

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7572353号
(P7572353)

(45)発行日 令和6年10月23日(2024.10.23)

(24)登録日 令和6年10月15日(2024.10.15)

(51)国際特許分類	F I
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 6
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 C S P
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 1 1
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
請求項の数 31 (全170頁) 最終頁に続く	

(21)出願番号	特願2021-513827(P2021-513827)	(73)特許権者	518099859 ディザル(ジアンズー)ファーマシュー ティカル・カンパニー・リミテッド 中華人民共和国江蘇省, ウーシー, シン ウー・ディストリクト, イースト・ジン フイ・ロード, スウィート 4 1 0 5, ビルディング・イー(ビルディング・ナ ンパー 5) オブ・フィロン・プラザ
(86)(22)出願日	令和1年9月12日(2019.9.12)	(74)代理人	100118902 弁理士 山本 修
(65)公表番号	特表2022-500402(P2022-500402 A)	(74)代理人	100106208 弁理士 宮前 徹
(43)公表日	令和4年1月4日(2022.1.4)	(74)代理人	100196508 弁理士 松尾 淳一
(86)国際出願番号	PCT/CN2019/105591	(72)発明者	ゼン, チンベイ
(87)国際公開番号	WO2020/052631		
(87)国際公開日	令和2年3月19日(2020.3.19)		
審査請求日	令和4年8月26日(2022.8.26)		
(31)優先権主張番号	PCT/CN2018/105220		
(32)優先日	平成30年9月12日(2018.9.12)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		
前置審査			
最終頁に続く			

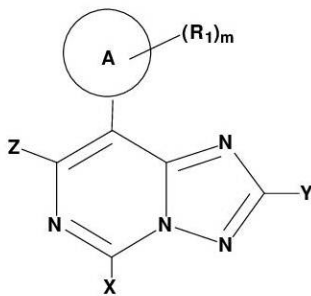
(54)【発明の名称】 トリアゾロ - ピリミジン化合物およびそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】

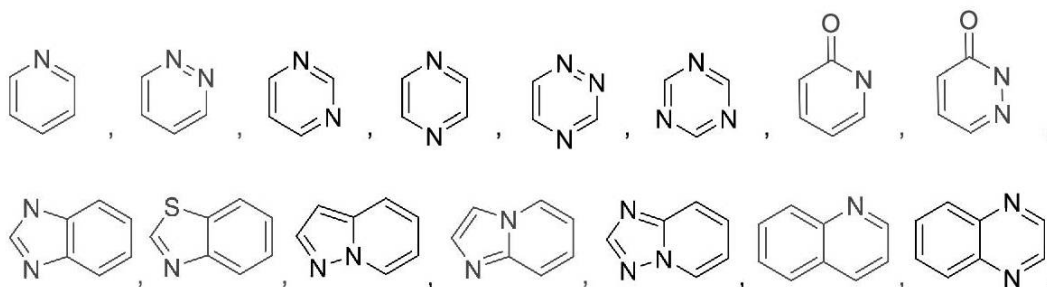


式 (I)

[式中、

X は、アミノであり、

A環は、以下の基から選択され、
【化2】

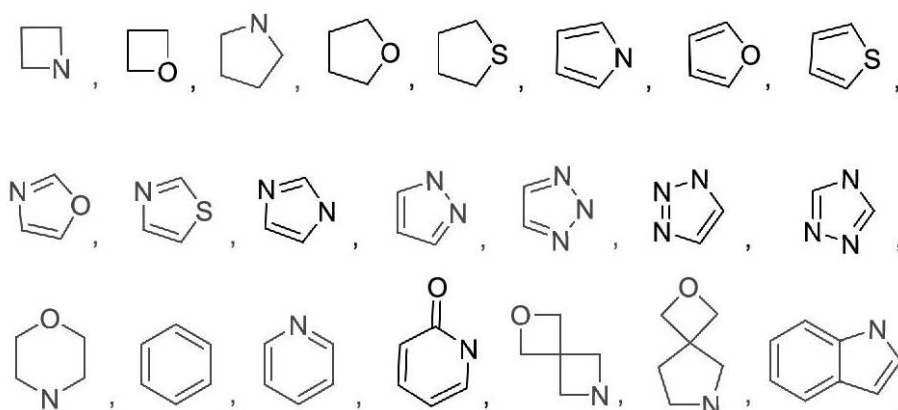


10

Zは、水素、ハロゲン、N-(C₁~12アルキル)アミノ、N,N-(C₁~12アルキル)₂アミノ、3~12員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または3~12員の飽和もしくは不飽和のN、O、およびSから選択される1~3のヘテロ原子を含むヘテロシクリルから選択され、ここで、前記カルボシクリルまたは前記ヘテロシクリルは場合によってR₂により一置換または独立して多置換されていてもよく、ここで、前記3~12員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または3~12員の飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルは、

20

【化3】



30

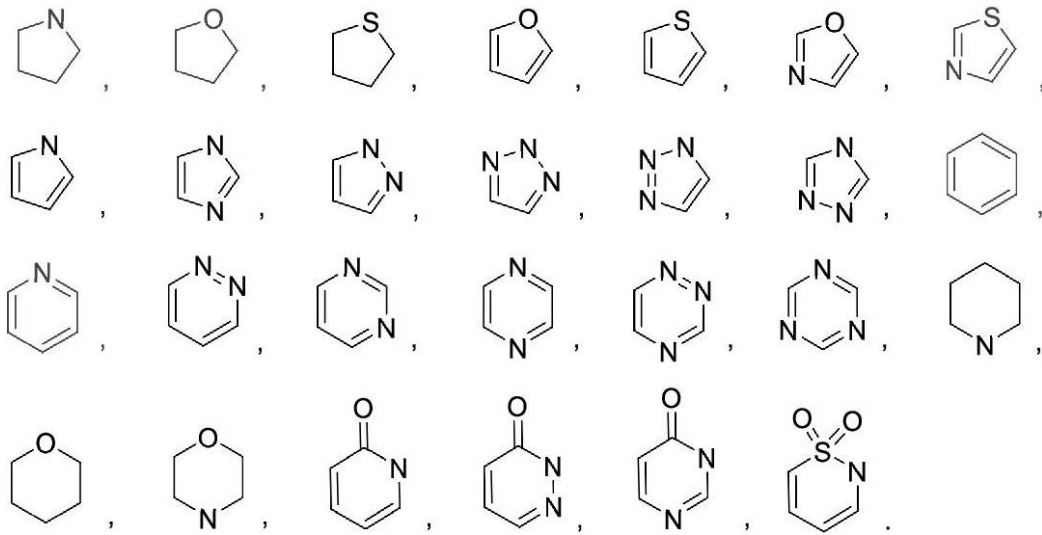
から選択され、

Yは、-W-Vであり、Wは、-NH-、C₁~12アルキレンであり、Vは、5~6員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または5~6員の飽和もしくは不飽和のN、O、およびSから選択される1~3のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、ここで、前記カルボシクリルまたは前記ヘテロシクリルは場合によってR₃により一置換または独立して多置換されていてもよく、ここで、前記5~6員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または5~6員の飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルは、

40

50

【化 4】



10

から選択され、

20

各 R_1 は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、カルバモイル、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロアルキル、 C_{1-12} アルコキシル、 C_{1-12} ハロアルコキシル、 C_{1-12} アルキル - OH、 $N - (C_{1-12}$ アルキル) アミノ、 $N, N - (C_{1-12}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $N - (C_{1-12}$ アルキル) カルバモイル、 $N, N - (C_{1-12}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-12} アルカノイルアミノ、3 ~ 10 員の飽和カルボシクリル、または 3 ~ 10 員の飽和の N、O、および S から選択される 1 ~ 3 のヘテロ原子を含むヘテロシクリルから独立して選択され、

各 R_2 は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロアルキル、 C_{1-12} アルコキシル、 C_{1-12} ハロアルコキシル、 C_{1-12} アルキル - OH、 $N - (C_{1-12}$ アルキル) アミノ、 $N, N - (C_{1-12}$ アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-12} アルカノイルアミノから独立して選択され、

30

各 R_3 は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロアルキル、 C_{1-12} ハロアルコキシル、 C_{1-12} アルキル - OH、 $N - (C_{1-12}$ アルキル) アミノ、 $N, N - (C_{1-12}$ アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-12} アルカノイルアミノから独立して選択され、

m は、0、1、2、3 または 4 である]

の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

W が、 C_{1-6} アルキレンまたはアミノ、場合によって、 C_{1-3} アルキレンである、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 3】

各 R_3 が、ハロゲン、シアノ、アミノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロアルコキシル、 $N, N - (C_{1-12}$ アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-12} アルカノイルアミノから独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

各 R_1 が、ハロゲン、シアノ、アミノ、カルバモイル、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロアルキル、 C_{1-12} アルコキシル、 C_{1-12} ハロアルコキシル、 C_{1-12} アルキル - OH、 $N - (C_{1-12}$ アルキル) アミノ、 $N, N - (C_{1-12}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $N - (C_{1-12}$ アルキル) カルバモイル、 $N, N - (C_{1-12}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、または 3 ~ 6 員の飽和カルボシクリルもしくは N、O、および S から選択される 1 ~

50

3 のヘテロ原子を含むヘテロシクリルから独立して選択され、場合によって、3 ~ 6 員の飽和カルボシクリルまたはヘテロシクリルが、シクロプロピル、オキサシクロペンタニル、オキセタニル、または 1,1 - ジオキソチエタニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

各 R₃ が、ハロゲン、シアノ、C₁ ~ 12 アルキル、C₁ ~ 12 ハロアルキル、または C₁ ~ 12 ハロアルコキシルから独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物。

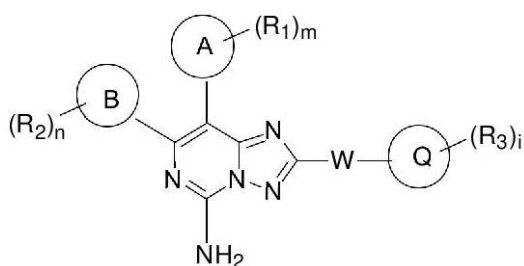
【請求項 6】

W が、メチレンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

式 (I a) :

【化 5】

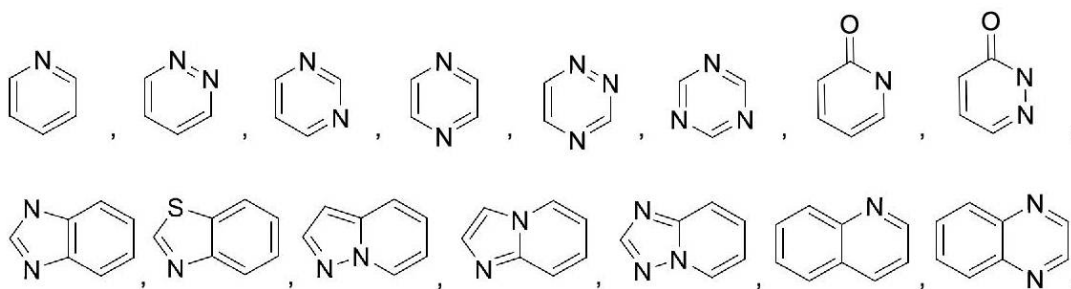


式 (Ia)

[式中、

A 環は、以下の基から選択され；

【化 6】



B 環は、以下の基から選択され；

10

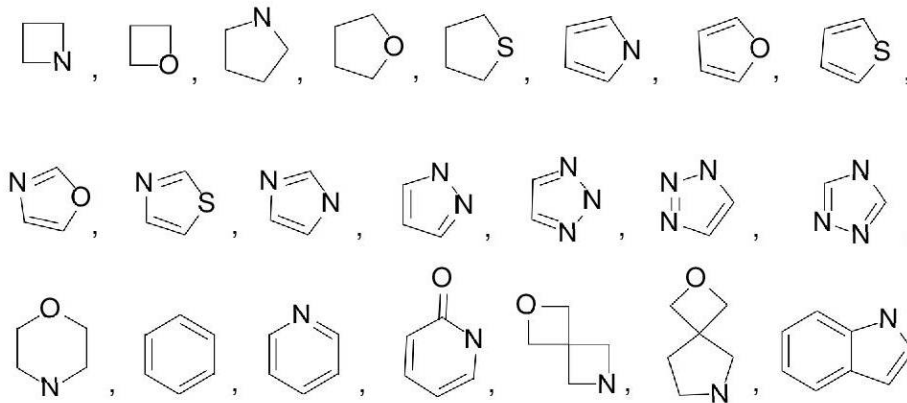
20

30

40

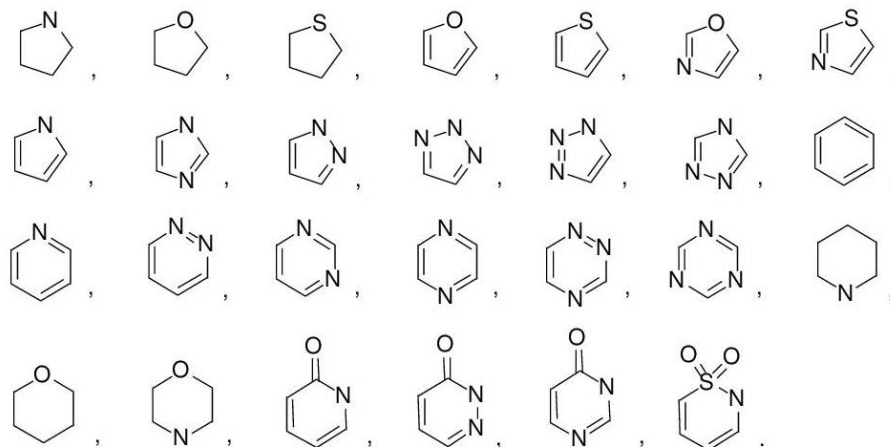
50

【化 7】



Q環は、以下の基から選択され；

【化 8】



Wは、NH、 C_{1-12} アルキレンであり、

各 R_1 は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロアルキル、 C_{1-12} アルコキシル、 C_{1-12} ハロアルコキシル、 C_{1-12} アルキル-OH、N-(C_{1-12} アルキル)アミノ、N,N-(C_{1-12} アルキル) $_2$ アミノ、カルバモイル、N-(C_{1-12} アルキル)カルバモイル、N,N-(C_{1-12} アルキル) $_2$ カルバモイル、3~10員の飽和カルボシクリル、または3~10員の飽和のN、O、およびSから選択される1~3のヘテロ原子を含むヘテロシクリルから独立して選択され；

各 R_2 は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロアルキル、 C_{1-12} アルコキシル、 C_{1-12} ハロアルコキシル、 C_{1-12} アルキル-OH、N-(C_{1-12} アルキル)アミノ、N,N-(C_{1-12} アルキル) $_2$ アミノから独立して選択され；

各 R_3 は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロアルキル、 C_{1-12} ハロアルコキシル、 C_{1-12} アルキル-OH、N-(C_{1-12} アルキル)アミノ、N,N-(C_{1-12} アルキル) $_2$ アミノから独立して選択され；

mは、0、1、2、3または4であり；

10

20

30

40

50

n は、0、1、2、3 または 4 であり；

i は、0、1、2、3 または 4 である]

の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 8】

各 R₁ が、フルオロ、クロロ、シアノ、アミノ、メチル、エチル、メトキシ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、メチルアミノ、トリフルオロメトキシ、ジメチルアミノ、イソプロパニルアミノ、エトキシ、トリフルオロエトキシ、エチルアミノ、シクロプロピル、ヒドロキシエチル、オキサシクロペンタニル、オキセタニル、または 1, 1 - ジオキソチエタニルから独立して選択される、請求項 7 に記載の化合物。

10

【請求項 9】

各 R₂ が、フルオロ、クロロ、メチル、アミノ、エチル、メトキシ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、イソプロパニルアミノ、ヒドロメチル、ヒドロキシエチルから独立して選択される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 10】

各 R₃ が、フルオロ、クロロ、シアノ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、イソプロピルアミノ、トリフルオロエトキシ、エチルアミノから独立して選択される、請求項 7 に記載の化合物。

20

【請求項 11】

A 環が、ピリドンルであり、B 環が、フェニルであり、Q 環が、ピリジニルである、請求項 7 に記載の化合物。

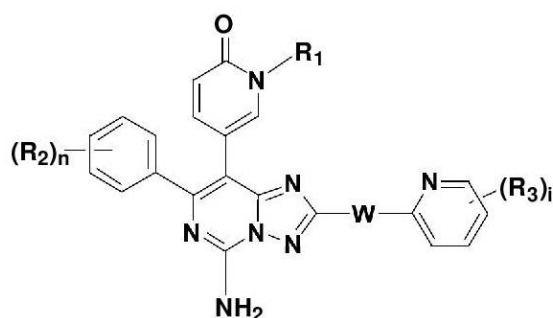
【請求項 12】

W が、メチレンである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 13】

式 (I b)：

【化 9】



30

式 (Ib)

40

[式中、

R₁ は、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、C₁~12 アルキル、C₁~12 ハロアルキル、C₁~12 アルコキシル、C₁~12 ハロアルコキシル、C₁~12 アルキル - OH、N - (C₁~12 アルキル) アミノ、N, N - (C₁~12 アルキル)₂ アミノ、N - (C₁~12 アルキル) カルバモイル、N, N - (C₁~12 アルキル)₂ カルバモイル、3 ~ 10 員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または 3 ~ 10 員の飽和もしくは不飽和の N、O

50

、およびSから選択される1~3のヘテロ原子を含むヘテロシクリルから選択され；

各R₂は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁~1₂アルキル、C₁~1₂ハロアルキル、C₁~1₂アルコキシル、C₁~1₂ハロアルコキシル、C₁~1₂アルキル-OH、N-(C₁~1₂アルキル)アミノ、N,N-(C₁~1₂アルキル)₂アミノから独立して選択され；

各R₃は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、C₁~1₂アルキル、C₁~1₂ハロアルキル、C₁~1₂ハロアルコキシル、C₁~1₂アルキル-OH、N-(C₁~1₂アルキル)アミノ、N,N-(C₁~1₂アルキル)₂アミノから独立して選択され；

Wは、NH、C₁~1₂アルキレンであり、

nは、0、1、2、3または4であり；

iは、0、1、2、3または4である]

の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項14】

R₁が、C₁~1₂アルキルである、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

R₂が、ハロゲンであり、n=1である、請求項13に記載の化合物。

【請求項16】

R₃が、ハロゲンであり、i=1である、請求項13に記載の化合物。

【請求項17】

Wが、メチレンである、請求項13に記載の化合物。

【請求項18】

5-(5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン、

7-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン、

8-(2-クロロピリジン-4-イル)-7-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン、

2-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-7-(4-フルオロフェニル)-8-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン、

2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メトキシピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン、

2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(4-フルオロフェニル)-8-(ピリダジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン、

7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-[(1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン、

2-[(3-クロロフェニル)メチル]-7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン、

5-(5-アミノ-2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン、

2-(2,6-ジフルオロベンジル)-8-(2-(ジメチルアミノ)ピリジン-4-イル)-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン、

10

20

30

40

50

7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - (チアゾール - 2 - イルメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - [1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) エチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - [(2, 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 8 - (2, 5 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

8 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - [(6 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (2, 3 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - ((6 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - f] ピリミジン - 5 - アミン、

8 - (2 - クロロ - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

6 - ((5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - f] ピリミジン - 2 - イル) メチル) ピコリノニトリル、

5 - (5 - アミノ - 2 - [[3 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル] メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン、

5 - [5 - アミノ - 2 - [(2, 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、

5 - [5 - アミノ - 2 - [(2, 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - メチルオキサゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) -

10

20

30

40

50

- 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、
 5 - (5 - アミノ - 7 - クロロ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、
 5 - (5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 , 3 - ジメチルピリジン - 2 (1 H) - オン、
 6 - (5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - f] ピリミジン - 8 - イル) - 2 - メチルピリダジン - 3 (2 H) - オン、
 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、
 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、
 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 8 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、
 5 - (5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - エチルピリジン - 2 (1 H) - オン、
 5 - (5 - アミノ - 2 - ((6 - アミノピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、
 5 - (5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - シクロプロピルピリジン - 2 (1 H) - オン、
 6 - [[5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 2 - イル] メチル] ピリジン - 2 - アミン、
 8 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、
 5 - [5 - アミノ - 7 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、
 5 - (5 - アミノ - 7 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、
 5 - (5 - アミノ - 7 - (4 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、
 5 - [5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、
 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (2 - (メチルアミノ) ピリジン - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、
 5 - (5 - アミノ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (チアゾール - 2 - イ

10

20

30

40

50

ル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、

7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N 2 - (ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 2, 5 - ジアミン、

7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

10

2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

5 - (5 - アミノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - (オキセタン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、

8 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

20

8 - (2 - アミノ - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

5 - [5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - (プロパン - 2 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、

5 - (5 - アミノ - 7 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、

4 - (5 - アミノ - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) ベンゾニトリル、

30

5 - [5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(1, 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - (1, 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、

40

5 - (5 - アミノ - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (4 - メトキシフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、

5 - [5 - アミノ - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 7 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、

50

5 - (5 - アミノ - 7 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 8 - イル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 (1H) - オン、

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

5 - (5 - アミノ - 2 - (3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン、

10

7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イル] - 2 - [(2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン、

7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - 8 - (1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 6 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン、

5 - (5 - アミノ - 7 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン、

20

5 - (5 - アミノ - 2 - [[3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、

8 - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピリミジン - 6 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン、

2 - ((3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル)メチル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン、

30

2 - ((3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル)メチル) - 8 - (イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン、

8 - (1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 6 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン、

5 - (5 - アミノ - 7 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - 7 - (3 - メトキシフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン、

40

5 - (5 - アミノ - 7 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 8 - イル) - 1 - イソプロピルピリジン - 2 (1H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 8 - イル

50

-) - 1 - イソプロピルピリジン - 2 (1 H) - オン、
 8 - (2 - アミノ - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベン
 ジル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピ
 リミジン - 5 - アミン、
 8 - (2 - クロロ - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン
 - 2 - イル) メチル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 ,
 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、
 4 - (5 - アミノ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (オキサゾール - 2 -
 イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 6 - メチル
 ピコリノニトリル、
 8 - (2 - シクロプロピル - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 , 6 - ジフル
 オロベンジル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5
 - c] ピリミジン - 5 - アミン、
 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (2 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン -
 4 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c
] ピリミジン - 5 - アミン、
 8 - (2 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 - フルオロピリ
 ジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾ
 ロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、
 8 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 -
 フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 ,
 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、
 8 - (ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 -
 フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c
] ピリミジン - 5 - アミン、
 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル)
 - 8 - (キノリン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン -
 5 - アミン、
 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (1 - メチル - 1 H - ベン
 ゴ [d] イミダゾール - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]
 トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、
 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダ
 ゴール - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1
 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、
 5 - [5 - アミノ - 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 - (ピリジン
 - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 -
 メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、
 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (イミダゾ [1 , 2 - a]
 ピリジン - 6 - イル) - 7 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - [1 , 2
 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、
 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 8 - [イミダゾ [1 , 2 - a]
 ピリジン - 6 - イル] - 7 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) - [1 , 2
 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、
 5 - (5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン -
 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル)
 - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン
 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル)
 - 8 - (キノキサリン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジ
 ン - 5 - アミン、
 5 - (5 - アミノ - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (1 -

10

20

30

40

50

メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (2 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、

2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - N 7 , N 7 - ジメチル - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 , 7 - ジアミン、

2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (ピロリジン - 1 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - モルホリノ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

(S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) - 2 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

(R) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) - 2 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (異性体 1)、

7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (異性体 2)、

8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (異性体 1)、

8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (異性体 2)、

8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (異性体 1)、

8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (異性体 2)、

2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

10

20

30

40

50

2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (2 - メチルモルホリノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (異性体 1)、

2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (2 - メチルモルホリノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (異性体 2)、2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (3 - メチルモルホリノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (異性体 1)、

2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (3 - メチルモルホリノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (異性体 2)、

7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - メトキシエチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) - 2 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

7 - (3 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

7 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

7 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - モルホリノ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

(S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 2 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (ピロリジン - 1 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

7 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

(R) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 2 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - (2 - メトキシエチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c]

10

20

30

40

50

ピリミジン - 5 - アミン

からなる群から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 19】

請求項 1 から 1.8 のいずれか一項に記載の 1 種または複数の化合物、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 20】

アデノシン受容体関連疾患を治療するための医薬品の製造における、請求項 1 から 1.8 のいずれか一項に記載の 1 種または複数の化合物の使用。

【請求項 21】

アデノシン受容体関連疾患が、がん、パーキンソン病、てんかん、脳虚血および脳卒中、うつ病、認知障害、HIV、アデノシンデアミナーゼ - 重症複合免疫不全症 (ADA-SCID)、急性心不全および慢性心不全、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、または喘息である、請求項 2.0 に記載の使用。

10

【請求項 22】

がんが、NSCLC、RCC、前立腺がん、または乳がんである、請求項 2.1 に記載の使用。

【請求項 23】

医薬品が、放射線治療、化学療法または免疫療法と組み合わせて用いられる、請求項 2.0 に記載の使用。

【請求項 24】

アデノシン受容体関連疾患を治療するための医薬組成物であって、請求項 1 から 1.8 のいずれか一項に記載の 1 種もしくは複数の化合物の有効量を含む、医薬組成物。

20

【請求項 25】

アデノシン受容体関連疾患が、がん、パーキンソン病、てんかん、脳虚血および脳卒中、うつ病、認知障害、HIV、アデノシンデアミナーゼ - 重症複合免疫不全症 (ADA-SCID)、急性心不全および慢性心不全、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、または喘息である、請求項 2.4 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

がんが、NSCLC、RCC、前立腺がん、または乳がんである、請求項 2.5 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 27】

1 種もしくは複数の免疫療法薬または化学療法薬をさらに含む、請求項 2.4 から 2.6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

放射線治療との組み合わせ療法に使用される、請求項 2.4 から 2.7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

免疫療法薬または化学療法薬と組み合わせて使用される、請求項 2.4 から 2.6 のいずれか一項に記載される医薬組成物。

【請求項 30】

前記免疫療法薬が、抗 - PD - 1 / PD - L 1 抗体、抗 - CTLA - 4 抗体、抗 - CD 73 抗体、抗 - CD 39 抗体、抗 - CCR 2 抗体およびそのいずれかの組合せからなる群から選択される、請求項 2.9 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 31】

前記化学療法薬が、白金系化学療法薬 (シスプラチン、オキサリプラチン)、ドセタキセル、パクリタキセル、ドキソルピシン、エトポシド、ミトキサントロンおよびそのいずれかの組合せからなる群から選択される、請求項 2.9 または 3.0 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本開示は、アデノシン受容体（特に、A 1 および A 2、詳細には、A 2 a）を標的とする新規なトリアゾロ - ピリミジン化合物に関する。本開示はまた、有効成分として本化合物のうち 1 種または複数を含む医薬組成物、ならびにアデノシン受容体（A R）関連疾患の治療、例えば、がん、例えば、非小細胞肺癌（N S C L C）、腎細胞癌（R C C）、前立腺がん、および乳がんにおける化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

アデノシンは、アデノシン受容体のファミリーと相互作用することにより、様々な生理的反応を誘発する天然に存在するヌクレオシドである。ヒトにおけるアデノシン受容体（A 1、A 2 a、A 2 b、および A 3）の 4 つのサブタイプは、生化学的および薬理学的特性、例えば、リガンド結合の特徴、糖鎖修飾、および機能などに基づいて区別されている。

10

【0 0 0 3】

炎症応答は、身体から有害な作用因子を排除するのに役立つが、炎症は、健常組織を害するおそれがある非特異的な応答でもある。感染、アレルゲン、自己免疫刺激、移植組織への免疫応答、有害化学物質、および毒素、虚血/再灌流、低酸素、機械的外傷および熱傷を含めた炎症応答、ならびに腫瘍の成長を開始することができる広範囲の病原性侵襲がある。

【0 0 0 4】

アデノシン受容体は、免疫応答を制限し、それにより、種々の疾患の発病中に、過剰な免疫損傷から（form）正常な組織を保護することができる、生理学的「STOP」（終結機構）として働くことにより、in vivoでの炎症のダウンレギュレーションにおいて、非重複性の役割を果たすことが報告されている。

20

アデノシン受容体、例えば、A 2 a、A 2 b、および A 3 は、炎症中の免疫応答をダウンレギュレートし、免疫損傷から組織を保護することが示される。アデノシン受容体によるシグナル伝達の阻害は、免疫応答を増強するおよび延長するために用いることができる。アデノシンは、A 2 a アデノシン受容体によって作用する炎症の延長を抑制する（Ohtaら、Nature 2001年；414巻：916～920頁）。A 2 b アデノシン受容体は、細胞成長の調節に使用されてきた（Adenosine A2b Receptors as Therapeutic Targets、Drug Dev Res 45巻：198頁；Feoktistovら、Trends Pharmacol Sci 19巻：148～153頁を参照のこと）。

30

【0 0 0 5】

したがって、アデノシン受容体を標的とする化合物は、薬理的ツールとして必要であり、アデノシン受容体関連疾患、例えば、がん（例えば、N S C L C、R C C、前立腺がん、または乳がん）、パーキンソン病、てんかん、脳虚血および脳卒中、うつ病、認知障害、H I V、A D A - S C I D、A H F および慢性心不全、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、または喘息を治療するための薬物としてかなり興味を引く。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

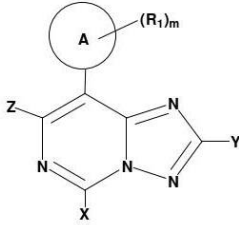
【0 0 0 6】

一態様では、本開示は、式（I）：

40

【0 0 0 7】

【化1】



式(I)

10

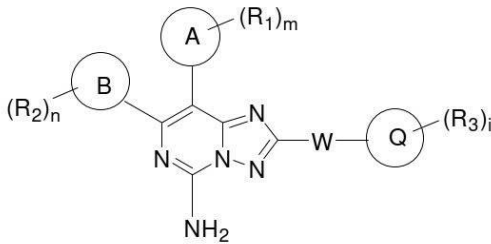
【0008】

[式中、X、A環、Z、Y、R₁およびmは、本明細書中で定義される通りである]
 によって表される化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する。

一態様では、本開示は、式(Ia) :

【0009】

【化2】



式(Ia)

20

【0010】

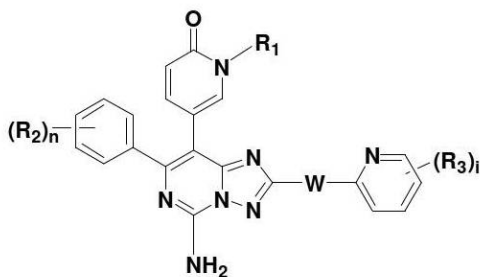
[式中、A環、B環、Q環、W、R₁、R₂、R₃、m、nおよびiは、本明細書中で定義される通りである]

によって表される化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する。

一態様では、本開示は、式(Ib) :

【0011】

【化3】



式(Ib)

40

【0012】

[式中、W、R₁、R₂、R₃、nおよびiは、本明細書中で定義される通りである]
 によって表される化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する。

他の態様では、本開示はまた、有効成分としての化合物、または薬学的に許容されるその塩のうち1種もしくは複数を含む医薬組成物、ならびにアデノシン受容体(A_R)関連

50

疾患、例えば、がん、例えば、NSCLC、RCC、前立腺がん、もしくは乳がんなどの治療における化合物または薬学的に許容されるその塩の使用に関する。

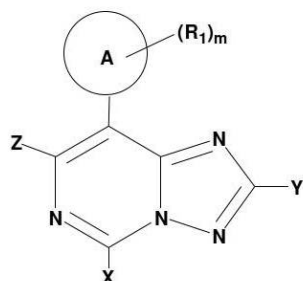
【発明を実施するための形態】

【0013】

一態様では、本開示は、式(I)：

【0014】

【化4】



式(I)

10

【0015】

[式中、

Xは、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-12} アルコキシル、 $N-(C_{1-12}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-12}$ アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-12} アルカノイルアミノから選択され、

A環は、3~12員の飽和もしくは不飽和の単環式または多環式ヘテロシクリルであり、

Yは、 $-W-V$ であり、 $-W-$ は、結合、O、S、 $-NH-$ 、 $-C_{1-12}$ アルキレン-、 $-C_{1-12}$ アルキレン- $NH-$ であり、Vは、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシル、 C_{1-12} アルキル-OH、アミノ、カルバモイル、尿素、カルバメート、 $N-(C_{1-12}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-12}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $N-(C_{1-12}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-12}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-12} アルカノイルアミノ、3~12員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または3~12員の飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルであり、これは、場合によって、 R_3 により一置換または独立して多置換されていてもよく、

30

Zは、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、カルバモイル、尿素、カルバメート、 C_{1-12} アルキル、 $N-(C_{1-12}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-12}$ アルキル) $_2$ アミノ、3~12員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または3~12員の飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルから選択され、これは、場合によって R_2 により一置換または独立して多置換されていてもよく、

各 R_1 は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、カルバモイル、尿素、カルバメート、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロアルキル、 C_{1-12} アルコキシル、 C_{1-12} ハロアルコキシル、 C_{1-12} アルキル-OH、 $N-(C_{1-12}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-12}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $N-(C_{1-12}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-12}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-12} アルカノイルアミノ、3~10員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または3~10員の飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルから独立して選択され、前記3~10員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または3~10員の飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルは、場合によって R_4 により一置換または独立して多置換されていてもよく、

40

各 R_2 は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、カルバモイル、尿素、カルバメート、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロアルキル、 C_{1-12} アルコキシル、 C_{1-12} ハロアルコキシル、 C_{1-12} アルキル-OH、 $N-(C_{1-12}$ アルキル)アミノ、 $N,$

50

N - (C₁~1₂アルキル)₂アミノ、N - (C₁~1₂アルキル)カルバモイル、N, N - (C₁~1₂アルキル)₂カルバモイル、C₁~1₂アルカノイルアミノ、3~10員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または3~10員の飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルから独立して選択され、前記3~10員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または3~10員の飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルは、場合によってR₅により一置換または独立して多置換されていてもよく、

各R₃は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、カルバモイル、尿素、カルバメート、C₁~1₂アルキル、C₁~1₂ハロアルキル、C₁~1₂アルコキシル、C₁~1₂ハロアルコキシル、C₁~1₂アルキル-OH、N - (C₁~1₂アルキル)アミノ、N, N - (C₁~1₂アルキル)₂アミノ、N - (C₁~1₂アルキル)カルバモイル、N, N - (C₁~1₂アルキル)₂カルバモイル、C₁~1₂アルカノイルアミノ、3~10員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または3~10員の飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルから独立して選択され、前記3~10員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または3~10員の飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルは、場合によってR₆により一置換または独立して多置換されていてもよく、

10

各R₄、R₅またはR₆は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、カルバモイル、尿素、カルバメート、C₁~1₂アルキル、C₁~1₂ハロアルキル、C₁~1₂アルコキシル、C₁~1₂ハロアルコキシル、C₁~1₂アルキル-OH、N - (C₁~1₂アルキル)アミノ、N, N - (C₁~1₂アルキル)₂アミノ、N - (C₁~1₂アルキル)カルバモイル、N, N - (C₁~1₂アルキル)₂カルバモイル、C₁~1₂アルカノイルアミノから独立して選択され、

20

mは、0、1、2、3または4である]

の化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0016】

一部の実施形態では、Xは、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、C₁~1₂アルコキシル、N - (C₁~1₂アルキル)アミノ、N, N - (C₁~1₂アルキル)₂アミノ、またはC₁~1₂アルカノイルアミノから選択される。

【0017】

一部の実施形態では、Xは、アミノである。

一部の実施形態では、A環は、N、O、もしくはSから選択される1、2、または3個のヘテロ原子を有する3~12員の飽和もしくは不飽和の単環式または多環式ヘテロシクリルである。

30

【0018】

一部の実施形態では、A環は、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリドニル、ピリミドニル(pyrimidonyl)、ピラジノニル(pyrazinonyl)、ピリミドニル、ピリダゾニル(pyridazonyl)、トリアジノニル(triazinonyl)、フェニル縮合環またはピリジニル縮合環からなる群から選択される6~10員の不飽和の単環式または多環式ヘテロシクリルである。

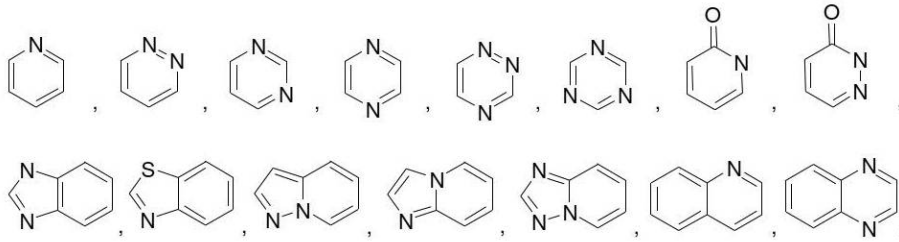
【0019】

一部の実施形態では、A環は、

40

【0020】

【化5】



10

【0021】

から選択される6～10員の不飽和の単環式または多環式ヘテロシクリルである。

一部の実施形態では、各 R_1 は、ハロゲン、シアノ、アミノ、カルバモイル、尿素、カルバメート、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロアルキル、 C_{1-12} アルコキシル、 C_{1-12} ハロアルコキシル、 C_{1-12} アルキル-OH、 $N-(C_{1-12}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-12}$ アルキル)₂アミノ、 $N-(C_{1-12}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-12}$ アルキル)₂カルバモイル、または3～6員の飽和カルボシクリルもしくはヘテロシクリルから独立して選択される。一部の実施形態では、3～6員の飽和カルボシクリルまたはヘテロシクリルは、シクロプロピル、シクロブチル、オキサシクロペンタニル、オキサタニル、または1,1-ジオキソチエタニルである。

20

【0022】

一部の実施形態では、 m は、0である。

一部の実施形態では、 m は、1である。

一部の実施形態では、 m は、2である。

【0023】

一部の実施形態では、 m は、3である。

一部の実施形態では、 m は、4である。

一部の実施形態では、 Y は、 $-W-V$ である。

【0024】

一部の実施形態では、 $-W-$ は、 C_{1-12} アルキレン、 C_{1-12} アルキレン-NH-または-NH-である。一部の実施形態では、 $-W-$ は、 C_{1-6} アルキレンである。一部の実施形態では、 $-W-$ は、 C_{1-3} アルキレンである。

30

【0025】

一部の実施形態では、 $-W-$ は、メチレンまたはエチレンである。

一部の実施形態では、 $-W-$ は、メチレンである。

一部の実施形態では、 V は、ハロゲン、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシル、 C_{1-12} アルキル-OH、アミノ、カルバモイル、尿素、カルバメート、 $N-(C_{1-12}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-12}$ アルキル)₂アミノ、 $N-(C_{1-12}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-12}$ アルキル)₂カルバモイル、 C_{1-12} アルカノイルアミノであり、これは、場合によって R_3 により一置換または独立して多置換されていてもよい。

40

【0026】

一部の実施形態では、 V は、5～6員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または5～6員の飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルであり、これは、場合によって R_3 により一置換または独立して多置換されていてもよい。

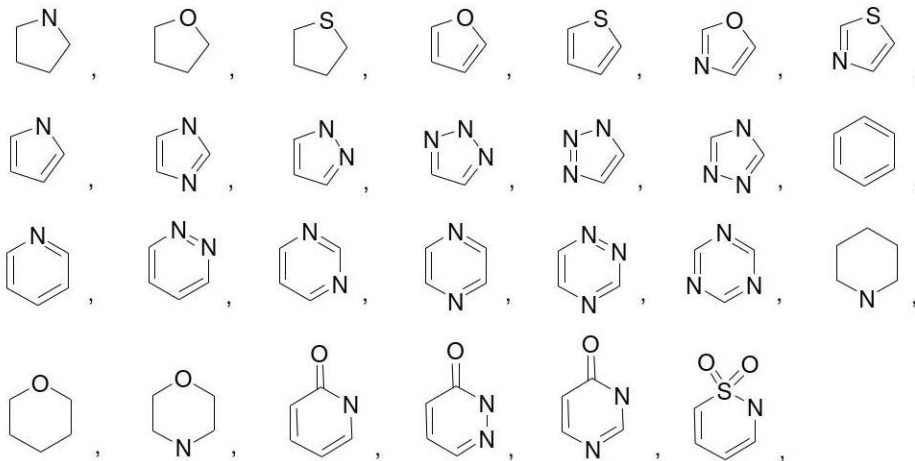
【0027】

一部の実施形態では、 V は、

【0028】

50

【化6】



10

【0029】

から選択される、5～6員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または5～6員の飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルであり、これは、場合によってR₃により一置換または独立して多置換されていてもよい。

20

【0030】

一部の実施形態では、Vは、ピロリジル、テトラヒドロフリル、チエニル、トリアゾリル、チアゾリル、フェニル、またはピリジニルであり、これは、場合によってR₃により一置換または独立して多置換されていてもよい。

【0031】

一部の実施形態では、各R₃は、ハロゲン、シアノ、アミノ、C₁～12アルキル、C₁～12アルコキシル、C₁～12ハロアルコキシル、N-(C₁～12アルキル)アミノ、N, N-(C₁～12アルキル)₂アミノ、C₁～12アルカノイルアミノ、3～10員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または3～10員の飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルから独立して選択され、3～10員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または3～10員の飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルは、場合によってR₆により一置換または独立して多置換されていてもよい。

30

【0032】

一部の実施形態では、-W-は、エチレンであり、Vは、C₁～12アルコキシルである。

一部の実施形態では、-W-は、メチレンであり、Vは、C₁～12アルコキシルによりさらに置換されているC₁～12アルキルである。

【0033】

一部の実施形態では、-W-は、エチレンであり、Vは、メトキシルである。

40

一部の実施形態では、-W-は、メチレンであり、Vは、ピロリジル、テトラヒドロフリル、チエニル、トリアゾリル、チアゾリル、フェニル、またはピリジニルであり、これは、場合によってR₃により一置換または独立して多置換されていてもよく、各R₃は、ハロゲン、シアノ、アミノ、C₁～12アルキル、C₁～12アルコキシル、C₁～12ハロアルコキシル、N-(C₁～12アルキル)アミノ、N, N-(C₁～12アルキル)₂アミノ、C₁～12アルカノイルアミノから独立して選択される。

【0034】

一部の実施形態では、Zは、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、カルバモイル、尿素、カルバメート、N-(C₁～12アルキル)アミノ、N, N-(C₁～12アルキル)₂アミノ、C₁～12アルキル、3～12員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル

50

ル、または 3 ~ 12 員の飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルであり、これは、場合によって R₂ により一置換または独立して多置換されていてもよく、各 R₂ は、ハロゲン、シアノ、C₁ ~ 12 アルキル、C₁ ~ 12 ハロアルキル、C₁ ~ 12 アルコキシル、または C₁ ~ 12 ハロアルコキシルから独立して選択される。

【0035】

一部の実施形態では、Z は、ハロゲン、アミノ、N - (C₁ ~ 12 アルキル) アミノ、または N, N - (C₁ ~ 12 アルキル)₂ アミノである。

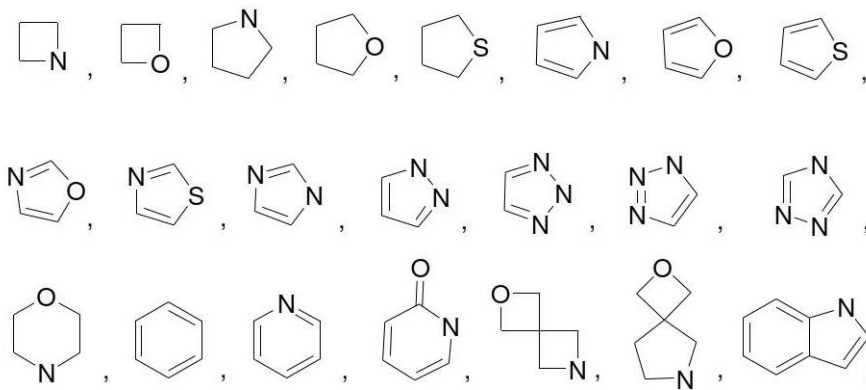
一部の実施形態では、Z は、3 ~ 12 員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または 3 ~ 12 員の飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルであり、これは、場合によって R₂ により一置換または独立して多置換されていてもよい。

【0036】

一部の実施形態では、Z は、

【0037】

【化7】



【0038】

から選択される、3 ~ 12 員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または 3 ~ 12 員の飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルであり、これは、場合によって R₂ により一置換または独立して多置換されていてもよい。

【0039】

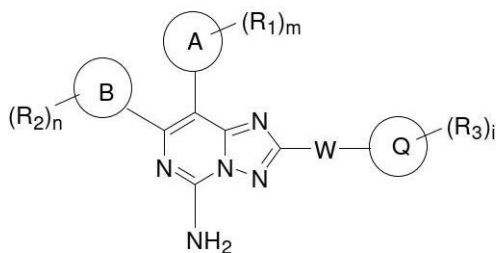
一部の実施形態では、各 R₂ は、ハロゲン、シアノ、C₁ ~ 12 アルキル、C₁ ~ 12 ハロアルキル、C₁ ~ 12 アルコキシル、または C₁ ~ 12 ハロアルコキシルから独立して選択される。

【0040】

他の態様では、本開示は、式 (Ia) :

【0041】

【化8】



式(Ia)

10

20

30

40

50

【 0 0 4 2 】

[式中、

A環は、N、O、もしくはSから選択される1、2、または3個のヘテロ原子を有する、6～10員の不飽和の単環式または多環式ヘテロシクリルであり；

B環は、3～12員の飽和 (s a t u r a t e s a t u r a t e d) もしくは不飽和のカルボシクリル、または3～12員の飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルから選択され；

Q環は、5～6員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または5～6員の飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルであり；

Wは、結合、O、S、-NH-、C₁～12アルキレン、またはC₁～12アルキレン-NH-であり、

各R₁は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、C₁～12アルキル、C₁～12ハロアルキル、C₁～12アルコキシル、C₁～12ハロアルコキシル、C₁～12アルキル-OH、N-(C₁～12アルキル)アミノ、N,N-(C₁～12アルキル)₂アミノ、カルバモイル、N-(C₁～12アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁～12アルキル)₂カルバモイル、3～10員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または3～10員の飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルから独立して選択され、前記3～10員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または3～10員の飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルは、場合によってR₄により一置換または独立して多置換されていてもよく；

各R₂は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、C₁～12アルキル、C₁～12ハロアルキル、C₁～12アルコキシル、C₁～12ハロアルコキシル、C₁～12アルキル-OH、N-(C₁～12アルキル)アミノ、N,N-(C₁～12アルキル)₂アミノ、カルバモイル、N-(C₁～12アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁～12アルキル)₂カルバモイルから独立して選択され；

各R₃は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、C₁～12アルキル、C₁～12ハロアルキル、C₁～12アルコキシル、C₁～12ハロアルコキシル、C₁～12アルキル-OH、N-(C₁～12アルキル)アミノ、N,N-(C₁～12アルキル)₂アミノ、カルバモイル、N-(C₁～12アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁～12アルキル)₂カルバモイルから独立して選択され；

各R₄は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、カルバモイル、尿素、カルバメート、C₁～12アルキル、C₁～12ハロアルキル、C₁～12アルコキシル、C₁～12ハロアルコキシル、C₁～12アルキル-OH、N-(C₁～12アルキル)アミノ、N,N-(C₁～12アルキル)₂アミノ、カルバモイル、N-(C₁～12アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁～12アルキル)₂カルバモイル、C₁～12アルカノイルアミノから独立して選択され；

mは、0、1、2、3または4であり；

nは、0、1、2、3または4であり；

iは、0、1、2、3または4である]

の化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する。

【 0 0 4 3 】

一部の実施形態では、A環は、

【 0 0 4 4 】

10

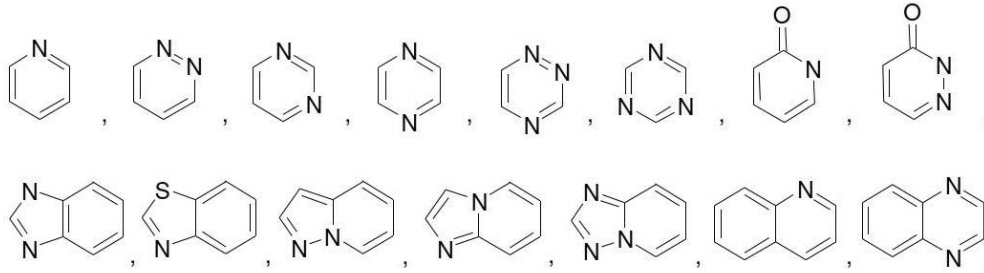
20

30

40

50

【化 9】



10

【0045】

から選択される。

一部の実施形態では、A環は、4-ピリジニル、4-ピリダジニル、5-ピリジニル-2-オン、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル、6-ベンズイミダゾリル、6-ベンズチアゾリル、キノリン-6-イル、またはキノキサリン-6-イルからなる群から選択される。

【0046】

一部の実施形態では、各R₁は、ヒドロキシル、フルオロ、クロロ、プロモ、アミノ、カルバモイル、尿素、カルバメート、シアノ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、メトキシル、エトキシル、ジフルオロメトキシル、トリフルオロメトキシル、トリフルオロエトキシル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、イソプロパニルアミノ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、シクロプロピル、シクロブチル、3-オキサシクロペンタニル、3-オキセタニル、または1,1-ジオキソチエタニルから独立して選択され、これは、場合によってさらにR₄により一置換または独立して多置換されていてもよい。

20

【0047】

一部の実施形態では、R₁のうち1つは、シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロフリル、オキセタニル、または1,1-ジオキソチエタニルから選択され、これは、場合によってR₄により一置換または独立して多置換されていてもよい。

30

【0048】

一部の実施形態では、mは、0、1または2である。

一部の実施形態では、m=0、1、または2であり；各R₁は、ヒドロキシル、フルオロ、クロロ、プロモ、アミノ、カルバモイル、尿素、カルバメート、シアノ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、メトキシル、エトキシル、ジフルオロメトキシル、トリフルオロメトキシル、トリフルオロエトキシル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、シクロプロピル、3-オキサシクロペンタニル、3-オキセタニル、または1,1-ジオキソチエタニルから独立して選択され、これは、場合によってさらにR₄により一置換または独立して多置換されていてもよく；各R₄は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、カルバモイル、尿素、カルバメート、C₁₋₁₂アルキル、C₁₋₁₂ハロアルキル、C₁₋₁₂アルコキシル、C₁₋₁₂ハロアルコキシル、C₁₋₁₂アルキル-OH、N-(C₁₋₁₂アルキル)アミノ、N,N-(C₁₋₁₂アルキル)₂アミノ、N-(C₁₋₁₂アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁₋₁₂アルキル)₂カルバモイル、またはC₁₋₁₂アルカノイルアミノから独立して選択される。

40

【0049】

一部の実施形態では、A環は、4-ピリジニル、4-ピリダジニル、5-ピリジニル-2-オン、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル、[1,2,4]トリアゾロ[4

50

, 3 - a] ピリジン - 6 - イル、6 - ベンズイミダゾリル、6 - ベンズチアゾリル、キノリン - 6 - イル、またはキノキサリン - 6 - イルであり；mは、0、1または2であり；各R₁は、フルオロ、クロロ、シアノ、アミノ、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、メトキシル、ジフルオロメトキシル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシエチル、シクロプロピル、オキサシクロペンタニル、3 - オキセタニル、または1, 1 - ジオキソチエタニルから独立して選択される。

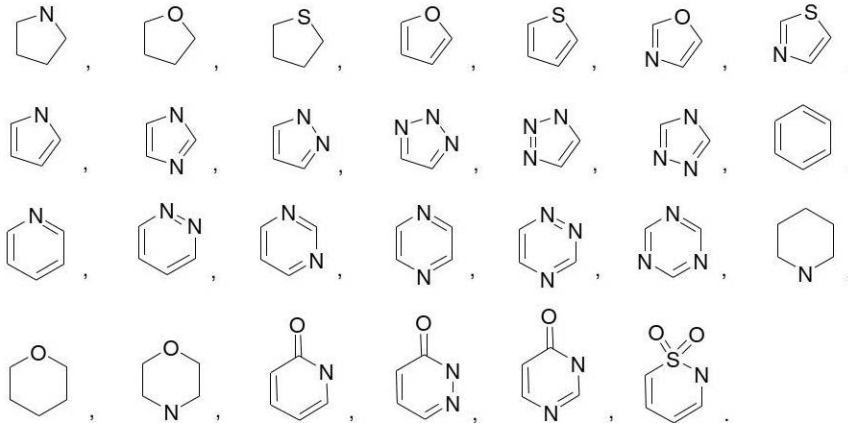
【0050】

一部の実施形態では、Q環は、

【0051】

【化10】

10



20

【0052】

から選択される5～6員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または5～6員の飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルである。

一部の実施形態では、Q環は、ピロリジル、フェニル、またはピリジニルである。

【0053】

一部の実施形態では、各R₃は、ハロゲン、シアノ、アミノ、C₁～12アルキル、C₁～12アルコキシル、C₁～12ハロアルコキシル、N, N - (C₁～12アルキル)₂アミノ、またはC₁～12アルカノイルアミノから独立して選択される。

30

【0054】

一部の実施形態では、各R₃は、フルオロ、クロロ、シアノ、アミノ、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、メトキシル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、イソプロピルアミノ、エトキシル、トリフルオロエトキシ、またはエチルアミノから独立して選択される。

【0055】

一部の実施形態では、各R₃は、アミノ、シアノ、メチル、フルオロ、クロロ、ジフルオロメトキシル、メトキシル、またはジメチルアミノから独立して選択される。

40

一部の実施形態では、iは、0である。

【0056】

一部の実施形態では、iは、1である。

一部の実施形態では、iは、2である。

一部の実施形態では、iは、3である。

【0057】

一部の実施形態では、iは、4である。

一部の実施形態では、iは、0、1または2である。

一部の実施形態では、iは、0、1、または2であり；各R₃は、フルオロ、クロロ、

50

シアノ、アミノ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、メトキシル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、イソプロピルアミノ、エトキシル、トリフルオロエトキシ、またはエチルアミノから独立して選択される。

【0058】

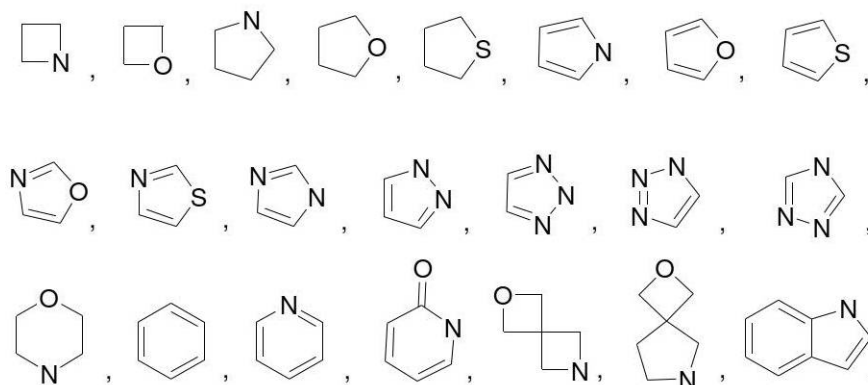
一部の実施形態では、Q環は、ピロリジル、フェニル、またはピリジニルであり；*i* = 0、1または2であり；各R₃は、アミノ、シアノ、メチル、フルオロ、クロロ、ジフルオロメトキシル、メトキシル、またはジメチルアミノから独立して選択される。

【0059】

一部の実施形態では、B環は、

【0060】

【化11】



【0061】

から選択される。

一部の実施形態では、B環は、1-アゼチジニル、2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-5-イル、1-ピロリジル、1-ピペラジニル、2-オキサゾリル、2-チアゾリル、1-ピラゾリル、4-ピラゾリル、1-[1,2,3]トリアゾリル、1-[1,2,5]トリアゾリル、フェニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-モルホリニル、または5-インドリルから選択される。

【0062】

一部の実施形態では、各R₂は、フルオロ、クロロ、シアノ、メチル、アミノ、エチル、メトキシル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシル、トリフルオロメトキシル、エトキシル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、イソプロパニルアミノ、ヒドロメチル、またはヒドロキシエチルから独立して選択される。

【0063】

一部の実施形態では、各R₂は、シアノ、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、またはジメチルアミノから独立して選択される。

一部の実施形態では、*n*は、0である。

【0064】

一部の実施形態では、*n*は、1である。

一部の実施形態では、*n*は、2である。

一部の実施形態では、*n*は、3である。

【0065】

一部の実施形態では、*n*は、4である。

一部の実施形態では、*n*は、0、1または2である。

一部の実施形態では、 n は、0、1、または2であり；各 R_2 は、シアノ、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、またはジメチルアミノから独立して選択される。

【0066】

一部の実施形態では、B環は、1-アゼチジニル、2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-5-イル、1-ピロリジル、1-ピペラジニル、2-オキサゾリル、2-チアゾリル、1-ピラゾリル、4-ピラゾリル、1-[1,2,3]トリアゾリル、1-[1,2,5]トリアゾリル、フェニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-モルホリニル、または5-インドリルから選択され； n は、0、1、または2であり；各 R_2 は、シアノ、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、またはジメチルアミノから独立して選択される。

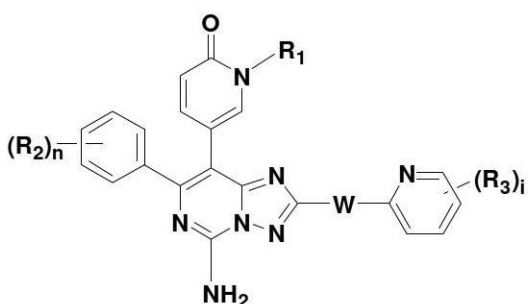
10

【0067】

さらなる他の態様では、本開示は、式(Ib)：

【0068】

【化12】



式(Ib)

20

【0069】

[式中、

R_1 は、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロアルキル、 C_{1-12} アルコキシル、 C_{1-12} ハロアルコキシル、 C_{1-12} アルキル-OH、N-(C_{1-12} アルキル)アミノ、N,N-(C_{1-12} アルキル) $_2$ アミノ、3~10員の飽和もしくは不飽和カルボシクリル、または3~10員の飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルから選択され、これは、場合によって R_4 により一置換または独立して多置換されていてもよく；

30

各 R_2 は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロアルキル、 C_{1-12} アルコキシル、 C_{1-12} ハロアルコキシル、 C_{1-12} アルキル-OH、N-(C_{1-12} アルキル)アミノ、またはN,N-(C_{1-12} アルキル) $_2$ アミノから独立して選択され；

40

各 R_3 は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロアルキル、 C_{1-12} アルコキシル、 C_{1-12} ハロアルコキシル、 C_{1-12} アルキル-OH、N-(C_{1-12} アルキル)アミノ、またはN,N-(C_{1-12} アルキル) $_2$ アミノから独立して選択され；

各 R_4 は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロアルキル、 C_{1-12} アルコキシル、 C_{1-12} ハロアルコキシル、 C_{1-12} アルキル-OH、N-(C_{1-12} アルキル)アミノ、N,N-(C_{1-12} アルキル) $_2$ アミノ、または C_{1-12} アルカノイルアミノから独立して選択され；

Wは、結合、O、S、-NH-、 C_{1-12} アルキレン、または C_{1-12} アルキレン-

50

NH - であり、

n は、0、1、2、3 または 4 であり；

i は、0、1、2、3 または 4 である]

の化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0070】

一部の実施形態では、R₁ は、C₁₋₁₂ アルキルである。

一部の実施形態では、R₁ は、メチルである。

一部の実施形態では、R₁ は、イソプロピルである。

【0071】

一部の実施形態では、n = 1 である。

一部の実施形態では、R₂ は、ハロゲンである。

一部の実施形態では、R₂ は、フルオロである。

10

【0072】

一部の実施形態では、R₂ は、ハロゲンであり、n = 1 である。

一部の実施形態では、R₂ は、フルオロであり、n = 1 である。

一部の実施形態では、R₃ は、ハロゲンである。

【0073】

一部の実施形態では、R₃ は、フルオロである。

一部の実施形態では、R₃ は、ハロゲンであり、i = 1 である。

一部の実施形態では、R₃ は、フルオロであり、i = 1 である。

20

【0074】

一部の実施形態では、W は、メチレンである。

一態様では、本開示は、

5 - (5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン、

7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

8 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

30

2 - [(2, 6 - ジフルオロフェニル)メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (ピリダジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

40

7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - [(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)メチル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - [(3 - クロロフェニル)メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

5 - (5 - アミノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン、

2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (2 - (ジメチルアミノ)ピリジン - 4 -

50

イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - (チアゾール - 2 - イルメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - [1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) エチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - [(2, 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 8 - (2, 5 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

8 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - [(6 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (2, 3 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - ((6 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - f] ピリミジン - 5 - アミン、

8 - (2 - クロロ - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

6 - ((5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - f] ピリミジン - 2 - イル) メチル) ピコリノニトリル、

5 - (5 - アミノ - 2 - [[3 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル] メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン、

5 - [5 - アミノ - 2 - [(2, 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、

5 - [5 - アミノ - 2 - [(2, 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン、

10

20

30

40

50

5 - (5 - アミノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - メチルオキサゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 7 - クロロ - 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン、

6 - (5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - f] ピリミジン - 8 - イル) - 2 - メチルピリダジン - 3 (2H) - オン、

2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

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

5 - (5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - エチルピリジン - 2 (1H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - ((6 - アミノピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - シクロプロピルピリジン - 2 (1H) - オン、

6 - [[5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - イル] メチル] ピリジン - 2 - アミン、

8 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

5 - [5 - アミノ - 7 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、

5 - (5 - アミノ - 7 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 7 - (4 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン、

5 - [5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(1, 3 - チアゾール - 2 - イル) メチル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、

7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (2 - (メチルアミノ) ピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1,

10

20

30

40

50

5 - c]ピリミジン - 5 - アミン、

5 - (5 - アミノ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (チアゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、

7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N 2 - (ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 2 , 5 - ジアミン、

7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

5 - (5 - アミノ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - (オキセタン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、

8 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

8 - (2 - アミノ - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

5 - [5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - (プロパン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、

5 - (5 - アミノ - 7 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、

4 - (5 - アミノ - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) ベンゾニトリル、

5 - [5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - (1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、

5 - [5 - アミノ - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 7 - (1 H

10

20

30

40

50

- ピラゾール - 1 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、

5 - (5 - アミノ - 7 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、

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

5 - (5 - アミノ - 2 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、

7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 2 - [(2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

5 - (5 - アミノ - 7 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - [[3 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル] メチル] - 7 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、

8 - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリミジン - 6 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - ((3 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - ((3 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

8 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

5 - (5 - アミノ - 7 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (3 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 7 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - イソプロピルピリジン - 2 (1 H) - オン、

10

20

30

40

50

5 - (5 - アミノ - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - イソプロピルピリジン - 2 (1 H) - オン、

8 - (2 - アミノ - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

8 - (2 - クロロ - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

4 - (5 - アミノ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 6 - メチルピコリノニトリル、

8 - (2 - シクロプロピル - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (2 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

8 - (2 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

8 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

8 - (ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (キノリン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

5 - [5 - アミノ - 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 - (ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン、

2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 8 - [イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 7 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

5 - (5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン

7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (キノキサリン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジ

10

20

30

40

50

ン - 5 - アミン、

5 - (5 - アミノ - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、

5 - (5 - アミノ - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (2 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、

2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - N7 , N7 - ジメチル - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 , 7 - ジアミン、

2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (ピロリジン - 1 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - モルホリノ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

(S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) - 2 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

(R) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) - 2 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (異性体 1)、

7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (異性体 2)、

8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (異性体 1)、

8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (異性体 2)、

8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (異性体 1)、

8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (異性体 2)、

2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1

10

20

30

40

50

, 2 - a]ピリジン - 6 - イル) - 7 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イル) - 7 - (2 - メチルモルホリノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (異性体 1)、

2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イル) - 7 - (2 - メチルモルホリノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (異性体 2), 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イル) - 7 - (3 - メチルモルホリノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (異性体 1)、

2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イル) - 7 - (3 - メチルモルホリノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (異性体 2)、

7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - メトキシエチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) - 2 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル)メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

7 - (3 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

7 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イル) - 7 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

7 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イル) - 7 - モルホリノ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

(S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イル) - 2 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル)メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イル) - 7 - (ピロリジン - 1 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

7 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

(R) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イル) - 2 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル)メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、

10

20

30

40

50

2 - (2 - メトキシエチル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミンから選択される式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0075】

式 (I) の模範的な化合物 1 ~ 126 を、以下の表 1 に記載する。

【0076】

【表 1 - 1】

表 1. 例示化合物 1~126

化合物番号	化合物の構造	化合物名
1		5-(5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
2		7-(4-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
3		8-(2-クロロピリジン-4-イル)-7-(4-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
4		2-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-7-(4-フルオロフェニル)-8-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
5		2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メトキシピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
6		2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(4-フルオロフェニル)-8-(ピリダジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
7		7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-[(1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
8		2-[(3-クロロフェニル)メチル]-7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン

【0077】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

9		5-(5-アミノ-2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
10		2-(2,6-ジフルオロベンジル)-8-(2-(ジメチルアミノ)ピリジン-4-イル)-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
11		7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-(チアゾール-2-イルメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
12		2-[1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル]-7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
13		2-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-8-(2,5-ジメチルピリジン-4-イル)-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
14		8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-7-(4-フルオロフェニル)-2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
15		2-[(6-クロロピリジン-2-イル)メチル]-7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
16		2-(2,6-ジフルオロベンジル)-8-(2,3-ジメチルピリジン-4-イル)-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
17		2-[(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-2-イル)メチル]-7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-f]ピリミジン-5-アミン

10

20

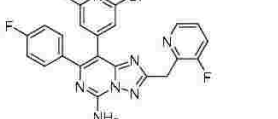
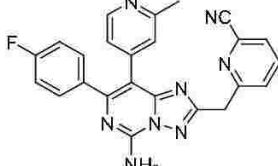
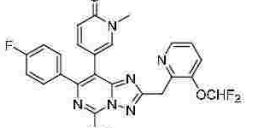
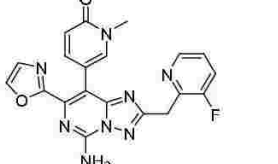
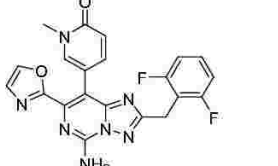
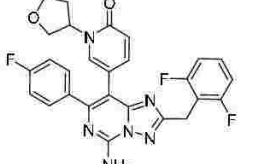
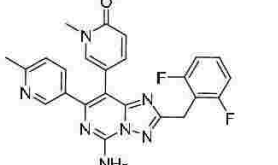
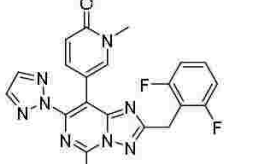
30

40

【 0 0 7 8 】

50

【表 1 - 3】

18		8-(2-クロロ-6-メチルピリジン4-イル)-7-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
19		6-(5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-f]ピリミジン-2-イル)メチル)ピコリノニトリル
20		5-(5-アミノ-2-[[3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
21		5-(5-アミノ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-7-(オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
22		5-(5-アミノ-2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
23		<u>5-(5-アミノ-2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2(1H)-オン</u>
24		5-[5-アミノ-2-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-7-(6-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
25		5-[5-アミノ-2-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-7-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

10

20

30

40

【 0 0 7 9 】

【表 1 - 4】

26		5-(5-アミノ-2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
27		5-(5-アミノ-2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(4-メチルオキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
28		5-(5-アミノ-7-クロロ-2-(2,6-ジフルオロベンジル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
29		5-(5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン
30		6-(5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-f]ピリミジン-8-イル)-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン
31		2-(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
32		7-(4-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
33		2-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-7-(1,3-オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン

10

20

30

40

【 0 0 8 0 】

50

【表 1 - 5】

34		5-(5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-エチルピリジン-2(1H)-オン
35		5-(5-アミノ-2-((6-アミノピリジン-2-イル)メチル)-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
36		5-(5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-シクロプロピルピリジン-2(1H)-オン
37		6-[[5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-8-[イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル]メチル]ピリジン-2-アミン
38		8-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
39		5-[5-アミノ-7-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
40		5-(5-アミノ-7-(3-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
41		5-(5-アミノ-7-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

10

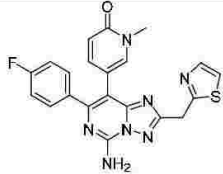
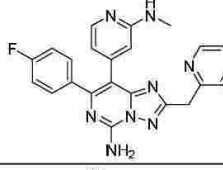

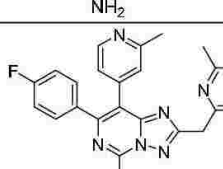
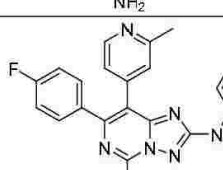
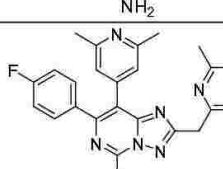
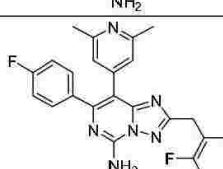
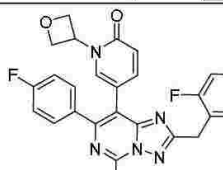
20

30

40

【 0 0 8 1 】

【表 1 - 6】

42		5-[5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-2-[(1,3-チアゾール-2-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
43		7-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
44		5-(5-アミノ-2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(チアゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
45		7-(4-フルオロフェニル)-2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
46		7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-N2-(ピリジン-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2,5-ジアミン
47		7-(4-フルオロフェニル)-2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)-8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
48		2-(2,6-ジフルオロベンジル)-8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
50		<u>5-(5-アミノ-2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-(オキシタン-3-イル)ピリジン-2(1H)-オン</u>

10

20

30

40

【 0 0 8 2 】

50

【表 1 - 7】

51		8-(2,6-ジメチルピリジン4-イル)-7-(4-フルオロフェニル)-2-((3-メトキシピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
52		8-(2-アミノ-6-メチルピリジン4-イル)-2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
55		5-(5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
56		5-(5-アミノ-7-(4-クロロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
57		4-(5-アミノ-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル)ベンズニトリル
58		5-(5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-2-((1,3-チアゾール4-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
59		5-(5-アミノ-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
60		5-(5-アミノ-2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-(1,1-ジオキシドエタン-3-イル)ピリジン-2(1H)-オン

10

20

30

40

【 0 0 8 3 】

50

【表 1 - 8】

61		5-(5-アミノ-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-7-(4-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
62		5-(5-アミノ-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
63		5-[5-アミノ-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-7-(1H-ピラゾール-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
64		5-(5-アミノ-7-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
65		5-(5-アミノ-2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2(1H)-オン
66		5-(5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1,6-ジメチルピリジン-2(1H)-オン
67		5-(5-アミノ-2-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メチル)-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
68		7-(4-フルオロフェニル)-8-[イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-2-[(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン

10

20

30

40

【 0 0 8 4 】

【表 1 - 9】

69		7-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
70		5-(5-アミノ-7-(3-クロロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
71		5-(5-アミノ-2-[[3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]-7-(1,3-オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
72		8-[[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリミジン-6-イル]-7-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
73		2-((3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)メチル)-7-(4-フルオロフェニル)-8-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
74		2-((3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)メチル)-8-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
75		8-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-7-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
76		5-(5-アミノ-7-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

【 0 0 8 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 10】

77		5-(5-アミノ-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-7-(3-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
78		5-(5-アミノ-7-(2-クロロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
79		5-(5-アミノ-2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-イソプロピルピリジン-2(1H)-オン
80		5-(5-アミノ-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-7-(オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-イソプロピルピリジン-2(1H)-オン
81		8-(2-アミノ-6-メチルピリジン-4-イル)-2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
82		8-(2-クロロ-6-メチルピリジン-4-イル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-7-(オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
83		4-(5-アミノ-2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-6-メチルピコリノニトリル
84		8-(2-シクロプロピル-6-メチルピリジン-4-イル)-2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン

10

20

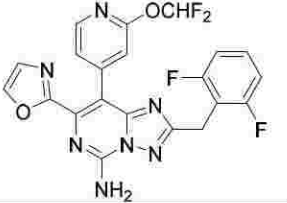
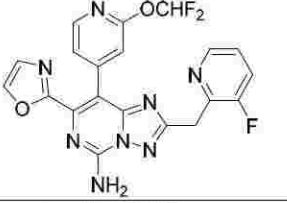
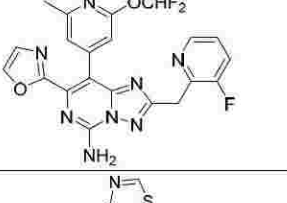
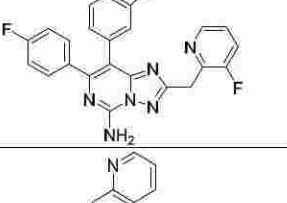
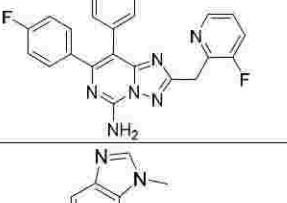
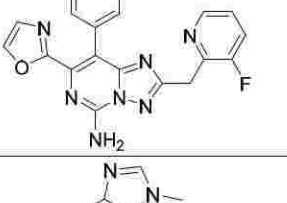
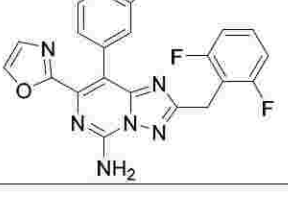
30

40

【 0 0 8 6 】

50

【表 1 - 1 1】

85		2-(2,6-ジフルオロベンジル)-8-(2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル)-7-(オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
86		8-(2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-7-(オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
87		8-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-メチルピリジン-4-イル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-7-(オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
88		8-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-7-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
89		7-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-(キノリン-6-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
90		2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-7-(オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
91		2-(2,6-ジフルオロベンジル)-8-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-7-(オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン

10

20

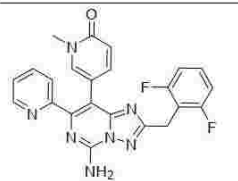
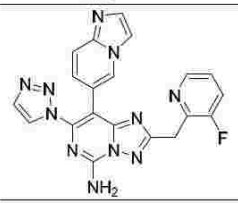
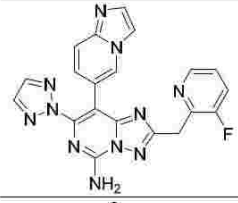
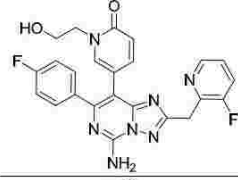
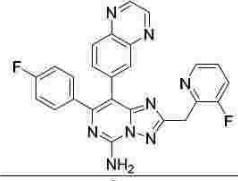
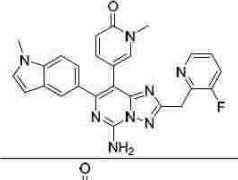
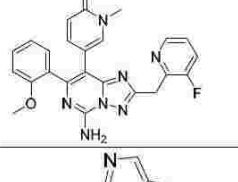
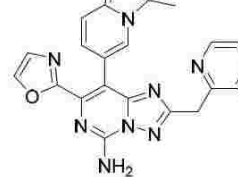
30

40

【 0 0 8 7 】

50

【表 1 - 1 2】

92		5-[5-アミノ-2-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-7-(ピリジン-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
93		2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
94		2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-8-[イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-7-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
95		5-(5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2(1H)-オン
96		7-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-(キノキサリン-6-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
97		5-(5-アミノ-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-7-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
98		5-(5-アミノ-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-7-(2-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
99		2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン

10

20



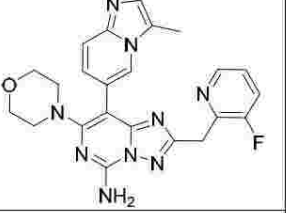
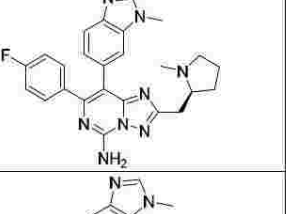
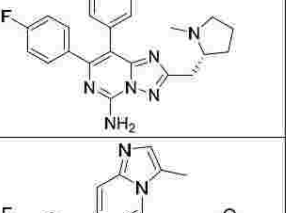
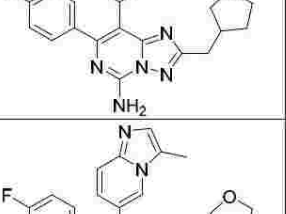
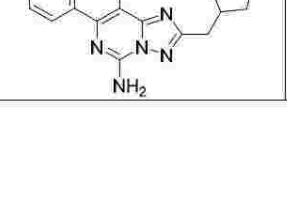
30

40

【 0 0 8 8 】

50

【表 1 - 13】

100		2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-N7,N7-ジメチル-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5,7-ジアミン
101		2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(ピロリジン-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
102		2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-モルホリノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
103		(S)-7-(4-フルオロフェニル)-8-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
104		(R)-7-(4-フルオロフェニル)-8-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
105-1		7-(4-フルオロフェニル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン (異性体 1)
105-2		7-(4-フルオロフェニル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン (異性体 2)

10

20

30

40

【 0 0 8 9 】

50

【表 1 - 1 4】

106-1		8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(オキサゾール-2-イル)-2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン (異性体1)
106-2		8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(オキサゾール-2-イル)-2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン (異性体2)
107-1		8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(オキサゾール-2-イル)-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン (異性体1)
107-2		8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(オキサゾール-2-イル)-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン (異性体2)
108		2-(2,6-ジフルオロベンジル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
109		2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
110		2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン

10

20

30

40

【 0 0 9 0 】

50

【表 1 - 15】

112-1		2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(2-メチルモルホリノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン (異性体1)
112-2		2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(2-メチルモルホリノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン (異性体2)
113-1		2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(3-メチルモルホリノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン (異性体1)
113-2		2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(3-メチルモルホリノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン (異性体2)
114		7-(4-フルオロフェニル)-2-(2-メトキシエチル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
115		(±)7-(4-フルオロフェニル)-8-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
116		7-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
117		7-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン

10

20

30

40

【 0 0 9 1 】

【表 1 - 16】

118		2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
119		7-(アゼチジン-1-イル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
120		2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-7-(4-フルオロフェニル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
121		2-(2,6-ジフルオロベンジル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-モルホリノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
122		(S)-7-(4-フルオロフェニル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
123		2-(2,6-ジフルオロベンジル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(ピロリジン-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
124		7-(アゼチジン-1-イル)-2-(2,6-ジフルオロベンジル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン

10

20

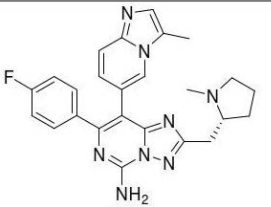
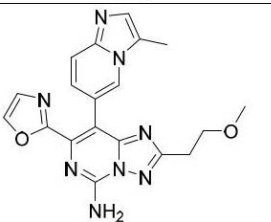
30

【 0 0 9 2 】

40

50

【表 1 - 17】

125		(R)-7-(4-フルオロフェニル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン
126		2-(2-メトキシエチル)-8-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-(オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン

10

【0093】

明確にするために、別々の実施形態の文脈中に記載されている、本開示のいくつかの特徴はまた、単一の実施形態で組み合わせて提供することもできるということが理解される。逆に、簡潔にするために、単一の実施形態の文脈中に記載されている、本開示の様々な特徴は、別々にまたは任意の適当なサブコンビネーションで提供することもできる。

【0094】

本開示中の様々な箇所、連結する置換基は記載されている。その構造が、明らかに、連結基を要する場合、その基について列挙されるマーカッシュ変数は、連結基であることが理解される。例えば、その構造が、連結基および変数が「アルキル」を示すことに関するマーカッシュ群の定義を要する場合、その場合、「アルキル」は、連結するアルキレン基を表すことが理解される。

20

【0095】

本明細書中で使用される場合、用語「置換されている」とは、化学基に関する場合、除去されるおよび置換基により置き換えられる1個または複数の水素原子を有する化学基を意味する。本明細書中で使用される場合、用語「置換基」は、当技術分野で公知の通常の意味を有し、親基に共有結合される、または必要に応じ、親基に縮合される化学部分を意味する。本明細書中で使用される場合、用語「場合によって置換されている」または、「場合によって...置換されている」とは、化学基が、置換基を有さなくても（すなわち、非置換）、1つまたは複数の置換基を有していてもよい（すなわち、置換されている）ことを意味する。所与の原子での置換は、原子価により限定されることが理解されるものとする。

30

【0096】

本明細書中で使用される場合、用語「 $C_{i \sim j}$ 」は、炭素原子数の範囲を示し、 i および j は、整数であり、炭素原子数の範囲には、エンドポイント（すなわち、 i および j ）ならびに中間にある各整数点が含まれ、 j は、 i より大きい。例えば、 $C_{1 \sim 6}$ は、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子および6個の炭素原子を含めた、1～6個の炭素原子の範囲を示す。一部の実施形態では、用語「 $C_{1 \sim 12}$ 」は、1～10個、1～8個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個または1～2個を含めた、1～12個の炭素原子を示す。

40

【0097】

本明細書中で使用される場合、用語「アルキル」とは、別の用語の一部としても独立して用いられても、飽和または不飽和炭化水素鎖を意味し、後者は、少なくとも1つの二重または三重結合を有する、炭化水素鎖（アルケニルまたはアルキニル）にさらに再分割されていてもよい。一部の実施形態では、アルキルは、飽和炭化水素鎖に関する。先に述べた炭化水素鎖は、直鎖でも分枝鎖でもよい。用語「 $C_{i \sim j}$ アルキル」とは、 $i \sim j$ 個の炭素原子を有するアルキルを意味する。飽和アルキル基の例には、それだけに限らないが

50

、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル；より高い相同体、例えば、2-メチル-1-ブチル、*n*-ペンチル、3-ペンチル、*n*-ヘキシル、1, 2, 2-トリメチルプロピルなどが含まれる。不飽和アルキル基の例には、それだけに限らないが、エテニル、*n*-プロペニル、イソプロペニル、*n*-ブテニル、*sec*-ブテニル、エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イルなどが含まれる。「 C_{1-12} アルキル」の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびブチルである。「 C_{1-3} アルキル」の例としては、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルである。

【0098】

本明細書中で使用される場合、用語「アルキレン」とは、別の用語の一部としてでも独立して用いられても、二価アルキルを意味する。アルキレン基の例には、それだけに限らないが、メチレン、1, 1-エチレン、1, 2-エチレン、1, 1-プロピレン、1, 2-プロピレン、1, 3-プロピレン、2, 2-プロピレンなどが含まれる。

10

【0099】

本明細書中で使用される場合、用語「ハロ」および「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素から選択される原子を意味する。

本明細書中で使用される場合、用語「アルコキシ」とは、別の用語の一部としてでも独立して用いられても、式-O-アルキルの基を意味する。用語「 C_{i-j} アルコキシ」とは、アルコキシ基のアルキル部分が、*i*~*j*個の炭素原子を有することを意味する。アルコキシ基の例には、それだけに限らないが、メトキシル、エトキシル、プロポキシル（例えば、*n*-プロポキシおよびイソプロポキシ）、*t*-ブトキシなどが含まれる。「 C_{1-12} アルコキシル」の例としては、メトキシル、エトキシルおよびプロポキシルである。

20

【0100】

本明細書中で使用される場合、用語「 C_{i-j} アルキル(alkyl)-OH」とは、式「- C_{1-12} アルキル-OH」の基を意味し、その基のアルキル部分は、*i*~*j*個の炭素原子を有し、1つまたは複数のヒドロキシル基は、アルキル部分において任意の炭素原子に連結されていてもよい。一部の実施形態では、「 C_{i-j} アルキル-OH」は、1つのヒドロキシル基を有する。「 C_{1-12} アルキル-OH」の例としては、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチルおよび1-ヒドロキシイソプロピルである。

【0101】

本明細書中で使用される場合、用語「 C_{i-j} ハロアルキル」とは、ハロゲン置換（一置換または多置換） C_{i-j} アルキル基を意味する。「 C_{1-12} ハロアルキル」の例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、クロロエチルおよびプロモイソプロピルである。「ジフルオロエチル」の例としては、1, 1-ジフルオロエチルである。「トリフルオロエチル」の例としては、2, 2, 2-トリフルオロエチルおよび1, 2, 2-トリフルオロエトリル(trifluoroethyl)である。

30

【0102】

「 C_{i-j} ハロアルコキシル」の例としては、フルオロメトキシル、ジフルオロメトキシル、またはトリフルオロメトキシルである。「トリフルオロエトキシ」の例としては、2, 2, 2-トリフルオロエトキシおよび1, 2, 2-トリフルオロエトキシである。

40

【0103】

「 $N-(C_{1-12}$ アルキル)アミノ」の例としては、メチルアミノおよびエチルアミノである。

「 $N-(C_{1-12}$ ハロアルキル)アミノ」の例としては、フルオロメチルアミノ、ジフルオロメチルアミノ、トリフルオロメチルアミノ、2-クロロエチルアミノおよび1-プロモイソプロピルアミノである。

【0104】

本明細書中で使用される場合、用語「 C_{i-j} アルカノイル」とは、 C_{i-j} アルキルカルボニルを意味する。「 C_{1-12} アルカノイル」の例としては、プロピオニルおよびアセ

50

チルである。

【0105】

「 C_{1-12} アルカノイルアミノ」の例としては、ホルムアミド、アセトアミドおよびプロピオニルアミノである。

「 C_{1-12} アルカノイルオキシ」の例としては、アセトキシである。

【0106】

「 C_{1-12} アルコキシカルボニル」の例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-および*t*-ブトキシカルボニルである。

本明細書中で使用される場合、用語「カルバモイル」とは、アミノカルボニル基を意味する。「 $N-(C_{1-12}$ アルキル)カルバモイル」の例としては、メチルアミノカルボニルおよびエチルアミノカルボニルである。「 $N,N-(C_{1-12}$ アルキル)₂カルバモイル」の例としては、ジメチルアミノカルボニルおよびメチルエチルアミノカルボニルである。

10

【0107】

「 $N,N-(C_{1-12}$ アルキル)₂アミノ」の例としては、ジ-(*N*-メチル)アミノ、ジ-(*N*-エチル)アミノおよび*N*-エチル-*N*-メチルアミノである。

本明細書中で使用される場合、用語「カルボシクリル」とは、別の用語の一部としても独立して用いられても、(例えば、2もしくは3個の縮合環、架橋環またはスピロ環を有する)単環式または多環式環(複数可)を含めた、任意の環を意味し、すべての環原子が、炭素であり、少なくとも3個の環を形成する炭素原子を含有する。一部の実施形態では、カルボシクリルは、3~12個の環を形成する炭素原子(すなわち、3~12員の炭素原子)、3~10個の環を形成する炭素原子、3~9個の環を形成する炭素原子または4~8個の環を形成する炭素原子を含有することができる。カルボシクリル基は、飽和でも、部分的に不飽和でも、または完全に不飽和でもよい。一部の実施形態では、カルボシクリル基は、飽和環式アルキル基でもよい。一部の実施形態では、カルボシクリル基は、その環系における少なくとも1つの二重結合を含有する不飽和環式アルキル基であってもよい。一部の実施形態では、不飽和カルボシクリル基は、1つまたは複数の芳香環を含有することができる。一部の実施形態では、飽和または不飽和のカルボシクリルの1つもしくは複数の環を形成する-CH₂-基は、-C(O)-基により置き換えられていてもよい。

20

30

【0108】

一部の実施形態では、カルボシクリル基は、単環式アルキル基である。一部の実施形態では、カルボシクリル基は、飽和単環式アルキル基である。単環式飽和または不飽和のカルボシクリル基の例には、それだけに限らないが、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、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニルなどが含まれる。

【0109】

本明細書中で使用される場合、用語「スピロ」環とは、単一の共通の原子によって接続された2個の環を有する環系を意味し；用語「縮合」環とは、2個の隣接する原子を共有する2個の環を有する環系を意味し；用語「架橋」環とは、3個以上の原子を共有する2個の環を有する環系を意味する。

40

【0110】

3~12、3~10もしくは5~6「員の飽和または不飽和のカルボシクリル」は、それぞれ、3~12、3~10、または5~6個の環を形成する炭素原子を有する、飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環式または多環式環系であり、1つまたは複数の環を形成する-CH₂-基は、-C(O)-基により場合によって置き換えられていてもよい。

【0111】

「3~12員の飽和または不飽和のカルボシクリル」の例としては、C₃₋₄シクロアルキル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロペンチル、フェニル、ナフチルおよび

50

ピシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イルである。「C₃ - 4 シクロアルキル」の例としては、シクロプロピルおよびシクロブチルである。「5 ~ 6 員の飽和または不飽和のカルボシクリル」の例としては、シクロペンチルおよびフェニルである。

【 0 1 1 2 】

本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロシクリル」とは、カルボシクリル基を意味し、1個または複数（例えば、1、2または3個）の環原子が、ヘテロ原子により置き換えられ、これには、それだけに限らないが、O、S、N、Pなどが含まれる。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは、飽和ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは、その環系において1つまたは複数の二重結合を有する不飽和ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは、部分的に不飽和ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは、完全に不飽和ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、ヘテロシクリル基は、1つまたは複数の芳香環を含有することができる。一部の実施形態では、ヘテロシクリルの1つまたは複数の環を形成する - CH₂ - 基は、- C (O) - 、 - S - 、 - S (O) - 、または - S (O)₂ - 基により場合によって置き換えられていてもよい。一部の実施形態では、ヘテロシクリルが、その環系において硫黄を含有する場合、前記環を形成する硫黄原子は、場合によって酸化させて、S - オキシドを形成することができる。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは、その環を形成する炭素によって化合物の他の部分に連結される。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは、その環を形成する窒素によって化合物の他の部分に連結される。

10

【 0 1 1 3 】

一部の実施形態では、N、O、もしくはSから選択される1、2、または3個のヘテロ原子を有する、3 ~ 12 員の飽和もしくは不飽和の単環式または多環式ヘテロシクリルである。

20

【 0 1 1 4 】

3 ~ 12、3 ~ 10もしくは5 ~ 6「員の飽和または不飽和のヘテロシクリル」は、それぞれ3 ~ 12、3 ~ 10、または5 ~ 6個の環を形成する原子を有する、飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環式または多環式環（複数可）（例えば、2もしくは3個の縮合環、架橋環またはスピロ環を有する）系であり、そのうち、少なくとも1個の環を形成する原子は、窒素、硫黄または酸素から選ばれ、これは、別段規定がない限り、その環を形成する炭素または窒素によって、化合物の他の部分に連結されていてもよく、飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルの1つまたは複数の環を形成する - CH₂ - 基は、- C (O) - 、 - S - 、 - S (O) - 、または - S (O)₂ - 基により置き換えられていてもよく、ヘテロシクリルが、その環系において硫黄を含有する場合、前記環硫黄原子は、場合によって酸化されて、S - オキシドを形成することができる。

30

【 0 1 1 5 】

模範的な単環式ヘテロシクリル基には、それだけに限らないが、オキセタニル、1, 1 - ジオキソチエタニルピロリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピペリジル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリドニル、ピリミドニル、ピラジノニル、ピリミドニル、ピリダゾニル、トリアジノニルなどが含まれる。

40

【 0 1 1 6 】

スピロヘテロシクリルの例には、それだけに限らないが、スピロピラニル、スピロオキサジニルなどが含まれる。縮合ヘテロシクリルの例には、それだけに限らないが、フェニル縮合環またはピリジニル縮合環、例えば、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キノリジニル、キナゾリニル、アザインドリジニル、プテリジニル、クロメニル、イソクロメニル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インダゾリル、プリニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、カルバゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェナントリジニル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジニル、[1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジニル

50

、[1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジニル基などが含まれる。架橋ヘテロシクリルの例には、それだけに限らないが、モルファニル (morphanyl)、ヘキサメチレンテトラミニル、8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン、1 , 4 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (D A B C O) などが含まれる。

【 0 1 1 7 】

本開示の「化合物」は、別段規定がない限り、示された構造のすべての立体異性体、幾何異性体、および互変異性体を包含することを意図している。

用語「立体異性体」とは、非対称性化合物（例えば、1個もしくは複数の非対称的に置換されている炭素原子または「不斉中心」を有するもの）の様々な立体異性体配置（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマーおよびラセミ体）のうちのいずれかを意味する。不斉中心を含有する本開示の化合物は、光学活性（鏡像異性体もしくはジアステレオマー）または光学不活性（ラセミ）形態で単離することができる。用語「鏡像異性体」には、互いに重ね合わすことのできない鏡像である立体異性体の対が含まれる。一对の鏡像異性体の 1 : 1 混合物は、「ラセミ混合物」である。用語「ジアステレオマー」または「ジアステレオ異性体」には、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いに鏡像でない立体異性体が含まれる。1つまたは複数の不斉中心を含むいくつかの化合物は、カーン・インゴルド・プレローグの R - S システムに従って、各不斉中心で (R) - または (S) - として絶対配置に関して、定義することができる。鏡像異性体、ジアステレオマーまたは他の立体異性体の形態を生じさせることができる。絶対配置が知られていない、分解された化合物は、不斉中心で用語「または」を用いて、指定することができる。ラセミ混合物から光学活性の形態の調製の仕方に関する方法は、例えば、HPLCによる分離度または立体選択的合成など、当技術分野で公知である。

【 0 1 1 8 】

用語「幾何異性体」または「シスおよびトランス異性体」とは、同じ式を有する化合物を意味するが、それらの官能基が、三次元空間で異なる方向に回転される。

用語「互変異性体」には、同じ式および全電荷を有する化合物の異性体のプロトン化状態であるプロトトロピー互変異性体が含まれる。プロトトロピー互変異性体の例には、それだけに限らないが、ケトン - エノール対、アミド - イミド酸対、ラクタム - ラクチム対、エナミン - イミン対、および環状の形態が含まれ、プロトンは、複素環式系の2カ所以上の位置、例えば、1 H - および 3 H - イミダゾール、1 H - 、2 H - および 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール、1 H - および 2 H - イソインドール、ならびに 1 H - および 2 H - ピラゾールを占有することができる。互変異性体は、平衡状態にあるまたは適切な置換により1つの形態に立体的に組み込むことができる。ある一方の特定の互変異性体の形態として名称または構造により同定された本開示の化合物は、別段規定がない限り、もう一方の互変異性体の形態を含むことが意図される。

【 0 1 1 9 】

本開示の「化合物」は、本化合物中で原子のすべての同位体を包含することがやはり意図される。原子の同位体には、原子番号は同じであるが、質量数が異なる原子が含まれる。例えば、別段規定がない限り、本開示の「化合物」中の水素、炭素、窒素、酸素、亜リン酸、硫黄、フッ素、塩素、臭化物またはヨウ素は、それだけに限らないが：¹H、²H、³H、¹¹C、¹²C、¹³C、¹⁴C、¹⁴N、¹⁵N、¹⁶O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³²S、³³S、³⁴S、³⁶S、¹⁷F、¹⁹F、³⁵Cl、³⁷Cl、⁷⁹Br、⁸¹Br、¹²⁷I および ¹³¹I などのこれらの同位体をも含むことを意味する。一部の実施形態では、水素には、プロチウム、重水素およびトリチウムが含まれる。一部の実施形態では、用語「重水素により置換されている」または「重水素置換」とは、化学基中で水素（例えば、プロチウム）の他のアイソフォームを重水素と置き換えることである。一部の実施形態では、炭素には、¹²C および ¹³C が含まれる。一部の実施形態では、本開示の「化合物」は、本化合物中の水素の同位体を包含するにすぎない。一部の実施形態では、本開示の「化合物」は、天然存在比で原子の同位体を包含するにすぎない。

【0120】

本開示の「化合物」は、溶媒和ならびに非溶媒和の形態、例えば、水和した形態、固体の形態などで存在することができ、本開示は、すべてのかかる溶媒和および非溶媒和の形態を包含することが意図されていることをやはり理解されるものとする。

【0121】

本開示の「化合物」は、薬学的に許容される塩の形態で存在することができるということがさらに理解されるものとする。

本明細書中で使用される場合、用語「薬学的に許容される」とは、過度の毒性、刺激性、アレルギー性反応および他の問題または妥当な利益/危険比での合併症がなく、健全な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織と接触して用いるのに適している、化合物、材料、組成物、および/または剤形を意味する。一部の実施形態では、薬学的に許容される化合物、材料、組成物、および/または剤形は、規制当局（例えば、アメリカ食品医薬品局、中華人民共和国国家食品薬品监督管理局もしくは欧州医薬品庁など）により承認されたものまたは動物、さらに詳細には、ヒトにおける使用のための一般に認められる薬局方（例えば、米国薬局方、中国薬局方または欧州薬局方）に列挙されたものを意味する。

【0122】

本明細書中で使用される場合、「薬学的に許容される塩」とは、本開示の化合物の誘導体を意味し、親化合物は、既存の酸性部分（例えば、カルボキシルなど）または塩基部分（例えば、アミン、アルカリなど）をその塩の形態に転換することにより修飾される。多くの場合、本開示の化合物は、アミノ基および/もしくはカルボキシル基またはそれと同様の基の存在により、酸および/または塩基の塩を形成することができる。薬学的に許容される塩は、典型的には生物学的にまたはその他の点で望ましくないわけではない、親化合物の生物学的有効性および特性を保持する、酸および/または塩基の塩である。本開示の化合物の適当な薬学的に許容される塩には、例えば、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など）または有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、トリメシ酸、クエン酸、乳酸、フェニル酢酸、安息香酸、マンデル酸、メタンシルホン酸、ナパジシル酸（*napadisyllic acid*）、エタンシルホン酸、トルエンシルホン酸、トリフルオロ酢酸、サリチル酸、スルホサリチル酸など）に由来し得る、例えば、酸-付加塩が含まれる。一部の実施形態では、本開示の化合物の薬学的に許容される塩は、ギ酸塩である。一部の実施形態では、本開示の化合物の薬学的に許容される塩は、TFA塩である。

【0123】

本開示の化合物の適当な薬学的に許容される塩には、例えば、無機塩基（例えば、ナトリウム、カリウム、アンモニウム塩および元素周期表のI~XII列からの金属の水酸化物塩、炭酸塩、炭酸水素塩、例えば、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、銅など）または有機塩基（例えば、第1級、第2級、および第3級アミン、天然に存在する置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などを含めた、置換アミン）に由来し得る、例えば、塩基-付加塩がやはり含まれる。いくつかの有機アミンには、それだけに限らないが、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート（*cholinat e*）、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジンおよびトロメタミンが含まれる。当業者は、これらの例において示されるもの以外の酸/塩基-付加塩を形成するための酸または塩基を加えることはまた可能であり得ることが理解されるはずである。追加の適当な塩のリストは、例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、第20版、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、（1985年）；およびStahl and Wermuthによる「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」（Wiley-VCH、Weinheim、Germany、2002年）において見出すことができる。一部の実施形態では、本開示の化合物の適当な薬学的に許容される塩は、無機塩基塩である。

10

20

30

40

50

【0124】

本開示はまた、本開示の化合物の活性中間体、活性代謝産物およびプロドラッグが含まれる。本明細書中で使用される場合、「活性中間体」とは、合成プロセス中で中間化合物を意味し、これは、最終の合成された化合物として、同じまたは本質的に同じ生物活性を示す。

【0125】

本明細書中で使用される場合、「活性代謝産物」とは、動物またはヒトの体内の代謝または生体内変換によって生成された、本開示の化合物またはその塩もしくはプロドラッグの分解または最終産物を意味し、これは、指定された化合物として、同じまたは本質的に同じ生物活性を示す。かかる代謝産物は、例えば、投与される化合物または塩もしくはプロドラッグの酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素的切断などから生じ得る。

10

【0126】

本明細書中で使用される場合、「プロドラッグ」とは、動物またはヒト対象に投与される場合、活性親薬物を放出する任意の化合物または抱合体を意味する。プロドラッグは、ルーチンの操作でまたは *in vivo* で、親化合物から、修飾が切断可能であるやり方で、化合物中に存在する官能基を修飾することにより調製することができる。プロドラッグには、ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、またはカルボキシル基が、哺乳動物の対象に投与される場合、それぞれ、遊離ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、またはカルボキシル基を形成するために、切断可能である、任意の基に結合される、化合物が含まれる。プロドラッグの例には、それだけに限らないが、本開示の化合物中でアルコールおよびアミン官能基のアセテート、ホルメートおよびベンゾエート誘導体が含まれる。プロドラッグの調製および使用は、T. Higuchi and V. Stella、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series、and in *Bioresversible Carriers in Drug Design*、Edward B. Roche 編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987年において論じられ、その両方を、その全体を参照により本明細書に組み込む。

20

合成方法

30

薬学的に許容されるそれらの塩を含めた、本明細書中で提供される化合物の合成を、これらの例において合成スキーム中で例示する。本明細書中で提供される化合物は、任意の公知の有機合成技法を用いて調製することができ、多数のあり得る合成経路のうちいずれかに従って合成することができ、したがって、これらのスキームは、例示的であるにすぎず、本明細書中で提供される化合物を調製するために用いることができる他のあり得る方法を限定することを意味しない。さらに、スキーム中のステップは、より良い例証のためであり、必要に応じて変更することができる。例中の化合物の実施形態は、調査および規制当局への潜在的申請の目的のために合成した。

【0127】

本開示の化合物を調製するための反応は、適当な溶媒中で行うことができ、これらの溶媒は、有機合成の分野の当業者により容易に選択することができる。適当な溶媒は、反応が行われる温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸点までの範囲であり得る温度で、出発原料（反応物）、中間体、または生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、1種の溶媒または2種以上の溶媒の混合物で行うことができる。ある特定の反応ステップに応じて、ある特定の反応ステップのための適当な溶媒は、当業者により選択することができる。

40

【0128】

本開示の化合物の調製は、様々な化学基の保護および脱保護を伴い得る。保護および脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者により容易に決定することができる。保護基の化学は、例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts、P

50

rotective Groups in Organic Synthesis、第3版、Wiley & Sons、Inc.、New York (1999年)において見出すことができ、これを、参照によりその全体を本明細書に組み込む。

【0129】

反応は、当技術分野で公知の任意の適当な方法に従ってモニターすることができる。例えば、生成物の形成は、分光学的手段、例えば、核磁気共鳴分光法(例えば、 ^1H または ^{13}C)、赤外分光法、分光測定法(例えば、紫外可視の)、質量分析法により、またはクロマトグラフィー法、例えば、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、液体クロマトグラフィー-質量分析(LCMS)、もしくは薄層クロマトグラフィー(TLC)によりモニターすることができる。化合物は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)(「Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」Karl F. Blom、Brian Glass、Richard Sparks、Andrew P. Combs J. Comb. Chem. 2004年、6巻(6号)、874~883頁、これを、参照によりその全体を本明細書に組み込む)および順相シリカクロマトグラフィーを含めた、様々な方法により当業者により精製することができる。

10

【0130】

これらの例における化合物の構造は、核磁気共鳴(NMR)または/および液体クロマトグラフィー-質量分析法(LC-MS)により特徴付けられる。NMR化学シフト(δ)は、 10^{-6} (ppm)の単位で得られる。 ^1H -NMRスペクトルは、内部標準として、テトラメチルシランにより(Top Spinプログラム制御下で)ICON-NMRを用いた、Bruker AVANCE NMR(300MHzもしくは400MHz)分光計において、ジメチルスルホキシド-d₆(DMSO-d₆)またはCDCl₃またはCD₃ODまたはD₂Oまたはアセトン-d₆またはCD₃CN(Innochem社またはSigma-Aldrich社またはCambridge Isotope Lab.、Inc.製)で記録される。

20

【0131】

MS測定は、正イオンおよび負イオンモードでエレクトロスプレー源によるShimadzu 2020質量分析計を用いて行われる。

高速液体クロマトグラフィー(HPLC)測定は、Shim-pack XR-ODS C18カラム(3.0*50mm、2.2 μm)、またはAscentis Express C18カラム(2.1*50mm、2.7 μm)、またはAgilent Poroshell HPH-C18カラム(3.0*50mm、2.7 μm)を用いた、Shimadzu LC-20ADシステムまたはShimadzu LC-20ADXシステムまたはShimadzu LC-30ADシステムにおいて行われる。

30

【0132】

薄層クロマトグラフィーは、Sinopharm Chemical Reagent Beijing Co., Ltd.およびXinnuo Chemicalシリカゲルプレートを用いて行われる。薄層クロマトグラフィー(TLC)用に用いられるシリカゲルプレートは、175~225 μm である。TLCにより生成物を分離するおよび精製するために用いられるシリカゲルプレートは、1.0mmである。

40

【0133】

クロマトグラフィーカラム精製は、担体(100~200、200~300または300~400メッシュ、Rushan Shi Shangbang Xincailiao Co., Ltd.またはRushan Taiyang Desiccant Co., Ltd.などにより製造される)としてシリカゲル、またはAgela Technologiesフラッシュシステムにおいてフラッシュカラム(逆相C18カラム20~45 μm 、Agela Technologies社により製造される)を使用する。カラムのサイズは、化合物の量に従って調整される。

【0134】

50

本開示の公知の出発原料は、当技術分野における公知の方法を用いるもしくはそれに従うことにより合成することができる、またはAlfa Aesar社、TCI社、Sigma-Aldrich社、Bepharma社、Bidepharmatech社、PharmaBlock社、Enamine社、Innochem社およびJW&Y PharmLab社から購入することができる。

【0135】

別段規定がない限り、これらの反応は、アルゴンまたは窒素雰囲気下ですべて行われる。アルゴンまたは窒素雰囲気とは、反応フラスコが、体積が約1 Lであるアルゴンまたは窒素バルーンに接続されることを意味する。水素化は、通常、加圧下で行われる。別段規定がない限り、例における反応温度は、周囲温度であり、周囲温度は、10 ~ 30 である。

10

【0136】

反応進行を、TLCまたは/およびLC-MSによりモニターする。反応のために用いられる溶離液系には、ジクロロメタン-メタノール系および石油エーテル-酢酸エチル系が含まれる。溶媒の容積比は、化合物の異なる極性に従って調整される。

【0137】

化合物およびTLCの溶離液系を精製するために用いられるカラムクロマトグラフィーの溶出系には、ジクロロメタン-メタノール系および石油エーテル-酢酸エチル系が含まれる。溶媒の容積比は、化合物の異なる極性に従って調整される。少量のアルカリ性または酸性薬剤(0.1%~1%)、例えば、ギ酸、または酢酸、もしくはTFA、またはアンモニアなどは、調整のために加えることができる。

20

【0138】

本明細書中で提供される化合物の合成において用いられる化学物質についての略語は、以下に列挙される。

【0139】

30

40

50

【表 2 - 1】

AcOH	酢酸	
AcOK	酢酸カリウム	
BnSH	ベンジルメルカプタン	
Br ₂	臭素	
BSA	N,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド	
CH ₃ CN	アセトニトリル	10
ClCH ₂ CH ₂ Cl	1,2-ジクロロエタン	
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム	
Cu(OAc) ₂	酢酸第二銅	
DCM	ジクロロメタン	
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	20
dtbpf	1,1'-ビス(ジエチルホスフィノ)フェロセン	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート	
ICl	一塩化ヨウ素	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	30
K ₃ PO ₄	リン酸三カリウム	
KF	フッ化カリウム	
LiCl	塩化リチウム	
LiOH	水酸化リチウム	
MeOH	メタノール	
MTBE	メチルtert-ブチルエーテル	
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム	40

【 0 1 4 0 】

【表 2 - 2】

NaCl	塩化ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
n-BuOH	ブチルアルコール	
NH ₂ NH ₂ -H ₂	ヒドラジン水和物	10
O		
NIS	N-ヨードスクシンイミド	
NMP	N-メチルピロリドン	
Pd(amphos)	ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジ	
Cl ₂	クロロパラジウム(II)	
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)	
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム	20
PE	石油エーテル	
POCl ₃	リン酸トリクロリド	
T ₃ P	1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン,2,4,6-トリプロピル-,2	
	,4,6-三酸化物	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	30
ZnCl ₂	塩化亜鉛	

【0141】

医薬組成物

本開示は、少なくとも1種の本開示の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、医薬組成物は、2種以上の本開示の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、1種もしくは複数の本開示の化合物または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体を含む。

40

【0142】

一般には、薬学的に許容される担体は、当技術分野における従来の医薬担体であり、これは、医薬分野で周知の方式で調製することができる。一部の実施形態では、本開示の化合物または薬学的に許容されるその塩は、医薬組成物の調製のための薬学的に許容される担体と混合することができる。

【0143】

医薬組成物の形態は、それだけに限らないが、投与経路、疾患の程度、または投与しようとする用量を含む、多くの基準に依存する。医薬組成物は、経口、経鼻、直腸、経皮、静脈内、または筋肉内投与用に製剤化することができる。所望の投与経路に従って、医薬組成物は、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、分包、カシェ剤、口中錠、懸濁液、

50

乳剤、液剤、シロップ剤、（固体としてまたは液体媒体の形態の）エアゾール剤、スプレー剤、軟膏剤、パスタ剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、パッチ剤、吸入剤、または坐剤の形態で製剤化することができる。

【 0 1 4 4 】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、本開示の化合物または薬学的に許容されるその塩約 1 mg ~ 約 1 0 0 0 mg を含む。

一部の実施形態では、医薬組成物は、第 1 の有効成分として、1 種もしくは複数の本開示の化合物または薬学的に許容されるその塩を含み、第 2 の有効成分をさらに含む。第 2 の有効成分は、限定せずに、化学療法薬、免疫療法薬、細胞シグナル伝達阻害薬、細胞シグナル伝達阻害薬、アルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害薬、有糸分裂阻害薬、抗ホルモン剤などを含めた、当技術分野で公知の任意の免疫調節薬または抗腫瘍薬であり得る。かかる免疫調節薬または抗腫瘍薬の例は、白金系化学療法薬（例えば、シスプラチン（DDP）、カルボプラチン（CBP）、スルファト - 1 , 2 - ジアミノシクロヘキサン白金（SHP）、ネダプラチン、オキサリプラチン（OXA）、ラボプラチン（Laboplatin）、ドセタキセル、パクリタキセル、ドキシソルピシン、エトポシド、ミトキサントロン、CTLA - 4 阻害薬、抗 - CTLA - 4 抗体、PD - 1 阻害薬、PD - L 1 阻害薬、抗 - PD - 1 / PD - L 1 抗体、CD 3 9 阻害薬、抗 - CD 3 9 抗体、CD 7 3 阻害薬、抗 - CD 7 3 抗体、CCR 2 阻害薬、抗 - CCR 2 抗体、EGFR 阻害薬、CDK 4 / 6 阻害薬、MEK 阻害薬、OX 4 0 アゴニスト、抗アンドロゲン阻害薬、IgG 4 アイソタイプ抗体、チロシンキナーゼ阻害薬、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害薬、Hsp 9 0 阻害薬、FGFR 阻害薬、mTOR 阻害薬、アロマターゼ阻害薬、VEGF 阻害薬、LHRHアンタゴニスト、PI 3 K 阻害薬、AKT 阻害薬、オーロラキナーゼ阻害薬、MEK 阻害薬、HDAC 阻害薬、BET 阻害薬、PIK 3 CA 阻害薬、プロテアソーム阻害薬、他のSERD、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬、VEGF - A 抗体、ErbB 3（Her 3）抗体、プロテアソーム阻害薬、プロテインキナーゼC 阻害薬、抗 - IGF - 1 R 抗体、抗 - HER 2 抗体、SERMs、IGF 阻害薬、抗 - IgG 抗体などである。がんまたは腫瘍を治療するための抗腫瘍薬の代表例は、それだけに限らないが、シスプラチン、カルボプラチン、SHP、ネダプラチン、オキサリプラチン、ラボプラチン、ドセタキセル、パクリタキセル、ドキシソルピシン、エトポシド、ミトキサントロン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ゲムシタピン、シクロホスファミド、クロラムブシル、カルムスチン、メトトレキサート、フルオロウラシル、アクチノマイシン、エピルピシン、アントラサイクリン、ブレオマイシン、マイトマイシン - C、イリノテカン、トポテカン、テニポシドインターロイキン、インターフェロン、トレメリムマブ、イピリムマブ、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、IPH 5 2、IPH 5 3、CPI - 0 0 6、プロザリズマブ（plozalizumab）、MLN 1 2 0 2、セツキシマブ、ラパチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ネラチニブ、トラスツズマブ、アド - トラスツズマブエムタンシン、ペルツズマブ、MCLA - 1 2 8、アナストラゾール（anastrozole）、ラロキシフェン、G 1 T 3 8、タモキシフェン、ゴセレリン、エンザルタミド、ボリノスタット、エンチノスタット、スニチニブ、パゾパニブ、ベバシズマブ、ラニビズマブ、ペガブタニブ、セジラニブ、ダサチニブ、GDC - 0 9 8 0、ゲダトリシブ、アルペリシブ、BKM 1 2 0、コパンリシブ、AZD 8 8 3 5、GDC - 0 9 4 1、タセリシブ、テムシロリムス、エベロリムス、サパニセルチブ（sapanisertib）、AZD 5 3 6 3、MK 2 2 0 6、パニツムマブ、ペムブロリズマブ、ソラフェニブ、パルボシクリブ、アベマシクリブ、リボシクリブ、クリゾチニブ、ドピチニブ、ルキソリチニブ、アザシチジン、CC - 4 8 6、HSP 9 0 ガネテスピブ（ganetespib）、Debio 1 3 4 7、エルダフィチニブ、ピツセルチブ（vitusertib）、アリセルチブ、セルメチニブ、GS - 5 8 2 9、GSK 5 2 5 7 6 2、MLN 9 7 0 8、GDC - 0 8 1 0、AFP 4 6 4、ティピファニブ、セリバンツマブ、ボルテゾミブ、エンザスタウリン、AVE 1 6 4 2、ゼンツズマブ（xentuzumab）、ダロツズマブ、AMG 4 7 9 などを含めることができる。

10

20

30

40

50

【0145】

以下に定義されるアデノシン受容体関連疾患の治療は、単独療法として適用すること、本発明の化合物の他に、従来の外科手術または放射線治療または化学療法または免疫療法を使用してもよい。かかる化学療法は、次の化学療法薬、すなわち、シスプラチン（DDP）、カルボプラチン（CBP）、スルファト-1,2-ジアミノシクロヘキサ白金（SHP）、ネダプラチン、オキサリプラチン（OXA）、ラボプラチン、ドセタキセル、パクリタキセル、ドキシソルピシン、エトポシド、またはミトキサントロンのうちの1種または複数を含むことができる。かかる免疫療法薬は、次の抗腫瘍薬、すなわち、(i) 抗-CTLA-4抗体；(ii) 抗-PD-1抗体；(iii) 抗-PD-L1抗体；(iv) 抗-CD73抗体；(v) 抗-CD39抗体；または(vi) 抗-CCR2抗体のうちの1種もしくは複数を含むことができる。

10

【0146】

詳細な抗-CTLA-4抗体は、(US6,682,736において開示される通り)トレメリムマブである。本発明の他の態様では、詳細な抗-CTLA-4抗体は、(YERVOY(登録商標)としてBristol Myers Squibbにより販売されている)イピリムマブである。

【0147】

詳細な抗-PD-L1抗体は、US20130034559(MedImmune社)において開示される抗体である。本発明の他の態様では、詳細な抗-PD-L1抗体は、US2010/0203056(Genentech/Roche社)に開示される抗体である。本発明の他の態様では、詳細な抗-PD-L1抗体は、US20090055944(Medarex社)に開示される抗体である。本発明の他の態様では、詳細な抗-PD-L1抗体は、US20130323249(Sorrento Therapeutics社)に開示される抗体である。

20

【0148】

詳細な抗-PD-1抗体は、MRK-3475(Merck社)である。本発明の他の態様では、詳細な抗-PD-1抗体は、WO2006/121168またはUS8,008,449(Medarex)において開示される、ニボルマブ、または抗-PD-1抗体である。本発明の他の態様では、詳細な抗-PD-1抗体は、WO2009/101611(CureTech社)において開示される抗体である。本発明の他の態様では、詳細な抗-PD-1抗体は、WO2012/145493(Amplimmune社)において開示される抗体である。本発明の他の態様では、詳細な抗-PD-1抗体は、US7,488,802(Wyeth/MedImmune社)において開示される抗体である。本発明の他の態様では、詳細な抗-PD-1抗体は、US20130280275(Board of Regents, Univ. of Texas)において開示される抗体である。本発明の他の態様では、詳細な抗-PD-1抗体は、WO99/42585(Agonox社)、WO95/12673およびWO95/21915において開示される抗体である。

30

【0149】

詳細な抗-CD39抗体は、IPH52(Innate Pharmaceuticals社)である。

40

詳細な抗-CD73抗体は、CPI-006(Corvus Pharmaceuticals社)またはIPH53(Innate Pharmaceuticals社)である。

【0150】

詳細な抗-CCR2抗体は、プロザリズマブ(Takeda Pharmaceuticals International Co.)またはMLN1202(Millennium Pharmaceuticals社)である。

【0151】

本発明のこの態様によれば、上文に定義される式(I)の化合物または薬学的に許容さ

50

れるその塩ならびに上記に示される化学療法薬のうちのいずれか1種もしくは複数および/または上記の(i)~(vi)に示される免疫療法薬のうちのいずれか1種もしくは複数を含み、アデノシン受容体関連疾患、特に、がんの治療における使用に適した組合せが提供される。

【0152】

例えば、本開示の化合物は、抗-PD1/PD-L1抗体と組み合わせて提供することができる。いくつかの詳細な実施形態では、本開示の化合物は、抗-PD1/PD-L1抗体と組み合わせておよびさらに抗-CTLA-4、CD38、CD73、またはCCR2抗体の組合せで提供することができる。

【0153】

本開示のこの態様によれば、上文に定義される式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩および上記に示される免疫調節薬または抗腫瘍薬のうちのいずれか1種を含む、がんの治療における使用に適した組合せが提供される。

【0154】

したがって、本開示のさらなる態様では、上記に示されるものから選択される免疫調節薬または化学療法薬と組み合わせて、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。

【0155】

本明細書中で、用語「組合せ」が用いられる場合、これが、同時の、別々のまたは逐次的な投与を意味することが理解されるものである。一部の実施形態では、「組合せ」は、同時投与を意味する。本開示の他の態様では、「組合せ」は、別々の投与を意味する。本開示のさらなる態様では、「組合せ」は、逐次的な投与を意味する。投与が、逐次的または別々である場合、第2の構成成分を投与する上での遅延は、例えば、組合せの有益な効果を失うものではない。

【0156】

本開示のさらなる態様によれば、薬学的に許容される希釈剤または担体と関連して、上記に示されるものから選択される免疫調節薬または抗腫瘍薬と組み合わせて、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、医薬組成物が提供される。

【0157】

本開示のさらなる態様によれば、免疫調節または抗-がん作用をもたらすことにおける使用のために、薬学的に許容される希釈剤または担体と関連して、上記に示されるものから選択される免疫調節薬または抗腫瘍薬と組み合わせて、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、医薬組成物が提供される。

【0158】

本開示のさらなる態様によれば、NSCLC、RCC、前立腺がん、または乳がん(など)を治療することにおける使用のために、薬学的に許容される希釈剤または担体と関連して、上記に示されるものから選択される免疫調節薬または抗腫瘍薬と組み合わせて、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、医薬組成物が提供される。

【0159】

本開示のさらなる態様によれば、上記に示されるものから選択される免疫調節薬または抗腫瘍薬と組み合わせて、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、キットが提供される。

【0160】

本開示のさらなる態様によれば、

- a) 第1の単位剤形で式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩；
 - b) 第2の単位剤形で上記に示されるものから選択される免疫調節薬または抗腫瘍薬；および
 - c) 前記第1および第2の剤形を含有するための容器を含む、キットが提供される。
- 治療薬におけるそれらの使用の他に、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、新たな治療剤の調査の一部として、実験動物、例えば、ネコ、イヌ、ウサギ、サル、

10

20

30

40

50

ラットおよびマウスなどにおいて、アデノシン受容体の活性または発現の評価のために *in vitro* および *in vivo* 試験系の開発および標準化における薬理的ツールとしてやはり有用である。

【0161】

上記の他の医薬組成物、課程、方法、使用および医薬製造の特徴では、本明細書中に記載される、本開示の化合物の代替的なおよび好ましい実施形態はやはり適用される。

治療のための方法

本開示は、本開示の1種もしくは複数の化合物、薬学的に許容されるそれらの塩または医薬組成物の治療有効量を対象に投与することにより、(例えば、A1、A2a、および/またはA2b、詳細には、A2aを含めた)アデノシン受容体に関連する疾患を治療する方法を提供する。

10

【0162】

本明細書中で使用される場合、用語「アデノシン受容体に関連する疾患」または「AR関連疾患」とは、開始または発症またはその両方が、場合によっては、(例えば、A1、A2a、および/またはA2b、特に、A2aを含めた)ARのゲノム変化、発現、過剰発現、分解または活性と関連する疾患を意味する。例には、それだけに限らないが、炎症性障害、がん、パーキンソン病、てんかん、脳虚血および脳卒中、うつ病、認知障害、HIV、ADA-SCID、急性心不全(AHF)および慢性心不全、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、ならびに他の疾患が含まれる。ある特定の実施形態では、AR関連疾患は、アデノシン受容体の効果の阻害により治療される疾患を意味する。

20

【0163】

一部の実施形態では、AR関連疾患は、がん、好ましくは、AR-発現がん、またはAR-過剰発現がんである。「AR-発現がん」は、それらの細胞表面で存在する、A2a、A1および/またはA2bのような、ARタンパク質を有する、がん細胞または腫瘍細胞が関与するものである。「AR-過剰発現がん」は、同じ組織タイプの非癌性細胞と比較して、がんまたは腫瘍細胞の細胞表面で、ARタンパク質、例えば、A2a、A1および/またはA2bなどの有意により高いレベルを有するものである。かかる過剰発現は、遺伝子増幅によりまたは転写もしくは翻訳の増加により引き起こされ得る。アデノシン受容体の発現または過剰発現は、(例えば、免疫組織化学アッセイ; IHCによって)細胞の表面に存在するARタンパク質のレベルの増加を評価することにより、診断もしくは予後アッセイにおいて決定することができる。あるいは、またはさらに、これは、例えば、蛍光インサイツハイブリダイゼーション法(FISH; 1998年10月に公開されたWO98/45479を参照のこと)、サザンブロット法、またはポリメラーゼ連鎖反応(PCR)技法、例えば、リアルタイム定量的PCR(RT-PCR)(Methods 132:73~80頁(1990年))によって、細胞中のARをコードする核酸のレベルを測定することができる。上記アッセイの他に、様々な*in vivo*アッセイは、当業者に利用可能である。例えば、これは、検出可能な標識、例えば、放射性同位体を用いて、場合によって標識化される抗体に、患者の体内で細胞を曝露することができ、患者において細胞に抗体を結合することにより、例えば、放射能についての外部走査(*external scanning*)によりまたは抗体に前もって曝露された患者から採取した生検を分析することにより、評価することができる。

30

40

【0164】

特に、これらのがんには、それだけに限らないが、肺がん(例えば、非小細胞肺がん(NSCLC)、小細胞肺がん、肺腺癌、肺大細胞がん、肺扁平上皮がん)、腎細胞癌(RCC)、前立腺がん、乳がん、卵巣がん、子宮内膜がん、子宮頸がん、骨がん、子宮がん、結腸がん、白血病、膠芽腫、黒色腫、軟骨肉腫、脳がん、胆管細胞癌、骨肉腫、リンパ腫、腺腫、骨髄腫、肝細胞癌、副腎皮質癌、膵がん、膀胱がん、肝がん、胃がん、結腸直腸がん、食道がん、精巣がん、皮膚がん、腎がん、中皮腫、神経芽腫、甲状腺がん、頭頸部がん、食道がん、眼がん、上咽頭がん、または口腔がんが含まれる。一部の実施形態では、がんは、NSCLC、RCC、前立腺がん、または乳がんである。本明細書中で挙げ

50

られるがんは、別段規定がない限り、いかなる病期においてもあり得る。一部の実施形態では、がんは、早期がんである。一部の実施形態では、がんは、局所進行性がんである。一部の実施形態では、がんは、局所進行性および/または転移性がんである。一部の実施形態では、がんは、浸潤がんである。一部の実施形態では、がんは、既存の療法に抵抗性のがんである。

【0165】

一部の実施形態では、本開示の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩は、がん（例えば、NSCLC、RCC、前立腺がん、乳がん）を治療する能力を有する。さらに、本開示の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩はまた、他のアデノシン受容体関連疾患、例えば、パーキンソン病、てんかん、脳虚血および脳卒中、セブレーション、認知障害、HIV、ADA-SCID、AHFおよび慢性心不全、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、または喘息の治療において有用であり得る。

10

【0166】

本明細書中で使用される場合、用語「治療」および「治療する」とは、本明細書中に記載される通り、疾患もしくは障害、または1種もしくは複数のそれらの症状の開始を逆転する、緩和する、遅延させる、または疾患もしくは障害、または1種もしくは複数のそれらの症状の進行を阻害することを意味する。一部の実施形態では、治療は、1種または複数の症状が発症した後に行うことができる。他の実施形態では、治療は、症状の非存在下で行うことができる。例えば、治療は、（例えば、症状の病歴を考慮しておよび/または遺伝的もしくは他の感受性因子を考慮して）、症状の開始前に感受性の個体に行うことができる。治療は、症状が回復した後に、例えば、これらの再発を示すまたは遅延させるために継続することもできる。

20

【0167】

本明細書中で提供される化合物または薬学的に許容されるそれらの塩の治療有効量は、当技術分野で公知の様々な因子、例えば、体重、年齢、過去の治療歴、現在の薬剤、対象の健康状態および交差反応についての可能性、アレルギー、感度および有害な副作用、ならびに投与経路および疾患の発症の程度に依存する。投与量は、これらおよび他の状況または要件により示される通り、当業者（例えば、担当医または獣医師）により比例して減らしても増やしてもよい。

化合物の使用

30

ある特定の実施形態では、本開示は、AR関連疾患の治療用の医薬品の製造における本開示の化合物、薬学的に許容されるそれらの塩、または医薬組成物の使用を提供する。模範的なAR関連疾患には、それだけに限らないが、がん（例えば、NSCLC、RCC、前立腺、または乳がん）、および他の疾患が含まれる。

【0168】

かかる状態において、本開示はまた、本開示の化合物または医薬組成物単独でまたは他の成分（例えば、第2の有効成分、例えば、抗腫瘍薬）と組み合わせて、治療するのに適した患者をスクリーニングする方法もやはり提供する。本方法は、患者から得られた腫瘍サンプルを順序付けするステップとARの蓄積または活性化を検出するステップとを含む。

【0169】

40

本開示の別の態様によれば、したがって、医薬品としての使用のための、上文に定義される式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。

本開示のさらなる態様によれば、温血動物、例えば、ヒトにおいてアデノシン受容体を調節するための医薬品の製造における、上文に定義される式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用が提供される。

【0170】

アデノシン受容体と組み合わせて用いるとき、用語「調節する」、「調節している」、または「調節」は、アデノシン受容体の発現、分解、および/または活性を変化させる作用もしくは結果を意味する。

【0171】

50

本開示のさらなる態様によれば、温血動物、例えば、ヒトにおけるAR関連疾患の治療のための医薬品の製造における、上文に定義される式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用が提供される。

【0172】

本開示のこの態様によれば、温血動物、例えば、ヒトにおける抗-がん作用の生成のための医薬品の製造における、上文に定義される式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用が提供される。

【0173】

本開示のさらなる特徴によれば、NSCLC、RCC、前立腺、または乳がんの治療における使用のための医薬品の製造における、上文に定義される式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用が提供される。

10

【0174】

本開示のさらなる特徴によれば、乳がんの治療における使用のための医薬品の製造における、上文に定義される式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用が提供される。

【0175】

本開示のこの態様のさらなる特徴によれば、そのような治療を必要とする温血動物、例えば、ヒトにおいてアデノシン受容体を調節する方法であって、上文に定義される式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の有効量を前記動物に投与するステップを含む、方法が提供される。

20

【0176】

本開示のこの態様のさらなる特徴によれば、そのような治療を必要とする温血動物、例えば、ヒトにおいてAR関連疾患を治療する方法であって、上文に定義される式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の有効量を前記動物に投与するステップを含む、方法が提供される。

【0177】

本開示のこの態様のさらなる特徴によれば、そのような治療を必要とする温血動物、例えば、ヒトにおいて抗-がん作用をもたらす方法であって、上文に定義される式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の有効量を前記動物に投与するステップを含む、方法が提供される。

30

【0178】

本開示のこの態様のさらなる特徴によれば、そのような治療を必要とする、温血動物、例えば、ヒトにおいて抗-がん作用をもたらす方法であって、(1)血動物がAR-発現がんを有するか否かを決定するステップと、(2)AR-発現がんを有する場合には、上文に定義される式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の有効量を前記動物に投与するステップとを含む、方法が提供される。

【0179】

本開示のこの態様の追加の特徴によれば、そのような治療を必要とする温血動物、例えば、ヒトにおいてNSCLC、RCC、前立腺、または乳がんを治療する方法であって、上文に定義される式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の有効量を前記動物に投与するステップを含む、方法が提供される。

40

【0180】

本開示のさらなる態様によれば、温血動物、例えば、ヒトにおいてARを調節することにおける使用のための、上文に定義される式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。

【0181】

本開示のさらなる態様によれば、温血動物、例えば、ヒトにおけるAR関連疾患の治療における使用のための、上文に定義される式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。

【0182】

50

本開示のこの態様によれば、温血動物、例えば、ヒトにおける抗 - がん作用の生成における使用のための、上文に定義される式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。

【 0 1 8 3 】

本開示のさらなる特徴によれば、 N S C L C 、 R C C 、 前立腺、または乳がんの治療における使用のための、上文に定義される式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。

【 実施例 】

【 0 1 8 4 】

以下に、本開示の一般的な方法をさらに説明する。本開示の化合物は、当技術分野で公知の方法により調製することができる。以下に、本開示の好ましい化合物の詳細な調製方法を例示する。しかしながら、それらは、本開示の化合物の調製方法を決して限定しない。

【 0 1 8 5 】

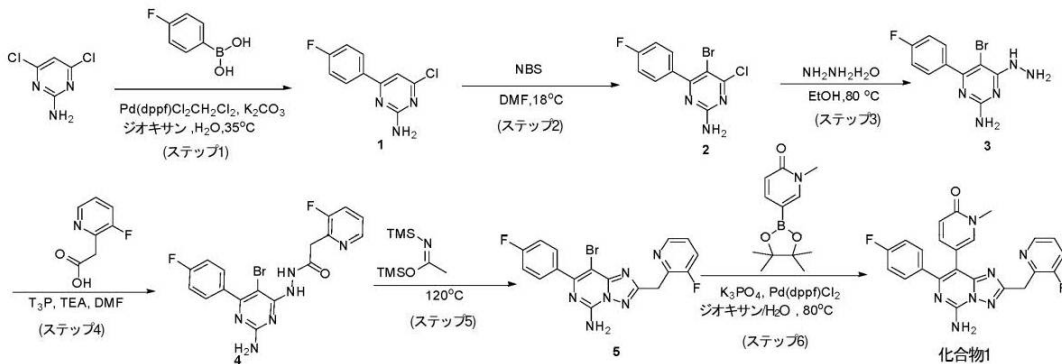
実施例 1

5 - (5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (C m p d . 1) の調製

【 0 1 8 6 】

【 化 1 3 】

スキーム1



【 0 1 8 7 】

ステップ 1 . 4 - クロロ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - アミン

窒素不活性雰囲気中でパージし、それを維持した 2 - L の丸底フラスコ中に、4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - アミン (3 0 g 、 1 8 2 . 9 m m o l 、 1 当量) 、 (4 - フルオロフェニル) ボロン酸 (2 5 . 6 g 、 1 8 2 . 9 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 K 2 C O 3 (5 0 . 8 g 、 3 6 7 . 7 m m o l 、 2 . 0 当量) 、 P d (d p p f) C l 2 C H 2 C l 2 (1 4 . 9 g 、 1 8 . 3 m m o l 、 0 . 1 0 当量) 、 1 , 4 - ジオキサン (1 0 0 0 m L) 、 H 2 O (1 4 0 m L) を入れた。得られた溶液を 3 5 で 5 時間攪拌した。溶媒を除去し、得られた溶液を水 5 0 0 m L で希釈した。得られた溶液を酢酸エチル 5 0 0 m L x 3 で抽出し、有機層を合わせた。得られた溶液を飽和 N a C l 8 0 0 m L x 2 で洗浄し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水した。粗製生成物を、1 0 : 1 の比の D C M : M e O H から再結晶させた。これにより、4 - クロロ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - アミン 3 0 g (6 0 . 8 6 %) を茶色固形物として得た。L C M S : m / z (E S I) 、 [M + H] + = 2 2 4 . 0 。 1 H N M R : (3 0 0 M H z , クロロホルム-d) 7 . 0 3 (1 H , s) , 7 . 2 2 - 7 . 1 0 (2 H , m) , 8 . 0 3 - 7 . 9 3 (2 H , m) .

ステップ 2 . 5 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - アミン

窒素不活性雰囲気中でパージし、それを維持した 2 - L の丸底フラスコ中に、 D M F (1

10

20

30

40

50

200 mL、15506.1 mmol、76.2 当量)、4-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-アミン(45.5 g、203.5 mmol、1 当量)、NBS(43.5 g、244.4 mmol、1.2 当量)を入れた。得られた溶液を18で5時間撹拌した。次いで反応物を、水1000 mLを添加することによってクエンチした。反応物をろ過し、ろ過塊を合わせた。これにより、5-ブロモ-4-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-アミン31.5 g(46.1%)を灰色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、M⁺ = 304.0。¹H NMR: (300 MHz, メタノール-d₄) 7.26 - 7.11 (2H, m), 7.69 (2H, ddd).

ステップ3. 5-ブロモ-4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドラジニルピリミジン-2-アミン

10

窒素不活性雰囲気でパージし、それを維持した1-Lの丸底フラスコ中に、EtOH(500 mL、8606.8 mmol、82.7 当量)、5-ブロモ-4-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-アミン(31.5 g、104.1 mmol、1 当量)、ヒドラジン水和物(15.6 mL、321.0 mmol、3.1 当量)を入れた。得られた溶液を、湯浴中、75で5時間撹拌した。固形物をろ過収集した。固形物をMTBEでスラリー状にし、ろ過収集した。これにより、5-ブロモ-4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドラジニルピリミジン-2-アミンの28 g(88.40%)を灰色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、M⁺ = 298.0。¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) 7.24 - 7.11 (2H, m), 7.63 - 7.50 (2H, m).

ステップ4. N'-((2-アミノ-5-ブロモ-6-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)アセトヒドラジド

20

DMF(300 mL)中の、5-ブロモ-4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドラジニルピリミジン-2-アミン(20 g、67.1 mmol、1 当量)、T3P(42.7 g、134.2 mmol、2 当量)、TEA(20.4 g、201.3 mmol、3 当量)および5-ブロモ-4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドラジニルピリミジン-2-アミン(20 g、67.1 mmol、1 当量)の混合物を、窒素雰囲気下、室温で2時間撹拌した。残留物を、飽和NaHCO₃(水溶液)を用いてpH9に調整した。得られた混合物を水(250 mL)で希釈した。沈殿した固形物をろ過収集し、PEで洗浄して、N-[2-アミノ-5-ブロモ-6-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)アセトヒドラジド(16.3 g、55.8%)を白色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 435.1。

30

【0188】

ステップ5. 8-ブロモ-7-(4-フルオロフェニル)-2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン

40 mLの容器に、N-[2-アミノ-5-ブロモ-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)アセトヒドラジド(1.0 g、2.5 mmol、1 当量)および(E)-(トリメチルシリルN-(トリメチルシリル)エタンイミデート)(5.0 mL、24.6 mmol、10.0 当量)を室温で添加し、120で2時間撹拌し、室温に冷却し、メタノール(5.0 mL)を添加し、濃縮し、i-Pr-O-メチルエーテル/メタノール(10/1)で洗浄し、8-ブロモ-7-(4-フルオロフェニル)-2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン(850 mg)をオフホワイト色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 417.1。

40

【0189】

ステップ6. 5-[5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(Cmpd.1)の調製

50

10 mLの密閉管中に、1,4-ジオキサン(10 mL)および水(1 mL)中の、8-ブロモ-7-(4-フルオロフェニル)-2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン(120 mg、0.29 mmol、1当量)、6-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-2,4-ジエン-1-オン(134.7 mg、0.58 mmol、2当量)、 K_3PO_4 (122.1 mg、0.58 mmol、2当量)およびPd(dppf) $Cl_2CH_2Cl_2$ (23.5 mg、0.03 mmol、0.1当量)を80 で2時間添加した。所望の生成物はLCMSで検出することができた。粗製生成物(80 mg)を、次の条件(カラム：X Bridge Prep OBD C18カラム30×150 mm 5 μm；移動相A：水(0.05% NH_3H_2O)、移動相B：ACN；流速：60 mL/分；勾配：25%Bから34%B 7分、254/220 nm；Rt：6.25分)を用いたPrep-HPLCで精製して、5-[5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(Cmpd. 1)(20 mg、15.6%)を白色固形物として得た。LCMS：m/z (ESI)、 $[M+H]^+ = 446$ 。 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) 3.57 (3 H, s), 4.50 (2 H, d), 6.43 (1 H, d), 7.04 - 7.15 (2 H, m), 7.19 (1 H, dd), 7.42 (1 H, dt), 7.51 - 7.61 (2 H, m), 7.66 (1 H, ddd), 7.80 (1 H, d), 8.33 (1 H, dt).

10

以下の表で挙げる化合物を、実施例1に記載の方法を使用して調製した。

20



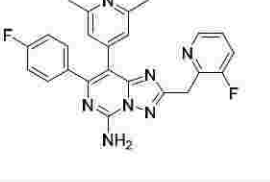
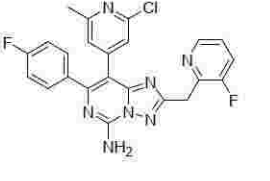
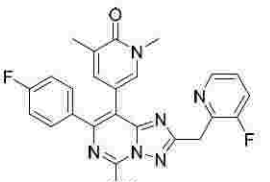
【0190】

30

40

50

【表 3 - 1】

実施例 化合物番号	構造	LCMS [M+H] ⁺	¹ H NMR
2		430.2	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.46 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 7.10 – 7.01 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.45-7.39(d, m, 3H), 7.67-7.62 (m, 1H), 8.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H).
3		450.2	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 4.50 (s, 2H), 7.09 – 7.04 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.46-7.39(m, 4H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H).
14		444.2	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.41 (s, 6H), 4.49 (s, 2H), 7.05 – 7.01 (m, 4H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz 1H), 8.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H).
18		464.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.33 (3 H, s), 4.43 (2 H, d), 7.09 (1 H, d), 7.12 – 7.24 (3 H, m), 7.33 – 7.45 (3 H, m), 7.72 (1 H, ddd), 8.23 (2 H, s), 8.33 (1 H, dt).
29		460.3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.90 (3 H, s), 3.34 (3 H, s), 4.42 (2 H, d), 7.07 (1 H, dd), 7.12 – 7.26 (2 H, m), 7.34 – 7.55 (4 H, m), 7.71 (1 H, ddd), 7.96 (2 H, s), 8.34 (1 H, dt).

【 0 1 9 1 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

32		455.2	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.41 (1H, d), 6.91 (1H, dd), 7.07 – 7.22 (2H, m), 7.34 – 7.51 (4H, m), 7.56 (1H, d), 7.70 (1H, ddd), 7.88 – 8.19 (3H, m), 8.32 (1H, dt), 8.53 (1H, t)
38		431.2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 重水): δ 5.88 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.44 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 8.79 – 8.86 (m, 1H), 8.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 9.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.19 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 9.72 (s, 1H).
69		469.2	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, メタノール- d_4) δ : 3.34 (s, 1H), 3.78 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 4.06 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 4.29 (s, 4H), 6.45 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.94 – 7.07 (m, 4H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 2H), 7.26 – 7.40 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 3H), 7.68 (d, J = 2.4 Hz, 2H).
75		455.3	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.37 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.88 – 7.09 (m, 3H), 7.27 – 7.58 (m, 5H), 7.66 (ddd, J = 9.9, 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.29 (dt, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H).
88		472.2	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.38 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.00 – 7.11 (m, 2H), 7.25 – 7.41 (m, 4H), 7.61 – 7.72 (m, 1H), 7.91 – 8.04 (m, 3H), 8.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.29 (dt, J = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H).

10

20

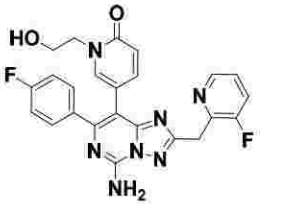

30

40

【 0 1 9 2 】

50

【表 3 - 3】

95		476.2	¹ H NMR (300 MHz, メタノール -d ₄) δ : 3.34 (s, 2H), 3.77 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.58 (m, 2H), 7.59 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.71 (m, 1H), 8.31 (d, J = 4.7 Hz, 1H).
96		467.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 4.40 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.36 (td, J = 8.5, 8.1, 5.0 Hz, 3H), 7.60 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.74 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 8.30 (dt, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.89 (q, J = 1.9 Hz, 2H).

10

20

【 0 1 9 3 】

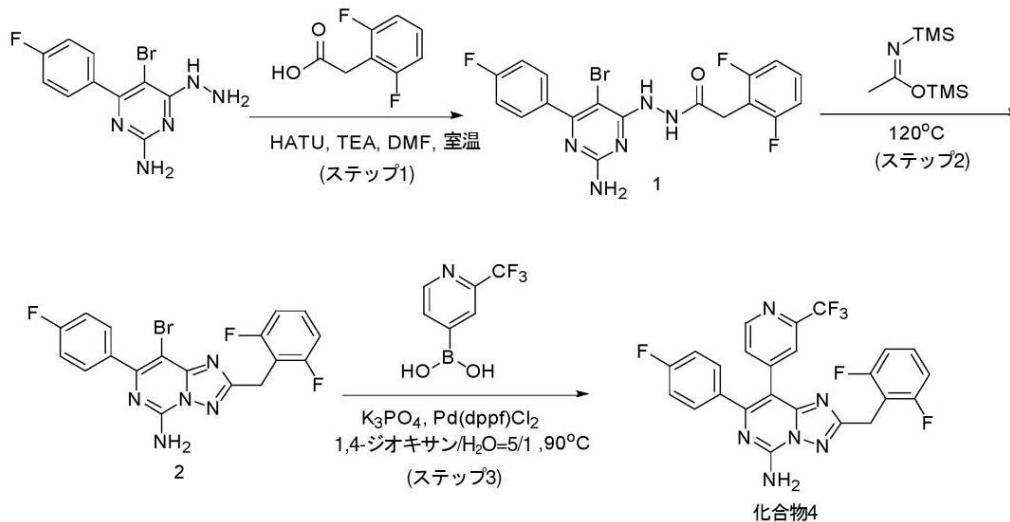
実施例 4

2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (C m p d . 4) の調製

【 0 1 9 4 】

【 化 1 4 】

スキーム2



40

【 0 1 9 5 】

50

ステップ 1 .

N' - (2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル)
- 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) アセトヒドラジド

DMF (25 mL) 中の、5 - ブロモ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドラジ
ニルピリミジン - 2 - アミン (2 . 1 g、7 . 04 mmol、1 当量)、HATU (5 .
4 g、14 . 1 mmol、2 . 0 当量)、TEA (2 . 9 g、28 . 18 mmol、4 .
0 当量) および 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) 酢酸 (1 . 8 g、10 . 6 mmol
、1 . 5 当量) の混合物を、窒素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。反応物を、水 (50
mL) を添加することによって室温でクエンチした。生成物をろ過収集し、真空中で乾燥
して、N - [2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 -
イル] - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) アセトヒドラジド (2 g、62 . 8 %) を
灰色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 451 . 9。¹H NMR
MR: (400 MHz, DMSO-d₆) 6.38 (1H, s), 6.93 - 7.14 (3H, m), 7.20 - 7.33 (2
H, m), 7.33 - 7.44 (1H, m), 7.48 - 7.65 (2H, m), 8.59 - 8.75 (1H, m), 10.09 -
10.16 (1H, m).

10

ステップ 2 . 8 - ブロモ - 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 - (4
- フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン

トルエン (35 mL) 中の、N - [2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェ
ニル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) アセトヒドラジド
(1 . 9 g、4 . 3 mmol、1 当量) および (E) - (トリメチルシリル N - (トリメ
チルシリル) エタンイミデート) (4 . 4 g、21 . 6 mmol、5 . 0 当量) の混合物
を、窒素雰囲気下、110 で 12 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。
粗製生成物を、酢酸エチル / PE (5 : 1) から再結晶させて、8 - ブロモ - 2 - [(2
, 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4]
トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (1 . 3 g、69 . 4 %) を灰色固形
物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 436 . 1。¹H NMR (400
MHz, DMSO-d₆) 3.55 (1H, s), 7.11 (3H, dt), 7.24 - 7.36 (2H, m), 7.36 - 7.4
7 (1H, m), 7.67 - 7.77 (2H, m), 8.06 (2H, s).

20

ステップ 3 . 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 - (4 - フルオロフ
ェニル) - 8 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - [1 , 2 , 4] ト
リアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (Cmpd . 4)

30

ジオキサン / H₂O (2 . 4 mL) 中の、8 - ブロモ - 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフ
ェニル) メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5
- c] ピリミジン - 5 - アミン (100 mg、0 . 2 mmol、1 当量) および [2 - (ト
リフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] ボロン酸 (87 . 9 mg、0 . 5 mmol、
2 . 0 当量) および Pd (dppf) Cl₂ (33 . 7 mg、0 . 05 mmol、0 . 2
当量) および K₃PO₄ (146 . 7 mg、0 . 69 mmol、3 当量) の混合物を、窒
素雰囲気下、90 で 10 時間攪拌した。残留物を Prep - TLC (PE : EtOAc
= 2 : 1 から 1 : 1) で精製し、次いで粗製生成物 (28 mg) を Prep - HPLC で
精製して、2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 - (4 - フルオロフェ
ニル) - 8 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - [1 , 2 , 4] トリア
ゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (Cmpd . 4) (12 mg、10 . 20 %
) を白色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M - ^tBu + H]⁺ = 50
1 . 3。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 1.30 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 6.96 -
7.11 (m, 3H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 2H), 7.59 (d, J = 5.0 Hz, 1
H), 7.74 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.1 Hz, 1H).



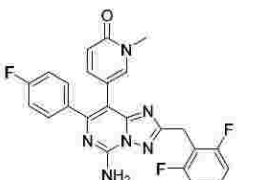

40

以下の表で挙げる化合物を、実施例 4 に記載の方法を使用して調製した。

【 0 1 9 6 】

50

【表 4】

実施例 化合物番号	構造	LCMS [M+H] ⁺	¹ H NMR
5		463.0	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 3.90 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 6.81 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.03 (q, J = 8.4, 7.8 Hz, 4H), 7.36 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 ~7.48 (m, 2H), 8.03 (d, J = 5.5 Hz, 1H).
6		434.0	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 4.33 (s, 2H), 7.01 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 ~ 7.39 (m, 1H), 7.43 ~7.49 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 5.4, 2.4 Hz, 1H), 9.01 (dd, J = 2.3, 1.2 Hz, 1H), 9.10 (dd, J = 5.4, 1.2 Hz, 1H).
9		463.2	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 3.29 ~ 3.40 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 6.44 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 14.9, 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.51 ~ 7.60 (m, 2H), 7.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H).
10		476.2	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.99 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.30 (s, 1H), 6.42 ~ 6.54 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.02 (q, J = 8.3, 7.8 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 5.3 Hz, 1H).

【0197】

実施例 7

7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - [(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン (Cmpd. 7) の調製

【0198】

10

20

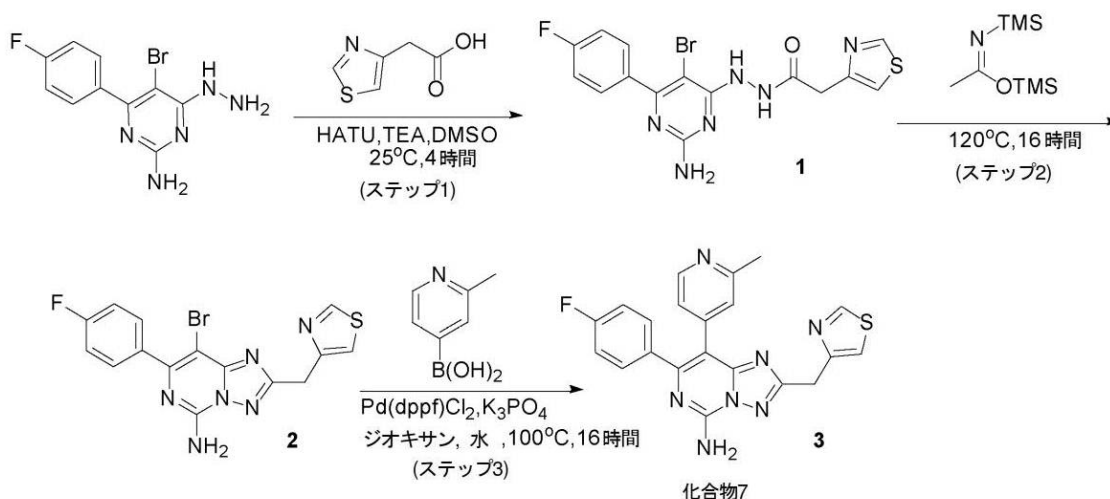
30

40

50

【化15】

スキーム3



10

【0199】

ステップ1. N-[2-アミノ-5-ブromo-6-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]-2-(1,3-チアゾール-4-イル)アセトヒドラジド

20

DMSO (10 mL) 中の、5-ブromo-4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドラジニルピリミジン-2-アミン (400 mg、1.3 mmol)、2-(1,3-チアゾール-4-イル)酢酸 (384 mg、2.7 mmol)、TEA (543 mg、5.4 mmol) の溶液に、HATU (1.27 g、3.4 mmol) を添加した。25 で4時間攪拌した。得られた混合物を水100 mL中に注ぎ入れ、ろ過した。固形物を真空中で乾燥して、N-[2-アミノ-5-ブromo-6-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]-2-(1,3-チアゾール-4-イル)アセトヒドラジド (326 mg、57.4%) を薄茶色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 425.1。

30

【0200】

ステップ2. 8-ブromo-7-(4-フルオロフェニル)-2-[(1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン

トリメチルシリルN-(トリメチルシリル)エタンイミデート (4 mL) 中の、N-[2-アミノ-5-ブromo-6-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]-2-(1,3-チアゾール-4-イル)アセトヒドラジド (326 mg、0.8 mmol) の混合物を120 で16時間攪拌した。得られた溶液を水15 mLでクエンチした。EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、ろ過し、濃縮乾固させた。残留固形物をEtOAc/MeOH (5/1、10 mL) で洗浄し、ろ過した。固形物を真空中で乾燥して、8-ブromo-7-(4-フルオロフェニル)-2-[(1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン (164 mg、52.5%) を茶色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 405.4。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 4.40 (s, 2H), 7.33 (dd, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.66-7.79 (m, 2H), 8.15 (s, 2H), 9.05 (d, 1H)。

40

ステップ3. 7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-[(1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン

ジオキサン (20 mL) および水 (5 mL) 中の、8-ブromo-7-(4-フルオロフェニル)-2-[(ピラジン-2-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5

50

- c]ピリミジン - 5 - アミン (1 4 4 m g 、 0 . 4 m m o l) 、 (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ボロン酸 (1 1 0 m g 、 0 . 8 m m o l) 、 P d (d p p f) C l ₂ . C H ₂ C l ₂ (6 6 m g 、 0 . 1 m m o l) 、 K ₃ P O ₄ (2 5 8 m g 、 1 . 2 m m o l) の混合物を 1 0 0 で 1 6 時間攪拌した。濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、C H ₂ C l ₂ / M e O H (1 0 : 1) で溶出して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、次の条件 (カラム : X B r i d g e P r e p O B D C 1 8 カラム 1 9 * 2 5 0 m m 、 5 μ m ; 移動相 A : 水 (1 0 m m o l / L N H ₄ H C O ₃ + 0 . 1 % N H ₃ . H ₂ O) 、 移動相 B : A C N ; 流速 : 2 0 m L / 分 ; 勾配 : 3 0 % B から 5 5 % B 7 分 ; 2 2 0 / 2 5 4 n m ; R t : 6 . 4 2 分) を用いた P r e p - H P L C で精製して、 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - [(1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (C m p d . 7) (4 4 . 5 m g 、 2 6 %) を白色固形物として得た。LCMS : m / z (E S I) 、 [M + H] ⁺ = 4 1 8 . 2 。 ¹H NMR (300 M H z , D M S O - d ₆) 2.38 (s , 3 H) , 4.37 (s , 2 H) , 7.01 (d d , 1 H) , 7.08-7.22 (m , 3 H) , 7.31-7.42 (m , 2 H) , 7.51 (d d , 1 H) , 8.16 (s , 2 H) , 8.33 (d , 1 H) , 9.03 (d , 1 H) .

10

実施例 8

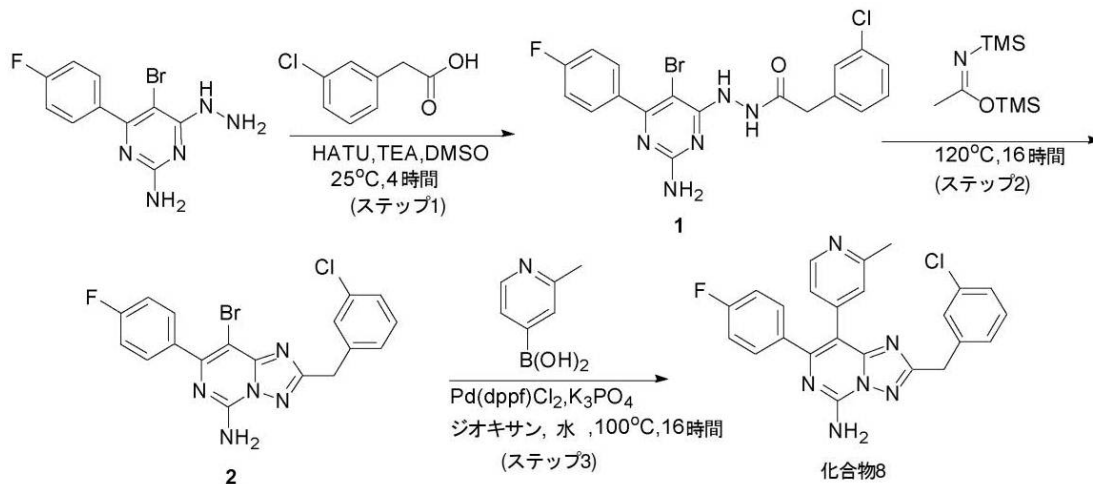
2 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (C m p d . 8) の調製

【 0 2 0 1 】

20

【 化 1 6 】

スキーム4



30

【 0 2 0 2 】

40

ステップ1 . N - [2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (3 - クロロフェニル) アセトヒドラジド

D M S O (1 0 m L) 中の、 5 - ブロモ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドラジニルピリミジン - 2 - アミン (4 0 0 m g 、 1 . 3 m m o l) 、 2 - (3 - クロロフェニル) 酢酸 (4 5 8 m g 、 2 . 7 m m o l) 、 T E A (5 4 3 m g 、 5 . 4 m m o l) の溶液に、 H A T U (1 . 3 g 、 3 . 4 m m o l) を添加した。混合物を 2 5 で 4 時間攪拌し、次いで水 1 0 0 m L 中に注ぎ入れ、ろ過した。固形物を真空中で乾燥して、 N - [2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (3 - クロロフェニル) アセトヒドラジド (5 6 0 m g 、 9 2 %) を灰緑色固形物として得た。LCMS : m / z (E S I) 、 [M + H] ⁺ = 4 5 2 . 1 .

50

【0203】

ステップ2 . 8 - ブロモ - 2 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン

トリメチルシリルN - (トリメチルシリル) エタンイミデート (4 mL) 中の N - [2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (3 - クロロフェニル) アセトヒドラジド (663 mg) の混合物を 120 で 16 時間攪拌した。得られた溶液を水 15 mL でクエンチした。EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、ろ過し、濃縮乾固させた。残留固形物を EtOAc / MeOH (5 / 1 , 12 mL) で洗浄し、ろ過した。固形物を真空中で乾燥して、8 - ブロモ - 2 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (305 mg , 48 %) を暗灰色固形物として得た。LCMS : m / z (ESI) , [M + H] ⁺ = 434 . 1 .

10

【0204】

ステップ3 . 2 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン

ジオキサン (20 mL) および水 (5 mL) 中の、8 - ブロモ - 2 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (150 mg , 0 . 35 mmol) 、 (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ボロン酸 (95 mg , 0 . 7 mmol) 、 Pd (dppf) Cl₂ · CH₂Cl₂ (57 mg , 0 . 1 mmol) 、 K₃PO₄ (220 . 8 mg , 1 . 0 mmol) の混合物を 100 で 16 時間攪拌した。濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、CH₂Cl₂ / MeOH (30 : 1) で溶出して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、次の条件 (カラム : X Bridge Prep OBD C18 カラム 30 × 150 mm 5 μm ; 移動相 A : 水 (0 . 05 % NH₃H₂O) 、 移動相 B : ACN ; 流速 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 40 % B から 60 % B 7 分 ; 254 / 220 nm ; Rt : 5 . 83 分) を用いた Prep - HPLC で精製して、2 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (Cmpd . 8) (6 . 8 mg , 4 . 4 %) を白色固形物として得た。LCMS : m / z (ESI) , [M + H] ⁺ = 445 . 2 . ¹H NMR (300 MHz , DMSO-d₆) 2.39 (s , 3H) , 4.23 (s , 2H) , 7.00 (dd , 1H) , 7.08-7.21 (m , 3H) , 7.24-7.46 (m , 6H) , 8.16 (s , 2H) , 8.33 (d , 1H) .

20

30

実施例 11

7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - (チアゾール - 2 - イルメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (Cmpd . 11) の調製

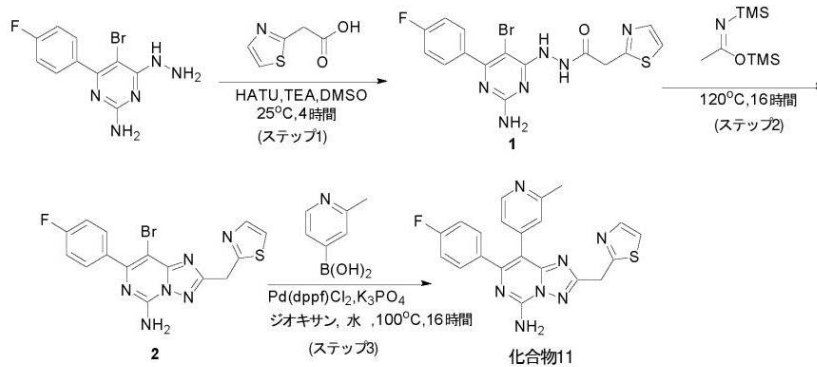
【0205】

40

50

【化17】

スキーム5



10

【0206】

ステップ1 . N - [2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトヒドラジド

DMSO (10 mL) 中の、5 - ブロモ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドラジニルピリミジン - 2 - アミン (400 mg、1.3 mmol)、2 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) 酢酸 (384 mg、2.7 mmol)、TEA (543 mg、5.4 mmol) の溶液に、HATU (1.3 g、3.4 mmol) を添加した。25 で4時間攪拌した。得られた混合物を水 100 mL 中に注ぎ入れ、ろ過した。固形物を真空中で乾燥して、N - [2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトヒドラジド (336 mg、59 %) を暗灰色固形物として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H] ⁺ = 423, 4。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 4.05 (s, 2H), 6.42 (s, 2H), 7.28 (t, 2H), 7.54-7.70 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 10.22 (s, 1H).

20

ステップ2 . 8 - ブロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン

トリメチルシリルN - (トリメチルシリル) エタンイミデート (4 mL) 中の N - [2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトヒドラジド (336 mg) の混合物を 120 で16時間攪拌した。得られた溶液を水 15 mL でクエンチした。EtOAc (3 x 15 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、ろ過し、濃縮乾固させた。残留固形物を EtOAc / MeOH (5 / 1、12 mL) で洗浄し、ろ過した。固形物を真空中で乾燥して、8 - ブロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (126 mg、39 %) を薄茶色固形物として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H] ⁺ = 405, 4。¹H NMR (300 MHz, DMSO) 4.65 (s, 2H), 7.26-7.40 (m, 2H), 7.63-7.80 (m, 4H), 8.18 (s, 2H).

30

40

ステップ3 . 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - (チアゾール - 2 - イルメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (Cmpd . 11)

ジオキサソル (20 mL) および水 (5 mL) 中の、8 - ブロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (126 mg、0.31 mmol)、(2 - メチルピリジン - 4 - イル) ボロン酸 (85.2 mg、0.62 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ . CH₂Cl₂ (50.8 mg、0.06 mmol)、K₃PO₄ (198.0

50

mg、0.93 mmol)の混合物を100 で16時間撹拌した。濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、CH₂Cl₂/MeOH(10:1)で溶出して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、次の条件(カラム: X Bridge Prep OBD C18カラム30×150mm 5μm; 移動相A: 水(0.05% NH₃H₂O)、移動相B: ACN; 流速: 60 mL/分; 勾配: 30% Bから35% B 7分; 254/220 nm; Rt: 5.77分)を用いたPrep-HPLCで精製して、7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-(チアゾール-2-イルメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン(Cmpd. 11)(25.7 mg、15%)を白色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 418.2。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.39 (s, 4H), 4.62 (s, 2H), 6.97-7.05 (m, 1H), 7.09-7.22 (m, 3H), 7.32-7.44 (m, 2H), 7.62-7.78 (m, 2H), 8.22 (s, 2H), 8.33 (dd, 1H).

10

実施例 12

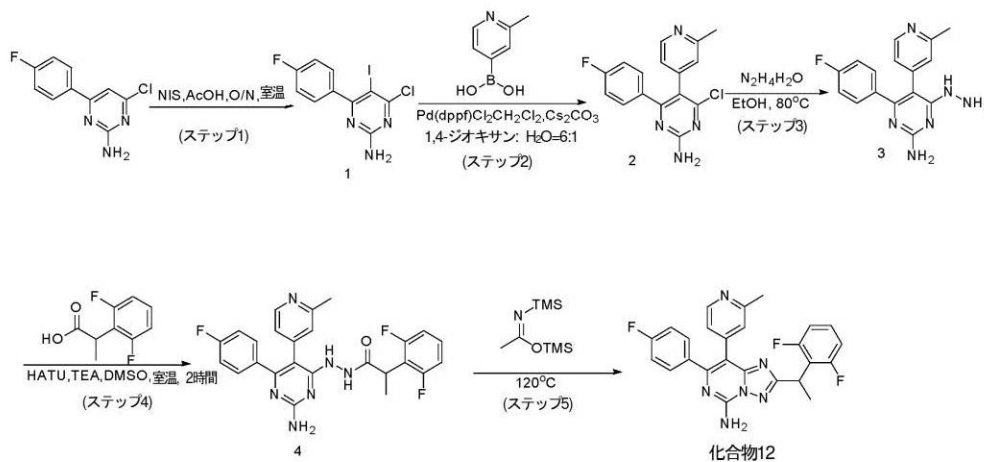
2-[1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル]-7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン(Cmpd. 12)の調製

【0207】

【化18】

スキーム6

20



30

【0208】

ステップ1. 4-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)-5-ヨードピリミジン-2-アミン

AcOH(30 mL)中の4-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-アミン(2 g、8.94 mmol、1当量)の撹拌混合物に、NIS(4.0 g、17.89 mmol、2当量)を室温で少しずつ添加した。得られた混合物を室温で2日間撹拌した。反応物をLCMSでモニターした。得られた混合物を水(100 mL)で希釈した。沈殿した固形物をろ過収集し、水(2×50 mL)で洗浄し、真空下で乾燥した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、CH₂Cl₂/MeOH(97:3)で溶出して、4-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)-5-ヨードピリミジン-2-アミン(2 g、64.0%)を白色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 350.0。¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) 7.24 - 7.36 (m, 4H), 7.51 - 7.73 (m, 2H).

40

ステップ2. 4-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン

50

1, 4 - ジオキサン (30 mL) および H₂O (5 mL) 中の、4 - クロロ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヨードピリミジン - 2 - アミン (900 mg、2.57 mmol、1 当量)、(2 - メチルピリジン - 4 - イル) ボロン酸 (705.3 mg、5.2 mmol、2.0 当量) および Cs₂CO₃ (2516.8 mg、7.7 mmol、3 当量) の攪拌混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (188.4 mg、0.26 mmol、0.1 当量) を窒素雰囲気下、室温で少しずつ添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、45 で一晩攪拌した。反応物を LCMS でモニターした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、CH₂Cl₂/MeOH (97:3) で溶出して、4 - クロロ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミン (800 mg、98.71%) をブラウンイエローの状態 (Brown yellow state) として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 315.2。

10

【0209】

ステップ 3. 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドラジニル - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミン

EtOH (20 mL) 中の、4 - クロロ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミン (460 mg、1.5 mmol)、NH₂NH₂·H₂O (219 mg、4.4 mmol) の混合物を 80 で 3 時間攪拌した。濃縮乾固した。残留物を EtOAc/MeOH (5/1、12 mL) で希釈し、ろ過した。固形物を真空中で乾燥して、4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドラジニル - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミン (420 mg、92%) をオフホワイト色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 311.2。

20

【0210】

ステップ 4. N - [2 - アミノ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) プロパンヒドラジド

DMSO (6 mL) 中の、4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドラジニル - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミン (140 mg、0.45 mmol)、2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) プロパン酸 (168 mg、0.9 mmol)、TEA (183 mg、1.8 mmol) の溶液に、HATU (429 mg、1.1 mmol) を添加した。25 で 1 時間攪拌した。水 (30 mL) および飽和 NaHCO₃ (30 mL) でクエンチし、ろ過した。固形物を真空中で乾燥して、N - [2 - アミノ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) プロパンヒドラジド (160 mg、74.12%) を暗黄色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 479.3。

30

【0211】

ステップ 5. 2 - [1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) エチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (Compd. 12)

40

トリメチルシリル N - (トリメチルシリル) エタンイミデート (3 mL) 中の、N - [2 - アミノ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) プロパンヒドラジド (90 mg、0.18 mmol) の混合物を 120 で 16 時間攪拌した。水 15 mL でクエンチした。DCM (3 × 15 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、ろ過し、濃縮乾固させた。残留物を Prep-TLC (CH₂Cl₂/MeOH 30/1) で精製して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、次の条件 (カラム: X Bridge Prep OBD C18 カラム 30 × 150 mm 5 μm; 移動相 A: 水 (0.05% NH₃·H₂O)、移動相 B: ACN; 流速: 60 mL/分; 勾配: 40% B から 60% B 7 分; 25

50

4 / 220 nm ; R t : 6 . 27分) を用いた P r e p - H P L C で精製して、2 - [1 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) エチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (C m p d . 1 2) (21 . 1 mg、24%) を白色固形物として得た。L C M S : m / z (E S I)、[M + H] ⁺ = 461 . 2。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.77 (d, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.71 (d, 1H), 6.95-7.20 (m, 6H), 7.35 (ddt, 3H), 8.06 (s, 2H), 8.30 (d, 1H)。

実施例 13

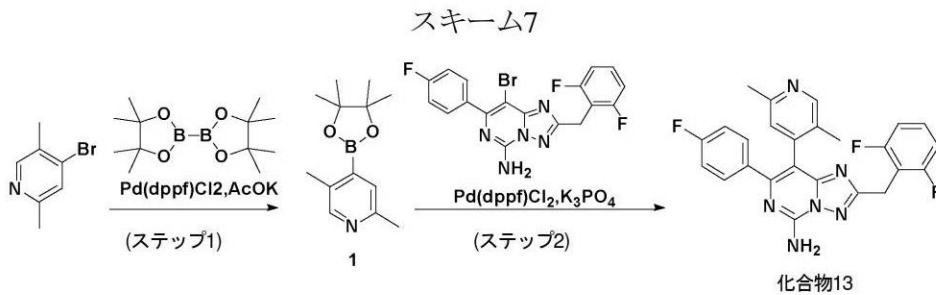
2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 8 - (2 , 5 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c]

10

ピリミジン - 5 - アミン (C m p d . 1 3) の調製

【 0 2 1 2 】

【 化 1 9 】



20

【 0 2 1 3 】

ステップ 1 . 2 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン

ジオキサン (10 mL) 中の、4 - プロモ - 2 , 5 - ジメチルピリジン (530 mg、2 . 8 mmol、1 当量) および 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 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) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (1085 . 1 mg、4 . 2 mmol、1 . 5 当量)、AcOK (838 . 7 mg、8 . 5 mmol、3 当量)、Pd (d p p f) Cl₂ (208 . 4 mg、0 . 3 mmol、0 . 1 当量) の溶液 / 混合物を、窒素雰囲気下、90 で 1 分間攪拌した。残留物を P r e p - T L C (CH₂Cl₂ / MeOH 10 : 1) で精製して、2 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (389 mg、46 . 9%) を白色半固形物として得た。L C M S : m / z (E S I)、[M + H] ⁺ = 234 . 3。

30

【 0 2 1 4 】

ステップ 2 . 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 8 - (2 , 5 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c]

40

ピリミジン - 5 - アミン (C m p d . 1 3)

ジオキサン (9 mL) および水 (1 mL) 中の、8 - プロモ - 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (100 mg、0 . 23 mmol、1 当量) および 2 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (80 . 5 mg、0 . 35 mmol、1 . 50 当量) の溶液に、K₃PO₄ (146 . 7 mg、0 . 69 mmol、3 当量) および Pd (d p p f) Cl₂ (16 . 9 mg、0 . 02 mmol、0 . 1 当量) を添加した。窒素雰囲気下、90 で 2 分間攪拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗製生成物 (100 mg) を、次の条件を用いた P r e p - H P L C で精製して、2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル

50

)メチル]-8-(2,5-ジメチルピリジン-4-イル)-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン(Cmpd.13)(5.8mg、5.4%)を淡黄色固形物として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=461.2。¹H NMR:(400 MHz,メタノール-d₄) 2.1(s,3H),2.7(s,3H),4.3(s,2H),6.9-7.1(m,3H),7.3(ddd,J=15.0,8.4,6.5 Hz,1H),7.4-7.4(m,2H),7.7(s,1H),8.5(s,1H)。

以下の表で挙げる化合物を、実施例13に記載の方法を使用して調製した。

【0215】

【表5】

実施例 化合物番号	構造	LCMS [M+H] ⁺	¹ H NMR
16		461	¹ H NMR: (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.2 (s, 3H), 2.7 (s, 3H), 4.3 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 6.9 - 7.1 (m, 4H), 7.3 - 7.5 (m, 3H), 7.6 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.4 (d, J = 6.1 Hz, 1H).

10

20

【0216】

実施例15

2-[(6-クロロピリジン-2-イル)メチル]-7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン(Cmpd.15)の調製

【0217】

【化20】

30



【0218】

ステップ1.N-[2-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル]-2-(6-クロロピリジン-2-イル)アセトヒドラジド

40

DMSO(4mL)中の、4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドラジニル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン(530mg、1.7mmol)、2-(6-クロロピリジン-2-イル)酢酸(586mg、3.4mmol)、TEA(691mg、6.8mmol)の溶液に、HATU(1.6g、4.3mmol)を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。水100mLでクエンチした。飽和NaHCO₃20mLを添加し、次いでろ過した。固形物を真空中で乾燥して、N-[2-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル]-2-(6-クロロピリジン-2-イル)アセトヒドラジド(600mg、

50

75%)を茶色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、 $[M+H]^+ = 464.2$ 。

【0219】

ステップ2. 2 - [(6-クロロピリジン-2-イル)メチル]-7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン (Compound 15)

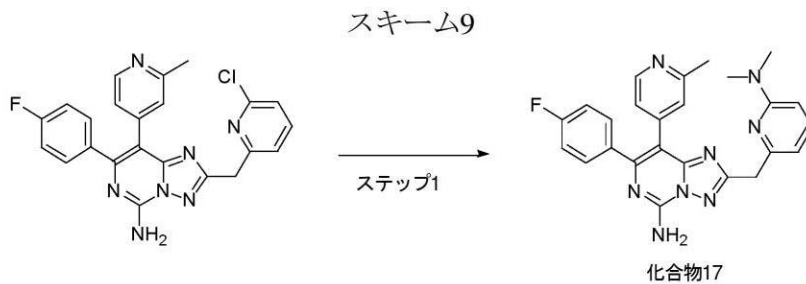
トリメチルシリルN-(トリメチルシリル)エタンイミデート(4 mL)中のN-[2-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル]-2-(6-クロロピリジン-2-イル)アセトヒドラジド(600 mg、1.3 mmol)の混合物を120 で16時間撹拌した。得られた混合物を水15 mLでクエンチした。DCM(3×15 mL)で抽出した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過し、濃縮乾固させた。残留物をPrep-TLC($CH_2Cl_2/MeOH = 30/1$)で精製して、2-[(6-クロロピリジン-2-イル)メチル]-7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン(330 mg)を薄茶色固形物として得た。この粗製生成物50 mgを、次の条件(カラム: X Bridge Prep OBD C18カラム30×150 mm 5 μm ; 移動相A: 水(0.05% NH_3H_2O)、移動相B: ACN; 流速: 60 mL/分; 勾配: 35% Bから40% B 7分; 254/220 nm; Rt: 6.57分)を用いたPrep-HPLCで精製して、2-[(6-クロロピリジン-2-イル)メチル]-7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン (Compound 15) (20 mg)を白色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、 $[M+H]^+ = 446.2$ 。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 2.37 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 7.00 (dd, 1H), 7.08-7.20 (m, 3H), 7.29-7.43 (m, 4H), 7.81 (t, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.32 (d, 1H)。

実施例17

2-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-2-イル)メチル)-7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-f]ピリミジン-5-アミン (Compound 17)の調製

【0220】

【化21】



【0221】

ステップ1. 2-[(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-2-イル)メチル]-7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-f]ピリミジン-5-アミン (Compound 17)

DMF(2 mL)中の2-[(6-クロロピリジン-2-イル)メチル]-7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン (Compound 15、80 mg、0.18 mmol、1当量)の溶液中に、THF(1 mL)中のジメチルアミン(1 mL、2.00 mmol)

0.1、1.1、1.5当量)を添加した。最終的な反応混合物にマイクロ波放射線を190℃で90分間照射した。得られた溶液をEA 15 mLで希釈した。得られた混合物を水10×3 mLおよび飽和ブライン10×2 mLで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した。粗製生成物(20 mg)を、次の条件(カラム: X Bridge Prep OBD C18カラム19×250 mm、5 μm; 移動相A: 水(10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O)、移動相B: ACN; 流速: 20 mL/分)を用いたPrep-HPLCで精製した。これにより、6-[[5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル]メチル]-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン10 mg (12.26%)を固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 455.2。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.37 (3H, s), 2.98 (6H, s), 4.15 (2H, s), 6.45 (2H, d), 7.00 (1H, d), 7.08 - 7.22 (3H, m), 7.31-7.46 (3H, m), 8.16 (2H, s), 8.32 (1H, d).

10

実施例19

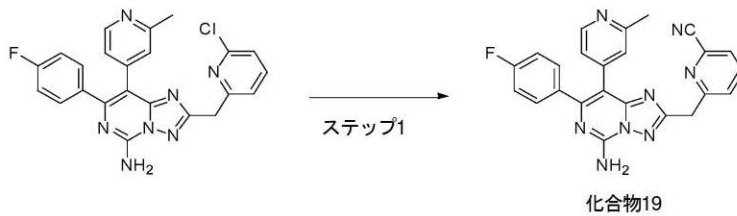
6-((5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-f]ピリミジン-2-イル)メチル)ピコリノニトリル(Cmpd. 19)の調製

【0222】

【化22】

20

スキーム10



30

【0223】

ステップ1. 6-((5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-f]ピリミジン-2-イル)メチル)ピコリノニトリル(Cmpd. 19)

8 mLバイアル中に、THF/H₂O (6/2 mL)中の2-[(6-クロロピリジン-2-イル)メチル]-7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン(40 mg、0.09 mmol、1当量)、亜鉛ジカルボニトリル(8.4 mg、0.07 mmol、0.80当量)、tBuXPhos Pd G3(14.3 mg、0.02 mmol、0.20当量)、tBuXphos(18.6 mg、0.03 mmol、0.30当量)の溶液を入れた。得られた溶液を70℃で12時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。混合物をTLC(DCM: MeOH = 20:1)で精製して、黄色固形物(50 mg)を得た。残留物をPrep-HPLCカラム: X Bridge Prep OBD C18カラム19×250 mm、5 μm; 移動相A: 水(10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O)、移動相B: ACN; 流速: 20 mL/分; 勾配: 40% Bから50% B 7分; 254, 220 nm; Rt: 6.85分で精製した。生成物を含むフラクションを蒸発させて、6-[[5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル]メチル]ピリジン-2-カルボニトリル(carbonitrilen)(15 mg、38.31%)を白色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[

40

50

$[M + H]^+ = 437.0$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) 2.47 (3H, s), 4.48 (2H, s), 6.98 - 7.06 (2H, m), 7.07 - 7.11 (1H, m), 7.27 - 7.32 (1H, m), 7.39 - 7.45 (2H, m), 7.74 (2H, ddd), 7.94 (1H, t), 8.29 (1H, dd).

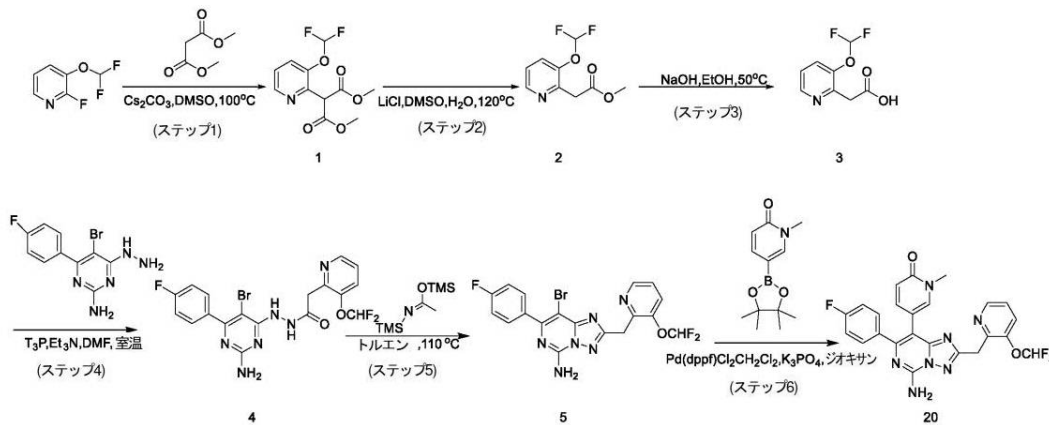
実施例 20

5 - (5 - アミノ - 2 - [[3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル] メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (Cmpd. 20) の調製

【0224】

【化23】

スキーム11



10

20

【0225】

ステップ 1 . 1, 3 - ジメチル 2 - [3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル] プロパンジオエート

窒素不活性雰囲気中でパージし、それを維持した 50 mL の丸底フラスコ中に、DMSO (20 mL)、3 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロピリジン (1.1 g、6.7 mmol、1 当量)、1, 3 - ジメチルプロパンジオエート (1.1 g、8.1 mmol、1.2 当量)、 Cs_2CO_3 (6.6 g、20.2 mmol、3 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中、100 で 16 時間攪拌した。次いで反応物を、水 50 mL を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル 2×100 mL で抽出し、有機層を合わせた。得られた溶液をブライン 3×100 mL で洗浄し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 3) を用いたシリカゲルカラムに適用した。これにより、1, 3 - ジメチル 2 - [3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル] プロパンジオエート 1 g (51.7%) を黄色油状物として得た。LCMS : m/z (ESI)、 $[M + H]^+ = 276.0$ 。 $^1\text{H NMR}$:(400 MHz, DMSO- d_6) 3.71 (6H, s), 5.21 (1H, s), 7.29 (1H, t), 7.52 (1H, dd), 7.72 (1H, dq), 8.41 (1H, dd).

30

40

ステップ 2 . メチル 2 - [3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル] アセテート

窒素不活性雰囲気中でパージし、それを維持した 50 mL の丸底フラスコ中に、DMSO (20 mL)、1, 3 - ジメチル 2 - [3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル] プロパンジオエート (950 mg、3.45 mmol、1 当量)、LiCl (365.9 mg、8.6 mmol、2.5 当量)、 H_2O (62.2 mg、3.5 mmol、1 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中、120 で 5 時間攪拌した。次いで反応物を、水 50 mL を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル 3×50 mL で抽出し、有機層を合わせた。得られた溶液をブライン 3×50 mL で洗浄し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水した。残留物を酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 2

50

)を用いたシリカゲルカラムで精製した。これにより、メチル 2 - [3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル]アセテート 480 mg (61.5%)を黄色油状物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 218.0。¹H NMR:(400 MHz, DMSO-d₆) 3.63 (3H, s), 3.89 (2H, s), 7.06 - 7.43 (1H, m), 7.44 (1H, dd), 7.67 (1H, dq), 8.39 (1H, dd).

ステップ 3 . 2 - [3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル]酢酸ナトリウム窒素不活性雰囲気でパージし、それを維持した 50 mL の丸底フラスコ中に、EtOH (20 mL)、メチル 2 - [3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル]アセテート (210 mg、1.0 mmol、1 当量)、NaOH (58.0 mg、1.5 mmol、1.5 当量)を入れた。得られた溶液を 50 で 2 時間攪拌した。混合溶液をろ過し、ろ過塊を真空下で乾燥した。これにより、2 - [3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル]酢酸ナトリウム 160 mg (72.0%)を白色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 204.0。¹H NMR: (400 MHz, D₂O) 3.67 (2H, s), 6.71 (1H, t), 7.30 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 8.21 (1H, dd).

10

ステップ 4 . N - [2 - アミノ - 5 - プロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル)ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル]アセトヒドラジド

窒素不活性雰囲気でパージし、それを維持した 100 mL の丸底フラスコ中に、DMF (20 mL)、EtOAc (20 mL)、5 - プロモ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドラジニルピリミジン - 2 - アミン (251.6 mg、0.8 mmol、1.0 当量)、2 - [3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル]酢酸ナトリウム (190 mg、0.8 mmol、1 当量)、T3P (537.1 mg、1.7 mmol、2 当量)、Et₃N (170.8 mg、1.7 mmol、2 当量)を入れた。得られた溶液を 15 で 16 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、水 (20 mL)を添加し、混合物をろ過し、ろ過塊を合わせた。これにより、N - [2 - アミノ - 5 - プロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル)ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル]アセトヒドラジド 186 mg (44.2%)を灰色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 485.1。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) 3.83 (1H, s), 6.44 (1H, s), 7.22 - 7.53 (2H, m), 7.51 - 7.74 (2H, m), 8.41 (1H, d), 8.68 (1H, s), 10.10 (1H, s).

20

30

ステップ 5 . 8 - プロモ - 2 - [[3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4]トリアゾロ [1 , 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン

窒素不活性雰囲気でパージし、それを維持した 50 mL の丸底フラスコ中に、トルエン (20 mL、187.9 mmol、516.1 当量)、N - [2 - アミノ - 5 - プロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル)ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル]アセトヒドラジド (176 mg、0.4 mmol、1 当量)、(Z) - (トリメチルシリルN - (トリメチルシリル)エタンイミデート) (222.3 mg、1.1 mmol、3 当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中、110 で 16 時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物を、DCM:PE (1:1)を用いた再結晶で精製した。8 - プロモ - 2 - [[3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4]トリアゾロ [1 , 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン 150 mg (92%純度)、茶色固形物として。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 465.0。¹H NMR:(400 MHz, DMSO-d₆) 4.42 (1H, s), 6.70 (3H, s), 7.33 (5H, t), 7.73 (2H, d), 8.13 (1H, s), 8.38 (1H, d).

40

ステップ 6 . 5 - (5 - アミノ - 2 - [[3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4]トリアゾロ [1 , 5 - c]ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (Compound 20)

窒素不活性雰囲気でパージし、それを維持した 20 mL のバイアル中に、ジオキサン (

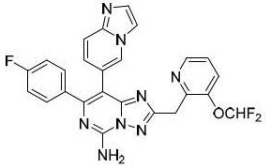
50

12 mL)、H₂O (2 mL)、8-ブロモ-2-[[3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン(140 mg、0.3 mmol、1当量)、1-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)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(141.5 mg、0.60 mmol、2.00当量)、Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂(24.6 mg、0.03 mmol、0.1当量)、K₃PO₄(191.6 mg、0.9 mmol、3当量)を入れた。得られた溶液を80℃で6時間攪拌した。得られた溶液をジクロロメタン3×50 mLで抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水した。残留物をDCM 5 mL中に溶解した。粗製生成物をPrep-TLC(DCM:MeOH、12:1)および次の条件: カラム: X Bridge Prep Phenyl OBDカラム5 μm、19×250 mm; 移動相A: 水(10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O)、移動相B: ACN; 流速: 20 mL/分; 勾配: 32% Bから45% B 7分; 254、220 nm; Rt: 6.93分を用いたPrep-HPLCで精製した。これにより、5-(5-アミノ-2-[[3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(Cmpd. 20) 12 mg (7.9%)を白色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 494.2。¹H NMR:(400 MHz, MeOD) 3.56 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.42 (1H, d), 6.97 (3H, s), 7.09 (2H, m), 7.19 (1H, m), 7.42 (1H, dd), 7.55 (2H, m), 7.70 (1H, m), 7.78 (1H, d), 8.35 (1H, dd).

以下の表で挙げる化合物を、実施例20に記載の方法を使用して調製した。

【0226】

【表6】

実施例/化合物番号	構造	LCMS [M+H] ⁺	¹ H NMR
73		503.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ4.39 (s, 2H), 6.90 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 7.05 – 7.18 (m, 2H), 7.36 – 7.43 (m, 1H), 7.43 – 7.51 (m, 3H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.68 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.53 (t, J = 1.4 Hz, 1H).

【0227】

実施例21

5-(5-アミノ-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-7-(オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(Cmpd. 21)の調製

【0228】

10

20

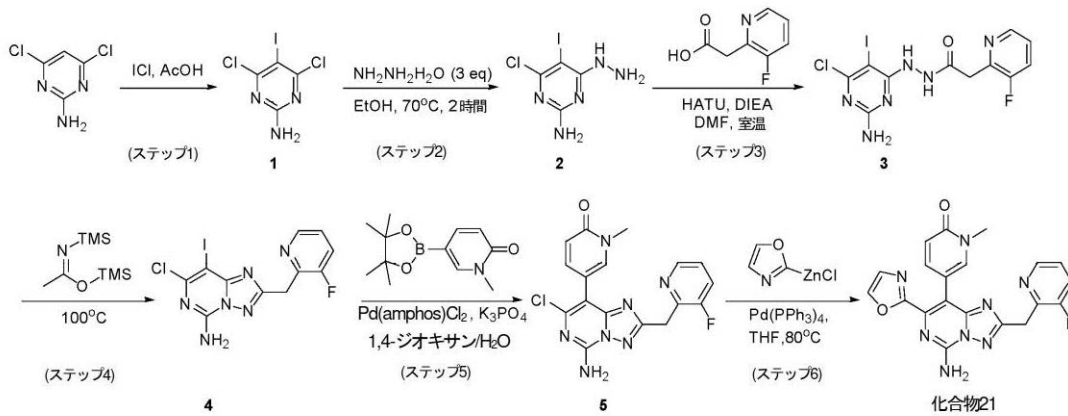
30

40

50

【化24】

スキーム12



10

【0229】

ステップ1. 4,6-ジクロロ-5-ヨードピリミジン-2-アミン

AcOH (300 mL) 中の 4,6-ジクロロピリミジン-2-アミン (40 g、243.9 mmol) の攪拌混合物に、AcOH (100 mL) 中の ICl (79.2 g、487.8 mmol) を窒素雰囲気下、室温で滴加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応物を水/氷を用いて室温でクエンチした。得られた混合物をろ過し、ろ過塊をエタノール (3 × 200 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、4,6-ジクロロ-5-ヨードピリミジン-2-アミン (50 g、70.7%) をオフホワイト色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 290.0。

20

【0230】

ステップ2. 4-クロロ-6-ヒドラジニル-5-ヨードピリミジン-2-アミン

EtOH (80 mL) 中の 4,6-ジクロロ-5-ヨードピリミジン-2-アミン (10 g、34.5 mmol) の攪拌混合物に、ヒドラジン (3.3 mg、0.1 mmol) を、窒素雰囲気下、室温で滴加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、80 で5時間攪拌した。混合物を室温に冷却した。沈殿した固形物をろ過収集し、EtOH (3 × 50 mL) で洗浄して、4-クロロ-6-ヒドラジニル-5-ヨードピリミジン-2-アミン (8 g、81.2%) をオフホワイト色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 286.0。

30

【0231】

ステップ3. N'-(2-アミノ-6-クロロ-5-ヨードピリミジン-4-イル)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)アセトヒドラジド

DMF (100 mL) 中の、4-クロロ-6-ヒドラジニル-5-ヨードピリミジン-2-アミン (10 g、35 mmol) および 2-(3-フルオロピリジン-2-イル)酢酸 (6.5 g、42 mmol) の攪拌混合物に、DIEA (13.6 g、105.1 mmol) および HATU (20 g、52.6 mmol) を、窒素雰囲気下、0 で少しずつ添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応物を、水 (500 mL) を室温で添加することによってクエンチした。沈殿した固形物をろ過収集し、MeOH (50 mL) および EtOAc (3 × 50 mL) で洗浄して、N-(2-アミノ-6-クロロ-5-ヨードピリミジン-4-イル)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)アセトヒドラジド (7 g、47.3%) を灰色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 423.1。

40

【0232】

ステップ4. 7-クロロ-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-ヨード-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン

50

(Z) - (トリメチルシリルN - (トリメチルシリル)エタンイミデート) (40 mL) 中のN - (2 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ヨードピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル)アセトヒドラジド (10 g, 0.02 mol) の攪拌混合物を、窒素雰囲気下、室温で得られた混合物を窒素雰囲気下、100 で3時間攪拌した。混合物を室温に冷却した。反応物を水/氷を用いて室温でクエンチした。沈殿した固形物をろ過収集し、エタノール (2 x 20 mL) およびEA (3 x 50 mL) で洗浄して、7 - クロロ - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル] - 8 - ヨード - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン (6 g, 62.7%) を灰色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 405.0。

【0233】

ステップ5.5 - (5 - アミノ - 7 - クロロ - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン

1, 4 - ジオキサン (10 mL) およびH₂O (2 mL) 中の7 - クロロ - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル] - 8 - ヨード - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン (1 g, 2.5 mmol) および1 - 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) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (871.6 mg, 3.7 mmol) の攪拌混合物に、K₃PO₄ (1.6 g, 7.4 mmol) およびPd(amphos)Cl₂ (350 mg, 0.5 mmol) を、窒素雰囲気下、室温で少しずつ添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、100 で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をPrep-TLC (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) で精製して、5 - [5 - アミノ - 7 - クロロ - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (500 mg, 52.4%) をオフホワイト色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 386.2。

【0234】

ステップ6.5 - [5 - アミノ - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル] - 7 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (Compound . 21)

THF (3.0 mL) 中の1, 3 - オキサゾール (200 mg, 2.9 mmol, 4.0 eq.) の攪拌溶液に、n - ブチルリチウム (1.3 mL, 3.2 mmol, 4.4 eq.) を窒素雰囲気下、-78°Cで滴加し、30分間攪拌し、ZnCl₂ (1M, THF中、5.8 mL, 5.8 mmol, 8.0 eq.) を-78°Cで滴加し、-30 で1時間攪拌し、室温に加熱し、5 - [5 - アミノ - 7 - クロロ - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (100 mg, 0.73 mmol, 1 eq.) およびPd(PPh₃)₄ (60 mg, 1.4 mmol, 0.2 eq.) を添加し、窒素下で脱気し、80 で15時間加熱した。混合物を室温に冷却した。残留物をPrep-TLC (DCM/MeOH = 30/1) で精製し、エタノールで洗浄して、5 - [5 - アミノ - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル] - 7 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (Compound . 21) (30 mg, 27.7%) をオフホワイト色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 419.2。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) 3.41 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.36 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.75-7.70 (m, 2H), 8.20-8.16 (brs, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.8 Hz, 1H)。

実施例 22

5 - (5 - アミノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (オキサゾール - 2 -

10

20

30

40

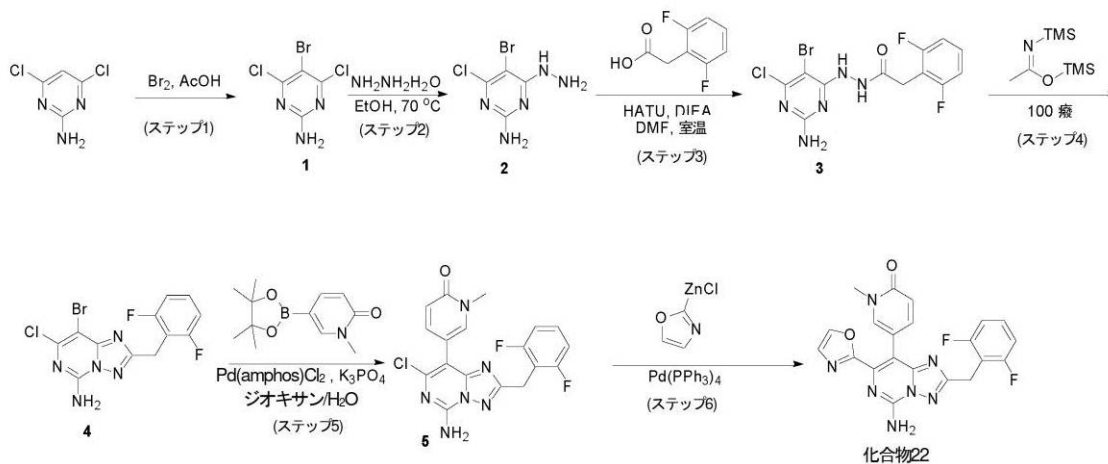
50

イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチル
ピリジン - 2 (1 H) - オン (C m p d . 2 2) の調製

【 0 2 3 5 】

【 化 2 5 】

スキーム13



10

20

【 0 2 3 6 】

ステップ1 . 5 - ブロモ - 4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - アミン

AcOH (1 5 0 m L) 中の、 4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - アミン (2 . 4 6 g
、 1 当量) 、 NaOAc (6 . 1 5 g) の攪拌混合物に、 Br₂ (3 . 2 4 g) を窒素雰
囲気下、室温で滴加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、60 で2時間攪拌した。反
応物をLCMSでモニターした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗製生成物を、水
(3 0 0 m L) を添加することによって沈殿させ、1時間攪拌した。沈殿した固形物をろ
過収集し、MTBE (2 × 5 0 m L) で洗浄した。得られた固形物を真空下で乾燥して、
5 - ブロモ - 4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - アミン (3 . 4 g 、 9 3 . 3 2 %) を白
色固形物として得た。LCMS : m / z (E S I) 、 [M + H] ⁺ = 2 4 2 . 0 。 ¹ H N
MR : (3 0 0 M H z 、 D M S O - d₆) 7 . 6 9 (s 、 2 H) 。

30

【 0 2 3 7 】

ステップ2 . 5 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - ヒドラジニルピリミジン - 2 - アミン

EtOH (3 0 m L) 中の、 5 - ブロモ - 4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - アミン (
1 . 9 g 、 7 . 8 2 m m o l 、 1 当量) 、 NH₂NH₂ · H₂O (1 . 2 g 、 2 3 . 9 7 m
m o l 、 3 . 0 6 当量) の混合物を80 で2時間攪拌した。濃縮乾固した。残留物をM
TBE (5 0 m L) で希釈し、ろ過した。固形物を真空中で乾燥して、5 - ブロモ - 4 -
クロロ - 6 - ヒドラジニルピリミジン - 2 - アミン (1 . 9 g 、 9 3 . 7 1 %) をオフホ
ワイト色固形物として得た。LCMS : m / z (E S I) 、 [M + H] ⁺ = 2 3 8 . 1 。

40

【 0 2 3 8 】

ステップ3 . N' - (2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 2
- (2 , 6 - ジフルオロフェニル) アセトヒドラジド

DMSO (1 0 m L) 中の、 5 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - ヒドラジニルピリミジン -
2 - アミン (1 . 9 g 、 8 . 0 m m o l 、 1 当量) 、 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル)
酢酸 (2 . 7 g 、 1 5 . 9 m m o l 、 2 当量) 、 TEA (3 . 2 g 、 3 1 . 9 m m o l
、 4 当量) の混合物に、 HATU (6 . 1 g 、 1 5 . 9 m m o l 、 2 当量) を添加した。
25 で2時間攪拌した。水150 mLに注ぎ入れた。飽和NaHCO₃ 50 mLを混合
物に添加し、ろ過した。固形物を真空中で乾燥して、N - (2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6
- クロロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) アセトヒドラジ

50

ド (1 . 6 g、 5 1 . 2 %) を薄茶色固形物として得た。LCMS : m / z (ESI)、
[M + H] ⁺ = 3 9 2 . 0

ステップ 4 . 8 - ブロモ - 7 - クロロ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - [1 ,
2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン

(E) - (トリメチルシリル N - (トリメチルシリル) エタンイミデート) (1 0 m L)
中の N - (2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (2 ,
6 - ジフルオロフェニル) アセトヒドラジド (0 . 6 g、 1 . 5 m m o l、 1 当量) の混
合物を 1 2 0 で 4 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水に注ぎ入れ、次いでろ過し
た。固形物を真空中で乾燥して、8 - ブロモ - 7 - クロロ - 2 - [(2 , 6 - ジフルオロ
フェニル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン
(4 5 0 m g、 7 8 . 6 %) を茶色固形物として得た。LCMS : m / z (ESI)、
[M + H] ⁺ = 3 7 4 . 0

10

ステップ 5 . 5 - (5 - アミノ - 7 - クロロ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) -
[1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン
- 2 (1 H) - オン

ジオキサン / H₂O = 1 0 : 1 (5 0 . 0 m L) 中の、8 - ブロモ - 7 - クロロ - 2 -
[(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c]
ピリミジン - 5 - アミン (5 . 0 g、 1 3 . 3 5 m m o l、 1 当量) および 1 - 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) - 1
, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (7 8 4 5 . 3 m g、 3 3 . 3 7 m m o l、 2 . 5 0
当量) の攪拌溶液に、K₃PO₄ (6 3 9 . 3 m g、 2 6 . 7 0 m m o l、 2 . 0 当量)
および Pd AMPHOS (7 5 6 1 . 4 m g、 1 0 . 6 8 m m o l、 0 . 8 当量) を、窒
素雰囲気下、9 0 で少しずつ添加した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
で精製し、CH₂Cl₂ / EtOAc (3 : 1) で溶出して、5 - [5 - アミノ - 7 - ク
ロロ - 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1
, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン
(1 . 5 g、 2 7 . 9 %) を白色固形物として得た。LCMS : m / z (ESI)、
[M + H] ⁺ = 4 0 3 . 2

20

ステップ 6 . 5 - (5 - アミノ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (オキサ
ゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル)
- 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (C m p d . 2 2)

30

THF (2 . 0 m L) 中の 1 , 3 - オキサゾール (1 0 0 m g、 1 . 5 m m o l) の攪
拌溶液に、n - ブチルリチウム (0 . 7 m L、 1 . 6 m m o l) を N₂ 下、- 7 8 で滴
加した。3 0 分間攪拌後、ZnCl₂ (1 M、THF 中、2 . 9 m L、2 . 9 m m o l)
を - 7 8 で滴加した。混合物を - 3 0 で 1 時間攪拌した。次いで 5 - [7 - クロロ -
2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 ,
5 - a] ピリジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (1
0 0 m g、 0 . 2 5 m m o l) および Pd (PPh₃)₄ (5 7 . 4 m g、 0 . 0 5 m m
o l) をそこに添加した。混合物を N₂ 下、8 0 で 1 5 時間攪拌した。混合物を室温に
冷却し、Prep - TLC (DCM / MeOH = 3 0 / 1) で精製した。粗製物をエタノ
ールで洗浄し、乾燥して、5 - (5 - アミノ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 7
- (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン -
8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (C m p d . 2 2) (2 0 m g、 1
8 . 5 %) を白色固形物として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H] ⁺ = 4 3
6 . 2。¹H NMR (4 0 0 M H z、DMSO, d₆) 3.41 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 6.36 (d, J
= 9.2 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 7.29-7.26(m, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.53 (d, J
= 2.4 Hz, 1H), 8.15-8.05 (brs, 2H), 8.20 (s, 1H)。

40

以下の表で挙げる化合物を、実施例 2 2 に記載の方法を使用して調製した。

【 0 2 3 9 】

50

【表 7】

実施例/ 化合物番号	構造	LCMS [M+H] ⁺	¹ H NMR
26		450.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO, d ₆) δ 2.07(s,3H), 3.42 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 6.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.10-8.00(brs, 2H).
27		450.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.32(s,3H), 3.47 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 6.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.15-7.08(m, 2H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10-8.08(brs, 2H).
44		452.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.43 (s, 2H), 4.24 (s, 1H), 6.36 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.44 (m, 1H), 7.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.03 (s, 1H).

10

20

【0240】

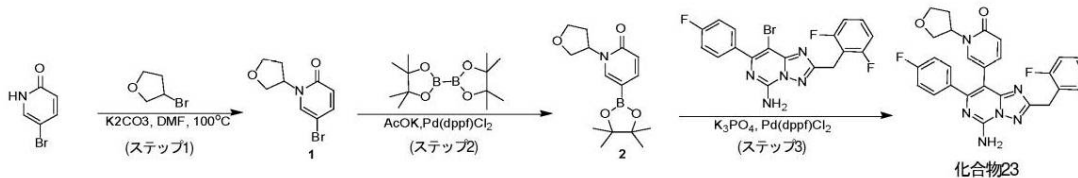
実施例 23

5 - (5 - アミノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン (Cmpd. 23) の調製

【0241】

【化26】

スキーム14



40

【0242】

ステップ 1 . 5 - プロモ - 1 - (オキソラン - 3 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

40 mL の密閉管中に、DMF (3 mL) 中の、K₂CO₃ (4.8 g、34.5 mmol、3 当量)、3 - プロモオキソラン (5.2 g、34.5 mmol、3.00 当量)

50

および5-ブロモ-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(2g、11.5mmol、1当量)を80で6時間添加した。所望の生成物はLCMSで検出することができた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc(1:1)で溶出して、5-ブロモ-1-(オキソラン-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(600mg、22.1%)を黄色固形物として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=244.1。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 1.24(1H, s), 1.99(1H, m), 2.42(1H, dtd), 3.84-3.66(2H, m), 3.88(1H, dd), 4.06(1H, td), 5.31(1H, ddt), 6.39(1H, d), 7.53(1H, dd), 7.70(1H, d).

ステップ2.1-(オキソラン-3-イル)-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)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
30mLの密閉管中に、ジオキサン(2mL)中の、5-ブロモ-1-(オキソラン-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(600mg、2.5mmol、1当量)、4,4,5,5-テトラメチル-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)-1,3,2-ジオキサボロラン(936.3mg、3.7mmol、1.50当量)、AcOK(482.5mg、4.92mmol、2当量)およびPd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂(200.7mg、0.3mmol、0.1当量)を90で2時間添加した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物をPrep-TLC(PE/EtOAc 1:1)で精製して、1-(オキソラン-3-イル)-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)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(500mg、69.9%)を黄色固形物として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=292.2。

【0243】

ステップ3.5-(5-アミノ-2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2(1H)-オン(Cmpd.23)
10mLの密閉管中に、ジオキサン(7mL)および水(0.7mL)中の、8-ブロモ-2-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン(100mg、0.2mmol、1当量)、1-(オキソラン-3-イル)-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)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(134.1mg、0.5mmol、2.0当量)、K₃PO₄(122.2mg、0.6mmol、2.5当量)およびPd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂(18.8mg、0.023mmol、0.1当量)を80で2時間添加した。所望の生成物はLCMSで検出することができた。粗製生成物(50mg)を、次の条件(カラム:X Bridge Prep C18 OBDカラム、5μm、19*150mm;移動相A:水(10MMOL/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O)、移動相B:ACN;流速:20mL/分;勾配:39%Bから39%B 8分;254/220nm;Rt:7.7分)を用いたPrep-HPLCで精製して、5-(5-アミノ-2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2(1H)-オン(Cmpd.23)(30mg、25.0%)を白色固形物として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=519.3。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 1.54-1.55(1H, m), 2.33(1H, dq), 3.53-3.59(3H, m), 3.74(1H, dd), 4.24(2H, s), 5.35(1H, td), 6.30(1H, d), 7.07-7.18(3H, m), 7.18-7.26(2H, m), 7.34-7.45(1H, m), 7.42-7.51(3H, m), 8.00(2H, s).

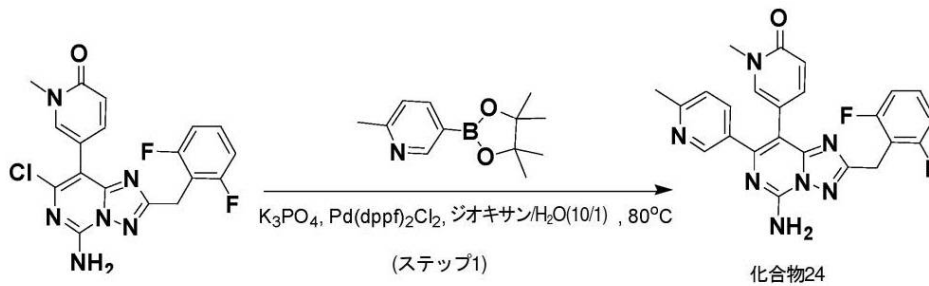
実施例24

5-[5-アミノ-2-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-7-(6-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(Cmpd.24)の調製 50

【 0 2 4 4 】

【 化 2 7 】

スキーム15



10

【 0 2 4 5 】

ステップ1 . 5 - [5 - アミノ - 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

ジオキサン (1 mL) および水 (1 mL) 中の、5 - [5 - アミノ - 7 - クロロ - 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (80 mg 、 0 . 20 mmol 、 1 当量) 、 K_3PO_4 (126 . 5 mg 、 0 . 6 mmol 、 3 当量) 、 $Pd(dppf)Cl_2$ (29 . 1 mg 、 0 . 04 mmol 、 0 . 2 当量) および 2 - メチル - 5 - (3 , 3 , 4 , 4 - テトラメチルボロラン - 1 - イル) ピリジン (64 . 1 mg 、 0 . 3 mmol 、 1 . 5 当量) の混合物を、窒素雰囲気下、80 で 2 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗製生成物 (80 mg) を、次の条件 (カラム : X Bridge Prep OBD C18 カラム 19 * 250 mm 、 5 μ m ; 移動相 A : 水 (0 . 05 % NH_3H_2O) 、 移動相 B : ACN ; 流速 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 25 % B から 45 % B 8 分 ; 254 / 220 nm ; Rt : 7 . 5 分) を用いた Prep - HPLC で精製して、5 - [5 - アミノ - 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (Cmpd . 24) (37 . 7 mg 、 41 . 3 %) を白色固形物として得た。LCMS : m / z (ESI) 、 [M + H] ⁺ = 460 . 2 . ¹H NMR (400 MHz , DMSO- d_6) 2.4 (s , 3H) , 3.3 (d , J = 15.8 Hz , 3H) , 6.3 (d , J = 9.4 Hz , 1H) , 7.0 - 7.2 (m , 3H) , 7.2 (d , J = 8.1 Hz , 1H) , 7.3 - 7.5 (m , 1H) , 7.6 - 7.7 (m , 2H) , 7.9 (s , 1H) , 8.5 (dd , J = 2.3 , 0.8 Hz , 1H) .

20

30

実施例 2 5

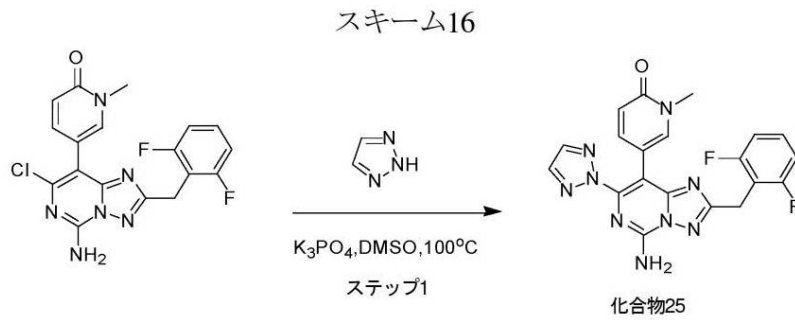
5 - [5 - アミノ - 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (Cmpd . 25) の調製

40

【 0 2 4 6 】

50

【化 2 8】



10

【0 2 4 7】

ステップ1 . 5 - [5 - アミノ - 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (C m p d . 2 5)

DMSO (5 mL) 中の、5 - [5 - アミノ - 7 - クロロ - 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (ステップ5、C m p d . 2 2、80 mg、0.20 mmol、1当量) および 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (20.6 mg、0.30 mmol、1.5当量) の攪拌混合物に、 K_3PO_4 (126.5 mg、0.60 mmol、3当量) を空気雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を空気雰囲気下、100 で12時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗製生成物 (50 mg) を、次の条件 (カラム : X Bridge Prep OBD C18カラム 30 × 150 mm 5 μ m ; 移動相 A : 水 (0.05% NH_3H_2O)、移動相 B : ACN ; 流速 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 23% B から 30% B 7分 ; 254 / 220 nm ; R t : 6.28分) を用いた Prep - HPLC で精製して、5 - [5 - アミノ - 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (C m p d . 2 5) (10 mg) を白色固形物として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H] ⁺ = 436.2。¹H NMR: (400 MHz, DMSO) 3.35 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 6.25 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.03 (s, 2H) .

20

30

実施例 2 8

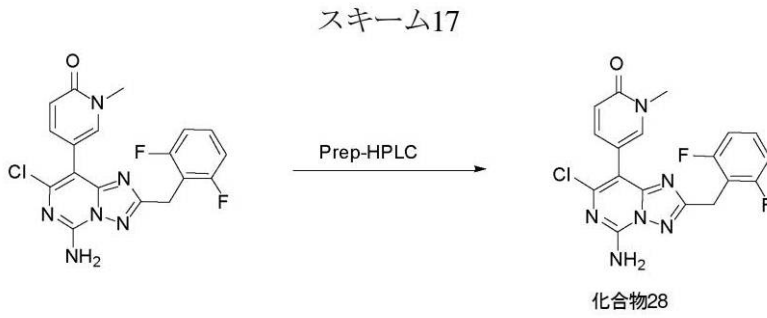
5 - (5 - アミノ - 7 - クロロ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (C m p d . 2 8) の調製

【0 2 4 8】

40

50

【化29】



10

【0249】

ステップ1. 5 - (5 - アミノ - 7 - クロロ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (Cmpd . 28)

粗製生成物 (ステップ5、Cmpd . 22、40mg) を、次の条件 (カラム : X B r i d g e P r e p O B D C 1 8 カラム 1 9 * 2 5 0 mm、5 μ m ; 移動相 A : 水 (0 . 0 5 % NH₃ · H₂O)、移動相 B : A C N ; 流速 : 2 0 mL / 分 ; 勾配 : 2 5 % B から 5 0 % B 8 分 ; 2 5 4 / 2 2 0 nm ; R t : 7 . 4 8 分) を用いた P r e p - H P L C で精製して、5 - [5 - アミノ - 7 - クロロ - 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (Cmpd . 28) (2 5 . 8 mg、6 4 . 5 %) を白色固形物として得た。LCMS : m / z (E S I)、[M + H]⁺ = 4 0 3 . 1 。¹H NMR (4 0 0 MHz、DMSO-d₆) 4.20 (2H,s)、6.45 (1H,d)、7.11 (2H,t)、7.39 (1H,tt)、7.50 (1H,dd)、7.87 (1H,d)、8.28 (2H,s)。

20

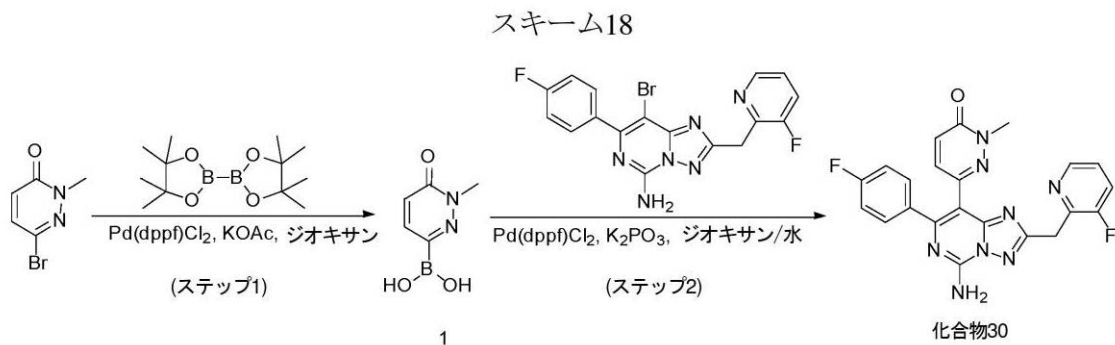
実施例30

6 - (5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - f] ピリミジン - 8 - イル) - 2 - メチルピリダジン - 3 (2 H) - オン (Cmpd . 3 0) の調製

30

【0250】

【化30】



40

【0251】

ステップ1. 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イルボロン酸 8 mL バイアル中に、6 - ブロモ - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 3 - オン (1 0 0 mg、0 . 5 3 mmol、1 当量)、4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 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) - 1 , 3 ,

50

2 - ジオキサボロラン (161 mg, 0.63 mmol, 1.20 当量)、ジオキサン (10 mL) 中の Pd(dppp)Cl₂ (31 mg, 0.1 mmol, 0.10 当量)、KOAc (156 mg, 1.6 mmol, 3.00 当量) を入れた。得られた混合物を窒素雰囲気下、油浴中、80 で3時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。残留物をジクロロメタン/メタノール (10 : 6) を用いてシリカゲルカラムに適用した。収集したフラクションを合わせ、真空下で濃縮して、(1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル) ボロン酸 (174 mg) をオフホワイト色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 155.0。¹H-NMR (300 MHz, MeOD-d₄) 3.82 (3H, s), 6.81 (1H, d), 7.53 (1H, d)。

ステップ 2.6 - (5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - f] ピリミジン - 8 - イル) - 2 - メチルピリダジン - 3 (2H) - オン (Cmpd. 30)

40 mL パイアル中に、(1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル) ボロン酸 (132.8 mg, 0.86 mmol, 3.00 当量)、ジオキサン (10 mL) 中の 8 - ブロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (120 mg, 0.29 mmol, 1 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (63.1 mg, 0.09 mmol, 0.30 当量)、および水 (2.5 mL) 中の K₃PO₄ (183.2 mg, 0.86 mmol, 3.00 当量) の溶液を入れた。得られた混合物を窒素雰囲気下、80 で15時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗製生成物を、次の条件：カラム、X Bridge RP, 30 * 150 mm, 5 μm ; 移動相 A : 水 (0.1% NH₄HCO₃)、移動相 B : ACN ; 流速 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 16% B から 45% B 8分 ; 254 / 220 nm ; Rt : 6.12分を用いた Prep-HPLC で精製した。生成物を得、真空下で濃縮して、6 - [5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロピリダジン - 3 - オン (Cmpd. 30) (5 mg, 3.89%) を白色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 447.2。¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄) 3.70 (3H, s), 4.51 (2H, d), 6.88 (1H, d), 7.06 - 7.15 (2H, m), 7.34 (1H, d), 7.41 (1H, dt), 7.46 - 7.56 (2H, m), 7.65 (1H, ddd), 8.32 (1H, dt)。

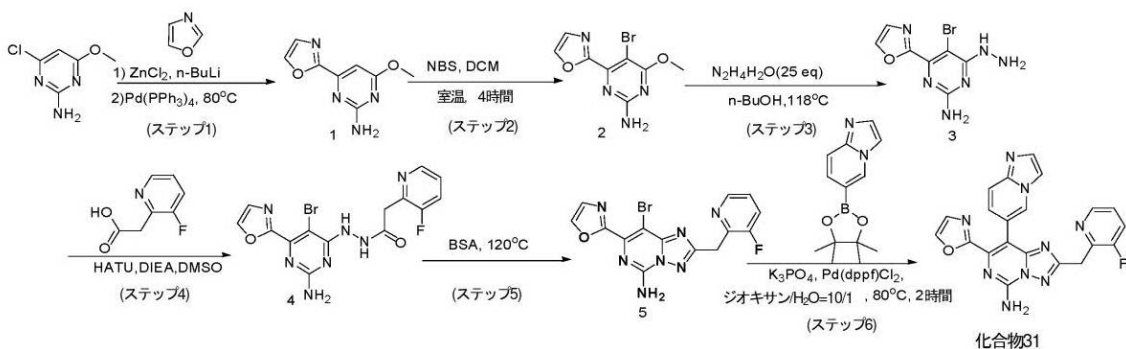
実施例 3 1

2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - 8 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (Cmpd. 31) の調製

【0252】

【化31】

スキーム19



【0253】

10

20

30

40

50

ステップ1 . 4 - メトキシ - 6 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン

THF (150 mL) 中の 1 , 3 - オキサゾール (17 g、248 mmol、2 当量) の攪拌溶液に、n - ブチルリチウム (2.5 M、ヘキサン中) (110 mL、272.8 mmol、2.2 当量) を窒素雰囲気下、-78 で滴加し、30 分間攪拌し、ZnCl₂ (1 M、THF 中、496 mL、496 mmol、4.0 当量) を -78 で滴加し、-30 で1 時間攪拌し、室温に加温し、4 - クロロ - 6 - メトキシ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - アミン (20 g、124 mmol、1 当量) および Pd (PPh₃)₄ (7.2 g、6.2 mmol、0.05 当量) を添加し、窒素下で脱気し、80 で一晩加熱した。混合物を室温に冷却した。反応物を水 / 氷を用いて室温でクエンチした。混合物 / 残留物を NH₃ · H₂O を用いて pH = 11 に塩基性化した。水性層を EtOAc (3 × 500 mL) で抽出し、乾燥した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、CH₂Cl₂ / MeOH (0 ~ 1 / 20) で溶出して、4 - メトキシ - 6 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン (21 g) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.87 (s, 3H), 6.59 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 7.44 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 0.8 Hz, 1H).

10

ステップ2 . 5 - ブロモ - 4 - メトキシ - 6 - (オキサゾール - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン

DCM (200 mL) 中の 6 - メトキシ - 4 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - アミン (5.6 g、28.84 mmol、1 当量) の攪拌混合物に、NBS (7.7 g、43.26 mmol、1.5 当量) を室温で少しずつ添加し、5 時間攪拌した。反応物を、Na₂SO₃ 水溶液 (飽和) を室温で添加することによってクエンチした。水性層を CH₂Cl₂ (3 × 500 mL) で抽出し、乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を EA / MTBE で洗浄して、5 - ブロモ - 6 - メトキシ - 4 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - アミン (5.6 g、71.11%) を淡黄色固形物として得た。¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆) 3.94 (s, 3H), 7.08 (s, 2H), 7.49 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 0.7 Hz, 1H).

20

ステップ3 . 5 - ブロモ - 4 - ヒドラジニル - 6 - (オキサゾール - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン

n - BuOH (70 mL) 中の 5 - ブロモ - 4 - メトキシ - 6 - (オキサゾール - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン (7 g、26 mmol、1 当量) の攪拌混合物に、NH₂ NH₂ H₂O (32 mL、648 mmol、25 当量) を室温で添加し、次いで混合物を攪拌し、10 分間還流した。混合物をただちにろ過した。水性層を減圧下で濃縮した。残留物を DCM / MeOH / MTBE で洗浄して、(8 g) を淡黄色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 271.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 4.47 (s, 3H), 6.58 (s, 3H), 7.44 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 0.8 Hz, 2H).

30

ステップ4 . N' - (2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (オキサゾール - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) アセトヒドラジド

DMSO (50 mL) 中の、5 - ブロモ - 6 - ヒドラジニル - 4 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - アミン (2.5 g、9.2 mmol、1 当量) および 2 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) 酢酸 (2840.2 mg、18.3 mmol、2.0 当量) の攪拌溶液に、HATU (6961.5 mg、18.3 mmol、2.0 当量) および DIEA (3549.4 mg、27.5 mmol、3.0 当量) を室温で少しずつ添加し、1 時間攪拌した。残留物を、次の条件: カラム、C18 シリカゲル; 移動相、CH₃CN、水中、0% から 25% 勾配 90 分; 検出器、UV 220 nm / 254 nm、を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーで精製し、濃縮して、N' - (2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (オキサゾール - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) アセトヒドラジド (2.5 g、66.6%) を白色固形物として得た。¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) 3.81 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 7.38 (dt, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 9.

40

50

1 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.13 (s, 1H).

ステップ5 . 8 - ブロモ - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン

40 mL の容器に、N - [2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) アセトヒドライド (2 . 5 g、6 . 1 mmol、1 当量) および (Z) - (トリメチルシリル N - (トリメチルシリル) エタンイミデート) (10 mL) を室温で添加し、120 °C で1時間加熱し、メタノール (35 mL) にゆっくりと注ぎ入れ、ろ過し、乾燥して、8 - ブロモ - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (1 . 7 g、7 . 1 %) をオフホワイト色固形物として得た。¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) 4.44 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.41 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 9.9, 8.3, 1.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.30 - 8.38 (m, 2H).

ステップ6 . 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (Cmpd . 31)

ジオキサン / H₂O (5 . 5 mL) 中の、8 - ブロモ - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (50 . 0 mg、0 . 4 mmol、2 . 0 当量) および 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (62 . 7 mg、0 . 4 mmol、2 . 0 当量) の攪拌溶液に、Pd (dppf) Cl₂ (28 . 1 mg、0 . 038 mmol、0 . 2 当量) および K₃PO₄ (122 . 1 mg、0 . 6 mmol、3 . 0 当量) を窒素雰囲気下、室温で少しずつ添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、80 °C で2時間攪拌した。残留物を Prep - TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 20 : 1) で精製して、5 - [5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - エチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (50 . 0 mg、22 . 7 %) を暗茶色固形物として得た。粗製生成物 (50 mg) を、次の条件 (カラム : X Bridge Prep OBD C18 カラム 30 × 150 mm 5 μm ; 移動相 A : 水 (0 . 05 % NH₃ · H₂O)、移動相 B : ACN ; 流速 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 25 % B から 40 % B 7 分 ; 254、220 nm ; Rt : 6 . 35 分) を用いた Prep - HPLC で精製して、2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 8 - [イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 7 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (Cmpd . 31) (8 . 9 mg) を白色固形物として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H]⁺ = 428 . 2。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 4.42 (2H, d), 7.05 (1H, dd), 7.26 (1H, d), 7.38 (1H, dt), 7.52 - 7.77 (3H, m), 7.95 (1H, s), 8.11 - 8.41 (4H, m), 8.54 - 8.64 (1H, m).

以下の表で挙げる化合物を、実施例 31 に記載の方法を使用して調製した。

【 0 2 5 4 】

10



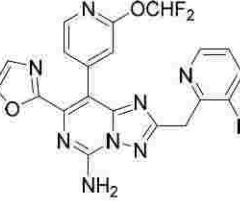

20

30

40

50

【表 8 - 1】

実施例/ 化合物番号	構造	LCMS [M+H] ⁺	¹ H NMR
80		447.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 4.43 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 5.04 (七重線, J = 6.9 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.35 (m, 2H), 7.40 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.65 – 7.77 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.21 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.34 (dt, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H).
82		437.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.42 (s, 3H), 4.43 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.39 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 9.9, 8.3, 1.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.33 (dt, J = 4.8, 1.6 Hz, 2H).
86		455.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4.4 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.0 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.1 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.3 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.4 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.6 - 7.7 (m, 1H), 8.2 - 8.3 (m, 2H), 8.33 (dt, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H).
87		469.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.39 (s, 3H), 4.42 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.39 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.65 – 7.76 (m, 1H), 8.19 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.33 (dt, J = 4.7, 1.6 Hz, 2H).

【 0 2 5 5 】

10

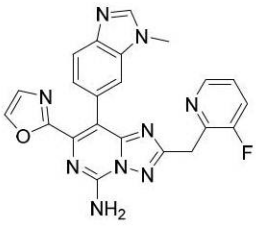
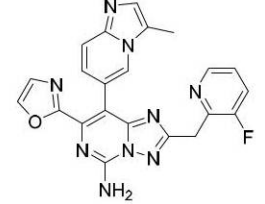
20

30

40

50

【表 8 - 2】

90		442.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.7 (s, 3H), 4.4 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.1 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.2 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.4 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.5 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.5 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.7 (ddd, J = 9.9, 8.3, 1.4 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.3 (dt, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H).
99		442.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.36 (s, 3H), 4.42 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.32 – 7.42 (m, 2H), 7.46 – 7.53 (m, 1H), 7.70 (ddd, J = 9.9, 8.3, 1.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 – 8.35 (m, 1H).

10

20

【 0 2 5 6 】

実施例 3 3

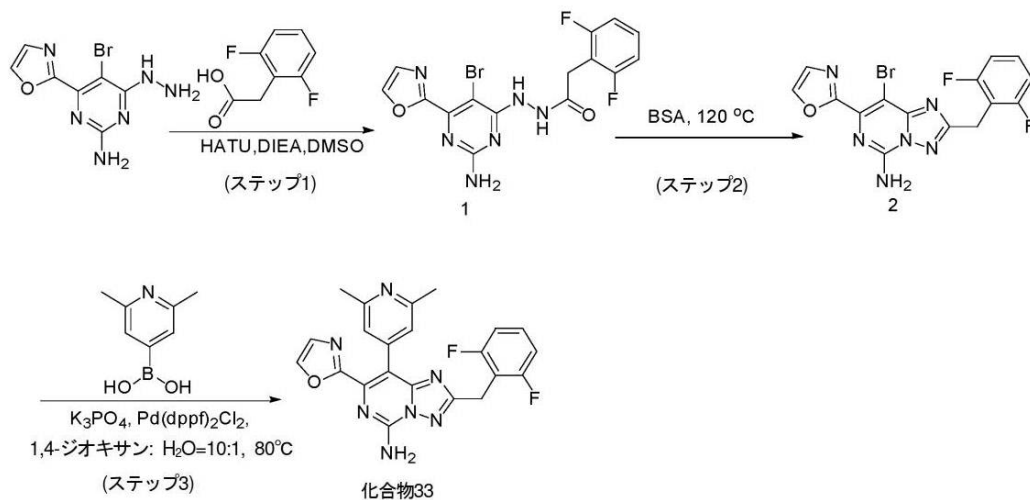
2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 8 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (C m p d . 3 3) の調製

【 0 2 5 7 】

【 化 3 2 】

30

スキーム20



40

【 0 2 5 8 】

ステップ 1 . N ' - (2 - アミノ - 5 - プロモ - 6 - (オキサゾール - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) アセトヒドラジドの調製

D M F (5 0 m L) 中の、 5 - プロモ - 4 - ヒドラジニル - 6 - (1 , 3 - オキサゾー

50

ル - 2 - イル)ピリミジン - 2 - アミン (4 g、14.756 mmol、1当量)、2 - (2,6-ジフルオロフェニル)酢酸 (3.81 g、22.134 mmol、1.5当量)、DIEA (4.77 g、36.890 mmol、2.5当量)の溶液に、HATU (8.42 g、22.134 mmol、1.5当量)を添加した。25 で1時間撹拌した。水 (250 mL)でクエンチした。沈殿した固形物をろ過収集し、水 (2 × 100 mL)およびMTBU : MeOH = 5 : 1 (100 mL)で洗浄した。得られた固形物を真空下で乾燥した。N - [2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (1,3 - オキサゾール - 2 - イル)ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (2,6 - ジフルオロフェニル)アセトヒドラジド (4.8 g、76.50%)がオフホワイト色固形物として最後に得られた。LCMS : m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 425.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 3.63 (s, 2H), 6.60 (s, 2H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 - 7.39 (m, 1H), 7.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.90 - 8.96 (m, 1H), 10.11 - 10.20 (m, 1H).

ステップ 2.8 - ブロモ - 2 - (2,6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - [1,2,4]トリアゾロ [1,5 - c]ピリミジン - 5 - アミン
25 mLの丸底フラスコに、N - [2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (1,3 - オキサゾール - 2 - イル)ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (2,6 - ジフルオロフェニル)アセトヒドラジド (2.5 g、5.880 mmol、1当量)および(Z) - (トリメチルシリルN - (トリメチルシリル)エタンイミデート) (10 mL)を室温で添加し、次いで120 で1時間加熱した。混合物を室温に冷却した。混合物をメタノール (50 mL)にゆっくりと注ぎ入れた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。沈殿した固形物をろ過収集し、MeOH : MTBU = 1 : 1 (20 mL)で洗浄し、乾燥して、8 - ブロモ - 2 - [(2,6 - ジフルオロフェニル)メチル] - 7 - (1,3 - オキサゾール - 2 - イル) - [1,2,4]トリアゾロ [1,5 - c]ピリミジン - 5 - アミン (1.3 g、54.30%)を白色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 407.0。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 4.26 (s, 2H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.32 - 7.53 (m, 2H), 8.21 (s, 2H), 8.33 (d, J = 0.8 Hz, 1H).

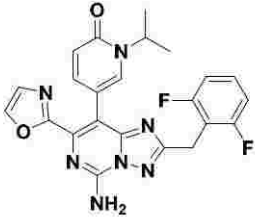
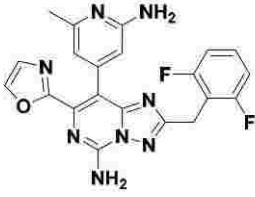

ステップ 3.2 - [(2,6 - ジフルオロフェニル)メチル] - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (1,3 - オキサゾール - 2 - イル) - [1,2,4]トリアゾロ [1,5 - c]ピリミジン - 5 - アミン

ジオキサン (3 mL)およびH₂O (0.3 mL)中の、8 - ブロモ - 2 - [(2,6 - ジフルオロフェニル)メチル] - 7 - (1,3 - オキサゾール - 2 - イル) - [1,2,4]トリアゾロ [1,5 - c]ピリミジン - 5 - アミン (50 mg、0.1 mmol、1当量)および(2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル)ボロン酸 (27.8 mg、0.2 mmol、1.5当量)の溶液に、K₃PO₄ (78.2 mg、0.4 mmol、3当量)およびPd(dppf)Cl₂ (18.0 mg、0.02 mmol、0.2当量)を添加した。窒素雰囲気下、80 で2時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をPrep - TLC / シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、CH₂Cl₂ / MeOH (15 : 1)で溶出した。粗製生成物 (50 mg)を、次の条件(カラム : X Bridge Prep OBD C18カラム 30 × 150 mm 5 μm ; 移動相A : 水 (0.05% NH₃ H₂O)、移動相B : ACN ; 流速 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 30% B から 40% B 7分 ; 254、220 nm ; Rt : 5.9分)を用いたPrep - HPLCで精製して、2 - [(2,6 - ジフルオロフェニル)メチル] - 8 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (1,3 - オキサゾール - 2 - イル) - [1,2,4]トリアゾロ [1,5 - c]ピリミジン - 5 - アミン (Compd. 33) (8.6 mg、16.2%)を白色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 434.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.4 (s, 6H), 4.2 (s, 2H), 6.9 (s, 2H), 7.1 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.3 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.3 - 7.4 (m, 1H), 8.1 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.2 (s, 1H).

以下の表で挙げる化合物を、実施例 33に記載の方法を使用して調製した。

【0259】

【表 9 - 1】

実施例/ 化合物番号	構造	LCMS [M+H] ⁺	¹ H NMR
79		464.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.2 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 4.3 (s, 2H), 5.0 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 6.3 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.1 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.2 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.3 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.4 - 7.5 (m, 1H), 7.7 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.2 (d, J = 0.7 Hz, 1H).
81		435.2	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.17 (3H,s), 4.25 (2H,s), 5.80 (2H,s), 6.17 (2H, d), 7.12 (2H,t), 7.30 (1H, d), 7.33 - 7.54 (1H, m), 8.14 (3H, d).
84		460.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.83 (dt, J = 4.9, 2.7 Hz, 1H) 0.89 (dt, J = 8.1, 2.8 Hz, 1H), 1.91 - 2.01 (m, 1H), 2.33 (s, 2H), 4.25 (s, 1H), 6.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.39 (tt, J = 8.5, 6.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 0.8 Hz, 2H).

【 0 2 6 0 】

10

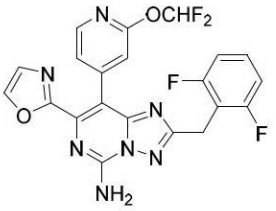
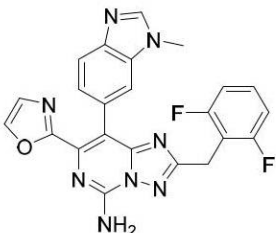
20

30

40

50

【表 9 - 2】

85		472.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4.3 (s, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.1 - 7.2 (m, 3H), 7.3 (s, 1H), 7.3 - 7.5 (m, 1H), 8.2 - 8.3 (m, 2H).
91		459.2	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.8 (s, 2H), 3.6 (s, 2H), 4.5 (s, 1H), 6.4 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.5 - 6.6 (m, 1H), 7.3 - 7.5 (m, 1H), 7.5 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 8.0 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.1 (d, J = 0.8 Hz, 1H).

10

20

【0261】

実施例 34

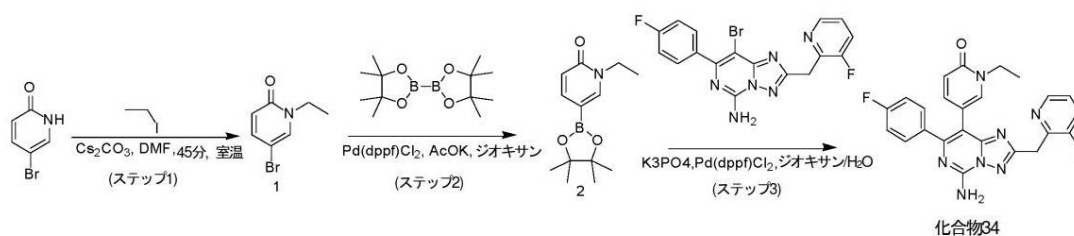
5 - (5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - エチルピリジン - 2 (1 H) - オン (C m p d . 3 4) の調製

【0262】

【化33】

30

スキーム21



40

【0263】

ステップ1 . 5 - ブロモ - 1 - エチルピリジン - 2 (1 H) - オン

DMF中の、5 - ブロモ - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 2 - オン (3 . 0 g、17 . 0 mmol、1 . 0 当量) および Cs₂CO₃ (16 . 7 g、51 . 3 mmol、3 . 0 当量) の混合物を窒素雰囲気下、室温で5分間撹拌した。上記混合物に、ヨードエタン (8 . 0 g、51 . 3 mmol、3 . 0 当量) を5分にわたって室温で滴加した。得られた混合物を、さらに40分間室温で撹拌した。残留物を Prep - TLC (PE / EtOAc 5 : 1) で精製して、5 - ブロモ - 1 - エチル - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 2 - オン (1 . 4 g、41 . 7 %) を淡黄色固形物として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H]⁺ = 202 . 1。

50

【0264】

ステップ2. 1 - エチル - 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) ピリジン - 2 (1 H) - オン

ジオキササン (20 mL) 中の、5 - プロモ - 1 - エチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (500.0 mg、2.5 mmol、1 当量) および 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 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) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (1256.8 mg、4.9 mmol、2.0 当量) の攪拌溶液に、Pd (dppf) Cl₂ (362.1 mg、0.5 mmol、0.2 当量) および KOAc (728.6 mg、7.4 mmol、3.0 当量) を窒素雰囲気下、室温で少しずつ添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、80 で2時間攪拌した。残留物を Prep - TLC (PE / EtOAc 1 : 1) で精製して、1 - エチル - 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) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (460.0 mg、74.6 %) を黄緑色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 250.3。

10

【0265】

ステップ3. 5 - (5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - エチルピリジン - 2 (1 H) - オン (Cmpd . 34)

1 , 4 - ジオキササン / H₂O (5.5 mL) 中の、1 - エチル - 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) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (95.5 mg、0.4 mmol、2.0 当量) および 8 - プロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (80.0 mg、0.2 mmol、1 当量) の攪拌溶液に、Pd (dppf) Cl₂ (28.1 mg、0.038 mmol、0.2 当量) および K₃PO₄ (122.1 mg、0.6 mmol、3.0 当量) を、窒素雰囲気下、室温で少しずつ添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、80 で2時間攪拌した。残留物を Prep - TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 20 : 1) で精製して、5 - [5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - エチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (50.0 mg、22.7 %) を暗茶色固形物として得た。粗製生成物 (20 mg) を、次の条件 (カラム : X Bridge Prep OBD C18 カラム 30 × 150 mm 5 μm ; 移動相 A : 水 (10 MMOL / L NH₄HCO₃ + 0.1 % NH₃ · H₂O)) を用いた Prep - HPLC で精製して、5 - [5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - エチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (Cmpd . 34) (2.0 mg) を白色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 460.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.00 (3H, t), 3.76 (2H, q), 4.42 (2H, d), 6.31 (1H, d), 7.14 - 7.27 (3H, m), 7.43 (4H, ddd), 7.72 (1H, t), 7.99 (2H, s), 8.34 (1H, d)。

20

30

40

実施例 3 5

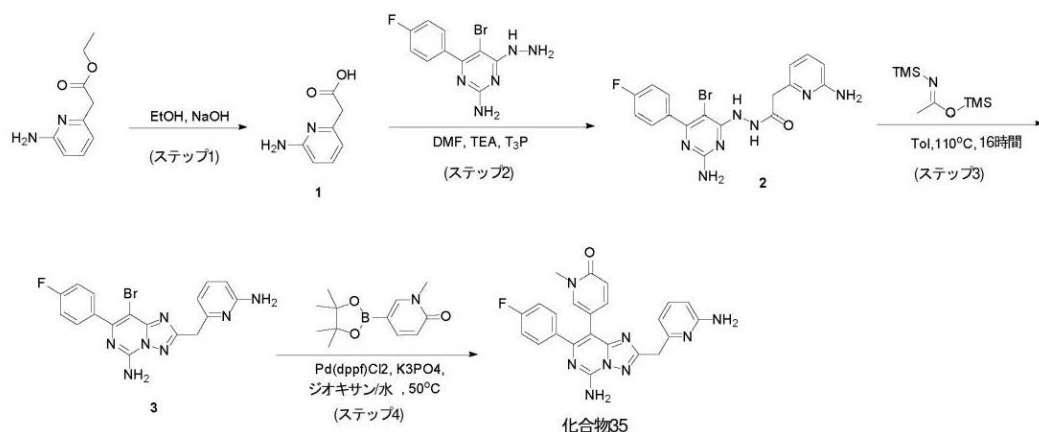
5 - (5 - アミノ - 2 - ((6 - アミノピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (Cmpd . 35) の調製

【0266】

50

【化 3 4】

スキーム22



10

【0267】

ステップ1. 2 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) 酢酸

EtOH (20 mL) 中のエチル 2 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) アセテート (1 g、5.55 mmol、1 当量) の攪拌溶液に、NaOH (0.3 g、8.32 mmol、1.5 当量) を室温で少しずつ添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、50 で 3 時間攪拌した。沈殿した固形物をろ過収集して、2 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) 酢酸ナトリウム (0.8 g、82.79%) を白色固形物として得た。¹H NMR (重水、400 MHz) 3.48 (2H, s), 6.54 (1H, d), 6.65 (1H, d), 7.49 (1H, t).

20

ステップ2. N' - (2 - アミノ - 5 - プロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) アセトヒドラジド

DMF (15 mL) 中の、5 - プロモ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドラジニルピリミジン - 2 - アミン (0.8 g、2.68 mmol、1 当量)、T3P (1.3 g、4.0 mmol、1.5 当量)、TEA (0.8 g、8.0 mmol、3 当量) および 2 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) 酢酸ナトリウム (0.5 g、2.7 mmol、1 当量) の混合物を、窒素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。生成物を、水を添加することによって沈殿させた。得られた固形物を真空下で乾燥して、N - [2 - アミノ - 5 - プロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) アセトヒドラジド (0.31 g、26.7%) を灰色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 432.0。

30

【0268】

ステップ3. 2 - ((6 - アミノピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - プロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン

トルエン (15 mL) 中の、N - [2 - アミノ - 5 - プロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) アセトヒドラジド (310 mg、0.7 mmol、1 当量) および (E) - (トリメチルシリル N - (トリメチルシリル) エタンイミデート) (729.5 mg、3.6 mmol、5 当量) の混合物を、窒素雰囲気下、110 で 12 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗製生成物を、MeOH / MTBE (1 / 1、12 mL) から再結晶させて、6 - [[5 - アミノ - 8 - プロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - イル] メチル] ピリジン - 2 - アミン (150 mg、50.5%) を灰色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 416.2。

40

50

【0269】

ステップ4 . 5 - (5 - アミノ - 2 - ((6 - アミノピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン

1 , 4 - ジオキサン (6 mL) および水 (1 mL) 中の、6 - [[5 - アミノ - 8 - ブロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 2 - イル] メチル] ピリジン - 2 - アミン (140 mg、0.3 mmol、1 当量)、Pd (dppf) Cl₂CH₂Cl₂ (27.6 mg、0.03 mmol、0.1 当量)、K₃PO₄ (215.2 mg、1.01 mmol、3 当量) および 1 - 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) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (158.9 mg、0.7 mmol、2 当量) の混合物を、窒素雰囲気下、50 で 15 時間 攪拌 した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 10 : 1) で精製して、粗製生成物 (80 mg) を得、それを、次の条件 (カラム : X Bridge Prep OBD C18 カラム 30 × 150 mm 5 μm ; 移動相 A : 水 (0.05 % NH₃H₂O)、移動相 B : ACN ; 流速 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 15 % B から 35 % B 7 分 ; 254、220 nm ; Rt : 6.35 分) を用いた Prep - HPLC で精製して、5 - [5 - アミノ - 2 - [(6 - アミノピリジン - 2 - イル) メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (Compd . 35) (50 mg、33.2 %) を白色固形物として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H]⁺ = 443.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 4.08 (2H, s), 5.84 (2H, s), 6.28 (2H, t), 6.40 (1H, d), 7.13 (1H, d), 7.20 (2H, t), 7.28 (1H, t), 7.44 - 7.53 (2H, m), 7.67 (1H, d), 8.00 (2H, s).

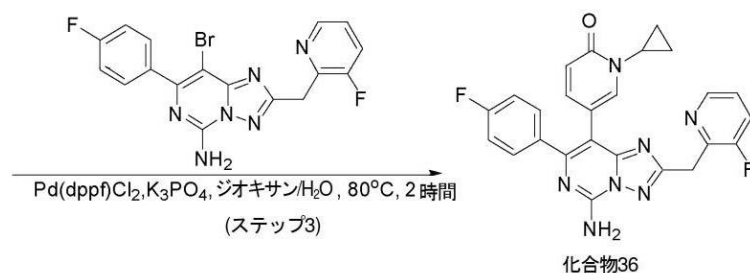
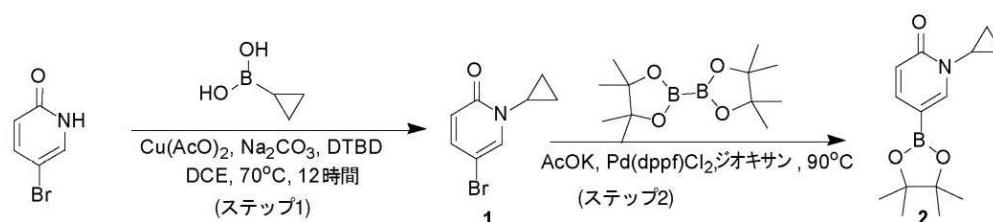
実施例 3 6

5 - (5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - シクロプロピルピリジン - 2 (1 H) - オン (Compd . 36) の調製

【0270】

【化35】

スキーム23



【0271】

ステップ1 . 5 - ブロモ - 1 - シクロプロピル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

10

20

30

40

50

CH₂ClCH₂Cl (50 mL) 中で、5 - プロモ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (2 g、11.49 mmol、1 当量) およびシクロプロピルボロン酸 (2.0 g、23.3 mmol、2.0 当量)、Cu (AcO)₂ (2.1 g、0.01 mmol、1 当量)、Na₂CO₃ (2.4 g、22.6 mmol、2 当量)、4, 4 - ジ - TERT - ブチル - 2, 2 - ジピリジル (3.1 g、0.01 mmol、1 当量) を混合する。得られた混合物を窒素雰囲気下、70 °C で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、CH₂Cl₂/MeOH (20 : 1) で溶出して、5 - プロモ - 1 - シクロプロピル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (600.0 mg、24.4%) を白色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 214.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (300 MHz, CDCl₃) 0.86 (2H, tdd), 1.13 (2H, m), 3.31 (1H, tt), 6.48 (1H, m), 7.34 (2H, m).

10

ステップ 2. 1 - シクロプロピル - 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) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン

40 mL の密閉管中に、ジオキサン (10 mL) 中の、5 - プロモ - 1 - シクロプロピル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (200 mg、0.9 mmol、1 当量)、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 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) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (355.89 mg、1.4 mmol、1.5 当量)、AcOK (183.4 mg、1.9 mmol、2 当量) および Pd (dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (76.3 mg、0.1 mmol、0.1 当量) を 90 °C で 2 時間添加した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (PE/EtOAc 1 : 1) で精製して、1 - シクロプロピル - 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) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (100 mg、41.0%) を黄色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 262.3。

20

【0272】

ステップ 3. 5 - [5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 8 - イル] - 1 - シクロプロピル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (Compound 36)

20 mL の密閉管中に、ジオキサン (5 mL) および水 (0.5 mL) 中の、8 - プロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン (100 mg、0.24 mmol、1 当量)、1 - シクロプロピル - 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) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (125.2 mg、0.48 mmol、2.0 当量)、K₃PO₄ (101.8 mg、0.48 mmol、2 当量) および Pd (dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (19.6 mg、0.024 mmol、0.1 当量) を 80 °C で添加した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (CH₂Cl₂/MeOH 12 : 1) で精製して、5 - [5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 8 - イル] - 1 - シクロプロピル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (Compound 36) (5 mg、4.42%) を白色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 472.2。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) 1.24-0.83 (m, 4H), 1.48 (s, 2H), 3.07 (s, 1H), 3.51 (1H, s), 4.22 (1H, s), 4.39 (8H, dd), 5.00 (2H, d), 5.73 (2H, ddt), 6.35 (2H, d), 7.23 (1H, s), 7.32 - 7.13 (6H, m), 7.41 (8H, ddd), 7.72 (2H, t), 8.01 (4H, s), 8.34 (2H, d).

30

40

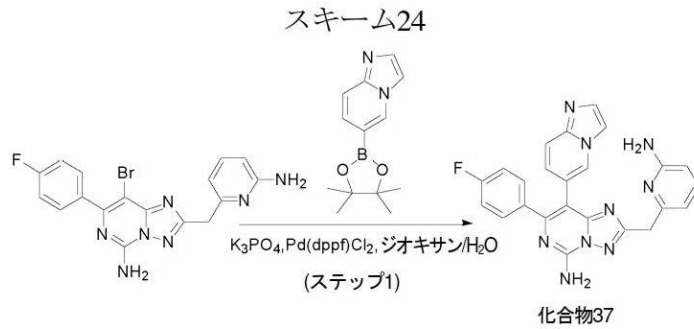
実施例 37

2 - ((6 - アミノピリジン - 2 - イル)メチル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン (Compound 37) の調製

50

【 0 2 7 3 】

【 化 3 6 】



10

【 0 2 7 4 】

ステップ1 . 6 - [[5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 2 - イル] メチル] ピリジン - 2 - アミン

ジオキサソラン (10 mL) および H₂O (1 mL) 中の、6 - [[5 - アミノ - 8 - ブロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 2 - イル] メチル] ピリジン - 2 - アミン (100 mg、0.24 mmol、1 当量) および 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (88.4 mg、0.4 mmol、1.5 当量) の溶液に、K₃PO₄ (153.7 mg、0.7 mmol、3 当量) および Pd (dppf) Cl₂ (35.3 mg、0.05 mmol、0.2 当量) を添加した。窒素雰囲気下、80 で 2 時間攪拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC / シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、CH₂Cl₂ / MeOH (15 : 1) で溶出した。粗製生成物 (100 mg) を、次の条件 (カラム : X Bridge Prep OBD C18 カラム 30 × 150 mm 5 μm ; 移動相 A : 水 (0.05 % NH₃ H₂O)、移動相 B : ACN ; 流速 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 25 % B から 35 % B 7 分 ; 254 / 220 nm ; Rt : 6.1 分) を用いた Prep - HPLC で更に精製して、2 - ((6 - アミノピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (Cmpd . 37) (58.1 mg、53.1 %) を白色固形物として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H]⁺ = 452.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 4.3 (s, 2H), 6.6 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.1 - 7.2 (m, 2H), 7.3 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.4 - 7.5 (m, 2H), 7.6 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.7 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.2 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 8.8 (s, 1H)。

20

30

実施例 39

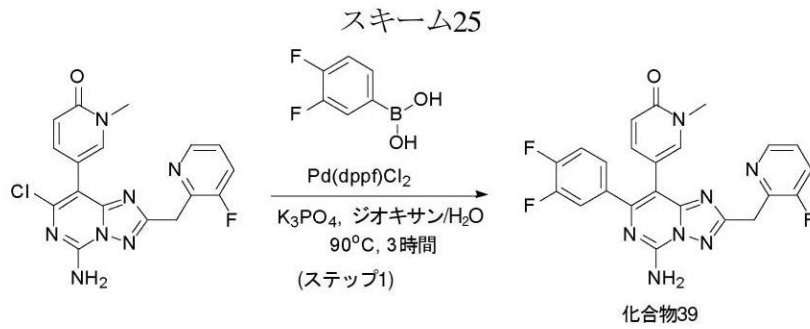
5 - [5 - アミノ - 7 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (25 mg、27.89 %) (Cmpd . 39) の調製

40

【 0 2 7 5 】

50

【化37】



10

【0276】

ステップ1. 5-[5-アミノ-7-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン (Cmpd. 39)

10 mLのバイアル中に、5-[5-アミノ-7-クロロ-2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン (90 mg、0.233 mmol、1当量)、および(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (73.68 mg、0.467 mmol、2当量)、Pd(dppf)Cl₂ (31.6 mg、0.04 mmol、0.2当量)、K₃PO₄ (148.56 mg、0.700 mmol、3当量)、ジオキサン (1 mL)、H₂O (0.2 mL)を室温で添加した。次いで混合物を窒素雰囲気下、100 で3時間攪拌した。得られた混合物をEtOAc (3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗製生成物 (50 mg)を、次の条件、カラム:

20

X Bridge Prep OBD C18カラム30×150 mm 5 μm; 移動相A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O)、移動相B: ACN

; 流速: 60 mL/分; 勾配: 22% Bから32% B 7分; 254/220 nm; Rt

30

: 6.55分)を用いたPrep-HPLCで精製して、5-[5-アミノ-7-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン (Cmpd. 39) (25 mg、23.1%)を白色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 464.2。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)

4.41 (s, 2H), 6.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 26.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 24.3 Hz, 3H), 7.68 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 8.02 (s, 2H), 8.32 (s, 1H).


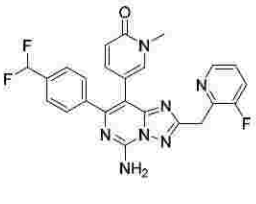
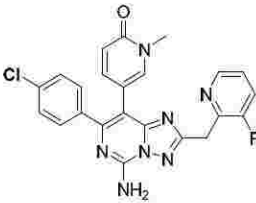
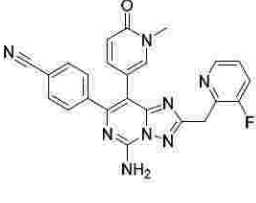
以下の表で挙げる化合物を、実施例39に記載の方法を使用して調製した。

【0277】

40

50

【表 10 - 1】

実施例 化合物番号	構造	LCMS [M+H] ⁺	¹ H NMR
40		446.2	¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 3.55 (s, 3H), 6.42 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.04 – 7.17 (m, 1H), 7.17 – 7.39 (m, 4H), 7.44 (dt, <i>J</i> = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H).
41		478.2	¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 3.53 (s, 3H), 4.51 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.77 (t, <i>J</i> = 56.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.44 (dt, <i>J</i> = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H).
56		462.2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 3.33 (s, 3H), 4.39 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 6.27 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.37 – 7.47 (m, 5H), 7.62 – 7.74 (m, 2H), 7.95 (s, 2H), 8.31 (dt, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H).
57		453.1	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ: 3.56 (s, 3H), 4.52 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 2H), 6.44 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.42 (dt, <i>J</i> = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.78 (m, 5H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H).

【 0 2 7 8 】

10


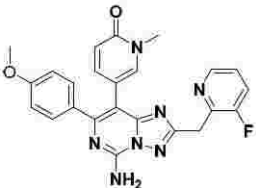
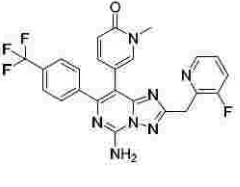

20

30

40



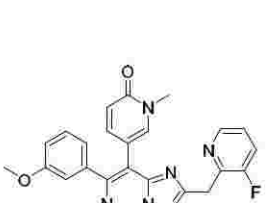
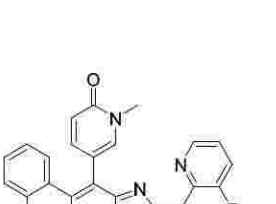
50

【表 10 - 2】

59		432.2	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, メタノール- d_4) δ 3.62 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (t, $J = 9.2, 9.2$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.76 – 7.81 (m, 1H), 8.30 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H).	10
61		458.1	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, メタノール- d_4) δ 3.55 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 6.40 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.82 – 6.93 (m, 2H), 7.18 (dd, $J = 9.3, 2.5$ Hz, 1H), 7.34 – 7.50 (m, 3H), 7.55 – 7.69 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H).	20
62		496.3	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 6.27 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 9.3, 2.6$ Hz, 1H), 7.39 (dt, $J = 8.5, 4.4$ Hz, 1H), 7.57 – 7.79 (m, 6H), 7.99 (d, $J = 25.8$ Hz, 2H), 8.32 (dt, $J = 4.7, 1.7$ Hz, 1H).	30
64		464.2	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 6.25 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.09 – 7.29 (m, 3H), 7.39 (dt, $J = 8.6, 4.4$ Hz, 1H), 7.46 – 7.54 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.71 (ddd, $J = 9.9, 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 8.32 (dt, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H).	40

【 0 2 7 9 】

【表 10 - 3】

70		462.1	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 6.28 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 9.4, 2.6$ Hz, 1H), 7.25 – 7.44 (m, 4H), 7.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.70 (ddd, $J = 9.8, 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 8.32 (dt, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1H).
76		464.2	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 6.30 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.04 – 7.12 (m, 2H), 7.16 (dd, $J = 9.4, 2.6$ Hz, 1H), 7.20 – 7.30 (m, 1H), 7.38 (dt, $J = 8.5, 4.5$ Hz, 1H), 7.62 – 7.69 (m, 1H), 7.69 – 7.76 (m, 1H), 8.05 (s, 2H), 8.32 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H).
77		458.2	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.67 (s, 3H), 4.40 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 6.26 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.85 – 6.92 (m, 1H), 6.92 – 7.02 (m, 2H), 7.11 (dd, $J = 9.3, 2.6$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.39 (dt, $J = 8.6, 4.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.70 (ddd, $J = 9.9, 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.96 (s, 2H), 8.32 (dt, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.90 (s, 4H).
78		462.2	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.29 (s, 3H), 4.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 6.20 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 9.4, 2.6$ Hz, 1H), 7.31 – 7.47 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 9.7, 8.1$ Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 8.32 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H).

【 0 2 8 0 】

10

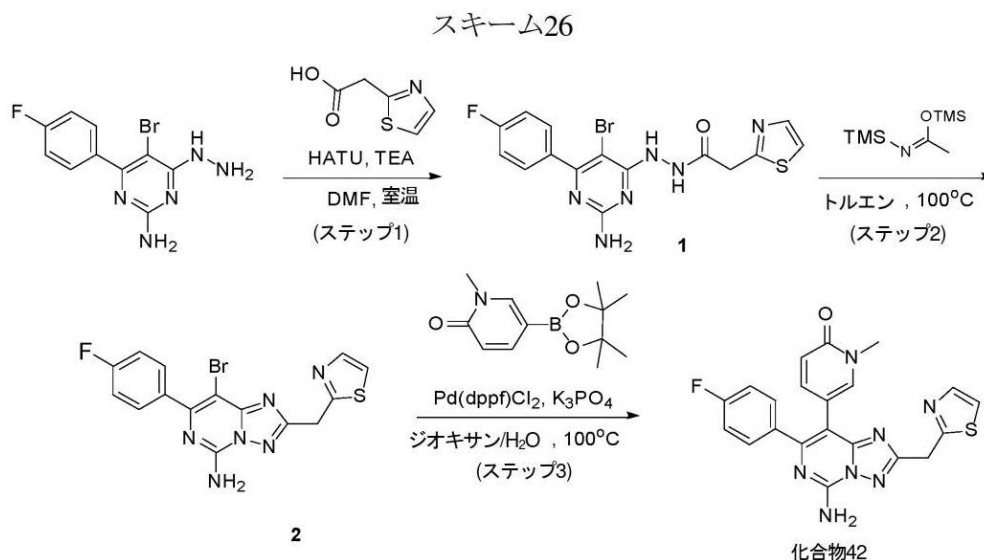
20

30

40

50

【化38】



10

【0283】

ステップ1 . N - [2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトヒドラジド

20

DMF (2 mL) 中の、5 - ブロモ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドラジニルピリミジン - 2 - アミン (200 mg、0.7 mmol、1 当量) および 2 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) 酢酸 (115.3 mg、0.8 mmol、1.2 当量) の攪拌混合物に、HATU (382.6 mg、1.01 mmol、1.5 当量) および DIEA (260.1 mg、2.0 mmol、3 当量) を、窒素雰囲気下、室温で少しずつ添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応物を、水 (20 mL) を用いて室温でクエンチした。沈殿した固形物をろ過収集し、水 (3 × 20 mL) で洗浄した。N - [2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトヒドラジド (170 mg、59.9 %) を灰色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 423.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 4.05 (s, 2H), 6.44 (s, 2H), 7.28 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.55 - 7.63 (m, 2H), 7.66 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 10.22 (s, 1H).

30

ステップ2 . 8 - ブロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン

トルエン (4 mL) 中の N - [2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトヒドラジド (150 mg、0.35 mmol、1 当量) の攪拌混合物に、(Z) - (トリメチルシリル N - (トリメチルシリル) エタンイミデート) (216.3 mg、1.1 mmol、3 当量) を、窒素雰囲気下、室温で少しずつ添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、100 で3時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を Prep-TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 20 : 1) で精製して、8 - ブロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (100 mg、69.63 %) を灰色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 405.1。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 4.71 (s, 2H), 7.17 - 7.25 (m, 2H), 7.57 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.84 (m, 2H).

40

ステップ3 . 5 - [5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(1 , 3 - チ

50

アゾール - 2 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (Cmpd . 42)

1, 4 - ジオキサン (3 mL) および H₂O (0.6 mL) 中の、8 - ブロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン (100 mg、0.25 mmol、1 当量) および 1 - 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) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (116.0 mg、0.49 mmol、2 当量) の攪拌混合物に、K₃PO₄ (156.9 mg、0.74 mmol、3 当量) および Pd(dppf)Cl₂ (36.1 mg、0.05 mmol、0.2 当量) を、窒素雰囲気下、室温で少しずつ添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、100 で 3 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物をカラム: X Bridge Shield RP18 OBD カラム、5 μm、19 * 150 mm; 移動相 A: 水 (10 MMOL / L NH₄HCO₃)、移動相 B: ACN; 流速: 20 mL / 分; 勾配: 25% B から 35% B 8 分; 254 / 220 nm; Rt: 6.45 分で精製して、5 - [5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)メチル] - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (Cmpd . 42) (35 mg、32.72%) をオフホワイト色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 434.2。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 3.57 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 6.44 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.06 - 7.14 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.57 (td, J = 5.8, 2.5 Hz, 3H), 7.74 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H).

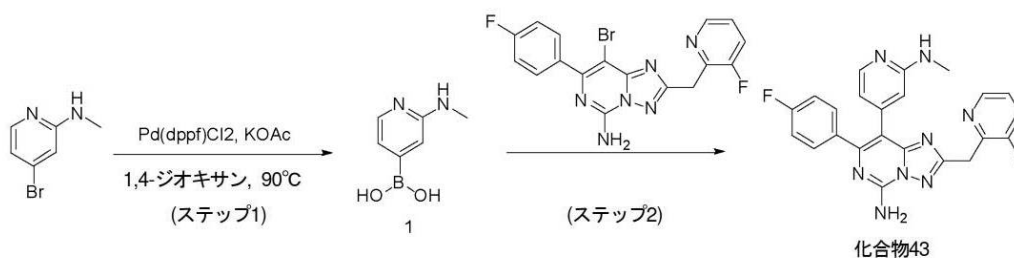
10

20

実施例 43

7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - 8 - (2 - (メチルアミノ)ピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン (Cmpd . 43) の調製
【0284】
【化39】

スキーム27



30

【0285】

ステップ1. (2 - (メチルアミノ)ピリジン - 4 - イル)ボロン酸

Pd(dppf)Cl₂ (391.2 mg、0.5 mmol、0.2 当量)、K₃PO₄ (1134.9 mg、5.3 mmol、2 当量)、4 - ブロモ - N - メチルピリジン - 2 - アミン (500 mg、2.7 mmol、1 当量)、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (821.7 mg、3.2 mmol、1.2 当量) を、ジオキサン 10 mL 中に溶解した。混合物を 90 で 2 時間攪拌した。LCMS によって、反応が完了したことが示された。粗製生成物をシリカゲルカラムで精製し、MeOH - DCM (1 : 10) で溶出し、生成物を prep - HPLC で更に精製して、生成物を淡黄色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 153.2。

40

50

【0286】

ステップ2 . 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - 8 - (2 - (メチルアミノ)ピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン (Cmpd . 43)

(2 - (メチルアミノ)ピリジン - 4 - イル)ボロン酸 (100 mg、0.66 mmol、1当量)、8 - ブロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - メチルピリジン - 2 - イル)メチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン、(271.9 mg、0.66 mmol、1当量)、Pd(dppf)Cl₂ (96.3 mg、0.13 mmol、0.2当量)、K₃PO₄ (419.1 mg、1.97 mmol、3当量)を、ジオキサン/H₂O (5 : 1) 5 mL中に溶解した。混合物を80
10
で3時間撹拌した。LCMSによって、反応が完了したことが示された。粗製生成物をシリカゲルカラムで精製し、MeOH - DCM (1 : 10)で溶出し、生成物をprep - HPLCで更に精製して、生成物 (Cmpd . 43) 26.6 mgを白色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 445.2。¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) 2.81 (s, 3H), 4.47 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.41 (dd, J = 5.7, 1.6 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 - 7.54 (m, 3H), 7.56 - 7.69 (m, 1H), 7.74 - 7.82 (m, 1H), 8.26 - 8.37 (m, 2H).

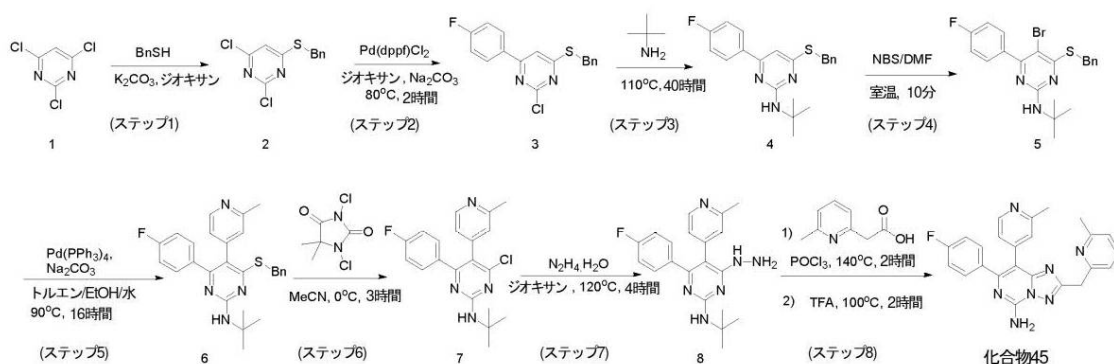
実施例45

7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル)メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン (Cmpd . 45)の調製
20

【0287】

【化40】

スキーム28



【0288】

ステップ1 . 4 - (ベンジルチオ) - 2, 6 - ジクロロピリミジンの調製

ジオキサン (10 mL)中の2, 4, 6 - トリクロロピリミジン (6.5 g、35.73 mmol)の撹拌溶液に、フェニルメタンチオール (4.43 g、35.73 mmol)およびK₂CO₃ (4.93 g、35.73 mmol)を0 で添加した。次いで混合物を室温で16時間撹拌した。次いで混合物を濃縮し、残留物を水に注ぎ入れ、次いで酢酸エチル (2 x 25 mL)で抽出した。次いで有機溶液を濃縮して粗製4 - (ベンジルチオ) - 2, 6 - ジクロロピリミジン (9.6 g、収率 : 99.5%)を黄色固形物として得、これを更に精製せずに次のステップで使用してもよい。LCMS m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 271.2。
40

【0289】

ステップ2 . 4 - (ベンジルチオ) - 2 - クロロ - 6 - (4 - フルオロフェニル)ピリミジンの調製
50

ジオキサン (100 mL) および水 (10 mL) 中の、4 - (ベンジルチオ) - 2, 6 - ジクロロピリミジン (9.6 g、35.6 mmol)、2 - (4 - フルオロフェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (4.98 g、35.56 mmol) の混合物に、 Na_2CO_3 (9.96 g、71.12 mmol) および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2.6 g、3.56 mmol) を添加した。次いで混合物を N_2 雰囲気下、80 °C で4時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物に、水 (25 mL) および酢酸エチル (100 mL) を添加した。次いで有機溶液を濃縮して粗製生成物を得、これをフラッシュカラム (0 ~ 5 % 酢酸エチル、石油エーテル中) で更に精製して、4 - (ベンジルチオ) - 2 - クロロ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン (11.6 g、98 %) を黄色油状物として得た。LCMS : m/z (ESI)、 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 331.2$ 。

10

【0290】

ステップ3 . 4 - (ベンジルチオ) - N - (tert - ブチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - アミンの調製

2 - メチルプロパン - 2 - アミン (20.55 g、281.8 mmol) 中の4 - (ベンジルチオ) - 2 - クロロ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン (11.6 g、35.15 mmol) の溶液を110 °C で40時間撹拌した。次いで混合物を濃縮し、残留物をフラッシュカラム (330 g) (0 ~ 5 % 酢酸エチル、石油エーテル中) で更に精製して、所望の生成物4 - (ベンジルチオ) - N - (tert - ブチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - アミン (12 g、収率 : 93.0 %) を黄色がかった油状物として得た。LCMS : m/z (ESI)、 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 368.6$ 。

20

【0291】

ステップ4 . 4 - (ベンジルチオ) - 5 - プロモ - N - (tert - ブチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - アミンの調製

50 mL DMF 中の4 - (ベンジルチオ) - N - (tert - ブチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - アミン (10.0 g、27.24 mmol) の撹拌溶液に、NBS (5.3 g、29.96 mmol) を添加した。次いで混合物を室温で1時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物をフラッシュカラム (0 ~ 5 % 酢酸エチル、石油エーテル中) で精製して、所望の4 - (ベンジルチオ) - 5 - プロモ - N - (tert - ブチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - アミン (5.50 g、収率 : 41 %) を白色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 446.2$ 。

30

【0292】

ステップ5 . 4 - (ベンジルチオ) - N - (tert - ブチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミンの調製

ジオキサン (50 mL) および水 (50 mL) 中の、4 - (ベンジルチオ) - 5 - プロモ - N - (tert - ブチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - アミン (3.7 g、8.31 mmol)、(2 - メチルピリジン - 4 - イル) ボロン酸 (1.71 g、12.47 mmol) の混合物に、 Na_2CO_3 (2.28 g、16.63 mmol) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.96 g、0.83 mmol) を添加した。次いで混合物を、 N_2 雰囲気下、80 °C で8時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物に、水 (25 mL) および酢酸エチル (100 mL) を添加した。次いで有機相を濃縮して粗製生成物を得、これをフラッシュカラム (0 ~ 5 % 酢酸エチル、石油エーテル中) で更に精製して、4 - (ベンジルチオ) - N - (tert - ブチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミン (2.2 g、収率 : 58 %) を黄色油状物として得た。LCMS : m/z (ESI)、 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 459.4$ 。

40

【0293】

ステップ6 . N - (tert - ブチル) - 4 - クロロ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミンの調製

アセトニトリル 20 mL 中の4 - (ベンジルチオ) - N - (tert - ブチル) - 6 -

50

(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン(1.7 g、3.71 mmol)の溶液に、酢酸1滴および水1滴を添加した。次いで溶液を0℃に冷却し、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(1.45 g、7.42 mmol)を添加した。混合物をこの温度で3時間撹拌した。溶液を、Na₂SO₃水溶液40 mLで希釈し、次いでDCM(20 mL×2)で抽出した。有機層を収集し、濃縮した。粗製物をカラム(0~5%EA、PE中)で精製して、所望のN-(tert-ブチル)-4-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン(1.0 g、73%収率)を白色固形物として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=371.2。

【0294】

ステップ7.N-(tert-ブチル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドラジニル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-アミンの調製

ジオキサソ(3 mL)中のN-(tert-ブチル)-4-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン(0.9 g、2.34 mmol)の溶液に、ヒドラジン(1.17 g、23.4 mmol)を添加した。次いで混合物を100℃で16時間撹拌した。溶液に飽和ブライン20 mLを添加し、形成された固形物を収集し、石油エーテル中の20%酢酸エチル15 mLで洗浄し、次いで乾燥して所望のN-(tert-ブチル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドラジニル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン(0.79 g、88%収率)を白色固形物として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=367.4。

【0295】

ステップ8.7-(4-フルオロフェニル)-2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン(Cmpd.45)の調製

POCl₃(0.5 mL)中の、N-(tert-ブチル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドラジニル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン(0.020 g、0.05 mmol)、2-(6-メチルピリジン-2-イル)酢酸(0.019 g、0.12 mmol)の混合物を、密閉管中、140℃で4時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物にTFA 2 mLを添加した。得られた混合物を密閉管中、100℃で2時間撹拌した。混合物を濃縮し、溶出勾配が水(0.05%アンモニア)中の5%から60%アセトニトリルであるC18-フラッシュクロマトグラフィーで精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させて、7-(4-フルオロフェニル)-2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン(Cmpd.45)(5 mg、収率21.8%)を得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=426.4。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.37(s, 3 H) 2.41(s, 3 H) 4.29(s, 2 H) 7.00(d, J=5.39 Hz, 1 H) 7.07-7.18(m, 5 H) 7.35(t, J=6.64 Hz, 2 H) 7.60(t, J=7.57 Hz, 1 H) 8.15(br s, 2 H) 8.31(d, J=5.04 Hz, 1 H)。

実施例46

7-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-N²-(ピリジン-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2,5-ジアミン(Cmpd.46)の調製

【0296】

10

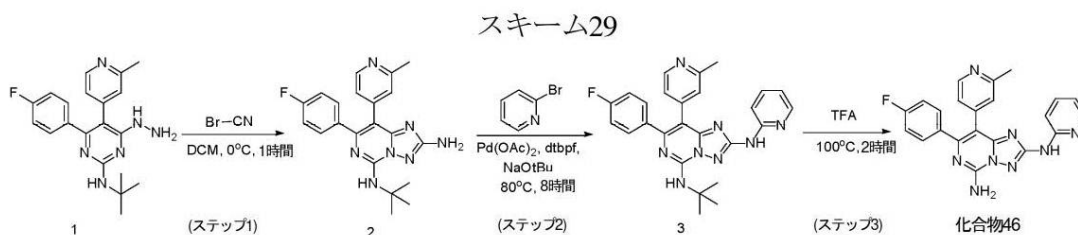
20

30

40

50

【化 4 1】



10

【 0 2 9 7 】

ステップ1 . N 5 - (tert - ブチル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 2 , 5 - ジアミンの調製

ジクロロメタン (1 . 5 mL) 中の N - (tert - ブチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドラジニル - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミン (0 . 2 g , 0 . 5 5 mmol) の溶液に、臭化シアン (0 . 0 6 g , 0 . 6 mmol) を 0 で添加した。次いで混合物をこの温度で 1 時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物に、DIEA 0 . 2 mL および酢酸エチル 5 mL を添加した。次いで固形物を収集し、乾燥して、N 5 - (tert - ブチル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 2 , 5 - ジアミン (0 . 1 5 g , 70 . 2 %) を黄色固形物として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H] ⁺ = 392 . 4。

20

【 0 2 9 8 】

ステップ2 . 3 - アミノ - 6 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) ピラジン - 2 - カルボニトリルの調製

ジオキサン 5 mL 中の、N 5 - (tert - ブチル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 2 , 5 - ジアミン (0 . 0 5 0 g , 0 . 1 3 mmol)、2 - プロモピリジン (0 . 0 4 1 g , 0 . 2 6 mmol) の混合物に、Pd (OAc) ₂ (0 . 0 5 8 g , 0 . 0 2 6 mmol)、1 , 1' - ビス (ジ - t - ブチルホスフィノ) フェロセン (0 . 0 1 4 g , 0 . 0 2 6 mmol) および t BuONa (0 . 0 3 6 g , 0 . 3 8 mmol) を添加した。次いで混合物を N₂ 雰囲気下、80 で 8 時間撹拌した。次いで混合物を濃縮し、残留物を水 (2 0 mL) に注ぎ入れ、次いで酢酸エチル (3 × 2 0 mL) で抽出した。次いで有機溶液を濃縮し、残留物を、溶出勾配が石油エーテル中の 1 0 % から 5 0 % 酢酸エチルであるシリカフラッシュクロマトグラフィーで精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させて、3 - アミノ - 6 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) ピラジン - 2 - カルボニトリル (0 . 0 4 g , 収率 6 8 %) を黄色固形物として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H] ⁺ = 459 . 4。

30

40

【 0 2 9 9 】

ステップ3 . 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N² - (ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 2 , 5 - ジアミン (Cmpd . 4 6) の調製

TFA (2 mL) 中の 3 - アミノ - 6 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) ピラジン - 2 - カルボニトリル (6 0 mg , 0 . 1 8 8 mmol) の溶液を、マイクロ波反応器中、90 で 1 時間撹拌した。次いで溶液を濃縮し、粗製物をメタノール 3 0 mL で洗浄して、所望の 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N² - (ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 2 , 5 - ジアミン (Cmpd . 4 6) (0 . 0 2 3 g

50

、収率 32.9%) を灰色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI), $[M+H]^+ = 413.5$ $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.37 - 2.43 (m, 3 H) 6.88 - 7.06 (m, 2 H) 7.14 (br s, 2 H) 7.22 - 7.28 (m, 1 H) 7.35 - 7.45 (m, 2 H) 7.68 - 7.82 (m, 1 H) 7.89 - 8.15 (m, 2 H) 8.18 - 8.28 (m, 1 H) 8.30 - 8.43 (m, 2 H) 10.11 - 10.22 (m, 1 H).

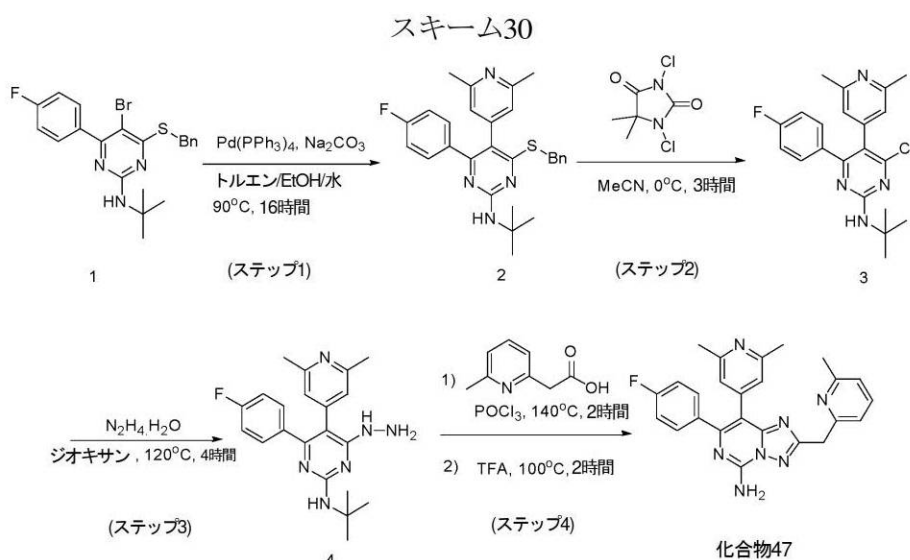
実施例 47

7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル)メチル) - 8 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (Compound 47) の調製

【0300】

【化42】

10



20

【0301】

ステップ 1 . 4 - (ベンジルチオ) - N - (tert - ブチル) - 5 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - アミンの調製

ジオキサン (50 mL) および水 (50 mL) 中の、4 - (ベンジルチオ) - 5 - プロモ - N - (tert - ブチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - アミン (3.2 g, 7.19 mmol)、(2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) ボロン酸 (1.63 g, 10.79 mmol) の混合物に、 Na_2CO_3 (1.52 g, 14.38 mmol) および $Pd(PPh_3)_4$ (0.83 g, 0.72 mmol) を添加した。次いで混合物を N_2 雰囲気下、80 で 8 時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物に、水 (25 mL) および酢酸エチル (100 mL) を添加した。次いで有機溶液を濃縮して粗製生成物を得、これをフラッシュカラム (0 ~ 5% 酢酸エチル、石油エーテル中) で更に精製して、4 - (ベンジルチオ) - N - (tert - ブチル) - 5 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - アミン (2.4 g、収率: 71%) を黄色油状物として得た。LCMS: m/z (ESI), $[M+H]^+ = 474.4$ 。

30

40

【0302】

ステップ 2 . N - (tert - ブチル) - 4 - クロロ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミンの調製

アセトニトリル 20 mL 中の 4 - (ベンジルチオ) - N - (tert - ブチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミン (1.35 g, 2.86 mmol) の溶液に、AcOH 1 滴および水 1 滴を添

50

加した。次いで溶液を0℃に冷却し、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(1.23g、6.29mmol)を添加した。混合物をこの温度で3時間攪拌した。次いで溶液をNa₂SO₃水溶液40mLに注ぎ入れ、次いでDCM(2×20mL)で抽出した。有機層を収集し、濃縮した。粗製物をカラム(0~5%EA、PE中)で精製して、所望のN-(tert-ブチル)-4-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)-5-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン(0.90g、収率82%)を白色固形物として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=385.2。

【0303】

ステップ3.N-(tert-ブチル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドラジニル-5-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-アミンの調製

10

ジオキサン(3mL)中のN-(tert-ブチル)-4-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)-5-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン(0.9g、2.34mmol)の溶液に、ヒドラジン(1.17g、23.4mmol)を添加した。次いで混合物を100℃で16時間攪拌した。溶液に、飽和ブライン20mLを添加し、形成された固形物を収集し、石油エチル中の20%酢酸エチル15mLで洗浄し、次いで乾燥して、所望のN-(tert-ブチル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドラジニル-5-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン(0.8g、88%)を白色固形物として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=381.3。

20

【0304】

ステップ4.7-(4-フルオロフェニル)-2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)-8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン(Cmpd.47)の調製

POCl₃(1mL)中の、N-(tert-ブチル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドラジニル-5-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン(0.060g、0.16mmol)、2-(6-メチルピリジン-2-イル)酢酸(0.054g、0.36mmol)の混合物を、密閉管中、140℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物にTFA2mLを添加した。得られた混合物を密閉管中、100℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を、溶出勾配が水(0.05%アンモニア)中の5%から60%アセトニトリルであるC18-フラッシュクロマトグラフィーで精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させて、7-(4-フルオロフェニル)-2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)-8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン(Cmpd.47)(0.02g、収率37.1%)を得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=440.5。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.31(s, 6H) 2.39-2.45(m, 3H) 4.29(s, 2H) 6.89(s, 2H) 7.04-7.19(m, 4H) 7.35(t, J=6.48 Hz, 2H) 7.59(t, J=7.72 Hz, 1H) 8.13(br s, 2H)。

30

以下の表で挙げる化合物を、実施例47に記載の方法を使用して調製した。

【0305】

40

【表 1 1】

実施例/ 化合物番号	構造	LCMS [M+H] ⁺	¹ H NMR
48		461.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2.05 (s, 3 H) 4.15 (s, 2 H) 5.70 (s, 2 H) 6.09 (s, 2 H) 7.00 - 7.10 (m, 4 H) 7.28 - 7.39 (m, 3 H) 7.85 (br s, 1 H)
51		456.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2.31 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 4.30 (s, 2 H) 6.90 (s, 2 H) 7.13 (t, <i>J</i> =8.25 Hz, 2 H) 7.26 (dd, <i>J</i> =8.20, 4.73 Hz, 2 H) 7.33 - 7.39 (m, 2 H) 7.39- 7.45 (m, 1 H) 7.99 (dd, <i>J</i> = 4.73, 0.95 Hz, 1H) 8.07 (br s, 2 H)

10

20

【0306】

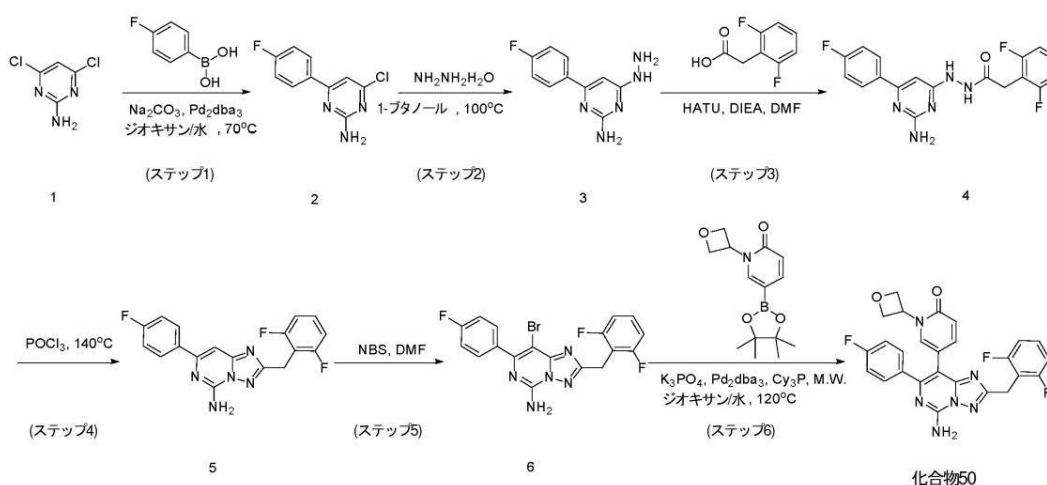
実施例 50

5 - (5 - アミノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - (オキサタン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (Cmpd. 50) の調製

【0307】

【化 4 3】

スキーム31



30

40

【0308】

ステップ1 . 4 - クロロ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - アミンの調製
ジオキサソール (80 mL) 中の、4, 6 - ジクロロピリミジン - 2 - アミン (10 g、61 mmol)、(4 - フルオロフェニル) ボロン酸 (8.8 g、63 mmol)、Pd₂(dba)₃ (50 mg、0.055 mmol) と、ジオキサソール (80 mL) 中の 1, 3, 5, 7 - テトラメチル - 6 - フェニル - 2, 4, 8 - トリオキサ - 6 - ホスファアダマ

50

ンタン (40 mg、0.14 mmol) との混合物に、水 (15 mL) を添加した。得られた混合物を N_2 雰囲気下、70 で30分間加熱した。次いで混合物を水 (300 mL) で希釈し、ろ過した。固形物を水 (100 mL) で洗浄し、次いで乾燥して、粗製生成物 (14 g、収率102%) を黄色固形物として得、これを更に精製せずに次のステップで使用した。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 224.3。

【0309】

ステップ2.4 - (4-フルオロフェニル) - 6 - ヒドラジニルピリミジン - 2 - アミンの調製

1 - ブタノール (4 mL) 中の4 - クロロ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - アミン (600 mg、2.7 mmol) の混合物に、ヒドラジン水和物 (2 mL) を添加した。得られた混合物を100 で30分間加熱した。次いで混合物をろ過した。固形物を1 - ブタノール (5 mL) で洗浄し、乾燥して、4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドラジニルピリミジン - 2 - アミン (550 mg、収率93%) を白色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 220.3。

10

【0310】

ステップ3. N' - (2 - アミノ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) アセトヒドラジドの調製

DMF (6 mL) 中の、4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドラジニルピリミジン - 2 - アミン (550 mg、2.5 mmol) および2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) 酢酸 (450 mg、2.6 mmol) の混合物に、HATU (1.1 g、2.9 mmol) およびDIEA (500 mg、3.9 mmol) を20 で添加した。得られた混合物を20 で10分間撹拌した。混合物をC18 - 40 g (MeCN/水 = 5% ~ 70%) で精製して、N' - (2 - アミノ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) アセトヒドラジド (720 mg、収率77%) を黄色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 374.3。

20

【0311】

ステップ4. 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミンの調製

POCl₃ (10 mL) 中のN' - (2 - アミノ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) アセトヒドラジド (700 mg、1.9 mmol) の混合物を140 で45分間、マイクロ波で加熱した。次いで混合物を濃縮した。残留物をC18 - 40 g (MeCN/水 = 5% ~ 80%) で精製して、4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドラジニルピリミジン - 2 - アミン (360 mg、収率54%) を白色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 356.3。

30

【0312】

ステップ5. 8 - ブロモ - 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミンの調製

DMF (10 mL) 中の2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (300 mg、0.84 mmol) の混合物に、NBS (200 mg、1.1 mmol) を添加した。得られた混合物を20 で30分間撹拌した。次いで混合物を水で希釈し、ろ過した。固形物をC18 - 40 g (MeCN/水 = 5% ~ 90%) で精製して、8 - ブロモ - 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (320 mg、収率87%) を白色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 434.1、436.1。

40

【0313】

ステップ6. 5 - (5 - アミノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - (オキセタン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン (Cmpd. 50) の調製

50

ジオキサソ(3 mL)中の、8-ブロモ-2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン(30 mg、0.069 mmol)、1-(オキセタン-3-イル)-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)ピリジン-2(1H)-オン(25 mg、0.090 mmol)、Pd₂(dba)₃(5 mg、0.0055 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(3 mg、0.011 mmol)およびK₃PO₄(30 mg、0.014 mmol)の混合物に、水(1 mL)を添加した。得られた混合物を密閉し、120 で15分間、マイクロ波で加熱した。混合物をろ過し、ろ液をC18-40 g (MeCN/水=5%~80%)で精製して、5-(5-アミノ-2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピリジン-2(1H)-オン(Cmpd. 50)(13 mg、収率37%)を白色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺=505.3。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 4.56 (t, J=6.94 Hz, 2 H) 4.72 (s, 2 H) 4.91 - 4.95 (m, 2 H) 5.59 (五重線, J=7.01 Hz, 1 H) 6.42 (d, J=9.46 Hz, 1 H) 6.99 (br t, J=8.04 Hz, 2 H) 7.11 - 7.19 (m, 2 H) 7.31 - 7.37 (m, 1 H) 7.52 (dd, J=9.46, 2.21 Hz, 1 H) 7.57 (br dd, J=8.51, 5.36 Hz, 2 H) 7.72 - 7.78 (m, 1 H)。

以下の表で挙げる化合物を、実施例50に記載の方法を使用して調製した。

【0314】

【表12】

実施例 化合物番号	構造	LCMS [M+H] ⁺	¹ H NMR
52		462.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.05 (s, 3 H) 4.15 (s, 2 H) 5.70 (s, 2 H) 6.09 (s, 2 H) 7.00 - 7.10 (m, 4 H) 7.28 - 7.39 (m, 3 H) 7.85 (br s, 1 H)

【0315】

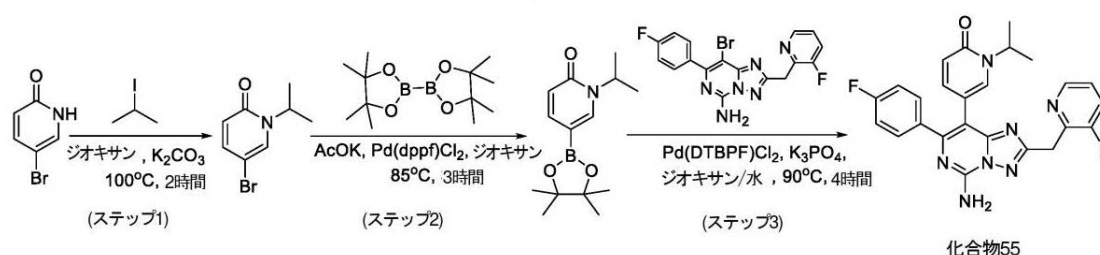
実施例55

5-(5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-イソプロピルピリジン-2(1H)-オン(Cmpd. 55)の調製

【0316】

【化44】

スキーム32



【0317】

ステップ1. 5-ブロモ-1-イソプロピルピリジン-2(1H)-オン

40 mLの密閉管中に、1,4-ジオキサン(25 mL)中の、5-ブロモ-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(1 g、5.74 mmol、1当量)、2-ヨードプロパン(1.95 g、11.48 mmol、2.00当量)および K_2CO_3 (2.38 g、17.22 mmol、3.00当量)を80 で2時間添加した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc(5:1)で溶出して、5-ブロモ-1-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(1 g、80.53%)を白色固形物として得た。

【0318】

ステップ2.1-イソプロピル-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)ピリジン-2(1H)-オン

50 mLの3つ首丸底フラスコ中に、1,4-ジオキサン(10 mL)中の、5-ブロモ-1-(プロパン-2-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(1 g、4.63 mmol、1当量)、4,4,5,5-テトラメチル-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)-1,3,2-ジオキサボロラン(1.76 g、6.94 mmol、1.50当量)、AcOK(0.91 g、9.26 mmol、2当量)およびPd(dppf) $Cl_2CH_2Cl_2$ (0.38 g、0.463 mmol、0.1当量)を85 で3時間添加した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc(5:1)で溶出して、1-(プロパン-2-イル)-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)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(0.9 g、73.90%)を白色固形物として得た。

【0319】

ステップ3.5-(5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-イソプロピルピリジン-2(1H)-オン(Cmpd.55)

100 mLの丸底フラスコ中に、1,4-ジオキサン(12.5 mL)および水(2 mL)中の、8-ブロモ-7-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン(500 mg、1.19 mmol、1当量)、1-(プロパン-2-イル)-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)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(630 mg、2.395 mmol、2.00当量)、Pd(DtBPF) Cl_2 (775 mg、0.119 mmol、0.10当量)および K_3PO_4 (762.5 mg、3.59 mmol、3.00当量)を、窒素雰囲気下、90 で6時間添加した。所望の生成物はLCMSで検出することができた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、 CH_2Cl_2 /MeOH(20:1)で溶出して、粗製生成物450 mgを得た。それをDCM/EtOH(1/1、10 mL)中に溶解し、次いでDCMを減圧下で除去し、沈殿した固形物をろ過収集し、EtOH(2×5 mL)で洗浄して、5-(5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-1-イソプロピルピリジン-2(1H)-オン(Cmpd.55)(350 mg、61%)を白色固形物として得た。LCMS: m/z(ESI)、[M+H]⁺=474.2。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 0.9(d, J=6.8 Hz, 6H), 4.4(d, J=2.1 Hz, 2H), 4.9(p, J=6.8 Hz, 1H), 6.3(d, J=9.3 Hz, 1H), 7.1-7.2(m, 2H), 7.3(dd, J=9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.3-7.5(m, 4H), 7.71(ddd, J=9.8, 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.97(s, 2H), 8.3(dt, J=4.7, 1.6 Hz, 1H).

実施例58

5-[5-アミノ-7-(4-フルオロフェニル)-2-((1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(Cmpd.58)の調製

【0320】

10

20

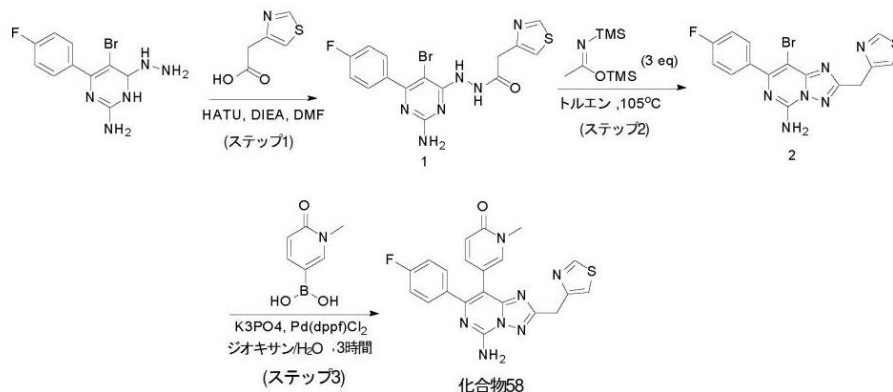
30

40

50

【化 4 5】

スキーム33



10

【0321】

ステップ1．N - [2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル] - 2 - (1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) アセトヒド ラジドの調製

20

40 mL のバイアル中に、5 - ブロモ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドラジ ニル - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - アミン (314.48 mg、1.048 mmol、1.50 当量) および 2 - (1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) 酢酸 (100 mg、0.699 mmol、1 当量)、HATU (398.40 mg、1.048 mmol、1.50 当量)、DIEA (361.12 mg、2.794 mmol、4 当量)、DMF (10 mL) を室温で添加した。次いで混合物を 25 で 3 時間攪拌した。生成物を、水を添加することによって沈殿させた。沈殿した固形物をろ過収集し、MeOH (10 mL × 3) で洗浄して、N - [2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル] - 2 - (1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) アセトヒド ラジド (140 mg、47.13%) を白色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 425.1。

30

【0322】

ステップ2．8 - ブロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミンの調製

40 mL のバイアル中に、N - [2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル] - 2 - (1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) アセトヒド ラジド (110 mg、0.259 mmol、1 当量) および (Z) - (トリメチルシリル N - (トリメチルシリル) エタンイミデート) (157.85 mg、0.776 mmol、3.00 当量)、トルエン (5 mL) を室温で添加した。次いで混合物を 105 で 15 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を Prep-TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 12 : 1) で精製して、8 - ブロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (50 mg、47.7%) を白色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 407.1。

40

【0323】

ステップ3．5 - [5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 2 - オン (Compd. 58) の調製

10 mL のバイアル中に、8 - ブロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(1 ,

50

3 - チアゾール - 4 - イル)メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (4 0 m g 、 0 . 1 0 m m o l 、 1 当量) および (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (2 2 . 6 m g 、 0 . 1 5 m m o l 、 1 . 5 当量) 、 P d (d p p f) C l ₂ (1 4 . 4 m g 、 0 . 0 2 m m o l 、 0 . 2 当量) 、 K ₃ P O ₄ (4 1 . 9 m g 、 0 . 2 0 m m o l 、 2 当量) 、 ジオキサン (1 m L) 、 H ₂ O (0 . 2 m L) を室温で添加した。次いで混合物を窒素雰囲気下、100 で3時間攪拌した。得られた混合物をEtOAc (2 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 0 m L × 3) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物/粗製生成物を次の条件(カラム、C18シリカゲル; 移動相、MeOH、水中、10%から50%勾配 10分; 検出器、UV254nm)を用いた逆相フラッシュで精製して、5 - [5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (C m p d . 5 8) (1 0 m g 、 2 3 . 3 7 %) をオフホワイト色固形物として得た。LCMS : m / z (E S I) 、 [M + H] ⁺ = 4 3 4 . 2 、 ¹H NMR (3 0 0 M H z , メタノール-d₄) 3.56 (s, 3H), 4.46 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.02 - 7.14 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.61 (m, 3H), 7.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

10

実施例 6 0

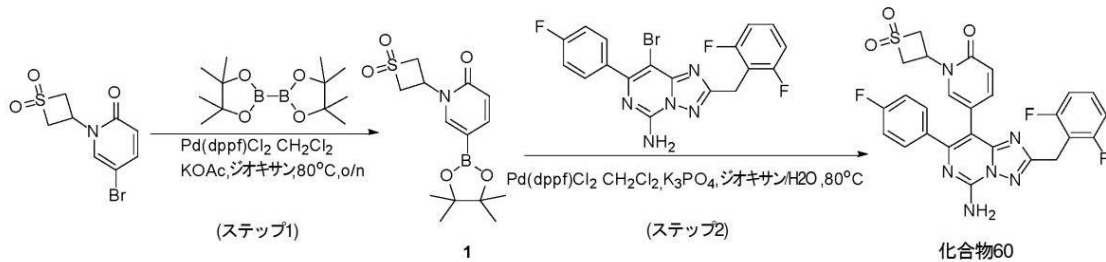
5 - (5 - アミノ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - (1 , 1 - ジオキシドチエタン (d i o x i d o t h i e t a n) - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (C m p d . 6 0) の調製

20

【 0 3 2 4 】

【 化 4 6 】

スキーム34



30

【 0 3 2 5 】

ステップ1 . 1 - (1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 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) ピリジン - 2 (1 H) - オン
ジオキサン (2 0 m L) 中の、3 - (5 - プロモ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル) - 1 ラムダ 6 - チエタン - 1 , 1 - ジオン (8 0 0 m g 、 2 . 8 7 6 m m o l 、 1 当量) および 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 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) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (8 7 6 . 5 4 m g 、 3 . 4 5 2 m m o l 、 1 . 2 当量) の攪拌混合物に、P d (d p p f) C l ₂ (2 3 4 . 9 0 m g 、 0 . 2 8 8 m m o l 、 0 . 1 当量) を、窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、80 で3時間攪拌した。残留物をPrep-TLC (PE / EtOAc = 1 2 : 1) で精製して、3 - [2 - オキソ - 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) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] - 1 ラムダ 6 - チエタン - 1 , 1 - ジオン (3 8 0 m g 、 4 0 . 6 2 %) をオフホワイト色固形物として得た。LCMS : m / z (E S I) 、 [M +

40

50

H] + = 326.2。

【0326】

ステップ2.5 - (5 - アミノ - 2 - (2,6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン - 8 - イル) - 1 - (1,1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル)ピリジン - 2 (1H) - オン (Cmpd . 60)

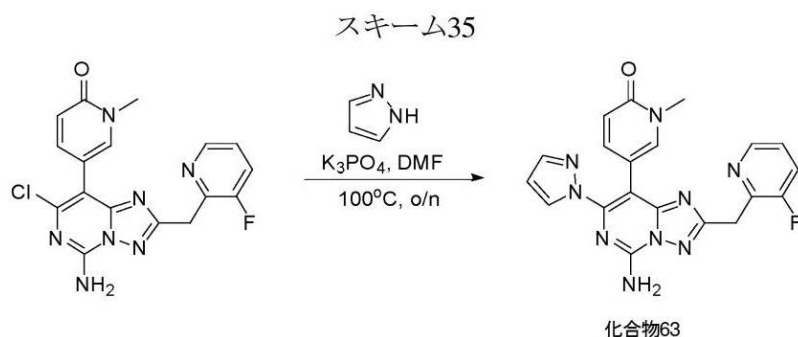
ジオキサン (6 mL) および H₂O (1 mL) 中の、8 - ブロモ - 2 - [(2,6 - ジフルオロフェニル)メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン - 5 - アミン (80 mg, 0.18 mmol, 1当量) および 3 - [2 - オキソ - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1,2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] - 1ラムダ6 - チエタン - 1,1 - ジオン (119.8 mg, 0.37 mmol, 2当量) の攪拌溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (15.0 mg, 0.02 mmol, 0.1当量) および K₃PO₄ (117.3 mg, 0.55 mmol, 3当量) を、窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、80 で3時間攪拌した。得られた混合物を EtOAc (5 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗製生成物を、次の条件 (カラム: X Bridge Prep OBD C18 カラム 30 x 150 mm 5 μm; 移動相 A: 水 (0.05% NH₃H₂O)、移動相 B: ACN; 流速: 60 mL/分; 勾配: 31% B から 46% B 7分; 254/220 nm; t_R = 6.80分) を用いた Prep-HPLC で精製して、5 - (5 - アミノ - 2 - (2,6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン - 8 - イル) - 1 - (1,1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル)ピリジン - 2 (1H) - オン (Cmpd . 60) (18 mg, 17.68%) をオフホワイト色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 553.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 3.72 (s, 1H), 4.23 (s, 4H), 4.67 (s, 2H), 5.52 (s, 1H), 6.31 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.14 (dt, J = 26.8, 8.7 Hz, 4H), 7.44 (d, J = 38.9 Hz, 3H), 7.94 (d, J = 41.8 Hz, 3H).

実施例 63

5 - [5 - アミノ - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル] - 7 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1,2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (Cmpd . 63) の調製

【0327】

【化47】



【0328】

ステップ1.5 - [5 - アミノ - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル] - 7 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1,2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (Cmpd . 63)

10

20

30

40

50

DMF (2 mL) 中の、5 - [5 - アミノ - 7 - クロロ - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (100 mg、0.3 mmol) および 1H - ピラゾール (35.3 mg、0.5 mmol) の攪拌混合物に、 K_3PO_4 (165.1 mg、0.8 mmol) を、窒素雰囲気下、室温で少しずつを添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、100 で3日間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗製生成物 (70 mg) を、次の条件 (カラム : Atlantis Prep T3 OBDカラム、19 * 250 mm 10 μ m ; 移動相 A : 水 (0.05% TFA)、移動相 B : ACN ; 流速 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 16% B から 16% B 10分 ; 254 / 220 nm ; Rt : 8.22分) を用いた Prep - HPLC で精製して、5 - [5 - アミノ - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 7 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (Cmpd . 63) (15 mg、13.8%) をオフホワイト色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 418.2。¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) : 3.57 (s, 3H), 4.44 - 4.53 (m, 1H), 6.40 - 6.50 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 4.8 Hz, 1H).

10

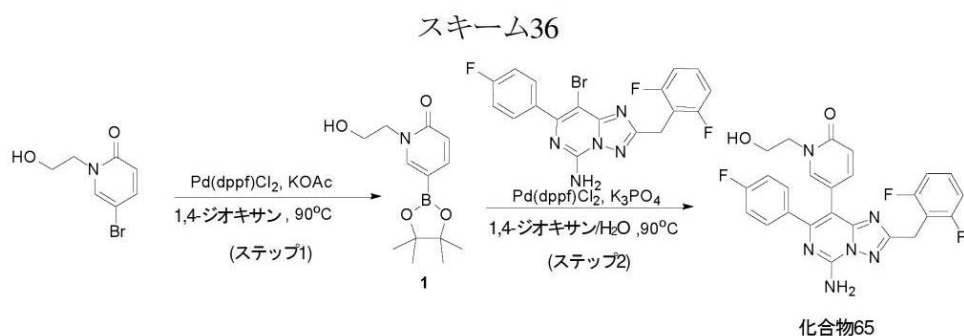
実施例 6 5

5 - (5 - アミノ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 (1H) - オン (Cmpd . 65) の調製

20

【0329】

【化48】



30

【0330】

ステップ 1 . 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 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) ピリジン - 2 (1H) - オン

4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 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) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン) (4.37 g、17.2 mmol、1.50 当量)、5 - プロモ - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン) (2.5 g、11.465 mmol、1 当量)、KOAc (2.25 g、22.9 mmol、2 当量)、Pd (dppf) Cl₂ (1.68 g、2.3 mmol、0.2 当量) を、1 , 4 - ジオキサン / H₂O (10 : 1) 30 mL 中に溶解した。混合物を 90 で 3 時間攪拌した。LCMS によって、反応が完了したことが示された。粗製生成物をシリカゲルカラムで精製し、MeOH - DCM (1 : 10) で溶出し、生成物を TLC で更に精製して、1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 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) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (600.0 mg、19.74%) を白色固形物として得た。LCMS

40

50

: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 266.3。

【0331】

ステップ2.5 - (5 - アミノ - 2 - (2,6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン - 8 - イル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2(1H) - オン (Cmpd.65)

1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 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) - 1,2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (150 mg、0.57 mmol、1当量)、8 - ブロモ - 2 - [(2,6 - ジフルオロフェニル)メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン - 5 - アミン (245.7 mg、0.57 mmol、1.00当量)、Pd(dppf)Cl₂ (82.8 mg、0.11 mmol、0.2当量)、K₃PO₄ (240.2 mg、1.13 mmol、2.00当量)を、ジオキサン/H₂O (5:1) 4 mL中に溶解した。混合物を90 で2時間撹拌した。LCMSによって、反応が完了したことが示された。粗製生成物をシリカゲルカラムで精製し、DCM:CH₃OH (10:1)で溶出し、生成物をprep-HPLCで更に精製して、5 - (5 - アミノ - 2 - (2,6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン - 8 - イル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2(1H) - オン (Cmpd.65) (16.5 mg、5.92%)を白色固形物として得た。LCMS:m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 493.3。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 3.78 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 6.45 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.94 - 7.07 (m, 4H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.40 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H).

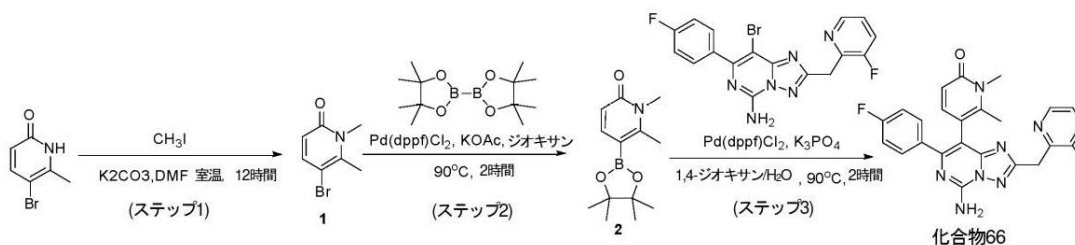
実施例66

5 - (5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン - 8 - イル) - 1,6 - ジメチルピリジン - 2(1H) - オン (Cmpd.66)の調製

【0332】

【化49】

スキーム37



【0333】

ステップ1.5 - ブロモ - 1,6 - ジメチルピリジン - 2(1H) - オン。

5 - ブロモ - 6 - メチル - 1,2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (5 g、26.592 mmol、1当量)、ヨードメタン (7.55 g、53.185 mmol、2.00当量)、K₂CO₃ (7.35 g、53.185 mmol、2.00当量)を、DMF 10 mL中に室温で。混合物を80 で2時間撹拌した。LCMSによって、反応が完了したことが示された。粗製生成物をシリカゲルカラムで精製し、PE:EA = 10:1で溶出して、5 - ブロモ - 1,6 - ジメチル - 1,2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (2.3 g、42.81%)を白色固形物として得た。LCMS:m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 202.2。

【0334】

10

20

30

40

50

ステップ 2 . 1 , 6 - ジメチル - 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) ピリジン - 2 (1 H) - オン

5 - ブロモ - 1 , 6 - ジメチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (1 . 5 g 、 7 . 4 2 m m o l 、 1 当量) 、 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 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) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (2 . 2 6 g 、 8 . 9 1 m m o l 、 1 当量) 、 Pd (d p p f) C l ₂ (1 . 0 9 g 、 1 . 4 9 m m o l 、 0 . 2 当量) 、 K₃P O₄ (3 . 1 5 g 、 1 4 . 8 5 m m o l 、 2 当量) を、DMF 1 0 m L 中に室温で。混合物を 8 0 °C で 2 時間攪拌した、LCMS によって、反応が完了したことが示された。粗製生成物をシリカゲルカラムで精製し、PE : EA = 1 : 1 で溶出して、1 , 6 - ジメチル - 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) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (8 0 0 m g 、 4 3 . 1 5 %) を白色固形物として得た。LCMS : m / z (E S I) 、 [M + H]⁺ = 4 9 3 . 3 。

10

【 0 3 3 5 】

ステップ 3 . 5 - (5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 , 6 - ジメチルピリジン - 2 (1 H) - オン (C m p d . 6 6)

1 , 6 - ジメチル - 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) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (2 0 3 . 0 m g 、 0 . 8 1 m m o l 、 1 . 7 当量) 、 8 - ブロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (2 0 0 m g 、 0 . 4 8 m m o l 、 1 当量) 、 Pd (A M P H O S)₂ C l₂ (6 7 . 9 m g 、 0 . 1 0 m m o l 、 0 . 2 0 当量) 、 K₃P O₄ (2 0 3 . 5 m g 、 0 . 9 6 m m o l 、 2 当量) を、ジオキサン / H₂O (5 : 1) 6 m L 中に溶解した。混合物を 9 0 °C で 1 時間攪拌した。LCMS によって、反応が完了したことが示された。粗製生成物をシリカゲルカラムで精製し、DCM : C H₃ O H (1 0 : 1) で溶出し、生成物を p r e p - H P L C で更に精製して、生成物 5 - [5 - アミノ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 , 6 - ジメチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (C m p d . 6 6) (3 5 . 1 m g 、 1 5 . 9 4 %) を白色固形物として得た。LCMS : m / z (E S I) 、 [M + H]⁺ = 4 6 0 . 3 。¹H NMR (3 0 0 M H z , メタノール - d₄) : 2.15 (s , 3 H) , 3.57 (s , 3 H) , 4.46 (d , J = 2.1 H z , 2 H) , 6.38 (d , J = 9.3 H z , 1 H) , 6.99 - 7.11 (m , 2 H) , 7.16 (d , J = 9.3 H z , 1 H) , 7.39 (dt , J = 8.6 , 4.4 H z , 1 H) , 7.44 - 7.55 (m , 2 H) , 7.63 (ddd , J = 9.7 , 8.4 , 1.4 H z , 1 H) , 8.30 (dt , J = 4.8 , 1.4 H z , 1 H) .

20

30

実施例 6 7

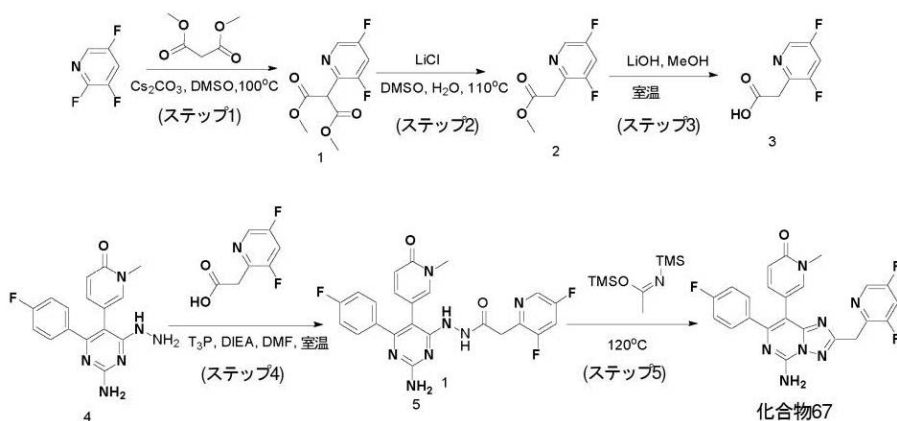
5 - (5 - アミノ - 2 - ((3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (C m p d . 6 7) の調製

【 0 3 3 6 】

40

【化50】

スキーム38



10

【0337】

ステップ1. 1, 3 - ジメチル 2 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) プロパンジオエート

DMSO (100 . 0 mL) 中の、 2 , 3 , 5 - トリフルオロピリジン (5 . 0 g 、 37 . 6 mmol 、 1 . 0 当量) および 1 , 3 - ジメチルプロパンジオエート (7 . 4 g 、 56 . 0 mmol 、 1 . 5 当量) および Cs_2CO_3 (24 . 5 g 、 75 . 2 mmol 、 2 . 0 当量) の混合物を、窒素雰囲気下、100 で10時間撹拌した。得られた混合物をEtOAc (4 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を H_2O (3 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc (20 : 1) で溶出して、1, 3 - ジメチル 2 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) プロパンジオエート (8 . 1 g 、 79 . 13%) を黄色油状物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 246 . 2。

20

【0338】

ステップ2. メチル 2 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) アセテート

DMSO (100 . 0 mL) および H_2O (10 . 0 mL) 中の、 1 , 3 - ジメチル 2 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) プロパンジオエート (8 . 1 g 、 33 . 0 mmol 、 1 当量) およびLiCl (2 . 8 g 、 66 . 1 mmol 、 2 . 0 当量) の混合物を、窒素雰囲気下、110 で10時間撹拌した。得られた混合物をEtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を H_2O (4 × 10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc (9 : 1) で溶出して、メチル 2 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) アセテート (3 . 3 g 、 48 . 04%) を淡黄色油状物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 188 . 2。

40

【0339】

ステップ3. 2 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) 酢酸

MeOH (30 mL) および H_2O (3 . 0 mL) 中の、メチル 2 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) アセテート (3 . 3 g 、 17 . 6 mmol 、 1 . 0 当量) およびLiOH (0 . 4 g 、 16 . 7 mmol 、 1 . 0 当量) の混合物を、窒素雰囲気下、室温で6時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、粗製生成物を得、これをMeCN (10 × 7 mL) で洗浄した。次いで乾燥し、2 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) 酢酸 (3 . 0 g 、 93 . 4%) を白色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 174 . 2。

【0340】

50

ステップ4 . N - [2 - アミノ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) アセトヒドラジド

DMSO (5 . 0 mL) 中の、5 - [2 - アミノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドラジニルピリミジン - 5 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (60 mg、0 . 2 mmol、1 当量) および 2 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) 酢酸 (63 . 7 mg、0 . 4 mmol、2 . 0 当量) および T3P (117 . 0 mg、0 . 4 mmol、2 . 0 当量) および DIEA (71 . 3 mg、0 . 6 mmol、3 . 0 当量) の混合物を、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。得られた混合物を CH₂Cl₂ (5 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (3 × 5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を Prep-TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 20 : 1) で精製して、N - [2 - アミノ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) アセトヒドラジド (80 mg、89 . 5 %) を黄色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 482 . 3。

【0341】

ステップ5 . 5 - [5 - アミノ - 2 - [(3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (Cmpd . 67)

N - [2 - アミノ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) アセトヒドラジド (70 . 0 mg、0 . 2 mmol、1 . 0 当量) および (Z) - (トリメチルシリル N - (トリメチルシリル) エタンイミデート) (89 . 0 mg、0 . 4 mmol、3 . 0 当量) の混合物を、窒素雰囲気下、120 で2時間攪拌した。得られた混合物を MeOH (20 mL) に添加し、ろ過し、ろ過塊を MeOH (5 × 10 mL) で洗浄した。粗製生成物を Prep- HPLC で精製して、5 - [5 - アミノ - 2 - [(3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (Cmpd . 67) (18 mg、26 . 5 %) を白色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M-t-Bu+H]⁺ = 464 . 2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 4.28 (s, 1H), 6.30 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.27 (m, 1H), 7.41 - 7.52 (m, 1H), 7.70 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.00 (td, J = 7.9, 3.1 Hz, 2H), 8.18 (dd, J = 3.0, 1.9 Hz, 1H)。

実施例68

7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 2 - [(2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (Cmpd . 68) の調製

【0342】

10

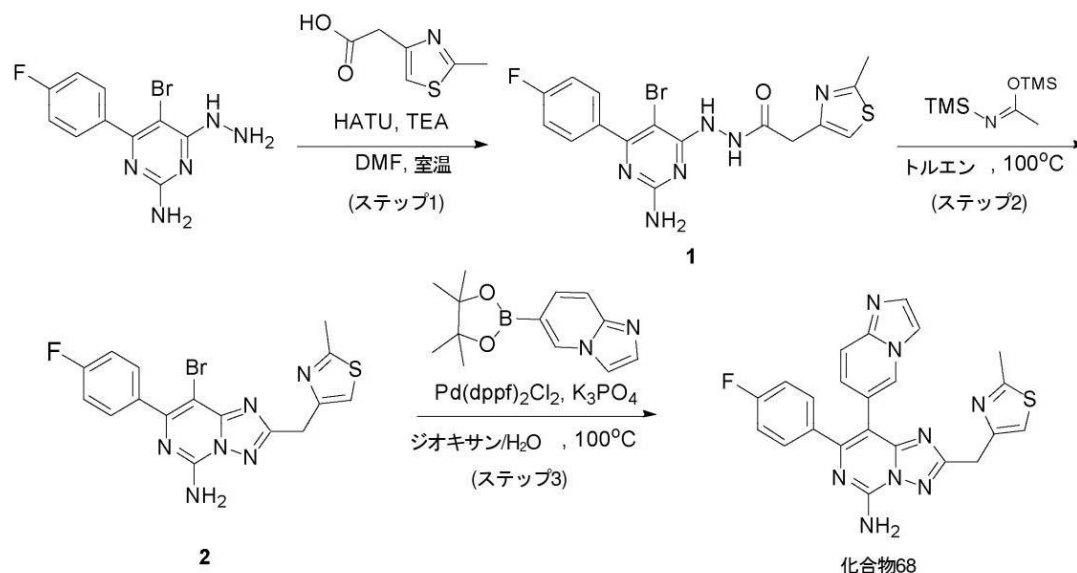
20

30

40

【化51】

スキーム39



10

20

【0343】

ステップ1. N-[2-アミノ-5-ブロモ-6-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]-2-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)アセトヒドラジド DMF (5 mL) 中の、5-ブロモ-4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドラジニルピリミジン-2-アミン (200 mg, 0.7 mmol) および 2-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)酢酸 (126.5 mg, 0.8 mmol) の攪拌混合物に、HATU (382.6 mg, 1.0 mmol, 1.5 当量) および DIEA (260.1 mg, 2.0 mmol) を、窒素雰囲気下、室温で少しずつ添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応物を、水を用いて室温でクエンチした。沈殿した固形物をろ過収集し、水 (3 × 20 mL) で洗浄した。N-[2-アミノ-5-ブロモ-6-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]-2-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)アセトヒドラジド (130 mg, 44.3%) を灰色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 437.0。

30

【0344】

ステップ2. 1-[5-アミノ-8-ブロモ-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル]-2-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)エタン-1-オン トルエン (3 mL) 中の、N-[2-アミノ-5-ブロモ-6-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]-2-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)アセトヒドラジド (130 mg, 0.3 mmol) および (E)-(トリメチルシリルN-(トリメチルシリル)エタンイミデート) (151.2 mg, 0.7 mmol) の混合物を攪拌した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応物を、水を用いて室温でクエンチした。沈殿した固形物をろ過収集し、水 (3 × 20 mL) で洗浄した。1-[5-アミノ-8-ブロモ-7-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル]-2-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)エタン-1-オン (100 mg, 75.2%) を淡黄色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 418.0。

40

【0345】

ステップ3. 7-(4-フルオロフェニル)-8-[イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-2-[(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-[1,

50

2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-5-アミン (Cmpd. 68)

1, 4-ジオキサソ(3 mL)およびH₂O(0.6 mL)中の、8-プロモ-7-(4-フルオロフェニル)-2-[(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル)メチル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-5-アミン(80 mg、0.2 mmol)および6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(93.2 mg、0.4 mmol)の攪拌混合物に、K₃PO₄(127.2 mg、0.6 mmol)およびPd(dppf)Cl₂(27.9 mg、0.04 mmol、0.2当量)を窒素雰囲気下、室温で少しずつ添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、100 で3時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物をカラム: X Bridge Shield RP18 OBD カラム、5 μm、19 * 150 mm; 移動相A: 水(10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B: ACN; 流速: 20 mL/分; 勾配: 25% Bから35% B 8分; 254 / 220 nm; Rt: 6.45分で精製して、7-(4-フルオロフェニル)-8-[イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]-2-[(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル)メチル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-5-アミン(Cmpd. 68)(5 mg、5.7%)をオフホワイト色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 457.2。¹H NMR(300 MHz, メタノール-d₄) : 2.66 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 7.04 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.96 (s, 1H).

10

20

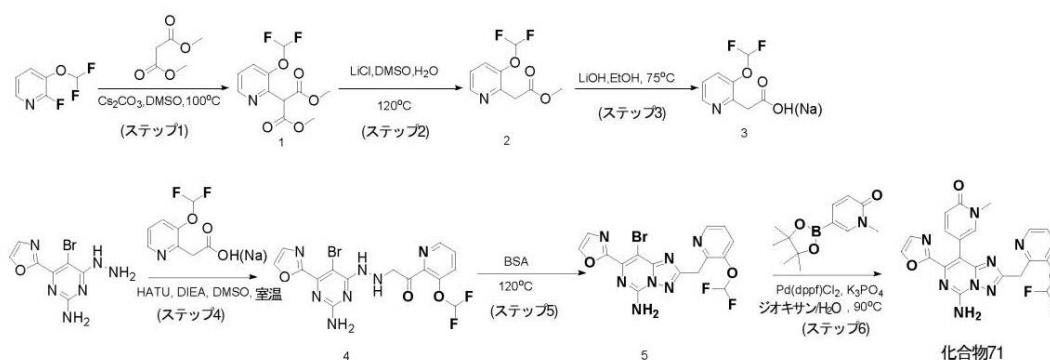
実施例 71

5-(5-アミノ-2-[[3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]-7-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-8-イル)-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン(Cmpd. 71)の調製

【0346】

【化52】

スキーム40



30

40

【0347】

ステップ1. 1, 3-ジメチル2-[3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]プロパンジオエート

DMSO(200.0 mL)中の、3-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロピリジン(20 g、122.6 mmol、1当量)および1, 3-ジメチルプロパンジオエート(24.3 g、183.9 mmol、1.5当量)およびCs₂CO₃(79.9 g、245.3 mmol、2.0当量)の混合物を、窒素雰囲気下、100 で10時間攪拌した。反応物を、H₂O(300.0 mL)を用いて室温でクエンチした。得られた混合物

50

をEA (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層をH₂O (2 × 200 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(PE : EtOAc = 9 : 1) で溶出して、1,3-ジメチル2-[3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]プロパンジオエート(27.3 g、72.8%)を黄色油状物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 276.2。

【0348】

ステップ2. メチル2-[3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]アセテート DMSO (250.0 mL) およびH₂O (25 mL) 中の、1,3-ジメチル2-[3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]プロパンジオエート(27.3 g、99.2 mmol、1当量) およびLiCl (8.4 g、198.1 mmol、2.0当量) の混合物を、窒素雰囲気下、110 °C で10時間撹拌した。反応物を、H₂O (300.0 mL) を用いて室温でクエンチした。得られた混合物をEA (3 × 250 mL) で抽出した。合わせた有機層をH₂O (2 × 250 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(PE : EtOAc = 20 : 1) で溶出して、メチル2-(3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)アセテート(14.5 g、67.4%)を黄色油状物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 218.2。

【0349】

ステップ3. 2-[3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]酢酸ナトリウム MeOH (50.0 mL) およびH₂O (5.0 mL) 中の、メチル2-[3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]アセテート(5.0 g、23.0 mmol、1当量) およびLiOH (0.6 g、25.1 mmol、1.1当量) の混合物を、窒素雰囲気下、室温で6時間撹拌した。混合物を、HCl水溶液(1.1 eq)を用いてpH = 5に酸性化した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物をCH₃CN (100.0 mL) で再溶解した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、2-[3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]酢酸(3.0 g、59.0%)を白色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 204.2。

【0350】

ステップ4. 2-[2-[2-アミノ-5-ブロモ-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]ヒドラジン-1-イル]-1-[3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]エタン-1-オン DMSO (20.0 mL) 中の、2-[3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]酢酸(899.3 mg、4.4 mmol、2.0当量) およびHATU (1683.2 mg、4.4 mmol、2.0当量) の混合物を10分間撹拌し、次いで5-ブロモ-4-ヒドラジニル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピリミジン-2-アミン(600 mg、2.2 mmol、1.0当量) およびDIEA (858.2 mg、6.6 mmol、3.0当量) を添加し、窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。得られた混合物をH₂O (50 mL) に添加し、ろ過し、ろ過塊をH₂O (2 × 10 mL) で洗浄した。これにより、2-[2-[2-アミノ-5-ブロモ-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]ヒドラジン-1-イル]-1-[3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]エタン-1-オン(740.0 mg、67.4%)を白色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 458.1。

【0351】

ステップ5. 8-ブロモ-2-[3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]-7-(1,3-オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン 2-[2-[2-アミノ-5-ブロモ-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]ヒドラジン-1-イル]-1-[3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]エタン-1-オン(700 mg、1.53 mmol、1当量) および(Z

) - (トリメチルシリルN - (トリメチルシリル)エタンイミデート) (939.6 mg、4.62 mmol、3.01 当量) の混合物を、窒素雰囲気下、120 で1時間撹拌した。得られた混合物を、MeOH (20 mL) に添加し、ろ過し、ろ過塊をMeOH (5 x 10 mL) で洗浄した。これにより、8 - プロモ - 2 - [[3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン (370.0 mg、53.9%) を白色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 440.1。
【0352】

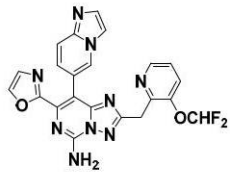
ステップ6.5 - (5 - アミノ - 2 - [[3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (Compd. 71)

ジオキサノ/H₂O (10 / 1、0.8 mL) 中の、8 - プロモ - 2 - [[3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン (150.0 mg、0.3 mmol、1.0 当量) および1 - 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) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (160.9 mg、0.7 mmol、2.0 当量) およびPd(dppf)Cl₂ (50.1 mg、0.1 mmol、0.2 当量) およびK₃PO₄ (218.0 mg、1.0 mmol、3.0 当量) の混合物を、窒素雰囲気下、90 で10時間撹拌した。残留物をPrep-TLC (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) で精製し、粗製生成物をEtOH (3 x 8 mL) で洗浄した。これにより、5 - (5 - アミノ - 2 - [[3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル]メチル] - 7 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 8 - イル) - 1 - メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (Compd. 71) (80.0 mg、49.1%) を白色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 467.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.43 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 6.28 - 6.56 (m, 1H), 7.21 - 7.29 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.36 - 7.48 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H).

以下の表で挙げる化合物を、実施例71に記載の方法を使用して調製した。

【0353】

【表13】

実施例/ 化合物番号	構造	LCMS [M +H] ⁺	¹ H NMR
74		476.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ4.39 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.51 (dt, J = 9.3, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 1.8, 1.0 Hz, 1H).

10

20

30

40

50

【0354】

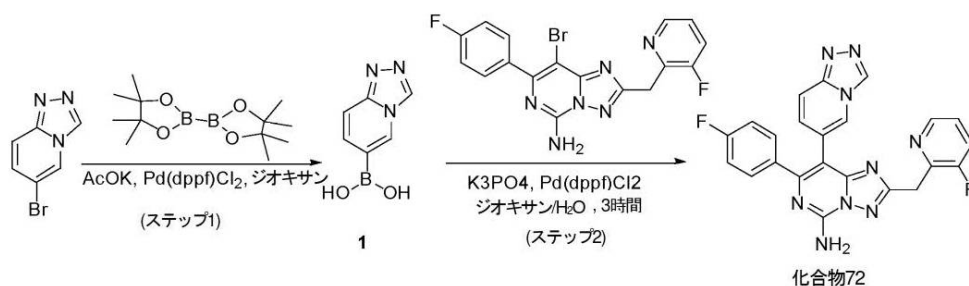
実施例72

8 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (C m p d . 7 2) の調製

【0355】

【化53】

スキーム41



10

【0356】

ステップ1 . 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジンの調製

40 mL のバイアル中に、6 - プロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン (500 mg 、 2.525 mmol 、 1 当量) および 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 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) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (705.31 mg 、 2.777 mmol 、 1.1 当量) 、 AcOK (495.61 mg 、 5.050 mmol 、 2 当量) 、 Pd (d p p f) Cl₂ (184.75 mg 、 0.252 mmol 、 0.1 当量) 、 ジオキサン (3 mL) を室温で添加した。次いで混合物を窒素雰囲気下、100 で3時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 20 : 1) で精製して、6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン (350 mg 、 56.56 %) をオフホワイト色固形物として得た。LCMS : m / z (ESI) 、 [M + H]⁺ = 164。

30

【0357】

ステップ2 . 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 8 - [[1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (C m p d . 7 2) の調製

10 mL のバイアル中に、[[1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - イル] ボロン酸 (249.95 mg 、 1.534 mmol 、 8 当量) および 8 - プロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (80 mg 、 0.192 mmol 、 1 当量) 、 K₃PO₄ (81.40 mg 、 0.383 mmol 、 2 当量) 、 Pd (d p p f) Cl₂ (28.06 mg 、 0.038 mmol 、 0.2 当量) 、 ジオキサン (2 mL) 、 H₂O (0.4 mL) を室温で添加した。次いで混合物を窒素雰囲気下100 で3時間撹拌した。得られた混合物を冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (CH₂Cl₂ / MeOH = 10 : 1) で精製して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、次の条件 (カラム : X Bridge Shield RP18 OBD カラム、5 μm、19 * 150 mm ; 移動相 A : 水 (0.05 % TFA) 、 移動相 B : ACN

40

50

; 流速: 25 mL / 分; 勾配: 20% B から 40% B 7分; 254 / 220 nm; Rt : 6.67分) を用いた Prep- HPLC で精製して、7-(4-フルオロフェニル)-2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-8-[[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン (Cmpd. 72) (20 mg, 22.90%) を白色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 456.3。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 4.40 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.00 - 7.20 (m, 3H), 7.37 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.51 (m, 2H), 7.62 - 7.74 (m, 2H), 8.12 (s, 2H), 8.30 (dt, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.57 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H)。

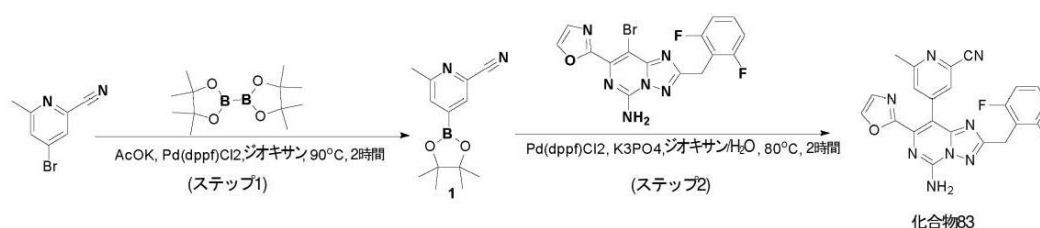
実施例 83

4-(5-アミノ-2-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)-6-メチルピコリノニトリル (Cmpd. 83) の調製

【0358】

【化54】

スキーム42



【0359】

ステップ1. 6-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-カルボニトリル

40 mLの密閉管中に、ジオキサン(20 mL)中の、AcOK(996.2 mg、10.2 mmol、2当量)、Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂(414.5 mg、0.51 mmol、0.1当量)、4-プロモ-6-メチルピリジン-2-カルボニトリル(1 g、5.1 mmol、1当量)および4,4,5,5-テトラメチル-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)-1,3,2-ジオキサボロラン(1.9 g、7.6 mmol、1.5当量)を90 で2時間添加した。所望の生成物はLCMSで検出することができた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、次の条件: カラム、C18シリカゲル; 移動相、MeOH、水中、10%から20%勾配 10分; 検出器、UV 254 nm、を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーで精製して、6-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-カルボニトリル(700 mg、56.5%)を白色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 163.3。

【0360】

ステップ2. 4-[5-アミノ-2-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-7-(1,3-オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]-6-メチルピリジン-2-カルボニトリル (Cmpd. 83)

10 mLの密閉管中に、ジオキサン(10 mL)および水(1 mL)中の、8-プロモ-2-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-7-(1,3-オキサゾール-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン(100 mg、0.25 mmol、1当量)、6-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-カルボニトリル(120.0 m

g、0.5 mmol、2当量)、 K_3PO_4 (105 mg、0.5 mmol、2当量) および $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (20 mg、0.025 mmol、0.1当量) を、80 で2時間添加した。所望の生成物はLCMSで検出することができた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をPrep-TLC (PE/EtOAc 1:1) で精製して、4-[5-アミノ-2-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-7-(1,3-オキサゾール-2-イル)]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル]-6-メチルピリジン-2-カルボニトリル (Cmpd. 83) (50 mg、45.8%) を白色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、 $[M+H]^+ = 445.2$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 2.53 (3 H, s), 4.25 (2 H, s), 7.12 (2 H, t), 7.31 (1 H, s), 7.33 - 7.48 (1 H, m), 7.58 (1 H, d), 7.80 (1 H, d), 8.22 (1 H, s), 8.37 (2 H, s).

10

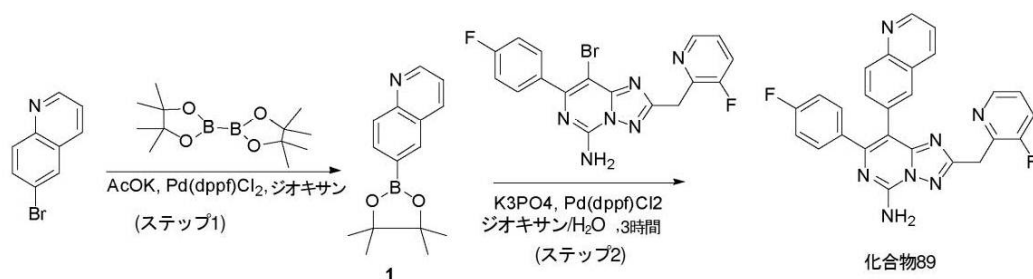
実施例 89

7-(4-フルオロフェニル)-2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-8-(キノリン-6-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン (Cmpd. 89) の調製

【0361】

【化55】

スキーム43



20

【0362】

ステップ1. 6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリンの調製

40 mLのバイアル中に、6-ブロモキノリン (300 mg、1.442 mmol、1当量) および 4,4,5,5-テトラメチル-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)-1,3,2-ジオキサボロラン (369.82 mg、1.456 mmol、1.01当量)、AcOK (283.02 mg、2.884 mmol、2.00当量)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (211.01 mg、0.288 mmol、0.20当量)、ジオキサン (10 mL) を室温で添加した。次いで混合物を窒素雰囲気下、100 で3時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をPrep-TLC (CH_2Cl_2 /MeOH = 20:1) で精製して、6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン (150 mg、40.78%) をオフホワイト色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、 $[M+H]^+ = 257.3$ 。

40

【0363】

ステップ2. 7-(4-フルオロフェニル)-2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-8-(キノリン-6-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン (Cmpd. 89) の調製

10 mLのバイアル中に、6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン (97.8 mg、0.38 mmol、2当量) および 8-ブロモ-7-(4-フルオロフェニル)-2-[(3-フルオロピリジン-2-イル)

50

メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (8 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l 、 1 当量) 、 K_3PO_4 (8 1 . 4 m g 、 0 . 3 8 m m o l 、 2 当量) 、 $Pd(dppf)Cl_2$ (2 8 . 1 m g 、 0 . 0 4 m m o l 、 0 . 2 当量) 、 ジオキササン (2 m L) 、 H_2O (0 . 4 m L) を室温で添加した。次いで混合物を窒素雰囲気下、100 で3時間撹拌した。得られた混合物を EtOAc (2 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 0 m L × 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水した。その後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗製生成物を、次の条件 (カラム : X Bridge Prep OBD C18 カラム 3 0 × 1 5 0 m m 5 μ m ; 移動相 A : 水 (0 . 0 5 % NH_3H_2O) 、 移動相 B : ACN ; 流速 : 6 0 m L / 分 ; 勾配 : 3 0 % B から 4 5 % B 7 分 ; 2 5 4 / 2 2 0 n m ; R t : 7 . 0 2 分) を用いた Prep - HPLC で精製して、7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 8 - (キノリン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (C m p d . 8 9) (3 0 m g 、 3 3 . 6 1 %) を白色固形物として得た。LCMS : m / z (E S I) 、 [M + H] ⁺ = 4 6 6 . 2 。 ¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 4.39 (d , J = 2.0 Hz, 2H), 7.04 (t , J = 8.9 Hz, 2H), 7.36 (dd , J = 8.7, 5.4 Hz, 3H), 7.44 - 7.56 (m , 2H), 7.67 (dd , J = 9.9, 8.3 Hz, 1H), 7.83 - 7.92 (m , 2H), 8.02 (s , 2H), 8.22 (d , J = 8.3 Hz, 1H), 8.29 (dd , J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.86 (dd , J = 4.2, 1.7 Hz, 1H).

10

実施例 9 2

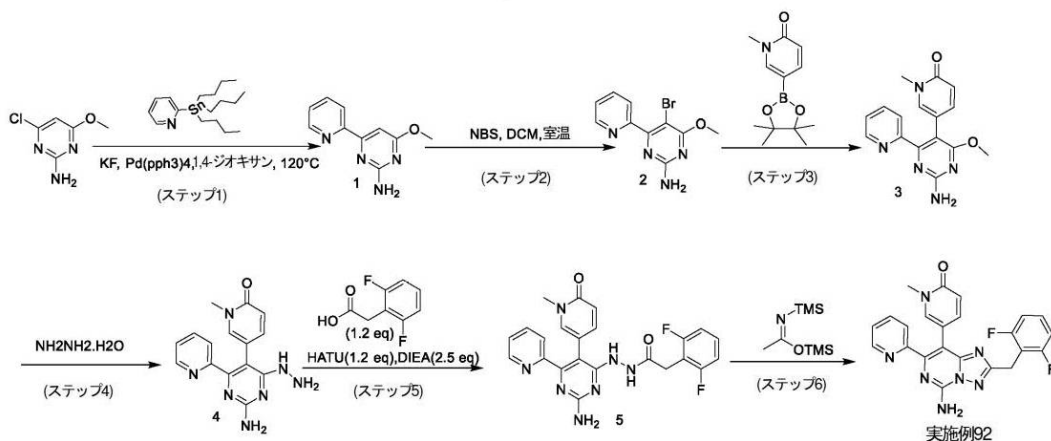
5 - [5 - アミノ - 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 - (ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (C m p d . 9 2) の調製

20

【 0 3 6 4 】

【 化 5 6 】

スキーム 44



30

40

【 0 3 6 5 】

ステップ 1 . 4 - メトキシ - 6 - (ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン 1 , 4 - ジオキササン (2 5 . 0 0 m L) 中に、4-クロロ-6-メトキシピリミジン - 2 - アミン (5 0 0 m g 、 3 . 1 3 3 m m o l 、 1 当量) 、 2 - (トリブチルスタンニル) ピリジン (1 7 3 0 . 3 6 m g 、 4 . 7 0 0 m m o l 、 1 . 5 当量) 、 $Pd(PPh_3)_4$ (3 6 2 . 0 9 m g 、 0 . 3 1 3 m m o l 、 0 . 1 当量) および KF (3 6 4 . 0 8 m g 、 6 . 2 6 7 m m o l 、 2 当量) を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、120 で3時間撹拌した。反応物を、KF水溶液 (5 0 m L) を室温で添加することによってクエンチした。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で5時間撹拌した。得られた混合物を EtOAc (3 × 3 5 m L) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 × 3 0 m L

50

)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc(4:1~2:1)で溶出して、4-メトキシ-6-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン(500 mg、78.91%)をオフホワイト色固形物として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=203.2。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 3.88(s, 3H), 6.74(s, 2H), 6.91(s, 1H), 7.50(ddd, J=7.6, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.95(td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.26(dt, J=7.8, 1.1 Hz, 1H), 8.68(ddd, J=4.8, 1.9, 0.9 Hz, 1H).

ステップ2.5-プロモ-4-メトキシ-6-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン

DCM(20 mL)中の4-メトキシ-6-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン(500 mg、2.473 mmol、1当量)の攪拌溶液に、NBS(660.12 mg、3.709 mmol、1.5当量)を窒素雰囲気下、室温で少しずつ添加した。得られた混合物を2時間攪拌した。反応物をLCMSでモニターした。反応を、水を用いて室温でクエンチした。得られた混合物をCH₂Cl₂(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、5-プロモ-4-メトキシ-6-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン(550 mg、79.13%)を淡黄色固形物として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=281.1。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 3.94(s, 3H), 6.95(s, 2H), 7.46(ddd, J=7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.54-7.61(m, 1H), 7.91(td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.62-8.68(m, 1H).

ステップ3.5-[2-アミノ-4-メトキシ-6-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-5-イル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

ジオキサソ(20 mL)およびH₂O(2 mL)中の、5-プロモ-4-メトキシ-6-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン(450 mg、1.601 mmol、1当量)および1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキササポロラン-2-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(564.5 mg、2.4 mmol、1.5当量)の溶液に、K₃PO₄(1019.4 mg、4.8 mmol、3当量)およびPd(dppf)Cl₂(234.3 mg、0.30 mmol、0.2当量)を添加した。窒素雰囲気下、80 で2時間攪拌した後、残留物をPrep-TLC CH₂Cl₂/MeOH(12/1)で精製して、5-[2-アミノ-4-メトキシ-6-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-5-イル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(230 mg、33.7%)を暗黄色固形物として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=310.2。

【0366】

ステップ4.5-[2-アミノ-4-ヒドラジニル-6-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-5-イル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

n-BuOH(3 mL)およびNH₂NH₂·H₂O(1 mL)中の、5-[2-アミノ-4-メトキシ-6-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-5-イル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(100 mg、0.3 mmol、1当量)の攪拌溶液/混合物に、窒素雰囲気下、110 で得られた混合物を真空下で濃縮した。得られた混合物をMTBE 6 mLで洗浄して、5-[2-アミノ-4-ヒドラジニル-6-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-5-イル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(80 mg、80.0%)を暗黄色固形物として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=310.2。

【0367】

ステップ5.N-[2-アミノ-5-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-4-イル]-2-(2,6-ジフルオロフェニル)アセトヒドラジド

DMF(3 mL)中の、5-[2-アミノ-4-ヒドラジニル-6-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-5-イル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(9

10

20

30

40

50

0 mg、0.3 mmol、1当量) および 2 - (2,6-ジフルオロフェニル) 酢酸 (75.1 mg、0.4 mmol、1.5当量) の攪拌溶液に、HATU (221.25 mg、0.6 mmol、2当量) および DIEA (112.8 mg、0.9 mmol、3当量) を、窒素雰囲気下、0 で添加した。混合物を 0 ~ 10 で 30 分間攪拌した。得られた混合物を MeOH 10 mL で洗浄して、N - [2 - アミノ - 5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 6 - (ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (2,6-ジフルオロフェニル) アセトヒドラジド (50 mg、37.1%) を暗黄色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 464.2。

【0368】

ステップ 6.5 - [5 - アミノ - 2 - [(2,6-ジフルオロフェニル)メチル] - 7 - (ピリジン - 2 - イル) - [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1,2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (Cmpd. 92)

トルエン (3 mL) 中の、N - [2 - アミノ - 5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 6 - (ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (2,6-ジフルオロフェニル) アセトヒドラジド (40 mg、0.09 mmol、1当量) および (Z) - (トリメチルシリル N - (トリメチルシリル) エタンイミデート) (351.2 mg、1.7 mmol、20.00当量) の攪拌溶液/混合物に、窒素雰囲気下、100 で。粗製生成物 (30 mg) を Prep-HPLC で精製して、5 - [5 - アミノ - 2 - [(2,6-ジフルオロフェニル)メチル] - 7 - (ピリジン - 2 - イル) - [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン - 8 - イル] - 1 - メチル - 1,2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (Cmpd. 92) (3 mg、7.8%) を黄色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 446.2。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 3.6 (s, 3H), 4.3 (s, 2H), 6.4 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.9 - 7.1 (m, 2H), 7.2 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.3 - 7.4 (m, 1H), 7.4 - 7.5 (m, 1H), 7.7 - 7.8 (m, 2H), 7.9 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.5 (dd, J = 3.9, 2.5 Hz, 1H)。

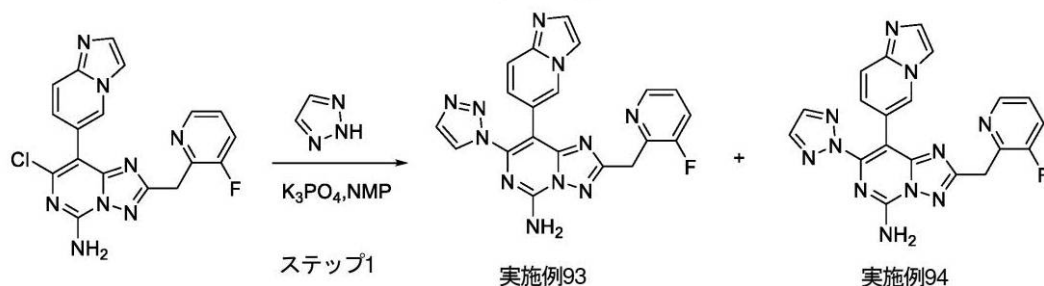
実施例 93 / 94

2 - [(3-フルオロピリジン - 2 - イル)メチル] - 8 - [イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 6 - イル] - 7 - (1H - 1,2,3-トリアゾール - 1 - イル) - [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン - 5 - アミン (Cmpd. 93) および 2 - [(3-フルオロピリジン - 2 - イル)メチル] - 8 - [イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 6 - イル] - 7 - (2H - 1,2,3-トリアゾール - 2 - イル) - [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン - 5 - アミン (Cmpd. 94) の調製

【0369】

【化57】

スキーム45



【0370】

ステップ 1.2 - [(3-フルオロピリジン - 2 - イル)メチル] - 8 - [イミダゾ[

1, 2 - a]ピリジン - 6 - イル] - 7 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン

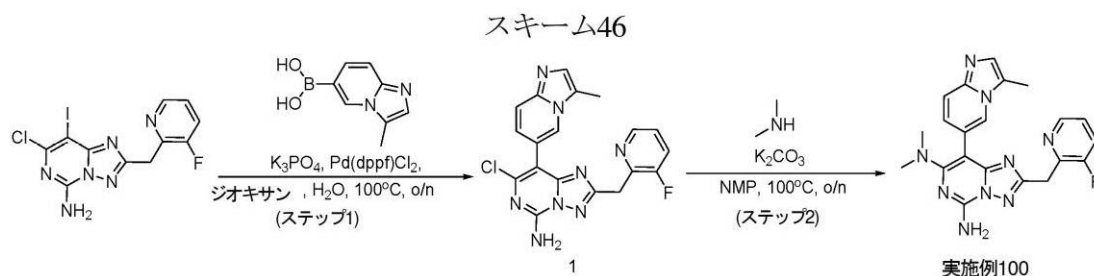
10 mL のバイアル中に、7 - クロロ - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 8 - [イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (130 mg、0.329 mmol、1 当量)、および 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (45.48 mg、0.659 mmol、2 当量)、 K_3PO_4 (244.63 mg、1.152 mmol、3.5 当量)、および NMP (5 mL) を室温で添加した。次いで混合物を窒素雰囲気下、100 で 3 時間撹拌した。得られた混合物を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗製生成物 (30 mg) を、次の条件 (カラム : X Bridge Prep C 18 OBD カラム、5 μ m、19 × 150 mm ; 移動相 A : 水 (0.05% TFA)、移動相 B : ACN ; 流速 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 14% B から 32% B 7 分 ; 254 / 220 nm ; Rt : 4.67 分) を用いた Prep - HPLC で精製して、2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 8 - [イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 7 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ; トリフルオロ酢酸 (Cmpd . 93) (7 mg、3.93%) を白色固形物として得、LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 427.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 4.43 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.38 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.4, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 9.9, 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.95 (m, 2H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (dt, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.95 (t, J = 1.3 Hz, 1H) および 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 8 - [イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 7 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (Cmpd . 94) (8 mg、5.33%) を白色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 427.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 4.43 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.38 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.4, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 9.9, 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.95 (m, 2H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (dt, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.95 (t, J = 1.3 Hz, 1H).

実施例 100

2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - N7, N7 - ジメチル - 8 - [3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5, 7 - ジアミン (Cmpd . 100) の調製

【0371】

【化58】



【0372】

ステップ 1 . 7 - クロロ - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 8 -

[3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン

ジオキサン (20 mL) および H₂O (2 mL) 中の、7 - クロロ - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 8 - ヨード - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (3 g、7.415 mmol、1 当量)、K₃PO₄ (6.30 g、29.661 mmol、4 当量) および [3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] ボロン酸 (2.61 g、14.831 mmol、2 当量) の攪拌混合物に、Pd (dppf) Cl₂ (813.86 mg、1.112 mmol、0.15 当量) を窒素雰囲気下、室温で少しずつ添加した。混合物を窒素雰囲気下 100 で一晩攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた混合物を水 (50 mL) で洗浄した。得られた混合物をろ過し、ろ過塊を水 (3 × 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を CH₂Cl₂ (50 mL) で洗浄した。得られた混合物をろ過し、ろ過塊を CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、7 - クロロ - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 8 - [3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (2 g、65.9%) を茶色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 409.2。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.40 (3H, d), 4.35 (2H, d), 7.25 (1H, dd), 7.31 - 7.44 (2H, m), 7.58 (1H, dd), 7.67 (1H, ddd), 8.21 - 8.65 (4H, m).

10

ステップ 2 . 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - N7 , N7 - ジメチル - 8 - [3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 , 7 - ジアミン (Cmpd . 100)

20

NMP (1 mL) 中の、7 - クロロ - 2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 8 - [3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (100 mg、0.245 mmol、1 当量) および K₂CO₃ (135.22 mg、0.978 mmol、4 当量) の攪拌混合物に、THF 中のジメチルアミン (165.42 mg、3.669 mmol、15 当量) の溶液を窒素雰囲気下、室温で滴加した。混合物を窒素雰囲気下、100 で一晩攪拌した。得られた混合物をろ過した。粗製生成物を、次の条件 (カラム : X Bridge Prep OBD C18 カラム 30 × 150 mm 5 μm ; 移動相 A : 水 (0.05% NH₃H₂O)、移動相 B : ACN ; 流速 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 24% B から 34% B 7 分 ; 254 ; 220 nm ; R_t : 6.48 分) を用いた Prep - HPLC で精製して、2 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - N7 , N7 - ジメチル - 8 - [3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 , 7 - ジアミン (Cmpd . 100) (29 mg、28.4%) を白色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 418.2。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.36 (3H, d), 2.79 (6H, s), 4.23 (2H, d), 7.25 (1H, dd), 7.30 - 7.39 (2H, m), 7.49 (1H, dd), 7.54 - 7.72 (3H, m), 8.28 (2H, ddd).

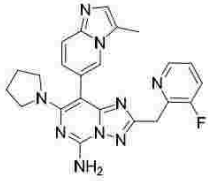
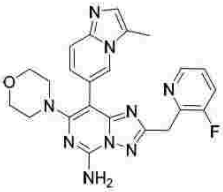
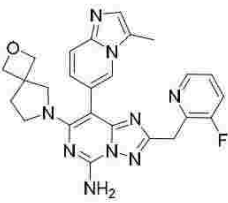
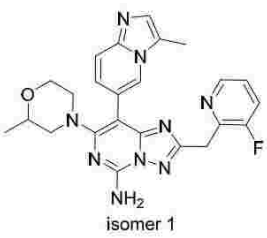
30

以下の表で挙げる化合物を、実施例 100 に記載の方法を使用して調製した。

【 0373 】

40

【表 1 4 - 1】

実施例番号	構造	LCMS [M+H] +	¹ H NMR
101		444.2	¹ H-NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 1.69 – 1.84 (4H, m), 2.50 (3H, d), 4.26 (2H, d), 3.30 (2H, s), 3.32 (2H, s), 7.27 (1H, dd), 7.33 – 7.40 (2H, m), 7.50 (1H, dd), 7.58 (1H, ddd), 8.22 (1H, dd), 8.28 (1H, dt).
102		460.3	¹ H-NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 2.64 (3H, d), 3.32 (4H, s), 3.59 – 3.66 (4H, m), 4.9 (2H, s), 7.39 (1H, dt), 7.62 (1H, ddd), 7.82 (1H, d), 7.90 (1H, dd), 8.23 (1H, dd), 8.30 (1H, dt), 8.86 – 8.92 (1H, m).
110		486.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.01 (2H, t), 2.39 (3H, d), 3.17 (2H, t), 3.51 (2H, s), 4.21 (2H, d), 4.37 – 4.50 (4H, m), 7.20 (1H, dd), 7.32 – 7.40 (2H, m), 7.49 (1H, dd), 7.53 – 7.62 (2H, m), 7.67 (1H, ddd), 8.17 (1H, t), 8.30 (1H, dt).
112-1		474.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.98 (3H, d), 2.38 (3H, d), 2.53 – 2.62 (1H, m), 2.78 (1H, td), 3.38 – 3.48 (2H, m), 3.48 – 3.70 (3H, m), 4.29 (2H, d), 7.31 – 7.42 (2H, m), 7.47 – 7.58 (2H, m), 7.70 (1H, ddd), 7.80 (2H, s), 8.32 (1H, dt), 8.43 (1H, t).

【 0 3 7 4 】

10


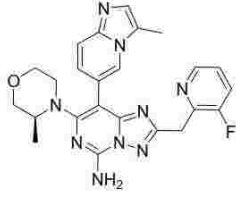
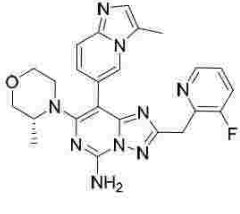
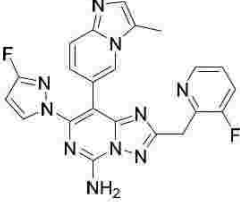
20

30

40

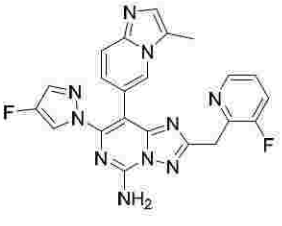
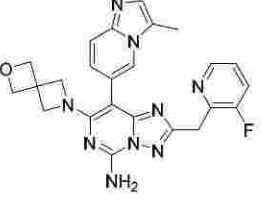

50

【表 1 4 - 2】

112-2	 <p>isomer 2</p>	474.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.97 (3H, d), 2.38 (3H, s), 2.53 – 2.60 (1H, m), 2.72 – 2.86 (1H, m), 3.39 – 3.50 (2H, m), 3.50 – 3.69 (3H, m), 4.29 (2H, d), 7.34 – 7.41 (2H, m), 7.46 – 7.57 (2H, m), 7.69 (1H, ddd), 7.81 (2H, s), 8.32 (1H, dt), 8.43 (1H, t).	10
113-1		474.3	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.03 (3H, d), 2.35 (3H, s), 3.14 (2H, q), 3.38 (1H, d), 3.41 – 3.58 (2H, m), 3.64 (1H, d), 3.73 (1H, dq), 4.27 (2H, d), 7.27 – 7.41 (2H, m), 7.51 (2H, s), 7.62 – 7.72 (1H, m), 7.78 (2H, s), 8.30 (1H, dt), 8.38 (1H, d).	20
113-2		474.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.05 (3H, d), 2.38 (3H, d), 3.17 (2H, q), 3.35 – 3.43 (1H, m), 3.43 – 3.53 (1H, m), 3.55 (1H, dd), 3.60 – 3.70 (1H, m), 3.71 – 3.81 (1H, m), 4.29 (2H, d), 7.32 – 7.43 (2H, m), 7.54 (2H, d), 7.70 (1H, ddd), 7.80 (2H, s), 8.32 (1H, dt), 8.40 (1H, t).	30
116		459.2	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.32 (3H, s), 4.34 – 4.46 (2H, m), 6.22 (1H, dd), 6.84 (1H, d), 7.34 – 7.46 (3H, m), 7.69 (1H, t), 8.04 (1H, t), 8.18 (1H, s), 8.27 – 8.52 (3H, m).	40

【 0 3 7 5 】

【表 1 4 - 3】

117		459.2	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.31 (3H, d), 4.40 (2H, d), 6.80 (1H, dd), 7.31 – 7.45 (3H, m), 7.61 – 7.77 (2H, m), 8.12 – 8.18 (1H, m), 8.22 (1H, dd), 8.27 – 8.59 (3H, m)
118		472.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.36 – 2.48 (3H, m), 3.90 (4H, s), 4.22 (2H, d), 4.56 (4H, s), 7.20 (1H, dd), 7.29 – 7.43 (2H, m), 7.52 (1H, dd), 7.57 – 7.82 (3H, m), 8.15 (1H, t), 8.30 (1H, dt).
119		430.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.96 – 2.16 (2H, m), 2.52 (3H, d), 3.73 (4H, t), 4.22 (2H, d), 7.22 (1H, dd), 7.36 (2H, q), 7.50 (1H, d), 7.59 – 7.80 (3H, m), 8.17 (1H, t), 8.30 (1H, dt).

10

20

【0376】

実施例 103

(S)-7-(4-フルオロフェニル)-8-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン (Cmpd. 103) の調製

【0377】

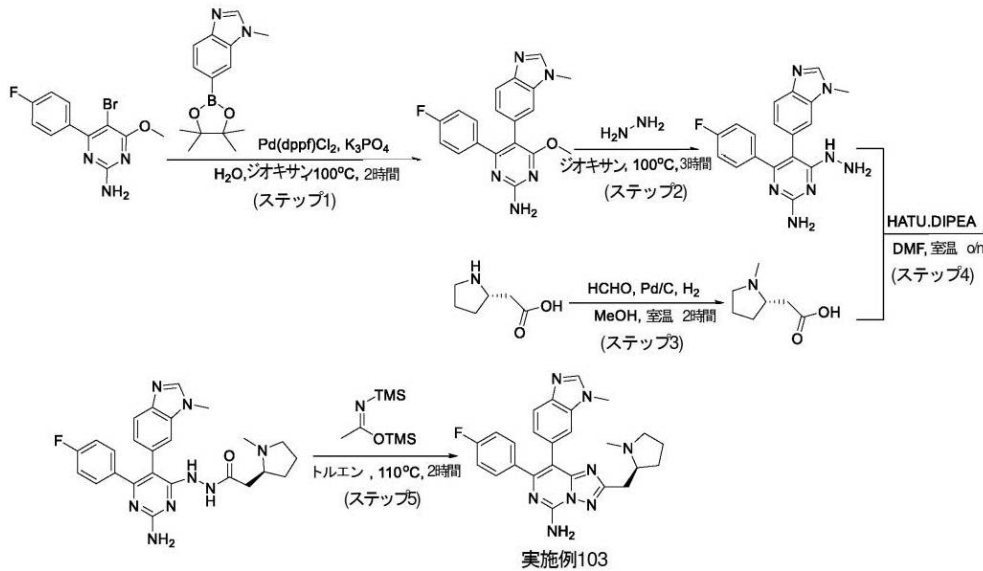
30

40

50

【化59】

スキーム47



10

20

【0378】

ステップ1. 4-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシ-5-(1-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-イル)ピリミジン-2-アミン

ジオキサソラン(30 mL)およびH₂O(6 mL)中の、5-ブromo-4-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン-2-アミン(1000 mg、3.354 mmol、1当量)および1-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール(1298.81 mg、5.032 mmol、1.5当量)の溶液に、K₃PO₄(1424.06 mg、6.709 mmol、2当量)およびPd(dppf)Cl₂(490.88 mg、0.671 mmol、0.2当量)を添加した。窒素雰囲気下、100 で2時間攪拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、CH₂Cl₂/MeOH(10:1)で溶出して、4-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシ-5-(1-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-イル)ピリミジン-2-アミン(847 mg、72.2%)を黄色固形物として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=350.3。

30

【0379】

ステップ2. 4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドラジニル-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピリミジン-2-アミン

バイアル中に、4-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシ-5-(1-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-イル)ピリミジン-2-アミン(450 mg、1.288 mmol、1当量)、ヒドラジン(5 mL)およびジオキサソラン(5 mL)を室温で添加した。得られた混合物を空気雰囲気下、100 で3時間攪拌した。生成物を、水を添加することによって沈殿させた。得られた混合物をろ過し、ろ過塊をメチル t-ブチルエーテル(3×30 mL)で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた固形物を真空下で乾燥して、4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドラジニル-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピリミジン-2-アミン(375 mg、83.3%)をオフホワイト色固形物として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=350.3。

40

【0380】

ステップ3.(S)-2-(1-メチルピロリジン-2-イル)酢酸塩酸塩

50

丸底フラスコ中で、MeOH (10 mL、0.312 mmol、0.10 当量) 中の、(S)-2-(ピロリジン-2-イル)酢酸塩酸塩 (500 mg、3.019 mmol、1 当量) およびホルムアルデヒド (1.5 mL、0.050 mmol、0.02 当量) の溶液に、10% Pd/C (150 mg) を窒素雰囲気下、添加した。混合物を、水素バルーンを使用して水素雰囲気下、室温で2時間水素化した、セライトパッドに通してろ過し、減圧下で濃縮して、(S)-2-(1-メチルピロリジン-2-イル)酢酸塩酸塩 (446 mg、82.2%) を白色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 144.3。

【0381】

ステップ4. (S)-N'-(2-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピリミジン-4-イル)-2-(1-メチルピロリジン-2-イル)アセトヒドラジド

バイアル中に、4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドラジニル-5-(1-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-イル)ピリミジン-2-アミン (150 mg、0.429 mmol、1 当量)、2-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]酢酸 (153.69 mg、1.073 mmol、2.50 当量)、HATU (195.90 mg、0.515 mmol、1.20 当量)、DIPEA (166.47 mg、1.288 mmol、3.00 当量) およびDMF (5 mL) を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Prep-TLC (CH₂Cl₂/MeOH 12:1) で精製して、(S)-N'-(2-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピリミジン-4-イル)-2-(1-メチルピロリジン-2-イル)アセトヒドラジド (120 mg、58.9%) を茶色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 475.2。

【0382】

ステップ5. (S)-7-(4-フルオロフェニル)-8-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン (Cmpd. 103)

バイアル中に、N-[2-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-イル)ピリミジン-4-イル]-2-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]アセトヒドラジド (120 mg、0.253 mmol、1 当量) および (Z)-(トリメチルシリルN-(トリメチルシリル)エタンイミデート) (3 mL) を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、110 °C で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、次の条件 (カラム: X-Bridge Prep OBD C18 カラム 19 * 250 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (0.05% NH₃H₂O)、移動相 B: ACN; 流速: 20 mL/分; 勾配: 29% B から 39% B 8分; 254/220 nm; t_R: 6.45分) を用いた Prep-HPLC で精製して、(S)-7-(4-フルオロフェニル)-8-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン (Cmpd. 103) (8 mg、6.9%) を白色固形物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 457.2。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.61 (3H, d), 1.74 - 1.91 (1H, m), 2.11 (1H, q), 2.26 (3H, s), 2.57 - 2.70 (2H, m), 2.93 (1H, t), 3.12 (1H, dd), 3.74 (3H, s), 6.96 - 7.13 (3H, m), 7.36 (2H, dd), 7.48 - 7.59 (2H, m), 7.95 (2H, s), 8.19 (1H, s)。

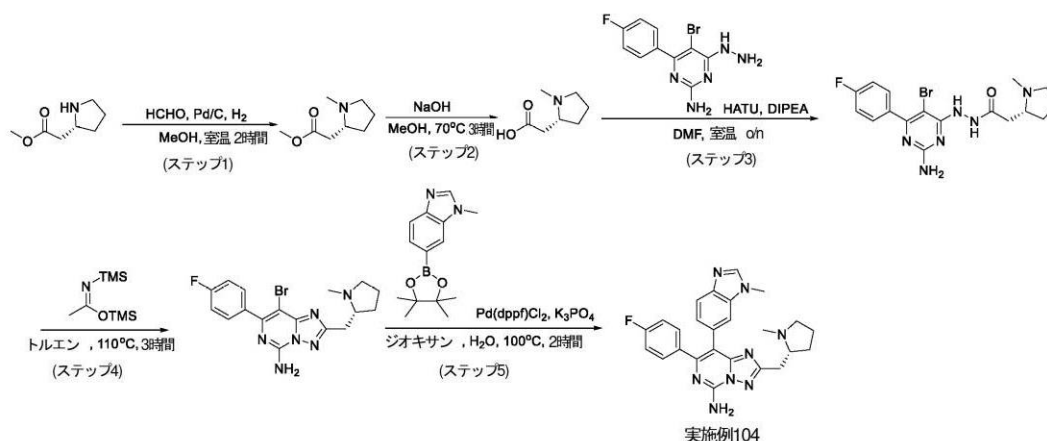
実施例 104

(R)-7-(4-フルオロフェニル)-8-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン (Cmpd. 104) の調製

【 0 3 8 3 】

【 化 6 0 】

スキーム48



10

【 0 3 8 4 】

ステップ1．メチル2-[(2R)-1-メチルピロリジン-2-イル]アセテート塩酸塩

丸底フラスコ中で、MeOH(1mL)中の、メチル2-[(2R)-ピロリジン-2-イル]アセテート塩酸塩(20mg、0.111mmol、1当量)およびホルムアルデヒド(10.03mg、0.334mmol、3当量、37%)の溶液に、Pd/C(20mg、0.188mmol、1.69当量)を窒素雰囲気下、添加した。混合物を、水素バルーンを使用して水素雰囲気下、室温で2時間水素化し、セライトパッドに通してろ過し、減圧下で濃縮して、メチル2-[(2R)-1-メチルピロリジン-2-イル]アセテート塩酸塩(14mg、64.9%)を白色固形物として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=158.3。

30

【 0 3 8 5 】

ステップ2．2-[(2R)-1-メチルピロリジン-2-イル]酢酸

バイアル中に、メチル2-[(2R)-1-メチルピロリジン-2-イル]アセテート(21mg、0.134mmol、1当量)、NaOH(6.41mg、0.160mmol、1.20当量)およびMeOH(2mL)を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、70℃で3時間撹拌した。混合物を、酢酸を用いてpH7に中和した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を酢酸(5mL)中に溶解した。得られた混合物を真空下で濃縮して、2-[(2R)-1-メチルピロリジン-2-イル]酢酸(12mg、62.7%)を白色固形物として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=142.3。

40

【 0 3 8 6 】

ステップ3．N-[2-アミノ-5-ブromo-6-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]-2-[(2R)-1-メチルピロリジン-2-イル]アセトヒドラジド

バイアル中に、5-ブromo-4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドラジニルピリミジン-2-アミン(200mg、0.671mmol、1当量)、2-[(2R)-1-メチルピロリジン-2-イル]酢酸(288.18mg、2.013mmol、3.00当量)、HATU(306.10mg、0.805mmol、1.20当量)、DIPEA(173.41mg、1.342mmol、2.00当量)およびDMF(7mL)を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物をPrep-TLC(CH₂Cl₂/MeOH10:1)で

50

精製して、N - [2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [(2 R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] アセトヒドラジド (130 mg、45.7%) を薄茶色固形物として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H] ⁺ = 423.2

ステップ4. 8 - ブロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [[(2 R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メチル] - [1, 2, 4] - トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン

丸底フラスコ中に、(Z) - (トリメチルシリル N - (トリメチル - シリル) エタンイミデート) (288.36 mg、1.417 mmol、3当量)、トルエン (5 mL) および N - [2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [(2 R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] アセトヒドラジド (200 mg、0.472 mmol、1当量) を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、110 で3時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 12 : 1) で精製して、8 - ブロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [[(2 R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メチル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (140 mg、73.1%) を薄茶色固形物として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H] ⁺ = 407.2

ステップ5. (R) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) - 2 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (Compd. 104)

ジオキサン (3 mL、0.034 mmol、0.11当量) および H₂O (0.5 mL、0.028 mmol、0.09当量) 中の、1 - メチル - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール (248.40 mg、0.962 mmol、3.00当量) および 8 - ブロモ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [[(2 R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メチル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (130 mg、0.321 mmol、1当量) の溶液に、K₃PO₄ (204.27 mg、0.962 mmol、3.00当量) および Pd (dppf) Cl₂ (46.94 mg、0.064 mmol、0.20当量) を添加した。窒素雰囲気下、100 で2時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、次の条件 (カラム : X Bridge Prep OBD C18 カラム 19 * 250 mm、5 μm ; 移動相 A : 水 (0.05% NH₃H₂O)、移動相 B : ACN ; 流速 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 28% B から 39% B 8分 ; 254 : 220 nm ; t_R : 6.75分) を用いた Prep - HPLC で精製して、(R) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (3 - メチル - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 2 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - f] ピリミジン - 5 - アミン (Compd. 104) (5 mg、3.4%) を白色固形物として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H] ⁺ = 457.4。¹H-NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 1.68 - 1.86 (3H, m), 1.96 - 2.05 (1H, m), 2.34 (1H, q), 2.43 (3H, s), 2.75 - 2.89 (2H, m), 3.08 - 3.19 (1H, m), 3.22 - 3.29 (1H, m), 3.88 (3H, s), 6.94 (2H, t), 7.11 (1H, dd), 7.40 - 7.47 (2H, m), 7.59 (1H, d), 7.62 (1H, d), 8.17 (1H, s).

実施例 106 - 1 / 106 - 2

8 - (3 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - f] ピリミジン - 5 - アミン (Ex. 106 - 1) および 8 - (3 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - f] ピリミジン - 5 - アミン (Ex. 106 - 2) の調製

【 0387 】

10

20

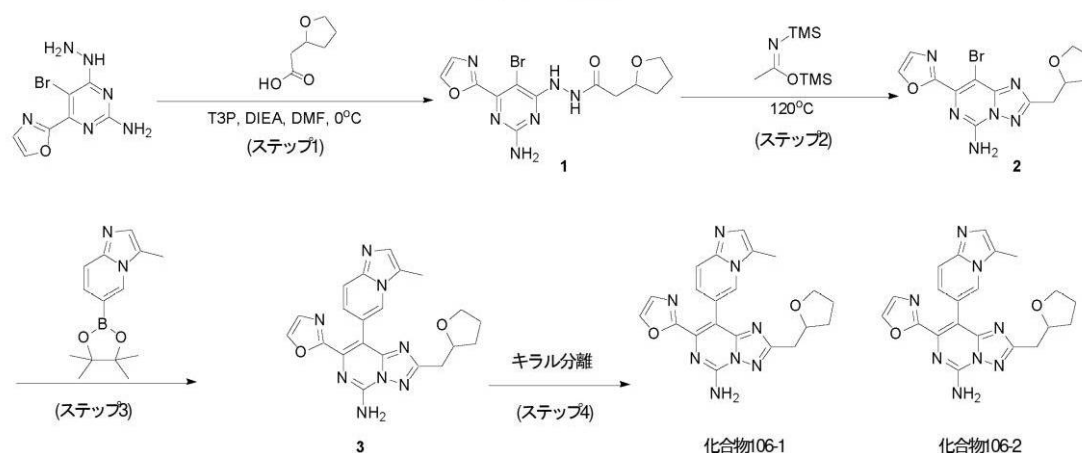
30

40

50

【化 6 1】

スキーム49



10

【0388】

ステップ1 . N' - (2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (オキサゾール - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) アセトヒドラジド

20

DMF中の、5-ブロモ-4-ヒドラジニル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピリミジン-2-アミン(600mg、2.213mmol、1当量)および2-(オキソラン-2-イル)酢酸(288.06mg、2.213mmol、1.00当量)の攪拌溶液に、DIEA(858.19mg、6.640mmol、3.00当量)、T3P(1408.51mg、4.427mmol、2.00当量)を、空気雰囲気下、0で滴加した。得られた混合物を室温で4時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物をPrep-TLC(CH₂Cl₂/MeOH20:1)で精製して、N-[2-アミノ-5-ブロモ-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]-2-(オキソラン-2-イル)アセトヒドラジド(500mg、58.95%)を黄色固形物として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=385.0。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) 1.54-1.65(1H,m),1.85(2H,七重線),2.00(1H,dq),2.30(1H,dd),2.46(1H,t),3.59(1H,p),3.76(1H,q),4.13(1H,h),6.32-6.72(1H,m),7.46(1H,s),8.28(1H,s),9.39(1H,d)。

30

ステップ2 . 8 - ブロモ - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - f] ピリミジン - 5 - アミン

40mLのバイアル中に、N-[2-アミノ-5-ブロモ-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]-2-(オキソラン-2-イル)アセトヒドラジド(500mg、1.305mmol、1当量)および(Z)-(トリメチルシリルN-(トリメチルシリル)エタンイミデート)(20mL)を室温で添加した。得られた混合物を空気雰囲気下、120で12時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をPrep-TLC(CH₂Cl₂/MeOH20:1)で精製して、8-ブロモ-7-(1,3-オキサゾール-2-イル)-2-[(オキソラン-2-イル)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン(340mg、71.35%)を黄色固形物として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=365.0。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) 1.66(1H,ddt),1.78-1.96(2H,m),1.97-2.13(1H,m),2.90-3.11(2H,m),3.62(1H,td),3.78(1H,td),4.32(1H,p),7.52(1H,s),8.25(2H,s),8.35(1H,s)。

40

ステップ3 . 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (

50

オキサゾール - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - f] ピリミジン - 5 - アミン

40 mL のバイアル中に、ジオキサン (20 mL) / 水 (3 mL) 中の、8 - ブロモ - 7 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 2 - [(オキサラン - 2 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (246 mg、0.674 mmol、1 当量) および [3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] ボロン酸 (296.36 mg、1.684 mmol、2.50 当量)、Pd (dppf) Cl₂ (98.58 mg、0.135 mmol、0.2 当量)、K₃PO₄ (428.96 mg、2.021 mmol、3.0 当量) を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、100 で 15 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 20 : 1) で精製して、8 - [3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 7 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 2 - [(オキサラン - 2 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (100 mg、35.65%) を黄色固形物として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H]⁺ = 417.3。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.63 (1H, dq), 1.82 (2H, tq), 2.00 (1H, dq), 2.39 (3H, s), 2.97 (2H, qd), 3.58 (1H, q), 3.75 (1H, q), 4.25 (1H, p), 7.10 (1H, dd), 7.26 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.48 - 7.57 (1H, m), 8.16 (1H, s), 8.17 - 8.41 (3H, m).

10

ステップ 4 . 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - f] ピリミジン - 5 - アミン (Ex . 106 - 1) および 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - f] ピリミジン - 5 - アミン (Ex . 106 - 2)

20

粗製生成物 (60 mg) を、次の条件 (カラム : Lux 5u セルコース - 4、2 . 12 * 25 cm、5 μm ; 移動相 A : Hex (8 mmol / L NH₃ . MeOH) - - HPLC、移動相 B : MeOH : EtOH = 1 : 1 - HPLC ; 流速 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 50 B から 50 B 21 分 ; 254 / 220 nm ; RT1 : 13.027 ; RT2 : 17.308) を用いた Prep - キラル - HPLC で精製して、8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - f] ピリミジン - 5 - アミン (Ex . 106 - 1) (25 mg、31.25%) および 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - f] ピリミジン - 5 - アミン (Ex . 106 - 2) (25 mg、31.25%) を白色固形物として得た。(Ex . 106 - 1) LCMS : m / z (ESI)、[M + H]⁺ = 417.1。¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄) 1.74 (1H, ddt), 1.96 (2H, dddd), 2.08 - 2.20 (1H, m), 2.51 (3H, d), 2.99 - 3.17 (2H, m), 3.83 (2H, dt), 4.38 - 4.49 (1H, m), 7.17 (1H, dd), 7.28 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.55 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 8.37 (1H, t); (Ex . 106 - 2) LCMS : m / z (ESI)、[M + H]⁺ = 417.2。¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄) 1.68 - 2.17 (4H, m), 2.51 (3H, d), 2.99 - 3.18 (2H, m), 3.68 - 3.81 (1H, m), 3.91 (1H, q), 4.43 (1H, p), 7.18 (1H, dd), 7.28 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.55 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 8.36 (1H, t).

30

40

実施例 107 - 1 / 107 - 2

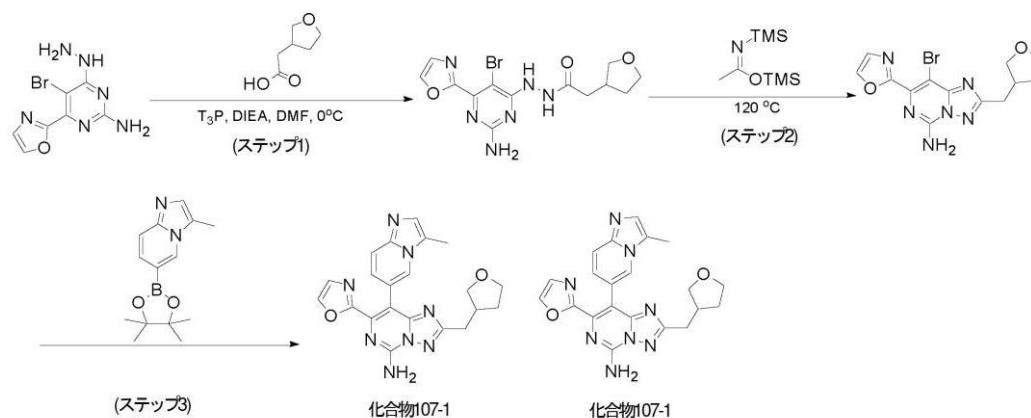
8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル)メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - f] ピリミジン - 5 - アミン (Cmpd . 107 - 1) および 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル)メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - f] ピリミジン - 5 - アミン (Cmpd . 107 - 2) の調製

50

【 0 3 8 9 】

【 化 6 2 】

スキーム50



10

【 0 3 9 0 】

ステップ1 . N - [2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (オキソラン - 3 - イル) アセトヒドラジド

100 mL の3つ首丸底フラスコ中に、5 - ブロモ - 4 - ヒドラジニル - 6 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン (400 mg 、 1 . 476 mmol 、 1 当量) および DMF を室温で添加した。上記混合物に、T₃P (1878 . 02 mg 、 5 . 902 mmol 、 4 当量) および DIEA (953 . 55 mg 、 7 . 378 mmol 、 5 当量) を0 で1分にわたって滴加した。上記混合物に、2 - (オキソラン - 3 - イル) 酢酸 (193 mg 、 1 . 483 mmol 、 1 . 01 当量) を0 で5分にわたって滴加した。得られた混合物を - 3 ° C で更に1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた混合物を PE 1 × 12 mL で洗浄した。沈殿した固形物をろ過収集し、EtOAc (1 × 4 mL) で洗浄した。これにより、N - [2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (オキソラン - 3 - イル) アセトヒドラジド (1000 mg 、 159 . 16 % 、 粗製物) を黄色油状物として得た。LCMS : m / z (ESI) 、 [M + H] ⁺ = 385 . 0。

30

【 0 3 9 1 】

ステップ2 . 8 - ブロモ - 7 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 2 - [(オキソラン - 3 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン

50 mL の丸底フラスコ中に、N - [2 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (オキソラン - 3 - イル) アセトヒドラジド (2 g 、 5 . 219 mmol 、 1 当量) および (Z) - (トリメチルシリル) エタンイミデート (8 mL) を室温で添加した。得られた混合物を空気雰囲気下、120 で2時間攪拌した。混合物を35 に冷却した。得られた混合物をMeOH (10 mL) で希釈した。得られた混合物をろ過した。これにより、8 - ブロモ - 7 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 2 - [(オキソラン - 3 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (600 mg 、 30 . 82 %) を暗黄色固形物として得た。LCMS : m / z (ESI) 、 [M + H] ⁺ = 365 . 1¹H NMR (300 MHz , DMSO-d₆) 1.55 - 1.77 (2H , m) , 2.00 - 2.09 (1H , m) , 2.62 - 2.77 (1H , m) , 2.90 (2H , d) , 3.41 - 3 . 46 (1H , m) , 3.58 - 3.71 (1H , m) , 3.71 - 3.88 (2H , m) , 7.51 (1H , d) , 8.20 (2H , s) , 8.34 (1H , d) 。

40

50

ステップ 3 . 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - f] ピリミジン - 5 - アミン (C m p d . 1 0 7 - 1) および 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - f] ピリミジン - 5 - アミン (C m p d . 1 0 7 - 2)

溶媒 (ジオキサン : H 2 O = 1 0 : 1) 中の、 8 - プロモ - 7 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 2 - [(オキサラン - 3 - イル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (4 0 0 m g 、 1 . 0 9 5 m m o l 、 1 当量) および [3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] ボロン酸 (3 8 5 . 5 1 m g 、 2 . 1 9 1 m m o l 、 2 . 0 0 当量) の攪拌混合物に、 P d (d p p f) C l 2 (1 6 0 . 2 9 m g 、 0 . 2 1 9 m m o l 、 0 . 2 当量) および K 3 P O 4 (8 1 3 . 7 5 m g 、 3 . 8 3 4 m m o l 、 3 . 5 0 当量) を空気雰囲気下、室温で少しずつ添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、 1 0 0 で一晩攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。水性層を E t O A c (3 x 2 0 m L) で抽出した。残留物を次の条件 : カラム、

C 1 8 シリカゲル ; 移動相、 A C N 、 水中、 5 0 % から 1 0 0 % 勾配 2 0 分 ; 検出器、 U V 2 5 4 n m 、 を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーで精製した。粗製生成物を、次の条件 (カラム : C H I R A L P A K I G 、 2 . 0 c m I . D * 2 5 c m L (5 μ m) ; 移動相 A : H e x : D C M = 3 : 1 (1 0 m M N H 3 - M E O H) - H P L C

、 移動相 B : E t O H - - H P L C ; 流速 : 2 0 m L / 分 ; 勾配 : 5 0 B から 5 0 B 3 6 分 ; 2 2 0 / 2 5 4 n m ; R T 1 : 1 6 . 1 6 7 ; R T 2 : 2 3 . 2 9 4) を用いた p r e p キラル H P L C で精製して、 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - f] ピリミジン - 5 - アミン (5 0 m g 、 4 9 . 7 0 %) を灰色固形物として得、 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - f] ピリミジン - 5 - アミン (5 0 m g 、 4 9 . 7 0 %) を灰色固形物として得た。 (E x . 1 0 7 - 1) L C M S : m / z (E S I) 、 [M + H] + = 4 1 7 . 1 ¹H-NMR (3 0 0 M H z , メタノール-d₄)

1.67 - 1.84 (1H, m), 2.06 - 2.23 (1H, m), 2.52 (3H, d), 2.80 - 2.85 (1H, m), 2.94 - 3.03 (2H, m), 3.56 - 3.59 (1H, m), 3.77 - 3.82 (1H, m), 3.85 - 4.00 (2H, m), 7.16 - 7.20 (1H, m), 7.28 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.54 - 7.57 (1H, m), 7.91 (1H, d), 8.36 (1H, d); (E x . 1 0 7 - 2) L C M S : m / z (E S I) 、 [M + H] + = 4 1 7 . 2 ¹H-NMR (3 0 0 M H z , メタノール-d₄) 1.75 - 1.79 (1H, m), 2.06 - 2.23 (1H, m), 2.51 (3H, d), 2.80 - 2.84 (1H, m), 2.98 (2H, d), 3.56 - 3.61 (1H, m), 3.77 - 3.80 (1H, m), 3.88 - 3.94 (2H, m), 7.16 - 7.20 (1H, m), 7.28 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.54 - 7.57 (1H, m), 7.91 (1H, d), 8.35 - 8.37 (1H, m).

以下の表で挙げる化合物を、実施例 1 0 6 - 1 / 1 0 6 - 2 および 1 0 7 - 1 / 1 0 7 - 2 に記載の方法を使用して調製した。

【 0 3 9 2 】

10



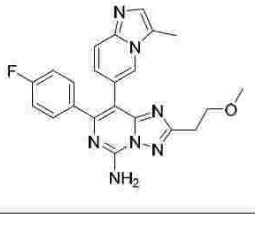
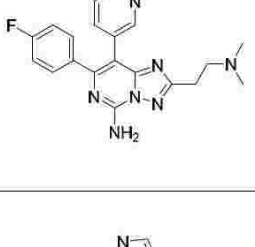
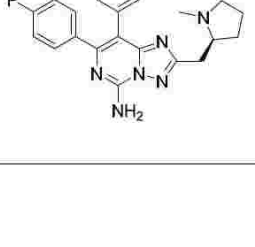
20

30

40

50

【表 15 - 1】

実施例 番号	構造	LCMS [M+H] +	¹ H-NMR
105-1	 異性体1	444.3	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.63 (1H, dq), 2.01 (1H, dq), 2.32 (3H, s), 2.64 (1H, p), 2.86 (2H, d), 3.43 (1H, dd), 3.63 (1H, q), 3.73 (1H, dd), 3.81 (1H, t), 6.93 (1H, dd), 7.12 (2H, t), 7.35 (1H, s), 7.37 – 7.51 (3H, m), 8.04 (2H, s), 8.22 (s, 1H).
105-2	 異性体2	444.2	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.63 (1H, dq), 2.01 (1H, dq), 2.32 (3H, d), 2.64 (1H, p), 2.86 (2H, d), 3.43 (1H, dd), 3.63 (1H, q), 3.69 – 3.87 (2H, m), 6.93 (1H, dd), 7.12 (2H, t), 7.35 (1H, d), 7.37 – 7.51 (3H, m), 8.04 (2H, s), 8.18 – 8.25 (1H, m).
114	 異性体1	418.2	¹ H-NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.46 (3H, d), 3.12 (2H, t), 3.35 (5H, d), 3.85 (2H, t), 6.94 – 7.08 (3H, m), 7.33 – 7.45 (2H, m), 7.45 – 7.58 (2H, m), 8.25 – 8.31 (1H, m).
120	 異性体1	431.4	¹ H-NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.60 (3H, d), 3.01 (6H, s), 3.31 – 3.45 (2H, m), 3.70 (2H, t), 6.98 – 7.12 (2H, m), 7.47 – 7.59 (2H, m), 7.64 (1H, dd), 7.79 (1H, dd), 7.86 (1H, d), 8.76 – 8.83 (1H, m).
122	 異性体1	457.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.81 (1H, s), 1.87 – 2.10 (2H, m), 2.29 (1H, s), 2.47 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.09 – 3.25 (2H, m), 3.53 (1H, s), 3.66 (1H, s), 3.80 (1H, s), 7.17 (2H, t), 7.48 (3H, dd), 7.94 (2H, d), 8.33 (2H, s), 8.73 (1H, s).

【 0 3 9 3 】

10

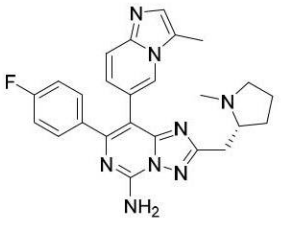
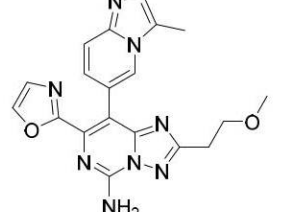
20

30

40

50

【表 1 5 - 2】

125		457.2	¹ H-NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 1.75 (3H, dd), 1.93 – 2.03 (1H, m), 2.26 – 2.34 (1H, m), 2.39 – 2.49 (6H, m), 2.74 – 2.89 (2H, m), 3.10 (1H, d), 3.22 (1H, d), 6.92 – 7.12 (3H, m), 7.32 – 7.46 (2H, m), 7.45 – 7.59 (2H, m), 8.28 (1H, d).
126		391.1	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.31 - 2.62 (3H, s), 3.06 (2H, dt), 3.23 (3H, s), 3.75 (2H, dt), 7.09 - 7.11 (1H, d), 7.26 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.47 - 7.62 (1H, d), 8.12-8.48 (4H, d)

10

【 0 3 9 4 】

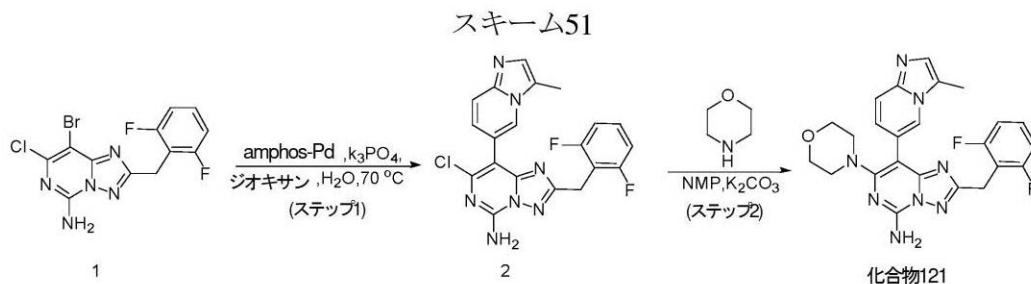
実施例 1 2 1

2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - モルホリノ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (C m p d . 1 2 1) の調製

20

【 0 3 9 5 】

【化 6 3】



30

【 0 3 9 6 】

ステップ 1 . 7 - クロロ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン

40

ジオキサン (5 mL) 中の、 8 - ブロモ - 7 - クロロ - 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (1 0 0 mg 、 0 . 2 6 7 mmol 、 1 当量) および [3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] ボロン酸 (9 3 . 9 6 mg 、 0 . 5 3 4 mmol 、 2 . 0 0 当量) の攪拌混合物に、 Pd AMPHOS (1 8 . 9 0 mg 、 0 . 0 2 7 mmol 、 0 . 1 当量) 、 水 (1 mL) および K₃PO₄ (1 7 0 . 0 1 mg 、 0 . 8 0 1 mmol 、 3 当量) を窒素雰囲気下、室温で少しずつ添加した。得られた混合物を 7 0 で更に一晩攪拌した。混合物を室温に冷却した。得られた固形物をろ過収集し、EtOAc (5 mL) で洗浄し、真空下で乾燥して、 7 - クロロ - 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 8 - [3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (6 0 mg 、 5 2 . 7 8 %) を白色固形物と

50

して得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 426.2。

【0397】

ステップ 2 . 2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - モルホリノ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (Cmpd . 121)

NMP (5 mL) 中の、7 - クロロ - 2 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] - 8 - [3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (100 mg、0.235 mmol、1当量) および モルフォリン (41 mg、0.470 mmol、2当量) の攪拌混合物に、K₂CO₃ (64.91 mg、0.470 mmol、2当量) を空気雰囲気下、室温で少しずつ添加した。得られた混合物を 100 で更に一晚攪拌した。混合物を室温に冷却した。得られた混合物をろ過し、ろ過塊を MeOH (3 × 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。粗製生成物 (100 mg) を、次の条件 (カラム : X Bridge Prep OBD C18 カラム 30 × 150 mm 5 μm ; 移動相 A : 水 (0.05% NH₃ H₂O)、移動相 B : ACN ; 流速 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 33% B から 44% B 7分 ; 254 ; 220 nm ; Rt : 6.45 分) を用いた Prep - HPLC で精製して、2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 7 - モルホリノ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (10.6 mg、10.01%) を白色固形物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M + H] ⁺ = 477.4。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.3 (3H, d), 3.1 (4H, d), 3.5 (4H, d), 4.1 (2H, s), 7.0 (2H, t), 7.3 (2H, d), 7.5 (2H, d), 7.7 (2H, s), 8.4 (1H, s).

以下の表で挙げる化合物を、実施例 121 に記載の方法を使用して調製した。

【0398】

10


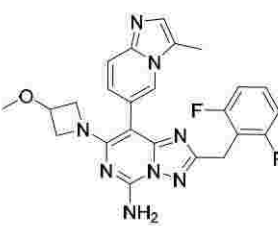


20

30

40

50

【表 1 6】

実施例 番号	構造	LCM S [M +H] ⁺	¹ H NMR
108		490.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.1 (3H, s), 2.3 (4H, t), 2.4 (3H, s), 3.1–3.3 (4H, m), 4.1 (2H, s), 7.1 (2H, q), 7.3–7.4 (2H, m), 7.5–7.6 (2H, m), 7.7 (2H, s), 8.5 (1H, s)
109		477.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.4 (3H, d), 3.1 (3H, s), 3.6 (2H, dd), 3.9 (2H, dd), 4.1 (3H, s), 7.1 (2H, t), 7.2 (1H, dd), 7.3–7.4 (2H, m), 7.5 (1H, dd), 7.7 (2H, s), 8.2–8.2 (1H, m)
123		461.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.6–1.8 (4H, m), 2.4 (3H, s), 3.2 (4H, d), 4.0 (2H, s), 7.1 (2H, t), 7.2 (1H, dd), 7.3–7.4 (2H, m), 7.4–7.5 (3H, m), 8.2 (1H, s)
124		447.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.1 (2H, p), 2.4 (3H, s), 3.7 (4H, t), 4.0 (2H, s), 7.1 (2H, t), 7.2 (1H, dd), 7.3–7.4 (2H, m), 7.5 (1H, d), 7.6 (2H, s), 8.2 (1H, s)

10

20

30

【0399】

実施例 127：異なるアデノシン受容体への結合親和性

ヒトアデノシン受容体 (hA1、hA2A、hA2B および hA3) の異なるサブタイプに対する化合物の結合親和性および特異性は、細胞膜クロマトグラフィー結合分析を用いて特徴付けられる。

【0400】

異なる濃度における化合物を、hA1膜 (PerkinElmer社製) および [³H]-8-シクロペンチル-1,3-ジプロピルキサンチン (DPCPX) により 25 で 50 分間インキュベートし、一方で、0.5% PEI 溶液 100 μL を、UNFILTER-96 GF/B フィルタープレートに 4 で 60 分間加え、次いで、UNFILTER-96 GF/B フィルタープレートを、洗浄緩衝液 50 ml で 2 回洗浄し、膜ミックスを、UNFILTER-96 GF/B フィルタープレートに移し、フィルタープレートを、4 回洗浄した後、55 で 10 分間インキュベートした。最後に、ULTIMA GOLD 40 μL を、各ウェルに加え、CPM を、TopCount により読み取った。

40

【0401】

異なる濃度における化合物を、hA2a膜 (PerkinElmer社製) および [³H]-CGS 21680 により 25 で 90 分間インキュベートし、一方で、0.5% P

50

E I 溶液 100 μ L を、UNIFILTER - 96 GF/B フィルタープレートに 4 で 60 分間加え、次いで、UNIFILTER - 96 GF/B フィルタープレートを、洗浄緩衝液 50 ml で 2 回洗浄し、膜ミックスを、UNIFILTER - 96 GF/B フィルタープレートに移し、フィルタープレートを 4 回洗浄した後、55 で 10 分間インキュベートした。最後に、ULTIMA GOLD 40 μ L を、各ウェルに加え、CPM を、Top Count により読み取った。

【0402】

異なる濃度における化合物を、hA2b 膜 (PerkinElmer 社製) および [³H] - DPCPX により、27 で 60 分間インキュベートし、結合反応を、細胞ハーベスターを用いて、0.5% BSA によりコーティングされた UNIFILTER - 96 GF/C プレートを通して、急速ろ過により停止させた。次いで、フィルタープレートを、氷冷洗浄緩衝液で 3 回洗浄し、120 分間 37 で乾燥した。最後に、シンチレーションカクテル 50 μ L を、各ウェルに加え、CPM を、Top Count により読み取った。

10

【0403】

異なる濃度における化合物を、hA3 膜 (PerkinElmer 社製) および [¹²⁵I] - AB-MECA により、27 で 60 分間インキュベートし、結合反応を、細胞ハーベスターを用いて、0.5% BSA によりコーティングされた UNIFILTER - 96 GF/C プレートを通して、急速ろ過により停止させた。次いで、フィルタープレートを、氷冷洗浄緩衝液で 3 回洗浄し、120 分間 37 で乾燥した。最後に、シンチレーションカクテル 50 μ L を、各ウェルに加え、CPM を、Top Count により読み取った。

20

【0404】

ヒト A1、A2a、A2b および A3 受容体に対する模範的な化合物の結合親和性および特異性を、以下の表 3 に示す。以下の表の空欄は、データが入手可能でないことを示す。

【0405】

30

40

50

【表 17】

表3:例示化合物の結合親和性

化合物番号	結合親和性(IC ₅₀ nM)			
	hA2a	hA1	hA2b	hA3
1	2.3	1.1	2.3	2873
9	2.1	0.2		
10	0.9	2.3	0.1	4771
20	2.8	4.0	8.7	1067
21	20	43		
22	12	6.8		
25	1.4	7.9		
31	3.0	137		
32	5.5	3.4		
34	2.8	0.8	0.4	10000
37	6.3	4.0		
41	3.4	2.2		
55	4.0	0.1	2.8	7294
61	4.2	1.7		
62	5.2	5.1		
66	7.2	46		
70	4.1	0.8		
77	3.6	1.4		
85	5.5	5.4		
86	8.3	21		
94	3.5	52		

10

20

30

【0406】

実施例128:FLIPR(商標)およびcAMP阻害アッセイ

hADORA1/CHO(hA1発現)細胞(Genscript社)を、本実験を開始する前に、1日、384ウェル-ポリスチレンプレートにウェル当たり 1×10^4 細胞で播種した。実験日に、上澄みを捨て、ウェル当たり色素40 μ L(FLIPRカルシウム5アッセイキット)で置き換え、プレートを、37 + CO₂5%で60分間インキュベートした。次いで、試験化合物を、FLIPR(商標)阻害アッセイについて異なる濃度で加えた。化合物による400sインキュベーション後、10 μ Mアデノシンを細胞に加え、シグナルをFLIPRにより捕獲した。

40

【0407】

hA2a/CHO、hA2b/CHOおよびmA2a/CHO(Genscript社)を、実験日に384ウェル-ポリスチレンプレートにウェル当たり 5×10^3 細胞で播種した。化合物を、37、CO₂5%で30分間細胞を用いてプレインキュベートした。次いで、10 μ Mアデノシンを細胞に加え、37、CO₂5%で30分間インキュベ

50

ートした。検出試薬 (C I S B I O) を加え、プレートを室温で 6 0 分間インキュベートした。シグナルを、 E n v i s i o n 社により捕獲した。

【 0 4 0 8 】

異なるアデノシン受容体過剰発現細胞株における模範的な化合物の F L I P R (商標) および c A M P 阻害活性を、以下の表 4 に示す。

【 0 4 0 9 】

【表 1 8 - 1 】

表4:例示化合物のFLIPRおよびcAMP阻害活性

化合物番号	cAMPおよびFLIPR IC ₅₀ (nM)				
	hA2a	hA2b	mA2a	hA1	hA3
1	4.7	117	10	8.5	>10000
2	59	73	59	23	>10000
3	56	65	70	42	>10000
4	52	254	24	511	
5	1.9	#N/A	1.5	#N/A	
6	63	17	182	21	>10000
7	102	1601	209	23	>10000
8	59	2951	98	162	>10000
9	0.6	56	0.8	20	>10000
10	0.2	4.4	0.4	42	>10000
11	34	219	78	9.7	>10000
12	46	5003	316	214	>10000
13	11	81	56	153	>10000
14	6.9	2243	18	97	>10000
15	46	582	88	27	
16	174	125	758	205	
17	43	4794	51	22	
18	1.2	511	9.6	49	>10000
19	102	303	88	23	>10000
20	3.5	84	4.9	34	>10000
21	36	270	41	113	>10000
22	8.2	168	12	25	
23	7.7	2055	2.9	26	
24	58	631	162	12	
25	20	582	30	21	
26	15	457	34	33	
27	139	10000	245	112	
28	158	6420	217	1146	

【 0 4 1 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 8 - 2】

29	3.8	91	5.1	4.3	
30	5.9	160	25	16	
31	14	80	51	188	
32	0.9	19	5.4	28	
33	18	10000	109	6935	
34	2.1	58	3.4	12	
35	27	173	23	35	
36	20	408	31	45	
37	1.8	12	7.3	12	
38	41	38	263	8.6	
39	18	235	39	15	
40	5.2	72	15	18	
41	70	259	189	17	
42	7.9	206	13	6.6	
43	19	12	41	24	
44	4.3	97	5.9	13	
55	0.7	101	0.8	13	
56	22	142	36	34	
57	120	399	219	76	
58	29	2293	47	25	
59	98	1554	179	37	
60	56	3303	16	40	
61	28	122	42	25	
62	184	602	318	27	
63	122	1558	125	250	
64	68	742	137	97	
65	0.2	14	0.6	17	
66	31	109	346	69	
67	22	3199	21	13	
68	3.2	614	12	29	
69	0.1	4.69	0.3	22	
70	5.5	68	13	14	

10

20

30

40

【 0 4 1 1 】

50

【表 1 8 - 3】

71	11	102	6.4	8.9	
72	37	1049	107	9.7	
73	0.1	4.80	0.4	11	
74	0.8	14	1.2	11	
75	1.7	38	17	31	
76	7.9	253	19	8.8	
77	6.7	51	17	13	
78	135	1262	324	1157	
79	0.7	45	0.9	28	
80	3.6	186	4.9	25	
81	49	9086	164	5323	
82	25	2909	63	2643	
83	18	10000	76	923	
84	60	10000	428	2724	
85	15	48	11	27	
86	71	83	48	59	
87	27	5801	90	4046	
88	0.7	47	2.6	110	
89	0.4	82	1.3	132	
90	1.8	48	3.5	72	
91	2.6	102	5.1	206	
92	8.0	680	11	13	
93	103	1112	170	779	
94	7.7	94	20	41	
95	3.7	241	8.9	27	
96	25	3804	123	681	
97	47	1724	120	19	
98	88	1536	224	333	
99	0.5	21	0.8	3.5	
100	1.2	38	3.5	11.8	
101	8.2	202.9	58.1	6.6	
102	2.6	121.0	11.2	27.2	

10

20

30

40

【 0 4 1 2】

50

【表 1 8 - 4】

103	8.3	>8109	30.3	263.7	
104	1.0	1631.3	5.7	34.1	
105-1	0.1	47.5	1.0	14.0	
105-2	0.1	71.6	1.0	11.8	
106-1	0.5			53.2	
106-2	0.2			34.9	
107-1	0.5	416.5	32.7	54.6	
107-2	0.5	473.2	27.7	34.5	
108	42.3			131	
109	3.5			30.6	
110	794.9	>10000	7192	85.9	
112-1	91.6			965.5	
112-2	3.2			119.5	
113-1	42.4			3274	
113-2	73.0			>10000	
114	0.2	40.9	0.4	5.7	
116	0.2	12.2	0.2	7.9	
117	0.2	16.4	0.5	9.7	
118	227.9			>8093	
119	1.9			48.6	
120	0.6	146.3	9.5	66.7	
121	0.2	44.5	2.9	71.5	
122	0.3	93.5	2.6	67.7	
123	0.4	80.5	16.5	42.4	
124	0.1	23.3	3.9	16.0	
125	0.4			34.1	
126	1.1			83.6	

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
		A 6 1 P	35/00

中華人民共和国シャanghai 201203, チャンチアン・ハイテック・パーク, リャンジン・ロード ナンバー 199

(72)発明者

チ, チャンヘ

中華人民共和国シャanghai 201203, チャンチアン・ハイテック・パーク, リャンジン・ロード ナンバー 199

(72)発明者

ツイ, ホンチュン

中華人民共和国シャanghai 201203, チャンチアン・ハイテック・パーク, リャンジン・ロード ナンバー 199

(72)発明者

ヤン, チェンファン

中華人民共和国シャanghai 201203, チャンチアン・ハイテック・パーク, リャンジン・ロード ナンバー 199

(72)発明者

チャン, シャオリン

中華人民共和国シャanghai 201203, チャンチアン・ハイテック・パーク, リャンジン・ロード ナンバー 199

審査官

水島 英一郎

(56)参考文献

国際公開第02/079204 (WO, A1)

特表2005-511698 (JP, A)

国際公開第2004/029056 (WO, A1)

国際公開第98/042711 (WO, A1)

国際公開第2018/184590 (WO, A1)

国際公開第2019/168847 (WO, A1)

国際公開第2019/206336 (WO, A1)

J. Saudi Chem. Soc., 2003年, 7(2), 207-212

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C07D

CAplus (STN)

REGISTRY (STN)