(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-538694
(P2024-538694A)
(43)公表日　令和6年10月23日(2024.10.23)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 401/12	*(2006.01)*	C07D	401/12	CSP　4C086
C07D 403/12	*(2006.01)*	C07D	403/12	
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D	401/14	
C07D 405/14	*(2006.01)*	C07D	405/14	
C07D 403/14	*(2006.01)*	C07D	403/14	

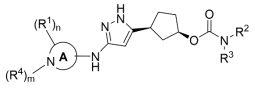
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全248頁）　最終頁に続く

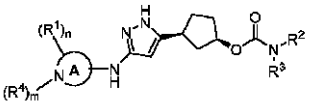
(21)出願番号　特願2024-520826(P2024-520826)
(86)(22)出願日　令和4年10月4日(2022.10.4)
(85)翻訳文提出日　令和6年4月9日(2024.4.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/077501
(87)国際公開番号　WO2023/060057
(87)国際公開日　令和5年4月13日(2023.4.13)
(31)優先権主張番号　63/252,394
(32)優先日　令和3年10月5日(2021.10.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　509012625
ジェネンテック， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ディーエヌエー ウェイ 1
(74)代理人　110002077
園田・小林弁理士法人
(72)発明者　グランドナー， ジェシカ マリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ 1， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド
(72)発明者　ジョンソン， ケヴィン エム．
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080， サウス サンフランシスコ， デ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　シクロペンチルピラゾールＣＤＫ２阻害剤

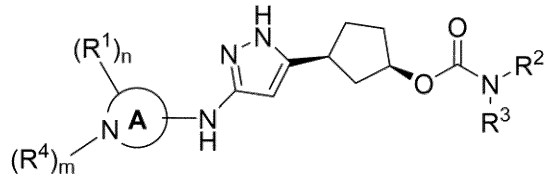
(57)【要約】
式（Ｉ）


（Ｉ）


(I)

の化合物およびその薬学的に許容され得る塩、それらを含む薬学的組成物、ならびにそれらの使用および調製が本明細書に記載されている。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：



（Ｉ）

（式中、
環Ａは、少なくとも１個のＮ環ヘテロ原子を有し、かつ０～２個のさらなるＮ環ヘテロ原子を有する６員ヘテロアリールであり；
各Ｒ^{1}は、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルコキシアルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｏ－Ｒ^{1c}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{1a}、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯの１もしくは２個のヘテロ原子を有する３～６員ヘテロシクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮもしくはＯの１もしくは２個のヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、各ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、０、１、２または３個のＲ^{1d}で置換されており；
各Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}は、独立して、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキルまたはＣ$_{1～6}$ハロアルキルであり；
Ｒ^{1c}は、それぞれ独立してＮおよびＯの１～２個のヘテロ原子を有する３～６員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{2}は、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯの１もしくは２個のヘテロ原子を有する３～６員ヘテロシクロアルキル、またはＣ$_{1～6}$アルキルアリールであり、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキルおよび前記アリールは、それぞれ独立して、０、１、２または３個のＲ^{2a}基で置換されており；
各Ｒ^{1d}およびＲ^{2a}は、独立して、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルまたはヒドロキシであり；
Ｒ^{3}は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキルまたはＣ$_{1～6}$ハロアルキルであり；
Ｒ^{4}は、水素、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{2～4}$アルコキシアルキルまたはＣ$_{1～3}$ハロアルキルであり；
下付き文字ｎは、整数０、１、２、３または４であり；
下付き文字ｍは、整数０または１である）
の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項２】
環Ａが、１個のＮ環ヘテロ原子を有し、任意で１～２個のさらなるＮ環ヘテロ原子を有する６員ヘテロアリールであり；
各Ｒ^{1}が、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルコキシアルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｏ－Ｒ^{1c}、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯの１もしくは２個のヘテロ原子を有する３～６員ヘテロシクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮもしくはＯの１もしくは２個のヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、各ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、０、１、２または３個のＲ^{1d}で置換されており；
各Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}が、独立して、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキルまたはＣ$_{1～6}$ハロアルキルであり；

Ｒ^{1c}が、それぞれ独立してＮおよびＯの１～２個のヘテロ原子を有する３～６員ヘテロシクロアルキルであり；

Ｒ^{2}が、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮもしくはＯの１もしくは２個のヘテロ原子を有する３～６員ヘテロシクロアルキルであり、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、０、１、２または３個のＲ^{2a}基で置換されており；

各Ｒ^{1d}およびＲ^{2a}が、独立して、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルまたはヒドロキシであり；

Ｒ^{3}が、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキルまたはＣ$_{1～6}$ハロアルキルであり；

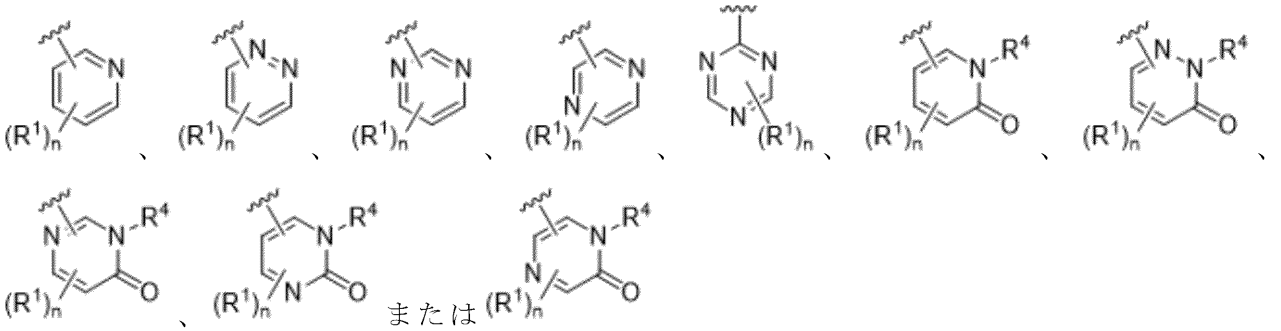
Ｒ^{4}が、水素、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{2～4}$アルコキシアルキルまたはＣ$_{1～3}$ハロアルキルであり；

下付き文字ｎが、整数０、１、２、３または４であり；

下付き文字ｍが、整数０または１である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項３】

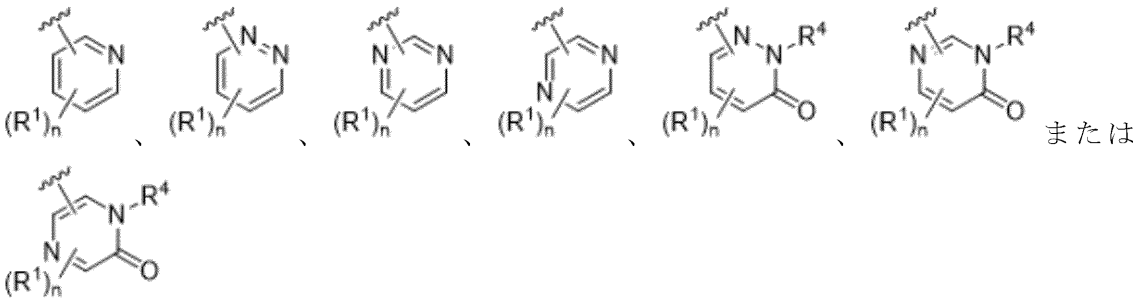
環Ａが、



である、請求項１または２に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項４】

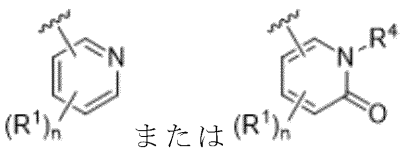
環Ａが、



である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項５】

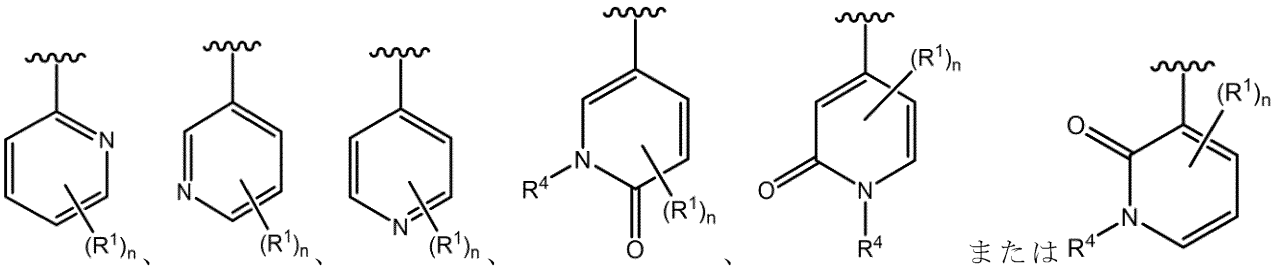
環Ａが、



である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項６】

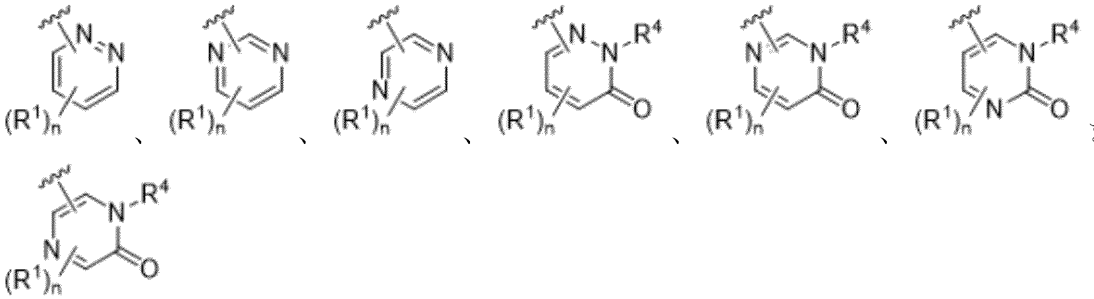
環Ａが、



である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項７】

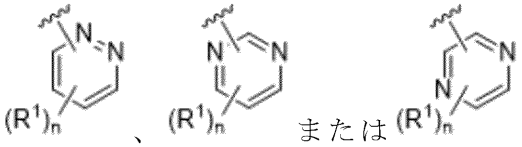
環Ａが、



である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項８】

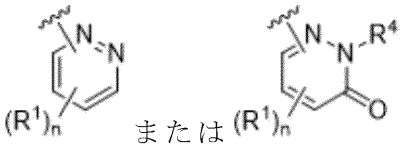
環Ａが、



である、請求項７に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項９】

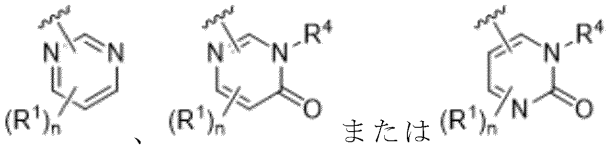
環Ａが、



である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

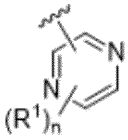
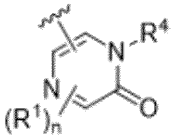
【請求項１０】

環Ａが、



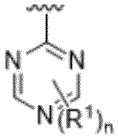
である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１１】
環Ａが、


または


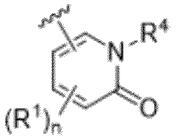
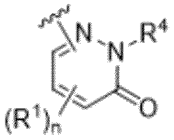
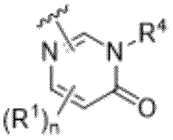
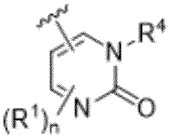
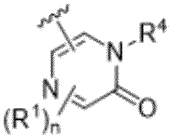
である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１２】
環Ａが、



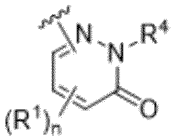
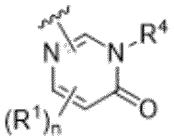
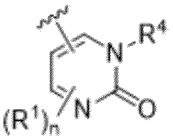
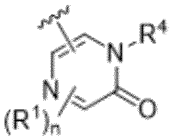
である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１３】
環Ａが、構造：


、

、

、

または


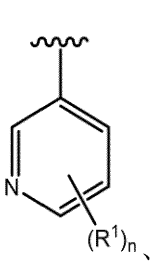
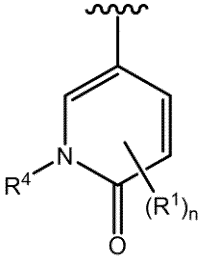
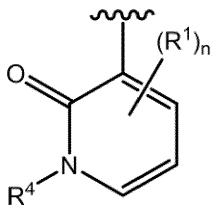
を有する、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１４】
環Ａが、構造：


、

、

または


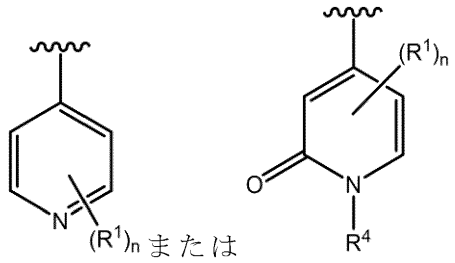
を有する、請求項１３に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１５】
環Ａが、構造：


、

または


を有する、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

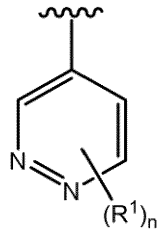
【請求項１６】
環Ａが、構造：



を有する、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１７】

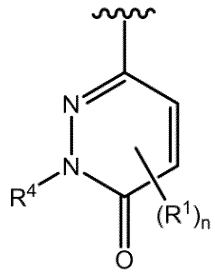
環Ａが、構造：



を有する、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１８】

環Ａが、構造：



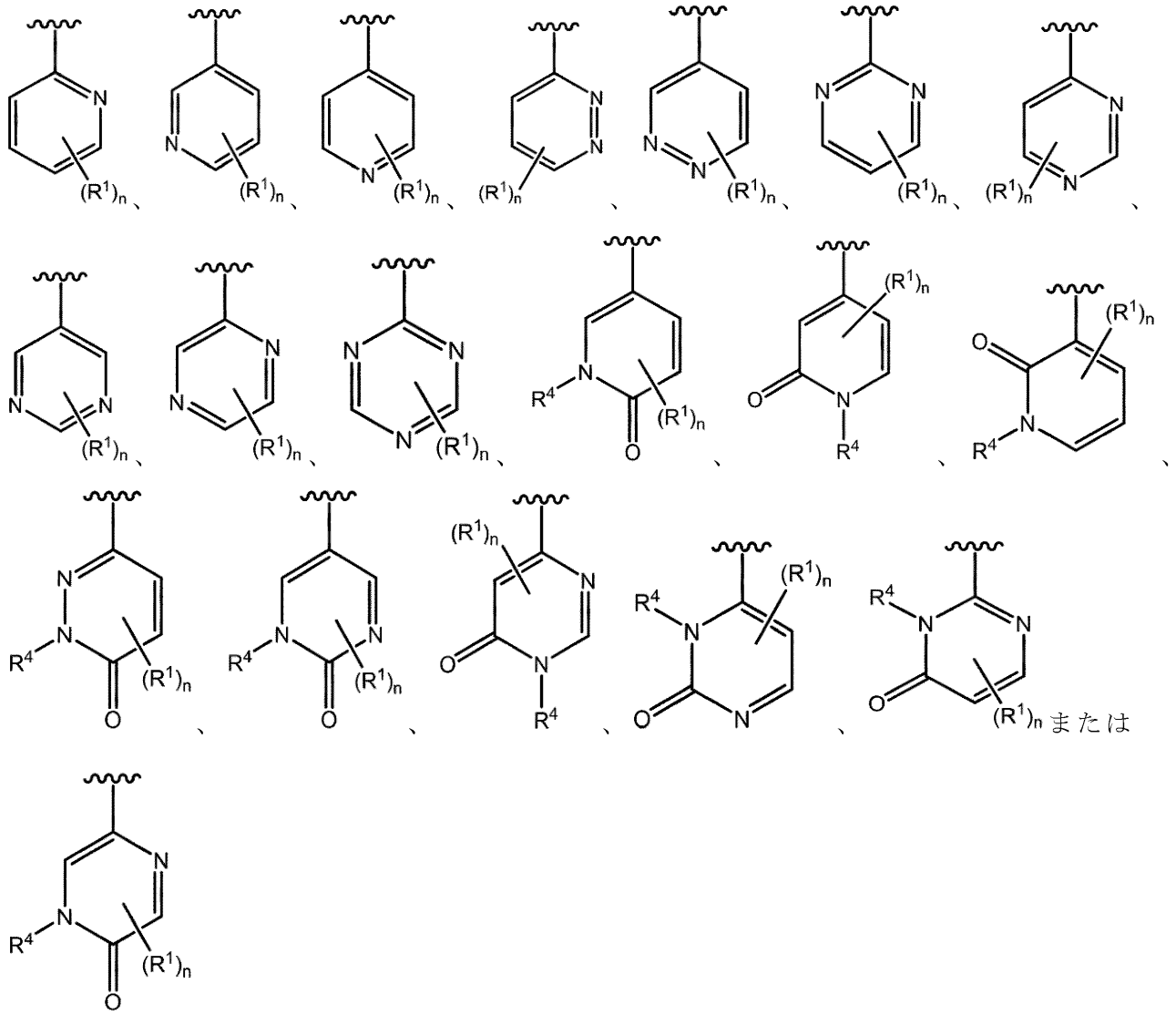
を有する、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１９】

環Ａが、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、ピリジン－２－オン、ピリダジン－３－オン、ピリミジン－２－オンまたはピラジン－２－オンである、請求項１または２に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項２０】

環Ａが、



であり；

各R^1が、独立して、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～3}$アルコキシ、$C_{1～3}$ヒドロキシアルキル、$C_{2～4}$アルコキシアルキル、ハロゲン、$C_{1～3}$ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－$C_{1～3}$アルキル－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｏ－R^{1c}、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{1a}$、$C_{3～5}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯの２個のヘテロ原子を有する６員ヘテロシクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮの２個のヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、各ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、０または１個のR^{1d}で置換されており；

各R^{1a}およびR^{1b}が、独立して、水素、$C_{1～3}$アルキルまたは$C_{1～3}$ハロアルキルであり；

R^{1c}が、ＮおよびＯの１個のヘテロ原子を有する４員ヘテロシクロアルキルであり；

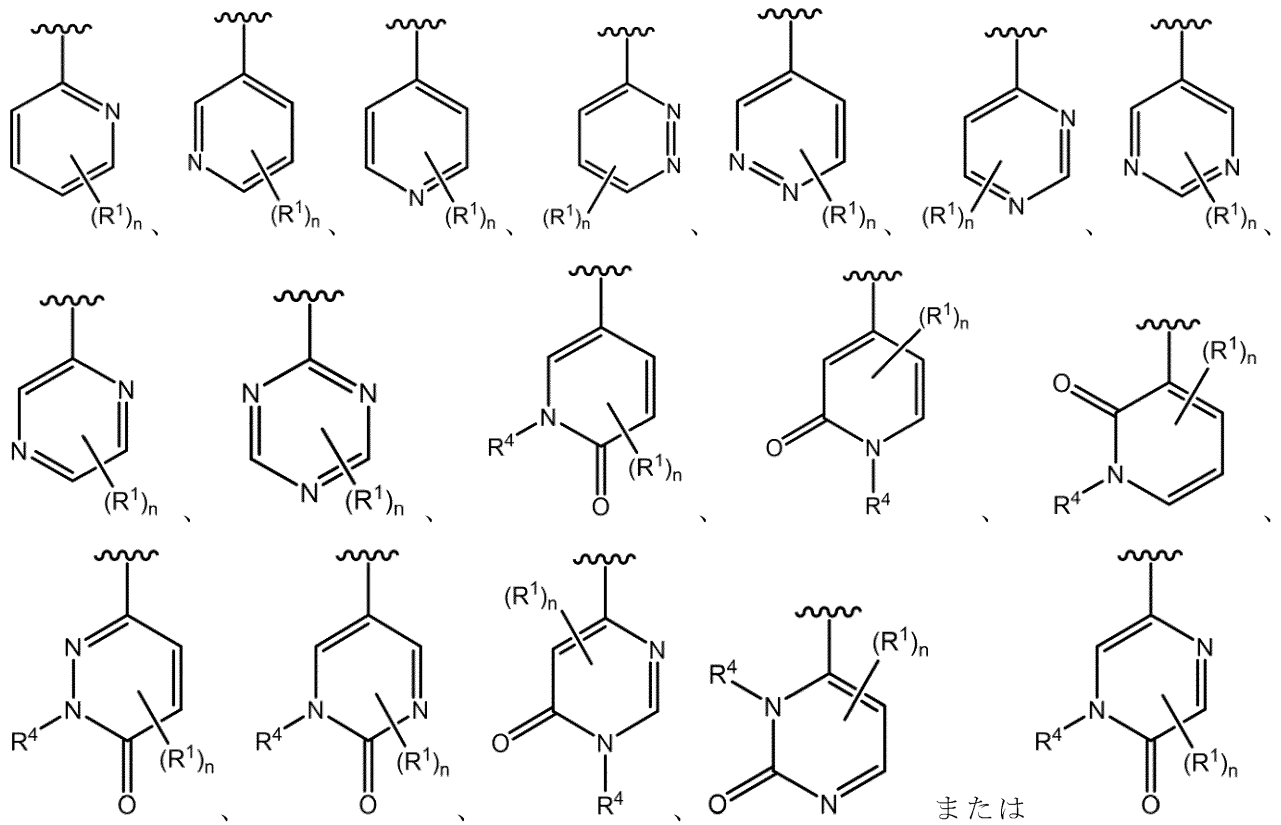
R^{1d}が、水素、$C_{1～6}$アルキル、ハロゲン、$C_{1～6}$ハロアルキルまたはヒドロキシであり；

R^4が、水素、$C_{1～4}$アルキル、$C_{2～4}$アルコキシアルキルまたは$C_{1～3}$ハロアルキルであり；

下付き文字ｎが、整数０、１、２、３または４である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項２１】

環Ａが、



であり；

各R^1が、独立して、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～3}$アルコキシ、$C_{1～3}$ヒドロキシアルキル、$C_{2～4}$アルコキシアルキル、ハロゲン、$C_{1～3}$ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－$C_{1～3}$アルキル－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｏ－R^{1c}、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{1a}$、$C_{3～5}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯの２個のヘテロ原子を有する６員ヘテロシクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮの２個のヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、各ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、０または１個のR^{1d}で置換されており；

各R^{1a}およびR^{1b}が、独立して、水素、$C_{1～3}$アルキルまたは$C_{1～3}$ハロアルキルであり；

R^{1c}が、ＮおよびＯの１個のヘテロ原子を有する４員ヘテロシクロアルキルであり；

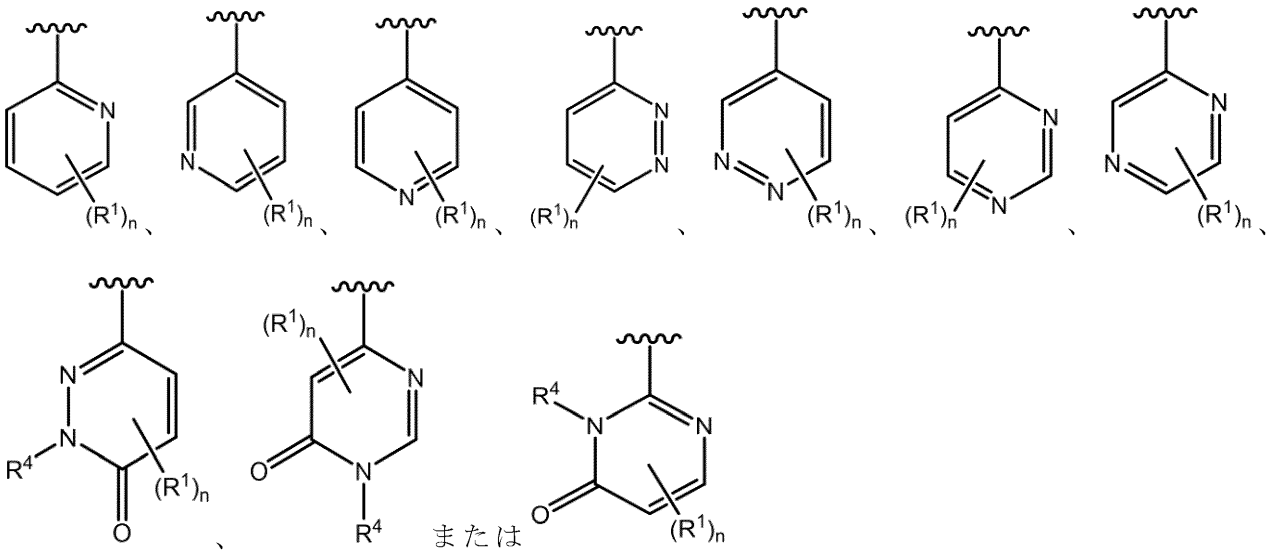
R^{1d}が、水素、$C_{1～6}$アルキル、ハロゲン、$C_{1～6}$ハロアルキルまたはヒドロキシであり；

R^4が、水素、$C_{1～4}$アルキル、$C_{2～4}$アルコキシアルキルまたは$C_{1～3}$ハロアルキルであり；

下付き文字ｎが、整数０、１、２、３または４である、請求項１または２０に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項２２】

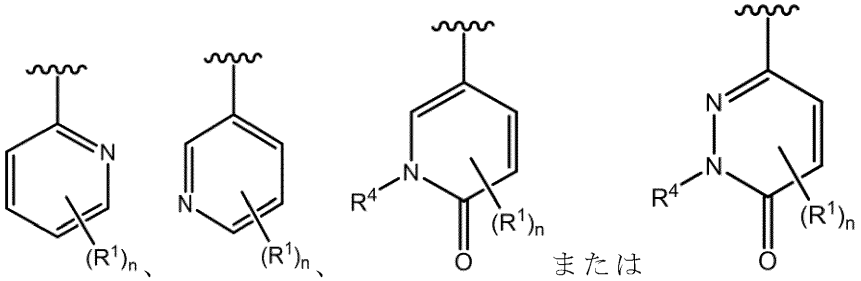
環Ａが、



である、請求項１または２０に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項２３】

環Ａが、

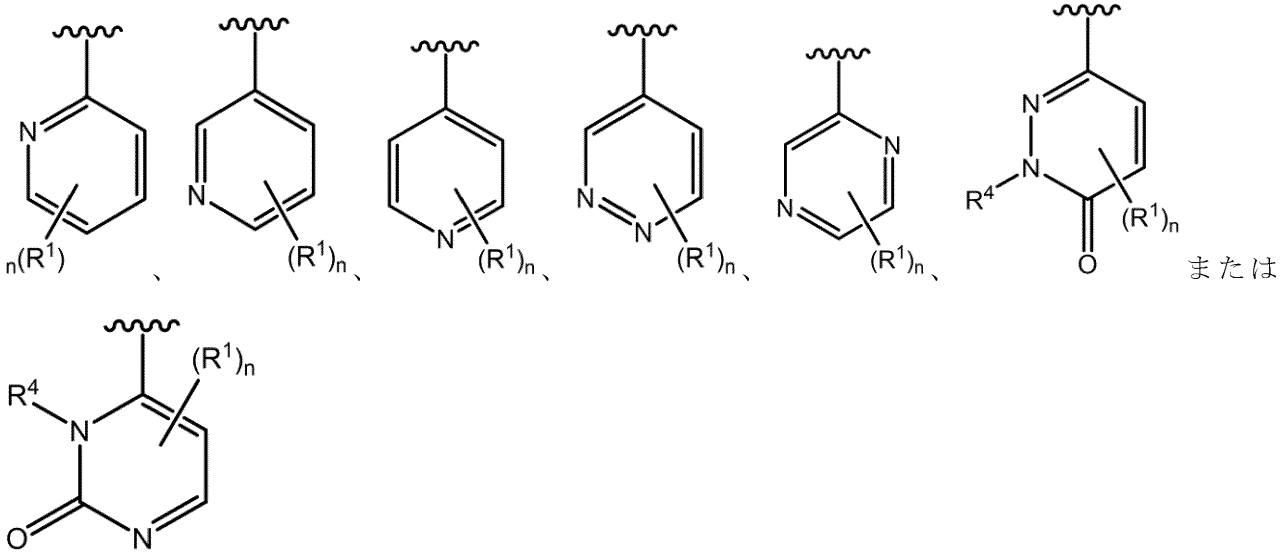


であり；

下付き文字ｎが、整数０、１、２、３または４である、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項２４】

環Ａが、

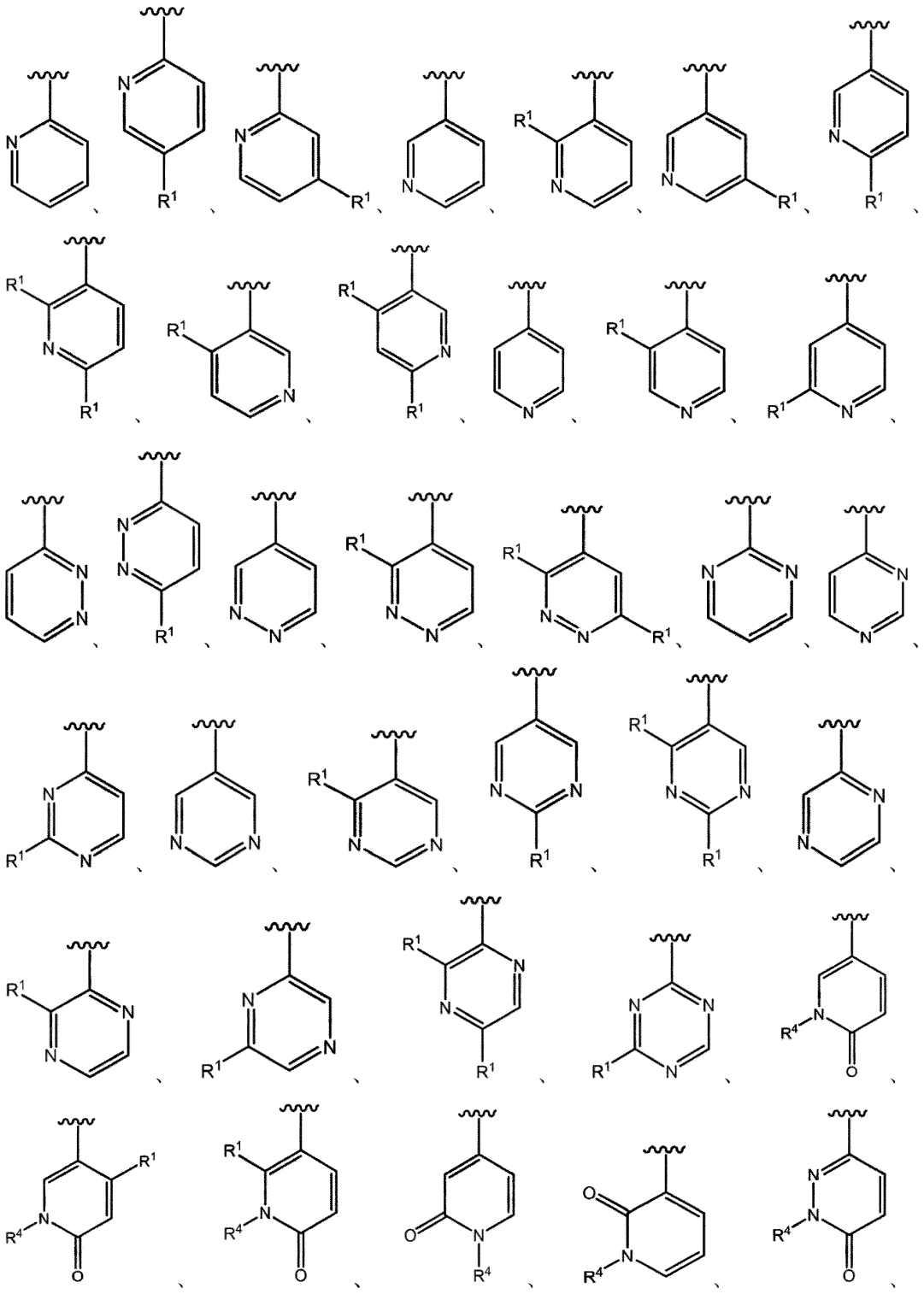


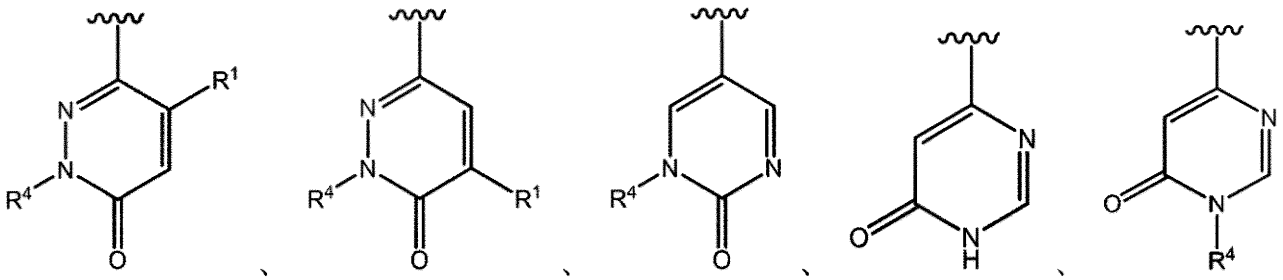
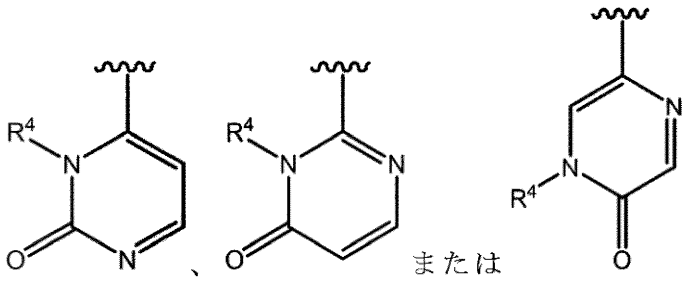
であり；

下付き文字ｎが、整数０、１、２、３または４である、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項２５】

環Ａが、

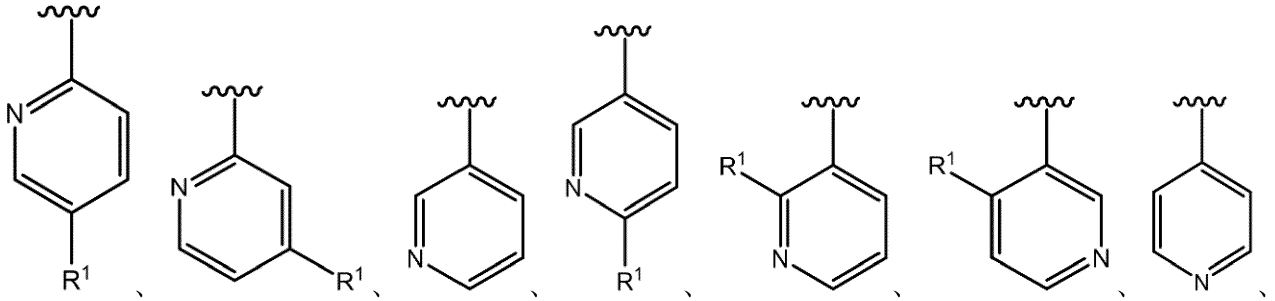
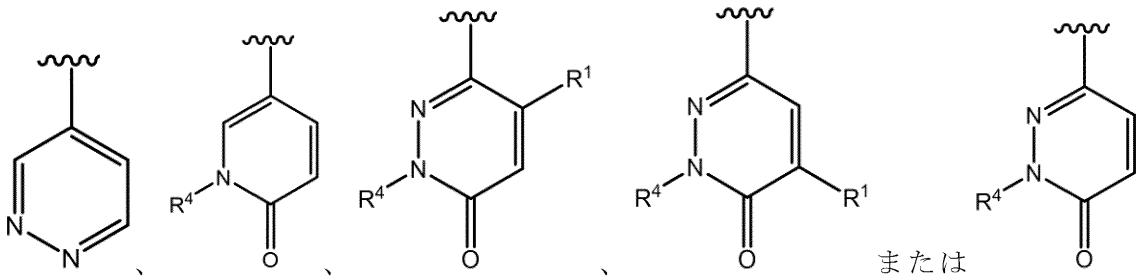


である、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項２６】

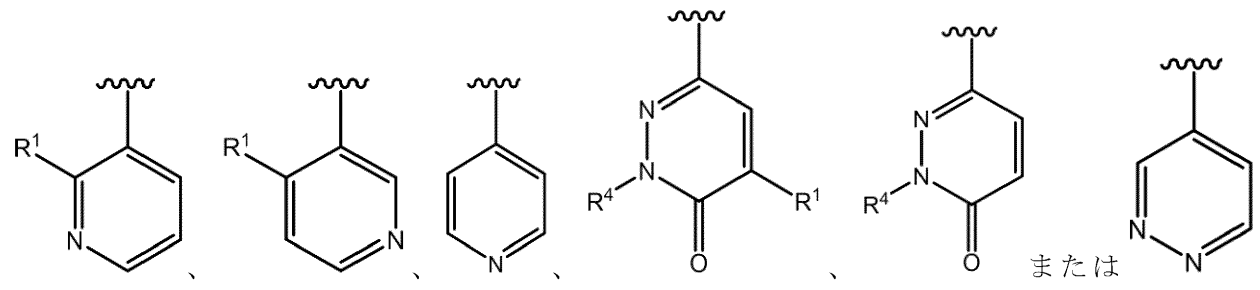
環Ａが、

である、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項２７】

環Ａが、

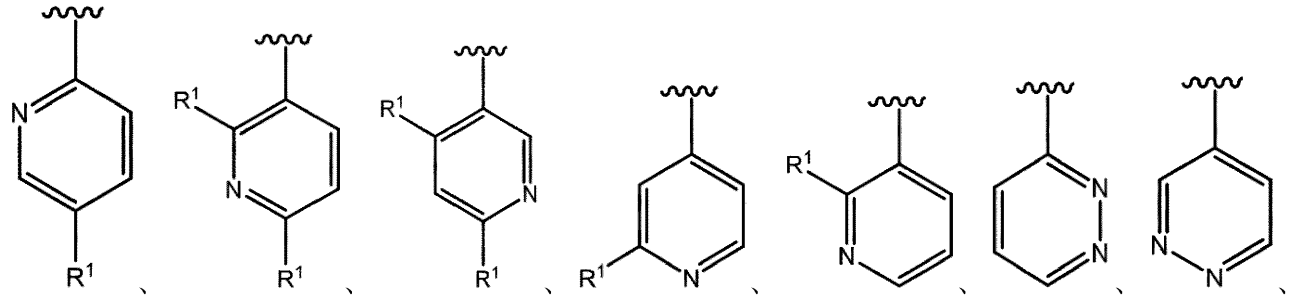


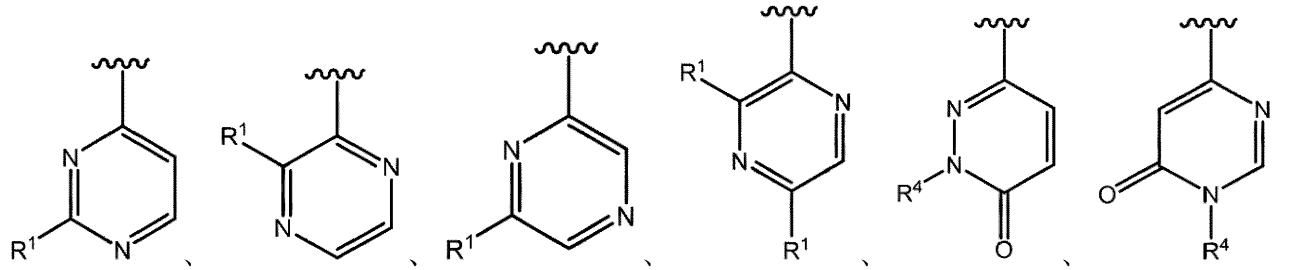
である、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

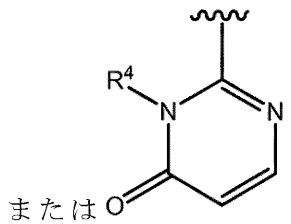
である、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項２８】

環Ａが、





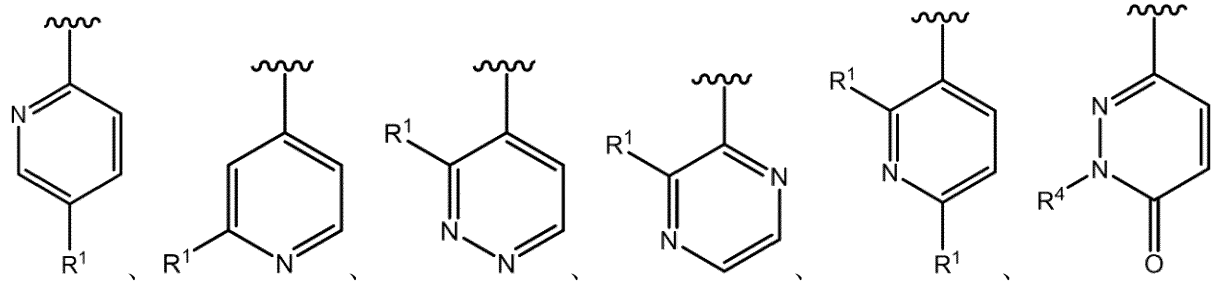


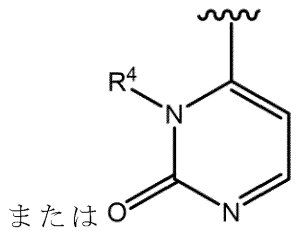
または

である、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項２９】

環Ａが、





または

である、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項３０】

各Ｒ^{1}が、独立して、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$ヒドロキシアル

キル、ハロゲン、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－$C_{1\sim3}$アルキル－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{1a}$、$C_{3\sim5}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯの２個のヘテロ原子を有する６員ヘテロシクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮの２個のヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、各ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールが、０または１個のR^{1d}で置換されており；

各R^{1a}およびR^{1b}が、独立して、水素、$C_{1\sim3}$アルキルまたは$C_{1\sim3}$ハロアルキルであり；

R^{1d}が、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、ハロゲン、$C_{1\sim6}$ハロアルキルまたはヒドロキシである、請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項３１】

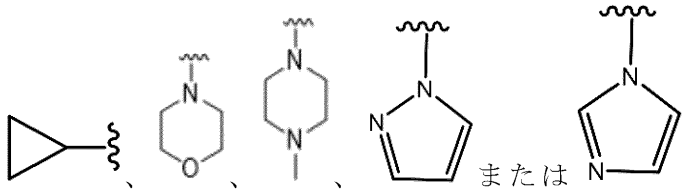
各R^1が、独立して、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim3}$アルコキシ、$C_{1\sim3}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－$C_{1\sim3}$アルキル－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{1a}$、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ピペラジン、モルホリン、ジオキサン、ピラゾールまたはイミダゾールであり、前記ピペラジンは、０または１個のR^{1d}で置換されており；

各R^{1a}およびR^{1b}が、独立して、水素またはＭｅであり；

R^{1d}が、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、ハロゲン、$C_{1\sim6}$ハロアルキルまたはヒドロキシである、請求項１～３０のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項３２】

R^1が、独立して、Ｍｅ、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、



である、請求項１～３１のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項３３】

R^4が、水素または$C_{1\sim4}$アルキルである、請求項１～３２のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項３４】

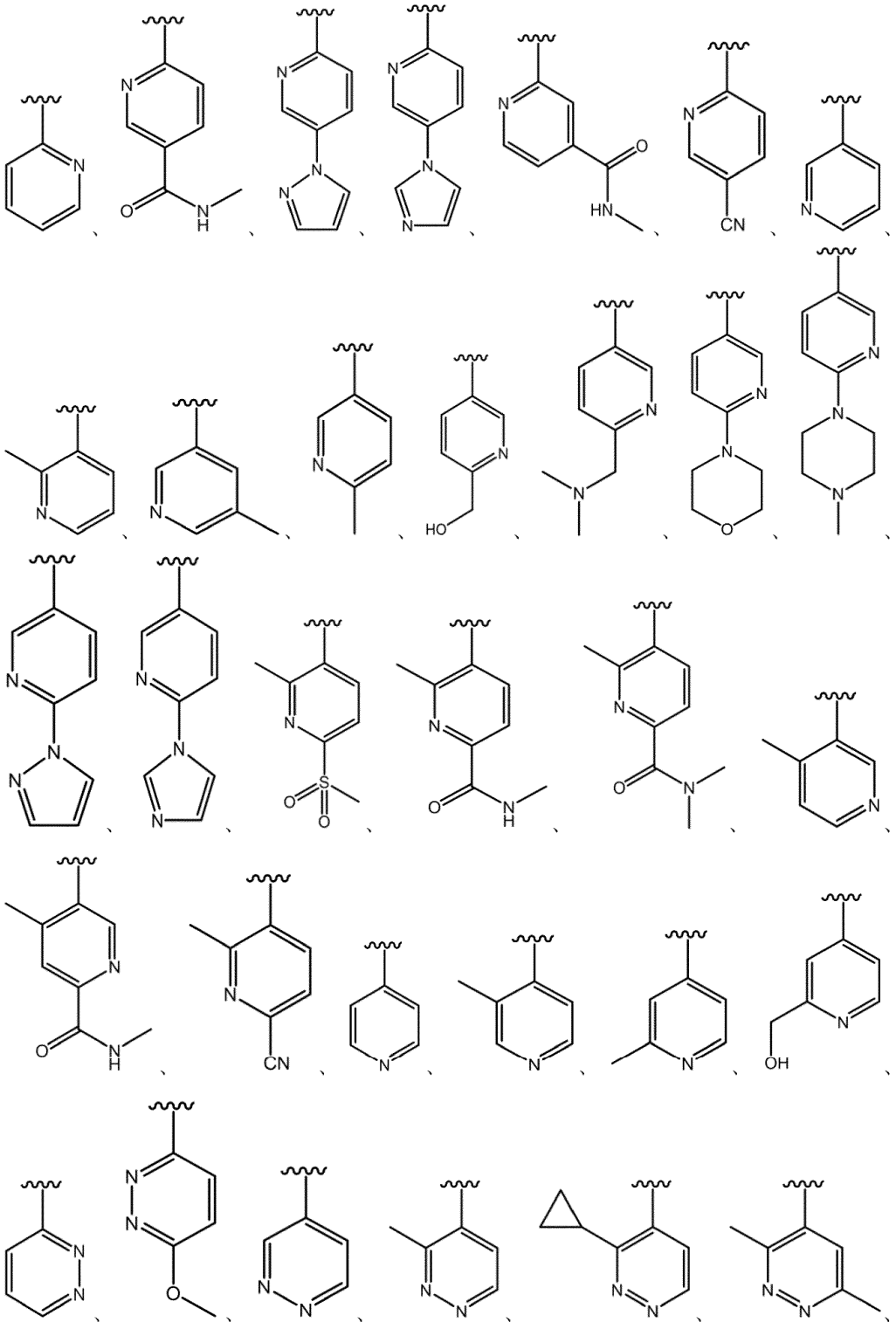
R^4が、水素、Ｍｅ、ＥｔまたはｉＰｒである、請求項１～３３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

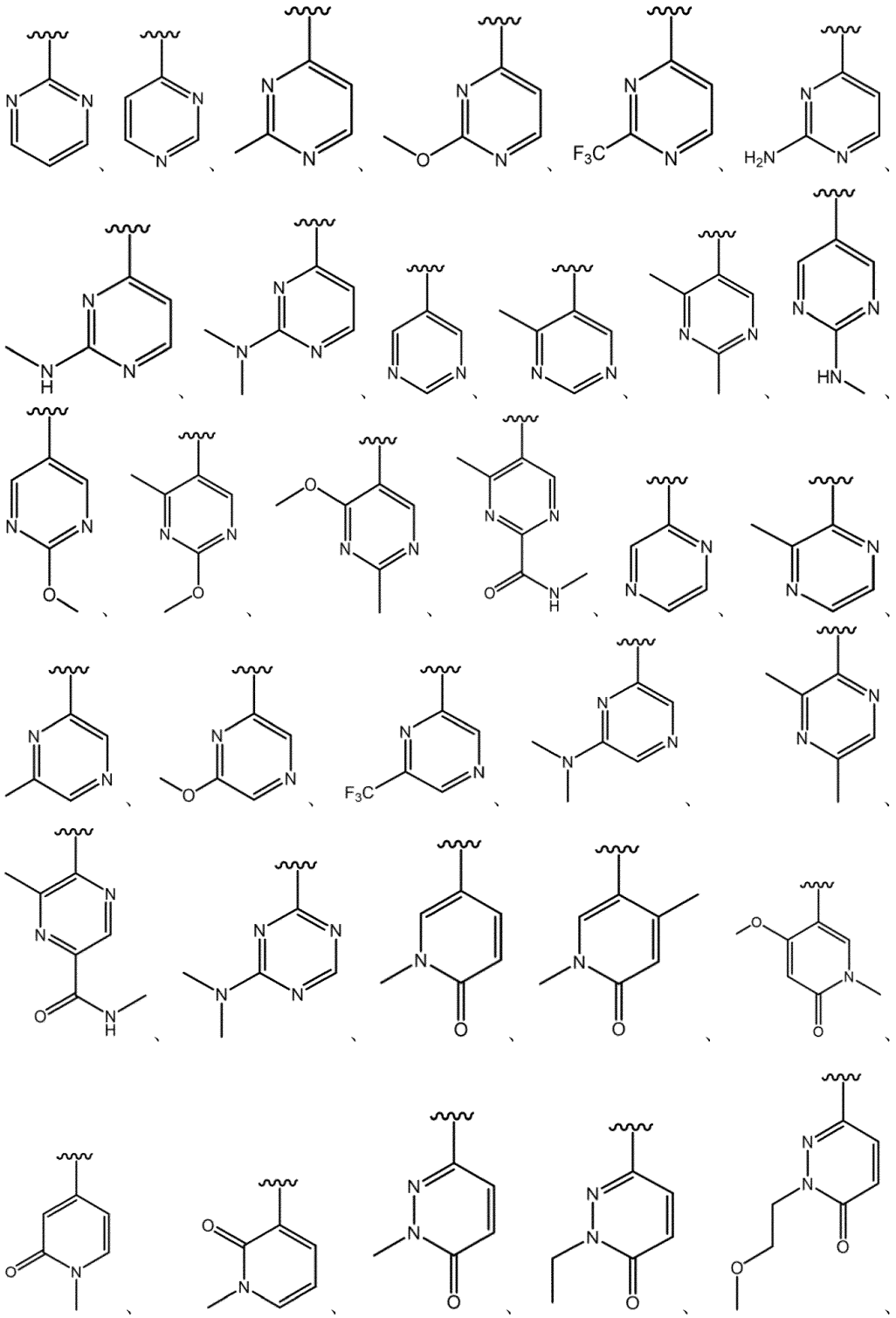
【請求項３５】

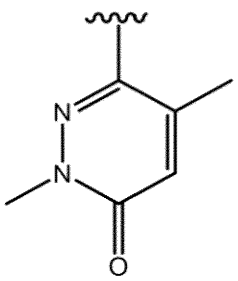
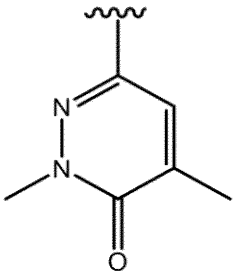
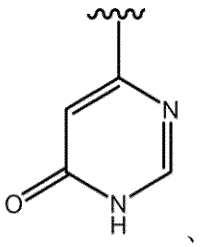
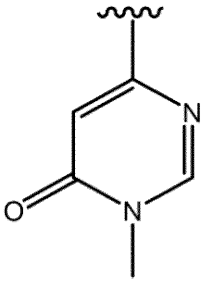
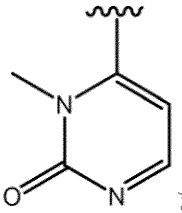
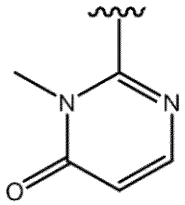
R^4が、水素またはＭｅである、請求項１～３４のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項３６】

環Ａが、





、、、、または

である、請求項１～３５のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項３７】

R^2が、独立して、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、ＮもしくはＯの１個のヘテロ原子を有する４、５もしくは６員ヘテロシクロアルキル、または$C_{1\sim4}$アルキルアリールであり、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキルおよびアリールは、それぞれ独立して、０、１、２または３個のR^{2a}基で置換されており；

各R^{2a}が、独立して、$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$ハロアルキルまたはヒドロキシである、請求項１～３６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項３８】

R^2が、独立して、$C_{1\sim4}$アルキルまたは$C_{3\sim6}$シクロアルキルであり、前記シクロアルキルは、０または１個のR^{2a}基で置換されており；

R^{2a}が$C_{1\sim3}$アルキルである、請求項１～３７のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項３９】

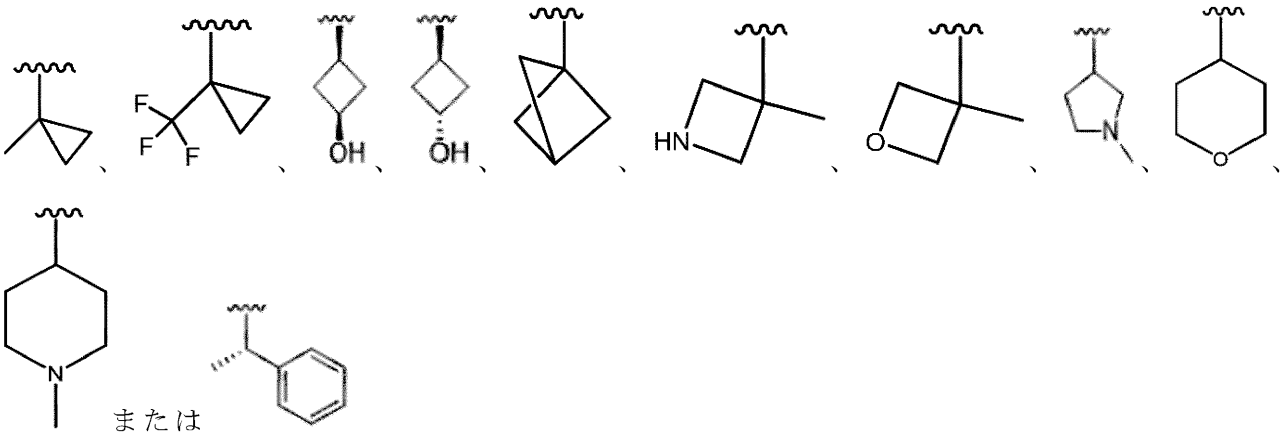
R^2が、独立して、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピランまたはフェニルエチルであり、前記シクロプロピルおよびシクロブチルは、それぞれ独立して、０または１個のR^{2a}基で置換されており、各R^{2a}は、Ｍｅ、CF_3または－ＯＨであり、前記アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、オキセタン、テトラヒドロフランまたはテトラヒドロピランは、それぞれ独立して、０または１個のＭｅ基で置換されている、請求項１～３８のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項４０】

R^2が独立して、$C_{3\sim4}$アルキル、シクロプロピル、シクロブチルまたはビシクロ［１．１．１］ペンチルであり、前記シクロプロピルおよびシクロブチルは、それぞれ独立して、０または１個のＭｅ基で置換されている、請求項１～３９のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項４１】

R^2が、独立して、ｉＰｒ、ｓ－Ｂｕ、ｔ－Ｂｕ、－ＣＨ（CH_3）CF_3、－ＣＨ（CH_3）CH_2CF_3、－Ｃ（CH_3）$_2CF_2$、

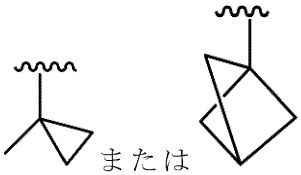


または

である、請求項１～４０のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項４２】

R^2が、独立して、ｔ－Ｂｕ、



または

である、請求項１～４１のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項４３】

R^3が、水素または$C_{1～3}$アルキルである、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項４４】

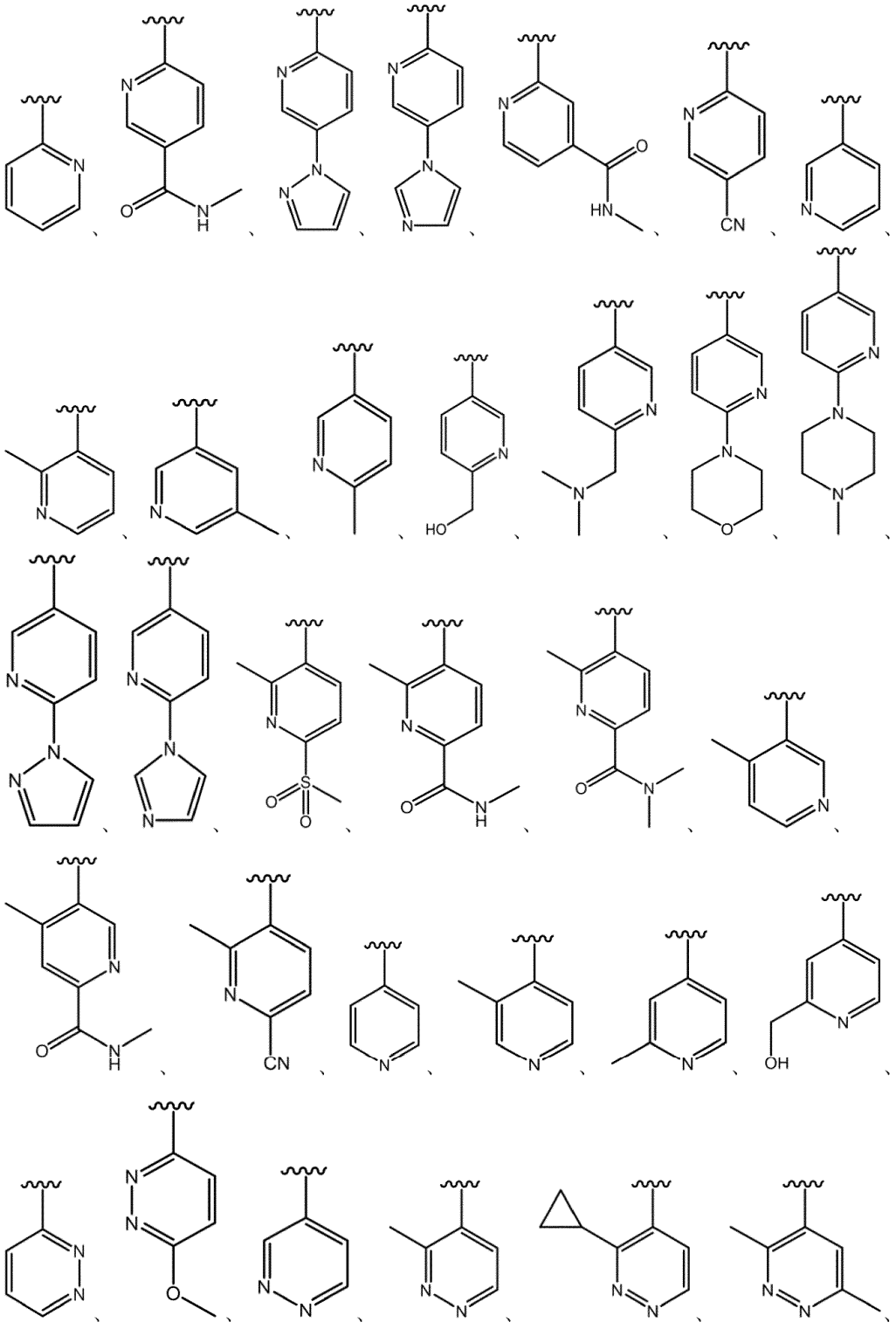
R^3が、水素またはＭｅである、請求項１～４３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

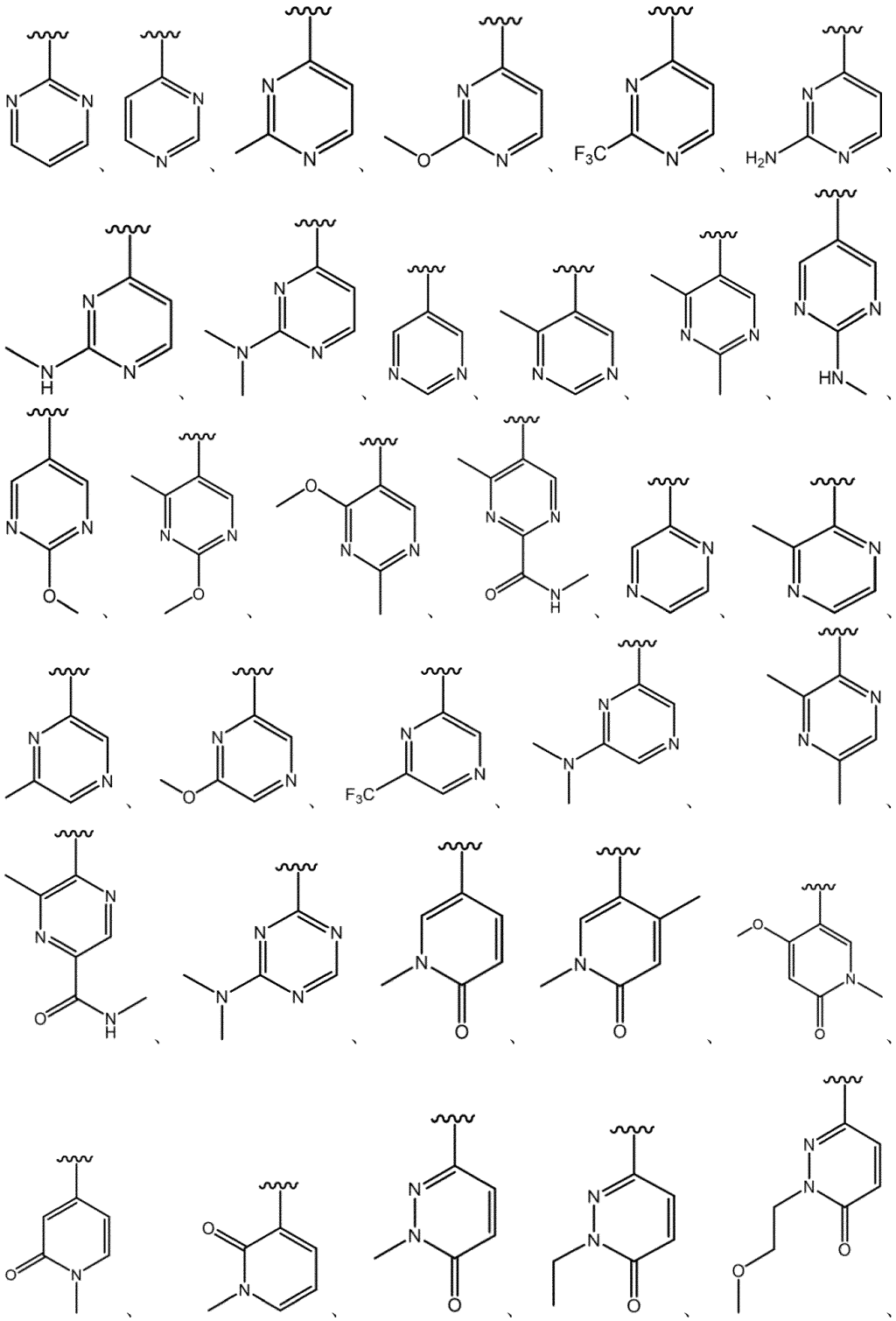
【請求項４５】

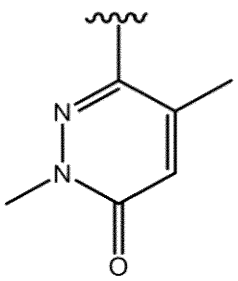
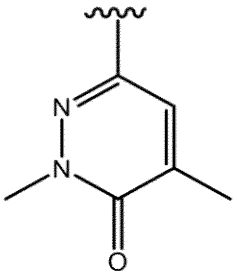
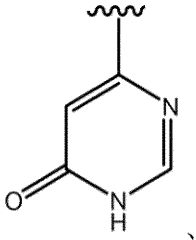
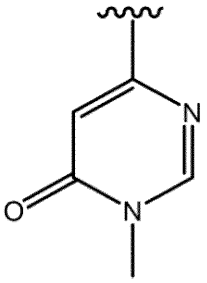
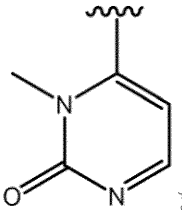
R^3が水素である、請求項１～４４のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

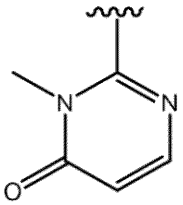
【請求項４６】

環Ａが、



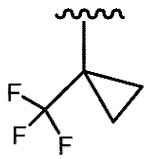
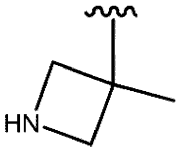
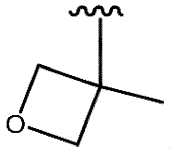
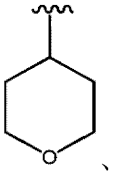


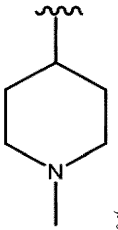
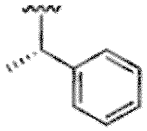
、、、、または



であり；

R^2が、独立して、ｉＰｒ、ｓ－Ｂｕ、ｔ－Ｂｕ、－ＣＨ（CH_3）CF_3、ＣＨ（CH_3）CH_2CF_3、Ｃ（CH_3）$_2CHF_2$、

、、、、、、、、、

または

であり；

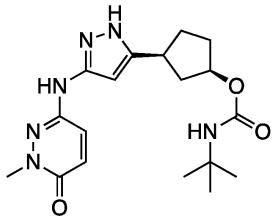
R^3が、水素である、請求項１～４５のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

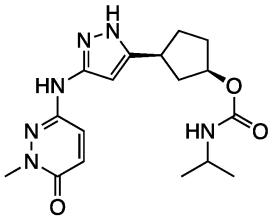
【請求項４７】

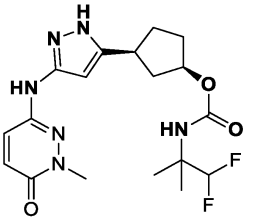
表１もしくは表２の請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

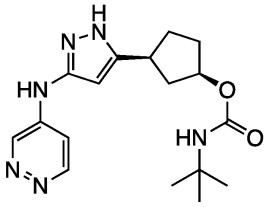
【請求項４８】

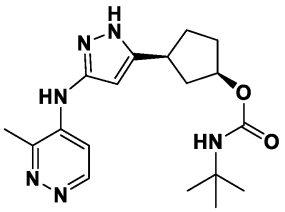
以下：

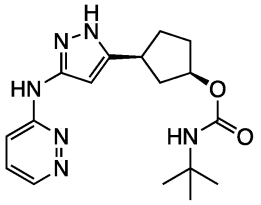

実施例６Ｃ、

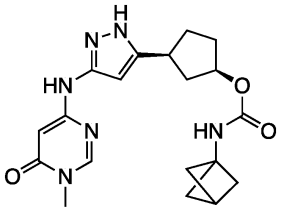

実施例２、

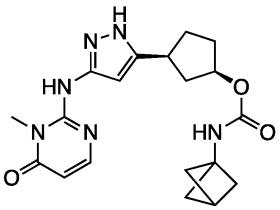

実施例５Ｃ、

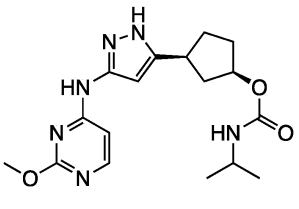

実施例４Ｋ、

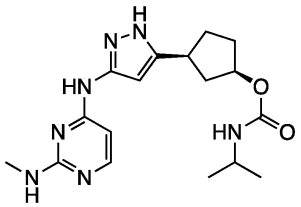

実施例１１Ａ、

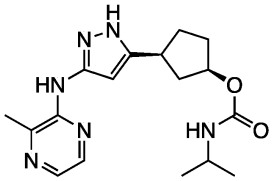

実施例４Ｉ、

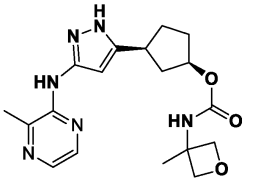

実施例９Ｂ、

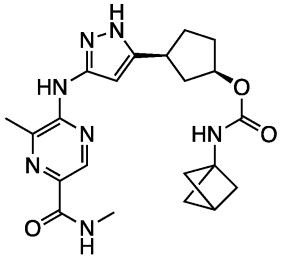

実施例９Ａ、

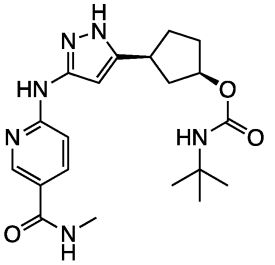

実施例２Ｆ、

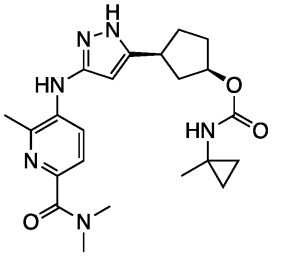

実施例２Ｈ、


実施例２Ｔ、

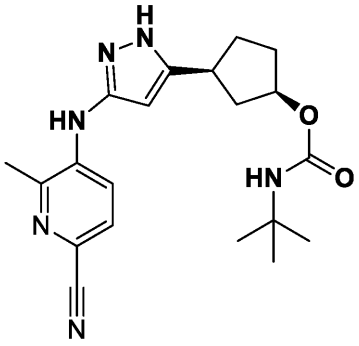

実施例８Ｂ、


実施例９Ｅ、

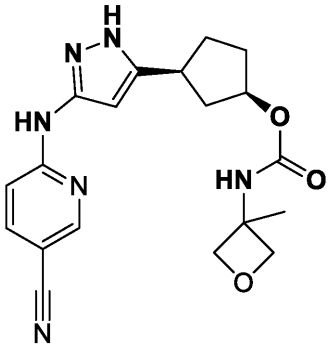

実施例４Ｅ、


実施例７、

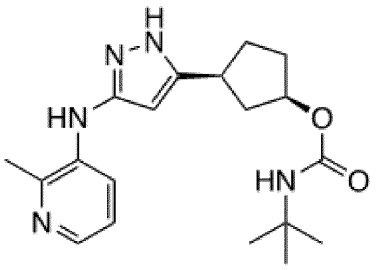
実施例９、



実施例９Ｃ、



実施例１０Ｃ、



実施例１０Ｄ、

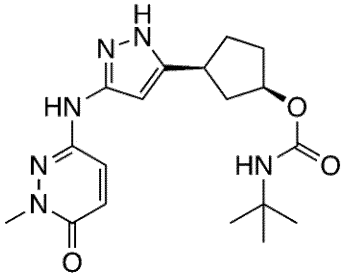
実施例１０Ｅおよび

実施例４

からなる群から選択される、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項４９】

式：

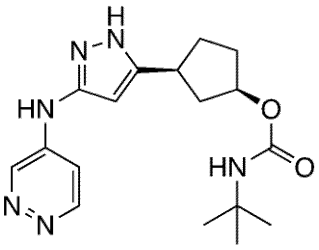


実施例６Ｃ

の請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項５０】

式：

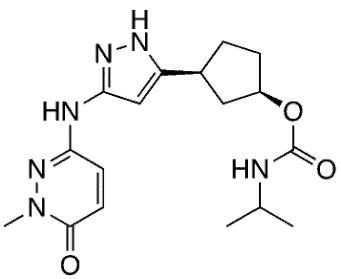


実施例４Ｋ

の請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項５１】

式：

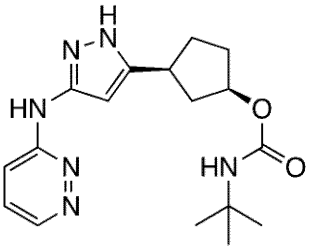


実施例２

の請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項５２】

式：

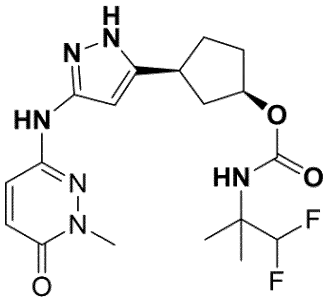


実施例４Ｉ

の請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項５３】

式：

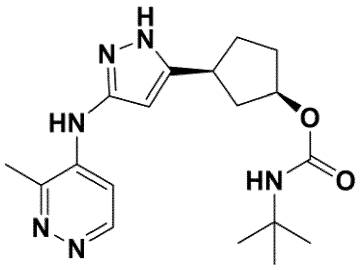


実施例５Ｃ

の請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項５４】

式：

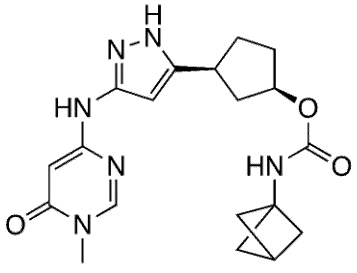


実施例１１Ａ

の請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項５５】

式：

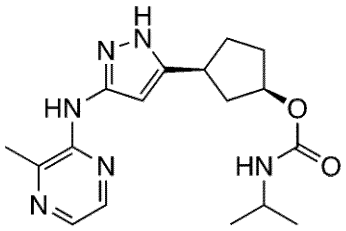


実施例９Ｂ

の請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項５６】

式：

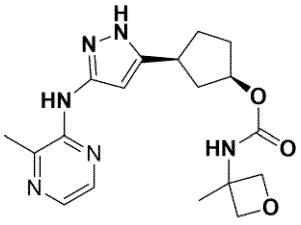


実施例２Ｔ

の請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項５７】

式：

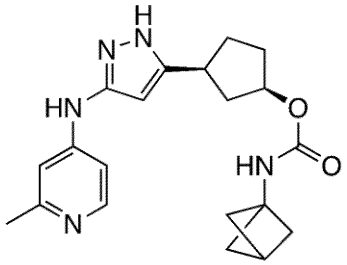


実施例８Ｂ

の請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項５８】

式：

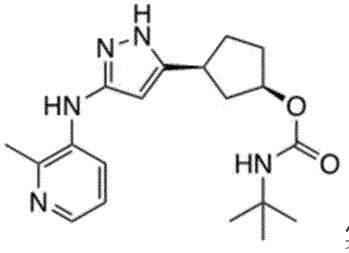


実施例９

の請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項５９】

式：



実施例４

の請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項６０】

環Ａが、１個のＮ環ヘテロ原子からなる単環式６員ヘテロアリール環である、請求項１または２に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項６１】

環Ａが、２個のＮ環ヘテロ原子からなる単環式６員ヘテロアリール環である、請求項１または２に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項６２】

環Ａが、３個のＮ環ヘテロ原子からなる単環式６員ヘテロアリール環である、請求項１

または２に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項６３】
ｍが１である、請求項１または２に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項６４】
ｍが１であり、前記少なくとも１個のＮ環ヘテロ原子が前記基Ｒ^{4}で置換されており、環Ａが１個のさらなるＮ環ヘテロ原子を含む、請求項１または２に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項６５】
少なくとも１個のＮ環ヘテロ原子が結合点に対してメタである、請求項１または２に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項６６】
少なくとも１個のＮ環ヘテロ原子が結合点に対してパラである、請求項１または２に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項６７】
環Ａが２個のＮ環ヘテロ原子を有し、前記２個のＮ原子が結合点に対してメタおよびパラである、請求項１、２、６１、６３または６４のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項６８】
少なくとも１個のＮ環ヘテロ原子が結合点に対してメタであり、前記環Ａが前記結合点に対してパラのオキソ（＝Ｏ）基をさらに含む、請求項１、２、６１、６３または６４のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項６９】
環Ａが、１個のさらなるＮ環ヘテロ原子を含む、請求項６８に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項７０】
請求項１～６９のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、薬学的に許容され得る添加物とを含む、薬学的組成物。
【請求項７１】
ＣＤＫ２媒介障害を処置することを必要とする対象におけるＣＤＫ２媒介障害を処置する方法であって、治療有効量の請求項１～６９のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または請求項７０に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。
【請求項７２】
前記障害ががんである、請求項７１に記載の方法。
【請求項７３】
前記癌が、急性骨髄性白血病、膀胱がん、脳がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、直腸がん、子宮内膜がん、食道がん、胃腺癌、腎細胞癌腫、肝細胞がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、神経芽細胞腫、漿液性卵巣がん、前立腺がん、黒色腫、甲状腺がんまたは子宮癌肉腫である、請求項７２に記載の方法。
【請求項７４】
ＣＤＫ２媒介障害を処置することを必要とする対象におけるＣＤＫ２媒介障害を処置するための医薬を製造するための方法であって、請求項１～６９のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または請求項７０に記載の薬学的組成物が使用されることを特徴とする、方法。
【請求項７５】
ＣＤＫ２媒介障害の対象における処置のための医薬の製造のための、請求項１～６９のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または請求項７０に記載の薬学的組成物の使用。
【請求項７６】
ＣＤＫ２媒介障害の処置を必要とする対象におけるＣＤＫ２媒介障害の処置において使

用するための、請求項１～６９のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または請求項７０に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０２１年１０月５日に出願された米国仮出願第６３／２５２，３９４号に対する優先権の恩典を主張し、その全体が本明細書に組み入れられる。

【背景技術】

【０００２】

背景

真核生物全体を通じて、細胞周期はサイクリン依存性キナーゼ（ＣＤＫ）のファミリーによって制御される。ＣＤＫは、異なる調節性サイクリンタンパク質の結合によって活性化されて、細胞周期の進行および多くの細胞周期依存性事象を促進する。異なるサイクリンパートナーが、細胞周期の異なる時点で発現されて増殖を促進する：サイクリンＤ１／２／３はＧ１において発現され、サイクリンＥ１／２はＧ１／Ｓで発現され、サイクリンＡ２はＳ／Ｇ２中に発現され、サイクリンＢ１／２／３はＧ２／Ｍ中に発現される。ヒトゲノムは２１個のＣＤＫをコードするが、ほとんどの哺乳動物細胞型では、ごく少数－ＣＤＫ１、ＣＤＫ２、ＣＤＫ４、ＣＤＫ６およびＣＤＫ７がサイクリンパートナーとともに細胞周期において直接的な役割を果たすことが示されている。例えば、Ｌｕｅｔ ａｌ．，Ｔｏｘｉｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（２０２０）１７７：２２６－２３４およびＡｓｇｈａｒｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖ．（２０１５）１４：１３０－１４６を参照されたい。ＣＤＫファミリーメンバーは高い配列相同性を共有しており、アイソフォーム選択的な小分子阻害剤の開発にとって難題となっている。例えば、Ａｓｇｈａｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖ．（２０１５）１４：１３０－１４６を参照のこと。

【０００３】

一般に、間期を通して細胞を駆動するために、哺乳動物細胞周期は３つの間期ＣＤＫ２、４および６の連続的な活性化、その後の有糸分裂を必要とし、有糸分裂はＣＤＫ１によって制御される。ＣＤＫ４／６は、Ｄ型サイクリンとともにＧ１期中に活性化され、その後、ＣＤＫ２を活性化してＧ１／Ｓ遷移を推進するＥ型サイクリンの発現が増加する。ＣＤＫ２は、Ａ型サイクリンによって活性化されて、Ｓ期から有糸分裂への遷移を推進する。ＣＤＫ１はまずＡ型サイクリンによって活性化され、その後Ｂ型サイクリンによって活性化されて、有糸分裂を通した細胞周期の完了を推進する。細胞増殖の増加は、この細胞分裂周期の直接的または間接的な調節解除の結果である。例えば、Ｌｕ ｅｔ ａｌ．，Ｔｏｘｉｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（２０２０）１７７：２２６－２３４を参照のこと。

【０００４】

ＣＤＫ４／６阻害剤は、がんの処置において有用であることが見出されているが、好中球減少症などの負の副作用にも関連している。例えば、Ｔｈｉｌｌ ａｎｄ Ｓｃｈｍｉｄｔ Ｔｈｅｒ．Ａｄｖ．Ｍｅｄ．Ｏｎｃｏｌ．（２０１８）１０：１－１２を参照されたい。腸細胞増殖などからの胃腸毒性は、ＣＤＫ１阻害と関連しており、ＣＤＫ１阻害は、マウスノックアウト研究の結果に基づくと、すべての増殖性細胞に対してより広い効果を有し得る。例えば、Ｌｕ ｅｔ ａｌ．，Ｔｏｘｉｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（２０２０）１７７：２２６－２３４；Ｓａｎｔａｍａｒｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ（２００７）４４８：８１１－８１５を参照されたい。ＣＤＫ２の調節解除は、乳がん（例えば、Ｓｃａｌｔｒｉｔｉ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ（２０１１）１０８：３７６１－３７６６，Ａｋｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．（２０１１）７１：３３７７－３３８６）を参照されたい。）および卵巣がん（例えば、Ｙａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｔａｒｇｅｔ（２０１５）６：２０８０１－２０８１２を参照されたい

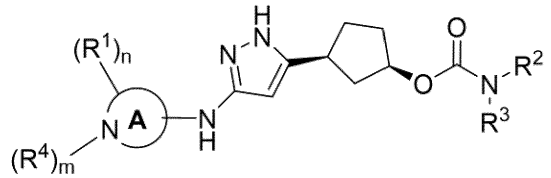
。）などのがん、ならびに他の多くのがんにおいて頻繁に発生することが示されている。ＣＤＫ２の欠乏または阻害は、正常な（非がん性組織）に対して悪影響を及ぼさないという証拠も蓄積している；例えば、ＣＤＫ２（－／－）マウスおよび条件的ヌルマウスは生存可能であり、生殖不能以外に大きな細胞周期欠陥がなかったことを記載している、Ｂａｒｂａｃｉｄ ｅｔ ａｌ．，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｓｙｍｐｏｓｉａ ｏｎ Ｑｕａｎｔｉｔａｔｉｖｅ Ｂｉｏｌｏｇｙ（２００５）２３３－２４０および「キナーゼ死（ｋｉｎａｓｅ ｄｅａｄ）」変異マウスモデルも生殖不能であったが、正常な有糸分裂細胞周期の進行を示したことを同様に示すＣｈａｕｈａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｊｏｕｒｎａｌ（２０１６）４７３：２７８３－２７９８を参照されたい。したがって、ＣＤＫ４／６およびＣＤＫ１の阻害を最小限に抑える、ＣＤＫ２の選択的阻害剤を開発する必要が存在する。

【発明の概要】

【０００５】

概要

一態様において、式（Ｉ）：



（Ｉ）

（式中、

環Ａは、少なくとも１個のＮ環ヘテロ原子を有し、かつ０～２個のさらなるＮ環ヘテロ原子を有する６員ヘテロアリールであり；

各Ｒ^{1}は、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルコキシアルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｏ－Ｒ^{1c}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{1a}、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯである１もしくは２個のヘテロ原子を有する３～６員ヘテロシクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮもしくはＯである１もしくは２個のヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、各ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、０、１、２または３個のＲ^{1d}で置換されており；

各Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}は、独立して、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキルまたはＣ$_{1～6}$ハロアルキルであり；

Ｒ^{1c}は、それぞれ独立してＮおよびＯである１～２個のヘテロ原子を有する３～６員ヘテロシクロアルキルであり；

Ｒ^{2}は、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯである１もしくは２個のヘテロ原子を有する３～６員ヘテロシクロアルキル、またはＣ$_{1～6}$アルキルアリールであり、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキルおよび前記アリールは、それぞれ独立して、０、１、２または３個のＲ^{2a}基で置換されており；

各Ｒ^{1d}およびＲ^{2a}は、独立して、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルまたはヒドロキシであり；

Ｒ^{3}は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキルまたはＣ$_{1～6}$ハロアルキルであり；

Ｒ^{4}は、水素、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{2～4}$アルコキシアルキルまたはＣ$_{1～3}$ハロアルキルであり；

下付き文字ｎは、整数０、１、２、３または４であり；および

下付き文字ｍは、整数０または１である）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【０００６】

別の態様において、本明細書に記載されている化合物またはその薬学的に許容され得る塩と薬学的に許容され得る添加物とを含む薬学的組成物が提供される。

【０００７】

別の態様において、ＣＤＫ２媒介障害を処置することを必要とするヒトにおいてＣＤＫ２媒介障害を処置する方法であって、治療有効量の本明細書に記載されている化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩、または本明細書に記載されている薬学的組成物を前記ヒトに投与する工程を含む方法が提供される。

【０００８】

別の態様において、ＣＤＫ２媒介障害を処置することを必要とするヒトにおいてＣＤＫ２媒介障害を処置するための医薬を製造するための方法であって、本明細書に記載されている化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩、または本明細書に記載されている薬学的組成物が使用されることを特徴とする方法が提供される。

【０００９】

別の態様において、ＣＤＫ２媒介障害をヒトにおいて処置するための医薬を製造するための、本明細書に記載されている化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩、または本明細書に記載されている薬学的組成物の使用が提供される。

【００１０】

別の態様において、ＣＤＫ２媒介障害の処置を必要とするヒトにおけるＣＤＫ２媒介障害の処置において使用するための、本明細書に記載されている化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩、または本明細書に記載されている薬学的組成物が提供される。

【発明を実施するための形態】

【００１１】

詳細な説明

Ｉ．総説

式（Ｉ）のＣＤＫ２のシクロペンチルピラゾール阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩、その薬学的組成物、ならびに例えばがんなどの、ＣＤＫ２によって媒介される疾患を処置するためのそれらの使用、およびそれらの調製のためのそれらの使用が本明細書において提供される。

【００１２】

ＩＩ．定義

特に明記しない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。さらに、本明細書に記載されている方法または材料と同様または同等の任意の方法または材料を使用することができる。本明細書の記載において、以下の用語が定義される。

【００１３】

本明細書で使用される「ａ」、「ａｎ」または「ｔｈｅ」は、１つのメンバーを有する局面」を含むだけでなく、１つより多いメンバーを有する局面も含む。例えば、単数形の「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」は、文脈が明確に別段の指示をしない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「ａ　ｃｅｌｌ（細胞）」への言及は、複数のそのような細胞を含み、「ｔｈｅ　ａｇｅｎｔ（その薬剤）」への言及は、当業者に公知の１つまたは複数の薬剤への言及を含むなどである。

【００１４】

「アルキル」は、示された数の炭素原子を有する直鎖または分岐の飽和脂肪族基を指す。アルキルは、Ｃ$_{1-2}$、Ｃ$_{1-3}$、Ｃ$_{1-4}$、Ｃ$_{1-5}$、Ｃ$_{1-6}$、Ｃ$_{1-7}$、Ｃ$_{1-8}$、Ｃ$_{1-9}$、Ｃ$_{1-10}$、Ｃ$_{2-3}$、Ｃ$_{2-4}$、Ｃ$_{2-5}$、Ｃ$_{2-6}$、Ｃ$_{3-4}$、Ｃ$_{3-5}$、Ｃ$_{3-6}$、Ｃ$_{4-5}$、Ｃ$_{4-6}$および$_{5-6}$などの任意の数の炭素を含むことができる。例えば、Ｃ$_{1-6}$アルキルには、メチル、エチル、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、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルなどが含まれるが、これらに限定されない。アルキルは、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの、但しこれらに限定されない、最大２０個の炭素原子を有するアルキル基を指すことも

できる。略号「Ｍｅ」は、アルキル基メチル（－ＣＨ$_3$）を指す。

【００１５】

「アルコキシ」は、アルキル基を結合点に連結する酸素原子を有するアルキル基：アルキル－Ｏ－を指す。アルキル基に関して、アルコキシ基は、Ｃ$_{1-6}$などの任意の適切な数の炭素原子を有することができる。アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソ－プロポキシ、ブトキシ、２－ブトキシ、イソ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシなどが挙げられる。アルコキシ基は、本明細書に記載されている様々な置換基でさらに置換され得る。

【００１６】

「アルコキシアルキル」は、アルキル成分とアルコキシ成分とを有する基を指し、アルキル成分はアルコキシ成分を結合点に結合させる。アルキル成分は、アルキル成分が少なくとも二価のアルキレンであり、アルコキシ成分および結合点に結合することを除いて、上記で定義したとおりである。アルキル成分は、Ｃ$_{0-6}$、Ｃ$_{1-2}$、Ｃ$_{1-3}$、Ｃ$_{1-4}$、Ｃ$_{1-5}$、Ｃ$_{1-6}$、Ｃ$_{2-3}$、Ｃ$_{2-4}$、Ｃ$_{2-5}$、Ｃ$_{2-6}$、Ｃ$_{3-4}$、Ｃ$_{3-5}$、Ｃ$_{3-6}$、Ｃ$_{4-5}$、Ｃ$_{4-6}$およびＣ$_{5-6}$などの任意の数の炭素を含むことができる。アルコキシ成分は、上記で定義したとおりである。アルコキシアルキル基の例としては、２－エトキシ－エチル、メトキシメチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００１７】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を指す。

【００１８】

「ハロアルキル」は、水素原子の一部または全部がハロゲン原子で置き換えられている上記に定義されるアルキルを指す。アルキル基に関して、ハロアルキル基は、Ｃ$_{1-6}$などの任意の適切な数の炭素原子を有することができる。例えば、ハロアルキルには、トリフルオロメチル、フルオロメチルなどが含まれる。場合によっては、「パーフルオロ」という用語を使用して、すべての水素がフッ素で置き換えられている化合物または基を定義することができる。例えば、パーフルオロメチルは、１，１，１－トリフルオロメチルを指す。

【００１９】

「ハロアルコキシ」は、水素原子の一部または全部がハロゲン原子で置換されているアルコキシ基を指す。アルキル基に関して、ハロアルコキシ基は、Ｃ$_{1-6}$などの任意の適切な数の炭素原子を有することができる。アルコキシ基は、１個、２個、３個またはそれを超えるハロゲンで置換され得る。すべての水素がハロゲン、例えばフッ素で置換されている場合、化合物は全置換、例えば全フッ素化されている。ハロアルコキシには、トリフルオロメトキシ、２，２，２，－トリフルオロエトキシ、ペルフルオロエトキシなどが含まれるが、これらに限定されない。

【００２０】

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール二環式（縮合、架橋またはスピロ環式）または多環式（縮合、架橋またはスピロ環式）環系は、環系および／または結合点の性質に基づいて定義される。例えば、二環式または多環式環系全体が完全に非芳香族であり、少なくとも１つの環ヘテロ原子を含有する場合、環系はヘテロシクロアルキル二環式または多環式環系である。二環式または多環式環系全体が完全に芳香族であり、少なくとも１つの環ヘテロ原子を含有する場合、環系はヘテロアリール二環式または多環式環系であると考えられる。二環式または多環式環系が非芳香環系と芳香環系の混合物を含有する場合、環系の性質を決定するのは結合点であり、非芳香族シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環に結合している場合、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル二環式または多環式環系と考えられ、芳香族アリールまたはヘテロアリール環に結合している場合、アリールまたはヘテロアリール二環式または多環式環系と考えられる。

【００２１】

「シクロアルキル」は、３～１２個の環炭素原子を含有するがヘテロ原子環原子を含有

しない非芳香族の飽和または部分不飽和の単環式、二環式または多環式環系を指す。シクロアルキルは、C_{3-6}、C_{4-6}、C_{5-6}、C_{3-8}、C_{4-8}、C_{5-8}、C_{6-8}、C_{3-9}、C_{3-10}、C_{3-11}、およびC_{3-12}などの任意の数の炭素を含むことができる。飽和単環式シクロアルキル環としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロオクチルが挙げられる。飽和二環式および多環式シクロアルキル環としては、例えば、ビシクロ［１．１．１］ペンタン、ノルボルナン、［２．２．２］ビシクロオクタン、デカヒドロナフタレンおよびアダマンタンが挙げられる。シクロアルキル基は、部分的に不飽和であってもよく、環内に１つまたは複数の二重結合または三重結合を有する。部分的に不飽和である代表的なシクロアルキル基には、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン（１，３－および１，４－異性体）、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、シクロオクテン、シクロオクタジエン（１，３－、１，４－および１，５－異性体）、ノルボルネンおよびノルボルナジエンが含まれるが、これらに限定されない。シクロアルキルが飽和単環式C_{3-8}シクロアルキルである場合、例示的な基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキルが飽和単環式C_{3-6}シクロアルキルである場合、例示的な基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２２】

「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」は、３～１２個の環炭素またはヘテロ原子を有する非芳香族の飽和または不飽和の単環式、二環式または多環式環系を指し、該環系は、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１～４個の環ヘテロ原子を含有する。Ｂ、Ａｌ、ＳｉおよびＰを含むが、これらに限定されないさらなるヘテロ原子も有用であり得る。ヘテロ原子は、限定されないが、－Ｓ（Ｏ）－および－Ｓ（Ｏ）$_2$－のように、酸化されていてもよい。ヘテロシクロアルキル基は、任意の数の環原子、例えば、３～６、４～６、５～６、３～８、４～８、５～８、６～８、３～９、３～１０、３～１１または３～１２個の環員を含むことができる。１、２、３もしくは４個、または１～２、１～３、１～４、２～３、２～４または３～４個など、任意の適切な数のヘテロ原子をヘテロシクロアルキル基に含めることができる。ヘテロシクロアルキル基としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、キヌクリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン（１，２－、１，３－および１，４－異性体）、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、オキサン（テトラヒドロピラン）、オキセパン、チイラン、チエタン、チオラン（テトラヒドロチオフェン）、チアン（テトラヒドロチオピラン）、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ジオキソラン、ジチオラン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサンまたはジチアンなどの基を挙げることができる。

【００２３】

ヘテロシクロアルキル基は、環上の任意の位置を介して連結することができる。例えば、アジリジンは１－または２－アジリジンであってもよく、アゼチジンは１－または２－アゼチジンであってもよく、ピロリジンは１－、２－または３－ピロリジンであってもよく、ピペリジンは１－、２－、３－または４－ピペリジンであってもよく、ピラゾリジンは１－、２－、３－または４－ピラゾリジンであってもよく、イミダゾリジンは１－、２－、３－または４－イミダゾリジンであってもよく、ピペラジンは１－、２－、３－または４－ピペラジンであってもよく、テトラヒドロフランは１－または２－テトラヒドロフランであってもよく、オキサゾリジンは２－、３－、４－または５－オキサゾリジンであってもよく、イソオキサゾリジンは２－、３－、４－または５－イソチアゾリジンであってもよく、チアゾリジンは、２－、３－、４－または５－チアゾリジンであってもよく、イソチアゾリジンは、２－、３－、４－または５－イソチアゾリジンであってもよく、モルホリンは２－、３－または４－モルホリンであってもよい。

【００２４】

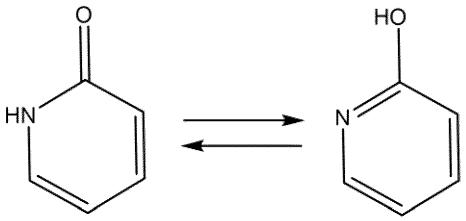
ヘテロシクロアルキルが３～８個の環員および１～３個のヘテロ原子を含む場合、代表的なメンバーとしては、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、オキサン、テトラヒドロチオフェン、チアン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン（ｉｓｏｘｚｏａｌｉｄｉｎｅ）、チアゾリジン、イソチアゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサンおよびジチアンが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルはまた、５～６個の環員および１～２個のヘテロ原子を有する環を形成することもでき、代表的なメンバーとしては、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジンおよびモルホリンが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２５】

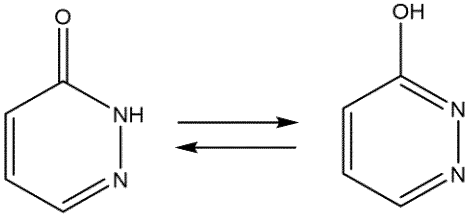
「アリール」は、任意の適切な数の環炭素原子および任意の適切な数の環を有するが、ヘテロ原子環原子を有しない芳香環系を指す。アリール基は、任意の適切な数の環原子、例えば、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５または１６個の環原子、ならびに６～１０、６～１２または６～１４個の環員を含むことができる。アリール基は、単環式であるか、縮合して二環式もしくは三環式基を形成するか、または結合によって連結してビアリール基を形成することができる。代表的なアリール基としては、フェニル、ナフチルおよびビフェニルが挙げられる。いくつかのアリール基は、フェニル、ナフチルまたはビフェニルのように、６～１２個の環員を有する。他のアリール基は、フェニルまたはナフチルのように、６～１０個の環員を有する。いくつかの他のアリール基は、フェニルのように、６個の環員を有する。＊

【００２６】

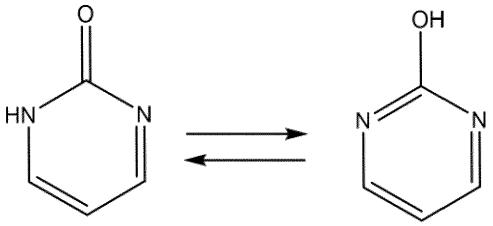
「ヘテロアリール」は、５～１６個の環炭素およびヘテロ原子を含有する単環式または縮合二環式もしくは三環式芳香環集合体を指し、環原子の１～５個は、Ｎ、ＯおよびＳから選択されるヘテロ原子である。Ｂ、Ａｌ、ＳｉおよびＰを含むがこれらに限定されないさらなるヘテロ原子も有用であり得る。ヘテロ原子は、限定されないが、－Ｓ（Ｏ）－および－Ｓ（Ｏ）$_2$－のように、酸化されていてもよい。ヘテロアリール基は、任意の数の環原子、例えば５～６、５～８、６～８、５～９、５～１０、５～１１または５～１２個の環員を含むことができる。１、２、３、４もしくは５個、または１～２、１～３、１～４、１～５、２～３、２～４、２～５、３～４もしくは３～５個など、任意の適切な数のヘテロ原子をヘテロアリール基に含めることができる。ヘテロアリール基は、５～８個の環員および１～４個のヘテロ原子、または５～８個の環員および１～３個のヘテロ原子、または５～６個の環員および１～４個のヘテロ原子、または５～６個の環員および１～３個のヘテロ原子を有することができる。ヘテロアリール基は、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン（１，２，３－、１，２，４－および１，３，５－異性体）、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールなどの基を含むことができる。ヘテロアリール基は、ピリジン－２－オン、ピリジン－３－オンまたはピリジン－４－オンなどのピリジノン、ピリダジン－３（２Ｈ）－オンまたはピリダジン－４（１Ｈ）－オンなどのピリダジノン、ピリミジン－２（１Ｈ）－オンまたはピリミジン－４（３Ｈ）－オンなどのピリミジノンおよびピラジノンなどの基を含むことができる。例として、それぞれの互変異性化を示す。



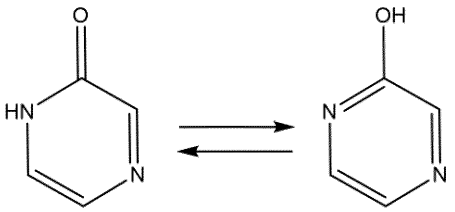
ピリジノン



ピリダジノン



ピリミジノン



ピラジノン

【００２７】

ヘテロアリール基はまた、フェニル環などの芳香環系に縮合して、ベンゾピロール、例えばインドールおよびイソインドール、ベンゾピリジン、例えばキノリンおよびイソキノリン、ベンゾピラジン（キノキサリン）、ベンゾピリミジン（キナゾリン）、ベンゾピリダジン、例えばフタラジンおよびシンノリン、ベンゾチオフェン、ならびにベンゾフランを含むがこれらに限定されないメンバーを形成することができる。

【００２８】

ヘテロアリール基は、環上の任意の位置を介して連結することができる。例えば、ピロールには１－、２－および３－ピロールが含まれ、ピリジンには２－、３－および４－ピリジンが含まれ、イミダゾールには１－、２－、４－および５－イミダゾールが含まれ、ピラゾールには１－、３－、４－および５－ピラゾールが含まれ、トリアゾールには１－、４－および５－トリアゾールが含まれ、テトラゾールには１－および５－テトラゾールが含まれ、ピリミジンには２－、４－、５－および６－ピリミジンが含まれ、ピリダジンには３－および４－ピリダジンが含まれ、１，２，３－トリアジンには４－および５－トリアジンが含まれ、１，２，４－トリアジンには３－、５－および６－トリアジンが含まれ、１，３，５－トリアジンには２－トリアジンが含まれ、チオフェンには２－および３－チオフェンが含まれ、フランには２－および３－フランが含まれ、チアゾールには２－、４－および５－チアゾールが含まれ、イソチアゾールには３－、４－および５－イソチアゾールが含まれ、オキサゾールには２－、４－および５－オキサゾールが含まれ、イソオキサゾールには３－、４－および５－イソオキサゾールが含まれ、インドールには１－

、２－および３－インドールが含まれ、イソインドールには１－および２－イソインドールが含まれ、キノリンには２－、３－および４－キノリンが含まれ、イソキノリンには１－、３－および４－イソキノリンが含まれ、キナゾリンには２－および４－キノアゾリンが含まれ、シンノリンには３－および４－シンノリンが含まれ、ベンゾチオフェンには２－および３－ベンゾチオフェンが含まれ、ベンゾフランには２－および３－ベンゾフランが含まれる。

【００２９】

いくつかのヘテロアリール基としては、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン（１，２，３－、１，２，４－および１，３，５－異性体）、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、キナゾリン、フタラジン、シンノリン、ベンゾチオフェンおよびベンゾフランなどの、５～１０個の環員およびＮ、ＯまたはＳを含む１～３個の環原子を有するものが挙げられる。他のヘテロアリール基としては、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン（１，２，３－、１，２，４－および１，３，５－異性体）、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールなどの、５～８個の環員および１～３個のヘテロ原子を有するものが挙げられる。いくつかの他のヘテロアリール基としては、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、キナゾリン、フタラジン、シンノリン、ベンゾチオフェン、ベンゾフランおよびビピリジンなどの９～１２個の環員および１～３個のヘテロ原子を有するものが挙げられる。さらに他のヘテロアリール基としては、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールなどの、５～６個の環員およびＮ、ＯまたはＳを含む１～２個の環原子を有するものが挙げられる。

【００３０】

いくつかのヘテロアリール基は、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン（１，２，３－、１，２，４－および１，３，５－異性体）、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、キナゾリン、フタラジンおよびシンノリンなど、５～１０個の環員および窒素ヘテロ原子のみを含む。他のヘテロアリール基は、フランおよびベンゾフランなど、５～１０個の環員および酸素ヘテロ原子のみを含む。いくつかの他のヘテロアリール基は、チオフェンおよびベンゾチオフェンなどの５～１０個の環員および硫黄ヘテロ原子のみを含む。さらに他のヘテロアリール基は、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン（１，２，３－、１，２，４－および１，３，５－異性体）、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、キノキサリン、キナゾリン、フタラジンおよびシンノリンなど、５～１０個の環員および少なくとも２個のヘテロ原子を含む。

【００３１】

「置換」または「置換する」は、本明細書でより詳細に記載されているように、水素原子を異なる（すなわち、非水素）基で置き換えることを指す。ゼロ（０）である下付き文字ｎもしくはｍ、および／またはゼロ（０）個の置換基で置換された基は、R^1またはR^4基の非存在（変数ｎまたはｍの場合）、および／または置換基の与えられたリストで水素が置換されていないことを意味する。

【００３２】

「処置する」、「処置している」および「処置」は、緩和；寛解；症候を減弱させること、もしくは症候、損傷、病態もしくは症状を患者（ｐａｔｉｅｎｔ）にとってより許容できるものにすること；症候もしくは症状の頻度もしくは持続時間を減少させること；または、いくつかの状況では、症候の開始を予防することなどの任意の客観的または主観的パラメータを含む、損傷、病態、症状または症候（例えば、疼痛）の処置または改善にお

ける成功の任意の印（ｉｎｄｉｃｉａ）を指す。症候の処置または改善は、例えば、身体検査の結果を含む、任意の客観的または主観的パラメータに基づくことができる。

【００３３】

「治療有効量または用量」または「治療的に十分な量または用量」または「有効量または用量」または「十分な量または用量」は、そのためにその用量が投与される治療効果を生じる用量を指すために交換可能に使用される。正確な用量は、処置の目的に依存し、公知の技術を使用して当業者によって確認可能であろう。

【００３４】

「対象」は、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどを含むがこれらに限定されない哺乳動物などの動物を指す。いくつかの態様において、対象はヒトである。

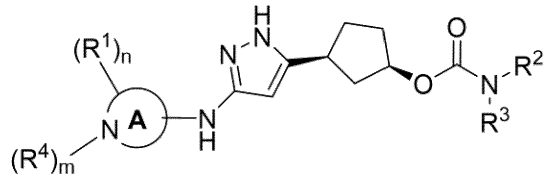
【００３５】

ＩＩＩ．化合物

式（Ｉ）のいずれか１つの化合物および薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００３６】

いくつかの態様において、式（Ｉ）：



（Ｉ）

（式中、

環Ａは、少なくとも１個のＮ環ヘテロ原子を有し、かつ０～２個のさらなるＮ環ヘテロ原子を有する６員ヘテロアリールであり；

各R^1は、独立して、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$アルコキシ、$C_{1～6}$ヒドロキシアルキル、$C_{2～6}$アルコキシアルキル、ハロゲン、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＣＮ、－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－$C_{1～6}$アルキル－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｏ－R^{1c}、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{1a}$、$C_{3～8}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯである１もしくは２個のヘテロ原子を有する３、４、５もしくは６員ヘテロシクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮもしくはＯである１もしくは２個のヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、各ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、０、１、２または３個のR^{1d}で置換されており；

各R^{1a}およびR^{1b}は、独立して、水素、$C_{1～6}$アルキルまたは$C_{1～6}$ハロアルキルであり；

R^{1c}は、それぞれ独立してＮおよびＯである１～２個のヘテロ原子を有する３～６員ヘテロシクロアルキルであり；

R^2は、独立して、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{3～8}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯである１もしくは２個のヘテロ原子を有する３～６員ヘテロシクロアルキル、または$C_{1～6}$アルキルアリールであり、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキルおよび前記アリールは、それぞれ独立して、０、１、２または３個のR^{2a}基で置換されており；

各R^{1d}およびR^{2a}は、独立して、水素、$C_{1～6}$アルキル、ハロゲン、$C_{1～6}$ハロアルキルまたはヒドロキシであり；

R^3は、水素、$C_{1～6}$アルキルまたは$C_{1～6}$ハロアルキルであり；

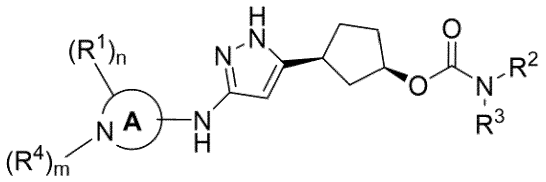
R^4は、水素、$C_{1～4}$アルキル、$C_{2～4}$アルコキシアルキルまたは$C_{1～3}$ハロアルキルであり；

下付き文字ｎは、整数０、１、２、３または４であり；

下付き文字ｍは、整数０または１である）

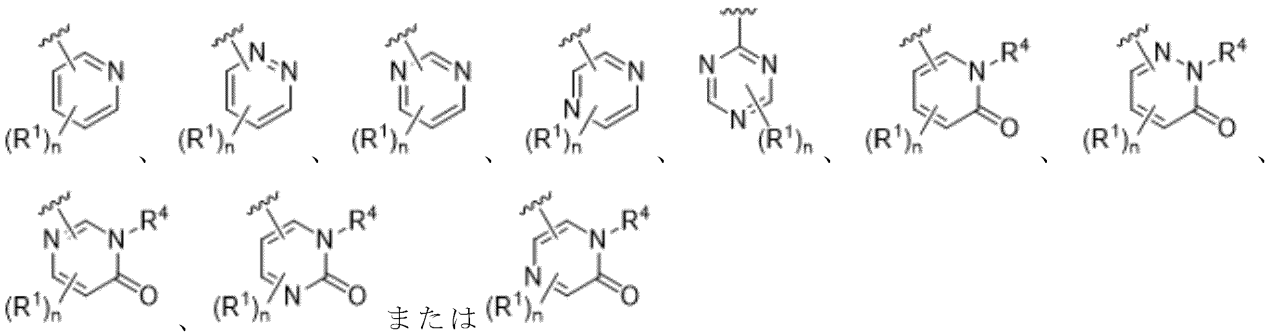
の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００３７】
いくつかの態様において、式（Ｉ）：

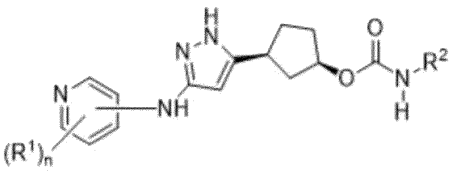


（Ｉ）

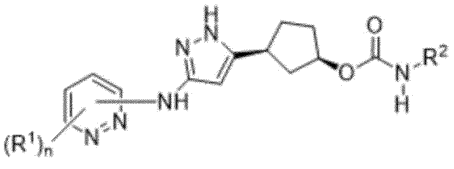
（式中、
環Ａは、



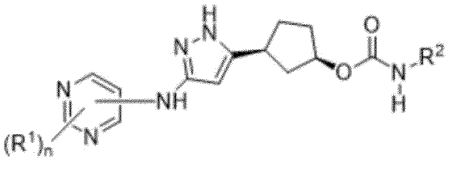
であり；
各Ｒ^{1}は、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルコキシアルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｏ－Ｒ^{1c}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{1a}、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯである１もしくは２個のヘテロ原子を有する３、４、５もしくは６員ヘテロシクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮもしくはＯである１もしくは２個のヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、各ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、０、１、２または３個のＲ^{1d}で置換されており；
各Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}は、独立して、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキルまたはＣ$_{1～6}$ハロアルキルであり；
Ｒ^{1c}は、それぞれ独立してＮおよびＯである１～２個のヘテロ原子を有する３～６員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{2}は、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯである１もしくは２個のヘテロ原子を有する３～６員ヘテロシクロアルキル、またはＣ$_{1～6}$アルキルアリールであり、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキルおよび前記アリールは、それぞれ独立して、０、１、２または３個のＲ^{2a}基で置換されており；
各Ｒ^{1d}およびＲ^{2a}は、独立して、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルまたはヒドロキシであり；
Ｒ^{3}は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキルまたはＣ$_{1～6}$ハロアルキルであり；
Ｒ^{4}は、水素、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{2～4}$アルコキシアルキルまたはＣ$_{1～3}$ハロアルキルであり；
下付き文字ｎは、整数０、１、２、３または４であり；
下付き文字ｍは、整数０または１である）
の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。
【００３８】
いくつかの態様において、



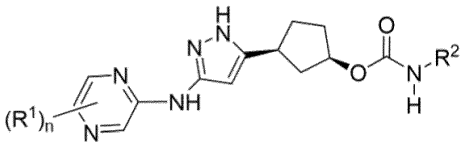
（Ｉａ）；



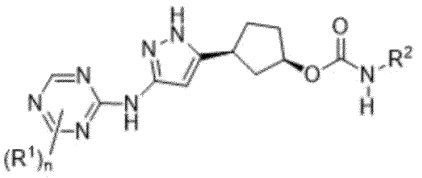
（Ｉｂ）；



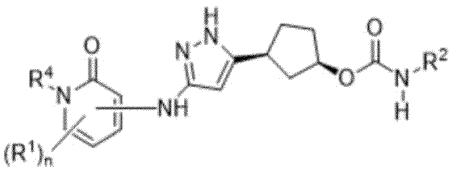
（Ｉｃ）；



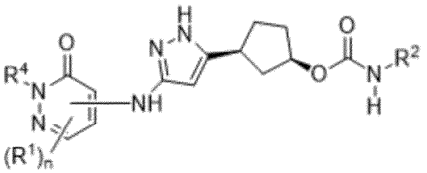
（Ｉｄ）；



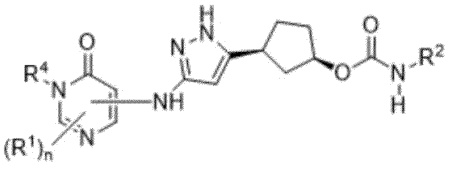
（Ｉｅ）；



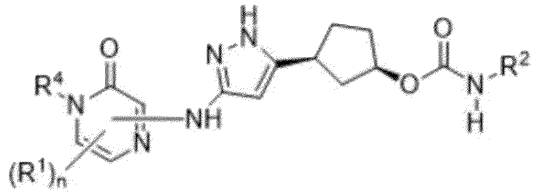
（Ｉｆ）；



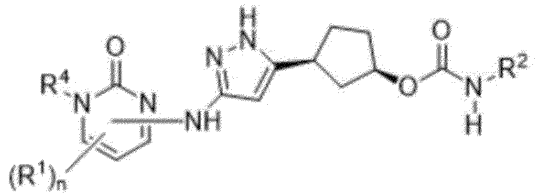
（Ｉｇ）；



（Ｉｈ）；



（Ｉｉ）；もしくは

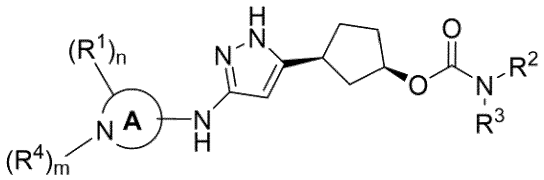


（Ｉｊ）；

（式中、
各Ｒ^{1}は、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルコキシアルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｏ－Ｒ^{1c}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{1a}、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯである１もしくは２個のヘテロ原子を有する３～６員ヘテロシクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮもしくはＯである１もしくは２個のヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、各ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、０、１、２または３個のＲ^{1d}で置換されており；
各Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}は、独立して、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキルまたはＣ$_{1～6}$ハロアルキルであり；
Ｒ^{1c}は、それぞれ独立してＮおよびＯである１～２個のヘテロ原子を有する３～６員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{2}は、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯである１もしくは２個のヘテロ原子を有する３～６員ヘテロシクロアルキル、またはＣ$_{1～6}$アルキルアリールであり、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキルおよび前記アリールは、それぞれ独立して、０、１、２または３個のＲ^{2a}基で置換されており；
各Ｒ^{1d}およびＲ^{2a}は、独立して、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルまたはヒドロキシであり；
Ｒ^{3}は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキルまたはＣ$_{1～6}$ハロアルキルであり；
Ｒ^{4}は、水素、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{2～4}$アルコキシアルキルまたはＣ$_{1～3}$ハロアルキルであり；
下付き文字ｎは、整数０、１、２、３または４であり；
下付き文字ｍは、整数０または１である）
の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００３９】

いくつかの態様において、式（Ｉ）：



（Ｉ）

（式中、
環Ａは、１個のＮ環ヘテロ原子を有し、任意に１～２個のさらなるＮ環ヘテロ原子を有する６員ヘテロアリールであり；

各Ｒ^{1}は、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルコキシアルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｏ－Ｒ^{1c}、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯである１もしくは２個のヘテロ原子を有する３、４、５もしくは６員ヘテロシクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮもしくはＯである１もしくは２個のヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、各ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、０、１、２または３個のＲ^{1d}で置換されており；

各Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}は、独立して、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキルまたはＣ$_{1～6}$ハロアルキルであり；

Ｒ^{1c}は、それぞれ独立してＮおよびＯである１～２個のヘテロ原子を有する３～６員ヘテロシクロアルキルであり；

Ｒ^{2}は、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮもしくはＯである１もしくは２個のヘテロ原子を有する３～６員ヘテロシクロアルキルであり、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、０、１、２または３個のＲ^{2a}基で置換されており；

各Ｒ^{1d}およびＲ^{2a}は、独立して、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルまたはヒドロキシであり；

Ｒ^{3}は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキルまたはＣ$_{1～6}$ハロアルキルであり；

Ｒ^{4}は、水素、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{2～4}$アルコキシアルキルまたはＣ$_{1～3}$ハロアルキルであり；

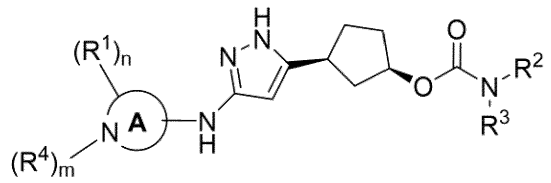
下付き文字ｎは、整数０、１、２、３または４であり；

下付き文字ｍは、整数０または１である）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００４０】

いくつかの態様において、式（Ｉ）：



（Ｉ）

（式中、

環Ａは、１～２個のさらなるＮヘテロ原子を有する６員ヘテロアリールである；

各Ｒ^{1}は、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルコキシアルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｏ－Ｒ^{1c}、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯである１もしくは２個のヘテロ原子を有する３、４、５もしくは６員ヘテロシクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮもしくはＯである１もしくは２個のヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、各ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、０、１、２または３個のＲ^{1d}で置換されており；

各Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}は、独立して、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキルまたはＣ$_{1～6}$ハロアルキルであり；

Ｒ^{1c}は、それぞれ独立してＮおよびＯである１～２個のヘテロ原子を有する３～６員ヘテロシクロアルキルであり；

Ｒ^{2}は、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮもしくはＯである１もしくは２個のヘテロ原子を有する３～６員ヘテロシクロアルキルであり、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、０、１、２または３個のＲ^{2a}基で置換されており；

各R^{1d}およびR^{2a}は、独立して、水素、$C_{1～6}$アルキル、ハロゲン、$C_{1～6}$ハロアルキルまたはヒドロキシであり；
R^3は、水素、$C_{1～6}$アルキルまたは$C_{1～6}$ハロアルキルであり；
R^4は、水素、$C_{1～4}$アルキル、$C_{2～4}$アルコキシアルキルまたは$C_{1～3}$ハロアルキルであり；
下付き文字ｎは、整数０、１、２、３または４であり；
下付き文字ｍは、整数０または１である）
の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００４１】

本明細書において理解されるべきこととして、環Ａは、少なくとも１個のＮ環ヘテロ原子を有し、任意に１～２個のさらなるＮ環ヘテロ原子を有する単環式６員ヘテロアリール環である。本明細書で使用される場合、「Ｎ環ヘテロ原子」は、６員環系のメンバーである窒素（Ｎ）ヘテロ原子であると理解される。ある態様において、環Ａは、１個のＮ環ヘテロ原子を有する単環式６員ヘテロアリール環である。ある態様において、環Ａは、２個のＮ環ヘテロ原子を有する単環式６員ヘテロアリール環である。ある態様において、環Ａは、３個のＮ環ヘテロ原子を有する単環式６員ヘテロアリール環である。ｍが１であり、価数が許容するある態様においては、少なくとも１個のＮ環ヘテロ原子または任意に存在し得る１～２個のさらなるヘテロ原子は、基R^4で置換されている。ｍが１であり、価数が許容するある態様においては、少なくとも１個のＮ環ヘテロ原子は、基R^4で置換されている。ｍが１であり、価数が許容するある態様においては、少なくとも１個のＮ環ヘテロ原子は、基R^4で置換されており、環Ａは、１個のさらなるＮ環ヘテロ原子を含む。

【００４２】

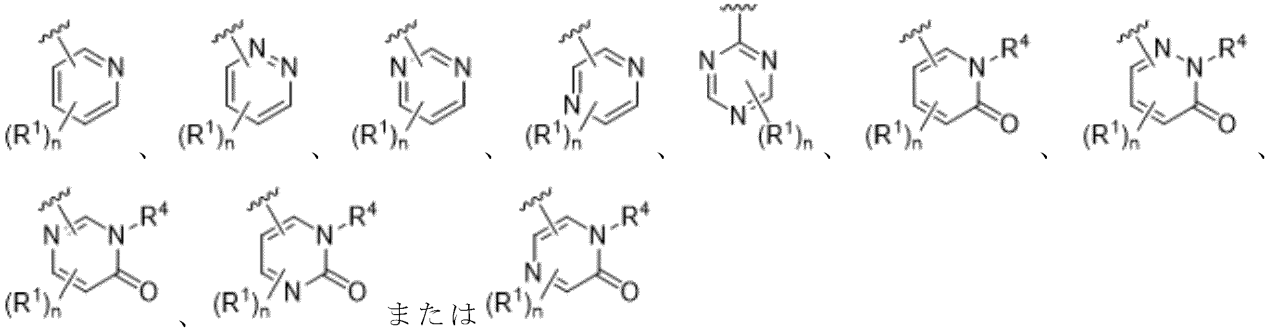
環Ａのある態様において、少なくとも１個のＮ環ヘテロ原子は、結合の点に対してメタである。ある態様において、少なくとも１個のＮ環ヘテロ原子は、結合の点に対してパラである。環Ａが２個のＮ環ヘテロ原子を有するある態様において、Ｎ原子は、結合の点に対してメタおよびパラである。ある態様において、環Ａは、結合の点に対してメタに少なくとも１個のＮ環ヘテロ原子を含み、環Ａは、結合点に対してパラにオキソ（＝Ｏ）基をさらに含み、任意に、環Ａは、１個のさらなるＮ環ヘテロ原子をさらに含む。

【００４３】

いくつかの態様において、環Ａは、１個のＮ環ヘテロ原子を有し、任意に１～２個のさらなるＮ環ヘテロ原子を有する６員ヘテロアリールである。いくつかの態様において、環Ａは、少なくとも１個のＮ環ヘテロ原子を有し、０～２個のさらなるＮ環ヘテロ原子を有する６員ヘテロアリールである。いくつかの態様において、環Ａは、１～３個のＮ環ヘテロ原子を有する６員ヘテロアリールである。

【００４４】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、

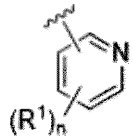
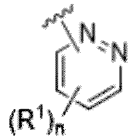
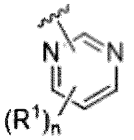
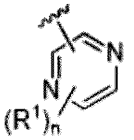
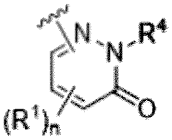
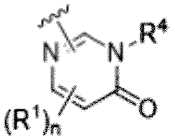
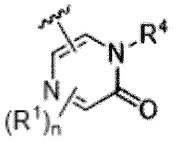

、または

である化合物である。

【００４５】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環

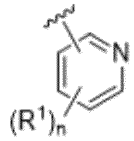
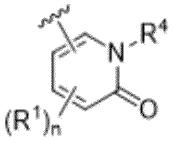
Aが、

、、、、、または

である化合物である。

【００４６】

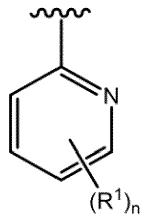
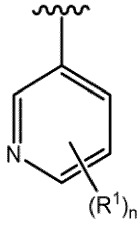
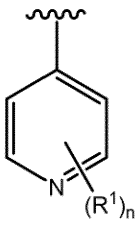
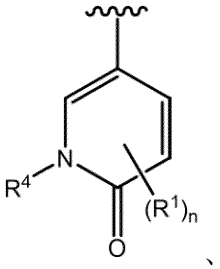
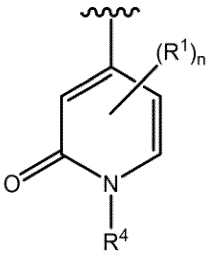
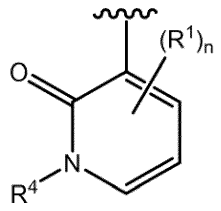
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Aが、

または

である化合物である。

【００４７】

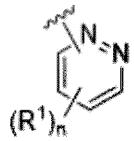
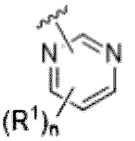
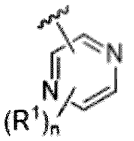
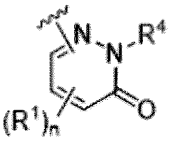
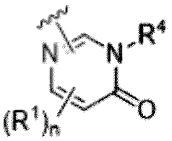
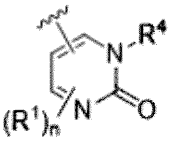
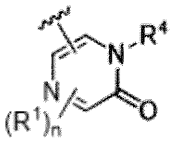
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Aが、

、、、、または

である化合物である。

【００４８】

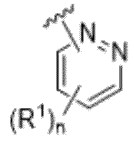
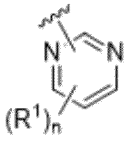
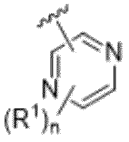
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Aが、

、、、、、または

である化合物である。

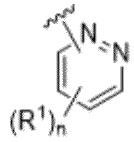
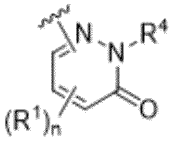
【００４９】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Aが、


、
または
である化合物である。

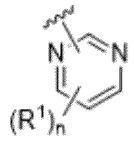
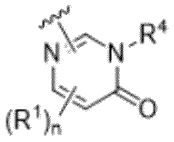
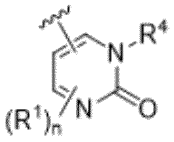
【００５０】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、


または
である化合物である。

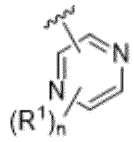
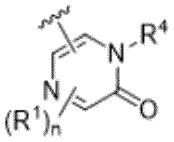
【００５１】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、


、
または
である化合物である。

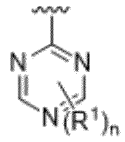
【００５２】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、


または
である化合物である。

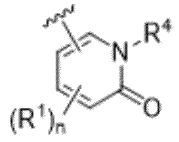
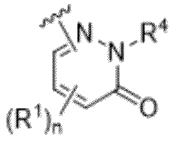
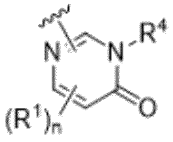
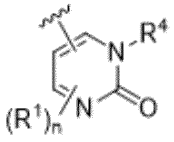
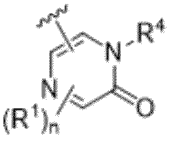
【００５３】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、


である化合物である。

【００５４】

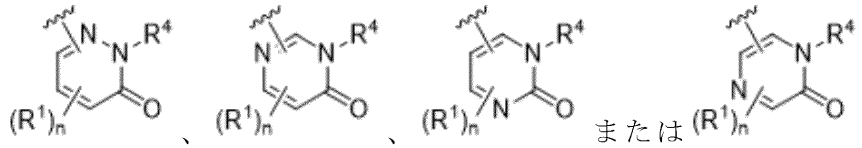
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが構造：


、
、
、
または

を有する化合物である。

【００５５】

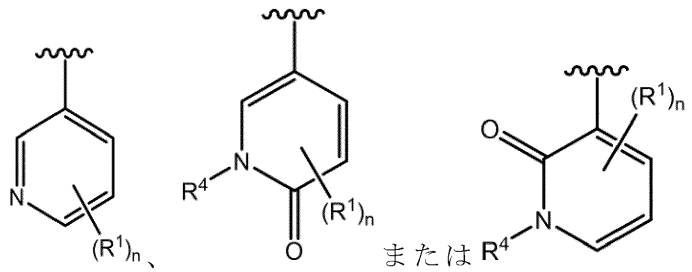
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが構造：



を有する化合物である。

【００５６】

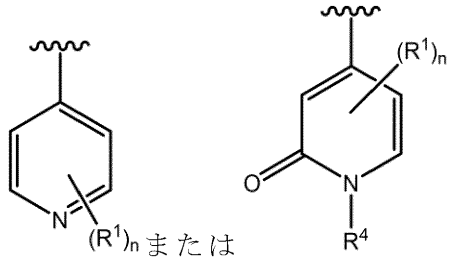
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが構造：



を有する化合物である。

【００５７】

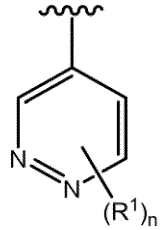
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが構造：



を有する化合物である。

【００５８】

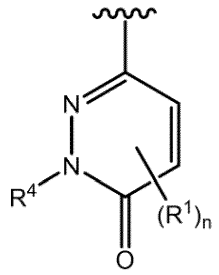
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが構造：



を有する化合物である。

【００５９】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが構造：



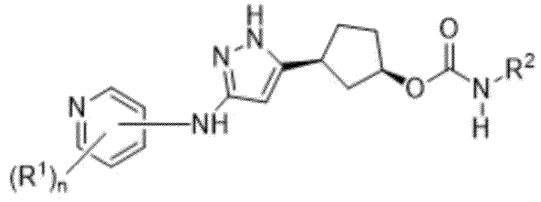
を有する化合物である。

【００６０】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａがピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、ピリジン－２－オン、ピリダジン－３－オン、ピリミジン－２－オンまたはピラジン－２－オンである化合物である。

【００６１】

いくつかの態様において、式（Ｉａ）：

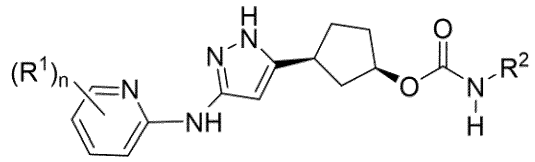


（Ｉａ）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００６２】

いくつかの態様において、式（Ｉａ－１）：

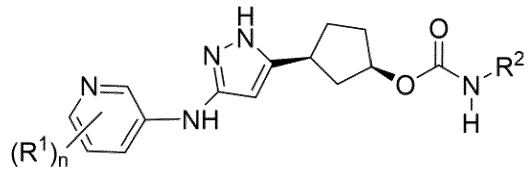


（Ｉａ－１）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００６３】

いくつかの態様において、式（Ｉａ－２）：

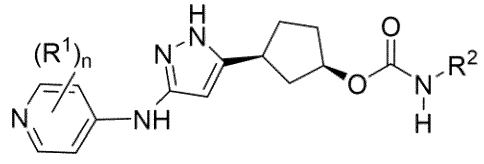


（Ｉａ－２）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００６４】

いくつかの態様において、式（Ｉａ－３）：

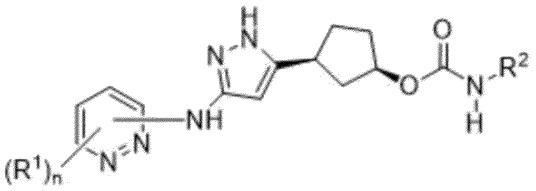


（Ｉａ－３）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００６５】

いくつかの態様において、式（Ｉｂ）：

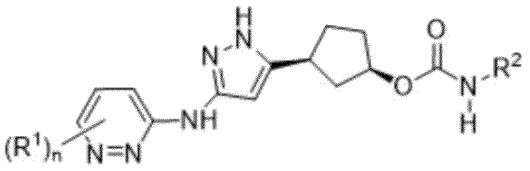


（Ｉｂ）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００６６】

いくつかの態様において、式（Ｉｂ－１）：

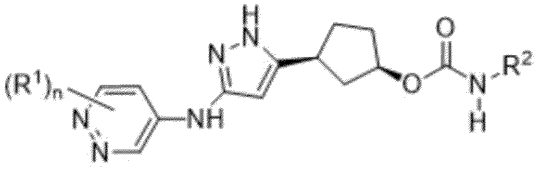


（Ｉｂ－１）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００６７】

いくつかの態様において、式（Ｉｂ－２）：

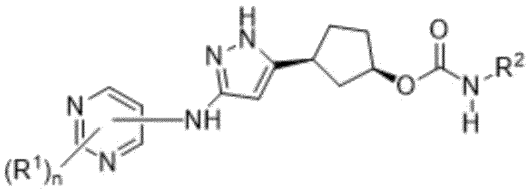


（Ｉｂ－２）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００６８】

いくつかの態様において、式（Ｉｃ）：

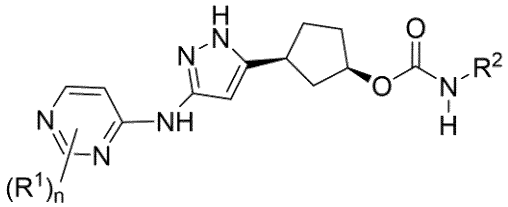


（Ｉｃ）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００６９】

いくつかの態様において、式（Ｉｃ－１）：

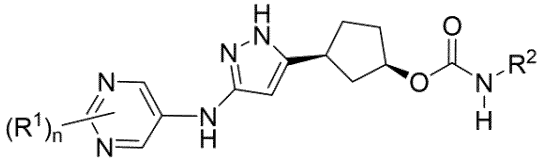


（Ｉｃ－１）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００７０】

いくつかの態様において、式（Ｉｃ－２）：

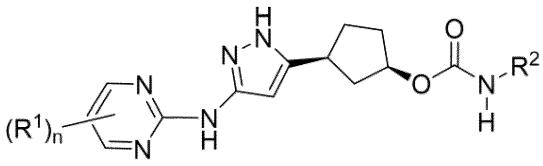


（Ｉｃ－２）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００７１】

いくつかの態様において、式（Ｉｃ－３）：

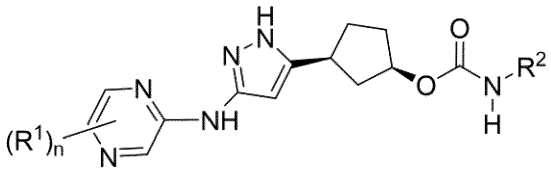


（Ｉｃ－３）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００７２】

いくつかの態様において、式（Ｉｄ）：

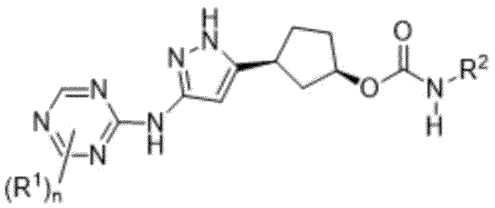


（Ｉｄ）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００７３】

いくつかの態様において、式（Ｉｅ）：

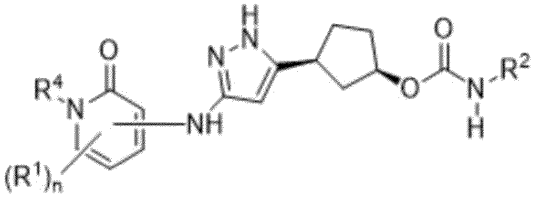


（Ｉｅ）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００７４】

いくつかの態様において、式（Ｉｆ）：

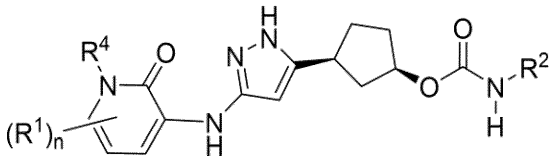


（Ｉｆ）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００７５】

いくつかの態様において、式（Ｉｆ－１）：

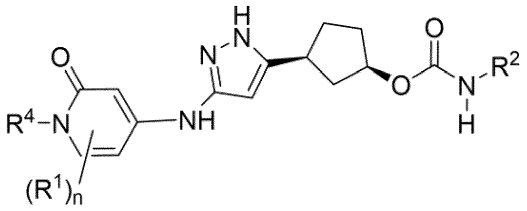


（Ｉｆ－１）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００７６】

いくつかの態様において、式（Ｉｆ－２）：

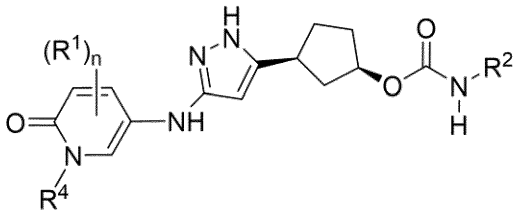


（Ｉｆ－２）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００７７】

いくつかの態様において、式（Ｉｆ－３）：

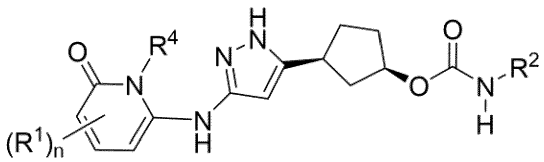


（Ｉｆ－３）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００７８】

いくつかの態様において、式（Ｉｆ－４）：

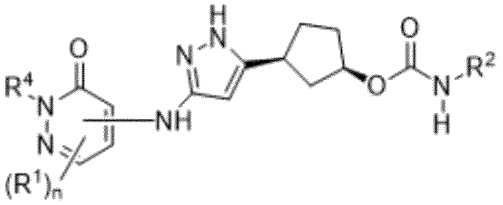


（Ｉｆ－４）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００７９】

いくつかの態様において、式（Ｉｇ）：

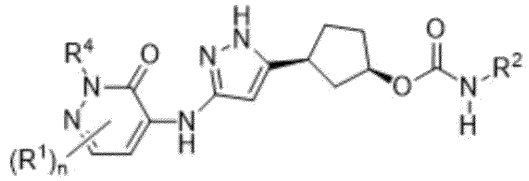


（Ｉｇ）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００８０】

いくつかの態様において、式（Ｉｇ－１）：

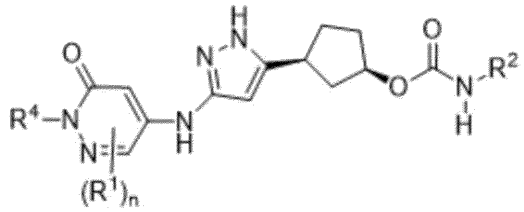


（Ｉｇ－１）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００８１】

いくつかの態様において、式（Ｉｇ－２）：

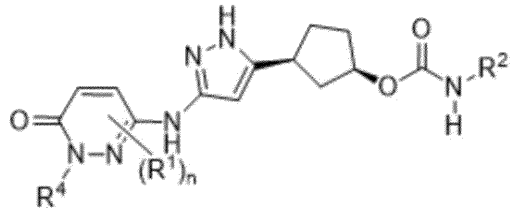


（Ｉｇ－２）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００８２】

いくつかの態様において、式（Ｉｇ－３）：

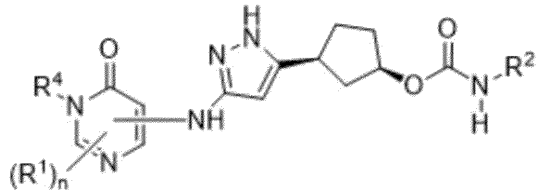


（Ｉｇ－３）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００８３】

いくつかの態様において、式（Ｉｈ）：

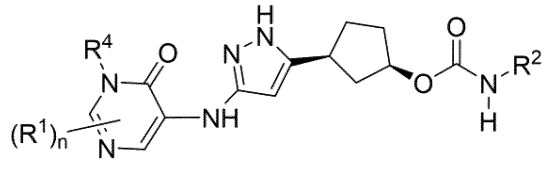


（Ｉｈ）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００８４】

いくつかの態様において、式（Ｉｈ－１）：

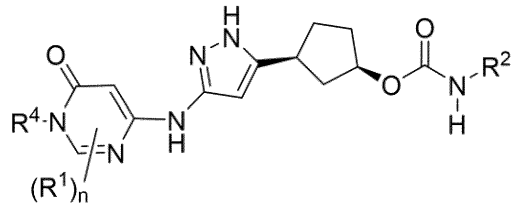


（Ｉｈ－１）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００８５】

いくつかの態様において、式（Ｉｈ－２）：

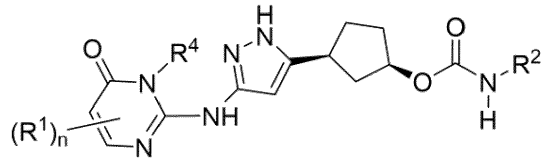


（Ｉｈ－２）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００８６】

いくつかの態様において、式（Ｉｈ－３）：

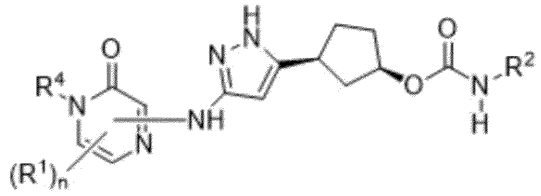


（Ｉｈ－３）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００８７】

いくつかの態様において、式（Ｉｉ）：

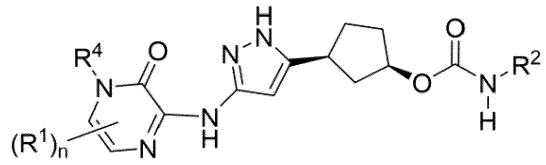


（Ｉｉ）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００８８】

いくつかの態様において、式（Ｉｉ－１）：

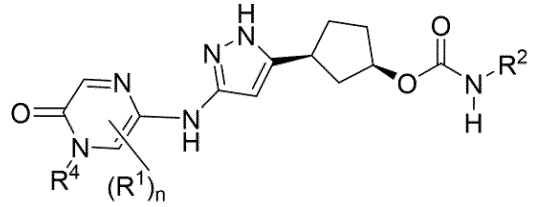


（Ｉｉ－１）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００８９】

いくつかの態様において、式（Ｉｉ－２）：

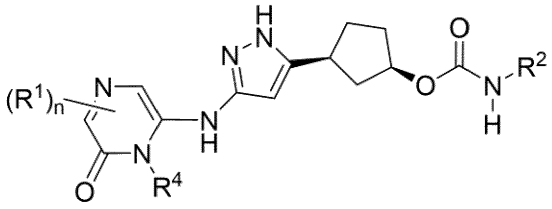


（Ｉｉ－２）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００９０】

いくつかの態様において、式（Ｉｉ－３）：

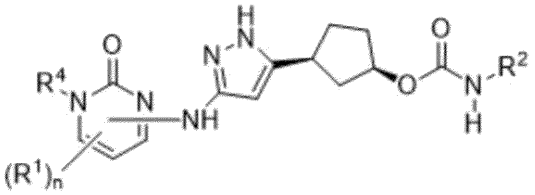


（Ｉｉ－３）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００９１】

いくつかの態様において、式（Ｉｊ）：

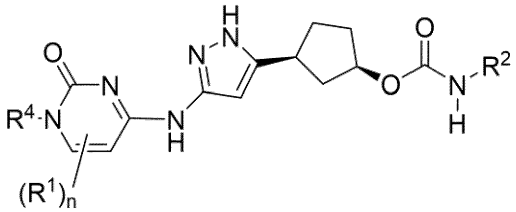


（Ｉｊ）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００９２】

いくつかの態様において、式（Ｉｊ－１）：

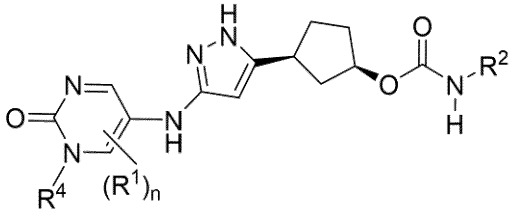


（Ｉｊ－１）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００９３】

いくつかの態様において、式（Ｉｊ－２）：

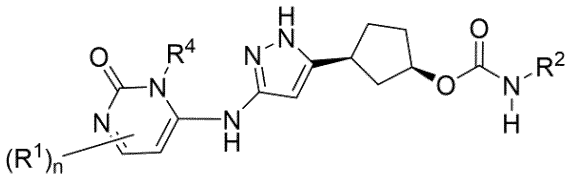


（Ｉｊ－２）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００９４】

いくつかの態様において、式（Ｉｊ－３）：

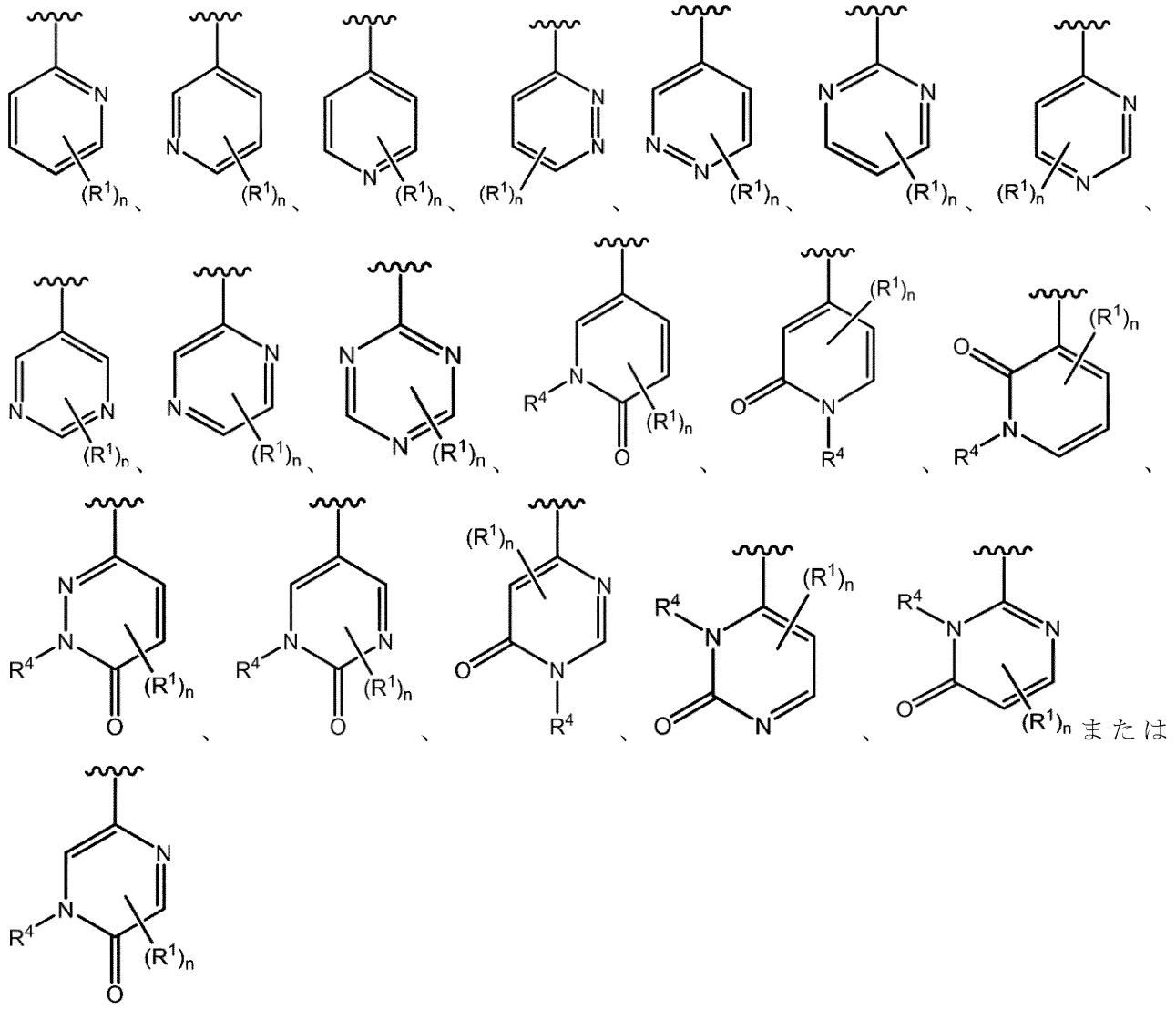


（Ｉｊ－３）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００９５】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、



であり；

各R^1が、独立して、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～3}$アルコキシ、$C_{1～3}$ヒドロキシアルキル、$C_{2～4}$アルコキシアルキル、ハロゲン、$C_{1～3}$ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－$C_{1～3}$アルキル－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｏ－R^{1c}、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{1a}$、$C_{3～5}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯである２個のヘテロ原子を有する６員ヘテロシクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮである２個のヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、各ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、０または１個のR^{1d}で置換されており；

各R^{1a}およびR^{1b}が、独立して、水素、$C_{1～3}$アルキルまたは$C_{1～3}$ハロアルキルであり；

R^{1c}が、ＮおよびＯの１個のヘテロ原子を有する４員ヘテロシクロアルキルであり；

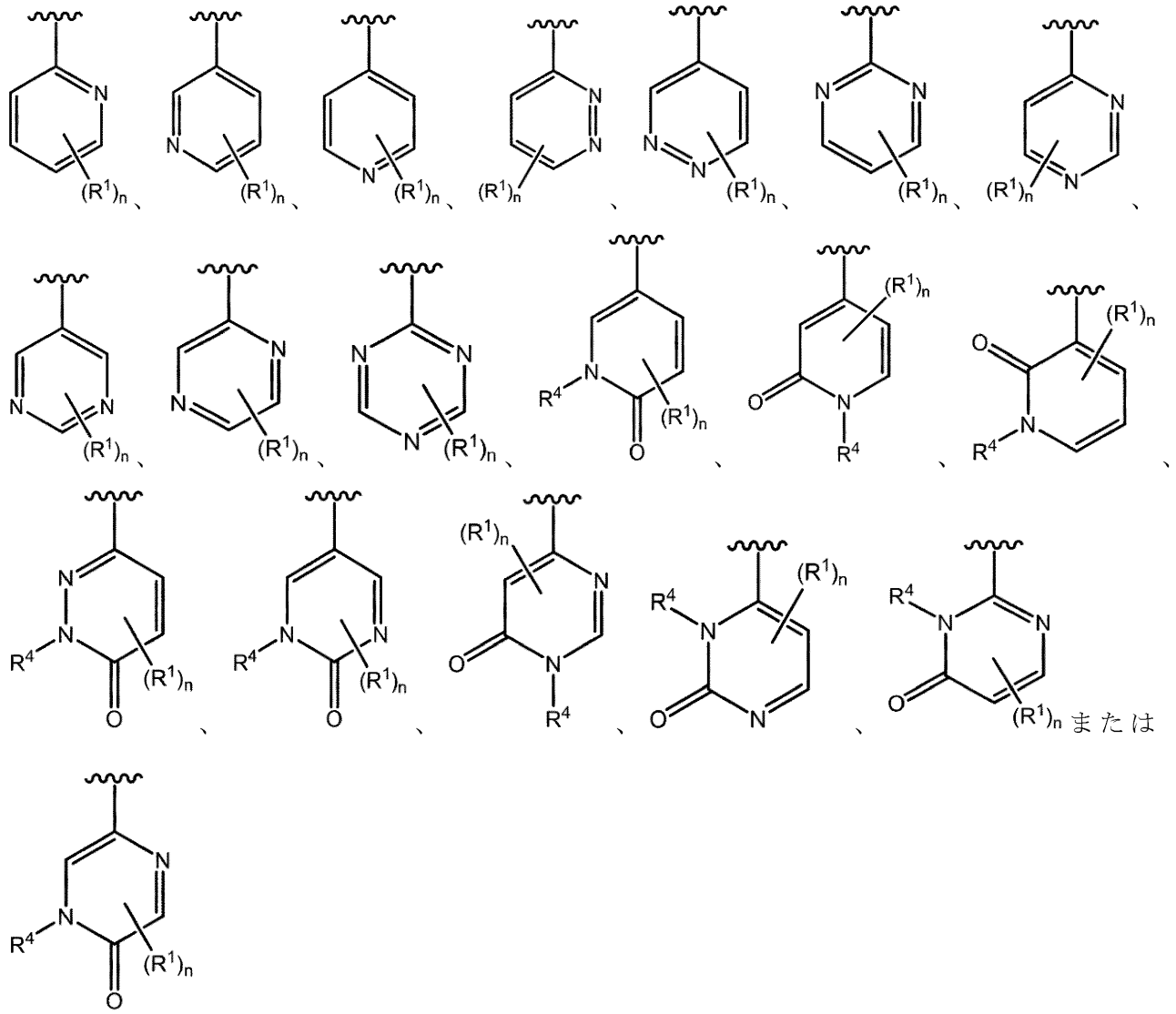
R^{1d}が、水素、$C_{1～6}$アルキル、ハロゲン、$C_{1～6}$ハロアルキルまたはヒドロキシであり；

R^4が、水素、$C_{1～4}$アルキル、$C_{2～4}$アルコキシアルキルまたは$C_{1～3}$ハロアルキルであり；

下付き文字ｎが、整数０、１、２、３または４である、化合物である。

【００９６】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、



であり；

各R^1が、独立して、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～3}$アルコキシ、$C_{1～3}$ヒドロキシアルキル、$C_{2～4}$アルコキシアルキル、ハロゲン、$C_{1～3}$ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－$C_{1～3}$アルキル－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｏ－R^{1c}、$C_{3～5}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯである２個のヘテロ原子を有する６員ヘテロシクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮである２個のヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、各ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、０または１個のR^{1d}で置換されており；

各R^{1a}およびR^{1b}が、独立して、水素、$C_{1～3}$アルキルまたは$C_{1～3}$ハロアルキルであり；

R^{1c}が、ＮおよびＯの１個のヘテロ原子を有する４員ヘテロシクロアルキルであり；

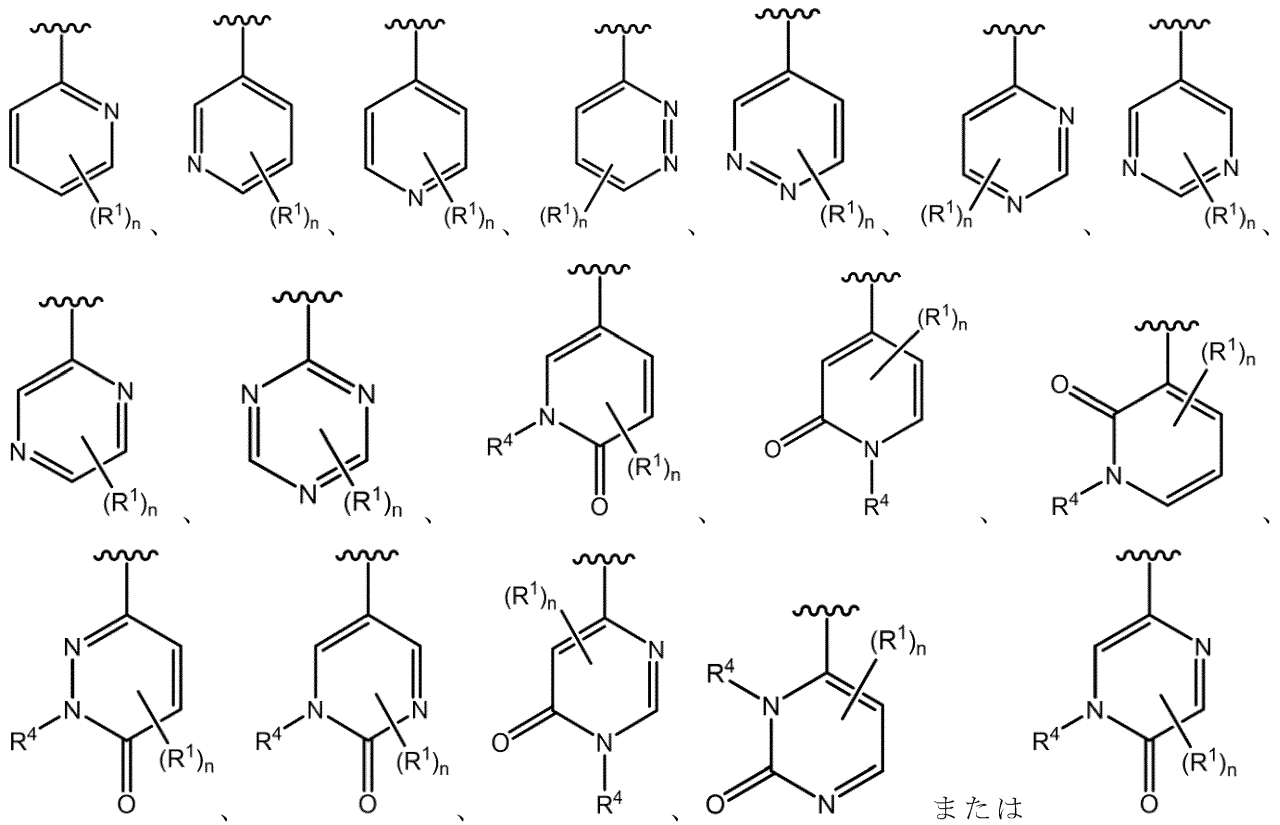
R^{1d}が、水素、$C_{1～6}$アルキル、ハロゲン、$C_{1～6}$ハロアルキルまたはヒドロキシであり；

R^4が、水素、$C_{1～4}$アルキル、$C_{2～4}$アルコキシアルキルまたは$C_{1～3}$ハロアルキルであり；

下付き文字ｎが、整数０、１、２、３または４である、化合物である。

【００９７】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、



であり；

各R^1が、独立して、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～3}$アルコキシ、$C_{1～3}$ヒドロキシアルキル、$C_{2～4}$アルコキシアルキル、ハロゲン、$C_{1～3}$ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－$C_{1～3}$アルキル－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｏ－R^{1c}、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{1a}$、$C_{3～5}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯである２個のヘテロ原子を有する６員ヘテロシクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮである２個のヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、各ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、０または１個のR^{1d}で置換されており；

各R^{1a}およびR^{1b}が、独立して、水素、$C_{1～3}$アルキルまたは$C_{1～3}$ハロアルキルであり；

R^{1c}が、ＮおよびＯの１個のヘテロ原子を有する４員ヘテロシクロアルキルであり；

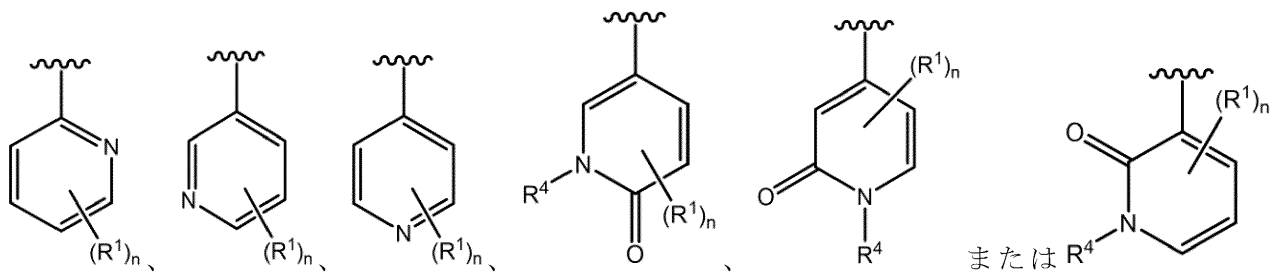
R^{1d}が、水素、$C_{1～6}$アルキル、ハロゲン、$C_{1～6}$ハロアルキルまたはヒドロキシであり；

R^4が、水素、$C_{1～4}$アルキル、$C_{2～4}$アルコキシアルキルまたは$C_{1～3}$ハロアルキルであり；

下付き文字ｎが、整数０、１、２、３、または４である、化合物である。

【００９８】

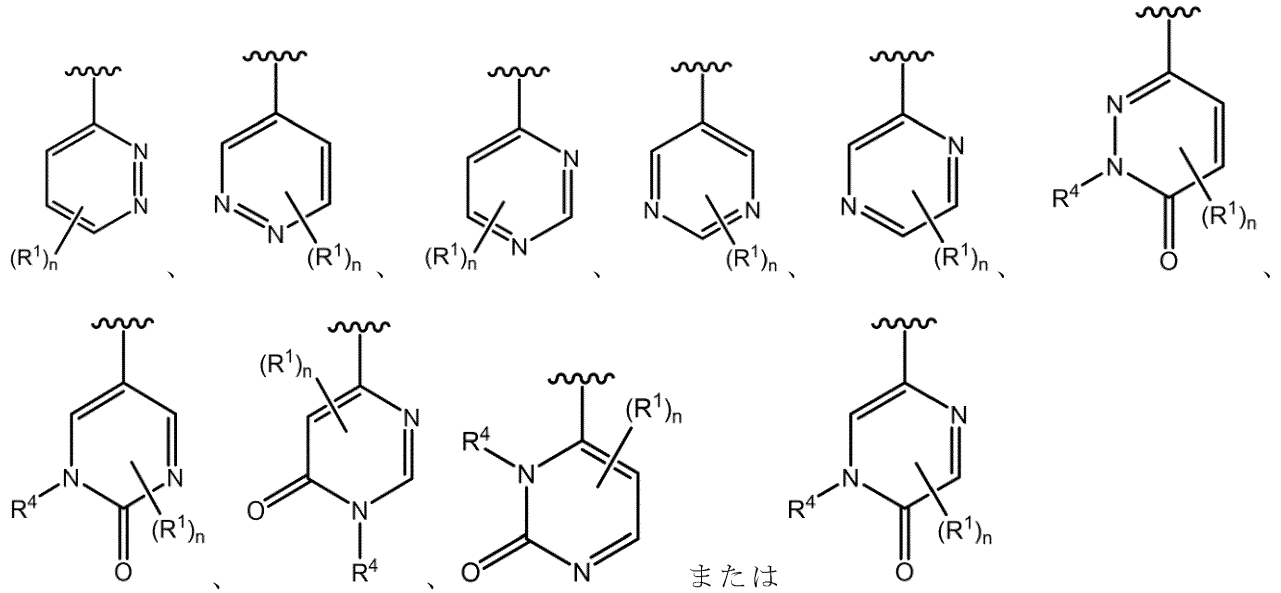
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、



であり；
各R^1が、独立して、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～3}$アルコキシ、$C_{1～3}$ヒドロキシアルキル、$C_{2～4}$アルコキシアルキル、ハロゲン、$C_{1～3}$ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－$C_{1～3}$アルキル－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｏ－R^{1c}、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{1a}$、$C_{3～5}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯである２個のヘテロ原子を有する６員ヘテロシクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮである２個のヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、各ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、０または１個のR^{1d}で置換されており；
各R^{1a}およびR^{1b}が、独立して、水素、$C_{1～3}$アルキルまたは$C_{1～3}$ハロアルキルであり；
R^{1c}が、ＮおよびＯの１個のヘテロ原子を有する４員ヘテロシクロアルキルであり；
R^{1d}が、水素、$C_{1～6}$アルキル、ハロゲン、$C_{1～6}$ハロアルキルまたはヒドロキシであり；
R^4が、水素、$C_{1～4}$アルキル、$C_{2～4}$アルコキシアルキルまたは$C_{1～3}$ハロアルキルであり；
下付き文字ｎが、整数０、１、２、３、または４である、化合物である。

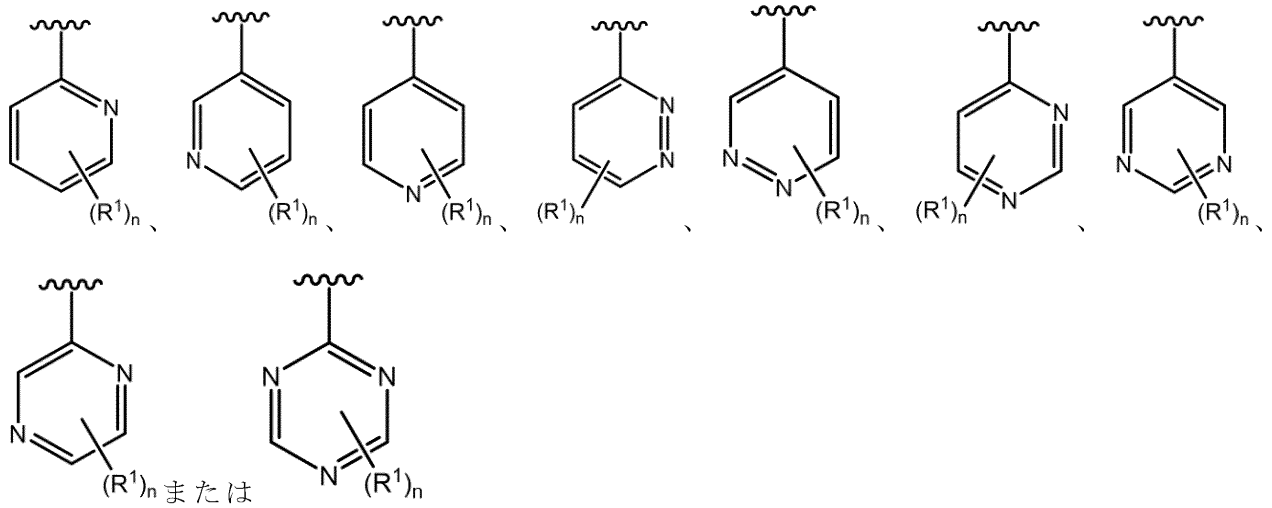
【００９９】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、

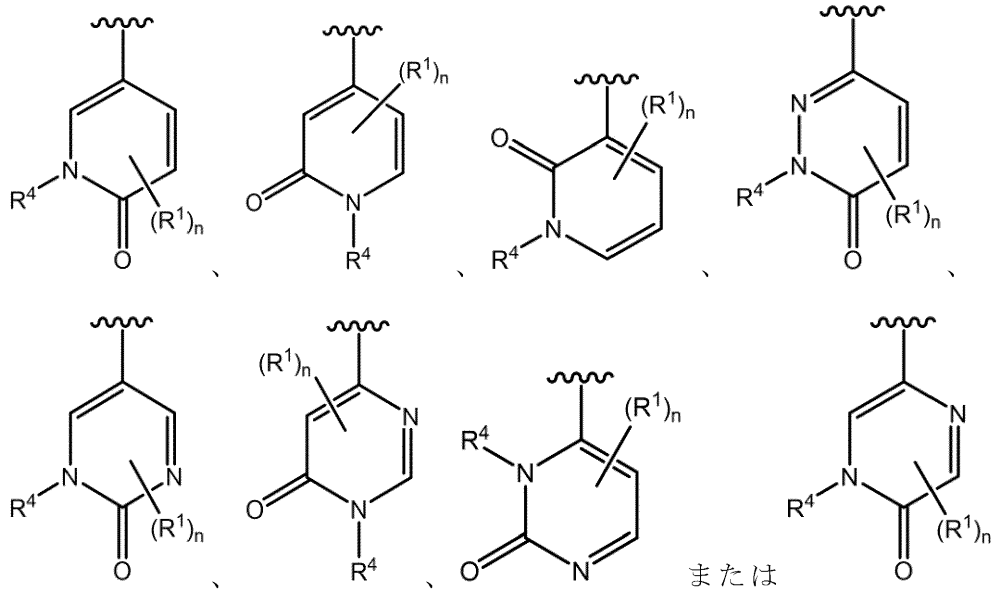


であり；
各R^1が、独立して、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～3}$アルコキシ、$C_{1～3}$ヒドロキシアルキル、$C_{2～4}$アルコキシアルキル、ハロゲン、$C_{1～3}$ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－$C_{1～3}$アルキル－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｏ－R^{1c}、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{1a}$、$C_{3～5}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯである２個のヘテロ原子を有する６員ヘテロシクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮである２個のヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、各ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、０または１個のR^{1d}で置換されており；
各R^{1a}およびR^{1b}が、独立して、水素、$C_{1～3}$アルキルまたは$C_{1～3}$ハロアルキルであり；
R^{1c}が、ＮおよびＯの１個のヘテロ原子を有する４員ヘテロシクロアルキルであり；
R^{1d}が、水素、$C_{1～6}$アルキル、ハロゲン、$C_{1～6}$ハロアルキルまたはヒドロキシであり；
R^4が、水素、$C_{1～4}$アルキル、$C_{2～4}$アルコキシアルキルまたは$C_{1～3}$ハロアル

キルであり；
下付き文字ｎが、整数０、１、２、３、または４である、化合物である。
【０１００】
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、



であり；
各Ｒ^{1}が、独立して、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{2～4}$アルコキシアルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｃ$_{1～3}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｏ－Ｒ^{1c}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{1a}、Ｃ$_{3～5}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯである２個のヘテロ原子を有する６員ヘテロシクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮである２個のヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、各ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、０または１個のＲ^{1d}で置換されており；
各Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}が、独立して、水素、Ｃ$_{1～3}$アルキルまたはＣ$_{1～3}$ハロアルキルであり；
Ｒ^{1c}が、ＮおよびＯの１個のヘテロ原子を有する４員ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{1d}が、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルまたはヒドロキシであり；
下付き文字ｎが、整数０、１、２、３、または４である、化合物である。
【０１０１】
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、



であり；

各R^1が、独立して、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim3}$アルコキシ、$C_{1\sim3}$ヒドロキシアルキル、$C_{2\sim4}$アルコキシアルキル、ハロゲン、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－$C_{1\sim3}$アルキル－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｏ－R^{1c}、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{1a}$、$C_{3\sim5}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯである２個のヘテロ原子を有する６員ヘテロシクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮである２個のヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、各ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、０または１個のR^{1d}で置換されており；

各R^{1a}およびR^{1b}が、独立して、水素、$C_{1\sim3}$アルキルまたは$C_{1\sim3}$ハロアルキルであり；

R^{1c}が、ＮおよびＯの１個のヘテロ原子を有する４員ヘテロシクロアルキルであり；

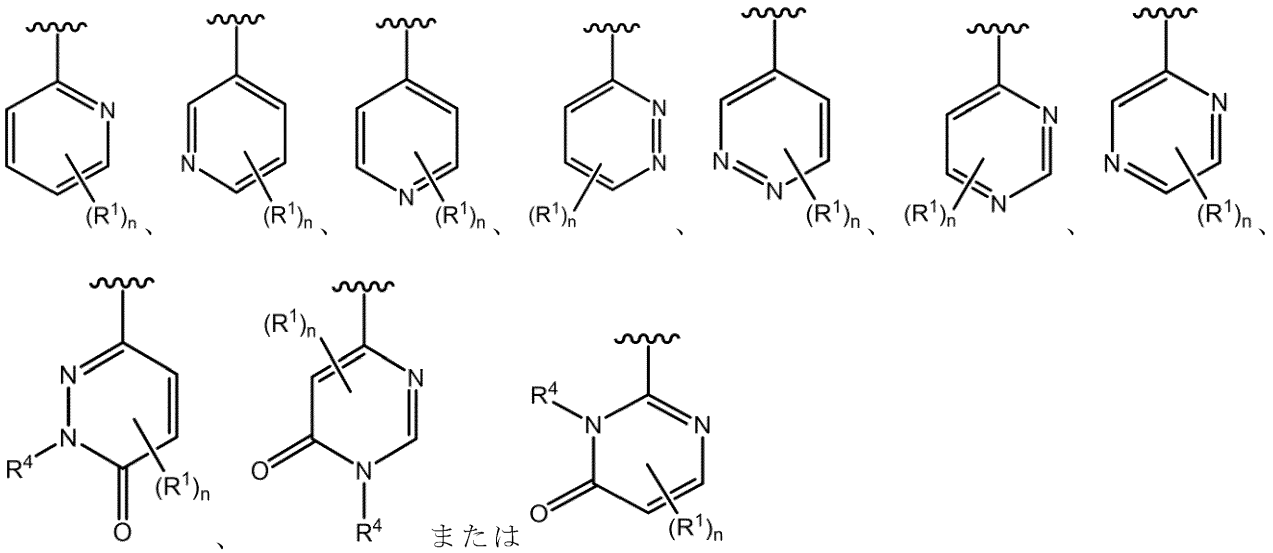
R^{1d}が、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、ハロゲン、$C_{1\sim6}$ハロアルキルまたはヒドロキシであり；

R^4が、水素、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{2\sim4}$アルコキシアルキルまたは$C_{1\sim3}$ハロアルキルであり；

下付き文字ｎが、整数０、１、２、３、または４である、化合物である。

【０１０２】

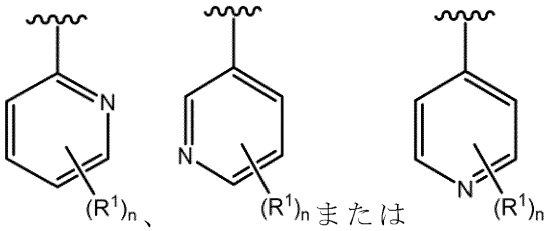
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、



である化合物である。

【０１０３】

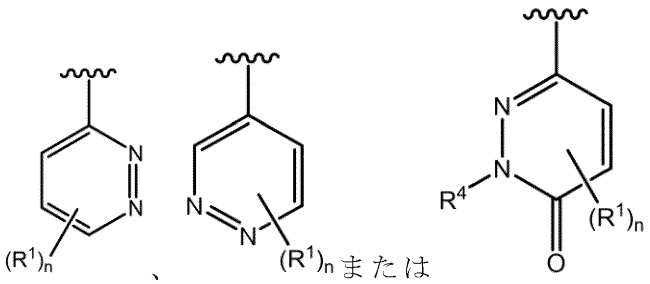
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、



である化合物である。

【０１０４】

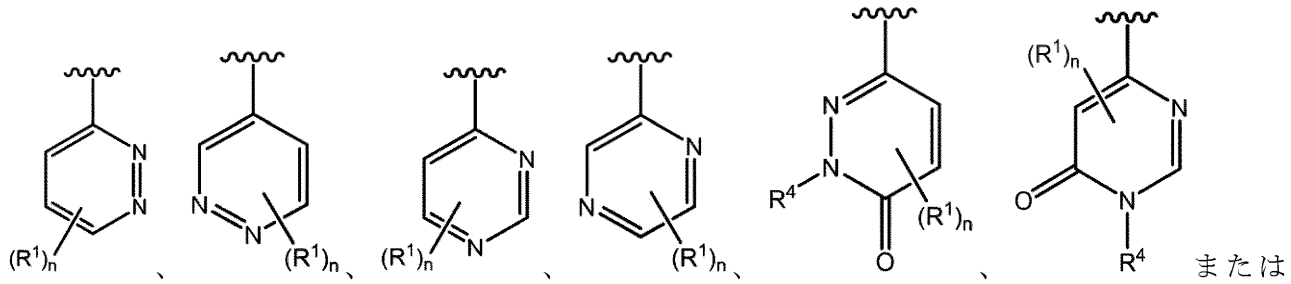
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、

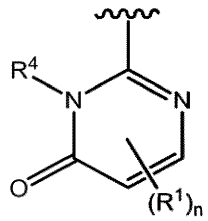


である化合物である。

【０１０５】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、

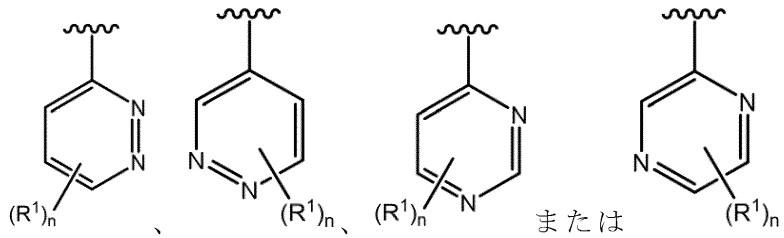

または



である化合物である。

【０１０６】

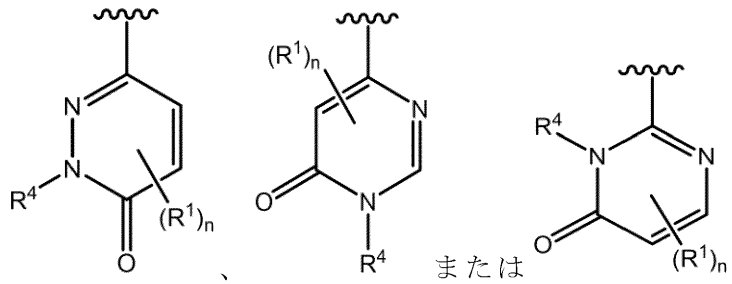
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、


または

である化合物である。

【０１０７】

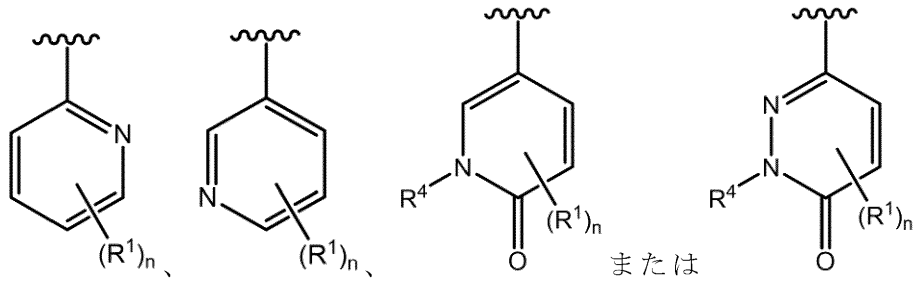
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、


または

である化合物である。

【０１０８】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、

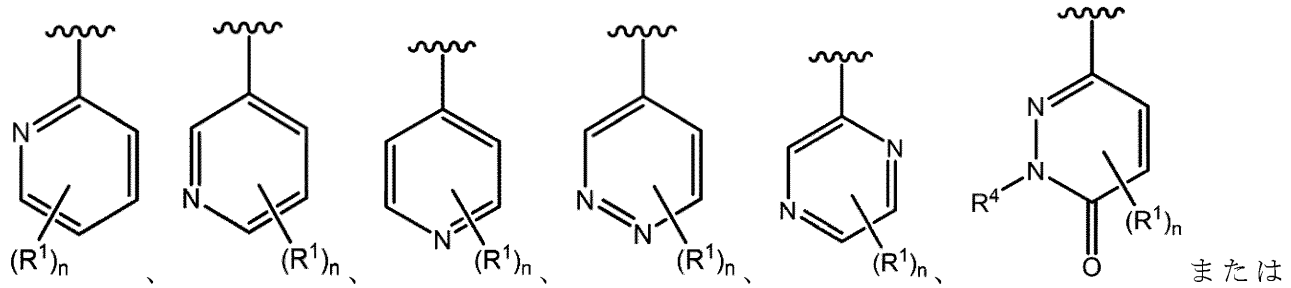


であり；

下付き文字ｎが、整数０、１、２、３または４である、化合物である。

【０１０９】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、

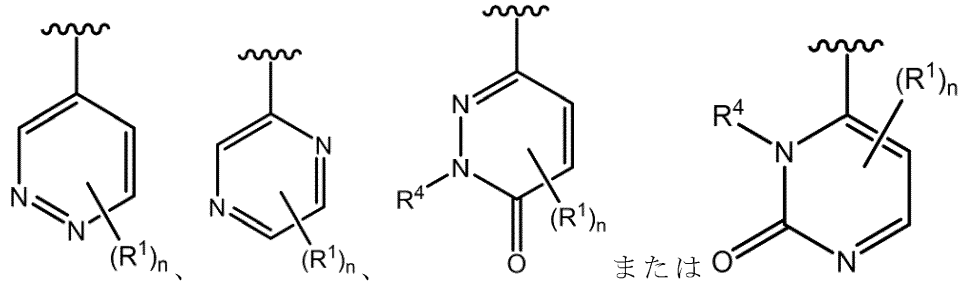


であり；

下付き文字ｎが、整数０、１、２、３または４である、化合物である。

【０１１０】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、

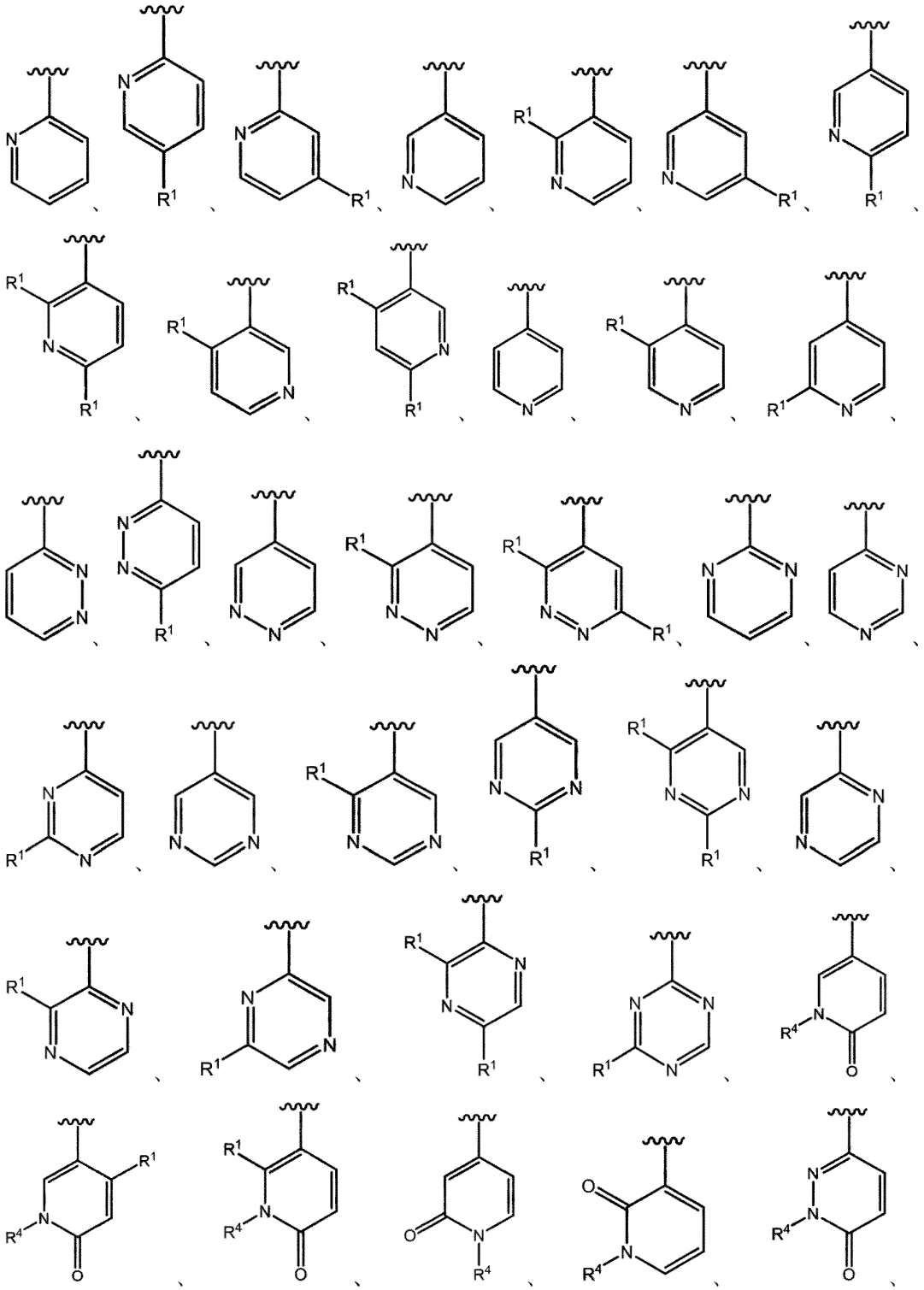


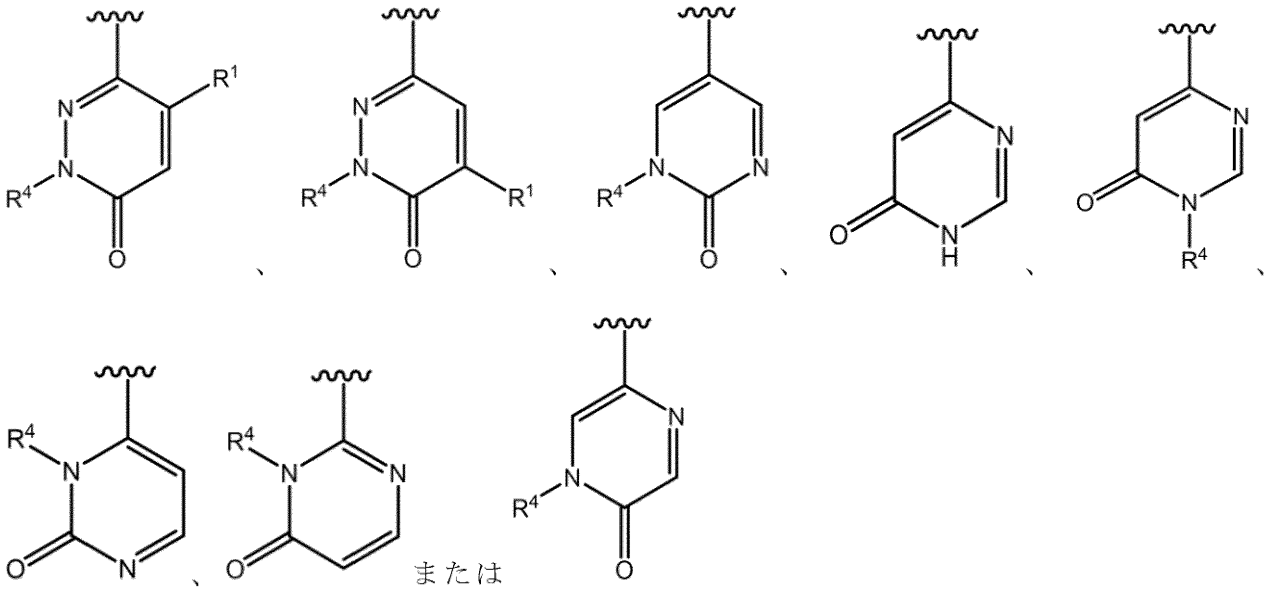
であり；

下付き文字ｎが、整数０、１、２、３または４である、化合物である。

【０１１１】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、

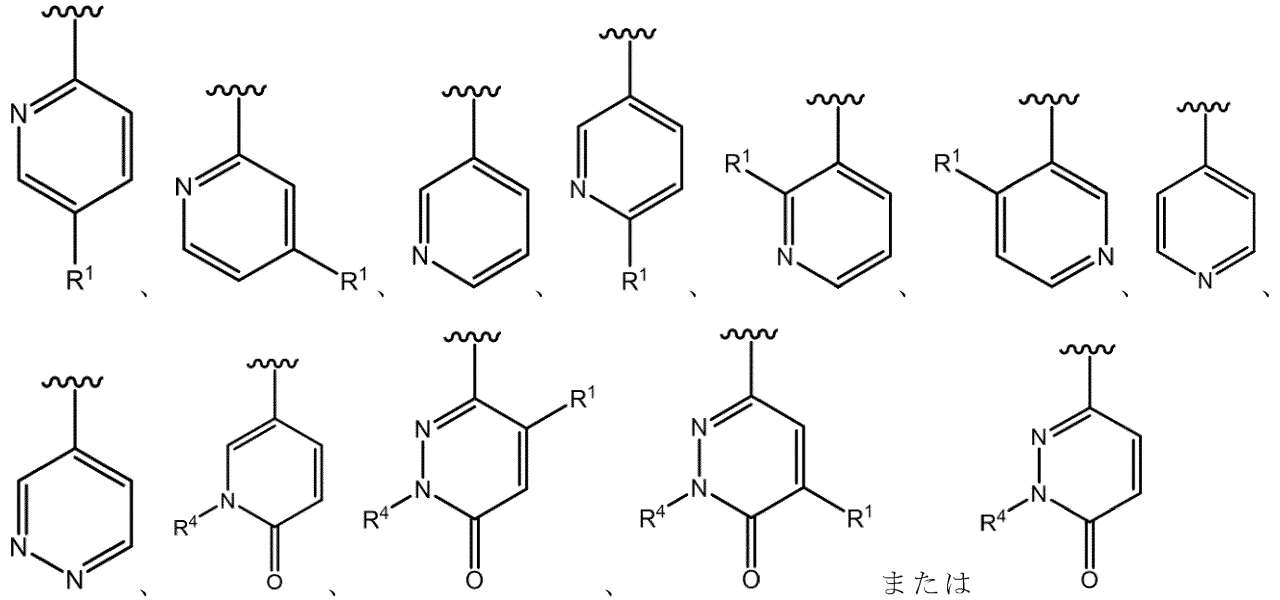




である化合物である。

【０１１２】

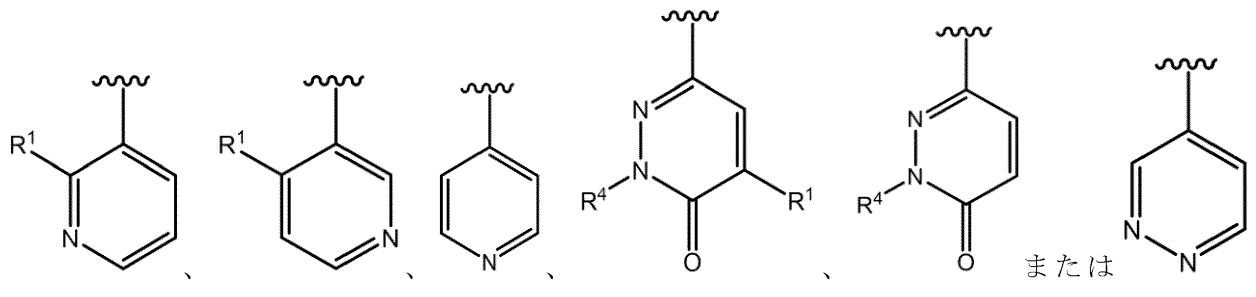
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、



である化合物である。

【０１１３】

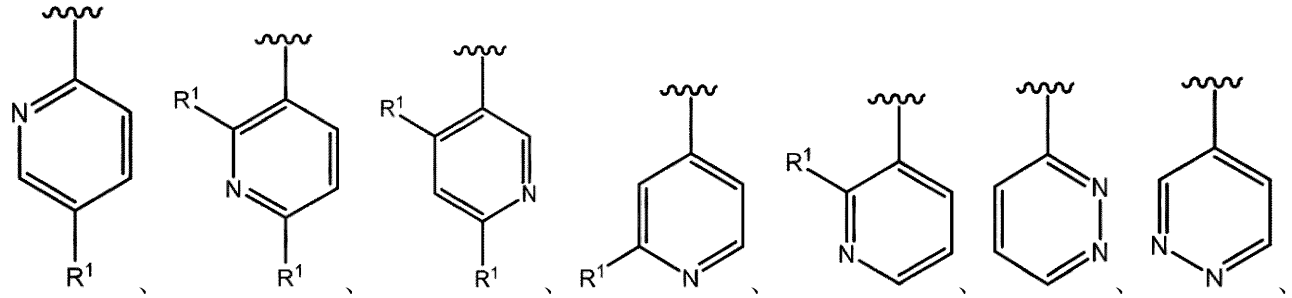
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、

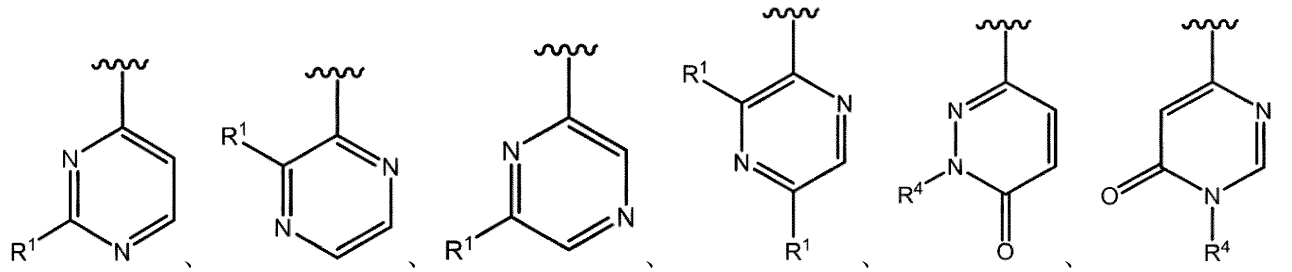


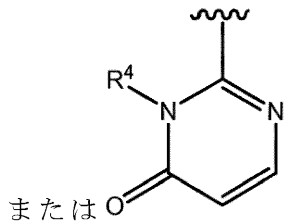
である化合物である。

【０１１４】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、





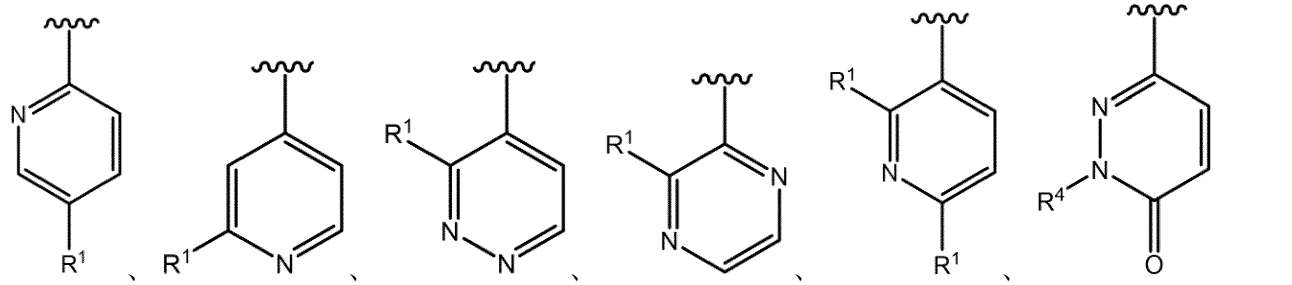


または

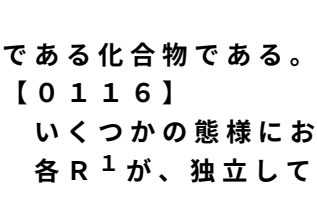
である化合物である。

【０１１５】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、







または

である化合物である。

【０１１６】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、

各Ｒ^{1}が、独立して、Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル、Ｃ$_{1}$～$_{3}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～$_{3}$ヒドロキシアル

キル、ハロゲン、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－$C_{1\sim3}$アルキル－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{1a}$、$C_{3\sim5}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯである２個のヘテロ原子を有する６員ヘテロシクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮである２個のヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、各ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールが、０または１個のR^{1d}で置換されており；

各R^{1a}およびR^{1b}が、独立して、水素、$C_{1\sim3}$アルキルまたは$C_{1\sim3}$ハロアルキルであり；

R^{1d}が、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、ハロゲン、$C_{1\sim6}$ハロアルキルまたはヒドロキシである、化合物である。

【０１１７】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、

各R^1が、独立して、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim3}$アルコキシ、$C_{1\sim3}$ヒドロキシアルキル、$C_{2\sim4}$アルコキシアルキル、ハロゲン、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－$C_{1\sim3}$アルキル－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｏ－R^{1c}、$C_{3\sim5}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯである２個のヘテロ原子を有する６員ヘテロシクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮである２個のヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、各ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、０または１個のR^{1d}で置換されており；

各R^{1a}およびR^{1b}が、独立して、水素、$C_{1\sim3}$アルキルまたは$C_{1\sim3}$ハロアルキルであり；

R^{1c}が、ＮおよびＯの１個のヘテロ原子を有する４員ヘテロシクロアルキルであり；

R^{1d}が、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、ハロゲン、$C_{1\sim6}$ハロアルキルまたはヒドロキシである、化合物である。

【０１１８】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、

各R^1が、独立して、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim3}$アルコキシ、$C_{1\sim3}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－$C_{1\sim3}$アルキル－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{1a}$、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ピペラジン、モルホリン、ジオキサン、ピラゾールまたはイミダゾールであり、前記ピペラジンが、０または１個のR^{1d}で置換されており；

各R^{1a}およびR^{1b}が、独立して、水素またはＭｅであり；

R^{1d}が、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、ハロゲン、$C_{1\sim6}$ハロアルキルまたはヒドロキシである、化合物である。

【０１１９】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、

各R^1が、独立して、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim3}$アルコキシ、$C_{1\sim3}$ヒドロキシアルキル、$C_{2\sim4}$アルコキシアルキル、ハロゲン、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－$C_{1\sim3}$アルキル－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｏ－R^{1c}、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ピペラジン、モルホリン、ジオキサン、ピラゾールまたはイミダゾールであり、前記ピペラジンが、０または１個のR^{1d}で置換されており；

各R^{1a}およびR^{1b}が、独立して、水素またはＭｅであり；

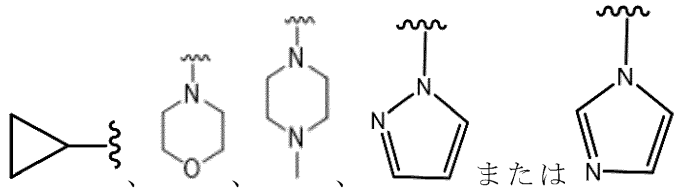
R^{1c}が、アゼチジンまたはオキセタンであり；

R^{1d}が、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、ハロゲン、$C_{1\sim6}$ハロアルキルまたはヒドロキシルである、化合物である。

【０１２０】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、R^1が、独立して、Ｍｅ、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－ＮＨ$_2$、－Ｎ

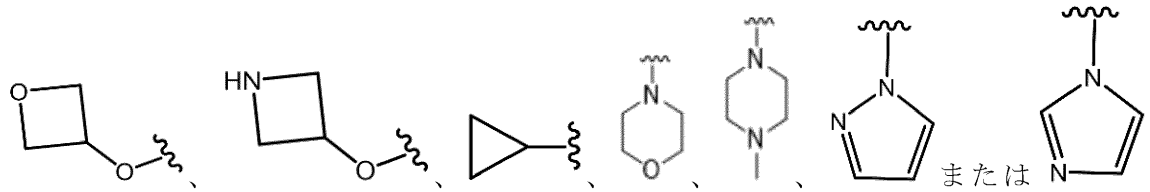
ＨＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、



である、化合物である。

【０１２１】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、Ｒ^{1}が、独立して、Ｍｅ、Ｅｔ、ｉＰｒ、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｃｌ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＣＮ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、



である、化合物である。

【０１２２】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、Ｒ^{4}が、水素またはＣ$_{1～4}$アルキルである、化合物である。いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、Ｒ^{4}が、水素、Ｍｅ、ＥｔまたはｉＰｒである、化合物である。

【０１２３】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、Ｒ^{4}が、水素、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{2～4}$アルコキシアルキルまたはＣ$_{1～3}$ハロアルキルである、化合物である。いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、Ｒ^{4}が、水素、Ｍｅ、Ｅｔ、ｉＰｒ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$または－ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$である、化合物である。いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、Ｒ^{4}が、水素またはＭｅである、化合物である。

【０１２４】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、

各Ｒ^{1}が、独立して、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$ヒドロキシアルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｃ$_{1～3}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{1a}）（Ｒ^{1b}）、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{1a}、Ｃ$_{3～5}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯである２個のヘテロ原子を有する６員ヘテロシクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮである２個のヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、各ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールが、０または１個のＲ^{1d}で置換されており；

各Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}が、独立して、水素、Ｃ$_{1～3}$アルキルまたはＣ$_{1～3}$ハロアルキルであり；

Ｒ^{1d}が、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルまたはヒドロキシであり；

Ｒ^{4}が、水素またはＣ$_{1～4}$アルキルである、化合物である。

【０１２５】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、

各R^1が、独立して、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim3}$アルコキシ、$C_{1\sim3}$ヒドロキシアルキル、$C_{2\sim4}$アルコキシアルキル、ハロゲン、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－$C_{1\sim3}$アルキル－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｏ－R^{1c}、$C_{3\sim5}$シクロアルキル、それぞれ独立してＮもしくはＯである２個のヘテロ原子を有する６員ヘテロシクロアルキル、またはそれぞれ独立してＮである２個のヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、各ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、０または１個のR^{1d}で置換されており；

各R^{1a}およびR^{1b}が、独立して、水素、$C_{1\sim3}$アルキルまたは$C_{1\sim3}$ハロアルキルであり；

R^{1c}が、ＮおよびＯの１個のヘテロ原子を有する４員ヘテロシクロアルキルであり；

R^{1d}が、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、ハロゲン、$C_{1\sim6}$ハロアルキルまたはヒドロキシであり；

R^4が、水素、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{2\sim4}$アルコキシアルキルまたは$C_{1\sim3}$ハロアルキルである、化合物である。

【０１２６】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、

各R^1が、独立して、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim3}$アルコキシ、$C_{1\sim3}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－$C_{1\sim3}$アルキル－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^{1a}$、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ピペラジン、モルホリン、ジオキサン、ピラゾールまたはイミダゾールであり、前記ピペラジンが、０または１個のR^{1d}で置換されており；

各R^{1a}およびR^{1b}ａが、独立して、水素またはＭｅであり；

R^{1d}が、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、ハロゲン、$C_{1\sim6}$ハロアルキルまたはヒドロキシであり；

R^4が、水素または$C_{1\sim4}$アルキルである、化合物である。

【０１２７】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、

各R^1が、独立して、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim3}$アルコキシ、$C_{1\sim3}$ヒドロキシアルキル、$C_{2\sim4}$アルコキシアルキル、ハロゲン、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－$C_{1\sim3}$アルキル－Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{1a}）（R^{1b}）、－Ｏ－R^{1c}、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ピペラジン、モルホリン、ジオキサン、ピラゾールまたはイミダゾールであり、前記ピペラジンが、０または１個のR^{1d}で置換されており；

各R^{1a}およびR^{1b}ａが、独立して、水素またはＭｅであり；

R^{1c}が、アゼチジンまたはオキセタンであり；

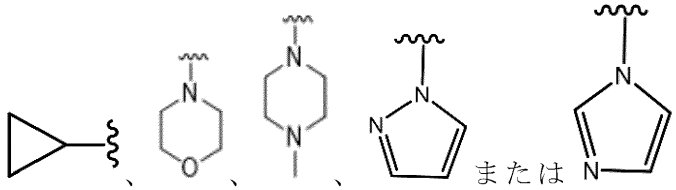
R^{1d}が、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、ハロゲン、$C_{1\sim6}$ハロアルキルまたはヒドロキシであり；

R^4が、水素、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{2\sim4}$アルコキシアルキルまたは$C_{1\sim3}$ハロアルキルである、化合物である。

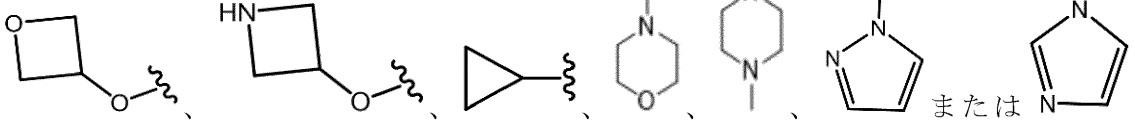
【０１２８】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、

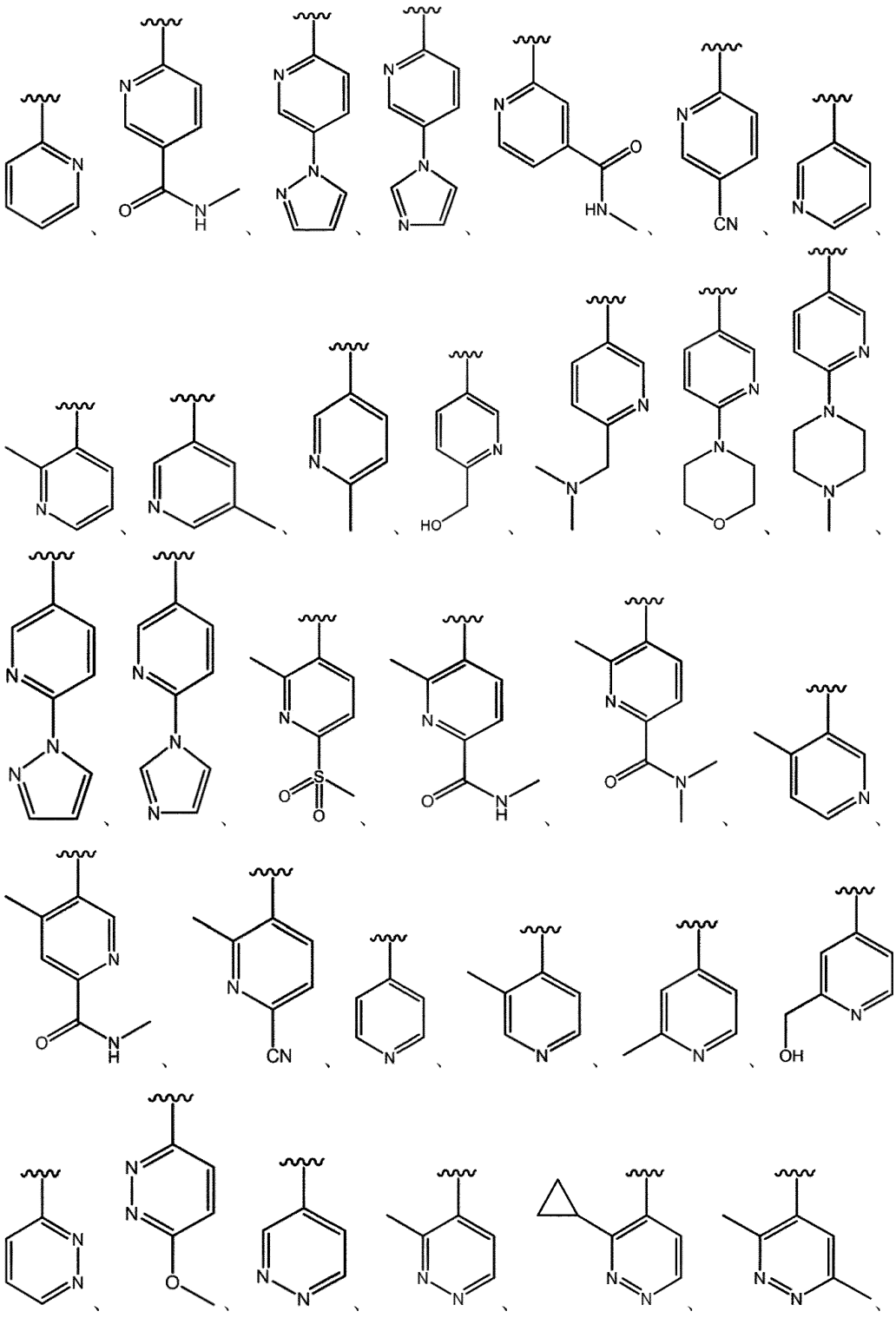
R^1が、独立して、Ｍｅ、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、

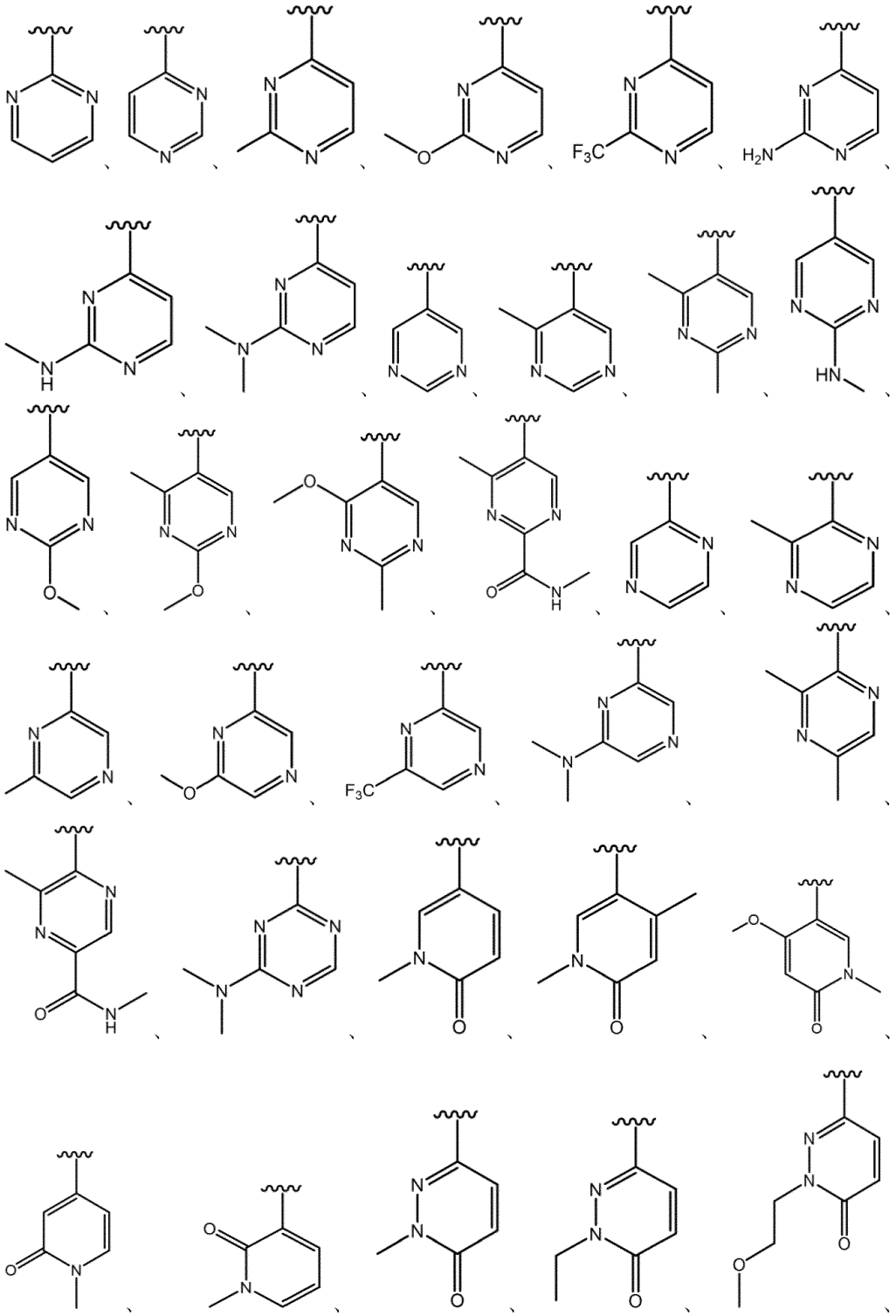


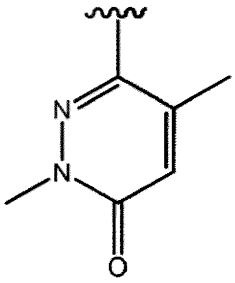
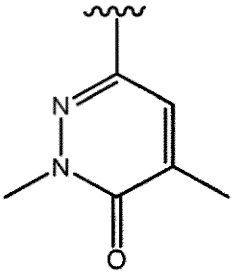
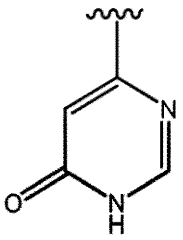
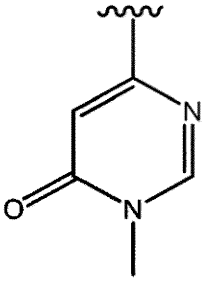
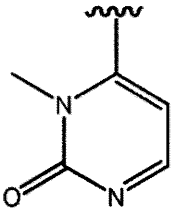
であり；
　Ｒ^{4}が、水素またはＭｅである、化合物である。
【０１２９】
　いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、
　Ｒ^{1}が、独立して、Ｍｅ、Ｅｔ、ｉＰｒ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－Ｃｌ、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＮ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、

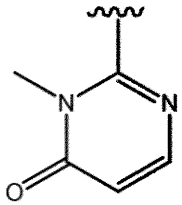


であり；
　Ｒ^{4}が、水素またはＭｅである、化合物である。
【０１３０】
　いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、
　環Ａが、





、、、、または

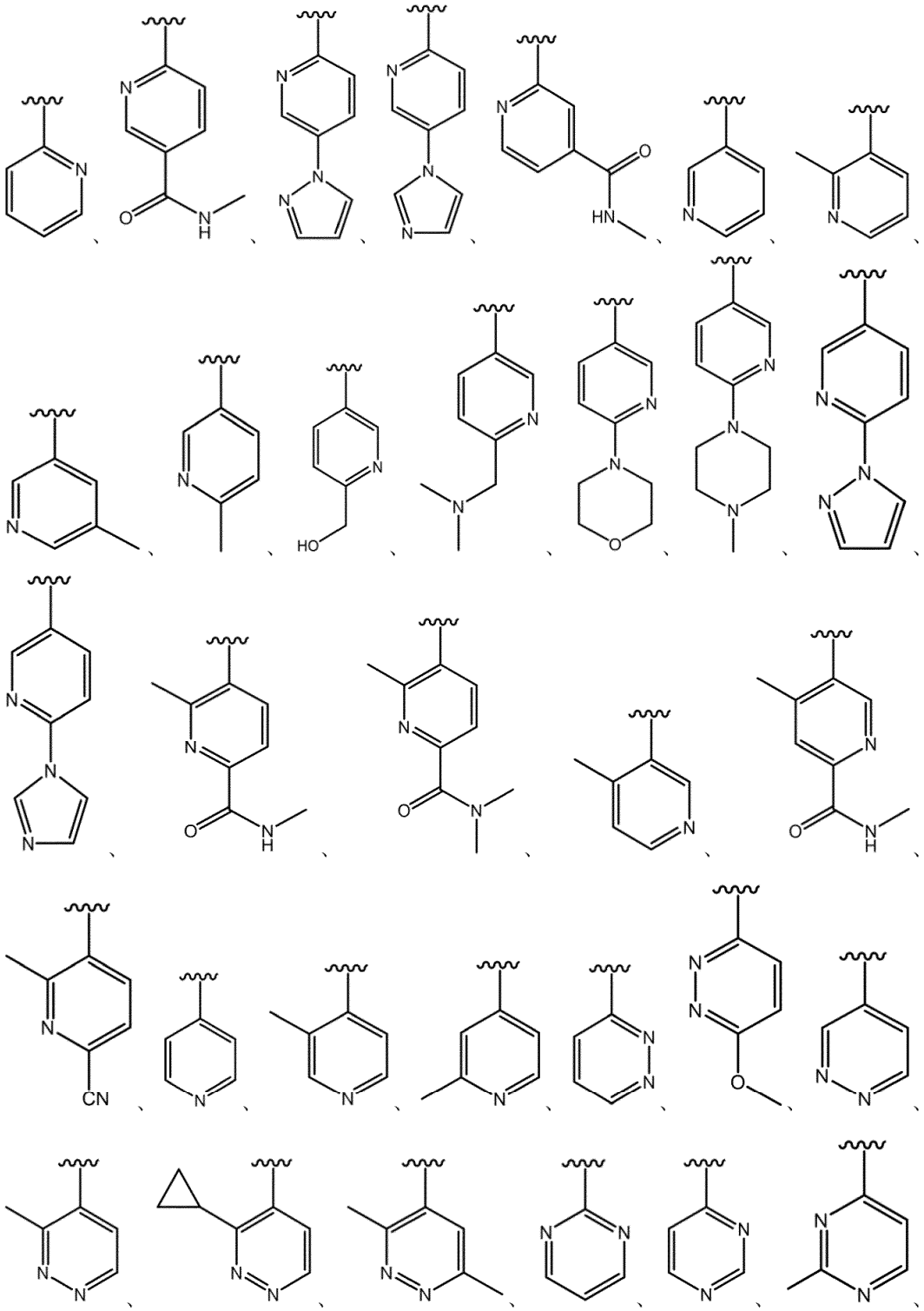


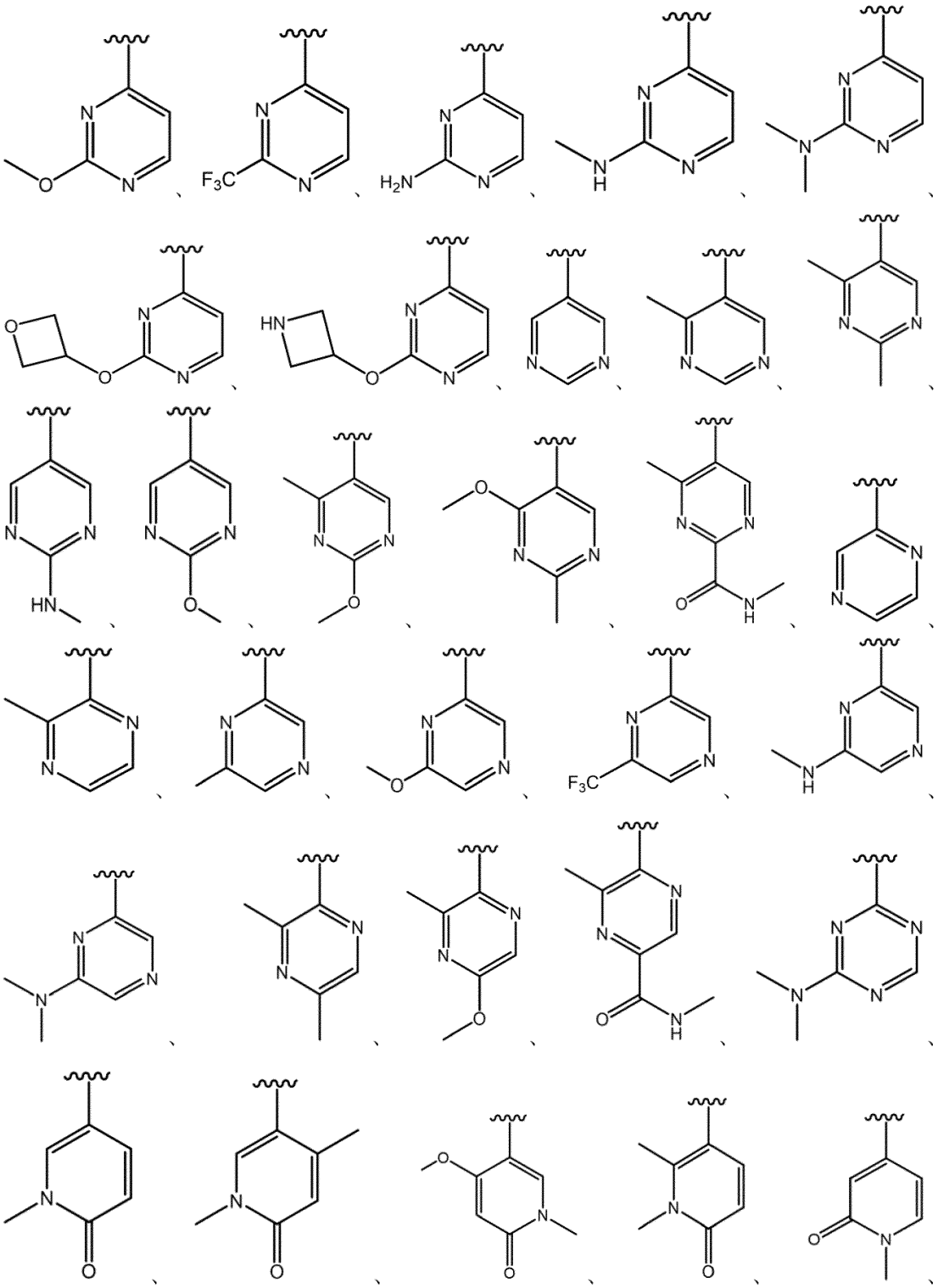
である化合物である。

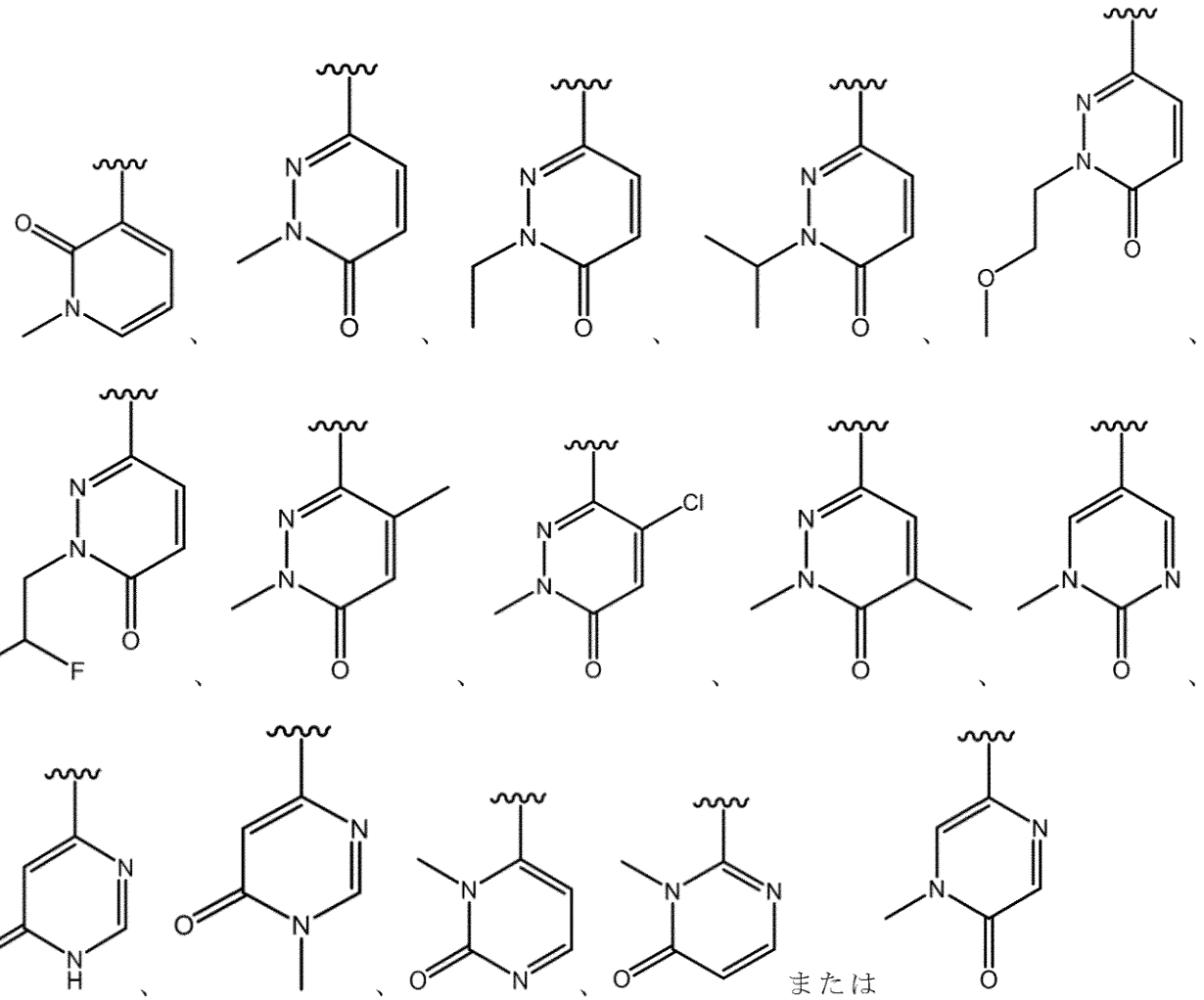
【０１３１】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、

環Ａが、







である化合物である。

【０１３２】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、

Ｒ^{2}が、独立して、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｎもしくは Ｏの１個のヘテロ原子を有する４、５もしくは６員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルキルアリールであり、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキルおよびアリールは、それぞれ独立して、０、１、２または３個のＲ^{2a}基で置換されており；

各Ｒ^{2a}が、独立して、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキルまたはヒドロキシルである、化合物である。

【０１３３】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、

Ｒ^{2}が、独立して、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、またはＮもしくはＯの１個のヘテロ原子を有する４、５もしくは６員ヘテロシクロアルキルであり、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、０、１、２または３個のＲ^{2a}基で置換されており；

各Ｒ^{2a}が、独立して、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキルまたはヒドロキシルである、化合物である。

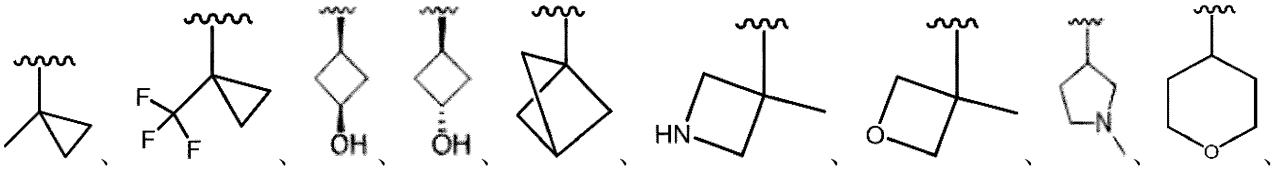
【０１３４】

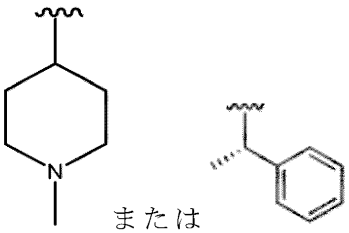
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、

Ｒ^{2}が、独立して、Ｃ$_{1～4}$アルキルまたはＣ$_{3～6}$シクロアルキルであり、前記シクロアルキルが、０または１個のＲ^{2a}基で置換されており；

Ｒ^{2a}が、Ｃ$_{1～3}$アルキルである、化合物である。

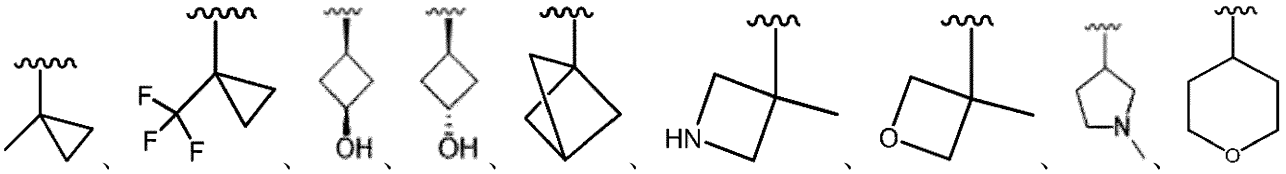
【０１３５】
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、Ｒ^{2}が、独立して、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピランまたはフェニルエチルであり、前記シクロプロピルおよびシクロブチルは、それぞれ独立して、０または１個のＲ^{2a}基で置換されており、各Ｒ^{2a}が、Ｍｅ、ＣＦ$_{3}$または－ＯＨであり、前記アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、オキセタン、テトラヒドロフランまたはテトラヒドロピランが、それぞれ独立して、０または１個のＭｅ基で置換されている、化合物である。
【０１３６】
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、Ｒ^{2}が、独立して、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、オキセタン、テトラヒドロフランまたはテトラヒドロピランであり、前記シクロプロピルおよびシクロブチルは、それぞれ独立して、０または１個のＲ^{2a}基で置換されており、各Ｒ^{2a}が、Ｍｅ、ＣＦ$_{3}$または－ＯＨであり、前記アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、オキセタン、テトラヒドロフランまたはテトラヒドロピランが、それぞれ独立して、０または１個のＭｅ基で置換されている、化合物である。
【０１３７】
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、Ｒ^{2}が、独立して、Ｃ$_{3～4}$アルキル、シクロプロピル、シクロブチルまたはビシクロ［１．１．１］ペンチルであり、前記シクロプロピルおよびシクロブチルが、それぞれ独立して、０または１個のＭｅ基で置換されている、化合物である。
【０１３８】
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、
Ｒ^{2}が、独立して、ｉＰｒ、ｓ－Ｂｕ、ｔ－Ｂｕ、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＦ$_{2}$、

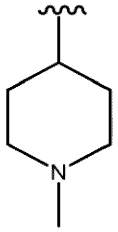




または

である、化合物である。
【０１３９】
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、
Ｒ^{2}が、独立して、ｉＰｒ、ｓ－Ｂｕ、ｔ－Ｂｕ、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＦ$_{3}$、



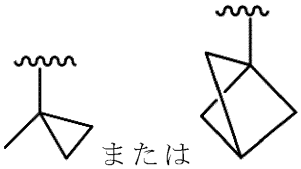


または

である、化合物である。

【０１４０】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、Ｒ^{2}が、独立して、ｔ－Ｂｕ、



または

である、化合物である。

【０１４１】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、Ｒ^{3}が、水素またはＣ$_{1～3}$アルキルである、化合物である。いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、Ｒ^{3}が、水素またはＭｅである、化合物である。いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、Ｒ^{3}が水素である、化合物である。

【０１４２】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、ピリジン－２－オン、ピリダジン－３－オン、ピリミジン－２－オンまたはピラジン－２－オンであり；Ｒ^{2}が、独立して、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、ＮもしくはＯの１個のヘテロ原子を有する４、５もしくは６員ヘテロシクロアルキルまたはＣ$_{1～4}$アルキルアリールであり、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキルおよび前記アリールは、それぞれ独立して、０、１、２または３個のＲ^{2a}基で置換されており；各Ｒ^{2a}が、独立して、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキルまたはヒドロキシルである、化合物である。

【０１４３】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、ピリジン－２－オン、ピリダジン－３－オン、ピリミジン－２－オンまたはピラジン－２－オンであり；Ｒ^{2}が、独立して、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキルまたはＮもしくはＯの１個のヘテロ原子を有する４、５もしくは６員ヘテロシクロアルキルであり、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、０、１、２または３個のＲ^{2a}基で置換されており；各Ｒ^{2a}が、独立して、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキルまたはヒドロキシルである、化合物である。

【０１４４】

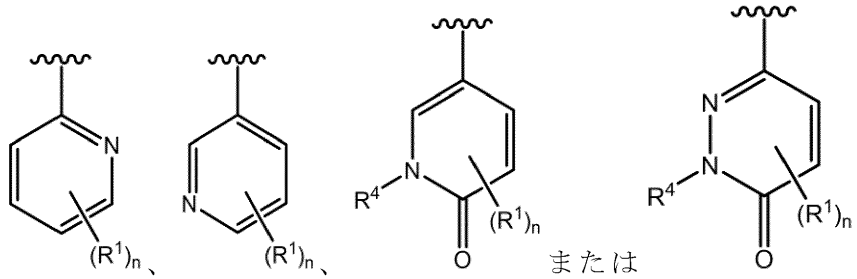
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、ピリジン－２－オン、ピリダジン－３－オン、ピリミジン－２－オンまたはピラジン－２－オンであり；R^2が、独立して、$C_{1\sim4}$アルキルまたは$C_{3\sim6}$シクロアルキルであり、前記シクロアルキルは、０個または１個のR^{2a}基で置換されており；R^{2a}が、$C_{1\sim3}$アルキルである、化合物である。

【０１４５】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、ピリジン－２－オン、ピリダジン－３－オン、ピリミジン－２－オンまたはピラジン－２－オンであり、R^3が水素である、化合物である。

【０１４６】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、

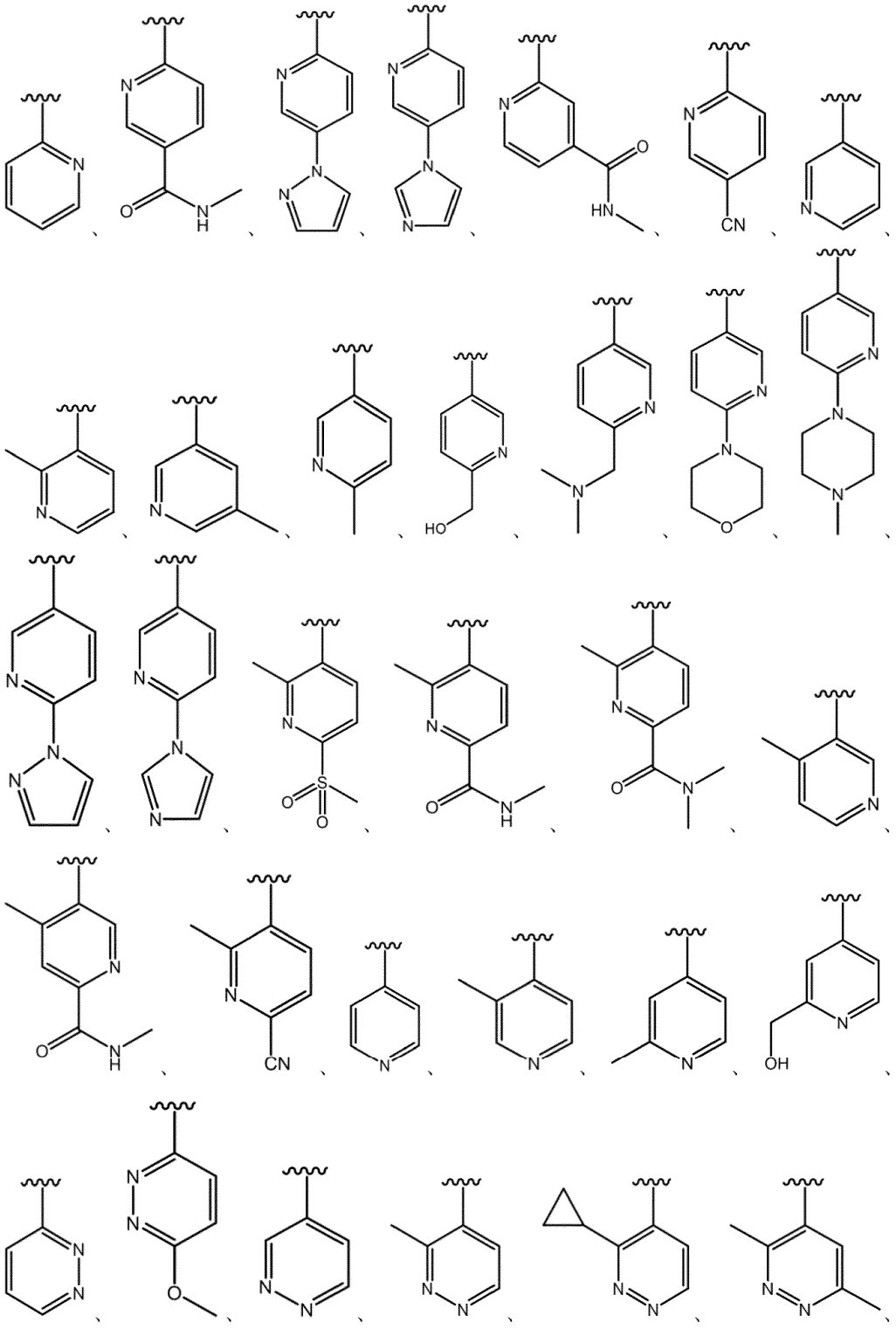


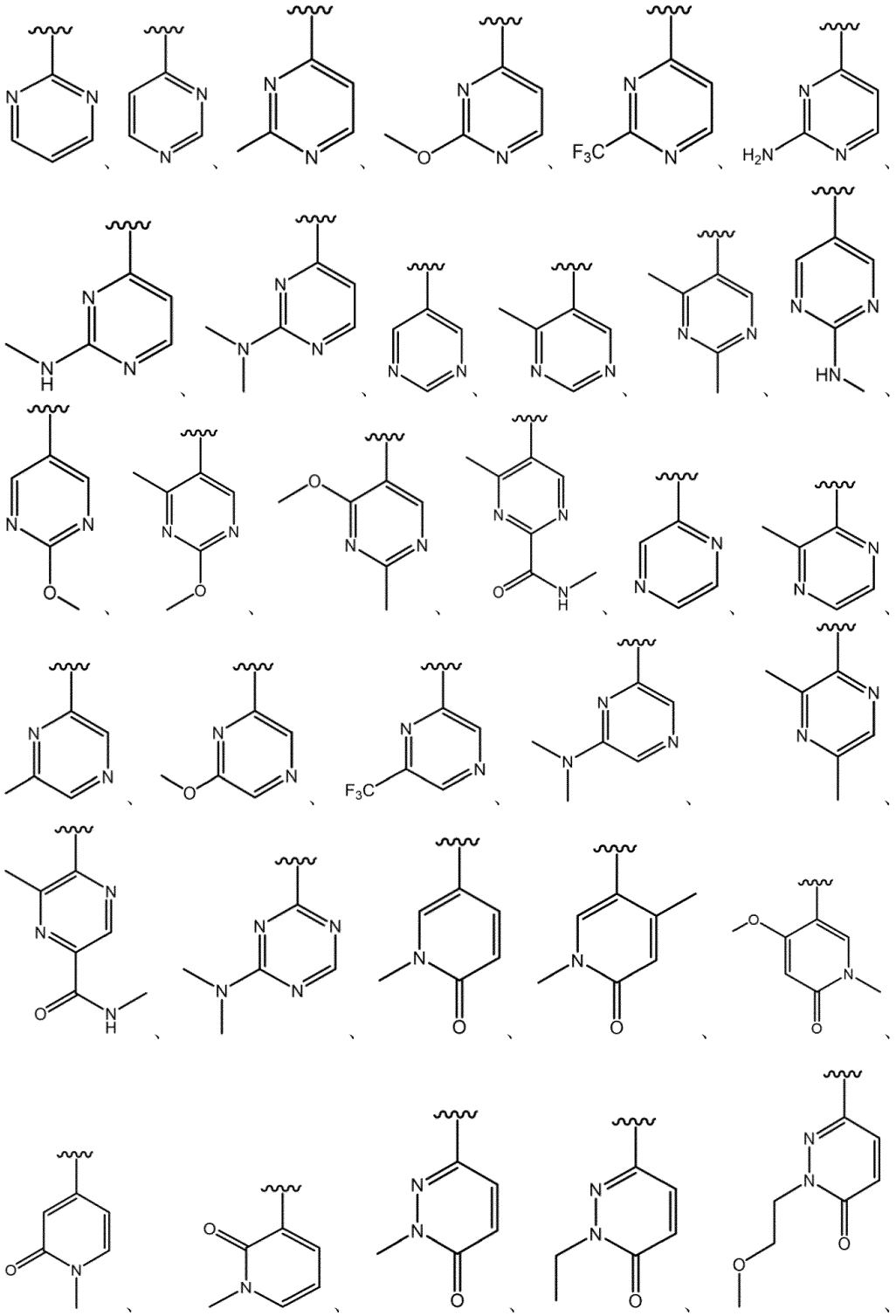
であり；

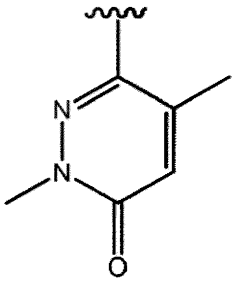
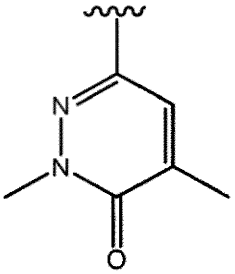
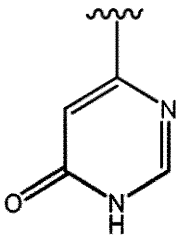
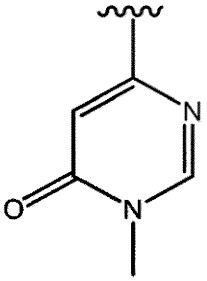
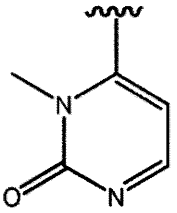
下付き文字ｎが、整数０、１、２、３または４であり；R^3が水素である、化合物である。

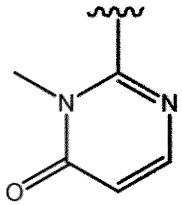
【０１４７】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、





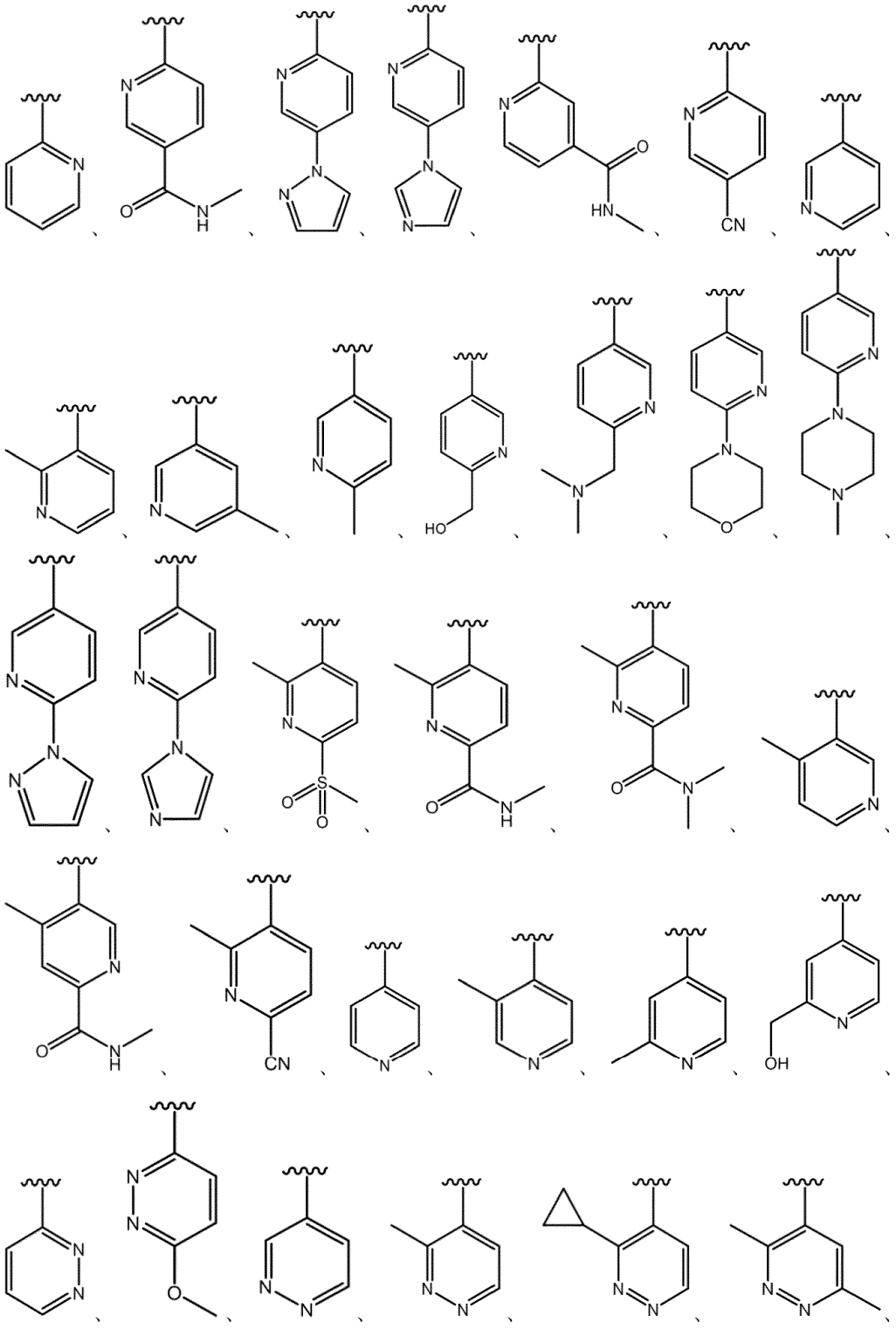
、、、、または

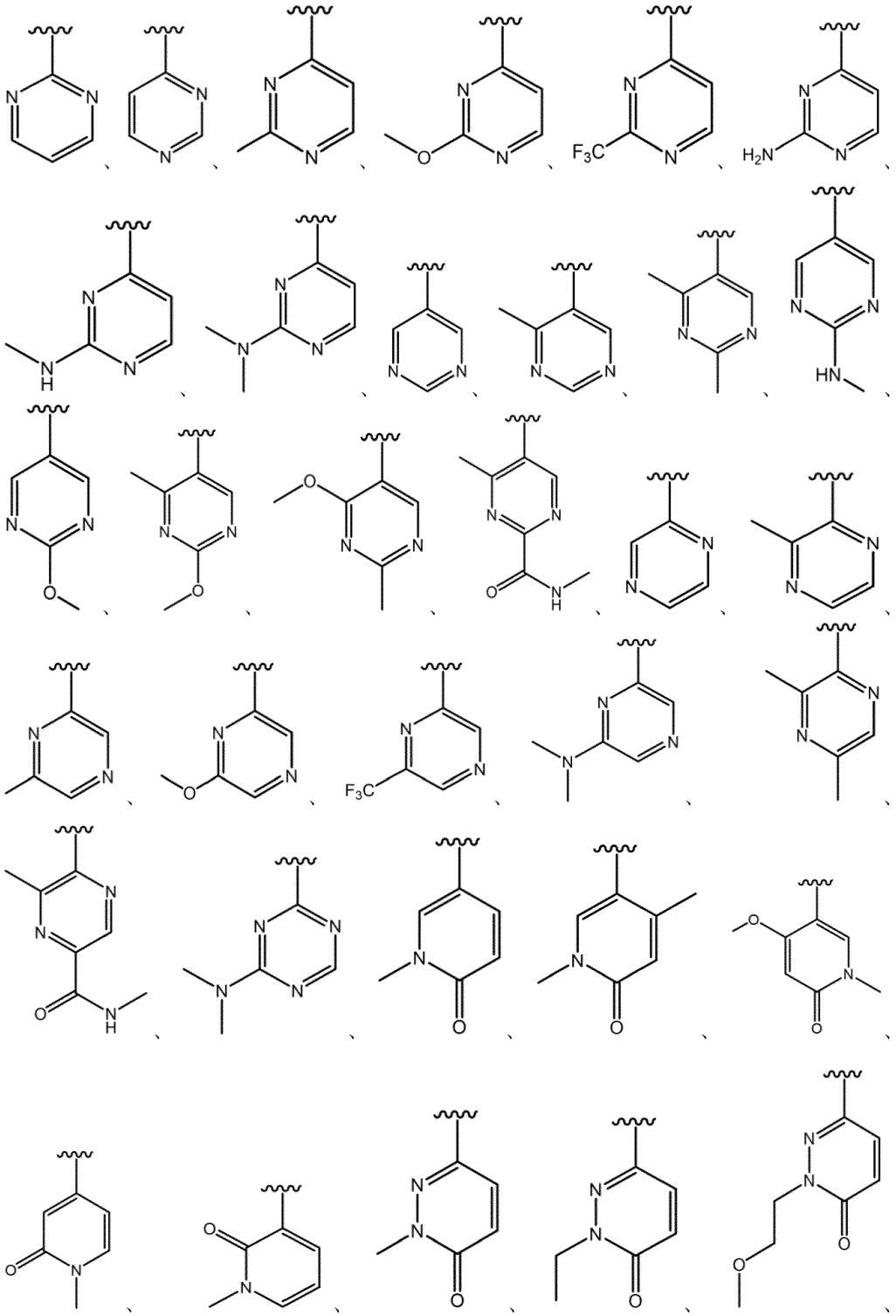


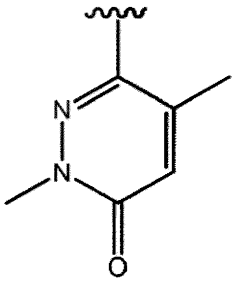
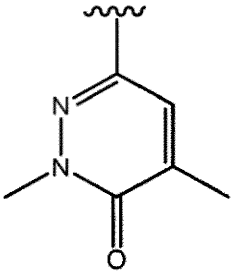
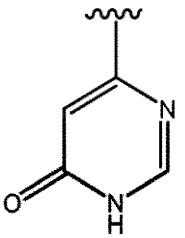
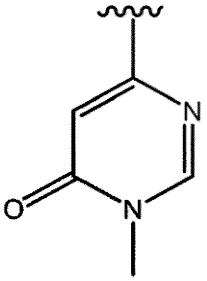
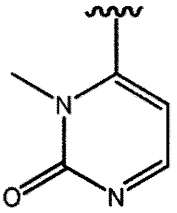
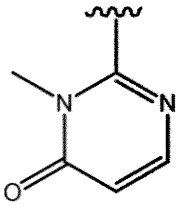
であり；R^3が水素である、化合物である。

【０１４８】

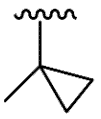
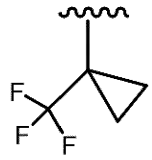
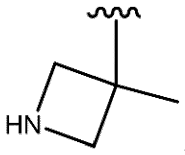
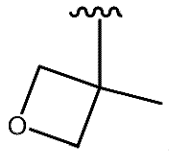
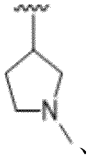
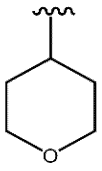
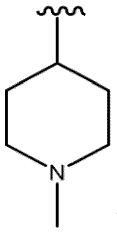
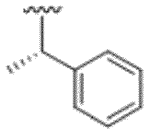
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、





、、、、または

であり；

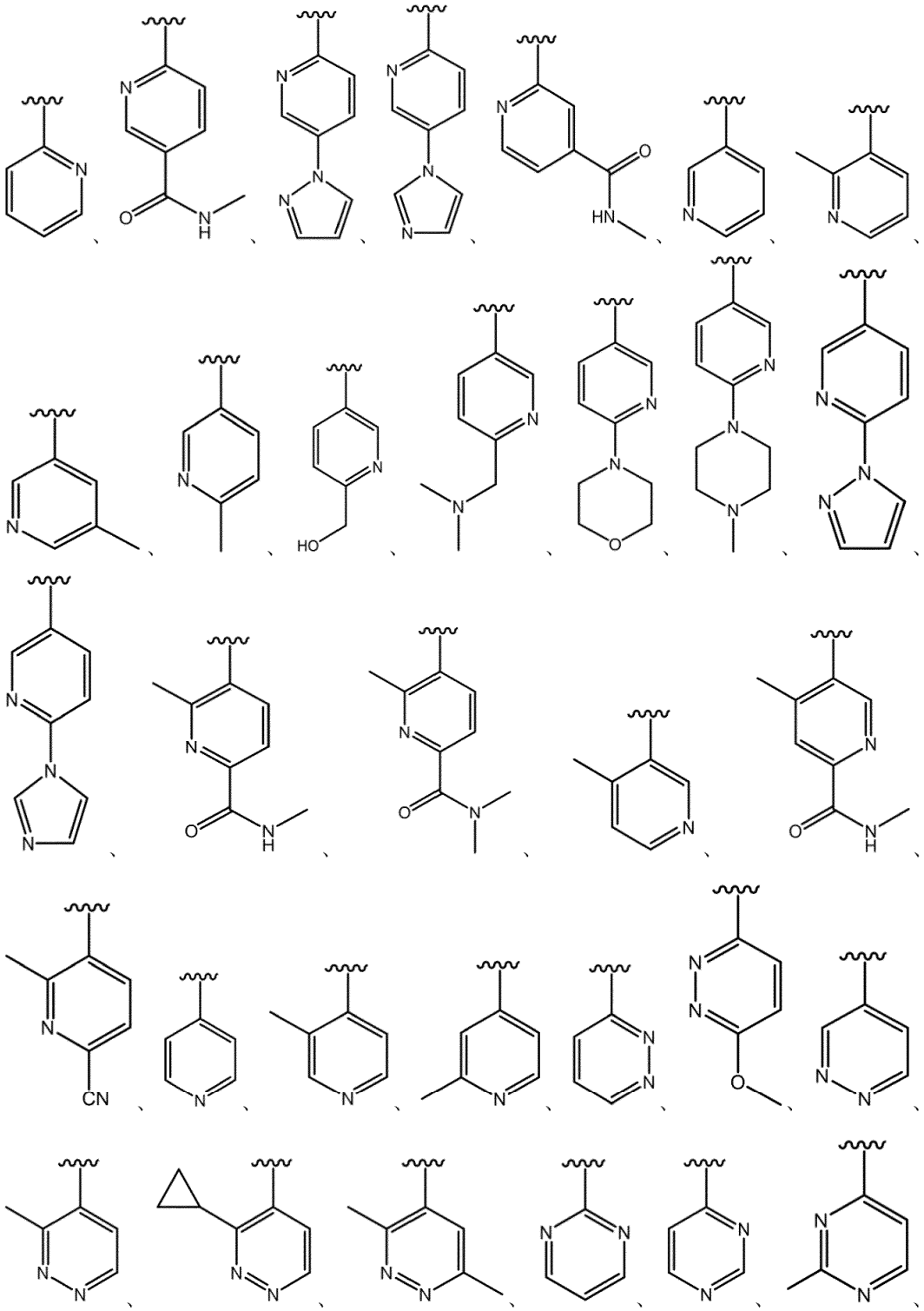
R^2が、独立して、ｉＰｒ、ｓ－Ｂｕ、ｔ－Ｂｕ、－ＣＨ（CH_3）CF_3、、、、、、、、、、または

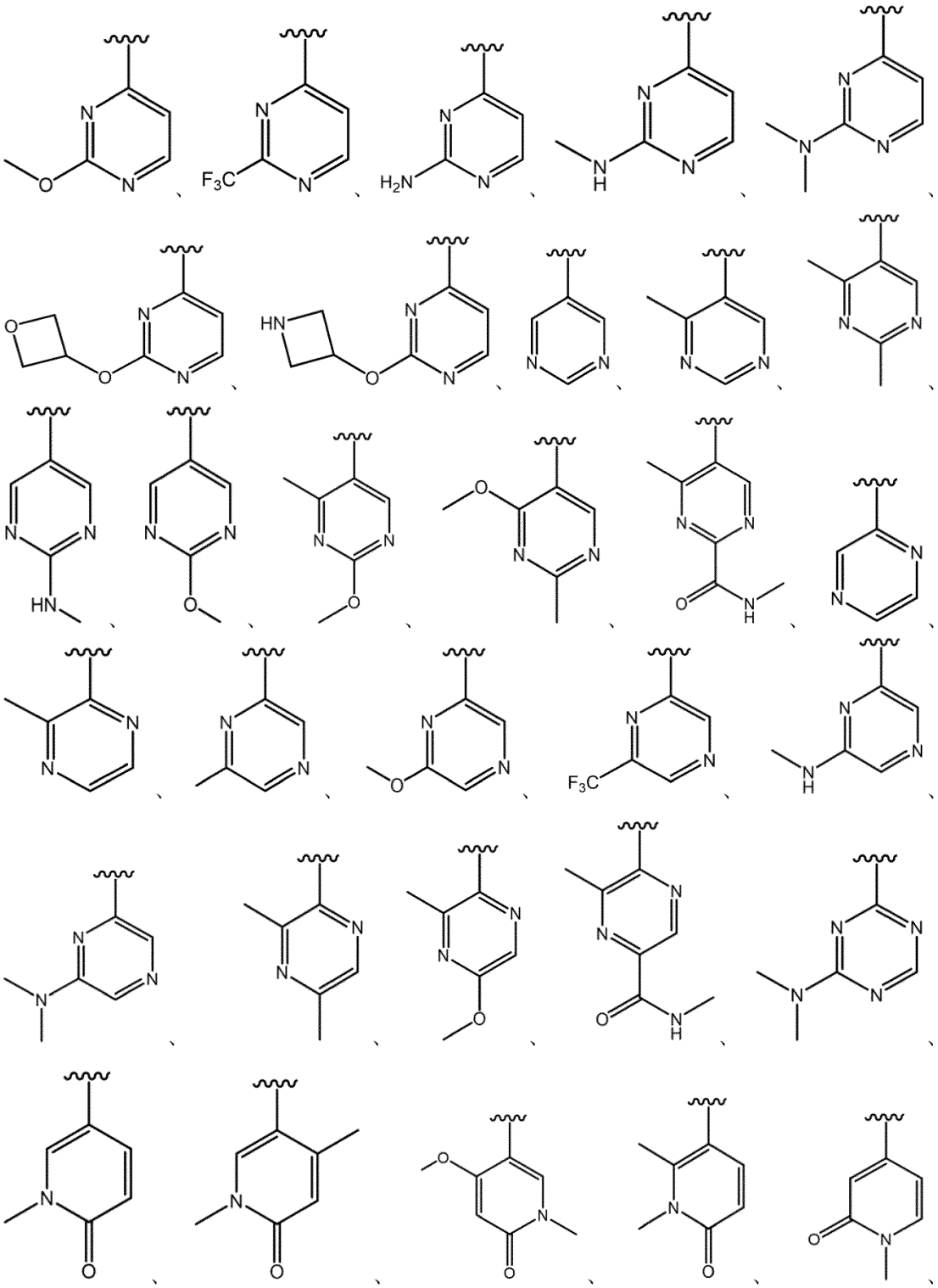
であり；

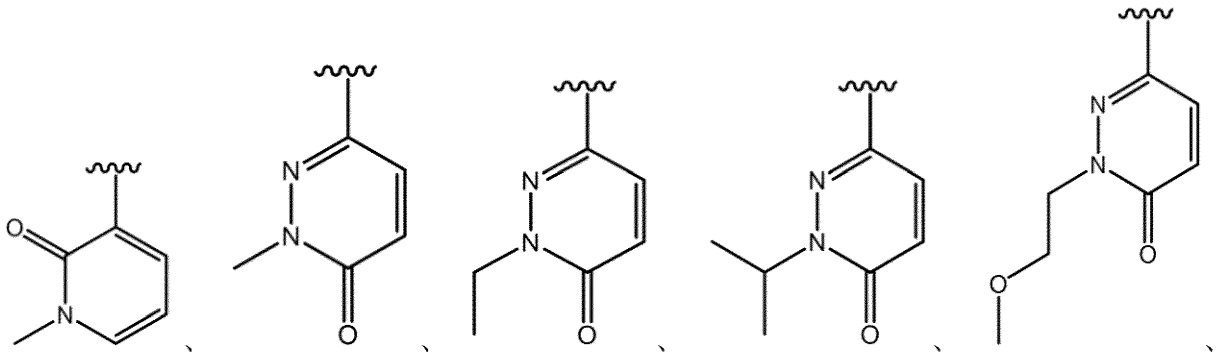
R^3が水素である、化合物である。

【０１４９】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが、



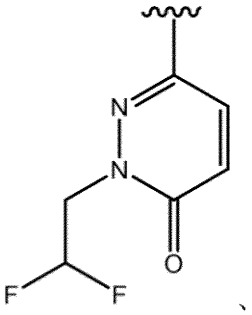
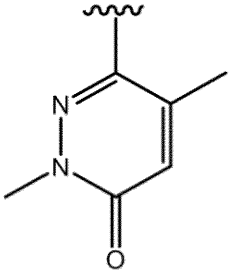
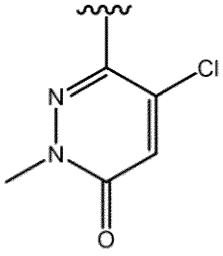
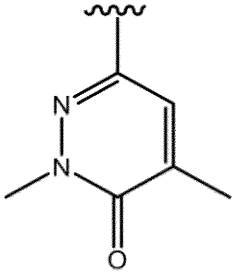
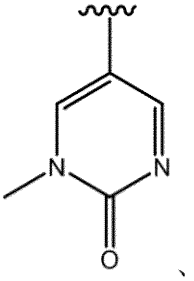
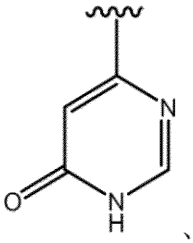
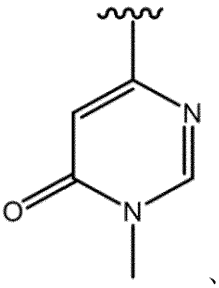
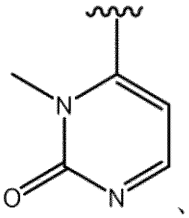
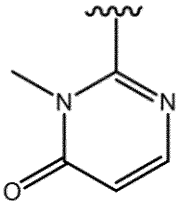
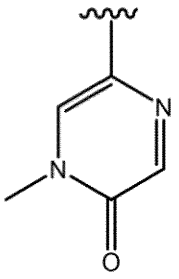



、

、

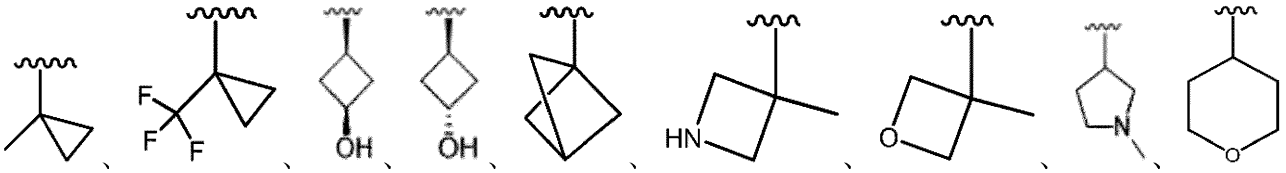
、

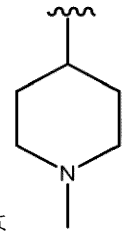
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

または


であり；

R^2が、独立して、ｉＰｒ、ｓ－Ｂｕ、ｔ－Ｂｕ、－ＣＨ（CH_3）CF_3、




または

であり；

R^3が水素である、化合物である。

【０１５０】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、表１または表２に挙げられている任意の１つの化合物である。

【表１】

表１．式（Ｉ）の例示的な化合物

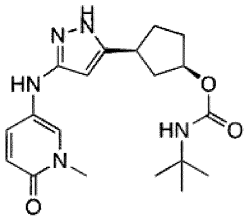
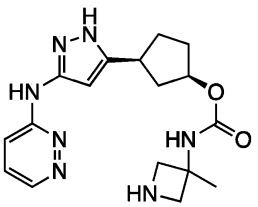
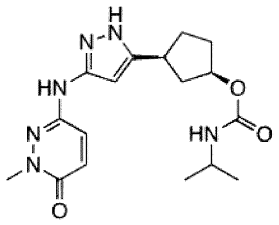
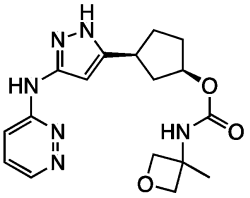
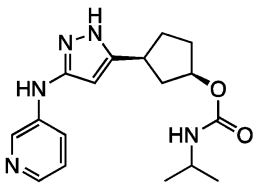
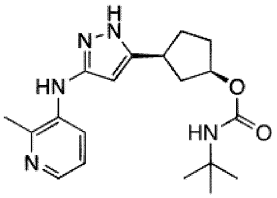
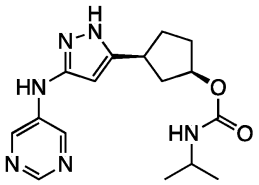
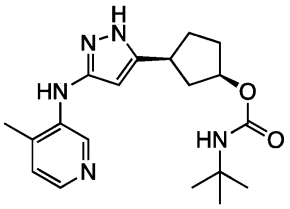
1	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート	3F	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（３－メチルアゼチジン－３－イル）カルバマート
2	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	3G	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（３－メチルオキセタン－３－イル）カルバマート
2A	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリジン－３－イルアミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	4	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（４－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート
2B	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリミジン－５－イルアミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	4A	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（４－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート

表１．式（Ｉ）の例示的な化合物

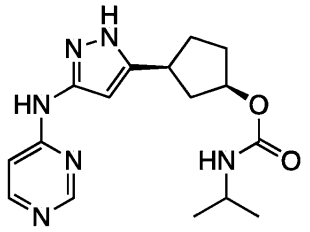
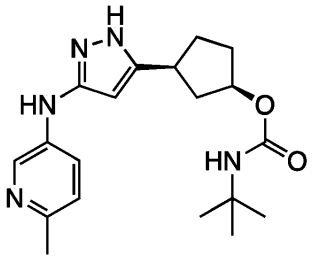
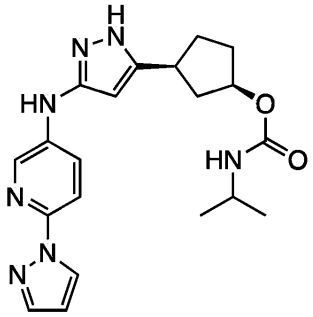
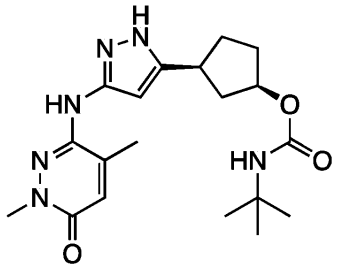
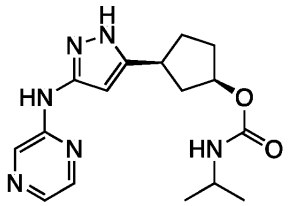
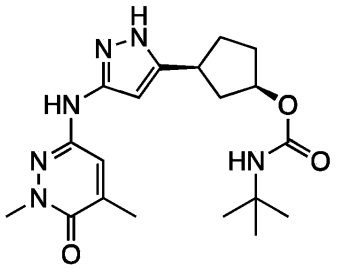
２Ｃ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリミジン－４－イルアミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	４Ｂ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（６－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート
２Ｄ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（６－（１*H*－ピラゾル－１－イル）ピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	４Ｃ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（１，４－ジメチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート
２Ｅ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピラジン－２－イルアミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	４Ｄ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（１，５－ジメチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート

表１．式（Ｉ）の例示的な化合物

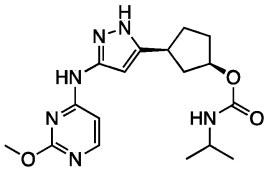
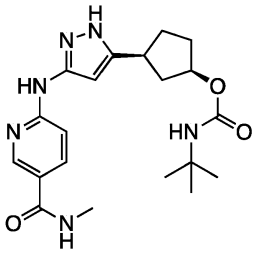
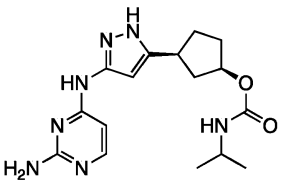
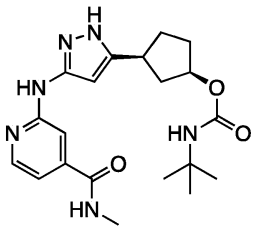
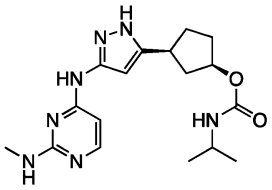
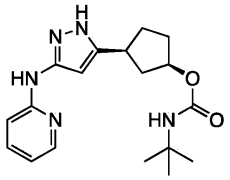
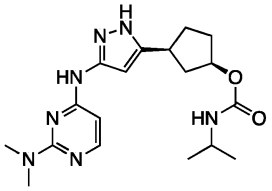
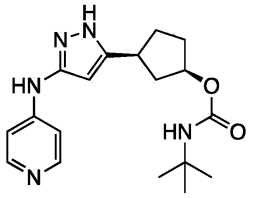
２Ｆ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（２－メトキシピリミジン－４－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾール－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	４Ｅ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（５－（メチルカルバモイル）ピリジン－２－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート
２Ｇ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（２－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾール－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	４Ｆ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（４－（メチルカルバモイル）ピリジン－２－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート
２Ｈ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（２－（メチルアミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾール－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	４Ｇ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（ピリジン－２－イルアミノ）－１*Ｈ*－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート
２Ｉ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（２－（ジメチルアミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾール－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	４Ｈ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（ピリジン－４－イルアミノ）－１*Ｈ*－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート

表１．式（Ｉ）の例示的な化合物

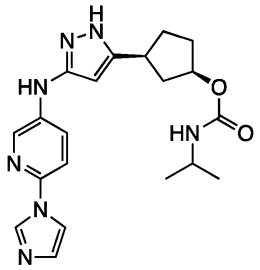
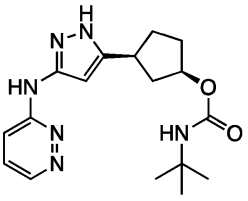
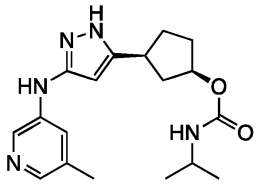
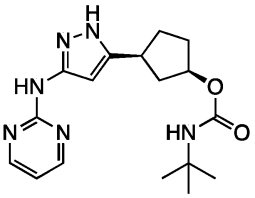
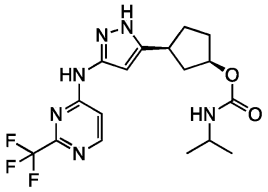
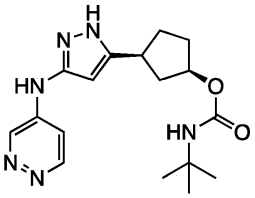
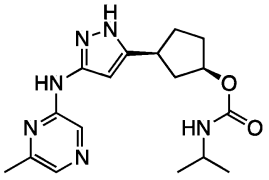
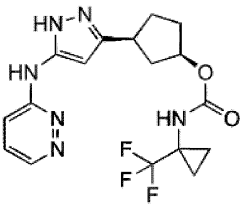
２Ｊ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（６－（１*Ｈ*－イミダゾル－１－イル）ピリジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	４Ｉ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル　ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート
２Ｋ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（５－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	４Ｊ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（ピリミジン－２－イルアミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル　ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート
２Ｌ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（２－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	４Ｋ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（ピリダジン－４－イルアミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル　ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート
２Ｍ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（６－メチルピラジン－２－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	５	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）カルバマート

表１．式（Ｉ）の例示的な化合物

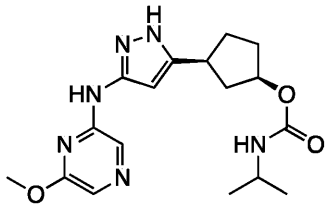
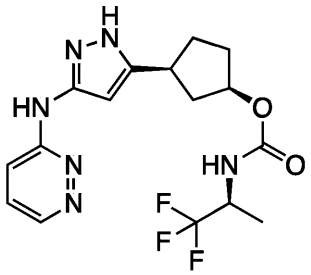
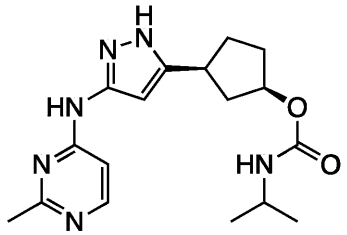
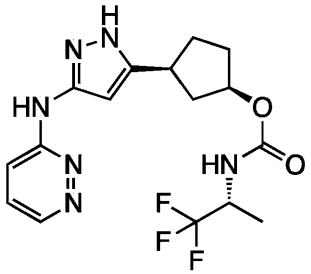
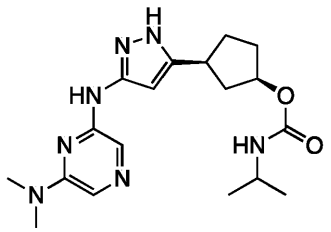
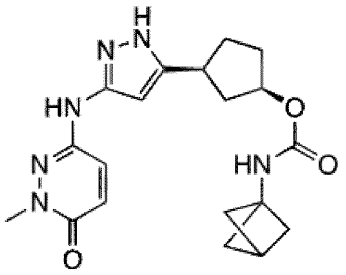
２Ｎ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（６－メトキシピラジン－２－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾール－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	５Ａ*	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１*H*－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル（（*S*）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバマート
２Ｏ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（２－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾール－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	５Ｂ*	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１*H*－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル（（*R*）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバマート
２Ｐ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（６－（ジメチルアミノ）ピラジン－２－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾール－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	６	 （１*R*，３*S*）－３－（５－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート

表１．式（Ｉ）の例示的な化合物

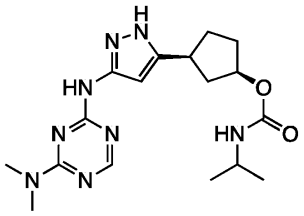
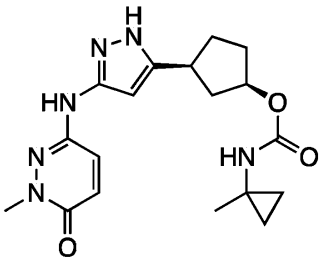
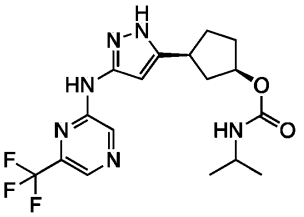
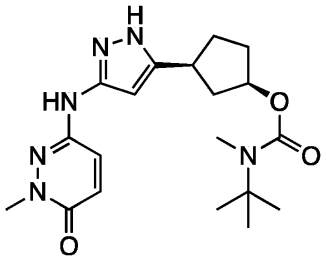
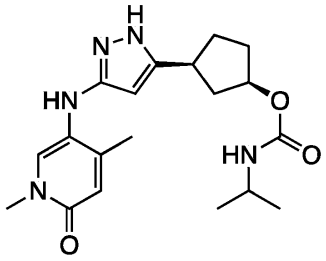
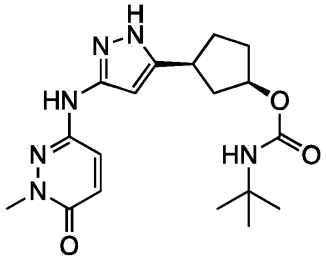
２Ｑ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（４－（ジメチルアミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	６Ａ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート
２Ｒ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（６－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	６Ｂ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル ｔｅｒｔ－ブチル（メチル）カルバマート
２Ｓ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（１，４－ジメチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	６Ｃ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート

表１．式（Ｉ）の例示的な化合物

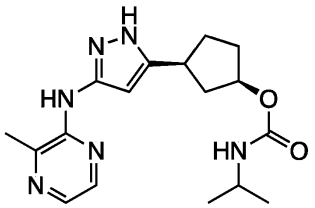
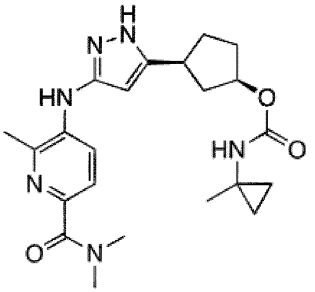
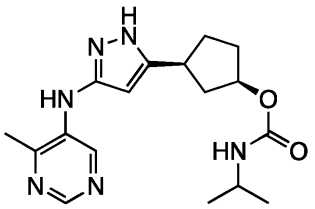
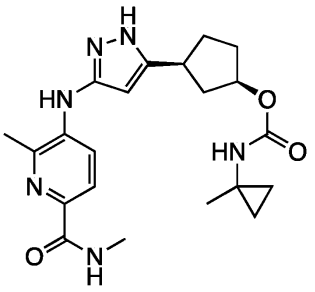
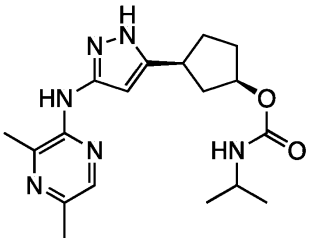
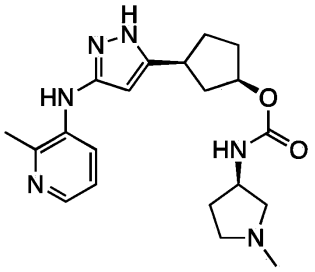
２Ｔ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（３－メチルピラジン－２－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾール－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	７	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（６－（ジメチルカルバモイル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート
２Ｕ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（４－メチルピリミジン－５－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	７Ａ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（２－メチル－６－（メチルカルバモイル）ピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート
２Ｖ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（３，５－ジメチルピラジン－２－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	７Ｂ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（（*R*）－１－メチルピロリジン－３－イル）カルバマート

表１．式（Ｉ）の例示的な化合物

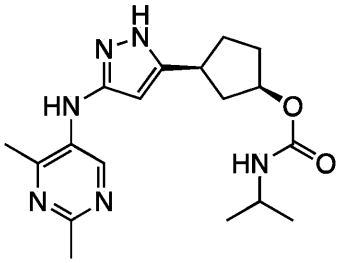
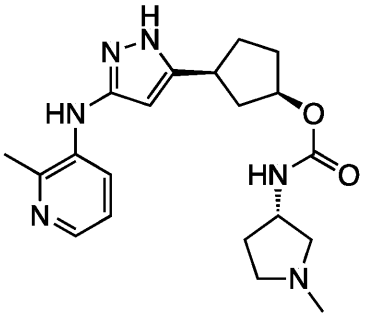
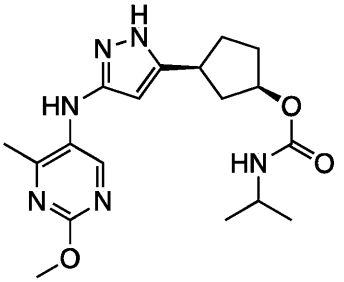
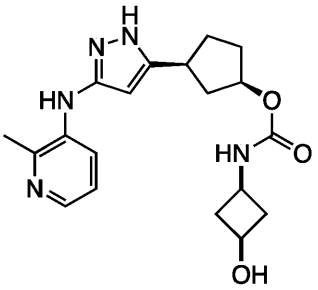
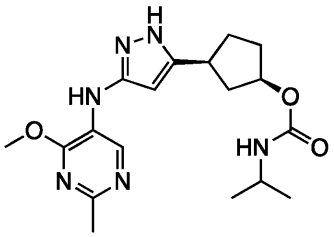
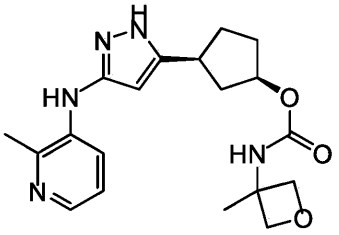
２Ｗ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（２，４－ジメチルピリミジン－５－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	７Ｃ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（（*S*）－１－メチルピロリジン－３－イル）カルバマート
２Ｘ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（２－メトキシ－４－メチルピリミジン－５－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	７Ｄ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（（１*s*，３*s*）－３－ヒドロキシシクロブチル）カルバマート
２Ｙ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（４－メトキシ－２－メチルピリミジン－５－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	８	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（６－（ジメチルカルバモイル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート

表１．式（Ｉ）の例示的な化合物

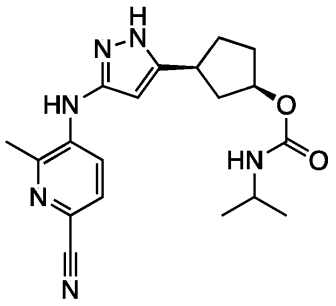
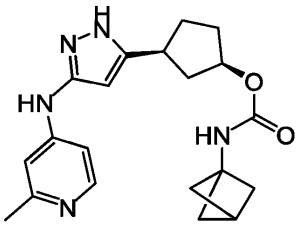
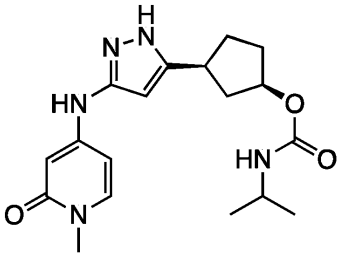
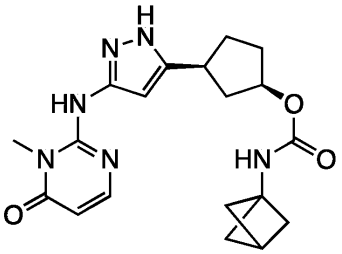
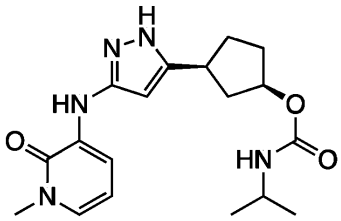
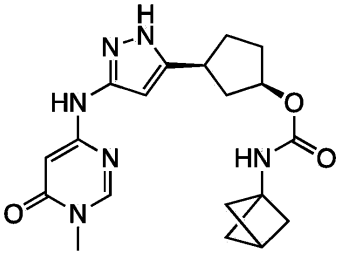
２Ｚ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（６－シアノ－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	９	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（２－メチルピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート
２ＡＡ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	９Ａ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－２－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート
２ＢＢ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	９Ｂ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート

表１．式（Ｉ）の例示的な化合物

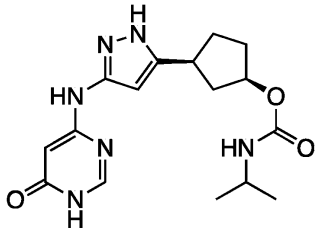
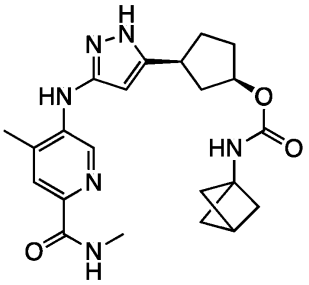
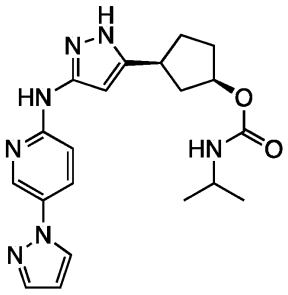
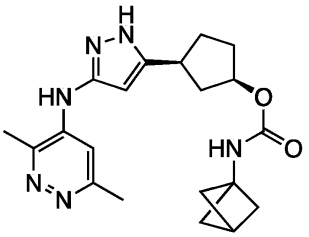
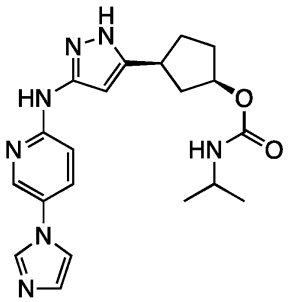
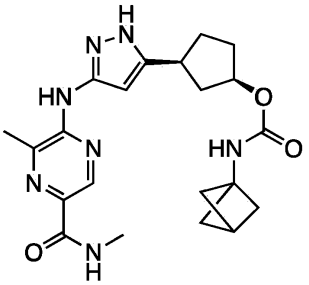
２ＣＣ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	９Ｃ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（４－メチル－６－（メチルカルバモイル）ピリジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート
２ＤＤ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（５－（１*Ｈ*－ピラゾル－１－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	９Ｄ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（３，６－ジメチルピリダジン－４－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート
２ＥＥ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（５－（１*Ｈ*－イミダゾル－１－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	９Ｅ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（３－メチル－５－（メチルカルバモイル）ピラジン－２－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート

表１．式（Ｉ）の例示的な化合物

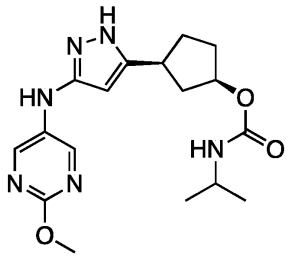
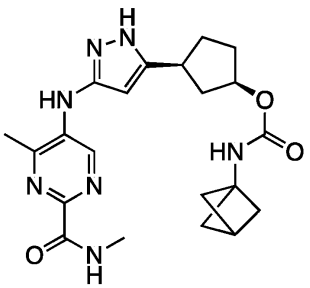
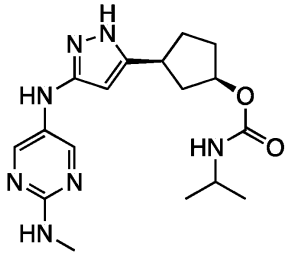
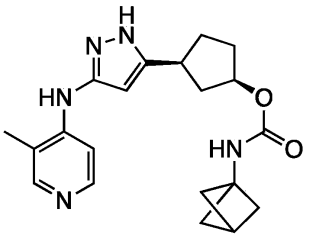
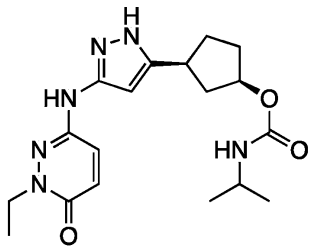
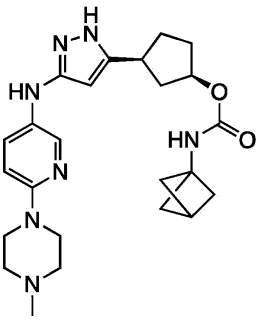
２ＦＦ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（２－メトキシピリミジン－５－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	９Ｆ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（４－メチル－２－（メチルカルバモイル）ピリミジン－５－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート
２ＧＧ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（２－（メチルアミノ）ピリミジン－５－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	９Ｇ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（３－メチルピリジン－４－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート
２ＨＨ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	９Ｈ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（６－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート

表１．式（Ｉ）の例示的な化合物

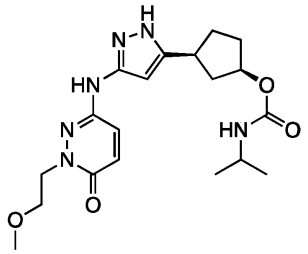
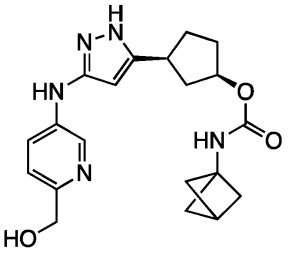
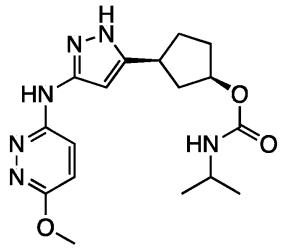
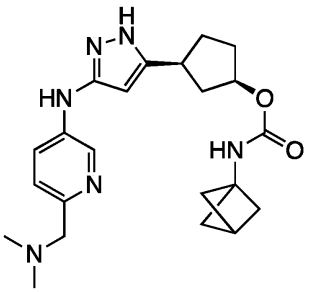
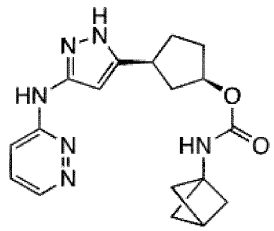
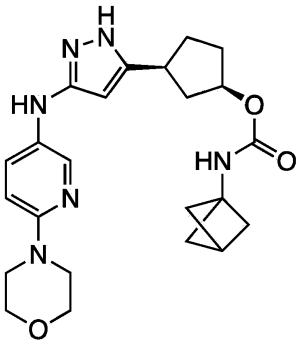
２ＩＩ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（１－（２－メトキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	９Ｉ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート
２ＪＪ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（６－メトキシピリダジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	９Ｊ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（６－（（ジメチルアミノ）メチル）ピリジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート
３	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート	９Ｋ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（６－モルホリノピリジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート

表１．式（Ｉ）の例示的な化合物

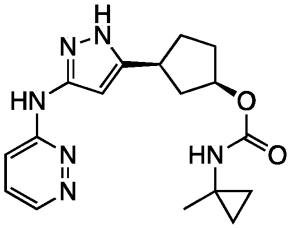
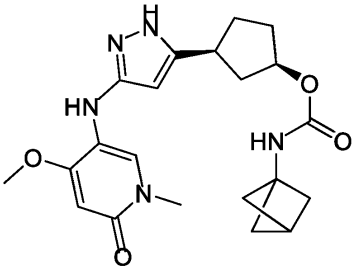
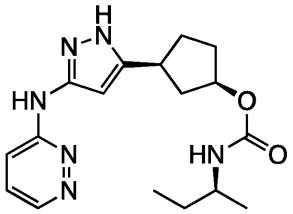
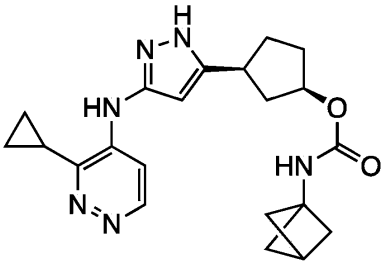
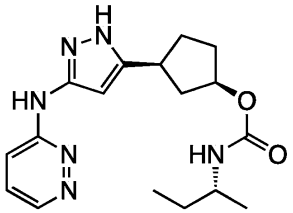
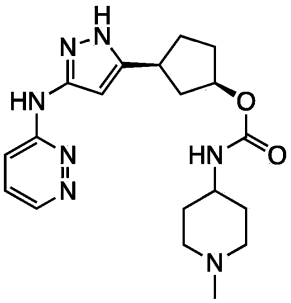
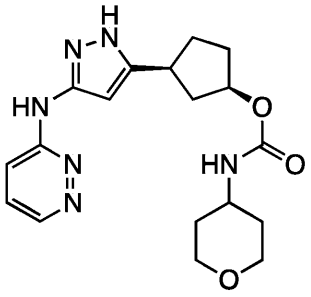
３Ａ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート	１０	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（４－メトキシ－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート
３Ｂ*	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（（*S*）－ｓｅｃ－ブチル）カルバマート	１１	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（３－シクロプロピルピリダジン－４－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート
３Ｃ*	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（（*R*）－ｓｅｃ－ブチル）カルバマート	３Ｅ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバマート

表１．式（Ｉ）の例示的な化合物

３Ｄ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（テトラヒドロ－２*H*－ピラン－４－イル）カルバマート		

またはこれらの薬学的に許容され得る塩。

【表２】

表２．式（Ｉ）の例示的な化合物

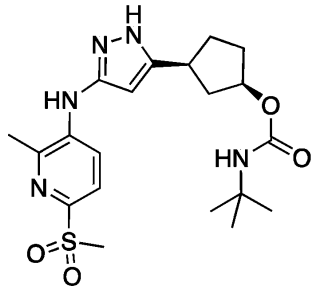
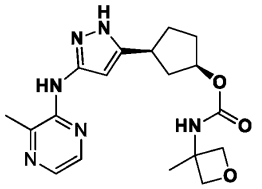
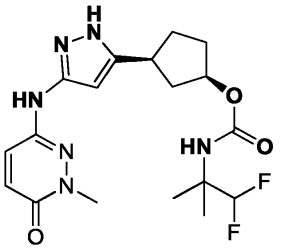
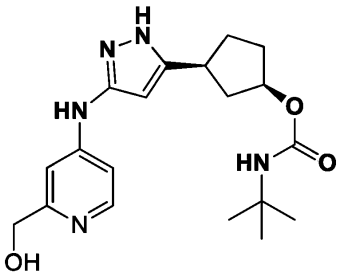
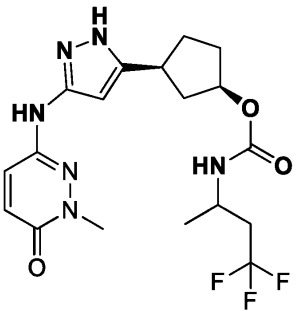
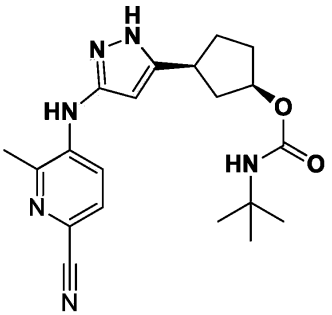
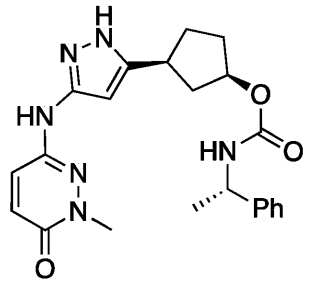
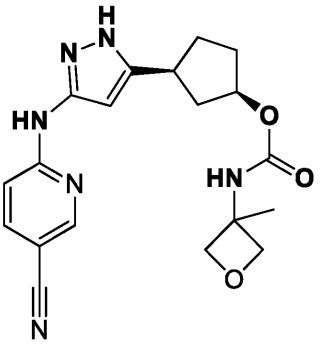
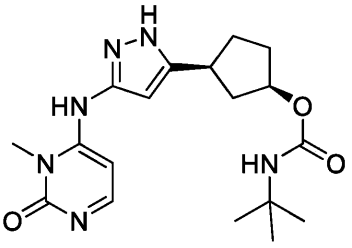
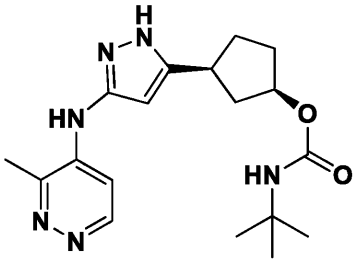
４Ｌ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（２－メチル－６－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート	８Ｂ	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（３－メチルピラジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（３－メチルオキセタン－３－イル）カルバマート
５Ｃ	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１，１－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）カルバマート	１０Ｃ	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（２－（ヒドロキシメチル）ピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート
６Ｄ	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（４，４，４－トリフルオロブタン－２－イル）カルバマート	１０Ｄ	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（６－シアノ－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート

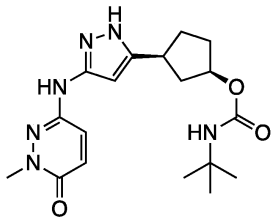
表２．式（Ｉ）の例示的な化合物

６Ｅ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（（*S*）－１－フェニルエチル）カルバマート	１０Ｅ	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（５－シアノピリジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（３－メチルオキセタン－３－イル）カルバマート
８Ａ	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロピリミジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート	１１Ａ	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（３－メチルピリダジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート

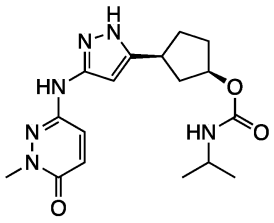
またはこれらの薬学的に許容され得る塩。

【０１５１】

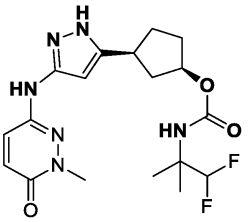
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、構造：



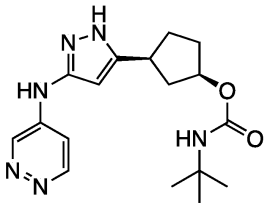
実施例６Ｃ、



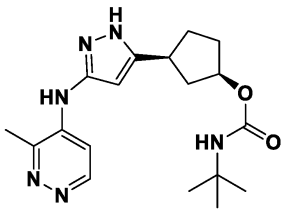
実施例２、



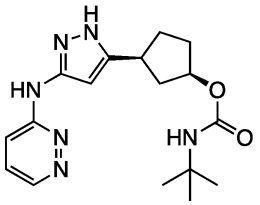
実施例５Ｃ、



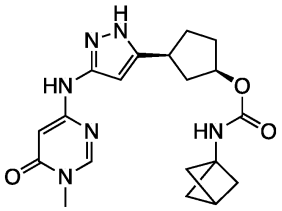
実施例４Ｋ、



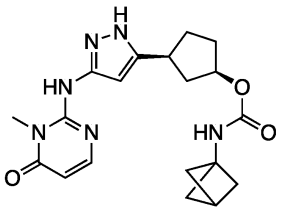
実施例１１Ａ、



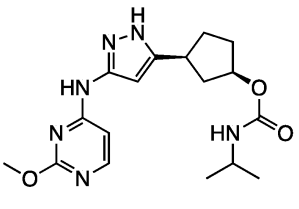
実施例４Ｉ、



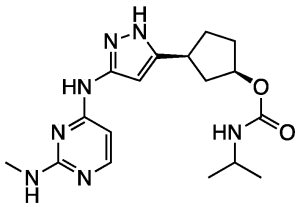
実施例９Ｂ、



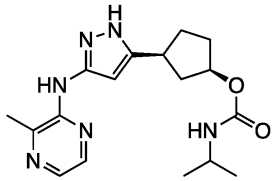
実施例９Ａ、



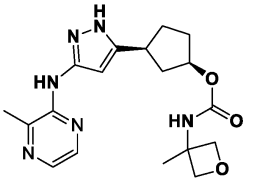
実施例２Ｆ、



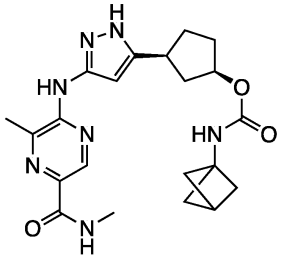
実施例２Ｈ、



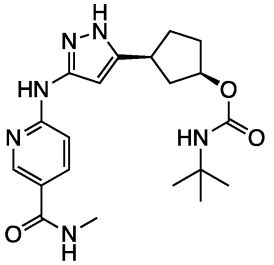
実施例２Ｔ、



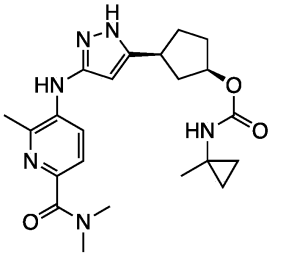
実施例８Ｂ、



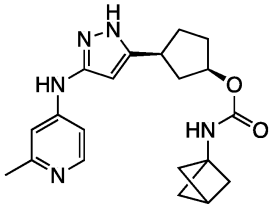
実施例９Ｅ、

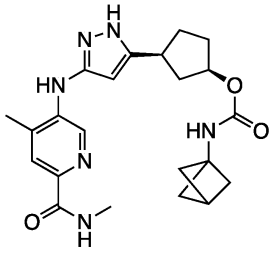


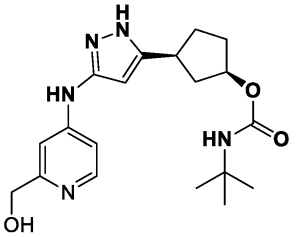
実施例４Ｅ、



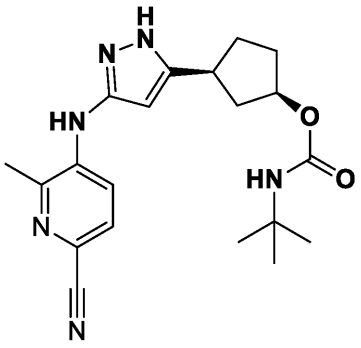
実施例７、



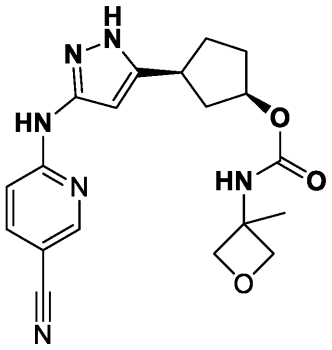




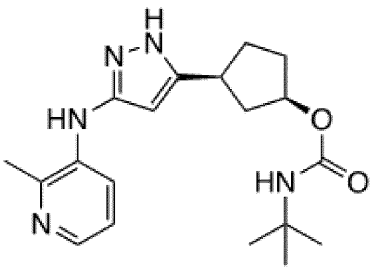
実施例９、



実施例９Ｃ、



実施例１０Ｃ、



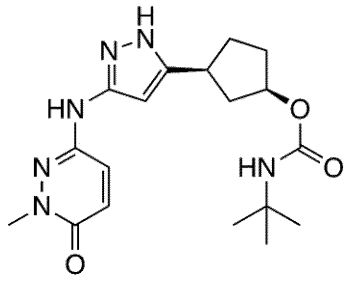
実施例１０Ｄ、

実施例１０Ｅ、もしくは　実施例４

を有する化合物またはこれらの薬学的に許容され得る塩である。

【０１５２】

いくつかの態様において、化合物は、式：

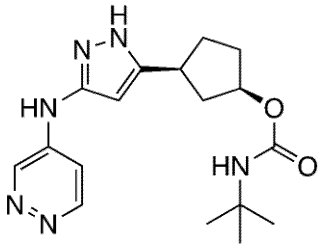


実施例６Ｃ

を有する、またはその薬学的に許容され得る塩。

【０１５３】

いくつかの態様において、化合物は、式：

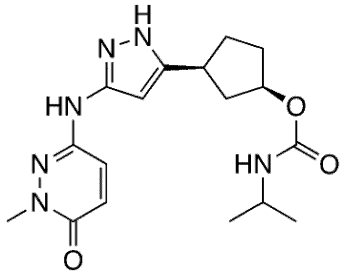


実施例４Ｋ

を有する、またはその薬学的に許容され得る塩。

【０１５４】

いくつかの態様において、化合物は、式：

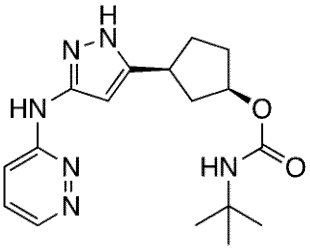


実施例２

を有する、またはその薬学的に許容され得る塩。

【０１５５】

いくつかの態様において、化合物は、式：

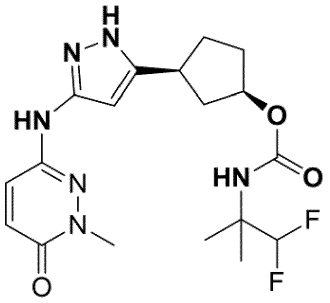


実施例４Ｉ

を有する、またはその薬学的に許容され得る塩。

【０１５６】

いくつかの態様において、化合物は、式：

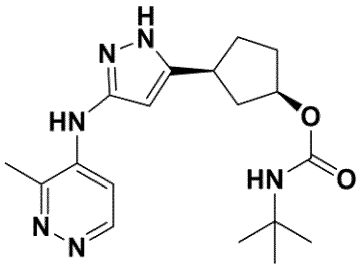


実施例５Ｃ

を有する、またはその薬学的に許容され得る塩。

【０１５７】

いくつかの態様において、化合物は、式：

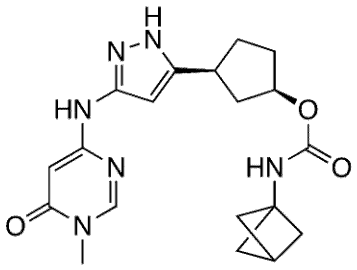


実施例１１Ａ

を有する、またはその薬学的に許容され得る塩。

【０１５８】

いくつかの態様において、化合物は、式：

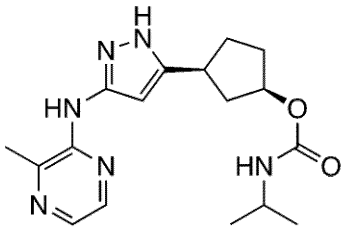


実施例９Ｂ

を有する、またはその薬学的に許容され得る塩。

【０１５９】

いくつかの態様において、化合物は、式：

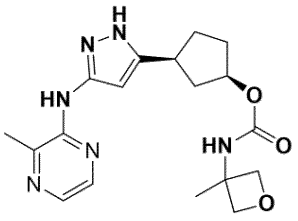


実施例２Ｔ

を有する、またはその薬学的に許容され得る塩。

【０１６０】

いくつかの態様において、化合物は、式：

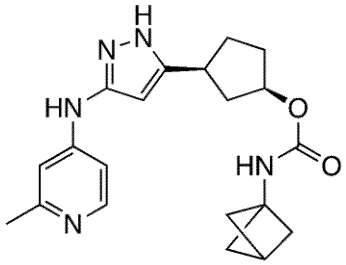


実施例８Ｂ

を有する、またはその薬学的に許容され得る塩。

【０１６１】

いくつかの態様において、化合物は、式：

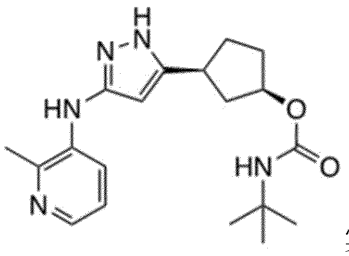


実施例９

を有する、またはその薬学的に許容され得る塩。

【０１６２】

いくつかの態様において、化合物は、式：



実施例４

を有する、またはその薬学的に許容され得る塩。

【０１６３】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが１個のＮ環ヘテロ原子からなる単環式６員ヘテロアリール環である化合物である。

【０１６４】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが２個のＮ環ヘテロ原子からなる単環式６員ヘテロアリール環である化合物である。

【０１６５】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環

Ａが３個のＮ環ヘテロ原子からなる単環式６員ヘテロアリール環である化合物である。
【０１６６】
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、ｍが１である化合物である。
【０１６７】
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、ｍが１であり、少なくとも１個のＮ環ヘテロ原子が基R^4で置換されており、環Ａが１個のさらなるＮ環ヘテロ原子を含む化合物である。
【０１６８】
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、少なくとも１個のＮ環ヘテロ原子が結合の点に対してメタである化合物である。
【０１６９】
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、少なくとも１個のＮ環ヘテロ原子が結合の点に対してパラである化合物である。
【０１７０】
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが２個のＮ環ヘテロ原子を有し、２個のＮ原子が結合の点に対してメタおよびパラである化合物である。
【０１７１】
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、少なくとも１個のＮ環ヘテロ原子が結合の点に対してメタであり、環Ａが結合点に対してパラのオキソ（＝Ｏ）基をさらに含む化合物である。
【０１７２】
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、環Ａが１個のさらなるＮ環ヘテロ原子を含む化合物である。
【０１７３】
いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物は、実施例１、実施例２、実施例３、実施例４、実施例５、実施例６、実施例７、実施例８、実施例９、実施例１０もしくは実施例１１の化合物またはこれらの薬学的に許容され得る塩である。いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物は、（実施例で提供されるような）表Ｇ、表Ｈ、表Ｉ、表Ｊ、表Ｋ、表Ｌ１、表Ｌ２、表Ｍもしくは表Ｎの化合物またはこれらの薬学的に許容され得る塩である。
【０１７４】
本明細書に記載されている化合物は塩として存在し得る。本開示は、薬学的に許容され得る塩であり得るそのような塩を含む。適用可能な塩形態の例には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩（例えば、（＋）－酒石酸塩、（－）－酒石酸塩またはラセミ混合物を含むこれらの混合物）、コハク酸塩、安息香酸塩、およびグルタミン酸などのアミノ酸との塩が含まれる。これらの塩は、当業者に公知の方法によって調製され得る。ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノまたはマグネシウム塩または類似の塩などの塩基付加塩も含まれる。本明細書に記載されている化合物が比較的塩基性の官能基を含有する場合、このような化合物の中性形態を、無溶媒でまたは適切な不活性溶媒中のいずれかで、十分な量の所望の酸と接触させることにより、酸付加塩を得ることができる。許容され得る酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸または亜リン酸などのような無機酸由来のもの、および酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などのような有機酸由来の塩が含まれる。アルギナートなどのアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクツロン酸などの有機酸の塩も含まれる。本明細書に記載されているある特定の化

合物は、該化合物が塩基付加塩または酸付加塩のいずれかに変換されることを可能にする塩基性官能基と酸性官能基の両方を含有する。

【０１７５】

他の塩には、本明細書に記載されている方法において使用される化合物の酸塩または塩基塩が含まれる。薬学的に許容され得る塩の実例は、鉱酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸など）の塩、有機酸（酢酸、プロピオン酸、グルタミン酸、クエン酸など）の塩、および四級アンモニウム（ヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど）の塩である。薬学的に許容され得る塩は非毒性であると理解される。適切な薬学的に許容され得る塩に関するさらなる情報は、参照により本明細書に組み入れられるＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１７ｔｈ ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，１９８５に見出すことができる。

【０１７６】

薬学的に許容され得る塩には、本明細書に記載されている化合物に見られる特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸または塩基で調製される活性化合物の塩が含まれる。本明細書に記載されている化合物が比較的酸性の官能基を含有する場合、このような化合物の中性形態を、無溶媒でまたは適切な不活性溶媒中のいずれかで、十分な量の所望の塩基と接触させることにより、塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容され得る塩基付加塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩またはマグネシウム塩、または類似の塩が挙げられる。本明細書に記載されている化合物が比較的塩基性の官能基を含有する場合、このような化合物の中性形態を、無溶媒でまたは適切な不活性溶媒中のいずれかで、十分な量の所望の酸と接触させることにより、酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容され得る酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸または亜リン酸などのような無機酸由来のもの、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などのような比較的非毒性の有機酸由来の塩が含まれる。また、アルギン酸塩などのアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクツロン（ｇａｌａｃｔｕｎｏｒｉｃ）酸などの有機酸の塩も含まれる（例えば、Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．，“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ”，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９７７，６６，１－１９を参照のこと）。本明細書に記載されているある特定の化合物は、該化合物が塩基付加塩または酸付加塩のいずれかに変換されることを可能にする塩基性官能基と酸性官能基の両方を含有する。

【０１７７】

化合物の中性形態は、塩を塩基または酸と接触させることおよび従来の方法で親化合物を単離することにより、再生され得る。化合物の親形態は、極性溶媒中での溶解度などのある特定の物理的特性において様々な塩形態とは異なるが、それ以外は、塩は、本発明に記載されている化合物の親形態と同等である。

【０１７８】

本明細書に記載されるある特定の化合物は、不斉炭素原子（光学中心）または二重結合を有する；エナンチオマー、ラセミ体、ジアステレオマー、互変異性体、幾何異性体、絶対立体化学に関して、（Ｒ）－もしくは（Ｓ）－として、またはアミノ酸については（Ｄ）－もしくは（Ｌ）－として定義され得る立体異性体形態および個々の異性体は、本明細書に記載の範囲内に包含される。本明細書に記載されている化合物には、不安定すぎて合成および／または単離できないことが当技術分野で知られているものは含まれない。本開示は、ラセミ形態および光学的に純粋な形態の化合物を含むことが意図される。光学活性な（Ｒ）－および（Ｓ）－異性体または（Ｄ）－および（Ｌ）－異性体は、キラルシントンもしくはキラル試薬を用いて調製され得、または従来の技術を使用して分割され得る。

【０１７９】

異性体には、同じ数および種類の原子、したがって同じ分子量を有するが、原子の構造

的配置または立体配置に関して異なる化合物が含まれる。

【０１８０】

特に明記しない限り、本明細書に示される構造は、構造のすべての立体化学形態、すなわち、各不斉中心のＲおよびＳ立体配置を含むことも意図される。したがって、本化合物の単一の立体化学異性体ならびに本化合物のエナンチオマーおよびジアステレオマー混合物は、本開示の範囲内である。

【０１８１】

特に明記しない限り、本明細書に記載される化合物はまた、そのような化合物を構成する原子の１つまたは複数に天然でない割合の原子同位体を含有し得る。例えば、本明細書に記載される化合物は、例えば、重水素（^{2}Ｈ）、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）、フッ素－１８（^{18}Ｆ）、窒素－１５（^{15}Ｎ）、酸素－１７（^{17}Ｏ）、酸素－１８（^{18}Ｏ）、炭素－１３（^{13}Ｃ）または炭素－１４（^{14}Ｃ）などの放射性同位体または安定同位体で標識され得る。本明細書に記載される化合物のすべての同位体変種は、放射性であるか否かを問わず、本明細書に記載される範囲内に包含される。

【０１８２】

ＩＶ．薬学的製剤

いくつかの態様において、本明細書に記載されている化合物の任意の１つの化合物と、薬学的に許容され得る添加物とを含む薬学的組成物が提供される。

【０１８３】

いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、薬学的に許容され得る添加物とを含む薬学的組成物が提供される。

【０１８４】

本明細書に記載されている化合物は、多種多様な経口、非経口および局所剤形で調製および投与され得る。経口調製物には、患者による摂取に適した錠剤、丸剤、散剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ロゼンジ、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁剤などが含まれる。本明細書に記載されている化合物は、注射によって、すなわち静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内または腹腔内にも投与され得る。また、本明細書に記載される化合物は、吸入によって、例えば鼻腔内に投与され得る。さらに、本明細書に記載されている化合物は、経皮投与され得る。本明細書に記載されている化合物は、坐剤、ガス注入、散剤およびエアロゾル製剤を含む眼内、膣内および直腸内経路によっても投与され得る（ステロイド吸入剤の例については、Ｒｏｈａｔａｇｉ，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．３５：１１８７－１１９３，１９９５；Ｔｊｗａ，Ａｎｎ．Ａｌｌｅｒｇｙ Ａｓｔｈｍａ Ｉｍｍｕｎｏｌ．７５：１０７－１１１，１９９５を参照されたい。）。本開示はまた、１つまたは複数の薬学的に許容され得る担体および／または添加物と、本開示の化合物または本開示の化合物の薬学的に許容され得る塩のいずれかとを含む薬学的組成物を提供する。

【０１８５】

本明細書に記載されている化合物から薬学的組成物を調製するために、薬学的に許容され得る担体は固体または液体のいずれかであり得る。固体形態調製物としては、散剤、錠剤、丸薬、カプセル剤、カシェ剤、座剤および分散性顆粒剤が挙げられる。固体担体は、希釈剤、香味剤、界面活性剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤またはカプセル化材料としても作用し得る１つまたは複数の物質であり得る。製剤化および投与のための技術に関する詳細は、科学文献および特許文献に十分に記載されており、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ，Ｅａｓｔｏｎ ＰＡ（「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ」の最新版を参照されたい。

【０１８６】

散剤において、担体は、微細化された活性成分との混合物である微粉化された固形物である。錠剤において、活性成分は、必要な結合特性を有する担体および必要に応じて追加の添加物と適切な割合で混合され、所望の形状およびサイズに圧縮される。

【０１８７】

散剤、カプセル剤および錠剤は、好ましくは５％または１０％～７０％の活性化合物を含有する。適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、カカオバターなどである。「調製物」という用語は、他の添加物ありまたはなしの活性成分がその中で担体によって囲まれている、したがって担体を伴っているカプセルを提供する担体としてのカプセル化材料を含む、活性化合物の製剤を含むことが意図される。同様に、カシェ剤およびロゼンジ剤が含まれる。錠剤、散剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤およびロゼンジ剤は、経口投与に適した固体剤形として使用され得る。

【０１８８】

適切な固体添加物は、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールを含む糖；トウモロコシ、コムギ、イネ、ジャガイモまたは他の植物からのデンプン；メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース；アラビアゴムおよびトラガカントを含むゴム；ならびにゼラチンおよびコラーゲンなどのタンパク質を含むがこれらに限定されない、炭水化物またはタンパク質充填剤である。所望であれば、崩壊剤または可溶化剤、例えば架橋されたポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸またはその塩、例えばアルギン酸ナトリウムを加えてもよい。

【０１８９】

糖衣錠コアには、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに適切な有機溶媒または溶媒混合物も含有し得る濃縮された糖溶液などの適切なコーティングが付与される。製品識別のために、または活性化合物の量（すなわち、投与量）を特徴付けるために、染料または顔料を錠剤または糖衣錠コーティングに添加してもよい。本明細書に記載されている薬学的組成物はまた、例えば、ゼラチンから作られた押し込み型カプセル、ならびにゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールなどのコーティングから作られた密封された軟カプセルを用いて経口的に使用され得る。押し込み型カプセルは、ラクトースまたはデンプンなどの充填剤または結合剤、タルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、および任意に安定剤と混合された本開示の化合物を含有することができる。軟カプセルにおいて、本開示の化合物は、安定剤ありまたはなしで、脂肪油、流動パラフィンまたは液体ポリエチレングリコールなどの適切な液体に溶解または懸濁され得る。

【０１９０】

坐剤を調製するために、まず脂肪酸グリセリドまたはカカオバターの混合物などの低融点ワックスを融解し、撹拌することによって活性成分をその中に均一に分散させる。次いで、溶融した均一な混合物を好都合な大きさの型に注ぎ、冷却させ、それによって固化させる。

【０１９１】

液体形態の調製物には、溶液、懸濁液、およびエマルジョン、例えば水または水／プロピレングリコール溶液が含まれる。非経口注射のために、液体調製物をポリエチレングリコール水溶液中に、溶液で製剤化することができる。

【０１９２】

経口使用に適した水溶液は、活性成分を水に溶解し、所望に応じて適切な着色剤、香味剤、安定剤および増粘剤を添加することによって調製され得る。経口使用に適した水性懸濁液は、天然または合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴムなどの粘性材料、ならびに天然に存在するホスファチド（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエ

チレンソルビトールモノオレアート）、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来する部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート）などの分散剤または湿潤剤とともに、微細化された活性成分を水に分散させることによって製造することができる。水性懸濁液はまた、ｐ－ヒドロキシ安息香酸エチルまたはｐ－ヒドロキシ安息香酸ｎ－プロピルなどの１つまたは複数の保存剤、１つまたは複数の着色剤、１つまたは複数の香味剤およびスクロース、アスパルテームまたはサッカリンなどの１つまたは複数の甘味剤を含有することができる。製剤は、浸透圧について調整され得る。

【０１９３】

使用直前に経口投与用の液体形態の調製物に変換されることが意図されている固体形態の調製物も含まれる。そのような液体形態には、溶液、懸濁液およびエマルジョンが含まれる。これらの調製物は、有効成分に加えて、着色剤、香料、安定剤、緩衝剤、人工甘味料および天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含有し得る。

【０１９４】

油懸濁液は、本開示の化合物を、落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油などの植物油、もしくは流動パラフィンなどの鉱油；またはこれらの混合物に懸濁することによって製剤化され得る。油懸濁液は、蜜蝋、硬質パラフィンまたはセチルアルコールなどの増粘剤を含有することができる。口当たりのよい経口調製物を提供するために、グリセロール、ソルビトールまたはスクロースなどの甘味剤を添加することができる。これらの製剤は、アスコルビン酸などの酸化防止剤の添加によって保存され得る。注射可能な油ビヒクルの一例として、Ｍｉｎｔｏ，Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．２８１：９３－１０２，１９９７を参照されたい。本明細書に記載されている薬学的製剤は、水中油型エマルジョンの形態であることもできる。油性相は、上述の植物油もしくは鉱油、またはこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤としては、アラビアゴムおよびトラガカントゴムなどの天然に存在するゴム、大豆レシチンなどの天然に存在するホスファチド、ソルビタンモノオレアートなどの脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来するエステルまたは部分エステル、ならびにポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートなどのエチレンオキシドとのこれらの部分エステルの縮合生成物が挙げられる。エマルジョンは、シロップおよびエリキシル剤の製剤におけるように、甘味剤および香味剤も含有することができる。このような製剤は、粘滑剤、保存剤または着色剤も含有することができる。

【０１９５】

薬学的組成物は、アプリケータースティック、溶液、懸濁液、エマルジョン、ゲル、クリーム、軟膏、ペースト、ゼリー、塗料、粉末およびエアロゾルとして製剤化されて、経皮的に、局所経路によって送達され得る。

【０１９６】

薬学的組成物は、体内での徐放のためにミクロスフェアとしても送達され得る。例えば、ミクロスフェアは、ゆっくりと皮下に放出する、薬物含有ミクロスフェアの皮内注射を介して（Ｒａｏ，Ｊ．Ｂｉｏｍａｔｅｒ　Ｓｃｉ．Ｐｏｌｙｍ．Ｅｄ．７：６２３－６４５，１９９５を参照されたい；生分解性および注射用ゲル製剤として（例えば、Ｇａｏ　Ｐｈａｒｍ．Ｒｅｓ．１２：８５７－８６３，１９９５を参照されたい。）；または、経口投与用ミクロスフェアとして（例えば、Ｅｙｌｅｓ，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．４９：６６９－６７４，１９９７を参照されたい。）投与され得る。経皮経路および皮内経路はいずれも、数週間または数ヶ月間にわたって一定した送達をもたらす。

【０１９７】

本開示の化合物は、薬学的組成物において、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸などを含むがこれらに限定されない酸とともに形成された塩として提供され得る。塩は、対応する遊離塩基形態である水性または他のプロトン性溶媒により可溶性である傾向がある。他の事例では、調製物は、使用前に緩衝液と組み合わされる、４．５～５．５のｐＨ範囲の、１ｍＭ～５０ｍＭヒスチジン、０．１％～２％スクロース、２％～７％マンニトール中の凍結乾燥粉末であり得る。

【０１９８】
本発明の本開示の化合物は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリおよびアルカリ土類金属塩などのカチオン性塩、ならびにアンモニウム、トリメチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム、およびトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩などのアンモニウム塩を含むがこれらに限定されない、塩基とともに形成された塩として薬学的組成物中に提供され得る。
【０１９９】
いくつかの態様において、薬学的組成物は、細胞膜と融合するまたは形質膜陥入されるリポソームの使用によって、すなわち、細胞の表面膜タンパク質受容体に結合してエンドサイトーシスをもたらす、リポソームに結合されたまたはオリゴヌクレオチドに直接結合されたリガンドを使用することによって送達され得る。特にリポソーム表面が標的細胞に対して特異的なリガンドを運ぶか、またはそうでなければ特定の器官に優先的に向けられる場合には、リポソームを使用することによって、インビボでの標的細胞中へのＧＲ調節因子の送達に焦点を合わせることができる。（例えば、Ａｌ－Ｍｕｈａｍｍｅｄ，Ｊ．Ｍｉｃｒｏｅｎｃａｐｓｕｌ．１３：２９３－３０６，１９９６；Ｃｈｏｎｎ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．６：６９８－７０８，１９９５；Ｏｓｔｒｏ，Ａｍ．Ｊ．Ｈｏｓｐ．Ｐｈａｒｍ．４６：１５７６－１５８７，１９８９を参照されたい。）。
【０２００】
薬学的組成物は、好ましくは単位投薬形態である。このような形態では、調製物は、適切な量の活性成分を含有する単位用量に細分される。単位投薬形態は、パッケージ化された調製物であってもよく、パッケージは、小さな包みに入った錠剤、カプセル、およびバイアルまたはアンプル中の粉末などの分けられた量の調製物を含有する。また、単位剤形は、カプセル剤、錠剤、カシェ剤もしくはロゼンジ自体であってもよく、またはパッケージ化された形態の適切な数のこれらのいずれであってもよい。
【０２０１】
単位用量調製物中の活性成分の量は、特定の用途および活性成分の効力に従って、０．１ｍｇ～１０，０００ｍｇ、より典型的には１．０ｍｇ～１０００ｍｇ、最も典型的には１０ｍｇ～５００ｍｇに変更または調整され得る。組成物は、所望であれば、他の適合的な治療剤も含有することができる。
【０２０２】
投与レジメンはまた、当技術分野で周知の薬物動態パラメータ、すなわち吸収速度、バイオアベイラビリティ、代謝、クリアランスなどを考慮する（例えば、Ｈｉｄａｌｇｏ－Ａｒａｇｏｎｅｓ（１９９６）Ｊ．Ｓｔｅｒｏｉｄ Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．５８：６１１－６１７；Ｇｒｏｎｉｎｇ（１９９６）Ｐｈａｒｍａｚｉｅ ５１：３３７－３４１；Ｆｏｔｈｅｒｂｙ（１９９６）Ｃｏｎｔｒａｃｅｐｔｉｏｎ ５４：５９－６９；Ｊｏｈｎｓｏｎ（１９９５）Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．８４：１１４４－１１４６；Ｒｏｈａｔａｇｉ（１９９５）Ｐｈａｒｍａｚｉｅ５０：６１０－６１３；Ｂｒｏｐｈｙ（１９８３）Ｅｕｒ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２４：１０３－１０８；上記の最新のＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓを参照されたい。）。現在の技術水準により、臨床医は、それぞれの個々の患者、ＧＲおよび／またはＭＲ調節因子ならびに処置される疾患または症状に対して投与レジメンを決定することが可能である。
【０２０３】
患者によって必要とされ、耐容される投与量および頻度に応じて、薬学的組成物の単回または複数回投与が投与され得る。組成物は、疾患状態を効果的に処置するのに十分な量の活性剤を提供すべきである。したがって、いくつかの態様において、本開示の化合物の経口投与のための薬学的組成物は、約０．５～約３０ｍｇ／キログラム体重／日で投与される。いくつかの態様において、投与量は、約１ｍｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ体重／患者／日が使用される。特に薬物が脳脊髄液（ＣＳＦ）空間などの解剖学的に隔離された部位に投与される場合、経口、血流内、体腔内または器官の管腔内への投与とは対照的に、より低い投与量を使用することができる。局所投与においては、実質的により高い投与量を使用

することができる。非経口投与のための本開示の化合物を含む製剤を調製するための実際の方法は、当業者に公知であるかまたは明らかであり、上記のＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓなどの刊行物にさらに詳細に記載されている。Ｎｉｅｍａｎ，Ｉｎ“Ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｍｅｄｉａｔｅｄ Ａｎｔｉｓｔｅｒｏｉｄ Ａｃｔｉｏｎ，”Ａｇａｒｗａｌ，ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，Ｄｅ Ｇｒｕｙｔｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９８７）も参照されたい。

【０２０４】

本明細書に記載されている化合物は、単一の薬学的組成物（共製剤化による）または別個の薬学的組成物において、互いと、他の活性剤と、または単独では有効でなくてもよいが、活性剤の有効性に寄与し得る補助剤と組み合わせて使用され得る。

【０２０５】

いくつかの態様において、同時投与は、第２の活性剤の０．５、１、２、４、６、８、１０、１２、１６、２０または２４時間以内に１つの活性剤を投与することを含む。同時投与は、２つの活性剤を同時に、概ね同時に（例えば、互いに約１、５、１０、１５、２０または３０分以内）、または任意の順序で逐次に投与することを含む。いくつかの態様において、同時投与は、共製剤化、すなわち両方の活性剤を含む単一の薬学的組成物を調製することによって達成され得る。いくつかの態様において、活性剤は別々に製剤化され得る。いくつかの態様において、活性剤および／または補助剤は、互いに連結またはコンジュゲートされ得る。

【０２０６】

薬学的組成物が１つまたは複数の許容され得る担体中に製剤化された後、薬学的組成物を適切な容器の中に入れ、指示された症状の処置のためにラベルを施すことができる。本開示の化合物の投与のために、そのようなラベルは、例えば、投与の量、頻度および方法に関する指示を含むであろう。

【０２０７】

いくつかの態様において、本開示の組成物は、静脈内（ＩＶ）投与または体腔もしくは器官の管腔内への投与などの非経口投与に有用である。投与のための薬学的組成物は、一般に、１つまたは複数の薬学的に許容され得る担体中に溶解された本開示の組成物の溶液を含む。使用することができる許容され得るビヒクルおよび溶媒としては、水およびリンゲル液、等張な塩化ナトリウムがある。さらに、溶媒または懸濁媒体として、無菌の不揮発性油を慣用的に使用することができる。この目的のために、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含む任意の無刺激不揮発性油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を、注射剤の調製において同様に使用することができる。これらの溶液は無菌であり、一般に望ましくない物質を含まない。これらの製剤は、従来の周知の滅菌技術によって無菌化され得る。製剤は、ｐＨ調整剤および緩衝剤、等張性調整剤、例えば酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、乳酸ナトリウムなどの、生理学的条件に近づけるために必要とされる薬学的に許容され得る補助物質を含有し得る。これらの製剤中の本開示の組成物の濃度は、広く変化し得、選択された特定の投与様式および患者の必要性に従って、主に液体の体積、粘度、体重などに基づいて選択される。ＩＶ投与の場合、製剤は、無菌注射用水性または油性懸濁液などの無菌注射用調製物であり得る。この懸濁液は、これらの適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、公知の技術に従って製剤化され得る。無菌注射用調製物はまた、１，３－ブタンジオールの溶液などの非毒性の非経口的に許容され得る希釈剤または溶媒中の無菌注射用溶液または懸濁液であり得る。

【０２０８】

いくつかの態様において、薬学的組成物は、細胞膜と融合するまたは形質膜陥入されるリポソームの使用によって、すなわち、細胞の表面膜タンパク質受容体に結合してエンドサイトーシスをもたらす、リポソームに結合されたまたはオリゴヌクレオチドに直接結合されたリガンドを使用することによって送達され得る。特にリポソーム表面が標的細胞に対して特異的なリガンドを運ぶか、またはそうでなければ特定の器官に優先的に向けられる場合には、リポソームを使用することによって、インビボでの標的細胞中への本開示の

組成物の送達に焦点を合わせることができる。（例えば、Ａｌ－Ｍｕｈａｍｍｅｄ，Ｊ．Ｍｉｃｒｏｅｎｃａｐｓｕｌ．１３：２９３－３０６，１９９６；Ｃｈｏｎｎ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．６：６９８－７０８，１９９５；Ｏｓｔｒｏ，Ａｍ．Ｊ．Ｈｏｓｐ．Ｐｈａｒｍ．４６：１５７６－１５８７，１９８９を参照されたい。）。

【０２０９】

Ｖ．方法

いくつかの態様において、障害または症状を処置することを必要とするヒトにおける障害または症状を処置する方法であって、治療有効量の本明細書に記載されている化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩、または本明細書に記載されている薬学的組成物を前記ヒトに投与する工程を含む方法が提供される。

【０２１０】

いくつかの態様において、ＣＤＫ２媒介障害を処置することを必要とするヒトにおいてＣＤＫ２媒介障害を処置する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩、または本明細書に記載されている薬学的組成物を前記ヒトに投与する工程を含む方法が提供される。

【０２１１】

ＣＤＫ２媒介障害を処置することを必要とするヒトにおけるＣＤＫ２媒介障害を処置するための医薬を製造するための方法であって、式（Ｉ）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩、または本明細書に記載されている任意の１つの薬学的組成物が使用されることを特徴とする、方法。

【０２１２】

ＣＤＫ２媒介障害のヒトにおける処置のための医薬を製造するための、式（Ｉ）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩、または本明細書に記載されている薬学的組成物の使用。

【０２１３】

ＣＤＫ２媒介障害の処置を必要とするヒトにおけるＣＤＫ２媒介障害の処置において使用するための、式（Ｉ）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩、または本明細書に記載されている薬学的組成物。

【０２１４】

いくつかの態様において、障害はがんである。例示的ながんには、白血病（例えば、急性骨髄性白血病）、膀胱がん、脳がん、乳がん（例えば、ホルモン受容体陽性乳がん、トリプルネガティブ乳がん、ＨＥＲ２＋乳がん）、子宮頸がん、結腸直腸がん（例えば、結腸がんおよび／または直腸がんを含む）、子宮内膜がん、食道がん、胃がん（例えば、胃腺癌）、腎臓がん（例えば、腎細胞癌種）、肝臓がん（例えば、肝細胞がん）、肺がん（例えば、非小細胞肺がん、小細胞肺がん）、神経芽細胞腫、卵巣がん（例えば、漿液性卵巣がん）、前立腺がん、皮膚がん（例えば、黒色腫）、甲状腺がん、および子宮がん（例えば、子宮癌肉腫）が含まれるが、これらに限定されない。

【０２１５】

ある態様において、がんは、卵巣がん、胃がん、子宮がん、食道がん、肺がんまたは乳がんである。ある態様において、がんは卵巣がんである。ある態様において、がんは胃がんである。ある態様において、がんは子宮がんである。ある態様において、がんは食道がんである。ある態様において、がんは肺がんである。ある態様において、がんは乳がんである。

【０２１６】

Ｇ１／ｓ特異的サイクリン－Ｅ１はＣＣＮＥ１遺伝子によってコードされ、ＣＤＫ２はＧ１／Ｓ遷移を推進するので、ＣＤＫ２阻害は、ＣＣＮＥ１増幅または過剰発現を有するがんの処置において有用であろう。ＣＣＮＥ１増幅または過剰発現を有する例示的ながんには、卵巣がん、胃がん、子宮がん、食道がんおよび乳がんが含まれるが、これらに限定されない。ある態様において、がんは、ＣＣＮＥ１増幅または過剰発現を有する乳がんで

ある。ある態様において、ＣＣＮＥ１増幅または過剰発現を有する乳がんは、ホルモン受容体陽性（ＨＲ＋）である。

【０２１７】

ある態様において、がんは乳がんである。ある態様において、乳がんはＨＲ＋であり、それを必要とする対象はＣＤＫ４／６阻害剤で進行している。ある態様において、乳がんはＨＥＲ２＋であり、対象はトラスツズマブで進行している。

【０２１８】

ある態様において、がんは肺がんである。ある態様において、がんは非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）であり、対象は上皮増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）阻害剤で進行している。

【０２１９】

ある態様において、処置は、１つまたは複数の症候が発症した後に投与され得る。処置はまた、症候が消散した後、例えば症候の再発を防止または遅延させるために継続され得る。

【０２２０】

（例えば、式（Ｉ）および（Ｉａ）～（Ｉｊ）の任意の１つの本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容され得る塩）は、サイクリン依存性キナーゼ２（ＣＤＫ２）の阻害剤である。例えば、本明細書に記載されている化合物の阻害定数（Ｋｉ）は、約５０μＭ未満、または約４０、３０、２０、１０、９、８、７、６、５、４、３、２未満、または約１μＭ未満であり得る。本明細書に記載されている化合物の阻害定数（Ｋｉ）は、約１，０００ｎＭ未満、または約９００、８００、７００、６００、５００、４００、３００、２００、１００、９０、８０、７０、６０、５０、４０、３０、２０、１０、９、８、７、６、５、４、３、２未満、または約１ｎＭ未満であり得る。本明細書に記載されている化合物の阻害定数（Ｋｉ）は、約１ｎＭ未満、または約０．９、０．８、０．７、０．６、０．５、０．４、０．３、０．２未満、または約０．１ｎＭ未満であり得る。本明細書に記載されているように。

【０２２１】

（例えば、式（Ｉ）および（Ｉａ）～（Ｉｊ）の任意の１つの本明細書に記載されている化合物またはその薬学的に許容され得る塩）は、サイクリン依存性キナーゼ２（ＣＤＫ２）の選択的阻害剤であり得る。例えば、本明細書に記載されている化合物のＣＤＫ２阻害定数（Ｋｉ）は、ＣＤＫ１、ＣＤＫ４およびＣＤＫ６のうちの１つまたは複数の阻害定数より少なくとも２倍小さくてもよく、または少なくとも３、４、５、６、７、８、９、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０もしくは１００倍小さくてもよい。本明細書に記載されている化合物のＣＤＫ２阻害定数（Ｋｉ）はまた、ＣＤＫ１、ＣＤＫ４およびＣＤＫ６のうちの１つまたは複数の阻害定数よりも少なくとも１００倍小さくてもよく、または少なくとも２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００もしくは１０，０００倍小さくてもよい。

【０２２２】

ａ）がん併用療法

本明細書に記載されている化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、単独で、または処置のための他の薬剤と組み合わせて使用され得る。例えば、薬学的組み合わせ製剤または投薬レジメンの第２の薬剤は、互いに悪影響を及ぼさないように、本明細書に記載されている化合物に対して相補的活性を有し得る。化合物は、単一の薬学的組成物で一緒に、または別々に投与され得る。一態様において、化合物または薬学的に許容され得る塩は、増殖性疾患およびがんを処置するために化学療法剤と同時投与され得る。

【０２２３】

「同時投与」という用語は、本明細書に記載されている化合物またはその塩、および化学療法剤を含む１つまたは複数のさらなる活性薬学的成分の同時投与または任意の様式の別々の逐次投与のいずれかを指す。投与が同時でない場合、化合物は互いに近接した時間で投与される。さらに、化合物が同じ剤形で投与されるかどうかは重要でなく、例えば１つの化合物が局所投与され、他の化合物が経口投与されてよい。

【０２２４】
これらの追加の薬剤は、複数回投与レジメンの一部として、本発明の化合物含有組成物とは別に投与され得る。あるいは、これらの薬剤は、単一組成物中で本明細書に記載されている化合物と混合された単一剤形の一部であり得る。複数回投与レジメンの一部として投与される場合、２つの活性剤は、同時に、逐次に、または互いに一定期間内に、通常は互いに５時間以内に提出され得る。
【０２２５】
本明細書で使用される場合、「組み合わせ」、「組み合わされた」という用語、および関連する用語は、本開示による治療剤の同時または逐次投与を指す。例えば、本明細書に記載されている化合物は、別々の単位剤形でまたは単一の単位剤形で一緒に、別の治療剤と同時にまたは逐次に投与され得る。したがって、式Ｉの化合物、さらなる治療薬、および薬学的に許容され得る担体、補助剤またはビヒクルを含む単一の単位剤形が提供される。
【０２２６】
単一の剤形を生成するために担体材料と組み合わされ得る（上記の追加の治療剤を含む組成物中の）本発明の化合物および追加の治療剤の両方の量は、処置される宿主および特定の投与様式に応じて変化する。いくつかの態様において、本明細書に記載されている組成物は、０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ体重／日の投与量の本発明の化合物（ｉｎｖｅｎｔｉｖｅ）を投与することができるように製剤化される。
【０２２７】
典型的には、処置されている疾患または症状に対して活性を有する任意の薬剤が同時投与され得る。このような薬剤の例は、Ｖ．Ｔ．Ｄｅｖｉｔａ ａｎｄ Ｓ．Ｈｅｌｌｍａｎ（ｅｄｉｔｏｒｓ）によるＣａｎｃｅｒ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，６^{ｔｈ} ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｆｅｂｒｕａｒｙ １５，２００１），Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓに見出され得る。当業者は、薬物および関与する疾患の特定の特徴に基づいて、薬剤のどの組み合わせが有用であるかを識別することができるであろう。
【０２２８】
いくつかの態様において、処置方法は、本明細書に記載されている化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、少なくとも１つの化学療法剤との同時投与を含む。
【０２２９】
「化学療法剤」という用語は、がんの処置において有用な薬剤であり、放射性同位体（例えば、Ａｔ^{２１１}、Ｉ^{１３１}、Ｉ^{１２５}、Ｙ^{９０}、Ｒｅ^{１８６}、Ｒｅ^{１８８}、Ｓｍ^{１５３}、Ｂｉ^{２１２}、Ｐ^{３２}、Ｐｂ^{２１２}およびＬｕの放射性同位体）などの細胞傷害剤；増殖阻害剤；抗微小管剤；白金類似体；トポイソメラーゼＩＩ阻害剤；代謝拮抗剤；トポイソメラーゼＩ阻害剤；ホルモンおよびホルモン類似体；シグナル伝達経路阻害剤；非受容体チロシンキナーゼ血管新生阻害剤；免疫療法剤；アポトーシス促進剤；細胞周期シグナル伝達阻害剤；ナイトロジェンマスタード；アルキル化剤；トキソイドまたはタキサン；アロマターゼ阻害剤；色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団；マイトマイシン；抗ホルモン剤；抗アンドロゲン；プロテインキナーゼ阻害剤；脂質キナーゼ阻害剤；アンチセンスオリゴヌクレオチド；チロシンキナーゼ阻害剤；Ｒａｆ－１阻害剤；ＥＧＦＲ阻害剤；カンプトテシン；アントラサイクリン系抗生物質；ヌクレオシド代謝阻害剤、および他のＣＤＫ阻害剤を含むが、これらに限定されない。
【０２３０】
例示的な化学療法剤には、ラパチニブ（タイケルブ（Ｒ）、ＧＳＫ５７２０１６、Ｇｌａｘｏ Ｓｍｉｔｈ Ｋｌｉｎｅ）またはゲフィチニブ（イレッサ（Ｒ）、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）などのＥＧＦＲ阻害剤；チオテパ、シトキサン（Ｒ）シクロホスファミドまたはクロラムブシル（ｃｈｌｏｒａｎｍｂｕｃｉｌ）などのアルキル化剤；トポテカン、イリノテカンなどのカンプトテシン類；クロラムブシル、クロマファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド

塩酸塩、メルファラン、ノベンビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロフォスファミドまたはウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタード類；ネオカルジノスタチン発色団および関連する色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団；アドリアマイシン（Ｒ）（ドキソルビシン）などのアントラサイクリン系抗生物質；マイトマイシンＣ、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン（ｑｕｅｌａｍｙｃｉｎ）、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチンまたはゾルビシンなどのマイトマイシン類；メトトレキサート、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）またはヒドロキシ尿素などの代謝拮抗剤；タキソール（パクリタキセル；Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，Ｎ．Ｊ．）、アブラキサン（Ｒ）（Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ　ｆｒｅｅ）、パクリタキセルのアルブミン操作されたナノ粒子製剤（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｐａｒｔｎｅｒｓ，Ｓｃｈａｕｍｂｅｒｇ，Ｉｌｌ）およびタキソテール（Ｒ）（ドセタキセル、ドキセタキセル；Ｓａｎｏｆｉ－Ａｖｅｎｔｉｓ）などのトキソイドまたはタキサン；ジェムザール（Ｒ）（ゲムシタビン）などのヌクレオシド代謝阻害剤；シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン（ＥＬＯＸＡＴＩＮ（Ｒ）、Ｓａｎｏｆｉ）などの白金類似体；エトポシド（ＶＰ－１６）；カペシタビン（ゼローダ（Ｒ））；レチノイン酸などのレチノイド；腫瘍に対するホルモン作用を調節または阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えば抗エストロゲンおよび選択的エストロゲン受容体調節剤／分解剤（ＳＥＲＤ）、例えばタモキシフェン（ノルバデックス（Ｒ）；タモキシフェンシトラートを含む）、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、ＬＹ１１７０１８、オナプリストン、フェアストン（Ｒ）（トレミフィンシトラート）、フルベストラント、ブリランストラント、エラセストラントまたはギレデストラント（ＧＤＣ－９５４５）；レトロゾール、エキセメスタン、アナストゾール、アミノグルテチミド、メゲース（ＭＥＧＡＳＥ）（Ｒ）（メゲストロールアセタート）、フォルメスタン（ｆｏｒｍｅｓｔａｎｉｅ）、ファドロゾールまたはリビソール（ＲＩＶＩＳＯＲ）（Ｒ）（ボロゾール）などの、副腎におけるエストロゲン産生を調節する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤；フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリドゴセレリン、ブセレリン、トリプテレリン、メドロキシプロゲステロンアセタート、ジエチルスチルベストロール、プレマリン、フルオキシメステロン、全トランス型レチノイン酸（ｒｅｔｉｏｎｉｃ　ａｃｉｄ）またはフェンレチニドなどの抗アンドロゲン剤；ＰＫＣ－アルファ、ＲａｌｆおよびＨ－Ｒａｓなどの、異常な細胞増殖に関与するシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチド；エルロチニブ（タルセバ（Ｒ）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／ＯＳＩ　Ｐｈａｒｍ．）などのチロシンキナーゼ阻害剤；パルボシクリブ、リボシクリブまたはアベマシクリブなどのＣＤＫ４／６阻害剤；ならびにアレムツズマブ（Ｃａｍｐａｔｈ）、ベバシズマブ（アバスチン（Ｒ）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）；セツキシマブ（ＥＲＢＩＴＵＸ（Ｒ）、Ｉｍｃｌｏｎｅ）；パニツムマブ（ベクティビックス（Ｒ）、Ａｍｇｅｎ）、リツキシマブ（リツキサン（Ｒ）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｂｉｏｇｅｎ　Ｉｄｅｃ）、ペルツズマブ（オムニターグ（Ｒ）、２Ｃ４、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、トラスツズマブ（ハーセプチン（Ｒ）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、トシツモマブ（ベキサール、Ｃｏｒｉｘｉａ）、ゲムツズマブオゾガマイシン（マイロターグ（Ｒ）、Ｗｙｅｔｈ）などの抗体およびこれらの抗体コンジュゲートが含まれるが、これらに限定されない。

【０２３１】

さらに、化学療法剤としては、本明細書に記載されている任意の化学療法剤の薬学的に許容され得る塩、酸または誘導体、および、これらの２つ以上の組み合わせが挙げられる。

【０２３２】

いくつかの態様において、本明細書に記載されている化合物は、例えば、乳がんの処置のために、パルボシクリブ、リボシクリブまたはアベマシクリブなどのＣＤＫ４／６阻害

剤と組み合わせて投与され得る。
【０２３３】
他の態様において、本明細書に記載されている化合物は、例えば、乳がんの処置のために、レトロゾール、エキセメスタンまたはアナストゾールなどのアロマターゼ阻害剤とともに投与され得る。
【０２３４】
さらに他の態様においては、本明細書に記載されている化合物は、例えば、乳がんの処置のために、フルベストラント、ブリランストラント、エラセストラントまたはギレデストラント（ＧＤＣ－９５４５）などの選択的エストロゲン受容体分解剤（ＳＥＲＤ）と組み合わせて投与され得る。
【０２３５】
いくつかの態様において、本明細書に記載されている化合物は、例えば、乳がん（例えば、ＨＲ２＋乳がん）の処置のために、ＣＤＫ４／６阻害剤および選択的エストロゲン受容体分解剤（ＳＥＲＤ）と組み合わせて投与され得る。
【０２３６】
さらに他の態様において、本明細書に記載されている化合物は、例えば、乳がん（例えば、ＨＥＲ＋乳がん）の処置のために、トラスツズマブ（ハーセプチン（Ｒ）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）などの抗体と組み合わせて投与され得る。
【０２３７】
さらに他の態様において、本明細書に記載されている化合物は、例えば卵巣がんの処置のために、トキソイドまたはタキサン（パクリタキセル、パクリタキセルのアルブミン操作されたナノ粒子製剤およびドセタキセル／ドキセタキセルなど）および／または白金類似体（シスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラチンなど）と組み合わせて投与され得る。
【実施例】
【０２３８】
ＶＩ．実施例
一般的な実験の詳細
特に明記しない限り、すべての溶媒および市販の試薬を受け取ったまま使用した。シリカゲルでのクロマトグラフィーによって生成物を精製した場合、シリカゲル（Ｋｉｅｓｅｌｇｅｌ　６０、２２０～４４０メッシュ、３５～７５μｍ）を手作業で充填したガラスカラムまたはＩｓｏｌｕｔｅ　ＳＰＥ　Ｓｉ　ＩＩカートリッジのいずれかを使用してこれを行った。「Ｉｓｏｌｕｔｅ　ＳＰＥ　Ｓｉカートリッジ」は、５０μｍの平均サイズおよび公称６０Å（オングストローム）の空隙度を有する不規則な粒子を有する非結合活性化シリカを含有する充填済ポリプロピレンカラムを指す。Ｉｓｏｌｕｔｅ（Ｒ）ＳＣＸ２カートリッジが使用された場合、「Ｉｓｏｌｕｔｅ（Ｒ）ＳＣＸ－２カートリッジ」は、エンドキャップされていないプロピルスルホン酸官能化シリカ強カチオン交換吸着剤を含有する充填済ポリプロピレンカラムを指す。
【０２３９】
核磁気共鳴分光法（ＮＭＲ）分析法
^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルは、特に明記しない限り、以下のうちの１つを使用して周囲温度で記録した：２ＲＦチャネル、５ｍｍ　Ｐｒｏｄｉｇｙ　ＢＢＩ（Ｂｒｏａｄｂａｎｄ　Ｉｎｖｅｒｓｅ　Ａｇ－Ｐ　ｄｅｔｅｃｔａｂｌｅ）プローブを備えたＢｒｕｋｅｒ　ＡＶＩＩＩ　４００ＭＨｚ；２ＲＦチャネル、５ｍｍ　Ｐｒｏｄｉｇｙ　ＢＢＦＯ（Ｂｒｏａｄｂａｎｄ　Ｉｎｖｅｒｓｅ　Ａｇ－Ｐ　ｄｅｔｅｃｔａｂｌｅ）プローブを備えたＢｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　４００ＭＨｚ；Ｂｒｕｋｅｒ　Ｎａｎｏｂａｙ　４００ＭＨｚ、５ｍｍ　Ｐｒｏｄｉｇｙ　ＢＢＦＯプローブ。ｂｒ＝ブロード；ｓ＝シングレット；ｄ＝ダブレット；ｔ＝トリプレット；ｑ＝カルテット；ｍ＝マルチプレット。
【０２４０】
高圧液体クロマトグラフィー／液体クロマトグラフィー－質量分析（ＨＰＬＣ／ＬＣ－

ＭＳ）分析方法
以下の機器および条件の１つを使用して、ＨＰＬＣ／ＬＣ－ＭＳクロマトグラムを記録した。
【０２４１】
ＬＣ－ＭＳ方法　１
Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣＭＳ－２０２０、Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＢＥＨ　Ｃ１８－逆相カラム（５０ｍｍ×２．１ｍｍ×１．７μｍ）、Ａ：水＋０．１％ギ酸；Ｂ：アセトニトリルでの溶出；検出：ＭＳ、ＥＬＳ、ＵＶ（インラインＵＶ検出器を備えたＭＳに１００μＬ分割）；ＭＳイオン化法：エレクトロスプレー（陽イオンおよび陰イオン）。ＥＳ－ＡＰＩ＝エレクトロスプレー大気圧イオン化。
【表Ａ】

表A．グラジエント			
時間	流量（ｍＬ／分）	%A	%B
０	０．８	９５	５
１．６	０．８	０	１００
１．８	０．８	０	１００
２．０	０．８	９５	５

【０２４２】
ＬＣ－ＭＳ方法　２
Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣＭＳ－２０２０、Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＢＥＨ　Ｃ１８－逆相カラム（５０ｍｍ×２．１ｍｍ×１．７μｍ）、Ａ：水＋０．１％トリフルオロ酢酸；Ｂ：アセトニトリルでの溶出；検出：ＭＳ、ＥＬＳ、ＵＶ（インラインＵＶ検出器を備えたＭＳに１００μＬ分割）；ＭＳイオン化法：エレクトロスプレー（陽イオンおよび陰イオン）。ＥＳ－ＡＰＩ＝エレクトロスプレー大気圧イオン化。
【表Ｂ】

表B．グラジエント			
時間	流量（ｍＬ／分）	%A	%B
０	０．８	９５	５
１．６	０．８	０	１００
１．８	０．８	０	１００
２．０	０．８	９５	５

【０２４３】
ＬＣ－ＭＳ方法　３
Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣＭＳ－２０２０、Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＢＥＨ　Ｃ１８－逆相カラム（５０ｍｍ×２．１ｍｍ×１．７μｍ）、Ａ：水＋０．１％水酸化アンモニウム；Ｂ：アセトニトリルでの溶出；検出：ＭＳ、ＥＬＳ、ＵＶ（インラインＵＶ検出器を備えたＭＳに１００μＬ分割）；ＭＳイオン化法：エレクトロスプレー（陽イオンおよび陰イオン）。ＥＳ－ＡＰＩ＝エレクトロスプレー大気圧イオン化。

【表Ｃ】

表C．グラジエント			
時間	流量（ｍＬ／分）：	%A	%B
０	０．８	９５	５
１．６	０．８	０	１００
１．８	０．８	０	１００
２．０	０．８	９５	５

【０２４４】

ＬＣ－ＭＳ方法　４

Ａｇｉｌｅｎｔ　１２９０　ＵＨＰＬＣ；Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ＸＢ　Ｃ１８カラム（５０ｍｍ×２．１ｍｍ×１．７μｍ）、Ａ：水＋０．１％ギ酸；Ｂ：アセトニトリル＋０．１％ギ酸での溶出；検出：ＭＳ、ＥＬＳ、２２０ｎｍおよび２５４ｎｍでのＵＶ（インラインＵＶ検出器を備えたＭＳに１００μＬ分割）；ＭＳイオン化法：エレクトロスプレー（陽イオンおよび陰イオン）。ＥＳ－ＡＰＩ＝エレクトロスプレー大気圧イオン化。

【表Ｄ】

表D．グラジエント			
時間	流量（ｍＬ／分）	%A	%B
０	０．４	９８	２
７．０	０．４	２	９８
８．５	０．４	２	９８
１０．０	０．４	９８	２

【０２４５】

ＬＣ－ＭＳ方法　５

Ａｇｉｌｅｎｔ　１２９０　ＵＨＰＬＣ；Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｚｏｒｂａｘ　Ｅｃｌｉｐｓｅ　ＸＤＢ　Ｃ１８カラム（１００ｍｍ×３．０ｍｍ×３．５μｍ）、Ａ：水＋０．１％ギ酸；Ｂ：アセトニトリル＋０．１％ギ酸での溶出；検出：ＭＳ、ＥＬＳ、２２０ｎｍおよび２５４ｎｍでのＵＶ（インラインＵＶ検出器を備えたＭＳに１００μＬ分割）；ＭＳイオン化法：エレクトロスプレー（陽イオンおよび陰イオン）。ＥＳ－ＡＰＩ＝エレクトロスプレー大気圧イオン化。

【表Ｅ】

表E．グラジエント			
時間	流量（ｍＬ／分）	%A	%B
０	０．７	９８	２
２５．５	０．７	２	９８
２８．０	０．７	２	９８
２９．５	０．７	９８	２

ＨＰＬＣ精製手順

【表Ｆ】

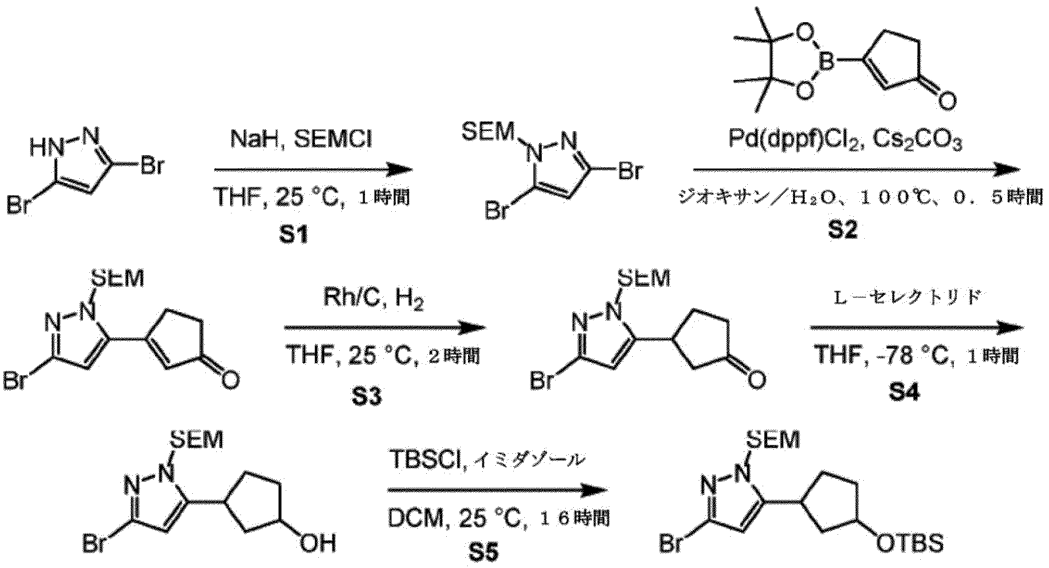
表Ｆ．ＨＰＬＣ方法	
#	方法
A	機器＝Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ　ＢＨ；カラム＝Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８；カラム寸法＝８０ｍｍ×４０ｍｍ×３μｍ；検出波長＝２５０ｎＭ；流量＝３０ｍＬ／分；実行時間＝８分；カラム温度＝２５℃。
B	機器＝Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ　ＤＨ；カラム＝Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８；カラム寸法＝７５ｍｍ×３０ｍｍ×３μｍ；検出波長＝２５０ｎＭ；流量＝２５ｍＬ／分；実行時間＝７分；カラム温度＝２５℃。
C	機器＝Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ　ＨＰＬＣ；カラム＝Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８；カラム寸法＝７５×３０ｍｍ×３ｕｍ；検出波長＝２２０ｎｍ；流量＝２５ｍＬ／分；実行時間＝７分；カラム温度＝２５℃。
D	機器＝ＤＡ；カラム＝Ｂｏｓｔｏｎ　Ｇｒｅｅｎ　ＯＤＳ；カラム寸法＝１５０*３０ｍｍ*５μｍ；検出波長＝２２０ｎｍ；流量＝３５ｍＬ／分；実行時間＝６分；カラム温度＝２５℃。
E	機器＝ＡＡ；カラム＝Ｂｏｓｔｏｎ　Ｇｒｅｅｎ　ＯＤＳ；Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８＝１５０*２５ｍｍ*５μｍ；検出波長＝２２０ｎｍ；流量＝２５ｍＬ／分；実行時間＝６分；カラム温度＝２５℃。
F	カラム＝Ｄａｉｃｅｌ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ；カラム寸法＝２５０ｍｍ×３０ｍｍ×１０μｍ；検出波長＝２５０ｎＭ；流量＝７０ｍＬ／分；実行時間＝７分；カラム温度＝２５℃
G	機器＝ＢＨ；カラム＝Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８；カラム寸法＝８０ｍｍ×４０ｍｍ×３μｍ；検出波長＝２５０ｎＭ；流量＝３０ｍＬ／分；実行時間＝８分；カラム温度＝２５℃。
H	機器＝Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ　ＨＰＬＣ；カラム＝ＸＳｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８；カラム寸法＝５０×３０ｍｍ、５μｍ；検出波長＝２６０ｎｍ；流量＝６０ｍＬ／分；実行時間＝１０分；カラム温度＝２５℃。
I	機器＝Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ　ＨＰＬＣ；カラム＝Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８；カラム寸法＝５０×３０ｍｍ、５μｍ；検出波長＝２８０ｎｍ；流量＝６０ｍＬ／分；実行時間＝１０分；カラム温度＝２５℃。
J	機器＝Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ　ＢＨ；カラム＝Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８；カラム寸法＝１５０ｍｍ×３０ｍｍ×５μｍ；検出波長＝２５０ｎＭ；流量＝３０ｍＬ／分；実行時間＝８分；カラム温度＝２５℃。
K	機器＝Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ　ＢＨ；カラム＝Ｂｏｓｔｏｎ　Ｇｒｅｅｎ　ＯＤＳ；カラム寸法＝１５０ｍｍ×３０ｍｍ×５μｍ；検出波長＝２５０ｎＭ；流量＝３５ｍＬ／分；実行時間＝８分；カラム温度＝２５℃。
L	機器＝Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ　ＤＨ；カラム＝Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８；カラム寸法＝７５ｍｍ×３０ｍｍ×３μｍ；検出波長＝２５０ｎＭ；流量＝２５ｍＬ／分；実行時間＝６分；カラム温度＝２５℃。
M	機器＝ＳＦＣ１７；カラム＝Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－２　ｄｉｍｅｎｓｉｏｎｓ＝２５０ｍｍ×３０ｍｍ×５μｍ；流量＝７０ｍＬ／分；カラム温度＝２５℃。
N	機器＝Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ　ＨＰＬＣ；カラム＝Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８；カラム寸法＝７５ｍｍ×３０ｍｍ×３μｍ；検出波長＝２５０ｎＭ；流量＝２５ｍＬ／分；実行時間＝６分；カラム温度＝２５℃。
O	機器＝Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ　ＨＰＬＣ；カラム＝Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８；カラム寸法＝１５０ｍｍ×３０ｍｍ×５μｍ；検出波長＝２５０ｎＭ；流量＝６０ｍＬ／分；実行時間＝８分；カラム温度＝２５℃。

表Ｆ．ＨＰＬＣ方法	
#	方法
P	カラム＝ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ；カラム寸法＝２５０ｍｍ×３０ｍｍ×１０μｍ；検出波長＝２５０ｎＭ；流量＝８０ｍＬ／分；実行時間＝８分；カラム温度＝２５℃
Q	機器＝Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ　ＨＰＬＣ；カラム＝Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８；カラム寸法＝７５×３０ｍｍ×３ｕｍ；検出波長＝２２０ｎｍ；流量＝２５ｍＬ／分；実行時間＝７分；カラム温度＝２５℃。
R	機器＝Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ　ＨＰＬＣ；カラム＝Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８；カラム寸法＝７５×３０ｍｍ×３ｕｍ；検出波長＝２２０ｎｍ；流量＝２５ｍＬ／分；実行時間＝７分；カラム温度＝２５℃。
S	機器＝Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ　ＨＰＬＣ；カラム＝Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８；カラム寸法＝１５０ｍｍ×３０ｍｍ×５μｍ；検出波長＝２５０ｎＭ；流量＝２５ｍＬ／分；実行時間＝７分；カラム温度＝２５℃。
T	カラム＝ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＡＰＫ　ＡＤ；カラム寸法＝２５０ｍｍ×３０ｍｍ×１０μｍ；流量＝７０ｍＬ／分；カラム温度＝３５℃。
U	機器＝Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ　ＨＰＬＣ；カラム＝Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８；カラム寸法＝２５０ｍｍ×５０ｍｍ×１０μｍ；検出波長＝２５０ｎＭ；流量＝６０ｍＬ／分；実行時間＝８分；カラム温度＝２５℃。

【０２４６】

中間体の調製

中間体Ａ．３－ブロモ－５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール



ＳＥＭ＝２－（トリメチルシリル）エトキシメチル；ＴＢＳ＝ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル；ｄｐｐｆ＝１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン；ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン；ＤＣＭ＝ジクロロメタン

工程１：３，５－ジブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール。テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）中の３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール（１０．０ｇ、４４ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（６０％、３．５ｇ

、８９ｍｍｏｌ）をゆっくり添加した。混合物を２０℃で３０分間撹拌し、次いで、２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（９．４ｍＬ、５３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を２５℃で１時間撹拌し、水（２００ｍＬ）の添加によってクエンチした。混合物を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、０～５％酢酸エチル：石油エーテル）によって残渣を精製して、３，５－ジブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール（１１．６ｇ、７３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ６．３８－６．３３（ｓ，１Ｈ），５．４５（ｓ，２Ｈ），３．６６－３．６２（ｍ，２Ｈ），０．９４－０．９０（ｍ，２Ｈ），０．００（ｓ，９Ｈ）。

【０２４７】

工程２：３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペント－２－エノン。１，４－ジオキサン（１５０ｍＬ）および水（３０ｍＬ）中の、３，５－ジブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール（７．５ｇ、２１ｍｍｏｌ）、３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）シクロペント－２－エノン（４．４ｇ、２１ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２０．９ｇ、６３ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロリド（１．５ｇ、２．２ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて１００℃で３０分間撹拌した。混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチル（４００ｍＬ）で希釈し、塩水（４００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、２０％酢酸エチル：石油エーテル）によって残渣を精製して、３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペント－２－エノン（３．６ｇ、４８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：３５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ６．７３（ｓ，１Ｈ），６．６６（ｓ，１Ｈ），５．５０（ｓ，２Ｈ），３．６８－３．６４（ｍ，２Ｈ），２．９９－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．５７－２．５５（ｍ，２Ｈ），０．９２－０．８８（ｍ，２Ｈ），０．００（ｓ，９Ｈ）。

【０２４８】

工程３：３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンタノン。テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）中の３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペント－２－エノン（３．０ｇ、８．４ｍｍｏｌ）およびロジウム（炭素上１０％、３．４ｇ、０．８４ｍｍｏｌ）の混合物を水素雰囲気下（１５ｐｓｉ）にて、周囲温度で２時間撹拌し、次いで、フィルタにかけた。ろ液を減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、０～２０％酢酸エチル：石油エーテル）によって残渣を精製して、３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンタノン（２．３ｇ、７６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ６．１７（ｓ，１Ｈ），５．４３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６０－３．５６（ｍ，３Ｈ），２．７４－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．０４－２．０２（ｍ，１Ｈ），０．９１－０．８７（ｍ，２Ｈ），０．００（ｓ，９Ｈ）。

【０２４９】

工程４：３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンタノール。テトラヒドロフラン（４０ｍＬ）中の３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンタノン（２．３ｇ、６．４ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下にて－７８℃で水素化トリ－ｓｅｃ－ブチルホウ素リチウム（テトラヒドロフラン中１

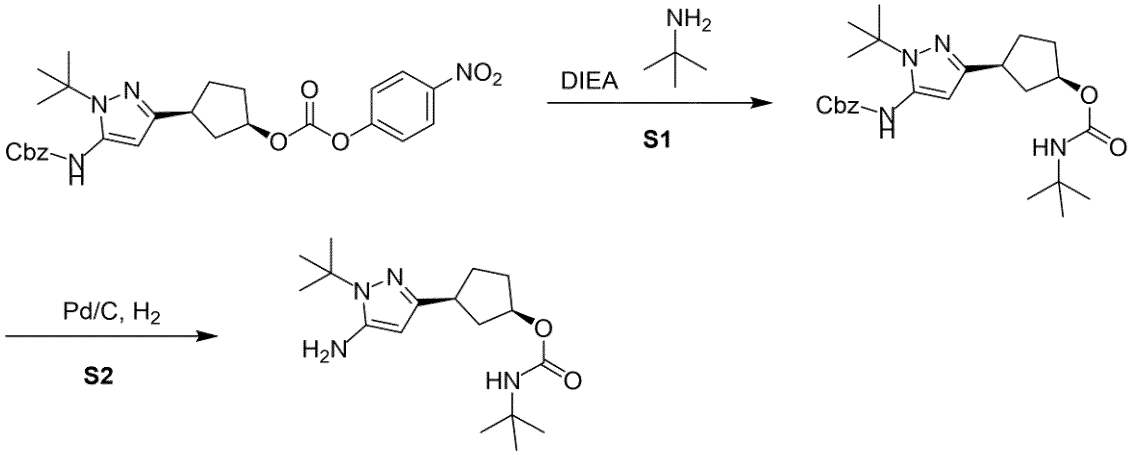
．０Ｍ、７．７ｍＬ、７．７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を－７８℃で２時間撹拌し、続いて水（５０ｍＬ）に注いだ。混合物を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、０～３０％酢酸エチル：石油エーテル）によって粗生成物を精製して、３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンタノール（２．１ｇ、９１％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：３６３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５０】

工程５：３－ブロモ－５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール。ジクロロメタン（３０ｍＬ）中の、３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンタノール（２．１ｇ、５．８ｍｍｏｌ）およびイミダゾール（１．６ｇ、２３ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン（１．３ｇ、８．７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、０～５％酢酸エチル：石油エーテル）によって残渣を精製して、３－ブロモ－５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール（２．３ｇ、８３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：４７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５１】

中間体Ｂ．（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート



Ｃｂｚ＝カルボキシベンジル；ＤＩＥＡ＝Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン

工程１：ベンジル（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）オキシ）－シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）カルバマート。出発材料、（４－ニトロフェニル）［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［５－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－１－ｔｅｒｔ－ブチルーピラゾル－３－イル］シクロペンチル］カーボナートは、国際公開第２０２１５７６５２号の実施例１に提供された手順に従って調製され得る。テトラヒドロフラン（４２０ｍＬ）中の（４－ニトロフェニル）［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［５－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－１－ｔｅｒｔ－ブチルーピラゾル－３－イル］シクロペンチル］カーボナート（６０ｇ、１１４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７４．２ｇ、５７４ｍｍｏｌ）および２－メチルプロパン－２－アミン（１０．９ｇ、１４９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、石油エーテル中３０％酢酸エチル）によって残渣を精製して、ベンジル（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）カルバマート

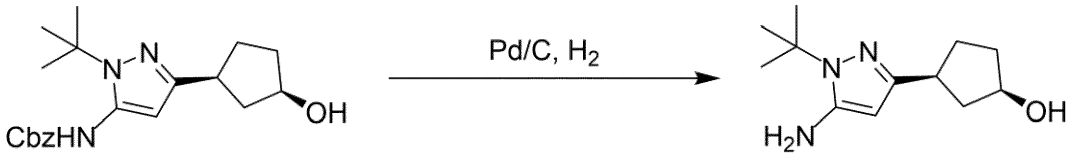
（９０ｇ、８４．９％）を得た。

【０２５２】

工程２：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート。テトラヒドロフラン（９０ｍＬ）および酢酸エチル（９０ｍＬ）中のベンジルベンジル（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）カルバマート（３０ｇ、６５．７ｍｍｏｌ）の溶液にパラジウム（炭素上１０％、５．５ｇ）を加えた。混合物を水素雰囲気下（１５ｐｓｉ）にて２５℃で１６時間撹拌し、フィルタにかけた。ろ液を減圧下で濃縮乾固して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート（１６ｇ、７４．１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ５．４６（ｓ，１Ｈ），５．０４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．０５－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．６５（ｍ，５Ｈ），１．６１（ｓ，９Ｈ），１．３６－１．２５（ｍ，９Ｈ）。

【０２５３】

中間体Ｃ．（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンタノール



Ｃｂｚ＝カルボキシベンジル

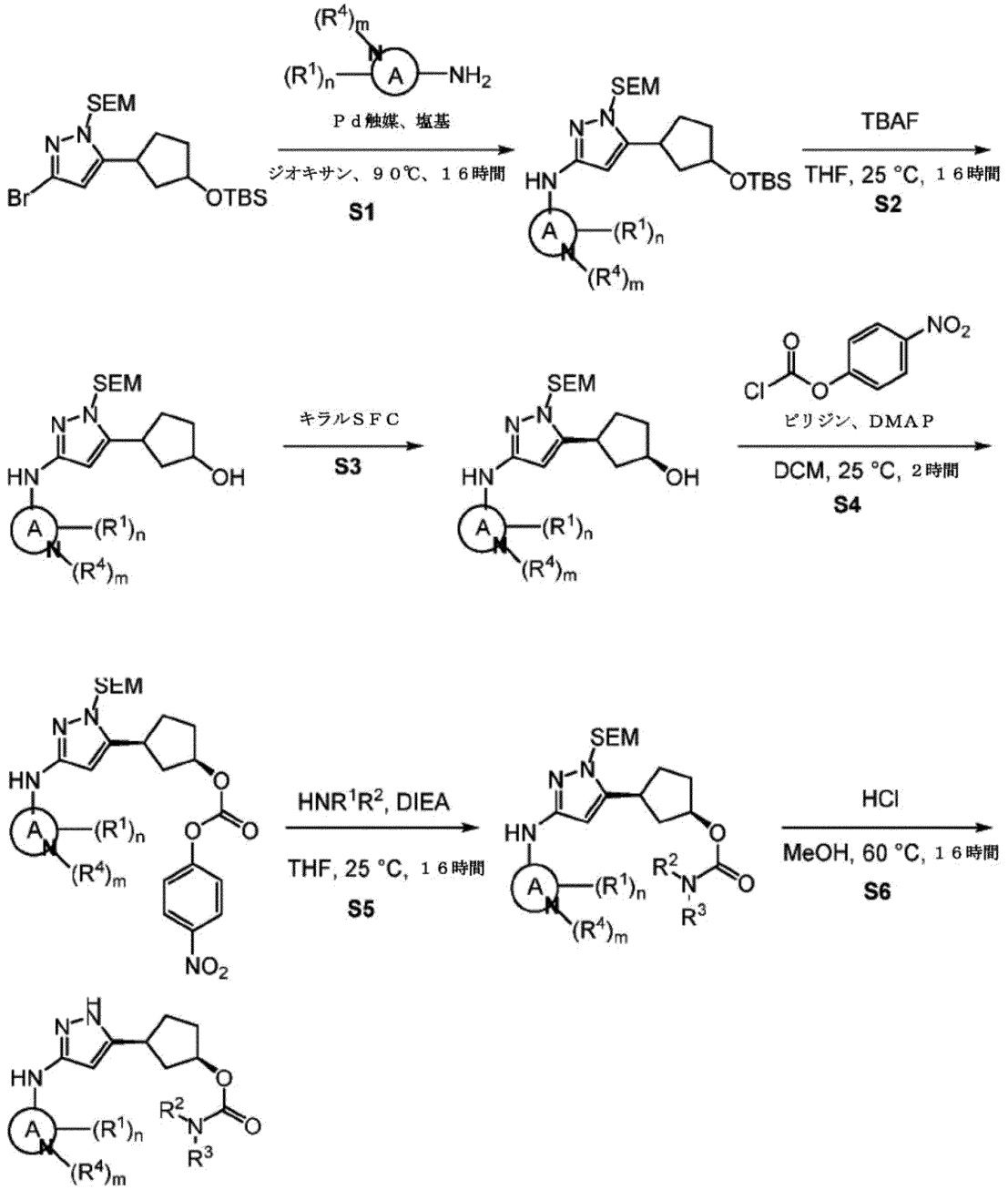
テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）および酢酸エチル（３０ｍＬ）中のベンジルＮ－［２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチル］ピラゾル－３－イル］カルバマート（５．０ｇ、１３．９９ｍｍｏｌ）の溶液にパラジウム（炭素上１０％、３．０ｇ）を添加した。混合物を水素雰囲気下（１５ｐｓｉ）にて２５℃で１６時間撹拌し、フィルタにかけた。ろ液を減圧下で濃縮乾固して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンタノール（３．０ｇ、９６％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，Ｍ／Ｚ）：２２４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５４】

一般的な手順および実施例

実施例２、２Ｌ、３Ｅ、４、４Ａ、４Ｋ、４Ｅのシクロペンタニル環の立体化学配置をＸ線結晶解析によって決定した。他のすべての実施例の立体配置は、類推によって割り当てた。

一般的手順１

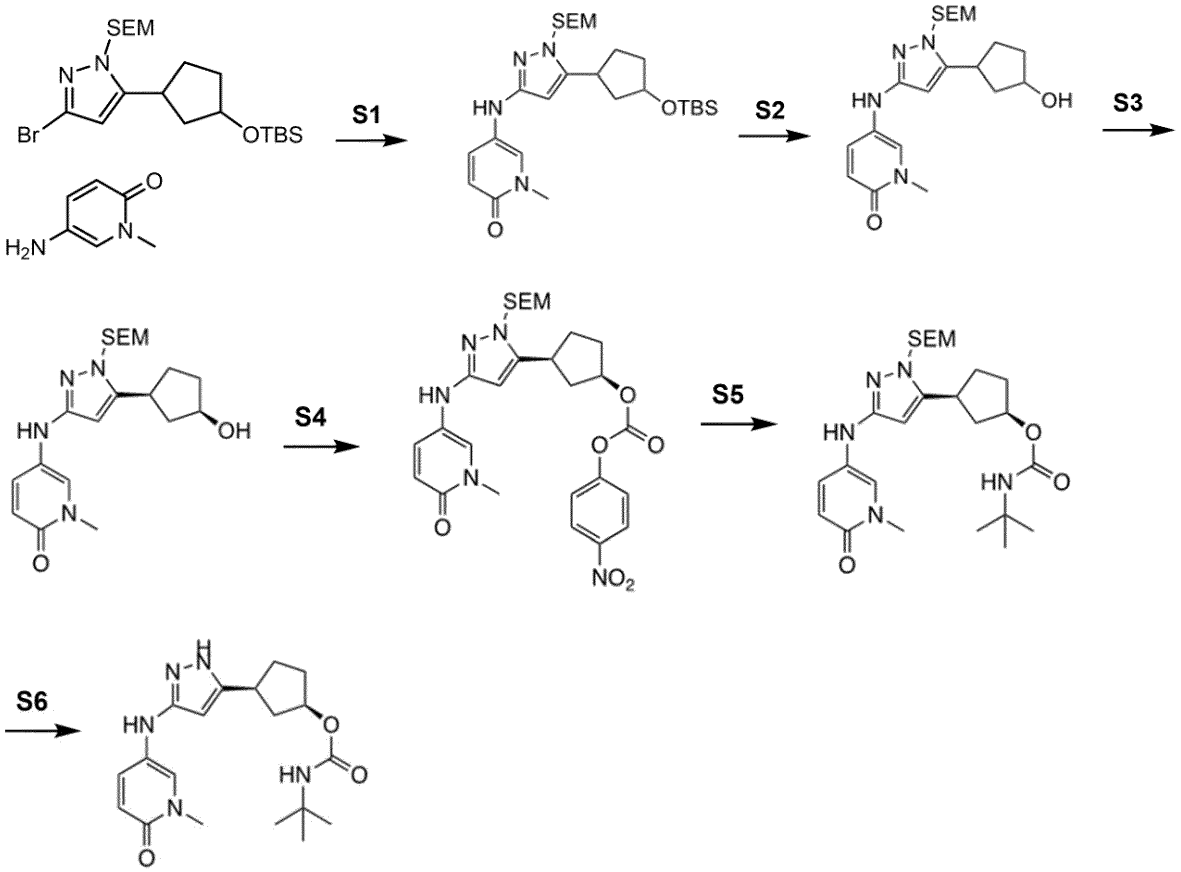


ＴＢＡＦ＝フッ化テトラブチルアンモニウム；ＤＭＡＰ＝４－ジメチルアミノピリジン；ＤＩＥＡ＝Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン；ＭｅＯＨ＝メタノール；ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン；キラルＳＦＣ＝キラル超臨界流体クロマトグラフィー；ＤＣＭ＝ジクロロメタン

【０２５５】

実施例１．（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート

下記の一般的手順１に従って表題化合物を調製した。



【０２５６】

工程１：５－（（５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）アミノ）－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン。１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の、［（２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホナート（１８０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、５－アミノ－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（５２２ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール（中間体Ａ）（１．００ｇ、２．１ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２１００ｍｇ、６．３ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて９０℃で１６時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、０～２％メタノール：酢酸エチル）によって残渣を精製し、５－（（５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）アミノ）－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（１．００ｇ、９２％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：５１９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５７】

工程２：５－（（５－（３－ヒドロキシシクロペンチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）アミノ）－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン。テトラヒドロフラン（１５ｍＬ）中の５－（（５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）アミノ）－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（１．０ｇ、１．９ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド（テトラヒドロフラン中１．０Ｍ、２．９ｍＬ、２．９ｍｍｏｌ）を添加し

た。反応物を２５℃で１６時間撹拌し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、０～５％メタノール：ジクロロメタン）によって残渣を精製して、５－（（５－（３－ヒドロキシシクロペンチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）アミノ）－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（７５０ｍｇ、９６％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：４０５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５８】

工程３：５－（（５－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）－メチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）アミノ）－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン。０．１％水酸化アンモニウム－３０％エタノール－二酸化炭素を用いた精製手順Ｆ（キラル超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ））によって、表題化合物とそのエナンチオマー（７５０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）を含有するラセミ混合物を精製して、５－（（５－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）アミノ）－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（ピーク１、保持時間＝４．９１２分）（２２０ｍｇ、２９％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，Ｍ／Ｚ）：４０５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５９】

工程４：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボナート。ジクロロメタン（４ｍＬ）中の５－（（５－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）アミノ）－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（１６０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）の溶液に、４－ニトロフェニルクロロホルマート（１９９ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）、ピリジン（０．１６ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）および４－ジメチルアミノピリジン（４．８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、０～５％メタノール：酢酸エチル）によって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボナート（９０ｍｇ、４０％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：５７０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２６０】

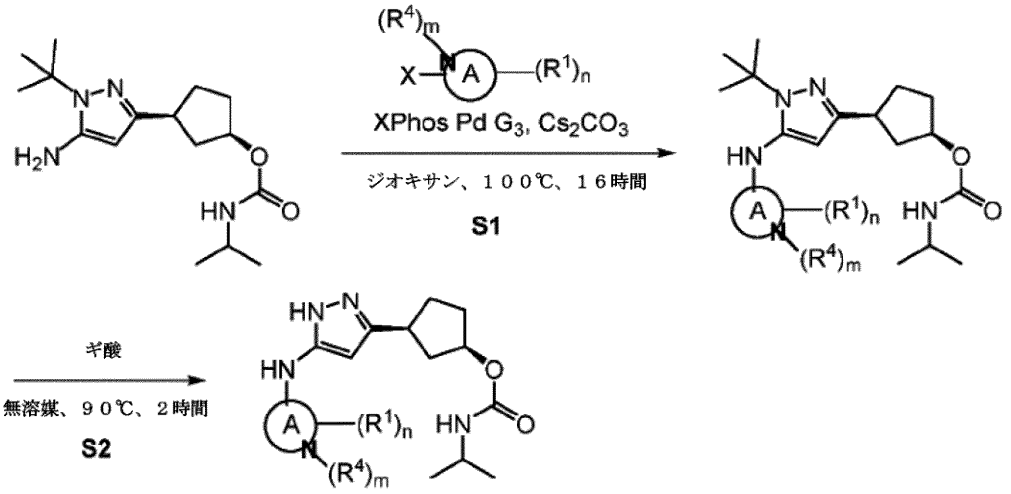
工程５：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート。テトラヒドロフラン（４ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボナート（９０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ、０．５ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルアミン（０．０２ｍＬ、０．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を２５℃で１６時間撹拌し、減圧下で濃縮した。分取薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）（１０％メタノール：酢酸エチル）によって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート（６０ｍｇ、７５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：５０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２６１】

工程６：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロ

ピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート。メタノール（５ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート（４０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の溶液に塩酸（メタノール中１．０Ｍ、２．０ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を６０℃で１６時間撹拌し、水酸化アンモニウム水溶液でｐＨ＝８に調整した。混合物を減圧下で濃縮した。水中の０．０５％水酸化アンモニウム－アセトニトリル（２８～５８％）を用いた精製手順Ａによって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート（５．９ｍｇ、１９％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，Ｍ／Ｚ）：３７４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．５９（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．３３－７．３０（ｍ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），６．３４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｓ，１Ｈ），４．９５（ｓ，１Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），３．０２－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．３８（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．５５（ｍ，３Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）。

一般的手順２

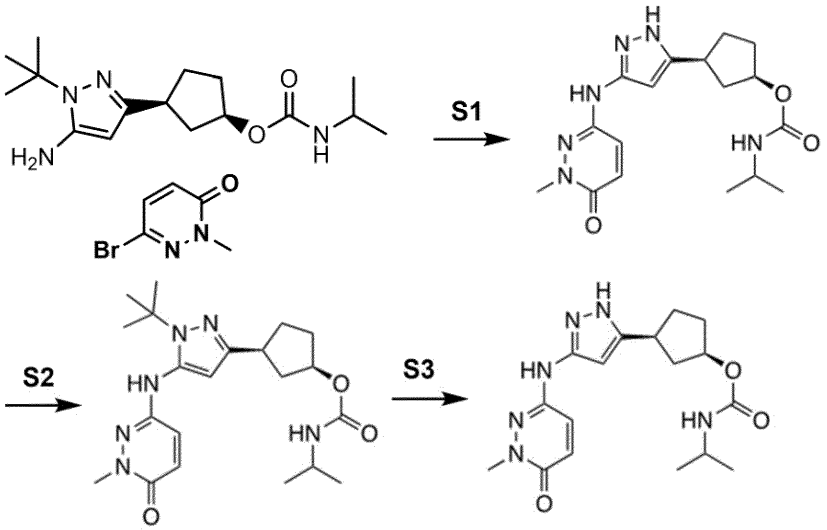


ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３＝（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホナート

【０２６２】

実施例２．（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート

下記の一般的手順２に従って表題化合物を調製した。



【０２６３】

工程１：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート。６－ブロモ－２－メチル－３（２Ｈ）－ピリダジノンは、国際公開第２０２１５７６５２号の実施例２に提供される手順に従って調製され得る。

【０２６４】

１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の、炭酸セシウム（１５８ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、［（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－アミノ－１－ｔｅｒｔ－ブチルピラゾル－３－イル）シクロペンチル］Ｎ－イソプロピルカルバマート（５０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、メタンスルホナート（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリ－イソプロピル－１，１’－ビフェニル）（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）（１４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）および６－ブロモ－２－メチル－３（２Ｈ）－ピリダジノン（６１ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の混合物を窒素雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌し、減圧下で濃縮した。分取薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）（酢酸エチル）によって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート（５３ｍｇ、８０％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：４１７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

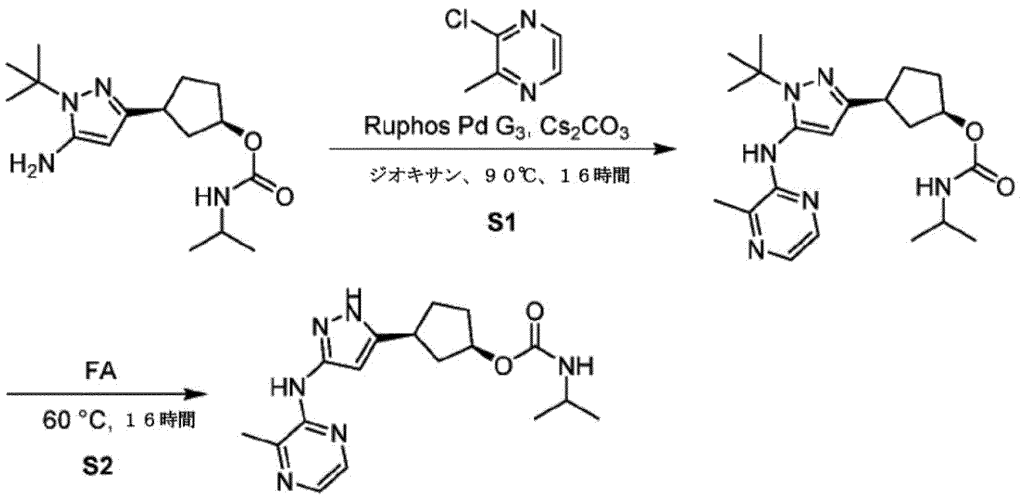
【０２６５】

工程２：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート。ギ酸（３．７ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート（８０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液を９０℃で２時間撹拌し、減圧下で濃縮した。水中の０．０５％水酸化アンモニウム－１０ｍＭ重炭酸アンモニウム－アセトニトリル（３０～６０％）を用いた精製手順Ｂによって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート（４０ｍｇ、５７％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：３６１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．９１（ｓ，１Ｈ），９．１８（ｓ，１Ｈ），７．３０－７．２８（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），６．２３（ｓ，１Ｈ），４．９９－４．９８（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．５２（ｓ，３Ｈ），３．３４－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．４７

－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。

【０２６６】

実施例２Ｔ：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（３－メチルピラジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート



工程１：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（３－メチルピラジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート。１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の、［（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－アミノ－１－ｔｅｒｔ－ブチルーピラゾル－３－イル）シクロペンチル］Ｎ－イソプロピルカルバマート（６０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、２－クロロ－３－メチルピラジン（３０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１９０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）およびメタンスルホナート（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジ－ｉ－プロポキシ－１，１’－ビフェニル）（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物を窒素雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌した。混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、次いで、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩水（１５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。分取ＴＬＣ（石油エーテル中１００％酢酸エチル）によって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（３－メチルピラジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート（８８ｍｇ、８６％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：４０１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２６７】

工程２：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（３－メチルピラジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート。ギ酸（３ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（３－メチルピラジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート（８８ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の溶液を９０℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、分取ＴＬＣ（石油エーテル中１００％酢酸エチル）によって精製して、粗生成物（３０ｍｇ）を得た。水中の０．０５％水酸化アンモニウムおよび１０ｍＭ重炭酸アンモニウム－アセトニトリル（３０～６０％）を用いた精製手順Ｓによって粗生成物を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（３－メチルピラジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート（６．９ｍｇ、９％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，Ｍ／Ｚ）：３４５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．０２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．５４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），６．９５－６．９４（ｍ，

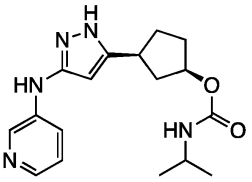
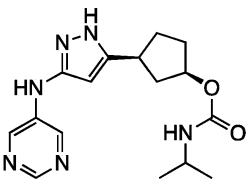
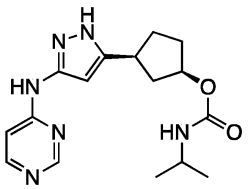
１Ｈ），６．３８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．００（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．５８－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．０５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．５０－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．０１－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６３（ｍ，３Ｈ），１．０２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，６Ｈ）．

【０２６８】

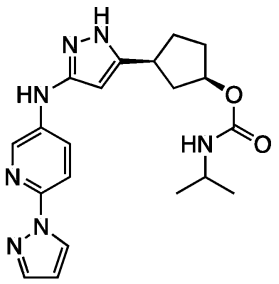
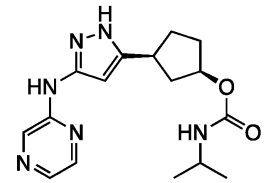
以下の表Ｇに示されているように、他の化合物は、一般的手順および実施例２に従って合成された。

【表Ｇ】

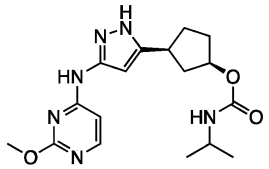
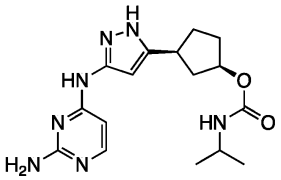
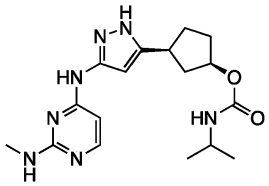
表Ｇ．一般的手順２および実施例２の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}Ｈ　ＮＭＲ	ＭＳ（ｍ／ｚ）
２Ａ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（ピリジン－３－イルアミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	３－ブロモピリジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ８．４１（ｓ，１Ｈ），７．９１－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．７４－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．２２（ｍ，１Ｈ），５．７８（ｓ，１Ｈ），５．０９（ｓ，１Ｈ），３．６９（ｓ，１Ｈ），３．１７－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．７８（ｍ，４Ｈ），１．１１－１．１０（ｍ，６Ｈ）。	３３０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
２Ｂ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（ピリミジン－５－イルアミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	５－ブロモ－ピリミジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．９２（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，２Ｈ），８．８１（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄ，*Ｊ*＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６６（ｄ，*Ｊ*＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｓ，１Ｈ），３．６０－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．０３－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｄ，*Ｊ*＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。	３３１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
２Ｃ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（ピリミジン－４－イルアミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	４－クロロ－ピリミジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，*ＤＭＳＯ－d_6*）δ１２．０８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．９２－９．５９（ｍ，１Ｈ），８．６４－８．４５（ｍ，１Ｈ），８．２４（ｄ，*Ｊ*＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３２－５．９１（ｍ，１Ｈ），５．１２－４．	３３１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

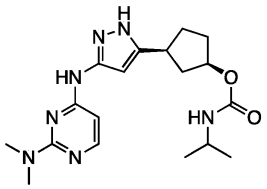
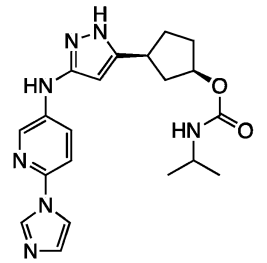
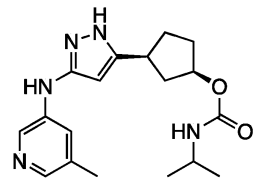
表Ｇ．一般的手順２および実施例２の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}Ｈ　ＮＭＲ	ＭＳ（ｍ／ｚ）
			８１（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．４５（ｍ，１Ｈ），３．３３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．１５－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．１６－１．５１（ｍ，５Ｈ），１．０３（ｄ，*Ｊ*＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）。	
２Ｄ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（６－（１*Ｈ*－ピラゾル－１－イル）ピリジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	５－ブロモ－２－（１*Ｈ*－ピラゾル－１－イル）－ピリジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－*ｄ*$_6$）δ１１．８３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，*Ｊ*＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），８．００（ｄｄ，*Ｊ*＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．７１（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｄ，*Ｊ*＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５６－６．４４（ｍ，１Ｈ），５．６５（ｓ，１Ｈ），５．００（ｂｒｓ，１Ｈ），３．５９－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６１（ｍ，３Ｈ），１．０３（ｄ，*Ｊ*＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。	３９６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
２Ｅ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（ピラジン－２－イルアミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	２－ヨードピラジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．３８（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），６．２８（ｓ，１Ｈ），５．０９（ｓ，１Ｈ），３．７３－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．１３（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．７７（ｍ，５Ｈ），１．１２（ｄ，*Ｊ*＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）。	３３１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

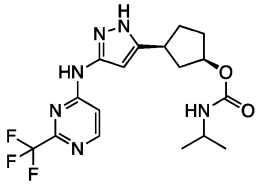
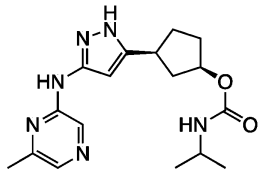
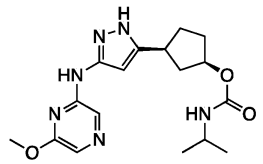
表Ｇ．一般的手順２および実施例２の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}Ｈ　ＮＭＲ	ＭＳ（ｍ／ｚ）
２Ｆ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（２－メトキシピリミジン－４－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	４－クロロ－２－メトキシ－ピリミジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．０５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．８３（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，*Ｊ*＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，*Ｊ*＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｓ，１Ｈ），６．２９（ｓ，１Ｈ），５．００（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．６０－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．０８－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．０３－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．０２（ｄ，*Ｊ*＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。	３６１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
２Ｇ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（２－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	４－クロロ－ピリミジン－２－アミン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ１１．９３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．３２（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，*Ｊ*＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，*Ｊ*＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．１５（ｓ，３Ｈ），４．９９（ｓ，１Ｈ），３．５７（ｄｄ，*Ｊ*＝１３．２，６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．４８（ｍ，１Ｈ），１．５４－２．０７（ｍ，４Ｈ），１．５４－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．０２（ｄ，*Ｊ*＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。	３４６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
２Ｈ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（２－（メチルアミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプ	４－クロロ－Ｎ－メチル－ピリミジン－２－アミン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ７．８１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．００－６．５９（ｍ，１Ｈ），５．０９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．５５－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．０６－３．２４（ｍ，１Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ），２．４５－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．７４－２．０１	３６０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

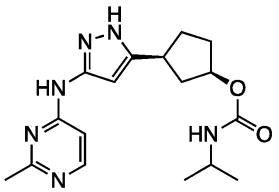
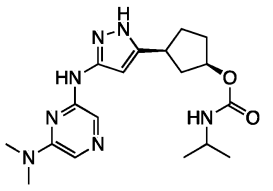
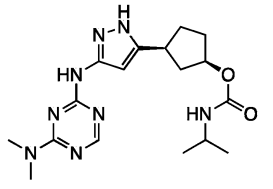
表G．一般的手順２および実施例２の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}H NMR	MS（m／z）
	ロピルカルバマート		（m，４H），１．１１（d，*J*＝６．０Hz，６H）。	
２I	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（２－（ジメチルアミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾール－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	２，４－ジクロロ－ピリミジン	^{1}H NMR（４００MHz，メタノール－d_4）δ７．８５（s，１H），６．４４（s，１H），６．１５（s，１H），５．０９（s，１H），３．７２－３．６４（m，１H），３．１５（s，６H），２．５６－２．５１（m，１H），２．１１－１．７９（m，５H），１．１６－１．０３（d，*J*＝６．４Hz，６H）。	３７４．３［M＋H］$^+$
２J	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（６－（１*H*－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾール－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	５－ブロモ－２－（１*H*－イミダゾル－１－イル）ピリジン	^{1}H NMR（４００MHz，DMSO－d_6）δ１１．８５（br s，１H），８．７７（s，１H），８．４７（s，１H），８．３４（s，１H），８．００（dd，*J*＝８．８，２．４Hz，１H），７．８０（s，１H），７．６１（d，*J*＝８．８Hz，１H），７．０７（s，１H），６．９６（d，*J*＝７．６Hz，１H），５．６４（d，*J*＝２．０Hz，１H），４．９９（br s，１H），３．６０－３．５６（m，１H），３．０７－３．０３（m，１H），２．４８－２．４２（m，１H），２．０３－１．８８（m，２H），１．７３－１．６０（m，３H），１．０３（d，*J*＝６．４Hz，６H）。	３９６．１［M＋H］$^+$
２K	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（５－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾール－５－イル）	３－ブロモ－５－メチルピリジン	^{1}H NMR（４００MHz，DMSO－d_6）δ８．４６（s，１H），８．３１（d，*J*＝２．４Hz，１H），８．１４（s，１H），７．７４（s，１H），７．６５（s，１H），６．９５－６．９３（m，１H），５．６２（s，１H），４．９９（s，１H），３．０５－３．０１	３４４．１［M＋H］$^+$

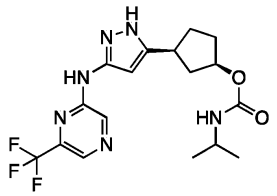
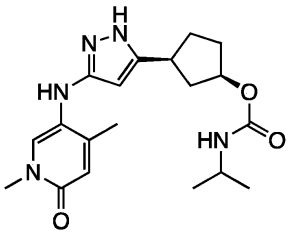
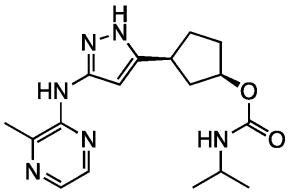
表Ｇ．一般的手順２および実施例２の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}Ｈ　ＮＭＲ	ＭＳ（ｍ／ｚ）
	シクロペンチルイソプロピルカルバマート		（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．０２－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．０３（ｄ，J＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。	
２Ｌ	 （１R，３S）－３－（３－（（２－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－１H－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	４－クロロ－２－（トリフルオロメチル）ピリミジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ８．３６（ｄ，J＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．３４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．７９－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．７３（ｍ，４Ｈ），１．１７－１．００（ｍ，６Ｈ）。	３９９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
２Ｍ	 （１R，３S）－３－（３－（（６－メチルピラジン－２－イル）アミノ）－１H－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	２－クロロ－６－メチルピラジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．７８－９．４８（ｍ，１Ｈ），８．４３－７．９１（ｍ，３Ｈ），６．３１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．８９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．２６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．８３（ｄ，J＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３５（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５９（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），２．４５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．２２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．０７（ｄ，J＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９８－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．１７（ｂｒ　ｓ，６Ｈ）。	３４５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
２Ｎ	 （１R，３S）－３－（３－（（６－メトキシピラジン－２－イル）ア	２－クロロ－６－メトキシ－ピラジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ７．９４（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），６．３５（ｓ，１Ｈ），５．１２（ｓ，１Ｈ），４．０１（ｓ，３Ｈ），３．７２－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．	３６１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

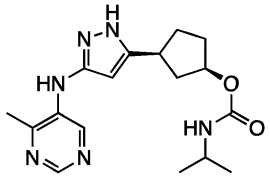
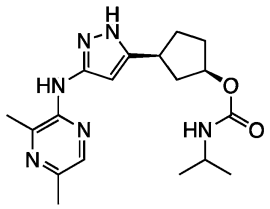
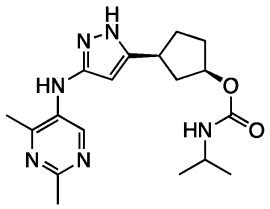
表Ｇ．一般的手順２および実施例２の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}H　NMR	MS（m／z）
	ミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート		２０（m，１H），２．６０－２．５６（m，１H），２．１８－１．８１（m，５H），１．１４－１．１１（m，６H）。	
２Ｏ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（２－メチルピリミジン－４－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	４－クロロ－２－メチルピリミジン	^{1}H　NMR（４００MHｚ，DMSO－d_6）δ８．２７（d，*J*＝７．２０Hｚ，１H），７．２６（ｓ，１H），６．５３（ｓ，１H），６．２５（ｓ，１H），５．１４－４．９９（m，１H），３．６３－３．５４（m，１H），３．１８－３．０９（m，１H），２．５７（ｓ，３H），２．０７－１．６４（m，６H），１．０６（d，*J*＝６．８０Hｚ，６H）。	３４５．１［M＋H］$^+$
２Ｐ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（６－（ジメチルアミノ）ピラジン－２－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	６－クロロ－*N*，*N*－ジメチルピラジン－２－アミン	^{1}H　NMR（４００MHｚ，CDCl$_3$）δ７．８９（ｂｒｓ，１H），７．３２（ｂｒｓ，１H），６．４５（ｂｒｓ，１H），５．３７－５．２２（m，２H），３．９０－３．７４（m，１H），３．４１－３．２５（m，１H），３．１９（ｓ，６H），２．５９－２．４３（m，１H），２．２９－２．１７（m，１H），２．０６－１．８１（m，４H），１．１４（d，*J*＝６．４Hｚ，６H）。	３７４．１［M＋H］$^+$
２Ｑ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（４－（ジメチルアミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	４－クロロ－*N*，*N*－ジメチル－１，３，５－トリアジン－２－アミン	^{1}H　NMR（４００MHｚ，メタノール－d_4）δ８．２９（ｓ，１H），６．３７（ｓ，１H），５．３３－５．２６（m，２H），３．８２（ｂｒ　ｓ，１H），３．４０－３．１３（m，７H），２．４６（ｂｒ　ｓ，１H），２．２１－２．１６（m，１H），２．０２－１．８６（m，４H），１．１６－１．１４（m，６H）。	３７５．１［M＋H］$^+$

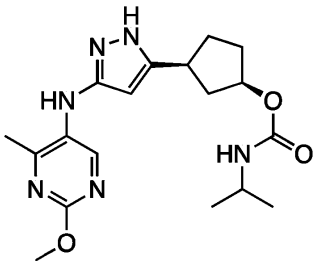
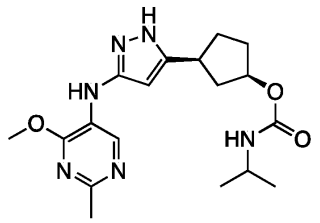
表Ｇ．一般的手順２および実施例２の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}Ｈ　ＮＭＲ	ＭＳ（ｍ／ｚ）
２Ｒ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（６－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	２－クロロ－６－（トリフルオロメチル）ピラジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ８．５９（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），６．４２（ｓ，１Ｈ），３．６９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．３２－３．２０（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．１４－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８８（ｍ，４Ｈ），１．１１－１．０９（ｍ，６Ｈ）。	３９９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
２Ｓ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（１，４－ジメチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	５－ブロモ－１，４－ジメチルピリジン－２（１*Ｈ*）－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ７．７１（ｓ，１Ｈ），６．４５（ｓ，１Ｈ），５．５７（ｓ，１Ｈ），５．０７（ｓ，１Ｈ），３．７１－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），３．１５－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．０７－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．７３（ｍ，３Ｈ），１．１１（ｄ，*Ｊ*＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。	３７４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
２Ｔ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（３－メチルピラジン－２－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	２－クロロ－３－メチルピラジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．０２（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），６．９５－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．３８（ｓ，１Ｈ），５．００（ｓ，１Ｈ），３．５８－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．１０－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．４５（ｍ，４Ｈ），２．０１－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６３（ｍ，３Ｈ），１．０２（ｄ，*Ｊ*＝５．６Ｈｚ，６Ｈ）。	３４５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

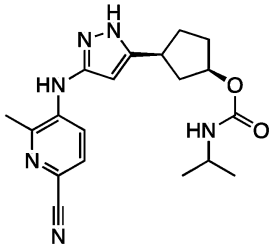
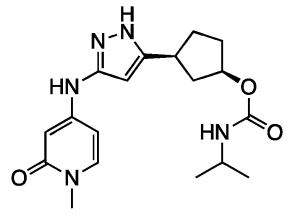
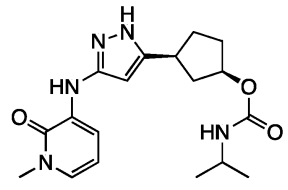
表Ｇ．一般的手順２および実施例２の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}Ｈ　ＮＭＲ	ＭＳ（ｍ／ｚ）
２Ｕ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（４－メチルピリミジン－５－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	５－ブロモ－４－メチルーピリミジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．９１（ｓ，１Ｈ），９．１９（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄ，*Ｊ*＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．７９（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．６０－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．０３－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．０２（ｄ，*Ｊ*＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。	３４５．１［Ｍ＋Ｈ］＋
２Ｖ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（３，５－ジメチルピラジン－２－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	２－クロロ－３，５－ジメチルーピラジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．８７（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄ，*Ｊ*＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．２６（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｓ，１Ｈ），３．６０－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．０１－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．０２（ｄ，*Ｊ*＝３．２Ｈｚ，６Ｈ）。	３５９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
２Ｗ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（２，４－ジメチルピリミジン－５－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾ	５－ブロモ－２，４－ジメチルーピリミジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．８２（ｓ，１Ｈ），９．０７（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），６．９５－６．９３（ｍ，１Ｈ），５．７３（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｓ，１Ｈ），３．５８－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．０５－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．	３５９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

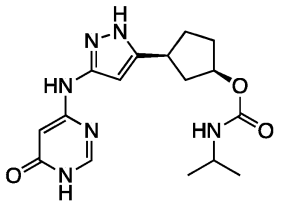
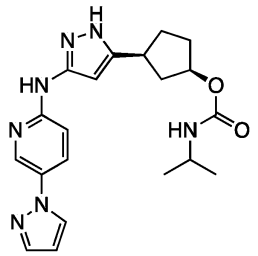
表Ｇ．一般的手順２および実施例２の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}Ｈ　ＮＭＲ	ＭＳ（ｍ／ｚ）
	ルー５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート		４４（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．０２－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．５８（ｍ，３Ｈ），１．０２（ｄ，J＝５．６Ｈｚ，６Ｈ）。	
２Ｘ	 （１R，３S）－３－（３－（（２－メトキシ－４－メチルピリミジン－５－イル）アミノ）－１H－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	５－ブロモ－２－メトキシ－４－メチルピリミジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．６９（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），６．９３－６．９１（ｍ，１Ｈ），５．６２（ｓ，１Ｈ），４．９８（ｓ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．５９－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．０６－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．００－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．０３－１．０１（ｍ，６Ｈ）。	３７５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
２Ｙ	 （１R，３S）－３－（３－（（４－メトキシ－２－メチルピリミジン－５－イル）アミノ）－１H－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	５－ブロモ－４－メトキシ－２－メチルピリミジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．８０（ｓ，１Ｈ），９．０７（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），６．９５－６．９４（ｍ，１Ｈ），５．７７（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｓ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．６０－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．３６－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．０１－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．６７（ｍ，３Ｈ），１．０４－１．０２（ｍ，１Ｈ）。	３７５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

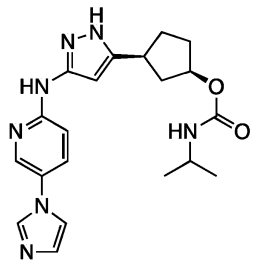
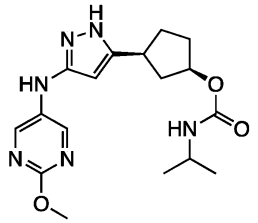
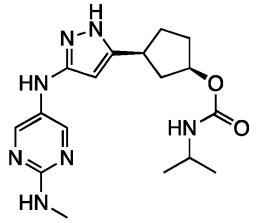
表Ｇ．一般的手順２および実施例２の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}Ｈ　ＮＭＲ	ＭＳ（ｍ／ｚ）
２Ｚ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（６－シアノ－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	５－ブロモ－６－メチル－ピコリノニトリル	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．１１（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，*Ｊ*＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｄ，*Ｊ*＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，*Ｊ*＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９１（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．６０－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．０９－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），２．４７－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．０４－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．０２（ｄ，*Ｊ*＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。	３６９．１［Ｍ＋Ｈ］＋
２ＡＡ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	４－ブロモ－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）１１．９９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄ，*Ｊ*＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，*Ｊ*＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．１０（ｄ，*Ｊ*＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．５８－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．２６（ｓ，３Ｈ），３．０６－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．０２－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．５８（ｍ，４Ｈ），１．０２（ｄ，*Ｊ*＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）。	３６０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
２ＢＢ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（１	３－ブロモ－１－メチルピリジン－２（１*Ｈ*）－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．７６（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．０４（ｄ，*Ｊ*＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，*Ｊ*＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．１８（ｔ，*Ｊ*＝７．２Ｈ	３６０．１［Ｍ＋Ｈ］＋

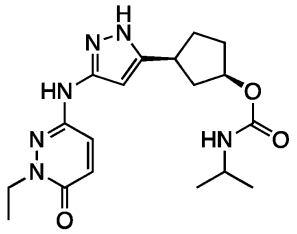
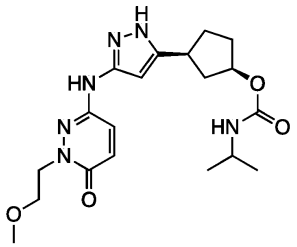
表G．一般的手順２および実施例２の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}H NMR	MS（m／z）
	－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート		z，１H），５．８６（s，１H），４．９９（ｂｒ　s，１H），３．６０－３．５６（m，１H），３．５０（s，３H），３．０４－３．００（m，１H），２．４５－２．４１（m，１H），２．０１－１．９８（m，１H），１．８９－１．８６（m，１H），１．７２－１．５８（m，３H），１．０３（d，*J*＝６．４Ｈｚ，６H）。	
２ＣＣ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	２－クロロ－５－（１*H*－ピラゾル－１－イル）ピリジン	^{1}H　NMR（４００MHｚ，DMSO－d_6）δ９．２６（s，１H），７．９１（s，１H），６．９３（d，１H），６．２３（s，１H），５．８１（s，１H），４．９９（s，１H），３．０５－３．０１（m，１H），１．９９－１．８６（m，２H），１．７２－１．５７（m，３H），１．０２（d，*J*＝６．４Ｈｚ，６H）。	３４７．１［M＋H］$^+$
２ＤＤ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（５－（１*H*－ピラゾル－１－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	Ｓ１および６－クロロピリミジン－４（３*H*）－オン	^{1}H　NMR（４００MHｚ，DMSO－d_6）δ１１．８６（ｂｒ　s，１H），９．３１（s，１H），８．５５（d，*J*＝２．４Ｈｚ，１H），８．３４（d，*J*＝２．０Ｈｚ，１H），７．９６（ｄｄ，*J*＝８．８，２．４Ｈｚ，１H），７．７０（s，１H），７．４１（d，*J*＝９．２Ｈｚ，１H），６．９６（d，*J*＝７．２Ｈｚ，１H），６．５１（s，１H），６．１３（s，１H），５．００（ｂｒ　s，１H），３．５９－３．５５（m，１H），３．０７－３．０３（m，１H），２．４８－２．４４（m，１H），２．０３－１．８８（m，２H），１．８０－１．６０（m，３H），１．０３（d，*J*＝６．４Ｈｚ，６H）。	３９６．１［M＋H］$^+$

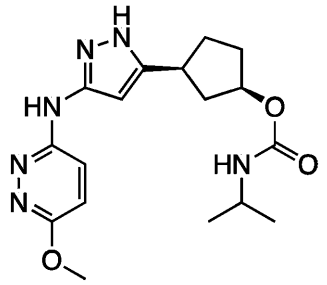
表Ｇ．一般的手順２および実施例２の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}Ｈ　ＮＭＲ	ＭＳ（ｍ／ｚ）
２ＥＥ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（５－（１*Ｈ*－イミダゾル－１－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	２－クロロ－５－（１*Ｈ*－イミダゾル－１－イル）ピリジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．８７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．３６（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，*Ｊ*＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，*Ｊ*＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄ，*Ｊ*＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄ，*Ｊ*＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．１５（ｓ，１Ｈ），５．００（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．６０－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．０５－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．０３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。	３９６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
２ＦＦ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（２－メトキシピリミジン－５－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	５－ブロモ－２－メトキシ－ピリミジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５７（ｓ，２Ｈ），５．０９－５．０８（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．７０－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．６６（ｍ，６Ｈ），１．１２－１．０９（ｍ，６Ｈ）。	３６１．１［Ｍ＋Ｈ］＋
２ＧＧ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（２－（メチルアミノ）ピリミジン－５－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル	５－ブロモ－Ｎ－メチル－ピリミジン－２－アミン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．６１－８．６０（ｍ，２Ｈ），５．７２－５．７０（ｍ，１Ｈ），４．５６－４．５１（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｓ，１Ｈ），３．１５－３．０１（ｍ，１Ｈ），３．００－２．９９（ｍ，３Ｈ），２．５６－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．１０（ｍ，１Ｈ），	３６０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

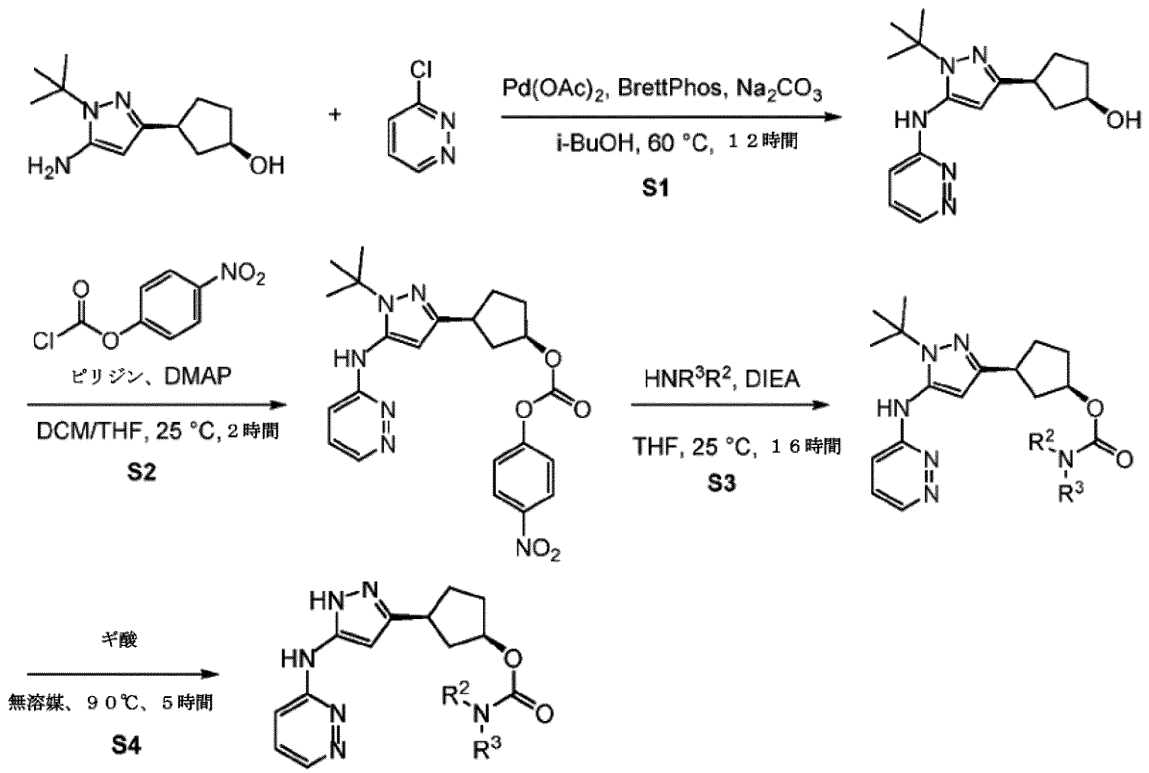
表Ｇ．一般的手順２および実施例２の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}Ｈ　ＮＭＲ	ＭＳ（ｍ／ｚ）
	－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート		１．９５－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．６４（ｍ，３Ｈ），１．３０－１．２９（ｍ，１Ｈ），１．１２（ｓ，６Ｈ）。	
２ＨＨ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	６－ブロモ－２－エチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ９．０３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０９（ｂｒｄ，*Ｊ*＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，*Ｊ*＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｂｒｓ，１Ｈ），５．６７（ｂｒｓ，１Ｈ），５．２７（ｂｒｓ，１Ｈ），４．２５（ｂｒｄ，*Ｊ*＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．８１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．３５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．２０－２．５４（ｍ，２Ｈ），１．８６－２．１４（ｍ，４Ｈ），１．４０（ｔ，*Ｊ*＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１５（ｂｒｄ，*Ｊ*＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。	３７５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
２ＩＩ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（１－（２－メトキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	６－ブロモ－２－（２－メトキシエチル）－ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ１０．４０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１８（ｄ，*Ｊ*＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，*Ｊ*＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），６．１７（ｓ，１Ｈ），５．９０（ｂｒ　ｄ，*Ｊ*＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．４８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．７３－３．９４（ｍ，３Ｈ），３．３８（ｓ，４Ｈ），２．１３－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｓ，１Ｈ），１．７７－２．１３（ｍ，４Ｈ），１．０５－１．２１（ｍ，６Ｈ）。	４０５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

表Ｇ．一般的手順２および実施例２の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}Ｈ　ＮＭＲ	ＭＳ（ｍ／ｚ）
２ＪＪ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（６－メトキシピリダジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾール－５－イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	３－ブロモ－６－メトキシピリダジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ７．６５－７．５７（ｄ，*Ｊ*＝３２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．０２（ｓ，１Ｈ），５．１１－５．１０（ｍ，１Ｈ），４．０４（ｓ，３Ｈ），３．７１－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．２１（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．１７－１．７７（ｍ，５Ｈ），１．１２－１．１０（ｍ，６Ｈ）。	３６１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

一般的手順３

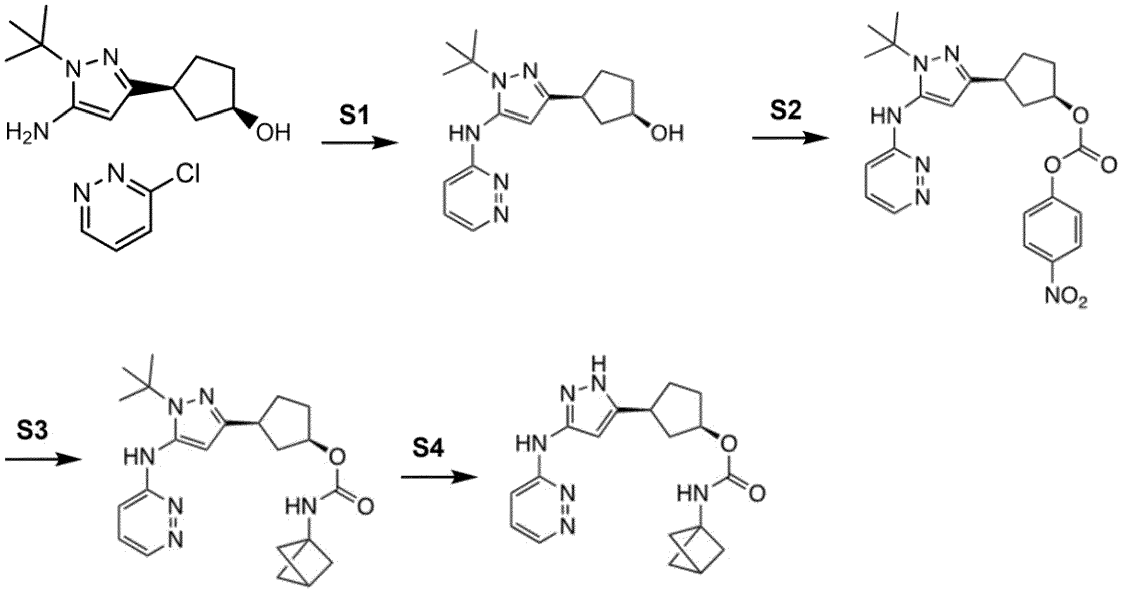


ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ＝２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル；Ａｃ＝アセチル；ｉＢｕＯＨ＝イソブチルアルコール；ＤＭＡＰ＝４－ジメチルアミノピリジン；ＤＣＭ＝ジクロロメタン；ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン；ＤＩＥＡ＝Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン

【０２６９】

実施例３：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート

下記の一般的手順３に従って表題化合物を調製した。



【０２７０】

工程１：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンタン－１－オール。イソブチルアルコール中の、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンタノール（中間体Ｃ）（２８．４ｇ、１２７ｍｍｏｌ）、３－クロロピリダジン塩酸塩（１６．０ｇ、１０６ｍｍｏｌ）、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリ－イソプロピル－１，１’ビフェニル（１１．４ｇ、２１．２ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（２．３８ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）および炭酸ナトリウム（３３．７ｇ、３１８ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、フィルタにかけた。ろ液を減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、１～２％メタノール：ジクロロメタン）によって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンタン－１－オール（２５．０ｇ、６５％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．６６（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．４０－７．３６（ｍ，１Ｈ），６．７５－６．７３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．９８（ｓ，１Ｈ），４．５８－４．５７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．１５－４．１４（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．４９（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．５１（ｍ，５Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）。

【０２７１】

工程２：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボナート。ジクロロメタン（１５ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－［１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－（ピリダジン－３－イルアミノ）ピラゾル－３－イル］シクロペンタノール（２．０ｇ、６．６ｍｍｏｌ）の溶液に、４－ニトロフェニルクロロホルマート（２．７ｇ、１３ｍｍｏｌ）、ピリジン（１．６ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）および４－ジメチルアミノピリジン（８１ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、０～６０％酢酸エチル：石油エーテル）によって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボナート（３．０ｇ、９７％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：４６７

．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０２７２】

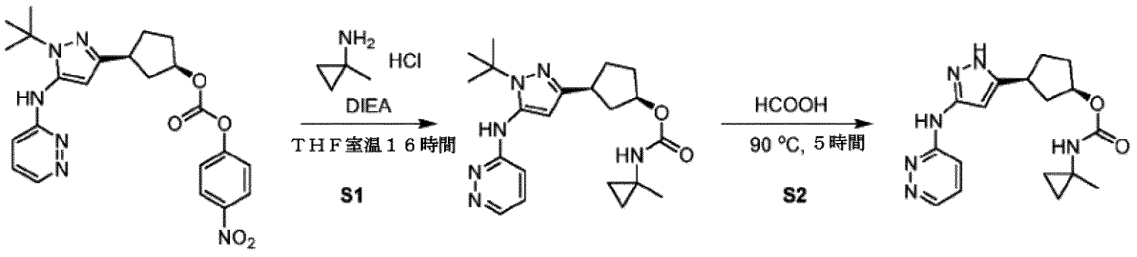
工程３：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート。テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボナート（４００ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．９０ｍＬ、５．１ｍｍｏｌ）およびビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－アミン塩酸塩（１５４ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌し、減圧下で濃縮した。分取薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）（酢酸エチル、Ｒｆ＝０．５）によって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－［１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－（ピリダジン－３－イルアミノ）ピラゾル－３－イル］シクロペンチル］Ｎ－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）カルバマート（１１０ｍｇ、３１％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：４１１．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０２７３】

工程４：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート。ギ酸（１０ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－［１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－（ピリダジン－３－イルアミノ）ピラゾル－３－イル］シクロペンチル］Ｎ－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）カルバマート（１１０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の溶液を９０℃で５時間撹拌し、減圧下で濃縮した。水中の０．０５％水酸化アンモニウムおよび１０ｍＭ炭酸水素アンモニウム－アセトニトリル（２０～５０％）を用いた精製手順Ｃによって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート（４０ｍｇ、４２％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：３５５．１［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．９５（ｓ，１Ｈ），９．５２（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３７（ｍ，１Ｈ），６．２０（ｓ，１Ｈ），５．００（ｓ，１Ｈ），３．０８－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３４（ｍ，２Ｈ），２．０７－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｓ，６Ｈ），１．８４－１．６０（ｍ，３Ｈ）。

【０２７４】

実施例３Ａ：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート



工程１：［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－（ピリダジン－３－イルアミノ）ピラゾル－３－イル］シクロペンチル］Ｎ－（１－メチルシクロプロピル）カルバマート。テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の、（４－ニトロフェニル）［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－（ピリダジン－３－イルアミノ）ピラゾル－３－イル］シクロペンチル］カーボナート（２８０ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．６３ｍＬ、３．６ｍｍｏｌ）および１－メチルシクロプロパンアミン塩酸塩（７７ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の溶液を２５℃で１６時間撹拌し

た。混合物を濃縮乾固し、酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、１Ｍ水酸化ナトリウム溶液（３０ｍＬ）、塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。分取ＴＬＣ（石油エーテル中１００％酢酸エチル、Ｒｆ＝０．４）によって残渣を精製して、［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－（ピリダジン－３－イルアミノ）ピラゾル－３－イル］シクロペンチル］Ｎ－（１－メチルシクロプロピル）カルバマート（３０ｍｇ、１３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，Ｍ／Ｚ）：３９９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２７５】

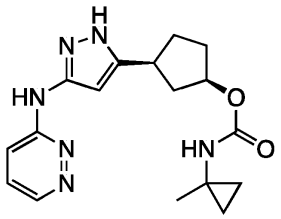
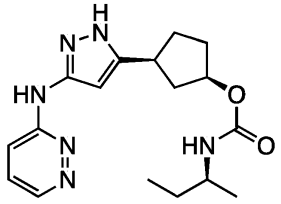
工程２：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート。ギ酸（５ｍＬ）中の［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－（ピリダジン－３－イルアミノ）ピラゾル－３－イル］シクロペンチル］Ｎ－（１－メチルシクロプロピル）カルバマート（３０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の溶液を９０℃で５時間撹拌した。混合物を濃縮してギ酸を除去し、水酸化アンモニウムの添加によってｐＨ＝８に調整した。水中の０．０５％水酸化アンモニウムおよび１０ｍＭ炭酸水素アンモニウム－アセトニトリル（１８～４８％）を用いて精製手順Ｑによって粗生成物を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート（９．８ｍｇ、３７％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：３４３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．９３（ｓ，１Ｈ），９．５１（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３６（ｍ，２Ｈ），６．２０（ｓ，１Ｈ），５．００（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．０５－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．２３（ｓ，３Ｈ），０．５９（ｂｒ ｓ，２Ｈ），０．４７（ｂｒ ｓ，２Ｈ）。

【０２７６】

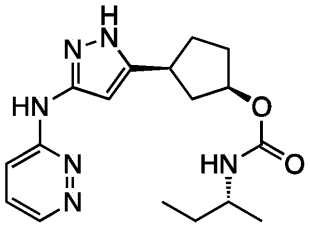
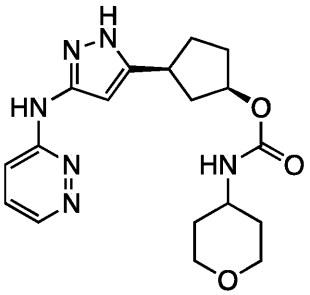
以下の表Ｈに示されているように、他の化合物は、一般的手順および実施例３に従って合成された。

【表Ｈ】

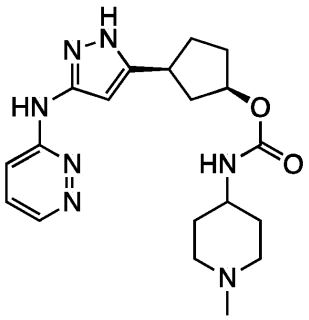
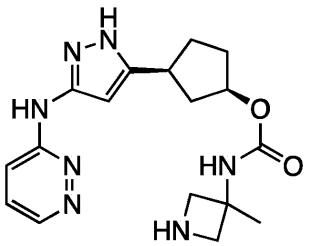
表H．一般的手順３および実施例３の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}H　NMR	ＭＳ（ｍ／ｚ）
３Ａ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート	１－メチルーシクロプロパンアミン塩酸塩	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．９３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．５１（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄ，*J*＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３６（ｍ，２Ｈ），６．２０（ｓ，１Ｈ），５．００（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．０５－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．５８（ｍ，３Ｈ），１．２３（ｓ，３Ｈ），０．５９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），０．４７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）。	３４３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$
３Ｂ*	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（（*S*）－ｓｅｃ－ブチル）カルバマート	ブタン－２－アミン塩酸塩	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．９５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．５３（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄ，*J*＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．３７（ｍ，１Ｈ），６．９１（ｄ，*J*＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２１（ｓ，１Ｈ），５．０１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．３９－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．５６（ｍ，３Ｈ），１．３７－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．００（ｄ，*J*＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．８２－０．７９（ｍ，３Ｈ）。	３４５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

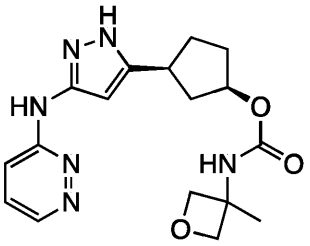
表H．一般的手順３および実施例３の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}H　NMR	MS（m／z）
３Ｃ*	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（（*R*）－ｓｅｃ－ブチル）カルバマート	ブタン－２－アミン塩酸塩	^{1}H　NMR（４００MHｚ，メタノール－d_4）δ８．５７（ｂｒ　ｓ，１H），７．４５（ｓ，２H），６．２９（ｓ，１H），５．１０（ｂｒ　ｓ，１H），３．５１－３．４７（m，１H），３．２０－３．１７（m，１H），２．５７－２．５２（m，１H），２．１４－２．０８（m，１H），１．９７－１．８１（m，４H），１．４３－１．３９（m，２H），１．０９（ｄ，*J*＝６．８Ｈｚ，３H），０．８６（ｔ，*J*＝７．２Ｈｚ，３H）。	３４５．１［M＋H］$^+$
３Ｄ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（テトラヒドロ－２*H*－ピラン－４－イル）カルバマート	テトラヒドロ－２H－ピラン－４－アミン	^{1}H　NMR（４００MHｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．９５（ｓ，１H），９．５３（ｓ，１H），８．５８（ｄ，*J*＝４．４Ｈｚ，１H），７．５１（ｓ，１H），７．４１－７．３７（m，１H），７．１４（ｄ，*J*＝７．８Ｈｚ，１H），６．２１（ｓ，１H），５．０２（ｓ，１H），３．８０－３．７８（m，２H），３．４７－３．４２（m，２H），３．３９－３．２７（m，２H），３．０８－３．０６（m，１H），２．０４－１．９０（m，２H），１．７５－１．６６（m，５H），１．３８－１．３６（m，２H）。	３７３．２［M＋H］$^+$

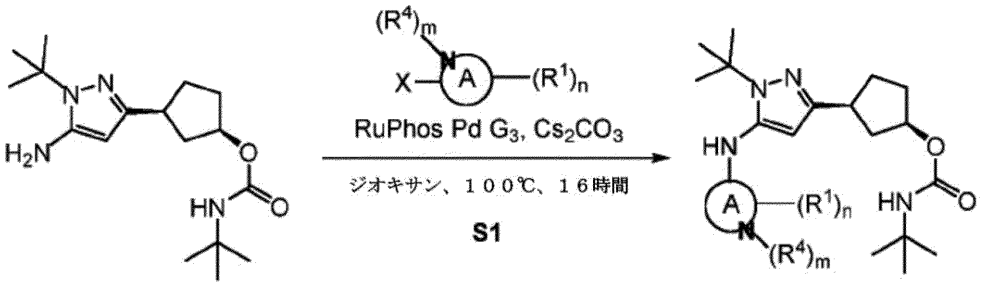
表H．一般的手順３および実施例３の化合物

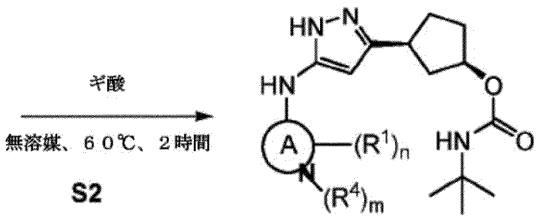
実施例	構造／名称	出発材料	^{1}H　NMR	MS（m／z）
３Ｅ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバマート	１－メチルーピペリジン－４－アミン	^{1}H　NMR（４００MHｚ，DMSO－d_6）δ１１．９４（ｂｒ　ｓ，１H），９．５３（ｓ，１H），８．５８（ｄ，*J*＝３．６Hｚ，１H），７．５２（ｄ，*J*＝８．０Hｚ，１H），７．４１－７．３７（ｍ，１H），７．０４（ｄ，*J*＝７．６Hｚ，１H），６．２０（ｓ，１H），５．０１（ｂｒ　ｓ，１H），３．２０（ｂｒ　ｓ，１H），３．１２－２．９７（ｍ，１H），２．６６－２．６１（ｍ，２H），２．４５－２．４１（ｍ，１H），２．１１（ｓ，３H），２．０４－１．９８（ｍ，１H），１．９６－１．８３（ｍ，３H），１．７４－１．６５（ｍ，５H），１．３９－１．３６（ｍ，２H）。	３８６．１［M＋H］$^+$
３Ｆ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（３－メチルアゼチジン－３－イル）カルバマート	ｔｅｒｔ－ブチル３－アミノ－３－メチルアゼチジン－１－カルボキシラート	^{1}H　NMR（４００MHｚ，メタノール－d_4）δ８．５８－８．５７（ｍ，１H），７．４７－７．４２（ｍ，２H），６．２９（ｂｒ　ｓ，１H），５．１５（ｂｒ　ｓ，１H），４．１７－４．０７（ｍ，２H），３．６５－３．６３（ｍ，２H），３．２２－３．２０（ｍ，１H），２．５７－２．５３（ｍ，１H），２．１５－２．０１（ｍ，１H），１．９７－１．８７（ｍ，４H），１．５３（ｓ，３H）。	３５７．８［M＋H］$^+$

表H．一般的手順３および実施例３の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}H　NMR	MS（m／z）
３Ｇ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（３－メチルオキセタン－３－イル）カルバマート	３－メチルオキセタン－３－アミン	^{1}H　NMR（４００MHｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．９５（ｓ，１H），９．５４（ｓ，１H），８．５９－８．５８（m，１H），７．６５－７．５０（m，２H），７．６１－７．３８（m，１H），７．４４－７．３５（m，１H），６．２０（ｓ，１H），５．０３－５．０１（m，１H），４．５６（ｓ，１H），４．２４－４．２３（m，１H），３．１１－３．０２（m，１H），２．４７－２．４１（m，１H），２．０４－２．０２（m，２H），１．７６－１．６４（m，３H），１．４７（ｓ，３H）。	３５９．０［M＋H］$^+$

＊実施例３Ｂ、３Ｃ：カルバマートＮ－置換基の立体化学配置を任意に割り当てた一般的手順４



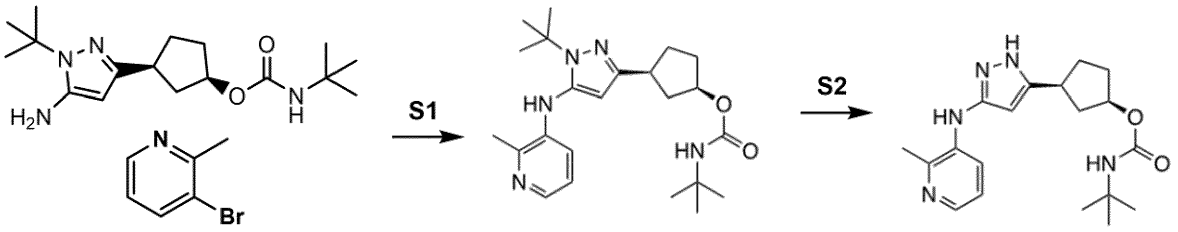


ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３＝（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホナート；ＴＢＳＣｌ＝ｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン

【０２７７】

実施例４：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート

下記の一般的手順４に従って表題化合物を調製した。



【０２７８】

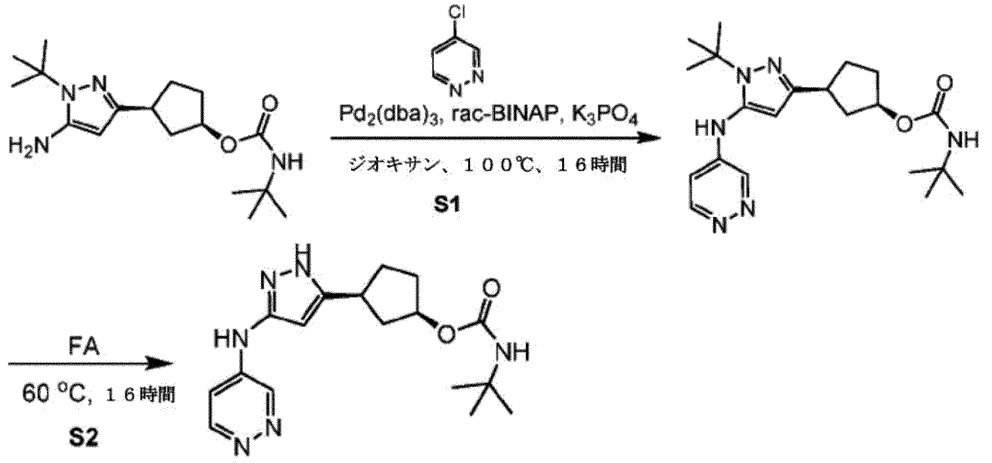
工程１：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート。１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート（中間体Ｂ）（２００ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－２－メチルピリジン（０．１４ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（６０６ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）および（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホナート（５２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の混合物を窒素雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、０～６０％酢酸エチル：石油エーテル）によって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－［１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（２－メチル－３－ピリジル）アミノ］ピラゾル－３－イル］シクロペンチル－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート（２００ｍｇ、７８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：４１４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２７９】

工程２：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート。ギ酸（５ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－［１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（２－メチル－３－ピリジル）アミノ］ピラゾル－３－イル］シクロペンチル－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート（２００ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の溶液を６０℃で１６時間撹拌し、減圧下で濃縮した。水中の０．２２５％ギ酸－アセトニトリル（１５～４５％）を用いた精製手順Ｄによって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（４－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート（４５ｍｇ、２６％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：３５８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．１１（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８３－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．０６－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），５．７７（ｓ，１Ｈ），４．９７（ｓ，１Ｈ），３．０８－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．０２－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．５８（ｍ，３Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）。

【０２８０】

実施例４Ｋ：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（ピリダジン－４－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート



工程１：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（ピリダジン－４－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート。１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート（２００ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、４－クロロピリダジン（８５ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（３９５ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）、２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（３９ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）およびトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（３４ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の混合物を窒素雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌した。反応物にメタノール（１０ｍＬ）を添加した。混合物をフィルタにかけ、ろ液を減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、ジクロロメタン中の０～１０％メタノール）によって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（ピリダジン－４－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート（７５ｍｇ、３０％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，Ｍ／Ｚ）：４０１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２８１】

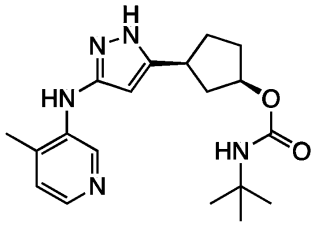
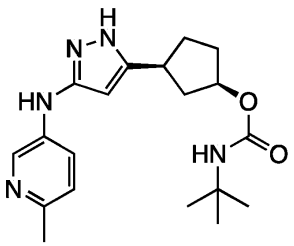
工程２：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（ピリダジン－４－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート。ギ酸（３ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（ピリダジン－４－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート（７５ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液を６０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮してギ酸を除去し、水－アセトニトリル（１１～４１％）中の０．２２５％ギ酸を用いた精製手順Ｏによって粗生成物を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（ピリダジン－４－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート（１３．１ｍｇ、１９．５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，Ｍ／Ｚ）：３４５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．１０（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．５６（ｍ，１Ｈ），６．７６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．７６（ｓ，１Ｈ），４．９７（ｓ，１Ｈ），３．１１－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．０３－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）。

【０２８２】

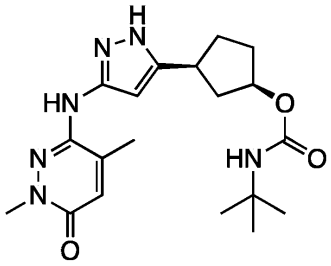
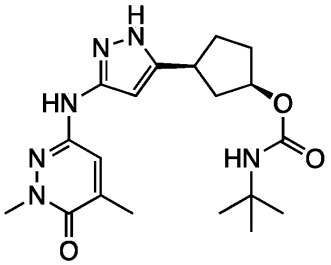
以下の表Ｉに示されているように、他の化合物は、一般的手順および実施例４に従って合成された。

【表Ｉ】

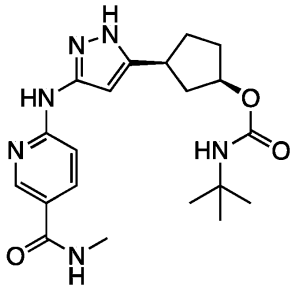
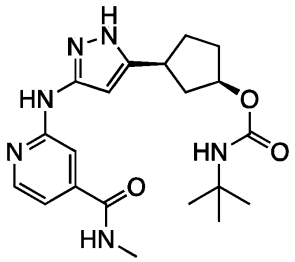
表Ｉ．一般的手順４および実施例４の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}Ｈ　ＮＭＲ	ＭＳ（ｍ／ｚ）
４Ａ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（４－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル　ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート	３－ブロモ－４－メチル－ピリジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．８６（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｓ，１Ｈ），７．８７－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），７．０６－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），５．７４（ｓ，１Ｈ），４．９７（ｓ，１Ｈ），３．０５－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．０２－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）．	３５８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
４Ｂ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（６－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル　ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート	５－ブロモ－２－メチル－ピリジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．７３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，*Ｊ*＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，*Ｊ*＝８．８，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，*Ｊ*＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），５．５９（ｓ，１Ｈ），４．９７（ｓ，１Ｈ），３．０４－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．０１－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）。	３５８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

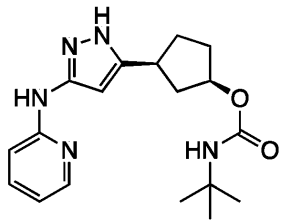
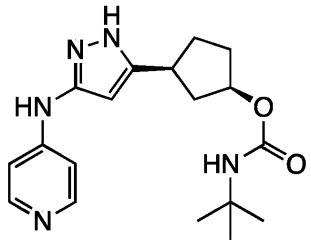
表Ｉ．一般的手順４および実施例４の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}H　NMR	MS（m／z）
４Ｃ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（１，４－ジメチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル　ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート	６－クロロ－２，５－ジメチルーピリダジン－３－オン	^{1}H　NMR（４００MHｚ、DMSO－d_6）δ１１．８９（ｓ，１H）８．１３（ｓ，１H），６．７３（ｓ，１H），６．７１－６．６６（m，１H），６．２１（ｓ，１H），５．０１－４．９３（m，１H），３．５１（ｓ，３H），３．０８－２．９８（m，１H），２．４５（m，１H），２．１８（d，*J*＝１．３Hｚ，３H），２．０６－１．９５（m，１H）１．９４－１．８３（m，１H），１、７８－１．６６（m，２H），１．６６－１．５６（m，１H），１．２０（ｓ，９H）。	３８９．２［M＋H］$^+$
４Ｄ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（１，５－ジメチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル　ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート	６－クロロ－２，４－ジメチルーピリダジン－３－オン	^{1}H　NMR（４００MHｚ，DMSO－d_6）δ１１．８５（ｓ，１H），９．０２（ｓ，１H），７．１５（ｓ，１H），６．７４（ｓ，１H），６．１９（ｓ，１H），４．９７（ｓ，１H），３．５３（ｓ，３H），３．０９－２．９７（m，１H），２．５０－２．３９（m，１H），２．０４（d，*J*＝１．３Hｚ，３H），２．０２－１．９４（m，１H），１．９４－１．８２（m，１H），１．７８－１．６５（m，２H），１．６３（m，１H），１．２０（ｓ，９H）。	３８９．２［M＋H］$^+$

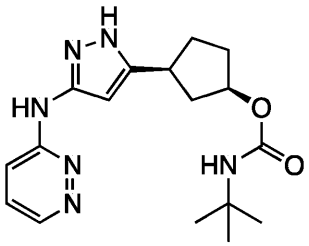
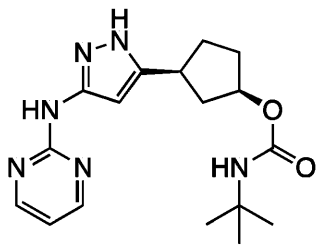
表Ｉ．一般的手順４および実施例４の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}H　NMR	MS（m／z）
４Ｅ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（５－（メチルカルバモイル）ピリジン－２－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル　ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート	６－クロロ－Ｎ－メチル－ニコチンアミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．９５（ｓ，１Ｈ），９．５３（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．２２－８．２１（ｍ，１Ｈ），７．９５－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．２３（ｍ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），６．１１（ｓ，１Ｈ），４．９８（ｓ，１Ｈ），３．０７－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．５０－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．２１（ｓ，９Ｈ）。	４０１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
４Ｆ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（４－（メチルカルバモイル）ピリジン－２－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル　ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート	２－クロロ－*N*－メチルイソニコチンアミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．８６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．２６（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，*J*＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｄ，*J*＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．１１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．９８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．０６－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．７６（ｄ，*J*＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．４５－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．２１（ｓ，９Ｈ）。	４０１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

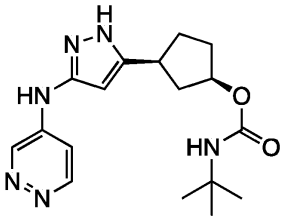
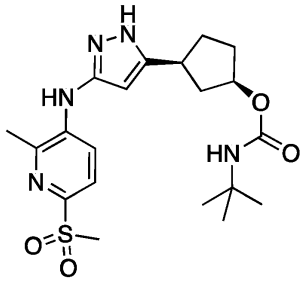
表Ｉ．一般的手順４および実施例４の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}Ｈ　ＮＭＲ	ＭＳ（ｍ／ｚ）
４Ｇ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（ピリジン－２－イルアミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル　ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート	２－クロロピリジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．０９（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），８．０９－８．０８（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．２１－７．１９（ｍ，１Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），６．６８－６．６５（ｍ，１Ｈ），６．０７（ｓ，１Ｈ），４．９７（ｓ，１Ｈ），３．０４－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．７８（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）。	３４４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
４Ｈ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（ピリジン－４－イルアミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル　ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート	４－ブロモ－ピリジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．９６（ｓ，１Ｈ），８．９５（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，*Ｊ*＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１９（ｄ，*Ｊ*＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），５．７１（ｓ，１Ｈ），４．９７（ｓ，１Ｈ），３．０９－３．００（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．４４（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）。	３４４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

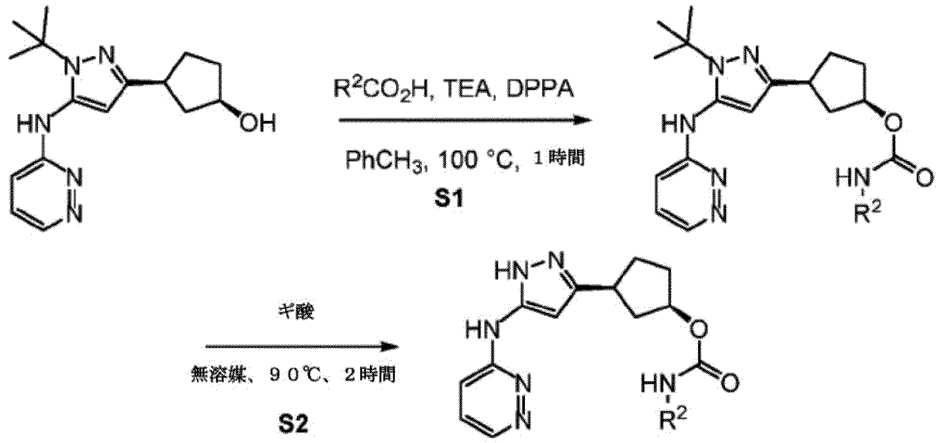
表Ｉ．一般的手順４および実施例４の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}H　NMR	MS（m／z）
４Ｉ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル　ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート	３－クロロピリダジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．５３（ｓ，１Ｈ），８．５８－８．５７（ｍ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．５１－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３７（ｍ，１Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），６．１９（ｓ，１Ｈ），４．９７（ｂｒｓ，１Ｈ），３．０９－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．７３－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）。	３４５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
４Ｊ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリミジン－２－イルアミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル　ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート	２－クロロピリミジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．５９（ｓ，１Ｈ），８．４１－８．３６（ｍ，２Ｈ），６．７７－６．７５（ｍ，２Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），４．９７（ｓ，１Ｈ），３．０３－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．６１（ｍ，３Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）．	３４５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

表Ｉ．一般的手順４および実施例４の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}H　NMR	MS（m／z）
４Ｋ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリダジン－４－イルアミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート	４－クロロピリダジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，*Ｊ*＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄｄ，*Ｊ*＝６．０，２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．７６（ｓ，１Ｈ），４．９７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．１１－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．０４－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）。	３４５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$
４Ｌ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（２－メチル－６－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート	３－ブロモ－２－メチル－６－（メチルスルホニル）ピリジンから一般的手順４によって調製	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．０７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，*Ｊ*＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，*Ｊ*＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），５．９０（ｓ，１Ｈ），４．９８（ｓ，１Ｈ），３．１３（ｓ，３Ｈ），３．０９－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．５０（ｍ，３Ｈ），２．０４－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）。	４３６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

一般的手順５

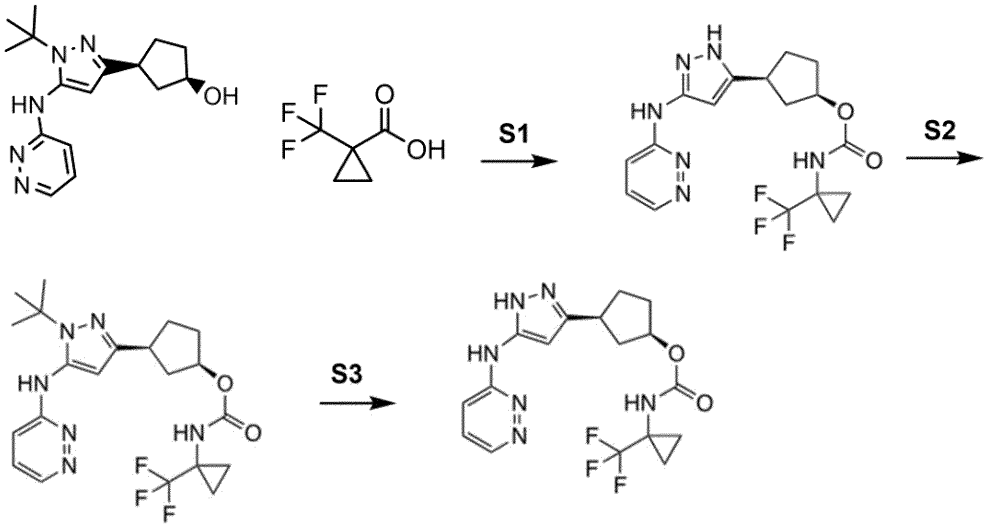


ＤＰＰＡ＝ジフェニルホスホリルアジド；ＴＥＡ＝トリメチルアミン；ＰｈＣＨ$_3$＝トルエン

【０２８３】

実施例５：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）カルバマート

下記の一般的手順５に従って表題化合物を調製した。



【０２８４】

工程１：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）カルバマート。トルエン（５ｍＬ）中の、１－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボン酸（１００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．１１ｍＬ、０．７８ｍｍｏｌ）およびジフェニルホスホリルアジド（０．１５ｍＬ、０．７１ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で１時間加熱し、続いて（１Ｒ，３Ｓ）－３－［１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－（ピリダジン－３－イルアミノ）ピラゾル－３－イル］シクロペンタノール（実施例２、工程３の方法によって調製された）（３９１ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１００℃でさらに１６時間撹拌し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、０～６０％酢酸エチル：石油エーテル）によって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）カルバマート（１２０ｍｇ

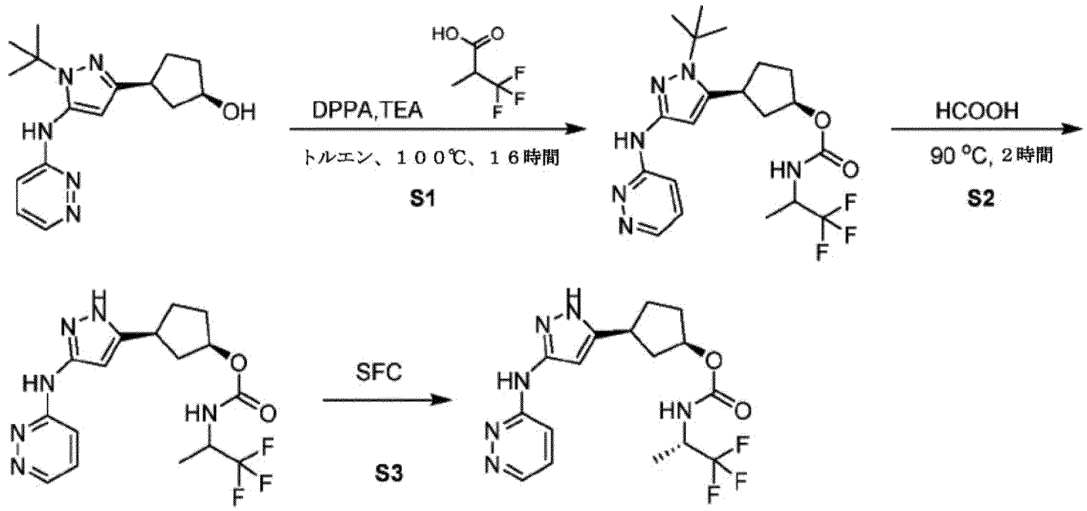
、４１％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：４５３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２８５】

工程２：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）カルバマート。ギ酸（２ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）カルバマート（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の溶液を９０℃で２時間撹拌し、減圧下で濃縮した。水中の０．２２５％ギ酸－アセトニトリル（２０～４５％）を用いた精製手順Ｄによって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）カルバマート（３０ｍｇ、３４％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：３９７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．００（ｓ，１Ｈ），９．５３（ｓ，１Ｈ），８．５９－８．５８（ｍ，１Ｈ），８．１６－８．１１（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３７（ｍ，１Ｈ），６．１９（ｓ，１Ｈ），５．０３（ｓ，１Ｈ），３．０８－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．６１（ｍ，３Ｈ），１．２０－１．１８（ｍ，２Ｈ），１．１７－１．０３（ｍ，２Ｈ）。

【０２８６】

実施例５Ａ：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバマート



工程１：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバマート。トルエン（５ｍＬ）中の、３，３，３－トリフルオロ－２－メチル－プロパン酸（１５０ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．１８ｍＬ、１．２７ｍｍｏｌ）およびジフェニルホスホリルアジド（０．２５ｍＬ、１．１６ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で１時間加熱し、続いて（１Ｒ，３Ｓ）－３－［１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－（ピリダジン－３－イルアミノ）ピラゾル－３－イル］シクロペンタノール（３１８ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１００℃でさらに１６時間撹拌し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、石油エーテル中０～１０％酢酸エチル）によって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバマート（１３０ｍｇ、２８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，

Ｍ／Ｚ）：４４１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２８７】

工程２：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバマート。ギ酸（２．６７ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバマート（１３０ｍｇ、０．３０００ｍｍｏｌ）の溶液を９０℃で２時間撹拌した。濃縮した後、水酸化アンモニウムの添加によって残渣をｐＨ＝８に調整した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、ジクロロメタン中の０～６％メタノール）によって粗生成物を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバマート（８０ｍｇ、７１％）を得たＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ、Ｍ／Ｚ）：３８５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２８８】

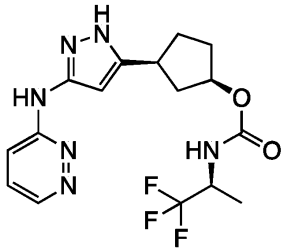
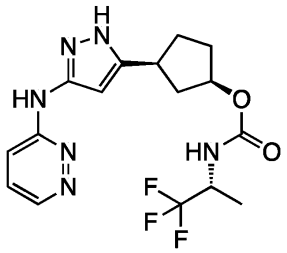
工程３：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバマート。０．１％水酸化アンモニウム－４０％エタノール－二酸化炭素を用いる精製手順Ｔ（ＳＦＣ分離）によって表題化合物（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバマート（８０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバマート（２５．５ｍｇ、３１％）（ピーク１、保持時間＝４．４５４分）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，Ｍ／Ｚ）：３８５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．９７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．５３（ｓ，１Ｈ），８．５９－８．５８（ｍ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３８（ｍ，１Ｈ），６．２１（ｓ，１Ｈ），５．０７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．２９－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．０９－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６２（ｍ，３Ｈ）．１．２２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２８９】

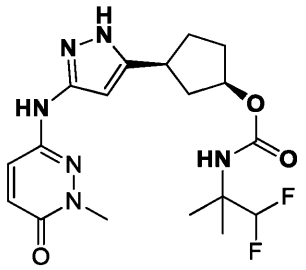
以下の表Ｊに示されているように、他の化合物は、一般的手順および実施例５に従って合成された。

【表Ｊ】

表Ｊ．一般的手順５および実施例５の化合物

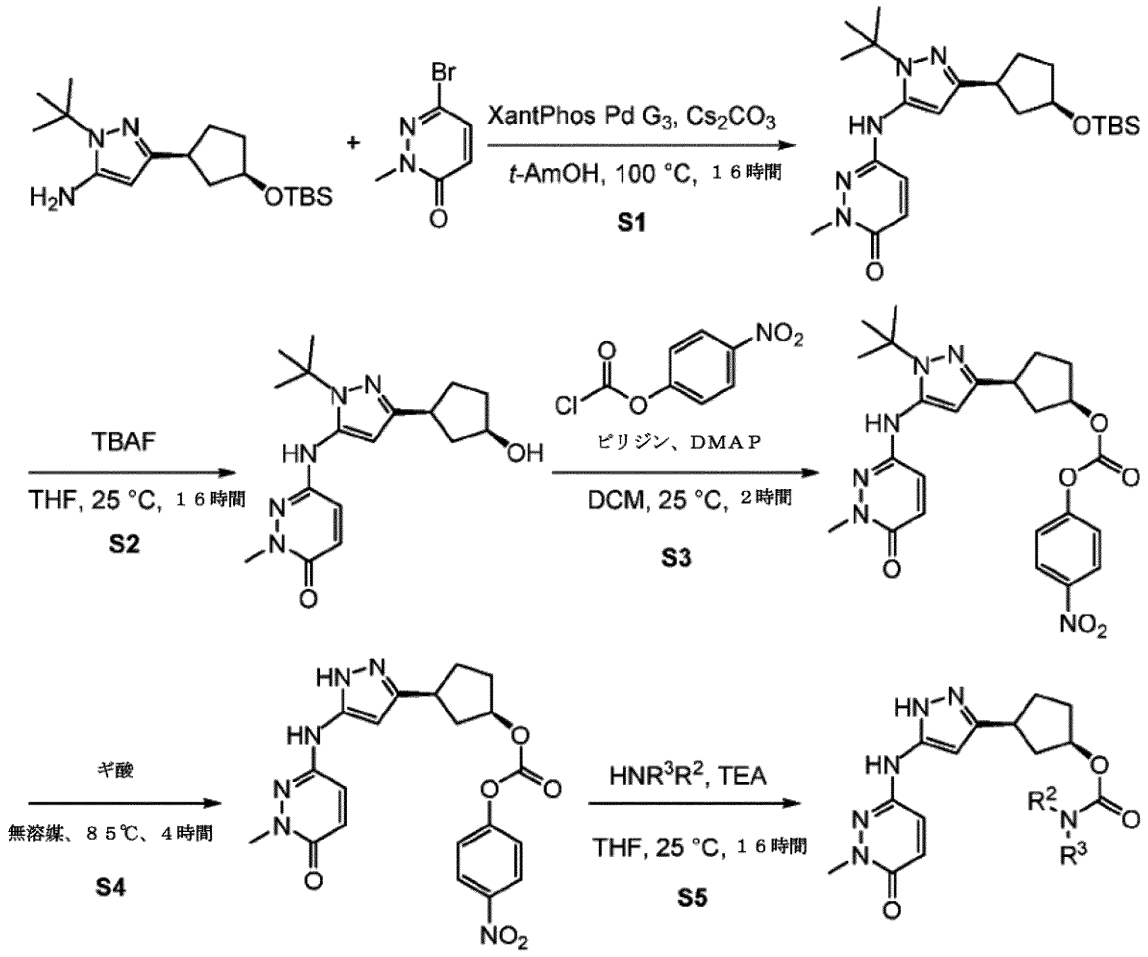
実施例	構造／名称	出発材料	^{1}Ｈ　ＮＭＲ	ＭＳ（ｍ／ｚ）
５Ａ*	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（（*S*）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバマート	３，３，３－トリフルオロ－２－メチループロパン酸	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．９７（ｓ，１Ｈ），９．５３（ｓ，１Ｈ），８．５９－８．５８（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３８（ｍ，１Ｈ），６．２１（ｓ，１Ｈ），５．０７－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．０９－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６２（ｍ，３Ｈ），１．２２（ｄ，*J*＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。	３８５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$
５Ｂ*	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（（*R*）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバマート	３，３，３－トリフルオロ－２－メチループロパン酸	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．９６（ｓ，１Ｈ），９．５３（ｓ，１Ｈ），８．５９－８．５８（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３７（ｍ，１Ｈ），６．２１（ｓ，１Ｈ），５．０７－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．１２－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６５（ｍ，３Ｈ），１．２１（ｄ，*J*＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）.	３８５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

表Ｊ．一般的手順５および実施例５の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}H　NMR	MS（m／z）
５Ｃ	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１，１－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）カルバマート	３，３－ジフルオロ－２，２－ジメチルプロパン酸	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．９３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．２１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．３２－７．２７（ｍ，２Ｈ），６．８４－６．８２（ｍ，１Ｈ），６．３４－６．０５（ｍ，２Ｈ），５．０（ｓ，１Ｈ），３．５２（ｓ，３Ｈ），３．０７－３．０（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．０－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６２（ｍ，３Ｈ），１．２３（ｓ，６Ｈ）．	４１１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

＊実施例５Ａ、５Ｂ：任意に割り当てられたカルバマートＮ－置換基の立体化学配置

一般的手順６

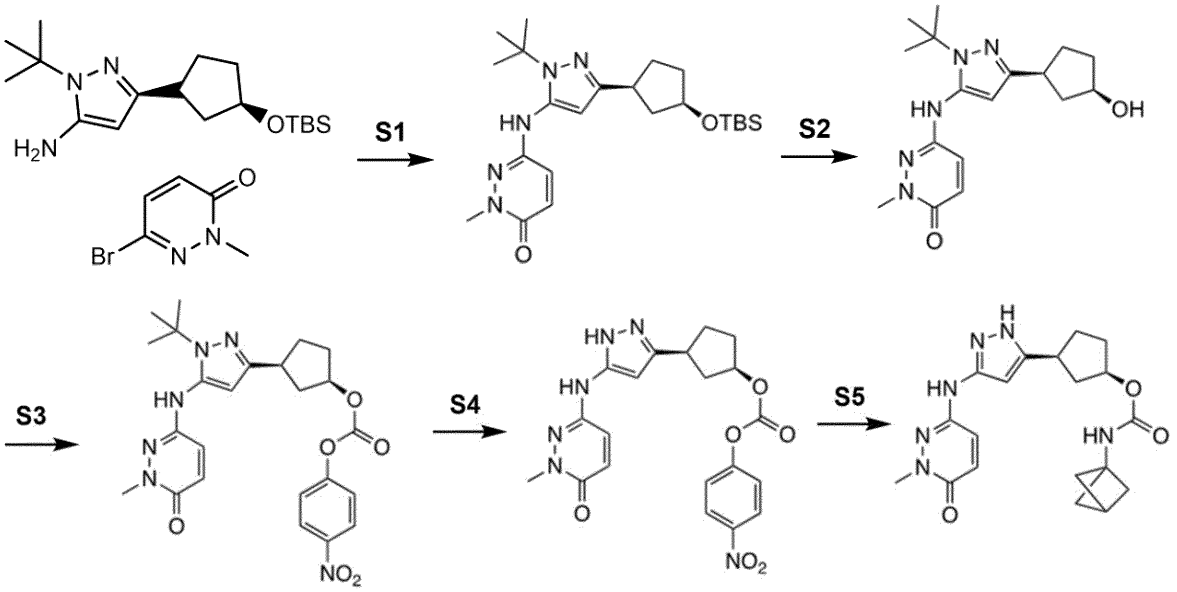


ＴＢＡＦ＝フッ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム；ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン；ＴＢＳ＝ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル；ＤＣＭ＝ジクロロメタン；ＴＥＡ＝トリメチルアミン；ＤＭＡＰ＝４－ジメチルアミノピリジン；ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３＝［（４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホナート；ｔ－ＡｍＯＨ＝ｔｅｒｔアミルアルコール（２－メチルブタン－２－オール）

【０２９０】

実施例６：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート

下記の一般的手順６に従って表題化合物を調製した。



【０２９１】

工程１：６－（（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）アミノ）－２－メチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン。６－ブロモ－２－メチル－３（２Ｈ）－ピリダジノンは、国際公開第２０２１５７６５２号の実施例１１に提供される手順に従って調製され得る。

【０２９２】

２－メチル－２－ブタノール（２０ｍＬ）中の、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－アミン（１．３８ｇ、４．１ｍｍｏｌ）、６－ブロモ－２－メチル－３（２Ｈ）－ピリダジノン（９７５ｍｇ、４．９ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（３．９９ｇ、１２ｍｍｏｌ）および［（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）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホナート（８１５ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、０～５０％（２５％メタノール：７５％酢酸イソプロピル）：ヘプタン）によって残渣を精製して、６－（（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）アミノ）－２－メチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（８５４ｍｇ、４７％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：４４６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９３】

工程２：６－（（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）アミノ）－２－メチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン。テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の６－（（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）アミノ）－２－メチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（８５４ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド（テトラヒドロフラン中１．０Ｍ、２．３ｍＬ、２．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を２５℃で１６時間撹拌し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、０～７０％（２５％メタノール：７５％酢酸イソプロピル）：ヘプタン）によって残渣を精製して、６－（（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）アミノ）－２－メチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（５９５ｍｇ、９２％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：３３２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２９４】

工程３：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボナート。ジクロロメタン（１８ｍＬ）中の６－（（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）アミノ）－２－メチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（５９５ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）の溶液に、４－ニトロフェニルクロロホルマート（４７０ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）、ピリジン（３８０μＬ、４．７ｍｍｏｌ）および４－ジメチルアミノピリジン（２２ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、０～５０％（２５％メタノール：７５％酢酸イソプロピル）：ヘプタン）によって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボナート（７１４ｍｇ、８０％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：４９７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２９５】

工程４：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボナート。ギ酸（１ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボナート（６６．１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液を９０℃で２時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下で濃縮した。（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボナートを含有する未精製残渣を、精製せずに以下の工程で直接使用した。

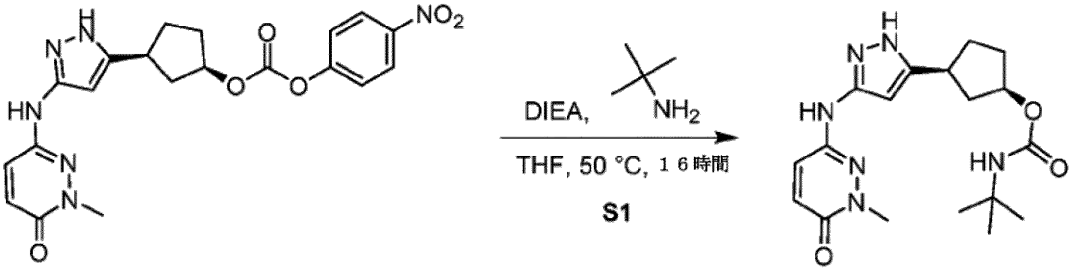
【０２９６】

工程５：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート。テトラヒドロフラン（１．３ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボナート（５７ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（７０μＬ、０．５２ｍｍｏｌ）およびビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－アミン塩酸塩（６５ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌し、減圧下で濃縮した。水中の０．１％ギ酸－アセトニトリルを用いた精製手順Ｈによって残渣を精製

して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート（１２．３ｍｇ、２５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：３８５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．９０（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），９．１６（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），６．２３（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｍ，１Ｈ），３．５２（ｓ，３Ｈ），３．０５（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｓ，６Ｈ），１．８７（ｍ，１Ｈ），１．７２（ｍ，２Ｈ），１．６１（ｍ，１Ｈ）。

【０２９７】

実施例６Ｃ：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート



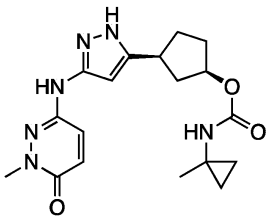
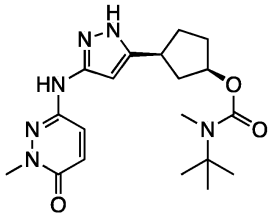
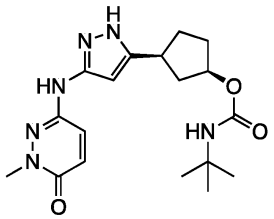
テトラヒドロフラン（１５ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボナート（９５０ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．４ｇ、１０．７９ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルアミン（３１５．５ｍｇ、４．３１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を５０°Ｃで１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、ジクロロメタン中０～５％メチルアルコール）によって精製して、粗生成物（２００ｍｇ）を得た。水中の０．０５％水酸化アンモニウムおよび１０ｍＭ重炭酸アンモニウム－アセトニトリル（３０～６０％）を用いた精製手順Ｕによって粗生成物を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート（１０５ｍｇ、１８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：３７５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．９１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．１９（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８５－６．７９（ｍ，２Ｈ），６．２４（ｓ，１Ｈ），４．９８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．５２（ｓ，３Ｈ），３．０６－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．４３（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．２１（ｓ，９Ｈ）。

【０２９８】

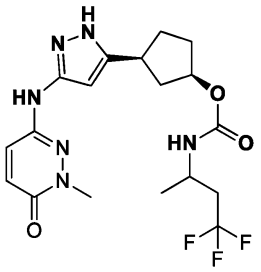
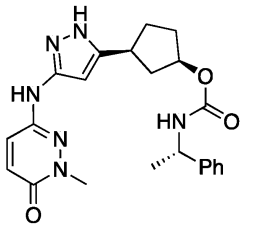
以下の表Ｋに示されているように、他の化合物は、一般的手順および実施例６に従って合成された。

【表Ｋ】

表Ｋ．一般的手順６および実施例６の化合物

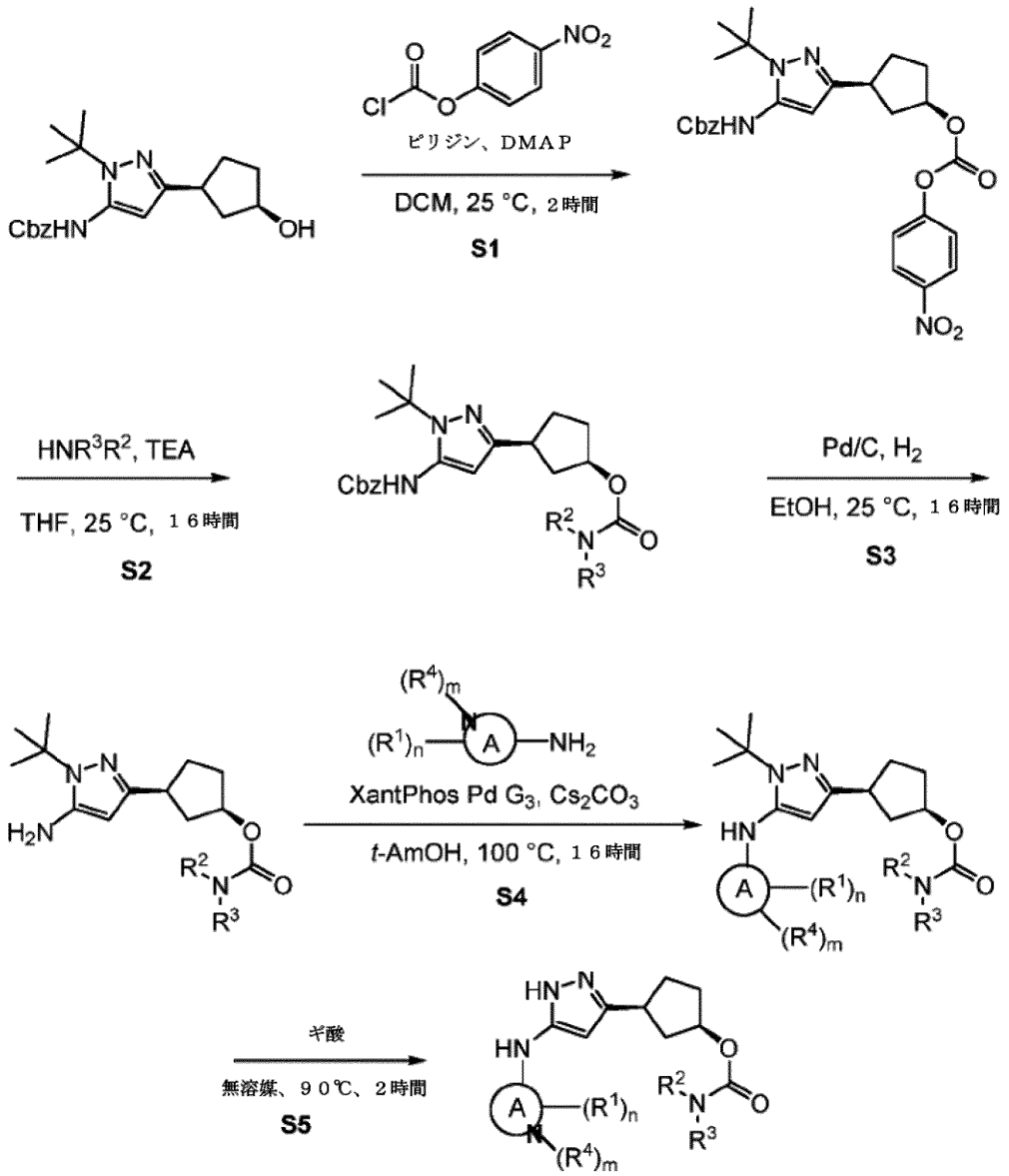
実施例	構造／名称	出発材料	^{1}Ｈ　ＮＭＲ	ＭＳ（ｍ／ｚ）
６Ａ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート	*Ｎ*－メチル　ｔｅｒｔ－ブチルアミン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．９３（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），９．１７（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｄ，*Ｊ*＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，*Ｊ*＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），６．２２（ｓ，１Ｈ），５．０１（ｍ，１Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ），３．０７（ｍ，１Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｍ，１Ｈ），１．８８（ｍ，１Ｈ），１．７７（ｍ，２Ｈ），１．６８（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）。	３８９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
６Ｂ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル　ｔｅｒｔ－ブチル（メチル）カルバマート	*Ｎ*－メチル　ｔｅｒｔ－ブチルアミン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．９３（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），９．１７（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｄ，*Ｊ*＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，*Ｊ*＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），６．２２（ｓ，１Ｈ），５．０１（ｍ，１Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ），３．０７（ｍ，１Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｍ，１Ｈ），１．８８（ｍ，１Ｈ），１．７７（ｍ，２Ｈ），１．６８（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）。	３８９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
６Ｃ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（１	*Ｎ*－メチル　ｔｅｒｔ－ブチルアミン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．９０（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），９．１８（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄ，*Ｊ*＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，*Ｊ*＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），６．２０（ｓ，１Ｈ），４．９	３７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

表K．一般的手順６および実施例６の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}H　NMR	MS（m／z）
	－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル　ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート		７（ｍ，１Ｈ），３．５２（ｓ，３Ｈ），３．０４（ｐ，*Ｊ*＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），２．４５（ｍ，１Ｈ），２．００（ｑ，*Ｊ*＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９８－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｍ，１Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）。	
６Ｄ	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（４，４，４－トリフルオロブタン－２－イル）カルバマート	４，４，４－トリフルオロブタン－２－アミン塩酸塩	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．９４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．２１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．２８（ｄ，*Ｊ*＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．１９（ｍ，１Ｈ），６．８３（ｄ，*Ｊ*＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），６．２０（ｓ，１Ｈ），５．０１－５．０（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．５２（ｓ，３Ｈ），３．０６－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３３（ｍ，３Ｈ），２．０－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．７０（ｍ，３Ｈ），１．１４－１．１１（ｍ，３Ｈ）。	４２９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
６Ｅ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（（*Ｓ*）－１－フェニルエチル）カルバマート	（*Ｓ*）－１－フェニルエタン－１－アミンから一般的手順６によって調製された	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－*ｄ*$_6$）δ１１．９１（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），９．２０（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，*Ｊ*＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．２７（ｍ，５Ｈ），７．２１－７．１７（ｍ，１Ｈ），６．８３（ｄ，*Ｊ*＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２１（ｓ，１Ｈ），４．９７（ｍ，１Ｈ），４．６８－４．６０（ｍ，１Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ），３．００（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｍ，１Ｈ），２．０	４２３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

表Ｋ．一般的手順６および実施例６の化合物				
実施例	構造／名称	出発材料	^{1}Ｈ　ＮＭＲ	ＭＳ（ｍ／ｚ）
			０（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｍ，１Ｈ），１．３１（ｄ，J＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。	

一般的手順７



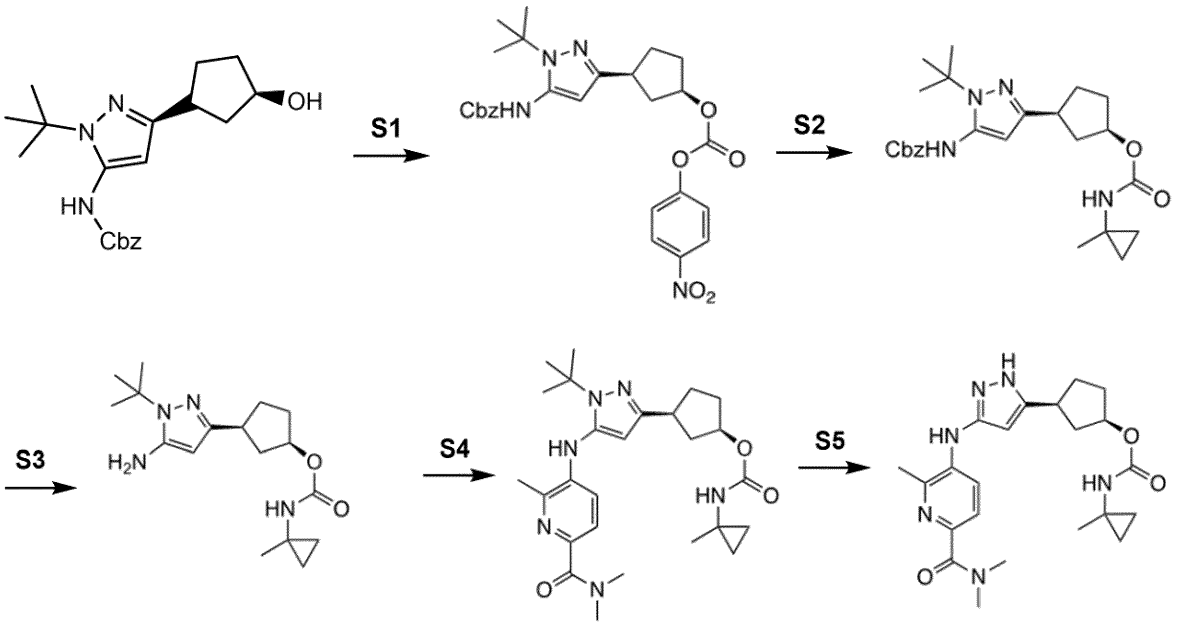
ＤＭＡＰ＝４－ジメチルアミノピリジン；ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３＝［（４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホナート；ＴＥＡ＝トリメチルアミン；Ｃｂｚ＝カルボキシベンジル；ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン；ＥｔＯＨ＝エタノール；ｔ－ＡｍＯＨ＝ｔｅｒｔアミルアルコール（２－メチルブタン－２－オール）；

ＤＣＭ＝ジクロロメタン

【０２９９】

実施例７：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（６－（ジメチルカルバモイル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート

下記の一般的手順７に従って表題化合物を調製した。



【０３００】

工程１：ベンジル（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）カルバマート。ベンジル（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）カルバマートは、国際公開第２０２１５７６５２号の合成中間体の調製に提供されている手順に従って調製され得る。

【０３０１】

ジクロロメタン（１４ｍＬ）中のベンジル（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）カルバマート（５００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）の溶液に、４－ニトロフェニルクロロホルマート（３６７ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）、ピリジン（２９０μＬ、３．６ｍｍｏｌ）および４－ジメチルアミノピリジン（１７ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、０～３０％（２５％メタノール：７５％酢酸イソプロピル）：ヘプタン）によって残渣を精製して、ベンジル（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）カルバマート（７３０ｍｇ、１００％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：５２３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０２】

工程２：ベンジル（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（（１－メチルシクロプロピル）カルバモイル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）カルバマート。テトラヒドロフラン（１６ｍＬ）中のベンジル（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）カルバマート（７３０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（８９０μＬ、６．４ｍｍｏｌ）および１－メチルシクロプロパンアミン塩酸塩（７０６ｍｇ、６．４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物

を２５℃で１６時間撹拌し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、０～８０％酢酸イソプロピル：ヘプタン）によって残渣を精製して、ベンジル（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（（１－メチルシクロプロピル）カルバモイル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）カルバマート（６３５ｍｇ、９９％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：４５５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０３】

工程３：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート。エタノール（１０ｍＬ）中の、ベンジル（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（（１－メチルシクロプロピル）カルバモイル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）カルバマート（６５６ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）およびパラジウム炭素（５重量％、６１４ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液を水素雰囲気下（１５ｐｓｉ）において２５℃で１６時間撹拌した。次いで、反応混合物をフィルタにかけ、ろ液を減圧下で濃縮して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート（４７１ｍｇ、１００％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：３２１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０４】

工程４：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（６－（ジメチルカルバモイル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート。２－メチル－２－ブタノール（８００μＬ）中の、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート（５２ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－Ｎ，Ｎ，６－トリメチルピコリンアミド（４３ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１５７ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）および［（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）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホナート（３２ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、０～９０％（２５％メタノール：７５％酢酸イソプロピル）：ヘプタン）によって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（６－（ジメチルカルバモイル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート（４０．４ｍｇ、５２％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：４８３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

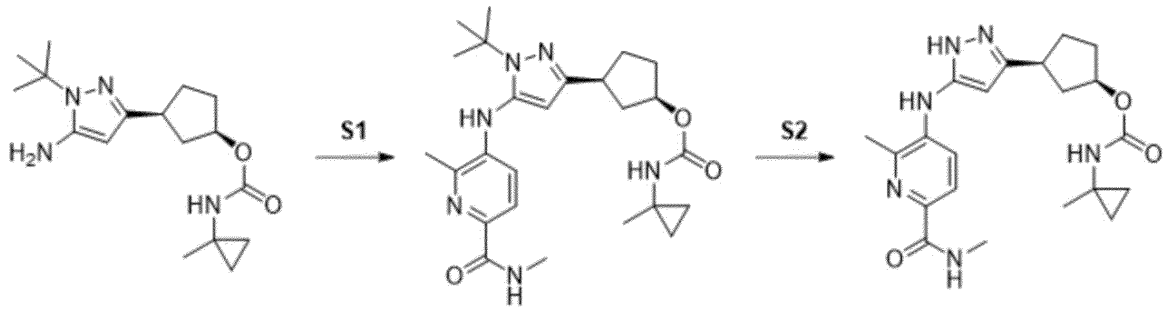
【０３０５】

工程５：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（６－（ジメチルカルバモイル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート。ギ酸（１ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（６－（ジメチルカルバモイル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート（４０ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）の溶液を９０℃で２時間撹拌し、減圧下で濃縮した。水中の０．１％ギ酸－アセトニトリルを用いた精製手順Ｉによって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（６－（ジメチルカルバモイル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート（１７ｍｇ、４６％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：４２７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．９０（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），８．１５（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），５．８２（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｍ，１Ｈ），３．０６（ｓ，３Ｈ），３．０１（ｍ，１Ｈ），２．９６（ｓ，３Ｈ），２．４５

（ｓ，３Ｈ），２．４３（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｍ，１Ｈ），１．２３（ｓ，３Ｈ），０．６３－０．５１（ｍ，２Ｈ），０．５５－０．４２（ｍ，２Ｈ）。

【０３０６】

実施例７Ａ：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－（（２－メチル－６－（メチルカルバモイル）ピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート



工程１：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メチル－６－（メチルカルバモイル）ピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート。２－メチル－２－ブタノール（８６０μＬ）中の、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート（５２ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－Ｎ，６－ジメチルピコリンアミド（４４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１５７ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）および［（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）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホナート（３２ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、０～１００％酢酸イソプロピル：ヘプタン）によって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メチル－６－（メチルカルバモイル）ピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート（４０．４ｍｇ、５４％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：４６９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０７】

工程２：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－（（２－メチル－６－（メチルカルバモイル）ピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート。ギ酸（１ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メチル－６－（メチルカルバモイル）ピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート（４０ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）の溶液を９０℃で２時間撹拌し、減圧下で濃縮した。水中の０．１％ギ酸－アセトニトリルを用いた精製手順Ｈによって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－（（２－メチル－６－（メチルカルバモイル）ピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート（１６ｍｇ、４４％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：４１３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．９５（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｑ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２３－８．１６（ｍ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），５．８５（ｓ，１Ｈ），５．１０－４．９２（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．７９（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，３Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．４９－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９７（ｓ，１Ｈ），１．９８－１．８

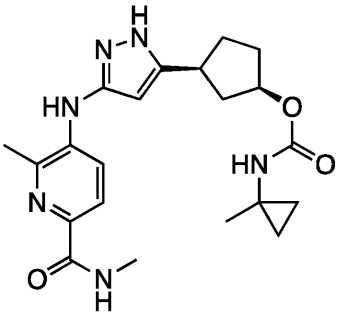
２（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．５２（ｓ，１Ｈ），１．２３（ｓ，３Ｈ），０．５９（ｑ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），０．５１－０．４２（ｍ，２Ｈ）。

【０３０８】

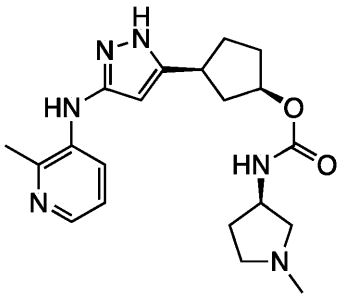
以下の表Ｌ１に示されているように、他の化合物は、一般的手順および実施例７に従って合成された。

【表Ｌ１】

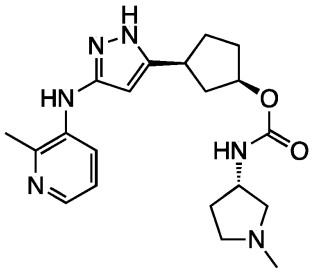
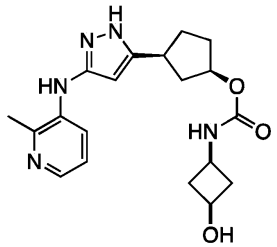
表Ｌ１．一般的手順７および実施例７の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}Ｈ　ＮＭＲ	ＭＳ（ｍ／ｚ）
７Ａ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（２－メチル－６－（メチルカルバモイル）ピリジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート	１－メチルシクロプロパンアミン塩酸塩および５－ブロモ－*Ｎ*，６－ジメチル－ピコリンアミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．９５（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），８．２６（ｑ，*Ｊ*＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２３－８．１６（ｍ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，*Ｊ*＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），５．８５（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．７９（ｄ，*Ｊ*＝４．９Ｈｚ，３Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７０（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｍ，１Ｈ），１．２３（ｓ，３Ｈ），０．５９（ｍ，２Ｈ），０．５１－０．４２（ｍ，２Ｈ）。	４１３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

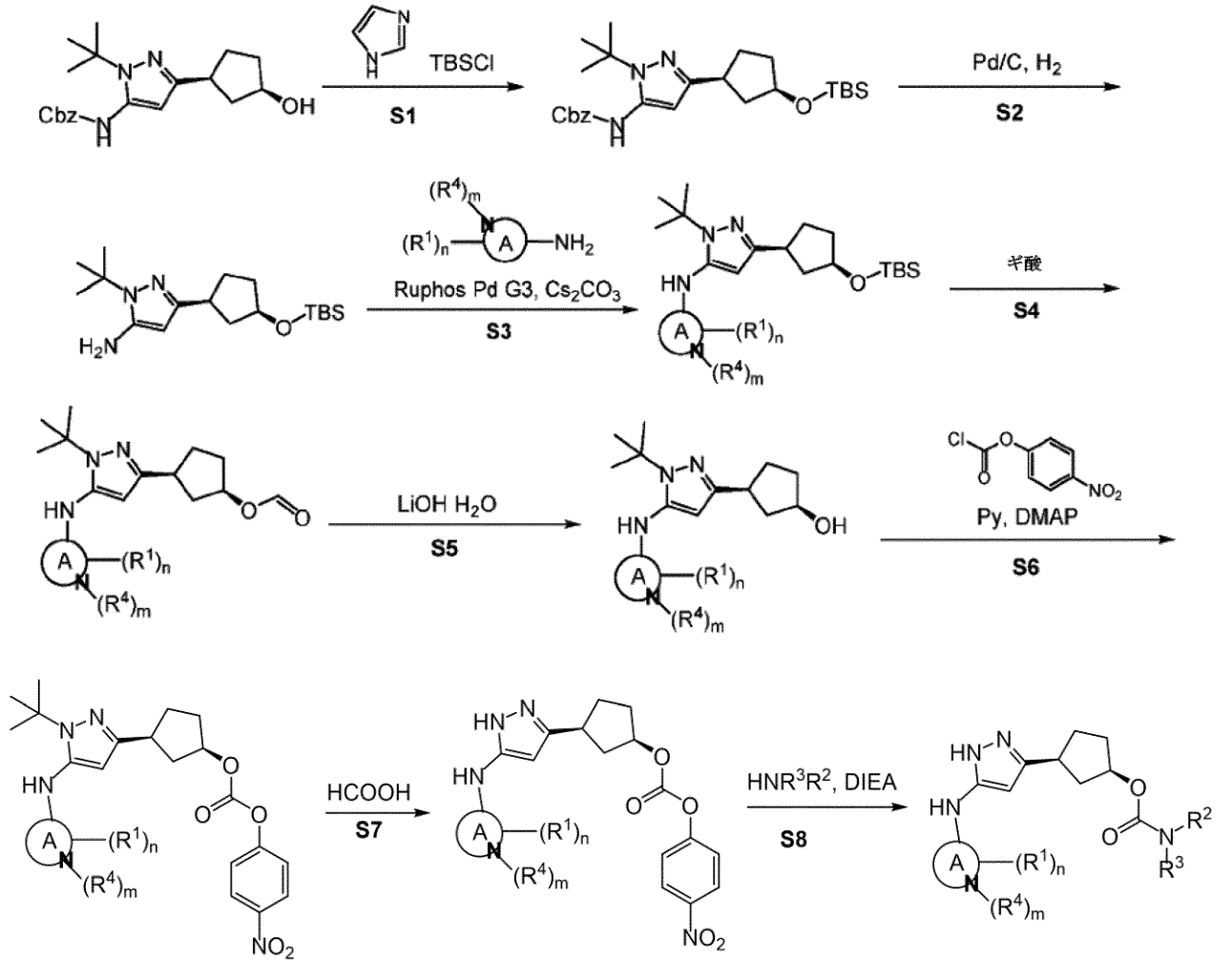
表Ｌ１．一般的手順７および実施例７の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}Ｈ　ＮＭＲ	ＭＳ（ｍ／ｚ）
７Ｂ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（（*Ｒ*）－１－メチルピロリジン－３－イル）カルバマート	（Ｒ）－１－メチル－ピロリジン－３－アミンおよび３－ブロモ－２－メチル－ピリジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．７９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，*Ｊ*＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｄ，*Ｊ*＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０６－７．０３（ｍ，１Ｈ），５．７７（ｓ，１Ｈ），４．９８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．９２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．０８－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．４２（ｍ，５Ｈ），２．３３－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１１（ｍ，４Ｈ），２．０７－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．４９（ｍ，２Ｈ）。	３８５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

表Ｌ１．一般的手順７および実施例７の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}H　NMR	MS（m／z）
７Ｃ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（（*S*）－１－メチルピロリジン－３－イル）カルバマート	（Ｓ）－１－メチル－ピロリジン－３－アミンおよび３－ブロモ－２－メチルピリジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．７９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１０－８．０８（ｍ，１Ｈ），７．８２－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），７．２２－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．０６－７．０２（ｍ，１Ｈ），５．７７（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．９２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．０７－３．０５（ｍ，１Ｈ），３．３２（ｓ，８Ｈ），２．６４－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．４０（ｍ，５Ｈ），２．３７－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１３（ｍ，４Ｈ），２．０８－１．８３（ｍ，３Ｈ），１．７８－１．０８（ｍ，５Ｈ）。	３８５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
７Ｄ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（（１*s*，３*s*）－３－ヒドロキシシクロブチル）カルバマート	（１Ｓ，３Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－シクロブタンアミンおよび３－ブロモ－２－メチルピリジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．８０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），８．０６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），７．８２－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．３０－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．０６－７．０３（ｍ，１Ｈ），５．７７（ｓ，１Ｈ），５．０３－４．９８（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．５０－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．０３－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｓ，６Ｈ），２．０２－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．５８（ｍ，５Ｈ）。	３７２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

一般的手順８

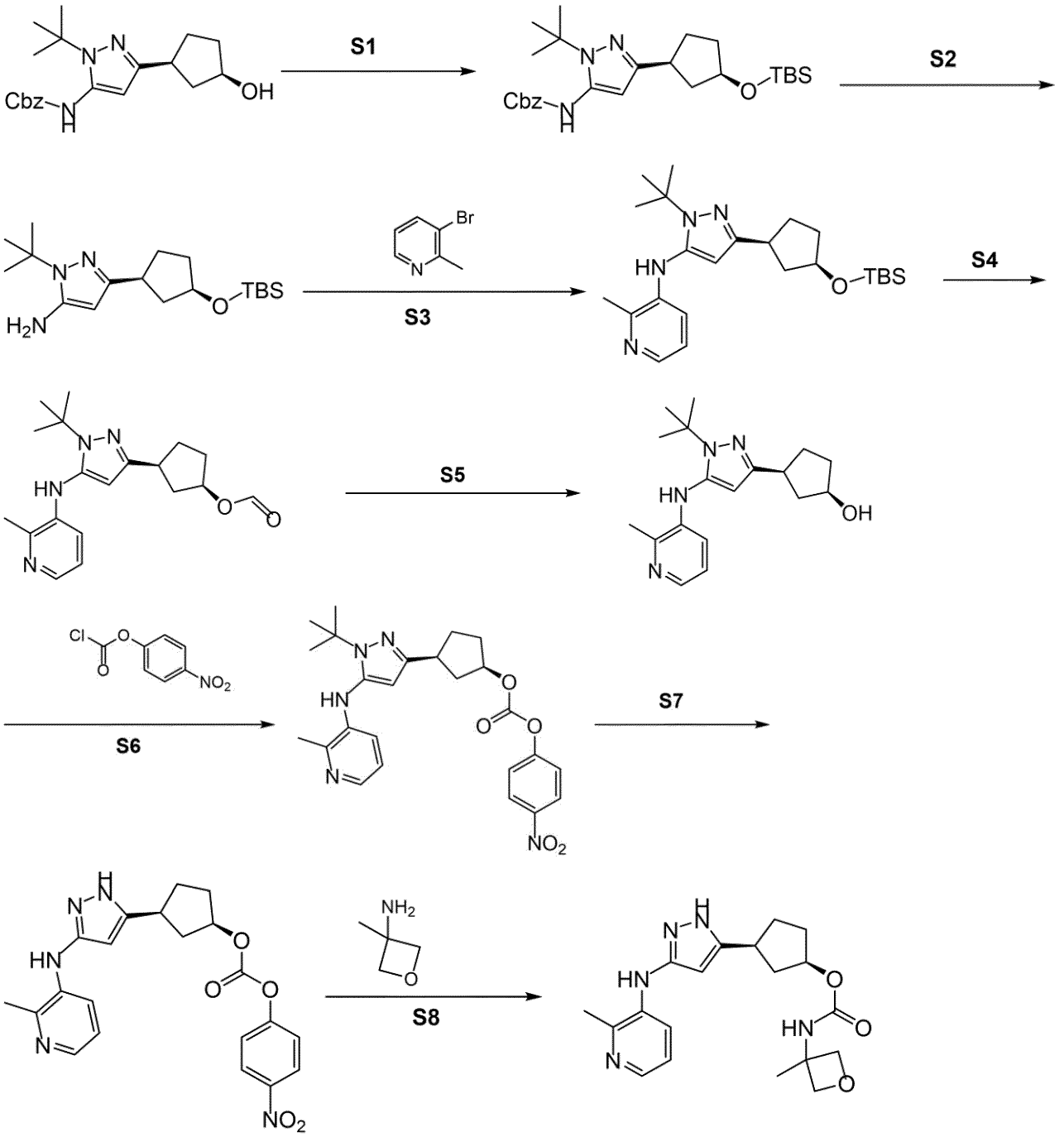


Ｐｙ＝ピリジン；ＤＭＡＰ＝４－ジメチルアミノピリジン；ＤＩＥＡ＝Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン；ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３＝（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホナート；ＴＢＳＣｌ＝ｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン

【０３０９】

実施例８．（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（６－（ジメチルカルバモイル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（１－メチルシクロプロピル）カルバマート

下記の一般的手順８に従って表題化合物を調製した。



【０３１０】

工程１：ベンジル（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）カルバマート。０℃で、ジクロロメタン（８０ｍＬ）中の、ベンジルＮ－［２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチル］ピラゾル－３－イル］カルバマート（中間体Ｃ）（５．０ｇ、１３．９９ｍｍｏｌ）およびイミダゾール（３．８１ｇ、５５．９５ｍｍｏｌ）の溶液に、次いで、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン（３．１６ｇ、２０．９８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル中３０％酢酸エチル、Ｒｆ＝０．５）は、反応が完了したことを示した。得られた溶液を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、石油エーテル中５

％酢酸エチル）によって精製して、ベンジル（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）カルバマート（５．７ｇ、８６．４％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，Ｍ／Ｚ）：４７２．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３１１】

工程２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－アミン。酢酸エチル（４０ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中のベンジル（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）カルバマート（５．７ｇ、１２．０８ｍｍｏｌ）の溶液にパラジウム（炭素上１０％、２．５７ｇ）を加えた。混合物を水素雰囲気下（１５ｐｓｉ）にて２０℃で１６時間撹拌し、フィルタにかけた。ろ液を減圧下で濃縮して、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－アミン（３．６ｇ、８８．３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，Ｍ／Ｚ）：３３８．４［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３１２】

工程３：Ｎ－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）－２－メチルピリジン－３－アミン。１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－アミン（５００ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）の溶液に、３－ブロモ－２－メチルピリジン（５０９ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１４４７．８ｍｇ、４．４４ｍｍｏｌ）および（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ｉｉ）メタンスルホナート（１２３．９ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2下にて、１００℃で１６時間撹拌し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、石油エーテル中２０％酢酸エチル）によって残渣を精製して、Ｎ－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）－２－メチルピリジン－３－アミン（６００ｍｇ、９４．５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，Ｍ／Ｚ）：４２９．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３１３】

工程４：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルホルマート。ギ酸（８．０ｍＬ、２１２．０４ｍｍｏｌ）中のＮ－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）－２－メチルピリジン－３－アミン（３００ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で１６時間撹拌し、濃縮した。残渣を濃縮して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルホルマート（２２０ｍｇ、９１．８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，Ｍ／Ｚ）：３４３．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３１４】

工程５：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンタノール。メタノール（１０ｍＬ）および水（５ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルホルマート（２２０．０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）の溶液に水酸化リチウム水和物（８１．０ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃で１時間撹拌し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、石油エーテル中８０％酢酸エチル）によって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－

（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンタノール（１９５ｍｇ、９６．５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，Ｍ／Ｚ）：３１５．０［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３１５】

工程６：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボナート。ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンタノール（８５．０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）および４－ニトロフェニルクロロホルマート（１０９．０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン（０．０７ｍＬ、０．８１ｍｍｏｌ）および４－ジメチルアミノピリジン（３．３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、ジクロロメタン中１０％メタノール）によって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボナート（７０．０ｍｇ、５４％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，Ｍ／Ｚ）：４８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３１６】

工程７：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボナート。ギ酸（５．０ｍＬ、１３２．５２ｍｍｏｌ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボナート（２００．０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の溶液を７５℃で１６時間撹拌し、濃縮して、未精製の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボナート（１５０ｍｇ、８５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，Ｍ／Ｚ）：４２４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

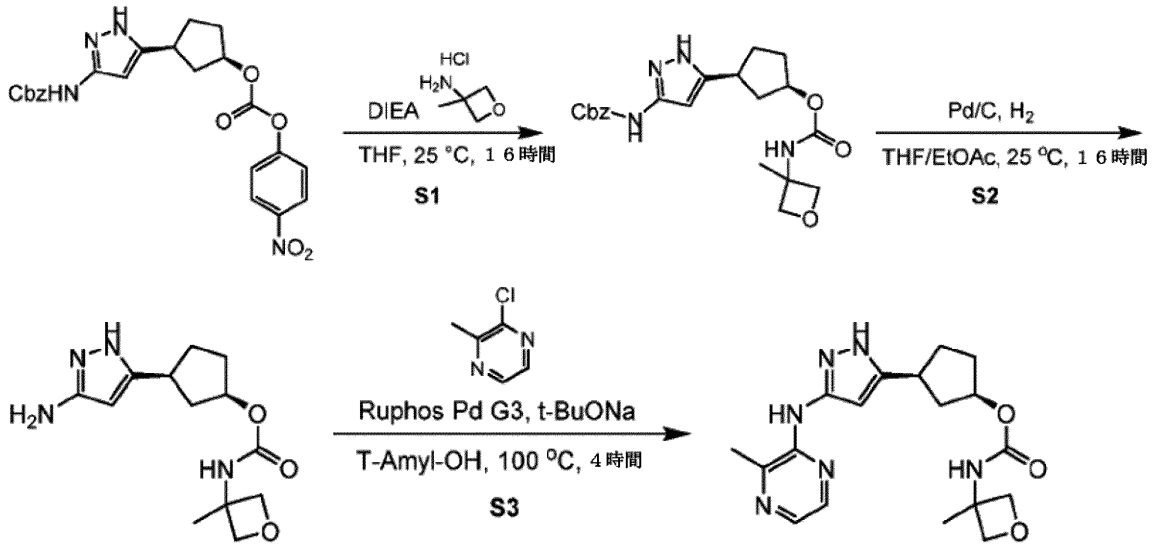
【０３１７】

工程８：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（３－メチルオキセタン－３－イル）カルバマート。テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の３－メチルオキセタン－３－アミン塩酸塩（６５．７ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）の溶液に、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボナート（１５０．０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１９ｍＬ、１．０６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌し、濃縮した。水中の０．２２５％ギ酸－アセトニトリル（５－３５％）を用いた精製手順Ｊで残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（３－メチルオキセタン－３－イル）カルバマート（１６．２ｍｇ、１２．２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．９０（ｂｒ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．０８－７．０３（ｍ，１Ｈ），５．７７（ｓ，１Ｈ），５．０５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．６３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．２５－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．０７－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，１Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．０５－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．５７（ｍ，３Ｈ），１．４７（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，Ｍ／Ｚ）：３７２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３１８】

実施例８Ｂ：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（３－メチルピラジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（３－メチルオキセタン－３－イル）カ

ルバマート



工程１：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（３－メチルオキセタン－３－イル）カルバマート。テトラヒドロフラン（４０ｍＬ）中の、ベンジル（５－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）カルバマート（４．０ｇ、８．５８ｍｍｏｌ）、３－メチルオキセタン－３－アミン塩酸塩（１．６ｇ、１２．８６ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．４８ｍＬ、２５．７３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。１０％水酸化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で反応を希釈し（ｄｕｌｉｔｅｄ）、次いで、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、石油エーテル中０～５５％酢酸エチル）によって粗生成物を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（３－メチルオキセタン－３－イル）カルバマート（２．１ｇ、５８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：４１５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３１９】

工程２：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（３－メチルオキセタン－３－イル）カルバマート。テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）および酢酸エチル（２０ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（３－メチルオキセタン－３－イル）カルバマート（１．０ｇ、２．４１ｍｍｏｌ）の溶液にパラジウム（炭素上１０％、０．５ｇ）を添加した。混合物を水素雰囲気下（１５ｐｓｉ）にて２５℃で１６時間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、石油エーテル中０～１００％酢酸エチル）によって粗生成物を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（３－メチルオキセタン－３－イル）カルバマート（１．０ｇ、９９％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，Ｍ／Ｚ）：２８１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２０】

工程３：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（３－メチルピラジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（３－メチルオキセタン－３－イル）カルバマート。２－メチル－２－プロパノール（５ｍＬ）中の、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチ

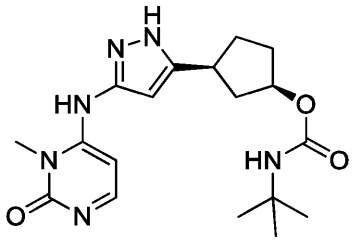
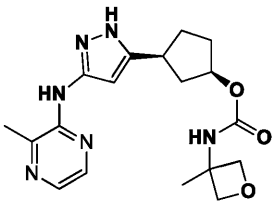
ル（３－メチルオキセタン－３－イル）カルバマート（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、２－クロロ－３－メチルピラジン（５０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（６９ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）および［９－［ジシクロヘキシル－［２－（２，６－ジイソプロポキシフェニル）フェニル］－５－ホスファニル］－８－アザ－９４－パラダトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－１（１０），２（７），３，５，１１，１３－ヘキサエン－９－イル］メタンスルホナート（３０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて１００℃で４時間撹拌した。フィルタにかけ、ろ液を減圧下で濃縮した。次いで、粗生成物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の１００％酢酸エチル）によって精製して粗生成物（２０ｍｇ）を得て、これを水中の０．２２５％ギ酸－アセトニトリル（３０～６０％）を用いた精製手順Ｒによってさらに精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（３－メチルピラジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（３－メチルオキセタン－３－イル）カルバマート（１８．８ｍｇ、１５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：３７３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．１７（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），５．０２（ｂｒｓ，１Ｈ），４．５６－４．５５（ｍ，２Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０８－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．６３（ｍ，３Ｈ），１．４７（ｓ，３Ｈ）。

【０３２１】

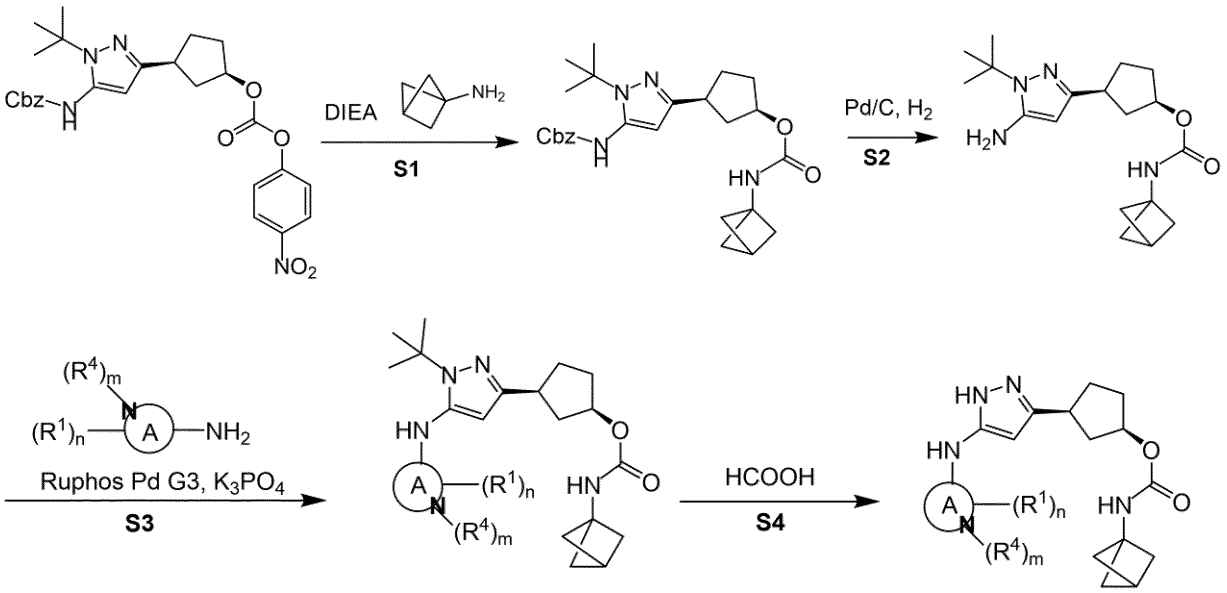
以下の表Ｌ２に示されているように、他の化合物は、一般的手順および実施例８に従って合成された。

【表Ｌ２】

表Ｌ２．一般的手順８および実施例８の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}H　NMR	MS（m／z）
８Ａ	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロピリミジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート	２，４－ジクロロピリミジンおよび２－メチルプロパン－２－アミン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．９１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．５２（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），６．１２－５．９６（ｍ，１Ｈ），５．５８（ｓ，１Ｈ），４．９５（ｓ，１Ｈ），３．２５（ｓ，３Ｈ），３．０５－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．４０（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．７１（ｍ，５Ｈ），１．２０（ｍ，９Ｈ）。	３７５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$
８Ｂ	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（３－メチルピラジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（３－メチルオキセタン－３－イル）カルバマート	２－クロロ－３－メチルピラジンおよび３－メチルオキセタン－３－アミン塩酸塩	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．１７（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｂｒｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），５．０２（ｓ，１Ｈ），４．５６（ｓ，２Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），３．０８－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．０６－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．７９　１．６０（ｍ，３Ｈ），１．４７（ｓ，３Ｈ）。	３７３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

一般的手順９

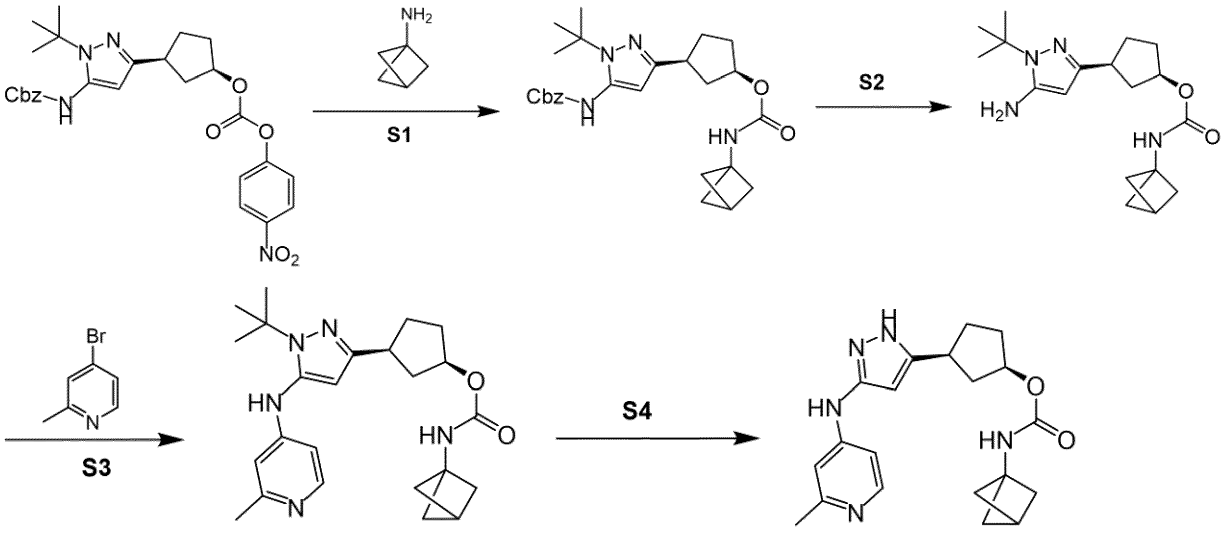


ＤＩＥＡ＝Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン；ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３＝（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホナート

【０３２２】

実施例９．（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（２－メチルピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート

下記の一般的手順９に従って表題化合物を調製した。



【０３２３】

工程１：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート。テトラヒドロフラン（８０ｍＬ）中の（４－ニトロフェニル）［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［５－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－１－ｔｅｒｔ－ブチルーピラゾル－３－イル］シクロペンチル］カーボナート（８１００ｍｇ、１５．５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８．１ｍＬ、４６．５ｍｍｏｌ）およびビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－アミン；塩酸塩（２７８１ｍｇ、２３．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、石油エ

ーテル中の２５～３５％酢酸エチル）によって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート（５０００ｍｇ、６９．１％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ、Ｍ／Ｚ）：４６７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２４】

工程２：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート。酢酸エチル（４０ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート（４．０ｇ、８．５７ｍｍｏｌ）の溶液にパラジウム（炭素上１０％、１．８２ｇ）を添加した。混合物を水素雰囲気下（１５ｐｓｉ）にて２０℃で１６時間撹拌し、フィルタにかけた。ろ液を減圧下で濃縮して、未精製の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート（２．３ｇ、８０．７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ５．４８（ｓ，１Ｈ），５．１３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．７９（ｂｒ，１Ｈ），３．１３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．５３－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，１Ｈ），２．０３（ｂｒ　ｓ，６Ｈ），１．９１－１．８６（ｍ，３Ｈ），１．７７－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．６５（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ、Ｍ／Ｚ）：３３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２５】

工程３：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メチルピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート。２－メチル－２－ブタノール（４ｍＬ）中の、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート（５０．０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－２－メチルピリジン（０．０２ｍＬ、０．１８００ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（９６ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）および（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ｉｉ）メタンスルホナート（１２．６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_{2}$下にて、１００℃で１６時間撹拌し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、石油エーテル中３０％酢酸エチル）によって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メチルピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート（５５ｍｇ、８６．３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ、Ｍ／Ｚ）：４２４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

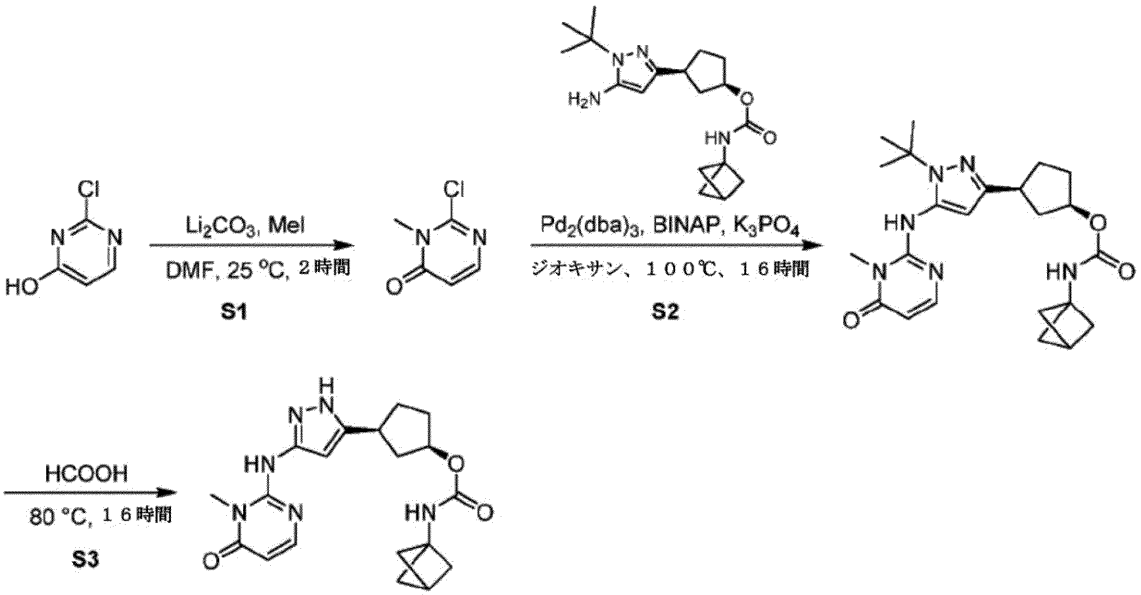
【０３２６】

工程４：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（２－メチルピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート。ギ酸（１．０ｍＬ、２６．５ｍｍｏｌ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（３－メチルピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート（４０．０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の溶液を６０℃で１６時間撹拌し、濃縮した。水中の０．２２５％ギ酸－アセトニトリル（２０～５０％）を用いた精製手順Ｋで残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（２－メチルピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート（４．５ｍｇ、１２．３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．０８（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝６

．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７２（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．０８－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．０３（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｂｒｓ，６Ｈ），１．７１－１．６０（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ、Ｍ／Ｚ）：３６８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２７】

実施例９Ａ：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート



工程１：２－クロロ－３－メチル－ピリミジン－４－オン。Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の２－クロロピリミジン－４－オール（５００ｍｇ、３．８３ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸リチウム（５７０ｍｇ、７．６６ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（０．４８ｍＬ、７．６６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（３×２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）で抽出し、塩水（３×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、石油エーテル中の０～２０％酢酸エチル）によって粗生成物を精製して、２－クロロ－３－メチル－ピリミジン－４－オン（３００ｍｇ、５４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．７４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ）。

【０３２８】

工程２：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート。１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート（３００ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）、２－クロロ－３－メチル－ピリミジン－４－オン（１９６ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（５７５ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－（＋）－２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（５６ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）およびトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（５０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて

１００℃で１６時間撹拌した。反応物にメタノール（１０ｍＬ）を添加し、混合物をフィルタにかけた。ろ液を減圧下で濃縮し、をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、石油エーテル中の０～５０％酢酸エチル）によって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート（１１３ｍｇ、２８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：４４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２９】

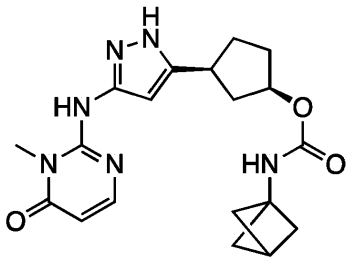
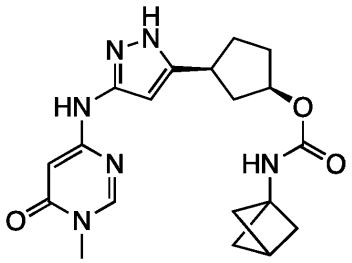
工程３：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート。ギ酸（５ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート（１１３ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、水中の０．０５％水酸化アンモニウムおよび１０ｍＭ重炭酸アンモニウム－アセトニトリル（３０～６０％）を用いた精製手順Ｎによって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート（３８ｍｇ、３８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：３８５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．１４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），５．７８（ｓ，１Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ），４．７９（ｓ，１Ｈ），３．２６（ｓ，３Ｈ），３．０８－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．３４（ｍ，２Ｈ），２．０７－１．５５（ｍ，１１Ｈ）。

【０３３０】

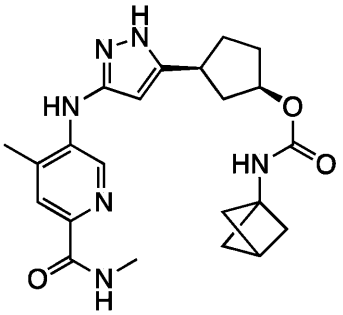
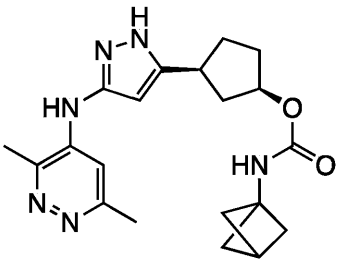
以下の表Ｍに示されているように、他の化合物は、一般的手順および実施例９に従って合成された。

【表Ｍ】

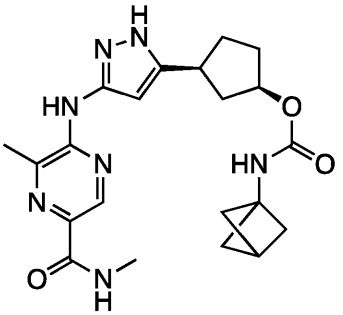
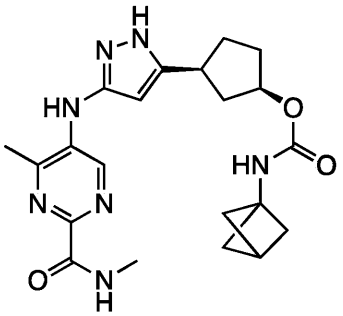
表M．一般的手順９および実施例９の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}Ｈ　ＮＭＲ	ＭＳ（ｍ／ｚ）
９Ａ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－２－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート	２－クロロ－３－メチル－ピリミジン－４（３Ｈ）－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．２０－１２．００（ｍ，１Ｈ），１１．７３（ｓ，０．５Ｈ），９．１４（ｓ，０．５Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），６．２６（ｓ，０．５Ｈ），５．７８（ｓ，１Ｈ），５．５２（ｓ，０．５Ｈ），４．９９（ｓ，１Ｈ），３．４１（ｓ，１．５Ｈ），３．２６（ｓ，１．５Ｈ），３．１３－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｓ，１Ｈ），２．１１－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．５５（ｍ，１０Ｈ）。	３８５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
９Ｂ	 （１*Ｒ*，３*Ｓ*）－３－（３－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル）アミノ）－１*Ｈ*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート	６－クロロ－３－メチル－ピリミジン－４（３Ｈ）－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．０１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．２４（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．３６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．７８（ｓ，１Ｈ），４．９８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．２８（ｓ，３Ｈ），３．０８－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｓ，１Ｈ），２．０１－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．５７（ｍ，１０Ｈ）。	３８５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

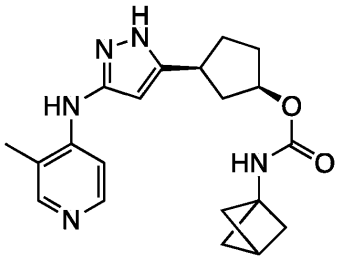
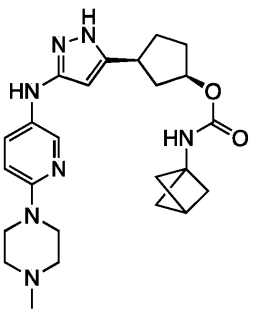
表M．一般的手順９および実施例９の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}H　NMR	MS（m／z）
９Ｃ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（４－メチル－６－（メチルカルバモイル）ピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート	５－ブロモ－Ｎ，４－ジメチル－ピリジン－２－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．９８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．０４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．４０－８．３９（ｍ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），５．８４（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．１２－３．００（ｍ，１Ｈ），２．７８（ｄ，*Ｊ*＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），２．６７（ｓ，１Ｈ），２．３５－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．０３－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．６０（ｍ，１０Ｈ）。	４２５．４［Ｍ＋１］
９Ｄ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（３，６－ジメチルピリダジン－４－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート	４－クロロ－３，６－ジメチルピリダジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．６３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．８３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．１２（ｓ，１Ｈ），５．００（ｓ，１Ｈ），３．１８－３．１１（ｍ，１Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０１（ｍ，１Ｈ），２．００－１．７８（ｍ，８Ｈ），１．７２－１．６２（ｍ，２Ｈ）。	３８３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

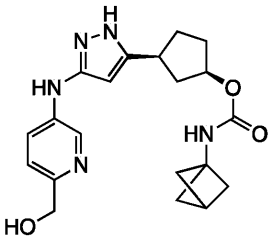
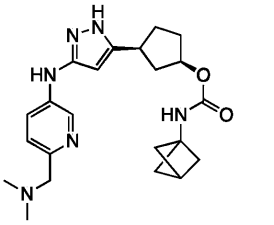
表M．一般的手順９および実施例９の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}H　NMR	MS（m／z）
９Ｅ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（３－メチル－５－（メチルカルバモイル）ピラジン－２－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート	５－クロロ－Ｎ，６－ジメチル－ピラジン－２－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．１６（ｓ，１Ｈ），９．０９（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．２９－８．２８（ｍ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），５．００（ｓ，１Ｈ），３．０８（ｓ，１Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｓ，１Ｈ），２．０３（ｓ，１Ｈ），１．９０（ｓ，７Ｈ），１．７３－１．６４（ｍ，４Ｈ）。	４４８．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$
９Ｆ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（４－メチル－２－（メチルカルバモイル）ピリミジン－５－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート	５－ブロモ－４－メチル－ピリミジン－２－カルボキシラート	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．０６（ｓ，１Ｈ），９．３２（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），５．８６（ｓ，１Ｈ），３．０９－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．５０－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．５９（ｍ，１０Ｈ）。	４２６．１［Ｍ＋Ｈ］

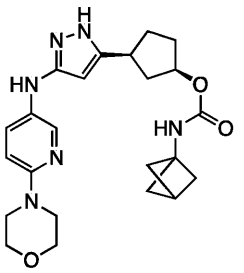
表M．一般的手順９および実施例９の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}H　NMR	MS（m／z）
９Ｇ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（３－メチルピリジン－４－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート	４－ブロモ－３－メチル－ピリジン塩酸塩	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．５５（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．０９－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．８０－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．５４（ｍ，１Ｈ），５．８６（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｓ，１Ｈ），３．０９－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），２．０５－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｂｒ　ｓ，６Ｈ），１．７７－１．６０（ｍ，３Ｈ）。	３６８．１［Ｍ＋Ｈ］
９Ｈ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（６－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート	１－（５－ブロモ－ピリジン－２－イル）－４－メチル－ピペラジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．５９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．７６－７．６７（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄ，*J*＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｓ，１Ｈ），４．９６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．０１－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．８１（ｍ，３Ｈ），２．４７－２．４１（ｍ，８Ｈ），２．３８－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．６７（ｍ，１０Ｈ）。	４５２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

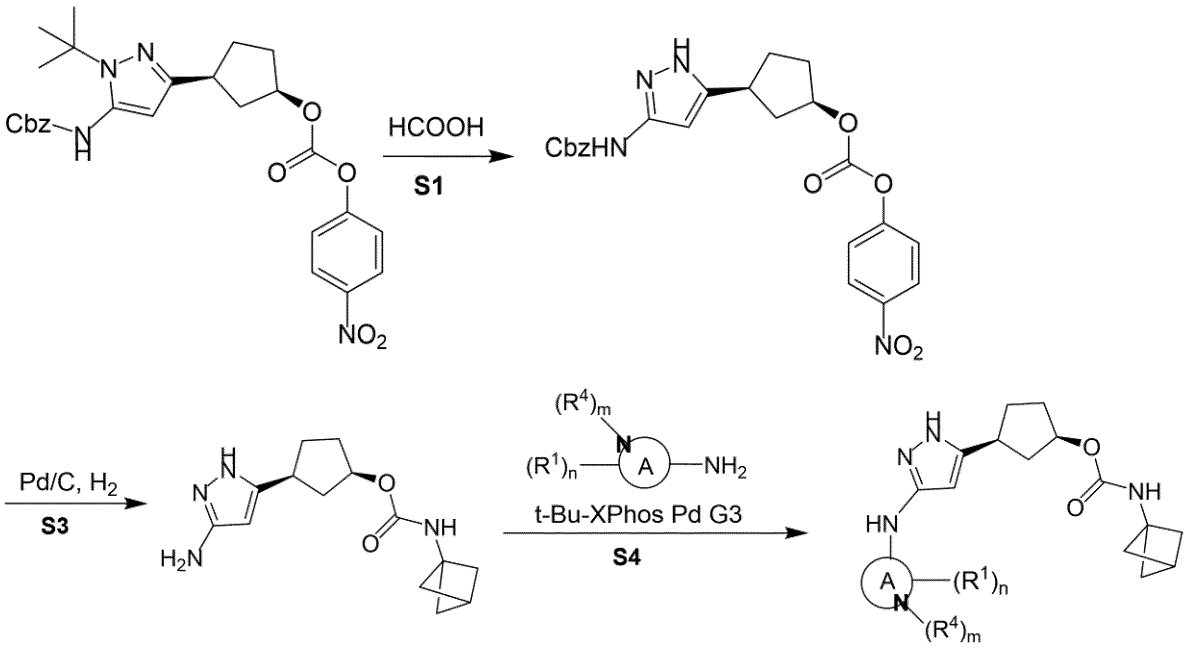
表M．一般的手順９および実施例９の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}H　NMR	MS（m／z）
９Ｉ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾール－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート	（５－ブロモ－２－ピリジル）－メタノール	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．４０（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．７７－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．３８（ｄ，*Ｊ*＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．７７（ｓ，１Ｈ），５．０８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．６１（ｓ，２Ｈ），３．１９－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．３６（ｓ，１Ｈ），２．１６－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．７６（ｍ，１０Ｈ）。	３８４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$
９Ｊ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（６－（（ジメチルアミノ）メチル）ピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾール－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート	１－（５－ブロモ－ピリジン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－メタンアミン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．７８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｄ，*Ｊ*＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．９８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．０３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．３４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．１３（ｓ，６Ｈ），２．１３－２．００（ｍ，３Ｈ），１．８９－１．５９（ｍ，１０Ｈ）。	４１１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

表M．一般的手順９および実施例９の化合物

実施例	構造／名称	出発材料	^{1}H　NMR	MS（m／z）
９Ｋ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（６－モルホリノピリジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート	５－ブロモ－２－フルオロ－ピリジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．５９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２７－８．１７（ｍ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．６８－７．６５（ｍ，１Ｈ），６．７４（ｄ，*J*＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ），４．９８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．７１－３．６７（ｍ，４Ｈ），３．２７－３．２３（ｍ，４Ｈ），３．０１（ｔ，*J*＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．４７－２．３４（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．５８（ｍ，１０Ｈ）。	４３９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

一般的手順１０



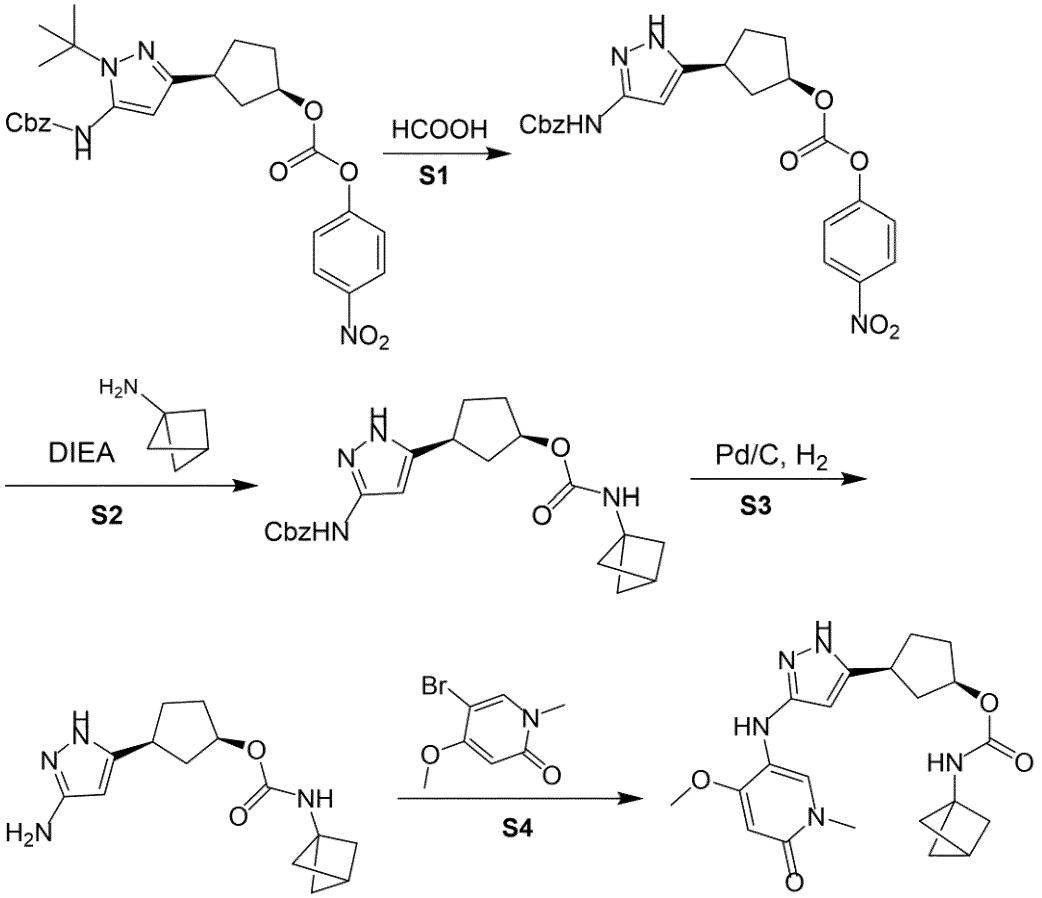
Ｃｂｚ＝カルボキシベンジル；ＤＩＥＡ＝Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン；ｔＢｕ－ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３＝［（２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホナート

【０３３１】

実施例１０．（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（４－メトキシ－１－メチル－６－オキソ

－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート

下記の一般的手順１０に従って表題化合物を調製した。



ＤＩＥＡ＝Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン

【０３３２】

工程１：ベンジル（５－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）カルバマート。ギ酸（３０ｍＬ、７９５．１３ｍｍｏｌ）中のベンジル（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルバマート（４．０ｇ、７．６５ｍｍｏｌ）の溶液を７５℃で１６時間撹拌し、濃縮して、未精製のベンジル（５－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）カルバマート（３．０ｇ、８４％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ、Ｍ／Ｚ）：４６７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３３３】

工程２：ベンジル（３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバモイル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルバマート。テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中のベンジル（５－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）カルバマート（３．０ｇ、６．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－アミン；塩酸塩（１．５ｇ、１２．８６ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．４ｍＬ、１９．０３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、石油エーテル中の５５％酢酸エチル）によって残渣を精製して、ベンジル（３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イ

ルカルバモイル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）カルバマート（２．３ｇ、８７．１％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ、Ｍ／Ｚ）：４１１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３３４】

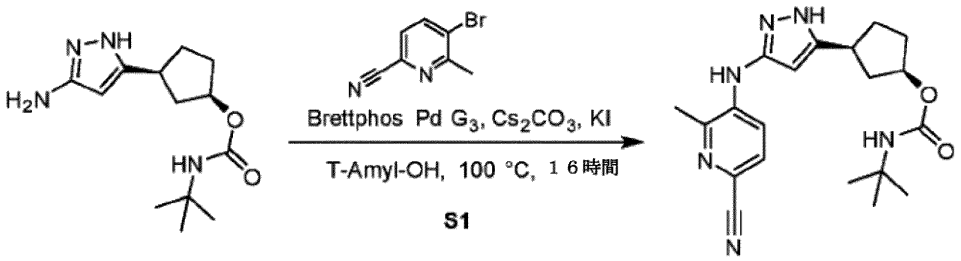
工程３：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート。酢酸エチル（１５ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（８ｍＬ）中のベンジル（３－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバモイル）オキシ）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）カルバマート（１．１５ｇ、２．８ｍｍｏｌ）の溶液にパラジウム（炭素上１０％、０．６０ｇ、）を添加した。混合物を水素雰囲気下（１５ｐｓｉ）にて２０℃で１６時間撹拌し、フィルタにかけた。ろ液を濃縮して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート（１．１０ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．０８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．７５（ｍ，１Ｈ），５．１８（ｓ，１Ｈ），４．９５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．４５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．９１－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．３４（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．７３（ｍ，９Ｈ），１．６９－１．４７（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ、Ｍ／Ｚ）：２７７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３３５】

工程４：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（４－メトキシ－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート。２－メチル－２－プロパノール（１０ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート（１５０．０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－４－メトキシ－１－メチル－ピリジン－２－オン（１４２．０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（５３０．６ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）およびｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｈｏｓパラジウム（ＩＩ）ビフェニル－２－アミンメシラート（４３．０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下にて８０℃で１６時間撹拌し、濃縮した。最初にカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、ジクロロメタン中の０～１０％メタノール）によって、次いで水中の０．０５％水酸化アンモニウム－１０ｍＭ重炭酸アンモニウム－アセトニトリル（２０～５０％）を用いた精製手順Ｌによって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（４－メトキシ－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート（１１．６ｍｇ、５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．５８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），５．８６（ｓ，１Ｈ），５．６５（ｓ，１Ｈ），４．９８（ｍ，１Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），３．０１－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．８１（ｍ，７Ｈ），１．６８－１．６５（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ、Ｍ／Ｚ）：４１４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

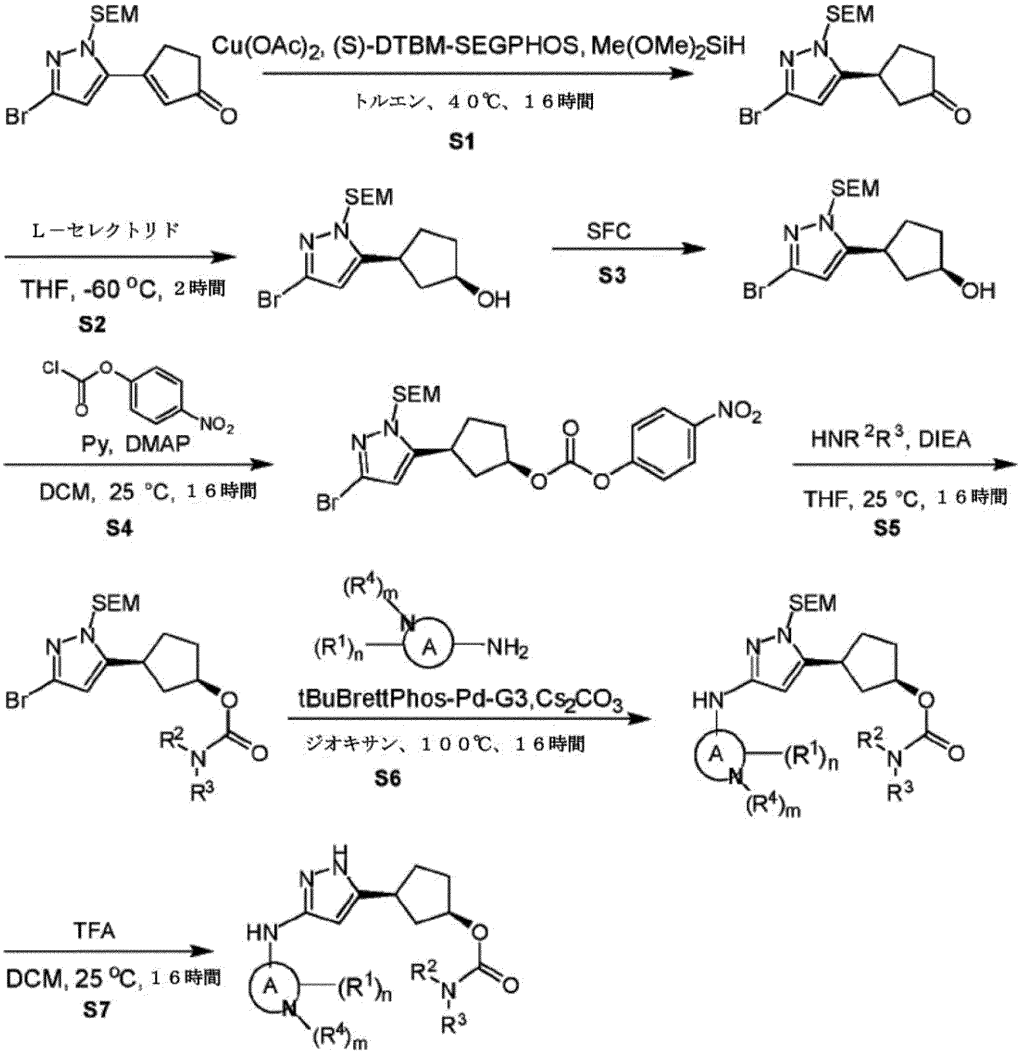
【０３３６】

実施例１０Ｄ：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（６－シアノ－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート



２－メチル－２－ブタノール（６ｍＬ）中の、５－ブロモ－６－メチル－ピリジン－２－カルボニトリル（２６６ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１１０１ｍｇ、３．３８ｍｍｏｌ）およびヨウ化カリウム（２２４ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）の混合物に、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］メチルスルホニルオキシ－パラジウムジシクロヘキシル－［３，６－ジメトキシ－２－（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）フェニル］ホスファン（１０２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を窒素雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、ろ液を減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、ジクロロメタン中の０～３％メチルアルコール）によって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（６－シアノ－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート（１１０ｍｇ、２５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ，ｍ／ｚ）：３８３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２７－８．２４（ｍ，２Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．９１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．０９－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．４８（ｓ，１Ｈ），２．４７－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．９５（ｍ，３Ｈ），１．７５－１．５８（ｍ，３Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）。

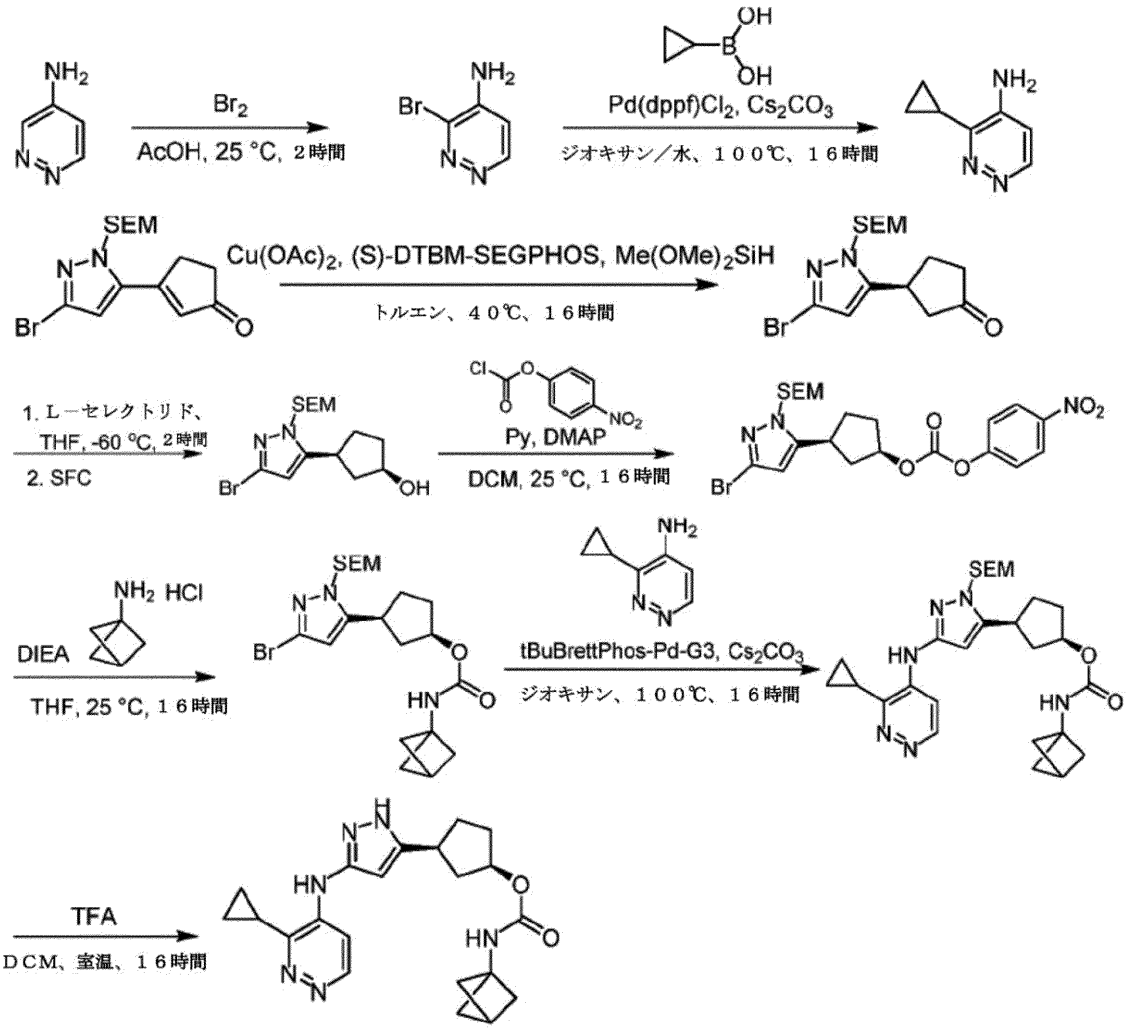
一般的手順１１



ＳＥＭ＝２－（トリメチルシリル）エトキシメチル；Ａｃ＝アセチル；（Ｓ）－ＤＴＢＭ－ＳＥＧＰＨＯＳ＝（Ｓ）－（＋）－５，５’－ビス［ジ（３，５－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メトキシフェニル）ホスフィノ］－４，４’－ビ－１，３－ベンゾジオキソール；Ｍｅ＝メチル；ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン；ＳＦＣ＝超臨界流体クロマトグラフィー；Ｐｙ＝ピリジン；ＤＭＡＰ＝４－ジメチルアミノピリジン；ＤＣＭ＝ジクロロメタン；ＤＩＥＡ＝Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン；ｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３＝２－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリイソプロピル－３，６－ジメトキシ－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホナート；ＴＦＡ＝トリフルオロ酢酸

【０３３７】

実施例１１：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（３－シクロプロピルピリダジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート



ＡｃＯＨ＝酢酸；Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$＝［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）；Ａｃ＝アセチル；（Ｓ）－ＤＴＢＭ－ＳＥＧＰＨＯＳ＝（Ｓ）－（＋）－５，５’－ビス［ジ（３，５－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メトキシフェニル）ホスフィノ］－４，４’－ビ－１，３－ベンゾジオキソール；Ｍｅ＝メチル；ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン；ＳＦＣ＝超臨界流体クロマトグラフィー；Ｐｙ＝ピリジン；ＤＭＡＰ＝４－ジメチルアミノピリジン；ＤＣＭ＝ジクロロメタン；ＤＩＥＡ＝Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン；ｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３＝２－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリイソプロピル－３，６－ジメトキシ－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホナート；ＴＦＡ＝トリフルオロ酢酸

工程１：３－ブロモピリダジン－４－アミン。酢酸（５０ｍＬ）中のピリダジン－４－アミン（５．０ｇ、５２．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、臭素（２．４２ｍＬ、４７．３２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を２５℃で２時間撹拌した。混合物を水酸化ナトリウム水溶液（２Ｍ）でｐＨ＝１０に調整し、次いで、ジクロロメタン（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、石油エーテル中の０～８０％酢酸エチル）によって残渣を精製して、３－ブロモピリダジン－４－アミン（１．０ｇ、１１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．４９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）。

【０３３８】

工程２：３－シクロプロピルピリダジン－４－アミン。１，４－ジオキサン（２０ｍＬ

）および水（４ｍＬ）中の、３－ブロモピリダジン－４－アミン（９００ｍｇ、５．１７ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（６．７ｇ、２０．６９ｍｍｏｌ）、シクロプロピルボロン酸（４．０ｇ、４６．５５ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（３８０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、フィルタにかけた。ろ液を減圧下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、酢酸エチル中の０～１０％メタノール）によって精製して、３－シクロプロピルピリダジン－４－アミン（４００ｍｇ、５７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．３２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．１３－２．０９（ｍ，１Ｈ），０．９７－０．９１（ｍ，４Ｈ）。

【０３３９】

工程３：（Ｓ）－３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンタノン。トルエン（８０ｍＬ）中の、３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペント－２－エノン（３．０ｇ、８．４０ｍｍｏｌ）、［４－［５－ビス（３，５－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メトキシーフェニル）ホスファニル－１，３－ベンゾジオキソール－４－イル］－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］－ビス（３，５－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メトキシーフェニル）ホスファン（１．０ｇ、０．８４ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸銅（ＩＩ）（１５０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）およびジメトキシ（メチル）シラン（２．１８ｍＬ、１６．７９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を窒素雰囲気下にて４０℃で１６時間撹拌した。混合物に水（２０ｍＬ）を添加し、続いてフッ化テトラブチルアンモニウム（５ｍＬ、テトラヒドロフラン中１Ｍ）を添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、次いで、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（Ｓ）－３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンタノン（３．０ｇ、９９％）を得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。

【０３４０】

工程４：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンタノール。テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中の（Ｓ）－３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンタノン（３．０ｇ、８．３５ｍｍｏｌ）の上記溶液に、窒素雰囲気下にて－６０℃で水素化トリ－ｓｅｃ－ブチルホウ素（１０．０２ｍＬ、１０．０２ｍｍｏｌ）（テトラヒドロフラン中１Ｍ）を滴下した。混合物を窒素雰囲気下にて－６０°Ｃで２時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、３０分間撹拌した。水層を酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけた。ろ液を減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、石油エーテル中の０～１５％酢酸エチル）によって粗生成物を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンタノール（１．９ｇ、６４％）を得て、これを０．１％水酸化アンモニウム－２５％エタノール－二酸化炭素を用いた精製手順Ｍ（キラルＳＦＣ）によってさらに分離して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンタノール（８１６ｍｇ、４３％、保持時間＝４．０５６分）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ、Ｍ／Ｚ）：３６１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ６．２３（ｓ，１Ｈ），５．３８（ｓ，２Ｈ），４．４５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．６１－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．１７（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．１６（ｍ，１Ｈ），０．９１－０．８５（ｍ，２Ｈ）

，０．００（ｓ，９Ｈ）。
【０３４１】
工程５：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボナート。ジクロロメタン（３０ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンタノール（３．０ｇ、８．３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（１０１ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、ピリジン（２．０ｇ、２４．９１ｍｍｏｌ）および４－ニトロフェニルカルボノクロリダート（ｃａｒｂｏｎｃｈｌｏｒｉｄａｔｅ）（２．５ｇ、１２．４５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（２００ｍＬ）の添加によって反応物をクエンチし、次いで、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、石油エーテル中の０～１５％酢酸エチル）によって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボナート（４．２ｇ、９６％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ、Ｍ／Ｚ）：５２６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０３４２】
工程６：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート。テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボナート（１０００ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）の溶液に、ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－アミン塩酸塩（３４１ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．９９ｍＬ、５．７０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈し、１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２×５０ｍＬ）および塩水（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、石油エーテル中の０～３５％酢酸エチル）によって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート（６００ｍｇ、６７％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ、Ｍ／Ｚ）：４７０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０３４３】
工程７：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（３－シクロプロピルピリダジン－４－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート。１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート（８０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、３－シクロプロピルピリダジン－４－アミン（３４ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２２２ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］メチルメタンスルホナートジｔｅｒｔ－ブチル－［３，６－ジメトキシ－２－（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）フェニル］ホスファン（１３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ）で希釈し、塩水（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。分取ＴＬＣ（ジクロロメタン中の１０％メタノール）によって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（３－シクロプロピルピリ

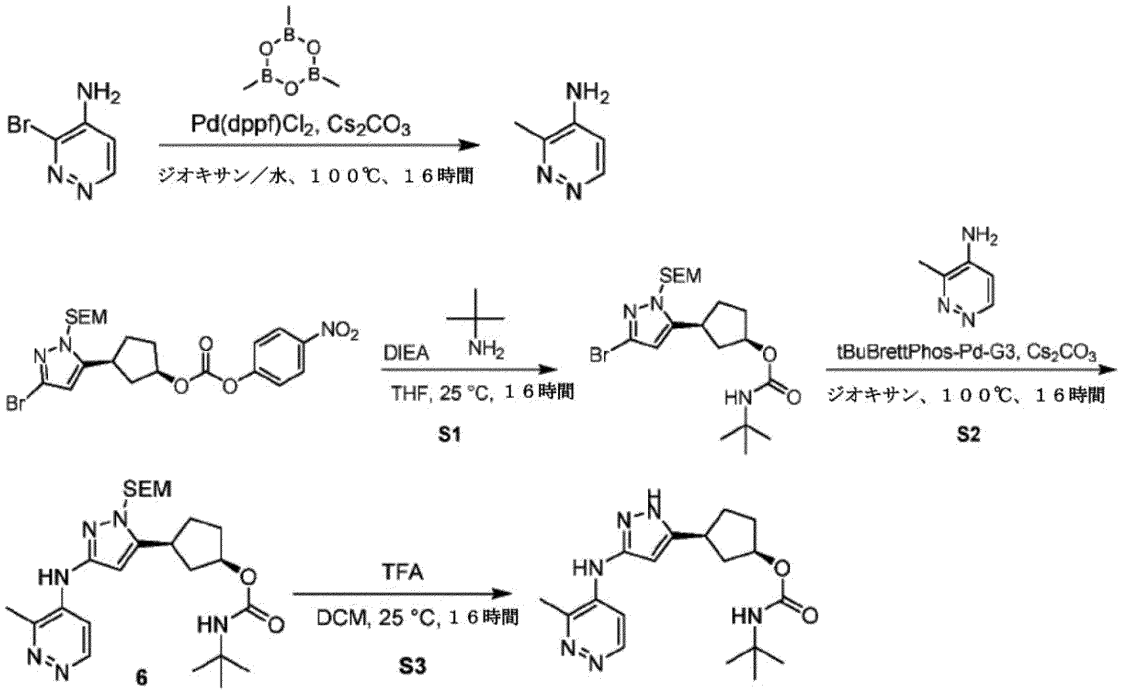
ダジン－４－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート（１５ｍｇ、１７％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ、Ｍ／Ｚ）：５２５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３４４】

工程８：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（３－シクロプロピルピリダジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート。ジクロロメタン（１ｍＬ）中の［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［５－［（３－シクロプロピルピリダジン－４－イル）アミノ］－２－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾル－３－イル］シクロペンチル］Ｎ－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）カルバマート（１５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の溶液にトリフルオロ酢酸（０．１ｍＬ）を添加した。反応物を２５℃で１６時間撹拌した。アンモニア水（３７％、３ｍＬ）を添加することによって、反応混合物をｐＨ＝７に調整した。ろ過後、ろ液を減圧下にて濃縮した。０．０５％水酸化アンモニウム－水中の１０ｍＭ重炭酸アンモニウム－アセトニトリル（３０～６０％）を用いた精製手順Ｇによって残渣を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（３－シクロプロピルピリダジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート（１．１ｍｇ、９．４％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ、Ｍ／Ｚ）：３９５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．０５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．５９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．０５（ｓ，１Ｈ），５．１９－５．１４（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．１９（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．０（ｍ，１０Ｈ），１．１４－１．１０（ｍ，４Ｈ）。

【０３４５】

実施例１１Ａ：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（３－メチルピリダジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート



工程１：３－メチルピリダジン－４－アミン。１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）および水（６ｍＬ）中の、２，４，６－トリメチル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリボリナン（８．０３ｍＬ、２８．７４ｍｍｏｌ）、３－ブロモピリダジン－４－アミン（２．０ｇ、１１．４９ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１４．９ｇ、４５．９８ｍｍｏｌ）お

よびジクロロ［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）（８４１．ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌した。酢酸エチル（５０ｍＬ）およびメタノール（５０ｍＬ）を添加し、混合物をフィルタにかけた。ろ液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、酢酸エチル中の０～１０％メタノール）によって粗生成物を精製して、３－メチルピリダジン－４－アミン（７００ｍｇ、５６％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．３８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．１４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ）。

【０３４６】

工程２：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート。テトラヒドロフラン（１５ｍＬ）中の３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボナート（８００ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．７９ｍＬ、４．５６ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルアミン（０．４８ｍＬ、４．５６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を２５℃で１６時間撹拌した。酢酸エチル（５０ｍＬ）を添加し、有機層を水酸化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ、１Ｍ）、塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけた。ろ液を減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、石油エーテル中の０～３０％酢酸エチル）によって粗生成物を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート（２７０ｍｇ、３９％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ、Ｍ／Ｚ）：４６０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３４７】

工程３：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（３－メチルピリダジン－４－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート。１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート（４００ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、３－メチルピリダジン－４－アミン（２３７ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）、メタンスルホナート２－ジ－ｔ－ブチルホスフィノ－３，６－ジメトキシ－２’－４’－６’－トリ－ｉ－プロピル－１，１’－ビフェニル）（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）（７４ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１．１ｇ、３．４７ｍｍｏｌ）の溶液を窒素雰囲気下にて１００℃で１６時間、撹拌した。酢酸エチル（１００ｍＬ）を添加し、混合物をフィルタにかけた。ろ液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００　～２００メッシュ、酢酸エチル中の０～５％メタノール）によって粗生成物を精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（３－メチルピリダジン－４－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート（２１０ｍｇ、５０％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ、Ｍ／Ｚ）：４８９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３４８】

工程４：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（３－メチルピリダジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート。ジクロロメタン（２０ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（３－メチルピリダジン－４－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート（２１０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の溶液にトリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を添加した。反応物を２５℃で１６時間撹拌した。アンモニア水（３７％、３ｍＬ）を添加することによって、反応混合物をｐＨ＝７に調整した。ろ過後、ろ液を減圧下にて濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲ

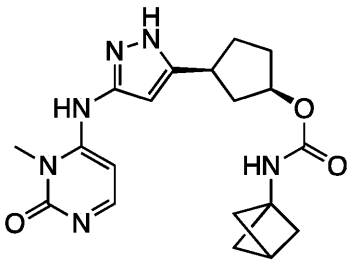
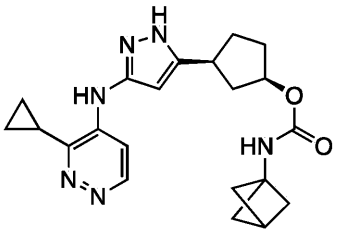
ル、１００～２００メッシュ、ジクロロメタン中の０～１０％メタノール）によって残渣を精製して粗生成物（１５０ｍｇ）を得て、これを０．１％水酸化アンモニウム－４０％エチルアルコール－二酸化炭素を用いた精製手順Ｐ（ＳＦＣ分離）によってさらに精製して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（３－メチルピリダジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート（１３７ｍｇ、８７％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ、Ｍ／Ｚ）：３５９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．１５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．６１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．９２（ｓ，１Ｈ）。４．９８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．０９－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）。

【０３４９】

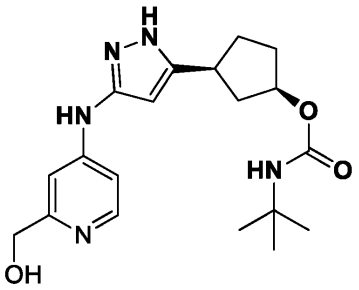
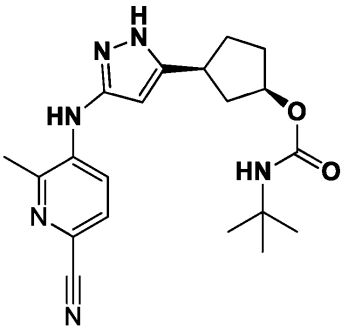
下記の表Ｎに示されているように、他の化合物は、一般的手順および実施例１０または一般的手順および実施例１１に従って合成され得る。

【表Ｎ】

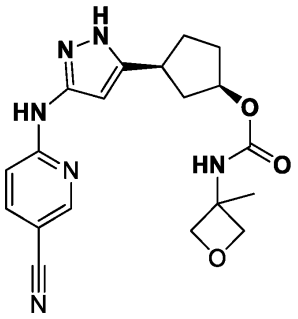
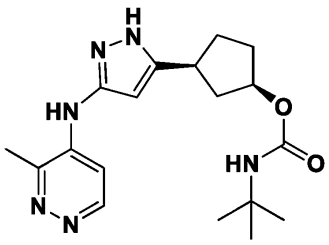
表Ｎ．一般的手順１０および１１ならびに実施例１０および１１の化合物

実施例	構造／名称	手順	^{1}Ｈ ＮＭＲ	ＭＳ（ｍ／ｚ）
１０Ａ	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロピリミジン－４－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート	６－ブロモ－１－メチルピリミジン－２（１Ｈ）－オンから一般的手順１０によって調製され得る		
１１	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（３－シクロプロピルピリダジン－４－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバマート	実施例１１の手順に従って調製された４－クロロ－３－シクロプロピルピリダジンから一般的手順１０によっても調製され得る	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．０５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．５９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．０５（ｓ，１Ｈ），５．１９－５．１４（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．１９（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．０（ｍ，１０Ｈ），１．１４－１．１０（ｍ，４Ｈ）。	３９５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

表Ｎ．一般的手順１０および１１ならびに実施例１０および１１の化合物

実施例	構造／名称	手順	^{1}H　NMR	ＭＳ（ｍ／ｚ）
１０Ｃ	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（２－（ヒドロキシメチル）ピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート	２－メチルプロパン－２－アミンおよび（４－ブロモピリジン－２－イル）メタノール	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．９５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．０６－８．０４（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．１０－７．０９（ｍ，１Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），５．６９（ｓ，１Ｈ），５．２５－５．２２（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．４５－４．４０（ｍ，２Ｈ），３．０６－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．５８（ｍ，３Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）。	３７４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
１０Ｄ	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（６－シアノ－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート	２－メチルプロパン－２－アミンおよび（５－ブロモ－６－メチルピコリノニトリル	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２６－８．２５（ｍ，１Ｈ），７．７２－７．６６（ｍ，１Ｈ），６．７７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．９１（ｓ，１Ｈ），４．９７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．０９－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．０４－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．５５（ｍ，３Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）。	３８３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

表N．一般的手順１０および１１ならびに実施例１０および１１の化合物

実施例	構造／名称	手順	^{1}H　NMR	MS（m／z）
１０Ｅ	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（５－シアノピリジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル（３－メチルオキセタン－３－イル）カルバマート	３－メチルオキセタン－３－アミン塩酸塩および６－ブロモニコチノニトリル	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．０１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），７．８９－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．６５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．２８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．２１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．０１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．５５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．２４－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．６２（ｍ，３Ｈ），１．４７（ｓ，３Ｈ）。	３８３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
１１Ａ	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（（３－メチルピリダジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾル－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート	２－メチルプロパン－２－アミンおよび３－メチルピリダジン－４－アミンから一般的手順１１によって調製された	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．１５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．６１－８．５９（ｍ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．８４－７．８３（ｍ，１Ｈ），６．７６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．９２（ｓ，１Ｈ），４．９８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．０９－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），２．５０－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．０４－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．５８（ｍ，３Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）。	３５９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３５０】

アッセイ方法

酵素アッセイ

サイクリン依存性キナーゼ１／サイクリンＡ２（ＣＤＫ１－ｃｙｃＡ２）、サイクリン依存性キナーゼ２／サイクリンＥ１（ＣＤＫ２－ｃｙｃＥ１）、サイクリン依存性キナーゼ４／サイクリンＤ３（ＣＤＫ４－ｃｙｃＤ３）およびサイクリン依存性キナーゼ６／サイクリンＤ３（ＣＤＫ６－ｃｙｃＤ３）酵素アッセイを以下に記載されるように行った。次いで、ＡＴＰ競合阻害Ｋ＝Ｋａｐｐ（１＋［ＡＴＰ］／Ｋｍｐｐ）のために改変されたＭｏｒｒｉｓｏｎタイトバインディングモデル（Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，Ｊ．Ｆ．，Ｂｉｏｃ

ｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ．１８５：２６９－２９６（１９６９）；Ｗｉｌｌｉａｍ，Ｊ．Ｗ．ａｎｄ　Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，Ｊ．Ｆ．，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．，６３：４３７－４６７（１９７９））を使用してＫ$_i$値を決定した。

【０３５１】

（ｉ）ＣＤＫ１－ｃｙｃＡ２　ＴＲ－ＦＲＥＴ（ＬＡＮＣＥ（Ｒ））

Ｅｃｈｏアコースティック分注機を使用して、３８４ウェルマイクロプレート中にＤＭＳＯに溶解された化合物の用量応答を作成する。５μＬの体積の酵素混合物をウェルに添加し、化合物と３０分間プレインキュベートする。５μＬの体積の基質混合物を酵素および化合物に添加し、室温で９０分間反応させる。最終濃度は以下のとおりである。０．６２５ｎＭ　ＣＤＫ１、５０ｎＭ　Ｕｌｉｇｈｔ－４Ｅ－ＢＰ１基質および２０μＭ　ＡＴＰ（Ｋｍ＝１６μＭ）。緩衝液条件は、５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．５、１０ｍＭ　$MgCl_2$、２ｍＭ　ＴＣＥＰ、０．０５％　ＢＧＧおよび０．０１％　Ｂｒｉｊ　３５である。検出緩衝液中の５μＬのＥＤＴＡ（１５ｍＭ［ＥＤＴＡ最終］）で反応をクエンチする。最後に、ユウロピウム標識された抗ホスホ－４Ｅ－ＢＰ１を含むクエンチされた反応物に、５μＬのＴＲ－ＦＲＥＴ検出混合物を添加する。６０分間のインキュベーション後、２０ｕＬの全反応物をＥｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダー（ｅｘ３２０、デュアルｅｍ６１５／６６５）で読み取る。シグナルは、アクセプター蛍光とドナー蛍光の比である。阻害定数は、Ｍｏｒｒｉｓｏｎの式を介して計算される。ＣＤＫ１－ｃｙｃＡ２の酵素源は、ＰｒｏＱｉｎａｓｅ、カタログ番号：０１３４－００５４－１である。

【０３５２】

（ｉｉ）ＣＤＫ２－ｃｙｃＥ１　ＴＲ－ＦＲＥＴ（ＬＡＮＣＥ（Ｒ））

Ｅｃｈｏアコースティック分注機を使用して、３８４ウェルマイクロプレート中にＤＭＳＯに溶解された化合物の用量応答を作成する。５μＬの体積の酵素混合物をウェルに添加し、化合物と３０分間プレインキュベートする。５μＬの体積の基質混合物を酵素および化合物に添加し、室温で９０分間反応させる。最終濃度は以下のとおりである。０．６２５ｎＭ　ＣＤＫ２、５０ｎＭ　Ｕｌｉｇｈｔ－ＭＢＰ基質および１００μＭ　ＡＴＰ（K_m＝１０３μＭ）。緩衝液条件は、５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．５、１０ｍＭ　$MgCl_2$、２ｍＭ　ＴＣＥＰ、０．０５％　ＢＧＧおよび０．０１％　Ｂｒｉｊ　３５である。検出緩衝液中の５μＬのＥＤＴＡ（１５ｍＭ［ＥＤＴＡ最終］）で反応をクエンチする。最後に、ユウロピウム標識された抗ホスホ－ＭＢＰ１を含むクエンチされた反応物に、５μＬのＴＲ－ＦＲＥＴ検出混合物を添加する。６０分間のインキュベーション後、２０μＬの全反応物をＥｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダー（ｅｘ３２０、デュアルｅｍ６１５／６６５）で読み取る。シグナルは、アクセプター蛍光とドナー蛍光の比である。阻害定数は、Ｍｏｒｒｉｓｏｎの式を介して計算される。ＣＤＫ２－ｃｙｃＥ１の酵素源は、ＰｒｏＱｉｎａｓｅ、カタログ番号：００５０－００５５－１である。

【０３５３】

（ｉｉｉ）ＣＤＫ４－ｃｙｃＤ３　ＴＲ－ＦＲＥＴ（ＬＡＮＣＥ（Ｒ））

Ｅｃｈｏアコースティック分注機を使用して、３８４ウェルマイクロプレート中にＤＭＳＯに溶解された化合物の用量応答を作成する。５μＬの体積の酵素混合物をウェルに添加し、化合物と３０分間プレインキュベートする。５μＬの体積の基質混合物を酵素および化合物に添加し、室温で９０分間反応させる。最終濃度は以下のとおりである。３ｎＭ　ＣＤＫ４、５０ｎＭ　Ｕｌｉｇｈｔ－４Ｅ－ＢＰ１基質および５００μＭ　ＡＴＰ（Ｋｍ＝６９９μＭ）。緩衝液条件は、５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．５、１０ｍＭ　$MgCl_2$、２ｍＭ　ＴＣＥＰ、０．０５％　ＢＧＧおよび０．０１％　Ｂｒｉｊ　３５である。検出緩衝液中の５μＬのＥＤＴＡ（１５ｍＭ［ＥＤＴＡ最終］）で反応をクエンチする。最後に、ユウロピウム標識された抗ホスホ－４Ｅ－ＢＰ１を含むクエンチされた反応物に、５μＬのＴＲ－ＦＲＥＴ検出混合物を添加する。６０分間のインキュベーション後、２０μＬの全反応物をＥｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダー（ｅｘ３２０、デュアルｅｍ６１５／６６５）で読み取る。シグナルは、アクセプター蛍光とドナー蛍光の比である。阻害定数は、Ｍｏｒｒｉｓｏｎの式を介して計算される。ＣＤＫ４－ｃｙｃＤ３の酵素源は

、Ｃａｒｎａ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、カタログ番号：０４－１０５である。
【０３５４】
（ｉｖ）ＣＤＫ６－ｃｙｃＤ３　ＴＲ－ＦＲＥＴ（ＬＡＮＣＥ（Ｒ））
Ｅｃｈｏアコースティック分注機を使用して、３８４ウェルマイクロプレート中にＤＭＳＯに溶解された化合物の用量応答を作成する。５μＬの体積の酵素混合物をウェルに添加し、化合物と３０分間プレインキュベートする。５μＬの体積の基質混合物を酵素および化合物に添加し、室温で６０分間反応させる。最終濃度は以下のとおりである。０．６２５ｎＭ　ＣＤＫ６、５０ｎＭ　Ｕｌｉｇｈｔ－４Ｅ－ＢＰ１基質および１０００μＭ　ＡＴＰ（Ｋｍ＝９５９μＭ）。緩衝液条件は、５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ　７．５、１０ｍＭ　ＭｇＣｌ２、２ｍＭ　ＴＣＥＰ、０．０５％　ＢＧＧおよび０．０１％　Ｂｒｉｊ　３５である。検出緩衝液中の５μＬのＥＤＴＡ（１５ｍＭ［ＥＤＴＡ最終］）で反応をクエンチする。最後に、ユウロピウム標識された抗ホスホ－４Ｅ－ＢＰ１を含むクエンチされた反応物に、５μＬのＴＲ－ＦＲＥＴ検出混合物を添加する。６０分間のインキュベーション後、２０ｕＬの全反応物をＥｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダー（ｅｘ３２０、デュアルｅｍ６１５／６６５）で読み取る。シグナルは、アクセプター蛍光とドナー蛍光の比である。阻害定数は、Ｍｏｒｒｉｓｏｎの式を介して計算される。ＣＤＫ４－ｃｙｃＤ３の酵素源は、Ｃａｒｎａ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、カタログ番号：０４－１０７である。
【０３５５】
細胞増殖アッセイ
（ｉ）ＯＶＩＳＥおよびＳＫＯＶ－３　ＥｄＵ取り込み細胞増殖アッセイ
卵巣がん細胞の増殖は、新たに合成されたＤＮＡ内へのＥｄＵ（５－エチニル－２’－デオキシウリジン）の組み込みによって測定される。ＣＤＫ２依存性増殖は、ＯＶＩＳＥ（ＪＣＲＢ１０４３、ＣＣＮＥ１増幅される）を使用して決定され、ＣＤＫ４／６依存性効果は、ＣＣＮＥ１増幅されていないＳＫＯＶ－３（ＡＴＣＣ　ＨＴＢ－７７）で決定される。
【０３５６】
１０％　ＦＢＳを補充したＲＰＭＩ培地中の３８４ウェルプレートに細胞を蒔く。所望の濃度で化合物を０．５％の最終ＤＭＳＯ含有量で添加し、細胞を３７℃／５％CO_2で１６時間インキュベートする。ＥｄＵ（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を０．５μＭの最終濃度まで添加し、インキュベーションを８時間継続し、続いて４％パラホルムアルデヒドで固定する。染色体ＤＮＡ中に組み込まれたＥｄＵを、製造者の説明書（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ－Ｃ１０３５１）に従って、Ｃｌｉｃｋ－Ｉｔキット試薬を使用してＡｌｅｘａ　Ｆｌｏｕｒ　４８８色素で標識し、全核ＤＮＡをＨＣＳ　ＮｕｃｌｅａｒＭａｓｋ　Ｂｌｕｅ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）で染色する。画像は、１０倍対物レンズを有するＹｏｋｏｇａｗａ　ＣＱ１イメージングサイトメータを使用して取得される。画像を分析して、核の総数（ＮｕｃｌｅａｒＭａｓｋ　Ｂｌｕｅ、ｅｘ４０５ｎｍ／ｅｍ４４７ｎｍ）およびＥｄＵ陽性の核の数（ｅｘ４８８ｎｍ／ｅｍ５２５ｎｍ）をカウントする。細胞分裂の阻害についてのIC_{50}は、４パラメータロジスティックモデルを使用して、化合物用量の関数としてのＥｄＵ陽性細胞の割合をフィッティングすることによって決定される。
【０３５７】
（ｉｉ）ｐ－Ｈ３　ＨＣＴ－１１６有糸分裂放出細胞増殖アッセイ
ホスホ－ヒストンＨ３の減少によって測定される、ノコダゾールによって誘導された有糸分裂の停止からの細胞の開放によって細胞ＣＤＫ１の阻害を決定する。ヒストンＨ３（Ｓｅｒ１０）レベルは、２つの抗体、ホスホ－ヒストンＨ３　Ｃｒｙｐｔａｔｅ（ドナーとして作用する）とホスホ－ヒストンＨ３　ｄ２（アクセプターとして作用する）との間で蛍光共鳴エネルギー移動（ＦＲＥＴ）シグナルを生成することによって、細胞可溶化液中で検出される。
【０３５８】

１０％　ＦＢＳおよび１％　Ｌ－グルタミンを補充したＲＰＭＩ　１６４０培地中のＦａｌｃｏｎ　９６ウェルプレートに、ＨＣＴ１１６細胞を２０，０００細胞／ウェルで播種する。プレートを３７℃／５％CO_2で一晩静置する。翌朝、ノコダゾールを完全培地で希釈し、各試験ウェルおよび陽性対照ウェルに、５００ｎＭの最終濃度になるように5μＬを添加する。次いで、プレートを３７℃／５％CO_2で１６時間インキュベートする。Ｅｃｈｏアコースティック分注機を使用して、９６ウェルマイクロプレート中にＤＭＳＯに溶解された化合物の用量応答を作成し、アッセイ培地（１０％　ＦＢＳおよび１％　Ｌ－グルタミンを補充したＲＰＭＩ１６４０培地）を使用して、これらの化合物を所望のアッセイ濃度の１０倍に希釈する。次いで、１０μＬの希釈された化合物を細胞プレートに移す（最終ＤＭＳＯ濃度０．１％）。次いで、細胞プレートを３７℃　５％CO_2中で４時間インキュベートする。ホスホ－ヒストンＨ３（Ｓｅｒ１０）細胞キット（Ｃｉｓｂｉｏ－６４ＨＨ３ＰＥＧ）からの試薬を使用して、細胞溶解緩衝液を氷上で調製する。細胞プレートから上清を捨て、８０μＬの補充された細胞溶解緩衝液（キットで提供されるブロッキング試薬と１×細胞溶解緩衝液の１：９９希釈）を実験ウェルの各々に添加する。３０分間激しく振盪しながら、室温で細胞溶解反応を進行させる。２μＬの各希釈された抗体（検出緩衝液で１９：１に希釈されたホスホ－ヒストンＨ３　Ｃｒｙｐｔａｔｅ抗体およびホスホ－ヒストンＨ３　ｄ２抗体）および１２μＬの補充された細胞溶解緩衝液をＨＴＲＦプレート中の各ウェルに添加することによって、３８４ウェルＨＴＲＦ（均一時間分解蛍光）プレートを調製する。調製したＨＴＲＦプレートに４μＬの細胞可溶化液を添加し、次いで、これを密封し、反応を室温で最低２時間進行させる。Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　Ｅｎｖｉｓｉｏｎ（６６５ｎｍおよび６２０ｎｍの波長）で蛍光を読み取る。

【０３５９】

化合物活性データ

本明細書に記載されている化合物を、上記のアッセイに対する活性について試験した。以下の表Ｏから明らかなように、試験した化合物のすべてが、ＣＤＫ２に対して２マイクロモル濃度未満の活性を有し、大部分は１０ｎＭ以下の活性を示し、それらの多くは１ｎＭ以下のナノモル濃度活性を示した。例えば、１ｎＭ以下の活性を示す化合物２、２Ｅ、２Ｆ、２Ｈ、２Ｉ、２Ｌ～２Ｏ、２Ｒ、２Ｔ、２Ｖ、２ＣＣ、４、４Ｂ、４Ｄ、４Ｋ、６、６Ａ～６Ｃおよび７を参照のこと。さらに、試験した化合物はすべて、ＣＤＫ１およびＣＤＫ４よりＣＤＫ２に対して選択性を示した。例えば、ＣＤＫ１／ＣＤＫ２およびＣＤＫ４／ＣＤＫ２酵素アッセイデータについての選択性倍率（ＦＳ）、ならびにＳＫＯＶ－３／ＯＶＩＳＥ細胞アッセイデータ（ＣＤＫ２と比較してＣＤＫ４／６を測定する）についての選択性倍率（ＦＳ）を参照されたい。多くの化合物は、ＣＤＫ１よりＣＤＫ２に対して３０倍以上の選択性（例えば、化合物１、２、２Ａ～２Ｃ、２Ｅ、２Ｇ、２Ｔ～２Ｖ、２Ｙ、２Ｚ、２ＣＣ～２ＥＥ、４、４Ａ、４Ｂ、４Ｄ、４Ｅ、４Ｇ、４Ｈ、４Ｊ、４Ｋ、６、６Ａ、６Ｃ、７についての選択性倍率酵素データを参照のこと。）、およびＣＤＫ４よりＣＤＫ２に対して１００倍超の選択性（例えば、化合物２、２Ｂ、２Ｆ、２Ｈ、２Ｋ～２Ｍ、２Ｏ、２Ｒ、２Ｔ～２Ｖ、２Ｚ、２ＡＡ、２ＣＣ、４、４Ａ～４Ｄ、４Ｋ、６～６Ｃについての選択性倍率酵素データを参照のこと。）を示した。

【０３６０】

本明細書に記載されている化合物は、アミン（－ＮＨ－）リンカーを含む。アセトアミドリンカー（－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2－；比較剤Ａ参照）およびアミドリンカー（－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－；比較剤Ｂ参照）を含む化合物の活性を、アミン（－ＨＮ－）リンカーを含む例示的な化合物４Ｋと比較した。表Ｐを参照されたい。アミン化合物４ＫのＣＤＫ２効力は、アセトアミド比較剤Ａとともにナノモル濃度活性を共有し（０．４５ｎＭを０．１７ｎＭと比較せよ）、いずれもアミド比較剤Ｂ（１．０ｎＭ）よりもＣＤＫ２効力が高かったが、ＳＫＯＶ－３／ＯＶＩＳＥ選択性倍率細胞アッセイデータから明らかなように、化合物４ＫはＣＤＫ４／６より少なくとも３倍ＣＤＫ２選択的であった。ｐＨ３／ＯＶＩＳＥ細胞アッセイデータ（ＣＤＫ２と比較してＣＤＫ１を測定する）から明らかなように、化合物４Ｋはまた、ＣＤＫ１よりも少なくとも３倍ＣＤＫ２選択的であった：化

合物４Ｋ（２．１倍選択的）対比較剤Ａ（０．７８倍選択的）および比較剤Ｂ（０．３１倍選択的）を比較されたい。表Ｐ中の（＋）記号は、両比較剤と比較した例示的な化合物４Ｋの望ましい増加した選択性倍率を示す。

【０３６１】

アミン（－ＮＨ－）リンカーに加えて、本明細書に記載されている化合物は、少なくとも１個のＮヘテロ原子と、任意に１個または２個の追加のＮヘテロ原子とを含む６員（単環式）ヘテロアリール環Ａを含む。

【０３６２】

表Ｑから明らかなように、５員ピラゾール環Ａを有する比較剤Ｃは、１０ナノモル濃度超のＣＤＫ２活性を有し（酵素アッセイでは３２ｎＭ）、ＣＤＫ４およびＣＤＫ４／６に対する１０倍未満の選択性（酵素アッセイではＣＤＫ４に対して９．１倍、細胞アッセイではＣＤＫ４／６に対して３．６倍超の選択性）を有する。対照的に、表Ｑに提供される６員ヘテロアリール環ＡおよびイソプロピルR^2基を含む同等の例示的な化合物の多くは、酵素アッセイによって測定されるように、ＣＤＫ２に対する効力の１．９倍～３００倍超の改善（３２ｎＭの比較剤ＣのＣＤＫ２活性を試験化合物のＣＤＫ２活性と比較するＣＤＫ２酵素アッセイデータを参照されたい。）およびＣＤＫ４と比較したＣＤＫ２に対する増加した選択性倍率を示す。効力および選択性における同様の改善が、細胞アッセイにおいて観察される。表Ｑ中の（＋）記号は、比較剤Ｃと比較例示的な化合物の望ましい増加した選択性倍率を示す。

【０３６３】

表Ｒから明らかなように、二環式６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジニル環Ａを有する比較剤Ｄは、５員ピラゾール比較剤Ｃ（酵素アッセイでは３２ｎＭ）よりＣＤＫ２に対する効力がより高い（酵素アッセイでは２．７ｎＭ）が、６員ヘテロアリール環Ａおよびｔｅｒｔ－ブチルR^2基を含む大多数の例示的化合物と比較すると、ＣＤＫ２細胞に対する効力がより低く、ＣＤＫ１またはＣＤＫ４の両方と比較したＣＤＫ２に対する選択性が低い。表Ｒ中の（＋）記号は、比較剤Ｄと比較した例示的な化合物の望ましい増加した選択性倍率を示す。

【０３６４】

表Ｓから明らかなように、フェニル環Ａを有する比較剤Ｅは、５員の環Ａの比較剤Ｃ（酵素アッセイでは３２ｎＭ）および二環式の環Ａの比較剤Ｄ（酵素アッセイでは２．７ｎＭ）よりもＣＤＫ２に対する効力がより高い（酵素アッセイでは０．５２ｎＭ）。例示的な化合物１、２Ａ、４、４Ａ、４Ｃ、４Ｄ、４Ｅ、４Ｈ、４Ｉ、４Ｋおよび６Ｃにおいて示されるように、追加のＮ環ヘテロ原子を環系中に、特に結合の点に対してメタまたはパラ位に含むことは、ＳＫＯＶ－３／ＯＶＩＳＥ選択性倍率細胞アッセイデータから明らかなように、一般に、ＣＤＫ４と比較したＣＤＫ２に対する選択性の増加をもたらす。さらに、化合物２Ａ、４、４Ｄ、４Ｅ、４Ｈ、４Ｋおよび６ＣについてのＣＤＫ２　ＯＶＩＳＥ細胞アッセイデータから明らかなように、この傾向に従う化合物の多くは、比較剤Ｅと比較してより強力なＣＤＫ２細胞阻害剤であることも示されている。表Ｓ中の（＋）記号は、比較剤Ｅと比較した例示的な化合物の望ましい増加した選択性倍率を示す。

【０３６５】

本明細書で提供されるデータは、より短いアミンリンカーを有することがより長いリンカーよりも好ましく、効力および選択性の増加をもたらすことを実証している。データは、６員単環式ヘテロアリール環を有することが、より小さい（５員）またはより大きい（二環式）ヘテロアリール環Ａを含む化合物と比較して、より強力かつ選択的なＣＤＫ２阻害剤をもたらすことをさらに実証している。最後に、データは、特にＮ環ヘテロ原子の少なくとも１つが結合の点に対してメタまたはパラ位にある場合に、環Ａの芳香族単環式環系中に窒素（Ｎ）環ヘテロ原子を含めることによる効力および／または選択性の改善を実証する。

【表Ｏ】

表Ｏ．化合物活性データ

実施例	酵素アッセイ					細胞アッセイ				
	CDK2 K_i［μM］	CDK1 K_i［μM］	CDK4 K_i［μM］	FS CDK1／CDK2	FS CDK4／CDK2	CDK2 OVISE IC_{50}［μM］	CDK1 p－H3 IC_{50}［μM］	CDK4／6 SKOV－3 IC_{50}［μM］	FS p－H3／OVISE	FS SKOV－3／OVISE
1	0．0076	0．27	0．70	36	92	0．22	0．10	＞20	0．45	＞91
2	0．00044	0．016	0．24	36	550	0．093	0．19	11	1．9	120
2A	0．0017	0．071	0．075	42	44	0．11	0．094	2．2	0．66	20
2B	0．0034	0．16	0．39	47	120	0．23	2．9	＞20	1．1	＞70
2C	0．0011	0．043	0．095	39	86	0．11	0．052	4．1	0．47	37
2D	0．014	0．35	0．48	25	34	0．70	－－	14	－－	20
2E	0．00013	0．0084	0．0074	65	57	0．016	0．014	0．13	0．88	8．1
2F	0．00041	0．011	0．19	21	270	0．065	0．076	3．5	1．3	58
2G	0．0015	0．088	0．15	59	100	0．28	0．28	10	1．0	36
2H	0．00028	0．0075	0．018	27	64	0．067	0．032	1．1	0．48	16
2I	0．00031	0．0060	0．027	19	87	0．067	0．0094	1．0	0．14	15
2J	0．010	0．20	0．23	20	23	0．44	－－	11	－－	25
2K	0．0032	0．059	0．34	18	110	0．19	0．087	7．7	0．46	41
2L	0．00017	0．0029	0．11	17	650	0．012	0．0018	0．64	0．15	53
2M	0．00026	0．0063	0．028	24	110	0．020	0．0070	0．58	0．35	29
2N	0．00049	0．0037	0．026	7．6	53	0．029	0．011	1．2	0．38	41
2O	0．00087	0．024	0．25	28	290	0．070	0．022	3．9	0．31	56
2P	0．0042	0．033	0．18	7．9	43	0．37	－－	5．3	－－	14
2Q	0．041	0．67	1．5	16	37	2．4	－－	＞20	－－	＞8．3
2R	＜0．00010	0．00040	0．0090	6．3	140	0．0056	0．0035	0．17	0．63	30
2S	0．89	7．4	12	8．3	13	＞20	－－	＞20	－－	1．0
2T	0．00086	0．064	0．15	74	170	0．052	0．12	1．5	2．3	29
2U	0．015	0．56	1．8	37	120	0．40	－－	＞20	－－	＞50
2V	0．00092	0．036	0．26	39	280	0．11	0．097	2．5	0．88	23
2W	0．042	1．1	3．1	26	74	2．7	－－	＞20	－－	＞7．4
2X	0．059	1．2	3．8	20	64	2．8	－－	＞20	－－	＞7．1
2Y	0．21	7．5	49	36	230	16	－－	＞20	－－	＞1．3
2Z	0．0050	0．55	1．3	110	260	0．25	0．41	18	1．6	72
2AA	0．017	0．44	0．45	26	26	4．1	－－	＞20	－－	＞4．9
2BB	1．1	32	6．9	29	6．3	＞20	－－	＞20	－－	1．0
2CC	0．00033	0．034	0．13	100	390	2．0	－－	＞20	－－	＞10
2DD	0．013	0．68	0．35	52	27	0．61	－－	14	－－	23
2EE	0．0032	0．29	0．19	91	59	0．34	0．9	9．7	2．6	29
2FF	0．014	0．32	0．95	23	68	1．2	－－	＞20	－－	＞17
2GG	0．48	8．8	15	18	31	＞20	－－	＞20	－－	1
2HH	0．00043	0．0069	0．21	16	490	0．06	0．032	4．6	0．53	77
2II	0．0096	0．11	0．95	11	99	2．6	－－	＞20	－－	＞7．7
2JJ	0．077	1．2	1．2	16	16	4．1	－－	0．0032	－－	＜1
3	0．0018	0．047	0．11	26	61	0．15	0．073	2．3	0．49	15

表O．化合物活性データ

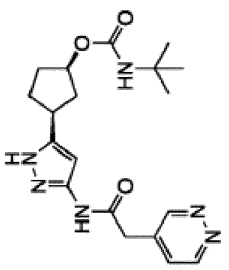
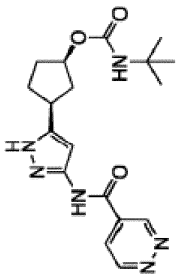
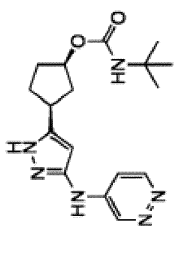
実施例	酵素アッセイ					細胞アッセイ				
	CDK2 K_i［μM］	CDK1 K_i［μM］	CDK4 K_i［μM］	FS CDK1／CDK2	FS CDK4／CDK2	CDK2 OVISE IC_{50}［μM］	CDK1 p－H3 IC_{50}［μM］	CDK4／6 SKOV－3 IC_{50}［μM］	FS p－H3／OVISE	FS SKOV－3／OVISE
3A	0．0025	0．072	0．15	29	60	0．13	0．16	2．7	1．2	21
3B	0．0085	0．20	0．29	24	34	0．57	－－	10	－－	18
3C	0．018	0．50	0．43	28	24	0．39	－－	12	－－	31
3D	0．061	1．4	2．3	23	38	7．9	－－	＞20	－－	＞2．5
3E	0．010	0．28	0．72	28	72	0．42	1．4	13	3．3	31
3F	0．0040	0．11	0．024	27	6	0．32	0．35	1．3	1．1	4．1
3G	0．0083	0．24	0．73	29	88	0．75	－－	＞20	－－	＞27
4	0．00022	0．025	0．034	110	160	0．020	0．030	0．92	1．5	46
4A	0．0026	0．21	0．41	78	170	0．18	0．093	9．9	0．72	71
4B	0．00052	0．020	0．019	38	37	0．033	0．023	0．39	0．70	12
4C	0．0021	0．065	0．58	31	280	0．60	－－	19	－－	32
4D	＜0．00010	0．0037	0．039	＞59	＞620	0．026	0．0092	1．5	0．35	58
4E	0．0016	0．075	0．084	47	53	0．096	0．10	2．6	1．1	27
4F	0．0025	0．052	0．037	21	15	0．19	0．066	1．7	0．35	8．9
4G	0．0017	0．075	0．027	44	16	0．24	0．24	1．5	1．0	6．3
4H	0．0020	0．18	0．11	90	55	0．038	0．054	0．95	1．4	25
4I	0．0025	0．045	0．033	18	13	0．24	0．15	4．9	0．63	20
4J	0．0025	0．17	0．011	68	4．4	0．32	0．36	1．2	1．1	3．8
4K	0．00045	0．027	0．052	54	104	0．078	0．16	5．5	2．1	71
4L	0．0029	0．095	0．47	33	162	0．31	0．31	16	1	52
5	0．011	0．27	0．28	25	25	0．46	－－	5．8	－－	13
5A	0．063	1．7	2．1	27	33	2．2	－－	＞20	－－	＞9
5B	0．026	0．31	0．51	12	20	2．9	－－	＞20	－－	＞6．9
5C	0．0003	0．0094	0．13	31	433	0．063	0．15	5．3	2．4	84
6	＜0．00010	0．021	0．020	＞33	＞320	0．016	0．023	1．3	1．4	81
6A	＜0．00010	0．0054	0．048	＞62	＞550	0．048	0．011	5．6	0．23	120
6B	＜0．00010	0．00078	0．0074	＞12	＞120	0．027	0．0087	0．39	0．32	14
6C	＜0．00010	0．0036	0．045	＞47	＞584	0．03	0．026	1．5	0．087	50
6D	0．00021	0．0036	0．061	17	290	0．077	0．072	4．3	0．94	56
6E	0．0029	0．048	0．018	17	6．2	0．32	0．29	15	0．91	47
7	0．00036	0．023	0．038	64	110	0．058	0．050	3．8	0．86	66
7A	0．014	0．55	0．59	39	42	1．4	－－	＞20	－－	＞14
7B	0．3	3．3	6，5	11	22	17	－－	＞20	－－	＞1．2
7C	0．26	3．5	4．2	13	16	8	－－	＞20	－－	＞2．5
7D	0．023	0．37	1．2	16	52	1．6	－－	＞20	－－	＞13
8	0．0031	0．16	0．66	52	213	0．32	0．56	15	1．8	47
8A	0．27	11	50	41	185	20	－－	＞20	－－	＞1
8B	0．00066	0．052	0．14	79	212	0．087	0．14	3．0	1．6	34
9	0．0019	0．061	0．15	32	79	0．17	0．21	3．3	1．2	19
9A	0．00049	0．074	0．15	150	310	0．041	0．076	3．0	1．9	73

表O．化合物活性データ

実施例	酵素アッセイ					細胞アッセイ				
	CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1／CDK2	FS CDK4／CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK1 p－H3 IC_{50} [μM]	CDK4／6 SKOV－3 IC_{50} [μM]	FS p－H3／OVISE	FS SKOV－3／OVISE
9B	0．00035	0．012	0．021	34	60	0．033	0．046	0．47	1．4	14
9C	0．0020	0．19	0．40	95	200	0．18	0．18	9．1	1．0	51
9D	0．012	0．34	6	28	500	5	－－	＞20	－－	＞4
9E	0．0021	0．069	0．19	33	90	0．20	0．22	1．0	1．0	5
9F	0．0050	0．080	0．46	16	92	1．2	－－	＞20	－－	＞17
9G	0．012	0．77	1．3	64	110	0．34	－－	15	－－	44
9H	0．0047	0．03	0．0095	6．4	2	0．15	0．039	0．15	0．26	1
9I	0．00038	0．0089	0．037	23	97	0．03	0．0069	0．36	0．23	12
9J	0．0019	0．064	0．017	34	8．9	0．089	0．039	0．28	0．44	3．1
9K	0．0056	0．041	0．067	7．3	12	0．19	0．049	0．71	0．26	3．7
10	0．13	5．1	＞50	39	385	16	－－	＞20	－－	＞1．3
10A	－－	－－	－－	－－	－－	－－	－－	－－	－－	－－
11	0．012	0．89	1．1	74	92	2．6	－－	＞20	－－	＞7．7
10C	0．0018	0．058	0．051	32	28	0．13	0．18	5．7	1．4	44
10D	0．00044	0．059	0．086	134	195	0．046	0．097	2．8	2．1	61
10E	0．00078	0．025	0．064	32	82	0．11	0．12	2．2	1．1	20
11A	0．00063	0．083	0．28	132	444	0．12	0．23	12	1．9	100

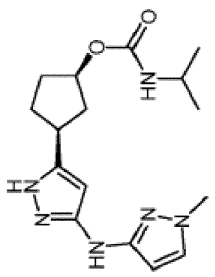
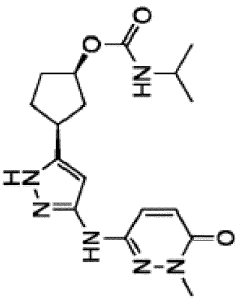
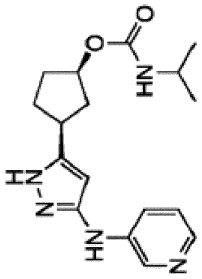
【表Ｐ】

表Ｐ．リンカーの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ					
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK1 p-H3 IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS p-H3/OVISE	FS SKOV-3/OVISE
比較剤A		0.00017	0.0091	0.038	54	224	0.040	0.031	1.7	0.78	43
比較剤B		0.0010	0.032	0.25	32	250	0.14	0.043	6.7	0.31	48
4K		0.00045 （0．4倍） （2倍）	0.027	0.052	54	104	0.078 （0．5倍） （1．8倍）	0.16	5.5	2.1 (+) (+)	71 (+) (+)

【表Q】

表Q．５員環対６員環Ａの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/ OVISE
比較例C		0.032	1.2	0.29	38	9.1	5.5	>20	>3.6
2		0.00044 （７３倍）	0.016	0.24	36	550 (+)	0.093 （５９倍）	11	120 (+)
2A		0.0017 （１９倍）	0.071	0.075	42 (+)	44 (+)	0.11 （５０倍）	2.2	20 (+)

表Q．５員環対６員環Ａの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
2B		0.0034 （９倍）	0.16	0.39	47 (+)	120 (+)	0.23 （２４倍）	>20	>70 (+)
2C		0.0011 （３２倍）	0.043	0.095	39 (+)	86 (+)	0.11 （５０倍）	4.1	37 (+)
2D		0.014 （２．３倍）	0.35	0.48	25	34 (+)	0.70 （７．９倍）	14	20 (+)

表Q．５員環対６員環Ａの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	**CDK1** K_i [μM]	**CDK4** K_i [μM]	**FS** CDK1/CDK2	**FS** CDK4/CDK2	**CDK2** OVISE IC_{50} [μM]	**CDK4/6** SKOV-3 IC_{50} [μM]	**FS** SKOV-3/OVISE
2E		0.00013（２４６倍）	0.0084	0.0074	65 (+)	57 (+)	0.016（３４４倍）	0.13	8.1 (+)
2F		0.00041（７８倍）	0.011	0.19	21	270 (+)	0.065（８４．６倍）	3.5	58 (+)
2G		0.0015（２１倍）	0.088	0.15	59 (+)	100 (+)	0.28（１９．６倍）	10	36 (+)

表Q．５員環対６員環Ａの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	**CDK1** K_i [μM]	**CDK4** K_i [μM]	**FS** CDK1/CDK2	**FS** CDK4/CDK2	**CDK2** OVISE IC_{50} [μM]	**CDK4/6** SKOV-3 IC_{50} [μM]	**FS** SKOV-3/OVISE
2H		0.00028 （１１４倍）	0.0075	0.018	27	64 (+)	0.067 （８２倍）	1.1	16 (+)
2I		0.00031 （１０３倍）	0.0060	0.027	19	87 (+)	0.067 （８２倍）	1.0	15 (+)
2K		0.0032 （１０倍）	0.059	0.34	18	110 (+)	0.19 （２８．９倍）	7.7	41 (+)

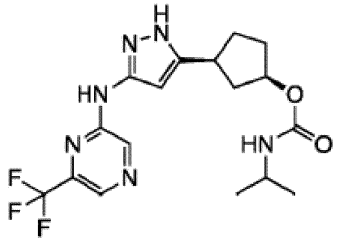
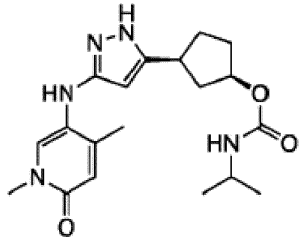
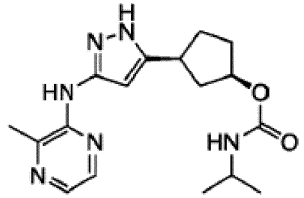
表Q．５員環対６員環Ａの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
2L		0.00017 （１８８倍）	0.0029	0.11	17	650 (+)	0.012 （４５８倍）	0.64	53 (+)
2M		0.00026 （１２３倍）	0.0063	0.028	24	110 (+)	0.020 （２７５倍）	0.58	29 (+)
2N		0.00049 （６５倍）	0.0037	0.026	7.6	53 (+)	0.029 （１９０倍）	1.2	41 (+)

表Q．５員環対６員環Ａの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
2O		0.00087（３７倍）	0.024	0.25	28	290 (+)	0.070（７８．６倍）	3.9	56 (+)
2P		0.0042（８倍）	0.033	0.18	7.9	43 (+)	0.37（１４．９倍）	5.3	14 (+)
2Q		0.041（０．８倍）	0.67	1.5	16	37 (+)	2.4（２．３倍）	>20	>8.3 (+)

表Ｑ．５員環対６員環Ａの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	**CDK1** K_i [μM]	**CDK4** K_i [μM]	**FS** CDK1/ CDK2	**FS** CDK4/ CDK2	**CDK2** OVISE IC_{50} [μM]	**CDK4/6** SKOV-3 IC_{50} [μM]	**FS** SKOV-3/ OVISE
2R		<0.00010 （３２０倍）	0.00040	0.0090	6.3	140 (+)	0.0056 （９８２倍）	0.17	30 (+)
2S		0.89 （０．４倍）	7.4	12	8.3	13 (+)	>20 （０．２８倍）	>20	1.0
2T		0.00086 （３７倍）	0.064	0.15	74 (+)	170 (+)	0.052 （１０６倍）	1.5	29 (+)

表Q．５員環対６員環Aの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
2U		0.015 （２倍）	0.56	1.8	37	120 (+)	0.40 （１３．８倍）	>20	>50 (+)
2V		0.00092 （３５倍）	0.036	0.26	39 (+)	280 (+)	0.11 （５０倍）	2.5	23 (+)
2W		0.042 （０．８倍）	1.1	3.1	26	74 (+)	2.7 （２倍）	>20	>7.4 (+)

表Q．５員環対６員環Ａの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
2X		0.059 （０．５倍）	1.2	3.8	20	64 (+)	2.8 （２倍）	>20	>7.1 (+)
2Y		0.21 （０．１５倍）	7.5	49	36	230 (+)	16 （０．１８倍）	>20	>1.3
2Z		0.0050 （６．４倍）	0.55	1.3	110 (+)	260 (+)	0.25 （２２倍）	18	72 (+)

表Q．５員環対６員環Ａの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
2AA		0.017 （１．９倍）	0.44	0.45	26	26 (+)	4.1 （１．３倍）	>20	>4.9 (+)
2BB		1.1 （０．３倍）	32	6.9	29	6.3	>20 （０．２８倍）	>20	1.0
2CC		0.00033 （９７倍）	0.034	0.13	100 (+)	390 (+)	2.0 （２．８倍）	>20	>10 (+)

表Q．５員環対６員環Aの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
2DD		0.013 （２．５倍）	0.68	0.35	52 (+)	27 (+)	0.61 （９倍）	14	23 (+)
2EE		0.0032 （１０倍）	0.29	0.19	91 (+)	59 (+)	0.34 （１６倍）	9.7	29 (+)

【表Ｒ】

表R．二環式対単環式ヘテロアリール環Aの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
比較例D	（1R，3S）－3－（3－（（6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ［b］ピリジン－2－イル）アミノ）－1H－ピラゾール－5－イル）シクロペンチルtert－ブチルカルバマート	0.0027	0.054	0.0052	20	1.9	3.8	1.8	0.47

表R．二環式対単環式ヘテロアリール環Aの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4G	(1*R*, 3*S*) −3−（3−（ピリジン−2−イルアミノ）−1*H*−ピラゾール−5−イル）シクロペンチル tert−ブチルカルバマート	0.0017（1．6倍）	0.075	0.027	44 (+)	16 (+)	0.24（16倍）	1.5	6.3 (+)
2A	(1*R*, 3*S*) −3−（3−（ピリジン−3−イルアミノ）−1*H*−ピラゾール−5−イル）シクロペンチルイソプロピルカルバマート	0.0017（1．6倍）	0.071	0.075	42 (+)	44 (+)	0.11（35倍）	2.2	20 (+)

表R．二環式対単環式ヘテロアリール環Aの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4	(1*R*, 3*S*)－3－(3－((2－メチルピリジン－3－イル）アミノ）－1*H*－ピラゾール－5－イル）シクロペンチル *tert*－ブチルカルバマート	0.00022 （12．3倍）	0.025	0.034	110 (+)	160 (+)	0.020 （190倍）	0.92	46 (+)
4A	(1*R*, 3*S*)－3－(3－((4－メチルピリジン－3－イル）アミノ）－1*H*－ピラゾール－5－イル）シクロペンチル *tert*－ブチルカルバマート	0.0026 （1倍）	0.21	0.41	78 (+)	170 (+)	0.18 （21倍）	9.9	71 (+)

表R．二環式対単環式ヘテロアリール環Aの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	**CDK1** K_i [μM]	**CDK4** K_i [μM]	**FS** CDK1/CDK2	**FS** CDK4/CDK2	**CDK2** OVISE IC_{50} [μM]	**CDK4/6** SKOV-3 IC_{50} [μM]	**FS** SKOV-3/OVISE
4B	(1*R*, 3*S*) −3− (3− ((6−メチルピリジン−3−イル) アミノ) −1*H*−ピラゾール−5−イル) シクロペンチル *tert*−ブチルカルバマート	0.00052 (5．2倍)	0.020	0.019	38 (+)	37 (+)	0.033 (115倍)	0.39	12 (+)
4H	(1*R*, 3*S*) −3− (3− (ピリジン−4−イルアミノ) −1*H*−ピラゾール−5−イル) シクロペンチル *tert*−ブチルカルバマート	0.0020 (1．4倍)	0.18	0.11	90 (+)	55 (+)	0.038 (100倍)	0.95	25 (+)

表R．二環式対単環式ヘテロアリール環Aの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4E	（1*R*，3*S*）－3－（3－（（5－（メチルカルバモイル）ピリジン－2－イル）アミノ）－1*H*－ピラゾール－5－イル）シクロペンチル*tert*－ブチルカルバマート	0.0016（1．7倍）	0.075	0.084	47（+）	53（+）	0.096（40倍）	2.6	27（+）

表R．二環式対単環式ヘテロアリール環Aの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4F	 （1*R*，3*S*）－3－（3－（（4－（メチルカルバモイル）ピリジン－2－イル）アミノ）－1*H*－ピラゾール－5－イル）シクロペンチル tert－ブチルカルバマート	0.0025 （1．1倍）	0.052	0.037	21 (+)	15 (+)	0.19 （20倍）	1.7	8.9 (+)

表R．二環式対単環式ヘテロアリール環Aの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
1	（1*R*，3*S*）－3－（3－（（1－メチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル）アミノ）－1*H*－ピラゾール－5－イル）シクロペンチル *tert*－ブチルカルバマート	0.0076 （0．4倍）	0.27	0.70	36 (+)	92 (+)	0.22 （17倍）	>20	>91 (+)

表R．二環式対単環式ヘテロアリール環Aの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4D	（1*R*，3*S*）－3－（3－（（1，5－ジメチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリダジン－3－イル）アミノ）－1*H*－ピラゾール－5－イル）シクロペンチル*tert*－ブチルカルバマート	<0.00010 （27倍）	0.0037	0.039	>59 (+)	>620 (+)	0.026 （146倍）	1.5	58 (+)

表R．二環式対単環式ヘテロアリール環Aの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4C	(1*R*, 3*S*) −3− (3− ((1, 4−ジメチル−6−オキソ−1, 6−ジヒドロピリダジン−3−イル) アミノ) −1*H*−ピラゾール−5−イル) シクロペンチル*tert*−ブチルカルバマート	0.0021 (1．3倍)	0.065	0.58	31 (+)	280 (+)	0.60 (6倍)	19	32 (+)

表R．二環式対単環式ヘテロアリール環Aの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
6C	 （1*R*，3*S*）－3－（3－（（1－メチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリダジン－3－イル）アミノ）－1*H*－ピラゾール－5－イル）シクロペンチル *tert*－ブチルカルバマート	<0.00010 （27倍）	0.0036	0.045	>47 (+)	>584 (+)	0.03 （127倍）	1.5	50 (+)

表R．二環式対単環式ヘテロアリール環Aの比較

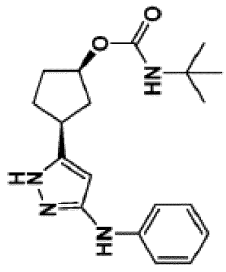
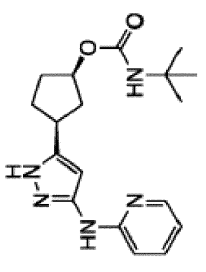
実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4J	(1*R*, 3*S*) −3−(3−(ピリミジン−2−イルアミノ)−1*H*−ピラゾール−5−イル)シクロペンチル tert−ブチルカルバマート	0.0025 (1．1倍)	0.17	0.011	68 (+)	4.4 (+)	0.32 (12倍)	1.2	3.8 (+)
4I	(1*R*, 3*S*) −3−(3−(ピリダジン−3−イルアミノ)−1*H*−ピラゾール−5−イル)シクロペンチル tert−ブチルカルバマート	0.0025 (1．1倍)	0.045	0.033	18	13 (+)	0.24 (16倍)	4.9	20 (+)

表R．二環式対単環式ヘテロアリール環Aの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4K	(1*R*, 3*S*) −3− (3− (ピリダジン−4−イルアミノ) −1*H*−ピラゾール−5−イル) シクロペンチル*tert*−ブチルカルバマート	0.00045 (6倍)	0.027	0.052	54 (+)	104 (+)	0.078 (49倍)	5.5	71 (+)

【表Ｓ】

表Ｓ．アリール対単環式ヘテロアリール環Ａの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/ OVISE
比較剤E	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（フェニルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート	0.00052	0.033	0.023	63	44	0.17	2.7	16
4G	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（ピリジン－２－イルアミノ）－１*H*－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル ｔｅｒｔ－ブチルカルバマート	0.0017 （０．３倍）	0.075	0.027	44	16	0.24 （０．７倍）	1.5	6.3

表S．アリール対単環式ヘテロアリール環Aの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
2A	 (1*R*, 3*S*) −3− (3− (ピリジン−3−イルアミノ) −1*H*−ピラゾール−5−イル) シクロペンチルイソプロピルカルバマート	0.0017 (0．3倍)	0.071	0.075	42	44	0.11 (1．5倍)	2.2	20 (+)
4	 (1*R*, 3*S*) −3− (3− ((2−メチルピリジン−3−イル) アミノ) −1*H*−ピラゾール−5−イル) シクロペンチル *tert*−ブチルカルバマート	0.00022 (2．4倍)	0.025	0.034	110 (+)	160 (+)	0.020 (8．5倍)	0.92	46 (+)

表S．アリール対単環式ヘテロアリール環Aの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 Ki [μM]	CDK1 Ki [μM]	CDK4 Ki [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4A	(1*R*, 3*S*) −3−(3−((4−メチルピリジン−3−イル）アミノ）−1*H*−ピラゾール−5−イル）シクロペンチル *tert*−ブチルカルバマート	0.0026 （0．2倍）	0.21	0.41	78 (+)	170 (+)	0.18 （0．9倍）	9.9	71 (+)
4B	(1*R*, 3*S*) −3−(3−((6−メチルピリジン−3−イル）アミノ）−1*H*−ピラゾール−5−イル）シクロペンチル *tert*−ブチルカルバマート	0.00052 （1倍）	0.020	0.019	38	37	0.033 （5．2倍）	0.39	12

表S．アリール対単環式ヘテロアリール環Aの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4H	（1*R*，3*S*）－3－（3－（ピリジン－4－イルアミノ）－1*H*－ピラゾール－5－イル）シクロペンチル*tert*－ブチルカルバマート	0.0020 （0．3倍）	0.18	0.11	90 (+)	55 (+)	0.038 （4．4倍）	0.95	25 (+)

表Ｓ．アリール対単環式ヘテロアリール環Ａの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 Ki [μM]	CDK1 Ki [μM]	CDK4 Ki [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4E	（１*R*，３*S*）－３－（３－（（５－（メチルカルバモイル）ピリジン－２－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル*tert*－ブチルカルバマート	0.0016（０．３倍）	0.075	0.084	47	53 (+)	0.096（１．８倍）	2.6	27 (+)

表S．アリール対単環式ヘテロアリール環Aの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 Ki [μM]	CDK1 Ki [μM]	CDK4 Ki [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4F	（1*R*，3*S*）－3－（3－（（4－（メチルカルバモイル）ピリジン－2－イル）アミノ）－1*H*－ピラゾール－5－イル）シクロペンチル*tert*－ブチルカルバマート	0.0025（0．2倍）	0.052	0.037	21	15	0.19（0．9倍）	1.7	8.9

表S．アリール対単環式ヘテロアリール環Aの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
1	(1*R*, 3*S*) −3− (3− ((1−メチル−6−オキソ−1，6−ジヒドロピリジン−3−イル）アミノ）−1*H*−ピラゾール−5−イル）シクロペンチル t e r t −ブチルカルバマート	0.0076 （0．1倍）	0.27	0.70	36	92 (+)	0.22 （0．8倍）	>20	>91 (+)

表Ｓ．アリール対単環式ヘテロアリール環Ａの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4D	 （１*R*，３*S*）－３－（３－（（１，５－ジメチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）アミノ）－１*H*－ピラゾル－５－イル）シクロペンチル*tert*－ブチルカルバマート	<0.00010 （５．２倍）	0.0037	0.039	>59	>620 (+)	0.026 （６．５倍）	1.5	58 (+)

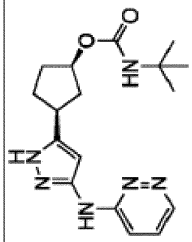
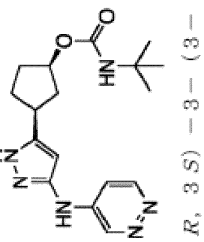
表S．アリール対単環式ヘテロアリール環Aの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 Ki [μM]	CDK1 Ki [μM]	CDK4 Ki [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4C	(1R, 3S)－3－（3－((1，4－ジメチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリダジン－3－イル）アミノ）－1H－ピラゾール－5－イル）シクロペンチル tert－ブチルカルバマート	0.0021 （0．3倍）	0.065	0.58	31	280 (+)	0.60 （0．3倍）	19	32 (+)

表S．アリール対単環式ヘテロアリール環Aの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
6C	 （1*R*，3*S*）－3－（3－（（1－メチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリダジン－3－イル）アミノ）－1*H*－ピラゾール－5－イル）シクロペンチル*tert*－ブチルカルバマート	<0.00010 （5．2倍）	0.0036	0.045	>47 (+)	>584 (+)	0.03 （5．7倍）	1.5	50 (+)
4J	 （1*R*，3*S*）－3－（3－（ピリミジン－2－イルアミノ）－1*H*－ピラゾール－5－イル）シクロペンチル*tert*－ブチルカルバマート	0.0025 （0．2倍）	0.17	0.011	68 (+)	4.4	0.32 （0．5倍）	1.2	3.8

表Ｓ．アリール対単環式ヘテロアリール環Ａの比較

実施例	化合物	酵素アッセイ					細胞アッセイ		
		CDK2 K_J [μM]	CDK1 K_J [μM]	CDK4 K_J [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4I	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（ピリダジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート	0.0025 （０．２倍）	0.045	0.033	18	13	0.24 （０．７倍）	4.9	20 (+)
4K	 （１Ｒ，３Ｓ）－３－（３－（ピリダジン－４－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチルｔｅｒｔ－ブチルカルバマート	0.00045 （１．２倍）	0.027	0.052	54	104 (+)	0.078 （２．２倍）	5.5	71 (+)

【０３６６】

他の実施形態

前述の開示は、理解を明確にするために例示および実施例によってある程度詳細に説明されているが、当業者であれば、添付の特許請求の範囲内で特定の変更および修正が実施され得ることを理解するであろう。さらに、本明細書で提供される各参考文献は、あたかも各参考文献が個別に参照により組み入れられているのと同程度に、その全体が参照により組み入れられる。本出願と本明細書で提供される参考文献との間に矛盾が存在する場合、本出願が優越するものとする。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/077501

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/12 C07D403/12 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/157652 A2 (PFIZER [US]) 6 August 2020 (2020-08-06) page 3, line 11 - line 21 -----	1-76
X,P	WO 2022/174031 A1 (RELAY THERAPEUTICS INC [US]) 18 August 2022 (2022-08-18) example 37 -----	1-4,7,8, 10,20, 25,33, 38-40, 43,61, 69-76

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 January 2023	20/01/2023

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/077501

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020157652 A2	06-08-2020	AU 2020213761 A1	15-07-2021
		CA 3128155 A1	06-08-2020
		CL 2021001991 A1	08-04-2022
		CN 113330000 A	31-08-2021
		CO 2021009806 A2	09-08-2021
		CR 20210415 A	26-08-2021
		CU 20210065 A7	07-04-2022
		DO P2021000154 A	31-08-2021
		EC SP21055158 A	31-08-2021
		EP 3917913 A2	08-12-2021
		IL 284589 A	31-08-2021
		JP 7094456 B2	01-07-2022
		JP 2022120200 A	17-08-2022
		JP 2022513534 A	08-02-2022
		KR 20210121186 A	07-10-2021
		MA 54859 A	04-05-2022
		PE 20212250 A1	24-11-2021
		PH 12021551529 A1	28-02-2022
		SG 11202106896T A	30-08-2021
		TW 202043214 A	01-12-2020
		US 2020247784 A1	06-08-2020
		US 2021261530 A1	26-08-2021
		US 2021269425 A1	02-09-2021
		UY 38553 A	31-08-2020
		WO 2020157652 A2	06-08-2020
WO 2022174031 A1	18-08-2022	NONE	

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4439(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4439		
Ａ６１Ｋ	*31/501(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/501		
Ａ６１Ｋ	*31/506(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506		
Ａ６１Ｋ	*31/497(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/497		
Ａ６１Ｋ	*31/53 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/53		
Ａ６１Ｋ	*31/513(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/513		
Ａ６１Ｋ	*31/496(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/496		
Ａ６１Ｋ	*31/5377(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377		
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＢＲＩＪ

ィーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド

(72)発明者 マグヌスン， スティーヴン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド

(72)発明者 マリー， ジェレミー マーク
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド

(72)発明者 パー， ブレンダン ティー．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド

(72)発明者 ヴァーマ， ヴィシャル エー．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド

(72)発明者 ワン， ヨン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド

(72)発明者 ツォン， ミンシュオ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド

(72)発明者 アシュレイ， メリッサ エー．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド

Ｆターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC38 BC41 BC42 BC48 BC50 BC64
BC73 GA02 GA07 GA08 GA12 GA16 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27
ZC20 ZC41