5-フルオロ-4-メチル-2-〔5-メチル-2-〔4-（1-メチル-ピペリジン-4-イル）-ブトキシ〕-ピリジン-4-イル〕-1H-ベンゾイミダゾールは、肝臓中の脂肪量を有意に減少させ、MCP-1及びTNF- α の発現を低下させた。これらのデータは、H4R拮抗薬が、2型糖尿病及び関連する代謝性疾患の治療に対して有効な特性を有するという本請求を支持するものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 C 0 7 D 237/20 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4427 (2006.01)
 A 6 1 K 31/501 (2006.01)
 A 6 1 K 31/551 (2006.01)
 A 6 1 K 31/444 (2006.01)
 A 6 1 K 31/50 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 27/04 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 17/04 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 27/14 (2006.01)
 A 6 1 P 11/02 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 21/04 (2006.01)
 A 6 1 P 7/06 (2006.01)
 A 6 1 P 7/04 (2006.01)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)
 A 6 1 P 25/22 (2006.01)

F I

C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 237/20
 C 0 7 D 487/04 1 3 7
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/4427
 A 6 1 K 31/501
 A 6 1 K 31/551
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/50
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 37/04
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 27/04
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 17/04
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 27/14
 A 6 1 P 11/02
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 7/06
 A 6 1 P 7/04
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/22

(31)優先権主張番号 61/114,425

(32)優先日 平成20年11月13日(2008.11.13)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 シヤベズ, フランク

- アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 3 0 1 0 カマリロ・サンクレメントウェイ 1 1 1 1
(72)発明者 ダンフォード, ポール・ジェイ
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 7 5 ソラナビーチ・サウスリオスアベニュー 4 2 5
(72)発明者 グリーンスパン, アンドリュー・ジェイ
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 2 サンディエゴ・アパートメント 1 0 7・フィオルテラス 5 2 3 0
(72)発明者 メドウナ, ステイブン・ピー
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 9 サンディエゴ・パセオモントリル 9 9 7 5
(72)発明者 キロズ, ジョージ・エイ
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 5 4 2 プリンストン・スプリーストリート 1 2 5
(72)発明者 サバル, ブラド・エム
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 3 サンディエゴ・ロンダアベニュー 9 5 1 2
(72)発明者 テイズ, ケビン・エル
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 0 7 カーディフバイザシー・ビツグキヤニオンテラス 1 4 3 5
(72)発明者 サーモンド, ロビン・エル
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 0 7 サンディエゴ・ギゾットストリート 1 4 6 5
(72)発明者 ウエイ, ジャンメイ
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 9 サンディエゴ・センダパナセア 1 2 5 1 6
(72)発明者 ウオリン, ロナルド・エル
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 7 サンディエゴ・ロスロザルスストリート 1 6 3 0 9
(72)発明者 ツアン, シャオフ
中華人民共和国北京 1 0 2 2 0 6 シャンピンデイストリク・ライフサイエンスパークロード・ナンバー 2 9・ビルディングイー

審査官 村守 宏文

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 7 / 1 4 1 5 7 1 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 3 / 0 0 0 6 6 3 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 3 / 0 3 7 8 9 1 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 7 / 0 7 2 1 6 3 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 8 / 0 3 1 5 5 6 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 7 / 0 3 1 5 2 9 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 5 / 0 5 4 2 3 9 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
A 6 1 K
A 6 1 P
CAplus/REGISTRY (STN)