(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7097373号
(P7097373)

(45)発行日　令和4年7月7日(2022.7.7)

(24)登録日　令和4年6月29日(2022.6.29)

(51)国際特許分類

Ｃ０７Ｄ　471/04　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	471/04	１０１		
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	471/04		ＣＳＰ	
Ａ６１Ｐ　1/04　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１		
Ａ６１Ｐ　17/06　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	1/04			
Ａ６１Ｐ　29/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	17/06			

ＦＩ

請求項の数　15　（全372頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-543377(P2019-543377)
(86)(22)出願日　平成30年2月12日(2018.2.12)
(65)公表番号　特表2020-507582(P2020-507582A)
(43)公表日　令和2年3月12日(2020.3.12)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/017755
(87)国際公開番号　WO2018/148626
(87)国際公開日　平成30年8月16日(2018.8.16)
審査請求日　令和3年2月2日(2021.2.2)
(31)優先権主張番号　62/458,144
(32)優先日　平成29年2月13日(2017.2.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

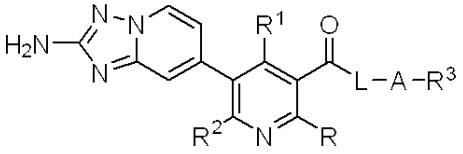
(73)特許権者　391015708
ブリストル－マイヤーズ スクイブ カンパニー
ＢＲＩＳＴＯＬ－ＭＹＥＲＳ ＳＱＵＩＢＢ ＣＯＭＰＡＮＹ
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州 プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100126778
弁理士　品川 永敏
(74)代理人　100162684
弁理士　呉 英燦
(74)代理人　100162695

最終頁に続く

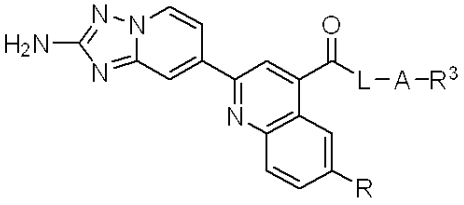
(54)【発明の名称】　キナーゼ阻害剤としてのアミノトリアゾロピリジン

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）～（ＩＸ）：

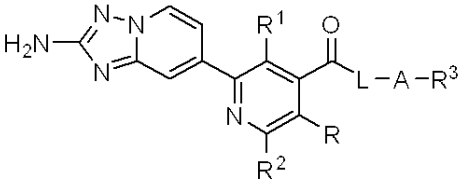
【化１】



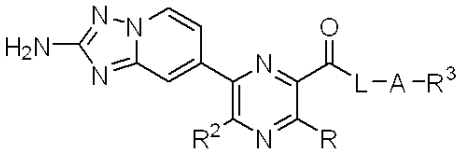
(I)



(II)

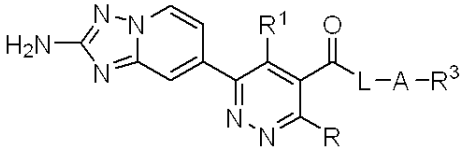


(III)

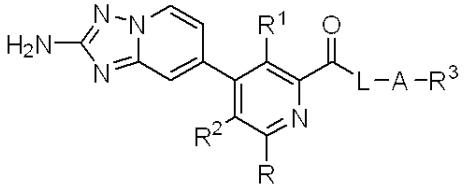


(IV)

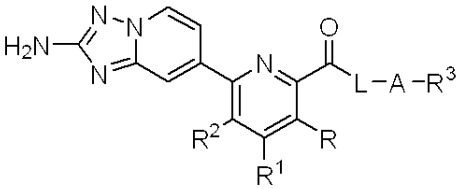
【化２】



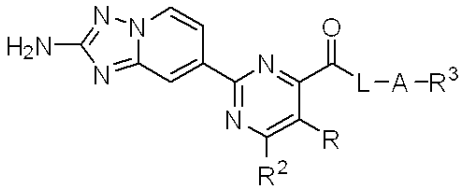
(V)



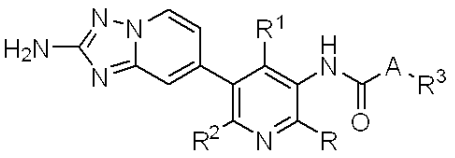
(VI)



(VII)



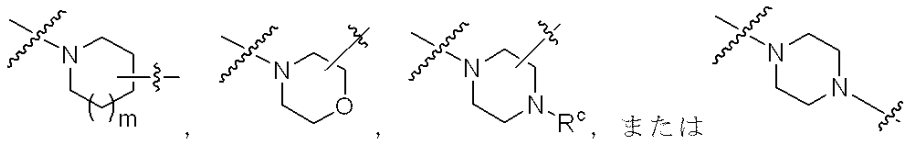
(VIII)



(IX)

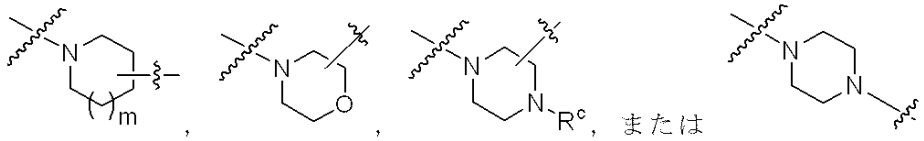
［式中、
Ｒ１はＨ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４ジュウテロアルキル、またはハロであり；
Ｒ２はＨ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４ハロアルコキシ、Ｃ１－４ジュウテロアルキル、Ｃ１－４ジュウテロアルコキシ、ハロ、またはＮＨ２であり；
ＲはＨ、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ジュウテロアルキル、Ｃ１－４ジュウテロアルコキシ、シクロプロピル、またはＮ（Ｒａ）２であり；
Ｒａは Ｈ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ジュウテロアルキル、またはＣ３－６シクロアルキルであり；
Ｌは－ＮＨ、－ＮＲｂ、

【化３】



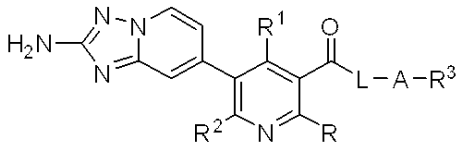
であり；
R^bはＨ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ジュウテロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、（ホスホノオキシ）アルキル、（（ホスホノオキシ）アルキルカルボニルオキシ）アルキル、（（アミノ）アルキルカルボニルオキシ）アルキル、（（アミノ）シクロアルキルカルボニルオキシ）アルキル、（（（ホスホノオキシ）アルキル）カルボニルオキシ）アルキル）オキシカルボニル（（（（ホスホノオキシ）シクロアルキル）カルボニルオキシ）アルキル）オキシカルボニル；（（（（アミノ）アルキル）カルボニルオキシ）アルキル）オキシカルボニル、（（（（アミノ）シクロアルキル）カルボニルオキシ）アルキル）オキシカルボニル、または（（（（ホスホノオキシ）（アルコキシ）ベンゾイル）アルキル）オキシカルボニルであり；
R^cはＣ１－３アルキル、またはＣ１－３ハロアルキルであり；
Ａは存在しない、－Ｓ－、０～１個のＯＨで置換されたＣ１－６アルキル、０～１個のＯＨで置換されたＣ１－６ジュウテロアルキル、０～１個のＯＨで置換されたＣ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６アルキル－Ｏ－、Ｃ１－６ジュウテロアルキル－Ｏ－、Ｃ１－６ハロアルキル－Ｏ－、Ｃ３－６シクロアルキル－Ｃ１－３－アルキル－、Ｃ１－３－アルキル－Ｃ３－６シクロアルキル－、Ｃ１－３－アルキルカルボニル、－ピロリル－Ｃ１－３－アルキル－、－Ｃ１－３－アルキル－ピロリル－、－ピロリジニル－Ｃ１－３－アルキル－、または－Ｃ１－３－アルキル－ピロリジニル－であり；
R^3はＣ６－１０アリール、ＣＨ（アリール）$_2$、５もしくは６員ヘテロアリール、またはＮ、Ｏ、およびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有する、５～１０員ヘテロ環であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロ環のいずれかは、０～３個のR^4で置換され；
R^4はハロ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６（Ｃ１－６アルコキシ）アルキル、Ｃ１－６（Ｃ６－１０アリール）アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ１－６（Ｃ３－７シクロアルキル）アルコキシ、Ｃ１－６ジュウテロアルキル、Ｃ１－６ジュウテロアルコキシ、Ｃ１－６（Ｃ３－７シクロアルキル）ジュウテロアルコキシ、Ｃ１－６－ハロアルキル、Ｃ１－６ハロアルコキシ、Ｃ３－７シクロアルコキシ、Ｃ３－７シクロアルキル、Ｃ６－１０アリール、Ｃ６－１０アリールオキシ、５または６員ヘテロアリール、－Ｓ－Ｃ１－６アルキル、－Ｓ－Ｃ１－６ハロアルキル、－Ｓ－Ｃ６－１０アリール、－ＳＯ$_2$－Ｃ１－６アルキル、－ＳＯ$_2$－Ｃ６－１０アリール、－ＳＯ$_2$－ヘテロ環、－Ｏ－ヘテロ環、－（ＣＯ）－ヘテロ環、－（ＣＨ$_2$）$_n$－ヘテロ環、またはＯ－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^a）$_2$であり、ここで、ヘテロ環はそれぞれ独立して、Ｎ、Ｏ、およびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有する、３～１０員環であり、ここで、ヘテロ環、アリール、またはヘテロアリールはそれぞれ、０～２個のR^5で置換され；
R^5はそれぞれ独立して、Ｃ１－４アルキル、ハロ、＝Ｏ、Ｃ１－４ヒドロキシアルキルであり；
ｎは１～３であり；
ｍは０または１である。］
で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項２】
R^1がＨ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４ジュウテロアルキル、またはハロであり；
R^2がＨ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４ハロアルコキシ、Ｃ１－４ジュウテロアルキル、Ｃ１－４ジュウテロアルコキシ、ハロ、ま

たはＮＨ２であり；
ＲがＨ、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ジュウテロアルキル、Ｃ１－４ジュウテロアルコキシ、シクロプロピル、またはＮ（Ｒａ）２であり；
Ｒａが Ｈ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ジュウテロアルキル、またはＣ３－６シクロアルキルであり；
Ｌが－ＮＨ、－ＮＲａ、
【化４】



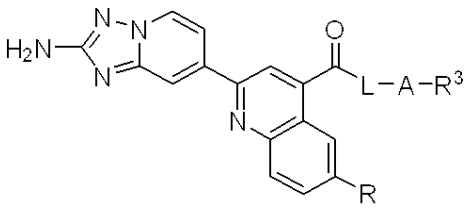
であり；
ＲｃがＣ１－３アルキル、またはＣ１－３ハロアルキルであり；
Ａが０～１個のＯＨで置換されたＣ１－６アルキル、０～１個のＯＨで置換されたＣ１－６ジュウテロアルキル、０～１個のＯＨで置換されたＣ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６アルキル－Ｏ－、Ｃ１－６ジュウテロアルキル－Ｏ－、Ｃ１－６ハロアルキル－Ｏ－、Ｃ３－６シクロアルキル－Ｃ１－３－アルキル－、Ｃ１－３－アルキル－Ｃ３－６シクロアルキル－、－ピロリル－Ｃ１－３－アルキル－、－Ｃ１－３－アルキル－ピロリル－、－ピロリジニル－Ｃ１－３－アルキル－、または－Ｃ１－３－アルキル－ピロリジニル－であり；
Ｒ３がＣ６－１０アリール、ＣＨ（アリール）２、またはＮ、Ｏ、およびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有する、５～１０員ヘテロ環であり、ここで、任意のアリールまたはヘテロアリール基は０～３個のＲ４で置換され；
Ｒ４がハロ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ１－６ジュウテロアルキル、Ｃ１－６ジュウテロアルコキシ、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ハロアルコキシ、Ｃ３－７シクロアルコキシ、Ｃ３－７シクロアルキル、Ｃ６－１０アリール、Ｃ６－１０アリールオキシ、－Ｓ－Ｃ１－６アルキル、－Ｓ－Ｃ１－６ハロアルキル、－Ｓ－Ｃ６－１０アリール、－ＳＯ２－Ｃ１－６アルキル、－ＳＯ２－Ｃ６－１０アリール、－ＳＯ２－ヘテロ環、－Ｏ－ヘテロ環、または－（ＣＨ２）ｎ－ヘテロ環、Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒａ）２であり、ここで、ヘテロ環またはアリールはそれぞれ、０～２個のＲ５で置換され；
Ｒ５がそれぞれ独立して、Ｃ１－４アルキル、ハロ、＝Ｏ、またはＣ１－４ヒドロキシアルキルであり；
ｍが０または１である、
請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｒ３がＣ６－１０アリール、ＣＨ（フェニル）２、またはＮ、Ｏ、およびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有するヘテロ環であり、ここで、任意のアリールまたはヘテロアリール基は、０～３個のＲ４で置換され、ここで、ヘテロ環はピリジル、ピリジニル、またはピロリルから選択される、
請求項１に記載の化合物またはその塩。
【請求項４】
Ａが０～１個のＯＨで置換されたＣ１－４アルキル、０～１個のＯＨで置換されたＣ１－４ジュウテロアルキル、０～１個のＯＨで置換されたＣ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルキル－Ｏ－、Ｃ１－４ジュウテロアルキル－Ｏ－、Ｃ１－４ハロアルキル－Ｏ－、Ｃ３－６シクロアルキル－Ｃ１－３－アルキル－、Ｃ１－３－アルキル－Ｃ３－６シクロアルキル－、－ピロリル－Ｃ１－３－アルキル－、Ｃ１－３－アルキル－ピロリル－、－ピロリジニル－Ｃ１－３－アルキル－、またはＣ１－３－アルキル－ピロリジニル－である、
請求項１～２のいずれか一項に記載の化合物、またはその塩。
【請求項５】

Ｒ３がフェニル、ＣＨ（フェニル）２、またはＮ、Ｏ、およびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有する５～１０員ヘテロ環であり、ここで、任意のアリールまたはヘテロアリール基は０～３個のＲ４で置換され、ここで、ヘテロ環はピリジル、ピリジニル、またはピロリルから選択される、
請求項１～３のいずれか一項に記載される化合物、またはその塩。
【請求項６】
Ａが０～１個のＯＨで置換された－Ｃ１－４アルキル－、－Ｃ１－４ジュウテロアルキル、－Ｃ１－４アルキル－Ｏ－、－Ｃ１－４ジュウテロアルキル－Ｏ－、－Ｃ３－６シクロアルキル－Ｃ１－３－アルキル－、－ピロリル－Ｃ１－３－アルキル－、Ｃ１－３－アルキル－ピロリル－、－ピロリジニル－Ｃ１－３－アルキル－、または－Ｃ１－３－アルキル－ピロリジニル－である、
請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物、またはその塩。
【請求項７】
Ｒ１がＨ、またはＣ１－４アルキルであり；
Ｒ２がＨ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４ハロアルコキシ、Ｃ１－４ジュウテロアルキル、Ｃ１－４ジュウテロアルコキシ、ハロ、またはＮＨ２であり；
ＲがＨ、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４アルコキシ、シクロプロピル、またはＮＲａ２であり；
Ｒａが Ｈ、Ｃ１－４アルキル、またはＣ１－４ジュウテロアルキルである、
請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物、またはその塩。
【請求項８】
Ｒ４がハロ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ１－６ジュウテロアルキル、Ｃ１－６ジュウテロアルコキシ、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ハロアルコキシ、Ｃ３－７シクロアルコキシ、またはＣ３－７シクロアルキルである、
請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物、またはその塩。
【請求項９】
化合物が式（Ｉ）：
【化５】



(I)

である、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物、またはその塩。
【請求項１０】
化合物が式（ＩＩ）：
【化６】

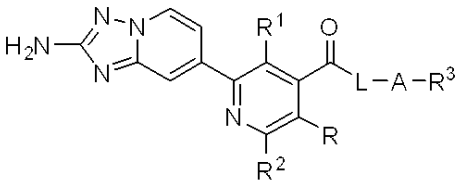


(II)

である、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物、またはその塩。
【請求項１１】

化合物が式（ＩＩＩ）：

【化７】



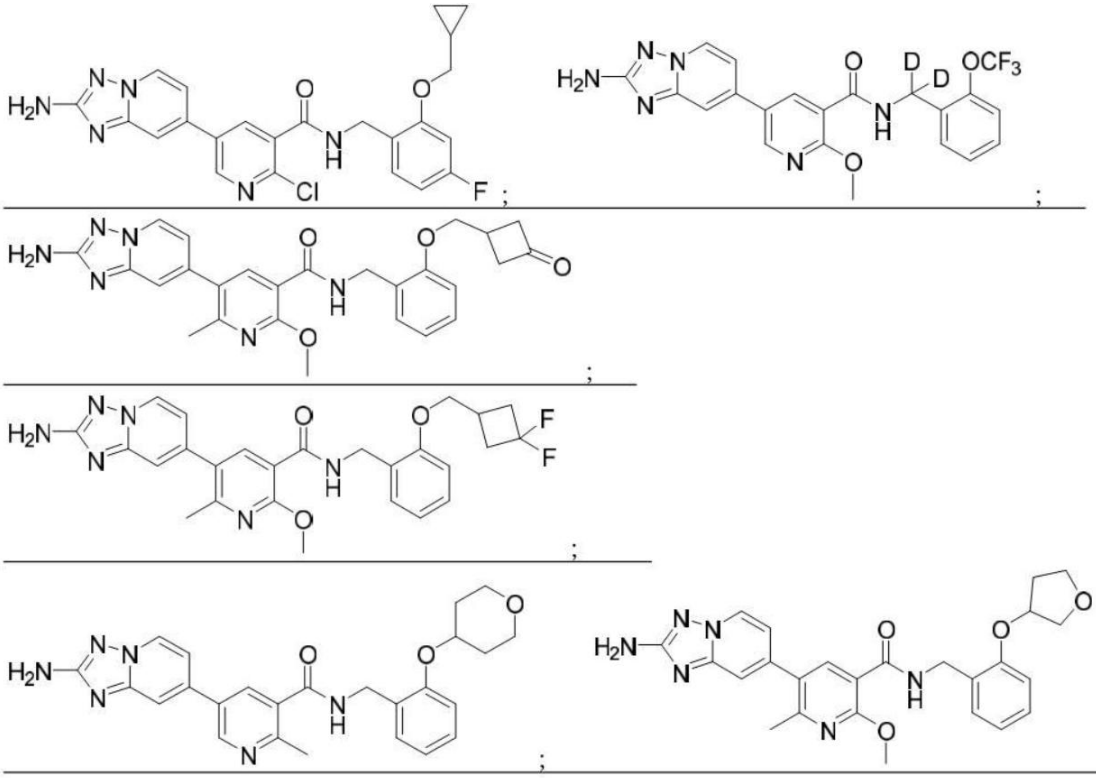
(III)

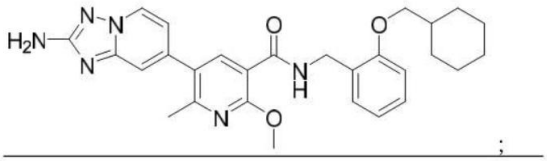
である、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物、またはその塩。

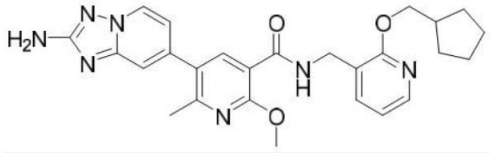
【請求項１２】

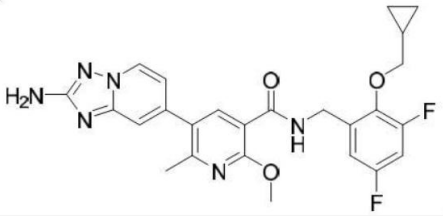
化合物が以下の化合物からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

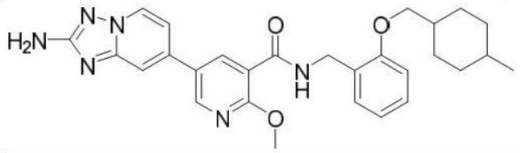
【化８】

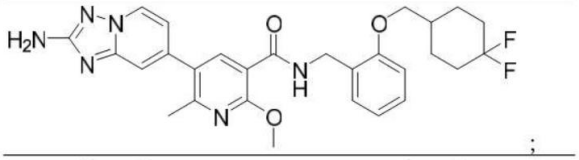


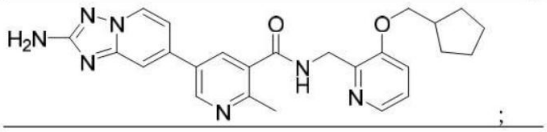

;

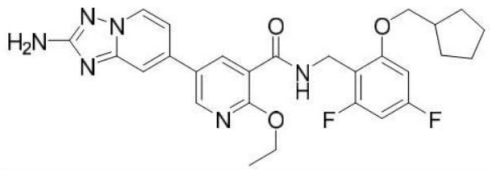

;

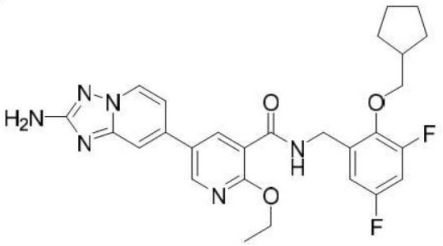

;

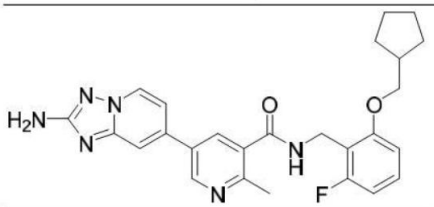

;

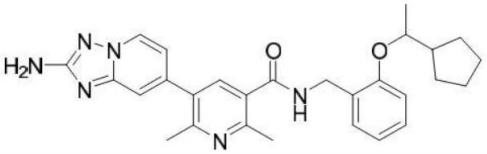

;

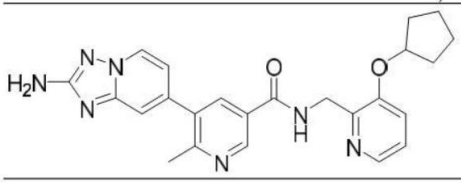

;

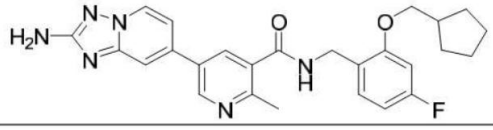

;


;


;


;


;


;

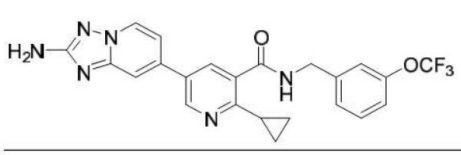
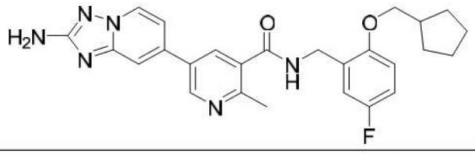
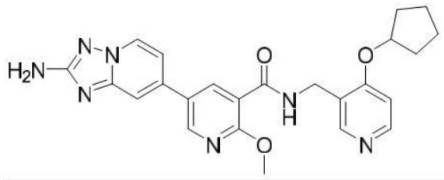
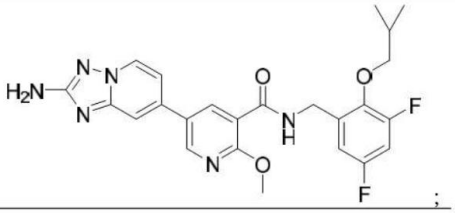
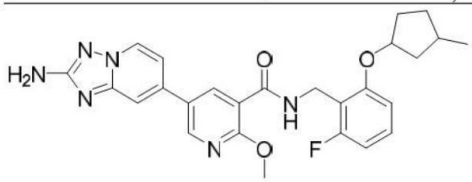
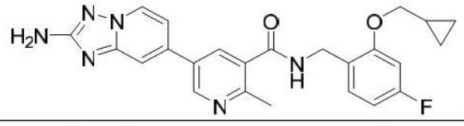
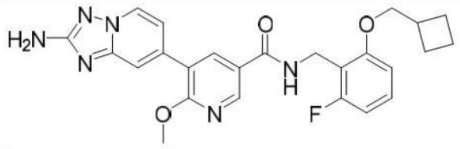
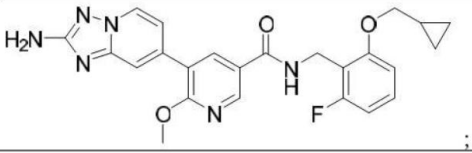
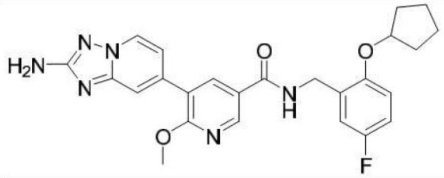
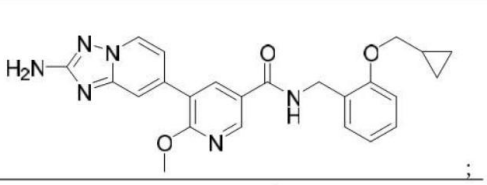
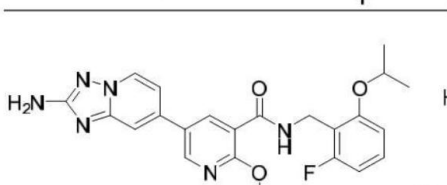
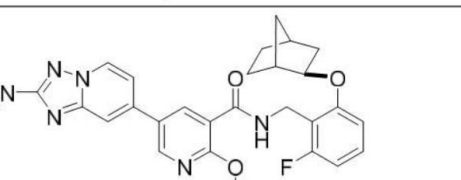
10

20

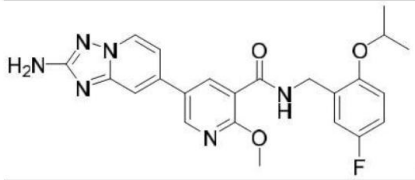
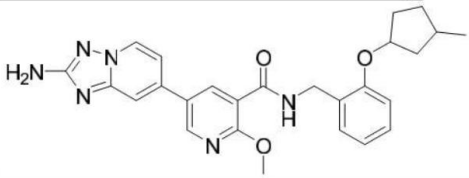
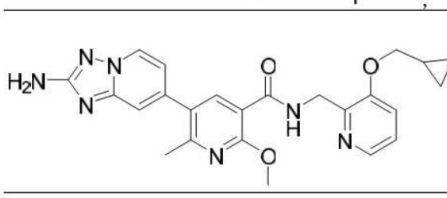
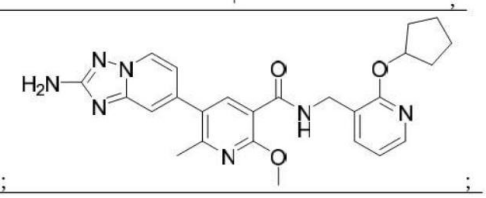
30

40

50


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

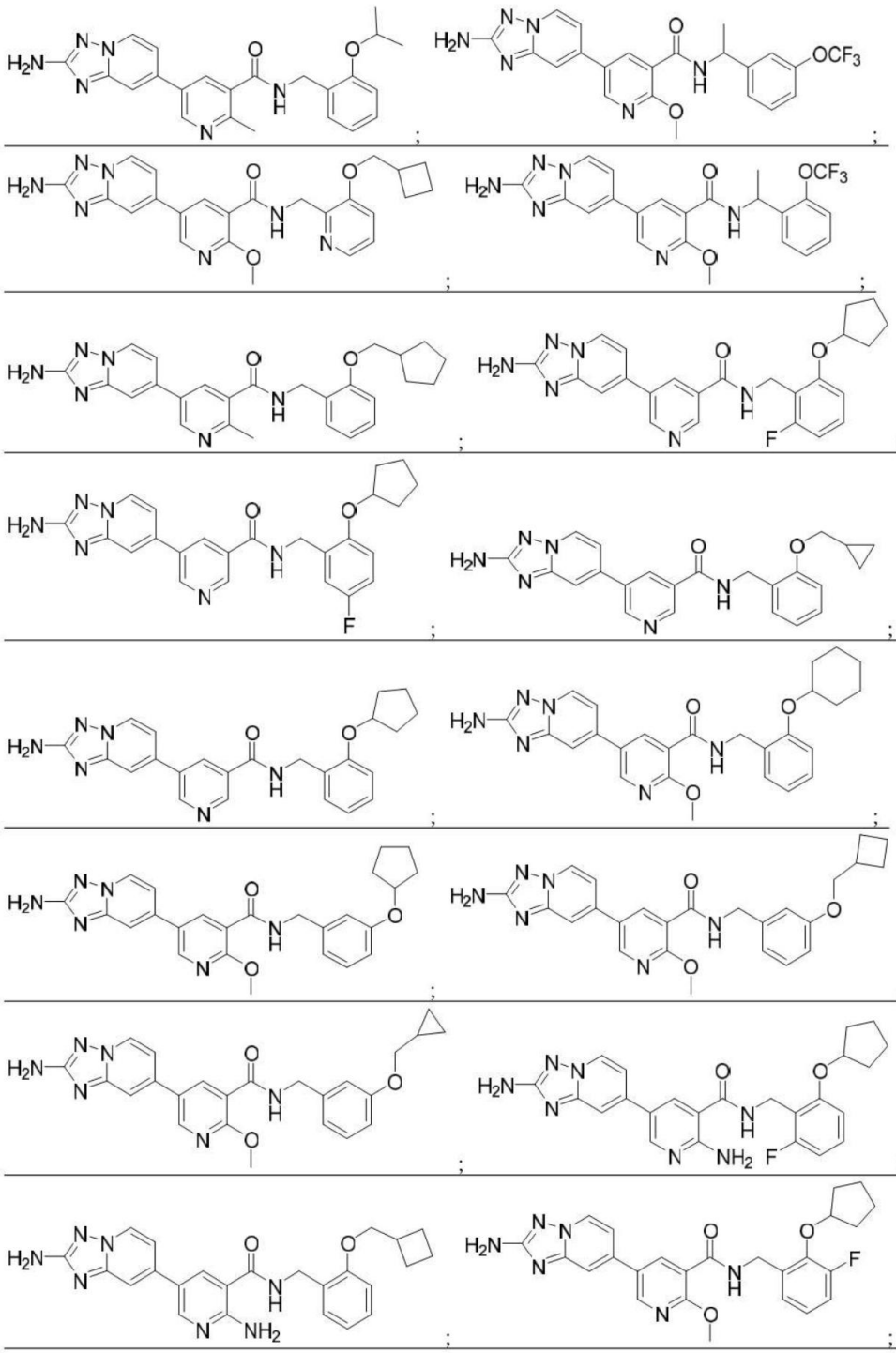
10

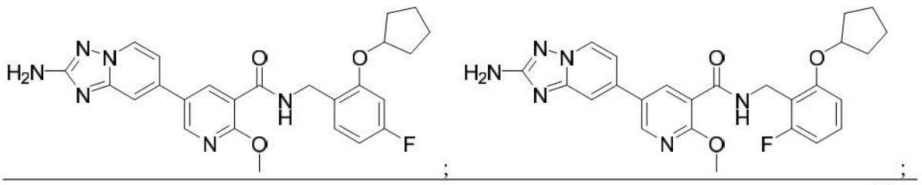
20

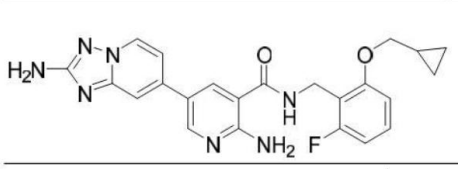
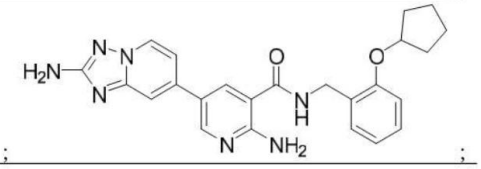
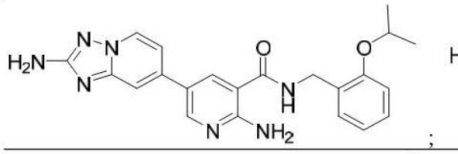
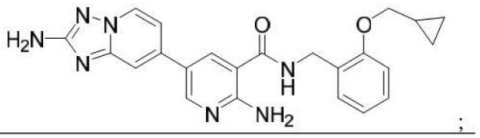
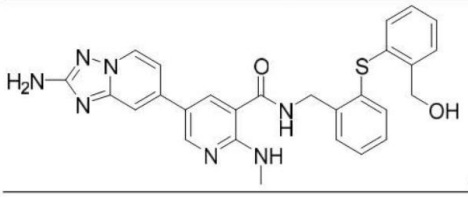
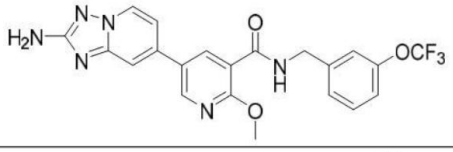
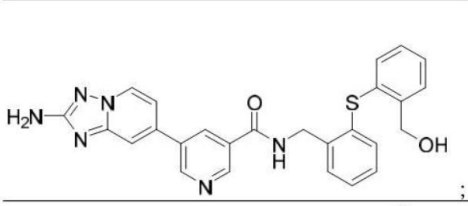
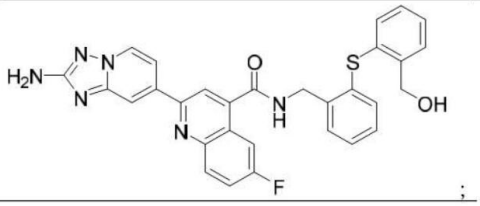
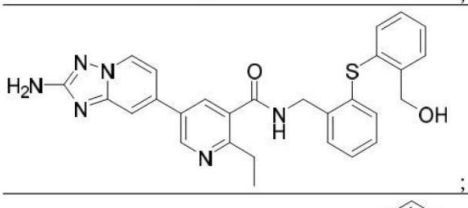
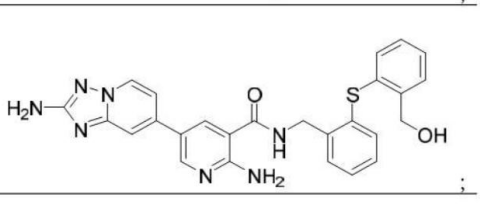
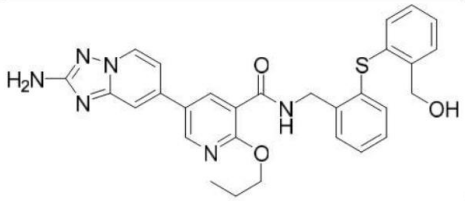
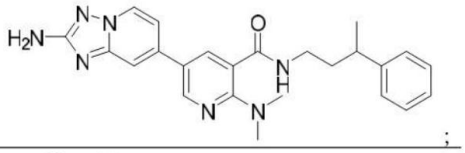
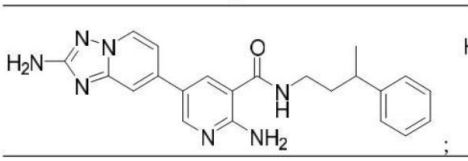
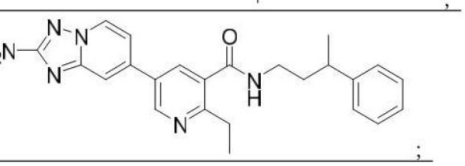
30

40

50

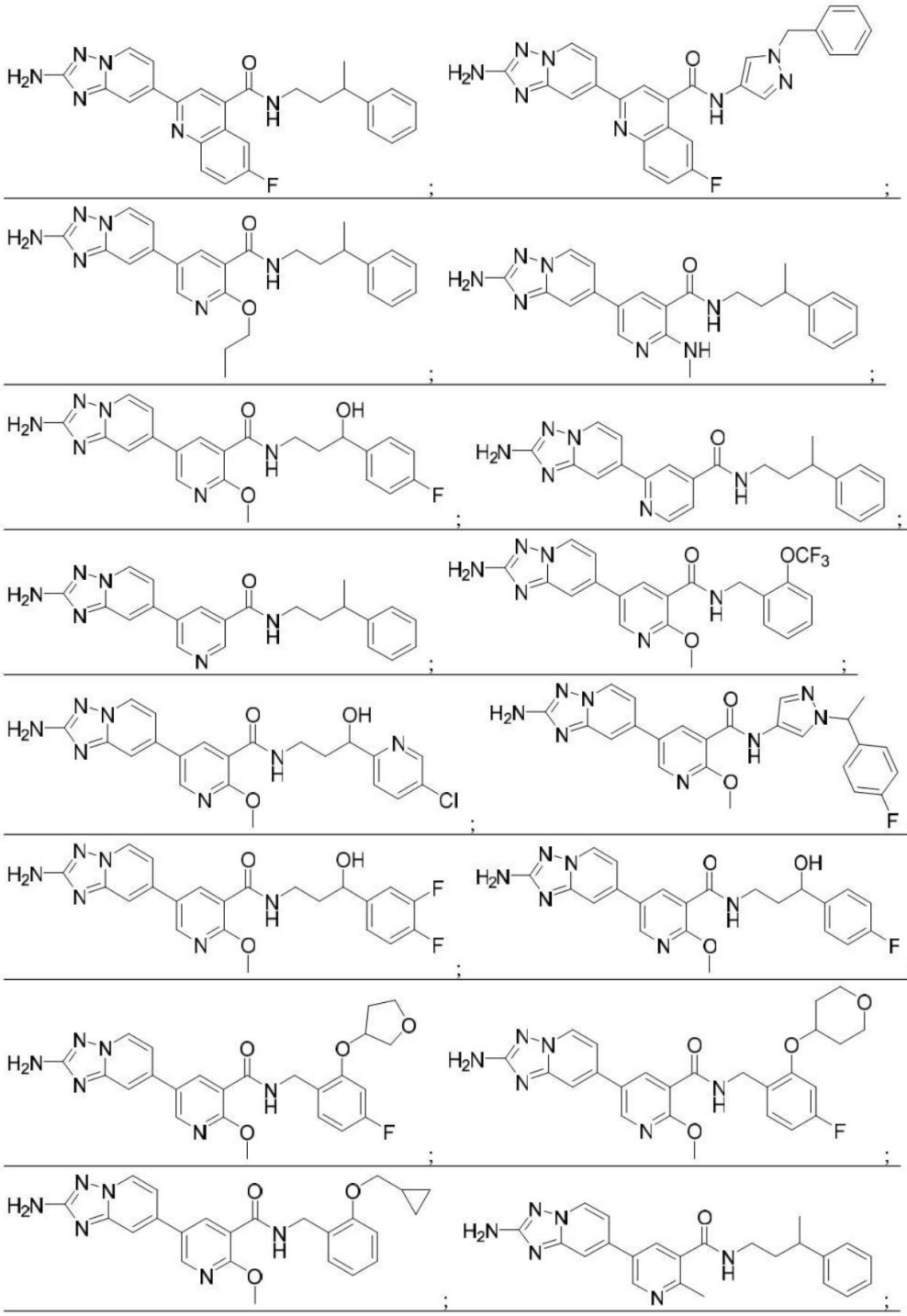


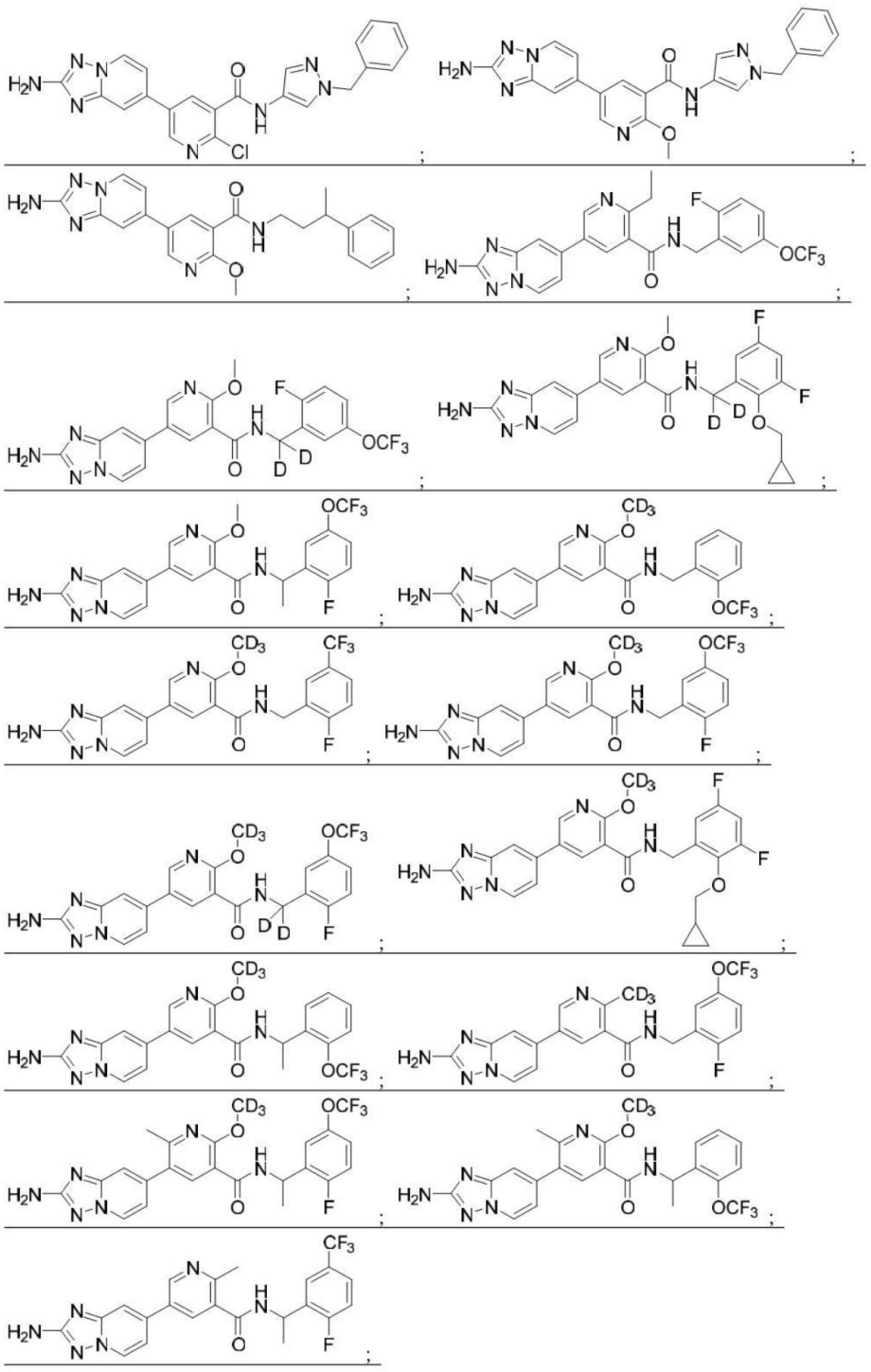

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;





５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フェニルシクロプロピル］ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－（４－フェニルブタン－２－イル）ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－（３－フェニルプロピル）ピリジン－３－カルボキサミド；
２－｛［（５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシピリジン－３－イル）ホルムアミド］メチル｝－５－フルオロフェ

ニル　Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバメート；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－｛［２－（プロパン－２－スルホニル）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－（｛２－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル｝メチル）ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－（｛［１，１’－ビフェニル］－２－イル｝メチル）－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［１－（ジフェニルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－｛［２－（４－メチルピペリジン－１－イル）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－｛［２－（ピリジン－２－イルオキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（４－フルオロフェノキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（アゼパン－１－スルホニル）フェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［（１Ｓ，２Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－（２－メチル－３－フェニルプロピル）ピリジン－３－カルボキサミド；
７－｛５－［（３Ｓ）－３－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピペリジン－１－カルボニル］－６－メトキシピリジン－３－イル｝－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－｛［２－（オキサ－４－イルオキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
７－（５－｛３－［（４－クロロフェニル）メチル］ピペリジン－１－カルボニル｝－６－メトキシピリジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン；
７－（５－｛３－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピペリジン－１－カルボニル｝－６－メトキシピリジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－｛［３－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
７－（６－メトキシ－５－｛３－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピペリジン－１－カルボニル｝ピリジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン

－２－アミン；
７－（６－メトキシ－５－｛３－［（４－メチルフェニル）メチル］ピペリジン－１－カルボニル｝ピリジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）－４，６－ジフルオロフェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロヘキシルメトキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［３－（シクロペンチルメトキシ）ピリジン－２－イル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（１－シクロペンチルエトキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）－６－フルオロフェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）－５－フルオロフェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）－４－フルオロフェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［３－（シクロプロピルメトキシ）ピリジン－２－イル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［（２－エチルフェニル）メチル］－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
７－｛５－［（３Ｒ）－３－［（４－フルオロフェニル）メチル］ピペリジン－１－カルボニル］－６－メトキシピリジン－３－イル｝－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルオキシ）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
７－｛５－［（３Ｓ）－３－［（４－フルオロフェニル）メチル］ピペリジン－１－カルボニル］－６－メトキシピリジン－３－イル｝－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロブチルメトキシ）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－メトキシピリ

ジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－｛［３－（プロパン－２－イルオキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－｛［２－（オキソラン－３－イルオキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［３－（シクロペンチルオキシ）ピリジン－２－イル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルオキシ）－５－フルオロフェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－｛［２－（プロパン－２－イルスルファニル）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－｛［２－（プロパン－２－イルオキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）－４－フルオロフェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロブチルメトキシ）－６－フルオロフェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）－６－フルオロフェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルオキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロブチルメトキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－｛［２－（１，１，２，２－テトラフルオロエトキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［（２－｛［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］スルファニル｝フェニル）メチル］－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－［（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［（２－エトキシフェニル）メチル］－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－［（２－メトキシフェニル）メチル］ピリジン－３－カルボキサミド；

５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［（２－クロロ－６－フェノキシフェニル）メチル］－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（２－メトキシフェニル）エチル］ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［（３Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－［（２－フェノキシフェニル）メチル］ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［（３Ｓ）－１－ベンジルピロリジン－３－イル］－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－メチル－Ｎ－｛［３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－クロロ－Ｎ－｛［３，５－ジフルオロ－２－（プロパン－２－イルオキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－クロロ－Ｎ－｛［３－（シクロプロピルメトキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－クロロ－Ｎ－｛［２－（オキソラン－３－イルオキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－クロロ－Ｎ－｛［２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－クロロ－Ｎ－｛［３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－クロロ－Ｎ－｛［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－クロロ－Ｎ－（３－フェニルブチル）ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－クロロ－Ｎ－｛［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－クロロ－Ｎ－｛［２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル］（ジュウテロ）メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ

－（２－ヒドロキシ－３－フェノキシプロピル）－２，６－ジメチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－（２－ヒドロキシ－３－フェニルプロピル）－２，６－ジメチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２，６－ジメチル－Ｎ－（３－フェニルブチル）ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２，６－ジメチル－Ｎ－｛２－［３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［３－（シクロプロピルメトキシ）フェニル］メチル｝－２，６－ジメチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）－４，６－ジフルオロフェニル］メチル｝－２，６－ジメチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［（３Ｒ）－３－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－２，６－ジメチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［（３Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－２，６－ジメチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）－６－フルオロフェニル］メチル｝－２，６－ジメチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル］メチル｝－２，６－ジメチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［３－（シクロペンチルメトキシ）ピリジン－２－イル］メチル｝－２，６－ジメチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）ピリジン－３－イル］メチル｝－２，６－ジメチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル］メチル｝－２，６－ジメチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）フェニル］メチル｝－２，６－ジメチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）フェニル］メチル｝－２，６－ジメチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロブチルメトキシ）ピリジン－３－イル］メチル｝－２，６－ジメチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル］メチル｝－２，６－ジメチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２

，６－ジメチル－Ｎ－｛［３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）－５－フルオロフェニル］メチル｝－２，６－ジメチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル］（ジュウテロ）メチル｝－２，６－ジメチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２，６－ジメチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［（３Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－６－メチル－Ｎ－｛２－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－６－メチル－Ｎ－｛［２－（オキサ－４－イルオキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－６－メチル－Ｎ－｛２－［３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－６－メチル－Ｎ－｛［３－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［３－（シクロプロピルメトキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）－４，６－ジフルオロフェニル］メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［３－（シクロペンチルメトキシ）ピリジン－２－イル］メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［３－（ジフルオロメトキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－６－メチル－Ｎ－｛１－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；

５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）－５－フルオロフェニル］メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル］メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロブチルメトキシ）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－６－メチル－Ｎ－｛［３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－６－メチル－Ｎ－｛［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－６－メチル－Ｎ－｛［２－（プロパン－２－イルオキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［３－（シクロペンチルオキシ）ピリジン－２－イル］メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロブチルメトキシ）－６－フルオロフェニル］メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）－６－フルオロフェニル］メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルオキシ）－５－フルオロフェニル］メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルオキシ）－６－フルオロフェニル］メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－６－メチル－Ｎ－（３－フェニルブチル）ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルオキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）－６－フルオロフェニル］メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル］（ジュウテロ）メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；

５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－６－メチル－Ｎ－｛１－［３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［（３Ｒ）－３－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［（３Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メチル－Ｎ－｛２－［３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）－４，６－ジフルオロフェニル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロヘキシルメトキシ）フェニル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロブチルメトキシ）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メチル－Ｎ－｛１－［３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［３－（シクロブチルメトキシ）ピリジン－２－イル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メチル－Ｎ－（｛２－［（３－メチルシクロペンチル）オキシ］フェニル｝メチル）ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［３－（シクロプロピルメトキシ）ピリジン－２－イル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロヘキシルオキシ）フェニル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カ

ルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルオキシ）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［３－（シクロペンチルオキシ）ピリジン－２－イル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルオキシ）－５－フルオロフェニル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［３－（シクロプロピルメトキシ）フェニル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メチル－Ｎ－｛［２－（１，１，２，２－テトラフルオロエトキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）－６－フルオロフェニル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メチル－Ｎ－｛［３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルオキシ）－６－フルオロフェニル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロブチルメトキシ）フェニル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルオキシ）フェニル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）フェニル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メチル－Ｎ－｛１－［３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル］（ジュウテロ）メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル］（ジュウテロ）メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛１－［２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ

－｛［２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル］メチル｝－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）－４，６－ジフルオロフェニル］メチル｝－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）ピリジン－３－イル］メチル｝－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル］メチル｝－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル］メチル｝－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロブチルメトキシ）ピリジン－３－イル］メチル｝－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）－５－フルオロフェニル］メチル｝－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）フェニル］メチル｝－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルオキシ）－５－フルオロフェニル］メチル｝－２－エトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－エトキシ－Ｎ－（｛２－［（２，２，２－トリフルオロエチル）スルファニル］フェニル｝メチル）ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－エトキシ－Ｎ－｛［２－（プロパン－２－イルスルファニル）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルオキシ）フェニル］メチル｝－２－エトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロブチルメトキシ）フェニル］メチル｝－２－エトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－エトキシ－Ｎ－［２－（２－フェノキシフェニル）エチル］ピリジン－３－カルボキサミド
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－エトキシ－Ｎ－（｛２－［２－（ヒドロキシメチル）ベンゼンスルホニル］フェニル｝メチル）ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］メチル｝－２－エトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）フェニル］メチル｝－２－エトキシピリジン－３－カルボキサミド；

５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［（１Ｓ，２Ｓ）－２－［（４－ブロモ－２－フルオロフェノキシ）メチル］シクロプロピル］メチル｝－２－エトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－エトキシ－Ｎ－｛［１－（２－フルオロフェニル）シクロプロピル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－エトキシ－Ｎ－［（２－｛［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］スルファニル｝フェニル）メチル］ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［（３Ｒ）－３－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－２－エトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－エトキシ－Ｎ－［（２－フェノキシフェニル）メチル］ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［（３Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－２－エトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－（１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－エトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－エトキシ－Ｎ－（３－フェニルブチル）ピリジン－３－カルボキサミド；
５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル］メチル｝－２－エトキシピリジン－３－カルボキサミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロプロピルメトキシ－ｄ２）－３，５－ジフルオロベンジル）－２－（メトキシ－ｄ３）－６－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロプロピルメトキシ－ｄ２）－３，５－ジフルオロベンジル）－２－（メトキシ－Ｈ３）ニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）メチル－ｄ２）－２－（メトキシ－ｄ３）ニコチンアミド；
（Ｒ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－２－（メトキシ－ｄ３）ニコチンアミド；
（Ｒ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル－２，２，２－ｄ３）－２，６－ジメチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロプロピルメトキシ－ｄ２）－３，５－ジフルオロベンジル）－２，６－ジメチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）メチル－ｄ２）－２，６－ジメチル；
（Ｒ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル－２，２，２－ｄ３）－２，６－ジメチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ

－（５－（シクロプロピルメトキシ）－２－フルオロベンジル）－２，６－ジメチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ベンジル）－２，６－ジメチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（５－フルオロ－２－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ベンジル）－２，６－ジメチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２，６－ジメチル－Ｎ－（３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ベンジル）ニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２，６－ジメチル－Ｎ－（２－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ベンジル）ニコチンアミド；
（Ｓ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３，５－ジフルオロ－２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ベンジル）－２，６－ジメチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３，５－ジフルオロ－２－（（２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）ベンジル）－２，６－ジメチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（（２，６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－３，５－ジフルオロベンジル）－２，６－ジメチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（５－フルオロ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンジル）－２－メチルニコチンアミド；
（Ｒ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル－２，２，２－ｄ３）－２－メチルニコチンアミド；
（Ｓ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル－２，２，２－Ｈ３）－２－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３，５－ジフルオロ－２－イソブトキシベンジル）－２－メチルニコチンアミド；
（Ｓ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル－２，２，２－Ｈ３）－２－メチルニコチンアミド；
（Ｒ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル－２，２，２－Ｈ３）－２－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（６－（シクロプロピルメトキシ）－２，３－ジフルオロベンジル）－２－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－イソブトキシベンジル）－２－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ベンジル）－２－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）メチル－Ｈ２）－２－メチ

ルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－シクロプロポキシ－３，５－ジフルオロベンジル）－２－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（５－フルオロ－２－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ベンジル）－２－メチルニコチンアミド；
（Ｓ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチル－Ｎ－（１－（３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル－２，２，２－Ｈ３）ニコチンアミド；
（Ｒ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチル－Ｎ－（１－（３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル－２，２，２－Ｈ３）ニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチル－Ｎ－（２－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ベンジル）ニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチル－Ｎ－（３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ベンジル）ニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３，５－ジフルオロ－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）オキシ）ベンジル）－２－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（（２，６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－３，５－ジフルオロベンジル）－２－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３，５－ジフルオロ－２－（（２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）ベンジル）－２－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３，５－ジフルオロ－２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ベンジル）－２－メチルニコチンアミド；
（Ｒ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－Ｎ，２－ジメチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－ベンジル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルニコチンアミド
（Ｒ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－エチル－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）ニコチンアミド；
（Ｓ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－エチル－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）ニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－エチル－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）ニコチンアミド；
（Ｒ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－クロロ－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－６－メチルニコチンアミド；
（Ｒ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－クロロ－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）ニコチンアミド；
（Ｒ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－２－メトキシ－Ｎ，６－ジメチルニコチンアミド；

５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３－フルオロ－２－（ピロリジン－１－イルメチル）ベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－イソブトキシベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（５－フルオロ－２－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（イソプロポキシメチル）ベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）メチル－ｄ２）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチル－Ｎ－（２－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ベンジル）ニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３，５－ジフルオロ－２－イソブトキシベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチル－Ｎ－（３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ベンジル）ニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチル－Ｎ－（（３－（トリフルオロメチル）フェニル）メチル－ｄ２）ニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３－クロロ－２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－５－メトキシベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（６－（シクロプロピルメトキシ）－２，３－ジフルオロベンジル）－２－メトキシニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（５－フルオロ－２－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ベンジル）－２－メトキシニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－イソブトキシベンジル）－２－メトキシニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３，５－ジフルオロ－２－イソブトキシベンジル）－２－メトキシニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３，５－ジフルオロ－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）オキシ）ベンジル）－２－メトキシニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－Ｎ－（２－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ベンジル）ニコチンアミド；

５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－シクロプロポキシ－３，５－ジフルオロベンジル）－２－メトキシニコチンアミド；
（Ｒ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル－２，２，２－ｄ３）－２－メトキシニコチンアミド；
（Ｒ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－Ｎ－（１－（３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル－２，２，２－ｄ３）ニコチンアミド；
（Ｓ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル－２，２，２－ｄ３）－２－メトキシニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（イソプロポキシメチル）ベンジル）－２－メトキシニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）メチル－ｄ２）－２－メトキシニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３，５－ジフルオロ－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）オキシ）ベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド；
（Ｓ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３，５－ジフルオロ－２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３，５－ジフルオロ－２－（（２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）ベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（（２，６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－３，５－ジフルオロベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド；
（Ｒ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３，５－ジフルオロ－２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３－フルオロ－２－（モルホリノメチル）ベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－３－フルオロベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチル－Ｎ－（２－（モルホリノメチル）ベンジル）ニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチル－Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イルメチル）ベンジル）ニコチンアミド；
（Ｒ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３，５－ジフルオロ－２－（（１－メチルピロリジン－３－イル）オキシ）ベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド；
（Ｓ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３，５－ジフルオロ－２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ベンジル）－２－メトキシニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ

－（３，５－ジフルオロ－２－（（２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）ベンジル）－２－メトキシニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（（２，６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－３，５－ジフルオロベンジル）－２－メトキシニコチンアミド；
（Ｒ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３，５－ジフルオロ－２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ベンジル）－２－メトキシニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３，５－ジフルオロ－２－（オキセタン－３－イルオキシ）ベンジル）－２－メトキシニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３－フルオロ－２－（モルホリノメチル）ベンジル）－２－メトキシニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチル－Ｎ－（（３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－２－イル）メチル）ニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）－２－メトキシ－Ｎ－（メチル－ｄ３）ニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－クロロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ニコチンアミド；
（Ｒ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－クロロ－Ｎ－（１－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）ニコチンアミド；
（Ｓ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－クロロ－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）ニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－クロロ－Ｎ－（２－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）ニコチンアミド；
（Ｓ）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－２－メトキシ－５－（２－（メチルアミノ）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）ニコチンアミド；
（Ｒ）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－２－メチル－５－（２－（（メチル－ｄ３）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－カルボニル）－５－フルオロベンジル）－２－メトキシニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－カルボニル）ベンジル）－２－メトキシニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－カルボニル）－３－フルオロベンジル）－２－メトキシニコチンアミド；

５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－Ｎ－（２－（ピロリジン－１－カルボニル）ベンジル）ニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－カルボニル）－３，５－ジフルオロベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－カルボニル）－５－フルオロベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－カルボニル）－３－フルオロベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド；
（Ｒ）－６－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル－２，２，２－ｄ３）－３－メトキシピラジン－２－カルボキサミド；
６－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）－３－メトキシピラジン－２－カルボキサミド；
６－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－３－メトキシ－Ｎ－（３－フェニルブチル）ピラジン－２－カルボキサミド；
６－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）－３－メトキシピリダジン－４－カルボキサミド；
６－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－３－メトキシ－Ｎ－（３－フェニルブチル）ピリダジン－４－カルボキサミド；
２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）－５－メトキシイソニコチンアミド；
（Ｒ）－２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－５－メトキシイソニコチンアミド；
２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－５－メトキシ－Ｎ－（３－フェニルブチル）イソニコチンアミド；
２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）－５－メトキシイソニコチンアミド；
（Ｒ）－２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－５－メチルイソニコチンアミド；
２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－５－メチル－Ｎ－（３－フェニルブチル）イソニコチンアミド；
２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）－５－メチルイソニコチンアミド；
（Ｒ）－２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－５－メチルイソニコチンアミド；
（Ｒ）－２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－５－メチルイソニコチンアミド；
（Ｓ）－２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イ

ル）－Ｎ－（３－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－５－メチルイソニコチンアミド；
２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）－５－メチルイソニコチンアミド；
４－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）－５－メチルピコリンアミド；
４－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－５－メチル－Ｎ－（３－フェニルブチル）ピコリンアミド；
（Ｓ）－６－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－３－メチルピコリンアミド；
（Ｒ）－６－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－３－メチルピコリンアミド；
（Ｒ）－６－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－３－メチルピコリンアミド；
６－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－３－メチル－Ｎ－（３－フェニルブチル）ピコリンアミド；
６－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）－３－メチルピコリンアミド；
（Ｒ）－６－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－３－メトキシピコリンアミド；
（Ｒ）－２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－５－メチルピリミジン－４－カルボキサミド；
（Ｒ）－２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－５－メチルピリミジン－４－カルボキサミド；
（Ｒ）－２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－５－メチルピリミジン－４－カルボキサミド；
（Ｓ）－２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－５－メチルピリミジン－４－カルボキサミド；
２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－５－メチル－Ｎ－（３－フェニルブチル）ピリミジン－４－カルボキサミド；
Ｎ－（５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）－１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド；
Ｎ－（５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド；
Ｎ－（５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセトアミド；

Ｎ－（５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシピリジン－３－イル）－２－（３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセトアミド；
Ｎ－（５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシピリジン－３－イル）－２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド；
Ｎ－（５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセトアミド；
Ｎ－（５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－２－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセトアミド；
Ｎ－（５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）－２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンズアミド；
Ｎ－（５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）－２－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセトアミド；
５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３－（４－フルオロフェニル）－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－２－メチルニコチンアミド；
（５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシピリジン－３－イル）（３－（（４－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン；
（５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）（３－（（４－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン；
（５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシピリジン－３－イル）（３－（フェニルチオ）ピペリジン－１－イル）メタノン；
（５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシピリジン－３－イル）（２－フェニルモルホリノ）メタノン；
ｔｅｒｔ－ブチル （３－（５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチンアミド）シクロヘキシル）カルバメート；
１－（１－（５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチノイル） ピペリジン－３－イル）－２－フェニルエタン－１－オン；
（５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシピリジン－３－イル）（２－ベンジルモルホリノ）メタノン；及び
（Ｒ）－（（（５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチノイル）（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）カルバモイル）オキシ）メチル ３－メトキシ－４－（ホスホノオキシ）ベンゾエート。

【請求項１３】
請求項１～１２のいずれか一項に記載の１つ以上の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

【請求項１４】
請求項１～１２のいずれか一項に記載の１つ以上の化合物を含む、患者におけるカゼインキナーゼＲＩＰＫ１活性阻害剤。

【請求項１５】

請求項１～１２のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物を含む、疾患の治療剤であって、当該疾患が炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、リウマチ性関節炎（ＲＡ）、ＮＡＳＨ、および心不全から選択される、治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本願は米国仮特許出願第６２／４５８，１４４号（２０１７年２月１３日出願）の優先権を主張し、その全体が引用によって本明細書に援用される。

【０００２】

本発明は、受容体相互作用タンパク質キナーゼを阻害する新規な化合物、並びにその製造および使用方法に関する。特に、本発明は受容体相互作用タンパク質キナーゼ１（ＲＩＰＫ１）阻害剤としてのアミノトリアゾロピリジンに関する。

【背景技術】

【０００３】

アポトーシスおよび壊死は、細胞死の２つの異なる機構を表す。アポトーシスはシステインプロテアーゼのカスパーゼファミリーが関与する、高度に調節されたプロセスであり、細胞収縮、クロマチン凝縮、およびＤＮＡ分解によって特徴付けられる。対照的に、壊死は細胞および細胞小器官の腫脹、並びに原形質膜破裂に関連し、細胞内内容物の放出および二次的炎症を伴う(Kroemer et al., (2009) Cell Death Differ 16:3－11)。壊死は受動的で、制御されていない細胞死の形態であると考えられている；しかしながら、特にカスパーゼが阻害される、または効率的に活性化することができない状況において、受容体相互作用タンパク質キナーゼ（ＲＩＰＫ）によって介在されるような、制御されたシグナル伝達経路によって、いくつかの壊死が誘導されうることが最近の証拠から示唆される(Golstein P & Kroemer G (2007) Trends Biochem. Sci. 32:37－43; Festjens et al. (2006) Biochim. Biophys. Acta 1757:1371－1387)。死ドメイン受容体（ＤＲ）のＦａｓおよびＴＮＦＲファミリーの刺激は、外因性カスパーゼ経路の活性化によって、ほとんどの細胞型においてアポトーシスを介在することが知られている。さらに、いくつかのカスパーゼ－８欠損細胞、または全カスパーゼ阻害剤Ｚ－ＶＡＤによって処理した細胞において、死ドメイン受容体（ＤＲ）の刺激によって、アポトーシスの代わりに、受容体相互作用タンパク質キナーゼ１（ＲＩＰＫ１）依存性の壊死性プログラム細胞死が生じる (Holler et al. (2000) Nat. Immunol. 1:489－495; Degterev et al. (2008) Nat. Chem. Biol. 4:313－321)。この細胞死の新規な機構は「プログラム壊死」または「ネクロプトーシス」と名付けられる(Degterev et al., (2005) Nat Chem Biol 1:112－119)。

【０００４】

ネクロプトーシスは、ＴＮＦ受容体活性化、Ｔｏｌｌ様受容体関与、遺伝毒性ストレスおよびウイルス感染などの多くの機構によって引き起こされうる。様々な刺激の下流で、ネクロプトーシスを生じるシグナル伝達経路は、ＲＩＰＫ１およびＲＩＰＫ３キナーゼ活性依存性である (He et al., (2009) Cell 137:1100－1111; Cho et. al., (2009) Cell 137:1112－1123; Zhang et al., (2009) Science 325:332－336)。

【０００５】

ネクロプトーシスシグナル伝達経路の調節不全は、アテローム性動脈硬化症の発症におけるマクロファージ壊死、ウイルス誘発性炎症、全身性炎症反応症候群およびエタノール誘発性肝障害などの炎症性疾患、網膜剥離などの神経変性、虚血、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、およびゴーシェ病に関連する (Trichonas et al., (2010) Proc. Natl. Acad. Sci. 107, 21695－21700; Lin et al., (2013) Cell Rep. 3, 200－210; Cho et al., (2009) Cell, 137, 1112－1123; Duprez et al., (2011) Immunity 35, 908－918; Roychowdhury et al., Hepatology 57, 1773－1783; Vandenabeele et al., (2010) Nature 10, 700－714; Vandenabeele et al., (2010) Sci. Signalling 3, 1－8; Z

hang et al., (2010) Cellular & Mol. Immunology 7, 243－249; Moriwaki et al., (2013) Genes Dev. 27, 1640－1649; Ito et al., (2016) Science 353, 603－608; Vitner et al., (2014) Nature Med. 20, 204－208)。

【０００６】

強力で選択的なＲＩＰＫ１活性の小分子阻害剤は、ＲＩＰＫ１依存性炎症誘発性シグナル伝達を阻害し、それによってＲＩＰＫ１キナーゼ活性の上昇および／または調節不全によって特徴付けられる炎症性疾患における治療上の利益を提供する。

【発明の概要】

【０００７】

本発明は、ＲＩＰＫ１の阻害剤として有用な新規なアミノトリアゾロピリジン、その立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、薬学的に許容可能な塩、塩、または溶媒和物を提供する。

【０００８】

本発明はまた、本発明の化合物を製造するための方法および中間体を提供する。

【０００９】

本発明はまた、薬学的に許容可能な担体、および少なくとも１つの本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、薬学的に許容可能な塩、塩、もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物を提供する。

【００１０】

本発明の化合物は、異常なＲＩＰＫ１活性に関連する病状の治療および／または予防において用いられうる。

本発明の化合物は治療において用いられうる。

【００１１】

本発明の化合物は、異常なＲＩＰＫ１活性に関連する病状の治療および／または予防のための医薬の製造のために用いられうる。

【００１２】

別の局面において、本発明は炎症性疾患、虚血、神経変性、およびゴーシェ病などの、少なくとも部分的にＲＩＰＫ１によって介在される疾患の治療方法に関し、当該方法は、そのような治療が必要な患者に、前記の本発明の化合物を投与することを特徴とする。

【００１３】

本発明の化合物は単体で、本発明の他の化合物との組み合わせで、または１つ以上、好ましくは１～２個の他の薬剤との組み合わせで用いることができる。

本発明のこれらのおよび他の特徴は、開示が続くにつれて、拡大された形式で記載される。

【００１４】

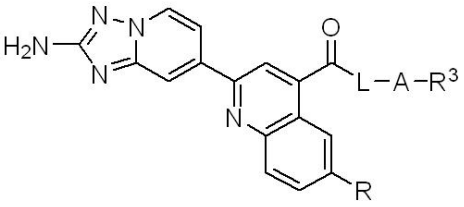
本発明の詳細な説明

ある局面において、本発明はとりわけ、式（Ｉ）～（ＩＸ）：

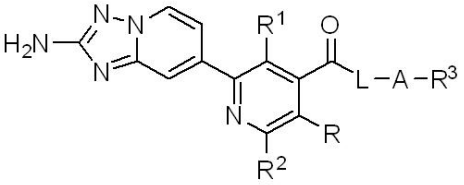
【化１】



(I)



(II)

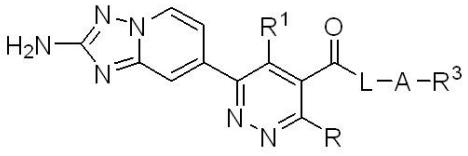


(III)

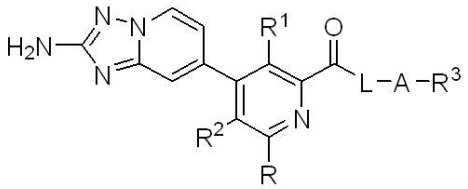


(IV)

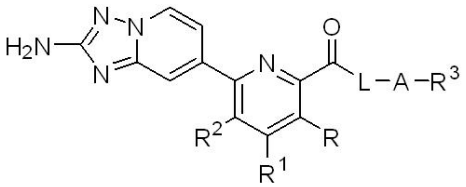
【化２】



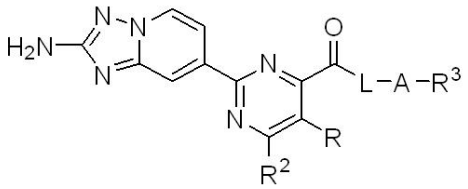
(V)



(VI)



(VII)



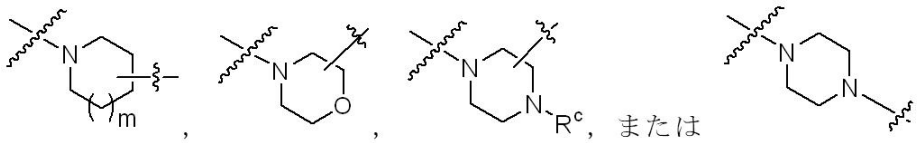
(VIII)



(IX)

［式中、
Ｒ１はＨ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４ジュウテロアルキル、またはハロであり；
Ｒ２はＨ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４ハロアルコキシ、Ｃ１－４ジュウテロアルキル、Ｃ１－４ジュウテロアルコキシ、ハロ、またはＮＨ２であり；
ＲはＨ、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ジュウテロアルキル、Ｃ１－４ジュウテロアルコキシ、シクロプロピル、またはＮ（Ｒａ）２であり；
Ｒａは Ｈ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ジュウテロアルキル、またはＣ３－６シクロアルキルであり；
Ｌは－ＮＨ、－ＮＲｂ、

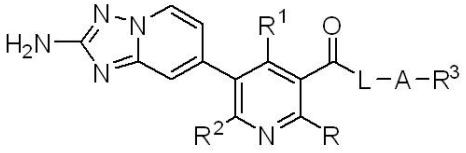
【化３】



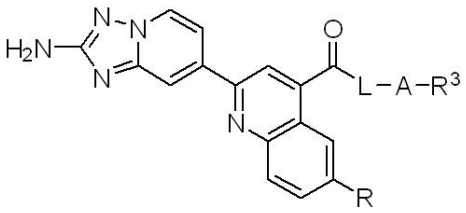
であり；
R^bはＨ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ジュウテロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、（ホスホノオキシ）アルキル、（（ホスホノオキシ）アルキルカルボニルオキシ）アルキル、（（アミノ）アルキルカルボニルオキシ）アルキル、（（アミノ）シクロアルキルカルボニルオキシ）アルキル、（（（ホスホノオキシ）アルキル）カルボニルオキシ）アルキル）オキシカルボニル（（（（ホスホノオキシ）シクロアルキル）カルボニルオキシ）アルキル）オキシカルボニル；（（（（アミノ）アルキル）カルボニルオキシ）アルキル）オキシカルボニル、（（（（アミノ）シクロアルキル）カルボニルオキシ）アルキル）オキシカルボニル、または（（（（ホスホノオキシ）（アルコキシ）ベンゾイル）アルキル）オキシカルボニルであり；
R^cはＣ１－３アルキル、またはＣ１－３ハロアルキルであり；
Ａは存在しない、－Ｓ－、０～１個のＯＨで置換されたＣ１－６アルキル、０～１個のＯＨで置換されたＣ１－６ジュウテロアルキル、０～１個のＯＨで置換されたＣ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６アルキル－Ｏ－、Ｃ１－６ジュウテロアルキル－Ｏ－、Ｃ１－６ハロアルキル－Ｏ－、Ｃ３－６シクロアルキル－Ｃ１－３－アルキル－、Ｃ１－３－アルキル－Ｃ３－６シクロアルキル－、Ｃ１－３－アルキルカルボニル、－ピロリル－Ｃ１－３－アルキル－、－Ｃ１－３－アルキル－ピロリル－、－ピロリジニル－Ｃ１－３－アルキル－、または－Ｃ１－３－アルキル－ピロリジニル－であり；
R^3はＣ６－１０アリール、ＣＨ（アリール）$_2$、５または６員ヘテロアリール、Ｎ、Ｏ、およびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有する、５～１０員ヘテロ環であり、ここで、任意のアリール、ヘテロアリール、またはヘテロ環基は、０～３個のR^4で置換され；
R^4はハロ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６（Ｃ１－６アルコキシ）アルキル、Ｃ１－６（Ｃ６－１０アリール）アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ１－６（Ｃ３－７シクロアルキル）アルコキシ、Ｃ１－６ジュウテロアルキル、Ｃ１－６ジュウテロアルコキシ、Ｃ１－６（Ｃ３－７シクロアルキル）ジュウテロアルコキシ、Ｃ１－６－ハロアルキル、Ｃ１－６ハロアルコキシ、Ｃ３－７シクロアルコキシ、Ｃ３－７シクロアルキル、Ｃ６－１０アリール、Ｃ６－１０アリールオキシ、５または６員ヘテロアリール、－Ｓ－Ｃ１－６アルキル、－Ｓ－Ｃ１－６ハロアルキル、－Ｓ－Ｃ６－１０アリール、－ＳＯ$_2$－Ｃ１－６アルキル、－ＳＯ$_2$－Ｃ６－１０アリール、－ＳＯ$_2$－ヘテロ環、－Ｏ－ヘテロ環、－（ＣＯ）－ヘテロ環、－（ＣＨ$_2$）$_n$－ヘテロ環、またはＯ－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^a）$_2$であり、ここで、ヘテロ環はそれぞれ独立して、Ｎ、Ｏ、およびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有する３～１０員環であり、ここで、ヘテロ環、アリール、またはヘテロアリールはそれぞれ、０～２個のR^5で置換され；
R^5はそれぞれ独立して、Ｃ１－４アルキル、ハロ、＝Ｏ、Ｃ１－４ヒドロキシアルキルであり；
ｎは１～３であり；
ｍは０または１である。］
で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【００１５】
本発明の別の局面は、式（Ｉ）～（ＩＩＩ）：

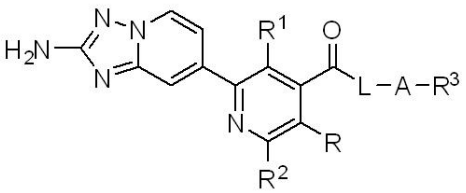
【化４】



(I)

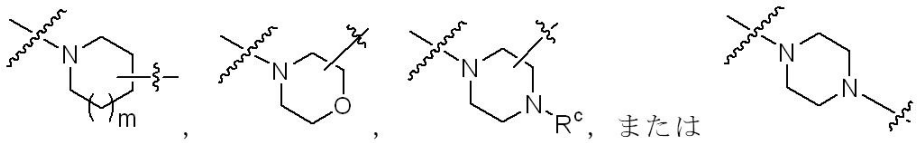


(II)



(III)

［式中、
Ｒ１はＨ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４ジュウテロアルキル、またはハロであり；
Ｒ２はＨ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４ハロアルコキシ、Ｃ１－４ジュウテロアルキル、Ｃ１－４ジュウテロアルコキシ、ハロ、またはＮＨ２であり；
ＲはＨ、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ジュウテロアルキル、Ｃ１－４ジュウテロアルコキシ、シクロプロピル、またはＮ（Ｒａ）２であり；
ＲａはＨ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ジュウテロアルキル、またはＣ３－６シクロアルキルであり；
Ｌは－ＮＨ、－ＮＲａ、
【化５】



であり；
ＲｃはＣ１－３アルキル、またはＣ１－３ハロアルキルであり；
Ａは０～１個のＯＨで置換されたＣ１－６アルキル、０～１個のＯＨで置換されたＣ１－６ジュウテロアルキル、０～１個のＯＨで置換されたＣ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６アルキル－Ｏ－、Ｃ１－６ジュウテロアルキル－Ｏ－、Ｃ１－６ハロアルキル－Ｏ－、Ｃ３－６シクロアルキル－Ｃ１－３－アルキル－、Ｃ１－３－アルキル－Ｃ３－６シクロアル

キル－、－ピロリル－Ｃ１－３－アルキル－、－Ｃ１－３－アルキル－ピロリル－、－ピロリジニル－Ｃ１－３－アルキル－、または－Ｃ１－３－アルキル－ピロリジニル－であり；
Ｒ３はＣ６－１０アリール、ＣＨ（アリール）２、Ｎ、Ｏ、およびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有する、５～１０員ヘテロ環であり、ここで、任意のアリールまたはヘテロアリール基は、０～３個のＲ４で置換され；
Ｒ４はハロ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ１－６ジュウテロアルキル、Ｃ１－６ジュウテロアルコキシ、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ハロアルコキシ、Ｃ３－７シクロアルコキシ、Ｃ３－７シクロアルキル、Ｃ６－１０アリール、Ｃ６－１０アリールオキシ、－Ｓ－Ｃ１－６アルキル、－Ｓ－Ｃ１－６ハロアルキル、－Ｓ－Ｃ６－１０アリール、－ＳＯ２－Ｃ１－６アルキル、－ＳＯ２－Ｃ６－１０アリール、－ＳＯ２－ヘテロ環、－Ｏ－ヘテロ環、または－（ＣＨ２）ｎ－ヘテロ環、Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒａ）２であり、ここで、ヘテロ環はそれぞれ独立して、Ｎ、Ｏ、およびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有する３～１０員環であり、ここで、ヘテロ環またはアリールはそれぞれ、０～２個のＲ５で置換され；
Ｒ５はそれぞれ独立して、Ｃ１－４アルキル、ハロ、＝Ｏ、またはＣ１－４ヒドロキシアルキルであり；
ｍは０または１である。］
で示される化合物である。
【００１６】
別の実施態様は、
Ｌが－ＮＨ、－ＮＲａ、または－ＮＲａＲｂ［式中、ＲａおよびＲｂは一緒になって、Ｎ、Ｏ、およびＳから選択される１～４個のヘテロ原子によって適宜置換されていてもよい、３～１０員環を形成する。］であり、ここで、ヘテロ環またはアリールはそれぞれ、０～２個のＲ５で置換されていてもよい、
式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）、または（Ｉ）～（ＩＸ）で示される化合物、その立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。
【００１７】
別の実施態様は、
Ｒ３がＣ６－１０アリール、ＣＨ（フェニル）２、またはＮ、Ｏ、およびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有するヘテロ環であり、ここで、任意のアリールまたはヘテロアリール基は、０～３個のＲ４で置換され、ここで、ヘテロ環はピリジル、ピリジニル、またはピロリルから選択される、
式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）、または（Ｉ）－（ＩＸ）で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。
【００１８】
別の実施態様は、
Ａが０～１個のＯＨで置換されたＣ１－４アルキル、０～１個のＯＨで置換されたＣ１－４ジュウテロアルキル、０～１個のＯＨで置換されたＣ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルキル－Ｏ－、Ｃ１－４ジュウテロアルキル－Ｏ－、Ｃ１－４ハロアルキル－Ｏ－、Ｃ３－６シクロアルキル－Ｃ１－３－アルキル－、Ｃ１－３－アルキル－Ｃ３－６シクロアルキル－、－ピロリル－Ｃ１－３－アルキル－、Ｃ１－３－アルキル－ピロリル－、－ピロリジニル－Ｃ１－３－アルキル－、またはＣ１－３－アルキル－ピロリジニル－である、
式（Ｉ）、（ＩＩ）または（ＩＩＩ）、または（Ｉ）－（ＩＸ）で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。
【００１９】
別の実施態様は、

R^3がフェニル、CH（フェニル）$_2$、またはN、O、およびSから選択される１～４個のヘテロ原子を有する５～１０員ヘテロ環であり、ここで、任意のアリールまたはヘテロアリール基は、０～３個のR^4で置換され、ここで、ヘテロ環はピリジル、ピリジニル、またはピロリルから選択される、
式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）、または（Ｉ）～（ＩＸ）で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【００２０】

別の実施態様は、
Ａが０～１個のＯＨで置換されたＣ１－４アルキル、Ｃ１－４ジュウテロアルキル、Ｃ１－４アルキル－Ｏ－、Ｃ１－４ジュウテロアルキル－Ｏ－、Ｃ３－６シクロアルキル－Ｃ１－３－アルキル－、－ピロリル－Ｃ１－３－アルキル－、Ｃ１－３－アルキル－ピロリル－、－ピロリジニル－Ｃ１－３－アルキル－、またはＣ１－３－アルキル－ピロリジニル－である、
式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）、または（Ｉ）～（ＩＸ）で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【００２１】

別の実施態様は、
R^2がＨ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４ハロアルコキシ、Ｃ１－４ジュウテロアルキル、Ｃ１－４ジュウテロアルコキシ、ハロ、またはＮＨ$_2$であり；
ＲがＨ、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４アルコキシ、シクロプロピル、またはＮ$R^a{}_2$であり；
R^aがＨ、Ｃ１－４アルキル、またはＣ１－４ジュウテロアルキルである、
式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）、または（Ｉ）～（ＩＸ）で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【００２２】

別の実施態様は、
R^4がハロ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ１－６ジュウテロアルキル、Ｃ１－６ジュウテロアルコキシ、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ハロアルコキシ、Ｃ３－７シクロアルコキシ、またはＣ３－７シクロアルキルである、
式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）、または（Ｉ）～（ＩＸ）で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【００２３】

別の実施態様は、
【化６】



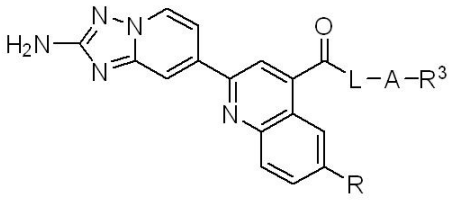
(I)

である、式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【００２４】

別の実施態様は、

【化７】



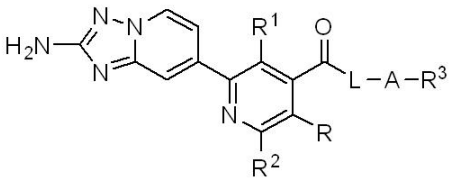
(II)

である、式（ＩＩ）で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【００２５】

別の実施態様は、

【化８】



(III)

である、式（ＩＩＩ）で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【００２６】

別の実施態様は、化合物が実施例から選択される、式（Ｉ）～（ＩＸ）で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【００２７】

別の実施態様は、Ｒ^{3}がフェニル、またはピリジニルであり、かつ、それぞれが０～３個のＲ^{4}で置換されている、式（Ｉ）～（ＩＸ）で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【００２８】

別の実施態様は、Ｒ^{3}がピラジニル、ピリダジニル、またはピリミジルであり、かつ、それぞれが０～３個のＲ^{4}で置換されている、式（Ｉ）～（ＩＸ）で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【００２９】

別の実施態様は、Ｒ^{3}がＮ、Ｏ、およびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有する５員ヘテロ環であり、ここで、ヘテロ環がそれぞれ０～３個のＲ^{4}で置換されている、式（Ｉ）～（ＩＸ）で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【００３０】

別の実施態様は、Ｒ^{4}がハロ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ１－６ジュウテロアルキル、Ｃ１－６ジュウテロアルコキシ、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ハロアルコキシ、Ｃ３－７シクロアルコキシ、またはＣ３－７シクロアルキルである、式（Ｉ）～（ＩＸ）で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【００３１】

別の実施態様は、R^4がC_{6-10}アリール、C_{6-10}アリールオキシ、－S－C_{1-6}アルキル、－S－C_{1-6}ハロアルキル、－S－C_{6-10}アリール、－SO_2－C_{1-6}アルキル、－SO_2－C_{6-10}アリール、－SO_2－ヘテロ環、－O－ヘテロ環、－$(CH_2)_n$－ヘテロ環、またはO－C（O）－N（R^a）$_2$であり、ここで、ヘテロ環はそれぞれN、O、およびSから選択される１～４個のヘテロ原子を有する、５～６員環であり、ここで、ヘテロ環またはアリールはそれぞれ、０～２個のR^5で置換されている、式（Ｉ）～（ＩＸ）で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【００３２】

本発明はまた、ＲＩＰＫ１などの受容体相互作用タンパク質キナーゼの調節などの、キナーゼ調節に関連する疾患の治療に有用な、式（Ｉ）～（ＩＸ）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な担体または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

【００３３】

本発明はさらに、治療が必要な患者に、治療上の有効量の式（Ｉ）～（ＩＸ）で示される化合物を投与することを特徴とする、ＲＩＰＫ１などの受容体相互作用タンパク質キナーゼの調節などのキナーゼ調節に関連する疾患の治療方法に関する。

【００３４】

本発明はまた、本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを製造するための方法および中間体を提供する。

【００３５】

本発明はまた、治療が必要な宿主に、治療上の有効量の少なくとも１つの本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与することを特徴とする、増殖性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫性疾患および炎症性疾患の治療のための方法を提供する。

【００３６】

本発明はまた、治療が必要な患者に、治療上の有効量の式（Ｉ）～（ＩＸ）で示される化合物を投与することを特徴とする、疾患の治療方法を提供し、ここで、当該疾患は、炎症性腸疾患、クローン病または潰瘍性大腸炎、乾癬、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、リウマチ性関節炎、多発性硬化症（ＭＳ）、または移植片拒絶である。

【００３７】

本発明はまた、治療が必要な患者に、治療上の有効量の式（Ｉ）～（ＩＸ）で示される化合物を投与することを特徴とする、病状の治療方法を提供し、ここで、当該疾患は、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、多発性硬化症（ＭＳ）、移植片拒絶、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、転移性黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、固形腫瘍、眼内血管新生、および乳児血管腫、Ｂ細胞リンパ腫、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、乾癬性関節炎、多くの脈管炎、特発性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、重症筋無力症、アレルギー性鼻炎、多発性硬化症（ＭＳ）、移植片拒絶、Ｉ型糖尿病、膜性腎症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺炎、寒冷および温式凝集素症、エヴァンズ症候群、溶血性尿毒症症候群／血栓性血小板減少性紫斑病（ＨＵＳ／ＴＴＰ）、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、末梢ニューロパチー、尋常性天疱瘡および喘息から選択される。

【００３８】

本発明はまた、治療が必要な患者に、治療上の有効量の式（Ｉ）～（ＩＸ）で示される化合物を投与することを特徴とする、疾患の治療方法を提供し、ここで、病状はアテローム性動脈硬化症、ウイルス誘発性炎症、全身性炎症反応症候群およびエタノール誘発性肝障害の進行におけるマクロファージ壊死、網膜剥離、網膜変性症、滲出および萎縮加齢黄斑変性（ＡＭＤ）などの神経変性、虚血、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、ＮＡＳＨ、並びにゴーシェ病から選択される。

【００３９】

本発明はまた、治療が必要な患者に、治療上の有効量の式（Ｉ）～（ＩＸ）で示される化

合物を投与することを特徴とする、疾患の治療方法を提供し、ここで、病状は炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、リウマチ性関節炎（ＲＡ）、および心不全から選択される。

【００４０】

本発明はまた、治療を必要とする患者に、治療上の有効量の式（Ｉ）～（ＩＸ）の化合物を投与することを特徴とする、病状の治療方法を提供し、ここで、病状は炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、および乾癬から選択される。

【００４１】

本発明はまた、治療を必要とする患者に、治療上の有効量の式（Ｉ）～（ＩＸ）の化合物を投与することを特徴とする、リウマチ性関節炎の治療方法を提供する。

【００４２】

本発明はまた、治療を必要とする患者に、治療上の有効量の式（Ｉ）～（ＩＸ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、他の治療剤との組み合わせで投与することを特徴とする、疾患の治療方法を提供する。

【００４３】

本発明はまた、治療に用いるための本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【００４４】

別の実施態様において、式（Ｉ）～（ＩＸ）の化合物は、例示される実施例、または例示される実施例の組み合わせ、または本明細書に記載される他の実施態様から選択される。

【００４５】

別の実施態様において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物の、以下に記載されるＲＩＰＫ１アッセイにおけるＩＣ５０値は、＞２００ｎＭである。

別の実施態様において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物の、以下に記載されるＲＩＰＫ１アッセイにおけるＩＣ５０値は、＜２００ｎＭである。

別の実施態様において、式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物の、以下に記載されるＲＩＰＫ１アッセイにおけるＩＣ５０値は、＜２０ｎＭである。

【００４６】

本発明はまた、癌、アレルギー性疾患、自己免疫性疾患または炎症性疾患の治療のための医薬の製造のための、本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用を提供する。

【００４７】

本発明は、その精神または本質的な特性から逸脱することなく、他の特定の形態において具体化されうる。本発明は、本明細書に記載される本発明の好ましい局面および／または実施態様の全ての組み合わせを含む。本発明の任意のおよび全ての実施態様は、任意の他の実施態様と組み合わせされて、さらなる実施態様が記載されうることが理解される。実施態様のそれぞれの個々の要素は、それ自体が独立した実施態様であることもまた理解されたい。さらに、実施態様の任意の要素は、任意の実施態様からの任意のおよび他の全ての要素と組み合わされて、さらなる実施態様が記載されることが意図される。

【００４８】

以下は、本明細書および付属の特許請求の範囲において用いられる用語の定義である。本明細書における基または用語について与えられる最初の定義は、特に明記しない限り、個別に、または他の群の一部として、明細書および特許請求の範囲にわたって、基または用語に適用される。

【００４９】

任意の変数（例えば、R^3）が、化合物の任意の構成要素または式において１回より多く出現する場合、それぞれの出現においてその定義は、他の全ての出現におけるその定義とは独立している。そのため、例えば、基が０～２個のR^3で置換されていると示されている場合、前記基は最大で２つのR^3基で適宜置換されていてもよく、R^3はそれぞれ独立して、R^3の定義から選択される。また、置換基および／または変数の組み合わせは、そ

のような組み合わせが安定な化合物を生じる場合にのみ許容される。
【００５０】
環中の２つの原子を連結する結合を横切るように、置換基に結合が示されている場合、そのような置換基は環上の任意の原子を結合しうる。置換基が、それを介して示される式の化合物の残りに結合している原子を示さずに列挙されている場合、そのような置換基は置換基における任意の原子を介して結合しうる。置換基および／または変数の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物を生じる場合にのみ許容される。
【００５１】
本発明の化合物上に窒素原子（例えば、アミン）が存在する場合、これらは酸化剤（例えば、ＭＣＰＢＡおよび／または過酸化水素）による処理によってＮ－オキシドに変換され、本発明の他の化合物を生じることができる。そのため、全ての示されるおよび請求される窒素原子は、示される窒素およびそのＮ－オキシド（Ｎ→Ｏ）誘導体のいずれも含むと考えられる。
【００５２】
当技術分野において用いられる慣習に従って、
【化９】



は、基または置換基のコアまたは骨格構造への結合部位である結合を表すために、本明細書の構造式において用いられる。
【００５３】
２つの文字または記号の間に存在しないダッシュ「－」は、置換基の結合点を示すために使用される。例えば、－ＣＯＮＨ２は炭素原子を介して結合される。
【００５４】
式（Ｉ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の化合物の特定の部位に関する用語「適宜置換されていてもよい」（例えば、適宜置換されていてもよいヘテロアリール基）は、０、１、２、またはそれ以上の置換基を有する部位をいう。例えば、「適宜置換されていてもよいアルキル」は、以下に定義される「アルキル」および「置換されたアルキル」の両方を含む。１つ以上の置換基を含む任意の基に関して、そのような基が、立体的に実現困難であり、合成的に実現不可能であり、および／または本質的に不安定である任意の置換または置換パターンを導入することを意図するものではないことが当業者に理解される。
【００５５】
本明細書で用いられる用語「アルキル」または「アルキレン」は、特定の数の炭素原子を有する、分岐鎖および直鎖飽和脂肪族炭化水素基の両方を含むことが意図される。例えば、「Ｃ１－１０アルキル」（またはアルキレン）は、Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５、Ｃ６、Ｃ７、Ｃ８、Ｃ９、およびＣ１０アルキル基を含むことが意図される。さらに、例えば、「Ｃ１－Ｃ６アルキル」は、１～６個の炭素原子を有するアルキルを表す。アルキル基は、置換されていなくてもよく、または１つ以上の水素原子が他の化学基で置き換えられるように置換されていてもよい。アルキル基の例としては、限定はされないが、メチル（Ｍｅ）、エチル（Ｅｔ）、プロピル（例えば、ｎ－プロピルおよびイソプロピル）、ブチル（例えば、ｎ－ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル）、ペンチル（例えば、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）などが挙げられる。
【００５６】
用語「アルキル」は、「アリールアルキル」などのように、他の基と一緒に使用される場合、この接続は、置換アルキルが含まれる少なくとも１つの置換基によって、より具体的に定義される。例えば、「アリールアルキル」は、置換基の少なくとも１つが、ベンジルなどのアリールである、前記で定義されるような置換アルキル基をいう。そのため、用語アリール（Ｃ０－４）アルキルは、少なくとも１つのアリール置換基を有する置換低級アルキルを含み、また、他の基に直接結合したアリール、すなわちアリール（Ｃ０）アルキ

ルも含む。用語「ヘテロアリールアルキル」は、置換基の少なくとも１つがヘテロアリールである、前記で定義されるような置換アルキル基をいう。

【００５７】

「アルケニル」または「アルケニレン」は、鎖の任意の安定な点において生じうる、１つ以上の炭素－炭素二重結合を有する、直鎖または分岐鎖配置のいずれかの炭化水素鎖を含むことが意図される。例えば、「Ｃ２－６アルケニル」（またはアルケニレン）は、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５、およびＣ６アルケニル基を含むことが意図される。アルケニルの例としては、限定はされないが、エテニル、１－プロペニル、２－プロペニル、２－ブテニル、３－ブテニル、２－ペンテニル、３、ペンテニル、４－ペンテニル、２－ヘキセニル、３－ヘキセニル、４－ヘキセニル、５－ヘキセニル、２－メチル－２－プロペニル、４－メチル－３－ペンテニルなどが挙げられる。

【００５８】

「アルキニル」または「アルキニレン」は、鎖の任意の安定な点において生じうる、１つ以上の炭素－炭素三重結合を有する、直鎖または分岐鎖配置のいずれかの炭化水素鎖を含むことが意図される。例えば、「Ｃ２－６アルキニル」（またはアルキニレン）は、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどのＣ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５、およびＣ６アルキニル基を含むことが意図される。

【００５９】

置換アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレン基について言及される場合、これらの基は、置換アルキル基について前記で定義されるような１～３個の置換基で置換されている。

【００６０】

用語「アルコキシ」は、本明細書において定義されるアルキルまたは置換アルキルによって置換された酸素原子をいう。例えば、用語「アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペントキシ、２－ペンチルオキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、２－ヘキソキシ、３－ヘキソキシ、３－メチルペントキシなどの－Ｏ－Ｃ１－６アルキル基が挙げられる。「低級アルコキシ」は、１～４個の炭素原子を有するアルコキシ基をいう。

【００６１】

例えば、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキルなどの全ての基についての選択は、安定な化合物を生じるように当業者によって行われることが理解されるべきである。

【００６２】

本明細書で用いられる用語「置換」は、指定された原子の通常の価数を超えない限り、指定された原子または基上の任意の１つ以上の水素が、表示される基からの選択で置き換えられていることを意味する。置換基がオキソまたはケト（すなわち、＝Ｏ）である場合、原子上の２つの水素が置き換えられる。ケト置換基は芳香族基上に存在しない。特に言及されない限り、置換基はコア構造に名前が付けられる。例えば、(シクロアルキル)アルキルが可能な置換基として列挙される場合、この置換基のコア構造への結合点はアルキル部分中にあることが理解される。本明細書において用いられる環二重結合は、２つの隣接する環原子間に形成される二重結合（例えば、Ｃ＝Ｃ、Ｃ＝Ｎ、またはＮ＝Ｎ）である。

【００６３】

置換基および／または変数の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物または有用な合成中間体を生じる場合にのみ、許容される。安定な化合物または安定な構造とは、有用な純度にまで反応混合物を単離すること、およびその後の有効な治療薬への製剤化に十分に耐えうる化合物を意味することが意図される。現在列挙されている化合物は、Ｎ－ハロ、Ｓ（Ｏ）２Ｈ、またはＳ（Ｏ）Ｈ基を含まないことが好ましい。

【００６４】

用語「カルボシクリル」または「炭素環」は、全ての環の全ての原子が炭素である、飽和または不飽和、または部分的に不飽和な、単環式または二環式環をいう。そのため、当該

用語はシクロアルキルおよびアリール環を含む。単環式炭素環は、３～６個の環原子、さらに一般には５または６個の環原子を有する。二環式炭素環は、例えば、ビシクロ［４，５］、［５，５］、［５，６］または［６，６］系として配置された、７～１２個の環原子、またはビシクロ［５，６］または［６，６］系として配置された９もしくは１０個の環原子を有する。そのような炭素環の例としては、限定はされないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、［３．３．０］ビシクロオクタン、［４．３．０］ビシクロノナン、［４．４．０］ビシクロデカン、［２．２．２］ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニル、およびテトラヒドロナフチル（テトラリン）が挙げられる。前記で示されるように、架橋環はまた、炭素環（例えば、［２．２．２］ビシクロオクタン）の定義に含まれる。炭素環としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびフェニルが挙げられる。用語「炭素環」が用いられる場合、「アリール」を含むことが意図される。架橋環は、１つ以上の炭素原子が２つの非隣接炭素原子を連結する場合に生じる。好ましい架橋は１つまたは２つの炭素原子である。架橋は常に単環式環を二環式環に変換することに注意されたい。環が架橋されている場合、環について列挙される置換基はまた、架橋上に存在しうる。

【００６５】

用語「アリール」は、フェニルおよびナフチル基など、環部位に６～１２個の炭素原子を有し、それぞれは置換されていてもよい、単環式または二環式芳香族炭化水素基をいう。好ましいアリール基は、適宜置換されていてもよいフェニルである。

【００６６】

用語「シクロアルキル」は、モノ、ビ、またはポリ環系などの、環化アルキル基をいう。Ｃ$_{3-7}$シクロアルキルは、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$、およびＣ$_7$シクロアルキル基を含むことが意図される。シクロアルキル基の例としては、限定はされないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボロニルなどが挙げられ、これらは適宜、環の任意の利用可能な原子において置換されていてもよい。

【００６７】

用語「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロ」、「ヘテロ環式」、または「ヘテロシクリル」は同義で用いられ、置換および非置換、非芳香族３～７員単環式基、７～１１員二環式基、および１０～１５員三環式基をいい、環の少なくとも１つは少なくとも１つのヘテロ原子（Ｏ、ＳまたはＮ）を有し、前記ヘテロ原子を有する環は、好ましくは、Ｏ、Ｓ、およびＮから選択される１、２、または３個のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含むそのような基のそれぞれの環は、１または２個の酸素または硫黄原子および／または１～４個の窒素原子を含むことができ、但し、それぞれの環におけるヘテロ原子の総数は４以下であり、さらに、環は少なくとも１つの炭素原子を含む。窒素および硫黄原子は適宜酸化され、窒素原子は適宜４級化されうる。二環式および三環式基を完成させる縮合環は、炭素原子のみを含んでもよく、飽和、部分的に飽和、または不飽和でありうる。ヘテロシクロ基は、任意の利用可能な窒素または炭素原子において、結合されうる。用語「ヘテロ環」は、「ヘテロアリール」基を含む。価数が許容するように、前記さらなる環がシクロアルキルまたはヘテロシクロである場合、適宜さらに＝Ｏ（オキソ）で置換されていてもよい。

【００６８】

単環式ヘテロシクリル基の例としては、アゼチジニル、ピロリジニル、オキセタニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジル、ピペラジニル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジル、２－オキソピロロジニル、２－オキソアゼピニル、アゼピニル、１－ピリドニル、４－ピペリドニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、１，３－ジオキソ

ランおよびテトラヒドロ－１，１－ジオキソチエニルなどが挙げられる。二環式ヘテロシクロ基の例としては、キヌクリジニルが挙げられる。

【００６９】

用語「ヘテロアリール」は、環の少なくとも１つにおいて、少なくとも１つのヘテロ原子（Ｏ、ＳまたはＮ）を有する、置換および非置換、芳香族５または６員単環式基、９または１０員二環式基、および１１～１４員三環式基をいい、前記ヘテロ原子含有環は、好ましくは、Ｏ、Ｓ、およびＮから選択される、１、２、または３個のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含むヘテロアリール基のそれぞれの環は、１または２個の酸素または硫黄原子および／または１～４個の窒素原子を含むことができ、但し、それぞれの環におけるヘテロ原子の総数は４以下であり、それぞれの環は少なくとも１個の炭素原子を有する。二環式および三環式基を完成させる縮合環は炭素原子のみを含んでもよく、飽和、部分的に飽和、または不飽和であってもよい。窒素および硫黄原子は適宜酸化されていてもよく、窒素原子は適宜４級化されていてもよい。二環式または三環式であるヘテロアリール基は、少なくとも１つの完全な芳香環を含まなければならないが、他の縮合環は芳香族または非芳香族であってもよい。ヘテロアリール基は、任意の環の任意の利用可能な窒素または炭素原子において結合しうる。原子価が許容するように、前記さらなる環がシクロアルキルまたはヘテロシクロである場合、適宜さらに＝Ｏ（オキソ）で置換されていてもよい。

【００７０】

単環式ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニルなどが挙げられる。

【００７１】

二環式ヘテロアリール基の例としては、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロキノリニルなどが挙げられる。

【００７２】

三環式ヘテロアリール基の例としては、カルバゾリル、ベンズインドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどが挙げられる。

【００７３】

特に言及されない限り、特定の命名されたアリール（例えば、フェニル）、シクロアルキル（例えば、シクロヘキシル）、ヘテロシクロ（例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、およびモルホリニル）またはヘテロアリール（例えば、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、およびフリル）について言及される場合、当該言及は、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロおよび／またはヘテロアリール基について上記で列挙されるものから選択される、０～３個、好ましくは０～２個の置換基を有する環を、必要に応じて含むことを意図する。

【００７４】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、クロロ、ブロモ、フルオロおよびヨードをいう。

用語「ハロアルキル」は、１つ以上のハロ置換基を有する置換アルキルを意味する。例えば、「ハロアルキル」は、モノ、ビ、およびトリフルオロメチルを含む。

【００７５】

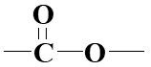
用語「ハロアルコキシ」は、１つ以上のハロ置換基を有するアルコキシ基を意味する。例えば、「ハロアルコキシ」としては、ＯＣＦ３が挙げられる。

用語「ヘテロ原子」は、酸素、硫黄、および窒素を含むものとする。

【００７６】

用語「不飽和」が環または基をいうために本明細書において用いられる場合、環または基

は完全に不飽和または部分的に不飽和であってもよい。
表記「ＣＯ２」が本明細書において用いられる場合、基：
【化１０】



をいうことを意図することが当業者に理解される。
【００７７】
明細書を通して、基およびその置換基が、安定な部位および化合物、並びに薬学的に許容可能な化合物および／または薬学的に許容可能な化合物の製造において有用な中間体化合物を提供するように、当業者によって選択されうる。
【００７８】
式（Ｉ）～（ＩＸ）で示される化合物は、遊離形態（イオン化されていない）において存在してもよく、あるいは、本発明の範囲内である塩を形成することもできる。特に言及されない限り、本発明の化合物についての言及は、その遊離形態および塩についての言及を含むと理解される。用語「塩」は、無機および／または有機酸および塩基と形成される、酸性および／または塩基性塩を表す。さらに、例えば、式（Ｉ）～（ＩＸ）の化合物が、アミンまたはピリジンまたはイミダゾール環などの塩基性基、およびカルボン酸などの酸性基の両方を含む場合、用語「塩」は双性イオン（分子内塩）を含みうる。薬学的に許容可能な（すなわち、非毒性の生理学的に許容可能な）塩は、カチオンが塩の毒性または生物学的活性に大きく寄与しない、許容可能な金属およびアミン塩などが好ましい。しかしながら、他の塩は、例えば、合成の間に用いられうる単離または精製工程において有用であり、そのため、本発明の範囲内であると考えられる。式（Ｉ）～（ＩＸ）の化合物の塩は、例えば、式（Ｉ）～（ＩＸ）の化合物を、塩が沈殿するものなどの溶媒、または水性溶媒において、当量などの分量の酸または塩基と反応させ、次いで凍結乾燥させることによって生成されうる。
【００７９】
酸付加塩の例としては、酢酸塩（酢酸またはトリハロ酢酸、例えば、トリフルオロ酢酸と形成されるものなど）、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩（塩酸と形成される）、臭化水素酸塩（臭化水素と形成される）、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩（マレイン酸と形成される）、メタンスルホン酸塩（メタンスルホン酸と形成される）、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩（硫酸と形成されるものなど）、スルホン酸塩（本明細書において記載されるものなど）、酒石酸塩、チオシアネート、トシル酸塩などのトルエンスルホン酸、ウンデカン酸塩などが挙げられる。
【００８０】
塩基性塩の例としては、アンモニウム塩、ナトリウム、リチウム、およびカリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウムおよびマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；バリウム、亜鉛、およびアルミニウム塩；トリエチルアミンなどのトリアルキルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、Ｎ－ベンジル－β－フェネチルアミン、１－エフェナミン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレン－ジアミン、デヒドロアビエチルアミン、Ｎ－エチルピペリジン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン、または同様の薬学的に許容可能なアミンなどの有機酸との塩、並びにアルギニン、リシンなどのアミノ酸との塩が挙げられる。塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド（例えば、メチル、エチル、プロピル、およびブチルクロライド、ブロマイドおよびアイオダイド）、ジアルキルサルフェート（例えば

、ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミルサルフェート）、長鎖ハライド（例えば、デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリルクロライド、ブロマイドおよびアイオダイド）、アラルキルハライド（例えば、ベンジルおよびフェネチルブロマイド）など、および他の薬剤によって４級化されうる。ある実施態様において、塩としては、モノ塩酸塩、硫酸水素酸塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩、または硝酸塩が挙げられる。

【００８１】

語句「薬学的に許容可能な」は、合理的な利益／リスク比に見合った、過剰な毒性、刺激、アレルギー性応答、または他の問題、または合併症がない、健全な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織に接触させて用いるのに適切な化合物、物質、組成物、および／または投与形態をいうために、本明細書において用いられる。

【００８２】

本明細書で用いられる「薬学的に許容可能な塩」は、親化合物をその酸または塩基塩を製造することによって修飾した、本開示の化合物の誘導体をいう。薬学的に許容可能な塩の例としては、限定はされないが、アミンなどの塩基性基の無機または有機酸塩；およびカルボン酸などの酸性基のアルカリまたは有機塩が挙げられる。薬学的に許容可能な塩としては、例えば、非毒性無機または有機酸から生成される、親化合物の従来の非毒性塩または４級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、そのような従来の非毒性の塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、および硝酸などの無機酸に由来するもの；並びに、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、２－アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、およびイセチオン酸などの有機酸から調製される塩などが挙げられる。

【００８３】

本発明の薬学的に許容可能な塩は、従来の化学方法によって、塩基性または酸性基を含む親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基の形態を、化学量論量の適切な塩基または酸と、水または有機溶媒中、または２つの混合物中；一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルなどの非水性溶媒が好ましい、で反応させることによって調製することができる。適当な塩の一覧は、Remington’s Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990に存在し、この開示は引用によって本明細書に引用される。

【００８４】

本発明の化合物の全ての立体異性体は、混合物で、または純粋もしくは実質的に純粋な形態のいずれかで考慮される。立体異性体としては、１つ以上のキラル原子を有することによって光学異性体である化合物、並びに１つ以上の結合の回転が制限されていることによって光学異性体である化合物（アトロプ異性体）が挙げられる。本発明に記載される化合物の定義は、全ての可能な立体異性体およびその混合物を含む。特に、ラセミ体、および特定の活性を有する単離された光学異性体を含む。ラセミ体は、例えば、ジアステレオマー性誘導体の分別晶析、分離、もしくは結晶化、またはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離などの物理的方法によって分割することができる。個々の光学異性体は、例えば、光学活性な酸との塩形成、次いで結晶化などの、従来の方法でラセミ体から得ることができる。

【００８５】

本発明は、本化合物に生じる、原子の全ての同位体を含むことが意図される。同位体としては、同じ原子数であるが、異なる質量数を有する原子が挙げられる。一般的な例として、限定はされないが、水素の同位体としては、重水素およびトリチウムが挙げられる。炭素の同位体としては、１３Ｃおよび１４Ｃが挙げられる。放射性標識された本発明の化合物は一般に、当業者に既知の従来の技術によって、または本明細書に記載されるものと類似の方法によって、そうでない場合に用いられる非標識試薬の代わりに、適切な放射性標

識試薬を用いて合成することができる。
【００８６】
本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和もまた考慮される。用語「プロドラッグ」は、対象への投与時に、代謝または化学的プロセスによって化学的に変換されて、式（Ｉ）の化合物、および／またはその塩、および／または溶媒和物を生じる化合物を表す。インビボで変換されて生物活性な薬剤（すなわち、式（Ｉ）の化合物）を生じる任意の化合物は、本発明の範囲および精神の範囲内のプロドラッグである。例えば、アミドＮＨ基は、（ホスホノオキシ）アルキレン、（（ホスホノオキシ）アルキルカルボニルオキシ）アルキレン、（（アミノ）アルキルカルボニルオキシ）アルキレン、（（アミノ）シクロアルキルカルボニルオキシ）アルキレン、（（（（ホスホノオキシ）アルキル）カルボニルオキシ）アルキル）オキシカルボニル（（（（ホスホノオキシ）シクロアルキル）カルボニルオキシ）アルキル）オキシカルボニル；（（（（アミノ）アルキル）カルボニルオキシ）アルキル）オキシカルボニル、（（（（アミノ）シクロアルキル）カルボニルオキシ）アルキル）オキシカルボニル、および置換（（（（ホスホノオキシ）ベンゾイル）アルキル）オキシカルボニル置換基で置換されることができる。さらに、カルボキシ基を含む化合物は、体内で加水分解されて、式（Ｉ）の化合物それ自体を生じるように働く、生理学的に加水分解可能なエステルを形成することができる。多くの場合において、加水分解は主に消化酵素の影響下で起こるため、そのようなプロドラッグは好ましくは経口投与される。エステルがそれ自体で活性である場合、または加水分解が血液中で生じる場合、非経口投与が用いられうる。式（Ｉ）の化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例としては、Ｃ１－６アルキルベンジル、４－メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、Ｃ１－６アルカノイルオキシ－Ｃ１－６アルキル、例えばアセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル、Ｃ１－６アルコキシカルボニルオキシ－Ｃ１－６アルキル、例えばメトキシカルボニル－オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）－メチル、および、例えばペニシリンおよびセファロスポリンの技術分野において用いられる、他の生理学的に加水分解可能なエステルが挙げられる。そのようなエステルは、当技術分野において既知の従来の技術によって調製されうる。
【００８７】
プロドラッグの様々な形態が当技術分野において周知である。例えば、そのようなプロドラッグ誘導体は以下に存在する：
a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 112, pp. 309－396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard－Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, ‘‘Design and Application of Prodrugs,’’ by H. Bundgaard, pp. 113－191 (1991); and
c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 8, pp. 1－38 (1992),
これらのそれぞれは引用によって本明細書に援用される。
【００８８】
式（Ｉ）の化合物およびその塩は、水素原子が分子の他の部分に移動し、その結果、分子の原子間の化学的な結合が再配置される、互変異性体で存在しうる。全ての互変異性体は、存在する限り、本発明に含まれることが理解されるべきである。
【００８９】
本発明の化合物は、１つ以上の非対称中心を有しうる。特に言及されない限り、本発明の化合物の全てのキラル（エナンチオマーおよびジアステレオマー）、およびラセミ体は、本発明に含まれる。オレフィン、Ｃ＝Ｎ二重結合などの多くの幾何異性体はまた、化合物中に存在することができ、そのような全ての安定な異性体が本発明において考慮される。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体が記載され、異性体の混合物、または分

離された異性体の形態として単離されうる。本化合物は、光学活性体またはラセミ体において単離することができる。ラセミ体の分割によって、または光学活性出発物質からの合成によってなど、光学活性体の製造方法は当技術分野において周知である。特定の立体化学または異性体の形態が明示されていない限り、構造の全てのキラル（エナンチオマーおよびジアステレオマー）、およびラセミ体、並びに全ての幾何異性体の形態が意図される。本明細書で言及される化合物の全ての幾何異性体、互変異性体、アトロプ異性体、水和物、溶媒和物、多形体、および同位体標識形体、およびそれらの混合物は、本明細書の範囲内であると考えられる。溶媒和の方法は一般に、当技術部分野において既知である。

【００９０】

有用性

本発明の化合物は、ＲＩＰＫ１の調節などのキナーゼ活性を調節する。それによって、式（Ｉ）～（ＩＸ）の化合物は、キナーゼ活性の調節、および特にＲＩＰＫ１活性の選択的阻害に関連する病状の治療において有用性を有する。別の実施態様において、式（Ｉ）～（ＩＸ）で示される化合物は、ＲＩＰＫ１活性の有利な選択性、好ましくは、少なくとも２０倍から１０００倍以上の選択性を有する。

【００９１】

本明細書で用いられる用語「治療する」または「治療」は、哺乳動物、特にヒトにおける疾患状態の治療を含み、（ａ）特に、哺乳動物が疾患にかかりやすいが、疾患を有しているとは未だに診断されていない場合、哺乳動物における疾患状態の発生を予防または遅延させること；（ｂ）疾患状態を抑制すること、すなわち、その進行を停止させること；および／または（ｃ）症状または疾患状態を完全にまたは部分に軽減する、および／または疾患または障害および／またはその症状を軽減する、寛解させる、緩和する、または治癒することを達成することを含む。

【００９２】

ＲＩＰＫ１の選択的阻害剤としての活性を考慮して、式（Ｉ）～（ＩＸ）で示される化合物は、限定はされないが、クローン病および潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、喘息、移植片対宿主病、慢性閉塞性肺疾患などの炎症性疾患；グレーブス病、リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、乾癬などの自己免疫性疾患；骨吸収障害、骨関節症、骨粗鬆症、多発性骨髄腫関連骨疾患などの破壊性骨疾患；急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病などの増殖性障害；固形腫瘍、眼内血管新生、および乳児血管腫などの血管新生障害などの血管新生障害；敗血症、敗血症性ショック、および細菌性赤痢などの感染症；アルツハイマー病、パーキンソン病、ＡＬＳ、脳虚血、または、それぞれ、ストレス障害、転移性黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、およびＨＩＶ感染およびＣＭＶ網膜炎、ＡＩＤＳなどの腫瘍性およびウイルス性疾患によって生じる神経変性疾患などの神経変性疾患などの、ＲＩＰＫ１関連疾患の治療に有用である。

【００９３】

特に、本発明の化合物によって治療されうる特定の病状または疾患としては、限定はされないが、膵炎（急性または慢性）、喘息、アレルギー、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、糸球体腎炎、リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活性肝炎、重症筋無力症、ＡＬＳ、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、移植片対宿主病、エンドトキシンによって誘発される炎症性反応、結核、アテローム性動脈硬化症、筋変性、カヘキシー、乾癬性関節炎、ライター症候群、痛風、外傷性関節炎、風疹性関節炎、急性滑膜炎、膵臓β細胞疾患；重度の好中球浸潤によって特徴付けられる疾患；リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎および他の関節疾患、脳性マラリア、慢性肺炎症性疾患、珪肺症、肺サルコイドーシス、骨吸収障害、同種移植片拒絶反応、感染による熱および筋肉痛、感染に続発するカヘキシー、メロイド（meloid）形成、瘢痕組織形成、潰瘍性大腸炎、発熱、インフルエンザ、骨粗鬆症、骨関節症、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、転移性黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、敗血症、敗血症性ショック、および細菌性赤痢；アルツハイ

マー病、パーキンソン病、脳虚血、またはストレス障害によって生じる神経変性疾患；固形腫瘍、眼内血管新生、および乳児血管腫などの血管新生障害；急性肝炎感染（Ａ型肝炎、Ｂ型肝炎、およびＣ型肝炎）、ＨＩＶ感染およびＣＭＶ網膜炎、ＡＩＤＳ、ＡＲＣまたは悪性腫瘍、およびヘルペスなどのウイルス性疾患；卒中、心筋虚血、心臓発作における虚血、臓器低酸素症、血管過形成、心臓および腎臓再灌流傷害、血栓症、心肥大、トロンビン誘発性血小板凝集、内毒血症および／または毒素ショック症候群、プロスタグランジン・エンドペルオキシダーゼ合成酵素２に関連する病状、および尋常性天疱瘡が挙げられる。治療の好ましい方法は、疾患が炎症性腸疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎、同種移植片拒絶反応、リウマチ性関節炎、乾癬、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、および尋常性天疱瘡から選択される場合のものである。あるいは、治療の好ましい方法は、疾患が卒中によって生じる脳虚血再灌流傷害、および心筋梗塞によって生じる心臓虚血再灌流傷害などの虚血再灌流傷害から選択される場合のものである。

【００９４】

用語「ＲＩＰＫ１関連病状」または「ＲＩＰＫ１関連疾患または傷害」が本明細書において用いられる場合、それぞれは前記で特定される全ての疾患、並びにＲＩＰＫ１キナーゼ活性によって影響される他の任意の病状が、詳細に繰り返されるように含まれることを意図する。

【００９５】

従って、本発明は治療が必要な対象に、治療上の有効量の少なくとも１つの式（Ｉ）～（ＩＸ）の化合物、またはその塩を投与することを特徴とする、そのような病状の治療方法を提供する。「治療上の有効量」は、単体でまたは組み合わせで投与された場合に、ＲＩＰＫ１を阻害するのに有効な、本発明の化合物の分量を含むことを意図する。

【００９６】

ＲＩＰＫ１キナーゼ関連疾患の治療方法は、式（Ｉ）～（ＩＸ）の化合物を単体で、または互いに、および／もしくはそのような病状の治療に有用な他の適切な治療剤との組み合わせで投与することを特徴とする。そのため、「治療上の有効量」はまた、ＲＩＰＫ１を阻害すること、および／またはＲＩＰＫ１に関連する疾患を治療することに有効な、請求される化合物の組み合わせの分量を含むことを意図する。

【００９７】

そのような他の治療剤の例としては、コルチコステロイド、ロリプラム、カルフォスチン、サイトカイン抑制性抗炎症薬（ＣＳＡＩＤ）、インターロイキン－１０、グルココルチコイド、サリチレート、一酸化窒素、および他の免疫抑制剤；デオキシスペルグアリン（ＤＳＧ）などの核移行阻害剤；イブプロフェン、セレコキシブおよびロフェコキシブなどの細胞非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）；プレドニゾンまたはデキサメサゾンなどのステロイド；ベドリズマブおよびウステキヌマブなどの抗炎症性抗体、ＴＹＫ２阻害剤などの抗炎症性キナーゼ阻害剤、アバカビルなどの抗ウイルス剤；メトトレキサート、レフルノミド、ＦＫ５０６（タクロリムス、プログラフ）などの抗増殖剤；アザチオプリンおよびシクロホスファミドなどの細胞毒性薬；テニダップ、抗ＴＮＦ抗体または可溶性ＴＮＦ受容体、およびラパマイシン（シロリムスまたはラパミューン）などのＴＮＦ－α阻害剤、またはそれらの誘導体が挙げられる。

【００９８】

前記の他の治療剤は、本発明の化合物との組み合わせで用いられる場合、例えば、Physicians’ Desk Reference(PDR)において示される、あるいは当業者によって決定される分量において用いてもよい。本発明の方法において、そのような他の治療剤は、本発明の化合物の投与の前、同時、または後に投与されうる。本発明はまた、前記のように、ＩＬ－１、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＩＦＮγおよびＴＮＦ－αによって介在される疾患などの、ＲＩＰＫ１キナーゼ関連疾患を治療することができる医薬組成物を提供する。

【００９９】

本発明の組成物は、前記の通り、他の治療剤を含んでもよく、例えば、従来の固体もしくは液体溶媒、または希釈剤、並びに望ましい投与形態に適切な薬学的な添加剤（例えば、

賦形剤、結合剤、防腐剤、安定化剤、香味剤など）を用いることによって、医薬製剤の分野において周知のものなどの技術に従って、製剤化してもよい。

【０１００】

そのため、本発明はさらに、１つ以上の式（Ｉ）～（ＩＸ）の化合物、および薬学的に許容可能な担体を含む組成物を含む。

【０１０１】

「薬学的に許容可能な担体」は、動物、特に哺乳動物に、生理学的に活性な薬剤を送達するための分野において一般に許容されている溶媒(media)をいう。薬学的に許容可能な担体は、十分に当業者の範囲内である、多くの因子に従って製剤化される。これらとしては、製剤化される活性剤の種類および性質によって限定されないが、組成物を含む薬剤が投与される対象；組成物の意図される投与経路；および標的とされる治療上の適応症が挙げられる。薬学的に許容可能な担体としては、水性および非水性溶媒の両方、並びに様々な固体および半固体剤形が挙げられる。そのような担体は、活性剤に加えて、多くの異なる成分および添加剤を含むことができ、そのようなさらなる成分は、例えば、活性剤の安定化、結合剤など、当業者に周知の様々な理由のために、製剤に含まれる。それらの選択に関わる適切な薬学的に許容可能な担体、および因子の説明は、様々な容易に利用可能な情報源、例えば、Remington’s Pharmaceutical Sciences, 17th ed., 1985などにおいて存在し、これは引用によってその全体が本明細書に援用される。

【０１０２】

式（Ｉ）～（ＩＸ）の化合物は、治療される病状に適切な任意の手段によって投与してもよく、これは部位特異的治療の必要性または送達される薬物の分量に応じて変化しうる。送達の他の形態が考慮されるが、局所投与は一般に、皮膚関連疾患に好ましく、全身療法は癌または前癌状態に好ましい。例えば、化合物は、錠剤、カプセル、顆粒、散剤、またはシロップなどの液体製剤の形態などで、経口的に；溶液、懸濁液、ゲルまたは軟膏の形態などで、局所的に；舌下的に；口腔的に；皮下、静脈内、筋肉内または胸骨内注射もしくは注入技術（例えば、無菌注入可能な水性または非水性溶液または懸濁液）などで、非経口的に；吸入スプレーなどで、経鼻的に；クリームまたは軟膏の形態などで、局所的に；坐薬の形態などで、直腸的に；またはリポソーム的に送達されうる。非毒性の薬学的に許容可能な溶媒または希釈剤を含む単位剤形を投与してもよい。化合物は即時放出または持続放出に適切な形態で投与されうる。即時放出または持続放出は、適切な医薬組成物によって、特に持続放出の場合、皮下インプラントまたは浸透圧ポンプなどの装置によって達成されうる。

【０１０３】

局所投与のための組成物の例としては、ＰＬＡＳＴＩＢＡＳＥ（登録商標）（ポリエチレンでゲル化された鉱油）などの局所担体が挙げられる。

【０１０４】

経口投与のための組成物の例としては、例えば、容積を付与するための微結晶セルロース、懸濁化剤としてアルギン酸またはアルギン酸ナトリウム、粘性増強剤としてメチルセルロース、並びに当技術分野において既知のものなどの甘味剤または風味剤を含みうる懸濁液；並びに、例えば、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよび／またはラクトースおよび／または当技術分野において既知のものなどの、他の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤および滑沢剤を含みうる即時放出製剤が挙げられる。本発明はまた、例えば、湿製、圧縮、または凍結乾燥錠剤によって、舌下および／またはバッカル投与によって経口的に送達されてもよい。組成物の例としては、マンニトール、ラクトース、スクロース、および／またはシクロデキストリンなどの速溶性希釈剤が挙げられる。また、そのような製剤には、セルロース（ＡＶＩＣＥＬ（登録商標））またはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの高分子量賦形剤；ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（ＳＣＭＣ）、および／またはマレイン酸無水物共重合体（例えば、ＧＡＮＴＲＥＺ（登録商標））などの、粘膜付着を助けるための賦形剤；

並びに、ポリアクリル共重合体（例えば、ＣＡＲＢＯＰＯＬ９３４（登録商標））などの、放出を制御するための薬剤が含まれうる。滑沢剤、流動促進剤、香味剤、着色剤および安定化剤はまた、製造および使用の容易さのために添加されうる。

【０１０５】

経鼻エアロゾルまたは吸入投与のための組成物の例としては、例えば、ベンジルアルコール、または吸収および／もしくはバイオアベイラビリティを向上させる、他の適切な防腐剤、吸収促進剤、および／または当技術分野において既知のものなどの他の可溶化剤もしくは分散剤を含みうる溶液が挙げられる。

【０１０６】

非経口投与のための組成物の例としては、例えば、マンニトール、１，３－ブタンジオール、水、リンガー溶液、生理食塩水などの、適切な非毒性、非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒、または合成モノまたはジグリセリド、およびオレイン酸などの脂肪酸などの他の適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を含みうる、注入可能な溶液または懸濁液が挙げられる。

【０１０７】

直腸投与のための組成剤の例としては、通常の温度において固体であるが、直腸腔において液化および／または溶解して、薬物を放出する、カカオバター、合成グリセリドエステルまたはポリエチレングリコールなどの適当な非刺激性賦形剤を含みうる坐薬が挙げられる。

【０１０８】

本発明の化合物の治療上の有効量は、当業者によって決定され、哺乳動物についての投与量の例としては、１日あたり、約０．０５～１０００ｍｇ／体重ｋｇ；１～１０００ｍｇ／体重ｋｇ；１～５０ｍｇ／体重ｋｇ；５～２５０ｍｇ／体重ｋｇ；２５０～１０００ｍｇ／体重ｋｇの活性化合物が挙げられ、これが単一用量、または１日あたり１～４回などの、個々の分割用量の形態で投与されうる。任意の特定の対象について、特定の投与量および投与頻度は変化してもよく、用いられる特定の化合物の活性、代謝安定性、および化合物の作用の長さ、対象の種、年齢、体重、健康状態、性別、および食事、投与形態および時間、排出率、薬剤の組み合わせ、並びに特定の病状の重症度などの、様々な因子に応じて変化するであろうことが理解される。治療に好ましい対象としては、動物、最も好ましくは、ヒトなどの哺乳動物種、およびイヌ、ネコ、ウマなどの飼育動物が挙げられる。そのため、本明細書において用語「患者」が用いられる場合、この用語はすべての対象、最も好ましくは、ＲＩＰＫ１酵素量の調節によって影響を受ける哺乳動物種を含むことが意図される。

【０１０９】

ＭＬＫＬリン酸化ハイコンテントアッセイ

ＨＴ２９－Ｌ２３ヒト大腸腺腫細胞を、１０％熱不活性化ＦＢＳ、１％ペニシリン－ストレプトマイシンおよび１０ｍＭ ＨＥＰＥＳを含む、ＲＰＭＩ １６４０培地中に維持した。細胞を２，０００細胞／ウェルで、３８４ｗ組織培養処理マイクロプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ ＃ ７８１０９０－３Ｂ）に播種し、３７℃（５％CO_2／９５％O_2）で２日間インキュベートした。アッセイの日、細胞を６．２５から０．１０６μＭの最終濃度で、３７℃（５％CO_2／９５％O_2）で３０分間、試験化合物で処理した。ヒトＴＮＦα（３５ｎｇ／ｍＬ）（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ ＃３００－０１Ａ）、ＳＭＡＣ模倣物（ＵＳ ２０１５／０３２２１１１ Ａ１）（７００ｎＭ）およびＺ－ＶＡＤ（１４０ｎＭ）（ＢＤ ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ ＃５１－６９３６）の混合物を用いて、ネクロプトーシスを誘導した。３７℃（５％CO_2／９５％O_2）で６時間インキュベートした後、細胞を４％ホルムアルデヒド（ＡＣＲＯＳ １１９６９－００１０）で、室温で１５分間固定し、次いで０．２％Ｔｒｉｔｏｎ－Ｘ－１００を含むリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）で１０分間、透過処理した。抗ＭＬＫＬ（ホスホＳ３５８）抗体（Ａｂｃａｍ ＃ａｂ１８７０９１）（ブロッキング緩衝液［０．１％ＢＳＡを補充したＰＢＳ］中で１：１０００希釈）を用いて、４℃で一晩インキュベーションすることによって、ＭＬＫＬリン酸化を検出した。ＰＢ

Ｓ中で３回洗浄した後、ブロッキング緩衝液中の抗ウサギ・ヤギＡｌｅｘａ－４８８（１：１０００希釈）（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ａ１１００８）およびＨｏｅｃｈｓｔ ３３３４２（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｈ３５７０）（１：２０００希釈）を、室温で１時間加えた。ＰＢＳでさらに３サイクル洗浄した後、マイクロプレートを密閉し、Ｘ１カメラを備えたＣｅｌｌｏｍｉｃｓ ＡｒｒａｙＳｃａｎ ＶＴＩ ｈｉｇｈ－ｃｏｎｔｅｎｔ ｉｍａｇｅｒで、細胞画像を得た。１０ｘ対物レンズ、核およびＭＬＫＬリン酸化についてそれぞれ、３８６－２３ ＢＧＲＦＲＮ＿ＢＧＲＦＲＮおよび４８５－２０ ＢＧＲＦＲＮ＿ＢＧＲＦＲＮフィルターセットを用いて、蛍光画像を取得した。画像セットをＣｏｍｐａｒｔｍｅｎｔａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓ Ｂｉｏａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎソフトウェア（Ｃｅｌｌｏｍｉｃｓ）を用いて解析した。ＭＬＫＬリン酸化量を、ＭＥＡＮ＿ＣｉｒｃＲｉｎｇＡｖｇＩｎｔｅｎＲａｔｉｏとして定量化した。最大の阻害性応答を、Ｎｅｃ１ｓ（ＣＡＳ＃：８５２３９１－１５－２、６．２５μＭ）によって誘導される活性によって定義した。ＩＣ５０を、最大の阻害の５０％を生じる化合物の濃度として定義した。データを、４パラメーター・ロジスティック方程式を用いて適合させ、ＩＣ５０およびＹｍａｘ値を計算した。

【０１１０】

ＲＩＰＫ１ ＨＴＲＦ結合アッセイ

０．２ｎＭ 抗ＧＳＴ－Ｔｂ（Ｃｉｓｂｉｏ，６１ＧＳＴＴＬＢ）、９０．６ｎＭ プローブおよび１ｎＭ Ｈｉｓ－ＧＳＴ－ＴＶＭＶ－ｈＲＩＰＫ１（１－３２４）を、ＦＲＥＴ緩衝液（２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、１０ｍＭ ＭｇＣｌ２、０．０１５％ Ｂｒｉｊ－３５、４ｍＭ ＤＴＴ、０．０５ｍｇ／ｍＬ ＢＳＡ）中に包含することによって、溶液を調製した。Ｆｏｒｍｕｌａｔｒｉｘ Ｔｅｍｐｅｓｔを用いて、検出抗体／酵素／プローブ溶液（２μＬ）を、ＤＭＳＯ中に適切な濃度において１０ｎＬの対象の化合物を含む、１５３６プレート（Ｂｌａｃｋ Ｌｏｗ Ｂｉｎｄｉｎｇ ポリスチレン １５３６プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ、３７２４））のウェルに分散させた。プレートを室温で１時間インキュベートした。ＦＲＥＴをＥｎＶｉｓｉｏｎプレートリーダー（励起：３４０ｎＭ、発光：５２０ｎＭ／４９５ｎＭ）を用いて測定した。総シグナル（０％阻害）を、１０ｎＬ ＤＭＳＯのみを含むウェルから計算した。ブランクシグナル（１００％阻害）を、１０ｎＬの１５ｎＭ スタウロスポリンおよび内部対照を含むウェルから計算した。

【０１１１】

ＲＩＰＫ１コンストラクトのクローニングおよびバキュロウイルス発現

５’末端におけるＮｄｅＩ部位、および３’末端における停止コドンＴＧＡおよびＸｈｏＩ部位に隣接するヒトＲＩＰＫ１（１－３２４）のコード領域は、最適化されたコドンであり、遺伝子はＧｅｎＳｃｒｉｐｔ ＵＳＡ Ｉｎｃ．（Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，ＮＪ）によって合成され、Ｎ末端Ｈｉｓ－ＧＳＴ－ＴＶＭＶタグによって修飾されたｐＦａｓｔＢａｃ１ベクター（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）にサブクローン化され、Ｈｉｓ－ＧＳＴ－ＴＶＭＶ－ｈＲＩＰＫ１（１－３２４）－ｐＦＢを生成した。合成フラグメントの忠実度はシーケンシングによって確認した。

【０１１２】

バキュロウイルスを、製造業者のプロトコルに従って、Ｂａｃ－ｔｏ－Ｂａｃバキュロウイルス発現系（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を用いてコンストラクトのために生成した。簡潔には、形質転換したＤＨ１０Ｂａｃ Ｅ．ｃｏｌｉ コンピテント細胞（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）から、組み替えバクミドを単離し、スポドプテラ・フルギペルダ（Ｓｐｏｄｏｐｔｅｒａ ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ）（Ｓｆ９）昆虫細胞（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）への遺伝子導入に用いた。遺伝子導入の７２時間後、バキュロウイルスを回収し、新たなＳｆ９細胞に１／１０００（ｖ／ｖ）の比で６６時間感染させて、ウイルスストックを調製した。

【０１１３】

大スケールタンパク質生成のために、ＥＳＦ９２１昆虫用培地（Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ）において２ｘ１０^{6}細胞／ｍｌで増殖させたＳｆ９細胞（Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ，Ｄａｖｉｓ，ＣＡ）を、６６時間、１／１００（ｖ／ｖ）比でウイ

ルスストックに感染させた。２２Ｌセルバッグ（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ，Ｐｉｔｔｓｂｕｒｇｈ，ＰＡ）において１０Ｌスケール、または５０Ｌセルバッグにおいて２０Ｌスケールのいずれかで、ＷＡＶＥ－Ｂｉｏｒｅａｃｔｏｒ Ｓｙｓｔｅｍ ２０／５０（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）を用いて、生産を行った。ＳＯＲＶＡＬＬ（登録商標） ＲＣ１２ＢＰ遠心分離機で、４℃において、２０００ｒｐｍで２０分間の遠心分離によって、感染細胞を回収した。細胞ペレットを、タンパク質を精製する前に、－７０℃で保管した。

【０１１４】

Ｈｉｓ－ＧＳＴ－ＴＶＭＶ－ｈＲＩＰＫ１（１－３２４）の精製

ＲＩＰＫ１含有細胞ペーストを、５０ｍＭ Ｔｒｉｓ ｐＨ７．５、１５０ｍＭ ＮａＣｌ、１０ｍＭ イミダゾール、５％グリセロール、５ｍＭ ＭｇＳＯ４、１ｍＭ ＴＣＥＰ、２５Ｕ／ｍｌ ベンゾナーゼ、およびコンプリートプロテアーゼ阻害剤錠剤（１／５０ｍｌ，Ｒｏｃｈｅ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ，Ｉｎｄｉａｎａｐｏｌｉｓ，ＩＮ）中に再懸濁させた。５２５ ＰＳＩの非撹拌圧力容器（Ｐａｒｒ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｍｏｌｉｎｅ，ＩＬ）を用いて、窒素キャビテーションによって細胞を可溶化した。懸濁液を４℃で４０分間、１３６，０００ｘｇで遠心分離することによって、清澄化した。溶解物をペレットからデカントし、ＡＫＴＡ Ｐｕｒｅ（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を用いて、５ｍｌ ＮｉＮＴＡ Ｓｕｐｅｒｆｌｏｗ カートリッジ（Ｑｉａｇｅｎ，Ｖａｌｅｎｃｉａ，ＣＡ）を通した。カラムは、５０ｍＭ Ｔｒｉｓ７．５、１５０ｍＭ ＮａＣｌ、５００ｍＭ イミダゾール、５％グリセロール、１ｍＭ ＴＣＥＰ中で、１０ＣＶの直線状勾配によって溶出した。ピーク画分をプールし、５ｍｌ ＧＳＴｒａｐ ４Ｂ カラム（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）に直接ロードした。カラムを５０ｍＭ Ｔｒｉｓ ７．０、１５０ｍＭ ＮａＣｌ、５％グリセロール、１ｍＭ ＤＴＴで洗浄し、５０ｍＭ Ｔｒｉｓ ８．０、１５０ｍＭ ＮａＣｌ、２０ｍＭ 還元型グルタチオン、５％グリセロール、１ｍＭ ＤＴＴ中で、１０ＣＶの直線状勾配で溶出した。ＲＩＰＫ１を含むＳＤＳ－ＰＡＧＥによって特定した画分をプールし、３０ｋＤａ ＭＷＣＯ スピンコンセントレーター（Ａｍｉｃｏｎ Ｕｌｔｒａ－１５，Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ，Ｂｉｌｌｅｒｉｃａ，ＭＡ）を用いて濃縮し、２５ｍＭ Ｔｒｉｓ ７．５、１５０ｍＭ ＮａＣｌ、２ｍＭ ＴＣＥＰ、５％グリセロールで平衡化したＨｉＬｏａｄ ２６／６００ Ｓｕｐｅｒｄｅｘ ２００カラム（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）にロードした。ＲＩＰＫ１タンパク質は、ＳＥＣカラムから二量体として溶出した。

【０１１５】

クマシー染色したＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル解析によって決定したところ、純度＞９５％で収率は～８ｍｇ／Ｌであった。タンパク質のＬＣＭＳ解析によって、タンパク質はＮ末端のメチオニンを消失し、１つのリン酸化部位を有し、部分的にアセチル化されていたことが示された。タンパク質を分注し、－８０℃で保管した。

【０１１６】

これらのアッセイを用いて、以下の化合物のＩＣ５０値を決定した。表Ａを参照されたい。

【表１】

表Ａ

	RIPK1 HTRF結合			pMLKL 細胞活性		
特許実施例	< 20nM	20-200nM	> 200nM	<20nM	20-200nM	>200nM
1			x			x
2		x			x	
3		x			x	
4	x				x	
5	x				x	
6	x			x		
7	x				x	
8	x				x	
9	x			x		
10		x				x
11	x					x
12	x				x	
13		x				x
14	x				x	
15	x			x		
16	x				x	
17	x				x	
18		x				x

【表２】

	RIPK1 HTRF結合			pMLKL 細胞活性		
特許実施例	< 20nM	20-200nM	> 200nM	<20nM	20-200nM	>200nM
19		x			x	
20	x				x	
21	x				x	
22	x			x		
23	x			x		
24		x				x
25	x				x	
26	x				x	
27	x			x		
28	x				x	
29	x				x	
30		x			x	
31	x				x	
32	x			x		
33	x				x	
34	x			x		
35		x			x	
36_1		x			x	
36_2			x			x
37	x				x	
38_1	x			x		
38_2			x			x
39	x				x	
40	x				x	
41	x				x	
42	x			x		
43	x				x	
44	x				x	
45		x				x

【０１１７】

【表３】

	RIPK1 HTRF結合			pMLKL 細胞活性		
特許実施例	< 20nM	20-200nM	> 200nM	<20nM	20-200nM	>200nM
46		x				x
47		x				x
48	x			x		
49	x				x	
50	x				x	
51	x				x	
52	x			x		
53	x				x	
54	x				x	
55	x				x	
56	x				x	
57	x				x	
58	x				x	
59	x				x	
60		x				x
61	x			x		
62	x				x	
63	x				x	
64		x			x	
65	x				x	
66	x				x	
67		x			x	
68		x			x	
69	x					x
70	x				x	
71_1		x			x	
71_2		x				x
72		x				x
73	x					x

【表４】

	RIPK1 HTRF結合			pMLKL 細胞活性		
特許実施例	< 20nM	20-200nM	> 200nM	<20nM	20-200nM	>200nM
74	x				x	
75			x		x	
76_1	x			x		
76_2	x				x	
77		x			x	
78		x			x	
79		x				x
80	x				x	
81	x			x		
82	x				x	
83				x		
84		x			x	
85				x		
86	x				x	
87	x				x	
88	x			x		
89_1		x			x	
89_2	x				x	
90	x				x	
91		x			x	
92	x			x		
93	x				x	
94	x			x		
95_1			x			x
95_2	x			x		
96	x				x	
97_1		x			x	
97_2	x				x	
98_1			x			x

【０１１８】

【表５】

	RIPK1 HTRF結合			pMLKL 細胞活性		
特許実施例	< 20nM	20-200nM	> 200nM	<20nM	20-200nM	>200nM
98_2	x			x		
99_1		x			x	
99_2	x				x	
100		x				x
101					x	
102		x			x	
103		x				x
104	x					x
105	x					x
106	x			x		
107		x				x
108	x			x		
109	x			x		
110	x			x		
111	x					x
112						x
113				x		
114	x			x		
115	x			x		
116		x			x	
117		x				x
118		x			x	
119		x				x
120		x			x	
121		x			x	
122	x				x	
123	x				x	
124	x				x	
125	x				x	

【表６】

	RIPK1 HTRF結合			pMLKL 細胞活性		
特許実施例	< 20nM	20-200nM	> 200nM	<20nM	20-200nM	>200nM
126	x				x	
127	x				x	
128	x			x		
129	x				x	
130	x				x	
131	x			x		
132		x			x	
133		x				x
134		x		x		
135	x			x		
136	x			x		
137	x				x	
138	x				x	
139	x				x	
140	x				x	
141	x				x	
142	x			x		
143	x			x		
144	x				x	
145	x				x	
146	x			x		
147	x			x		
148	x			x		
149	x			x		
150	x				x	
151	x			x		
152		x			x	
153	x				x	
154			x			x

【０１１９】

【表７】

	RIPK1 HTRF結合			pMLKL 細胞活性		
特許実施例	< 20nM	20-200nM	> 200nM	<20nM	20-200nM	>200nM
155	x			x		
156		x				x
157		x			x	
158	x			x		
159			x		x	
160	x				x	
161	x				x	
162	x				x	
163	x				x	
164		x			x	
165		x			x	
166		x				x
167	x			x		
168		x				x
169		x				x
170					x	
171		x			x	
172	x				x	
173		x				x
174		x				x
175	x			x		
176		x				x
177	x				x	
178		x			x	
179	x				x	
180	x				x	
181	x			x		
182	x				x	
183		x			x	

【表８】

	RIPK1 HTRF結合			pMLKL 細胞活性		
特許実施例	< 20nM	20-200nM	> 200nM	<20nM	20-200nM	>200nM
184	x			x		
185	x			x		
186	x				x	
187		x			x	
188	x			x		
189		x			x	
190	x			x		
191	x			x		
192	x			x		
193		x			x	
194		x				x
195	x			x		
196		x				x
197	x				x	
198		x				x
199		x				x
200		x			x	
201	x				x	
202	x				x	
203	x				x	
204		x				x
205	x			x		
206	x				x	
207	x			x		
208	x				x	
209	x				x	
210	x				x	
211	x				x	
212	x			x		

【０１２０】

【表９】

	RIPK1 HTRF結合			pMLKL 細胞活性		
特許実施例	< 20nM	20-200nM	> 200nM	<20nM	20-200nM	>200nM
213	x			x		
214	x			x		
215	x			x		
216	x			x		
217	x				x	
218	x			x		
219	x			x		
220	x				x	
221	x			x		
222	x			x		
223	x				x	
224	x				x	
225		x			x	
226		x			x	
227		x				x
228	x				x	
229	x				x	
230	x				x	
231		x				x
232	x				x	
233	x					x
234		x				x
235	x				x	
236		x			x	
237	x			x		
238		x			x	
239	x			x		
240	x				x	
241	x				x	

【表１０】

	RIPK1 HTRF結合			pMLKL 細胞活性		
特許実施例	< 20nM	20-200nM	> 200nM	<20nM	20-200nM	>200nM
242	x			x		
243		x				x
244		x				x
245	x				x	
246		x				x
247	x			x		
248	x			x		
249	x			x		
250	x				x	
251		x			x	
252	x			x		
253	x			x		
254	x				x	
255	x				x	
256		x				x
257		x				x
258	x					x
259	x				x	
260	x			x		
261		x				x
262	x				x	
263	x				x	
264	x			x		
265		x				x
266	x				x	
267	x				x	
268	x				x	
269	x				x	
270	x				x	

【０１２１】

【表１１】

	RIPK1 HTRF結合			pMLKL 細胞活性		
特許実施例	< 20nM	20-200nM	> 200nM	<20nM	20-200nM	>200nM
271		x				x
272	x				x	
273			x		x	
274			x		x	
275	x			x		
276			x			x
277	x			x		
278		x				x
279		x			x	
280	x				x	
281	x				x	
282	x			x		
283	x			x		
284	x				x	
285		x			x	
286	x				x	
287	x			x		
288	x				x	
289	x				x	
290	x				x	
291		x			x	
292		x			x	
293		x			x	
294		x				x
295					x	
296		x			x	
297		x			x	
298		x				x
299	x			x		

【表１２】

	RIPK1 HTRF結合			pMLKL 細胞活性		
特許実施例	< 20nM	20-200nM	> 200nM	<20nM	20-200nM	>200nM
300	x			x		
301	x				x	
302	x				x	
303	x				x	
304	x				x	
305		x			x	
306		x			x	
307	x				x	
308		x			x	
309	x					x
310		x				x
311		x				x
312		x				x
313		x				x
314		x			x	
315		x			x	
316		x				x
317		x				x
318			x		x	
319					x	
320		x		x		
321		x			x	
322		x			x	
323		x			x	
324	x				x	
325		x			x	
326		x				x
327	x			x		
328	x			x		

【０１２２】

【表１３】

	RIPK1 HTRF結合			pMLKL 細胞活性		
特許実施例	< 20nM	20-200nM	> 200nM	<20nM	20-200nM	>200nM
329	x				x	
330	x				x	
331	x				x	
332	x				x	
333	x				x	
334	x				x	
335		x			x	
336		x			x	
337		x				x
338	x			x		
339	x			x		
340	x				x	
341	x				x	
342	x				x	
343	x				x	
344	x				x	
345	x				x	
346	x				x	
347		x			x	
348	x				x	
349		x			x	
350	x			x		
351	x			x		
352	x				x	
353	x				x	
354	x				x	
355	x				x	
356		x				x
356	x					x
358		x				x

【表１４】

	RIPK1 HTRF結合			pMLKL 細胞活性		
特許実施例	< 20nM	20-200nM	> 200nM	<20nM	20-200nM	>200nM
359		x				x
360	x				x	
361	x				x	
362		x			x	
363	x				x	
364	x				x	
365		x				x
366	x					x
367	x			x		
368	x				x	
369	x				x	
370	x				x	
371	x				x	
372	x					x
373	x					x
374	x				x	
375	x				x	
376	x			x		
377		x			x	
378					x	
379	x				x	
380	x			x		
381	x			x		
382				x		
383	x					x
384		x				x
385		x				x
386		x				x

【０１２３】

【表１５】

	RIPK1 HTRF結合			pMLKL 細胞活性		
特許実施例	< 20nM	20-200nM	> 200nM	<20nM	20-200nM	>200nM
387		x				x
388		x			x	
389		x				x
390		x				x
391			x			x
392	x				x	
393	x				x	
394	x				x	
395	x				x	
396	x				x	
397	x				x	
398		x			x	
399		x			x	
400	x				x	
401	x				x	
402		x			x	
403	x				x	
404		x			x	
405		x				x
406		x				x
407		x			x	
408		x			x	
409		x			x	
410		x			x	
411		x				x
412	x				x	
413						x
414	x				x	
415		x			x	

【表１６】

	RIPK1 HTRF結合			pMLKL 細胞活性		
特許実施例	< 20nM	20-200nM	> 200nM	<20nM	20-200nM	>200nM
416		x				x
417		x				x
418					x	
419	x					x
420	x				x	
421		x				x
422			x			x
423			x			x
424		x			x	
425			x			x
426			x			x
427		x			x	
428		x				x

【０１２４】
ＴＮＦ誘発性全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）
ＲＩＰＫ１阻害剤を、全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）としても知られる、全身性の「ショック」のＴＮＦ依存モデルを用いて、インビボでの有効性を評価した (Duprez et al. 2011, Immunity 35(6):908－918)。マウスＴＮＦの静脈内注射によって、体温の低下、および血清中の循環サイトカイン（ＩＬ－６、ＫＣ）の上昇を特徴とする、全身性炎症応答が誘発される。ｚＶＡＤ－ｆｍｋの添加は、カスパーゼの阻害を介して、マウスをＴＮＦ誘発性ショックに対して強く増感させる(Cauwels et al., 2003)。ｍＴＮＦの注射前のｚＶＡＤ－ｆｍｋによる前処理の組み合わせは、このモデルにおけるＲＩＰＫ１依存性、ＴＮＦ誘発性の炎症応答の基礎を形成する。
【０１２５】
メスＣ５７／Ｂｌ６マウス（９～１１週齢）を、Ｊａｃｋｓｏｎ Ｌａｂｓ（Ｂａｒ Ｈａｒｂｏｒ，ＭＥ）から得た。マウスをＢＭＳ動物施設に収容し、食料および水を自由摂取させた。マウスを少なくとも２週間順応させて、任意の試験に用いる前に、一般に少なくとも２１グラムの体重であった。群の大きさは治療あたり６匹のマウスであった。全ての実験は、ＢＭＳの施設内動物管理使用委員会（ＩＡＣＵＣ）の承認と共に行った。
【０１２６】
２０μｇの、マウスのＴＮＦのＩＶチャレンジの２時間前に、プログラム化合物 (#CRT192C, Cell Sciences, Canton MA)を強制経口投与によって投与した。ｍＴＮＦ注射の１５分前に、ｚＶＡＤ－ｆｍｋ（１６．７ｍｇ／ｋｇ）、ＩＶを与えた。ＲＩＰＫ１キナーゼ阻害剤、ネクロスタチン－１ｓ（Ｎｅｃ－１ｓ）を陽性対象として用い、ｍＴＮＦチャレンジの３０分前に、６ｍｇ／ｋｇ、ＩＶで投与した。ｍＴＮＦをエンドトキシンフリーのＰＢＳ中に希釈し、２０μｇ／マウスを０．１ｍｌの体積で後眼窩洞に注射した。全てのＩＶ注射は後眼窩洞を介して行い、注入部位を交互に行った（左側および右側）。
【０１２７】
ｍＴＮＦ注射の３時間後、マウスを低体温症および死亡率について評価した。直腸温を電

気温度計 (Acorn Series Model JKT with a Ret－3 probe, Oakton Instruments Vernon Hills IL 60061)で記録した。

【０１２８】

ＰＫ決定のための血液サンプルを、ヘパリン化したマイクロティナ血液チューブ（Part # 365965, Becton Dickinson, Franklin Lakes NJ）に回収し、十分に混合した。バイオアナリシスカード（# GR2261004, Perkin Elmer, Greenville, SC）上で、乾燥した血液スポット（ＤＢＳ）を、１０μｌの全血をピペッティングして２回調製した。セパレーターチューブ（# 450472, Greiner Bio－One, Austria）に血液を回収することによって、血清サンプルを得て、遠心分離して（１０，０００ＲＰＭで１０分間）、血清を分離させた。イソフルラン麻酔の下で、全ての血液サンプルを後眼窩洞から得た。

【０１２９】

血清サイトカインをＥＬＩＳＡアッセイで評価した。ＩＬ－６をＯＰＴｅｉａキット(Becton Dickinson, Franklin Lakes NJ)を用いて測定し、一方、ＫＣをＲ＆Ｄ Ｄｕｏｓｅｔキット(R&D Systems Inc. Minneapolis, MN)を用いて測定した。

【０１３０】

これらのアッセイを用いて、体温の保存率および以下の化合物のＩＬ６サイトカインの減少率を決定した。表Ｂを参照されたい。％保存率は、Ｎｅｃ－１ｓ （５－（（７－Ｃｌ－１Ｈ－インドール－３－イル）メチル）－３－メチルイミダゾリジン－２，４－ジオン））の６ｍｇ／ｋｇ用量と比較する。

【表１７】

表Ｂ

実施例#	用量 (mg/kg)	体温減少からの%保存	ＩＬ６からの%保存	曝露 (nM)
38－1	0.1	80	93	12
58	0.4	113	78	409
74	0.4	115	87	117
102	1.0	107	82	1287
131	0.4	15	8	50
136	0.4	106	80	364
160	1.0	107	60	693
251	1.0	86	97	1208

【０１３１】

製造方法

式（Ｉ）の化合物、および式（Ｉ）の化合物の製造において用いられる中間体は、以下の実施例および関連する方法において示される方法を用いて合成することができる。これらの実施例において用いられる方法および条件、およびこれらの実施例において合成される実際の化合物は、限定することを意図するものではなく、式（Ｉ）の化合物をどのように合成することができるかを実証することを意図する。これらの実施例において用いられる出発物質および試薬は、本明細書において記載される方法によって合成されない場合、一般に市販されているか、または化学文献において報告されているか、または化学文献において記載される方法を用いて合成されうる。

【０１３２】

本明細書で用いられる略語は、以下のように定義される：「１ｘ」は１回、「２ｘ」は２回、「３ｘ」は３回、「℃」はセルシウス温度、「ｅｑ」は当量、「ｇ」はグラム、「ｍｇ」はミリグラム、「Ｌ」はリットル、「ｍＬ」はミリリットル、「μＬ」はマイクロリットル、「Ｎ」は規定、「Ｍ」はモラー、「ｍｍｏｌ」はミリモル、「ｍｉｎ」は分、「

ｈ」は時間、「ｒｔ」は室温、「ＯＮ」は一夜、「ＲＴ」は保持時間、「ａｔｍ」は雰囲気、「ｐｓｉ」は重量ポンド毎平方インチ、「ｃｏｎｃ．」は濃縮、「ｓａｔ」または「ｓａｔｕｒａｔｅｄ」は飽和、「ＣＶ」はカラム体積、「ＭＷ」は分子量、「ｍｐ」は融点、「ｅｅ」はエナンチオマー過剰、「ＭＳ」または「Ｍａｓｓ Ｓｐｅｃ」はマススペクトロメトリー、「ＥＳＩ」はエレクトロスプレーイオン化質量分析、「ＨＲ」は高分解能、「ＨＲＭＳ」は高分解能マススペクトロメトリー、「ＬＣＭＳ」は液体クロマトグラフィーマススペクトロメトリー、「ＨＰＬＣ」は高速液体クロマトグラフィー、「ＲＰ ＨＰＬＣ」は逆相ＨＰＬＣ、「ＴＬＣ」または「ｔｌｃ」は薄層クロマトグラフィー、「ＮＭＲ」は核磁気共鳴スペクトロスコピー、「ｎＯｅ」は核オーバーハウザー効果スペクトロスコピー、「１Ｈ」はプロトン、「δ」はデルタ、「ｓ」はシングレット、「ｄ」はダブレット、「ｔ」はトリプレット、「ｑ」はカルテット、「ｍ」はマルチプレット、「ｂｒ」はブロード、「ＭＨｚ」はメガヘルツ、並びに「α」、「β」、「Ｒ」、「Ｓ」、「Ｅ」、および「Ｚ」は当業者に既知の立体表示である。

【０１３３】

【表１８】

Me	メチル
Et	エチル
Pr	プロピル
i－Pr	イソプロピル
Bu	ブチル
i－Bu	イソブチル
t－Bu	tert－ブチル
Ph	フェニル
Bn	ベンジル
Boc	tert－ブチルオキシカルボニル
AcOHまたはHOAc	酢酸
Boc	(tert－ブトキシ)カルボニル
BOP	ベンゾトリアゾール－1－イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート
CBz	カルボベンジルオキシ
CH_2Cl_2	ジクロロメタン
CH_3CNまたはACN	アセトニトリル
$CDCl_3$	ジュウテロークロロホルム
$CHCl_3$	クロロホルム
Cs_2CO_3	炭酸セシウム
DCE	1,2 ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン

【表１９】

DIEA/DIPEA/ヒューニッヒ塩基	ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4－ジメチルアミノピリジン
DME	1,2－ジメトキシエタン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDC	N－(3－ジメチルアミノプロピル)－N’－エチルカルボジイミド
EDCI	N－(3－ジメチルアミノプロピル)－N’－エチルカルボジイミド ヒドロクロライド
Et_3NまたはTEA	トリエチルアミン
EtOAc	酢酸エチル
Et_2O	ジエチルエーテル
EtOH	エタノール
HCl	塩酸
HATU	O－(7－アザベンゾトリアゾール－1－イル)－N,N,N’,N’－テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート
Hex	ヘキサン
HOBtまたはHOBT	1－ヒドロキシベンゾトリアゾール
H_2SO_4	硫酸
K_2CO_3	炭酸カリウム
KOAc	酢酸カリウム
K_3PO_4	リン酸カリウム
LAH	水素化アルミニウムリチウム
LG	脱離基
LiOH	水酸化リチウム
MeOH	メタノール
MeI	ヨードメタン
$MgSO_4$	硫酸マグネシウム
NaCl	塩化ナトリウム
NaH	水素化ナトリウム
$NaHCO_3$	重炭酸ナトリウム
Na_2CO_3	炭酸ナトリウム
NaOH	水酸化ナトリウム

【表２０】

Na_2SO_3	亜硫酸ナトリウム
Na_2SO_4	硫酸ナトリウム
NBS	Ｎ－ブロモスクシンイミド
NCS	Ｎ－クロロスクシンイミド
NH_3	アンモニア
NH_4Cl	塩化アンモニウム
NH_4OH	水酸化アンモニウム
OTf	トリフレートまたはトリフルオロメタンスルホナート
$Pd_2(dba)_3$	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
$Pd(OAc)_2$	酢酸パラジウム（II）
Pd/C	パラジウム／炭素
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1’－ビス(ジフェニルホスフィノ)－フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
PG	保護基
$POCl_3$	オキシ塩化リン
i－PrOHまたはIPA	イソプロパノール
rt	室温
SiO_2	二酸化ケイ素
TBAI	テトラ－n－ブチルアンモニウム アイオダイド
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン

【０１３４】

本発明の化合物は、有機化学の当業者に利用可能な多くの方法によって合成されうる（Maffrand, J. P. et al., Heterocycles, 16(1):35－7 (1981)）。本発明の化合物を合成するための一般的な合成スキームは以下に記載する。これらのスキームは例示的であって、本明細書に開示される化合物を合成するために、当業者が用いうる可能な技術を限定することを意図しない。スキーム内のＲ基の番号は、説明的な目的のためのみであって、特許請求の範囲を限定することを意図しない。本発明の化合物を合成するための異なる方法は、当業者に明らかである。さらに、合成における様々なステップは、目的の化合物を得るために、別の順番で行われうる。

【０１３５】

一般的なスキームにおいて記載される方法によって合成される、本発明の化合物の例は、後述の中間体および実施例の節において示す。実施例化合物は一般に、ラセミ混合物として合成される。ホモキラルな実施例の合成は、当業者に既知の技術によって行われうる。例えば、ホモキラルな化合物は、キラル相分取ＨＰＬＣによって、ラセミ生成物の分割によって製造されうる。あるいは、実施例化合物はエナンチオマー的に濃縮された化合物を生じることが既知である方法によって合成されうる。これらとしては、限定はされないが、不斉補助官能基を、変換のジアステレオ選択性を制御するラセミ中間体に組み込み、不斉補助剤の切断によってエナンチオ濃縮された生成物を提供することが挙げられる。

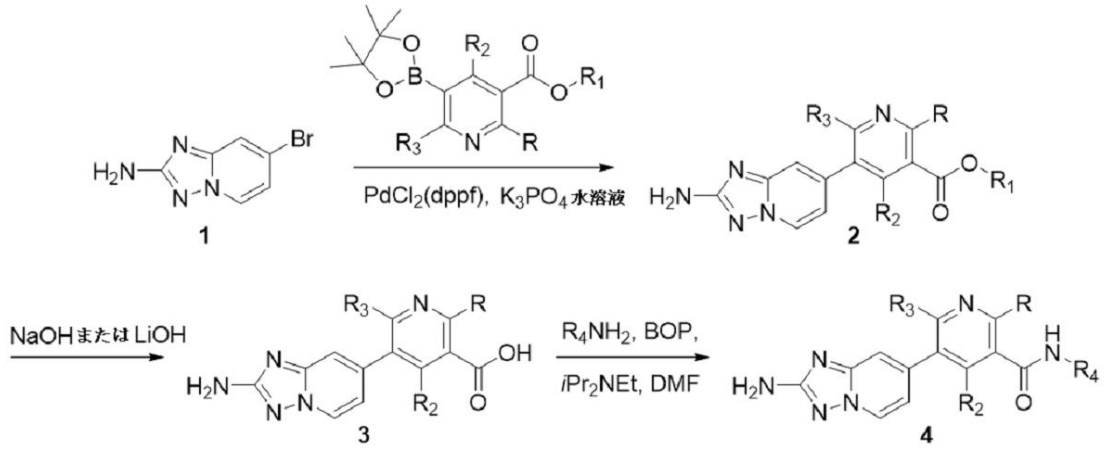
【０１３６】

スキーム１は、４で例示される化合物の合成方法を示す。出発物質１を鈴木カップリング反応(Miyaura, N. and Suzuki, A. Chemical Reviews, 95:2457－2483, 1995)によって機能化し、２で例示される種類の化合物を得た。２のエステルの加水分解によって、カルボン酸またはカルボキシレートの塩を得て、これをアミド化(Tetrahedron, 61:108

27－10852, 2005)によって機能化させて、４などの化合物を得ることができる。４と類似の化合物を合成するための本発明において用いられる中間体の適切な機能化は、鈴木反応、または当技術分野において既知の単純な反応によって行うことができる。

【化１１】

スキーム１

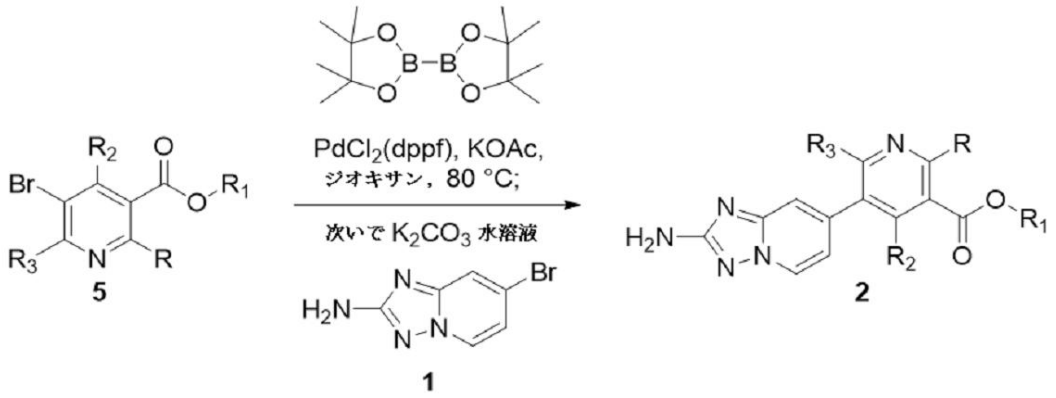


【０１３７】

スキーム２は、中間体２を合成する別の方法を示す。このシナリオでは、５などのブロモピリジンを、インサイチュでボロナートに変換することができる。１および水溶性塩基を加えて、第二のカップリングを生じさせる。重要なことは、２を得るこの方法は逆向きにも生じうる。特に、１はインサイチュでボロナートに変換されて、次いでブロマイド５とカップリングして、２で例示される中間体を生じることができる。

【化１２】

スキーム２

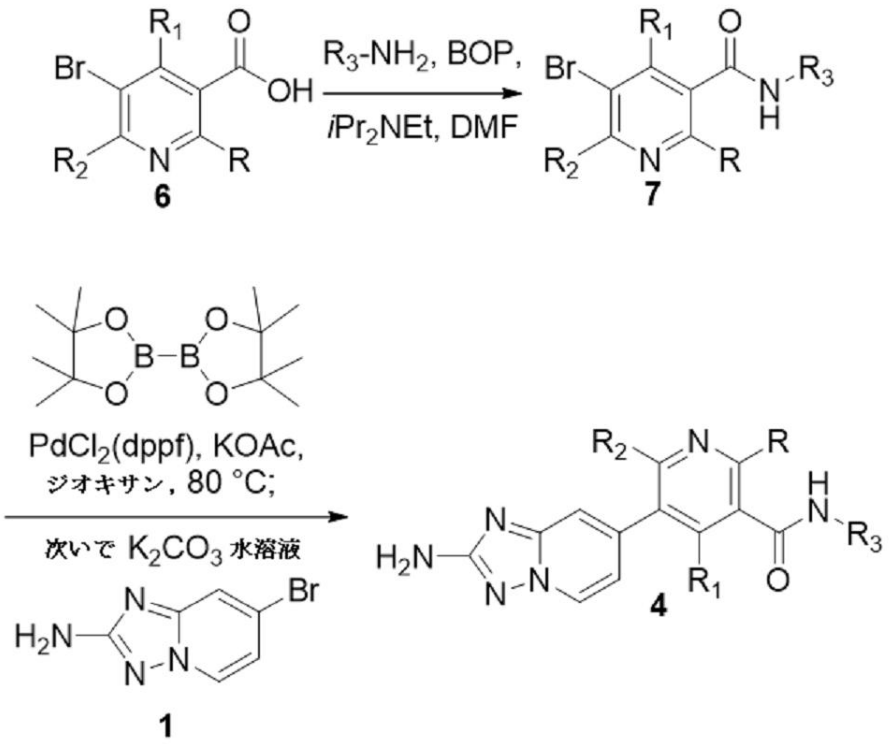


【０１３８】

スキーム３は、４によって特徴付けられる化合物の別の合成を詳述する。カルボン酸６は当業者に既知の様々な条件下で、アミド化化学を受け、７などの中間体を得ることができる。７などの中間体は、インサイチュでボロナートに変換され、次いで１とカップリングして、４と同様の化合物を生じることができる。あるいは、化合物１は、インサイチュでボロナートに変換され、次いで７とカップリングして、４などの化合物を生じることができる。

【化１３】

スキーム３

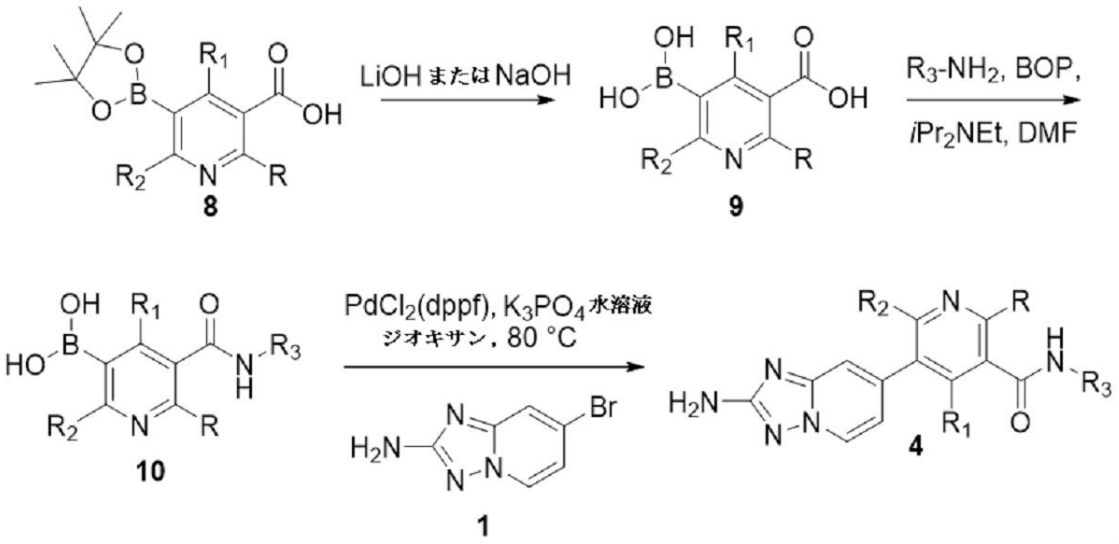


【０１３９】

スキーム４は、４と同様の化合物の別の合成を詳述する。８などのボロナートエステルは、酸などの対応物に加水分解されることができる。カルボン酸は、当業者に既知の様々な条件下でアミド化を受けて、１０などの化合物を得ることができる。１との鈴木カップリングによって、４と同様の化合物を生じる。

【化１４】

スキーム４



【０１４０】

中間体および最終生成物の精製は、順相または逆相クロマトグラフィーのいずれかで行った。Ｉｓｃｏ ＲｆまたはＩｓｃｏ Ｃｏｍｐａｎｉｏｎを用いた順相クロマトグラフィーは、特に言及されない限り、あらかじめ充填されたＳｉＯ２カートリッジを用いて、ヘキサンおよび酢酸エチル、またはジクロロメタンおよびメタノールのいずれかの勾配で溶出

しながら行った。逆相分取ＨＰＬＣまたはＬＣＭＳは、Ｃ１８カラムを用いて、溶媒Ａ（９０％水、１０％メタノール、０．１％ＴＦＡ）および溶媒Ｂ（１０％水、９０％メタノール、０．１％ＴＦＡ、ＵＶ２２０ｎｍ）の勾配、または溶媒Ａ（９５％水、５％アセトニトリル、０．１％ＴＦＡ）および溶媒Ｂ（５％水、９５％アセトニトリル、０．１％ＴＦＡ、ＵＶ２２０ｎｍ）の勾配、または溶媒Ａ（９８％水、２％アセトニトリル、０．０５％ＴＦＡ）および溶媒Ｂ（９８％アセトニトリル、２％水、０．０５％ＴＦＡ、ＵＶ２５４ｎｍ）の勾配、または溶媒Ａ（１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５％水、５％アセトニトリル）および溶媒Ｂ（１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５％アセトニトリル、５％水）の勾配で溶出しながら行った。

【０１４１】

実施例のほとんどは、２回の分析ＬＣＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。

方法Ａ：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μＭ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分間にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流速：１．１１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

方法Ｂ：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流速：１．１１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

【０１４２】

実施例のうち少数は、分析ＨＰＬＣ注入を用いて最終純度を決定した。

方法Ａ：カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８、３．０ｘ１５０ｍｍ、３．５μＭ粒子；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１０分にわたり、０－１００％Ｂ；流速：１ｍＬ／分；検出：２２０および２５４ｎｍにおけるＵＶ

方法Ｂ：カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅフェニル、３．０ｘ１５０ｍｍ、３．５μＭ粒子；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１０分にわたり、０－１００％Ｂ；流速：１ｍＬ／分；検出：２２０および２５４ｎｍにおけるＵＶ

方法Ｃ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、３．０ｘ１５０ｍｍ、３．５μＭ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 重炭酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 重炭酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；勾配：１５分にわたり、０－１００％Ｂ；流速：１ｍＬ／分；検出：２２０および２５４ｎｍにおけるＵＶ。

方法Ｄ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅフェニル、３．０ｘ１５０ｍｍ、３．５μＭ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 重炭酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 重炭酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；勾配：１５分にわたり、０－１００％Ｂ；流速：１ｍＬ／分；検出：２２０および２５４ｎｍにおけるＵＶ。

【０１４３】

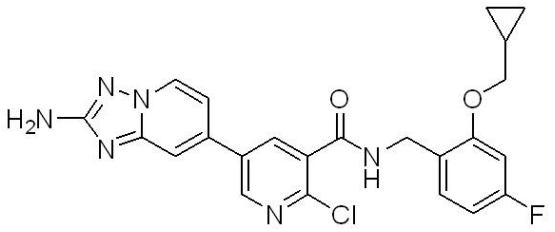
質量スペクトルのほとんどは以下のように行った：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡを含む、２：９８ 水：アセトニトリル；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡを含む、９８：２ アセトニトリル：水；勾配：２分にわたり、０－１００％Ｂ；流速：０．８ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

プロトンＮＭＲは、特に言及されない限り、水抑制によって行った。

【０１４４】

実施例１：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－クロロ－Ｎ－（［２－（シクロプロピルメトキシ）－４－フルオロフェニル］メチル）ピリジン－３－カルボキサミド

【化１５】



１Ａ：７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－（ジ－ｔ－ブトキシカルボニル）アミン：ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の４－ジメチルアミノピリジン（０．４０６ｇ、３．３２ｍｍｏｌ）およびジ－ｔ－ブチル－ジカルボネート（４．８２ｍＬ、２０．７７ｍｍｏｌ）を、０℃で、７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン（１．７７ｇ、８．３１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）溶液に加えた。得られた混合物を室温に昇温させた。１時間後、２回目の６００ｍｇのジ－ｔ－ブチル－ジカルボネートを、１０ｍＬのＤＣＭと共に加えた。撹拌を室温で一晩行った後、反応混合物を油状物に濃縮し、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配で溶出しながら、４０ｇシリカカラムを用いて、フラッシュクロマトグラフィーに付した。純粋な画分を濃縮して、７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－（ジ－ｔ－ブトキシカルボニル）アミン（２．９７ｇ、７．１９ｍｍｏｌ、収率８６％）を、灰白色の結晶固形物として得た。

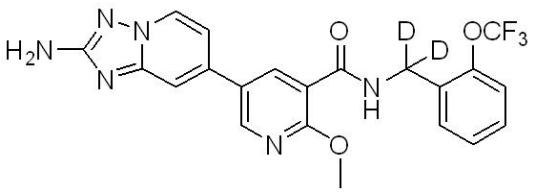
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (dd, J＝7.2, 0.6 Hz, 1H)、7.90 (dd, J＝2.0, 0.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J＝7.2, 2.1 Hz, 1H), 1.47 (s, 18H).

【０１４５】

１Ｂ：エチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－クロロニコチネート：７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－（ジ－ｔ－ブトキシカルボニル）アミン（１．３３５ｇ、３．２３ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（１．２３０ｇ、４．８５ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（０．２６４ｇ、０．３２３ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（０．９５１ｇ、９．６９ｍｍｏｌ）の、ジオキサン（１５ｍＬ）中の混合物を、１００℃で２時間加熱した。室温に冷却した後、エチル ５－ブロモ－２－クロロニコチネート（９４５ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ）およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（１３３ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ）を加えて、混合物を５分間、混合物を介して窒素バブリングによって脱気した。炭酸カリウム（８９８ｍｇ、６．５０ｍｍｏｌ）を素早く加え、反応混合物を１００℃で１．５時間加熱した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（７５ｍｌ）および水（７５ｍｌ）に分配した。有機層をブライン（５０ｍｌ）で線上し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濃縮して、残留物を０－１００％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ勾配で溶出しながら、８０ｇシリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフィーにかけた。純粋な画分を濃縮して、エチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－クロロニコチネート（７７５ｍｇ、１．４９６ｍｍｏｌ、収率４６．１％）を褐色の固形物として得た。

【０１４６】

１Ｃ：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－クロロニコチン酸、ナトリウム塩：１Ｂ（１２５ｍｇ、０．２４１ｍｍｏｌ）およびＮａＯＨ、１Ｎ（０．７２４ｍＬ、０．７２４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．５ｍＬ）中の混合物を、室温で５時間撹拌した。この時、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）を加え、反応混合物を一晩撹拌した。揮発性物質を留去させ、残留物を水で希釈した。ｐＨを１Ｎ ＨＣｌで＜２に調整し、得られた懸濁液を濾過した。濾過ケーキを乾燥させて、５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－クロロニコチン酸（５４ｍｇ、０．１３９ｍｍｏｌ、収率５７．４％

）を褐色の固形物として得た。
^{1}H NMR (400MHz, DMSO－d_6) δ 13.97 (br. s., 1H), 10.26 (s, 1H), 9.04 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J＝7.1 Hz, 1H), 8.62 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.56 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 1.53 － 1.43 (m, 9H).
【０１４７】
１Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル （７－（６－クロロ－５－（（２－（シクロプロピルメトキシ）－４－フルオロベンジル）カルバモイル）ピリジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）カルバメート：５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－クロロニコチン酸（１２ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）、（２－（シクロプロピルメトキシ）－４－フルオロフェニル）メタンアミン（１０６Ａ、６．０１ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（１４．９８ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（０．０１３ｍＬ、０．０９２ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（０．２５ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩攪拌した。ＴＨＦを除去し、残留物をそのまま次のステップに用いた。
【０１４８】
１：ｔｅｒｔ－ブチル （７－（６－クロロ－５－（（２－（シクロプロピルメトキシ）－４－フルオロベンジル）カルバモイル）ピリジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）カルバメート（１７．４ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）の、ＴＦＡ（７０．９μｌ、０．９２１ｍｍｏｌ）中の溶液を、室温で１８時間放置した。揮発性物質を留去し、残留物をＤＭＳＯに溶解させ、精製に付した。
【０１４９】
粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳによって精製した。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、２７－５２％Ｂ、次いで２分間、５２％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、生成物を得た（１．２ｍｇ、２．１μｍｏｌ、６．７％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 9.01 (br. s., 1H), 8.94 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.67 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J＝1.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.41 － 7.31 (m, 2H), 6.79 － 6.68 (m, 2H), 6.14 (br. s., 2H), 4.41 (d, J＝5.6 Hz, 3H), 2.48 － 2.41 (m, 2H), 2.14 － 2.03 (m, 2H), 1.83 － 1.73 (m, 1H), 1.70 － 1.60 (m, 1H).
MS ESI m/z 467.3 (M+H)
【０１５０】
実施例２：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－｛［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］（^{2}Ｈ）メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド
【化１６】


２Ａ：２－（トリフルオロメトキシ）ジジュウテロベンジルアミン：２－（トリフルオロメトキシ）ベンゾニトリル（０．３４２ｍＬ、１．９９９ｍｍｏｌ）および重水素化ほう

素ナトリウム（１９２ｍｇ、４．６０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の混合物に、０℃で４５分間にわたり、ヨウ素（５０７ｍｇ、１．９９９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４ｍｌ）溶液として加えた。反応混合物を２時間還流した。この時、０℃に冷却し、６Ｎ ＨＣｌ（２ｍｌ）を慎重に加えた。この混合物を３０分間還流した。室温に冷却した後、混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍｌ）および１Ｎ ＮａＯＨ（４０ｍｌ）に分配した。有機層を水（２０ｍｌ）およびブライン（２０ｍｌ）で洗浄した。乾燥（Na_2SO_4）および濾過の後、有機層を濃縮して、２－（トリフルオロメトキシ）ジジュウテロベンジルアミン（３８５ｍｇ、１．９９３ｍｍｏｌ、収率１００％）を淡黄色の油状物として得た。物質は不純物であり、粗製物としてカップリングステップに用いた。

【０１５１】

２：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（４０ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ）、（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）メタンアミン－ｄ２（１０８ｍｇ、０．５６１ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（６８．２ｍｇ、０．１５４ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０５９ｍＬ、０．４２１ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（０．２５ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５ｍｌ）および１０％ＬｉＣｌ溶液（５ｍｌ）に分配した。有機層を１０％ＬｉＣｌ溶液（２ｘ５ｍｌ）およびブライン（５ｍｌ）で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、有機層を濃縮して残留物を得て、これを０－５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ勾配で溶出しながら、４ｇ ＩＳＣＯシリカゲルカートリッジにおいてクロマトグラフィーにかけた。純粋な画分を濃縮し、残留物はＮＭＲによって不純物であった。物質をＥｔＯＡｃでトリチュレートし、濾過し、乾燥させて、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－Ｎ－（２－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ニコチンアミド－ｄ２（１９ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ、収率２９．１％）を白色の固形物として得た。

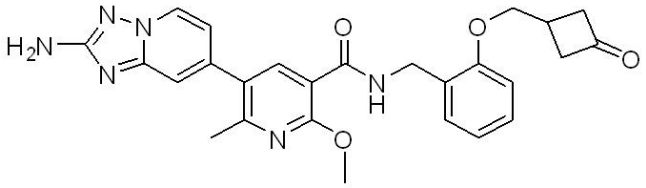
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ 8.90 (s, 1H), 8.79 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J＝2.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J＝1.3 Hz, 1H), 7.56 － 7.50 (m, 1H), 7.46 － 7.34 (m, 3H), 7.24 (dd, J＝7., 2.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.05 (s, 3H).

MS ESI m/z (M+H)

【０１５２】

実施例３：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－６－メチル－Ｎ－（｛２－［（３－オキソシクロブチル）メトキシ］フェニル｝メチル）ピリジン－３－カルボキサミド

【化１７】



３Ａ：２－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イルメトキシ）ベンゾニトリル：５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イルメタノール（３３９ｍｇ、２．３５１ｍｍｏｌ）を、０℃で、２－ヒドロキシベンゾニトリル（２００ｍｇ、１．６７９ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（６１７ｍｇ、２．３５１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に加えた。ＤＩＡＤ（０．４５７ｍＬ、２．３５１ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。黄色の溶液を室温で２日間撹拌した。反応混合物を油状物に濃縮し、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、４０ｇ ＩＳＣＯカラムを用いてフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。０－５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出する２回目のカラムを行った。２－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イルメトキシ）ベンゾニトリル（２２２ｍｇ、０．８８７ｍｍｏｌ、５２．８％）を無色の油状物と

して得た。
^{1}H NMR (400MHz, DMSO－d_6) δ 7.71 (dd, J＝7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J＝8.7, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 7.09 (td, J＝7.5, 0.8 Hz, 1H), 4.16 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 3.87 － 3.76 (m, 4H), 2.48 － 2.42 (m, 1H), 2.42 － 2.34 (m, 2H), 2.18 － 2.09 (m, 2H).
MS ESI m/z 246.1 (M+H)
【０１５３】
３Ｂ：（２－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イルメトキシ）フェニル）メタンアミン：２－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イルメトキシ）ベンゾニトリル（１９５ｍｇ、０．７９５ｍｍｏｌ）のジエチルエーテル（１０ｍＬ）中の溶液を、０℃に冷却した。ＬｉＡｌＨ$_4$（１１３ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）の一部を加え、得られた混合物を一晩撹拌し、室温にゆっくりと昇温させた。反応混合物をエーテル（３０ｍＬ）で希釈し、０℃に冷却した。水（０．１４ｍＬ）を加え、次いで１５％ＮａＯＨ（０．１４ｍＬ）および水（０．４２ｍＬ）を加えた。混合物を１５分間撹拌し、クエンチが完了したことを確認し、濃縮して、（２－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イルメトキシ）フェニル）メタンアミン（１８６ｍｇ、０．７４６ｍｍｏｌ、収率９４％）を無色の油状物として得て、これをそのまま次の化学反応に用いた。
【０１５４】
３Ｃ：メチル ５－ブロモ－２－メトキシ－６－メチルニコチネート：５－ブロモ－２－ヒドロキシ－６－メチルニコチン酸（０．５４ｇ、２．３２７ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（０．８７３ｍＬ、１３．９６ｍｍｏｌ）のクロロホルム（５０ｍＬ）中の素早い撹拌混合物に、炭酸銀（３．２１ｇ、１１．６４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を暗所（アルミホイルの覆い）で６日間撹拌した。反応混合物をセライトで濾過した。濾液を油状物に濃縮した。粗製残留物を２４ｇＩＳＣＯカラムにロードし、０－７５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながらラッシュクロマトグラフィーによって精製した。メチル ５－ブロモ－２－メトキシ－６－メチルニコチネート（２４２ｍｇ、０．９２１ｍｍｏｌ、収率３９．６％）を白色の固形物として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.22 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).
MS ESI m/z 261.9 (M+H)
【０１５５】
３Ｄ：密閉した４０ｍＬのチューブに、１Ａ（３７５ｍｇ、０．９０７ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（２８８ｍｇ、１．１３４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（２６７ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）、および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（３３．２ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中の混合物を、１００℃で撹拌した。反応混合物を室温で４５分間冷却した。メチル ５－ブロモ－２－メトキシ－６－メチルニコチネート（２３０ｍｇ、０．８８４ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウム ジクロライド（２８．８ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間の窒素パージによって脱気した。２Ｍ Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（水溶液）（１．３２６ｍＬ、２．６５ｍｍｏｌ）を加えて、反応混合物を１００℃で２５分間加熱した。反応混合物をセライト上で濃縮し、Ｉｓｃｏシステム（４０ｇ、０－１００％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）上でカラムクロマトグラフィーによって精製した。目的の生成物（４３０ｍｇ、０．７９５ｍｍｏｌ、収率９０％）をベージュ色の結晶固形物として得た。脱保護を行った。
MS ESI m/z 514.2 (M+H)
【０１５６】
３Ｅ：メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチルニコチネート：３Ｄ（４３０ｍｇ、０．８３７ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（５ｍＬ）中の混合物を、室温で４５分間撹拌した。反応混合物を固形物に濃縮し、これは飽和重炭酸ナトリウム水溶液中のスラリーであった。スラリーをＥｔＯ

Ａｃ（３ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチルニコチネート（２５４ｍｇ、０．７７０ｍｍｏｌ、収率９２％）をベージュ色の固形物として得て、これを次の化学反応にそのまま用いた。

【０１５７】

３Ｆ：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチルニコチン酸：メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチルニコチネート（２５４ｍｇ、０．８１１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（７．５ｍＬ）中の混合物に、水酸化リチウム一水和物（４０．８ｍｇ、０．９７３ｍｍｏｌ）の水（１．５ｍＬ）溶液を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、固形物に濃縮した。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチルニコチン酸（２４５ｍｇ、０．７７８ｍｍｏｌ、収率９６％）を褐色の固形物として得て、これをそのまま次の化学反応に用いた。

MS ESI m/z 299.9 (M+H)

【０１５８】

３Ｇ：Ｎ－（２－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イルメトキシ）ベンジル）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチルニコチン酸（４８ｍｇ、０．１６０ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（１０６ｍｇ、０．２４１ｍｍｏｌ）、（２－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イルメトキシ）フェニル）メタンアミン（４０．０ｍｇ、０．１６０ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．１４０ｍＬ、０．８０２ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を７５ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈し、次いで１０％ＬｉＣｌ水溶液（１ｘ）およびブライン（１ｘ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残留物を４ｇ ＩＳＣＯカラム上にロードし、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。Ｎ－（２－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イルメトキシ）ベンジル）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド（７１ｍｇ、０．１３１ｍｍｏｌ、収率８２％）を白色の固形物として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d_6) δ 8.56 (br d, J＝6.4 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.22 (br s, 2H), 6.99 (br d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.94 － 6.88 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.48 (br d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.06 － 4.00 (m, 5H), 3.79 (br dd, J＝12.5, 4.9 Hz, 4H), 2.47 (s, 4H), 2.42 － 2.32 (m, 2H), 2.18 (br dd, J＝12.1, 6.9 Hz, 2H).

MS ESI m/z 531.4 (M+H)

【０１５９】

３：Ｎ－（２－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イルメトキシ）ベンジル）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド（６１ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）を、メタノール（１．０ｍＬ）および２Ｍ ＨＣｌ（０．５７５ｍＬ、１．１５０ｍｍｏｌ）中に溶解させ、室温で一晩撹拌した。反応混合物を２Ｎ ＮａＯＨ（６ｍＬ）で中性にした。水層をＥｔＯＡｃ（３ｘ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン洗浄し、無水 硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチル－Ｎ－（２－（（３－オキソシクロブチル）メトキシ）ベンジル）ニコチンアミド（５６ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ、収率９５％）を得た。粗製物質（１０ｍｇ）の一部を以下の条件で分取ＬＣ

／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：１０mM 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流速：２０mＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチル－Ｎ－（２－（（３－オキソシクロブチル）メトキシ）ベンジル）ニコチンアミド（５．９mg、０．０１２mmol、収率５６．６％）を得た。

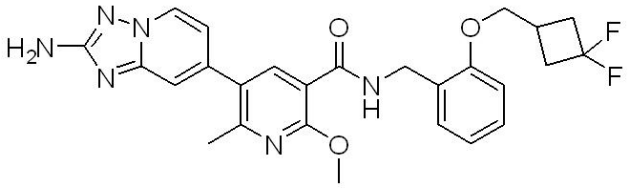
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.55 (t, J＝6.4 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 － 7.17 (m, 2H), 7.02 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J＝4.0 Hz, 2H), 6.01 (br. s., 1H), 4.47 － 4.41 (m, 2H), 4.19 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.26 － 3.15 (m, 2H), 3.01 － 2.93 (m, 3H), 2.87 (br. s., 1H), 2.46 (s, 3H).

MS ESI m/z 487.1 (M+H)

【０１６０】

実施例４：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－（｛２－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］フェニル｝メチル）－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド

【化１８】



３，５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチル－Ｎ－（２－（（３－オキソシクロブチル）メトキシ）ベンジル）ニコチンアミド（４０mg、０．０８２mmol）のＤＣＭ（１．０mＬ）中の溶液に、０℃で、ＤＡＳＴ（０．０２７mＬ、０．２０６mmol）をゆっくりと加えた。反応混合物を激しく攪拌し、室温で一晩ゆっくりと昇温させた。０℃に戻して冷却し、さらにＤＡＳＴ（１００μＬ）を加えた。反応混合物を、氷／アセトン浴中で－５℃に冷却した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液（４０mＬ）を、滴下漏斗を用いて３０分間にわたり滴下して加えた。水層をＤＣＭ（３ｘ）で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：１０mM 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０mＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ）ベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド（４．５mg、８．６７μmol、収率１０．５５％）を得た。

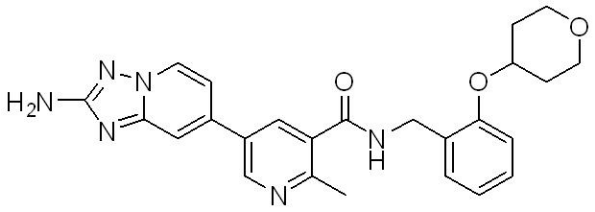
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 8.61 － 8.51 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.22 (d, J＝4.0 Hz, 2H), 6.99 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.95 － 6.84 (m, 2H), 6.01 (s, 2H), 4.48 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 4.07 (d, J＝5.2 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.72 (s, 4H), 2.46 (s, 3H).

MS ESI m/z 509 (M+H)

【０１６１】

実施例５：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メチル－Ｎ－｛［２－（オキサン－４－イルオキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド

【化１９】



５Ａ：（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）フェニル）メタンアミンを、２－ヒドロキシベンゾニトリルおよびテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オールから、中間体４９Ｂと同様の方法によって合成した。アミンは濾過および蒸発の後そのまま用いた。

【０１６２】

５：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２４．６４ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）フェニル）メタンアミン（７．７０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３２ｍＬ、０．１８６ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチル－Ｎ－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）ベンジル）ニコチンアミド（６．５ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、収率３７．８％）を得た。

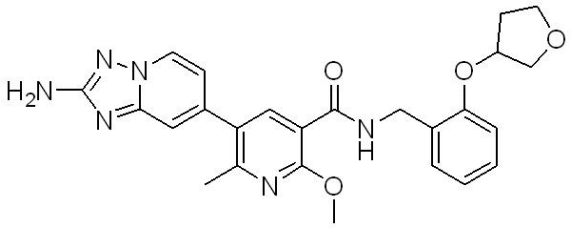
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 8.99 － 8.87 (m, 1H), 8.63 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 8.17 (br. s., 1H), 7.80 (br. s., 1H), 7.32 (d, J＝4.6 Hz, 2H), 7.28 － 7.20 (m, 1H), 7.08 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.94 (t, J＝7.4 Hz, 1H), 6.09 (br. s., 2H), 4.66 (br. s., 1H), 4.50 (d, J＝5.3 Hz, 2H), 3.89 － 3.81 (m, 2H), 3.55 － 3.52 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.97 (d, J＝11.0 Hz, 2H), 1.66 (d, J＝8.5 Hz, 2H).

MS ESI m/z 459.3 (M+H)

【０１６３】

実施例６：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－６－メチル－Ｎ－｛［２－（オキソラン－３－イルオキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド

【化２０】



６Ａ：（２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の方法によって、２－ヒドロキシベンゾニトリルおよび３－ヒドロキシテトラヒドロフラン（ラセミ体）から合成した。アミンは濾過および蒸発の後そのまま用いた。

【０１６４】

６：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチルニコチン酸（２７ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（５９．９ｍｇ、０．１３５ｍｍｏｌ）、（２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）メタンアミン（１７．４３ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０７９ｍＬ、０．４５１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで７５ｍＬに希釈した。有機層を１０％ＬｉＣｌ溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残留物を４ｇＩＳＣＯカラムにロードし、０－１００％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ、次いで０－１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーで精製し、ラセミ体（３２ｍｇ）を得て、これをさらに精製して異性体に分離した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２５－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。キラル分割によって、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチル－Ｎ－（２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ベンジル）ニコチンアミド（６．２ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、収率１４．３４％、第一溶出異性体）および５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチル－Ｎ－（２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ベンジル）ニコチンアミド（６．０ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、収率１３．８８％、第二溶出異性体）を得た。

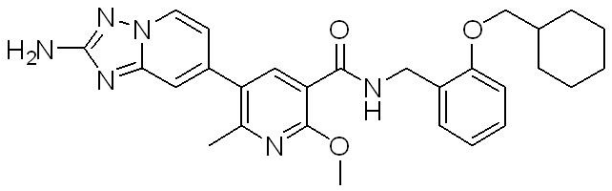
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.61 (br s, 1H), 8.55 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 － 7.21 (m, 2H), 6.98 － 6.90 (m, 4H), 6.03 (br s, 2H), 4.45 (br d, J＝4.7 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.92 (br dd, J＝10.1, 4.5 Hz, 2H), 2.56 － 2.54 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.25 － 2.21 (m, 1H), 2.04 － 1.99 (m, 1H).

MS ESI m/z 475.3 (M+H)

【０１６５】

実施例７：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロヘキシルメトキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド

【化２１】



７Ａ：（２－（シクロヘキシルメトキシ）フェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の方法で、２－ヒドロキシベンゾニトリルおよびシクロヘキシルメタノールから合成した。アミンは濾過および蒸発の後そのまま用いた。

【０１６６】

７：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチルニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２２．１７ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）、（２－（シクロヘキシルメトキシ）フェニル）メタンアミン（７．３３ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０２９ｍＬ、０．１６７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：

９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、４０－９０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロヘキシルメトキシ）ベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド（７．７ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、収率４４．２％）を得た。

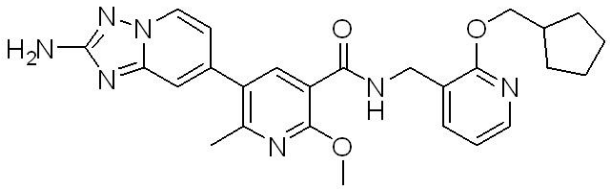
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.57 － 8.53 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (br d, J＝7.3 Hz, 2H), 6.96 (br d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.92 － 6.87 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.48 (br d, J＝5.5 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.82 (br d, J＝6.1 Hz, 2H), 2.48 － 2.44 (m, 3H), 1.81 (br d, J＝12.5 Hz, 2H), 1.76 (br s, 1H), 1.71 － 1.60 (m, 3H), 1.25 － 1.05 (m, 5H).

MS ESI m/z 501.2 (M+H)

【０１６７】

実施例８：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド

【化２２】



８Ａ：（２－（シクロペンチルメトキシ）ピリジン－３－イル）メタンアミンは、中間体３７Ａと同様の方法によって、２－ヒドロキシニコチノニトリルおよびシクロペンチルメタノールから合成した。アミンは濾過および濃縮の後そのまま用いた。

８：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチルニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２２．１７ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）、（２－（シクロペンチルメトキシ）ピリジン－３－イル）メタンアミン（６．８９ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０２９ｍＬ、０．１６７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、４４－７４％Ｂ、次いで２分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（（２－（シクロペンチルメトキシ）ピリジン－３－イル）メチル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド（８．７ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、収率５２．９％）を得た。

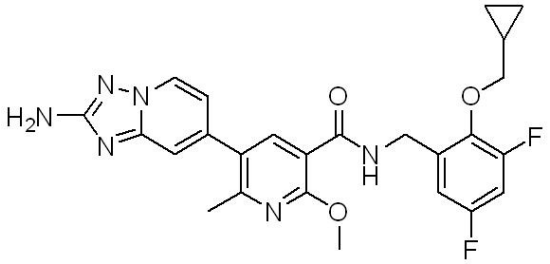
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.67 (br t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.06 － 8.05 (m, 1H), 8.03 (d, J＝5.5 Hz, 1H), 7.57 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.95 (t, J＝6.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J＝7.1 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.45 (br d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.21 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.49 － 2.46 (m, 3H), 2.34 (dt, J＝14.9, 7.4 Hz, 1H), 1.82 － 1.74 (m, 2H), 1.63 － 1.50 (m, 4H), 1.39 － 1.32 (m, 2H).

MS ESI m/z 488 (M+H)

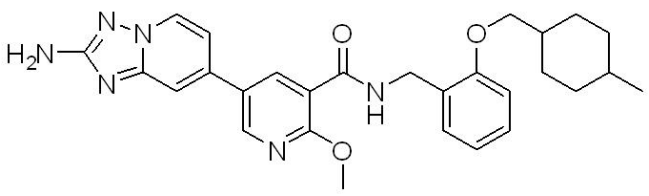
【０１６８】

実施例９：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル］メチ

ル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド
【化２３】



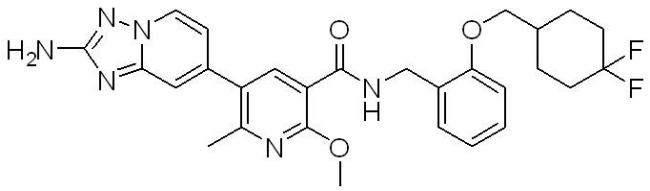
９Ａ：（２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の方法によって、３，５－ジフルオロ－２－ヒドロキシベンゾニトリルおよびシクロプロピルメタノールから合成した。アミンは濾過および蒸発の後そのまま用いた。
【０１６９】
９：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチルニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２２．１７ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）、（２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル）メタンアミン（７．１２ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０２９ｍＬ、０．１６７ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、２８－６８％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド（７．６ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、収率４５．１％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.81 (br t, J＝5.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.20 (br t, J＝8.7 Hz, 1H), 6.98 － 6.89 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 4.59 (br d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.91 － 3.85 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.25 (br s, 1H), 0.56 (br d, J＝6.7 Hz, 2H), 0.30 (br d, J＝4.6 Hz, 2H).
MS ESI m/z 495.3 (M+H)
【０１７０】
実施例１０：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－（｛２－［（４－メチルシクロヘキシル）メトキシ］フェニル｝メチル）ピリジン－３－カルボキサミド
【化２４】



１０Ａ：（２－（（４－メチルシクロヘキシル）メトキシ）フェニル）メタンアミンは、中間遺体４９Ｂと同様の合成方法によって、２－ヒドロキシベンゾニトリルおよび（４－メチルシクロヘキシル）メタノールから合成した。アミンは濾過および蒸発の後そのまま用いた。

【０１７１】
１０：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２３．２６ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、（２－（（４－メチルシクロヘキシル）メトキシ）フェニル）メタンアミン（８．１８ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３１ｍＬ、０．１７５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、３０－１００％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－Ｎ－（２－（（４－メチルシクロヘキシル）メトキシ）ベンジル）ニコチンアミド（９．７ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ、収率５４．２％）を得た。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.77 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 8.67 － 8.58 (m, 2H), 8.47 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.28 － 7.21 (m, 3H), 7.03 － 6.89 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 4.51 (br d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.94 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 3.84 (br d, J＝5.8 Hz, 1H), 1.84 (br d, J＝12.2 Hz, 1H), 1.68 (br d, J＝11.9 Hz, 2H), 1.59 － 1.53 (m, 2H), 1.53 － 1.45 (m, 1H), 1.32 － 1.25 (m, 2H), 1.14 － 1.07 (m, 1H), 0.96 － 0.88 (m, 3H), 0.85 (br d, J＝6.7 Hz, 1H). MS ESI m/z 501.4 (M+H)

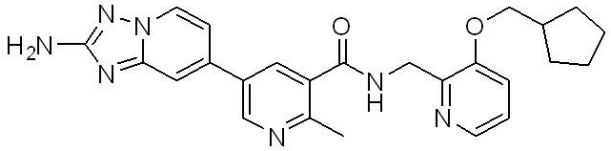
【０１７２】
実施例１１：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－（｛２－［（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メトキシ］フェニル｝メチル）－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド
【化２５】



１１Ａ：（２－（（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メトキシ）フェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の合成方法によって、２－ヒドロキシベンゾニトリルおよび４，４－ジフルオロシクロヘキシルメタノールから合成した。アミンは濾過および蒸発の後そのまま用いた。

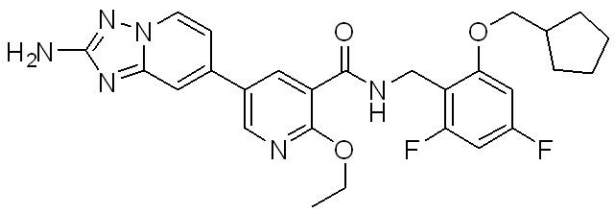
【０１７３】
１１：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチルニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２２．１７ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）、（２－（（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メトキシ）フェニル）メタンアミン（８．５３ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０２９ｍＬ、０．１６７ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％ トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％ トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メトキシ）ベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド（１３．０ｍｇ、０

．０２４ｍｍｏｌ、収率７１．１％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.63 － 8.57 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.23 (br d, J＝5.8 Hz, 2H), 7.00 (br d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.96 － 6.90 (m, 2H), 4.51 (br d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.94 － 3.90 (m, 2H), 2.56 － 2.54 (m, 2H), 2.50 － 2.47 (m, 3H), 2.06 (br d, J＝15.6 Hz, 2H), 1.98 － 1.79 (m, 5H), 1.40 (br d, J＝11.9 Hz, 2H).
MS ESI m/z 536.9 (M+H)
【０１７４】
実施例１２：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［３－（シクロペンチルメトキシ）ピリジン－２－イル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド
【化２６】



１２Ａ：（３－（シクロペンチルメトキシ）ピリジン－２－イル）メタンアミンは、中間体３７Ａと同様の合成方法によって、３－ヒドロキシピコリノニトリルおよびシクロペンチルメタノールから合成した。アミンは濾過および濃縮の後そのまま用いた。
【０１７５】
１２：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２４．６４ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、（３－（シクロペンチルメトキシ）ピリジン－２－イル）メタンアミン（７．６６ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３２ｍＬ、０．１８６ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で週末の間、撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（（３－（シクロペンチルメトキシ）ピリジン－２－イル）メチル）－２－メチルニコチンアミド（５．２ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ、収率２９．７％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.94 (s, 1H), 8.80 (br t, J＝5.3 Hz, 1H), 8.63 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, J＝4.3 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.42 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 7.31 － 7.26 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 4.61 (br d, J＝5.2 Hz, 2H), 3.95 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.35 (dt, J＝14.8, 7.2 Hz, 1H), 1.80 (br d, J＝7.6 Hz, 2H), 1.64 － 1.51 (m, 4H), 1.38 (br dd, J＝12.2, 6.7 Hz, 2H).
MS ESI m/z 458.2 (M+H)
【０１７６】
実施例１３：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）－４，６－ジフルオロフェニル］メチル｝－２－エトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化２７】



１３Ａ：（２－（シクロペンチルメトキシ）－４，６－ジフルオロフェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の方法によって、２，４－ジフルオロ－６－ヒドロキシベンゾニトリルおよびシクロペンチルメタノールから合成した。アミンは濾過および蒸発の後そのまま用いた。

【０１７７】

１３Ｂ：エチル ５－ブロモ－２－エトキシニコチネート：メチル ５－ブロモ－２－クロロニコチネート（３５０ｍｇ、１．３９７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の撹拌混合物に、０℃で、ナトリウムエトキシド、２１％（１．５６５ｍＬ、４．１９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を１時間撹拌し、その後ＥｔＯＡｃおよび飽和塩化アンモニウム水溶液に分配した。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗製残留物を、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーで精製するため、２４ｇＩＳＣＯカラムにロードした。エチル ５－ブロモ－２－エトキシニコチネート（１０２ｍｇ、０．３７２ｍｍｏｌ、収率２６．６％）を白色の固形物として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.48 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J＝2.7 Hz, 1H), 4.37 (q, J＝7.1 Hz, 2H), 4.27 (q, J＝7.1 Hz, 2H), 1.31 (dt, J＝8.2, 7.1 Hz, 7H).

MS ESI m/z 276.0 (M+H)

【０１７８】

１３Ｃ：密閉した２０ｍＬのチューブにおいて、１Ａ（８０ｍｇ、０．１９４ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（６１．４ｍｇ、０．２４２ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（５７．０ｍｇ、０．５８１ｍｍｏｌ）、および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（７．０８ｍｇ、９．６８μｍｏｌ）の、１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の混合物を、１００℃で１時間撹拌した。室温に冷却した後、エチル ５－ブロモ－２－エトキシニコチネート（５１ｍｇ、０．１８６ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロライド（５．７７ｍｇ、８．８６μｍｏｌ）を加えた。粗製混合物を窒素で５分間パージして脱気した。２Ｍ K_3PO_4（水溶液）（０．２６６ｍＬ、０．５３２ｍｍｏｌ）を素早く加え、反応混合物を１００℃で１５分間加熱した。

【０１７９】

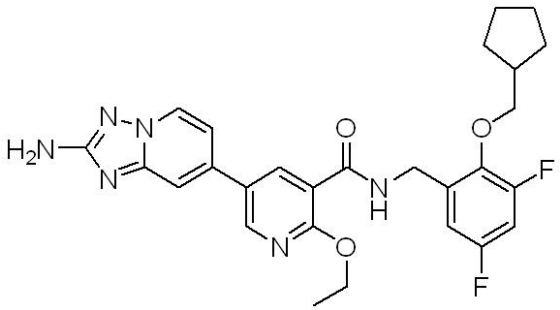
反応混合物を室温に冷却し、５０ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈し、分液漏斗に移した。粗製残留物を１２ｇＩＳＣＯカラム上にロードし、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーで精製し、生成物（９０ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ、収率９１％）をベージュの固形物として得た。

MS ESI m/z 279.1 (M+H)

【０１８０】

１３Ｄ：５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－エトキシニコチン酸：１３Ｃ（９０ｍｇ、０．１７１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）中の撹拌溶液に、１Ｎ 水酸化ナトリウム（０．８５３ｍＬ、０．８５３ｍｍｏｌ）および数滴のメタノールを加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。過剰な溶媒を真空で留去した。粗製残留物を１Ｎ ＨＣｌ（５ｍｌ）でｐＨ～３に酸性にし、分液漏斗に移した。水層をＥｔＯＡｃ（２ｘ）で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮

して、５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－エトキシニコチン酸（６１ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ、収率８５％）を灰白色の固形物として得た。
MS ESI m/z 400.2 (M+H)
【０１８１】
１３：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－エトキシニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２２．１７ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）、（２－（シクロペンチルメトキシ）－４，６－ジフルオロフェニル）メタンアミン（８．０６ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０２９ｍＬ、０．１６７ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で３時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、４０－８０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロペンチルメトキシ）－４，６－ジフルオロベンジル）－２－エトキシニコチンアミド（６．１ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ、収率３４．２％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.76 － 8.72 (m, 1H), 8.59 (d, J＝7.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (br s, 1H), 7.71 － 7.67 (m, 1H), 7.25 － 7.20 (m, 1H), 6.88 － 6.79 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 4.54 － 4.43 (m, 4H), 3.97 － 3.91 (m, 2H), 2.37 － 2.27 (m, 1H), 1.77 (br d, J＝7.0 Hz, 2H), 1.62 － 1.46 (m, 4H), 1.39 － 1.26 (m, 5H).
MS ESI m/z 523.2 (M+H)
【０１８２】
実施例１４：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル］メチル｝－２－エトキシピリジン－３－カルボキサミド
【化２８】



１４Ａ：（２－（シクロペンチルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の方法によって、３，５－ジフルオロ－２－ヒドロキシベンゾニトリルおよびシクロペンチルメタノールから合成した。アミンは濾過および蒸発の後そのまま用いた。
【０１８３】
１４：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－エトキシニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２２．１７ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）、（２－（シクロペンチルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル）メタンアミン（８．０６ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０２９ｍＬ、０．１６７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で３時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒ

ｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、４５－９０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロペンチルメトキシ）－３，５－ジフルオロベンジル）－２－エトキシニコチンアミド（７．８ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、収率４３．３％）を得た。

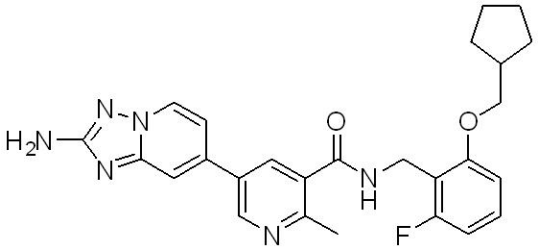
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.80 (br t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.75 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.42 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.26 － 7.19 (m, 2H), 7.06 (br d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.59 － 4.49 (m, 4H), 3.91 (br d, J＝7.0 Hz, 2H), 2.33 (dt, J＝14.8, 7.6 Hz, 1H), 1.79 (br d, J＝7.3 Hz, 2H), 1.63 － 1.50 (m, 4H), 1.42 － 1.34 (m, 5H).

MS ESI m/z 523.2 (M+H)

【０１８４】

実施例１５：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）－６－フルオロフェニル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド

【化２９】



１５Ａ：（２－（シクロペンチルメトキシ）－６－フルオロフェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の合成方法によって、６－フルオロ－２－ヒドロキシベンゾニトリルおよびシクロペンチルメタノールから合成した。

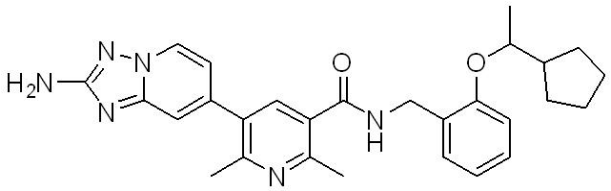
【０１８５】

５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２４．６４ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、（２－（シクロペンチルメトキシ）－６－フルオロフェニル）メタンアミン（８．２９ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３２ｍＬ、０．１８６ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で週末の間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロペンチルメトキシ）－６－フルオロベンジル）－２－メチルニコチンアミド（３．２ｍｇ、６．６１μｍｏｌ、収率１７．７９％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.91 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.62 (d, J＝11.9 Hz, 1H), 8.04 － 8.01 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.33 － 7.24 (m, 2H), 6.88 (br d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.81 (br t, J＝8.9 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.51 (br d, J＝4.0 Hz, 2H), 3.92 (br d, J＝6.4 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.32 (dt, J＝14.5, 7.1 Hz, 1H), 1.77 (br d, J＝7.3 Hz, 2H), 1.60 － 1.44 (m, 4H), 1.36 (br dd, J＝12.2, 6.7 Hz, 2H).

MS ESI m/z 475.1 (M+H)

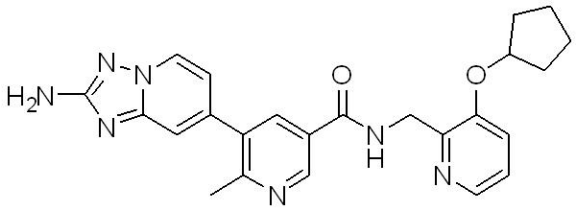
【０１８６】
実施例１６：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（１－シクロペンチルエトキシ）フェニル］メチル｝－２，６－ジメチルピリジン－３－カルボキサミド
【化３０】



１６Ａ：（２－（１－シクロペンチルエトキシ）フェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の方法によって、２－ヒドロキシベンゾニトリルおよびラセミ体の１－シクロペンチルエタノールから合成した。アミンは濾過および蒸発の後そのまま用いた。
【０１８７】
１６Ｂ：（２Ｚ，３Ｅ）－エチル ２－（１－アミノエチリデン）－５－オキソヘキシ－３－エノアート：（Ｚ）－エチル ３－アミノブト－２－エノアート（４００ｍｇ、３．１０ｍｍｏｌ）のエタノール（４０ｍＬ）中の溶液に、４－（トリメチルシリル）ブト－３－イン－２－オン（０．７７８ｍＬ、４．６５ｍｍｏｌ）を加え、得られた溶液を５０℃で１８時間攪拌した。粗製反応混合物を室温に冷却し、氷水浴中で油状物に濃縮した。粗製油状物を４０ｇＩＳＣＯカラムにロードし、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出した。（２Ｚ，３Ｅ）－エチル ２－（１－アミノエチリデン）－５－オキソヘキシ－３－エノアート（１４３ｍｇ、０．７１１ｍｍｏｌ、収率２２．９４％）を結晶固形物として得た。
^{1}H NMR (400MHz, DMSO－d_6) d 9.75 － 9.00 (m, 1H), 8.89 － 7.91 (m, 1H), 7.47 (d, J＝15.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J＝15.5 Hz, 1H), 4.16 (q, J＝7.1 Hz, 2H), 2.27 － 2.22 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.26 (t, J＝7.1 Hz, 3H).
【０１８８】
１６Ｃ：エチル ５－ブロモ－２，６－ジメチルニコチネート：ＮＢＳ（１５５ｍｇ、０．８７０ｍｍｏｌ）を、（２Ｚ，３Ｅ）－エチル ２－（１－アミノエチリデン）－５－オキソヘキシ－３－エノアート（１４３ｍｇ、０．７２５ｍｍｏｌ）のエタノール（１０ｍＬ）溶液に、０℃で加えた。２５分間攪拌した後、粗製反応混合物を油状物に濃縮した。粗製残留物を１２ｇＩＳＣＯカラムにロードし、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出した。エチル ５－ブロモ－２，６－ジメチルニコチネート（１７０ｍｇ、０．６２６ｍｍｏｌ、収率８６％）を白色の結晶固形物として得た。
^{1}H NMR (400MHz, DMSO－d_6) δ 8.27 (s, 1H), 4.31 (q, J＝7.1 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.32 (t, J＝7.1 Hz, 3H).
MS ESI m/z 259.9 (M+H)
【０１８９】
１６Ｄ：密閉した４０ｍＬのチューブに、１Ａ（０．２５ｇ、０．６０５ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（０．１９２ｇ、０．７５６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．１７８ｇ、１．８１５ｍｍｏｌ）、および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．０２２ｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）の、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の混合物を、１００℃で１時間攪拌した。室温に冷却した後、エチル ５－ブロモ－２，６－ジメチルニコチネート（１６５ｍｇ、０．６３９ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウム ジクロライド（１９．８４ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を５分間窒素パージして脱気した。２Ｍ K_3PO_4（水溶液）（０．９１３ｍＬ、１．８２６ｍｍｏｌ）をすばやく加え、反応混合物を１００℃で２５分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、セライト上で濃縮した。残留物を４０ｇＩＳＣＯカラムにロードし、０－１００％ＥｔＯＡｃ／

ヘキサンで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。生成物（２５５ｍｇ、０．４７４ｍｍｏｌ、収率７８％）を、ベージュ色の結晶固形物として得た。
MS ESI m/z 512.2 (M+H)
【０１９０】
１６Ｅ：エチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２，６－ジメチルニコチネート：６０Ｄ（２０５ｍｇ、０．４０１ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（５ｍＬ）中の混合物を、室温で４５分間攪拌した。反応混合物を固形物に濃縮した。粗製の固形物を水および遊離塩基利用ＳＣＸ樹脂中に懸濁化し、７Ｎ アンモニア／メタノールで洗浄した。エチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２，６－ジメチルニコチネート（１０５ｍｇ、０．３３１ｍｍｏｌ、収率８２％）を白色の固形物として得て、これをそのまま次の化学反応に用いた。
【０１９１】
１６Ｆ：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２，６－ジメチルニコチン酸、リチウム塩：エチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２，６－ジメチルニコチネート（１０５ｍｇ、０．３３７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３ｍＬ）中の混合物に、水酸化リチウム一水和物（１６．９８ｍｇ、０．４０５ｍｍｏｌ）の水（１．５ｍＬ）溶液を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、真空で固形物に濃縮した。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２，６－ジメチルニコチン酸、リチウム塩（９９ｍｇ、０．３２２ｍｍｏｌ、収率９５％）を、ベージュ色の固形物として得た。
MS ESI m/z 284.1 (M+H)
【０１９２】
１６：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２，６－ジメチルニコチン酸、リチウム塩（１０ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２３．４２ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、（２－（１－シクロペンチルエトキシ）フェニル）メタンアミン（７．７４ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３１ｍＬ、０．１７７ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（１－シクロペンチルエトキシ）ベンジル）－２，６－ジメチルニコチンアミド（５．０ｍｇ、１０．０１μｍｏｌ、収率２８．４％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.72 (br t, J＝5.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 － 7.18 (m, 2H), 7.00 － 6.95 (m, 2H), 6.88 (br t, J＝7.5 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.42 (br d, J＝5.5 Hz, 2H), 4.34 (br t, J＝6.3 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.12 － 2.08 (m, 1H), 1.78 (br s, 1H), 1.67 (br s, 1H), 1.56 (br s, 2H), 1.52 － 1.45 (m, 2H), 1.44 － 1.37 (m, 1H), 1.32 － 1.28 (m, 1H), 1.21 (br d, J＝6.1 Hz, 3H).
MS ESI m/z 485 (M+H)
【０１９３】
実施例１７：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［３－（シクロペンチルオキシ）ピリジン－２－イル］メチル｝－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド

【化３１】



１７Ａ：３－（シクロペンチルオキシ）ピコリノニトリル：シクロペンタノール（０．４５３ｍＬ、５．００ｍｍｏｌ）を、３－ヒドロキシピコリノニトリル（３００ｍｇ、２．４９８ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（１１４６ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の溶液に、０℃で加えた。ＤＩＡＤ（０．８５０ｍＬ、４．３７ｍｍｏｌ）を滴下して加え、黄色の溶液を室温で３日間撹拌した。反応混合物を油状物に濃縮し、０－１００％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘで溶出しながらフラッシュクロマトグラフィーで精製した。３－（シクロペンチルオキシ）ピコリノニトリル（３４２ｍｇ、１．７２６ｍｍｏｌ、収率６９．１％）を白色の固形物として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO－d_6) δ 8.28 (dd, J＝4.5, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, J＝8.8, 1.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, J＝8.8, 4.5 Hz, 1H), 5.16 － 4.99 (m, 1H), 2.03 － 1.88 (m, 2H), 1.81 － 1.55 (m, 6H).

【０１９４】

１７Ｂ：（３－（シクロペンチルオキシ）ピリジン－２－イル）メタンアミン、ＨＣｌ：３－（シクロペンチルオキシ）ピコリノニトリル（３４０ｍｇ、１．８０６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）中の溶液に、６５℃で、ＴＨＦ中のボラン－メチルスルフィド錯体、２Ｍ（２．７１ｍＬ、５．４２ｍｍｏｌ）を１０分間にわたり滴下して加え、得られた混合物を２時間還流した。室温に冷却した後、ＨＣｌ、６Ｎ（１．１７４ｍＬ、７．０４ｍｍｏｌ）を滴下して加え、迅速なガスの発生を最小限にした。混合物を再び、３０分間還流した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮し、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（３ｘ）から共蒸発させ、白色の固形物を得て、これをＴＨＦでトリチュレートした。濾過および乾燥によって、（３－（シクロペンチルオキシ）ピリジン－２－イル）メタンアミン、ＨＣｌ（３９９ｍｇ、１．４８３ｍｍｏｌ、収率８２％）を白色の固形物として得て、これをそのまま次の化学反応に用いた。

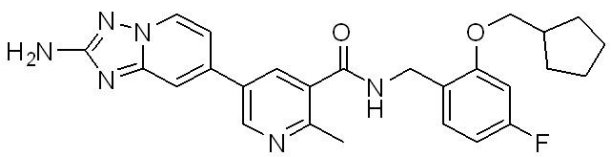
【０１９５】

１７Ｃ：１Ａ（２５０ｍｇ、０．６０５ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１９２ｍｇ、０．７５６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１７８ｍｇ、１．８１５ｍｍｏｌ）およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（２４．７０ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）の、ジオキサン（６ｍＬ）中の混合物を、１００℃で６０分間加熱した。室温に冷却した後、エチル ５－ブロモ－６－メチルニコチネート（１５０ｍｇ、０．６１５ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウム ジクロライド（２０．０３ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間窒素パージによって脱気した。２Ｍ Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（水溶液）（０．９２２ｍＬ、１．８４４ｍｍｏｌ）を素早く加え、反応混合物を１００℃で１５分間加熱した。室温に冷却した後、揮発性物質を真空で留去した。粗製物質をＩｓｃｏ系（４０ｇ、０－１００％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）上でカラムクロマトグラフィーで精製し、１７Ｃ（３００ｍｇ、０．５７３ｍｍｏｌ、収率９３％）をベージュ色の結晶固形物として得た。

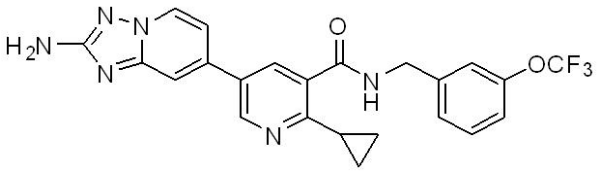
MS ESI m/z 498.0 (M+H)

【０１９６】

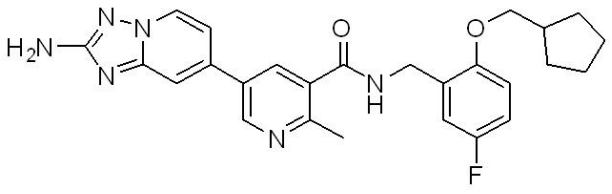
１７Ｄ：エチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－メチルニコチネート：８７Ｃ（３００ｍｇ、０．６０３ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（５ｍＬ）中の混合物を、室温で４５分間撹拌した。反応混合物を固形物に濃縮し、次いで水中に懸濁させた。スラリー混合物は、遊離塩基を利用したＳＣＸ樹脂であり、１

０％水酸化アンモニウム／メタノールで洗浄した。エチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－メチルニコチネート（１１１ｍｇ、０．３７３ｍｍｏｌ、収率６１．９％）を白色の固形物として得た。
MS ESI m/z 298.1 (M+H)
【０１９７】
１７Ｅ：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－メチルニコチン酸、リチウム塩：エチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－メチルニコチネート（１１１ｍｇ、０．３７３ｍｍｏｌ）の、テトラヒドロフラン（３ｍＬ）中の混合物に、水酸化リチウム一水和物（１８．８０ｍｇ、０．４４８ｍｍｏｌ）の水（１．５ｍＬ）溶液を加えた。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を固形物に濃縮した。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－メチルニコチン酸、リチウム塩（１０５ｍｇ、０．３７０ｍｍｏｌ、収率９９％）を褐色の固形物として得て、これをそのまま次の化学反応に用いた。
MS ESI m/z 298.1 (M+H)
【０１９８】
１７：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－メチルニコチン酸、リチウム塩（１０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２４．６４ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、（３－（シクロペンチルオキシ）ピリジン－２－イル）メタンアミン（７．１４ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３２ｍＬ、０．１８６ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で週末の間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１０－５０％、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（（３－（シクロペンチルオキシ）ピリジン－２－イル）メチル）－６－メチルニコチンアミド（７．６ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、収率４５．２％）を得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 9.00 － 8.87 (m, 2H), 8.63 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, J＝4.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J＝8.2, 4.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.90 (br. s., 1H), 4.57 (d, J＝5.3 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.96 － 1.82 (m, 2H), 1.77 － 1.61 (m, 4H), 1.56 (br. s., 2H).
MS ESI m/z 444.2 (M+H)
【０１９９】
実施例１８：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）－４－フルオロフェニル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド
【化３２】


１８Ａ：（２－（シクロペンチルメトキシ）－４－フルオロフェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の合成方法によって、４－フルオロ－２－ヒドロキシベンゾニトリルおよびシクロペンチルメタノールから合成した。アミンは濾過および蒸発の後そのまま用いた。

【０２００】
１８：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２４．６４ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、（２－（シクロペンチルメトキシ）－４－フルオロフェニル）メタンアミン（８．２９ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３２ｍＬ、０．１８６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％ トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％ トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロペンチルメトキシ）－４－フルオロベンジル）－２－メチルニコチンアミド（８．５ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、収率４６．３％）を得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 8.94 (s, 1H), 8.87 (t, J＝5.3 Hz, 1H), 8.64 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.35 － 7.27 (m, 2H), 6.89 (d, J＝11.2 Hz, 1H), 6.76 － 6.70 (m, 1H), 4.42 (d, J＝5.2 Hz, 2H), 3.90 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.32 (dt, J＝14.6, 7.4 Hz, 1H), 1.77 (d, J＝6.9 Hz, 2H), 1.63 － 1.42 (m, 4H), 1.42 － 1.29 (m, 2H)[メチレン基からの２つのプロトンは、水抑制において消失した]。
MS ESI m/z 475.2 (M+H)
【０２０１】
実施例１９：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－シクロプロピル－Ｎ－｛［３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド
【化３３】


１９Ａ：エチル ５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－シクロプロピルニコチネート：７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－（ジ－ｔ－ブトキシカルボニル）アミン（２００ｍｇ、０．３８６ｍｍｏｌ）、トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスホニウム テトラフルオロボラート（１３．４４ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（８．６７ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）および臭化亜鉛（２６．１ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（１ｍＬ）中の溶液に、室温で、シクロプロピルマグネシウムブロマイド、０．５Ｍ ＴＨＦ（１．２３６ｍＬ、０．６１８ｍｍｏｌ）を５分間にわたり滴下して加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。さらにシクロプロピルマグネシウムブロマイド、０．５Ｍ ＴＨＦ（１．２３６ｍＬ、０．６１８ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を２時間継続した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍｌ）および水（３０ｍｌ）に分配した。有機層をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、残留物を得て、これを０－１００％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ勾配で溶出しながら、１２ｇＩＳＣＯシリカゲルカートリッジでクロマトグラフィーにかけた。純粋な画分を濃縮し、エチル ５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－シクロプロピルニコチネート（５７ｍｇ、０．１３５ｍｍｏｌ、収率３４．９％）を白色の固形物として得た。
MS ESI m/z 424.0 (M+H).

【０２０２】
１９Ｂ：５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－シクロプロピルニコチン酸：エチル５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－シクロプロピルニコチネート（５７ｍｇ、０．１３５ｍｍｏｌ）およびＮａＯＨ、１Ｎ（０．４０４ｍＬ、０．４０４ｍｍｏｌ）の、メタノール（０．４ｍＬ）およびＴＨＦ（０．４ｍＬ）中の混合物を、室温で５時間攪拌した。メタノールおよびＴＨＦを、ロータリーエバポレーターで留去し、残留物を水（５ｍｌ）で希釈した。ｐＨを１Ｎ ＨＣｌで～１に調整し、得られた懸濁液を濾過し、乾燥させて、５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－シクロプロピルニコチン酸（４７ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ、収率８８％）を白色の固形物として得た。
MS ESI m/z 396.2 (M+H).
【０２０３】
１９Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル （７－（６－シクロプロピル－５－（（３－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）カルバモイル）ピリジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）カルバメート：５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－シクロプロピルニコチン酸（１２ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）、（３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）メタンアミン（８．７０ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（１４．７６ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（０．０１３ｍＬ、０．０９１ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（０．２５ｍＬ）中の混合物を、室温で１８時間攪拌した。揮発性物質を真空で留去し、残留物を直接脱保護のステップに用いた。
MS ESI m/z 569.2 (M+H).
【０２０４】
１９：ｔｅｒｔ－ブチル （７－（６－シクロプロピル－５－（（３－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）カルバモイル）ピリジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）カルバメート（１７ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）を、ＴＦＡ（６９．１μｌ、０．８９７ｍｍｏｌ）中に溶解させ、溶液を室温で５時間放置した。揮発性物質を真空で留去した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、１５－１００％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 9.25 (t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.62 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 － 7.46 (m, 1H), 7.43 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (dd, J＝12.2, 7.7 Hz, 2H), 6.08 (s, 2H), 4.57 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 2.47 (br. s., 1H), 1.04 (br. s., 2H), 0.99 － 0.90 (m, 2H).
MS ESI m/z 469.1 (M+H)
【０２０５】
実施例２０：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）－５－フルオロフェニル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド
【化３４】


２０Ａ：（２－（シクロペンチルメトキシ）－５－フルオロフェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の合成方法によって、５－フルオロ－２－ヒドロキシベンゾニトリルおよびシクロペンチルメタノールから合成した。アミンは濾過および蒸発の後そのまま用いた。

【０２０６】

２０：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２４．６４ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、（２－（シクロペンチルメトキシ）－５－フルオロフェニル）メタンアミン（８．２９ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３２ｍＬ、０．１８６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロペンチルメトキシ）－５－フルオロベンジル）－２－メチルニコチンアミド（８．３ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、収率４４．７％）を得た。

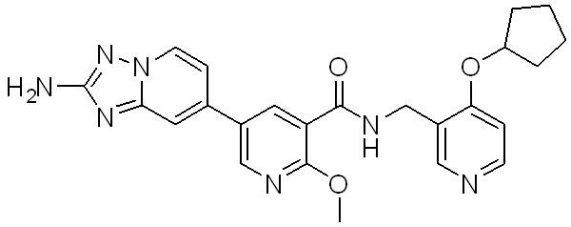
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.98 － 8.87 (m, 1H), 8.63 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.32 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J＝9.2 Hz, 1H), 7.08 － 6.96 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 4.47 (d, J＝5.2 Hz, 2H), 3.88 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.33 (dt, J＝14.6, 7.2 Hz, 1H), 1.78 (d, J＝7.6 Hz, 2H), 1.63 － 1.46 (m, 4H), 1.37 (dd, J＝12.1, 6.6 Hz, 2H).

MS ESI m/z 475 (M+H)

【０２０７】

実施例２１：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［４－（シクロペンチルオキシ）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化３５】



２１Ａ：３－ブロモ－４－（シクロペンチルオキシ）ピリジン：ＤＩＡＤ（０．７１２ｍＬ、３．６６ｍｍｏｌ）を、３－ブロモピリジン－４－オール（４２５ｍｇ、２．４４３ｍｍｏｌ）、シクロペンタノール（０．４４３ｍＬ、４．８９ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（９６１ｍｇ、３．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で滴下して加えた。この溶液を室温で３日間攪拌した。反応混合物を油状物に濃縮し、０－７０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。純粋な生成物を得るために、０－５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出した第二のカラムが必要であった。３－ブロモ－４－（シクロペンチルオキシ）ピリジン（４７５ｍｇ、１．９６２ｍｍｏｌ、収率８０％）を無色の油状物として得た。

【０２０８】

２１Ｂ：４－（シクロペンチルオキシ）ニコチノニトリル：３－ブロモ－４－（シクロペンチルオキシ）ピリジン（３８０ｍｇ、１．５７０ｍｍｏｌ）、フェロシアン化カリウム（１２７ｍｇ、０．３４５ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（１６６ｍｇ、１．５７０ｍｍｏｌ）、および酢酸パラジウム（１７．６２ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）の混合物を、５分

間窒素バブリングすることによって脱気した。脱気が完了した後、混合物を撹拌し、１２０℃で４５時間加熱した。反応混合物を油状物に濃縮し、これを０－７０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。純粋な油状物を得るために、０－５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出した第二のカラムが必要であった。４－（シクロペンチルオキシ）ニコチノニトリル（１１０ｍｇ、０．５７３ｍｍｏｌ、収率３６．５％）を無色の油状物として得た。

【０２０９】

２１Ｃ：（４－（シクロペンチルオキシ）ピリジン－３－イル）メタンアミン：４－（シクロペンチルオキシ）ニコチノニトリル（９２ｍｇ、０．４８９ｍｍｏｌ）の、テトラヒドロフラン（３ｍＬ）およびメタノール（１．２００ｍＬ）中の溶液に、０℃で、塩化コバルト（ＩＩ）六水和物（３４．９ｍｇ、０．１４７ｍｍｏｌ）の水（１ｍＬ）溶液を加えた。水素化ホウ素ナトリウム（１１４．７ｍｇ、３．０３２ｍｍｏｌ）をゆっくりと少しずつ加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をセライト上で濃縮し、０－１０％［１％水酸化アンモニウム／メタノール］のＤＣＭで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。（４－（シクロペンチルオキシ）ピリジン－３－イル）メタンアミン（５５ｍｇ、０．２７２ｍｍｏｌ、収率５５．６％）を無色の油状物として得た。濾過および留去した後、アミンをそのまま用いた。

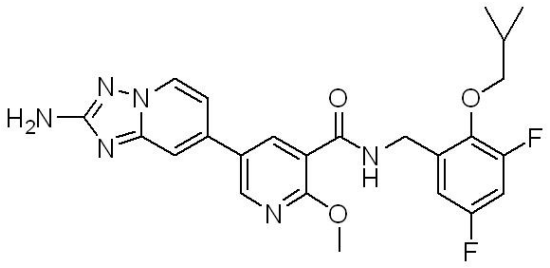
【０２１０】

２１：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２３．２６ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、（４－（シクロペンチルオキシ）ピリジン－３－イル）メタンアミン（７．４１ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３１ｍＬ、０．１７５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で週末の間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（（４－（シクロペンチルオキシ）ピリジン－３－イル）メチル）－２－メトキシニコチンアミド（７．４ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、収率４５．０％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 8.78 － 8.68 (m, 2H), 8.57 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 － 8.27 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.25 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J＝5.5 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.98 (br. s., 1H), 4.44 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.94 (d, J＝6.2 Hz, 2H), 1.80 － 1.63 (m, 4H), 1.59 (br. s., 2H). MS ESI m/z 460.1 (M+H)

【０２１１】

実施例２２：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［３，５－ジフルオロ－２－（プロパン－２－イルオキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化３６】



２２Ａ：（３，５－ジフルオロ－２－（イソプロピルオキシ）フェニル）メタンアミンは

、中間体４９Ｂと同様の方法によって、３，５－ジフルオロ－２－ヒドロキシベンゾニトリルおよびイソプロパノールから合成した。アミンは濾過および蒸発の後そのまま用いた。

【０２１２】

２２：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２３．２６ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、（３，５－ジフルオロ－２－イソプロポキシフェニル）メタンアミン（７．０５ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３１ｍＬ、０．１７５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３，５－ジフルオロ－２－イソプロポキシベンジル）－２－メトキシニコチンアミド（６．５ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、収率３８．８％）を得た。

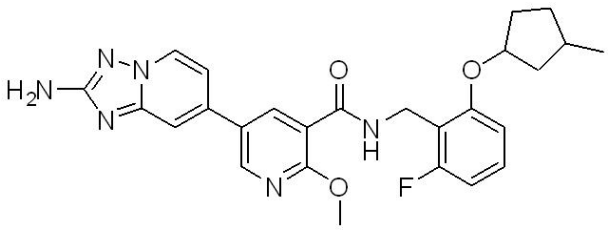
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 8.92 (t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.60 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.29 － 7.13 (m, 2H), 7.00 (d, J＝9.1 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.59 － 4.51 (m, 2H), 4.44 － 4.32 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.30 (d, J＝6.0 Hz, 6H).

MS ESI m/z 468.8 (M+H)

【０２１３】

実施例２３：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－（｛２－フルオロ－６－［（３－メチルシクロペンチル）オキシ］フェニル｝メチル）－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化３７】



２３Ａ：（２－フルオロ－６－（（３－メチルシクロペンチル）オキシ）フェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の方法によって、２－フルオロ－６－ヒドロキシベンゾニトリルおよびラセミ体の３－メチルシクロペンタノールから合成した。アミンは濾過および蒸発の後そのまま用いた。

【０２１４】

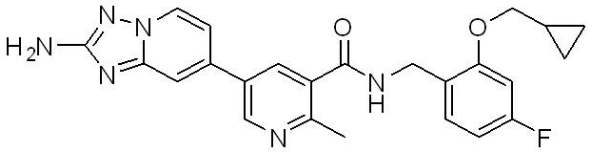
２３：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２３．２６ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、（２－フルオロ－６－（（３－メチルシクロペンチル）オキシ）フェニル）メタンアミン（７．８３ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３１ｍＬ、０．１７５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３５－８５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－６－（（３－メチルシクロペンチル

）オキシ）ベンジル）－２－メトキシニコチンアミド（８．３ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、収率４７．３％）を得た。
1H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 8.76 (br. s., 1H), 8.61 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.44 (br. s., 1H), 8.37 (d, J＝4.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34 － 7.16 (m, 2H), 6.87 － 6.65 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 4.98 － 4.83 (m, 1H), 4.54 (d, J＝5.3 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.17 (br. s., 1H), 2.02 － 1.68 (m, 3H), 1.51 － 1.38 (m, 1H), 1.32 (d, J＝9.4 Hz, 1H), 1.22 － 1.05 (m, 1H), 1.02 － 0.91 (m, 3H).
MS ESI m/z 491.2 (M+H)

【０２１５】

実施例２４：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）－４－フルオロフェニル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド

【化３８】



２４Ａ：（２－（シクロプロピルメトキシ）－４－フルオロフェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の合成方法によって、４－フルオロ－２－ヒドロキシベンゾニトリルおよびシクロプロピルメタノールから合成した。濾過および蒸発の後、アミンを粗製で用いた。

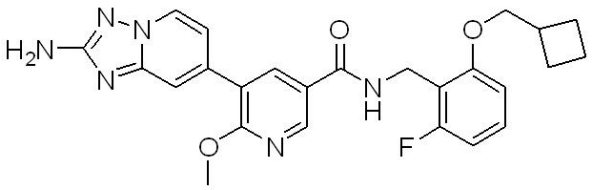
【０２１６】

２４：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２４．６４ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、（２－（シクロプロピルメトキシ）－４－フルオロフェニル）メタンアミン（７．２５ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３２ｍＬ、０．１８６ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロプロピルメトキシ）－４－フルオロベンジル）－２－メチルニコチンアミド（７．６ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、収率４３．５％）を得た。
1H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 8.95 (s, 1H), 8.89 (br. s., 1H), 8.64 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.37 － 7.28 (m, 2H), 6.88 (d, J＝11.0 Hz, 1H), 6.75 (t, J＝8.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J＝5.1 Hz, 2H), 3.89 (d, J＝6.3 Hz, 2H), 3.47 － 3.10 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.25 (br. s., 1H), 0.56 (d, J＝7.4 Hz, 2H), 0.35 (d, J＝4.1 Hz, 2H).
MS ESI m/z 446.8 (M+H)

【０２１７】

実施例２５：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロブチルメトキシ）－６－フルオロフェニル］メチル｝－６－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化３９】



５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－メトキシニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２３．２６ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、（２－（シクロブチルメトキシ）－６－フルオロフェニル）メタンアミン（７．３４ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３１ｍＬ、０．１７５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロブチルメトキシ）－６－フルオロベンジル）－６－メトキシニコチンアミド（５．５ｍｇ、１０．９７μｍｏｌ、収率３１．３％）を得た。

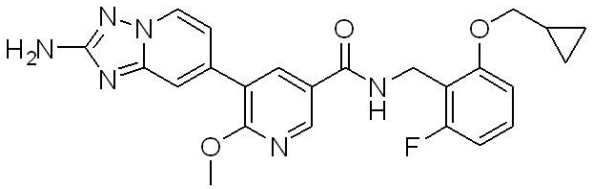
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.63 － 8.54 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (q, J＝8.1 Hz, 1H), 7.11 (br d, J＝6.9 Hz, 1H), 6.86 (br d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.80 (br t, J＝8.8 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.52 (br d, J＝4.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 5H), 2.76 － 2.62 (m, 1H), 1.97 (br d, J＝8.2 Hz, 2H), 1.90 － 1.73 (m, 4H).

MS ESI m/z 477 (M+H)

【０２１８】

実施例２６：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）－６－フルオロフェニル］メチル｝－６－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化４０】



２６Ａ：（２－（シクロプロピルメトキシ）－６－フルオロフェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の方法によって、２－フルオロ－６－ヒドロキシベンゾニトリルおよびシクロプロピルメタノールから合成した。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO－d_6) δ 7.18 (td, J＝8.3, 7.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.73 (t, J＝8.9 Hz, 1H), 3.88 (d, J＝6.8 Hz, 2H), 3.68 (d, J＝1.5 Hz, 2H), 1.60 (br. s., 2H), 1.32 － 1.19 (m, 1H), 0.61 － 0.53 (m, 2H), 0.37 － 0.31 (m, 2H).

【０２１９】

２６Ｂ：１Ａ（３７８ｍｇ、０．９１５ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（２９０ｍｇ、１．１４３ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（２６９ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）およびＰｄＣｌ２（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（３７．３ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）の、ジオキサン（４ｍＬ）中の混合物を、１００℃で６０分間加熱した。室温に冷却した後、メチル ５－ブロモ－６－メトキシニコチネート（１５４ｍｇ、０．６２５ｍｍｏｌ）お

よび１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウム ジクロライド（１９．３９ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）を加えて、混合物を５分間、窒素パージによって脱気した。２Ｍ Ｋ３ＰＯ４（水溶液）（０．８９２ｍＬ、１．７８５ｍｍｏｌ）を素早く加え、反応混合物を１００℃で５分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、揮発性物質を真空で留去した。粗製残留物を４０ｇＩＳＣＯカラムにロードし、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。生成物（３０１ｍｇ、０．５７２ｍｍｏｌ、収率９６％）をベージュ色の結晶固形物として得た。

MS ESI m/z 499.9 (M+H)

【０２２０】

２６Ｃ：メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－メトキシニコチネート：２６Ｂ（３００ｍｇ、０．６０１ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（５ｍＬ）中の混合物を、室温で４５分間撹拌した。反応混合物を固形物に濃縮し、水中にスラリー化させた。スラリーは遊離塩基を用いたＳＣＸ樹脂であり、１０％水酸化アンモニウム／メタノールで洗浄した。メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－メトキシニコチネート（１７５ｍｇ、０．５２６ｍｍｏｌ、収率８８％）を白色の固形物として得た。

MS ESI m/z 300.1 (M+H)

【０２２１】

２６Ｄ：リチウム ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－メトキシニコチネート：メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－メトキシニコチネート（１７５ｍｇ、０．５８５ｍｍｏｌ）の、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の混合物に、水酸化リチウム一水和物（２９．４ｍｇ、０．７０２ｍｍｏｌ）の水（１．５ｍＬ）溶液を加えた。室温で１時間撹拌した後、反応混合物を固形物に濃縮し、リチウム ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－メトキシニコチネート（１６６ｍｇ、０．５１３ｍｍｏｌ、収率８８％）を灰白色の固形物として得た。

MS ESI m/z 285.8 (M+H)

【０２２２】

２６：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－メトキシニコチン酸、リチウム塩（１０ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２３．２６ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、（２－（シクロプロピルメトキシ）－６－フルオロフェニル）メタンアミン（６．８４ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３１ｍＬ、０．１７５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロプロピルメトキシ）－６－フルオロベンジル）－６－メトキシニコチンアミド（４．５ｍｇ、９．５４μｍｏｌ、収率２７．２％）を得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 8.69 (s, 1H), 8.65 － 8.53 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.28 (q, J＝7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 6.88 － 6.75 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.52 (d, J＝4.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 1.26 － 1.14 (m, 1H), 0.51 － 0.40 (m, 2H), 0.29 (d, J＝4.7 Hz, 2H).

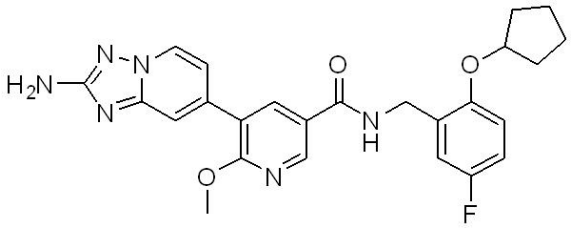
MS ESI m/z 463 (M+H)

【０２２３】

実施例２７：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７

－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルオキシ）－５－フルオロフェニル］メチル｝－６－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化４１】



２７Ａ：（２－（シクロペンチルオキシ）－５－フルオロフェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の合成方法によって、２－フルオロ－５－ヒドロキシベンゾニトリルおよびシクロペンタノールから合成した。濾過および蒸発の後、アミンを粗製で用いた

【０２２４】

２７：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－メトキシニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２３．２６ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、（２－（シクロペンチルオキシ）－５－フルオロフェニル）メタンアミン（７．３４ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３１ｍＬ、０．１７５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６５％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロペンチルオキシ）－５－フルオロベンジル）－６－メトキシニコチンアミド（６．５ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、収率３８．１％）を得た。

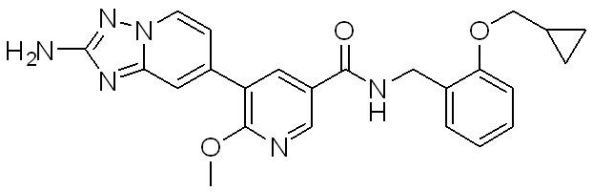
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 8.99 － 8.89 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.15 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.06 － 6.92 (m, 3H), 6.03 (s, 2H), 4.83 (br. s., 1H), 4.42 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.86 (br. s., 2H), 1.80 － 1.63 (m, 4H), 1.56 (br. s., 2H).

MS ESI m/z 476.9 (M+H)

【０２２５】

実施例２８：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）フェニル］メチル｝－６－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化４２】



リチウム ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－メトキシニコチネート（１１ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２５．０６ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）、（２－（シクロプロピルメトキシ）フェニル）メタンアミン（８．７０ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３３ｍＬ、０．１８９ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５

アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロプロピルメトキシ）ベンジル）－６－メトキシニコチンアミド（５．８ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、収率３３．２％）を得た。

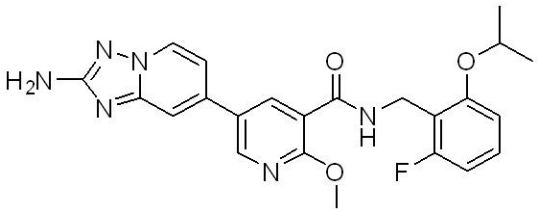
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.95 (t, J＝5.5 Hz, 1H), 8.74 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.23 － 7.18 (m, 2H), 7.16 (d, J＝5.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J＝8.5 Hz, 1H), 6.89 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.50 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 1.23 (br. s., 1H), 0.53 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 0.32 (d, J＝4.6 Hz, 2H).

MS ESI m/z 444.9 (M+H)

【０２２６】

実施例２９：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－フルオロ－６－（プロパン－２－イルオキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化４３】



２９Ａ：（２－フルオロ－６－（イソプロピルオキシ）フェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の合成方法によって、２－フルオロ－６－ヒドロキシベンゾニトリルおよびイソプロパノールから合成した。

【０２２７】

２９：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２３．２６ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、（２－フルオロ－６－イソプロポキシフェニル）メタンアミン（６．４２ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３１ｍＬ、０．１７５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－６－イソプロポキシベンジル）－２－メトキシニコチンアミド（４．４ｍｇ、９．５７μｍｏｌ、収率２７．３％）を得た。

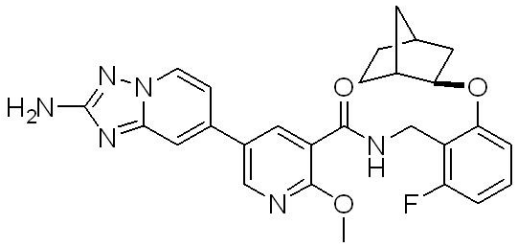
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ8.75 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 8.41 (t, J＝5.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.32 － 7.25 (m, 1H), 7.21 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J＝8.5 Hz, 1H), 6.77 (t, J＝8.7 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.71 (dt, J＝11.9, 6.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 1.32 (d, J＝6.1 Hz, 6H).

MS ESI m/z 451.2 (M+H)

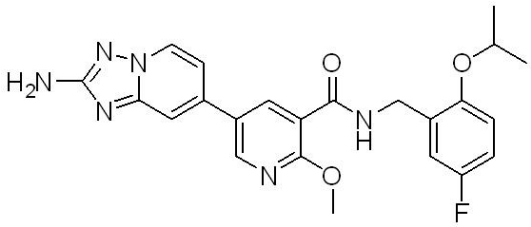
【０２２８】

実施例３０：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－（｛２－［（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２

－イルオキシ］フェニル｝メチル）－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド
【化４４】



３０Ａ：（２－（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｓ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタｎ－２－イルオキシ）フェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の方法によって、２－ヒドロキシベンゾニトリルおよびエンド－ノルボルネオールから合成した。濾過および蒸発の後、アミンをそのまま用いた。
【０２２９】
３０：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２３．２６ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、（２－（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｓ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタｎ－２－イルオキシ）フェニル）メタンアミン（７．６２ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３１ｍＬ、０．１７５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、４０－１００％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｓ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルオキシ）ベンジル）－２－メトキシニコチンアミド（９．５ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ、収率５４．８％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.76 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 8.65 － 8.55 (m, 2H), 8.47 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.29 － 7.19 (m, 3H), 6.94 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.89 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.46 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.33 (d, J＝6.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.39 (br. s., 1H), 2.29 (br. s., 1H), 1.81 (dd, J＝12.7, 6.0 Hz, 1H), 1.61 (d, J＝9.5 Hz, 1H), 1.57 － 1.39 (m, 3H), 1.25 － 1.08 (m, 3H).
MS ESI m/z 485 (M+H)
【０２３０】
実施例３１：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［５－フルオロ－２－（プロパン－２－イルオキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド
【化４５】



３１Ａ：（５－フルオロ－２－（イソプロピルオキシ）フェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の方法によって、５－フルオロ－２－ヒドロキシベンゾニトリルおよびイ

ソプロパノールから合成した。アミンは濾過および蒸発の後そのまま用いた。

【０２３１】

３１：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２３．２６ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、（５－フルオロ－２－イソプロポキシフェニル）メタンアミン（６．４２ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３１ｍＬ、０．１７５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で１時間攪拌した。 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 1.30 (d, J＝6.0 Hz, 6H)

【０２３２】

粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（５－フルオロ－２－イソプロポキシベンジル）－２－メトキシニコチンアミド（７．６ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、収率４７．２％）を得た。

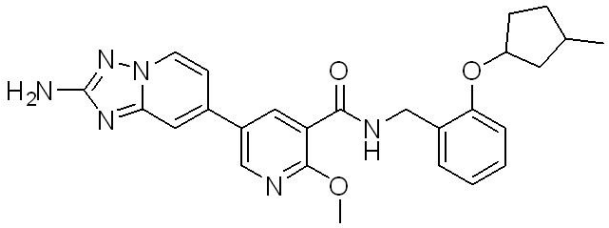
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.84 － 8.73 (m, 2H), 8.61 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J＝2.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.26 (d, J＝7.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J＝9.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 6.07 (s, 2H), 4.61 (dt, J＝12., 6.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 1.30 (d, J＝6.0 Hz, 6H).

MS ESI m/z 451 (M+H)

【０２３３】

実施例３２：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－（｛２－［（３－メチルシクロペンチル）オキシ］フェニル｝メチル）ピリジン－３－カルボキサミド

【化４６】



３２Ａ：（２－（（３－メチルシクロペンチル）オキシ）フェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の合成方法によって、２－ヒドロキシベンゾニトリルおよびラセミ体の３－メチルシクロペンタノールから合成した。アミンは濾過および蒸発の後そのまま用いた。

【０２３４】

３２：リチウム ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチネート（１０ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２２．７８ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）、（２－（（３－メチルシクロペンチル）オキシ）フェニル）メタンアミン（８．４６ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３０ｍＬ、０．１７２ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ

]ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－Ｎ－（２－（（３－メチルシクロペンチル）オキシ）ベンジル）ニコチンアミド（７．８ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、収率４７．１％）を得た。

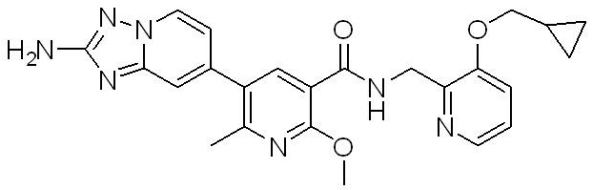
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 8.76 (s, 1H), 8.66 － 8.54 (m, 2H), 8.47 (br. s., 1H), 7.69 (s, 1H), 7.31 － 7.15 (m, 3H), 6.94 (d, J＝7.9 Hz, 1H), 6.88 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.98 － 4.78 (m, 1H), 4.52 － 4.40 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.47 － 3.41 (m, 2H), 2.16 (d, J＝5.8 Hz, 1H), 2.04 － 1.62 (m, 3H), 1.51 － 1.08 (m, 2H), 1.06 － 0.93 (m, 3H).

MS ESI m/z 473.2 (M+H)

【０２３５】

実施例３３：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［３－（シクロプロピルメトキシ）ピリジン－２－イル］メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド

【化４７】



３３Ａ：（３－（シクロプロピルメトキシ）ピリジン－２－イル）メタンアミンは、中間体３７Ａと同様の合成方法によって、３－ヒドロキシピコリノニトリルおよびシクロプロピルメタノールから合成した。アミンは濾過および濃縮の後そのまま用いた。

【０２３６】

３３：リチウム ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチルニコチネート（１０ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２１．７４ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）、（３－（シクロプロピルメトキシ）ピリジン－２－イル）メタンアミン（５．８４ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０２９ｍＬ、０．１６４ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で９０分間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（（３－（シクロプロピルメトキシ）ピリジン－２－イル）メチル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド（７．７ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、収率５０．１％）を得た。

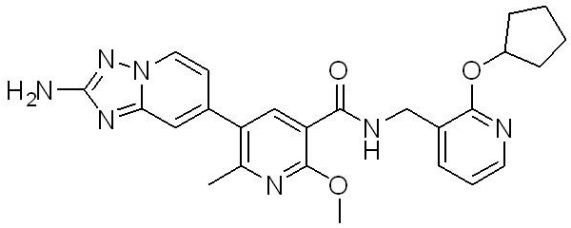
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 9.33 (br. s., 1H), 8.59 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.27 － 8.13 (m, 2H), 7.47 － 7.36 (m, 2H), 7.31 (dd, J＝7.8, 4.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.62 (d, J＝4.1 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.95 (d, J＝6.8 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.36 － 1.22 (m, 1H), 0.60 (d, J＝7.7 Hz, 2H), 0.37 (d, J＝4.5 Hz, 2H).

MS ESI m/z 460.2 (M+H)

【０２３７】

実施例３４：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルオキシ）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド

【化４８】



３４Ａ：シクロペンタノール（０．４５３ｍＬ、５．００ｍｍｏｌ）を、２－ヒドロキシニコチノニトリル（３００ｍｇ、２．４９８ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（１１４６ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、０℃で加えた。ＤＩＡＤ（０．８５０ｍＬ、４．３７ｍｍｏｌ）を滴下して加え、黄色の溶液を室温で３日間撹拌した。反応混合物を油状物に濃縮し、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。２－（シクロペンチルオキシ）ニコチノニトリル（３４７ｍｇ、１．７５１ｍｍｏｌ、収率７０．１％）を無色の油状物として得た。

【０２３８】

３４Ｂ：（２－（シクロペンチルオキシ）ピリジン－３－イル）メタンアミン：２－（シクロペンチルオキシ）ニコチノニトリル（３４７ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）のエタノール（１０ｍＬ）中の溶液に、窒素下で、１０％パラジウム／炭素（３９２ｍｇ、０．３６９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を真空で完全に脱気し、その後バルーンから水素で満たした。一晩撹拌した後、反応混合物をセライトを介して濾過し、無色の油状物、（２－（シクロペンチルオキシ）ピリジン－３－イル）メタンアミン（２６７ｍｇ、１．３８９ｍｍｏｌ、収率７５％）に濃縮した。この物質をそのまま用いた。

【０２３９】

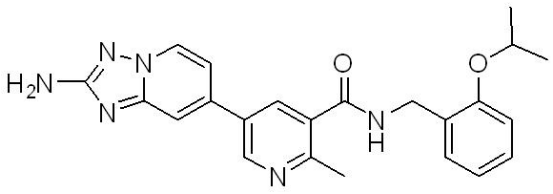
３４：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチルニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２２．１７ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）、（２－（シクロペンチルオキシ）ピリジン－３－イル）メタンアミン（６．４２ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０２９ｍＬ、０．１６７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（（２－（シクロペンチルオキシ）ピリジン－３－イル）メチル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド（８．４ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、収率５２．０％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.66 (t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.10 － 7.99 (m, 2H), 7.55 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.98 － 6.87 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 5.45 (br. s., 1H), 4.40 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.00 － 1.86 (m, 2H), 1.74 (d, J＝4.6 Hz, 4H), 1.60 (br. s., 2H).
MS ESI m/z 474.2 (M+H)

【０２４０】

実施例３５：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メチル－Ｎ－｛［２－（プロパン－２－イルオキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド

【化４９】



３５Ａ：（２－（イソプロピルオキシ）フェニル）メタンアミンを、中間体４９Ｂと同様の方法によって、２－ヒドロキシベンゾニトリルおよびイソプロパノールから合成した。
^{1}H NMR (400MHz, DMSO－d_6) δ 7.32 － 7.26 (m, 1H), 7.15 (td, J＝7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J＝7.9 Hz, 1H), 6.86 (td, J＝7.4, 1.0 Hz, 1H), 4.66 － 4.54 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 1.96 － 1.52 (m, 2H), 1.30 － 1.25 (m, 6H).

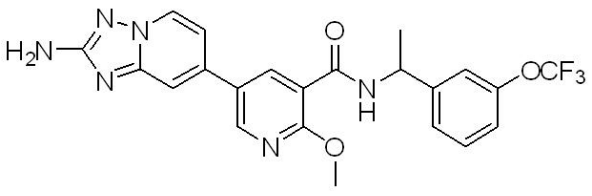
【０２４１】

３５：リチウム ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチネート（１０ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２４．１１ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）、（２－イソプロポキシフェニル）メタンアミン（６．００ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３２ｍＬ、０．１８２ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－イソプロポキシベンジル）－２－メチルニコチンアミド（８．２ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ、収率５３．１％）を得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 8.93 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.86 (t, J＝5.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.30 (t, J＝5.2 Hz, 2H), 7.25 － 7.18 (m, 1H), 7.01 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.91 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.63 (dt, J＝11.9, 6.0 Hz, 1H), 4.45 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 3.52 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.29 (d, J＝6.1 Hz, 6H).
MS ESI m/z 416.9 (M+H)

【０２４２】

実施例３６：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－｛１－［３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エチル｝ピリジン－３－カルボキサミド

【化５０】



３６Ａ：１－（３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタナミン、ＨＣｌ：１－（３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタノン（１ｇ、４．９０ｍｍｏｌ）、酢酸アンモニウム（２．２６６ｇ、２９．４ｍｍｏｌ）およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．７７０ｇ、１２．２５ｍｍｏｌ）の、エタノール（１０ｍＬ）中の溶液を、８０℃で１６時間加熱した。反応混合物を濾過して固形物を除去し、濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬｘ２）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物をエーテル（１０

ｍＬ）中に溶解させ、ＨＣｌ、Ｅｔ$_2$Ｏ中に２．０Ｍ（２．４４９ｍＬ、４．９０ｍｍｏｌ）を加えた。３０分間攪拌した後、白色の固形物を１－（３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタナミン、ＨＣｌ（０．４１３ｇ、１．７０９ｍｍｏｌ、収率３４．９％）として回収した。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.63 － 7.57 (m, 1H), 7.49 (d, J＝7.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (dt, J＝8.3, 1.1 Hz, 1H), 4.54 (q, J＝6.8 Hz, 1H), 1.65 (d, J＝7.0 Hz, 3H).

MS ESI m/z 206.1 (M+H)

【０２４３】

３６：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（３０ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）、１－（３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタナミン、ＨＣｌ（３０．５ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（５１．２ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０４４ｍＬ、０．３１６ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（０．８ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、生成物（６．６ｍｇ、１４μｍｏｌ、４１．１％）を得た。ラセミ体をキラルＳＦＣを用いて分離し、第一溶出エナンチオマー、３６－１、および第二溶出異性体、３６－２を得た。

ラセミ体: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.81 (d, J＝5.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 － 7.44 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.29 － 7.21 (m, 2H), 6.06 (br. s., 2H), 5.19 (t, J＝7.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.47 (d, J＝7.0 Hz, 3H).

36－1、エナンチオマー 1: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.81 (d, J＝5.8 Hz, 1H), 8.75 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.1 Hz, 1H), 8.30 (t, J＝2.1 Hz, 1H), 7.71 (br. s., 1H), 7.53 － 7.44 (m, 2H), 7.42 (br. s., 1H), 7.29 － 7.18 (m, 2H), 6.05 (br. s., 2H), 5.18 (t, J＝7.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.47 (d, J＝6.9 Hz, 3H).

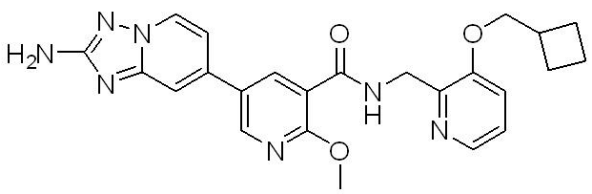
36－2、エナンチオマー 2: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.82 (d, J＝6.5 Hz, 1H), 8.75 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 － 7.44 (m, 2H), 7.42 (br. s., 1H), 7.27 － 7.22 (m, 2H), 6.05 (br. s., 2H), 5.18 (t, J＝6.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.47 (d, J＝6.9 Hz, 3H).

MS ESI m/z 473 (M+H)

【０２４４】

実施例３７：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［３－（シクロブチルメトキシ）ピリジン－２－イル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化５１】



３７Ａ：３－（シクロブチルメトキシ）ピコリノニトリル：シクロブチルメタノール（６３６ｍｇ、７．３９ｍｍｏｌ）を、３－ヒドロキシピコリノニトリル（３５５ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（１３５７ｍｇ、５．１７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の溶液に０℃で加えた。ＤＩＡＤ（１．００６ｍＬ、５．１７ｍｍｏ

ｌ）を滴下して加え、黄色の溶液を室温で３日間撹拌した。反応混合物を油状物に濃縮し、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。０－５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出した第二のカラムが必要であった。３－（シクロブチルメトキシ）ピコリノニトリル（２１０ｍｇ、１．１１６ｍｍｏｌ、収率３７．７％）を無色の油状物として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO－d_6) δ 8.30 (dd, J＝4.5, 1.2 Hz, 1H), 7.82 － 7.78 (m, 1H), 7.73 － 7.68 (m, 1H), 4.19 (d, J＝6.5 Hz, 2H), 2.83 － 2.71 (m, 1H), 2.16 － 2.03 (m, 2H), 2.00 － 1.79 (m, 4H).

【０２４５】

３７Ｂ：（３－（シクロブチルメトキシ）ピリジン－２－イル）メタンアミン：３－（シクロブチルメトキシ）ピコリノニトリル（２１０ｍｇ、１．１１６ｍｍｏｌ）のエタノール（１０ｍＬ）中の溶液に、窒素下で、１０％パラジウム／炭素（４１６ｍｇ、０．３９０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を真空で完全に脱気し、その後バルーンから水素で満たした。室温で５時間撹拌し、反応混合物をセライトを介して濾過し、無色の油状物、（３－（シクロブチルメトキシ）ピリジン－２－イル）メタンアミン（２０４ｍｇ、１．０６１ｍｍｏｌ、収率９５％）に濃縮し、これをそのまま用いた。

【０２４６】

３７：リチウム ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチネート（１０ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２２．７８ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）、（３－（シクロブチルメトキシ）ピリジン－２－イル）メタンアミン（７．９２ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３０ｍＬ、０．１７２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で９０分間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、２０－１００％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（（３－（シクロブチルメトキシ）ピリジン－２－イル）メチル）－２－メトキシニコチンアミド（２．１ｍｇ、４．４３μｍｏｌ、収率１２．９１％）を得た。

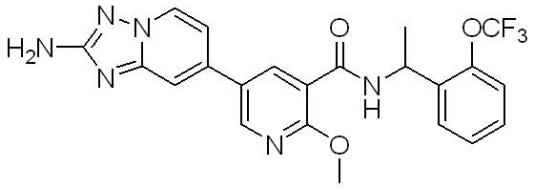
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 9.27 (br. s., 1H), 8.82 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.66 － 8.56 (m, 2H), 8.18 (d, J＝4.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J＝8.1, 4.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.65 (d, J＝4.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.08 (d, J＝6.4 Hz, 2H), 2.87 － 2.73 (m, 1H), 2.16 － 2.04 (m, 2H), 1.98 － 1.83 (m, 4H).

MS ESI m/z 460 (M+H)

【０２４７】

実施例３８：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－｛１－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エチル｝ピリジン－３－カルボキサミド

【化５２】



３８Ａ：１－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタナミン、ＨＣｌ：１－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタノン（３００ｍｇ、１．４７０ｍｍｏｌ）、

酢酸アンモニウム（１１３３ｍｇ、１４．７０ｍｍｏｌ）およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１１１ｍｇ、１．７６３ｍｍｏｌ）のエタノール（３ｍＬ）中の溶液を、８０℃で２４時間加熱した。反応混合物を濾過し、固形物を除去した。濾液を濃縮した。ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）を加え、スラリーを再び濾過した。濾液を濃縮した。エーテル（５ｍＬ）を加え、次いでＨＣｌ、エーテル中に２Ｍ（０．７３５ｍＬ、１．４７０ｍｍｏｌ）を加えた。２０分間攪拌した後、固形物を濾過して回収し、１－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタナミン、ＨＣｌ（７５．４ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、収率２０．４％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.66 (dd, J＝7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.60 － 7.50 (m, 2H), 7.49 － 7.44 (m, 1H), 4.84 － 4.79 (m, 1H 水と合併した), 1.65 (d, J＝6.8 Hz, 3H).

MS ESI m/z 206.1 (M+H)

【０２４８】

３８：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（３０ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）、１－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタナミン（８６ｍｇ、０．４２１ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（５１．２ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０４４ｍＬ、０．３１６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）中の混合物を、室温で週末にわたり攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、目的の生成物（１８．６ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ、収率３７．１％）を得た。エナンチオマーをキラルＳＦＣを用いて分離し、第一溶出異性体、３８－１（６．８ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、１３．６％）、および第二溶出エナンチオマー、３８－２（６．４ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ １２．８％）を得た。

ラセミ体: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.81 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 8.75 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 － 7.63 (m, 1H), 7.41 (dd, J＝6.8, 3.1 Hz, 2H), 7.37 － 7.31 (m, 1H), 7.24 (dd, J＝7., 1.5 Hz, 1H), 6.06 (br. s., 2H), 5.40 (t, J＝7.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.45 (d, J＝7.0 Hz, 3H).

38－1、エナンチオマー 1: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.82 (d, J＝7.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J＝2.7 Hz, 1H), 8.58 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.35 － 8.28 (m, 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.64 (br. s., 1H), 7.44 － 7.37 (m, 2H), 7.35 (br. s., 1H), 7.24 (dd, J＝7.1, 1.9 Hz, 1H), 6.05 (br. s., 2H), 5.40 (t, J＝6.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.44 (d, J＝7.0 Hz, 3H).

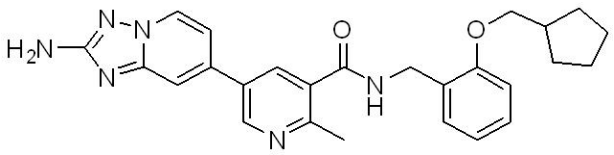
38－2、エナンチオマー 2: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.82 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 8.72 (d, J＝2.3 Hz, 1H), 8.56 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 － 7.59 (m, 1H), 7.43 － 7.36 (m, 2H), 7.34 (d, J＝4.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J＝7.1, 1.9 Hz, 1H), 6.03 (br. s., 2H), 5.56 － 5.27 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.44 (d, J＝7.0 Hz, 3H).

MS ESI m/z 472.8 (M+H)

【０２４９】

実施例３９：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルメトキシ）フェニル］メチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド

【化５３】



３９Ａ：（２－（シクロペンチルメトキシオキシ）フェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の方法によって、２－ヒドロキシベンゾニトリルおよびシクロペンチルメタノールから合成した。アミンは濾過および蒸発の後そのまま用いた。

３９：リチウム５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチネート（１２ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２８．９ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）、（２－（シクロペンチルメトキシ）フェニル）メタンアミン（１０．７４ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３８ｍＬ、０．２１８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロペンチルメトキシ）ベンジル）－２－メチルニコチンアミド（９．６ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ、収率４７．３％）を得た。

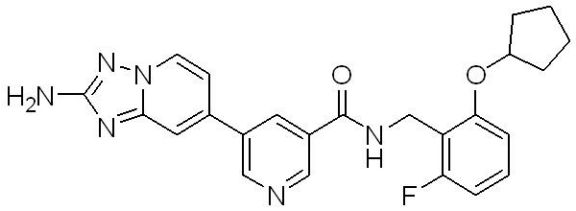
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.97 (s, 1H), 8.89 (br. s., 1H), 8.66 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.32 (dd, J＝16.1, 7.1 Hz, 2H), 7.28 － 7.17 (m, 1H), 7.00 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.94 (t, J＝7.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J＝5.2 Hz, 2H), 3.91 (d, J＝4.5 Hz, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.41 － 2.28 (m, 1H), 1.80 (d, J＝7.3 Hz, 2H), 1.67 － 1.46 (m, 4H), 1.45 － 1.30 (m, 2H).

MS ESI m/z 457 (M+H)

【０２５０】

実施例４０：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルオキシ）－６－フルオロフェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド

【化５４】



５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２６．０ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）、（２－（シクロペンチルオキシ）－６－フルオロフェニル）メタンアミン（１０．２５ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３４ｍＬ、０．１９６ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で３時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－

（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロペンチルオキシ）－６－フルオロベンジル）ニコチンアミド（９．０ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、収率５０．４％）を得た。

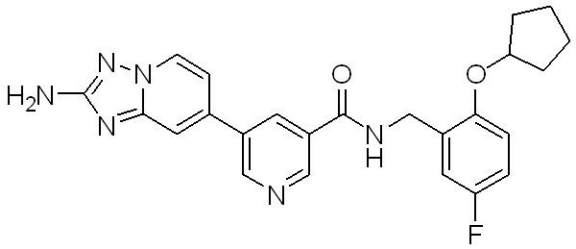
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 9.30 － 8.93 (m, 2H), 8.78 (br. s., 1H), 8.68 (d, J＝5.8 Hz, 1H), 8.54 (br. s., 1H), 7.83 (br. s., 1H), 7.41 － 7.25 (m, 2H), 6.86 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.78 (t, J＝8.8 Hz, 1H), 6.12 (br. s., 2H), 4.88 (br. s., 1H), 4.57 － 4.43 (m, 2H), 1.90 － 1.78 (m, 2H), 1.74 (br. s., 2H), 1.66 － 1.55 (m, 2H), 1.49 (br. s., 2H).

MS ESI m/z 447.1 (M+H)

【０２５１】

実施例４１：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルオキシ）－５－フルオロフェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド

【化５５】



５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２６．０ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）、（２－（シクロペンチルオキシ）－５－フルオロフェニル）メタンアミン（１０．２５ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３４ｍＬ、０．１９６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で３時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％ トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％ トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－１００％Ｂ、次いで２分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロペンチルオキシ）－５－フルオロベンジル）ニコチンアミド（６．８ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、収率３８．１％）を得た。

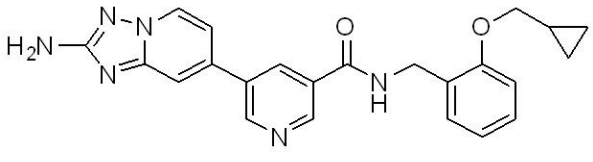
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 9.21 － 9.02 (m, 3H), 8.67 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.36 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.29 － 7.12 (m, 3H), 7.10 － 7.02 (m, 2H), 4.85 (br. s., 1H), 4.47 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 1.93 － 1.81 (m, 2H), 1.80 － 1.46 (m, 6H).

MS ESI m/z 447.1 (M+H)

【０２５２】

実施例４２：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド

【化５６】



５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２６．０ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）、（２－（シクロプロピルメトキシ）フェニル）メタンアミン（８．６８ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３４ｍＬ、０．１９６ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で３時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロプロピルメトキシ）ベンジル）ニコチンアミド（１．２ｍｇ、２．８４μｍｏｌ、収率７．２４％）を得た。

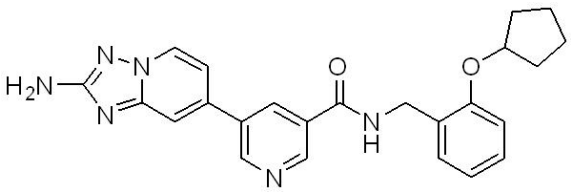
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 9.18 (br. s., 2H), 9.09 (s, 1H), 8.73 － 8.62 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.37 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 7.30 － 7.16 (m, 2H), 6.97 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.91 (t, J＝7.4 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.55 (d, J＝5.2 Hz, 2H), 3.88 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 1.24 (d, J＝4.7 Hz, 1H), 0.54 (d, J＝7.6 Hz, 2H), 0.33 (d, J＝4.5 Hz, 2H).

MS ESI m/z 415.4 (M+H)

【０２５３】

実施例４３：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルオキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド

【化５７】



４３Ａ：（２－（シクロペンチルオキシ）フェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の方法によって、２－ヒドロキシベンゾニトリルおよびシクロペンタノールから合成した。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO－d_6) δ 7.31 － 7.25 (m, 1H), 7.15 (td, J＝7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J＝7.9 Hz, 1H), 6.85 (td, J＝7.4, 0.9 Hz, 1H), 4.87 － 4.80 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.43 － 3.16 (m, 2H), 1.96 － 1.81 (m, 3H), 1.70 － 1.53 (m, 5H).

【０２５４】

４３Ｂ：メチル ５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ニコチネート（３１９ｍｇ、１．２１２ｍｍｏｌ）、１Ａ（５０１ｍｇ、１．２１２ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウム ジクロライド（３９．５ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）の、ジオキサン（７．５ｍＬ）中の混合物を、５分間窒素バブリングによって脱気した。２Ｍ K_3PO_4（水溶液）（１．８１９ｍＬ、３．６４ｍｍｏｌ）を素早く加え、反応混合物を１００℃で１５分間加熱した。室温に冷却し、揮発性物質を真空で留去した後、粗製残留物を４０ｇ ＩＳＣＯカラム上にロードし、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながらフラッシュクロマトグラフィーで精製した。４３Ｂ（３３１ｍｇ、０．６９１ｍｍｏｌ、５７．０％）をベージュ色の結晶固形物として得た。

MS ESI m/z 470.0 (M+H)

【０２５５】

４３Ｃ：メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－

７－イル）ニコチネート：１４５Ｂ（３３１ｍｇ、０．７０５ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（５ｍＬ）中の混合物を、室温で４５分間攪拌した。反応混合物を固形物に濃縮した。粗製固形物を、水および遊離塩基利用ＳＣＸ樹脂中にスラリー化させ、１０％水酸化アンモニウム／メタノールで洗浄した。メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチネート（９４ｍｇ、０．３４６ｍｍｏｌ、収率４９．０％）を白色の固形物として得た。

MS ESI m/z 269.8 (M+H)

【０２５６】

４３Ｄ：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチン酸、リチウム塩：メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチネート（９４ｍｇ、０．３４９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２．５ｍＬ）中の混合物に、水酸化リチウム一水和物（１７．５８ｍｇ、０．４１９ｍｍｏｌ）の水（１．５ｍＬ）溶液を加えた。１時間攪拌した後、反応混合物を固形物に濃縮し、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチン酸、リチウム塩（９１ｍｇ、０．３３９ｍｍｏｌ、収率９７％）を褐色の固形物として得て、これをそのまま次の反応に用いた。

【０２５７】

４３：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチン酸、リチウム塩（１０ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２６．０ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）、（２－（シクロペンチルオキシ）フェニル）メタンアミン（９．３７ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３４ｍＬ、０．１９６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で３時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロペンチルオキシ）ベンジル）ニコチンアミド（７．７ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、収率４４．９％）を得た。

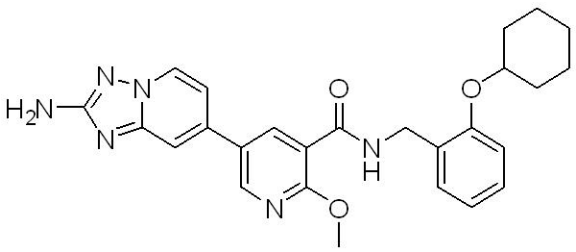
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 9.18 (br. s., 1H), 9.13 － 9.01 (m, 2H), 8.68 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.64 (br. s., 1H), 7.86 (s, 1H), 7.36 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 7.30 － 7.15 (m, 2H), 6.99 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.89 (t, J＝7.4 Hz, 1H), 6.13 (br. s., 2H), 4.88 (br. s., 1H), 4.49 (d, J＝5.4 Hz, 2H), 1.96 － 1.83 (m, 2H), 1.81 － 1.64 (m, 4H), 1.57 (br. s., 2H).

MS ESI m/z 428.9 (M+H)

【０２５８】

実施例４４：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロヘキシルオキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化５８】



４４Ａ：（２－（シクロヘキシルオキシ）フェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同

様の方法によって、２－ヒドロキシベンゾニトリルおよびシクロヘキサノールから合成した。アミンは濾過および蒸発の後そのまま用いた。

【０２５９】

４４：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（３０ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（６９．８ｍｇ、０．１５８ｍｍｏｌ）、（２－（シクロヘキシルオキシ）フェニル）メタンアミン（６４．８ｍｇ、０．３１６ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０９２ｍＬ、０．５２６ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３０－８０％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロヘキシルオキシ）ベンジル）－２－メトキシニコチンアミド（９．５ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、収率１８．７３％）を得た。

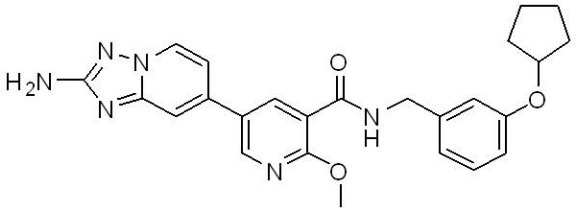
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 8.73 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.66 (t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.29 － 7.16 (m, 3H), 7.00 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.88 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.49 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.42 (br. s., 1H), 4.03 (s, 3H), 1.87 (br. s., 2H), 1.68 (br. s., 2H), 1.63 － 1.43 (m, 3H), 1.43 － 1.22 (m, 3H).

MS ESI m/z 473.2 (M+H)

【０２６０】

実施例４５：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［３－（シクロペンチルオキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化５９】

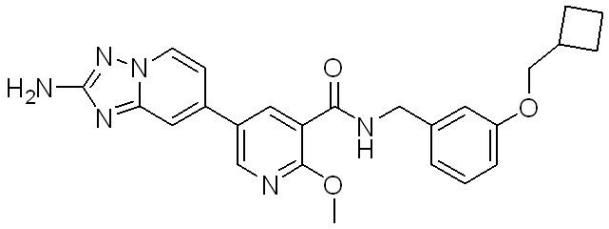


４５Ａ：（３－（シクロペンチルオキシ）フェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の方法によって、３－ヒドロキシベンゾニトリルおよびシクロペンタノールから合成した。濾過および蒸発の後、アミンを粗製で用いた。

【０２６１】

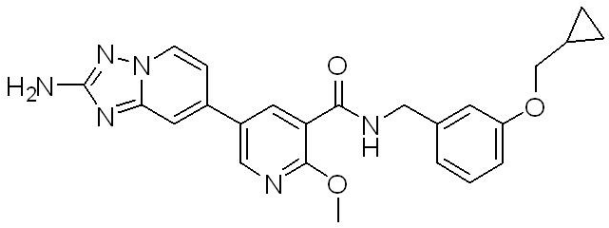
４５：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（１１ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２５．６ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）、（３－（シクロペンチルオキシ）フェニル）メタンアミン（７．３８ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３４ｍＬ、０．１９３ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、４０－８０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３－（シクロペンチルオキシ）ベンジル）－２－メトキシニコチンアミド（１０．６

ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、収率５８．８％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.89 (t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.59 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.27 － 7.17 (m, 2H), 6.92 － 6.83 (m, 2H), 6.77 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.77 (br. s., 1H), 4.48 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.89 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 1.67 (br. s., 4H), 1.55 (br. s., 2H).
MS ESI m/z 459.2 (M+H)
【０２６２】
実施例４６：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［３－（シクロブチルメトキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド
【化６０】



４６Ａ：（３－（シクロブチルメトキシ）フェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の方法によって、３－ヒドロキシベンゾニトリルおよびシクロブチルメタノールから合成した。濾過および蒸発の後、アミンを粗製で用いた。
【０２６３】
４６：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（１１ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２５．６ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）、（３－（シクロブチルメトキシ）フェニル）メタンアミン（９．２２ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３４ｍＬ、０．１９３ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２５－７５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３－（シクロブチルメトキシ）ベンジル）－２－メトキシニコチンアミド（８．３ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、収率４６．０％）を得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 8.89 (t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.77 (br. s., 1H), 8.71 (br. s., 1H), 8.44 (br. s., 1H), 7.73 (br. s., 1H), 7.32 － 7.19 (m, 2H), 6.97 － 6.88 (m, 2H), 6.81 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 6.07 (br. s., 1H), 4.50 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.96 － 3.86 (m, 2H), 3.39 (br. s., 1H), 2.70 (dt, J＝14.5, 7.2 Hz, 1H), 2.06 (d, J＝4.1 Hz, 2H), 1.96 － 1.74 (m, 4H).
MS ESI m/z 459.3 (M+H)
【０２６４】
実施例４７：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［３－（シクロプロピルメトキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化６１】



４７Ａ：（３－（シクロプロピルメトキシ）フェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の方法によって、３－ヒドロキシベンゾニトリルおよびシクロプロピルメタノールから合成した。濾過および蒸発の後、アミンを粗製で用いた。

【０２６５】

４７：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（１２ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２７．９ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）、（３－（シクロプロピルメトキシ）フェニル）メタンアミン（９．３２ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３７ｍＬ、０．２１０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１８分にわたり、１０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。 目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３－（シクロプロピルメトキシ）ベンジル）－２－メトキシニコチンアミド（１１．０ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ、収率５７．７％）を得た。

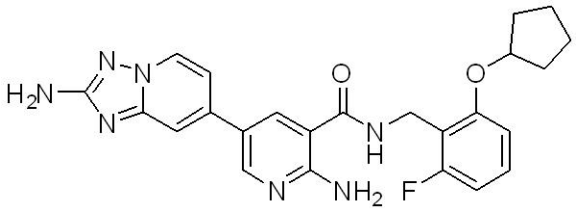
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.86 (t, J＝6.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.29 － 7.19 (m, 2H), 6.96 － 6.87 (m, 2H), 6.79 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.49 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.79 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 1.21 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 0.61 － 0.48 (m, 2H), 0.36 － 0.24 (m, 2H).

MS ESI m/z 445 (M+H)

【０２６６】

実施例４８：２－アミノ－５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルオキシ）－６－フルオロフェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド

【化６２】



２－アミノ－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２４．５５ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、（２－（シクロペンチルオキシ）－６－フルオロフェニル）メタンアミン（７．７４ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３２ｍＬ、０．１８５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５

アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、１５－１００％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、２０－４５％Ｂ、次いで２分間、４５％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２－アミノ－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロペンチルオキシ）－６－フルオロベンジル）ニコチンアミド（７．７ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、収率４３．３％）を得た。

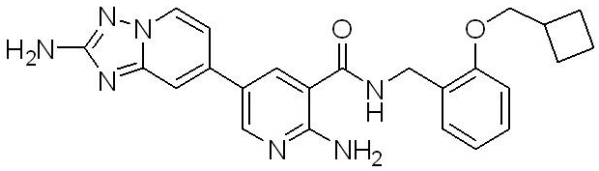
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 8.70 － 8.51 (m, 3H), 8.27 (s, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.38 (br. s., 2H), 7.33 － 7.25 (m, 1H), 7.23 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.78 (t, J＝8.9 Hz, 1H), 5.97 (br. s., 2H), 4.88 (br. s., 1H), 4.47 (d, J＝4.3 Hz, 2H), 1.91 － 1.79 (m, 2H), 1.75 (br. s., 2H), 1.63 (d, J＝4.6 Hz, 2H), 1.49 (br. s., 2H).

MS ESI m/z 462.1 (M+H)

【０２６７】

実施例４９：２－アミノ－５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロブチルメトキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド

【化６３】



４９Ａ：２－（シクロブチルメトキシ）ベンゾニトリル：ＤＩＡＤ（０．７３７ｍＬ、３．７９ｍｍｏｌ）を、２－ヒドロキシベンゾニトリル（３０１ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（９９４ｍｇ、３．７９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２ｍＬ）中の溶液に滴下して加えた。最後に、シクロブチルメタノール（２１８ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ）を加え、黄色の溶液を室温で３日間攪拌した。反応混合物を次いで、油状物に濃縮し、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、４０ｇシリカカラムを用いてフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。２－（シクロブチルメトキシ）ベンゾニトリル（２１４ｍｇ、１．１４３ｍｍｏｌ、収率４５．２％）を無色の油状物として得た。(400MHz, DMSO－d_6) δ 7.71 (dd, J＝7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.68 － 7.62 (m, 1H), 7.25 (d, J＝8.3 Hz, 1H), 7.12 － 7.05 (m, 1H), 4.12 (d, J＝6.4 Hz, 2H), 2.83 － 2.69 (m, 1H), 2.13 － 2.03 (m, 2H), 1.97 － 1.83 (m, 4H).

【０２６８】

４９Ｂ：（２－（シクロブチルメトキシ）フェニル）メタンアミン：２－（シクロブチルメトキシ）ベンゾニトリル（２１２ｍｇ、１．１３２ｍｍｏｌ）のジエチルエーテル（１０ｍＬ）中の溶液を、０℃に冷却した。水素化アルミニウムリチウム（１６１ｍｇ、４．２５ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、得られた混合物を一晩攪拌し、ゆっくりと室温に昇温さ

せた。反応混合物をジエチルエーテル（３０ｍＬ）で希釈し、再び０℃に冷却した。水（１６１μＬ）、次いで１５％ＮａＯＨ（１６１μＬ）、および再び水（４８３μＬ）を加えた。混合物を室温で１５分間撹拌し、完全な反応の停止を確実にした。硫酸マグネシウムを加えて、過剰な水を吸収させた。得られた混合物を１５分間撹拌し、濾過し、濃縮して、（２－（シクロブチルメトキシ）フェニル）メタンアミン（１８９ｍｇ、０．９３９ｍｍｏｌ、収率８３％）を無色の油状物として得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO－d_6) δ 7.33 － 7.26 (m, 1H), 7.17 (td, J＝7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.95 － 6.84 (m, 2H), 3.95 (d, J＝6.4 Hz, 2H), 3.72 － 3.64 (m, 2H), 3.39 － 3.24 (m, 1H), 2.83 － 2.66 (m, 2H), 2.18 － 2.00 (m, 2H), 2.00 － 1.80 (m, 4H).

【０２６９】

４９Ｃ：密閉した４０ｍＬのチューブにおいて、１Ａ（５００ｍｇ、１．２１０ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（３８４ｍｇ、１．５１２ｍｍｏｌ、酢酸カリウム（３５６ｍｇ、３．６３ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（４４．３ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）のジオキサン（７．５ｍＬ）中の混合物を、１００℃で１時間撹拌した。室温に冷却した後、メチル ２－アミノ－５－ブロモニコチネート（２９０ｍｇ、１．２５５ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウム ジクロライド（３９．０ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）を加えた。粗製混合物を５分間の窒素パージによって脱気した。２Ｍ Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（水溶液）（１．７９３ｍＬ、３．５９ｍｍｏｌ）を素早く加え、反応混合物を１００℃で１５分間加熱した。反応混合物を５０ｍＬ ＥｔＯＡｃに希釈し、分液漏斗に移した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗製残留物を１２ｇＩＳＣＯカラムにロードし、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。４９Ｃ（５８２ｍｇ、１．１４１ｍｍｏｌ、収率９５％）を褐色の固形物として得た。

ＭＳ ＥＳＩ ｍ/ｚ 485.3 (M+H)

【０２７０】

４９Ｄ：メチル ２－アミノ－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチネート、ＨＣｌ：４９Ｃ（５８２ｍｇ、１．２０１ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（５ｍＬ）中の混合物に、ジオキサン中の４Ｎ ＨＣｌ（９．０１ｍＬ、３６．０ｍｍｏｌ）を加えた。室温で一晩撹拌した後、反応混合物を固形物に濃縮し、メチル ２－アミノ－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチネート、ＨＣｌ（３５０ｍｇ、１．０３７ｍｍｏｌ、８６％）を得た。

ＭＳ ＥＳＩ ｍ/ｚ 285.0 (M+H)

【０２７１】

４９Ｅ：２－アミノ－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチン酸：メチル ２－アミノ－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチネート、ＨＣｌ（３５０ｍｇ、１．０９１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（８ｍＬ）中の混合物に、水酸化リチウム一水和物（１０１ｍｇ、２．４０１ｍｍｏｌ）の水（１．５ｍＬ）溶液を加えた。数滴のメタノールを加え、混合物を室温で一晩撹拌した。１Ｎ ＮａＯＨ（１．７ｍＬ）を加え、撹拌を一晩継続した。反応混合物を固形物に濃縮し、２－アミノ－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチン酸（２９０ｍｇ、０．９６６ｍｍｏｌ、収率８９％）を得て、これをそのまま次の化学反応に用いた。

ＭＳ ＥＳＩ ｍ/ｚ 271.0 (M+H)

【０２７２】

４９：２－アミノ－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２４．５５ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、（２－（シクロブチルメトキシ）フェニル）メタンアミン（８．８５ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３２ｍＬ、０．１８５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間撹拌した。粗製物質

を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、１２－５２％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２－アミノ－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロブチルメトキシ）ベンジル）ニコチンアミド、ＴＦＡ（１７．８ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ、収率８５％）を得た。

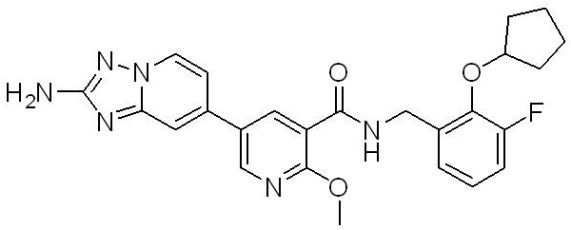
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 9.11 (br. s., 1H), 8.68 － 8.60 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.38 (d, J＝6.0 Hz, 1H), 7.28 － 7.16 (m, 2H), 7.15 － 6.97 (m, 2H), 6.91 (t, J＝7.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J＝5.2 Hz, 2H), 3.98 (d, J＝6.1 Hz, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.74 (br. s., 1H), 2.05 (d, J＝6.3 Hz, 2H), 1.88 (br. s., 4H) [２つのプロトンは、水抑制中に消えた]。

MS ESI m/z 444 (M+H)

【０２７３】

実施例５０：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルオキシ）－３－フルオロフェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化６４】



５０Ａ：（２－（シクロペンチルオキシ）－３－フルオロフェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の方法によって、３－フルオロ－２－ヒドロキシベンゾニトリルおよびシクロペンタノールから合成した。濾過および蒸発の後、アミンを粗製で用いた。

【０２７４】

５０：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（１１ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２５．６ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）、（２－（シクロペンチルオキシ）－３－フルオロフェニル）メタンアミン（８．０７ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３４ｍＬ、０．１９３ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、４０－１００％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロペンチルオキシ）－３－フルオロベンジル）－２－メトキシニコチンアミド（９．２ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ、収率４９．１％）を得た。

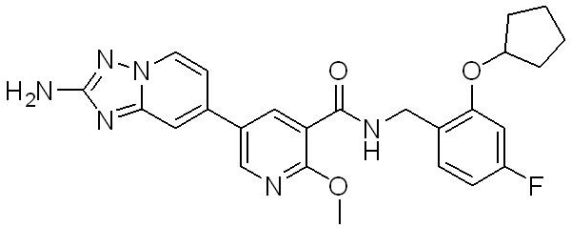
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.84 (t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.60 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.25 (d, J＝6.4 Hz, 1

H), 7.20 － 7.10 (m, 2H), 7.09 － 7.00 (m, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.88 (br. s., 1H), 4.53 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 1.92 － 1.70 (m, 6H), 1.62 (br. s., 2H).
MS ESI m/z 477.1 (M+H)

【０２７５】

実施例５１：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルオキシ）－４－フルオロフェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化６５】



５１Ａ：（２－（シクロペンチルオキシ）－４－フルオロフェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の方法によって、４－フルオロ－２－ヒドロキシベンゾニトリルおよびシクロペンタノールから合成した。濾過および蒸発の後、アミンを粗製で用いた。

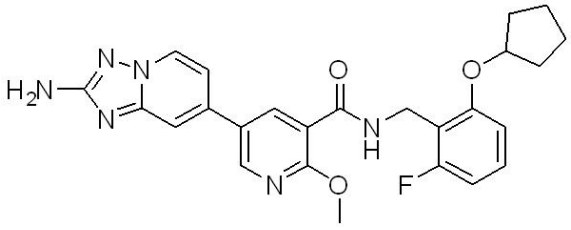
５１：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（１１ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２５．６ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）、（２－（シクロペンチルオキシ）－４－フルオロフェニル）メタンアミン（８．０７ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３４ｍＬ、０．１９３ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、４０－８０％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロペンチルオキシ）－４－フルオロベンジル）－２－メトキシニコチンアミド（１１．４ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、収率６０．８％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.77 (s, 1H), 8.62 (dd, J＝11.3, 6.4 Hz, 2H), 8.45 (br. s., 1H), 7.71 (br. s., 1H), 7.30 － 7.19 (m, 2H), 6.89 (d, J＝10.2 Hz, 1H), 6.72 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 6.07 (br. s., 2H), 4.91 (br. s., 1H), 4.40 (d, J＝5.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 1.92 (br. s., 2H), 1.82 － 1.67 (m, 4H), 1.60 (br. s., 2H).
MS ESI m/z 477.2 (M+H)

【０２７６】

実施例５２：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルオキシ）－６－フルオロフェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化６６】



５２Ａ：（２－（シクロペンチルオキシ）－６－フルオロフェニル）メタンアミンは、中間体４９Ｂと同様の方法によって、２－フルオロ－６－ヒドロキシベンゾニトリルおよび

シクロペンタノールから合成した。濾過および蒸発の後、アミンを粗製で用いた。

【０２７７】

５２：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２３．２６ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、（２－（シクロペンチルオキシ）－６－フルオロフェニル）メタンアミン（７．３４ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３１ｍＬ、０．１７５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロペンチルオキシ）－６－フルオロベンジル）－２－メトキシニコチンアミド（１２．４ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ、収率７２．７％）を得た。

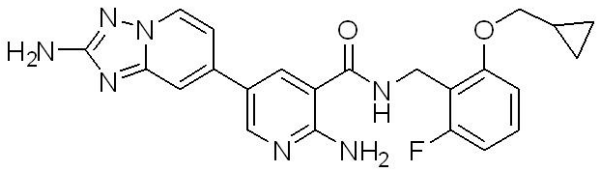
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.73 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 8.38 (t, J＝5.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.28 (q, J＝8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J＝6.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J＝8.3 Hz, 1H), 6.76 (t, J＝8.8 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.91 (br. s., 1H), 4.52 (d, J＝5.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.97 － 1.85 (m, 2H), 1.81 － 1.63 (m, 4H), 1.57 (br. s., 2H).

MS ESI m/z 477 (M+H)

【０２７８】

実施例５３：２－アミノ－５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）－６－フルオロフェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド

【化６７】

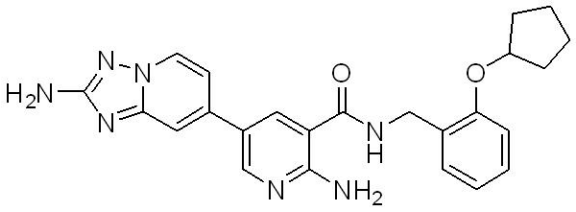


２－アミノ－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２４．５５ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、（２－（シクロプロピルメトキシ）－６－フルオロフェニル）メタンアミン（９．０３ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３２ｍＬ、０．１８５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、１０－１００％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２－アミノ－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロプロピルメトキシ）－６－フルオロベンジル）ニコチンアミド（１２．６ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、収率７３．１％）を得た。

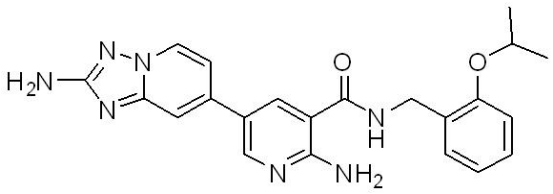
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.68 (br. s., 1H), 8.50 (d, J＝1.7 Hz, 1H), 8.47 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.32 (br. s., 2H), 7.28 － 7.14 (m, 2H), 6.84 － 6.71 (m, 2H), 5.92 (s, 2H), 4.47 (d, J＝4.1 Hz, 2H), 3.84 (d, J＝6.5 Hz, 2H), 1.16 (br. s., 1H), 0.46 － 0.38 (m, 2H), 0.23 (d, J＝4.7 Hz, 2H).

MS ESI m/z 448.2 (M+H)

【０２７９】
実施例５４：２－アミノ－５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロペンチルオキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド
【化６８】



２－アミノ－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチン酸（１０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２４．５５ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、（２－（シクロペンチルオキシ）フェニル）メタンアミン（７．０８ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３２ｍＬ、０．１８５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２－アミノ－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロペンチルオキシ）ベンジル）ニコチンアミド（１０．６ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、収率６３．３％）を得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 8.96 (br. s., 1H), 8.58 (s, 1H), 8.53 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37 (br. s., 2H), 7.26 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.24 － 7.17 (m, 2H), 6.97 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.88 (t, J＝7.4 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.86 (br. s., 1H), 4.42 (d, J＝5.2 Hz, 2H), 1.94 － 1.81 (m, 2H), 1.79 － 1.62 (m, 4H), 1.55 (br. s., 2H).
MS ESI m/z 444.2 (M+H)
【０２８０】
実施例５５：２－アミノ－５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（プロパン－２－イルオキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド
【化６９】



２－アミノ－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチン酸（１５ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（３６．８ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）、（２－イソプロポキシフェニル）メタンアミン（１１．４６ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０４８ｍＬ、０．２７８ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０

分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２－アミノ－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－イソプロポキシベンジル）ニコチンアミド（１９．１ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ、収率８１％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.99 (t, J＝5.5 Hz, 1H), 8.57 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J＝7.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.34 (br. s., 2H), 7.26 (d, J＝5.6 Hz, 1H), 7.23 － 7.18 (m, 2H), 6.99 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.88 (t, J＝7.4 Hz, 1H), 5.96 (br. s., 1H), 4.62 (dt, J＝12.0, 6.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J＝5.4 Hz, 2H), 1.26 (d, J＝6.0 Hz, 6H).

MS ESI m/z 418 (M+H)

【０２８１】

実施例５６：２－アミノ－５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド

【化７０】



２－アミノ－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチン酸（１５ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（３６．８ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）、（２－（シクロプロピルメトキシ）フェニル）メタンアミン（１２．３０ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０４８ｍＬ、０．２７８ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、５－４５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。 目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２－アミノ－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロプロピルメトキシ）ベンジル）ニコチンアミド（１８．４ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ、収率７６％）を得た。

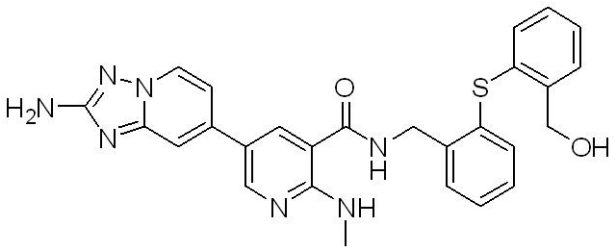
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 9.03 (t, J＝5.4 Hz, 1H), 8.65 － 8.49 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.35 (br. s., 2H), 7.27 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.23 － 7.14 (m, 2H), 6.95 (d, J＝8.5 Hz, 1H), 6.90 (t, J＝7.4 Hz, 1H), 5.97 (br. s., 2H), 4.48 (d, J＝5.4 Hz, 2H), 3.90 － 3.84 (m, 2H), 1.23 (br. s., 1H), 0.57 － 0.48 (m, 2H), 0.37 － 0.28 (m, 2H).

MS ESI m/z 430.3 (M+H)

【０２８２】

実施例５７：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［（２－｛［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］スルファニル｝フェニル）メチル］－２－（メチルアミノ）ピリジン－３－カルボキサミド

【化７１】



５７Ａ：メチル ５－（２－ビス－Ｂｏｃ－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－クロロニコチネート：密閉した４０ｍＬのチューブにおいて、ビス－Ｂｏｃ－７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン（１．０２３ｇ、２．４７５ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（０．７８６ｇ、３．０９ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．７２９ｇ、７．４３ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．０９１ｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）の、１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中の混合物を、１００℃で１時間撹拌した。冷却した粗製混合物に、メチル ５－ブロモ－２－クロロニコチネート（６７８ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ）およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（１００ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物に５分間窒素バブリングをすることによって、混合物を脱気した。炭酸カリウム（６８０ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で４５分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで１００ｍＬの体積に希釈した。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残留物を０－６０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。メチル ５－（２－ビス－Ｂｏｃ－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－クロロニコチネート（６０５ｍｇ、１．１７７ｍｍｏｌ、収率４８％）を灰白色の固形物として得た。

ＭＳ ＥＳＩ ｍ/ｚ ５０４.１ (Ｍ+Ｈ)

【０２８３】

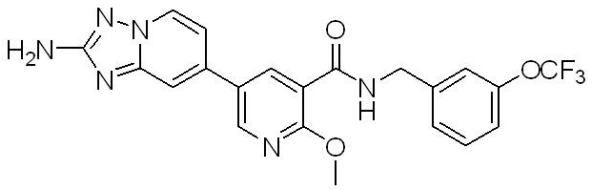
５７Ｂ：メチル ５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メチルアミノ）ニコチネート：メチル ５－（２－ビス－Ｂｏｃ－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－クロロニコチネート（７７ｍｇ、０．１５３ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（２ｍＬ）中の溶液に、ＴＨＦ中の１Ｍ メチルアミン（０．１９１ｍＬ、０．３８２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を４０℃で一晩撹拌した。揮発性物質を真空で留去し、灰白色の固形物を得て、これを０－１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。メチル ５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メチルアミノ）ニコチネート（５５ｍｇ、０．１３１ｍｍｏｌ、収率８６％）を得た。

ＭＳ ＥＳＩ ｍ/ｚ ３９９.０ (Ｍ+Ｈ)

【０２８４】

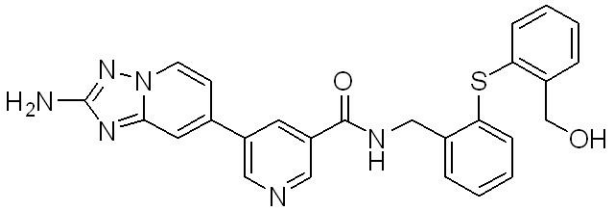
５７Ｃ：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メチルアミノ）ニコチン酸、リチウム塩：メチル ５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メチルアミノ）ニコチネート（５５ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）およびジオキサン中の４Ｎ ＨＣｌ（０．８６３ｍＬ、３．４５ｍｍｏｌ）の、ＤＣＥ（１ｍＬ）中の撹拌混合物を、室温で一晩撹拌した。揮発性物質を真空で留去し、固形物を得た。この固形物のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）中の混合物に、水酸化リチウム一水和物（１２．６９ｍｇ、０．３０２ｍｍｏｌ）の水（１．５ｍＬ）溶液を加えた。数滴のメタノールを加え、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を固形物に濃縮し、５－（２－アミノ

－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メチルアミノ）ニコチン酸、リチウム塩（４０ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ、収率９５％）を得た。物質を次の化学反応にそのまま用いた。
MS ESI m/z 285.0 (M+H)
【０２８５】
５７：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メチルアミノ）ニコチン酸（１２ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２８．０ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）、（２－（（２－（アミノメチル）フェニル）チオ）フェニル）メタノール（１２．４３ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３７ｍＬ、０．２１１ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で７時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２７分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（（２－（ヒドロキシメチル）フェニル）チオ）ベンジル）－２－（メチルアミノ）ニコチンアミド（１３．１ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ、収率５７．６％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 9.20 (t, J＝5.6 Hz, 1H), 8.70 (d, J＝1.9 Hz, 1H), 8.56 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.43 (br. s., 2H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (d, J＝7.4 Hz, 1H), 7.45 － 7.38 (m, 1H), 7.37 － 7.17 (m, 5H), 7.14 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.99 (br. s., 1H), 4.59 (d, J＝4.8 Hz, 2H), 4.54 (d, J＝5.4 Hz, 2H), 2.95 (d, J＝4.7 Hz, 3H), 1.22 (s, 2H).
MS ESI m/z 512.1 (M+H)
【０２８６】
実施例５８：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－｛［３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド
【化７２】

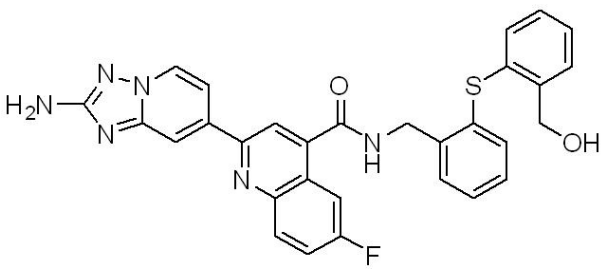


５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸、リチウム塩（３０ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）、（３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）メタンアミン（２１．５９ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（４９．９ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０４３ｍＬ、０．３０８ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（０．６ｍＬ）中の混合物を、室温で１６時間攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２５ｍｌ）および１０％ＬｉＣｌ溶液（２５ｍｌ）に分配した。有機層を１０％ＬｉＣｌ溶液（２ｘ２０ｍｌ）およびブライン（２０ｍｌ）で洗浄した。無水 硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、有機層を濃縮して、残留物を０－１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ勾配で溶出しながら、４ｇｍ ＩＳＣＯシリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフィーにかけた。純粋な画分を濃縮し、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ニコチンアミド（２９ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ、収率６０．４％）を白色の固形物として得た。
1H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ8.98 (t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J＝2.4 Hz, 1

H), 8.60 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J＝2.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 － 7.45 (m, 1H), 7.44 － 7.32 (m, 2H), 7.25 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.58 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H).
MS ESI m/z 459.3 (M+H)
【０２８７】
実施例５９：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［（２－｛［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］スルファニル｝フェニル）メチル］ピリジン－３－カルボキサミド
【化７３】



５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチン酸（１２ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２２．４０ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）、（２－（（２－（アミノメチル）フェニル）チオ）フェニル）メタノール（９．９４ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０２９ｍＬ、０．１６９ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を固形物に濃縮した。粗製残留物をジクロロメタン（１ｍＬ）中に溶解させ、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）を加えた。反応混合物を３０分間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１２－５２％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（（２－（ヒドロキシメチル）フェニル）チオ）ベンジル）ニコチンアミド（７．８ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、収率４６．９％）を得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 9.28 (t, J＝5.5 Hz, 1H), 9.18 (br. s., 1H), 9.05 (br. s., 1H), 8.68 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.53 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.38 － 7.32 (m, 2H), 7.32 － 7.24 (m, 2H), 7.23 － 7.18 (m, 1H), 7.16 － 7.11 (m, 1H), 7.06 － 7.00 (m, 1H), 4.64 － 4.54 (m, 3H) [４つのプロトンは水抑制中に消失した]
MS ESI m/z 483.1 (M+H)
【０２８８】
実施例６０：２－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－６－フルオロ－Ｎ－［（２－｛［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］スルファニル｝フェニル）メチル］キノリン－４－カルボキサミド
【化７４】



６０Ａ：メチル ２－（（ビス－Ｂｏｃ－アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－フルオロキノリン－４－カルボキシレート：密閉した４０ｍＬのチューブにおいて、ビス－Ｂｏｃ－７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン（３２０ｍｇ、０．７７４ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（２４６ｍｇ、０．９６８ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（２２８ｍｇ、２．３２３ｍｍｏｌ）、および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２８．３ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）の、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の混合物を１００℃で１時間撹拌した。冷却した反応混合物に、メチル ２－クロロ－６－フルオロキノリン－４－カルボキシレート（２２０ｍｇ、０．９１８ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン パラジウム ジクロライド（２４．９３ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）を加えた。５分間窒素バブリングをすることによって、混合物を脱気した。２Ｍ Ｋ３ＰＯ４水溶液（１．１４８ｍＬ、２．２９５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１５分間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで７５ｍＬに希釈した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残留物を０－１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。メチル ２－（（ビス－Ｂｏｃ－アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－フルオロキノリン－４－カルボキシレート（２３１ｍｇ、０．４２５ｍｍｏｌ、収率５５．６％）を褐色の固形物として得た。

ＭＳ ＥＳＩ ｍ/ｚ 538.0 (M+H)

【０２８９】

６０Ｂ：２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－フルオロキノリン－４－カルボン酸：メチル ２－（（ビス－Ｂｏｃ－アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－フルオロキノリン－４－カルボキシレート（２３１ｍｇ、０．４３０ｍｍｏｌ）の、ジオキサン中の４ＮＨＣｌ（１．３０６ｍＬ、４３．０ｍｍｏｌ）中の溶液を、室温で一晩撹拌した。揮発性物質を真空で留去し、灰白色の固形物を得た。この物質のテトラヒドロフラン（３．５ｍＬ）中の溶液に、１Ｎ ＮａＯＨ（２．３７２ｍＬ、２．３７２ｍｍｏｌ）を加えた。数滴のメタノールを加え、得られた溶液を室温で一晩撹拌した。揮発性物質を真空で留去し、残留物を１Ｎ ＨＣｌ（８．５ｍＬ）で酸性化した。固体の生成物を、濾過によって単離し、乾燥させて、２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－フルオロキノリン－４－カルボン酸（１１９ｍｇ、０．３６８ｍｍｏｌ、収率７８％）を褐色の固形物として得た。

ＭＳ ＥＳＩ ｍ/ｚ 338.0 (M+H)

【０２９０】

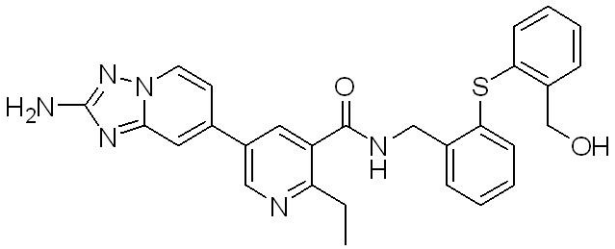
６０：２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－フルオロキノリン－４－カルボン酸（２０ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（４１．０ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）、（２－（（２－（アミノメチル）フェニル）チオ）フェニル）メタノール（１８．２１ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０５４ｍＬ、０．３０９ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％ トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％ トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－１００％Ｂ、次いで２分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ｘｂｒｉｄｇｅ ｃ－１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、４３－６６％Ｂ、次いで２分間、６６％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／

分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－フルオロ－Ｎ－（２－（（２－（ヒドロキシメチル）フェニル）チオ）ベンジル）キノリン－４－カルボキサミド（４．４ｍｇ、７．１９μｍｏｌ、収率１１．６３％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 9.44 (t, J＝5.5 Hz, 1H), 8.71 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (dd, J＝9.2, 5.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, J＝10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, J＝7., 1.6 Hz, 1H), 7.80 (td, J＝8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J＝7.1, 3.9 Hz, 2H), 7.39 (t, J＝7.4 Hz, 1H), 7.36 － 7.27 (m, 2H), 7.24 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 5.39 (t, J＝5.5 Hz, 1H), 4.68 (d, J＝5.4 Hz, 2H), 4.62 (d, J＝5.4 Hz, 2H).
MS ESI m/z 551.2 (M+H)

【０２９１】

実施例６１：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－エチル－Ｎ－［（２－｛［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］スルファニル｝フェニル）メチル］ピリジン－３－カルボキサミド

【化７５】

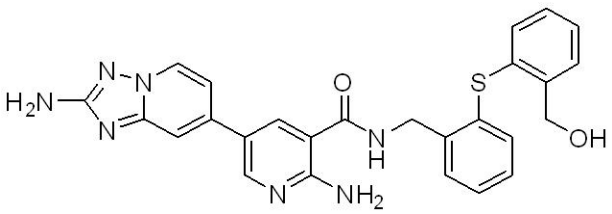


６１Ａ：メチル ５－（２－（（ビス－Ｂｏｃ）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－ビニルニコチネート：５７Ａ（１７５ｍｇ、０．３４７ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２’，６’－ジメトキシ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）ホスフィン（１５．６８ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（３．９０ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）および６－メチル－２－ビニル－１，３，６，２－ジオキサザボロカン－４，８－ジオン（１５９ｍｇ、０．８６８ｍｍｏｌ）の、ジオキサン（３ｍＬ）中の溶液を、窒素で１分間パージした。Ｋ３ＰＯ４、２Ｍ（０．９５５ｍＬ、１．９１０ｍｍｏｌ）を加えて、反応混合物を５時間にわたり１００℃で加熱した。室温に冷却し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（３５ｍＬ）で希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残留物を０－１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。メチル ５－（２－（（ビス－Ｂｏｃ）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－ビニルニコチネート（１０１ｍｇ）を、モノおよびビスＢｏｃ保護種の混合物として得た。
MS ESI m/z 496.1 (M+H) および 396.1 (M+H)

【０２９２】

６１Ｂ：メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－エチルニコチネート：メチル ５－（２－（（ビス－Ｂｏｃ）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－ビニルニコチネート（１０１ｍｇ、０．２１９ｍｍｏｌ、～５０％モノＢｏｃ）および１０％Ｐｄ／炭素（５５．４ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）の、エタノール（３ｍＬ）中の撹拌混合物を真空で脱気し、その後水素ガスを満たした。混合物を室温で９０分間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、保護生成物を得た。中間体をジクロロメタン（１ｍＬ）中に溶解させ、ジオキサン中の４Ｎ ＨＣｌ（１．０８５ｍＬ、４．３４ｍｍｏｌ）を加えた。撹拌を室温で一晩行った後、混合物を固形物、メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－エチルニコチネート（６５ｍｇ、０．２１９

ｍｍｏｌ）に濃縮し、そのまま次の化学反応に進んだ。
MS ESI m/z 298.1 (M+H)
【０２９３】
６１Ｃ：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－エチルニコチン酸：メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－エチルニコチネート（６５ｍｇ、０．２１９ｍｍｏｌ）の、テトラヒドロフラン（２ｍｌ）中の混合物に、水酸化リチウム一水和物（２０．１８ｍｇ、０．４８１ｍｍｏｌ）の水（１．５ｍＬ）中の溶液を加えた。数滴のメタノールを加え、混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を固体の生成物、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－エチルニコチン酸、リチウム塩、（６３ｍｇ、０．２０２ｍｍｏｌ、収率９２％）に濃縮した。
MS ESI m/z 284.0 (M+H)
【０２９４】
６１：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－エチルニコチン酸（２２ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（５１．５ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）、（２－（（２－（アミノメチル）フェニル）チオ）フェニル）メタノール（２２．８６ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０６８ｍＬ、０．３８８ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で４時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－エチル－Ｎ－（２－（（２－（ヒドロキシメチル）フェニル）チオ）ベンジル）ニコチンアミド（９．９ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ、収率２４．４７％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 9.07 (t, J＝5.5 Hz, 1H), 8.99 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 8.64 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 7.38 － 7.29 (m, 4H), 7.25 (dt, J＝19., 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J＝19.7, 7.7 Hz, 2H), 6.09 (s, 2H), 4.73 － 4.46 (m, 4H), 2.93 (q, J＝7.5 Hz, 2H), 1.23 (t, J＝7.5 Hz, 3H).
MS ESI m/z 511.1 (M+H)
【０２９５】
実施例６２：２－アミノ－５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［（２－｛［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］スルファニル｝フェニル）メチル］ピリジン－３－カルボキサミド
【化７６】



２－アミノ－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチン酸（１７ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（４１．７ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）、（２－（（２－（アミノメチル）フェニル）チオ）フェニル）メタノール（１８．５２ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０５５ｍＬ、０．３１５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５

アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２－アミノ－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（（２－（ヒドロキシメチル）フェニル）チオ）ベンジル）ニコチンアミド（１３．７ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ、収率４２．０％）を得た。

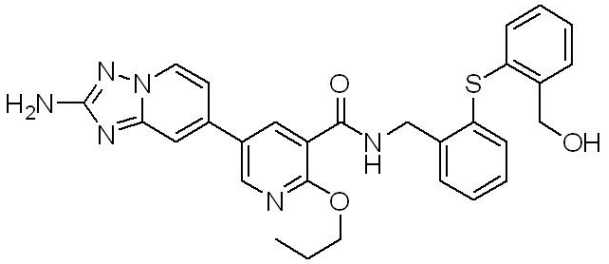
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 9.17 (t, J＝5.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J＝1.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 7.45 － 7.19 (m, 8H), 7.14 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.37 (t, J＝5.5 Hz, 1H), 4.61 (d, J＝5.4 Hz, 2H), 4.55 (d, J＝5.4 Hz, 2H).

MS ESI m/z 498 (M+H)

【０２９６】

実施例６３：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［（２－｛［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］スルファニル｝フェニル）メチル］－２－プロポキシピリジン－３－カルボキサミド

【化７７】



６３Ａ：プロピル ５－ブロモ－２－プロポキシニコチネート：メチル ５－ブロモ－２－クロロニコチネート（０．５６ｇ、２．２３６ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（８ｍＬ）中の溶液に、０℃で、ｎ－プロパノール中の２０％ナトリウム ｎ－プロポキシドをゆっくりと加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。エタノール（１０ｍＬ）を加えて、揮発性物質を真空で留去した。反応混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３ｘ７５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗製残留物を２４ｇ ＩＳＣＯカラム上にロードし、０－２５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。プロピル ５－ブロモ－２－プロポキシニコチネート（１７３ｍｇ、０．５６７ｍｍｏｌ、収率２５．４％）を得た。

MS ESI m/z 304.0 (M+H)

【０２９７】

６３Ｂ：プロピル ５－（２－（（ビス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－プロポキシニコチネート：密閉した４０ｍＬのチューブにおいて、ビス－Ｂｏｃ－７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン（２２０ｍｇ、０．５３２ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１６９ｍｇ、０．６６５ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１５７ｍｇ、１．５９７ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１９．４８ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）の、１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中の混合物を、１００℃で１時間撹拌した。室温に冷却した後、プロピル ５－ブロモ－２－プロポキシニコチネート（１７３ｍｇ、０．５７３ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン パラジウム ジクロライド（１６．９６ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）を加えて、混合物を５分間窒素バブリングすることによって脱気した。２Ｍ Ｋ３ＰＯ４（水溶液）（０．７８１ｍＬ、１．５６１ｍｍｏｌ）を加えて、反応混合物を１００℃で１５分間加熱した。室温に冷却した後、反応

混合物をセライト上で濃縮した。４０ｇ ＩＳＣＯカラムを用いて、粗製物質を０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含む画分を濃縮して、プロピル ５－（２－（（ビス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－プロポキシニコチネート（２３２ｍｇ、０．４０９ｍｍｏｌ、収率７９％）を灰白色の固形物として得た。

MS ESI m/z 556.3 (M+H)

【０２９８】

６３Ｃ：プロピル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－プロポキシニコチネート、ＨＣｌ：プロピル ５－（２－（（ビス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－プロポキシニコチネート（２３０ｍｇ、０．４１４ｍｍｏｌ）の、ジオキサン中の４Ｎ ＨＣｌ（１２５８μｌ、４１．４ｍｍｏｌ）中の溶液を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、灰白色の固形物、プロピル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－プロポキシニコチネート、ＨＣｌ（１７１ｍｇ、０．４１５ｍｍｏｌ、収率１００％）を得た。

MS ESI m/z 356.3 (M+H)

【０２９９】

６３Ｄ：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－プロポキシニコチン酸、リチウム塩：プロピル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－プロポキシニコチネート、ＨＣｌ（１７１ｍｇ、０．４３６ｍｍｏｌ）の、テトラヒドロフラン（３ｍＬ）中の溶液に、水酸化リチウム一水和物（４０．３ｍｇ、０．９６０ｍｍｏｌ）の水（１ｍＬ）溶液を加えた。メタノールを数滴加え、得られた溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を固形物に濃縮し、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－プロポキシニコチン酸、リチウム塩（１３５ｍｇ、０．４０９ｍｍｏｌ、収率９４％）を得た。

MS ESI m/z 314.1 (M+H)

【０３００】

６３：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－プロポキシニコチン酸、リチウム塩（１９ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（４０．２ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）、（２－（（２－（アミノメチル）フェニル）チオ）フェニル）メタノール（１７．８５ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０５３ｍＬ、０．３０３ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（（２－（ヒドロキシメチル）フェニル）チオ）ベンジル）－２－プロポキシニコチンアミド（１２．３ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、収率３７．１％）を得た。

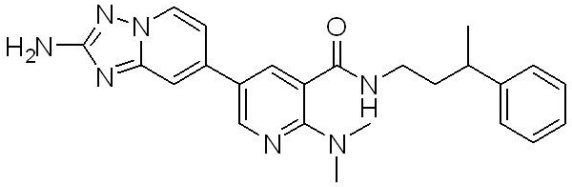
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.79 － 8.67 (m, 2H), 8.60 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (t, J＝8.2 Hz, 2H), 7.39 － 7.17 (m, 5H), 7.13 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.36 (t, J＝5.4 Hz, 1H), 4.59 (t, J＝5.5 Hz, 4H), 4.40 (t, J＝6.6 Hz, 2H), 1.79 (sxt、J＝7.1 Hz, 2H), 0.94 (t, J＝7.4 Hz, 3H).

MS ESI m/z 541.2 (M+H)

【０３０１】

実施例６４：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－（３－フェニルブチル）ピリジン－３－カルボキサミド

【化７８】



６４Ａ：エチル ５－ブロモ－２－フルオロニコチネート：５－ブロモ－２－フルオロニコチン酸（６００ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の混合物に、炭酸カリウム（７５４ｍｇ、５．４５ｍｍｏｌ）およびヨードエタン（０．２６４ｍＬ、３．２７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで１２５ｍＬの体積に希釈した。有機層を水、１０％ＬｉＣｌ溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗製残留物を２４ｇ ＩＳＣＯカラム上にロードし、０－２５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。エチル ５－ブロモ－２－フルオロニコチネート（５１１ｍｇ、２．０１９ｍｍｏｌ、収率７４．０％）を白色の結晶固形物として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO－d_6) δ 8.65 (dd, J＝2.6, 1.3 Hz, 1H), 8.56 (dd, J＝8.2, 2.6 Hz, 1H), 4.38 － 4.31 (m, 2H), 1.35 － 1.30 (m, 3H).

MS ESI m/z 249.9 (M+H)

【０３０２】

６４Ｂ：エチル ５－ブロモ－２－（ジメチルアミノ）ニコチネート：エチル ５－ブロモ－２－フルオロニコチネート（１０５ｍｇ、０．４２３ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（２ｍＬ）中の溶液に、ジメチルアミン（０．５２９ｍＬ、１．０５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２０分間撹拌した。反応混合物を固形物に濃縮し、真空で乾燥させた。エチル ５－ブロモ－２－（ジメチルアミノ）ニコチネート（１１５ｍｇ、０．４１３ｍｍｏｌ、９７％）を単離した。

MS ESI m/z 275.0 (M+H)

【０３０３】

６４Ｃ：エチル ５－（２－（（ビス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（ジメチルアミノ）ニコチネート：ビス－Ｂｏｃ－７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン（２００ｍｇ、０．４８４ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（１４１ｍｇ、０．５５７ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１４２ｍｇ、１．４５２ｍｍｏｌ）、および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（１９．７６ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）の、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の混合物を、１００℃で１時間撹拌した。室温に冷却した後、エチル ５－ブロモ－２－（ジメチルアミノ）ニコチネート（１１５ｍｇ、０．４２１ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン パラジウムジクロライド（１３．５９ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を５分間窒素バブリングすることによって脱気した。２Ｍ K_3PO_4（水溶液）（０．６２５ｍＬ、１．２５１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１５分間加熱した。反応混合物をＥｔＯＡｃで総体積５０ｍＬに希釈した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残留物を１２ｇ ＩＳＣＯカラム上にロードし、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、目的の生成物（２０９ｍｇ、０．３７７ｍｍｏｌ、収率９０％）をベージュ色の固形物として得た。

MS ESI m/z 527.1 (M+H)

【０３０４】

６４Ｄ：エチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（ジメチルアミノ）ニコチネート、ＨＣｌ：エチル ５－（２－（（ビス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（ジメチルアミノ）ニコチネート（２０９ｍｇ、０．３９７ｍｍｏｌ）の、ＤＣＥ（０．４ｍＬ）中の溶液に、ジオキサン中の４Ｎ ＨＣｌ（１．４８８ｍＬ、５．９５ｍｍｏｌ）を加え、得られた溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、灰白色の固形物、エチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（ジメチルアミノ）ニコチネート、ＨＣｌ（１４４ｍｇ、０．３７７ｍｍｏｌ、収率９５％）を得た。

MS ESI m/z 327.1 (M+H)

【０３０５】

６４Ｅ：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（ジメチルアミノ）ニコチン酸：エチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（ジメチルアミノ）ニコチネート、ＨＣｌ（１４４ｍｇ、０．３９７ｍｍｏｌ）の、テトラヒドロフラン（２ｍＬ）中の溶液に、水酸化リチウム一水和物（３６．６ｍｇ、０．８７３ｍｍｏｌ）の水（１ｍＬ）溶液を加えた。数滴のメタノールを加え、反応混合物を室温で３日間撹拌した。さらに水酸化リチウム一水和物（２０ｍｇ）を水（０．７５ｍＬ）溶液として加え、撹拌を一晩継続した。化合物の抽出を試みたが、水層に残留した。水層を粉末に濃縮した。目的の生成物をイソプロパノールで塩からトリチュレートした。有機層を固形物に濃縮し、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（ジメチルアミノ）ニコチン酸（９１ｍｇ、０．２９０ｍｍｏｌ、収率７３．０％）を得た。

MS ESI m/z 299.1 (M+H)

【０３０６】

６４：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（ジメチルアミノ）ニコチン酸（１９ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（４２．３ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）、３－フェニルブタン－１－アミン、ＨＣｌ（１４．１９ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０５６ｍＬ、０．３１８ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を室温で６時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－（３－フェニルブチル）ニコチンアミド（６．９ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、収率２４．９７％）を得た。

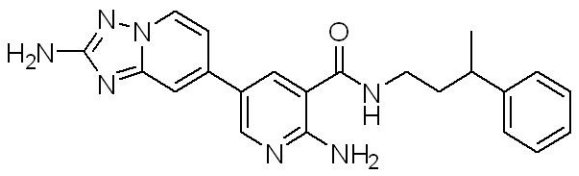
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.73 － 8.30 (m, 5H), 7.89 (d, J＝2.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37 － 7.08 (m, 6H), 3.21 － 3.06 (m, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.80 (q, J＝7.0 Hz, 1H), 1.81 (q, J＝7.3 Hz, 2H), 1.23 (d, J＝6.9 Hz, 3H).

MS ESI m/z 430 (M+H)

【０３０７】

実施例６５：２－アミノ－５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－（３－フェニルブチル）ピリジン－３－カルボキサミド

【化７９】



２－アミノ－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチン酸（１７ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（４１．７ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）、３－フェニルブタン－１－アミン、ＨＣｌ（１４．０２ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０５５ｍＬ、０．３１５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で６時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２－アミノ－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３－フェニルブチル）ニコチンアミド（１２．５ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ、収率４９．０％）を得た。

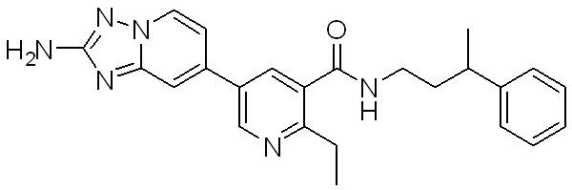
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.62 － 8.52 (m, 3H), 8.27 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.33 － 7.22 (m, 5H), 7.20 － 7.14 (m, 1H), 3.38 － 3.03 (m, 2H), 2.84 － 2.74 (m, 1H), 1.84 (q, J＝7.3 Hz, 2H), 1.24 (d, J＝6.9 Hz, 3H) ４つのプロトンは水抑制によって観測されなかった

MS ESI m/z 402.2 (M+H)

【０３０８】

実施例６６：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－エチル－Ｎ－（３－フェニルブチル）ピリジン－３－カルボキサミド

【化８０】



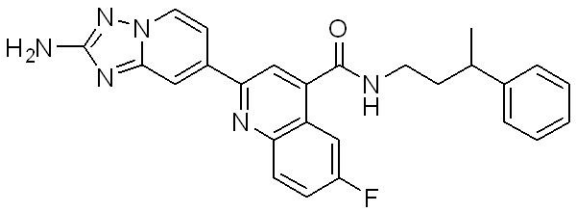
リチウム ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－エチルニコチネート（１２ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２７．５ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）、３－フェニルブタン－１－アミン、ＨＣｌ（９．２５ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３６ｍＬ、０．２０７ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で６時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－エチル－Ｎ－（３－フェニルブチル）ニコチンアミド（６．４ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、収率３６．１％）を得た。

MS ESI m/z 414.9 (M+H)

【０３０９】

実施例６７：２－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－６－フルオロ－Ｎ－（３－フェニルブチル）キノリン－４－カルボキサミド

【化８１】



２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－フルオロキノリン－４－カルボン酸（１８ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（３６．９ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、３－フェニルブタン－１－アミン、ＨＣｌ（１２．４１ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０４９ｍＬ、０．２７８ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－フルオロ－Ｎ－（３－フェニルブチル）キノリン－４－カルボキサミド（１２．６ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、収率４８．３％）を得た。

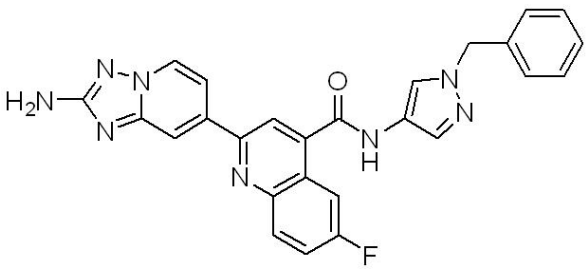
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.89 (br. s., 1H), 8.70 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (dd, J＝9., 5.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 7.79 (t, J＝8.6 Hz, 1H), 7.35 － 7.16 (m, 5H), 3.34 － 3.19 (m, 1H), 2.90 － 2.81 (m, 1H), 1.91 (q, J＝7.2 Hz, 2H), 1.27 (d, J＝6.8 Hz, 3H). ３つのプロトンは水抑制によって観測されなかった。

MS ESI m/z 455.1 (M+H)

【０３１０】

実施例６８：２－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－（１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－フルオロキノリン－４－カルボキサミド

【化８２】



２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－フルオロキノリン－４－カルボン酸（１８ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（３６．９ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン、ＨＣｌ（１４．０１ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３９ｍＬ、０．２２３ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニト

リル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－フルオロキノリン－４－カルボキサミド（１３．０ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、収率４７．８％）を得た。

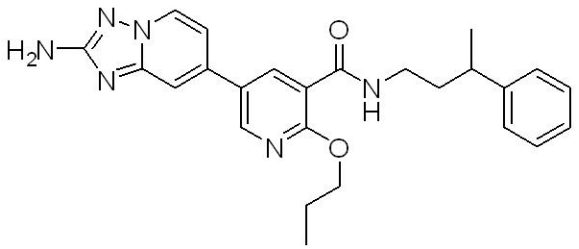
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 11.05 (s, 1H), 8.71 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 － 8.25 (m, 2H), 8.03 － 7.98 (m, 1H), 7.89 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 7.84 － 7.77 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.41 － 7.35 (m, 2H), 7.34 － 7.26 (m, 3H), 6.18 (s, 2H), 5.37 (s, 2H).

MS ESI m/z 478.9 (M+H)

【０３１１】

実施例６９：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－（３－フェニルブチル）－２－プロポキシピリジン－３－カルボキサミド

【化８３】



リチウム５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－プロポキシニコチネート（１６ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（３３．２ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）、３－フェニルブタン－１－アミン、ＨＣｌ（１１．１７ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０４４ｍＬ、０．２５１ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、４０－８０％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３－フェニルブチル）－２－プロポキシニコチンアミド（１０．３ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、収率４５．３％）を得た。

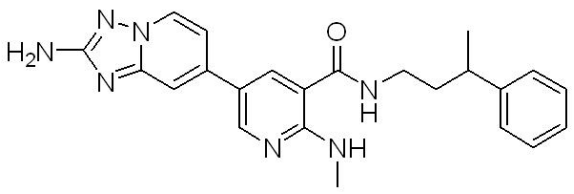
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.72 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.22 (t, J＝5.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34 － 7.16 (m, 6H), 6.04 (s, 2H), 4.40 (t, J＝6.6 Hz, 2H), 3.21 (d, J＝7.3 Hz, 2H), 2.87 － 2.79 (m, 1H), 1.89 － 1.74 (m, 4H), 1.24 (d, J＝6.7 Hz, 3H), 0.99 (t, J＝7.5 Hz, 3H).

MS ESI m/z 445.3 (M+H)

【０３１２】

実施例７０：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－（メチルアミノ）－Ｎ－（３－フェニルブチル）ピリジン－３－カルボキサミド

【化８４】



７０Ａ：エチル ５－ブロモ－２－（メチルアミノ）ニコチネート：６４Ａ（１３０ｍｇ、０．５２４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中の溶液に、ＴＨＦ中の１Ｍ メチルアミン（０．６５５ｍＬ、１．３１０ｍｍｏｌ）を加え、得られた溶液を室温で２０分間撹拌した。反応混合物を固形物に濃縮し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）および飽和塩化アンモニウム水溶液（１５ｍＬ）に分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させて、エチル ５－ブロモ－２－（メチルアミノ）ニコチネート（１２５ｍｇ、０．４５８ｍｍｏｌ、収率８７％）を白色の固形物として得た。

MS ESI m/z 260.9 (M+H)

【０３１３】

７０Ｂ：エチル ５－（２－（（ビス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メチルアミノ）ニコチネート：密閉した２０ｍＬのチューブにおいて、ビス－Ｂｏｃ－７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン（１９５ｍｇ、０．４７２ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１５０ｍｇ、０．５９０ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１３９ｍｇ、１．４１６ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１７．２６ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）の、１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の混合物を、１００℃で１時間撹拌した。冷却した反応混合物に、エチル ５－ブロモ－２－（メチルアミノ）ニコチネート（１２５ｍｇ、０．４８２ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン パラジウム ジクロライド（１４．９７ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物に５分間パージすることによって、粗製混合物を脱気した。２Ｍ Ｋ３ＰＯ４（水溶液）（０．６８９ｍＬ、１．３７８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１５分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで５０ｍＬの体積に希釈した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残留物を１２ｇ ＩＳＣＯカラム上にロードし、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、目的の生成物（１８９ｍｇ、０．３６１ｍｍｏｌ、収率７９％）をベージュ色の固形物として得た。

MS ESI m/z 513.4 (M+H)

【０３１４】

７０Ｃ：５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メチルアミノ）ニコチン酸：エチル ５－（２－（（ビス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メチルアミノ）ニコチネート（１８９ｍｇ、０．３６９ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の溶液に、１Ｎ 水酸化ナトリウム（１．８４４ｍＬ、１．８４４ｍｍｏｌ）および数滴のメタノールを加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。揮発性物質を真空で留去した。粗製残留物を１Ｎ ＨＣｌ（～５ｍＬ）でｐＨ～３に酸性化した。水層をＥｔＯＡｃ（２ｘ）で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メチルアミノ）ニコチン酸（１０７ｍｇ、０．２７３ｍｍｏｌ、収率７４．０％）を灰白色の固形物として得た。

MS ESI m/z 385.2 (M+H)

【０３１５】

７０：５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メチルアミノ）ニコチン酸（２０ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（３４．５ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）、３－フェニルブタン－１－アミン、ＨＣｌ（１４．４９ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０４５ｍＬ、０．２６０ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで５０ｍＬに希釈し、次いで１０％ＬｉＣｌ溶液およびブライン（２ｘ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残留物をＴＦＡ（０．２００ｍＬ、２．６０ｍｍｏｌ）中に溶解させ、１５分間撹拌し、真空で濃縮した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メチルアミノ）－Ｎ－（３－フェニルブチル）ニコチンアミド（１５ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ、収率６７．３％）を得た。

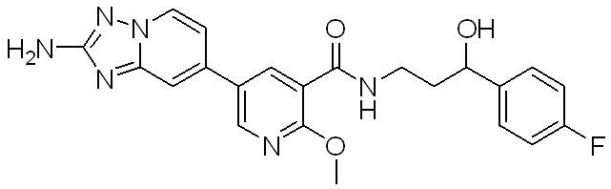
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 8.67 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.56 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J＝4.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.35 － 7.22 (m, 5H), 7.21 － 7.13 (m, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.12 (td, J＝13.2, 7.2 Hz, 2H), 2.95 (d, J＝4.6 Hz, 3H), 2.85 － 2.75 (m, 1H), 1.85 (q, J＝7.1 Hz, 2H), 1.25 (d, J＝7.0 Hz, 3H).

MS ESI m/z 416.2 (M+H)

【０３１６】

実施例７１：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［（３Ｒ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化８５】



７１Ａ：３－アミノ－１－（４－フルオロフェニル）プロパン－１－オール：３－（４－フルオロフェニル）－３－オキソプロパンニトリル（１．７３ｇ、１０．６０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３５．３ｍｌ）中の溶液に、ＢＨ$_3$－ジメチルスルフィド（ＴＨＦ中に２Ｍ、１０．６０ｍｌ、２１．２１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を６０℃で１６時間加熱した。反応混合物をＭｅＯＨで反応を停止させ、１時間加熱して還流した。反応混合物を真空で濃縮し、Ｉｓｃｏ系（２４ｇ、０－１０％［２０％（２Ｎ ＮＨ$_3$／ＭｅＯＨ）／ＤＣＭ］／ＤＣＭ）でカラムクロマトグラフィーによって精製し、３－アミノ－１－（４－フルオロフェニル）プロパン－１－オール（０．７５ｇ、４．４３ｍｍｏｌ、収率４１．８％）を黄色の粘性の油状物として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CD$_3$OD) δ 7.40 － 7.35 (m, 2H), 7.09 － 7.02 (m, 2H), 4.75 (dd, J＝8., 5.1 Hz, 1H), 2.86 － 2.73 (m, 2H), 1.95 － 1.79 (m, 2H).

MS ESI m/z 170.1 (M+H)

【０３１７】

７１：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－２－メトキシニコチンアミド：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（１００ｍｇ、０．３５１ｍｍｏｌ）、３－アミノ

－１－（４－フルオロフェニル）プロパン－１－オール（１０４ｍｇ、０．６１３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．１８４ｍＬ、１．０５２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の溶液に、ＢＯＰ（２３３ｍｇ、０．５２６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を得て、これをCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０／１）を用いてシリカゲルカラムで精製し、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－２－メトキシニコチンアミドをラセミ体として得た。これをさらに精製し、以下の条件で２ステップの分取ＳＦＣ用いてエナンチオマーを分離した：Ｗａｔｅｒｓ Ｔｈａｒ ３５０ カラム：Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ ＣＮ（３ｘ２５ｃｍ、５ミクロン）；カラム温度：４０℃；圧力：１００ｂａｒ；移動相：Ａ＝CO_2；Ｂ＝ＭｅＯＨ ｗ／０．１％ NH_4OH；定組成：Ａ／Ｂ＝７０：３０；流速：１８０ｍＬ／分；２２０ｎｍにおけるＵＶ。

ピーク１からの画分を濃縮し、７１－１、エナンチオマー１（１８．４ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ、収率１２％）を得た。ピーク２からの画分を濃縮し、７１－２、エナンチオマー２（１７．４ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ、収率１１．４％）を得た。

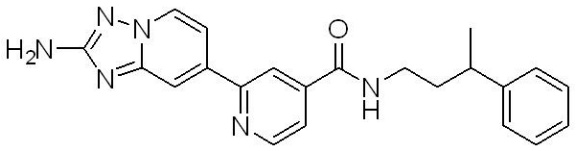
71－1、エナンチオマー 1: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.71 (d, J＝2.7 Hz, 1H), 8.63 (d, J＝2.7 Hz, 1H), 8.53 － 8.50 (m, 1H), 7.65 (d, J＝1.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J＝8.6, 5.4 Hz, 2H), 7.30 (dd, J＝7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.11 － 7.04 (m, 2H), 4.83 － 4.81 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.65 － 3.52 (m, 2H), 2.10 － 1.99 (m, 2H). MS ESI m/z 437.0 (M+H).

71－2、エナンチオマー 2: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.71 (d, J＝2.7 Hz, 1H), 8.63 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 8.51 (dd, J＝7., 0.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, J＝1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.46 － 7.41 (m, 2H), 7.30 (dd, J＝7., 2.0 Hz, 1H), 7.11 － 7.04 (m, 2H), 4.81 － 4.74 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.66 － 3.48 (m, 2H), 2.14 － 1.94 (m, 2H). MS ESI m/z 437.0 (M+H).

【０３１８】

実施例７２：２－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－（３－フェニルブチル）ピリジン－４－カルボキサミド

【化８６】



７２Ａ：メチル ２－（２－（（ビス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）イソニコチネート：密閉した４０ｍＬのチューブにおいて、ビス－Ｂｏｃ－７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン（３７５ｍｇ、０．９０７ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（２８８ｍｇ、１．１３４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（２６７ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（３３．２ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）の、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の混合物を、１００℃で１時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、固形物に濃縮した。粗製の固形物に、メチル ２－クロロイソニコチネート（１７５ｍｇ、１．０２０ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン パラジウム ジクロライド（２７．７ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）およびジオキサン（８ｍＬ）を加えた。混合物を５分間窒素でパージすることによって脱気した。２Ｍ K_3PO_4（水溶液）（１．２７５ｍＬ、２．５５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で２５分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をセライト上で濃縮した。２４ｇ ＩＳＣＯカラムを用いて、粗製物質を０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。メチル ２－（２－（（ビス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ア

ミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）イソニコチネート（３６７ｍｇ、０．７４３ｍｍｏｌ、収率８７％）を褐色の固形物として得た。物質をそのまま次の反応に用いた。

【０３１９】

７２Ｂ：２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）イソニコチン酸：メチル ２－（２－（（ビス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）イソニコチネート（３６７ｍｇ、０．７８２ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（８ｍＬ）中の溶液に、１Ｎ 水酸化ナトリウム（３．９１ｍＬ、３．９１ｍｍｏｌ）および数滴のメタノールを加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。揮発性物質を真空で留去し、残留物を１Ｎ ＨＣｌ（～５ｍＬ）でｐＨ～３に酸性化した。水層をＥｔＯＡｃ（２ｘ）で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させて、２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）イソニコチン酸（１９２ｍｇ、０．５１３ｍｍｏｌ、収率６５．７％）を灰白色の固形物として得た。

MS ESI m/z 356.1 (M+H)

【０３２０】

７２Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル （７－（４－（（３－フェニルブチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）カルバメート：２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）イソニコチン酸（２０ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）およびＢＯＰ（３７．３ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で１０分間撹拌した。３－フェニルブタン－１－アミン、ＨＣｌ（１２．５４ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０４９ｍＬ、０．２８１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で４５分間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで５０ｍＬの総体積に希釈した。有機層を１０％塩化リチウム溶液（１ｘ）およびブライン（２ｘ）で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、有機層を濾過し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル （７－（４－（（３－フェニルブチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）カルバメート（２６ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ、９０％）を得た。

MS ESI m/z 487.1 (M+H)

【０３２１】

７２：ｔｅｒｔ－ブチル （７－（４－（（３－フェニルブチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）カルバメート（２７ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中の溶液に、ジオキサン中の４Ｎ ＨＣｌ（０．１６９ｍＬ、５．５５ｍｍｏｌ）を加え、得られた溶液を室温で週末にわたり撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－１００％Ｂ、次いで２分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３－フェニルブチル）イソニコチンアミド（４．６ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、収率２１．２４％）を得た。

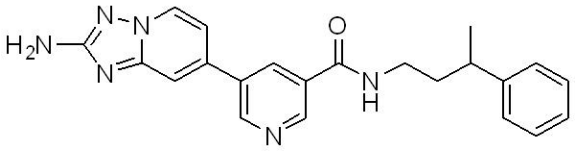
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 8.82 (d, J＝4.9 Hz, 2H), 8.64 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 (d, J＝4.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J＝5.5 Hz, 1H), 7.35 － 7.22 (m, 4H), 7.20 － 7.12 (m, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.32 － 3.12 (m, 2H), 2.84 － 2.76 (m, 1H), 1.86 (q, J＝7.3 Hz, 2H), 1.24 (d, J＝7.0 Hz, 3H).

MS ESI m/z 387 (M+H)

【０３２２】

実施例７３：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－（３－フェニルブチル）ピリジン－３－カルボキサミド

【化８７】



ｔｅｒｔ－ブチル（７－（５－（（３－フェニルブチル）カルバモイル）ピリジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）カルバメート（４０ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）の、ＤＣＭ（１ｍＬ）中の溶液に、ジオキサン中の４ＮＨＣｌ（０．２５０ｍＬ、８．２２ｍｍｏｌ）を加え、得られた溶液を室温で週末にわたり撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％ トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％ トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで２分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３－フェニルブチル）ニコチンアミド（１６．９ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ、収率５２．７％）を得た。

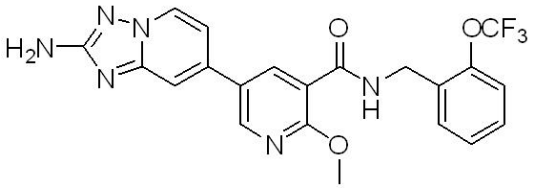
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 9.16 (br. s., 1H), 9.00 (br. s., 1H), 8.72 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.33 － 7.15 (m, 5H), 7.14 － 7.00 (m, 1H), 3.47 (br. s., 1H), 3.32 － 3.12 (m, 2H), 2.86 － 2.76 (m, 1H), 1.86 (q, J＝7.3 Hz, 2H), 1.25 (d, J＝7.0 Hz, 3H).

MS ESI m/z 387 (M+H)

【０３２３】

実施例７４：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－｛［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド

【化８８】



７４Ａ：メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチネート：７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン（０．９３９ｇ、４．４１ｍｍｏｌ）、メチル ２－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ニコチネート（１．５５ｇ、５．２９ｍｍｏｌ）、リン酸三カリウム（水中に２Ｍ）（６．６１ｍＬ、１３．２２ｍｍｏｌ）、およびジオキサン（２５ｍＬ）の混合物を、真空および窒素（３ｘ）で脱気した。１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン パラジウム ジクロライド－CH_2Cl_2付加体（０．３６０ｇ、０．４４１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を脱気した（２ｘ）。反応混合物を７０℃で油浴に浸し、一晩撹拌した。白色の沈殿がフラスコの底および側面にこびりついた。不均一な反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。固形物を真空濾過によって回収し、酢酸エチル、水、および酢酸エチルで十分に洗浄した。化合物を乾燥させて、メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチネート（０．６３０ｇ、２．１０５ｍｍｏｌ、収率４７．８％）を白色の固形物として得た。濾液を別のフ

ラスコに移し、有機層を回収し、ブラインで洗浄した。水層を酢酸エチル（２ｘ）で連続して抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物をジクロロメタンで希釈し、超音波処理した。得られた固形物を真空で回収し、十分に乾燥させて、メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチネート（０．２８０ｇ、０．９３６ｍｍｏｌ、収率２１．２３％）を白色の固形物として得た。

MS ESI m/z 300.1 (M+H)

【０３２４】

７４Ｂ：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸、リチウム塩：メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチネート（０．７２８ｇ、２．４３２ｍｍｏｌ）および水酸化リチウム一水和物（０．１０２ｇ、２．４３２ｍｍｏｌ）の、メタノール（１０ｍＬ）、テトラヒドロフラン（１０．００ｍＬ）、および水（５．００ｍＬ）の混合物中の混合物を、反応液が均一になるまで（～４－５時間）室温で攪拌した。反応液を濃縮し、週末にわたり真空で乾燥させて、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸、リチウム塩（０．７１１ｇ、２．４３３ｍｍｏｌ、収率１００％）を灰白色の固形物として得た。

MS ESI m/z 286.1 (M+H)

【０３２５】

７４：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸、リチウム塩（３５ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）、（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）メタンアミン（２４．６９ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．１０７ｍＬ、０．６１３ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の溶液に、ＢＯＰ（６５．１ｍｇ、０．１４７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応混合物を以下の条件で、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈ ＲＦ２００上で精製した：カラム：４３ｇ Ｃ１８ ＲｅｄｉＳｅｐ 逆相カラム、溶媒Ａ：水／ＭｅＯＨ（９０／１０）中の０．１％ＴＦＡ、溶媒Ｂ：水／ＭｅＯＨ（１０／９０）中の０．１％ＴＦＡ、流速：４０ｍＬ／分。開始％Ｂ：１０％、終了％Ｂ：１００％、波長１：２５４ 波長１：２１４。単離した生成物を酢酸エチル（１００ｍＬ）中に取り込んだ。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－｛［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド（４１ｍｇ）を得た。

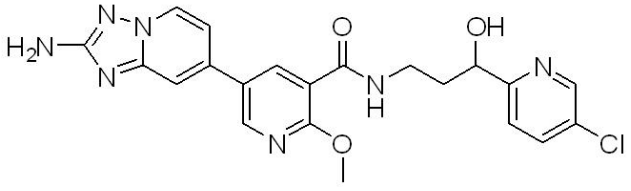
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ 8.92 (br t, J＝6.0 Hz, 1H), 8.80 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.61 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J＝1.1 Hz, 1H), 7.57 － 7.50 (m, 1H), 7.46 － 7.35 (m, 3H), 7.25 (dd, J＝7., 1.8 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.61 (d, J＝6.0 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H).

MS ESI m/z 459.3 (M+H)

【０３２６】

実施例７５：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［３－（５－クロロピリジン－２－イル）－３－ヒドロキシプロピル］－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化８９】



７５Ａ：３－アミノ－１－（５－クロロピリジン－２－イル）プロパン－１－オール、２ＨＣｌを、中間体７１Ａと同様の方法によって、３－（５－クロロピリジン－２－イル）－３－オキソプロパンニトリルから合成した。

【０３２７】

７５：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（１５ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、３－アミノ－１－（５－クロロピリジン－２－イル）プロパン－１－オール、２ＨＣｌ（７．１７ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３２ｍＬ、０．１８４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の溶液に、ＢＯＰ（１９．５４ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、生成物を得た（３．８ｍｇ、８．４μｍｏｌ、２２．６％）。

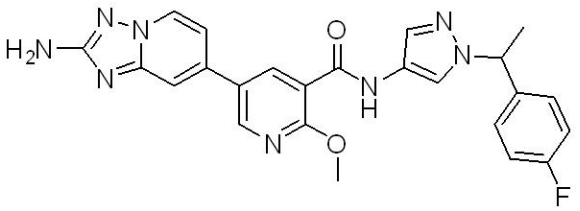
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.73 (d, J＝1.9 Hz, 1H), 8.61 － 8.48 (m, 3H), 8.42 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 7.94 － 7.86 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 7.24 (br d, J＝5.9 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.85 (br d, J＝4.6 Hz, 1H), 4.77 － 4.68 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.48 － 3.34 (m, 2H), 2.12 － 2.01 (m, 1H), 1.86 (br dd, J＝13.8, 7.2 Hz, 1H).

MS ESI m/z 454.1 (M+H)

【０３２８】

実施例７６：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛１－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化９０】



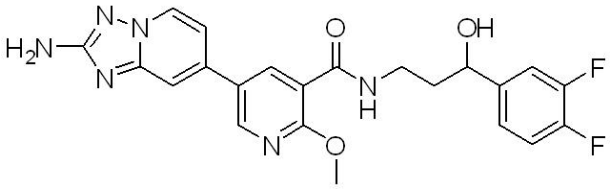
７６Ａ：１－（１－ブロモエチル）－４－フルオロベンゼン：１－（４－フルオロフェニル）エタノール（０．４５５ｍＬ、３．５７ｍｍｏｌ）および三臭化リン（０．６７３ｍＬ、７．１３ｍｍｏｌ）のＣＨＣｌ$_3$（１０ｍＬ）中の溶液を、７０℃で３日間加熱した。反応混合物を氷水で反応を停止させ、酢酸エチル中に希釈した。有機層を分離し、水、次いでブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮し、粗製物質を得た。粗製生成物をヘキサン／ＣＨ$_2$Ｃｌ（２／１）を用いて、シリカゲルカラムで精製し、１－（１－ブロモエチル）－４－フルオロベンゼン（１５４ｍｇ、０．７５８ｍｏｌ、２１．３％）を無色の油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム－d) δ 7.49 － 7.40 (m, 2H), 7.09 － 7.00 (m, 2H), 5.23 (q, J＝7.0 Hz, 1H), 2.06 (d, J＝6.8 Hz, 3H).

【０３２９】

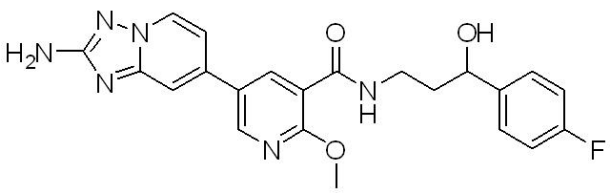
７６Ｂ：１－（１－（４－フルオロフェニル）エチル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール：４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（２５ｍｇ、０．２２１ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（３６．７ｍｇ、０．２６５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の溶液に、１－（１－ブロモエチル）－４－フルオロベンゼン（４４．９ｍｇ、０．２２１ｍｍｏｌ）を２３℃で加え、２時間撹拌した。反応混合物をＩｓｃｏ系（１２ｇ、０－５０％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅ

ｘ）上でカラムクロマトグラフィーによって精製し、１－（１－（４－フルオロフェニル）エチル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールをラセミ体（４２ｍｇ、０．１７９ｍｏｌ、８１％）として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.44 － 7.37 (m, 2H), 7.15 － 7.07 (m, 2H), 5.67 (q, J＝7.0 Hz, 1H), 1.92 (d, J＝7.1 Hz, 3H).
MS ESI m/z 236.1 (M+H).
ラセミ物質を以下の条件を用いて、キラル精製を行った：分取カラム：ＡＤ－Ｈ（３ｘ２５ｃｍ、５μｍ、＃１２２０９０）；ＢＰＲ圧力：１００ｂａｒｓ；温度：３５℃；流速：１５０ｍＬ／分；移動相：CO_2／ＭｅＯＨ ｗ０．１％NH_4OH（９０／１０）；検出波長：２２０ｎｍ；分離プログラム：ｓｔａｃｋ ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ；注入：０．５ｍＬ、サイクル時間：１．５分；サンプル調製：４２ｍｇ／５ｍＬ ＭｅＯＨ、８．４ｍｇ／ｍＬ；スループット：１６８ｍｇ／時間。ピーク１からの画分を濃縮し、エナンチオマー１（７６Ｂ－１、１１．７ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ、収率２７．９％）を得た。MS ESI m/z 236.1 (M+H). ピーク２からの画分を濃縮し、エナンチオマー２（７６Ｂ－２、１４．９ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ、収率３５．５％）を得た。
【０３３０】
７６Ｃ：１－（１－（４－フルオロフェニル）エチル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（エナンチオマー１、１１．７ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ／Ｃ（０．３１８ｍｇ、２．９８μｍｏｌ）の、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の懸濁溶液を、１ａｔｍの窒素下で、２３℃で１６時間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空で濃縮して、（１－（１－（４－フルオロフェニル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（エナンチオマー１）（７．８ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ、７６％）を得た。MS ESI m/z 206.1 (M+H).
（１－（１－（４－フルオロフェニル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（エナンチオマー２）を同様の条件下で反応させて、（１－（１－（４－フルオロフェニル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（エナンチオマー２）（１０．８ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ、８３％）を得た。
MS ESI m/z 206.2 (M+H).
【０３３１】
７６：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（２２ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）、１－（１－（４－フルオロフェニル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（１０．２９ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）の１つのエナンチオマーおよびヒューニッヒ塩基（０．０４０ｍＬ、０．２３１ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の別の溶液に、ＢＯＰ（４０．９ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、生成物、７６－１（１０ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ、３６．６％）および生成物、７６－２（１３．４ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ、３６．８％）を得た。
76－1 エナンチオマー 1: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 10.34 (s, 1H), 8.77 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.41 (d, J＝2.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 (br dd, J＝8.2, 5.6 Hz, 2H), 7.27 (br d, J＝6.0 Hz, 1H), 7.17 (br t, J＝8.8 Hz, 2H), 6.04 (s, 2H), 5.63 (q, J＝6.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.80 (br d, J＝7.0 Hz, 3H).
MS ESI m/z 473.1 (M+H)
76－2 エナンチオマー 2: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 10.35 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.59 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J＝1.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.36 － 7.29 (m, 2H), 7.27 (br d, J＝6.8 Hz, 1H), 7.17 (br t,

J＝8.6 Hz, 2H), 6.03 (s, 2H), 5.62 (q, J＝6.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.79 (br d, J＝6.9 Hz, 3H).
MS ESI m/z 473.3 (M+H)
【０３３２】
実施例７７：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［３－（３，４－ジフルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド
【化９１】



７７Ａ：３－アミノ－１－（５－クロロピリジン－２－イル）プロパン－１－オール、２ＨＣｌは、中間体７１Ａと同様の方法によって、３－（３，４－ジフルオロフェニル）－３－オキソプロパンニトリルから合成した。
【０３３３】
７７：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（２０ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）、３－アミノ－１－（３，４－ジフルオロフェニル）プロパン－１－オール（８．５３ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３７ｍＬ、０．２１０ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の溶液に、ＢＯＰ（４６．５ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、生成物（１１．２ｍｇ、２４．６μｍｏｌ、３５．２％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.72 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.53 (br t, J＝5.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.41 － 7.31 (m, 2H), 7.24 (br d, J＝6.9 Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.70 (br d, J＝4.0 Hz, 1H), 4.70 (br d, J＝4.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.37 (br d, J＝6.2 Hz, 2H), 1.94 － 1.79 (m, 2H), 0.20 － 0.12 (m, 1H).
MS ESI m/z 455.2 (M+H)
【０３３４】
実施例７８：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド
【化９２】



５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（２０ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）、３－アミノ－１－（４－フルオロフェニル）プロパン－１－オール（７．７１ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）およびヒュ

ーニッヒ塩基（０．０３７ｍＬ、０．２１０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の溶液に、ＢＯＰ（４６．５ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で４時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１８分にわたり、１０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、生成物（１１．１ｍｇ、２５．４μｍｏｌ、３６．３％）を得た。

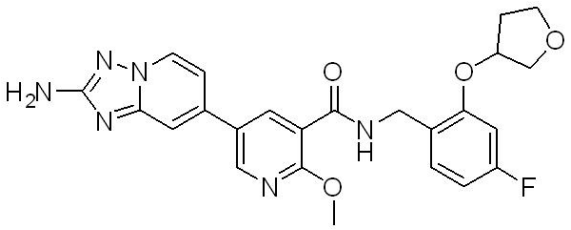
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.73 (d, J＝1.9 Hz, 1H), 8.58 (br d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.42 (d, J＝1.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.39 (br dd, J＝7.5, 6.1 Hz, 2H), 7.24 (br d, J＝6.8 Hz, 1H), 7.14 (br t, J＝8.7 Hz, 2H), 6.03 (s, 2H), 5.53 (br d, J＝3.5 Hz, 1H), 4.74 － 4.66 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.38 (br q、J＝6.1 Hz, 2H), 1.86 (dt, J＝12.9, 6.5 Hz, 2H).

MS ESI m/z 437.3 (M+H)

【０３３５】

実施例７９：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［４－フルオロ－２－（オキソラン－３－イルオキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化９３】



７９Ａ：４－フルオロ－２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ベンゾニトリル：テトラヒドロフラン－３－オール（０．３３ｍＬ、４．０３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７ｍＬ）中の溶液に、ＮａＨ（６０％ｗｔ、１３８ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ）を加えた。１５分間撹拌した後、２，４－ジフルオロベンゾニトリル（０．４ｇ、２．８８ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１時間撹拌した後、反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびジクロロメタンを含む分液漏斗に注いだ。水層をジクロロメタン（３ｘ）で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗製残留物をＢｉｏｔａｇｅ系（１０－３０％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）で、カラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物（４００ｍｇ、１．９３０ｍｍｏｌ、６７％）を白色の固形物として単離した。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.52－7.62 (m, 1 H), 6.70－6.82 (m, 1 H), 6.55－6.65 (m, 1 H), 4.91－5.01 (m, 1 H), 3.90－4.17 (m, 4 H), 2.12 － 2.35 (m, 2 H).

【０３３６】

７９Ｂ：（４－フルオロ－２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）メタンアミン、ＨＣｌ塩：４－フルオロ－２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ベンゾニトリル（４００ｍｇ、１．９３０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中の溶液に、Ｐａｒｒ浸透機において、１０％Ｐｄ／Ｃ（２スパチュラの先端）を加えた。反応混合物を５０ｐｓｉの水素下で一晩撹拌した。反応混合物をセライトを介して濾過し、真空で濃縮した。粗製残留物をＥｔＯＡＣ中に取り込み、再びセライトを介して濾過した。粗製残留物をエーテル中に取り込み、ＨＣｌ（エーテル中に２Ｍ、４ｍＬ）で処理した。生成物（３９５ｍｇ、８３％）を白色の固形物として単離した。

^{1}H NMR (遊離塩基、400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.17 (dd, J＝8.31、6.80 Hz, 1 H), 6.61 (td, J＝8.31、2.52 Hz, 1 H), 6.51 (dd, J＝10.70、2.39 Hz, 1 H), 4.88 － 4

.95 (m, 1 H), 3.86 － 4.04 (m, 4 H), 3.77 (d, J＝14.40 Hz, 1 H), 3.73 (d, J＝14.40 Hz, 1 H), 2.12 － 2.29 (m, 2 H).

【０３３７】

７９：ＤＭＦ（４０６μｌ）中の５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸、Ｎａ＋（２５ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）を充填したバイアルに、（４－フルオロ－２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）メタンアミン、ＨＣｌ（２０．０９ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）、ヒューニッヒ塩基（４２．５μｌ、０．２４３ｍｍｏｌ）およびＢＯＰ（３５．９ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持; 流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収率は５．５ｍｇであった。

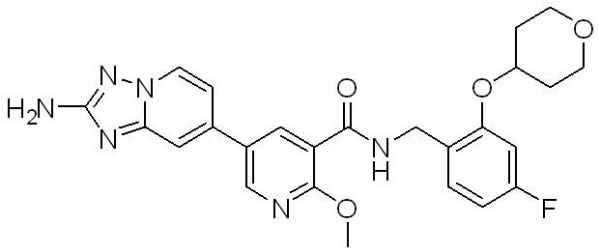
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.75 (s, 1H), 8.65 (br t, J＝5.7 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J＝1.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.29 (br t, J＝7.6 Hz, 1H), 7.24 (br d, J＝6.6 Hz, 1H), 6.91 (br d, J＝9.7 Hz, 1H), 6.76 (br t, J＝9.3 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.11 (br s, 1H), 4.42 (br d, J＝5.3 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.96 － 3.91 (m, 1H), 3.91 － 3.86 (m, 1H), 3.86 － 3.82 (m, 1H), 3.81 － 3.75 (m, 1H), 2.30 － 2.19 (m, 1H), 2.05 － 1.96 (m, 1H).

MS ESI m/z 479.1 (M+H)

【０３３８】

実施例８０：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［４－フルオロ－２－（オキサン－４－イルオキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化９４】



８０Ａ：４－フルオロ－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）ベンゾニトリル：テトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オール（０．３７ｍＬ、３．９２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７ｍＬ）中の溶液に、ＮａＨ（６０％ｗｔ、１３８ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ）を加えた。４５分間撹拌した後、２，４－ジフルオロベンゾニトリル（０．４ｇ、２．８８ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１時間撹拌した後、反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびジクロロメタンを含む分液漏斗に注いだ。水層をジクロロメタン（３ｘ）で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗製残留物をＢｉｏｔａｇｅ系（１０－３０％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）で、カラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物（２８０ｍｇ、１．２６６ｍｍｏｌ、４４％）を白色の固形物として単離した。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.56 (dd, J＝8.56, 6.30 Hz, 1 H), 6.72 (ddd, J＝8.31, 2.27 Hz, 1 H), 6.67 (dd, J＝10.58, 2.27 Hz, 1 H), 4.55 － 4.64 (m, J＝7.11, 7.11, 3.65, 3.53 Hz, 1 H), 4.00 (ddd, J＝11.46, 7.43, 3.78 Hz, 2 H), 3.63 (ddd, J＝11.46, 7.43, 3.53 Hz, 2 H), 2.00 － 2.09 (m, 2 H), 1.83 － 1.93 (m, 2 H).

【０３３９】

８０Ｂ：（４－フルオロ－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）フェニル）メタンアミン、ＨＣｌ塩：４－フルオロ－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）ベンゾニトリル（２８０ｍｇ、１．２６６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中の溶液に、Ｐａｒｒ浸透機において、１０％Ｐｄ／Ｃ（２スパチュラの先端）を加えた。反応混合物を５０ｐｓｉの水素下で一晩撹拌した。反応混合物をセライトを介して濾過し、真空で濃縮した。粗製残留物をＥｔＯＡｃ中に取り込み、再びセライトを介して濾過した。粗製残留物をエーテル中に取り込み、ＨＣｌ（エーテル中に２Ｍ、４ｍＬ）で処理した。生成物（２８６ｍｇ、８６％）を白色の固形物として単離した。
^{1}H NMR (遊離塩基、400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.18 (t, J＝7.10 Hz, 1 H), 6.56 － 6.65 (m, 2 H), 4.47 － 4.55 (m, 1 H), 3.93 － 4.01 (m, 2 H), 3.80 (s, 2H), 3.62 (ddd, J＝11.46, 7.93, 3.27 Hz, 2 H), 2.00 － 2.10 (m, 2 H), 1.76 － 1.88 (m, 2 H).

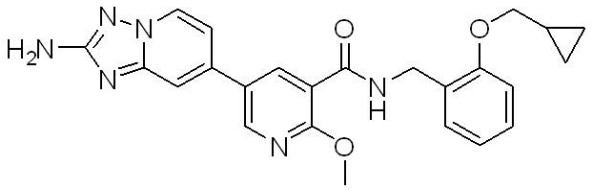
【０３４０】

８０：ＤＭＦ（４０６μｌ）中の５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸、Ｎａ$^+$（２５ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）を充填したバイアルに、（４－フルオロ－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）フェニル）メタンアミン、ＨＣｌ（２１．２３ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）、ヒューニッヒ塩基（４２．５μｌ、０．２４３ｍｍｏｌ）およびＢＯＰ（３５．９ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は９．４ｍｇであった。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.76 (d, J＝2.3 Hz, 1H), 8.68 (br t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.29 (br t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.23 (br d, J＝6.9 Hz, 1H), 7.00 (br d, J＝9.8 Hz, 1H), 6.73 (br t, J＝8.5 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.69 (br s, 1H), 4.46 (br d, J＝5.7 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.89 － 3.79 (m, 2H), 1.98 (br d, J＝10.1 Hz, 2H), 1.71 － 1.60 (m, 2H) 注意：ＴＨＰ環からのＣＨ２は水抑制ピークに隠れて表れなかった。
MS ESI m/z 493.1 (M+H)

【０３４１】

実施例８１：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）フェニル］メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化９５】



８１Ａ：メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチネート：７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン（０．２ｇ、０．９３９ｍｍｏｌ）、メチル ２－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ニコチネート（０．３３０ｇ、１．１２７ｍｍｏｌ）、リン酸三カリウム（２Ｍ、１．４０８ｍｌ、２．８２ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン パラジウム ジクロライド－CH_2Cl_2付加体（０．０３８ｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン（４．６９ｍｌ）の混合物、窒素でパージして（３分間）脱気した。

反応液を８０℃で一晩加熱した。さらに触媒（５％）を加え、加熱を２時間継続した。室温に冷却した後、水を加えた。２０分間攪拌した後、固体の生成物を単離した。固体の生成物をジクロロメタンでゆすいだ。メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチネート（９０ｍｇ、０．３０１ｍｍｏｌ、収率３２．０％）を淡褐色の固形物として単離した。

MS ESI m/z 300.1 (M+H)

【０３４２】

８１Ｂ：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチネート、リチウム塩：メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチネート（３００ｍｇ、１．００２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（７ｍＬ）中の混合物に、水酸化リチウム一水和物（５０．５ｍｇ、１．２０３ｍｍｏｌ）の水（０．５ｍＬ）溶液を加えた。メタノールを数滴加え、生じた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を固形物に濃縮し、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチネート、リチウム塩（２３２ｍｇ、０．７７０ｍｍｏｌ、収率７７％）を加えた。物質をそのまま次の化学反応で用いた。

MS ESI m/z 286.0 (M+H)

【０３４３】

８１：リチウム ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチネート（６５ｍｇ、０．２２３ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（１４８ｍｇ、０．３３５ｍｍｏｌ）、（２－（シクロプロピルメトキシ）フェニル）メタンアミン（４９．５ｍｇ、０．２７９ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．１９５ｍＬ、１．１１６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、水（１ｘ）、１０％ＬｉＣｌ溶液（１ｘ）およびブライン（１ｘ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残留物を０－１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。残留物をさらに０－１００％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘで溶出しながら、第二カラムで精製した。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロプロピルメトキシ）ベンジル）－２－メトキシニコチンアミド（２５ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ、収率２４．１９％）を白色の固形物として得た。

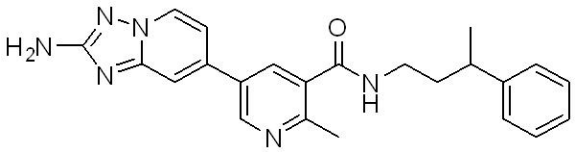
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ 8.79 (d, J＝2.7 Hz, 1H), 8.69 (t, J＝6.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J＝1.3 Hz, 1H), 7.32 － 7.20 (m, 3H), 6.99 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 6.93 (t, J＝7.4 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.54 (d, J＝6.0 Hz, 2H), 4.08 － 4.03 (m, 3H), 3.96 － 3.90 (m, 2H), 1.35 － 1.22 (m, 1H), 0.63 － 0.52 (m, 2H), 0.42 － 0.32 (m, 2H).

MS ESI m/z 445.1 (M+H)

【０３４４】

実施例８２：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メチル－Ｎ－（３－フェニルブチル）ピリジン－３－カルボキサミド

【化９６】



８２Ａ：エチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチネート：エチル ５－ブロモ－２－メチルニコチネート（４８．８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（６０．９ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ）、酢

酸カリウム（２９．４ｍｇ、０．３００ｍｍｏｌ）およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（１６．３３ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）を充填したバイアルに、１，４－ジオキサン（１０００μｌ）を加えた。反応混合物を窒素で５分間パージした。バイアルに栓をして、８０℃で３時間、９０℃で１時間加熱した。室温に冷却した後、７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン（３８．３ｍｇ、０．１８０ｍｍｏｌ）、次いで炭酸カリウム（２Ｍ、２５０μｌ、０．５００ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を再び窒素で３分間パージした。バイアルに栓をして、反応混合物を９０℃で１時間加熱した。反応混合物を室温に冷却した。水を加えて、固体の生成物を真空濾過によって単離し、水で洗浄した。エチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチネート（４５．８ｍｇ、０．１５４ｍｍｏｌ、収率７７％）を褐色の固形物として単離した。

MS ESI m/z 298.1 (M+H)

【０３４５】

８２Ｂ：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチネート、ナトリウム塩：エタノール（７７０μｌ）中のエチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチネート（４５．８ｍｇ、０．１５４ｍｍｏｌ）を充填した丸底フラスコに、水酸化ナトリウム（１Ｎ、３０８μｌ、０．３０８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で４時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮し、真空で一晩乾燥させた。物質を次の化学反応でそのまま用いた。

MS ESI m/z 270.1 (M+H)

【０３４６】

８２：ＤＭＦ（３７５μｌ）中の５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチン酸、Ｎａ＋（２１．９２ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）を充填したバイアルに、３－フェニルブタン－１－アミン、ＨＣｌ（１３．９３ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）、ヒューニッヒ塩基（３９．３μｌ、０．２２５ｍｍｏｌ）およびＢＯＰ（３３．２ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間攪拌した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－１００％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持; 流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１０．７ｍｇであった。

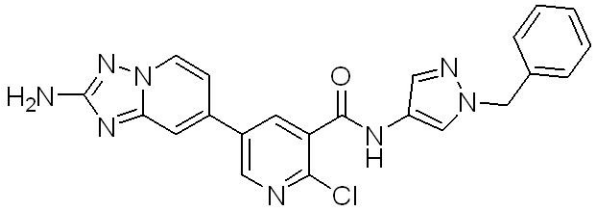
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.89 (d, J＝1.7 Hz, 1H), 8.60 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.54 (br t, J＝5.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J＝1.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.32 － 7.27 (m, 3H), 7.26 － 7.21 (m, 2H), 7.20 － 7.13 (m, 1H), 3.23 － 3.07 (m, 2H), 2.85 － 2.74 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.81 (q, J＝7.3 Hz, 2H), 1.22 (d, J＝6.9 Hz, 3H) 注意：３．５４ｐｐｍにおいて未知のピーク

MS ESI m/z 401.1 (M+H)

【０３４７】

実施例８３：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－（１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－クロロピリジン－３－カルボキサミド

【化９７】



８３Ａ：メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－クロロニコチネート：メチル ５－ブロモ－２－クロロニコチネート（５０ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（６０．８ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（２９．４ｍｇ、０．２９９ｍｍｏｌ）およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（１６．３０ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）を添加したバイアルに、１，４－ジオキサン（９９８μｌ）を加えた。反応混合物を５分間窒素パージした。バイアルに栓をして、８０℃で３時間、および９０℃で１時間加熱した。室温に冷却した後、７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン（３８．３ｍｇ、０．１８０ｍｍｏｌ）、次いで炭酸カリウム（２Ｍ、２５０μｌ、０．４９９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物に３分間窒素をパージした。バイアルに栓をして、反応混合物を９０℃で１時間加熱し、一晩室温に冷却させた。水を加え、固体の生成物を真空濾過によって単離し、水で洗浄した。メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－クロロニコチネート（５３ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ、収率８７％）を、黄色の固形物として単離した。

MS ESI m/z 304.0 (M+H)

【０３４８】

８３Ｂ：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－クロロニコチネート、ナトリウム塩：メタノール（８７３μｌ）中のメチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－クロロニコチネート（５３ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）添加した丸底フラスコに、水酸化ナトリウム（１Ｎ、３４９μｌ、０．３４９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空で濃縮し、真空で一晩乾燥させた。次の化学反応でそのまま用いた。

MS ESI m/z 290.0 (M+H)

【０３４９】

ＤＭＦ（４４０μｌ）中の５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－クロロニコチン酸、Ｎａ＋（２７．５ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）を添加したバイアルに、１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（１５．２４ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）、ヒューニッヒ塩基（４６．１Ａμｌ、０．２６４ｍｍｏｌ）およびＢＯＰ（３８．９ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間攪拌した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－１００％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持; 流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収率は４．６ｍｇ（１０．３μｍｏｌ、１１．３％）であった。

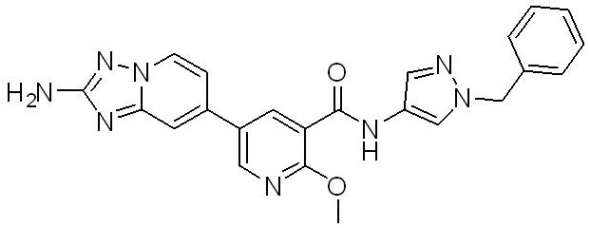
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 10.88 (s, 1H), 8.94 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J＝1.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 － 7.21 (m, 6H), 6.10 (s, 1H), 5.31 (s, 2H).

MS ESI m/z 445.2 (M+H)

【０３５０】

実施例８４：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－（１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化９８】



８４Ａ：メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチネート：メチル ５－ブロモ－２－メトキシニコチネート（０．１３ｇ、０．５２８ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（０．１６１ｇ、０．６３４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．０７８ｇ、０．７９２ｍｍｏｌ）およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（０．０４３ｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）を添加したバイアルに、１，４－ジオキサン（２．６４ｍｌ）を加えた。反応混合物に５分間窒素をスパージした。バイアルに栓をし、８０℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却した。７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン（０．０５０ｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）、次いで炭酸カリウム（２Ｍ、０．６６０ｍｌ、１．３２１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物に再び、３分間窒素をスパージした。バイアルに栓をして、反応混合物を１００℃で４５分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈した。沈殿した固形物を真空濾過によって単離し、水で洗浄した。生成物、メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチネート（６８ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ、収率４３．０％）を淡灰色の固形物として単離した。

MS ESI m/z 300.0 (M+H)

【０３５１】

８４Ｂ：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチネート、ナトリウム塩：メタノール（１１４１μｌ）中のメチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチネート（６８．３ｍｇ、０．２２８ｍｍｏｌ）を添加した丸底フラスコに、水酸化ナトリウム（１Ｎ、６８５μｌ、０．６８５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。溶媒を真空で留去し、物質を真空で一晩乾燥させた。物質をそのまま次の化学反応に用いた。

MS ESI m/z 286.0 (M+H)

【０３５２】

８４：ＤＭＦ（３．２４ｍｌ）中の５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸、Ｎａ$^+$（０．２ｇ、０．６４９ｍｍｏｌ）を添加した丸底フラスコに、１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン、ＨＣｌ（０．１３６ｇ、０．６４９ｍｍｏｌ）、ヒューニッヒ塩基（０．３４０ｍｌ、１．９４６ｍｍｏｌ）およびＢＯＰ（０．２８７ｇ、０．６４９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。さらにＢＯＰおよびアミンを加えて、撹拌を６０分間継続した。反応混合物を水で希釈し、固体の生成物を真空濾過によって単離し、水で洗浄した。固体の生成物をエーテルおよびＤＣＭでトリチュレートした。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－メトキシニコチンアミド（４５．３ｍｇ、０．１０１ｍｍｏｌ、収率１５．５３％）を灰白色の固形物として単離した。

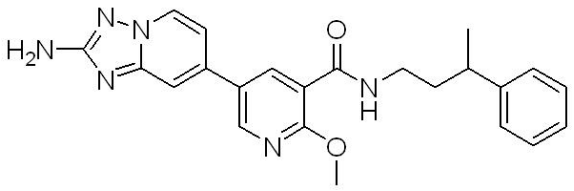
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 10.37 (s, 1H), 8.77 (d, J＝1.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 － 7.22 (m, 6H), 6.06 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.01 (s, 3H).

MS ESI m/z 441.2 (M+H)

【０３５３】

実施例８５：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－（３－フェニルブチル）ピリジン－３－カルボキサミド

【化９９】



８５Ａ：５－ボロノ－２－メトキシニコチン酸、リチウム塩：テトラヒドロフラン（６．４０ｍｌ）および水（２．１３２ｍｌ）中の、メチル ２－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ニコチネート（０．５ｇ、１．７０６ｍｍｏｌ）を添加した丸底フラスコに、水酸化リチウム一水和物（０．２１５ｇ、５．１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で４時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮し、真空で一晩乾燥させた。物質を粗製で次のステップに用いた。

MS ESI m/z 198.0 (M+H)

【０３５４】

８５Ｂ：（６－メトキシ－５－（（３－フェニルブチル）カルバモイル）ピリジン－３－イル）ボロン酸：５－ボロノ－２－メトキシニコチン酸、リチウム塩（０．３４８ｇ、１．７０６ｍｍｏｌ）、３－フェニルブタン－１－アミン、ＨＣｌ（０．３１７ｇ、１．７０６ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．６２６ｍｌ、３．５８ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（５．６９ｍｌ）中の溶液に、ＢＯＰ（０．７５５ｇ、１．７０６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で６時間攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、これを１０％ＬｉＣｌ溶液（２ｘ）、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。物質を真空で一晩乾燥させた。（６－エトキシ－５－（（３－フェニルブチル）カルバモイル）ピリジン－３－イル）ボロン酸（０．５４ｇ、１．６５ｍｍｏｌ、９６％）を単離した。

MS ESI m/z 319.0 (M+H)

【０３５５】

８５：７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン（１７ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、（６－メトキシ－５－（（３－フェニルブチル）カルバモイル）ピリジン－３－イル）ボロン酸（１３ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）、水（６０μＬ）中のリン酸三カリウム（２５ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ｉｉ）ジクロライドジクロロメタン錯体（３．２７ｍｇ、４．００μｍｏｌ）およびジオキサン（０．４ｍＬ）を加えた。反応混合物を窒素でスパージし、１００℃で２．５時間加熱した。室温に冷却した後、粗製反応混合物を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持; 流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－メトキシ－Ｎ－（３－フェニルブチル）ピリジン－３－カルボキサミド（５ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、２９％）を得た。

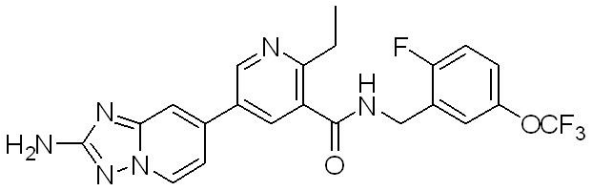
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 8.74 (s, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (br t, J＝5.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 － 7.28 (m, 2H), 7.28 － 7.21 (m, 3H), 7.21 － 7.16 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.22 － 3.15 (m, 2H), 2.85 － 2.76 (m, 1H), 1.83 (q, J＝7.3 Hz, 2H).

MS ESI m/z 417.1 (M+H)

【０３５６】

実施例８６：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－エチル－Ｎ－｛［２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド

【化１００】



５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－エチルニコチン酸（１５ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）およびＢＯＰ（３５．１ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）、（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）メタンアミン（１４．４０ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０４６ｍＬ、０．２６５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩攪拌した。生成物を含む反応混合物を、以下の条件で分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１９－５９％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－エチル－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ニコチンアミド（６．５ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、収率２５．４％）を得た。

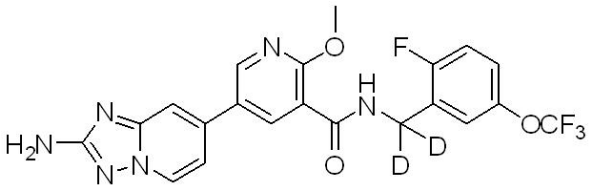
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 9.22 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.63 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.45 － 7.34 (m, 3H), 7.31 (br d, J＝6.5 Hz, 1H), 6.09 (br s, 2H), 4.55 (br d, J＝5.4 Hz, 2H), 2.87 (q, J＝7.3 Hz, 2H), 1.17 (br t, J＝7.4 Hz, 3H).

MS ESI m/z 475.3 (M+H)

【０３５７】

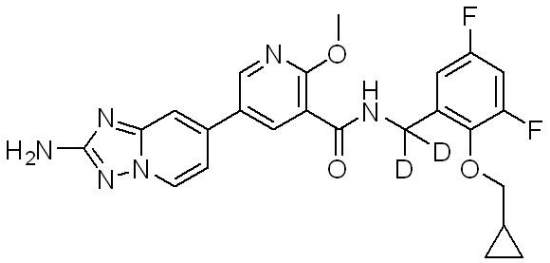
実施例８７：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル］（ジュウテロ）メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化１０１】



８７Ａ：２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジルアミン－ｄ２：２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンゾニトリル（３７４ｍｇ、１．８２３ｍｍｏｌ）および重水素化ほう素ナトリウム（１７６ｍｇ、４．１９ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の混合物に、０℃で４５分にわたり、ヨウ素（４６３ｍｇ、１．８２３ｍｍｏｌ）を４ｍｌのＴＨＦ溶液として加えた。反応混合物を２時間還流して加熱した。０℃に冷却した後、６Ｎ ＨＣｌ（２ｍｌ）を慎重に加えた。この混合物を３０分間還流して加熱した。室温に冷却した後、混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）および１Ｎ ＮａＯＨ（４０ｍＬ）に分配した。有機層を水（２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、有機層を濾過し、濃縮して、２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジルアミン－ｄ２（３８５ｍｇ、１．８２３ｍｍｏｌ、収率１００

％）を得た。当該物質は多くの副生成物を含み、そのまま用いた。
【０３５８】
８７：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（２５ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）、（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）メタンアミン－ｄ２、ＨＣｌ（２６．０ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（４２．６ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）およびＥｔ３Ｎ（０．０３７ｍＬ、０．２６３ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（０．８ｍＬ）中の混合物を、室温で４時間撹拌した。生成物を含む反応混合物を、以下の条件で分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 8.99 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.69 (br. s., 1H), 8.41 (br. s., 1H), 7.40 (d, J＝4.1 Hz, 1H), 7.36 － 7.30 (m, 2H), 7.25 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H) 交換可能なプロトンが観測されなかった。
MS ESI m/z 479.1 (M+H)
【０３５９】
実施例８８：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル］（ジュウテロ）メチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド
【化１０２】



８８Ａ：２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロベンゾニトリル：３，５－ジフルオロ－２－ヒドロキシベンゾニトリル（４１３ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６ｍＬ）中の溶液に、炭酸カリウム（５５２ｍｇ、３．９９ｍｍｏｌ）を加えた。１０分後、（ブロモメチル）シクロプロパン（０．２８４ｍＬ、２．９３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで１００ｍＬの総体積に希釈し、水（１０ｍＬ）を加えた。水層を酢酸エチル（１ｘ２０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、１０％塩化リチウム溶液（２ｘ）およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、油状物に濃縮した。粗製の油状物を４０ｇ ＩＳＣＯカラムにロードし、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながらフラッシュクロマトグラフィーで精製した。２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロベンゾニトリル（５１５ｍｇ、２．３３９ｍｍｏｌ、収率８８％）を黄色の油状物として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 7.82 (ddd, J＝11.7, 8.7, 3.1 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J＝8.1, 3.1, 1.8 Hz, 1H), 4.04 (dd, J＝7.3, 0.9 Hz, 2H), 1.25 － 1.12 (m, 1H), 0.59 － 0.52 (m, 2H), 0.31 － 0.25 (m, 2H).
MS (ESI) m/z 210.1 (M+H)
【０３６０】
８８Ｂ：（２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル）メタン－ｄ２－アミン：２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロベンゾニトリル（２５５ｍｇ、１．２１９ｍｍｏｌ）および重水素化ほう素ナトリウム（１１７ｍｇ、２．８０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７ｍＬ）中の混合物に０℃で、ヨウ素（３０９ｍｇ、１．２１９

ｍｍｏｌ）を２．５ｍｌのＴＨＦ溶液として、４５分間にわたり加えた。反応混合物を２時間還流して加熱した。０℃に冷却した後、６Ｎ ＨＣｌ（１．７５ｍｌ）を慎重に加えた。この混合物を再び３０分間還流した。室温に冷却した後、混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、エーテルで抽出した。水層を１Ｎ ＮａＯＨ（３０ｍｌ）で塩基性にし、次いでＥｔＯＡｃ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を水（２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、有機層を濃縮し、（２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル）メタン－ｄ２－アミン（１５７ｍｇ、０．６９３ｍｍｏｌ、５６．８％）を淡橙色の固形物として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO－d6) δ 7.27 － 6.96 (m, 2H), 3.79 (d, J＝6.1 Hz, 2H), 1.17 (br. s., 1H), 0.53 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 0.25 (br. s., 2H).

MS (ESI) m/z 216.1 (M+H)

【０３６１】

８８：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（１５ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）およびＢＯＰ（３４．９ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）、（２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル）メタン－ｄ２－アミン（１３．５８ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０４６ｍＬ、０．２６３ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で３日間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（（２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル）メチル－ｄ２）－２－メトキシニコチンアミド（８．８ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、収率３４．３％）を得た。

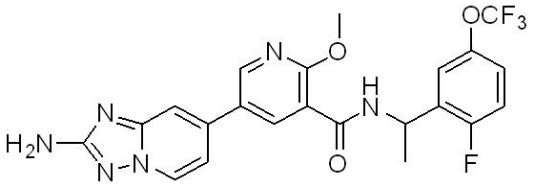
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.91 (s, 1H), 8.77 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 8.58 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.26 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.19 (br t, J＝8.5 Hz, 1H), 7.00 (br d, J＝8.9 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.88 (d, J＝7.3 Hz, 2H), 1.24 (br d, J＝4.6 Hz, 1H), 0.61 － 0.51 (m, 2H), 0.30 (br d, J＝4.9 Hz, 2H).

MS ESI m/z 483.3 (M+H)

【０３６２】

実施例８９：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛１－［２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エチル｝－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化１０３】



８９Ａ：１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタノン：２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンゾニトリル（４１０ｍｇ、１．９９９ｍｍｏｌ）のエチルエーテル（１５ｍＬ）中の溶液に－７８℃で、メチルリチウム、１．６Ｍ（４．３７ｍＬ、７．００ｍｍｏｌ）を５分間にわたり滴下して加えた。反応混合物を－７８℃で２時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム溶液（５ｍＬ）を加えて反応を停止させた。混合物を室温に昇温させながら、激しく攪拌した。混合物をエーテル（４０ｍＬ）および水（３０ｍＬ）に分配した。有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、

無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、黄色の油状物に濃縮した。粗製残留物を２４ｇ ＩＳＣＯシリカゲルカートリッジ上で、０－５０％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘの勾配で溶出しながら、カラムクロマトグラフィーで精製した。純粋な画分を濃縮し、１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタノン（１１４ｍｇ、０．５１３ｍｍｏｌ、収率２５．７％）を淡黄色の液状物として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (dd, J＝5.1, 3.1 Hz, 1H), 7.41 － 7.34 (m, 1H), 7.23 － 7.15 (m, 1H), 2.66 (d, J＝5.0 Hz, 3H).

【０３６３】

８９Ｂ：１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタナミン：１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタノン（１１０ｍｇ、０．４９５ｍｍｏｌ）、酢酸アンモニウム（３８２ｍｇ、４．９５ｍｍｏｌ）およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（３７．３ｍｇ、０．５９４ｍｍｏｌ）の、ＥｔＯＨ（４ｍＬ）中の溶液を、室温で４日間撹拌した。反応混合物を粘性の油性残留物に濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）および飽和重炭酸ナトリウム溶液（４０ｍＬ）に分配した。有機層を水（１５ｍＬ）およびブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、有機層を濃縮し、１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタナミン（１１０ｍｇ、０．４９３ｍｍｏｌ、１００％）を黄色の油状物として得た。粗製物質をそのまま次の化学反応に用いた。

【０３６４】

８９：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸、リチウム塩（３０ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）、１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタナミン（４５．６ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（４９．７ｍｇ、０．１１２ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（０．０４３ｍＬ、０．３０７ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（０．８ｍＬ）中の混合物を、室温で３時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－２－メトキシニコチンアミド（１８．９ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ、３７．３％）を得た。この物質をキラルＳＦＣに付し、個々のエナンチオマー８９－１（７．２ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）および８９－２（７．０ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）を単離した。

ラセミ体: ^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 8.88 (d, J＝7.4 Hz, 1H), 8.76 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (br. s., 1H), 7.41 － 7.31 (m, 2H), 7.24 (d, J＝5.8 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.35 (t, J＝7.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.47 (d, J＝7.2 Hz, 3H).

MS (ESI) m/z 491.2 (M+H)

89－1: ^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 8.93 (d, J＝6.2 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, J＝7.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (br. s., 1H), 7.39 － 7.30 (m, 2H), 7.27 － 7.21 (m, 1H), 6.04 (br. s., 2H), 5.33 (t, J＝7.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.45 (d, J＝7.0 Hz, 3H).

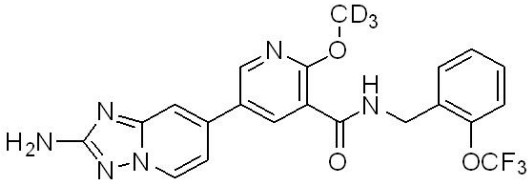
89－2: ^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d6) δ 8.93 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.56 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J＝1.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (br. s., 1H), 7.38 － 7.29 (m, 2H), 7.27 － 7.21 (m, 1H), 6.04 (br. s., 2H), 5.32 (t, J＝7.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.45 (d, J＝7.0 Hz, 3H).

【０３６５】

実施例９０：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７

－イル｝－２－（ジュウテロ）メトキシ－Ｎ－｛［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］メチル｝ピリジン－３－カルボキサミド

【化１０４】



９０Ａ：メチル ｄ３ ５－ブロモ－２－メトキシ ｄ３－ニコチネート：ナトリウム（０．３８５ｇ、１６．７７ｍｍｏｌ）をＣＤ３ＯＤ（１０ｍＬ）に加え、反応が完了するまで撹拌した。メチル ５－ブロモ－２－クロロニコチネート（１．５ｇ、５．９９ｍｍｏｌ）を加え、１６時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および濃縮によって生成物を得て、これはメチル ｄ３ ５－ブロモ－２－メトキシ ｄ３－ニコチネートおよびエチル ５－ブロモ－２－メトキシ ｄ３－ニコチネート（１．０１２ｇ）の混合物であると特定された。

ＭＳ (ESI) m/z 252.1 (M+H) および 262.1 (M+H)

【０３６６】

９０Ｂ：メチル－ｄ３ ５－（２－（（ｂｉｓ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メトキシ－ｄ３）ニコチネート：１Ａ（３１０ｍｇ、０．７５０ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（２８６ｍｇ、１．１２５ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ２（ｄｐｐｆ）－ＣＨ２Ｃｌ２付加体（６１．３ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（２２１ｍｇ、２．２５０ｍｍｏｌ）の、ジオキサン（６ｍＬ）中の混合物を、１００℃で２時間加熱した。室温に冷却した後、ジオキサン（５ｍＬ）中の９０Ａ（２８４ｍｇ、０．７５１ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロライドジクロロメタン錯体（３０．７ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）を、混合物に５分間窒素バブリングをすることによって脱気した。２Ｍ Ｋ３ＰＯ４（水溶液）（１．１２６ｍＬ、２．２５３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１．５時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）およびブライン（３０ｍＬ）に分配した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、有機層を濃縮し、暗色の残留物を得た。粗製残留物を、０－１００％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘの勾配で溶出しながら、２４ｇ ＩＳＣＯシリカゲルカートリッジ上でカラムクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を濃縮し、目的の生成物を、エチルエステル（３８０ｍｇ、０．７５２ｍｍｏｌ、収率１００％）と共に、褐色の固形物として得た。

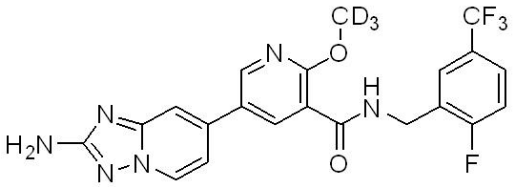
ＭＥ (ESI) m/z 506.4 (M+H)

【０３６７】

９０Ｃ：メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチネート－ｄ６：９０Ｂ（３８０ｍｇ、０．７５２ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（１７３７μｌ、２２．５５ｍｍｏｌ）中の溶液を、室温で１時間放置した。揮発性物質を真空で留去し、残留物をＥｔＯＡｃ／ヘプタン（３ｘ）から共蒸発させた。残留物をエーテル（２５ｍＬ）および水（２０ｍＬ）に分配した。エーテル層を１Ｎ ＨＣｌ（２０ｍＬ）で抽出し、水層を合わせて、１．５Ｍ リン酸二カリウム溶液でｐＨ８に塩基性にした。１５分間放置した後、懸濁液を濾過し、濾過ケーキを水で洗浄し、乾燥させて、メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチネート－ｄ６（２２９ｍｇ、０．７５０ｍｍｏｌ、収率１００％）を、エチルエステル類似体との混合で、褐色の固形物として得た。

ＭＳ (ESI) m/z 306.2 (M+H)

【０３６８】
９０Ｄ：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸－ｄ－３、リチウム塩：９０Ｃ（２２３ｍｇ、０．７３０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）中の懸濁液に、室温で、ＬｉＯＨ、水和物（３９．９ｍｇ、０．９４９ｍｍｏｌ）を水（１ｍＬ）溶液として加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。揮発性物質を真空で留去し、残留物を乾燥させて、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸－ｄ３、リチウム塩（２１７ｍｇ、０．７３０ｍｍｏｌ、収率１００％）を褐色の固形物として得た。
MS (ESI) m/z 289.2 (M+H)
【０３６９】
９０：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸－ｄ３、リチウム塩（１５ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）、（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）メタンアミン（１１．５７ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２４．５５ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）およびＥｔ３Ｎ（０．０２１ｍＬ、０．１５１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の混合物を、室温で３時間撹拌した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－Ｎ－（２－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ニコチンアミド－ｄ３（１１．６ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ、４７．８％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.92 (t, J＝6.1 Hz, 1H), 8.77 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 － 7.48 (m, 1H), 7.45 － 7.33 (m, 3H), 7.24 (dd, J＝7., 1.8 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.59 (d, J＝6.1 Hz, 2H).
MS ESI m/z 461.9 (M+H)
【０３７０】
実施例９１：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－（ジュウテロ）メトキシピリジン－３－カルボキサミド
【化１０５】



５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸－ｄ３、リチウム塩（１５ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）、（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）メタンアミン（１１．６９ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２４．５５ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）およびＥｔ３Ｎ（０．０２１ｍＬ、０．１５１ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の混合物を、室温で３時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。 目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発

によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）－２－メトキシニコチンアミド－ｄ３（１１．５ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ、４７．２％）を得た。

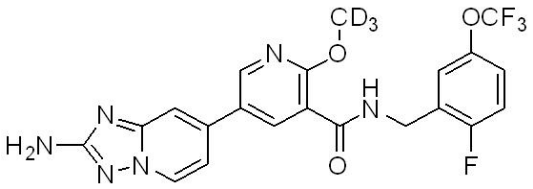
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 9.05 (br s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 8.53 (br d, J＝6.1 Hz, 1H), 8.37 (br s, 1H), 7.86 － 7.58 (m, 3H), 7.41 (br s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 5.97 (br s, 2H), 4.60 (br s, 2H).

MS ESI m/z 464.3 (M+H)

【０３７１】

実施例９２：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル］メチル｝－２－（ジュウテロ）メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化１０６】



５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸－ｄ３、リチウム塩（１５ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）、（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）メタンアミン（１２．６６ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２４．５５ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）およびＥｔ３Ｎ（０．０２１ｍＬ、０．１５１ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の混合物を、室温で３時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）－２－メトキシニコチンアミド－ｄ３（６．３ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、２５．８％）を得た。

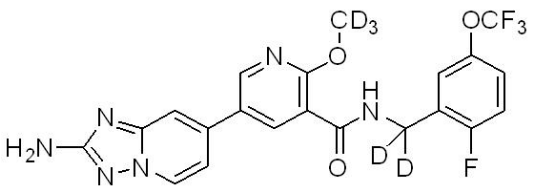
1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.99 (t, J＝5.9 Hz, 1H), 8.76 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J＝7.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.38 － 7.29 (m, 2H), 7.24 (dd, J＝7., 1.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.57 (d, J＝6.1 Hz, 2H).

MS ESI m/z 480 (M+H)

【０３７２】

実施例９３：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル］（ジュウテロ）メチル｝－２－（ジュウテロ）メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化１０７】



５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２

－メトキシニコチン酸－ｄ３、リチウム塩（１５ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）、（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）メタンアミン－ｄ２（３２．０ｍｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２４．５５ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）およびＥｔ３Ｎ（０．０２１ｍＬ、０．１５１ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の混合物を、室温で３時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％ トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％ トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）－２－メトキシニコチンアミド－ｄ３（１１．２ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、４５．６％）を得た。

1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 9.02 － 8.95 (m, 1H), 8.77 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 8.62 (br d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.41 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 7.72 (br d, J＝1.1 Hz, 1H), 7.41 (br d, J＝4.7 Hz, 1H), 7.37 － 7.31 (m, 2H), 7.28 (d, J＝6.9 Hz, 1H)

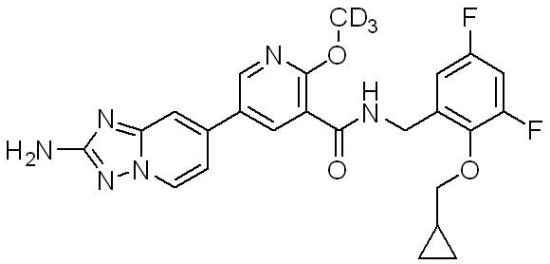
注意：２つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

MS ESI m/z 482.1 (M+H)

【０３７３】

実施例９４：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル］メチル｝－２－（ジュウテロ）メトキシピリジン－３－カルボキサミド

【化１０８】



５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸－ｄ３、リチウム塩（１５ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）、（２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル）メタンアミン（１０．７６ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２４．５５ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）およびＥｔ３Ｎ（０．０２１ｍＬ、０．１５１ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の混合物を、室温で３時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、２０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロベンジル）－２－メトキシニコチンアミド－ｄ３（５．６ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ、２２．７％）を得た。

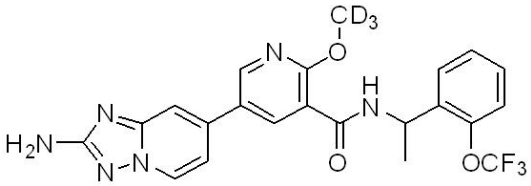
1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.91 (t, J＝6.1 Hz, 1H), 8.76 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.44 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.25 (dd, J＝7., 1.8 Hz, 1H), 7.22 － 7.12 (m, 1H), 6.99 (br d, J＝9.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.65 － 4.42 (m, 1H), 3.87 (d, J＝7.4 Hz, 2H), 1.31 － 1.16 (m, 1H), 0.64 － 0.50 (m, 2H), 0.36 － 0.17 (m, 2H).

MS ESI m/z 483.9 (M+H)

【０３７４】

実施例９５：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－（ジュウテロ）メトキシ－Ｎ－｛１－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エチル｝ピリジン－３－カルボキサミド

【化１０９】



５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸－ｄ３、リチウム塩（２５ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、１－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタナミン（５１．８ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（４０．９ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）およびＥｔ３Ｎ（０．０３５ｍＬ、０．２５２ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の混合物を、室温で３時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－Ｎ－（１－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）ニコチンアミド－ｄ３（１８．０ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ、４２．８％）を得た。ラセミ体を、キラルＳＦＣ精製を用いて分離し、第一溶出エナンチオマー、９５－１（６．０ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、１４．２６％）および第二溶出エナンチオマー、９５－２（５．８ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、１３．９％）を得た。

ラセミ体: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.79 (br d, J＝7.7 Hz, 1H), 8.74 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J＝7.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 － 7.62 (m, 1H), 7.45 － 7.37 (m, 2H), 7.37 － 7.32 (m, 1H), 7.24 (dd, J＝6.9, 1.7 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.41 (t, J＝7.2 Hz, 1H), 1.45 (d, J＝6.9 Hz, 3H).

MS ESI m/z 476.4 (M+H)

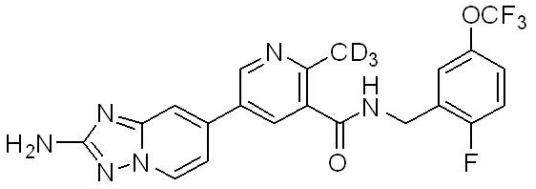
第一溶出異性体: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.82 (br d, J＝7.8 Hz, 1H), 8.74 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 － 7.60 (m, 1H), 7.45 － 7.37 (m, 2H), 7.37 － 7.29 (m, 1H), 7.24 (dd, J＝7.1, 1.6 Hz, 1H), 6.05 (br s, 2H), 5.40 (t, J＝7.2 Hz, 1H), 1.45 (d, J＝7.0 Hz, 3H).

第二溶出異性体: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.82 (br d, J＝6.4 Hz, 1H), 8.73 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67 － 7.60 (m, 1H), 7.46 － 7.37 (m, 2H), 7.35 (br s, 1H), 7.28 － 7.20 (m, 1H), 6.04 (br s, 2H), 5.39 (br t, J＝7.2 Hz, 1H), 1.44 (d, J＝7.0 Hz, 3H).

【０３７５】

実施例９６：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛［２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル］メチル｝－２－（ジュウテロ）メチルピリジン－３－カルボキサミド

【化１１０】



９６Ａ：１Ｂ（２００ｍｇ、０．３９７ｍｍｏｌ）、トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスホニウム テトラフルオロボラート（１３．８２ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（８．９１ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）および臭化亜鉛（２６．８ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（１ｍＬ）中の溶液に、ＣＤ３ＭｇＩ（１．２７０ｍＬ、１．２７０ｍｍｏｌ）を、５分にわたり滴下して加えた。反応混合物を室温で２時間攪拌させた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）および飽和塩化アンモニウム溶液（３０ｍＬ）に分配した。有機層をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、～３：１ 出発物質：生成物であった残留物を得た。反応液からの粗製残留物を再び反応条件に付した。反応条件への２回目の暴露からの粗製物質を、１２ｇ ＩＳＣＯシリカゲルカートリッジ上で、０－１００％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ勾配で溶出しながら、カラムクロマトグラフィーで精製した。純粋な画分を濃縮し、メチル ５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチネート－ｄ３（２２ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ、収率１４．３４％）を褐色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 387.2 (M+H)

【０３７６】

９６Ｂ：メチル ５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチネート－ｄ３：メチル ５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチネート－ｄ３（２２ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）を、ＴＦＡに溶解させ、溶液を室温で１時間放置した。ＴＦＡを真空で留去し、残留物をＥｔＯＡｃ／ヘプタンから共蒸発させた。残留物を水に取り込み、ｐＨを１．５Ｍ リン酸二カリウム溶液で９に調整した。濾過および乾燥によって、メチル ５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチネート－ｄ３を褐色の固形物として得た。物質をそのまま次の化学に用いた。

MS (ESI) m/z 287.2 (M+H)

【０３７７】

９６Ｃ：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－トリジュウテロメチルニコチン酸、リチウム塩：メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－トリジュウテロメチルニコチネート（１６ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（１ｍＬ）中の混合物を、室温で、ＬｉＯＨ、水和物（３．０５ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）の水（０．２ｍＬ）溶液で処理した。反応混合物を室温で４時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物を乾燥させて、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－トリジュウテロメチルニコチン酸、リチウム塩（１５ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ、収率９５％）を褐色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 273.2 (M+H)

【０３７８】

９６：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－トリジュウテロメチルニコチン酸、リチウム塩（１５ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）メタンアミン（１３．３８ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２５．９ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）およびＥ

ｔ３Ｎ（０．０２２ｍＬ、０．１６０ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の混合物を、室温で３時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２２－４７％Ｂ、次いで２分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）－２－トリジュウテロメチルニコチンアミド（１１．７ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、４４．０％）を得た。

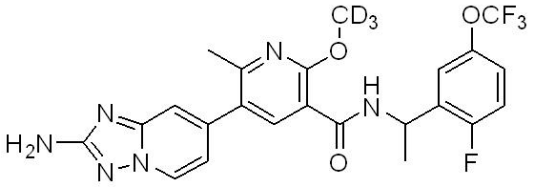
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 9.15 (t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.96 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.64 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J＝1.4 Hz, 1H), 7.45 (br d, J＝5.0 Hz, 1H), 7.41 － 7.34 (m, 2H), 7.30 (dd, J＝7.0, 1.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.56 (d, J＝5.8 Hz, 2H).

MS ESI m/z 464.3 (M+H)

【０３７９】

実施例９７：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛１－［２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エチル｝－２－（ジュウテロ）メトキシ－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド

【化１１１】



９７Ａ：メチル－ｄ３ ５－ブロモ－２－（メトキシ－ｄ３）－６－メチルニコチネート：５－ブロモ－２－ヒドロキシ－６－メチルニコチン酸（１．２０ｇ、５．１７ｍｍｏｌ）およびヨードメタン－ｄ３（１．９３１ｍＬ、３１．０ｍｍｏｌ）の、クロロホルム（１００ｍＬ）中の素早い撹拌混合物に、炭酸銀（７．１３ｇ、２５．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を暗所［アルミホイルの覆い］で４日間撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、次いで油状物に濃縮した。この物質を４０ｇ ＩＳＣＯカラム上にロードし、０－７５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。９７Ａ（７３２ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ、収率５１．１％）を白色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 268.0 (M+H)

【０３８０】

９７Ｂ：メチル－ｄ３ ５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メトキシ－ｄ３）－６－メチルニコチネート：４０ｍＬの密閉したチューブに、１Ａ（４７５ｍｇ、１．１４９ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（３６５ｍｇ、１．４３７ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（３３８ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（４２．１ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）の、１，４－ジオキサン（９ｍＬ）中の混合物を、１００℃で撹拌した。４５分後、反応液を室温に冷却した。９７Ａ（２９９ｍｇ、１．１２４ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウム ジクロライド（３６．６ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を５分間窒素パージによって脱気した。２Ｍ Ｋ３ＰＯ４（水溶液）（１．６８６ｍＬ、３．３７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１０分間加熱した。反応混合物をＥｔＯＡｃで１５０ｍＬの総体積に希釈し、ブラインで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過および真空で濃縮した後、粗製残留物を４０ｇ ＩＳＣＯカラムにロードし、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、フラ

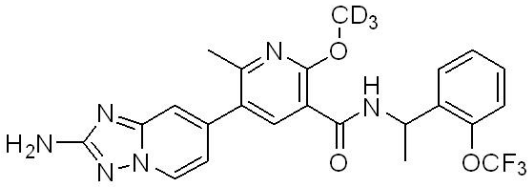
ッシュクロマトグラフィーによって精製した。エチル－ｄ３ ５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メトキシ－ｄ３）－６－メチルニコチネート（５４５ｍｇ、０．９９６ｍｍｏｌ、収率８９％）を、ベージュ色の結晶固形物として得た。
MS (ESI) m/z 520.5 (M+H)
【０３８１】
９７Ｃ：メチル－ｄ３ ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メトキシ－ｄ３）－６－メチルニコチネート：９７Ｂ（５４５ｍｇ、１．０４９ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（５ｍＬ）中の混合物を、室温で４５分間攪拌した。反応混合物を固形物に濃縮した。残留物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液中にスラリー状にし、次いでＥｔＯＡｃ（４ｘ）で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。スラリーを濾過し、濃縮して、メチル－ｄ３ ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メトキシ－ｄ３）－６－メチルニコチネート（３５９ｍｇ、１．０１２ｍｍｏｌ、収率９６％）を遊離塩基として得た。
MS (ESI) m/z 320.2 (M+H)
【０３８２】
９７Ｄ：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メトキシ－ｄ３）－６－メチルニコチン酸：メチル－ｄ３ ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メトキシ－ｄ３）－６－メチルニコチネート（３５９ｍｇ、１．１２４ｍｍｏｌ）の、テトラヒドロフラン（１１ｍＬ）中の混合物に、水酸化リチウム一水和物（５６．６ｍｇ、１．３４９ｍｍｏｌ）の水（１．５ｍＬ）溶液を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。さらに水酸化リチウム一水和物（１８ｍｇ）を加え、攪拌を４時間継続した。反応混合物を固形物に濃縮し、そのまま次の化学に用いた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メトキシ－ｄ３）－６－メチルニコチン酸、リチウム塩（３３３ｍｇ、０．９９１ｍｍｏｌ、収率８８％）を褐色の固形物として得た。
MS (ESI) m/z 303.1
【０３８３】
９７：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メトキシ－ｄ３）－６－メチルニコチン酸、リチウム塩（３５ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）およびＢＯＰ（７７ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ）、１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタナミン（２５．８ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．１０１ｍＬ、０．５７９ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩攪拌した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３０－８０％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、ラセミ体、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－２－（メトキシ－ｄ３）－６－メチルニコチンアミド（１３．８ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、収率２３．２５％）を得た。続いてキラル分割によって、第一溶出エナンチオマー、９７－１（５．６ｍｇ、１０．９３μｍｏｌ、収率９．４４％）および第二溶出エナンチオマー、９７－２（５．４ｍｇ、１０．５３μｍｏｌ、収率９．１０％）を得た。
第一溶出異性体: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.76 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.49 (br d, J＝4.0 Hz, 1H), 7.40 － 7.25 (m, 3H), 6.91 (dd, J＝6.9, 1.7 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.32 (quin, J＝7.1 Hz, 1H), 2.48 － 2.43 (m, 3H), 1.46 (d, J＝7.0 Hz, 3H).

第二溶出異性体:1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.76 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.49 (br d, J＝4.0 Hz, 1H), 7.40 － 7.25 (m, 3H), 6.91 (dd, J＝6.9, 1.7 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.32 (quin, J＝7.1 Hz, 1H), 2.48 － 2.43 (m, 3H), 1.46 (d, J＝7.0 Hz, 3H).
MS ESI m/z 508.1 (M+H)

【０３８４】

実施例９８：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－２－（ジュウテロ）メトキシ－６－メチル－Ｎ－｛１－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エチル｝ピリジン－３－カルボキサミド

【化１１２】



５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メトキシ－ｄ３）－６－メチルニコチン酸（３５ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）およびＢＯＰ（７７ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ）、１－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタナミン（３０．９ｍｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．１０１ｍＬ、０．５７９ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５Ａμｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、４０－８０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、ラセミ体、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メトキシ－ｄ３）－６－メチル－Ｎ－（１－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）ニコチンアミド（１５．８ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ、収率２７．６％）を得た。続いてキラル分割によって、第一溶出エナンチオマー、９８－１（５．２ｍｇ、１０．５２μｍｏｌ、収率９．０８％）および第二溶出エナンチオマー、９８－２（５．３ｍｇ、１０．６１μｍｏｌ、収率９．１７％）を得た。

第一溶出異性体: 1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.64 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 － 7.55 (m, 1H), 7.45 － 7.31 (m, 4H), 6.90 (dd, J＝6.7, 1.5 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.40 (quin, J＝7.0 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.46 (d, J＝6.7 Hz, 3H).

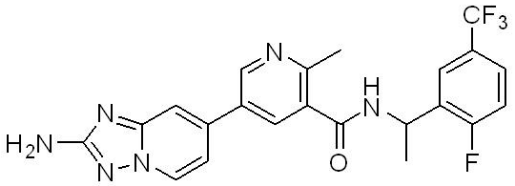
第二溶出異性体: 1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.64 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 － 7.55 (m, 1H), 7.45 － 7.31 (m, 4H), 6.90 (dd, J＝6.7, 1.5 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.40 (quin, J＝7.0 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.46 (d, J＝6.7 Hz, 3H).

MS ESI m/z 490.2 (M+H)

【０３８５】

実施例９９：５－｛２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－｛１－［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド

【化１１３】



９９Ａ：１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エタナミン：１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エタノン（８０５ｍｇ、３．９１ｍｍｏｌ）、酢酸アンモニウム（３０１０ｍｇ、３９．１ｍｍｏｌ）およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２９４ｍｇ、４．６９ｍｍｏｌ）の、エタノール（１８ｍＬ）中の溶液を、室温で３日間攪拌した。
反応混合物を粘性の油性残留物に濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）および飽和重炭酸ナトリウム溶液（４０ｍＬ）に分配した。有機層を水（１５ｍＬ）およびブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、有機層を濃縮し、１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エタナミン（７７７ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ、収率８２％）を琥珀色の油状物として得た。粗生成物をそのまま次の化学に用いた。

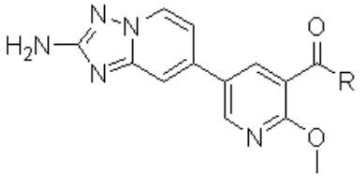
【０３８６】

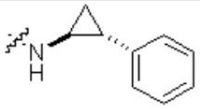
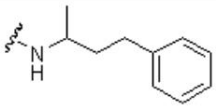
９９：８２Ｂ（３２ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（７９ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ）、１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エタナミン（２４．６２ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．１０４ｍＬ、０．５９４ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、ラセミ体、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－２－メチルニコチンアミド（１９．９ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ、収率３６．２％）を得た。続いてキラル分割によって、第一溶出エナンチオマー、９９－１（７．７ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、収率１３．９９％）および第二溶出エナンチオマー、９９－２（７．６ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、収率１３．９５％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 9.16 (br d, J＝7.3 Hz, 1H), 8.97 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.65 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (br d, J＝5.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.48 (t, J＝9.2 Hz, 1H), 7.32 (br d, J＝5.5 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.41 (quin, J＝7.0 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.51 (d, J＝7.0 Hz, 3H).
MS ESI m/z 459.1 (M+H)

【０３８７】

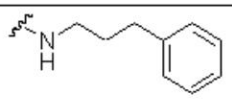
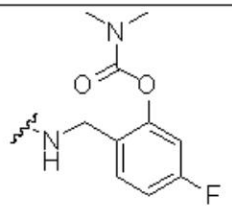
【表２１】

表１：表１の化合物は、実施例８１および８４と同様の方法で合成した。



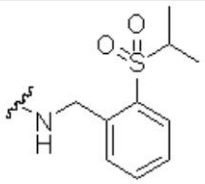
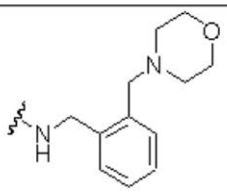
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
100	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－N－[(1S,2R)－2－フェニルシクロプロピル]ピリジン－3－カルボキサミド		401.3	8.74 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.62 － 8.54 (m, 2H), 8.35 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.32 － 7.22 (m, 3H), 7.21 － 7.13 (m, 3H), 6.05 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.05 (dq, J＝7.9, 4.1 Hz, 1H), 2.12 (ddd, J＝9.3, 6.1, 3.5 Hz, 1H), 1.38 － 1.31 (m, 1H), 1.28 － 1.22 (m, 1H).
101	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－N－(4－フェニルブタン－2－イル)ピリジン－3－カルボキサミド		417.2	δ 8.72 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J＝2.3 Hz, 1H), 8.18 (br d, J＝8.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.32 － 7.19 (m, 5H), 7.18 － 7.11 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (br s, 1H), 2.74 － 2.57 (m, 2H), 1.89 － 1.71 (m, 2H), 1.18 (d, J＝6.6 Hz, 3H).

【表２２】

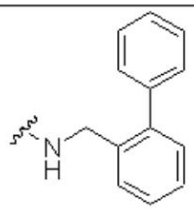
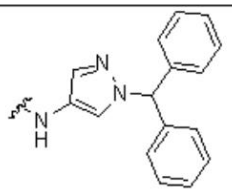
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
102	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－N－(3－フェニルプロピル)ピリジン－3－カルボキサミド		403.2	8.75 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.43 － 8.36 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.31 － 7.24 (m, 4H), 7.20 － 7.14 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.31 (q, J＝6.6 Hz, 1H), 2.65 (br t, J＝7.6 Hz, 2H), 1.84 (quin, J＝7.3 Hz, 2H) 注意:ATP NH2はスペクトル中に見えなかった
103	2－{[(5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシピリジン－3－イル)ホルムアミド]メチル}－5－フルオロフェニル N,N－ジメチルカルバメート		480.0	8.74 (s, 2H), 8.57 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.43 (br t, J＝7.3 Hz, 1H), 7.24 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.12 － 7.03 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.44 (br d, J＝5.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.88 (s, 3H)

【０３８８】

【表２３】

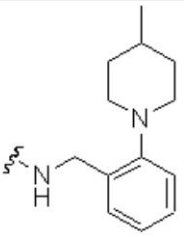
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
104	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－N－{[2－(プロパン－2－スルホニル)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		481.0	9.12 (br t, J＝5.9 Hz, 1H), 8.77 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 8.58 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 7.87 (br d, J＝7.8 Hz, 1H), 7.77 － 7.71 (m, 1H), 7.71 － 7.64 (m, 2H), 7.56 (br t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.24 (br d, J＝6.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.86 (br d, J＝5.9 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.74 － 3.61 (m, 1H), 1.22 (br d, J＝6.7 Hz, 6H)
105	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－N－({2－[(モルホリン－4－イル)メチル]フェニル}メチル)ピリジン－3－カルボキサミド		474.3	8.80 － 8.74 (m, 2H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.40 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.31 － 7.19 (m, 4H), 6.03 (s, 2H), 4.67 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.50 (br s, 2H), 2.37 (br s, 4H) 注意:モルホリン CH2の１つはおそらく水抑制により消失した。

【表２４】

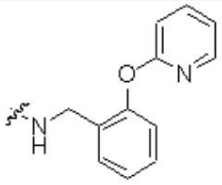
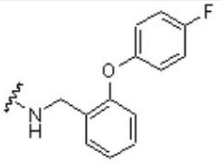
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
106	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－({[1,1'－ビフェニル]－2－イル}メチル)－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		451.1	8.75 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 8.68 (t, J＝5.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J＝1.1 Hz, 1H), 7.53 － 7.46 (m, 3H), 7.45 － 7.32 (m, 5H), 7.24 (td, J＝7.3, 1.5 Hz, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.48 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H).
107	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－[1－(ジフェニルメチル)－1H－ピラゾール－4－イル]－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		517.1	δ 10.36 (s, 1H), 8.77 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (d, J＝0.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.42 － 7.36 (m, 4H), 7.36 － 7.30 (m, 2H), 7.26 (dd, J＝7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J＝7.3 Hz, 4H), 6.92 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.02 (s, 3H).

【０３８９】

【表２５】

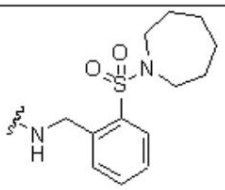
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
108	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－N－{[2－(4－メチルピペリジン－1－イル)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		472.0	8.77 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 8.73 (t, J＝5.7 Hz, 1H), 8.60 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J＝1.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.27 － 7.19 (m, 2H), 7.13 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.09 － 7.02 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.59 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.02 (br d, J＝11.7 Hz, 2H), 2.71 － 2.61 (m, 2H), 1.73 (br dd, J＝11.9, 2.0 Hz, 2H), 1.56 － 1.45 (m, 1H), 1.41 － 1.28 (m, 2H), 0.97 (d, J＝6.2 Hz, 3H).

【表２６】

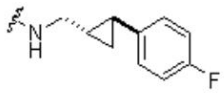
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
109	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－N－{[2－(ピリジン－2－イルオキシ)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		468.1	8.75 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 8.69 (t, J＝5.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 8.12 － 8.09 (m, 1H), 7.87 － 7.82 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.36 － 7.30 (m, 1H), 7.27 － 7.20 (m, 2H), 7.11 － 7.04 (m, 3H), 6.03 (s, 2H), 4.45 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H).
110	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(4－フルオロフェノキシ)フェニル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		485.1	8.78 (t, J＝6.1 Hz, 1H), 8.75 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J＝0.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.31 － 7.25 (m, 1H), 7.24 － 7.13 (m, 4H), 7.07 － 7.01 (m, 2H), 6.86 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.56 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H).

【０３９０】

【表２７】

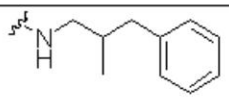
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
111	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(アゼパン－1－スルホニル)フェニル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		536.1	9.01 (t, J＝6.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 － 7.59 (m, 2H), 7.51 － 7.46 (m, 1H), 7.25 (dd, J＝6.8, 2.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.87 (d, J＝6.2 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 1.70 (br s, 4H), 1.60 (br d, J＝2.9 Hz, 4H) 注意：２つのCH2は水抑制下であり、含まれていない。

【表２８】

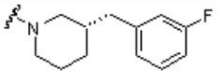
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
112	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[(1S,2S)－2－(4－フルオロフェニル)シクロプロピル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		433.3	.75 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.54 (br t, J＝5.6 Hz, 1H), 8.41 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.23 (dd, J＝7., 1.8 Hz, 1H), 7.16 － 7.09 (m, 2H), 7.09 － 7.01 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.42 (br d, J＝11.4 Hz, 1H), 3.36 － 3.24 (m, 1H), 1.98 － 1.90 (m, 1H), 1.37 － 1.28 (m, 1H), 1.01 － 0.94 (m, 1H), 0.94 － 0.88 (m, 1H).

【０３９１】

【表２９】

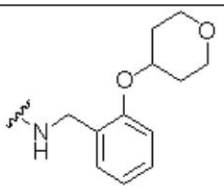
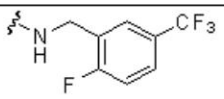
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
113	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－N－(2－メチル－3－フェニルプロピル)ピリジン－3－カルボキサミド		417.3	8.74 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.41 － 8.33 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.32 － 7.26 (m, 2H), 7.24 (dd, J＝7., 1.6 Hz, 1H), 7.22 － 7.16 (m, 3H), 6.06 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.32 － 3.23 (m, 1H), 3.17 (dt, J＝13.1, 6.6 Hz, 1H), 2.74 (dd, J＝13.3, 5.8 Hz, 1H), 2.39 (dd, J＝13.3, 8.5 Hz, 1H), 2.03 (dq, J＝13.6, 6.9 Hz, 1H), 0.86 (d, J＝6.7 Hz, 3H).

【表３０】

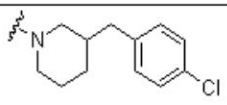
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
114	7－{5－[(3S)－3－[(3－フルオロフェニル)メチル]ピペリジン－1－カルボニル]－6－メトキシピリジン－3－イル}－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－2－アミン		461.2	8.75 － 8.52 (m, 2H), 8.20 － 7.97 (m, 1H), 7.76 － 7.61 (m, 1H), 7.34 － 7.19 (m, 2H), 7.17 － 6.89 (m, 2H), 6.74 － 6.60 (m, 1H), 6.13 － 6.00 (m, 2H), 4.47 － 4.11 (m, 1H), 4.01 － 3.79 (m, 3H), 3.33 － 2.90 (m, 2H), 2.88 － 2.57 (m, 2H), 2.37 － 2.15 (m, 1H), 1.83 － 1.67 (m, 2H), 1.62 － 1.48 (m, 1H), 1.45 － 1.32 (m, 1H), および 1.30 － 1.17 (m, 1H).

【０３９２】

【表３１】

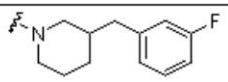
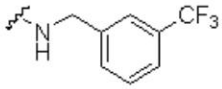
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
115	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－N－{[2－(オキサン－4－イルオキシ)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		475.3	8.77 (s, 1H), 8.70 － 8.63 (m, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.30 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.26 － 7.19 (m, 2H), 7.07 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.67 (br. s., 1H), 4.52 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.93 － 3.80 (m, 2H), 3.53 (t, J＝8.7 Hz, 2H), 1.99 (d, J＝11.0 Hz, 2H), 1.71 － 1.61 (m, 2H).
116	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		461.2	9.01 (t, J＝6.0 Hz, 1H), 8.79 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 8.60 (dd, J＝7., 0.6 Hz, 1H), 8.41 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 7.78 － 7.69 (m, 2H), 7.47 (t, J＝9.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J＝7., 2.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.62 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H).

【表３２】

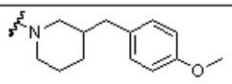
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
117	7－(5－{3－[(4－クロロフェニル)メチル]ピペリジン－1－カルボニル}－6－メトキシピリジン－3－イル)－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－2－アミン		477.3	8.73 － 8.53 (m, 2H), 8.17 － 7.95 (m, 1H), 7.74 － 7.61 (m, 1H), 7.40 － 7.32 (m, 2H), 7.31 － 7.11 (m, 3H), 7.07 － 6.85 (m, 2H), 4.47 － 4.09 (m, 1H), 4.01 － 3.79 (m, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.89 － 2.59 (m, 2H), 2.43 － 2.13 (m, 1H), 1.82 － 1.66 (m, 2H), 1.64 － 1.46 (m, 1H), 1.45 － 1.31 (m, 1H), および 1.29 － 1.16 (m, 1H).

【０３９３】

【表３３】

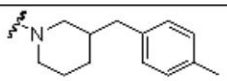
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
118	7－(5－{3－[(3－フルオロフェニル)メチル]ピペリジン－1－カルボニル}－6－メトキシピリジン－3－イル)－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－2－アミン		461.3	8.76 － 8.54 (m, 2H), 8.19 － 7.99 (m, 1H), 7.77 － 7.63 (m, 1H), 7.33 － 7.18 (m, 2H), 7.16 － 6.91 (m, 3H), 6.75 － 6.65 (m, 1H), 6.09 － 5.96 (m, 1H), 4.50 － 4.12 (m, 1H), 4.01 － 3.78 (m, 3H), 3.31 － 2.91 (m, 2H), 2.89 － 2.57 (m, 2H), 2.40 － 2.13 (m, 1H), 1.79 － 1.68 (m, 2H), 1.62 － 1.45 (m, 1H), 1.43 － 1.31 (m, 1H), および 1.29 － 1.16 (m, 1H).
119	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－N－{[3－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		443.2	9.05 (t, J＝6.6 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.59 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.75 － 7.66 (m, 3H), 7.64 － 7.57 (m, 2H), 7.26 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.62 (br d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H).

【表３４】

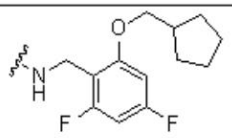
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
120	7－(6－メトキシ－5－{3－[(4－メトキシフェニル)メチル]ピペリジン－1－カルボニル}ピリジン－3－イル)－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－2－アミン		473.4	8.73 － 8.54 (m, 2H), 8.19 － 8.01 (m, 1H), 7.76 － 7.63 (m, 1H), 7.30 － 7.10 (m, 2H), 6.96 － 6.79 (m, 2H), 6.74 － 6.65 (m, 1H), 6.47 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.50 － 4.16 (m, 1H), 4.01 － 3.81 (m, 3H), 3.43 (br d, J＝6.1 Hz, 3H), 3.30 － 3.06 (m, 1H), 3.05 － 2.78 (m, 1H), 2.77 － 2.60 (m, 1H), 2.46 － 2.35 (m, 1H), 2.30 － 2.11 (m, 1H), 1.79 － 1.68 (m, 2H), 1.63 － 1.47 (m, 1H), 1.45 － 1.31 (m, 1H), 1.29 － 1.14 (m, 1H).

【０３９４】

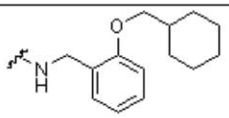
【表３５】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
121	7－(6－メトキシ－5－{3－[(4－メチルフェニル)メチル]ピペリジン－1－カルボニル}ピリジン－3－イル)－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－2－アミン		457.1	8.72 － 8.52 (m, 2H), 8.15 － 7.96 (m, 1H), 7.74 － 7.60 (m, 1H), 7.29 － 7.17 (m, 1H), 7.11 (br s, 2H), 6.96 － 6.82 (m, 1H), 6.80 － 6.58 (m, 1H), 6.11 － 5.95 (m, 2H), 4.47 － 4.15 (m, 1H), 4.00 － 3.79 (m, 3H), 3.30 － 3.10 (m, 1H), 3.08 － 2.79 (m, 1H), 2.78 － 2.56 (m, 1H), 2.33 － 2.10 (m, 3H), 1.73 (br d, J＝7.3 Hz, 2H), 1.62 － 1.46 (m, 1H), 1.44 － 1.30 (m, 1H), および1.29 － 1.15 (m, 1H).

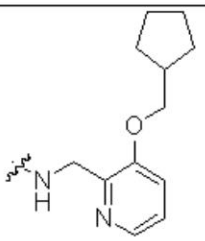
【表３６】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
122	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)－4,6－ジフルオロフェニル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		509.3	8.76 － 8.73 (m, 1H), 8.58 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 8.41 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.38 － 8.35 (m, 1H), 7.70 － 7.66 (m, 1H), 7.29 － 7.21 (m, 1H), 6.85 － 6.76 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.51 (br d, J＝4.9 Hz, 1H), 4.45 (br d, J＝5.5 Hz, 1H), 4.04 － 3.98 (m, 3H), 2.37 － 2.31 (m, 1H), 1.78 (br d, J＝6.7 Hz, 2H), 1.58 (br d, J＝6.4 Hz, 3H), 1.52 (br d, J＝7.0 Hz, 2H), 1.36 (br dd, J＝12.8, 6.4 Hz, 2H). 回転異性体は明らかである。

【０３９５】
【表３７】

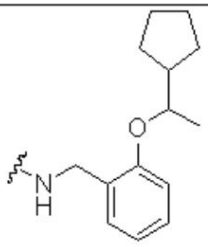
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
123	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロヘキシルメトキシ)フェニル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		487.0	8.76 (br s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.59 (br d, J＝6.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.30 － 7.20 (m, 3H), 6.97 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 6.91 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 6.06 (br s, 2H), 4.50 (br d, J＝5.6 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.90 － 3.74 (m, 2H), 1.83 (br d, J＝11.9 Hz, 2H), 1.77 (br s, 1H), 1.74 － 1.61 (m, 3H), 1.29 － 1.19 (m, 2H), 1.19 － 1.05 (m, 3H).

【表３８】

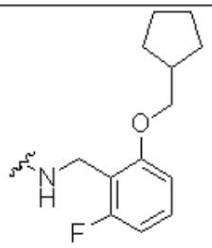
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
124	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[3－(シクロペンチルメトキシ)ピリジン－2－イル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		474.0	9.27 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.61 (br s, 2H), 8.16 (br d, J= 4.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (br d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.25 (br d, J= 6.8 Hz, 1H), 6.07 (br s, 2H), 4.63 (br d, J =4.5 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.96 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 2.48 － 2.31 (m, 1H), 1.80 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 1.66 － 1.48 (m, 4H), 1.38 (br dd, J= 12.4, 6.3 Hz, 2H)

【０３９６】

【表３９】

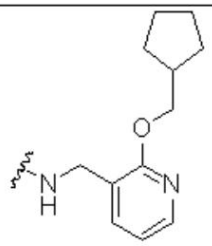
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
125	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(1－シクロペンチルエトキシ)フェニル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		487.0	8.77 (s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.60 (br d, J=6.9 Hz, 1H), 8.48 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.31 － 7.18 (m, 3H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.89 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.07 (br s, 2H), 4.56 － 4.41 (m, 2H), 4.37 (br t, J= 6.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.29 － 2.10 (m, 1H), 1.80 (br s, 1H), 1.71 (br d, J=7.1 Hz, 1H), 1.59 (br s, 2H), 1.56 － 1.48 (m, 2H), 1.48 － 1.36 (m, 1H), 1.31 (br d, J= 7.7 Hz, 1H), 1.28 － 1.19 (m, 3H).

【表４０】

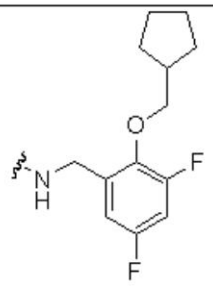
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
126	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)－6－フルオロフェニル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		491.0	8.82 － 8.67 (m, 1H), 8.59 (br d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.48 － 8.36 (m, 2H), 7.75 － 7.61 (m, 1H), 7.35 － 7.21 (m, 2H), 6.89 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.80 (t, J＝8.8 Hz, 1H), 6.06 (br s, 2H), 4.57 (br d, J＝5.1 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.98 － 3.88 (m, 2H), 3.17 (d, J＝5.2 Hz, 1H), 2.48 － 2.31 (m, 1H), 1.79 (br d, J＝6.6 Hz, 2H), 1.64 － 1.46 (m, 4H), 1.36 (br dd, J＝12.3, 6.4 Hz, 2H).

【０３９７】

【表４１】

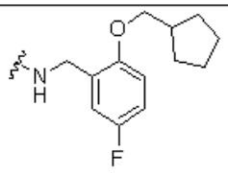
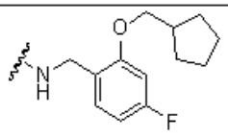
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
127	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)ピリジン－3－イル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		474.1	8.81 － 8.73 (m, 2H), 8.60 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J＝3.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.03 － 6.90 (m, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.46 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 4.21 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.35 (dt, J＝14.6, 7.3 Hz, 1H), 1.78 (d, J＝7.3 Hz, 2H), 1.67 － 1.47 (m, 4H), 1.36 (dd, J＝12.4, 6.6 Hz, 2H).

【表４２】

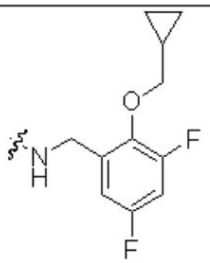
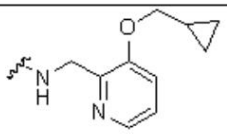
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
128	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)－3,5－ジフルオロフェニル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		509.2	8.91 (t, J＝6.0 Hz, 1H), 8.78 (d, J＝2.3 Hz, 1H), 8.60 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J＝2.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.29 － 7.17 (m, 2H), 7.00 (d, J＝9.4 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.56 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (d, J＝6.9 Hz, 2H), 2.34 (dt, J＝14.7, 7.4 Hz, 1H), 1.79 (d, J＝7.2 Hz, 2H), 1.67 － 1.48 (m, 4H), 1.37 (dd, J＝12.3, 6.6 Hz, 2H).

【０３９８】

【表４３】

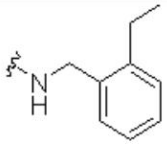
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
129	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)－5－フルオロフェニル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		491.1	8.81 － 8.72 (m, 2H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.25 (d, J＝5.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J＝9.5 Hz, 1H), 7.05 － 6.96 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 4.48 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.89 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 2.34 (dt, J＝14.7, 7.1 Hz, 1H), 1.80 (d, J＝7.6 Hz, 2H), 1.67 － 1.48 (m, 4H), 1.43 － 1.31 (m, 2H).
130	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)－4－フルオロフェニル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		490.9	8.76 (s, 1H), 8.69 － 8.61 (m, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.32 － 7.19 (m, 2H), 6.89 (d, J＝11.3 Hz, 1H), 6.76 － 6.70 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.45 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.92 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 2.38 － 2.30 (m, 1H), 1.80 (d, J＝7.6 Hz, 2H), 1.67 － 1.48 (m, 4H), 1.43 － 1.32 (m, 2H).

【表４４】

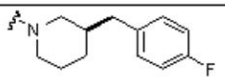
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
131	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロプロピルメトキシ)－3,5－ジフルオロフェニル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		481.1	8.90 (t, J＝6.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 8.62 － 8.58 (m, 1H), 8.49 － 8.43 (m, 1H), 7.73 (d, J＝1.2 Hz, 1H), 7.29 － 7.17 (m, 2H), 7.02 (d, J＝10.5 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.61 (d, J＝6.0 Hz, 2H), 4.09 － 4.01 (m, 3H), 3.89 (d, J＝7.2 Hz, 2H), 1.27 － 1.22 (m, 1H), 0.63 － 0.52 (m, 2H), 0.34 － 0.24 (m, 2H).
132	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[3－(シクロプロピルメトキシ)ピリジン－2－イル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		446.0	9.33 (br. s., 1H), 8.83 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.19 (d, J＝4.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.48 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J＝8., 4.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.67 (d, J＝4.4 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.97 (d, J＝6.8 Hz, 2H), 1.29 (br. s., 1H), 0.61 (d, J＝7.6 Hz, 2H), 0.38 (d, J＝4.5 Hz, 2H).

【０３９９】

【表４５】

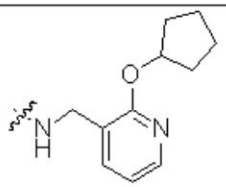
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
133	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－[(2－エチルフェニル)メチル]－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		402.9	8.82 － 8.76 (m, 1H), 8.75 (d, J＝2.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.42 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.32 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 7.22 － 7.07 (m, 3H), 6.03 (s, 2H), 4.54 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.70 (q, J＝7.4 Hz, 2H), 1.19 (t, J＝7.6 Hz, 3H).

【表４６】

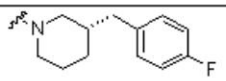
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
134	7－{5－[(3R)－3－[(4－フルオロフェニル)メチル]ピペリジン－1－カルボニル]－6－メトキシピリジン－3－イル}－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－2－アミン		461.1	8.73 － 8.54 (m, 2H), 8.18 － 7.99 (m, 1H), 7.74 － 7.63 (m, 1H), 7.32 － 7.18 (m, 2H), 7.16 － 7.09 (m, 1H), 7.06 － 6.91 (m, 1H), 6.73 － 6.66 (m, 1H), 6.09 － 5.98 (m, 2H), 4.46 － 4.14 (m, 1H), 3.98 － 3.80 (m, 3H), 3.42 － 3.36 (m, 1H), 3.29 － 3.10 (m, 1H), 3.08 － 2.91 (m, 1H), 2.90 － 2.80 (m, 1H), 2.79 － 2.58 (m, 2H), 2.39 － 2.17 (m, 1H), 1.64 － 1.48 (m, 1H), 1.45 － 1.34 (m, 1H), および 1.25 (br s, 1H).

【０４００】

【表４７】

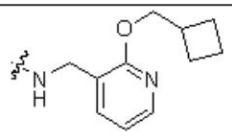
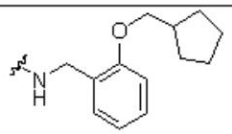
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
135	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルオキシ)ピリジン－3－イル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		460.2	8.83 － 8.73 (m, 1H), 8.61 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.47 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J＝4.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J＝7.1 Hz, 1H), 6.99 － 6.89 (m, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.46 (br. s., 1H), 4.42 (d, J＝5.7 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.38 － 3.36 (m, 1H), 1.94 (d, J＝5.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J＝4.0 Hz, 4H), 1.61 (br. s., 2H).

【表４８】

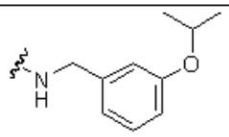
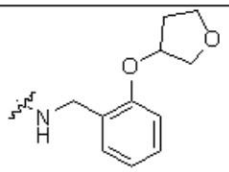
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
136	7－{5－[(3S)－3－[(4－フルオロフェニル)メチル]ピペリジン－1－カルボニル]－6－メトキシピリジン－3－イル}－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－2－アミン		461.0	8.73 － 8.54 (m, 2H), 8.18 － 7.99 (m, 1H), 7.74 － 7.63 (m, 1H), 7.32 － 7.18 (m, 2H), 7.16 － 7.09 (m, 1H), 7.06 － 6.91 (m, 1H), 6.73 － 6.66 (m, 1H), 6.09 － 5.98 (m, 2H), 4.46 － 4.14 (m, 1H), 3.98 － 3.80 (m, 3H), 3.42 － 3.36 (m, 1H), 3.29 － 3.10 (m, 1H), 3.08 － 2.91 (m, 1H), 2.90 － 2.80 (m, 1H), 2.79 － 2.58 (m, 2H), 2.39 － 2.17 (m, 1H), 1.64 － 1.48 (m, 1H), 1.45 － 1.34 (m, 1H), および1.25 (br s, 1H).

【０４０１】

【表４９】

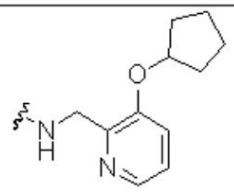
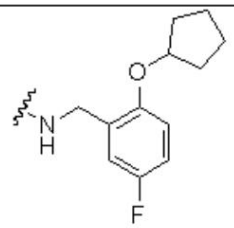
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
137	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロブチルメトキシ)ピリジン－3－イル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		460.2	8.77 (br. s., 2H), 8.60 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J＝4.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J＝6.4 Hz, 1H), 7.01 － 6.92 (m, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.46 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 4.30 (d, J＝6.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.82 － 2.70 (m, 1H), 2.07 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 1.94 － 1.80 (m, 4H).
138	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)フェニル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		473.3	8.77 (s, 1H), 8.67 (br. s., 1H), 8.60 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.30 － 7.20 (m, 3H), 6.99 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.91 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.50 (d, J＝5.7 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 2.35 (t, J＝7.1 Hz, 1H), 1.80 (br. s., 2H), 1.68 － 1.49 (m, 4H), 1.43 － 1.31 (m, 2H).

【表５０】

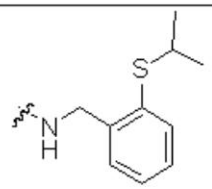
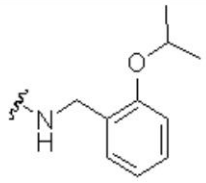
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
139	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－N－{[3－(プロパン－2－イルオキシ)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		433.2	8.87 (t, J＝6.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.28 － 7.19 (m, 2H), 6.93 － 6.87 (m, 2H), 6.79 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.59 (dt, J＝12.1, 5.9 Hz, 1H), 4.49 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.26 (d, J＝6.1 Hz, 6H).
140	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－N－{[2－(オキソラン－3－イルオキシ)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		461.1	8.77 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.66 (t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.30 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.28 － 7.21 (m, 2H), 6.99 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.95 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.10 (br. s., 1H), 4.49 (d, J＝5.2 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (dd, J＝10.1, 4.6 Hz, 1H), 3.91 － 3.74 (m, 3H), 2.30 － 2.18 (m, 1H), 2.10 － 1.97 (m, 1H).

【０４０２】

【表５１】

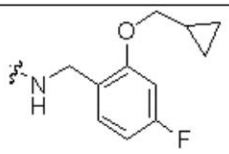
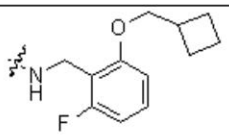
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
141	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[3－(シクロペンチルオキシ)ピリジン－2－イル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		460.0	9.25 (br. s., 1H), 8.80 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.65 － 8.57 (m, 2H), 8.15 (d, J＝4.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J＝8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.95 (br. s., 1H), 4.58 (d, J＝4.5 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 1.93 (br. s., 2H), 1.75 (br. s., 4H), 1.61 (br. s., 2H).
142	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルオキシ)－5－フルオロフェニル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		477.2	8.80 － 8.72 (m, 2H), 8.60 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.25 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 7.11 － 6.95 (m, 3H), 6.06 (s, 2H), 4.86 (br. s., 1H), 4.43 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.89 (br. s., 2H), 1.80 － 1.68 (m, 4H), 1.60 (br. s., 2H).

【表５２】

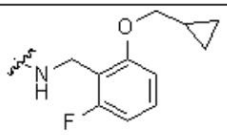
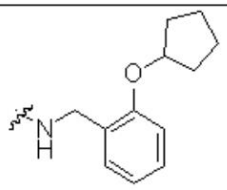
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
143	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－N－{[2－(プロパン－2－イルスルファニル)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		449.2	8.87 (t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.77 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.49 － 7.42 (m, 1H), 7.37 (d, J＝2.8 Hz, 1H), 7.30 － 7.22 (m, 3H), 6.06 (s, 2H), 4.60 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 1.27 (d, J＝6.6 Hz, 6H).
144	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－N－{[2－(プロパン－2－イルオキシ)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		433.1	8.74 (d, J＝2.3 Hz, 1H), 8.70 (t, J＝5.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.28 － 7.18 (m, 3H), 7.00 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.89 (t, J＝7.4 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.65 (dt, J＝12., 6.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.30 (d, J＝6.0 Hz, 6H)

【０４０３】

【表５３】

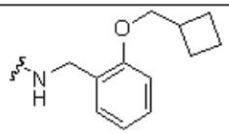
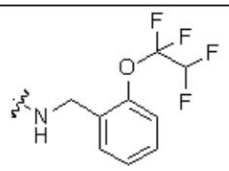
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
145	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロプロピルメトキシ)－4－フルオロフェニル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		463.0	8.78 (d, J＝2.7 Hz, 1H), 8.69 (t, J＝5.9 Hz, 1H), 8.61 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J＝1.3 Hz, 1H), 7.34 － 7.22 (m, 1H), 6.93 － 6.86 (m, 1H), 6.74 (td, J＝8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.48 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 4.10 － 4.03 (m, 3H), 3.97 － 3.90 (m, 2H), 1.28 － 1.22 (m, 1H), 0.63 － 0.56 (m, 2H), 0.41 － 0.34 (m, 2H).
146	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロブチルメトキシ)－6－フルオロフェニル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		477.0	8.73 (d, J＝1.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.44 － 8.36 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.34 － 7.26 (m, 1H), 7.22 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J＝8.3 Hz, 1H), 6.80 (t, J＝8.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.57 (d, J＝5.0 Hz, 2H), 4.02 (d, J＝6.3 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.76 (d, J＝6.3 Hz, 1H), 2.05 (d, J＝6.3 Hz, 2H), 1.88 (br. s., 4H).

【表５４】

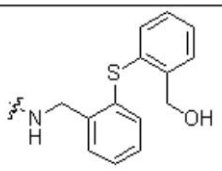
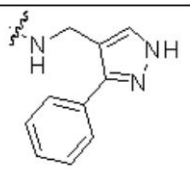
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
147	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロプロピルメトキシ)－6－フルオロフェニル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		463.2	8.75 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.52 － 8.43 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.35 － 7.19 (m, 2H), 6.90 － 6.83 (m, 1H), 6.80 (t, J＝8.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.59 (d, J＝5.1 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.94 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 1.27 (br. s., 1H), 0.61 － 0.50 (m, 2H), 0.36 (d, J＝4.6 Hz, 2H).
148	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルオキシ)フェニル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		459.3	8.76 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.65 (t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.29 － 7.18 (m, 3H), 6.98 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.88 (t, J＝7.4 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.89 (br. s., 1H), 4.45 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 1.96 － 1.85 (m, 2H), 1.81 － 1.66 (m, 4H), 1.59 (br. s., 2H).

【０４０４】

【表５５】

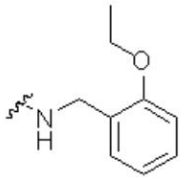
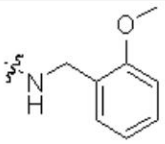
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
149	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロブチルメトキシ)フェニル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		459.2	8.76 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.69 (t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.47 (d, J＝2.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.33 － 7.14 (m, 3H), 6.99 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.92 (t, J＝7.4 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.51 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.99 (d, J＝6.2 Hz, 2H), 2.82 － 2.68 (m, 1H), 2.13 － 2.02 (m, 2H), 1.96 － 1.82 (m, 4H).
150	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－N－{[2－(1,1,2,2－テトラフルオロエトキシ)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		491.2	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J＝1.1 Hz, 1H), 7.57 － 7.52 (m, 1H), 7.38 － 7.30 (m, 2H), 7.08 (dd, J＝7., 1.8 Hz, 1H), 6.25 － 5.89 (m, 1H), 4.73 (d, J＝6.1 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.14 (s, 3H).

【表５６】

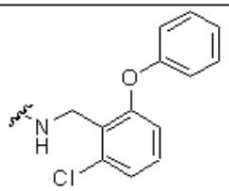
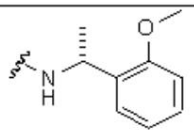
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
151	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－[(2－{[2－(ヒドロキシメチル)フェニル]スルファニル}フェニル)メチル]－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		513.3	8.89 (t, J＝5.7 Hz, 1H), 8.76 (d, J＝1.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.44 (d, J＝1.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J＝7.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J＝7.4 Hz, 1H), 7.28 － 7.23 (m, 2H), 7.20 (t, J＝7.4 Hz, 1H), 7.16 － 7.10 (m, 1H), 7.07 － 6.99 (m, 1H), 4.60 (br. s., 2H), 4.57 (d, J＝5.6 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.50 (br. s., 1H), 2.59 － 2.54 (m, 2H).
152	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－N－[(3－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル)メチル]ピリジン－3－カルボキサミド		441.2	8.73 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.66 (br. s., 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J＝1.9 Hz, 1H), 7.68 (br. s., 3H), 7.52 － 7.29 (m, 5H), 7.22 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.53 (br. s., 2H), 3.94 (s, 3H).

【０４０５】

【表５７】

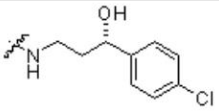
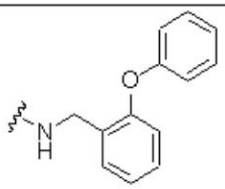
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
153	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－[(2－エトキシフェニル)メチル]－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		419.0	8.77 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.71 (t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.31 － 7.18 (m, 3H), 6.99 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.91 (t, J＝7.4 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.50 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 4.10 (q, J＝6.9 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 1.38 (t, J＝6.9 Hz, 3H).
154	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－N－[(2－メトキシフェニル)メチル]ピリジン－3－カルボキサミド		404.9	8.85 － 8.71 (m, 2H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.51 － 8.42 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.26 (t, J＝8.2 Hz, 3H), 7.02 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.93 (t, J＝7.4 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.50 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.86 (s, 2H).

【表５８】

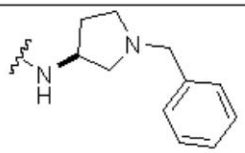
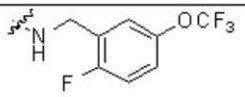
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
155	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－[(2－クロロ－6－フェノキシフェニル)メチル]－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		501.2	8.71 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.59 (br d, J＝6.4 Hz, 2H), 8.30 (d, J＝2.3 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (br t, J＝7.8 Hz, 2H), 7.35 － 7.26 (m, 2H), 7.20 (br d, J＝6.8 Hz, 1H), 7.12 (br t, J＝7.3 Hz, 1H), 7.05 (br d, J＝8.0 Hz, 2H), 6.83 (br d, J＝7.8 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.74 (br d, J＝5.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H).
156	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－N－[(1R)－1－(2－メトキシフェニル)エチル]ピリジン－3－カルボキサミド		419.0	8.82 (br d, J＝8.4 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.58 (br d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.35 (br d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.29 － 7.21 (m, 2H), 7.03 (br d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.94 (br t, J＝7.4 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.43 － 5.34 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.41 (br d, J＝6.8 Hz, 3H).

【０４０６】

【表５９】

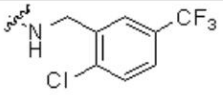
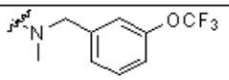
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
157	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－[(3S)－3－(4－クロロフェニル)－3－ヒドロキシプロピル]－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		453.0	8.75 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.49 (t, J＝5.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J＝1.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 4H), 7.23 (dd, J＝7., 2.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.50 (d, J＝4.3 Hz, 1H), 4.75 － 4.67 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.38 (q, J＝6.6 Hz, 2H), 1.91 － 1.79 (m, 2H).
158	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－N－[(2－フェノキシフェニル)メチル]ピリジン－3－カルボキサミド		467.0	8.84 (d, J＝2.7 Hz, 1H), 8.60 (d, J＝2.7 Hz, 1H), 8.52 (t, J＝6.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J＝7.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J＝1.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J＝7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J＝7., 1.8 Hz, 1H), 7.40 － 7.32 (m, 2H), 7.30 (d, J＝1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J＝1.7 Hz, 1H), 7.19 － 7.10 (m, 2H), 7.07 － 7.00 (m, 2H), 6.92 (dd, J＝8.1, 1.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J＝6.0 Hz, 3H), 4.00 (s, 3H).

【表６０】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
159	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－[(3S)－1－ベンジルピロリジン－3－イル]－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		444.2	8.73 (d, J＝2.3 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J＝7.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J＝2.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.33 (d, J＝4.4 Hz, 4H), 7.27 － 7.19 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 4.39 (br. s., 1H), 4.00 (s, 3H), 3.68 － 3.54 (m, 2H), 2.76 － 2.65 (m, 2H), 2.48 － 2.36 (m, 2H), 2.27 － 2.12 (m, 1H), 1.72 (d, J＝6.5 Hz, 1H).
160	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		477.1	9.00 (t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.42 (d, J＝4.6 Hz, 1H), 7.38 － 7.31 (m, 2H), 7.25 (d, J＝6.4 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.58 (d, J＝6.1 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H

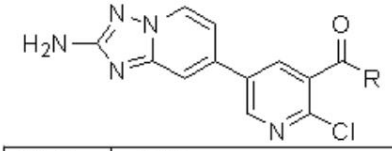
【０４０７】

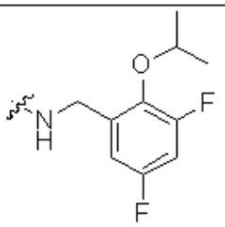
【表６１】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6)
161	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－クロロ－5－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－メトキシピリジン－3－カルボキサミド		477.3	9.06 (t, J＝5.9 Hz, 1H), 8.79 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.41 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 － 7.66 (m, 3H), 7.25 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.64 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H)
162	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－N－メチル－N－{[3－(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		473.3	回転異性体の混合物 :8.74 － 8.63 (m, 1H), 8.61 － 8.51 (m, 1H), 8.22 － 8.11 (m, 1H), 7.76 － 7.59 (m, 1H), 7.58 － 7.45 (m, 1H), 7.44 － 7.11 (m, 4H), 6.01 (br s, 2H), 4.03 － 3.83 (m, 3H), 3.00 － 2.75 (m, 3H) 注意:ベンジルCH2は見えなかった

【表６２】

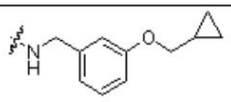
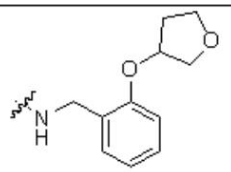
表２．表１の化合物は、実施例１と同様の方法で合成した。



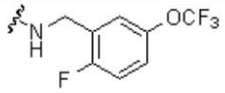
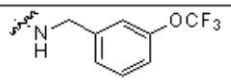
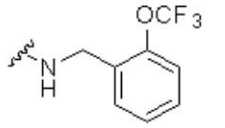
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
163	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－クロロ－N－{[3,5－ジフルオロ－2－(プロパン－2－イルオキシ)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		473.2	9.21 (br. s., 1H), 8.94 (br. s., 1H), 8.66 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 8.42 (br. s., 1H), 7.86 (br. s., 1H), 7.34 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J＝9.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J＝7.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J＝5.7 Hz, 2H), 4.41 － 4.19 (m, 1H), 1.28 (d, J＝6.0 Hz, 6H) ２つの交換可能なプロトンは見えない。

【０４０８】

【表６３】

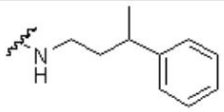
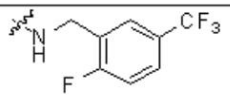
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
164	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－クロロ－N－{[3－(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		448.9	9.19 (br. s., 1H), 8.94 (br. s., 1H), 8.66 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.38 (br. s., 1H), 7.86 (br. s., 1H), 7.34 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.86 (br. s., 1H), 6.73 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 6.13 (br. s., 2H), 4.66 (t, J＝7.1 Hz, 1H), 4.46 (d, J＝5.6 Hz, 2H), 2.41 (d, J＝8.2 Hz, 2H), 2.08 － 1.92 (m, 2H), 1.76 (d, J＝10.6 Hz, 1H), 1.68 － 1.51 (m, 1H).
165	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－クロロ－N－{[2－(オキソラン－3－イルオキシ)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		464.9	8.98 (br. s., 1H), 8.93 (s, 1H), 8.66 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 7.86 (s, 1H), 7.37 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 7.25 (t, J＝7.1 Hz, 1H), 7.04 － 6.90 (m, 2H), 6.13 (br. s., 2H), 5.08 (br. s., 1H), 4.44 (d, J＝5.7 Hz, 2H), 3.94 － 3.89 (m, 1H), 3.88 － 3.81 (m, 2H), 3.76 (td, J＝8.3, 4.4 Hz, 1H), 2.27 － 2.15 (m, 1H), 2.10 － 1.95 (m, 1H).

【表６４】

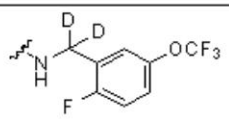
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
166	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－クロロ－N－{[2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		481.2	9.29 (br. s., 1H), 8.95 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 8.65 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.37 (d, J＝7.7 Hz, 2H), 7.33 (dd, J＝7., 1.8 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.56 (d, J＝5.8 Hz, 2H).
167	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－クロロ－N－{[3－(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		463.0	9.30 (t, J＝6.1 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.67 (d, J＝7.1 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.54 － 7.47 (m, 1H), 7.45 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 7.39 (br. s., 1H), 7.35 (d, J＝6.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.56 (d, J＝5.9 Hz, 2H).
168	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－クロロ－N－{[2－(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		463.1	9.25 (t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.67 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 － 7.59 (m, 1H), 7.49 － 7.42 (m, 2H), 7.40 (br. s., 1H), 7.34 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.57 (d, J＝5.6 Hz, 2H).

【０４０９】

【表６５】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
169	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－クロロ－N－(3－フェニルブチル)ピリジン－3－カルボキサミド		421.1	8.86 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.70 (br t, J＝5.3 Hz, 1H), 8.60 (d, J＝7.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.29 (br t, J＝7.8 Hz, 3H), 7.25 － 7.20 (m, 2H), 7.20 － 7.12 (m, 1H), 3.14 (q, J＝6.3 Hz, 2H), 2.86 － 2.77 (m, 1H), 1.79 (q, J＝7.3 Hz, 2H), 1.21 (d, J＝6.9 Hz, 3H) 注意:3.8 ppmに未知のピーク
170	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－クロロ－N－{[2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		465.1	9.36 (br. s., 1H), 8.91 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.61 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.84 (d, J＝6.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, J＝4.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J＝9.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J＝7., 1.8 Hz, 1H), 6.10 (br. s., 2H), 4.58 (d, J＝5.6 Hz, 2H)

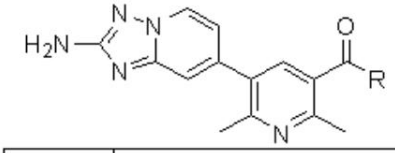
【表６６】

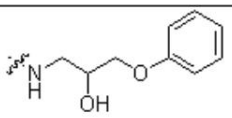
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
171	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－クロロ－N－{[2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル](ジュウテロ)メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		483.0	9.28 (s, 1H), 8.94 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.65 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48 (d, J＝5.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J＝7.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J＝6.3 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H).

【０４１０】

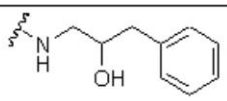
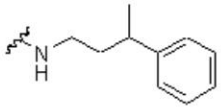
【表６７】

表３．表１の化合物は、実施例１６と同様の方法で合成した。



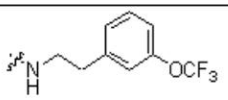
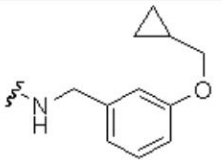
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
172	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－(2－ヒドロキシ－3－フェノキシプロピル)－2,6－ジメチルピリジン－3－カルボキサミド		433.1	8.60 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.54 (br. s., 1H), 7.70 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (t, J＝7.9 Hz, 2H), 6.95 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 6.93 － 6.88 (m, 3H), 6.07 (br. s., 2H), 4.03 － 3.94 (m, 2H), 3.93 － 3.86 (m, 1H), 3.46 (m, 3H), 2.55 － 2.54 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

【表６８】

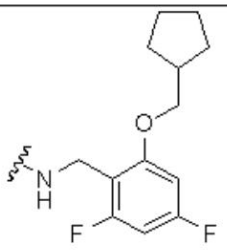
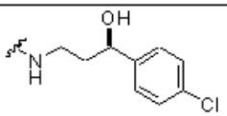
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
173	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－(2－ヒドロキシ－3－フェニルプロピル)－2,6－ジメチルピリジン－3－カルボキサミド		417.2	8.59 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.45 (br. s., 1H), 7.66 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 － 7.21 (m, 6H), 7.18 － 7.11 (m, 1H), 6.95 (dd, J＝6.8, 1.4 Hz, 1H), 6.05 (br. s., 2H), 3.35 － 3.27 (m, 1H), 3.22 － 3.12 (m, 2H), 2.63 (dd, J＝13.5, 7.6 Hz, 1H), 2.56 － 2.54 (br.s., 3H), 2.46 (s, 3H).
174	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2,6－ジメチル－N－(3－フェニルブチル)ピリジン－3－カルボキサミド		415.3	8.59 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.42 (br. s., 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 － 7.20 (m, 4H), 7.19 － 7.12 (m, 1H), 6.95 (dd, J＝6.9, 1.4 Hz, 1H), 6.07 (br. s., 2H), 3.17 － 3.05 (m, 2H), 2.83 － 2.72 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.79 (q, J＝7.3 Hz, 2H), 1.21 (d, J＝6.9 Hz, 3H).

【０４１１】

【表６９】

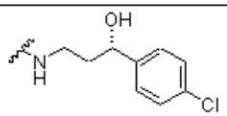
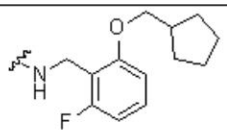
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
175	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2,6－ジメチル－N－{2－[3－(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}ピリジン－3－カルボキサミド		471.3	8.58 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.51 (br s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 － 7.39 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.16 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 6.93 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 3.68 － 3.62 (m, 2H), 3.52 (br d, J＝6.1 Hz, 2H), 2.90 (br t, J＝6.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).
176	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[3－(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メチル}－2,6－ジメチルピリジン－3－カルボキサミド		443.3	8.96 (t, J＝6.3 Hz, 1H), 8.60 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.23 (br t, J＝8.0 Hz, 1H), 6.96 (br d, J＝6.1 Hz, 1H), 6.91 － 6.84 (m, 2H), 6.80 (br d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.43 (br d, J＝5.8 Hz, 2H), 3.78 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (m, 3H), 1.19 (br s, 1H), 0.52 (br d, J＝7.0 Hz, 2H), 0.32 － 0.25 (m, 2H).

【表７０】

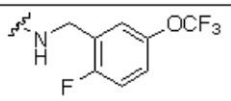
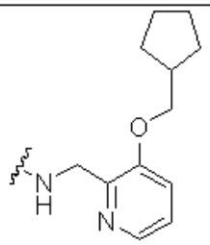
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
177	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)－4,6－ジフルオロフェニル]メチル}－2,6－ジメチルピリジン－3－カルボキサミド		507.2	8.62 － 8.58 (m, 1H), 8.47 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.97 － 6.87 (m, 1H), 6.84 － 6.71 (m, 2H), 6.04 (br s, 2H), 4.43 － 4.38 (m, 2H), 3.89 (br d, J＝6.7 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.33 － 2.25 (m, 1H), 1.72 (br d, J＝7.6 Hz, 2H), 1.57 － 1.41 (m, 4H), 1.32 (td, J＝13.3, 7.0 Hz, 2H).
178	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－[(3R)－3－(4－クロロフェニル)－3－ヒドロキシプロピル]－2,6－ジメチルピリジン－3－カルボキサミド		451.2	8.54 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.44 (br. s., 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (s, 4H), 6.94 (d, J＝6.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.61 (d, J＝4.9 Hz, 1H), 3.27 (d, J＝6.1 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.87 － 1.79 (m, 2H).

【０４１２】

【表７１】

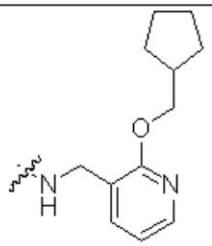
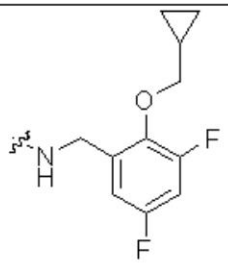
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
179	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－[(3S)－3－(4－クロロフェニル)－3－ヒドロキシプロピル]－2,6－ジメチルピリジン－3－カルボキサミド		451.2	(400 MHz) 8.60 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.39 (t, J＝5.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.41 (d, J＝1.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 4H), 6.94 (dd, J＝6.8, 1.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.37 (d, J＝4.5 Hz, 1H), 4.68 － 4.60 (m, 1H), 3.30 － 3.25 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.87 － 1.78 (m, 2H).
180	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)－6－フルオロフェニル]メチル}－2,6－ジメチルピリジン－3－カルボキサミド		489.1	8.58 (br d, J＝6.6 Hz, 1H), 8.53 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (q, J＝8.0 Hz, 1H), 6.99 － 6.89 (m, 1H), 6.85 (br d, J＝8.3 Hz, 1H), 6.78 (br t, J＝8.8 Hz, 1H), 6.06 (br s, 2H), 4.46 (br d, J＝3.4 Hz, 2H), 3.88 (br d, J＝6.5 Hz, 2H), 2.55(s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.36 － 2.23 (m, 1H), 1.71 (br d, J＝5.7 Hz, 2H), 1.51 (br s, 2H), 1.42 (br s, 2H), 1.36 － 1.26 (m, 2H).

【表７２】

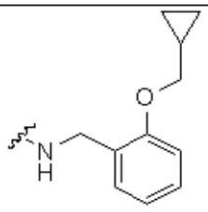
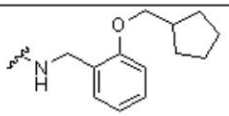
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ
181	5-{2-アミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-N-{[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2,6-ジメチルピリジン-3-カルボキサミド		475.0	9.08 (br s, 1H), 8.61 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.42 (br s, 2H), 7.36 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 6.96 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 6.08 (br s, 2H), 4.51 (br d, J=5.4 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).
182	5-{2-アミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-N-{[3-(シクロペンチルメトキシ)ピリジン-2-イル]メチル}-2,6-ジメチルピリジン-3-カルボキサミド		472.0	8.72 (br s, 1H), 8.59 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 8.05 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.26 (dd, J=8.1, 4.8 Hz, 1H), 6.97 (br d, J=6.9 Hz, 1H), 6.06 (br s, 2H), 4.56 (br d, J=5.2 Hz, 2H), 3.95 - 3.72 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.40 - 2.25 (m, 1H), 1.76 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 1.57 (br s, 2H), 1.49 (br s, 2H), 1.40 - 1.28 (m, 2H).

【０４１３】

【表７３】

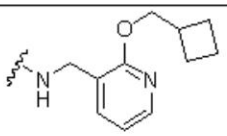
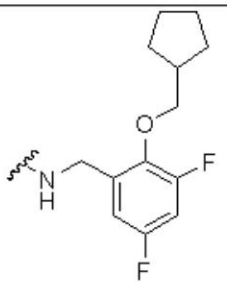
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
183	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)ピリジン－3－イル]メチル}－2,6－ジメチルピリジン－3－カルボキサミド		472.2	8.83 (t, J＝5.3 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J＝4.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.00 － 6.89 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.38 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 4.17 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.30 (dt, J＝14.6, 7.3 Hz, 1H), 1.72 (d, J＝7.6 Hz, 2H), 1.62 － 1.38 (m, 4H), 1.31 (dd, J＝12.1, 6.9 Hz, 2H).
184	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロプロピルメトキシ)－3,5－ジフルオロフェニル]メチル}－2,6－ジメチルピリジン－3－カルボキサミド		479.1	8.98 (t, J＝5.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.19 (t, J＝8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J＝6.9 Hz, 2H), 6.06 (s, 2H), 4.53 (d, J＝5.6 Hz, 2H), 3.84 (d, J＝7.2 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.25 (br. s., 1H), 0.53 (d, J＝6.8 Hz, 2H), 0.26 (d, J＝4.6 Hz, 2H).

【表７４】

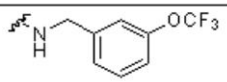
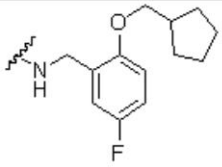
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
185	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メチル}－2,6－ジメチルピリジン－3－カルボキサミド		443.0	8.79 (t, J＝5.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 － 7.18 (m, 2H), 6.96 (t, J＝7.3 Hz, 2H), 6.91 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.46 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 3.92 － 3.81 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.22 － 1.18 (m, 1H), 0.53 (d, J＝7.3 Hz, 2H), 0.32 (d, J＝4.6 Hz, 2H).
186	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)フェニル]メチル}－2,6－ジメチルピリジン－3－カルボキサミド		471.1	8.77 － 8.70 (m, 1H), 8.60 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 － 7.17 (m, 2H), 7.01 － 6.93 (m, 2H), 6.90 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 6.04 (br. s., 2H), 4.44 (d, J＝5.2 Hz, 2H), 3.87 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.35 － 2.26 (m, 1H), 1.76 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 1.57 (d, J＝6.4 Hz, 2H), 1.53 － 1.43 (m, 2H), 1.35 (dd, J＝12.2, 6.7 Hz, 2H).

【０４１４】

【表７５】

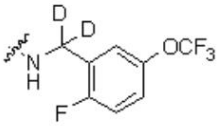
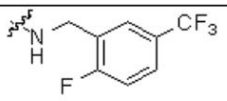
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
187	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロブチルメトキシ)ピリジン－3－イル]メチル}－2,6－ジメチルピリジン－3－カルボキサミド		457.9	8.88 － 8.80 (m, 1H), 8.60 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J＝4.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.00 － 6.91 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.39 (d, J＝5.2 Hz, 2H), 4.27 (d, J＝6.4 Hz, 2H), 2.72 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.10 － 1.97 (m, 2H), 1.84 (br. s., 4H).
188	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)－3,5－ジフルオロフェニル]メチル}－2,6－ジメチルピリジン－3－カルボキサミド		507.1	8.94 (t, J＝5.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 － 7.14 (m, 1H), 6.96 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.49 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 3.87 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 2.55 (br. s., 3H), 2.47 (s, 3H), 2.29 (dq, J＝15.3, 7.6 Hz, 1H), 1.74 (d, J＝7.6 Hz, 2H), 1.62 － 1.43 (m, 4H), 1.32 (dd, J＝12.2, 6.4 Hz, 2H)

【表７６】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
189	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2,6－ジメチル－N－{[3－(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		457.0	9.07 (t, J＝5.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 － 7.44 (m, 1H), 7.42 － 7.34 (m, 2H), 7.31 (br. s., 1H), 7.24 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.50 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 2.55 (br. s., 3H), 2.48 (s, 3H).
190	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)－5－フルオロフェニル]メチル}－2,6－ジメチルピリジン－3－カルボキサミド		489.1	8.81 (s, 1H), 8.60 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.08 － 7.01 (m, 2H), 6.98 (dd, J＝13.4, 5.2 Hz, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.43 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 3.87 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.49 (br. s., 3H), 2.35 － 2.27 (m, 1H), 1.76 (br. s., 2H), 1.63 － 1.44 (m, 4H), 1.35 (dd, J＝12.4, 6.9 Hz, 2H).

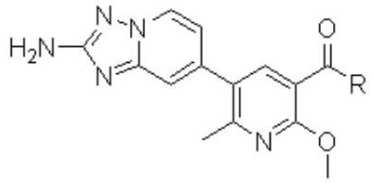
【０４１５】

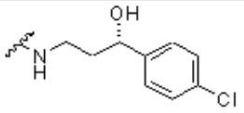
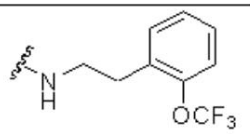
【表７７】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
191	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル](ジュウテロ)メチル}－2,6－ジメチルピリジン－3－カルボキサミド		477.1	9.05 (s, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.44 － 7.31 (m, 4H), 6.96 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)
192	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2,6－ジメチルピリジン－3－カルボキサミド		459.4	9.10 (br t, J＝5.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.76 － 7.68 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.42 (t, J＝9.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.95 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.53 (br d, J＝5.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H). 注意：1つのCH3はDMSO－d6の下であった。

【表７８】

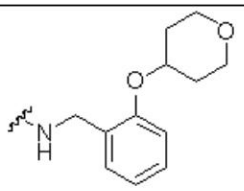
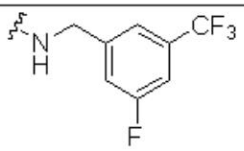
表４．表１の化合物は、実施例３と同様の方法で合成した。



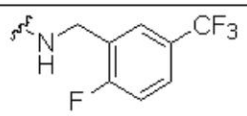
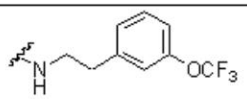
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
193	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－[(3S)－3－(4－クロロフェニル)－3－ヒドロキシプロピル]－2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		467.3	8.56 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.46 (br. s., 1H), 8.01 (s, 1H), 7.40 － 7.31 (m, 5H), 6.91 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.68 (br. s., 1H), 4.01 (s, 3H), 3.54 － 3.51 (m, 1H), 3.36 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.94 － 1.76 (m, 2H).
194	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－6－メチル－N－{2－[2－(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}ピリジン－3－カルボキサミド		487.3	8.55 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.32 (t, J＝5.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 － 7.42 (m, 1H), 7.39 － 7.27 (m, 4H), 6.89 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.60 － 3.48 (m, 2H), 2.92 (t, J＝7.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

【０４１６】

【表７９】

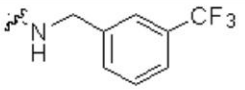
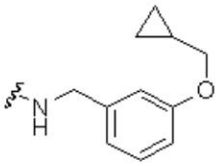
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
195	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－6－メチル－N－{[2－(オキサン－4－イルオキシ)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		489.4	8.62 － 8.51 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 － 7.16 (m, 2H), 7.05 (d, J＝7.9 Hz, 1H), 6.93 － 6.83 (m, 2H), 6.02 (br. s., 2H), 4.66 (br. s., 1H), 4.50 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.87 － 3.81 (m, 2H), 3.50 (br. s., 2H), 3.16 (br. s., 1H), 2.46 (s, 3H), 1.96 (br. s., 2H), 1.70 － 1.59 (m, 2H).
196	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[3－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		475.0	9.00 (br. s., 1H), 8.57 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 － 7.52 (m, 2H), 7.49 (d, J＝9.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.91 (d, J＝6.4 Hz, 1H), 6.05 (br. s., 2H), 4.59 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

【表８０】

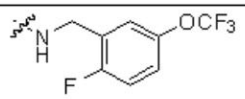
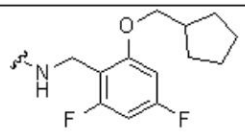
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
197	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		475.0	8.99 － 8.87 (m, 1H), 8.54 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 － 7.66 (m, 2H), 7.42 (t, J＝9.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.90 (d, J＝6.1 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.59 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).
198	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－6－メチル－N－{2－[3－(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}ピリジン－3－カルボキサミド		487.2	8.57 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.29 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.45 (t, J＝7.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (d, J＝7.8 Hz, 1H), 7.26 － 7.18 (m, 2H), 6.89 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.58 － 3.53 (m, 1H), 3.51 － 3.48 (m, 1H), 2.91 (br t, J＝6.9 Hz, 2H), 2.47 － 2.43 (m, 3H).

【０４１７】

【表８１】

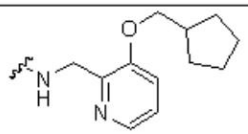
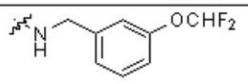
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
199	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－6－メチル－N－{[3－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		457.2	8.96 (br t, J＝6.1 Hz, 1H), 8.56 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 － 7.55 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 6.91 (br d, J＝5.5 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.59 (br d, J＝6.1 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.48 － 2.45 (m, 3H).
200	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[3－(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メチル}－2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		459.3	8.78 (br s, 1H), 8.58 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (br t, J＝7.9 Hz, 1H), 6.94 － 6.87 (m, 3H), 6.79 (br d, J＝7.9 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.48 (br d, J＝5.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.79 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 3.49 － 3.43 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.20 (br s, 1H), 0.55 (br d, J＝7.6 Hz, 2H), 0.30 (br d, J＝4.6 Hz, 2H).

【表８２】

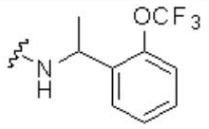
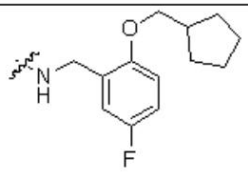
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
201	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}－2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		491.2	8.89 (br t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.34 － 7.31 (m, 2H), 6.91 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.56 (br d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).
202	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)－4,6－ジフルオロフェニル]メチル}－2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		523.4	8.61 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.28 (br t, J＝5.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.99 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.83 － 6.73 (m, 2H), 4.49 (br d, J＝5.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (br d, J＝6.7 Hz, 2H), 3.61 (br s, 2H), 2.47 － 2.42 (m, 3H), 2.32 (dt, J＝14.6, 7.3 Hz, 1H), 1.76 (br s, 2H), 1.60 － 1.46 (m, 4H), 1.33 (br dd, J＝12.1, 6.6 Hz, 2H).

【０４１８】

【表８３】

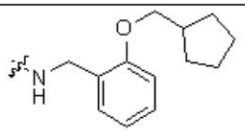
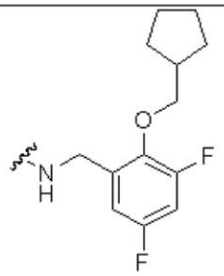
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
203	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[3－(シクロペンチルメトキシ)ピリジン－2－イル]メチル}－2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		487.9	9.25 (br s, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.19 － 8.16 (m, 2H), 7.45 (br d, J＝8.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (t, J＝6.8 Hz, 1H), 6.92 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.62 (br d, J＝4.3 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.97 (br d, J＝6.7 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.36 (br t, J＝7.5 Hz, 1H), 1.80 (br s, 2H), 1.63 (br s, 2H), 1.61 － 1.50 (m, 2H), 1.42 － 1.34 (m, 2H).
204	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[3－(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}－2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		455.0	8.86 (t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.42 － 7.16 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 7.07 － 7.00 (m, 1H), 6.91 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.52 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

【表８４】

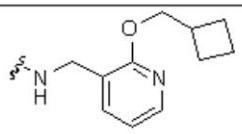
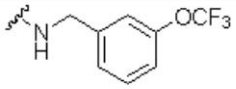
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
205	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－6－メチル－N－{1－[2－(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}ピリジン－3－カルボキサミド		487.1	8.67 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 － 7.57 (m, 1H), 7.39 (dd, J＝5.8, 3.6 Hz, 2H), 7.34 (s, 2H), 6.90 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.37 (quin, J＝7.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.44 (d, J＝6.9 Hz, 3H).
206	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)－5－フルオロフェニル]メチル}－2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		504.9	8.64 (t, J＝5.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.02 － 6.90 (m, 3H), 6.87 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.42 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (dt, J＝14.8, 7.3 Hz, 1H), 1.73 (d, J＝7.5 Hz, 2H), 1.61 － 1.42 (m, 4H), 1.31 (dd, J＝12.5, 6.7 Hz, 2H)

【０４１９】

【表８５】

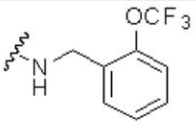
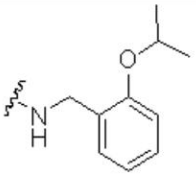
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
207	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)フェニル]メチル}－2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		487.0	8.61 － 8.53 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25 － 7.16 (m, 2H), 6.98 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.93 － 6.84 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 4.49 (d, J＝5.7 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.34 (dt, J＝14.6, 7.2 Hz, 1H), 1.80 (d, J＝7.1 Hz, 2H), 1.66 － 1.48 (m, 4H), 1.44 － 1.33 (m, 2H)
208	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)－3,5－ジフルオロフェニル]メチル}－2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		523.3	8.80 (t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16 (t, J＝8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 6.01 (s, 2H), 4.53 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.88 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.36 － 2.26 (m, 1H), 1.76 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 1.64 － 1.45 (m, 4H), 1.34 (dd, J＝12.2, 6.7 Hz, 2H).

【表８６】

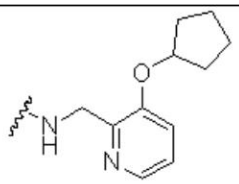
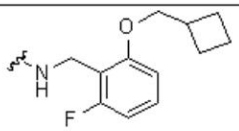
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
209	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロブチルメトキシ)ピリジン－3－イル]メチル}－2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		474.0	8.68 (t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.06 － 7.97 (m, 2H), 7.55 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.96 － 6.87 (m, 2H), 6.00 (s, 2H), 4.43 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.27 (d, J＝6.1 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.77 － 2.65 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.03 (d, J＝3.7 Hz, 2H), 1.94 － 1.73 (m, 4H).
210	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－6－メチル－N－{[3－(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		473.0	(400 MHz) 8.89 (t, J＝6.1 Hz, 1H), 8.59 (dd, J＝6.8, 0.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52 － 7.28 (m, 5H), 6.91 (dd, J＝6.8, 1.8 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.57 (d, J＝6.1 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

【０４２０】

【表８７】

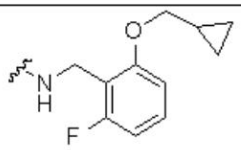
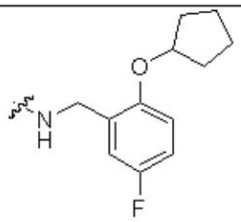
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
211	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－6－メチル－N－{[2－(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		473.2	(400 MHz) 8.83 (t, J＝6.2 Hz, 1H), 8.60 (dd, J＝6.8, 0.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 － 7.38 (m, 5H), 6.92 (dd, J＝6.8, 2.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.61 (d, J＝6.0 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.50 (br. s., 3H).
212	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－6－メチル－N－{[2－(プロパン－2－イルオキシ)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		447.0	8.57 (d, J＝6.4 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27 － 7.17 (m, 2H), 7.01 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.95 － 6.81 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.72 － 4.60 (m, 1H), 4.46 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.30 (d, J＝6.1 Hz, 6H).

【表８８】

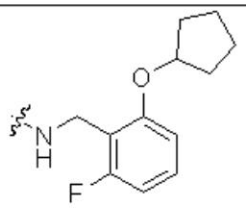
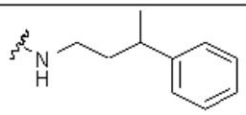
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
213	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[3－(シクロペンチルオキシ)ピリジン－2－イル]メチル}－2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		474.2	9.21 (br. s., 1H), 8.56 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (d, J＝3.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (dd, J＝8.3, 5.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.92 (br. s., 1H), 4.55 (d, J＝4.7 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.91 (br. s., 2H), 1.71 (br. s., 4H), 1.59 (br. s., 2H).
214	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロブチルメトキシ)－6－フルオロフェニル]メチル}－2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		491.0	8.54 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.35 － 8.27 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.36 － 7.24 (m, 2H), 6.89 (dd, J＝12.7, 8.1 Hz, 2H), 6.78 (t, J＝9.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.55 (d, J＝5.2 Hz, 2H), 4.02 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.74 (d, J＝6.1 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.04 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 1.91 － 1.80 (m, 4H).

【０４２１】

【表８９】

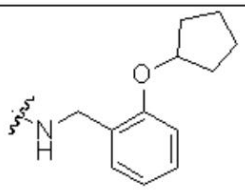
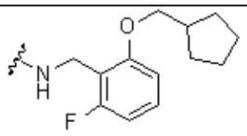
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
215	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロプロピルメトキシ)－6－フルオロフェニル]メチル}－2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		477.3	8.58 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.38 (t, J＝5.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 － 7.24 (m, 1H), 6.88 (dd, J＝11.5, 7.7 Hz, 2H), 6.79 (t, J＝8.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.58 (d, J＝5.4 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (d, J＝6.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.27 (br. s., 1H), 0.57 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 0.37 (d, J＝4.8 Hz, 2H).
216	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルオキシ)－5－フルオロフェニル]メチル}－2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		491.1	8.65 (t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.38 (br. s., 1H), 7.06 － 6.95 (m, 3H), 6.92 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 4.85 (br. s., 1H), 4.41 (d, J＝5.7 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.43 (br. s., 1H), 3.16 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.88 (br. s., 2H), 1.80 － 1.66 (m, 4H), 1.59 (br. s., 2H).

【表９０】

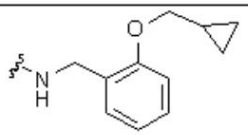
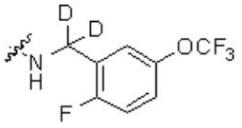
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
217	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルオキシ)－6－フルオロフェニル]メチル}－2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		491.2	8.57 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.29 (t, J＝5.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.35 (br. s., 1H), 7.32 － 7.24 (m, 1H), 6.88 (dd, J＝17.9, 7.5 Hz, 2H), 6.76 (t, J＝8.9 Hz, 1H), 4.92 (br. s., 1H), 4.52 (d, J＝5.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.99 － 1.87 (m, 2H), 1.82 － 1.64 (m, 4H), 1.58 (br. s., 2H).
218	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－6－メチル－N－(3－フェニルブチル)ピリジン－3－カルボキサミド		431.0	8.58 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.22 － 8.13 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 － 7.27 (m, 2H), 7.26 － 7.21 (m, 2H), 7.20 － 7.14 (m, 1H), 6.89 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.24 － 3.14 (m, 2H), 2.84 － 2.73 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.81 (q, J＝7.1 Hz, 2H), 1.23 (d, J＝6.7 Hz, 3H).

【０４２２】

【表９１】

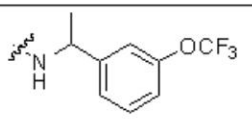
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
219	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルオキシ)フェニル]メチル}－2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		473.1	8.58 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.53 (t, J＝6.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 － 7.18 (m, 2H), 6.99 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.93 － 6.83 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.90 (br. s., 1H), 4.44 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.00 － 1.86 (m, 2H), 1.83 － 1.67 (m, 4H), 1.61 (br. s., 2H).
220	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)－6－フルオロフェニル]メチル}－2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		505.3	8.57 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.29 (br t, J＝5.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 － 7.26 (m, 1H), 6.89 (t, J＝6.2 Hz, 2H), 6.79 (t, J＝8.9 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.56 (br d, J＝5.2 Hz, 2H), 4.00 － 3.98 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (dt, J＝14.6, 7.3 Hz, 1H), 1.79 (br d, J＝7.6 Hz, 2H), 1.62 － 1.48 (m, 4H), 1.36 (br dd, J＝12.2, 6.7 Hz, 2H).

【表９２】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
221	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メチル}－2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		459.1	8.61 (t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 － 7.16 (m, 2H), 6.97 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.94 － 6.86 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.51 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.95 － 3.86 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.33 － 1.20 (m, 1H), 0.65 － 0.52 (m, 2H), 0.40 － 0.31 (m, 2H).
222	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル](ジュウテロ)メチル}－2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		492.8	8.88 (s, 1H), 8.55 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.38 － 7.30 (m, 4H), 6.90 (dd, J＝6.9, 1.7 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)

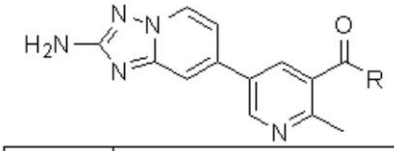
【０４２３】

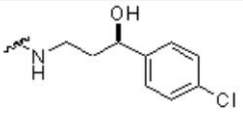
【表９３】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
223	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メトキシ－6－メチル－N－{1－[3－(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}ピリジン－3－カルボキサミド		487.3	8.65 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 8.57 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.51 － 7.39 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (br d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.91 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.18 (br t, J＝7.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.48 (br d, J＝7.0 Hz, 3H).

【表９４】

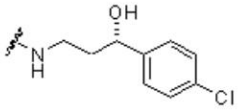
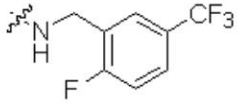
表５．表１の化合物は、実施例８２と同様の方法で合成した。



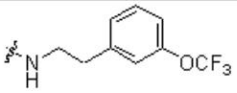
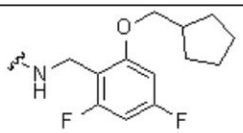
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
224	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－[(3R)－3－(4－クロロフェニル)－3－ヒドロキシプロピル]－2－メチルピリジン－3－カルボキサミド		437.2	8.91 (s, 1H), 8.61 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.06 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.38 (s, 4H), 7.29 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.67 (br. s., 1H), 3.46 － 3.43 (m, 1H), 3.33 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.91 － 1.81 (m, 2H).

【０４２４】

【表９５】

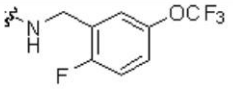
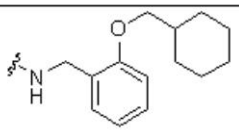
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
225	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－[(3S)－3－(4－クロロフェニル)－3－ヒドロキシプロピル]－2－メチルピリジン－3－カルボキサミド		437.3	8.92 (s, 1H), 8.61 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.52 (br. s., 1H), 8.06 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.38 (s, 4H), 7.29 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.67 (br. s., 1H), 3.44 － 3.40 (m, 1H), 3.33 (d, J＝6.4 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.92 － 1.79 (m, 2H).
226	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－メチルピリジン－3－カルボキサミド		445.0	9.18 (t, J＝5.5 Hz, 1H), 8.94 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J＝5.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.46 (t, J＝9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.59 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H).

【表９６】

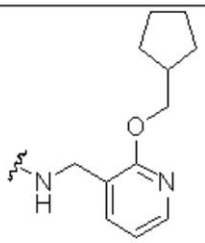
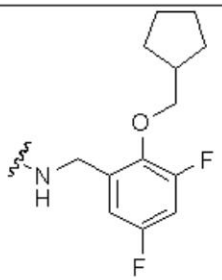
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
227	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メチル－N－{2－[3－(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}ピリジン－3－カルボキサミド		457.2	8.93 (s, 1H), 8.66 － 8.58 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 (t, J＝7.8 Hz, 1H), 7.34 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.27 (d, J＝5.6 Hz, 1H), 7.22 (br d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.60 － 3.54 (m, 2H), 2.95 (br t, J＝6.7 Hz, 2H), 2.48 － 2.45 (m, 3H).
228	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)－4,6－ジフルオロフェニル]メチル}－2－メチルピリジン－3－カルボキサミド		493.2	8.97 － 8.91 (m, 1H), 8.68 － 8.59 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.36 － 7.28 (m, 1H), 6.87 － 6.74 (m, 2H), 4.48 － 4.42 (m, 2H), 3.93 (br d, J＝6.4 Hz, 2H), 2.61 － 2.53 (m, 3H), 2.37 － 2.27 (m, 1H), 1.77 (br d, J＝7.0 Hz, 2H), 1.57 (br s, 2H), 1.54 － 1.45 (m, 2H), 1.41 － 1.31 (m, 2H), 1.23 (s, 2H).

【０４２５】

【表９７】

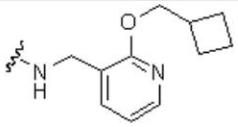
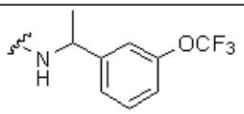
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
229	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}－2－メチルピリジン－3－カルボキサミド		461.3	9.15 (br t, J＝5.5 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.65 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.46 (br d, J＝4.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 7.31 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 6.08 (br s, 2H), 4.57 (br d, J＝5.5 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H).
230	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロヘキシルメトキシ)フェニル]メチル}－2－メチルピリジン－3－カルボキサミド		470.9	8.93 (s, 1H), 8.87 (br t, J＝5.2 Hz, 1H), 8.62 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.30 (br t, J＝7.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J＝7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.93 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.48 (br d, J＝5.2 Hz, 2H), 3.82 (br d, J＝6.1 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.82 (br d, J＝12.8 Hz, 2H), 1.76 (br s, 1H), 1.70 － 1.60 (m, 3H), 1.26 － 1.05 (m, 5H).

【表９８】

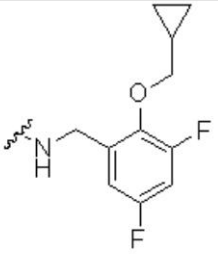
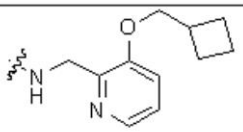
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
231	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)ピリジン－3－イル]メチル}－2－メチルピリジン－3－カルボキサミド		458.1	9.01 － 8.89 (m, 2H), 8.64 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (d, J＝4.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.04 － 6.93 (m, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.44 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 4.20 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.39 － 2.28 (m, 1H), 1.77 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 1.66 － 1.44 (m, 4H), 1.36 (dd, J＝12.2, 6.4 Hz, 2H).
232	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)－3,5－ジフルオロフェニル]メチル}－2－メチルピリジン－3－カルボキサミド		493.3	9.05 (br. s., 1H), 8.96 (s, 1H), 8.64 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 7.81 (s, 1H), 7.32 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 7.23 (t, J＝8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.54 (d, J＝5.2 Hz, 2H), 3.90 (d, J＝6.8 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.33 (dt, J＝14.7, 7.3 Hz, 1H), 1.78 (d, J＝6.2 Hz, 2H), 1.64 － 1.46 (m, 4H), 1.36 (d, J＝5.8 Hz, 2H).

【０４２６】

【表９９】

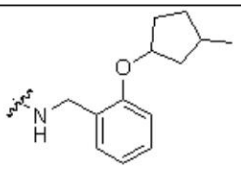
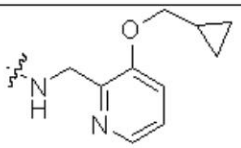
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
233	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロブチルメトキシ)ピリジン－3－イル]メチル}－2－メチルピリジン－3－カルボキサミド		444.0	9.01 － 8.91 (m, 2H), 8.63 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (d, J＝4.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (d, J＝7.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 7.02 － 6.95 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.42 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 4.28 (d, J＝6.5 Hz, 2H), 2.78 － 2.69 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.04 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 1.85 (br. s., 4H).
234	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メチル－N－{1－[3－(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}ピリジン－3－カルボキサミド		457.1	9.08 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.64 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55 － 7.42 (m, 2H), 7.39 (br. s., 1H), 7.32 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.22 － 5.14 (m, 1H), 1.48 (d, J＝7.0 Hz, 3H) [１つのメチル基からの３つのプロトンは水抑制中に消失した]。

【表１００】

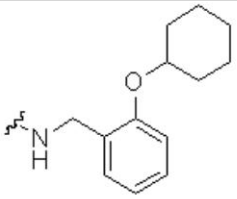
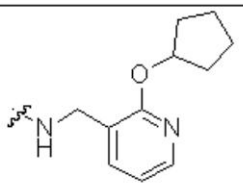
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
235	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロプロピルメトキシ)－3,5－ジフルオロフェニル]メチル}－2－メチルピリジン－3－カルボキサミド		465.0	9.10 － 9.00 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.64 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.32 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.22 (t, J＝8.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J＝8.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.58 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 3.87 (d, J＝7.3 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.24 (br. s., 1H), 0.55 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 0.29 (d, J＝4.6 Hz, 2H).
236	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[3－(シクロブチルメトキシ)ピリジン－2－イル]メチル}－2－メチルピリジン－3－カルボキサミド		444.3	8.90 (s, 1H), 8.81 (t, J＝5.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (d, J＝4.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.41 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 7.32 － 7.22 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 4.60 (d, J＝5.2 Hz, 2H), 4.02 (d, J＝6.4 Hz, 2H), 2.80 － 2.68 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.12 － 1.99 (m, 2H), 1.88 (br. s., 4H).

【０４２７】

【表１０１】

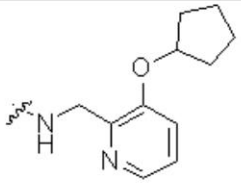
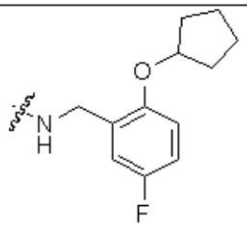
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
237	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メチル－N－({2－[(3－メチルシクロペンチル)オキシ]フェニル}メチル)ピリジン－3－カルボキサミド		457.1	8.96 (s, 1H), 8.85 (br. s., 1H), 8.66 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.81 (br. s., 1H), 7.32 (dd, J＝15., 7.1 Hz, 2H), 7.28 － 7.17 (m, 1H), 6.99 － 6.87 (m, 2H), 4.95 － 4.78 (m, 1H), 4.51 － 4.38 (m, 2H), 3.36 (br. s., 1H), 2.61 (br. s., 3H), 2.34 － 1.67 (m, 5H), 1.49 － 1.06 (m, 3H), 1.04 － 0.91 (m, 3H).
238	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[3－(シクロプロピルメトキシ)ピリジン－2－イル]メチル}－2－メチルピリジン－3－カルボキサミド		430.1	8.94 (s, 1H), 8.80 (br. s., 1H), 8.64 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, J＝4.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 7.34 － 7.23 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 4.63 (d, J＝5.2 Hz, 2H), 3.94 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.27 (br. s., 1H), 0.58 (d, J＝7.6 Hz, 2H), 0.37 (d, J＝4.6 Hz, 2H).

【表１０２】

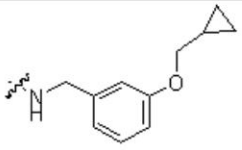
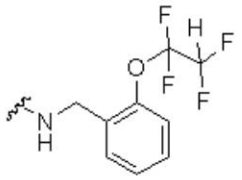
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ
239	5-{2-アミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-N-{[2-(シクロヘキシルオキシ)フェニル]メチル}-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド		457.0	8.94 (s, 1H), 8.86 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.64 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.22 - 8.11 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.31 (t, J=6.0 Hz, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J=7.3 Hz, 1H), 4.49 (d, J=5.5 Hz, 2H), 4.43 (br. s., 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.88 (br. s., 2H), 1.71 (br. s., 2H), 1.64 - 1.25 (m, 7H).
240	5-{2-アミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-N-{[2-(シクロペンチルオキシ)ピリジン-3-イル]メチル}-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド		444.2	8.96 (s, 1H), 8.93 (t, J=5.3 Hz, 1H), 8.66 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.01 - 6.88 (m, 1H), 5.45 (br. s., 1H), 4.39 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.92 (br. s., 2H), 1.80 - 1.65 (m, 4H), 1.58 (br. s., 2H).

【０４２８】

【表１０３】

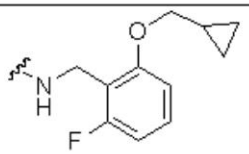
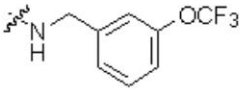
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ
241	5-{2-アミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-N-{[3-(シクロペンチルオキシ)ピリジン-2-イル]メチル}-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド		444.2	8.94 (s, 1H), 8.80 (t, J=5.3 Hz, 1H), 8.65 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 6.10 (s, 2H), 4.93 (br. s., 1H), 4.57 (d, J=5.4 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.93 (d, J=6.2 Hz, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 4H), 1.66 - 1.54 (m, 2H).
242	5-{2-アミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-N-{[2-(シクロペンチルオキシ)-5-フルオロフェニル]メチル}-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド		461.1	8.95 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.88 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.31 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.84 (br. s., 1H), 4.42 (d, J=5.8 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.89 (d, J=5.8 Hz, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 4H), 1.58 (br. s., 2H).

【表１０４】

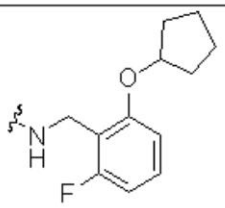
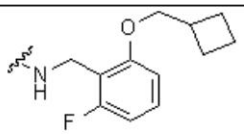
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
243	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[3－(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メチル}－2－メチルピリジン－3－カルボキサミド		429.1	9.05 (t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.62 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.31 (d, J＝5.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J＝7.8 Hz, 1H), 6.97 － 6.88 (m, 2H), 6.81 (d, J＝9.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 3.80 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 3.42 (d, J＝5.2 Hz, 1H), 3.16 (br. s., 1H), 2.58 (s, 3H), 1.20 (br. s., 1H), 0.59 － 0.48 (m, 2H), 0.29 (d, J＝5.2 Hz, 2H).
244	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メチル－N－{[2－(1,1,2,2－テトラフルオロエトキシ)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		475.1	9.07 (t, J＝5.6 Hz, 1H), 8.96 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 8.64 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 － 7.50 (m, 1H), 7.45 － 7.37 (m, 2H), 7.36 － 7.29 (m, 2H), 7.03 － 6.73 (m, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.54 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H).

【０４２９】

【表１０５】

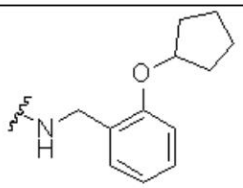
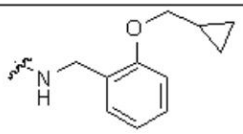
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
245	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロプロピルメトキシ)－6－フルオロフェニル]メチル}－2－メチルピリジン－3－カルボキサミド		447.2	8.91 (s, 1H), 8.69 － 8.59 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.33 － 7.24 (m, 2H), 6.86 (d, J＝8.3 Hz, 1H), 6.81 (t, J＝8.8 Hz, 1H), 6.08 (br. s., 2H), 4.53 (d, J＝4.2 Hz, 2H), 3.90 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 0.84 (t, J＝6.2 Hz, 1H), 0.52 (d, J＝7.7 Hz, 2H), 0.33 (d, J＝4.5 Hz, 2H).
246	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メチル－N－{[3－(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		442.9	(400 MHz) 9.15 (t, J＝5.7 Hz, 1H), 8.97 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 8.65 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55 － 7.48 (m, 1H), 7.47 － 7.40 (m, 1H), 7.37 (br. s., 1H), 7.34 － 7.22 (m, 2H), 6.19 － 5.97 (m, 2H), 4.56 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H).

【表１０６】

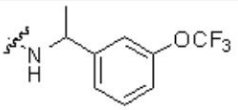
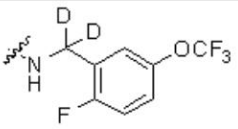
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ
247	5-{2-アミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-N-{[2-(シクロペンチルオキシ)-6-フルオロフェニル]メチル}-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド		460.9	8.91 (s, 1H), 8.66 - 8.57 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 2H), 6.86 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.78 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.89 (br. s., 1H), 4.47 (d, J=4.2 Hz, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 3H), 1.97 - 1.83 (m, 2H), 1.81 - 1.61 (m, 4H), 1.54 (br. s., 2H).
248	5-{2-アミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-N-{[2-(シクロブチルメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド		443.2	8.96 (s, 1H), 8.87 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.65 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.32 (br. s., 2H), 7.25 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.50 (d, J=5.5 Hz, 2H), 4.00 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.77 (d, J=6.1 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.90 (br. s., 4H).

【０４３０】

【表１０７】

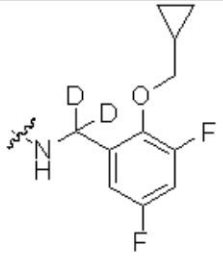
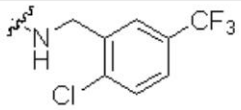
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ
249	5-{2-アミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-N-{[2-(シクロペンチルオキシ)フェニル]メチル}-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド		443.0	8.96 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.83 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.65 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.89 (br. s., 1H), 4.45 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 4H), 1.59 (br. s., 2H).
250	5-{2-アミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-N-{[2-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド		429.2	8.96 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.90 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.65 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.32 (t, J=6.9 Hz, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.10 (br. s., 1H), 4.50 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.89 (d, J=6.7 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.25 (d, J=6.6 Hz, 1H), 0.60 - 0.52 (m, 2H), 0.39 - 0.30 (m, 2H).

【表１０８】

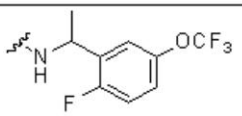
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
251	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－メチル－N－{1－[3－(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}ピリジン－3－カルボキサミド		457.2	9.07 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.63 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54 － 7.43 (m, 2H), 7.38 (br. s., 1H), 7.31 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 6.06 (br. s., 2H), 5.18 (t, J＝7.2 Hz, 1H), 3.56 (br. s., 3H), 1.48 (d, J＝6.7 Hz, 3H).
252	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル](ジュウテロ)メチル}－2－メチルピリジン－3－カルボキサミド		463.1	9.13 (s, 1H), 8.90 (br. s., 1H), 8.59 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.38 (d, J＝4.6 Hz, 1H), 7.34 － 7.26 (m, 3H), 7.25 － 7.01 (m, 2H), 2.46 (br. s., 3H).

【０４３１】

【表１０９】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
253	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロプロピルメトキシ)－3,5－ジフルオロフェニル](ジュウテロ)メチル}－2－メチルピリジン－3－カルボキサミド		467.2	9.08 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.32 (br d, J＝6.8 Hz, 1H), 7.27 － 7.14 (m, 1H), 7.04 (br d, J＝8.3 Hz, 1H), 6.08 (br s, 2H), 3.91 － 3.81 (m, 2H), 2.61 － 2.54 (m, 3H), 1.23 (br s, 1H), 0.54 (br d, J＝7.3 Hz, 2H), 0.28 (br d, J＝4.5 Hz, 2H).
254	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－クロロ－5－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}－2－メチルピリジン－3－カルボキサミド		461.3	9.23 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 8.63 (br d, J＝6.6 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.79 － 7.75 (m, 2H), 7.73 (br d, J＝9.8 Hz, 2H), 7.31 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.09 (br s, 2H), 4.63 (br d, J＝5.2 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H).

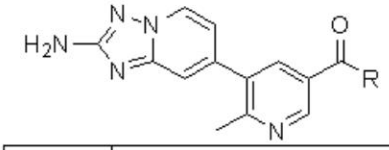
【表１１０】

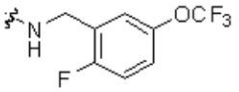
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
255	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{1－[2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}－2－メチルピリジン－3－カルボキサミド		475.0	9.15 (br d, J＝7.1 Hz, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.65 (br d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.41 － 7.30 (m, 3H), 6.11 (br s, 2H), 5.35 (br t, J＝7.0 Hz, 1H), 2.50 － 2.47 (m, 3H), 1.48 (br d, J＝6.9 Hz, 3H).

【０４３２】

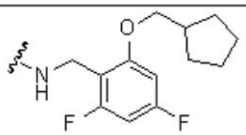
【表１１１】

表６．表１の化合物は、実施例１７と同様の方法で合成した。



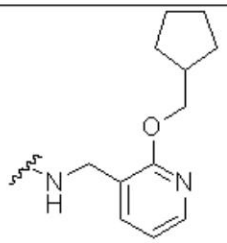
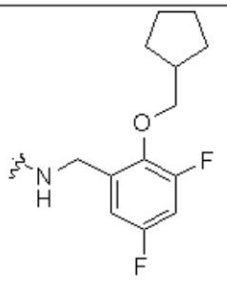
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
256	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		461.2	9.30 － 9.25 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.62 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 － 7.32 (m, 3H), 6.98 (br d, J＝5.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.55 (br d, J＝5.2 Hz, 2H), 2.56 － 2.52 (m, 3H).

【表１１２】

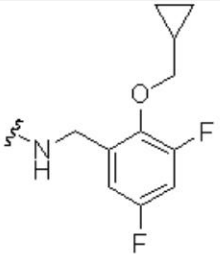
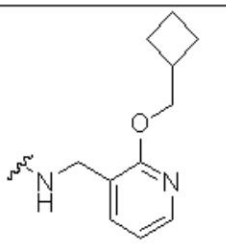
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
257	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)－4,6－ジフルオロフェニル]メチル}－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		493.3	8.97 － 8.93 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.66 － 8.59 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.99 － 6.93 (m, 1H), 6.82 － 6.75 (m, 1H), 6.05 (br s, 2H), 4.46 － 4.41 (m, 2H), 3.88 (br d, J＝6.7 Hz, 2H), 2.55 － 2.53 (m, 3H), 2.30 － 2.21 (m, 1H), 1.76 － 1.65 (m, 2H), 1.56 (br s, 1H), 1.49 (br s, 2H), 1.47 － 1.39 (m, 2H), 1.38 － 1.24 (m, 2H).

【０４３３】

【表１１３】

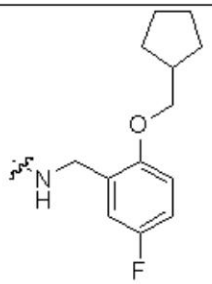
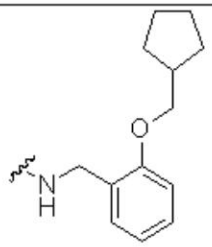
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
258	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)ピリジン－3－イル]メチル}－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		458.0	9.05 (t, J＝6.1 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.63 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (br d, J＝3.7 Hz, 1H), 7.59 (br d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.45 (br s, 1H), 6.98 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 6.94 (t, J＝6.5 Hz, 1H), 6.07 (br s, 2H), 4.43 (br d, J＝5.5 Hz, 2H), 4.18 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 2.54 (m, 3H), 2.30 (dq, J＝14.9, 7.3 Hz, 1H), 1.73 (br d, J＝7.0 Hz, 2H), 1.60 － 1.44 (m, 4H), 1.32 (br dd, J＝12.2, 6.7 Hz, 2H).
259	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)－3,5－ジフルオロフェニル]メチル}－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		493.3	9.21 (br. s., 1H), 8.96 (s, 1H), 8.62 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.27 － 7.03 (m, 3H), 7.03 － 6.88 (m, 2H), 6.09 (br. s., 2H), 4.53 (d, J＝5.0 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.30 (dd, J＝15.6, 7.7 Hz, 1H), 1.74 (br. s., 2H), 1.63 － 1.44 (m, 4H), 1.34 (d, J＝5.4 Hz, 2H).

【表１１４】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
260	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロプロピルメトキシ)－3,5－ジフルオロフェニル]メチル}－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		465.2	9.23 (t, J＝5.6 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.59 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.15 (t, J＝8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J＝9.1 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.55 (d, J＝5.6 Hz, 2H), 3.71 (br. s., 2H), 2.52 (s, 3H), 1.19 (br. s., 1H), 0.58 － 0.45 (m, 2H), 0.24 (d, J＝4.7 Hz, 2H).
261	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロブチルメトキシ)ピリジン－3－イル]メチル}－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		443.8	9.06 (t, J＝5.4 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.55 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (d, J＝4.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.94 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 6.92 － 6.86 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.37 (d, J＝5.3 Hz, 2H), 4.20 (d, J＝6.3 Hz, 2H), 2.64 (d, J＝6.3 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.94 (d, J＝7.6 Hz, 2H), 1.82 － 1.71 (m, 4H).

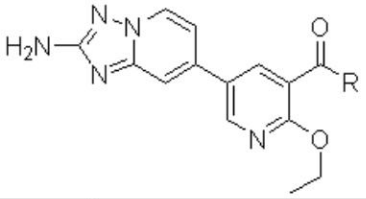
【０４３４】

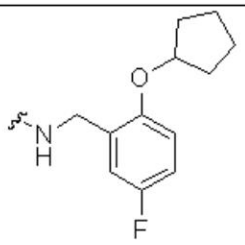
【表１１５】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
262	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)－5－フルオロフェニル]メチル}－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		474.9	9.06 (t, J＝5.4 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.62 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.07 － 6.91 (m, 4H), 6.09 (s, 2H), 4.46 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 3.86 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 2.55 － 2.54 (m, 3H), 2.29 (dt, J＝14.6, 7.3 Hz, 1H), 1.75 (d, J＝6.9 Hz, 2H), 1.62 － 1.44 (m, 4H), 1.41 － 1.26 (m, 2H).
263	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルメトキシ)フェニル]メチル}－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド		457.1	9.07 － 8.90 (m, 1H), 8.63 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 8.18 (br. s., 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.27 － 7.15 (m, 2H), 6.99 (t, J＝8.5 Hz, 2H), 6.89 (t, J＝7.2 Hz, 1H), 6.10 (br. s., 2H), 4.48 (d, J＝5.0 Hz, 2H), 3.89 (d, J＝6.4 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.37 － 2.25 (m, 1H), 1.75 (br. s., 2H), 1.63 － 1.42 (m, 4H), 1.36 (d, J＝5.4 Hz, 2H).

【表１１６】

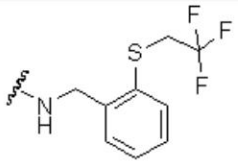
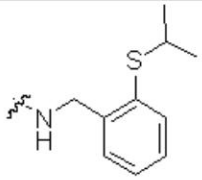
表７．表１の化合物は、実施例１３と同様の方法で合成した。



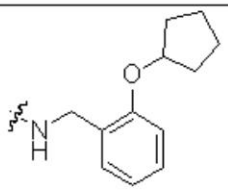
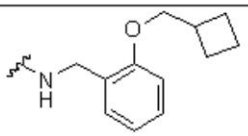
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
264	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロペンチルオキシ)－5－フルオロフェニル]メチル}－2－エトキシピリジン－3－カルボキサミド		491.2	8.74 (br. s., 1H), 8.68 (br. s., 1H), 8.59 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.41 (br. s., 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.25 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J＝9.2 Hz, 1H), 7.09 － 6.93 (m, 2H), 6.06 (br. s., 2H), 4.85 (br. s., 1H), 4.51 (q, J＝6.8 Hz, 2H), 4.43 (d, J＝5.6 Hz, 2H), 1.88 (br. s., 2H), 1.81 － 1.65 (m, 4H), 1.59 (br. s., 2H), 1.39 (t, J＝6.8 Hz, 3H).

【０４３５】

【表１１７】

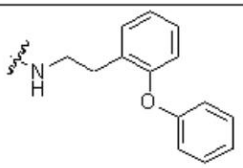
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
265	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－エトキシ－N－({2－[(2,2,2－トリフルオロエチル)スルファニル]フェニル}メチル)ピリジン－3－カルボキサミド		503.0	8.79 (t, J＝5.9 Hz, 1H), 8.76 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 － 7.58 (m, 1H), 7.52 － 7.46 (m, 1H), 7.25 (dd, J＝7., 1.7 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.75 － 4.63 (m, 2H), 4.59 － 4.45 (m, 2H), 4.06 － 3.96 (m, 2H), 1.39 (t, J＝7.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 2H).
266	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－エトキシ－N－{[2－(プロパン－2－イルスルファニル)フェニル]メチル}ピリジン－3－カルボキサミド		463.1	(600 MHz) δ 8.79 － 8.72 (m, 2H), 8.59 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J＝1.0 Hz, 1H), 7.46 (td, J＝9.2, 1.4 Hz, 2H), 7.32 － 7.22 (m, 3H), 6.04 (s, 2H), 4.62 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 4.52 (q, J＝6.9 Hz, 2H), 3.48 － 3.41 (m, 1H), 1.43 － 1.37 (m, 3H), 1.30 － 1.25 (m, 6H).

【表１１８】

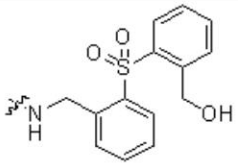
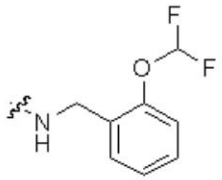
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ
267	5-{2-アミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-N-{[2-(シクロペンチルオキシ)フェニル]メチル}-2-エトキシピリジン-3-カルボキサミド		473.1	8.73 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.61 - 8.53 (m, 2H), 8.44 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.31 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.89 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.88 (br. s., 1H), 4.49 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.45 (d, J=5.8 Hz, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 4H), 1.58 (br. s., 2H), 1.35 (t, J=7.0 Hz, 3H).
268	5-{2-アミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-N-{[2-(シクロブチルメトキシ)フェニル]メチル}-2-エトキシピリジン-3-カルボキサミド		472.9	8.73 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.63 - 8.54 (m, 2H), 8.45 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.32 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 6.99 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.91 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.55 - 4.43 (m, 4H), 3.98 (d, J=6.2 Hz, 2H) 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.05 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.88 (br. s., 4H), 1.35 (t, J=7.0 Hz, 3H).

【０４３６】

【表１１９】

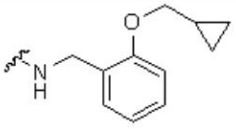
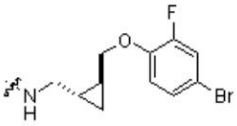
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
269	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－エトキシ－N－[2－(2－フェノキシフェニル)エチル]ピリジン－3－カルボキサミド		495.3	8.70 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.31 (t, J＝5.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.40 (d, J＝7.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J＝7.9 Hz, 2H), 7.28 － 7.19 (m, 2H), 7.14 (t, J＝7.4 Hz, 1H), 7.06 (t, J＝7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J＝7.9 Hz, 2H), 6.86 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 4.42 (q, J＝7.0 Hz, 2H), 3.55 － 3.44 (m, 2H), 2.87 (t, J＝6.9 Hz, 2H), 1.27 (t, J＝7.0 Hz, 3H), 1.21 (s, 2H).

【表１２０】

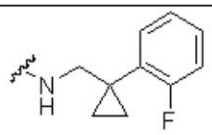
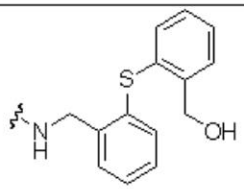
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
270	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－エトキシ－N－({2－[2－(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホニル]フェニル}メチル)ピリジン－3－カルボキサミド		559.2	8.83 (t, J＝5.9 Hz, 1H), 8.75 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J＝7.9 Hz, 2H), 7.85 － 7.80 (m, 1H), 7.77 (t, J＝7.5 Hz, 2H), 7.72 － 7.56 (m, 4H), 7.24 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.54 (t, J＝5.6 Hz, 1H), 4.63 (t, J＝5.9 Hz, 4H), 4.51 (q, J＝7.0 Hz, 2H), 1.40 (t, J＝7.0 Hz, 3H).
271	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}－2－エトキシピリジン－3－カルボキサミド		454.9	8.81 － 8.73 (m, 2H), 8.60 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (d, J＝7.4 Hz, 1H), 7.44 － 7.11 (m, 5H), 6.07 (s, 2H), 4.57 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 4.52 (q, J＝7.0 Hz, 2H), 1.40 (t, J＝7.0 Hz, 3H).

【０４３７】

【表１２１】

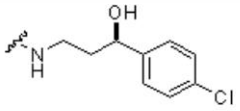
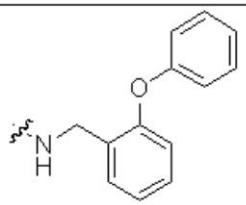
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
272	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メチル}－2－エトキシピリジン－3－カルボキサミド		459.2	8.75 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.64 (t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.33 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.28 － 7.17 (m, 2H), 6.99 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.55 － 4.48 (m, 4H), 3.90 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 1.38 (t, J＝7.0 Hz, 3H), 0.84 (t, J＝6.7 Hz, 1H), 0.61 － 0.52 (m, 2H), 0.40 － 0.32 (m, 2H).
273	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[(1S,2S)－2－[(4－ブロモ－2－フルオロフェノキシ)メチル]シクロプロピル]メチル}－2－エトキシピリジン－3－カルボキサミド		555.1	8.74 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.35 (t, J＝5.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.43 (d, J＝10.9 Hz, 1H), 7.30 － 7.20 (m, 2H), 7.10 (t, J＝8.9 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.48 (q, J＝7.0 Hz, 2H), 3.99 － 3.87 (m, 2H), 3.43 － 3.13 (m, 2H), 1.39 (t, J＝6.9 Hz, 3H), 1.30 － 1.07 (m, 2H), 0.68 － 0.53 (m, 2H).

【表１２２】

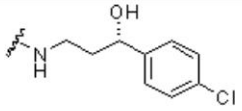
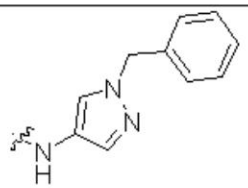
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ
274	5-{2-アミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-2-エトキシ-N-{[1-(2-フルオロフェニル)シクロプロピル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド		447.2	8.73 (s, 1H), 8.60 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (br. s., 1H), 7.67 (s, 1H), 7.40 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 6.07 (s, 2H), 4.47 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.54 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.41 (br. s., 1H), 1.34 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.01 (br. s., 2H), 0.80 (br. s., 2H).
275	5-{2-アミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-2-エトキシ-N-[(2-{[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]スルファニル}フェニル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド		526.9	8.77 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.38 - 7.17 (m, 6H), 7.12 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.62 - 4.55 (m, 4H), 4.49 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.37 (t, J=7.0 Hz, 3H).

【０４３８】

【表１２３】

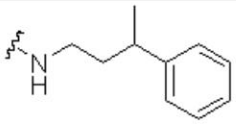
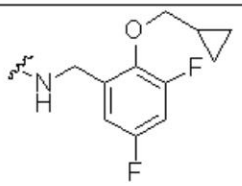
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ
276	5-{2-アミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-N-[(3R)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-2-エトキシピリジン-3-カルボキサミド		466.9	8.72 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.47 - 8.38 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.38 (s, 4H), 7.23 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.55 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.67 (m, 1H), 4.50 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.16 (d, J=5.2 Hz, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.39 (t, J=6.9 Hz, 3H).
277	5-{2-アミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-2-エトキシ-N-[(2-フェノキシフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド		481.1	8.79 - 8.70 (m, 2H), 8.59 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.24 (d, J=6.2 Hz, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.11 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.55 (d, J=5.8 Hz, 2H), 4.48 (q, J=6.9 Hz, 2H), 1.36 (t, J=7.0 Hz, 3H).

【表１２４】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
278	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－[(3S)－3－(4－クロロフェニル)－3－ヒドロキシプロピル]－2－エトキシピリジン－3－カルボキサミド		467.2	8.73 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J＝2.4 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.38 (s, 4H), 7.23 (d, J＝5.5 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.51 (d, J＝4.6 Hz, 1H), 4.76 － 4.67 (m, 1H), 4.51 (q, J＝6.9 Hz, 2H), 3.17 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 1.94 － 1.78 (m, 2H), 1.40 (t, J＝7.0 Hz, 3H).
279	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－(1－ベンジル－1H－ピラゾール－4－イル)－2－エトキシピリジン－3－カルボキサミド		455.3	10.32 (s, 1H), 8.76 (d, J＝1.9 Hz, 1H), 8.60 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.41 (d, J＝1.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 － 7.19 (m, 6H), 6.06 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.49 (q, J＝7.0 Hz, 2H), 1.38 (t, J＝7.0 Hz, 3H).

【０４３９】

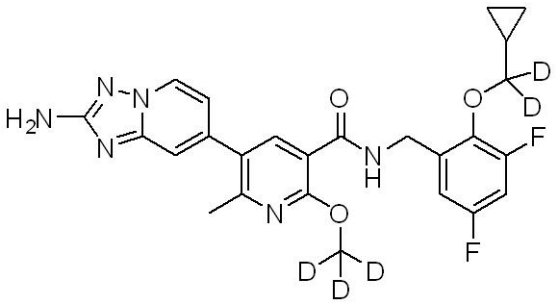
【表１２５】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
280	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－2－エトキシ－N－(3－フェニルブチル)ピリジン－3－カルボキサミド		431.2	8.72 (d, J＝2.3 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J＝2.3 Hz, 1H), 8.24 (t, J＝5.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.36 － 7.13 (m, 6H), 4.48 (q, J＝7.0 Hz, 2H), 3.42 － 3.13 (m, 2H), 2.90 － 2.78 (m, 1H), 1.82 (q, J＝7.0 Hz, 2H), 1.39 (t, J＝7.0 Hz, 3H), 1.24 (d, J＝6.9 Hz, 3H). さらに２つのプロトンは水抑制によって観測されなかった。
281	5－{2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル}－N－{[2－(シクロプロピルメトキシ)－3,5－ジフルオロフェニル]メチル}－2－エトキシピリジン－3－カルボキサミド		495.2	8.82 (t, J＝6.1 Hz, 1H), 8.78 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 8.61 (d, J＝7.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J＝1.3 Hz, 1H), 7.29 － 7.19 (m, 2H), 7.08 (d, J＝9.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.62 (d, J＝6.0 Hz, 2H), 4.54 － 4.50 (m, 2H), 3.90 (d, J＝7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J＝7.0 Hz, 3H), 1.26 － 1.22 (m, 1H), 0.64 － 0.53 (m, 2H), 0.34 － 0.28 (m, 2H)

【０４４０】

実施例２８２：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロプロピルメトキシ－ｄ２）－３，５－ジフルオロベンジル）－２－（メトキシ－ｄ３）－６－メチルニコチンアミド

【化１１４】



２８２Ａ：シクロプロピルメタノール－ｄ２：シクロプロパンカルボン酸（０．３１９ｍＬ、４ｍｍｏｌ）および重水素化ほう素ナトリウム（０．３８５ｇ、９．２０ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の混合物に、０℃で、ヨウ素（１．０１５ｇ、４．００ｍｍｏｌ）を４ｍｌのＴＨＦ溶液として、４５分間にわたり加えた。反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応液を０℃に再冷却し、１Ｎ ＨＣｌ（１０ｍｌ）で非常に慎重に反応を停止させた。得られた溶液をエチルエーテル（５０ｍｌ）および１．５Ｍ リン酸水素二カリウム溶液（５０ｍｌ）に分配した。有機層をブライン（５０ｍｌ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮して、シクロプロピルメタノール－ｄ２を黄色の液状物として得て、これを次のステップにそのまま用いた。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.15 － 1.00 (m, 1H), 0.60 － 0.45 (m, 2H), 0.27 － 0.14 (m, 2H).

【０４４１】

２８２Ｂ：２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロベンゾニトリル－ｄ２：３，５－ジフルオロ－２－ヒドロキシベンゾニトリル（４００ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）、シクロプロピルメタノール－ｄ２（２２９ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（９４７ｍｇ、３．６１ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の溶液に、０℃で、ＤＩＡＤ（０．７５２ｍＬ、３．８７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に昇温させ、室温で３日間撹拌した。揮発性物質を真空で留去し、残留物を０－５０％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ勾配で溶出しながら、４０ｇｍ ＩＳＣＯシリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフィーにかけた。純粋な画分を濃縮し、２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロベンゾニトリル－ｄ２（５１５ｍｇ、２．４３８ｍｍｏｌ、収率９５％）を黄色の油状物として得て、これを次のステップでそのまま用いた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ 7.81 (ddd, J＝11.7, 8.8, 3.1 Hz, 1H), 7.73 － 7.66 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 1.27 － 1.10 (m, 1H), 0.63 － 0.47 (m, 2H), 0.33 － 0.20 (m, 2H).

【０４４２】

２８２Ｃ：２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロベンジルアミン－ｄ２：水素化アルミニウムリチウム（３６７ｍｇ、９．６８ｍｍｏｌ）のジエチルエーテル（２５ｍＬ）中の懸濁液に、０℃で、２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロベンゾニトリル－ｄ２（５１１ｍｇ、２．４１９ｍｍｏｌ）の５ｍｌのエーテル溶液を、１５分にわたり滴下して加えた。室温に昇温させた後、反応混合物を室温で一晩撹拌した。０℃に再冷却した後、水（０．５ｍｌ）を非常に慎重に加えて、ガスの発生を最小限にした。５％ＮａＯＨ（０．５ｍｌ）、次いで水（１．５ｍＬ）を加えた。１時間撹拌した後、無水硫酸マグネシウムを加えた。濾過、および濾液を濃縮した後、２－（シクロプロピルメトキシ）－３，５－ジフルオロベンジルアミン－ｄ２（４２７ｍｇ、１．９８４ｍｍｏｌ、収率８２％）を無色の油状物として得て、これをさらに精製を行わず用いた。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.83 (dt, J＝8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.77 － 6.68 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 1.26 － 1.16 (m, 1H), 0.66 － 0.53 (m, 2H), 0.35 － 0.22 (m, 2H) NH2プロトンが観測されなかった。

【０４４３】

２８２：実施例９７で合成した、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（メトキシ－ｄ３）－６－メチルニコチン酸（２０ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（４３．９ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）、（２－（シクロプロピルメトキシ－ｄ２）－３，５－ジフルオロフェニル）メタンアミン（１４．２４ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０５８ｍＬ、０．３３１ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を、室温で４時間撹拌した。反応混合物を７５ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈し、次いで１０％ＬｉＣｌ（２ｘ）およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製反応混合物を、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、次いで０－１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出しながら、４ｇＩＳＣＯカラムを用いて、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。不純物が残ってい

たので、物質を再精製した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（シクロプロピルメトキシ－ｄ２）－３，５－ジフルオロベンジル）－２－（メトキシ－ｄ３）－６－メチルニコチンアミド（９．３ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ、収率２８％）を得た。

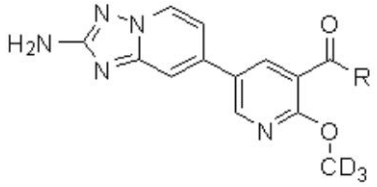
MS ESI m/z 500.3 (M+H)

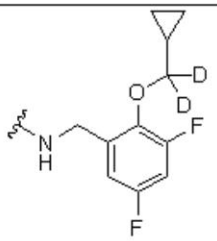
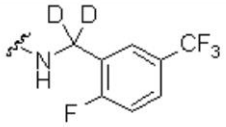
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.83 (br t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (br t, J＝8.7 Hz, 1H), 7.00 － 6.88 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 4.60 (br d, J＝5.8 Hz, 2H), 2.50 － 2.46 (m, 3H), 1.24 (br s, 1H), 0.56 (br d, J＝7.9 Hz, 2H), 0.30 (br d, J＝4.6 Hz, 2H)

【０４４４】

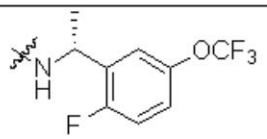
【表１２６】

表８：表８の化合物は、実施例９０および２８２と同様の方法で合成した。



実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
283	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－(シクロプロピルメトキシ－d2)－3,5－ジフルオロベンジル)－2－(メトキシ－H3)ニコチンアミド		486.1	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.80 (t, J＝5.9 Hz, 1H), 8.75 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J＝7., 2.0 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J＝11.3, 8.4, 2.9 Hz, 1H), 7.01 (br d, J＝9.6 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 1.24 (s, 1H), 0.62 － 0.52 (m, 2H), 0.35 － 0.25 (m, 2H).
284	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－((2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)フェニル)メチル－d2)－2－(メトキシ－d3)ニコチンアミド		466.2	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.88 (s, 1H), 8.76 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 7.87 － 7.81 (m, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.68 (d, J＝1.3 Hz, 1H), 7.45 (t, J＝9.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J＝7., 1.9 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H).

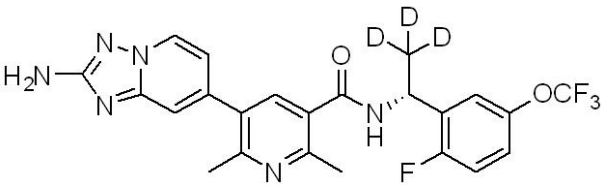
【表１２７】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
285	(R)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(1－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)－2－(メトキシ－d3)ニコチンアミド		494.3	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.88 (br d, J＝7.4 Hz, 1H), 8.77 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.61 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (br d, J＝4.4 Hz, 1H), 7.41 － 7.31 (m, 2H), 7.26 (br d, J＝6.9 Hz, 1H), 6.40 － 5.80 (m, 2H), 5.36 (br t, J＝7.3 Hz, 1H), 1.47 (d, J＝6.9 Hz, 3H)

【０４４５】

実施例２８６：（Ｒ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル－２，２，２－ｄ３）－２，６－ジメチルニコチンアミド

【化１１５】



２８６Ａ：（Ｓ，Ｅ）－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド：チタン（ＩＶ）イソプロポキシド（５．６９ｍＬ、１９．２２ｍｍｏｌ）を、２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒド（２．０ｇ、９．６１ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－（－）－２－メチル－２－プロパンスルフィンアミド（１．１６５ｇ、９．６１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に室温で加え、７２時間撹拌した。ブライン（１０ｍＬ）およびヘキサン（１０ｍＬ）を０℃で加えて、反応混合物を反応を停止させた。混合物をセライトパッドを介して濾過し、パッドを酢酸エチル（２ｘ１０ｍＬ）でゆすいだ。有機溶液を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、粗製生成物を得て、これをヘキサン／ＥｔＯＡｃ（１００／０から５０／５０）を用いてシリカゲルカラムで精製し、（Ｓ，Ｅ）－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２．８２７ｇ、８．７３ｍｍｏｌ、収率９１％）を得た。
MS ESI m/z 312.0 (M+H)

【０４４６】

２８６Ｂ：（Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル－２，２，２－ｄ３）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド：（Ｓ，Ｅ）－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２．８２７ｇ、９．０８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）中の溶液に、メチル－ｄ３－マグネシウム アイオダイド、Ｅｔ$_2$Ｏ中に１Ｍ（１３．６２ｍＬ、１３．６２ｍｍｏｌ）を－４０℃で滴下して加えた。温度を－４０℃で

６時間維持し、次いで２３℃に昇温させ、１２時間撹拌した。反応混合物を約１０ｍＬに濃縮し、０℃で飽和ＮＨ４Ｃｌ溶液（５０ｍＬ）で反応を停止させた。水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬｘ３）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗製生成物、（Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル－２，２，２－ｄ３）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（３．２ｇ、９．１２ｍｍｏｌ、収率１００％）を得た。

MS ESI m/z 331.0 (M+H)

【０４４７】

２８６Ｃ：（Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル－２，２，２－ｄ３）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド：（Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル－２，２，２－ｄ３）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（３．２ｇ、９．６９ｍｍｏｌ）を、キラルＨＰＬＣによって分離した。ＨＰＬＣ：カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－ｐｒｉｍｅ Ｓ５－Ｃ１８ ４．６ｘ５０ｍｍ；勾配時間：３分；流速＝４ｍｌ／分；溶媒Ａ＝１０％ＭｅＯＨ－９０％水－０．２％Ｈ３ＰＯ４；溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＯＨ－１０％水－０．２％Ｈ３ＰＯ４；開始％Ｂ＝０；終了％Ｂ＝１００。

ピーク１からの画分を、（Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル－２，２，２－ｄ３）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１．６０８ｇ、４．８４ｍｍｏｌ、収率５０％）として回収した。HPLC: 99.5 %、rt= 2.557 分。

MS ESI m/z 331.1 (M+H)

ピーク２からの画分を、（Ｓ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル－２，２，２－ｄ３）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（０．９７ｇ、２．８７ｍｍｏｌ、収率３０％）として回収した。HPLC: 97.6 %、rt= 2.578 分。

MS ESI m/z 331.1 (M+H)

【０４４８】

２８６Ｄ：（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタン－２，２，２－ｄ３－１－アミン、ＨＣｌ：（Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル－２，２，２－ｄ３）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１．６０８ｇ、４．８７ｍｍｏｌ）およびＨＣｌ、１，４－ジオキサン中に４Ｍ（７．３０ｍＬ、２９．２ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の溶液を、２３℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、エーテル（１０ｍＬ）中にトリチュレートした。固形物を（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタン－２，２，２－ｄ３－１－アミン、ＨＣｌ（９９６ｍｇ、３．７９ｍｍｏｌ、収率７８％）として回収した。

MS ESI m/z 227.1 (M+H)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.15 − 1.00 (m, 1H), 0.60 − 0.45 (m, 2H), 0.27 − 0.14 (m, 2H).

【０４４９】

２８６：実施例１６において合成した、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２，６－ジメチルニコチン酸（１５ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（３５．１ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタン－２，２，２－ｄ３－１－アミン、ＨＣｌ（１５．３０ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０４６ｍＬ、０．２６５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物をメタノールで２ｍＬに希釈し、次いで濾過した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニ

トリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１７－５７％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。（Ｒ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル－２，２，２－ｄ３）－２，６－ジメチルニコチンアミド（１３．８ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ、収率５３％）を得た。

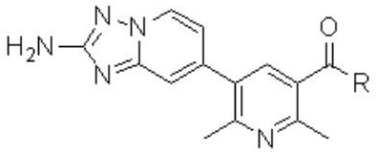
MS ESI m/z 492.0 (M+H)

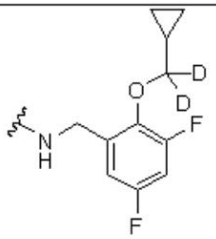
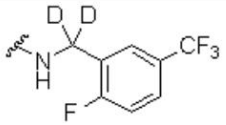
1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.87 (br d, J＝7.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.42 － 7.27 (m, 3H), 6.94 (br d, J＝6.8 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.33 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 2.50 － 2.48 (m, 6H)

【０４５０】

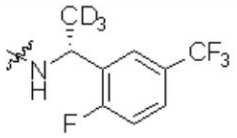
【表１２８】

表９：表９の化合物は、実施例１６、４７、７９、８０、８７、２８２、および２８６と同様の方法によって合成した。



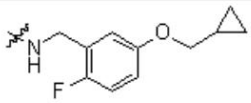
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
287	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－(シクロプロピルメトキシ－d2)－3,5－ジフルオロベンジル)－2,6－ジメチルニコチンアミド		481.2	8.81 (br t, J＝5.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.25 － 7.08 (m, 1H), 7.03 － 6.92 (m, 2H), 5.92 (s, 2H), 4.56 (d, J＝5.7 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.50 － 2.48 (m, 3H), 1.20 (bs, 1H), 0.61 － 0.49 (m, 2H), 0.38 － 0.21 (m, 2H)
288	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－((2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)フェニル)メチル－d2)－2,6－ジメチルニコチンアミド		461.1	9.00 (s, 1H), 8.57 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.75 (br d, J＝6.4 Hz, 1H), 7.72 － 7.64 (m, 2H), 7.49 － 7.31 (m, 2H), 6.91 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 6.02 (br s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)

【表１２９】

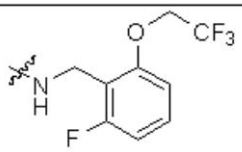
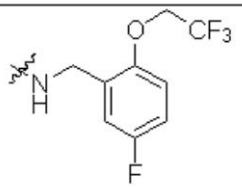
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
289	(R)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(1－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)フェニル)エチル－2,2,2－d3)－2,6－ジメチルニコチンアミド		476.0	8.92 (br d, J＝7.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.83 (br d, J＝5.8 Hz, 1H), 7.77 － 7.63 (m, 2H), 7.50 － 7.36 (m, 2H), 6.94 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.37 (br d, J＝7.4 Hz, 1H), 2.50 － 2.48 (m, 6H)

【０４５１】

【表１３０】

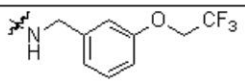
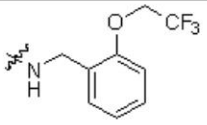
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
290	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(5－(シクロプロピルメトキシ)－2－フルオロベンジル)－2,6－ジメチルニコチンアミド		461.1	8.75 (br t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.86 (t, J＝9.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.71 － 6.68 (m, 1H), 6.64 － 6.56 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.23 (br d, J＝5.5 Hz, 2H), 3.51 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.27 － 2.23 (m, 3H), 0.93 (br t, J＝7.3 Hz, 1H), 0.32 － 0.22 (m, 2H), 0.01 (q, J＝4.7 Hz, 2H)

【表１３１】

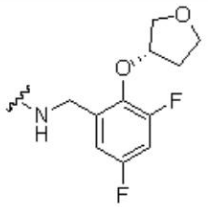
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ
291	5-(2-アミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-N-(2-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンジル)-2,6-ジメチルニコチンアミド		489.2	8.65 - 8.55 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 - 7.27 (m, 2H), 7.06 - 6.96 (m, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.83 - 4.73 (m, 2H), 4.53 - 4.43 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)
292	5-(2-アミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-N-(5-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンジル)-2,6-ジメチルニコチンアミド		489.1	9.08 - 8.86 (m, 1H), 8.63 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28 - 7.08 (m, 3H), 6.98 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.81 (q, J=8.7 Hz, 2H), 4.46 (br d, J=5.6 Hz, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 6H)

【０４５２】

【表１３２】

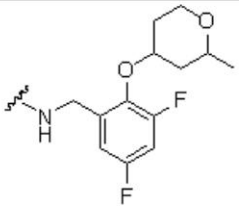
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
293	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2,6－ジメチル－N－(3－(2,2,2－トリフルオロエトキシ)ベンジル)ニコチンアミド		471.1	8.98 (br t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.62 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 7.08 － 6.99 (m, 2H), 6.99 － 6.93 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.74 (q, J＝8.9 Hz, 2H), 4.47 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)
294	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2,6－ジメチル－N－(2－(2,2,2－トリフルオロエトキシ)ベンジル)ニコチンアミド		471.2	8.83 (br t, J＝5.5 Hz, 1H), 8.67 (br s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.40 － 7.26 (m, 2H), 7.14 (d, J＝7.9 Hz, 1H), 7.06 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 6.08 (br s, 2H), 4.81 (q, J＝8.9 Hz, 2H), 4.49 (br d, J＝5.5 Hz, 2H), 2.56 (s, 6H)

【表１３３】

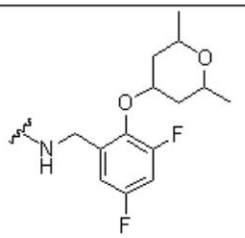
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
295	(S)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3,5－ジフルオロ－2－((テトラヒドロフラン－3－イル)オキシ)ベンジル)－2,6－ジメチルニコチンアミド		495.2	8.80 (br t, J＝5.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28 － 7.10 (m, 1H), 7.00 (d, J＝8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.96 (br s, 1H), 4.55 － 4.44 (m, 2H), 4.01 － 3.85 (m, 2H), 3.85 － 3.68 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.18 － 2.09 (m, 2H)

【０４５３】

【表１３４】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
296	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3,5－ジフルオロ－2－((2－メチルテトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)オキシ)ベンジル)－2,6－ジメチルニコチンアミド		523.2	8.97 (br t, J＝5.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.20 (br t, J＝8.7 Hz, 1H), 7.06 － 6.92 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 4.56 － 4.46 (m, 3H), 3.95 － 3.59 (m, 3H), 2.57 (br s, 3H), 2.50 － 2.47 (m, 3H), 1.95 － 1.84 (m, 1H), 1.76 (br s, 2H), 1.58 － 1.41 (m, 1H), 1.09 (d, J＝6.4 Hz, 3H)

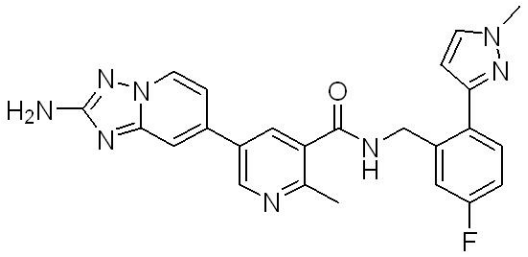
【表１３５】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
297	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－((2,6－ジメチルテトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)オキシ)－3,5－ジフルオロベンジル)－2,6－ジメチルニコチンアミド		537.2	9.04 － 8.88 (m, 1H), 8.62 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 7.83 － 7.74 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.24 (t, J＝8.9 Hz, 1H), 7.06 － 6.95 (m, 2H), 6.09 (s, 2H), 4.51 (br d, J＝5.4 Hz, 2H), 3.98 － 3.89 (m, 2H), 2.57 － 2.55 (m, 6H), 2.50 － 2.47 (m, 2H), 1.95 － 1.80 (m, 1H), 1.39 (br t, J＝11.7 Hz, 1H), 1.26 (q, J＝11.4 Hz, 1H), 1.16 － 1.05 (m, 6H)

【０４５４】

実施例２９８：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（５－フルオロ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンジル）－２－メチルニコチンアミド

【化１１６】



２９８Ａ：ベンジル （２－ブロモ－５－フルオロベンジル）カルバメート：（２－ブロモ－５－フルオロフェニル）メタンアミン（１．００ｇ、４．９０ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（１７ｍＬ）中の混合物に、Ｎ－（ベンジルオキシカルボニルオキシ）スクシンイミド（１．８３２ｇ、７．３５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．７０８ｍＬ、１２．２５ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。生成物をＥｔＯＡｃ（９０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）に分配した。ＥｔＯＡｃ層をブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残留物を０－７０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、２４ｇＩＳＣＯカラム上で、フラッシュクロマトグラフィーを用いて精製した。ベンジル （２－ブロモ－５－フルオロベンジル）カルバメート（１．３３ｇ、３．７４ｍｍｏｌ、収率７６％）を無色の油状物として得て、これは真空ポンプにより白色の結晶固形物になった。物質をさらに精製することなく、次に用いた。

MS ESI m/z 338.2 (M+H)

【０４５５】

２９８Ｂ：Ｔｅｒｔ－ブチル （５－フルオロ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンジル）カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチル （５－フルオロ－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）カルバメート（６５ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（４４．７ｍｇ、０．２７８ｍｍｏｌ）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（７．５６ｍｇ、９．２５μｍｏｌ）の、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の混合物を、５分間混合物に窒素バブリングをすることによって脱気した。リン酸三カリウム、２Ｍ水溶液（０．２７８ｍＬ、０．５５５ｍｍｏｌ）を加え、バイアルをしっかりと密閉し、反応混合物を次いで１００℃で１０分間撹拌した。反応混合物をセライト上で濃縮し、次いで０－７０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、１２ｇＩＳＣＯカラムを用いてカラムクロマトグラフィーによって精製した。ｔｅｒｔ－ブチル （５－フルオロ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンジル）カルバメート（２３ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ、収率４１％）を得た。物質を次の化学反応でそのまま用いた。

MS ESI m/z 206.1 (M+H)

【０４５６】

２９８Ｃ：（５－フルオロ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）メタンアミン、ＨＣｌ：ｔｅｒｔ－ブチル （５－フルオロ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンジル）カルバメート（２３ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中の溶液に、ＨＣｌ、１，４－ジオキサン中に４Ｍ（０．６２１ｍＬ、２．４８６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で３時間撹拌した。反応混合物を固形物に濃縮し、次いで次のステップでそのまま用いた。５－フルオロ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）メタンアミン、ＨＣｌ（２０ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ、粗収率９９％）を得た。

MS ESI m/z 206.1 (M+H)

【０４５７】

２９８：実施例５で合成した。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチン酸（１５ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（３７．０ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、（５－フルオロ－２－（１－メチル－１

Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）メタンアミン、ＨＣｌ（１６．１６ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）、ヒューニッヒ塩基（０．０４９ｍＬ、０．２７９ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（１．０ｍＬ）の混合物を、室温で２日間攪拌した。混合物をＭｅＯＨ（２ｍＬ）中に溶解させ、次いで濾過した。粗製反応混合物を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２００ｍｍｘ１９ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：８％Ｂで０分間保持、２０分にわたり、８－４８％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃。画分の回収はＭＳおよびＵＶシグナルによって行われた。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（５－フルオロ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンジル）－２－メチルニコチンアミド（２１．５ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ、収率８５％）を得た。

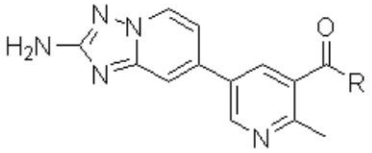
MS ESI m/z 457.4 (M+H)

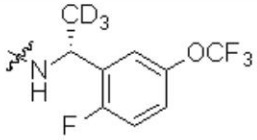
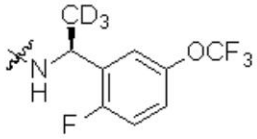
1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 9.01 － 8.95 (m, 2H), 8.65 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.79 (d, J＝11.0 Hz, 2H), 7.61 (dd, J＝8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.33 － 7.26 (m, 2H), 7.17 (t, J＝8.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.76 (br d, J＝5.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

【０４５８】

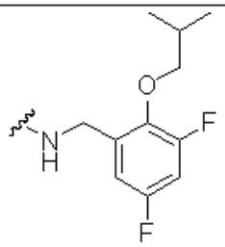
【表１３６】

表１０：表１０の化合物は、実施例１６、４７、７９、８０、８７、２８２、２８６、２８７、および２９８と同様の方法で合成した。



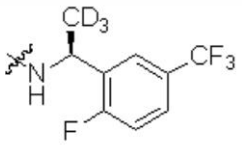
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
299	(R)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(1－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル－2,2,2－d3)－2－メチルニコチンアミド		478.3	9.10 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 8.98 (d, J＝2.3 Hz, 1H), 8.66 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J＝2.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J＝1.2 Hz, 1H), 7.49 (br d, J＝3.9 Hz, 1H), 7.41 － 7.30 (m, 3H), 6.10 (s, 2H), 5.35 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)
300	(S)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(1－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル－2,2,2－H3)－2－メチルニコチンアミド		478.3	9.11 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 8.99 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.67 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (br d, J＝4.3 Hz, 1H), 7.42 － 7.29 (m, 3H), 6.09 (s, 2H), 5.36 (br d, J＝7.3 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H)

【表１３７】

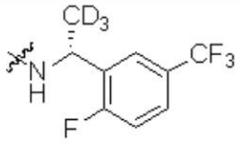
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
301	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3,5－ジフルオロ－2－イソブトキシベンジル)－2－メチルニコチンアミド		467.2	9.05 (br t, J＝5.6 Hz, 1H), 8.98 (d, J＝1.9 Hz, 1H), 8.66 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J＝1.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.34 (dd, J＝6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.30 － 7.20 (m, 1H), 7.07 (br d, J＝8.8 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.56 (br d, J＝5.6 Hz, 2H), 3.82 (d, J＝6.3 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.07 (dquin, J＝13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.03 (d, J＝6.7 Hz, 6H)

【０４５９】

【表１３８】

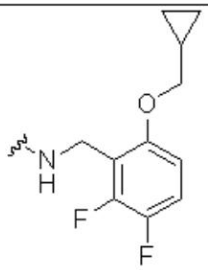
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
302	(S)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(1－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)フェニル)エチル－2,2,2－H3)－2－メチルニコチンアミド		462.4	9.04 (br d, J＝7.4 Hz, 1H), 8.96 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.63 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 7.88 (br d, J＝5.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.76 － 7.69 (m, 1H), 7.46 (t, J＝9.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J＝7., 1.9 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.42 (d, J＝7.4 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H)

【表１３９】

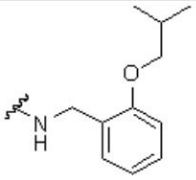
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
303	(R)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(1－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)フェニル)エチル－2,2,2－H3)－2－メチルニコチンアミド		462.4	9.15 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 8.99 (d, J＝2.3 Hz, 1H), 8.67 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 7.94 － 7.85 (m, 1H), 7.82 (d, J＝1.3 Hz, 1H), 7.75 (br dd, J＝7.5, 3.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J＝9.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J＝7., 1.9 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.39 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 3.32 (s, 5H), 2.54 (s, 3H)

【０４６０】

【表１４０】

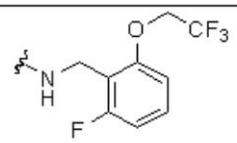
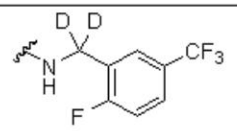
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
304	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(6－(シクロプロピルメトキシ)－2,3－ジフルオロベンジル)－2－メチルニコチンアミド		465.2	8.99 － 8.82 (m, 1H), 8.65 － 8.56 (m, 2H), 8.03 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.34 － 7.21 (m, 2H), 6.83 (br d, J＝9.3 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.56 (br d, J＝4.5 Hz, 2H), 3.96 － 3.85 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.14 － 0.95 (m, 1H), 0.58 － 0.45 (m, 2H), 0.38 － 0.25 (m, 2H)

【表１４１】

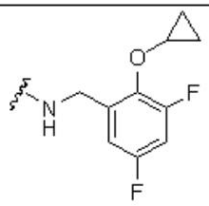
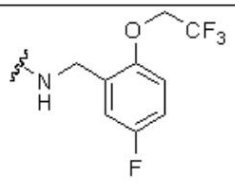
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
305	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－イソブトキシベンジル)－2－メチルニコチンアミド		431.1	8.97 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.90 (br t, J＝5.6 Hz, 1H), 8.66 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.37 － 7.29 (m, 2H), 7.25 (br t, J＝7.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 6.95 (t, J＝7.4 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.52 (br d, J＝5.6 Hz, 2H), 3.81 (d, J＝6.3 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.08 (dquin, J＝13.1, 6.5 Hz, 1H), 1.03 (d, J＝6.6 Hz, 6H)

【０４６１】

【表１４２】

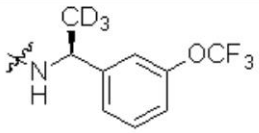
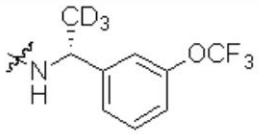
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
306	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－フルオロ－6－(2,2,2－トリフルオロエトキシ)ベンジル)－2－メチルニコチンアミド		475.1	8.93 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.73 － 8.60 (m, 2H), 8.05 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43 － 7.25 (m, 2H), 7.11 － 7.02 (m, 1H), 6.97 (t, J＝8.7 Hz, 1H), 4.90 － 4.79 (m, 2H), 4.60 － 4.48 (m, 2H), 2.56 (s, 3H) NH2プロトンは観測されなかった
307	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－((2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)フェニル)メチル－H2)－2－メチルニコチンアミド		447.2	9.16 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.64 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.84 (br d, J＝5.5 Hz, 1H), 7.81 － 7.73 (m, 2H), 7.48 (br t, J＝9.2 Hz, 1H), 7.31 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 2.56 (s, 3H)

【表１４３】

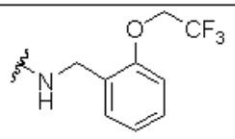
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
308	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－シクロプロポキシ－3,5－ジフルオロベンジル)－2－メチルニコチンアミド		451.0	9.03 (br t, J＝5.6 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.64 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.37 － 7.21 (m, 2H), 7.06 (br d, J＝8.9 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.45 (br d, J＝5.5 Hz, 2H), 4.21 (br d, J＝2.7 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 0.83 (br s, 2H), 0.68 － 0.56 (m, 2H)
309	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(5－フルオロ－2－(2,2,2－トリフルオロエトキシ)ベンジル)－2－メチルニコチンアミド		475.1	9.04 － 8.91 (m, 2H), 8.65 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.33 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.23 － 7.11 (m, 3H), 6.07 (s, 2H), 4.81 (q, J＝8.9 Hz, 2H), 4.50 (br d, J＝5.8 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H)

【０４６２】

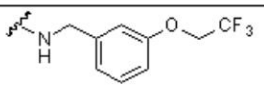
【表１４４】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
310	(S)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メチル－N－(1－(3－(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル－2,2,2－H3)ニコチンアミド		460.3	9.06 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.64 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55 － 7.43 (m, 2H), 7.40 (br s, 1H), 7.32 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.25 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.18 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)
311	(R)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メチル－N－(1－(3－(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル－2,2,2－H3)ニコチンアミド		460.2	9.05 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.65 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 － 7.44 (m, 2H), 7.41 (br s, 1H), 7.32 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.26 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.19 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)

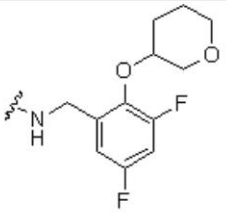
【表１４５】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
312	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メチル－N－(2－(2,2,2－トリフルオロエトキシ)ベンジル)ニコチンアミド		457.0	8.98 － 8.96 (m, 1H), 8.94 (t, J＝6.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.39 (br d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.36 － 7.29 (m, 2H), 7.15 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.83 (q, J＝8.9 Hz, 2H), 4.52 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H)

【０４６３】
【表１４６】

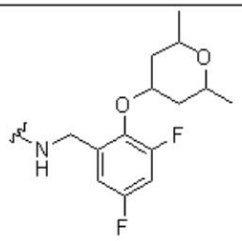
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
313	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メチル－N－(3－(2,2,2－トリフルオロエトキシ)ベンジル)ニコチンアミド		457.1	9.08 (br t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.97 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 8.65 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.39 － 7.22 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.08 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 6.99 (br d, J＝9.2 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.77 (q, J＝8.9 Hz, 2H), 4.51 (br d, J＝5.8 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H)

【表１４７】

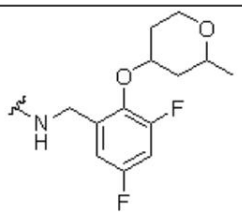
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
314	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3,5－ジフルオロ－2－((テトラヒドロ－2H－ピラン－3－イル)オキシ)ベンジル)－2－メチルニコチンアミド		495.2	9.05 － 9.01 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.65 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34 (dd, J＝7., 1.5 Hz, 1H), 7.29 － 7.19 (m, 1H), 7.07 (br d, J＝9.2 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.66 － 4.53 (m, 2H), 4.15 (br s, 1H), 3.78 (br d, J＝11.6 Hz, 1H), 3.65 － 3.52 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.57 － 2.54 (m, 1H), 2.06 － 1.97 (m, 1H), 1.96 － 1.79 (m, 2H), 1.58 － 1.45 (m, 1H)

【０４６４】

【表１４８】

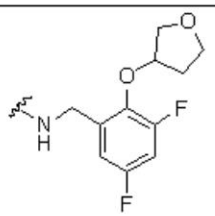
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
315	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－((2,6－ジメチルテトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)オキシ)－3,5－ジフルオロベンジル)－2－メチルニコチンアミド		523.2	9.14 － 9.01 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.66 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.33 － 8.16 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34 (d, J＝7.1 Hz, 1H), 7.30 － 7.21 (m, 1H), 7.09 (br d, J＝6.1 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.61 － 4.48 (m, 3H), 3.97 (br dd, J＝10.9, 6.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.55 － 3.42 (m, 2H), 2.64 － 2.58 (m, 3H), 1.41 (br t, J＝11.7 Hz, 1H), 1.28 (q, J＝11.3 Hz, 1H), 1.17 － 1.06 (m, 6H)

【表１４９】

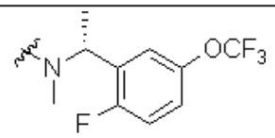
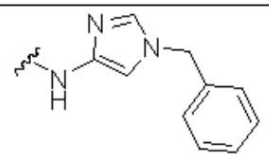
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
316	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3,5－ジフルオロ－2－((2－メチルテトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)オキシ)ベンジル)－2－メチルニコチンアミド		509.2	9.07 (br t, J＝5.5 Hz, 1H), 8.98 (br s, 1H), 8.67 (br d, J＝5.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.33 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.24 (br t, J＝8.5 Hz, 1H), 7.08 (br d, J＝8.9 Hz, 1H), 6.08 (br s, 2H), 4.57 (br d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.53 (br s, 1H), 3.98 － 3.81 (m, 2H), 3.81 － 3.72 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.92 (br d, J＝13.7 Hz, 1H), 1.79 (br s, 2H), 1.67 － 1.45 (m, 1H), 1.11 (d, J＝6.1 Hz, 3H)

【０４６５】

【表１５０】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
317	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3,5－ジフルオロ－2－((テトラヒドロフラン－3－イル)オキシ)ベンジル)－2－メチルニコチンアミド		481.2	9.05 － 9.01 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.65 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34 (d, J＝7.1 Hz, 1H), 7.30 － 7.24 (m, 1H), 7.08 (br d, J＝8.9 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.98 (br s, 1H), 4.58 － 4.47 (m, 2H), 4.06 － 3.89 (m, 2H), 3.86 － 3.69 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.19 － 2.07 (m, 2H)

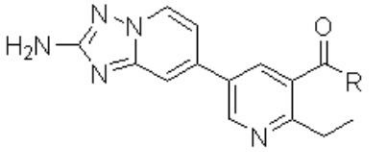
【表１５１】

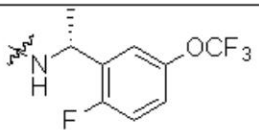
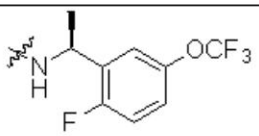
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
318	(R)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(1－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)－N,2－ジメチルニコチンアミド		489.2	9.02 － 8.89 (m, 1H), 8.62 (br d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.30 － 7.87 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55 (br d, J＝3.8 Hz, 1H), 7.43 (br d, J＝8.9 Hz, 2H), 7.31 (br d, J＝6.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 2.88 (br s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.45 － 2.25 (m, 3H), 1.61 (br d, J＝6.9 Hz, 3H)
319	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(1－ベンジル－1H－イミダゾール－4－イル)－2－メチルニコチンアミド		425.1	10.99 (s, 1H), 8.93 (d, J ＝ 2.3 Hz, 1H), 8.62 (d, J ＝ 7.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J ＝ 2.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 － 7.27 (m, 7H), 5.20 (s, 2H), 2.59 (s, 3H).

【０４６６】

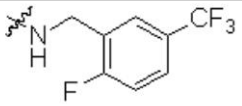
【表１５２】

表１１．表１１の化合物は、実施例８６および２８６と同様の方法で合成した。



実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
320	(R)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－エチル－N－(1－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)ニコチンアミド		489.2	9.04 (br d, J＝7.4 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.62 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (d, J＝6.5 Hz, 1H), 7.39 － 7.27 (m, 3H), 5.38 (quin, J＝7.1 Hz, 1H), 2.91 － 2.74 (m, 2H), 1.50 (d, J＝7.0 Hz, 3H), 1.18 (t, J＝7.5 Hz, 3H) NH2プロトンは観測されなかった
321	(S)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－エチル－N－(1－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)ニコチンアミド		489.1	9.05 － 9.02 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.63 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.40 － 7.27 (m, 3H), 5.38 (quin, J＝7.0 Hz, 1H), 2.93 － 2.74 (m, 2H), 1.50 (d, J＝7.0 Hz, 3H), 1.18 (t, J＝7.5 Hz, 3H) NH2プロトンは観測されなかった

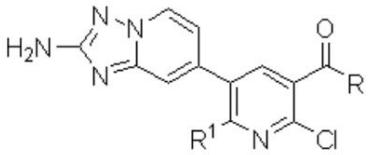
【表１５３】

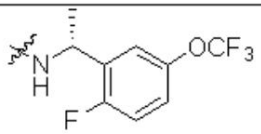
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
322	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－エチル－N－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)ベンジル)ニコチンアミド		459.2	9.21 (br t, J＝5.6 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86 － 7.73 (m, 3H), 7.49 (t, J＝9.2 Hz, 1H), 7.32 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.62 (br d, J＝5.5 Hz, 2H), 2.89 (q, J＝7.6 Hz, 2H), 1.19 (t, J＝7.5 Hz, 3H)

【０４６７】

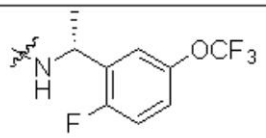
【表１５４】

表１２．表１２の化合物は、実施例９６および９７と同様の方法で合成した。



実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
323	(R)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－クロロ－N－(1－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)－6－メチルニコチンアミド		Me	508.9	9.22 (br d, J＝7.3 Hz, 1H), 8.68 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.49 (br s, 2H), 7.40 － 7.30 (m, 2H), 7.03 (br d, J＝5.5 Hz, 1H), 5.31 (br t, J＝7.0 Hz, 1H), 2.57 － 2.55 (m, 3H), 1.45 (br d, J＝7.0 Hz, 3H) NH2プロトンは観測されなかった

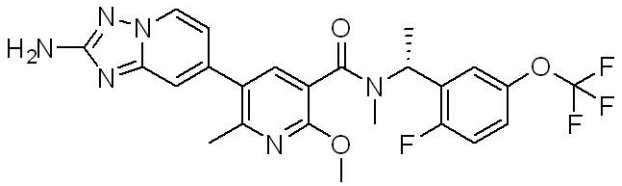
【表１５５】

実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
324	(R)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－クロロ－N－(1－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)ニコチンアミド		H	495.0	9.28 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.96 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.51 (br d, J=3.6 Hz, 1H), 7.42 － 7.28 (m, 3H), 6.12 (s, 2H), 5.34 (t, J=7.2 Hz, 1H), 1.47 (d, J=7.2 Hz, 3H)

【０４６８】

実施例３２５：（Ｒ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－２－メトキシ－Ｎ，６－ジメチルニコチンアミド

【化１１７】



３２５Ａ：（Ｓ，Ｅ）－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド：チタン（ＩＶ）イソプロポキシド（５．６９ｍＬ、１９．２２ｍｍｏｌ）を、２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒド（２．０ｇ、９．６１ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－（－）－２－メチル－２－プロパンスルフィンアミド（１．１６５ｇ、９．６１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中の溶液に室温で加え、２４時間攪拌した。反応混合物を０℃でブライン（１０ｍＬ）およびヘキサン（１０ｍＬ）を加えることによって、反応を停止させた。混合物をセライトパッドを介して濾過し、酢酸エチル（２ｘ７５ｍＬ）でゆすいだ。有機溶液を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、デカントし（有機層からＴｉＯ２が沈殿した）、真空で濃縮し、粗製生成物を得て、これをヘキサン／ＥｔＯＡｃ（１００／０から５０／５０）によってシリカゲルカラムで精製し、（Ｓ，Ｅ）－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１．９２ｇ、６．１１ｍｍｏｌ、収率６４％）を無色の油状物として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ 8.68 (s, 1H), 7.93 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.75 － 7.57 (m, 2H), 1.31 － 1.16 (m, 9H).

【０４６９】

３２５Ｂ：（Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド：（Ｓ，Ｅ）－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジリデン）－２－メチルプロパン－２

－スルフィンアミド（１．９２ｇ、６．１７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）中の溶液に、メチルマグネシウムブロマイド（２．７０ｍＬ、８．１１ｍｍｏｌ）を－６５℃で滴下して加えた。温度を８時間維持し、次いで反応混合物を２３℃に昇温させ、１２時間攪拌した。反応混合物を約１０ｍＬに濃縮し、０℃において飽和ＮＨ４Ｃｌ溶液で反応を停止させた。水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬｘ３）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させた。濾過および濃縮によって、～３０％のＳ，Ｓ－異性体を含む、粗生成物、（Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１．４９ｇ、４．３２ｍｍｏｌ、収率７０％）を得た。

MS ESI m/z 328.3 (M+H)

物質をさらにキラルＨＰＬＣによって精製した。条件：カラム：（Ｒ．Ｒ）Ｗｈｅｌｋｏ－ｏ１（３ｘ２５ｃｍ、１０ｕｍ）；カラム温度 ３４５ ０℃；背圧：１００ｂａｒ；流速：１８０ｍＬ／分；移動相：ＣＯ２／ＩＰＡ＝９５：５；注入体積：３．７５ｍＬ（１５ｍｇ／ｍｌ）；注入プログラム：Stacked (2.5min/per cycle)；検出波長：２２０ｎｍ；サンプル溶媒：ＭＥＯＨ／ＩＰＡ＝１：１（Ｖ：Ｖ）．

ピーク１（保持時間＝５．６８分）からの画分を、（Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（８２０ｍｇ、２．４８０ｍｍｏｌ、収率５５％）、白色の結晶固形物として回収した。

ピーク２（保持時間＝６．６９分）からの画分を、（Ｓ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（３５０ｍｇ、１．０３７ｍｍｏｌ、収率２３％）、無色の油状物として回収した。

それぞれの異性体を別個に脱保護した。

【０４７０】

３２５Ｃ：（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタン－１－アミン、ＨＣｌ：（Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（８２０ｍｇ、２．５０５ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（５ｍＬ）中の溶液に、ＨＣｌ、ジオキサン中に４Ｍ（３．７６ｍＬ、１５．０３ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、エーテル（２０ｍＬ）中でトリチュレートした。固形物を（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタン－１－アミン、ＨＣｌ（５５５ｍｇ、２．０３１ｍｍｏｌ、収率８１％）として回収した。物質をさらに精製を行わず進めた。

MS ESI m/z 223.9 (M+H)

【０４７１】

３２５Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル （Ｒ）－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）カルバメート：（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタン－１－アミン、ＨＣｌ（２００ｍｇ、０．７７０ｍｍｏｌ）、ＢＯＣ無水物（０．２６８ｍＬ、１．１５５ｍｍｏｌ）およびＥｔ３Ｎ（０．３７６ｍＬ、２．７０ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）に分配した。有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濃縮して、固形物を得た。粗生成物を０－４０％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ勾配で溶出しながら、１２ｇｍ ＩＳＣＯシリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフィーにかけた。純粋な画分を濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル （Ｒ）－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）カルバメート（２３０ｍｇ、０．７１１ｍｍｏｌ、収率９２％）を白色の固形物として得た。

MS ESI m/z 268.1 (M－C(CH3)3+H)

【０４７２】

３２５Ｅ：（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－Ｎ

－メチルエタン－１－アミン：ＬＡＨ（１６２ｍｇ、４．２７ｍｍｏｌ）のジエチルエーテル（４ｍＬ）中の懸濁液に０℃で、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）カルバメート（２３０ｍｇ、０．７１１ｍｍｏｌ）のジエチルエーテル（４ｍＬ）中の溶液を、５分間にわたり滴下して加えた。反応混合物を室温に昇温させ、一晩撹拌した。ＴＨＦ（５ｍｌ）を加え、反応液を５０℃で８時間加熱した。０℃に冷却した後、細心の注意を払って、水（０．３ｍＬ）、次いで１５％ＮａＯＨ（０．３ｍＬ）および水（０．９ｍＬ）を加えた。懸濁液を１時間撹拌した後、無水硫酸マグネシウムを加えて、混合物を濾過した。濾液を濃縮し、（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－Ｎ－メチルエタン－１－アミン（１４９ｍｇ、０．６２８ｍｍｏｌ、収率８８％）を無色の油状物として得た。物質をさらに精製を行わず進めた。

MS ESI m/z 238.4 (M+H)

【０４７３】

３２５：実施例３で合成した５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチルニコチン酸（２０ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－Ｎ－メチルエタン－１－アミン（２３．７８ｍｇ、０．１００ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（３２．５ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（０．０２８ｍＬ、０．２００ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（０．３ｍＬ）中の混合物を、室温で３日間撹拌した。反応液を濾過し、以下の条件で分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、１８－５８％Ｂ、次いで６分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、（Ｒ）－５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－２－メトキシ－Ｎ，６－ジメチルニコチンアミド（１４．４ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、収率４０％）を得た。

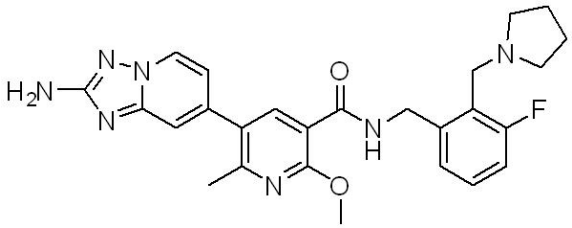
MS ESI m/z 519.4 (M+H)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d_6) δ 8.55 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.63 － 7.48 (m, 1H), 7.46 － 7.25 (m, 4H), 6.96 － 6.82 (m, 1H), 6.03 － 5.81 (m, 1H), 5.13 － 4.86 (m, 1H), 3.93 (br s, 3H), 2.84 － 2.60 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.57 (br d, J＝6.4 Hz, 3H).

【０４７４】

実施例３２６：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３－フルオロ－２－（ピロリジン－１－イルメチル）ベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド

【化１１８】

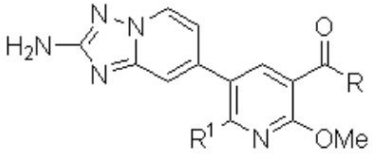


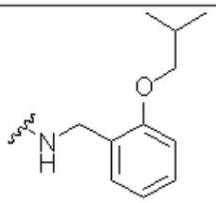
３２６Ａ：３－フルオロ－２－（ピロリジン－１－イルメチル）ベンゾニトリル：２－（ブロモメチル）－３－フルオロベンゾニトリル（２５０ｍｇ、１．１６８ｍｍｏｌ）、ピロリジン（０．２８８ｍＬ、３．５０ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（０．４８８ｍＬ、３．５０ｍｍｏｌ）の、アセトニトリル（６ｍＬ）中の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍｌ）および水（３０ｍｌ）に分配した。有機層をブライン

（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、３－フルオロ－２－（ピロリジン－１－イルメチル）ベンゾニトリル（２３５ｍｇ、１．１５１ｍｍｏｌ、収率９９％）を黄色の油状物として得た。
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (dd, J＝7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.35 (td, J＝7.9, 5.3 Hz, 1H), 7.32 － 7.27 (m, 1H), 3.87 (d, J＝1.7 Hz, 2H), 2.83 － 2.46 (m, 4H), 1.86 － 1.73 (m, 4H).
【０４７５】
３２６Ｂ：（３－フルオロ－２－（ピロリジン－１－イルメチル）フェニル）メタンアミン：ＬＡＨ（１７５ｍｇ、４．６０ｍｍｏｌ）のジエチルエーテル（１０ｍＬ）中の懸濁液に０℃で、（３－フルオロ－２－（ピロリジン－１－イルメチル）フェニル）メタンアミンを、ジエチルエーテル（１０ｍＬ）中の溶液として、５分間にわたり滴下して加えた。反応混合物を室温に昇温させ、一晩撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、水を慎重に加えた。１５％ＮａＯＨ（０．１ｍＬ）および水（０．３ｍＬ）を順次加え、得られた混合物を室温で１時間撹拌させた。無水硫酸マグネシウムを加え、懸濁液を濾過し、濾過ケーキをＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮し、（３－フルオロ－２－（ピロリジン－１－イルメチル）フェニル）メタンアミン（２２３ｍｇ、１．０７１ｍｍｏｌ、収率９３％）を琥珀色の油状物として得た。
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (td, J＝7.8, 5.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.93 (ddd, J＝9.7, 8.3, 1.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.70 (d, J＝2.4 Hz, 2H), 2.53 (td, J＝5.5, 1.5 Hz, 4H), 1.80 － 1.65 (m, 4H).
【０４７６】
３２６：実施例３で合成した、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシ－６－メチルニコチン酸（１５ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）、（３－フルオロ－２－（ピロリジン－１－イルメチル）フェニル）メタンアミン（１２．５３ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２４．３８ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（０．０２１ｍＬ、０．１５０ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（０．３ｍＬ）中の混合物を、室温で３日間撹拌した。反応液を濾過し、以下の条件で分取ＬＣ／ＭＳによって精製した： カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３－４３％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３－フルオロ－２－（ピロリジン－１－イルメチル）ベンジル）－２－メトキシ－６－メチルニコチンアミド（２５．１ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ、収率９９％）を得た。
MS ESI m/z 490.0 (M+H)
1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 9.18 (t, J＝5.9 Hz, 1H), 8.60 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 － 7.48 (m, 1H), 7.38 (br d, J＝7.2 Hz, 2H), 7.31 － 7.25 (m, 1H), 6.94 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 4.75 － 4.47 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 3.25 － 3.17 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.08 (br s, 2H), 1.90 (br s, 2H) NH2は観測されず、２つのプロトンは水ピークに埋もれた。
【０４７７】

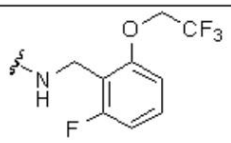
【表１５６】

表１３．表１３の化合物は、実施例２、３、５、６、９、８１、８４、９６、９７、および２８６と同様の方法で合成した。



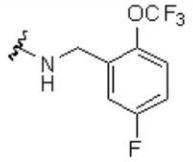
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
327	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－イソブトキシベンジル)－2－メトキシ－6－メチルニコチンアミド		Me	461.1	8.63 － 8.56 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.23 (br s, 2H), 6.98 (br d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.94 － 6.88 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 4.52 (br d, J＝5.7 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.82 (br d, J＝6.3 Hz, 2H), 2.57 － 2.54 (m, 3H), 2.08 (dt, J＝13.1, 6.6 Hz, 1H), 1.04 (br d, J＝6.65 Hz, 6H)

【表１５７】

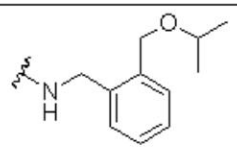
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
328	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－フルオロ－6－(2,2,2－トリフルオロエトキシ)ベンジル)－2－メトキシ－6－メチルニコチンアミド		Me	505.2	8.55 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.38 (br t, J＝5.5 Hz, 1H), 8.12 － 7.98 (m, 1H), 7.39 － 7.31 (m, 2H), 7.12 － 6.97 (m, 1H), 6.96 － 6.87 (m, 2H), 6.02 (br s, 2H), 4.89 － 4.76 (m, 2H), 4.57 (br d, J＝5.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.46 － 2.45 (s, 3H)

【０４７８】

【表１５８】

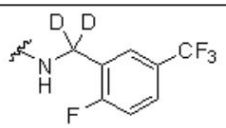
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
329	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(5－フルオロ－2－(トリフルオロメトキシ)ベンジル)－2－メトキシ－6－メチルニコチンアミド		Me	491.0	8.79 (br t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.54 (br d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 － 7.13 (m, 2H), 6.94 (br d, J＝6.8 Hz, 1H), 4.57 (br d, J＝5.9 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.49 － 2.44 (m, 3H) NH2プロトンは観測されなかった

【表１５９】

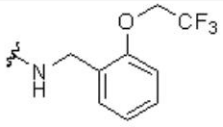
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
330	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－(イソプロポキシメチル)ベンジル)－2－メトキシ－6－メチルニコチンアミド		Me	461.1	8.67 (t, J＝6.5 Hz, 1H), 8.63 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 － 7.21 (m, 5H), 7.08 － 6.96 (m, 2H), 4.62 － 4.53 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 3.79 － 3.57 (m, 1H), 2.49 － 2.46 (m, 3H), 1.16 (d, J＝6.1 Hz, 6H)

【０４７９】

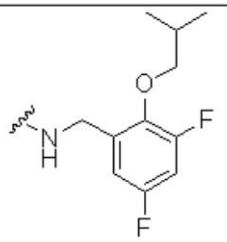
【表１６０】

実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
331	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－((2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)フェニル)メチル－d2)－2－メトキシ－6－メチルニコチンアミド		Me	477.2	8.91 (s, 1H), 8.57 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (br d, J＝6.1 Hz, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.45 (t, J＝9.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.91 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)

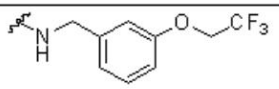
【表１６１】

実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
332	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メトキシ－6－メチル－N－(2－(2,2,2－トリフルオロエトキシ)ベンジル)ニコチンアミド		Me	487.2	8.64 (t, J＝6.7 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 － 7.25 (m, 2H), 7.14 (d, J＝8.5 Hz, 1H), 7.04 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 6.92 (br d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.84 (q, J＝8.9 Hz, 2H), 4.53 (br d, J＝6.1 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.50 － 2.48 (m, 3H)

【０４８０】
【表１６２】

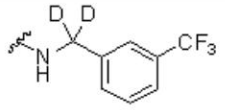
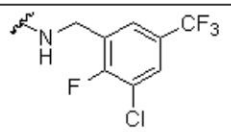
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
333	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3,5－ジフルオロ－2－イソブトキシベンジル)－2－メトキシ－6－メチルニコチンアミド		Me	497.3	8.84 (br t, J＝6.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 － 7.09 (m, 1H), 6.96 － 6.89 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.54 (br d, J＝5.9 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 2.48 － 2.45 (m, 3H), 2.03 (dquin, J＝13., 6.6 Hz, 1H), 0.99 (d, J＝6.7 Hz, 6H)

【表１６３】

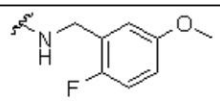
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
334	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メトキシ－6－メチル－N－(3－(2,2,2－トリフルオロエトキシ)ベンジル)ニコチンアミド		Me	487.1	8.80 (br t, J＝6.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.03 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 6.99 － 6.88 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.75 (q, J＝9.1 Hz, 2H), 4.52 (br d, J＝6.1 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)

【０４８１】

【表１６４】

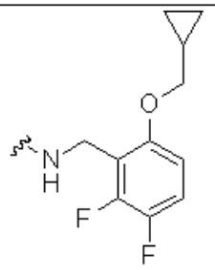
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
335	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メトキシ－6－メチル－N－((3－(トリフルオロメチル)フェニル)メチル－d2)ニコチンアミド		Me	459.2	8.93 (s, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.70 － 7.56 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 6.92 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)
336	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3－クロロ－2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)ベンジル)－2－メトキシ－6－メチルニコチンアミド		Me	509.3	9.06 － 8.90 (m, 1H), 8.58 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.76 (br d, J＝4.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.92 (br d, J＝5.8 Hz, 1H), 4.64 (br d, J＝5.5 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.50 － 2.46 (m, 3H) NH2プロトンは観測されなかった

【表１６５】

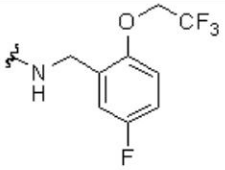
実施例番号	名前	R	R'	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
337	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－フルオロ－5－メトキシベンジル)－2－メトキシ－6－メチルニコチンアミド		Me	437.2	8.79 (br t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 － 7.08 (m, 1H), 6.97 － 6.91 (m, 2H), 6.89 － 6.81 (m, 1H), 4.53 (br d, J＝6.1 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.48 (s, 3H) NH2プロトンは観測されなかった

【０４８２】

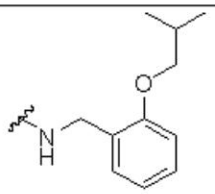
【表１６６】

実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
338	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(6－(シクロプロピルメトキシ)－2,3－ジフルオロベンジル)－2－メトキシニコチンアミド		H	481.3	8.76 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.53 (br t, J＝5.3 Hz, 1H), 8.46 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.31 (q, J＝9.5 Hz, 1H), 7.23 (br d, J＝5.5 Hz, 1H), 6.85 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.61 (br d, J＝5.2 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.93 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 1.27 (br s, 1H), 0.57 (br d, J＝6.7 Hz, 2H), 0.36 (br d, J＝4.0 Hz, 2H)

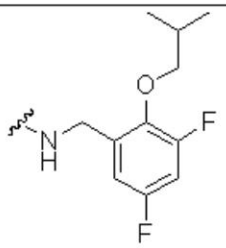
【表１６７】

実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
339	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(5－フルオロ－2－(2,2,2－トリフルオロエトキシ)ベンジル)－2－メトキシニコチンアミド		H	491.2	8.88 － 8.75 (m, 2H), 8.61 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.26 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.21 － 7.11 (m, 3H), 6.05 (s, 2H), 4.83 (q, J＝8.7 Hz, 2H), 4.52 (br d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H)

【０４８３】
【表１６８】

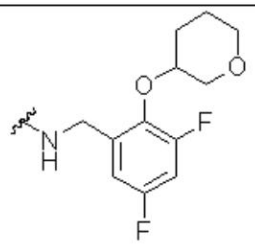
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
340	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－イソブトキシベンジル)－2－メトキシニコチンアミド		H	446.9	8.77 － 8.68 (m, 2H), 8.57 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.31 － 7.19 (m, 3H), 6.97 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 6.91 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.52 (br d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.80 (br d, J＝6.3 Hz, 2H), 2.06 (dt, J＝13.1, 6.5 Hz, 1H), 1.02 (d, J＝6.7 Hz, 6H)

【表１６９】

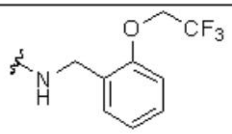
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
341	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3,5－ジフルオロ－2－イソブトキシベンジル)－2－メトキシニコチンアミド		H	484.0	8.91 (t, J＝6.0 Hz, 1H), 8.80 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.61 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.47 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.31 － 7.18 (m, 2H), 7.02 (br d, J＝8.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.58 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.82 (d, J＝6.3 Hz, 2H), 2.07 (dquin, J＝13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.03 (d, J＝6.7 Hz, 6H)

【０４８４】

【表１７０】

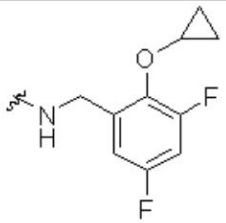
実施例番号	名前	R	R'	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
342	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3,5－ジフルオロ－2－((テトラヒドロ－2H－ピラン－3－イル)オキシ)ベンジル)－2－メトキシニコチンアミド		H	511.2	8.91 (br t, J＝6.0 Hz, 1H), 8.78 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.30 － 7.11 (m, 4H), 7.11 － 6.99 (m, 2H), 4.67 － 4.55 (m, 2H), 4.17 (br s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.76 (br d, J＝10.1 Hz, 1H), 3.67 － 3.47 (m, 2H), 2.05 － 1.98 (m, 1H), 1.94 － 1.82 (m, 2H), 1.67 － 1.47 (m, 1H)

【表１７１】

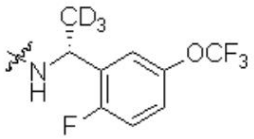
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
343	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メトキシ－N－(2－(2,2,2－トリフルオロエトキシ)ベンジル)ニコチンアミド		H	473.3	8.79 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.74 (br t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.35 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.33 － 7.28 (m, 1H), 7.26 (dd, J＝7., 1.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 7.06 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.84 (q, J＝8.9 Hz, 2H), 4.54 (br d, J＝6.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H)

【０４８５】

【表１７２】

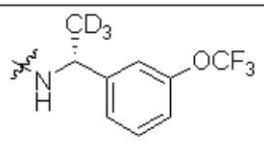
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
344	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－シクロプロポキシ－3,5－ジフルオロベンジル)－2－メトキシニコチンアミド		H	467.1	8.91 (br t, J＝6.0 Hz, 1H), 8.78 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.31 － 7.19 (m, 2H), 7.01 (br d, J＝8.5 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.47 (br d, J＝6.1 Hz, 2H), 4.22 (br d, J＝3.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 0.85 (br s, 2H), 0.71 － 0.54 (m, 2H)

【表１７３】

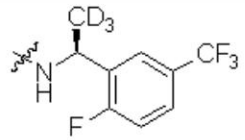
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
345	(R)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(1－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル－2,2,2－d3)－2－メトキシニコチンアミド		H	449.1	8.89 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 8.78 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.41 － 7.32 (m, 2H), 7.26 (br d, J＝5.2 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.35 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H)

【０４８６】

【表１７４】

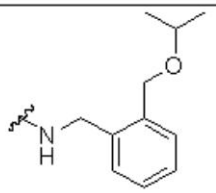
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
346	(R)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メトキシ－N－(1－(3－(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル－2,2,2－d3)ニコチンアミド		H	476.1	8.74 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 8.65 (d, J＝7.9 Hz, 1H), 8.56 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J＝1.4 Hz, 1H), 7.53 － 7.44 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.22 (dd, J＝7., 2.0 Hz, 2H), 5.90 (s, 2H), 5.20 (d, J＝7.9 Hz, 1H).

【表１７５】

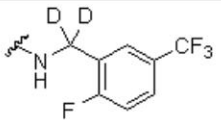
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
347	(S)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(1－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)フェニル)エチル－2,2,2－d3)－2－メトキシニコチンアミド		H	478.2	8.97 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 8.77 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.94 (br d, J＝5.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.47 (t, J＝9.3 Hz, 1H), 7.26 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.40 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H)

【０４８７】

【表１７６】

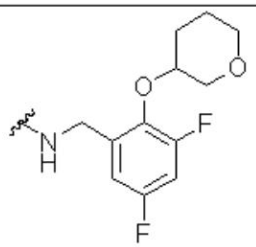
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
348	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－(イソプロポキシメチル)ベンジル)－2－メトキシニコチンアミド		H	447.3	8.75 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 8.65 (br t, J＝5.7 Hz, 1H), 8.57 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.40 (br d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.37 (br d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.33 － 7.21 (m, 3H), 5.91 (s, 2H), 4.61 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.71 (dt, J＝12.2, 6.1 Hz, 1H), 1.18 (d, J＝6.1 Hz, 6H)

【表１７７】

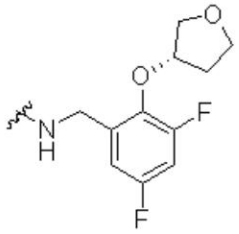
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
349	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－((2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)フェニル)メチル－d2)－2－メトキシニコチンアミド		H	463.0	9.01 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.60 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.84 (br d, J＝6.4 Hz, 1H), 7.78 － 7.69 (m, 2H), 7.47 (t, J＝9.2 Hz, 1H), 7.25 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.05 (s, 3H)

【０４８８】

【表１７８】

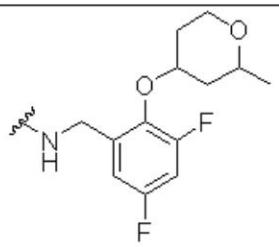
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
350	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3,5－ジフルオロ－2－((テトラヒドロ－2H－ピラン－3－イル)オキシ)ベンジル)－2－メトキシ－6－メチルニコチンアミド		Me	525.3	8.81 (t, J＝6.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 － 7.18 (m, 1H), 6.99 － 6.90 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.65 － 4.55 (m, 2H), 4.16 (br s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.78 － 3.73 (m, 1H), 3.67 － 3.51 (m, 2H), 2.50 － 2.48 (m, 3H), 2.01 (br dd, J＝8.9, 4.9 Hz, 1H), 1.93 － 1.83 (m, 2H), 1.54 － 1.47 (m, 2H)

【表１７９】

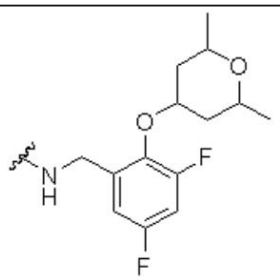
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
351	(S)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3,5－ジフルオロ－2－((テトラヒドロフラン－3－イル)オキシ)ベンジル)－2－メトキシ－6－メチルニコチンアミド		Me	511.1	8.81 (br t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.60 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.24 (br t, J＝8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J＝8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 6.05 (br s, 2H), 4.99 (br s, 1H), 4.66 － 4.45 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.02 － 3.89 (m, 2H), 3.86 － 3.77 (m, 1H), 3.73 (dd, J＝10.5, 3.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.19 － 2.07 (m, 2H)

【０４８９】

【表１８０】

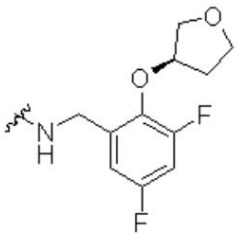
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
352	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3,5－ジフルオロ－2－((2－メチルテトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)オキシ)ベンジル)－2－メトキシ－6－メチルニコチンアミド		Me	539.4	8.92 － 8.78 (m, 1H), 8.57 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.19 (br t, J＝8.7 Hz, 1H), 7.01 － 6.88 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.62 － 4.49 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.95 － 3.71 (m, 2H), 2.58－2.54 (s, 6H), 1.90 (br d, J＝16.5 Hz, 2H), 1.78 (br s, 1H), 1.51 (br t, J＝12.5 Hz, 1H), 1.10 (br d, J＝6.1 Hz, 3H)

【表１８１】

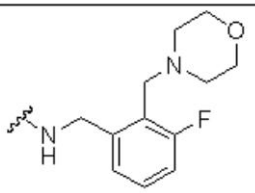
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
353	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－((2,6－ジメチルテトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)オキシ)－3,5－ジフルオロベンジル)－2－メトキシ－6－メチルニコチンアミド		Me	553.2	8.89 － 8.74 (m, 1H), 8.59 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.22 (br t, J＝9.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J＝8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.56 (br d, J＝5.5 Hz, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.01 － 3.90 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.94 － 1.86 (m, 2H), 1.42 (br t, J＝12.2 Hz, 2H), 1.17 － 1.07 (m, 6H)

【０４９０】

【表１８２】

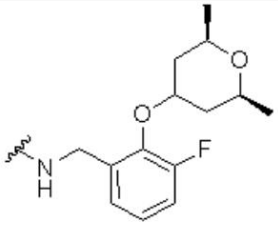
実施例番号	名前	R	R'	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
354	(R)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3,5－ジフルオロ－2－((テトラヒドロフラン－3－イル)オキシ)ベンジル)－2－メトキシ－6－メチルニコチンアミド		Me	511.1	8.69 (br t, J＝5.9 Hz, 1H), 8.56 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27 － 7.12 (m, 1H), 6.99 (br d, J＝8.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, J＝6.9, 1.6 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.99 (br s, 1H), 4.61 － 4.47 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.04 － 3.89 (m, 2H), 3.87 － 3.71 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.21 － 2.10 (m, 2H)

【表１８３】

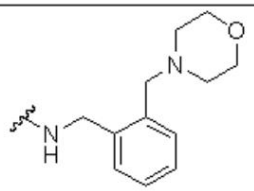
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
355	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3－フルオロ－2－(モルホリノメチル)ベンジル)－2－メトキシ－6－メチルニコチンアミド		Me	506.2	8.64 (br t, J＝5.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.34 － 7.26 (m, 2H), 7.20 (d, J＝7.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J＝8.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J＝6.9, 1.8 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.68 (d, J＝6.0 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H) ４つのモルホリンのプロトンは水のピークに埋もれた。

【０４９１】

【表１８４】

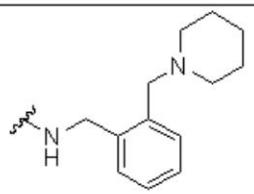
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
356	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－(((2R,6S)－2,6－ジメチルテトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)オキシ)－3－フルオロベンジル)－2－メトキシ－6－メチルニコチンアミド		Me	535.4	8.74 (br d, J＝5.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21 － 7.04 (m, 3H), 6.92 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.63 (br s, 1H), 4.58 (br d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.97 (br dd, J＝11.1, 5.6 Hz, 2H), 2.57 － 2.54 (m, 3H), 1.90 (br d, J＝13.7 Hz, 2H), 1.43 (br t, J＝12.8 Hz, 2H), 1.17 － 1.08 (m, 6H)

【表１８５】

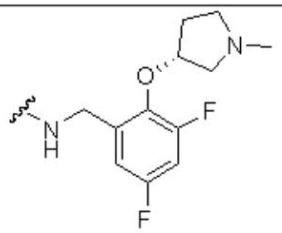
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
357	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メトキシ－6－メチル－N－(2－(モルホリノメチル)ベンジル)ニコチンアミド		Me	488.3	8.55 (br d, J＝6.6 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.38 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32 － 7.20 (m, 3H), 6.90 (dd, J＝6.8, 1.6 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.67 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.61 － 3.47 (m, 6H), 2.49 － 2.46 (m, 3H), 2.44 － 2.32 (m, 4H)

【０４９２】

【表１８６】

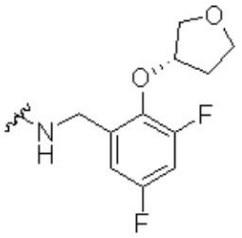
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
358	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メトキシ－6－メチル－N－(2－(ピペリジン－1－イルメチル)ベンジル)ニコチンアミド		Me	486.1	8.69 (t, J＝6.1 Hz, 1H), 8.56 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.37 － 7.30 (m, 2H), 7.29 － 7.14 (m, 3H), 6.90 (dd, J＝6.6, 1.4 Hz, 1H), 6.23 － 5.90 (m, 2H), 4.62 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (br s, 4H), 1.46 － 1.32 (m, 6H) ピペリジンベンジルメチレン基は、水ピークに埋もれた。

【表１８７】

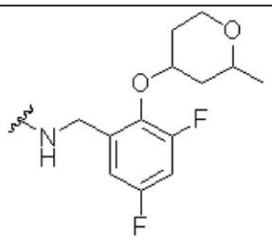
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
359	(R)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3,5－ジフルオロ－2－((1－メチルピロリジン－3－イル)オキシ)ベンジル)－2－メトキシ－6－メチルニコチンアミド		Me	524.3	8.91 (br s, 1H), 8.67 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 － 7.07 (m, 3H), 7.03 (br d, J＝7.2 Hz, 2H), 5.17 － 4.93 (m, 1H), 4.68 － 4.46 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.02 － 3.64 (m, 2H), 3.56 － 3.12 (m, 2H), 3.09 － 2.80 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.41 － 2.04 (m, 2H)

【０４９３】

【表１８８】

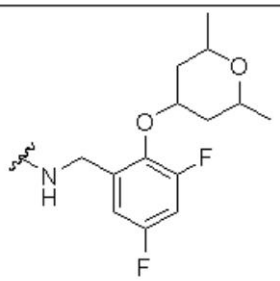
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
360	(S)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3,5－ジフルオロ－2－((テトラヒドロフラン－3－イル)オキシ)ベンジル)－2－メトキシニコチンアミド		H	497.2	8.92 (br t, J＝6.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.29 － 7.18 (m, 2H), 7.01 (br d, J＝9.2 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.99 (br s, 1H), 4.59 － 4.46 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.02 － 3.88 (m, 2H), 3.87 － 3.77 (m, 1H), 3.76 － 3.59 (m, 1H), 2.19 － 2.10 (m, 2H)

【表１８９】

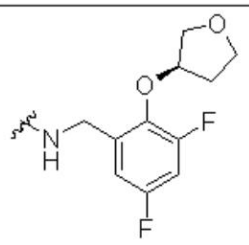
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
361	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3,5－ジフルオロ－2－((2－メチルテトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)オキシ)ベンジル)－2－メトキシニコチンアミド		H	525.2	8.94 (br t, J＝6.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.26 (d, J＝7.2 Hz, 1H), 7.23 － 7.18 (m, 1H), 7.02 (br d, J＝8.5 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.58 (br d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.53 (br s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.95 － 3.81 (m, 2H), 3.81 － 3.74 (m, 1H), 1.91 (br d, J＝14.0 Hz, 1H), 1.79 (br s, 2H), 1.58 － 1.47 (m, 1H), 1.11 (d, J＝6.1 Hz, 3H)

【０４９４】

【表１９０】

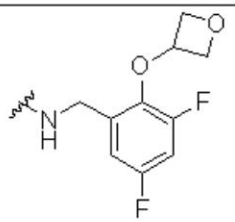
実施例番号	名前	R	R'	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
362	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－((2,6－ジメチルテトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)オキシ)－3,5－ジフルオロベンジル)－2－メトキシニコチンアミド		H	539.2	8.98 － 8.85 (m, 1H), 8.80 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 8.61 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.30 － 7.19 (m, 2H), 7.04 (br d, J＝8.5 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.63 － 4.51 (m, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.97 (br dd, J＝11.3, 6.1 Hz, 2H), 1.90 (br d, J＝14.0 Hz, 2H), 1.43 (br t, J＝11.7 Hz, 2H), 1.17 － 1.09 (m, 6H)

【表１９１】

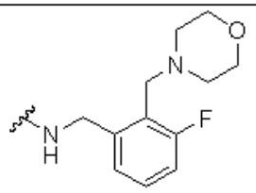
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
363	(R)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3,5－ジフルオロ－2－((テトラヒドロフラン－3－イル)オキシ)ベンジル)－2－メトキシニコチンアミド		H	497.1	8.84 － 8.72 (m, 2H), 8.58 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.32 － 7.13 (m, 2H), 7.04 (br d, J＝9.3 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.00 (br s, 1H), 4.63 － 4.50 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.03 － 3.87 (m, 2H), 3.87 － 3.74 (m, 2H), 2.23 － 2.10 (m, 2H)

【０４９５】

【表１９２】

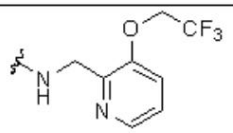
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
364	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3,5－ジフルオロ－2－(オキセタン－3－イルオキシ)ベンジル)－2－メトキシニコチンアミド		H	483.3	8.92 (br t, J＝5.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.45 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.31 － 7.18 (m, 2H), 7.03 (br d, J＝8.5 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.17 (br s, 1H), 4.83 (t, J＝6.9 Hz, 2H), 4.74 (br t, J＝6.1 Hz, 2H), 4.55 (br d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H)

【表１９３】

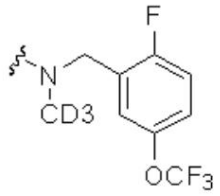
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
365	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3－フルオロ－2－(モルホリノメチル)ベンジル)－2－メトキシニコチンアミド		H	492.4	8.85 (br t, J＝5.2 Hz, 1H), 8.77 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.38 － 7.30 (m, 1H), 7.29 － 7.20 (m, 2H), 7.09 (br t, J＝8.9 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.72 (d, J＝6.1 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.60 (br s, 2H), 3.49 (br s, 4H), 2.39 (br s, 4H).

【０４９６】

【表１９４】

実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
366	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メトキシ－6－メチル－N－((3－(2,2,2－トリフルオロエトキシ)ピリジン－2－イル)メチル)ニコチンアミド		Me	488.3	9.28 － 9.20 (m, 1H), 8.59 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J＝4.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.62 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 7.47 － 7.33 (m, 2H), 6.93 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.93 (q, J＝8.9 Hz, 2H), 4.65 (d, J＝4.6 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)

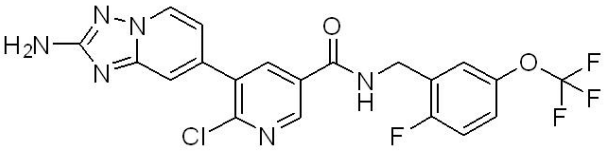
【表１９５】

実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
367	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)ベンジル)－2－メトキシ－N－(メチル－d3)ニコチンアミド		H	494.2	8.80 － 8.67 (m, 1H), 8.63 － 8.55 (m, 1H), 8.25 － 8.06 (m, 1H), 7.80 － 7.61 (m, 1H), 7.48 － 7.16 (m, 4H), 6.04 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), NH2プロトンは観測されなかった、回転異性体が観測された。

【０４９７】

実施例３６８：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ニコチンアミド

【化１１９】



３６８Ａ：メチル ６－クロロ－５－（２－（ｄｉ－（ｔｅｒｔ－ブチル カルバモイル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチネート：実施例１３で合成した、撹拌した粗製の２－（ジ－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ボロン酸（２３４ｍｇ、０．６１８ｍｍｏｌ）に、メチル ６－クロロ－５－ヨードニコチネート（１７５ｍｇ、０．５８８ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン パラジウム ジクロライド（１９．１７ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）を加え、混合物に５分間窒素バブリングすることによって、混合物を脱気した。２Ｍ Ｋ３ＰＯ４（水溶液）（０．８８２ｍＬ、１．７６５ｍｍｏｌ）を素早く加え、反応混合物を８５℃で１５分間加熱した。反応混合物をセライト上で濃縮した。物質を４０ｇ ＩＳＣＯシリカカラムを用いて、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。生成物を含む画分を濃縮して、メチル ６－クロロ－５－（２－（ジ－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチネート（２９５ｍｇ、０．５２７ｍｍｏｌ、収率９０％）を褐色の固形物として得た。

MS ESI m/z 504.1 (M+H)

【０４９８】

３６８Ｂ：メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－クロロニコチネート：メチル ６－クロロ－５－（２－（ジ－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチネート（２９５ｍｇ、０．５７０ｍｍｏｌ）の、ＴＦＡ（５ｍＬ）中

の撹拌混合物を、室温で４５分間撹拌した。反応混合物を油状物に濃縮した。油状物を水に懸濁させ、１．５Ｍ K_2HPO_4 溶液で塩基性にした。溶液をＥｔＯＡｃ（２ｘ）で抽出した。ＥｔＯＡｃ層を合わせて、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を濾過し、濃縮させて、メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－クロロニコチネート（１１１ｍｇ、０．３４２ｍｍｏｌ、収率６０％）を遊離塩基として得た。粗製物質をさらに精製を行わず進んだ。

MS ESI m/z 304.0 (M+H)

【０４９９】

３６８Ｃ：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－クロロニコチン酸、リチウム塩：メチル ５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－クロロニコチネート（１１１ｍｇ、０．３４９ｍｍｏｌ）の、テトラヒドロフラン（２．５ｍＬ）中の混合物に、水酸化リチウム一水和物（１７．５９ｍｇ、０．４１９ｍｍｏｌ）の水（１．５ｍＬ）溶液を加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を固形物に濃縮し、そのまま次のステップに用いた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－クロロニコチン酸、リチウム塩（１００ｍｇ、０．３３８ｍｍｏｌ、収率９７％）を淡褐色の固形物として得た。

MS ESI m/z 290.2 (M+H)

【０５００】

３６８：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－クロロニコチン酸、リチウム塩（１５ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）、（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）メタンアミン、ＨＣｌ（１３．７４ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（３４．４ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０４５ｍＬ、０．２５９ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の混合物を、室温で３日間撹拌した。反応混合物２ｍＬのメタノールで希釈し、次いで濾過した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１９－５９％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－６－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ニコチンアミド（７．１ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、収率２７％）を得た。

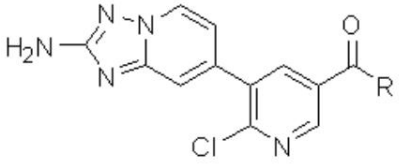
MS ESI m/z 481.1 (M+H)

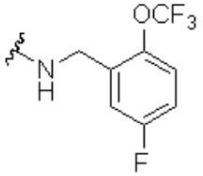
1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 9.39 (t, J＝6.2 Hz, 1H), 8.92 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 8.68 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.40 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (br d, J＝5.2 Hz, 1H), 7.37 (br d, J＝7.0 Hz, 2H), 7.07 (br d, J＝5.5 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.58 (br d, J＝5.2 Hz, 2H).

【０５０１】

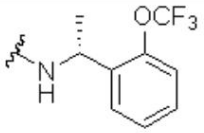
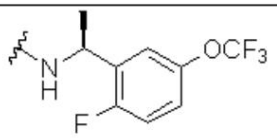
【表１９６】

表１４．表１４の化合物は、実施例３６８と同様の方法で合成した。



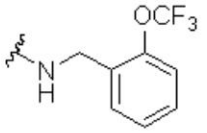
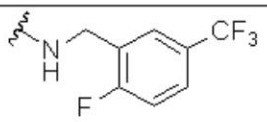
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
369	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－6－クロロ－N－(5－フルオロ－2－(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ニコチンアミド		481.0	9.39 (br s, 1H), 8.89 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.64 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.38 － 7.20 (m, 2H), 7.08 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.56 (br d, J＝5.5 Hz, 2H)

【表１９７】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
370	(R)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－6－クロロ－N－(1－(2－(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)ニコチンアミド		477.1	9.07 (br d, J＝7.2 Hz, 1H), 8.88 (d, J＝1.9 Hz, 1H), 8.63 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.68 － 7.59 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 － 7.30 (m, 3H), 7.05 (br d, J＝6.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.46 (quin, J＝7.1 Hz, 1H), 1.49 (d, J＝7.1 Hz, 3H)
371	(S)－5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－6－クロロ－N－(1－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)ニコチンアミド		495.1	9.27 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.70 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.40 － 7.33 (m, 2H), 7.15 － 7.06 (m, 1H), 5.40 (br t, J＝7.0 Hz, 1H), 1.54 (br d, J＝7.0 Hz, 3H) NH2プロトンは観測されなかった

【０５０２】

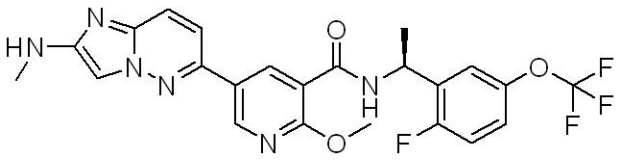
【表１９８】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
372	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－6－クロロ－N－(2－(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ニコチンアミド		462.9	9.32 － 9.14 (m, 1H), 8.92 (d, J＝1.9 Hz, 1H), 8.65 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J＝1.9 Hz, 1H), 7.60 － 7.49 (m, 2H), 7.46 － 7.34 (m, 3H), 7.05 (br d, J＝6.8 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.60 (br d, J＝5.5 Hz, 2H)
373	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－6－クロロ－N－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)ベンジル)ニコチンアミド		465.1	9.46 － 9.33 (m, 1H), 8.92 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.67 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.40 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 7.82 (br d, J＝5.2 Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.60 － 7.53 (m, 1H), 7.47 (br t, J＝9.0 Hz, 1H), 7.07 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.63 (br d, J＝5.2 Hz, 2H)

【０５０３】

実施例３７４：（Ｓ）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－２－メトキシ－５－（２－（メチルアミノ）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）ニコチンアミド

【化１２０】



【０５０４】

３７４Ａ：ビス－Ｂｏｃ－７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン：アセトニトリル（１００ｍＬ）中のＤＭＡＰ（２．２９４ｇ、１８．７８ｍｍｏｌ）およびＢＯＣ無水物（２７．２ｍＬ、１１７ｍｍｏｌ）を、７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン（１０ｇ、４６．９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）中の混合物に加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をセライトにあらかじめ吸着させ、０－１００％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ勾配で溶出しながら、２２０ｇｍ ＩＳＣＯシリカゲルカートリッジを用いてカラムクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を濃縮し、ビス－Ｂｏｃ－７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン（１７．８８ｇ、４３．３ｍｍｏｌ、収率９２％）を白色の固形物として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, J＝7.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J＝1.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, J＝7.2, 2.1 Hz, 1H), 1.47 (s, 18H).

【０５０５】

３７４Ｂ：Ｔｅｒｔ－ブチル （７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）カルバメート：ビス－ｔｅｒｔ－ブチル （７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）カルバメート（５３２ｍｇ、１．２８７ｍｍｏｌ）およびＮａＯＨ、１Ｍ（２．５７ｍＬ、２．５７ｍｍｏｌ）の、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の混合物を、室温で２４時間攪拌した。生成物が溶液から沈殿した。生成物を濾過し、メタノール、次いでジエチルエーテルで洗浄し、ｔｅｒｔ－ブチル （７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）カルバメート（３７９ｍｇ、１．１５０ｍｍｏｌ、収率８９％）を白色の固形物として得た。

MS ESI m/z 312.3 (M+H).

【０５０６】

３７４Ｃ：Ｔｅｒｔ－ブチル （７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）（メチル）カルバメート：ｔｅｒｔ－ブチル （７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）カルバメート（２００ｍｇ、０．６３９ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（５ｍＬ）中の溶液に、水素化ナトリウム（５１．１ｍｇ、１．２７７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１２０分間攪拌し、その後ヨードメタン（０．０６０ｍＬ、０．９５８ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で４時間攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）および水（２０ｍＬ）に分配した。ＥｔＯＡｃ層を１０％ＬｉＣｌ水溶液（２ｘ）およびブラインで洗浄した。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濾過し、濃縮した。残留物を０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーで精製し、ｔｅｒｔ－ブチル （７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）（メチル）カルバメート（１９９ｍｇ、０．５４７ｍｍｏｌ、収率８６％）を白色の固形物として得た。

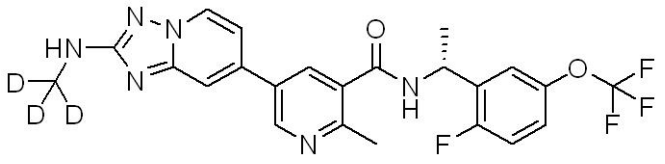
MS ESI m/z 413.1 (M+H)

【０５０７】

３７４Ｄ：（２－（メチル（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ボロン酸：ｔｅｒｔ－ブチル （７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）（メチル）カルバメート（１１１ｍｇ、０．３３９ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１２９ｍｇ、０．５０９ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１００ｍｇ、１．０１８ｍｍｏｌ）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（２７．７ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で７５分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、直接次のステップに進んだ。

３７４Ｅ：メチル ５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチネート：（２－（メチル（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ボロン酸を含む攪拌粗製混合物に、メチル ５－ブロモ－２－メトキシニコチネート（８５ｍｇ、０．３４５ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン パラジウム ジクロライド（１１．２６ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物に５分間窒素バブリングすることによって、混合物を脱気した。２Ｍ K_3PO_4（水溶液）（０．５１８ｍＬ、１．０３６ｍｍｏｌ）を素早く加え、反応混合物を１００℃で２５分間加熱した。物質を０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、４０ｇ ＩＳＣＯカラムを用いて、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。生成物を含む画分を濃縮し、メチル ５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチネート（１１８ｍｇ、０．２７１ｍｍｏｌ、収率７８％）をベージュ色の結晶固形物として得た。

MS ESI m/z 414.5 (M+H)

【０５０８】
３７４Ｆ：５－（２－（（Ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸、リチウム塩：メチル ５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチネート（１１８ｍｇ、０．２８５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３ｍＬ）中の混合物に、水酸化リチウム一水和物（１４．３７ｍｇ、０．３４２ｍｍｏｌ）の水（１．５ｍＬ）溶液を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸、リチウム塩を褐色の固形物として得た。粗製物質をそのまま次のステップに用いた。
MS ESI m/z 400.5 (M+H).
【０５０９】
３７４：５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－２－メトキシニコチン酸、リチウム塩（１５ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（２４．９２ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタン－１－アミン、ＨＣｌ（１０．７３ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０３３ｍＬ、０．１８８ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）および１０％ＬｉＣｌ水溶液（２０ｍＬ）に分配した。ＥｔＯＡｃ層を１０％ＬｉＣｌ水溶液およびブラインで、さらに１回洗浄した。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残留物をＴＦＡ（２ｍＬ）中に溶解させ、３０分間攪拌した。反応混合物を油状物に濃縮し、次いでDMSO (2 mL)中に用意愛させ、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、４０－７０％Ｂ、次いで２分間、１００％Ｂで保持; 流速：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、（Ｓ）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－２－メトキシ－５－（２－（メチルアミノ）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）ニコチンアミド（１２．５ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ、収率６５％）を得た。
MS ESI m/z 506.3 (M+H)
1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.89 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 8.77 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (br d, J＝4.3 Hz, 1H), 7.41 － 7.32 (m, 2H), 7.26 (dd, J＝7., 1.5 Hz, 1H), 6.66 － 6.31 (m, 1H), 5.37 (quin, J＝7.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.84 (d, J＝4.6 Hz, 3H), 1.48 (d, J＝7.0 Hz, 3H)
【０５１０】
実施例３７５：（Ｒ）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－２－メチル－５－（２－（（メチル－ｄ３）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチンアミド
【化１２１】


（Ｒ）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－２－メチル－５－（２－（（メチル－ｄ３）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチンアミド：実施例３７４と同様の方法で合成した

。５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル－ｄ３）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチン酸（２２ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（３７．８ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタン－１－アミン、ＨＣｌ（１６．２６ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）、およびヒューニッヒ塩基（０．０５０ｍＬ、０．２８５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の混合物を、室温で週末にわたり撹拌した。粗製反応混合物をＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）および１０％ＬｉＣｌ水溶液（２０ｍＬ）に分配した。有機層を１０％ＬｉＣｌ水溶液およびブラインで洗浄した。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残留物を４ｇ ＩＳＣＯカラムにロードし、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、２５ｍｇのＢｏｃ保護化合物を得た。この物質をＴＦＡ（２ｍＬ）中に溶解させ、１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２００ｍｍｘ１９ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９％Ｂで０分間保持、２０分にわたり、１９－５９％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃。画分の回収はＭＳおよびＵＶシグナルによって行われた。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。（Ｒ）－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－２－メチル－５－（２－（（メチル－ｄ３）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ニコチンアミド（３．６ｍｇ、７．０２μｍｏｌ、収率１２％）を得た。

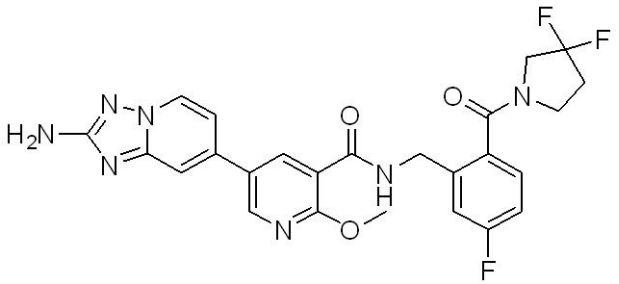
MS ESI m/z 492.4 (M+H).

1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 9.05 － 8.92 (m, 2H), 8.68 (br d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.39 － 7.28 (m, 3H), 6.35 (br s, 1H), 5.47 － 5.31 (m, 1H), 2.52 (br s, 3H), 1.51 (d, J＝7.0 Hz, 3H).

【０５１１】

実施例３７６：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－カルボニル）－５－フルオロベンジル）－２－メトキシニコチンアミド

【化１２２】

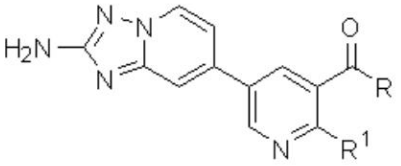


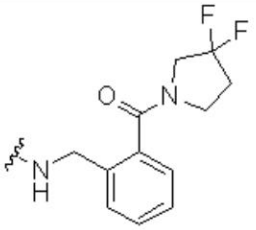
３７６Ａ：２－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－カルボニル）－５－フルオロベンゾニトリル：２－ブロモ－５－フルオロベンゾニトリル（７５０ｍｇ、３．７５ｍｍｏｌ）、３，３－ジフルオロピロリジン、ＨＣｌ（６７３ｍｇ、４．６９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（２１．０５ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）、ビス（２－ジフェニルホスフィノフェニル）エーテル［ＤＰＥＰｈｏｓ］（２０２ｍｇ、０．３７５ｍｍｏｌ）および水酸化セシウム一水和物（７２４１ｍｇ、４３．１ｍｍｏｌ）の、トルエン（１０ｍＬ）中の混合物を、５分間窒素バブリングをすることによって脱気した。クロロホルム（０．９０７ｍＬ、１１．２５ｍｍｏｌ）を加え、バイアルをしっかりと栓をし、反応混合物を８０℃で週末にわたり撹拌した。粗製反応混合物をセライト上で濃縮し、次いで０－７０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、４０ｇ ＩＳＣＯシリカゲルカラムを用いて、カラムクロマトグラフィーによって精製した。２－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－カルボニル）－５－フルオロベンゾニトリル（４２２ｍｇ、１．６４３ｍｍｏｌ、収率４４％

）を黄色の油状物として得て、これが結晶固形物になった。
MS ESI m/z 255.0 (M+H).
【０５１２】
３７６Ｂ：室温の（２－（アミノメチル）－４，６－ジフルオロフェニル）（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メタノン：２－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－カルボニル）－３，５－ジフルオロベンゾニトリル（８１ｍｇ、０．２９８ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（１５．８３ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）の、酢酸（３ｍＬ）中の混合物を、１ａｔｍの水素下、室温で、週末の間、激しく撹拌した。反応混合物を４５ミクロンのナイロンフィルターを介して濾過し、フィルターをＭｅＯＨでゆすいだ。濾液をＥｔＯＡｃおよび飽和重炭酸ナトリウムに分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ヘプタンで３回共蒸発させた。乾燥させて、（２－（アミノメチル）－４，６－ジフルオロフェニル）（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メタノン（５５ｍｇ、０．１９７ｍｍｏｌ、収率６６％）を得た。物質をさらに精製を行わず進めた。
MS ESI m/z 277.3 (M+H).
【０５１３】
３７６：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシニコチン酸（１５ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（３４．９ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）、（２－（アミノメチル）－４－フルオロフェニル）（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メタノン（１６．３０ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）、ヒューニッヒ塩基（０．０４６ｍＬ、０．２６３ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（１．０ｍＬ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を真空で濃縮し、次いでメタノールで２ｍＬに希釈し、濾過した。反応混合物を濃縮し、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２００ｍｍｘ１９ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：０分間、１９％Ｂで保持、２０分にわたり、１９－５９％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃。画分の回収はＭＳおよびＵＶシグナルによって行われた。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（２－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－カルボニル）－５－フルオロベンジル）－２－メトキシニコチンアミド（７．０ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、収率２５％）を得た。
MS ESI m/z 526.3 (M+H).
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.95 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.60 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.47 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.47 － 7.42 (m, 1H), 7.31 (br t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.26 － 7.17 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 4.53 － 4.48 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.97 － 3.89 (m, 2H), 3.78 － 3.66 (m, 1H), 3.51 － 3.42 (m, 1H), 2.47 － 2.36 (m, 2H).
【０５１４】

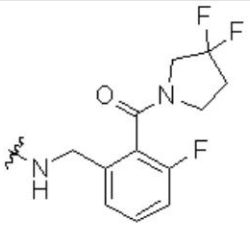
【表１９９】

表１５．表１５の化合物は、実施例３７６と同様の方法で合成した。



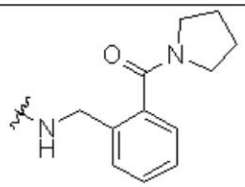
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
377	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－(3,3－ジフルオロピロリジン－1－カルボニル)ベンジル)－2－メトキシニコチンアミド		H	508.2	8.98 － 8.87 (m, 1H), 8.75 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J＝2.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (br t, J＝6.6 Hz, 1H), 7.44 (br d, J＝4.4 Hz, 1H), 7.35 (br d, J＝4.4 Hz, 2H), 7.23 (br d, J＝7.2 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.49 (br t, J＝5.1 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.98 － 3.83 (m, 2H), 3.81 － 3.69 (m, 1H), 3.68 － 3.63 (m, 1H), 2.47 － 2.29 (m, 2H).

【表２００】

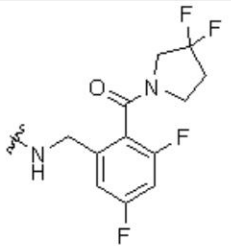
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
378	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－(3,3－ジフルオロピロリジン－1－カルボニル)－3－フルオロベンジル)－2－メトキシニコチンアミド		H	526.3	9.00 － 8.94 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.58 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.50 (br d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.35 － 7.31 (m, 1H), 7.28 － 7.20 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.56 (br dd, J＝15.1, 6.9 Hz, 1H), 4.38 (br dd, J＝15.7, 5.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.03 － 3.80 (m, 2H), 3.43 (br s, 1H), 3.17 (br d, J＝4.0 Hz, 1H), 2.48 － 2.36 (m, 2H)

【０５１５】

【表２０１】

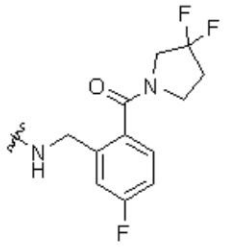
実施例番号	名前	R	R'	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
379	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メトキシ－N－(2－(ピロリジン－1－カルボニル)ベンジル)ニコチンアミド		H	473.3	8.78 (br t, J＝5.9 Hz, 1H), 8.75 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J＝7.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J＝1.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.40 (td, J＝7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.35 － 7.26 (m, 2H), 7.21 (dd, J＝7., 1.9 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.50 (d, J＝6.0 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.51 (t, J＝6.9 Hz, 2H), 3.17 (t, J＝6.7 Hz, 2H), 1.92 － 1.81 (m, 2H), 1.80 － 1.71 (m, 2H).

【表２０２】

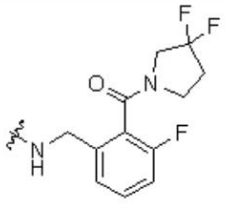
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
380	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－(3,3－ジフルオロピロリジン－1－カルボニル)－3,5－ジフルオロベンジル)－2－メトキシ－6－メチルニコチンアミド		Me	558.0	8.93 － 8.86 (m, 1H), 8.59 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.39 － 7.27 (m, 2H), 7.16 (t, J＝8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.59 － 4.48 (m, 1H), 4.43 － 4.33 (m, 1H), 4.11 － 4.04 (m, 3H), 4.02 － 3.87 (m, 1H), 3.84 － 3.57 (m, 2H), 3.55 － 3.48 (m, 1H), 3.45 － 3.35 (m, 1H), 3.23 － 3.13 (m, 1H), 2.48 (s, 3H)

【０５１６】

【表２０３】

実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
381	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－(3,3－ジフルオロピロリジン－1－カルボニル)－5－フルオロベンジル)－2－メトキシ－6－メチルニコチンアミド		Me	540.4	8.89 (br d, J＝6.4 Hz, 1H), 8.63 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.42 (br d, J＝5.8 Hz, 2H), 7.27 － 7.21 (m, 2H), 7.19 － 7.13 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 4.50 － 4.43 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.94 － 3.88 (m, 1H), 2.48 － 2.44 (m, 5H), 2.38 (br dd, J＝13.7, 6.1 Hz, 2H)

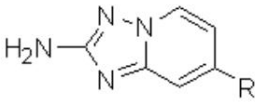
【表２０４】

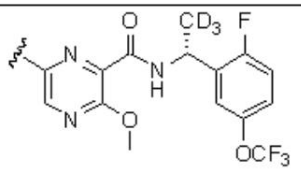
実施例番号	名前	R	R'	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
382	5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－(3,3－ジフルオロピロリジン－1－カルボニル)－3－フルオロベンジル)－2－メトキシ－6－メチルニコチンアミド		Me	540.4	8.91 － 8.84 (m, 1H), 8.59 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 － 7.42 (m, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.34 － 7.21 (m, 2H), 6.90 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 6.04 (br s, 2H), 4.60 － 4.52 (m, 1H), 4.36 (br d, J＝10.7 Hz, 1H), 4.08 － 3.91 (m, 4H), 3.72 (br d, J＝12.5 Hz, 1H), 2.50 － 2.48 (m, 3H), 2.48 － 2.34 (m, 3H), 1.82 (br s, 1H)

【０５１７】

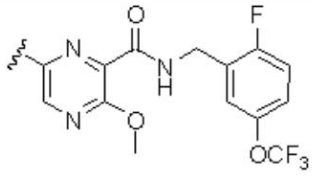
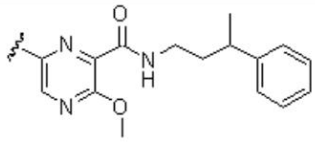
【表２０５】

表１６．表１６の化合物は、実施例３と同様の方法で合成した。



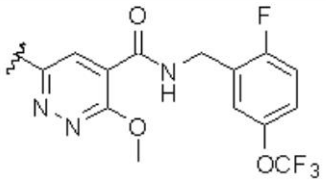
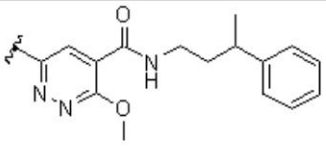
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
383	(R)－6－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(1－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル－2,2,2－d3)－3－メトキシピラジン－2－カルボキサミド		495.1	9.31 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.65 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.42 － 7.34 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 5.34 (br d, J＝7.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)

【表２０６】

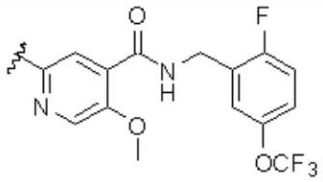
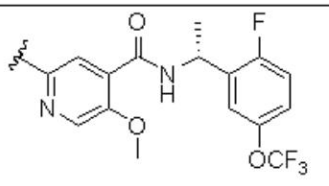
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
384	6－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)ベンジル)－3－メトキシピラジン－2－カルボキサミド		478.1	9.44 － 9.35 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.64 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.65 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.49 － 7.17 (m, 3H), 6.11 (s, 2H), 4.58 (br d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H)
385	6－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－3－メトキシ－N－(3－フェニルブチル)ピラジン－2－カルボキサミド		418.1	9.10 (s, 1H), 8.72 － 8.67 (m, 1H), 8.65 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.63 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.36 － 7.13 (m, 5H), 6.11 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.23 － 3.13 (m, 2H), 2.87 － 2.80 (m, 1H), 1.83 (q, J＝7.1 Hz, 2H), 1.30 － 1.21 (m, 3H)

【０５１８】

【表２０７】

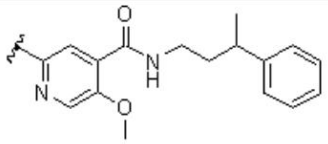
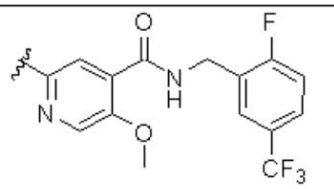
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
386	6－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)ベンジル)－3－メトキシピリダジン－4－カルボキサミド		478.1	9.23 (br s, 1H), 8.67 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.69 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.39 (br d, J＝7.0 Hz, 2H), 6.15 (br s, 1H), 4.58 (br d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.19 (s, 3H) 1つのNHプロトンは観測されなかった
387	6－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－3－メトキシ－N－(3－フェニルブチル)ピリダジン－4－カルボキサミド		418.2	8.66 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.56 (br t, J＝5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.68 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.39 － 7.13 (m, 5H), 6.14 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.21 － 3.14 (m, 2H), 2.87 － 2.79 (m, 1H), 1.82 (q, J＝7.3 Hz, 2H), 1.25 (br d, J＝7.0 Hz, 3H)

【表２０８】

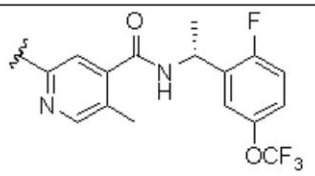
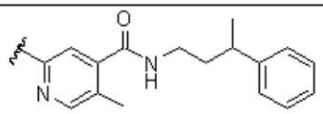
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
388	2－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)ベンジル)－5－メトキシイソニコチンアミド		477.1	9.08 (br t, J＝5.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.44 (br d, J＝4.3 Hz, 1H), 7.37 (br d, J＝7.6 Hz, 2H), 6.07 (s, 2H), 4.57 (br d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H)
389	(R)－2－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(1－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)－5－メトキシイソニコチンアミド		491.1	9.04 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.64 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.67 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.41 － 7.34 (m, 2H), 5.35 (br t, J＝7.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.46 (br d, J＝7.0 Hz, 3H) NHプロトンは観測されなかった

【０５１９】

【表２０９】

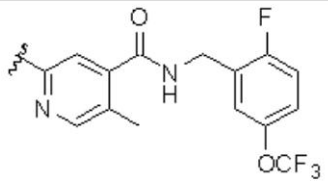
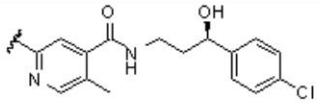
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
390	2－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－5－メトキシ－N－(3－フェニルブチル)イソニコチンアミド		417.2	8.68 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (br d, J＝6.1 Hz, 1H), 7.38 － 7.15 (m, 5H), 4.03 (s, 3H), 3.17 (br s, 2H), 2.86 － 2.78 (m, 1H), 1.82 (q, J＝7.1 Hz, 2H), 1.25 (br d, J＝7.3 Hz, 3H), 2つのNHプロトンは観測されなかった
391	2－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)ベンジル)－5－メトキシイソニコチンアミド		461.1	9.11 (t, J＝5.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.66 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.82 (d, J＝6.4 Hz, 1H), 7.78 － 7.71 (m, 1H), 7.67 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J＝9.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J＝5.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H).

【表２１０】

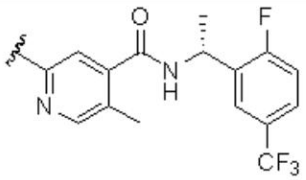
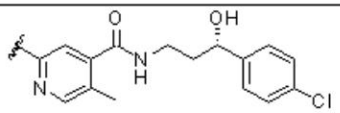
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
392	(R)－2－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(1－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)－5－メチルイソニコチンアミド		475.0	9.18 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.65 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.68 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.41 － 7.31 (m, 2H), 7.24 － 6.97 (m, 1H), 5.36 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.48 (d, J=6.7 Hz, 3H)
393	2－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－5－メチル－N－(3－フェニルブチル)イソニコチンアミド		401.2	8.59 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.34 － 7.29 (m, 2H), 7.29 － 7.24 (m, 2H), 7.23 － 7.15 (m, 1H), 3.26 － 3.07 (m, 2H), 2.91 － 2.72 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.83 (q, J=6.8 Hz, 2H), 1.24 (d, J=6.7 Hz, 3H

【０５２０】

【表２１１】

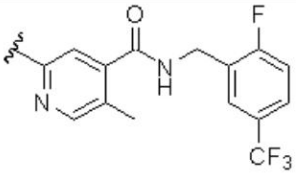
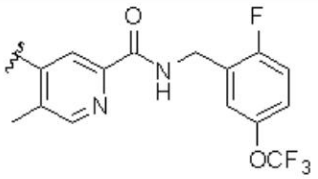
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
394	2－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)ベンジル)－5－メチルイソニコチンアミド		461.1	9.22 (t, J＝5.6 Hz, 1H), 8.66 － 8.60 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.65 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J＝4.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.56 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H)
395	(R)－2－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3－(4－クロロフェニル)－3－ヒドロキシプロピル)－5－メチルイソニコチンアミド		437.0	8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 4H), 3.36 － 3.25 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.93 － 1.81 (m, 2H)

【表２１２】

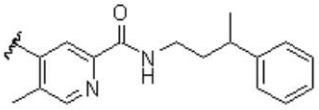
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
396	(R)－2－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(1－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)－5－メチルイソニコチンアミド		495.1	9.32 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, J＝5.5 Hz, 1H), 7.73 － 7.66 (m, 1H), 7.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J＝9.2 Hz, 1H), 5.38 － 5.30 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.48 (d, J＝6.7 Hz, 3H)
397	(S)－2－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3－(4－クロロフェニル)－3－ヒドロキシプロピル)－5－メチルイソニコチンアミド		374.2	8.64 － 8.59 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 4H), 3.31 (q, J＝6.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.92 － 1.82 (m, 2H)

【０５２１】

【表２１３】

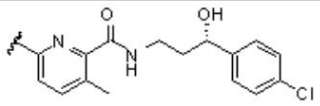
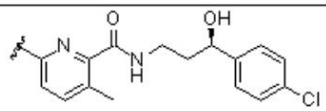
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
398	2－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)ベンジル)－5－メチルイソニコチンアミド		445.1	9.23 (t, J＝5.6 Hz, 1H), 8.68 － 8.59 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (d, J＝6.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J＝3.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J＝9.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H)
399	4－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)ベンジル)－5－メチルピコリンアミド		461.1	9.48 (t, J＝6.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.61 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 － 7.29 (m, 3H), 6.95 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.55 (d, J＝6.1 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H)

【表２１４】

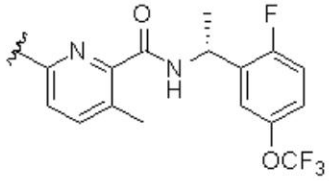
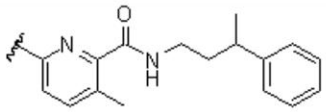
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
400	4－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－5－メチル－N－(3－フェニルブチル)ピコリンアミド		401.2	8.78 (t, J＝6.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 － 7.25 (m, 2H), 7.25 － 7.20 (m, 2H), 7.19 － 7.13 (m, 1H), 6.94 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.20 (td, J＝19.7, 13.2 Hz, 2H), 2.80 － 2.68 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.87 － 1.77 (m, 2H), 1.20 (d, J＝6.7 Hz, 3H)

【０５２２】

【表２１５】

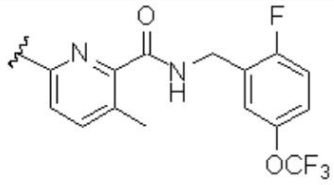
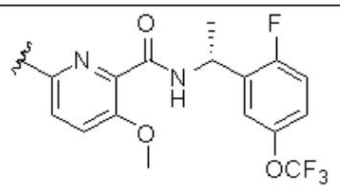
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
401	(S)－6－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3－(4－クロロフェニル)－3－ヒドロキシプロピル)－3－メチルピコリンアミド		437.1	8.90 (t, J＝5.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.43 － 7.31 (m, 4H), 6.06 (s, 2H), 4.71 (d, J＝4.0 Hz, 1H), 3.37 (q, J＝6.6 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.96 － 1.80 (m, 2H)
402	(R)－6－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3－(4－クロロフェニル)－3－ヒドロキシプロピル)－3－メチルピコリンアミド		437.1	8.90 (t, J＝5.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (d, J＝7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.43 － 7.31 (m, 4H), 6.06 (s, 2H), 4.75 － 4.67 (m, 1H), 3.37 (q, J＝6.3 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.97 － 1.79 (m, 2H).

【表２１６】

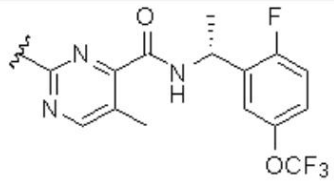
実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
403	(R)－6－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(1－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)－3－メチルピコリンアミド		475.1	9.19 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.12 － 8.06 (m, 2H), 7.85 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.51 － 7.46 (m, 1H), 7.35 － 7.26 (m, 2H), 6.00 (s, 2H), 5.37 － 5.29 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.49 (d, J＝7.0 Hz, 3H)
404	6－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－3－メチル－N－(3－フェニルブチル)ピコリンアミド		401.2	8.64 (t, J＝5.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (d, J＝8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J＝9.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.26 － 7.16 (m, 4H), 7.12 － 7.05 (m, 1H), 3.25 － 3.12 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.86 － 1.76 (m, 2H), 1.18 (d, J＝6.7 Hz, 3H)

【０５２３】

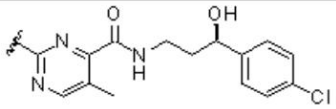
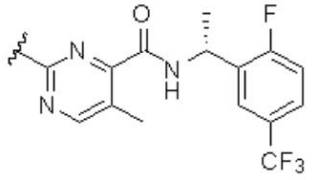
【表２１７】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
405	6－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)ベンジル)－3－メチルピコリンアミド		461.1	9.40 (t, J＝6.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (d, J＝7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J＝5.5 Hz, 1H), 7.39 － 7.24 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 4.56 (d, J＝6.1 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H)
406	(R)－6－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(1－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)－3－メトキシピコリンアミド		491.1	9.13 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J＝8.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.70 (d, J＝8.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 － 7.30 (m, 2H), 5.32 (t, J＝7.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.45 (d, J＝7.0 Hz, 3H)

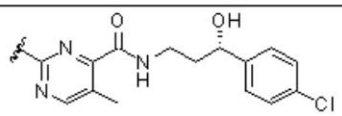
【表２１８】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
407	(R)－2－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(1－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)－5－メチルピリミジン－4－カルボキサミド		476.1	9.44 (d, J＝7.9 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.67 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.91 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.60 － 7.52 (m, 1H), 7.43 － 7.30 (m, 2H), 5.41 (quin, J＝7.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.55 (d, J＝6.7 Hz, 3H)

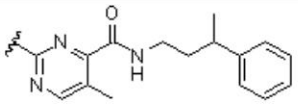
【０５２４】
【表２１９】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
408	(R)－2－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3－(4－クロロフェニル)－3－ヒドロキシプロピル)－5－メチルピリミジン－4－カルボキサミド		438.1	9.14 (t, J＝5.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.64 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.92 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.42 － 7.36 (m, 4H), 6.13 (s, 2H), 4.75 － 4.66 (m, 1H), 3.36 － 3.32 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.96 － 1.85 (m, 2H)
409	(R)－2－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(1－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)－5－メチルピリミジン－4－カルボキサミド		460.1	9.51 (d, J＝7.9 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.70 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.98 (d, J＝5.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.79 － 7.70 (m, 1H), 7.48 (t, J＝9.2 Hz, 1H), 5.47 (quin, J＝7.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.57 (d, J＝7.0 Hz, 3H)

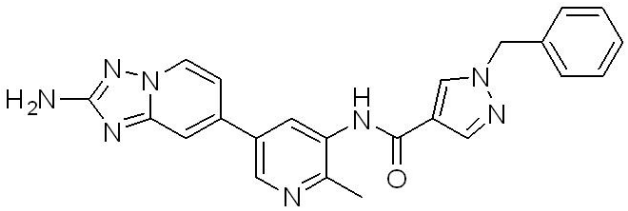
【表２２０】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
410	(S)－2－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－N－(3－(4－クロロフェニル)－3－ヒドロキシプロピル)－5－メチルピリミジン－4－カルボキサミド		438.1	9.14 (t, J＝5.5 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.64 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.92 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.43 － 7.35 (m, 4H), 4.74 － 4.66 (m, 1H), 3.37 － 3.31 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.95 － 1.86 (m, 2H)

【０５２５】
【表２２１】

実施例番号	名前	R	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
411	2－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－5－メチル－N－(3－フェニルブチル)ピリミジン－4－カルボキサミド		402.2	9.04 (t, J＝5.5 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.65 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.92 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.34 － 7.24 (m, 4H), 7.22 － 7.13 (m, 1H), 6.13 (s, 2H), 3.35 － 3.30 (m, 2H), 2.86 － 2.75 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.87 (q, J＝6.9 Hz, 2H), 1.26 (d, J＝7.0 Hz, 3H)

【０５２６】
実施例４１２：Ｎ－（５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）－１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
【化１２３】

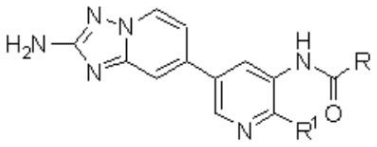


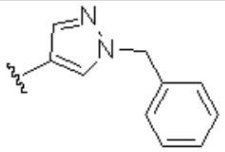
４１２Ａ：７－（５－アミノ－６－メチルピリジン－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル カルバモイル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン：実施例３で合成した、（２－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル－アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ボロン酸（１．８３ｇ、４．８４ｍｍｏｌ）、および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロライドジクロロメタン錯体（０．１９８ｇ、０．２４２ｍｍｏｌ）の、１，４－ジオキサン（１６ｍＬ）中の撹拌混合物を、混合物に５分間窒素バブリングすることによって脱気した。２Ｍ Ｋ３ＰＯ４（水溶液）（７．２６ｍＬ、１４．５２ｍｍｏｌ）を素早く加え、反応混合物を１００℃で３０分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をセライト上で直接濃縮した。４０ｇ ＩＳＣＯシリカゲルカートリッジを用いて、粗製残留物を０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、クロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を濃縮し、固形物を得て、これを１：１ エーテル：ヘキサンでトリチュレートした。濾過および乾燥によって、７－（５－アミノ－６－メチルピリジン－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン（１．４９ｇ、３．３１ｍｍｏｌ、収率６９％）をクリーム色の固形物として得た。
MS ESI m/z 441.2 (M+H).

【０５２７】
４１２Ｂ：１－ベンジル－Ｎ－（５－（２－（ビス－ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイルアミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド：７－（５－アミノ－６－メチルピリジン－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン（４０ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）、１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（２２．０３ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）、１－プロパンホスホン酸無水物（０．０８１ｍｌ、０．１３６ｍｍｏｌ）［５０％ＤＭＦ溶液］およびヒューニッヒ塩基（０．０４８ｍＬ、０．２７２ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の溶液を、５０℃で一晩攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで７５ｍＬに希釈し、次いで水、１０％ＬｉＣｌ水溶液（２ｘ）およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濾過し、濃縮した。粗製残留物を１２ｇカラム上にロードし、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出しながら、フラッシュクロマトグラフィーで精製し、１－ベンジル－Ｎ－（５－（２－（ビス－ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイルアミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（５１ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ、収率８１％）を得た。
MS ESI m/z 625.5 (M+H).
【０５２８】
４１２：１－ベンジル－Ｎ－（５－（２－（ビス－ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイルアミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（５１ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）の、ＤＣＭ（１ｍＬ）中の溶液に、ＴＦＡを加えた。得られた溶液を室温で３０分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いでメタノール中に再度溶解させた。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳによって精製した： カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２００ｍｍｘ１９ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：０分間、５％Ｂで保持、２０分にわたり、５－４５％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃。画分の回収はＭＳおよびＵＶシグナルによって行われた。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、Ｎ－（５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）－１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１２．１ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ、収率３５％）を得た。
MS ESI m/z 425.4 (M+H).
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 9.84 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.60 (br d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.41 － 7.29 (m, 5H), 7.25 (br d, J＝6.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.65 － 3.52 (m, 2H), 2.49 － 2.45 (m, 3H).
【０５２９】

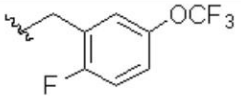
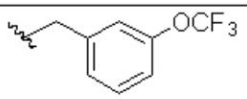
【表２２２】

表１７．表１７の化合物は、実施例４１２と同様の方法で合成した。



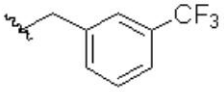
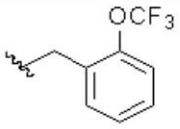
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
413	N－(5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メトキシピリジン－3－イル)－1－ベンジル－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド		OMe	441.3	9.49 (s, 1H), 8.57 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40 － 7.27 (m, 5H), 7.22 － 7.16 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.98 (s, 3H)

【表２２３】

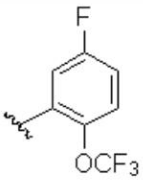
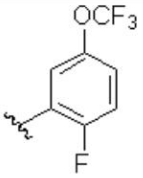
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
414	N－(5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メトキシピリジン－3－イル)－2－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド		OMe	477.1	9.88 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.55 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J＝1.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (br d, J＝4.7 Hz, 1H), 7.33 (br d, J＝7.7 Hz, 2H), 7.11 (dd, J＝6.9, 1.7 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.96 (s, 2H)
415	N－(5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メトキシピリジン－3－イル)－2－(3－(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド		OMe	459.1	9.64 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 － 7.44 (m, 1H), 7.41 － 7.33 (m, 2H), 7.23 (br d, J＝8.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J＝6.9, 1.6 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.88 (d, J＝6.2 Hz, 2H)

【０５３０】

【表２２４】

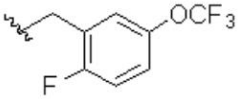
実施例番号	名前	R	R'	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
416	N－(5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メトキシピリジン－3－イル)－2－(3－(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド		OMe	443.1	9.86 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (d, J＝7.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (br d, J＝12.1 Hz, 2H), 7.57 (br d, J＝7.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.12 (dd, J＝7.2, 1.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (s, 2H)
417	N－(5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メトキシピリジン－3－イル)－2－(2－(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド		OMe	459.2	9.84 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.55 (d, J＝7.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (br d, J＝7.2 Hz, 1H), 7.45 － 7.32 (m, 3H), 7.13 － 7.07 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 2H)

【表２２５】

実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
418	N－(5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－6－イル)－2－メトキシピリジン－3－イル)－2－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド		OMe	477.1	9.69 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.65 (d, J＝10.2 Hz, 1H), 7.47 (br d, J＝5.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J＝9.1 Hz, 1H), 7.33 (br d, J＝6.9 Hz, 2H), 5.90 (s, 2H), 4.02 (s, 4H), 3.95 (s, 2H)
419	N－(5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メチルピリジン－3－イル)－2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド		Me	447.3	10.36 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.67 (br d, J＝6.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.77 (br s, 2H), 7.70 － 7.63 (m, 1H), 7.61 － 7.52 (m, 1H), 7.32 (br d, J＝6.3 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H) NH2プロトンは観測されなかった

【０５３１】

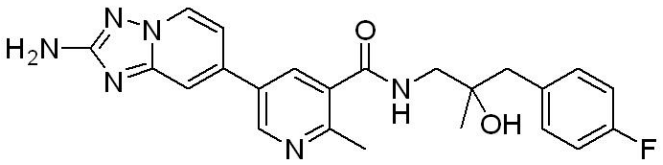
【表２２６】

実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
420	N－(5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メチルピリジン－3－イル)－2－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド		Me	461.2	9.96 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.60 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.23 － 8.19 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (br d, J＝5.2 Hz, 1H), 7.36 (br d, J＝6.7 Hz, 2H), 7.19 (br d, J＝6.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.50 － 2.47 (m, 3H) NH2プロトンは観測されなかった

【０５３２】

実施例４２１：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３－（４－フルオロフェニル）－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－２－メチルニコチンアミド

【化１２４】



４２１Ａ：Ｔｅｒｔ－ブチル （３－（４－フルオロフェニル）－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）カルバメート：ＴＨＦ（１．５ｍＬ）中の、ｔｅｒｔ－ブチル （２－オキソプロピル）カルバメート（０．１７３ｇ、１ｍｍｏｌ）の無色の溶液を充填した５０ｍＬの丸底フラスコに、（４－フルオロベンジル）マグネシウムクロライド（４．００ｍＬ、１．０００ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。生じた透明な混合物を室温で１２０分間撹拌した。反応液を飽和NH_4Cl溶液で反応を停止させ、混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物を直接次の脱保護ステップに用いた。

【０５３３】

４２１Ｂ：１－アミノ－３－（４－フルオロフェニル）－２－メチルプロパン－２－オール ２，２，２－トリフルオロアセテート：CH_2Cl_2（２ｍＬ）中の、ｔｅｒｔ－ブチル （３－（４－フルオロフェニル）－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）カルバメート（０．２８３ｇ、１ｍｍｏｌ）を、５０ｍＬの丸底フラスコに加え、無色の懸濁液を得た。ＴＦＡ（１ｍＬ、１２．９８ｍｍｏｌ）を加えた。生じた黄褐色の溶液を、室温で３０分間撹拌した。揮発性物質を留去して、目的の生成物を褐色の油状物として得て、これをさらに精製を行わず次に進んだ。

MS ESI m/z 166.0 ($M－H_2O$).

【０５３４】

４２１：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イ

ル）－２－メチルニコチン酸（２６．９ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（６６．３ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）、１－アミノ－３－（４－フルオロフェニル）－２－メチルプロパン－２－オール ２，２，２－トリフルオロアセテート（４４．６ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０８７ｍＬ、０．５００ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の混合物を、室温で週末にわたり撹拌した。混合物をＭｅＯＨで希釈し、濾過した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２００ｍｍｘ１９ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：０分間、６％Ｂで保持、２０分にわたり、６－４６％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃。画分の回収はＭＳおよびＵＶシグナルによって行われた。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－Ｎ－（３－（４－フルオロフェニル）－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－２－メチルニコチンアミド（３．７ｍｇ、８．２６μｍｏｌ、収率８％）を得た。

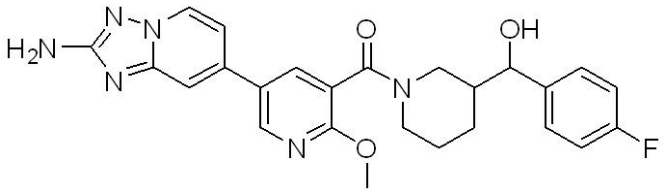
MS ESI m/z 435.3 (M+H).

1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 6.7, 3.8 Hz, 3H), 7.07 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.91 (s, 2H), 2.83 － 2.69 (m, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.05 (s, 3H).

【０５３５】

実施例４２２：（５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシピリジン－３－イル）（３－（（４－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン

【化１２５】



４２２Ａ：Ｔｅｒｔ－ブチル ３－（（４－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート：５０ｍＬのオーブン乾燥させた丸底フラスコに、ＴＨＦ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル ３－ホルミルピペリジン－１－カルボキシレート（４５７ｍｇ、２．１４３ｍｍｏｌ）を加えて、無色の溶液を得た。（４－フルオロフェニル）マグネシウムブロマイド（２．２５０ｍＬ、２．２５０ｍｍｏｌ）を室温で滴下して加えた。混合物を室温で３０分間撹拌した。飽和ＮＨ４Ｃｌ溶液で反応を停止させ、ＥｔＯＡｃで希釈した。層を分離した。有機層を乾燥させて、濃縮し、粗生成物を無色の濃い油状物として得た（７６６ｍｇ、純度８６％）。粗製物質をさらに精製を行わず次に進んだ。

MS ESI m/z 332.2 (M+Na).

【０５３６】

４２２Ｂ：（４－フルオロフェニル）（ピペリジン－３－イル）メタノール ２，２，２－トリフルオロアセテート：５０ｍＬの丸底フラスコに、CH_2Cl_2（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル ３－（（４－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２５４ｍｇ、０．７０６ｍｍｏｌ）を加え、無色の溶液を得た。ＴＦＡ（１ｍＬ、１２．９８ｍｍｏｌ）を加えた。生じた黄褐色の溶液を室温で３０分間撹拌した。揮発性物質を留去して、目的の生成物を褐色の油状物として得て、これを次のカップリングステップに用いた。

MS ESI m/z 210.0 (M+H).

【０５３７】

４２２：５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチン酸（２６．９ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（６６．３ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）、（４－フルオロフェニル）（ピペリジン－３－イル）メタノール ２，２，２－トリフルオロアセテート（３５．６ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．０８７ｍＬ、０．５００ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２００ｍｍｘ１９ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：０分間、７％Ｂで保持、２５分にわたり、７－４７％Ｂ、次いで６分間、１００％Ｂで保持；流速：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃。画分の回収はＭＳシグナルによって行った。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。（５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メトキシピリジン－３－イル）（３－（（４－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（６．３ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、収率１３％）をジアステレオマーの混合物として得た。

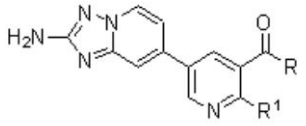
MS ESI m/z 461.3 (M+H).

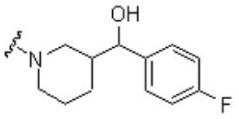
1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.96 － 8.79 (m, 1H), 8.73 － 8.56 (m, 1H), 8.12 － 7.63 (m, 2H), 7.27 (br s, 1H), 7.51 － 7.01 (m, 3H), 6.96 － 6.53 (m, 1H), 5.93 (br d, J＝11.9 Hz, 2H), 5.38 － 4.01 (m, 2H), 3.68 － 3.16 (m, 2H), 3.10 － 2.60 (m, 3H), 2.38 － 1.99 (m, 2H), 1.89 － 1.14 (m, 5H). ＮＭＲはジアステレオマーおよび回転異性体によって複雑化した。

【０５３８】

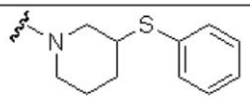
【表２２７】

表１８．表１８の化合物は、実施例４２２と同様の方法で合成した。



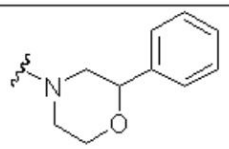
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
423	(5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メチルピリジン－3－イル)(3－((4－フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)ピペリジン－1－イル)メタノン		Me	461.3	8.74 － 8.46 (m, 2H), 8.17 － 7.86 (m, 1H), 7.82 － 7.31 (m, 2H), 7.28 － 7.03 (m, 3H), 7.00 － 6.64 (m, 1H), 5.89 (brd, J＝9.2 Hz, 2H), 4.59 － 3.78 (m, 4H), 3.68 － 3.22 (m, 2H), 3.08 － 2.59 (m, 3H), 2.23 － 1.14 (m, 5H). ＮＭＲはジアステレオマーおよび回転異性体によって複雑化した。

【表２２８】

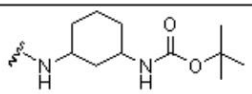
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
424	(5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メトキシピリジン－3－イル)(3－(フェニルチオ)ピペリジン－1－イル)メタノン		OMe	461.2	8.82 － 8.57 (m, 2H), 8.31 － 7.64 (m, 3H), 7.59 － 7.28 (m, 3H), 7.20 － 6.80 (m, 4H), 4.58 － 3.77 (m, 3H), 3.50 － 2.94 (m, 2H), 2.92 － 2.71 (m, 3H), 2.09 (br d, J＝14.0 Hz, 1H), 1.98 － 1.42 (m, 3H). ＮＭＲは回転異性体によって複雑化した。

【０５３９】

【表２２９】

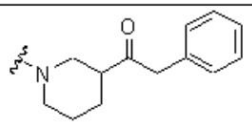
実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
425	(5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メトキシピリジン－3－イル)(2－フェニルモルホリノ)メタノン		OMe	431.1	8.31 － 8.21 (m, 2H), 8.20 － 8.16 (m, 2H), 7.53 (br s, 2H), 7.43 － 7.32 (m, 2H), 7.10 (dd, J＝7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.21 (br d, J＝7.6 Hz, 1H), 5.22 (br t, J＝6.9 Hz, 1H), 5.09 (br s, 1H), 4.10 － 4.01 (m, 1H), 3.68 － 3.11 (m, 6H), 2.67 － 2.57 (m, 1H), 2.47 － 2.41 (m, 1H), 2.34 (br s, 1H). ＮＭＲは回転異性体によって複雑化した。

【表２３０】

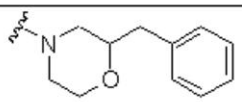
実施例番号	名前	R	R'	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
426	tert－ブチル (3－(5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メトキシニコチンアミド)シクロヘキシル)カルバメート		OMe	482.1	8.77 － 8.71 (m, 1H), 8.60 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 8.44 － 8.30 (m, 1H), 8.27 － 8.11 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.36 － 7.20 (m, 1H), 6.97 － 6.74 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.10 － 3.97 (m, 3H), 3.86 － 3.07 (m, 2H), 2.12 － 1.47 (m, 5H), 1.9(s, 9H), 1.36 － 1.04 (m, 3H). ＮＭＲはジアステレオマーによって複雑化した。

【０５４０】

【表２３１】

実施例番号	名前	R	R¹	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
427	1－(1－(5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メトキシニコチノイル) ピペリジン－3－イル)－2－フェニルエタン－1－オン		OMe	471.2	8.71 (br s, 1H), 8.66 － 8.52 (m, 1H), 8.24 － 8.00 (m, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.38 － 6.93 (m, 6H), 6.04 (br s, 2H), 4.62 － 4.18 (m, 1H), 4.03 － 3.67 (m, 4H), 3.51 － 2.66 (m, 4H), 2.21 － 1.28 (m, 5H) ＮＭＲは回転異性体によって複雑化した。

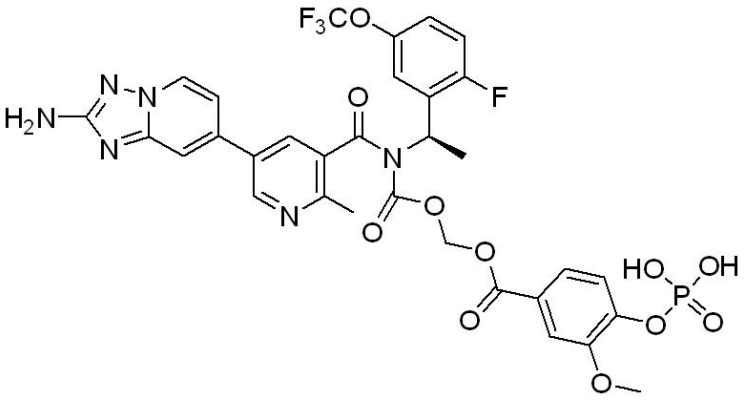
【表２３２】

実施例番号	名前	R	R'	M+H	1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ
428	(5－(2－アミノ－[1,2,4]トリアゾロ[1,5－a]ピリジン－7－イル)－2－メトキシピリジン－3－イル)(2－ベンジルモルホリノ)メタノン		OMe	445.1	8.70 (br d, J＝19.5 Hz, 1H), 8.59 (br d, J＝7.0 Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.72 (br d, J＝9.8 Hz, 1H), 7.35 － 7.28 (m, 2H), 7.27 － 7.20 (m, 2H), 7.19 － 6.95 (m, 2H), 4.33 (br d, J＝11.3 Hz, 1H), 4.00 － 3.86 (m, 3H), 3.86 － 3.57 (m, 3H), 3.18 (br s, 1H), 3.03 － 2.57 (m, 4H). NH2プロトンは観測されなかった。

【０５４１】

実施例４２９：（Ｒ）－（（（５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチノイル）（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）カルバモイル）オキシ）メチル ３－メトキシ－４－（ホスホノオキシ）ベンゾエート、ＴＦＡ

【化１２６】



４２９Ａ：メチル ４－（（ビス（ベンジルオキシ）ホスホリル）オキシ）－３－メトキシベンゾエート：メチル ４－ヒドロキシ－３－メトキシベンゾエート（５．００ｇ、２７．４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５０ｍＬ）中の溶液に、ジベンジル Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルホスホロアミダイト（１３．８３ｍＬ、４１．２ｍｍｏｌ）、次いで１Ｈ－テトラゾール（アセトニトリル中の０．４５Ｍ）（１２２ｍＬ、４１．２ｍｍｏｌ）を加え、混合

物を室温で８時間撹拌した。反応液を０℃に冷却し、H_2O_2（８．４１ｍＬ、２７４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を次いで室温で２時間撹拌した。反応液を濃縮し、アセトニトリルを留去し、得られた水層を希釈し、酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、無色の油状物を得た。粗製物質を酢酸エチル／ヘキサンで溶出しながら、シリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物を３０％酢酸エチル／ヘキサンで溶出し、メチル ４－（（ビス（ベンジルオキシ）ホスホリル）オキシ）－３－メトキシベンゾエート（１０．６００ｇ、２０．６１ｍｍｏｌ、収率７５％）を無色の油状物として得た。

MS ESI m/z 443.2 (M+H).

【０５４２】

４２９Ｂ：４－（（ビス（ベンジルオキシ）ホスホリル）オキシ）－３－メトキシ安息香酸：メチル ４－（（ビス（ベンジルオキシ）ホスホリル）オキシ）－３－メトキシベンゾエート（５．００ｇ、９．７２ｍｍｏｌ）の、テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）および水（２５ｍＬ）の二相性の混合物に、０℃で、ＬｉＯＨ（０．４６６ｇ、１９．４４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。有機溶媒を３０℃で真空で濃縮した。水層を酢酸エチル（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。水層を１．５Ｎ ＨＣｌ溶液（ｐＨ－１に調整）で酸性にし、酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、３０℃で真空で濃縮し、粗生成物を無色の油状物として得た。粗生成物を４０％酢酸エチル／ヘキサンで溶出しながら、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、４－（（ビス（ベンジルオキシ）ホスホリル）オキシ）－３－メトキシ安息香酸（３．９００ｇ、８．９２ｍｍｏｌ、収率９２％）を白色の固形物として得た。

MS ESI m/z 429.1 (M+H).

【０５４３】

４２９Ｃ：（Ｒ）－５－ブロモ－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－２－メチルニコチンアミド：

ジクロロメタン（３０．８ｍｌ）中の５－ブロモ－２－メチルニコチン酸（１．３２９ｇ、６．１５ｍｍｏｌ）を加えた丸底フラスコに、（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタン－１－アミン、ＨＣｌ（１．６７７ｇ、６．４６ｍｍｏｌ）、ヒューニッヒ塩基（３．２２ｍｌ、１８．４５ｍｍｏｌ）およびＢＯＰ（２．８６ｇ、６．４６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で週末にわたり撹拌した。反応混合物を、半飽和塩化アンモニウム水溶液およびジクロロメタンを含む分液漏斗に注いだ。水層をジクロロメタン（２ｘ）で抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗製の固形物をＩｓｃｏ系（４０ｇカラム、０－５０％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）上で、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J＝2.3 Hz, 1H), 7.25 － 7.08 (m, 3H), 6.18 (br d, J＝8.2 Hz, 1H), 5.42 (quin, J＝7.3 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.63 (d, J＝7.1 Hz, 3H).

【０５４４】

４２９Ｄ：クロロメチル （Ｒ）－（５－ブロモ－２－メチルニコチノイル）（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）カルバメート：（Ｒ）－５－ブロモ－Ｎ－（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－２－メチルニコチンアミド（１．００ｇ、２．３７４ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＮａＨ（０．４７５ｇ、１１．８７ｍｍｏｌ）を加えた。室温で５分間撹拌した後、クロロギ酸クロロメチル（０．６３３ｍＬ、７．１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応混合物を水および酢酸エチルに分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、粗生成物を淡黄色の油状物として得た。粗生成物を３５％酢酸エチル／石油エーテルを展開溶媒として用いて溶出しながら、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製

した。生成物を含む画分を３０℃で高真空で濃縮し、クロロメチル （Ｒ）－（５－ブロモ－２－メチルニコチノイル）（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）カルバメート（０．９７０ｇ、１．８５１ｍｍｏｌ、収率７８％）を無色の油状物として得た。
MS ESI m/z 513.0 (M+H).
【０５４５】
４２９Ｅ：０℃に冷却した、７－ブロモ－２－（（ビス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン：７－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミン（５．００ｇ、２３．４７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＴＥＡ（１６．３６ｍＬ、１１７ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（５．７３ｇ、４６．９ｍｍｏｌ）およびＢｏｃ無水物（１６．３５ｍＬ、７０．４ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応混合物を水およびＤＣＭ（２００ｍＬ）に分配した。有機層を水、飽和ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、粗生成物を淡黄色の固形物として得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した（展開溶媒として、３５％酢酸エチル／ヘキサン）。生成物を含む画分を４０℃で濃縮し、７ブロモ－２－（（ビス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン（８．００ｇ、１８．５８ｍｍｏｌ、収率７９％）を灰白色の固形物として得た。
MS ESI m/z 413.2 (M+H).
【０５４６】
４２９Ｆ：（２－（（ビス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ボロン酸：７－ブロモ－２－（（ビス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン（１．０００ｇ、２．４２０ｍｍｏｌ）の、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の撹拌溶液に、ビス（ピナコラト）ジボロン（０．９２２ｇ、３．６３ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．７１２ｇ、７．２６ｍｍｏｌ）およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（０．１９８ｇ、０．２４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をＮ$_2$で５分間パージした。反応混合物を１００℃で２時間加熱した。反応混合物を水および酢酸エチルに分配した。有機層をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、粗生成物（１．１６８ｇ、２．３７８ｍｍｏｌ、粗収率９８％）を暗褐色の半固形物として得た。物質をさらに精製を行わず進めた。
MS ESI m/z 379.4 (M+H).
【０５４７】
４２９Ｇ：Ｔｅｒｔ－ブチル （Ｒ）－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（７－（５－（（（クロロメトキシ）カルボニル）（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）カルバモイル）－６－メチルピリジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）カルバメート：粗製の（２－（（ビス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ボロン酸（０．９８９ｇ、１．８３０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、クロロメチル （Ｒ）－（５－ブロモ－２－メチルニコチノイル）（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）カルバメート（１．０００ｇ、１．８３０ｍｍｏｌ）およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（０．０７５ｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をＮ$_2$で１０分間パージした。炭酸カリウム（０．５０６ｇ、３．６６ｍｍｏｌ）を加えて、反応混合物を５０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水および酢酸エチルに分配した。有機層をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮し、粗生成物を暗褐色の油状物として得た。粗生成物をＲＰ ＨＰＬＣを用いて精製した（移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウム／水；移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：１７ｍＬ／分）。画分を３０℃で高真空で濃縮した。残留物をアセトニトリルおよび水の混合物中に溶解させ、凍結させ、１２時間凍結乾燥し

て、ｔｅｒｔ－ブチル （Ｒ）－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（７－（５－（（（クロロメトキシ）カルボニル）（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）カルバモイル）－６－メチルピリジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）カルバメート（０．４５０ｇ、０．５８１ｍｍｏｌ、収率３２％）を灰白色の固形物として得た。
MS ESI m/z 767.2 (M+H).
【０５４８】
４２９Ｈ：（（（５－（２－（ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチノイル）（（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）カルバモイル）オキシ）メチル ４－（（（ベンジルオキシ）（ヒドロキシ）ホスホリル）オキシ）－３－メトキシベンゾエート：ｔｅｒｔ－ブチル （Ｒ）－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（７－（５－（（（クロロメトキシ）カルボニル）（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）カルバモイル）－６－メチルピリジン－３－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）カルバメート（０．２００ｇ、０．２６１ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の溶液に、４－（（ビス（ベンジルオキシ）ホスホリル）オキシ）－３－メトキシ安息香酸（０．１３４ｇ、０．３１３ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．４５５ｍＬ、２．６１ｍｍｏｌ）およびヨウ化ナトリウム（０．０５９ｇ、０．３９１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水および酢酸エチルに分配した。有機層をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、粗生成物を淡黄色の油状物として得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（移動相Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウム／水；移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：１７ｍＬ／分）を用いて精製した。生成物を含む画分を３０℃で高真空を用いて濃縮した。残留物をアセトニトリルおよび水の混合物に溶解させ、凍結させ、１２時間凍結乾燥させて、（（（５－（２－（ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチノイル）（（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）カルバモイル）オキシ）メチル ４－（（（ベンジルオキシ）（ヒドロキシ）ホスホリル）オキシ）－３－メトキシベンゾエート（０．１１０ｇ、０．０９７ｍｍｏｌ、収率３７％）を灰白色の固形物として得た。
MS ESI m/z 1069.8 (M+H).
【０５４９】
４２９：（（（５－（２－（ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチノイル）（（Ｒ）－１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）カルバモイル）オキシ）メチル ４－（（（ベンジルオキシ）（ヒドロキシ）ホスホリル）オキシ）－３－メトキシベンゾエート（０．１００ｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）の、１，２－ジクロロエタン（２．００ｍＬ）中の撹拌混合物に、ＴＦＡ（０．３６０ｍＬ、４．６８ｍｍｏｌ）およびアニソール（０．２５５ｍＬ、２．３３９ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を３０℃で真空で濃縮し、粗生成物を淡褐色の油状物として得た。粗生成物をジエチルエーテルで洗浄し、デカントした。固形物を３０℃で高真空で３０分間乾燥させた。固形物をアセトニトリルおよび水の混合物中に溶解させ、凍結させ、１２時間凍結乾燥させて、（Ｒ）－（（（５－（２－アミノ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－２－メチルニコチノイル）（１－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）カルバモイル）オキシ）メチル ３－メトキシ－４－（ホスホノオキシ）ベンゾエート、ＴＦＡ（０．０７０ｇ、０．０７７ｍｍｏｌ、収率８２％）を灰白色の固形物として得た。
MS ESI m/z 779.2 (M+H).
1H NMR (500 MHz, DMSO－d6) δ 8.02 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 7.61 － 7.51 (m, 3H), 7.34 － 7.32 (m, 3H), 7.31 － 6.98 (m, 4H), 6.11 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 5.73 (

q, J＝6.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.52 － 2.49 (m, 3H), 1.82 (d, J＝6.8 Hz, 3H), ４つの交換可能なプロトンは観測されなかった。

フロントページの続き

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｐ　19/02　(2006.01)	
Ａ６１Ｐ　 9/04　(2006.01)	
Ａ６１Ｋ　31/444(2006.01)	
Ａ６１Ｋ　31/4709(2006.01)	
Ａ６１Ｋ　31/4545(2006.01)	
Ａ６１Ｋ　31/5377(2006.01)	
Ａ６１Ｋ　31/497(2006.01)	
Ａ６１Ｋ　31/501(2006.01)	
Ａ６１Ｋ　31/506(2006.01)	

ＦＩ

Ａ６１Ｐ	29/00　１０１
Ａ６１Ｐ	19/02
Ａ６１Ｐ	9/04
Ａ６１Ｋ	31/444
Ａ６１Ｋ	31/4709
Ａ６１Ｋ	31/4545
Ａ６１Ｋ	31/5377
Ａ６１Ｋ	31/497
Ａ６１Ｋ	31/501
Ａ６１Ｋ	31/506

弁理士　釜平 双美
(74)代理人　100156155
弁理士　水原 正弘
(72)発明者　ジュンチン・グオ
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　エイミー・シー・ハート
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　ジョン・イー・マコー
アメリカ合衆国１８９７７ペンシルベニア州ワシントン・クロッシング、コマンダーズ・ドライブ５５番
(72)発明者　マイケル・イー・マーツマン
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　ウィリアム・ジェイ・ピッツ
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　スティーブン・エイチ・スパーゲル
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　スコット・ハンター・ワターソン
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　ムルガイア・アンダッパン・ムルガイア・スッバイア
インド５６０　０９９カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー２アンド３、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
(72)発明者　チェン・ジエ
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　キャロリン・ダイアン・ジアーバ
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　グアンリン・ルオ
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　ジャンリアン・シ

アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　シン－ユエン・シット
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
審査官　東 裕子
(56)参考文献　国際公開第２０１０／００７１００（WO，Ａ１）
国際公開第２０１６／０２７２５３（WO，Ａ１）
特表２００９－５３２３７０（ＪＰ，Ａ）
HARRIS, Philip A.，ACS Medicinal Chemistry Letters，2013年，4，1238-1243
(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）