

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6779204号  
(P6779204)

(45) 発行日 令和2年11月4日(2020.11.4)

(24) 登録日 令和2年10月15日(2020.10.15)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C07D 401/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 401/14	C S P
<b>C07D 413/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 413/14	
<b>C07D 417/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 417/14	
<b>C07D 413/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 413/04	
<b>C07D 471/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 471/04	108A

請求項の数 12 (全 183 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-526527 (P2017-526527)  
 (86) (22) 出願日 平成27年11月13日 (2015.11.13)  
 (65) 公表番号 特表2017-533946 (P2017-533946A)  
 (43) 公表日 平成29年11月16日 (2017.11.16)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2015/060509  
 (87) 國際公開番号 WO2016/081290  
 (87) 國際公開日 平成28年5月26日 (2016.5.26)  
 審査請求日 平成30年11月7日 (2018.11.7)  
 (31) 優先権主張番号 62/081,262  
 (32) 優先日 平成26年11月18日 (2014.11.18)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

前置審査

(73) 特許権者 596129215  
メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー  
ポレーション  
Merck Sharp & Dohme  
Corp.  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O  
7065-0907 ローウェイ、イース  
ト・リンカーン・アベニュー・126  
126 East Lincoln Av  
enue, Rahway, New J  
ersey 07065-0907 U. S.  
A.  
(74) 代理人 100114188  
弁理士 小野 誠

最終頁に続く

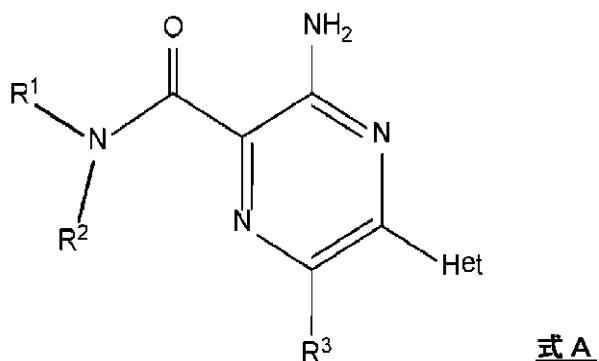
(54) 【発明の名称】 A 2 A 拮抗薬特性を有するアミノピラジン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

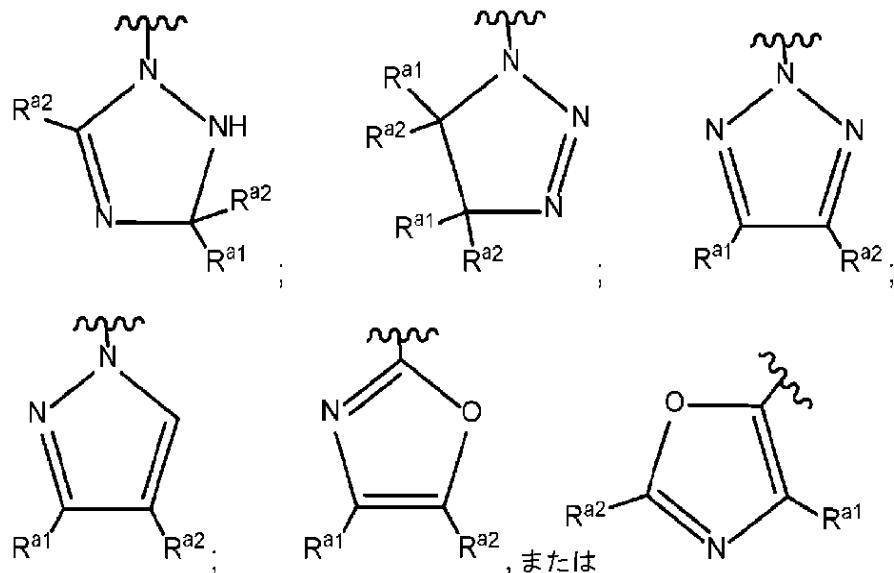
下記式 A の構造を有する化合物または医薬として許容されるその塩。

【化 1】



[式中、  
「H e t」は下記式の部分：

【化2】



であり、

「 $R^{a1}$ 」および「 $R^{a2}$ 」は、各場合で独立に、(a)-H；または(b) $C_1-C_6$ アルキル〔該基は、(i)ハロゲン；もしくは(ii) $C_1-C_6$ アルコキシ、である1以上の部分で置換されていても良い。〕であり；

(A)  $R^1$ または $R^2$ のうちの一方が $C_1-C_6$ アルキルまたは-Hであり、他方が(a)10個以下の炭素原子の直鎖、分岐、単環式もしくは二環式のアルキル部分であって、該基は、以下の1以上の置換基で独立して置換されていても良い：

(i) ハロゲン；

(ii) -NR<sup>1g</sup>R<sup>2g</sup>〔ここで、R<sup>1g</sup>およびR<sup>2g</sup>は独立に、(ai)-Hもしくは(bi) $C_1-C_6$ アルキルである。〕；

(iii) -CN；

(iv) -OH；

(v) 少なくとも2個の炭素原子および3個以下の独立にN、OもしくはSであるヘテロ原子を含む単環式もしくは多環式ヘテロアリールであって、これは、以下で置換されていても良い；

(ai)  $C_1-C_6$ アルキル〔その部分は、独立に；

(aii) ハロゲン；

(bi)  $C_1-C_6$ アルコキシ；または

(cii) -OH、である1以上の部分で置換されていても良い。〕

(bi) -NR<sup>1g</sup>R<sup>2g</sup>〔ここで、R<sup>1g</sup>およびR<sup>2g</sup>は、独立に、(aii)-H；または(bi) $C_1-C_6$ アルキルである。〕；

(ci)  $C_1-C_6$ アルコキシであって、該基はアルキル部分においてハロゲンで置換されていても良い；

(di) ハロゲン；

(ei) -OH；

(fi) ヘテロアリール；

(gi) 1以上のハロゲン原子で置換されていても良い複素環アルキル；

ここで、前記ヘテロアリールが当該環において单一の窒素ヘテロ原子を含む場合、当該環窒素はN-オキサイド酸化型で存在しても良い；

(vi) ヘテロアリールオンであって、該基は、独立に $C_1-C_6$ アルキルである1以上の部分で置換されていても良く、その $C_1-C_6$ アルキル置換基はフッ素置換されていても良い；

(vii) ヘテロアリールアリール縮合部分であって、該基は、1以上の $C_1-C_6$

10

20

30

40

50

<sub>6</sub> アルキル部分で置換されていても良く、その C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル部分はフッ素で置換されていても良い；

(v i i i) アリールであって、該基は、独立して、以下の 1 以上の部分で置換されていてもよい；

(a i) ハロゲンで置換されていても良い C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル；

(b i) ハロゲン；

(c i) - OH；

(d i) ハロゲン置換されていても良い C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ；または

(e i) - N(R<sup>a 8</sup>)<sub>2</sub> [ここで、「R<sup>a 8</sup>」は、独立に - H または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである。]；

(i x) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである 1 以上の部分で置換されていても良いアリールヘテロアリール縮合部分；

(x) シクロアルキルヘテロアリール縮合部分；

(x i) 6 個以下の炭素原子の直鎖、分岐もしくは環状アルキルであって、該基は、独立に、(a i) - CN；(b i) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ；または(c i) ハロゲン、である 1 以上の部分で置換されていても良い；

(x i i) 式「- C(O) - R<sup>a 1 2</sup>」の部分であって、「R<sup>a 1 2</sup>」は、(a i) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル；(b i) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ；(c i) ヘテロアリール；または(d i) アリール、である部分であり、前記「R<sup>a 1 2</sup>」部分は 1 以上のハロゲン部分で置換されていても良い；

(x i i i) 式「- O - R<sup>a 1 3</sup>」の部分であって、「R<sup>a 1 3</sup>」は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルまたはアリールである；

(x i v) - OH；

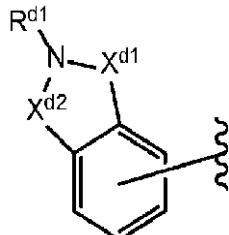
(x v) ヘテロアリール - 複素環アルキル縮合部分；

(b) ヘテロアリールシクロアルキル縮合部分であって、該基は、(i) - OH；または(i i) ハロゲン、で置換されていても良い；

(c) 複素環アルキルであって、該基は、独立に(i) - F；または(i i) ヘテロアリール、である 1 以上の部分で置換されていても良い；

(d) 下記式の化合物：

【化 3】



(式中、「R<sup>d 1</sup>」は - H または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、そして、「X<sup>d 1</sup>」または「X<sup>d 2</sup>」のうちの一方が - CH<sub>2</sub> - であり、他方が - C(=O) - である。)；

(e) アリール複素環アルキル縮合部分；

(f) - OH またはハロゲンで置換されていても良い、複素環アルキルアリール縮合部分；

(g) - OH またはハロゲンで置換されていても良い、ヘテロアリール複素環アルキル縮合部分；

(h) アリールシクロアルキル縮合部分であって、該基は、以下の 1 以上の部分で独立して置換されていても良い；

(i) - OH；

(i i) - CN；

(i i i) ハロゲン；または

10

20

30

40

50

( i v ) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ；  
であり；

( B ) R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が一体となって、式 - [ ( C R<sup>B-1</sup> R<sup>B-2</sup> )<sub>2</sub> ]<sub>n</sub> - の部分 [ ここで、「n」は 3 から 6 の整数であり、「R<sup>B-1</sup>」および「R<sup>B-2</sup>」は、各場合で独立に ( a ) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル；( b ) 水素；( c ) アリール；または ( d ) ハロゲンである。 ]

であることで、それらが結合している窒素とともに複素環アルキル部分を形成しており；または

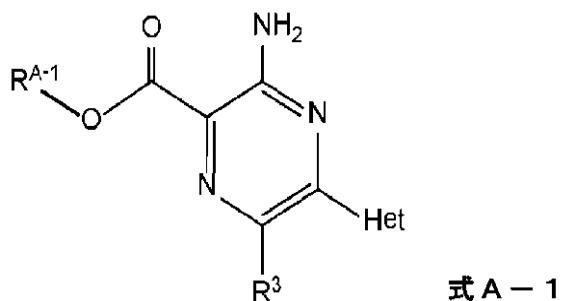
( C ) R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が一体となって、アリール複素環アルキル縮合部分を形成しており；そして 10

「R<sup>3</sup>」は、( a ) - CN；( b ) ハロゲン；( c ) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであって( i ) - OH もしくは( ii ) ハロゲンである 1 以上の部分で置換されていても良い、である。 ]。

【請求項 2】

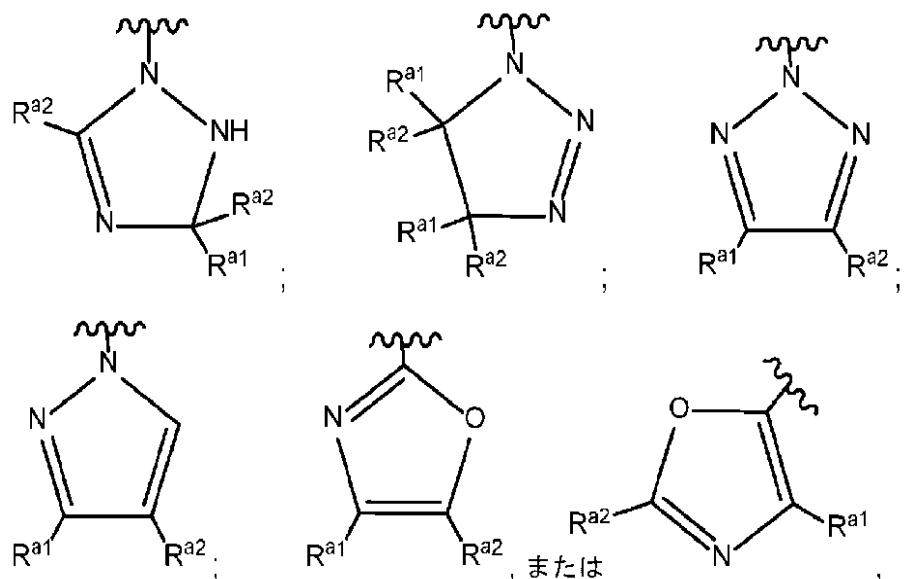
下記式 A - 1 の式を有する化合物または医薬として許容されるその塩。

【化 4】



[ 式中、  
R<sup>A-1</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；  
「H e t」は下記式の部分：

【化 5】



であり、

ここで、「R<sup>a-1</sup>」および「R<sup>a-2</sup>」は、各場合で独立に、( a ) - H；または( b ) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであって( i ) ハロゲンもしくは( ii ) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシであ

10

20

30

40

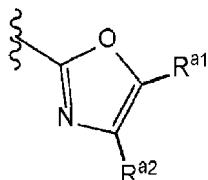
50

る 1 以上の部分で置換されていても良く、であり；

「R<sup>3</sup>」は、(a) - CN; (b) ハロゲン; (c) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであって(i) - OH もしくは(ii) ハロゲンである 1 以上の部分で置換されていても良い、である。】。

【請求項 3】

「H e t」が  
【化 6】



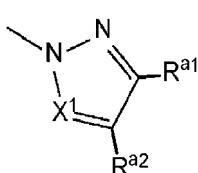
10

であり、

「R<sup>a1</sup>」および「R<sup>a2</sup>」は、各場合で独立に、(a) - H; または(b) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであって(i) ハロゲンもしくは(ii) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシである 1 以上の部分で置換されていても良い、請求項 1 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 4】

「H e t」が  
【化 7】



20

であり、

「R<sup>a1</sup>」および「R<sup>a2</sup>」は、各場合で独立に、(a) - H; または(b) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであって(i) ハロゲンもしくは(ii) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシである 1 以上の部分で置換されていても良く、であり；

X<sup>1</sup> が [-CH=] もしくは [-N=] である、請求項 1 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 5】

3 - アミノ - 6 - メチル - N - [(3 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド;  
 3 - アミノ - N - [(3 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル) メチル] - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド;  
 3 - アミノ - N - (6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[b]ピリジン - 7 - イル) - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド;  
 3 - アミノ - N - (6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[b]ピリジン - 7 - イル) - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - N - (キノリン - 8 - イルメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [(6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド;  
 3 - アミノ - N - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキ

30

40

50

サゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( イソオキサゾール - 5 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 -  
 オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 1 , 3 -  
 オキサゾール - 2 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メチ  
 ル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メチ  
 ル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 ,  
 10 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 1 , 3 -  
 チアゾール - 5 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - { [ 3 - (  
 トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ピリミジ  
 ン - 2 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 3 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 6 - ( ジメチルアミノ ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } - 6 - メ  
 チル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 6 - メトキシピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( イソキノリン - 8 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オ  
 キサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 ( 2 H ) - イルカルボニル ) - 5 - メチル - 6 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - アミン ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 2 - ピリ  
 ジン - 2 - イルエチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) メチル  
 30 ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ピリジン  
 - 4 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ピリジン  
 - 3 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( イソキノリン - 3 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オ  
 キサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 - フルオロベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾ  
 ル - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 3 - フルオロベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾ  
 ル - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾ  
 ル - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( キノリン  
 - 2 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - [ ( 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル ) カルボニル ] - 5 - メチル - 6 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - アミン ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 4 , 6 - ジメチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル -  
 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール  
 50

- 4 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン  
 - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - [ ( 1 , 4  
 , 5 - トリメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メチル ] ピラジン - 2 - カルボキサ  
 ミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - { [ 5 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - イ  
 ミダゾール - 4 - イル ] メチル } - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン -  
 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 1 , 3 -  
 オキサゾール - 5 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( イソチアゾール - 5 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 -  
 オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 3 , 6 - ジメチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル -  
 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - { [ 4 - (   
 トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 3 - メトキシピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 -  
 イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 -  
 カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 4 - クロロピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - (   
 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 3 - クロロピリジン - 4 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - (   
 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 3 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 -  
 メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 4 - メチルピリダジン - 3 - イル ) メチル ] - 5 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - (   
 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジ  
 ヌ - 3 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カル  
 ボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ピリジン  
 - 2 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - [ ( 1 - オ  
 キシドピリジン - 2 - イル ) メチル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 6 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ]  
 メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボ  
 キサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 5 - メトキシ - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル  
 ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カル  
 ボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 5 - メチルピリダジン - 3 - イル ) メチル ] - 5 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - { [ 3 - メチル - 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - { [ 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - ( 2 - メチル - 2 - ピリジン - 4 - イルプロピル ) - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 4 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - { [ 4 , 6 - ビス ( ジフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 2 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 2 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ピリミジン - 2 - イルペリジン - 4 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 4 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 2 - アゼチジン - 1 - イル - 2 - オキソエチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ピリミジン - 5 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 2 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 2 , 4 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 3 - クロロピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 2 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - { [ 2 , 6 - ビス ( ジフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ピリミジン - 4 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 6 - メトキシ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル

- 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 1 - ピリジン - 2 - イルエチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3  
 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 5 , 6 ,  
 7 , 8 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - { [ 6 - ( 1 - メチルエチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 1 - ピリジン - 2 - イルエチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - { [ 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - イミダゾール -  
 2 - イル ] メチル } - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 3 - メチル - 2 , 2 - ビピリジン - 6 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - { [ 3 - メチル - 6 - ( 1 - メチルエチル ) ピリジン -  
 2 - イル ] メチル } - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 6 - ( 2 - エトキシエチル ) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル ]  
 メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - { [ 1 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H -  
 イミダゾール - 2 - イル ] メチル } - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 - シアノシクロブチル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3  
 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 1 - ピリジン - 2 - イルプロピル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 1 H - インドール - 7 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3  
 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( イミダゾ - [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル - メチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 2 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 -  
 イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 5 , 6 ,  
 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - [ ( 1 - オキシドピリジン - 3 - イル ) メチル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール -  
 4 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - [ シス - 4  
 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 6 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 2 -  
 50

イル)メチル] - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - N - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 3 - イルメチル)ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - N - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - N - (1 - ピリジン - 2 - イルプロピル)ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - N, 6 - ジメチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - N - (1 - ピリジン - 2 - イルエチル)ピラジン - 2 - カルボキサミド; 10

3 - アミノ - N - [(5 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル)メチル] - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - N - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル]メチル}ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - N - [(5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - N - [(4 - メトキシピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - [(7 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル)メチル] - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド; 20

3 - アミノ - N - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - N - [3 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル)プロピル] - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - N - {[1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル]メチル} - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - N - (3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド; 30

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - N - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ピペリジン - 3 - イル]ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - N - ピペリジン - 3 - イルピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - N - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - N - {[6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル)ピリジン - 2 - イル]メチル} - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド; 40

3 - アミノ - N - [(1, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メチル] - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - N - {[6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]メチル}ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - N - {[6 - (メトキシメチル)ピリジン - 2 - イル]メチル} - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - N - (2 - メトキシエチル) - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - N - [(2 - メトキシピリジン - 3 - イル)メチル] - 6 - メチル - 5 - 50

( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - ( 5 , 8 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 7 ( 6 H ) - イルカルボニル ) - 5  
 - メチル - 6 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - アミン ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - { [ 5 - ( 10  
 トリフルオロメチル ) ピリミジン - 2 - イル ] メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 - シクロプロチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メチル ] -  
 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( シクロプロピルメチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾー  
 ル - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1  
 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イン  
 デン - 1 - イル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2  
 - カルボキサミド ;  
 5 - メチル - 6 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - 3 - [ ( 2 - フェニルアゼチ  
 ジン - 1 - イル ) カルボニル ] ピラジン - 2 - アミン ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( チオフェ  
 ン - 2 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ 4 - ( 1 - メチルエチル ) ベンジル ] - 5 - ( 1 , 3  
 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 4 - シクロプロピルベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキ  
 サゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - メチルベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3  
 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 2 , 4 ,  
 6 - トリメチルベンジル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3  
 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 S ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 6 -  
 メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 4 - エチルベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾー  
 ル - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 R ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 6 -  
 メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル ) メチル ]  
 - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - イル ) メチル ] - 6 -  
 メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 3 - メトキシベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾー  
 ル - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 - メトキシベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾー  
 ル - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 4 R ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル ] - 6 -  
 メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 4 S ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル ] - 6 -  
 メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 3 R ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 3 - イル ] - 6  
 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 4 - メトキシベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾー  
 ル - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
50

3 - アミノ - N - ( 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 -  
( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド  
3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - [ ( 2 - チ  
オフェン - 2 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル ) メチル ] ピラジン - 2 - カルボキ  
サミド ;  
3 - ( 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イルカルボニ  
ル ) - 5 - メチル - 6 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - アミン ;  
3 - ( 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イルカルボニ  
ル ) - 5 - メチル - 6 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - アミン ;  
3 - アミノ - N - ( 2 - ヒドロキシベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾ  
ール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - ( 2 - ヒドロキシ - 5 - メチルベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 ,  
3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾ  
ール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イン  
デン - 1 - イル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2  
- カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - [ ( 3 S ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 3 - イル ] - 6  
- メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - ( 3 - ヒドロキシベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾ  
ール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - [ ( 1 R , 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イン  
デン - 1 - イル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2  
- カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - ( 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 2 , 1 - c ] [ 1 , 2 , 4 ] ト  
リアゾール 3 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピ  
ラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - ( 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [ c ] ピラゾ  
ール - 3 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジ  
ン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - [ ( 4 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 -  
メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - [ ( 3 - エチル - 4 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 -  
メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 -  
( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシシクロヘプチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オ  
キサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - [ ( 1 - エチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル ) メチ  
ル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサ  
ミド ;  
3 - アミノ - N - [ ( 3 - エトキシピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 -  
( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシシクロヘプチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オ  
キサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - [ ( 3 - シクロプロピル - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メチル  
] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミ  
ド ;  
3 - アミノ - N - [ ( 4 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル  
] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミ  
ド ;

) メチル] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 3 - フルオロピラジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 2 - エトキシ - 6 - フルオロベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロシクロペニタ [ c ] ピラゾール - 3 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシシクロヘプチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシシクロヘプチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( イソキノリン - 1 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 3 - エチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 3 - シクロプロビル - 4 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - { [ 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - イル ] メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - { [ 3 - シクロプロビル - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - { [ 3 - メチル - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 3 - シクロプロビル - ピラジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 5 - メチルピリミジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 2 - フルオロ - 6 - メトキシベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 3 - エチルピラジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - { [ 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル ] メチル } - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - { [ 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - イル ] メチル } - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ 2 - ( 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ [ 1 , 3 ] オキサゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 4 H ) - イル ) エチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

3 - アミノ - N - ( 2 , 2 - ジフルオロシクロペンチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3  
 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 , 2 - ジフルオロシクロペンチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3  
 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - イル ) メチル ] -  
 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 4 - ( ジフルオロメチル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3  
 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2  
 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 3 - メチルピラジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - ( 10  
 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 3 - エチル - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ]  
 メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボ  
 キサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル  
 - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 3 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] ピリジ  
 ジン - 4 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボ  
 キサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 S ) - 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1  
 - イル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボ  
 キサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 S ) - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1  
 - イル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボ  
 キサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 R , 2 R ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - フルオロシクロベンチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ジメチルアミノ ) シクロベンチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 R , 2 R ) - 2 - ヒドロキシシクロベンチル ] - N , 6 - ジメ  
 チル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 R , 2 R ) - 2 - フルオロシクロベンチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 S , 2 R , 5 R ) - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチルシクロベンチ  
 ル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサ  
 ミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - [ ( 1 R ,  
 2 R ) - 2 - プロパ - 2 - イン - 1 - イルシクロベンチル ] ピラジン - 2 - カルボキサ  
 ミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - エチニルシクロベンチル ] - 6 - メチル - 5  
 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 - フルオロシクロベンチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキ  
 サゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - ヒドロキシシクロベンチル ] - 6 - メチル - 5  
 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - ヒドロキシシクロベンチル ] - 6 - メチル - 50

5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 R , 2 R , 4 S ) - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 1 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 4 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - { [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ピラジン - 2 - イル ] メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 2 - エチル - 2 H - インダゾール - 7 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 7 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 S ) - 5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 5 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 3 - ( フルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 3 - ( ヒドロキシメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ 1 - ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) エチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ 1 - ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) エチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - インダゾール - 4 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 5 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 5 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
50

3 - アミノ - N - { [ 6 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - { [ 6 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 3 - メトキシピリジン - 2 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 6 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 6 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 5 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 5 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 1 - エチル - 1H - インダゾール - 4 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 2 - エチル - 2H - インダゾール - 4 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 4 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 2 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 4 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 2 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) - N - { [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 2 , 6 - ジフルオロベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 2 - メトキシベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 2 , 6 - ジクロロベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 2 , 6 - ジクロロベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

ゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 - クロロ - 6 - メチルベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 -  
 オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) - N - { [ 3 - (  
 トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 , 4 - ジクロロ - 6 - メチルベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1  
 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - ( 1 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルエチル ) - 5 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ 1 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 - メチルエチル ] - 6 -  
 メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - ( 1 - メチル - 1 - ピリジン - 4 - イルエチル ) - 5 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキ  
 サゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 6 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル  
 ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミ  
 ド ;  
 3 - アミノ - N - ( 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル  
 ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミ  
 ド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) - N -  
 [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) - N -  
 [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル ) - 5 - ( 1 H - 1 , 2  
 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2  
 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) - 5 - ( 1 H - 1 , 2 ,  
 3 - トリアゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 ,  
 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 , 6 - ジフルオロベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 2 H - 1 , 2  
 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 ,  
 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 エチル 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル )  
 ピラジン - 2 - カルボキシレート ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 -  
 ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 -  
 ( 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 2 H - 1 , 2 ,  
 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル )  
 - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 R ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 -  
 50

イル] - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 2 - メトキシベンジル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) - N - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンジル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) - N - [ ( 1 R ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) - N - [ ( 1 S ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 R ) - 1 - キノリン - 2 - イルエチル ] - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 2 - プロモベンジル ) - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ 2 - ( 2 - プロモフェニル ) エチル ] - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - メチル - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 1 - ピリジン - 3 - イルシクロプロピル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - [ ( 8 - プロモ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) カルボニル ] - 5 - クロロ - 6 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - アミン ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ 2 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) エチル ] - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( イソキノリン - 5 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( イソキノリン - 8 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルメチル ) - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イルメチル ) - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( キノキサリン - 5 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( キノリン - 4 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル ) - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 2 - アミノベンジル ) - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 2 - アミノ - 6 - フルオロベンジル ) - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 10 50 )

1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イルメチル )  
 - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( キノリン - 2 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 ,  
 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( イソキノリン - 3 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 ,  
 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 1 H - インドール - 2 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H -  
 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( キノリン - 5 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 ,  
 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 ] チアゾール - 6 -  
 イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カル  
 ボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 2 - ピラジン - 2 - イルエチル ) - 5 - ( 2 H - 1 ,  
 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 R ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ] -  
 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ] -  
 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインド  
 ル - 4 - イル ) メチル ] - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジ  
 ソン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 2 - フエノキシエチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 -  
 トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 R , 2 R ) - 2 - フルオロ - 2 - フェニルシクロ  
 プロピル ] - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボ  
 キサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - フルオロ - 2 - フェニルシクロ  
 プロピル ] - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボ  
 キサミド ;  
 メチル N - { [ 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2  
 - イル ) ピラジン - 2 - イル ] カルボニル } - D - セリナート ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イルメ  
 チル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサ  
 ミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 S ) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシエチル ] - 6 - クロロ -  
 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H  
 - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン  
 - 4 - イル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カル  
 ボキサミド ;  
 メチル ( 2 S ) - ( { [ 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾ  
 ソール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - イル ] カルボニル } アミノ ) ( フエニル ) エタノエート  
 ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル  
 エチル ] - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキ  
 サミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 1 H - インドール  
 50

- 3 - イルメチル ) エチル ] - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 6 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 -イル ) - N - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 2 , 4 -ジフルオロベンジル ) - 5 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

メチル3-アミノ-6-クロロ-5-(1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキシレート；

3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル ) - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 R ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 R ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 R ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 5 - ( 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - (イソキノリン - 1 - イルメチル) - 6 - メチル - 5 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - { [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 2 , 4 - デフルオロベンジル ) - 5 - ( 4 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 -イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - ( 4 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド :

3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 4 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) - N - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル ) ピラジン - 2 - カル

ボキサミド；

- 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - ( キノリン - 8  
- イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；
- 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 4 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 -  
イル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；
- 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ] -  
5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；
- 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 1 H - インドール - 5 - イルメチル ) - 5 - ( 4 - メ  
チル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；
- 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル  
) メチル ] - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキ  
サミド；
- 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 1 H - インドール - 7 - イルメチル ) - 5 - ( 4 - メ  
チル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；
- 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 1 H - インドール - 4 - イルメチル ) - 5 - ( 4 - メ  
チル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；
- 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 1 H - インドール - 6 - イルメチル ) - 5 - ( 4 - メ  
チル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；
- 3 - アミノ - N - ( 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルメチル ) - 6 - クロロ - 5 -  
( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；
- 3 - アミノ - N - ( 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イルメチル ) - 6 - クロロ - 5  
- ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；
- 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - (   
キノキサリン - 5 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；
- 3 - アミノ - N - ベンジル - 6 - クロロ - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 -  
イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；
- 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 ] チアゾール - 6 -  
イルメチル ) - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボ  
キサミド；
- 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イルメチル )  
- 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；
- 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( イソキノリン - 4 - イルメチル ) - 5 - ( 4 - メチル  
- 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド
- 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - (   
ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；
- 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - [  
( 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ) メチル ] ピラジン  
- 2 - カルボキサミド；
- 3 - アミノ - 6 - メチル - N - ( ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ) - 5 - (   
4 - ( トリフルオロメチル ) オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；
- 3 - アミノ - 5 - ( 4 , 5 - ジメチルオキサゾール - 2 - イル ) - 6 - メチル - N - (   
( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；
- 3 - アミノ - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - ( キノリン - 8  
- イルメチル ) - 6 - ビニルピラジン - 2 - カルボキサミド；
- 3 - アミノ - 6 - ( 1 , 2 - ジヒドロキシエチル ) - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾ  
ール - 1 - イル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；
- 3 - アミノ - 6 - ホルミル - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N -  
( キノリン - 8 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド
- 3 - アミノ - 6 - ( ジフルオロメチル ) - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 -  
イル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

10

20

30

40

50

3 - アミノ - 6 - ( ヒドロキシメチル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - シアノ - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - シアノ - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) メチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 1 - ( 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - イル ) - 3 - ( 4 , 6 - ジメチルピリジン - 2 - イル ) プロパン - 1 - オン ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - ( ( 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) メチル ) - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 5 - メチルオキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( ( 5 R , 7 S ) - 5 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( ( 5 R , 7 R ) - 5 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( ( 5 S , 7 S ) - 5 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 7 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 4 - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 5 - ( 4 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - 6 - メチル - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 5 - [ 4 - ( メトキシメチル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 6 - メチル - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 5 - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - [ 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - シアノ - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - シアノ - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - { [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - ( ジフルオロメチル ) - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
50

3 - アミノ - 6 - (ヒドロキシメチル) - N - (キノリン - 8 - イルメチル) - 5 - (2H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - (5 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル) - 6 - メチル - 5 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - (5 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル) - 6 - メチル - 5 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - (5 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル) - 6 - メチル - 5 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - (5 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル) - 6 - メチル - 5 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；もしくは

3 - アミノ - N - (6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル) - 6 - メチル - 5 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド

である化合物、またはこれらのいずれかの医薬として許容される塩。

【請求項 6】

3 - アミノ - 6 - メチル - N - [(3 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) - N - { [3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] メチル} ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) - N - (ピリミジン - 2 - イルメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - [(3 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル) メチル] - 6 - メチル - 5 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - メチル - N - [(4 - メチルピリダジン - 3 - イル) メチル] - 5 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - メチル - N - {[1 - (1 - メチルエチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] メチル} - 5 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - (6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル) - 6 - メチル - 5 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - [(3 - エチル - 4 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 6 - メチル - 5 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - [(1 - エチル - 1H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) メチル] - 6 - メチル - 5 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - [(3 - エチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 6 - メチル - 5 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - [(3 - シクロプロピル - 4 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 6 - メチル - 5 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - [(3 - シクロプロピルピラジン - 2 - イル) メチル] - 6 - メチル - 5 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - メチル - N - {[1 - (1 - メチルエチル) - 1H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル] メチル} - 5 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

10

20

30

40

50

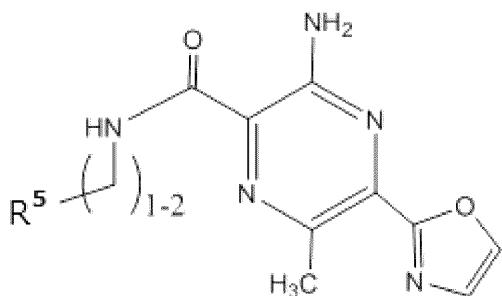
3 - アミノ - N - [ ( 1 - エチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 3 - メチルピラジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - シアノ - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - { [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 3 - ( フルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 3 - ( ヒドロキシメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ 1 - ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) エチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ; または  
 3 - アミノ - N - ( 6 - ヒドロキシ - 6 , 7 - デヒドロ - 5H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

である化合物、またはこれらのいずれかの医薬として許容される塩。

**【請求項 7】**

下記式を有する請求項 3 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

**【化 8】**



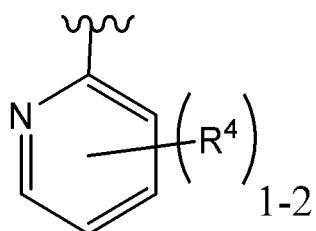
20

式中、  $R^5$  は、

30

( a ) 以下の式で表される基

**【化 9】**

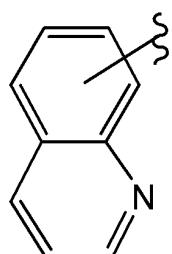


40

ここで、  $R^4$  は、 ( i ) 4 個までの炭素原子の直鎖、分岐もしくは環状アルキルであり、ここで、該アルキル基は、1以上のフッ素原子で置換されていてもよい、( ii ) ハロゲン、( iii ) - OR<sup>4a</sup> であって、R<sup>4a</sup> は、4個までの炭素原子の直鎖、分岐もしくは環状アルキルである、又は( iv ) - N(R<sup>4b</sup>)<sub>2</sub> であって、R<sup>4b</sup> は、独立して、各出現ごとに4個までの炭素原子の直鎖、分岐もしくは環状アルキルである、

( b ) 以下の式で表される基

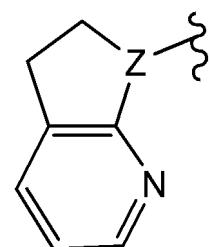
## 【化10】



10

(c) 以下の式で表される基

## 【化11】



20

ここで、Zは、-CH-である、または

(d) ヘテロアリール-複素環アルキル縮合部分、  
を表わす。

## 【請求項8】

メチル3-アミノ-6-クロロ-5-(1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキシレート；または

エチル3-アミノ-6-メチル-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキシレート、である請求項2に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

30

## 【請求項9】

3-アミノ-6-メチル-N-[(3-メチルピリジン-2-イル)メチル]-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド；または

3-アミノ-N-[(3-シクロプロピルピリジン-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド、である請求項3に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

## 【請求項10】

(R)-3-アミノ-N-(6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド；

40

3-アミノ-N-[(3-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド；または

(S)-3-アミノ-N-(6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド、である請求項3に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

## 【請求項11】

3-アミノ-N-[(3-フルオルピリジン-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-{[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-2-イル]メチル}-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド；または

50

3 - アミノ - N - [ ( 6 - メトキシピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、である請求項 3 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 12】

3 - アミノ - N - ( イソキノリン - 8 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 ( 2 H ) - イルカルボニル ) - 5 - メチル - 6 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - アミン ; または

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 2 - ピリジン - 2 - イルエチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、である請求項 3 に記載の化合物 10 または医薬として許容されるその塩。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

アデノシンは、多数の生理的機能の内因性調節因子であることが知られている。心臓血管系のレベルでは、アデノシンは、強力な血管拡張薬および心臓抑圧薬 ( cardiac depressor ) である。中枢神経系では、アデノシンは、沈静作用、抗不安作用および鎮痙作用を誘発する。呼吸器系では、アデノシンは、気管支収縮を誘発する。腎臓レベルでは、アデノシンは、低濃度では血管収縮を誘発し、高用量では血管拡張を誘発するという、二相作用をもたらす。アデノシンは、脂肪細胞には脂肪分解阻害剤として作用し、血小板には抗凝集剤として作用する。 20

【0002】

アデノシンの作用には、G タンパク質と結合した受容体のファミリーに属する各種膜特異的受容体との相互作用が介在する。進歩した分子生物学における進歩とともに、生化学および薬理学の研究により、少なくとも 4 つのサブタイプのアデノシン受容体 : A<sub>1</sub> 、 A<sub>2A</sub> 、 A<sub>2B</sub> および A<sub>3</sub> が確認されている。 A<sub>1</sub> および A<sub>3</sub> は、高アフィニティでアデニレートシクラーゼ酵素の活性を阻害し、 A<sub>2A</sub> および A<sub>2B</sub> は、低アフィニティで同じ酵素の活性を刺激する。

【0003】

拮抗薬として A<sub>1</sub> 、 A<sub>2A</sub> 、 A<sub>2B</sub> および A<sub>3</sub> 受容体と相互作用し得るアデノシンの類縁体も確認されている。 A<sub>2A</sub> 受容体に対する選択的拮抗薬は、副作用レベルが低いことから薬理的に興味深いものである。中枢神経系では、 A<sub>2A</sub> 拮抗薬は、抗鬱特性を有することができ、認知機能を刺激し得る。さらに、 A<sub>2A</sub> 受容体が、運動制御において重要であることが知られる脳幹神経節内に高密度で存在することがデータから明らかになっている。従って、 A<sub>2A</sub> 拮抗薬は、神経変性疾患、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病におけるような老年痴呆、および器質性由来の精神病による運動障害を改善し得る。 30

【0004】

いくつかのキサンチン関連の化合物が A<sub>1</sub> 受容体の選択的拮抗薬であることが見出されており、キサンチンおよび非キサンチン化合物は、多様な程度の A<sub>2A</sub> 対 A<sub>1</sub> 選択性で、高い A<sub>2A</sub> 親和性を有することが認められている。 7 位に異なる置換を有するトリアゾロ - ピリミジンアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗薬が、例えば、 PCT 国際特許出願公開番号 WO 95 / 01356 、 US 5565460 、 WO 97 / 05138 および WO 98 / 52568 すでに開示されている。 40

【0005】

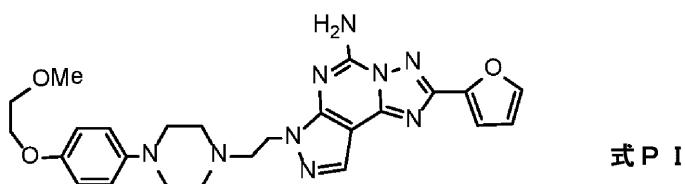
パーキンソン病は、黒質線条体ドーパミン作動性経路の進行性変性を特徴とする。その後の線条体ドーパミンレベル低下が、パーキンソン病関連の運動症状、例えばその疾患の患者で現れる纖細な運動制御の喪失または運動障害の原因となっている。パーキンソン病関連の運動症状を軽減する現在の方法は、シナプス前終末内で、例えば、直接にシナプス後 D<sub>2</sub> 受容体の刺激を介した L - ドーパの投与により、または代謝を阻害することで、例えばモノアミンオキシダーゼ B 型 ( MAO - B ) またはカテコール - O - メチルトランス 50

フェラーゼ( COMT )の投与によってドーパミンの置き換えを行おうとするものである。そのような療法の長期使用は有害事象を伴う場合が多い。例えば、L-ドーパによる長期療法(現在、標準治療)は、有害事象(例えば、運動合併症)、例えば「ウェアリングオフ」、「ランダムオン・オフ」変動または運動障害を伴う場合が多い。パーキンソン病を管理するための行われる療法から生じるこれらの運動合併症は多くの場合、連続治療に伴って漸進的に重度が高くなる。

#### 【0006】

上記のように、 $A_{2A}$ 受容体は、基底核で高密度に存在し、微細な運動の制御において重要であることが知られている。高選択的 $A_{2A}$ 拮抗薬は、神経変性疾患関連の運動症状軽減において効力があることが示されている。従って、 $A_{2A}$ 受容体拮抗薬である化合物は、パーキンソン病関連の運動症状を軽減する上で有用であると考えられている。例えば、ニュースタット( Neustadt )らに対する米国特許第6,630,475号(475特許)には、式P Iの化合物の製造が記載されている。

#### 【化1】



10

20

#### 【0007】

475特許においては、例示の図1から5に、製造図1から4とともに式P Iの化合物の一般的製造方法が示されている。475特許には、式Iの化合物を、パーキンソン病の治療に有用であり得る医薬として許容される塩として製造可能であることも記載されている。

#### 【先行技術文献】

##### 【特許文献】

##### 【0008】

【特許文献1】WO 95/01356

【特許文献2】U.S. 5,565,460

30

【特許文献3】WO 97/05138

【特許文献4】WO 98/52568

【特許文献5】米国特許第6,630,475号

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

##### 【0009】

中枢神経系疾患、特にパーキンソン病の可能な治療における、そして前記化合物を含む医薬組成物への $A_{2A}$ 受容体拮抗薬の使用により、強力で中等度に親油性の脳浸透性 $A_{2A}$ 受容体阻害剤の必要性が高まっている。そのような化合物は、中枢神経系障害の治療、特に例えばパーキンソン病など(これに限定されるものではない)のそのような疾患の治療もしくは進行管理において有用であると考えられる化合物の幅を広げるものと考えられる。

40

#### 【課題を解決するための手段】

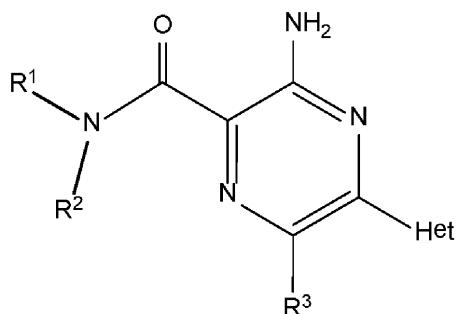
##### 【0010】

1態様において、本発明は、 $A_{2A}$ 受容体拮抗薬として有用であると考えられる下記式Aの構造を有する1以上の化合物または医薬として許容されるその塩を提供する。

##### 【0011】

式Aの化合物またはその塩：

【化2】



式A

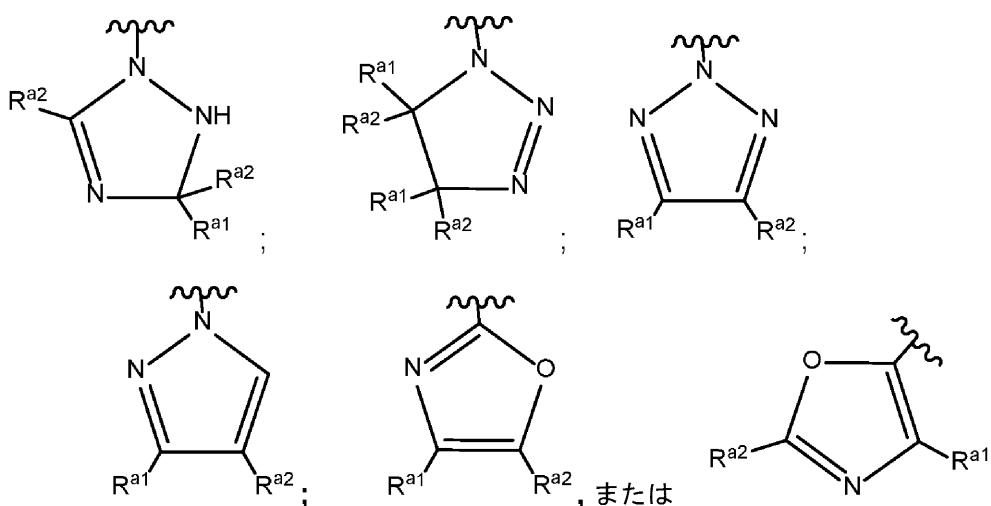
10

【0012】

式中、

「H e t」は、下記式の部分：

【化3】



20

【0013】

であり、

30

「R<sup>a1</sup>」および「R<sup>a2</sup>」は、各場合で独立に、(a) - H；または(b)低級アルキル[該基は、(i)ハロゲン、好ましくは - F；もしくは(ii)低級アルコキシである1以上の部分で置換されていても良い。]であり；

(A) R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>のうちの一方が低級アルキルまたは - Hであり、他方が、

(a) 10個以下の炭素原子の直鎖、分岐、単環式もしくは二環式のアルキル部分であって、該基は、独立に1以上の以下の置換基で置換されていても良い：

(i) ハロゲン、好ましくは - F；

(ii) - NR<sup>1g</sup>R<sup>2g</sup> (ここで、R<sup>1g</sup>およびR<sup>2g</sup>は独立に、(aii) - Hもしくは(bii)低級アルキルである。)；

(iii) - CN；

(iv) - OH；

(v) 少なくとも2個の炭素原子および3個以下の独立にN、OもしくはSであるヘテロ原子を含む单環式もしくは多環式ヘテロアリールであって、該基は以下の基で置換されていてもよい；

(ai) 低級アルキル [その部分は、独立に；

(aii) ハロゲン (一部の実施形態において、好ましくは - Fである)

；

(bii) 低級アルコキシ；

(cii) - OH、である1以上の部分で置換されていても良い。]

(biii) - NR<sup>1g</sup>R<sup>2g</sup> [ここで、R<sup>1g</sup>およびR<sup>2g</sup>は独立に、(aii)]

40

50

- H ; または ( b i i ) 低級アルキルである。] ;

( c i ) 低級アルコキシ [ そのアルキル部分においてハロゲンで置換されても良く、そして、置換されていない場合、一部の実施形態では、前記低級アルコキシ部分は好ましくはメトキシであり；そして、ハロゲン置換されている場合、一部の実施形態において、前記ハロゲン置換基は好ましくは - F である。] ;

( d i ) ハロゲン [ 一部の実施形態において、好ましくは - F 、または - C 1 である。] ;

( e i ) - OH ;

( f i ) ヘテロアリール；

( g i ) 複素環アルキル [ 該基は、1 以上のハロゲン原子で置換されても良く、ハロゲン置換されている場合、好ましくはそのハロゲンは - F である。] ;

そしてここで、前記ヘテロアリールが当該環において単一の窒素ヘテロ原子を含む場合、当該環窒素は N - オキサイド酸化型で存在しても良い；

( v i ) ヘテロアリールオン [ 該基は、独立に低級アルキルである 1 以上の部分で置換されても良く、その低級アルキル置換基はフッ素置換されても良い。] ;

( v i i ) ヘテロアリールアリール縮合部分 [ 該基は、1 以上の低級アルキル部分で置換されても良く、その低級アルキル部分はフッ素で置換されても良い。] ;

( v i i i ) アリールであって、該基は、以下の 1 以上の部分で独立して置換されてもよい；

( a i ) ハロゲンで置換されても良い低級アルキル [ 一部の実施形態において、存在する場合、その適宜のハロゲン置換基は好ましくは - F である。] ;

( b i ) ハロゲン [ 一部の実施形態において、存在する場合、前記ハロゲン置換基は好ましくは - C 1 または - F である。] ;

( c i ) - OH ;

( d i ) ハロゲン置換されても良い低級アルコキシ [ 一部の場合において、前記低級アルコキシ置換基は、好ましくは  $H_3C-O-$  または  $F_3C-O-$  である。] ; または

( e i ) - N ( $R^a$ )<sub>2</sub> 、 [ ここで、「 $R^a$ 」は、独立に - H または低級アルキルである。] ;

( i x ) 低級アルキルである 1 以上の部分で置換されても良いアリールヘテロアリール縮合部分；

( x ) シクロアルキルヘテロアリール縮合部分；

( x i ) 6 個以下の炭素原子の直鎖、分岐もしくは環状アルキルであって、該基は、独立に、( a i ) - CN ; ( b i ) 低級アルコキシ ; または ( c i ) ハロゲン、である 1 以上の部分で置換されても良い；

( x i i ) 式「 - C (O) -  $R^{a 1 2}$  」の部分 [ ここで、「 $R^{a 1 2}$ 」は、( a i ) 低級アルキル ; ( b i ) 低級アルコキシ ; ( c i ) ヘテロアリール ; または ( d i ) アリール、である部分であり、そしてここで、前記「 $R^{a 1 2}$ 」部分は、1 以上のハロゲン部分で置換されても良く、前記「 $R^{a 1 2}$ 」部分上に 1 以上のハロゲン部分が存在する場合、一部の実施形態において、当該ハロゲンは好ましくは - F である。] ;

( x i i i ) 式「 - O -  $R^{a 1 3}$  」の部分 [ ここで、「 $R^{a 1 3}$ 」は、低級アルキルまたはアリールである。] ;

( x i v ) - OH ;

( x v ) ヘテロアリール - 複素環アルキル縮合部分；

( b ) ヘテロアリールシクロアルキル縮合部分であって、該基は、( i ) - OH ; または ( i i ) ハロゲン [ 一部の実施形態において、存在する場合、当該適宜のハロゲン置換基は好ましくは - F または - C 1 である。] で置換されても良い；

( c ) 複素環アルキルであって、該基は、独立に ( i ) - F ; または ( i i ) ヘテロアリールである 1 以上の部分で置換されても良い；

( d ) 下記式の化合物 :

10

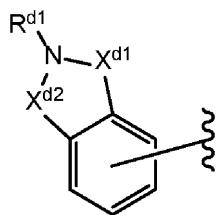
20

30

40

50

## 【化4】



## 【0014】

(式中、「R<sup>d1</sup>」は-Hまたは低級アルキルであり、そして、「X<sup>d1</sup>」または「X<sup>d2</sup>」のうちの一方が-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-であり、他方が-C(=O)-である。)；

(e)アリール複素環アルキル縮合部分；

(f)-OHまたはハロゲンで置換されていても良い、複素環アルキルアリール縮合部分；

(g)-OHまたはハロゲンで置換されていても良い、ヘテロアリール複素環アルキル縮合部分；

(h)アリールシクロアルキル縮合部分であって、該基は、以下の1以上の部分で独立して置換されていても良い；

(i)-OH；

(ii)-CN；

(iii)ハロゲン[一部の実施形態において、ハロゲン置換基が存在する場合、好ましくは当該ハロゲン置換基は-Clまたは-Fである。]；または

(iv)低級アルコキシ；

であり；

一部の実施形態において、前記「R<sup>1</sup>」または「R<sup>2</sup>」部分が置換された直鎖、分岐、単環式または二環式部分である場合、前記アルキル部分は好ましくはメチレンまたはエチレンであり；

(B)R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一体となって、式-[ (C R<sup>B1</sup> R<sup>B2</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-の部分[ここで、「n」は3から6の整数であり、「R<sup>B1</sup>」および「R<sup>B2</sup>」は各場合で独立に(a)低級アルキル；(b)水素；(c)アリール；または(d)ハロゲンである。]であることで、それらが結合している窒素とともに複素環アルキル部分を形成しており；または

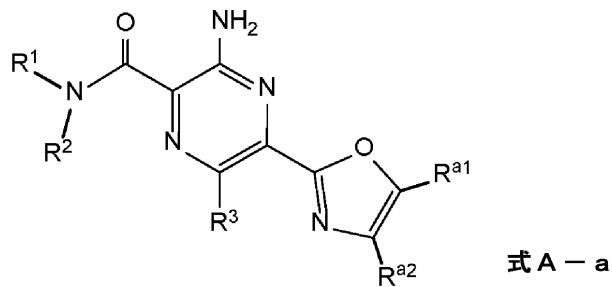
(C)R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一体となって、アリール複素環アルキル縮合部分[一部の実施形態において、好ましくは6-N-結合6,7-ジヒドロ-5H-ピロ口[3,4-d]ピリミジンである。]を形成しており；そして、

「R<sup>3</sup>」は、(a)-CN；(b)ハロゲン、好ましくは-Cl；(c)低級アルキル[該基は、(i)-OHもしくは(ii)ハロゲンである1以上の部分で置換されていても良く、ハロゲン置換されている場合、そのハロゲン置換基は好ましくは-Fであり、置換されていない場合、前記低級アルキルは好ましくは-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>である。]である。

## 【0015】

一部の実施形態において、本発明の化合物は、下記式A-aの構造を有することが好ましく；

## 【化5】



10

20

30

40

50

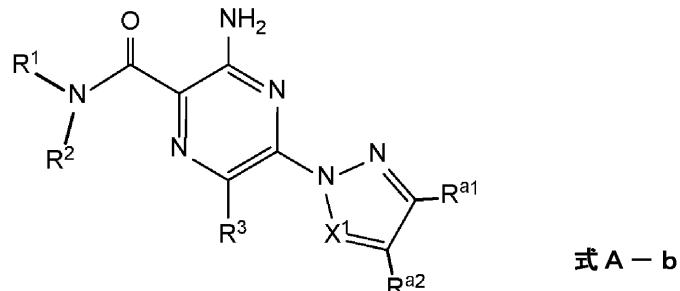
## 【0016】

式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>a1</sup>、およびR<sup>a2</sup>は上記で定義の通りである。

## 【0017】

一部の実施形態において、本発明の化合物は、式A-bの構造を有することが好ましく；

## 【化6】



## 【0018】

式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>a1</sup>、およびR<sup>a2</sup>は上記で定義の通りであり；「X<sup>1</sup>」は[-CH=]または[-N=]である。

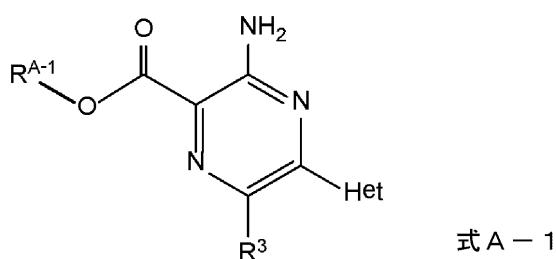
## 【0019】

一部の実施形態において、本発明の化合物は、エチル-3-アミノ-6-メチル-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキシレートである。

## 【0020】

一部の実施形態において、本発明の化合物は、下記式A-1の構造を有し；

## 【化7】



## 【0021】

式中、「R<sup>A-1</sup>」は低級アルキルであり、「R<sup>3</sup>」および「Het」は、上記で提供の定義を有する。

## 【0022】

一部の実施形態において、本発明の化合物は、エチル-3-アミノ-6-メチル-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキシレートである。

## 【0023】

一部の実施形態において、本発明の化合物は、メチル-3-アミノ-6-クロロ-5-(1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキシレートである。

## 【0024】

別の態様において、本発明は、少なくとも一つの式G-Iの化合物または医薬として許容されるその塩を含む医薬製剤である。別の態様において、本発明は、A<sub>2A</sub>受容体が関与する運動障害の潜在的な治療における、化合物およびその医薬製剤の使用に関するものである。

## 【0025】

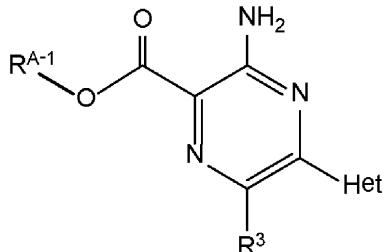
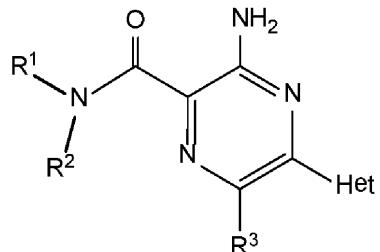
一部の態様において、本発明は、処置を必要とする対象者に、治療量の少なくとも一つの式G-Iの化合物または医薬として許容されるその塩を投与することによる、中枢神経系障害の治療方法の提供である。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0026】

上記のように、本発明は、下記式A、式A-1の構造を有する化合物またはその塩を提供し；

## 【化8】



10

## 【0027】

式中、「R<sup>1</sup>」、「R<sup>A-1</sup>」、「R<sup>2</sup>」、「R<sup>3</sup>」および「Het」は本明細書において上記で定義されており、当該化合物はA<sub>2A</sub>-受容体拮抗薬としての活性を有すると考えられる。

## 【0028】

一部の実施形態において、本発明の化合物は、

- 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - ( 20  
1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 3 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル  
- 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペニタ [ b ] ピリジン - 7 - イル  
)- 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミ  
ド ;  
 3 - アミノ - N - ( 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペニタ [ b ] ピリジン - 7 - イル  
)- 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミ  
ド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( キノリン  
- 8 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 6 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - ( 30  
1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 , 6 - ジフルオロベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキ  
サゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( イソオキサゾール - 5 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 -  
オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 1 , 3 -  
オキサゾール - 2 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メチ  
ル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メチ  
ル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 ,  
3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 1 , 3 -  
チアゾール - 5 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - { [ 3 - (   
トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ピリミジ  
50

ン - 2 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 3 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 6 - ( ジメチルアミノ ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } - 6 - メ  
 チル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 6 - メトキシピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( イソキノリン - 8 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オ  
 キサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 ( 2 H ) - イルカルボニル ) - 5 - メチル - 6 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - アミン ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 2 - ピリ  
 ジン - 2 - イルエチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) メチル  
 ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ピリジン  
 - 4 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ピリジン  
 - 3 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( イソキノリン - 3 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オ  
 キサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 - フルオロベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾー  
 ル - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 3 - フルオロベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾー  
 ル - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾー  
 ル - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( キノリン  
 - 2 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - [ ( 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル ) カルボニル ] - 5 - メチル - 6 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - アミン ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 4 , 6 - ジメチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル -  
 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール  
 - 4 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン  
 - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - [ ( 1 , 4  
 , 5 - トリメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メチル ] ピラジン - 2 - カルボキサ  
 ミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - { [ 5 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - イ  
 ミダゾール - 4 - イル ] メチル } - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン -  
 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 1 , 3 -  
 オキサゾール - 5 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( イソチアゾール - 5 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 -  
 オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 3 , 6 - ジメチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル -  
 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - { [ 4 - (  
 トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

3 - アミノ - N - [ ( 3 - メトキシピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - { [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1H - イミダゾール - 2 -  
 イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 -  
 カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 4 - クロロピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 3 - クロロピリジン - 4 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 3 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 -  
 メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ; 10

3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 4 - メチルピリダジン - 3 - イル ) メチル ] - 5 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ; 20

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - [ ( 1 - オキシドピリジン - 2 - イル ) メチル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - { [ 6 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ]  
 メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - { [ 5 - メトキシ - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ; 30

3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 5 - メチルピリダジン - 3 - イル ) メチル ] - 5 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - { [ 3 - メチル - 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - { [ 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - ( 2 - メチル - 2 - ピリジン - 4 - イルプロピル ) - 5 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ; 40

3 - アミノ - N - [ ( 4 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル  
 - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - { [ 4 , 6 - ビス ( ジフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 2 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ; 50

3 - アミノ - N - [ ( 2 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 1 - ピリミジン - 2 - イルペリジン - 4 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 4 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 - アゼチジン - 1 - イル - 2 - オキソエチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ピリミジン - 5 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 2 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 2 , 4 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 3 - クロロピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 2 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 2 , 6 - ビス ( ジフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ピリミジン - 4 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メチル ] - 6 - エチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 6 - メトキシ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 1 - ピリジン - 2 - イルエチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - { [ 6 - ( 1 - メチルエチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 1 - ピリジン - 2 - イルエチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - { [ 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] メチル } - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 3 - メチル - 2 , 2 - ピピリジン - 6 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

3 - アミノ - 6 - メチル - N - { [ 3 - メチル - 6 - ( 1 - メチルエチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - { [ 6 - ( 2 - エトキシエチル ) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - { [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - { [ 1 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] メチル } - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 1 - シアノシクロプロピル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 1 - ピリジン - 2 - イルプロピル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 1 H - インドール - 7 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( イミダゾ - [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル - メチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 2 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - [ ( 1 - オキシドピリジン - 3 - イル ) メチル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - { [ 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - [ シス - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシリル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 6 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロシクロペンタ [ c ] ピラゾール - 3 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 1 - ピリジン - 2 - イルプロピル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N , 6 - ジメチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 1 - ピリジン - 2 - イルエチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 5 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 2 - イル ] メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5

10

20

30

40

50

- ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 4 - メトキシピリミジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5  
 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 7 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 2 -  
 イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミ  
 ド ;  
 3 - アミノ - N - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソエチル ] - 6 - メチル  
 - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ 3 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) プロピル ] - 6  
 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 1H - イミダゾール - 4 - イル  
 ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カル  
 ボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキサンチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3  
 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - [ 1 - ( 2  
 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ピペリジン - 3 - イル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド  
 ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ピペリジン  
 - 3 - イルピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - [ トランス  
 - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 6 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) ピリジン - 2 - イル  
 ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カル  
 ボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 , 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル ) メチル ] -  
 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - { [ 6 - ( 30  
 トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } - 6 - メ  
 チル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 - メトキシエチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール  
 - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 2 - メトキシピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 -  
 ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - ( 5 , 8 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 7 ( 6H ) - イルカルボニル ) - 5  
 - メチル - 6 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - アミン ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - { [ 5 - ( 40  
 トリフルオロメチル ) ピリミジン - 2 - イル ] メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 - シクロブチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル ) メチル ] -  
 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( シクロプロピルメチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾ  
 ル - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1  
 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1S , 2S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イン  
 デン - 1 - イル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2  
 - カルボキサミド ;  
 5 - メチル - 6 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - 3 - [ ( 2 - フェニルアゼチ  
 ジン - 1 - イル ) カルボニル ] ピラジン - 2 - アミン ;  
 50

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( チオフェン - 2 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ 4 - ( 1 - メチルエチル ) ベンジル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 4 - シクロプロピルベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - メチルベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルベンジル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 S ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 4 - エチルベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 R ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 3 - メトキシベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 - メトキシベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 4 R ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 4 S ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 3 R ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 3 - イル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 4 - メトキシベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - [ ( 2 - チオフェン - 2 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル ) メチル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - ( 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イルカルボニル ) - 5 - メチル - 6 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - アミン ;  
 3 - ( 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イルカルボニル ) - 5 - メチル - 6 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - アミン ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 - ヒドロキシベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 - ヒドロキシ - 5 - メチルベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イン 40

デン - 1 - イル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2  
- カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - [ ( 3S ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 3 - イル ] - 6  
- メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - ( 3 - ヒドロキシベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾ  
- ル - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - [ ( 1R , 2R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イン  
デン - 1 - イル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2  
- カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - ( 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [ 2 , 1 - c ] [ 1 , 2 , 4 ] ト 10  
リアゾール 3 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピ  
ラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - ( 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [ c ] ピラゾ  
- ル - 3 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジ  
- 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - [ ( 4 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 -  
メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - [ ( 3 - エチル - 4 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 -  
メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - ( 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 - 20  
( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシシクロヘプチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オ  
キサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - [ ( 1 - エチル - 1H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル ) メチ  
ル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサ  
ミド ;  
3 - アミノ - N - [ ( 3 - エトキシピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 -  
( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシシクロヘプチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オ 30  
キサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - [ ( 3 - シクロプロビル - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メチル  
] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサ  
ミド ;  
3 - アミノ - N - [ ( 4 - シクロプロビル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル  
) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カル  
ボキサミド ;  
3 - アミノ - N - [ ( 1R , 2S ) - 2 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ] - 6 -  
メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - [ ( 3 - フルオロピラジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 -  
( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - ( 2 - エトキシ - 6 - フルオロベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 40  
3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロシクロ  
ペンタ [ c ] ピラゾール - 3 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル  
) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) メチル ] - 5 -  
( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシシクロヘプチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オ  
キサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
3 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシシクロヘプチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オ 50

キサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( イソキノリン - 1 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 3 - エチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 3 - シクロプロピル - 4 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - { [ 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - イル ] メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 3 - シクロプロピル - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - { [ 3 - メチル - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 3 - シクロプロピル - ピラジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 5 - メチルピリミジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 - フルオロ - 6 - メトキシベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 3 - エチルピラジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - { [ 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル ] メチル } - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - { [ 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - イル ] メチル } - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ 2 - ( 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ [ 1 , 3 ] オキサゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 4 H ) - イル ) エチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 , 2 - ジフルオロシクロペンチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 , 2 - ジフルオロシクロペンチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 4 - ( ジフルオロメチル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 3 - メチルピラジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 3 - エチル - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 3 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 4 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 1 S ) - 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 1 S ) - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 1 R , 2 R ) - 2 - ヒドロキシクロペンチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - フルオロシクロペンチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ジメチルアミノ ) シクロペンチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 1 R , 2 R ) - 2 - ヒドロキシクロペンチル ] - N , 6 - ジメチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 1 R , 2 R ) - 2 - フルオロシクロペンチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 1 S , 2 R , 5 R ) - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチルシクロペンチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - [ ( 1 R , 2 R ) - 2 - プロパ - 2 - イン - 1 - イルシクロペンチル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - エチニルシクロペンチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 2 - フルオロシクロペンチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 1 R , 2 R , 4 S ) - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 1 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 4 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - { [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ピラジン - 2 - イル ] メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 2 - エチル - 2 H - インダゾール - 7 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - { [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 7 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 5 - シアノ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ) - 6  
 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 5 - シアノ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ) - 6  
 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - [ ( 1 S ) - 5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 5 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 3 - ( フルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 3 - ( ヒドロキシメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ 1 - ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) エチル ] - 5  
 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ 1 - ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) エチル ] - 5  
 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - インダゾール - 4 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 5 , 6 ,  
 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 5 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ) -  
 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 5 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ) -  
 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 1 , 2 ,  
 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 1 , 2 ,  
 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル ) - 6 - メチル - 5  
 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 6 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - { [ 6 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 3 - メトキシピリジン - 2 - イル ] メチル } - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 6 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 6 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 5 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロ펜타 [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 5 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロ펜타 [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 1 - エチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 2 - エチル - 2 H - インダゾール - 4 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ; 10

3 - アミノ - N - ( 4 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロ펜타 [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 2 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロ펜타 [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 4 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロ펜타 [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ; 20

3 - アミノ - N - ( 2 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロ펜타 [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) - N - { [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 2 , 6 - ジフルオロベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ; 30

3 - アミノ - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 2 - メトキシベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 2 , 6 - ジクロロベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 2 - クロロ - 6 - メチルベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ; 40

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) - N - { [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 2 , 4 - ジクロロ - 6 - メチルベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - ( 1 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルエチル ) - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ 1 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 - メチルエチル ] - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - ( 1 - メチル - 1 - ピリジン - 4 - イルエチル ) - 5 - 50

( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 6 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) - N - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) - N - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル ) - 5 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) - 5 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 , 6 - ジフルオロベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 エチル 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキシレート ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) - 6 - メチル - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 R ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 2 - メトキシベンジル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) - N - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンジル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) - N - [ ( 1 R ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) - N -

10

20

30

40

50

[ ( 1 S ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 R ) - 1 - キノリン - 2 - イルエチル ] - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - ( 2 - プロモベンジル ) - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - [ 2 - ( 2 - プロモフェニル ) エチル ] - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - メチル - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 1 - ピリジン - 3 - イルシクロプロビル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - [ ( 8 - プロモ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) カルボニル ] - 5 - クロロ - 6 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - アミン；

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ 2 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) エチル ] - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( イソキノリン - 5 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( イソキノリン - 8 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - ( 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルメチル ) - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - ( 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イルメチル ) - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( キノキサリン - 5 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( キノリン - 4 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル ) - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - ( 2 - アミノベンジル ) - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - ( 2 - アミノ - 6 - フルオロベンジル ) - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( キノリン - 2 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( イソキノリン - 3 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 1 H - インドール - 2 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( キノリン - 5 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 ] チアゾール - 6 - 50

イルメチル) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 2 - ピラジン - 2 - イルエチル) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 R ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル] - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル] - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル) メチル] - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 2 - フェノキシエチル) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 R , 2 R ) - 2 - フルオロ - 2 - フェニルシクロプロピル] - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - フルオロ - 2 - フェニルシクロプロピル] - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド;

メチルN - { [ 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - イル] カルボニル} - D - セリナート;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イルメチル) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - N - [ ( 1 S ) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシエチル] - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド;

メチル( 2 S ) - ( { [ 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - イル] カルボニル} アミノ) ( フェニル ) エタノエート;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イルエチル] - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 1 H - インドール - 3 - イルメチル ) エチル] - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 6 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル] - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - N - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド;

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 5 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド

メチル 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキシレート;

3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド;

10

20

30

40

50

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル ) - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 R ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 R ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 R ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 5 - ( 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( イソキノリン - 1 - イルメチル ) - 6 - メチル - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - { [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル ) - 5 - ( 4 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - ( 4 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 4 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) - N - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 4 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ] - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 1 H - インドール - 5 - イルメチル ) - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル ) メチル ] - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - [ ( 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル ) メチル ] - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
50

3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 1 H - インドール - 7 - イルメチル ) - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 1 H - インドール - 4 - イルメチル ) - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 1 H - インドール - 6 - イルメチル ) - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルメチル ) - 6 - クロロ - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イルメチル ) - 6 - クロロ - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - ( キノキサリン - 5 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - N - ベンジル - 6 - クロロ - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 ] チアゾール - 6 - イルメチル ) - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( イソキノリン - 4 - イルメチル ) - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - ( ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - [ ( 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ) メチル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - ( ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ) - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 5 - ( 4 , 5 - ジメチルオキサゾール - 2 - イル ) - 6 - メチル - N - ( ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) - 6 - ビニルピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - ( 1 , 2 - ジヒドロキシエチル ) - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - ホルミル - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - ( ジフルオロメチル ) - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - ( ヒドロキシメチル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - シアノ - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - シアノ - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) メチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 1 - ( 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - イル ) - 3 - ( 4 , 6 - ジメチルピリジン - 2 - イル ) プロパン - 1 - オン ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - ( ( 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) メチル ) - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 5 - メチルオキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

3 - アミノ - N - ( ( 5 R , 7 S ) - 5 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロ  
ペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ピラ  
ジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( ( 5 R , 7 R ) - 5 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロ  
ペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ピラ  
ジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( ( 5 S , 7 S ) - 5 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロ  
ペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ピラ  
ジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( ( 5 S , 7 R ) - 5 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロ 10  
ペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ピラ  
ジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリ  
ジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボ  
キサミド ;

3 - アミノ - N - ( 7 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5  
- ( オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - [ 20  
4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] ピラジン - 2 - カルボ  
キサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 4 - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N  
- [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 5 - ( 4 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - 6 - メチ  
ル - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 5 - [ 4 - ( メトキシメチル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 6  
- メチル - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] ピラジン - 2 - カルボキサ  
ミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 5 - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N  
- [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - メチル - N - [ ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 5 - [ 30  
5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] ピラジン - 2 - カルボ  
キサミド ;

3 - アミノ - 6 - シアノ - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - ( キノリン - 8  
- イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - シアノ - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - N - { [ 3 - ( 40  
トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - ( ジフルオロメチル ) - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 -  
イル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 6 - ( ヒドロキシメチル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) - 5 - ( 41  
2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 5 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリ  
ジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2  
- カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 5 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリ  
ジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2  
- カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 5 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリ  
ジン - 7 - イル ) - 6 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2  
- カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 5 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリ 50

ジン - 7 - イル) - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；もしくは

3 - アミノ - N - (6 - フルオロ - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - イル) - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

または医薬として許容されるその塩であることが好ましい。

### 【0029】

一部の実施形態において、本発明の化合物は、

- 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [(3 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド； 10  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - N - { [3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド；  
 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - N - (ピリミジン - 2 - イルメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；  
 3 - アミノ - N - [(3 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル) メチル] - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [(4 - メチルピリダジン - 3 - イル) メチル] - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - {[1 - (1 - メチルエチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] メチル} - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド； 20  
 3 - アミノ - N - (6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - イル) - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；  
 3 - アミノ - N - [(3 - エチル - 4 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；  
 3 - アミノ - N - [(1 - エチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) メチル] - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；  
 3 - アミノ - N - [(3 - エチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド； 30  
 3 - アミノ - N - [(3 - シクロプロピル - 4 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；  
 3 - アミノ - N - [(3 - シクロプロピルピラジン - 2 - イル) メチル] - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；  
 3 - アミノ - N - [(3 - シクロプロピルピラジン - 2 - イル) メチル] - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - {[1 - (1 - メチルエチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル] メチル} - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド； 40  
 3 - アミノ - N - [(1 - エチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - イル) メチル] - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [(3 - メチルピラジン - 2 - イル) メチル] - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；  
 3 - アミノ - 6 - シアノ - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - N - {[3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] メチル } ピラジン - 2 - カルボキサミド；  
 3 - アミノ - N - {[3 - (フルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] メチル} - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；  
 3 - アミノ - N - {[3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イル] メチル} - 6 - メチル - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド；  
 3 - アミノ - 6 - メチル - N - [1 - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) エチル] - 5 50

- (1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド；  
 3-アミノ-N-(6-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド

であることが好ましい。

#### 【0030】

本明細書で使用される場合、別段の断りがない限り、「A<sub>2a</sub>受容体拮抗薬」(等価には、A<sub>2a</sub>拮抗薬)という用語は、本明細書に記載の手順に従ってアッセイした場合に約1μM未満の効力(IC<sub>50</sub>)を示す化合物を意味する。好ましい化合物は、他のアデノシン受容体(例えば、A<sub>1</sub>、A<sub>2b</sub>、またはA<sub>3</sub>)と比較してA<sub>2a</sub>受容体に対する拮抗に少なくとも10倍の選択性を示す。  
10

#### 【0031】

本発明の化合物および本発明の化合物を含む製剤は、A<sub>2a</sub>受容体の特異的拮抗作用によって治療、管理、緩和または改善することができる症状または疾患の可能な治療、管理、緩和または改善を提供する上で有用であると考えられる。そのような療法を提供し得る症状には、例えば、中枢神経系の疾患もしくは障害などがあり、例えば運動障害(例えば、振戻、運動緩徐、歩行、ジストニア、ジスキネジア、遅発性ジスキネジア、他の錐体外路症候群、パーキンソン病およびパーキンソン病関連の障害)の治療などがあるがそれに限定されるものではない。本発明の化合物はまた、運動障害を引き起こす薬剤の効果を防止または軽減するのに使用できる可能性を有するか、その可能性を有すると考えられる。  
20

#### 【0032】

本明細書に記載のように、別段の断りがない限り、治療における化合物の使用は、他の賦形剤を含む製剤の成分として通常提供される化合物のある量を、薬剤投与間の時間間隔にわたって少なくとも一つの医薬活性型の化合物の少なくとも治療的血清レベルを提供および維持する量の一定分量および時間間隔で投与することを意味する。

#### 【0033】

絶対立体化学は、I11us-IおよびI11us-IIに示したように、ハッシュ線結合およびくさび形実線結合を用いることで示される。従って、I11us-Iのメチル基は、紙面のページから浮かび上がっており、I11us-IIにおけるエチル基はページの下方にあり、紙面内にはシクロヘキセン環が存在する。I11us-Iのメチル基と同一炭素上の水素はページの下方にあり、I11us-IIのエチル基と同じ炭素上の水素はページから浮かび上がっていると仮定される。I11us-IIでのようにハッシュ線および実線の両方の矩形が同一炭素に結合している場合も規則は同じであり、メチル基は紙面から浮かび上がっており、エチル基は紙面の下方にあり、シクロヘキセン環は紙面にある。  
30

#### 【化9】



#### 【0034】

慣用的に、付隨の記載に別段の記述がない限り、通常の「棒状」結合または「波状」結合は、純粹な化合物、異性体の混合物、およびラセミ混合物などの全ての可能な立体化学を表すことを示している。  
40

#### 【0035】

本明細書で使用される場合、別段の断りがない限り、下記の用語は下記の意味を有する。

#### 【0036】

組成物を含む成分の数に関して使用される「少なくとも一つ」という表現、例えば「少なくとも一つの医薬賦形剤」は、指定の群の一つの構成員が組成物中に存在し、複数がさらに存在し得ることを意味する。組成物の成分は、代表的には、組成物に添加される単離  
50

された純粹な物質の小分け量であり、ここで組成物に添加される単離物質の純度レベルは、その種類の試薬に通常許容される純度レベルである。

**【0037】**

化合物または化合物のコア構造に結合した部分上の置換基に関して使用される「少なくとも一つ」という表現は、指定される置換基の群の一つの置換基が存在し、そのコアの化学的に接近可能ないずれかの結合点に複数の置換基が結合され得ることを意味する。

**【0038】**

化合物上の置換基または医薬組成物の成分に関して使用されるか否かに拘わらず、「1以上の」という表現は、「少なくとも一つ」と同じことを意味する。

**【0039】**

「同時に」および「同時期に」はいずれも、それらの意味において、(1)時間的に同時に(例えは同時点で)；および(2)異なる時間であるが、共通の治療スケジュールの経過内に、という意味を含む。

**【0040】**

「連続して」は、あるものが他のものに続くことを意味する。

**【0041】**

「順次」は、各別薬剤の投与間で、効力期間が生じるのを待つ、治療剤の連続投与を指す。すなわち、一つの成分の投与後に、第一の成分後の有効期間後に、次の成分を投与するということであり；有効期間は、第一の成分の投与から効果が実現する時間量である。

**【0042】**

「有効量」または「治療的有効量」は、本明細書に記載の疾患または症状を処置または阻害する上で有効な、所望の治療、改善、阻害もしくは予防効果を生じさせる少なくとも一つの本発明の化合物、または少なくとも一つの本発明の化合物を含む組成物の量の提供を述べるものである。例えは、1以上の本明細書に記載の化合物で中枢神経系の疾患もしくは障害を処置するにおいて、「有効量」(または「治療上有効量」)は、例えは、その症状に罹患している患者の薬力学的マーカーもしくは臨床評価の分析によって決定可能な症状を管理、緩和、改善もしくは処置する、またはその症状が原因の1以上の症状を緩和、改善、軽減もしくは根絶するのに適した応答、および/またはその症状の長期安定化などの、中枢神経系の疾患もしくは障害(「症状」)に罹患している患者において治療応答を生じさせる、少なくとも一つの式Aの化合物の量を提供することを意味する。

**【0043】**

「患者」および「対象者」は、動物、例えは哺乳動物(例えはヒト)を意味し、好ましくはヒトである。

**【0044】**

「プロドラッグ」は、例えはイン・ビボで血液中の加水分解によって、急速に親化合物に変換される化合物を意味し、例えは、式Aのプロドラッグの式Aの化合物への、またはそれの塩への変換である。詳細な議論が、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A. C. S. Symposium SeriesおよびEdward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987にあり、これらの文献はいざれも参照によって本明細書に組み込まれるものである。本発明の範囲は、本発明の新規化合物のプロドラッグを含むものである。

**【0045】**

「置換された」という用語は、列挙される置換基の1以上(または、置換基のリストが具体的に列挙されない場合は、可変置換基を含む特定の種類の基質についてこの「定義」セクション中で指定される初期設定の置換基)が、代表的には「-H」により占有される基質上の結合位置のうちの1以上を占有し得ることを意味し、ただし、このような置換は、基質で示される結合配置における原子についての通常の価数規則を超えず、置換の最終

10

20

30

40

50

結果によって安定な化合物が提供され、すなわち、そのような置換は、互いにジェミナルもしくは隣接して位置する相互に反応性の置換基を有する化合物を提供するものではなく、その置換は、反応混合物からの有用な純度までの単離に耐えるだけの堅牢性を有する化合物を提供する。

#### 【0046】

ある部分の適宜の置換が記述されている（例えば「置換されていてもよい」）場合、この用語は、「置換が存在する場合、列挙されるもの（または指定の基質に対する初期設定の置換基、例えばアルキルもしくは芳香族部分上の水素）の1以上が、本明細書中で提示される「置換された」の定義に従って、通常は初期設定の置換基、例えば水素原子により占有される結合位置で基質上に存在し得ることを意味する。

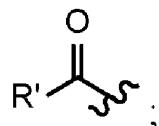
10

#### 【0047】

本明細書中で使用される場合、別段の断りがない限り、部分を記載するのに使用される用語は、本発明の化合物の構造表示の可変部分または本発明の化合物の群の構造表示の可変部分に結合している置換基の全体的定義を含むか否かに拘わらず、次の意味を有し、別段の断りがない限り、その用語が個々にまたは別の用語の構成成分として使用されるとき、各用語（すなわち部分または置換基）の定義が適用され（例えば、アリールの定義は、アリールについて、そしてアリールアルキル、アルキルアリール、アリールアルキニル部分などのアリール部分についてと同じである。）、部分は同等に、意味における相違を何ら意図することなく、構造、活字的な表示または化学用語によって本明細書に記載され、例えば、下記で定義の化学用語「アシル」は、用語それ自身によって、または活字的な表示「R - (C = O) -」または「R - C (O) -」によって、または構造表示：

20

#### 【化10】



#### 【0048】

によって、同等に本明細書中に記載される。

#### 【0049】

「アルコキシ」は、構造：アルキル-O-の部分を意味し（すなわち基質部分への結合は酸素を通じたものである。）、ここでその部分のアルキル部分は、アルキルに対して下記で定義される通りであり、適切なアルコキシ基の非限定的な例としては、メトキシ、エトキシ、n-ブロポキシ、イソブロポキシ、n-ブトキシおよびヘプトキシなどがある。

30

#### 【0050】

「アルコキシカルボニル」は、[アルキル-O-(C=O)-]そしてさらにはR-O(C=O)-として同等に提示される構造アルキル-O-C(O)-の部分を意味し（ここで、「R」は、定義されたアルキル部分であり、すなわち、親部分への結合はカルボニル炭素を介したものである。）；好適なアルコキシカルボニル基の非限定的な例としては、メトキシカルボニルおよびエトキシカルボニルなどがある。

#### 【0051】

40

「アルコキシ-アリール」は、構造アルキル-O-アリール-の部分であって、当該部分のアリール部分を介して置換基が基質に結合している部分を意味し、「アルキル」および「アリール」という用語は、本明細書で提供の意味を有する。

#### 【0052】

「アルコキシ-アリール」は、構造アルキル-O-アリール-の部分であって、当該部分のアリール部分を介して置換基が基質に結合している部分を意味し、「アルキル」および「アリール」という用語は本明細書で提供の意味を有する。

#### 【0053】

「アルキル」（トリフルオロメチル-アルキル-およびアルコキシ-などの他の部分のアルキル部分を含む）は、約20個以下の炭素原子を含む脂肪族炭化水素部分を意味する

50

(例えば、「C<sub>1</sub> - C<sub>20</sub> - アルキル」という名称は、1から20個の炭素原子の脂肪族炭化水素部分を示す。)。一部の実施形態において、例えば8個以下の炭素原子のアルキル部分が本明細書において「C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル」と称されているようにより短い鎖が想到されることを示すことによってその用語が改変されていない限り、アルキルは、好ましくは約10個以下の炭素原子を含む。「アルキル」という用語はさらに、「直鎖」、「分岐」または「環状」によって定義される。「アルキル」という用語が二つのハイフンで示されている場合(すなわち「-アルキル-」)、それは、アルキル部分の結合が、そのアルキル部分がそれのいずれかの側で置換基に結合しているような形となっていることを示しており、例えば、「-アルキル-OH」は、基質にヒドロキシル部分が連結しているアルキル部分を示す。

10

#### 【0054】

「直鎖アルキル」という用語は、結合した脂肪族炭化水素「分岐」を持たない炭化水素鎖を含むアルキル部分を含むが、ただし、他の置換基は炭化水素鎖上のC-H結合に代わることができる。直鎖アルキルの例には、メチル-、エチル-、n-プロピル-、n-ブチル-、n-ペンチル-またはn-ヘキシル-などがあるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0055】

「分岐アルキル」という用語は、主炭化水素鎖を含む(それが末端ではない)炭素原子の1以上に結合した低級アルキル鎖を有する、最大指定数以下の炭素原子の主炭化水素鎖を含む部分である。従って、分岐アルキル部分は、主鎖に少なくとも3個の炭素原子を含む。分岐アルキル部分の例には、t-ブチル-、ネオペンチル-、または2-メチル-4-エチル-ヘキシル-などがあるが、これらに限定されるものではない。

20

#### 【0056】

「環状アルキル」という用語(「シクロアルキル」と等価)は、少なくとも3個の炭素原子(環状部分を提供するのに必要な最小数)から最大数までの指定炭素原子の最大数を含む環状脂肪族部分を形成する主炭化水素鎖を有する部分を意味する。シクロアルキル部分の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルなどがあるが、これらに限定されるものではない。環状アルキル(「シクロアルキル」と等価)という用語は、「アルキル」について本明細書で定義のように置換されていても良い約20個以下の炭素原子を含む非芳香族の縮合多環系も含む。好適な多環式シクロアルキルは、例えば、1-デカリン；ノルボルニル；アダマンチルなどであるが、これらに限定されるものではない。

30

#### 【0057】

「置換されていても良い」と定義される上記の直鎖-、分岐-または環状-アルキル部分のいずれも、構造における炭素原子のうちの1以上が、その部分の定義で挙げられている可能な置換基のリストから選択される部分で置換されたそれに関連するC-H結合の1以上を有し得ることを意味し、そして同様に、部分の定義に「置換された」という表現がある場合、それは、少なくとも1個の水素原子が、C-H結合がある場合に、アルキル部分の定義で記述の置換基のリストにある列挙された置換基のうちの少なくとも一つで置き換わっていることを意味する。

40

#### 【0058】

「低級アルキル」は、約6個以下の炭素原子を含む直鎖、分岐またはシクロアルキル部分を意味し、好適な低級アルキル基の非限定的な例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、t-ブチル、シクロブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、シクロペンチル、n-ヘキシル、シクロヘキシルなどがある。

#### 【0059】

「低級アルコキシ」は、[R-O-](ここで、「R」は約6個以下の炭素原子を含む直鎖、分岐もしくはシクロアルキル部分である。)を意味し、好適な低級アルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、n

50

-ブトキシ、t-ブトキシ、シクロブトキシ、n-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、シクロペントキシ、メトキシ-シクロペンタンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0060】

「アルキルアリール」(またはアルカリール)は、アルキル-アリール-基(すなわち親部分への結合がアリール基を介したものである。)を意味し、そのアルキル基は未置換であるか上記で定義のように置換されており、アリール基は未置換であるか下記で定義のように置換され；好ましいアルキルアリール部分は、低級アルキル基を含み；適切なアルキルアリール基の非限定的な例としては、o-トリル、p-トリルおよびキシリルなどがある。

10

#### 【0061】

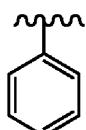
一般に、上記で定義の「アルキル-アリール」という用語で例示されるように、2個の他の置換基断片を定義するのに使用される用語の組み合わせによって呼ばれる置換基は、使用される最後の用語によって呼ばれる置換基が基質に結合しており、一方で呼ばれる先行用語は、その用語に先行する置換基断片に結合していることで、右から左に進むことで、それら各種断片が基質に結合する順序が理解される。

#### 【0062】

「アリール」(「ar」と略されることもある)は、約6から約14個の炭素原子(本明細書では「C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-アリール」とも称される)、好ましくは約6から約10個の炭素原子(「C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-アリール」)を含む芳香族单環式または多環式環系を意味し；アリール基は、1以上の独立に選択される「環系置換基」(下記で定義)により置換されていてもよい。好適なアリール基の非限定例としては、フェニル(

20

#### 【化11】

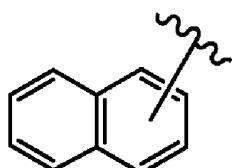


#### 【0063】

)およびナフチル(

#### 【化12】

30



#### 【0064】

)などがあり、ここで、結合は、芳香族環中の炭素のいずれかを介したものができる、基質への結合に関与しないいずれの環炭素原子も、部分を定義するのに提供された置換基の列記されたリストに記載の置換基のリストから各場合で独立に選択されるH以外の置換基は、それに結合していても良い。

40

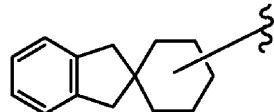
#### 【0065】

「アリールシクロアルキル」は、シクロアルキル部分の2個の炭素原子に縮合したアリール部分を有する部分を意味し、いずれの部分も、部分を定義するのに提供される置換基の列記されたリストに記載の1以上の置換基で置換されていることができ、前記アリール部分および前記シクロアルキル部分は、環中に10個以下の炭素原子を含み、一部の実施形態において前記シクロアルキル部分は好ましくは6個の炭素原子を含む。アリールシクロアルキル部分の例には、テトラヒドロアントラセン、テトラヒドロナフタレン、ジヒドロインデンなどがあるが、これらに限定されるものではない。別段の断りがない限り、アリールシクロアルキル部分の基質への結合は、いずれかのアリールまたはシクロアルキル環炭素原子を介したものであることができる。その用語が、例えば「アリールスピロシク

50

「ロアルキル」のように「スピロ」と一緒に用いられる場合、それは、その部分のアルキル部分が、それが結合している基質と共通の1個の炭素を含むことで、例えば、下記の構造のようなスピロ環状構造を形成していることを意味する。

## 【化13】



## 【0066】

ここで、当該構造は、シクロアルキル部分を介して基質に結合しており、それによりアリールシクロアルキル部分はスピロ環状アルキル構造を形成している。 10

## 【0067】

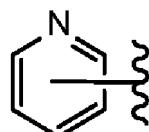
「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味し；好ましくはハロゲンは、その用語が使用される場合に別段の断りがない限り、フッ素、塩素および臭素であり、ハロゲン原子である置換基は、-F、-Cl、-Brまたは-Iを意味し、「ハロ」は、定義された部分に結合したフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード置換基を意味し、例えば「ハロアルキル」は上記で定められるようなアルキルを意味し、ここで代表的には水素原子によって占有されるアルキル部分上の結合位置のうちの1以上が、それに代わってハロ基により占有され、パーハロアルキル（または「完全ハロゲン化」アルキル）は、基質にアルキル置換基を結合させることに関与しない全ての結合位置がハロゲンによって占有されることを意味し、例えばアルキルがメチルであるように選択される場合、パーフルオロアルキルという用語は-CF<sub>3</sub>を意味する。 20

## 【0068】

「ヘテロアリール」は、約5から約14個の環原子、好ましくは約5から約10個の環原子を含む芳香族単環式または多環式環系を意味し、この環原子のうち1以上は、単独で、または組み合わせて、炭素以外の元素、例えば窒素、酸素または硫黄であり；「ヘテロアリール」は、1以上の独立に選択される「環系置換基」（下記で定義）によって化学的に利用可能な環原子において置換されていてもよく；ヘテロアリール基幹名の前の接頭語アザ、アゾ、オキサ、オキソ、チアまたはチオは、少なくとも窒素、酸素または硫黄原子がそれぞれ環原子として存在することを意味し、いくつかの実施形態において、2以上のヘテロ原子が環中に、例えばピラゾールまたはチアゾール部分に存在し；ヘテロアリールの窒素原子は、酸化されて相当するN-オキシドとなっていても良く；ヘテロアリール部分の非限定例としては：

ピリジル -

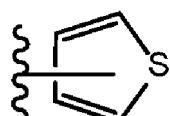
## 【化14】



## 【0069】

、チオペニル - (thiopenyl)

## 【化15】



## 【0070】

、フラニル -

10

20

30

40

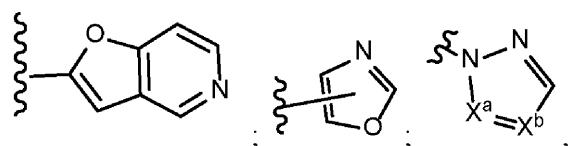
## 【化16】



## 【0071】

、ピラジニル、チエニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、1，2，4 - チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジニル、イミダゾ [ 2 , 1 - b ] チアゾリル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジル、キナゾリニル、チエノピリミジル、ピロロピリジル、イミダゾピリジル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1，2，4 - トリアジニル、ベンゾチアゾリル、フロピリジン、および例えば、下記構造のヘテロアリール部分：

## 【化17】



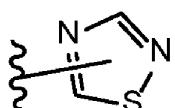
10

20

## 【0072】

(  $X^a$  もしくは  $X^b$  のうちの一方が - C H = もしくは - N = であり、他方は - C H = である。 ) ;

## 【化18】



## 【0073】

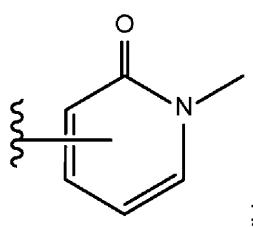
30

などがあるが、これらに限定されるものではない（別段の記載がない限り、安定な結合配置となるいずれかの利用可能な環原子を介して基質に結合される）。

## 【0074】

「ヘテロアリールオン」は、「オキソ」部分に結合した環原子のうちの一つを有するヘテロアリール部分を意味し、例えば、下記式の 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 6 - オン部分である。

## 【化19】



40

## 【0075】

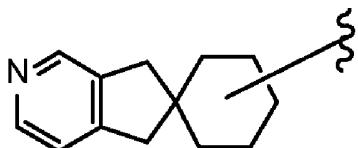
「ヘテロアリールシクロアルキル」は、シクロアルキル部分の 2 個の炭素原子に縮合したヘテロアリール部分を有する部分を意味し、いずれかの部分における環炭素原子は、当該部分を定義するのに提供された置換基の列記されたリストで記載の 1 以上の置換基で置換されていても良く、ヘテロアリール部分は 8 個以下の炭素原子および独立に窒素、酸素もしくは硫黄である 3 個以下のヘテロ原子を含み、シクロアルキル部分は 10 個以下の炭素原子を含む。同様にして、「ヘテロアリール複素環アルキル」は、縮合シクロアルキル

50

部分が、飽和炭素に加えて、その環を含む 1 以上のヘテロ原子を有する部分を意味する。一部の実施形態において、そのシクロアルキル部分が 6 個以下の炭素原子を含むことが好ましい。ヘテロアリールシクロアルキル部分の例には、6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペニタ [ b ] ピラジンおよび 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリンなどがあるが、これらに限定されるものではない。その用語が例えば「ヘテロアリールスピロシクロアルキル」のように「スピロ」とともに用いられる場合、それは、その部分のアルキル部分が、それが結合している基質と共に 1 個の炭素を含むことで、例えば、下記の構造のようなスピロ環状アルキル構造を形成していることを意味し；

## 【化 2 0】

10



## 【0076】

この場合、当該構造は、シクロアルキル部分を介して基質に結合しており、それによりヘテロアリールシクロアルキル部分はスピロ環状アルキル構造を形成している。

## 【0077】

「アリール複素環アルキル」または「複素環アルキルアリール」は、アリール部分を有する部分であって、アリールが本明細書で定義の通りであり、環中の 2 個の隣接する炭素原子が少なくとも 1 個の炭素原子および 3 個以下のヘテロ原子を含む複素環アルキル部分に縮合している部分を意味する。アリール複素環アルキル部分の例には、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロシクロペニタピリジンなどがあるが、これらに限定されるものではない。別段の断りがない限り、アリール複素環アルキルまたはヘテロアリールシクロアルキル部分の基質への結合は、その部分に存在するいずれかのアリール、ヘテロアリール、複素環アルキルまたはシクロアルキル環原子を介したものであることができる。

20

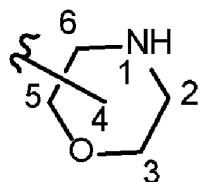
## 【0078】

「複素環」（または複素環アルキル）は、環系中の原子のうち 1 以上が炭素以外の元素、例えば窒素（例えば、ピペリジル - またはピロリジニル）、酸素（例えば、フラニルおよびテトラヒドロピラニル）または硫黄（例えば、テトラヒドロチオフェニルおよびテトラヒドロチオピラニル）であり、そのヘテロ原子が単独であるか組み合わせであることができる約 3 から約 10 個の環原子、好ましくは約 5 から約 10 個の環原子を含む非芳香族飽和單環式または多環式環系を意味するが、ただし、その部分は、環系中に存在する隣接する酸素および / または硫黄原子を含むことはなく；好ましい複素環部分は約 5 から約 6 個の環原子を含有し；複素環基幹名の前の接頭語アザ、オキサまたはチアは、少なくとも一つの窒素、酸素または硫黄原子がそれぞれ環原子として存在することを意味し；複素環は、1 以上の独立に選択される「環系置換基」（下記で定義）によって置換されていても良く；複素環の窒素または硫黄原子は、酸化されて相当する N - オキシド、S - オキシドまたは S, S - ジオキシド (SO<sub>2</sub>) となっていても良く；好適な單環式複素環の非限定的な例としては、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル -

30

## 【化 2 1】

40



## 【0079】

（別段の記載がない限り、この部分は環炭素原子 C 2、C 3、C 5 または C 6 のいずれか

50

を介して基質に結合される。)、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1,3-ジオキソラニル、1,4-ジオキサン二ル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニルなど；そして多環式複素環化合物、例えば下記構造の部分：

【化22】



10

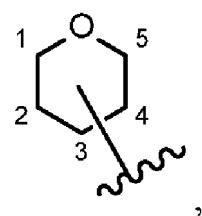
【0080】

などがある。

【0081】

「テトラヒドロピラニル」部分は、下記式の6員環状エーテル：

【化23】



20

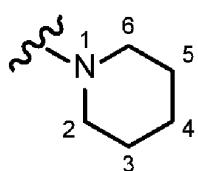
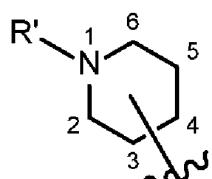
【0082】

を意味し、ここで、構造の中心に開口端を有し他方の端で波線で終結する結合線は、置換基が、それが炭素原子1から5のいずれかを介して結合する基質に結合されることを示し、通常は水素原子によって占有される炭素1から5位上の結合位置のいずれか、すなわち基質への結合によって占有されない炭素原子1から5位上の結合位置は、指定のまたは適宜の置換基により占有されていることができる。

【0083】

「ピペリジニル」は、

【化24】



または

【0084】

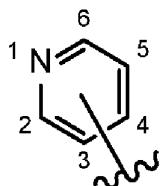
を意味し、ここで、一方の端部で波線により終結する開放結合線は、その部分が基質に結合される環原子（すなわち、炭素原子2から6位のいずれか（左側の構造）または環窒素原子（右側の構造）であることを示し、基質への結合に関与せず、通常は水素原子により占有された窒素原子上または炭素原子2から6位の上の結合位置のいずれも、指定または適宜の置換基に結合していることができ、式中、R'は、存在する場合、-Hまたは別の指定された置換基のいずれかである。

40

【0085】

「ピリジニル」は、

## 【化25】



## 【0086】

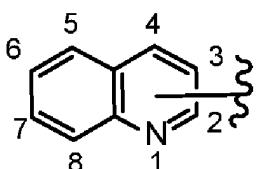
を意味し、波線で終結している結合は、ピリジニル部分が炭素原子2から6位のいずれかで基質に結合していることを示し、通常は水素原子により占有される炭素2から6位上の結合位置のいずれも、すなわち基質への結合ではない炭素2から6位上のいずれの位置も、指定の置換基によって占有されていることができる。

10

## 【0087】

「キノリン」は、

## 【化26】



20

## 【0088】

を意味し、波線で終結している結合は、その部分が炭素原子2から8位のいずれかを介して基質に結合していることを示し、通常は水素原子によって占有される炭素原子2から8位上の結合位置のいずれも、すなわち基質に結合されない炭素原子2から8位上のいずれの結合位置も、列挙された置換基のリストのうち一つによって占有されていても良い。

## 【0089】

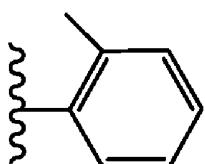
「ヒドロキシル部分」および「ヒドロキシ」はHO-基を意味し、「ヒドロキシアルキル」は、式：「HO-アルキル-」の置換基（式中、アルキル基は基質に結合し、上記で定義のように、置換されていても置換されていなくても良い。）を意味し；好ましいヒドロキシアルキル部分は、低級アルキルを含み；好適なヒドロキシアルキル基の非限定的な例としては、ヒドロキシメチルおよび2-ヒドロキシエチルなどがある。

30

## 【0090】

結合順は、部分が文中で表されている場合にはハイフンにより示され、例えば-アルキルは、基質とアルキル部分との間の単結合を示し、-アルキル-Xは、アルキル基が「X」置換基を基質に結合させていることを示し、構造表示において、結合順は、結合表示を終結させる波線によって示され、例えば：

## 【化27】



40

## 【0091】

は、メチルフェニル部分が、メチル置換基に対してオルトである炭素原子を介して基質に結合されていることを示すが、一方、波線で終結しそれが結合される原子の特定の指示がない構造に引かれている結合表示は、その部分が上記の例に記載のように結合に利用可能な部分におけるいずれかの原子を介して基質に結合していることが可能であることを示している。

## 【0092】

本明細書における文、図式、実施例、構造式およびいずれかの表中で満たされていない

50

価数は、価数を満たすだけの数の水素原子または複数の水素原子を有するものと仮定される。

#### 【0093】

1 以上の本発明の化合物は、溶媒和物として存在しても良く、または溶媒和物に変換されても良い。溶媒和物の製造は公知である。従って、例えば、M. Caira et al., J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004) には、酢酸エチル中ならびに水からの抗真菌剤フルコナゾールの溶媒和物の製造が記載されている。溶媒和物および半溶媒和物、例えば水和物（溶媒が水であるか、水系である。）などの同様の製造が、E. C. van Tonder et al., AAPS PharmSciTech., 5(1), article 12 (2004)；およびA. L. Bingham et al., Chem. Commun., 603-604 (2001) に記載されている。代表的な非限定的プロセスでは、環境温度より高い温度で本発明の化合物を所望量の所望の溶媒（例えば、有機溶媒、水系溶媒、水またはそれらの2以上の混合物）に溶かし、逆溶媒の存在下または非存在下に、結晶を生成するだけの速度で溶液を冷却し、次に標準的な方法によって単離する。例えばI.R.スペクトル測定などの分析技術によって、溶媒和物（または、結晶形に水が組み込まれている場合には水和物）としての結晶中の溶媒（水など）の存在が示される。

#### 【0094】

「医薬組成物」という用語は、本明細書で使用される場合、医薬的に不活性な賦形剤とともに、複数（例えば2）の医薬活性薬剤、例えば本発明の化合物および本明細書に記載のさらなる薬剤などから構成されるバルク組成物および個々の用量単位の両方を包含する。当業者には明らかなように、賦形剤は、組成物を特定の投与経路に適合させるか、自体が活性医薬効果を発揮することなく組成物の製剤への加工に役立つ構成成分である。バルク組成物および各個々の用量単位は、固定量の上述の「複数の医薬活性薬剤」を含有し得る。バルク組成物は、まだ個々の用量単位にされていない物質である。

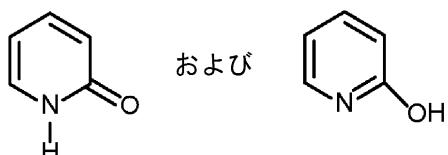
#### 【0095】

本発明はまた、通常の技術によって得られる単離および精製形態の本発明の化合物も含む。式Aの化合物、ならびに式Aの化合物の塩、溶媒和物およびプロドラッグの多形形態は、本発明に含まれるものとする。ある種の本発明の化合物は、異なる異性体型（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、アトロブ異性体）で存在し得る。本発明の化合物は、純粋な形態およびラセミ混合物などの2以上の混合物の両方で、全てのその異性体型を含むものである。

#### 【0096】

同様に、別段の断りがない限り、互変異性を示す化合物のいずれかの互変異型の構造表示の提供は、その化合物のそのような全ての互変異型を含むものである。従って、本発明の化合物、その塩、およびそれらの溶媒和物およびプロドラッグが異なる互変異型でまたはそのような形態の間での平衡の形態で存在し得る場合、当該化合物の全てのそのような形態は本発明によって包含され、本発明の範囲に含まれる。そのような互変異体の例には、ケトン／エノール互変異型、イミン－エナミン互変異型、および例えば下記部分などのヘテロ芳香族型などがあるが、これらに限定されるものではない。

#### 【化28】



#### 【0097】

本発明の化合物の全ての立体異性体（本発明の化合物の塩および溶媒和物ならびにそれらのプロドラッグを含む）、例えば、本発明の化合物に存在する不斉炭素ゆえに存在し得

10

20

30

40

50

るものなど、および（不斉炭素の非存在下でも存在し得る）エナンチオマー型、回転異性体型、アトロブ異性体およびジアステレオマー型などは、本発明の範囲に包含されることが意図される。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば実質的に他の異性体を含まない純粋な形態で単離することができるか、2以上の立体異性体の混合物として、またはラセミ体として単離することができる。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974 Recommendationsによって定義のSまたはR立体配置を有することができる。「塩」、「溶媒和物」、「プロドラッグ」などの用語の使用は、本発明の化合物の単離されたエナンチオマー、立体異性体の対もしくは群、回転異性体、互変異体またはラセミ体の塩、溶媒和物およびプロドラッグに等しく適用されるものとする。

## 【0098】

10

ジアステレオマー混合物は、公知の方法によって、例えばキラルクロマトグラフィーおよび/または分別結晶によって、それらの物理化学的相違に基づいてそれらの個々のジアステレオマーに分離することができ、化合物の簡単な構造表示は、その化合物の全てのジアステレオマーを意図するものである。公知のように、エナンチオマーは、適切な光学活性化合物（例えばキラルアルコールまたはモッシャー酸クロリドなどのキラル補助剤）との反応によりエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換し、そのジアステレオマーを分離し、個々の単離ジアステレオマーを相当する精製エナンチオマーに変換する（例えば、加水分解する）ことによって分離することもできる。

## 【0099】

20

本明細書で用いられているように、本発明の化合物の塩は、無機および/または有機酸によって形成される酸性塩、無機および/または有機塩基によって形成される塩基性塩、例えば化合物が塩基性部分、例えば窒素原子、例えばアミン、ピリジンもしくはイミダゾールなど（これらに限定されるものではない）、および酸性部分、例えばカルボン酸（それに限定されるものではない）の両方を含む両性イオン特性を含む形成された塩であるか否かを問わず、本明細書に記載の本発明の化合物の範囲に含まれる。塩基性（または酸性）医薬化合物からの医薬として有用な塩の形成については、例えば、S. Berge et al., Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al., The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. これらのウェブサイト上); およびP. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, pp. 330-331により論じられている。これらの開示内容は、参照により本明細書中に組み込まれる。

## 【0100】

40

本発明は、全ての利用可能な塩、例えば、医薬製剤の製造で使用するのに安全であると一般に認識されている塩および当業界の通常の技術の範囲内で現在形成可能であり、後に医薬製剤の製造で使用するのに「一般に安全と認識されている」と分類されるもの、本明細書で「医薬として許容される塩」と称されるものを意図するものである。医薬として許容される酸付加塩の例には、トリフルオロ酢酸塩を含む酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、二硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタノプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、

50

乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル硫酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホン酸塩（本明細書で挙げられたものなど）、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、トルエンスルホン酸塩（トシリ酸塩とも称される）、ウンデカン酸塩などがあるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0101】

医薬として許容される塩基性塩の例には、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えばナトリウム、リチウムおよびカリウム塩など、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムおよびマグネシウム塩、アルミニウム塩、亜鉛塩など、有機塩基（例えば有機アミン）、例えばベンザチン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ヒドラバミン（N,N-ビス（デヒドロアビエチル（a b i e t y l））エチレンジアミンを用いて形成）、N-メチル-D-グルカミン、N-メチル-D-グルカミド、t-ブチルアミン、ピペラジン、フェニルシクロヘキシル-アミン、コリン、トロメタミンなどとの塩、およびアルギニン、リジンなどのアミノ酸との塩などがあるが、これらに限定されるものではない。塩基性窒素含有基は、アンモニウムイオンに変換され得るか、または、低級アルキルハロゲン化物（例えばメチル、エチル、プロピルおよびブチルクロリド、ブロミドおよびヨージド）、ジアルキルサルフェート（例えばジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルサルフェート）、長鎖ハロゲン化物（例えばデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルクロリド、ブロミドおよびヨージド）、アラルキルハロゲン化物（例えばベンジルおよびフェニルブロミド）などの薬剤で四級化され得る。10

#### 【0102】

全てのこのような酸および塩基性塩は、本発明の範囲内の医薬として許容される塩であるものとし、全ての酸および塩基塩が、本発明に関して、相当する化合物の遊離型と均等であると考えられる。

#### 【0103】

ある化合物についての「精製された」、「精製形態で」または「単離および精製形態で」という用語は、合成過程または天然源またはそれらの組み合わせから単離された後のその化合物の物理的状態を指す。従って、ある化合物についての「精製された」、「精製形態で」または「単離および精製形態で」という用語は、本明細書に記載されたもしくは当業者に公知の1以上の精製工程から得られた後の、そして本明細書に記載のもしくは当業者に公知の標準的な分析技術によって特性決定されるだけの純度での、その化合物の物理的状態を指す。30

#### 【0104】

「保護された」と称される化合物における官能基は、その基が、化合物が反応に供される際に保護された部位において望ましくない副反応を防止するように修飾された形態であることを意味する。好適な保護基は公知であり、標準的な著述、例えば、T. W. Greene et al., Protective Groups in organic Synthesis (1991), Wiley, New Yorkを参照することによってわかる通りである。40

#### 【0105】

可変要素（例えば、アリール、複素環、R<sup>X Y</sup>など）が、いずれかの部分においてまたは本発明のいずれかの化合物において複数回出現する場合、各存在についてのその可変要素を規定する部分の選択は、各可変要素の定義において別段の断りがない限り、他の全ての存在でのその定義から独立している。

#### 【0106】

本明細書中で使用される場合、「組成物」という用語は、指定成分を指定量で含む生成物および指定成分の指定量での組み合わせから直接または間接的に得られる生成物を包含するものとする。

#### 【0107】

50

本発明はまた、本化合物の形態における1以上の原子の統計的に有意なパーセントが、自然界で通常見られる最も豊富な同位体の原子質量もしくは質量数と異なる原子質量もしくは質量数を有する原子によって置き換わっていることで、本発明の化合物中に存在するその同位体の天然の存在量が変化しているという事実を除けば、本明細書に列挙されたものと構造的に同一の同位体標識された本発明の化合物も包含する。本発明の化合物に優先的に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、ヨウ素、フッ素および塩素の同位体などがあり、例えば、<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>1</sup><sup>1</sup>C、<sup>1</sup><sup>3</sup>C、<sup>1</sup><sup>4</sup>C、<sup>1</sup><sup>3</sup>N、<sup>1</sup><sup>5</sup>N、<sup>1</sup><sup>5</sup>O、<sup>1</sup><sup>7</sup>O、<sup>1</sup><sup>8</sup>O、<sup>3</sup><sup>1</sup>P、<sup>3</sup><sup>2</sup>P、<sup>3</sup><sup>5</sup>S、<sup>1</sup><sup>8</sup>F、および<sup>3</sup><sup>6</sup>C<sub>1</sub>、<sup>1</sup><sup>2</sup><sup>3</sup>Iおよび<sup>1</sup><sup>2</sup><sup>5</sup>Iがあるが、これらに限定されるものではない。公知の手段によって他の同位体も組み込むことが可能であることは明らかであろう。

10

#### 【0108】

ある種の同位体標識された本発明の化合物（例えば<sup>3</sup>H、<sup>1</sup><sup>1</sup>Cおよび<sup>1</sup><sup>4</sup>Cで標識されたもの）は、各種公知の技術を用いる化合物および／または基質組織分布アッセイにおいて特に有用であると認識されている。トリチウム化（すなわち<sup>3</sup>H）および炭素-14（すなわち<sup>1</sup><sup>4</sup>C）同位体が、それらの製造および検出の容易さにより特に好ましい。さらに、天然に豊富な同位体をより重い同位体への置換、例えばプロチウムの重水素（すなわち<sup>2</sup>H）による置換は、代謝安定性の向上（例えばイン・ビボ半減期延長または必要用量の低減）による一定の治療的利点を提供することができますから、一部の状況においては好ましいものであり得る。同位体標識された本発明の化合物は、一般に、下記の本明細書における反応図式および／または実施例に開示されるものと類似の手順に従うことでの、非同位体標識試薬に代えて適切な同位体標識試薬を使用することで、またはそのような「標識」反応用に特に製造された、本発明の化合物に対する適切に製造された前駆体の公知の反応によって製造することができる。そのような化合物も本発明に含まれる。

20

#### 【0109】

1態様において、上述のように、本発明は、中枢神経系（CNS）障害、例えばパーキンソン病もしくはその治療に関連する運動障害を治療する上で有用であると考えられている、A<sub>2</sub>A受容体に拮抗するのに使用される医薬製剤（医薬組成物）を提供するものであり、その組成物は、少なくとも一つの本明細書で定義される式Aもしくは式A-1の化合物または医薬として許容されるその塩を含む。

#### 【0110】

30

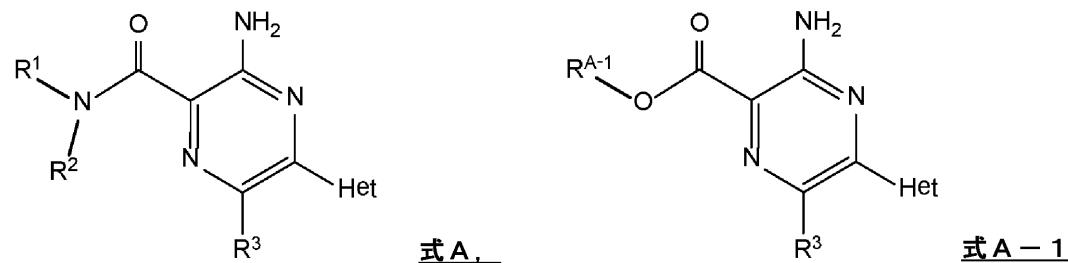
上述のように、1態様において、本発明は、上記で示される少なくとも一つの式Aの化合物または医薬として許容されるその塩と、少なくとも一つの医薬として許容される担体（下記で記載）とを含む、基底核で見られるアデノシンA<sub>2</sub>a受容体の遮断での使用に好適な医薬製剤（医薬組成物）を提供する。本発明の医薬製剤が、複数の本発明の化合物、例えば、医薬として許容される程度に純粋な形態での所望の量の当該化合物を製剤に添加することによってそれぞれ存在する2種類もしくは3種類の本発明の化合物の組み合わせを含むことができることは明らかであろう。本発明の組成物が、1以上の本発明の化合物に加えて、例えば本明細書において下記で記載のような、やはり薬理活性を有する1以上の他の化合物を含むことができることは明らかであろう。

#### 【0111】

40

上記のように、1態様において、本発明は、少なくとも一つの式A、式A-1の化合物またはその塩を含む、A<sub>2</sub>a受容体、例えば基底核において高密度で認められるものに対する選択的拮抗での使用に好適な医薬製剤（医薬組成物）を提供し；

## 【化29】



## 【0112】

式中、「 $R^1$ 」、「 $R^{A-1}$ 」、「 $R^2$ 」、「 $R^3$ 」および「 $Het$ 」は上記本明細書で定義されており、その化合物は、 $A_{2a}$ 受容体拮抗薬としての活性を有すると考えられている。そのような化合物は、神経変性疾患、例えばパーキンソン病の治療または管理において有用であると考えられている。

## 【0113】

一部の実施形態において、製剤は、好ましくは、1以上の本明細書で定義の式Aまたは式A-1の化合物、および少なくとも一つの医薬として許容される担体（下記に記述）を含む。本発明の医薬製剤が、複数の本発明の化合物、例えば、医薬として許容される程度に純粋な形態での所望量の化合物を製剤に加えることでそれぞれ存在する、2種類もしくは3種類の式Aまたは式A-1の化合物の組み合わせを含み得ることは明らかであろう。本発明の組成物が、1以上の本発明の化合物に加えて、例えば本明細書において下記で記載のような、やはり薬理活性を有する1以上の他の化合物を含むことができることは明らかであろう。

## 【0114】

本発明の製剤はバルク形態で使用可能であるが、ほとんどの使用については、本発明の製剤は、患者への投与に好適な剤形に組み込まれ、各剤形は、有効量の前記1以上の式Aの化合物を含む、ある量の選択された製剤を含むことは明らかであろう。好適な剤形の例としては、(i) 経口投与剤、例えば、カプセル充填されているか、圧縮して錠剤となつてあり、その放出特性を変える1以上のコーティング剤、例えば遅延放出をさせるコーティング剤をさらに含み得る、液体、ゲル、粉末、固体もしくは半固体の医薬組成物、または持続性特性を有する製剤に適した剤形；(ii) 注射に適した剤形、例えば、皮下注射(Sub-Q)もしくは筋肉注射(IM)に適した注射溶液もしくは懸濁液[その注射溶液もしくは懸濁液は、持続放出特性を有するデポーを形成するように調整することができる。]；(iii) 静脈投与(IV)に適した剤形、例えば溶液または懸濁液、例えばIV溶液または塩水IVバッグに注入されることになっている濃縮液；(iv) 口腔組織を介した投与に適した剤形、例えば速溶性錠剤、ロゼンジ剤、液剤、ゲル、サシェ剤または経粘膜投与を提供するのに好適な針アレイ；(v) 鼻腔または上気道腔の粘膜を介した投与に適した剤形、例えば鼻もしくは気道での分散のための液剤、懸濁液もしくは乳濁液製剤；(vi) 経皮投与に適した剤形、例えば貼付剤、クリームまたはゲル；(vii) 皮内投与に適した剤形、例えばマイクロニードルアレイ；および(viii) 直腸または膣粘膜を介した送達に適した剤形、例えば坐剤、などがあるが、これらに限定されるものではない。

## 【0115】

本発明の化合物を含む医薬組成物を調製するには、一般に、本発明の化合物を、1以上の医薬として許容される賦形剤と合わせる。これらの賦形剤は、組成物に取り扱いや加工を容易にする特性を与えたり（例えば、錠剤化を目的とする粉末薬剤における滑沢剤や圧縮助剤）、または、所望の投与経路に製剤を適応させたりする（例えば、消化管からの吸収を介した経口投与、例えば粘着性皮膚「貼付剤」を介した経皮もしくは経粘膜投与、または口腔投与もしくは注射、例えば筋肉もしくは静脈投与経路のための製剤を提供する賦形剤）。これらの賦形剤はまとめて、本明細書において「担体」と呼ぶ。代表的に

10

20

30

40

50

は、製剤は最大で約95パーセントの有効成分を含むことができるが、それより多量を含む製剤も調製可能である。

【0116】

医薬組成物は、固体、半固体または液体であることができる。固形製剤は、各種投与様式に適合させることができ、例としては、例えば打錠、カプセル化または直接投与するのに用いることができる粉剤、分散性粒剤、ミニ錠剤、ビーズなど（これらに限定されるものではない）がある。液体製剤には、例えば非経口注射、鼻腔内投与、または何らかの他の粘膜への投与（それに限らないが）のための製剤の製造で用いることができる液剤、懸濁液および乳濁液などがあるが、それらに限定されるものではない。各種粘膜への投与用に調製された製剤は、それをそのような投与用に適合させる別の成分、例えば粘度調整剤を含むこともできる。10

【0117】

例えば吸入によるまたは鼻腔粘膜を介した投与に好適なエアロゾル製剤は、溶液および粉末形態の固体を含むことができ、それは、医薬として許容される推進剤、例えば不活性圧縮ガス、例えば窒素と組み合わせたものであることができる。使用直前に、例えば経口投与もしくは非経口投与用に懸濁液または液剤に変換する固体製剤も含まれる。そのような固体の例には、凍結乾燥製剤および固体吸収媒体に吸着させた液体製剤などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0118】

本発明の化合物はまた、例えば液体、坐剤、クリーム、泡剤、ゲルまたは速溶性固体から、経皮的にまたは経粘膜的に送達可能でもあり得る。当然のことながら、経皮組成物は、クリーム、ローション、エアロゾルおよび／または乳濁液の形態を取ることもでき、当技術分野で公知の経皮貼付剤、例えば医薬活性化合物を含む基材または固体もしくは液体の医薬活性化合物を含む貯留部のいずれかを組み込んだ貼付剤を含む単位製剤で提供することができる。20

【0119】

上述の各種組成物のための医薬として許容される担体および製造方法の例は、A. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> Edition, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MDに見出される。30

【0120】

好ましくは、医薬製剤は単位製剤である。このような形態においては、適切な量の活性成分、例えば所望の目的を達成するための有効量を含有する、適切な大きさの単位用量に分割された調製物がある。

【0121】

使用される実際の投与量は、患者および処置される症状の重度の要件に応じて変動し得る。特定の状況に対する適正な投与計画の決定は、当技術分野の技術内である。便宜上、総1日投与量は、分割され、必要に応じて当日中に分割して投与することができる。

【0122】

別の実施形態において、本発明は、アデノシンA<sub>2a</sub>受容体の特異的な拮抗作用によって処置、管理、緩和、または改善され得るか、そのようにされると考えられる症状もしくは疾患、例えば運動障害（例えば、振戦、動作緩慢、歩調、ジストニア、ジスキネジア、遅発性ジスキネジア、他の錐体外路症候群、パーキンソン病およびパーキンソン病関連の障害）の処置を含む（これらに限定されるものではない）中枢神経系疾患もしくは障害の可能な処置、管理、緩和または改善のための、本明細書に記載の化合物の使用を提供する。本発明の化合物はまた、運動障害を引き起こす薬物の影響を防止または軽減するのに使用できる可能性も有する。40

【0123】

本発明によれば、アデノシンA<sub>2a</sub>受容体の拮抗作用は、そのような療法を必要とする50

患者に、有効量の 1 以上の本発明の化合物または医薬として許容されるその塩を投与することによって発揮される。

【 0 1 2 4 】

一部の実施形態において、当該化合物は、本発明の化合物、例えば式 A の化合物もしくは式 A - 1 の化合物またはそれらのいずれかの塩、および少なくとも一つの医薬として許容される担体（下記に記載）を含む医薬組成物の形態で投与することが好ましい。本発明の医薬製剤は、複数の本発明の化合物またはその塩、例えば、それぞれが医薬的に許容可能な程度に純粋な形態で単離されている化合物もしくはそれの塩の所望の量を製剤に添加することによって存在する、2 または 3 種類の本発明の化合物の組み合わせを含み得ることは明らかである。

10

【 0 1 2 5 】

上述のように、中枢神経系疾患の処置において有益であると考えられる A 2 a 受容体部位の拮抗作用を発揮させるための本発明の化合物の投与は、好ましくは、化合物を投与形態が組み込まれた医薬製剤に組み込むことにより達成され、例えば、有効量の少なくとも一つの本発明の化合物（例えば、1、2 もしくは 3 または 1 もしくは 2、または 1、通常は一つの本発明の化合物）または医薬として許容されるその塩を含む上述の剤形の一つである。医薬活性である化合物、例えば本発明の化合物の安全および有効な投与を決定するための方法は、例えば標準的な文献中に記載のように、例えば「Physician's Desk Reference」(PDR)、例えば 1996 年版 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA), the Physician's Desk Reference, 56<sup>th</sup> Edition, 2002 (Medical Economics company, Inc. Montvale, NJ 07645-1742 により刊行) または the Physician's Desk Reference, 57<sup>th</sup> Edition, 2003 (Thompson PDR, Montvale, NJ 07645-1742 により刊行) に記載のように、当業者に公知であり；これらの開示はそれらに対する参照によって本明細書中に組み込まれる。本発明の化合物および / または医薬として許容されるその塩の投与の量および回数は、患者の年齢、症状および体格ならびに処置されている症状の重度などの要素を考慮して、担当臨床関係者の判断により調節される。本発明の化合物は、最大 1,000 mg の総 1 日投与量で投与することができ、これは 1 回の 1 日用量で投与することができるか、24 時間の期間当たり複数用量、例えば 1 日あたり 2 から 4 用量に分割することができる。

20

【 0 1 2 6 】

上述のように、本発明の化合物の投与は、好ましくは、化合物を投与形態が組み込まれた医薬製剤に組み込むことにより達成され、例えば、有効量の少なくとも一つの本発明の化合物（例えば、1、2 もしくは 3 または 1 もしくは 2、または 1、通常は一つの本発明の化合物）または医薬として許容されるその塩を含む上述の剤形の一つである。医薬活性である化合物、例えば式 A もしくは式 A - 1 の化合物または医薬として許容されるその塩の安全および有効な投与を決定するための方法は、例えば標準的な文献中に記載のように、例えば「Physician's Desk Reference」(PDR)、例えば 1996 年版 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA), the Physician's Desk Reference, 56<sup>th</sup> Edition, 2002 (Medical Economics company, Inc. Montvale, NJ 07645-1742 により刊行) または the Physician's Desk Reference, 57<sup>th</sup> Edition, 2003 (Thompson PDR, Montvale, NJ 07645-1742 により刊行) に記載のように、当業者に公知であり；これらの開示はそれらに対する参照によって本明細書中に組み込まれる。本発明の化合物および / または医薬として許容されるその塩の投与の量および回数は、患者の年齢、症状および体格ならびに処置されている症状の重度などの要素

40

50

を考慮して、担当臨床関係者の判断により調節される。本発明の化合物は、最大 1,000 mg の総 1 日投与量で投与することができ、これは 1 回の 1 日用量で投与することができるか、1 日あたり 2 から 4 用量に分割することができる。

#### 【0127】

一般に、どんな形態で投与されても、投与される剤形は、少なくとも 2 時間、好ましくは少なくとも 4 時間、好ましくはより長時間にわたり、何らかの形態の本化合物の治療上有効な血清レベルを提供する量の少なくとも一つの本発明の化合物またはその塩を含有する。一般に、当技術分野で公知であるように、本発明の化合物の治療上有効な血清レベルを提供する医薬組成物の投与は、処置が行われる期間を通じて継続的に最小治療上有効血清レベルを満足するか、それを超える血清レベルを提供するために時間間隔を設けることができる。明らかなように、投与される剤形は、医薬活性化合物の放出期間を延長する形態であることもでき、それにより、より長い期間にわたって治療血清レベルが提供されて、必要な投与回数が減ることになる。上記のように、本発明の組成物は、別の医薬活性成分を組み込むことができるか、処置を提供する過程においてさらに必要となり得る他の医薬活性組成物と同時、同時点または順次投与することができる。明らかなように、投与される剤形は、医薬活性化合物の放出期間を延長する形態であることもでき、それにより、より長い期間にわたって治療血清レベルが提供されて、必要な投与回数が減ることになる。上記のように、本発明の組成物は、別の医薬活性成分を組み込むことができるか、処置を提供する過程においてさらに必要となり得る他の医薬活性組成物と同時、同時点または順次投与することができる。そのようなさらなる治療剤には、ドーパミン作動性活性を有する化合物、例えば i ) L - DOPA ; ii ) DOPA デカルボキシラーゼ阻害剤；および iii ) COMT 阻害剤などがあり得る。10

#### 【0128】

少なくとも一つの本発明の化合物を利用する処置プロトコールは、患者のニーズに応じて変えることが可能であることは、当業者には明らかであろう。従って、本発明の方法で使用される本発明の化合物は、上記のプロトコールの変形形態で投与することができる。例えば、本発明の化合物は、処置サイクル中に連続的ではなく断続的に投与することができる。

#### 【0129】

下記の実施例において、例示の化合物のある種のものは、純粋なエナンチオマーとして製造されるか、エナンチオマー的に純粋な前駆体から製造され、または合成後のキラル分離法、例えばキラルクロマトグラフィーを用いて単離される。キラル化合物の単離後、単離された化合物の絶対立体化学は、全ての例で決定したわけではない。従って、純粋な異性体を製造しているが絶対配置は検証されていない場合、純粋な形で単離されたそのエナンチオマーは、下記の従来法によって特定される。30

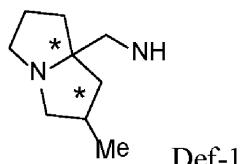
#### 【0130】

本文中で別段の断りがない限り、存在する場合、実施例化合物の異性体は分離しなかった。本文中で別段の断りがない限り、異性体を、過剰の特定の異性体を含む分画、例えば過剰の光学異性体を含む分画に分離した場合（その分離は、例えば超臨界流体クロマトグラフィーによって行うことができる。）、分離された異性体の絶対立体化学は、別段の断りがない限り決定しなかった。40

#### 【0131】

実施例にある反応図式が、1 以上の立体中心を有する化合物を用いている場合、その立体中心は、例示化合物 Def-1 で下記に示したように、星印によって示されている。

#### 【化30】



10

20

30

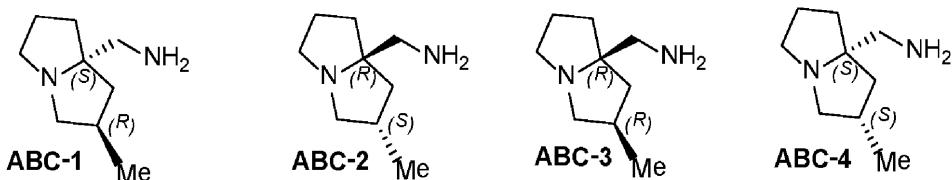
40

50

## 【0132】

従って、Def-1は、次の異性体対：(i)トランス-異性体((2R,7aS)-2-メチルヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メタンアミン(化合物ABC-1)および((2S,7aR)-2-メチルヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メタンアミン(化合物ABC-2)；および(ii)シス-異性体((2R,7aR)-2-メチルヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メタンアミン(化合物ABC-3)および((2S,7aS)-2-メチルヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メタンアミン(化合物ABC-4)からなる。

## 【化31】



10

## 【0133】

その化合物を製造し、純粋なエナンチオマーに分離する場合、化合物の各エナンチオマーの絶対配置は決定していくとも、その生成物は、両方のエナンチオマー名を用いて標題において識別され、例えば、ABC-1およびABC-2を製造し、純粋なエナンチオマーに分離する場合、標題には、「((2R,7aS)-2-メチルヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メタンアミンおよび((2S,7aR)-2-メチルヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メタンアミンの製造」と記載される。エナンチオマー化合物が製造される一部の場合において、呼称(シス)または(トランス)をその名称に付け加えることで、その二つの立体異性体に存在する立体中心の関係を明瞭にすることができる。明らかなように、「ABC-エナンチオマーA」または「ABC-エナンチオマーB」のような実験製造における各生成物の識別は、製造および単離されたエナンチオマーの、いずれかの立体特異的名称との関連付けではなく、単に、その両方のエナンチオマーがエナンチオマー純度が高い状態で製造および単離されたのであって、そうして製造された両化合物の絶対配置を決定したわけではないことを示すものである。

20

## 【0134】

異性体化合物がラセミ混合物で製造される場合、その構造表示に星印を挿入して立体中心を示すようにするが、標題では、両方のエナンチオマーの製造について言及されるものであり、例えば、ABC-3およびABC-4がラセミ体として製造される場合、標題には、「((2R,7aR)および(2S,7aS)-2-メチルヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メタンアミンの製造」と記述される。

30

## 【0135】

本明細書に記載の少なくとも一つの本発明の化合物を利用する処置プロトコールは、患者のニーズに従って変わり得ることは、当業者には明らかであろう。従って、本発明の方法で使用される本発明の化合物は、上記のプロトコールの変形形態で投与することができる。例えば、本発明の化合物は、処置サイクル中に連続的ではなく断続的に投与することができる。

40

## 【0136】

下記の実施例は、本発明の化合物についてさらに説明するために提供されるものであるが、上記で提供の一般式に関して、それは、これら具体的に例示された化合物に本発明を限定するものとして提供されるものではない。

## 【0137】

## 実施例

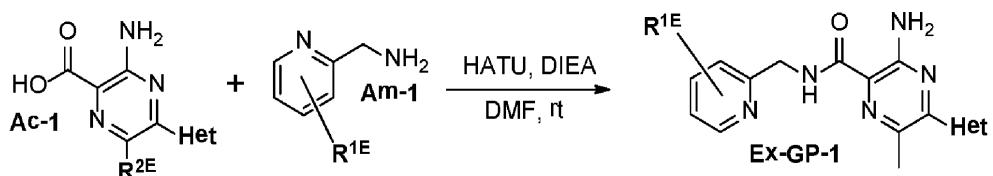
概して、本発明の化合物(Ex-GP-1)は、下記の一般式GS-1に示したように、ヒューニッヒ塩基およびHATUの存在下に、適切な酸および適切に置換されたアミンを用いるアミンアシリ化によって製造することができる。

## 【0138】

50

## 図式 G S - 1

## 【化 3 2】



## 【0139】

下記の実施例化合物 Ex - 1 A および Ex - 1 B の製造で、これについてさらに説明する。

10

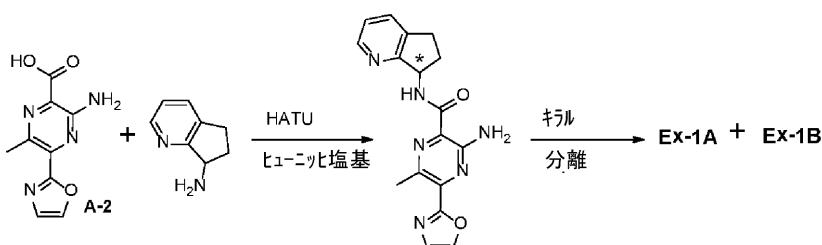
## 【0140】

## 実施例 1

(S) - 3 - アミノ - N - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペント [ b ] ピリジン - 7 - イル) - 6 - メチル - 5 - (オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド、および (R) - 3 - アミノ - N - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペント [ b ] ピリジン - 7 - イル) - 6 - メチル - 5 - (オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (Ex - 1 A および Ex - 1 B) の製造

## 図式 E S - 1

## 【化 3 3】



## 【0141】

D M F (4 m L) 中の 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸 (A - 2、200 m g、0 . 91 m m o l) を、6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペント [ b ] ピリジン - 7 - アミン、2 H C l (245 m g、1 . 2 m m o l) 、ヒューニッヒ塩基 (0 . 64 m L、3 . 6 m m o l) および 2 - (3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 3 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルイソウロニウム・ヘキサフルオロホスフェート (V) (450 m g、1 . 2 m m o l) と混合した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を水 100 m L に投入した。沈殿を濾過によって回収し、水層を E t O A c で抽出した。溶液を濃縮して少量の粗生成物を得た。合わせて粗生成物を精製した。残留物を、勾配 20 % から 100 % E t O A c / ヘキサンで溶離を行う 50 g プレパックシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、濃縮後に固体として生成物を得た。二つのエナンチオマーを、次の条件：25 % メタノール (0 . 1 % D E A) / C O<sub>2</sub>、100 バール、60 m L / 分で溶離を行うキラル O D - H (3 × 15 cm) カラムによるキラル分離によって分離した。

20

## 【0142】

両方のエナンチオマーを、L C / M S によって特性決定した。立体化学を、V C D (振動円二色性スペクトル測定) によって割り当てた。先に溶出する異性体、Ex - 1 A を (R) - エナンチオマーに割り当て (L C M S : 337 [M + 1]) 、後で溶出するエナンチオマー、Ex - 1 B を (S) - エナンチオマーに割り当てた (L C M S : 337 [M + 1])。

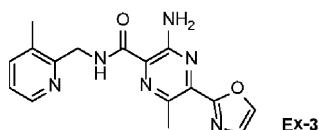
## 【0143】

上記の説明と同様の方法で、3 - アミノ - 6 - メチル - N - ((3 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 5 - (オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (化合物 Ex - 3) を適切なアミンおよび同じ A - 2 カルボン酸前駆体から製造した。

40

50

## 【化34】



## 【0144】

従って、(3-メチルピリジン-2-イル)メタンアミン(17mg、0.14mmol)および3-アミノ-6-メチル-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボン酸(30mg、0.14mmol)の混合物に、室温でDMF(0.55mL)を加え、次にヒューニッヒ塩基(24μL、0.14mmol)およびHATU(52mg、0.14mmol)を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、次に勾配アセトニトリル/水(0.05%TFA含有)で溶離を行う分取Gibson HPLCで直接クロマトグラフィーを行い、3-アミノ-6-メチル-N-((3-メチルピリジン-2-イル)メチル)-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドのTFA塩を固体として得た(Ex-3)。Ex-3を、LC/MSによって特性決定した。LC/MS = 325[M+1]。

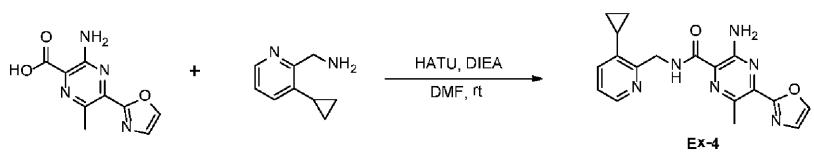
## 【0145】

化合物Ex-1AおよびEx-1Bの製造と同じ方法で、3-アミノ-N-((3-シクロプロピルピリジン-2-イル)メチル)-6-メチル-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(化合物Ex-4)を、図式ES-2に従って製造した。

## 【0146】

図式ES-2

## 【化35】



## 【0147】

化合物Ex-4を特性決定し、その結果は次の通りであった：LC/MS = 351[M+1]。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>、400MHz) 9.42(s、1H)、7.49(d、1H)、7.88(s、1H)、7.42-7.37(m、2H)、7.22-7.17(m、1H)、4.94(d、2H)、2.92(s、3H)、1.99(t、1H)、1.07(m、2H)、0.72(m、2H)。

## 【0148】

表Iは、適切なアミンおよび前駆体酸A2からこの同じ手順を用いて製造された別の本発明の化合物を提供するものである。全ての化合物を、LC/MSデータを用いて特性決定した(表中に示してある)。表中で示されている場合、存在するエナンチオマー型をキラルHPLCを介して分離した。いずれの場合でも、絶対立体化学は決定しなかった。表Iに示した実施例では、絶対立体化学を、超臨界CO<sub>2</sub>-クロマトグラフィー(SCFクロマトグラフィー)を用いて決定した。分離した異性体には、カラムからの溶出順で、「第1」、「第2」等と表1で標識している。次の条件を用いた(実施例を識別する欄で表1において「条件1」または「条件2」と、表1に記述)。

## 【0149】

条件1：SCF/CO<sub>2</sub>と25%メタノール(1%DEA)で動作するOD-Hカラム；

条件2：SCF/CO<sub>2</sub>とn-ヘキサン/エタノール(1%DEA)で動作するAY-Hカラム；

条件3：SCF/CO<sub>2</sub>とn-ヘキサン/エタノール(1%DEA)で動作するOZ-

30

40

50

Hカラム；

条件4：S C F / C O<sub>2</sub> と 15% メタノール (2% D E A) で動作するO Dカラム；

条件5：S C F / C O<sub>2</sub> と 30% メタノール (1% D E A) で動作するA D - Hカラム

；

条件6：S C F / C O<sub>2</sub> と 50% メタノールで動作するA D - Hカラム；

条件7：S C F / C O<sub>2</sub> と 20% メタノール (1% D E A) で動作するO J - Hカラム

；

条件8：S C F / C O<sub>2</sub> と 35% イソプロパノールで動作するO D - Hカラム。

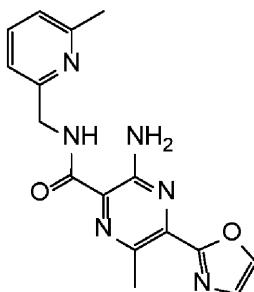
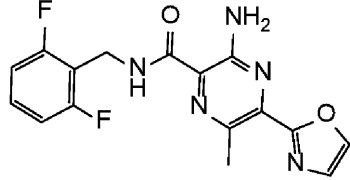
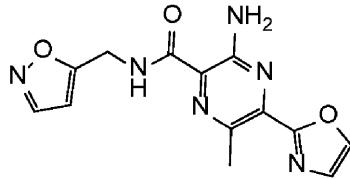
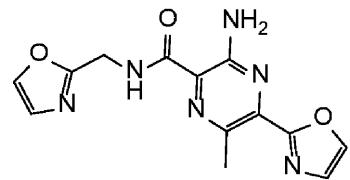
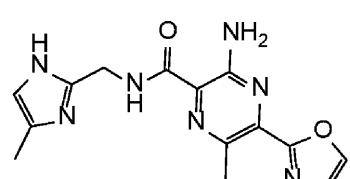
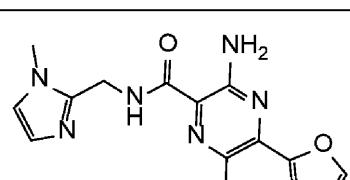
【0150】

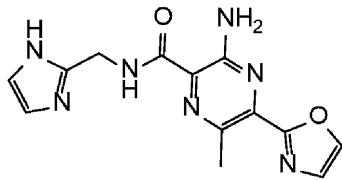
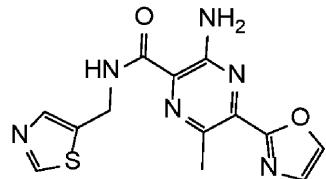
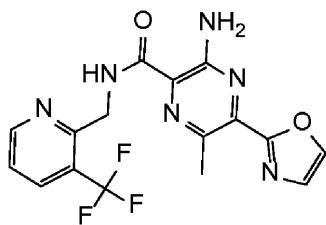
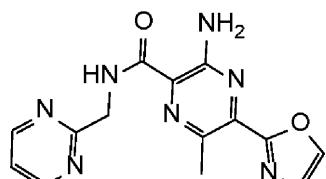
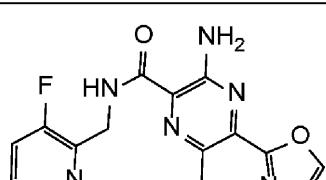
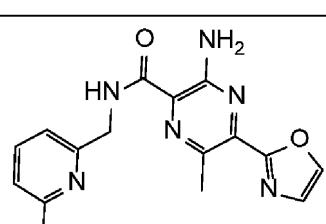
表 I

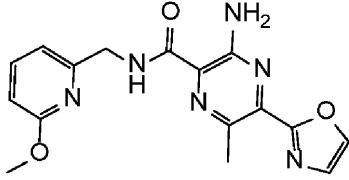
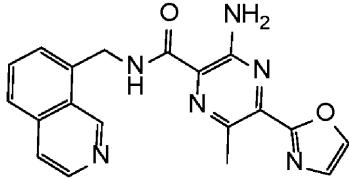
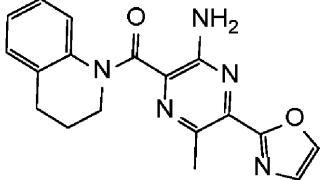
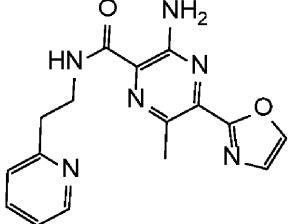
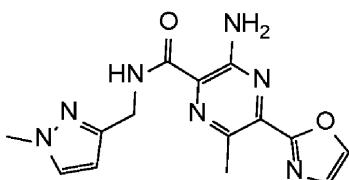
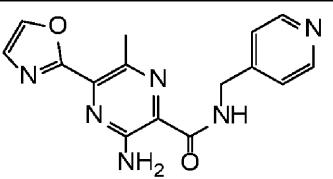
10

【表 1】

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-5		3-アミノ-6-メチル-N-[ (3-メチルビリジン-2-イル) メチル]-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル) ビラジン-2-カルボキサミド	325
Ex-6		3-アミノ-N-[ (3-シクロプロピルビリジン-2-イル) メチル]-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル) ビラジン-2-カルボキサミド	351
Ex-7A 条件1 第2		(R)-3-アミノ-N-(6, 7-ジヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ビリジン-7-イル)-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル) ビラジン-2-カルボキサミド	337
Ex-7B 条件1 第2		(S)-3-アミノ-N-(6, 7-ジヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ビリジン-7-イル)-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル) ビラジン-2-カルボキサミド	337
Ex-9		3-アミノ-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(キノリン-8-イルメチル) ビラジン-2-カルボキサミド	361

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-10		3-アミノ-6-メチル-N-[ (6-メチルピリジン-2-イル)メチル]-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	325
Ex-11		3-アミノ-N-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	346
Ex-12		3-アミノ-N-(イソオキソゾール-2-イルメチル)-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	301
Ex-13		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)-N-(1,3-オキソゾール-2-イルメチル)ピラジン-2-カルボキサミド	301
Ex-14		3-アミノ-6-メチル-N-[ (4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	314
Ex-15		3-アミノ-6-メチル-N-[ (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	314

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-16		3-アミノ-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	300
Ex-17		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(1,3-チアゾール-5-イルメチル)ピラジン-2-カルボキサミド	317
Ex-18		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-N-[3-(トリフルオロメチル)-2-フлуオロ-2-((トリフルオロメチル)カルボ)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド	379
Ex-19		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ピラジン-2-カルボキサミド	312
Ex-20		3-アミノ-N-[3-(フルオロピリジン-2-イルメチル)-2-フлуオロエチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	329
Ex-21		3-アミノ-N-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-2-イルメチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	354

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-22		3-アミノ-N-[ (6-メトキシビリジン-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ビラジン-2-カルボキサミド	341
Ex-23		3-アミノ-N-(イソキノリン-8-イルメチル)-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ビラジン-2-カルボキサミド	361
Ex-24		3-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イルカルボニル)-5-メチル-6-(1,3-オキソゾール-2-イル)ビラジン-2-アミン	336
Ex-25		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)-N-(2-ビリジン-2-イルエチル)ビラジン-2-カルボキサミド	325
Ex-26		3-アミノ-6-メチル-N-[ (1-メチル-1H-ビラゾール-3-イル)メチル]-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ビラジン-2-カルボキサミド	314
Ex-27		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)-N-(ビリジン-4-イルメチル)ビラジン-2-カルボキサミド	311

10

20

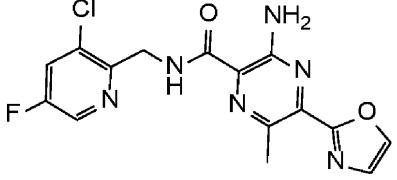
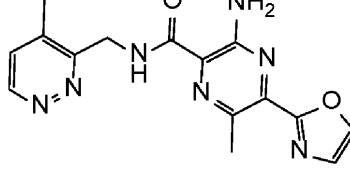
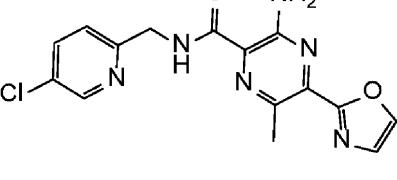
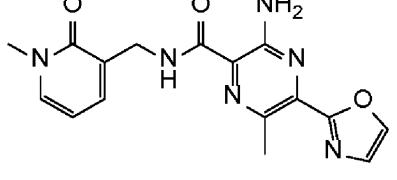
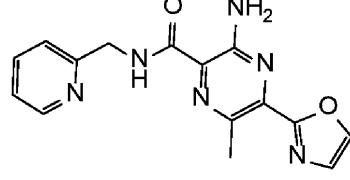
30

40

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-28		3-アミノ-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ピラジン-2-カルボキサミド	311
Ex-29		3-アミノ-N-(イソキノリン-3-イルメチル)-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	361
Ex-30		3-アミノ-N-(2-フルオロベンジル)-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	328
Ex-31		3-アミノ-N-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	328
Ex-32		3-アミノ-N-(4-フルオロベンジル)-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	328
Ex-33		3-アミノ-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(キノリン-2-イルメチル)ピラジン-2-カルボキサミド	361

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-34		3-[[(3,3-ジフルオロプロピル)アミノ]メチル]-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-2-アミノピリミジン	324
Ex-35		3-アミノ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-2-アミノブチル)メチル]-5-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-2-カルボキサミド	339
Ex-36		3-アミノ-N-{[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-イミダゾ[4,5-ジ]イミダゾール-4-イル]メチル}-5-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-2-カルボキサミド	414
Ex-37		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-N-[(1,4,5-トリメチル-1H-イミダゾ[4,5-ジ]イミダゾール-4-イル)メチル]-2-カルボキサミド	342
Ex-38		3-アミノ-6-メチル-N-[[5-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-イミダゾ[4,5-ジ]イミダゾール-4-イル]メチル]-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-2-カルボキサミド	356
Ex-39		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(1,3-オキサゾール-5-イルメチル)-2-カルボキサミド	301

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-40		3-アミノ-N-(イソチアゾール-5-イルメチル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	317
Ex-41		3-アミノ-N-[3,6-ジメチルピリジン-2-イルメチル]メチル-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	339
Ex-42		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-N-{[4-(トリフルオロメチル)ビリジン-2-イル]メチル}ピラジン-2-カルボキサミド	379
Ex-43		3-アミノ-N-[3-メトキシピリジン-2-イルメチル]メチル-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	341
Ex-44		3-アミノ-N-{[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-imidazol-2-イル]メチル}メチル-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	364
Ex-45		3-アミノ-N-[4-クロロピリジン-2-イルメチル]メチル-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	345

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-46		3-アミノ-N-[3-(クロロメチル)-4-(1,3-オキソゾール-2-イルメチル)-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピリジン-2-イル]プロパノアミド	345
Ex-47		3-アミノ-N-[3-(5-クロロ-2-フルオロメチル)-5-(1,3-オキソゾール-2-イルメチル)-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピリジン-2-イル]プロパノアミド	363
Ex-48		3-アミノ-6-メチル-N-[3-(4-メチルピラジン-1-イルメチル)-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピリジン-2-イル]プロパノアミド	326
Ex-49		3-アミノ-N-[3-(5-クロロメチル)-5-(1,3-オキソゾール-2-イルメチル)-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピリジン-2-イル]プロパノアミド	345
Ex-50		3-アミノ-6-メチル-N-[3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,3-ジヒドロ-2H-ピリジン-2-イルメチル)-5-(1,3-オキソゾール-2-イルメチル)-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピリジン-2-イル]プロパノアミド	341
Ex-51		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)-N-(ピラジン-1-イルメチル)-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピリジン-2-イル]プロパノアミド	311

10

20

30

40

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-52		3-アミノ-6-(1,3-オキソゾール-2-イル)-N-[ (1-オキソゾル-2-イル)メチル]-2-アミノ-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	327
Ex-53		3-アミノ-N-[ (6-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	329
Ex-54		3-アミノ-N-[ [6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	413
Ex-55		3-アミノ-N-[ [5-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	409
Ex-56		3-アミノ-6-(メチル-リジン-3-イル)メチル-N-[ (5-メチルピリジン-2-イル)メチル]-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	326
Ex-57		3-アミノ-N-[ (6-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	329

10

20

30

40

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-58		3-アミノ-6-メチル-N-{[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ヒドリジン-2-イル]メチル}-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ヒドラジン-2-カルボキサミド	423
Ex-59		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)-N-[5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ヒドラジン-2-カルボキサミド]	379
Ex-60		3-アミノ-6-メチル-N-(2-メチル-2-ヒドリジン-4-イル)ヒドラジン-2-カルボキサミド	353
Ex-61		3-アミノ-N-[(4-フルオロヒドリジン-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ヒドラジン-2-カルボキサミド	329
Ex-62		3-アミノ-N-[(3,5-ジフルオロヒドリジン-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ヒドラジン-2-カルボキサミド	347
Ex-63		3-アミノ-N-{[4,6-ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)ヒドリジン-2-イル]メチル}-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ヒドラジン-2-カルボキサミド	411

10

20

30

40

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-64		3-アミノ-N-[2-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)-5-(1,3-オキソ-2-イル)ヒドロキシ-2-カルボキサミド]	327
Ex-65		3-アミノ-N-[2-クロロ-3-(2-クロロエチル)-5-(1,3-オキソ-2-イル)ヒドロキシ-2-カルボキサミド]	345
Ex-66		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキソ-2-イル)-N-(1-ヒドロキシ-2-イルヒドロキシ-4-イル)ヒドロキシ-2-カルボキサミド	381
Ex-67		3-アミノ-6-メチル-N-[3-(2-メチルヒドロキシ-4-イル)メチル]-5-(1,3-オキソ-2-イル)ヒドロキシ-2-カルボキサミド	325
Ex-68		3-アミノ-N-(2-アセチルチジン-1-イル-2-オキソエチル)-6-メチル-5-(1,3-オキソ-2-イル)ヒドロキシ-2-カルボキサミド	317
Ex-69		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキソ-2-イル)-N-(ヒドロキシ-5-イルメチル)ヒドロキシ-2-カルボキサミド	312

10

20

30

40

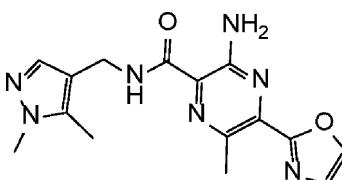
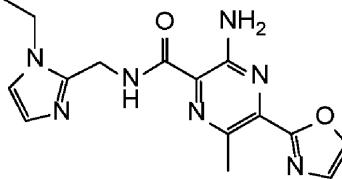
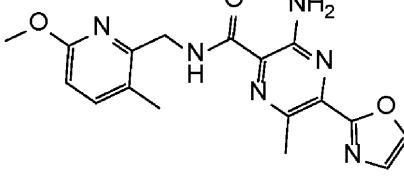
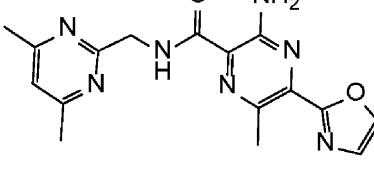
実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-70		3-アミノ-N-[ (2, 6-ジ' メチル ヒ' リジ' ソ-3-イル) メチル]-6- メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2- イル) ヒ' ラジ' ソ-2-カルボ' キサミド	339
Ex-71		3-アミノ-N-[ (2, 4-ジ' メチル- 1, 3-チアゾール-5-イル) メチル]- -6-メチル-5-(1, 3- オキサゾール-2-イル) ヒ' ラジ' ソ- -2-カルボ' キサミド	345
Ex-72		3-アミノ-N-[ (3-クロロ ヒ' リジ' ソ-2-イル) メチル]-6- メチル-5-(1, 3-オキサゾール- 2-イル) ヒ' ラジ' ソ-2- カルボ' キサミド	345
Ex-73		3-アミノ-N-[ (2-フルオロ-5- メチルヒ' リジ' ソ-3-イル) メチル]- -6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール- 2-イル) ヒ' ラジ' ソ-2- カルボ' キサミド	343
Ex-74		3-アミノ-N-[ (5-クロロ-3- フルオロヒ' リジ' ソ-2-イル) メチル]- -6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール- 2-イル) ヒ' ラジ' ソ-2- カルボ' キサミド	363
Ex-75		3-アミノ-N-[ [2, 6-ビ' ス (ジ' フルオロメチル) ヒ' リジ' ソ-4- イル] メチル]-6-メチル-5- (1, 3-オキサゾール-2-イル) ヒ' ラジ' ソ-2-カルボ' キサミド	411

10

20

30

40

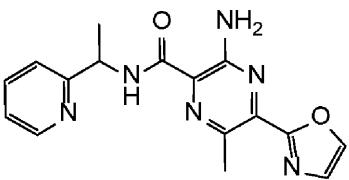
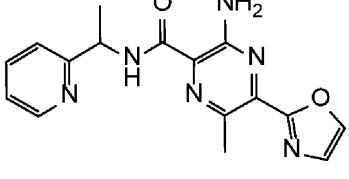
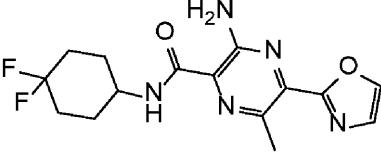
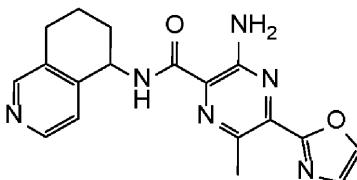
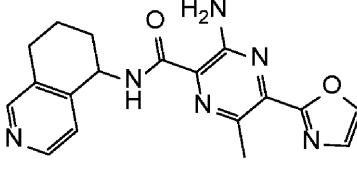
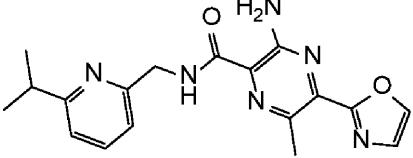
実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-76		3-アミノ-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(ヒミジン-4-イルメチル)ヒラジン-2-カルボキサミド	312
Ex-77		3-アミノ-N-[(1, 4-ジメチル-1H-ヒラジン-3-イル)メチル]-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)ヒラジン-2-カルボキサミド	328
Ex-78		3-アミノ-N-[(1, 5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)ヒラジン-2-カルボキサミド	328
Ex-79		3-アミノ-N-[(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)ヒラジン-2-カルボキサミド	328
Ex-80		3-アミノ-N-[(6-メトキシ-3-メチルヒラジン-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)ヒラジン-2-カルボキサミド	355
Ex-81		3-アミノ-N-[(4, 6-ジメチルヒミジン-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)ヒラジン-2-カルボキサミド	340

10

20

30

40

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-82A 条件1 第1		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキソ-2-イル)-N-(1-メチル-2-オキソエチル)ピラジン-2-カルボキサミド	325
Ex-82B 条件1 第2		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキソ-2-イル)-N-(1-メチル-2-オキソエチル)ピラジン-2-カルボキサミド	325
Ex-83		3-アミノ-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-メチル-5-(1,3-オキソ-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	338
Ex-84A 条件1 第1		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキソ-2-イル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロイリキノリン-5-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	351
Ex-84B 条件1 第2		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキソ-2-イル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロイリキノリン-5-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	351
Ex-85		3-アミノ-6-メチル-N-{[6-(1-メチルエチル)ピラジン-2-イル]メチル}-5-(1,3-オキソ-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	353

10

20

30

40

実施例 番号	構造	IUPAC名	MS <u>[M+H]<sup>+</sup></u>
Ex-87		3-アミノ-6-メチル-N-[1-(1-メチルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	342
Ex-88		3-アミノ-6-メチル-N-[3-メチル-2,2'-ビ-ピリジン-6-イル]メチル]-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	402
Ex-89		3-アミノ-6-メチル-N-[3-メチル-6-(1-メチルエチル)ビリジン-2-イル]メチル]-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	367
Ex-90		3-アミノ-N-[6-(2-エトキシエチル)-3-メチルビリジン-2-イル]メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	397
Ex-91		3-アミノ-N-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロビリジン-3-イル]メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	391
Ex-92		3-アミノ-6-メチル-N-[1-(メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	382

10

20

30

40

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-93		3-アミノ-N-[(1-シア/シクロブチル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	313
Ex-94A 条件1 第1		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(1-(ビリジン-2-イルメチル)エチル)ピラジン-2-カルボキサミド	339
Ex-94B 条件1 第2		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(1-(ビリジン-2-イルメチル)エチル)ピラジン-2-カルボキサミド	339
Ex-95		3-アミノ-N-(1H-イントール-7-イルメチル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	349
Ex-96		3-アミノ-N-(イミダゾー[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-2-カルボキサミド	350
Ex-97		3-アミノ-6-メチル-N-[(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	364

10

20

30

40

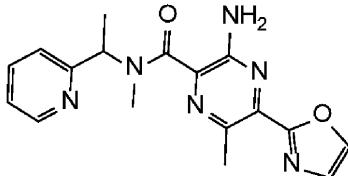
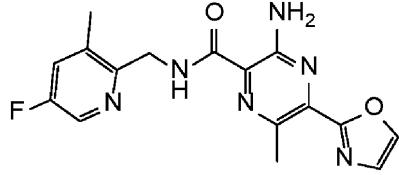
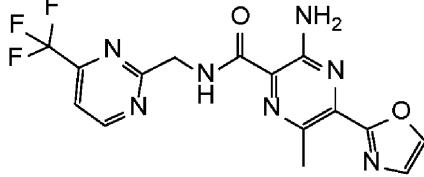
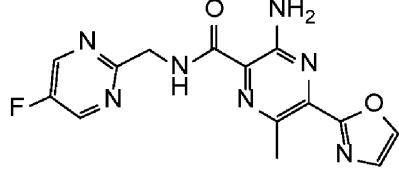
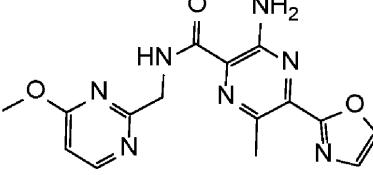
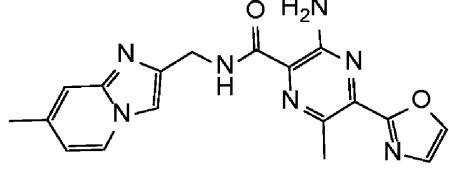
実施例 番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-98		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イルメチル)ピラジン-2-カルボキサミド	366
Ex-99		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)-N-[(1-オキドビリジン-3-イル)メチル]ピラジン-2-カルボキサミド	327
Ex-100		3-アミノ-N-{[1-(シクロフロビメチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	368
Ex-101		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)-N-[シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ピラジン-2-カルボキサミド	370
Ex-102		3-アミノ-6-メチル-N-[(6-メチルイミダゾール-1,2-a)ピリジン-2-イル]メチル]-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	364
Ex-103		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)-N-(1,4,5,6-テトラヒドロ-1H-ペンタ[c]ヒドロ-3-イルメチル)ピラジン-2-カルボキサミド	340

10

20

30

40

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-106		3-アミノ-N, 6-ジメチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(1-ヒドリジン-2-イルエチル)ピラジン-2-カルボキサミド	339
Ex-107		3-アミノ-N-[(5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	343
Ex-108		3-アミノ-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-[[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル]ピラジン-2-カルボキサミド	380
Ex-109		3-アミノ-N-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	330
Ex-110		3-アミノ-N-[(4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	342
Ex-111		3-アミノ-6-メチル-N-[(7-メチルイミダゾール[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	364

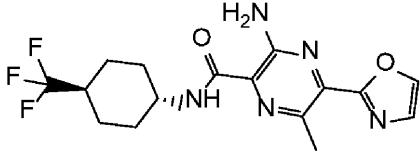
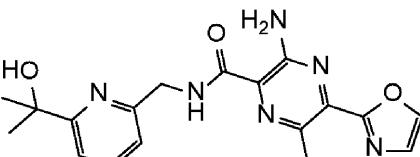
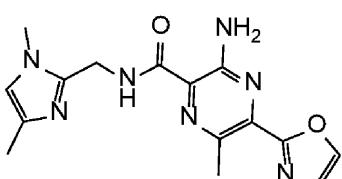
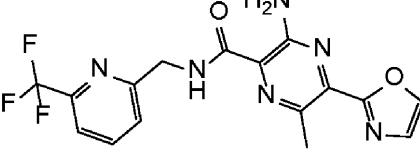
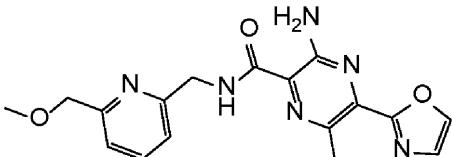
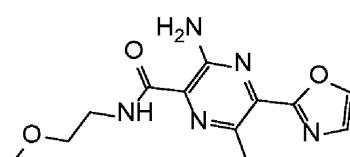
実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-112		3-アミノ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	356
Ex-113		3-アミノ-N-[3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)プロピル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	367
Ex-114		3-アミノ-N-{[1-(シクロプロピルメチル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	354
Ex-115		3-アミノ-N-(3,3-ジフルオロシクロペントンチル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	324
Ex-116		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-N-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ヒペリジン-3-イル]ピラジン-2-カルボキサミド	385
Ex-117		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-N-ヒペリジン-3-イルピラジン-2-カルボキサミド	303

10

20

30

40

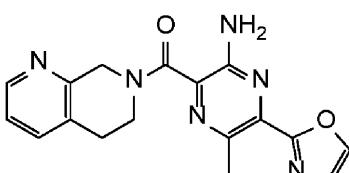
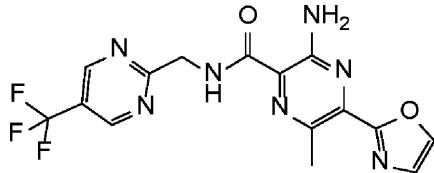
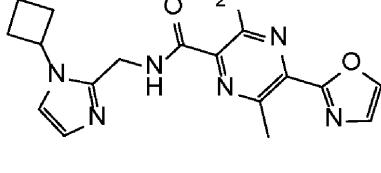
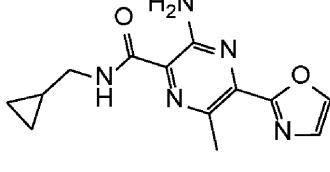
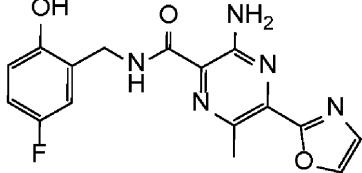
実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-118		3-アミノ-6-(1,3-オキソ-2-イル)-N-[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ピラジン-2-カルボキサミド	370
Ex-119		3-アミノ-N-{[6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]メチル}-6-メチル-5-(1,3-オキソ-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	369
Ex-120		3-アミノ-N-[(1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキソ-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	328
Ex-121		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキソ-2-イル)-N-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}ピラジン-2-カルボキサミド	379
Ex-122		3-アミノ-N-{[6-(メキシメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-6-メチル-5-(1,3-オキソ-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	355
Ex-123		3-アミノ-N-(2-メキシエチル)-6-メチル-5-(1,3-オキソ-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	278

10

20

30

40

実施例 番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-124		3-アミノ-N-[2-(2-メトキシヒドリジン-3-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ヒドリジン-2-カルボキサミド	341
Ex-125		3-(5,8-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-7(6H)-イルカルボニル)-5-メチル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)ヒドリジン-2-アミン	337
Ex-126		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-N-{[5-(トリフルオロメチル)ヒドリジン-2-イル]メチル}ヒドリジン-2-カルボキサミド	380
Ex-127		3-アミノ-N-[2-(1-シクロプロチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ヒドリジン-2-カルボキサミド	354
Ex-128		3-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ヒドリジン-2-カルボキサミド	274
Ex-129		3-アミノ-N-(5-フルオロ-2-ヒドロキシベンジル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ヒドリジン-2-カルボキサミド	344

10

20

30

40

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-130		3-アミノ-N-[1S,2S]-2-(2-ヒドロキシ-2-オキソエチル)-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-6-メチル-3-[(1R,2S)-2-(1H-インデン-3-イル)シクロペプチル]ピリミジン-2-アミド	352
Ex-131		5-メチル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-3-[(2-フェニルカロボニル)カロボニル]ピリミジン-2-アミン	336
Ex-132		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(チオフェン-2-イルメチル)ピリミジン-2-カルボキサミド	316
Ex-133		3-アミノ-6-メチル-N-[4-(1-メチルエチル)ベンジル]-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピリミジン-2-カルボキサミド	352
Ex-134		3-アミノ-N-(4-シクロプロピルビニル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピリミジン-2-カルボキサミド	350
Ex-135		3-アミノ-N-(2-フルオロ-3-メチルベンジル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピリミジン-2-カルボキサミド	342
Ex-136		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(2,4,6-トリメチルベンジル)ピリミジン-2-カルボキサミド	352

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-137		3-アミノ-N-(4-フルオロ-3-メチルベンジル)-6-メチル-5-(1,3-オキソ-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	342
Ex-138		3-アミノ-N-[2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-6-メチル-5-(1,3-オキソ-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	336
Ex-139		3-アミノ-N-(4-エチルベンジル)-6-メチル-5-(1,3-オキソ-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	338
Ex-140		3-アミノ-N-[2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-6-メチル-5-(1,3-オキソ-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	336
Ex-141		3-アミノ-6-メチル-N-[1-(1-メチル-1H-ピロリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロリジン-2-イル]-5-(1,3-オキソ-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	313
Ex-142		3-アミノ-N-[1-(1,5-ジメチル-1H-ピロリジン-2-イル)-1H-ピロリジン-2-イル]-6-メチル-5-(1,3-オキソ-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	327

10

20

30

40

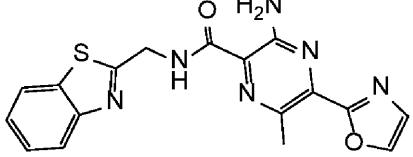
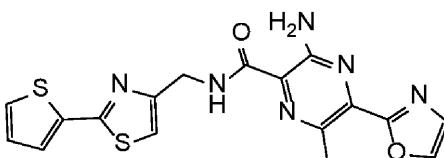
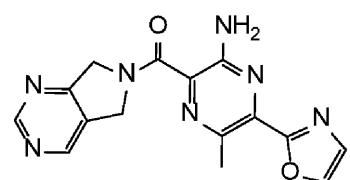
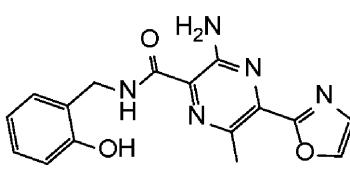
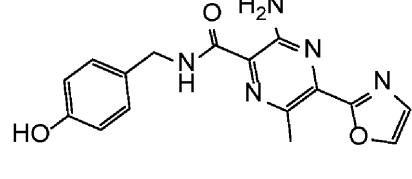
実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-143		3-アミノ-N-(3-メトキシベンジル)-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	340
Ex-144		3-アミノ-N-(2-メトキシベンジル)-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	340
Ex-145		3-アミノ-N-[ (4R)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	352
Ex-146		3-アミノ-N-[ (4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	352
Ex-147		3-アミノ-N-[ (3R)-2,3-ジヒドロ-1-ベソソフラン-3-イル]-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	338
Ex-148		3-アミノ-N-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-5-(1,3-オキソゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	340

10

20

30

40

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-149		3-アミノ-N-(1,3-ベンゾジテヒオ[3,2-d]アゾロ[2-イルメチル])-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-2-カルボキサミド	367
Ex-150		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-N-[2-(1,3-オキサゾール-2-イル)-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]ピラジン-2-カルボキサミド	399
Ex-151		3-(5,7-ジヒドロ-6H-ピラジン-2-イル)-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-2-メチル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-アミン	324
Ex-153		3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	326
Ex-154		3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-5-(4-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	340
Ex-155		3-アミノ-N-(4-ヒドロキシ-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	326

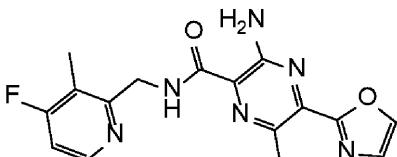
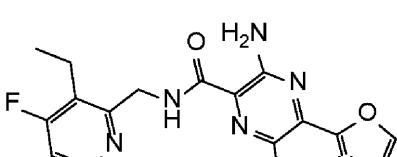
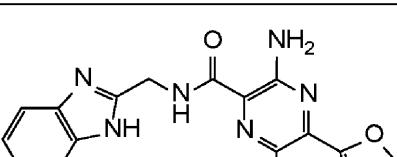
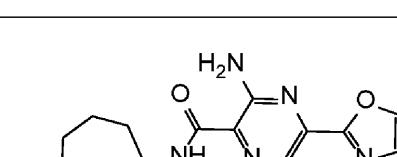
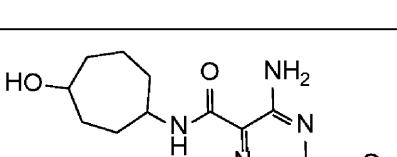
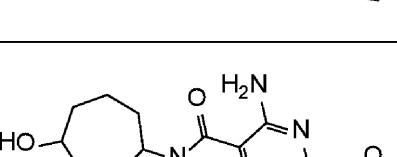
10

20

30

40

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-156		3-アミノ-N-[(1R,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	352
Ex-157		3-アミノ-N-[(3S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	338
Ex-158		3-アミノ-N-(3-ヒドロキシベンジル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	326
Ex-159		3-アミノ-N-[(1R,2R)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	352
Ex-160		3-アミノ-N-(6,7-ジヒドロ-5H-ヒドロ[2,1-c][1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	341
Ex-161		3-アミノ-N-(1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロシクロヘプタ[c]ピラゾール-3-イルメチル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	368

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-162		3-アミノ-N-[4-(4-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	343
Ex-163		3-アミノ-N-[3-エチル-4-(4-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	357
Ex-164		3-アミノ-N-(1H-ペンソイミダゾール-2-イルメチル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	350
Ex-165A 条件2 第1		3-アミノ-N-(4-ヒドロキシクロヘプチル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	332
Ex-165B 条件2 第2		3-アミノ-N-(4-ヒドロキシクロヘプチル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	332
Ex-165C 条件3 第1		3-アミノ-N-(4-ヒドロキシクロヘプチル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	332

10

20

30

40

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-165D 条件3 第2		3-アミノ-N-(4-ヒドロキシクロヘプチル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	332
Ex-166		3-アミノ-N-[1-(エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	329
Ex-167		3-アミノ-N-[3-(エトキシピラジン-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	355
Ex-169		3-アミノ-N-[3-(シクロプロピルヒドロ-5-フルオロピラジン-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	369
Ex-170		3-アミノ-N-[4-(シクロプロピルヒドロ-1メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	354
Ex-171		3-アミノ-N-[2-(2-メキシメチル)シクロペントンチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	332

10

20

30

40

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-172		3-アミノ-N-[ (3-フルオロピ <sup>°</sup> ラジ <sup>°</sup> ン-2-イル) メチル]-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル) ピ <sup>°</sup> ラジ <sup>°</sup> ン-2-カルボキサミド	330
Ex-173		3-アミノ-N-(2-エトキシ-6-フルオロペンジル)-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル) ピ <sup>°</sup> ラジ <sup>°</sup> ン-2-カルボキサミド	372
Ex-174		3-アミノ-6-メチル-N-[ (1-メチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロシクロヘンタ[c]ヒラゾール-3-イル) メチル]-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル) ピ <sup>°</sup> ラジ <sup>°</sup> ン-2-カルボキサミド	354
Ex-175		3-アミノ-6-メチル-N-[ (5-メチルピリジン-4-イル) メチル]-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル) ピ <sup>°</sup> ラジ <sup>°</sup> ン-2-カルボキサミド	326
Ex-178		3-アミノ-N-(イソキノリン-1-イルメチル)-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル) ピ <sup>°</sup> ラジ <sup>°</sup> ン-2-カルボキサミド	361
Ex-179		3-アミノ-N-[ (3-エチルピリジン-2-イル) メチル]-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル) ピ <sup>°</sup> ラジ <sup>°</sup> ン-2-カルボキサミド	339

10

20

30

40

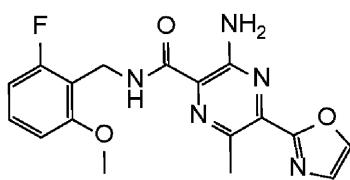
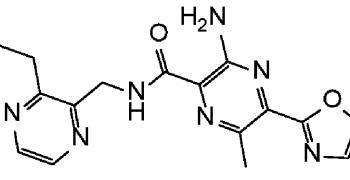
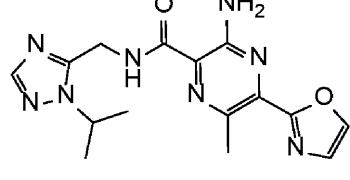
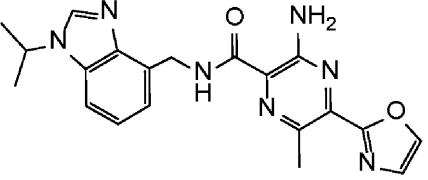
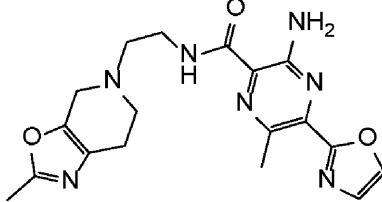
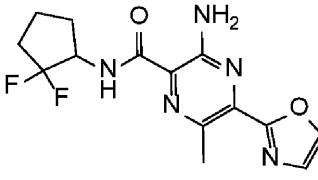
実施例 番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-180		3-アミノ-N-[3-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-2-オキソ-2-アゼビコキサミド	369
Ex-181		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-N-[3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ペンゾイミダゾール-4-イル]メチル]ピラジン-2-カルボキサミド	432
Ex-182		3-アミノ-N-[3-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-2-オキソ-2-アゼビコキサミド	419
Ex-183		3-アミノ-6-メチル-N-[3-(3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)メチル]-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-2-オキソ-2-アゼビコキサミド	393
Ex-184		3-アミノ-N-[3-(3-シクロプロピルピラジン-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-2-オキソ-2-アゼビコキサミド	352
Ex-185		3-アミノ-6-メチル-N-[5-(2-メチルピリジン-2-イル)メチル]-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-2-オキソ-2-アゼビコキサミド	326

10

20

30

40

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-186		3-アミノ-N-(2-フルオロ-6-メキシペソジル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	358
Ex-187		3-アミノ-N-[3-エチルピラジン-2-イルメチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	340
Ex-188		3-アミノ-6-メチル-N-{[1-(1-メチルエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]メチル}-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	343
Ex-189		3-アミノ-6-メチル-N-{[1-(1-メチルエチル)-1H-ペンソイミダゾール-4-イル]メチル}-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	392
Ex-190		3-アミノ-6-メチル-N-[2-(2-メチル-6,7-ジヒドロ[1,3]オキサゾロ[5,4-c]ピリジン-5-イル)エチル]-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	384
Ex-191A 条件4 第1		3-アミノ-N-(2,2-ジフルオロシクロペンチル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	324

10

20

30

40

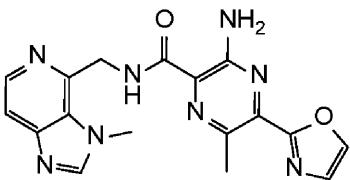
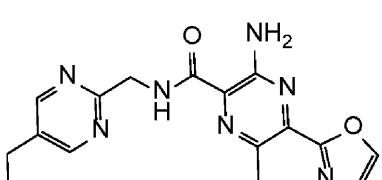
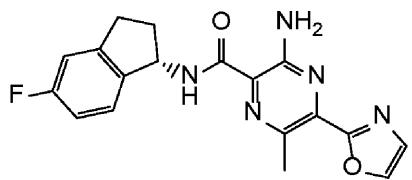
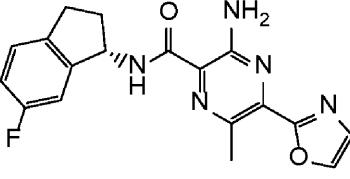
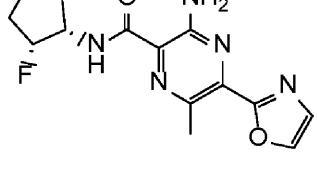
実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-191B 条件4 第1		3-アミノ-N-(2,2-ジフルオロシクロペニチル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	324
Ex-193		3-アミノ-N-[1-(エチル-1H-ペンソイミダゾール-4-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	378
Ex-194		3-アミノ-N-{[4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラジール-3-イル]メチル}-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	364
Ex-195		3-アミノ-6-メチル-N-[3-(メチルピラジン-2-イル)メチル]-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	326
Ex-196		3-アミノ-N-{[3-エチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	407
Ex-197		3-アミノ-N-[5-(シクロプロピルヒドロピリジン-2-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	352

10

20

30

40

実施例番号	構造	IUPAC名	<u>MS</u> <u>[M+H]<sup>+</sup></u>
Ex-198		3-アミノ-6-メチル-N-[3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルメチル]-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	365
Ex-199		3-アミノ-N-[5-(エチルピリジン-2-イルメチル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	340
Ex-200		3-アミノ-N-[5-(1S)-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	354
Ex-201		3-アミノ-N-[5-(1S)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	354
Ex-202		3-アミノ-N-[2-(2-ヒドロキシ-2R,3R-シクロペントンイルメチル)-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド]	304
Ex-203		3-アミノ-N-[2-(2-フルオロ-2R,3R-シクロペントンイルメチル)-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド]	306

10

20

30

40

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-204		3-アミノ-N-[(1R, 2R)-2-(ジメチルアミノ)シクロペンチル]-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	331
Ex-205		3-アミノ-N-[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル]-N, 6-ジメチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	318
Ex-206		3-アミノ-N-[(1R, 2R)-2-フルオロシクロペンチル]-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	306
Ex-207		3-アミノ-N-[(1S, 2R, 5R)-2-ヒドロキシ-5-メチルシクロペンチル]-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	318
Ex-208		3-アミノ-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-[(1R, 2R)-2-2-プロパン-2-イニルシクロペンチル]ピラジン-2-カルボキサミド	326
Ex-209		3-アミノ-N-[(1S, 2R)-2-エチニルシクロペンチル]-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	312

10

20

30

40

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-210		3-アミノ-N-(2-フルオロシクロペンチル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	306
Ex-211		3-アミノ-N-[2R,3S]-2-hydroxy-2-(cyclopentylmethyl)-6-methyl-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	304
Ex-212		3-アミノ-N-[2S,3R]-2-hydroxy-2-(cyclopentylmethyl)-6-methyl-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	304
Ex-213		3-アミノ-N-[2R,3R,4S]-2,2-dimethyl-2-(cyclopentylmethyl)-6-methyl-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	314
Ex-214		3-アミノ-6-メチル-N-[2R,3R,4S]-2,2-dimethyl-2-(2-methyl-2-pyridylmethyl)-6-methyl-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	364
Ex-215		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-N-[2R,3R,4S]-2,2-difluoro-2-(2-methyl-2-pyridylmethyl)ピラジン-2-カルボキサミド	380

10

20

30

40

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-216		3-アミノ-N-[(2-エチル-2H-インダゾール-7-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	378
Ex-217		3-アミノ-N-[[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インド-4-イル]メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	413
Ex-218		3-アミノ-6-メチル-N-[(1-メチル-1H-ペンソイミダゾール-4-イル)メチル]-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	364
Ex-219		3-アミノ-6-メチル-N-[(1-メチル-1H-ペンソイミダゾール-7-イル)メチル]-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	364
Ex-222		3-アミノ-N-[(1S)-5-クロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	370
Ex-223		3-アミノ-N-(5-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロヘンタ[b]ヒリジン-7-イル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	353

10

20

30

40

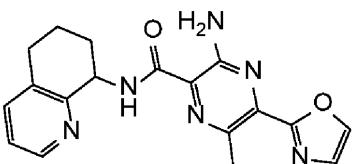
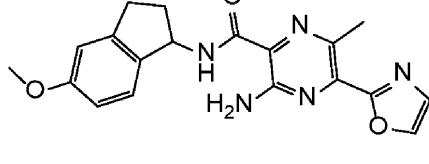
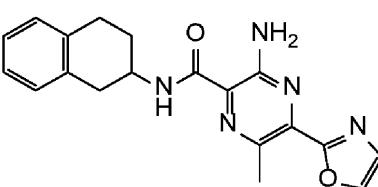
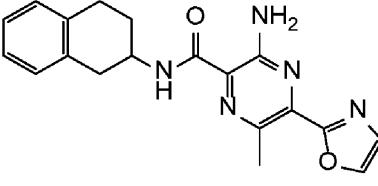
実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-224		3-アミノ-N-{[3-(フルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	343
Ex-225		3-アミノ-N-{[3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	341
Ex-226A 条件5 第1		3-アミノ-6-メチル-N-[1-(3-メチルピリジン-2-イル)エチル]-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	339
Ex-226B 条件5 第2		3-アミノ-6-メチル-N-[1-(3-メチルピリジン-2-イル)エチル]-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	339
Ex-228		3-アミノ-N-{[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-4-イル]メチル}-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	414
Ex-229		3-アミノ-N-{[1-(シクロプロピルメチル)-1H-ペンゾ[4,3-d]イミダゾール-4-イル]メチル}-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	404

10

20

30

40

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-230A 条件5 第1		3-アミノ-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-1, 3-ジオキソロ[4, 5-f]キノリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	351
Ex-230B 条件5 第2		3-アミノ-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-1, 3-ジオキソロ[4, 5-f]キノリジン-8-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	351
Ex-231A 条件5 第2		3-アミノ-N-(5-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	366
Ex-231B 条件5 第2		3-アミノ-N-(5-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	366
Ex-233A 条件5 第1		3-アミノ-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2H-ナフタレン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	350
Ex-233B 条件5 第2		3-アミノ-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2H-ナフタレン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	350

10

20

30

40

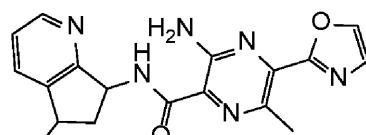
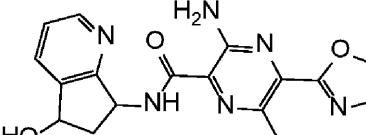
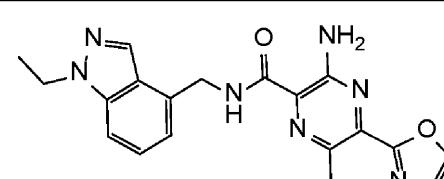
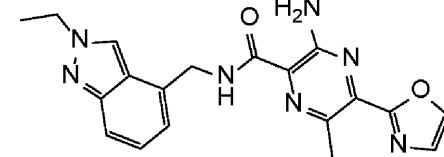
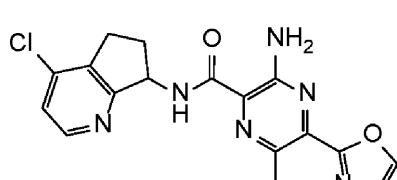
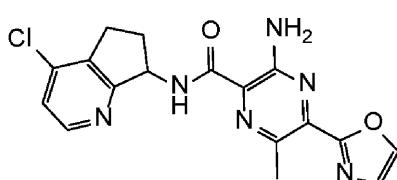
実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-235		3-アミノ-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	336
Ex-236		3-アミノ-N-[6-(1-ヒドロキシ-2-メチルエチル)-3-メチルピリジン-2-イル]メチル-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	383
Ex-237		3-アミノ-N-[6-(1-ヒドロキシ-2-メチルエチル)-3-メチルピリジン-2-イル]メチル-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	399
Ex-238A トランス-異性体		3-アミノ-N-(6-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロヘンタ[b]ピリジン-7-イル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	353
Ex-238B シス-異性体		3-アミノ-N-(6-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロヘンタ[b]ピリジン-7-イル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	353

10

20

30

40

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-240A 条件6 第1		3-アミノ-N-(5-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロヘンタ[b]ヒドリジン-7-イル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ヒドラジン-2-カルボキサミド	353
Ex-240B 条件6 第2		3-アミノ-N-(5-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロヘンタ[b]ヒドリジン-7-イル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ヒドラジン-2-カルボキサミド	353
Ex-242		3-アミノ-N-[2-(2-エチル-1H-インダゾール-4-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ヒドラジン-2-カルボキサミド	378
Ex-243		3-アミノ-N-[2-(2-エチル-2H-インダゾール-4-イル)メチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ヒドラジン-2-カルボキサミド	378
Ex-244A 条件3 第1		3-アミノ-N-(4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,5-c]インдол-2-イル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ヒドラジン-2-カルボキサミド	371
Ex-244B 条件3 第2		3-アミノ-N-(4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,5-c]インдол-2-イル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ヒドラジン-2-カルボキサミド	371

10

20

30

40

実施例番号	構造	IUPAC名	MS [M+H] <sup>+</sup>
Ex-245A 条件7 第1		3-アミノ-6-メチル-5-(オキサゾール-5-イル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピラジン-2-カルボキサミド	371
Ex-245B 条件7 第2		3-アミノ-6-メチル-5-(オキサゾール-5-イル)-N-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラジン-2-カルボキサミド	371

10

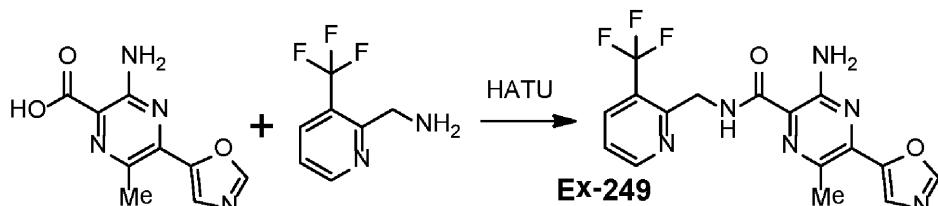
20

## 【0151】

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( オキサゾール - 5 - イル ) - N - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ( Ex - 249 ) の製造

図式 E S - 3

## 【化36】



30

## 【0152】

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( オキサゾール - 5 - イル ) ピラジン - 2 - カルボン酸 ( 0 . 0 2 2 g 、 0 . 1 0 m m o l ) 、 ( 2 - ( トリフルオロメチル ) - フェニル ) メタノアミン ( 0 . 0 1 9 g 、 0 . 1 1 0 m m o l ) および H A T U ( 0 . 0 4 2 g 、 0 . 1 1 0 m m o l ) の D M F 中の攪拌混合物にヒューニッヒ塩基 ( 0 . 0 5 2 mL 、 0 . 3 0 m m o l ) を加え、次に室温で 3 時間攪拌した。溶液を、溶離液としてアセトニトリル / 水 ( それらはそれぞれ 0 1 . % T F A 含有 ) を用いる H P L C G i l s o n によって精製して、化合物 Ex - 249 を固体として得た。 L C / M S = 3 7 9 [ M + 1 ] 。

40

## 【0153】

上記の化学および適切に置換された前駆体を用い。表 I I に挙げた本発明の化合物を製造した。

## 【0154】

## 表 I I

【表2】

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] <sup>+</sup>
Ex-249		3-アミノ-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-5-イル)-N-[3-(トリフルオロメチル)ビリジン-2-イル]-メチルピラジン-2-カルボキサミド	379
Ex-250		3-アミノ-6-クロロ-5-(1, 3-オキサゾール-5-イル)-N-(キノリン-8-イルメチル)ピラジン-2-カルボキサミド	381
Ex-251		3-アミノ-N-(2, 6-ジフルオロヘンジル)-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-5-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	346
Ex-252		3-アミノ-6-メチル-N-[(3-メチルビリジン-2-イル)メチル]-5-(1, 3-オキサゾール-5-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	325
Ex-253		3-アミノ-N-(2, 4-ジフルオロヘンジル)-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-5-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	346
Ex-254		3-アミノ-N-(2-メトキシヘンジル)-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-5-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	340
Ex-255		3-アミノ-N-(2, 6-ジクロロヘンジル)-6-メチル-5-(1, 3-オキサゾール-5-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	378

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] <sup>+</sup>
Ex-256		3-アミノ-N-(2-クロロ-6-メチルベンジル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	358
Ex-257		3-アミノ-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)-N-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチルピラジン-2-カルボキサミド	379
Ex-258		3-アミノ-N-(2,4-ジクロロ-6-メチルベンジル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	392
Ex-259		3-アミノ-6-メチル-N-(1-メチル-1-ピリジン-2-イルエチル)-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	339
Ex-260		3-アミノ-N-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチルエチル]-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	374
Ex-261		3-アミノ-6-メチル-N-(1-メチル-1-ピリジン-4-イルエチル)-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	339

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] <sup>+</sup>
Ex-262		3-アミノ-N-(2,2-ジフルオロエチル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	298
Ex-263		3-アミノ-6-メチル-N-[6-メチルピリジン-2-イル]メチル]-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	325
Ex-264A 条件8 第1		3-アミノ-N-(6,7-ジヒドロ-5H-シクロペントンタ[b]ピリジン-7-イル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	337
Ex-264B 条件8 第2		3-アミノ-N-(6,7-ジヒドロ-5H-シクロペントンタ[b]ピリジン-7-イル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	337

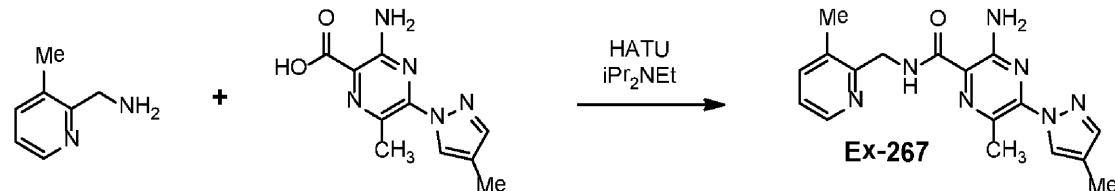
## 【0155】

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ( Ex - 267 ) の製造

Ex - 267 の化合物を、図式 E S - 4 に従って製造した。

## 【0156】

図式 E S - 4  
【化 37】



## 【0157】

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボン酸 ( 0 . 0 9 0 g 、 0 . 3 9 m m o l ) 、 3 - メチル - 2 - アミノメチル - ピリジン ( 0 . 0 5 2 g 、 0 . 4 2 m m o l ) および H A T U ( 0 . 1 6 1 g 、 0 . 4 2 m m o l ) の D M F ( 2 m L ) 中の攪拌混合物にヒューニッヒ塩基 ( 0 . 2 0 m L 、 1 . 1 6 m m o l ) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶液を、溶離液としてアセトニトリル / 水 ( 0 . 0 1 % T F A 含有 ) を用いる H P L C G i l s o n によって精製して、標題化合物を固体として得た。 L C / M S = 3 3 8 [ M + 1 ] 。

10

20

30

40

50

## 【0158】

実施例化合物Ex-268およびEx-269の製造

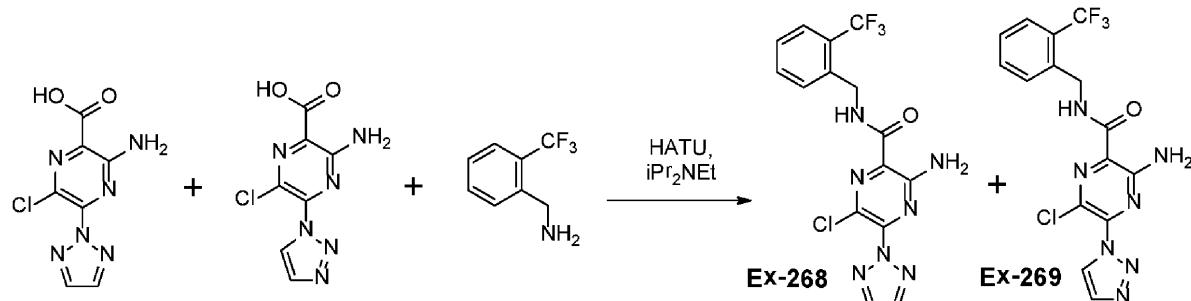
3-アミノ-6-クロロ-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピラジン-2-カルボキサミド(Ex-269)および3-アミノ-6-クロロ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-N-(2-(トリフルオロメチル)-ベンジル)ピラジン-2-カルボキサミド(Ex-268)を、反応図式ES-5に従って製造した。

## 【0159】

図式ES-5

## 【化38】

10



## 【0160】

20

反応容器中、3-アミノ-6-クロロ-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボン酸および3-アミノ-6-クロロ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボン酸(36mg、0.15mmol)のDMF(1.5mL)中混合物を入れ、それをジイソプロピルエチルアミン(0.07mL、0.39mmol)、(2-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミン(39mg、0.22mmol)、およびHATU(95mg、0.25mmol)と混合した。混合物を室温で終夜攪拌し、DMFで希釈し、アセトニトリル/水(0.1%TFA含有)で溶離を行う分取Gelson HPLCによって精製した。溶出液を別個に回収し、濃縮し、濃縮物を真空乾燥機で終夜乾燥して、3-アミノ-6-クロロ-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピラジン-2-カルボキサミド、LC/MS = 398 [M+1]、および3-アミノ-6-クロロ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピラジン-2-カルボキサミド、およびLC/MS = 398 [M+1]を得た。

30

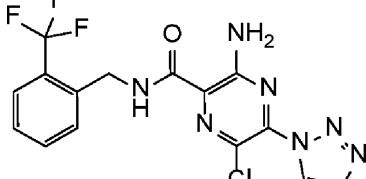
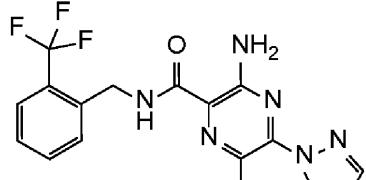
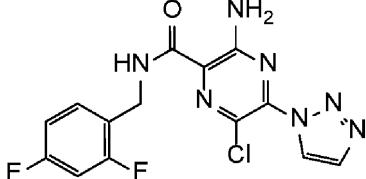
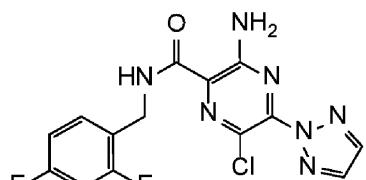
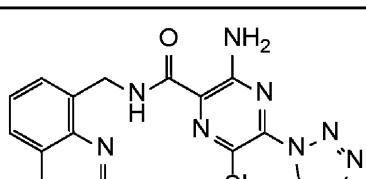
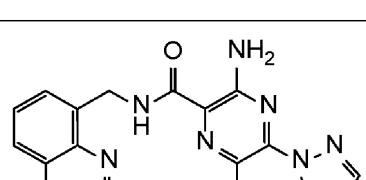
## 【0161】

上記の化学および適切に置換された前駆体を用い、表IIIに挙げた本発明の化合物を製造した。

## 【0162】

## 表III

【表3】

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] <sup>+</sup>
Ex-268		3-アミノ-6-クロロ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピラジン-2-カルボキサミド	398
Ex-269		3-アミノ-6-クロロ-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピラジン-2-カルボキサミド	398
Ex-270		3-アミノ-6-クロロ-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	366
Ex-271		3-アミノ-6-クロロ-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	366
Ex-272		3-アミノ-6-クロロ-N-(キノリン-8-イルメチル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	381
Ex-273		3-アミノ-6-クロロ-N-(キノリン-8-イルメチル)-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	381

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] <sup>+</sup>
Ex-274		3-アミノ-N-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-メチル-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	346
Ex-275		3-アミノ-6-メチル-N-(キノリン-8-イルメチル)-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	361
Ex-276		エチル 3-アミノ-6-メチル-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキシレート	249
Ex-277		3-アミノ-6-メチル-N-[3-(3-メチルピリジン-2-イル)メチル]-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	325
Ex-278		3-アミノ-6-メチル-N-[3-(3-メチルピリジン-2-イル)メチル]-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	325
Ex-279		3-アミノ-N-(2,4-ジクロロベンジル)-6-メチル-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	378

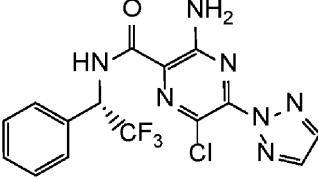
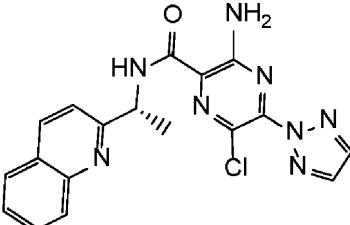
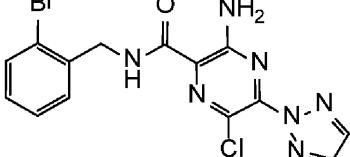
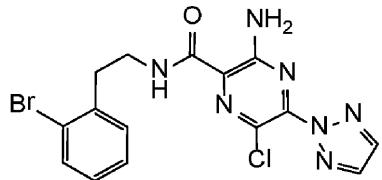
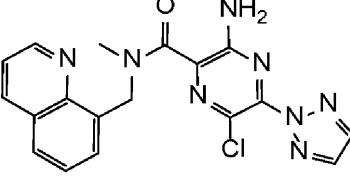
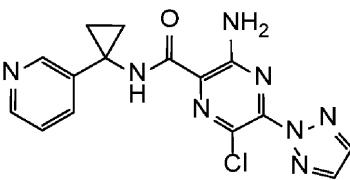
10

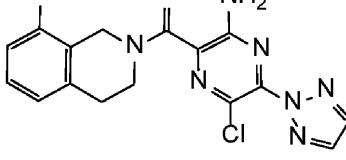
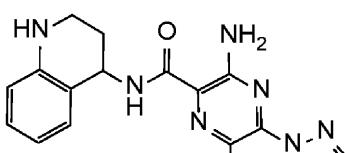
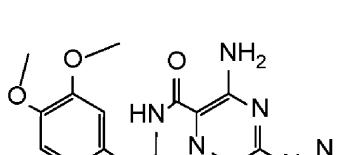
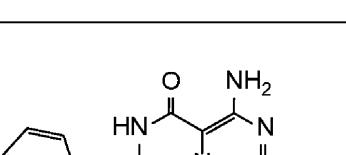
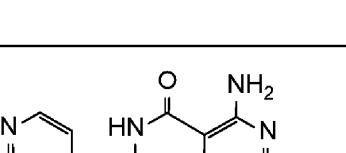
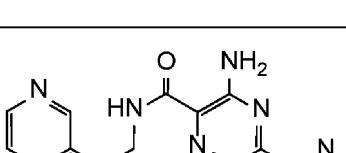
20

30

40

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] <sup>+</sup>
Ex-280		3-アミノ-6-メチル-N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	351
Ex-281		3-アミノ-6-クロロ-N-[ (1R)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	356
Ex-282		3-アミノ-6-クロロ-N-[(3-メチルピリジン-2-イル)メチル]-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	345
Ex-283		3-アミノ-6-クロロ-N-(2-メキシベンジル)-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	360
Ex-284		3-アミノ-6-クロロ-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-N-[2-(トリフルオロメキシ)ベンジル]ピラジン-2-カルボキサミド	414
Ex-285		3-アミノ-6-クロロ-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-N-[(1R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]ピラジン-2-カルボキサミド	398

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] <sup>+</sup>
Ex-286		3-アミノ-6-クロロ-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-N-[(1S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]ヒドロ-2-カルボキサミド	398
Ex-287		3-アミノ-6-クロロ-N-[(1R)-1-キリソ-2-イルエチル]-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ヒドロ-2-カルボキサミド	395
Ex-288		3-アミノ-N-(2-ブロモエチル)-6-クロロ-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ヒドロ-2-カルボキサミド	408
Ex-289		3-アミノ-N-[2-(2-ブロモエチル)エチル]-6-クロロ-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ヒドロ-2-カルボキサミド	422
Ex-290		3-アミノ-6-クロロ-N-(キリソ-8-イルメチル)-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ヒドロ-2-カルボキサミド	395
Ex-291		3-アミノ-6-クロロ-N-(1-ヒドロ-3-イルシクロプロパン-2-イル)-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ヒドロ-2-カルボキサミド	357

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] <sup>+</sup>
Ex-292		3-[[(8-ブロモ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-イル)カルボニル]-5-クロロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-アミン	434
Ex-293		3-アミノ-6-クロロ-N-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	371
Ex-294		3-アミノ-6-クロロ-N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	404
Ex-295		3-アミノ-6-クロロ-N-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルメチル)-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	370
Ex-296		3-アミノ-6-クロロ-N-(イソキノリン-5-イルメチル)-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	381
Ex-297		3-アミノ-6-クロロ-N-(イソキノリン-8-イルメチル)-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	381

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] <sup>+</sup>
Ex-298		3-アミノ-N-(1,3-ベンゾジテオフェン-2-イルメチル)-6-クロロ-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	387
Ex-299		3-アミノ-N-(1,3-ベンゾジオキソフェン-2-イルメチル)-6-クロロ-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	371
Ex-300		3-アミノ-6-クロロ-N-(キナリジン-5-イルメチル)-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	382
Ex-301		3-アミノ-6-クロロ-N-(キナリジン-4-イルメチル)-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	381
Ex-302		3-アミノ-N-(1H-ベンゼンイミダゾール-2-イルメチル)-6-クロロ-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	370
Ex-303		3-アミノ-N-(2-アミノベンジル)-6-クロロ-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	345

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] <sup>+</sup>
Ex-304		3-アミノ-N-(2-アミノ-6-フルオロペニジル)-6-クロロ-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	363
Ex-305		3-アミノ-6-クロロ-N-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	370
Ex-306		3-アミノ-6-クロロ-N-(キノリン-2-イルメチル)-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	381
Ex-307		3-アミノ-6-クロロ-N-(イリキノリン-3-イルメチル)-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	381
Ex-308		3-アミノ-6-クロロ-N-(1H-イントール-2-イルメチル)-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	369
Ex-309		3-アミノ-6-クロロ-N-(キノリン-5-イルメチル)-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	381

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] <sup>+</sup>
Ex-310		3-アミノ-6-クロロ-N-(イミダゾ[2,1-b][2,1-b]チアゾール-6-イルメチル)-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	376
Ex-311		3-アミノ-6-クロロ-N-(2-ヒドロキシ-2-イルエチル)-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	346
Ex-312		3-アミノ-6-クロロ-N-[ (1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	360
Ex-313		3-アミノ-6-クロロ-N-[ (1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	360
Ex-314		3-アミノ-6-クロロ-N-[ (3S)-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイントール-4-イル]メチル]-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	385
Ex-315		3-アミノ-6-クロロ-N-(2-フェノキシエチル)-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	360

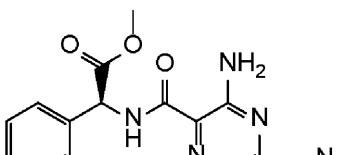
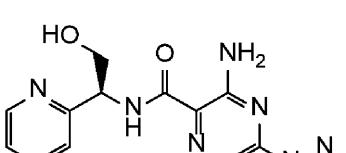
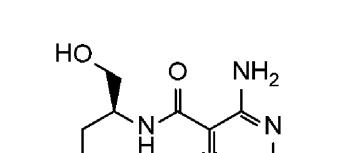
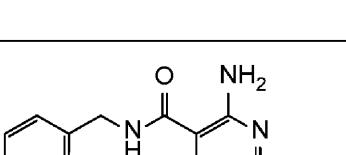
10

20

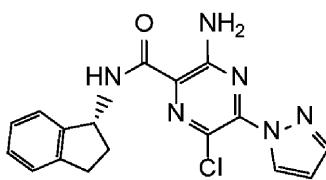
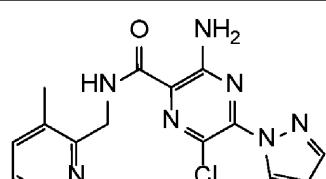
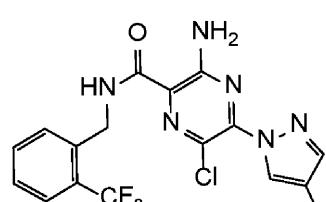
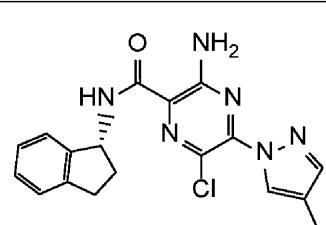
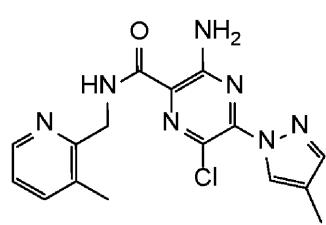
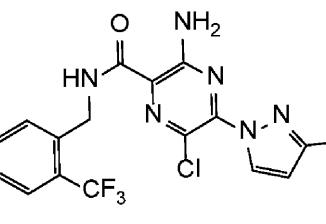
30

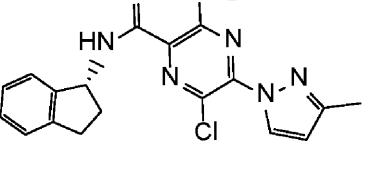
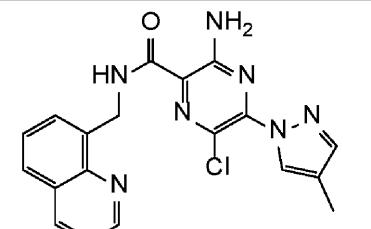
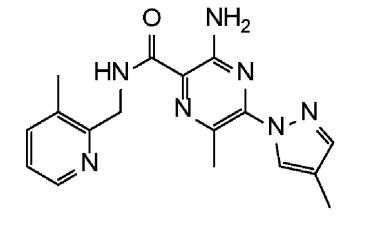
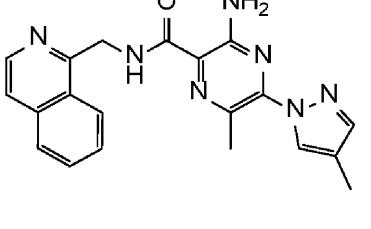
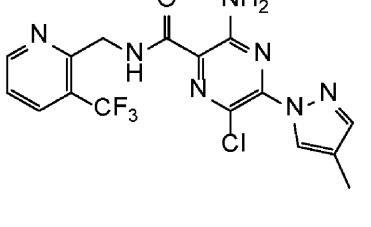
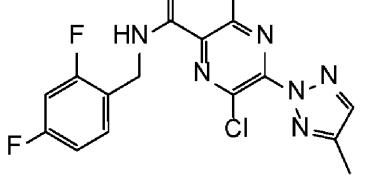
40

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] <sup>+</sup>
Ex-316		3-アミノ-6-クロロ-N-[(1R, 2R)-2-フルオロ-2-フェニルシクロプロピル]ピラジン-2-イルピラジン-2-カルボキサミド	374
Ex-317		3-アミノ-6-クロロ-N-[(1S, 2R)-2-フルオロ-2-フェニルシクロプロピル]ピラジン-2-イルピラジン-2-カルボキサミド	374
Ex-318		メチル N-{[3-アミノ-6-クロロ-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-イル]カルボニル}-D-セリナート	342
Ex-319		3-アミノ-6-クロロ-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イルメチル)-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	385
Ex-320		3-アミノ-N-[(1S)-1-ヘンゼンズル-2-ヒドロキシエチル]-6-クロロ-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	374
Ex-321		3-アミノ-6-クロロ-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	320

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] <sup>+</sup>
Ex-322		3-アミノ-6-クロロ-N-(1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	385
Ex-323		(メチル (2S)-{[3-アミノ-6-クロロ-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-イル]カルボニル}アミノ)(フェニル)エタノート	388
Ex-324		3-アミノ-6-クロロ-N-[2-ヒドロキシ-1-ヒドリジン-2-イルエチル]-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	361
Ex-325		3-アミノ-6-クロロ-N-[2-ヒドロキシ-1-(1H-イント-3-イルメチル)エチル]-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	413
Ex-326		3-アミノ-6-クロロ-N-[(6-メチルピラジン-2-イル)メチル]-5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	345

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] <sup>+</sup>
Ex-327		3-アミノ-6-クロロ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピラジン-2-カルボキサミド	398
Ex-328		3-アミノ-6-クロロ-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	366
Ex-329		3-アミノ-6-クロロ-5-(1H-ピラゾール-1-イル)-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピラジン-2-カルボキサミド	397
Ex-330		3-アミノ-6-クロロ-N-(4-フルオロベンジル)-5-(1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	347
Ex-331		3-アミノ-6-クロロ-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-(1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	365
Ex-332		3-アミノ-6-クロロ-5-(1H-ピラゾール-1-イル)-N-(キナリン-8-イルメチル)ピラジン-2-カルボキサミド	380

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] <sup>+</sup>
Ex-333		3-アミノ-6-クロロ-N-[ (1R)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-5-(1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	355
Ex-334		3-アミノ-6-クロロ-N-[ (3-メチルビリジン-2-イル)メチル]-5-(1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	344
Ex-335		3-アミノ-6-クロロ-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピラジン-2-カルボキサミド	411
Ex-336		3-アミノ-6-クロロ-N-[ (1R)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	369
Ex-337		3-アミノ-6-クロロ-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[ (3-メチルビリジン-2-イル)メチル]ピラジン-2-カルボキサミド	358
Ex-338		3-アミノ-6-クロロ-5-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピラジン-2-カルボキサミド	411

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] <sup>+</sup>
Ex-339		3-アミノ-6-クロロ-N-[ (1R)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-5-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	369
Ex-340		3-アミノ-6-クロロ-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(キノリン-8-イルメチル)ピラジン-2-カルボキサミド	394
Ex-341		3-アミノ-6-メチル-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[ (3-メチルピリジン-2-イル)メチル]ピラジン-2-カルボキサミド	338
Ex-342		3-アミノ-N-(イソキノリン-1-イルメチル)-6-メチル-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	374
Ex-343		3-アミノ-6-クロロ-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[ [3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル]ピラジン-2-カルボキサミド	412
Ex-344		3-アミノ-6-クロロ-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	380

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] <sup>+</sup>
Ex-345		3-アミノ-6-クロロ-N-[[(3-メチルピリジン-2-イル)メチル] -5-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	359
Ex-346		3-アミノ-6-クロロ-5-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	385
Ex-347		3-アミノ-6-メチル-5-(1H-ピラジール-1-イル)-N-(キノリン-8-イルメチル)ピラジン-2-カルボキサミド	360
Ex-348		3-アミノ-6-クロロ-5-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-N-(キノリン-8-イルメチル)ピラジン-2-カルボキサミド	395
Ex-349		3-アミノ-6-クロロ-N-[(1S)-2-ヒドロキシ-1フェニルエチル]-5-(4-メチル-1H-ピラジール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	373
Ex-350		3-アミノ-6-クロロ-N-[(1H-インドール-5-イルメチル)-N-(4-メチル-1H-ピラジール-1-イル)]imidazo[1,2-a]pyrazine-2-amine	382

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] <sup>+</sup>
Ex-351		3-アミノ-6-クロロ-N-[ (1-メチル-1H-ペニゾーイミダゾール-2-イル)メチル]-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	397
Ex-352		3-アミノ-6-クロロ-N-(1H-イントール-7-イルメチル)-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	382
Ex-353		3-アミノ-6-クロロ-N-(1H-イントール-4-イルメチル)-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	382
Ex-354		3-アミノ-6-クロロ-N-(1H-イントール-6-イルメチル)-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	382
Ex-355		3-アミノ-N-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメチル)-6-クロロ-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	400
Ex-356		3-アミノ-N-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルメチル)-6-クロロ-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	384

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] <sup>+</sup>
Ex-357		3-アミノ-6-クロロ-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(キノキサリン-5-イルメチル)ピラジン-2-カルボキサミド	395
Ex-358		3-アミノ-N-(ピラゾール-6-クロロ-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド)	343
Ex-359		3-アミノ-6-クロロ-N-(イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-6-イルメチル)-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	389
Ex-360		3-アミノ-6-クロロ-N-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	383
Ex-361		3-アミノ-6-クロロ-N-(イリキノリン-4-イルメチル)-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	394
Ex-362		3-アミノ-6-クロロ-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-オキド)ピラジン-2-カルボキサミド	383

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] <sup>+</sup>
Ex-363		3-アミノ-6-クロロ-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[(3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イントール-4-イル)メチル]ピラジン-2-カルボキサミド	398
Ex-394		メチル 3-アミノ-6-クロロ-5-(1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキシレート	254

## 【0163】

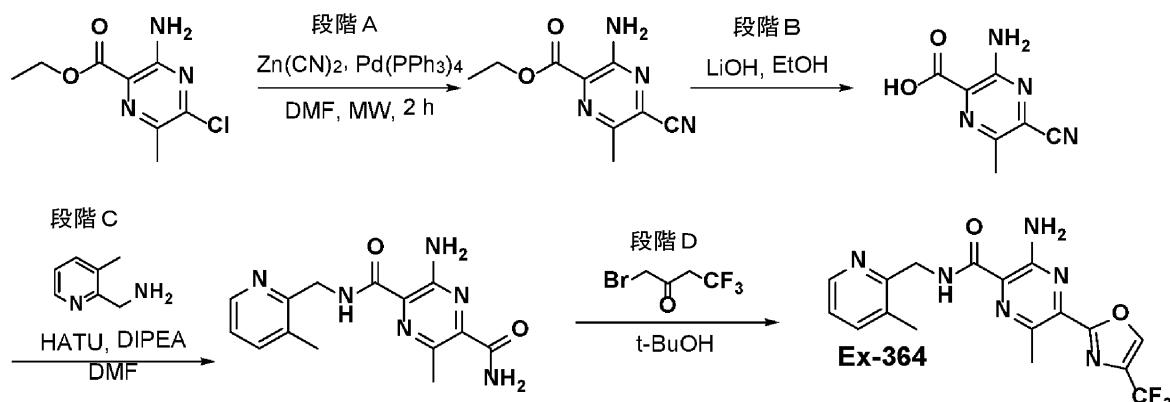
3 - アミノ - 6 - メチル - N - ( ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ) - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ( Ex - 364 ) の製造

図式 E S - 6 に従って、Ex - 364 の化合物を製造した。

## 【0164】

## 図式 E S - 6

## 【化39】



## 【0165】

## 段階 A : エチル 3 - アミノ - 5 - シアノ - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキシレート

20 mL 封管に、DMF ( 10.0 mL ) 中のエチル 3 - アミノ - 5 - クロロ - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキシレート ( 900 mg, 4.17 mmol ) 、シアノ化亜鉛 ( 1.47 g, 12.52 mmol ) 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 ) ( 916 mg, 1.25 mmol ) を入れた。得られた混合物をマイクロ波リアクター中で加熱して 140 °C として 2 時間経過させた。混合物を冷却して環境温度とした。水 ( 30 mL ) を加え、混合物を EtOAc で抽出した ( 50 mL で 3 回 )。合わせた有機分画をブライン ( 70 mL ) で洗浄し、脱水し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物を分取 TLC ( ヘキサン : EtOAc = 1 : 1 ) によって精製して、エチル 3 - アミノ - 5 - シアノ - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキシレートを固体として得た。LC / MS = 207 [ M + 1 ] 。

## 【0166】

## 段階 B : 3 - アミノ - 5 - シアノ - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボン酸

エチル 3 - アミノ - 5 - シアノ - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキシレート ( 330 mg ) を EtOH ( 10 mL ) と水 ( 10 mL ) に溶解し、 LiOH ( 100 mg ) を加え、室温で 1 時間反応させた。反応液を水 ( 10 mL ) と酢酸 ( 1 mL ) で pH 7 に調整し、水 ( 10 mL ) で抽出した。有機層を分取 TLC ( ヘキサン : EtOAc = 1 : 1 ) によって精製して、3 - アミノ - 5 - シアノ - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボン酸を得た。LC / MS = 207 [ M + 1 ] 。

10

20

30

40

50

$m\text{g}$ 、 $1.55\text{ mmol}$ の水( $0.5\text{ mL}$ )およびEtOH( $5.0\text{ mL}$ )中の攪拌混合物に、室温で、水酸化リチウム( $74\text{ mg}$ 、 $3.1\text{ mmol}$ )を加えた。混合物を30分間攪拌したところ、その時点で原料はもう存在しなかった(LC/MS)。混合物を1M

HCl溶液で酸性化してpHを5に調節した。混合物を濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をさらに、終夜にわたり真空乾燥機で乾燥して、3-アミノ-5-シアノ-6-メチルピラジン-2-カルボン酸を固体として得た。LC/MS = 179 [M+1]。

### 【0167】

段階C : 3 - アミノ - 6 - メチル - N 2 - ((3 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピラジン - 2 , 5 - ジカルボキサミド

実施例1に記載の同様の手順に従って、標題化合物を製造した。LC/MS = 301 [M+1]。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>、400MHz) 8.39(d, 1H)、7.66-7.64(m, 1H)、7.28-7.25(m, 1H)、4.70(s, 2H)、2.70(s, 3H)、2.43(s, 3H)。<sup>10</sup>

### 【0168】

段階D : 3 - アミノ - 6 - メチル - N - ((3 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 5 - (4 - (トリフルオロメチル) オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド

3-アミノ-6-メチル-N<sub>2</sub>-((3-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピラジン-2,5-ジカルボキサミド( $15\text{ mg}$ 、 $0.05\text{ mmol}$ )およびプロモ-トリフルオロアセトンのt-BuOH( $5\text{ mL}$ )中溶液を100で20時間加熱した。混合物を冷却し、減圧下に溶媒留去した。残留物を、MeCN/[0.05%TFA/H<sub>2</sub>O]=5%から95%を用いる分取HPLCによって精製して、3-アミノ-6-メチル-N-((3-メチルピリジン-2-イル)メチル)-5-(4-(トリフルオロメチル)オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドを固体として得た。LC/MS = 393 [M+1]。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>、400MHz) 8.56-8.54(m, 2H)、8.21-8.19(m, 1H)、7.72-7.69(m, 1H)、5.01(s, 2H)、2.73(s, 3H)、2.62(s, 3H)。<sup>20</sup>

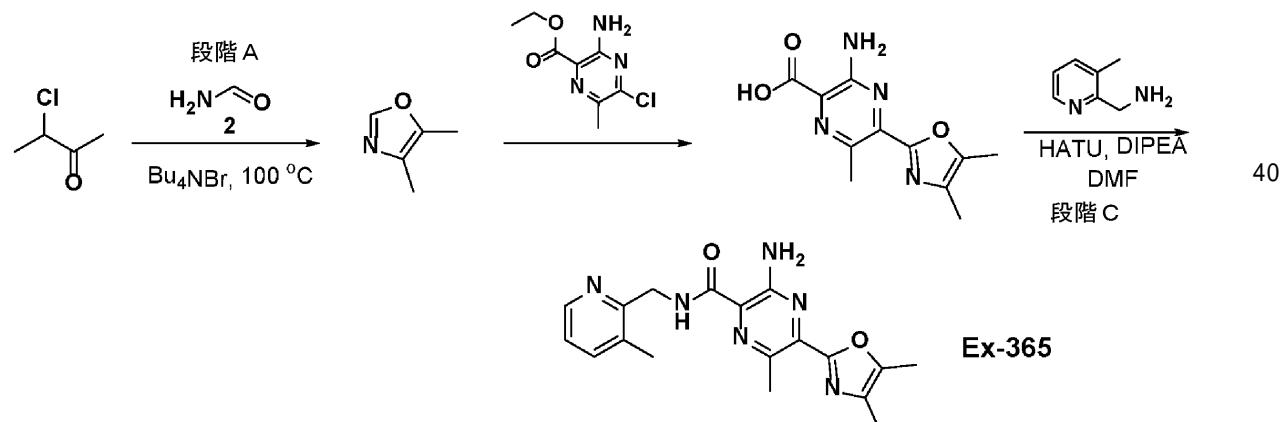
### 【0169】

3 - アミノ - 5 - (4 , 5 - ジメチルオキサゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - N - ((3 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (Ex - 365) の製造

Ex-365の化合物を、図式ES-7に従って製造した。

### 【0170】

#### 図式ES-7 【化40】



### 【0171】

段階A : 4 , 5 - ジメチルオキサゾール

3-クロロブタン-2-オン( $5\text{ g}$ 、 $46.9\text{ mmol}$ )、臭化テトラブチルアンモニ<sup>50</sup>

ウム (303 mg、0.94 mmol) およびホルムアミド (15 mL、376 mmol) の混合物を100 °Cで6時間加熱した。生成物を、大気圧下に混合物から蒸留して、4, 5-ジメチルオキサゾールを油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) δ 7.66 (s, 1H)、2.23 (s, 3H)、2.07 (s, 3H)。

**【0172】**

段階B：3-アミノ-5-(4,5-ジメチルオキサゾール-2-イル)-6-メチルピラジン-2-カルボン酸

4, 5-ジメチルオキサゾール (116 mg、1.20 mmol) のTHF (3.0 mL) 中の攪拌溶液に、-78 °Cで、ブチルリチウム (0.9 mL、1.44 mmol) を滴下した。溶液をこの温度で10分間攪拌し、次に塩化亜鉛 (II) (380 mg、2.79 mmol) のTHF (5.0 mL) 中溶液を滴下した。混合物を-78 °Cで15分間攪拌した。冷却浴を外し、反応混合物を昇温させて室温とした。エチル3-アミノ-5-クロロ-6-メチルピラジン-2-カルボキシレート (215 mg、0.99 mmol) およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (115 mg、0.1 mmol) を、この反応混合物に加えた。混合物を80 °Cで16時間攪拌し、水 (20 mL) を加えた。混合物を、EtOAcを用いて抽出した (20 mLで3回)。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、脱水し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物を、ヘキサン/EtOAc = 3/1から1/1で溶離を行うシリカゲルカラムによって精製して、3-アミノ-5-(4,5-ジメチルオキサゾール-2-イル)-6-メチルピラジン-2-カルボン酸を固体として得た。

LC/MS = 249 [M + 1]。

20

**【0173】**

段階C：3-アミノ-5-(4,5-ジメチルオキサゾール-2-イル)-6-メチル-N-(3-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピラジン-2-カルボキサミド (Ex-365)

図式ES-1からES-7における実施例化合物の製造について記載の同様の手順に従って化合物Ex-365を製造し、LC/MS = 353 [M + 1] およびプロトンNMRを用いて特性決定した。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) δ 9.50 (br, 1H)、8.65-8.64 (m, 1H)、8.03 (d, 1H)、7.61-7.58 (m, 1H)、4.93-4.92 (m, 2H)、2.83 (s, 3H)、2.74 (s, 3H)、2.41 (s, 3H)、2.24 (s, 3H)。

30

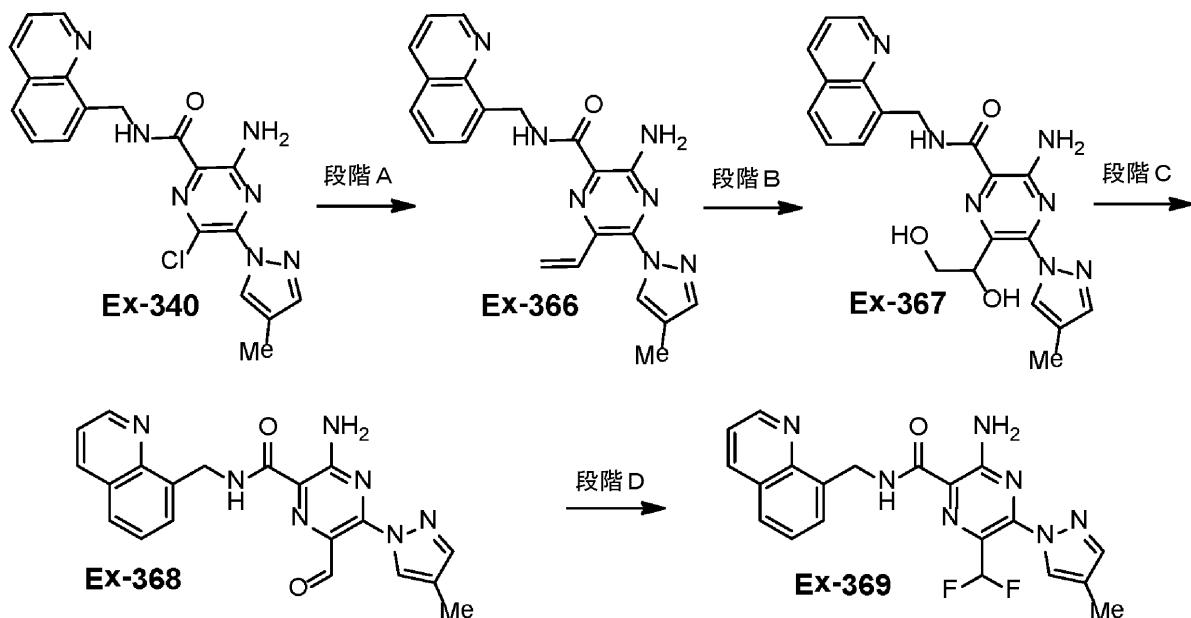
**【0174】**

実施例化合物Ex-366、Ex-367、Ex-368、およびEx-369の製造  
実施例化合物Ex-366、Ex-367、Ex-368、およびEx-369を、図式ES-8に従って、化合物Ex-340から製造した。

**【0175】**

図式ES-8

## 【化41】



## 【0176】

段階A：3 - アミノ - 5 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (キノリン - 8 - イルメチル) - 6 - ビニルピラジン - 2 - カルボキサミド (Ex - 366)

マイクロ波反応バイアルに、3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (キノリン - 8 - イルメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (Ex - 340、上記で製造、0.520 g、1.32 mmol)、カリウムビニルトリフルオロボレート (0.212 g、1.58 mmol)、[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) (0.145 g、0.20 mmol) および炭酸カリウム (0.547 g、3.96 mmol)を入れ、キャップを施し、減圧 - 窒素再充填のサイクルを3回行うことで、空気をN<sub>2</sub>で交換した。脱気したMeCN / 水を加え、次にマイクロ波リアクターにおいて30分間で140℃に加熱した。冷却した後、粗混合物を濃縮した。粗濃縮物をEtOAcに溶解し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮し、溶離液としてISCOおよびEtOAc / ヘキサン (0%から60%) を用いるシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を固体として得た。LC / MS = 386 [M + 1]。

## 【0177】

段階B：3 - アミノ - 6 - (1,2 - ジヒドロキシエチル) - 5 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (キノリン - 8 - イルメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (Ex - 367)

4 - メチルモルホリン - N - オキサイド (0.137 g、1.168 mmol) および四酸化オスミウム (0.024 g、0.093 mmol) を、前段階で調整したアセトン / アセトニトリル / 水の、Ex - 366 (0.18 g、0.467 mmol) 溶液に加え、次に室温で1.5時間攪拌した。次に、追加の0.2当量の四酸化オスミウム (0.024 g、0.093 mmol) およびt - ブタノール (3.0 mL) を反応混合物に加え、室温 (RT) で24時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、溶離液としてアセトニトリル / 水 (0.01% TFA含有) を用いるHPLC Gilsonによって精製して、Ex - 367を固体として得た。LC / MS = 420 [M + 1]。

## 【0178】

段階C：3 - アミノ - 6 - ホルミル - 5 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (キノリン - 8 - イルメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (Ex - 368)

過ヨウ素酸ナトリウム (0.043 g、0.200 mmol) および水 (2.50 mL) を、室温で前段階で製造されたEx - 367 (0.070 g、0.167 mmol) の

10

20

30

40

50

アセトン(5.0 mL)中溶液に加え、次に、3時間攪拌した。次に、追加の過ヨウ素酸ナトリウム(0.043 g、0.200 mmol)を反応混合物に加え、次にさらに3時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮し、溶離液としてISCOおよび0%から80%EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、Ex-368を固体として得た。LC/MS = 388 [M + 1]。

## 【0179】

段階D：3-アミノ-6-(ジフルオロメチル)-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(キノリン-8-イルメチル)ピラジン-2-カルボキサミド(Ex-369)

10

DAST(0.041 mL、0.310 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3.0 mL)中溶液を、前段階で製造したEx-368(0.048 g、0.124 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 mL)中溶液に-78℃で滴下し、次に4時間攪拌してから、反応混合物を昇温させて室温とした。溶媒を留去によって除去し、残留物をアセトニトリル/水+0.1%TFAで溶離を行う分取HPLC逆相(C-18)によって精製して、Ex-369を固体として得た。LC/MS = 410 [M + 1]。

## 【0180】

実施例化合物Ex-370の製造

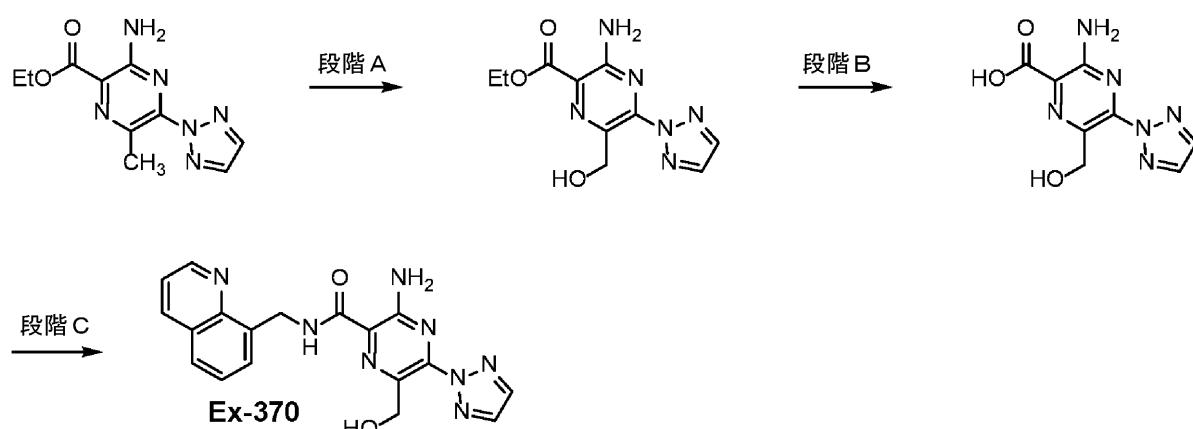
実施例化合物Ex-370、3-アミノ-6-(ヒドロキシメチル)-N-(キノリン-8-イルメチル)-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドを、図式ES-9に従って製造した。

20

## 【0181】

図式ES-9

## 【化42】



30

## 【0182】

段階A：エチル3-アミノ-6-(ヒドロキシメチル)-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキシレート

反応容器に、エチル3-アミノ-6-メチル-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキシレート(0.248 g、1.00 mmol)、N-ブロモコハク酸イミド(0.214 g、1.20 mmol)および過酸化ベンゾイル(0.290 g、1.20 mmol)のCCl<sub>4</sub>(20 mL)中の混合物を入れた。混合物を85℃で3時間加熱した。冷却して環境温度とした後、混合物を濃縮し、CH<sub>3</sub>CN(10 mL)に溶解し、酢酸カリウム(0.15 g、1.50 mmol)と混合し、混合物を環境温度で24時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物をMeOH(10.0 mL)に溶解し、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.42 g、4.0 mmol)およびH<sub>2</sub>O(0.25 mL)と混合し、次に室温で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、アセトニトリル/水+0.1%TFAで溶離を行う分取HPLC逆相(C-18)によって精製して、標題化合物を固体として得た。LC/MS = 265 [M + 1]。

40

50

## 【0183】

段階B：3 - アミノ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸

エチル3 - アミノ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキシレート(0.15g、0.568mmol)、および水酸化リチウム水和物(0.119g、2.84mmol)のTHF(5.0mL)および水(2.0mL)中の混合物を、室温で3時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物をDMFに溶解し、アセトニトリル／水+0.1%TFAで溶離を行う分取HPLC逆相(C-18)によって精製して、標題化合物を固体として得た。LC/MS = 237 [M+1]。

10

## 【0184】

段階C：3 - アミノ - 6 - (ヒドロキシメチル) - N - (キノリン - 8 - イルメチル) - 5 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド

ヒューニッヒ塩基(0.251mL、1.440mmol)を、氷浴で0で3 - アミノ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸(0.068g、0.288mmol)、およびキノリン - 8 - イルメタンアミン・2塩酸塩(0.073g、0.317mmol)およびHATU(0.120g、0.317mmol)のDMF(2.0mL)中溶液に加えた。混合物を0で30分間および室温で30分間攪拌した。NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液(50mL)を混合物に加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した(50mLで2回)。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮し、溶離液として0%から60%EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を固体として得た。LC/MS = 377 [M+1]。

20

## 【0185】

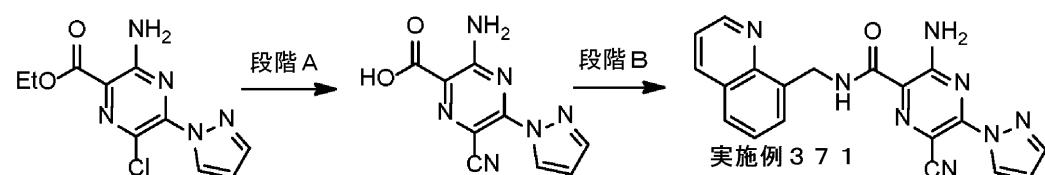
実施例化合物Ex-371の製造

実施例化合物Ex-371、3 - アミノ - 6 - シアノ - 5 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (キノリン - 8 - イルメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミドを、図式ES-10に従って製造した。

## 【0186】

図式ES-10

## 【化43】



30

## 【0187】

段階A：3 - アミノ - 6 - シアノ - 5 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸

40

マイクロ波バイアルに、エチル3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキシレート(1.02g、4.00mmol)、フェロシアニ化カリウム(1.473g、4.00mmol)およびヨウ化銅(I)(0.762g、4.00mmol)を入れ、キャップを施し、脱気し、窒素充填した。反応混合物にNMP(8.0mL)を加え、混合物を150で8時間攪拌した。冷却後、混合物を酢酸エチルで希釈し、1N HCl水溶液で処理した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した(100mLで2回)。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮し、アセトニトリル／水+0.1%TFAで溶離を行う分取HPLC逆相(C-18)によって精製して、標題化合物を固体として得た。LC/MS = 231 [M+1]。

## 【0188】

50

段階 B : 3 - アミノ - 6 - シアノ - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - N - ( キノリン - 8 - イルメチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

ヒューニッヒ塩基 ( 0 . 2 1 8 mL、1 . 2 5 0 mmol ) を、3 - アミノ - 6 - シアノ - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボン酸 ( 0 . 0 5 8 g、0 . 2 5 mmol ) 、およびキノリン - 8 - イルメタンアミン・2 塩酸塩 ( 0 . 0 6 4 g、0 . 2 7 5 mmol ) および H A T U ( 0 . 1 0 5 g、0 2 7 5 mmol ) の D M F ( 2 mL ) 中溶液に加え、次に、室温で 3 時間搅拌した。混合物をアセトニトリル / 水 + 0 . 1 % T F A で溶離を行う分取 H P L C 逆相 ( C - 1 8 ) によって精製して、標題化合物を固体として得た。L C / M S = 3 7 1 [ M + 1 ]。

【 0 1 8 9 】

10

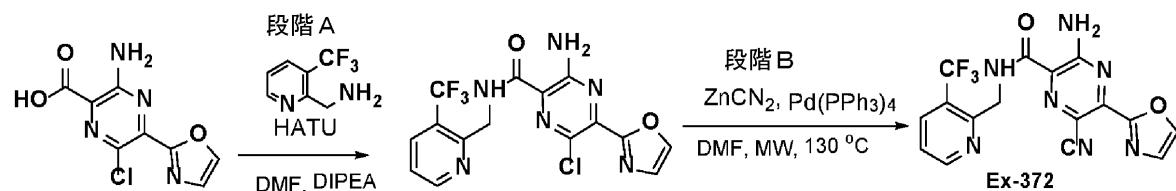
実施例化合物 E x - 3 7 2 の製造

実施例化合物 E x - 3 7 2 、3 - アミノ - 6 - シアノ - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) メチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミドを、図式 E S - 1 1 に従って製造した。

【 0 1 9 0 】

図式 E S - 1 1

【 化 4 4 】



【 0 1 9 1 】

段階 A : 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) メチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

化合物 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボン酸 ( 4 2 m g、0 . 1 8 mmol ) 、H A T U ( 7 4 m g、0 . 2 6 mmol ) および D I P E A ( 6 7 m g、0 . 5 3 mmol ) の D M F ( 5 mL ) 中溶液を室温で 0 . 5 時間搅拌した。0 . 5 時間後、混合物に ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) メタンアミン ( 5 6 m g、0 . 2 6 mmol ) を加え、反応混合物を室温でさらに 1 0 時間搅拌した。1 0 時間終了後、反応混合物を酢酸エチル ( 5 0 mL ) で希釈し、水で洗浄した ( 5 0 mL で 2 回 ) 。有機層を分離し、無水 N a 2 S O 4 で脱水し、次に濃縮して粗生成物を得て、それを分取 T L C ( 1 : 2 ヘキサン / 酢酸エチルで溶離を行う ) によって精製して、3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) メチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミドを固体として得た。L C / M S = 3 9 9 [ M + 1 ]。

【 0 1 9 2 】

段階 B : 3 - アミノ - 6 - シアノ - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) メチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

封管中、シアノ化亜鉛 ( 2 4 m g、0 . 2 0 mmol ) 、アミノ - 6 - クロロ - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) メチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ( 2 7 m g、0 . 0 6 8 mmol ) および P d ( P P h 3 ) 4 ( 2 4 m g、0 . 0 2 mmol ) の D M F ( 2 mL ) 中溶液を、マイクロ波リアクターで窒素下に加熱して 1 3 0 ℃ として 2 時間経過させた。濾過後、濾液を分取 H P L C によって精製して、3 - アミノ - 6 - シアノ - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) メチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ( E x - 3 7 3 ) を固体として得た。L C / M S = 3 9 0 [ M + 1 ]。<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d 6 、4 0 0 M H z ) 9 . 3 7 ( t、1 H ) 、8 . 8 3 ( d、1 H ) 、8 . 6 5 ( s、2 H ) 、8 . 4 9 ( s、1 H ) 、8 . 2 0 ( d、1 H ) 、7 . 6 6 ( 50

s、1 H)、7.56 (d d、1 H)、4.78 (d、2 H)。

**【0193】**

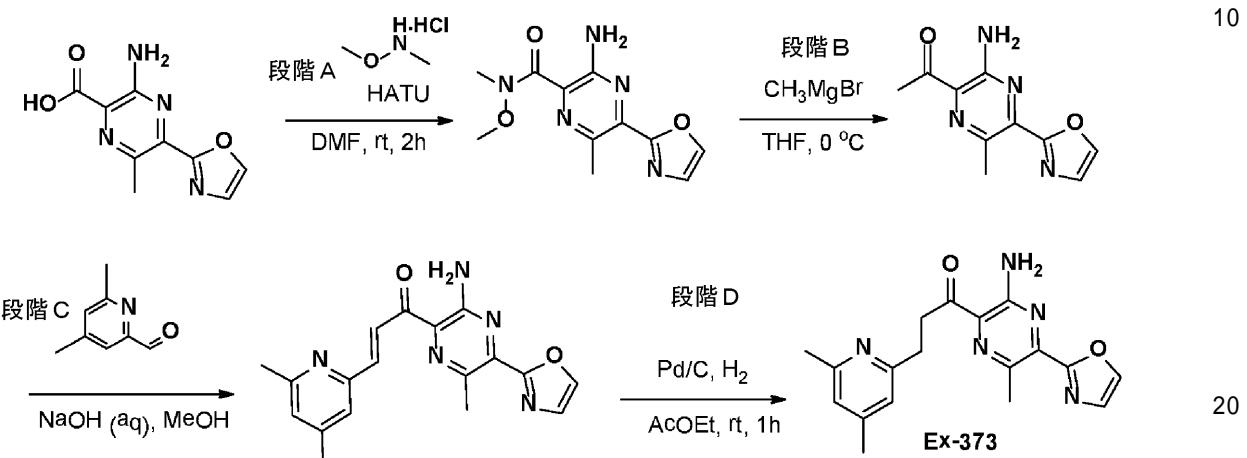
実施例化合物Ex-373の製造

実施例化合物Ex-373、1-(3-アミノ-6-メチル-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-イル)-3-(4,6-ジメチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを、図式ES-12に従って製造した。

**【0194】**

図式ES-12

**【化45】**



**【0195】**

段階A：3-アミノ-N-メトキシ-N,6-ジメチル-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド

化合物3-アミノ-6-クロロ-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボン酸(440mg、2mmol)、HATU(1.13g、3mmol)およびDIEA(774mg、6mmol)のDMF(5mL)中溶液を、室温で0.5時間攪拌し、次に反応混合物にN,O-ジメチルヒドロキシリアルアミン塩酸塩(388mg、4mmol)を加え、次に、反応混合物を室温でさらに12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(200mL)で希釈し、水(100mL)で洗浄した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮して粗生成物を得て、それを(1:1ヘキサン/酢酸エチル)で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、3-アミノ-N-メトキシ-N,6-ジメチル-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドを得た。LC/MS = 264 [M+1]。

**【0196】**

段階B：1-(3-アミノ-6-メチル-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-イル)エタノン

化合物3-アミノ-N-メトキシ-N,6-ジメチル-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(380mg、1.44mmol)の脱水THF(5mL)中溶液に、CH<sub>3</sub>MgBr(2.0mL、6mmol)を0°で1分間で加えた。添加完了後、混合物を室温で1時間攪拌し、次に、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(20mL)で反応停止し、酢酸エチル(100mL)で希釈し、水で洗浄した(100mLで1回)。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮して粗生成物を得て、それを(ヘキサン/酢酸エチル:1:1)で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、1-(3-アミノ-6-メチル-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-イル)エタノンを得た。LC/MS = 219 [M+1]。

**【0197】**

段階C：1-(3-アミノ-6-メチル-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-イル)-3-(4,6-ジメチルピリジン-2-イル)プロパン-2-エン-1-オン

40

50

4,6-ジメチルピコリンアルデヒド(130mg、0.97mmol)のMeOH(5mL)中溶液に、H<sub>2</sub>O(0.5mL)中のNaOH(78mg、1.94mmol)を0で加え、次に、MeOH(2mL)中の1-(3-アミノ-6-メチル-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-イル)エタノン(106mg、0.48mmol)を0で滴下した。添加完了後、混合物を室温で12時間搅拌した。LC-MSにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、水で洗浄した(50mLで2回)。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮して、1-(3-アミノ-6-メチル-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-イル)-3-(4,6-ジメチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを得た。LC/MS = 336 [M+1]。

10

## 【0198】

段階D：1-(3-アミノ-6-メチル-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-イル)-3-(4,6-ジメチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン(Ex-373)

1-(3-アミノ-6-メチル-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-イル)-3-(4,6-ジメチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン(150mg、0.447mmol)の酢酸エチル(60mL)中溶液にPd/C(10%、100mg)を加え、反応混合物を室温でH<sub>2</sub>下に1時間搅拌し、その後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。粗残留物を分取HPLCによって精製して、1-(3-アミノ-6-メチル-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-イル)-3-(4,6-ジメチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを固体として得た。LC/MS = 338 [M+1]。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>、400MHz) δ : 8.38(s、1H)、7.65(s、2H)、7.58(s、1H)、6.90(d、1H)、6.85(d、1H)、3.54(t、2H)、3.00(t、2H)、2.75(s、3H)、2.24(s、3H)、2.19(s、3H)。

20

## 【0199】

実施例化合物Ex-374の製造

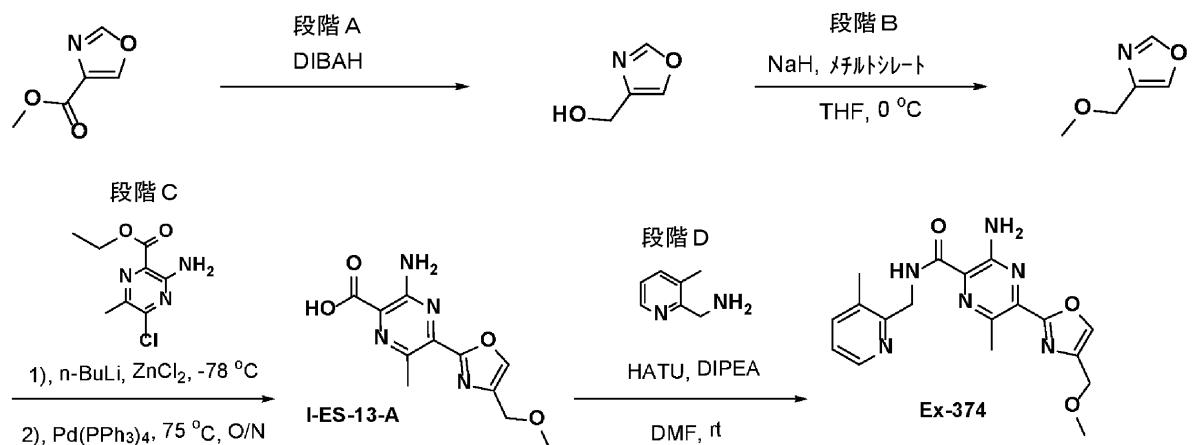
実施例化合物Ex-374、3-アミノ-6-メチル-N-(5-メチルピリミジン-4-イル)メチル-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドを、図式ES-13に従って製造した。

30

## 【0200】

図式ES-13

## 【化46】



40

## 【0201】

## 段階A：オキサゾール-4-イルメタノール

火炎乾燥した三頸フラスコ(100mL)に、メチルオキサゾール-4-カルボキシレート(2.0g、14mmol)およびエチルエーテル(15mL)を入れた。-78

50

で窒素下に D I B A L - H ( 3 0 m L 、 3 0 m m o l ) を滴下した。添加完了したら、反応混合物を昇温させて室温とし、1時間攪拌した。反応混合物を N a ₂ S O ₄ - 1 0 H ₂ O ( 5 g ) で反応停止した。10時間攪拌した後、懸濁液を濾過し、濾液を減圧下に溶媒留去し、残留物を分取 H P L C によって精製して、オキサゾール - 4 - イルメタノールを油状物として得た。 L C / M S = 1 0 0 [ M + 1 ] 。

#### 【 0 2 0 2 】

##### 段階 B : 4 - ( メトキシメチル ) オキサゾール

火炎乾燥した三頸フラスコ ( 1 0 0 m L ) に、オキサゾール - 4 - イルメタノール ( 1 . 0 m m o l ) およびエチルエーテル ( 1 5 m L ) を入れた。 N a H ( 5 0 m g 、 1 . 2 m m o l ) を少量ずつ 0 で窒素下に加えた。30分間攪拌した後、トシリ酸メチル ( 2 5 0 m g 、 1 . 2 m m o l ) を加えた。懸濁液を室温で終夜攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を分取 H P L C によって精製して、4 - ( メトキシメチル ) オキサゾールを得た。 L C / M S = 1 1 4 [ M + 1 ] 。

#### 【 0 2 0 3 】

##### 段階 C : 3 - アミノ - 5 - ( 4 - ( メトキシメチル ) オキサゾール - 2 - イル ) - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボン酸

火炎乾燥した三頸フラスコ ( 1 0 0 m L ) に、4 - ( メトキシメチル ) オキサゾール ( 1 . 6 m m o l ) および T H F ( 1 5 m L ) を入れた。混合物を脱気し、窒素を充填し戻した。混合物を冷却して - 7 8 とし、 n - B u L i ( 1 . 2 m L 、 1 . 8 m m o l ) を滴下した。15分間攪拌した後、脱水 T H F ( 5 m L ) 中の乾燥 Z n C l ₂ ( 5 1 2 m g 、 3 . 7 7 m m o l ) を - 7 8 で加えた。30分間攪拌した後、混合物を昇温させて室温とした。エチル 3 - アミノ - 5 - クロロ - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキシレート ( 3 1 1 m g 、 1 . 4 5 m m o l ) および P d ( P P h ₃ ) ₄ ( 3 3 4 m g 、 0 . 2 9 m o l ) を室温で加えた。得られた混合物を加熱して 7 0 として終夜経過させた。反応混合物を濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物を分取 H P L C で精製して、3 - アミノ - 5 - ( 4 - ( メトキシメチル ) オキサゾール - 2 - イル ) - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボン酸を油状物として得た。 L C / M S = 2 6 5 [ M + 1 ] 。

#### 【 0 2 0 4 】

##### 段階 D : 3 - アミノ - 5 - ( 4 - ( メトキシメチル ) オキサゾール - 2 - イル ) - 6 - メチル - N - ( ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ( E x - 3 7 4 )

実施例化合物 E x - 3 7 4 を、図式 E S - 1 から E S - 5 の手順を用いて中間体 I - E S - 1 2 - A および 2 - メチルアミノ - 3 - メチル - ピペリジンから製造した。 E x - 3 7 4 を、 L C / M S およびプロトン N M R によって特性決定した。 L C / M S = 3 6 9 [ M + 1 ] 。 <sup>1</sup> H N M R ( M e O D - d 4 、 4 0 0 M H z ) d : 8 . 4 5 - 8 . 3 0 ( d 、 1 H ) 、 8 . 2 6 - 8 . 2 3 ( d 、 1 H ) 、 8 . 0 0 ( s 、 1 H ) 、 7 . 7 4 - 7 . 7 0 ( m 、 1 H ) 、 4 . 7 7 ( s 、 2 H ) 、 4 . 3 9 ( s 、 2 H ) 、 3 . 2 2 - 3 . 2 0 ( m 、 5 H ) 、 2 . 7 2 ( s 、 3 H ) 、 2 . 5 0 ( s 、 3 H ) 。

#### 【 0 2 0 5 】

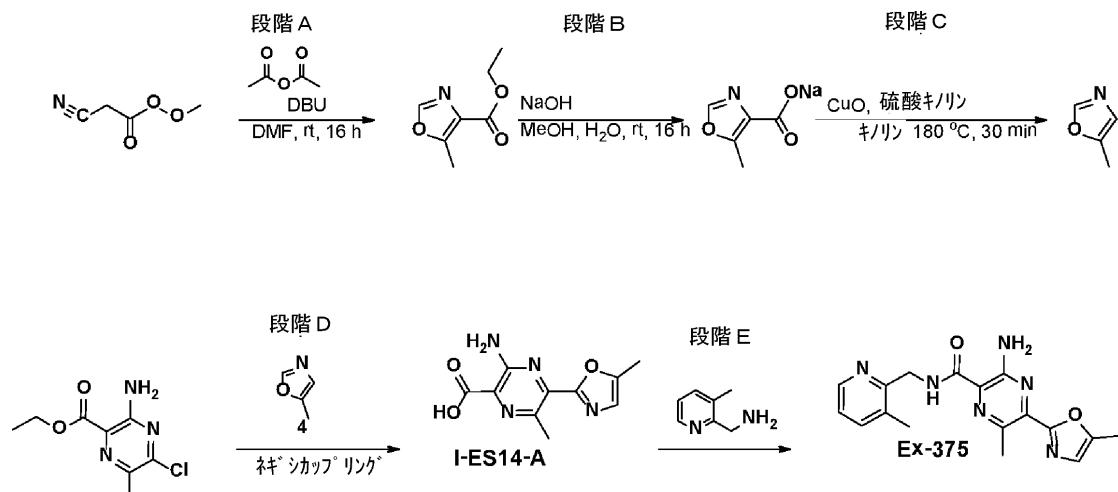
##### 実施例化合物 E x - 3 7 5 A の製造

実施例化合物 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( 5 - メチルオキサゾール - 2 - イル ) - N - ( ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ( E x - 3 7 5 ) を、図式 E S - 1 4 に従って製造した。

#### 【 0 2 0 6 】

##### 図式 E S - 1 4

## 【化47】



## 【0207】

段階A：2-アミノ-2-シアノ酢酸エチル

メチル2-シアノエタンパーオキソエート(3.0 g、26 mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(7.9 mL、52 mmol)のDMF(13 mL)中混合物を室温で30分間攪拌した。無水酢酸(5.32 g、52.1 mol)を加え、混合物を室温でさらに18時間攪拌した。有機溶媒を減圧下に留去し、残留物を水150 mLに投入した。水層を酢酸エチルで抽出した(150 mLで3回)。有機層を合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、得られた溶液から減圧下に有機溶媒を留去した。残留物から、120でオイルポンプを用いて生成物を蒸留して、5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸エチルを油状物として得た。LC/MS = 157 [M+1]。

## 【0208】

段階B：5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸ナトリウム

5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸エチル(2.3 g、14.8 mmol)および $\text{NaOH}$ (0.59 g、14.8 mmol)のMeOH(10 mL)および水(0.5 mL)中混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、そうして得られた残留物をジエチルエーテル(30 mL)で洗浄し、真空乾燥して、5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸ナトリウムを固体として得た。LC/MS = 128 [M+1]。

## 【0209】

段階C：5-メチルオキサゾール

5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸ナトリウム(2.4 g、16.1 mmol)、 $\text{Cu}_2\text{O}$ (0.230 g、1.6 mmol)および硫酸キノロン(2.2 g、9.7 mmol)のキノリン(2 mL)中混合物を200で1時間攪拌した。生成物を150で蒸留して、5-メチルオキサゾールを液体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) 7.75(s, 1 H)、6.75(s, 1 H)。

## 【0210】

段階D：3-アミノ-6-メチル-5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボン酸

予備乾燥した100 mL三頸フラスコに、5-メチルオキサゾール(200 mg、2.407 mmol)のTHF(20 mL)中混合物を加えた。混合物を-78で15分間攪拌し、n-BuLi(1.16 mL、2.89 mmol)を滴下した。混合物を-78で1時間攪拌した。THF(6 mL)中のZnCl<sub>2</sub>(656 mg、4.81 mmol)を加え、混合物を-78で10分間攪拌した。混合物を昇温させて室温とし、1時間攪拌してから、Xphos第2世代プレ触媒(23 mg、0.29 mmol)および3-アミノ-5-クロロ-6-メチルピラジン-2-カルボン酸エチル(42 mg、1.9 mol)を加えた。混合物を-78で10分間攪拌した。混合物を昇温させて室温とし、1時間攪拌してから、Xphos第2世代プレ触媒(23 mg、0.29 mmol)および3-アミノ-5-クロロ-6-メチルピラジン-2-カルボン酸エチル(42 mg、1.9 mol)を加えた。

10

20

30

40

50

m o l ) を加えた。混合物を N<sub>2</sub> 下に 85° で 20 時間攪拌した。有機溶媒を減圧下に留去した。1 M HCl 水溶液 (120 mL) を加え、水層をジクロロメタンで抽出した (120 mL で 5 回)。有機層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を Biotage Isolera One (アセトニトリル / 水 (0.05% TFA)) で精製して、3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸を固体として得た。LC/MS = 235 [M + 1]。

#### 【0211】

段階 E : 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル) - N - ((3 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (Ex - 375)

10

実施例化合物 Ex - 375 を、実施例化合物 Ex - 374 の製造について従った同じ手順を用いて、中間体 I - ES14-A および 2 - メチルアミン - 3 - メチル - ピペリジンから製造した。Ex - 375 を、LC/MS およびプロトン NMR によって特性決定した。LC/MS = 339 [M + 1]。生成物を、プロトン NMR によって特性決定した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9.37 (s, 1H)、8.48 (d, 1H)、7.56 (d, 1H)、7.24 - 7.21 (m, 1H)、7.00 (s, 1H)、4.74 (d, 2H)、2.86 (s, 3H)、2.47 (s, 3H)、2.43 (s, 3H)。

#### 【0212】

実施例化合物 Ex - 376 A、Ex - 376 B、Ex - 376 C および Ex - 376 D の製造

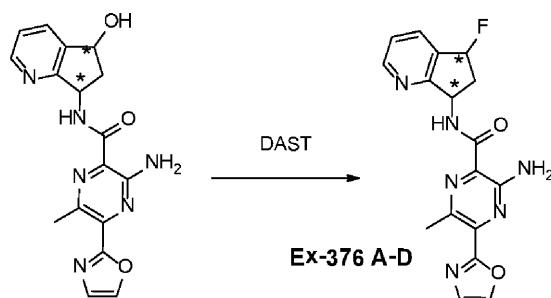
20

実施例化合物 Ex - 376 A から Ex - 376 D、すなわち 3 - アミノ - N - (5 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロ펜タ [b] ピリジン - 7 - イル) - 6 - メチル - 5 - (オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミドの各種異性体を、図式 ES - 15 に従って製造した。

#### 【0213】

図式 ES - 15

#### 【化48】



#### 【0214】

3 - アミノ - N - (5 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロpentta [b] ピリジン - 7 - イル) - 6 - メチル - 5 - (オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミドの製造

30

3 - アミノ - N - (5 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロpentta [b] ピリジン - 7 - イル) - 6 - メチル - 5 - (オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミドを、図式 ES - 14 に従って製造した中間体 I - ES - 14 - A、および 7 - アミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロpentta [b] ピリジン - 5 - オールから上記段階 E における手順に従って製造した。

#### 【0215】

そして製造された 3 - アミノ - N - (5 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロpentta [b] ピリジン - 7 - イル) - 6 - メチル - 5 - (オキサゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (230 mg, 0.65 mmol) を脱水 DCM (15 m

40

50

L)に溶かし、溶液を冷却して-10とした。DAST(0.11mL、0.85mmol)を加えた。混合物を-10で20分間攪拌した。飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液を加えて反応停止した。生成物を酢酸エチルで抽出した(50mLで3回)。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶液を濾過し、濃縮し、粗残留物を10から70%勾配EtOAc/ヘキサンで溶離を行う50g-プレパックシリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、2対のジアステレオマーを得た。

## 【0216】

先に溶出するジアステレオマー対をさらに、キラルSFC(AS-Hカラム、15%メタノール(0.1%DFA)/CO<sub>2</sub>)によって分離して、異性体Ex-376A(先に溶出):LCMS:355[M+1]、および異性体Ex-376B(後で溶出):LCMS:355[M+1]を得た。  
10

## 【0217】

後で溶出するジアステレオマー対をさらに、キラルSFC(OJ-Hカラム、20%メタノール/CO<sub>2</sub>)によって分離して、異性体Ex-376C(先に溶出):LCMS:355[M+1]、および異性体Ex-376D(後で溶出):LCMS:355[M+1]を得た。

## 【0218】

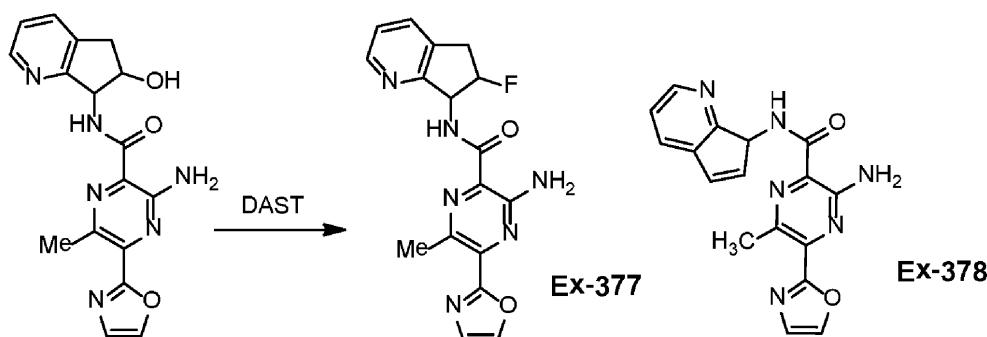
実施例化合物Ex-377およびEx-378の製造

実施例化合物Ex-377、3-アミノ-N-(6-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロ펜タ[b]ピリジン-7-イル)-6-メチル-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドおよびEx-378、3-アミノ-N-(7H-シクロ펜タ[b]ピリジン-7-イル)-6-メチル-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドを、図式ES-16に従って製造した。  
20

## 【0219】

図式ES-16

## 【化49】



## 【0220】

従って、3-アミノ-N-(5-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)-6-メチル-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミドを、図式ES-15に記載の手順に従って製造した。DAST(0.030mL、0.227mmol)を、3-アミノ-N-(6-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)-6-メチル-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(0.040g、0.114mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4.0mL)中溶液に-78で滴下し、次に1時間攪拌し、昇温させて環境温度とし、環境温度でさらに2時間攪拌を続けた。反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2mL)で処理した。有機層を分離し、水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮し、ISCOおよび0%から15%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いるシリカゲルカラムで精製して、固体としてのフッ素化生成物Ex-377(LC/MS=355[M+1])、および固体としての脱離生成物Ex-378(LC/MS=335[M+1])を得た。  
30  
40  
50

## 【0221】

図式 E S - 1 から E S - 16 の方法および適切なカルボキシレートおよびアミン前駆体化合物を用い、表 I V の化合物を製造した。表中で示されている場合、存在するエナンチオマー型をキラル H P L C を介して分離した。いずれの場合でも、絶対立体化学は決定しなかった。表 I V で確認されている場合、絶対立体化学を、超臨界 C O<sub>2</sub> - クロマトグラフィー ( S C F クロマトグラフィー) を用いて決定した。分離した異性体には、カラムからの溶出順で、「第 1」、「第 2」等と表 1 で標識している。次の条件を用いた（実施例を識別する欄で表 I V において「条件 9」または「条件 10」と記述）。

## 【0222】

条件 9 : S C F / C O<sub>2</sub> と 15 % メタノール ( 1 % D E A ) で動作する A S - H カラム 10  
;

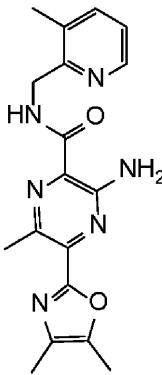
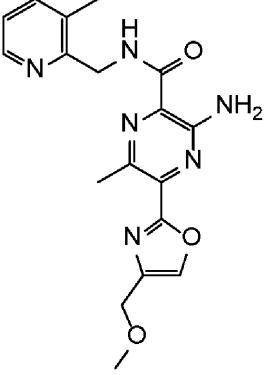
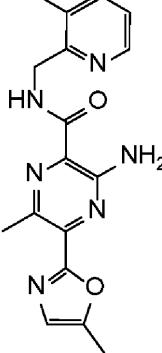
条件 10 : S C F / C O<sub>2</sub> と 20 % メタノールで動作する O J - H カラム。

## 【0223】

表 I V

## 【表 4】

実施例番号	構造	IUPAC名	[M+H] <sup>+</sup>	
Ex-379		3-アミノ-6-メチル-N-[ (3-メチル ヒリジン-2-イル)メチル]-5-[4- (トリフルオロメチル)-1,3-オキサゾール -2-イル]ヒドラジン-2-カルボキサミド	393	20
Ex-380		3-アミノ-6-メチル-5-(4-メチル-1,3- -オキサゾール-2-イル)-N-[ (3-メチル ヒリジン-2-イル)メチル]ヒドラジン-2- -カルボキサミド	339	30

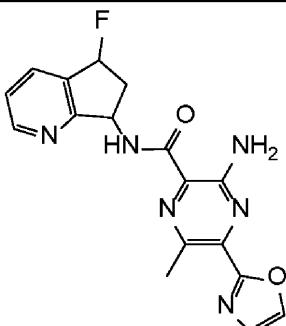
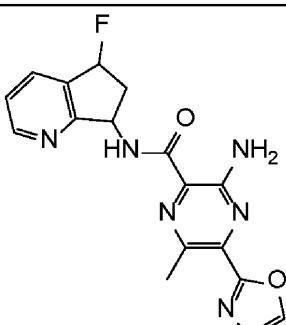
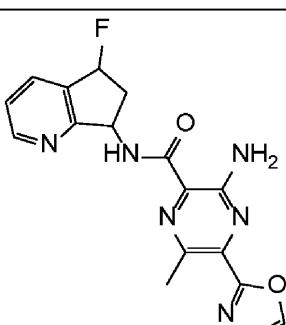
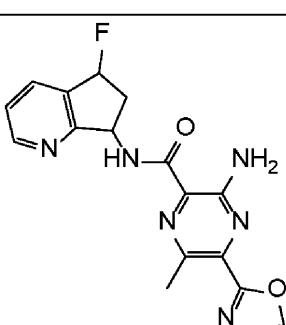
実施例番号	構造	IUPAC名	[M+H] <sup>+</sup>
Ex-381		3-アミノ-5-(4,5-ジメチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-6-メチル-N-[3-(3-メチルビニルジメチル)メチル]ヒドラジン-2-カルボキサミド	353
Ex-382		3-アミノ-5-[4-(メキシメチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-6-メチル-N-[3-(3-メチルビニルジメチル)メチル]ヒドラジン-2-カルボキサミド	369
Ex-383		3-アミノ-6-メチル-5-(5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-[3-(3-メチルビニルジメチル)メチル]ヒドラジン-2-カルボキサミド	339

10

20

30

実施例番号	構造	IUPAC名	[M+H] <sup>+</sup>
Ex-384		3-アミノ-6-メチル-N-[3-(3-メチルピリジン-2-イル)メチル]-5-[5-(トリフルオロメチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]ピラジン-2-カルボキサミド	393
Ex-385		3-アミノ-6-シアノ-5-(1H-ピラジン-1-イル)-N-(キノリン-8-イルメチル)ピラジン-2-カルボキサミド	371
Ex-386		3-アミノ-6-シアノ-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-N-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピラジン-2-カルボキサミド	390
Ex-387		3-アミノ-6-(シフルオロメチル)-5-(4-メチル-1H-ピラジン-1-イル)-N-(キノリン-8-イルメチル)ピラジン-2-カルボキサミド	410
Ex-388		3-アミノ-6-(ヒドロキシメチル)-N-(キノリン-8-イルメチル)-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	377

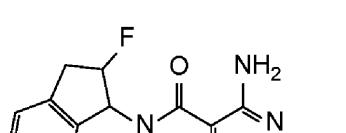
実施例番号	構造	IUPAC名	[M+H] <sup>+</sup>
Ex-389A 条件9 第1		3-アミノ-N-(5-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	355
Ex-389B 条件9 第2		3-アミノ-N-(5-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	355
Ex-389C 条件10 第1		3-アミノ-N-(5-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	355
Ex-389D 条件10 第2		3-アミノ-N-(5-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	355

10

20

30

40

実施例 番号	構造	IUPAC名	[M+H] <sup>+</sup>
Ex-393	 <p>The structure shows a 6-fluoro-6,7-dihydro-5H-spiro[4H-1,3-oxazepine]-5-yl group attached to a carbonyl carbon. This carbon is also bonded to an amino group (NH<sub>2</sub>), a 6-methyl-5-(1,3-oxazolidin-2-yl)-2-pyridylmethyl group, and a hydrogen atom.</p>	3-アミノ-N-(6-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-スピロ[4H-1,3-オキサペニンタ[b]ピリジン-7-イル)-6-メチル-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	355

【 0 2 2 4 】

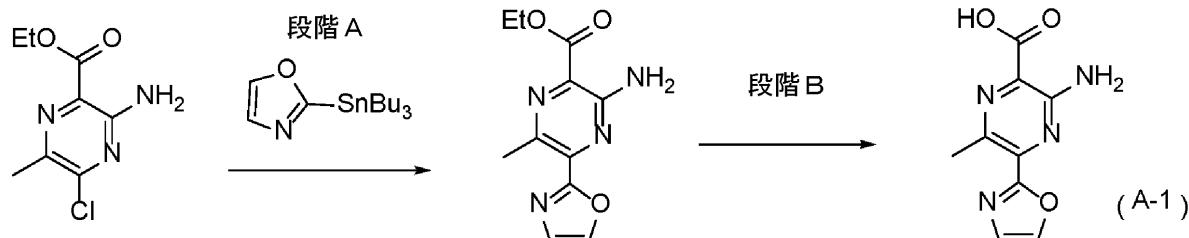
下記のセクションでは、本発明の化合物の製造で有用な好適な中間体化合物の製造を示す例を提供する。下記の記述は完全な列記ではなく、単に好適な中間体を提供する手段であることは明らかであろう。本明細書で提供の方法に加えて、好適な中間体は公知の手段を適用することで提供可能でもあり、または市販されている可能性もあることは明らかであろう。

[ 0 2 2 5 ]

3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボン酸  
( 中間体 A - 1 )

## 図式 1

【化 5 0】



[ 0 2 2 6 ]

段階 A : エチル 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキシレート

マイクロ波バイアルに、エチル3-アミノ-5-クロロ-6-メチルピラジン-2-カルボキシレート(0.33g、1.5mmol)、テトラキス(0.18g、0.15mmol)、2-(トリプチルスタンニル)オキサゾール(0.49mL、2.2mmol)を入れ、キャップを施し、排気し、窒素を3回流した。攪拌しながら、ジオキサン(8mL)を加え、さらに3回吹き込んだ(sparged)。混合物を加熱して120として18時間経過させた。濃縮し、勾配DCM/EtOAcで溶離を行うシリカゲル(40gプレパック)でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル3-アミノ-6-メチル-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキシレートを固体として得た。MS: 249(M+1)。その生成物を、プロトンNMRによって特性決定した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>、400MHz) 8.39(s、1H)、7.57(s、1H)、7.35(s、2H)、4.36(t、3H)、2.72(s、3H)、1.32(t、3H)。

【 0 2 2 7 】

段階 B : 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボン酸

エチル 3 - アミノ - 6 - メチル - 5 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキシレート ( 200 mg, 0.81 mmol ) を、水 ( 2.7 mL ) 、テトラヒドロフラン ( 2.7 mL ) 、およびメタノール ( 2.7 mL ) の混合溶媒中に懸濁させた。水酸

化リチウム (82 mg、3.40 mmol) を加えた。混合物を30分間攪拌し、その時点で原料はもはや存在しなかった。混合物を1M HCl溶液で酸性とした。沈殿を濾過によって回収し、真空乾燥機で終夜乾燥させて、3-アミノ-6-メチル-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボン酸を得た。LC/MS = 221 (M+1)。

## 【0228】

3-アミノ-6-クロロ-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボン酸  
(中間体A-2)

中間体A-1についてと同じ手順を用い、3-アミノ-6-クロロ-5-(オキサゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボン酸(中間体A-2)をメチル3-アミノ-5、6-ジクロロ-ピラジン-2-カルボキシレートから製造した。

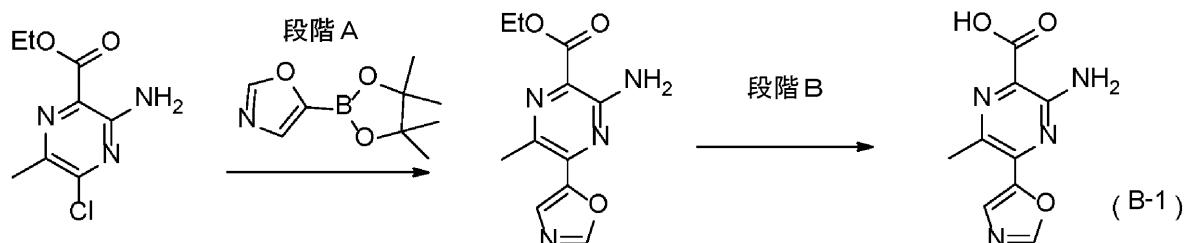
10

## 【0229】

3-アミノ-6-メチル-5-(オキサゾール-5-イル)ピラジン-2-カルボン酸  
(中間体B-1)

図式2

## 【化51】



20

## 【0230】

段階A：エチル3-アミノ-6-メチル-5-(オキサゾール-5-イル)ピラジン-2-カルボキシレート

エチル3-アミノ-5-クロロ-6-メチルピラジン-2-カルボキシレート (0.40 g、1.86 mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)オキサゾール (0.40 g、2.04 mmol)、ビス(トリフエニルホスフィン)パラジウム(I)ジクロライド (0.14 g、0.20 mmol)および炭酸カリウム (0.77 g、5.56 mmol) をフラスコ (100 mL) に入れ、真空・再充填を3回行って空気を窒素に交換した。次に、アセトニトリル (20 mL) および水 (5 mL) をフラスコに加えた。混合物を室温で4時間攪拌し、濃縮し、EtOAcに溶解し、水 (20 mL) で洗浄した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出し (50 mLで2回)。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮し、溶離液としてICSCOおよび0%から65%酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。LC/MS = 249 (M+1)。

30

## 【0231】

段階B：3-アミノ-6-メチル-5-(オキサゾール-5-イル)ピラジン-2-カルボン酸

40

エチル-3-アミノ-6-メチル-5-(オキサゾール-5-イル)ピラジン-2-カルボキシレート (0.32 g、1.29 mmol) および水酸化リチウム (0.15 g、6.45 mmol) のTHF (4 mL) および水 (1 mL) 中混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒をロータリーエバポレータによって除去した。残留物を水 (15 mL) で希釈し、1.0 M HCl水溶液 (6.5 mL) で酸性として、生成物を沈殿させた。その固体を濾過によって回収し、水 (5 mL) で洗浄し、乾燥機で乾燥させて、標題化合物を得た。LC/MS = 221 (M+1)。

## 【0232】

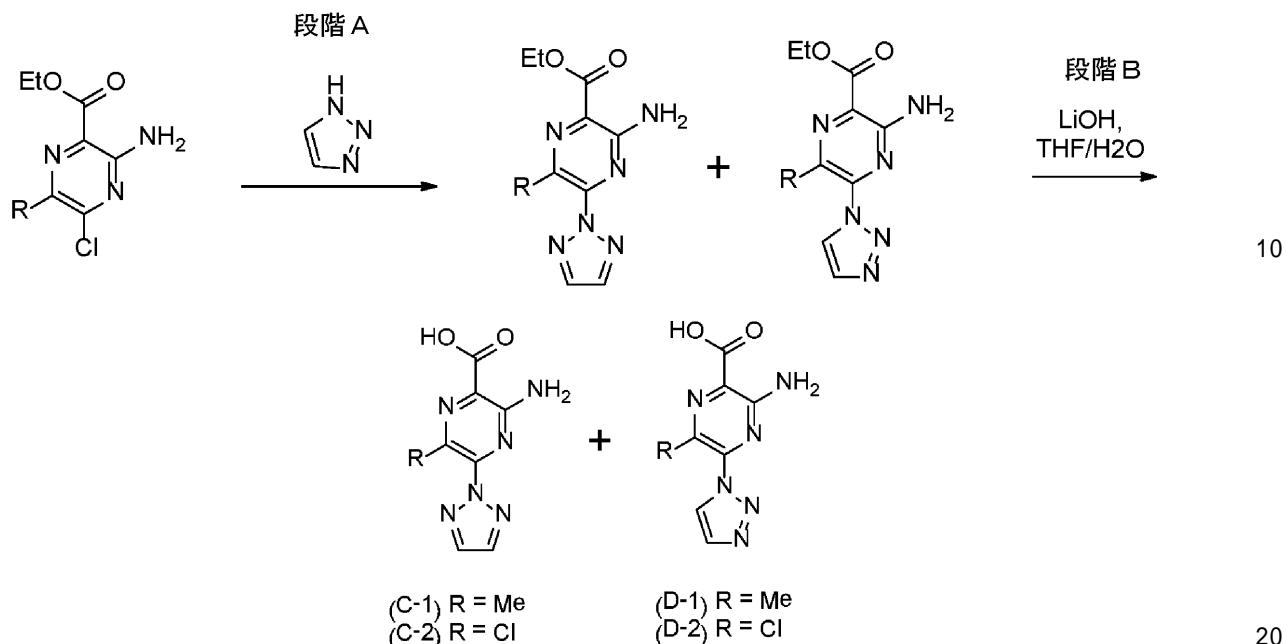
3-アミノ-6-メチル-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボン酸 (C-1) および3-アミノ-6-メチル-5-(1H-1,2,3

50

-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボン酸(D-1)

図式3

【化52】



【0233】

段階A：エチル3-アミノ-6-メチル-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキシレート、およびエチル3-アミノ-6-メチル-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキシレート

エチル3-アミノ-5-クロロ-6-メチルピラジン-2-カルボキシレート(2.2 g、10 mmol)および1,2,3-トリアゾール(1.0 g、15 mmol)を脱水DMF(20 mL)に溶かし、溶液を氷水浴で冷却した。KOH粉末を溶液に加え、氷水浴を外した。得られた混合物を室温で終夜攪拌し、水100 mLに投入した。混合物を室温で30分間攪拌した。沈殿を濾過によって回収し、水で洗浄した。水層をEtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し(3:1、50 mLで3回)、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮した。合わせた生成物を真空乾燥機で乾燥させて、生成物を得た(二つの異性体の混合物)。

【0234】

段階B：3-アミノ-6-メチル-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボン酸および3-アミノ-6-メチル-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボン酸

THF(20 mL)および水(5 mL)の混合溶媒中のメチル3-アミノ-6-メチル-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキシレートおよびメチル-3-アミノ-6-メチル-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボキシレート(1.8 g、3.6 mmol)のエステル混合物を、LiOH(170 mg、7.3 mmol)と室温で2時間攪拌した。水(25 mL)を加えた。HCl溶液(1 N、7.3 mL)を用いて、溶液を酸性とした。沈殿を濾過によって回収し、水で洗浄し、乾燥機で終夜乾燥して生成物を得た(二つの異性体の混合物)。

【0235】

3-アミノ-6-クロロ-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボン酸(C-2)および3-アミノ-6-クロロ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボン酸(D-2)

中間体C-1およびD-1と同じ手順を用いて、3-アミノ-6-クロロ-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピラジン-2-カルボン酸(C-2)および3-

10

20

30

40

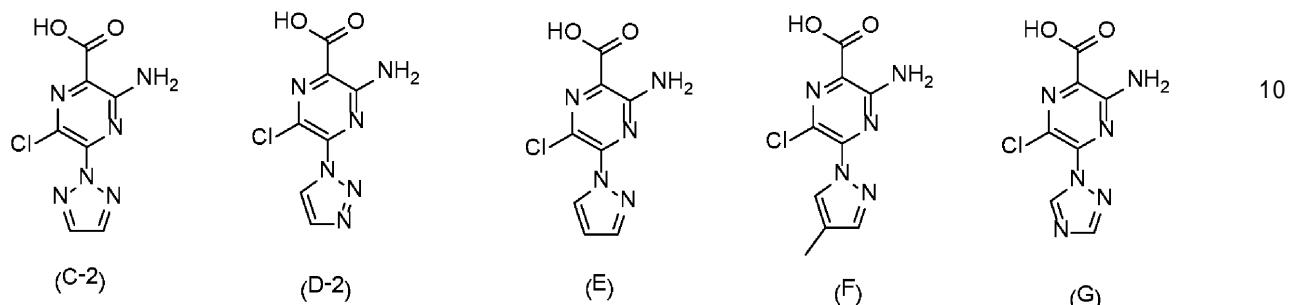
50

-アミノ-6-クロロ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボン酸(D-2)を、メチル-3-アミノ-5,6-ジクロロ-ピラジン-2-カルボキシレートから製造した。

## 【0236】

同じ手順を用い、中間体EからGを、ピラゾール、メチルピラゾール、または1,2,4-トリアゾールを用いて同様に得た。

## 【化53】



## 【0237】

## アミン中間体の合成

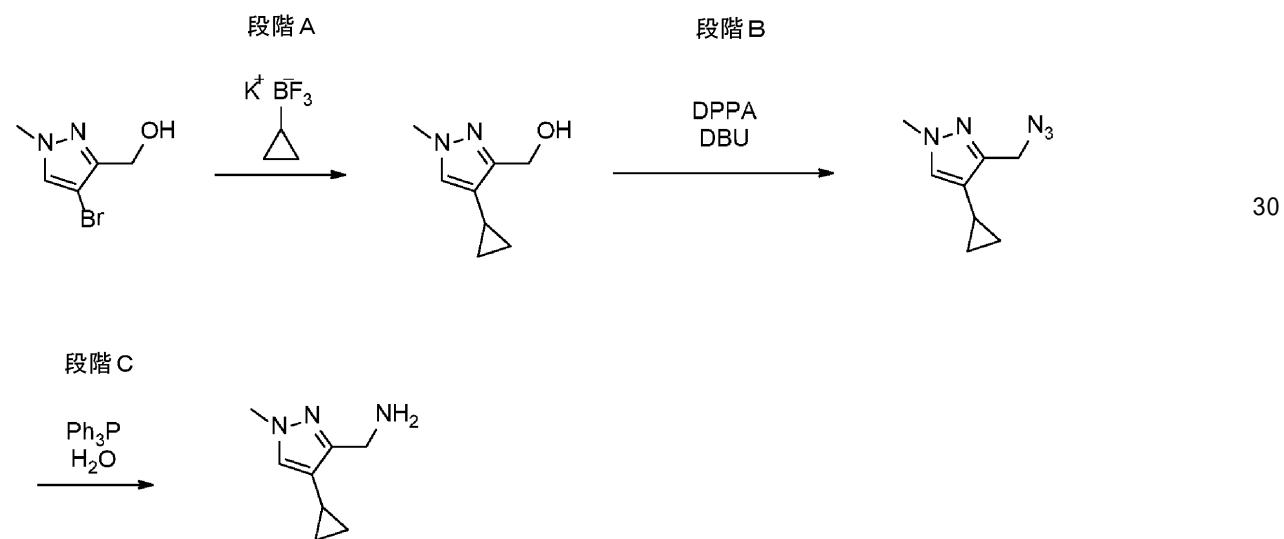
市販されていないアミン中間体(AI)を、下記の手順を用いて合成した。

## 【0238】

AI-1. (4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタンアミン

図式4

## 【化54】



## 【0239】

段階A：(4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール

(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール(900mg、4.71mmol)、カリウムシクロプロピルトリフルオロボレート(1400mg、9.4mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3900mg、28mmol)、および第2世代XPhosプレ触媒(370mg、0.47mmol)を、マイクロ波反応バイアル中で混合した。バイアルにキャップを施し、空気を真空によって除去し、次に窒素を充填し戻した(3回)。トルエン(16mL)および水(4mL)を注射器によって導入した。空気を除去し、窒素を充填し戻した(3回)。混合物を加熱して70として15時間経過させた。混合物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで脱水

40

50

した後、有機層を濃縮し、粗取得物を、0から100%勾配EtOAc/ヘキサンで溶離を行う50gプレパックシリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物を油状物として得た。MS: 153 [M+1]。

## 【0240】

段階B：3-(アジドメチル)-4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾールジフェニルホスホリルアジド(180mg、0.66mmol)およびDBU(0.1mL、0.66mmol)を、(4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール(100mg、0.66mmol)のDCM(1mL)中溶液に加えた。混合物を50℃で5時間攪拌し、室温で終夜攪拌した。混合物をDCMで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、次に5%HCl溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および濃縮した後、粗取得物を、勾配0%から40%EtOAc/ヘキサンで溶離を行う20gプレパックシリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、濃縮後に生成物を油状物として得た。

## 【0241】

段階C：(4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタンアミン

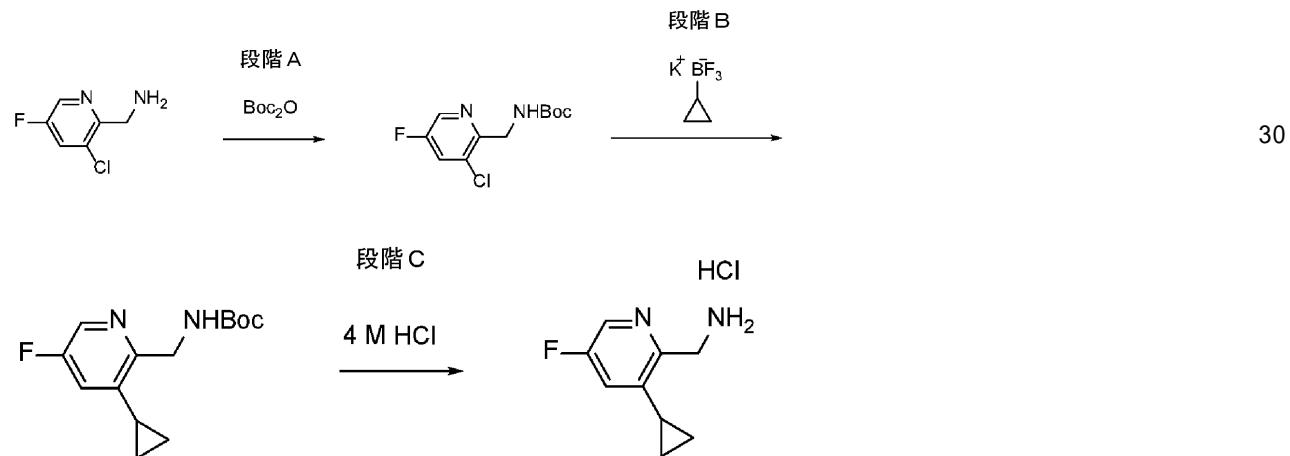
THF(1.5mL)中の3-(アジドメチル)-4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール(95mg、0.54mmol)をPh<sub>3</sub>P(170mg、0.64mmol)と混合した。30分後、水(0.3mL、16mmol)を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を濃縮して乾燥させた。粗混合物を、それ以上処理せずに次の段階で用いた。

## 【0242】

A I - 2 . (3-シクロプロピル-5-フルオロピリジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩

図式5

## 【化55】



## 【0243】

段階A：tert-ブチル((3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)カーバメート

(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メタンアミン(1000mg、6.2mmol)、(Boc)<sub>2</sub>C(1.7mL、7.5mmol)、およびヒューニッヒ塩基(1.3mL、7.5mmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)中で混合し、室温で15時間攪拌した。混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を、0%から50%勾配EtOAc/ヘキサンで溶離を行う50gプレパックシリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物を油状物として得た。

## 【0244】

10

20

30

40

50

段階B : t e r t - プチル( ( 3 - シクロプロピル - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メチル)カーバメート

t e r t - プチル( ( 3 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メチル)カーバメート ( 200 mg、 0.77 mmol ) 、カリウムシクロプロピルトリフルオロボレート ( 180 mg、 1.2 mmol ) 、 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 530 mg、 3.8 mmol ) 、および第2世代 X Phos プレ触媒 ( 60 mg、 0.077 mmol ) を、マイクロ波反応バイアル中で混合した。バイアルにキャップを施し、および空気を真空によって除去し、次に窒素を充填し戻した ( 3 回 ) 。トルエン ( 3.0 mL ) および水 ( 0.7 mL ) を注射器によって導入した。空気を除去し、窒素を充填し戻した ( 3 回 ) 。混合物を加熱して 70 として 15 時間経過させた。混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで脱水した後、溶液を濃縮し、粗取得物を、 0 % から 50 % 勾配 EtOAc / ヘキサンで溶離を行う 50 g プレパックシリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物を油状物として得た。LCMS : 267 [ M + 1 ] 。

【 0245 】

段階C : ( 3 - シクロプロピル - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メタンアミン塩酸塩

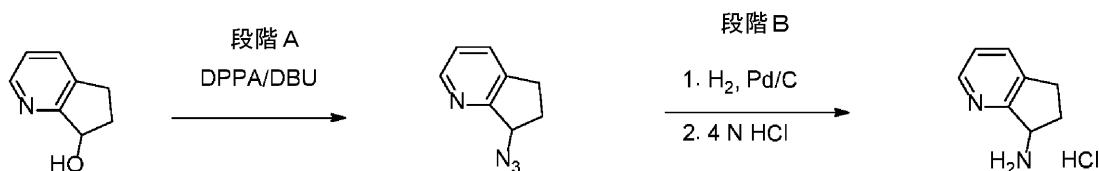
4 M HCl のジオキサン中溶液 ( 5 mL、 20.00 mmol ) 中、 t e r t - プチル( ( 3 - シクロプロピル - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メチル)カーバメート ( 170 mg、 0.64 mmol ) を 25 で 5 時間攪拌した。混合物を濃縮して乾固させて、生成物を HCl 塩として得た。生成物を、それ以上処理せずに次の段階で用いた。

【 0246 】

A I - 3.6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロ펜タ [ b ] ピリジン - 7 - アミン・ 2 H C 1

図式 6

【 化 56 】



【 0247 】

段階A : 7 - アジド - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロpentta [ b ] ピリジン

ジフェニルホスホリルアジド ( 2400 mg、 8.9 mmol ) および DBU ( 1.3 mL、 8.9 mmol ) を、 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロpentta [ b ] ピリジン - 7 - オール ( 1000 mg、 7.4 mmol ) のトルエン ( 12 mL ) 中溶液に加えた。混合物を室温で 3 日間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。粗取得物を、 0 % から 30 % EtOAc / ヘキサンで溶離を行う 50 g - プレパックシリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物を無色油状物として得た。

【 0248 】

段階B : 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロpentta [ b ] ピリジン - 7 - アミン・ 2 H C 1

MeOH ( 30 mL ) 中の 7 - アジド - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロpentta [ b ] ピリジン ( 500 mg、 3.12 mmol ) を HCl ( 4 M デオキサン中溶液、 3 mL、 12 mmol ) および 10 % Pd - C ( 170 mg ) と混合した。混合物を脱気し、風船水素下に室温で終夜攪拌した。混合物を濾過し、溶液を濃縮して乾固させて、生成物の HCl 塩を固体として得た。

【 0249 】

A I - 4.6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロpentta [ b ] ピリジン - 7 - アミン・ 2 H

10

20

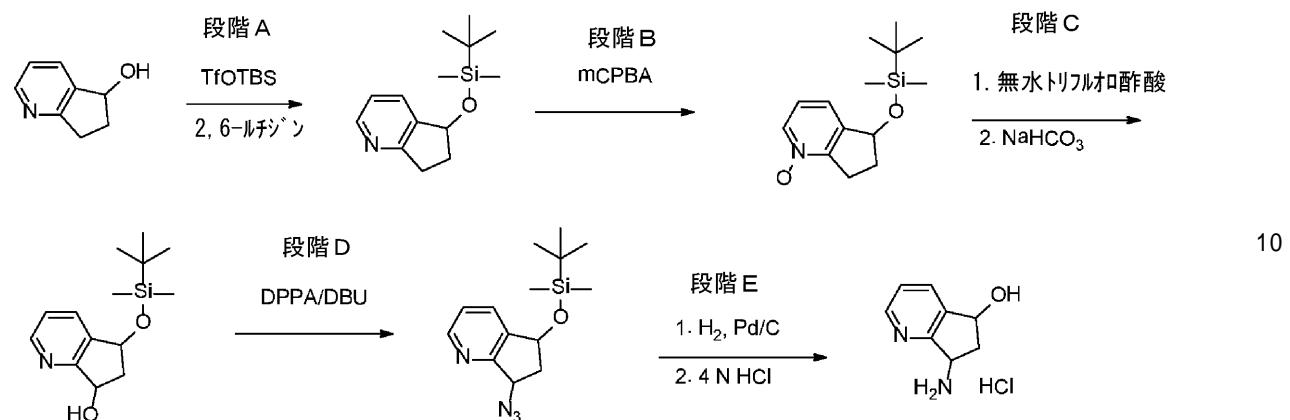
30

40

50

C 1

図式 7  
【化 5 7】



## 【0250】

段階 A : 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン

T H F ( 7 0 m L ) 中の 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 5 - オール ( 2 8 0 0 m g 、 2 1 m m o l ) を、氷水浴で冷却した。2 , 6 - ルチジン ( 3 . 2 m L 、 2 7 . 0 m m o l ) 、次に t e r t - ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート ( 5 . 3 m L 、 2 3 m m o l ) を滴下した。混合物を終夜攪拌しながら、温度をゆっくり上昇させて室温とした。T H F をロータリーエバポレータによって除去した。残留物を酢酸エチルで希釈し、水で2回洗浄して、ほとんどのルチジンを除去し、次にブラインで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した後、粗取得物を、勾配 0 % から 3 0 % E t O A c / ヘキサンで溶離を行う 1 0 0 g サイズのプレパックシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、生成物を無色油状物として得た。

## 【0251】

段階 B : 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン 1 - オキサイド

D C M ( 5 0 m L ) 中の 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン ( 4 4 0 0 m g 、 1 8 m m o l ) を、m C P B A ( 7 5 % 、 4 1 0 0 m g 、 1 8 m m o l ) と混合し、室温で終夜攪拌した。混合物を D C M で希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した後、粗取得物を、最初に 1 0 % から 6 5 % E t O A c / イソヘキサンで、次に 0 % から 8 % M e O H / D C M で溶離を行う 1 0 0 g プレパックシリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、濃縮および終夜真空乾燥した後、生成物を固体として得た。L C M S : 2 6 6 [ M + 1 ] 。

## 【0252】

段階 C : 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - オール

D C M ( 8 0 m L ) 中の 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン 1 - オキサイド ( 4 . 5 g 、 1 7 m m o l ) を、氷水浴で冷却した。D C M ( 1 5 m L ) 中の T F A A ( 7 . 2 m L 、 5 1 m m o l ) を滴下し、終夜攪拌しながら、温度をゆっくり上昇させて室温とした。トルエンを加え、混合物を濃縮して、ほとんどの T F A A および T F A を除去した。残留物を M e O H 5 m L および水 5 m L で希釈した。飽和重炭酸ナトリウム溶液を加えて、p H を 8 に調節した。生成物を、D C M で抽出した ( 1 0 0 m L で 3 回 ) 。合わせた D C M 溶液を無水硫酸ナトリウムで脱水した。濾過し、濃縮した後、粗取得物を 0 % から 5 % M e O H / D

10

20

30

40

50

C Mで溶離を行う 50 g - プレパックシリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、濃縮および終夜真空乾燥した後に、生成物を固体として得た。L C / M S : 266 [M + 1]。

**【0253】**

段階D：7-アジド-5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン

トルエン(30 mL)中の5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール(4.7 g, 18 mmol)を、氷水浴で冷却した。DBU(3.2 mL, 21 mmol)、次にジフェニルホスホリルアジド(5.8 g, 21 mmol)を加えた。混合物を氷水浴で2時間攪拌し、次に50℃で2時間を加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで脱水した後、溶液を濃縮し、粗取得物を、0%から20%勾配EtOAc/ヘキサンで溶離を行う100 g - プレパックシリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物のラセミ混合物を得た。LCMS: 291 [M + 1]。

**【0254】**

段階E：7-アミノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-5-オール塩酸塩

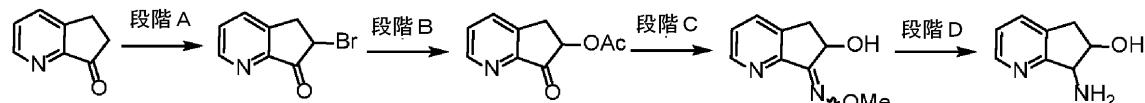
MeOH(50 mL)中の7-アジド-5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン(2.5 g, 8.6 mmol)を、Pd-C, 10%(0.46 g, 0.43 mmol)と混合した。混合物を風船水素下に室温で1時間攪拌した。混合物を濾過した。溶液を4 M HCl/ジオキサン(5.5 mL, 22 mmol)で終夜処理した。混合物を濃縮し、乾燥機によって50℃で2日間真空乾燥して、生成物をHCl塩として得た。LCMS: 151 [M + 1]。

**【0255】**

A I - 5. 7-アミノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6-オール塩酸塩

図式8

**【化58】**



**【0256】**

段階A：6-ブロモ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7(6H)-オン

Br<sub>2</sub>(0.35 mL, 6.76 mmol)を、5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7(6H)-オン(1.00 g, 7.51 mmol)のHBr(3.0 mL, 55.20 mmol)およびAcOH(7 mL)中溶液に10℃で滴下し、次に室温で1時間攪拌した。沈殿を濾過し、酢酸で洗浄した。固体をEtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1:2)に溶解し、得られた溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で中和した。有機層を分離し、水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc(2:1)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、分離し、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮し、真空乾燥して、標題化合物を固体として得た。LC/MS = 213 [M + 1]。

**【0257】**

段階B：7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6-イノニアセテート

酢酸カリウム(0.42 g, 4.24 mmol)および6-ブロモ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7(6H)-オン(0.45 g, 2.12 mmol)のCH<sub>3</sub>CN(15 mL)中混合物を室温で24時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、水で洗浄した。有機層を分離し、水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮し、0%から30%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を

用いるシリカゲルカラムで精製して、標題化合物を油状物として得た。L C / M S = 1 9 2 [ M + 1 ]。

**【 0 2 5 8 】**

段階 C : ( E ) / ( Z ) - 6 - ヒドロキシ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン O - メチルオキシム

7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 6 - イルアセテート ( 0 . 2 5 g 、 1 . 3 1 m m o l ) 、 O - メチルオキシム塩酸塩 ( 0 . 2 2 g 、 2 . 6 2 m m o l ) およびヒューニッヒ塩基 ( 0 . 4 6 mL 、 2 . 6 2 m m o l ) の E t O H ( 1 0 mL ) 中混合物を室温で 5 時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗中間体 ( Z ) - 7 - ( メトキシイミノ ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 6 - イルアセテートを得た。残留物を M e O H ( 1 0 . 0 mL ) に取った。次に、 N a 2 C O 3 ( 0 . 5 5 g 、 5 . 2 3 m m o l ) および H 2 O ( 0 . 2 5 mL ) を加え、次に室温で 4 時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物を C H 2 C l 2 に溶解し、ブラインで洗浄した。有機層を M g S O 4 で脱水し、濾過し、濃縮し、0 % から 7 0 % E t O A c / C H 2 C l 2 を用いるシリカゲルカラムで精製して、標題化合物を固体として得た。L C / M S = 1 7 9 [ M + 1 ]。

**【 0 2 5 9 】**

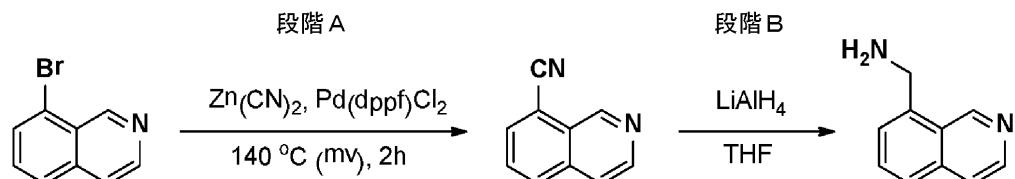
段階 D : 7 - アミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 6 - オール塩酸塩

T H F 中の B H 3 · T H F ( 2 . 1 9 mL 、 2 . 1 9 m m o l ) を ( E ) / ( Z ) - 6 - ヒドロキシ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン O - メチルオキシム ( 0 . 1 3 g 、 0 . 7 3 m m o l ) の T H F ( 5 mL ) 中溶液に室温で滴下し、次に 3 時間還流させた。冷却後、水 ( 0 . 5 mL ) を注意深く加え、次に 2 0 % K O H 水溶液 ( 2 mL ) を加え、 7 0 ° で 4 時間加熱した。次に、反応混合物を冷却して 0 ° とし、それに B O C 無水物 ( 0 . 3 4 mL 、 1 . 4 6 m m o l ) を加え、次に室温で 3 時間攪拌し、D C M で希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を分離し、水層を D C M で抽出した。合わせた有機層を M g S O 4 で脱水し、濾過し、濃縮し、0 % から 8 0 % E t O A c / D C M を用いるシリカゲルカラムで精製を行って、 t e r t - ブチル ( 6 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イル ) カーバメートを得た。次に、この中間体を D C M に溶かし、 4 N H C l / ジオキサン 1 mL で処理し、次に室温で 3 時間攪拌した。溶媒を除去し、真空乾燥して、標題化合物を固体として得た。L C / M S = 1 5 1 [ M + 1 ]。

**【 0 2 6 0 】**

A I - 9 . イソキノリン - 8 - イルメタンアミン

図式 1 2  
【 化 5 9 】



**【 0 2 6 1 】**

段階 A : イソキノリン - 8 - カルボニトリル

キャップを施したマイクロ波反応バイアル中、8 - プロモイソキノリン ( 4 4 0 m g 、 2 . 1 4 m m o l ) 、 Z n ( C N ) 2 ( 5 0 0 m g 、 4 . 2 7 m m o l ) および P d ( d p p a ) C l 2 ( 7 8 4 m g 、 1 . 0 7 m m o l ) および D M F ( 5 mL ) の混合物を 1 4 0 ° で 5 時間加熱した。反応混合物をセライトで濾過し、水 ( 2 0 mL ) で洗浄し、 E t O A c で抽出した ( 2 0 mL で 3 回 )。合わせた有機層をブライン ( 1 0 mL ) で洗浄し、 N a 2 S O 4 で脱水し、濃縮して残留物を得て、それを E t O A c / ヘキサン ( 2 / 50

1) を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して、イソキノリン-8-カルボニトリルを固体として得た。LC/MS = 155 [M + 1]。

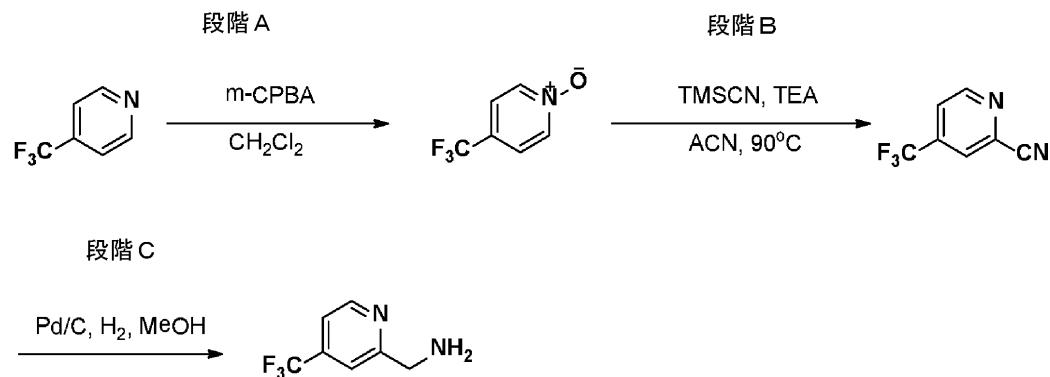
[ 0 2 6 2 ]

## 段階 B : イソキノリン - 8 - イルメタンアミン

イソキノリン-8-カルボニトリル(210mg、1.36mmol)の脱水THF(10mL)中溶液を、LiAlH<sub>4</sub>(103mg、2.72mmol)の脱水THF(5mL)中スラリーに窒素雰囲気下に0℃で滴下した。添加完了したら、冷却浴を外し、混合物を環境温度で2時間攪拌した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>・10H<sub>2</sub>O(0.5g)で反応停止し、濾過した。濾液を濃縮してイソキノリン-8-イルメタンアミンを油状物として得て、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。LC/MS = 159 [M+1]。

[ 0 2 6 3 ]

A I - 10 . ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) メタンアミン  
【化 60】



【 0 2 6 4 】

段階 A : 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン 1 - オキサイド

4 - (トリフルオロメチル)ピリジン (1.0 g、6.8 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 中溶液に 3 - クロロ過安息香酸 (3.5 g、20.4 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を、2 N NaOH で、pH が 8 となるまで塩基性とした。混合物を飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 (40 mL) で洗浄し、次に DCM で抽出した (40 mL で 3 回)。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、次に濃縮して、4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキサイドを固体として得た。LC / MS = 164 [M + 1]。

( 0 2 6 5 )

段階 B : 4 - (トリフルオロメチル) ピコリノニトリル

4 - (トリフルオロメチル) ピリジン 1 - オキサイド (970 mg、5.91 mmol)、T M S C N (1.5 g、14.78 mmol)、および T E A (3.3 mL、23.64 mmol) のアセトニトリル (15 mL) 中溶液を 90 度終夜攪拌した。冷却して室温とした後、反応混合物を濃縮して粗生成物を得て、それを、5 / 95 から 95 / 5 アセトニトリル / 水 (0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 含有) の勾配で溶離を行う分取 H P L C を用いて精製して、4 - (トリフルオロメチル) ピコリノニトリルを固体として得た。L C / M S = 173 [M + 1]。

( 0 2 6 6 )

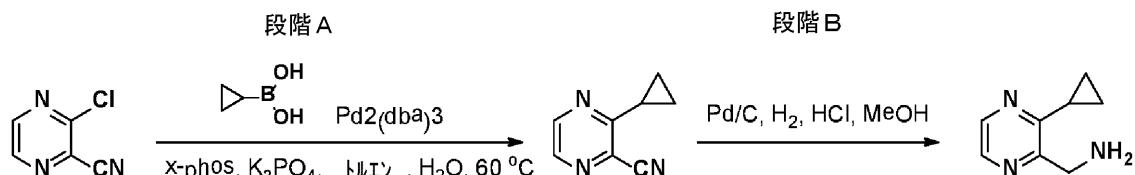
段階C：(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メタンアミン

4-(トリフルオロメチル)ピコリノニトリル(840mg、4.88mmol)および10%Pd/C(168mg、0.16mmol)の混合物を、MeOH(10mL)中、水素(風船)下に環境温度で終夜攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濃縮して、(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メタンアミンを油状物として得た。LC/MS=177[M+1]。

〔 0 2 6 7 〕

A I - 11, 3-シクロプロピルピラジン-2-イル)メタンアミン

## 【化61】



## 【0268】

段階A：3 - シクロプロピルピラジン - 2 - カルボニトリル

封管中、3 - クロロピラジン - 2 - カルボニトリル (556 mg、4 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (688 mg、8 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (732 mg、0.8 mmol)、X - Phos (763 mg、1.6 mmol) およびK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O (3.2 g、12 mmol) のトルエン (10 mL) 中混合物を60 °Cで終夜加熱した。冷却して室温とした後、反応混合物を濾過し、濃縮して粗生成物を得て、それをEtOAc / ヘキサン (1/1) を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、3 - シクロプロピルピラジン - 2 - カルボニトリルを固体として得た。LC/MS = 146 [M + 1]。

## 【0269】

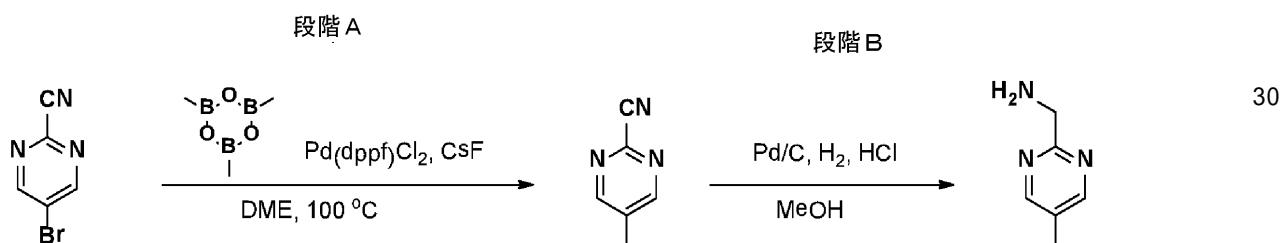
段階B：3 - シクロプロピルピラジン - 2 - イル)メタンアミン

3 - シクロプロピルピラジン - 2 - カルボニトリル (280 mg、1.93 mmol) および10% Pd/C (84 mg、0.08 mmol) の混合物を、水素下にHCl / MeOH (0.1 mL / 5 mL) 中で環境温度にて終夜攪拌した。反応混合物をセライト層で濾過し、濃縮して、(3 - シクロプロピルピラジン - 2 - イル)メタンアミン HCl 塩を油状物として得た。LC/MS = 150 [M + 1]。

## 【0270】

A I - 12 . (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)メタンアミン

## 【化62】



## 【0271】

段階A：5 - メチルピリミジン - 2 - カルボニトリル

封管中、5 - ブロモピリミジン - 2 - カルボニトリル (800 mg、4.37 mmol)、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 (1.1 g、8.74 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (639 mg、0.87 mmol) およびCsF (763 mg、8.74 mmol) およびK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O (3.2 g、12 mmol) のトルエン (10 mL) 中混合物を60 °Cで終夜加熱した。冷却して室温とした後、反応混合物を濾過し、濃縮して粗生成物を得て、それを酢酸エチル / ヘキサン (1/1) を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、3 - シクロプロピルピラジン - 2 - カルボニトリルを固体として得た。LC/MS = 146 [M + 1]。

## 【0272】

段階B：(5 - メチルピリミジン - 2 - イル)メタンアミン

5 - メチルピリミジン - 2 - カルボニトリル (280 mg、2.35 mmol) および10% Pd/C (84 mg、0.08 mmol) の混合物を、水素 (風船) 下にHCl / MeOH (0.1 mL / 5 mL) 中、環境温度で終夜攪拌した。反応混合物をセライトで

10

20

30

40

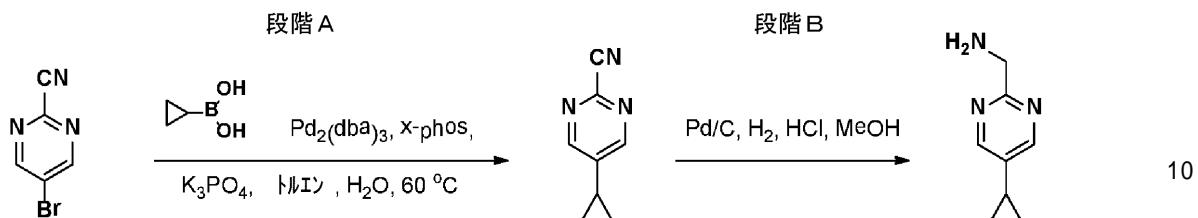
50

濾過し、濃縮して、(5-メチルピリミジン-2-イル)メタンアミンのHCl塩を油状物として得た。LC/MS = 124 [M+1]。

## 【0273】

A I - 13. (5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)メタンアミン

## 【化63】



## 【0274】

段階A：5-シクロプロピルピリミジン-2-カルボニトリル

封管中、5-ブロモピリミジン-2-カルボニトリル(640mg、3.5mmol)、シクロプロピルボロン酸(601mg、7mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(640mg、0.7mmol)、X-Phos(668mg、1.4mmol)およびK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O(2.79g、10.5mmol)のトルエン(10mL)中混合物を、60で終夜加熱した。冷却して室温とした後、反応混合物を濾過し、濃縮して粗生成物を得て、それを酢酸エチル/ヘキサン(1/1)を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-シクロプロピルピリミジン-2-カルボニトリルを固体として得た。LC/MS = 146 [M+1]。

## 【0275】

段階B：(5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)メタンアミン

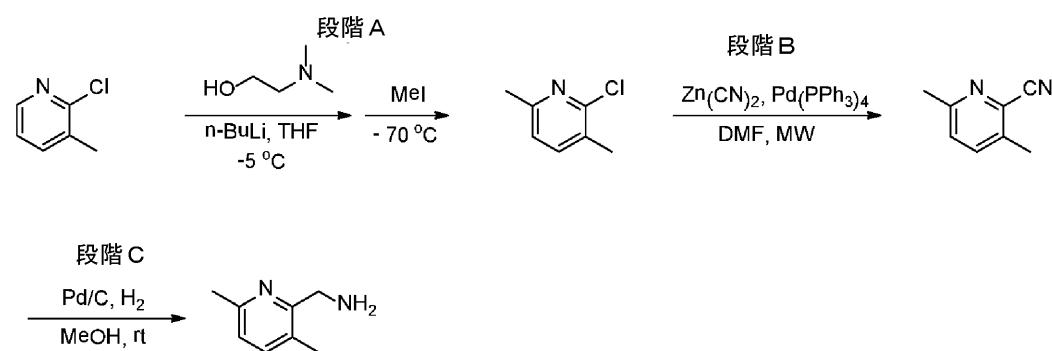
5-シクロプロピルピリミジン-2-カルボニトリル(240mg、1.66mmol)および10%Pd/C(84mg、0.08mmol)の混合物を、水素(風船)下にHCl/MeOH(0.1mL/5mL)中、環境温度で終夜攪拌した。冷却して室温とした後、反応混合物をセライトで濾過し、濃縮して、(5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)メタンアミンのHCl塩を油状物として得た。LC/MS = 150 [M+1]

。

## 【0276】

(3,6-ジメチルピリジン-2-イル)メタンアミン

## 【化64】



## 【0277】

段階A：2-クロロ-3,6-ジメチルピリジン

2-(ジメチルアミノ)エタノール(2.15g、24mmol)のTHF(15mL)中溶液に-5で、n-BuLi(2.5M、25mmol)をゆっくり加え、得られた混合物を-5で30分間攪拌し、次に冷却して-75としてから、2-クロロ-3-メチルピリジン(1.0g、8mmol)のTHF(5mL)中溶液をゆっくり加えた。温度を-70より低く維持しながら、反応液を1.5時間攪拌した。MeI(2mL)

50

、 $32\text{ mmol}$  ) の THF ( 60 mL ) 中溶液を、上記混合物にゆっくり加えた。添加完了したら、冷却浴を外し、反応液を昇温させて 0 度とした。水 ( 60 mL ) を用いて注意深く反応停止し、Et<sub>2</sub>O で抽出した ( 50 mL で 3 回 )。有機層を合わせ、水 ( 30 mL ) およびブライン ( 30 mL ) を用いて洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で脱水し、濃縮して無色油状物 1.0 g ( 収率 88 % )を得て、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。LC / MS = 142 [ M + 1 ]。

#### 【0278】

##### 段階 B : 3 , 6 -ジメチルピコリノニトリル

2 - クロロ - 3 , 6 -ジメチルピリジン ( 320 mg 、  $2.3\text{ mmol}$  ) 、 Pd ( PP<sub>h<sub>3</sub></sub>)<sub>4</sub> ( 810 mg 、  $6.8\text{ mmol}$  ) 、 および Zn ( CN )<sub>2</sub> ( 820 mg 、  $6.8\text{ mmol}$  ) の DMF ( 2 mL ) 中混合物を、マイクロ波リアクターによって 130 度 2 時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、水 ( 5 mL ) を加えた。得られた混合物を、酢酸エチルを用いて抽出した ( 10 mL で 3 回 )。有機分画を合わせ、ブライン ( 5 mL ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を分取 TLC ( ヘキサン / EtOAc = 30 : 1 ) によって精製して、3 , 6 -ジメチルピコリノニトリル ( 200 mg 、 収率 66 % ) を無色油状物として得た。LC / MS = 133 [ M + 1 ]。

#### 【0279】

##### 段階 C : ( 3 , 6 -ジメチルピリジン - 2 - イル ) メタンアミン

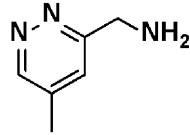
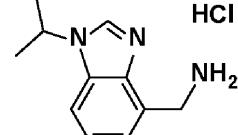
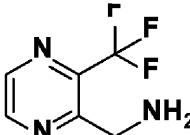
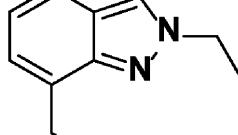
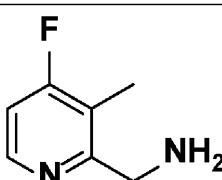
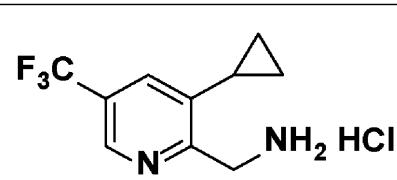
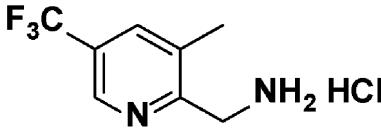
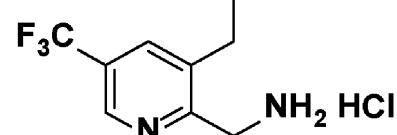
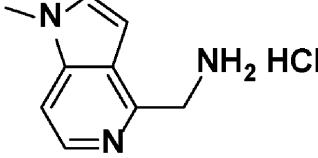
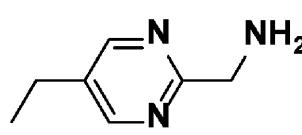
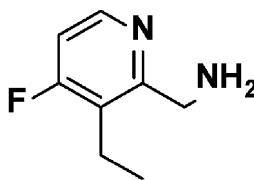
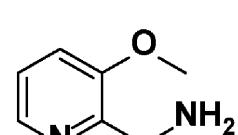
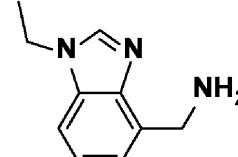
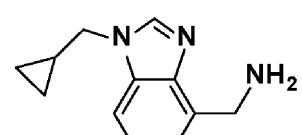
3 , 6 -ジメチルピコリノニトリル ( 120 mg 、  $0.91\text{ mmol}$  ) 、 EtOH ( 8 mL ) 、 HCl ( 0.2 mL ) および 10 % Pd / C ( 12 mg 、  $0.011\text{ mmol}$  ) の混合物を、H<sub>2</sub> 雰囲気 ( 1 気圧で ) 下に室温で 2 時間攪拌した。混合物をシリカゲルの薄層で濾過し、減圧下に溶媒留去して、3 , 6 -ジメチルピリジン - 2 - イル ) メタンアミン ( 140 mg 、 収率 89 % ) を白色固体として得た。LC / MS = 137 [ M + 1 ]。

#### 【0280】

相当するアリールニトリル類、ヘテロアリールニトリル類、またはアリール / ヘテロアリールプロミド / クロライドから、AI - 8 から AI - 14 について記載のものと同様の手順を用いて、下記のアミン中間体 ( AI ) を製造した。

【表 5】

番号	アミン中間体	番号	アミン 中間体
AI-15		AI-32	
AI-16		AI-34	
AI-17		AI-35	
AI-18		AI-36	
AI-19		AI-37	
AI-20		AI-38	
AI-21		AI-39	

番号	アミン中間体	番号	アミン 中間体
AI-22		AI-40	
AI-23		AI-41	
AI-24		AI-42	
AI-25		AI-43	
AI-26		AI-44	
AI-27		AI-45	
AI-28		AI-46	

10

20

30

40

番号	アミン中間体	番号	アミン 中間体
AI-29		AI-47	
AI-30		AI-48	
AI-31		AI-49	

10

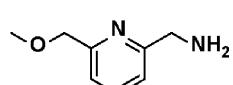
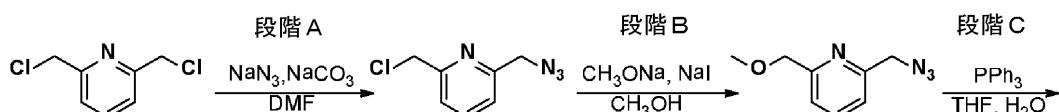
20

## 【0281】

(6-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)メタンアミン

図式13

## 【化65】



30

## 【0282】

段階A：2-(アジドメチル)-6-(クロロメチル)ピリジン

50 mL フラスコに、DMF (5.0 mL) 中、2,6-ビス(クロロメチル)ピリジン (500 mg、2.86 mmol)、アジ化ナトリウム (186 mg、2.86 mmol) および炭酸ナトリウム (606 mg、5.71 mmol) を入れた。得られた混合物を50 °C N<sub>2</sub> 下に終夜加熱した。混合物を濾過し、濾液をブライン (30 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。油状物として得られた2-(アジドメチル)-6-(クロロメチル)ピリジンを、それ以上精製せずに次の段階に用いた。LC / MS = 183 (M + 1)。

40

## 【0283】

段階B：2-(アジドメチル)-6-(メトキシメチル)ピリジン

2-(アジドメチル)-6-(クロロメチル)ピリジン (420 mg、2.13 mmol) のMeOH (5.0 mL) 中溶液に、ナトリウムメタノレート (249 mg、4.6 mmol) およびNaI (35 mg、0.23 mmol) を加えた。反応混合物を50 °C Ar 下に2時間加熱した。冷却後、混合物を水 (10 mL) で反応停止した。MeOH を減圧下に除去し、水系混合物をEtOAcで抽出した (10 mLで3回)。EtOAc 層を合わせ、ブラインで洗浄し、脱水し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取TLCによって精製して、2-(アジドメチル)-6-(メトキシメチル)ピリジン

50

を固体として得た。LC/MS = 179 (M + 1)。

**【0284】**

段階C：(6-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)メタンアミン

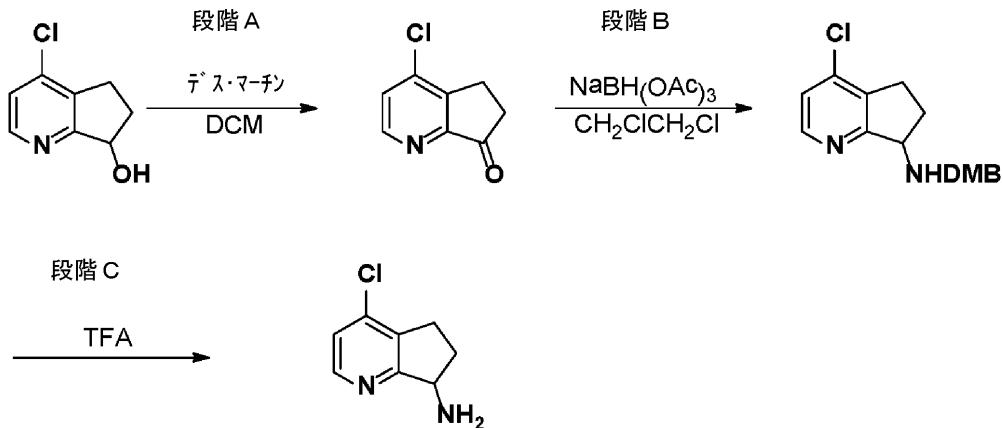
2-(アジドメチル)-6-(メトキシメチル)ピリジン(200mg、1.12mmol)のTHF(3mL)およびH<sub>2</sub>O(0.3mL)中溶液に、トリフェニルホスフィン(591mg、2.25mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を分取TLCによって精製して、(6-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)メタンアミンを油状物として得た。LC/MS = 153 (M + 1)。

**【0285】**

4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロ펜タ[b]ピリジン-7-アミン

図式14

**【化66】**



**【0286】**

段階A：4-クロロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7(6H)-オン

4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール(900mg、5.31mmol)の脱水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中溶液に、デス-マーチンペルヨージナン(4501mg、10.61mmol)を加えた。反応混合物を室温でN<sub>2</sub>雰囲気下に終夜攪拌した。混合物をNaHCO<sub>3</sub>(水溶液)で反応停止し、DCMで抽出した。そして、DCM層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をヘキサン：酢酸エチル=3:1で溶離を行うシリカカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-クロロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7(6H)-オンを固体として得た。LC/MS = 168 [M + 1]。

**【0287】**

段階B：4-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-アミン

4-クロロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7(6H)-オン(200mg、1.193mmol)および2,4-ジメトキシベンジルアミン(399mg、2.387mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中(10mL)の攪拌溶液に、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(1012mg、4.77mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。混合物をNaHCO<sub>3</sub>水溶液で反応停止し、DCMで抽出した。DCM層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮した。粗取得物を分取TLCによって精製して、4-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-アミンを固体として得た。LC/MS = 319 [M + 1]。

**【0288】**

段階C：4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-アミン

10

20

30

40

50

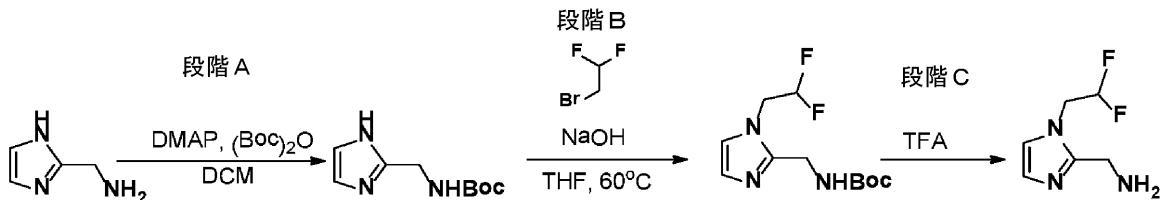
4 - クロロ - N - ( 2 , 4 - ジメトキシベンジル ) - 6 , 7 - デヒドロ - 5 H - シクロペニタ [ b ] ピリジン - 7 - アミン ( 150 mg, 0 . 471 mmol ) を T F A ( 3 mL ) に溶かし、反応混合物を 50 油浴で終夜攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を D C M ( 30 mL ) に溶かし、 N a H C O<sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮して、 4 - クロロ - 6 , 7 - デヒドロ - 5 H - シクロペニタ [ b ] ピリジン - 7 - アミンを固体として得た。 L C / M S = 169 [ M + 1 ] 。

## 【 0289 】

( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メタンアミン  
図式 15

## 【 化 67 】

10



## 【 0290 】

## 段階 A : t e r t - プチル ( 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メチルカーバメート

( 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メタンアミン ( 300 mg, 3 . 1 mmol ) 、 ( B o c )<sub>2</sub> O ( 2020 mg, 9 . 3 mmol ) 、 E t<sub>3</sub> N ( 937 mg, 9 . 3 mmol ) および D M A P ( 76 mg, 0 . 62 mmol ) の D C M ( 20 mL ) 中溶液を 60 で終夜攪拌した。その溶液を水で洗浄し ( 20 mL で 3 回 ) 、有機層を濃縮して、 t e r t - プチル ( 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メチルカーバメートを固体として得た。 L C / M S = 198 [ M + 1 ] 。

20

## 【 0291 】

## 段階 B : t e r t - プチル ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メチルカーバメート

t e r t - プチル ( 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メチルカーバメート ( 220 mg, 1 . 12 mmol ) 、 2 - プロモ - 1 , 1 - ジフルオロエタン ( 487 mg, 3 . 36 mmol ) 、 N a O H ( 134 mg, 3 . 36 mmol ) および N a I ( 84 mg, 0 . 56 mmol ) の T H F ( 20 mL ) 中溶液を 60 で終夜攪拌した。溶液を、 M e C N / H<sub>2</sub>O を用いる分取 H P L C によって精製して、 t e r t - プチル ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メチルカーバメートを固体として得た。 L C / M S = 262 [ M + 1 ] 。

30

## 【 0292 】

## 段階 C : ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メタニアミン

t e r t - プチル ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メチルカーバメート ( 160 mg, 0 . 61 mmol ) の T F A / D C M ( 2 mL / 20 mL ) 中溶液を 0 で 4 時間攪拌した。その溶液を飽和 N a H C O<sub>3</sub> 水溶液で洗浄し ( 20 mL で 3 回 ) 、有機層を濃縮して、 ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メタンアミンを固体として得た。 L C / M S = 162 [ M + 1 ] 。

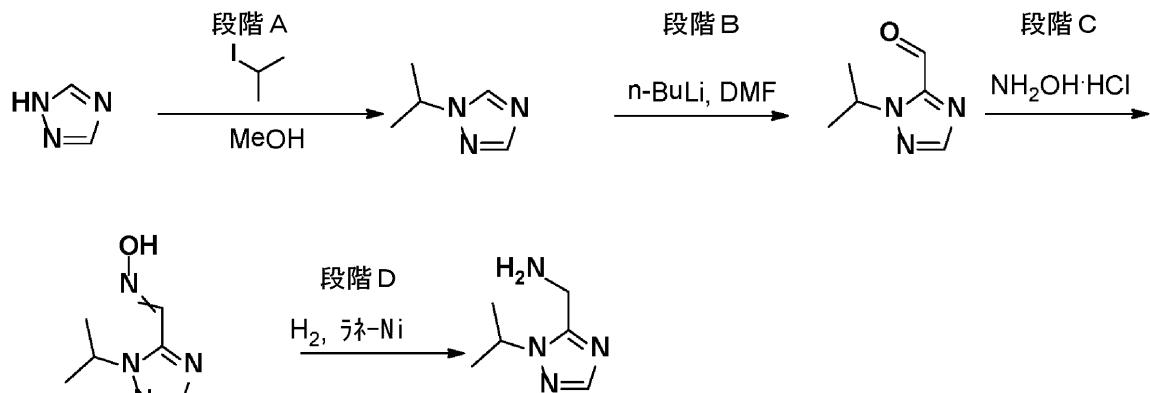
40

## 【 0293 】

( 1 - イソプロピル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル ) メタンアミン

## 図式 16

## 【化68】



## 【0294】

段階A：1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール

1H-1,2,4-トリアゾール(1g、14.48mmol)、2-ヨードプロパン(3.69g、21.72mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.00g、21.72mmol)のMeOH(15mL)中混合物を、60で2時間マイクロ波処理した。混合物を濾液した。濾液を減圧下に溶媒留去し、(DCM/MeOH:50/1)を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾールを無色油状物として得た。LC/MS = 112 [M + 1]。

10

## 【0295】

段階B：1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボアルデヒド

25mL三頸フラスコに、1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール(600mg、5.40mmol)の脱水THF(3mL)中混合物を加えた。混合物を0で10分間攪拌した。n-BuLi(2.59mL、6.48mmol)を加えた。添加後、混合物を0で45分間攪拌した。0で脱水DMF(0.35mL、4.53mmol)を加えた。混合物を昇温させて室温とし、16時間攪拌した。飽和NH<sub>4</sub>Cl(20mL)で反応停止した。水層を酢酸エチルで抽出した(20mLで3回)。有機層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水した。濾過後、有機溶媒を減圧下に留去して、それ以上精製せずに1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボアルデヒドを油状物として得た。LC/MS = 158 [M + H<sub>2</sub>O + H]。

20

## 【0296】

段階C：1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボアルデヒドオキシム

50mL丸底フラスコに、1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボアルデヒド(800mg、5.75mmol)、ヒドロキシリルアミン塩酸塩(799mg、11.50mmol)およびピリジン(1.4g、17.70mmol)のMeOH(15mL)中混合物を加えた。混合物を80で6時間攪拌した。得られた混合物を冷却して室温とした。有機溶媒を減圧下に留去し、残留物を分取TLC(DCM/MeOH:50/1)で精製して、1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボアルデヒドオキシムを油状物として得た。LC/MS = 155 [M + 1]。

30

## 【0297】

段階D：(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メタンアミン

25mL丸底フラスコに、(E)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボアルデヒドオキシム(10mg、0.065mmol)およびラネーニックル(20mg、0.341mmol)のMeOH(10mL)中混合物を加えた。混合物を室温で18時間攪拌した。濾過後、有機溶媒を減圧下に留去して、それ以上精製せずに(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メタンアミンを油状物として得た。LC/MS = 141 [M + 1]。

40

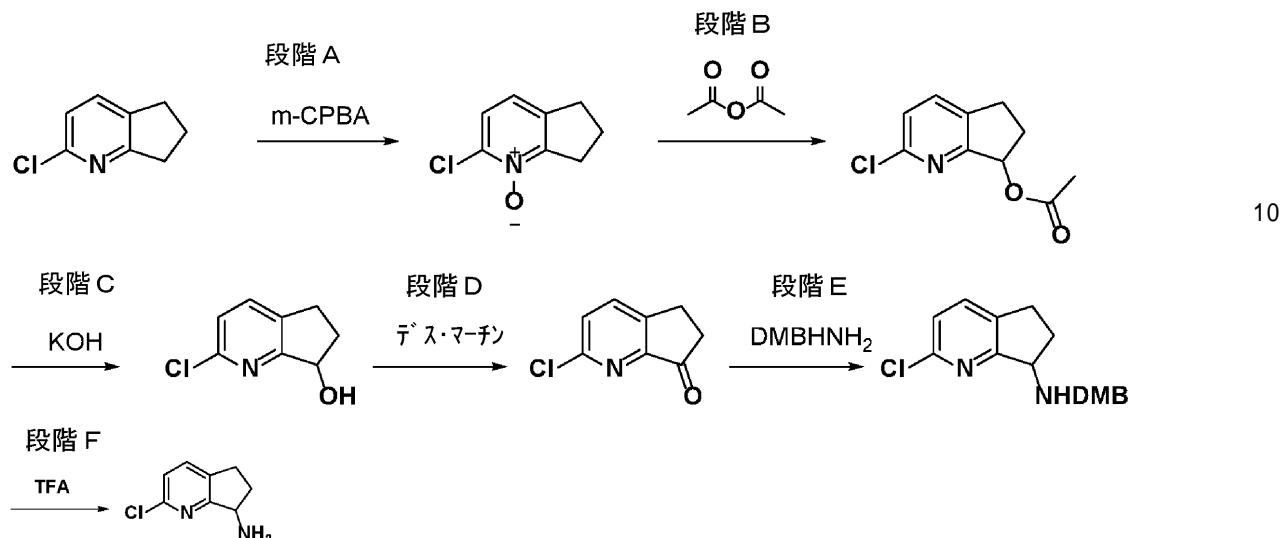
50

## 【0298】

2 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - アミン

図式 17

## 【化69】



## 【0299】

段階 A : 2 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン 1 - オキサイド

20

70% 3 - クロロ過安息香酸 (1.41 g、5.73 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) 中溶液を、2 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロ펜タ [ b ] ピ리ジン (800 mg、5.21 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) 中の攪拌溶液に滴下し、得られた溶液を室温で終夜攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液で反応停止し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層を分離した。次に、水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した (50 mL で 3 回)。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、減圧下に濃縮し、残留物を分取 TLC (ヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 で溶離) によって精製して、2 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン 1 - オキサイドを固体として得た。LC / MS = 170 [M + 1]。

30

## 【0300】

段階 B : 2 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イルアセテート

冷却器を取り付けた丸底フラスコ中、2 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン 1 - オキサイド (200 mg、1.18 mmol) を無水酢酸 (5 mL) に溶かし、110 °C で終夜加熱した。LCMS により原料が消費されていることがわかった。反応混合物を放冷し、溶媒を減圧下に除去した。得られた残留物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mL) に溶解させ、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (60 mL で 2 回) およびブライン (100 mL) の順で洗浄した。無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水した後、溶液を減圧下に除去し、酢酸エチル / ヘキサン (1 : 5) で溶離を行う分取 TLC によって精製して、2 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イルアセテートを油状物として得た。LC / MS = 212 [M + 1]。

40

## 【0301】

段階 C : 2 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - オール

2 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 7 - イルアセテート (190 mg、0.90 mmol) の EtOH (2 mL) 中の攪拌溶液に、KOH (55 mg、0.99 mmol) の EtOH (5 mL) 中溶液を加えた。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、溶媒を減圧下に除去して暗色固体を得て、それを水 30 mL で処理

50

し、ジクロロメタンで抽出した（20 mLで3回）。合わせた有機分画をブライン（飽和、50 mL）で洗浄し、脱水し（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物を、ヘキサン/酢酸エチル（5:1）で溶離を行う分取TLCによって精製して、2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オールを油状物として得た。LC/MS = 170 [M+1]。

## 【0302】

段階D：2-クロロ-5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オーン

デス-マーチンペルヨージナン（725 mg、1.710 mmol）を、2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール（145 mg、0.86 mmol）のDCM（5 mL）中溶液に加えた。その溶液を室温で2時間攪拌し、1 N NaOHで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、デカンテーションで分け、濃縮して、2-クロロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7（6 H）-オーンを固体として得た。LC/MS = 168 [M+1]。

## 【0303】

段階E：2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-アミン

2-クロロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7（6 H）-オーン（125 mg、0.75 mmol）および（2,4-ジメトキシフェニル）メタンアミン（187 mg、1.12 mmol）のDMF（5 mL）中溶液を室温で30分間攪拌した。水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム（632 mg、2.98 mmol）を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。溶液を酢酸エチル（80 mL）で希釈し、ブライン（飽和、50 mLで2回）で洗浄し、脱水し（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、ヘキサン/酢酸エチル（1:2）で溶離を行う分取TLCによって精製して、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-アミンを油状物として得た。LC/MS = 319 [M+1]。

## 【0304】

段階F：2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-アミン

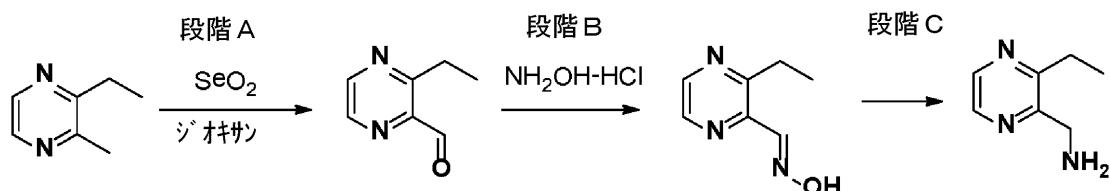
2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-アミン（160 mg、0.50 mmol）のTFA（5 mL）中溶液を50℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を炭酸水素ナトリウム水溶液によって中和し、ジクロロメタンで抽出し（30 mLで3回）、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮して、2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-アミンを油状物として得た。LC/MS = 169 [M+1]。

## 【0305】

（3-エチルピラジン-2-イル）メタンアミン

## 図式18

## 【化70】



## 【0306】

段階A：3-エチルピラジン-2-カルボアルデヒド

2-メチル-3-エチルピラジン（1.0 g、8.19 mmol）、二酸化セレン（1.8 g、16.38 mmol）、および珪藻土（1.8 g）のジオキサン（20 mL）中混合物を終夜還流させた。混合物を放冷して室温とした。固体取得物を、珪藻土での濾過

によって除去した。減圧下に溶媒留去した。粗生成物を水で洗浄し(10mLで3回)、酢酸エチルで抽出し(20mLで3回)、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濃縮した。粗生成物を、精製せずに直接次の段階の反応に用いた。LC/MS = 137 [M + 1]。

### 【0307】

#### 段階B：3-エチルピラジン-2-カルボアルデヒドオキシム

3-エチルピラジン-2-カルボアルデヒド(111mg、0.816mmol)、ヒドロキシリアルアミン塩酸塩(2.5mL、50%)および水(5mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。得られた混合物を水で洗浄し(10mLで3回)、酢酸エチルで抽出し(20mLで3回)、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、溶媒留去した。粗生成物を分取HPLCによって精製して、3-エチルピラジン-2-カルボアルデヒドオキシムを固体として得た。LC/MS = 152 [M + 1]。 10

### 【0308】

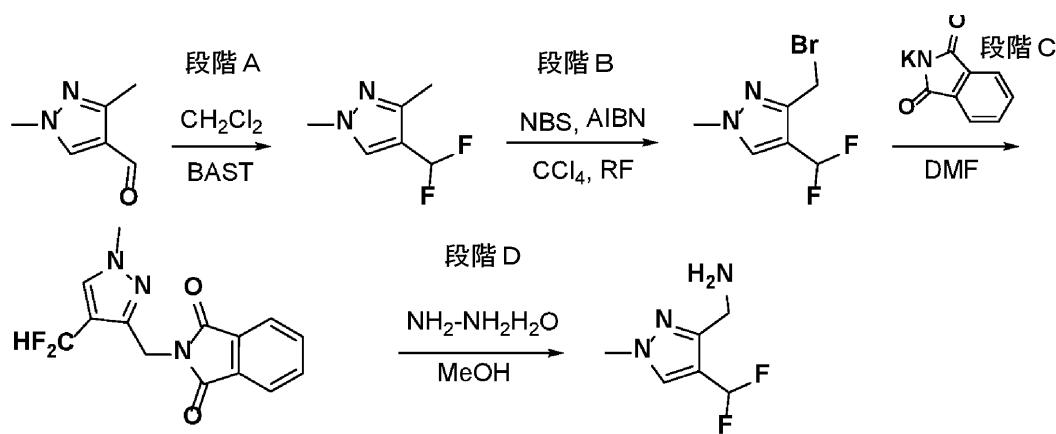
#### 段階C：(3-エチルピラジン-2-イル)メタンアミン

3-エチルピラジン-2-カルボアルデヒドオキシム(103mg、0.69mmol)および10%パラジウム/硫酸バリウム(10mg、1mmol)をエタノール(10mL)と混合し、水素化装置に取り付けた。混合物に、水素を入れた。混合物を室温で2時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を、それ以上精製せずに直接次の段階で用いた。LC/MS = 138 [M + 1]。

### 【0309】

(4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタンアミン 20

### 【化71】



### 【0310】

#### 図式19

#### 段階A：4-(ジフルオロメチル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール

1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド(500mg、4.03mmol)のDCM(6mL)中の攪拌溶液に、0で、ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド(3.71mL、20.14mmol)を加えた。次に、混合物を室温で終夜攪拌した。 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(20mL)によって反応停止し、ジクロロメタンで抽出した(10mLで3回)。合わせた有機分画をブラインで洗浄し(10mLで3回)、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、(MeCN/H<sub>2</sub>O = 2/1)で溶離を行う分取HPLC逆相(C-8)によって精製して、4-(ジフルオロメチル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾールを油状物として得た。LC/MS = 147 [M + 1]。 40

### 【0311】

#### 段階B：3-(プロモメチル)-4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール

4-(ジフルオロメチル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール(300mg、2. 50

0.53 mmol) の  $\text{CCl}_4$  (3 mL) 中溶液に、NBS (475 mg, 2.67 mmol) および AIBN (34 mg, 0.207 mmol) を加えた。混合物を 3 時間還流させた。反応液を冷却して室温とし、濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、粗生成物を固体として得た。粗生成物を、精製せずに直接次の段階で用いた。LC/MS = 225 [M+1]。

### 【0312】

段階 C : 2 - ((4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

3 - (プロモメチル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール (290 mg, 1.289 mmol) およびカリウム 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イド (477 mg, 2.58 mmol) の DMF (2 mL) 中混合物を 80 度で 1 時間攪拌した。混合物を冷却して室温とし、水 (20 mL) を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した (10 mL で 3 回)。合わせた有機分画をブライン (10 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、(ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、2 - ((4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンを固体として得た。LC/MS = 292 [M+1]。

### 【0313】

段階 D : (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタシアミン

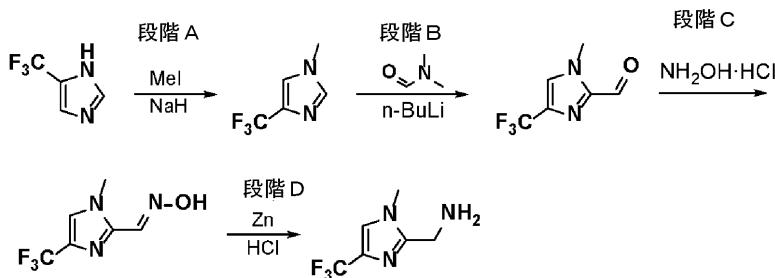
2 - ((4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (89 mg, 0.30 mmol) およびヒドラジン水和物 (42 mg, 0.82 mmol) のメタノール (2 mL) 中混合物を室温で終夜攪拌した。DCM (2 mL) を加え、濾過した。濾液を濃縮し、それ以上精製せずに、直接次の段階で用いた。LC/MS = 162 [M+1]。

### 【0314】

(1 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) メタンアミン

#### 図式 20

#### 【化72】



### 【0315】

段階 A : 1 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール

5 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール (1 g, 6.67 mmol) の脱水 THF (5 mL) 中溶液に、 $\text{N}_2$  保護下に 60 % の  $\text{NaH}$  (399 mg, 9.99 mmol) を加えた。溶液を室温で 1 時間攪拌した。次に、ヨウ化メチル (1.42 g, 9.99 mmol) を加えた。混合物溶液を室温で 3 時間攪拌した。溶媒留去し、混合物に水 (20 mL) を加えた。混合物を DCM で抽出した (20 mL で 3 回)。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  によって脱水し、溶媒留去した。粗生成物を、ヘキサン / 酢酸エチル = 1 : 1 を用いるクロマトグラフィーカラムによって精製して、1 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾールを得た。LC/MS = 165 [M+1]。

### 【0316】

段階 B : 1 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボ

10

20

30

40

50

アルデヒド

*n*-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン中溶液、2 mL、3.2 mmol) を、アルゴン雰囲気下に -78 ℃ で 1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール (440 mg、2.94 mmol) の THF 中溶液 (10 mL) に滴下した。混合物を 30 分間攪拌し、ジメチルホルムアミド (236 mg、3.22) のテトラヒドロフラン溶液 (2 mL) を滴下した。混合物を 0 ℃ で 2 時間攪拌し、反応溶液を氷水 (10 mL) に加え、次に酢酸エチルで抽出した (10 mL で 3 回)。有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、次に無水硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮して、溶媒留去によって粗生成物を得た。LC/MS = 179 [M + 1]。

【0317】

10

段階 C : 1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボアルデヒドオキシム

1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボアルデヒド (400 mg、2.25 mmol)、ヒドロキシリルアミン塩酸塩 (232 mg、3.37 mmol)、ピリジン (266 mg、3.37 mmol)、およびエタノール (20 mL) の混合物を終夜還流させた。混合物を減圧下に濃縮し、残留物をジクロロメタン (50 mL) で洗浄した。有機層を濃縮して、それ以上精製せずに生成物を白色固体として得た。LC/MS = 194 [M + 1]。

【0318】

20

段階 D : (1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミン

(E)-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボアルデヒドオキシム (143 mg 0.74 mmol)、塩酸 (6 M、4 mL) および亜鉛 (721 mg、11.1 mmol) の EtOH (50 mL) 中混合物を 80 ℃ で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して粗生成物を得て、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。LC/MS = 180 [M + 1]。

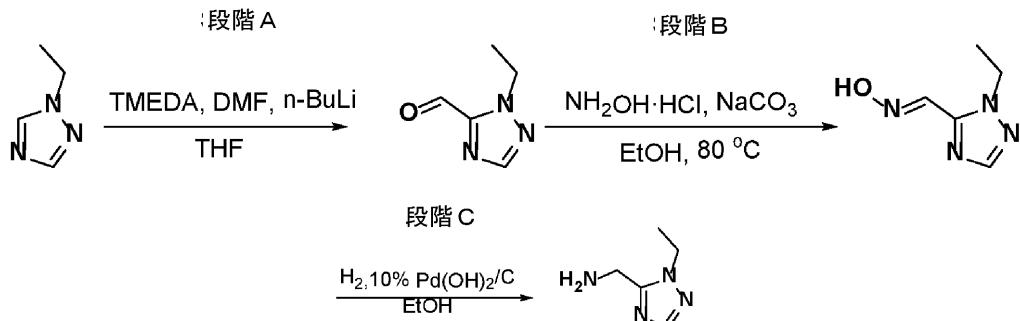
【0319】

(1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メタンアミン

図式 21

【化73】

30



【0320】

40

段階 A : 1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボアルデヒド

1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール (200 mg、2.06 mmol)、TMEDA (0.3 mL) および THF (4 mL) の攪拌溶液に、-78 ℃ でアルゴン雰囲気下に、*n*-ブチルリチウム (0.8 mL、2.5 M ヘキサン中溶液、2.0 mmol) を滴下した。混合物を -78 ℃ で 2 時間攪拌した。-78 ℃ で DMF (0.3 mL) を混合物に加えた。混合物を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。混合物を NH4Cl (水溶液) 溶液 (10 mL) に投入し、DCM で抽出した (15 mL で 2 回)。有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、MgSO4 で脱水した。溶媒を濃縮して、1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボアルデヒドの粗生成物を油状物として得た。L

50

C / M S = 1 4 4 [ M + 1 8 + 1 ]。

**【 0 3 2 1 】**

段階 B : ( E ) - 1 - エチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボアルデヒドオキシム

1 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボアルデヒド ( 1 6 0 m g 、 1 . 2 8 m m o l ) 、 ヒドロキシリルアミン塩酸塩 ( 1 7 7 m g 、 2 . 5 6 m m o l ) および N a H C O 3 ( 1 8 8 m g 、 2 . 5 6 m m o l ) のエタノール ( 1 0 m L ) 中混合物を終夜加熱還流した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物をジクロロメタン ( 5 0 m L ) で洗浄した。有機層を濃縮して、生成物を固体として得た。 L C / M S = 1 4 1 [ M + 1 ]。

10

**【 0 3 2 2 】**

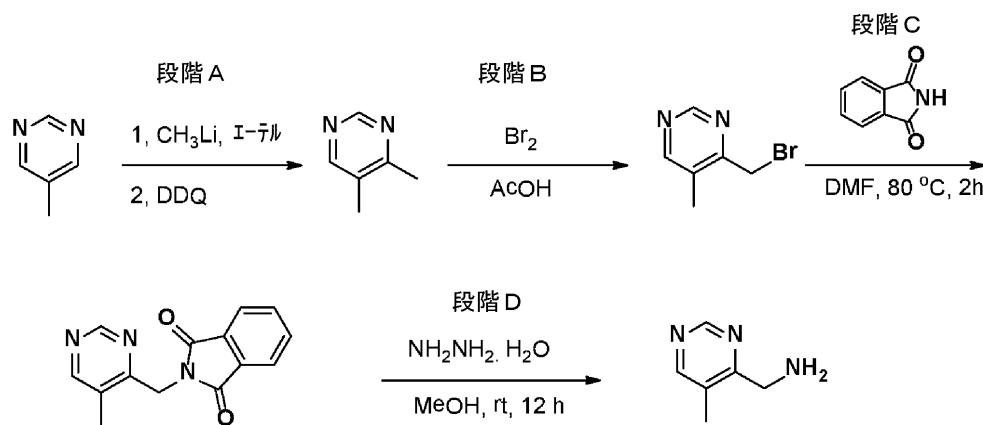
段階 C : ( 1 - エチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル ) メタンアミン  
 ( E ) - 1 - エチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボアルデヒドオキシム ( 1 4 0 m g 、 1 m m o l ) 、 塩酸 ( 6 M 、 4 m L ) および P d ( O H ) 2 / C ( 7 0 m g ) の E t O H ( 3 0 m L ) 中混合物を、 5 0 m L 丸底フラスコに入れた。系の排気および水素充填を 3 回行った。混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を油状物として得た。 L C / M S = 1 2 7 [ M + 1 ]。

**【 0 3 2 3 】**

( 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) メタンアミン

図式 2 2

【 化 7 4 】



**【 0 3 2 4 】**

段階 A : 4 , 5 - ジメチルピリミジン

火炎乾燥した三頸フラスコ ( 1 0 0 m L ) に、メチルリチウム ( 1 . 7 8 m L 、 5 . 3 m m o l ) およびエチルエーテル ( 1 5 m L ) を入れた。5 - メチルピリミジン ( 5 0 0 m g 、 5 . 3 m m o l ) のエチルエーテル ( 1 5 m L ) 中溶液を、窒素下に - 3 0 で滴下した。添加終了したら、反応混合物を昇温させて室温とし、1 時間攪拌し、次に D D Q ( 1 . 2 g 、 5 . 3 m m o l ) のテトラヒドロン ( t e t r a h y d r o n ) ( 5 m L ) 中溶液を滴下した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 0 m L ) で洗浄した。有機分画を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去して、4 , 5 - ジメチルピリミジンを油状物として得た。生成物を直接次の段階で用いた。 L C / M S = 1 0 9 [ M + 1 ]。

30

**【 0 3 2 5 】**

段階 B : 4 - ( プロモメチル ) - 5 - メチルピリミジン

4 , 5 - ジメチルピリミジン ( 5 7 2 m g 、 5 . 3 m m o l ) 、 および臭素 ( 7 6 3 m g 、 4 . 7 7 m m o l ) の酢酸 ( 1 0 m L ) 中溶液を管中に封入し、反応混合物を 2 時間に 5 0 に加熱した。反応混合物をエチルエーテル ( 1 0 0 m L ) で希釈し、飽和炭酸ナトリウム溶液 ( 2 0 0 m L ) で中和した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減

40

50

圧下に溶媒留去して、4-(プロモメチル)-5-メチルピリミジンを油状物として得た。生成物を直接次の段階で用いた。LC/MS = 187 [M+1]。

### 【0326】

段階C : 2 - ((5 - メチルピリミジン - 4 - イル) メチル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

4-(プロモメチル)-5-メチルピリミジン(100mg、0.537mmol)およびカリウム1,3-ジオキソイソインドリン-2-イド(198mg、1.07mmol)のDMF(5mL)中溶液を、2時間で80℃に加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を分取HPLCによって精製して、2-((5-メチルピリミジン-4-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオンを固体として得た。LC/MS = 254 [M+1]。 10

### 【0327】

段階D : (5 - メチルピリミジン - 4 - イル) メタンアミン

メタノール(3mL)中の2-((5-メチルピリミジン-4-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン(150mg、0.592mmol)を、ヒドラジン・1水和物(111mg、1.776mmol)とともに室温で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製して、(5-メチルピリミジン-4-イル)メタンアミンを得た。LC/MS = 124 [M+1]。

### 【0328】

本発明の化合物のA2a活性

シンチレーション近接(Scintillation Proximity)技術を用いて、競合結合アッセイにおいて、ヒトA2a受容体に対する本発明の化合物の結合アフィニティを求めた。そこで、0.5nMのトリチウム型の5-アミノ-7-[2-フェネチル]-2-(フラン-2-イル)-7H-ピラゾロ[4,3-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(トリチウム化合物)およびコムギアグルチニンコーティングしたイットリウムシリケートSPAビーズ100μgも含有する反応混合物中、3000nMから0.15nMの範囲の濃度で本発明の化合物とともに、ヒトA2a受容体を発現するHEK293細胞からの膜0.3μgを攪拌しながら1時間にわたり室温でインキュベートした。次いで、ビーズを1時間、ウェルの底部に沈殿させ、その後、Top Countマイクロプレートリーダーでのシンチレーションカウンティングによって膜結合放射能を測定した。チェン-プルソフ式を用いてKi値を求めた。 30

### 【0329】

A2a活性測定において用いられる材料および方法のまとめ :

材料

ヒト、ラット、イヌまたはサルアデノシン2a受容体を発現するHEK293細胞(Perkin-Emer # R B H A 2 A M 4 0 0 U Aより購入)

公開の方法に従って、MRL Radiochemistryによってトリチル化化合物を社内で製造した。

### 【0330】

コムギアグルチニンコーティングしたイットリウムシリケートSPAビーズ(GE Healthcare # R P N Q 0 0 2 3)。アッセイ緩衝液中で25mg/mLに希釈。 40

### 【0331】

アッセイ緩衝液を社内で調製した：ダルベッコのカルシウムおよびマグネシウム非含有リン酸緩衝食塩水+10mM MgCl<sub>2</sub>

ウシ腸由来のアデノシンデアミナーゼ、10mg/2mL (Roche # 10102105001)。

### 【0332】

DMSO

A2a拮抗薬標準(Tocris Bioscienceからの9-クロロ-1-(2-フラニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]キナゾリン-5-アミン)

化合物希釈

10

20

30

40

50

3 mM 化合物保存液から 100% DMSO 中 8 段階の 1 : 3 連続希釈液を調製。

**【0333】**

化合物 50 nL を 384 ウェルの OptiPlate (Perkin Elmer) に移す。

**【0334】**

代表的には、アッセイで使用した化合物の最終濃度は、3000 nM から 0.152 nM の範囲であった。

**【0335】**

放射性同位体

アッセイ緩衝液中でトリチル化化合物の溶液を 1.25 nM に希釈。これは、2.5 倍溶液である。アッセイ中の最終濃度は 0.5 nM である。二つの小分けサンプル 5 μL をカウントすることによって濃度を計算。10

**【0336】**

膜調製

膜 0.25 μg / ウェルを使用。アッセイ緩衝液中で膜を 9.7 μg / mL に希釈。室温で 15 分間、20 μg / mL アデノシンデアミナーゼ (ADA) で処理して、内因性アデノシンを分解させる。

**【0337】**

膜 - ビーズ混合物

100 μg / ウェルのコムギアグルチニンコーティングしたイットリウムシリケート SPA ビーズを使用。20

**【0338】**

アッセイ前に 30 分間にわたり ADA - 処理膜および SPA ビーズと一緒に混合。

**【0339】**

アッセイアセンブリ

化合物滴定を含有する Perkin-Elmer Optiplate-384 に、トリチル化化合物の 2.5 倍溶液 20 μL および膜 - ビーズ混合物 30 μL を加える。攪拌しながら室温で 1 時間にわたりインキュベートする。

**【0340】**

総結合 (アッセイ緩衝液 + 1% DMSO) および非特異的結合 (CGS15943、1 μM) ウェルを含む。30

**【0341】**

カウンティング

ビーズを 1 時間沈殿させる。

**【0342】**

Top Count でカウンティングする。

**【0343】**

計算

曲線適合プログラム (すなわち、Prism, Activity Base, Chemcart) を使用して、EC50 を求める。チェン - プルソフ式を用いて Ki 値を計算する。40

**【0344】**

$$K_i = EC50 / (1 + (\text{放射性リガンド濃度} / Kd))$$

前出のアッセイ方法を用いて、本明細書中に記載の各種本発明の化合物を用いて次の結果を得た。試験を行った各実施例化合物を次的方式で報告する。実施例番号 : A2a EC50 は nM 単位で報告する。そして、例えば、化合物 Ex-1 が、上述のアッセイを用いて 4.0 nM の EC50 を有することが分かり、したがって「Ex-1 : A2a = 4.0」と報告される。

**【0345】**

$$Ex-1A : A2a = 4.0 ; Ex-1B : A2a = 2.9 ; Ex-3 : A2a = 3.50$$

4 ; Ex - 4 : A2a = 4 . 6 ; Ex - 5 : A2a = 4 . 7 ; Ex - 6 : A2a = 5 . 9  
; Ex - 7 : A2a = 1 . 4 ; Ex - 8 : A2a = 2 . 2 ; Ex - 9 : A2a = 2 . 1 ;  
Ex - 10 : A2a = 1 . 2 ;

## 表I 化合物A2a Ki (nM)

Ex - 5 : A2a Ki = 0 . 1994 ; Ex - 6 : A2a Ki = 0 . 2244 ; Ex - 7A : A2a Ki = 5 . 183 ; Ex - 7B : A2a Ki = 0 . 3873 ; Ex - 9 : A2a Ki = 0 . 6396 ; Ex - 10 : A2a Ki = 0 . 5734 ; Ex - 11 : A2a Ki = 0 . 1247 ; Ex - 12 : A2a Ki = 9 . 825 ; Ex - 13 : A2a Ki = 6 . 059 ; Ex - 14 : A2a Ki = 2 . 119 ; Ex - 15 : A2a Ki = 1 . 255 ; Ex - 16 : A2a Ki = 5 . 143 ; Ex - 17 : A2a Ki = 17 . 3 ; Ex - 18 : A2a Ki = 0 . 1514 ; Ex - 19 : A2a Ki = 2 . 763 ; Ex - 20 : A2a Ki = 0 . 3655 ; Ex - 21 : A2a Ki = 0 . 9344 ; Ex - 22 : A2a Ki = 0 . 9189 ; Ex - 23 : A2a Ki = 0 . 2927 ; Ex - 24 : A2a Ki = 78 . 48 ; Ex - 25 : A2a Ki = 16 . 15 ; Ex - 26 : A2a Ki = 1 . 712 ; Ex - 27 : A2a Ki = 11 . 5 ; Ex - 28 : A2a Ki = 14 . 48 ; Ex - 29 : A2a Ki = 0 . 3361 ; Ex - 30 : A2a Ki = 0 . 3139 ; Ex - 31 : A2a Ki = 0 . 7366 ; Ex - 32 : A2a Ki = 1 . 505 ; Ex - 33 : A2a Ki = 2 . 801 ; Ex - 34 : A2a Ki = 846 . 6 ; Ex - 35 : A2a Ki = 0 . 3959 ; Ex - 36 : A2a Ki = 0 . 4639 ; Ex - 37 : A2a Ki = 7 . 773 ; Ex - 38 : A2a Ki = 2 . 268 ; Ex - 39 : A2a Ki = 33 . 86 ; Ex - 40 : A2a Ki = 14 . 59 ; Ex - 41 : A2a Ki = 0 . 5931 ; Ex - 42 : A2a Ki = 0 . 6718 ; Ex - 43 : A2a Ki = 0 . 1155 ; Ex - 44 : A2a Ki = 0 . 5328 ; Ex - 45 : A2a Ki = 0 . 7352 ; Ex - 46 : A2a Ki = 5 . 59 ; Ex - 47 : A2a Ki = 1 . 802 ; Ex - 48 : A2a Ki = 1 . 007 ; Ex - 49 : A2a Ki = 1 . 265 ; Ex - 50 : A2a Ki = 1 . 247 ; Ex - 51 : A2a Ki = 0 . 7168 ; Ex - 52 : A2a Ki = 4 . 876 ; Ex - 53 : A2a Ki = 26 . 1 ; Ex - 54 : A2a Ki = 1 . 77 ; Ex - 55 : A2a Ki = 3 . 892 ; Ex - 56 : A2a Ki = 21 . 52 ; Ex - 57 : A2a Ki = 1 . 032 ; Ex - 58 : A2a Ki = 4 . 559 ; Ex - 59 : A2a Ki = 14 . 82 ; Ex - 60 : A2a Ki = 9 . 202 ; Ex - 61 : A2a Ki = 2 . 463 ; Ex - 62 : A2a Ki = 0 . 6221 ; Ex - 63 : A2a Ki = 2 . 517 ; Ex - 64 : A2a Ki = 1 . 495 ; Ex - 65 : A2a Ki = 4 . 192 ; Ex - 66 : A2a Ki = 24 . 38 ; Ex - 67 : A2a Ki = 64 . 09 ; Ex - 68 : A2a Ki = 27 . 29 ; Ex - 69 : A2a Ki = 56 . 46 ; Ex - 70 : A2a Ki = 41 . 03 ; Ex - 71 : A2a Ki = 23 . 84 ; Ex - 72 : A2a Ki = 0 . 2868 ; Ex - 73 : A2a Ki = 4 . 639 ; Ex - 74 : A2a Ki = 2 . 271 ; Ex - 75 : A2a Ki = 40 . 37 ; Ex - 76 : A2a Ki = 50 . 14 ; Ex - 77 : A2a Ki = 0 . 8283 ; Ex - 78 : A2a Ki = 5 . 724 ; Ex - 79 : A2a Ki = 0 . 3395 ; Ex - 80 : A2a Ki = 1 . 588 ; Ex - 81 : A2a Ki = 2 . 802 ; Ex - 82A : A2a Ki = 2 . 48 ; Ex - 82B : A2a Ki = 43 . 5 ; Ex - 83 : A2a Ki = 3 . 178 ; Ex - 84A : A2a Ki = 279 . 9 ; Ex - 84B : A2a Ki = 245 . 4 ; Ex - 85 : A2a Ki = 0 . 7 ; Ex - 87 : A2a Ki = 0 . 4708 ; Ex - 88 : A2a Ki = 6 . 155 ; Ex - 89 : A2a Ki = 0 . 7461 ; Ex - 90 : A2a Ki = 4 . 95 ; Ex - 91 : A2a Ki = 2 . 931 ; Ex - 92 : A2a Ki = 11 . 43 ; Ex - 93 : A2a Ki = 3 . 996 ; Ex - 94A : A2a Ki = 8 . 7 ; Ex - 94B : A2a Ki = 137 . 6 ; Ex - 95 : A2a Ki = 0 . 2765 ; Ex - 96 : A2a Ki = 12 . 85 ; Ex - 97 : A2a Ki = 35 . 23 ; Ex - 98 : A2a Ki = 2 . 50

9 2 9 ; Ex - 9 9 : A 2 a Ki = 2 0 8 . 2 ; Ex - 1 0 0 : A 2 a Ki = 1 1 0  
 . 2 ; Ex - 1 0 1 : A 2 a Ki = 1 2 . 8 8 ; Ex - 1 0 2 : A 2 a Ki = 1 1 .  
 8 9 ; Ex - 1 0 3 : A 2 a Ki = 0 . 3 5 3 4 ; Ex - 1 0 6 : A 2 a Ki = 2 5  
 1 . 6 ; Ex - 1 0 7 : A 2 a Ki = 1 . 1 5 2 ; Ex - 1 0 8 : A 2 a Ki = 6 .  
 5 8 1 ; Ex - 1 0 9 : A 2 a Ki = 1 4 . 9 8 ; Ex - 1 1 0 : A 2 a Ki = 1 .  
 3 2 4 ; Ex - 1 1 1 : A 2 a Ki = 8 2 . 2 ; Ex - 1 1 2 : A 2 a Ki = 1 4 .  
 5 4 ; Ex - 1 1 3 : A 2 a Ki = 3 0 . 2 2 ; Ex - 1 1 4 : A 2 a Ki = 5 . 7  
 6 ; Ex - 1 1 5 : A 2 a Ki = 8 . 7 4 5 ; Ex - 1 1 6 : A 2 a Ki = 2 1 . 3  
 5 ; Ex - 1 1 7 : A 2 a Ki = 1 0 4 . 2 ; Ex - 1 1 8 : A 2 a Ki = 3 1 . 6  
 8 ; Ex - 1 1 9 : A 2 a Ki = 6 . 2 3 9 ; Ex - 1 2 0 : A 2 a Ki = 5 . 8 0      10  
 8 ; Ex - 1 2 1 : A 2 a Ki = 3 . 1 7 8 ; Ex - 1 2 2 : A 2 a Ki = 2 . 9 1  
 3 ; Ex - 1 2 3 : A 2 a Ki = 1 7 . 4 1 ; Ex - 1 2 4 : A 2 a Ki = 1 . 7 7  
 ; Ex - 1 2 5 : A 2 a Ki = 1 8 . 8 1 ; Ex - 1 2 6 : A 2 a Ki = 8 3 ; Ex  
 - 1 2 7 : A 2 a Ki = 0 . 2 7 9 ; Ex - 1 2 8 : A 2 a Ki = 1 2 . 4 9 ; Ex  
 - 1 2 9 : A 2 a Ki = 0 . 1 9 8 3 ; Ex - 1 3 0 : A 2 a Ki = 3 . 4 1 1 ; Ex  
 - 1 3 1 : A 2 a Ki = 1 0 . 3 3 ; Ex - 1 3 2 : A 2 a Ki = 0 . 3 5 7 4 ;  
 Ex - 1 3 3 : A 2 a Ki = 2 . 5 9 1 ; Ex - 1 3 4 : A 2 a Ki = 3 . 3 9 4 ;  
 Ex - 1 3 5 : A 2 a Ki = 0 . 1 6 8 6 ; Ex - 1 3 6 : A 2 a Ki = 0 . 2 6 6  
 5 ; Ex - 1 3 7 : A 2 a Ki = 0 . 3 0 6 8 ; Ex - 1 3 8 : A 2 a Ki = 0 . 5  
 8 7 8 ; Ex - 1 3 9 : A 2 a Ki = 3 . 0 3 4 ; Ex - 1 4 0 : A 2 a Ki = 0 .      20  
 2 2 5 1 ; Ex - 1 4 1 : A 2 a Ki = 0 . 3 9 0 5 ; Ex - 1 4 2 : A 2 a Ki =  
 0 . 7 0 4 1 ; Ex - 1 4 3 : A 2 a Ki = 1 . 7 2 ; Ex - 1 4 4 : A 2 a Ki =  
 0 . 3 8 1 7 ; Ex - 1 4 5 : A 2 a Ki = 4 . 2 1 9 ; Ex - 1 4 6 : A 2 a Ki  
 = 5 . 5 7 3 ; Ex - 1 4 7 : A 2 a Ki = 0 . 6 0 0 7 ; Ex - 1 4 8 : A 2 a K  
 i = 1 5 . 8 2 ; Ex - 1 4 9 : A 2 a Ki = 0 . 8 5 5 2 ; Ex - 1 5 0 : A 2 a  
 Ki = 3 . 5 8 9 ; Ex - 1 5 1 : A 2 a Ki = 4 . 5 8 1 ; Ex - 1 5 3 : A 2 a  
 Ki = 0 . 1 4 1 3 ; Ex - 1 5 4 : A 2 a Ki = 0 . 1 2 4 8 ; Ex - 1 5 5 : A 2  
 a Ki = 1 3 . 9 2 ; Ex - 1 5 6 : A 2 a Ki = 6 8 . 9 3 ; Ex - 1 5 7 : A 2  
 a Ki = 0 . 6 0 0 9 ; Ex - 1 5 8 : A 2 a Ki = 1 . 9 6 7 ; Ex - 1 5 9 : A  
 2 a Ki = 1 . 2 0 1 ; Ex - 1 6 0 : A 2 a Ki = 2 6 4 ; Ex - 1 6 1 : A 2 a      30  
 Ki = 0 . 2 9 3 4 ; Ex - 1 6 2 : A 2 a Ki = 0 . 3 3 3 1 ; Ex - 1 6 3 : A  
 2 a Ki = 0 . 1 9 6 6 ; Ex - 1 6 4 : A 2 a Ki = 1 . 2 8 6 ; Ex - 1 6 5 A  
 : A 2 a Ki = 1 3 . 1 2 ; Ex - 1 6 5 B : A 2 a Ki = 2 . 1 2 ; Ex - 1 6 5  
 C : A 2 a Ki = 7 . 6 3 9 ; Ex - 1 6 5 D : A 2 a Ki = 9 . 3 3 8 ; Ex - 1  
 6 6 : A 2 a Ki = 0 . 5 9 9 3 ; Ex - 1 6 7 : A 2 a Ki = 0 . 1 5 8 3 ; Ex  
 - 1 6 9 : A 2 a Ki = 0 . 3 7 4 7 ; Ex - 1 7 0 : A 2 a Ki = 0 . 4 8 1 8 ;  
 Ex - 1 7 1 : A 2 a Ki = 1 . 0 3 4 ; Ex - 1 7 2 : A 2 a Ki = 3 . 0 5 3 ;  
 Ex - 1 7 3 : A 2 a Ki = 0 . 1 9 0 8 ; Ex - 1 7 4 : A 2 a Ki = 2 . 9 6 4  
 ; Ex - 1 7 5 : A 2 a Ki = 6 . 3 1 3 ; Ex - 1 7 8 : A 2 a Ki = 0 . 2 1 6  
 9 ; Ex - 1 7 9 : A 2 a Ki = 0 . 1 0 0 2 ; Ex - 1 8 0 : A 2 a Ki = 0 . 1      40  
 6 7 8 ; Ex - 1 8 1 : A 2 a Ki = 1 . 3 0 3 ; Ex - 1 8 2 : A 2 a Ki = 2 .  
 7 0 1 ; Ex - 1 8 3 : A 2 a Ki = 6 . 7 2 1 ; Ex - 1 8 4 : A 2 a Ki = 0 .  
 2 0 8 ; Ex - 1 8 5 : A 2 a Ki = 4 . 2 5 4 ; Ex - 1 8 6 : A 2 a Ki = 0 .  
 1 8 0 9 ; Ex - 1 8 7 : A 2 a Ki = 0 . 4 4 8 9 ; Ex - 1 8 8 : A 2 a Ki =  
 0 . 2 9 0 2 ; Ex - 1 8 9 : A 2 a Ki = 1 . 0 2 6 ; Ex - 1 9 0 : A 2 a Ki  
 = 1 2 . 2 7 ; Ex - 1 9 1 A : A 2 a Ki = 1 . 3 2 9 ; Ex - 1 9 1 B : A 2 a  
 Ki = 2 . 5 6 3 ; Ex - 1 9 3 : A 2 a Ki = 0 . 4 3 5 2 ; Ex - 1 9 4 : A 2 a  
 Ki = 1 . 6 4 8 ; Ex - 1 9 5 : A 2 a Ki = 1 . 7 1 4 ; Ex - 1 9 6 : A 2 a  
 Ki = 2 . 5 2 7 ; Ex - 1 9 7 : A 2 a Ki = 6 . 3 7 2 ; Ex - 1 9 8 : A 2 a  
 Ki = 8 . 7 7 2 ; Ex - 1 9 9 : A 2 a Ki = 9 . 4 2 4 ; Ex - 2 0 0 : A 2 a      50

K i = 1 4 . 7 ; E x - 2 0 1 : A 2 a K i = 0 . 6 3 3 1 ; E x - 2 0 2 : A 2 a  
 K i = 2 . 2 2 ; E x - 2 0 3 : A 2 a K i = 3 . 4 8 1 ; E x - 2 0 4 : A 2 a  
 K i = 1 5 0 4 ; E x - 2 0 5 : A 2 a K i = 3 8 5 ; E x - 2 0 6 : A 2 a K i =  
 3 . 7 1 8 ; E x - 2 0 7 : A 2 a K i = 2 . 9 2 2 ; E x - 2 0 8 : A 2 a K i =  
 0 . 9 8 1 9 ; E x - 2 0 9 : A 2 a K i = 2 . 9 7 1 ; E x - 2 1 0 : A 2 a K i =  
 1 . 4 1 9 ; E x - 2 1 1 : A 2 a K i = 7 . 3 6 6 ; E x - 2 1 2 : A 2 a K i =  
 9 8 . 9 5 ; E x - 2 1 3 : A 2 a K i = 0 . 4 1 9 9 ; E x - 2 1 4 : A 2 a K  
 i = 0 . 6 8 9 ; E x - 2 1 5 : A 2 a K i = 1 . 4 4 4 ; E x - 2 1 6 : A 2 a K  
 i = 0 . 1 2 2 8 ; E x - 2 1 7 : A 2 a K i = 1 . 4 0 2 ; E x - 2 1 8 : A 2 a  
 K i = 0 . 3 0 8 8 ; E x - 2 1 9 : A 2 a K i = 3 6 . 4 8 ; E x - 2 2 2 : A 2 a 10  
 K i = 9 . 2 1 9 ; E x - 2 2 3 : A 2 a K i = 2 . 9 7 7 ; E x - 2 2 4 : A 2 a  
 K i = 0 . 2 0 1 2 ; E x - 2 2 5 : A 2 a K i = 0 . 1 7 8 ; E x - 2 2 6 A : A  
 2 a K i = 3 8 . 2 4 ; E x - 2 2 6 B : A 2 a K i = 0 . 1 7 4 1 ; E x - 2 2 8  
 : A 2 a K i = 1 . 7 3 9 ; E x - 2 2 9 : A 2 a K i = 0 . 3 5 7 8 ; E x - 2 3  
 0 A : A 2 a K i = 3 . 7 4 ; E x - 2 3 0 B : A 2 a K i = 0 . 7 6 1 8 ; E x -  
 2 3 1 A : A 2 a K i = 2 9 . 1 8 ; E x - 2 3 1 B : A 2 a K i = 1 0 . 4 7 ; E  
 x - 2 3 3 A : A 2 a K i = 1 . 1 5 4 ; E x - 2 3 3 B : A 2 a K i = 0 . 5 7 1  
 7 ; E x - 2 3 5 : A 2 a K i = 0 . 2 4 3 2 ; E x - 2 3 6 : A 2 a K i = 1 . 6  
 0 9 ; E x - 2 3 7 : A 2 a K i = 1 . 7 7 ; E x - 2 3 8 A : A 2 a K i = 5 . 5  
 0 8 ; E x - 2 3 8 B : A 2 a K i = 0 . 9 3 9 9 ; E x - 2 4 0 A : A 2 a K i = 20  
 4 0 . 4 5 ; E x - 2 4 0 B : A 2 a K i = 1 . 7 2 5 ; E x - 2 4 2 : A 2 a K i =  
 1 . 0 9 2 ; E x - 2 4 3 : A 2 a K i = 1 5 . 0 9 ; E x - 2 4 4 A : A 2 a K  
 i = 0 . 2 1 9 5 ; E x - 2 4 4 B : A 2 a K i = 1 . 2 8 ; E x - 2 4 5 A : A 2 a  
 K i = 6 . 6 9 2 ; E x - 2 4 5 B : A 2 a K i = 4 . 3 9 4.

## 【0346】

表I I 化合物

E x - 2 4 9 : A 2 a K i = 3 . 4 5 1 ; E x - 2 5 0 : A 2 a K i = 2 . 4 ; E  
 x - 2 5 1 : A 2 a K i = 1 . 1 0 4 ; E x - 2 5 2 : A 2 a K i = 1 . 8 0 9 ; E  
 x - 2 5 3 : A 2 a K i = 8 . 5 6 9 ; E x - 2 5 4 : A 2 a K i = 1 . 4 7 3 ; E  
 x - 2 5 5 : A 2 a K i = 0 . 1 9 9 7 ; E x - 2 5 6 : A 2 a K i = 0 . 1 9 5 6 30  
 ; E x - 2 5 7 : A 2 a K i = 1 . 9 4 4 ; E x - 2 5 8 : A 2 a K i = 2 . 8 9 8  
 ; E x - 2 5 9 : A 2 a K i = 4 0 3 . 1 ; E x - 2 6 0 : A 2 a K i = 7 8 6 . 3  
 ; E x - 2 6 1 : A 2 a K i = 1 4 1 8 ; E x - 2 6 2 : A 2 a K i = 3 3 9 . 7 ;  
 E x - 2 6 3 : A 2 a K i = 3 . 7 4 6 ; E x - 2 6 4 A : A 2 a K i = 9 9 ; E x -  
 2 6 4 B : A 2 a K i = 2 . 4 .

## 【0347】

表I I I 化合物

E x - 2 6 8 : A 2 a K i = 3 5 9 . 1 ; E x - 2 6 9 : A 2 a K i = 4 . 3 ; E  
 x - 2 7 0 : A 2 a K i = 6 4 6 9 . 7 ; E x - 2 7 1 : A 2 a K i = 6 . 1 9 ; E  
 x - 2 7 2 : A 2 a K i = 2 6 9 . 0 1 ; E x - 2 7 3 : A 2 a K i = 2 . 2 3 ; E 40  
 x - 2 7 4 : A 2 a K i = 2 ; E x - 2 7 5 : A 2 a K i = 2 . 1 ; E x - 2 7 6 :  
 A 2 a K i = 4 0 7 . 9 ; E x - 2 7 7 : A 2 a K i = 3 . 3 ; E x - 2 7 8 : A 2  
 a K i = 1 9 1 . 3 ; E x - 2 7 9 : A 2 a K i = 5 9 . 3 ; E x - 2 8 0 : A 2 a  
 K i = 1 4 8 . 2 ; E x - 2 8 1 : A 2 a K i = 5 . 7 ; E x - 2 8 2 : A 2 a K  
 i = 1 . 4 ; E x - 2 8 3 : A 2 a K i = 2 . 4 ; E x - 2 8 4 : A 2 a K i = 6 .  
 5 ; E x - 2 8 5 : A 2 a K i = 1 0 0 0 0 ; E x - 2 8 6 : A 2 a K i = 1 2 3 .  
 7 ; E x - 2 8 7 : A 2 a K i = 1 3 1 ; E x - 2 8 8 : A 2 a K i = 1 . 9 ; E x -  
 2 8 9 : A 2 a K i = 3 4 . 8 ; E x - 2 9 0 : A 2 a K i = 3 1 7 . 6 ; E x -  
 2 9 1 : A 2 a K i = 1 0 0 0 0 ; E x - 2 9 2 : A 2 a K i = 5 4 . 8 ; E x - 2  
 9 3 : A 2 a K i = 1 0 6 . 8 ; E x - 2 9 4 : A 2 a K i = 6 8 . 8 ; E x - 2 9 50

5 : A 2 a Ki = 1 3 . 6 ; Ex - 2 9 6 : A 2 a Ki = 3 5 . 6 ; Ex - 2 9 7 :  
 A 2 a Ki = 1 . 6 5 ; Ex - 2 9 8 : A 2 a Ki = 3 2 . 9 ; Ex - 2 9 9 : A 2  
 a Ki = 3 3 . 6 ; Ex - 3 0 0 : A 2 a Ki = 4 4 . 4 ; Ex - 3 0 1 : A 2 a  
 Ki = 1 8 2 . 5 ; Ex - 3 0 2 : A 2 a Ki = 2 8 . 3 ; Ex - 3 0 3 : A 2 a K  
 i = 1 4 . 4 ; Ex - 3 0 4 : A 2 a Ki = 3 . 6 ; Ex - 3 0 5 : A 2 a Ki = 4  
 9 . 5 ; Ex - 3 0 6 : A 2 a Ki = 4 8 . 6 ; Ex - 3 0 7 : A 2 a Ki = 2 1 .  
 6 ; Ex - 3 0 8 : A 2 a Ki = 3 4 . 5 ; Ex - 3 0 9 : A 2 a Ki = 1 7 9 . 6  
 ; Ex - 3 1 0 : A 2 a Ki = 1 5 . 6 5 ; Ex - 3 1 1 : A 2 a Ki = 1 1 6 1 .  
 5 ; Ex - 3 1 2 : A 2 a Ki = 6 0 6 . 9 ; Ex - 3 1 3 : A 2 a Ki = 2 2 . 8  
 ; Ex - 3 1 4 : A 2 a Ki = 3 . 7 ; Ex - 3 1 5 : A 2 a Ki = 1 9 4 . 7 ; E 10  
 x - 3 1 6 : A 2 a Ki = 6 6 . 9 ; Ex - 3 1 7 : A 2 a Ki = 2 1 9 6 . 9 ; E  
 x - 3 1 8 : A 2 a Ki = 3 1 6 . 7 ; Ex - 3 1 9 : A 2 a Ki = 7 7 . 9 ; Ex  
 - 3 2 0 : A 2 a Ki = 1 4 9 . 2 ; Ex - 3 2 1 : A 2 a Ki = 7 0 . 2 ; Ex -  
 3 2 2 : A 2 a Ki = 6 1 . 9 ; Ex - 3 2 3 : A 2 a Ki = 6 5 . 3 ; Ex - 3 2  
 4 : A 2 a Ki = 5 4 ; Ex - 3 2 5 : A 2 a Ki = 3 3 7 ; Ex - 3 2 6 : A 2 a  
 Ki = 6 . 1 ; Ex - 3 2 7 : A 2 a Ki = 5 5 . 7 ; Ex - 3 2 8 : A 2 a Ki  
= 6 2 6 . 9 ; Ex - 3 2 9 : A 2 a Ki = 8 . 6 ; Ex - 3 3 0 : A 2 a Ki = 6  
1 . 5 ; Ex - 3 3 1 : A 2 a Ki = 7 5 . 4 ; Ex - 3 3 2 : A 2 a Ki = 4 . 1  
; Ex - 3 3 3 : A 2 a Ki = 5 7 . 9 ; Ex - 3 3 4 : A 2 a Ki = 1 3 . 7 ; E  
x - 3 3 5 : A 2 a Ki = 1 1 4 . 4 ; Ex - 3 3 6 : A 2 a Ki = 1 3 4 . 8 ; E 20  
x - 3 3 7 : A 2 a Ki = 1 1 . 2 ; Ex - 3 3 8 : A 2 a Ki = 1 3 2 . 9 ; Ex  
- 3 3 9 : A 2 a Ki = 1 1 7 . 4 ; Ex - 3 4 0 : A 2 a Ki = 1 2 . 8 ; Ex -  
3 4 1 : A 2 a Ki = 1 0 4 . 6 ; Ex - 3 4 2 : A 2 a Ki = 1 2 2 . 1 ; Ex -  
3 4 3 : A 2 a Ki = 3 5 . 9 ; Ex - 3 4 4 : A 2 a Ki = 3 1 ; Ex - 3 4 5 :  
A 2 a Ki = 6 ; Ex - 3 4 6 : A 2 a Ki = 3 9 7 . 4 ; Ex - 3 4 7 : A 2 a  
Ki = 4 6 . 3 9 ; Ex - 3 4 8 : A 2 a Ki = 1 0 . 0 7 ; Ex - 3 4 9 : A 2 a  
Ki = 1 7 9 . 6 7 ; Ex - 3 5 0 : A 2 a Ki = 6 2 9 . 7 ; Ex - 3 5 1 : A 2 a  
Ki = 3 1 4 . 9 ; Ex - 3 5 2 : A 2 a Ki = 5 1 . 1 ; Ex - 3 5 3 : A 2 a  
Ki = 4 9 ; Ex - 3 5 4 : A 2 a Ki = 3 8 9 . 6 ; Ex - 3 5 5 : A 2 a Ki = 5 4 3 . 4 ; E 30  
Ex - 3 5 6 : A 2 a Ki = 4 . 3 ; Ex - 3 5 7 : A 2 a Ki = 6 9 . 4 ; Ex - 3 5 8 : A 2 a Ki = 7 3 . 3 ; Ex - 3 5 9 : A 2 a Ki = 9 0 ; E  
x - 3 6 0 : A 2 a Ki = 6 1 5 . 2 ; Ex - 3 6 1 : A 2 a Ki = 6 3 . 2 ; Ex -  
3 6 2 : A 2 a Ki = 1 4 2 . 9 ; Ex - 3 6 3 : A 2 a Ki = 0 . 5 ; Ex - 3  
9 4 : A 2 a Ki = 1 9 1 1 .

## 【0348】

表IV化合物

Ex - 3 7 9 : A 2 a Ki = 1 4 8 6 ; Ex - 3 8 0 : A 2 a Ki = 0 . 3 8 3 6  
; Ex - 3 8 1 : A 2 a Ki = 8 0 . 5 ; Ex - 3 8 2 : A 2 a Ki = 3 8 . 4 ; E  
x - 3 8 3 : A 2 a Ki = 6 . 4 ; Ex - 3 8 4 : A 2 a Ki = 6 3 . 7 ; Ex - 3  
8 5 : A 2 a Ki = 0 . 6 ; Ex - 3 8 6 : A 2 a Ki = 0 . 3 ; Ex - 3 8 7 : A 40  
2 a Ki = 2 . 8 ; Ex - 3 8 8 : A 2 a Ki = 2 . 5 ; Ex - 3 8 9 A : A 2 a  
Ki = 1 2 . 2 7 ; Ex - 3 8 9 B : A 2 a Ki = 1 . 1 1 7 ; Ex - 3 8 9 C : A 2  
a Ki = 0 . 3 1 6 9 ; Ex - 3 8 9 D : A 2 a Ki = 2 . 2 0 9 ; Ex - 3 9 3 :  
A 2 a Ki = 3 . 6 2 1 .

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 4 A
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 498/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 3
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 3
	C 0 7 D 487/04	1 3 9
	C 0 7 D 498/04	1 0 5
	C 0 7 D 471/04	1 0 7 Z
	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
	C 0 7 D 513/04	3 3 1

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 クアン , ロンジー

アメリカ合衆国、0 7 0 6 5 - 0 9 0 7 ・ ニュー・ジャージー、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・ 1 2 6

(72)発明者 ティン , ポーリーン

アメリカ合衆国、0 7 9 7 4 ・ ニュー・ジャージー、ニュー・プロヴィデンス、デルウェイック・レーン・ 7 4

(72)発明者 アリ , アムジャド

アメリカ合衆国、0 7 0 6 5 - 0 9 0 7 ・ ニュー・ジャージー、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・ 1 2 6

(72)発明者 ウー , ホーピン

アメリカ合衆国、0 7 0 6 5 - 0 9 0 7 ・ ニュー・ジャージー、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・ 1 2 6

(72)発明者 バーリン , マイケル

アメリカ合衆国、0 8 8 2 2 ・ ニュー・ジャージー、フレミントン、ヘンドリック・ロード・ 1 4

(72)発明者 スタンフォード , アンドリュー

アメリカ合衆国、0 7 0 6 5 - 0 9 0 7 ・ ニュー・ジャージー、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・ 1 2 6

(72)発明者 ウォン , ホンウー

アメリカ合衆国、0 7 0 6 5 - 0 9 0 7 ・ ニュー・ジャージー、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・ 1 2 6

(72)発明者 シュー , ギャン

アメリカ合衆国、0 7 0 6 5 - 0 9 0 7 ・ ニュー・ジャージー、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・ 1 2 6

(72)発明者 キム , デヴィッド

アメリカ合衆国、20850・メリーランド、ロックヴィル、アッパー・ロック・サークル・60  
、アパートメント・367

(72)発明者 デン , シャオリン

アメリカ合衆国、07065-0907・ニュー・ジャージー、ローウェイ、イースト・リンクター  
ン・アベニュー・126

(72)発明者 リム , ヨン - ヒ

アメリカ合衆国、07065-0907・ニュー・ジャージー、ローウェイ、イースト・リンクター  
ン・アベニュー・126

(72)発明者 ユ , ヨウノン

アメリカ合衆国、07065-0907・ニュー・ジャージー、ローウェイ、イースト・リンクター  
ン・アベニュー・126

審査官 薄井 慎矢

(56)参考文献 特表2007-510620(JP,A)

特表2009-502837(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )