(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013 年 10 月 31 日(31.10.2013)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2013/162061 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 5/14 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2013/062802

(22) 国際出願日: 2013 年 4 月 25 日(25.04.2013)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2012-100840 2012 年 4 月 26 日(26.04.2012) JP

(71) 出願人: 第一三共株式会社(DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 大木 仁(OHKI, Hitoshi); 〒1408710 東京都品川区広町１丁目２番５８号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 太田 雅浩(OTA, Masahiro); 〒1408710 東京都品川区広町１丁目２番５８号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 柴田 憲宏(SHIBATA, Yoshihiro); 〒1408710 東京都品川区広町１丁目２番５８号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 渡邉 秀昭(WATANABE, Hideaki); 〒1408710 東京都品川区広町１丁目２番５８号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 元木 理絵(MOTOKI, Rie); 〒1408710 東京都品川区広町１丁目２番５８号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 冨永 裕一(TOMINAGA, Yuichi); 〒1408710 東京都品川区広町１丁目２番５８号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 神保 猛(JIMBO, Takeshi); 〒1408710 東京都品川区広町１丁目２番５８号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

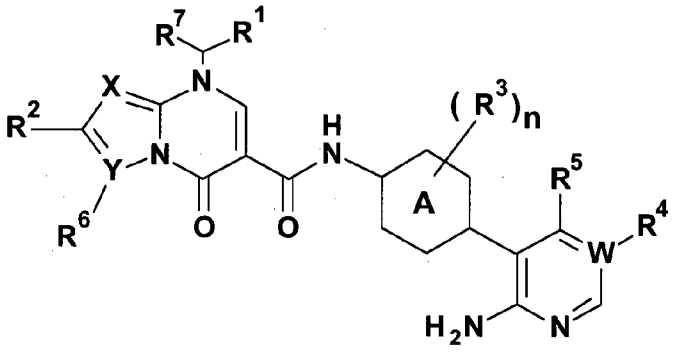
(74) 代理人: 石橋 公樹(ISHIBASHI Koki); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目２番５８号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

[続葉有]

(54) **Title**: BICYCLIC PYRIMIDINE COMPOUND

(54) 発明の名称 : 二環性ピリミジン化合物



(1)

(57) **Abstract**: Provided is a novel compound which inhibits Axl, and is useful in the treatment of diseases caused by Axl hyperfunction, the treatment of diseases related to Axl hyperfunction, and/or the treatment of diseases which accompany Axl hyperfunction. The bicyclic pyrimidine compound provided comprises various substituents and is represented by formula (1) (in formula (1) R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, A, W, X, Y, and n are each as defined in the description).

(57) 要約: Ａｘｌを阻害し、Ａｘｌの機能亢進を原因とする疾患の治療、Ａｘｌの機能亢進と関連する疾患の治療、および／またはＡｘｌの機能亢進を伴う疾患の治療に有用な新規化合物を提供すること。各種置換基を有する下記式（１）で表される二環性ピリミジン化合物を提供する（ここで、式（１）中のR^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、Ａ、Ｗ、Ｘ、ＹおよびｎＩは、それぞれ、明細書中の定義と同義である。）。

WO 2013/162061 A1

SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正を受理した際には再公開される。（規則 48.2(h)）

明細書

発明の名称

二環性ピリミジン化合物

技術分野

本発明は、Ａｘｌ阻害活性を有する二環性ピリミジン化合物またはその塩に関する。

背景技術

Ａｘｌは、成長停止特異的遺伝子６（Ｇａｓ６）蛋白質をリガンドとするＴｙｒｏ３－Ａｘｌ－Ｍｅｒ（ＴＡＭ）レセプターチロシンキナーゼファミリーに属するレセプター型チロシンキナーゼであり、当初は慢性骨髄性白血病における形質転換遺伝子として同定された（非特許文献１）。

Ｇａｓ６／Ａｘｌシグナル伝達系は、細胞生存（ｃｅｌｌ　ｓｕｒｖｉｖａｌ）、細胞分裂、自食作用（ａｕｔｏｐｈａｇｙ）、細胞移動（ｍｉｇｒａｔｉｏｎ）、血管新生、血小板凝集、ＮＫ細胞分化等、多様な細胞性応答を調節していることが報告されており（非特許文献２）、原発結腸癌（非特許文献３）、胃癌（非特許文献４）、食道癌（非特許文献５）、メラノーマ（非特許文献６）、卵巣癌（非特許文献７）、腎臓癌（非特許文献８）、子宮内膜癌（非特許文献９）、甲状腺癌（非特許文献１０）等の癌組織における過剰発現も多く報告されている。また、Ａｘｌの存在は、肺癌におけるリンパ節状態及びステージ並びに乳癌におけるＥＲ発現と大いに関係していることも示されている（非特許文献１１）。　さらに、Ａｘｌは、免疫（非特許文献１２）、血小板機能（非特許文献１３）、精子形成（非特許文献１４）、血管石灰化（非特許文献１５）、トロンビン誘導血管平滑筋細胞（ＶＳＭＣ）増殖（非特許文献１６）、及び種々の腎臓疾患、例えば急性及び慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症及び慢性同種移植拒絶反応（非特許文献１７）において役割を有することも示されており、Ａｘｌ阻害剤は、癌（癌腫、肉腫などの固形腫瘍及び白血病及びリンパ性

悪性疾患を含む。）のみならず、血管疾患（血栓症、アテローム性動脈硬化症及び再狭窄を含むがそれらに限定されるものではない。）、腎臓疾患（急性及び慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症及び移植拒絶反応を含むがそれらに限定されるものではない。）、及び無秩序な血管形成が重大である疾患（糖尿病性網膜症、網膜症、乾癬、関節リウマチ、粥腫、カポジ肉腫及び血管腫を含むがそれらに限定されるものではない。）等、多数の疾患の治療に有益となることが期待されている。

Ａｘｌを阻害する化合物としては、スルホンアミド構造を有する化合物（特許文献３）、ピロロピリミジン構造を有する化合物（特許文献４、特許文献５）、ピリジンおよびピラジン構造を有する化合物（特許文献６）、ピラジン構造を有する化合物（特許文献７）、ピラジニルベンズイミダゾール構造を有する化合物（特許文献８）、インドリノン構造を有する化合物（特許文献９）、トリアゾロピリジンおよびトリアゾロピリミジン構造を有する化合物（特許文献１０）、イミダゾール構造を有する化合物（特許文献１１）、トリアゾール構造を有する化合物（特許文献１２、特許文献１３、特許文献１４、特許文献１５、特許文献１６、特許文献１７、特許文献２０、特許文献２４、特許文献２５、特許文献２６、特許文献２７、特許文献２８）、ピリミジンジアミン構造を有する化合物（特許文献１８）、ピリミジン構造を有する化合物（特許文献１９、非特許文献１８、非特許文献２２）、キノリニルオキシフェニルスルホンアミド構造を有する化合物（特許文献２１）、キノリン構造を有する化合物（特許文献２２、特許文献３０、非特許文献２１）、ピリジン構造を有する化合物（特許文献２３、非特許文献１９）、ウレア構造を有する化合物（特許文献２９）、２，４－ジ置換アリールアミド構造を有する化合物（非特許文献２０）、セコステロイド構造を有する化合物（非特許文献２３）、２環性ピリミジン構造を有する化合物（特許文献３１、特許文献３２）、含窒素ヘテロ環－２－カルボキサミド誘導体（特許文献３３）等が報告されている。

先行技術文献

特許文献

特許文献１：国際公開公報第２００８／０２５８２０号

特許文献２：国際公開公報第２００８／０７４９９７号

特許文献３：国際公開公報第２００８／１２８０７２号

特許文献４：US Patent Application Publication 第２０１００２０４２２１号

特許文献５：国際公開公報第２０１０／０９０７６４号

特許文献６：国際公開公報第２００９／０５３７３７号

特許文献７：国際公開公報第２００９／００７３９０号

特許文献８：国際公開公報第２００９／０２４８２５号

特許文献９：国際公開公報第２００７／０５７３９９号

特許文献１０：国際公開公報第２００９／０４７５１４号

特許文献１１：国際公開公報第２００９／０５８８０１号

特許文献１２：国際公開公報第２００８／０８３３６７号

特許文献１３：国際公開公報第２００８／０８３３５３号

特許文献１４：国際公開公報第２０１０／００５８７９号

特許文献１５：国際公開公報第２００８／０８３３５７号

特許文献１６：国際公開公報第２００８／０８３３５６号

特許文献１７：国際公開公報第２００８／０８３３５４号

特許文献１８：国際公開公報第２００８／０４５９７８号

特許文献１９：国際公開公報第２００７／０７０８７２号

特許文献２０：国際公開公報第２００７／０３０６８０号

特許文献２１：国際公開公報第２０１１／０４５０８４号

特許文献２２：国際公開公報第２００９／１２７４１７号

特許文献２３：国際公開公報第２００７／０６６１８７号

特許文献２４：国際公開公報第２００９／０５４８６４号

特許文献２５：国際公開公報第２０１０／００５８７６号

特許文献２６：国際公開公報第２００９／０５４８６４号

特許文献２７：US Patent Application Publication 第２００９０１１１８１６号

特許文献２８：US Patent Application Publication 第２０１００１６８４１６号

特許文献２９：国際公開公報第２００９／１３８７９９号

特許文献３０：US Patent Application Publication 第２００９０２７４６９３号

特許文献３１：US Patent Application Publication 第２０１０００６９３６９号

特許文献３２：US Patent Application Publication 第２００７０１４２４０２号

特許文献３３：欧州特許公開公報第２４２３２０８号

非特許文献

非特許文献１：O'Bryan et al., Mol. Cell. Biol., 1991, 11, 5031

非特許文献２：Rachel MA Linger et al., Expert Opin. Ther. Targets 2010 14, 1073

非特許文献３：Craven et al., Int. J. Cancer., 1995, 60, 791

非特許文献４：Sawabu et al., Mol. Carcinog., 2007, 46, 155

非特許文献５：Nemoto et al., Pathobiology, 1997, 65, 195

非特許文献６：Quong et al., Melanoma Res., 1994, 4, 313

非特許文献７：Sun et al., Oncology, 2004, 66, 450.

非特許文献８：Chung et al., DNA Cell Biol., 2003, 22, 533

非特許文献９：Sun et al., Ann. Oncol., 2003, 14, 898

非特許文献１０：Ito et al., Thyroid, 1999, 9, 563

非特許文献１１：Berclaz et al., Ann. Oncol., 2001, 12, 819

非特許文献１２：Lu et al., Science, 2001, 293, 306

非特許文献１３：Angelillo－Scherrer et al., Nat. Med., 2001, 7, 215

非特許文献１４：Lu et al., Nature, 1999, 398, 723

非特許文献１５：Son et al., Eur. J. Pharmacol., 2007, 556, 1

非特許文献１６：Nakano et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 5702

非特許文献１７：Yanagita et al., J. Clin. Invest., 2002, 110, 239

非特許文献１８：Alexis Mollard et al., Med. Chem. Lett., 2011, 2, 907

非特許文献１９：Gretchen M. Schroeder et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 1251

非特許文献２０：Carl R. Illig et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 1642

非特許文献２１：Yi-Xiang Zhang et al., Cancer Res., 2008, 68, 1905

非特許文献２２：D Mahadevan et al., Oncogene, 2007, 26, 3909

非特許文献２３：Daowan Lai et al., Bioorg. Med. Chem., 2011, 19, 6873

発明の概要

発明が解決しようとする課題

本発明は、新規なＡｘｌ阻害化合物を提供するものである。また、本発明は、Ａｘｌ阻害化合物を含有する、Ａｘｌの機能亢進を原因とする疾患の治療剤、Ａｘｌの機能亢進と関連する疾患の治療剤、および／またはＡｘｌの機能亢進を伴う疾患の治療剤、例えば抗癌剤を提供するものである。

課題を解決するための手段

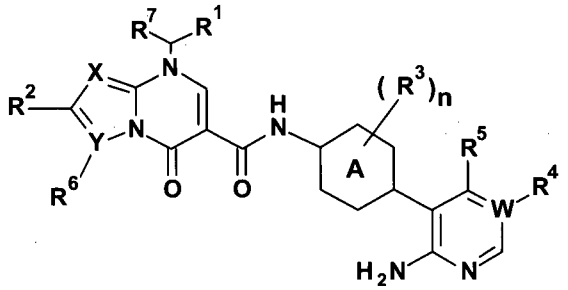
本発明者らは、鋭意検討した結果、下記一般式（１）で表される構造を有する化合物またはその塩が、強いＡｘｌ阻害活性を有することを見出し

、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、次の［１］から［２５］に関する。

［１］一般式（１）

［化１］



(1)

［式（１）中、

Ａは、フェニレン基または６員のヘテロアリーレン基を示し、Ａに結合するアミノ基と含窒素複素環の相対配置はパラ配置であり、

Ｗは、炭素原子または窒素原子を示し（但し、Ｗが窒素原子の場合は、R^4は存在しない。）、

Ｘは、ＣＨまたは窒素原子を示し、

Ｙは、炭素原子または窒素原子を示し（但し、Ｙが窒素原子の場合は、R^6は存在しない。）、

R^1は、群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルキル基、群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基、群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示し、

R^2は、群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、－OR^C（ここで、R^Cは、C_1～C_6アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、または水素原子を示す。）、群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキルチオ基、NR^AR^B（ここで、R^AおよびR^Bはそれぞれ独立して、C_1～C_6

アルキル基、または水素原子を示すか、R^AとR^Bが一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに３～７員のヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。）、群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルキル基または水素原子を示し、

R^3は、A上の置換基であって（nは０～４の整数を示し、nが２以上である場合のR^3は、互いに同一でも異なっていてもよい。）、群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキルチオ基、ハロゲン原子または水酸基を示し、

R^4は、Wが炭素原子の場合のW上の置換基であって、群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、ヘテロシクロアルキル基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルコキシ基、群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルキル基、群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロシクロアルケニル基、群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基または群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基、シアノ基、ハロゲン原子または水素原子を示し、

R^5は、群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、$-OR^C$（ここで、R^Cは、C_1～C_6アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、ハロゲン原子、C_1～C_6アルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい３～

7員のヘテロシクロアルキル基、または水素原子を示す。）、または水素原子を示し、

R^6は、Yが炭素原子の場合のY上の置換基であって、群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基または水素原子を示し、

R^7は、水素原子または群2から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

群1：ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、オキソ基、水酸基、ハロゲン原子。

群2：

ハロゲン原子、

オキソ基、

$-NR^AR^B$、$-CONR^AR^B$（ここで、R^AおよびR^Bはそれぞれ独立して、ハロゲン原子、C_1～C_6アルコキシ基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、または水素原子を示すか、R^AとR^Bが一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、ハロゲン原子、C_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。）、

$-OR^C$（ここで、R^Cは、C_1～C_6アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、ハロゲン原子、C_1～C_6アルキル基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のヘテロシクロアルキル基、または水素原子を示す。）、

ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、オキソ基およびハロゲン原子から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基、

ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、オキソ基、水酸基およびハロゲン原子から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基、

ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、オキソ基、水酸基およびハロゲン原子から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい３～７員のシクロアルキル基、

ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、オキソ基、水酸基およびハロゲン原子から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい３～７員のヘテロシクロアルキル基

群３：群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アシル基、

ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキルチオ基、

$-CONR^AR^B$（ここで、R^AおよびR^Bはそれぞれ独立して、ハロゲン原子、C_1～C_6アルコキシ基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、または水素原子を示すか、R^AとR^Bが一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、ハロゲン原子、C_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい３～７員のヘテロシク

ロアルキル基を形成してもよい。）、

－ＯＲ^{C}（ここで、Ｒ^{C}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ基、ハロゲン原子、３～７員のヘテロシクロアルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基、ハロゲン原子、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい３～７員のヘテロシクロアルキル基、または水素原子を示す。）、

群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基

［２］Ａがフェニレン基である［１］に記載の化合物またはその塩。

［３］Ｗが炭素原子である［１］または［２］に記載の化合物またはその塩。

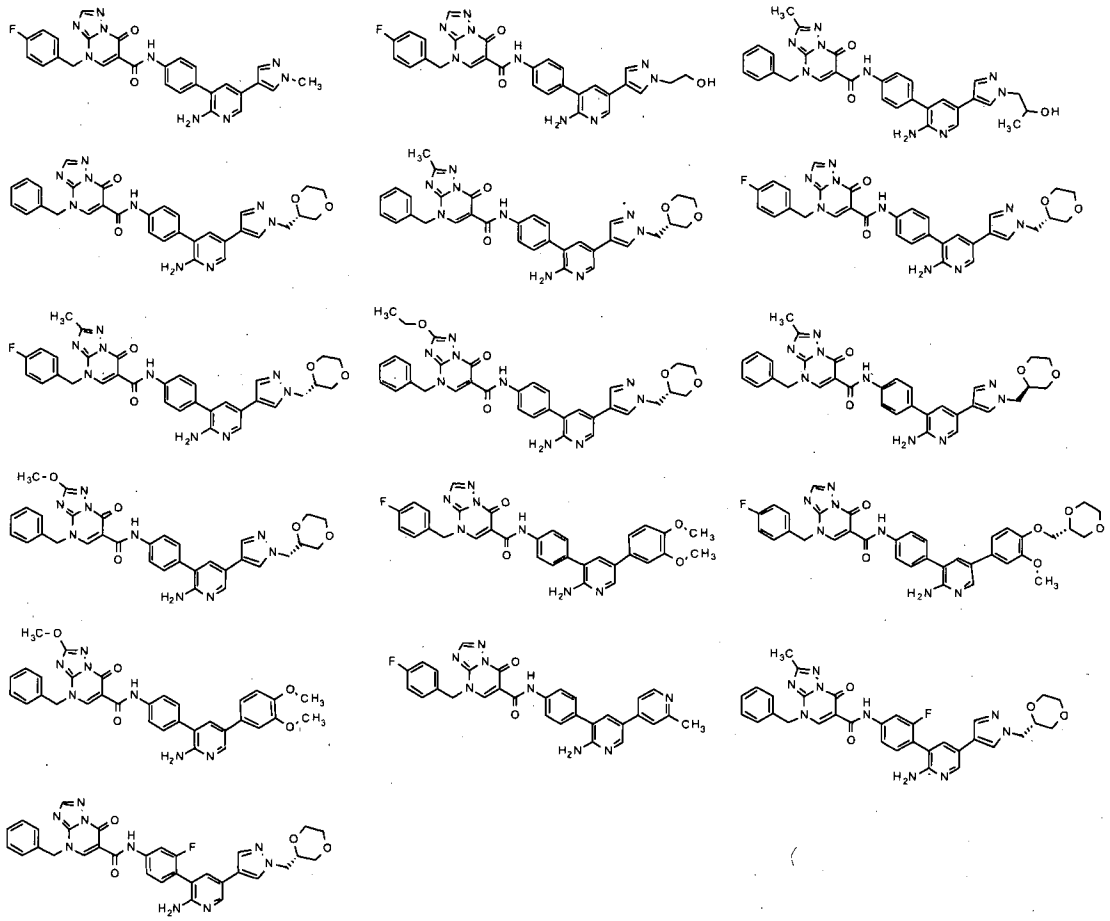
［４］ＸおよびＹが窒素原子である［１］から［３］のいずれか１に記載の化合物またはその塩。

［５］ｎが０である［１］から［４］のいずれか１に記載の化合物またはその塩。

［６］Ｒ^{5}が水素原子である［１］から［５］のいずれか１に記載の化合物またはその塩。

［７］下記群から選ばれるいずれか１の化合物またはその塩。

［化２］



［８］［１］から［７］のいずれか１に記載の化合物またはその塩を含む、Ａｘｌ阻害剤。

［９］［１］から［７］のいずれか１に記載の化合物またはその塩を有効成分とする医薬。

［１０］［１］から［７］のいずれか１に記載の化合物またはその塩を有効成分とするＡｘｌキナーゼ機能亢進を原因とする疾患、Ａｘｌキナーゼ機能亢進と関連する疾患、および／またはＡｘｌキナーゼ機能亢進を伴う疾患の治療のための医薬。

［１１］［１］から［７］のいずれか１に記載の化合物またはその塩を有効成分とする過剰増殖性疾患の治療のための医薬。

［１２］［１］から［７］のいずれか１に記載の化合物またはその塩を有効成分とする癌の治療のための医薬。

［１３］［１］から［７］のいずれか１に記載の化合物またはその塩を有

効成分とする癌の転移予防のための医薬。

［１４］［１］から［７］のいずれか１に記載の化合物またはその塩を有効成分とする薬剤耐性解除のための医薬。

［１５］癌が、乳癌、結腸癌、前立腺癌、肺癌、胃癌、卵巣癌、子宮内膜癌、腎癌、肝細胞癌、甲状腺癌、子宮癌、食道癌、扁平上皮癌、白血病、骨肉腫、メラノーマ、膠芽細胞腫、及び神経芽細胞腫から選択されるものである［１２］または［１３］に記載の医薬。

［１６］［１］から［７］のいずれか１に記載の化合物またはその塩、および薬学的に許容し得る担体を含有する医薬組成物。

［１７］［１］から［７］のいずれか１に記載の化合物またはその塩を用いることを特徴とするＡｘｌキナーゼ機能亢進を原因とする疾患、Ａｘｌキナーゼ機能亢進と関連する疾患、および／またはＡｘｌキナーゼ機能亢進を伴う疾患の治療方法。

［１８］［１］から［７］のいずれか１に記載の化合物またはその塩を用いることを特徴とする過剰増殖性疾患の治療方法。

［１９］［１］から［７］のいずれか１に記載の化合物またはその塩を用いることを特徴とする癌の治療方法。

［２０］［１］から［７］のいずれか１に記載の化合物またはその塩を用いることを特徴とする癌の転移予防方法。

［２１］［１］から［７］のいずれか１に記載の化合物またはその塩を用いることを特徴とする薬剤耐性解除方法。

［２２］癌が、乳癌、結腸癌、前立腺癌、肺癌、胃癌、卵巣癌、子宮内膜癌、腎癌、肝細胞癌、甲状腺癌、子宮癌、食道癌、扁平上皮癌、白血病、骨肉腫、メラノーマ、膠芽細胞腫および神経芽細胞腫から選択されるものである［１９］または［２０］に記載の方法。

［２３］［１］から［７］のいずれか１に記載の化合物またはその塩の、医薬製造のための使用。

［２４］［１］から［７］のいずれか１に記載の化合物またはその塩の、

癌の治療のための使用。

［２５］［１］から［７］のいずれか１に記載の化合物またはその塩の、癌の転移予防のための使用。

発明の効果

本発明によって、Ａｘｌ阻害活性を有する、上記式（１）で表される新規二環性ピリミジン誘導体が提供される。このような新規化合物は、Ａｘｌ機能亢進を原因とする疾患、Ａｘｌ機能亢進と関連する疾患、および／またはＡｘｌ機能亢進を伴う疾患の治療剤、例えば抗癌剤として有用である。

発明を実施するための形態

本発明において、Ａｘｌとは、Ａｘｌ遺伝子によってコードされる蛋白質のことをいう。「Ａｘｌ」は、完全長のＡｘｌ遺伝子によってコードされるＡｘｌ蛋白質またはＡｘｌ遺伝子変異体（欠損変異体、置換変異体または付加変異体を含む）によってコードされるＡｘｌ蛋白質等を含む。本発明において、「Ａｘｌ」とは、種々の動物種由来のホモログも含む。

本発明において、「Ａｘｌ阻害剤」とは、Ａｘｌのチロシンキナーゼとしての機能の阻害剤をいう。

本発明において、用語「腫瘍」および「癌」は交換可能に使用される。また、本発明において、腫瘍、悪性腫瘍、癌、悪性新生物、癌腫、肉腫等を総称して、「腫瘍」または「癌」と表現する場合がある。

本発明において、

「C_1～C_6アルキル基」とは、炭素数１～６の直鎖、分岐鎖のアルキル基を意味する。「C_1～C_6アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基などが挙げられる。

「C_1～C_6アルコキシ基」とは、炭素数１～６の直鎖、分岐鎖のアルキル基を有するアルコキシ基を意味する。「C_1～C_6アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキ

シ基、ブトキシ基などが挙げられる。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

「オキソ基」とは、特に言及されない限り、「＝Ｏ」で表される基を意味する。

「シクロアルキル基」とは、特に言及されない限り、炭素数３～８の環状のアルキル基を意味し、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

「ヘテロシクロアルキル基」とは、一価の飽和複素環基を意味し、環に窒素原子を持つ飽和複素環基、環に酸素原子を持つ飽和複素環基等が挙げられ、例えば、ピロリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、アゼチジン、モルホリン、ジオキサン、オキセタン、テトラヒドロピラン、キヌクリジンから導かれる一価の基等が挙げられる。

「シクロアルケニル基」とは、上記の「シクロアルキル基」に１個以上の二重結合等の不飽和結合を有するものが挙げられ、例えば、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基等が挙げられる。

「ヘテロシクロアルケニル基」とは、上記の「ヘテロシクロアルキル基」に１個以上の二重結合等の不飽和結合を有するものが挙げられ、例えば、テトラヒドロピリジル基、ジヒドロピラニル基が挙げられる。

「アリール基」とは、芳香族炭化水素から誘導された一価の置換基を意味し、アリール基としては、フェニル基、インデニル基、ナフチル基、フルオレニル基、アントラニル基、フェナンスレニル基等が挙げられる。

「ヘテロアリール基」とは、一価の芳香族複素環基を意味し、ピロリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チオフェニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジニル基、ピリミジル基、ピリダジル基、ピラジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、キノリ

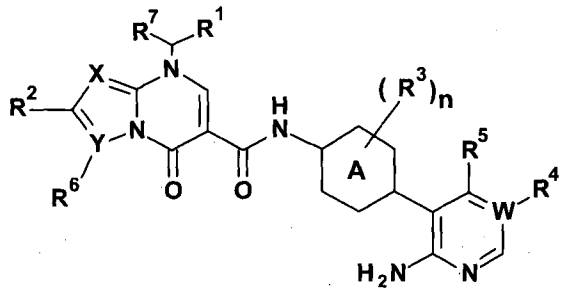
ル基、カルバゾリル基、ジベンゾフラニル基等が挙げられる。

「ヘテロアリーレン基」とは、二価の芳香族複素環基を意味し、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジン等から導かれる２価の基が挙げられる。

以下に、式（１）中の各置換基について説明する。

下記一般式（１）中、

［化３］



(1)

Ａは、フェニレン基または６員のヘテロアリーレン基を示す。また、環Ａに結合するアミノ基と含窒素複素環の相対配置はパラ配置である。

Ａがヘテロアリーレン基である場合、Ａは窒素原子が含まれる基であることが好ましく、ピリジンから導かれる基が特に好ましい。Ａの環中の炭素以外の元素の位置は特に限定されない。

Ａとしてはフェニレン基であることがより好ましい。

Ｗは炭素原子または窒素原子を示し（但し、Ｗが窒素原子の場合は、R^4は存在しない。）、炭素原子であることがより好ましい。

ＸはＣＨまたは窒素原子を示し、窒素原子であることがより好ましい。

Ｙは炭素原子または窒素原子を示し（但し、Ｙが窒素原子の場合は、R^6は存在しない。）、窒素原子であることがより好ましい。

R^1は、上記群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルキル基、上記群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基、上記群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す。

ここで、「上記群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいR^1がシクロアルキル基」である場合の「シクロアルキル基」は、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が好ましく、ここでR^1としては、無置換のシクロヘキシル基が好ましい。

R^1が、「上記群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基」である場合の「アリール基」としては、フェニル基が好ましい。フェニル基の置換基としては、フッ素原子、塩素原子および水酸基から選ばれる１～３個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、水酸基、フッ素原子または塩素原子から選ばれる１～３個の基が好ましい。

R^1が、「上記群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基」である場合の「ヘテロアリール基」としては、窒素原子を含むヘテロアリール基が好ましく、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基またはピラジニル基がより好ましく、ピリジル基が特に好ましい。ヘテロアリール基の置換基としては、フッ素原子、塩素原子および水酸基から選ばれる１～３個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、水酸基、フッ素原子または塩素原子から選ばれる１～３個の基が好ましい。

R^1としては、無置換のフェニル基、１～３個のハロゲン原子が置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基およびハロゲン原子から選ばれる１～３個の基で置換されたフェニル基、無置換のピリジニル基、１～３個のハロゲン原子が置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基およびハロゲン原子から選ばれる１～３個の基で置換されたピリジニル基であることがさらに好ましい。

R^2は、上記群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、$-OR^C$（ここで、R^Cは、C_1～C_6アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、または水素原子を示す。）、上記

群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキルチオ基、－NR^AR^B（ここで、R^AおよびR^Bはそれぞれ独立して、C_1～C_6アルキル基、または水素原子を示すか、R^AとR^Bが一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに３～７員のヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。）、上記群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルキル基または水素原子を示す。

ここで、R^2が「上記群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基」である場合のC_1～C_6アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基またはイソブチル基が好ましい。

R^2が「上記群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基」である場合のC_1～C_6アルキル基の置換基としてのハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子または臭素原子が好ましく、フッ素原子であることがより好ましい。C_1～C_6アルキル基に対して同一または異なるハロゲン原子が複数個置換していてもよく、置換する場合の置換数は１～３個であることが好ましい。

R^2が「上記群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基」である場合のC_1～C_6アルキル基の置換基としての－OR^C（ここで、R^Cは、C_1～C_6アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基を示す。）は、R^CがC_1～C_6アルコキシ基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基であることが好ましい。

R^2が、「－OR^C（ここで、R^Cは、C_1～C_6アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、または水素原子を示す。）」である場合のR^Cの好ましい範囲等は、C_1～C_6アルコキシ基およびハロゲン原子が置換していてもいいC_1～C_6アルキル基が好ましく、R^CがC_1～C_3アルコキシ基およびフッ素原子が置換していてもいいC_1～C_3アルキル基であるこ

とがさらに好ましい。

R^2が、「上記群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキルチオ基」である場合の好ましい範囲等は、無置換のC_1～C_6アルキル基が置換したC_1～C_6アルキルチオ基が好ましく、無置換のC_1～C_6アルキルチオ基がより好ましい。

R^2が、「$-NR^AR^B$（ここで、R^AおよびR^Bはそれぞれ独立して、C_1～C_6アルキル基、または水素原子を示すか、R^AとR^Bが一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに３～７員のヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。）」である場合、R^AおよびR^Bはそれぞれ独立して、無置換のC_1～C_6アルキル基または水素原子であるか、あるいは、R^AとR^Bが一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、ハロゲン原子、C_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい３～６員のヘテロシクロアルキル基を形成することが好ましく、ここで、「３～６員のヘテロシクロアルキル基」としては、ピロリジニル基、アゼチジニル基が好適である。

R^2が、「上記群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルキル基」である場合の「シクロアルキル基」は、３～７員のシクロアルキル基が好ましく、シクロプロピル基、シクロブチル基がより好ましい。

R^2としては、ハロゲン原子が１～３個置換していてもよいC_1～C_6アルキル基、ハロゲン原子が１～３個置換していてもよいC_1～C_6アルコキシ基または水素原子がより好ましい。

R^3は、Ａ上の置換基であって（ｎは０～４の整数を示し、ｎが２以上である場合のR^3は、互いに同一でも異なっていてもよい。）、群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキルチ

オ基、ハロゲン原子または水酸基を示す。

R^3が、「上記群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基」である場合の好ましい範囲等は、上記R^2における「上記群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基」と同義であるが、R^3が「上記群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基」である場合には、１～３個のフッ素原子、塩素原子、臭素原子または水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基であることが好ましく、無置換のC_1～C_6アルキル基であることがより好ましい。

R^3が、「ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルコキシ基」である場合、１～３個のフッ素原子、塩素原子、臭素原子または水酸基で置換されていてもよいC_1～C_3アルコキシ基であることが好ましく、無置換のC_1～C_3アルコキシ基であることがより好ましい。

R^3が、「ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキルチオ基である場合、１～３個のフッ素原子、塩素原子、臭素原子または水酸基で置換されていてもよいC_1～C_3アルキルチオ基であることが好ましく、無置換のC_1～C_3アルキルチオ基であることがより好ましい。

R^3が、「ハロゲン原子」である場合、フッ素原子、塩素原子または臭素原子であることが好ましい。

R^3としては、ｎが０～３であることが好ましく、ｎが０または１であることがより好ましく、ｎが１～３である場合、R^3は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、C_1～C_6アルキル基またはC_1～C_6アルコキシ基であることがさらに好ましい。

R^4は、Ｗが炭素原子の場合のＷ上の置換基であって、上記群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、シクロヘテロアルキル基、ハロゲン原子および水

酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルコキシ基、上記群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルキル基、群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、上記群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロシクロアルケニル基、上記群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基または上記群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基、シアノ基、ハロゲン原子または水素原子を示す。

R^4が、「上記群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基」である場合の好ましい範囲等は、上記R^2における「上記群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基」と同義であるが、無置換のC_1～C_6アルキル基、１～３個のハロゲン原子が置換したC_1～C_6アルキル基が好ましく、無置換のC_1～C_6アルキル基がより好ましい。

R^4が、「C_1～C_6アルコキシ基、ヘテロシクロアルキル基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルコキシ基」である場合、無置換のC_1～C_6アルコキシ基または１～３個のハロゲン原子が置換したC_1～C_6アルコキシ基が好ましく、無置換のC_1～C_6アルコキシ基がより好ましい。

R^4が、「上記群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルキル基」である場合の「シクロアルキル基」としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基またはシクロヘキシル基が好ましく、R^4が、「上記群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルケニル基」である場合の「シクロアルケニル基」としては、シクロペンテニル基またはシクロヘキセニル基が好ましく、R^4が、「上記群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有し

ていてもよいヘテロシクロアルキル基」である場合の「ヘテロシクロアルキル基」としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルホルニル基が好ましく、R^4が、「上記群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロシクロアルケニル基」である場合の「ヘテロシクロアルケニル基」としては、テトラヒドロピリジル基またはジヒドロピラニル基が好ましく、R^4が、「上記群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基」である場合のアリール基としては、フェニル基が好ましく、R^4が、「上記群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基」である場合の「ヘテロアリール基」としては、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チオフェニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、フラニル基、オキサゾリル基またはトリアゾリル基が好ましい。

これらシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基、アリール基またはヘテロアリール基に置換する置換基の個数は０～３個であることが好ましい。

これらシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基、アリール基またはヘテロアリール基の置換基が、「上記群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基」である場合のC_1～C_6アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基またはイソブチル基が好ましい。

シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基、アリール基またはヘテロアリール基の置換基が、「上記群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基」である場合の好ましい範囲等は、ハロゲン原子、C_1～C_6アルキル基、$-NR^AR^B$および$-CONR^AR^B$（ここで、R^AおよびR^Bはそれぞれ独立して、ハロゲン原子、C_1～C_6アルコキシ基および

水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、または水素原子を示すか、R^AとR^Bが一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、ハロゲン原子、C_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい３～７員のヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。）、－OR^C（ここで、R^Cは、C_1～C_6アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、ハロゲン原子、C_1～C_6アルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい３～７員のヘテロシクロアルキル基、または水素原子を示す。）または置換基を有していても良いヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基であることが好ましい。

ここで、C_1～C_6アルキル基の置換基としてのハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子または臭素原子が好ましく、C_1～C_6アルキル基に対して同一または異なるハロゲン原子が複数個置換していてもよく、置換する場合の置換数は１～３個であることが好ましい。

ここで、C_1～C_6アルキル基の置換基としての－NR^AR^Bおよび－$CONR^AR^B$（ここで、R^AおよびR^Bはそれぞれ独立して、ハロゲン原子、C_1～C_6アルコキシ基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、または水素原子を示すか、R^AとR^Bが一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、ハロゲン原子、C_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい３～７員のヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。）は、R^AとR^Bが一緒になって、ハロゲン原子、C_1～C_6アルコキシ基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい３～７員のヘテロシクロアルキル基を形成しているアミノ基またはR^AとR^Bが一緒になって、ハロゲン原子、C_1～C_6アルコキシ基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有して

いてもよい３～７員のヘテロシクロアルキル基を形成しているカルバモイル基であることが好ましく、水酸基を有していてもよい３～７員のヘテロシクロアルキル基を形成しているアミノ基または水酸基を有していてもよい３～７員のヘテロシクロアルキル基を形成しているカルバモイル基であることがより好ましく、無置換のアゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基を形成しているアミノ基が特に好ましい。

ここで、C_1～C_6アルキル基の置換基としての－ＯＲ^C（ここで、Ｒ^{C}は、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、または水素原子を示す。）は、Ｒ^{C}がC_1～C_6アルキル基、または水素原子であることが好ましく、置換する場合の置換数は１～３個であることが好ましい。

ここで、C_1～C_6アルキル基の置換基としての置換基を有していても良いヘテロシクロアルキル基は、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、オキソ基、水酸基およびハロゲン原子から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい３～７員のヘテロシクロアルキル基であることが好ましく、

無置換、あるいは、C_1～C_6アルキル基が置換した３～７員のヘテロシクロアルキル基がより好ましく、ここで「３～７員のヘテロシクロアルキル基」としては、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基、ジオキサニル基、オキセタニル基が好ましく、ピロリジニル基、ジオキサニル基がより好ましい。各ヘテロシクロアルキル基のC_1～C_6アルキル基への結合位置は限定されないが、ジオキサニル基の場合２位の位で結合することが好ましく、ピロリジニル基の場合２位の位で結合することが好ましい。

これらシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基、アリール基またはヘテロアリール基の置

換基が、「上記群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アシル基」である場合の好ましい範囲等は、C_1～C_6アルキル基、－OR^C（ここで、R^Cは、C_1～C_6アルキル基または水素原子を示す。）で置換されていてもよいC_1～C_6アシル基であることが好ましい。水酸基もしくはC_1～C_3アルキル基が置換していてもよいC_1～C_3アシル基であることがより好ましい。

これらシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基、アリール基またはヘテロアリール基の置換基が、「ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキルチオ基」である場合は、無置換のC_1～C_6アルキルチオ基であることが好ましく、「－$CONR^AR^B$（ここで、R^AおよびR^Bはそれぞれ独立して、ハロゲン原子、C_1～C_6アルコキシ基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、または水素原子を示すか、R^AとR^Bが一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、ハロゲン原子、C_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい３～７員のヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。）」である場合は、R^AおよびR^Bはそれぞれ独立して、無置換のC_1～C_6アルキル基または水素原子であるか、あるいは、R^AとR^Bが一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、ハロゲン原子、C_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい３～６員のヘテロシクロアルキル基を形成することが好ましく、ここで、「３～６員のヘテロシクロアルキル基」としては、ピロリジニル基、モルホリノ基、アゼチジニル基またはピペリジニル基が好適である。

これらシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基、アリール基またはヘテロアリール基の置換基が、「－OR^C（ここで、R^Cは、C_1～C_6アルコキシ基、ハロゲン原

子、３～７員のヘテロシクロアルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、ハロゲン原子、C_1～C_6アルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい３～７員のヘテロシクロアルキル基、または水素原子を示す。）」である場合、「R^C」は、C_1～C_6アルコキシ基、ハロゲン原子、３～７員のヘテロシクロアルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、または水素原子が好ましく、C_1～C_6アルコキシ基または３～７員のヘテロシクロアルキル基で置換されたC_1～C_6アルキル基がより好ましい。ここで、３～７員のヘテロシクロアルキル基としては、ピロリジル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基またはテトラヒドロフラニル基が好ましい。「R^C」としては、メチル基、エチル基、ジオキサニル基で置換されたメチル基、ジオキサニル基で置換されたエチル基、メトキシ基で置換されたメチル基またはメトキシ基で置換されたエチル基が特に好ましい。また、「－OR^C」がこれらシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基、アリール基またはヘテロアリール基上に複数個置換する場合、「－OR^C」同士が一体となって飽和の含酸素飽和複素環を形成してもよい。複数個の「－OR^C」が置換する位置はこれらシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基、アリール基またはヘテロアリール基上の同一の原子上であっても異なる原子上であってもよい。

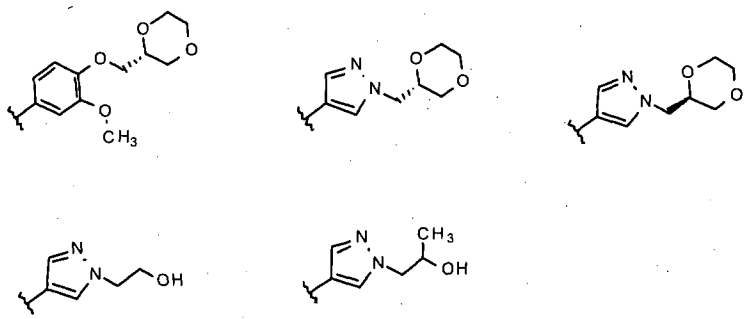
これらシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基、アリール基またはヘテロアリール基の置換基が、「群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基」である場合、C_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、オキソ基、水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基が好ましく、C_1～C_6アルキル基、ハロゲン

原子またはオキソ基で置換されたヘテロシクロアルキル基または無置換のヘテロシクロアルキル基がより好ましい。

R^4が、「ハロゲン原子」である場合、フッ素原子、塩素原子または臭素原子であることが好ましい。

R^4としては、1～3個のC_1～C_6アルコキシ基で置換されたフェニル基、1～3個のC_1～C_6アルキル基で置換された5員もしくは6員の含窒素ヘテロアリール基または下記群

[化4]



で表されるいずれかの基であることが好ましい。ここで、含窒素ヘテロアリール基としては、ピリジニル基またはピラゾリル基が好ましい。

R^5は、上記群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、－OR^C（ここで、R^Cは、C_1～C_6アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、ハロゲン原子、C_1～C_6アルキル基および水酸基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい3～7員のヘテロシクロアルキル基、または水素原子を示す。）、または水素原子を示す。

R^5が、「上記群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基」である場合の好ましい範囲等は、上記R^2における「上記群1から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基」と同義であるが、無置換のC_1～C_6アルキル基、1～3個のハロゲン原子が置換したC_1～C_6アルキル基が好ましく、無

置換のC_1～C_6アルキル基がより好ましい。

R^5が、「－OR^C（ここで、R^Cは、C_1～C_6アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、ハロゲン原子、C_1～C_6アルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい３～７員のヘテロシクロアルキル基、または水素原子を示す。）」である場合、水素原子、無置換のC_1～C_6アルコキシ基または１～３個のハロゲン原子が置換したC_1～C_6アルコキシ基が好ましく、無置換のC_1～C_6アルコキシ基がより好ましい。

R^5としては、C_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基または水素原子が好ましく、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基または水素原子がより好ましい。

R^6は、Ｙが炭素原子の場合のＹ上の置換基であって、上記群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基または水素原子を示す。

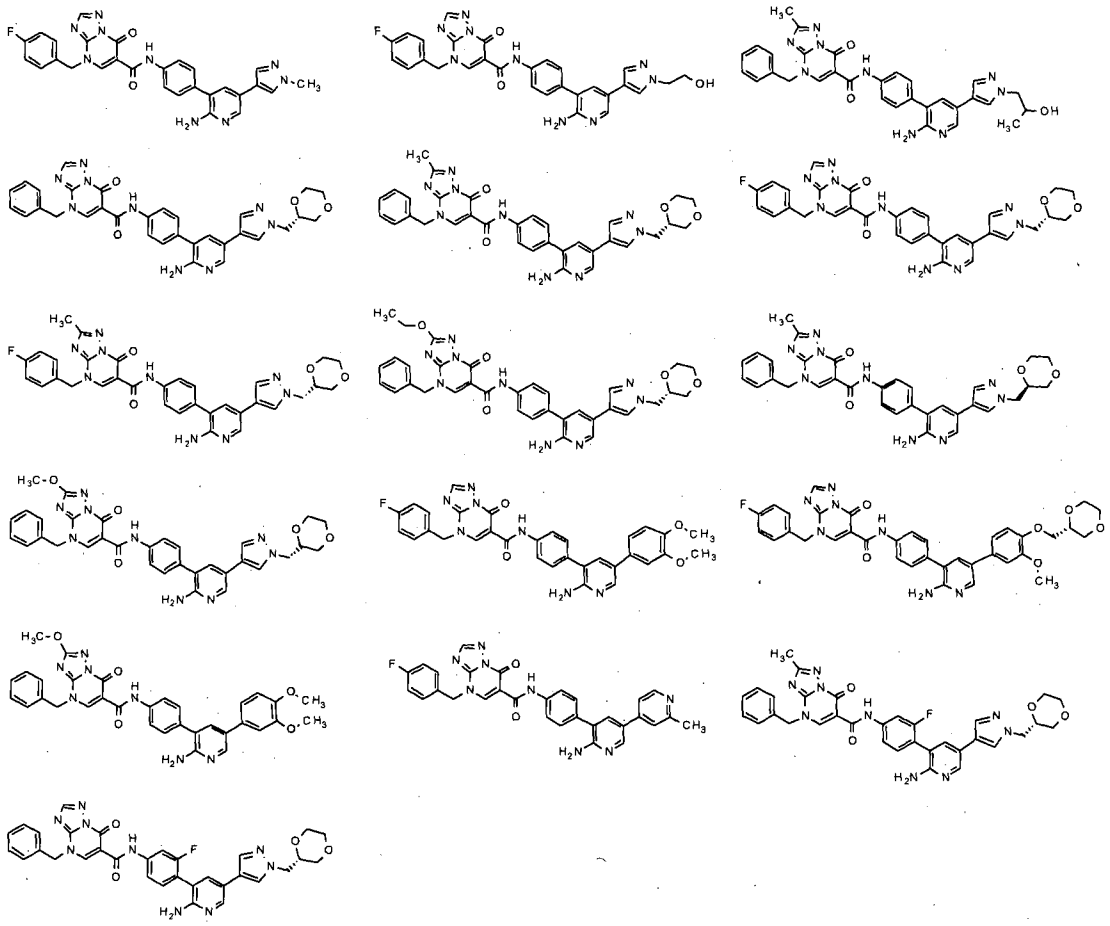
R^6が、「上記群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基」である場合の好ましい範囲等は、上記R^2における「上記群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基」と同義であるが、無置換のC_1～C_6アルキル基または１～３個のハロゲン原子が置換したC_1～C_6アルキル基が好ましく、無置換のC_1～C_6アルキル基がより好ましい。

Ｙが炭素原子である時のR^6としては、C_1～C_6アルキル基または水素原子が好ましく、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基または水素原子がより好ましい。

R^7としては、C_1～C_6アルキル基または水素原子が好ましく、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基または水素原子がより好ましい。

本発明の一般式（１）で表される化合物は、さらに、次の群から選ばれる１の化合物であることが好ましい。

[化５]



本発明の式（１）で表される化合物には、立体異性体あるいは不斉炭素原子に由来する光学異性体が存在することもあるが、これらの立体異性体、光学異性体およびこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

本発明の一般式（１）で表される化合物が、アミノ基等の塩基性基を有する場合、所望により医薬的に許容される塩とすることができる。そのような塩としては、例えば塩酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；ギ酸、酢酸、りんご酸、フマル酸塩、コハク酸

塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蓚酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びオルニチン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩；を挙げることができ、ハロゲン化水素酸塩及び有機酸塩が好ましい。

本発明の一般式（１）で表される化合物が、カルボキシ基等の酸性基を有する場合、一般的に塩基付加塩を形成することが可能である。医薬的に許容される塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、Ｎ－メチルグルカミン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン塩、ジエタノールアミン塩、Ｎ－ベンジル－Ｎ－（２－フェニルエトキシ）アミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩等の有機アミン塩、等を挙げることができる。

本発明の一般式（１）で表される化合物又はその塩は、遊離体もしくは溶媒和物として存在することもある。空気中の水分を吸収すること等により水和物として存在することもある。溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等が好ましい。また、一般式（１）で表される本発明化合物中に窒素原子が存在する場合にはＮ－オキシド体となっていてもよく、これら溶媒和物及びＮ－オキシド体も本発明の範囲に含まれる。

本発明の一般式（１）で表される化合物は、置換基の種類や組み合わせによって、シス体、トランス体等の幾何異性体、互変異性体又はｄ体、ｌ体等の光学異性体等の各種異性体が存在し得るが、本発明の化合物は、特に限定していない場合はそれら全ての異性体、立体異性体及びいずれの比率のこれら異性体及び立体異性体混合物をも包含するものである。

本発明の一般式（１）で表される化合物は、構成する原子の一つまたは

複数で非天然の比率の原子同位体を含むこともある。原子同位体としては、例えば、重水素（^{2}H）、トリチウム（^{3}H）、ヨウ素－１２５、（^{125}I）または炭素－１４（^{14}C）などが挙げられる。これらの化合物は、治療又は予防剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、及び診断剤、例えば、インビボ画像診断剤として有用である。一般式（１）で表される化合物のすべての同位体変種は、放射性であるかどうかにかかわらず、本発明の範囲内に含まれる。

また、本発明は、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明の医薬組成物の有効成分である化合物（１）に変換される化合物、すなわち、酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（１）に変化される化合物又は胃酸等により加水分解等を起こして化合物（１）に変化される「医薬的に許容されるプロドラッグ化合物」も本発明に包含する。

上記プロドラッグとしては、化合物（１）にアミノ基が存在する場合には、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、そのアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、ｔｅｒｔ－ブチル化された化合物等である）等を挙げることができ、化合物（１）に水酸基が存在する場合には、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、その水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等である。）等を挙げることができる。また、化合物（Ｉ）にカルボキシ基が存在する場合には、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、そのカルボキシ基がエチル　エステル化、フェニル　エステル化、カルボキシメチル　エステル化、ジメチルアミノメチル　エステル化、ピバロイルオキシメチル　エステル化

、エトキシカルボニルオキシエチル　エステル化、アミド化又はメチルアミド化された化合物等である。）等が挙げられる。

本発明の化合物のプロドラッグは公知の方法によって化合物（１）から製造することができる。また、本発明の化合物のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁～１９８頁に記載されているような、生理的条件で化合物（１）に変化するものも含まれる。

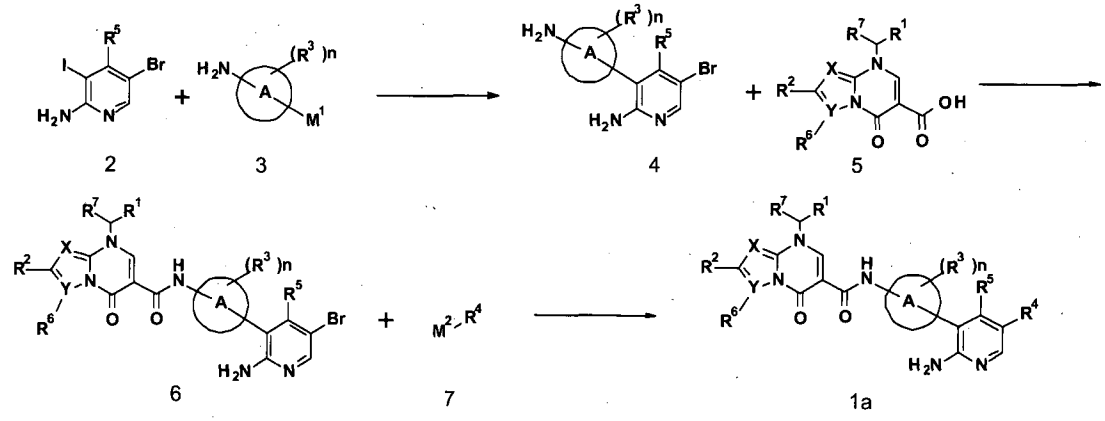
次に、一般式（１）で表される化合物の代表的な製造法について説明する。本発明の化合物は種々の製造法により製造することができ、以下に示す製造法は一例であり、本発明はこれらに限定して解釈されるべきではない。なお、反応に際しては、必要に応じて置換基を適当な保護基で保護して行うことができ、保護基の種類は特に限定されない。

［製造法１］

［式中、Ａ、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、Ｘ、Ｙ、Ｗ、ｎは前記と同義である。式中、M^1～M^4はボロン酸、ボロン酸エステルもしくはアルキルスズを示す。Ｒ、G^1、G^2は対応する適当なアルキル基を示す。また、L^1～L^4はハロゲン原子等の脱離基を示す。］

式（１）で表される化合物のうち、以下に示す化合物１ａは、例えば下記反応式によって製造することが出来る。

［化６］



（１）化合物２から化合物４への変換

化合物２から化合物４への変換は、化合物２とＡを含む部分構造を有する化合物（例えば化合物３）との公知の有機化学的手法を用いたカップリング反応により行われる。

反応は、化合物２に対し、適当な有機ボロン酸、有機スズ、有機亜鉛、又は有機マグネシウム誘導体等（例えば化合物３）及び適当な遷移金属触媒（例えばパラジウム化合物等）存在下、必要に応じて有機塩基又は無機塩基（例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸三カリウム、ジイソプロピルエチルアミン等）、リガンド（例えばトリフェニルホスフィン等）及び公知の反応促進添加物（例えば塩化リチウム又はヨウ化銅等）を加えて行う。

上記カップリング反応において、溶媒は反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、１，４－ジオキサン、又は水等）又はそれらの混合溶媒を使用し、反応温度は０℃から３００℃までが好ましく、室温から２００℃（至適温度は８０℃から１００℃）がより好ましい。上記反応は、封管中又はマイクロウェーブ照射下で処理することによっても行うことができる。化合物２に対して有機ボロン酸等および塩基はそれぞれ１から過剰モル当量用いることが好ましく、有機ボロン酸等は１から１．５モル当量、塩基は１から５モル当量を用いるいことがより好ましい。反応時間は１分から６０

時間が好ましく、５分から２４時間がより好ましい。

（２）化合物４から化合物６への変換

化合物４から化合物６への変換は、化合物４に対して公知の有機化学的手法を用いてアミド化反応をさせることによって行われる。反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、又はN，Ｎ－ジメチルホルムアミド等）又はそれらの混合溶媒中で、－３０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から５０℃においてN，Ｎ－ジシクロヘキシルカルボジイミド、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、シアノリン酸ジエチル、（１－シアノ－２－エトキシ－２－オキソエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノ－モルホリノ－カルベニウム　ヘキサフルオロホスフェート（ＣＯＭＵ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウム　ヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）等の適当な縮合剤の存在下で別途合成したカルボン酸化合物５を反応させて実施する。

上記縮合剤は化合物４に対して過剰モル当量、好ましくは１から５モル当量を用いればよい。また、必要に応じて塩基（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン又は４－ジメチルアミノピリジン等）を加えて行っても良い。塩基の量としては触媒量あるいは過剰量を用いることができる。

反応時間は１０分から７２時間が好ましく、３０分から２４時間がより好ましい。また、必要に応じて公知の反応促進添加物（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール等）を用いて反応を行う。反応促進添加物の量としては、触媒量から過剰量を用いることができる。

また、化合物４に対して反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、又はN，Ｎ－ジメチルホルムアミド等）又はそれらの混合溶媒中

で－３０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは0℃から１００℃において適当な塩基（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン又は４－ジメチルアミノピリジン等）の存在下、カルボン酸化合物５より導かれるカルボン酸ハロゲン化物を反応させて実施することもできる。塩基の量としては触媒量あるいは過剰量を用いることができる。

反応時間は１０分から７２時間が好ましく、３０分から２４時間がより好ましい。

もしくは化合物４を酸性溶媒（例えばポリリン酸等）中、０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは１０℃から１２０℃においてカルボン酸化合物５と反応させることによって実施することもできる。反応時間は１０分から７２時間が好ましく、３０分から２４時間がより好ましい。

（３）化合物６から化合物１ａへの変換

化合物６から化合物１ａへの変換は、化合物６とR^4を含む部分構造を有する化合物（例えば化合物７）との公知の有機化学的手法を用いたカップリング反応により行われる。（１）で述べたカップリング反応と同様の一般的なカップリング反応が適用できる。

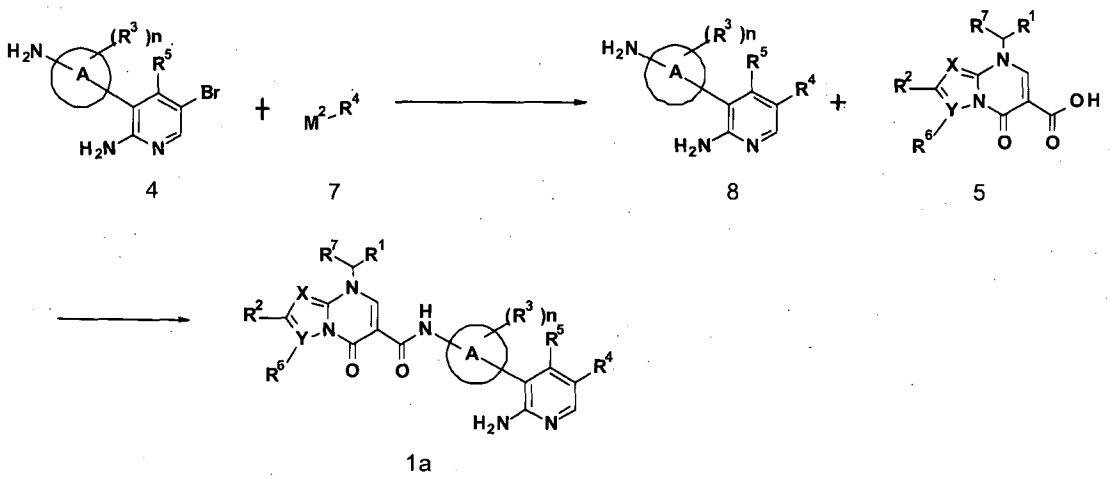
例えば、反応は、化合物６に対し、適当な有機ボロン酸、有機スズ、有機亜鉛、又は有機マグネシウム誘導体等（例えば化合物７）及び適当な遷移金属触媒（例えばパラジウム化合物等）存在下、必要に応じて有機塩基又は無機塩基（例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸三カリウム、ジイソプロピルエチルアミン等）、リガンド（例えばトリフェニルホスフィン等）及び公知の反応促進添加物（例えば塩化リチウム又はヨウ化銅等）を加えて行う。

上記カップリング反応において、溶媒は反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、１，４－ジオキサン、又は水等）又はそれらの混合溶媒を使用し

、反応温度は０℃から３００℃までが好ましく、室温から２００℃（至適温度は８０℃から１２０℃）がより好ましい。上記反応は、封管中又はマイクロウェーブ照射下で処理することによっても行うことができる。化合物６に対して有機ボロン酸等および塩基はそれぞれ１から過剰モル当量、好ましくは１から５モル当量を用いればよい。反応時間は１分から６０時間が好ましく、５分から２４時間がより好ましい。

［製造法２］

［化７］



上記［製造法１］の化合物４に対し、（２）のアミド化反応と（３）のカップリング反応の順序を入れ替えて反応させることによっても１ａの化合物を得ることができる。

（１）化合物４から化合物８への変換

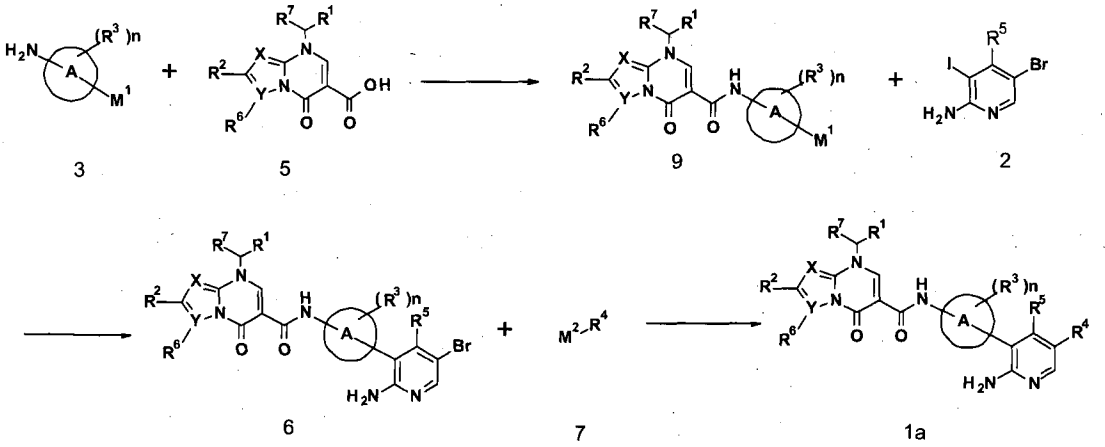
化合物４から化合物８への変換は、上記［製造法１］の（１）で記載した方法と同様の一般的なカップリング反応により行うことができる。

（２）化合物８から化合物１ａへの変換

化合物８および化合物５から化合物１ａへの変換は、上記［製造法１］で記載した方法と同様の通常のアミド化反応により行うことができる。

［製造法３］

［化８］



あらかじめＡを含む部分構造を有する化合物９を合成し、化合物９と化合物２のカップリング反応を経由するルートによっても化合物１ａを得ることができる。

（１）化合物３から化合物９への変換

化合物３および化合物５から化合物９への変換は、化合物３に対して公知の有機化学的手法を用いてアミド化反応をさせることによって行われる。反応の詳細は［製造法１］で記載した方法（２）（通常のアミド化反応）と同様である。

（２）化合物９から化合物６への変換

化合物２および化合物９から化合物６への変換は、化合物２とＡを含む部分構造を有する化合物９との公知の有機化学的反応を用いたカップリング反応により行われる。反応の詳細は［製造法１］で記載した方法（１）

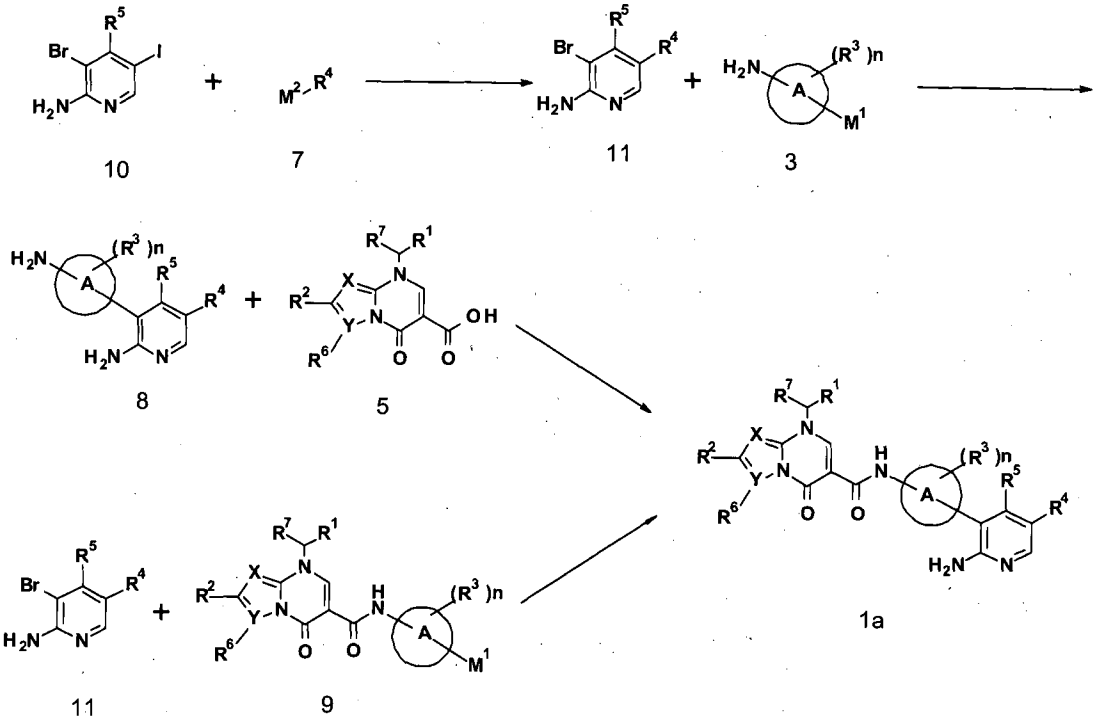
（一般的なカップリング反応）と同様である。

（３）化合物６から化合物１ａへの変換

化合物６から化合物１ａへの変換は、［製造法１］において示したとおりである。

［製造法４］

［化９］



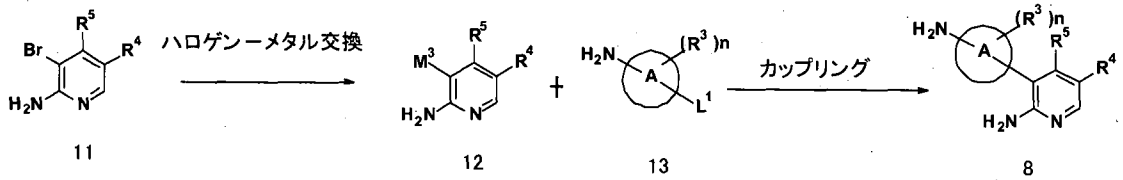
化合物１０を用いても化合物１ａを製造することができる。

反応の詳細は製造法１および２と同様で、各工程において化合物３および化合物７を使用する順番を入れかえればよい。

［製造法４］の化合物８は、例えば下記反応式に従っても製造することが出来る。

［製造法５］

［化１０］



11 12 13 8

（１）化合物１１から化合物１２への変換

化合物１１から化合物１２への変換は、化合物１１に対し、公知の有機化学的手法を用いてハロゲン－メタル交換反応を行う。例えば、化合物１１に対し、適当なジボロン酸エステル、アルキルスズ化合物等および適当な遷移金属触媒（例えばパラジウム化合物等）存在下、必要に応じて有機又は無機塩基（例えば酢酸カリウム、炭酸ナトリウム、又はジイソプロピルエチルアミン等）、リガンド（例えばトリフェニルホスフィン等）及び公知の反応促進添加物（例えば塩化リチウム又はヨウ化銅等）を加えて行う。

上記カップリング反応において、溶媒は反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、１，４－ジオキサン、又は水等）又はそれらの混合溶媒を使用し、反応温度は０℃から３００℃までが好ましく、室温から２００℃がより好ましい。上記反応は、封管中又はマイクロウェーブ照射下で処理することによっても行うことができる。化合物１１に対してジボロン酸エステル等および塩基はそれぞれ１から過剰モル当量、好ましくは１から５モル当量を用いればよい。反応時間は１分から６０時間が好ましく、５分から２４時間がより好ましい。

（２）化合物１２から化合物８への変換

化合物１２から化合物８への変換は、化合物１２と化合物１３との公知

の有機化学的手法を用いたカップリング反応により行われる。

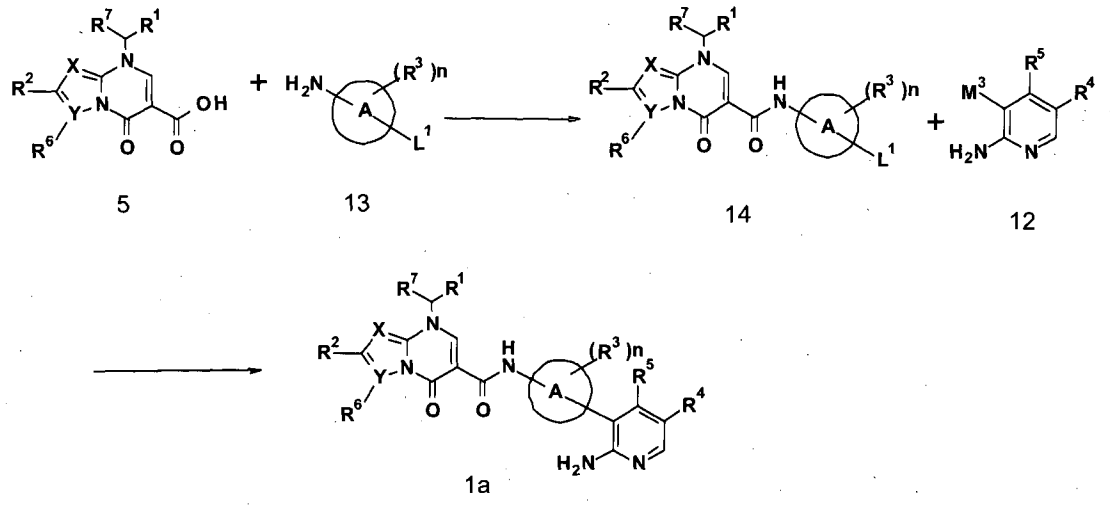
例えば、化合物１２に対し、化合物１３、適当な遷移金属触媒（例えばパラジウム化合物等）存在下、必要に応じて有機又は無機塩基（例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸三カリウム、ジイソプロピルエチルアミン等）、リガンド（例えばトリフェニルホスフィン等）及び公知の反応促進添加物（例えば塩化リチウム又はヨウ化銅等）を加えて行う。

上記カップリング反応において、溶媒は反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばN，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、１，４－ジオキサン、又は水等）又はそれらの混合溶媒を使用し、反応温度は０℃から３００℃までが好ましく、室温から２００℃（至適温度は８０℃から１００℃）がより好ましい。上記反応は、封管中又はマイクロウェーブ照射下で処理することによっても行うことができる。化合物１２に対して化合物１３および塩基をそれぞれ１から過剰モル当量、好ましくは１から５モル当量を用いればよい。反応時間は１分から６０時間が好ましく、５分から２４時間がより好ましい。

また、化合物５および化合物１３より合成できる化合物１４と前述の化合物１２を経由しても化合物１ａを製造できる。

［製造法６］

［化１１］



5 13 14 12

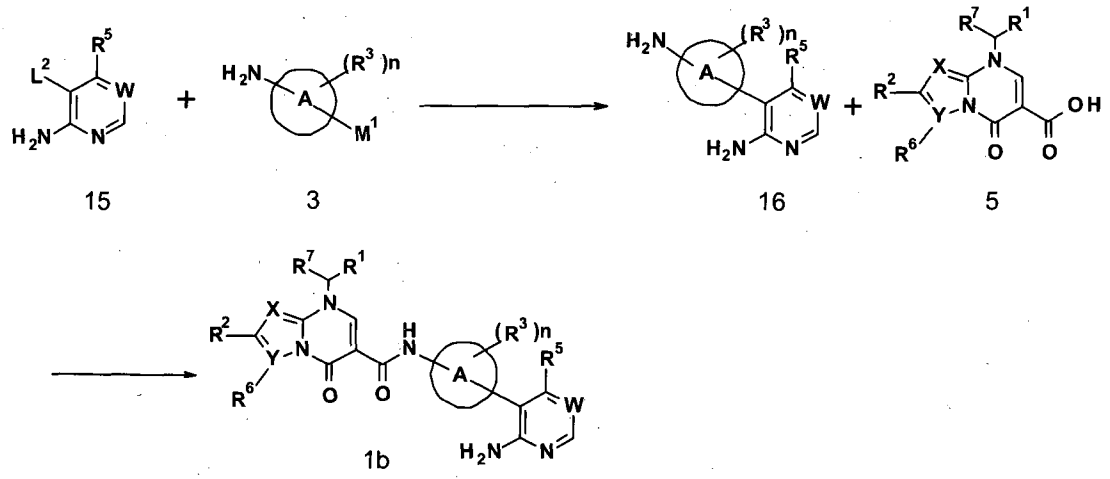
1a

反応の詳細は、製造法５と同様である。

式（１）で表される化合物のうちWがＮもしくはＣＨの化合物１ｂに関しては、下記の［製造法７］により製造することが出来る。

［製造法７］

［化１２］



15 3 16 5

1b

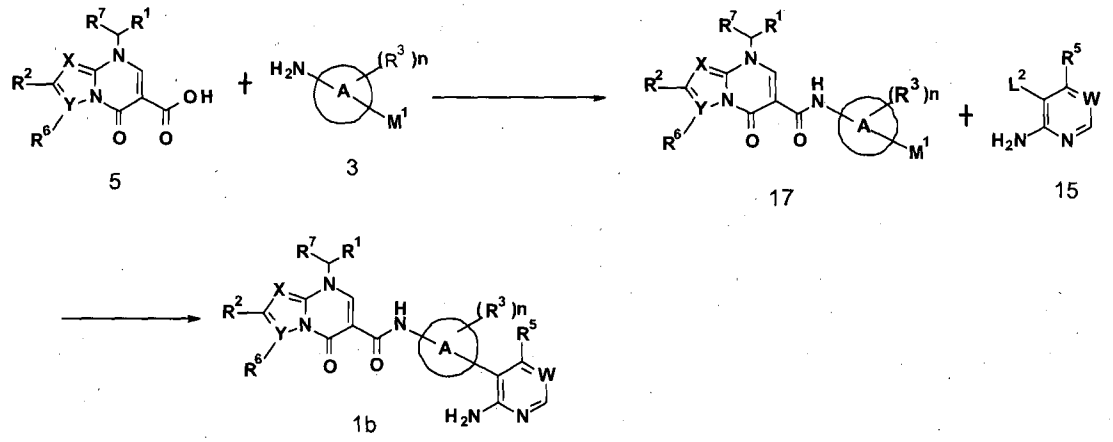
化合物１５から化合物１６への変換は、［製造法１］に記載の一般的なカップリング反応と同様の操作により行うことができる。

化合物１６から化合物１ｂへの変換は、［製造法１］に記載の通常のアミド化反応と同様の操作により行うことが出来る。

下記のように、化合物１ｂは［製造法７］の反応の順番を入れ替えても、製造することができる。

［製造法８］

［化１３］

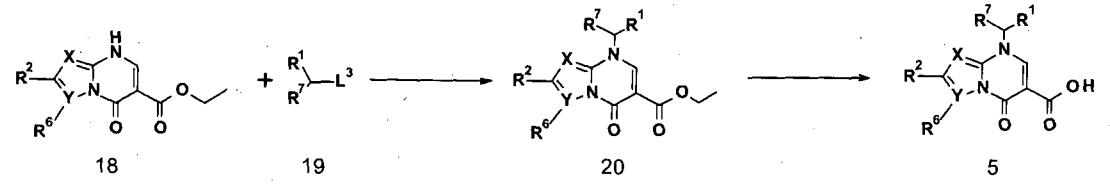


反応の詳細は、［製造法７］に記載した方法と同様である。

［製造法９］

化合物５は、市販もしくは既報の報告例等を参考に合成することができる中間体１８を用いて製造することができる。以下、Ｌ^{3}はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ｐ－トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を示す。

［化１４］



（１）化合物１８から化合物２０への変換

化合物１８から化合物２０への変換は、化合物１８に公知の有機化学的手法を用いてアルキル化反応を行えばよい。例えば化合物１８を反応に悪

影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばテトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはアセトニトリル等）又はそれらの混合溶媒中で、有機又は無機塩基（炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、又はトリエチルアミン等）存在下、－３０℃から３００℃まで、好ましくは０℃から１００℃において、R^1、R^7を含む部分構造を有する化合物１９（例えばアルキルハライド化合物もしくはメタンスルホニルオキシアルキル化合物、トリフルオロメタンスルホニルオキシアルキル化合物、ｐ－トルエンスルホニルオキシアルキル化合物等）で処理することによって行われる。化合物１９および塩基は、化合物１８に対してそれぞれ１から過剰モル当量、好ましくは１から５モル当量を用いればよい。反応時間は１分から７２時間が好ましく、５分から２４時間がより好ましい。

（２）化合物２０から化合物５への変換

化合物２０から化合物５への変換は通常の加水分解反応を行えばよい。たとえば化合物２０を反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばメタノール、エタノール、プロパノール、又は水など）又はそれらの混合溶媒中で、反応温度は０℃から２００℃まで、好ましくは０℃から１００℃において適当な酸（例えば硫酸、塩酸等）もしくはアルカリ（例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等）で処理することによって行われる。適当な酸もしくはアルカリは、化合物２０に対して１から過剰モル当量を用いる。反応時間は１分から７２時間が好ましく、５分から２４時間がより好ましい。

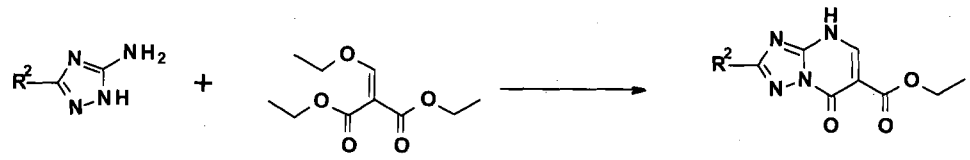
また、化合物２０から化合物５への変換は、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（たとえばピリジン、キノリン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなど）又はそれらの混合溶媒中で、１から過剰モル当量のヨウ化リチウムで処理することによっても行うことが出来る。反応温度は室温から３００℃まで、好ましくは室温から１５０℃がより好ましい

。反応時間は１分から７２時間が好ましく、１時間から４８時間がより好ましい。

［製造法１０］

［製造法９］における化合物１８のうち下記に示される化合物１８ａは、市販または既知もしくは既報の報告を参考に合成できるアミノトリアゾール化合物２１とエトキシメチレンマロン酸ジエチル２２より製造することができる。

［化１５］



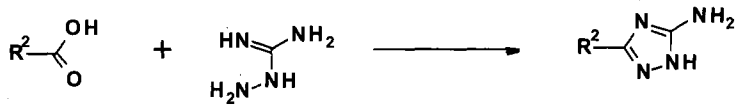
21 22 18a

化合物２１から化合物１８ａへの変換は、R^2を含む部分構造を有する化合物２１を無溶媒もしくは反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばエタノール、トルエン、キシレン、ジフェニルエーテル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、酢酸等）又はそれらの混合溶媒中で、０℃から３００℃まで、好ましくは室温から１５０℃において、エトキシメチレンマロン酸ジエチルで処理することにより行われる。エトキシメチレンマロン酸ジエチルは、化合物２１に対して１から過剰モル当量用いればよい。反応時間は１分から７２時間が好ましく、５分から２４時間がより好ましい。

［製造法１１］

［製造法１０］における化合物２１は、以下に示すように市販のカルボン酸化合物２３とアミノグアニジン２４より製造することができる。

［化１６］



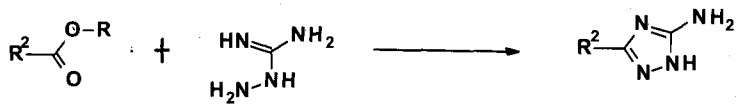
23 24 21

化合物２３から化合物２１への変換は、R^2を含む部分構造を有する化合物２３を無溶媒もしくは反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばトルエン、キシレン、ブロムベンゼン、水等）又はそれらの混合溶媒中で、０℃から３００℃まで、好ましくは室温から２００℃において、アミノグアニジン２４の塩（硫酸塩、硝酸塩、塩酸塩など）、もしくはアミノグアニジン２４と酸（硝酸、硫酸、塩酸、ポリリン酸など）で処理することにより行われる。化合物２３は化合物２４に対して１から過剰モル当量用いればよい。反応時間は１分から７２時間が好ましく、５分から２４時間がより好ましい。

［製造法１２］

［製造法１０］における化合物２１は、以下に示すように市販のカルボン酸エステル２５とアミノグアニジン２４より製造することもできる。

[化１７]



25 24 21

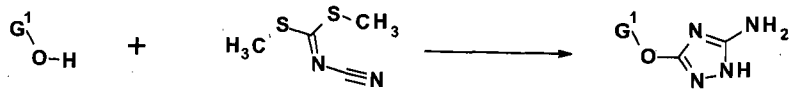
化合物２５から化合物２１への変換は、R^2を含む部分構造を有する化合物２５を反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等）又はそれらの混合溶媒中で、０℃から３００℃まで、好ましくは室温から１００℃において、アミノグアニジン２４もしくはアミノグアニジン２４の塩で処理することにより行われる。反応は必要に応じて塩基（ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、ピリジン等）を添加して行うことが出

来る。アミノグアニジン２４もしくはその塩は化合物２５に対して１から過剰モル当量用、好ましくは１から５モル当量用いればよい。反応時間は１分から７２時間が好ましく、５分から２４時間がより好ましい。

［製造法１３］

［製造法１１］における化合物２１中でOG^1を有する化合物２１ａは、Ｈｅｌｖｅｔｉｃａ Ｃｈｉｍｉｃａ Ａｃｔａ，１９８３，６６，１１２９、Ｊ．Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍ．，１９８４，２１，６１等を参考に、市販のアルコール２６およびシアノカルボノジチオイミド酸ジメチル２７より製造することができる。

[化１８]

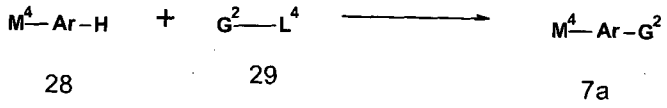


化合物２６から化合物２１ａへの変換は、OG^1を含む部分構造を有する化合物２６を反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等）又はそれらの混合溶媒中で、塩基（水素化ナトリウム、カリウム ｔｅｒｔ－ブトキシド等）存在下、－３０℃から２００℃まで、好ましくは０℃から１００℃において、１分から７２時間、好ましくは５分から２４時間、シアノカルボノジチオイミド酸ジメチル２６と反応させた後に、－３０℃から２００℃まで、好ましくは０℃から１００℃において、１分から７２時間、好ましくは５分から２４時間、ヒドラジンで処理することによって行われる。化合物２６は化合物２７に対して１から過剰モル当量、好ましくは１から５モル当量用いればよい。塩基は化合物２７に対して、１から過剰モル当量、好ましくは１から２モル当量用いればよい。ヒドラジンは化合物２７に対して１から過剰モル当量、好ましくは１から１．５モル当量用いればよい。

［製造法１４］

化合物７のうち下記に示される化合物７ａは、市販もしくは公知のボロン酸エステル２８をより製造することができる。以下、L^4はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ｐ－トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を示す。Ａｒ－Ｈは水酸基を有するフェニル基、もしくはピラゾール環の一方の窒素原子が水素原子で置換されたピラゾリル基を示す。

［化１９］



化合物２８から化合物７ａへの変換は、化合物２８に公知の有機化学的手法を用いてアルキル化反応を行えばよい。例えば化合物２８を反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばテトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはアセトニトリル等）又はそれらの混合溶媒中で、有機又は無機塩基（炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、又はトリエチルアミン等）存在下、－３０℃から３００℃まで、好ましくは０℃から１００℃において、G^2を含む部分構造を有する化合物２９（例えばアルキルハライド化合物もしくはメタンスルホニルオキシアルキル化合物、トリフルオロメタンスルホニルオキシアルキル化合物、ｐ－トルエンスルホニルオキシアルキル化合物等）で処理することによって行われる。化合物２９および塩基は、化合物２８に対してそれぞれ１から過剰モル当量、好ましくは１から５モル当量を用いればよい。反応時間は１分から７２時間が好ましく、５分から２４時間がより好ましい。

製造原料２、１０もしくは１５は、市販もしくは公知の方法に従って合成

できる。

製造原料３、２８は、市販もしくは公知、たとえば文献（Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，２００７．１７．５４０６－５４０９等）記載の方法に従って合成できる。

製造原料７、１８、２１は、市販もしくは公知、または実施例記載の方法に従って合成できる。

製造原料１３、１９、２３、２５、２６、２９は、市販もしくは公知の方法に従って合成できる。

前述のとおり、Ｇａｓ６／Ａｘｌシグナル伝達系は、細胞生存（ｃｅｌｌ　ｓｕｒｖｉｖａｌ）、細胞分裂、自食作用（ａｕｔｏｐｈａｇｙ）、細胞運動（ｍｉｇｒａｔｉｏｎ）、血管新生、血小板凝集、ＮＫ細胞分化等、多様な細胞性応答を調節していることが報告されていることから（非特許文献２）、Ａｘｌ阻害剤は、Ａｘｌキナーゼ機能亢進を原因とする疾患、Ａｘｌキナーゼ機能亢進と関連する疾患、および／またはＡｘｌキナーゼ機能亢進を伴う疾患の治療のための有用である。

Ａｘｌキナーゼ機能亢進を原因とする疾患、Ａｘｌキナーゼ機能亢進と関連する疾患、Ａｘｌキナーゼ機能亢進を伴う疾患としては、Ａｘｌの遺伝子および／または蛋白質の過剰発現がみられる組織を有する疾患、Ａｘｌのリン酸化活性の上昇がみられる組織を有する疾患等が挙げられる。

上記疾患の例としては、例えば、過剰増殖性疾患が挙げられ、過剰増殖性疾患の例としては、子宮内膜増殖症、トロンビン誘導血管平滑筋細胞（ＶＳＭＣ）増殖良性腫瘍、悪性腫瘍（癌）、急性及び慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症等が挙げられるがこれらに限定されない。

さらに、Ａｘｌは、免疫（非特許文献１２）、血小板機能（非特許文献１３）、精子形成（非特許文献１４）、血管石灰化（非特許文献１５）、（非特許文献１６）および種々の腎臓疾患、慢性同種移植拒絶反応（非特許文献１７）において役割を有することも示されており、Ａｘｌ阻害剤は

血管疾患（血栓症、アテローム性動脈硬化症及び再狭窄を含むがそれらに限定されるものではない。）および無秩序な血管形成が重大である疾患（糖尿病性網膜症、網膜症、乾癬、関節リウマチ、粥腫、カポジ肉腫及び血管腫を含むがそれらに限定されるものではない。）等、多数の疾患の治療に有用である。

本発明の化合物はＡｘｌを阻害するので、上記に記載した疾患の治療に有用である。

より好ましくは、本発明の化合物は各種癌の治療に有用である。癌としては、例えば、乳癌、結腸癌、前立腺癌、肺癌、胃癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、子宮体癌、腎癌、肝細胞癌、甲状腺癌、食道癌、扁平上皮癌、白血病、骨肉腫、メラノーマ、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、卵巣癌、頭頚部癌、睾丸腫瘍、大腸癌、血液癌、網膜芽細胞腫、膵臓癌等が挙げられるが、これらの癌に限定されない。

癌とＡｘｌとの関係については、増殖阻害、転移・運動（ｍｉｇｒａｔｉｏｎ）・浸潤（ｉｎｖａｓｉｏｎ）阻害、薬剤耐性解除の観点から各種報告がなされている。

Ａｘｌのドミナントネガティブ変異体は脳腫瘍の増殖を抑制したことが報告されている（Vajkoczy et al., PNAS 2006, 103, 5799）。グリオブラストーマ患者由来組織においてＡｘｌの発現やＡｘｌ／Ｇａｓ６共発現がみられる場合、腫瘍増殖が顕著に早く進み、患者生存期間が短いことが報告されている（Hutterer et al., Clin Cancer Res 2008, 14, 130）。Ａｘｌのｓｈ ＲＮＡが乳癌細胞の増殖を抑制したことが報告されている（Yi-Xiang et al., Cancer Res 2008, 68, 1905）。これらの報告から、Ａｘｌ阻害剤が癌における細胞増殖阻害に有用であることが明らかである。

一方で、Ａｘｌのドミナントネガティブ変異体が細胞の運動（ｍｉｇｒａｔｉｏｎ）および浸潤（ｉｎｖａｓｉｏｎ）を阻害したことが報告されている（Zhang et al., Cancer Res 2008 68, 1905, Vajkoczy et al., PNAS 2006, 103, 5799, Holland et al., Cancer Res 2005, 65, 9294）。

Ａｘｌ－ｓｈＲＮＡがｉｎ　ｖｉｖｏで転移を抑制したことが報告されている（Li et al., oncogene 2009, 28, 3442）。抗Ａｘｌ抗体、ｓｉＲＮＡがマウスモデルで腫瘍増殖と転移を抑制したことが報告されている（Li et al., Oncogene 2009 28, 3442, Ye et al., Oncogene 2010, 29, 5254）。Ａｘｌが細胞の浸潤（ｉｎｖａｓｉｏｎ）を促進することが報告されている（Tai et al., Oncogene 2008, 27, 4044）。Ａｘｌ阻害剤であるＲ－４２８が転移性乳癌の拡散モデルを阻害したことが報告されている（Holland et al., Cancer Res 2010, 70, 1544）。Ａｘｌ抗体、ＡｘｌのｓｈＲＮＡおよびＡｘｌ阻害剤ＮＡ８０ｘ１が乳癌細胞の移動や浸潤（ｉｎｖａｓｉｏｎ）を阻害したことが報告されている（Yi-Xiang et al., Cancer Res 2008, 68 1905）。その他、前立腺癌、脾臓癌、転移性卵巣癌、胸腺癌等の転移や悪性化にＡｘｌが関与することが複数報告されている。これらの報告から、Ａｘｌ阻害剤が、癌の転移、細胞の運動（ｍｉｇｒａｔｉｏｎ）、浸潤（ｉｎｖａｓｉｏｎ）の抑制、治療、予防等に有用であることが明らかである。

また、Ａｘｌ阻害剤が胃癌におけるイマチニブ耐性を解除したことが報告されている（Mahadevan et al., Oncogene 2007, 26, 3909）。ドキソルビシン、ＶＰ１６、シスプラチン等の化学療法剤耐性において、Ａｘｌが誘導されることが急性骨髄性白血病で示されている（Hong et al., Cancer Letters 2008, 268, 314）。ＨＥＲ－２陽性乳癌細胞におけるラパチニブ耐性においてＡｘｌの活性化が見られることが報告されている（Liu et al., Cancer Res 2009, 69, 6871）。ＡｘｌがＰＬＸ４０３２（ｖｅｍｕｒａｆｅｎｉｂ）耐性機構に関与することが報告されている（Johannessen et al., Nature 2010, 468, 968）。その他、ｔｅｍｏｚｏｌｏｍｏｄｅ、カルボプラチン、ビンクリスチン耐性にＡｘｌが関与することが報告されている（AK Keeating et al., Mol Cancer Ther 2010, 9(5), 1298）。これらの報告から、Ａｘｌ阻害剤が、薬剤耐性の解除、例えば、各種抗癌

剤に対する耐性の解除に有用であることが明らかである。

さらには、Ａｘｌは腎臓の繊維化、糖尿病性腎症等の腎疾患に関与することが報告されており（特表2005-517412）、Ａｘｌ阻害剤が上記腎疾患、その他、特発性肺線維症等の繊維化疾患の治療に有用であることが明らかである。

化合物のＡｘｌ阻害活性は、例えば、本願の試験例に記載した方法により測定することができるが、これに限定されない。

細胞の増殖阻害活性は、当業者に通常用いられる増殖阻害試験法を用いて調べることができる。細胞の増殖阻害活性は、試験化合物の存在下または非存在下における細胞（例えば、腫瘍細胞）の増殖の程度を比較することによって実施することができる。増殖の程度は、例えば、生細胞を測定する試験系を用いて調べることができる。生細胞の測定方法としては、例えば、［^{3} Ｈ］－チミジンの取り込み試験、ＢｒｄＵ法またはＭＴＴアッセイ等が挙げられる。

また、ｉｎ　ｖｉｖｏでの抗腫瘍活性は、当業者に通常用いられる抗腫瘍試験法を用いて調べることができる。例えば、マウス、ラット等に各種腫瘍細胞を移植し、移植細胞の生着が確認された後に、本発明の化合物を経口投与、静脈内投与等し、数日～数週間後に、薬剤無投与群における腫瘍増殖と化合物投与群における腫瘍増殖とを比較することにより本発明のｉｎ　ｖｉｖｏでの抗腫瘍活性を確認することができる。

その他、転移抑制活性、浸潤（ｉｎｖａｓｉｏｎ）阻害活性、運動（ｍｉｇｒａｔｉｏｎ）阻害活性、薬剤耐性解除活性については、Ａｘｌとそれぞれの活性との関連性が報告されているとして上記に挙げた文献に記載の試験方法にて測定することができる。

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物と薬学的に許容し得る担体を含み、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射等の各種注射剤として、あるいは、経口投与または経皮投与等の種々の方法によって投与することができる

。薬学的に許容し得る担体とは、本発明の化合物または本発明の化合物を含む組成物を、ある器官または臓器から他の器官または臓器に輸送することに関与する、薬学的に許容される材料（例えば、賦形剤、希釈剤、添加剤、溶媒等）を意味する。

製剤の調製方法としては投与法に応じ適当な製剤（例えば、経口剤または注射剤）を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。経口剤としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、トローチ剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤、または油性ないし水性の懸濁液等を例示できる。経口投与の場合では遊離体のままでも、塩の型のいずれでもよい。水性製剤は薬学的に許容される酸と酸付加物を形成させるか、ナトリウム等のアルカリ金属塩とすることで調製できる。注射剤の場合は製剤中に安定剤、防腐剤または溶解補助剤等を使用することもできる。これらの補助剤等を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また、一回投与量を一の容器に収納してもよく、また複数回投与量を一の容器に収納してもよい。

固形製剤としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、またはトローチ剤が挙げられる。これらの固形製剤は、本発明の化合物とともに薬学的に許容し得る添加物を含んでもよい。添加物としては、例えば、充填剤類、増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類または滑沢剤類が挙げられ、これらを必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

液体製剤としては、例えば、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤、または懸濁剤が挙げられる。これらの液体製剤は、本発明の化合物とともに薬学的に許容し得る添加物を含んでもよい。添加物としては、例えば、懸濁化剤または乳化剤が挙げられ、これらを必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

本発明の化合物は、哺乳類、特にヒトの癌治療に用いることができる。

投与量および投与間隔は、疾患の場所、患者の身長、体重、性別または病歴によって、医師の判断により適宜選択され得る。本発明の化合物をヒトに投与する場合、投与量の範囲は、１日当たり、約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重～約５００ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは、約０．１ｍｇ／ｋｇ体重～約１００ｍｇ／ｋｇ体重である。ヒトに投与する場合、好ましくは、１日あたり１回、あるいは２から４回に分けて投与され、適当な間隔で繰り返すのが好ましい。また、１日量は、医師の判断により必要によっては上記の量を超えてもよい。

本発明の化合物は他の抗腫瘍剤と併用して用いてもよい。例えば、抗腫瘍抗生物質、抗腫瘍性植物成分、ＢＲＭ（生物学的応答性制御物質）、ホルモン、ビタミン、抗腫瘍性抗体、分子標的薬、その他の抗腫瘍剤等が挙げられる。

より具体的に、アルキル化剤としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、ナイトロジェンマスタードＮ－オキシドもしくはクロラムブチル等のアルキル化剤、カルボコンもしくはチオテパ等のアジリジン系アルキル化剤、ディブロモマンニトールもしくはディブロモダルシトール等のエポキシド系アルキル化剤、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ニムスチンハイドロクロライド、ストレプトゾシン、クロロゾトシンもしくはラニムスチン等のニトロソウレア系アルキル化剤、ブスルファン、トシル酸インプロスルファンまたはダカルバジン等が挙げられる。

各種代謝拮抗剤としては、例えば、６－メルカプトプリン、６－チオグアニンもしくはチオイノシン等のプリン代謝拮抗剤、フルオロウラシル、テガフール、テガフール・ウラシル、カルモフール、ドキシフルリジン、ブロクスウリジン、シタラビン若しくはエノシタビン等のピリミジン代謝拮抗剤、メトトレキサートもしくはトリメトレキサート等の葉酸代謝拮抗剤等が挙げられる。

抗腫瘍性抗生物質としては、例えば、マイトマイシンＣ、ブレオマイシン、ペプロマイシン、ダウノルビシン、アクラルビシン、ドキソルビシン

、ピラルビシン、ＴＨＰ－アドリアマイシン、４’－エピドキソルビシンもしくはエピルビシン等のアントラサイクリン系抗生物質抗腫瘍剤、クロモマイシンＡ３またはアクチノマイシンＤ等が挙げられる。

抗腫瘍性植物成分としては、例えば、ビンデシン、ビンクリスチン若しくはビンブラスチン等のビンカアルカロイド類、パクリタキセル、ドセタキセル等のタキサン類、またはエトポシドもしくはテニポシド等のエピポドフィロトキシン類が挙げられる。

ＢＲＭとしては、例えば、腫瘍壊死因子またはインドメタシン等が挙げられる。

ホルモンとしては、例えば、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プラステロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、オキシメトロン、ナンドロロン、メテノロン、ホスフェストロール、エチニルエストラジオール、クロルマジノンまたはメドロキシプロゲステロン等が挙げられる。

ビタミンとしては、例えば、ビタミンＣまたはビタミンＡ等が挙げられる。

抗腫瘍性抗体、分子標的薬としては、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブ、ニモツズマブ、デノスマブ、ベバシズマブ、インフリキシマブ、メシル酸イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、スニチニブ、ラパチニブ、ソラフェニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ベムラフェニブ等が挙げられる。

その他の抗腫瘍剤としては、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、タモキシフェン、カンプトテシン、イホスファミド、シクロホスファミド、メルファラン、Ｌ－アスパラギナーゼ、アセクラトン、シゾフィラン、ピシバニール、プロカルバジン、ピポブロマン、ネオカルチノスタチン、ヒドロキシウレア、ウベニメクスまたはクレスチン等が挙げられる。

本発明には、本発明化合物又はその塩を投与することを特徴とする癌の

予防方法及び／または治療方法も含まれる。

さらに、本発明には、前記医薬を製造するための本発明の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の使用も含まれる。

以下に示す実施例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではなく、これらはいかなる意味においても限定的に解釈されない。また、本明細書において、特に記載のない試薬、溶媒および出発材料は、市販の供給源から容易に入手可能である。

以下に示す実施例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではなく、これらはいかなる意味においても限定的に解釈されない。また、本明細書において、特に記載のない試薬、溶媒および出発材料は、既報において公知であるかあるいは市販の供給源から容易に入手可能である。

実施例

略号

ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＴＨＦ：テトラヒドロフラン

ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸

ＥＤＣ・ＨＣｌ：塩酸１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド

ＨＯＢｔ：１－ヒドロキシベンゾトリアゾール

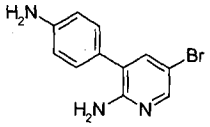
ＰＬＣ：分取用薄層クロマトグラフィー

ＨＰＬＣ：高速液体クロマトグラフィー

実施例１

［工程１］３－（４－アミノフェニル）－５－ブロモピリジン－２－アミン

[化２０]



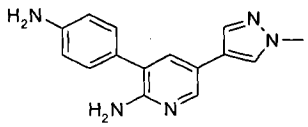
５－ブロモ－３－ヨードピリジン－２－アミン（２．９９ｇ）のジオキサン（４０ｍｌ）および水（１０ｍｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１．１６ｇ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（２．４８ｇ）および炭酸カリウム（４．１５ｇ）を室温にて加えた。反応混合物を１００℃にて一晩撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物２．４８ｇを固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.80 (2H, br s), 4.58 (2H, br s), 6.76 (2H, dt, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.22 (2H, dt, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.3 Hz).

MS(ESI) m/z: 264(M+H)+.

［工程２］３－（４－アミノフェニル）－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン

［化２１］



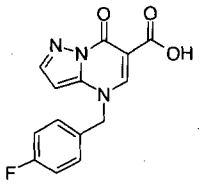
上記工程１で得た化合物（１１１０ｍｇ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（８７４ｍｇ）のジオキサン（５０ｍｌ）溶液に、水（５ｍｌ）、炭酸カリウム（１７４２ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（２４２ｍｇ）を加え、１００℃で５時間撹拌した。放冷後クロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー［クロロホルム：メタノール＝９６：４（ｖ／ｖ）］にて精製して標記化合物６３８ｍｇを固体として得た。

MS(ESI) m/z: 266 $(M+H)^+$.

［工程３］４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

[化２２]

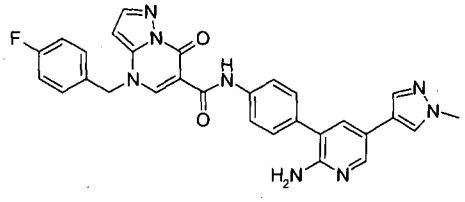


７－オキソ－４，７－ジヒドロピラゾール［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル（１００ｍｇ）をＤＭＦ（２ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（１６７ｍｇ）、４－フルオロベンジルブロミド（７１μｌ）を順次加え、５０℃にて１３時間撹拌した。反応溶液に水を加えた後、８０℃にて９時間撹拌した。１規定塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗製の標記化合物を得た。

MS(ESI) m/z: 288 $(M+H)^+$.

［工程４］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化２３]



上記工程３で得た粗製のカルボン酸及び実施例１の工程２で得た化合物（１２８ｍｇ）とＨＯＢｔ（６７ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（１３９ｍｇ）を加えた。５０℃にて１３時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物１２１ｍｇを固体として得た。

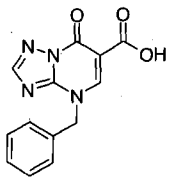
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.94 (3H, s), 4.60 (2H, s), 5.22-5.28 (2H, m), 6.17-6.20 (1H, m), 7.09-7.17 (2H, m), 7.23-7.58 (6H, m), 7.67-7.86 (3H, m), 7.97-8.02 (1H, m), 8.18-8.23 (1H, m), 8.77 (1H, s), 11.19 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 535 $(M+H)^+$.

実施例２

［工程１］４－ベンジル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

［化２４］

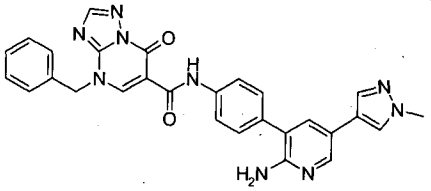


エチル　７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキシレート（７５ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（６５ｍｇ）、ベンジルブロミド（５３μｌ）を順次加え、５０℃にて１４時間撹拌した。反応溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｌ）を加え、８０℃にて４時間撹拌した。１規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで標記化合物７９ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:271(M+H)$^+$.

［工程２］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－ベンジル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化２５］



上記工程１で得た化合物（７９ｍｇ）及び実施例１の工程２で化合物（６３ｍｇ）とＨＯＢｔ（３３ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６９ｍｇ）を加えた。５０℃にて１３時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物６２ｍｇを固体として得た。

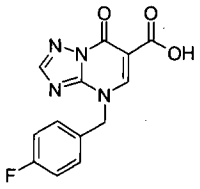
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.94 (3H, s), 4.56 (2H, s), 5.47-5.53 (2H, m), 7.40-7.57 (9H, m), 7.67-7.71 (1H, m), 7.77-7.83 (2H, m), 8.19-8.25 (2H, m), 8.85 (1H, s), 10.92 (1H, s).

MS(ESI)m/z:518(M+H)$^+$.

実施例３

［工程１］４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

［化２６］

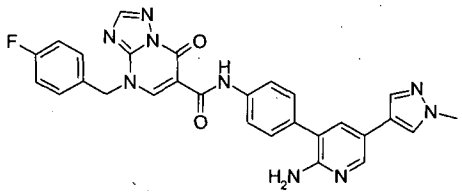


７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－カルボン酸エチル（１００ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（８６ｍｇ）、４－フルオロベンジルブロミド（７１μｌ）を順次加え、５０℃にて１０時間撹拌した。反応溶液にエタノール（２ｍｌ）を加えた後、室温にて１規定水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｌ）を加え、８０℃にて１２時間撹拌した。１規定塩酸水溶液を加え、析出した固体をろ取して標記化合物７２ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:289(M+H)$^+$.

［工程２］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化２７］



上記工程１で得た化合物（１０１ｍｇ）及び実施例１の工程２で得た化合物（９３ｍｇ）とＨＯＢｔ（４８ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（１０１ｍｇ）を加えた。５０℃にて１５時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物８０ｍｇを

固体として得た。

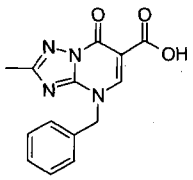
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：3.94 (3H, s), 4.58 (2H, s), 5.42-5.49 (2H, m), 7.08-7.15 (2H, m), 7.41-7.58 (6H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 7.77-7.82 (2H, m), 8.18-8.25 (2H, m), 8.89 (1H, s), 10.90 (1H, s).

MS (ESI) m/z：536 $(M+H)^+$.

実施例４

［工程１］４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

［化２８］

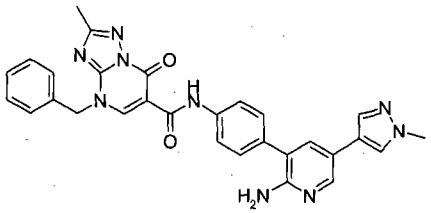


エチル　２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキシレート（１００ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（８１ｍｇ）、ベンジルブロミド（６４μｌ）を順次加え、５０℃にて３時間撹拌した。反応溶液にエタノール（２ｍｌ）を加えた後、室温にて１規定水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｌ）を加え、８０℃にて４時間撹拌した。１規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで標記化合物６０ｍｇを粗製物として得た。

MS (ESI) m/z：285 $(M+H)^+$.

［工程２］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化２９］



上記工程１で得た化合物（６０ｍｇ）及び実施例１の工程２で得た化合物（６８ｍｇ）とＨＯＢｔ（２９ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６１ｍｇ）を加えた。５０℃にて６３時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物３７ｍｇを固体として得た。

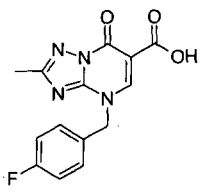
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.59 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.57 (2H, s), 5.44-5.47 (2H, m), 7.39-7.57 (9H, m), 7.67-7.71 (1H, m), 7.77-7.82 (2H, m), 8.19-8.22 (1H, m), 8.79 (1H, s), 10.98 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 532 $(M+H)^+$.

実施例５

［工程１］４－（４－フルオロベンジル）－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

［化３０］



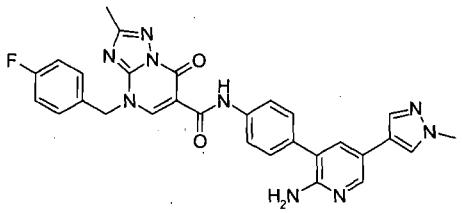
エチル　２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキシレート（７５ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（６１ｍｇ）、４－フルオロベ

ンジルブロミド（５０μｌ）を順次加え、５０℃にて１４時間撹拌した。反応溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｌ）を加え、８０℃にて４時間撹拌した。１規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで標記化合物８６ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:303$(M+H)^+$.

［工程２］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－（４－フルオロベンジル）－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化３１］



上記工程１で得た化合物（８６ｍｇ）及び実施例１の工程２で得た化合物（７５ｍｇ）とＨＯＢｔ（３９ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（８２ｍｇ）を加えた。５０℃にて１３時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物７０ｍｇを固体として得た。

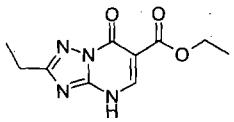
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.59 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.57 (2H, s), 5.41-5.45 (2H, m), 7.08-7.16 (2H, m), 7.43-7.57 (6H, m), 7.68-7.70 (1H, m), 7.77-7.82 (2H, m), 8.19-8.23 (1H, m), 8.79 (1H, s), 10.97 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 550 $(M+H)^+$.

実施例６

［工程１］２－エチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

[化３２]

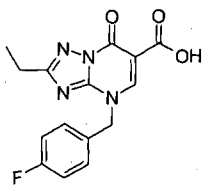


５－エチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－アミン（５０ｍｇ）とエトキシメチレンマロン酸ジエチル（９０μｌ）を酢酸（１ｍｌ）に加え、５時間加熱還流した。反応溶液にジイソプロピルエーテルを加えた後、ろ過、ジイソプロピルエーテルにて洗浄することで標記化合物７２ｍｇを得た。

MS (ESI) m/z : 237 $(M+H)^+$.

［工程２］２－エチル－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

[化３３]

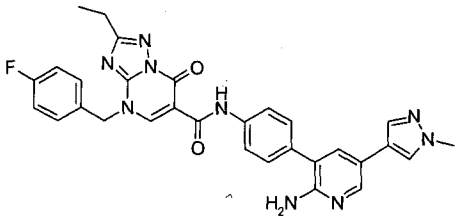


上記工程１で得た化合物（７２ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（１０５ｍｇ）、４－フルオロベンジルブロミド（４５μｌ）を順次加え、５０℃にて９時間撹拌した。反応溶液に水（１ｍｌ）を加え８０℃にて２時間撹拌した。１規定塩酸水溶液を加え、析出した固体をろ過し、水で洗浄することで標記化合物５９ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:317(M+H)$^+$.

［工程３］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－２－エチル－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化３４］



上記工程２で得た化合物（５９ｍｇ）及び実施例１の工程２で得た化合物（５０ｍｇ）とＨＯＢｔ（２６ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（５４ｍｇ）を加えた。５０℃にて１３時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物１．９ｍｇを固体として得た。

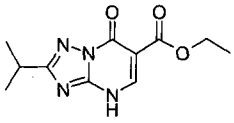
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.41-1.46 (3H, m), 2.90-2.97 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.58 (2H, s), 5.41-5.45 (2H, m), 7.08-7.20 (2H, m), 7.44-7.82 (9H, m), 8.19-8.22 (1H, m), 8.79 (1H, s), 11.00 (1H, s).

MS(ESI)m/z:564(M+H)$^+$.

実施例７

［工程１］７－オキソ－２－（プロパン－２－イル）－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

[化３５]

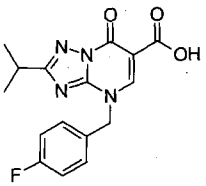


５－イソプロピル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－アミン（５０ｍｇ）とエトキシメチレンマロン酸ジエチル（８０μｌ）を酢酸（１ｍｌ）に加え、１９時間加熱還流した。反応溶液にジイソプロピルエーテルを加えた後、ろ過、ジイソプロピルエーテルにて洗浄することで標記化合物６３ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:251(M+H)$^+$.

［工程２］４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－２－（プロパン－２－イル）－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

[化３６]



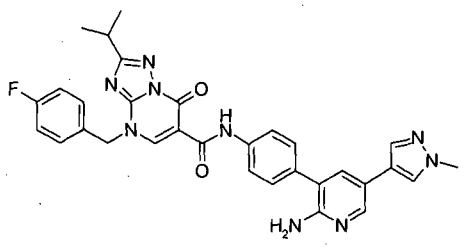
上記工程１で得た化合物（６３ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（８６ｍｇ）、４－フルオロベンジルブロミド（３７μｌ）を順次加え、５０℃にて９時間撹拌した。反応溶液に水（１ｍｌ）を加え８０℃にて２時間撹拌した。１規定塩酸水溶液を加え、析出した固体をろ過し、水で洗浄することで標記化合物６８ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:331(M+H)$^+$.

［工程３］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－２－（プロパン－２－イル）－４，７－ジヒドロ

［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化３７]



上記工程２で得た化合物（６８ｍｇ）及び実施例１の工程２で得た化合物（５５ｍｇ）とＨＯＢｔ（２８ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（５９ｍｇ）を加えた。５０℃にて１３時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物５５ｍｇを固体として得た。

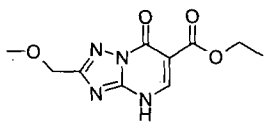
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.39-1.47 (6H, m), 3.18-3.30 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.58 (2H, s), 5.41-5.46 (2H, m), 7.08-7.16 (2H, m), 7.44-7.82 (9H, m), 8.19-8.22 (1H, m), 8.79 (1H, s), 11.03 (1H, s).

MS(ESI)m/z:578$(M+H)^+$.

実施例８

［工程１］２－（メトキシメチル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

[化３８]



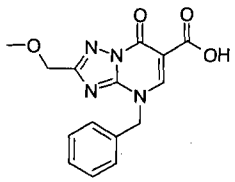
重炭酸アミノグアニジン（１．０ｇ）とメトキシ酢酸（０．６１ｍｌ）を

ブロモベンゼン（１ｍｌ）中で３日間加熱還流した。その後、濃縮した残渣とエトキシメチレンマロン酸ジエチル（１．４８ｍｌ）を酢酸（１０ｍｌ）に加え、１９時間加熱還流した。反応溶液にジイソプロピルエーテルを加えた後、ろ過、ジイソプロピルエーテルにて洗浄することで標記化合物１．１８ｇを得た。

MS(ESI)m/z:253$(M+H)^+$.

［工程２］４－ベンジル－２－（メトキシメチル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

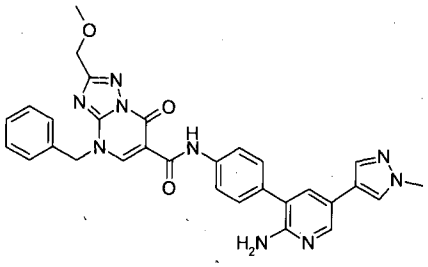
［化３９］



上記工程１で得た化合物（１００ｍｇ）をＤＭＦ（２ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（７２ｍｇ）、４－フルオロベンジルブロミド（５７μｌ）を順次加え、５０℃にて１４時間撹拌した。反応溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｌ）を加え８０℃にて４時間撹拌した。１規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、標記化合物１２１ｍｇを得た。

［工程３］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－ベンジル－２－（メトキシメチル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化４０］



上記工程２で得た化合物（６０ｍｇ）及び実施例１の工程２で得た化合物（５１ｍｇ）とＨＯＢｔ（２７ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（５５ｍｇ）を加えた。５０℃にて１３時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物３４ｍｇを固体として得た。

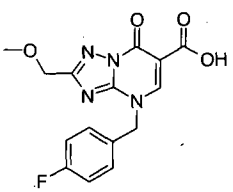
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.54 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.56 (2H, s), 4.70-4.73 (2H, m), 5.50-5.53 (2H, m), 7.38-7.51 (8H, m), 7.54-7.56 (1H, m), 7.68-7.70 (1H, m), .7.77-7.81 (2H, m), 8.19-8.21 (1H, m), 8.82 (1H, s), 10.91 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 562 $(M+H)^+$.

実施例９

［工程１］４－（４－フルオロベンジル）－２－（メトキシメチル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

［化４１］



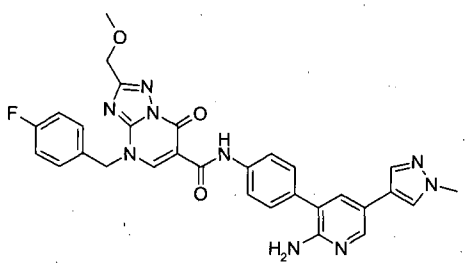
実施例８の工程１で得た化合物（５０ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し

、炭酸カリウム（３６ｍｇ）、４－フルオロベンジルブロミド（２９μｌ）を順次加え、５０℃にて５時間撹拌した。反応溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｌ）を加え８０℃にて９時間撹拌した。１規定塩酸水溶液を加え、析出した固体をろ過し、水で洗浄することで標記化合物５２ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:333(M+H)$^+$.

［工程２］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－（４－フルオロベンジル）－２－（メトキシメチル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化４２］



上記工程１で得た化合物（５２ｍｇ）及び実施例１の工程２で得た化合物（４２ｍｇ）とＨＯＢｔ（２２ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（４５ｍｇ）を加えた。５０℃にて１３時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物２６ｍｇを固体として得た。

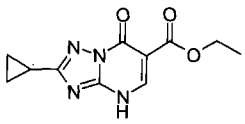
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.54 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.57 (2H, s), 4.69-4.72 (2H, m), 5.47-5.50 (2H, m), 7.08-7.15 (2H, m), 7.41-7.82 (9H, m), 8.19-8.22 (1H, m), 8.82 (1H, s), 10.90 (1H, s).

MS(ESI)m/z:580(M+H)$^+$.

実施例１０

［工程１］［２－シクロプロピル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

[化４３]

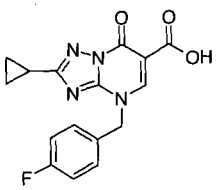


５－シクロプロピル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－アミン（５０ｍｇ）とエトキシメチレンマロン酸ジエチル（８１μｌ）を酢酸（１ｍｌ）に加え、５時間加熱還流した。反応溶液にジイソプロピルエーテルを加えた後、ろ過、ジイソプロピルエーテルにて洗浄することで標記化合物７４ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:249(M+H)$^+$.

［工程２］２－シクロプロピル－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

[化４４]

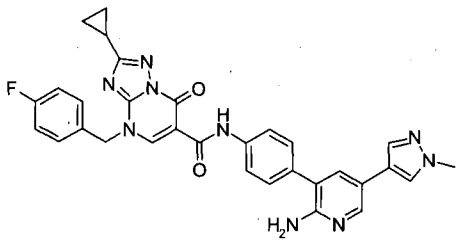


上記工程１で得た化合物（７４ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（１０３ｍｇ）、４－フルオロベンジルブロミド（４４μｌ）を順次加え、５０℃にて９時間撹拌した。反応溶液に水（１ｍｌ）を加え８０℃にて２時間撹拌した。１規定塩酸水溶液を加え、析出した固体をろ過し、水で洗浄することで標記化合物７４ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:329(M+H)$^+$.

［工程３］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－２－シクロプロピル－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化４５］



上記工程１で得た化合物（７４ｍｇ）及び実施例１の工程２で得た化合物（６０ｍｇ）とＨＯＢｔ（３１ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６５ｍｇ）を加えた。５０℃にて１３時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物４５ｍｇを固体として得た。

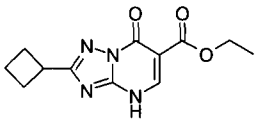
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.10-1.20 (4H, m), 2.19-2.27 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.57 (2H, s), 5.37-5.40 (2H, m), 7.08-7.15 (2H, m), 7.42-7.81 (9H, m), 8.19-8.22 (1H, m), 8.75 (1H, s), 11.02 (1H, s).

MS(ESI)m/z:576(M+H)$^+$.

実施例１１

［工程１］２－シクロブチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

［化４６］

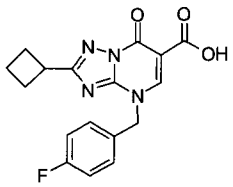


５－シクロブチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－アミン（５０ｍｇ）とエトキシメチレンマロン酸ジエチル（７３μｌ）を酢酸（１ｍｌ）に加え、１９時間加熱還流した。反応溶液にジイソプロピルエーテルを加えた後、ろ過、ジイソプロピルエーテルにて洗浄することで標記化合物６８ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:263$(M+H)^+$.

［工程２］２－シクロブチル－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

［化４７］



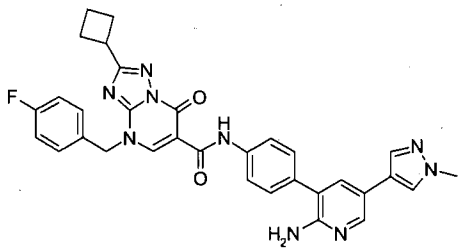
上記１で得た化合物（６８ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（４７ｍｇ）、４－フルオロベンジルブロミド（３８μｌ）を順次加え、５０℃にて５時間撹拌した。反応溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｌ）を加え８０℃にて９時間撹拌した。１規定塩酸水溶液を加え、析出した固体をろ過し、水で洗浄することで標記化合物７５ｍｇを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４３（Ｍ＋Ｈ）$^+$.

［工程３］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－２－シクロブチル－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，

4］トリアゾロ［1，5－a］ピリミジン－6－カルボキサミド

[化４８]



上記工程２で得た化合物（７５ｍｇ）及び実施例１の工程２で得た化合物（５８ｍｇ）とＨＯＢｔ（３０ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６３ｍｇ）を加えた。５０℃にて１３時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物７５ｍｇを固体として得た。

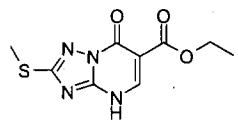
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.01-2.22 (2H, m), 2.39-2.59 (4H, m), 3.74-3.86 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.57 (2H, s), 5.42-5.48 (2H, m), 7.09-7.16 (2H, m), 7.44-7.82 (9H, m), 8.19-8.22 (1H, m), 8.78 (1H, s), 11.02 (1H, s).

MS(ESI)m/z:590$(M+H)^+$.

実施例１２

［工程１］２－（メチルスルファニル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

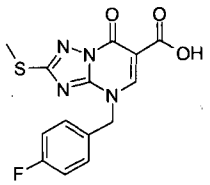
[化４９]



シアノカルボノジチオイミド酸ジメチル（５０ｍｇ）のエタノール（１ｍｌ）にヒドラジン１水和物（２５μｌ）を加え、２時間加熱還流した。反応溶液を減圧除去した残渣にエトキシメチレンマロン酸ジエチル（１０４μｌ）と酢酸（２ｍｌ）を加え、１３時間加熱還流した。反応溶液にジイソプロピルエーテルを加えた後、ろ過、ジイソプロピルエーテルにて洗浄することで標記化合物２８ｍｇを得た。

［工程２］４－（４－フルオロベンジル）－２－（メチルスルファニル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

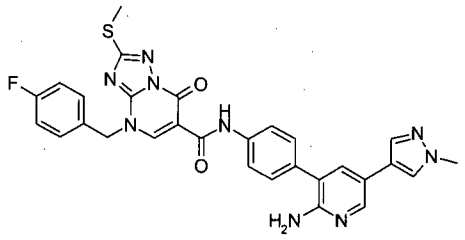
[化５０]



上記工程１で得た化合物（２８ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（２０ｍｇ）、４－フルオロベンジルブロミド（１６μｌ）を順次加え、５０℃にて１時間半撹拌した。反応溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｌ）を加え８０℃にて３時間撹拌した。１規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで標記化合物２６ｍｇを得た。

［工程３］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－（４－フルオロベンジル）－２－（メチルスルファニル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化５１]



上記工程２で得た化合物（２６ｍｇ）及び実施例１の工程２で得た化合物（２１ｍｇ）とＨＯＢｔ（１１ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（２２ｍｇ）を加えた。５０℃にて５時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物６．０ｍｇを固体として得た。

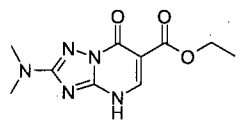
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.74 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.61 (2H, s), 5.38-5.43 (2H, m), 7.06-7.20 (2H, m), 7.41-7.59 (6H, m), 7.67-7.72 (1H, m), 7.75-7.83 (2H, m), 8.18-8.23 (1H, m), 8.75 (1H, s), 11.00 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 582 $(M+H)^+$.

実施例１３

［工程1'］２－（ジメチルアミノ）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

[化５２]



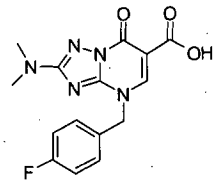
シアノカルボノジチオイミド酸ジメチル（２００ｍｇ）のＴＨＦ溶液（１ｍｌ）に２規定ジメチルアミンテトラヒドロフラン溶液を加え、室温で３時間撹拌した。その後、エタノール（１ｍｌ）とヒドラジン１水和物（１

００μｌ）を加え、５時間加熱還流した。反応溶液を減圧除去した残渣にエトキシメチレンマロン酸ジエチル（４１６μｌ）と酢酸（２ｍｌ）を加え、１３時間加熱還流した。反応溶液にジイソプロピルエーテルを加えた後、ろ過、ジイソプロピルエーテルにて洗浄することで標記化合物２１２ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:252(M+H)$^+$.

［工程２］２－（ジメチルアミノ）－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

［化５３］

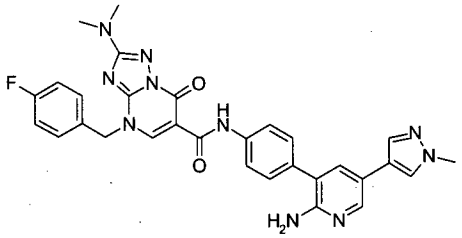


上記工程１で得た化合物（５０ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（３６ｍｇ）、４－フルオロベンジルブロミド（２９μｌ）を順次加え、５０℃にて８時間撹拌した。反応溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｌ）を加え８０℃にて３時間撹拌した。１規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで標記化合物４９ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:332(M+H)$^+$.

［工程３］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－２－（ジメチルアミノ）－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化５４］



上記工程２で得た化合物（４９ｍｇ）及び実施例１の工程２で得た化合物（４０ｍｇ）とＨＯＢｔ（２１ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（４３ｍｇ）を加えた。５０℃にて１５時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物１７ｍｇを固体として得た。

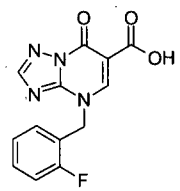
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.17 (6H, s), 3.94 (3H, s), 4.57 (2H, s), 5.34-5.37 (2H, m), 7.07-7.15 (2H, m), 7.42-7.57 (6H, m), 7.67-7.71 (1H, m), 7.75-7.81 (2H, m), 8.19-8.22 (1H, m), 8.61 (1H, s), 11.28 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 579 $(M+H)^+$.

実施例１４

［工程１］４－（２－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

［化５５］



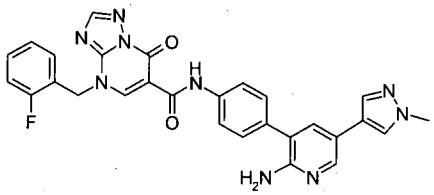
エチル　７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキシレート（５０ｍｇ）のＤＭＦ（１ｍ

1）に懸濁し、炭酸カリウム（４３ｍｇ）、２－フルオロベンジルブロミド（３５μｌ）を順次加え、５０℃にて８時間半撹拌した。反応溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｌ）を加え８０℃にて３時間撹拌した。１規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで標記化合物を粗製物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－（２－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化５６]



上記工程１で得た粗製物及び実施例１の工程２で得た化合物（６４ｍｇ）とＨＯＢｔ（３３ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６９ｍｇ）を加えた。５０℃にて１５時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた化合物をジクロロメタンとジイソプロピルエーテルから再結晶することで標記化合物８６ｍｇを固体として得た。

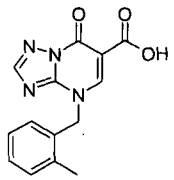
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.95 (3H, s), 4.56 (2H, s), 5.53-5.58 (2H, m), 7.14-7.32 (2H, m), 7.40-7.62 (6H, m), 7.68-7.71 (1H, m), 7.78-7.84 (2H, m), 8.19-8.24 (2H, m), 8.97 (1H, s), 10.92 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 536 $(M+H)^{+}$.

実施例１５

［工程１］４－（２－メチルベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

[化５７]

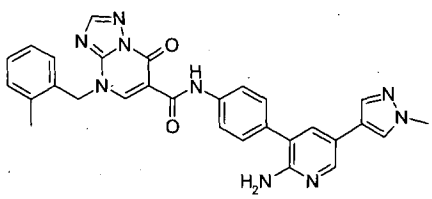


エチル　７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキシレート（５０ｍｇ）のＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（４３ｍｇ）、１－（ブロモメチル）－２－メチルベンゼン（３９μｌ）を順次加え、５０℃にて８時間半撹拌した。反応溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｌ）を加え８０℃にて３時間撹拌した。１規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで標記化合物を粗製物として得た。

MS(ESI)m/z:285$(M+H)^+$.

［工程２］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－（２－メチルベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化５８]



上記工程１で得た粗製物及び実施例１の工程２で得た化合物（６３ｍｇ）

とＨＯＢｔ（３３ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６９ｍｇ）を加えた。５０℃にて１５時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた化合物をジクロロメタンとジイソプロピルエーテルから再結晶することで標記化合物９４ｍｇを固体として得た。

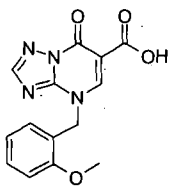
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.37 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.56 (2H, s), 5.51-5.55 (2H, m), 7.21-7.40 (4H, m), 7.44-7.57 (4H, m), 7.68-7.70 (1H, m), 7.76-7.81 (2H, m), 8.18-8.28 (2H, m), 8.70 (1H, s), 10.93 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 532 $(M+H)^+$.

実施例１６

［工程１］４－（２－メトキシベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

[化５９]

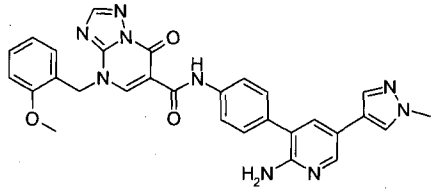


エチル　７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキシレート（５０ｍｇ）のＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（４３ｍｇ）、２－メトキシベンジルクロライド（４０μｌ）を順次加え、５０℃にて８時間半撹拌した。反応溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｌ）を加え８０℃にて３時間撹拌した。１規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで標記化合物を粗製物として得た。

MS (ESI) m/z: 301 $(M+H)^+$.

［工程２］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－（２－メトキシベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化６０］



上記工程１で得た粗製物及び実施例１の工程２で得た化合物（６３ｍｇ）とＨＯＢｔ（３３ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６９ｍｇ）を加えた。５０℃にて１５時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた化合物をジクロロメタンとジイソプロピルエーテルから再結晶することで標記化合物１０２ｍｇを固体として得た。

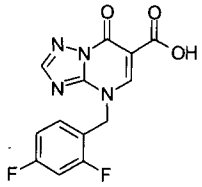
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.92 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.56 (2H, s), 5.47-5.50 (2H, m), 6.92-7.05 (2H, m), 7.37-7.60 (6H, m), 7.67-7.71 (1H, m), 7.77-7.85 (2H, m), 8.18-8.24 (2H, m), 9.09 (1H, s), 10.97 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 548 $(M+H)^+$.

実施例１７

［工程１］４－（２，４－ジフルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

[化６１]

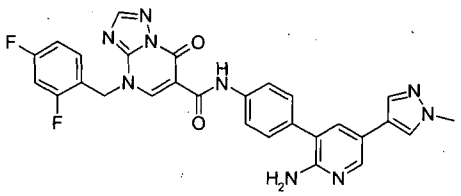


エチル　７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキシレート（７５ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（６５ｍｇ）、２，４－ジフルオロベンジルブロミド（５６μｌ）を順次加え、５０℃にて１３時間撹拌した。反応溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｌ）を加え８０℃にて５時間撹拌した。１規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムを加えた乾燥した後、ろ過し濃縮することで標記化合物８０ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:307(M+H)$^+$.

［工程２］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－（２，４－ジフルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化６２]



上記工程１で得た化合物（８０ｍｇ）及び実施例１の工程２で得た化合物（６９ｍｇ）とＨＯＢｔ（３６ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（７５ｍｇ）を加えた。５０℃にて１３時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸

エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物６８ｍｇを固体として得た。

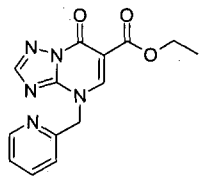
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.94 (3H, s), 4.56 (2H, s), 5.49-5.53 (2H, m), 6.89-7.00 (2H, m), 7.44-7.71 (6H, m), 7.79-7.84 (2H, m), 8.20-8.22 (2H, m), 8.96 (1H, s), 10.89 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 554 $(M+H)^+$.

実施例１８

［工程１］７－オキソ－４－（ピリジン－２－イルメチル）－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

［化６３］

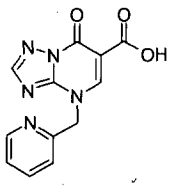


エチル　７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキシレート（５０ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（８３ｍｇ）、２－（ブロモメチル）ピリジン　臭化水素酸塩（７３ｍｇ）を順次加え、５０℃にて１３時間撹拌した。反応溶液に飽和食塩水を加え、［ジクロロメタン：メタノール＝５：１（ｖ／ｖ）］で抽出し、硫酸ナトリウムを加えた乾燥した後、ろ過し濃縮することで標記化合物を粗製物として得た。

MS (ESI) m/z: 300 $(M+H)^+$.

［工程２］７－オキソ－４－（ピリジン－２－イルメチル）－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

[化６４]

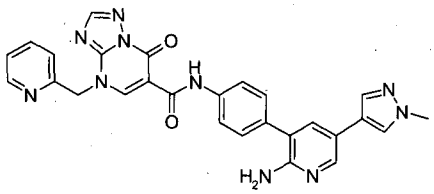


上記工程１で得た粗製物とヨウ化リチウム（３９ｍｇ）をピリジン（１ｍｌ）中、２０時間加熱還流した。反応溶液を濃縮することで標記化合物を粗製物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程３］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－７－オキソ－４－（ピリジン－２－イルメチル）－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化６５]



上記工程２で得た粗製物及び実施例１の工程２で得た化合物（６４ｍｇ）とＨＯＢｔ（３３ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６９ｍｇ）を加えた。５０℃にて１３時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物６８ｍｇを固体として得た。

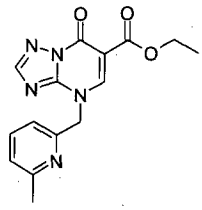
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.94 (3H, s), 4.57 (2H, s), 5.58-5.61 (2H, m), 7.27-7.33 (1H, m), 7.46-7.53 (4H, m), 7.54-7.58 (1H, m), 7.68-7.71 (1H, m), 7.72-7.78 (1H, m), 7.80-7.86 (2H, m), 8.16-8.18 (1H, m),

8.19-8.23 (1H, m), 8.54-8.58 (1H, m), 9.10 (1H, s), 10.96 (1H, s).
MS (ESI) m/z:519 $(M+H)^+$.

実施例１９

［工程１］４－［（６－メチルピリジン－２－イル）メチル］－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

[化６６]

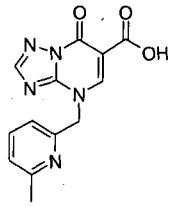


エチル　７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキシレート（１００ｍｇ）のＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（８６ｍｇ）、２－（ブロモメチル）－６－メチルピリジン（１０７ｍｇ）を順次加え、７０℃にて９時間半撹拌した。反応溶液に飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル］にて精製し溶媒を減圧留去することで標記化合物１３０ｍｇを得た。

MS (ESI) m/z:314 $(M+H)^+$.

［工程２］４－［（６－メチルピリジン－２－イル）メチル］－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

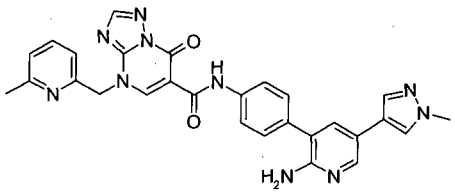
[化６７]



上記工程１で得た化合物（７５ｍｇ）にエタノール（１ｍｌ）と１規定水酸化ナトリウム水溶液（０．５ｍｌ）を加え室温にて２時間撹拌した。１規定塩酸水溶液を加え、溶媒を減圧留去することで標記化合物を粗製物として得た。

［工程３］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－［（６－メチルピリジン－２－イル）メチル］－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化６８]



上記工程２で得た粗製物及び実施例１の工程２で得た化合物（６４ｍｇ）とＨＯＢｔ（３３ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６９ｍｇ）を加えた。５０℃にて１５時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物５７ｍｇを固体として得た。

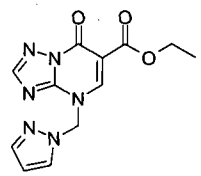
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.50 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.59 (2H, s), 5.52-5.58 (2H, m), 7.10-7.31 (2H, m), 7.43-7.73 (6H, m), 7.79-7.88 (2H, m), 8.15-8.25 (2H, m), 9.13 (1H, s), 10.98 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 533 $(M+H)^+$.

実施例２０

［工程１］７－オキソ－４－（１Ｈ－ピラゾール－１－イルメチル）－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

[化６９]

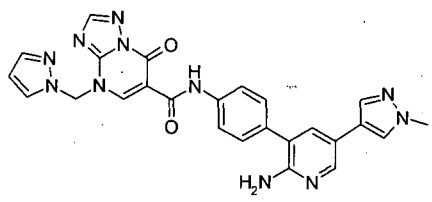


エチル　７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキシレート（５０ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（８３ｍｇ）、１－（クロロメチル）－１Ｈ－ピラゾール　塩酸塩（４４ｍｇ）を順次加え、５０℃にて１４時間撹拌した。反応溶液に飽和重曹水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン：メタノール＝１０：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。溶媒を減圧留去することで標記化合物６１ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:289$(M+H)^+$.

［工程２］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－７－オキソ－４－（１Ｈ－ピラゾール－１－イルメチル）－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化７０]



上記工程１にて得た化合物（６９ｍｇ）のピリジン（１ｍｌ）溶液にヨウ化リチウム（２８ｍｇ）を加え１９時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に実施例１の工程２で得た化合物（５６ｍｇ）とＨＯＢｔ（２９ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６１ｍｇ）を加えた。５０℃にて１３時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物３ｍｇを固体として得た。

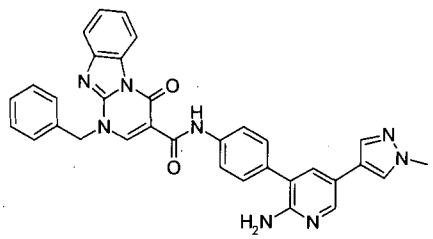
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.95 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.33-6.37 (1H, m), 6.51-6.53 (2H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.46-7.89 (8H, m), 8.12-8.14 (1H, m), 8.23 (1H, s), 9.20 (1H, s), 10.81 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 508 $(M+H)^+$.

実施例２１

Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－１－ベンジル－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリミド［１，２－ａ］ベンゾイミダゾール－３－カルボキサミド

［化７１］



４－オキソ－１，４－ジヒドロピリミド［１，２－ａ］ベンゾイミダゾール－３－カルボン酸エチル（３０ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（２１ｍｇ）、ベンジルブロミド（１７μｌ）を順次加え、８０℃にて１５時間撹拌した。反応溶液にエタノール（２ｍｌ）と１規定水

酸化ナトリウム水溶液（１ｍｌ）を加え、８０℃にて８時間撹拌した。反応溶液に１規定塩酸を加え、ろ過した。得られた固体（３６ｍｇ）に実施例１の工程２で得た化合物（３０ｍｇ）とＨＯＢｔ（１５ｍｇ）のＤＭＦ（１ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（３２ｍｇ）を加えた。５０℃にて１３時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝１０：１０：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた個体を、酢酸エチルとジエチルエーテルから再結晶することで標記化合物２７ｍｇを固体として得た。

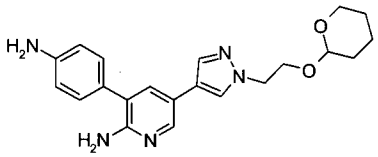
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.94 (3H, s), 4.59 (2H, s), 5.58-5.60 (2H, m), 7.38-7.59 (11H, m), 7.68-7.72 (1H, m), 7.80-7.87 (3H, m), 8.18-8.22 (1H, m), 8.54-8.59 (1H, m), 8.82 (1H, s), 11.08 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 567 $(M+H)^+$.

実施例２２

［工程１］３－（４－アミノフェニル）－５－｛１－［２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝ピリジン－２－アミン

［化７２］



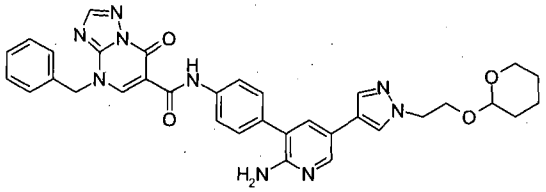
実施例１の工程１で得た化合物（１ｇ）、１－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）エチル）－１Ｈ－４－ピラゾール　ボロン酸　ピナコール　エステル（１．３９ｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．２３ｇ）、炭酸カリウム（１．６２ｇ）をジオキサン（２０ｍｌ）と水（２ｍｌ）に懸濁し、１００℃で６１時間加熱

還流した。放冷した後飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：メタノール＝１０：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物１．４９ｇを液体として得た。

MS (ESI) m/z : 380 $(M+H)^+$.

［工程２］Ｎ－［４－（２－アミノ－５－｛１－［２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝ピリジン－３－イル）フェニル］－４－ベンジル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化７３］



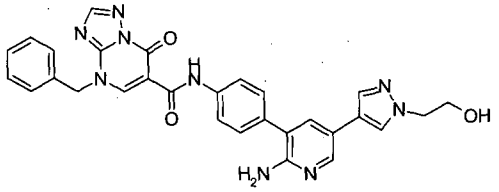
実施例２の工程１で得た化合物（７８ｍｇ）及び上記工程１で得た化合物（１０９ｍｇ）とＨＯＢｔ（４０ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（８３ｍｇ）を加えた。５０℃にて１３時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製することで標記化合物１１０ｍｇを得た。

MS (ESI) m/z : 632 $(M+H)^+$.

［工程３］Ｎ－（４－｛２－アミノ－５－［１－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピリジン－３－イル｝フェニル）－４－ベンジル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［

１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化７４]



上記工程２で得た化合物（１１０ｍｇ）のＴＨＦ（２ｍｌ）溶液に室温にて１規定塩酸（１ｍｌ）を加えた。室温にて１３時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：２（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物６５ｍｇを得た。

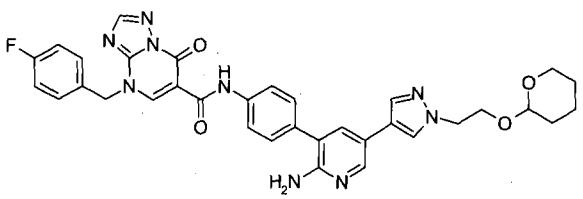
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.01-4.08 (2H, m), 4.25-4.31 (2H, m), 4.56 (2H, s), 5.48-5.52 (2H, m), 7.40-7.53 (8H, m), 7.61-7.65 (1H, m), 7.73-7.75 (1H, m), 7.78-7.83 (2H, m), 8.20-8.25 (2H, m), 8.89 (1H, s), 10.93 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 548 $(M+H)^+$.

実施例２３

［工程１］Ｎ－［４－（２－アミノ－５－｛１－［２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝ピリジン－３－イル）フェニル］－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化７５]

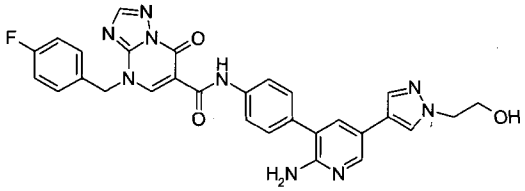


実施例３の工程１で得た化合物（７０ｍｇ）及び実施例２２の工程１で得た化合物（９２ｍｇ）とＨＯＢｔ（３４ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（７０ｍｇ）を加えた。５０℃にて１３時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製することで標記化合物９２ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:650$(M+H)^+$.

［工程２］Ｎ－（４－｛２－アミノ－５－［１－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピリジン－３－イル｝フェニル）－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化７６］



上記工程１で得た化合物（９２ｍｇ）のＴＨＦ（２ｍｌ）溶液に室温にて１規定塩酸（１ｍｌ）を加えた。５０℃にて１時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：２（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物４１ｍｇを得た。

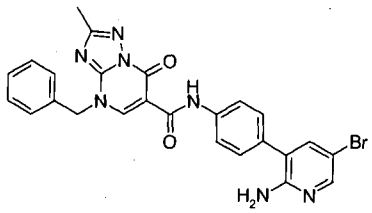
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.00-4.08 (2H, m), 4.25-4.31 (2H, m), 4.58 (2H, s), 5.45-5.49 (2H, m), 7.08-7.84 (11H, m), 8.19-8.26 (2H, m), 8.89 (1H, s), 10.91 (1H, s).

MS(ESI)m/z:566$(M+H)^+$.

実施例２４

［工程１］Ｎ－［４－（２－アミノ－５－ブロモピリジン－３－イル）フェニル］－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化７７］

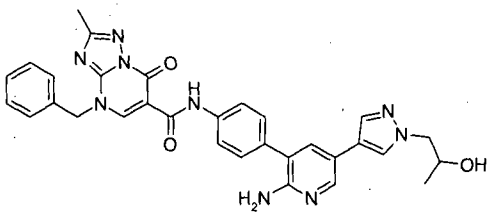


実施例１の工程１で得た化合物（０．９０ｇ）と実施例４の工程１で得た化合物（０．９７ｇ）のＤＭＦ（５０ｍｌ）溶液にＥＤＣ・ＨＣｌ（０．８５ｇ）とＨＯＢｔ（０．６８ｇ）を加え、５０℃にて１時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を水で希釈しクロロホルムで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９９：１→９：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物１．８２ｇを固体として得た。

MS(ESI)m/z:532$(M+H)^+$.

［工程２］Ｎ－（４－｛２－アミノ－５－［１－（２－ヒドロキシプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピリジン－３－イル｝フェニル）－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化７８］



上記工程１で得られた化合物（１００ｍｇ）と１－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパン－２－オール（５２ｍｇ）のエチレングリコール　ジメチルエーテル（４ｍｌ）溶液に水（０．５ｍｌ）、炭酸セシウム（８０ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（２２ｍｇ）を加え、マイクロウェーブ照射下１００℃にて２０分撹拌した。放冷後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９９：１→１９：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＮＨ）［クロロホルム：メタノール＝９９：１→１９：１（ｖ／ｖ）］にて精製した後、得られた固体を酢酸エチルで洗浄することにより標記化合物３０ｍｇを固体として得た。

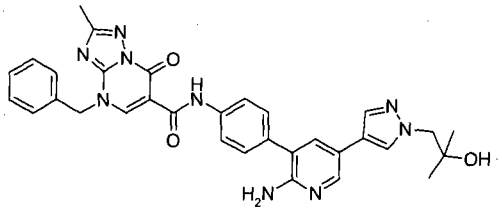
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.04-1.05 (3H, m), 2.45 (3H, s), 3.98-4.00 (2H, m), 4.92-4.93 (1H, m), 5.56 (2H, br s), 5.59 (2H, s), 7.36-7.42 (3H, m), 7.48 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.80-7.82 (3H, m), 8.05 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.11 (1H, s), 10.99 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 576 $(M+H)^+$.

実施例２５

Ｎ－（４－｛２－アミノ－５－［１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピリジン－３－イル｝フェニル）－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化７９］



実施例２４の工程１で得られた化合物（１００ｍｇ）と２－メチル－１－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパン－２－オール（５３ｍｇ）を用いて、実施例２４の工程２と同様に合成し、標記化合物４０ｍｇを固体として得た。

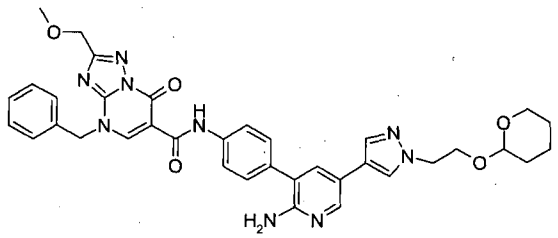
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.08 (6H, s), 2.45 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.72 (1H, s), 5.57-5.59 (4H, m), 7.36-7.42 (3H, m), 7.47-7.56 (5H, m), 7.80-7.83 (3H, m), 8.02 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.12 (1H, s), 10.99 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 590 $(M+H)^+$.

実施例２６

［工程１］Ｎ－［４－（２－アミノ－５－｛１－［２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝ピリジン－３－イル）フェニル］－４－ベンジル－２－（メトキシメチル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化８０］



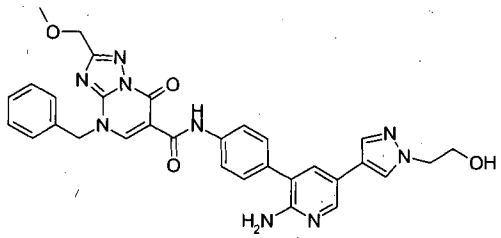
実施例８の工程２で得た化合物（６０ｍｇ）及び実施例２２の工程１で得た化合物（７３ｍｇ）とＨＯＢｔ（２７ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（５５ｍｇ）を加えた。５０℃にて１３時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］

にて精製することで標記化合物８９ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:676(M+H)$^+$.

［工程２］Ｎ－（４－｛２－アミノ－５－［１－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピリジン－３－イル｝フェニル）－４－ベンジル－２－（メトキシメチル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化８１］



上記工程１で得た上記化合物（８９ｍｇ）のＴＨＦ（２ｍｌ）溶液に室温にて１規定塩酸（１ｍｌ）を加えた。室温にて１３時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：２（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物４４ｍｇを得た。

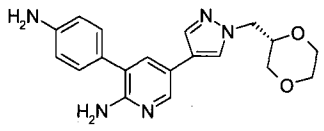
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.54 (3H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 4.26-4.30 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.70-4.73 (2H, m), 5.50-5.54 (2H, m), 7.39-7.52 (8H, m), 7.62-7.64 (1H, m), 7.72-7.74 (1H, m), 7.77-7.81 (2H, m), 8.19-8.21 (1H, m), 8.82 (1H, s), 10.91 (1H, s).

MS(ESI)m/z:592(M+H)$^+$.

実施例２７

［工程１］３－（４－アミノフェニル）－５－｛１－［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝ピリジン－２－アミン

[化８２]



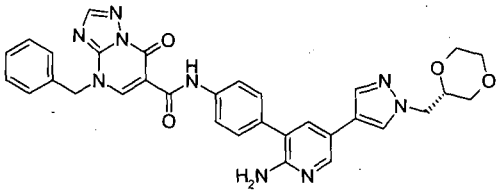
炭酸セシウム（７５．６ｇ）のジオキサン（２００ｍｌ）懸濁液に４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１０ｇ）を加え攪拌した後に（２Ｒ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル　メタンスルフォネート（１２．１ｇ）とヨウ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム（０．９５ｇ）を加え、１００℃にて６時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、実施例１の工程１で得た化合物（１０．９ｇ）と［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン付加物（２．１ｇ）を加え、１００℃にて１時間撹拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチルを加えた後に不溶物をろ去した。得られた有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９９：１→１９：１（ｖ／ｖ）］にて精製して標記化合物１０．３ｇを固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.28-3.33 (1H, m), 3.55-3.83 (7H, m), 3.95-4.01 (1H, m), 4.16 (1H, s), 4.17 (1H, s), 4.56 (2H, br s), 6.77-6.79 (2H, m), 7.26-7.29 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.63 (1H, s), 7.70-7.70 (1H, m), 8.17 (1H, d, J = 2.3 Hz).

MS(ESI) m/z: 352 $(M+H)^+$.

［工程２］Ｎ－［４－（２－アミノ－５－｛１－［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝ピリジン－３－イル）フェニル］－４－ベンジル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化８３]



７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル（５０ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（４３ｍｇ）、ベンジルブロミド（３４μｌ）を順次加え、５０℃にて５時間撹拌した。反応溶液に、１規定水酸化ナトリウム水溶液（０．３６ｍｌ）を加え８０℃にてで２時間撹拌した後、１規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に上記工程１で得た化合物（８４ｍｇ）とＨＯＢｔ（３３ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６９ｍｇ）を加えた。５０℃にて１時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた個体を、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルから再結晶することで標記化合物６１ｍｇを固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.26-3.37 (1H, m), 3.52-3.85 (5H, m), 3.94-4.03 (1H, m), 4.13-4.21 (2H, m), 4.57 (2H, s), 5.47-5.53 (2H, m), 7.39-7.54 (8H, m), 7.62-7.74 (2H, m), 7.77-7.84 (2H, m), 8.19-8.27 (2H, m), 8.89 (1H, s), 10.93 (1H, s).

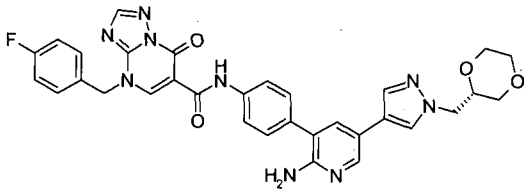
MS (ESI) m/z: 604 $(M+H)^+$.

実施例２８

Ｎ－［４－（２－アミノ－５－｛１－［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝ピリジン－３－イル）フェニル］－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒ

ドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化８４］



７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル（５０ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（４３ｍｇ）、４－フルオロベンジルブロミド（３５μｌ）を順次加え、５０℃にて５時間撹拌した。反応溶液に、１規定水酸化ナトリウム水溶液（０．３３ｍｌ）を加え８０℃にてで２時間撹拌した後、１規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に実施例２７の工程１で得た化合物（８４ｍｇ）とＨＯＢｔ（３３ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６９ｍｇ）を加えた。５０℃にて１時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた個体を、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルから再結晶することで標記化合物８１ｍｇを固体として得た。

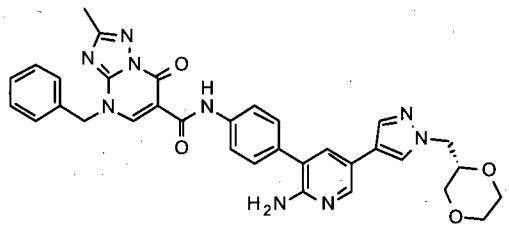
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.27-3.36 (1H, m), 3.51-3.85 (5H, m), 3.95-4.03 (1H, m), 4.15-4.20 (2H, m), 4.57 (2H, s), 5.45-5.49 (2H, m), 7.09-7.16 (2H, m), 7.45-7.54 (5H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 7.70-7.73 (1H, m), 7.78-7.83 (2H, m), 8.21-8.26 (2H, m), 8.88 (1H, s), 10.92 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 622 $(M+H)^+$.

実施例２９

Ｎ－［４－（２－アミノ－５－｛１－［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝ピリジン－３－イル）フェニル］－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化８５]



実施例４の工程１で得た化合物（７２ｍｇ）および実施例２７の工程１で得た化合物（８０ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に、ＥＤＣ・ＨＣｌ（４８ｍｇ）およびＨＯＢｔ（３．５ｍｇ）を加え、室温で４時間撹拌した。反応液に実施例４の工程１で得た化合物（６．６ｍｇ）およびＥＤＣ・ＨＣｌ（４．４ｍｇ）を加えて室温で一晩撹拌した。反応液に水を加えて出てきた固体をろ過し、水で洗浄した。固体を逆相ＨＰＬＣ（アセトニトリル－水－ギ酸）で精製したのちにジクロロメタンに溶解させ、ジイソプロピルエーテルを加えて出てきた固体をろ取し、標記化合物８６ｍｇを固体として得た。

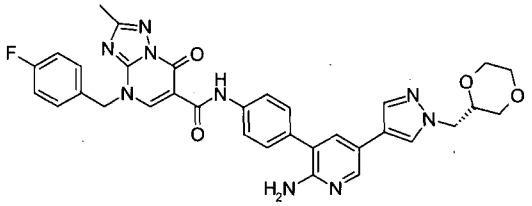
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.58 (3H, s), 3.31 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.54-3.62 (1H, m), 3.67-3.77 (2H, m), 3.78-3.84 (2H, m), 3.94-4.03 (1H, m), 4.14-4.20 (2H, m), 4.61 (2H, s), 5.46 (2H, s), 7.41-7.49 (8H, m), 7.65 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.76-7.80 (2H, m), 8.21-8.22 (1H, m), 8.80 (1H, s), 10.97 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 618 $(M+H)^+$.

実施例３０

Ｎ－［４－（２－アミノ－５－｛１－［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝ピリジン－３－イル）フェニル］－４－（４－フルオロベンジル）－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化８６]



２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル（５０ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（４０ｍｇ）、４－フルオロベンジルブロミド（３３μｌ）を順次加え、５０℃にて５時間撹拌した。反応溶液に、１規定水酸化ナトリウム水溶液（０．３３ｍｌ）を加え８０℃にて２時間撹拌した後、１規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に実施例２７の工程１で得た化合物（７９ｍｇ）とＨＯＢｔ（３１ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６５ｍｇ）を加えた。５０℃にて１時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた個体を、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルから再結晶することで標記化合物９５ｍｇを固体として得た。

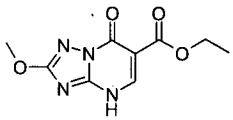
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.60 (3H, s), 3.27-3.36 (1H, m), 3.53-3.86 (5H, m), 3.95-4.03 (1H, m), 4.14-4.21 (2H, m), 4.57 (2H, s), 5.40-5.46 (2H, m), 7.07-7.16 (2H, m), 7.41-7.55 (5H, m), 7.62-7.73 (2H, m), 7.76-7.83 (2H, m), 8.20-8.25 (1H, m), 8.79 (1H, s), 10.97 (1H, s).

MS(ESI)m/z:636(M+H)$^+$.

実施例３１

［工程１］２－メトキシ－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

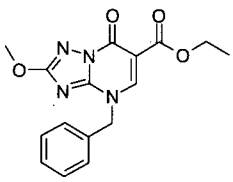
[化８７]



シアノカルボノジチオイミド酸ジメチル（１．００ｇ）のメタノール溶液（１０ｍｌ）に２８％　ナトリウムメトキシドメタノール溶液（２．６４ｇ）を０℃で加え、０℃で１時間撹拌した。その後、ピリジン塩酸塩（１．７４ｇ）を加え０℃で１時間撹拌した。反応溶液に、ヒドラジン一水和物（４９８μｌ）を加え、６時間加熱還流した。反応溶液を減圧除去した残渣にエトキシメチレンマロン酸ジエチル（２．０７ｍｌ）と酢酸（１０ｍｌ）を加え、１３時間加熱還流した。反応溶液にジイソプロピルエーテルを加えた後、ろ過、ジイソプロピルエーテルにて洗浄することで標記化合物２０１ｍｇを得た。

［工程２］４－ベンジル－２－メトキシ－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

[化８８]



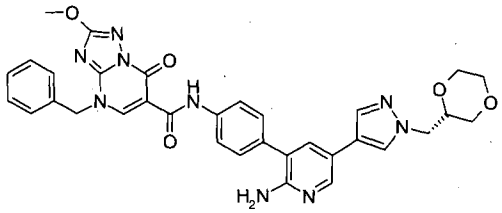
上記工程１で得た化合物（１０１ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（７６ｍｇ）、ベンジルブロミド（６０μｌ）を順次加え、５

０℃にて８時間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン：酢酸エチル＝２：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物５７ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:329$(M+H)^+$.

［工程３］Ｎ－［４－（２－アミノ－５－｛１－［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝ピリジン－３－イル）フェニル］－４－ベンジル－２－メトキシ－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化８９]



上記工程２で得た化合物（５７ｍｇ）のエタノール（１ｍｌ）溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（０．２１ｍｌ）を加え室温で２時間撹拌した後、１規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に実施例２７の工程１で得た化合物（６１ｍｇ）とＨＯＢｔ（２４ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（５０ｍｇ）を加えた。５０℃にて１時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた個体を、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルから再結晶することで標記化合物５７ｍｇを固体として得た。

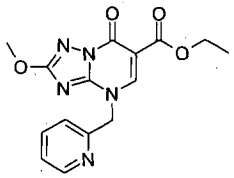
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.27-3.36 (1H, m), 3.52-3.86 (5H, m), 3.86-3.94

(1H, m), 4.15-4.19 (2H, m), 4.19 (3H, s), 4.56 (2H, s), 5.39-5.43 (2H, m), 7.40-7.54 (8H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 7.70-7.73 (1H, m), 7.76-7.81 (2H, m), 8.21-8.24 (1H, m), 8.75 (1H, s), 11.05 (1H, s).
MS(ESI)m/z:634(M+H)$^+$.

実施例３２

［工程１］２－メトキシ－７－オキソ－４－（ピリジン－２－イルメチル）－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

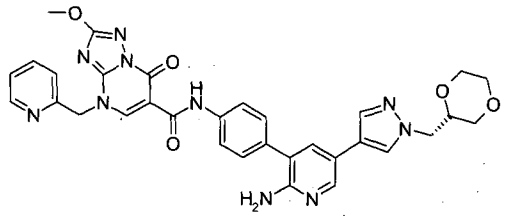
［化９０］



実施例３１の工程１で得た化合物（１０１ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（１４６ｍｇ）、２－（ブロモメチル）ピリジン 臭化水素酸塩（６０ｍｇ）を順次加え、５０℃にて８時間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：メタノール＝５０：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物４４ｍｇを得た。
MS(ESI)m/z:330(M+H)$^+$.

［工程２］Ｎ－［４－（２－アミノ－５－｛１－［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝ピリジン－３－イル）フェニル］－２－メトキシ－７－オキソ－４－（ピリジン－２－イルメチル）－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化９１］



上記工程１で得た化合物（４４ｍｇ）のエタノール（１ｍｌ）溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（０．１５ｍｌ）を加え室温で２時間撹拌した後、１規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に実施例２７の工程１で得た化合物（４３ｍｇ）とＨＯＢｔ（１９ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（３８ｍｇ）を加えた。５０℃にて１時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた個体を、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物９．２ｍｇを固体として得た。

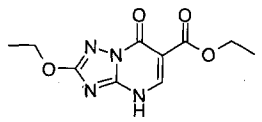
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.27-3.36 (1H, m), 3.53-3.85 (5H, m), 3.94-4.03 (1H, m), 4.16 (3H, s), 4.16-4.21 (2H, m), 4.58 (2H, s), 5.48-5.52 (2H, m), 7.27-7.33 (1H, m), 7.43-7.53 (4H, m), 7.64-7.66 (1H, m), 7.70-7.78 (2H, m), 7.79-7.84 (2H, m), 8.21-8.24 (1H, m), 8.54-8.58 (1H, m), 8.97 (1H, s), 11.09 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 635 $(M+H)^+$.

実施例３３

［工程１］２－エトキシ－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

［化９２］

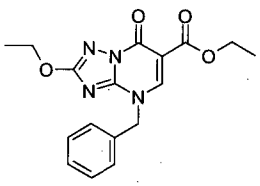


シアナミド（１．００ｇ）とテトラエトキシメタン（４．９７ｍｌ）の混合物を１１０℃で1時間加熱撹拌した。その後、エタノール（２０ｍｌ）とヒドラジン一水和物（１．１５ｍｌ）を順次加え、６時間加熱還流した。反応溶液を減圧除去した残渣にエトキシメチレンマロン酸ジエチル（５．２９ｍｌ）と酢酸（２０ｍｌ）を加え、１４時間加熱還流した。反応溶液にジイソプロピルエーテルを加えた後、ろ過、ジイソプロピルエーテルにて洗浄することで標記化合物３．５９ｇを得た。

MS(ESI)m/z:253$(M+H)^+$.

［工程２］４－ベンジル－２－エトキシ－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

[化９３]

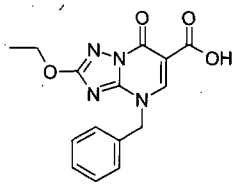


上記工程１で得た化合物（５００ｍｇ）をＤＭＦ（１０ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（３５６ｍｇ）、ベンジルブロミド（２８３μｌ）を順次加え、５０℃にて６時間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン：酢酸エチル＝１：１（ｖ／ｖ）］にて精製することで標記化合物５５６ｍｇを固体として得た。

MS(ESI)m/z:343$(M+H)^+$.

［工程３］４－ベンジル－２－エトキシ－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

[化９４]

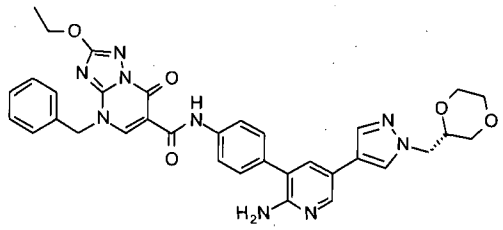


上記工程２で得た化合物（２００ｍｇ）にエタノール（４ｍｌ）と１規定水酸化ナトリウム水溶液（０．８８ｍｌ）を順次加え、５０℃にて３時間撹拌した。反応溶液に１規定塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで標記化合物１５１ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:315(M+H)$^+$.

［工程４］Ｎ－［４－（２－アミノ－５－｛１－［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝ピリジン－３－イル）フェニル］－４－ベンジル－２－エトキシ－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化９５］



上記工程３で得た化合物（７５ｍｇ）、実施例２７の工程１で得た（８４ｍｇ）とＨＯＢｔ（３３ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６９ｍｇ）を加えた。５０℃にて１時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた個体を、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルから再結晶すること

で標記化合物１０５ｍｇを固体として得た。

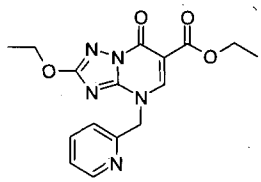
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.51 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.27-3.35 (1H, m), 3.52-3.85 (5H, m), 3.95-4.04 (1H, m), 4.15-4.20 (2H, m), 4.48—4.62 (4H, m), 5.38-5.43 (2H, m), 7.37-7.54 (8H, m), 7.64-7.66 (1H, m), 7.70-7.72 (1H, m), 7.76-7.81 (2H, m), 8.20-8.23 (1H, m), 8.74 (1H, s), 11.07 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 648 $(M+H)^+$.

実施例３４

［工程１］２－エトキシ－７－オキソ－４－（ピリジン－２－イルメチル）－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

[化９６]



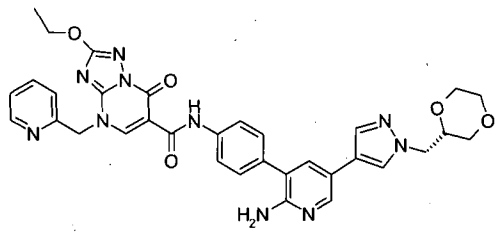
実施例３３の工程１で得た化合物（５００ｍｇ）をＤＭＦ（１０ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（６８５ｍｇ）、２－（ブロモメチル）ピリジン　臭化水素酸塩（６０２ｍｇ）を順次加え、５０℃にて６時間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：メタノール＝５０：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物５００ｍｇを得た。

MS (ESI) m/z: 344 $(M+H)^+$.

［工程２］Ｎ－［４－（２－アミノ－５－｛１－［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝ピリジン－３－イル）フェニル］－２－エトキシ－７－オキソ－４－（ピリジン－２

－イルメチル）－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化９７］



上記工程１で得た化合物（７５ｍｇ）のエタノール（２ｍｌ）溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（０．２２ｍｌ）を加え室温で３時間撹拌した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣に実施例２７の工程１で得た化合物（７７ｍｇ）とＨＯＢｔ（３０ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６３ｍｇ）を加えた。５０℃にて１時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた個体を、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルから再結晶することで標記化合物５６ｍｇを固体として得た。

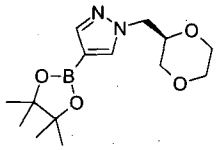
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.48 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.26-3.36 (1H, m), 3.52-3.86 (5H, m), 3.95-4.03 (1H, m), 4.14-4.21 (2H, m), 4.53 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.58 (2H, s), 5.47-5.52 (2H, m), 7.20-7.33 (1H, m), 7.33-7.54 (5H, m), 7.60-7.85 (4H, m), 8.20-8.24 (1H, m), 8.54-8.59 (1H, m), 8.97 (1H, s), 11.10 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 649 $(M+H)^+$.

実施例３５

［工程１］１－［（２Ｒ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

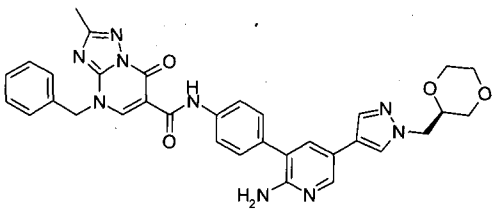
[化９８]



４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２００ｍｇ）をＴＨＦに溶解し、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキサイド（１５０ｍｇ）を加え室温にて３０分撹拌した。反応混合物に（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル　メタンスルフォネート（２０２ｍｇ）とヨウ化テトラブチルアンモニウム（３８ｍｇ）を加え８０℃で３時間撹拌した。反応液を冷却し、０℃にてエチレンジアミン（６２ｍｇ）のＴＨＦ（１ｍｌ）溶液を滴下し、室温にて撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を１０％クエン酸水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し標記化合物の粗精製体２７５ｍｇを油状物質として得た。

［工程２］Ｎ－［４－（２－アミノ－５－｛１－［（２Ｒ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝ピリジン－３－イル）フェニル］－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化９９]



実施例２４の工程１で得た化合物（２００ｍｇ）と上記工程１で得られた化合物（１６６ｍｇ）を用いて、実施例２４の工程２と同様に合成し、標

記化合物１３０ｍｇを固体として得た。

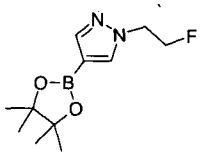
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2.45 (3H, s), 3.23-4.14 (9H, m), 5.57 (2H, br s), 5.59 (2H, s), 7.34-7.56 (8H, m), 7.80-7.84 (3H, m), 8.07 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.11 (1H, s), 10.99 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 618 $(M+H)^+$.

実施例３６

［工程１］１－（２－フルオロエチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

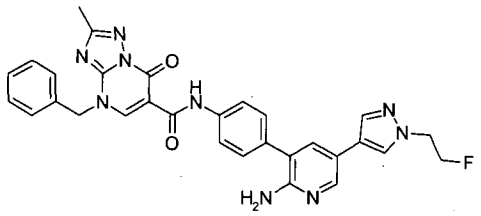
[化１００]



４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（３００ｍｇ）と１－フルオロ－２－ヨードエタン（３５０ｍｇ）のジオキサン（１０ｍｌ）溶液に炭酸セシウム（７５５ｍｇ）を加え、室温にて２２時間撹拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９９：１→１９：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物３４５ｍｇを油状物質として得た。

［工程２］Ｎ－（４－｛２－アミノ－５－［１－（２－フルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピリジン－３－イル｝フェニル）－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化１０１]



実施例２４の工程１で得た化合物（１００ｍｇ）と上記工程１で得た化合物（４８ｍｇ）のエチレングリコール　ジメチルエーテル（４ｍｌ）溶液に水（０．５ｍｌ）、炭酸セシウム（８０ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（２２ｍｇ）を加え、マイクロウェーブ照射下１００℃にて１０分撹拌した。放冷後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９９：１→１９：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＮＨ）［クロロホルム：メタノール＝９９：１→１９：１（ｖ／ｖ）］にて精製した後、得られた固体を酢酸エチルで洗浄することにより標記化合物５５ｍｇを固体として得た。

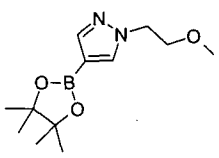
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2.45 (3H, s), 4.39 (1H, t, J = 4.6 Hz), 4.44 (1H, t, J = 4.9 Hz), 4.74 (1H, t, J = 4.6 Hz), 4.83 (1H, t, J = 4.9 Hz), 5.58-5.60 (4H, m), 7.35-7.42 (3H, m), 7.47-7.57 (5H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.88 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.11 (1H, s), 10.99 (1H, s).

MS(ESI)m/z:564$(M+H)^+$.

実施例３７

［工程１］１－（２－メトキシエチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

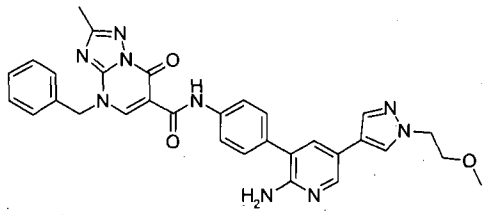
［化１０２］



４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（３００ｍｇ）と１－ブロモ－２－メトキシエタン（２８０ｍｇ）を用いて、実施例３６の工程１と同様に合成し、標記化合物３２０ｍｇを固体として得た。

［工程２］Ｎ－（４－｛２－アミノ－５－［１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピリジン－３－イル｝フェニル）－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化１０３］



実施例２４の工程１で得た化合物（１００ｍｇ）と上記工程１で得られた化合物（４９ｍｇ）を用いて、実施例２４の工程２と同様に合成し、標記化合物４０ｍｇを固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2.45 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.70 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.24 (2H, t, J = 5.4 Hz), 5.57-5.59 (4H, m), 7.35-7.42 (3H, m), 7.47-7.56 (5H, m), 7.82 (3H, d, J = 8.6 Hz), 8.08 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.11 (1H, s), 10.99 (1H, s).

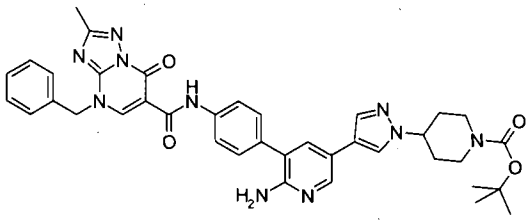
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７６（Ｍ＋Ｈ）$^+$.

実施例３８

［工程１］ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛４－［６－アミノ－５－（４－｛［（４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－イル）カルボニル］アミノ｝フェニル）ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝ピ

ペリジン－１－カルボキシレート

[化１０４]

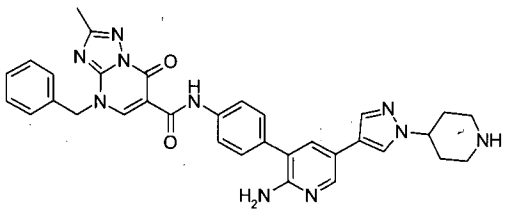


実施例２４の工程１で得た化合物（７５ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５９ｍｇ）を用いて、実施例２４の工程２と同様に合成し、標記化合物の粗精製体１３３ｍｇを油状物質として得た。

MS(ESI)m/z:701(M+H)$^+$.

［工程２］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化１０５]



上記工程１で得た（９９ｍｇ）のジクロロメタン（２ｍｌ）溶液にトリフルオロ酢酸（１ｍｌ）を加え、室温にて撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ［アセトニトリル：水：ギ酸］にて精製した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＮＨ）［クロロホルム：メタノール＝９９：１→９：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。さらに得られた固体を酢酸エチルで洗浄することにより、標記化合物４０ｍｇを固体として得

た。

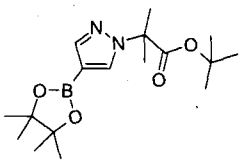
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.72-1.82 (2H, m), 1.94-1.98 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.54-2.60 (2H, m), 3.01-3.05 (2H, m), 4.10-4.18 (1H, m), 5.55 (2H, br s), 5.59 (2H, s), 7.34-7.42 (3H, m), 7.47-7.53 (4H, m), 7.58 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.80-7.83 (3H, m), 8.16 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.12 (1H, s), 10.99 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 601 $(M+H)^+$.

実施例３９

［工程１］ｔｅｒｔ－ブチル　２－メチル－２－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパノエート

[化１０６]

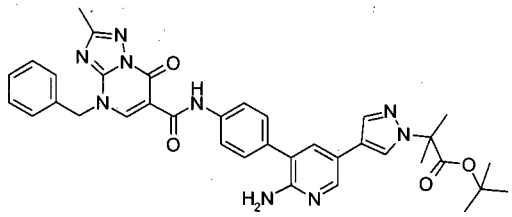


４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（３００　ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモイソブチレート（５１７ｍｇ）を用いて、実施例３６の工程１と同様に合成し、標記化合物１７８ｍｇを固体として得た。

MS (ESI) m/z: 337 $(M+H)^+$.

［工程２］ｔｅｒｔ－ブチル　２－｛４－［６－アミノ－５－（４－｛［（４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－イル）カルボニル］アミノ｝フェニル）ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝－２－メチルプロパネート

[化１０７]

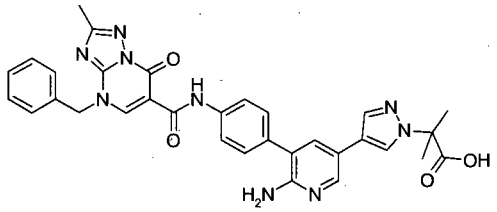


実施例２４の工程１で得た（２００ｍｇ）と上記工程１で得られた化合物（１３９ｍｇ）を用いて、実施例２４の工程２と同様に合成し、標記化合物１５７ｍｇを固体として得た。

MS(ESI)m/z:660$(M+H)^+$.

［工程３］２－｛４－［６－アミノ－５－（４－｛［（４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－イル）カルボニル］アミノ｝フェニル）ピリジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝－２－メチルプロパノイック　アシッド

［化１０８］



上記工程２で得られた化合物（２１０ｍｇ）のジクロロメタン（３ｍｌ）溶液にトリフルオロ酢酸（１ｍｌ）を氷冷下にて滴下し、徐々に室温に戻しながら一晩撹拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９９：１→９：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、さらに得られた粗精製体を酢酸エチルで洗浄することにより標記化合物２４ｍｇを固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.76 (6H, s), 2.45 (3H, s), 5.59 (2H, s), 7.35-7.42 (4H, m), 7.47-7.50 (2H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.01-8.03 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.27-8.29 (1H

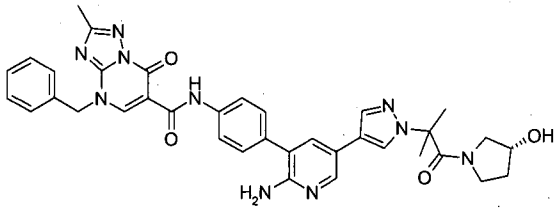
, m), 8.53 (1H, s), 9.12 (1H, s), 11.07 (1H, s).

MS(ESI)m/z:604(M+H)$^+$.

実施例４０

Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－｛２－［（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］－１，１－ジメチル－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化１０９]



実施例３９の工程３で化合物（６０ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に、（Ｒ）－（－）－３－ピロリジノール・１塩酸塩（２５ｍｇ）とＥＤＣ・ＨＣｌ（２９ｍｇ），ＨＯＢｔ（２０ｍｇ），Ｎ－メチルモルフォリン（２２μｌ）を加え室温にて一晩撹拌した。反応液を減圧留去し、残渣を水で希釈した後、１０％メタノール含有クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９９：１→９：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、さらに得られた粗精製体を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で洗浄することにより標記化合物４０ｍｇを固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.58-1.72 (8H, m), 2.36-2.39 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.54-2.57 (1H, m), 3.39-3.42 (2H, m), 3.40-3.42 (1H, m), 4.03-4.11 (1H, m), 4.78-4.83 (1H, m), 5.58-5.60 (4H, m), 7.35-7.42 (3H, m), 7.47-7.49 (2H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (1H, s), 7.82 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 2.3 Hz),

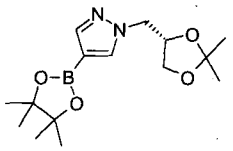
8.33-8.34 (1H, m), 9.11 (1H, s), 10.99 (1H, s).

MS(ESI)m/z:673(M+H)$^+$.

実施例４１

［工程１］１－｛［（４Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル］メチル｝－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

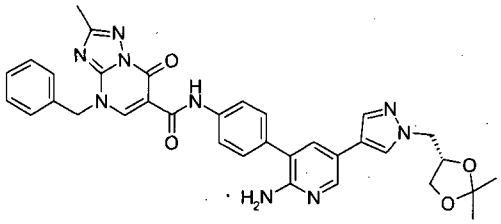
[化１１０]



４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２００ｍｇ）をＤＭＦに溶解し、５５％油性水素化ナトリウム（１００ｍｇ）を加え室温にて３０分撹拌した。反応混合物に［（４Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル］メチル　４－メチルベンゼンスルフォネート（５７５ｍｇ）を加え室温にて撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン：酢酸エチル＝４：１→１：２（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物２４５ｍｇを油状物質として得た。

［工程２］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－｛［（４Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化１１１]



実施例２４の工程１で得た（２００ｍｇ）と上記工程１で得られた化合物（１３９ｍｇ）を用いて、実施例２４の工程２と同様に合成し、標記化合物１３０ｍｇを固体として得た。

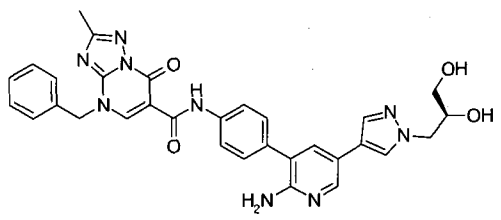
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.26 (3H, s), 1.31 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.75-3.78 (1H, m), 4.01-4.04 (1H, m), 4.16-4.25 (2H, m), 4.38-4.43 (1H, m), 5.57-5.59 (4H, m), 7.34-7.42 (3H, m), 7.47-7.56 (5H, m), 7.81-7.85 (3H, m), 8.10 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.11 (1H, s), 10.99 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 632 $(M+H)^+$.

実施例４２

Ｎ－［４－（２－アミノ－５－｛１－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝ピリジン－３－イル）フェニル］－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化１１２]



実施例４１の工程２で得られた化合物（１００ｍｇ）のＴＨＦ（２ｍｌ）溶液に４規定塩酸ジオキサン（１ｍｌ）溶液を氷冷下にて滴下し、室温にて９０分撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチルで洗浄

し、ろ取した後、さらに５％メタノール含有酢酸エチルで洗浄することにより標記化合物の塩酸塩８２ｍｇを固体として得た。

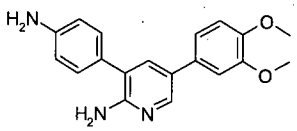
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2.45 (3H, s), 3.29-3.33 (1H, m), 3.80-3.84 (2H, m), 3.95-4.00 (1H, m), 4.21-4.25 (1H, m), 5.59 (2H, s), 7.35-7.60 (9H, m), 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.99 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.27 (2H, s), 9.12 (1H, s), 11.07 (1H, s).

MS(ESI)m/z:592$(M+H)^+$.

実施例４３

［工程１］３－（４－アミノフェニル）－５－（３，４－ジメトキシフェニル）ピリジン－２－アミン

[化１１３]



実施例１の工程１で得た化合物（２．４８ｇ）のジオキサン（４０ｍｌ）および水（１０ｍｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１．０９ｇ）、３，４－ジメトキシフェニルボロン酸（１．９２ｇ）および炭酸カリウム（３．８９ｇ）を室温にて加えた。反応混合物を９５℃にて一晩撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物２．４８ｇを固体として得た。

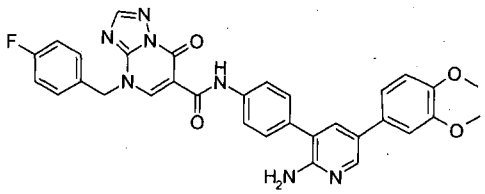
^{1}H-NMR ($cdcl_3$) δ:3.80 (2H, br s), 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.60 (2H, br s), 6.77-6.81 (2H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.28-7.32 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.3 Hz).

MS(ESI) m/z: 322$(M+H)^+$.

［工程２］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（３，４－ジメトキシフェニル

）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化１１４］



実施例３の工程１で得た化合物（１０１ｍｇ）及び上記工程１で得た化合物（１１３ｍｇ）とＨＯＢｔ（４８ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（１０１ｍｇ）を加えた。５０℃にて１５時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付することで標記化合物７７ｍｇを固体として得た。

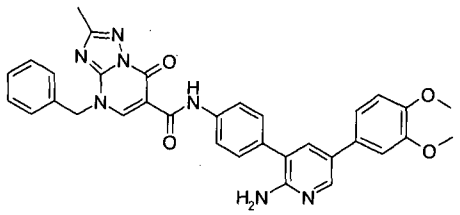
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.44-5.49 (2H, m), 6.90-7.16 (5H, m), 7.33-7.58 (5H, m), 7.77-7.83 (2H, m), 8.21-8.30 (2H, m), 8.88 (1H, s), 10.91 (1H, s).

MS (ESI) m/z：592 $(M+H)^+$.

実施例４４

Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（３，４－ジメトキシフェニル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化１１５］



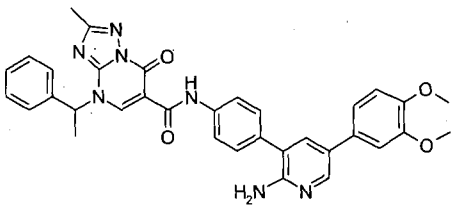
実施例４の工程１で得た化合物（９７ｍｇ）及び実施例４３の工程１で得た化合物（１０８ｍｇ）とＨＯＢｔ（４７ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（９７ｍｇ）を加えた。５０℃にて１５時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた個体を、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルから再結晶することで標記化合物１３６ｍｇを固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.60 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.62 (2H, s), 5.44-5.49 (2H, m), 6.91-7.12 (3H, m), 7.38-7.59 (8H, m), 7.77-7.85 (2H, m), 8.26-8.30 (1H, m), 8.80 (1H, s), 10.99 (1H, s).
MS (ESI) m/z: 588 $(M+H)^+$.

実施例４５

Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（３，４－ジメトキシフェニル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－２－メチル－７－オキソ－４－（１－フェニルエチル）－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化１１６］



２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［

１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル（５０ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（４０ｍｇ）、（１－ブロモエチル）ベンゼン（３７μｌ）を順次加え、７０℃にて５時間撹拌した。反応溶液に、１規定水酸化ナトリウム水溶液（０．３３ｍｌ）を加え８０℃にて２時間撹拌した後、１規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に実施例４３の工程１で得た化合物（７２ｍｇ）とＨＯＢｔ（３１ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６５ｍｇ）を加えた。５０℃にて１時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝１０：１０：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた個体を、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルから再結晶することで標記化合物６８ｍｇを固体として得た。

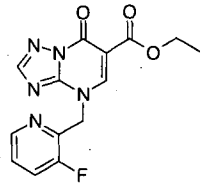
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.01 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.60 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.61 (2H, s), 6.26 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.91-7.12 (3H, m), 7.39-7.59 (8H, m), 7.76-7.83 (2H, m), 8.26-8.30 (1H, m), 8.76 (1H, s), 11.01 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 602 $(M+H)^+$.

実施例４６

［工程１］４－［（３－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

［化１１７］



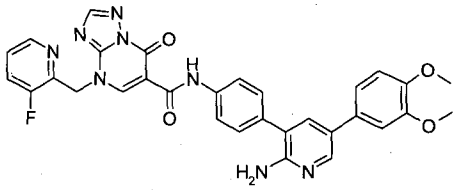
（３－フルオロピリジン－２－イル）メタノール（１００ｍｇ）のジクロ

ロメタン（１ｍｌ）溶液に塩化チオニル（８６μｌ）を加え、室温にて１時間撹拌し後、濃縮した。残渣のＤＭＦ（１ｍｌ）溶液に、７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル（１００ｍｇ）、炭酸カリウム（６１ｍｇ）を順次加え、７０℃にて１８時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することし、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル］にて精製することで標記化合物１３３ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:318$(M+H)^+$.

［工程２］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（３，４－ジメトキシフェニル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－［（３－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化１１８］



上記工程１で得た化合物（７５ｍｇ）のエタノール（１ｍｌ）溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（０．５ｍｌ）を加え室温で２時間撹拌した。反応溶液に１規定塩酸水溶液（０．５ｍｌ）を加え減圧濃縮した。得られた残渣に実施例４３の工程１で得た化合物（７６ｍｇ）とＨＯＢｔ（３３ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６８ｇ）を加えた。室温にて１５時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた個体を、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物５．３ｍｇを固体として得た。

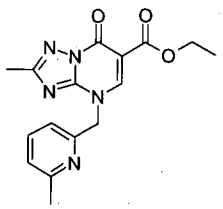
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.92 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.68 (2H, s), 5.71-5.76 (2H, m), 6.91-7.39 (3H, m), 7.45-7.60 (5H, m), 7.82-7.88 (2H, m), 8.08-8.37 (3H, m), 9.03 (1H, s), 10.98 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 593 $(M+H)^+$.

実施例４７

［工程１］２－メチル－４－［（６－メチルピリジン－２－イル）メチル］－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

［化１１９］

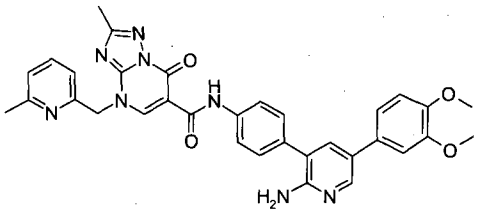


２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル（５００ｍｇ）をＤＭＦ（１０ｍｌ）に懸濁し、２－（ブロモメチル）－６－メチルピリジン（５０２ｍｇ）、炭酸カリウム（４０４ｍｇ）を順次加え、７０℃にて３時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することし、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル］にて精製することで標記化合物３２８ｍｇを得た。

MS (ESI) m/z: 328 $(M+H)^+$.

［工程２］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（３，４－ジメトキシフェニル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－２－メチル－４－［（６－メチルピリジン－２－イル）メチル］－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化１２０]



上記工程１で得た化合物（７５ｍｇ）のエタノール（１ｍｌ）溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（０．２３ｍｌ）を加え室温で２時間撹拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣に実施例４３の工程１で得た化合物（７４ｍｇ）とＨＯＢｔ（３２ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６６ｍｇ）を加えた。５０℃にて１時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた個体を、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルから再結晶することで標記化合物８８ｍｇを固体として得た。

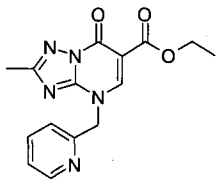
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.50 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.63 (2H, s), 5.49-5.52 (2H, m), 6.90-7.17 (4H, m), 7.20-7.33 (1H, m), 7.46-7.66 (4H, m), 7.79-7.90 (2H, m), 8.26-8.30 (1H, m), 9.03 (1H, s), 11.04 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 603 $(M+H)^+$.

実施例４８

［工程１］２－メチル－７－オキソ－４－（ピリジン－２－イルメチル）－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

[化１２１]

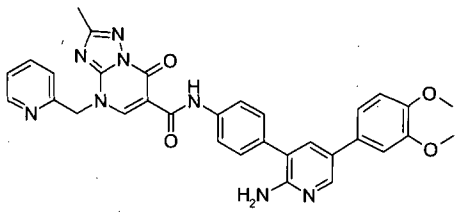


２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル（５００ｍｇ）をＤＭＦ（１０ｍｌ）に懸濁し、２－（ブロモメチル）ピリジン　臭化水素酸塩（６８３ｍｇ）、炭酸カリウム（７７８ｍｇ）を順次加え、７０℃にて３時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することし、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル］にて精製することで標記化合物４９４ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:314$(M+H)^+$.

［工程２］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（３，４－ジメトキシフェニル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－２－メチル－７－オキソ－４－（ピリジン－２－イルメチル）－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化１２２］



上記工程１で得た化合物（７５ｍｇ）のエタノール（１ｍｌ）溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（０．２４ｍｌ）を加え室温で２時間撹拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣に実施例４３の工程１で得た化合物（７６ｍｇ）とＨＯＢｔ（３３ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６８ｍｇ）を加えた。５０℃にて１時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒

を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた個体を、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルから再結晶することで標記化合物１１４ｍｇを固体として得た。

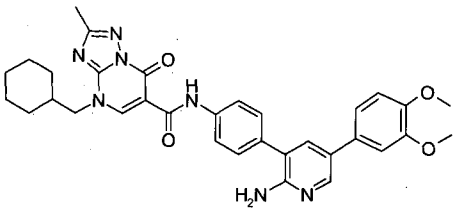
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.55 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.63 (2H, s), 5.54-5.57 (2H, m), 6.91-7.12 (3H, m), 7.21-7.35 (1H, m), 7.43-7.60 (4H, m), 7.72-7.87 (3H, m), 8.27-8.30 (1H, m), 8.54-8.59 (1H, m), 9.01 (1H, s), 11.03 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 589 $(M+H)^+$.

実施例４９

Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（３，４－ジメトキシフェニル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－（シクロヘキシルメチル）－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化１２３］



２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル（５０ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（４０ｍｇ）、（ブロモメチル）シクロヘキサン（３７μｌ）を順次加え、５０℃にて８時間撹拌した。１規定水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｌ）を加え８０℃で２時間撹拌した後、１規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に実施例４３の工程１で得た化合物（７２ｍｇ）とＨＯＢｔ（３１ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にて

ＥＤＣ・ＨＣｌ（６５ｍｇ）を加えた。５０℃にて４時間半撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルから再結晶することで標記化合物７１ｍｇを固体として得た。

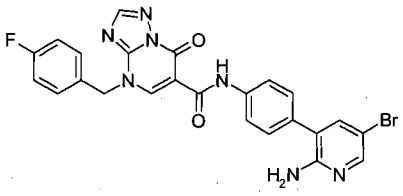
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.02-1.33 (6H, m), 1.63-1.85 (5H, m), 2.58 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.11-4.17 (2H, m), 4.63 (2H, s), 6.90-7.13 (3H, m), 7.48-7.60 (3H, m), 7.80-7.87 (2H, m), 8.26-8.31 (1H, m), 8.72 (1H, s), 11.04 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 594 $(M+H)^+$.

実施例５０

［工程１］Ｎ－［４－（２－アミノ－５－ブロモピリジン－３－イル）フェニル］－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化１２４］

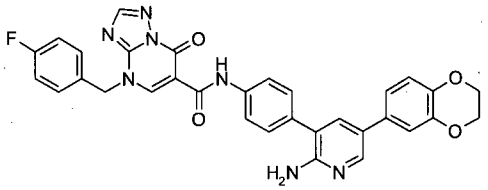


実施例３の工程１で得た化合物（１．３ｇ）および実施例１の工程１で得た化合物（１ｇ）のＤＭＦ（１３ｍｌ）溶液に、ＥＤＣ・ＨＣｌ（８７１ｍｇ）およびＨＯＢｔ（５８ｍｇ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール］を通して精製し、標記化合物３８９ｍｇを固体として得た。

MS(ESI)m/z:534(M+H)$^+$.

［工程２］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化１２５]



上記工程１で得た化合物（７０ｍｇ）および２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イルボロン酸（２８ｍｇ）のジオキサン（０．８ｍｌ）溶液に、水（０．２ｍｌ）、炭酸ナトリウム（４２ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１５ｍｇ）を加え、１５０℃で１５分間マイクロウェーブ照射下撹拌した。放冷後水を加えて酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９６：４→８９：１１（ｖ／ｖ）］を通したのち、逆相ＨＰＬＣ［アセトニトリル：水：ギ酸］にて精製し、標記化合物５．４ｍｇを固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.27 (4H, s), 4.67 (2H, s), 5.46 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.99-7.06 (2H, m), 7.11 (2H, t, J = 8.2 Hz), 7.45-7.56 (5H, m), 7.80 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.21-8.26 (2H, m), 8.88 (1H, s), 10.90 (1H, s).

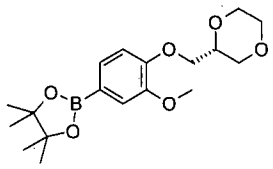
MS(ESI)m/z590:(M+H)$^+$.

実施例５１

［工程１］３－ブロモ－５－｛４－［（２Ｒ）－１，４－ジオキサン－２

－イルメトキシ］－３－メトキシフェニル｝ピリジン－２－アミン

［化１２６］

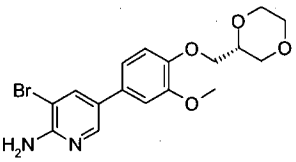


２－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノール（１０．２ｇ）、（２Ｒ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル　メタンスルフォネート（８．０ｇ）、炭酸カリウム（１１．２ｇ）をＤＭＦ（２００ｍｌ）に懸濁し、９０℃で１６時間撹拌した。放冷した後、不溶物を除き、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン：酢酸エチル＝２：１（ｖ／ｖ）］にて精製して標記化合物１４．３ｇを得た。

MS(ESI) m/z: 351 $(M+H)^+$

［工程２］３－ブロモ－５－｛４－［（２Ｒ）－１，４－ジオキサン－２－イルメトキシ］－３－メトキシフェニル｝ピリジン－２－アミン

［化１２７］

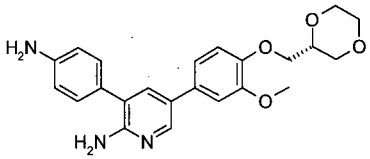


上記工程１で得た化合物（２．６４ｇ）、３－ブロモ－５－ヨードピリジン－２－アミン（２．２５ｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（４３０ｍｇ）、炭酸カリウム（３．１２ｇ）をジオキサン（３０ｍｌ）と水（６ｍｌ）に懸濁し、８０℃で一晩撹拌した。放冷した後、クロロホルムにて希釈して、水洗した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ヘキサン＝１：１→クロロホルム：メタノール＝１９：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物２．０５ｇを固体として得た。

MS (ESI) m/z: 395, 397 $(M+H)^+$.

［工程３］３－（４－アミノフェニル）－５－｛４－［（２Ｒ）－１，４－ジオキサン－２－イルメトキシ］－３－メトキシフェニル｝ピリジン－２－アミン

[化１２８]

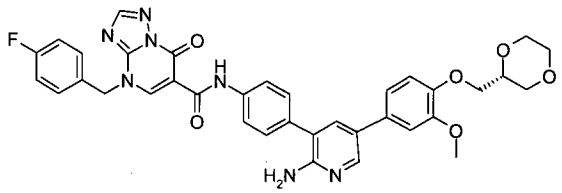


上記工程２で得た化合物（２．０５ｇ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（１．１４ｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．３ｇ）、炭酸カリウム（２．１５ｇ）をジオキサン（３０ｍｌ）と水（６ｍｌ）に懸濁し、１００℃で２時間撹拌した。放冷した後、反応液をクロロホルムにて希釈して、水洗した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ヘキサン＝１：１→クロロホルム：エタノール＝１９：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物１．２７ｇを固体として得た。

MS (ESI) m/z: 408 $(M+H)^+$.

［工程４］Ｎ－［４－（２－アミノ－５－｛４－［（２Ｒ）－１，４－ジオキサン－２－イルメトキシ］－３－メトキシフェニル｝ピリジン－３－イル）フェニル］－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化１２９]



上記工程３で得た化合物（５０ｍｇ）および実施例３の工程１で得た化合物（３７ｍｇ）のＤＭＦ（１ｍｌ）溶液に、ＥＤＣ・ＨＣｌ（２５ｍｇ）、ＨＯＢｔ（２ｍｇ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応液に４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸（７ｍｇ）およびＥＤＣ・ＨＣｌ（５ｍｇ）を追加して４時間撹拌したのちに水を加えて酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水を行った後溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：メタノール＝１００：０→９５：５（ｖ／ｖ）］を通したのち、逆相ＨＰＬＣ［アセトニトリル：水：ギ酸］にて精製を行い、標記化合物２５ｍｇを固体として得た。

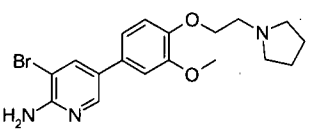
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.44-4.14 (14H, m), 4.69 (2H, br s), 5.06 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.99-7.06 (2H, m), 7.32-7.42 (5H, m), 7.43-7.50 (2H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 8.23 (1H, s), 8.56 (1H, s), 11.03 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 678 $(M+H)^+$.

実施例５２

［工程１］３－ブロモ－５－［３－メトキシ－４－（２－ピロリジン－１－イルエトキシ）フェニル］ピリジン－２－アミン

［化１３０］



３－ブロモ－５－ヨードピリジン－２－アミン（５．００ｇ）のジオキサ

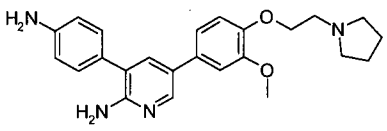
ン（４０ｍｌ）および水（４ｍｌ）の溶液に、１－｛２－［２－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］エチル｝ピロリジン（５．８１ｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．９７ｇ）および炭酸カリウム（６．９４ｇ）を室温にて加えた。反応混合物を８０℃にて一晩撹拌した。反応混合物を室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝５０：１→２０：１→１０：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物４．０３ｇを油状物質として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24 (4H, s), 2.63-2.68 (4H, m), 2.98 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.92 (3H, s), 4.19 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.91 (2H, s), 6.93-7.02 (3H, m), 7.85 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.3 Hz).

MS(ESI) m/z: 392, 394 $(M+H)^+$.

［工程２］３－（４－アミノフェニル）－５－［３－メトキシ－４－（２－ピロリジン－１－イルエトキシ）フェニル］ピリジン－２－アミン

[化１３１]



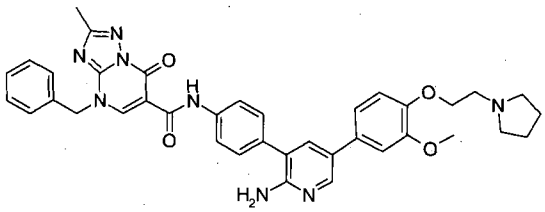
上記工程１で得た化合物（３７５ｍｇ）のジオキサン（１０ｍｌ）および水（１ｍｌ）の溶液に、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（２８５ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１１０ｍｇ）および炭酸カリウム（３９６ｍｇ）を室温にて加えた。反応混合物を１００℃にて５時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をカラムク

ロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝１９：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物４０７ｍｇを油状物質として得た。

MS(ESI) m/z:405 $(M+H)^+$.

［工程３］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－［３－メトキシ－４－（２－ピロリジン－１－イルエトキシ）フェニル］ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化１３２］



実施例４の工程１で得た化合物（５６ｍｇ）、上記工程２で得た化合物（８０ｍｇ）、ＨＯＢｔ（３０ｍｇ）のＤＭＦ（５ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（５７ｍｇ）を加えた。４０℃にて３時間半撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をＨＰＬＣ［アセトニトリル：水：ギ酸］にて精製した。得られた個体を酢酸エチル－ヘキサンにて晶析して、標記化合物４４ｍｇを固体として得た。

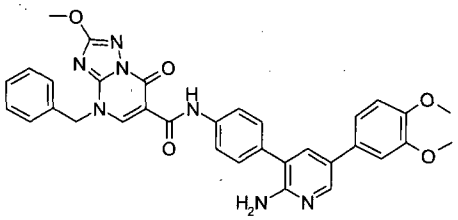
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.79-1.85 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.62-2.68 (4H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.91 (3H, s), 4.19 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.62 (2H, s), 5.46 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.0, 2.1 Hz), 7.41-7.46 (5H, m), 7.49-7.53 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.78-7.82 (2H, m), 8.27 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.79 (1H, s), 10.99 (1H, s).

MS(ESI) m/z:671 $(M+H)^+$.

実施例５３

Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（３，４－ジメトキシフェニル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－ベンジル－２－メトキシ－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化１３３］



実施例３１の工程２で得た化合物（７２ｍｇ）のエタノール（１ｍｌ）溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（０．２６ｍｌ）を加え室温で５時間撹拌した後、１規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に実施例４３の工程１で得た化合物（７１ｍｇ）とＨＯＢｔ（３０ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６３ｍｇ）を加えた。５０℃にて３時間半撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物４３ｍｇを固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.19 (3H, s), 4.65 (2H, s), 5.38-5.43 (2H, m), 6.89-7.14 (3H, m), 7.36-7.61 (8H, m), 7.75-7.83 (2H, m), 8.25-8.31 (1H, m), 8.75 (1H, s), 11.05 (1H, s).

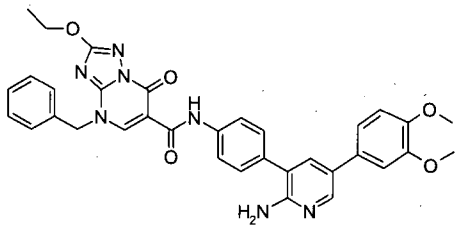
MS (ESI) m/z: 604 $(M+H)^+$.

実施例５４

Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（３，４－ジメトキシフェニル）ピリジン

－３－イル］フェニル｝－４－ベンジル－２－エトキシ－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化１３４］



実施例３３の工程２で得た化合物（７５ｍｇ）のエタノール（１ｍｌ）溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（０．２６ｍｌ）を加え室温で２時間撹拌した後、１規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に実施例４３の工程１で得た化合物（７１ｍｇ）とＨＯＢｔ（３０ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６３ｍｇ）を加えた。５０℃にて１時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝１０：１０：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた個体を、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルから再結晶することで標記化合物１２９ｍｇを固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.51 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.57 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.61 (2H, s), 5.39-5.42 (2H, m), 6.91-7.12 (3H, m), 7.39-7.58 (8H, m), 7.76-7.82 (2H, m), 8.26-8.30 (1H, m), 8.75 (1H, s), 11.07 (1H, s).

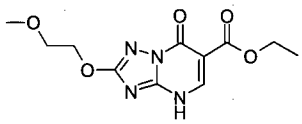
MS (ESI) m/z: 618 $(M+H)^+$.

実施例５５

［工程１］２－（２－メトキシエトキシ）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

エチル

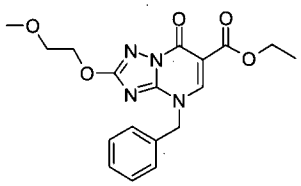
[化１３５]



２－メトキシエタノール（２ｍｌ）とＴＨＦ（８ｍｌ）の溶液に水素化ナトリウム（５５％、２９８ｍｇ）を０℃で加え、室温で１時間撹拌した。反応溶液にシアノカルボノジチオイミド酸ジメチル（５００ｍｇ）を０℃で加え、０℃で１時間撹拌した。その後、ピリジン塩酸塩（８６９ｍｇ）を加え０℃で１時間撹拌した。反応溶液に、ヒドラジン一水和物（２４９μｌ）を加え、６時間加熱還流した。反応溶液を減圧除去した残渣にエトキシメチレンマロン酸ジエチル（１．０４ｍｌ）と酢酸（２ｍｌ）を加え、１３時間加熱還流した。反応溶液にジイソプロピルエーテルを加えた後、ろ過、ジイソプロピルエーテルにて洗浄することで標記化合物７０ｍｇを得た。

［工程２］４－ベンジル－２－（２－メトキシエトキシ）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

[化１３６]



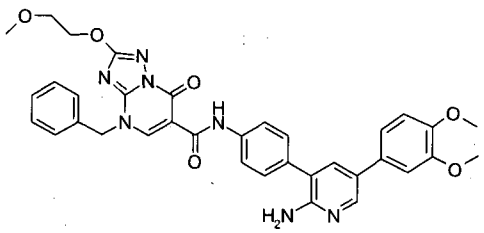
上記工程１で得た化合物（７０ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（４７ｍｇ）、ベンジルブロミド（３７μｌ）を順次加え、５０℃にて６時間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン：酢酸エチル＝２：

１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物６３ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:373(M+H)$^+$.

［工程３］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（３，４－ジメトキシフェニル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－ベンジル－２－（２－メトキシエトキシ）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化１３７]



上記工程２で得た化合物（６３ｍｇ）のエタノール（１ｍｌ）溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（０．２ｍｌ）を加え室温で２時間撹拌した後、１規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に実施例４３の工程１で得た化合物（５４ｍｇ）とＨＯＢｔ（２３ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（４９ｍｇ）を加えた。５０℃にて１時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝１０：１０：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた個体を、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルから再結晶することで標記化合物６０ｍｇを固体として得た。

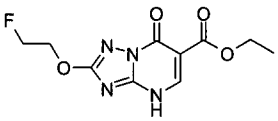
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.46 (3H, s), 3.79-3.85 (2H, m), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.62 (2H, s), 4.62-4.69 (2H, m), 5.38-5.43 (2H, m), 6.91-7.12 (3H, m), 7.38-7.59 (8H, m), 7.76-7.82 (2H, m), 8.26-8.30 (1H, m), 8.75 (1H, s), 11.05 (1H, s).

MS(ESI)m/z:648(M+H)$^+$.

実施例５６

［工程１］２－（２－フルオロエトキシ）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

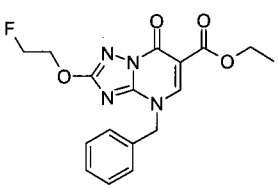
[化１３８]



２－フルオロエタノール（２ｍｌ）とＴＨＦ（８ｍｌ）の溶液に水素化ナトリウム（５５％、２９８ｍｇ）を０℃で加え、室温で１時間撹拌した。反応溶液にシアノカルボノジチオイミド酸ジメチル（５００ｍｇ）を０℃で加え、０℃で１時間撹拌した。その後、ピリジン塩酸塩（８６９ｍｇ）を加え０℃で１時間撹拌した。反応溶液に、ヒドラジン一水和物（２４９μｌ）を加え、６時間加熱還流した。反応溶液を減圧除去した残渣にエトキシメチレンマロン酸ジエチル（１．０４ｍｌ）と酢酸（２ｍｌ）を加え、１３時間加熱還流した。反応溶液にジイソプロピルエーテルを加えた後、ろ過、ジイソプロピルエーテルにて洗浄することで標記化合物７８ｍｇを得た。

［工程２］４－ベンジル－２－（２－フルオロエトキシ）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

[化１３９]



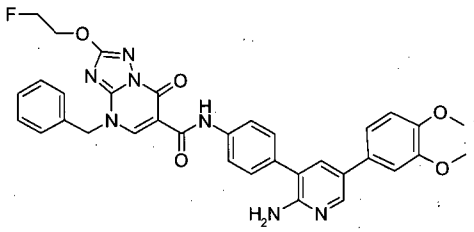
上記工程１で得た化合物（７８ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸

カリウム（５２ｍｇ）、ベンジルブロミド（４１μｌ）を順次加え、５０℃にて６時間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン：酢酸エチル＝２：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物７０ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:361(M+H)$^+$.

［工程３］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（３，４－ジメトキシフェニル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－ベンジル－２－（２－フルオロエトキシ）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化１４０]



上記工程２で得た化合物（７０ｍｇ）のエタノール（１ｍｌ）溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（０．２３ｍｌ）を加え室温で２時間撹拌した後、１規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に実施例４３の工程１で得た化合物（６２ｍｇ）とＨＯＢｔ（２７ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（５６ｍｇ）を加えた。５０℃にて１時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝１０：１０：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた個体を、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルから再結晶することで標記化合物７９ｍｇを固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.61 (2H, s), 4.70-4

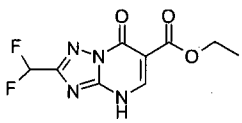
.92 (4H, m), 5.38-5.45 (2H, m), 6.91-7.12 (3H, m), 7.40-7.58 (8H, m), 7.76-7.82 (2H, m), 8.26-8.30 (1H, m), 8.77 (1H, s), 11.02 (1H, s).

MS(ESI)m/z:636(M+H)$^+$.

実施例５７

［工程１］２－（ジフルオロメチル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

[化１４１]

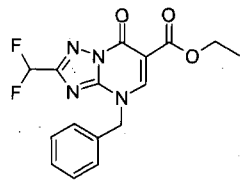


ジフルオロ酢酸エチル（２．００ｇ）とアミノグアニジン硫酸塩水和物（３．９７ｇ）のエタノール溶液（１０ｍｌ）にナトリウムエトキシドのエタノール溶液（２０％、１１．０ｇ）を室温で加え、８０℃で８時間撹拌した。反応溶液を室温にした後、ろ過後、ろ液を濃縮した。残渣にエトキシメチレンマロン酸ジエチル（６．５１ｍｌ）と酢酸（５０ｍｌ）を加え、１日加熱還流した。反応溶液にジイソプロピルエーテルを加えた後、ろ過、ジイソプロピルエーテルにて洗浄することで標記化合物２．８８ｇを得た。

MS(ESI)m/z:259(M+H)$^+$.

［工程２］４－ベンジル－２－（ジフルオロメチル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

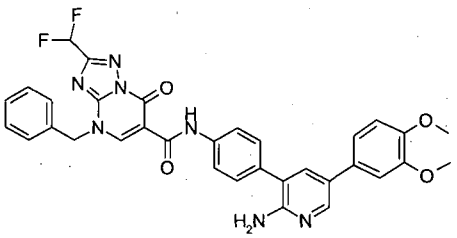
[化１４２]



上記工程１で得た化合物（７５０ｍｇ）をＤＭＦ（１０ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（５２２ｍｇ）、ベンジルブロミド（４１４μｌ）を順次加え、５０℃にて５時間撹拌した。反応溶液に、飽和塩化アンモニウムス溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン：酢酸エチル＝２：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物５６６ｍｇを得た。
MS(ESI)m/z:349$(M+H)^+$.

［工程３］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（３，４－ジメトキシフェニル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－ベンジル－２－（ジフルオロメチル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化１４３]



上記工程２で得た化合物（７５ｍｇ）のエタノール（１ｍｌ）溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（０．３３ｍｌ）を加え室温で３時間撹拌した後、１規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に実施例４３の工程１で得た化合物６９ｍｇ）とＨＯＢｔ（３０ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６２ｍｇ）を加えた。５０℃にて３時間半撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾

燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝１０：１０：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた個体を、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルから再結晶することで標記化合物１８ｍｇを固体として得た。

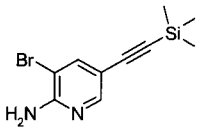
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.63 (2H, s), 5.51-5.56 (2H, m), 6.83-7.13 (4H, m), 7.41-7.60 (8H, m), 7.76-7.84 (2H, m), 8.26-8.31 (1H, m), 8.91 (1H, s), 10.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 624 $(M+H)^+$.

実施例５８

［工程１］３－ブロモ－５－［（トリメチルシリル）エチニル］ピリジン－２－アミン

［化１４４］

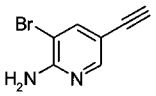


３－ブロモ－５－ヨードピジン－２－アミン（２．５６ｇ）のＴＨＦ（３５ｍｌ）溶液に、ヨウ化銅（Ｉ）（０．３１ｇ）、トリメチルシリルアセチレン（０．９３ｇ）、ビス（トリメチルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（０．０８ｇ）を加え、室温にて続けてトリエチルアミン（１５ｍｌ）を加え、一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈して、水洗した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ヘキサン＝１：４（ｖ／ｖ）］にて精製して、標記化合物２．４４ｇを固体として得た。

MS (ESI) m/z: 269 $(M+H)^+$.

［工程２］３－ブロモ－５－エチニルピリジン－２－アミン

[化１４５]

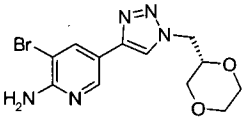


上記工程１で得た化合物（２．４４ｇ）のＴＨＦ（３０ｍｌ）溶液に、氷水浴下、テトラブチルアンモニウムフルオリド（９．１０ｍｌ）を加え、同温にて３０分撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈して、水洗した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、標記化合物１．７９ｇを固体として得た。

MS(ESI)m/z:198(M+H)$^+$.

［工程３］３－ブロモ－５－｛１－［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル｝ピリジン－２－アミン

[化１４６]



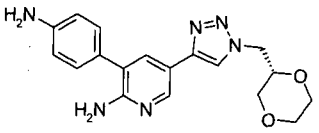
（２Ｒ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル　メタンスルフォネート（２１６ｍｇ）のＤＭＳＯ（５ｍｌ）溶液に、アジ化ナトリウム（９３ｍｇ）を加え、８０℃にて８時間撹拌した。放冷後、反応液に上記工程２で得た化合物（２１７ｍｇ）およびヨウ化銅（Ｉ）（６３ｍｇ）を加え、８０℃にて３時間撹拌した。反応液をクロロホルムにて希釈後、不溶物を除去した。水洗後、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝１９：１（ｖ／ｖ）］にて精製して、粗製の標記化合物３４１ｍｇを油状物質として得た。

MS(ESI)m/z:341(M+H)$^+$.

［工程４］３－（４－アミノフェニル）－５－｛１－［（２Ｓ）－１，４

－ジオキサン－２－イルメチル］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル｝ピリジン－２－アミン

［化１４７］

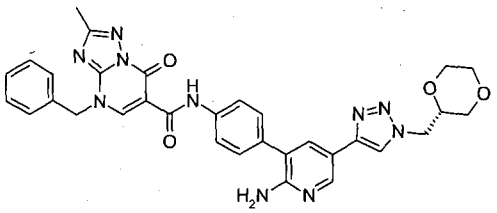


上記工程３で得た化合物（３４１ｍｇ）と４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（１２０ｍｇ）のジオキサン（１０ｍｌ）溶液に水（１ｍｌ）、炭酸カリウム（２３０ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（６０ｍｇ）を加え、１００℃で２．３時間撹拌した。放冷後クロロホルムで希釈し、有機層を水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝１９：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物１６８ｍｇを固体として得た。

MS(ESI)m/z:353$(M+H)^+$.

［工程５］Ｎ－［４－（２－アミノ－５－｛１－［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル｝ピリジン－３－イル）フェニル］－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化１４８］



実施例４の工程１で得た化合物（９４ｍｇ）と上記工程４で得た化合物（１３０ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液にＥＤＣ・ＨＣｌ（８４ｍｇ）とＨ

ＯＢｔ（６０ｍｇ）、Ｎ－メチルモルフォリン（８１μｌ）を加え、室温にて２時間撹拌した。反応液を水で希釈し１０％メタノール含有クロロホルムで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９９：１→１９：１（ｖ／ｖ）］にて精製した後、得られた固体を酢酸エチルで洗浄することにより標記化合物１２０ｍｇを固体として得た。

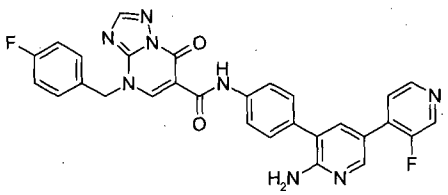
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2.45 (3H, s), 3.26-3.31 (1H, m), 3.43-3.48 (1H, m), 3.53-3.58 (1H, m), 3.63-3.65 (1H, m), 3.74-3.76 (1H, m), 3.81-3.83 (1H, m), 3.92-3.96 (1H, m), 4.38-4.50 (2H, m), 5.59 (2H, s), 5.83 (2H, br s), 7.36-7.42 (3H, m), 7.48 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.44 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.11 (1H, s), 11.00 (1H, s).

MS(ESI)m/z:619$(M+H)^+$.

実施例５９

Ｎ－［４－（６－アミノ－３’－フルオロ－３，４’－ビピリジン－５－イル）フェニル］－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化１４９］



実施例５０の工程１で得た化合物（７０ｍｇ）および（３－フルオロピリジン－４－イル）ボロン酸（３７ｍｇ）のＤＭＦ（０．６５ｍｌ）溶液に、塩化銅（１３ｍｇ）、炭酸セシウム（４２ｍｇ）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）（１０．２ｍｇ）を加え、１５０℃で１５分間マイクロウェーブ照射下撹拌した。放冷後水を加えてジクロロメタンで抽出し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール］にて精製したのちに、逆相ＨＰＬＣ［アセトニトリル：水：ギ酸］で精製して、標記化合物２０ｍｇを固体として得た。

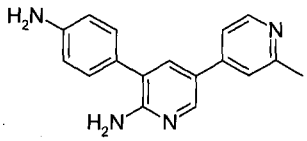
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.83 (2H, s), 5.47 (2H, s), 7.12 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.37-7.43 (1H, m), 7.45-7.54 (4H, m), 7.66-7.69 (1H, m), 7.83 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.24 (1H, s), 8.37-8.40 (1H, m), 8.44 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.52 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.88 (1H, s), 10.93 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 551 $(M+H)^+$.

実施例６０

［工程１］５－（４－アミノフェニル）－２’－メチル－３，４’－ビピリジン－６－アミン

［化１５０］



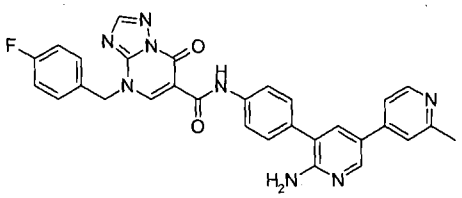
実施例１の工程１で得た化合物（２．０ｇ）および２－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１．６６ｇ）を原料にして、実施例１の工程２と同様の反応により、標記化合物８７１ｍｇを固体として得た。

MS (ESI) m/z: 277 (M+H)

［工程２］Ｎ－［４－（６－アミノ－２’－メチル－３，４’－ビピリジン－５－イル）フェニル］－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ

－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化１５１]



実施例３の工程１で得た化合物（８０ｍｇ）および上記工程１で得た化合物（７７ｍｇ）のＤＭＦ（０．９ｍｌ）溶液に、ＥＤＣ・ＨＣｌ（５３ｍｇ）およびＨＯＢｔ（４．３ｍｇ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン：メタノール＝９６：４→８９：１１（ｖ／ｖ）］を通したのち、逆相ＨＰＬＣ（アセトニトリル－水－ギ酸）で精製した。得られた固体をジクロロメタンに溶解させ、ジイソプロピルエーテルを加えて出てきた固体をろ取した。さらに、得られた固体をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン：メタノール］にて精製して、標記化合物４１ｍｇを固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.58 (3H, s), 4.77 (2H, s), 5.45 (2H, s), 7.06-7.13 (2H, m), 7.24-7.27 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.44-7.50 (4H, m), 7.62 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.21 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.49 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.86 (1H, s), 10.91 (1H, s).

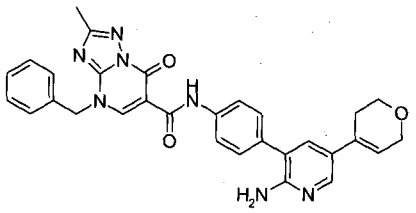
MS (ESI) m/z: 547 $(M+H)^+$.

実施例６１

Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピ

リミジン－６－カルボキサミド

[化１５２]



実施例２４の工程１で得た化合物（１５０ｍｇ）と４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（６２ｍｇ）のエチレングリコール　ジメチルエーテル（４ｍｌ）溶液に水（０．５ｍｌ）、炭酸セシウム（１２０ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（３３ｍｇ）を加え、マイクロウェーブ照射下１００℃で１０分撹拌した。放冷後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９９：１→１９：１（ｖ／ｖ）］にて精製した後、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＮＨ）［クロロホルム：メタノール＝９９：１→１９：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、さらに得られた固体を酢酸エチルで洗浄することにより標記化合物７７ｍｇを固体として得た。

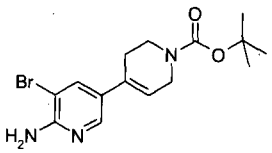
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2.44 (3H, s), 3.33-3.34 (2H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.19 (2H, d, J = 2.3 Hz), 5.59 (2H, s), 5.68 (2H, br s), 6.12-6.14 (1H, m), 7.36-7.42 (4H, m), 7.47-7.50 (4H, m), 7.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.9 Hz), 9.11 (1H, s), 10.98 (1H, s).

MS(ESI)m/z:534$(M+H)^+$.

実施例６２

［工程１］ｔｅｒｔ－ブチル　６－アミノ－５－ブロモ－３’，６’－ジヒドロ－３，４’－ビピリジン－１’（２’Ｈ）－カルボキシレート

[化１５３]

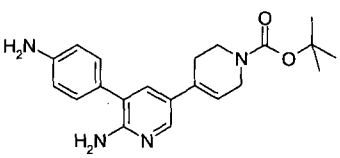


３－ブロモ－５－ヨードピリジン－２－アミン（４６０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（５００ｍｇ）のジオキサン（８ｍｌ）溶液に水（２ｍｌ）、炭酸カリウム（２８０ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１８０ｍｇ）を加え、８０℃で２時間撹拌した。放冷後酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９９：１→９：１（ｖ／ｖ）］にて精製し標記化合物４８６ｍｇを固体として得た。

MS(ESI)m/z:354$(M+H)^+$.

［工程２］ｔｅｒｔ－ブチル　６－アミノ－５－（４－アミノフェニル）－３’，６’－ジヒドロ－３，４’－ビピリジン－１’（２’Ｈ）－カルボキシレート

[化１５４]



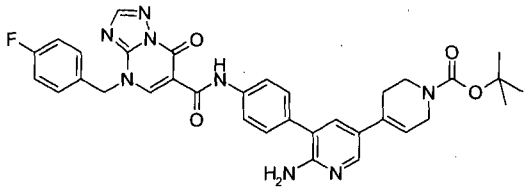
上記工程１で得た化合物（４８５ｍｇ）と４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（６００ｍｇ）のジオキサン（８ｍｌ）溶液に水（２ｍｌ）、炭酸カリウム（２８０ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１６０ｍｇ）を加え、１００℃で７時間撹拌した。放冷後クロロホルムで希釈し、有

機層を水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９９：１→９：１（ｖ／ｖ）］にて精製し標記化合物５７０ｍｇを油状物質として得た。

MS(ESI)m/z:367$(M+H)^+$.

［工程３］ｔｅｒｔ－ブチル　６－アミノ－５－［４－（｛［４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－イル］カルボニル｝アミノ）フェニル］－３’，６’－ジヒドロ－３，４’－ビピリジン－１’（２’Ｈ）－カルボキシレート

［化１５５］



上記工程２で得られた化合物（１００ｍｇ）と実施例３の工程１で得た化合物（７８ｍｇ）のＤＭＦ（１ｍｌ）溶液に１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリ（１－ピロリジニル）ホスフォニウム　ヘキサフルオロホスフェート（１６０ｍｇ）を加え、室温で１７時間撹拌した。放冷後クロロホルムで希釈し、有機層を水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９９：１→９：１（ｖ／ｖ）］にて精製して標記化合物１７５ｍｇを固体として得た。

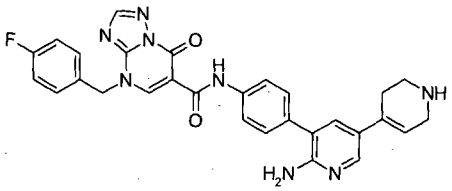
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 2.47-2.51 (2H, m), 3.62-3.65 (2H, m), 4.05-4.07 (2H, m), 4.56-4.59 (2H, m), 5.47 (2H, s), 5.94 (1H, br s), 7.10-7.14 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.46-7.50 (4H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.24 (1H,

s), 8.88 (1H, s), 10.90 (1H, s).

MS(ESI)m/z:637(M+H)$^+$.

［工程４］Ｎ－［４－（６－アミノ－１’，２’，３’，６’－テトラヒドロ－３，４’－ビピリジン－５－イル）フェニル］－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化１５６]



上記工程３で得られた化合物（１７５ｍｇ）のジクロロメタン（５ｍｌ）溶液にＴＦＡ（５１０μｌ）を氷冷下加え、徐々に室温に戻しながら２１時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルで晶析して標記化合物のＴＦＡ塩５４ｍｇを固体として得た。

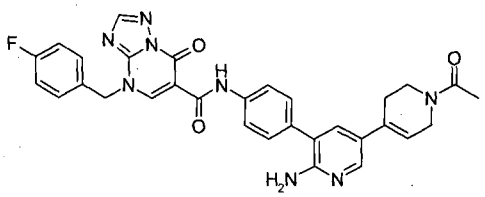
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2.31 (2H, s), 2.50-2.52 (2H, m), 2.90 (2H, s), 5.60 (2H, s), 5.61 (2H, s), 6.07-6.09 (1H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.58-7.61 (2H, m), 7.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.46 (1H, s), 9.23 (1H, s), 10.94 (1H, s).

MS(ESI)m/z:537(M+H)$^+$.

実施例６３

Ｎ－［４－（１’－アセチル－６－アミノ－１’，２’，３’，６’－テトラヒドロ－３，４’－ビピリジン－５－イル）フェニル］－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化１５７]



実施例６２の工程４で得た化合物（５０ｍｇ）のＤＭＦ（５ｍｌ）溶液に無水酢酸（１０μｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝１９：１（ｖ／ｖ）］にて精製した後、ジオキサンを用いて凍結乾燥することにより標記化合物４０ｍｇを固体として得た。

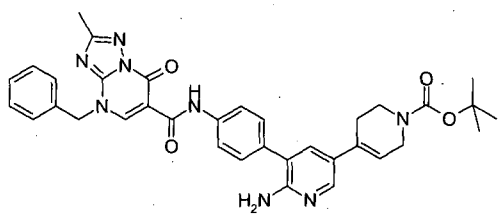
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2.03-2.06 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.59-3.65 (2H, m), 4.05-4.11 (2H, m), 5.60 (2H, s), 5.73 (2H, br s), 6.07 (1H, br s), 7.21-7.25 (2H, m), 7.43-7.44 (1H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.58-7.61 (2H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.47 (1H, s), 9.23 (1H, s), 10.95 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 579 $(M+H)^+$.

実施例６４

［工程１］ｔｅｒｔ－ブチル　６－アミノ－５－（４－｛［（４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－イル）カルボニル］アミノ｝フェニル）－３’，６’－ジヒドロ－３，４’－ビピリジン－１’（２’Ｈ）－カルボキシレート

［化１５８］



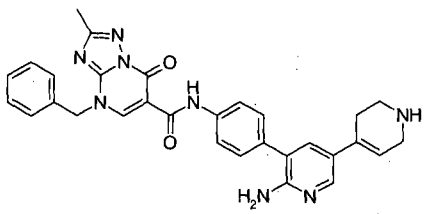
実施例６２の工程２で得た化合物（４７０ｍｇ）と実施例４の工程１で得た化合物（４２０ｍｇ）のＤＭＦ（１０ｍｌ）溶液にＥＤＣ・ＨＣｌ（３

７０ｍｇ）とＨＯＢｔ（２６０ｍｇ）を加え、室温にて一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈した後、クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９９：１→９：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物４４０ｍｇを固体として得た。

MS(ESI)m/z:633$(M+H)^+$.

［工程２］Ｎ－［４－（６－アミノ－１’，２’，３’，６’－テトラヒドロ－３，４’－ビピリジン－５－イル）フェニル］－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化１５９］



上記工程１で得られた化合物（４４０ｍｇ）のジクロロメタン（１０ｍｌ）溶液に、４規定塩酸ジオキサン溶液を加え、室温にて一晩撹拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をクロロホルムに溶解後、ヘキサンで晶析することにより標記化合物の塩酸塩（３６０ｍｇ）を固体として得た。得られた塩酸塩（４５ｍｇ）を逆相ＨＰＬＣ［アセトニトリル：水：ギ酸］にて精製した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＮＨ）［クロロホルム：メタノール＝９９：１→１９：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、さらに得られた固体を酢酸エチルで洗浄することにより標記化合物２２ｍｇを固体として得た。

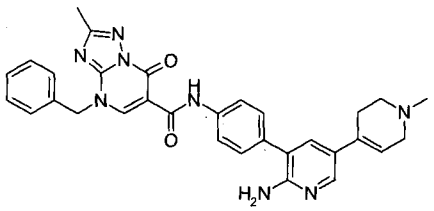
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2.31-2.34 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.92 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.33-3.35 (2H, m), 5.59 (2H, s), 5.62 (2H, br s), 6.08 (1H, br s), 7.36-7.42 (4H, m), 7.47-7.49 (4H, m), 7.80 (2H, d, J

= 8.6 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.11 (1H, s), 10.98 (1H, s).
MS (ESI) m/z:533 $(M+H)^+$.

実施例６５

Ｎ－［４－（６－アミノ－１’－メチル－１’，２’，３’，６’－テトラヒドロ－３，４’－ビピリジン－５－イル）フェニル］－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化１６０]



実施例２４の工程１で得た化合物（１００ｍｇ）と１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン（５１ｍｇ）を用いて、実施例２４の工程２と同様の方法で合成し、標記化合物５０ｍｇを固体として得た。

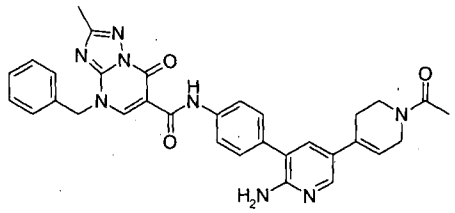
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2.26 (3H, s), 2.44-2.46 (5H, m), 2.54 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.97 (2H, d, J = 2.9 Hz), 5.59 (2H, s), 5.63 (2H, br s), 6.03 (1H, br s), 7.34-7.42 (4H, m), 7.47-7.49 (4H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.11 (1H, s), 10.98 (1H, s).
MS (ESI) m/z:547 $(M+H)^+$.

実施例６６

Ｎ－［４－（１’－アセチル－６－アミノ－１’，２’，３’，６’－テトラヒドロ－３，４’－ビピリジン－５－イル）フェニル］－４－ベンジ

ル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化１６１］



実施例６４の工程２で得た化合物の塩酸塩（１５０ｍｇ）のＤＭＦ（３ｍｌ）溶液に無水酢酸（２７μｌ）を加え、室温で６時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９９：１→９：１（ｖ／ｖ）］で精製した。得られた粗精製体（５０ｍｇ）を逆相ＨＰＬＣ［アセトニトリル：水：ギ酸］にて精製した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＮＨ）［クロロホルム：メタノール＝９９：１→１９：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、さらに得られた固体を酢酸エチルで洗浄することにより標記化合物２５ｍｇを固体として得た。

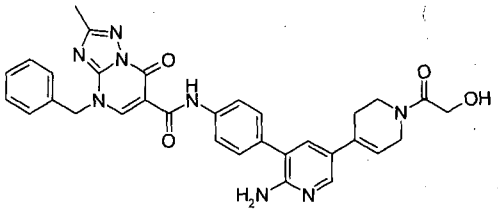
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2.03-2.06 (3H, m), 2.44 (3H, s), 3.30-3.32 (2H, m), 3.59-3.65 (2H, m), 4.04-4.11 (2H, m), 5.59 (2H, s), 5.69 (2H, br s), 6.06 (1H, br s), 7.35-7.43 (4H, m), 7.47-7.50 (4H, m), 7.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 9.11 (1H, s), 10.98 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 575 $(M+H)^+$.

実施例６７

Ｎ－［４－（６－アミノ－１’－グリコロイル－１’，２’，３’，６’－テトラヒドロ－３，４’－ビピリジン－５－イル）フェニル］－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化１６２]



実施例６４の工程２で得た化合物の塩酸塩（７５ｍｇ）とグリコール酸（１０ｍｇ）のＤＭＦ（１ｍｌ）溶液にＥＤＣ・ＨＣｌ（３２ｍｇ）とＨＯＢｔ（２３ｍｇ）、Ｎ－メチルモルフォリン（１５μｌ）を加え、室温にて撹拌した。反応液を水で希釈し１０％メタノール含有クロロホルムで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相ＨＰＬＣ［アセトニトリル：水：ギ酸］にて精製した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＮＨ）［クロロホルム：メタノール＝９９：１→１９：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、さらに得られた固体を酢酸エチルで洗浄することにより標記化合物２５ｍｇを固体として得た。

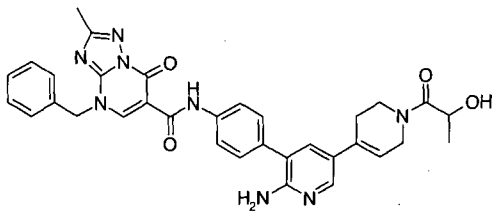
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2.44 (3H, s), 3.29-3.32 (2H, m), 3.51-3.69 (2H, m), 4.01-4.17 (3H, m), 4.53-4.61 (1H, m), 5.59 (2H, s), 5.70 (2H, br s), 6.04-6.09 (1H, m), 7.36-7.42 (4H, m), 7.47-7.50 (4H, m), 7.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.04-8.06 (1H, m), 9.11 (1H, s), 10.98 (1H, s).

MS(ESI)m/z:591$(M+H)^+$.

実施例６８

Ｎ－［４－（６－アミノ－１’－ラクトイル－１’，２’，３’，６’－テトラヒドロ－３，４’－ビピリジン－５－イル）フェニル］－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化１６３]



実施例６４の工程２で得た化合物の塩酸塩（７０ｍｇ）と乳酸（１０ｍｇ）を用いて、実施例６７と同様の方法で合成することにより標記化合物２５ｍｇを固体として得た。

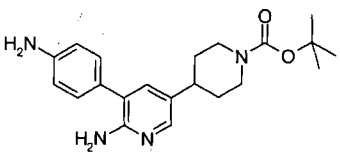
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.17-1.22 (3H, m), 2.44 (3H, s), 3.27-3.30 (1H, m), 3.55-3.80 (2H, m), 4.07-4.26 (2H, m), 4.42-4.52 (1H, m), 4.90-4.96 (1H, m), 5.59 (2H, s), 5.70 (2H, br s), 6.08 (1H, br s), 7.34-7.42 (4H, m), 7.47-7.50 (4H, m), 7.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.04-8.07 (1H, m), 9.11 (1H, s), 10.99 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 605 $(M+H)^+$.

実施例６９

［工程１］ｔｅｒｔ－ブチル　４－［６－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート

［化１６４］



実施例６２の工程２で得た化合物（３００ｍｇ）のエタノール（１０ｍｌ）溶液に１０％パラジウム炭素（３００ｍｇ）を加え、水素雰囲気下室温にて４日間撹拌した。反応混合物をろ過後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９９：１→１９：１（ｖ／ｖ）］で精製することにより標記化合物１７５ｍｇを油状物質として得た。

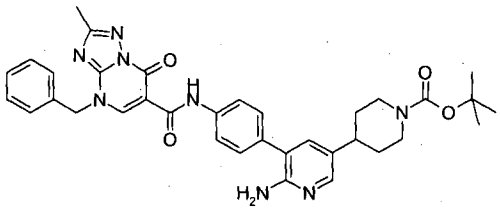
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 1.76-1.83 (4H, m), 2.54-2.60 (1H,

m), 2.75-2.82 (2H, m), 3.74-3.79 (2H, m), 4.23 (2H, br s), 4.49 (2H, br s), 6.76 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.17 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz).

MS(ESI)m/z:369(M+H)$^+$.

[工程２] ｔｅｒｔ－ブチル ４－［６－アミノ－５－（４－｛［（４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－イル）カルボニル］アミノ｝フェニル）ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート

[化１６５]

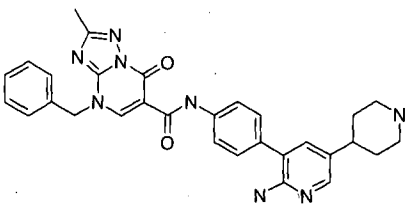


上記工程１で得た化合物（１７０ｍｇ）と実施例４の工程１で得た化合物（１２５ｍｇ）を用いて、実施例６４の工程１と同様の方法で合成し標記化合物２１０ｍｇを固体として得た。

MS(ESI)m/z:635(M+H)$^+$.

[工程３] Ｎ－［４－（２－アミノ－５－ピペリジン－４－イルピリジン－３－イル）フェニル］－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

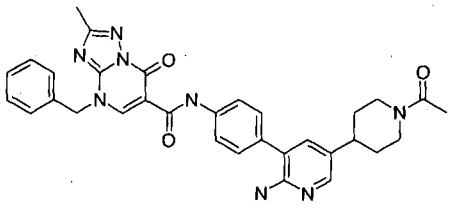
[化１６６]



上記工程２で得られた化合物（２１０ｍｇ）のジクロロメタン（２ｍｌ）溶液にＴＦＡ（１ｍｌ）を氷冷下加え、徐々に室温に戻しながら２時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＮＨ）［クロロホルム：メタノール＝９９：１→９：１（ｖ／ｖ）］で精製することにより標記化合物の粗精製体２１０ｍｇを固体として得た。
MS (ESI) m/z : 535 $(M+H)^+$.

［工程４］Ｎ－｛４－［５－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－２－アミノピリジン－３－イル］フェニル｝－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化１６７]



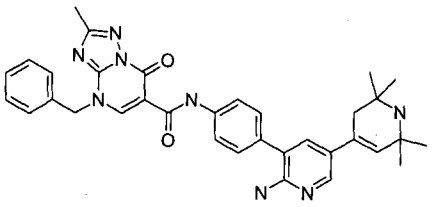
上記工程３で得られた化合物（１０５ｍｇ）を用いて、実施例６３と同様の方法で合成し、標記化合物５７ｍｇを固体として得た。
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 1.38-1.47 (1H, m), 1.56-1.64 (1H, m), 1.72-1.78 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.52-2.58 (1H, m), 2.64-2.69 (1H, m), 3.06-3.12 (1H, m), 3.88-3.91 (1H, m), 4.49-4.52 (1H, m), 5.44 (2H, br s), 5.59 (2H, s), 7.25 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.34-7.42 (3H, m), 7.47-7.49 (4H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.10 (1H, s), 10.97 (1H, s).
MS (ESI) m/z : 577 $(M+H)^+$.

実施例７０

Ｎ－［４－（６－アミノ－２’，２’，６’，６’－テトラメチル－１’

，２’，３’，６’－テトラヒドロ－３，４’－ビピリジン－５－イル）フェニル］－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化１６８］



実施例２４の工程１で得た化合物（７５ｍｇ）と２，２，６，６－テトラメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン（３９ｍｇ）を用いて、実施例２４の工程２と同様の方法で合成し、標記化合物２５ｍｇを固体として得た。

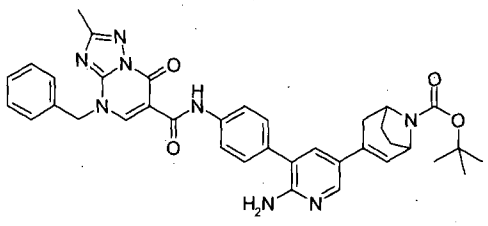
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.07-1.22 (12H, m), 2.44 (3H, s), 3.31-3.40 (2H, m), 5.58-5.65 (4H, m), 5.97 (1H, br s), 7.35-7.42 (4H, m), 7.47-7.50 (3H, m), 7.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.00-8.02 (1H, m), 9.11 (1H, s), 10.98 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 589 $(M+H)^+$.

実施例７１

［工程１］ｔｅｒｔ－ブチル　３－［６－アミノ－５－（４－｛［（４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－イル）カルボニル］アミノ｝フェニル）ピリジン－３－イル］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクト－２－エン－８－カルボキシレート

［化１６９］

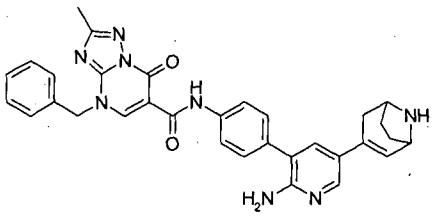


実施例２４の工程１で得た化合物（１５０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクト－２－エン－８－カルボキシレート（１０４ｍｇ）を用いて、実施例２４の工程２と同様の方法で合成し、標記化合物９５ｍｇを固体として得た。

MS(ESI)m/z:659(M+H)$^+$.

［工程２］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（８－アザビシクロ［３．２．１］オクト－２－エン－３－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化１７０］



上記工程１で得られた化合物（９５ｍｇ）のジクロロメタン（２ｍｌ）溶液にＴＦＡ（５００μｌ）を氷冷下加え、徐々に室温に戻しながら撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＮＨ）［クロロホルム：メタノール＝９９：１→１９：１（ｖ／ｖ）］で精製することにより標記化合物の粗精製体２１０ｍｇを固体として得た。粗精製体（３０ｍｇ）を酢酸エチルで洗浄することにより、標記化合物１０ｍｇを固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.49-1.54 (1H, m), 1.67-1.74 (1H, m), 1.81-1.9

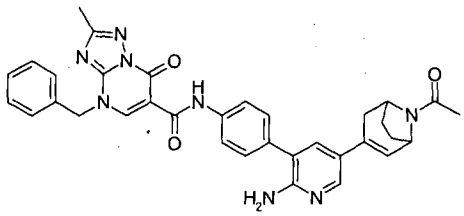
0 (2H, m), 2.13 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.44 (3H, s), 2.63-2.68 (1H, m), 3.60-3.62 (1H, m), 3.65-3.68 (1H, m), 5.59-5.61 (4H, m), 6.36 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.33-7.42 (4H, m), 7.46-7.48 (4H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.11 (1H, s), 10.98 (1H, s).

MS (ESI) m/z:559 $(M+H)^+$.

実施例７２

Ｎ－｛４－［５－（８－アセチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクト－２－エン－３－イル）－２－アミノピリジン－３－イル］フェニル｝－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化１７１]



実施例７１の工程２で得た化合物（５０ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に無水酢酸（１０μｌ）を加え、室温にて４時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９９：１→９：１（ｖ／ｖ）］で精製し、さらに得られた固体を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で洗浄することにより標記化合物２５ｍｇを固体として得た。

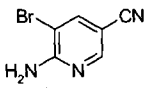
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.67-1.88 (2H, m), 1.96-2.00 (3H, m), 2.18-2.40 (3H, m), 2.44 (3H, s), 2.84-2.94 (1H, m), 4.42-4.47 (1H, m), 4.62-4.73 (1H, m), 5.59 (2H, s), 5.70 (2H, br s), 6.38-6.43 (1H, m), 7.34-7.42 (4H, m), 7.46-7.49 (4H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.00-8.01 (1H, m), 9.11 (1H, s), 10.98 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 601 $(M+H)^+$.

実施例７３

［工程１］６－アミノ－５－ブロモニコチノニトリル

[化１７２]



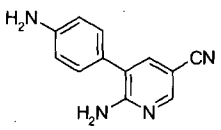
６－アミノニコチノニトリル（５．０ｇ）のＤＭＦ（５０ｍｌ）溶液に、氷冷下Ｎ－ブロモスクシンイミド（７．８ｇ）を加え室温にて撹拌した。反応液に水を加えた後、析出した固体をろ取し、標記化合物７．０ｇを固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 7.21-7.47 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.3 Hz).

MS (ESI) m/z : 198 $(M+H)^+$.

［工程２］６－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリル

[化１７３]

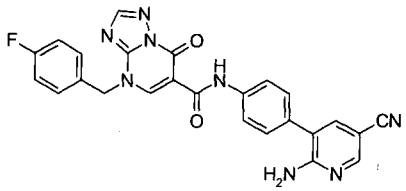


上記工程１で得られた化合物（１．０ｇ）と４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（１．３ｇ）のジオキサン（１８ｍｌ）溶液に水（２ｍｌ）、炭酸カリウム（１．１ｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．５８ｇ）を加え、１００℃で撹拌した。放冷後反応液に水を加え、１０％メタノール含有クロロホルムにて抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９９：１→１９：１（ｖ／ｖ）］にて精製して標記化合物１．２ｇを固体として得た。

MS(ESI)m/z:211(M+H)$^+$.

［工程３］Ｎ－［４－（２－アミノ－５－シアノピリジン－３－イル）フェニル］－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化１７４］



上記工程２で得られた化合物（２５０ｍｇ）と実施例３の工程１で得た化合物（３４０ｍｇ）のＤＭＦ（５ｍｌ）溶液に１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリ（１－ピロリジニル）ホスフォニウム　ヘキサフルオロホスフェート（６８０ｍｇ）を加え、室温で１７時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン：酢酸エチル＝１：１→０：１０（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた粗精製体（３０ｍｇ）を５％メタノール含有酢酸エチルで洗浄することにより標記化合物１５ｍｇを固体として得た。

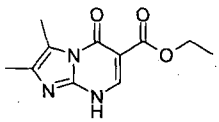
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 5.60 (2H, s), 6.77 (2H, br s), 7.21-7.25 (2H, m), 7.45-7.48 (2H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.82-7.84 (2H, m), 8.36 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.47 (1H, s), 9.23 (1H, s), 10.97 (1H, s).

MS(ESI)m/z:481(M+H)$^+$.

実施例７４

［工程１］２，３－ジメチル－５－オキソ－５，８－ジヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

［化１７５］

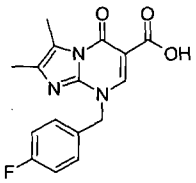


２－アミノ－４，５－ジメチルイミダゾール（１８３ｍｇ）とエトキシメチレンマロン酸ジエチル（３３１μｌ）を酢酸（２ｍｌ）に加え、９時間加熱還流した。反応溶液に水を加えた後、ろ過、水とヘキサンにて洗浄することで標記化合物８４ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:236(M+H)$^+$.

［工程２］８－（４－フルオロベンジル）－２，３－ジメチル－５－オキソ－５，８－ジヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

［化１７６］

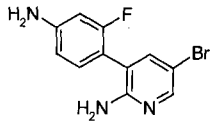


上記工程１で得た化合物（８４ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（６４ｍｇ）、４－フルオロベンジルブロミド（５２μｌ）を順次加え、室温にて１０時間撹拌した。反応溶液にエタノール（２ｍｌ）と１規定水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｌ）を加え８０℃にて１４時間撹拌した。１規定塩酸水溶液を加え、析出した固体をろ過し、水で洗浄することで標記化合物３７mgを得た。

MS(ESI)m/z:316(M+H)$^+$.

［工程３］３－（４－アミノ－２－フルオロフェニル）－５－ブロモピリジン－２－アミン

［化１７７］



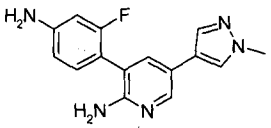
５－ブロモ－３－ヨードピリジン－２－アミン（３００ｍｇ）、３－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（２３８ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（５８ｍｇ）、炭酸カリウム（４１６ｍｇ）をジオキサン（５ｍｌ）と水（０．５ｍｌ）に懸濁し、８０℃で２日間加熱還流した。放冷した後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン：酢酸エチル＝１：２（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物２４８ｍｇを固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.92 (2H, s), 4.50 (2H, s), 6.44-6.56 (2H, m), 7.06-7.13 (1H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 8.08-8.12 (1H, m).

MS(ESI) m/z: 282, 284 $(M+H)^+$.

［工程４］３－（４－アミノ－２－フルオロフェニル）－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン

［化１７８］



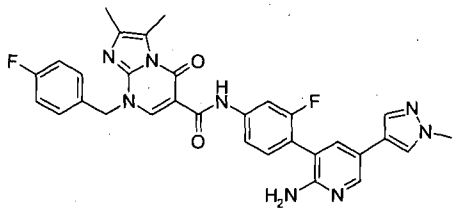
上記工程３で得た化合物（２ｇ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１．６２ｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．４１ｇ）、炭酸カリウム（２．９４ｇ）をジオキサン（１０ｍｌ）と水（１ｍｌ）に懸濁し、１００℃で６１時間加熱還流した。放冷した後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー［酢酸エチル：メタノール＝１０：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物１．８８ｇを固体として得た。

MS(ESI) m/z: 284 $(M+H)^+$.

［工程５］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－８－（４－フルオロベンジル）－２，３－ジメチル－５－オキソ－５，８－ジヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化１７９］



上記工程２で得た化合物（３７ｍｇ）及び上記工程４で得た化合物（３３ｍｇ）とＨＯＢｔ（１６ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（３４ｍｇ）を加えた。５０℃にて１５時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた個体を、酢酸エチルとジエチルエーテルから再結晶することで標記化合物１１ｍｇを固体として得た。

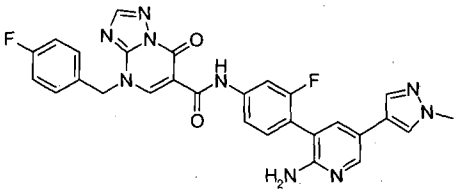
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.27 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.57 (2H, s), 5.37-5.40 (2H, m), 7.05-7.11 (2H, m), 7.32-7.51 (5H, m), 7.54-7.56 (1H, m), 7.67-7.69 (1H, m), 7.80-7.86 (1H, m), 8.22-8.26 (1H, m), 8.59 (1H, s), 11.22 (1H, s).

MS(ESI) m/z: 581 $(M+H)^+$.

実施例７５

Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］－３－フルオロフェニル｝－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化１８０]



実施例３の工程１で得た化合物（７２ｍｇ）及び実施例７４の工程４で得た化合物（７１ｍｇ）とＨＯＢｔ（３５ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（７２ｍｇ）を加えた。５０℃にて１３時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物２２ｍｇを固体として得た。

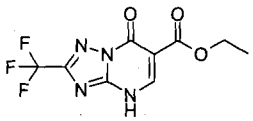
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.94 (3H, s), 4.49 (2H, s), 5.45-5.50 (2H, m), 6.95-7.17 (2H, m), 7.33-7.57 (6H, m), 7.66-7.71 (1H, m), 7.81-7.87 (1H, m), 8.22-8.27 (2H, m), 8.87 (1H, s), 10.99 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 554 $(M+H)^+$.

実施例７６

［工程１］７－オキソ－２－（トリフルオロメチル）－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

[化１８１]

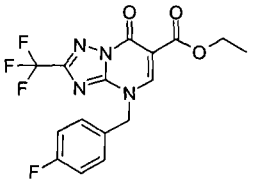


３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－アミン（１ｇ）とエトキシメチレンマロン酸ジエチル（１．３３ｍｌ）を酢酸（１０ｍｌ）に加え、９時間加熱還流した。反応溶液に水を加えた後、ろ過、水とヘキサンにて洗浄することで標記化合物６３５ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:277(M+H)$^+$.

［工程２］４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－２－（トリフルオロメチル）－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル

[化１８２]

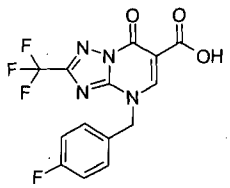


上記工程１で得た化合物（２００ｍｇ）をＤＭＦ（４ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（１３０ｍｇ）、４－フルオロベンジルブロミド（１０７μｌ）を順次加え、５０℃にて８時間撹拌した。飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン：酢酸エチル＝１：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物２２０ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:385(M+H)$^+$.

［工程３］４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－２－（トリフルオロメチル）－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

[化１８３]

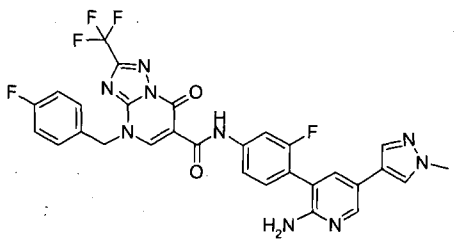


上記工程２で得た化合物（１１０ｍｇ）をエタノール（２ｍｌ）と水（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（７９ｍｇ）を順次加え、室温にて３日間撹拌した。１規定塩酸水溶液を加え、ろ過し水で洗浄することで、標記化合物８０ｍｇを得た。

MS(ESI)m/z:357$(M+H)^+$.

［工程４］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］－３－フルオロフェニル｝－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－２－（トリフルオロメチル）－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化１８４］



上記工程３で得た化合物（８０ｍｇ）及び実施例７４の工程４で得た化合物（６４ｍｇ）とＨＯＢｔ（３１ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６５ｍｇ）を加えた。５０℃にて１５時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物３８ｍｇを固体として得た。

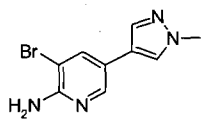
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.94 (3H, s), 4.50 (2H, s), 5.44-5.53 (2H, m), 7.08-7.18 (2H, m), 7.33-7.42 (2H, m), 7.45-7.57 (4H, m), 7.63-7.70 (1H, m), 7.78-7.86 (1H, m), 8.21-8.26 (1H, m), 8.92 (1H, s), 10.77 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 622 $(M+H)^+$.

実施例７７

［工程１］３－ブロモ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン

［化１８５］

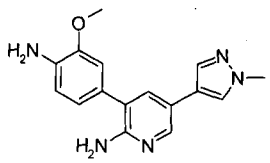


３－ブロモ－５－ヨードピリジン－２－アミン（５００ｍｇ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（３４８ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１９３ｍｇ）、炭酸カリウム（６９３ｍｇ）をジオキサン（１０ｍｌ）と水（１ｍｌ）に懸濁し、８０℃で２４時間加熱した。放冷した後、クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９７：３（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物４８６ｍｇを固体として得た。

MS (ESI) m/z: 253 $(M+H)^+$.

［工程２］３－（４－アミノ－３－メトキシフェニル）－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン

［化１８６］

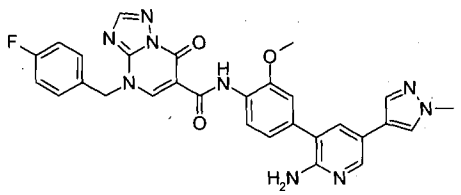


上記工程１で得た化合物（２００ｍｇ）、２－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（２２０ｍｇ）のジオキサン（５ｍｌ）溶液に、水（１ｍｌ）、炭酸カリウム（３３０ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（５０ｍｇ）を加え、８０℃で一晩撹拌した。放冷後クロロホルムで希釈し、水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９５：５（ｖ／ｖ）］にて精製して標記化合物２３０ｍｇを固体として得た。

MS(ESI) m/z: 296 $(M+H)^+$.

［工程３］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メトキシフェニル｝－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化１８７]



実施例３の工程１で得た化合物（４４ｍｇ）及び上記工程２で得た化合物（５０ｍｇ）とＨＯＢｔ（２６ｍｇ）のＤＭＦ（５ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（４９ｍｇ）を加えた。５０℃にて一晩撹拌した後、水を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をＨＰＬＣ［アセトニトリル：水：ギ酸］にて精製して、標記

化合物９ｍｇを固体として得た。

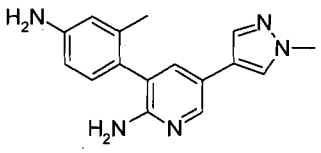
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.95 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.46 (2H, s), 7.04 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.08-7.15 (3H, m), 7.46-7.51 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.69 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.23 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.87 (1H, s), 11.36 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 566 $(M+H)^+$.

実施例７８

［工程１］３－（４－アミノ－２－メチルフェニル）－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン

[化１８８]



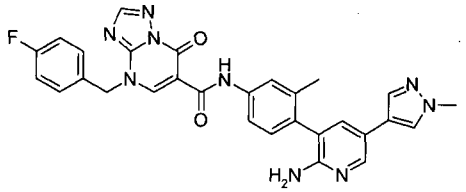
実施例７７の工程１で得た化合物（１１０ｍｇ）、３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（１１０ｍｇ）のジオキサン（５ｍｌ）溶液に、水（１ｍｌ）、炭酸カリウム（１９０ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（３０ｍｇ）を加え、１００℃で５時間撹拌した。放冷後クロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９５：（ｖ／ｖ）］にて精製して標記化合物１０９ｍｇを固体として得た。

MS (ESI) m/z: 280 $(M+H)^+$.

［工程２］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］－３－メチルフェニル｝－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］ト

リアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

[化１８９]



実施例３の工程１で得た化合物（５５ｍｇ）及び上記工程１で得た化合物（５９ｍｇ）とＨＯＢｔ（３２ｍｇ）のＤＭＦ（５ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６１ｍｇ）を加えた。５０℃にて３時間撹拌した後、クロロホルムで希釈し水洗した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、残渣を逆相ＨＰＬＣ［アセトニトリル：水：ギ酸］にて精製して、標記化合物１４ｍｇを固体として得た。

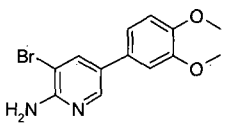
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.23 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.32 (2H, s), 5.47 (2H, s), 7.07-7.16 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.46-7.51 (2H, m), 7.54 (1H, s); 7.60-7.69 (3H, m), 8.23-8.24 (2H, m), 8.88 (1H, s), 10.84 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 550 $(M+H)^+$.

実施例７９

［工程１］３－ブロモ－５－（３，４－ジメトキシフェニル）ピリジン－２－アミン

[化１９０]



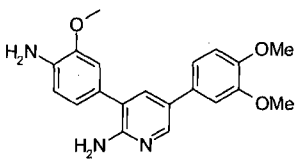
３－ブロモ－５－ヨードピリジン－２－アミン（７．５０ｇ）、３，４－ジメトキシフェニルボロン酸（４．７９ｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１．４５ｇ）、炭酸カリウム（１０．４ｇ）をジオキサン（１００ｍｌ）と水（１０ｍｌ）に懸濁し、８０℃で９時間半

加熱した。放冷した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル］にて精製し、標記化合物７．３６ｇを固体として得た。

MS(ESI) m/z:309, 311 $(M+H)^+$.

［工程２］３－（４－アミノ－３－メトキシフェニル）－５－（３，４－ジメトキシフェニル）ピリジン－２－アミン

［化１９１］

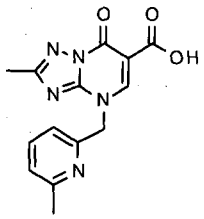


上記工程１で得た化合物（２００ｍｇ）、２－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（１５３ｍｇ）のジオキサン（２０ｍｌ）溶液に、水（２ｍｌ）、炭酸カリウム（２６８ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（３７ｍｇ）を加え、１００℃で５時間撹拌した。放冷後クロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９６：４（ｖ／ｖ）］にて精製して標記化合物２０７ｍｇを固体として得た。

MS(ESI) m/z: 352 $(M+H)^+$.

［工程３］２－メチル－４－［（６－メチルピリジン－２－イル）メチル］－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸

［化１９２］

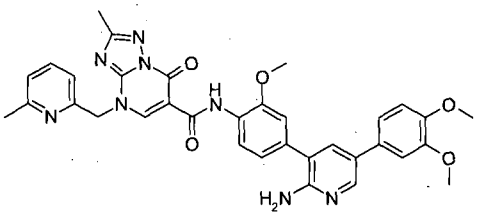


実施例４７の工程１で得た化合物（８０ｍｇ）のメタノール（３ｍｌ）溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（０．２４ｍｌ）を加え室温で２時間撹拌した後、減圧濃縮して、標記化合物のナトリウム塩７８ｍｇを固体として得た。

MS(ESI)m/z:300$(M+H)^+$.

［工程４］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（３，４－ジメトキシフェニル）ピリジン－３－イル］－２－メトキシフェニル｝－２－メチル－４－［（６－メチルピリジン－２－イル）メチル］－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピジミジン－６－カルボキサミド

［化１９３］



上記工程３で得た化合物（７８ｍｇ）及び上記工程２で得た化合物（４８ｍｇ）とＨＯＢｔ（１５３ｍｇ）のＤＭＦ（５ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（３９ｍｇ）を加えた。５０℃にて５時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相ＨＰＬＣ［アセトニトリル：水：ギ酸］にて精製して、標記化合物３０ｍｇを固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.51 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.69 (2H, s), 5.50 (2H, s), 6.95 (1H, d, J =

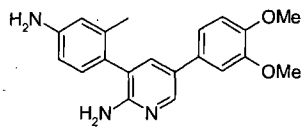
8.7 Hz), 7.04-7.06 (2H, m), 7.08-7.16 (3H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.58-7.63 (2H, m), 8.28 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.00 (1H, s), 11.50 (1H, s).

MS(ESI)m/z:633(M+H)$^+$.

実施例８０

［工程１］３－（４－アミノ－２－メチルフェニル）－５－（３，４－ジメトキシフェニル）ピリジン－２－アミン

［化１９４］



実施例７９の工程１で得た化合物（１７０ｍｇ）、３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（１２８ｍｇ）のジオキサン（２０ｍｌ）溶液に、水（２ｍｌ）、炭酸カリウム（２２８ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（３１ｍｇ）を加え、１００℃で５時間撹拌した。放冷後クロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９６：４（ｖ／ｖ）］にて精製して標記化合物９０ｍｇを固体として得た。

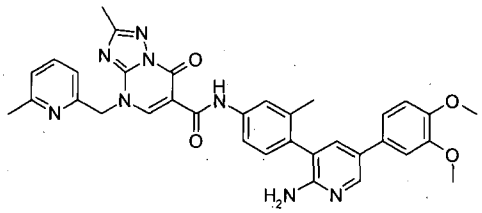
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.14 (3H, s), 3.72 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.55-6.68 (2H, m), 6.90-6.95 (1H, m), 6.99-7.10 (3H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 8.27 (1H, d, J = 2.29 Hz).

MS(ESI) m/z: 336(M+H)$^+$.

［工程２］Ｎ－｛４－［２－アミノ－５－（３，４－ジメトキシフェニル）ピリジン－３－イル］－３－メチルフェニル｝－２－メチル－４－［（６－メチルピリジン－２－イル）メチル］－７－オキソ－４，７－ジヒド

ロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピジミジン－６－カルボキサミド

[化１９５]



実施例７９の工程３で得た化合物（３５ｍｇ）及び上記工程１で得た化合物（３７ｍｇ）とＨＯＢｔ（１７ｍｇ）のＤＭＦ（５ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（３１ｍｇ）を加えた。５０℃にて５時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をＨＰＬＣ［アセトニトリル：水：ギ酸］にて精製して、標記化合物２１ｍｇを固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.25 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.41 (2H, s), 5.50 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.04 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.22-7.27 (2H, m), 7.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.02 (1H, s), 10.96 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 617 $(M+H)^+$.

実施例８１

［工程１］３－（４－アミノ－２－フルオロフェニル）－５－ブロモピリジン－２－アミン

[化１９６]



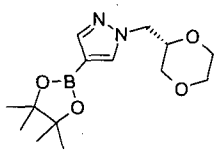
５－ブロモ－３－ヨードピリジン－２－アミン（３００ｍｇ）、３－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（２３８ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（５８ｍｇ）、炭酸カリウム（４１６ｍｇ）をジオキサン（５ｍｌ）と水（０．５ｍｌ）に懸濁し、８０℃で２日間加熱還流した。放冷した後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン：酢酸エチル＝１：２（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物２４８ｍｇを固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.92 (2H, s), 4.50 (2H, s), 6.44-6.56 (2H, m), 7.06-7.13 (1H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 8.08-8.12 (1H, m).

MS(ESI) m/z: 282, 284 $(M+H)^+$.

［工程２］１－［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

[化１９７]

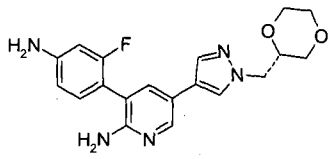


炭酸セシウム（２．５０ｇ）のジオキサン（３０ｍｌ）懸濁液に、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２．５ｇ）を加え撹拌した後に（２Ｒ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル　メタンスルフォネート（２．７８ｇ）を加え、９０℃にて４時間撹拌した。放冷後、反応液をろ過して、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝１９：１（ｖ／ｖ）］にて精製して、標記化合物３．７９ｇを得た。

MS(ESI) m/z: 295 $(M+H)^+$

［工程３］３－（４－アミノ－２－フルオロフェニル）－５－｛１－［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝ピリジン－２－アミン

［化１９８］

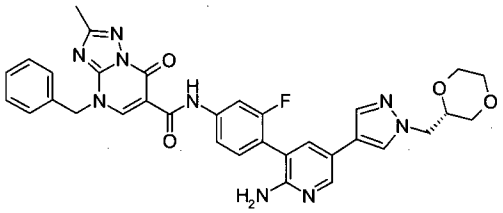


上記工程１で得た化合物（５００ｍｇ）、上記工程２で得た化合物（７８２ｍｇ）のジオキサン（１５ｍｌ）溶液に、水（１．５ｍｌ）、炭酸セシウム（１７３０ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（２０４ｍｇ）を加え、マイクロウェーブ照射下、１００℃で１時間撹拌した。放冷後クロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝１９：１（ｖ／ｖ）］にて精製して標記化合物４５０ｍｇを固体として得た。

MS(ESI) m/z: 370 $(M+H)^+$.

［工程４］Ｎ－［４－（２－アミノ－５－｛１－［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝ピリジン－３－イル）－３－フルオロフェニル］－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化１９９］



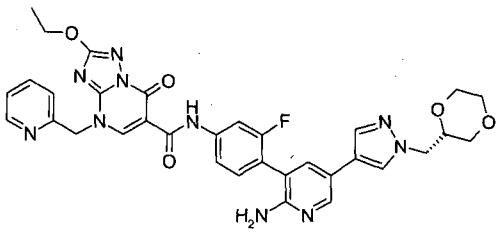
実施例４の工程１で得た化合物（４０ｍｇ）及び上記工程３で得た化合物（５２ｍｇ）とＨＯＢｔ（１９ｍｇ）のD･ＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（４１ｍｇ）を加えた。５０℃にて時間１撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた個体を、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルから再結晶することで標記化合物３４ｍｇを固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.60 (3H, s), 3.26-3.35 (1H, m), 3.53-3.85 (5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.14-4.20 (2H, m), 4.49 (2H, s), 5.44-5.49 (2H, m), 7.34-7.52 (8H, m), 7.62-7.66 (1H, m), 7.69-7.72 (1H, m), 7.81-7.87 (1H, m), 8.24-8.29 (1H, m), 8.78 (1H, s), 11.07 (1H, s).
MS(ESI)m/z:636$(M+H)^+$.

実施例８２

Ｎ－［４－（２－アミノ－５－｛１－［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝ピリジン－３－イル）－３－フルオロフェニル］－２－エトキシ－７－オキソ－４－（ピリジン－２－イルメチル）－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化２００］



実施例３４の工程１で得た化合物（５０ｍｇ）のエタノール（２ｍｌ）溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（０．１５ｍｌ）を加え室温で３時間撹拌した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣に実施例８１の工程３で得た化合物（５４ｍｇ）とＨＯＢｔ（２０ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（４２ｍｇ）を加えた。５０℃にて１時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた個体を、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルから再結晶することで標記化合物２７ｍｇを固体として得た。

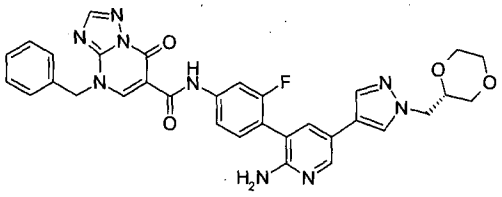
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.48 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.27-3.35 (1H, m), 3.53-3.87 (5H, m), 3.94-4.02 (1H, m), 4.14-4.21 (2H, m), 4.52 (2H, s), 4.53 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.46-5.54 (2H, m), 7.25-7.54 (5H, m), 7.61-7.91 (4H, m), 8.23-8.29 (1H, m), 8.53-8.59 (1H, m), 8.97 (1H, s), 11.18 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 667 $(M+H)^+$.

実施例８３

Ｎ－［４－（２－アミノ－５－｛１－［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝ピリジン－３－イル）－３－フルオロフェニル］－４－ベンジル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化２０１］



７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸エチル（３５ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に懸濁し、炭酸カリウム（３０ｍｇ）、ベンジルブロミド（２４μｌ）を順次加え、５０℃にて５時間撹拌した。反応溶液に、１規定水酸化ナトリウム水溶液（０．２５ｍｌ）を加え８０℃にてで２時間撹拌した後、１規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に実施例８１の工程３で得た化合物（６２ｍｇ）とＨＯＢｔ（２３ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（４８ｍｇ）を加えた。５０℃にて１時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた個体を、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルから再結晶することで標記化合物５４ｍｇを固体として得た。

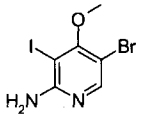
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.26-3.37 (1H, m), 3.53-3.86 (5H, m), 3.86-3.94 (1H, m), 4.14-4.23 (2H, m), 4.50 (2H, s), 5.46-5.57 (2H, m), 7.34-7.54 (8H, m), 7.61-7.74 (2H, m), 7.81-7.88 (1H, m), 8.21-8.31 (2H, m), 8.88 (1H, s), 11.01 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 622 $(M+H)^+$.

実施例８４

［工程１］５－ブロモ－３－ヨード－４－メトキシピリジン－２－アミン

［化２０２］

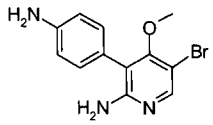


３－ヨード－４－メトキシピリジン－２－アミン（２００ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に、ＮＢＳ（１７１ｍｇ）を加え、０℃で加え、室温にて２日間撹拌した。反応溶液に水を加え、析出した固体を濾取し水で洗浄した。得られた個体を減圧乾燥することで標記化合物を粗製物として得た。

MS(ESI)m/z:329, 331 $(M+H)^+$.

［工程２］３－（４－アミノフェニル）－５－ブロモ－４－メトキシピリジン－２－アミン

［化２０３］

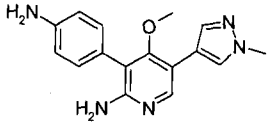


上記工程１で得た粗製物（０．８０ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（１８４ｍｇ）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（４６ｍｇ）、炭酸カリウム（３３２ｍｇ）をジオキサン（５ｍｌ）と水（０．５ｍｌ）に懸濁し、８０℃で１８時間加熱還流した。放冷した後飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン＝１：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物１５１ｍｇを固体として得た。

MS(ESI)m/z:294, 296 $(M+H)^+$.

［工程３］３－（４－アミノフェニル）－４－メトキシ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン

［化２０４］

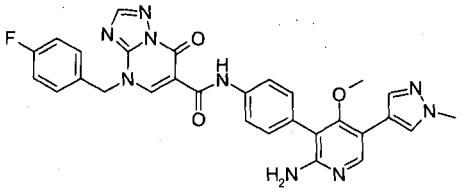


上記工程２で得た化合物（１５１ｍｇ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１１２ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（３０ｍｇ）、フッ化セシウム（２１３ｍｇ）をメタノール（２．５ｍｌ）に懸濁し、８０℃で９時間半加熱還流した。放冷した後飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物４５ｍｇを固体として得た。

MS (ESI) m/z : 296 $(M+H)^+$.

［工程４］Ｎ－｛４－［２－アミノ－４－メトキシ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化２０５］



実施例３の工程１で得た化合物（４４ｍｇ）及び上記工程３で得た化合物（４５ｍｇ）とＨＯＢｔ（２１ｍｇ）のＤＭＦ（１ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（４４ｍｇ）を加えた。５０℃にて１時間半撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製

し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物９．５ｍｇを固体として得た。

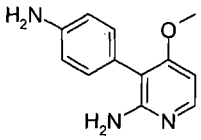
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：3.32 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.44 (2H, s), 5.45-5.50 (2H, m), 7.08-7.16 (2H, m), 7.41-7.55 (4H, m), 7.64-7.68 (1H, m), 7.76-7.86 (3H, m), 8.17-8.26 (2H, m), 8.89 (1H, s), 10.92 (1H, s).

MS (ESI) m/z:566 $(M+H)^+$.

実施例８５

［工程１］３－（４－アミノフェニル）－４－メトキシピリジン－２－アミン

［化２０６］



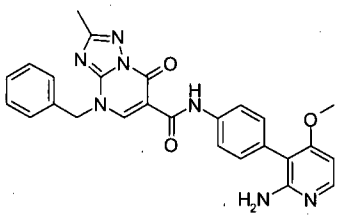
３－ヨード－４－メトキシピリジン－２－アミン（３５０ｍｇ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（３２２ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン付加物（８１ｍｇ）、フッ化セシウム（５８０ｍｇ）をメタノール（５ｍｌ）に懸濁し、８０℃で１９時間加熱還流した。放冷した後飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物２４５ｍｇを固体として得た。

MS (ESI) m/z:216 $(M+H)^+$.

［工程２］Ｎ－［４－（２－アミノ－４－メトキシピリジン－３－イル）

フェニル］－４－ベンジル－２－メチル－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化２０７］



実施例４の工程１で得た化合物（１００ｍｇ）及び上記工程１で得た化合物（７６ｍｇ）とＨＯＢｔ（４９ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（１０１ｍｇ）を加えた。５０℃にて５時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた個体を、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルから再結晶することで標記化合物１３６ｍｇを固体として得た。

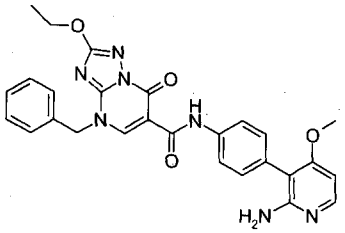
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.59 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.33 (2H, s), 5.44-5.46 (2H, m), 6.37-6.42 (1H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.40-7.47 (5H, m), 7.75-7.80 (2H, m), 7.98-8.03 (1H, m), 8.79 (1H, s), 10.95 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 482 $(M+H)^+$.

実施例８６

Ｎ－［４－（２－アミノ－４－メトキシピリジン－３－イル）フェニル］－４－ベンジル－２－エトキシ－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化２０８］



実施例３３の工程３で得た化合物（７５ｍｇ）及び実施例８５の工程１で得た化合物（５１ｍｇ）とＨＯＢｔ（３３ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（６９ｍｇ）を加えた。５０℃にて１時間撹拌した後、飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた個体を、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルから再結晶することで標記化合物７７ｍｇを固体として得た。

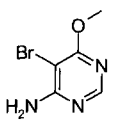
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.51 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.75 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.56 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.39-5.41 (2H, m), 6.38-6.41 (1H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 7.40-7.48 (5H, m), 7.74-7.78 (2H, m), 7.98-8.02 (1H, m), 8.74 (1H, s), 11.02 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 512 $(M+H)^+$.

実施例８７

［工程１］５－ブロモ－６－メトキシピリミジン－４－アミン

[化２０９]

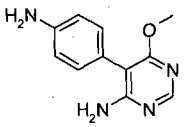


６－メトキシピリミジン－４－アミン（５００ｍｇ）のＤＭＦ（５ｍｌ）溶液にＮＢＳ（８６４ｍｇ）を加え、室温で３日間撹拌した。飽和重曹水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、標記化合物を粗製物として得た。

MS(ESI)m/z:204, 206 $(M+H)^+$.

［工程２］５－（４－アミノフェニル）－６－メトキシピリミジン－４－アミン

［化２１０］

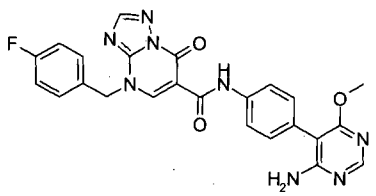


上記工程１で得た粗製物、４－アミノ－フェイルボロン酸　ピナコールエステル（９６３ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（２３１ｍｇ）、炭酸カリウム（１．６６ｇ）をジオキサン（２０ｍｌ）と水（２．０ｍｌ）に懸濁し、１２時間加熱還流した。放冷した後飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル］にて精製し、標記化合物６７７ｍｇを固体として得た。

MS(ESI)m/z:217 $(M+H)^+$.

［工程３］Ｎ－［４－（４－アミノ－６－メトキシピリミジン－５－イル）フェニル］－４－（４－フルオロベンジル）－７－オキソ－４，７－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

［化２１１］



実施例３の工程１で得た化合物（５０ｍｇ）及び上記工程２で得た化合物（３８ｍｇ）とＨＯＢｔ（２４ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍｌ）溶液に室温にてＥＤＣ・ＨＣｌ（５０ｍｇ）を加えた。５０℃にて１３時間撹拌した後、

飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール＝５：５：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、ジオキサンを用いた凍結乾燥に付すことで標記化合物３５ｍｇを固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.89 (3H, s), 4.74 (2H, s), 5.43-5.51 (2H, m), 7.08-7.16 (2H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.75-7.83 (2H, m), 8.20-8.31 (2H, m), 8.88 (1H, s), 10.89 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 487 $(M+H)^+$.

（試験例１　セルフリーＡｘｌキナーゼ阻害活性）

キナーゼ反応緩衝液（１００ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（ｐＨ　７．４），０．００３％　Ｂｒｉｊ－３５，０．００４％　Ｔｗｅｅｎ－２０，１ｍＭ　ＤＴＴ，１０ｍＭ　$MgCl_2$）を用いて、ＡＸＬ（ｈｕｍａｎ　ＡＸＬの細胞内ドメイン４６４～８８５番目のアミノ酸とグルタチオントランスフェラーゼとの融合タンパク質をバキュロウイルス発現システムで発現させ、グルタチオンセファロースクロマトグラフィーで精製したもの、カルナバイオ株式会社、カタログ番号０８－１０７）を１７０ｎｇ／ｍＬ含むキナーゼ希釈溶液を作成し、３８４ウェルプレートの各ウェルに１９μＬずつ添加した。

次に、ＤＭＳＯを用いて試験化合物を希釈し、この希釈液を各ウェルに１μＬずつ添加した。

室温で３０分間のプレインキュベーションを行った後、基質ペプチド（ＦＬ－Ｐｅｐｔｉｄｅ　３０（５ＦＡＭ－ＫＫＫＫＥＥＩＹＦＦＦ－$CONH_2$）、Ｃａｌｉｐｅｒ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、カタログ番号７６０４３０）およびＡＴＰをそれぞれ１．５μＭ、１０μＭ含む溶液を作成し、これを各ウェルに５μＬずつ添加することでキナーゼ反応を開始した。プレートを２８℃で１．５時間インキュベートし、各ウェルに４０μ

Lのターミネーション緩衝液（１００mM　ＨＥＰＥＳ（pＨ７．４），０．０１５％　Ｂｒｉｊ－３５，４０mM　ＥＤＴＡ，０．１％　Ｃｏａｔｉｎｇ　Ｒｅａｇｅｎｔ３）を添加して反応を停止させた。

反応溶液中の基質ペプチドとリン酸化ペプチドはＥＺ　Ｒｅａｄｅｒ　ＩＩ（Ｃａｌｉｐｅｒ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）により分離、定量した。

キナーゼ反応は基質ペプチドピーク高さ（Ｓ）とリン酸化ペプチドピーク高さ（Ｐ）から計算される生成物比（Ｐ／（Ｐ＋Ｓ））にて評価した。

阻害率（Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ）は、次の式により求めた（ＥＺ　Ｒｅａｄｅｒ　ＩＩシステムのソフトウェアにより自動的に算出）。

$$\text{Inhibition (\%)} = 100 \times (1 - C_i/C_0)$$

ここでC_iは試験化合物が添加された場合の生成物比を表し、C_0は試験化合物の代わりにDMSOが添加された場合の生成物比を表す。

試験化合物濃度12点に対する阻害率のデータから、次の式を用いた非線形回帰（4パラメーターロジスティック回帰）によりIC_{50}を求めた。

$$\text{Inhibition (\%)} = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + ([\text{Compound}] / IC_{50})^{\text{slope}})$$

実施例１、３、４、６、７、９～１１、２２～２６、２８、３１、３６、３８、４１～４５、５１～５７の化合物は、０．１ｎＭ≦ＩＣ$_{50}$＜１ｎＭ、実施例２、５、８、１２～１７、２１、２７、２９、３０、３２、３５、３７、４７～５０、５８～６３、６６～６８、７４～７７、７９、８１、８３、８４、８６、８７の化合物は、１ｎＭ≦ＩＣ$_{50}$＜１０ｎＭ、実施例１８～２０、３３、３４、３９、４０、４６、６４、６５、、７２、７３、７８、８０、８２、８５の化合物は１０ｎＭ≦ＩＣ$_{50}$＜５０ｎＭ、実施例７０の化合物はＩＣ$_{50}$＝６３ｎＭ、実施例７１の化合物はＩＣ$_{50}$＝５１ｎＭの阻害活性を示した。

（試験例２　細胞内Ａｘｌリン酸化阻害活性）

ヒト非小細胞肺癌由来細胞株ＮＣＩ－Ｈ１２９９を用いてリン酸化Ａｘｌ（以下ｐＡｘｌ）阻害試験を実施した。

ＮＣＩ－Ｈ１２９９細胞を、培地（１０％牛胎児血清を含むＲＰＭＩ１６４０培地）に懸濁し、９６ウェルのマルチウェルプレートにそれぞれ１５０００細胞／１００μＬ／ウェルで播種し、３７℃、５％　CO_2存在で１日培養した。翌日に培地を除き、１００μＬの培地を添加し、３７℃、５％　CO_2下で１日培養した。試験化合物をＤＭＳＯに溶解し、培地で希釈して検体溶液とした（ＤＭＳＯ濃度２％）。培地または検体添加培地をウェルに２５μＬ添加し（ＤＭＳＯ濃度０．４％）、３７℃、５％　CO_2存在下で１時間インキュベーションした。

ＧＡＳ６（Ｒ＆Ｄ、品番：８８５－ＧＳ）を６μｇ／ｍＬとなるように培地を用いて希釈し、各ウェルへ２５μＬ添加し、撹拌後、３７℃、５％CO_2存在下で１０分間インキュベーションした。

上清を捨て、３７％ホルマリン液をリン酸緩衝液（ＰＢＳ）で４％に希釈した溶液（以下、４％ホルマリン液）をウェルに０．１ｍＬ添加して室温で１０分間静置した。次に４％ホルマリン液を捨て、ＴｒｉｔｏｎＸ－１００をＰＢＳで０．１％に希釈した溶液（以下ｗａｓｈ　ｂｕｆｆｅｒ）を０．２ｍＬ添加し、デカンタで捨て、ペーパータオル上で余分な水分を除いた。

続いてｗａｓｈ　ｂｕｆｆｅｒにＮａＮ３と$H_2O_2$１１０ｕＬを０．１％となるように加え（以下、ｑｕｅｎｃｈｉｎｇ　ｂｕｆｆｅｒ）、ウェルへ０．１ｍＬ添加して室温で１５分間静置した。

Ｂｕｆｆｅｒを捨て、ｗａｓｈ　ｂｕｆｆｅｒを０．２　ｍＬ添加し、デカンタで捨て、ペーパータオル上で余分な水分を除いた。Ｗａｓｈ　ｂ

ｕｆｆｅｒにスキムミルク（ナカライテスク）を最終濃度５％で加え（ｂｌｏｃｋｉｎｇ　ｂｕｆｆｅｒ）、ウェルへ０．２５ｍＬ添加し、室温で１時間静置した。

Ｂｌｏｃｋｉｎｇ　ｂｕｆｆｅｒを捨て、Ａｎｔｉ－ｐｈｏｓｐｈｏ－Ａｘｌ（Ｙ７０２）（Ｄ１２Ｂ２）ｒａｂｂｉｔ　ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　ａｎｔｉｂｏｄｙ（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ、カタログ番号５７２４）を１／１０００の濃度で反応させ、４℃で一晩静置した。Ｗａｓｈ　ｂｕｆｆｅｒで５回洗浄操作を繰り返し、Ｐｅｒｏｘｉｄａｓｅ　ＡｆｆｉｎｉＰｕｒｅ　Ｄｏｎｋｅｙ　Ａｎｔｉ－Ｒａｂｂｉｔ　ＩｇＧ（Ｈ＋Ｌ）（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ、カタログ番号７１１－０３５－１５２）を１／２０００の濃度で室温で１時間反応させた。同様に洗浄操作を行い、Ｓｕｐｅｒ　Ｓｉｇｎａｌ　ＥＬＩＳＡ　ｐｉｃｏ　ｃｈｅｍｉ　ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ　ｓｕｂｓｔｒａｔｅ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、カタログ番号３７０６９）を０．０５ｍＬ添加して、軽く撹拌した後２０分間インキュベーションした。その後、ＡＲＶＯ　ｓｘ　（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）で発光を測定し、ｐＡｘｌ　（Ｙ７０２）レベルを測定した。

ｐＡｘｌ阻害活性は以下の式により求めた。

Inhibition %=100-(A-B)*100/(T-B)

A: 被検化合物の測定値

B: ほぼ100％リン酸化を抑制する濃度のポジティブコントロール化合物が添加された反応液の発光値

（たとえばBMS-777607　1μMが添加された反応液の発光値）

T: 化合物を添加していない反応液の発光値

複数濃度のpAxl阻害活性のデータから、GraphPad Prism４により50％阻害濃度（IC_{50}）を求めた。

実施例１～１７、１９、２１～３３、３５～３８、４１～４８、５０～６１、６３～６８、７５～７９、８１、８３～８６の化合物は、０ｎＭ＜

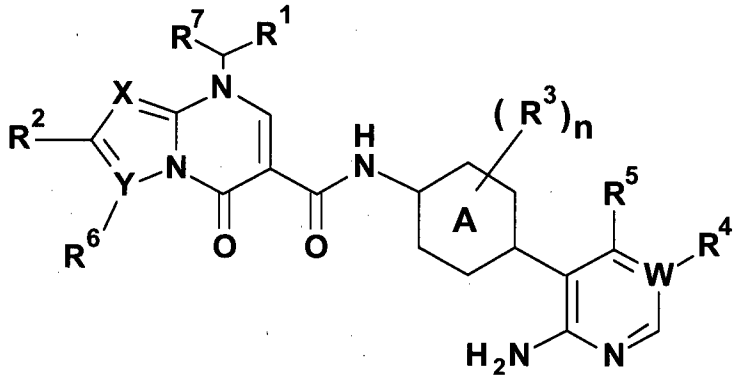
IC_{50}＜５０ｎＭ、実施例１８、２０、３４、４９、６２、６９、７０、７２～７４、８２、８７の化合物は、５０ｎＭ≦IC_{50}＜１００ｎＭ、実施例４０、７１、８０の化合物は、１００ｎＭ≦IC_{50}＜５００ｎＭ、実施例３９の化合物はIC_{50}＝５００ｎＭの阻害活性を示した。

請求の範囲

[請求項１]

一般式（１）

[化１]



(1)

[式（１）中、

Ａは、フェニレン基または６員のヘテロアリーレン基を示し、Ａに結合するアミノ基と含窒素複素環の相対配置はパラ配置であり、

Ｗは、炭素原子または窒素原子を示し（但し、Ｗが窒素原子の場合は、R^4は存在しない。）、

Ｘは、ＣＨまたは窒素原子を示し、

Ｙは、炭素原子または窒素原子を示し（但し、Ｙが窒素原子の場合は、R^6は存在しない。）、

R^1は、群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルキル基、群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基、群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示し、

R^2は、群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、－OR^C（ここで、R^Cは、C_1～C_6アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、または水素原子を示す。）、群２から選

ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルチオ基、ＮＲ^{A}Ｒ^B（ここで、Ｒ^{A}およびＲ^{B}はそれぞれ独立して、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、または水素原子を示すか、Ｒ^{A}とＲ^{B}が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに３～７員のヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。）、群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルキル基または水素原子を示し、

Ｒ^{3}は、Ａ上の置換基であって（ｎは０～４の整数を示し、ｎが２以上である場合のＲ^{3}は、互いに同一でも異なっていてもよい。）、群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルチオ基、ハロゲン原子または水酸基を示し、

Ｒ^{4}は、Ｗが炭素原子の場合のＷ上の置換基であって、群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基、ヘテロシクロアルキル基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基、群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルキル基、群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロシクロアルケニル基、群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基または群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基、シアノ基、ハロゲン原子または水素原子を示し、

Ｒ^{5}は、群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、－ＯＲ^C（ここで、Ｒ^{C}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有して

いてもよいC_1～C_6アルキル基、ハロゲン原子、C_1～C_6アルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい３～７員のヘテロシクロアルキル基、または水素原子を示す。）、または水素原子を示し、

R^6は、Ｙが炭素原子の場合のＹ上の置換基であって、群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基または水素原子を示し、

R^7は、水素原子または群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

群１：ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、オキソ基、水酸基、ハロゲン原子。

群２：

ハロゲン原子、

オキソ基、

$-NR^AR^B$、$-CONR^AR^B$（ここで、R^AおよびR^Bはそれぞれ独立して、ハロゲン原子、C_1～C_6アルコキシ基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、または水素原子を示すか、R^AとR^Bが一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、ハロゲン原子、C_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい３～７員のヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。）、

$-OR^C$（ここで、R^Cは、C_1～C_6アルコキシ基、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、ハロゲン原子、C_1～C_6アルキル基および水酸基から選ば

れる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい３～７員のヘテロシクロアルキル基、または水素原子を示す。）、

ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、オキソ基およびハロゲン原子から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基、

ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、オキソ基、水酸基およびハロゲン原子から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基、

ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、オキソ基、水酸基およびハロゲン原子から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい３～７員のシクロアルキル基、

ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、オキソ基、水酸基およびハロゲン原子から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい３～７員のヘテロシクロアルキル基。

群３：群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アシル基、

ハロゲン原子および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキルチオ基、

－CONR^{A}R^B（ここで、R^{A}およびR^{B}はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、C_1～C_6アルコキシ基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、または水素原子を示すか、R^{A}とR^{B}が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、ハロゲン

原子、C_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい３～７員のヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。）、

－OR^C（ここで、R^Cは、C_1～C_6アルコキシ基、ハロゲン原子、３～７員のヘテロシクロアルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、ハロゲン原子、C_1～C_6アルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい３～７員のヘテロシクロアルキル基、または水素原子を示す。）、

群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基。

[請求項２]

Ａがフェニレン基である請求項１に記載の化合物またはその塩。

[請求項３]

Ｗが炭素原子である請求項１または請求項２に記載の化合物またはその塩。

[請求項４]

ＸおよびＹが窒素原子である請求項１から請求項３のいずれか１項に記載の化合物またはその塩。

[請求項５]

ｎが０である請求項１から請求項４のいずれか１に記載の化合物またはその塩。

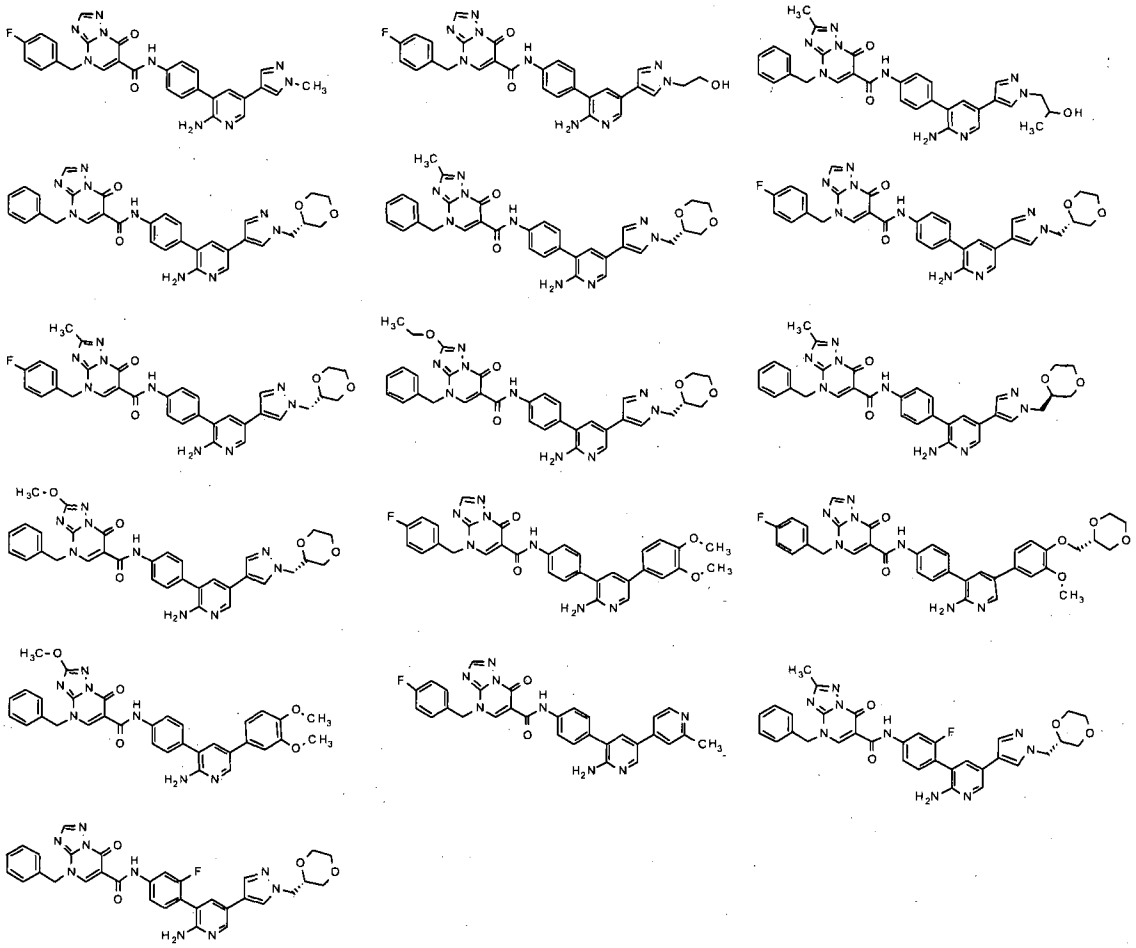
[請求項６]

R^5が水素原子である請求項１から請求項５のいずれか１項に記載の化合物またはその塩。

[請求項７]

下記群から選ばれるいずれか１の化合物またはその塩。

[化２]



[請求項８]

請求項１から請求項７のいずれか１項に記載の化合物またはその塩を含む、Ａｘｌ阻害剤。

[請求項９]

請求項１から請求項７のいずれか１項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする医薬。

[請求項１０]

請求項１から請求項７のいずれか１項に記載の化合物またはその塩を有効成分とするＡｘｌキナーゼ機能亢進を原因とする疾患、Ａｘｌキナーゼ機能亢進と関連する疾患、および／またはＡｘｌキナーゼ機能亢進を伴う疾患の治療のための医薬。

[請求項１１]

請求項１から請求項７のいずれか１項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする過剰増殖性疾患の治療のための医薬。

[請求項１２]

請求項１から請求項７のいずれか１項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする癌の治療のための医薬。

[請求項１３]

請求項１から請求項７のいずれか１項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする癌の転移予防のための医薬。

[請求項１４]

請求項１から請求項７のいずれか１項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする薬剤耐性解除のための医薬。

[請求項１５]

癌が、乳癌、結腸癌、前立腺癌、肺癌、胃癌、卵巣癌、子宮内膜癌、腎癌、肝細胞癌、甲状腺癌、子宮癌、食道癌、扁平上皮癌、白血病、骨肉腫、メラノーマ、膠芽細胞腫、及び神経芽細胞腫から選択されるものである請求項１２または請求項１３に記載の医薬。

[請求項１６]

請求項１から請求項７のいずれか１項に記載の化合物またはその塩、および薬学的に許容し得る担体を含有する医薬組成物。

[請求項１７]

請求項１から請求項７のいずれか１項に記載の化合物またはその塩を用いることを特徴とするＡｘｌキナーゼ機能亢進を原因とする疾患、Ａｘｌキナーゼ機能亢進と関連する疾患、および／またはＡｘｌキナーゼ機能亢進を伴う疾患の治療方法。

[請求項１８]

請求項１から請求項７のいずれか１項に記載の化合物またはその塩を用いることを特徴とする過剰増殖性疾患の治療方法。

[請求項１９]

請求項１から請求項７のいずれか１項に記載の化合物またはその塩を用いることを特徴とする癌の治療方法。

[請求項２０]

請求項１から請求項７のいずれか１項に記載の化合物またはその塩を用いることを特徴とする癌の転移予防方法。

[請求項２１]

請求項１から請求項７のいずれか１項に記載の化合物またはその塩を用いることを特徴とする薬剤耐性解除方法。

[請求項２２]

癌が、乳癌、結腸癌、前立腺癌、肺癌、胃癌、卵巣癌、子宮内膜癌、腎癌、肝細胞癌、甲状腺癌、子宮癌、食道癌、扁平上皮癌、白血病、骨肉腫、メラノーマ、膠芽細胞腫および神経芽細胞腫から選択されるものである請求項１９または請求項２０に記載の方法。

[請求項２３]

請求項１から請求項７のいずれか１項に記載の化合物またはその塩の、医薬製造のための使用。

[請求項２４]

請求項１から請求項７のいずれか１項に記載の化合物またはその塩の、癌の治療のための使用。

[請求項２５]

請求項１から請求項７のいずれか１項に記載の化合物またはその塩の、癌の転移予防のための使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/062802

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D487/04, A61K31/519, A61P1/00, A61P1/16, A61P5/14, A61P11/00, A61P13/08, A61P13/12, A61P15/00, A61P17/00, A61P25/00, A61P35/00, A61P35/02, A61P35/04, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2009-519979 A (Rigel Pharmaceuticals, Inc.), 21 May 2009 (21.05.2009), claims & US 2007/0142402 A1 & US 2010/0069369 A1 & US 2012/0015937 A1 & EP 1960372 A & WO 2007/070872 A1 & CA 2633035 A	1-16,23
A	JP 2011-500801 A (Rigel Pharmaceuticals, Inc.), 06 January 2011 (06.01.2011), claims & US 2009/0111816 A1 & US 2011/0183986 A1 & EP 2205592 A & WO 2009/054864 A1 & CA 2704052 A	1-16,23

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
02 September, 2013 (02.09.13)	10 September, 2013 (10.09.13)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/062802

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2011-500778 A (Astra Zeneca AB.), 06 January 2011 (06.01.2011), claims & US 2009/0118305 A1 & EP 2215085 A & WO 2009/053737 A2 & AU 2008315746 A & CA 2703653 A & KR 10-2010-0089090 A & MX 2010004491 A & CN 101910158 A & IL 205108 D & CO 6270364 A & AT 523508 T & TW 200920367 A & RU 2010120536 A & AR 69078 A	1-16,23
A	WO 2009/047514 A1 (CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LTD.), 16 April 2009 (16.04.2009), claims & US 2010/0298339 A1 & GB 719803 D & GB 719803 D0 & EP 2217578 A	1-16,23
A	EP 2423208 A1 (LEAD DISCOVERY CENTER GMBH), 29 February 2012 (29.02.2012), claims & EP 2609091 A & WO 2012/028332 A1 & AU 2011297889 A & CA 2807620 A & SG 187597 A & CN 103124729 A	1-16,23
P,A	WO 2013/115280 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 08 August 2013 (08.08.2013), entire text (Family: none)	1-16,23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/062802

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D487/04(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P5/14(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P13/08(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, *A61P25/00*(2006.01)i, *A61P35/00*(2006.01)i, *A61P35/02*(2006.01)i, *A61P35/04*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/062802

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17-22,24,25
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions of claims 17-22, 24 and 25 involve "methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy".

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１３／０６２８０２

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D487/04, A61K31/519, A61P1/00, A61P1/16, A61P5/14, A61P11/00, A61P13/08, A61P13/12, A61P15/00, A61P17/00, A61P25/00, A61P35/00, A61P35/02, A61P35/04, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１３年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１３年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１３年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	JP 2009-519979 A（ライジェル　ファーマシューティカルズ，　インコーポレイテッド）2009.05.21, 特許請求の範囲 & US 2007/0142402 A1 & US 2010/0069369 A1 & US 2012/0015937 A1 & EP 1960372 A & WO 2007/070872 A1 & CA 2633035 A	1-16,23

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 ０２．０９．２０１３	国際調査報告の発送日 １０．０９．２０１３
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　３４３６ 鳥居　福代 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	JP 2011-500801 A (ライジェル　ファーマシューティカルズ,　インコーポレイテッド) 2011.01.06, 特許請求の範囲 & US 2009/0111816 A1 & US 2011/0183986 A1 & EP 2205592 A & WO 2009/054864 A1 & CA 2704052 A	1-16,23
A	JP 2011-500778 A (アストラゼネカ・アクチエボラーグ) 2011.01.06, 特許請求の範囲 & US 2009/0118305 A1 & EP 2215085 A & WO 2009/053737 A2 & AU 2008315746 A & CA 2703653 A & KR 10-2010-0089090 A & MX 2010004491 A & CN 101910158 A & IL 205108 D & CO 6270364 A & AT 523508 T & TW 200920367 A & RU 2010120536 A & AR 69078 A	1-16,23
A	WO 2009/047514 A1 (CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED) 2009.04.16, CLAIMS & US 2010/0298339 A1 & GB 719803 D & GB 719803 D0 & EP 2217578 A	1-16,23
A	EP 2423208 A1 (LEAD DISCOVERY CENTER GMBH) 2012.02.29, Claims & EP 2609091 A & WO 2012/028332 A1 & AU 2011297889 A & CA 2807620 A & SG 187597 A & CN 103124729 A	1-16,23
P,A	WO 2013/115280 A1 (第一三共株式会社) 2013.08.08, 全文 （ファミリーなし）	1-16,23

発明の属する分野の分類
C07D487/04(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P5/14(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P13/08(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P35/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１３／０６２８０２

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☑ 請求項　17-22,24,25　は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項17-22,24,25に係る発明は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。

２．☐ 請求項　　は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求項　　は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。