

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7675094号

(P7675094)

(45)発行日 令和7年5月12日(2025.5.12)

(24)登録日 令和7年4月30日(2025.4.30)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 1 4 6

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 C S P

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/519(2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/519

請求項の数 13 (全133頁)

(21)出願番号 特願2022-558347(P2022-558347)

(86)(22)出願日 令和3年3月25日(2021.3.25)

(65)公表番号 特表2023-519362(P2023-519362

A)

(43)公表日 令和5年5月10日(2023.5.10)

(86)国際出願番号 PCT/EP2021/057806

(87)国際公開番号 WO2021/191378

(87)国際公開日 令和3年9月30日(2021.9.30)

審査請求日 令和6年3月19日(2024.3.19)

(31)優先権主張番号 62/994,908

(32)優先日 令和2年3月26日(2020.3.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(73)特許権者 514120896

ネクセラ・ファーマ・ユーケイ・リミテ
ッドNxera Pharma UK Lim
itedイギリス国ケンブリッジ シービー 2 1
6 ディージー, グレート・アピントン,
グランタ・パーク

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 ブラウン, ジレス アルバート

英国シービー 2 2 ・ 5 ジェイエス、ケン
ブリッジシャー、ケンブリッジ、グレー

最終頁に続く

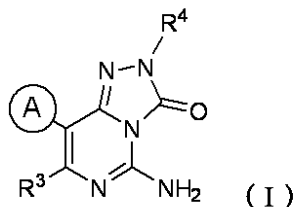
(54)【発明の名称】 トリアゾロン化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I):

【化 1】

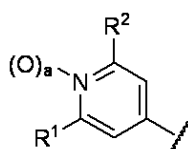


10

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、ここで：

環 A は：

【化 2】



であり；

20

各 R^1 および各 R^2 は、独立して、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CO_2R^a$ または $-NR^7R^8$ であり；

ここで、アルキルは、場合により $-OR^a$ およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されており；

R^3 は C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)-R^a$ または $-NHC(O)-OR^a$ であり；

ここで、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、独立して、N、O および $S(O)_k$ から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み；

ここで、 R^3 は場合によりハロ、シアノ、 $-R^a$ および $-OR^a$ から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；

R^4 は $-(CHR^c)_i - (NR^a)_j - R^5$ であり；

R^5 は、各々、N、O および $S(O)_k$ から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロシクリルまたは 5 員ヘテロアリール；

ここで、 R^5 の 1 個または 2 個の環原子は場合により $-C(=O)-$ で置き換えられており；

ここで、 R^5 は場合により 1 ~ 4 個の基 $-X-R^6$ で置換されており；

各 X は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-S(O)_k-$ 、 $-(CH_2)_m-$ または $-C(O)-$ であり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、 $-OR^a$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_n - NR^aR^b$ またはシアノであり；

ここで、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールの各々は、N、O および $S(O)_k$ から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み；

ここで、各 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールの 1 個または 2 個の環原子は、独立して、場合により $-C(=O)-$ で置換されており；

ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールの各々は、場合により $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-(CH_2)_n - NR^aR^b$ およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されており；

各 R^7 および各 R^8 は、独立して、 R^a であり；

または R^7 および R^8 は、それらが結合している原子と一体となって、場合により $-OR^a$ およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されている 3 ~ 8 員ヘテロシクリルを形成し；

各 R^a および各 R^b は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルまたは C_{4-9} シクロアルキルアルキルであり；

ここで、各 R^a および各 R^b は、独立して、場合により $-OH$ およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されており；

各 R^c は、独立して、H、ハロ、 C_{1-3} アルキルまたは $-(CH_2)_n - NR^aR^b$ であり；

ここで、アルキルは、場合により $-OR^a$ およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されており；

a は 0 または 1 であり；

i は 0、1、2 または 3 であり；

j は 0 または 1 であり；

各 k は、独立して、0、1 または 2 であり；

各 m は、独立して、1 または 2 であり；そして

各 n は、独立して、0 または 1 である、

化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

i が 1 であり、 R^c が H または C_{1-3} アルキルである、請求項 1 の化合物 またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

10

20

30

40

50

R^5 がイミダゾリル、1,2,4 - オキサジアゾリル、1,2,5 - オキサジアゾリル、1,3,4 - オキサジアゾリル、1,2 - オキサゾリル、1,3 - オキサゾリル、ピラゾリル、ピロリジニル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラゾリル、チオフェニル、1,2,3 - トリアゾリルおよび1,3,4 - トリアゾリルから選択され、ここで、 R^5 が場合により1 ~ 4 個の基 - X - R^6 で置換されている、請求項1の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

X が結合であり、 R^6 が C_{1-6} アルキルである、請求項3の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

R^3 が場合によりフルオロまたはクロロで置換されているフェニルである、請求項1の化合物またはその薬学的に許容される塩。

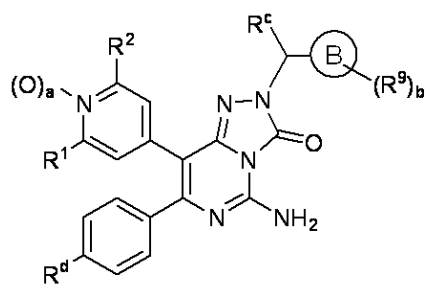
【請求項6】

R^1 および R^2 が各々独立してハロ、- CH_3 、- CH_2OH または - OCH_3 から選択される、請求項1 ~ 5の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

式(II)：

【化3】



(II)

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、ここで：

各 R^1 および各 R^2 が独立して、ハロ、 C_{1-3} アルキルまたは - $O - C_{1-3}$ アルキルであり；

ここで、アルキルが場合により - OH およびハロから独立して選択される1以上の置換基で置換されており；

環 B が各々 N および O から独立して選択される1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルであり；

各 R^9 が独立して、ハロまたは C_{1-3} アルキルであり；

ここで、アルキルが場合により - OH およびハロから独立して選択される1以上の置換基で置換されており；

各 R^a および各 R^b が独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルまたは C_{4-9} シクロアルキルアルキルであり；

ここで、各 R^a および各 R^b が独立して、場合により - OH およびハロから独立して選択される1以上の置換基で置換されており；

R^c が H 、ハロ、 C_{1-3} アルキルまたは - $(CH_2)_n - NR^aR^b$ であり；

ここで、アルキルが場合により - OR^a およびハロから独立して選択される1以上の置換基で置換されており；

R^d が H またはハロであり；

a が0または1であり；

b が0、1または2であり；そして

n が0または1である、

化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

環 B がテトラヒドロフラニルまたは 1, 3 - オキサゾリルであり、b が 0 または 1 であり、そして各 R⁹ が独立して、C₁ - 3 アルキルである、請求項 7 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

次のものからなる群から選択される、化合物またはその薬学的に許容される塩：

- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - (2 - ピラゾール - 1 - イルエチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン；
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)エチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン； 10
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル)エチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン；
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル)エチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン；
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - (1 - メチルテトラゾール - 5 - イル)エチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン；
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - (2 - メチルテトラゾール - 5 - イル)エチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン； 20
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - (2 - エチルピラゾール - 3 - イル)エチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン；
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [1 - (2 - チエニル)エチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン；
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (オキサゾール - 2 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン；
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (オキサゾール - 4 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン； 30
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン；
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 - メチルピラゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン；
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (イソキサゾール - 3 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン；
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン；
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン； 40
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(1 - メチルピラゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン；
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン；
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(3 - メチルイミダゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン；
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミ 50

ジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (1 H - イミダゾール - 5 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - (1 H - ピラゾール - 5 - イルメチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - (2 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(4 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(5 - メチル - 1 H - トリアゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 - メチルトリアゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 2 - [(2, 5 - ジメチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 2 - [[1 - ベンジル - 3 - (3 - メトキシフェニル)ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 2 - [(2, 5 - ジメチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 8 - (2, 6 - ジメチル - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2 - メトキシ - 6 - メチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(1 - メチルイミダ

10

20

30

40

50

ゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - (オキサゾール - 2 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

10

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - (オキサゾール - 4 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 2 - [(3, 5 - ジメチルイミダゾール - 4 - イル)メチル] - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

20

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルピラゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジューテリオフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジューテリオフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

30

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - (オキサゾール - 4 - イルメチル) - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジューテリオフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

40

5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルピラゾール - 3 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 2 - [(2, 5 - ジメチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

50

5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジウテリオフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジウテリオフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

10

5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

20

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジウテリオフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジウテリオフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

30

5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

tert - ブチル 3 - [5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 3 - オキソ - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 2 - イル]ピロリジン - 1 - カルボキシラート ;

40

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - ピロリジン - 3 - イル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

tert - ブチル 2 - [[5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 3 - オキソ - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 2 - イル]メチル]ピロリジン - 1 - カルボキシラート ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - (ピロリジン - 2

50

[illegible]

ン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [[(2 R, 4 R) - 4 - ヒドロキシ
ピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン
ン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [[(2 R, 4 R) - 4 - ヒドロキシ
- 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4,
3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [[(2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ
- 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4,
3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

10

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - (2 - ピロリジン
- 1 - イルエチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2 - メトキシ - 6 - メチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [(2
R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジ
ン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル
- 2 - [(2 S) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 -
c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル
- 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 -
c]ピリミジン - 3 - オン ;

20

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 7 - (2, 3, 4,
5, 6 - ペンタジューテリオフェニル) - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メ
チル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル -
4 - ピリジル] - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリア
ゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル
- 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 -
c]ピリミジン - 3 - オン ;

30

5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 7 - (2, 3, 4,
5, 6 - ペンタジューテリオフェニル) - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メ
チル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 7 - (4 - フル
オロフェニル) - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリア
ゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 7 - フェニ
ル - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3
- c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 7 - (2, 3,
4, 5, 6 - ペンタジューテリオフェニル) - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]
メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

40

5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ
- 4 - ピリジル] - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリ
アゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジル] -
7 - フェニル - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリア
ゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [2 - [2 - (2 -
チエニル)ピロリジン - 1 - イル]エチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン -

50

3 - オン ;
 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [2 - [[1 - (ピリジン - 3 - カルボニル)ピロリジン - 3 - イル]アミノ]エチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - [メチル(1 H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ]エチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
 5 - アミノ - 2 - [[1 - [[2 - (アミノメチル)フェニル]メチル]ピロリジン - 2 - イル]メチル] - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ; および
 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - (1 - ピペリジル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン。

10

【請求項 10】

次のものから成る群から選択される、請求項 9 の化合物またはその薬学的に許容される塩 :

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
 5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ; および
 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン。

20

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体、希釈剤または添加物を含む、医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 10 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、アデノシン受容体により介在される疾患または状態の処置剤。

30

【請求項 13】

アデノシン受容体により介在される疾患または状態が肺がん、膵臓がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、乳がん、脳がん、胃がん、肝臓がん、腎臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、膀胱がん、神経膠がん、黒色腫またはその他固形腫瘍である、請求項 12 の処置剤。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

背景

40

アデノシンは、いくつかの生理学的機能を調節する。細胞内で、アデノシンはエネルギー代謝、核酸代謝およびメチオニンサイクルに関与する ; 細胞外アデノシンは細胞間シグナル伝達に関わる。例えば、細胞外アデノシンは、炎症および感染の間の過度の免疫反応を防止する、強力な免疫抑制因子である。アデノシンはまた心血管系および中枢神経系を含む他の系に対しても作用する。

【0002】

アデノシンの作用は、Gタンパク質共役受容体のファミリーにより介在される。A₁R、A_{2a}R、A_{2b}RおよびA₃Rの少なくとも4サブタイプのアデノシン受容体が同定されている。A₁RおよびA₃サブタイプは酵素アデニレートシクラーゼの活性を阻害し、一方A_{2a}およびA_{2b}サブタイプは同酵素の活性を刺激し、それにより、細胞内のサ

50

イクリックAMPレベルを調節する。

【0003】

免疫系において、A2aおよびA2bアデノシン受容体の関与は、過度の免疫反応に対して組織を保護する、重要な制御機構である。腫瘍において、この経路は乗っ取られ、抗腫瘍免疫を妨害し、がん進行を促進する。さらに、多くの場合、腫瘍微小環境は高レベルの細胞外アデノシンを含む。故に、アデノシン受容体、とりわけA2aRおよびA2bRは、がん治療の標的として同定されている。

【0004】

多数のアデノシン受容体アンタゴニストが報告されている。例えば、国際出願WO2006/138734はトリアゾロピリミジンカンナビノイド受容体1(CB-1)アンタゴニストを開示する。WO2008/002596およびWO2009/111449は、トリアゾロン部分を含むアデノシンA2a受容体アンタゴニストを開示する。WO2012/038980はアデノシン受容体アンタゴニストとして縮合三環化合物を開示する。WO2016/161282はLSD1阻害剤としてヘテロ環式化合物を開示する。WO2018/166493はA2a受容体アンタゴニストとして使用するためのヘテロアリール[4,3-c]ピリミジン-5-アミン誘導体を開示する。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

高度に可溶性であり、高度に選択的であり、かつ極めて強力なアデノシン受容体アンタゴニストに対する必要性が残っている。

20

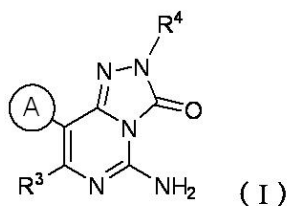
【課題を解決するための手段】

【0006】

概要

ある態様において、式(I)：

【化1】

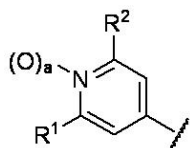


30

の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供され、ここで：

環Aは：

【化2】



40

であり得て；

各R¹および各R²は、独立してハロ、C₁₋₃アルキル、-O-C₁₋₃アルキル、-CO₂R^aまたは-NR⁷R⁸であり得て；

ここで、アルキルは、場合により-O-R^aおよびハロから独立して選択される1以上の置換基で置換されており；

R³はC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、-OR^a、-NR^aR^b、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-NR^aC(O)-R^aまたは-NHC(O)-OR^aであり得て；

ここで、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、独立して、N、OおよびS(O)_kから

50

独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み；

ここで、 R^3 は場合によりハロ、シアノ、 $-R^a$ および $-OR^a$ から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；

R^4 は $-(CHR^c)_i - (NR^a)_j - R^5$ であり得て；

R^5 は、各々、N、O および $S(O)_k$ から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロシクリルまたは 5 員ヘテロアリールであり得て；

ここで、 R^5 の 1 個または 2 個の環原子は場合により $-C(=O)-$ で置き換えられており；

ここで、 R^5 は場合により 1 ~ 4 個の基 $-X - R^6$ で置換されており；

各 X は、独立して結合、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-S(O)_k-$ 、 $-(CH_2)_m-$ または $-C(O)-$ であり得て；

各 R^6 は、独立して H、ハロ、 $-OR^a$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_n - NR^aR^b$ またはシアノであり得て；

ここで、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールの各々は、N、O および $S(O)_k$ から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み；

ここで、各 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールの 1 個または 2 個の環原子は、独立して、場合により $-C(=O)-$ で置換されており；

ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールの各々は、場合により $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-(CH_2)_n - NR^aR^b$ およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されており；

各 R^7 および各 R^8 は、独立して R^a であり得て；

または R^7 および R^8 は、それらが結合している原子と一体となって、場合により $-OR^a$ およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されている 3 ~ 8 員ヘテロシクリルを形成してよく；

各 R^a および各 R^b は、独立して H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルまたは C_{4-9} シクロアルキルアルキルであり得て；

ここで、各 R^a および各 R^b は、独立して、場合により $-OH$ およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されており；

各 R^c は、独立して H、ハロ、 C_{1-3} アルキルまたは $-(CH_2)_n - NR^aR^b$ であり得て；

ここで、アルキルは、場合により $-OR^a$ およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されており；

a は 0 または 1 であり得て；

i は 0、1、2 または 3 であり得て；

j は 0 または 1 であり得て；

各 k は、独立して 0、1 または 2 であり得て；

各 m は、独立して 1 または 2 であり得て；そして

各 n は、独立して、0 または 1 であり得る。

【0007】

式(I)の化合物は、CB - 1 に対して選択的アデノシン受容体アンタゴニストであり得る。化合物は、 $A_{2a}R$ および $A_{2b}R$ の少なくとも 1 個について 100 nM 以下の K_i および CB - 1 について 10,000 nM 以上の K_i を有し得る。

【0008】

ある実施態様において、i は 1 であり得て、 R^c は H または C_{1-3} アルキルであり得る。 R^5 はイミダゾリル、1,2,4 - オキサジアゾリル、1,2,5 - オキサジアゾリル、1,3,4 - オキサジアゾリル、1,2 - オキサゾリル、1,3 - オキサゾリル、ピラゾリル、ピロリジニル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラゾリル、チオフェニル、1,2,3 - トリアゾリルおよび 1,3,4 - トリアゾリルから選択され得て、ここで、 R^5 は、場合により 1 ~ 4 個の基 $-X - R^6$ で置換されている。X は結合であり得て、 R^6 は、 C_{1-6} アルキルであり得る。

10

20

30

40

50

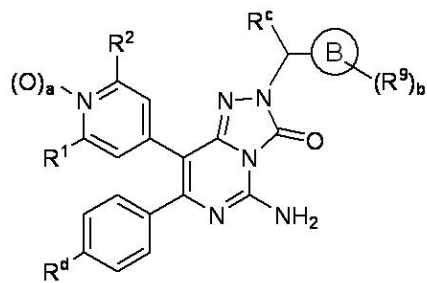
【 0 0 0 9 】

ある実施態様において、 R^3 は、場合によりフルオロまたはクロロで置換されているフェニルであり得る。 R^1 および R^2 は、各々独立してハロ、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ または $-OCH_3$ から選択され得る。

【 0 0 1 0 】

他の態様において、式(II)：

【 化 3 】



10

の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供され、ここで：

各 R^1 および各 R^2 は、独立してハロ、 C_{1-3} アルキルまたは $-O-C_{1-3}$ アルキルであり得て；

20

ここで、アルキルは、場合により $-OH$ およびハロから独立して選択される1以上の置換基で置換されており；

環Bは、各々NおよびOから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含む5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルであり得て；

各 R^9 は、独立してハロまたは C_{1-3} アルキルであり得て；

ここで、アルキルは、場合により $-OH$ およびハロから独立して選択される1以上の置換基で置換されており；

各 R^a および各 R^b は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルまたは C_{4-9} シクロアルキルアルキルであり得て；

ここで、各 R^a および各 R^b は、独立して、場合により $-OH$ およびハロから独立して選択される1以上の置換基で置換されており；

30

R^c はH、ハロ、 C_{1-3} アルキルまたは $-(CH_2)_n-NR^aR^b$ であり得て；

ここで、アルキルは、場合により $-OR^a$ およびハロから独立して選択される1以上の置換基で置換されており；

R^d はHまたはハロであり得て；

aは0または1であり得て；

bは0、1または2であり得て；そして

nは、0または1であり得る。

【 0 0 1 1 】

ある実施態様において環Bは、各々、場合により $-C_{1-3}$ アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されているテトラヒドロフランニルまたは1,3-オキサゾリルであり得る。

40

【 0 0 1 2 】

他の態様において、化合物またはその薬学的に許容される塩が提供され、ここで、化合物は次のものからなる群から選択される：

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - (2 - ピラゾール - 1 - イルエチル) - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)エチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

50

50

- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - (1 H - ピラゾール - 5 - イルメチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - (2 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(4 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(5 - メチル - 1 H - トリアゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 - メチルトリアゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 2 - [(2, 5 - ジメチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 2 - [(1 - ベンジル - 3 - (3 - メトキシフェニル)ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 2 - [(2, 5 - ジメチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 8 - (2, 6 - ジメチル - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2 - メトキシ - 6 - メチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - (オキサゾール - 2 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

- 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - (オキサゾール - 4 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 2 - [(3, 5 - ジメチルイミダゾール - 4 - イル)メチル] - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルピラゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ; 10
- 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジウテリオフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジウテリオフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ; 20
- 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - (オキサゾール - 4 - イルメチル) - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジウテリオフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ; 30
- 5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルピラゾール - 3 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 2 - [(2, 5 - ジメチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ; 40
- 5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジウテリオフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジウテリオフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ; 50

- [4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
 5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 7 - (4 - フル
 オロフェニル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ
 [4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メ
 チルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピ
 リミジン - 3 - オン ;
 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メ
 チルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピ
 リミジン - 3 - オン ;
 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メ
 チルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジウテリオフェニル
) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メ
 チルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジウテリオフェニル
) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
 5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ
 - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾ
 ロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
 5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ
 - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾ
 ロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジル] -
 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[
 4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジル] -
 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[
 4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
 tert - ブチル 3 - [5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 3 - オキソ -
 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 2 - イル]ピロリジン - 1 -
 カルボキシラート ;
 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - ピロリジン - 3
 - イル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イ
 ル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
 tert - ブチル 2 - [[5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 3 - オキソ
 - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 2 - イル]メチル]ピロリジ
 ン - 1 - カルボキシラート ;
 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - (ピロリジン - 2
 - イルメチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(1 - メチルピロリジン - 2 -
 イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 R) - 1 - メチルピロリジ
 ン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 -
 オン ;
 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 S) - 1 - メチルピロリジ
 ン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 -
 オン ;
 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 S) - 1 - (2 - メトキシエ
 チル)ピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピ

10

20

30

40

50

リミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 R) - 1 - (2 - メトキシエチル)ピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 2 - [(2 S) - 4,4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル]メチル] - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 2 - [(2 R) - 4,4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル]メチル] - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 2 - [(2 S) - 4,4 - ジフルオロ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル]メチル] - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 2 - [(2 R) - 4,4 - ジフルオロ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル]メチル] - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 2 - (2 - アミノ - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - エチル) - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [(2 S) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 R,4 S) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 R,4 R) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 S,4 S) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 S,4 R) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 S,4 S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 R,4 R) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 R,4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 S,4 S) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - (2 - ピロリジン

10

20

30

40

50

- 1 - イルエチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2 - メトキシ - 6 - メチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [[(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - 2 - [[(2 S) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - 2 - [[(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジューテリオフェニル) - 2 - [[(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [[(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - 2 - [[(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジューテリオフェニル) - 2 - [[(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [[(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - 2 - [[(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジューテリオフェニル) - 2 - [[(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [[(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - 2 - [[(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [2 - [2 - (2 - チエニル)ピロリジン - 1 - イル]エチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [2 - [[1 - (ピリジン - 3 - カルボニル)ピロリジン - 3 - イル]アミノ]エチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - [メチル(1 H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ]エチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 2 - [[1 - [[2 - (アミノメチル)フェニル]メチル]ピロリジン - 2 - イル]メチル] - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ; および
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4

-イル)メチル]-7-(1-ピペリジル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン。

【0013】

ある実施態様において、化合物またはその薬学的に許容される塩は、次のものからなる群から選択され得る：

5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-4-イル)-7-(4-フルオロフェニル)-2-[(5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン；

5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-8-[2-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4-ピリジル]-2-[(5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン；および

5-アミノ-8-[2-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4-ピリジル]-7-フェニル-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン。

【0014】

他の態様において、式(I)または式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体、希釈剤または添加物を含む医薬組成物が提供される。

【0015】

他の態様において、アデノシン受容体により介在される疾患または状態の処置のための、式(I)または式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用が提供される。

【0016】

ある実施態様において、アデノシン受容体により介在される疾患または状態は、肺がん、膵臓がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、乳がん、脳がん、胃がん、肝臓がん、腎臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、膀胱がん、神経膠がん、黒色腫またはその他固形腫瘍である。

【0017】

他の特性、目的および利点は、明細書および特許請求の範囲から明らかである。

【発明を実施するための形態】

【0018】

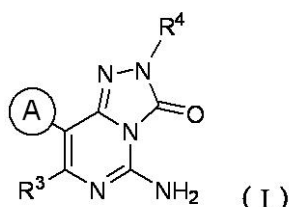
説明

式(I)および式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、アデノシン受容体アンタゴニストとして有用である

【0019】

式(I)：

【化4】

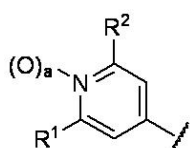


の化合物またはその薬学的に許容される塩がここに記載される。

【0020】

環Aは：

【化5】



である。

【0021】

各 R^1 および各 R^2 は、独立して、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CO_2R^a$ または $-NR^7R^8$ であり；ここで、アルキルは、場合により $-OR^a$ およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されている。

【0022】

R^3 は C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)-R^a$ または $-NHC(O)-OR^a$ であり；ここで、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、独立して、N、O および $S(O)_k$ から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み；ここで、 R^3 は、場合によりハロ、シアノ、 $-R^a$ および $-OR^a$ から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている。

10

【0023】

R^4 は $-(CHR^c)_i-(NR^a)_j-R^5$ である。

【0024】

R^5 は、各々、N、O および $S(O)_k$ から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロシクリルまたは 5 員ヘテロアリールであり；ここで、 R^5 の 1 個または 2 個の環原子は場合により $-C(=O)-$ で置き換えられており；ここで、 R^5 は、場合により 1 ~ 4 個の基 $-X-R^6$ で置換されている。

【0025】

各 X は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-S(O)_k-$ 、 $-(CH_2)_m-$ または $-C(O)-$ である。

20

【0026】

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、 $-OR^a$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aR^b$ またはシアノであり；ここで、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールの各々は、N、O および $S(O)_k$ から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み；ここで、各 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールの 1 個または 2 個の環原子は、独立して、場合により $-C(=O)-$ で置換されており；ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールの各々は、場合により $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aR^b$ およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されている。

30

【0027】

各 R^7 および各 R^8 は、独立して、 R^a であり；または R^7 および R^8 は、それらが結合している原子と一体となって、場合により $-OR^a$ およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されている 3 ~ 8 員ヘテロシクリルを形成する。

【0028】

各 R^a および各 R^b は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルまたは C_{4-9} シクロアルキルアルキルであり；ここで、各 R^a および各 R^b は、独立して、場合により $-OH$ およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されている。

40

【0029】

各 R^c は、独立して、H、ハロ、 C_{1-3} アルキルまたは $-(CH_2)_n-NR^aR^b$ であり；ここで、アルキルは、場合により $-OR^a$ およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されている。

【0030】

a は 0 または 1 である。

【0031】

i は 0、1、2 または 3 である。

【0032】

j は 0 または 1 である。

50

【 0 0 3 3 】

各 k は、独立して、0、1または2である。

【 0 0 3 4 】

各 m は、独立して、1または2である。

【 0 0 3 5 】

各 n は、独立して、0または1である。

【 0 0 3 6 】

ある実施態様において、 i は1であり、 R^c はHまたは C_{1-3} アルキルである。

【 0 0 3 7 】

ある実施態様において、 R^5 は5員ヘテロシクリルである。In 他の実施態様、 R^5 は5員ヘテロアリールである。

10

【 0 0 3 8 】

ある実施態様において、 R^5 はイミダゾリル、1,2,4 - オキサジアゾリル、1,2,5 - オキサジアゾリル、1,3,4 - オキサジアゾリル、1,2 - オキサゾリル、1,3 - オキサゾリル、ピラゾリル、ピロリジニル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラゾリル、チオフェニル、1,2,3 - トリアゾリルおよび1,3,4 - トリアゾリルから選択され、ここで、 R^5 は、場合により1~4個の基 - X - R^6 で置換されている。

【 0 0 3 9 】

ある実施態様において、 R^5 は、各々、場合により - CH_3 で置換されているテトラヒドロフラニルまたは1,3 - オキサゾリルである。

20

【 0 0 4 0 】

ある実施態様において、 i は1であり； R^c はHであり； j は0であり；そして R^5 は、各々、場合により - CH_3 で置換されている1,3 - オキサゾリルおよびテトラヒドロフラニルから選択される。

【 0 0 4 1 】

ある実施態様において、 R^1 および R^2 は、各々独立して - CH_3 または - CH_2OH であり； i は1であり； R^c はHであり； j は0であり；そして R^5 は、各々、場合により - CH_3 で置換されているテトラヒドロフラニルまたは1,3 - オキサゾリルである。

【 0 0 4 2 】

ある実施態様において、 X は結合であり、 R^6 は C_{1-6} アルキルである。

30

【 0 0 4 3 】

ある実施態様において、 R^3 は場合によりフルオロまたはクロロで置換されているフェニルである。

【 0 0 4 4 】

ある実施態様において、 R^1 および R^2 は、各々独立してハロ、 - CH_3 、 - CH_2OH または - OCH_3 から選択される。

【 0 0 4 5 】

ある実施態様において、 R^1 および R^2 は、各々独立してハロ、 - CH_3 、 - CH_2OH または - OCH_3 から選択され；そして R^3 は場合によりフルオロまたはクロロで置換されているフェニルである。

40

【 0 0 4 6 】

ある実施態様において、 R^1 および R^2 は、各々独立してハロ、 - CH_3 、 - CH_2OH または - OCH_3 から選択され； R^3 は場合によりフルオロまたはクロロで置換されているフェニルであり； i は1であり；そして R^c はHである。

【 0 0 4 7 】

ある実施態様において、 R^1 および R^2 は、各々独立して - CH_3 または - CH_2OH であり； R^3 は場合によりフルオロまたはクロロで置換されているフェニルであり； i は1であり； R^c はHであり； j は0であり；そして R^5 は、各々、場合により - CH_3 で置換されているテトラヒドロフラニルまたは1,3 - オキサゾリルである。

【 0 0 4 8 】

50

ある実施態様において、 R^3 は場合によりフルオロまたはクロロで置換されているフェニルであり； i は 1 であり； R^c は H または C_{1-3} アルキルであり； j は 0 であり；そして R^5 はイミダゾリル、1,2,4 - オキサジアゾリル、1,2,5 - オキサジアゾリル、1,3,4 - オキサジアゾリル、1,2 - オキサゾリル、1,3 - オキサゾリル、ピラゾリル、ピロリジニル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラゾリル、チオフェニル、1,2,3 - トリアゾリルおよび 1,3,4 - トリアゾリルから選択され、ここで、 R^5 は、場合により 1 ~ 4 個の基 - X - R^6 で置換されている。

【0049】

ある実施態様において、 R^3 は場合によりフルオロまたはクロロで置換されているフェニルであり； i は 1 であり； R^c は H または C_{1-3} アルキルであり； j は 0 であり；そして R^5 はイミダゾリル、1,2,4 - オキサジアゾリル、1,2,5 - オキサジアゾリル、1,3,4 - オキサジアゾリル、1,2 - オキサゾリル、1,3 - オキサゾリル、ピラゾリル、ピロリジニル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラゾリル、チオフェニル、1,2,3 - トリアゾリルおよび 1,3,4 - トリアゾリルから選択され、ここで、 R^5 は場合により 1 ~ 4 個の基 - X - R^6 で置換されており、ここで、X は結合であり、 R^6 は C_{1-6} アルキルである。

10

【0050】

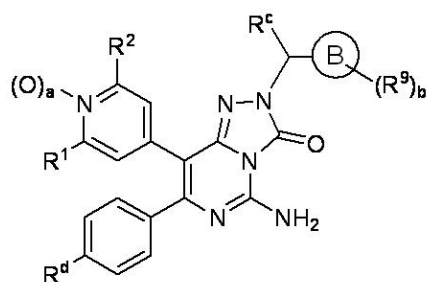
ある実施態様において、 R^3 は場合によりフルオロまたはクロロで置換されているフェニルであり； i は 1 であり； R^c は H または C_{1-3} アルキルであり； j は 0 であり；そして R^5 は、各々、場合により - CH_3 で置換されているテトラヒドロフラニルまたは 1,3 - オキサゾリルである。

20

【0051】

式(II)：

【化6】



(II)

30

の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。式(II)の化合物は、広い式(I)に含まれる。

【0052】

各 R^1 および各 R^2 は、独立して、ハロ、 C_{1-3} アルキルまたは - O - C_{1-3} アルキルであり；ここで、アルキルは、場合により - OH およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されている。

40

【0053】

環 B は、各々 N および O から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロシクリルまたは 5 員ヘテロアリールである。

【0054】

各 R^9 は、独立して、ハロまたは C_{1-3} アルキルであり；ここで、アルキルは、場合により - OH およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されている。

【0055】

各 R^a および各 R^b は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルまたは C_{4-9} シクロアルキルアルキルであり；ここで、各 R^a および各 R^b は、独立して、場合により - OH およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されている。

50

【 0 0 5 6 】

R^c は H、ハ口、 C_{1-3} アルキルまたは $-(CH_2)_n-NR^aR^b$ であり；ここで、アルキルは、場合により $-OR^a$ およびハ口から独立して選択される 1 以上の置換基で置換されている。

【 0 0 5 7 】

R^d は H または ハ口 である。

【 0 0 5 8 】

a は 0 または 1 である。

【 0 0 5 9 】

b は 0、1 または 2 である。

10

【 0 0 6 0 】

n は 0 または 1 である。

【 0 0 6 1 】

ある実施態様において、 R^d は ハ口 である。

【 0 0 6 2 】

ある実施態様において、 R^1 および R^2 は、各々独立して ハ口、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ または $-OCH_3$ から選択される。

【 0 0 6 3 】

ある実施態様において、 R^1 および R^2 は、各々独立して $-CH_3$ または $-CH_2OH$ である。

20

【 0 0 6 4 】

ある実施態様において、環 B はイミダゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2-オキサゾリル、1,3-オキサゾリル、ピラゾリル、ピロリジニル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラゾリル、チオフェニル、1,2,3-トリアゾリルおよび 1,3,4-トリアゾリルであり、ここで、 R^5 は、場合により 1 ~ 4 個の基 $-X-R^6$ で置換されている。

【 0 0 6 5 】

ある実施態様において、環 B はテトラヒドロフラニルまたは 1,3-オキサゾリルであり、 b は 0 または 1 であり、そして各 R^9 は、独立して、 C_{1-3} アルキルである。

【 0 0 6 6 】

ある実施態様において、環 B はテトラヒドロフラニルである。

30

【 0 0 6 7 】

ある実施態様において、環 B は 1,3-オキサゾリルである。

【 0 0 6 8 】

ある実施態様において、 R^1 および R^2 は、各々独立して $-CH_3$ または $-CH_2OH$ であり；環 B はテトラヒドロフラニルまたは 1,3-オキサゾリルであり； b は 0 または 1 であり；および R^c は H である。

【 0 0 6 9 】

用語「ハ口」は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードをいう。

【 0 0 7 0 】

用語「アルキル」は、指定されているならば、特定の数の炭素原子を有する、完全飽和直鎖または分岐脂肪族基をいう(例えば、 C_{1-10} アルキルは、1 ~ 10 個の炭素を有するアルキル基をいう)。例は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 t -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 n -ヘプチル、 n -オクチルなどを含む。サイズに指定がないならば、「アルキル」は、1 ~ 10 個の炭素原子を有する基をいう。

40

【 0 0 7 1 】

用語「アルケニル」は、少なくとも 1 個の炭素-炭素二重結合を含み、指定されているならば、特定の数の炭素原子を有する、不飽和直鎖または分岐脂肪族基をいう。アルケニル基の例は、ビニル、アリル、1-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチ

50

ルプト - 1 - エニル、1 - ペンテニルおよび 4 - ヘキセニルを含むが、これらに限定されない。サイズに指定がないならば、「アルケニル」は、2 ~ 10 個の炭素原子を有する基をいう。

【0072】

用語「アルキニル」は、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素三重結合を含み、指定されているならば、特定の数の炭素原子を有する、不飽和直鎖または分岐脂肪族基をいう。アルキニル基の例は、エチニル、プロパルギルおよびブト - 2 - イニルを含むが、これらに限定されない。サイズに指定がないならば、「アルキニル」は、2 ~ 10 個の炭素原子を有する基をいう。

【0073】

アルケニル基およびアルキニル基は、1 を超える不飽和結合または二重および三重結合の混合を含み得る。

【0074】

用語「シクロアルキル」は、3 ~ 10 個の炭素環原子を含み、1 以上の炭素環原子が場合により - C(=O) - で置き換えられていてよい、飽和または不飽和脂肪族環をいう。シクロアルキル基は、縮合または架橋環がシクロアルキルである縮合および/または架橋環を含み得る。「シクロアルキル」の適当な例は、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘキシニル、シクロヘプチル、ノルボルニル、4 - オキソシクロヘキシ - 1 - イルおよび 3 - オキソシクロヘプト - 5 - エン - 1 - イルを含むが、これらに限定されない。

【0075】

用語「ヘテロシクリル」は、3 ~ 10 環原子を含み、1 ~ 4 環原子が独立して N、O または S であり、かつ 1 以上の炭素環原子が場合により - C(=O) - で置き換えられていてよい飽和または不飽和ヘテロ環式環 - をいう。環窒素または環硫黄原子は、場合により酸化されていてよく、例えば、- N(O) -、- S(O) - または - S(O)₂ - を含む。ヘテロシクリル基の環窒素原子は、場合により四級化されていてよい、例えば、- N⁺(CH₃)₂ - 。ヘテロシクリル基は、縮合または架橋環がシクロアルキルまたはヘテロシクリル基である縮合および/または架橋環を含み得る。ヘテロ環式基の例は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、オクタヒドロキノリニル、オクタヒドロインドリジニルおよびデカヒドロキノリニルを含むが、これらに限定されない。

【0076】

用語「アリール」は、6 ~ 14 環原子を含む単環式、二環式または三環式芳香族炭化水素基をいう。アリールは、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはアリール環に縮合したアリール環を含む、縮合環を含み得る。アリール基の例は、フェニル、ナフチル、アントラセニル、テトラヒドロナフチルおよびジヒドロ - 1 H - インデニルを含むが、これらに限定されない。

【0077】

用語「ヘテロアリール」は、6 ~ 14 環原子を含み、1 ~ 4 環原子が独立して N、O または S である単環式、二環式または三環式芳香族基をいう。環窒素または環硫黄原子は、場合により酸化されていてよく、例えば、- N(O) -、- S(O) - または - S(O)₂ - を含む。ヘテロアリール基は、縮合または架橋環がシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール基である縮合および/または架橋環を含み得る。ヘテロアリール基の例は、ピロリル、フラニル、ピリジル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリミジニル、5,6,7,8 - テトラヒドロキノリニル、ベンゾフラニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、トリアジニルおよびテトラゾリルを含むが、これらに限定されない。

【0078】

用語「多環式環系」は、2 以上の縮合および/または架橋環を含むシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール基をいう。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 9 】

ここに記載する一部化合物は、1を超える立体異性形態で存在し得る。このような化合物の記載は、特に断らない限り、ラセミ体を含む全ての幾何および光学異性体を含むことが意図される。

【 0 0 8 0 】

ここに記載する一部化合物は互変異性を示し得る。ここでの構造の記載は、典型的にこのような化合物の可能な互変異性形態の一つしか表していない。構造の記載は、このような化合物の全ての互変異性形態を含むことが意図されると理解されるべきである。

【 0 0 8 1 】

用語「薬学的に許容される塩」は、遊離化合物の生物学的活性を保持し、医薬としてヒトおよび/または動物に投与され得る式(I)の化合物の塩をいう。化合物の塩基性官能基の所望の塩を、本化合物を酸で処理して製造できる。適当な無機酸のいくつかの例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸およびリン酸を含むが、これらに限定されない。適当な有機酸のいくつかの例は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、スルホン酸およびサリチル酸を含むが、これらに限定されない。化合物の酸性官能基の所望の塩を、本化合物を塩基で処理して製造できる。酸化合物の適当な無機塩のいくつかの例は、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩およびカルシウム塩などのアルカリ金属およびアルカリ土類塩；アンモニウム塩；およびアルミニウム塩を含むが、これらに限定されない。酸化合物の適当な有機塩のいくつかの例は、プロカイン、ジベンジルアミン、N - エチルピペリジン、N,N' - ジベンジリエチレンジアミンおよびトリエチルアミン塩を含むが、これらに限定されない。

10

20

【 0 0 8 2 】

式(I)の化合物は、指定の原子を、その同位体形態の何れかで含み得る。これに関連して、特記し得る本発明の実施態様は、(a)式(I)の化合物が化合物の何れの原子に関しても、同位体富化または標識されていない；および(b)式(I)の化合物が化合物の1以上の原子に関して、同位体富化または標識されているものを含む。

【 0 0 8 3 】

ここでの式中の

【化7】

30

「」

の使用は、異なる基間の結合位置を示す。

【 0 0 8 4 】

例示的な式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、次のものを含む。

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - (2 - ピラゾール - 1 - イルエチル) - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)エチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

40

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - (1H - イミダゾール - 2 - イル)エチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [2 - (1H - テトラゾール - 5 - イル)エチル] - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - (1 - メチルテトラゾール - 5 - イル)エチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - (2 - メチルテトラゾール - 5 - イル)エチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン

50

ン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - (2 - エチルピラゾール - 3 - イル)エチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [1 - (2 - チエニル)エチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (オキサゾール - 2 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (オキサゾール - 4 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

10

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 - メチルピラゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (イソキサゾール - 3 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

20

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(1 - メチルピラゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(3 - メチルイミダゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

30

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (1 H - イミダゾール - 5 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

40

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - (1 H - ピラゾール - 5 - イルメチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - (2 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

;

50

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(4 - メチル - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(5 - メチル - 1H - トリアゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 - メチルトリアゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

10

5 - アミノ - 2 - [(2,5 - ジメチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 2 - [(1 - ベンジル - 3 - (3 - メトキシフェニル)ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

20

5 - アミノ - 2 - [(2,5 - ジメチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 8 - (2,6 - ジメチル - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2 - メトキシ - 6 - メチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

30

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - (オキサゾール - 2 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

40

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - (オキサゾール - 4 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 2 - [(3,5 - ジメチルイミダゾール - 4 - イル)メチル] - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

50

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピ

50

リミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジウテリオフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジウテリオフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

10

5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

tert - ブチル 3 - [5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 3 - オキソ - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 2 - イル]ピロリジン - 1 - カルボキシレート ;

20

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - ピロリジン - 3 - イル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

tert - ブチル 2 - [[5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 3 - オキソ - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 2 - イル]メチル]ピロリジン - 1 - カルボキシレート ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - (ピロリジン - 2 - イル)メチル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

30

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(1 - メチルピロリジン - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル]メチル - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル]メチル - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 S) - 1 - (2 - メトキシエチル)ピロリジン - 2 - イル]メチル - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

40

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 R) - 1 - (2 - メトキシエチル)ピロリジン - 2 - イル]メチル - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 2 - [(2 S) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル]メチル - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 2 - [(2 R) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル]メチル - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン

50

- 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 2 - [[(2 S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル]メチル] - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 2 - [[(2 R) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル]メチル] - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 2 - (2 - アミノ - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - エチル) - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [[(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [[(2 S) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [[(2 R, 4 S) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [[(2 R, 4 R) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [[(2 S, 4 S) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [[(2 S, 4 R) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [[(2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [[(2 R, 4 R) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [[(2 R, 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [[(2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - (2 - メトキシ - 6 - メチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [[(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - 2 - [[(2 S) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;
- 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - 2 - [[(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 -

10

20

30

40

50

c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジユウテリオフェニル) - 2 - [[(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [[(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - 2 - [[(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジユウテリオフェニル) - 2 - [[(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [[(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - 2 - [[(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジユウテリオフェニル) - 2 - [[(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [[(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - 2 - [[(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [2 - [2 - (2 - チエニル)ピロリジン - 1 - イル]エチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [2 - [[1 - (ピリジン - 3 - カルボニル)ピロリジン - 3 - イル]アミノ]エチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - [メチル(1 H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ]エチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 2 - [[1 - [[2 - (アミノメチル)フェニル]メチル]ピロリジン - 2 - イル]メチル] - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ; および

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - (1 - ピペリジル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン。

【0085】

式(I)の化合物は、アデノシン受容体アンタゴニスト、すなわちA1R、A2aR、A2bRおよびA3Rの1以上のアンタゴニストであり得る。用語「アデノシン受容体アンタゴニスト」は、化合物、例えば、アデノシン受容体に結合し、その活性に拮抗する式(I)の化合物をいう。

【0086】

ある場合、式(I)の化合物は選択的アデノシン受容体アンタゴニストである。用語「選

10

20

30

40

50

折的」は、アデノシン受容体アンタゴニストであるが、他の生物学的標的には実質的に不活性である、式(I)の化合物の性質をいう。ここで使用する用語「実質的に不活性」は、(i)アデノシン受容体に対する親和性と比較して、ある受容体に対する親和性が顕著に低い；(ii)ある受容体に対する実質的アゴニストまたはアンタゴニスト活性を示さない；または(i)および(ii)両方である、化合物をいう。

【0087】

用語「選択的アデノシン受容体アンタゴニスト」は、ある受容体に対する親和性より、少なくとも100倍大きい、少なくとも1,000倍大きいまたは少なくとも10,000倍大きい1以上のアデノシン受容体サブタイプに対する結合親和性を示す化合物をいう。換言すると、結合 K_i 値比(ある受容体：アデノシン受容体)は、少なくとも100、少なくとも1,000または少なくとも10,000であり得る。

10

【0088】

特に、選択的アデノシン受容体アンタゴニストは、CB-1およびCB-2と称されるカンナビノイド受容体などの他のGタンパク質共役受容体に対して実質的に不活性であり得る。

【0089】

式(I)の化合物は、A_{2a}Rに対して、例えば、100nM以下、10nM以下または1nM以下の結合親和性 K_i を有し得る。

【0090】

式(I)の化合物は、A_{2b}Rに対して、例えば、100nM以下、10nM以下または1nM以下の結合親和性 K_i を有し得る。

20

【0091】

式(I)の化合物は、CB-1に対して、例えば、1,000nM以上、10,000nM以上、13,000nM以上の結合親和性 K_i を有し得る。

【0092】

式(I)の化合物は、CB-1に対して選択的アデノシン受容体アンタゴニストであり得る。

【0093】

式(I)の化合物は、アデノシン受容体アンタゴニストとして活性であるが、CB-1に実質的に不活性であり得る。

30

【0094】

式(I)の化合物は、種々のアデノシン受容体サブタイプ間でも選択的であり得る。ある実施態様において、式(I)の化合物はA_{2a}R選択的；A_{2b}R選択的；またはデュアルA_{2a}R/A_{2b}R選択的である。

【0095】

A_{2a}R選択的化合物は、A₁R、A_{2b}RおよびA₃Rの各々に対するその結合親和性より少なくとも100倍強い、少なくとも1,000倍強いまたは少なくとも10,000倍強いA_{2a}Rに対する結合親和性を示す。

【0096】

A_{2b}R選択的化合物は、A₁R、A_{2a}RおよびA₃Rの各々に対するその結合親和性より少なくとも100倍強い、少なくとも1,000倍強いまたは少なくとも10,000倍強い。

40

【0097】

デュアルA_{2a}R/A_{2b}R選択的化合物は、A₁RおよびA₃Rの各々に対するその結合親和性より少なくとも100倍強い、少なくとも1,000倍強いまたは少なくとも10,000倍強いA_{2a}Rに対する結合親和性を示す。デュアルA_{2a}R/A_{2b}R選択的はまた、A₁RおよびA₃Rの各々に対するその結合親和性より少なくとも100倍強い、少なくとも1,000倍強いまたは少なくとも10,000倍強いA_{2b}Rに対する結合親和性を示す。さらに、デュアルA_{2a}R/A_{2b}R選択的化合物について、A_{2a}Rの結合親和性対A_{2b}Rの結合親和性の比は100未満である。

50

【 0 0 9 8 】

ある実施態様において、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体、希釈剤または添加物を含む、医薬組成物が提供される。

【 0 0 9 9 】

本発明の組成物は、経口使用(例えば錠剤、ロゼンジ、硬または軟カプセル、水性または油性懸濁液、エマルジョン、分散性粉末または顆粒、シロップまたはエリキシルとして)、局所使用(例えばクリーム、軟膏、ゲルまたは水性または油性溶液または懸濁液として)、吸入による投与(例えば微粉末または液体エアロゾルとして)、吹送法による投与(例えば微粉末として)または非経腸投与(例えば静脈内、皮下、筋肉内または筋肉内投薬用無菌水性または油性溶液としてまたは直腸投薬用坐薬として)に適する形態であり得る。

10

【 0 1 0 0 】

錠剤製剤に適する薬学的に許容される添加物は、例えば、不活性希釈剤、例えばラクトース、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウムまたは炭酸カルシウム；造粒および崩壊剤、例えばトウモロコシデンプンまたはアルギン酸；結合剤、例えばデンプン；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク；防腐剤、例えばp - ヒドロキシ安息香酸エチルまたはプロピル；および抗酸化剤、例えばアスコルビン酸を含む。錠剤製剤は、コーティングされていなくても、消化管内での崩壊と続く活性成分を修飾するためまたは安定性および/または見掛けを改善するためにコーティングされていてもよく、いずれの場合も、当分野で周知の慣用のコーティング剤および方法を使用する。

【 0 1 0 1 】

20

経口使用のための組成物は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセルまたは活性成分が水またはピーナツ油、液体パラフィンもしくはオリーブ油などの油と混合されている軟ゼラチンカプセルの形態であり得る。

【 0 1 0 2 】

式(I)の化合物は、アデノシン受容体により介在される疾患または状態の処置に有用である。ある実施態様において、アデノシン受容体により介在される疾患または状態の処置に使用するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。ある実施態様において、疾患または状態はA 2 a R；他の実施態様において、A 2 b R；さらに他の実施態様において、A 2 a RおよびA 2 b R両者により介在される。

30

【 0 1 0 3 】

アデノシン受容体により介在される疾患または状態の一部例は、肺がん、膵臓がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、乳がん、脳がん、胃がん、肝臓がん、腎臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、膀胱がん、神経膠がん、黒色腫または他の固形腫瘍などのがん；パーキンソン病およびハンチントン病などの運動障害；および注意欠損障害および注意欠損多動障害などの注意障害を含む。アデノシン受容体により介在される他の疾患および状態は知られる。

【 0 1 0 4 】

ある実施態様において、アデノシン受容体により介在される疾患または状態の処置に使用するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

40

【 0 1 0 5 】

ある実施態様において、がん(肺がん、膵臓がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、乳がん、脳がん、胃がん、肝臓がん、腎臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、膀胱がん、神経膠がん、黒色腫または他の固形腫瘍を含む)の処置に使用するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【 0 1 0 6 】

ある実施態様において、アデノシン受容体により介在される疾患または状態の処置に使用するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供され、ここで、化合物はCB - 1に対して選択的アデノシン受容体アンタゴニストである。

【 0 1 0 7 】

50

ある実施態様において、がん(肺がん、膵臓がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、乳がん、脳がん、胃がん、肝臓がん、腎臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、膀胱がん、神経膠がん、黒色腫または他の固形腫瘍を含む)の処置に使用するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供され、ここで、化合物は、C B - 1 に対して選択的アデノシン受容体アンタゴニストである。

【0108】

ある実施態様において、アデノシン受容体により介在される疾患または状態を処置するための方法であって、そのような処置を必要とする対象に、有効量のアデノシン受容体により介在される疾患または状態を投与することを含む、方法が提供される。

【0109】

ある実施態様において、がん(肺がん、膵臓がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、乳がん、脳がん、胃がん、肝臓がん、腎臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、膀胱がん、神経膠がん、黒色腫または他の固形腫瘍を含む)を処置するための方法であって、そのような処置を必要とする対象に、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。

【0110】

ある実施態様において、アデノシン受容体により介在される疾患または状態を処置する方法であって、そのような処置を必要とする対象に有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、ここで、化合物は、C B - 1 に対して選択的アデノシン受容体アンタゴニストである、方法が提供される。

【0111】

ある実施態様において、がん(肺がん、膵臓がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、乳がん、脳がん、胃がん、肝臓がん、腎臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、膀胱がん、神経膠がん、黒色腫または他の固形腫瘍を含む)を処置する方法であって、そのような処置を必要とする対象に有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、ここで、化合物は、C B - 1 に対して選択的アデノシン受容体アンタゴニストである、方法が提供される。

【0112】

ある実施態様において、アデノシン受容体により介在される疾患または状態の処置において使用するための医薬の製造において使用するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0113】

ある実施態様において、がん(肺がん、膵臓がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、乳がん、脳がん、胃がん、肝臓がん、腎臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、膀胱がん、神経膠がん、黒色腫または他の固形腫瘍を含む)の処置において使用するための医薬の製造において使用するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0114】

ある実施態様において、アデノシン受容体により介在される疾患または状態の処置において使用するための医薬の製造において使用するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、ここで、化合物は、C B - 1 に対して選択的アデノシン受容体アンタゴニストであるものが提供される。

【0115】

ある実施態様において、がん(肺がん、膵臓がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、乳がん、脳がん、胃がん、肝臓がん、腎臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、膀胱がん、神経膠がん、黒色腫または他の固形腫瘍を含む)の処置において使用するための医薬の製造において使用するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、ここで、化合物は、C B - 1 に対して選択的アデノシン受容体アンタゴニストであるものが提供される。

【0116】

10

20

30

40

50

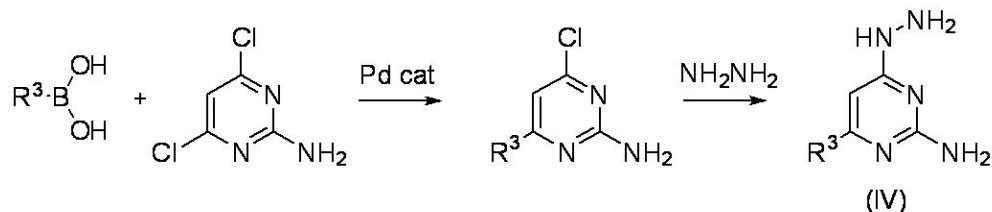
式(I)の化合物は、次の一般的スキームに従い、製造され得る。

【0117】

スキーム1aおよび1bは、式(IV)の中間体6-置換-4-ヒドラジノ-2-アミノピリミジン化合物の製造を記載する。

【化8】

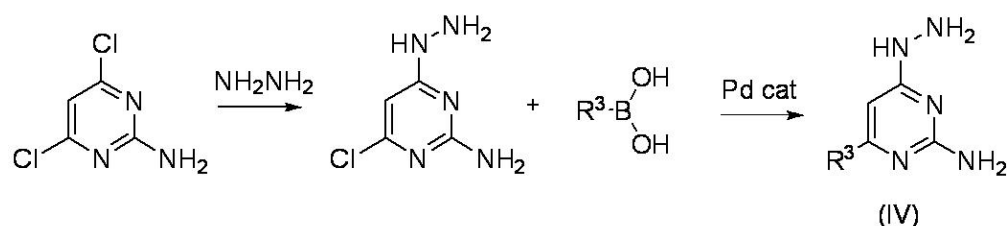
スキーム1a



10

【化9】

スキーム1b



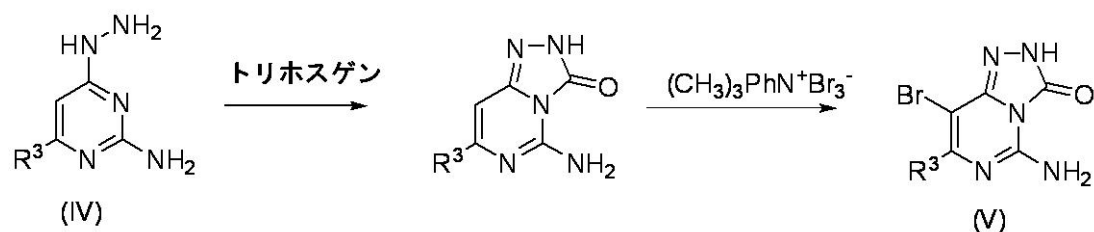
20

【0118】

スキーム2は、式(IV)の化合物の、式(V)の中間体7-置換-5-アミノ-8-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン化合物への変換を記載する。簡潔には、式(IV)の化合物をトリホスゲンで処理してトリアゾロン環を閉環させ、続いて $(CH_3)_3PhN^+Br_3^-$ で臭素化する。

【化10】

スキーム2



30

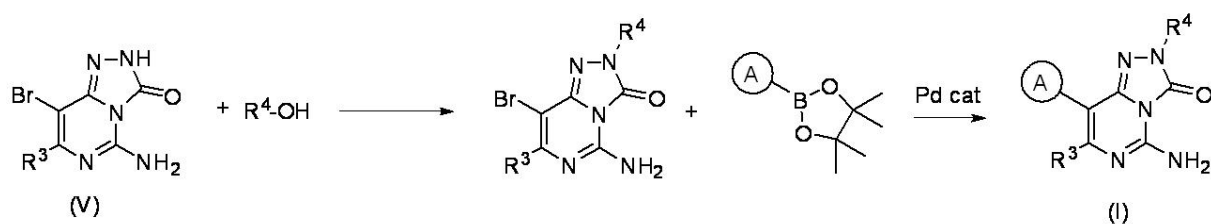
【0119】

スキーム3aは、式(V)の化合物の、式(I)の化合物への変換を記載する。R⁴を用いる式(V)の化合物のアルキル化は、多様な方法、例えば、光延反応；アルコールメシル化、続いてアルキル化反応；アルコールトシル化、続いてアルキル化反応；またはアルコール塩素化、続いてアルキル化反応を使用して、実施され得る。

40

【化 1 1】

スキーム 3 a



【 0 1 2 0】

あるいは、 R^4 -Brなどの化合物を使用して、式(V)の化合物を直接アルキル化し得る。

【 0 1 2 1】

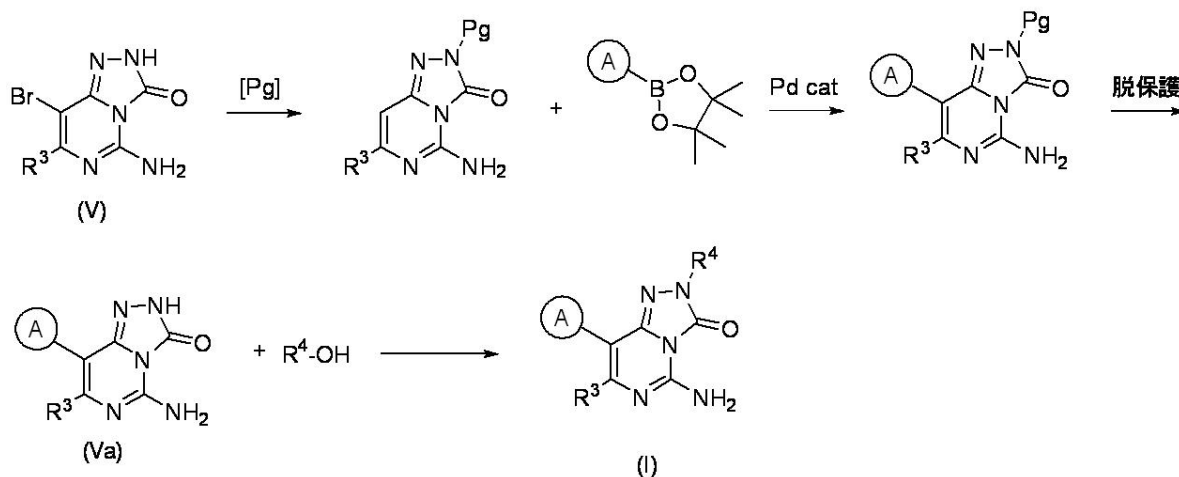
場合により、 R^4 を、式(V)の化合物のアルキル化後、さらに修飾し得る。

【 0 1 2 2】

スキーム 3 bは、式(V)の化合物の式(I)の化合物への変換の別経路を記載する。スキーム 3 bにおいて、[Pg]は、Pgとして示す保護基の導入に適する試薬を表す。 R^4 を用いる式(V a)の化合物のアルキル化は、多様な方法、例えば、光延反応；アルコールメシル化、続いてアルキル化反応；アルコールトシル化、続いてアルキル化反応；アルコール塩素化、続いてアルキル化反応を使用して、実施され得る。

【化 1 2】

スキーム 3 b



【 0 1 2 3】

あるいは、 R^4 -Brなどの化合物を使用して、式(V a)の化合物を直接アルキル化し得る。

【 0 1 2 4】

場合により、 R^4 を、式(V)の化合物のアルキル化後、さらに修飾し得る。

【 0 1 2 5】

場合により、式(I)の化合物を、さらに修飾して、例えば、異なる式(I)の化合物を形成し得る。

【実施例】

【 0 1 2 6】

一般的技術

L C M S 方法 A

装置：Agilent Technologies 1200 Series, Agilent LC/MSD SL、カラム：Waters

10

20

30

40

50

XBridge C8 3.5 μm 、4.6 $\times$ 50 mm。勾配[時間(分)/溶媒 B (%)] : 0.0 / 5, 8.0 / 100, 8.1 / 100, 8.5 / 5, 10.0 / 5。(溶媒 A = 1000 mL の Milli-Q 水中 1 mL の TFA ; 溶媒 B = 1000 mL の MeCN 中 1 mL の TFA) ; 注入体積 1 μL (変わり得る) ; UV 検出 220 ~ 400 nm ; カラム温度 25 ; 2.0 mL / 分。

UV 不活性化化合物については、ELSD 検出器 (Polymer Laboratories PL-ELS 2100 ICE) を上記装置に接続する。

【0127】

LCMS 方法 B

装置 : Agilent Technologies 1200 Series, Agilent LC/MSD SL、カラム : Atlantis dC18 5 μm 、4.6 $\times$ mm。勾配[時間(分)/溶媒 B (%)] : 0.0 / 10、2.5 / 95、4.5 / 95、4.6 / 10、6.0 / 10。(溶媒 A = 1000 mL の Milli-Q 水中 1 mL の TFA ; 溶媒 B = 1000 mL の MeCN 中 1 mL の TFA) ; 注入体積 1 μL (変わり得る) ; UV 検出 210 ~ 400 nm ; カラム温度 25 ; 1.5 mL / 分。

10

【0128】

LCMS 方法 C

装置 : Agilent Technologies 1200 Series, Agilent 6130 四重極 LC/MS、カラム : Zorbax C18 5 μm 、4.6 $\times$ 50 mm。勾配[時間(分)/溶媒 B (%)] : 0.0 / 10、2.5 / 95、4.5 / 95、4.6 / 10、6.0 / 10。(溶媒 A = 1000 mL の Milli-Q 水中 1 mL のギ酸 ; 溶媒 B = MeCN) ; 注入体積 1 μL (変わり得る) ; UV 検出 210 ~ 400 nm ; カラム温度 25 ; 1.5 mL / 分。

20

【0129】

LCMS 方法 D

装置 : Agilent Technologies 1200 Series, Agilent 6130 四重極 LC/MS、カラム : Zorbax C18 5 μm 、4.6 $\times$ 50 mm。勾配[時間(分)/溶媒 B (%)] : 0.0 / 10、4.0 / 95、5.0 / 95、5.5 / 10、7.0 / 10。(溶媒 A = 770.08 mg の酢酸アンモニウム の 1000 mL の Milli-Q 水溶液 ; 溶媒 B = MeCN) ; 注入体積 1 μL (変わり得る) ; UV 検出 210 ~ 400 nm ; カラム温度 25 ; 1.2 mL / 分。

【0130】

LCMS 方法 E

装置 : Agilent Technologies 1200 Series, Agilent 6130 四重極 LC/MS、カラム : XBridge C8 3.5 μm 、4.6 $\times$ 50 mm。勾配[時間(分)/溶媒 B (%)] : 0.0 / 5、8.0 / 100、8.1 / 100、8.5 / 5、10.0 / 5。(溶媒 A = 790.06 mg の重炭酸アンモニウム を 1000 mL の Milli-Q 水に添加 ; 溶媒 B = MeCN) ; 注入体積 1 μL (変わり得る) ; UV 検出 210 ~ 400 nm ; カラム温度 25 ; 1.0 mL / 分。

30

【0131】

LCMS 方法 F

装置 : Agilent 1100 Series LC/MSD。カラム : Zorbax SB-C18 1.8 μm 4.6 $\times$ 15 mm。勾配[時間(分)/溶媒 A (%)] : 0.0 / 100 ; 0.01 / 100 ; 1.5 / 0 ; 1.8 / 0 ; 1.81 / 100。(溶媒 A = H₂O ; 溶媒 B = MeCN、いずれも 0.1 % ギ酸で修飾)。注入体積 1 μL (変わり得る)。UV 検出 215 nm。カラム温度 60 。

40

【0132】

LCMS 方法 G

装置 : Waters Acquity UPLC と Waters ELSD および Waters SQD マススペクトロメーター、カラム : Waters Acquity HSS T3 1.8 μm 、2.1 $\times$ 30 mm。勾配[時間(分)/溶媒 B (%)] : 0.0 / 2、1.5 / 98、1.9 / 98、1.95 / 2、2.0 / 2。(溶媒 A = 1000 mL の HPLC グレード 水中 1 mL のギ酸 ; 溶媒 B = 1000 mL の MeCN 中 1 mL のギ酸) ; 注入体積 1 μL ; UV 検出 210 ~ 400 nm ; カラム温度 25 ; 1 mL / 分。

【0133】

分取 HPLC 方法 A

装置 : Agilent Technologies 1260 Infinity II Series LC。溶媒 : A - H₂O 中 0.1

50

% T F A、B - M e O H、カラム : YMC Actus Triart C18(3 0 mm × 2 5 0 mm) 5 μm。勾配[時間(分) / 溶媒 B (%)]: 0.0 / 1 0、2 0 / 9 5、2 3 / 9 5、2 4 / 1 0、2 6 / 1 0。

【 0 1 3 4 】

分取 H P L C 方法 B

装置 : Agilent Technologies 1260 Infinity II Series LC。溶媒 : A - H₂O 中 0.1 % H C O O H、B - M e C N、カラム : YMC Actus Triart C8(2 0 mm × 2 5 0 mm) 5 μm。勾配[時間(分) / 溶媒 B (%)]: 0.0 / 1 0、2 0 / 9 5、2 3 / 9 5、2 4 / 1 0、2 6 / 1 0。

【 0 1 3 5 】

分取 H P L C 方法 C

装置 : Agilent Technologies 1260 Infinity II Series LC。溶媒 : A - 1 0 mM N H₄ H C O₃ の H₂O 溶液、B - M e O H または M e C N、カラム : XBridge C8(1 9 mm × 1 5 0 mm)、5 μm または YMC Actus Triart C18(3 0 mm × 2 5 0 mm) 5 μm。勾配[時間(分) / 溶媒 B (%)]: 0.0 / 1 0、1 5 / 9 5、1 8 / 9 5、1 9 / 1 0、2 1 / 1 0。

【 0 1 3 6 】

分取 H P L C 方法 D

装置 : Agilent Technologies 1260 Infinity II Series LC。移動相 : ヘキサン B : I P A (6 0 : 4 0)、カラム : Y M C シリカ(1 9 × 1 5 0)mm、5 μm、流速 : 1 5 mL / 分。注 : 勾配は、サンプル分離および極性に基づき、サンプル毎に変わり得る。

【 0 1 3 7 】

分取 H P L C 方法 E

装置 : Agilent Technologies 1260 Infinity II Series LC。溶媒 : A - H₂O、B - M e O H または M e C N。カラム : Waters Sunfire C18 OBD Prep カラム、1 0 0 μm、1 9 mm × 1 0 0 mm。勾配[時間(分) / 溶媒 B (%)]: 0.0 / 1 0、2 0 / 9 5、2 3 / 9 5、2 4 / 1 0、2 6 / 1 0。

【 0 1 3 8 】

S F C 方法 A

装置 : Thar Multigram III Preparative SFC。溶媒 : A - C O₂、B - 2 mL の 1 0 0 0 mL の M e O H 中 N H₄ O H、カラム : Chiralpak IB 5 μm、2 1 × 2 5 0 mm。定組成 1 5 % ; 排気圧力 1 0 0 パール ; U V 検出 2 2 0 nm ; カラム温度 3 5 ; 7 0.0 mL / 分。

【 0 1 3 9 】

中間体の合成経路

式(I)の化合物の合成に使用した中間体の製造に使用した合成経路 1 ~ 8 を、下に記載する。合成経路 1 ~ 8 の詳細は、下の表 1 に詳述するとおり、他の中間体の合成に使用する技術の例である。

【 0 1 4 0 】

合成経路 1 : 中間体 1 の製造方法

中間体 1 : 5 - アミノ - 8 - ブロモ - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 (2 H) - オン

10

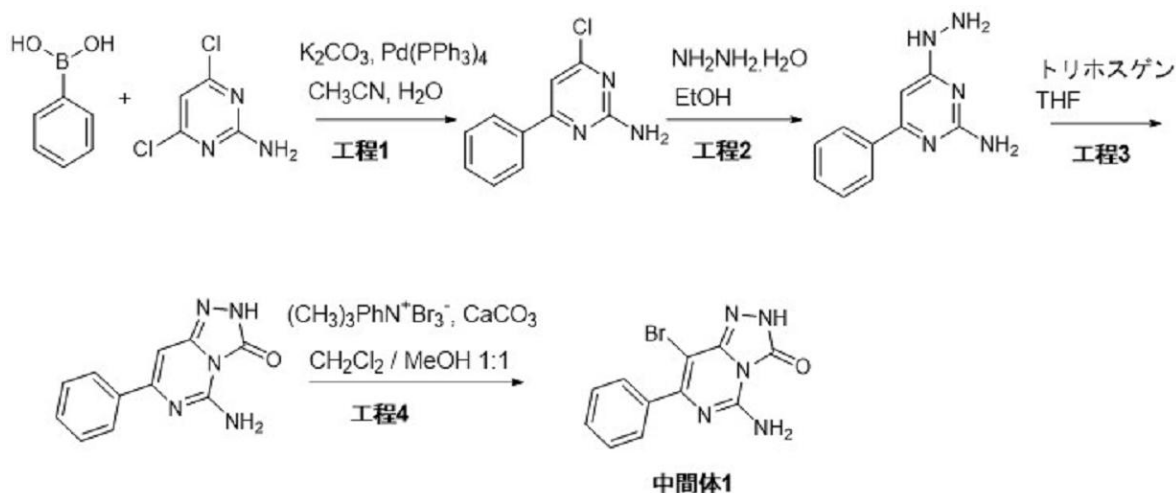
20

30

40

50

【化 1 3】



10

工程 1：この反応を、 2×250 g バッチとして実施した。脱気したフェニルボロン酸(250 g、2.05 mol)、4,6 - ジクロロ - 2 - アミノピリミジン(672 g、4.10 mol)および K_2CO_3 (848 g、6.15 mol)の CH_3CN (15 L)および H_2O (2 L)懸濁液に、室温で $Pd(PPh_3)_4$ (118 g、0.10 mol)を加え、得られた反応混合物を90で6時間加熱した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残留物を H_2O (4 L)およびDCM(10 L)と激しく攪拌し、不溶固体をブフナー漏斗で濾別し、DCM(3 L)で濯いだ。濾液を分液漏斗に入れ有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーで、230 ~ 400 シリカメッシュを使用して精製し、0 ~ 15 % EtOAc の石油エーテル溶液で溶出して、4 - クロロ - 6 - フェニルピリミジン - 2 - アミン(350 g、41 %)を灰白色固体として得た。

20

LCMS(方法A): m/z 206 ($M+H$)⁺ (ES^+), 2.53分, UV活性

1H NMR: (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.05 - 8.03 (m, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 3H), 7.21 (s, 1H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった

【0141】

工程 2：攪拌中の4 - クロロ - 6 - フェニルピリミジン - 2 - アミン(350 g、1.70 mol)のEtOH(4.0 L)懸濁液に、ヒドラジン水和物(255 g、5.1 mol)を加え、混合物を90で15時間加熱した。反応物を減圧下濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテル(1 L)および10 %重炭酸ナトリウム溶液(1 L)で摩砕した。得られた固体をブフナー漏斗で濾過して集め、ジエチルエーテル(200 mL)で濯ぎ、減圧下乾燥させて、4 - ヒドラジニル - 6 - フェニルピリミジン - 2 - アミン(250 g、73 %)を灰白色固体として得た。

30

LCMS(方法C): m/z 202 ($M+H$)⁺ (ES^+), 0.69分, UV活性

1H NMR: (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.94 - 7.91 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.25 (s, 2H)

【0142】

40

工程 3：4 - ヒドラジニル - 6 - フェニルピリミジン - 2 - アミン(250 g、1.24 mol)の乾燥THF(3.0 L)溶液に、 N_2 下、-30に冷却し、トリホスゲン(735 g、2.48 mol)を少しずつ加え、混合物を、同温度で45分間攪拌した。反応物を、激しく攪拌しながら氷冷水(10 L)で注意深く急冷した。発泡が止んだら、反応物を減圧下濃縮した。得られた固体をブフナー漏斗での濾過により集め、水(1 L)で濯ぎ、減圧下乾燥させて、5 - アミノ - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2H) - オン(200 g、70 %)を黄色固体として得た。

LCMS(方法C): m/z 228 ($M+H$)⁺ (ES^+), 1.64分, UV活性

1H NMR: (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 12.46 (s, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 6.93 (s, 1H)

50

【 0 1 4 3 】

工程 4 : 懸濁液の D C M / M e O H 1 : 1 (2 L) 5 - アミノ - 7 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 3 (2 H) - オン (2 0 0 g 、 0 . 8 8 m o l) に、 N_2 雰囲気下、 $C a C O_3$ (8 8 g 、 0 . 8 8 m o l) 、続いて $(C H_3)_3 P h N^+ B r_3^-$ (3 3 1 g 、 0 . 8 8 m o l) を加え、混合物を、室温で 1 時間撹拌した。反応混合物をブフナー漏斗で濾過し、少量の M e O H / D C M (1 : 1) で濯ぎ、減圧下乾燥させて、中間体 1、5 - アミノ - 8 - プロモ - 7 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 3 (2 H) - オン (1 6 0 g 、 5 9 %) を明褐色固体として得た。

LCMS(方法C): m/z 306 ($M+H$)⁺ (ES^+), 1.78分, UV活性

1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.57 (s, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 3H). 交換可能- NH_2 プロトンは観察されなかった

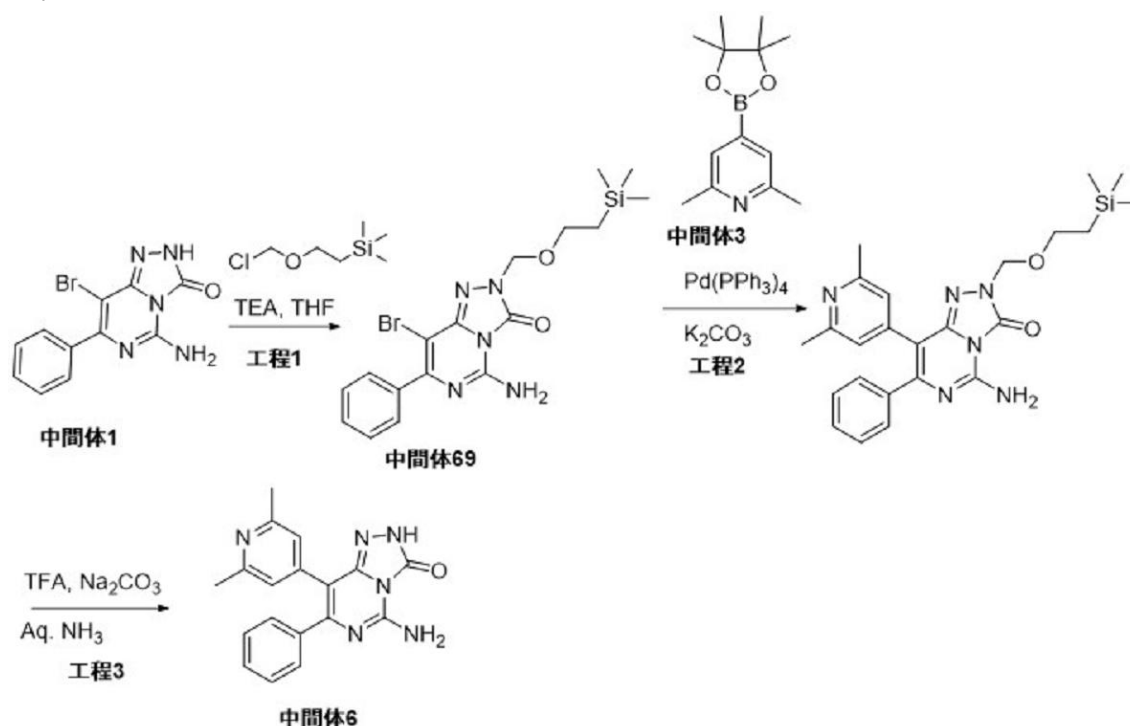
10

【 0 1 4 4 】

合成経路 2 : 中間体 6 の製造方法

中間体 6 : 5 - アミノ - 8 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 3 (2 H) - オン

【 化 1 4 】



20

30

工程 1 : 5 - アミノ - 8 - プロモ - 7 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 3 (2 H) - オン (1 6 . 2 g 、 5 3 m m o l) の T H F (2 0 0 m L) 懸濁液に、0 で、T E A (1 9 m L 、 1 3 6 . 3 m m o l) を加え、続いて (2 - (クロロメトキシ) エチル) トリメチルシラン (1 1 . 3 g 、 6 7 . 8 m m o l) を滴下した。反応物を 0 で 1 時間撹拌し、次いで E t O A c (2 5 0 m L) および水 (2 0 0 m L) に分配した。有機層を分離し、無水 $N a_2 S O_4$ で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を、Biotage-Isoleraにより、1 0 0 g シリカ s n a p を使用し、勾配 0 ~ 3 0 % E t O A c のヘキサン溶液で溶出して精製して、中間体 6 9、5 - アミノ - 8 - プロモ - 7 - フェニル - 2 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 3 (2 H) - オン (1 2 g 、 5 2 %) を灰白色固体として得た。

40

LCMS(方法B): m/z 436 ($M+H$)⁺ (ES^+), 3.25分, UV活性

1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.56 (s, 2H), 7.62 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 5.18 (s, 2H), 3.66 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 0.91 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 0.04 (s, 9H)

50

【 0 1 4 5 】

工程 2 : 脱気した 5 - アミノ - 8 - ブロモ - 7 - フェニル - 2 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2H) - オン(11 g、25 mmol)、2,6 - ジメチル - 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(6.5 g、28 mmol)および K_2CO_3 (8.6 g、62.5 mmol)の 1,4 - ジオキサソ(150 mL)および水(30 mL)懸濁液に、室温で $Pd(PPh_3)_4$ (1.44 g、1.25 mmol)を加え、反応混合物を 120 で 5 時間加熱した。反応混合物を EtOAc(300 mL)および水(200 mL)に分配した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を、Biotage-Isoleraにより、100 g シリカsnapを使用し、勾配 0 ~ 80 % EtOAc のヘキサン溶液で溶出して精製して、5 - アミノ - 8 - ((2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - フェニル - 2 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2H) - オン(7.5 g、64 %)を黄色固体として得た。

10

LCMS(方法B): m/z 462 ($M+H$)⁺ (ES^+), 2.55分, UV活性

1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.30 - 7.26 (m, 5H), 6.82 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.63 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 0.88 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 0.06 (s, 9H).

交換可能- NH_2 プロトンは観察されなかった

【 0 1 4 6 】

工程 3 : 5 - アミノ - 8 - ((2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - フェニル - 2 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2H) - オン(7 g、15 mmol)を TFA(40 mL)に溶解し、室温で 30 分間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、高真空下乾燥させた。得られた残留物を EtOH(30 mL)に溶解し、水性 NH_4OH (50 mL)を注意深く加え、反応混合物を 60 で 2 時間加熱した。固体をブフナー漏斗での濾過により集め、水(10 mL)および EtOH(10 mL)で洗浄し、減圧下乾燥させて、中間体 6、5 - アミノ - 8 - ((2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2H) - オン(4.5 g、89 %)を黄色固体として得た。

20

LCMS(方法A): m/z 333 ($M+H$)⁺ (ES^+), 1.98分, UV活性

1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.25 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 5H), 6.82 (s, 2H), 2.29 (s, 6H)

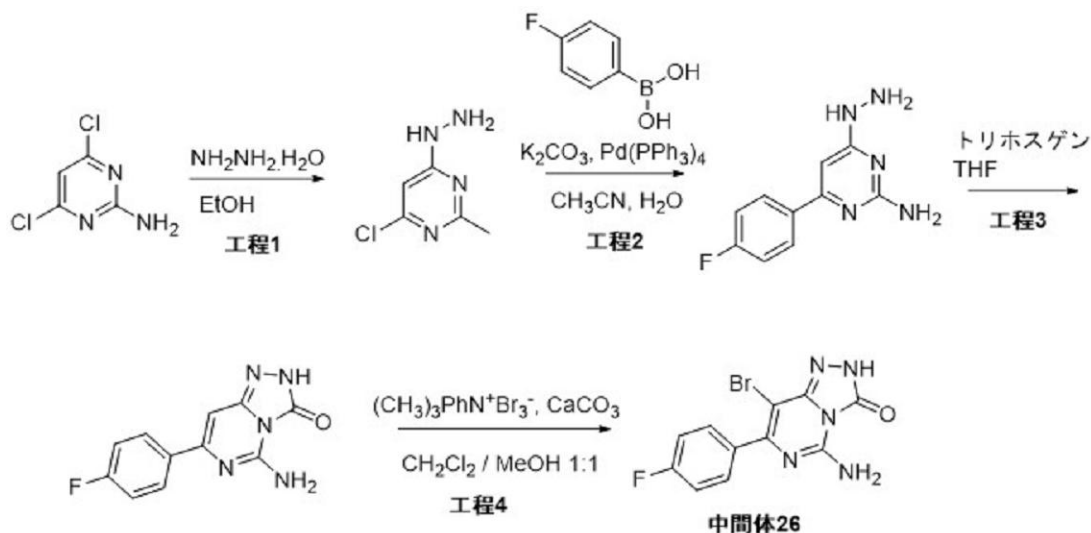
30

【 0 1 4 7 】

合成経路 3 : 中間体 26 の製造方法

中間体 26 : 5 - アミノ - 8 - ブロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2H) - オン

【 化 1 5 】



40

50

工程 1 : 攪拌中の 4, 6 - ジクロロピリミジン - 2 - アミン (400 g、2.43 mol) の EtOH (5 L) 懸濁液に、ヒドラジン水和物 (365 g、7.31 mol) を加え、混合物を 90 で 15 時間加熱した。反応物を減圧下濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテル (1 L) および 10 % 重炭酸ナトリウム溶液 (1 L) で摩砕した。得られた固体をブフナー漏斗で濾過して集め、ジエチルエーテル (200 mL) で濯ぎ、減圧下乾燥させて、4 - クロロ - 6 - ヒドラジニルピリミジン - 2 - アミン (300 g、77 %) を灰白色固体として得た。

LCMS(方法C): m/z 160 (M+H)⁺ (ES⁺), 0.37 分, UV 活性

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.10 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.26 (s, 2H)

【0148】

工程 2 : 脱気した 4 - クロロ - 6 - ヒドラジニルピリミジン - 2 - アミン (300 g、1.87 mol)、4 - フルオロフェニルボロン酸 (313 g、2.24 mol) および K₂CO₃ (774 g、5.61 mol) の 1, 4 - ジオキサン (6 L) および H₂O (1 L) 懸濁液に、室温で Pd(PPh₃)₄ (107 g、0.093 mol) を加え、得られた反応混合物を 110 で 15 時間加熱した。反応混合物を減圧下濃縮して、1, 4 - ジオキサンを除去した。得られた残留物を H₂O (4 L) と激しく攪拌して、固体を得て、それをブフナー漏斗で濾過し、MeOH (1 L) で濯いだ。固体を減圧下乾燥させて、4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドラジニルピリミジン - 2 - アミン (200 g、49 %) を緑色固体として得た。

LCMS(方法C): m/z 220 (M+H)⁺ (ES⁺), 0.76 分, UV 活性

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.854 (s, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.24 (s, 2H)

【0149】

工程 3 : 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドラジニルピリミジン - 2 - アミン (200 g、0.91 mol) の乾燥 THF (3.0 L) 溶液に、N₂ 下、-30 に冷却し、トリホスゲン (538 g、1.82 mol) を少しずつ加え、混合物を、同温度で 1 時間攪拌した。反応物を、激しく攪拌しながら氷冷水 (10 L) で注意深く急冷した。発泡が止んだら、反応物を減圧下濃縮した。得られた固体をブフナー漏斗での濾過により集め、水 (1 L) で濯ぎ、減圧下乾燥させて、5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 3 (2H) - オン (150 g、67 %) を黄色固体として得た。

LCMS(方法C): m/z 246 (M+H)⁺ (ES⁺), 1.77 分, UV 活性

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.43 (s, 1H), 8.19 - 8.01 (m, 2H), 7.95 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.27 (m, 2H), 6.92 (s, 1H)

【0150】

工程 4 : この反応を 2 × 75 g バッチで実施した。5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 3 (2H) - オン (150 g、0.66 mol) の DCM / MeOH 1 : 1 (2 L) 懸濁液に、N₂ 雰囲気下、CaCO₃ (66 g、0.66 mol)、続いて (CH₃)₃PhN⁺Br₃⁻ (250 g、0.66 mol) を加え、混合物を、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をブフナー漏斗で濾過し、少量の MeOH / DCM (1 : 1) で濯ぎ、減圧下乾燥させて、中間体 26、5 - アミノ - 8 - ブロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 3 (2H) - オン (120 g、60 %) を明褐色固体として得た。

LCMS(方法C): m/z 323 (M+H)⁺ (ES⁺), 1.87 分, UV 活性

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.58 (s, 1H), 8.19 - 8.01 (m, 2H), 7.70 - 7.67 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 2H)

【0151】

合成経路 4 : トシル化および置換反応を介するアルキル化トリアゾロピリミジノンの代表的製造法

中間体 27 : 5 - アミノ - 8 - ブロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 3 (2H) - オン

10

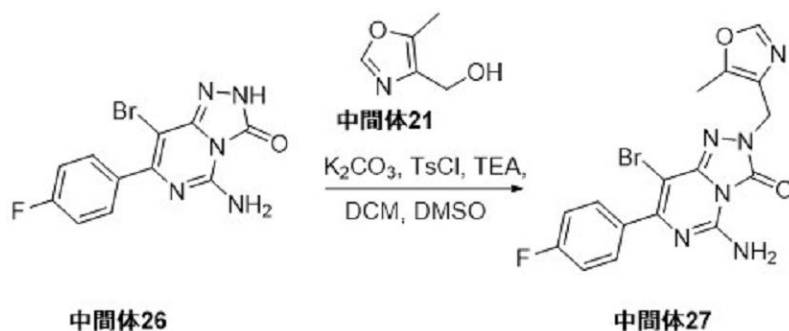
20

30

40

50

【化 1 6】



10

塩化トシル(2.67 g、14.0 mmol)、TEA(5.42 mL、37.62 mmol)およびDMAP(0.197 g、1.617 mmol)のDCM(15 mL)溶液に、0 で、(5-メチルオキサゾール-4-イル)メタノール(1.46 g、12.9 mmol)を加え、得られた反応混合物を、室温で30分間撹拌した。反応混合物をDCM(20 mL)および水(20 mL)に分配した。有機層を分離し、減圧下濃縮して、トシル化中間体を得た。トシル化中間体をDMSO(30 mL)に溶解し、5-アミノ-8-ブロモ-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3(2H)-オン(3.5 g、10.82 mmol)および K_2CO_3 (4.47 g、32.3 mmol)を加え、反応混合物を80 で2時間加熱した。反応混合物をEtOAc(30 mL)および水(30 mL)に分配した。有機層を分離し、減圧下濃縮した。粗製生成物を、Biotage-Isoleraにより、25 g シリカsnapを使用し、0~100% EtOAcの石油エーテル溶液勾配で溶出して精製して、中間体27、5-アミノ-8-ブロモ-7-(4-フルオロフェニル)-2-((5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3(2H)-オンを灰白色固体として得た。

20

LCMS(方法C): m/z 419 ($M+H$)⁺ (ES^+), 2.20分, UV活性

1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.19 (s, 1H), 7.79-7.61 (m, $J=7.6$, 2H), 7.38-7.28 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.77 (s, 3H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった

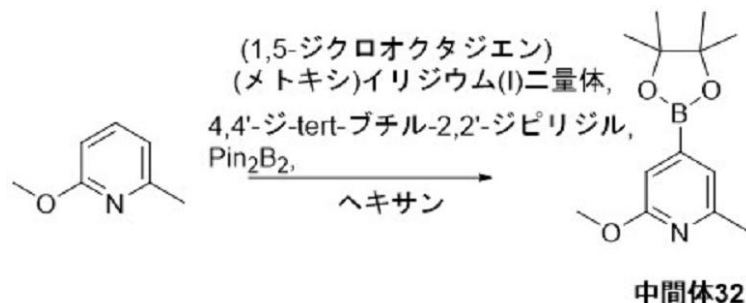
【0152】

合成経路5: ピリジルボロン酸エステルの代表的製造法

30

中間体32: 2-メトキシ-6-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

【化 1 7】



40

脱気した(1,5-シクロオクタジエン)(メトキシ)イリジウム(II)二量体(108 mg、0.16 mmol)、4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ジピリジル(54 mg、0.20 mmol)の乾燥ヘキサン溶液に、ビス-ピナコラトジボラン(1.2 g、4.87 mmol)を加え、60 で10分間加熱した。2-メトキシ-6-メチルピリジン(500 mg、0.405 mmol)を反応混合物に加え、60 で14時間加熱した。反応物を減圧下濃縮して、粗製中間体32、2-メトキシ-6-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(800 mg)を褐色ガム状物として得て、それをさらに精製することなく次工程で使用した。

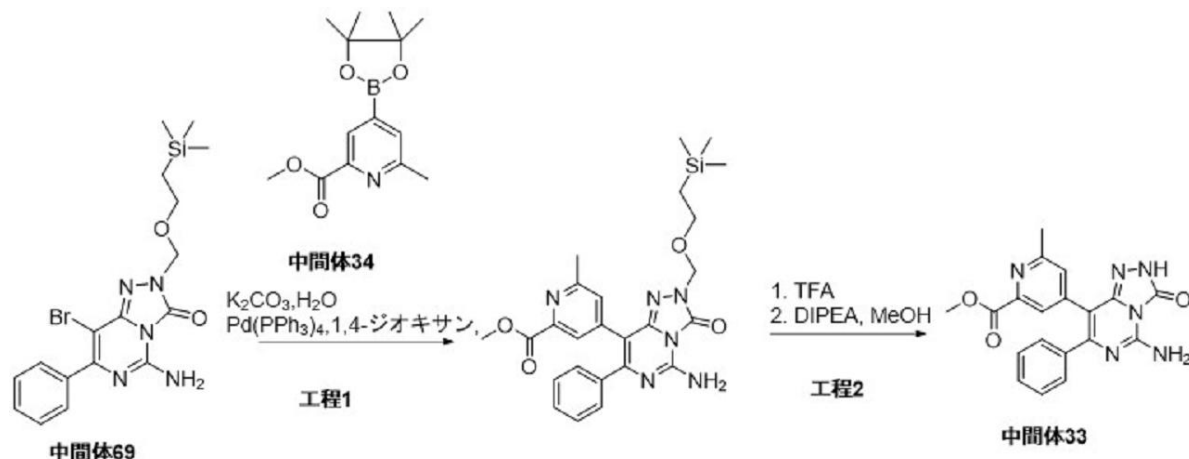
50

【 0 1 5 3 】

合成経路 6 : S E M保護を利用する鈴木カップリングを介するトリアゾロピリミジンアナログの代表的製造法

中間体 3 3 : メチル 4 - (5 - アミノ - 3 - オキソ - 7 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 6 - メチルピコリナート

【 化 1 8 】



工程 1 : 合成経路 a (下記参照)、工程 2 に準ずる方法で、中間体 3 4 を使用して製造して、メチル 4 - (5 - アミノ - 3 - オキソ - 7 - フェニル - 2 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 6 - メチルピコリナート (6 g 、 6 4 %) を黄色固体として得た。

LCMS(方法A): m/z 507 ($M+H$)⁺ (ES^+), 2.46分, UV活性

¹H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.67 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 6H), 5.14 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 0.89 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 0.01 (s, 9H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった

【 0 1 5 4 】

工程 2 : メチル 4 - (5 - アミノ - 3 - オキソ - 7 - フェニル - 2 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 6 - メチルピコリナート (1 g 、 1.9 mmol) の T F A (1 5 mL) 溶液を、室温で 3 0 分間撹拌した。T L C によりモニターして反応の完了後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残留物を M e O H (2 0 mL) に溶解し、D I P E A (1.7 mL 、 9.8 mmol) を加え、得られた反応混合物を 6 0 ° で 4 時間加熱した。沈殿を濾過により集め、M e O H (2 × 2 mL) で洗浄し、減圧下乾燥させて、中間体 3 3 、メチル 4 - (5 - アミノ - 3 - オキソ - 7 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 6 - メチルピコリナート (0.55 g 、 6 7 %) を黄色固体として得た。

LCMS(方法A): m/z 377 ($M+H$)⁺ (ES^+), 1.65分, UV活性

¹H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.46 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 6H), 3.85 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). 交換可能-NH₂プロトンの 1 つは観察されなかった

【 0 1 5 5 】

合成経路 7 : アミンのアルキル化の代表的な方法

中間体 5 5 : (S) - (1 - (2 - メトキシエチル) ピロリジン - 2 - イル) メタノール

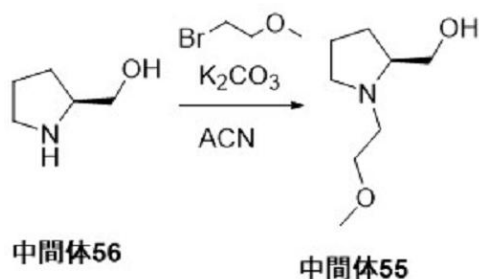
10

20

30

40

【化 19】



10

(S) - ピロリジン - 2 - イルメタノール(400 mg、3.96 mmol)および K_2CO_3 (1.09 g、7.92 mmol)のMeCN(20 mL)懸濁液に、室温で、1 - ブロモ - 2 - メトキシエタン(0.66 g、4.75 mmol)を加え、懸濁液を80℃で15時間加熱した。反応混合物をEtOAc(50 mL)および H_2O (50 mL)に分配した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、中間体55、(S) - (1 - (2 - メトキシエチル)ピロリジン - 2 - イル)メタノール(400 mg、63%)を黄色ガム状物として得た。

1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.33 (s, 1H), 3.41 - 3.37 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.20 - 3.19 (m, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.43 - 2.42 (m, 2H), 2.19 - 2.16 (m, 1H), 1.77 - 1.74 (m, 1H), 1.62 - 1.51 (m, 3H)

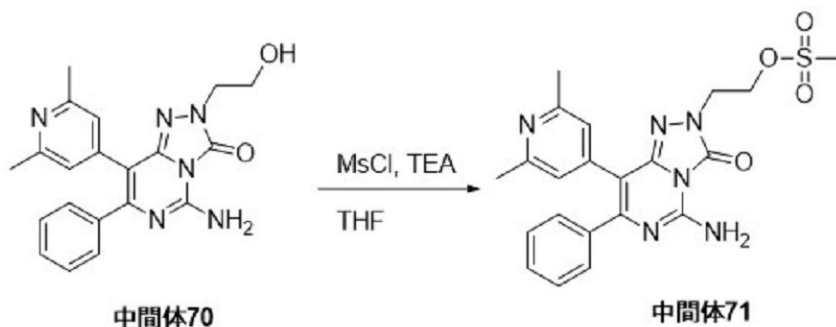
【0156】

20

合成経路8：中間体71の製造方法

中間体71、2 - (5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 2(3H) - イル)エチルメタンスルホネート

【化20】



30

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2H) - オン(4 g、0.01 mol)およびTEA(4 mL、0.03 mol)のTHF(60 mL)懸濁液に、0℃で、塩化メタンスルホン(1 mL、0.012 mol)を10分間かけて滴下した。TLCによる反応の完了後、反応混合物をEtOAc(50 mL)および塩水溶液(50 mL)に分配した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物をn - ヘキサン(2 × 20 mL)で摩砕し、傾捨し、高真空下乾燥させて、中間体71、2 - (5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 2(3H) - イル)エチルメタンスルホネート(3.4 g、70%)を黄色固体として得た。

40

LCMS(方法B): m/z 349 ($M+H$)⁺ (ES⁺), 2.14分, UV活性

1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.62 - 7.60 (m, 2H), 7.46 - 7.44 (m, 3H), 4.83 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.95-3.81 (m, 5.6 Hz, 2H), 3.72 - 3.68 (m, 2H). 交換可能- NH_2 プロトンは観察されず

【0157】

50

下記実施例の製造に使用した中間体を表 1 に挙げる。化合物を、示す合成経路の方法により製造した(「Rte.」)。経路番号またはデータが示されていない場合は、市販品を使用した。LCMS および ^1H NMR データを、精製品について示す(または精製を実施しないとき、「粗製で使用」として示す)。ある場合、他の中間体の製造に使用した中間体を括弧で示す；例えば、中間体 28 を、中間体 26 および中間体 29 を使用して、合成経路 4 を介して製造した。

【 0 1 5 8 】

【 表 1 - 1 】

表 1 : 中間体

Int.	Rte.	名称	データ
1	1	5-アミノ-8-プロモ-7-フェニル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン-3(2H)-オン	LCMS (方法 C): m/z 306 ($M+H$) ⁺ (ES ⁺), 1.78 分, UV 活性 ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.57 (s, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 3H). 交換可能-NH ₂ 7 プロトンは観察されなかった.
2		2-(1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オール	
3		2,6-ジメチルピリジン-4-カルボン酸ヒュコールエステル	
4		2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オール	
5		2-(1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オール	
6	2	5-アミノ-8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-7-フェニル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン-3(2H)-オン	LCMS (方法 A): m/z 333 ($M+H$) ⁺ (ES ⁺), 1.98 分, UV 活性 ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.25 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 5H), 6.82 (s, 2H), 2.29 (s, 6H).
7		2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)エタン-1-オール	
8		1-(チオフエン-2-イル)エタン-1-オール	
9		オキサゾール-2-イルメタノール	
10		4-オキサゾールメタノール	
11		(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メタノール	
12		(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール	
13		イソキサゾール-3-イルメタノール	
14		(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メタノール	
15		(2-メチルオキサゾール-4-イル)メタノール	
16		(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール	
17		(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール	
18		(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール	
19		3-(プロモメチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール	
20		(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メタノール	
21		5-メチルオキサゾール-4-イル)メタノール	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

22		(1H-イミダゾール-5-イル)メタノール	
23		(1H-イミダゾール-2-イル)メタノール	
24		(1H-ピラゾール-5-イル)メタノール	
25		(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メタノール	
26	3	5-アミノ-8-フッロモ-7-(4-フルオロフェニル)-[1, 2, 4]トリアゾール[4, 3-c]ピリミジン-3(2H)-オン	LCMS (方法 C): m/z 323 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.87 分, UV 活性 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.58 (s, 1H), 8.19 - 8.01 (m, 2H), 7.70 - 7.67 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 2H).
27	4	5-アミノ-8-フッロモ-7-(4-フルオロフェニル)-2-((5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾール[4, 3-c]ピリミジン-3(2H)-オン	LCMS (方法 C): m/z 419 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.20 分, UV 活性 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.19 (s, 1H), 7.79-7.61 (m, J = 7.6, 2H), 7.38-7.28 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.77 (s, 3H). 交換可能-NH ₂ フロトン は観察されなかった.
28	4 (26、29)	5-アミノ-8-フッロモ-2-((2, 5-ジメチルオキサゾール-4-イル)メチル)-7-(4-フルオロフェニル)-[1, 2, 4]トリアゾール[4, 3-c]ピリミジン-3(2H)-オン	LCMS (方法 C): m/z 433 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.24 分, UV 活性 ¹ H NMR: δ: 7.69-7.66 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 2.32 (s, 6H). 交換可能-NH ₂ フロトン は観察されなかった.
29		(2, 5-ジメチルオキサゾール-4-イル)メタノール	
30		[1-ベンジル-3-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール	
31	g (11)	5-アミノ-8-フッロモ-2-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-7-フェニル-[1, 2, 4]トリアゾール[4, 3-c]ピリミジン-3(2H)-オン	LCMS (方法 A): m/z 400 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.21 分, UV 活性 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7.61 (s, 2H), 7.47-7.44 (m, 5H), 7.43 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).
32	5	2-メトキシ-6-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサホスホリン-2-イル)ピリジン	粗製で使用
33	6	メチル 4-(5-アミノ-3-オキソ-7-フェニル-2, 3-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール[4, 3-c]ピリミジン-8-イル)-6-メチルピコリナート	LCMS (方法 A): m/z 377 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.65 分, UV 活性 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.46 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 6H), 3.85 (s, 3H), 2.47

10

20

30

40

【表 1 - 3】

			(s, 3H). 交換可能-NH ₂ プロトンの 1 つは観察されなかった.
34	5 (35)	メチル 6-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジ ^o キサホ ^o ロラン-2-イル)ヒ ^o コリナート	粗製で使用
35		メチル 6-メチルヒ ^o リジ ^o ン-2-カルボ ^o キシラート	
36		4-(クロロメチル)オキサゾール	
37		(1, 4-ジ ^o メチル-1H-イミダゾ ^o ール-5-イル)メタノール	
38	2 (39, 34)	メチル 4-(5-アミノ-3-オキソ-7-(フェニル-d5)-2, 3-ジ ^o ヒト ^o ロ-[1, 2, 4]トリアゾ ^o ロ[4, 3-c]ヒ ^o リミジ ^o ン-8-イル)-6-メチルヒ ^o コリナート	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.45 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).
39	1 (40)	5-アミノ-8-プロモ-7-(フェニル-d5)-[1, 2, 4]トリアゾ ^o ロ[4, 3-c]ヒ ^o リミジ ^o ン-3(2H)-オン	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.59 (s, 1H).
40		(フェニル-d5)ホ ^o ロン酸	
41		(4-メチルオキサゾール-5-イル)メタノール	
42	2 (26, 34)	メチル 4-(5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2, 3-ジ ^o ヒト ^o ロ-[1, 2, 4]トリアゾ ^o ロ[4, 3-c]ヒ ^o リミジ ^o ン-8-イル)-6-メチルヒ ^o コリナート	LCMS (方法 C): m/z 395 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.51 分, UV 活性 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.45 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
43		3-(クロロメチル)-1-メチル-1H-ヒ ^o ラゾール	
44	5 (45)	メチル 6-クロロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジ ^o キサホ ^o ロラン-2-イル)ヒ ^o コリナート	粗製で使用
45		2-ヒ ^o リジ ^o ンカルボ ^o ン酸, 6-クロロ-, メチルエステル	
46	5 (47)	メチル 6-メトキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジ ^o キサホ ^o ロラン-2-イル)ヒ ^o コリナート	粗製で使用
47		メチル 6-メトキシヒ ^o コリナート	
48	5 (49)	メチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジ ^o キサホ ^o ロラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ヒ ^o コリナート	粗製で使用
49		メチル 6-(トリフルオロメチル)ヒ ^o コリナート	
50		tert-ブチル 3-ヒト ^o ロキシヒ ^o ロリジ ^o ン-1-カルボ ^o キシラート	
51		1-メチル-3-ヒ ^o ロリジ ^o ン 1	

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

52		tert-ブチル 2-(ヒト ^o ロキシメチル)ヒ ^o ロリジ ^o ン-1-カルボ ^o キシラート	
53		(2R)-1-メチル-2-ヒ ^o ロリジ ^o ンメタノール	
54		(2S)-1-メチル-2-ヒ ^o ロリジ ^o ンメタノール	
55	7	(S)-(1-(2-メトキシエチル)ヒ ^o ロリジ ^o ン-2-イル)メタノール	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 4.33 (s, 1H), 3.41 - 3.37 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.20 - 3.19 (m, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.43 - 2.42 (m, 2H), 2.19 - 2.16 (m, 1H), 1.77 - 1.74 (m, 1H), 1.62 - 1.51 (m, 3H).
56		(S)-ヒ ^o ロリジ ^o ン-2-イルメタノール	
57	7 (58)	(R)-(1-(2-メトキシエチル)ヒ ^o ロリジ ^o ン-2-イル)メタノール	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 4.33 (s, 1H), 3.35 - 3.33 (m, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.23 - 3.17 (m, 1H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 2H), 2.19 - 2.16 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.70 - 1.46 (m, 3H).
58		(R)-ヒ ^o ロリジ ^o ン-2-イルメタノール	
59		1-(tert-ブチル)2-メチル(2S, 4R)-4-ヒト ^o ロキシヒ ^o ロリジ ^o ン-1, 2-ジ ^o カルボ ^o キシラート	
60		1-(tert-ブチル)2-メチル(2R, 4R)-4-ヒト ^o ロキシヒ ^o ロリジ ^o ン-1, 2-ジ ^o カルボ ^o キシラート	
61		2-アミノ-1-(oxolan-3-イル)エタン-1-オール	
62		(R)-(テトラヒト ^o ロフラン-2-イル)メタノール	
63		(S)-(テトラヒト ^o ロフラン-2-イル)メタノール	
64		1-(tert-ブチル)2-メチル(2R, 4S)-4-ヒト ^o ロキシヒ ^o ロリジ ^o ン-1, 2-ジ ^o カルボ ^o キシラート	
65		1-(tert-ブチル)2-メチル(2S, 4S)-4-ヒト ^o ロキシヒ ^o ロリジ ^o ン-1, 2-ジ ^o カルボ ^o キシラート	
66		1-ヒ ^o ロリジ ^o ンエタノール	
67		2-フルオロ-6-メチルヒ ^o リジ ^o ン	
68	5 (67)	2-フルオロ-6-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジ ^o オキサホ ^o ロラン-2-イル)ヒ ^o リジ ^o ン	粗製で使用
69		5-アミノ-8-ブ ^o ロモ-7-フェニル-2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾ ^o ロ[4, 3-c]ヒ ^o リミジ ^o ン-3(2H)-オン	LCMS (方法 B): m/z 436 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 3.25 分, UV 活性 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.56 (s, 2H), 7.62 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 5.18 (s, 2H), 3.66 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 0.91 (t, J

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

			= 8.2 Hz, 2H), 0.04 (s, 9H).
70	7 (1, 78)	5-アミノ-8-プロモ-2-(2-ヒドロキシエチル)-7-フェニル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン-3(2H)-オン	LCMS (方法 B): m/z 349 (M+H)+ (ES+), 2.14 分, UV 活性 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7.62 - 7.60 (m, 2H), 7.46 - 7.44 (m, 3H), 4.83 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.95-3.81 (m, 5.6 Hz, 2H), 3.72 - 3.68 (m, 2H). 交換可能-NH ₂ プロトンは観察されず.
71	8	2-(5-アミノ-8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-3-オキソ-7-フェニル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン-2(3H)-イル)エチルメタンスルホナート	LCMS (方法 A): m/z 455 (M+H)+ (ES+), 2.34 分, UV 活性 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7.28 - 7.27 (m, 5H), 6.84 (s, 2H), 4.47 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.30 (s, 6H). 交換可能-NH ₂ プロトンは観察されず.
72		2-(チオフェン-2-イル)ピロリジン	
73		1-(ピリジン-3-カルボニル)ピロリジン-3-アミン	
74		N-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン二塩酸塩	
75		(1-([2-(アミノメチル)フェニル]メチル)ピロリジン-2-イル)メタノール	
76		4,6-ジクロロ-5-オートピリミジン-2-アミン	
77	1、 工程 1-3 のみ (76, 3)	5-アミノ-7-クロロ-8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン-3(2H)-オン	LCMS (方法 B): m/z 291 (M+H)+ (ES+), 1.58 分, UV 活性 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-NMR: d ₆) δ: 8.43 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 2.44 (s, 6H).
78		2-プロモエタノール	

10

20

30

【0159】

実施例の合成経路 1 - 1 ~ 4 - 1

実施例 1 - 1 ~ 4 - 1 の化合物の製造に使用した合成経路 a ~ a e を、下に記載する。合成経路 a ~ a e の方法は、下の表 2 に詳記する、他の化合物の製造に使用した操作の例示である。

【0160】

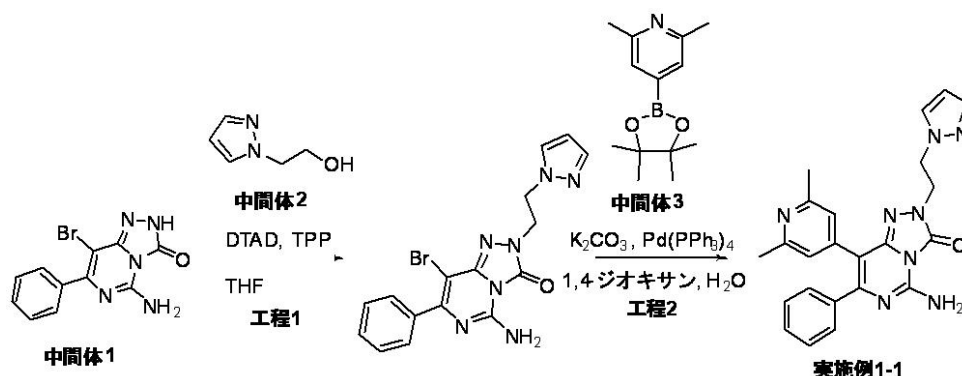
合成経路 a

実施例 1 - 1 : 5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - (2 - ピラゾール - 1 - イルエチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン

40

50

【化 2 1】



10

工程 1 : 中間体 1、5 - アミノ - 8 - ブロモ - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2H) - オン(0.3 g、0.98 mmol)、2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)エタン - 1 - オール(0.10 g、0.89 mmol)およびトリフェニルホスフィン(0.38 g、1.47 mmol)の THF(10 mL)懸濁液に、室温で、ジ - 3 級ブチルアゾ - ジカルボキシレート(0.33 g、1.47 mmol)を加え、反応混合物を、室温で 10 分間撹拌した。TLC により反応完了後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残留物を、Biotage-Isoleraにより、10 g シリカsnapを使用し、勾配 0 ~ 50 % EtOAc のヘキサン溶液で溶出して精製して、2 - (2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)エチル) - 5 - アミノ - 8 - ブロモ - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2H) - オンを灰白色固体(200 mg、51%)として得た。

20

LCMS(方法B): m/z 400 ($M+H$)⁺ (ES⁺), 3.52 分, UV 活性

¹H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.71 - 7.55 (m, 2H), 7.46 - 7.44 (m, 5H), 6.22 (s, 1H), 4.20 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J=7.6$ Hz, 2H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった

【0161】

工程 2 : 2 - (2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)エチル) - 5 - アミノ - 8 - ブロモ - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2H) - オン(0.20 g、0.49 mmol)、中間体 3、2,6 - ジメチルピリジン - 4 - ボロン酸ピナコールエステル(0.12 g、0.54 mmol)および K₂CO₃(137 mg、0.99 mmol)の 1,4 - ジオキサン / H₂O(4 mL / 1 mL)中の混合物を数分間脱気し、Pd(PPh₃)₄(29 mg、0.02 mmol)を加え、容器を密封し、120 °C で 5 時間加熱した。r.t.に冷却後、反応混合物を H₂O(5 mL)および EtOAc(10 mL)に分配した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗製生成物を、Biotage-Isoleraにより、10 g シリカsnapを使用し、勾配 0 ~ 100 % EtOAc のヘキサン溶液で溶出して精製して、実施例 1 - 1、5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - (2 - ピラゾール - 1 - イルエチル) - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン(35 mg、16%)を黄色固体として得た。

30

LCMS(方法A): m/z 427 ($M+H$)⁺ (ES⁺), 2.46 分, UV 活性

40

¹H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.68 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 5H), 6.77 (s, 2H), 6.28-6.01 (m, 1H), 4.42 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.14 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.28 (s, 6H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった

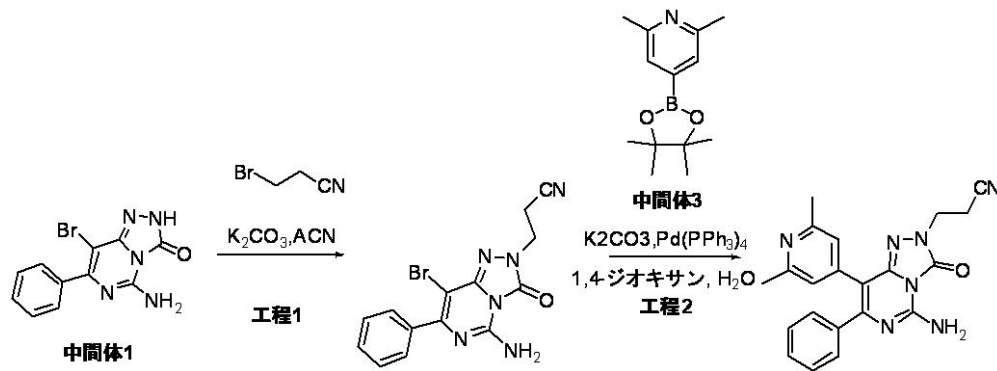
【0162】

合成経路 b

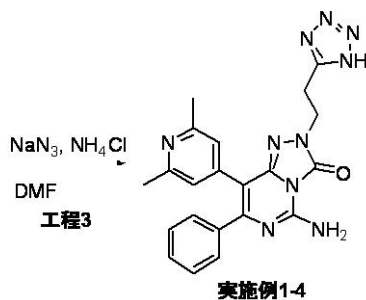
実施例 1 - 4 : 5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [2 - (1H - テトラゾール - 5 - イル)エチル] - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン

50

【化 2 2】



10



20

工程 1 : 5 - アミノ - 8 - ブロモ - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2H) - オン(300 mg、0.98 mmol)および K_2CO_3 (406 mg、2.9 mmol) の MeCN (3 mL) 懸濁液に、室温で、3 - ブロモプロパンニトリル(196 mg、0.147 mmol)を加えた。反応混合物を 75 で 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、EtOAc (10 mL) および H_2O (10 mL) に分配した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下濃縮し、Biotage-Isoleraにより、10 g シリカsnapを使用し、勾配 50 ~ 70 % EtOAc のヘキサン溶液で溶出して精製して、3 - (5 - アミノ - 8 - ブロモ - 3 - オキソ - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 2(3H) - イル)プロパンニトリル(90 mg、25 %)を白色固体として得た。

30

LCMS(方法B): m/z 359 ($M+H$)⁺ (ES^+), 2.44分, UV活性

1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.60 - 7.90 (s, 2H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.47 - 7.44 (m, 3H), 4.13 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J=6.4$ Hz, 2H)

【0163】

工程 2 : 経路 a、工程 2 に準ずる方法で製造した。

【0164】

工程 3 : 3 - (5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 2(3H) - イル)プロパンニトリル(202 mg、0.52 mmol)、 NaN_3 (67 mg、1.03 mmol) および塩化アンモニウム(69 mg、1.3 mmol) の N,N - ジメチルホルムアミド(5 mL) 中の混合物を、120 で 15 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、焼結漏斗で濾過した。濾液を減圧下濃縮し、粗製化合物を分取 HPLC 方法(方法 A)により精製した。集めたフラクションを減圧下濃縮し、得られた残留物を SCX カートリッジに通し、2 N メタノール性アンモニアで溶出して、実施例 1 - 4、2 - (2 - (1H - テトラゾール - 5 - イル)エチル) - 5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2H) - オン(110 mg、49 %)を黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表 2 に示す。

40

【0165】

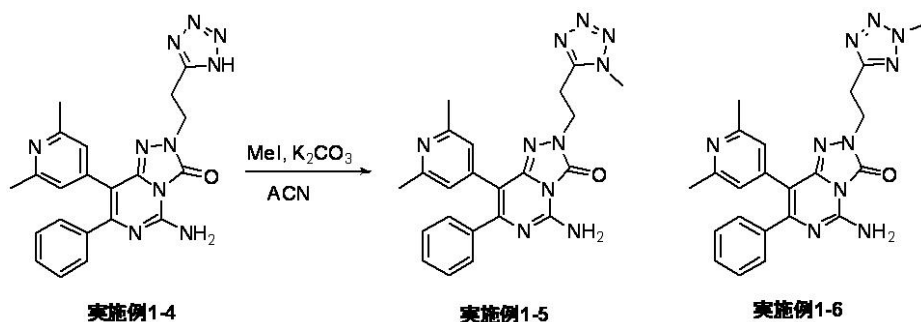
合成経路 c

実施例 1 - 5 および 1 - 6 : 5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2

50

- (1 - メチルテトラゾール - 5 - イル)エチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オンおよび 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - (2 - メチルテトラゾール - 5 - イル)エチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン

【化 2 3】



10

2 - (2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル)エチル) - 5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 (2 H) - オン (80 mg、0.18 mmol) および K_2CO_3 (74 mg、0.54 mmol) の MeCN (10 mL) 懸濁液に、室温で、MeI (30 mg、0.2 mmol) を加え、反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応物を濾過し、濃縮した。粗製生成物を分取 HPLC 方法 (方法 A) により精製した。最初に溶出したピークを減圧下濃縮し、DCM 中 15% MeOH (10 mL) および 10% NaHCO₃ 溶液 (10 mL) に分配した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下濃縮し、高真空下乾燥させて、実施例 1 - 5、5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - (1 - メチルテトラゾール - 5 - イル)エチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン (22 mg、26%) を黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表 3 に示す。この化合物の構造を NOE 試験により確認した。HPLC から 2 番目に溶出したピークを減圧下濃縮し、EtOAc (10 mL) および 10% NaHCO₃ 溶液 (10 mL) に分配した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下濃縮し、高真空下乾燥させて、実施例 1 - 6、5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - (2 - メチルテトラゾール - 5 - イル)エチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン (13 mg、16%) を黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表 2 に示す。

20

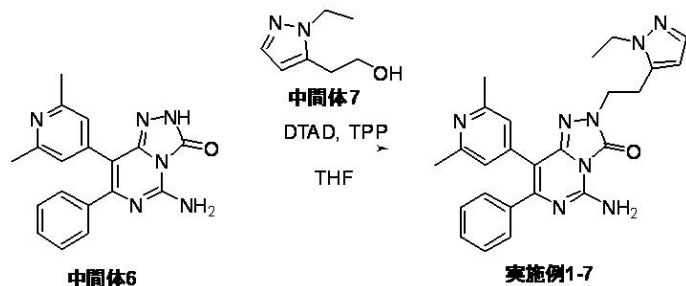
30

【0166】

合成経路 d：光延反応を介するアルキル化トリアゾロピリミジノンの代表的製造法

実施例 1 - 7：5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - (2 - エチルピラゾール - 3 - イル)エチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン

【化 2 4】



40

5 - アミノ - 8 - ブロモ - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 (2 H) - オン (75 mg、0.25 mmol)、2 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)エタン - 1 - オール (38 mg、0.27 mmol) およびトリフェニルホスフィン (77 mg、0.27 mmol) を MeCN (10 mL) に懸濁し、室温で 1 時間撹拌した。反応物を濾過し、濃縮した。粗製生成物を分取 HPLC 方法 (方法 A) により精製した。最初に溶出したピークを減圧下濃縮し、DCM 中 15% MeOH (10 mL) および 10% NaHCO₃ 溶液 (10 mL) に分配した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下濃縮し、高真空下乾燥させて、実施例 1 - 7、5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - (2 - エチルピラゾール - 3 - イル)エチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン (13 mg、16%) を黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表 2 に示す。

50

g、0.29 mmol)のTHF(3 mL)中の混合物に、ジ-tert-ブチル-アゾジカルボシラート(77 mg、0.27 mmol)を加え、反応物を室温で18時間撹拌した。混合物を減圧下濃縮し、粗製生成物を分取HPLC(方法E)により精製して、実施例1-7、5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-2-[2-(2-エチルピラゾール-3-イル)エチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン(7.7 mg、7%)を得た。表題化合物のデータは、表2に示す。

【0167】

合成経路e：アルコールメシル化、続いてアルキル化反応を介するアルキル化トリアゾロピリミジノンの代表的製造法

実施例1-9、5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-2-(オキサゾール-2-イルメチル)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン
【化25】



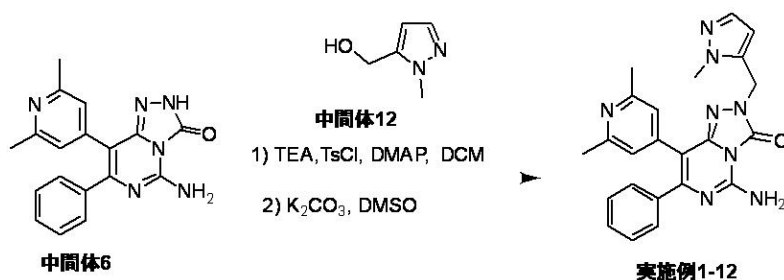
オキサゾール-2-イルメタノール(36 mg、0.36 mmol)およびTEA(103 mg、0.90 mmol)のDCM(10 mL)溶液に、0 で、塩化メシル(56 mg、0.45 mmol)を加え、反応混合物を、室温で30分間撹拌した。反応混合物をDCM(20 mL)および水(20 mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮して、メシル化中間体を得た。メシル化中間体をMeCN(20 mL)および5-アミノ-8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3(2H)-オン(100 mg、0.30 mmol)、に溶解し、K₂CO₃(125 mg、0.90 mmol)を加え、80 で16時間、密閉バイアル中で加熱した。反応混合物をEtOAc(20 mL)および水(20 mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を分取HPLC(方法A)により精製した。フラクションを濃縮し、EtOAc(10 mL)で希釈し、10%重炭酸ナトリウム溶液(10 mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固して、実施例1-9、5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-2-(オキサゾール-2-イルメチル)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン(21 mg、0.16%)を黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表2に示す。

【0168】

合成経路f：アルコールトシル化、続いてアルキル化反応を介するアルキル化トリアゾロピリミジノンの代表的製造法

実施例1-12：5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-2-[(2-メチルピラゾール-3-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン

【化26】



10

20

30

40

50

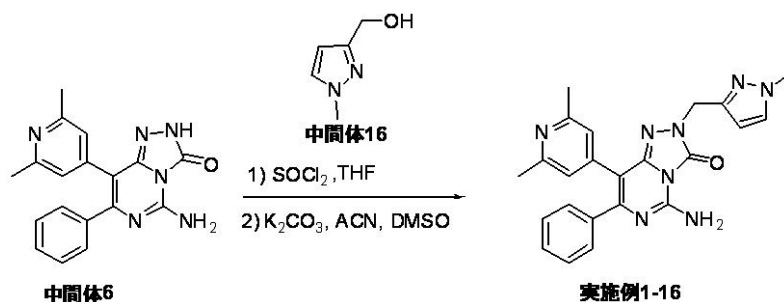
N,N - ジメチルピリジン - 4 - アミン(3.6 mg、0.03 mmol)、TEA(45.6 mg、0.45 mmol)および塩化トシル(63.1 mg、0.33 mmol)のDCM(10 mL)溶液に、0 で、(1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル)メタノール(40.4 mg、0.36 mmol)を加え、反応混合物を、室温で1時間撹拌した。TLCによりモニターして反応の完了後、反応混合物をDCM(20 mL)および水(20 mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮して、トシル化中間体を得た。トシル化中間体をDMSO(10 mL)に溶解し、5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2H) - オン(100 mg、0.30 mmol)およびK₂CO₃(125 mg、0.90 mmol)を加え、80 で16時間、密閉バイアル中で加熱した。TLCによりモニターして反応の完了後、反応混合物をEtOAc(20 mL)および水(20 mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を分取HPLC(方法A)により精製した。フラクションを減圧下濃縮し、得られた残留物をEtOAc(10 mL)で希釈し、10%重炭酸ナトリウム溶液(10 mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、実施例1 - 12、5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル)メチル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2H) - オン(15 mg、11%)を黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表2に示す。

【0169】

合成経路g：アルコールの塩素化に続くアルキル化反応を介するアルキル化トリアゾロピリミジノンの代表的製造法

実施例1 - 16：5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(1 - メチルピラゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン

【化27】



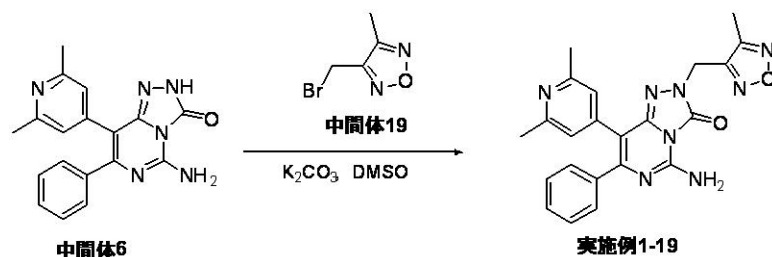
(1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メタノール(41 mg、0.36 mmol)のTHF(10 mL)溶液に、0 で、SOCl₂(1 mL)を滴下し、60 で2時間撹拌した。(あるいは、トルエンを溶媒として使用し、反応物を110 に加熱してもよい)。TLCによりモニターして反応の完了後、反応混合物をEtOAc(20 mL)および10%重炭酸ナトリウム溶液(10 mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮して、クロロ - 中間体を得た。このクロロ - 中間体をMeCN/DMSO(20 mL / 1 mL)に溶解し、5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2H) - オン(100 mg、0.30 mmol)およびK₂CO₃(125 mg、0.90 mmol)を加え、80 で16時間、密閉バイアル中で加熱した。TLCによりモニターして反応の完了後、反応混合物をEtOAc(20 mL)および水(20 mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を分取HPLC(方法A)により精製した。フラクションを濃縮し、得られた残留物をEtOAc(10 mL)で希釈し、10%重炭酸ナトリウム溶液(10 mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、実施例1 - 16、5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(1 - メチルピラゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン(18

mg、14%)を黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表2に示す。

【0170】

合成経路h: アルキル化反応を介するアルキル化トリアゾロピリミジノンの代表的製造法
実施例1-19: 5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-2-[(4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン

【化28】



10

5-アミノ-8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3(2H)-オン(50 mg、0.15)および3-(プロモメチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール(26.6 mg、0.15 mmol)のDMSO(5 mL)溶液に、室温で、 K_2CO_3 (62.3 mg、0.45 mmol)を加え、得られた反応混合物を80℃で1時間加熱した。TLCによりモニターして反応の完了後、反応混合物をEtOAc(10 mL)および水(10 mL)に分配した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下濃縮して、粗製生成物を得た。粗製化合物を、Biotage-Isoleraにより、10 g シリカゲルスナップを使用し、0~100% EtOAcの石油エーテル勾配で溶出して精製して、実施例1-19、5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-2-[(4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン(22 mg、34%)を黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表2に示す。

20

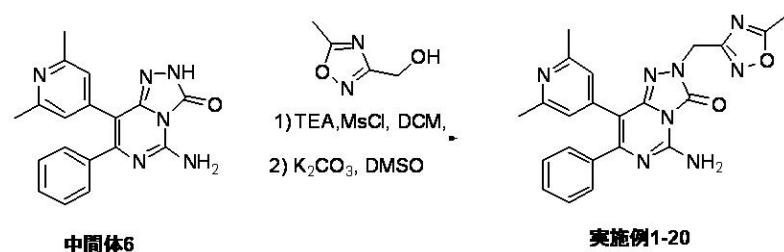
【0171】

合成経路i

実施例1-20: 5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-2-[(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン

30

【化29】



40

(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メタノール(90 mg、0.783 mmol)およびTEA(0.4 mL、3.012 mmol)のDCM(10 mL)溶液に、0℃で、塩化メシル(0.07 mL、0.903 mmol)を加え、反応混合物を、室温で30分間撹拌した。反応混合物をDCM(20 mL)および水(10 mL)に分配した。有機層を分離し、減圧下濃縮して、メシル化中間体を得た。メシル化中間体をDMSO(10 mL)に溶解し、5-アミノ-8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3(2H)-オン(200 mg、0.602 mmol)および K_2CO_3 (249 mg、1.807 mmol)を加え、得られた反応混合物を80℃で2時間、密閉バイアル中で加熱した。反応混合物を氷冷水で反応停止させた。得られた固体を濾過し、EtOHで洗

50

淨し、減圧下乾燥させて、5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(5 - メチル - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン(49 mg、0.18%)を灰白色固体として得た。表題化合物のデータは、表2に示す。

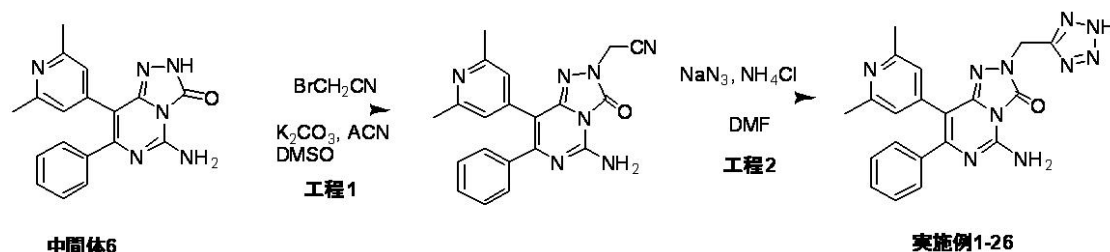
【0172】

合成経路 j

実施例 1 - 26 : 5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - (2H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン

【化30】

10



工程 1 : 5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2H) - オン(100 mg、0.30 mmol)および K_2CO_3 (84 mg、0.60 mmol)の MeCN(8 mL)および DMSO(2 mL)溶液に、2 - ブロモアセトニトリル(36 mg、0.30 mmol)を滴下し、80 で16時間、封管中で加熱した。反応混合物を EtOAc(20 mL)および水(20 mL)に分配し、有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下濃縮して、粗製 2 - (5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 2(3H) - イル)アセトニトリル(70 mg、62%)、を得て、それをさらに精製することなく次工程で使用した。

20

LCMS(方法A): m/z 372 ($M+H$)⁺ (ES^+), 2.15分, UV活性

1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.32 - 7.28 (m, 5H), 6.84 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.31 (s, 6H). 交換可能- NH_2 プロトンは観察されなかった

30

【0173】

工程 2 : 2 - (5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 2(3H) - イル)アセトニトリル(70 mg、0.18 mmol)、 NaN_3 (37 mg、0.56 mmol)および NH_4Cl (30.2 mg、0.56 mmol)の DMF(15 mL)溶液を 120 で16時間、封管中で加熱した。反応混合物を EtOAc(20 mL)および水(20 mL)に分配し、有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗製物を分取 HPLC(方法A)により精製した。フラクションを濃縮し、得られた残留物を EtOAc(10 mL)で希釈し、10%重炭酸ナトリウム溶液(10 mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮乾固して、5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - (2H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン(30 mg、38%)を黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表2に示す。

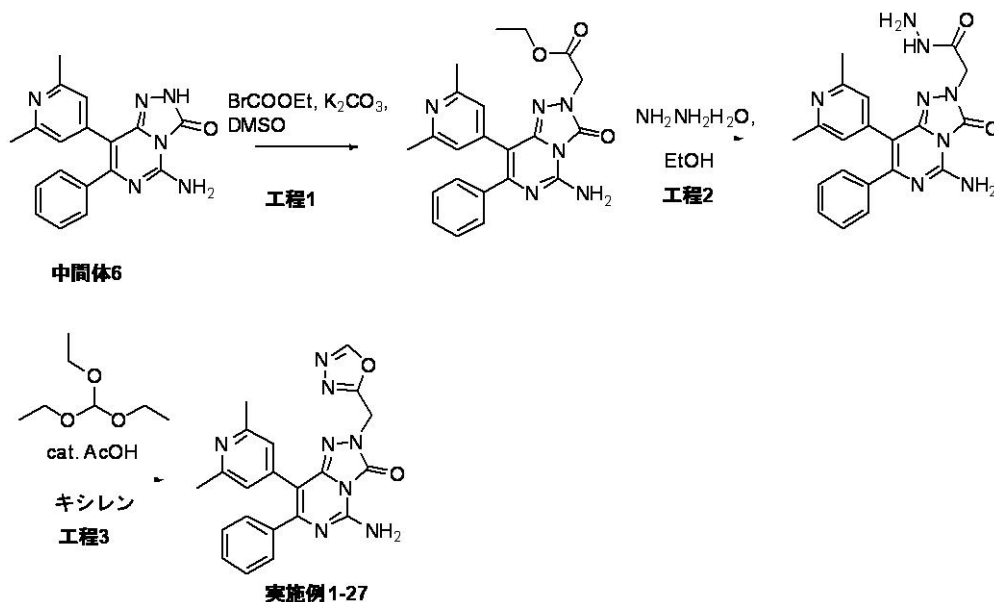
40

【0174】

合成経路 k

実施例 1 - 27 : 5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン

【化 3 1】



10

工程 1 : 5 - アミノ - 8 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 3 (2 H) - オン (2 0 0 mg 、 0 . 6 0 2 mmol) の D M S O (5 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (2 4 9 mg 、 1 . 8 0 7 mmol) およびブromo酢酸エチル (7 3 mg 、 0 . 6 6 2 mmol) を加え、得られた反応混合物を、7 0 °C で 2 時間撹拌した。反応混合物を氷冷水で反応停止させ、撹拌した。沈殿を濾過し、減圧下乾燥させて、エチル 2 - (5 - アミノ - 8 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 7 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 2 (3 H) - イル) アセテート (1 5 0 mg 、 5 9 %) を黄色固体として得た。

20

LCMS(方法A): m/z 419 ($M+H$)⁺ (ES^+), 2.00分, UV活性

1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.45 (s, 2H), 7.28 (s, 5H), 6.83 (d, $J=9.8$ Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.19-4.14 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.22 (t, $J=14.1$ Hz, 3H)

【 0 1 7 5 】

30

工程 2 : エチル 2 - (5 - アミノ - 8 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 7 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 2 (3 H) - イル) アセテート (1 5 0 mg 、 0 . 3 5 8 mmol) の E t O H (1 0 mL) 溶液に、ヒドラジン水和物 (4 4 . 8 mg 、 0 . 8 9 7 mmol) を加え、得られた反応混合物を 9 0 °C で 1 6 時間加熱した。反応混合物を減圧下蒸発させた。粗製生成物を E t O A c (2 × 2 mL) で摩砕し、傾捨し、減圧下乾燥させて、2 - (5 - アミノ - 8 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 7 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 2 (3 H) - イル) アセトヒドラジドを薄緑色固体 (7 5 mg 、 5 1 %) として得て、それをさらに精製せずに使用した。

LCMS(方法A): m/z 405 ($M+H$)⁺ (ES^+), 1.67分, UV活性

【 0 1 7 6 】

40

工程 3 : 2 - (5 - アミノ - 8 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 7 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 2 (3 H) - イル) アセトヒドラジド (7 5 mg 、 0 . 1 8 5 mmol) のキシレン (5 mL) 溶液に、オルトギ酸トリエチル (5 5 mg 、 0 . 3 7 1 mmol) および触媒量の A c O H を加え、得られた反応混合物を 1 3 0 °C で 1 6 時間加熱した。反応混合物を減圧下蒸発させて、揮発物を除去した。粗製生成物を E t O A c (1 0 mL) および水 (5 mL) に分配した。有機層を分離し、塩水 (5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製化合物を分取 T L C (G F 2 5 4 シリカ被覆ガラスプレート (2 0 × 2 0 cm) ; 移動相 : 2 % M e O H の D C M 溶液) により精製して、5 - アミノ - 8 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 3 - オ

50

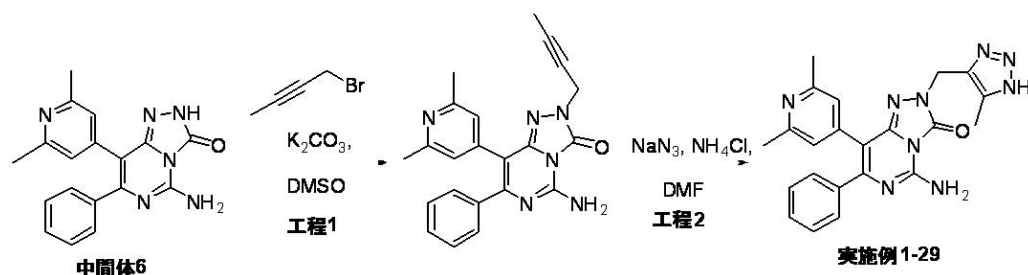
ン(10 mg、13%)を黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表2に示す。

【0177】

合成経路1

実施例1-29：5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-2-[(5-メチル-1H-トリアゾール-4-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン

【化32】



10

工程1：攪拌中の5-アミノ-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3(2H)-オン(100 mg、0.301 mmol)のDMSO(3 mL)溶液に、 K_2CO_3 (103 mgを加え)、続いて1-プロモプト-2-イン(60 mg、0.45 mmol)を加えた。反応物を50℃で1時間加熱し、次いで氷水で希釈し、沈殿した化合物を濾過し、乾燥させて、5-アミノ-2-(プロト-2-イン-1-イル)-8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3(2H)-オン(70 mg、63%)を黄色固体として得た。

20

LCMS(方法C): m/z 385 ($M+H$)⁺ (ES^+), 1.67分, UV活性

1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.27-7.25 (m, 5H), 6.83 (s, 2H), 4.61 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.79-1.78 (m, 3H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった

【0178】

工程2：5-アミノ-2-(プロト-2-イン-1-イル)-8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3(2H)-オン(60 mg)、NaN₃(20 mg)およびNH₄Cl(25 mg)のDMF(75 mL)懸濁液を120℃で48時間加熱した。反応混合物を氷水(10 mL)およびEtOAc(10 mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を分取HPLC(方法-A)により精製した。フラクションを減圧下濃縮し、得られた残留物をEtOAc(10 mL)および10% NaHCO₃溶液(10 mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮して、(5-アミノ-8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-2-((5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3(2H)-オン(14 mg、25%)を黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表2に示す。

30

【0179】

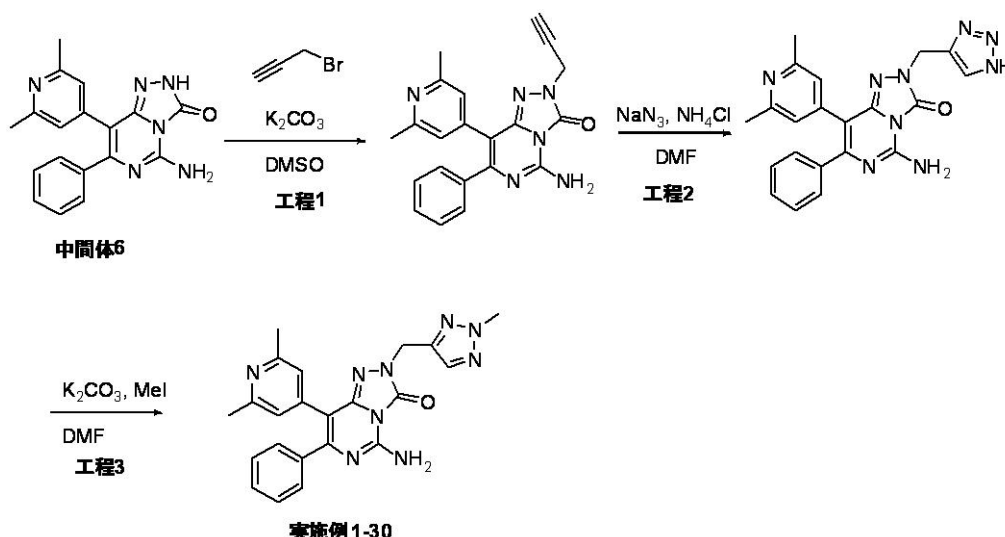
合成経路m

実施例1-30：5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-2-[(2-メチルトリアゾール-4-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン

40

50

【化 3 3】



10

工程 1：攪拌中の 5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2H) - オン(250 mg、0.75 mmol)および K_2CO_3 (311 mg、2.25 mmol)の DMSO(8 mL)溶液に、0 で、3 - ブロモプロ - 1 - イン(89.5 mg、0.75 mmol)を加え、反応混合物を 50 で 1 時間加熱した。反応混合物を氷冷水で希釈し、沈殿した固体を濾過により集め、水(10 mL)で濯ぎ、減圧下乾燥させて、5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - フェニル - 2 - (プロ - 2 - イン - 1 - イル) - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2H) - オン(200 mg、74%)を黄色固体として得た。

20

LCMS(方法C): m/z 371 ($M+H$)⁺ (ES^+), 1.08分, UV活性

1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.28-7.25 (m, 5H), 6.83 (s, 2H), 4.68 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 3.34 (s, 1H), 2.33 (s, 6H). -NH₂の交換可能プロトン観察されず

【0180】

工程 2：5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - フェニル - 2 - (プロ - 2 - イン - 1 - イル) - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2H) - オン(200 mg、0.53 mmol)、NaN₃(70 mg、1.09 mmol)および NH₄Cl(85.04 mg、1.59 mmol)の DMF(30 mL)懸濁液を、120 で 48 時間加熱した。反応物を氷冷水(10 mL)で希釈し、EtOAc(15 mL)で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を、Biotage-Isoleraにより 230 ~ 400 シリカメッシュを使用し、勾配としての 0 ~ 100% EtOAc のヘキサン溶液で溶出して精製して、2 - ((1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル)メチル) - 5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2H) - オン(50 mg、20%)を黄色固体として得た。

30

LCMS(方法D): m/z 414 ($M+H$)⁺ (ES^+), 2.39分, UV活性

【0181】

40

工程 3：攪拌中の 2 - ((1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル)メチル) - 5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2H) - オン(50 mg、0.121 mmol)および K_2CO_3 (49 mg、0.36 mmol)の DMF(5 mL)溶液に、0、MeI(0.08 mL、0.75 mmol)を加え、反応混合物を、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水で希釈し、沈殿した固体を濾取して、粗製生成物を得た。粗製物質を分取 HPLC(方法A)により精製した。フラクションを濃縮し、得られた残留物を EtOAc(10 mL)で希釈し、10%重炭酸ナトリウム溶液(10 mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 - メチルトリアゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン(10

50

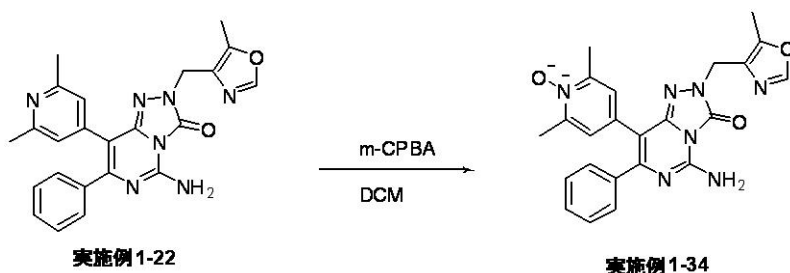
mg、19%)を薄黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表2に示す。

【0182】

合成経路n：ピリジン-N-オキシドの代表的製造法

実施例1-34：5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-1-オキシド-ピリジン-1-イルム-4-イル)-2-[(5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン

【化34】



10

5-アミノ-8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-2-((5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3(2H)-オン(95 mg、0.22 mmol)のDCM溶液に、0℃で、m-CPBA(46 mg、0.26 mmol)を少しずつ加え、得られた反応混合物を、室温で30分間撹拌した。反応混合物をEtOAc(15 mL)および水(10 mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を分取HPLC(方法A)により精製し、フラクションを濃縮し、得られた残留物をEtOAc(10 mL)で希釈し、10%重炭酸ナトリウム溶液(10 mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、4-(5-アミノ-2-((5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル)-3-オキソ-7-フェニル-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル)-2,6-ジメチルピリジン1-オキシド(7.3 mg、8%)を黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表2に示す。

20

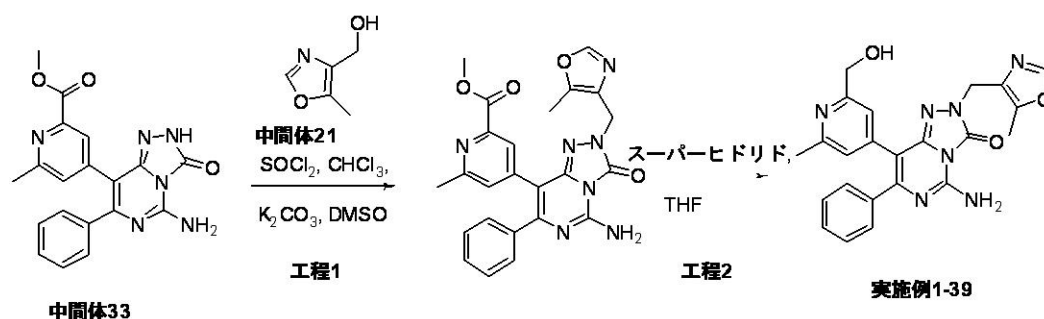
【0183】

合成経路o：アルコール塩素化およびアルキル化、続いてエステル還元を介するヒドロキシメチルピリジンアナログの代表的製造法

30

実施例1-39：5-アミノ-8-[2-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4-ピリジル]-2-[(5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン

【化35】



40

工程1：5-メチルオキサゾール-4-イル)メタノール(36 mg、0.32 mmol)のCH₃Cl(5 mL)溶液に、0℃で、塩化チオニル(0.05 mL、0.66 mmol)を滴下し、得られた反応混合物を50℃で60分間加熱した。TLCによりモニターして反応の完了後、反応混合物を減圧下濃縮して、塩素化中間体を得た。塩素化中間体をDMSO(2 mL)に溶解し、メチル4-(5-アミノ-3-オキソ-7-フェニル-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル)-6-メチルピコリナート(100 mg、0.26 mmol)およびK₂CO₃(110 mg、0.79 mmol)を加え、得られた反応混合物を80

50

で2時間、封管中で加熱した。TLCによりモニターして反応の完了後、反応混合物をEtOAc(10 mL)および水(10 mL)に分配した。有機層を分離し、減圧下濃縮した。粗製生成物を、Biotage-Isoleraにより、10 gシリカsnapを使用し、0~100% EtOAcの石油エーテル溶液勾配で溶出して精製して、メチル4-(5-アミノ-2-((5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル)-3-オキソ-7-フェニル-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル)-6-メチルピコリナート(80 mg、66%)を黄色固体として得た。

LCMS(方法C): m/z 472 ($M+H$)⁺ (ES^+), 1.69分, UV活性

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.17 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.29-7.26 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.36 (s, 6H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった

10

【0184】

工程2: メチル4-(5-アミノ-2-((5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル)-3-オキソ-7-フェニル-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル)-6-メチルピコリナート(80 mg、0.16 mmol)のTHF(5 mL)溶液に、0 で、水素化トリエチルホウ素リチウム(THF中1 M、0.33 mL、0.33 mmol)を滴下し、反応混合物を、室温で20分間撹拌した。TLCによりモニターして反応の完了後、反応混合物をEtOAc(5 mL)およびH₂O(5 mL)に分配した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を分取HPLC(方法A)により精製した。フラクションを濃縮し、得られた残留物をEtOAc(10 mL)で希釈し、10%重炭酸ナトリウム溶液(10 mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、5-アミノ-8-(2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルピリジン-4-イル)-2-((5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3(2H)-オン(18 mg、24%)を黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表2に示す。

20

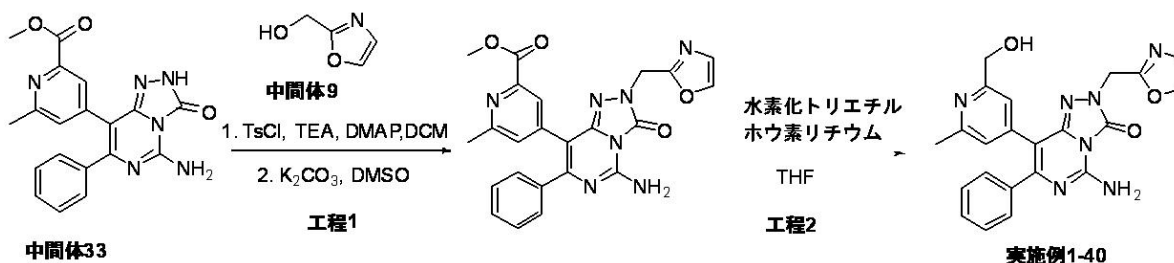
【0185】

合成経路p: アルコールトシル化およびアルキル化、続いてエステル還元を介するヒドロキシメチルピリジンアナログの代表的製造法

実施例1-40: 5-アミノ-8-[2-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4-ピリジル]-2-(オキサゾール-2-イルメチル)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン

30

【化36】



40

工程1: 塩化トシル(55.7 mg、0.79 mmol)、DMAc(3.2 mg、0.02)およびTEA(0.1 mL、0.07 mmol)のDCM(10 mL)溶液に、0 で、オキサゾール-2-イルメタノール(32 mg、0.31 mmol)をDCM(0.5 mL)に溶解して加え、反応混合物を、室温で30分間撹拌した。TLCによりモニターして反応の完了後、反応混合物をDCM(20 mL)および水(20 mL)に分配した。有機層を分離し、減圧下濃縮して、トシル化中間体を得た。トシル化中間体をDMSO(2 mL)に溶解し、メチル4-(5-アミノ-3-オキソ-7-フェニル-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル)-6-メチルピコリナート(100 mg、0.26 mmol)およびK₂CO₃(110 mg、0.29 mmol)のDMSO(2 mL)懸濁液に加え、得られた反応混合物を50 で6時間、密閉バイアル中で加熱した。TLCによりモニターして反応の完了後、反応混合物

50

を EtOAc (10 mL) および水 (10 mL) に分配した。有機層を分離し、減圧下濃縮した。粗製生成物を、Biotage-Isolera により、10 g シリカゲルスナップを使用し、0 ~ 100 % EtOAc の石油エーテル勾配で溶出して精製して、メチル 4 - (5 - アミノ - 2 - (オキサゾール - 2 - イルメチル) - 3 - オキソ - 7 - フェニル - 2,3 - ジヒドロ - [1,2,4] トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 8 - イル) - 6 - メチルピコリナート (70 mg、57 %) を黄色固体として得た。

LCMS(方法C): m/z 458 ($M+H$)⁺ (ES^+), 1.60 分, UV 活性

¹H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.12 (s, 1H), 7.67 (s, 1H) 7.27-7.21 (m, 5H), 6.82-6.76 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.95 (d, $J=5.2$ Hz, 3H), 2.51 (s, 3H). 交換可能 -NH₂ プロトンは観察されなかった

【0186】

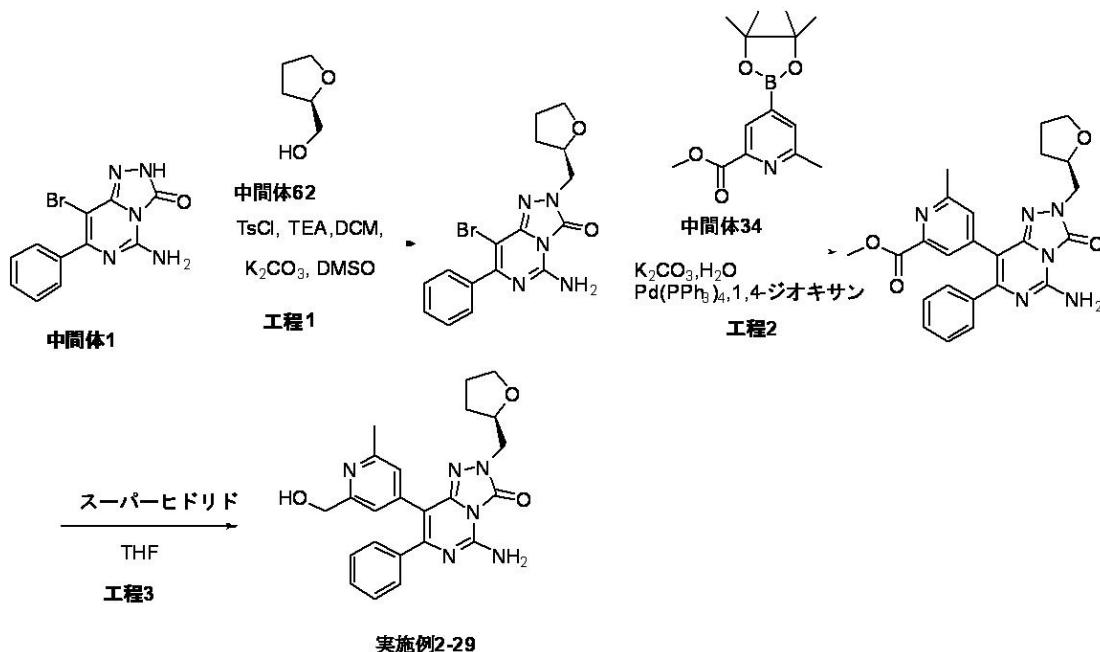
工程 2: 経路 o、工程 2 に準ずる方法で実施して、5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - (オキサゾール - 2 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1,2,4] トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン (4.8 mg、7.3 %) を黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表 2 に示す。

【0187】

合成経路 q: アルコールトシル化および置換、続いて鈴木カップリングおよびエステル還元を介するヒドロキシメチルピリジンアナログの代表的製造法

実施例 2 - 29: 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - 2 - [(2R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル - [1,2,4] トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン

【化 37】



工程 1: N,N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (19.9 mg、0.16 mmol)、TEA (247.5 mg、2.45 mmol) および塩化トシル (342.0 mg、1.79 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に、0 °C で、(R) - (テトラヒドロフラン - 2 - イル)メタノール (199.9 mg、1.96 mmol) を加え、反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を DCM (20 mL) および H₂O (20 mL) に分配した。有機層を分離し、減圧下濃縮して、トシル化中間体を得た。トシル化中間体を DMSO (30 mL) に溶解し、5 - アミノ - 8 - ブロモ - 7 - フェニル - [1,2,4] トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 (2H) - オン (500 mg、1.63 mmol) および K₂CO₃ (676 mg、4.09 mmol) を加え、次いで 80 °C で 4 時間加熱した。反応混合物を EtOAc (20 mL) および H₂O (20 mL) に分配した。有機層を分離し、減圧下濃縮して、(R) - 5 - アミノ - 8 - ブロモ - 7 - フェニル - 2 - ((テトラヒドロフラン

- 2 - イル)メチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 (2 H) - オン(4 0 0 mg、6 2 %)を灰白色固体として得た。粗製生成物をさらに精製することなく次工程で使用した。

LCMS(方法A): m/z 390 ($M+H$)⁺ (ES^+), 2.38分, UV活性

¹H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 4.23 - 4.02 (m, 1H), 4.00 - 3.96 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 2H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった

【0188】

工程2 ; (R) - 5 - アミノ - 8 - ブロモ - 7 - フェニル - 2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 (2 H) - オン(2 0 0 mg、0.51 mmol)、メチル 6 - 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)ピコリナート(170 mg、0.61 mmol)およびK₂CO₃(212 mg、1.53 mmol)の1, 4 - ジオキサン(10 mL)およびH₂O(5 mL)懸濁液に、Pd(PPh₃)₄(59 mg、0.051 mmol)を加え、110 で5時間加熱した。反応混合物をH₂O(20 mL)およびEtOAc(30 mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を、Biotage-Isoleraにより、10 g シリカsnapを使用し、0 ~ 100 % EtOAcの石油エーテル溶液勾配で溶出して精製して、メチル(R) - 4 - (5 - アミノ - 3 - オキソ - 7 - フェニル - 2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 8 - イル) - 6 - メチルピコリナート(100 mg、42 %)を得た。

LCMS(方法B): m/z 461 ($M+H$)⁺ (ES^+), 2.15分, UV活性

¹H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.70 (s, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 3H), 7.32 - 7.26 (m, 5H), 4.16 - 4.13 (m, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 6H), 3.66 - 3.62 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.00 - 1.67 (m, 3H), 1.25 - 1.18 (m, 1H)

【0189】

工程3 ; メチル(R) - 4 - (5 - アミノ - 3 - オキソ - 7 - フェニル - 2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 8 - イル) - 6 - メチルピコリナート(100 mg、0.21 mmol)のTHF溶液に、室温で、水素化トリエチルホウ素リチウム(34.5 mg、0.32 mmol)を少しずつ加え、1時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル(20 mL)およびH₂O(10 mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を分取HPLC(方法A)により精製し、フラクションを濃縮し、残留物を酢酸エチル(10 mL)で希釈し、10 % 重炭酸ナトリウム溶液(10 mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固して、5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン(23 mg、24 %)を黄色固体として得た。

【0190】

実施例2 - 29をさらにSFC方法Aにより精製した。精製中、恐らく実施例2 - 29の合成中に形成されたエナンチオマー、実施例2 - 28(5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - 2 - [(2 S) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン)を、市販サンプルに存在した少量の中間体62のエナンチオマーから単離した。SFC方法Aを使用して、最初に溶出したピークは実施例2 - 28(9.73分)であり、2番目に溶出したピークは実施例2 - 29(10.32分)であった。

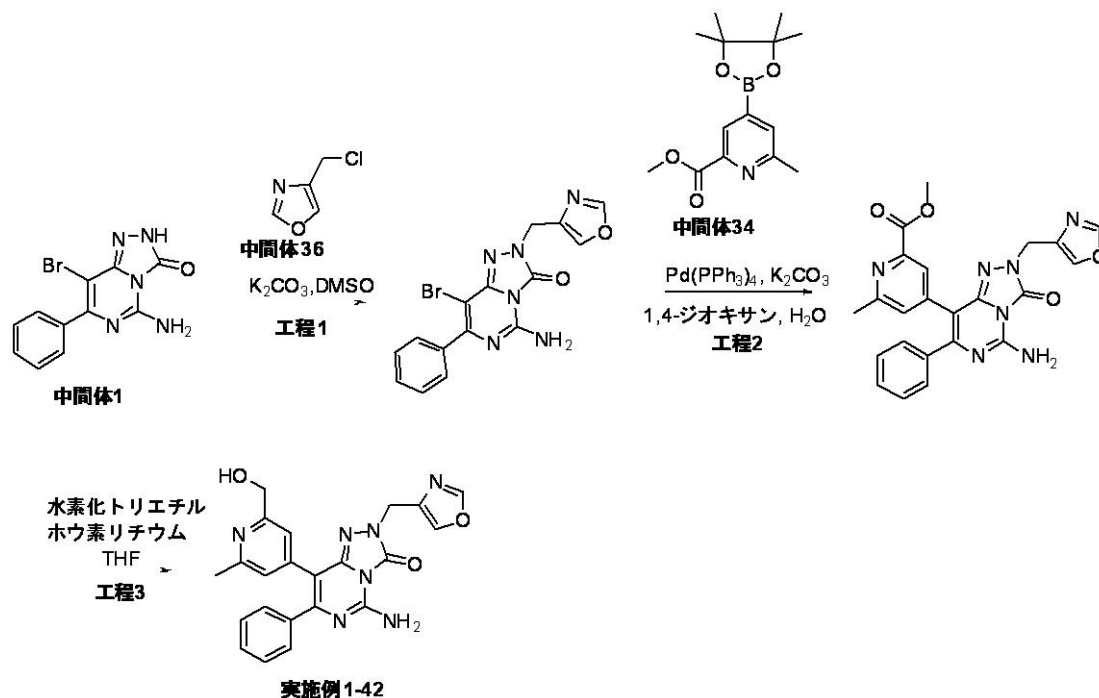
【0191】

合成経路r : アルキル化、続いて鈴木およびエステル還元を介するヒドロキシメチルピリジンアナログの代表的製造法

実施例1 - 42 : 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - (オキサゾール - 4 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]

]ピリミジン - 3 - オン

【化 3 8】



10

20

工程 1 : 経路 h に準ずる方法で実施して、中間体 3 6 を使用して、5 - アミノ - 8 - ブロモ - 2 - (オキサゾール - 4 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 (2 H) - オンを白色固体として得た。

LCMS(方法C): m/z 388 ($M+H$)⁺ (ES^+), 1.82分, UV活性

¹H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.37 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 4.96 (s, 2H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった

【0192】

工程 2 : 経路 a、工程 2 に準ずる方法で実施して、中間体 3 4 を使用して、メチル 4 - (5 - アミノ - 2 - (オキサゾール - 4 - イルメチル) - 3 - オキソ - 7 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 8 - イル) - 6 - メチルピコリナートを黄色固体として得た。

30

LCMS(方法C): m/z 458 ($M+H$)⁺ (ES^+), 1.58分, UV活性

¹H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.36 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 6H), 4.94 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった

【0193】

工程 3 : 経路 o、工程 2 に準ずる方法で実施して、5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - (オキサゾール - 4 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オンを灰白色固体として得た。表題化合物のデータは、表 2 に示す。

40

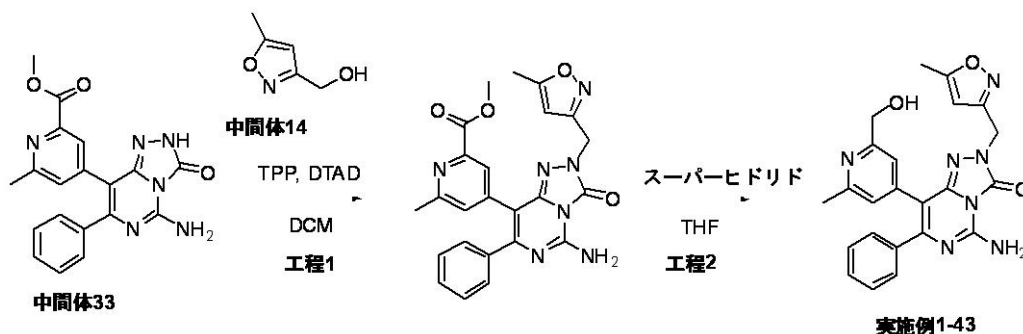
【0194】

合成経路 s : 光延反応、続いてエステル還元を介するヒドロキシメチルピリジンアナログの代表的製造法

実施例 1 - 43 : 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン

50

【化 3 9】



10

工程 1 : 経路 d に準ずる方法で製造して、中間体 1 4 および D C M を溶媒として使用し、次いで Biotage-Isolera により、1 0 g シリカ snap を使用し、0 ~ 1 0 0 % E t O A c の石油エーテル勾配で溶出して精製して、メチル 4 - (5 - アミノ - 2 - ((5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) メチル) - 3 - オキソ - 7 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 6 - メチルピコリナートを薄黄色固体として得た。

LCMS(方法C): m/z 472 ($M+H$)⁺ (ES^+), 1.82 分, UV 活性

¹H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.69 (s, 1H), 7.32-7.23 (m, 6H), 6.22 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.34 (s, 6H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった

20

【 0 1 9 5】

工程 2 : 経路 o、工程 2 に準ずる方法で実施して、5 - アミノ - 8 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - ((5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) メチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 3 (2 H) - オンを黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表 2 に示す。

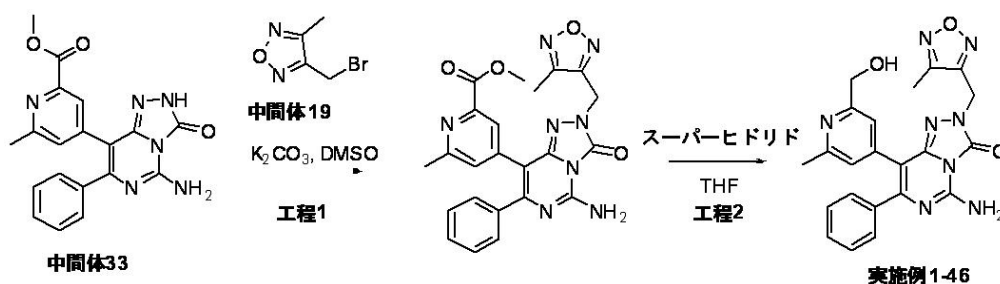
【 0 1 9 6】

合成経路 t : アルキル化反応、続いてエステル還元を介するヒドロキシメチルピリジンアナログの代表的製造法

実施例 1 - 4 6 : 5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - イル) メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 3 - オン

30

【化 4 0】



40

工程 1 : 経路 h に準ずる方法で製造して、メチル 4 - (5 - アミノ - 2 - ((4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - イル) メチル) - 3 - オキソ - 7 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 6 - メチルピコリナートを黄色固体として得た。

LCMS(方法B): m/z 473 ($M+H$)⁺ (ES^+), 1.91 分, UV 活性

¹H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.68 (s, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった

【 0 1 9 7】

工程 2 : 経路 o、工程 2 に準ずる方法で実施して、5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメ

50

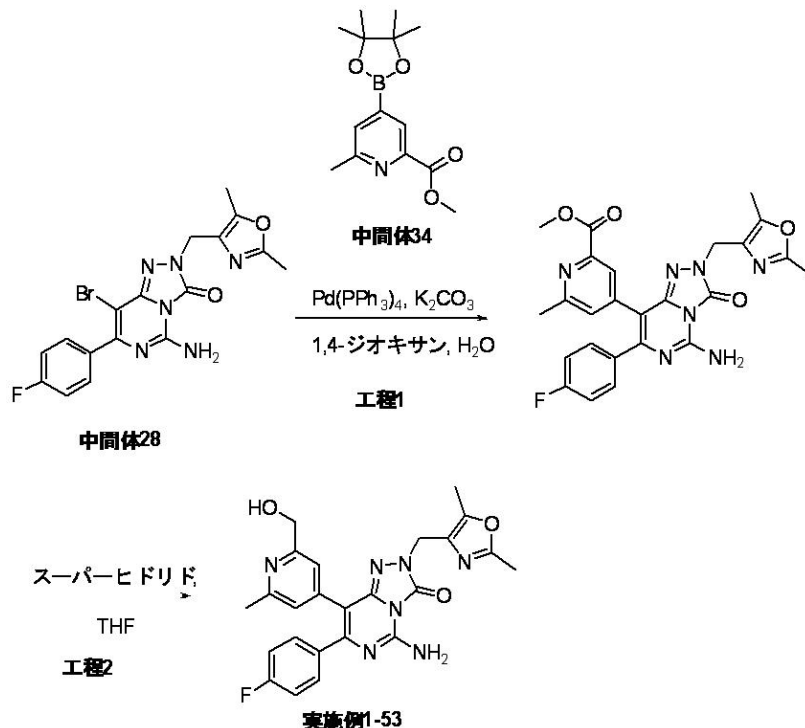
チル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オンを黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表 2 に示す。

【0198】

合成経路 u

実施例 1 - 53 : 5 - アミノ - 2 - [(2, 5 - ジメチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン

【化 4 1】



工程 1 : 経路 a、工程 2 に準ずる方法で、中間体 3 4 を使用して製造して、メチル 4 - (5 - アミノ - 2 - ((2, 5 - ジメチルオキサゾール - 4 - イル)メチル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 8 - イル) - 6 - メチルピコリナート(1.6 g、55%)を黄色固体として得た。

LCMS(方法C): m/z 504 ($M+H$)⁺ (ES⁺), 1.76分, UV活性

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.68 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 5.76 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.40 (s, 9H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった

【0199】

工程 2 : 経路 o、工程 2 に準ずる方法で実施して、5 - アミノ - 2 - [(2, 5 - ジメチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン(270 mg、29%)を黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表 2 に示す。

【0200】

合成経路 v : アルコール塩素化および置換、続いて鈴木カップリングおよびエステル還元を介するヒドロキシメチルピリジンアナログの代表的製造法

実施例 1 - 55 : 5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン

10

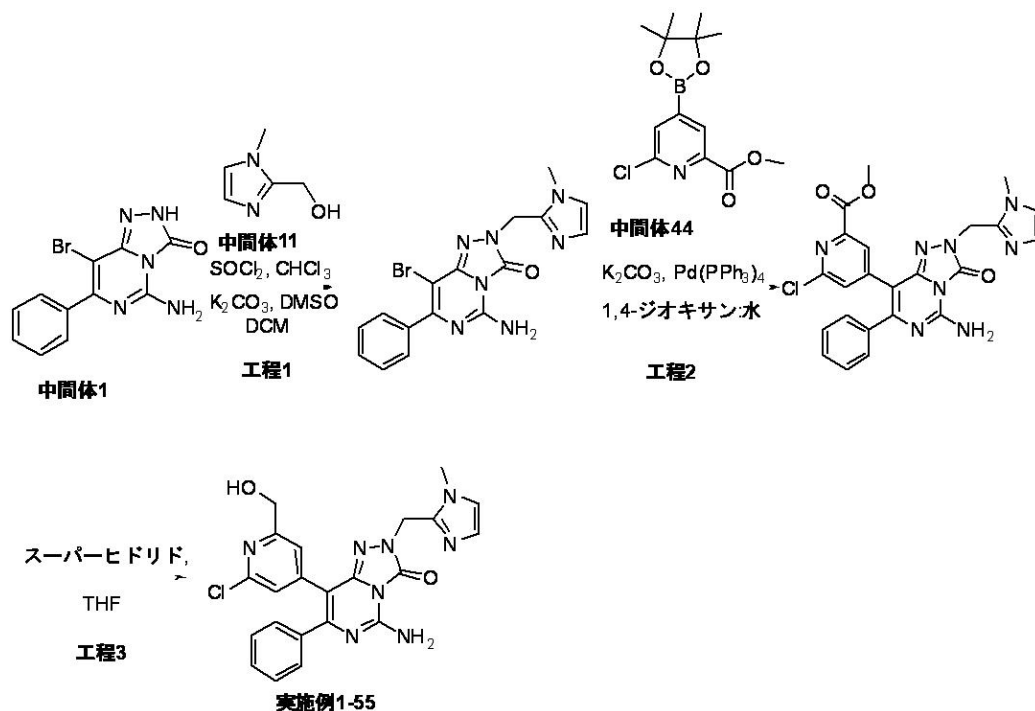
20

30

40

50

【化 4 2】



工程 1 : (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)メタノール (220 mg、1.960 mmol) の CHCl₃ 溶液に、SOCl₂ (291 mg、2.45 mmol) を 0 で加え、得られた反応混合物を、50 で 2 時間撹拌した。TLC によりモニターして反応の完了後、反応混合物を減圧下濃縮して、塩素化中間体を得た。塩素化中間体を DMSO (20 mL) に溶解し、5 - アミノ - 8 - ブロモ - 7 - フェニル - [1,2,4] トリアゾロ [4,3 - c] ピリミジン - 3 (2 H) - オン (500 mg、1.633 mmol) および K₂CO₃ (676 mg、4.901 mmol) を加え、反応混合物を 60 で 2 時間加熱した。TLC によりモニターして反応の完了後、反応混合物を氷水に注加して、固体を得て、得られた固体をプフナー漏斗で濾取し、減圧下乾燥させて、5 - アミノ - 8 - ブロモ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 7 - フェニル - [1,2,4] トリアゾロ [4,3 - c] ピリミジン - 3 (2 H) - オン (600 mg、87%) を黄色固体として得た。

LCMS(方法C): m/z 400 (M+H)⁺ (ES⁺), 2.27 分, UV 活性

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62-7.60 (m, 2H), 7.45 (d, J=6.4 Hz, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった。

(また、一部アナログについて、反応混合物を EtOAc (30 mL) および水 (3 × 20 mL) に分配した。有機層を分離し、減圧下濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、シリカメッシュ (230 ~ 400) を使用し、0 ~ 100% EtOAc の石油エーテル勾配で溶出して、所望の生成物を得た)

【0201】

工程 2 : 経路 a、工程 2 に準ずる方法で、中間体 44 を使用して製造して、メチル 4 - (5 - アミノ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 3 - オキソ - 7 - フェニル - 2,3 - ジヒドロ - [1,2,4] トリアゾロ [4,3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 6 - クロロピコリナート (100 mg、26%) を黄色固体として得た。

LCMS(方法C): m/z 491 (M+H)⁺ (ES⁺), 1.29 分, UV 活性

【0202】

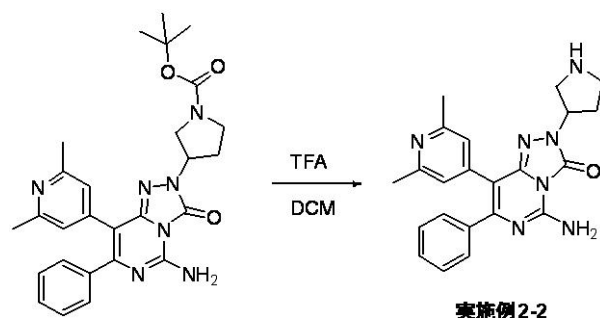
工程 3 : 経路 o、工程 2 に準ずる方法で実施して、5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4] トリアゾロ [4,3 - c] ピリミジン - 3 - オン (13 mg、14%) を黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表 2 に示す。

【 0 2 0 3 】

合成経路 w : アミンアナログの B o c 脱保護の代表的な方法

実施例 2 - 2 : 5 - アミノ - 8 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - ピロリジン - 3 - イル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 3 - オン

【 化 4 3 】



実施例2-1

実施例2-2

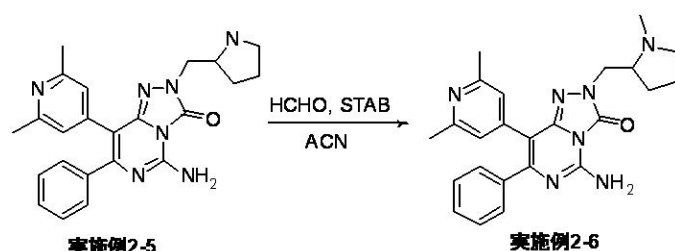
tert - ブチル 3 - (5 - アミノ - 8 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) 6 - 3 - オキソ - 7 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 2 (3 H) - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1 2 0 mg 、 0 . 2 3 mmol) の D C M 溶液に 2 0 % T F A (5 mL) を加え、反応混合物を室温で 1 5 時間撹拌した。T L C により反応の完了確認後、反応物を減圧下濃縮した。粗製物を M e O H (2 mL) に溶解し、D S C - S C X カラム (6 mL) を通し、水 (5 mL) で洗浄した。化合物を M e O H 中 2 M アンモニア (1 0 mL) で溶出し、濃縮し、凍結乾燥して、5 - アミノ - 8 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - ピロリジン - 3 - イル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 3 - オン (2 6 mg 、 2 7 %) を黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表 2 に示す。

【 0 2 0 4 】

合成経路 x : ホルムアルデヒドを使用するアミンの還元的アミノ化の代表的な方法

実施例 2 - 6 : 5 - アミノ - 8 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メチル] - 7 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 3 - オン

【 化 4 4 】



実施例2-5

実施例2-6

5 - アミノ - 8 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - フェニル - 2 - (ピロリジン - 2 - イルメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 3 (2 H) - オン (9 0 mg 、 0 . 2 1 mmol) の M e C N (1 0 mL) 懸濁液に、3 6 % ホルムアルデヒド溶液 (0 . 0 2 mL 、 0 . 2 3 mmol) およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (1 3 3 mg 、 0 . 6 3 mmol) を加え、1 時間、室温で撹拌した。水 (5 mL) で反応停止させ、E t O A c (2 × 1 0 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮して、5 - アミノ - 8 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メチル] - 7 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 3 - オン (7 5 mg 、 8 0 %) を黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表 2 に示す。

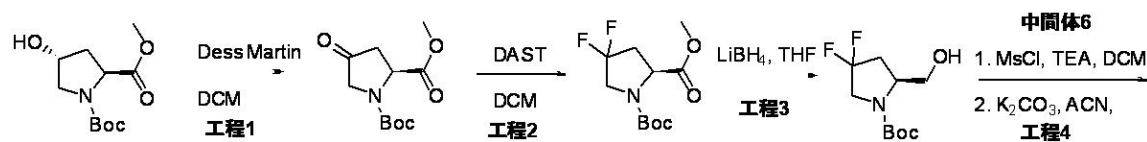
【 0 2 0 5 】

合成経路 y : ジ - フッ素化ピロリジンアナログの代表的な製造法

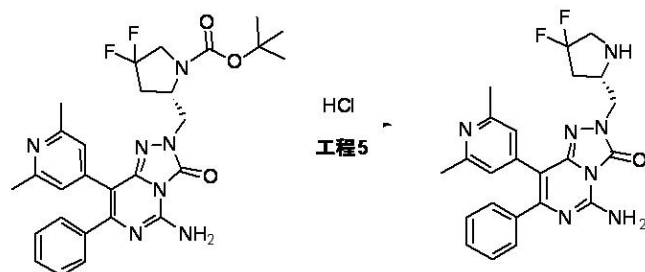
実施例 2 - 1 1 : 5 - アミノ - 2 - [(2 S) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル] メ

チル] - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン

【化 4 5】



中間体59



実施例2-11

工程 1 : 1 - (tert - ブチル) 2 - メチル(2 S, 4 R) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシラート(2 g、8.22 mmol)の DCM(30 mL)懸濁液に、0 で、Dess - Martinペルヨージナン(7 g、16.44 mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応物を EtOAc(100 mL)および飽和 NaHCO₃ 溶液(10 mL)に分配した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製化合物を、Biotage-Isoleraにより、25 g シリカsnapを使用し、勾配 0 ~ 20 % EtOAc のヘキサン溶液で溶出して精製して、1 - (tert - ブチル) 2 - メチル(S) - 4 - オキソピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシラート(1.6 g、74 %)を無色ガム状物として得た。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.67 - 4.62 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 4H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 1.40 (d, J=16.0 Hz, 9H)

【0206】

工程 2 : 1 - (tert - ブチル) 2 - メチル(S) - 4 - オキソピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシラート(1.5 g、6.16 mmol)の DCM懸濁液に、-78 で、ジエチルアミノ三フッ化硫黄(1.98 g、12.32 mmol)を滴下し、室温で15時間撹拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ 溶液(20 mL)で反応停止させ、DCM(2 × 30 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を、Biotage-Isoleraにより、25 g シリカsnapを使用し、勾配 0 ~ 10 % EtOAc のヘキサン溶液で溶出して精製し、1 - (tert - ブチル) 2 - メチル(S) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシラート(1.4 g、94 %)を無色ガム状物として得た。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.58 - 4.45 (m, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 5H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.54 - 2.44 (m, 1H), 1.44 (d, J=18.0 Hz, 9H)

【0207】

工程 3 : 1 - (tert - ブチル) 2 - メチル(S) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシラート(1.1 g、4.15 mmol)の THF(20 mL)溶液に、0 で、2 M LiBH₄ 溶液(3.1 mL、6.22 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。飽和 NH₄Cl 溶液(25 mL)の滴下により反応停止させ、EtOAc(30 mL)で抽出した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下濃縮して、tert - ブチル(S) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボキシラート(500 mg、50 %)を灰白色ガム状物として得た。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.20 - 4.18 (m, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 4H), 2.54 - 2.49 (m, 1H), 2.20 - 2.18 (m, 1H), 1.50 (s, 9H). 交換可能 - OHプロトンは観察されなかった

【 0 2 0 8 】

工程 4 : 経路 e に準ずる方法で製造して、Biotage-Isoleraにより、25 g シリカsnapを使用し、勾配 0 ~ 100 % EtOAc のヘキサン溶液で溶出して精製して、tert - ブチル(S) - 2 - ((5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 2(3H) - イル)メチル) - 4,4 - ジフルオロピロリジン - 1 - カルボキシラート(150 mg、18 %)を黄色固体として得た。

LCMS(方法A): m/z 552 (M+H)⁺ (ES⁺), 3.68分, UV活性

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.30 - 7.70 (m, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 5H), 6.84 (s, 2H), 4.31 - 4.29 (m, 1H), 4.05 - 4.03 (m, 2H), 3.98 - 3.96 (m, 1H), 3.94 - 3.92 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.34 (s, 9H)

10

【 0 2 0 9 】

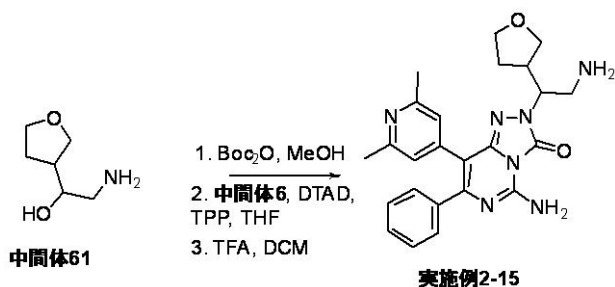
工程 5 : tert - ブチル(S) - 2 - ((5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 2(3H) - イル)メチル) - 4,4 - ジフルオロピロリジン - 1 - カルボキシラート(220 mg、0.39 mmol)の1,4 - ジオキサン(3 mL)溶液に、室温で、4 N 1,4 - ジオキサン中 HCl(3 mL)を加え、反応混合物を、室温で5時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、次いでEtOAc(10 mL)および飽和NaHCO₃溶液(10 mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮して、5 - アミノ - 2 - [[(2S) - 4,4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル]メチル] - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン(100 mg、81 %)を黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表 2 に示す。

20

【 0 2 1 0 】

合成経路 z : Boc 保護戦略を利用するアルキル化トリアゾロピリミジノンの代表的製造法
実施例 2 - 15 : 5 - アミノ - 2 - (2 - アミノ - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - エチル) - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン

【 化 4 6 】



30

2 - アミノ - 1 - (オキソラン - 3 - イル)エタン - 1 - オール(131 mg、1 mmol)をMeOH(2 mL)に溶解し、溶液を0 °Cに冷却し、Boc₂O(229 mg; 1.05 mmol)を一度に加えた。反応混合物室温で2 ~ 3時間撹拌した。混合物を減圧下濃縮し、残留物をi - Pr / ヘキサン混合物から結晶化して、Boc 保護アミンを得た。5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2H) - オン(66 mg; 0.20 mmol)、Boc 保護アミン(28 mg、0.22 mmol)およびPPh₃(68 mg、0.26 mmol)のTHF(3 mL)溶液に、ジ - t - ブチル - アゾジカルボキシラート(51 mg、0.22 mmol)を加えた。反応混合物を、室温で16 ~ 18時間撹拌した。混合物を減圧下濃縮し、残留物をDCM(3 mL)に溶解し、TFA(0.5 mL)を加えた。反応混合物を室温で2時間音波処理し、次いで減圧下濃縮し、粗製生成物を分取HPLC - MS(C18カラム100 × 19 mm、H₂O / MeOHまたはMeCN)により精製して、5 - アミノ - 2 - (2 - アミノ - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - エチル) - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾ

40

50

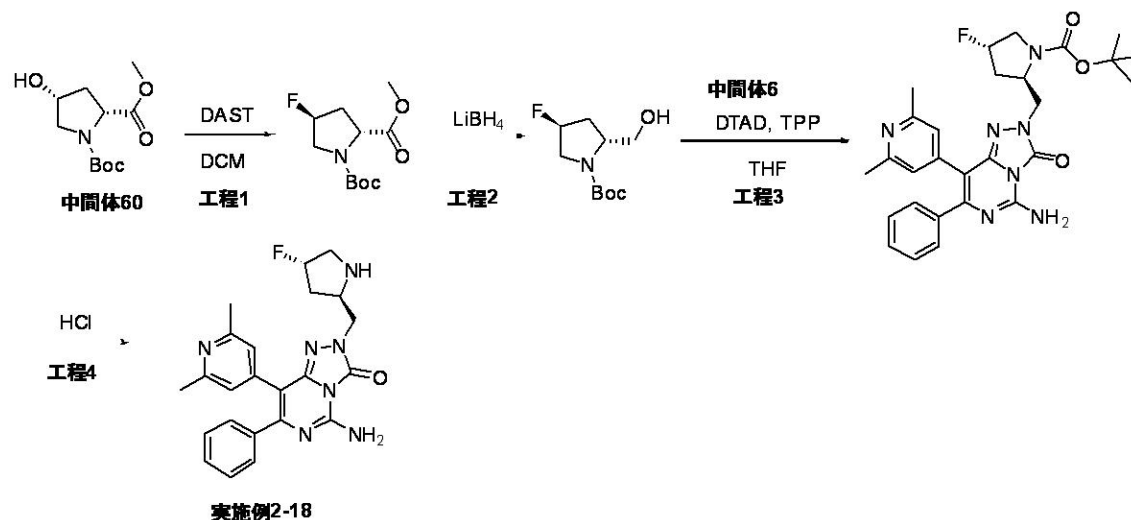
口[4,3-c]ピリミジン-3-オン(36 mg、41%)を得た。表題化合物のデータは、表2に示す。

【0211】

合成経路aa：フッ素化ピロリジンアナログの代表的製造法

実施例2-18：5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-2-[[[(2R,4S)-4-フルオロピロリジン-2-イル]メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン

【化47】



工程1：1-(tert-ブチル)2-メチル(2R,4R)-4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(0.5 g、2.038 mmol)のDCM懸濁液に、-78℃で、ジエチルアミノ三フッ化硫黄(0.53 mL、4.076 mmol)を滴下し、室温で15時間撹拌した。反応物を飽和NaHCO₃溶液(10 mL)で反応停止させ、DCM(20 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を、Biotage-Isoleraにより、10 gシリカsnapを使用し、勾配0~10% EtOAcのヘキサン溶液で溶出して精製して、1-(tert-ブチル)2-メチル(2R,4S)-4-フルオロピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(0.23 g、45%)を無色ガム状物として得た。
¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.30 - 5.17 (m, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 - 3.51 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.21 - 2.04 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)

【0212】

工程2：経路y、工程3に準ずる方法で製造して、tert-ブチル(2R,4S)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(180 mg、88%)を無色ガム状物として得た。

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.19 - 5.06 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.17 - 3.79 (m, 3H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 3.43 - 3.41 (m, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 1.50 (s, 9H)

【0213】

工程3：経路dに準ずる方法で製造して、Biotage-Isoleraにより、10 gシリカsnapを使用し、勾配0~50% EtOAcのヘキサン溶液で溶出して精製して、tert-ブチル(2R,4S)-2-((5-アミノ-8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-3-オキソ-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-2(3H)-イル)メチル)-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート(60 mg、14%)を黄色固体として得た。

LCMS(方法A): m/z 533 (M+H)⁺ (ES⁺), 3.40分, UV活性

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.28 - 7.23 (m, 5H), 6.81 (s, 2H), 5.28 - 5.10 (m, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 8H), 2.1

7 - 1.99 (m, 2H), 1.15 (s, 9H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった

【0214】

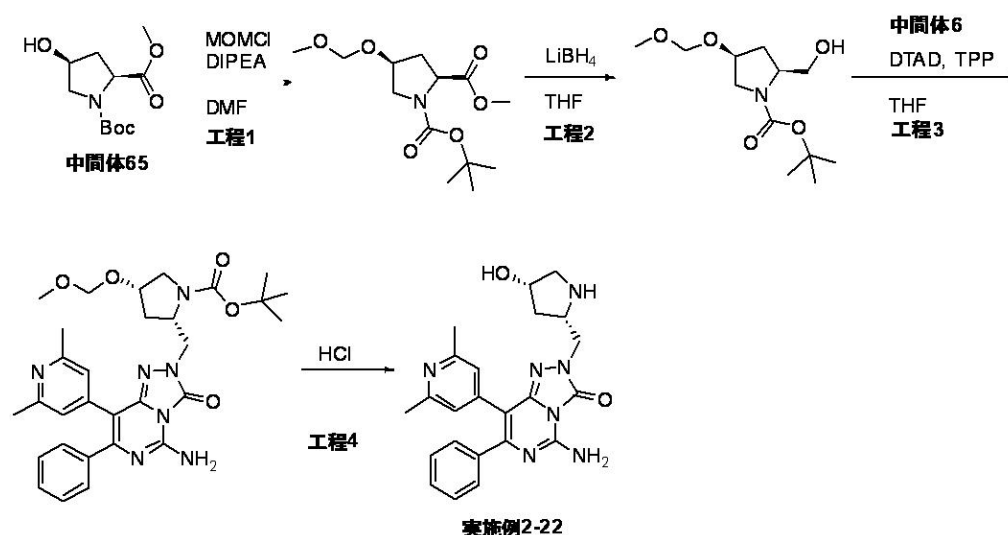
工程4：経路y、工程5に準ずる方法で製造して、5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [[(2R,4S) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン(20 mg, 36%)を黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表2に示す。

【0215】

合成経路ab：MOM保護戦略を使用するアルキル化トリアゾロピリミジノンの代表的製造法

実施例2 - 22：5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [[(2S,4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン

【化48】



工程1：1 - (tert - ブチル)2 - メチル(2S,4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1,2 - ジカルボキシレート(0.5 g, 2.0 mmol)の(50 mL)DMF懸濁液に、ジ - イソプロピルエチルアミン(1.3 g, 1.0 mmol)を室温に加え、0 に冷却し、MOMクロライド(0.66 g, 8.15 mmol)を滴下した。反応混合物を、室温で12時間撹拌した。反応物に水(20 mL)を加えて反応停止させ、EtOAc(2 × 20 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製化合物を、Biotage-Isoleraにより、10 gシリカsnapを使用し、勾配0 ~ 50% EtOAcのヘキサン溶液で溶出して精製し、1 - (tert - ブチル)2 - メチル(2S,4S) - 4 - (メトキシメトキシ)ピロリジン - 1,2 - ジカルボキシレート(0.4 g, 68%)を黄色液体として得た。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.56 (m, 2H), 4.29 - 4.24 (m, 2H), 3.58 - 3.58 (m, 4H), 3.23 (s, 4H), 3.23 (s, 1H), 2.01 - 1.99 (m, 1H), 1.20 (s, 9H)

【0216】

工程2：経路y、工程3に準ずる方法で製造して、Biotage-Isoleraにより、10 gシリカsnapを使用し、勾配0 ~ 50% EtOAcのヘキサン溶液で溶出して精製して、tert - ブチル(2S,4S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (メトキシメトキシ)ピロリジン - 1 - カルボキシレート(0.3 g, 83%)を無色液体として得た。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.68 - 4.62 (m, 1H), 4.60 - 4.56 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 4H), 3.21 (s, 4H), 2.00 - 1.99 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)

【0217】

工程3：経路dに準ずる方法で製造して、Biotage-Isoleraにより、10 gシリカsnapを使用し、勾配0 ~ 100% EtOAcのヘキサン溶液で溶出して精製して、tert - ブチル(2S,4S) - 2 - ((5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 3 - オ

キソ - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 2(3 H) - イル)メチル) - 4 - (メトキシメトキシ)ピロリジン - 1 - カルボキシラート(130 mg、30%)を黄色固体として得た。

LCMS(方法B): m/z 576 ($M+H$)⁺ (ES^+), 2.29分, UV活性

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.28 - 7.25 (m, 5H), 6.82 (s, 2H), 4.64 - 4.63 (m, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 4.11 - 4.09 (m, 2H), 4.07 - 4.06 (m, 1H), 3.95 - 3.93 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.11 - 2.06 (m, 3H), 1.33 (s, 9H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった

【0218】

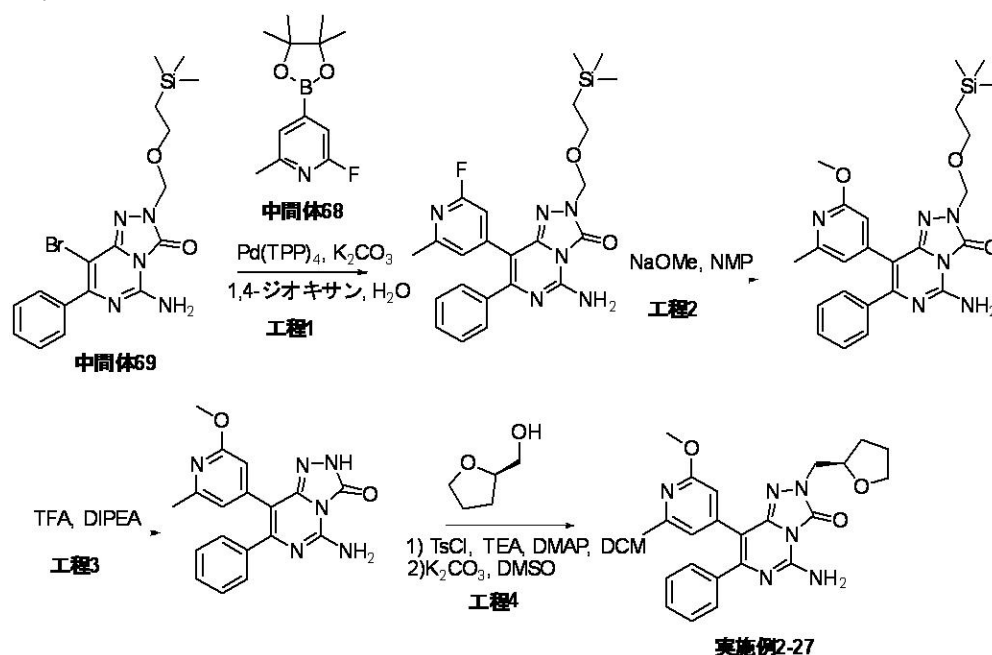
工程4: 経路y、工程5に準ずる方法で製造して、5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2*S*,4*S*) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン(70 mg、71%)を黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表2に示す。

【0219】

合成経路ac

実施例2 - 27: 5 - アミノ - 8 - (2 - メトキシ - 6 - メチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [(2*R*) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン

【化49】



工程1: 経路a、工程2に準ずる方法で製造して、5 - アミノ - 8 - (2 - フルオロ - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) - 7 - フェニル - 2 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2 H) - オン(1.4 g、26%)を黄色固体として得た。

LCMS(方法C): m/z 467 ($M+H$)⁺ (ES^+), 2.60分, UV活性

【0220】

工程2: 5 - アミノ - 8 - (2 - フルオロ - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) - 7 - フェニル - 2 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3(2 H) - オン(1.4 g、2.99 mmol)のMeOH溶液に、25% MeOH中NaOMe(1.3 mL、6.0 mmol)を加え、得られた反応混合物を封管中で90℃で16時間加熱した。TLCによりモニターして反応の完了後、反応混合物をH₂O(25 mL)およびEtOAc(50 mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、Biotage-Isoleraにより、25 g シリカゲルスナップ

を使用し、0～80% EtOAcの石油エーテル勾配で溶出して精製して、5-アミノ-8-(2-メトキシ-6-メチルピリジン-4-イル)-7-フェニル-2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3(2H)-オン(600mg、43%)を黄色固体として得た。

LCMS(方法C): m/z 479 ($M+H$)⁺ (ES^+), 2.86分, UV活性

¹H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.28-7.24 (m, 5H), 6.57 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.32 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.07-1.04 (m, 9H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった

【0221】

工程3: 経路6、工程2に準ずる方法で製造して、5-アミノ-8-(2-メトキシ-6-メチルピリジン-4-イル)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3(2H)-オン(250mg、57%)を黄色固体として得た。

10

LCMS(方法C): m/z 349 ($M+H$)⁺ (ES^+), 1.51分, UV活性

¹H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.28-7.22 (m, 5H), 6.63 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). 交換可能-NHおよび-NH₂プロトンは観察されなかった

【0222】

工程4: 経路fに準ずる方法で、中間体62を使用して製造して、5-アミノ-8-(2-メトキシ-6-メチル-4-ピリジル)-7-フェニル-2-[[2-(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン(7mg、5%)を灰白色固体として得た。表題化合物のデータは、表2に示す。

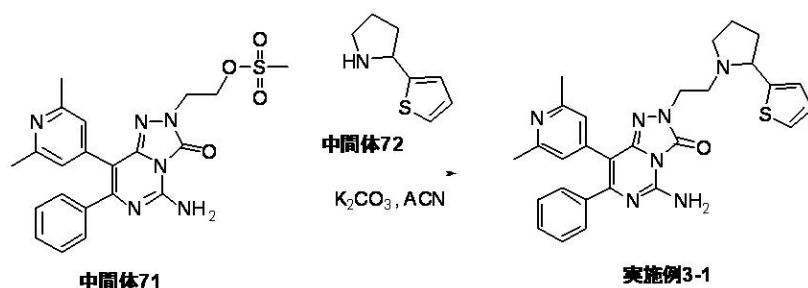
20

【0223】

合成経路ad: メシラート置換を介するアルキル化トリアゾロピリミジノンアミンアナログの代表的製造法

実施例3-1: 5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-7-フェニル-2-[2-[2-(2-チエニル)ピロリジン-1-イル]エチル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン

【化50】



30

2-(5-アミノ-8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-3-オキソ-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-2(3H)-イル)エチルメタンスルホネート1(73mg、0.16mmol)のMeCN(2mL)懸濁液に、K₂CO₃(66mg; 0.48mmol)および2-(チオフェン-2-イル)ピロリジン(29mg、0.19mmol)を加えた。反応混合物を100℃で15時間加熱し、次いでEtOAc(5mL)およびH₂O(5mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を分取HPLC(方法E)により精製して、5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-7-フェニル-2-[2-[2-(2-チエニル)ピロリジン-1-イル]エチル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン(18mg、22%)を得た。表題化合物のデータは、表2に示す。

40

【0224】

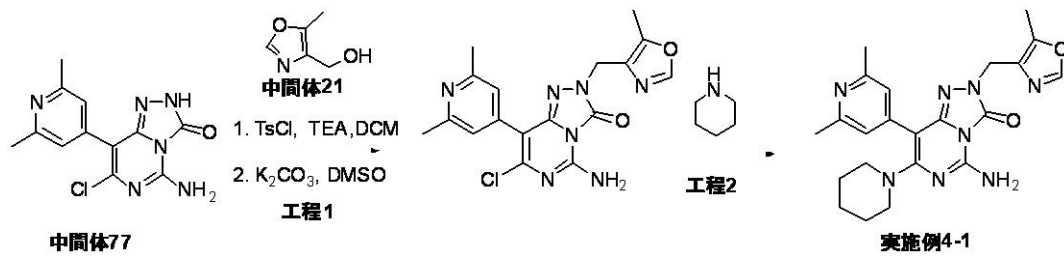
合成経路ae

実施例4-1: 5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-2-[(5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]-7-(1-ピペリジル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]

50

ピリミジン - 3 - オン

【化 5 1】



10

工程 1 : 経路 f に準ずる方法で製造して、中間体 7 7 を使用し、Biotage-Isoleraにより、25 g シリカゲルスナップを使用し、0 ~ 80 % EtOAc の石油エーテル勾配で溶出して精製して、5 - アミノ - 7 - クロロ - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 2 - ((5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル) - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 (2 H) - オン (560 mg、40 %) を灰白色固体として得た。

LCMS(方法C): m/z 386 (M+H)⁺ (ES⁺), 0.98 分, UV 活性

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.75 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 2.43 (s, 6H), 2.30 (s, 3H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった

【 0 2 2 5】

工程 2 : 5 - アミノ - 7 - クロロ - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 2 - ((5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル) - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 (2 H) - オン (560 mg、1.45 mmol) およびピペリジン (2 mL) の懸濁液を封管に入れ、100 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を EtOAc (30 mL) および H₂O (2 × 20 mL) に分配した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製化合物を分取 HPLC (方法 A) により精製した。フラクションを濃縮し、得られた残留物を EtOAc (20 mL) で希釈し、10 % 重炭酸ナトリウム溶液 (15 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - (1 - ピペリジル) - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン (70 mg、11 %) を黄色固体として得た。表題化合物のデータは、表 2 に示す。

20

30

【 0 2 2 6】

40

50

【表 2 - 1】

表 2 : 実施例 1 - 1 ~ 4 - 1

Ex.	名称	詳細	構造
1-1	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロリシール)-7-フェニル-2-(2-ヒラゾール-1-イルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロリミジン-3-オン	合成経路 a ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 5H), 6.77 (s, 2H), 6.28-6.01 (m, 1H), 4.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H). 交換可能-NH ₂ プロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 427 (M+H) ⁺ (ES+), 2.46 分, UV 活性	
1-2	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロリシール)-2-[2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)エチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロリミジン-3-オン	合成経路 a; 中間体 1 & 4 (工程 1) ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 8.08 - 7.85 (m, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H) LCMS 方法 A: m/z 441 (M+H) ⁺ (ES+), 1.90 分, UV 活性	
1-3	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロリシール)-2-[2-(1H-イミダゾール-2-イル)エチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロリミジン-3-オン	合成経路 a 中間体 1 & 5 (工程 1) ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 11.81 (s, 1H), 8.30 - 7.80 (m, 2H), 7.40 - 7.26 (m, 5H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.79 (s, 2H), 4.07 (t, J = 3.2 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 3.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H) LCMS 方法 A: m/z 427 (M+H) ⁺ (ES+), 1.88 分, UV 活性	

10

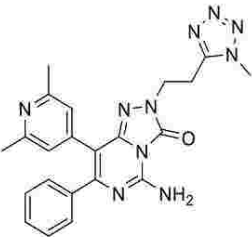
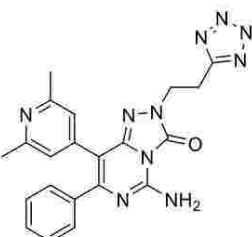
20

30

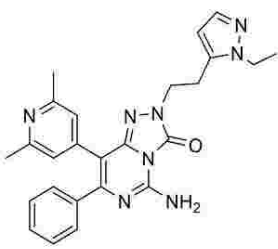
40

50

【表 2 - 2】

1-4	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒドロキシ)-7-フェニル-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒモリジン-3-オン	合成経路 b ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.71-8.35 (br. s, 2H), 7.26 - 7.25 (m, 5H), 6.73 (s, 2H), 4.14 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H). 交換可能-NHプロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 429 ($M+H$)$^+$ (ES+), 2.08 分, UV 活性		10
1-5	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒドロキシ)-2-[2-(1-メチルテトラゾール-5-イル)エチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒモリジン-3-オン	合成経路 c ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7.60 - 7.51 (m, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 4H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 4.58 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.73 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.68 (s, 6H). 交換可能-NH$_2$プロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 443 ($M+H$)$^+$ (ES+), 2.17 分, UV 活性		20
1-6	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒドロキシ)-2-[2-(2-メチルテトラゾール-5-イル)エチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒモリジン-3-オン	合成経路 c ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.30 (s, 2H), 7.70 - 7.66 (m, 5H), 6.78 (s, 2H), 4.30 (s, 3H), 4.15 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H) LCMS 方法 A: m/z 443 ($M+H$)$^+$ (ES+), 2.32 分, UV 活性		30

【表 2 - 3】

1-7	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロシール)-2-[2-(2-エチルピラゾール-3-イル)エチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロシミン-3-オン	合成経路 d ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ : 7.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 6H), 6.80 (s, 2H), 6.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.27 - 4.03 (m, 4H), 3.14 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 6H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H). One 交換可能 NH プロトンは観察されず LCMS 方法 F: m/z 455 ($M+H$)⁺ (ES+), 0.92 分, UV 活性		10
1-8	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロシール)-7-フェニル-2-[1-(2-チエニル)エチル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロシミン-3-オン	合成経路 d; 中間体 6 & 8 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.98 - 7.83 (m, 1H), 7.71 - 7.19 (m, 6H), 7.16 - 6.92 (m, 2H), 5.92 - 5.66 (m, 1H), 2.52 (s, 6H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 3H). 交換可能-NH₂ プロトンは観察されなかった LCMS 方法 F: m/z 443 ($M+H$)⁺ (ES+), 1.09 分, UV 活性		20
1-9	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロシール)-2-(オキサゾール-2-イルメチル)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロシミン-3-オン	合成経路 e ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.12 (s, 1H), 7.27 (s, 5H), 7.20 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 2.28 (s, 6H). 交換可能-NH₂ プロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 414 ($M+H$)⁺ (ES+), 2.29 分, UV 活性		30

10

20

30

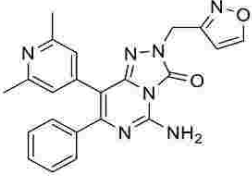
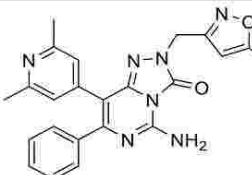
40

50

【表 2 - 4】

1-10	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロシシル)-2-(オキサゾール-4-イルメチル)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロシシ-3-オン	合成経路 e: 中間体 6 & 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.35 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.26 (s, 5H), 6.81 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 2.29 (s, 6H). 交換可能-NH₂ プロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 414 (M+H)⁺ (ES+), 2.22 分, UV 活性		10
1-11	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロシシル)-2-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロシシ-3-オン	合成経路 e 中間体 6 & 11 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.27-7.26 (m, 5H), 7.15 (s, 1H), 6.80 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 5.09 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.34 (s, 6H). 交換可能-NH₂ プロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 427 (M+H)⁺ (ES+), 1.90 分, UV 活性		20
1-12	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロシシル)-2-[(2-メチルピラゾール-3-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロシシ-3-オン	合成経路 f ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.33 - 7.26 (m, 6H), 6.80 (s, 2H), 6.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.28 (s, 6H). 交換可能-NH₂ プロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 427 (M+H)⁺ (ES+), 2.38 分, UV 活性		30

【表 2 - 5】

1-13	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロキシル)-2-(イソキサゾール-3-イルメチル)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロミシン-3-オン	合成経路 f 中間体 6 & 13 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 5H), 6.82 (s, 2H), 6.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.29 (s, 6H). 交換可能-NH$_2$プロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 414 (M+H)$^+$ (ES+), 2.38 分, UV 活性		10
1-14	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロキシル)-2-[(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロミシン-3-オン	合成経路 f (分取 HPLC 方法 D により精製) 中間体 6 & 14 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.28 - 7.27 (m, 5H), 6.81 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 6H). 交換可能-NH$_2$プロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 428 (M+H)$^+$ (ES+), 2.61 分, UV 活性		20
1-15	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロキシル)-2-[(2-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロミシン-3-オン	合成経路 f 中間体 6 & 15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.90 (s, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 5H), 6.80 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 6H). 交換可能-NH$_2$プロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 428 (M+H)$^+$ (ES+), 2.28 分, UV 活性		30

【表 2 - 6】

1-16	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロシール)-2-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾール[4,3-c]ピリミジン-3-オン	合成経路 g ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.22 (s, 2H), 7.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.27-7.25 (m, 5H), 6.81 (s, 2H), 6.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.29 (s, 6H) LCMS 方法 A: m/z 427 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES+), 2.26 分, UV 活性	
1-17	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロシール)-2-[(5-メチル-1,3,4-オキサジソール-2-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾール[4,3-c]ピリミジン-3-オン	合成経路 e (順相 Biotage 0-100% EA/石油エーテルにより精製) 中間体 6 & 17 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7.70 (s, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 5H), 6.80 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.28 (s, 6H) LCMS 方法 A: m/z 429 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES+), 2.05 分, UV 活性	
1-18	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロシール)-2-[(3-メチルイミダゾール-4-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾール[4,3-c]ピリミジン-3-オン	合成経路 d (分取 HPLC 方法 A により精製) 中間体 6 & 18 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7.59 (s, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.27 (s, 6H). 交換可能- NH_2 プロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 427 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES+), 1.79 分, UV 活性	
1-19	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロシール)-2-[(4-メチル-1,2,5-オキサジソール-3-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾール[4,3-c]ピリミジン-3-オン	合成経路 h ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.78 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 5H), 7.29 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 2.51 (s, 9H) LCMS 方法 A: m/z 427 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES-), 2.18 分, UV 活性	

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

1-20	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロキシル)-2-[(5-メチル-1,2,4-オキサジニール-3-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒミジソン-3-オン	合成経路 i ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.88 (s, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 5H), 6.80 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.28 (s, 6H) LCMS 方法 A: m/z 429 (M+H) $^+$ (ES+), 2.24 分, UV 活性	
1-21	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロキシル)-2-[(3-メチル-1,2,4-オキサジニール-5-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒミジソン-3-オン	合成経路 e (カラムクロマトグラフィー, 40% EA/石油エーテルにより精製) 中間体 6 & 20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.87 (s, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 5H), 6.81 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 6H) LCMS 方法 A: m/z 429 (M+H) $^+$ (ES+), 2.32 分, UV 活性	
1-22	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロキシル)-2-[(5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒミジソン-3-オン	合成経路 f (工程 1 THF 中塩基として NaH を使用して反応) 中間体 6 & 21 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.16 (s, 1H), 7.735 - 7.18 (m, 5H), 6.80 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 6H). 交換可能- NH $_2$ プロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 428 (M+H) $^+$ (ES+), 2.37 分, UV 活性	
1-23	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロキシル)-2-(1H-イミダゾール-5-イルメチル)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒミジソン-3-オン	合成経路 g 中間体 6 & 22 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.09 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.35 - 7.17 (m, 5H), 7.01 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 2.27 (s, 6H) LCMS 方法 E: m/z 413 (M+H) $^+$ (ES+), 4.14 分, UV 活性	

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

1-24	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロシール)-2-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン	合成経路 g (分取 HPLC 方法 B により精製) 中間体 6 & 23 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 11.92 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 5H), 6.98 - 6.78 (m, 4H), 5.01 (s, 2H), 2.26 (s, 6H) LCMS 方法 E: m/z 412 (M+H) ⁺ (ES+), 4.24 分, UV 活性	
1-25	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロシール)-7-フェニル-2-(1H-ヒラゾール-5-イルメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン	合成経路 g 中間体 6 & 24 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 12.71 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 5H), 6.79 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.27 (s, 6H). 交換可能-NH ₂ プロトンは観察されなかった LCMS 方法 E: m/z 413 (M+H) ⁺ (ES+), 4.42 分, UV 活性	
1-26	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロシール)-7-フェニル-2-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン	合成経路 j ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 8.31 (s, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 2.27 (s, 6H) LCMS 方法 B: m/z 415 (M+H) ⁺ (ES+), 1.57 分, UV 活性	
1-27	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロシール)-2-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イルメチル)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン	合成経路 k ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 9.27 (s, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 5H), 6.79 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 2.28 (s, 6H). 交換可能-NH ₂ プロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 415 (M+H) ⁺ (ES+), 1.89 分, UV 活性	

10

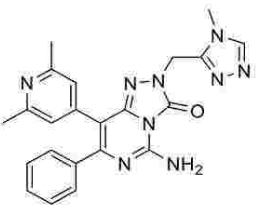
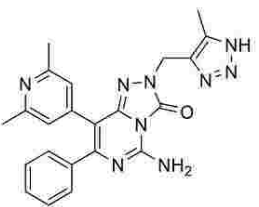
20

30

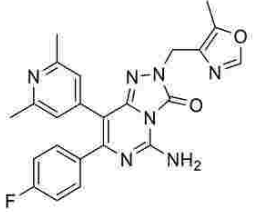
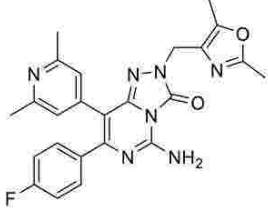
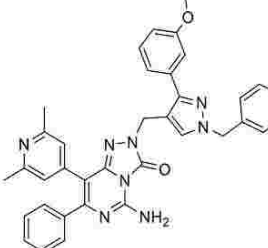
40

50

【表 2 - 9】

1-28	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒシシル)-2-[(4-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒミジソン-3-オン	合成経路 g 中間体 6 & 25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.46 (s, 1H), 7.26-7.25 (m, 5H), 6.78 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.27 (s, 6H). 交換可能-NH₂およびプロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 428 (M+H)⁺ (ES+), 1.48 分, UV 活性		10
1-29	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒシシル)-2-[(5-メチル-1H-トリアゾール-4-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒミジソン-3-オン	合成経路 l ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 14.91-14.50 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 5H), 6.78 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 2.29 - 2.25 (m, 9H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 428 (M+H)⁺ (ES+), 1.58 分, UV 活性		20
1-30	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒシシル)-2-[(2-メチルトリアゾール-4-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒミジソン-3-オン	合成経路 m ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.50-7.90 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 5H), 6.79 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.28 (s, 6H) 構造を NOE 試験で確認した LCMS 方法 D: m/z 428 (M+H)⁺ (ES+), 1.07 分, UV 活性		30

【表 2 - 10】

1-31	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロシシル)-7-(4-フルオロフェニル)-2-[(5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒミジノン-3-オン	合成経路 a-工程 2 中間体 27 & 3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.16 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 2H), 6.81 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 6H). 交換可能-NH₂ プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 446 (M+H)⁺ (ES+), 1.74 分, UV 活性	
1-32	5-アミノ-2-[(2,5-ジメチルオキサゾール-4-イル)メチル]-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロシシル)-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒミジノン-3-オン	合成経路 a-工程 2 中間体 28 & 3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 6.81 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 2.32 - 2.27 (m, 12H). 交換可能-NH₂ プロトンは観察されなかった LCMS 方法 D: m/z 458 (M-H)⁻ (ES-), 5.03 分, UV 活性	
1-33	5-アミノ-2-[[1-ヘンシシル-3-(3-メトキシフェニル)ヒラゾール-4-イル]メチル]-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロシシル)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒミジノン-3-オン	合成経路 d 中間体 6 & 30 ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.52 (s, 1H), 7.43 - 7.24 (m, 13H), 6.96 - 6.70 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.39 (s, 6H). 交換可能-NH₂ プロトンは観察されなかった LCMS 方法 F: m/z 609 (M+H)⁺ (ES+), 1.25 分, UV 活性	

10

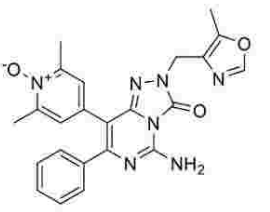
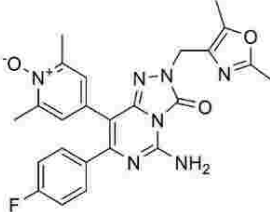
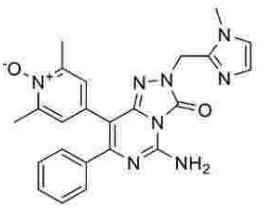
20

30

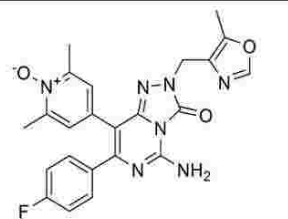
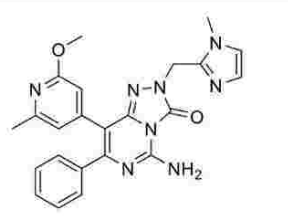
40

50

【表 2 - 1 1】

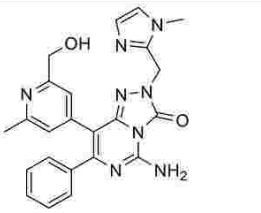
1-34	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-1-オキシト-ヒ°リシ°ン-1-イウム-4-イル)-2-[(5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾ°□[4,3-c]ヒ°リシ°ン-3-オン	合成経路 n ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.16 (s, 1H), 7.41 - 7.21 (m, 5H), 7.09 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (s, 6H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 444 (M+H)⁺ (ES⁺), 1.40 分, UV 活性		10
1-35	5-アミノ-2-[(2,5-ジメチルオキサゾール-4-イル)メチル]-8-(2,6-ジメチル-1-オキシト-ヒ°リシ°ン-1-イウム-4-イル)-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾ°□[4,3-c]ヒ°リシ°ン-3-オン	合成経路 n 実施例 1-32 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.38-7.35 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 4H), 4.83 - 4.77 (m, 2H), 2.32 (s, 12H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 476 (M+H)⁺ (ES⁺), 1.49 分, UV 活性		20
1-36	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-1-オキシト-ヒ°リシ°ン-1-イウム-4-イル)-2-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾ°□[4,3-c]ヒ°リシ°ン-3-オン	合成経路 n 実施例 1-11 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.33 - 7.29 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.22 (s, 6H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 443 (M+H)⁺ (ES⁺), 0.96 分, UV 活性		30

【表 2 - 1 2】

1-37	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-1-オキシト-ヒ°リジン-1-イルム-4-イル)-7-(4-フルオロフェニル)-2-[(5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾ°ロ[4,3-c]ヒ°リジン-3-オン	合成経路 n (フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製, 0-3% MeOH の DCM0-3% 溶液で溶出) 実施例 1-31 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.16 (s, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.19 - 7.08 (m, 5H), 4.87 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 6H). One 交換可能-NH プ°トンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 462 (M+H)⁺ (ES+), 1.92 分, UV 活性		10
1-38	5-アミノ-8-(2-メトキシ-6-メチル-4-ヒ°リシ°ル)-2-[(1-メチルイミダゾ°ル-2-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾ°ロ[4,3-c]ヒ°リジン-3-オン	合成経路 a-工程 2 中間体 31 および 32 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.29-7.27 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 6.77 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.51 (s, 3H). 交換可能-NH₂ プ°トンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 443 (M+H)⁺ (ES+), 1.42 分, UV 活性		20
1-39	5-アミノ-8-[2-(ヒト°ロキシメチル)-6-メチル-4-ヒ°リシ°ル]-2-[(5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾ°ロ[4,3-c]ヒ°リジン-3-オン	合成経路 o ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.25 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 7H), 4.87 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.34 (s, 6H). 交換可能-NH₂ および-OH プ°トンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 444 (M+H)⁺ (ES+), 0.89 分, UV 活性		30

40

【表 2 - 1 3】

1-40	5-アミノ-8-[2-(ヒト ^o ロキシメチル)-6-メチル-4-ヒ ^o リジ ^o ル]-2-(オキサゾ ^o ール-2-イルメチル)-7-フェニル-[1, 2, 4]トリアゾ ^o ロ[4, 3-c]ヒ ^o リミジ ^o ン-3-オン	合成経路 p ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.11 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.27-5.24 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.41 (d, J 5.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H). 交換可能-NH₂ フ^oトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 430 (M+H)⁺ (ES+), 1.55 分, UV 活性	
1-41	5-アミノ-8-[2-(ヒト ^o ロキシメチル)-6-メチル-4-ヒ ^o リジ ^o ル]-2-[(1-メチルイミダゾ ^o ール-2-イル)メチル]-7-フェニル-[1, 2, 4]トリアゾ ^o ロ[4, 3-c]ヒ ^o リミジ ^o ン-3-オン	合成経路 q ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.27-7.26 (m, 5H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.41 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). 交換可能-NH₂ フ^oトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 443 (M+H)⁺ (ES+), 1.63 分, UV 活性	
1-42	5-アミノ-8-[2-(ヒト ^o ロキシメチル)-6-メチル-4-ヒ ^o リジ ^o ル]-2-(オキサゾ ^o ール-4-イルメチル)-7-フェニル-[1, 2, 4]トリアゾ ^o ロ[4, 3-c]ヒ ^o リミジ ^o ン-3-オン	合成経路 r ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.35 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.26-5.23 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.41 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H). 交換可能-NH₂ フ^oトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 430 (M+H)⁺ (ES+), 1.51 分, UV 活性	

10

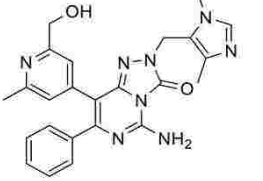
20

30

40

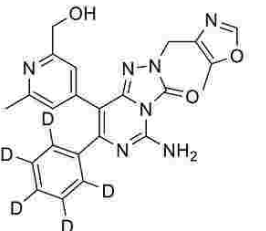
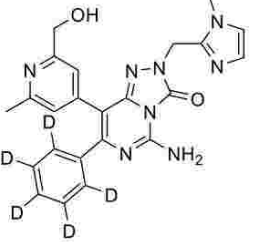
50

【表 2 - 1 4】

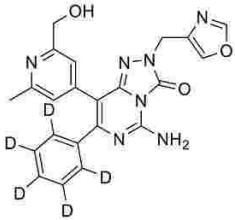
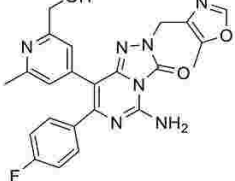
1-43	5-アミノ-8-[2-(ヒト ^o ロキシメチル)-6-メチル-4-ヒ ^o リシ ^o ル]-2-[(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾ ^o ロ[4,3-c]ヒ ^o リミシ ^o ン-3-オン	合成経路 s ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.28-7.24 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.26 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.42 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). 交換可能 NH₂ -^oプロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 444 (M+H)⁺ (ES+), 1.92 分, UV 活性		10
1-44	5-アミノ-2-[(3,5-ジ ^o メチルイミダゾール-4-イル)メチル]-8-[2-(ヒト ^o ロキシメチル)-6-メチル-4-ヒ ^o リシ ^o ル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾ ^o ロ[4,3-c]ヒ ^o リミシ ^o ン-3-オン	合成経路 s 中間体 33 & 37 (工程 1) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.46 (s, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.20 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.41 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). 交換可能 NH₂ -^oプロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 457 (M+H)⁺ (ES+), 0.71 分, UV 活性		20
1-45	5-アミノ-8-[2-(ヒト ^o ロキシメチル)-6-メチル-4-ヒ ^o リシ ^o ル]-2-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾ ^o ロ[4,3-c]ヒ ^o リミシ ^o ン-3-オン	合成経路 s 中間体 33 & 16 (工程 1) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.25 (s, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.17 - 6.11 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.29 (s, 3H) LCMS 方法 D: m/z 443 (M+H)⁺ (ES+), 2.09 分, UV 活性		30

40

【表 2 - 15】

1-46	5-アミノ-8-[2-(ヒト ^o ロキシメチル)-6-メチル-4-ヒ ^o リシ ^o ル]-2-[(4-メチル-1,2,5-オキサジ ^o アゾール-3-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾ ^o ロ[4,3-c]ヒ ^o リミジ ^o ン-3-オン	合成経路 t ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.26 (s, 5H), 7.08 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.24 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). 交換可能 NH₂-^oプロトンは観察されなかった LCMS 方法 B: m/z 445 (M+H)⁺ (ES+), 1.19 分, UV 活性		10
1-47	5-アミノ-8-[2-(ヒト ^o ロキシメチル)-6-メチル-4-ヒ ^o リシ ^o ル]-2-[(5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]-7-(2,3,4,5,6-ヘ ^o ンタジ ^o ユウテリオフェニル)-[1,2,4]トリアゾ ^o ロ[4,3-c]ヒ ^o リミジ ^o ン-3-オン	合成経路 s 中間体 38 & 41 (工程 1) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.15 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.23 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.41 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). 交換可能 NH₂-^oプロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 449 (M+H)⁺ (ES+), 1.08 分, UV 活性		20
1-48	5-アミノ-8-[2-(ヒト ^o ロキシメチル)-6-メチル-4-ヒ ^o リシ ^o ル]-2-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)メチル]-7-(2,3,4,5,6-ヘ ^o ンタジ ^o ユウテリオフェニル)-[1,2,4]トリアゾ ^o ロ[4,3-c]ヒ ^o リミジ ^o ン-3-オン	合成経路 o (工程 1 後処理氷水で希釈および固体濾過) 中間体 38 & 11 (工程 1) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.24-5.22 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.41 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). 交換可能 NH₂-^oプロトンは観察されなかった LCMS 方法 D: m/z 448 (M+H)⁺ (ES+), 1.71 分, UV 活性		30

【表 2 - 16】

1-49	5-アミノ-8-[2-(ヒトキシメチル)-6-メチル-4-ヒリシール]-2-(オキサゾール-4-イルメチル)-7-(2,3,4,5,6-ヘンタシユウテリオフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒミジノン-3-オン	合成経路 s 中間体 38 & 10 (工程 1) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.18 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.36 (s, 3H) 交換可能-NH₂ および-OH プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 435 (M+H)⁺ (ES+), 0.98 分, UV 活性	
1-50	5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-8-[2-(ヒトキシメチル)-6-メチル-4-ヒリシール]-2-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒミジノン-3-オン	合成経路 s 中間体 42 & 11 (工程 1) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7.32-7.28 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.24 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.42 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). 交換可能-NH₂ プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 461 (M+H)⁺ (ES+), 1.81 分, UV 活性	
1-51	5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-8-[2-(ヒトキシメチル)-6-メチル-4-ヒリシール]-2-[(5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒミジノン-3-オン	合成経路 s 中間体 42 & 21 (工程 1) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.15 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 5.24 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.42 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). 交換可能-NH₂ プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 462 (M+H)⁺ (ES+), 1.13 分, UV 活性	

10

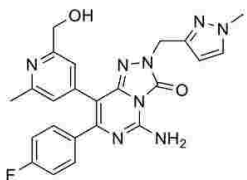
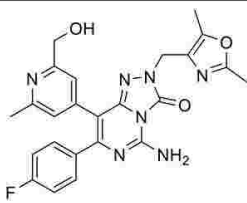
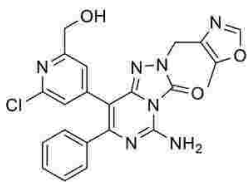
20

30

40

50

【表 2 - 17】

1-52	5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-8-[2-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4-ヒロシール]-2-[(1-メチルヒラゾール-3-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒリミシン-3-オン	合成経路 r 中間体 26 & 43 (工程 1), 34 (工程 2) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.18 - 6.11 (m, 1H), 5.27-5.25 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.43 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). 交換可能-NH_2 プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 461 ($M+H$)$^+$ (ES+), 1.22 分, UV 活性		10
1-53	5-アミノ-2-[(2,5-シメチルオキサゾール-4-イル)メチル]-7-(4-フルオロフェニル)-8-[2-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4-ヒロシール]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒリミシン-3-オン	合成経路 u ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.32-7.28 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 6H). 交換可能-NH_2 プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 476 ($M+H$)$^+$ (ES+), 1.39 分, UV 活性		20
1-54	5-アミノ-8-[2-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)-4-ヒロシール]-2-[(5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒリミシン-3-オン	合成経路 q 中間体 1 & 21 (工程 1), 44 (工程 2) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.16 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 5.42 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.41 (d, J = 5.65 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H). 交換可能-NH_2 プロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 464 ($M+H$)$^+$ (ES+), 2.29 分, UV 活性		30

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 8】

1-55	5-アミノ-8-[2-クロロ-6-(ヒト [®] ロキシメチル)-4-ヒ [®] リシ [®] ル]-2-[(1-メチルイミタ [®] ゾ [®] ール-2-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾ [®] ロ[4,3-c]ヒ [®] リミシ [®] ン-3-オン	合成経路 v ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 7.34-7.29 (m, 6H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.44 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.42 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H). 交換可能-NH ₂ プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 463 (M+H) ⁺ (ES+), 1.19 分, UV 活性	
1-56	5-アミノ-8-[2-クロロ-6-(ヒト [®] ロキシメチル)-4-ヒ [®] リシ [®] ル]-2-[(1-メチルイミタ [®] ゾ [®] ール-2-イル)メチル]-7-(2,3,4,5,6-ヘンタジ [®] ェウテリオフェニル)-[1,2,4]トリアゾ [®] ロ[4,3-c]ヒ [®] リミシ [®] ン-3-オン	合成経路 v 中間体 39 & 11 (工程 1), 44 (工程 2) ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 8.60-7.50 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H) LCMS 方法 C: m/z 468 (M+H) ⁺ (ES+), 1.40 分, UV 活性	
1-57	5-アミノ-8-[2-クロロ-6-(ヒト [®] ロキシメチル)-4-ヒ [®] リシ [®] ル]-2-[(5-メチルオキサゾ [®] ール-4-イル)メチル]-7-(2,3,4,5,6-ヘンタジ [®] ェウテリオフェニル)-[1,2,4]トリアゾ [®] ロ[4,3-c]ヒ [®] リミシ [®] ン-3-オン	合成経路 q 中間体 39 & 21 (工程 1), 44 (工程 2) ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 8.16 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.42 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.41 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H). 交換可能-NH ₂ プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 469 (M+H) ⁺ (ES+), 1.72 分, UV 活性	

10

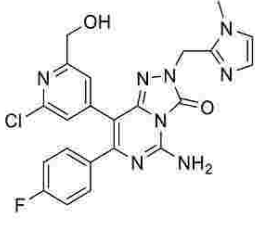
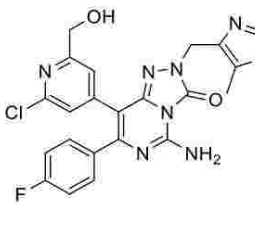
20

30

40

50

【表 2 - 19】

1-58	5-アミノ-8-[2-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-7-(4-フルオロフェニル)-2-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン	合成経路 v 中間体 26 & 11 (工程 1), 44 (工程 2) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.33-7.30 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.78 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.71 (s, 3H). 交換可能-NH$_2$プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 481 (M+H)$^+$ (ES+), 1.25 分, UV 活性		10
1-59	5-アミノ-8-[2-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-7-(4-フルオロフェニル)-2-[(5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン	合成経路 q 中間体 26 & 21 (工程 1), 44 (工程 2) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.16 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.16-7.11 (m, 3H), 5.44 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.42 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H). 交換可能-NH$_2$プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 482 (M+H)$^+$ (ES+), 1.97 分, UV 活性		20

30

40

50

【表 2 - 20】

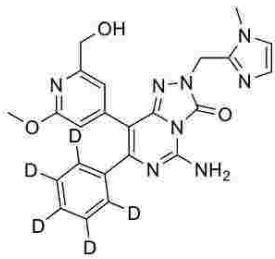
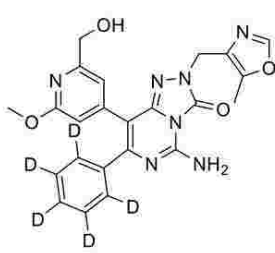
1-60	5-アミノ-8-[2-(ヒト^oロキシメチル)-6-メトキシ-4-ヒ^oリシ^oル]-2-[(5-メチルオキサゾ^oール-4-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾ^oロ[4,3-c]ヒ^oリミジ^oン-3-オン	合成経路 q 中間体 1 & 21 (工程 1), 46 (工程 2) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.15 (s, 1H), 7.28-7.24 (m, 5H), 6.86 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.23 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.37 (d, J = 5.60 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 460 (M+H)⁺ (ES+), 2.08 分, UV 活性		10
1-61	5-アミノ-8-[2-(ヒト^oロキシメチル)-6-メトキシ-4-ヒ^oリシ^oル]-2-[(1-メチルイミダゾ^oール-2-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾ^oロ[4,3-c]ヒ^oリミジ^oン-3-オン	合成経路 v 中間体 1 & 11 (工程 1), 46 (工程 2) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.29-7.27 (m, 7H), 7.17 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.37 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H) LCMS 方法 C: m/z 459 (M+H)⁺ (ES+), 1.16 分, UV 活性		20

30

40

50

【表 2 - 2 1】

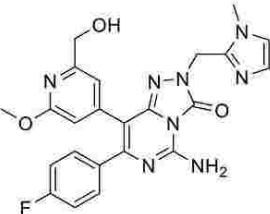
1-62	5-アミノ-8-[2-(ヒト ^o ロキシメチル)-6-メトキシ-4-ヒ ^o リシ ^o ル]-2-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)メチル]-7-(2,3,4,5,6-ヘ ^o ンタジ ^o ユウテリオフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒ ^o リミジ ^o ン-3-オン	合成経路 v 中間体 39 & 11 (工程 1), 46 (工程 2) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.11 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.23 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.37 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 464 (M+H)⁺ (ES+), 1.29 分, UV 活性		10
1-63	5-アミノ-8-[2-(ヒト ^o ロキシメチル)-6-メトキシ-4-ヒ ^o リシ ^o ル]-2-[(5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]-7-(2,3,4,5,6-ヘ ^o ンタジ ^o ユウテリオフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒ ^o リミジ ^o ン-3-オン	合成経路 v 中間体 39 & 21 (工程 1), 46 (工程 2) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.15 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.24 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.37 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 465 (M+H)⁺ (ES+), 1.65 分, UV 活性		20

30

40

50

【表 2 - 2 2】

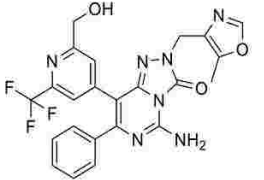
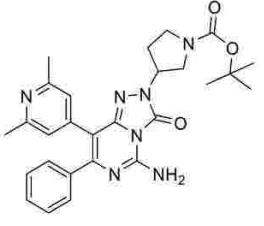
1-64	5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)- 8-[2-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシ-4-ピリジル]-2-[(5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]- [1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン	合成経路 q 中間体 26 & 21 (工程 1), 46 (工程 2) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.15 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.24 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.37 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). 交換可能-NH_2 プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 478 ($M+H$)$^+$ (ES+), 1.93 分, UV 活性		10
1-65	5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)- 8-[2-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシ-4-ピリジル]-2-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)メチル]- [1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン	合成経路 v 中間体 26 & 11 (工程 1), 46 (工程 2) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.34-7.30 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 3H), 6.71-6.68 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (s, 3H). 交換可能-NH_2 プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 477 ($M+H$)$^+$ (ES+), 1.22 分, UV 活性		20

30

40

50

【表 2 - 2 3】

1-66	5-アミノ-8-[2-(ヒト ^o ロキシメチル)-6-(トリフルオロメチル)-4-ピリジ ^o ル]-2-[(5-メチルオキサゾ ^o ール-4-イル) メチル]-7-フェニル-[1, 2, 4]トリアゾ ^o ル[4, 3-c]ピ ^o リミジン-3-オン	合成経路 q 中間体 1 & 21 (工程 1), 48 (工程 2) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.16 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 6H), 5.52 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.52 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 498 (M+H)⁺ (ES+), 2.11 分, UV 活性		10
1-67	5-アミノ-8-[2-(ヒト ^o ロキシメチル)-6-(トリフルオロメチル)-4-ピリジ ^o ル]-2-[(1-メチルイミダゾ ^o ール-2-イル) メチル]-7-フェニル-[1, 2, 4]トリアゾ ^o ル[4, 3-c]ピ ^o リミジン-3-オン	合成経路 q 中間体 1 & 11 (工程 1), 48 (工程 2) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.65 (s, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 7H), 6.97 (s, 1H), 5.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.52 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 497 (M+H)⁺ (ES+), 1.31 分, UV 活性		20
2-1	tert-ブチル 3-[5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ピリジ ^o ル)-3-オキソ-7-フェニル-[1, 2, 4]トリアゾ ^o ル[4, 3-c]ピ ^o リミジン-2-イル]ピ ^o ロリジン-1-カルボキシレート	合成経路 a 中間体 1 & 50 (工程 1) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.36 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 5H), 6.80 (s, 2H), 4.82 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 4H), 2.28 (s, 6H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 1.35 (s, 9H) LCMS 方法 A: m/z 502 (M+H)⁺ (ES+), 3.42 分, UV 活性		30

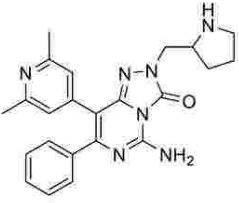
40

【表 2 - 2 4】

2-2	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロシール)-7-フェニル-2-ヒロリジノ-3-イル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロミシノ-3-オン	合成経路 w ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.34 - 7.25 (m, 5H), 6.96 (s, 2H), 4.91 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.34 - 3.32 (m, 3H), 3.21 - 3.15 (m, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.28 - 2.12 (m, 2H). 交換可能-NH, -NH₂プロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 402 (M+H)⁺ (ES+), 1.95 分, UV 活性		10
2-3	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロシール)-2-(1-メチルヒロリジノ-3-イル)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロミシノ-3-オン	合成経路 a 中間体 1 & 51 (工程 1) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.29 - 7.25 (m, 5H), 6.84 (s, 2H), 4.77 - 4.75 (m, 1H), 2.95 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.21 - 2.13 (m, 2H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 416 (M+H)⁺ (ES+), 2.00 分, UV 活性		20
2-4	tert-ブチル 2-[[5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロシール)-3-オキソ-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロミシノ-2-イル]メチル]ヒロリジノ-1-カルボキシレート	合成経路 a 中間体 1 & 52 (工程 1) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.27 - 7.89 (m, 2H), 7.28 - 7.25 (m, 5H), 6.82 (s, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.83 - 3.82 (m, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.83 (br s, 4H), 1.31 (s, 9H) LCMS 方法 A: m/z 516 (M+H)⁺ (ES+), 3.35 分, UV 活性		30

40

【表 2 - 2 5】

2-5	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロリシール)-7-フェニル-2-(ヒロリシール-2-イルメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロリシール-3-オン	合成経路 w 実施例 2-4 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.16 - 7.69 (m, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 5H), 6.83 (s, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 3.42 - 3.39 (m, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.80 - 1.64 (m, 3H), 1.48 - 1.42 (m, 1H). 交換可能-NH プロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 416 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ (ES+), 1.90 分, UV 活性		10
2-6	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロリシール)-2-[(1-メチルヒロリシール-2-イル)メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロリシール-3-オン	合成経路 x ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.23 - 7.98 (m, 2H), 7.27 - 7.26 (m, 5H), 6.82 (s, 2H), 3.87 - 3.82 (m, 1H), 3.72 - 3.67 (m, 1H), 2.95 - 2.94 (m, 2H), 2.29 (s, 9H), 2.18 - 2.16 (m, 1H), 1.86 - 1.81 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 3H) LCMS 方法 A: m/z 430 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ (ES+), 1.91 分, UV 活性		20 30

10

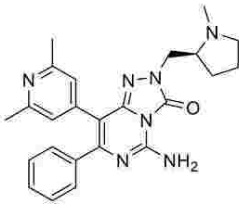
20

30

40

50

【表 2 - 26】

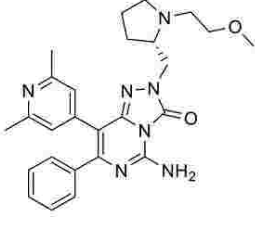
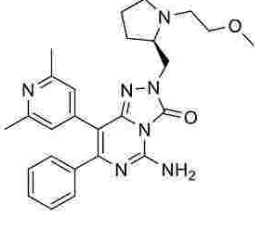
2-7	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロリジン-2-[[(2R)-1-メチルヒロリジン-2-イル]メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロリジン-3-オン	合成経路 e (分取 HPLC 方法 C により精製) 中間体 6 & 53 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.23 - 7.62 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 5H), 6.82 (s, 2H), 3.87 - 3.82 (m, 1H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 2.95 - 2.94 (m, 1H), 2.51 - 2.48 (m, 1H), 2.29 (s, 9H), 2.20 - 2.16 (m, 1H), 1.83 - 1.81 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 3H) LCMS 方法 A: m/z 430 (M+H)⁺ (ES⁺), 1.94 分, UV 活性		10
2-8	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロリジン-2-[[(2S)-1-メチルヒロリジン-2-イル]メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロリジン-3-オン	合成経路 e (分取 HPLC 方法 C により精製) 中間体 6 & 54 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.23 - 7.71 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 5H), 6.81 (s, 2H), 3.85 - 3.82 (m, 1H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 2.95 - 2.94 (m, 1H), 2.50 - 2.45 (m, 1H), 2.28 (s, 9H), 2.16 - 2.13 (m, 1H), 1.83 - 1.81 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 3H) LCMS 方法 A: m/z 430 (M+H)⁺ (ES⁺), 1.94 分, UV 活性		20

30

40

50

【表 2 - 27】

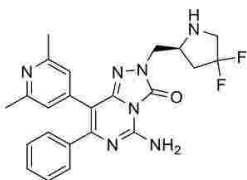
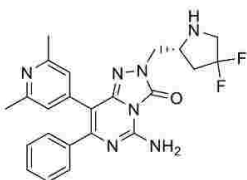
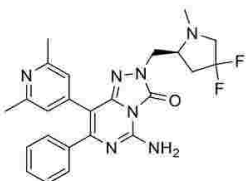
2-9	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロリシール)-2-[[(2S)-1-(2-メトキシエチル)ヒロリシール-2-イル]メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロリシール-3-オン	合成経路 a 中間体 1 & 55 (工程 1) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.15 (s, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 5H), 6.81 (s, 2H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.66 - 3.65 (m, 1H), 3.37 - 3.36 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.02 - 3.01 (m, 1H), 2.87 - 2.82 (m, 2H), 2.46 - 2.44 (m, 1H), 2.28 - 2.24 (m, 7H), 1.79 - 1.75 (m, 1H), 1.66 - 1.62 (m, 3H) LCMS 方法 A: m/z 474 (M+H)$^+$ (ES+), 2.04 分, UV 活性		10
2-10	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロリシール)-2-[[(2R)-1-(2-メトキシエチル)ヒロリシール-2-イル]メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロリシール-3-オン	合成経路 a 中間体 1 & 57 (工程 1) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.15 (s, 2H), 7.27 - 7.24 (m, 5H), 6.82 (s, 2H), 3.79 - 3.76 (m, 1H), 3.68 - 3.66 (m, 1H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.03 - 3.02 (m, 1H), 2.88 - 2.84 (m, 2H), 2.46 - 2.44 (m, 2H), 2.29 - 2.24 (m, 7H), 1.79 - 1.77 (m, 1H), 1.66 - 1.64 (m, 3H) LCMS 方法 A: m/z 474 (M+H)$^+$ (ES+), 2.05 分, UV 活性		20

30

40

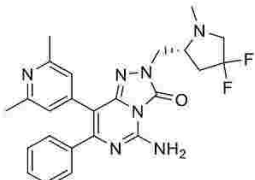
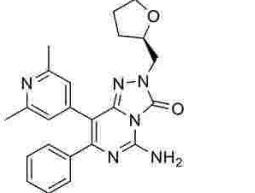
50

【表 2 - 28】

2-11	5-アミノ-2-[[(2S)-4, 4-ジフルオロ-6-ヒドロキシ-2-イル]メチル]-8-(2, 6-ジメチル-4-ヒドロキシ-7-フェニル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ヒミジン-3-オン	合成経路 y ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.90 (s, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 5H), 6.82 (s, 2H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 3.58 - 3.57 (m, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 3H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.12 - 2.02 (m, 1H) LCMS 方法 A: m/z 452 (M+H)⁺ (ES+), 2.04 分, UV 活性		10
2-12	5-アミノ-2-[[(2R)-4, 4-ジフルオロ-6-ヒドロキシ-2-イル]メチル]-8-(2, 6-ジメチル-4-ヒドロキシ-7-フェニル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ヒミジン-3-オン	合成経路 y 中間体 60 (工程 1) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.30 - 7.70 (m, 2H), 7.27 - 7.26 (m, 5H), 6.82 (s, 2H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 3.61 - 3.58 (m, 1H), 3.21 - 3.06 (m, 2H), 2.30 - 2.29 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.12 - 2.02 (m, 1H). 交換可能-NH プロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 452 (M+H)⁺ (ES+), 2.03 分, UV 活性		20
2-13	5-アミノ-2-[[(2S)-4, 4-ジフルオロ-1-メチル-6-ヒドロキシ-2-イル]メチル]-8-(2, 6-ジメチル-4-ヒドロキシ-7-フェニル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ヒミジン-3-オン	合成経路 x (分取 HPLC 方法 C により精製) 実施例 2-11 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.40 - 7.70 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 5H), 6.81 (s, 2H), 3.97 - 3.85 (m, 2H), 3.33 - 3.32 (m, 1H), 2.91 - 2.86 (m, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 2H), 2.35 - 2.34 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 6H) LCMS 方法 E: m/z 466 (M+H)⁺ (ES+), 5.29 分, UV 活性		30

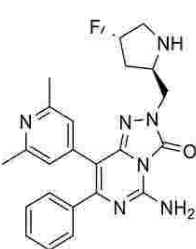
40

【表 2 - 2 9】

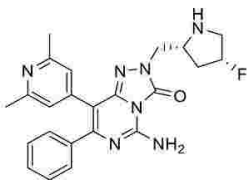
2-14	5-アミノ-2-[[(2R)-4,4-ジフルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メチル]-8-(2,6-ジメチル-4-ヒドロキシ)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒミジン-3-オン	合成経路 x (分取 HPLC 方法 C により精製) 実施例 2-12 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.40 – 7.70 (m, 2H), 7.28 – 7.26 (m, 5H), 6.81 (s, 2H), 3.97 – 3.85 (m, 2H), 3.33 – 3.32 (m, 1H), 2.91 – 2.86 (m, 1H), 2.69 – 2.61 (m, 2H), 2.35 – 2.34 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 6H) LCMS 方法 E: m/z 466 (M+H)$^{+}$ (ES+), 5.29 分, UV 活性		10
2-15	5-アミノ-2-(2-アミノ-1-テトラヒドロフラン-3-イル-エチル)-8-(2,6-ジメチル-4-ヒドロキシ)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒミジン-3-オン	合成経路 z ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ: 7.33 – 7.18 (m, 5H), 6.79 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.21 – 3.42 (m, 5H), 3.20 – 2.47 (m, 3H), 2.42 – 2.38 (m, 6H), 2.18 – 1.21 (m, 6H) LCMS 方法 F: m/z 446 (M+H)$^{+}$ (ES+), 0.80 分, UV 活性		20
2-16	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒドロキシ)-7-フェニル-2-[[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒミジン-3-オン	合成経路 e 中間体 6 & 62 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.28 – 7.27 (m, 5H), 6.84 (s, 2H), 4.14 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.87 – 3.84 (m, 1H), 3.73 – 3.63 (m, 2H), 3.62 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 6H), 1.96 – 1.94 (m, 1H), 1.91 – 1.86 (m, 2H), 1.85 – 1.83 (m, 1H). 交換可能-NH$_2$プロトン は観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 417 (M+H)$^{+}$ (ES+), 2.38 分, UV 活性		30

40

【表 2 - 30】

2-17	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒドロキシル)-7-フェニル-2-[[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒミジソン-3-オン	合成経路 e 中間体 6 & 63 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.28 - 7.27 (m, 5H), 6.84 (s, 2H), 4.14 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.87 - 3.84 (m, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), 3.62 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 6H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.85-1.83 (m, 1H). 交換可能-NH₂ プロトン は 観察 され なかった LCMS 方法 A: m/z 417 (M+H)⁺ (ES+), 2.43 分, UV 活性		10
2-18	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒドロキシル)-2-[[(2R,4S)-4-フルオロピロリジン-2-イル]メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒミジソン-3-オン	合成経路 aa ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.32 - 7.44 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 5H), 6.78 (s, 2H), 5.34 - 5.10 (m, 1H), 3.82 - 3.77 (m, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.10 - 2.91 (m, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.76 - 1.60 (m, 1H) LCMS 方法 A: m/z 434 (M+H)⁺ (ES+), 1.91 分, UV 活性		20
				30

【表 2 - 3 1】

2-19	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロリシール)-2-[[(2R,4R)-4-フルオロヒロリシール-2-イル]メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロリミジン-3-オン	合成経路 aa 中間体 64 (工程 1) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.32 - 7.44 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 5H), 6.78 (s, 2H), 5.34 - 5.10 (m, 1H), 3.82 - 3.77 (m, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.10 - 2.91 (m, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.76 - 1.60 (m, 1H) LCMS 方法 A: m/z 434 (M+H)$^+$ (ES+), 1.89 分, UV 活性		10
2-20	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロリシール)-2-[[(2S,4S)-4-フルオロヒロリシール-2-イル]メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロリミジン-3-オン	合成経路 aa 中間体 59 (工程 1) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.32 - 7.44 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 5H), 6.78 (s, 2H), 5.34 - 5.10 (m, 1H), 3.82 - 3.77 (m, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.10 - 2.91 (m, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.76 - 1.60 (m, 1H) LCMS 方法 A: m/z 434 (M+H)$^+$ (ES+), 1.89 分, UV 活性		20
2-21	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロリシール)-2-[[(2S,4R)-4-フルオロヒロリシール-2-イル]メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロリミジン-3-オン	合成経路 aa 中間体 65 (工程 1) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.32 - 7.44 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 5H), 6.78 (s, 2H), 5.34 - 5.10 (m, 1H), 3.82 - 3.77 (m, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.10 - 2.91 (m, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.76 - 1.60 (m, 1H) LCMS 方法 A: m/z 434 (M+H)$^+$ (ES+), 1.90 分, UV 活性		30

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 2】

2-22	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロキシル)-2-[[(2S,4S)-4-ヒトロキシヒロリシソ-2-イル]メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロリミシソ-3-オン	合成経路 ab ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.27 - 7.85 (m, 2H), 7.28 - 7.25 (m, 5H), 6.83 (s, 2H), 4.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.16 (br s, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 3.41 - 3.38 (m, 1H), 2.84 - 2.80 (m, 1H), 2.69 - 2.66 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.41 - 1.35 (m, 1H) LCMS 方法 A: m/z 432 ($M+H$)$^+$ (ES+), 1.81 分, UV 活性		10
2-23	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロキシル)-2-[[(2R,4R)-4-ヒトロキシヒロリシソ-2-イル]メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロリミシソ-3-オン	合成経路 ab (SCX カートリッジによる最終工程精製) 中間体 60 (工程 1) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.27 - 7.85 (m, 2H), 7.28 - 7.25 (m, 5H), 6.83 (s, 2H), 4.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.16 (br s, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 3.41 - 3.38 (m, 1H), 2.84 - 2.80 (m, 1H), 2.69 - 2.66 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.41 - 1.35 (m, 1H) LCMS 方法 A: m/z 432 ($M+H$)$^+$ (ES+), 1.82 分, UV 活性		20

30

40

50

【表 2 - 3 3】

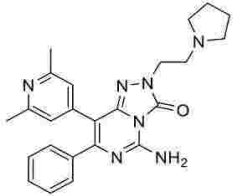
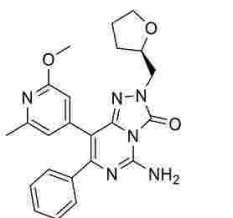
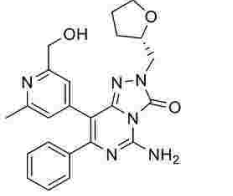
2-24	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒドロキシ)-2-[[(2R,4R)-4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン	合成経路 x (分取 HPLC 方法 A により精製) 実施例 2-23 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.34 - 7.25 (m, 5H), 6.97 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.07 - 4.05 (m, 2H), 3.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.84 - 2.83 (m, 1H), 2.56 - 2.38 (m, 11H), 1.89 - 1.80 (m, 1H). Note: 交換可能-NH₂および-OH プロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 446 (M+H)⁺ (ES⁺), 1.83 分, UV 活性		10
2-25	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒドロキシ)-2-[[(2S,4S)-4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-3-オン	合成経路 x (分取 HPLC 方法 A により精製) 実施例 2-22 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.33 - 7.24 (m, 5H), 6.97 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.10 - 4.09 (m, 2H), 3.14 - 3.13 (m, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 2.63 - 2.37 (m, 11H), 1.98 - 1.88 (m, 1H). 交換可能-NH₂, -OH プロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 446 (M+H)⁺ (ES⁺), 1.82 分, UV 活性		20

30

40

50

【表 2 - 3 4】

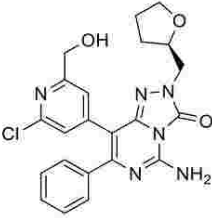
2-26	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロキシル)-7-フェニル-2-(2-ヒロキシ-1-イルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロミジン-3-オン	合成経路 a 中間体 1 & 66 (工程 1) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34 - 7.24 (m, 5H), 6.95 (s, 2H), 4.18 - 4.04 (m, 2H), 2.96 (br s, 2H), 2.72 (br s, 4H), 2.37 (s, 6H), 1.85 (br s, 4H). 交換可能-NH$_2$ プロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 430 (M+H)$^+$ (ES+), 2.00 分, UV 活性		10
2-27	5-アミノ-8-(2-メトキシ-6-メチル-4-ヒロキシル)-7-フェニル-2-[[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロミジン-3-オン	合成経路 ac ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7.29 (s, 5H), 6.57 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.83 (s, 5H), 3.74-3.62 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.95-1.92 (m, 1H). 交換可能-NH$_2$ プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 433 (M+H)$^+$ (ES+), 1.99 分, UV 活性		20
2-28	5-アミノ-8-[2-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4-ヒロキシル]-7-フェニル-2-[[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロミジン-3-オン	合成経路 q および SFC 方法 A ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 7.33 - 7.22 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.32 - 5.19 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.74 (br d, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 1H). 交換可能-NH$_2$ プロトンは観察されなかった LCMS 方法 G: m/z 433 (M+H)$^+$ (ES+), 0.52 分, UV 活性		30

40

【表 2 - 3 5】

2-29	5-アミノ-8-[2-(ヒト ^o ロキシメチル)-6-メチル-4-ヒ ^o リシ ^ル]-7-フェニル-2-[[(2R)-テトラヒト ^o ロフラン-2-イル]メチル]-[1, 2, 4]トリアゾ ^o ロ[4, 3-c]ヒ ^o リミシ ^ン -3-オン	合成経路 q 中間体 1 & 62 (工程 1); 中間体 34 (工程 2) (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.28 - 7.24 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.32-5.19 (m, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 4.13 - 4.12 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.95 - 1.94 (m, 1H), 1.93 - 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.85 (m, 1H). 交換可能-NH₂フ^oロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 433 (M+H)⁺ (ES+), 2.25 分, UV 活性		10
2-30	5-アミノ-8-[2-(ヒト ^o ロキシメチル)-6-メチル-4-ヒ ^o リシ ^ル]-7-(2, 3, 4, 5, 6-ヘ ^o ンタジ ^o ェウテリオフェニル)-2-[[(2R)-テトラヒト ^o ロフラン-2-イル]メチル]-[1, 2, 4]トリアゾ ^o ロ[4, 3-c]ヒ ^o リミシ ^ン -3-オン	合成経路 p 中間体 38 & 62 (工程 1) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.13 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.73 - 3.68 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.29 (m, 1H), 1.97-1.95 (m, 2H), 1.92-1.91 (m, 1H). 交換可能-NH₂フ^oロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 438 (M+H)⁺ (ES+), 1.29 分, UV 活性		30

【表 2 - 3 6】

2-31	5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-8-[2-(ヒド^ロキシメチル)-6-メチル-4-ヒ^ロリシ^ル]-2-[[(2R)-テトラヒト^ロフラン-2-イル]メチル]-[1, 2, 4]トリアゾ^ロ[4, 3-c]ヒ^ロリミ^ン-3-オン	合成経路 p (工程 2 分取 HPLC 方法 A により精製) 中間体 42 & 62 (工程 1) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.32-7.29 (m, 2H), 7.13 - 7.07 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 5.27 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 2H), 3.65-3.61 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.86-1.80 (m, 3H), 1.68-1.65 (m, 1H). 交換可能-NH₂フ^ロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 451 (M+H)⁺ (ES+), 1.88 分, UV 活性		10
2-32	5-アミノ-8-[2-クロロ-6-(ヒド^ロキシメチル)-4-ヒ^ロリシ^ル]-7-フェニル-2-[[(2R)-テトラヒト^ロフラン-2-イル]メチル]-[1, 2, 4]トリアゾ^ロ[4, 3-c]ヒ^ロリミ^ン-3-オン	合成経路 q 中間体 1 & 62 (工程 1), 44 (工程 2) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.52 (s, 2H), 7.32-7.29 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 5.45 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.65-3.62 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 3H), 1.69-1.67 (m, 1H) LCMS 方法 A: m/z 453 (M+H)⁺ (ES+), 2.29 分, UV 活性		30

【表 2 - 37】

2-33	5-アミノ-8-[2-クロロ-6-(ヒト^oロキシメチル)-4-ヒ^oリシ^oル]-7-(2,3,4,5,6-ヘ^oンタジ^oェウテリオフェニル)-2-[[(2R)-テトラヒト^oロフラン-2-イル]メチル]-[1,2,4]トリアゾ^oロ[4,3-c]ヒ^oリミシ^oン-3-オン	合成経路 q 中間体 39 & 62 (工程 1), 44 (工程 2) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.40-7.80 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.46 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.65-3.61 (m, 1H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.85-1.08 (m, 2H), 1.70-7.67 (m, 1H) LCMS 方法 C: m/z 458 (M+H)⁺ (ES+), 1.73 分, UV 活性		10
2-34	5-アミノ-8-[2-クロロ-6-(ヒト^oロキシメチル)-4-ヒ^oリシ^oル]-7-(4-フルオロフェニル)-2-[[(2R)-テトラヒト^oロフラン-2-イル]メチル]-[1,2,4]トリアゾ^oロ[4,3-c]ヒ^oリミシ^oン-3-オン	合成経路 q 中間体 26 & 62 (工程 1), 44 (工程 2) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.21 (s, 2H), 7.34-7.31 (m, 3H), 7.28-7.12 (m, 3H), 5.46 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.69-1.66 (m, 1H) LCMS 方法 C: m/z 471 (M+H)⁺ (ES+), 1.81 分, UV 活性		20

30

40

50

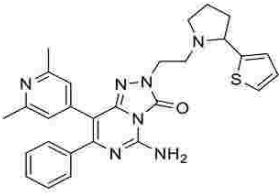
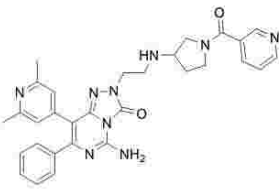
【表 2 - 3 8】

2-35	5-アミノ-8-[2-(ヒト ^o ロキシメチル)-6-メトキシ-4-ヒ ^o リシ ^o ル]-7-フェニル-2-[[(2R)-テトラヒト ^o ロフラン-2-イル]メチル]-[1, 2, 4]トリアゾ ^o ロ[4, 3-c]ヒ ^o リミシ ^o ン-3-オン	合成経路 q 中間体 1 & 62 (工程 1), 46 (工程 2) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.34 - 7.22 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.24 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.19 - 4.05 (m, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 2.03 - 1.55 (m, 2H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった LCMS 方法 A: m/z 449 (M+H)⁺ (ES+), 2.07 分, UV 活性		10
2-36	5-アミノ-8-[2-(ヒト ^o ロキシメチル)-6-メトキシ-4-ヒ ^o リシ ^o ル]-7-(2, 3, 4, 5, 6-ヘ ^o ンタジ ^o ェウテリオフェニル)-2-[[(2R)-テトラヒト ^o ロフラン-2-イル]メチル]-[1, 2, 4]トリアゾ ^o ロ[4, 3-c]ヒ ^o リミシ ^o ン-3-オン	合成経路 q 中間体 39 & 62 (工程 1), 46 (工程 2) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 6.87 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.25 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 4H), 3.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.92-1.91 (m, 4H), 1.88-1.86 (m, 1H). 交換可能-NH₂プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 454 (M+H)⁺ (ES+), 1.68 分, UV 活性		30

【表 2 - 3 9】

2-37	5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-8-[2-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシ-4-ヒロリジール]-2-[[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロリミジン-3-オン	合成経路 q 中間体 26 & 62 (工程 1), 46 (工程 2) ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 7.35-7.33 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.25 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.38-4.15 (m, 1H), 4.12-4.10 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 5H), 3.78-3.78 (m, 1H), 1.99 - 1.95 (m, 3H), 1.90-1.87 (m, 1H). 交換可能-NH ₂ プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 467 (M+H) ⁺ (ES+), 1.76 分, UV 活性	
2-38	5-アミノ-8-[2-(ヒドロキシメチル)-6-(トリフルオロメチル)-4-ヒロリジール]-7-フェニル-2-[[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒロリミジン-3-オン	合成経路 q 中間体 1 & 62 (工程 1), 48 (工程 2) ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 7.72 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 6H), 5.55 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.75 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.66-3.64 (m, 1H), 2.01-1.99 (m, 1H), 1.97-1.96 (m, 2H), 1.90-1.89 (m, 1H). 交換可能-NH ₂ プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 487 (M+H) ⁺ (ES+), 1.94 分, UV 活性	

【表 2 - 4 0】

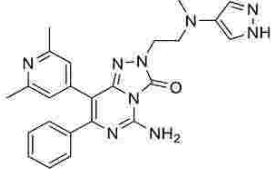
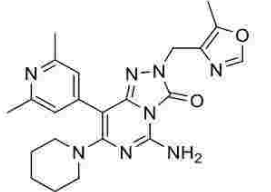
3-1	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒドロキシル)-7-フェニル-2-[2-(2-(2-チエニル)ヒドロキシ-1-イル)エチル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒミジソン-3-オン	合成経路 ad ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 5H), 7.10 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.88 - 6.76 (m, 2H), 6.60 (s, 2H), 3.96 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.84 - 3.64 (m, 2H), 3.51 - 3.40 (m, 1H), 3.08 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.28 (s, 8H), 2.04 - 1.62 (m, 2H) LCMS 方法 F: m/z 512 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$ (ES+), 0.75 分, UV 活性		10
3-2	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒドロキシル)-7-フェニル-2-[2-[[1-(ヒミジソン-3-カルボニル)ヒドロキシ-3-イル]アミノ]エチル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒミジソン-3-オン	合成経路 ad 中間体 71 & 73 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.81 - 8.74 (m, 1H), 8.70 - 8.61 (m, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 6.81 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 4.08 - 3.91 (m, 2H), 3.88 - 3.33 (m, 5H), 3.28 - 2.87 (m, 3H), 2.47 - 2.34 (m, 7H), 2.24 - 1.96 (m, 1H), 1.86 - 1.69 (m, 1H), 1.44 - 1.23 (m, 1H). 1 個の交換可能 NH 観察されず LCMS 方法 F: m/z 548 ($\text{M}-\text{H}$)$^-$ (ES-), 0.66 分, UV 活性		20

30

40

50

【表 2 - 4 1】

3-3	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロシール)-2-[2-[メチル(1H-ヒラゾール-4-イル)アミノ]エチル]-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒリミジン-3-オン	合成経路 ad 中間体 71 & 74 ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.26 (s, 6H), 7.06 - 7.02 (m, 2H), 6.85 - 6.82 (m, 2H), 4.04 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.44 (s, 6H). 1 個の交換可能 NH 観察されず LCMS 方法 F: m/z 456 (M+H)⁺ (ES+), 0.78 分, UV 活性		10
3-4	5-アミノ-2-[1-[2-(アミノメチル)フェニル]メチル]ヒロシジン-2-イル]メチル]-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロシール)-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒリミジン-3-オン	合成経路 z 中間体 75 & 6 ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.32 - 7.19 (m, 10H), 7.19 - 7.05 (m, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.08 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 3.52 - 3.39 (m, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.40 (s, 7H), 2.04 - 1.63 (m, 6H) LCMS 方法 F: m/z 535 (M+H)⁺ (ES+), 0.83 分, UV 活性		20
4-1	5-アミノ-8-(2,6-ジメチル-4-ヒロシール)-2-[1-(5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]-7-(1-ヒロシール)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ヒリミジン-3-オン	合成経路 ae ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.14 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.13 (s, 4H), 2.38 - 2.33 (m, 9H), 1.49 (s, 2H), 1.41 (s, 4H). 交換可能 NH₂-プロトンは観察されなかった LCMS 方法 C: m/z 435 (M+H)⁺ (ES+), 1.38 分, UV 活性		30

【0227】

実施例 5 : アデノシン受容体結合アッセイ

阻害結合アッセイを、BacMamヒトアデノシン A_{2A} 受容体に感染させた HEK 293 細胞から調製した 0.2 μg の膜または BacMamヒトアデノシン A₁ 受容体に感染させた HEK 293 細胞から調製した 1.4 μg の膜を使用して実施した。膜を、種々の濃度の化合物および 1 nM [³H]ZM241385 (HEK 293 - hA_{2A}) または [³H]DPCPX (CHO - hA₁) の存在下、25 °C で 1 時間、50 mM Tris-HCl (HEK 293 - hA_{2A}; pH 7.4) または 50 mM Tris-HCl、100 mM NaCl、10 mM MgCl₂ (CHO - hA₁; pH 7.4) 中インキュベートした。次いで、アッセ

10

20

30

40

50

イをTomTecセルハーベスターを使用するGF/BグレードUnifilterでの急速濾過により停止させ、続いてddH₂Oで5×0.5 ml洗浄した。非特異的結合を、1 μM CGS 15943 (HEK293-hA_{2A})または1 μM DPCPX (CHO-hA₁)の存在下規定した。結合した放射活性を液体シンチレーション計数により決定し、阻害曲線を、4パラメータロジスティック方程式を使用して分析した。IC₅₀値をチェン・プルソフ方程式を使用して、飽和結合試験から導いたKD値を使用してK_i値に変換した。結果を表3に示す。

【 0 2 2 8 】

【表3 - 1】

表3：アデノシン受容体結合

実施例	A ₁ pK _i	A _{2A} pK _i
1-1	6.2	7.5
1-2	6.1	8.2
1-3	5.9	7.9
1-4	<5.4	6.4
1-5	<5.4	7.2
1-6	5.7	7.2
1-7	6.6	8.0
1-8	6.7	7.8
1-9	7.0	9.1
1-10	6.8	9.2
1-11	7.8	9.8
1-12	7.1	9.0
1-13	6.8	8.9
1-14	6.6	9.2
1-15	6.7	8.9
1-16	7.2	9.4
1-17	6.2	8.2
1-18	6.9	8.5
1-19	7.2	9.6
1-20	6.6	8.7
1-21	6.4	8.3
1-22	7.4	10.1
1-23	6.6	8.3
1-24	7.6	9.2
1-25	7.1	8.6
1-26	<5.4	6.4
1-27	6.6	8.1
1-28	6.5	7.7
1-29	7.0	8.6
1-30	6.6	8.9
1-31	7.0	9.6
1-32	7.0	9.5
1-33	7.1	8.1
1-34	7.5	9.2
1-35	7.4	8.4
1-36	7.3	8.0

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

1-37	6.8	8.8
1-38	7.8	9.5
1-39	6.8	9.5
1-40	6.9	8.8
1-41	7.2	9.1
1-42	6.7	8.5
1-43	6.7	9.1
1-44	6.8	8.4
1-45	7.2	9.3
1-46	6.4	9.3
1-47	6.8	9.5
1-48	6.8	8.9
1-49	6.5	8.8
1-50	6.5	9.5
1-51	6.4	9.4
1-52	6.7	8.6
1-53	6.5	9.2
1-54	7.2	9.7
1-55	7.5	9.4
1-56	8.3	9.8
1-57	6.9	10.0
1-58	7.1	9.5
1-59	6.8	9.9
1-60	6.8	9.9
1-61	6.8	9.5
1-62	6.9	9.6
1-63	6.5	10.1
1-64	6.5	9.6
1-65	7.1	10.0
1-66	7.5	9.7
1-67	8.0	10.0
2-1	6.8	7.7
2-2	5.7	7.4
2-3	6.1	7.8
2-4	6.6	7.9
2-5	6.1	7.4
2-6	6.2	9.1
2-7	7.4	9.3

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

2-8	6.8	9.0
2-9	6.1	8.4
2-10	6.3	8.2
2-11	6.0	8.7
2-12	6.4	8.1
2-13	6.3	8.2
2-14	7.0	8.5
2-15	5.7	7.5
2-16	6.7	9.2
2-17		8.6
2-18	6.4	8.2
2-19	6.2	8.0
2-20	6.3	8.5
2-21	6.4	8.4
2-22	5.9	8.2
2-23	5.9	8.2
2-24	6.5	8.8
2-25	6.1	8.8
2-26	<5.7	6.9
2-27	6.7	9.6
2-28	6.5	9.1
2-29	6.4	9.3
2-30	6.3	9.0
2-31	6.1	8.4
2-32	6.6	9.6
2-33	6.8	9.5
2-34	6.3	9.4
2-35	5.9	9.2
2-36	5.9	9.1
2-37	5.5	9.0
2-38	6.3	8.9
3-1	7.6	8.9
3-2	5.6	6.9
3-3	5.7	7.2
3-4	6.3	8.4
4-1	<6.0	8.9

10

20

30

40

【 0 2 2 9 】

実施例 6 : C B - 1 受容体結合および拮抗作用

受容体結合 : トランスフェクト CHO 細胞におけるヒト C B - 1 カンナビノイド受容体の
アゴニスト部位に対する化合物の親和性評価を、放射リガンド結合アッセイで決定した :
細胞膜ホモジネート (20 μ g タンパク質) を、50 mM T r i s - H C l (p H 7.4)、
5 mM M g C l ₂、2.5 mM E D T A および 0.3 % B S A を含む緩衝液中、試験化合
物の非存在下または存在下、0.5 nM [³ H] C P 55940 と 120 分間、37 でイン
キュベートする。非特異的結合を、10 μ M W I N 55212 - 2 存在下で決定する。

インキュベーション後、サンプルを、0.3 % P E I に予め浸漬したグラスファイバーフ

50

フィルター(GF/B, Packard)を通して減圧下急速に濾過し、96サンプルセルハーベスター(Unifilter, Packard)を使用して、50 mM Tris-HCl (pH 7.4) および 0.5 % BSA を含む氷冷緩衝液で数回濯ぐ。フィルターを乾燥させ、次いで、シンチレーションカクテル(Microscint 0, Packard)を使用するシンチレーションカウンター(Topcount, Packard)で放射活性を計数する。

標準参照化合物は CP 55940 であり、それを各実験で数濃度で試験して、IC₅₀ を計算する競合曲線を得る。

【0230】

受容体拮抗作用：HTRF 検出方法を使用することにより、アゴニスト誘導 cAMP 調節に対する影響を測定することにより決定し、トランスフェクト CHO 細胞で発現されるヒト CB₁ 受容体での化合物のアンタゴニスト活性の評価。

10

細胞を、20 mM HEPES (pH 7.4) 添加 HBSS 緩衝液(Invitrogen)に懸濁し、次いで 5×10^3 細胞/ウェル密度でマイクロプレートに分配し、次のものの何れかの存在下、5 分間、室温でプレインキュベートする：HBSS (刺激対照)、3 μ M または種々の濃度 (IC₅₀ 決定) の参照アンタゴニスト AM 281 (基底対照) または試験化合物。

その後、参照アゴニスト CP 55940 およびアデニリルシクラーゼアクティベーター NKH 477 を、それぞれ 3 nM および 3 μ M の最終濃度で加える。

基底対照測定のために、CP 55940 を 3 μ M AM 281 を含むウェルから除く。

37 °C で 20 分間インキュベーション後、細胞を溶解し、蛍光アクセプター (D2 標識 cAMP) および蛍光ドナー (ユウロピウムクリプタートで標識した抗 cAMP 抗体) を加える。

20

60 分間、室温の後、蛍光伝達を、マイクロプレートリーダー (RUBYSTAR, BMG) を使用して $\lambda_{ex} = 337$ nm および $\lambda_{em} = 620$ および 665 nm で測定する。cAMP 濃度を、665 nm でのシグナル測定値を 620 nm での測定値で除して、決定する (比率)。

結果を、3 nM CP 55940 に対する対照応答のパーセント阻害として表わす。

標準参照アンタゴニストは AM 281 であり、それを各実験で、数濃度で試験して、IC₅₀ 値を計算する濃度 - 応答曲線を作成する。

表 4 において、K_i が空欄であるのは、観察された結合が、K_i 値の測定に弱すぎたことを示す。

【0231】

30

40

50

【表 4】

表4:CB1受容体結合および機能的アッセイ

実施例	結合 K_i (μ M)	Antag IC_{50} (μ M)
1-5		> 100
1-14	50.5	29.2
1-16		> 100
1-22	29.6	> 100
1-31	26.1	12.1
1-35		> 100
1-36		> 100
1-37		> 100
1-38		> 100
1-43	86.9	> 100
1-46		> 100
1-50	86.1	> 100
1-51	80.3	> 100
1-52		> 100
1-53		> 100
1-55		> 100
1-58		> 100
1-60	66.7	> 100
1-61		> 100
1-64	40.8	> 100
1-66		> 100
1-67		> 100
2-14	36.4	35.8
2-15		> 100
2-28		> 100
2-29		> 100
2-32		> 100
2-35		> 100
2-38		> 100
3-1	29.2	10.1
3-4	76.4	> 100

10

20

30

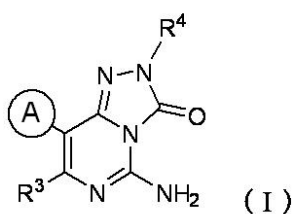
【 0 2 3 2 】

他の実施態様は、次の特許請求の範囲の範囲内である。
さらに、本発明は次の態様を包含する。

40

1. 式(I)：

【化 5 1】



50

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、ここで：

環 A は：

【化 5 2】



であり；

各 R^1 および各 R^2 は、独立して、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CO_2R^a$ または $-NR^7R^8$ であり；

10

ここで、アルキルは、場合により $-OR^a$ およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されており；

R^3 は C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)-R^a$ または $-NHC(O)-OR^a$ であり；

ここで、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、独立して、N、O および $S(O)_k$ から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み；

ここで、 R^3 は場合によりハロ、シアノ、 $-R^a$ および $-OR^a$ から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；

20

R^4 は $-(CHR^c)_i$ 、 $-(NR^a)_j$ 、 $-R^5$ であり；

R^5 は、各々、N、O および $S(O)_k$ から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロシクリルまたは 5 員ヘテロアリール；

ここで、 R^5 の 1 個または 2 個の環原子は場合により $-C(=O)-$ で置き換えられており；

ここで、 R^5 は場合により 1 ~ 4 個の基 $-X-R^6$ で置換されており；

各 X は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-S(O)_k-$ 、 $-(CH_2)_m-$ または $-C(O)-$ であり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、 $-OR^a$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aR^b$ またはシアノであり；

30

ここで、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールの各々は、N、O および $S(O)_k$ から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み；

ここで、各 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールの 1 個または 2 個の環原子は、独立して、場合により $-C(=O)-$ で置換されており；

ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールの各々は、場合により $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aR^b$ およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されており；

各 R^7 および各 R^8 は、独立して、 R^a であり；

または R^7 および R^8 は、それらが結合している原子と一体となって、場合により $-OR^a$ およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されている 3 ~ 8 員ヘテロシクリルを形成し；

40

各 R^a および各 R^b は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルまたは C_{4-9} シクロアルキルアルキルであり；

ここで、各 R^a および各 R^b は、独立して、場合により $-OH$ およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されており；

各 R^c は、独立して、H、ハロ、 C_{1-3} アルキルまたは $-(CH_2)_n-NR^aR^b$ であり；

ここで、アルキルは、場合により $-OR^a$ およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されており；

a は 0 または 1 であり；

i は 0、1、2 または 3 であり；

50

j は 0 または 1 であり；

各 k は、独立して、0、1 または 2 であり；

各 m は、独立して、1 または 2 であり；そして

各 n は、独立して、0 または 1 である、

化合物またはその薬学的に許容される塩。

2. 化合物が CB - 1 に対して選択的アデノシン受容体アンタゴニストである、項 1 の化合物。

3. 化合物が A 2 a R および A 2 b R の少なくとも 1 個に対して 100 nM 以下の K_i を有し、かつ CB - 1 に対して 10,000 nM 以上の K_i を有する、項 2 の化合物。

4. i が 1 であり、 R^c が H または C_{1-3} アルキルである、項 1 ~ 3 の何れかの化合物。

10

5. R^5 がイミダゾリル、1,2,4 - オキサジアゾリル、1,2,5 - オキサジアゾリル、1,3,4 - オキサジアゾリル、1,2 - オキサゾリル、1,3 - オキサゾリル、ピラゾリル、ピロリジニル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラゾリル、チオフェニル、1,2,3 - トリアゾリルおよび 1,3,4 - トリアゾリルから選択され、ここで、 R^5 が場合により 1 ~ 4 個の基 - X - R^6 で置換されている、項 1 ~ 4 の何れかの化合物。

6. X が結合であり、 R^6 が C_{1-6} アルキルである、項 5 の化合物。

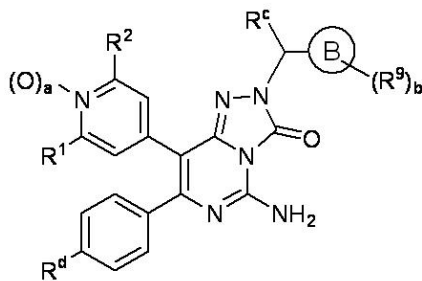
7. R^3 が場合によりフルオロまたはクロロで置換されているフェニルである、項 1 ~ 6 の何れかの化合物。

8. R^1 および R^2 が各々独立してハロ、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ または $-OCH_3$ から選択される、項 1 ~ 7 の何れかの化合物。

20

9. 式 (II)：

【化 5 3】



(II)

30

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、ここで：

各 R^1 および各 R^2 が独立して、ハロ、 C_{1-3} アルキルまたは $-O-C_{1-3}$ アルキルであり；

ここで、アルキルが場合により $-OH$ およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されており；

環 B が各々 N および O から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロシクリルまたは 5 員ヘテロアリールであり；

各 R^9 が独立して、ハロまたは C_{1-3} アルキルであり；

40

ここで、アルキルが場合により $-OH$ およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されており；

各 R^a および各 R^b が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルまたは C_{4-9} シクロアルキルアルキルであり；

ここで、各 R^a および各 R^b が独立して、場合により $-OH$ およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されており；

R^c が H、ハロ、 C_{1-3} アルキルまたは $-(CH_2)_n-NR^aR^b$ であり；

ここで、アルキルが場合により $-OR^a$ およびハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されており；

R^d が H またはハロであり；

50

a が 0 または 1 であり；

b が 0、1 または 2 であり；そして

n が 0 または 1 である、

化合物またはその薬学的に許容される塩。

10. 環 B がテトラヒドロフランまたは 1,3 - オキサゾリルであり、b が 0 または 1 であり、そして各 R⁹ が独立して、C₁₋₃ アルキルである、項 9 の化合物。

11. 次のものからなる群から選択される、化合物またはその薬学的に許容される塩：

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - (2 - ピラゾール - 1 - イル)エチル] - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)エチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - (1H - イミダゾール - 2 - イル)エチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [2 - (1H - テトラゾール - 5 - イル)エチル] - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - (1 - メチルテトラゾール - 5 - イル)エチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - (2 - メチルテトラゾール - 5 - イル)エチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - (2 - エチルピラゾール - 3 - イル)エチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [1 - (2 - チエニル)エチル] - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (オキサゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (オキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 - メチルピラゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (イソキサゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(1 - メチルピラゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(5 - メチル - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(3 - メチルイミダゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン；

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(4 - メチル - 1,2,5 - オキ

10

20

30

40

50

サジアゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

10

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (1 H - イミダゾール - 5 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - (1 H - ピラゾール - 5 - イルメチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - (2 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

20

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(4 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(5 - メチル - 1 H - トリアゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 - メチルトリアゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

30

5 - アミノ - 2 - [(2, 5 - ジメチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 2 - [[1 - ベンジル - 3 - (3 - メトキシフェニル)ピラゾール - 4 - イル]メチル] - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

40

5 - アミノ - 2 - [(2, 5 - ジメチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 8 - (2, 6 - ジメチル - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

50

5 - アミノ - 8 - (2 - メトキシ - 6 - メチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - (オキサゾール - 2 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - (オキサゾール - 4 - イルメチル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 2 - [(3, 5 - ジメチルイミダゾール - 4 - イル)メチル] - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルピラゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジウテリオフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジウテリオフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - (オキサゾール - 4 - イルメチル) - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジウテリオフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルピラゾール - 3 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 2 - [(2, 5 - ジメチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリ

10

20

30

40

50

ミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジウテリオフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジウテリオフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジウテリオフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタジウテリオフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジル] - 2 - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

tert - ブチル 3 - [5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 3 - オキソ - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 2 - イル]ピロリジン - 1 - カルボキシラート ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - ピロリジン - 3 - イル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

tert - ブチル 2 - [[5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 3 - オキソ - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 2 - イル]メチル]ピロリジン - 1 - カルボキシラート ;

10

20

30

40

50

ピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン;

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 R,4 R) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン;

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 R,4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン;

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2 S,4 S) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - フェニル - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン;

10

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン;

5 - アミノ - 8 - (2 - メトキシ - 6 - メチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - 2 - [(2 S) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン;

20

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 7 - (2,3,4,5,6 - ペンタジューテリオフェニル) - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン;

5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン;

5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン;

30

5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 7 - (2,3,4,5,6 - ペンタジューテリオフェニル) - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン;

5 - アミノ - 8 - [2 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン;

40

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 7 - (2,3,4,5,6 - ペンタジューテリオフェニル) - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン;

5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン;

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - 2 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1,2,4]トリアゾロ[4,3 - c]ピリミジン - 3 - オン;

5 - アミノ - 8 - (2,6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [2 - [2 - (2 -

50

チエニル)ピロリジン - 1 - イル]エチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - 2 - [2 - [[1 - (ピリジン - 3 - カルボニル)ピロリジン - 3 - イル]アミノ]エチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [2 - [メチル(1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ]エチル] - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 2 - [[1 - [[2 - (アミノメチル)フェニル]メチル]ピロリジン - 2 - イル]メチル] - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - フェニル - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ; および

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - 7 - (1 - ピペリジル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン。

1 2. 次のものから成る群から選択される、項 1 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩 ;

5 - アミノ - 8 - (2, 6 - ジメチル - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ;

5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 2 - [(5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン ; および

5 - アミノ - 8 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 7 - フェニル - 2 - [[(2R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 3 - オン。

1 3. 項 1 ~ 1 2 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体、希釈剤または添加物を含む、医薬組成物。

1 4. アデノシン受容体により介在される疾患または状態の処置のための、項 1 ~ 1 2 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

1 5. アデノシン受容体により介在される疾患または状態が肺がん、膵臓がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、乳がん、脳がん、胃がん、肝臓がん、腎臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、膀胱がん、神経膠がん、黒色腫またはその他固形腫瘍である、項 1 4 の使用。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- ト・シェルフォード、ケンブリッジ・ロード50
- (72)発明者 リチャードソン、クリスティン メアリー
英国シービー10・1エックスエル、エセックス、サフラン・ウォールデン、リトル・チェスター
フォード、チェスターフォード・リサーチ・パーク、ドメイネックス・リミテッド内
- (72)発明者 コングリーブ、マイルズ スチュアート
英国シービー21・6ディジー、ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、グレート・アピントン、グ
ランタ・パーク、ヘプタレス・セラピューティクス内
- (72)発明者 ポール、レベッカ
英国エイエル3・6イーエフ、ハートフォードシャー、セント・オールバンズ、トールミン・ドラ
イブ4
- (72)発明者 アンドリューズ、スティーブン フィリップ
英国エスジー8・6エイワイ、ケンブリッジシャー、ロイストン、メルボルン、ウォーター・レイ
ン29
- (72)発明者 メイソン、ジョナサン スティーブン
英国シービー21・6ディジー、ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、グレート・アピントン、グ
ランタ・パーク、ヘプタレス・セラピューティクス内
- 審査官 福山 則明
- (56)参考文献 欧州特許出願公開第03575301(E P, A1)
特表2011-513417(J P, A)
国際公開第2006/138734(W O, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)
C 0 7 D 4 8 7 / 0 4
A 6 1 P 4 3 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 5 1 9
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)