

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 11 月 1 日(01.11.2012)



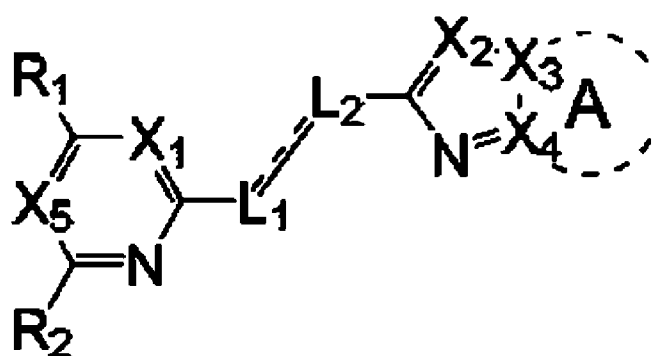
(10) 国際公開番号
WO 2012/147890 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/061288
- (22) 国際出願日: 2012 年 4 月 26 日(26.04.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2011-100246 2011 年 4 月 27 日(27.04.2011) JP
特願 2011-221416 2011 年 10 月 5 日(05.10.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 持田製薬株式会社(MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1608515 東京都新宿区四谷一丁目 7 番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 石川 誠 (ISHIKAWA Makoto) [JP/JP]; 〒1608515 東京都新宿区四谷一丁目 7 番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP). 灰谷 淳 (HAITANI Sunao) [JP/JP]; 〒1608515 東京都新宿区四谷一丁目 7 番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP). 小菅 直人(KOSUGA Naoto) [JP/JP]; 〒1608515 東京都新宿区四谷一丁目 7 番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 小林 浩, 外(KOBAYASHI Hiroshi et al.); 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目 8 番 7 号 福岡ビル 9 階 阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: NOVEL AZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規アゾール誘導体



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to a nitrogen-containing aromatic compound according to formula (I) that acts as an effective inhibitor of phosphodiesterase 10 (PDE 10). The present invention also relates to a pharmaceutical composition containing this type of compound, and the use of this type of compound in methods for treating certain types of central nervous system (CNS) disorders and other disorders. The present invention also relates to a method for treating disorders such as a neurodegenerative disorders and mental disorders such as schizophrenia disorders, as well as disorders that include cognitive disability as a symptom.

(57) 要約: 本発明は、有効なホスホジエステラーゼ 10 (PDE 10) 阻害剤として役立つ式 (I) の含窒素芳香環化合物に関する。本発明はさらに、そのような化合物を含む医薬組成物、およびある種の中樞神経系 (CNS) 障害または他の障害を治療する方法におけるそのような化合物の使用に関する。本発明は、神経変性障害および精神障害、たとえば統合失調症および症状として認知不全を含む障害を治療する方法にも関する。

WO 2012/147890 A1



添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：新規アゾール誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、有効なホスホジエステラーゼ 10 (PDE 10) 阻害剤として役立つアゾール化合物に関する。本発明はさらに、そのような化合物を含む医薬組成物、およびある種の中樞神経系 (CNS) 障害または他の障害を治療する方法におけるそのような化合物の使用に関する。本発明は、神経変性障害および精神障害、たとえば統合失調症および症状として認知不全を含む障害を治療する方法にも関する。

背景技術

[0002] ホスホジエステラーゼ (PDE) は、ヌクレオチド環状アデノシンーリン酸 (cAMP) および環状グアノシンーリン酸 (cGMP) のそれぞれのヌクレオチドーリン酸への加水分解に関与する細胞内酵素の一種類である。環状ヌクレオチド cAMP および cGMP は、それぞれアデニルシクラーゼおよびグアニルシクラーゼによって合成され、様々な細胞経路において二次メッセンジャーとして役立つ。

[0003] cAMP および cGMP は、特に中枢神経系のニューロンにおいて、多くの細胞内プロセスを調節する細胞内二次メッセンジャーとして機能する。ニューロンにおいて、これには cAMP および cGMP 依存性キナーゼの活性化、ならびにシナプス伝達の急性調節とニューロン分化および生存に関与するその後のタンパク質のリン酸化が包含される。環状ヌクレオチドシグナル伝達の複雑性は、cAMP および cGMP の合成および分解に関与する酵素の分子多様性によって示唆される。少なくとも 10 種のアデニルシクラーゼファミリー、2 種のグアニルシクラーゼ、および 11 種のホスホジエステラーゼが存在する。さらに、種々の異なる種類のニューロンが、これらの各クラスの複数のアイソザイムを発現することが知られており、所与のニューロン内の種々の異なるアイソザイムのコンパートメント化および機能特異

性に関する十分な証拠がある。

[0004] 環状ヌクレオチドシグナル伝達を調節する主要な機序は、ホスホジエステラーゼ触媒環状ヌクレオチド異化作用によるものである。21種の異なる遺伝子でコードされる11種の既知のPDEファミリーがある。それぞれの遺伝子は典型的に、さらにアイソザイムの多様性の一因となる複数のスプライスバリエントを生じる。PDEファミリーは、環状ヌクレオチド基質特異性、調節機序、および阻害剤に対する感受性に基づいて、機能的に区別される。さらにPDEは、中枢神経系を包含する生体全体にわたって特異的に発現する。これらの特異な酵素活性および局在化の結果として、種々の異なるPDEアイソザイムは、特異な生理的機能を果たし得る。さらに、特異なPDEファミリーまたはアイソザイムを選択的に阻害できる化合物は、特定の治療効果、より少ない副作用、またはその両方を提供することができる。

[0005] PDE10は、一次アミノ酸配列および特異な酵素活性に基づいて、ユニークなファミリーとして同定される。ESTデータベースの相同性スクリーニングにより、PDEのPDE10ファミリーの最初のメンバーとして、マウスPDE10Aが明らかとなった(Fujishigeら、J. Biol. Chem. 274:18438~18445、1999; Loughney, K. ら、Gene 234:109~117、1999)。このマウスホモログはクローン化もされており(Soderling, S. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:7071~7076、1999)、ラットおよびヒト遺伝子両方のN末端スプライスバリエントが同定されている(Kotera, J. ら、Biochem. Biophys. Res. Comm. 261:551~557、1999; Fujishige, K. ら、Eur. J. Biochem. 266:1118~1127、1999)。種を超えて高度の相同性が存在する。マウスPDE10Aは、cAMPおよびcGMPの両方をそれぞれAMPおよびGMPに加水分解する779アミノ酸のタンパク質である。PDE10のcAMPに対する親和性($K_m=0.05\mu M$)は、cGMPに対する親和性($K_m=3\mu M$)よ

り高い。しかしながら、VmaxはcAMPよりcGMPで約5倍大きいことから、PDE10がユニークなcAMP阻害cGMPアーゼであることが示唆されている（Fujishigeら、J. Biol. Chem. 274 : 18438～18445、1999）。

[0006] PDE10ファミリーのポリペプチドは、以前に同定されているPDEファミリーと比べて低い配列相同性を示し、他のPDEファミリーに特異的であることが知られているある種の阻害剤に非感受性であることが示されている。本明細書の一部として米国特許第6350603号が参照される。

[0007] PDE10はまた、他のPDEファミリーと比べて、哺乳動物で独特に局在する。PDE10のmRNAは、精巣および脳だけで高度に発現する（Fujishige, K. ら、Eur J Biochem. 266 : 1118～1127、1999 ; Soderling, S. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. 96 : 7071～7076、1999 ; Loughney, K. ら、Gene 234 : 109～117、1999）。これらの初期の研究は、脳内では、PDE10の発現が線条体（尾状核および被殻）、側坐核、および嗅結節でもっとも高いことを示している。より最近、PDE10mRNA（Seeger, T. F. ら、Abst. Soc. Neurosci. 26 : 345. 10、2000）、およびPDE10タンパク質（Menniti, F. S.、Stick, C. A.、Seeger, T. F.、およびRyan, A. M.、Immunohistochemical localization of PDE10 in the rat brain、William Harvey Research Conference「Phosphodiesterase in Health and Disease」、Porto、Portugal、2001年12月5日～7日）の齧歯類脳における発現パターンの詳細な分析が行われた。

[0008] 近年、PDE10阻害作用を有する化合物の研究が進められており、国際公開第2009/152825号パンフレット（特許文献1）、国際公開第2010/027097号パン

フレット（特許文献2）、国際公開第2010/030027号パンフレット（特許文献3）、国際公開第2010/145668号パンフレット（特許文献4）、国際公開第2011/036127号パンフレット（特許文献5）、国際公開第2011/072694号パンフレット（特許文献6）、国際公開第2011/072695号パンフレット（特許文献7）、国際公開第2011/072696号パンフレット（特許文献8）、国際公開第2011/072697号パンフレット（特許文献9）、国際公開第2010/030027号パンフレット（特許文献10）、などが知られている。しかしながら、これらの特許文献には、本願発明に開示されるようなリンカーである-L1-L2-部位の両端に、含窒素縮合環並びに含窒素6員環が結合した化合物の開示はない。

先行技術文献

特許文献

- [0009] 特許文献1：国際公開第2009/152825号パンフレット
特許文献2：国際公開第2010/027097号パンフレット
特許文献3：国際公開第2010/030027号パンフレット
特許文献4：国際公開第2010/145668号パンフレット
特許文献5：国際公開第2011/036127号パンフレット
特許文献6：国際公開第2011/072694号パンフレット
特許文献7：国際公開第2010/072695号パンフレット
特許文献8：国際公開第2010/072696号パンフレット
特許文献9：国際公開第2011/072697号パンフレット
特許文献10：国際公開第2010/030027号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0010] 精神性障害、特に統合失調症は、日常生活を極めて損なわせる深刻な精神疾患である。統合失調症の症状は2つの部分に分けられ得る。急性期では、陽性症状と呼ばれる幻覚及び妄想に支配される。興奮期が弱まると、いわゆる陰性症状が目立ってくる。これらは認知障害、社会恐怖、注意力の低下、

無関心並びに言語学習及び言語記憶の障害、言語の流暢さ及び運動機能の障害を含む。

いくつかの抗統合失調症薬が入手可能であるが、現行の統合失調症の療法は満足のものではない。古典的な中枢薬、例えばドーパミンD₂受容体に対して高い親和性を有するハロペリドールは、極端な副作用、例えば錐体外路症状(=EPS)を示し、統合失調症の陰性症状を改善しないため、患者を日常生活に戻すことができない。

クロザピンは、統合失調症の陽性、陰性及び認知症状を治療回復させるベンチマークとして現れたが、潜在性の致命的な副作用として顆粒球減少症を示す(Capuanoら、2002年)。その上、未だに多くの治療抵抗性の症例がある(Lindenmayerら、2002年)。

[0011] 結論として、統合失調症の陽性、陰性及び認知症状を回復させ、且つより望ましくは副作用の少ない新たな統合失調症治療薬の開発がなお求められている。

また、医薬品開発においては、目的とする薬理活性のみでなく、吸収、分布、代謝、排泄等の各種の面で良好な特性を有することが要求される。例えば、薬物相互作用、薬物耐性、経口投与時の消化管吸収、小腸内への移行速度、吸収速度と初回通過効果、臓器バリアー、蛋白結合、薬物代謝酵素の誘導や阻害、排泄経路や体内クリアランス、適用方法(適用部位、方法、目的)等において種々の検討課題が要求され、これらを満たすものはなかなか見出されない。

[0012] PDE10阻害剤についてもこれらの医薬品開発上の総合的課題は常にあり、いまだ上市されるには至っていない。より具体的には、PDE10阻害作用を有する化合物についても、例えば、溶解性がよくないこと、代謝安定性が低く経口投与による全身曝露が困難であること、吸収性や持続性等の薬物動態が良好ではないこと、あるいは不整脈を起こす危険性があるhERG(human ether-a-go-go related gene)チャネルの阻害活性を示すこと、薬物代謝酵素(例えば、シトクロムP45

0等)の誘導あるいは阻害活性を示すことや高い蛋白結合率を示すなど、有用性や安全性の課題がある。また臨床試験の段階で分かる課題もある。そしてこれらの問題を可能な限り多く解決し、且つ有効性の高い化合物を見出すことが求められているのである。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明者らは、前記の課題を解決すべく、安全性が高く、及び／または有効性に優れたPDE10阻害剤を得るべく、鋭意研究を重ねてきた結果、式(1)、式(1-a)、式(1-1)、式(1-2)、式(1-3)、式(1-4)、式(1-5)等で表される当該アゾール構造を有する誘導体が、PDE10阻害作用を有することを見出した。本発明化合物は、優れたPDE10阻害作用を有し、強力な統合失調症様症状の改善作用を有する。

発明の効果

[0014] 本発明は、式(1)で表される当該アゾール構造を持つことを特徴とする化合物またはその塩またはそれらの溶媒和物、及び、該化合物またはそれらの製薬学的に許容されるその塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物である。

本発明化合物は、PDE10阻害作用を有する化合物、またはPDE10を阻害することにより、線条体GABA神経のcAMPの分解を阻害する事で、神経発火を増加させ、線条体の活性化を促進する事で、統合失調症様の改善作用を有する。本発明化合物を有効成分として含有する医薬組成物は、経口投与可能であり、統合失調症の治療剤として期待される。

また、本発明化合物群は、*in vitro*試験におけるPDE10阻害活性作用が強く、溶解性が良好であること、代謝安定性が高いこと、優れた経口吸収性をもつこと、優れた脳内移行性を有すること、あるいはhERGチャネルの阻害作用が少ないこと、*in vivo*試験において自発運動量抑制作用、などの少なくとも一つ以上の特徴も有することから有用性が高い。

発明を実施するための形態

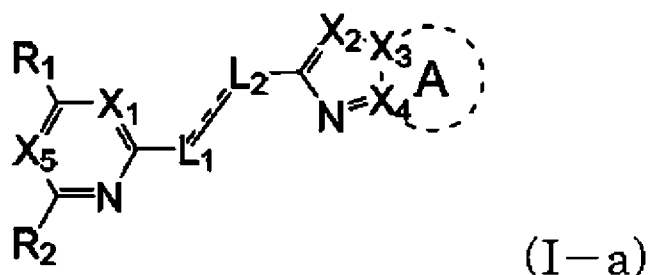
[0015] 本発明は、以下の態様に示される式（I）で表される当該アゾール構造を持つことを特徴とする化合物またはその塩またはそれらの溶媒和物、及び、それらを有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物、PDE10阻害剤である。

本発明は、次の態様 [1] を含む。

[1]

すなわち、下記式（I-a）

[化1]

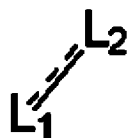


（式中、

X1, X5はそれぞれ独立してCR3又はNを表し、R3は水素原子、ハロゲン、C1-6アルキル、又はOR6' 'を表し、

L1及びL2は、それぞれ独立してC、CH2、CH、O、S、SO、SO2、NH、C(O)、又はNを表し、環Aを含むヘテロ縮合環と含窒素6員環との間にあるリンカー（-L1-L2-部位）は、

[化2]



として、-CH2-CH2-、-CH=CH-、-C≡C-、-O-CH2-、-CH2-O-、-NH-CH2-、-CH2-NH-、-N=CH-、-CH=N-、-S-CH2-、-CH2-S-、-SO-CH2-、-CH2-SO-、-SO2-CH2-、-CH2-SO2-、-C(O)NH-、又は-NHC(O)-を表し、

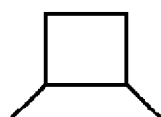
L1、L2のそれぞれにおけるCH、CH2はC1-6アルキル、C1-6ハロアルキル、C2-6

アルケニル、オキシ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、NR₄' R₅' で1-2個置換されていてもよく、二つのアルキル基が互いに結合して3-6員シクロ環を形成してもよく、又はハロゲンで1-4個置換されていてもよく、当該C1-6アルキルは更にヒドロキシ、オキシ、NR₄' R₅' で独立して1-3個置換されていてもよく、L1、L2のそれぞれにおけるNHはC1-6アルキルで置換されていてもよく、当該C1-6アルキルは更にオキシ、ヒドロキシで1-2個置換されていてもよく、
 [0016] 或いは以下に示すシクロプロパン環若しくはシクロブタン環を形成してもよく、

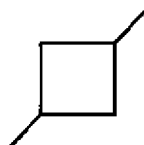
[化3]



[化4]



[化5]



R1は、水素原子、ハロゲン、シアノ、フェニル、フェニルC1-6アルキル、5-6員ヘテロアリール、5-6員ヘテロアリールC1-6アルキル、3-6員脂肪族環、1-2個の炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、C1-6アルコキシ、NR₄R₅、OR₆、COR₇、又はCONR₈R₉を表し、

[0017] R1における当該フェニル、フェニルC1-6アルキル、5-6員ヘテロアリール、5-6員ヘテロアリールC1-6アルキル、3-6員脂肪族環、1-2個の炭素原子で架橋さ

れていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環、における各環はそれぞれハロゲン、C1-6アルキル、C1-6ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシカルボニル、NR^{4'} R^{5'}、C1-6アルキルスルホニル、C1-6アルコキシC1-6アルキル、C2-6アルカノイル、COR⁷、CONR⁸R⁹又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、

R¹における、1-2個の炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環は、更に3-6員脂肪族環又は含酸素4-6員脂肪族環と共に全体として構成員数が7-12員のスピロ環を形成してもよく、当該スピロ環はハロゲン又はC1-6アルキルで1-2個置換されていてもよく、

[0018] R¹における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、C1-6アルコキシの各アルキル部位は更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、フェニル、C1-6アルコキシ、-NR^{4'} R^{5'}でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく

[0019] R¹における当該NR⁴R⁵におけるR⁴及びR⁵は、それぞれ独立して水素原子、フェニル、フェニルC1-6アルキル、5-6員ヘテロアリール、縮環式のヘテロアリール、5-6員ヘテロアリールC1-6アルキル、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、C1-6アルコキシC1-6アルキル、C1-6アルコキシ、又はC1-6アルキルスルホニルを表し、

当該R⁴又はR⁵におけるフェニル、5-6員ヘテロアリール、縮環式のヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、フェニルC1-6アルキル、5-6員ヘテロアリールC1-6アルキルにおける各環はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、NR^{4'} R^{5'}、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、ヒドロキシC1-6アルキル、C1-6アルコキシC1-6アルキル、又はC1-6アルコキシで独立して1-3個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、各環における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR^{4'} R^{5'}でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

当該R⁴又はR⁵におけるC1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、C1-6アルコ

キシC1-6アルキル、又はC1-6アルコキシの各アルキル部位はそれぞれ更にハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、フェニル、C1-6アルキルアミノカルボニル、-NR4' R5'、4-10員ヘテロ脂肪族環、又は5-6員ヘテロアリールでそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R4又はR5における当該C1-6アルキルにおいて、ジェミナル位置にある二つのアルキル基やアルコキシ基が置換されている場合には、これらが互いに結合して3-6員シクロ環又は4-10員ヘテロ脂肪族環を形成してもよく、

ただしR1におけるR4及びR5は同時に水素原子ではなく、

[0020] R1における当該OR6におけるR6は、フェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、又は水素原子を表し、

R6における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、3-6員脂肪族環はハロゲン、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、各環における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

OR6における当該C1-6アルキルは、更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、フェニル、5-6員ヘテロアリール、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R1における当該OR6におけるC1-6アルキルにおける、当該フェニル、5-6員ヘテロアリールは、それぞれヒドロキシ、C1-6アルコキシでそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

[0021] R1およびR1における前記各環における当該COR7におけるR7は、フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、又はヒドロキシを表し、

R7における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、3-6

員脂肪族環はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、各環における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

[0022] R1およびR1における前記各環における当該CONR8R9におけるR8、R9は、それぞれ独立して水素原子、フェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、C1-6アルキル、又はC1-6アルキルスルホニルを表し、

R8、R9における当該フェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、はハロゲン、C1-6アルキル、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、

R8、R9におけるC1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニルは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

[0023] R2は4-7員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、フェニル、NR4' R5'、又はOR6'、を表し、

R2における4-7員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、フェニルの各環はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、NR4' R5'、COR7'、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニルで1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、

R2の各環におけるCOR7'におけるR7'は、フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、又はヒドロキシを表し、R2の各環における当該C1-6アルコキシ、C1-6アルキルは更にハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、C1-6アルコキシで1-3個置換されていてもよく、

[0024] R2における当該NR4' R5'におけるR4'及びR5'は、それぞれ独立して水素原子、フェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、又はC1-6アルキルスルホニルを表し、

当該R4' ' 又はR5' ' におけるフェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環はハロゲン、ヒドロキシ、NR4' R5' 、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、

当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

当該R4' ' 又はR5' ' におけるC1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、又はC1-6アルコキシはそれぞれ更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、ただしR2におけるR4' ' 及びR5' ' は同時に水素原子ではなく、

[0025] R2における当該OR6' ' におけるR6' ' はフェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、又は3-6員脂肪族環を表し、

R2におけるR6' ' における当該フェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環の各環はハロゲン、ヒドロキシ、NR4' R5' 、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、

各環における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

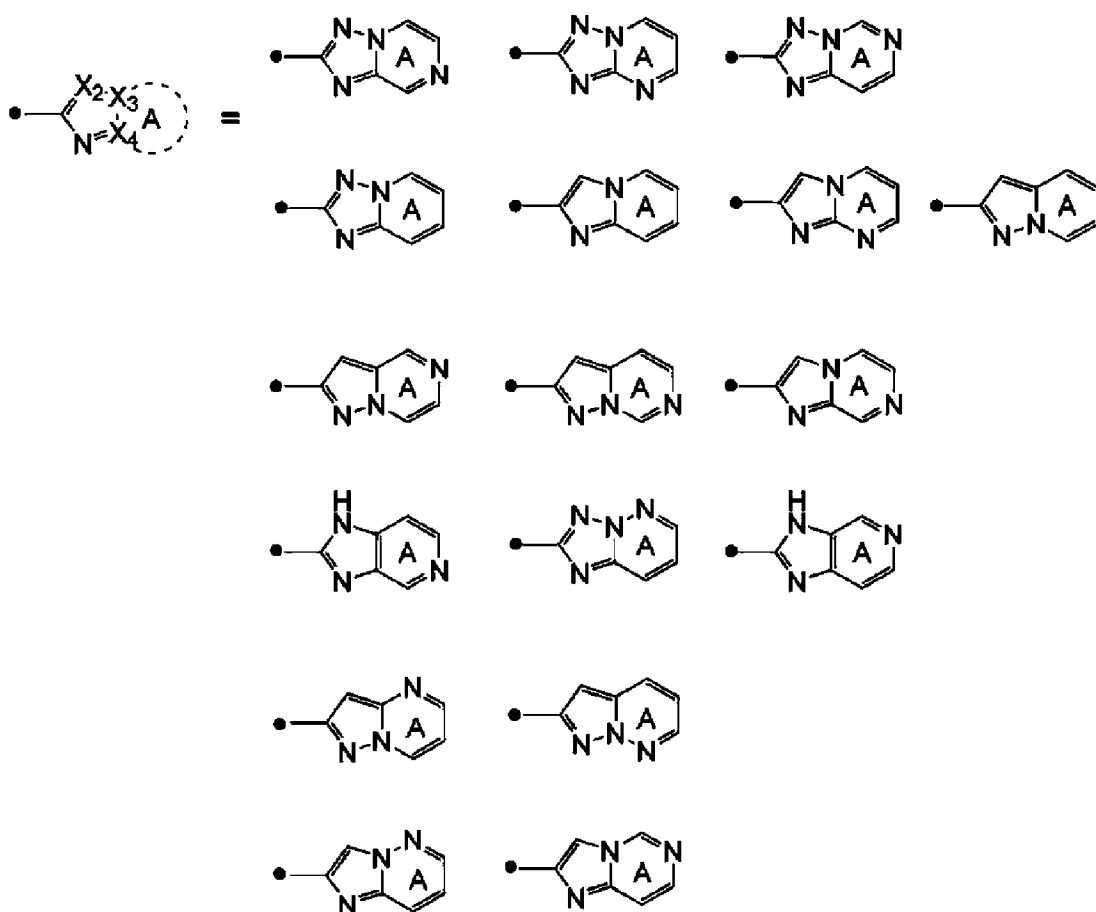
R3における当該OR6' ' におけるR6' ' は、フェニル、5-6員ヘテロアリール、縮環式のヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、C2-6アルカノイル、又は水素原子を表し、

R6' ' における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、縮環式のヘテロアリール、3-6員脂肪族環はハロゲン、ヒドロキシ、NR4' R5' 、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して

1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、各環における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR^{4'} R^{5'} でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、R^{6'} 'における当該C1-6アルキル、又はC2-6アルカノイルの各置換基は、更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、フェニル、5-6員ヘテロアリール、-NR^{4'} R^{5'} でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、R^{6'} 'におけるC1-6アルキル又はC2-6アルカノイルの各置換基における、当該フェニル、5-6員ヘテロアリールは、それぞれヒドロキシ、C1-6アルコキシでそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

[0026] 環Aを含むヘテロ縮合環においてX₂、X₃及びX₄はそれぞれ独立してC、CH、NH又はNを表し、当該縮合環は以下からなる群より選択され、

[化6]



それぞれにおける6員環A部位、又は隣接する含窒素5員環はC1-6アルキル、C2-6アルケニル、ハロゲン、シアノ、C1-6ハロアルキル、 $-NR_4'$ R_5' 、C1-6アルコキシで1-3個置換されていてもよく、

[0027] 以上における NR_4' R_5' における R_4' 及び R_5' は、それぞれ独立して水素原子、C1-6アルキル、4-6員ヘテロ脂肪族環を表す。)

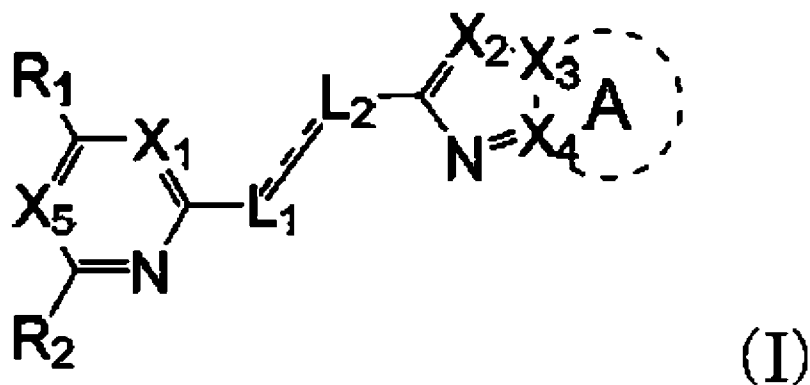
で表される化合物、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物を含むPDE10阻害剤。

尚、式(I-a)中の X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 L_1 、 L_2 、環Aを含むヘテロ縮合環、 $R_1 \sim R_{10}$ などの好ましい例は、以下の式(I)などで説明する本願発明の好ましい例と同様である。本願発明の好ましい態様は、例えば以下のように表現される。

[1-1]

下記式(I)

[化7]

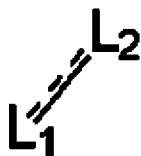


(式中、

X_1 、 X_5 はそれぞれ独立してはCR₃又はNを表し、 R_3 は水素原子、ハロゲン、C1-6アルキル、又は OR_6' 'を表し、

L_1 及び L_2 は、それぞれ独立してC、CH₂、CH、O、S、SO、SO₂、NH、C(O)、又はNを表し、環Aを含むヘテロ縮合環と含窒素6員環との間にあるリンカー(− L_1 − L_2 −部位)は、

[化8]



として、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、又は $-\text{NHC}(\text{O})-$ を表し、

L_1 、 L_2 のそれぞれにおける CH 、 CH_2 は $\text{C}1-6$ アルキル、 $\text{C}1-6$ ハロアルキル、 $\text{C}2-6$ アルケニル、オキシ、ヒドロキシ、 $\text{C}1-6$ アルコキシ、 NR_4' R_5' で1-2個置換されていてもよく、二つのアルキル基が互いに結合して3-6員シクロ環を形成してもよく、又はハロゲンで1-4個置換されていてもよく、当該 $\text{C}1-6$ アルキルは更にヒドロキシ、オキシ、 NR_4' R_5' で独立して1-3個置換されていてもよく、 L_1 、 L_2 のそれぞれにおける NH は $\text{C}1-6$ アルキルで置換されていてもよく、当該 $\text{C}1-6$ アルキルは更にオキシ、ヒドロキシで1-2個置換されていてもよく、

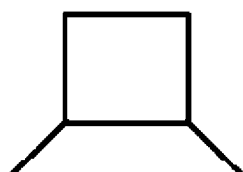
[0028] 或いは以下に示すシクロプロパン環若しくはシクロブタン環を形成してもよく、

当該シクロプロパン環又はシクロブタン環はハロゲン原子又は $\text{C}1-6$ アルキルで1-2個置換されていてもよく、

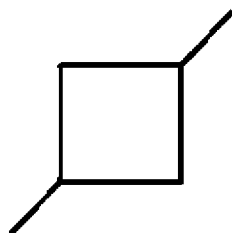
[化9]



[化10]

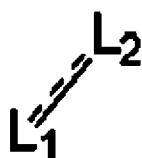


[化11]



[0029] 好ましくは、

[化12]



として、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{S}-$ を表し、

L_1 、 L_2 のそれぞれにおける CH 、 CH_2 は $\text{C}1-6$ アルキル、 $\text{C}1-6$ ハロアルキル、 $\text{C}2-6$ アルケニル、オキシ、ヒドロキシ、 $\text{C}1-6$ アルコキシ、 NR_4' R_5' で1-2個置換されていてもよく、二つのアルキル基が互いに結合して3-6員シクロ環を形成してもよく、又はハロゲンで1-4個置換されていてもよく、

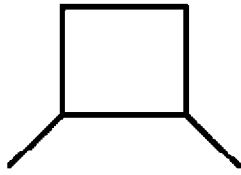
或いは以下に示すシクロプロパン環若しくはシクロブタン環を形成してもよく、

当該シクロプロパン環又はシクロブタン環はハロゲン原子又は $\text{C}1-6$ アルキルで1-2個置換されていてもよく、

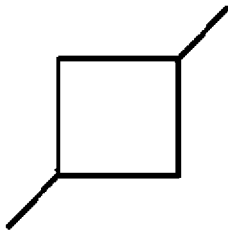
[化13]



[化14]

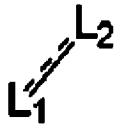


[化15]



あるいは、好ましくは、

[化16]

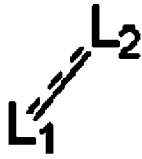


として、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ を表し、或いはシクロプロパン環若しくはシクロブタン環を形成してもよく、

L_1 、 L_2 のそれぞれにおける CH 、 CH_2 は $\text{C}1-6$ アルキル、 $\text{C}1-6$ ハロアルキル、 $\text{C}1-6$ アルケニル、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、 NR_4' R_5' で1-2個置換されていてもよく、当該 $\text{C}1-6$ アルキルは更にヒドロキシ、オキソ、 NR_4' R_5' で独立して1-3個置換されていてもよく、 L_1 、 L_2 のそれぞれにおける NH は $\text{C}1-6$ アルキルで置換されていてもよく、当該 $\text{C}1-6$ アルキルは更にオキソ、ヒドロキシで1-2個置換されていてもよく、

[0030] より好ましくは、

[化17]



として、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、を表し、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ は好ましくはE体を表し、

L1、L2のそれぞれにおけるCH、CH₂はC1-6アルキル、C1-6ハロアルキル、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、で1-2個置換されていてもよく、二つのアルキル基が互いに結合して3-6員シクロ環を形成してもよく、又はハロゲンで1-4個置換されていてもよく、

或いは以下に示すシクロプロパン環を形成してもよく、

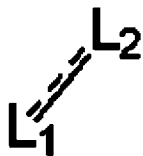
当該シクロプロパン環はハロゲン原子で1-2個置換されていてもよく、

[化18]



[0031] 更に好ましくは、

[化19]



として、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、を表し、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ は好ましくはE体を表し、

或いは以下に示すシクロプロパン環を形成してもよく、

[化20]



R1は、水素原子、ハロゲン、シアノ、フェニル、フェニルC1-6アルキル、5-6員ヘテロアリール、5-6員ヘテロアリールC1-6アルキル、3-6員脂肪族環、1-2個の炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、C1-6アルコキシ、NR₄R₅、OR₆、COR₇、又はCONR₈R₉を表し、

[0032] R1における当該フェニル、フェニルC1-6アルキル、5-6員ヘテロアリール、5-6員ヘテロアリールC1-6アルキル、3-6員脂肪族環、1-2個の炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環、における各環はそれぞれハロゲン、C1-6アルキル、C1-6ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシカルボニル、NR₄' R₅'、C1-6アルキルスルホニル、C1-6アルコキシC1-6アルキル、C2-6アルカノイル、COR₇、CONR₈R₉又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、

R1における、1-2個の炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環は、更に3-6員脂肪族環又は含酸素4-6員脂肪族環と共に全体として構成員数が7-12員のスピロ環を形成してもよく、当該スピロ環はハロゲン又はC1-6アルキルで1-2個置換されていてもよく、

[0033] R1における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、C1-6アルコキシの各アルキル部位は更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、フェニル、C1-6アルコキシ、-NR₄' R₅'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

[0034] R1における当該NR₄R₅におけるR₄及びR₅は、それぞれ独立して水素原子、フェニル、フェニルC1-6アルキル、5-6員ヘテロアリール、縮環式のヘテロアリール、5-6員ヘテロアリールC1-6アルキル、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、C1-6アルコキシC1-6アルキル、C1-6アルコキシ、又はC1-6アルキルスルホニルを表し、

当該R₄又はR₅におけるフェニル、5-6員ヘテロアリール、縮環式のヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、フェニルC1-6アルキル、5-6員ヘテロアリールC1-6アルキルにおける各環はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ

、NR4' R5'、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、ヒドロキシC1-6アルキル、C1-6アルコキシC1-6アルキル、又はC1-6アルコキシで独立して1-3個置換されているとしてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されているとしてもよく、各環における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されているとしてもよく、

当該R4又はR5におけるC1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、C1-6アルコキシC1-6アルキル、又はC1-6アルコキシの各アルキル部位はそれぞれ更にハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、フェニル、C1-6アルキルアミノカルボニル、-NR4' R5'、4-10員ヘテロ脂肪族環、又は5-6員ヘテロアリールでそれぞれ独立して1-3個置換されているとしてもよく、

R4又はR5における当該C1-6アルキルにおいて、ジェミナル位置にある二つのアルキル基やアルコキシ基が置換されている場合には、これらが互いに結合して3-6員シクロ環又は4-10員ヘテロ脂肪族環を形成してもよく、

ただしR1におけるR4及びR5は同時に水素原子ではなく、

[0035] R1における当該OR6におけるR6は、フェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、又は水素原子を表し、

R6における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、3-6員脂肪族環はハロゲン、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されているとしてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されているとしてもよく、各環における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されているとしてもよく、

OR6における当該C1-6アルキルは、更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、フェニル、5-6員ヘテロアリール、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されているとしてもよく、

R1における当該OR6におけるC1-6アルキルにおける、当該フェニル、5-6員ヘテロアリールは、それぞれヒドロキシ、C1-6アルコキシでそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

[0036] R1およびR1における前記各環における当該COR7におけるR7は、フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、又はヒドロキシを表し、

R7における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、3-6員脂肪族環はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、各環における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

[0037] R1およびR1における前記各環における当該CONR8R9におけるR8、R9は、それぞれ独立して水素原子、フェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、C1-6アルキル、又はC1-6アルキルスルホニルを表し、

R8、R9における当該フェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、はハロゲン、C1-6アルキル、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、

R8、R9におけるC1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニルは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

[0038] R1として好ましくは、

水素原子、フェニル、フェニルC1-6アルキル、5-6員ヘテロアリール、5-6員ヘテロアリールC1-6アルキル、1-2個の炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、C1-6アルコキシ、NR4R5、OR6、COR7、又はCONR8R9を表し、

R1における当該フェニル、フェニルC1-6アルキル、5-6員ヘテロアリール、5-

6員ヘテロアリアルC1-6アルキル、1-2個の炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環、における各環はそれぞれハロゲン、C1-6アルキル、C1-6ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシカルボニル、NR^{4'} R^{5'}、C1-6アルキルスルホニル、C1-6アルコキシC1-6アルキル、C2-6アルカノイル、COR⁷、CONR⁸R⁹又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、R¹における、1-2個の炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環は、更に3-6員脂肪族環又は含酸素4-6員脂肪族環と共に全体として構成員数が7-12員のスピロ環を形成してもよく、当該スピロ環はハロゲン又はC1-6アルキルで1-2個置換されていてもよく、

あるいは、R¹として好ましくは、

水素原子、NR⁴R⁵、OR⁶、ハロゲン、シアノ、フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、5-6員ヘテロアリアル、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、C1-6アルコキシ、COR⁷、又はCONR⁸R⁹を表し、

R¹における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、5-6員ヘテロアリアルにおける各環はそれぞれハロゲン、オキソ、C1-6アルキル、ヒドロキシ、NR^{4'} R^{5'}、C1-6アルキルスルホニル、C1-6アルコキシ、シアノ、C2-6アルカノイル、COR⁷、又はCONR⁸R⁹で独立して1-2個置換されていてもよく、

R¹における当該C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、C1-6アルキルスルホニルは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR^{4'} R^{5'} でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく

R¹における当該NR⁴R⁵におけるR⁴及びR⁵は、それぞれ独立して水素原子、フェニル、5-6員ヘテロアリアル、縮環式のヘテロアリアル、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、又はC1-6アルキルスルホニルを表し、当該R⁴又はR⁵におけるフェニル、5-6員ヘテロアリアル、縮環式のヘテロアリアル、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、NR^{4'} R^{5'}、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシ

で独立して1-2個置換されていてもよく、当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR^{4'} R^{5'} でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

当該R⁴又はR⁵におけるC1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシはそれぞれ更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR^{4'} R^{5'} でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

ただしR¹におけるR⁴及びR⁵は同時に水素原子ではなく、

R¹における当該OR⁶におけるR⁶はフェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、又はC1-6アルキルを表し、

R⁶における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、3-6員脂肪族環はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、NR^{4'} R^{5'}、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR^{4'} R^{5'} でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R¹における当該OR⁶におけるC1-6アルキルは、更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR^{4'} R^{5'} でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R¹及びR¹における前記各環における当該COR⁷におけるR⁷は、フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、又はヒドロキシを表し、

R⁷における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、NR^{4'} R^{5'}、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR^{4'} R^{5'} でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R¹及びR¹における前記各環における当該CONR⁸R⁹におけるR⁸、R⁹は、それぞれ独立して水素原子、フェニル、5-6員ヘテロアリール、C1-6アルキル、又はC1-6アルキルスルホニルを表し、

R8、R9における当該フェニル、5-6員ヘテロアリールはハロゲン、オキソ、C1-6アルキル、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、

R8、R9におけるC1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニルは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

[0039] R1としてより好ましくは、1-2個の炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環、NR4R5、又はOR6、を表し、

R1における当該4-10員ヘテロ脂肪族環はハロゲン、シアノ、C1-6アルキル、C2-6アルカノイル、COR7、CONR8R9、ヒドロキシ、NR4' R5' で独立して1-2個置換されていてもよく、

R1における、1-2個の炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環は、更に3-6員脂肪族環又は含酸素4-6員脂肪族環と共に全体として構成員数が7-12員のスピロ環を形成してもよく、当該スピロ環はハロゲン又はC1-6アルキルで1-2個置換されていてもよく、

[0040] R2は4-7員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、フェニル、NR4' ' R5' '、又はOR6'、を表し、

R2における4-7員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、フェニルの各環はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、NR4' R5'、COR7'、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニルで1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、

R2の各環におけるCOR7' におけるR7' は、フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、又はヒドロキシを表し、R2の各環における当該C1-6アルコキシ、C1-6アルキルは更にハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、C1-6アルコキシで1-3個置換されていてもよく、

[0041] R2における当該NR4' ' R5' ' におけるR4' ' 及びR5' ' は、それぞれ独立して水素原子、フェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、又はC1-6アルキルスルホニルを表し、

当該R4' ' 又はR5' ' におけるフェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環はハロゲン、ヒドロキシ、NR4' R5' 、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、

当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

当該R4' ' 又はR5' ' におけるC1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、又はC1-6アルコキシはそれぞれ更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、ただしR2におけるR4' ' 及びR5' ' は同時に水素原子ではなく、

[0042] R2における当該OR6' におけるR6' はフェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、又は3-6員脂肪族環を表し、

R2におけるR6' における当該フェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環の各環はハロゲン、ヒドロキシ、NR4' R5' 、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、

各環における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

[0043] R2として好ましくは、

4-7員ヘテロ脂肪族環を表し、

当該4-7員ヘテロ脂肪族環はハロゲン、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、NR4' R5' 、C1-6アルキルスルホニル、COR7' 、C1-6アルキルで1-2個置換されていてもよく、

当該4-7員ヘテロ脂肪族環におけるCOR7' におけるR7' は、C1-6アルキル、C1

-6アルコキシ、又はヒドロキシを表し、

あるいは、R2として好ましくは、

4-6員ヘテロ脂肪族環、NR4' ' R5' ' 、OR6' 、フェニル、又は5-6員ヘテロアリールを表し、

R2における4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリールの各環はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、NR4' R5' 、COR7' 、C1-6アルキルで1-2個置換されていてもよく、当該C1-6アルコキシ、C1-6アルキルはハロゲン、ヒドロキシ、シアノで1-2個置換されていてもよく、

R2における当該COR7' におけるR7' は、フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、又はヒドロキシを表し、

R2における当該OR6' におけるR6' はフェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、又は3-6員脂肪族環を表し、

R6' における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、3-6員脂肪族環の各環はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、NR4' R5' 、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R2における当該NR4' ' R5' ' におけるR4' ' 及びR5' ' は、それぞれ独立して水素原子、フェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、又はC1-6アルキルスルホニルを表し、

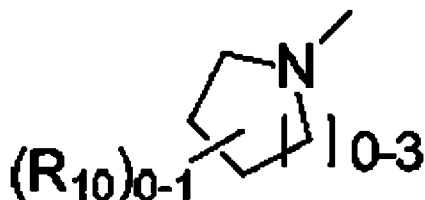
当該R4' ' 又はR5' ' におけるフェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、NR4' R5' 、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

当該R4' ' 又はR5' ' におけるC1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又

はC1-6アルコキシはそれぞれ更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR^{4'} R^{5'} でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、
ただしR²におけるR^{4'} ' 及びR^{5'} ' は同時に水素原子ではなく、

[0044] R²としてより好ましくは、

[化21]



であり、

R¹⁰はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、NR^{4'} R^{5'}、COR^{7'} '、ヒドロキシC1-6アルキル、又はC1-6アルキルを表し、当該COR^{7'} 'におけるR^{7'} 'は、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、ヒドロキシC1-6アルキル、又はヒドロキシを表し、

NR^{4'} R^{5'}におけるR^{4'} 及びR^{5'} は、それぞれ独立して水素原子、C1-6アルキル、4-6員ヘテロ脂肪族環を表し、

R³における当該OR^{6'} 'におけるR^{6'} 'は、フェニル、5-6員ヘテロアリール、縮環式のヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、C2-6アルカノイル、又は水素原子を表し、

R^{6'} 'における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、縮環式のヘテロアリール、3-6員脂肪族環はハロゲン、ヒドロキシ、NR^{4'} R^{5'}、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、各環における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR^{4'} R^{5'} でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R^{6'} 'における当該C1-6アルキル、又はC2-6アルカノイルの各置換基は、更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、フェニル、5-6員ヘテロ

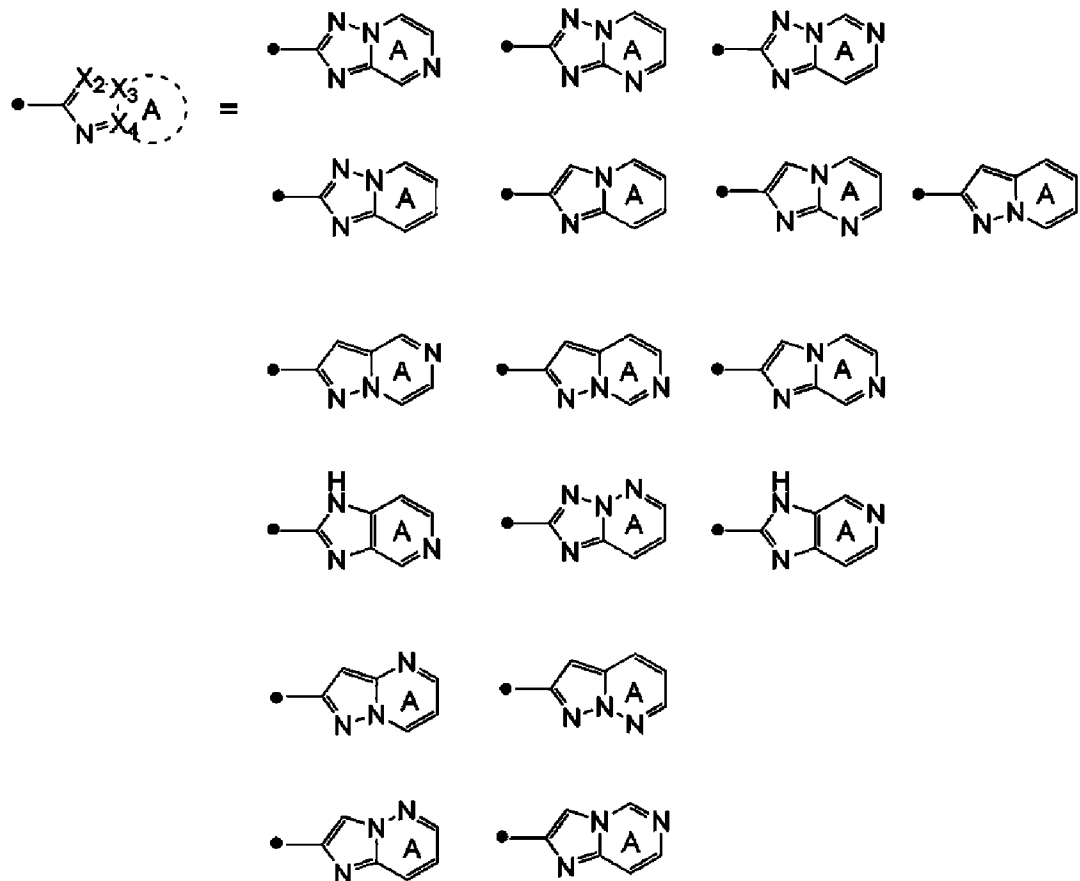
アリール、-NR^{4'}R^{5'}でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、R^{6'} 'におけるC1-6アルキル又はC2-6アルカノイルの各置換基における、当該フェニル、5-6員ヘテロアリールは、それぞれヒドロキシ、C1-6アルコキシでそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、R³における当該OR^{6'} 'におけるR^{6'} 'として好ましくは、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、C1-6アルキル、又はC2-6アルカノイルを表し、R^{6'} 'における当該5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、各環における当該C1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR^{4'}R^{5'}でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、R^{6'} 'における当該C1-6アルキル、又はC2-6アルカノイルの各置換基は、更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、フェニル、5-6員ヘテロアリール、-NR^{4'}R^{5'}でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、R^{6'} 'におけるC1-6アルキル又はC2-6アルカノイルの各置換基における、当該フェニル、5-6員ヘテロアリールは、それぞれヒドロキシ、C1-6アルコキシでそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R³における当該OR^{6'} 'におけるR^{6'} 'としてより好ましくは、4-6員ヘテロ脂肪族環、C1-6アルキル、又はC2-6アルカノイルを表わし、R^{6'} 'における当該4-6員ヘテロ脂肪族環はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、各環における当該C1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR^{4'}R^{5'}でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、R^{6'} 'における当該C1-6アルキル、又はC2-6アルカノイルの各置換基は、更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、フェニル、5-6員ヘテロアリール、-NR^{4'}R^{5'}でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、R^{6'} 'におけるC1-6アルキル又はC2-6アルカノイルの各置換基における、当該フェニル、5-6員ヘテロアリールは、それぞれヒドロキシ、C1-6アルコキシでそ

れぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

[0045] 環Aを含むヘテロ縮合環においてX₂、X₃及びX₄はそれぞれ独立してC、CH、N
H又はNを表し、当該縮合環は以下からなる群より選択され、

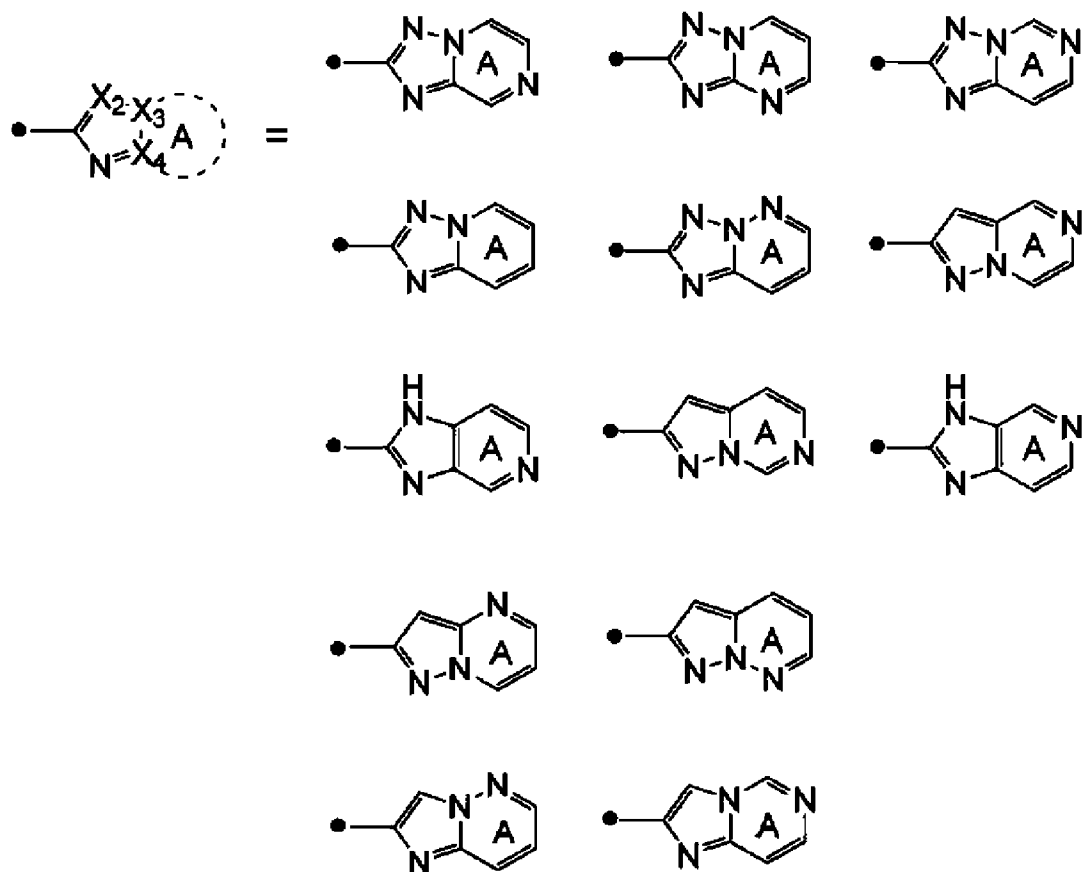
[化22]



それぞれにおける6員環A部位、又は隣接する含窒素5員環はC1-6アルキル、
C2-6アルケニル、ハロゲン、シアノ、C1-6ハロアルキル、-NR^{4'} R^{5'}、C1-6
アルコキシで1-3個置換されていてもよく、

[0046] 好ましくは、当該縮合環は以下からなる群より選択され、

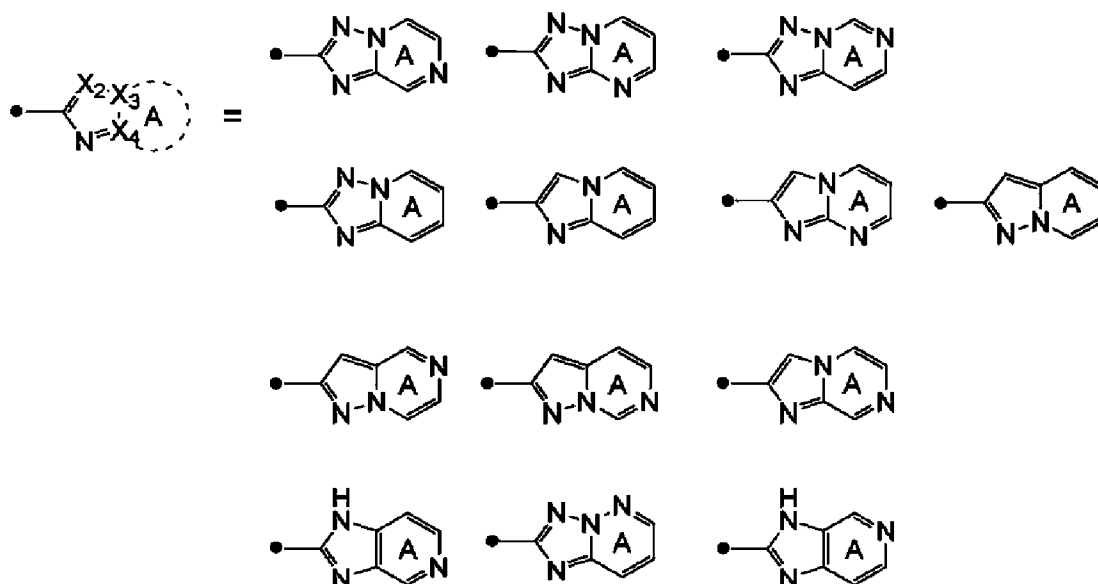
[化23]



それぞれにおける 6 員環 A 部位、又は隣接する含窒素 5 員環は C1-6 アルキル、C2-6 アルケニル、ハロゲン、シアノ、C1-6 ハロアルキル、 $-NR_4'$ R_5' 、C1-6 アルコキシで 1-3 個置換されていてもよく、

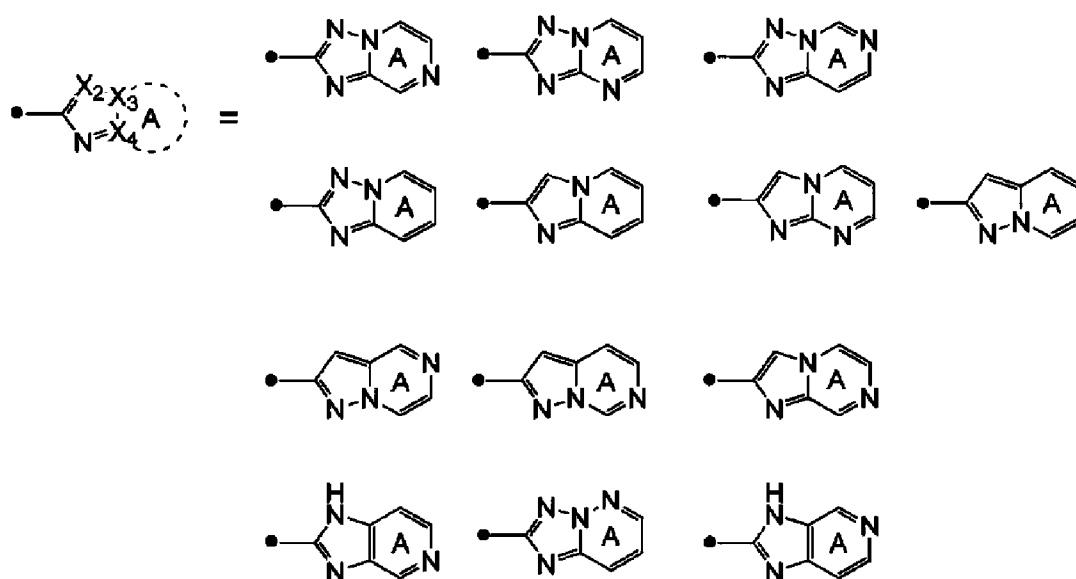
[0047] また好ましくは、当該縮合環は以下からなる群より選択され、

[化24]



それぞれにおける6員環A部位、又は隣接する含窒素5員環はC1-6アルキル、C2-6アルケニル、ハロゲン、シアノ、C1-6ハロアルキル、 $-NR_4'$ R_5' 、C1-6アルコキシで1-3個置換されていてもよく、
また好ましくは、当該縮合環は以下からなる群より選択され、

[化25]

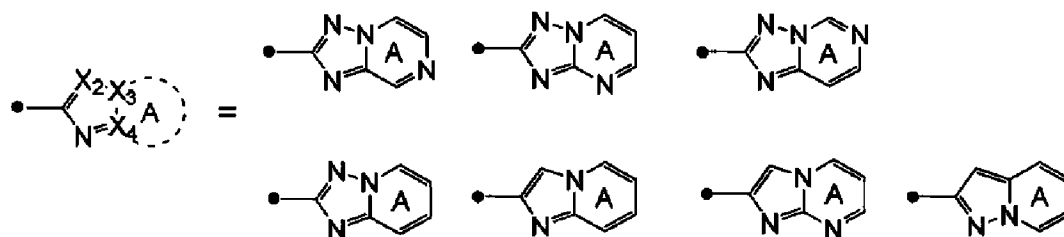


それぞれにおける6員環A部位、又は隣接する含窒素5員環はC1-6アルキル、ハロゲン、C1-6ハロアルキル、C1-6アルコキシで1-2個置換されていてもよい

。)で表され、

[0048] より好ましくは、当該縮合環は以下からなる群より選択され、

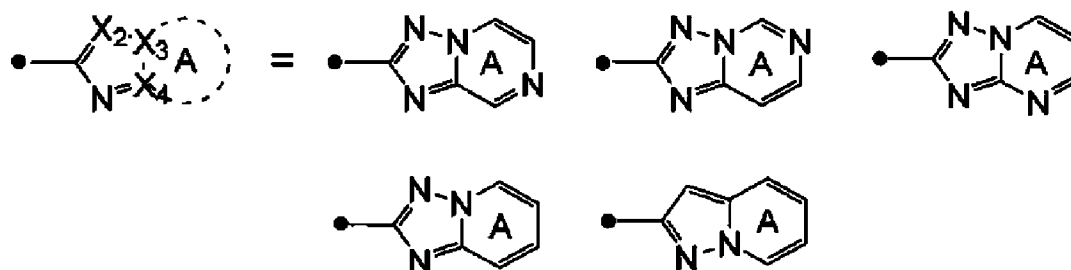
[化26]



それぞれにおける6員環A部位、又は隣接する含窒素5員環はC1-6アルキル、C2-6アルケニル、ハロゲン、シアノ、C1-6ハロアルキル、-NR4' R5'、C1-6アルコキシで1-3個置換されていてもよく、

[0049] 更に好ましくは、当該縮合環は以下からなる群より選択され、

[化27]



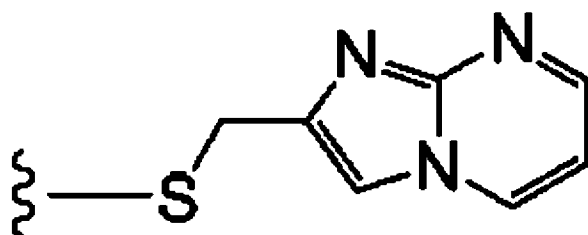
それぞれにおける6員環A部位、又は隣接する含窒素5員環はC1-6アルキル、C2-6アルケニル、ハロゲン、シアノ、C1-6ハロアルキル、-NR4' R5'、C1-6アルコキシで1-3個置換されていてもよく、

[0050] 以上におけるNR4' R5' におけるR4' 及びR5' は、それぞれ独立して水素原子、C1-6アルキル、4-6員ヘテロ脂肪族環を表し、

好ましくは、R4' 及びR5' は、それぞれ独立して水素原子、又はC1-6アルキルを表す。)で表される含窒素化合物、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物であり、

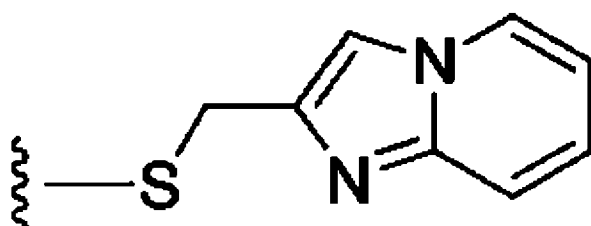
[0051] ただし、以下に示す部分構造A,B,C又はD (いずれも、縮合複素環上の置換基の有無によらない) を有する化合物、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物は除く。

[0052] [化28]



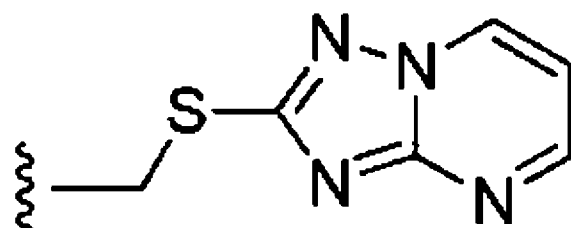
部分構造A

[化29]



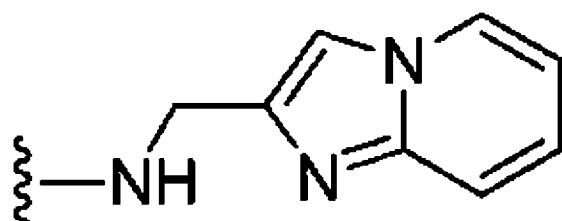
部分構造B

[化30]



部分構造C

[化31]



部分構造D

[0053] 本発明は、上記の式（I）で表される含窒素化合物、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物を提供する。

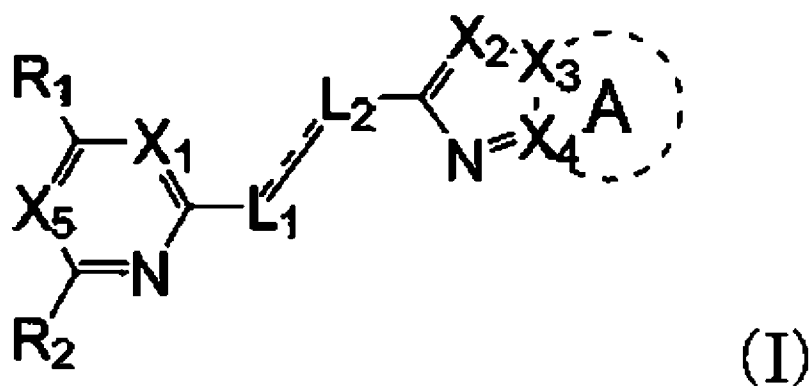
本発明は、以下の実施態様も有する。

[0054] [1-2]

態様 [1-1]の式 (I) で表される含窒素化合物、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物において、好ましいリンカー (-L1-L2-部位) を有する含窒素化合物は、例えば以下のように表現される。

下記式 (I)

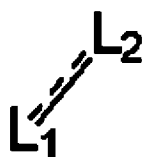
[化32]



(式中、

環Aを含むヘテロ縮合環、L1, L2, X1, X2, X3, X4, X5, R1, R2はそれぞれ態様[1-1]に記載の定義と同じであり、

[化33]



として、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-C≡C-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、-N=CH-、-CH=N-、-S-CH₂-、又は-CH₂-S-を表し、-CH=CH-は好ましくはE体を表し、

L1, L2のそれぞれにおけるCH, CH₂はC1-6アルキル、C1-6ハロアルキル、C2-6アルケニル、オキシ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、NR^{4'} R^{5'} (R^{4'}、R^{5'}は態様[1-1]に記載の定義と同じである)で1-2個置換されていてもよく、二つのアルキル基が互いに結合して3-6員シクロ環を形成してもよく、又はハロゲンで1-4個置換されていてもよく、

或いは以下に示すシクロプロパン環若しくはシクロブタン環を形成してもよ

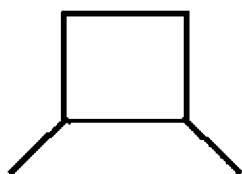
く、

当該シクロプロパン環又はシクロブタン環はハロゲン原子又はC1-6アルキルで1-2個置換されていてもよく、

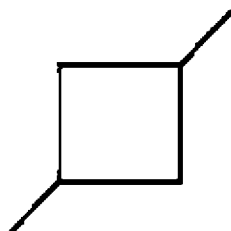
[化34]



[化35]

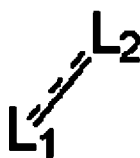


[化36]



[0055] 好ましくは、

[化37]



として、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、又は $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、を表し、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ は好ましくはE体を表し、

L1、L2のそれぞれにおけるCH、 CH_2 はC1-6アルキル、C1-6ハロアルキル、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、で1-2個置換されていてもよく、二つのアルキル基が互いに結合して3-6員シクロ環を形成してもよく、又はハロゲンで1-4個置換されていてもよく、

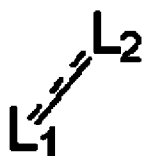
或いは以下に示すシクロプロパン環を形成してもよく、
 当該シクロプロパン環はハロゲン原子又はC1-6アルキルで1-2個置換されていてもよく、

[化38]



[0056] 更に好ましくは、

[化39]



として、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、を表し、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ は好ましくはE体を表し、
 或いは以下に示すシクロプロパン環を形成してもよい。

[化40]



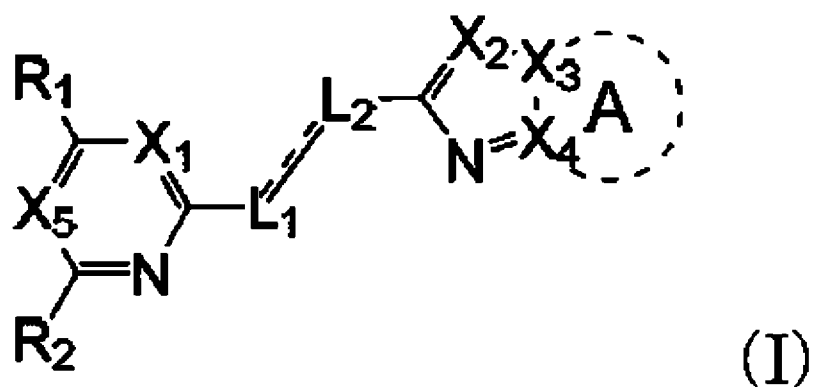
) で表される。

[0057] [1-3]

態様 [1-1]の式 (I) で表される含窒素化合物、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物において、好ましい環Aを含むヘテロ縮合環は、例えば以下のように表現される。

下記式 (I)

[化41]

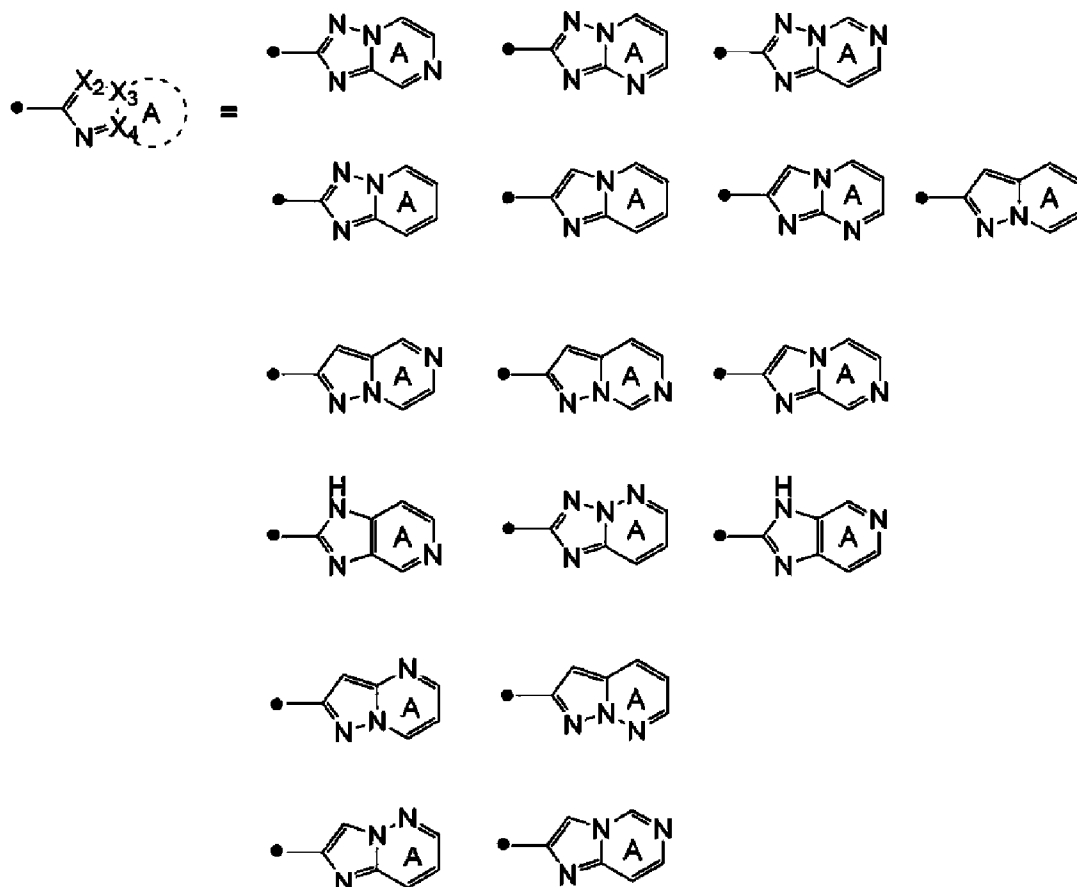


(式中、

L1, L2, X1, X5, R1, R2および、リンカー (-L1-L2-部位) は、それぞれ態様[1-1]に記載の定義と同じであり、

環Aを含むヘテロ縮合環においてX2、X3及びX4はそれぞれ独立してC、CH、NH又はNを表し、当該縮合環は以下からなる群より選択され、

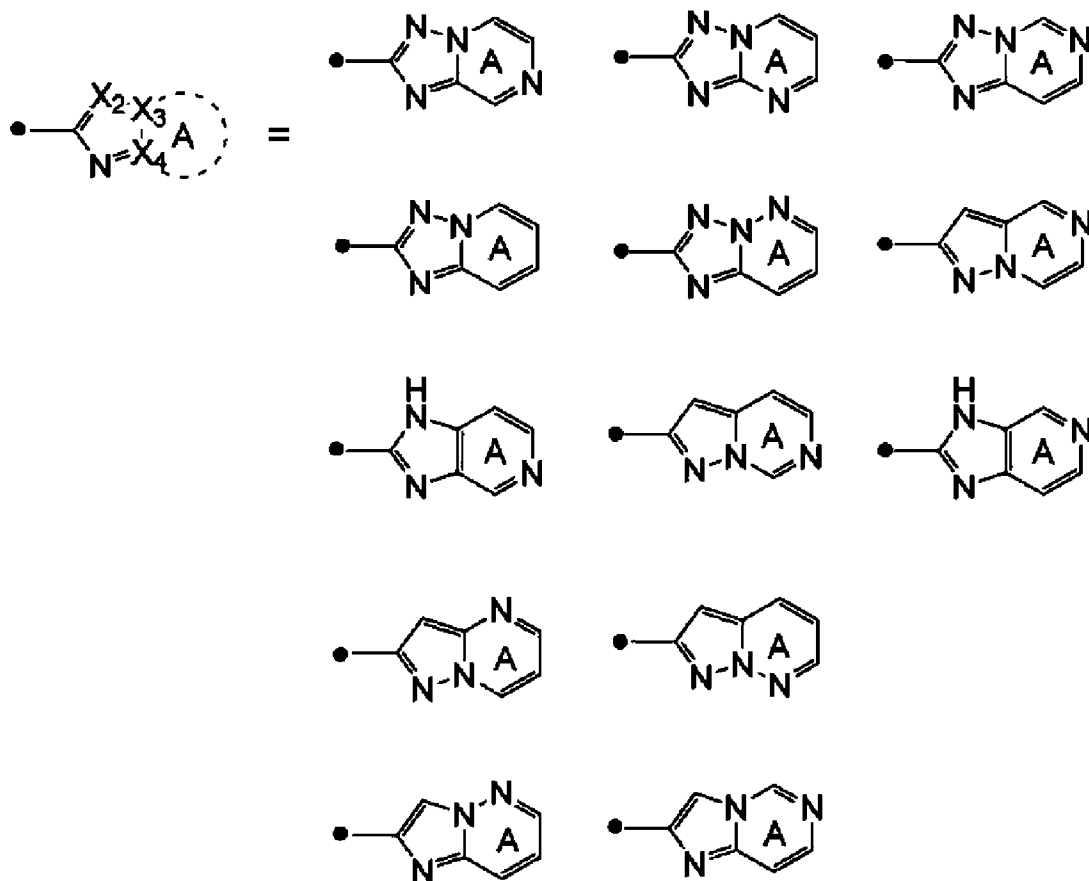
[化42]



それぞれにおける6員環A部位、又は隣接する含窒素5員環はC1-6アルキル、C2-6アルケニル、ハロゲン、シアノ、C1-6ハロアルキル、 $-NR_4'$ R_5' 、C1-6アルコキシで1-3個置換されていてもよく、

[0058] 好ましくは、当該縮合環は以下からなる群より選択され、

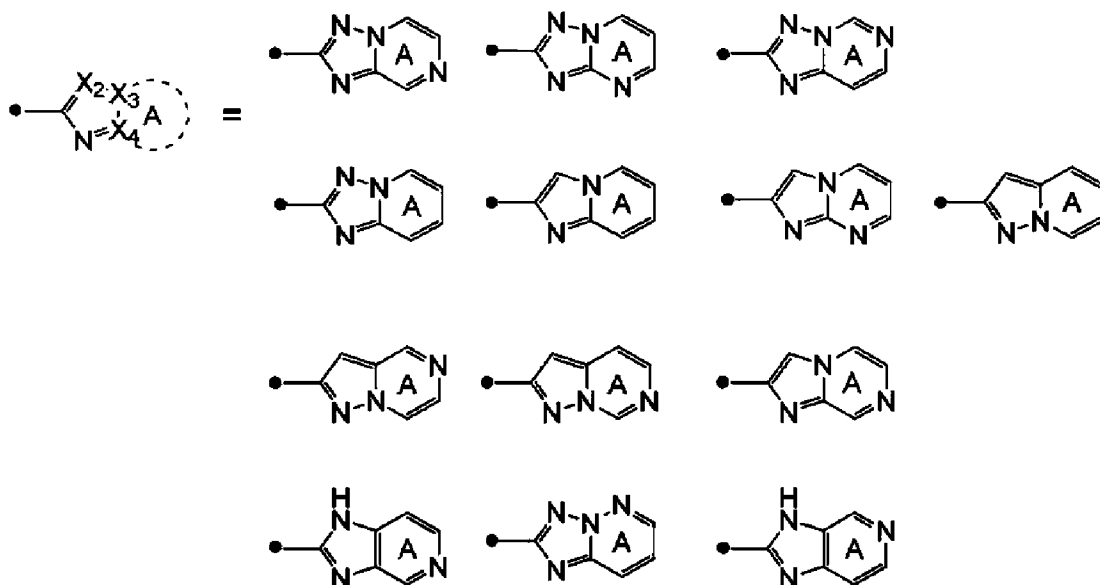
[化43]



それぞれにおける6員環A部位、又は隣接する含窒素5員環はC1-6アルキル、C2-6アルケニル、ハロゲン、シアノ、C1-6ハロアルキル、 $-NR_4'$ R_5' 、C1-6アルコキシで1-3個置換されていてもよく、

[0059] また好ましくは、当該縮合環は以下からなる群より選択され、

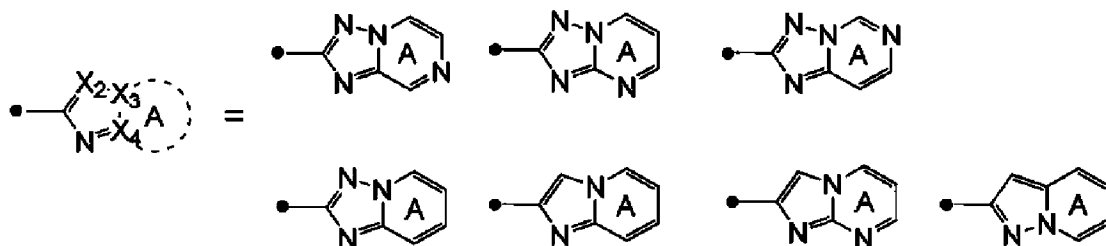
[化44]



それぞれにおける6員環A部位、又は隣接する含窒素5員環はC1-6アルキル、C2-6アルケニル、ハロゲン、シアノ、C1-6ハロアルキル、 $-NR_4'$ R_5' 、C1-6アルコキシで1-3個置換されていてもよく、

[0060] より好ましくは、当該縮合環は以下からなる群より選択され、

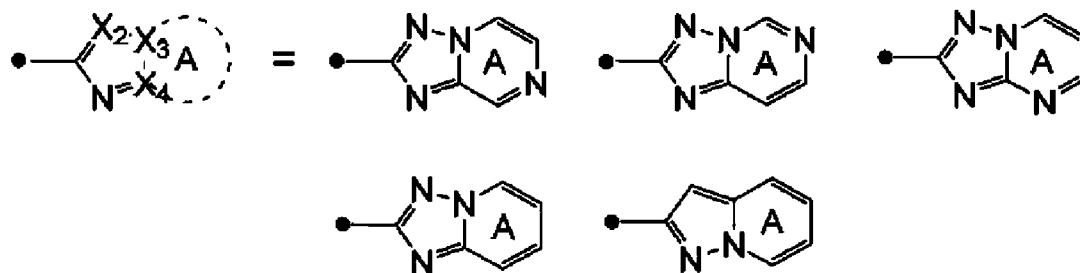
[化45]



それぞれにおける6員環A部位、又は隣接する含窒素5員環はC1-6アルキル、C2-6アルケニル、ハロゲン、シアノ、C1-6ハロアルキル、 $-NR_4'$ R_5' 、C1-6アルコキシで1-3個置換されていてもよく、

[0061] 更に好ましくは、当該縮合環は以下からなる群より選択され、

[化46]



それぞれにおける6員環A部位、又は隣接する含窒素5員環はC1-6アルキル、C2-6アルケニル、ハロゲン、シアノ、C1-6ハロアルキル、 $-NR_4'$ R_5' 、C1-6アルコキシで1-3個置換されていてもよく、

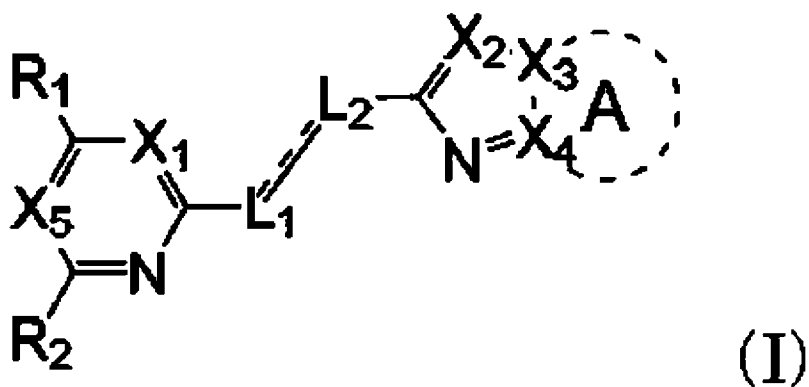
[0062] 以上における NR_4' R_5' における R_4' 及び R_5' は、それぞれ独立して水素原子、C1-6アルキル、4-6員ヘテロ脂肪族環を表す。) で表される。

[0063] [2-1]

態様 [1-1] の式 (I) で表される含窒素化合物、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物において、好ましい R_1 は、例えば以下のように表現される。

下記式 (I)

[化47]



(式中、

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , R_2 , L_1 , L_2 および、リンカー ($-L_1-L_2$ -部位) はそれぞれ態様 [1-1] に記載の定義と同じであり、

[0064] R_1 が、

水素原子、フェニル、フェニルC1-6アルキル、5-6員ヘテロアリール、5-6員ヘテロアリールC1-6アルキル、1-2個の炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、C1-6アルコキシ、NR4R5、OR6、COR7又はCONR8R9を表し、

R1における当該フェニル、フェニルC1-6アルキル、5-6員ヘテロアリール、5-6員ヘテロアリールC1-6アルキル、1-2個の炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環、における各環はそれぞれハロゲン、C1-6アルキル、C1-6ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシカルボニル、NR4' R5'、C1-6アルキルスルホニル、C1-6アルコキシC1-6アルキル、C2-6アルカノイル、COR7、CONR8R9又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、R1における、1-2個の炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環は、更に3-6員脂肪族環又は含酸素4-6員脂肪族環と共に全体として構成員数が7-12員のスピロ環を形成してもよく、当該スピロ環はハロゲン又はC1-6アルキルで1-2個置換されていてもよく、

[0065] より好ましくは、R1が

1-2個の炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環、NR4R5、又はOR6、を表し、

R1における当該4-10員ヘテロ脂肪族環はハロゲン、シアノ、C1-6アルキル、C2-6アルカノイル、COR7、CONR8R9、ヒドロキシ、NR4' R5' で独立して1-2個置換されていてもよく、

R1における、1-2個の炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環は、更に3-6員脂肪族環又は含酸素4-6員脂肪族環と共に全体として構成員数が7-12員のスピロ環を形成してもよく、当該スピロ環はハロゲン又はC1-6アルキルで1-2個置換されていてもよく、

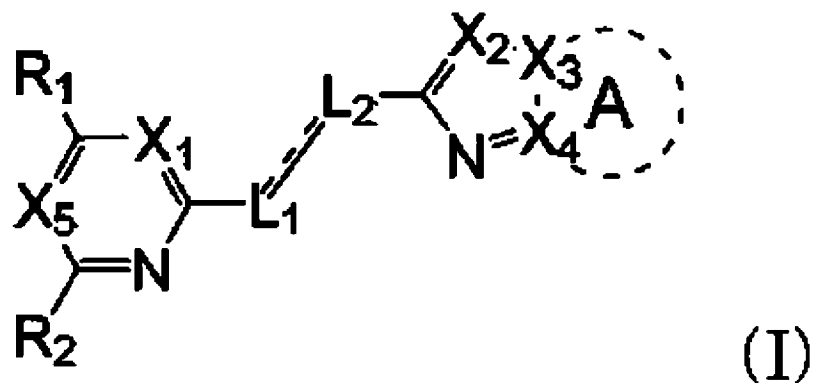
R1におけるR4~R9、R4'、R5' はそれぞれ態様[1-1]に記載の定義と同じである。) で表される。

[0066] [2-2]

態様 [1-1]の式 (I) で表される含窒素化合物、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物において、好ましいR2は、例えば以下のように表現される。

下記式 (I)

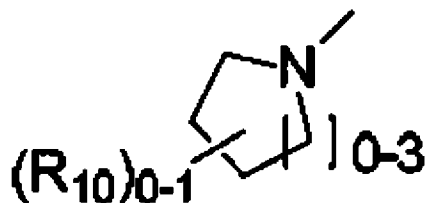
[化48]



(式中、
環Aを含むヘテロ縮合環、X1, X2, X3, X4, X5, R1, L1, L2および、リンカー
(-L1-L2-部位) はそれぞれ態様[1-1]に記載の定義と同じであり、
R2が、
4-7員ヘテロ脂肪族環を表し、
当該4-7員ヘテロ脂肪族環はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ
、NR4' R5' 、COR7' 、C1-6アルキルで1-2個置換されていてもよく、
当該4-7員ヘテロ脂肪族環におけるCOR7' におけるR7' は、C1-6アルキル、C1
-6アルコキシ、又はヒドロキシを表し、

[0067] 好ましくは、R2が

[化49]



であり、

R10はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、NR4' R5' 、COR7'

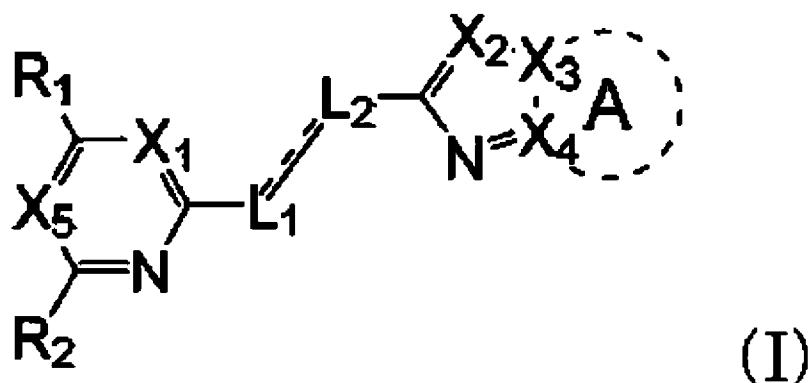
’、ヒドロキシC1-6アルキル、又はC1-6アルキルを表し、当該COR7’ ’ におけるR7’ ’ は、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、ヒドロキシを表し、R2におけるR4’ , R5’ , R7’ はそれぞれ態様[1-1]に記載の定義と同じである。)で表される。

[0068] [2-3]

態様 [1-1]の式 (I) で表される含窒素化合物、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物において、好ましいR3は、例えば以下のように表現される。

下記式 (I)

[化50]



(I)

(式中、環Aを含むヘテロ縮合環、X2, X3, X4, R1, R2, L1, L2および、リンカー (-L1-L2-部位) はそれぞれ態様[1-1]に記載の定義と同じであり、X1, X5はそれぞれ独立してCR3又はNを表し、R3は水素原子、ハロゲン、C1-6アルキル、OR6’ ’ を表し、

また、R3における当該OR6’ ’ におけるR6’ ’ は、フェニル、5-6員ヘテロアリール、縮環式のヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、C2-6アルカノイル、又は水素原子を表し、

R6’ ’ における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、縮環式のヘテロアリール、3-6員脂肪族環はハロゲン、ヒドロキシ、NR4’ R5’、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキシで1-2個置

換されていてもよく、各環における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、R6' ' における当該C1-6アルキル、又はC2-6アルカノイルの各置換基は、更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、フェニル、5-6員ヘテロアリール、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、R6' ' におけるC1-6アルキル又はC2-6アルカノイルの各置換基における、当該フェニル、5-6員ヘテロアリールは、それぞれヒドロキシ、C1-6アルコキシでそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、R3における当該OR6' ' におけるR6' ' として好ましくは、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、C1-6アルキル、又はC2-6アルカノイルを表し、R6' ' における当該5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、各環における当該C1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、R6' ' における当該C1-6アルキル、又はC2-6アルカノイルの各置換基は、更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、フェニル、5-6員ヘテロアリール、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、R6' ' におけるC1-6アルキル又はC2-6アルカノイルの各置換基における、当該フェニル、5-6員ヘテロアリールは、それぞれヒドロキシ、C1-6アルコキシでそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、R3における当該OR6' ' におけるR6' ' としてより好ましくは、4-6員ヘテロ脂肪族環、C1-6アルキル、又はC2-6アルカノイルを表わし、R6' ' における当該4-6員ヘテロ脂肪族環はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、各環における当該C1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、R

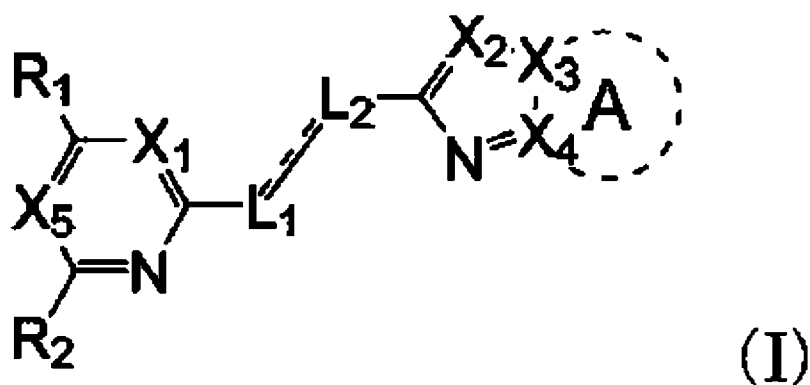
6' 'における当該C1-6アルキル、又はC2-6アルカノイルの各置換基は、更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、フェニル、5-6員ヘテロアリール、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、R6' 'におけるC1-6アルキル又はC2-6アルカノイルの各置換基における、当該フェニル、5-6員ヘテロアリールは、それぞれヒドロキシ、C1-6アルコキシでそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、
 以上におけるR4' , R5' はそれぞれ態様[1-1]に記載の定義と同じである。)で表わされる。

[3-1]

態様 [1-1]の式 (I) で表される含窒素化合物、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物において、好ましい態様は、例えば以下のように表現される。

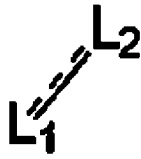
下記式 (I)

[化51]



(式中、X1, X5はそれぞれ態様[1-1]に記載の定義と同じであり、
 X2はCH, NH又はNを表し、
 X3, X4はC又はNを表し、
 環Aを含むヘテロ縮合環と含窒素6員環との間にあるリンカー (-L1-L2-部位) は、

[化52]



として、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、又は $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、を表し、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ は好ましくはE体を表し、

L1、L2のそれぞれにおけるCH、CH₂はC1-6アルキル、C1-6ハロアルキル、C2-6アルケニル、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、NR₄' R₅' で1-2個置換されていてもよく、又はハロゲンで1-4個置換されていてもよく、

或いは以下に示すシクロプロパン環を形成してもよく、

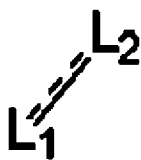
当該シクロプロパン環はハロゲン原子で1-2個置換されていてもよく、

[化53]



[0069] 更に好ましくは、

[化54]



として、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、を表し、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ は好ましくはE体を表し、

或いは以下に示すシクロプロパン環を形成してもよく、

[化55]



[0070] R1は、

水素原子、フェニル、フェニルC1-6アルキル、5-6員ヘテロアリール、5-6員ヘテロアリールC1-6アルキル、1-2個の炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、C1-6アルコキシ、NR4R5、OR6、COR7又はCONR8R9を表し、

R1における当該フェニル、フェニルC1-6アルキル、5-6員ヘテロアリール、5-6員ヘテロアリールC1-6アルキル、1-2個の炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環、における各環はそれぞれハロゲン、C1-6アルキル、C1-6ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシカルボニル、NR4' R5'、C1-6アルキルスルホニル、C1-6アルコキシC1-6アルキル、C2-6アルカノイル、COR7、CONR8R9又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、R1における、1-2個の炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環は、更に3-6員脂肪族環又は含酸素4-6員脂肪族環と共に全体として構成員数が7-12員のスピロ環を形成してもよく、当該スピロ環はハロゲン又はC1-6アルキルで1-2個置換されていてもよく、

[0071] R1として好ましくは、

1-2個の炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環、NR4R5、又はOR6、を表し、

R1における当該4-10員ヘテロ脂肪族環はハロゲン、シアノ、C1-6アルキル、ヒドロキシ、C2-6アルカノイル、COR7、CONR8R9、NR4' R5' で独立して1-2個置換されていてもよく、

R1における、1-2個の炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環は、更に3-6員脂肪族環又は含酸素4-6員脂肪族環と共に全体として構成員数が7-12員のスピロ環を形成してもよく、当該スピロ環はハロゲン又はC1-6アルキルで1-2個置換されていてもよく、

[0072] R2として好ましくは、

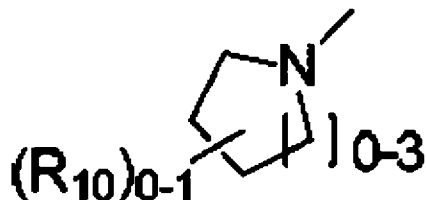
4-6員ヘテロ脂肪族環を表し、

当該4-6員ヘテロ脂肪族環はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ

、NR4' R5'、COR7'、C1-6アルキルで1-2個置換されていてもよく、
 当該4-6員ヘテロ脂肪族環におけるCOR7'におけるR7'は、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、又はヒドロキシを表し、

[0073] R2としてより好ましくは、

[化56]

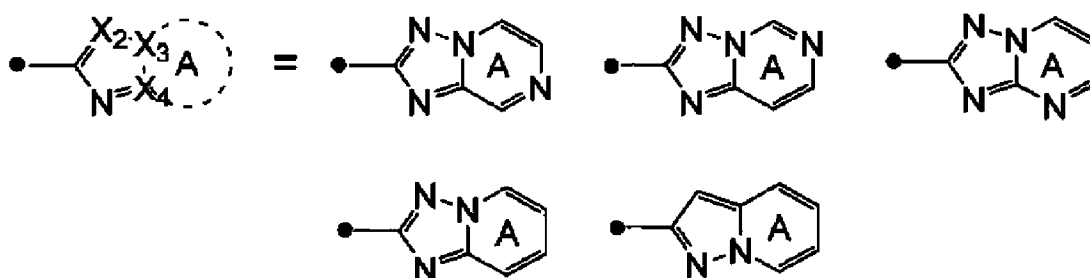


であり、

R10はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、NR4' R5'、COR7'、又はC1-6アルキルを表し、当該COR7'におけるR7'は、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、ヒドロキシC1-6アルキル、又はヒドロキシを表し、

[0074] 環Aを含むヘテロ縮合環は以下からなる群より選択され、

[化57]



それぞれにおける6員環A部位、又は隣接する含窒素5員環はC1-6アルキル、C2-6アルケニル、ハロゲン、シアノ、C1-6ハロアルキル、-NR4' R5'、C1-6アルコキシで1-3個置換されていてもよく、

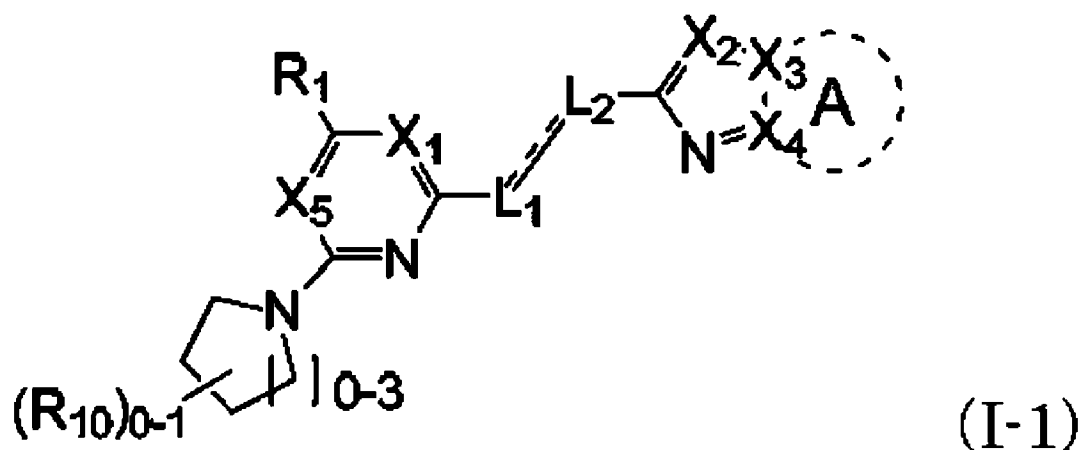
[0075] 以上におけるNR4' R5'におけるR4'及びR5'は、それぞれ独立して水素原子、C1-6アルキル、4-6員ヘテロ脂肪族環を表し、
 以上におけるR4~R9はそれぞれ態様[1-1]に記載の定義と同じである。)で表される含窒素化合物、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物。

[0076] [4-1]

態様 [1-1]の式 (I) で表される含窒素化合物、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物において、好ましい態様は、例えば以下のように表現される。

下記式 (I-1)

[化58]



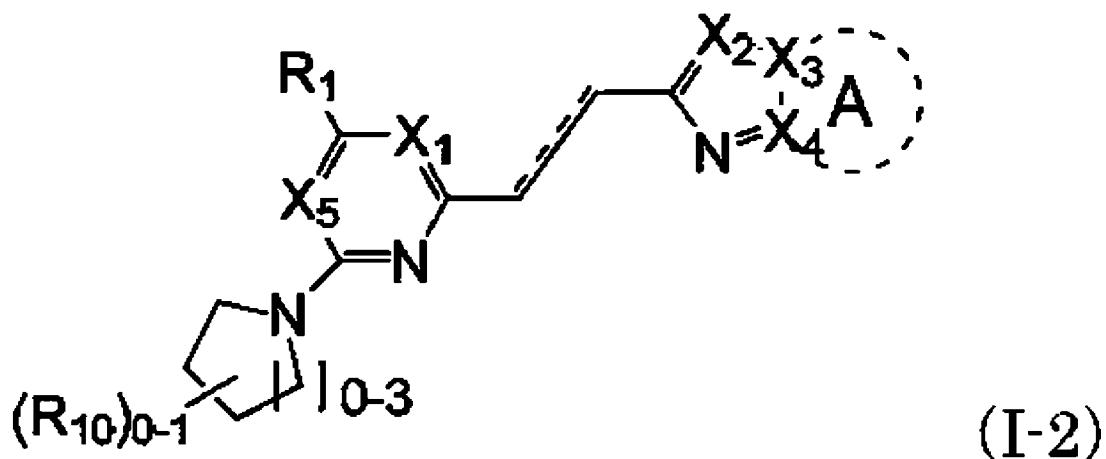
(式中、
環Aを含むヘテロ縮合環、L1, L2, X1, X2, X3, X4, X5, R1および、リンカー(-L1-L2-部位)はそれぞれ態様[1-1]に記載の定義と同じであり、
R10はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、NR4' R5'、COR7'、ヒドロキシC1-6アルキル、又はC1-6アルキルを表し、当該COR7' ' 'におけるR7' ' 'は、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、ヒドロキシを表し、
以上におけるR4' , R5' はそれぞれ態様[1-1]に記載の定義と同じである。)で表される含窒素化合物、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物。

[0077] [4-2]

態様 [1-1]の式 (I) で表される含窒素化合物、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物において、好ましい態様は、例えば以下のように表現される。

下記式 (I-2)

[化59]



(式中、
 環Aを含むヘテロ縮合環、X1, X2, X3, X4, X5, R1はそれぞれ態様[1-1]に記載の定義と同じであり、
 環Aを含むヘテロ縮合環と含窒素6員環との間にあるリンカー（-L1-L2-部位）は、

[化60]



として、-CH=CH-、を表し、-CH=CH-は好ましくはE体を表し、
 或いは以下に示すシクロプロパン環を形成してもよく、

[化61]



R10はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、NR4' R5'、COR7'、ヒドロキシC1-6アルキル、又はC1-6アルキルを表し、当該COR7' においてR7' は、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、又はヒドロキシを表し、
 以上におけるR4'、R5'はそれぞれ態様[1-1]に記載の定義と同じである。）

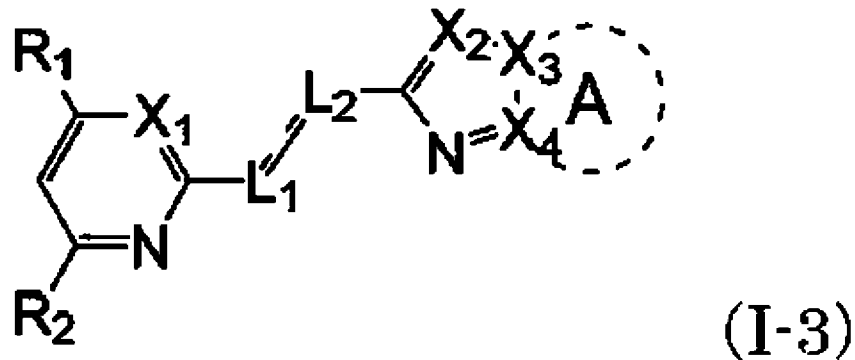
で表される。

[0078] また、本発明は、次の態様 [4-3] を含む。

[4-3]

下記式 (I-3)

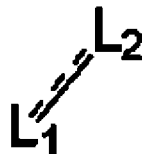
[化62]



(式中、

L1及びL2は、それぞれ独立してCH₂、CH、O、S、SO、SO₂、N、又はNHを表し、環Aを含むヘテロ縮合環と含窒素6員環とのリンカーは、

[化63]



として、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-CH₂-、-CH₂-O-、-NH-CH₂-、-CH₂-NH-、-N=CH-、-CH=N-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-SO-CH₂-、-CH₂-SO-、-SO₂-CH₂-、又は-CH₂-SO₂-を表し、或いはシクロプロパン環若しくはシクロブタン環を形成してもよく、

[0079] L1、L2のそれぞれにおけるCH、CH₂はC1-6アルキル、C1-6ハロアルキル、C1-6アルケニル、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、NR₄' R₅' で1-2個置換されていてもよく、当該C1-6アルキルは更にヒドロキシ、オキソ、NR₄' R₅' で独立して1-3個置換されていてもよく、L1、L2のそれぞれにおけるNHはC1-6アルキルで置換されていてもよく、当該C1-6アルキルは更にオキソ、ヒドロキシで1

-2個置換されていてもよく、

R1は、水素原子、NR₄R₅、OR₆、ハロゲン、シアノ、フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、C1-6アルコキシ、COR₇、又はCONR₈R₉を表し、

R1における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、5-6員ヘテロアリールにおける各環はそれぞれハロゲン、オキソ、C1-6アルキル、ヒドロキシ、NR₄' R₅'、C1-6アルキルスルホニル、C1-6アルコキシ、シアノ、C2-6アルカノイル、COR₇、又はCONR₈R₉で独立して1-2個置換されていてもよく、

R1における当該C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、C1-6アルキルスルホニルは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR₄' R₅'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく

R1における当該NR₄R₅におけるR₄及びR₅は、それぞれ独立して水素原子、フェニル、5-6員ヘテロアリール、縮環式のヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、又はC1-6アルキルスルホニルを表し、

[0080] 当該R₄又はR₅におけるフェニル、5-6員ヘテロアリール、縮環式のヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、NR₄' R₅'、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR₄' R₅'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、当該R₄又はR₅におけるC1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシはそれぞれ更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR₄' R₅'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、ただしR1におけるR₄及びR₅は同時に水素原子ではなく、

[0081] R1における当該OR₆におけるR₆はフェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、又はC1-6アルキルを表し、R₆における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、3-6

員脂肪族環はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R1における当該OR6におけるC1-6アルキルは、更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R1及びR1における前記各環における当該COR7におけるR7は、フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、又はヒドロキシを表し、R7における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R1及びR1における前記各環における当該CONR8R9におけるR8、R9は、それぞれ独立して水素原子、フェニル、5-6員ヘテロアリール、C1-6アルキル、又はC1-6アルキルスルホニルを表し、

R8、R9における当該フェニル、5-6員ヘテロアリールはハロゲン、オキソ、C1-6アルキル、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、

[0082] R8、R9におけるC1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニルは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R2は4-6員ヘテロ脂肪族環、NR4' ' R5' '、OR6'、フェニル、又は5-6員ヘテロアリールを表し、

R2における4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリエールの各環はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、NR4' R5'、COR7'、C1-6アルキルで

1-2個置換されていてもよく、当該C1-6アルコキシ、C1-6アルキルはハロゲン、ヒドロキシ、シアノで1-2個置換されていてもよく、

[0083] R2における当該COR7' におけるR7' は、フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、又はヒドロキシを表し、

R2における当該OR6' におけるR6' はフェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、又は3-6員脂肪族環を表し、

R6' における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、3-6員脂肪族環の各環はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、NR4' R5' 、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R2における当該NR4' ' R5' ' におけるR4' ' 及びR5' ' は、それぞれ独立して水素原子、フェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、又はC1-6アルキルスルホニルを表し、

[0084] 当該R4' ' 又はR5' ' におけるフェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、NR4' R5' 、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

当該R4' ' 又はR5' ' におけるC1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシはそれぞれ更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、ただしR2におけるR4' ' 及びR5' ' は同時に水素原子ではなく、

[0085] X1はCR3又はNを表し、R3は水素原子、C1-6アルキル又はOR6' ' を表し、R3における当該OR6' ' におけるR6' ' は、フェニル、5-6員ヘテロアリール、縮環式のヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、C1-6

アルキル、C2-6アルカノイル、又は水素原子を表し、

R6' 'における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、縮環式のヘテロアリール、3-6員脂肪族環はハロゲン、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、各環における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

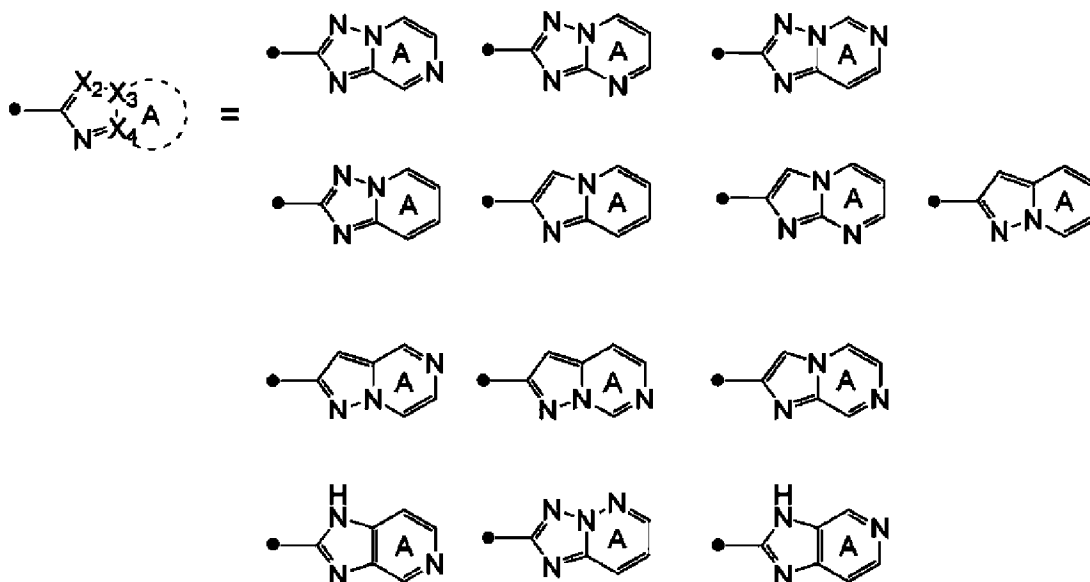
R6' 'における当該C1-6アルキル、又はC2-6アルカノイルの各置換基は、更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、フェニル、5-6員ヘテロアリール、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R6' 'におけるC1-6アルキル又はC2-6アルカノイルの各置換基における、当該フェニル、5-6員ヘテロアリールは、それぞれヒドロキシ、C1-6アルコキシでそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

以上における-NR4' R5'におけるR4' 及びR5' は、それぞれ独立して水素原子、又はC1-6アルキルを表し、

環Aを含むヘテロ縮合環においてX2、X3及びX4はそれぞれ独立してC、CH又はNを表し、当該縮合環は以下からなる群より選択され、

[化64]



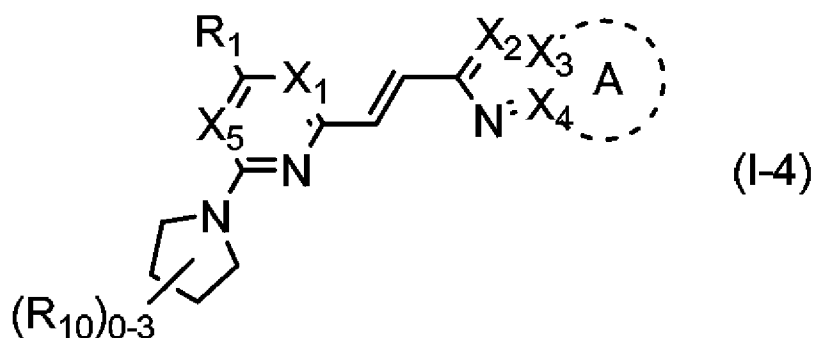
それぞれにおける6員環A部位、又は隣接する含窒素5員環はC1-6アルキル、ハロゲン、C1-6ハロアルキル、C1-6アルコキシで1-2個置換されていてもよい。)で表される含窒素化合物、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物であり、ただし、2-(2-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イルメチル)チオ)-6-メチル-N-フェニルピリミジン-4-アミン、4-(2-(2-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イルメチル)チオ)-6-メチルピリミジン-4-イル)モルホリン、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物は除く。

[4-4]

態様[1-1]の式(I)で表される含窒素化合物、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物において、好ましい態様は、例えば以下のように表現される。

下記式(I-4)

[化65]



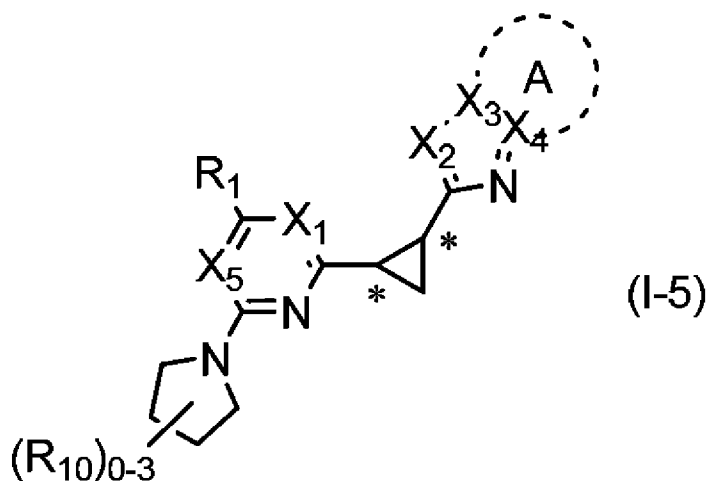
(式中、環Aを含むヘテロ縮合環、X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, R₁, R₁₀はそれぞれ態様[1-1]に記載の定義と同じであり、環Aを含むヘテロ縮合環と含窒素6員環との間にあるリンカー(-L1-L2-部位)は、-CH=CH-(E体)を表す)で表される。

[4-5]

態様[1-1]の式(I)で表される含窒素化合物、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物において、好ましい態様は、例えば以下のように表現される。

下記式 (I-5)

[化66]



(式中、*は不斉中心を表わし、環Aを含むヘテロ縮合環、X1, X2, X3, X4, X5, R1, R10はそれぞれ態様[1-1]に記載の定義と同じであり、環Aを含むヘテロ縮合環と含窒素6員環との間にあるリンカー (-L1-L2-部位) はシクロプロパン環を表す) で表される。

[0086] [5-1]

本願発明の好ましい化合物として、以下のものが例示される。

(実施例1化合物)

(E)-2-(2-(6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン

(実施例2化合物)

2-(2-(6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン

(実施例3化合物)

(E)-5,8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン

(実施例4化合物)

5, 8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロロジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン

[0087] (実施例5化合物)

(R, E)-2-(2-(6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン

(実施例6化合物)

(R, E)-2-(2-(6-(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン

(実施例7化合物)

(E)-5, 8-ジメチル-2-(2-(6-(3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン

(実施例8化合物)

(E)-2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン

[0088] (実施例9化合物)

(E)-2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミン

(実施例10化合物)

2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)エチル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミン

(実施例11化合物)

(E) - 4 - (2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルフォリン

(実施例 1 2 化合物)

4 - (2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) エチル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルフォリン

[0089] (実施例 1 3 化合物)

(E) - 2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - N, N - ジエチル - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - アミン

(実施例 1 4 化合物)

(E) - (5, 8 - ジメチル - 2 - (2 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 2 - イル) ビニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン

(実施例 1 5 化合物)

(E) - 2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - N - (ピリジン - 2 - イル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - アミン

[0090] (実施例 1 6 化合物)

(E) - 2 - (2 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ビニル) - 5, 8 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン

(実施例 1 7 化合物)

(E) - 2 - (2 - (4 - (4 - フルオロフェノキシ) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 2 - イル) ビニル) - 5, 8 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン

(実施例 1 8 化合物)

(E) - 5, 8 - ジメチル - 2 - (2 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) オキシ) ピリミジン - 2 - イル) ビニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン

[0091] [5-2]

本願発明の好ましい化合物として、以下のものが例示される。

以下で表される化合物名称、及び本願で表記される化合物名称はCambridgeSoft ChemBioDraw Ultra 12.0.2.1076の化合物名称命名プログラムに従って得られた英語名称に基づく。当該英語名称より、当業者が知る化学構造を表す日本語に変換している。

[表1-1]

実施例番号	化合物名
19.001	(E)-N-シクロヘキシル-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
19.002	(E)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-N-(2-メトキシエチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
19.003	(E)-6-((2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ニコチノニトリル
19.004	(E)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
19.005	(trans)-4-((2-((E)-2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサノール
19.006	(trans)-4-((2-((E)-2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)メタノール
19.007	(E)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
19.008	(E)-2-((2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルプロパン-1-オール
19.009	(E)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-N-プロピル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
19.010	(E)-N-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン-4-アミン
19.011	(E)-N-シクロプロピル-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

[表1-2]

実施例番号	化合物名
19.012	(E)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-N-ネオペンチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
19.013	(E)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-N-イソブチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
19.014	(E)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
19.015	(E)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
19.016	(E)-4-(((2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル
19.017	(E)-4-(((2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)フェノール
19.018	(E)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-N-(ピリジン-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
19.019	(E)-4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)チオモルフォリン 1,1-ジオキシド
19.020	(シス)-4-((2-((E)-2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサノール
19.021	(E)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン
19.022	(E)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

[表1-3]

実施例番号	化合物名
19.023	((シス) - 4 - ((2 - ((E) - 2 - (5, 8-ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン - 2-イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1-イル) ピリミジン - 4-イル) アミノ) シクロヘキシル) メタノール
19.024	(E) - 5, 8-ジメチル - 2 - (2 - (4 - (4-メチルピペラジン - 1-イル) - 6 - (ピロリジン - 1-イル) ピリミジン - 2-イル) ビニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン
19.025	(E) - 4 - (2 - (2 - (5, 8-ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン - 2-イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1-イル) ピリミジン - 4-イル) チオモルフォリン
19.026	(E) - 2 - (2 - (5, 8-ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン - 2-イル) ビニル) - N - (4-フルオロベンジル) - N-メチル - 6 - (ピロリジン - 1-イル) ピリミジン - 4-アミン
19.027	(E) - 2 - (2 - (2 - (5, 8-ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン - 2-イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1-イル) ピリミジン - 4-イル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 6 (2H) - オン
19.028	(E) - 2 - (2 - (4 - (4-イソプロピル - 1, 4-ジアゼパン - 1-イル) - 6 - (ピロリジン - 1-イル) ピリミジン - 2-イル) ビニル) - 5, 8-ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン
19.029	(E) - 2 - ((2 - (2 - (5, 8-ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン - 2-イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1-イル) ピリミジン - 4-イル) (メチル) アミノ) エタノール
19.030	(E) - 2 - (2 - (4 - (4-メトキシピペリジン - 1-イル) - 6 - (ピロリジン - 1-イル) ピリミジン - 2-イル) ビニル) - 5, 8-ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン
19.031	(E) - 2 - (2 - (4 - (4-メトキシフェニル) - 6 - (ピロリジン - 1-イル) ピリミジン - 2-イル) ビニル) - 5, 8-ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン
19.032	(E) - 5, 8-ジメチル - 2 - (2 - (4 - (ピリジン - 3-イル) - 6 - (ピロリジン - 1-イル) ピリミジン - 2-イル) ビニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン
19.033	(E) - 2 - (2 - (4 - (3-メトキシフェニル) - 6 - (ピロリジン - 1-イル) ピリミジン - 2-イル) ビニル) - 5, 8-ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン

[表1-4]

実施例番号	化合物名
19.034	(E)-2-(2-(4-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
19.035	(E)-2-(2-(4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
19.036	(E)-5,8-ジメチル-2-(2-(4-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
19.037	(E)-5,8-ジメチル-2-(2-(4-(ピリジン-4-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
19.038	(E)-5,8-ジメチル-2-(2-(4-(ピリジン-2-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
19.039	(E)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド(A)及び(Z)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド(B)
19.040	(E)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-N-(2-メトキシエチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド(A)及び(Z)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-N-(2-メトキシエチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド(B)
19.041	(E)-N-((2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

[表1-5]

実施例番号	化合物名
19.042	(E)-5,8-ジメチル-2-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)ピリミジン-2-イル)ビニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
19.043	(E)-2-(2-(4-((5-メトキシピリジン-3-イル)オキシ)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
19.044	(E)-2-(2-(4-(2-メトキシエトキシ)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
19.045	(E)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-N-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミン
19.046	(E)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボニトリル
19.047	(E)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-N-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
19.048	(E)-2-(2-(4-メトキシ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
19.049	(E)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-N,N-ビス(2-メトキシエチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
19.050	(E)-4-(2-(2-(7-クロロ-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン
19.051	(E)-4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン
19.052	(E)-4-(2-(2-(5,8-ジメチル-7-ビニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン

[表1-6]

実施例番号	化合物名
19.053	(E)-N, 5, 8-トリメチル-2-(2-(4-モルホリノ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-7-アミン
19.054	(E)-4-(6-(ピロリジン-1-イル)-2-(2-(5, 7, 8-トリメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-イル)ビニル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン
19.055	(E)-4-(2-(2-(5, 8ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン
19.056	(S, E)-4-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(3-フルオロピリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン
19.057	(R, E)-4-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン
19.058	(S, E)-4-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン
19.059	(R, E)-(1-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-モルフォリノピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-イル)メタノール
20.001	(E)-2-(2-(6-(アゼチジン-1-イル)-4-イソプロポキシピリジン-2-イル)ビニル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン
20.002	(E)-2-(2-(6-(アゼチジン-1-イル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル)ビニル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン
20.003	(E)-4-(2-(アゼチジン-1-イル)-6-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)ピリジン-4-イル)モルフォリン
20.004	(E)-5, 8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)ビニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン

[表1-7]

実施例番号	化合物名
20.005	(E)-2-(アゼチジン-1-イル)-6-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-N-(2-メトキシエチル)ピリジン-4-アミン
20.006	(E)-4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)モルフォリン
20.007	(E)-2-(2-(4-メトキシ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
21.001	(トランス)-4-((2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサノール
21.002	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-4-アミン
21.003	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(2-メトキシエチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピリジン-4-アミン
21.004	((シス)-4-((2-((E)-2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)メタノール
21.005	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.006	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(ピリジン-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.007	N-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)-ピリミジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン
21.008	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

[表1-8]

実施例番号	化合物名
21.009	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(5-メチルピリジン-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.010	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(2-エトキシエチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.011	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.012	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.013	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(5-フルオロピリジン-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.014	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.015	7-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン
21.016	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(ピリジン-2-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

[表1-9]

実施例番号	化合物名
21.017	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(2-メトキシピリジン-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.018	N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)-ピリミジン-4-アミン
21.019	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(5-メトキシピリジン-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.020	N-(5-クロロピリジン-3-イル)-2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.021	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン
21.022	2-(2-(4-((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
21.023	2-(2-(4-((R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
21.024	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.025	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.026	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.027	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(2-メチルピリジン-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

[表1-10]

実施例番号	化合物名
21.028	6-((2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ニコチノニトリル
21.029	2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.030	N-(2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-4-メチルピリミジン-2-アミン
21.031	3-((2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロパンニトリル
21.032	2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(3-メトキシプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.033	2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.034	2-(2-(4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
21.035	4-(2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)チオモルフオリン 1,1-ジオキシド
21.036	6-((2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ニコチノニトリル
21.037	2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミン
21.038	2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(ピリジン-2-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

[表1-11]

実施例番号	化合物名
21.039	N-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)-ピリミジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン
21.040	2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.041	3-(シクロプロピル(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロパンニトリル
21.042	2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(ピリミジン-5-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.043	3-((2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロパンニトリル
21.044	2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.045	2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.046	2-(2-(4-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
21.047	2-((2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-メチルアセトアミド
21.048	2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン

[表1-12]

実施例番号	化合物名
21.049	(2S)-2-((2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド
21.050	2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン
21.051	3-((2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソニコチノニトリル
21.052	2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン
21.053	2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.054	6-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン
21.055	2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミン
21.056	N-シクロプロピル-2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミン
21.057	5,8-ジメチル-2-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン

[表1-13]

実施例番号	化合物名
21.058	1-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン
21.059	2-((2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N,N-ジメチルプロパンアミド
21.060	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.061	6-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3,4]オキセタン
21.062	5,8-ジメチル-2-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
21.063	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミン
21.064	6-(2-((1S,2S)-2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3,3]ヘプタン
21.065	2-((2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N,N-ジメチルアセトアミド
21.066	2-(2-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
21.067	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(1-(メトキシメチル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

[表1-14]

実施例番号	化合物名
21.068	2-(2-(4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
21.069	4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-1,4-オキサゼパン
21.070	2-(2-(4-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
21.071	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン
21.072	4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-1,4-オキサゼパン
21.073	2-((1S,2S)-2-(4-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
21.074	2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン
21.075	4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン
21.076	(シス)-4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジメチルモルフォリン
21.077	4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン

[表1-15]

実施例番号	化合物名
21.078	7-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサー7-アザスピロ[3.5]ノナン
21.079	4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-オン
21.080	1-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル
21.081	2-(2-(4-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
21.082	1-(4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン
21.083	(1R,4R)-5-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサー5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン
21.084	1-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-4-メチルピペリジン-4-オール
21.085	4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-オン
21.086	5,8-ジメチル-2-(2-(4-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
21.087	2-(2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
21.088	2-(2-(4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン

[表1-16]

実施例番号	化合物名
21.089	2-(2-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
21.090	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(2-メトキシエチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド
21.091	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド
21.092	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(ピリジン-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド
21.093	N-(tert-ブチル)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド
21.094	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド
21.095	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(ピリジン-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.096	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(ピリジン-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
21.097	2-(2-(4-(2-メトキシエトキシ)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン
21.098	5,8-ジメチル-2-(2-(4-(ピリジン-3-イルオキシ)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン

[表1-17]

実施例番号	化合物名
21.099	N-シクロプロピル-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン
21.100	(2S)-メチル 1-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-カルボキシレート
21.101	(2R)-メチル 1-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-カルボキシレート
21.102	4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-1-メチルピペラジン-2-オン
21.103	4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン
21.104	4-(6-(ピロリジン-1-イル)-2-(2-(5,7,8-トリメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン
21.105	4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン
21.106	4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン
21.107	4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン
21.108	6-(アゼチジン-1-イル)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-4-アミン

[表1-18]

実施例番号	化合物名
21.109	7-(6-(アゼチジン-1-イル)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン
21.110	4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-((S)-2-メチルピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン
21.111	((2R)-1-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-モルホリノピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-イル)メタノール
22.001	4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)モルフォリン
22.002	4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)モルホリン
22.003	4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)モルホリン
23.001	(E)-6-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-2-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミン
23.002	6-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-2-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミン
24.001	(E)-5,8-ジメチル-2-(2-(3-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
24.002	5,8-ジメチル-2-(2-(3-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
25.001	4-(2-(1-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)プロパン-2-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン

[表1-19]

実施例番号	化合物名
25.002	(Z)-2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-1-(4-モルホリノ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)エタノール
25.003	(E)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)1-プロペン-2-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミン
25.004	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)プロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミン
25.005	2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-1-(4-モルホリノ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)エタノール
25.006	4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-1-フルオロエチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン
25.007	2-((5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)メトキシ)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミン
25.008	4-((5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)メトキシ)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-2-アミン
25.009	N ² -((5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)メチル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N ⁴ -(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
25.010	(Z)-1-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-2-(4-モルホリノ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)エタノール
25.011	1-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-2-(4-モルホリノ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)エタノール
25.012	4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-2-メトキシエチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン

[表1-20]

実施例番号	化合物名
25.013	4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-2-フルオロエチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン
26.001	5,8-ジメチル-2-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
26.002	(S)-4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)エチル)-6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン
26.003	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)エチル)-N-(ピリジン-2-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
26.004	5,8-ジメチル-2-(2-(4-(ピペリジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
26.005	2-(2-(4-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)エチル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
26.006	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)エチル)-N-(2-メトキシエチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-アミン
26.007	2-(2-(4-(4-メトキシフェニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)エチル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
26.008	2-(2-(4-(3-メトキシフェニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)エチル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
26.009	6-((2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)エチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ニコチノニトリル
26.010	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)エチル)-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
26.011	2-(2-(4-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)エチル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン

[表1-21]

実施例番号	化合物名
26.012	(トランス) - 4 - ((2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) エチル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロヘキサノール
26.013	((トランス) - 4 - ((2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) エチル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロヘキシル) メタノール
26.014	((シス) - 4 - ((2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) エチル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロヘキシル) メタノール
26.015	4 - (2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルフォリン
26.016	5, 8 - ジメチル - 2 - (2 - (4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) エチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン塩酸塩
26.017	1 - (4 - (2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) エチル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エタノン
26.018	4 - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) エチル) ピリミジン - 4 - イル) モルフォリン
26.019	6 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) エチル) - N - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - アミン
26.020	4 - (2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - イル) エチル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルフォリン
27.001	(R) - 2 - (2 - (6 - (2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン
27.002	2 - (2 - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) エチル) - 5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン

[表1-22]

実施例番号	化合物名
27.003	2-(2-(6-(アゼチジン-1-イル)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル)エチル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
27.004	5,8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
27.005	2-(2-(6-(アゼチジン-1-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)エチル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
28.001	(E)-4-(6-(アゼチジン-1-イル)-2-(2-(5,7-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)ビニル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン
29.001	(E)-4-(2-(2-(5,8-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン

[表1-23]

実施例番号	化合物名
30.001	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(5-メチルピリジン-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
30.002	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(5-メトキシピリジン-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
30.003	N-(5-クロロピリジン-3-イル)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン
30.004	(3S)-4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-3-メチルモルホリン
30.005	(3R)-4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-3-メチルモルホリン
30.006	4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)チオモルホリン 1,1-ジオキシド
30.007	N-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)キノリン-8-アミン
30.008	2-(2-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキシ)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
30.009	5,8-ジメチル-2-(2-(4-(ピリジン-3-イルオキシ)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
30.010	4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2,2-ジメチルモルホリン

[表1-24]

実施例番号	化合物名
30.011	4-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) -6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -1-メチルピペラジン-2-オン
30.012	4-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) -6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -2, 6-ジメチルモルホリン
30.013	1-(4-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) -6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) エタノン
30.014	1-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) -6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) ピペリジン-4-オール
30.015	2-(2-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル) -6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) シクロプロピル) -(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン
30.016	2-(2-(4-(3-エトキシアゼチジン-1-イル) -6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) シクロプロピル) -5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン
30.017	1-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) -6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-オール
30.018	1-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) -6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -3-メチルアゼチジン-3-オール
30.019	4-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) -6-((S) -2-メチルピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) モルホリン
30.020	4-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) -6-((S) -3-フルオロピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) モルホリン
30.021	8-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) -6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン

[表1-25]

実施例番号	化合物名
30.022	2-(2-(4-((S)-ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H)-イル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン
30.023	2-(2-(4-((R)-ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H)-イル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン
30.024	(3S)-4-(2-(2-(5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル)-3-メチルモルフォリン
30.025	2-(2-(5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-N-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-アミン
30.026	4-(2-(2-(5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル)-3, 3-ジメトキシモルホリン
30.027	2-(2-(2-(5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル)-ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-6 (2H)-オン
30.028	2-(2-(2-(5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル)-ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-6 (2H)-オン
30.029	2-(2-(2-(5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル)-ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-6 (2H)-オン
30.030	2-((2S)-1-(2-(2-(5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル)-ピロリジン-2-イル) プロパン-2-オール

[表1-26]

実施例番号	化合物名
30.031	(2S)-1-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-カルボン酸
30.032	(2S)-1-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド
30.033	(2S)-1-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド
30.034	4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン
30.035	4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン
30.036	2-(2-(4-(4-(ジフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
30.037	5,8-ジメチル-2-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
30.038-1	(2S)-1-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-カルボン酸
30.038-2	(2S)-1-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド
30.038	(2S)-1-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-カルボニトリル

[表1-27]

実施例番号	化合物名
30.039	N-(tert-ブチル)-2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド
30.040	(2R)-1-(2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-モルホリノピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド
30.041	(2R)-1-(2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-モルホリノピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-カルボニトリル
30.042	N-(2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン
30.043	4-(5-クロロ-2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン
30.044	2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-4-モルホリノ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)アセテート
30.045	4-(2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-5-メトキシ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン
31.001	2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-4-アミン
31.002	N-(2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)-6-メチルピリジン-3-アミン
31.003	2-(2-(4-(3-メトキシフェニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン

[表1-28]

実施例番号	化合物名
31.004	2-(2-(4-(4-メトキシフェニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
31.005	5,8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
31.006	5,8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
31.007	5,8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
31.008	5,8-ジメチル-2-(2-(4-(ピリジン-3-イルオキシ)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
31.009	5,8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)-4-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
31.010	5,8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)-4-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
31.011	5,8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)-4-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
31.012	5,8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
31.013	2-(2-(3-イソプロポキシ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
32.001	6-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-2-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミン

[表1-29]

実施例番号	化合物名
32.002	6-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-2-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミン
32.003	4-(6-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン
32.004	4-(6-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン
32.005	4-(6-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン
33.001	(E)-2-(2-(4-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
33.002	(E)-2-(2-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
33.003	(E)-2-(2-(4-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
33.004	(E)-1-((2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-3-メチルアゼチジン-3-オール
33.005	(R,E)-2-(2-(4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
33.006	(S,E)-2-(2-(4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン

[表1-30]

実施例番号	化合物名
33.007	(1 R, 4 R) - 5 - (2 - (E) - 2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン
33.008	(E) - 1 - ((2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - オール
33.009	4 - (2 - ((E) - 2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジメチルモルホリン
33.010	(E) - 4 - ((2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルモルリン
33.011	(E) - 1 - (4 - (2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン
33.012	(E) - 1 - ((2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - オール
33.013	(E) - 4 - ((2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 1 - メチルピペラジン - 2 - オン トリフルオロ酢酸塩
33.014	(S, E) - 2 - ((2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) - N - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - アミン
33.015	(E) - 3 - ((2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロパンニトリル
33.016	(R, E) - 2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) - N - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - アミン
33.017	(S, E) - 4 - (2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルモルホリン

[表1-31]

実施例番号	化合物名
33.018	(R, E) - 4 - (2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルモルホリン
33.019	(E) - 4 - (5 - クロロ - 2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン
34.001	4 - (2 - (2 - (6 - クロロ - 5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン
34.002	4 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (5, 6, 8 - トリメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) シクロプロピル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン
34.003	4 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (5, 6, 8 - トリメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) シクロプロピル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン
34.004	4 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (5, 6, 8 - トリメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) シクロプロピル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン
35.001	4 - (2 - (2 - (6 - ブロモ - 8 - メトキシ - 5 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン
35.002	4 - (2 - (2 - (8 - メトキシ - 5 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン
35.003	4 - (2 - (2 - (8 - メトキシ - 5 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン
35.004	4 - (2 - (2 - (8 - メトキシ - 5 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン

[表1-32]

実施例番号	化合物名
36.001	(1 S, 2 R, 4 S, 5 R) - 1 - ((4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)メチル)-2-((S)-メトキシ(6-メトキシキノリン-4-イル)メチル-5-ビニルキヌクリジン-1-イル)ウム クロライド
36.002	2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロパンカルボン酸
36.003	2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ [1, 5-a]ピラジン

[0092] [5-3]

本願発明の好ましい化合物として、以下のものが例示される。

(実施例 1 P 化合物)

(4-(2-(アゼチジン-1-イル)-6-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ [1, 5-a]ピラジン-2-イル)-1-メトキシエチル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン)

(実施例 2 P 化合物)

(1-(6-(アゼチジン-1-イル)-4-モルフォリノピリジン-2-イル)-2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ [1, 5-a]ピラジン-2-イル)エタノール)

(実施例 3 P 化合物)

(4-(2-(アゼチジン-1-イル)-6-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ [1, 5-a]ピラジン-2-イル)-1-フルオロエチル)ピリジン-4-イル)モルフォリン)

(実施例 4 P 化合物)

(1-(6-(アゼチジン-1-イル)-4-モルフォリノピリジン-2-イル)-2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ [1, 5-a]ピラジン-2-イル)エタノン)

(実施例 5 P 化合物)

(4 - (2 - (アゼチジン-1-イル) - 6 - (2 - (5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) - 1, 1-ジフルオロエチル) ピリジン-4-イル) モルフォリン)

(実施例 6 P 化合物)

(4 - (2 - (アゼチジン-1-イル) - 6 - (3 - (5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] - トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) プロパー 1-エン-2-イル) ピリジン-4-イル) モルフォリン)

(実施例 7 P 化合物)

(4 - (2 - (アゼチジン-1-イル) - 6 - (1 - ((5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) メチル) シクロプロピル) ピリジン-4-イル) モルフォリン)

(実施例 8 P 化合物)

((E) - 4 - (2 - (アゼチジン-1-イル) - 6 - (1 - (5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) プロパー 1-エン-2-イル) ピリジン-4-イル) モルフォリン)

(実施例 9 P 化合物)

(4 - (2 - (アゼチジン-1-イル) - 6 - (1 - (5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) プロパン-2-イル) ピリジン-4-イル) モルフォリン)

(実施例 10 P 化合物)

(1 - (5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) - 2 - (4-モルフォリノ-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) エタノール)

(実施例 11 P 化合物)

(4 - (2 - (2 - (5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) - 2-フルオロエチル) - 6 - (ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) モルフォリン)

(実施例 1 2 P 化合物)

(4 - (2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - 2 - メトキシエチル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルフォリン)

(実施例 1 3 P 化合物)

(1 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - 2 - (4 - モルフォリノ - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) エタノン)

[0093] (実施例 1 4 P 化合物)

(4 - (2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジフルオロエチル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルフォリン)

(実施例 1 5 P 化合物)

((E) - 5, 8 - ジメチル - 2 - (2 - (4 - メチルスルホニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 2 - イル) ビニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン)

(実施例 1 6 P 化合物)

((E) - 2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸)

(実施例 1 7 P 化合物)

((E) - 2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) メタノール)

(実施例 1 8 P 化合物)

((E) - 2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - N, N - ジメチル - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド)

(実施例 19 P 化合物)

((E)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)メタノアミン)

(実施例 20 P 化合物)

((E)-1-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)N-メチルメタンアミン)

[0094] (実施例 21 P 化合物)

(5,8-ジメチル-2-(2-(4-(メチルスルホニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)エチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン)

(実施例 22 P 化合物)

(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)エチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボン酸)

(実施例 23 P 化合物)

(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)エチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)メタノール)

(実施例 24 P 化合物)

(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)エチル)-N,N-ジメチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド)

(実施例 25 P 化合物)

(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)エチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)メタンアミン)

(実施例 26 P 化合物)

(1 - (2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) エチル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - N - メチルメタンアミン)

(実施例 27 P 化合物)

(N - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - モルフォリノピリジン - 2 - イル) - N, 5, 8 - トリメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド)

[0095] (実施例 28 P 化合物)

(N - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - N, 5, 8 - トリメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - カルボキサミド)

(実施例 30 P 化合物)

(4 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 6 - ((5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 4 - イル) モルフォリン)

(実施例 31 P 化合物)

(6 - (アゼチジン - 1 - イル) - N - ((5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - アミン)

(実施例 32 P 化合物)

(6 - (アゼチジン - 1 - イル) - N - ((5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 4 - モルホリノピリジン - 2 - アミン)

(実施例 33 P 化合物)

(4 - (2 - アゼチジン - 1 - イル) - 6 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [

1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) ピリジン-4-イル) モルフォリン)

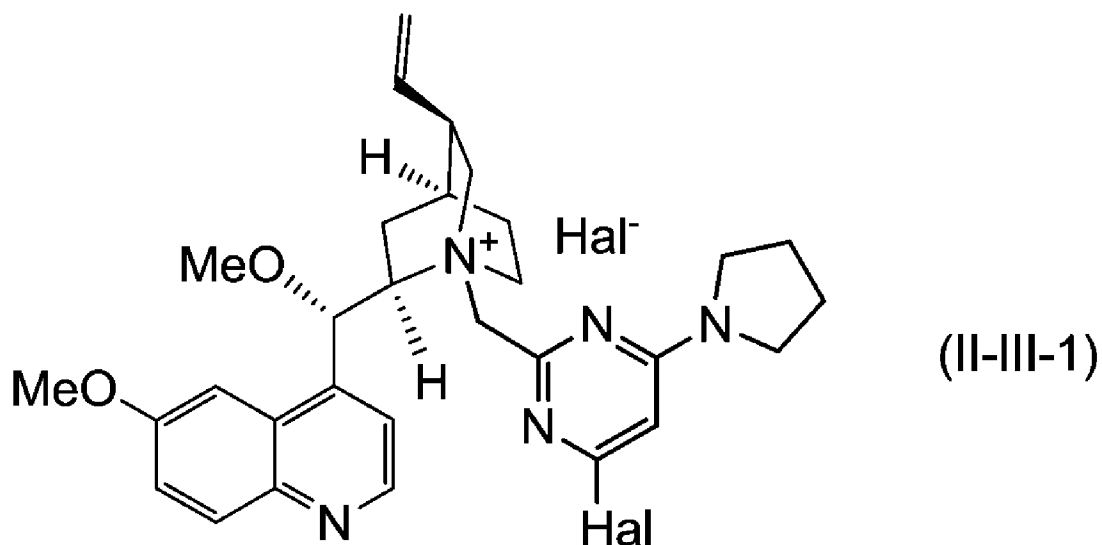
(実施例 34 P 化合物)

(4-(2-((1-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) メチル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) モルフォリン)

[5-4]

本発明の好ましい化合物として、下記式 (II-III-1) で表わされる化合物が例示される。

[化67]

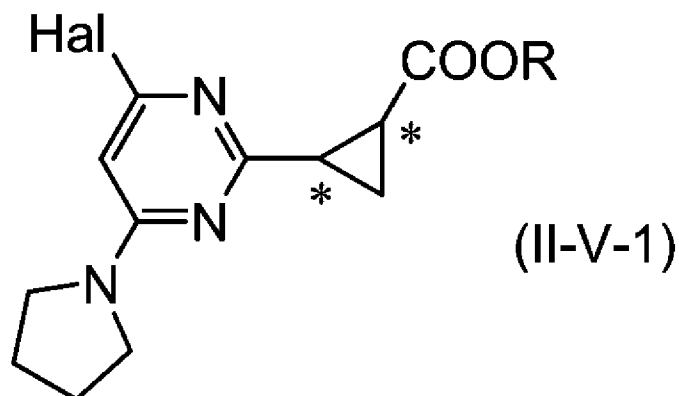


(式 (II-III-1) 中、*は不斉中心を、Hal はハロゲン原子を表わす) の化合物またはそれらの溶媒和物。

[5-5]

本発明の好ましい化合物として、下記式 (II-V-1) で表わされる化合物が例示される。

[化68]

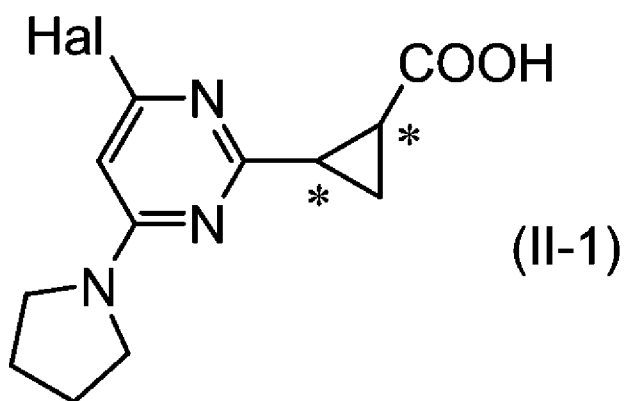


(式 (II-V-1) 中、*は不斉中心を、Hal はハロゲン原子、R = C₁ ~ 6 アルキル、C₇ ~ 11 アラルキル、フェニル、トリチル、置換シリル、又は C₂ ~ 6 アルケニルを表わす) の化合物、またはその塩またはそれらの溶媒和物。

[5-6]

本発明の好ましい化合物として、下記式 (II-1) で表わされる化合物が例示される。

[化69]

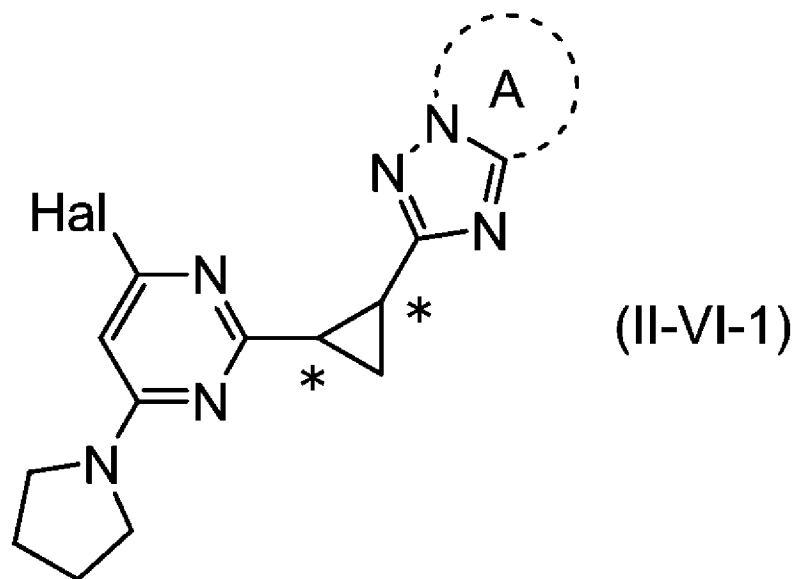


(式 (II-1) 中、*は不斉中心を、Hal はハロゲン原子を表わす) の化合物、またはその塩またはそれらの溶媒和物。

[5-7]

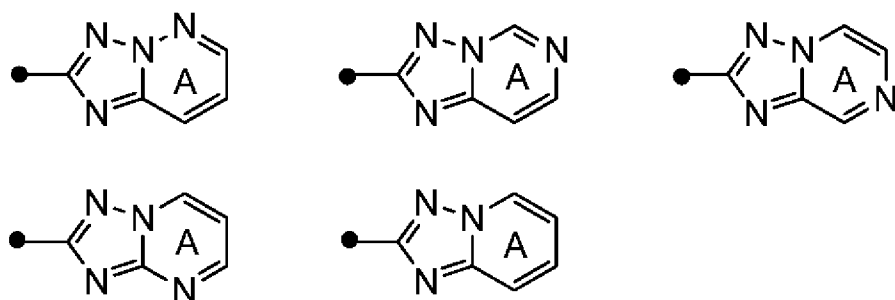
本発明の好ましい化合物として、下記式（II-VI-1）で表わされる化合物が例示される。

[化70]



（式（II-VI-1）中、*は不斉中心、
環Aを含む縮合環は以下からなる群より選択され、

[化71]



Halはハロゲン原子を表わす）で表わされる光学活性なアゾール誘導体の、
またはその塩またはそれらの溶媒和物。

[0096] [6-1]

統合失調症、妄想性障害、および薬物誘発性中枢疾患；不安障害、運動障害、気分障害、神経変性障害、肥満、および薬物嗜癖を治療するための医薬組成物であって、前記障害または状態を治療するのに有効なある量の態様[1]

～態様[5-3]に記載の化合物を含む医薬組成物。

[6-2]

統合失調症、妄想性障害、および薬物誘発性中枢疾患；不安障害、運動障害、気分障害、肥満、および神経変性障害から選択される障害を治療する方法であって、前記障害を治療するのに有効なある量の態様[1]～態様[5-3]に記載の化合物を前記障害の治療を必要とする対象に投与することを含む方法。

[0097] [6-3]

前記障害が、認知症、アルツハイマー病、多発脳梗塞性認知症、アルコール性認知症もしくは他の薬物関連認知症、頭蓋内腫瘍もしくは脳外傷に関連する認知症、ハンチントン病もしくはパーキンソン病に関連する認知症、またはAIDS関連認知症；せん妄；健忘障害；心的外傷後ストレス障害；精神遅滞；学習障害、たとえば読字障害、算数障害、または書字表出障害；注意欠陥／過活動性障害；加齢性認知低下、軽度、中等度、または重度型の大うつ病エピソード；躁病または混合気分エピソード；軽躁気分エピソード；非定型の特徴を伴ううつ病エピソード；メランコリー型の特徴を伴ううつ病エピソード；緊張型の特徴を伴ううつ病エピソード；分娩後の発症を伴う気分エピソード；脳卒中後うつ病；大うつ病性障害；気分変調性障害；小うつ病性障害；月経前不快気分障害；統合失調症の後うつ病性障害；妄想性障害または統合失調症を含む中枢性障害に併発する大うつ病性障害；双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害、気分循環性障害を含む双極性障害、パーキンソン病；ハンチントン病；認知症、アルツハイマー病、多発脳梗塞性認知症、AIDS関連認知症、前頭側頭型認知症；脳外傷に関連する神経変性；脳卒中に関連する神経変性；脳梗塞に関連する神経変性；低血糖誘発性神経変性；てんかん発作に関連する神経変性；神経毒中毒に関連する神経変性；多系統萎縮症、妄想型、解体型、緊張型、鑑別不能型、または残遺型；統合失調症様障害；妄想型または抑うつ型の統合失調感情障害；妄想性障害；物質誘導性中枢性障害、アルコール、アンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚剤、肥満、

吸入剤、オピオイド、またはフェンシクリジンによって誘発された中枢疾患；妄想型の人格障害；および統合失調型の人格障害からなる群から選択される障害である態様[6-1]に記載の医薬組成物又は態様[6-2]に記載の方法。

[0098] [6-4]

統合失調症、妄想性障害、および薬物誘発性中枢疾患；不安障害、運動障害、気分障害、神経変性障害、肥満、および薬物嗜癖を治療する方法であって、PDE10を阻害するのに有効なある量の態様[1]～態様[5-3]に記載の化合物を投与することを含む方法。

[0099] 前記本発明の態様において、「治療」とは疾患もしくは症状の治療だけでなく、疾患もしくは症状の改善、予防或いは再発防止も含むものとする。

[0100] 以上の全ての態様において、「化合物」の文言を用いるとき、「その製薬学的に許容される塩」についても言及するものとする。また、本発明化合物は不斉炭素有する場合があり、本発明化合物には、幾何異性体、互変異性体、光学異性体などの各種の立体異性体の混合物や単離されたものが含まれる。かかる立体異性体の単離、精製は、優先晶出やカラムクロマトグラフィーを用いた光学分割あるいは不斉合成を通じて当業者が通常の技術により為し得ることができる。

[0101] 本発明の式(1)～(1-5)、(1-a)等で表される化合物(以下、「本発明の式(1)で表される化合物」、「本発明の式(I)の化合物」、「式(I)の化合物」等と記載する場合がある)は、置換基の種類によって、酸付加塩を形成する場合や塩基との塩を形成する場合がある。かかる塩としては、製薬学的に許容しうる塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸、臭化水素酸、よう化水素酸、硫酸、硝酸、りん酸等の鉱酸類；蟻酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、エナント酸、カプリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、乳酸、ソルビン酸、マンデル酸等の脂肪族モノカルボン酸、安息香酸、サリチル酸等の芳香族モノカルボン酸、しゅう酸、マロン酸、こはく酸、フマル酸、マレイン酸、りんご酸、酒石酸等の脂肪族ジカルボン酸、くえん酸等の脂肪族トリカルボン酸、桂皮酸、グリコー

ル酸、ピルビン酸、オキシル酸、サリチル酸、N-アセチルシステインなどの有機カルボン酸類；メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸等の脂肪族スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の芳香族スルホン酸などの有機スルホン酸類；アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸類等との酸付加塩、及びリチウム、ナトリウム、カリウム、セシウムなどのアルカリ金属、マグネシウム、カルシウム、バリウム等のアルカリ土類金属等の金属との塩（例えば、モノ塩の他、二ナトリウム塩、二カリウム塩も含む）、アルミニウム、鉄、銅、ニッケル、コバルト、亜鉛などの金属との塩、メチルアミン、エチルアミン、t-ブチルアミン、t-オクチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ピペリジン、モルホリン、ピリジン、リシン、アルギニン、オルニチン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、グルコサミン、フェニルグリシンアルキルエステル、グアニジン、等の有機塩基との塩や、グリシン塩、ヒスチジン塩、コリン塩、またはアンモニウム塩等が挙げられる。

[0102] これらの塩は常法、例えば、適当量の本発明化合物と所望の酸あるいは塩基等を含む溶液を混合し、所望の塩をろ取するか溶媒を留去して集めることにより得ることができる。また、本発明化合物またはその塩は、水、エタノール、グリセロールなどの溶媒と溶媒和物を形成しうる。

[0103] また、本発明化合物の塩には、モノ塩、ジ塩及びトリ塩が含まれる。或いは本発明化合物は側鎖の置換基によっては、酸付加塩と塩基の塩の両方を同時に形成しうる。更に本発明は、本発明の式（I）で表される化合物の水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形のもの等も含まれる。尚、当然ながら本発明は、後述実施例に記載された化合物に限定されるものではなく、本発明の式（I）で表される化合物または製薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

[0104] 適切な塩基塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成される。例には、これ

に限定されるものではないが、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リシン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、セシウムおよび亜鉛塩が包含される。

[0105] 酸および塩基のヘミ塩、たとえばヘミ硫酸塩およびヘミカルシウム塩を形成することもできる。

[0106] これらの塩および他の適切な塩に関する総説は、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use、StahlおよびWermuth (Wiley-VCH、2002)を参照されたい。

[0107] 式(I)の化合物の薬学的に許容できる塩は、以下の3つの方法の1つまたは複数によって調製することができる。

(i) 式(I)の化合物を所望の酸または塩基と反応させることによる、(ii) 式(I)の化合物の適切な前駆体から酸もしくは塩基不安定保護基を除去することによるか、または所望の酸もしくは塩基を用いて、適切な酸もしくは塩基との反応によって、または適切なイオン交換カラムによって、別の塩に変換することによる。

[0108] 3つの反応はすべて、典型的には溶液で実行される。得られる塩は析出され、濾過によって収集するか、または溶媒を蒸発して回収することができる。得られる塩のイオン化度は、完全イオン化からほぼ非イオン化まで多様であってよい。

[0109] 本発明の化合物は、完全非晶質から完全結晶性まで連続の固体状態で存在することができる。「非晶質」という用語は、その材料が分子レベルにおいて長距離秩序を欠き、温度に応じて、固体または液体の物理的特性を示すことのできる状態を指す。典型的にそのような材料は特有のX線解析パターンを示さず、固体の特性を示しながら、より形式的には液体とみなされる。加熱により、固体から液体特性への変化が起こり、これは典型的には2次である状態変化を特徴とする(「ガラス転移」)。「結晶性」という用語は、材

料が分子レベルで規則的な秩序内部構造を有し、明確なピークを有する特有のX線解析パターンを示す固相を指す。そのような材料も、充分に加熱されると液体の特性を示すが、固体から液体への変化は、典型的には1次である相変化を特徴とする（「融点」）。

[0110] 本発明の化合物は、非溶媒和形態および溶媒和形態でも存在することができる。本明細書では、「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物と1種または複数の薬学的に許容できる溶媒分子、たとえばエタノールとを含む分子複合体を記載するために用いられる。前記溶媒が水であるとき、「水和物」という用語が用いられる。

[0111] 有機水和物に関して現在許容されている分類体系は、単離部位、チャネル、または金属イオン配位水和物を定義するものであり、K. R. MorrisのPolymorphism in Pharmaceutical Solids (H. G. Brittain編、Marcel Dekker、1995)を参照されたい。単離部位水和物は、有機分子の介在によって水分子がそれぞれ互いの直接接触から単離されているものである。チャネル水和物では、水分子は格子チャネルに存在し、ここで水分子は互いに隣接している。金属イオン配位水和物では、水分子は金属イオンに結合している。

[0112] 溶媒または水が強く結合しているとき、複合体は湿度と無関係に明確な化学量論を有することになる。しかしながら、チャネル溶媒和物および吸湿性化合物のように、溶媒または水の結合が弱いとき、水／溶媒含量は、湿度および乾燥条件に依存する。そのような場合、非化学量論が標準となる。

[0113] 本発明の化合物は、適切な条件に供したとき、中間状態（中間相または液晶）で存在することもできる。中間状態は、真の結晶状態と真の液体状態（溶融または溶液）の中間である。温度変化の結果として生じる中間形態は「サーモトロピック」と呼ばれ、水または他の溶媒など第2成分の添加によるものは「リオトロピック」と呼ばれる。リオトロピック中間相を形成する潜在能力を有する化合物は「両親媒性」と呼ばれ、イオン（ -COO-Na^+ 、 -COO-K^+ 、もしくは $\text{-SO}_3\text{-Na}^+$ など）または非イオン（ -N

—N⁺(CH₃)₃など)極性頭部基を有する分子からなる。さらなる情報は、Crystals and the Polarizing Microscope、N. H. HartshorneおよびA. Stuart、第4版(Edward Arnold、1970)を参照されたい。

[0114] 以下、式(I)の化合物に関する記載はすべて、その塩、溶媒和物、多成分複合体、および液晶、ならびにその塩の溶媒和物、多成分複合体、および液晶に関する記載を包含する。

[0115] 本発明の化合物は、そのすべての多形および晶癖を含む上に定義された式(I)の化合物、以下に定義するそのプロドラッグおよび異性体(光学、幾何、および互変異性体を包含する)、ならびに同位体標識された式(I)の化合物を包含する。

[0116] 記載のとおり、式(I)の化合物のいわゆる「プロドラッグ」も本発明の範囲内である。たとえば、それ自体ほとんどまたはまったく薬理活性を持たない可能性のある式(I)の化合物のある種の誘導体は、身体内または身体上に投与されたとき、たとえば加水分解によって、所望の活性を有する式(I)の化合物に変換され得る。そのような誘導体を「プロドラッグ」と称する。プロドラッグの使用に関するさらなる情報は、Pro-drugs as Novel Delivery Systems、Vol. 14、ACS Symposium Series(T. HiguchiおよびW. Stella)、ならびにBioreversible Carriers in Drug Design、Pergamon Press、1987(E. B. Roche編、American Pharmaceutical Association)に見出すことができる。

[0117] 本発明によるプロドラッグは、たとえば、式(I)の化合物に存在する適切な官能基を、たとえばDesign of Prodrugs、H. Bundgaard(Elsevier、1985)に記載されている、当業者に保護基として知られているある種の置換基で置き換えることによって生成することができる。

[0118] 本発明によるプロドラッグのいくつかの例には、これに限定されるものではないが、以下のものが包含される。

(i) 式 (I) の化合物がカルボン酸官能基 ($-\text{COOH}$) を含有する場合、そのエステル、たとえば、式 (I) の化合物のカルボン酸官能基の水素が ($\text{C}1 \sim \text{C}8$) アルキルで置換されている化合物、(ii) 式 (I) の化合物がアルコール官能基 ($-\text{OH}$) を含有する場合、そのエーテル、たとえば、式 (I) の化合物のアルコール官能基の水素が ($\text{C}2 \sim \text{C}6$) アルカノイルオキシメチルで置換されている化合物、および (iii) 式 (I) の化合物が第一級または第二級アミノ官能基 ($-\text{NH}_2$ または $-\text{NHR}$ (式中、 $\text{R} \neq \text{H}$)) を含有する場合、そのアミド、たとえば、場合によって式 (I) の化合物のアミノ官能基の一方または両方の水素が ($\text{C}2 \sim \text{C}10$) アルカノイルで置換されている化合物。

[0119] 前述の例および他の型のプロドラッグの例による置換基のさらなる例は、前述の参考文献に見出すことができる。

[0120] さらに、式 (I) のある種の化合物は、式 (I) の他の化合物のプロドラッグとしてそれ自体作用することができる。

[0121] さらに式 (I) の化合物の代謝産物、すなわちその薬物の投与によって *in vivo* で形成される化合物も本発明の範囲に包含される。本発明による代謝産物のいくつかの例には、これに限定されるものではないが、以下のものが包含される。

(i) 式 (I) の化合物がメチル基を含有する場合、そのヒドロキシメチル誘導体 ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$)、(ii) 式 (I) の化合物がアルコキシ基を含有する場合、そのヒドロキシ誘導体 ($-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$)、(iii) 式 (I) の化合物が第三級アミノ基を含有する場合、その第二級アミノ誘導体 ($-\text{NR}_1\text{R}_2 \rightarrow -\text{NHR}_1$ または $-\text{NHR}_2$)、(iv) 式 (I) の化合物が第二級アミノ基を含有する場合、その第一級誘導体 ($-\text{NHR}_1 \rightarrow -\text{NH}_2$)、(v) 式 (I) の化合物がフェニル部分を含有する場合、そのフェノール誘導体 ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$)、および (vi) 式 (I) の化合物

がアミド基を含有する場合、そのカルボン酸誘導体 ($-\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$)。

[0122] 1つまたは複数の不斉炭素原子を含有する式 (I) の化合物は、2種以上の立体異性体として存在できる。式 (I) の化合物がアルケニルまたはアルケニレン基を含有する場合、幾何シス／トランス（または Z／E）異性体が可能である。構造異性体が低いエネルギー障壁により相互変換可能である場合、互変異性 (tautomeric isomerism)（「互変異性 (tautomerism)」）が生じ得る。これは、たとえばイミノ、ケト、もしくはオキシム基を含有する式 (I) の化合物においてプロトン互変異性の形態、または芳香族部分を含有する化合物においていわゆる原子価互変異性の形態をとることができる。その結果として、単一の化合物は、複数の型の異性を示す可能性がある。

[0123] 複数の型の異性を示す化合物を包含する、式 (I) の化合物のすべての立体異性体、幾何異性体、および互変異性型、ならびにそれらの1つまたは複数の混合物が本発明の範囲に包含される。さらに、対イオンが光学活性である（たとえば d-乳酸塩または l-リシン）、またはラセミ体である（たとえば d,l-酒石酸塩または d,l-アルギニン）酸付加塩または塩基塩も包含される。

[0124] シス／トランス異性体は、当業者によく知られている通常の技法、たとえばクロマトグラフィーおよび分別結晶によって分離することができる。本明細書では、オレフィンにおいては Z 体／E 体とも記載する。

[0125] 個々のエナンチオマーを調製／単離するための通常の技法には、光学的に純粋な適切な前駆体からのキラル合成、または、たとえばキラル高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いるラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分割が包含される。

[0126] 別法として、ラセミ体（またはラセミ前駆体）を、適切な光学活性化合物、たとえばアルコール、または式 (I) の化合物が酸性もしくは塩基性部分を含有する場合、1-フェニルエチルアミンまたは酒石酸などの塩基または酸

との塩などとさせることができる。得られたジアステレオマー混合物を、クロマトグラフィーおよび／または分別結晶によって分離し、当業者によく知られている手段によって、ジアステレオマーの一方または両方を、対応する純粋なエナンチオマーに変換することができる。

[0127] 本発明のキラル化合物（およびそのキラル前駆体）は、クロマトグラフィー、典型的にはHPLCを用いて、0から50容量%のイソプロパノール、例えば2%から20%、および0から5容量%のアルキルアミン、典型的には0.1%のジエチルアミンを含有する炭化水素、例えばヘプタンまたはヘキサンからなる移動相を用い、非対称樹脂においてエナンチオマーに富む形態で得ることができる。溶離液の濃縮によって富化混合物を得る。

[0128] 任意のラセミ化合物が結晶化するとき、2種の異なる型の結晶が可能である。第1の型は、等モル量で両方のエナンチオマーを含有する1つの均質な形態の結晶が生成される上述のラセミ化合物（真のラセミ化合物）である。第2の型は、それぞれ単一のエナンチオマーを含む2種の形態の結晶が等モル量で生成されるラセミ混合物またはコングロメレートである。

[0129] ラセミ混合物に存在する両方の結晶形態は同じ物理的特性を有するが、真のラセミ化合物と比較して異なる物理的特性を有する可能性がある。ラセミ混合物は当業者に知られている通常の技法によって分離することができ、たとえばStereochemistry of Organic Compounds、E. L. ElielおよびS. H. Wilen (Wiley、1994)を参照されたい。

[0130] 本発明は、1つまたは複数の原子が、同じ原子番号を有するが、自然界で主に見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられている、すべての薬学的に許容できる同位標識された式(I)の化合物を包含する。

[0131] 本発明の化合物に包含されるのに適した同位体の例には、水素の同位体、 2H および 3H など、炭素の同位体、 11C 、 13C 、および 14C など、塩素の同位体、 36Cl など、フッ素の同位体、 18F など、ヨウ素の同位

体、 ^{12}C および ^{13}C など、窒素の同位体、 ^{14}N および ^{15}N など、酸素の同位体、 ^{16}O 、 ^{17}O 、および ^{18}O など、リンの同位体、 ^{31}P など、ならびに硫黄の同位体、 ^{32}S などが包含される。

[0132] ある種の同位体標識された式 (I) の化合物、たとえば放射性同位体を取り込んだ化合物は、薬物および／または基質の組織分布研究において有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち ^3H 、および炭素 ^{14}C は、それらの取り込みが容易であり、検出手段が容易である点から、この目的のために特に有用である。

[0133] 重水素、すなわち ^2H などの重い同位体で置換することによって、より高い代謝安定性、たとえば*in vivo*半減期の増大、または必要用量の低減に起因するある種の治療上の利点をもたらされる可能性があり、したがってある状況では好ましい可能性がある。

[0134] ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、および ^{13}N などの陽電子放出同位体による置換は、基質受容体占有率を調べるための陽電子放出トポグラフィー (Positron Emission Topography) (PET) 試験に有用であり得る。

[0135] 同位体標識された式 (I) の化合物は、当業者に知られている通常の技法によって、または下記の実施例および調製に記載するものと類似の方法によって、前に用いられた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いて、一般に調製することができる。

[0136] 本発明による薬学的に許容できる溶媒和物には、たとえば D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOなど、結晶化の溶媒が同位体置換されていてもよい溶媒和物が包含される。

[0137] 本発明の特定の実施形態は、以下の実施例に例示される化合物、ならびにそれらの薬学的に許容できる塩、複合体、溶媒和物、多形、立体異性体、代謝産物、プロドラッグ、およびそれらの他の誘導体を包含する。

[0138] 本発明はまた、統合失調症、妄想性障害、および薬物誘発性中枢疾患などのある種の中枢性障害および状態；恐慌性障害および強迫性障害などの不安

障害；ならびにパーキンソン病およびハンチントン病を包含する運動障害を治療するための医薬組成物であって、PDE10を阻害するのに有効なある量の式（I）の化合物を含む医薬組成物に関する。

[0139] 他の実施形態において、本発明はまた、統合失調症、妄想性障害、および薬物誘発性中枢疾患などの中枢性障害および状態；恐慌性障害および強迫性障害などの不安障害；ならびにパーキンソン病およびハンチントン病を包含する運動障害を治療するための医薬組成物であって、前記障害または状態を治療するのに有効なある量の式（I）の化合物を含む医薬組成物に関する。

[0140] 本発明に従って治療することのできる中枢性障害の例には、これに限定されるものではないが、たとえば妄想型、解体型、緊張型、鑑別不能型、または残遺型の統合失調症；統合失調症様障害；たとえば妄想型または抑うつ型の統合失調感情障害；妄想性障害；物質誘導性中枢性障害、たとえばアルコール、アンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚剤、吸入剤、オピオイド、またはフェンシクリジンによって誘発された中枢疾患；妄想型の人格障害；および統合失調型の人格障害が包含される。

[0141] 本発明に従って治療することのできる運動障害の例には、これに限定されるものではないが、ハンチントン病、およびドパミンアゴニスト療法に関連する異常運動症、パーキンソン病、不穏下肢症候群、ならびに本態性振せんが包含される。

[0142] 本発明に従って治療することのできる他の障害は、強迫性障害、トゥレット症候群、および他のチック障害である。

[0143] 他の実施形態において、本発明は、哺乳動物において不安障害または状態を治療する方法であって、前記哺乳動物に、PDE10を阻害するのに有効なある量の式（I）の化合物を投与することを含む方法に関する。

[0144] 本発明はまた、哺乳動物において不安障害または状態を治療する方法であって、前記哺乳動物に、前記障害または状態を治療するのに有効なある量の式（I）の化合物を投与することを含む方法を提供する。

[0145] 本発明に従って治療することのできる不安障害の例には、これに限定され

るものではな

いが、恐慌性障害；広場恐怖症；特定恐怖症；社会恐怖症；強迫性障害；心的外傷後ストレス障害；急性ストレス障害；および全般性不安障害が包含される。

[0146] 本発明はさらに、ヒトを包含する哺乳動物において、薬物嗜癖、たとえばアルコール、アンフェタミン、コカイン、またはアヘン嗜癖を治療する方法であって、前記哺乳動物に、薬物嗜癖を治療するのに有効なある量の式 (I) の化合物を投与することを含む方法を提供する。

[0147] 本発明はまた、ヒトを包含する哺乳動物において、薬物嗜癖、たとえばアルコール、アンフェタミン、コカイン、またはアヘン嗜癖を治療する方法であって、前記哺乳動物に、PDE10を阻害するのに有効なある量の式 (I) の化合物を投与することを含む方法を提供する。

[0148] 本明細書では、「薬物嗜癖」は薬物に対する異常な欲望を意味し、一般に所望の薬物を摂取しようとする衝動強迫のような動機的障害、および強度の薬物切望のエピソードを特徴とする。

[0149] 本発明はさらに、ヒトを包含する哺乳動物において、症状として注意および／または認知の欠如を含む障害を治療する方法であって、前記哺乳動物に、前記障害を治療するのに有効なある量の式 (I) の化合物を投与することを含む方法を提供する。

[0150] 本発明はまた、ヒトを包含する哺乳動物において、症状として注意および／または認知の欠如を含む障害または状態を治療する方法であって、前記哺乳動物に、PDE10を阻害するのに有効なある量の式 (I) の化合物を投与することを含む方法を提供する。

[0151] 本発明はまた、ヒトを包含する哺乳動物において、症状として注意および／または認知の欠如を含む障害または状態を治療する方法であって、前記哺乳動物に、前記障害または状態を治療するのに有効なある量の式 (I) の化合物を投与することを含む方法を提供する。

[0152] 本明細書で「症状として注意および／または認知の欠如を含む障害」に用

いられる「注意および／または認知の欠如」という語句は、同じ年齢の人口集団の他の個体と比較して特定の個体において、記憶、知力、または学習および論理能力などの１種または複数の認知的局面の機能が正常以下であることを指す。「注意および／または認知の欠如」はまた、たとえば加齢性認知低下で起こるような１種または複数の認知的局面の任意の特定の個体における機能の低下を指す。

[0153] 本発明に従って治療することのできる注意および／または認知の欠如を症状として含む障害の例は、認知症、たとえばアルツハイマー病、多発脳梗塞、アルコール性認知症もしくは他の薬物関連認知症、頭蓋内腫瘍もしくは脳外傷に関連する認知症、ハンチントン病もしくはパーキンソン病に関連する認知症、またはＡＩＤＳ関連認知症；せん妄；健忘障害；心的外傷後ストレス障害；精神遅滞；学習障害、たとえば読字障害、算数障害、または書字表出障害；注意欠陥／過活動性障害；および加齢性認知低下である。

[0154] 本発明はまた、ヒトを包含する哺乳動物において、気分障害または気分エピソードを治療する方法であって、前記哺乳動物に、前記障害またはエピソードを治療するのに有効なある量の式（I）の化合物を投与することを含む方法を提供する。

[0155] 本発明はまた、ヒトを包含する哺乳動物において、気分障害または気分エピソードを治療する方法であって、前記哺乳動物に、PDE 10を阻害するのに有効なある量の式（I）の化合物を投与することを含む方法を提供する。

[0156] 本発明に従って治療することのできる気分障害および気分エピソードの例には、これに限定されるものではないが、軽度、中等度、または重度型の大うつ病エピソード、躁病または混合気分エピソード、軽躁気分エピソード；非定型の特徴を伴ううつ病エピソード；メランコリー型の特徴を伴ううつ病エピソード；緊張型の特徴を伴ううつ病エピソード；分娩後の発症を伴う気分エピソード；脳卒中後うつ病；大うつ病性障害；気分変調性障害；小うつ病性障害；月経前不快気分障害；統合失調症の後うつ病性障害；妄想性障害または統合失調症などの中枢性障害に併発する大うつ病性障害；双極性障害

、たとえば双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害、および気分循環性障害が包含される。

[0157] 本発明はさらに、ヒトを包含する哺乳動物において、神経変性障害または状態を治療する方法であって、前記哺乳動物に、前記障害または状態を治療するのに有効なある量の式 (I) の化合物を投与することを含む方法を提供する。

[0158] 本発明はさらに、ヒトを包含する哺乳動物において、神経変性障害または状態を治療する方法であって、前記哺乳動物に、PDE 10を阻害するのに有効なある量の式 (I) の化合物を投与することを含む方法を提供する。

[0159] 本明細書では、別に指示のない限り、「神経変性障害または状態」は、中枢神経系でのニューロンの機能不全および／または死に起因する障害または状態を指す。これらの障害および状態の治療は、これらの障害または状態において危険な状態にあるニューロンの機能不全または死を防ぐか、かつ／または危険な状態にあるニューロンの機能不全または死に起因する機能喪失を補うように、損傷または正常ニューロンの機能を高めることのできる薬剤の投与によって促進することができる。本明細書では、「神経栄養剤」という用語は、これらの特性の一部またはすべてを有する物質または薬剤を指す。

[0160] 本発明に従って治療することのできる神経変性障害および状態の例には、これに限定されるものではないが、パーキンソン病；ハンチントン病；認知症、たとえばアルツハイマー病、多発脳梗塞性認知症、AIDS関連認知症、および前頭側頭型認知症；脳外傷に関連する神経変性；脳卒中に関連する神経変性、脳梗塞に関連する神経変性；低血糖誘発性神経変性；てんかん発作に関連する神経変性；神経毒中毒に関連する神経変性；および多系統萎縮症が包含される。

[0161] 本発明の一実施形態において、神経変性障害または状態は、ヒトを包含する哺乳動物の線条体中型有棘ニューロンの神経変性を含む。

[0162] 本発明のさらなる実施形態において、神経変性障害または状態は、ハンチントン病である。

[0163] 本発明はまた、中枢性障害、妄想性障害、および薬物誘発性中枢疾患；不安障害、運動障害、気分障害、神経変性障害、および薬物嗜癖を治療するための医薬組成物であって、前記障害または状態を治療するのに有効なある量の式（I）の化合物を含む医薬組成物を提供する。

[0164] 本発明はまた、中枢性障害、妄想性障害、および薬物誘発性中枢疾患；不安障害、運動障害、気分障害、および神経変性障害から選択される障害を治療する方法であって、前記障害を治療するのに有効なある量の式（I）の化合物を前記障害の治療を必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。

[0165] 本発明はまた、認知症、アルツハイマー病、多発脳梗塞性認知症、アルコール性認知症もしくは他の薬物関連認知症、頭蓋内腫瘍もしくは脳外傷に関連する認知症、ハンチントン病もしくはパーキンソン病に関連する認知症、またはAIDS関連認知症；せん妄；健忘障害；心的外傷後ストレス障害；精神遅滞；学習障害、たとえば読字障害、算数障害、または書字表出障害；注意欠陥／過活動性障害；加齢性認知低下、軽度、中等度、または重度型の大うつ病エピソード；躁病または混合気分エピソード；軽躁気分エピソード；非定型の特徴を伴ううつ病エピソード；メランコリー型の特徴を伴ううつ病エピソード；緊張型の特徴を伴ううつ病エピソード；分娩後の発症を伴う気分エピソード；脳卒中後うつ病；大うつ病性障害；気分変調性障害；小うつ病性障害；月経前不快気分障害；統合失調症の後うつ病性障害；妄想性障害または統合失調症を含む中枢性障害に併発する大うつ病性障害；双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害、気分循環性障害を含む双極性障害、パーキンソン病；ハンチントン病；認知症、アルツハイマー病、多発脳梗塞性認知症、AIDS関連認知症、前頭側頭型認知症；脳外傷に関連する神経変性；脳卒中に関連する神経変性；脳梗塞に関連する神経変性；低血糖誘発性神経変性；てんかん発作に関連する神経変性；神経毒中毒に関連する神経変性；多系統萎縮症、妄想型、解体型、緊張型、鑑別不能型、または残遺型；統合失調症様障害；妄想型または抑うつ型の統合失調感情障害；妄想性障害；物質誘導性

中枢性障害、アルコール、アンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚剤、吸入剤、オピオイド、またはフェンシクリジンによって誘発された中枢性疾患；妄想型の人格障害；および統合失調型の人格障害からなる群から選択される障害を治療する方法であって、前記障害を治療するのに有効なある量の式（I）の化合物を前記障害の治療を必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。

[0166] 本発明はまた、中枢性障害、妄想性障害、および薬物誘発性中枢疾患；不安障害、運動障害、気分障害、神経変性障害、および薬物嗜癖を治療する方法であって、PDE 10を阻害するのに有効なある量の式（I）の化合物を前記治療を必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。

[0167] 本発明の化合物に関する説明において、例えば「C1-6」とは、構成炭素原子数が1から6であることを示し、特に断らない限り、直鎖、分枝鎖または環状の基を表し、環状の基で置換した直鎖もしくは分枝鎖の基、または直鎖もしくは分枝鎖の基で置換した環状の基を含む。

「C2-6」とは、構成炭素原子数が2から6であることを示し、特に断らない限り、直鎖、分枝鎖または環状の基を表し、環状の基で置換した直鎖もしくは分枝鎖の基、または直鎖もしくは分枝鎖の基で置換した環状の基を含む。

[0168] 「ハロゲン」の例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

[0169] 「5-6員ヘテロアリール」としては、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、2H-1

， 2， 3－チアジアニル、 4 H－1， 2， 4－チアジアニル、 6 H－1， 3， 4－チアジアニル、 1， 4－ジアゼピニル、 1， 4－オキサゼピニル等が挙げられ、このうち、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルなどの含窒素6員ヘテロアリールと、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル等の含窒素5員ヘテロアリール、或いは、フリル、チエニル等の非含窒素ヘテロアリールに大別される。

本明細書における「縮環式のヘテロアリール」としてはインドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、1， 2－ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1， 2－ベンゾイソチアゾリル、1 H－ベンズイミダゾリル、1 H－インダゾリル、1 H－ベンゾトリアゾリル、2， 1， 3－ベンゾチアジアニル、クロメニル、イソクロメニル、4 H－1， 4－ベンゾオキサジニル、4 H－1， 4－ベンゾチアジニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ベンゾオキサゼピニル、ベンゾアゼピニル、ベンゾジアゼピニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアンスレニル、チアントレニルフェナンスリジニル、フェナンスロリニル、インドリジニル、チエノ [3， 2－c] ピリジル、チアゾロ [5， 4－c] ピリジル、ピロロ [1， 2－b] ピリダジニル、ピラゾロ [1， 5－a] ピリジニル、イミダゾ [1， 2－a] ピリジニル、イミダゾ [1， 5－a] ピリジニル、イミダゾ [1， 2－b] ピリダジニル、イミダゾ [1， 5－a] ピリミジニル、1， 2， 4－トリアゾロ [4， 3－a] ピリジニル、1， 2， 4－トリアゾロ [4， 3－b] ピリダジニル、1 H－ピラゾロ [3， 4－b] ピリジニル、1， 2， 4－トリアゾロ [1， 5－a] ピリミジニル等が挙げられる。

[0170] 「4-10員ヘテロ脂肪族環」とは、4－10員環の飽和または部分的に不飽和の非芳香族のヘテロ環を表わす。これらの環は、炭素原子以外にN、O、Sから任意に選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子（好ましくは1～3個）

が含まれる。例えば、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニルテトラヒドロフリル、チオラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニルピペリジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル（オキサニル）、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、ジオキサニル、オキサゾリニル、イソキサゾリニル、1, 3-オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリニル、イソチアゾリニル、1, 3-チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサジアゾリニル、1, 3, 4-オキサジアゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキセパニル、アゼピニル、ジアゼパニル、ジアゼピニル、ヘキサヒドロ-1H-アゼピニル、オキセパニル、チエパニル、ヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピニル、ヘキサヒドロ-1H-1, 4-オキサゼピニル、ヘキサヒドロ-1H-1, 4-チアゼピニル、オクタヒドロアゾシニル、オキソカニル、チオカニル、オクタヒドロ-1, 5-ジアゾシニル、ヘキサヒドロ-2H-1, 5-オキサゾシニル、ヘキサヒドロ-2H-1, 5-チアゾシニル、オクタヒドロ-1H-アゾニンイルオキソナニル、チオナニル、オクタヒドロ-1, 5-ジアゾニンイル、オクタヒドロ-1, 5-オキサゾニンイル、オクタヒドロ-1, 5-チアゾニンイル、デカヒドロアゼシニル、オキセカニル、チエカニル、デカヒドロ-1, 6-ジアゼシニル等が挙げられる。

本明細書における「1-2個の炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環」とは、4-10員環の飽和または部分的に不飽和のヘテロ環に任意の炭素原子又は窒素原子がメチレン若しくはエチレンで架橋されていてもよい環を表し、これを置換基として扱う場合には、当該4-10員ヘテロ脂肪族環から任意の水素原子を除いてできる1価の基を表す。当該ヘテロ脂肪族環には、炭素原子以外にN、O、Sから任意に選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子（好ましくは1～3個）が含まれる。

例えば、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサゾリニル、

チアゾリニル、チオモルホリニル、キヌクリジニル、オキセパニル、アゼピニル、ジアゼパニル、ジアゼピニル、ヘキサヒドロオキサゾロピラジニル、ヘキサヒドロ-1, 4-オキサゼピニル、3, 6-ジヒドロ2Hピラン、2-オキサー5-アザビシクロ[2,2,1]-ヘプタン、ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジニン-6(2H)-オン、2-オキサー5-アザビシクロ[2, 2, 1]ヘプタニル等が挙げられる。

[0171] 好ましくは、4-7員環の飽和または部分的に不飽和の単環ヘテロ環から任意の水素原子を除いてできる1価の基を表す。また本明細書では「4-7員ヘテロ脂肪族環」とも記載される。当該ヘテロ脂肪族環には、炭素原子以外にN、O、Sから任意に選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子（好ましくは1～3個）が含まれる。

例えば、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、チオモルホリニル、キヌクリジニル、オキセパニル、アゼピニル、ジアゼパニル、ジアゼピニル、ヘキサヒドロオキサゾロピラジニル、等が挙げられる。

「4-6員ヘテロ脂肪族環」とは、4-6員環の飽和または部分的に不飽和の非芳香族のヘテロ環を表わす。これらの環は、炭素原子以外にN、O、Sから任意に選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子（好ましくは1～3個）が含まれる。例えば、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル（オキサニル）、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、ジオキサニル、オキサゾリニル、イソキサゾリニル、1, 3-オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリニル、イソチアゾリニル、1, 3-チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサジアゾリニル、1, 3, 4-オキサジアゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル等が挙げられる。

[0172] 「含酸素4-6員脂肪族環」とは、4-6員環の飽和または部分的に不飽和の含酸素4-6員環を表し、これを置換基として扱う場合には、任意の水素原子を除いてできる1価の基を表す。

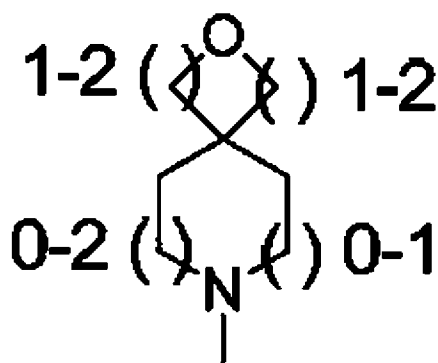
例えば、オキセタニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、等が挙げられる。

[0173] 「3-6員脂肪族環」とは、3-6員環の飽和または部分的に不飽和の炭素単環を表し、これを置換基として扱う場合には、任意の水素原子を除いてできる1価の基を表す。

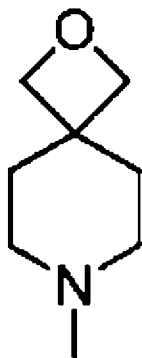
例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、2-シクロブチルエチル、2-メチルシクロプロピル等が挙げられる。また本明細書では「3-6員シクロ環」とも記載される。

[0174] 「構成員数が7-12員のスピロ環」とは、例えばその具体的例示として以下のような部分構造が表される。

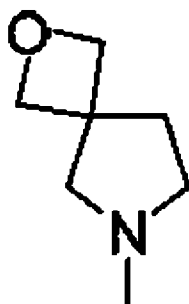
[化72]



[化73]



[化74]



[化75]



[0175] 「アリール基」とは、単環式もしくは縮環式のC 6－1 4アリール基、例えば、フェニル、1－ナフチル、2－ナフチル、アンスリル、フェナンスリル、アセナフチル等、或いは（1－、2－、4－もしくは5－）インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル等の部分的に水素化された縮合アリール基等が挙げられる。

「フェニルC1-6アルキル」とは、C 1－C 6の直鎖、分枝鎖もしくは環状のアルキル基にフェニル基が結合したもので、例えばベンジル、フェネチル、フェニルヘキシル等が挙げられる。

「C7-11アラルキル」とは、前記「アリール基」が「C 1 - 6アルキル基」の直鎖もしくは分枝鎖のアルキル基に置換した基であり、例えば、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、1-インダニルメチル、2-インダニルメチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イルメチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチル等が挙げられる。

[0176] 「5-6員ヘテロアリールC1-6アルキル」とは、C 1 - C 6の直鎖、分枝鎖もしくは環状のアルキル基に5-6員ヘテロアリール基が結合したもので、例えばピリジノメチル、ピリジノエチル、フラニルヘキシル等が挙げられる。

「C1-6アルコキシC1-6アルキル」とは、C 1 - C 6の直鎖、分枝鎖もしくは環状のアルキル基にC 1 - C 6のアルコキシ基が結合したもので、例えばメトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、n-プロポキシメチル、n-プロポキシエチル、n-プロポキシプロピル、シクロプロポキシメチル、n-ブトキシメチル、シクロブトキシメチル、n-ペンチルオキシメチル、シクロペンチルオキシメチル、n-ヘキシルオキシメチル、シクロヘキシルオキシメチル、等が挙げられる。

[0177] 「C1-6アルキル」とは、C 1 - C 6の直鎖、分枝鎖もしくは環状のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、2-シクロブチルエチル、2-メチルシクロプロピル等が挙げられる。

「C1-6ハロアルキル」とは、前記「C 1 - 6 アルキル基」が1～5個のハロゲン原子で任意に置換されている基を表す。例えば、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ブロモメチル、ジブロモメチル、トリブロモメチル等が挙げられる。

[0178] 「C2-6アルケニル」とは、C 2 - C 6 の直鎖、分枝鎖もしくは環状のアルケニル基、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、1-シクロプロペン-1-イル、2-シクロプロペン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル等が挙げられる。

[0179] 「C1-6アルコキシ」とは、C 1 - C 6 の直鎖、分枝鎖もしくは環状のアルコキシ基を表す。例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、tert-ペンチルオキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロプロピルメトキシ、1-シクロプロピルエトキシ、2-シクロプロピルエトキシ、シクロブチルメトキシ、2-シクロブチルエトキシ、シクロペンチルメトキシ、2-メチルシクロプロピルオキシ等が挙げられる。

[0180] 「ヒドロキシC1-6アルキル」とは、上述した-(C 1 - C 6)-アルキル

にヒドロキシル基が結合した基を表す。例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシル、ヒドロキシシクロプロピル、4-ヒドロキシシクロヘキシル、等が挙げられる。

[0181] 「C1-6アルキルチオ」とは、上述した-(C 1-C 6)-アルキルがSに結合した基を表す。例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、tert-ペンチルチオ、ネオペンチルチオ、1-メチルブチルチオ、2-メチルブチルチオ、1,2-ジメチルプロピルチオ、1-エチルプロピルチオ、ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、3,3-ジメチルブチルチオ、シクロプロピルチオ、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ、シクロプロピルメチルチオ、1-シクロプロピルエチルチオ、2-シクロプロピルエチルチオ、シクロブチルメチルチオ、2-シクロブチルエチルチオ、シクロペンチルメチルチオ、2-メチルシクロプロピルチオ、等が挙げられる。

「C 1-6 アルキルアミノ」は、アミノ基の一つの水素原子が前記「C 1-6 アルキル基」で置換されたアミノ基を意味する。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、イソヘキシルアミノ、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、1-シクロプロピルメチルアミノ、1-シクロブチルメチルアミノ、1-シクロペンチルメチルアミノ、1-シクロヘキシルメチルアミノ、等が挙げられる。

[0182] 「C1-6アルキルアミノカルボニル」とは、前記「C 1-6 アルキルアミノ」基とカルボニル基とが結合した基を意味する。例えば、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、イソブチルアミノカルボニル、ペンチルアミノカルボニル、イソペンチルアミノカルボニル、ヘキシル

アミノカルボニル、イソヘキシルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、シクロブチルアミノカルボニル、シクロペンチルアミノカルボニル、シクロヘキシルアミノカルボニル、1-シクロプロピルメチルアミノカルボニル、1-シクロブチルメチルアミノカルボニル、1-シクロペンチルメチルアミノカルボニル、1-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、等が挙げられる。

「C2-6アルカノイル」とは、上述した-(C1-C6)-アルキルがカルボニル基に結合した基を表す。例えばアセチル、プロピオニル（プロパノイル）、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニルが挙げられる。

「C1-6アルコキシカルボニル」とは、前記「C1-6アルコキシ」基とカルボニル基とが結合した基を意味する。例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、tertペンチルオキシカルボニル、1-メチルブトキシカルボニル、2-メチルブトキシカルボニル、1,2-ジメチルプロポキシカルボニル、1-エチルプロポキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、イソヘキシルオキシカルボニル、1-メチルペンチルオキシカルボニル、2-メチルペンチルオキシカルボニル、3-メチルペンチルオキシカルボニル、1,1-ジメチルブチルオキシカルボニル、1,2-ジメチルブチルオキシカルボニル、2,2-ジメチルブチルオキシカルボニル、1,3-ジメチルブチルオキシカルボニル、2,3-ジメチルブチルオキシカルボニル、3,3-ジメチルブトキシカルボニル、1-エチルブチルオキシカルボニル、2-エチルブチルオキシカルボニル、1,1,2-トリメチルプロピルオキシカルボニル、1,2,2-トリメチルプロピルオキシカルボニル、1-エチル-1-メチルプロピルオキシカル

ボニル、1-エチル-2-メチルプロピルオキシカルボニル、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロブチルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、シクロプロピルメトキシカルボニル、シクロブチルメトキシカルボニル、シクロペンチルメトキシカルボニル、1-シクロプロピルエトキシカルボニル、2-シクロプロピルエトキシカルボニル、2-シクロブチルエトキシカルボニル、2-メチルシクロプロピルオキシカルボニル、等が挙げられる。

「C1-6アルキルスルホニル」とは、前記「C 1-6 アルキル」基とスルホニル基とが結合した基を意味する。例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、シクロプロピルスルホニル、シクロプロピルメチルスルホニル、2-メチルシクロプロピルスルホニル、等が挙げられる。

「置換シリル」とは、アルコール基、フェノール基、カルボキシル基、アミノ基、イミノ基、炭素原子等の置換基の保護基を意味する。例えば、トリメチルシリル、ジメチルフェニルシリル、トリイソプロピルシリル、ジメチルメトキシシリル、ジメチル-*t*-ブチルシリル、ジフェニルメチルシリル、トリフェニルシリル、等を挙げられる。

- [0183] R1における「NR4R5」において、R4及びR5はそれぞれ独立して水素原子、フェニル、フェニルC1-6アルキル、5-6員ヘテロアリール、縮環式のヘテロアリール、5-6員ヘテロアリールC1-6アルキル、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、C1-6アルコキシC1-6アルキル、C1-6アルコキシ、又はC1-6アルキルスルホニルを表し、
- 当該R4又はR5におけるフェニル、5-6員ヘテロアリール、縮環式のヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、フェニルC1-6アルキル、5-6員ヘテロアリールC1-6アルキルにおける各環はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、ヒドロキシC1-6アルキル、C1-6アルコキシC1-6アルキル、又はC1-6アルコキシで独立して1-3個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されて

いてもよく、各環における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

当該R4又はR5におけるC1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、C1-6アルコキシC1-6アルキル、又はC1-6アルコキシの各アルキル部位はそれぞれ更にハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、フェニル、C1-6アルキルアミノカルボニル、-NR4' R5' 、4-10員ヘテロ脂肪族環、又は5-6員ヘテロアリアルでそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R4又はR5における当該C1-6アルキルにおいて、ジェミナル位置にある二つのアルキル基やアルコキシ基が置換されている場合には、これらが互いに結合して3-6員シクロ環又は4-10員ヘテロ脂肪族環を形成してもよい。

ただしR1におけるR4及びR5は同時に水素原子ではない。

R2における「NR4' R5' 」において、R4' 及びR5' はそれぞれ独立して水素原子、フェニル、5-6員ヘテロアリアル、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニルを表し、

当該R4' 又はR5' におけるフェニル、5-6員ヘテロアリアル、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環はハロゲン、ヒドロキシ、NR4' R5' 、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、

当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

当該R4' 又はR5' におけるC1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、又はC1-6アルコキシはそれぞれ更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

ただしR2におけるR4' 及びR5' は同時に水素原子ではない。

「NR4' R5'」において、R4' 及びR5' は、それぞれ独立して水素原子、C1-6アルキル、4-6員ヘテロ脂肪族環を表す。

[0184] R1における「OR6」とは、フェノキシ、5-6員ヘテロアリールオキシ、4-6員ヘテロ脂肪族環オキシ、3-6員脂肪族環オキシ、C1-6アルコキシ、又は水酸基を表し、

当該フェノキシ、5-6員ヘテロアリールオキシ、4-6員ヘテロ脂肪族環オキシ、3-6員脂肪族環オキシはハロゲン、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、各環における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

OR6における当該C1-6アルコキシは、更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、フェニル、5-6員ヘテロアリール、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

当該C1-6アルコキシにおける、当該フェニル、5-6員ヘテロアリールは、それぞれヒドロキシ、C1-6アルコキシでそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよい。

R2における「OR6'」は、フェノキシ、5-6員ヘテロアリールオキシ、4-6員ヘテロ脂肪族環オキシ、又は3-6員脂肪族環オキシを表し、

当該フェノキシ、5-6員ヘテロアリールオキシ、4-6員ヘテロ脂肪族環オキシ、3-6員脂肪族環オキシの各環はハロゲン、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、

各環における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよい。

R3における「OR6' '」は、フェノキシ、5-6員ヘテロアリールオキシ、縮環式のヘテロアリールオキシ、4-6員ヘテロ脂肪族環オキシ、3-6員脂肪族環オキシ、C1-6アルキルオキシ、C2-6アルカノイルオキシ、又は水酸基を表し、当該フェノキシ、4-6員ヘテロ脂肪族環オキシ、5-6員ヘテロアリールオキシ、縮環式のヘテロアリールオキシ、3-6員脂肪族環オキシはハロゲン、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、各環における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R6' 'における当該C1-6アルキル、又はC2-6アルカノイルの各置換基は、更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、フェニル、5-6員ヘテロアリール、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、R6' 'におけるC1-6アルキル又はC2-6アルカノイルの各置換基における、当該フェニル、5-6員ヘテロアリールは、それぞれヒドロキシ、C1-6アルコキシでそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよい。

「COR7」とは、C2-7アルカノイル基 (R7=C1-6アルキルの場合)、アリールカルボニル基 (R7=フェニルの場合)、ヘテロ環カルボニル基 (R7=4-6員ヘテロ脂肪族環の場合)、エステル基 (R7= C1-6アルコキシの場合)、カルボキシ基 (R7=ヒドロキシの場合)を表わす。

「COR7' 」とは、C2-7アルカノイル基 (R7' =C1-6アルキルの場合)、エステル基 (R7' = C1-6アルコキシの場合)、カルボキシ基 (R7' =ヒドロキシの場合)を表わす。

「COR7' '」とは、C2-7アルカノイル基 (R7' ' =C1-6アルキルの場合)、エステル基 (R7' ' = C1-6アルコキシの場合)、カルボキシ基 (R7' ' =ヒドロキシの場合)を表わす。

「CONR8R9」とは、カルバモイル基 (R8、R9は、それぞれ独立して水素原子

、フェニル、5-6員ヘテロアリール、C1-6アルキルの場合)、又はスルホニルカルバモイル基(R8がC1-6アルキルスルホニルの場合、R9は水素原子、フェニル、5-6員ヘテロアリール、C1-6アルキルである。またR8とR9が逆になる事も有る)を表し、R8、R9における当該フェニル、5-6員ヘテロアリールはハロゲン、オキソ、C1-6アルキル、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、R8、R9におけるC1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニルは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよい。

[0185] 「神経毒中毒」は、神経毒による中毒を指す。神経毒は、神経死、したがって神経学的損傷を引き起こし得る任意の化学物質または物質である。神経毒の例はアルコールであり、これは妊婦によって乱用されたとき、新生児において胎児性アルコール症候群として知られるアルコール中毒および神経学的損傷を生じ得る。他の神経毒の例には、これに限定されるものではないが、カイニン酸、ドウモイ酸、およびアクロメリン酸；ある種の農薬、たとえばDDTなど；ある種の殺虫剤、たとえば有機リン酸類など；揮発性有機溶媒、たとえばヘキサカーボン（たとえば、トルエン）など；重金属（たとえば、鉛、水銀、ヒ素、およびリン）；アルミニウム；兵器として用いられるある種の化学物質、たとえばエージェントオレンジまたは神経ガスなど；ならびに神経毒性抗腫瘍剤が包含される。

[0186] 本明細書では、式(I)の化合物は、薬学的に許容できるそのすべての塩を包含する。

[0187] 本明細書では、「選択的PDE10阻害剤」という用語は、PDE1~9ファミリーまたはPDE11ファミリーの酵素より大幅にPDE10ファミリーの酵素を有効に阻害する物質、たとえば有機分子を指す。一実施形態において、選択的PDE10阻害剤は、他の任意のPDE酵素の阻害に関してその物質が有するKiの約1/10以下である、PDE10の阻害に関するKiを有する物質、たとえば有機分子である。換言すると、その物質は、他

の任意のPDE酵素の場合に必要なとする濃度の約1／10以下の濃度でPDE10活性を同程度阻害する。

[0188] 約1 μ M、若しくは約300nM以下、好ましくは約100nM下、更に好ましくは約10nM以下、最も好ましくは約1nM以下のIC50値を有する場合、PDE10活性を有効に阻害するとみなされる。

[0189] 「選択的PDE10阻害剤」は、たとえば物質がPDE10活性を阻害する能力を、他のPDEファミリーのPDE酵素を阻害する能力と比較することによって同定できる。たとえば、物質は、PDE1A、PDE1B、PDE1C、PDE2、PDE3A、PDE3B、PDE4A、PDE4B、PDE4C、PDE4D、PDE5、PDE6、PDE7、PDE8、PDE9、およびPDE11に加えて、PDE10活性を阻害する能力に関して分析することができる。

[0190] 「障害を治療する方法」にあるような「治療する」という用語は、そのような用語が適用される障害の進行、または1つもしくは複数のその障害の症状を回復させる、緩和する、または抑制することを指す。本明細書では、この用語はまた、患者の状態に応じて、障害の発症またはその障害に関連する任意の症状の発症を予防することを包含する障害の予防、ならびに発症前に障害またはその任意の症状の重症度を低減することも包含する。本明細書では、「治療する」はある障害の再発を予防することも指す。

[0191] たとえば、本明細書では「統合失調症、または統合失調症様障害もしくは統合失調感情障害を治療する」は、前記障害の1つまたは複数の症状（陽性、陰性、および他の関連する特徴）を治療すること、たとえばそれに関連する妄想および／または幻覚を治療することも包含する。統合失調症、ならびに統合失調症様障害および統合失調感情障害の症状の他の例には、解体した会話、感情の平坦化、アロギー、快感消失、不相応な情動、不快気分（たとえば、抑うつ、不安、または怒りの形態）、および認知機能障害の一部の徴候が包含される。

[0192] 本発明の化合物は、単回または多回投与のいずれかで、単独でまたは薬学

的に許容でき

る担体と組み合わせて投与することができる。適切な医薬担体には、不活性固体希釈剤または充填剤、滅菌水溶液、および種々の有機溶媒が包含される。それにより形成される医薬組成物は次いで、錠剤、粉剤、ロゼンジ、液体調剤、シロップ剤、注射液などの様々な投与形態で容易に投与することができる。これらの医薬組成物は、香味剤、結合剤、賦形剤などの追加成分の場合により含有できる。したがって、本発明の化合物は、経口、口腔、鼻腔、非経口（たとえば、静脈内、筋内、または皮下）、経皮（たとえば、パッチ）、もしくは直腸投与用に、または吸入もしくは注入（*insufflation*）による投与に適した形態で製剤化することができる。

[0193] 本発明化合物と併用される薬物とを組み合わせる場合は、別々の製剤であっても、合剤であっても良い。また、別々の製剤においては、両者を同時に服用することも、時間をずらして投与することも可能である。

[0194] [本発明の予防・治療剤の製剤化]

本発明の医薬は、医薬組成物の形態で投与される。

本発明の医薬組成物は、本発明の式（I）で表される化合物の少なくとも一つ以上を含んでいればよく、医薬上許容される添加剤と組み合わせてつくられる。より詳細には、賦形剤（例；乳糖、白糖、マンニット、結晶セルロース、ケイ酸、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン）、結合剤（例；セルロース類（ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC））、結晶セルロース、糖類（乳糖、マンニット、白糖、ソルビトール、エリスリトール、キシリトール、）、デンプン類（トウモロコシデンプン、バレイショデンプン）、 α 化デンプン、デキストリン、ポリビニルピロリドン（PVP）、マクロゴール、ポリビニルアルコール（PVA））、滑沢剤（例；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、カルボキシメチルセルロース）、崩壊剤（例；デンプン類（トウモロコシデンプン、バレイショデンプン）、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロス

カルメロースナトリウム、クロスポピドン)、被膜剤(例;セルロース類(ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、メタクリル酸コポリマーLD)、可塑剤(例;クエン酸トリエチル、マクロゴール)、隠蔽剤(例;酸化チタン)、着色剤、香味剤、防腐剤(例;塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸エステル)、等張化剤(例;グリセリン、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、マンニトール、ブドウ糖)、pH調節剤(例;水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、塩酸、硫酸、リン酸緩衝液などの緩衝液)、安定化剤(例;糖、糖アルコール、キサントガム)、分散剤、酸化防止剤(例;アスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、没食子酸プロピル、d l- α -トコフェロール)、緩衝剤、保存剤(例;パラベン、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム)、芳香剤(例;バニリン、l-メントール、ローズ油)、溶解補助剤(例;ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ポリエチレングリコール、リン脂質コレステロール、トリエタノールアミン)、吸収促進剤(例;グリコール酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、カプリン酸ナトリウム、アシルカルニチン類、リモネン)、ゲル化剤、懸濁化剤、または乳化剤、一般的に用いられる適当な添加剤または溶媒の類を、本発明の化合物と適宜組み合わせて種々の剤形とすることが出来る。

[0195] 種々の剤形とは、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、エアゾール剤、吸入剤、軟膏剤、貼付剤、坐剤、注射剤、トローチ剤、液剤、酒精剤、懸濁剤、エキス剤、エリキシル剤等があげられる。また、経口、皮下投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、経皮投与、静脈内投与、動脈内投与、神経周囲投与、硬膜外投与、硬膜下腔内投与、脳室内投与、直腸内投与、吸入等により患者に投与し得る。

[0196] 本発明の化合物は、通常のカテーテル技法または注入(infusion)を用いることを含む、注射による非経口投与用に製剤化することができる。注射用製剤は、保存剤を添加して、たとえばアンプルまたは多回投与容器

で、単位投与形態として提供することができる。これらの製剤は、油性または水性ビヒクル中の懸濁剤、液剤、またはエマルションなどの形態をとることができ、懸濁化剤、安定化剤、および／または分散剤などの製剤化剤を含有することができる。あるいは活性成分は、使用前に、適切なビヒクル、たとえば滅菌発熱物質除去水で再構成するための粉末形態であることもできる。

[0197] 製品溶液が必要とされる場合、製品溶液は患者への経口または非経口投与に必要とされる強度の溶液を生じるのに十分な量で、水（または他の水性媒質）に単離包接複合体を溶解することによって製造できる。これらの化合物は、口腔内で活性成分が放出されるように設計されている、迅速分散投与形態（f d d f）に製剤化することができる。これらの製剤は多くの場合、急速溶解性ゼラチンをベースとしたマトリクスを用いて製剤化されている。これらの投与形態はよく知られており、広範な薬物を送達するために用いることができる。ほとんどの迅速分散投与形態は、担体または構造形成剤としてゼラチンを利用する。典型的に、ゼラチンは、包装から取り出すときに破損を防ぐ十分な強度を投与形態に付与するために用いられるが、ひとたび口に入れると、ゼラチンはその投与形態が即時分解することを可能にする。あるいは、同じ効果を得るために、種々のデンプンが用いられる。

[0198] 本発明の化合物はまた、たとえば通常の坐剤基剤、たとえばカカオバターまたは他のグリセリドなどを含有する、坐剤または停留浣腸などの直腸組成物に製剤化することもできる。

[0199] 鼻腔内投与または吸入による投与の場合、本発明の化合物は、患者によって圧搾されるか、もしくはポンプで送り出されるポンプスプレー容器から溶液または懸濁液の形態で、または適切な噴射剤、たとえば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、もしくは他の適切なガスを用いて、加圧式容器もしくはネブラライザからエアロゾルスプレー形（a e r o s o l s p r a y p r e s e n t a t i o n）として、好都合に送達される。加圧式エアロゾルの場合、

投与単位は、計量された量を送達する弁を提供することによって決定することができる。加圧式容器またはネブライザは、活性化合物の溶液または懸濁液を含有することができる。吸入器または注入器で用いるカプセル剤およびカートリッジ剤（たとえば、ゼラチンから製造される）は、本発明の化合物とラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤との混合粉末を含有させて製剤化することができる。

[0200] 平均的成人において上述の状態（たとえば、片頭痛）を治療するためのエアロゾル製剤は、好ましくはエアロゾルの各計量用量または「1吹き（puff）」が本発明の化合物約20mgから約1000mgを含有するように設定される。エアロゾルによる総日用量は、約100mgから約10mgの範囲内となる。投与は1日数回、たとえば2、3、4、または8回、たとえば各回1、2、または3用量の投与であることができる。

[0201] 上述の状態を治療するために、平均的成人に経口、非経口、直腸、または口腔投与される本発明の化合物の提案される日用量は、たとえば1日1から4回投与することのできる単位用量当たり、式（I）の活性成分約0.01mgから約2000mg、好ましくは約0.1mgから約200mgである。

[0202] 本発明化合物である式（I）で表される化合物およびその塩は、市販化合物または市販化合物から文献公知の方法等により容易に製造することが可能であり、以下に示す製造方法に従い製造することができる。

また、本発明は以下に説明する製造方法に、何ら限定されるものではない。

[0203] 以下に本発明の式（I）で表される化合物の製造方法を示す。

[本発明化合物の製造方法]

本発明に用いられる式（I）で表される化合物ならびに関連化合物は、以下に示される製造法により得ることができる。以下、各反応工程について説明する。

製造法中の反応条件については、特に断らない限り、以下の如きとする。反応温度は、 -78°C から 250°C の範囲であり、反応時間は、反応が十分

進行する時間である。また、反応に不活性な溶媒とは、例えばトルエン、キシレン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、メタノールおよびエタノール、2-プロパノール等のアルコール性溶媒、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水等の極性溶媒、トリエチルアミン、ピリジンなどの塩基性溶媒、酢酸等の有機酸溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン、1，2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、もしくはこれらの混合溶媒であり、反応条件により適宜選択される。塩基とは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはトリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、N，N-ジアルキルアニリン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン (Hünig base)、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド等の有機塩基であり、酸とは、塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンサルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸である。ただし、上記に記載したものに必ずしも限定されるものではない。

[0204] なお、本発明の式(1)で表される化合物を製造する際に、水酸基、アミノ基、カルボキシル基等の反応性基がある場合には、各反応工程においてこれらの基を適宜保護し、適当な段階で当該保護基を除去することもできる。こうした保護基の導入・除去の方法は、保護される基あるいは保護基の種類により適宜行われる。例えば、グリーン(Greene)らの「Protective Groups in Organic Synthesis」第4版、2007年、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ(John Wiley & Sons)の成書に記載の方法により、当業者が適宜選択出来る方法で行うことができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、C1-6アルキル-カルボニル

基、C1-6アルコキシ-カルボニル基、ベンゾイル基、C7-10アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、C7-14アラルキルオキシ-カルボニル基（例、ベンジロキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル）、トリチル基、フタロイル基、N,N-ジメチルアミノメチレン基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル）、C2-6アルケニル基（例、1-アリル）などが挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、C1-6アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、C1-6アルキル基、C7-11アラルキル基（例、ベンジル）、フェニル基、トリチル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル）、C2-6アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、C1-6アルキル基、フェニル基、トリチル基、C7-10アラルキル基（例、ベンジル）、ホルミル基、C1-6アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、C7-10アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル）、C2-6アルケニル基（例、1-アリル）などが挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

[0205] 以下の反応で用いられる、総称で示される溶媒の説明を以下に示す。

「アルコール類」としては、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどが用いられる。

「エーテル類」としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジ

メトキシエタンなどが用いられる。

「エステル類」としては、例えば、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸tert-ブチルなどが用いられる。

「炭化水素類」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン、ノルマルヘキサン、ペンタンなどが用いられる。

「アミド類」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルアニリン、ヘキサメチルりん酸トリアミドなどが用いられる。

「ハロゲン化炭化水素類」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、テトラクロロエチレン、クロロベンゼンなどが用いられる。

「ニトリル類」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが用いられる。

「ケトン類」としては、例えば、アセトン、2-ブタノンなどが用いられる。

「有機酸類」としては、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などが用いられる。

「有機塩基類」としては、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などが用いられる。

「芳香族アミン類」としては、例えば、ピリジン、2,6-ルチジン、キノリンなどが用いられる。

「脂肪族アミン類」としては、例えば、トリエチルアミン、N,N,ジイソプロピルエチルアミンなどが用いられる。

「スルホキシド類」としては、例えば、ジメチルスルホキシドなどが用いられる。

[0206] 以下の各製造法において、アルキル化反応、アミド化反応（縮合反応）、エステル化反応、還元反応、還元的アミノ化反応、アミノ化反応、ハロゲン化反応、酸化反応などを行う場合、これらの反応は、文献公知の方法に従って行われる。このような方法としては、例えば、Organic Functional Group Pr

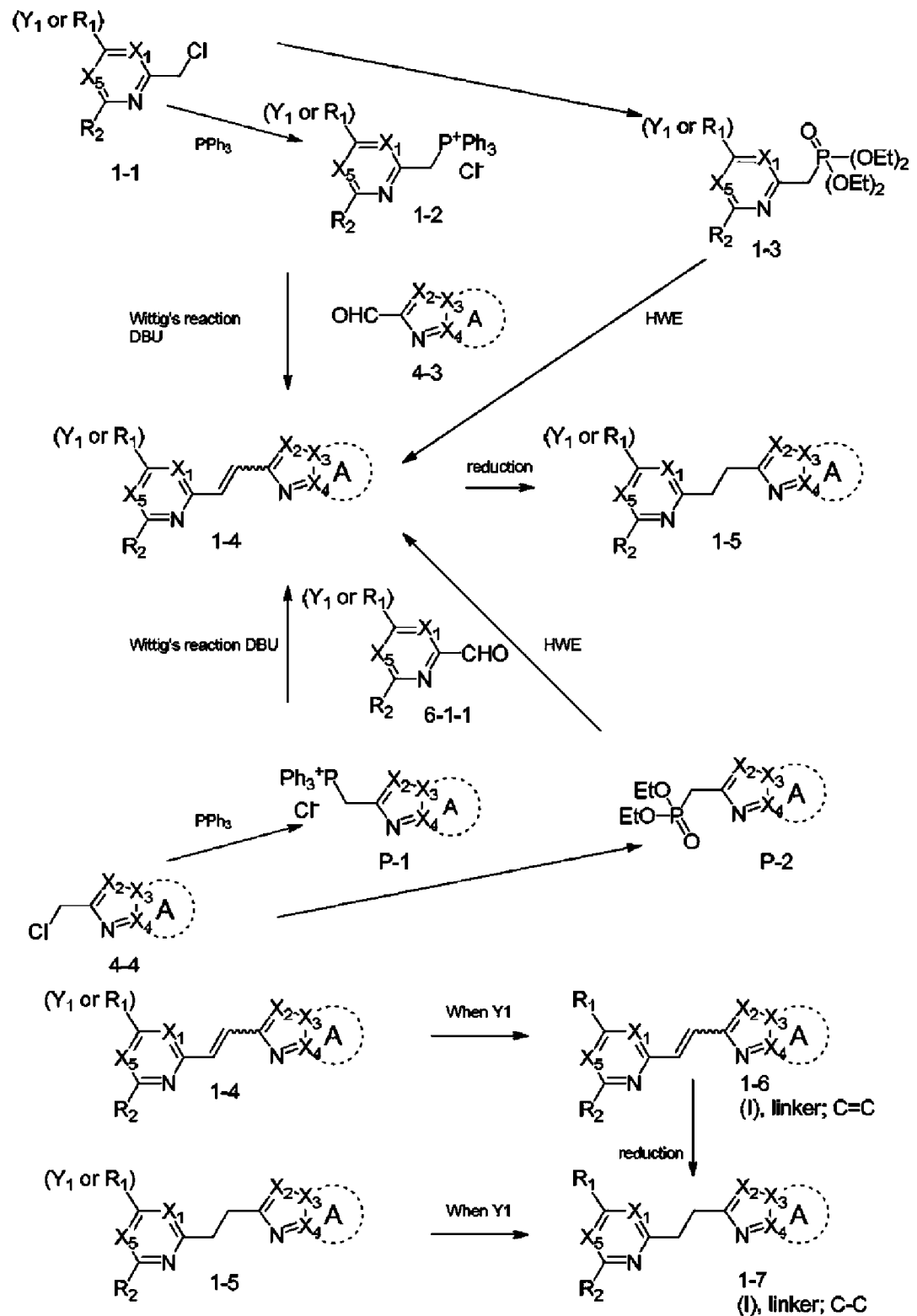
eparations 第2版, Academic Press, Inc. 1989年刊、Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法などが挙げられる。

[0207] 前記式(1)で表わされる化合物は、以下の製造法により製造できる。以下の製法において、X1、X2、X3、X4及びX5は特に断らない限り、前記態様[1][1-1][1-2][1-3][2-1][2-2][2-3][3-1][4-1][4-2][4-3][4-4][4-5]に記載の定義と同じである。以下の製法において、Y1、Y2、Xは特に断らない限りハロゲン、OTf、Ms、Ts基などの脱離基を表す。また以下の製造法において、例えば<1-1 to 1-2 step>とは、図中の化合物(1-1)を原料として(1-2)の化合物を製造するプロセスの説明を表す。また図中の「When Y1(日本語で、Y1であるとき、の意味)」とは、図中の置換基(R1 or Y1)の記載においてその化合物を製造する過程で脱離基Y1を有するものとして合成された場合、鈴木カップリング等や置換反応によってY1がR1に置換されることで最終化合物(I)が製造される工程を示す。つまりB上の置換基が脱離基Y1である場合には、適当な方法によりR1を導入することで、目的となる式(I)の化合物を製造することができ、R1の種類によりその手法は異なる。置換基(R2 or Y2)の場合も同様である。

[0208] また図中のreaction, reduction, base, hydrolysis, condensation, cyclization, key intermediate, coupling, chlorination等の化学用語は、それぞれ化学分野の当業者に知られる日本語である反応、還元、塩基、加水分解、縮合、環化、鍵中間体、カップリング、塩素化等の化学用語を表す。また図中の波線はオレフィンに於いてE体及びZ体の混合物であるか、E体又はZ体であることを示す。

[0209] (製法A) ピリジン、ピリミジン構造を有し、L1-L2部位が-CH₂-CH₂-, -CH=CH-, の場合。

[化76]



[0210] 前記式 (I) で表わされる化合物において、リンカー (-L1-L2-部位) が $-C=C-$ を表す化合物 (1-6) 並びに $-CH_2-CH_2-$ を表す化合物 (1-7) の化合物を製

造する方法を示す。

[0211] <1-1 to 1-2 step> and <1-1 to 1-3 step>

W02009/152825に記載された方法に従い、当業者が知る方法で(1-2)のホスホニウム塩を調整することが出来る。また当業者が知る方法でP(OEt)₃と式(1-1)で示される化合物を反応させることにより、リン酸エステル(1-3)を調整することが出来る。

<1-2 to 1-4 step> and <1-3 to 1-4 step>

式(1-2)の化合物又は式(1-3)の化合物、並びに式(4-3)のアルデヒド化合物を用い、文献公知の方法、例えば(実験化学講座 第4版 19、有機合成I、炭化水素・ハロゲン化合物、53-298頁、1992年、丸善)等に記載された方法に準じて、ジアザビシクロウンデセン(図中ではDBUと示す)、水素化ナトリウム、ブチルリチウム、ピペラジン、モルホリン、トリエチルアミン、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ソジウムビス(トリメチルシリル)アミド、ポタシウムビス(トリメチルシリル)アミド、ホスファゼンベース-P4-tert-ブチル等の塩基存在下、N,N-ジメチルホルムアミドなどの極性溶媒、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒等の反応に不活性な溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、-78℃から溶媒が還流する温度で反応を行い、式(1-4)の化合物を製造することができる。図中のHWEとは、当業者に知られるホーナー・エモンズ反応を表す。

[0212] <4-4 to P-1 step> and <4-4 to P-2 step>

式(4-4)の化合物を原料とし、<1-1 to 1-2 step> and <1-1 to 1-3 step>と同様の方法で式(P-1)の化合物又は(P-2)の化合物を製造することができる。

<P-1 to 1-4 step> and <P-2 to 1-4 step>

式(P-1)の化合物又は式(P-2)の化合物並びに式(6-1-1)のアルデヒド化合物を用い、<1-2 to 1-4 step> and <1-3 to 1-4 step>と同様の方法で式

(1-4) の化合物を製造することができる。

<1-4 to 1-5 step>

水素ガスやギ酸アンモニウムなど適当な水素源の存在下、パラジウムなど金属触媒を用いて還元し、式 (1-5) の化合物を製造することが出来る。つまり、式 (1-4) の化合物を用い、文献公知の方法、例えば（実験化学講座 第4版 26、有機合成V I I I、不斉合成・還元・糖・標識化合物、251-266頁、1992年、丸善）などに記載された方法に準じて、パラジウム-炭素 (Pd-C)、ラネーニッケル (Raney-Ni)、酸化白金 (PtO₂) などの触媒を適宜選択し、その存在下、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル、アセトニトリル等の極性溶媒、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸等の酸溶媒等の反応に関与しない溶媒もしくはこれらの混合溶媒中、室温から溶媒が還流する温度で水素ガスを添加することにより、式 (1-5) の化合物を製造することができる。

[0213] <1-4 to (I)1-6 step> and <1-5 to (I)1-7 step>

式 (1-4) 又は式 (1-5) で表される化合物において、含窒素ヘテロ6員環上の置換基が脱離基Y1である場合には、適当な方法によりR1を導入することで、目的となる式 (I) の化合物 (1-6) 又は (1-7) の化合物を製造することができる。R1の種類によりその手法は異なる。

[0214] R1が3-7員含窒素ヘテロ脂肪族環であり、二級アミンを有する3-7員含窒素ヘテロ脂肪族環化合物を用いる場合は、式 (1-4) 又は式 (1-5) で表される化合物と3-7員含窒素ヘテロ脂肪族環化合物（例えばピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン）との置換反応を行う。

式 (1-4) で表わされる化合物、および二級アミンを有する3-6員含窒素ヘテロ脂肪族環化合物を用い、文献公知の方法、例えば [テトラヘドロ (Tetrahedron)、63 (25)、5394-5405、2007年] に記載された方法に準じて、トリエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジア

ザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7-エン、炭酸ナトリウム等の塩基の存在下または非存在下、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中、0℃から250℃で反応させることにより、式 (I) の化合物 (1-6) 又は式 (1-7) の化合物を製造することができる。

[0215] R1がアリール又はヘテロアリールの場合は、式 (1-4) 又は式 (1-5) で表される化合物とArB(OH)₂で表されるアリールボロン酸のカップリング反応を行う。式 (1-4) 又は式 (1-5) で表される化合物を用い、文献公知の方法、例えば[実験化学講座 第5版 18 有機化合物の合成 VI—金属を用いる有機合成、327-352頁、2004年、丸善]、および[ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、48(20)、6326-6339、2005年]に記載された方法に準じて、式 (1-5) で表される化合物の存在下、酢酸パラジウム (II)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム、[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) などのパラジウム触媒、トリフェニルホスフィン、トリス (tert-ブチル) ホスフィン、トリス (o-トリル) ホスフィン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル等のホスフィン系試薬、およびトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、リン酸カリウム等の有機または無機塩基存在下、トルエン、キシレン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等の反応に関与しない溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、0℃から溶媒が還流する温度で反応を行い、式 (I) の化合物 (1-6) 又は式 (1-7) の化合物を製造することができる。またはホスフィン系試薬

の替わりにテトラメチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリド等を用いて、同様な方法にて製造することができる。

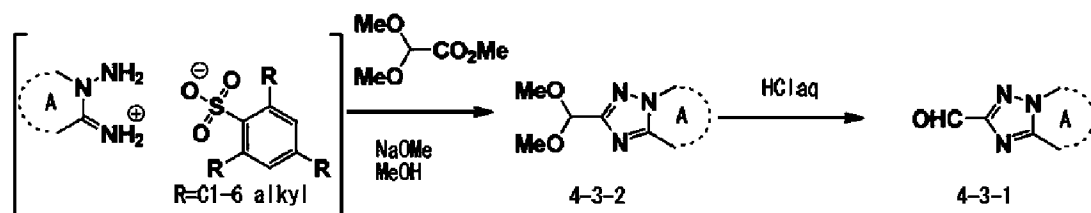
R1がNR4R5の場合は、式(1-4)又は式(1-5)で表される化合物と式HN-R4R5で表されるアミン化合物の置換反応を行う。

式(1-4)又は式(1-5)で表わされる化合物、および式HN-R4R5で表わされる化合物を用い、文献公知の方法、例えば[テトラヘドロン(Tetrahedron)、63(25)、5394-5405、2007年]に記載された方法に準じて、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン(スキーム内ではDBUと記載、以下同じ)、炭酸ナトリウム等の塩基の存在下または非存在下、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中、0℃から250℃で反応させることにより、式(I)の化合物(1-6)又は式(1-7)の化合物を製造することができる。

[0216] R1がOR6の場合は、式(1-4)又は式(1-5)で表される化合物を用い、文献公知の方法、つまり、(実験化学講座 第5版 14 有機化合物の合成II アルコール・アミン、239-249頁、2004年、丸善)等に記載された方法に準じて目的となる化合物を製造することができる。つまりR6OHで表されるアルコールの存在下、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、リン酸カリウム等の有機または無機塩基存在下、トルエン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等の反応に関与しない溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、0℃から溶媒が還流する温度で反応を行い、式(I)の化合物(1-6)又は式(1-7)の化合物を製造することができる。

[0217] (製法B) 中間体(4-3-1)の製法

[化77]

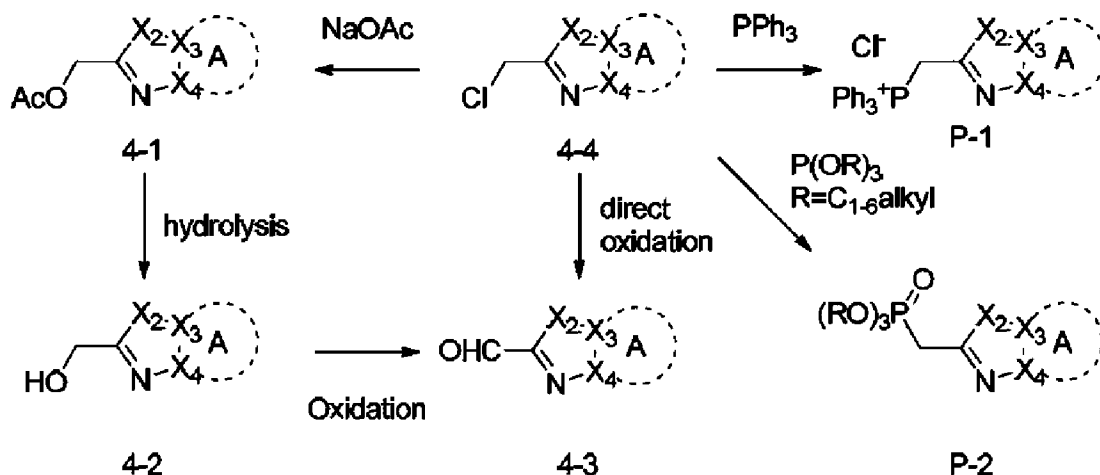


(4-3-1) で示されるアルデヒド化合物は、W02009/152825に示される文献既知の各種スルホネートから強塩基の存在下、アセタール化合物 (4-3-2) を経た後に、当業者が知る酸性条件下でアルデヒド化合物 (4-3-1) を得ることが出来る。代表的な手法は参考例16.01に詳述される。

[0218] (製法B-1) 鍵中間体の製法

鍵中間体である式 (P-1)、(P-2) の化合物及び式 (4-3) の化合物を製造する方法を示す。

[化78]



[0219] <4-4 to P-1 step> and <4-4 to P-2 step>

W02009/152825に記載された方法に従い、式 (4-4) の化合物を用い当業者が知る方法で (P-1) のホスホニウム塩を調整することが出来る。また当業者が知る方法で $P(OR)_3$ (RはC1-6アルキルを表す) と式 (4-4) で示される化合物を反応させることにより、リン酸エステル (P-2) を調整することが出来る。A環を含む縮環がトリアゾロピラジンである化合物の製法詳細が、参考例1から参考例4に記載されており、各種A環の場合に適宜適用されうる。

<4-4 to 4-3 step>

鍵中間体であるアルデヒド (4-3) は、式 (4-4) の化合物を当業者が知る方法で酢酸ナトリウムを用いてアセテート化した後に加水分解を経てヒドロキシル化して式 (4-2) で示されるアルコールを得た後に、デスマーチン試薬等の酸化剤により酸化することにより、式 (4-3) で表されるアルデヒドを製造することが出来る。又は式 (4-4) で示された化合物からNMO (N-メチルモルホリン N-オキシド) などを用いて直接酸化することにより式 (4-3) で表されるアルデヒドを製造することが出来る。A環を含む縮環がトリアゾロピラジンである化合物の製法詳細は、参考例1から参考例4に記載されており、各種A環の場合に適宜適用されうる。

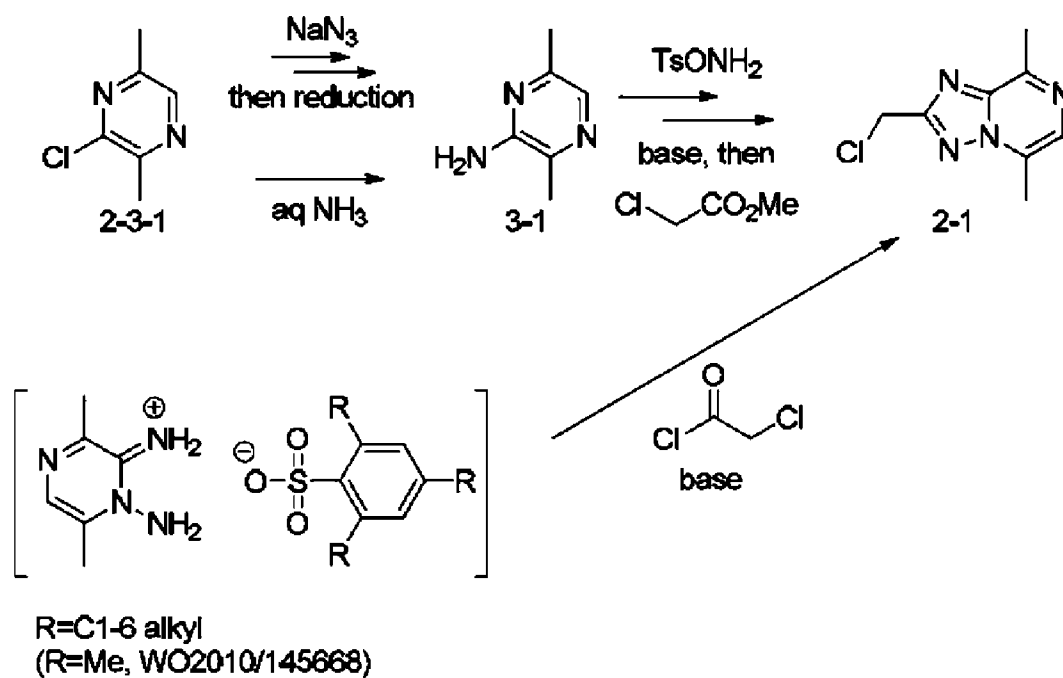
[0220] (製法B-2) 鍵中間体の製法

鍵中間体である式 (2-1) の化合物を製造する方法を示す。

式 (2-1) の化合物は、W02010/145668スキーム1に示される文献既知の方法に従って製造できる。すなわち、ジメチルクロロピラジン (2-3-1) をアジ化ナトリウムでアジド化した後に還元し、得られたアミノピラジン誘導体 (3-1) をトシルヒドロキシアミンなど、脱離基を有するヒドロキシルアミンと反応させた後にクロロメチル酢酸で処理し、目的の式 (2-1) の化合物を製造することができる。又式 (3-1) の化合物はアンモニウム水を用いて式 (2-3-1) の化合物から直接式 (3-1) の化合物を合成することもできる。

又式 (2-1) の化合物は、W02010/145668、スキーム1に示される文献既知の方法により生じる下記スルホネートから塩基の存在下、直接式 (2-1) の鍵中間体を得ることが出来る。

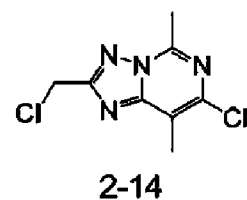
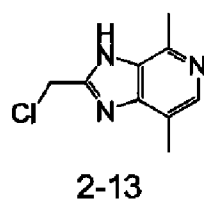
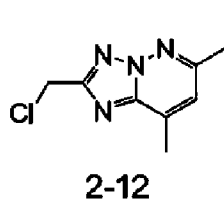
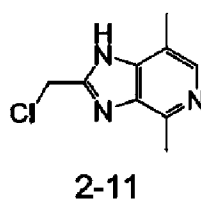
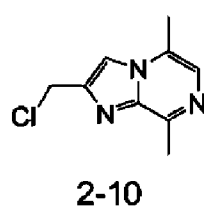
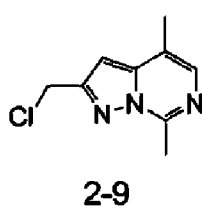
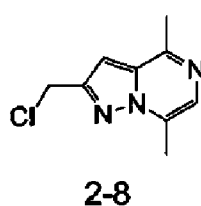
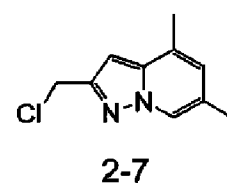
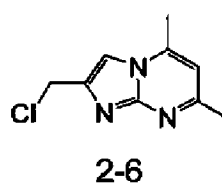
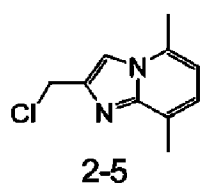
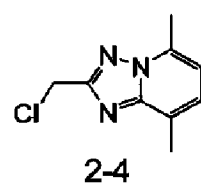
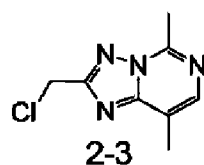
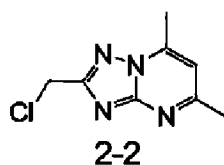
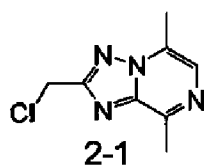
[化79]



[0221] 以下に示される鍵中間体である式(2-2)から式(2-14)の化合物もW02009/152825に記載された方法に準じて、或いは当業者に知られた方法で、以下に示された式(3-1)から式(3-8)で示された原料から製造することができる。

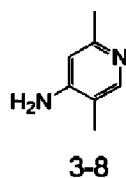
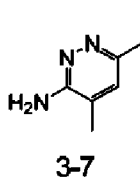
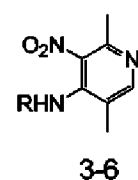
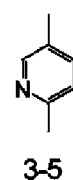
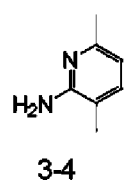
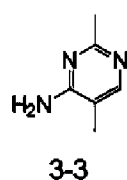
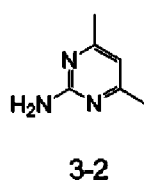
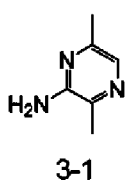
鍵中間体の構造(2-1)～(2-14)

[化80]



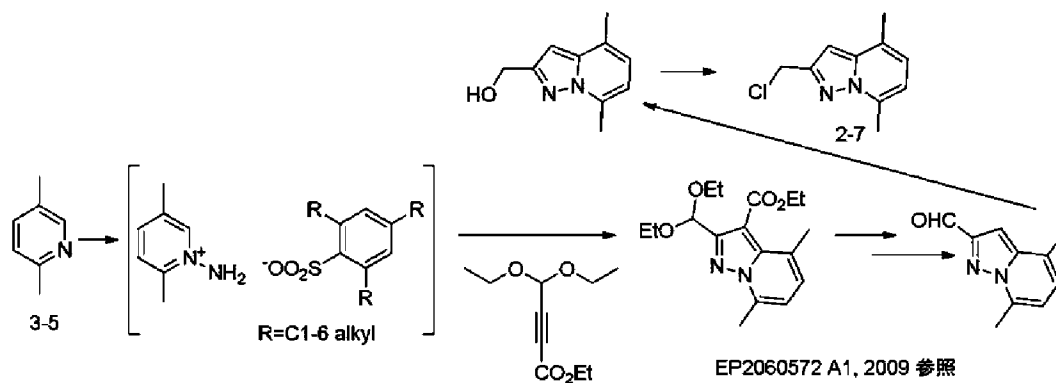
鍵中間体の原料構造 (3-1) ~ (3-8)

[0222] [化81]



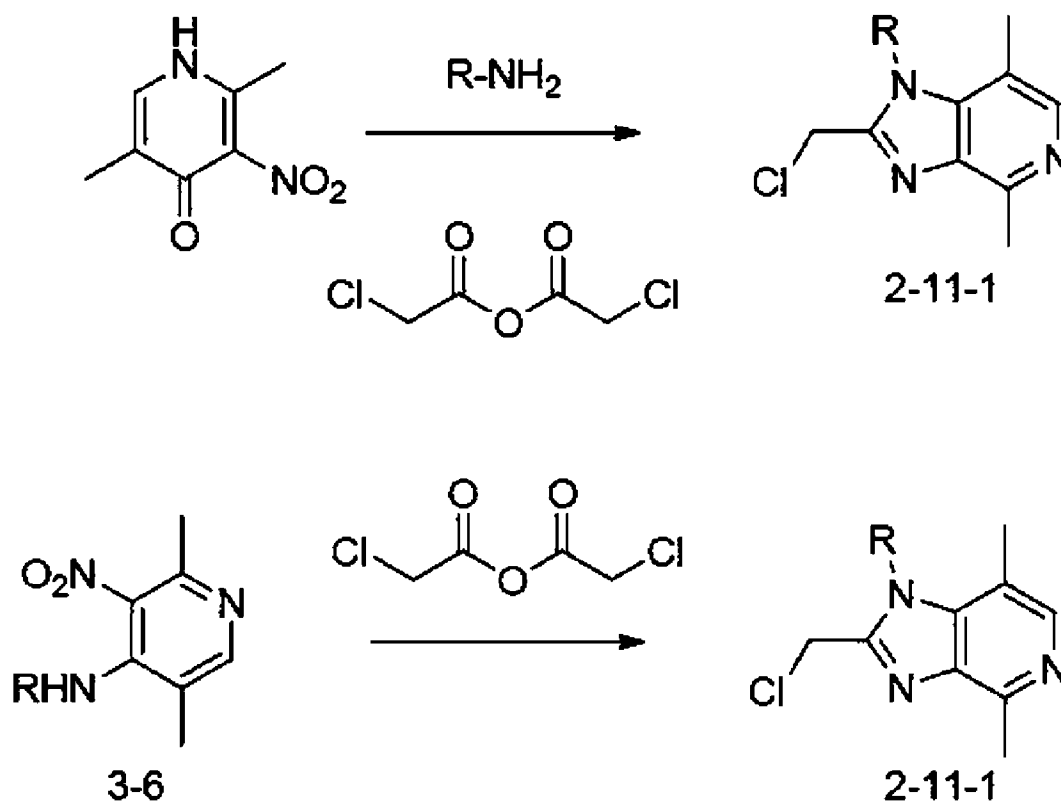
[0223] 例えば式2-7の化合物については、欧州特許公報E P 2060572 A1に記載された方法に従って、以下の製法により製造することが出来る。

[化82]



[0224] また式2-11-1の化合物（R置換体、R=C1-6アルキル）については、Organic research & development, 2008, 12 (6) , 1261-1264に記載された方法に従って、以下の製法により製造することが出来る。

[化83]

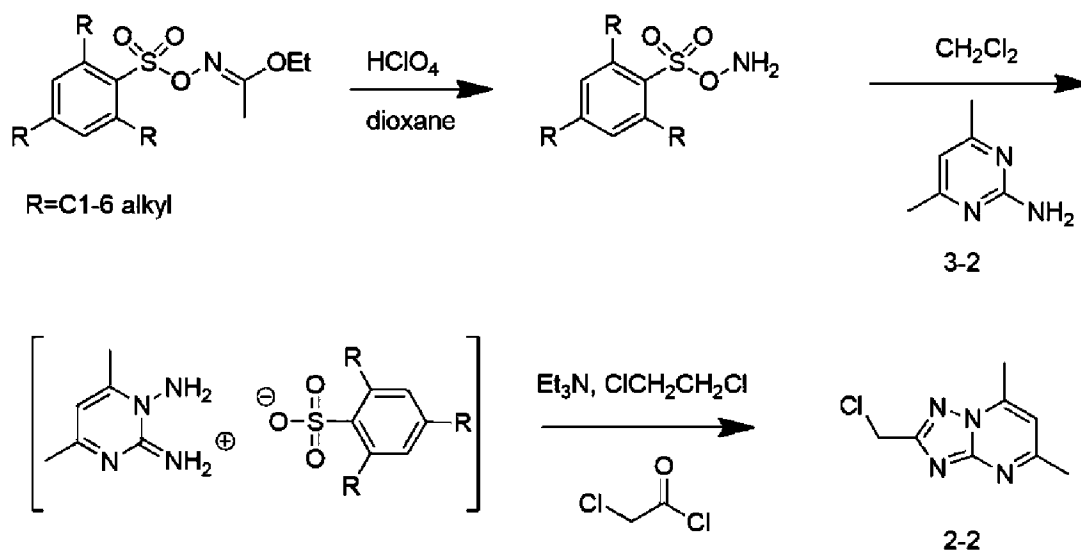


[0225] 式2-2の中間体化合物については、以下で示された製法により製造することが出来る。手法の詳細は参考例35に詳述される。

また下記（2-2）の化合物は、W02009/152825、44頁に示される文献既知の

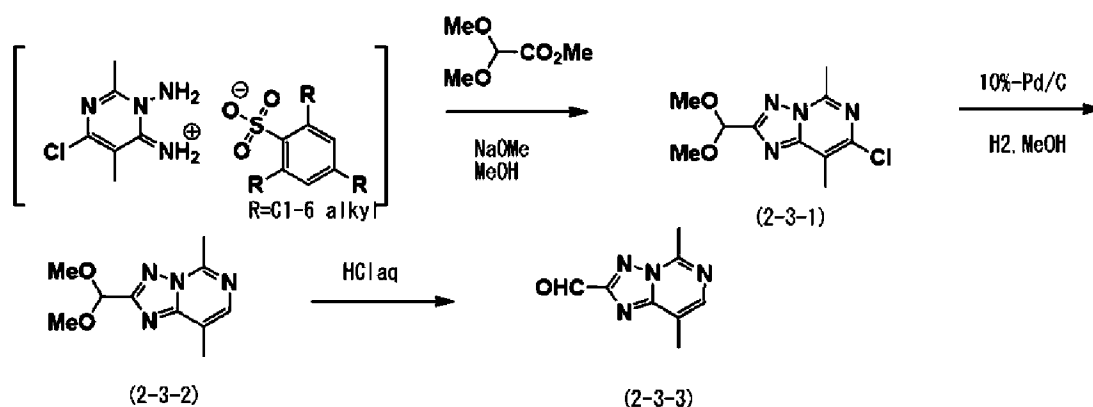
下記スルホネート及びその類縁体を介して製造することが出来る。

[化84]



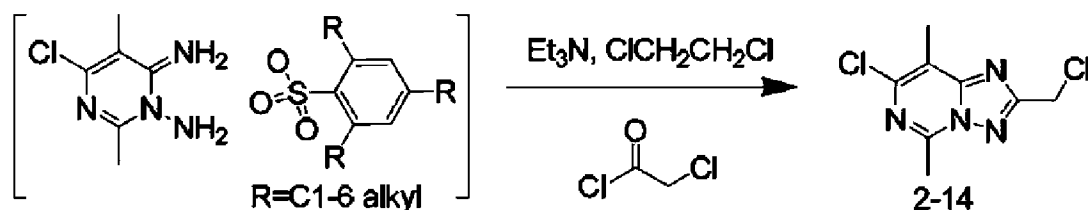
[0226] また下記 (2-3-3) のアルデヒド化合物は、W02009/152825に示される文献既知の下記スルホネートから強塩基の存在下、アセタール化合物 (2-3-1) を経てパラジウム触媒の存在下、水素雰囲気下で当業者に知られる水素化を行い、酸性条件下でアルデヒド化合物 (2-3-3) を得ることが出来る。

[化85]



[0227] W02009/152825に示される文献既知の下記スルホネートから塩基の存在下、直接式 (2-14) の鍵中間体を得ることが出来る。

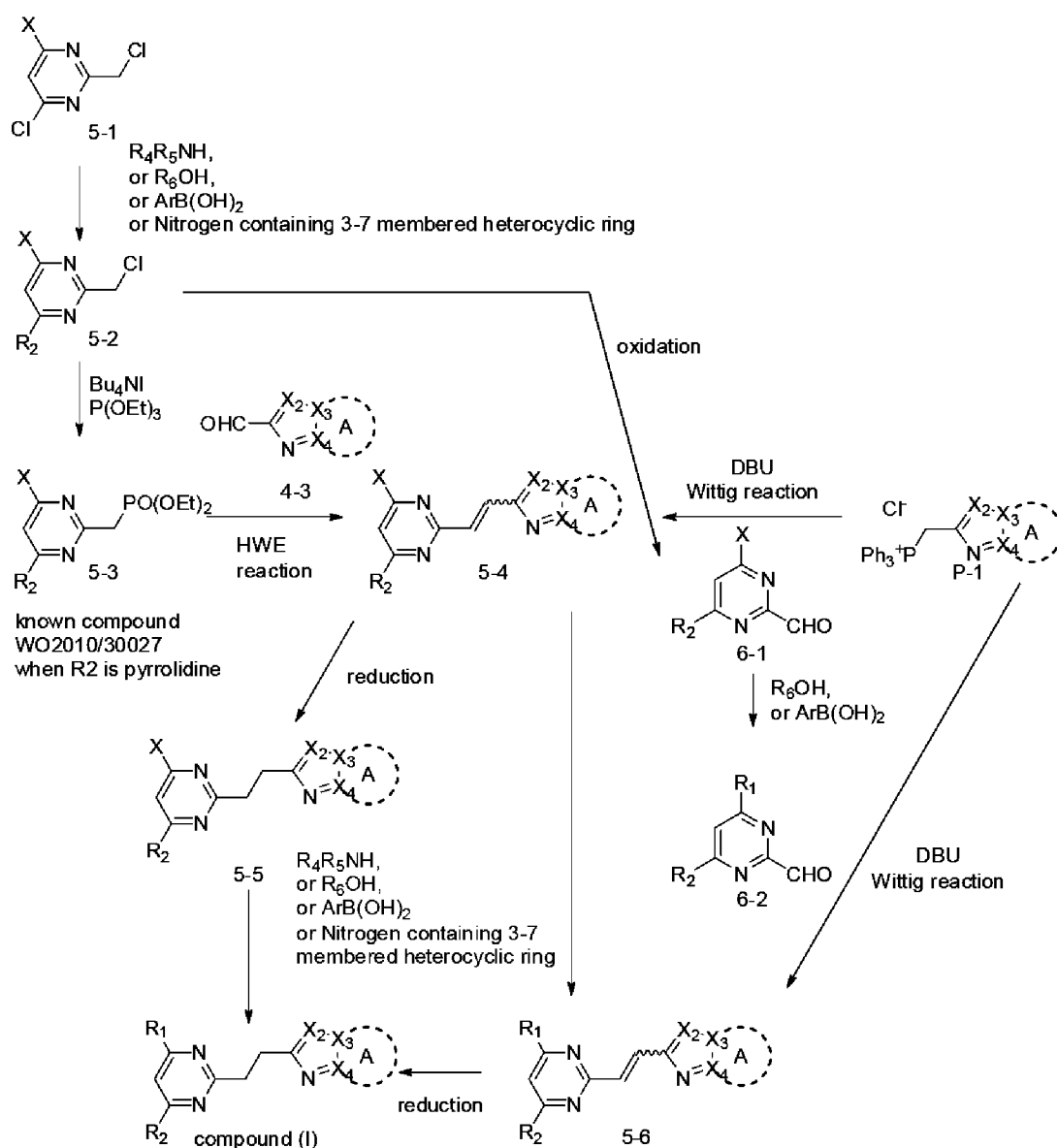
[化86]



[0228] (製法C) ピリミジン型化合物の製造方法

以下に、製法Aに記載された方法の中でピリミジン構造を有する式 (I) で示される化合物を製造する方法を詳述する。

[化87]



[0229] 式 (I) で示される化合物は、W02009/152825に記載された方法など文献公知の方法に従って製造することができる。式 (5-1) で示される化合物は、W02010/30027又はChem. Soc. C, 1968年、17号、2188頁で知られる化合物である。

<5-1 to 5-2 step>

脱離基Clを有する式 (5-1) の化合物は使用する原料化合物により異なる適当な方法によりR2を導入することで、目的となる式 (5-2) の化合物を製造することができる。R2の種類によりその手法は異なる。

1. R2がNR4' ' R5' ' の場合

式 (5-1) で表される化合物と式HN-R4' ' R5' ' で表されるアミン化合物の置換反応を行う。

式 (5-1) で表わされる化合物、および式HN-R4' ' R5' ' で表わされる化合物を用い、文献公知の方法、例えば[テトラヘドロン (T e t r a h e d r o n)、63(25)、5394-5405、2007年]に記載された方法に準じて、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン(スキーム内ではDBUと記載、以下同じ)、炭酸ナトリウム等の塩基の存在下または非存在下、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中、0℃から250℃で反応させることにより、式 (5-2) の化合物を製造することができる。

[0230] 2. R2がOR6' の場合

式 (5-1) の化合物を用い、文献公知の方法、つまり、(実験化学講座 第5版 14 有機化合物の合成II アルコール・アミン、239-249頁、2004年、丸善)等に記載された方法に準じて、式 (5-2) の化合物を同様に製造することができる。R6' OHで表されるアルコールの存在下、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、リン酸カリウム等の有機または無機塩

基存在下、トルエン、キシレン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等の反応に関与しない溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、0℃から溶媒が還流する温度で反応を行い、式(5-2)の化合物を製造することができる。

[0231] 3. R₂がアリール基の場合

式(5-1)で表される化合物とArB(OH)₂で表されるフェニルボロン酸のカップリング反応を行う。式(5-1)で表される化合物を用い、文献公知の方法、例えば[実験化学講座 第5版 18 有機化合物の合成 VI—金属を用いる有機合成、327-352頁、2004年、丸善]、および[ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、48(20)、6326-6339、2005年]に記載された方法に準じて、式(5-3)で表される化合物の存在下、酢酸パラジウム(II)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、[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)などのパラジウム触媒、トリフェニルホスフィン、トリス(tert-ブチル)ホスフィン、トリス(tert-ブチル)ホスフィン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル等のホスフィン系試薬、およびトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、リン酸カリウム等の有機または無機塩基存在下、トルエン、キシレン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等の反応に関与しない溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、0℃から溶媒が還流する温度で反応を行い、式(5-2)で表される化合物を製造することができる。またはホスフィン系試薬の替わりにテトラメチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリド等を用いて、同様な方法にて製造することができる。

[0232] 4. R₁が3-7員含窒素ヘテロ脂肪族環の場合

R²が3-7員含窒素ヘテロ脂肪族環であり、二級アミンを有する3-7員含窒素ヘテロ脂肪族環化合物を反応試薬として用いる場合は、式(5-1)で表される化合物と3-7員含窒素ヘテロ脂肪族環化合物(例えばピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン)との置換反応を行う。尚、3-7員含窒素ヘテロ脂肪族環化合物は、図中では当業者に知られる化学用語であるnitrogen containing 3-7 membered heterocyclic ringと記載されている。

式(5-1)で表わされる化合物、および二級アミンを有する3-7員含窒素ヘテロ脂肪族環化合物を用い、文献公知の方法、例えば[テトラヘドロン(Tetrahedron)、63(25)、5394-5405、2007年]に記載された方法に準じて、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン、炭酸ナトリウム等の塩基の存在下または非存在下、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中、0℃から250℃で反応させることにより、式(5-2)の化合物を製造することができる。

[0233] <5-2 to 5-3 step>

式(5-2)の化合物を文献W02010/30027に詳述される文献既知の方法、例えばBu₄NIなどの試薬存在下、加熱することにより亜リン酸トリエチルと反応させると、式(5-3)のホスホネートが得られる。つまり参考例4に準じて製造される。

<5-2 to 6-1 step>

製法B-1の方法に従い、様々な置換基R²を有する式(6-1)で示される化合物を製造することが出来る。

<5-3 to 5-4 step>

式(5-3)の化合物及び式(4-3)のアルデヒド化合物を用い、文献公知の方法、例えば(実験化学講座 第4版 19、有機合成I、炭化水素・ハロゲ

ン化合物、53-298頁、1992年、丸善）等に記載された方法に準じて、水素化ナトリウム、ブチルリチウム、ピペラジン、モルホリン、トリエチルアミン、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、ソジウムビス（トリメチルシリル）アミド、ポタシウムビス（トリメチルシリル）アミド、ホスファゼンベース-P4-tert-ブチル等の塩基存在下、N,N-ジメチルホルムアミドなどの極性溶媒、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒等の反応に不活性な溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、-78℃から溶媒が還流する温度で反応を行い、式(5-4)の化合物を製造することができる。図中のHWEとは、当業者に知られるホーナー・エモンズ反応を表す。

<P-1 to 5-4 step>

式(P-1)の化合物及び式(6-1)の化合物を原料とし、当業者に知られるウィティッヒ反応を行い式(5-4)の化合物を合成することができる。

[0234] <5-4 to 5-5 step>

水素ガスやギ酸アンモニウムなど適当な水素源の存在下、パラジウムなど金属触媒を用いて還元し、式(5-5)の化合物を製造することが出来る。つまり、式(5-4)の化合物を用い、文献公知の方法、例えば（実験化学講座 第4版 26、有機合成V I I I、不斉合成・還元・糖・標識化合物、251-266頁、1992年、丸善）などに記載された方法に準じて、パラジウム-炭素(Pd-C)、ラネーニッケル(Raney-Ni)、酸化白金(PtO₂)、パラジウム・フィブロイン(Wako Chemical, code No. 167-22181 or 163-22183)などの触媒を適宜選択し、その存在下、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル、アセトニトリル等の極性溶媒、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸等の酸溶媒等の反応に関与しない溶媒もしくはこれらの混合溶媒中、室温から溶媒が還流する温度で水素ガスを

添加することにより、式（5-5）の化合物を製造することができる。

[0235] <5-5 to compound I step>

式（5-5）の化合物及を原料とし、<5-1 to 5-2 step>と同様の方法で式（5-6）の化合物を合成することができる。

[0236] <5-4 to 5-6 step>

式（5-4）の化合物及を原料とし、<5-1 to 5-2 step>と同様の方法で式（5-6）の化合物を合成することができる。

<P-1 to 5-6 step>

式（P-1）の化合物及び式（6-2）の化合物を原料とし、当業者に知られるウィティッヒ反応を行い式（5-6）の化合物を合成することができる。

<5-2 to 6-1 step>

式（5-2）の化合物を原料とし、製法B-1に記載された同様の方法で式（6-1）の化合物を合成することができる。

<6-1 to 6-2 step>

式（6-1）の化合物を原料とし、<5-1 to 5-2 step>に記載されたものと同様の方法で式（6-2）の化合物を合成することができる。

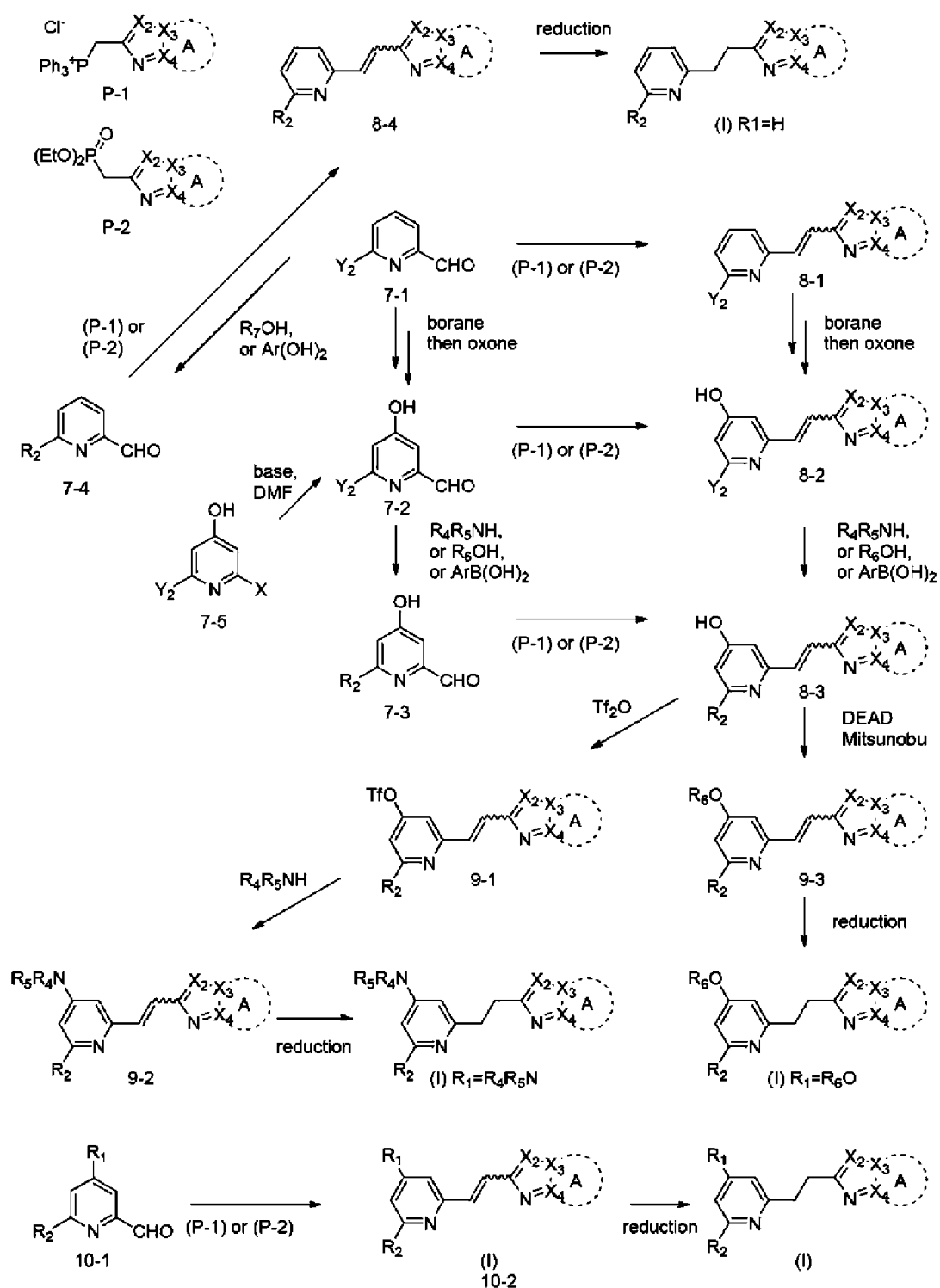
<5-6 to compound I step>

式（5-6）の化合物を原料とし、<5-4 to 5-5 step>と同様の方法で式（I）の化合物を合成することができる。

[0237] （製法D）ピリジン型化合物の製造方法

以下に、製法Aに記載された方法の中でピリジン構造を有する式（I）で示される化合物を製造する方法を詳述する。

[化88]



[0238] <7-1 to 8-1 step >

式 (P-1) 又は式 (P-2) の化合物、及び式 (7-1) の化合物を原料とし、<5-3 to 5-4 step>又は<P-1 to 5-4 step>と同様の方法で式 (8-1) のオレフィ

ン化合物を合成することができる。

<7-1 to 7-2 step>

式 (7-1) の化合物を原料として用い、文献公知の方法、例えば（実験化学講座 第5版 14 有機化合物の合成II アルコール・アミン、182-189頁、2 . 1. 3. 酸化によるフェノールの合成、2004年、丸善）に従い、ボランで置換した後に、Oxoneで酸化することにより、式 (7-2) の化合物を製造することができる。

<7-2 to 8-2 step >

式 (P-1) 又は式 (P-2) の化合物、及び式 (7-2) の化合物を原料とし、<5 -3 to 5-4 step>又は<P-1 to 5-4 step>と同様の方法で式 (8-2) のオレフィン化合物を合成することができる。

<7-3 to 8-3 step >

式 (P-1) 又は式 (P-2) の化合物、及び式 (7-3) の化合物を原料とし、<5 -3 to 5-4 step>又は<P-1 to 5-4 step>と同様の方法で式 (8-3) のオレフィン化合物を合成することができる。

<7-4 to 8-4 step >

式 (P-1) 又は式 (P-2) の化合物、及び式 (7-4) の化合物を原料とし、<5 -3 to 5-4 step>又は<P-1 to 5-4 step>と同様の方法で式 (8-4) のオレフィン化合物を合成することができる。

<8-1 to 8-2 step>

式 (8-1) の化合物を原料として用い、文献公知の方法、例えば（実験化学講座 第5版 14 有機化合物の合成II アルコール・アミン、182-189頁、2 . 1. 3. 酸化によるフェノールの合成、2004年、丸善）に従い、ボランで置換した後に、Oxoneで酸化することにより、式 (8-2) の化合物を製造することができる。

<8-2 to 8-3 step>

式 (8-2) の化合物を原料とし、製法C、<5-1 to 5-2 step>と同様の方法で式 (8-3) の化合物を合成することができる。R2の種類によりその手法は異な

る。

<8-3 to 9-3 step>

式 (8-3) の化合物を原料として用い、文献公知の方法、例えば (実験化学講座 第5版 14 有機化合物の合成II アルコール・アミン、255-256頁、2004年、丸善) に従い、試薬R6-OH及びDEAD (アゾジカルボン酸ジエチル) を用いて当業者に知られる光延反応を行うことにより、式 (9-3) の化合物を製造することが出来る。

[0239] <9-3 to compound I (R1=R60) >

式 (9-3) の化合物を原料とし、製法C、<5-4 to 5-5 step>と同様の方法で還元反応を行うことによりR1がR60である式 (I) の化合物を合成することができる。

<8-4 to compound I (R1=H) >

式 (8-4) の化合物を原料とし、製法C、<5-4 to 5-5 step>と同様の方法で還元反応を行うことによりR1が水素原子である式 (I) の化合物を合成することができる。

<8-3 to 9-1 step>

式 (8-3) の化合物を原料とし、Tf₂OとTEA (トリエチルアミン) , Hunig base (ジイソプロピルエチルアミン) など適当な塩基の存在下、ハロゲン系溶媒など反応に関与しない溶媒を用いて低温で反応を行うことにより、式 (9-1) で表されるトリフラート化合物を合成することが出来る。

<9-1 to 9-2 step>

脱離基であるOTfを有する式 (9-1) の化合物を用い、製法C、<5-5 to compound I>の1. R1がNR₄R₅の場合と同様の手法により式 (9-2) で表される化合物を合成することが出来る。

<9-2 to compound I (R1=NR₄R₅) >

式 (9-2) の化合物を原料とし、製法C、<5-4 to 5-5 step>と同様の方法で還元反応を行うことによりR1がNR₄R₅である式 (I) の化合物を合成することができる。

<10-1 to 10-2 step>

式 (P-1) 又は式 (P-2) の化合物、及び既述の手法により適宜合成可能又は市販されている式 (10-1) の化合物を原料とし、製法C、<5-3 to 5-4 step>又は<P-1 to 5-4 step>と同様の方法でウィティッヒ反応又はホーナー・エモンズ反応を行うことにより式 (10-2) のオレフィン化合物を合成することができる。

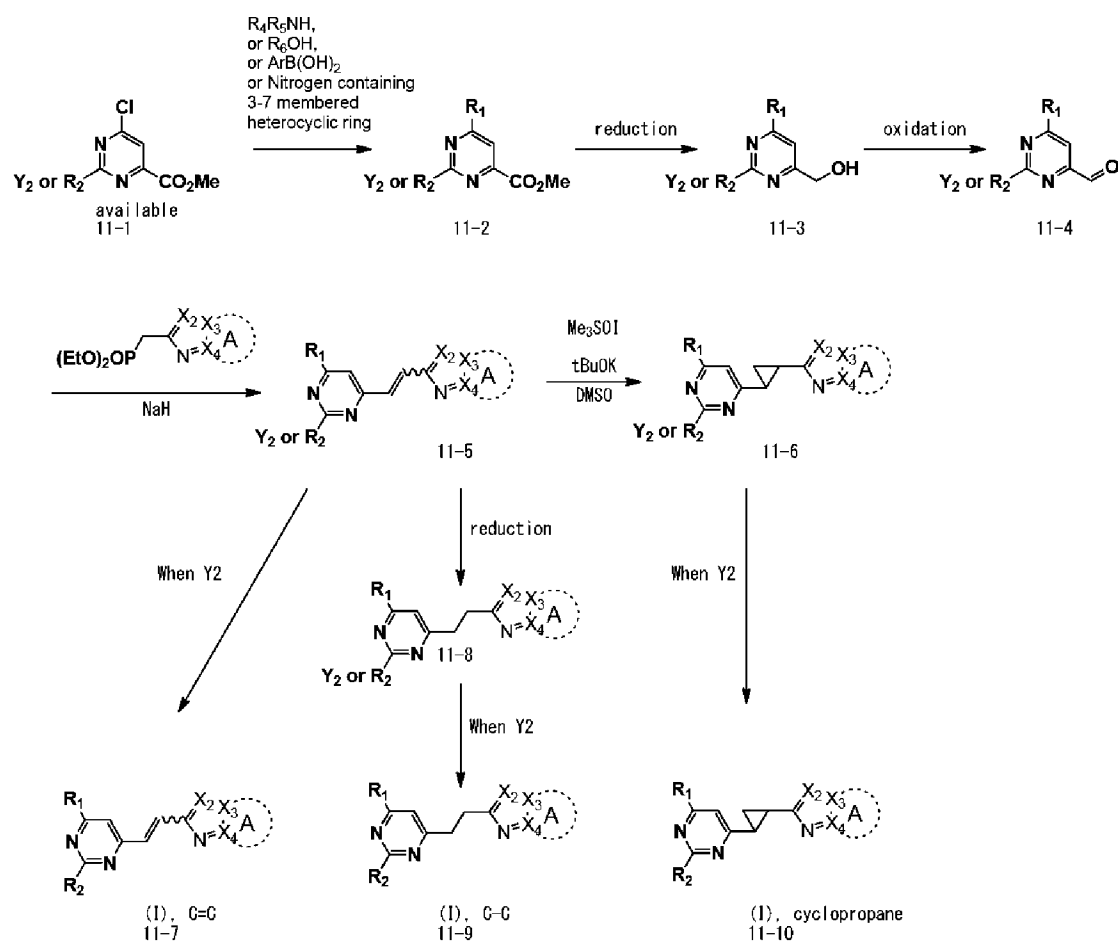
<10-2 to compound I>

式 (10-2) の化合物を原料とし、製法C、<5-4 to 5-5 step>と同様の方法で還元反応を行うことにより式 (I) の化合物を合成することができる。

[0240] (製法E) ピリミジン型化合物の製造方法

以下に、製法Aに記載された方法の中でピリミジン構造を有する式 (I) で示される化合物を製造する方法を詳述する。

[化89]



X5がNである式 (I) で示される化合物は、市販されているか、又は当業者が容易に合成可能な式(11-1)で示された化合物より、製造することが出来る。

<11-1 to 11-2 step>

式 (11-1) の化合物を原料とし、製法C、<5-1 to 5-2 step>と同様の方法で式 (11-2) の化合物を製造することができる。

<11-2 to 11-3 step >

式 (11-2) の化合物を原料とし、当業者の知る方法でアルカリ条件下にエステル加水分解してカルボン酸を得た後、以下に示す製法H、<16-4 to 16-6 step>と同様の方法で式 (11-3) の化合物を製造することができる。

<11-3 to 11-4 step >

式 (11-3) の化合物を原料とし、製法B-1、<4-2 to 4-3 step>と同様の方法で式 (11-4) の化合物を製造することができる。

<11-4 to 11-5 step >

式 (11-4) の化合物を原料とし、製法C、<5-1 to 5-2 step>と同様の方法で式 (11-5) の化合物を製造することができる。

<11-5 to 11-6 step >

式 (11-5) の化合物を原料とし、製法Iに示す<19-4 to 19-5 step>と同様の方法で式 (11-6) の化合物を製造することができる。

<11-5 to 11-7 step >

式(11-5)で表される化合物において、ピリミジン環上の置換基が脱離基Y2である場合には、適当な方法によりR2を導入することで、製法C、<5-1 to 5-2 step>と同様の方法のより目的となる式(I)の化合物である(11-7)の化合物を製造することができる。R2の種類によりその手法は異なる。

<11-5 to 11-8 step >

式 (11-5) の化合物を原料とし、製法C、<5-4 to 5-5 step>と同様の方法で式 (11-8) の化合物を製造することができる。

<11-8 to 11-9 step >

式(11-8)で表される化合物において、ピリミジン環上の置換基が脱離基Y2である場合には、適当な方法によりR2を導入することで、製法C、〈5-4 to 5-6 step〉と同様の方法のより目的となる式(I)の化合物である(11-9)の化合物を製造することができる。R2の種類によりその手法は異なる。

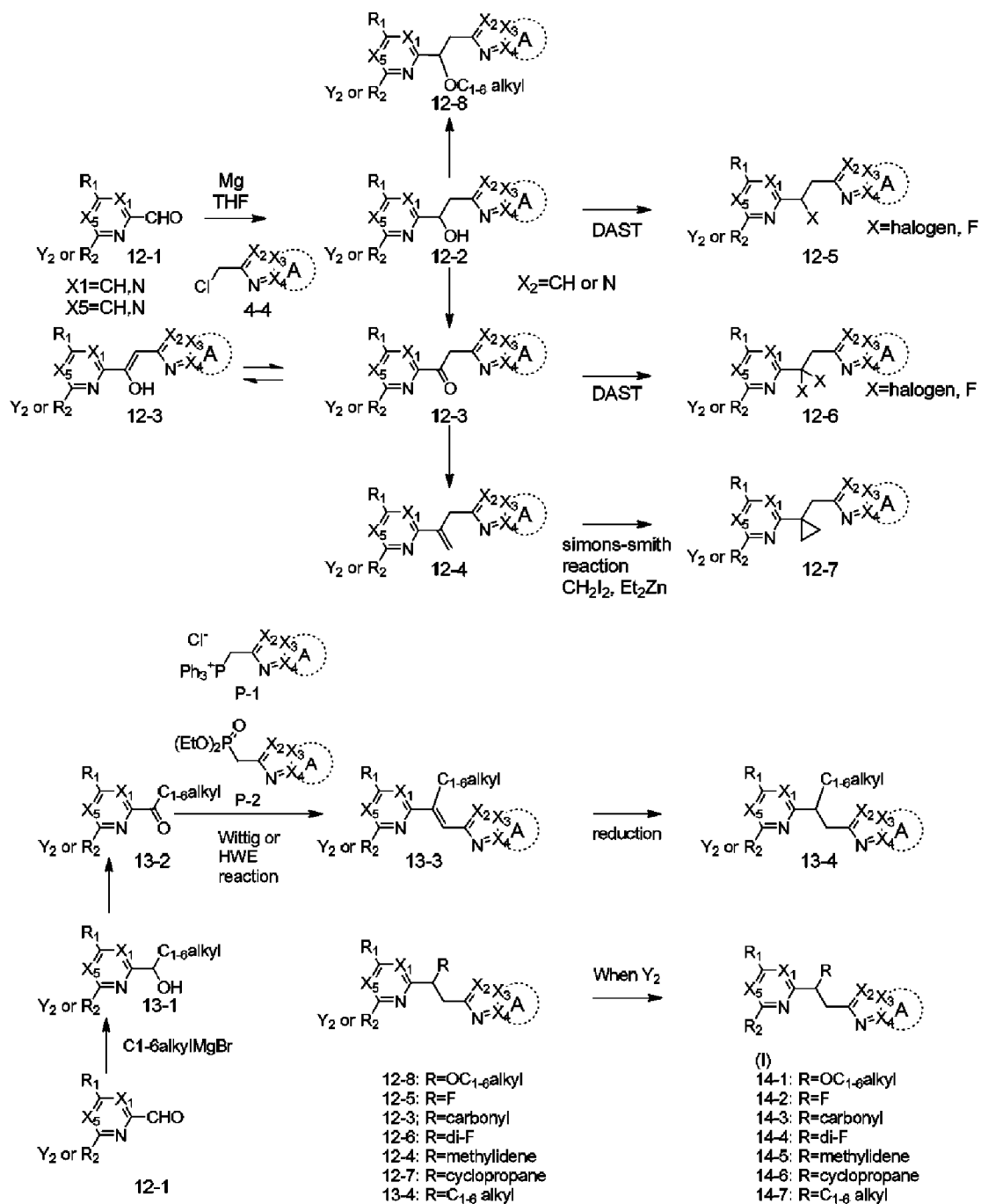
〈11-6 to 11-10 step〉

式(11-6)で表される化合物において、ピリミジン環上の置換基が脱離基Y2である場合には、適当な方法によりR2を導入することで、製法C、〈5-1 to 5-2 step〉と同様の方法のより目的となる式(I)の化合物である(11-10)の化合物を製造することができる。R2の種類によりその手法は異なる。

[0241] (製法F) リンカー (-L1-L2-部位) に置換基導入された化合物 - 1

ピリジン又はピリミジン環と、含窒素縮合環を結合するエチレン部位に置換基を有する化合物は、以下に示されたスキームに基づき適宜合成することが出来る。その手法を簡便に記載する。

[化90]



[0242] 式(4-4)で示された化合物と式(12-1)で示された化合物を用い、文献公知の方法、つまり、例えば(実験化学講座 第5版 14 有機化合物の合成II アルコール・アミン、151-159頁、1.4.4.カルボニル化合物と有機金属試剤の反応、グリニャール試剤の項、2004年、丸善)等に記載された方法に準じて、式(12-2)の化合物を製造することができる。式(12-1)の化合物を原料としてC1-

6-alkyl-MgBrを用い、同様にして式(13-1)の化合物を製造することが出来る。

また式(12-2)又は式(12-3)で示された化合物を原料としてDAST(三フッ化ジエチルアミノ硫酸)などを用い、文献公知の方法、つまり、(実験化学講座 第5版 14 有機化合物の合成I 炭水化物・ハロゲン化物、350-353頁、d.ヒドロキシ基をフッ素に置換する 2004年、丸善)等に記載された方法に準じて、式(12-5)の化合物を製造することができる。

式(12-6)で示される化合物は、式(12-3)で示される化合物を原料として同様に製造することが出来る。

[0243] 式(13-3)で示される化合物は式(13-2)及び式(P-1)若しくは式(P-2)で示される化合物を原料として製法Cに記載されるウィティッヒ反応又はホーナーエモンズ反応を適宜選択することで製造することが出来る。

式(12-7)に示された化合物は式(12-4)で示される化合物を原料として、文献公知の方法、つまり、(実験化学講座 第5版 14 有機化合物の合成I 炭水化物・ハロゲン化物、1-3頁、1.1.1シクロプロパン誘導体 2004年、丸善)等に記載された方法に準じて製造することが出来る。

式(13-3)で示される化合物は、式(13-2)及び式(P-1)又は(P-2)で示される化合物を原料とし、ホーナーエモンズ反応又はウィティッヒ反応を適宜選択して製造することができる。

式(13-4)で示される化合物は、式(13-3)で示される化合物を当業者に知られる方法で還元することで製造することができる。

式(12-8)で示される化合物は式(12-2)で示されるアルコール化合物を当業者に知られる方法でエーテル合成反応を行うことで製造することができる。

式(12-3)で示される化合物又は式(13-2)で示される化合物は、それぞれ式(12-2)で示される化合物又は式(13-1)で示される化合物を当業者に知られる方法で酸化することで製造することができる。

<12-8 to 14-1 step>, <12-5 to 14-2 step>, <12-3 to 14-3 step>, <12-6 to 14-4 step>, <12-4 to 14-5 step>, <12-7 to 14-6 step>, <13-4 to 14-

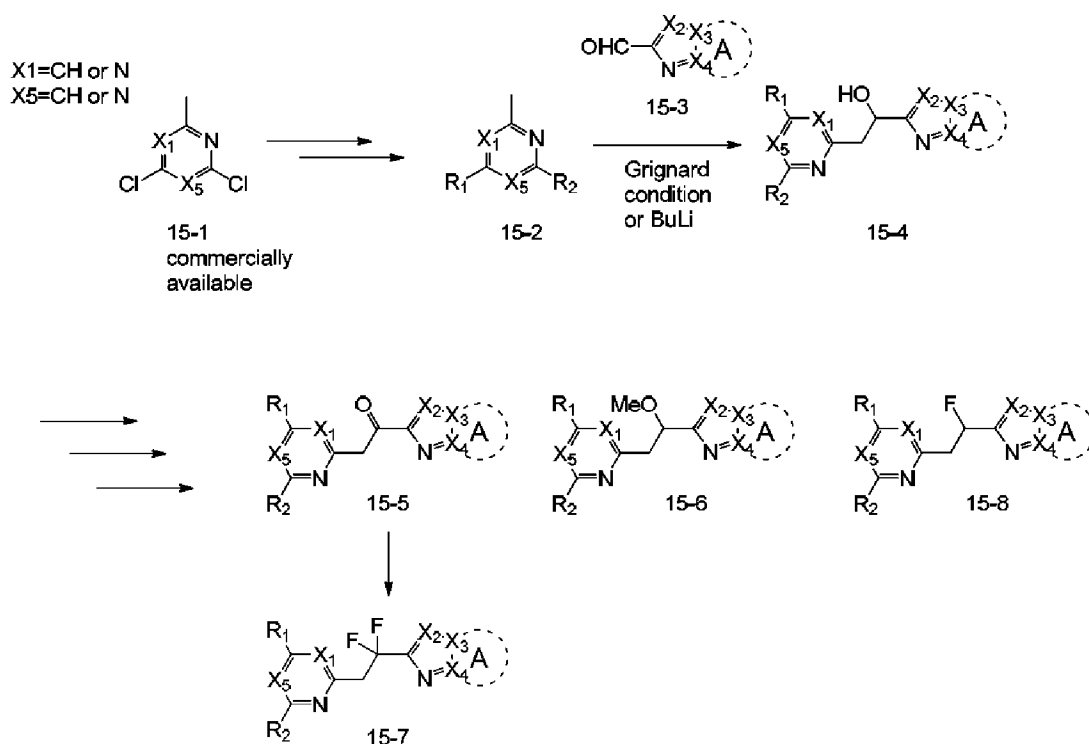
7 step>

式(12-8), (12-5), (12-3), (12-6), (12-4), (12-7), (13-4)で表される化合物において、脱離基Y2を有するものとして製造した場合には、適当な方法によりR2を導入することで、製法C、<5-4 to 5-6 step>と同様の方法により目的となる式(I)の化合物を製造することができる。R2の種類によりその手法は異なる。

[0244] (製法G) リンカー (-L1-L2-部位) に置換基導入された化合物 - 1

ピリジン又はピリミジン環と、含窒素縮合環を結合するエチレン部位に置換基を有する化合物は、以下に示されたスキームに基づき適宜合成することが出来る。その手法を簡便に記載する。

[化91]



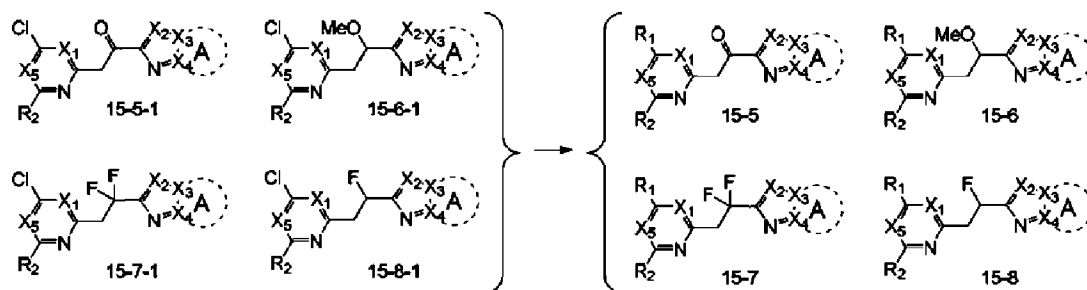
[0245] ピリジン又はピリミジン環と含窒素縮合環を結合するエチレン部位に置換基を有する化合物 (15-5) から (15-8) は、以上のスキームに基づき合成することが出来る。

原料であるジクロル体 (15-1)、又は類似のハロゲン体を用いて製法C、<5-1 to 5-2 step>と同様の方法でR1及びR2を適宜導入し、W02006/066109、スキ

ーム 1 に記載されたものと同様の方法で当業者に知られる求核試薬、グリニャール試薬を調整し、アルデヒド (15-3) と反応させるか、又は BuLi など強塩基の存在下、リチオ化させてアルデヒド (15-3) と反応させることによりアルコール体 (15-4) を得る。その後は製法 E に示された手法と同様に酸化、メチル化、ハロゲン化などを経て式 (15-5), (15-6), (15-7), (15-8) で示された化合物を製造することが出来る。

R1, R2 の導入は、例えばどちらかをクロル体又はハロゲン体のままで上記工程を経てケトン体、アルコキシ体、ジフッ素体、フッ素体等を得た後に、最終工程で製法 C、〈step 5-1 to 5-2〉と同様の方法で R1 又は R2 を導入することも可能である。以下にその例として概略を示す。

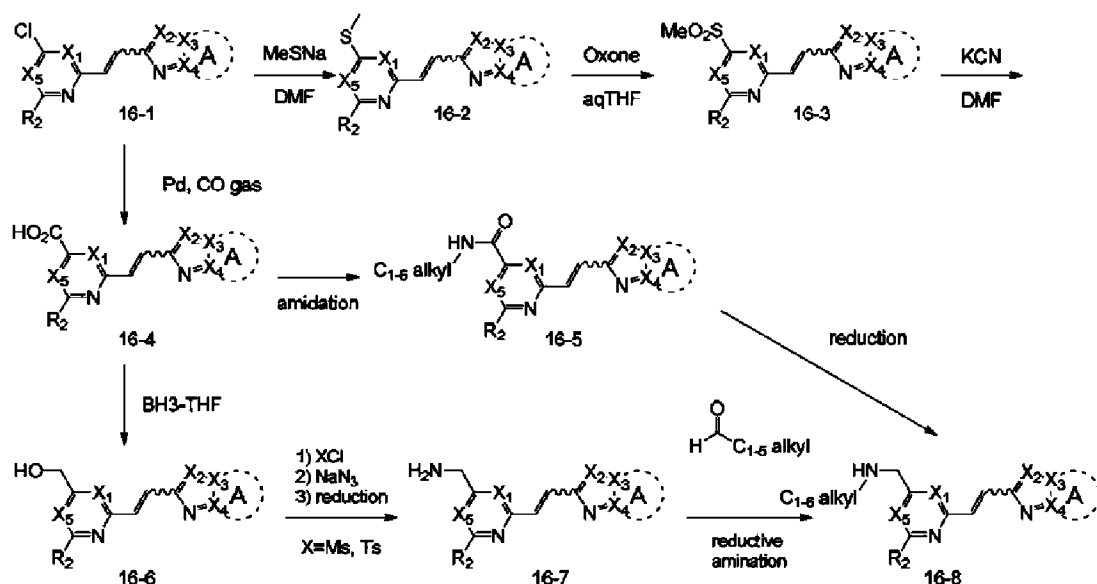
[化 92]



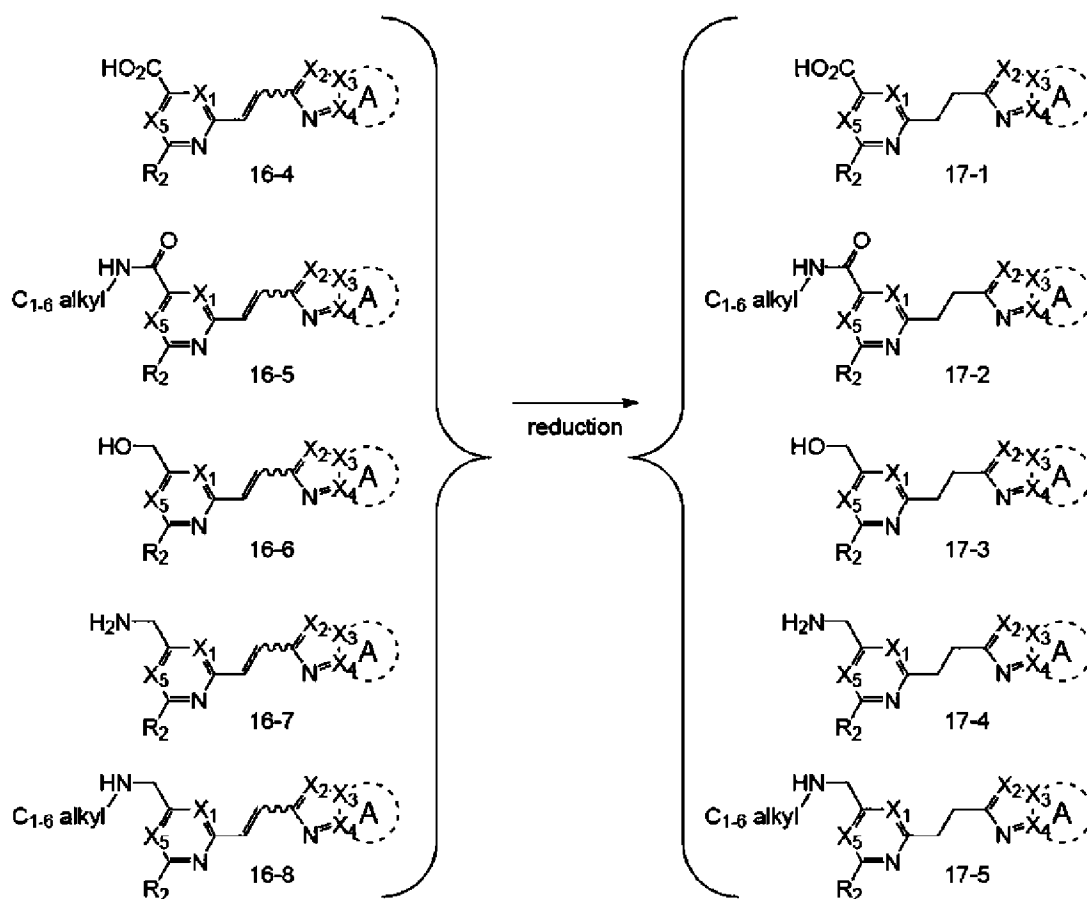
[0246] (製法 H) R1 のバリエーション 1

R1 に下記のような置換基を有する化合物の製造方法を、以下に簡便に記載する。

[化93]



[化94]



R1としてCOR7やCONR8R9、置換されていてもよいC1-6アルキルを有する式 (I) で示される化合物 (16-4) から (16-8) は、以上のスキームを鍵工程とし

てそれぞれ合成することが出来る。クロル体である式 (16-1) 化合物をチオエーテルとした後に酸化剤を用いて酸化してスルホン化し、式 (16-3) で表される化合物を、反応に不活性な極性溶媒中でKCNを反応させて加水分解し、カルボン酸 (16-4) を得る。

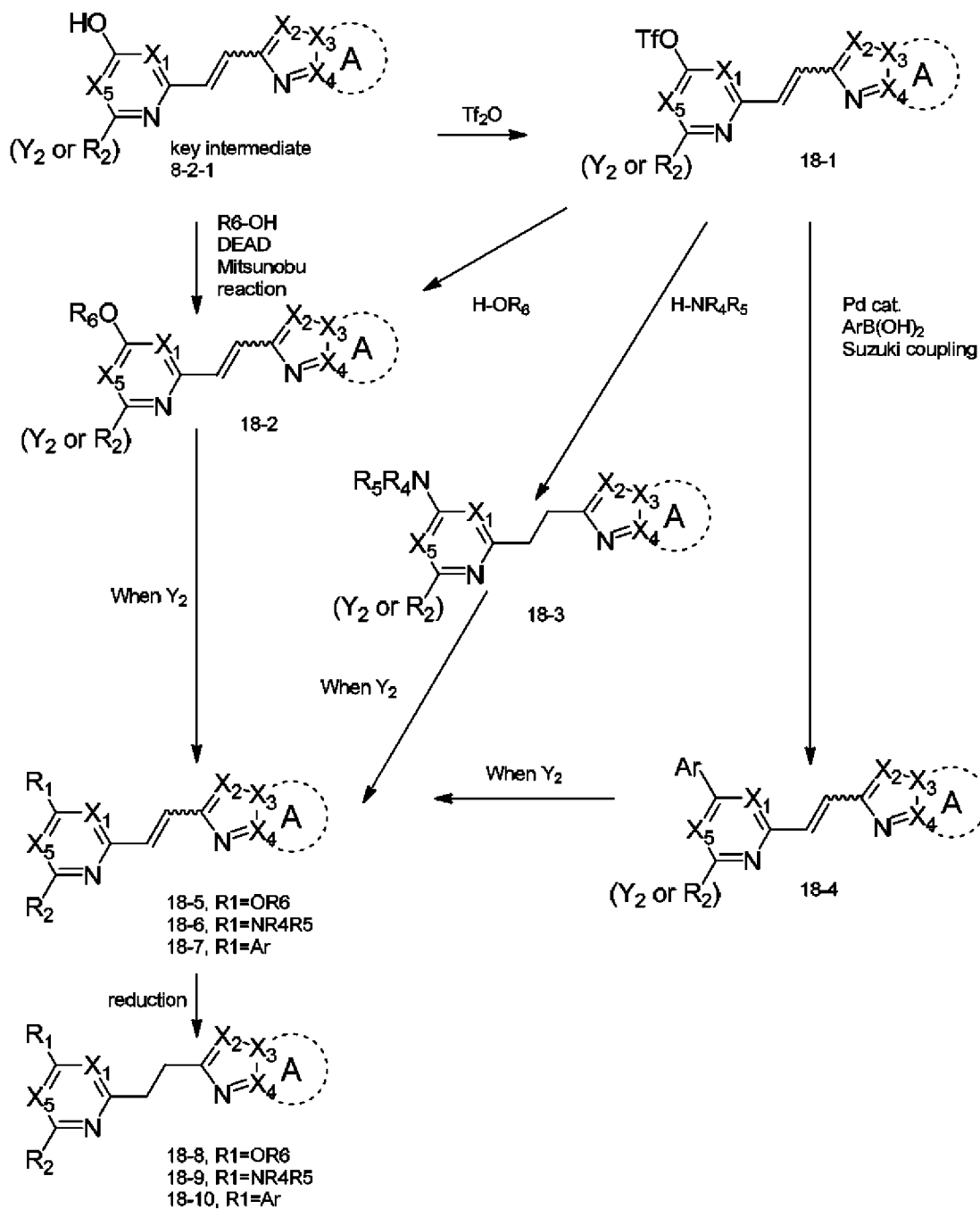
又はハロゲン体である式 (16-1) で示される化合物を、パラジウム触媒の存在下、一酸化炭素雰囲気下で当業者が知る方法により直接カルボン酸体である式 (16-4) で示される化合物を得ることが出来る。

当該カルボン酸は当業者が知る縮合によるアミド化、又はボランによる還元を経てアミド体 (16-5) 又はヒドロキシル体 (16-6) とすることが出来る。アミド体 (16-5) は、還元することでアミン体 (16-8) とすることも出来る。ヒドロキシル体 (16-6) はクロロ化、アジド化とそれに続く還元により当業者が知る方法でアミン体 (16-7) とすることが出来る。当該アミン体からは、還元的アルキル化により式 (16-8) で示される化合物を得ることが出来る。

これら式 (16-4), (16-5), (16-6), (16-7), (16-8) で示されるオレフィン化合物は、〈step 1-4 to 1-5〉と同様に還元することで式 (17-1), (17-2), (17-3), (17-4), (17-5) で示される化合物をそれぞれ得ることが出来る。

[0247] (製法H-1) R1のバリエーション 2

[化95]



[0248] 前記式(1)で表わされる化合物において、リンカー(-L1-L2-部位)が-C_H2-CH₂-を表すエチレン型化合物(18-8)、(18-9)及び(18-10)の化合物又はリンカー(-L1-L2-部位)が-CH=CH-を表す(18-5)、(18-6)及び(18-7)の化合物製造する方法を示す。当該製法により、式(1)で表わされる化合物において、種々のR₁基を有する化合物を製造することができる。

[0249] <8-2-1 to 18-1 step>

式 (8-2-1) の化合物、およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸クロライド等を用い、文献公知の方法、例えばシンセシス (Synthesis)、(4)、547-550、2005年に記載された方法に準じて、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒など反応に関与しない溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、-78℃から溶媒が還流する温度で反応を行い、式 (18-1) の化合物を製造することができる。

[0250] <8-2-1 to 18-2 step>

式 (8-2-1) 化合物を原料とし、製法D、<8-3 to 9-3 step>と同様の方法で式 (18-2) の化合物を製造することができる。

<18-1 to 18-2 step>, <18-1 to 18-3 step>, <18-1 to 18-4 step>

脱離基OTfを有する化合物 (18-1) を原料とし、製法C、<5-1 to 5-2 step>で示した方法を適宜活用することで式 (18-2)、式 (18-3)、式 (18-4) で表される化合物を製造することができる。

[0251] <18-2 to 18-5 step>, <18-3 to 18-6 step>, <18-4 to 18-7 step>

式 (18-2)、(18-3)、(18-4) で表される化合物において、含窒素ヘテロ6員環上の置換基が脱離基Y1である場合には、適当な方法によりR2を導入することで、製法C、<5-4 to 5-5 step>と同様の方法のより目的となる式 (I) の化合物 (18-5)、(18-6)、(18-7) を製造することができる。R2の種類によりその手法は異なる。

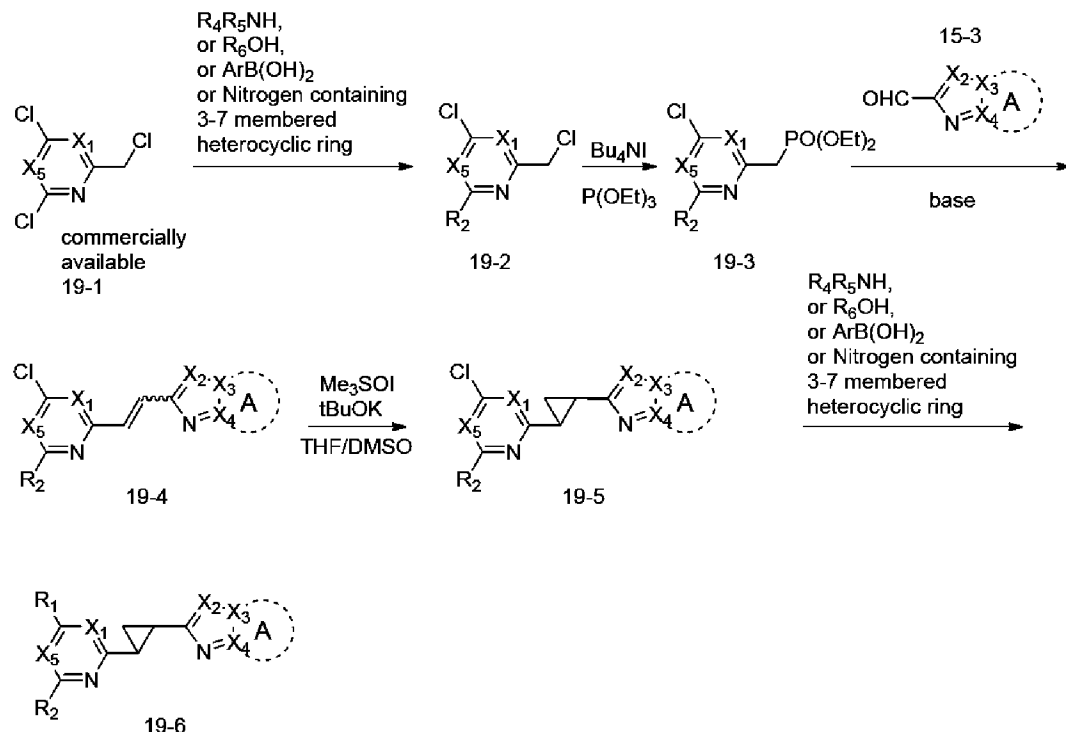
[0252] <18-5 to 18-8 step>, <18-6 to 18-9 step>, <18-7 to 18-10 step>

化合物 (18-5)、(18-6)、(18-7) は適当な手法で還元することにより、それぞれ式 (18-8)、(18-9)、(18-10) で表される化合物を製造することが出来る。

[0253] (製法I) シクロプロパン型化合物の製造方法

またリンカー (-L1-L2-部位) がシクロプロパン型の化合物は、以下に示す方法により製造することが出来る。置換基R1, R2は、適宜選択される。

[化96]



<19-1 to 19-2 step>

式 (19-1) の化合物を原料とし、製法C、<5-4 to 5-6 step>と同様の方法で式 (19-2) の化合物を製造することができる。

<19-2 to 19-3 step>

式 (19-2) の化合物を文献W02010/30027に詳述される文献既知の方法、例えば Bu_4NI などの試薬存在下、加熱することにより亜リン酸トリエチルと反応させると、式 (19-3) のホスホネートが得られる。詳細な製法はまた参考例4に詳述される。

<19-3 to 19-4 step>

式 (19-3) の化合物を原料とし、製法C、<5-3 to 5-4 step>と同様の方法で式 (19-4) の化合物を製造することができる。

<19-4 to 19-5 step>

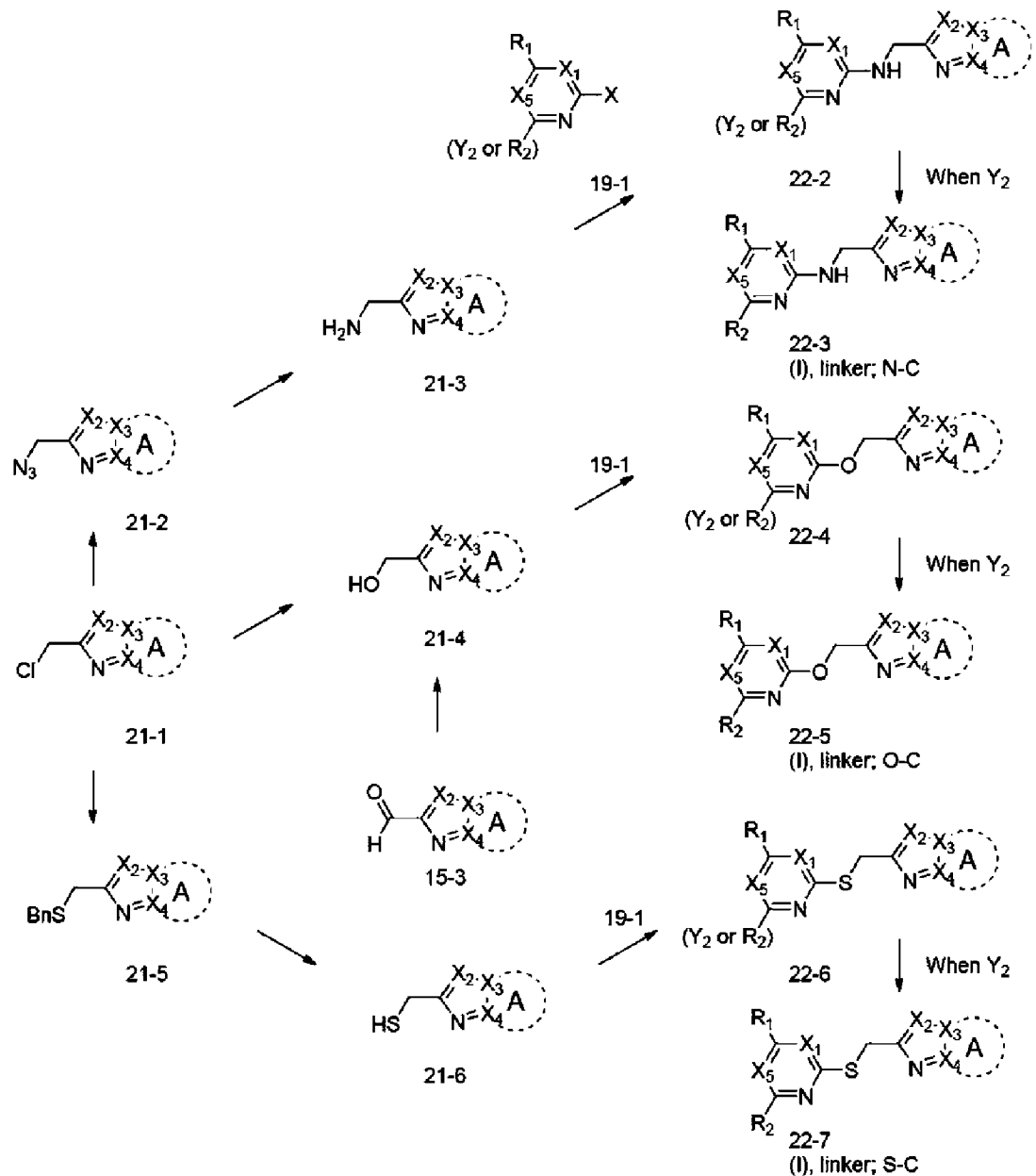
式(19-4)の化合物を用い文献公知の方法、例えばW02008/035049などに記載された方法に準じて、トリメチルスルホキソニウムイオジド($\text{Me}_3\text{SO}^+\text{I}^-$)及びカリウム t -ブトキシド(KOtBu)などの塩基存在下、DMSOなどの極性溶媒中で反応させることにより、式(19-5)の化合物を製造することができる。

<19-5 to 19-6 step>

式(19-5)の化合物を原料とし、製法C、<5-4 to 5-6 step>と同様の方法で式(19-6)の化合物を製造することができる。

[0254] (製造法J) L1-L2が-NH-CH₂-, -O-CH₂-, -S-CH₂-の場合

[化97]



[0255] 前記式 (I) で表わされる化合物において、リンカー (-L1-L2-部位) が-NH-CH₂-, -O-CH₂-, -S-CH₂-化合物 (22-3)、(22-5)、及び (22-7) の化合物を製造する方法を示す。当該製法により、式 (I) で表わされる化合物において、種々のリンカー (-L1-L2-部位) を有する化合物を製造することができる。

<21-1 to 21-3 step>

式 (21-1) の化合物を原料とし、アジ化ナトリウムでアジド化した後で得

られた式(21-2)の化合物を還元し、式(21-3)の化合物を製造することができる。

<21-3 to 22-2 step>

式(21-3)の化合物及び式(19-1)の化合物を用い水素化ナトリウムなど塩基の存在下、反応に関与しない極性溶媒であるDMF中で0°Cから反応が完結する温度で反応を行い、式(22-2)の化合物を製造することができる。

<21-1 to 21-4 step>

式(21-1)の化合物を当業者が知る方法でアセテート化した後に加水分解を経てヒドロキシル化し、式(21-4)の化合物を製造することができる。

又は式(21-1)の化合物をブリテン・オブ・ザ・ケミカルソサイエティー・ジャパン (Bulletin of the Chemical Society of Japan)、1977年、50巻、5号、1184頁～1190頁に記載されたような方法にてアルカリ性条件下にヒドロキシル化し、式(21-4)の化合物を製造することができる。

<21-4 to 22-4 step>

式(21-4)の化合物及び式(19-1)の化合物を用い製法B-1、<4-1 to 5-2 step>と同様の方法で式(22-4)の化合物を製造することができる。

[0256] <21-1 to 21-5 step>

式(21-1)の化合物及び含硫黄化合物を用い、文献公知の方法、例えば(実験化学講座 第4版 24 有機合成VI ヘテロ元素・典型金属元素化合物、344-345頁、2004年、丸善)等に記載された塩基存在下における置換反応を、反応に関与しない溶媒中で行うことによって、式(21-5)の化合物を製造することができる。

<21-5 to 22-6 step>

式(21-5)の化合物を原料とし、当業者が知る方法で水素添加することで脱ベンジル化して式(21-6)で示される化合物を製造し、続いて式(23-3)の化合物及び式(19-1)の化合物を用いて水素化ナトリウムなど塩基の存在下、反応に関与しない極性溶媒であるDMF等を溶媒として用い0°Cから反応が完結する温度で反応を行い、式(22-6)の化合物を製造することができる。

。

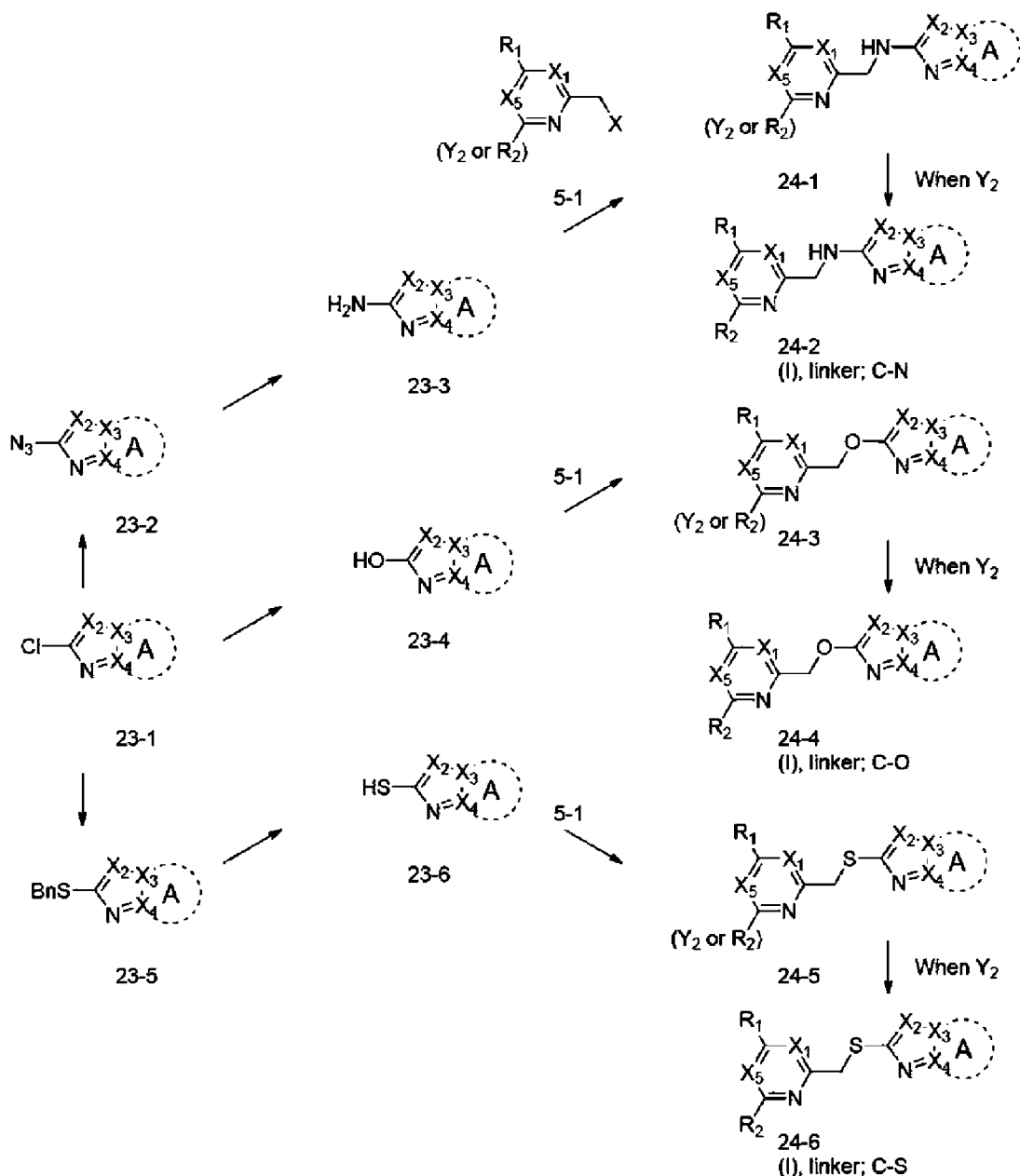
<22-2 to-22-3 step>, <22-4 to 22-5 step>, <22-6 to 22-7 step>

式 (22-2) , (22-4) , (22-6) で表される化合物において、含窒素ヘテロ 6 員環上の置換基が脱離基 Y1 である場合には、適当な方法により R2 を導入することで、<5-1 to 5-2 step>と同様の方法のより目的となる式 (I) の化合物 (22-3) , (22-5) , (22-7) の化合物を製造することができる。R2 の種類によりその手法は異なる。

[0257] 式 (22-7) で表される化合物は、当業者が知る方法で mCPBA や H₂O₂、Oxone などを用いることでチオエーテル部分を酸化することにより、リンカー (-L1 -L2-部位) が -CH₂-S-O-, -CH₂- S-O₂- で表される化合物を適宜合成することが出来る。

[0258] (製造法 K) L1-L2 が -CH₂-NH-, -CH₂-O-, -CH₂-S- の場合

[化98]



[0259] 前記式(1)で表わされる化合物において、リンカー(-L1-L2-部位)が-C₆H₄-NH-, -CH₂-O-, -CH₂-S-化合物(24-2)、(24-4)、及び(24-6)の化合物を製造する方法を示す。当該製法により、式(1)で表わされる化合物において、種々のリンカー(-L1-L2-部位)を有する化合物を製造することができる。

<23-1 to 23-3 step>

式 (23-1) の化合物を原料とし、アジ化ナトリウムでアジド化した後で得

られた式(23-2)の化合物を還元し、式(23-3)の化合物を製造することができる。

<23-3 to 24-1 step>

式(23-3)の化合物及び式(5-1)の化合物を用い水素化ナトリウムなど塩基の存在下、反応に関与しない極性溶媒であるDMF中で0℃から反応が完結する温度で反応を行い、式(24-1)の化合物を製造することができる。

<23-1 to 23-4 step>

式(23-1)の化合物を当業者が知る方法でアセテート化した後に加水分解を経てヒドロキシル化し、式(23-4)の化合物を製造することができる。又は式(23-1)の化合物をブリテン・オブ・ザ・ケミカルソサイエティー・ジャパン(Bulletin of the Chemical Society of Japan)、1977年、50巻、5号、1184頁～1190頁に記載されたような方法にてヒドロキシル化し、式(23-4)の化合物を製造することができる。

<23-4 to 24-3 step>

式(23-4)の化合物及び式(5-1)の化合物を用い<23-3 to 24-1 step>と同様の方法で式(24-3)の化合物を製造することができる。

[0260] <23-1 to 23-5 step>

式(23-1)の化合物及び含硫黄化合物を用い、文献公知の方法、例えば(実験化学講座

第4版 24 有機合成VI ヘテロ元素・典型金属元素化合物、344-345頁、2004年、丸善)等に記載された塩基存在下における置換反応を、反応に関与しない溶媒中で行うことによって、式(23-5)の化合物を製造することができる。

<23-5 to 24-5 step>

式(23-5)の化合物を原料とし、当業者が知る方法で水素添加することで脱ベンジル化して(23-6)で示される化合物を製造し、続いて<23-3 to 24-1 step>と同様の方法により、式(5-1)の化合物を用いて式(24-5)の化合物を製造することができる。

<24-1 to 24-2 step>, <24-3 to 24-4 step>, <24-5 to 24-6 step>

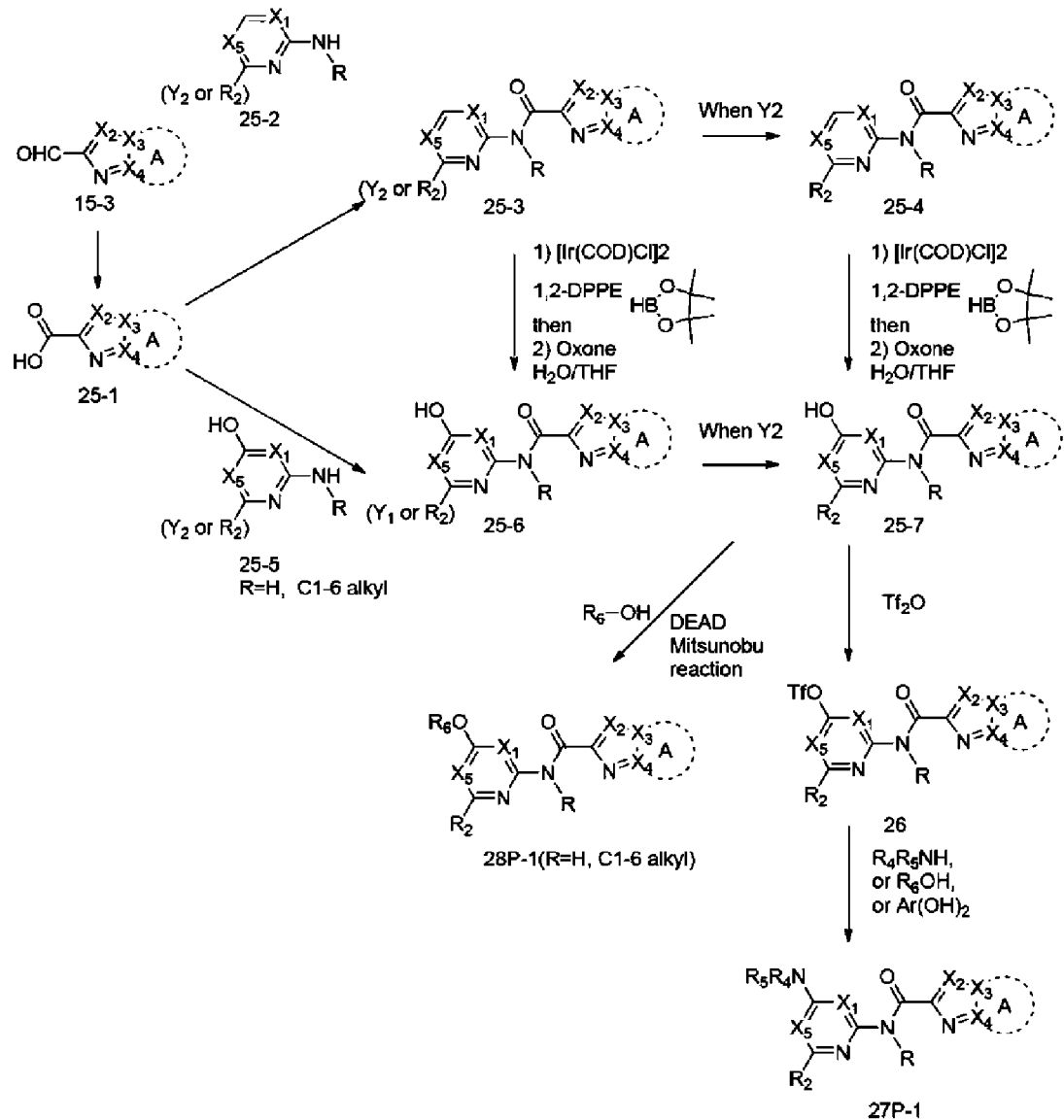
式 (24-1), (24-3), (24-5) で表される化合物において、含窒素ヘテロ6員環上の置換基が脱離基Y2である場合には、適当な方法によりR2を導入することで、製法C、<5-1 to 5-2 step>と同様の方法のより目的となる式 (I) の化合物 (24-2), (24-4), (24-6) の化合物を製造することができる。R2の種類によりその手法は異なる。

[0261] 式 (24-6) で表される化合物は、当業者が知る方法でmCPBAやH₂O₂、Oxoneなどを用いることでチオエーテル部分を酸化することにより、リンカー (-L1-L2-部位) が-SO-CH₂-, -SO₂-CH₂-で表される化合物を適宜合成することが出来る。

[0262] (製法L) L1-L2部分がアミドの場合

L1-L2部分がアミド結合を有する場合の化合物 (I) を製造する方法を、簡便に記載する。

[化99]



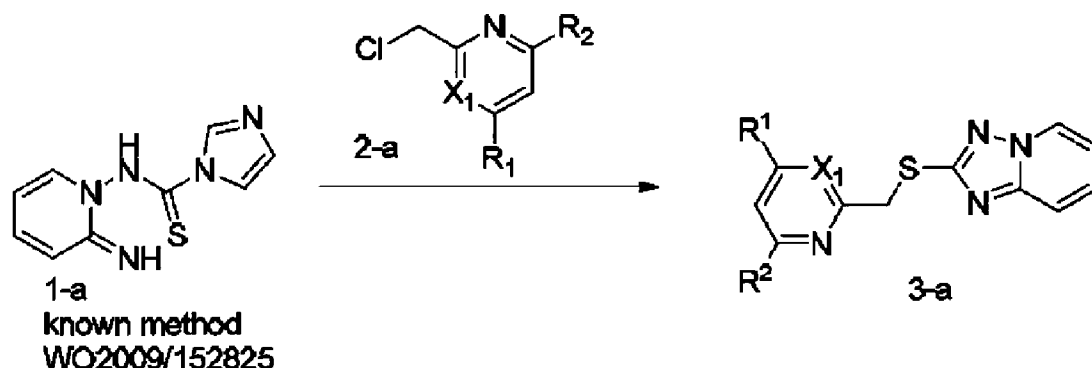
リンカー（-L1-L2-部位）がアミド構造を有する化合物は、アルデヒド15-3を酸化して得られたカルボン酸(25-1)及びアニリン様化合物(25-2)又は(25-5)を原料として、当業者に知られる方法で縮合し、得られた(25-6)化合物、(25-3)化合物を製造法Fに記載される各種の方法を組み合わせることで各種R₁、R₂を有する化合物（27P-1及び28P-1）を製造することが出来る。

[0263]（製造法M）L1-L2がCH₂-Sである化合物

リンカー（-L1-L2-部位）がCH₂-Sである式（3-a）で表される化合物は、WO2009/152825で開示される化合物(1-a)と、市販品又は文

献既知の方法により製造される化合物(2-a)から、文献既知の方法、つまりW
O 2 0 0 9 / 1 5 2 8 2 5 に開示された方法により製造することが出来る。
置換基R₁, R₂は適宜選択される。

[化100]

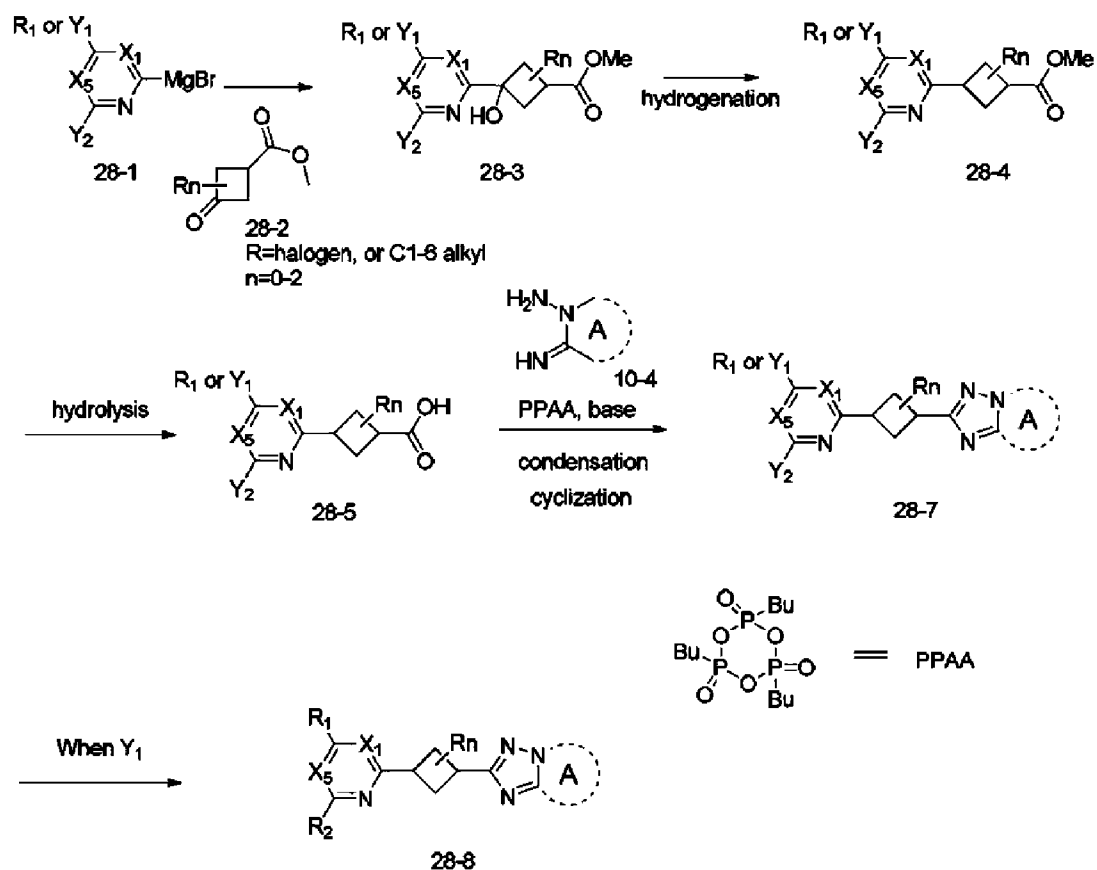


[0264] (製法N) リンカー (-L1-L2-部位) がシクロブタン型の製造方法

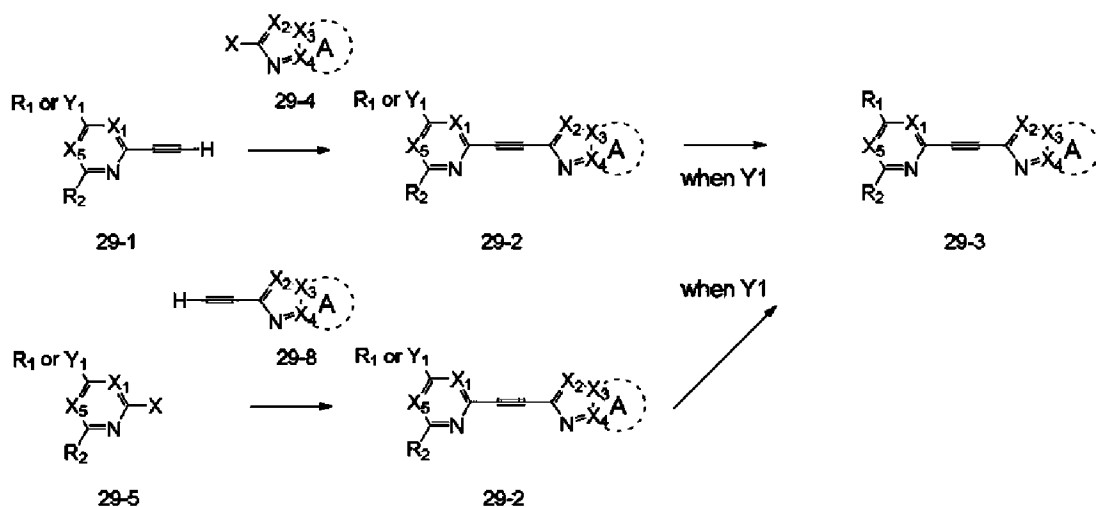
リンカー (-L1-L2-部位) がシクロブタン環を有する式 (I) の化合物を製造する方法を、簡便に示す。式(28-1)で表される化合物をエーテル系溶媒など反応に関与しない溶媒中、当業者が知る方法でグリニャール試薬として調整し、式(28-2)で表されるエステルを用い、 -78°C から室温で、文献公知の方法、例えばW02010/085528の実施例1、ステップ1などに記載された方法に準じて反応を行い、式(28-3)の化合物を製造することができる。その後は加水分解及びポリリン酸(図中ではPPAAと記載)を用いた縮合及びそれに続く環化反応を経て、式(28-7)で表される化合物が得られる。その後はいずれも製法C等で示されるような置換反応、光延反応、カップリング反応を適宜選択し、R₁も製法C、〈step 5-1 to 5-2〉と同様に適宜導入することで式 (I) の化合物である、式 (28-8) で示される化合物を製造することができる。

[0265]

[化101]

[0266] (製法0) L1-L2が $-\text{C}\equiv\text{C}-$ (アルキン) の場合

[化102]



前記式(1)で表わされる化合物において、リンカー(-L1-L2-部位)-が $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表すアルキン型化合物(29-3)を製造する方法を示す。

式(29-4)の化合物及びアルキン (29-1)を用い、文献公知の方法、例えばW02011/072695などに記載された方法に準じて、当業者の知る園頭カップリングを行う。即ちトリエチルアミン、ヒューニッヒ塩基などの脂肪族アミン、水素化ナトリウム、ブチルリチウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基存在下、パラジウム触媒（例えば1,1-ビス（ジフェニルホスフィノ）レロセンパラジウム（II）ジクロリド・ジクロロメタン錯体など）又は銅触媒（例えばヨウ化銅(I)）の存在下、N, N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の反応に不活性な溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、0℃から溶媒が還流する温度で反応を行い、式(29-2)の化合物を製造することができる。

[0267] 式(29-2)で表される化合物において、含窒素ヘテロ6員環上の置換基が脱離基Y1である場合には、その後はいずれも（製法C）等で示されるような置換反応、光延反応、カップリング反応を適宜選択し、適当な方法によりR1を導入することで、目的となる式(I)の化合物である式(29-3)で表される化合物を製造することができる。R1の種類によりその手法は異なる。

[0268] 式(29-5)及び式(29-8)で表される化合物からも同様に、式(29-3)で示される化合物を製造することができる。

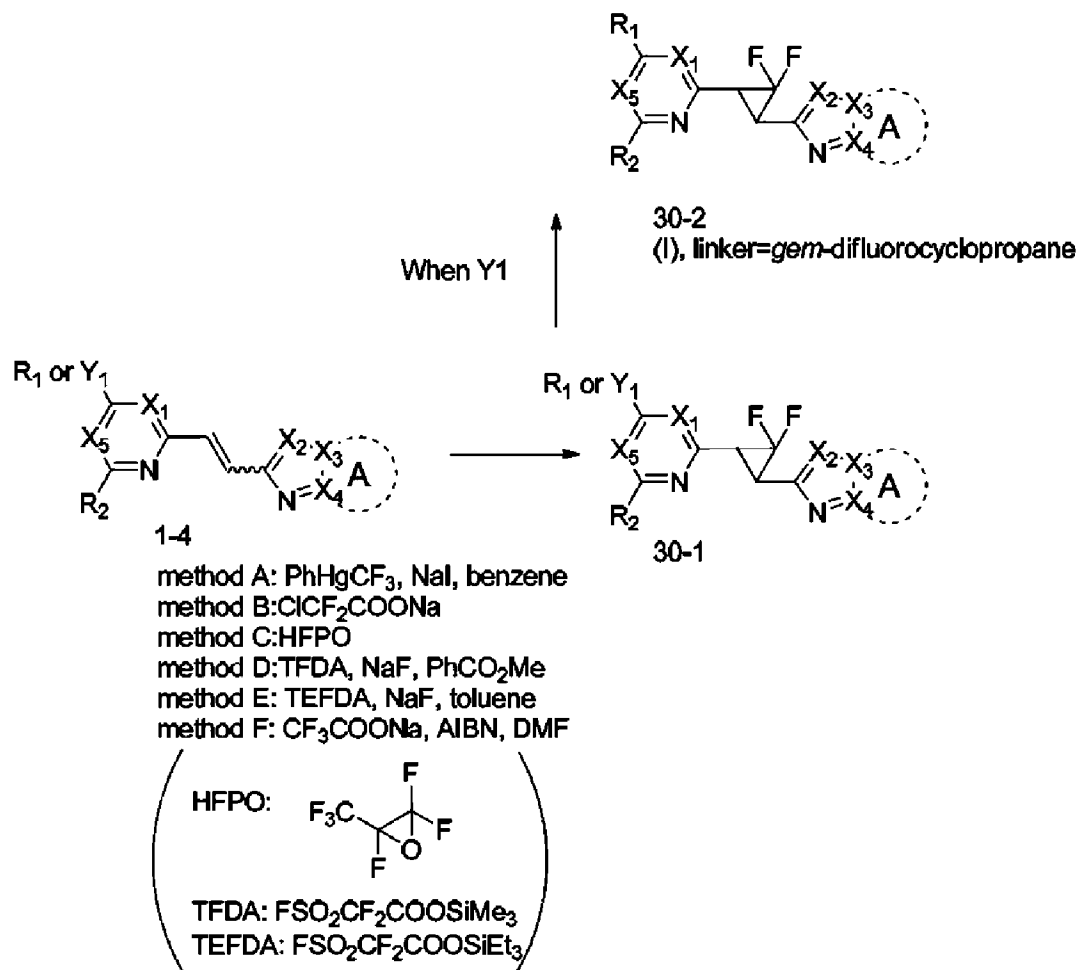
[0269]（製造法P）リンカー（-L1-L2-部位）がジフルオロシクロプロパン型の製造方法

リンカー（-L1-L2-部位）にジフルオロシクロプロパン環を有する式(I)の化合物を製造する方法を示す。式(30-2)で示される化合物は、オレフィン体である式(1-4)の化合物を原料として、文献公知の方法、例えばジャーナル・オブ・フルオリン・ケミストリー（Journal of Fluorine Chemistry）、125、459-469、2004年に記載された方法に準じて、method Aからmethod Fに示される反応試剤を適宜選択することで製造することが出来る。

式(30-1)で表される化合物において、含窒素ヘテロ6員環上の置換基が脱

離基Y1である場合には、その後はいずれも（製法C）等で示されるような置換反応、光延反応、カップリング反応を適宜選択し、適当な方法によりR1を導入することで、目的となる式(I)の化合物である式(30-23)で表される化合物を製造することができる。R1の種類によりその手法は異なる。

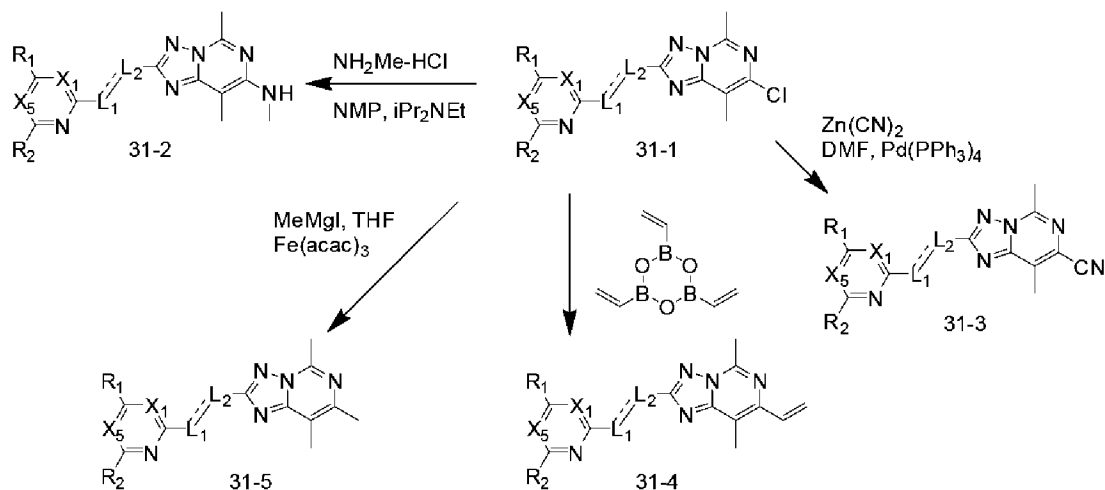
[0270] [化103]



[0271] （製造法Q）縮環の多様性

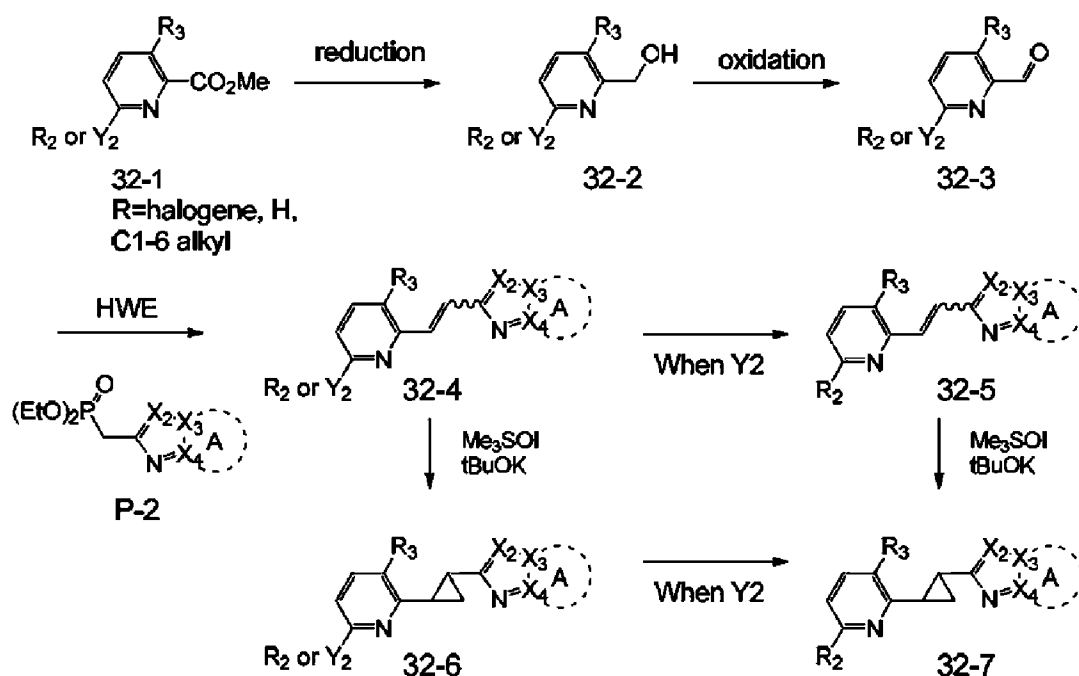
A環を含む縮環に置換基を導入する方法を簡便に、以下に示す。式（31-1）で示されるクロル体を出発原料とし、各種置換基を導入することが可能である。詳細な製法は、実施例19.050、19.052、19.053、19.054に詳述されるが、反応条件はこれらに詳述されるものに限定されない。溶媒、反応試薬、反応温度は適宜選択される。

[化104]



[0272] (製造法R) 2-5置換ピリジン

[化105]



[0273] <32-1 to 32-2 step >

式 (32-1) の化合物を原料とし、製法H、<16-4 to 16-6 step>と同様の方法で式 (32-2) の化合物を製造することができる。

<32-2 to 32-3 step >

式 (32-2) の化合物を原料とし、製法B-1、<4-2 to 4-3 step>と同様の方

法で式 (32-3) の化合物を製造することができる。

<32-3 to 32-4 step >

式 (32-3) の化合物及び式 (P-2) の化合物を原料とし、製法A、<1-3 to 1-4 step>と同様の方法で式 (32-4) の化合物を製造することができる。

<32-4 to 32-6 step >, <32-5 to 32-7 step >

式 (32-4) 又は式 (32-5) の化合物を原料とし、製法I、<19-4 to 19-5 step>と同様の方法で式 (32-6) 又は式 (32-7) の化合物を製造することができる。

<32-4 to 32-5 step >, <32-6 to 32-7 step >

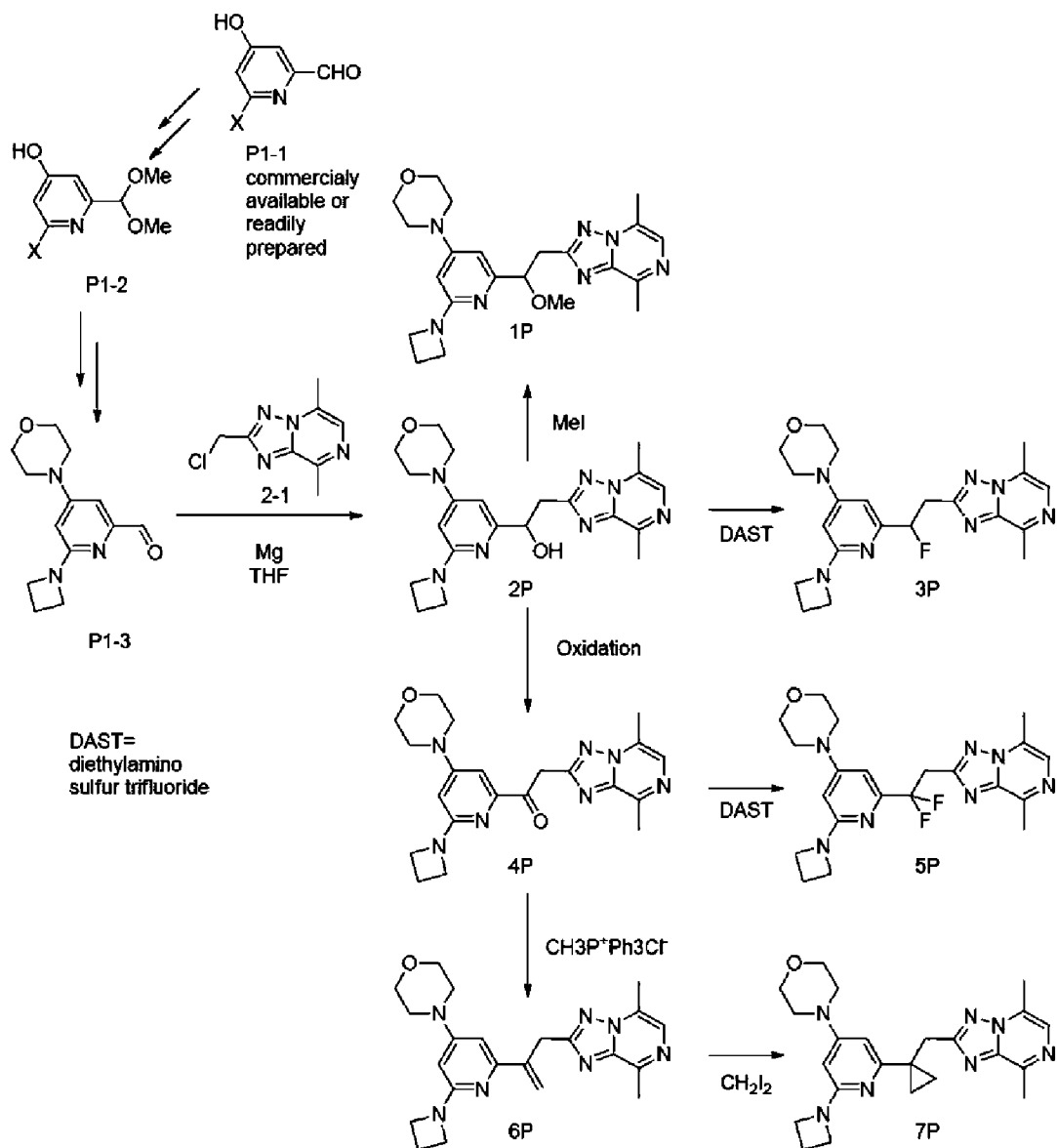
式 (32-4) 又は式 (32-6) の化合物を原料とし、製法C、<5-1 to 5-2 step>と同様の方法で式 (32-5) 又は式 (32-7) の化合物を製造することができる。R2の種類によりその手法は異なる。

[0274] (具体的製法)

具体的化合物構造と出発原料を以下に示すが、上記の合成ルートに従い、種々の置換基R1, R2及びA環を含む種々の縮環を有する一般式 (I) の化合物を製造することが出来る。以下に実施例 1 P ~ 1 4 P 及び 3 4 P 化合物の具体的な製造例を記載するが、当該方法に限られるものではなく当業者が適宜選択する方法でこれらの化合物は製造することが出来る。

[0275] (製法 P - 1)

[化106]



[0276] リンカー（-L1-L2-部位）がエチレンの場合、当該エチレン部位に置換基を有する化合物は、上記に示されたスキームに基づき合成することが出来る。式(P1-1)で示された化合物を用い、文献公知の方法、つまり、例えば(実験化学講座 第5版 14 有機化合物の合成II アルコール・アミン、151-159頁、1.4.4.カルボニル化合物と有機金属試剤の反応、グリニャール試剤の項、2004年、丸善)等に記載された方法に準じて、式(P1-3)の化合物を製造することができる。

また式(P1-3)と式(2-1)とのグリニャール反応で得られた式(2P)で示さ

れた化合物を原料として、DAST(三フッ化ジエチルアミノ硫酸)などを用い、文献公知の方法、つまり、(実験化学講座 第5版 14 有機化合物の合成I 炭水化物・ハロゲン化物、350-353頁、d. ヒドロキシ基をフッ素に置換する 2004年、丸善)等に記載された方法に準じて、式(3P)の化合物を製造することができる。

式(5P)で示される化合物は、式(2P)で示される化合物を酸化して得られる式(4P)で示される化合物を原料として、上記フッ素化剤を用いて同様に製造することが出来る。

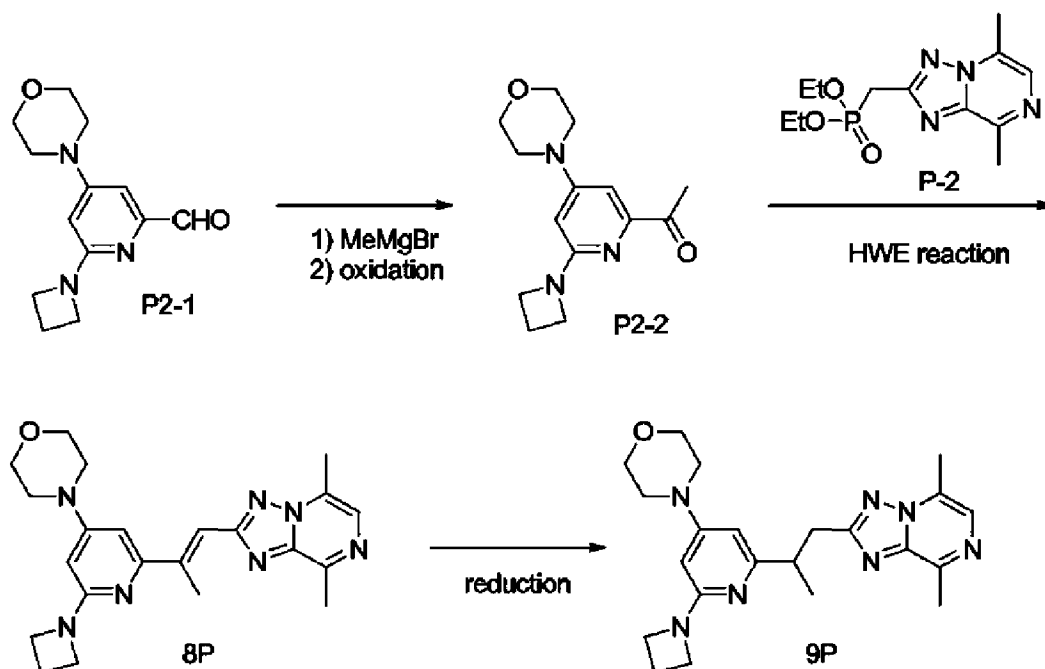
[0277] 式(6P)で示される化合物は式(4P)で示される化合物を原料としてウィティッヒ反応又は図に示された試薬に限らずホーナーエモンズ反応を適宜選択することで製造することが出来る。

式(7P)に示された化合物は式(6P)で示される化合物を原料として、文献公知の方法、つまり、(実験化学講座 第5版 14 有機化合物の合成I 炭水化物・ハロゲン化物、1-3頁、1.1.1シクロプロパン誘導体 2004年、丸善)等に記載された方法に準じて製造することが出来る。

式(1P)で示される化合物は式(2P)で示される化合物を当業者に知られる方法でエーテル合成反応を行うことで製造することができる。

[0278] (製法P-2)

[化107]



[0279] リンカー（-L1-L2-部位）がエチレンの場合、当該エチレン部位に置換基を有する化合物は、上記に示されたスキームに基づき合成することが出来る。

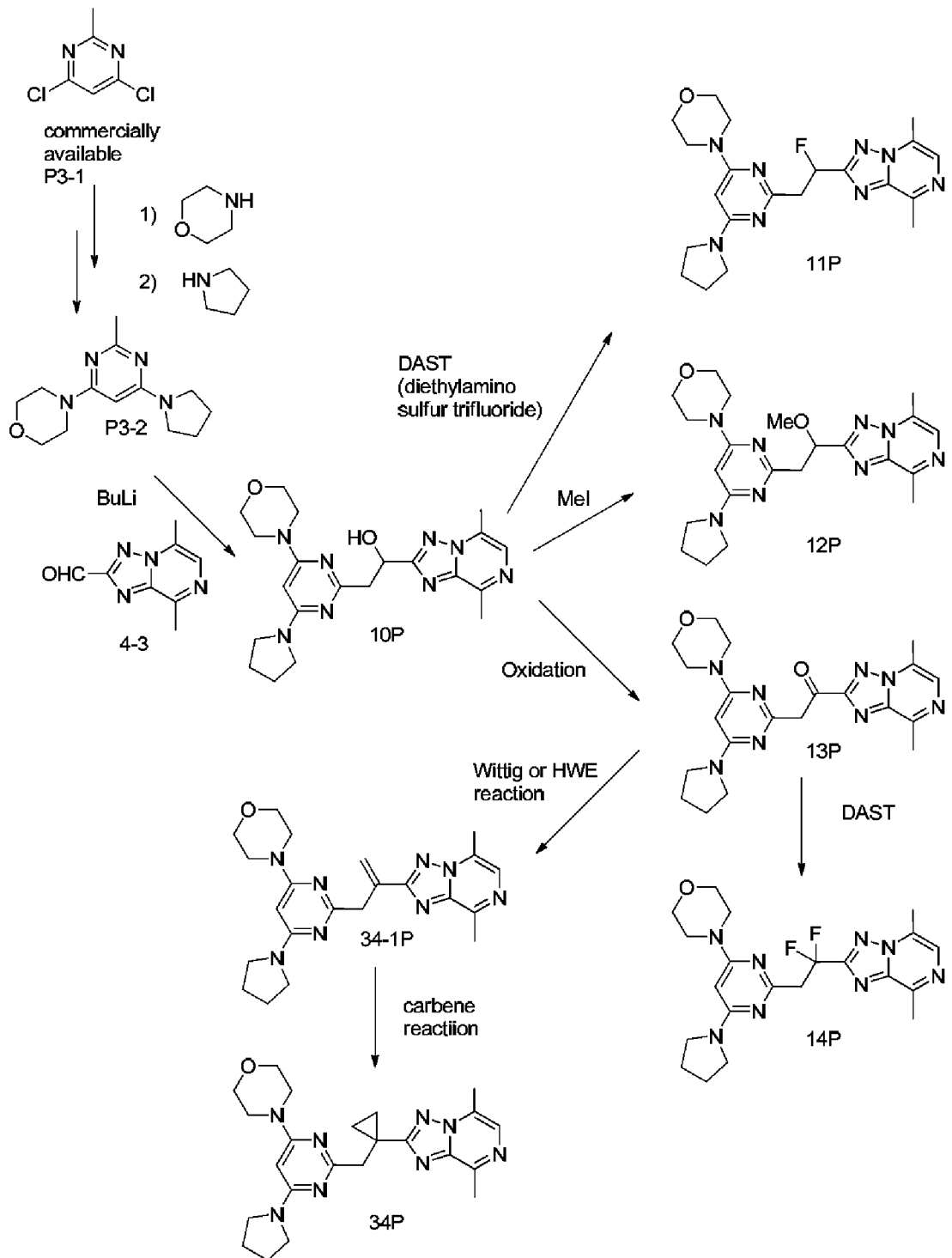
式(P2-1)で示された化合物を用い、文献公知の方法、つまり、例えば(実験化学講座 第5版 14 有機化合物の合成II アルコール・アミン、151-159頁、1.4.4.カルボニル化合物と有機金属試剤の反応、グリニャール試剤の項、2004年、丸善)等に記載された方法に準じて、アルコール体を得た後、デスマーチン試薬等の酸化剤を用いて酸化することで、式(P2-2)の化合物を製造することができる。

[0280] 式(8-P)で示される化合物は式(P2-2)で示される化合物を原料としてホーナーエモンズ反応により製造することが出来る。

式(9P)で示される化合物は、式(8P)で示される化合物を当業者に知られる方法で還元することで製造することができる。

[0281] (製法P-3)

[化108]

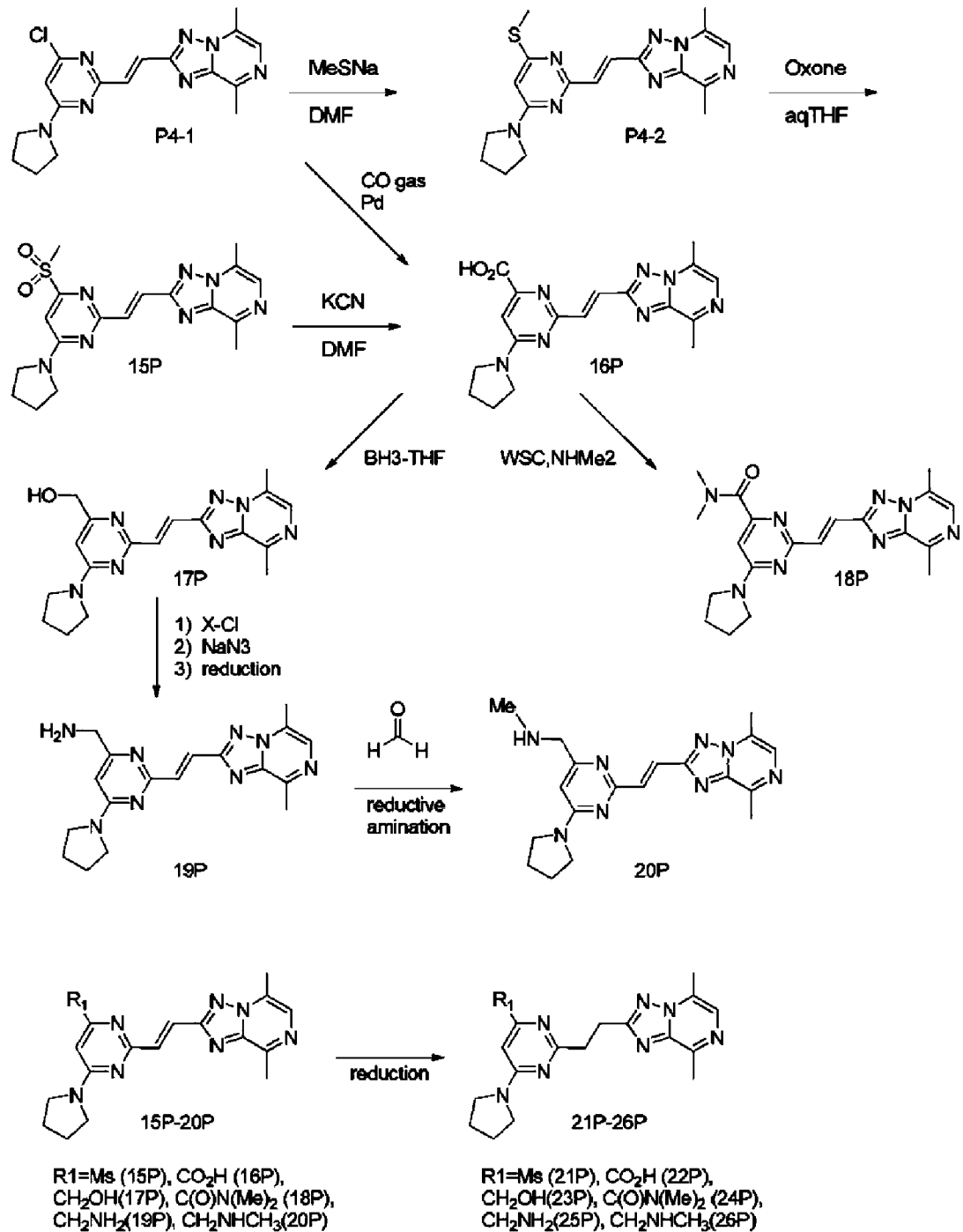


[0282] 合成可能な具体的化合物構造と名称、出発原料を以下に示すが、上記の合成ルートに従い、又は組み合わせることにより、種々の置換基R₂、及びA環を含む種々の縮環を有する一般式 (I) の化合物を製造することが出来る。実施例 15P から 33P 化合物の具体的製造ルートを以下に示すが、詳しい製法

は製法A～製法Qに適宜記載されており、当該方法に限られるものではなく当業者が適宜選択する方法でこれらの化合物は製造することが出来る。

[0283] (製法P-4)

[化109]



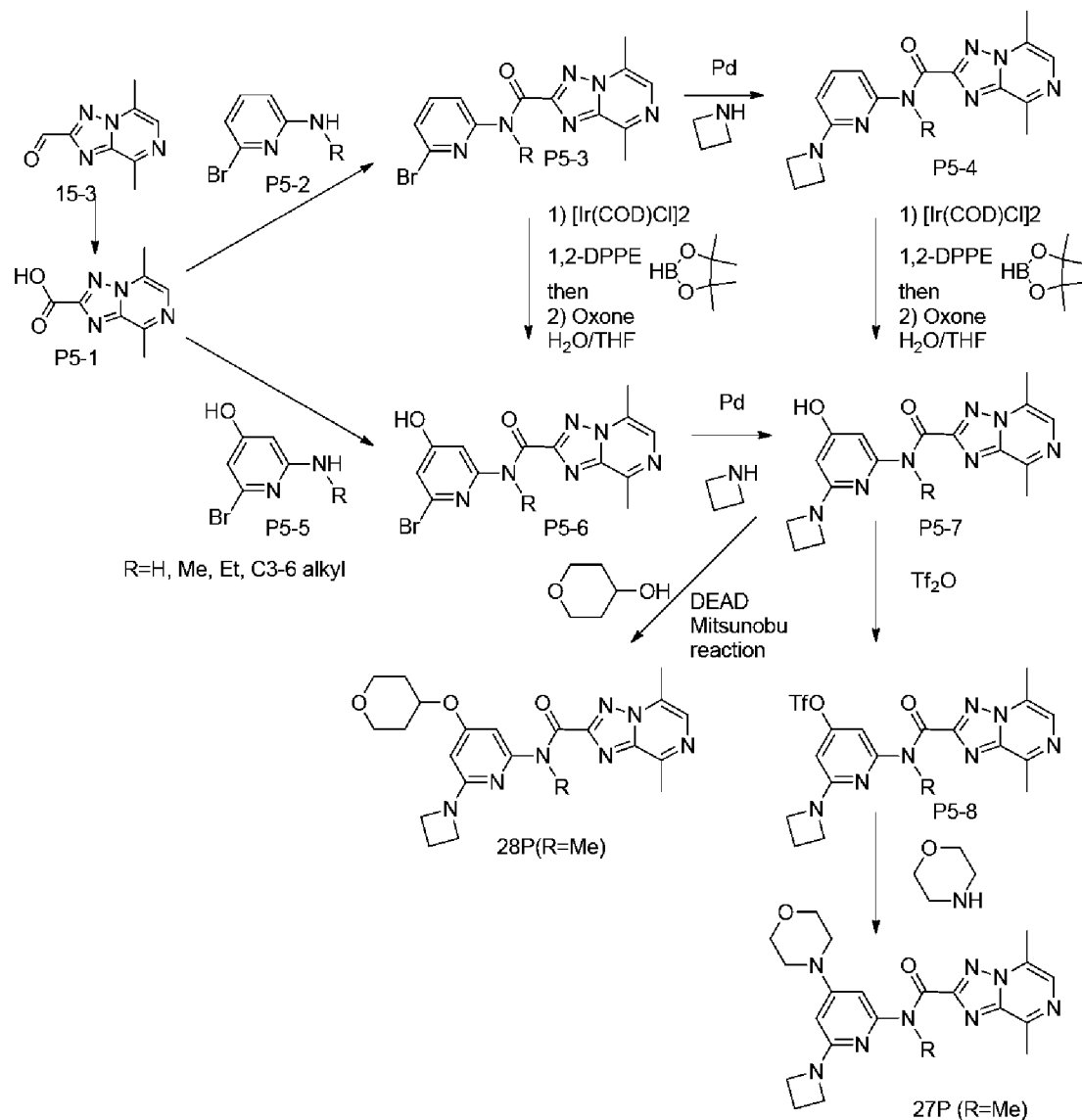
つまり上記のルートに従い当業者が知る置換反応、酸化反応、還元反応、

縮合反応、アルキル化反応など適宜反応条件を選択し、製造することが出来る。

[0284] 環Aを含むヘテロ縮合環と含窒素6員環との間のリンカー（-L1-L2-部位）が炭素原子のみからなる化合物だけでなく、L1又はL2がが窒素原子又は酸素原子よりなる以下の化合物も、上記の方法を組み合わせ、或いは当業者が知る方法で合成することが出来る。代表的な化合物の製造法を示すが、本発明に包含される式（I）で示される化合物は以下の構造に限られず、実施例に記載されたR1、R2の置換基が適宜選択される。

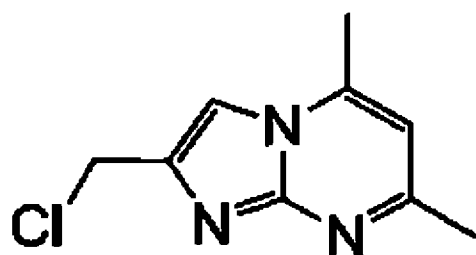
[0285] （製法P-5）L1-L2がアミドの場合

[化110]



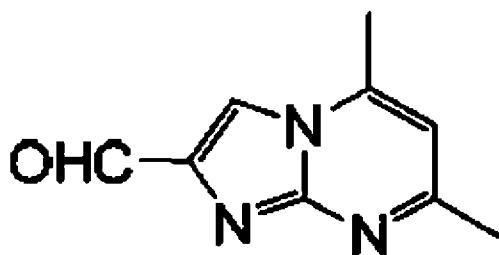
[0286] また製法P-5における鍵中間体(15-3)は、鍵中間体(2-1)～(2-14)のハロアルキル体を原料として(製法B-1)鍵中間体に記載の方法に従い、種々の構造を有する式(15-3)の化合物を製造し、製法P-5の出発原料に用いることが出来る。つまり種々の縮環構造を有する27P, 28Pの化合物を製造することが出来る。例えば製法P-5において、式(15-3)で表される化合物の代わりに以下の原料(2-6)より製法B-1に従い調整される式(2-6-1)を用いると、27P-1, 28P-1の化合物を製造することが出来る。

[0287] [化111]



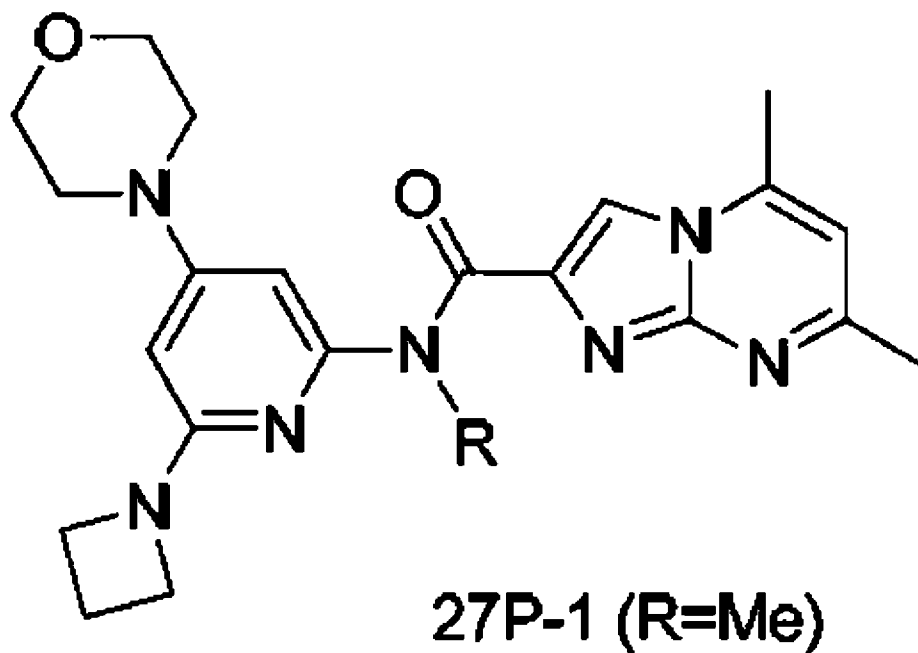
2-6

[化112]

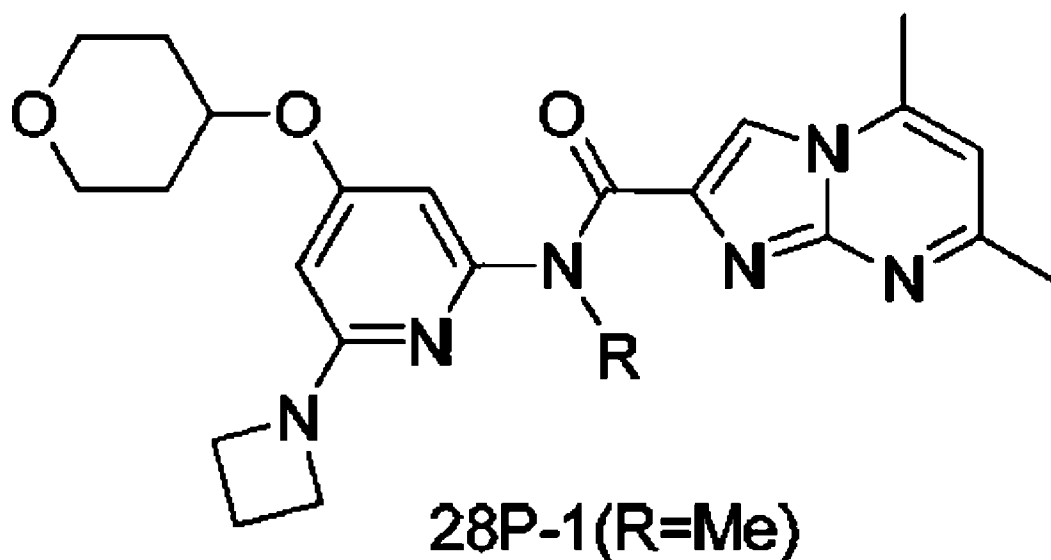


2-6-1

[化113]



[化114]

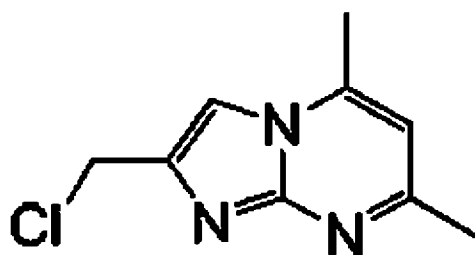


[0288] (製法P-6) リンカー (-L1-L2-部位) にN又はOを含む場合

合成可能な具体的化合物構造と名称、出発原料を以下に示すが、上記の合成ルートに従い、又は組み合わせることにより、種々の置換基R₂、及びA環を含む種々の縮環を有する一般式(I)の化合物を製造することが出来る。実施例30P-32P化合物の具体的製造ルートを以下に示すが、当該方法に限られるものではなく当業者が適宜選択する方法でこれらの化合物は製造する

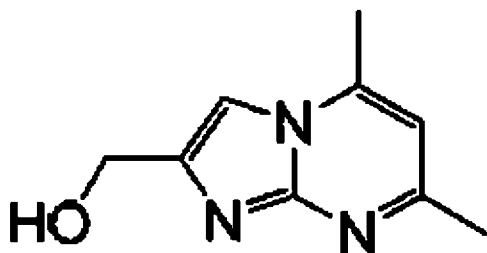
ことが出来る。また製法P-6における鍵中間体（15-3）は、鍵中間体（2-1）～（2-7）のハロアルキル体を原料として（製法B-1）鍵中間体に記載の方法に従い、種々の構造を有する式（4-2）の化合物を製造し、製法P-6の出発原料に用いることが出来る。つまり種々の縮環構造を有する30P, 31P, 32Pの化合物を製造することが出来る。例えば製法（P-6）において、式（P6-4-2）で表される化合物の替わりに以下の原料（2-6）より製法Bに従い調整される式（P6-4-2-1）を用いると、30P-1, 31P-1, 32P-1の化合物を製造することが出来る。

[0289] [化115]



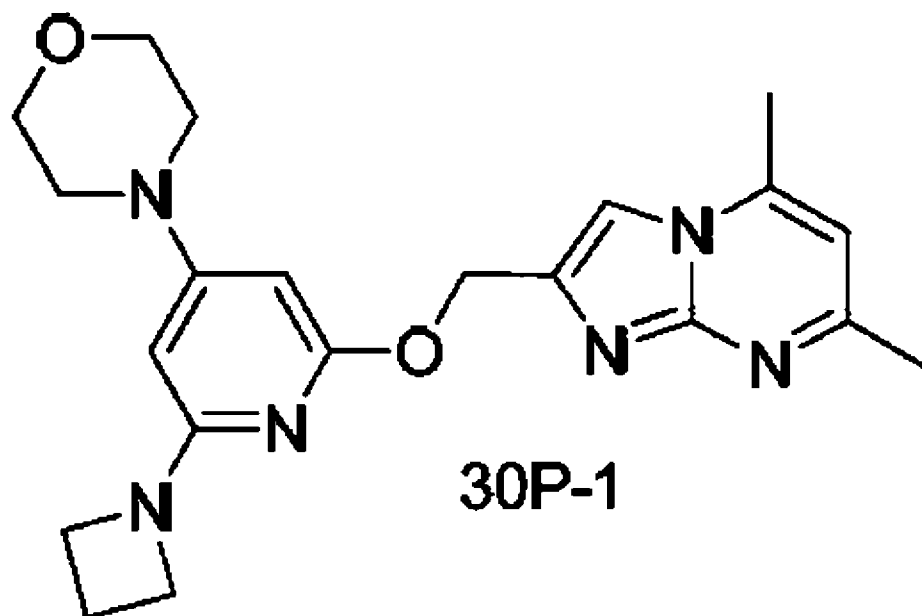
2-6

[化116]



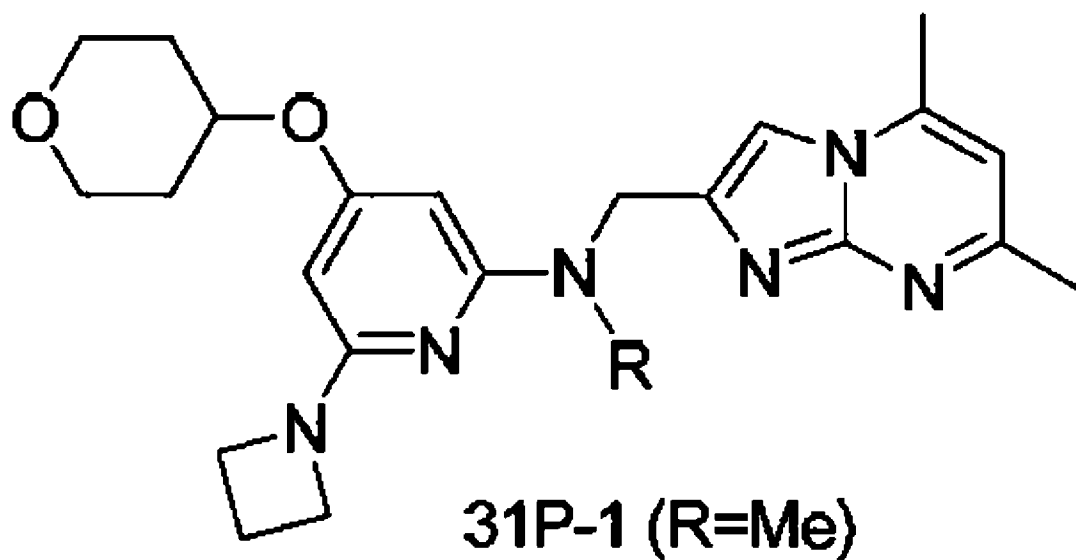
P6-4-2-1

[化117]



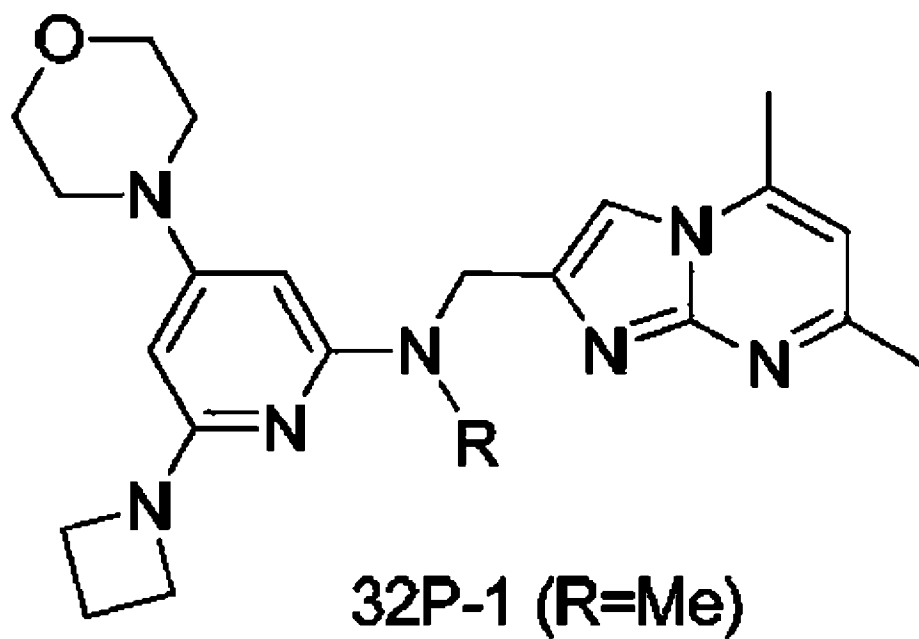
30P-1

[化118]

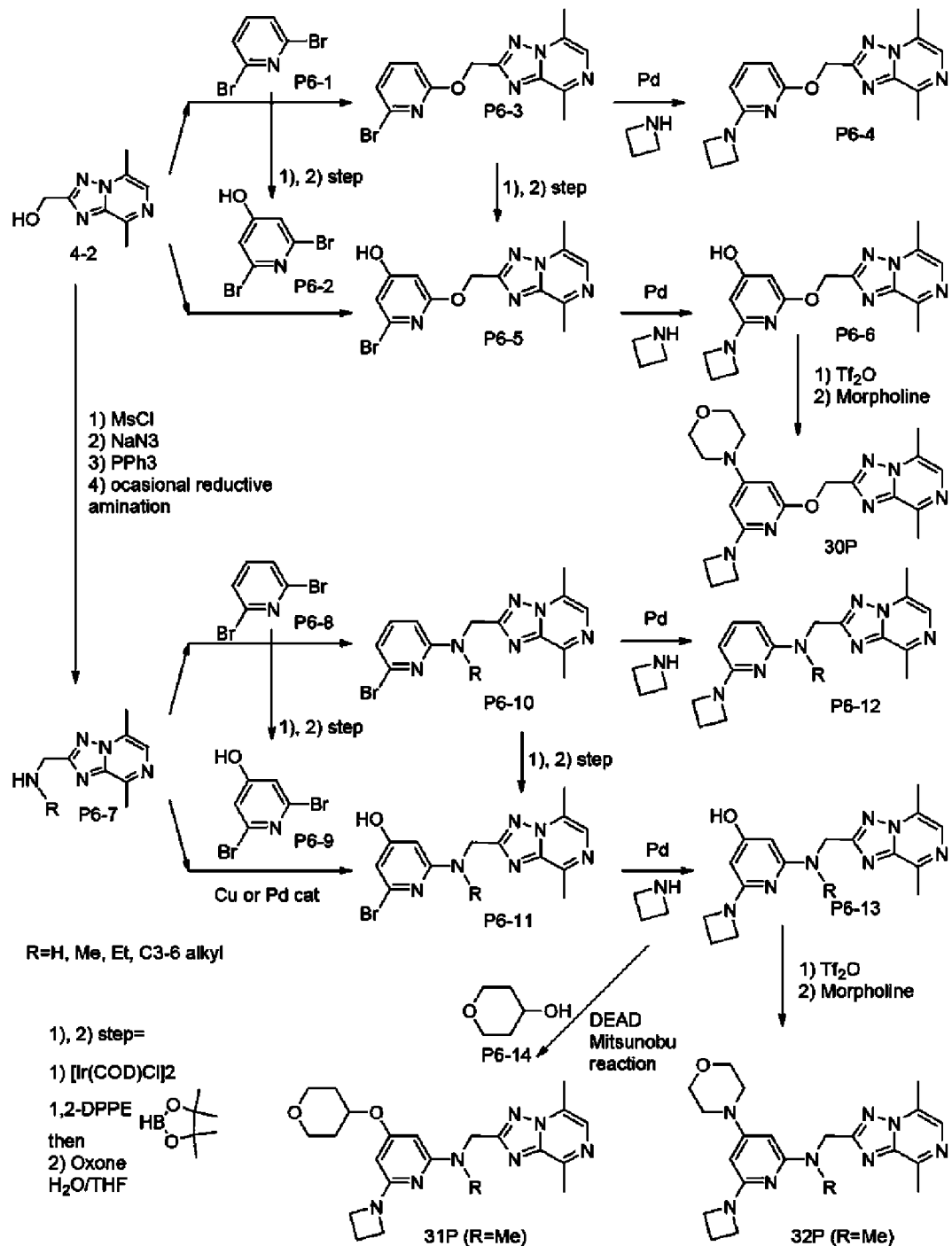


31P-1 (R=Me)

[化119]



[化120]

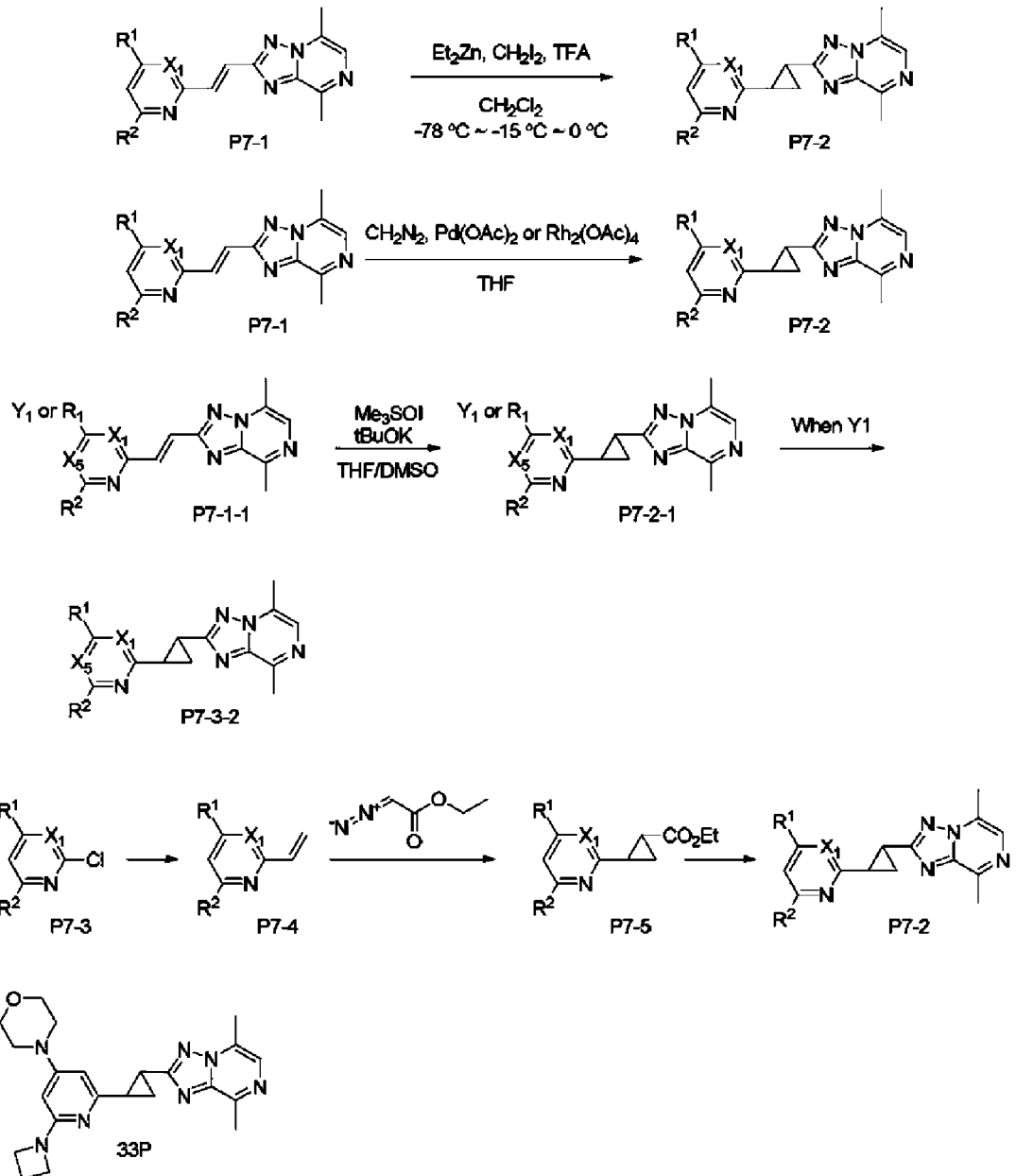


[0290] (製造法P-7) シクロプロパン型

リンカー (-L1-L2-部位) にシクロプロパン環を有する式 (P7-2), (P7-2), (P7-2-1), (P7-3-2)で示される化合物は、当業者に知られるカルベン反応であるシモンズ・スミス反応など方法を適宜選択することで、オレフィン体

である式 (P7-1) 又は (P7-1-1) で示される化合物から製造することが出来る。シクロプロパン環を有する化合物の具体例として実施例 33P 化合物の構造を示す。

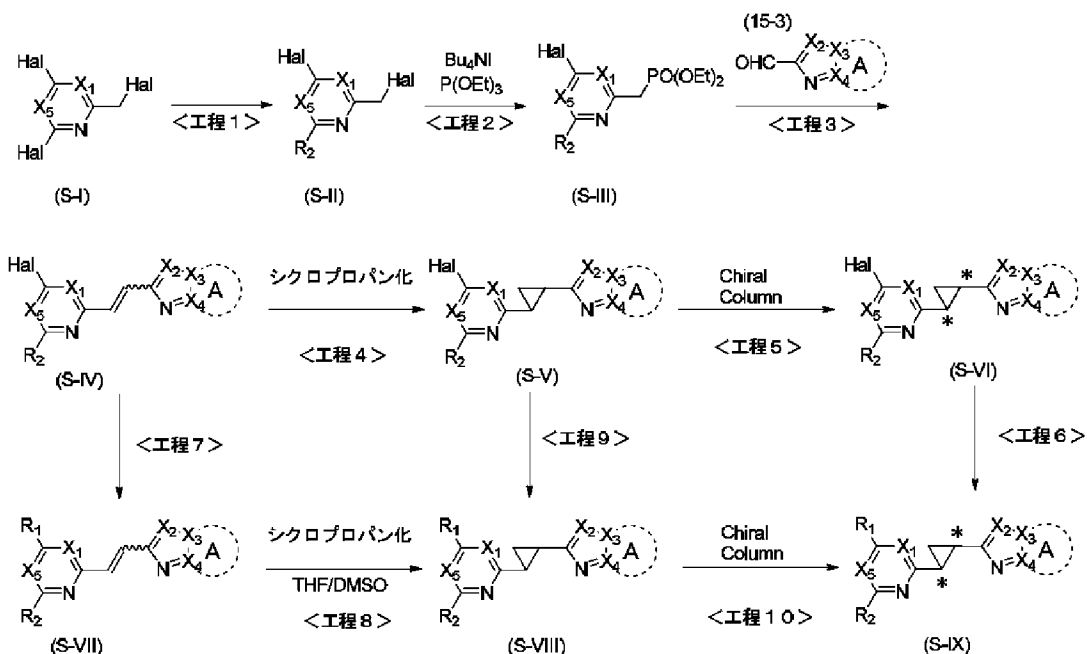
[0291] [化121]



[0292] (製法 S)

シクロプロパン型化合物の製造方法；式 (I) にて、 $-\text{L}1-\text{L}2-$ (リンカー部位) = シクロプロパン環の場合；置換基 R_1, R_2 は、適宜選択される。

[化122]



<工程 1>

自体公知（購入も可能）もしくは当業者に容易に誘導合成可能である、式（S-I）〔式（S-I）中Halはハロゲン原子（F、Cl、Br、Iを表わす）で表わされる化合物を用い、（製法C）<5-1 to 5-2 step>と同様の方法により、置換基R₂が導入された式（S-II）で表わされる化合物を製造することができる。

<工程 2>

式（S-II）で表わされる化合物を用い、（製法C）<5-2 to 5-3 step>と同様の方法により、式（S-III）で表わされる化合物を製造することができる。

<工程 3>

式（S-III）で表わされる化合物と式（15-3）で表わされるアルデヒドを用い、（製法C）<5-3 to 5-4 step>と同様な方法により、式（S-IV）で表わされる化合物を製造することができる。

<工程 4>

式（S-IV）で表わされる化合物を用いてシクロプロパン化を行う。文

献既知の方法、例えば、『オルガニック シンセシズ (Organic Syntheses)、Coll. Vol. 5, 855頁、1973年』に記載されている方法に準じて、 CH_2I_2 、 $\text{Zn}(\text{Cu})$ 存在下、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等を溶媒として、 0°C から溶媒が還流する温度で反応を行うこと、例えば、『国際公開第2011/072697号パンフレット』に記載されている方法に準じて、 CH_2N_2 および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 等の触媒存在下、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランを溶媒として、 0°C から溶媒が還流する温度で反応を行うこと、例えば、『ジャーナル ケミカル コミュニケーション (J. Chem. Commun. 2644頁、2003年』に記載されている方法 (コーリー・チャイコフスキー反応) に準じて、 Me_3SOI 、 tert-BuOK 存在下、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドを溶媒として、 0°C から溶媒が還流する温度で反応を行うことで、式 (S-V) で表わされるシクロプロパン誘導体を製造することができる。

<工程5>

式 (S-V) で表わされる化合物を光学活性カラムを用いた、カラムクロマトグラフィーに付すことにより、式 (S-VI) で表わされる光学活性なシクロプロパン誘導体 [当該誘導体の絶対立体配置は (S, S)、(S, R)、(R, S)、(R, R) のうち、いずれかである] を製造することができる。

<工程6>

式 (S-VI) で表わされる化合物を用い、(製法C) <5-4 to 5-6 step>と同様な方法により、式 (S-IX) で表わされる化合物 [絶対立体配置は (S, S)、(S, R)、(R, S)、(R, R) のうち、いずれかである] を製造することができる。

<工程7>

式 (S-IX) で表わされる化合物を用い、(製法C) <5-4 to 5-6 step>と同様な方法により、式 (S-VII) で表わされる化

合物を製造することができる。

<工程 8>

式 (S-V I I I) で表わされる化合物を用い、(製法 S) <工程 4> と同様な方法により、式 (S-V I I I I) で表わされる化合物を製造することができる。

<工程 9>

式 (S-V) で表わされる化合物を用い、(製法 C) <5-4 t o 5-6 s t e p> と同様な方法により、式 (S-V I I I I) で表わされる化合物を製造することができる。

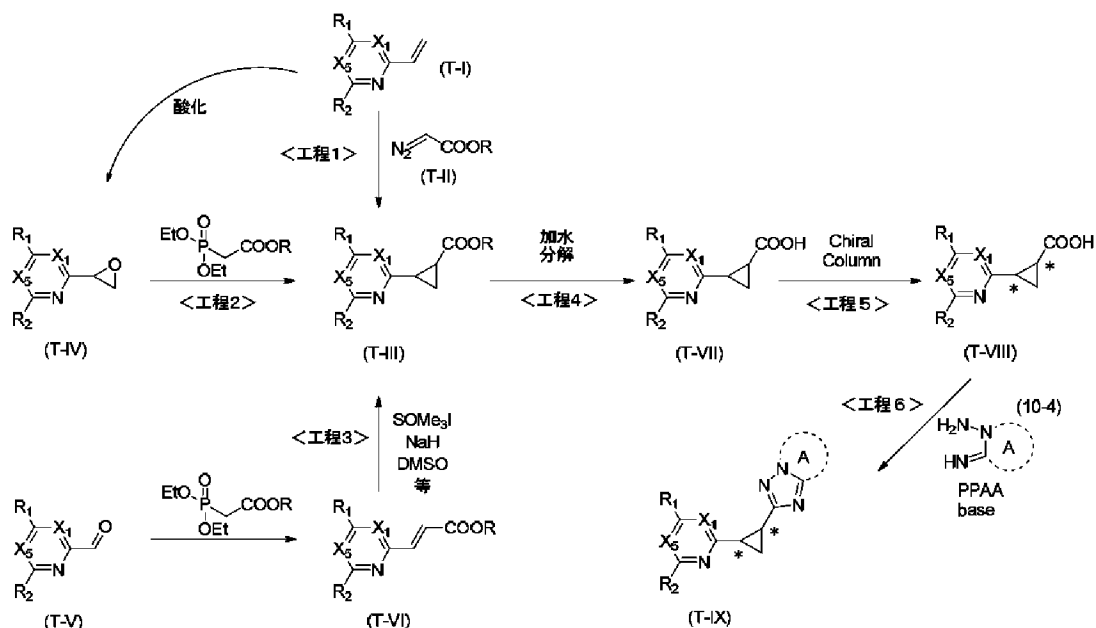
<工程 10>

式 (S-V I I I I) で表わされる化合物を用い、(製法 S) <工程 5> と同様な方法により、式 (S-I X) で表わされる化合物 [絶対立体配置は (S, S)、(S, R)、(R, S)、(R, R) のうち、いずれかである] を製造することができる。

(製法 T)

式 (I) で L 1-L 2=シクロプロパン環、X 2=X 3=N、X 4=C の場合

[化123]



<工程 1>

自体公知（購入も可能）もしくは当業者に容易に誘導合成可能である、式（T-I）で表わされるエチニルヘテロアリアル誘導体と式（T-II）で表わされる2-ジアゾ酢酸エステル（R=C1~6アルキル、C7~11アラルキル基（例、ベンジル）、フェニル基、トリチル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル）、C2~6アルケニル基（例、1-アリル）等を表わす）を用いて、文献既知の方法、例えば、『国際公開第2011/044212号パンフレット』に記載されている方法に準じて、トルエン溶媒中、5, 10, 15, 20-テトラフェニル-21H, 23H-ポルフィリンコバルト（I-I）等の触媒存在下、0℃から溶媒が還流する温度で反応を行い、式（T-III）で表わされる、ヘテロアリアルシクロプロパンエステル誘導体を製造することができる。

<工程 2>

自体公知（購入も可能）もしくは式（T-I）から酸化反応にて誘導合成可能である、式（T-IV）で表わされるエポキシ誘導体と、2-（ジアルコキシホスフィニル）酢酸エステル類（エステル中Rは、R=C1~6アル

キル、C 7～11 アラルキル基（例、ベンジル）、フェニル基、トリチル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル）、C 2～6 アルケニル基（例、1-アリル）等を表わす）を用いて、文献既知の方法、例えば、『オルガニック レター (Organic Letters)、5 (13)、2331-2334 頁、2003 年』に記載されている方法に準じて、水素ナトリウム等の塩基存在化、キシレン等の溶媒を用いて、0℃から溶媒が還流する温度で反応を行い、式 (T-III) で表わされる、ヘテロアリールシクロプロパンエステル誘導体を製造することができる。

<工程 3>

自体公知（購入も可能）もしくは式 (T-V) からホーナーエモンズウィティヒ反応にて誘導合成可能である、式 (T-VI) で表わされる化合物を用いて、（製造法 S）<工程 4>と同様な反応をおこなうことで、式 (T-III) で表わされる、ヘテロアリールシクロプロパンエステル誘導体を製造することができる。

<工程 4>

式 (T-III) で表わされるヘテロアリールシクロプロパンエステル誘導体の加水分解を行う。<R=アルキル基（例えば、メチル、エチル基など）の場合>式 (T-III) で表される化合物を用い、文献公知の方法、例えば『実験化学講座 第4版 22 有機合成IV 酸・アミノ酸・ペプチド、1-43 頁、1992 年、丸善』などに記載された方法に準じて、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基存在下、水およびメタノール、エタノール、2-プロパノール、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の反応に不活性な溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、0℃から溶媒が還流する温度で反応を行い、式 (T-IV) で表わされる化合物を製造することができる。<R=tert-ブチル基の場合>

塩酸、トリフルオロ酢酸等の酸を用いて反応を行い、式（T-I V）で表わされる化合物を製造することができる。

<工程 5>

式（T-I V）で表わされるヘテロアリールシクロプロパンカルボン酸誘導体を、文献既知の方法、例えば、『国際公開第 2011/044212 号パンフレット』に記載されている方法と同様に、光学活性カラムクロマトグラフィーに付すことにより、式（T-V I I I）で表わされる、光学活性なヘテロアリールシクロプロパンカルボン酸誘導体〔当該カルボン酸の絶対立体配置は（S，S）、（S，R）、（R，S）、（R，R）のうち、いずれかである〕を製造することができる。

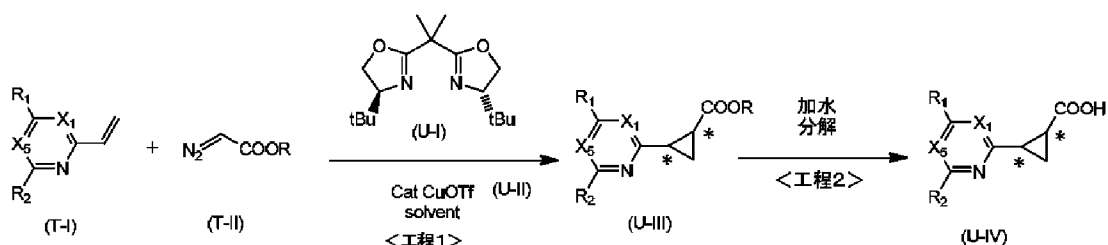
<工程 6>

式（T-V I I I）で表わされる化合物と式（10-4）で表わされる化合物を用い、（製法 N）<28-5 to 28-7 step>と同様の方法（ポリリン酸を用いた縮合及びそれに続く環化反応）により、式（T-I X）で表わされる化合物を製造することができる。

（製造法 U）

ヘテロアリールシクロプロパンカルボン酸誘導体の不斉合成<1>

[化124]



<工程 1>

自体公知（購入も可能）もしくは当業者に容易に誘導合成可能である、式（T-I）で表わされるエチニルヘテロアリール誘導体と式（T-I I）〔式（T-I I）中、R=C 1～6アルキル、C 7～11アラルキル基（例、ベンジル）、フェニル基、トリチル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル

ル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル)、C₂~6アルケニル基(例、1-アリル)等)で表わされる2-ジアゾ酢酸エステル(R=C₁~6アルキル、C₇~11アラルキル基(例、ベンジル)、フェニル基、トリチル基、置換シリル基(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル)、C₂~6アルケニル基(例、1-アリル)等を表わす)を用いて、文献既知の方法、例えば、『バイオオルガニック アンド メディシナル ケミストリー (Bioorganic & Medicinal Chemistry)、19(12)、3709-3716頁、2011年』に記載されている方法に準じて、金属触媒(例えば、式(U-11)で表わされる銅触媒)および不斉配位子(例えば、式(U-1)で表わされる不配位子)を用いて、不斉反応を行うことで、式(U-111)で表わされる光学活性なヘテロアリールシクロプロパンエステル誘導体[当該エステル誘導体の絶対立体配置は(S, S)、(S, R)、(R, S)、(R, R)のうち、いずれかである]を製造する事ができる。(金属触媒、不斉配位子は式(U-111)で所望の不斉中心が得られるように適宜選択する事が出来る)

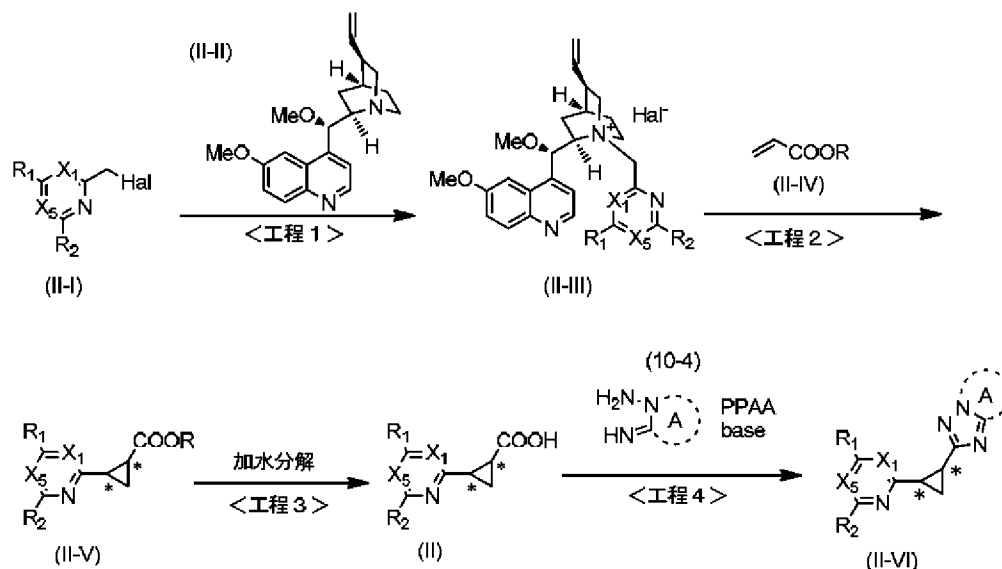
<工程2>

式(U-111)で表わされる化合物を用い、(製造方法T)<工程4>と同様の方法にて、式(U-1V)で表わされる光学活性なヘテロアリールシクロプロパンカルボン酸誘導体を製造することができる。

(製造法V)

ヘテロアリールシクロプロパンカルボン酸誘導体の不斉合成<2>

[化125]



<工程 1>

自体公知（購入も可能）もしくは当業者に容易に誘導合成可能である、式 (II-I) [式 (II-I) 中 Hal はハロゲン原子 (F 、 Cl 、 Br 、 I) を表わす] で表わされる化合物と式 (II-III) で表わされる化合物を用い、アンゲバンテ ケミカル インターナショナル エディション (Angew. Chem. Int. Ed.)、43、4611-4644 頁、2004 年を参考にして、反応を行うことで式 (II-III) で表わされる化合物を製造することができる。

<工程 2>

式 (II-III) [式 (II-I) 中 Hal はハロゲン原子 (F 、 Cl 、 Br 、 I) を表わす] で表わされる化合物と式 (II-IV) [式 (II-IV) 中、 $R=C1 \sim 6$ アルキル、 $C7 \sim 11$ アラルキル基 (例、ベンジル)、フェニル基、トリチル基、置換シリル基 (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル)、 $C2 \sim 6$ アルケニル基 (例、1-アリル) 等を表わす] で表わされる化合物を用い、アンゲバンテ ケミカル インターナショナル エディション (Angew. Chem. Int. Ed.)、43、4611-4644 頁、2004 年を参考にして、反

応を行うことで式（ⅠⅠ－Ⅴ）で表わされる化合物〔当該エステル誘導体の絶対立体配置は（S，S）、（S，R）、（R，S）、（R，R）のうち、いずれかである〕を製造することができる。

<工程3>

式（ⅠⅠ－Ⅴ）で表わされる化合物を用い、（製造方法T）<工程4>と同様の方法にて、式（ⅠⅠ）で表わされる光学活性なヘテロアリールシクロプロパンカルボン酸誘導体を製造することができる。

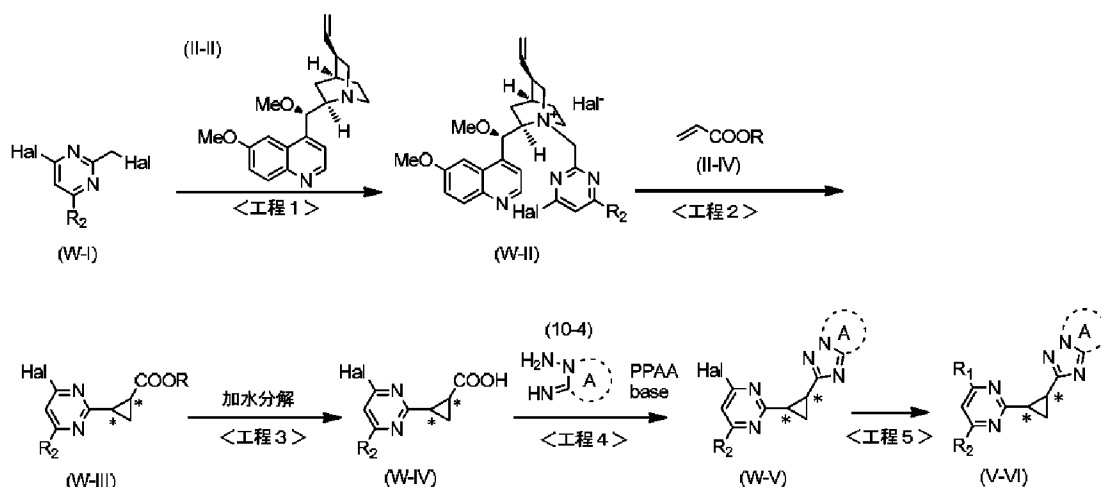
<工程4>

式（ⅠⅠ）で表わされる化合物を用い、（製法C）<5-4 to 5-6 step>と同様な方法により、式（ⅠⅠ－ⅤⅠ）で表わされる化合物を製造することができる。

（製造法W）

式（Ⅰ）でL1－L2＝シクロプロパン環、X1＝X2＝X3＝N、X4＝C、X5＝CHの場合のヘテロアリールシクロプロパンカルボン酸誘導体の不斉合成

[化126]



<工程1>

自体公知（購入も可能）もしくは当業者に容易に誘導合成可能である、式（W－Ⅰ）〔式（W－Ⅰ）中Halはハロゲン原子（F、Cl、Br、I）

を表わす] で表わされる化合物と式 (I I - I I) で表わされる化合物を用い、(製法 V) <工程 1> と同様の方法にて反応を行うことで式 (V - I I) で表わされる化合物を製造することができる。

<工程 2>

式 (W - I I) [式 (V - I I) 中 H a l はハロゲン原子 (F、C l、B r、I) を表わす] で表わされる化合物と式 (I I - I V) [式 (I I - I V) 中、R = C 1 ~ 6 アルキル、C 7 ~ 1 1 アラルキル基 (例、ベンジル)、フェニル基、トリチル基、置換シリル基 (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、t e r t - ブチルジメチルシリル、t e r t - ブチルジエチルシリル)、C 2 ~ 6 アルケニル基 (例、1 - アリル) 等を表わす] で表わされる化合物を用い、(製法 V) <工程 2> と同様の方法にて反応を行うことで式 (W - I I I) で表わされる化合物 [当該エステル誘導体の絶対立体配置は (S, S)、(S, R)、(R, S)、(R, R) のうち、いずれかである] を製造することができる。

<工程 3>

式 (W - I I I) で表わされる化合物を用い、(製造方法 T) <工程 4> と同様の方法にて、式 (W - I V) で表わされる光学活性なヘテロアリーールシクロプロパンカルボン酸誘導体を製造することができる。

<工程 4>

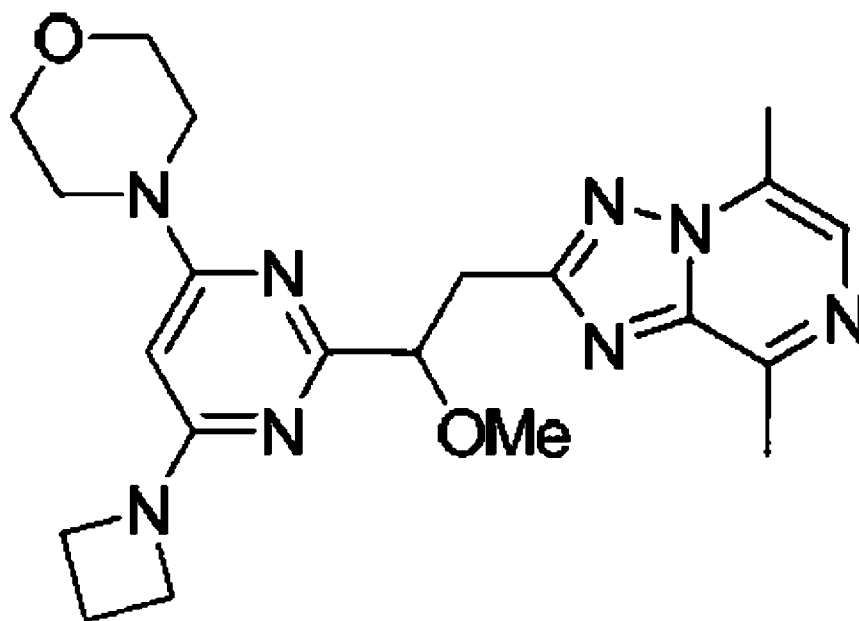
式 (W - I V) で表わされる化合物と式 (1 0 - 4) で表わされる化合物を用い、(製法 N) <2 8 - 5 t o 2 8 - 7 s t e p> と同様の方法 (ポリリン酸を用いた縮合及びそれに続く環化反応) により、式 (W - V) で表わされる化合物を製造することができる。

<工程 5>

式 (W - V) で表わされる化合物を用い、(製法 C) <5 - 4 t o 5 - 6 s t e p> と同様な方法により、式 (W - V I) で表わされる化合物を製造することができる。

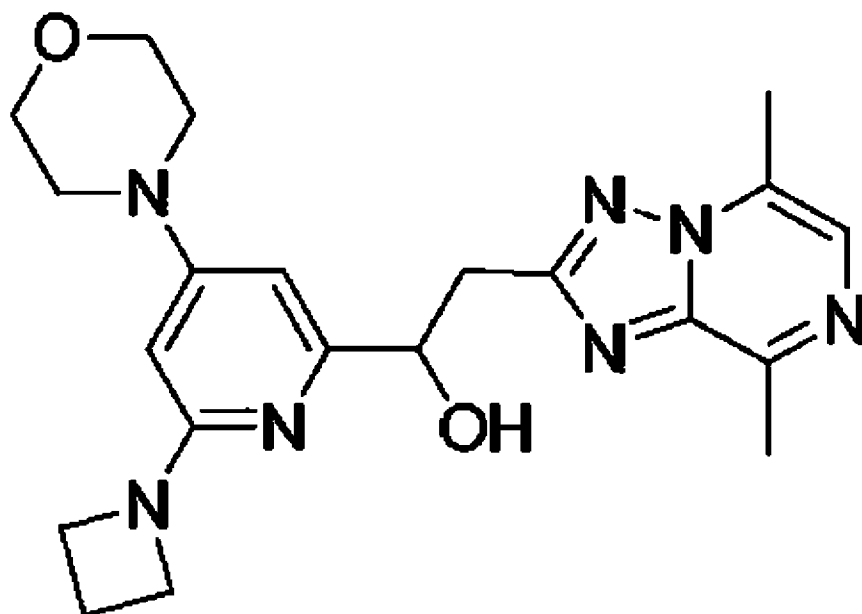
以下に示される実施例 1 P-34 P 化合物は、上記の反応を適宜組み合わせることにより製造可能である。反応に使用される溶媒、試薬は記載されたものに限らず当業者が選択できる条件で適宜製造することが出来る。以下で表される化合物名称はCambridgeSoft ChemBioDraw Ultra 12.0.2.1076の化合物名称命名プログラムに従って得られた英語名称に基づく。

実施例 1 P 化合物 (4-(2-(アゼチジン-1-イル)-6-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-1-メトキシエチル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン)
[化127]



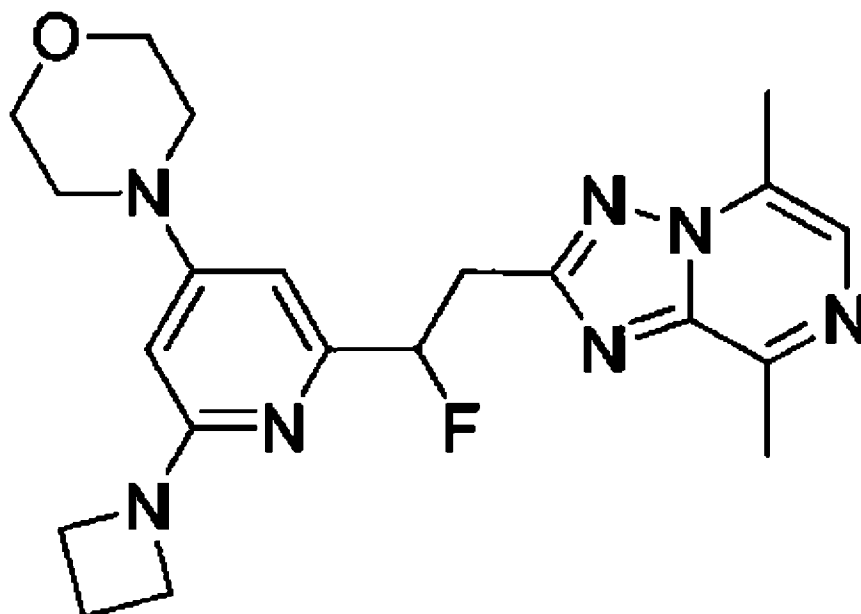
実施例 2 P 化合物 (1-(6-(アゼチジン-1-イル)-4-モルフォリノピリジン-2-イル)-2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)エタノール)

[化128]



実施例3 P化合物（4－（2－（アゼチジン－1－イル）－6－（2－（5，8－ジメチル－〔1，2，4〕トリアゾロ〔1，5－a〕ピラジン－2－イル）－1－フルオロエチル）ピリジン－4－イル）モルフォリン）

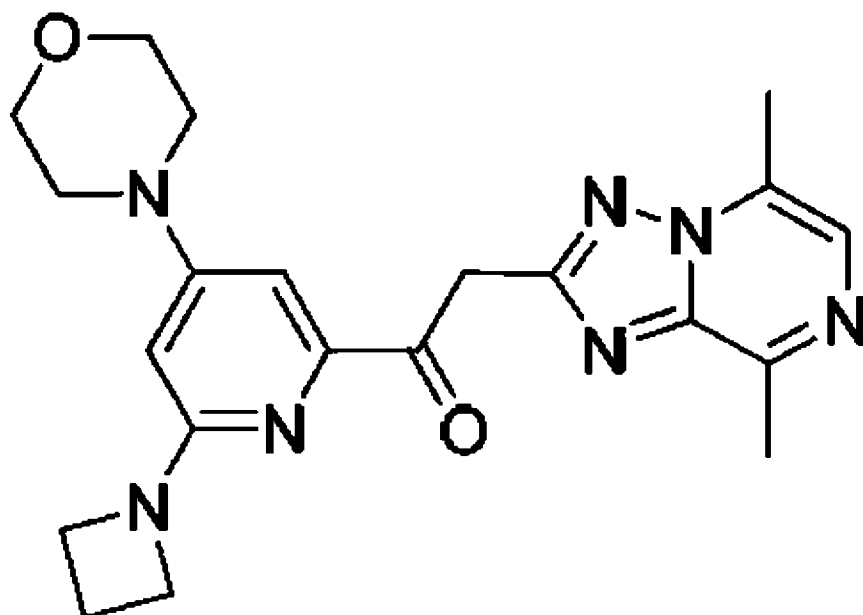
[0293] [化129]



実施例4 P化合物（1－（6－（アゼチジン－1－イル）－4－モルフォリンピリジン－2－イル）－2－（5，8－ジメチル－〔1，2，4〕トリア

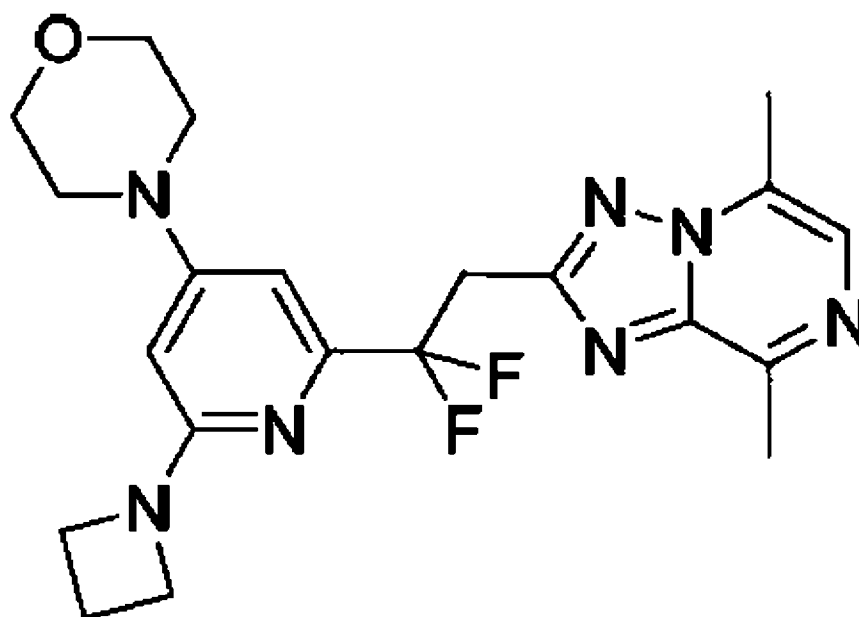
ゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) エタノン)

[化130]



実施例5 P化合物 (4-(2-(アゼチジン-1-イル)-6-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-1, 1-ジフルオロエチル) ピリジン4-イル) モルフォリン)

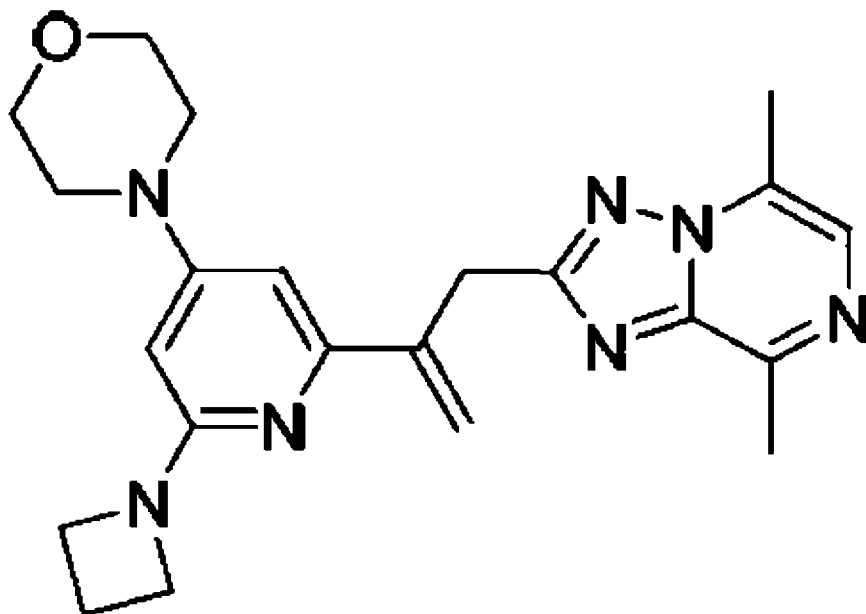
[化131]



実施例6 P化合物 (4-(2-(アゼチジン-1-イル)-6-(3-(5

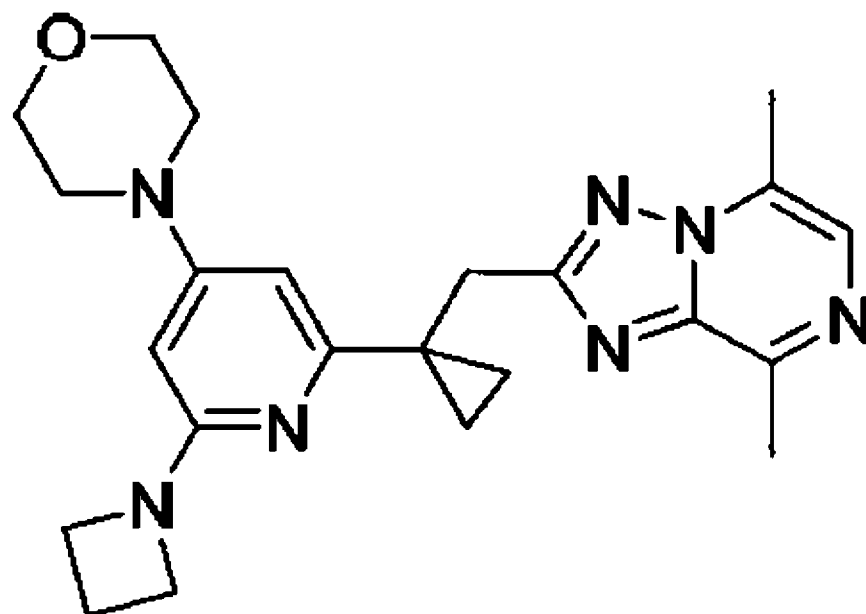
， 8-ジメチル- [1, 2, 4]-トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-
-イル) プロプ-1-エン-2-イル) ピリジン-4-イル) モルフォリン
)

[0294] [化132]



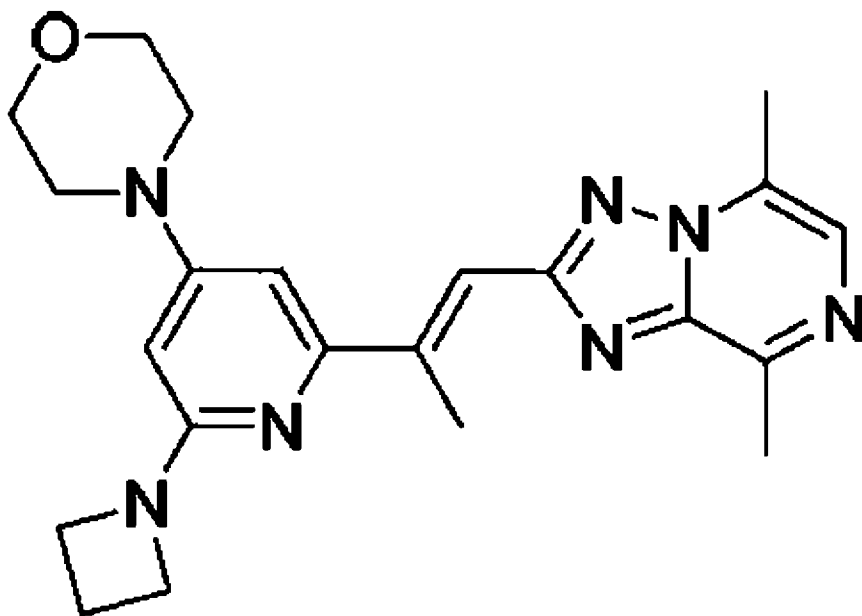
実施例 7 P 化合物 (4- (2- (アゼチジン-1-イル) -6- (1- ((5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-
-イル) メチル) シクロプロピル) ピリジン-4-イル) モルフォリン)

[化133]



実施例 8 P 化合物（（E）－4－（2－（アゼチジン－1－イル）－6－（1－（5，8－ジメチル－[1，2，4] トリアゾロ [1，5－a] ピラジソン－2－イル）プロプ－1－エン－2－イル）ピリジン－4－イル）モルフォリン）

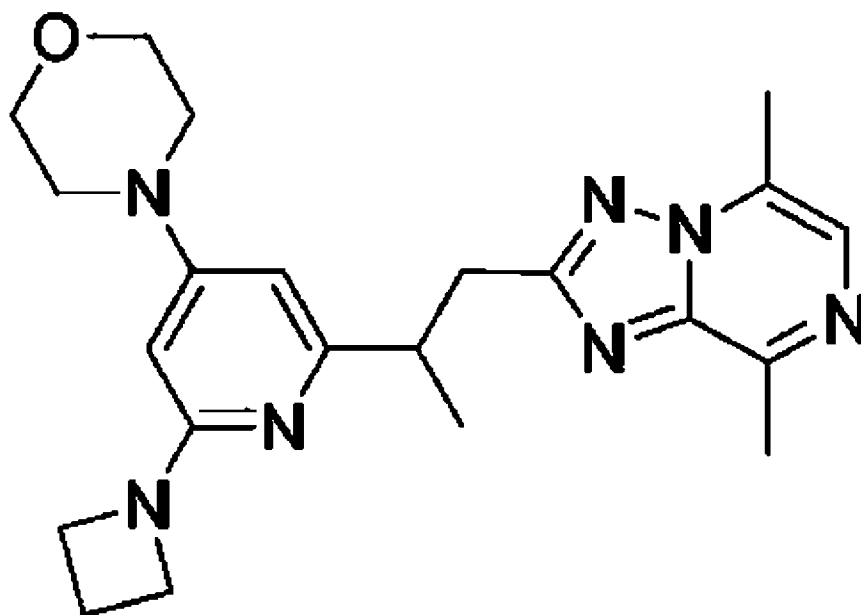
[化134]



実施例 9 P 化合物（4－（2－（アゼチジン－1－イル）－6－（1－（5，8－ジメチル－[1，2，4] トリアゾロ [1，5－a] ピラジソン－2－イル）プロパン－2－イル）ピリジン－4－イル）モルフォリン）

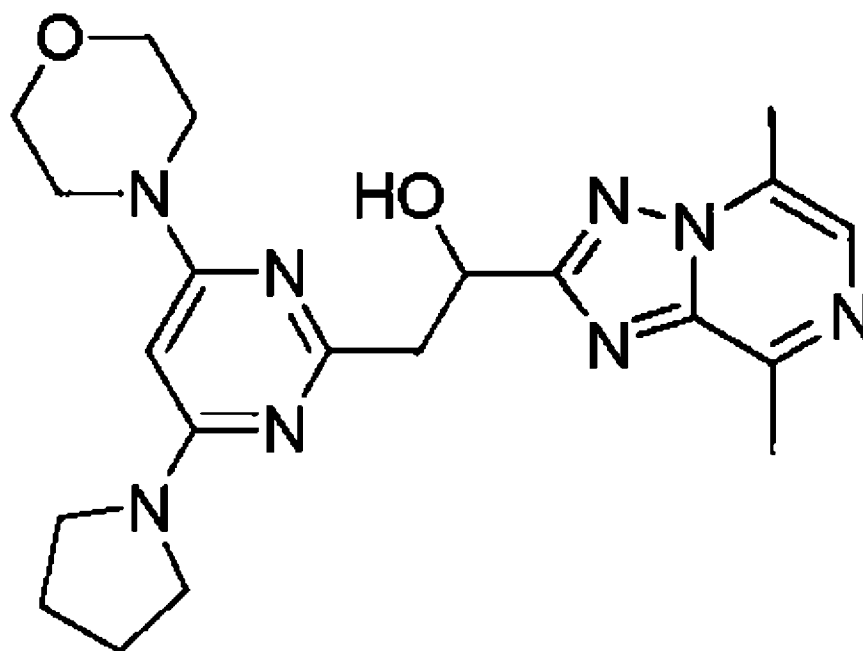
[0295]

[化135]



実施例 10 P 化合物（1-（5，8-ジメチル-〔1，2，4〕トリアゾロ〔1，5-a〕ピラジン-2-イル）-2-（4-モルフォリノ-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）エタノール）

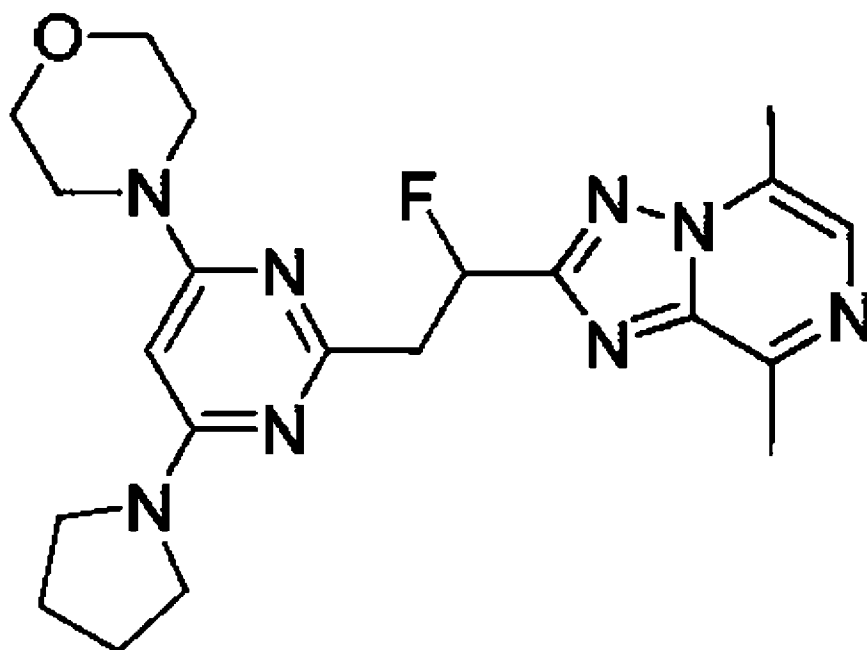
[化136]



実施例 11 P 化合物（4-（2-（2-（5，8-ジメチル-〔1，2，4〕トリアゾロ〔1，5-a〕ピラジン-2-イル）-2-フルオロエチル）

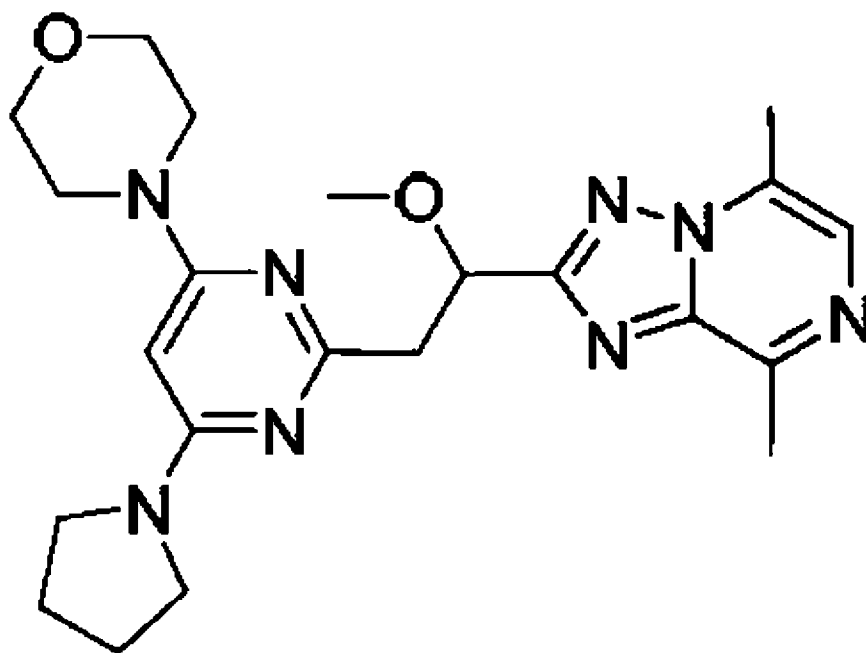
－ 6 － （ピロリジン－ 1 － イル） ピリミジン－ 4 － イル） モルフォリン）

[化137]



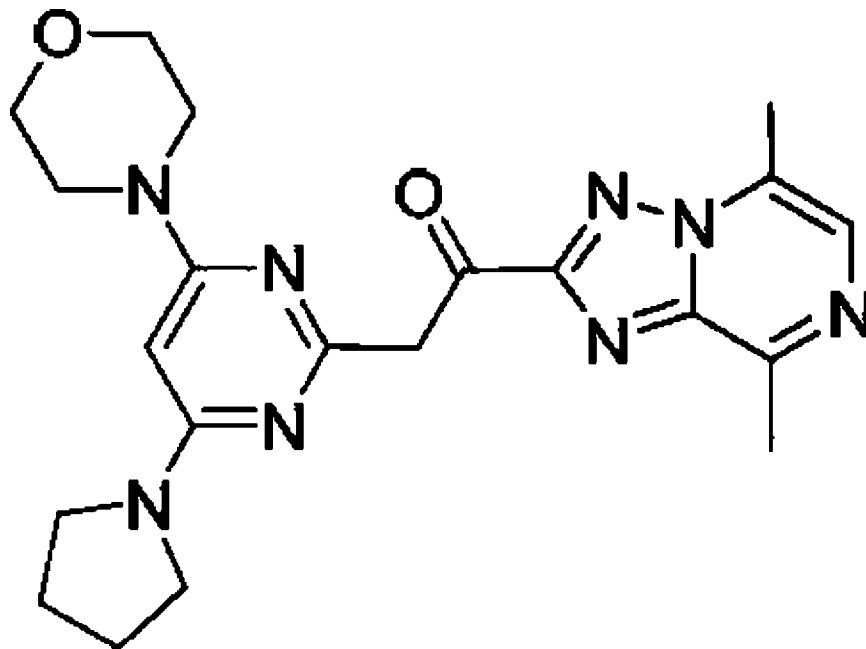
実施例 1 2 P 化合物（ 4 － （ 2 － （ 2 － （ 5 ， 8 － ジメチル－ [1 ， 2 ， 4
] トリアゾロ [1 ， 5 － a] ピラジン－ 2 － イル） － 2 － メトキシエチル）
－ 6 － （ピロリジン－ 1 － イル） ピリミジン－ 4 － イル） モルフォリン）

[0296] [化138]



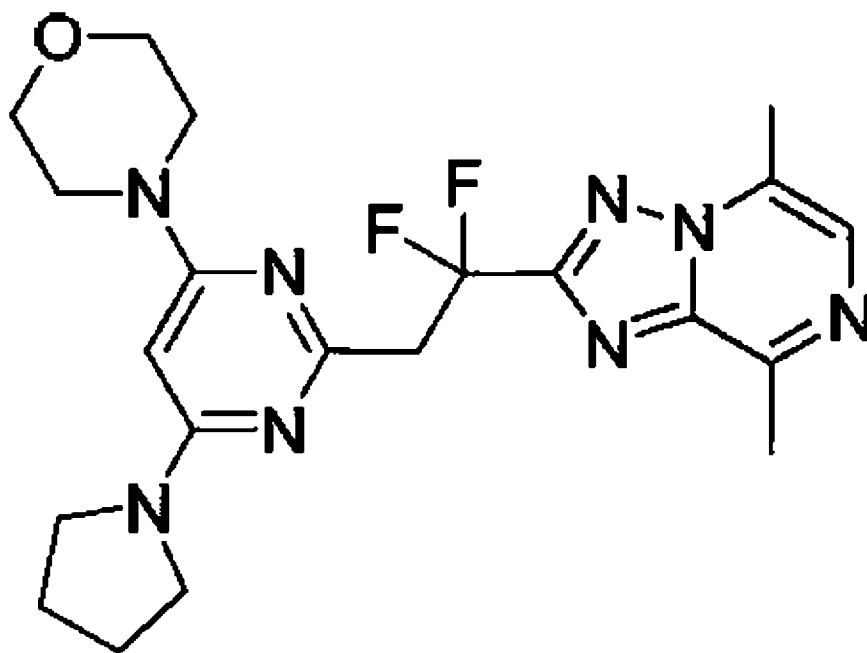
実施例 13 P 化合物 (1-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ
[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-2-(4-モルフォリノ-6-(ピ
ロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)エタノン)

[化139]



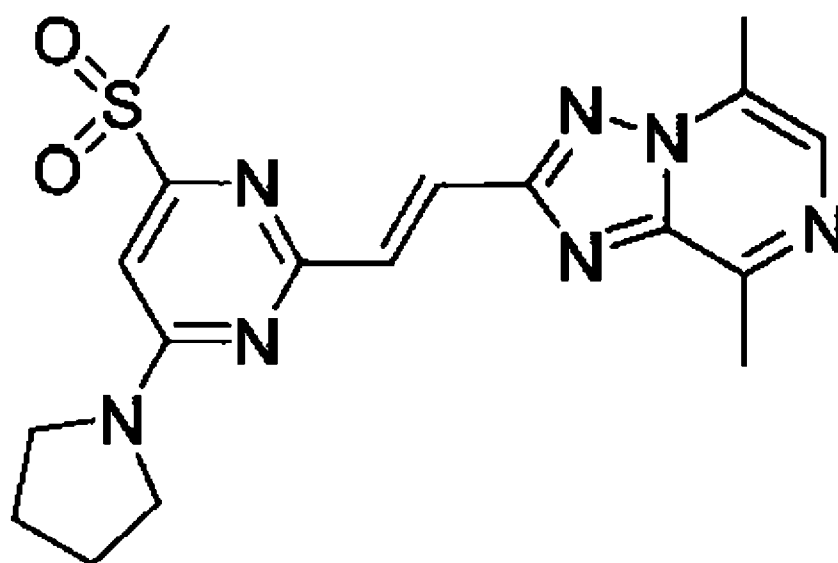
実施例 14 P 化合物 (4-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-2, 2-ジフルオロエチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン)

[化140]



実施例 15 P 化合物（（E）－5，8－ジメチル－2－（2－（4－メチルスルホニル）－6－（ピロリジン－1－イル）－ピリミジン－2－イル）ビニル）－[1，2，4] トリアゾロ [1，5－a] ピラジン）

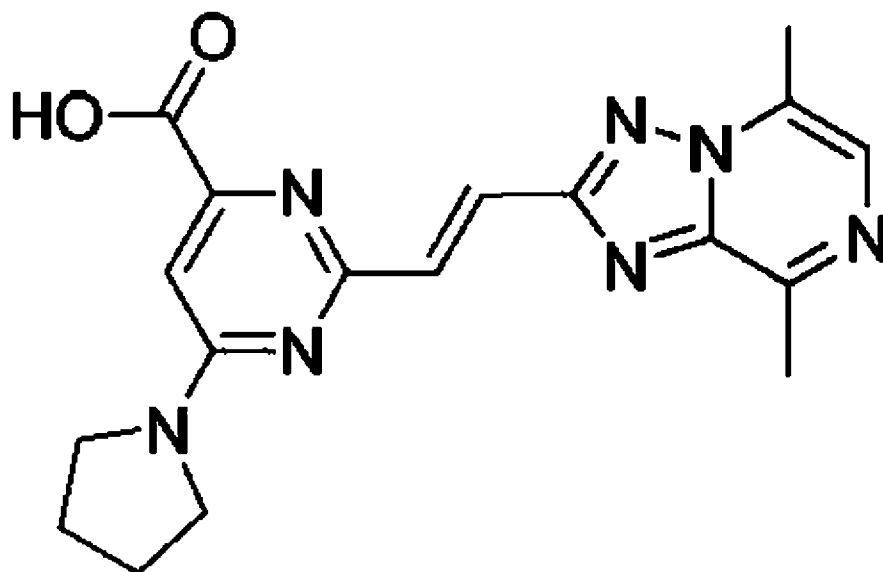
[0297] [化141]



実施例 16 P 化合物（（E）－2－（2－（5，8－ジメチル－[1，2，4] トリアゾロ [1，5－a] ピラジン－2－イル）ビニル）－6－（ピロ

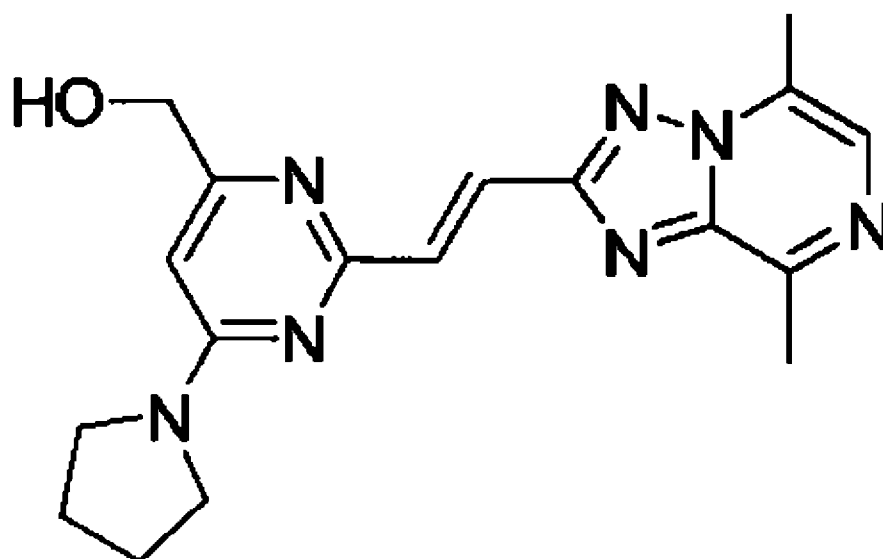
リジン-1-イル) ピリミジン-4-カルボン酸)

[化142]



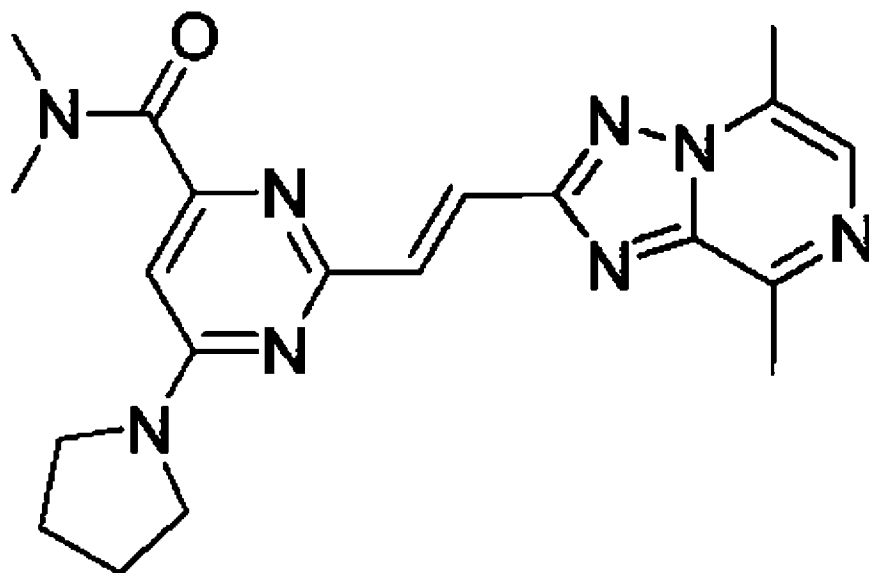
[0298] 実施例 17 P 化合物 ((E)-2-(2-(5,8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) ビニル) -6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) メタノール)

[化143]



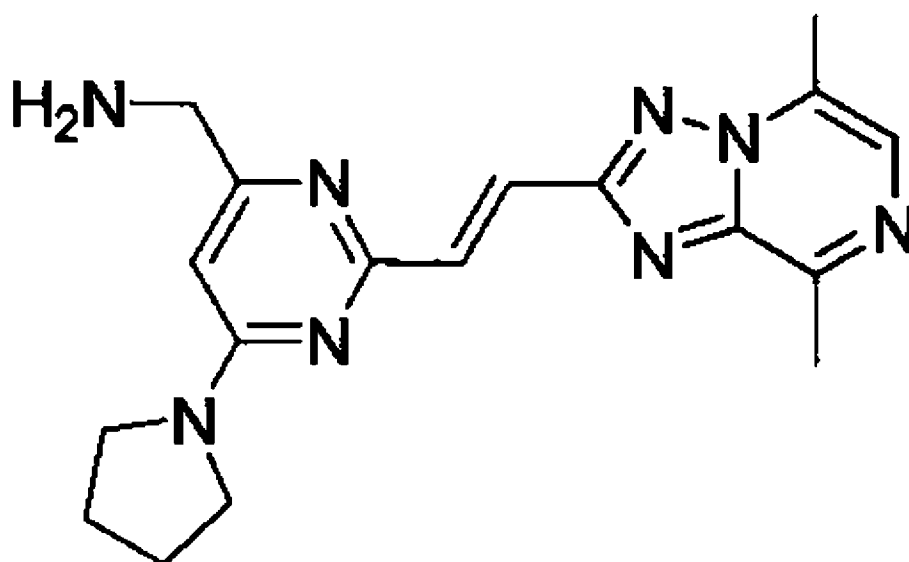
実施例 18 P 化合物 ((E)-2-(2-(5,8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) ビニル) -N,N-ジメチル-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-カルボキサミド)

[化144]



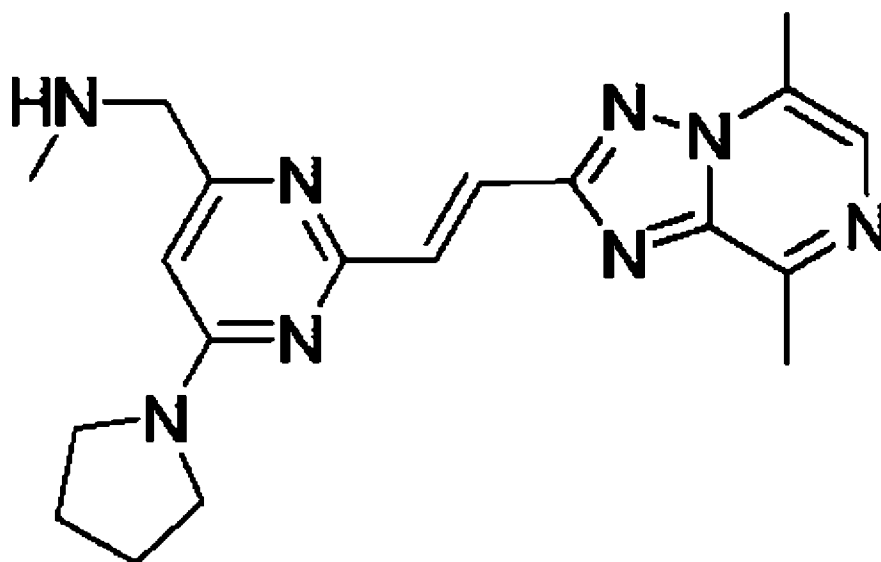
実施例 19 P 化合物（（E）－2－（2－（5，8－ジメチル－〔1，2，4〕トリアゾロ〔1，5－a〕ピラジン－2－イル）ビニル）－6－（ピロリジン－1－イル）ピリミジン－4－イル）メタノアミン）

[化145]



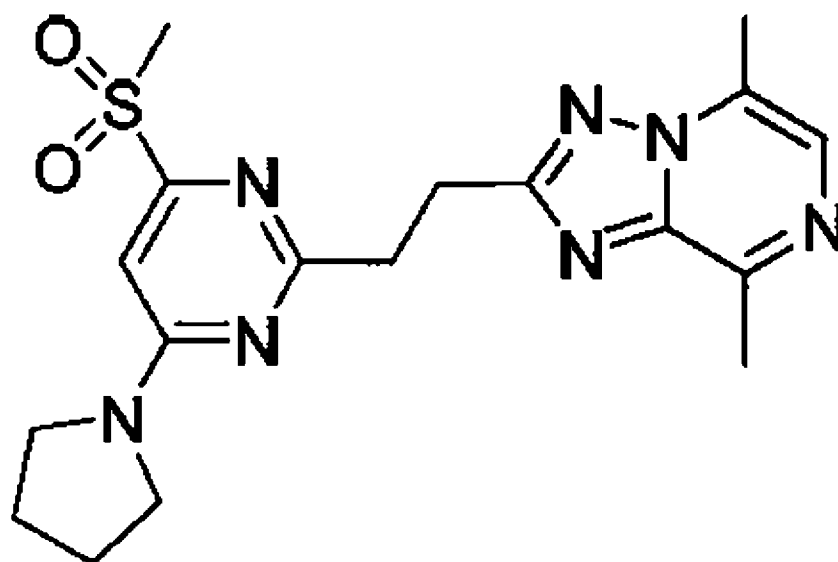
実施例 20 P 化合物（（E）－1－（2－（2－（5，8－ジメチル－〔1，2，4〕トリアゾロ〔1，5－a〕ピラジン－2－イル）ビニル）－6－（ピロリジン－1－イル）ピリミジン－4－イル）N－メチルメタンアミン）

[0299] [化146]



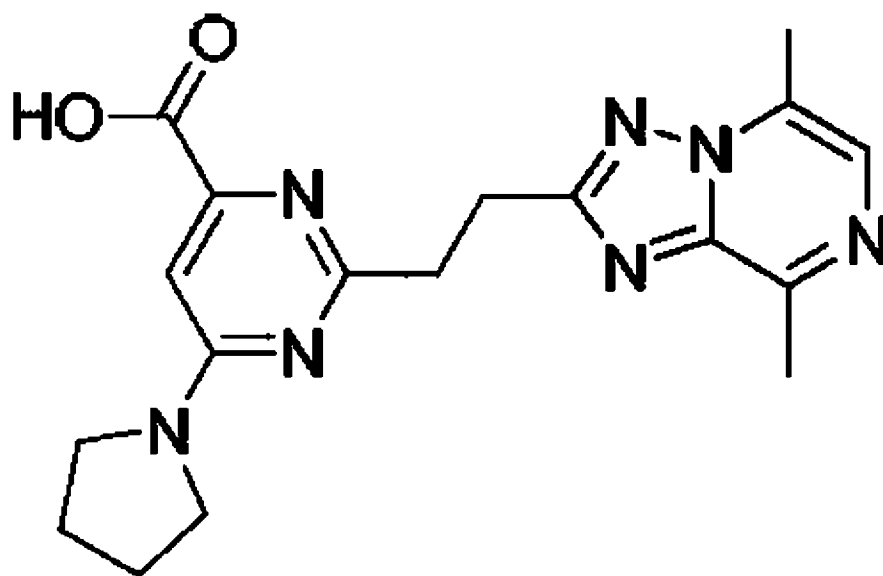
実施例 2 1 P 化合物（5，8－ジメチル－2－（2－（4－（メチルスルホ
ニル）－6－（ピロリジン－1－イル）ピリミジン－2－イル）エチル－
[1，2，4] トリアゾロ [1，5－a] ピラジン）

[化147]



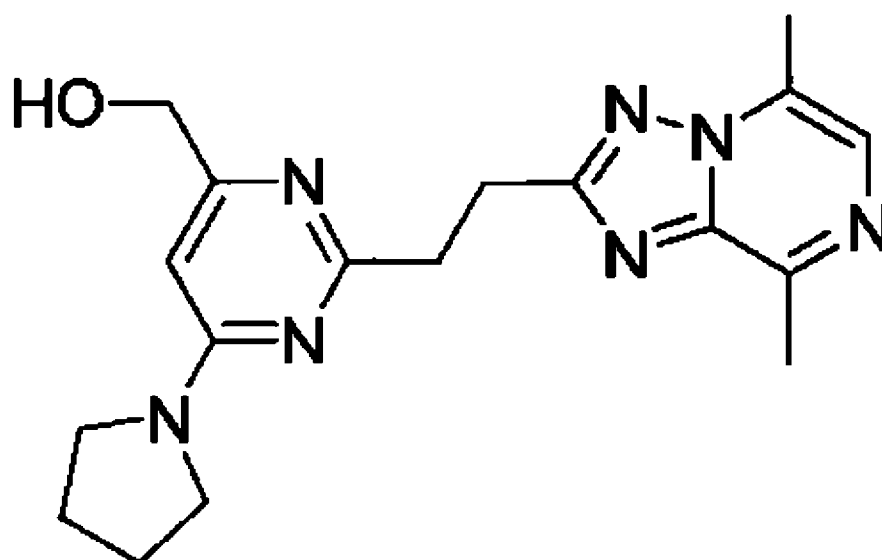
実施例 2 2 P 化合物（2－（2－（5，8－ジメチル－[1，2，4] トリ
アゾロ [1，5－a] ピラジン－2－イル）エチル）－6－（ピロリジン－
1－イル）ピリミジン－4－カルボン酸）

[化148]



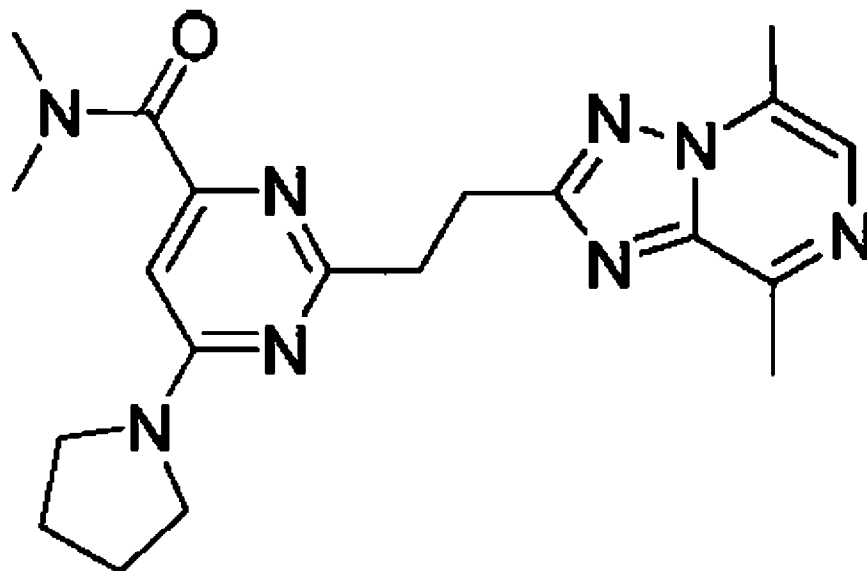
実施例 23 P 化合物（2－（2－（5，8－ジメチル－[1，2，4] トリアゾロ [1，5－a] ピラジン－2－イル）エチル）－6－（ピロリジン－1－イル）ピリミジン－4－イル）メタノール）

[化149]



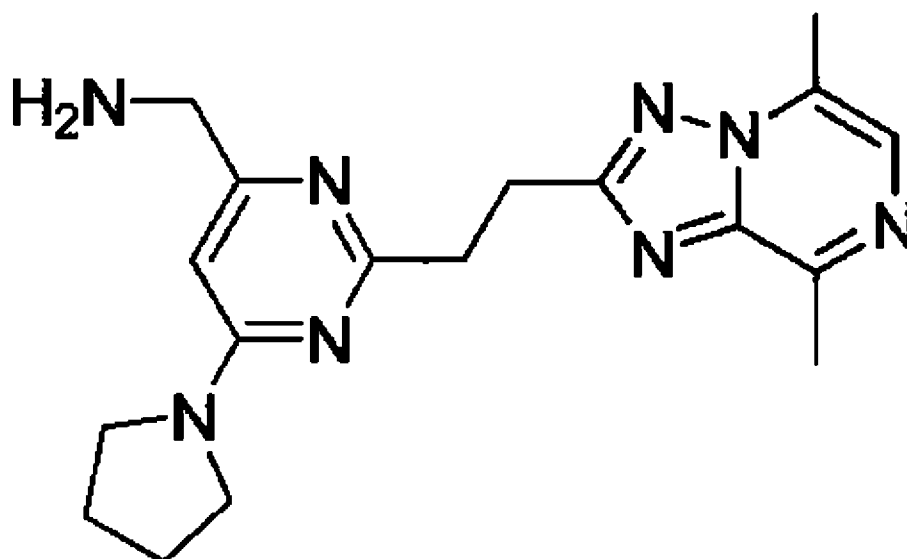
実施例 24 P 化合物（2－（2－（5，8－ジメチル－[1，2，4] トリアゾロ [1，5－a] ピラジン－2－イル）エチル）－N，N－ジメチル－6－（ピロリジン－1－イル）ピリミジン－4－カルボキサミド）

[化150]



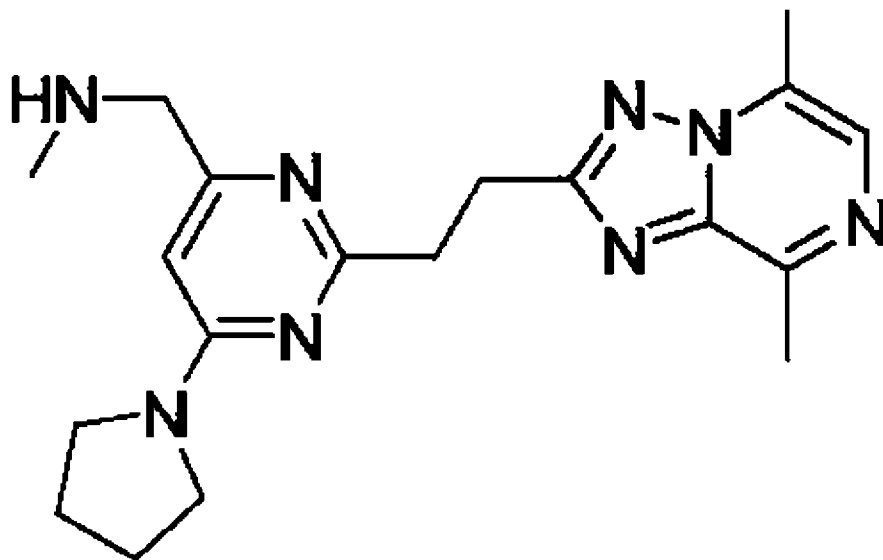
実施例 25 P 化合物（2－（2－（5，8－ジメチル－[1，2，4] トリアゾロ [1，5－a] ピラジン－2－イル）エチル）－6－（ピロリジン－1－イル）ピリミジン－4－イル）メタンアミン）

[0300] [化151]



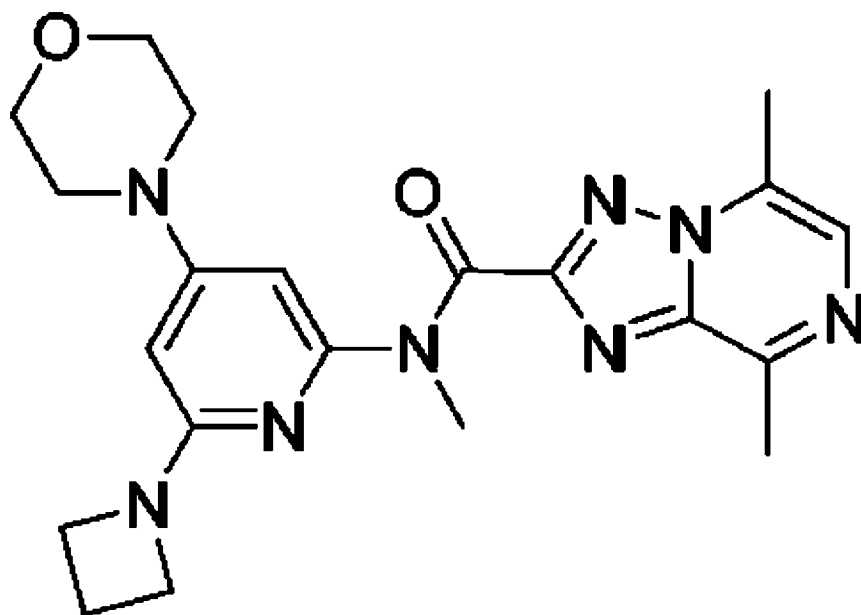
実施例 26 P 化合物（1－（2－（2－（5，8－ジメチル－[1，2，4] トリアゾロ [1，5－a] ピラジン－2－イル）エチル）－6－（ピロリジン－1－イル）ピリミジン－4－イル）－N－メチルメタンアミン）

[化152]



実施例 27 P 化合物（N-（6-（アゼチジン-1-イル）-4-モルフォ
リノピリジン-2-イル）-N, 5, 8-トリメチル-〔1, 2, 4〕トリア
ゾロ〔1, 5-a〕ピラジン-2-カルボキサミド）

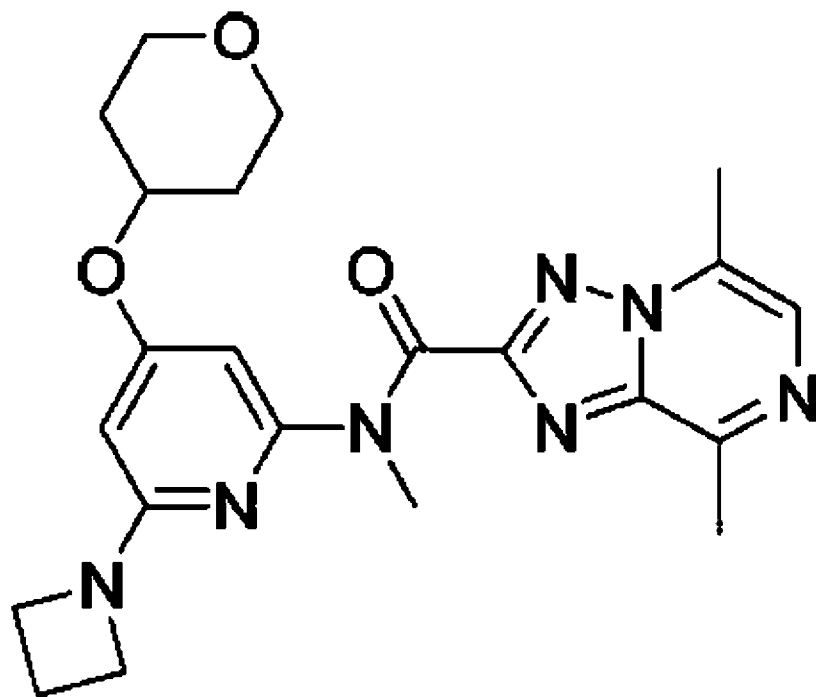
[化153]



実施例 28 P 化合物（N-（6-（アゼチジン-1-イル）-4-（（テト
ラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）オキシ）ピリジン-2-イル）-N,
5, 8-トリメチル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピラジン-

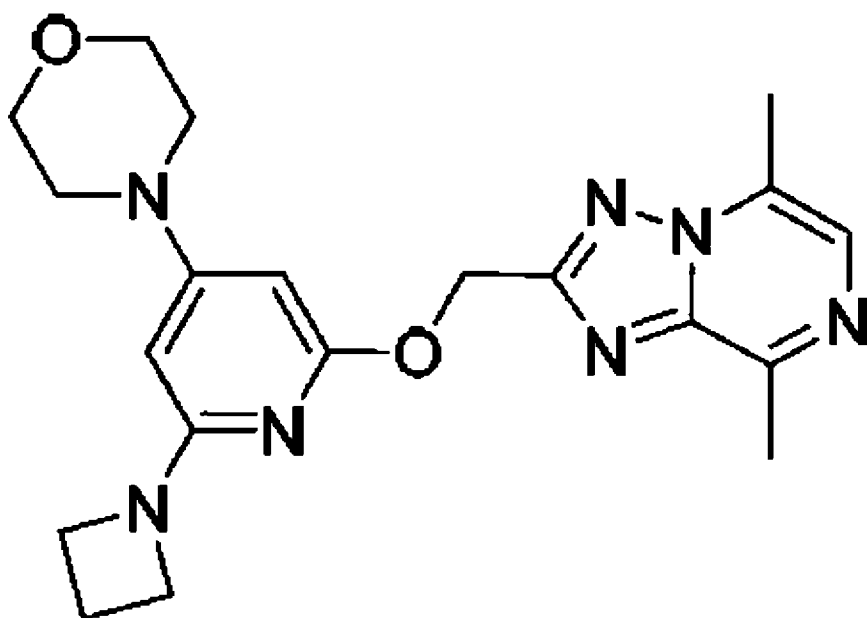
2-カルボキサミド)

[化154]



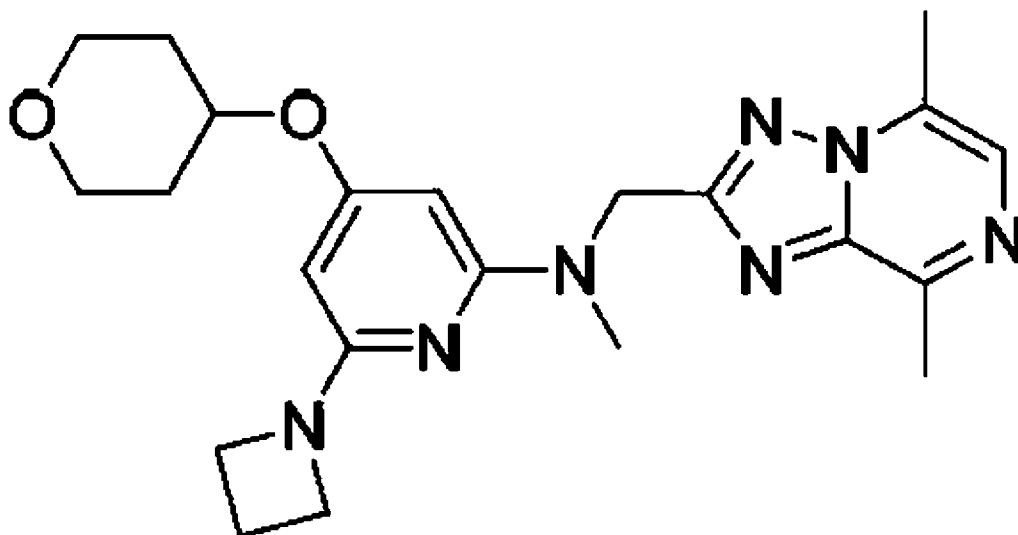
実施例3 OP化合物 (4- (2- (アゼチジン-1-イル) -6- ((5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) メトキシ) ピリジン-4-イル) モルフォリン)

[0301] [化155]



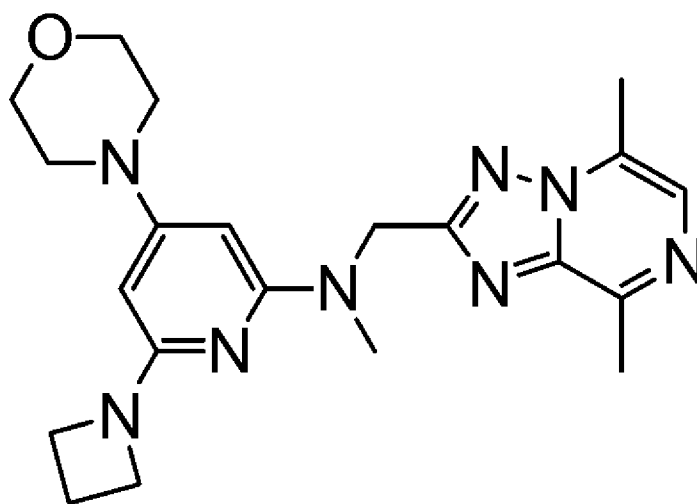
実施例 3 1 P 化合物（6－（アゼチジン－1－イル）－N－（（5，8－ジメチル－[1，2，4]トリアゾロ[1，5－a]ピラジン－2－イル）メチル）－N－メチル－4－（（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）オキシ）ピリジン－2－アミン

[化156]



実施例 3 2 P 化合物（6－（アゼチジン－1－イル）－N－（（5，8－ジメチル－[1，2，4]トリアゾロ[1，5－a]ピラジン－2－イル）メチル）－N－メチル－4－モルホリノピリジン－2－アミン）

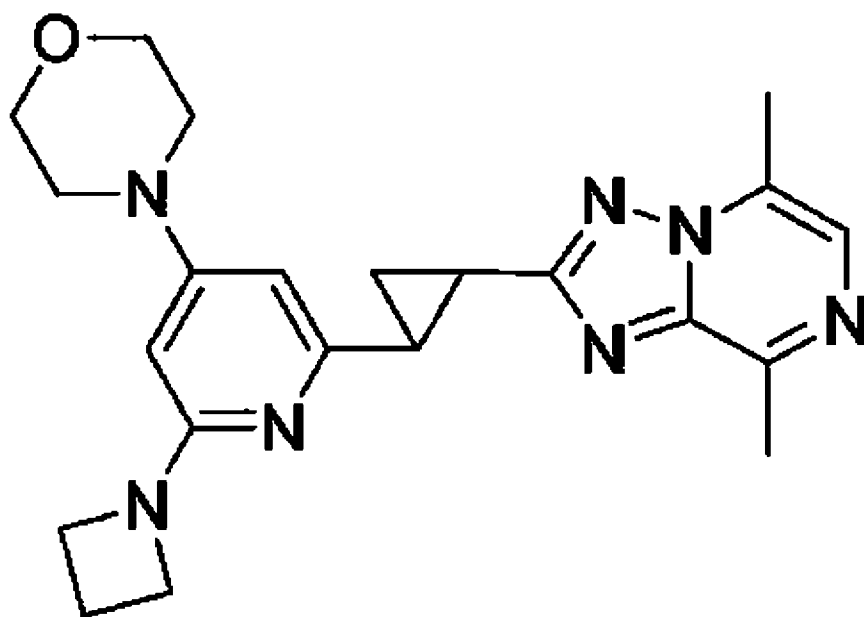
[化157]



実施例 3 3 P 化合物（4－（2－アゼチジン－1－イル）－6－（2－（5

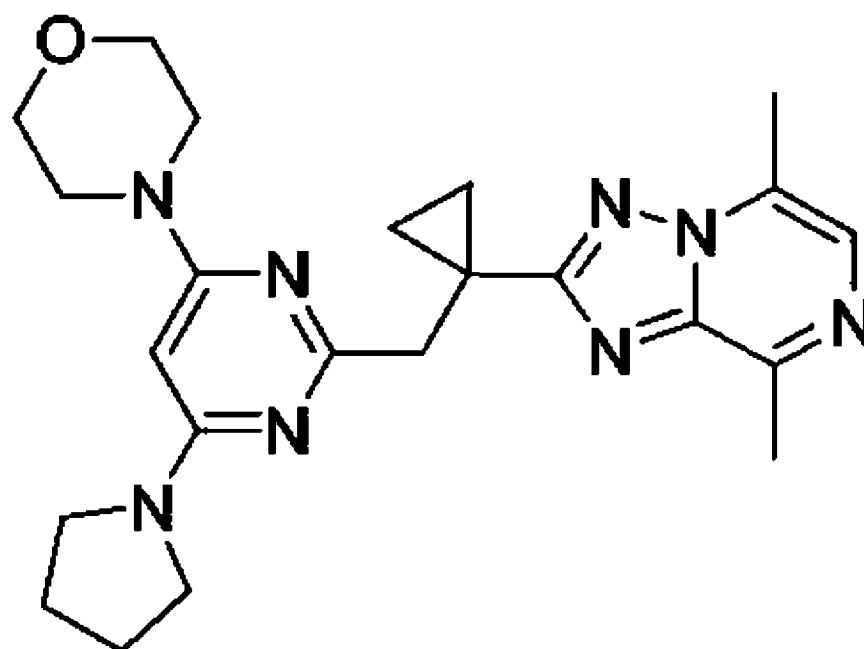
， 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) ピリジン-4-イル) モルフォリン)

[0302] [化158]



実施例 34 P 化合物 (4- (2- ((1- (5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) メチル) -6- (ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) モルフォリン)))

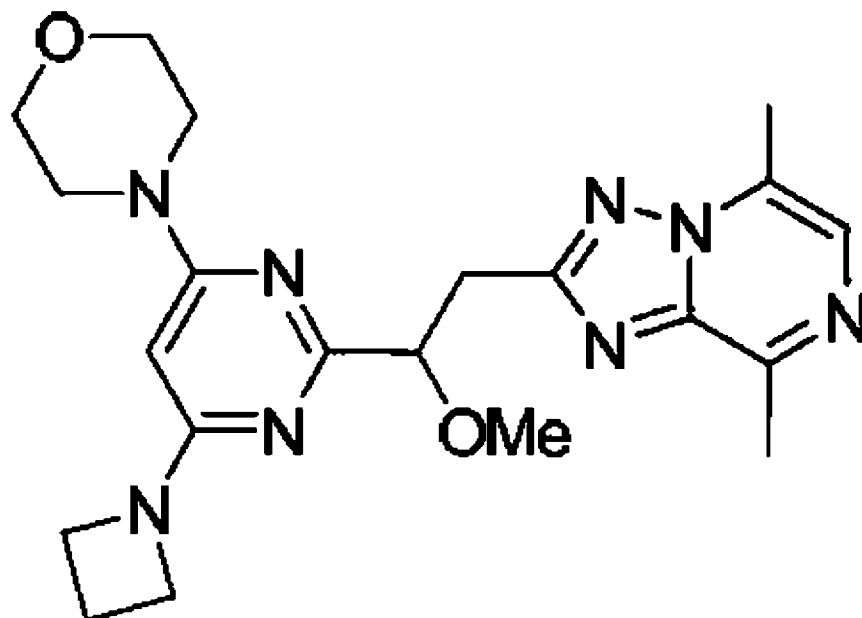
[化159]



[0303] 特に、ピリジン環を有する実施例化合物は同時にピリミジン環を有する実施例化合物も上記の反応を適宜組み合わせることにより合成可能であり、逆も合成可能である。以下に例示する。

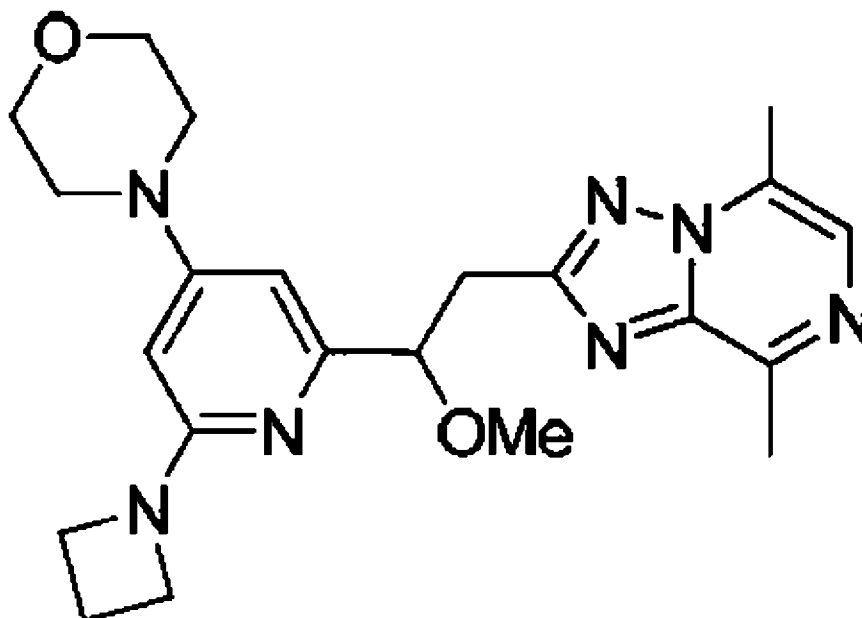
例えばピリミジン環を有する実施例 1 P 化合物

[化160]



に対し、ピリジン環を有する以下の実施例化合物も上記製造法に倣い、原料を適宜選択することで合成可能である。

[化161]



[0304] 上記の反応に、さらに所望により、公知の加水分解反応、保護反応、脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、酸化反応、環化反応、炭素鎖延長反応および置換基交換反応の1つまたはそれ以上を組み合わせてもよく、それによって、化合物(I)を製造することもできる。

化合物(I)は、公知の手段、例えば、転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、液性変換、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離、精製することができる。

化合物(I)が遊離化合物として得られる場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法によって、目的とする塩に変換することができ、逆に塩で得られる場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法により、遊離体または目的とする他の塩に変換することができる。

[0305] 化合物(I)の塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられ得る。金属塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられ得る。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられ得る。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられ得る。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ得る。酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられ得る。このうち、薬学的に許容しうる塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合には、アルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等、また化

合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、および酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられ得る。

本発明の化合物 (I) はプロドラッグとして用いてもよく、かかるプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等との反応の結果として化合物 (I) に変換される化合物を意味する。すなわち、該化合物は、酵素的に酸化、還元、加水分解等によって、あるいは、胃酸等による加水分解によって、化合物 (I) に変換される。

[0306] 化合物 (I) のプロドラッグとしては、化合物 (I) のアミノ基をアシル化、アルキル化またはりん酸化に供することによって得られる化合物 (例、化合物 (I) のアミノ基を、エイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチルー2-オキソー1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化に供することによって得られる化合物など) ; 化合物 (I) の水酸基を、アシル化、アルキル化、りん酸化およびほう酸化に供することによって得られる化合物 (例、化合物 (I) の水酸基を、アセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化に供することによって得られる化合物など) ; 化合物 (I) のカルボキシル基を、エステル化またはアミド化に供することによって得られる化合物 (例、化合物 (I) のカルボキシル基を、エチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルーエステル化、ジメチルアミノメチルーアミド化、ピバロイルオキシメチルーエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルーエステル化、フタリジル-エステル化、(5-メチルー2-オキソー1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルーエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルーエステル化およびメチルアミド化に供することによって得られる化合物など) 。

これらの化合物は、自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。また、化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」、第7巻（分子設計）、163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (I) に変換される化合物であってもよい。

[0307] [本発明の予防・治療剤の製剤化]

本発明の医薬は、医薬組成物の形態で投与される。

本発明の医薬組成物は、本発明の式 (I) で表される化合物の少なくとも一つ以上を含んでいればよく、医薬上許容される添加剤と組み合わせてつくられる。より詳細には、賦形剤（例；乳糖、白糖、マンニット、結晶セルロース、ケイ酸、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン）、結合剤（例；セルロース類（ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC））、結晶セルロース、糖類（乳糖、マンニット、白糖、ソルビトール、エリスリトール、キシリトール、）、デンプン類（トウモロコシデンプン、バレイショデンプン）、 α 化デンプン、デキストリン、ポリビニルピロリドン（PVP）、マクロゴール、ポリビニルアルコール（PVA））、滑沢剤（例；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、カルボキシメチルセルロース）、崩壊剤（例；デンプン類（トウモロコシデンプン、バレイショデンプン）、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン）、被膜剤（例；セルロース類（ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC））、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、メタクリル酸コポリマーLD）、可塑剤（例；クエン酸トリエチル、マクロゴール）、隠蔽剤（例；酸化チタン）、着色剤、香味剤、防腐剤（例；塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸エステル）、等張化剤（例；グリセリン、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、マンニトール、ブドウ糖）、pH調節剤（例；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、塩酸、硫酸、リン酸緩衝液などの緩衝液）、安定化剤（例；糖、糖アルコール、キサント

ンガム)、分散剤、酸化防止剤(例;アスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、没食子酸プロピル、d l- α -トコフェロール)、緩衝剤、保存剤(例;パラベン、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム)、芳香剤(例;バニリン、l-メントール、ローズ油)、溶解補助剤(例;ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ポリエチレングリコール、リン脂質コレステロール、トリエタノールアミン)、吸収促進剤(例;グリコール酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、カプリン酸ナトリウム、アシルカルニチン類、リモネン)、ゲル化剤、懸濁化剤、または乳化剤、一般的に用いられる適当な添加剤または溶媒の類を、本発明の化合物と適宜組み合わせて種々の剤形とすることが出来る。

[0308] 種々の剤形とは、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、エアゾール剤、吸入剤、軟膏剤、貼付剤、坐剤、注射剤、トローチ剤、液剤、酒精剤、懸濁剤、エキス剤、エリキシル剤等があげられる。また、経口、皮下投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、経皮投与、静脈内投与、動脈内投与、神経周囲投与、硬膜外投与、硬膜下腔内投与、脳室内投与、直腸内投与、吸入等により患者に投与し得る。

[0309] 本発明化合物の投与量は、通常成人1日当たり0.005mg~3.0g、好ましくは0.05mg~2.5g、より好ましくは0.1mg~1.5gであるが、症状あるいは投与経路に応じて適宜増減できる。

[0310] 全量を1回あるいは2~6回に分割して経口または非経口投与することや、点滴静注等、連続投与することも可能である。

[0311] [製剤例]

以下に、本発明の医薬組成物の例を挙げる。

製剤例1 錠剤

実施例6の化合物	100g
乳糖	137g
結晶セルロース	30g
ヒドロキシプロピルセルロース	15g

カルボキシメチルスターチナトリウム	15 g

ステアリン酸マグネシウム	3 g

上記成分を秤量した後、均一に混合する。この混合物を打錠して重量150mgの錠剤とする。

[0312] 製剤例2 フィルムコーティング

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	9 g

マクロゴール6000	1 g

酸化チタン	2 g

上記成分を秤量した後、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール6000を水に溶解、酸化チタンを分散させる。この液を、製剤例1の錠剤300gにフィルムコーティングし、フィルムコート錠を得る。

[0313] 製剤例3 カプセル剤

実施例11の化合物	50 g

乳糖	435 g

ステアリン酸マグネシウム	15 g

上記成分を秤量した後、均一に混合する。混合物をカプセル封入器にて適当なハードカプセルに重量300mgずつ充填し、カプセル剤とする。

[0314] 製剤例4 カプセル剤

実施例15の化合物	100 g

乳糖	63 g

トウモロコシデンプン	25 g

ヒドロキシプロピルセルロース	10 g

タルク	2 g

上記成分を秤量した後、実施例15の化合物、乳糖、トウモロコシデンプンを均一に混合し、ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を加え、湿式造粒法により顆粒を製造する。この顆粒にタルクを均一に混合し、適当なハードカプセルに重量200mgずつ充填し、カプセル剤とする。

[0315] 製剤例5 散剤

実施例 16 の化合物	200 g
乳糖	790 g
ステアリン酸マグネシウム	10 g

上記成分をそれぞれ秤量した後、均一に混合し、20%散剤とする。

製剤例 6 顆粒剤、細粒剤

実施例 18 の化合物	100 g
乳糖	200 g
結晶セルロース	100 g
部分 α 化デンプン	50 g
ヒドロキシプロピルセルロース	50 g

上記成分を秤量した後、実施例 18 の化合物、乳糖、結晶セルロース、部分 α 化デンプンを加えて均一に混合し、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）の水溶液を加え、湿式造粒法により顆粒又は細粒を製造する。この顆粒又は細粒を乾燥し、顆粒剤又は細粒剤とする。

[0316] [薬理実験例]

以下に実験例を挙げて、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

[0317] 薬理実験例 1 : *in vitro* 化合物評価

酵素阻害活性評価

IMAP TR-FRET Phosphodiesterase Evaluation Assay Kit（モレキュラーデバイス）を用いて測定した。384 ウェルプレート（Corning）に希釈した各濃度の被検化合物 10 μ L および酵素希釈液（25 mM Tris-HCl、pH 8.0、100 mM NaCl、0.05% Tween-20、30% グリセロール、3 mM DTT）で 100 μ g/mL に希釈した PDE10 酵素（BPA バイオサイエンス）5 μ L を加え、5 分間室温にてプレインキュベーションした。基質としてキット添付の cAMP 基質 5 μ L を加えて 60 分間室温にて反応させた。さらにキット添付の Binding Buffer

r 60 μ Lを添加して3時間以上放置したのち、ARVO SX (PerkinElmer) にて励起波長340 nm、発光波長490 nmおよび520 nmでの蛍光強度を測定することによって産生された5'-AMPの量を算出した。被検化合物の代わりに溶媒を添加したウェルのカウントを0%、cAMP基質を加えていないウェルのカウントを100%として各被検化合物の阻害活性を算出した。

全ての実施例化合物について、PDE10阻害活性(IC50値)を測定した。これら全ての実施例化合物のIC50値は概ね、0.01 nmol/L~300 nmol/Lの範囲であった。以下に、IC50値が10 nmol/L以上100 nmol/L未満の本発明の化合物を+として、IC50値が1 nmol/L以上10 nmol/L未満の本発明の化合物を++として、IC50値が1 nmol/L未満の化合物を+++として表2に示した。

[0318]

[表2-1]

Example	I C 5 O
1	++
5	++
6	+++
15	+++
16	++
18	+++
19. 001	++
19. 002	++
19. 003	++
19. 004	++
19. 005	++
19. 006	++
19. 007	++
19. 008	++
19. 009	+++
19. 010	++
19. 011	++
19. 012	+++
19. 013	+++
19. 014	+++
19. 015	+++
19. 016	+++
19. 017	++
19. 018	+++
19. 019	+++
19. 020	+++
19. 021	++
19. 022	++

[表2-2]

19. 023	+++
19. 024	+++
19. 025	+++
19. 026	+++
19. 027	+++
19. 028	+++
19. 029	+++
19. 030	+++
19. 031	++
19. 032	++
19. 033	++
19. 034	++
19. 035	++
19. 036	++
19. 037	++
19. 038	++
19. 039	++
19. 040	++
19. 041	++
19. 042	+++
19. 043	+++
19. 044	+++
19. 045	+++
19. 046	++
19. 047	++
19. 048	++
19. 049	+++
19. 050	+++
19. 051	++
19. 052	++
19. 053	++
19. 054	+++
19. 055	++
19. 056	++
19. 057	++

[表2-3]

19.058	+++
19.059	+++
20.001	++
20.002	++
20.003	++
20.004	+++
20.005	++
20.006	+++
20.007	++
21.001	++
21.002	+++
21.003	+++
21.004	++
21.005	+++
21.006	+++
21.007	+++
21.008	+++
21.009	+++
21.010	++
21.011	+++
21.012	+++
21.013	+++
21.014	+++
21.015	+++
21.016	++
21.017	+++
21.018	++
21.019	+++
21.020	+++
21.021	++
21.022	+++
21.023	++
21.024	+++
21.025	+++
21.026	++

[表2-4]

21. 027	+++
21. 028	++
21. 029	++
21. 031	+++
21. 032	++
21. 033	++
21. 034	+++
21. 035	++
21. 036	+++
21. 037	++
21. 038	+++
21. 039	++
21. 040	++
21. 041	+++
21. 042	+++
21. 043	+++
21. 044	+++
21. 045	++
21. 046	++
21. 047	++
21. 048	++
21. 049	++
21. 050	+++
21. 051	+++
21. 052	+++
21. 053	++
21. 054	+++
21. 055	+++
21. 056	+++
21. 057	+++
21. 058	++
21. 059	++
21. 060	+++
21. 061	+++
21. 062	++

[表2-5]

21. 063	++
21. 064	++
21. 065	++
21. 066	++
21. 067	++
21. 068	++
21. 069	+++
21. 070	++
21. 071	+++
21. 072	+++
21. 073	++
21. 074	++
21. 075	+++
21. 076	+++
21. 077	++
21. 078	+++
21. 079	+++
21. 080	++
21. 081	++
21. 082	++
21. 083	+++
21. 084	+++
21. 085	++
21. 086	++
21. 087	++
21. 088	+++
21. 089	+++
21. 090	++
21. 091	++
21. 092	++
21. 093	++
21. 094	+++
21. 095	++
21. 096	++
21. 097	++

[表2-6]

21. 098	++
21. 099	+++
21. 100	+++
21. 101	++
21. 102	+++
21. 103	++
21. 104	++
21. 105	++
21. 106	++
21. 107	++
21. 109	++
21. 110	++
21. 111	++
22. 001	++
22. 002	++
22. 003	++
23. 001	+++
23. 002	++
24. 002	+++
25. 002	++
25. 003	+++
25. 004	++
25. 005	++
25. 007	++
25. 010	++
25. 012	++
25. 013	++
26. 001	++
26. 002	++
26. 003	+++
26. 004	++
26. 005	+++
26. 006	++
26. 007	+++
26. 008	+++

[表2-7]

26. 009	+++
26. 010	+++
26. 011	++
26. 012	+++
26. 013	+++
26. 014	+++
26. 015	+++
26. 019	++
26. 020	+++
27. 001	++
27. 004	++
28. 001	++
21. 030	+
21. 108	+
24. 001	+
25. 001	+
25. 006	+
25. 009	+
25. 011	+
25. 008	+
26. 016	+
26. 017	+
26. 018	+
27. 002	+
27. 003	+
27. 005	+
29. 001	+

[表2-8]

Example	IC ₅₀
30.001	+++
30.002	+++
30.003	+++
30.004	++
30.005	+++
30.006	++
30.007	++
30.008	+++
30.009	+++
30.010	+++
30.011	+++
30.012	+++
30.013	+++
30.014	+++
30.015	++
30.016	+++
30.017	++
30.018	++
30.019	++
30.020	+
30.021	+++
30.022	+++
30.023	+++
30.024	++
30.025	+++
30.026	+++
30.028	+++
30.029	+++
30.030	+++
30.031	++
30.032	++
30.033	+

[表2-9]

Example	IC ₅₀
30.035	++
30.036	+++
30.037	+++
30.038	+++
30.039	++
30.041	+
30.042	++
30.043	+
30.044	++
30.045	+
31.001	++
31.002	+++

[表2-10]

Example	IC ₅₀
31.003	++
31.004	++
31.005	+++
31.006	+
31.007	+++
31.008	+++
31.009	+++
31.011	+++
31.012	++
31.013	++
32.002	+++
32.003	+++
32.005	+++
33.001	++
33.002	++
33.003	++
33.004	++
33.005	+++
33.006	+++
33.007	+++
33.008	+++
33.009	+++
33.010	+++

[表2-11]

Example	IC ₅₀
33.011	+++
33.012	+++
33.013	+++
33.014	+++
33.015	+++
33.016	+++
33.017	+++
33.018	+++
33.019	+
34.001	++
34.003	++
34.004	+
35.003	+
9	+++

[0319] 薬理実験例 2 : *in vivo* 試験例

動物

雄性 *Sprague-Dawley* ラットを日本チャールスリバー株式会社（日本）から購入した。飼育施設に到着後、動物を少なくとも一週間の馴化期間をおいて実験に使用した。動物は、温度と湿度をコントロールした実験室で、12時間明暗サイクル下で飼育し、食餌と水を自由摂取させた。

薬物投与

被験化合物は、0.5 w/v % メチルセルロース 400 溶液（和光純薬工業株式会社、日本）に懸濁し、経口投与（*p.o.*）した。（+）-MK-

801 hydrogen maleate ((5R, 10S) - (+) - 5 - メチル - 10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [a, d] シクロヘプテン - 5, 10 - イミンマレイン酸水素塩、シグマアルドリッチ、セントルイス、ミズーリ州) は、生理食塩水に溶解し、皮下投与 (s. c.) した。ラットに対して被験化合物は 5 mL / kg 体重、MK-801 は 1 mL / kg 体重の容量で投与した。

MK-801 誘発自発運動量亢進に対する拮抗作用

げっ歯類において精神刺激誘発薬 (例、アンフェタミン、コカイン、メタンフェタミン、MK-801 及びフェンシクリジン) による自発運動量亢進の評価は、統合失調症の動物モデルとして広く汎用されている (Schizophrenia Bulletin 2010, vol. 36: 1066-1072; Psychopharmacology 1999, vol. 145: 237-250)。ラットにおける被験化合物のMK-801 誘発自発運動量亢進に対する拮抗作用について試験した。試験まで、雄性 Sprague-Dawley ラット (約 300 g) を、飼育ケージ内で測定を実施する部屋に 60 分以上馴化させた。馴化後、動物に溶媒又は化合物 (0.3 または 1 mg / kg 体重) のいずれかを経口投与し、すぐに飼育ケージに戻した。被験化合物の投与 60 分後に、再び動物を飼育ケージより取り出し、溶媒 (生理食塩水) または MK-801 (0.2 mg / kg 体重) を皮下投与し、すぐに動物を赤外線センサーの付いた自発運動量測定チャンバー (室町機械株式会社、日本) に入れて測定を開始した。自発運動量は、10 分ごとにカウントした。MK-801 投与後 120 分間の累積カウントを各処置群について計算した。全てのデータは平均値と平均値の標準誤差 (n = 6) として表した。統計解析は、コントロール群と MK-801 単独投与群の比較については Student's t-test を用い (p < 0.05 で有意差あり)、MK-801 単独投与群と被験化合物投与群の比較については Dunnett's test (p < 0

、0.05で有意差あり）を用いて解析した。結果を下記表に示す。

[表2-12]

Ex	測定法	MK-801-誘発の自発運動量 亢進に対する拮抗作用
9	A	A
21.037	B	A
21.044	B	C
21.045	B	A
21.063	B	B
21.077	B	B
21.102	B	C
30.010	B	B
33.018	A	B

上記表中、測定法；A=0.3 mg/kg体重、B=1 mg/kg体重である。また、MK-801誘発自発運動量亢進に対する拮抗作用；0～30%=C、30～70%=B、70%以上=Aである。

MK-801（0.2 mg/kg体重，s.c.）処置の60分前に経口投与することにより、被験化合物はMK-801誘発の自発運動量亢進に対して有意な抑制作用を示した。 $**p<0.01$ （コントロール群とMK-801単独投与群の比較、Student's t-test）。 $\#p<0.05$ ， $\#\#p<0.01$ （MK-801単独投与群と被験化合物投与群の比較、Dunnett's test）。

[0320] 薬理実験例3：溶解性試験

(1) DMSO析出溶解性 (Kinetic Solubility)

本発明の化合物の10 mMのDMSO溶液を最終濃度100 μ Mとなるように50 mMリン酸緩衝液（pH 7.4）に添加する。その溶液を室温で1.5時間、600 rpmにて攪拌しながらインキュベーションした後、フィルタープレート（4 μ m、MultiScreen Solubilityフィルタープレート（Millipore））でろ過し、プレートリーダー（Powerscan HT（大日本製薬））を用いて、ろ液の吸光度を最大吸収波長で測定する。同時に、既知濃度（1、3、10、30、100 μ M

）の試験化合物を含む溶液を検量線標準溶液として各々の標準溶液吸光度を測定し、検量線を作成する。ろ液および標準溶液の吸光度値より化合物の溶解度（ μM ）を算出する。

[0321] （２）結晶溶解性（Thermodynamic Solubility）

本発明の化合物を 1 mg/mL となるように水に添加する。その溶液を 37°C で 24 時間静置した後、遠心分離する。得られた上清を HPLC を用いて、最大吸収波長においてピークを検出し、ピーク面積を測定する。同様に既知濃度（ 0.03 、 0.1 、 0.3 、 1 、 3 、 $10\text{ }\mu\text{g/mL}$ ）の試験化合物を含む溶液を検量線標準溶液として各々のピーク面積を測定し、検量線のピーク面積より化合物の溶解度（ $\mu\text{g/mL}$ ）を算出する。

[0322] 薬理実験例 4：代謝安定性試験

本発明の化合物の 10 mM の DMSO 溶液を最終濃度 $1\text{ }\mu\text{M}$ となるように肝ミクロソーム溶液（ヒト、ラット；XenoTech）、NADPH 生成溶液（ β -NADP、Glucose-6-Phosphate、G-6-PDH（Y）、 MgCl_2 を含む水）に添加する。その溶液を 37°C で 10 分または 20 分間インキュベートした後、アセトニトリルで反応停止する。反応液をフィルタープレート（MultiScreen HTS-HV プレート（Millipore））で遠心ろ過し、高速液体クロマトグラム/マススペクトロメトリーを用いて、ろ液中の試験化合物を測定する。同様に反応時間 0 分のサンプルをコントロールとして測定し、ミクロソーム反応サンプルとコントロールの比より、代謝速度および分解率（％）を算出する。

[0323] 薬理実験例 5：パッチクランプ法による hERG 阻害試験

hERG（human ether-a-go-go related gene）チャネルに対する作用を全自動パッチクランプシステム（Patchliner（Nanon））を用いて測定する。細胞（hERG-HEK（Upstate））の hERG IKr 電流を確認するため、膜電位を -80 mV に保持して定期的に脱分極パルスを加える。発生した電流が安定した後、試験化合物を添加する。試験化合物の hERG チャネルに対する作用

は、40 mV、0.5秒間の脱分極パルスに続く-40 mV、0.5秒間の再分極パルスによって誘導されるテール電流の変化によって確認する。刺激は10秒に1回の頻度で行う。測定は室温で行う。hERGチャネル阻害率は、試験化合物適用前の最大テール電流に対する適用2分後のテール電流の減少率（抑制率）として算出する。

この抑制率を算出することにより、薬物によるQT延長とそれに続く致死的な副作用（心室頻拍や突然死など）を誘発する可能性が示される。

[0324] 薬理実験例6：蛋白結合率試験

本発明の化合物の10 mMのDMSO溶液を最終濃度10 μ Mとなるように正常血漿（ヒト、ラット）に添加する。簡易平衡透析装置（RED Device (Linden Bioscience)）にて37℃で4時間透析した後、透析膜の内側（血漿側）溶液と外側（PBS側）溶液を、高速液体クロマトグラム/マススペクトロメトリーを用いて、試料中の試験化合物を測定する。PBS側と血漿側の比から非結合分率（%）を算出し、100-非結合分率（%）より蛋白結合率（%）を算出する。

[0325] 薬理実験例7：ファーマコキネティクス試験（ラットカセットPK）

本発明の化合物を7あるいは8週齢の雄性Slc:SDに1 mg/kg（投与溶媒は、DMSO:Tween 80:超純水=1:1:8、10 mL/kg）で経口単回投与した後、0.5、1、2、4時間後に頸静脈より採血する。血液を遠心分離（3000 rpm、15分間、4℃）して得られた血漿を用いて、高速液体クロマトグラム/マススペクトロメトリーにて、血漿中の試験化合物を測定する。同様に既知濃度（0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1 μ g/mL）の試験化合物を含む標準溶液を用いて作成した検量線より血漿中濃度（ μ g/mL）を算出し、最高血漿中濃度をC_{max}（ μ g/mL）とする。

[0326] 以上の結果より、本発明の化合物は、優れたPDE10阻害剤遮断活性を有していることが示される。また、in vivoの統合失調症モデルでの統合失調症薬の効果を示す。

[0327] 更に、本発明の好ましい化合物は、hERG (human ether-a-go-go related gene) チャネルの50%阻害活性が10 μ Mを下回らない。

[0328] 従って、本発明の化合物は、選択的なPDE10阻害剤として、統合失調症、妄想性障害、および薬物誘発性疾患などのある種の精神性障害および状態；恐慌性障害および強迫性障害などの不安障害；ならびにパーキンソン病およびハンチントン病を包含する運動障害の予防または治療剤に用いることが期待される。

実施例

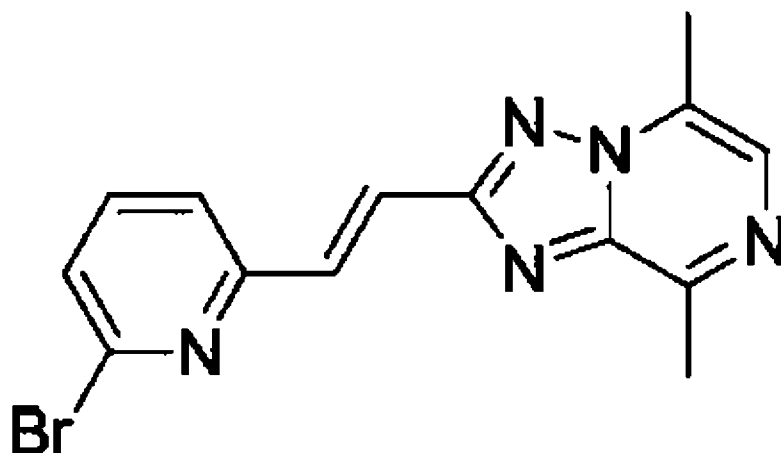
[0329] 次に、本発明をさらに詳細に説明するために実施例をあげるが、本発明はこれに限定されるものではない。

核磁気共鳴スペクトル (NMR) の測定には、ジェオール JNM-ECX 400 (JEOL JNM-ECX 400) FT-NMR (日本電子 (株) 製)、ジェオール JNM-ECX 300 (JEOL JNM-ECX 300) FT-NMR (日本電子 (株) 製) を用いた。LC-Mass は以下のいずれかの方法で測定した。Waters FractionLynx MS システム (Waters 製) を用い、カラムは Waters 製、SunFire カラム (4.6 mm $\times$ 5 cm、5 μ m) を用い、移動相は、[メソッド A] メタノール : 0.05% 酢酸水溶液 = 10 : 90 (0 分) $\sim$ 100 : 0 (5 分) $\sim$ 100 : 0 (7 分)、または [メソッド B] メタノール : 0.05% トリフルオロ酢酸水溶液 = 10 : 90 (0 分) $\sim$ 100 : 0 (5 分) $\sim$ 100 : 0 (7 分) のグラジエント条件を用いる方法。UPLC/MS は Waters UPLC-ZQ MS システム (Waters 製) を用い、カラムは 資生堂 製、MGII-H (2.1 mm $\times$ 5 cm、3 μ m) を用い、移動相は、[メソッド C] メタノール : 0.05% トリフルオロ酢酸水溶液 = 5 : 95 (0 分) $\sim$ 100 : 0 (1 分) $\sim$ 100 : 0 (2 分) のグラジエント条件を用いた。

分取系には化合物により適宜変更したグラジエント条件を用いた。

[0330] (参考例 1)

(E) - 2 - (2 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) ビニル) - 5, 8 - ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジンの合成
[化162]

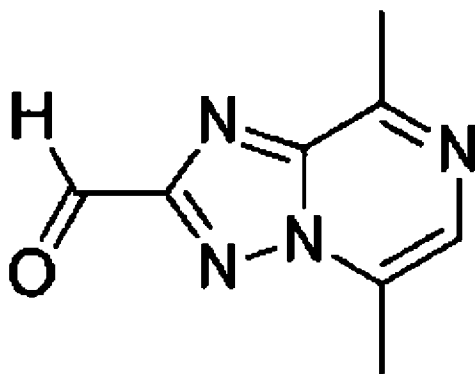


6 - ブロモ - 2 - ピリジンカルボキシアルデヒド (100 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、[WO 2009/152825号パンフレット 実施例 11] に記載された方法に準じて合成した ((5, 8 - ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) メチル) トリフェニルホスホニウムクロリド (247 mg) 及び 1, 8 - ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7 - エン (DBU : 89 μ l) を加え、室温にて 20 時間攪拌した。反応溶液に水 (10 ml) を加え、析出物を濾取し、水洗後、減圧下乾燥して、標記化合物 (164 mg) を得た。

(参考例 2)

5, 8 - ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - カルボキシアルデヒドの合成

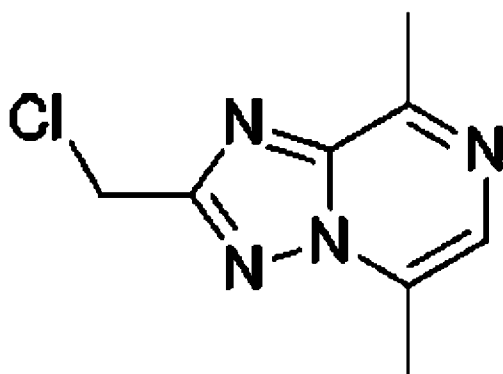
[化163]



<工程1>

2-(クロロメチル)-5,8-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピラジンの合成

[化164]



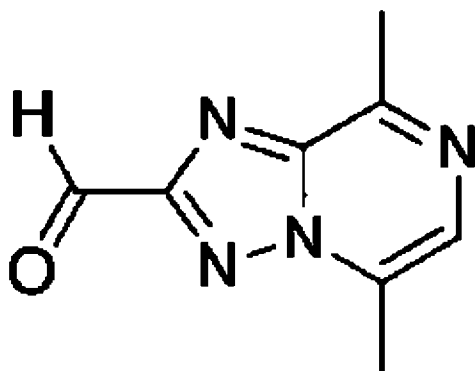
〔WO2009/152825号パンフレット 44頁〕に記載された方法に準じて合成した1-アミノ-3,6-ジメチルピラジン-2(1H)-イミニウム 2,4,6-トリメチルベンゼンスルフォネート(500mg)の1,2-ジクロロエタン(5.9ml)溶液に、トリエチルアミン(0.82ml)を加えた。反応溶液に氷冷下、クロロアセチルクロリド(0.35ml)を加え、75度にて6時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却したのち、トリエチルアミン(0.41ml)及びクロロアセチルクロリド(0.18ml)を氷冷下順次加え、75度にてさらに15時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却した後、水(40ml)を加え、酢酸エチル(20ml)で4回抽出し、飽和食塩水(40ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム

で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝80：20～60：40）で精製し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物（230mg）を茶色固体として得た。

[0331] <工程2>

5, 8-ジメチルー[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキシアルデヒドの合成

[化165]

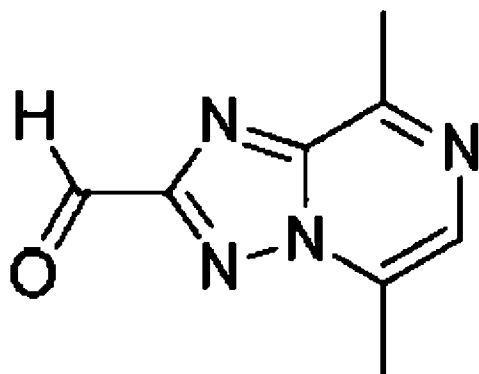


（参考例2）<工程1>で得られた、2-（クロロメチル）-5, 8-ジメチルー[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン（2.0g）の1, 4-ジオキサン（68ml）溶液に、*N*-メチルモルフォリン*N*-オキシド（3.6g）及び臭化カリウム（1.6g）を順次加え、反応溶液を窒素雰囲気下、2.5時間加熱還流した。反応溶液を室温に冷却し、*N*-メチルモルフォリン*N*-オキシド（0.58g）を加え、反応溶液を窒素雰囲気下、さらに1.5時間加熱還流した。反応溶液を室温に冷却し、セライトにて濾過した後、1, 4-ジオキサン（50ml）にて洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝0：100）で精製し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物（1.2g）を白色固体として得た。

（参考例3）

5, 8-ジメチルー[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキシアルデヒドの合成

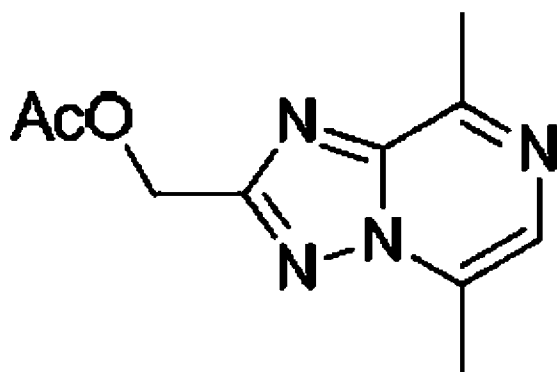
[化166]



<工程 1>

(5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジーン
2-イル) メチルアセテートの合成

[化167]

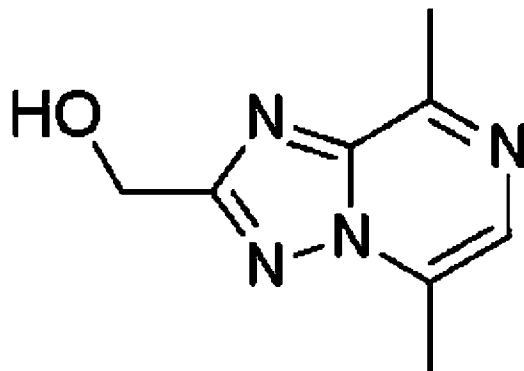


(参考例 2) <工程 1> で得られた、2-(クロロメチル)-5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (1.5 g) の N、N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に、酢酸ナトリウム (0.70 g) を加え、100 度にて 1 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、水 (5 ml) 及び飽和食塩水 (5 ml) を順次加え、酢酸エチル (10 ml) で 2 回抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (1.53 g) の粗生成物を薄茶色固体として得た。

<工程 2>

(5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジーン
2-イル) メタノールの合成

[化168]

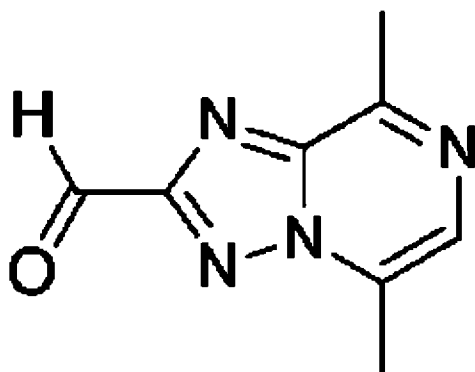


[0332] (参考例3) <工程1>で得られた、5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジーン-2-イル) メチルアセテート (1. 5 g) のメタノール (15 ml) 溶液に、炭酸セシウム (0. 11 g) を加え、1. 5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (1. 36 g) の粗生成物を白色固体として得た。

<工程3>

5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジーン-2-カルボキシアルデヒドの合成

[化169]

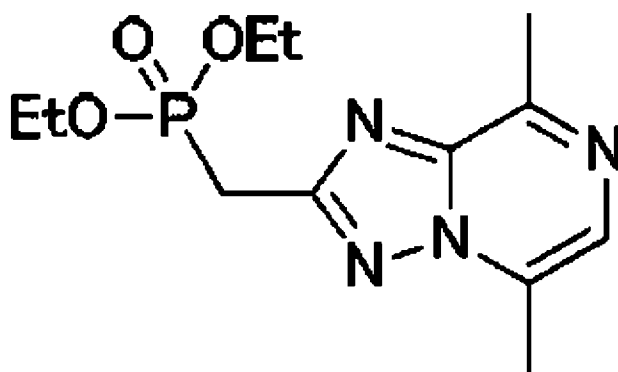


(参考例3) <工程2>で得られた、(5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジーン-2-イル) メタノール (1. 2 g) の塩化メチレン (48 ml) 溶液に、1, 1, 1-トリアセトキシー-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3 (1H) -オン (デス・マーチン・ペルヨージナン: 5. 9 g) を加え、1 時間攪拌した。反応溶液に、

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（70 ml）を加え、塩化メチレン（200 ml）で3回抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物（1.37 g）の粗生成物を白色固体として得た。

（参考例4）

ジエチル（（5，8-ジメチルー[1，2，4]トリアゾロ[1，5-a]ピラジーン-2-イル）メチル）ホスホネートの合成
[化170]



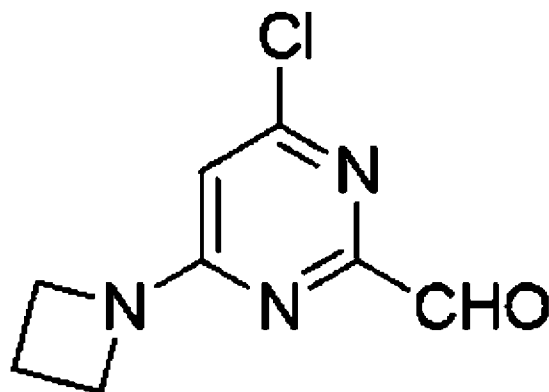
（参考例2）＜工程1＞で得られた2-（クロロメチル）-5，8-ジメチルー[1，2，4]トリアゾロ[1，5-a]ピラジン（0.19 g）に、亜リン酸トリエチル（0.5 ml）及びテトラブチルアンモニウムヨード（21 mg）を順次加え、窒素雰囲気下、120度にて3.5時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、水（10 ml）及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 ml）を加え、酢酸エチル（20 ml）で5回抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水（40 ml）で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；n-ヘキサン：酢酸エチル＝100：0-0：100）で精製し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物（198 mg）を黄色油状物質として得た。

（参考例5）

4-（アゼチジン-1-イル）-6-クロロピリミジン-2-カルボキシア

ルデヒドの合成

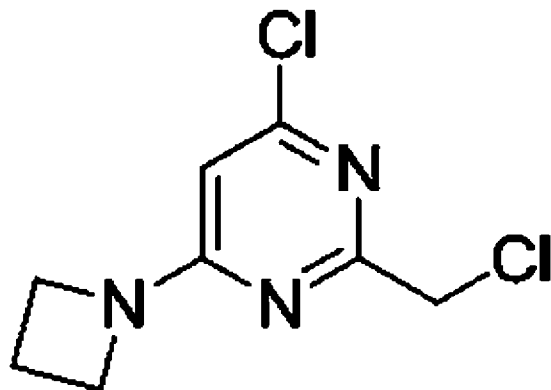
[化171]



(工程 1)

4-(アゼチジン-1-イル)-6-クロロ-2-(クロロメチル)ピリミジンの合成

[化172]

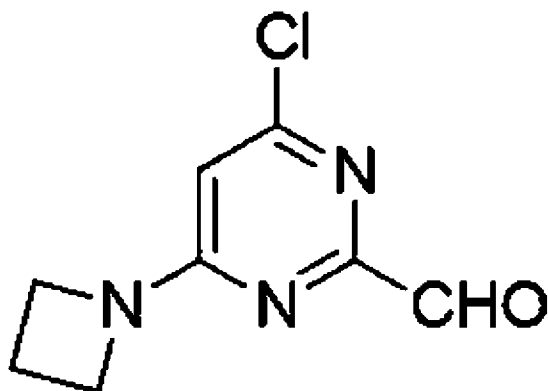


文献既知の方法に準じて合成した4, 6-ジクロロ-2-(クロロメチル)ピリミジン(0.1g)のイソプロパノール(3ml)溶液に、アゼチジン塩酸塩(71mg)及びトリエチルアミン(0.11ml)を加え、1時間加熱還流した。反応液を室温に冷却し、酢酸エチル(30ml)で希釈し、0.1規定塩酸(30ml)、水(20ml)、及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=75:25)で精製し、減圧下溶媒を留去し、標記化

合物（83 mg）を薄黄色固体として得た。

[0333] （工程2）4-（アゼチジン-1-イル）-6-クロロピリミジン-2-カルボキシアルデヒドの合成

[化173]

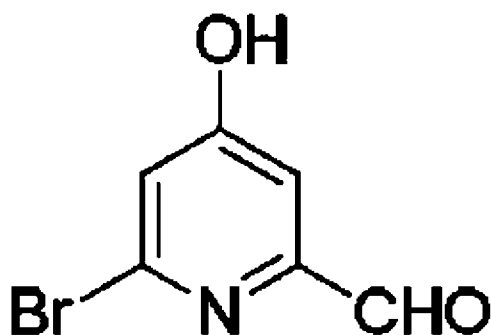


参考例5（工程1）で得られた4-（アゼチジン-1-イル）-6-クロロ-2-（クロロメチル）ピリミジン（75 mg）から参考例2（工程2）と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法を用いて、標記化合物（55 mg）を白色固体として得た。

（参考例6）

6-ブロモ-4-ヒドロキシピコリンアルデヒドの合成

[化174]



Chemistry—A European Journal, 2006, 12(30), p 7839–7847に記載の方法に準じて合成した2, 6-ジブロモピリジン-4-オール（0.50 g）のテトラヒドロフラン（5 ml）溶液に、窒素雰囲気下、-70度から-65度にてn-ブチルリチ

ウム（1.49 ml、2.64 M ヘキサン溶液）を20分かけて滴下し、同温度にて40分攪拌した。反応液に同温にて、N、N-ジメチルホルムアミド（0.77 ml）を10分間かけて滴下し、同温にて2時間攪拌後、室温まで昇温した。反応液に0.5規定塩酸水溶液（20 ml）を加えてクエンチし、酢酸エチル（50 ml、20 ml）で抽出した。有機相を飽和食塩水（20 ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム（10 g）で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；n-ヘキサン：酢酸エチル=80：20-65：35）で精製し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物（234 mg）を得た。

[0334]（参考例7）

(E)-2-(2-(5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジニン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボン酸及び(Z)-2-(2-(5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジニン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボン酸混合物の合成

<工程1>

メチル 2-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキシレート

の合成

メチル 2,6-ジクロロピリミジン-4-カルボキシレート（0.99 g）のN、N-ジメチルホルムアミド（10 ml）溶液に、氷冷下、トリエチルアミン（1.3 ml）、ピロリジン（0.44 ml）を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液に水（10 ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；n-ヘキサン：酢酸エチル=90：10-50：50）で精製し、標記化合物（1.2 g）を無色固体として得た。

<工程2>

(E)－メチル 6－(ピロリジン－1－イル)－2－スチリルピリミジン－4－カルボキシレートの合成

(参考例7) <工程1>で得られた、メチル 2－クロロ－6－(ピロリジン－1－イル)ピリミジン－4－カルボキシレート (100 mg)、炭酸カリウム (85 mg)、(E)－スチリルボロン酸 (92 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (47 mg) のトルエン (3 ml) 溶液に、窒素を3分間バブリングした後、90℃で8時間攪拌した。反応溶液に水 (3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n－ヘキサン: 酢酸エチル=90:10－67:33) で精製し、標記化合物 (115 mg) を無色固体として得た。

[0335] <工程3>

メチル 2－ホルミル－6－(ピロリジン－1－イル)ピリミジン－4－カルボキシレートの合成

(参考例7) <工程2>で得られた、(E)－メチル 6－(ピロリジン－1－イル)－2－スチリルピリミジン－4－カルボキシレート (850 mg) のジオキサン (18 ml)－水 (3 ml) 溶液に、氷冷下、過ヨウ素酸ナトリウム (1.4 g)、四酸化オスミウム (69 mg) を加え、室温で18時間攪拌した。反応溶液に水 (5 ml) を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n－ヘキサン: 酢酸エチル=67:33－50:50－33:67) で精製し、標記化合物 (310 mg) を黄色固体として得た。

<工程4>

(E)－2－(2－(5, 8－ジメチル－[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－a] ピラジン－2－イル) ビニル)－6－(ピロリジン－1－イル)ピリミジン－4－カルボン酸及び (Z)－2－(2－(5, 8－ジメチル－[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－a] ピラジン－2－イル) ビニル)－6

ー（ピロリジン－１－イル）ピリミジン－４－カルボン酸混合物の合成

（参考例４）で得られた、ジエチル（（５，８－ジメチルー〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－２－イル）メチル）ホスホネート（３８ｍｇ）のテトラヒドロフラン（３ｍｌ）溶液に、氷冷下、６０％水素化ナトリウム（１０ｍｇ）を加え、同温にて１５分間攪拌した。反応溶液に（参考例７）＜工程３＞で得られたメチル ２－ホルミル－６－（ピロリジン－１－イル）ピリミジン－４－カルボキシレート（３０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（３ｍｌ）溶液を加え、室温に昇温し、１時間３０分攪拌した。反応溶液に、水（３ｍｌ）を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層を１０％塩酸水溶液でｐＨ３としたのち、塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物（３７ｍｇ）を得た。

[0336]（参考例８）

（Ｚ）－２－（２－（５，８－ジメチルー〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－２－イル）ビニル）－６－（ピロリジン－１－イル）ピリミジン－４－カルバアルデヒドの合成

＜工程１＞

（Ｚ）－（２－（２－（５，８－ジメチルー〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－２－イル）ビニル）－６－（ピロリジン－１－イル）ピリミジン－４－イル）メタノールの合成

（参考例７）＜工程４＞で得られた、（Ｚ）－２－（２－（５，８－ジメチルー〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－２－イル）ビニル）－６－（ピロリジン－１－イル）ピリミジン－４－カルボン酸（５０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（３ｍｌ）－アセトニトリル（１．５ｍｌ）溶液に、氷冷下、Ｎ－メチルモルフォリン（２２μｌ）、クロロギ酸イソブチル（２６μｌ）を加え、同温で１５分攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた粗生成物のメタノール（３ｍｌ）溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（７．７ｍｇ）を加え、４０℃で１２時間攪拌した。反応溶液に水（１ｍｌ

）を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝50：50-0：100）で精製し、標記化合物（16mg）を無色油状物質として得た。

<工程2>

(Z)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルバアルデヒドの合成

(参考例8)<工程1>で得られた(Z)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)メタノールを用いて、(参考例24)<工程2>と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、標記化合物を得た。

[0337] <参考例9>

4-モルホリノー6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-カルバアルデヒドの合成

<工程1>

4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-カルバアルデヒドの合成

[US2011/160206号パンフレット 13頁]に記載された方法に準じて合成した4-クロロ-2-(クロロメチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン(2.7g)を用いて、(参考例2)<工程2>と同様の方法にて、標記化合物(1.8g)を得た。

<工程2>

4-クロロ-2-(ジメトキシメチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジンの合成

(参考例9)<工程1>で得られた、4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-カルバアルデヒド(400mg)のメタノール(12ml)溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物(36mg)を加え、加

熱環流下にて64時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物（526 mg）を得た。

<工程3>

4-（2-（ジメトキシメチル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）モルフォリンの合成

（参考例9）<工程2>で得られた、4-クロロ-2-（ジメトキシメチル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン（470 mg）及びモルフォリン（0.80 ml）を用いて、（実施例11）と同様の手法にて標記化合物（414 mg）を得た。

<工程4>

4-モルホリノ-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-カルバルデヒドの合成

（参考例9）<工程3>で得られた、4-（2-（ジメトキシメチル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）モルフォリン（390 mg）のアセトン（8 ml）溶液に、水（8 ml）、濃塩酸（16 ml）を順次加え、室温にて21時間攪拌した。反応溶液に、酢酸エチル（150 ml）、水（100 ml）を加えた後、炭酸水素ナトリウムを加え中和した。水層を酢酸エチル（100 ml）で2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム（30 g）で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；n-ヘキサン：酢酸エチル=70：30-50：50）で精製し、標記化合物（261 mg）を得た。

[0338]（参考例10）

ジエチル（（7-クロロ-5，8-ジメチル-[1，2，4]トリアゾロ[1，5-c]ピリミジン-2-イル）メチル）ホスホネートの合成

<工程1>

2，5-ジメチルピリミジン-4，6-ジオールの合成

エタノール（25 ml）にナトリウム（1.6 g）を加え、完全に溶解させた後、アセトアミジン塩酸塩（2.2 g）、ジエチル 2-メチルマロネー

ト（4 ml）を加え、反応溶液を加熱還流下18時間攪拌した。氷冷下、水（25 ml）を加えた後、濃塩酸で中和し、室温で30分攪拌した。析出した固体をろ過し、水（50 ml）、エタノール（25 ml）で順次洗浄し、標記化合物（2.6 g）を無色固体として得た。

<工程2>

4, 6-ジクロロ-2, 5-ジメチルピリミジンの合成

（参考例10）<工程1>で得られた2, 5-ジメチルピリミジン-4, 6-ジオール（0.92 g）、オキシ塩化リン（6.0 ml）、N, N-ジメチルアニリン（0.42 ml）の混合溶液を110℃で20時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水（5 ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（5 ml）、水（5 ml）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物（0.97 g）を黄色固体として得た。

<工程3>

6-クロロ-2, 5-ジメチルピリミジン-4-アミンの合成

（参考例10）<工程2>で得られた4, 6-ジクロロ-2, 5-ジメチルピリミジン（6.6 g）のアンモニア-メタノール（30 ml）溶液を、シールドチューブを用いて80℃で18時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物の粗生成物（5.2 g）を無色固体として得た。

<工程4>

3-アミノ-6-クロロ-2, 5-ジメチルピリミジン-4（3H）-イミニウム 2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホネートの合成

（参考例10）<工程3>で得られた6-クロロ-2, 5-ジメチルピリミジン-4-アミンを用いて、[WO2009/152825号パンフレット 44頁]に記載された方法に準じて、標記化合物を合成した。

<工程5>

7-クロロ-2-（クロロメチル）-5, 8-ジメチル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-c〕ピリミジンの合成

(参考例10) <工程4>で得られた、3-アミノ-6-クロロ-2, 5-ジメチルピリミジン-4 (3H) -イミニウム 2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホネートを用いて、[WO 2009/152825号パンフレット 48頁]に記載された方法に準じて、標記化合物を合成した。

<工程6>

ジエチル ((7-クロロ-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ [1, 5-c]ピリミジン-2-イル)メチル)ホスホネートの合成

<参考例10> <工程5>で得られた、7-クロロ-2-(クロロメチル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ [1, 5-c]ピリミジンから、(参考例4)と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、標記化合物を合成した。

[0339] (参考例11)

ジエチル ((5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ [1, 5-a]ピリジン-2-イル)メチル)ホスホネートの合成

<工程1> 1-アミノ-3, 6-ジメチルピリジン-2 (1H) -イミニウム 2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホネートの合成

(E)-エチル N-(メシチルスルホニル)オキシアセトイミデート (1.7 g) を 1, 4-ジオキサン (10 ml) に溶解し、氷冷下 15℃以下で 70%過塩素酸 (7.5 ml) を 20分かけて滴下した。反応液を氷水 (100 g) で希釈し 10分間攪拌した後、析出物を濾取し、水 (10 ml) で 5回洗浄した。得られた固体を塩化メチレン (10 ml) に溶解し芒硝乾燥した後、文献既知の方法に準じて合成した 3, 6-ジメチルピリジン-2-アミン (0.61 g) の塩化メチレン溶液 (10 ml) に、氷冷下 15℃以下で滴下した。滴下終了後室温で 3時間攪拌し、析出物を濾取し塩化メチレン (10 ml) で 2回洗浄後、減圧下乾燥し標記化合物 (1.3 g) を白色固体として得た。

<工程2> 2-(クロロメチル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ [1, 5-a]ピリジンの合成

(参考例 1 1) <工程 1>で得られた 1-アミノ-3, 6-ジメチルピリジン-2 (1 H)-イミニウム 2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホネート (1. 2 g) と炭酸カリウム (2. 3 g) をアセトニトリル (35 ml) 中で懸濁し 50℃で 1 時間攪拌した。この混合物を氷冷下 5℃に冷却し、クロロ酢酸クロリド (0. 90 ml) を加えたのち、50℃で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 ml) で希釈し酢酸エチル (100 ml) で抽出した。抽出液を水 (50 ml) で洗浄した後、芒硝乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=20: 80-0: 100) にて精製し、標記化合物 (0. 6 g) を淡桃色固体として得た。

<工程 3>ジエチル ((5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) メチル) ホスホネートの合成

テトラブチルアンモニウムヨード (28 mg) 存在下、(参考例 1 1) <工程 2>で得られた 2-(クロロメチル)-5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン (0. 25 g) を亜リン酸トリエチル (0. 66 ml) と共に 120℃で 3 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール=100: 0-90: 10) で精製し、標記化合物 (0. 26 g) を淡褐色油状物として得た。

[0340] (参考例 1 2)

(E)-2-(アゼチジン-1-イル)-6-(2-(5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) ビニル) ピリジン-4-イル トリフルオロメタンスルホネートの合成

<工程 1>

(E)-2-ブロモ-6-(2-(5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) ビニル) ピリジン-4-オール
の合成

(参考例 4) で得られた、ジエチル ((5, 8-ジメチルー [1, 2, 4]

トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) メチル) ホスホネート (3.5 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウム (0.79 g) を加え、同温で15分攪拌した。反応溶液に、(参考例6) で得られた6-ブロモ-4-ヒドロキシピコリンアルデヒド (2.0 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を滴下し、室温に昇温した。水 (100 ml)、酢酸エチル (100 ml)、飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 ml)、及び1M塩酸水溶液 (10 ml) を加え、分液操作を行った。有機層中で析出していた固体をろ取し、酢酸エチル (200 ml) で洗浄し、標記化合物 (2.2 g) を淡黄色固体として得た。

<工程2>

(E)-2-(アゼチジン-1-イル)-6-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) ビニル) ピリジン-4-オール

(参考例12) <工程1> で得られた (E)-2-ブロモ-6-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) ビニル) ピリジン-4-オール (2.0 g) のtert-ブタノール (50 ml) 溶液に、アゼチジン塩酸塩 (2.7 g)、ナトリウムtert-ブトキシド (4.1 g)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0.53 g)、2-(ジクロヘキシルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (X-Phos, 0.28 g) を加え、窒素雰囲気下2時間加熱還流し、その後終夜室温で攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水 (150 ml) とジイソプロピルエーテル (150 ml) を加え、セライトろ過した。ろ液に塩化アンモニウム (30 g) を加え、酢酸エチル (200 ml) で抽出した。水層に塩化アンモニウム (10 g) を加え、酢酸エチル (200 ml) で抽出した。水層にさらに塩化アンモニウム (10 g) を加え、酢酸エチル (200 ml) で抽出した。水層を酢酸エチル: THF = 1:1 (300 ml x 2, 150 ml x 1) で抽出し、有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に

ジクロロメタン（50 ml）を加え、不溶物をろ取した。また、ろ液を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ジクロロメタン：メタノール＝90：10）で精製し、ろ取したものとあわせて標記化合物（1.0 g）を黄色固体として得た。

<工程3>

(E)－2－(アゼチジン－1－イル)－6－(2－(5, 8－ジメチルー[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5－a] ピラジン－2－イル) ビニル) ピリジン－4－イル トリフルオロメタンスルホネート合成

(参考例12) <工程2>で得られた(E)－2－(アゼチジン－1－イル)－6－(2－(5, 8－ジメチルー[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5－a] ピラジン－2－イル) ビニル) ピリジン－4－オール(0.15 g)のジクロロメタン(6 ml)懸濁溶液に、窒素雰囲気下、トリエチルアミン(0.19 ml)とN, N－ジメチルアミノピリジン(1 mg)を加え、氷冷下、無水トリフルオロメタンスルホン酸(0.11 ml)を加え、同温下55分間攪拌した。トリエチルアミン(90 µl)と無水トリフルオロメタンスルホン酸(50 µl)を追加し、同温下110分間攪拌した。水(30 ml)とジクロロメタン(40 ml)を加えて分液し、有機層を飽和重曹水(30 ml)、飽和食塩水(20 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物(0.24 g)を褐色固体として得た。

[0341] (参考例13)

2－(2－(4－クロロ－6－(ピロリジン－1－イル) ピリミジン－2－イル) シクロプロピル)－5, 8－ジメチルー[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5－a] ピラジンの合成

トリメチルスルホキソニウムヨード(0.62 g)のジメチルスルホキシド(2 ml)溶液にカリウム－tert－ブトキシド(0.28 g)を加え、24℃にて40分攪拌した。(実施例8)で得られた、(E)－2－(2－(4－クロロ－6－(ピロロジン－1－イル) ピリジン－2－イル) ビニ

ル) 5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (100 mg) のジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液に、100℃で上記調整した溶液 (0.4 ml) を2時間かけ3回加えた。氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 ml)、水 (20 ml) を順次加え、酢酸エチル (30 ml) で抽出した。水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 2) で精製し、標記化合物 (344 mg) を得た。

[0342] (参考例 14)

2- (2- (4-クロロ-6- (ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) シクロプロピル) -5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジンの光学分割

<参考例 13>で得られた 2- (2- (4-クロロ-6- (ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) シクロプロピル) -5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (7.2 g) を分取クロマトグラフィー (カラム: (株) ダイセル化学工業製 CHIRALPAK IC (5 cm×25 cm)、溶出液; n-ヘキサン: ジクロロメタン: エタノール: ジエチルアミン = 25 : 75 : 1 : 0.1 (V/V)、流速: 35 ml/分、UV: 275 nm 検出、カラム温度: 25℃) を用いて光学分割を行うことで、標記化合物のエナンチオマー (3.3 g、白色固体、>99% ee、リテンションタイム 7.7 分、エナンチオマー A 及び 3.2 g、白色固体、>99% ee、リテンションタイム 13.1 分、エナンチオマー B) を得た。光学純度とリテンションタイムは、下記条件で決定した。(カラム: (株) ダイセル化学工業製 CHIRALPAK OJ-H (0.46 cm×25 cm)、溶出液; エタノール (0.1% ジエチルアミン)、流速: 0.7 ml/分、UV: 254 nm 検出、カラム温度: 40℃)。

[0343] (参考例 15)

2- (2- (5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a]

ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボン酸の合成

(参考例13)で得られた、2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン(30mg)のアセトニトリル(1.5ml)及び1-ブタノール(1.5ml)混合溶液に、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)(4.2mg)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(10mg)、ジイソプロピルエチルアミン(15μl)を加え、一酸化炭素雰囲気下、75℃で18時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(2ml)を加えた。室温で3時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、洗浄した。得られた水層に1規定塩酸水溶液(2ml)を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し標記化合物(39mg)を茶色固体として得た。

(参考例16)

2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンの合成

<工程1>

7-クロロ-2-(ジメトキシメチル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンの合成

(参考例10)<工程4>で得られた、3-アミノ-6-クロロ-2,5-ジメチルピリミジン-4(3H)-イミニウム2,4,6-トリメチルベンゼンスルホネート(6.4g)のメタノール(15ml)溶液に、ジメトキシ酢酸エチル(4.2ml)及びナトリウムメトキシド(3.6ml、28%メタノール溶液)を加え、45℃で64時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、水(100ml)を加え、酢酸エチル(150ml)で抽出した。さらに、水層を酢酸エチル(100ml)で3回抽出し、有機層を合わせて、

硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝75：25－60：40）で精製し、標記化合物（2.6 g）を得た。

<工程2>

2-（ジメトキシメチル）-5, 8-ジメチル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-*c*〕ピリミジンの合成

（参考例16）<工程1>で得られた7-クロロ-2-（ジメトキシメチル）-5, 8-ジメチル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-*c*〕ピリミジン（2.9 g）から、（実施例2）と同様の方法で標記化合物（1.2 g）を得た。

<工程3>

5, 8-ジメチル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-*c*〕ピリミジン-2-カルバアルデヒドの合成

（参考例16）<工程2>で得られた2-（ジメトキシメチル）-5, 8-ジメチル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-*c*〕ピリミジン（1.8 g）に、水（7.2 ml）、濃塩酸（3.6 ml）を加え、室温にて49時間攪拌した。反応溶液に水（20 ml）、炭酸ナトリウムを加えpH8とし、クロロホルム／イソプロパノール＝4／1の混合溶液（70 ml）で5回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物（0.96 g）を得た。

<工程4>（E）-2-（2-（4-クロロ-6-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）ビニル）5, 8-ジメチル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-*c*〕ピリミジンの合成

（参考例16）<工程3>で得られた5, 8-ジメチル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-*c*〕ピリミジン-2-カルバアルデヒド（1.0 g）から、（実施例8）と同様の方法で標記化合物（380 mg）を得た。

<工程5>

2-（2-（4-クロロ-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-

イル) シクロプロピル) - 5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンの合成

(参考例 16) <工程 4> で得られた (E) - 2 - (2 - (4 - クロロ - 6 - (ピロロジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ビニル) 5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (310 mg) から (参考例 13) と同様の方法で、標記化合物 (180 mg) を得た。

[0344] (参考例 17)

<工程 1>

(5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 2 - イル) メチル アセテートの合成

(参考例 11) <工程 2> で得られた 2 - (クロロメチル) - 5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン (0.30 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に、酢酸ナトリウム (0.14 g) を加えたのち、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水 (30 ml) で希釈し酢酸エチル (30 ml) で抽出した。抽出液を水 (30 ml) で洗浄し、芒硝乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 30:70-0:100) にて精製し、標記化合物 (0.22 g) を茶白色固体として得た。

<工程 2>

(5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 2 - イル) メタノールの合成

(参考例 17) <工程 1> で得られた (5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 2 - イル) メチル アセテート (0.2 g) をメタノール (2 ml) に溶解し、炭酸セシウム (3 mg) を加えたのち、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、標記化合物 (0.15 g) を茶白色固体として得た。

<工程 3> 5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 2 - カルバアルデヒドの合成

(参考例 17) <工程 2> で得られた (5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) メタノール (135 mg) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に、氷冷下、1, 1, 1-トリアセトキシー 1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3 (1H)-オン (デス・マーチン・ペルヨージナン: 646 mg) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応溶液に塩化メチレン (50 ml) を加え、飽和重曹水 (10 ml)、10%チオ硫酸

ナトリウム水 (10 ml) で順次洗浄し、さらに飽和重曹水 (5 ml)、10%チオ硫酸

ナトリウム水 (20 ml) で 3 回洗浄した。有機層を芒硝乾燥し、減圧下濃縮して標記化合物 (135 mg) を得た。

<工程 4>

(E)-2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) ビニル) 5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジンの合成

(参考例 17) <工程 3> で得られた 5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-カルバアルデヒド (130 mg) から、(実施例 8) と同様の方法を用いて、標記化合物 (165 mg) を得た。

<工程 5>

2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジンの合成

(参考例 17) <工程 4> で得られた (E)-2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) ビニル) 5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (180 mg) から (参考例 13) と同様の方法、もしくは、これに準ずる方法で標記化合物 (148 mg) を得た。

[0345] (参考例 18)

2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-6-クロロピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンの合成

<工程 1>

(E)-2-(2-(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンの合成

文献既知の方法 [WO 2010027097] で得られたジエチル((4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)メチル)ホスホネート(0.48 g)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウム(68 mg)を加えて同温下30分撹拌した。(参考例 2)で得られた5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキシアルデヒド(0.2 g)のテトラヒドロフラン(4 ml)溶液を加え、同温下5分撹拌したのち、室温で40分撹拌した。水(30 ml)を加え、生じた不溶物をろ取し、標記化合物(0.23 g)を白色固体として得た。

<工程 2>

2-(2-(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンの合成

(参考例 18) <工程 1>で得られた(E)-2-(2-(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンから、(参考例 13)と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法を用いて、標記化合物を得た。

<工程 3>

2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-6-クロロピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[

1, 5-a] ピラジンの合成

(参考例 18) <工程 2> で得られた、2-(2-(4, 6-ジクロロピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン(70 mg)の2-プロパノール(2 ml)溶液に、アゼチジン塩酸塩(29 mg)とトリエチルアミン(58 μ l)を加え、60℃で17時間30分加熱撹拌した。反応液を室温に冷却し、酢酸エチル(30 ml)で希釈し水(20 ml)、飽和食塩水(20 ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物(73 mg)を淡黄色固体として得た。

[0346] (参考例 19)

4-(6-クロロ-2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)ピリミジン-4-イル)モルフォリンの合成

(参考例 18) <工程 2> で得られた 2-(2-(4, 6-ジクロロピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン(70 mg)の2-プロパノール溶液(3 ml)に、モルフォリン(27 μ l)とトリエチルアミン(58 μ l)を加え、60℃で8時間加熱撹拌した。反応液を室温に冷却し、酢酸エチル(30 ml)で希釈し水(20 ml)、飽和食塩水(20 ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物(78 mg)を白色固体として得た。

[0347] (参考例 20)

2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジンの合成

<工程 1>

(E)-2-(2-(6-ブロモ-4-((3, 5-ジメトキシベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ビニル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]

] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジンの合成

(参考例12) <工程1>で得られた (E)-2-ブロモ-6-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) ビニル) ピリジン-4-オール (50 mg) 及びジメトキシベンジルブロミド (33 mg) のアセトン (3 ml) 溶液に、炭酸カリウム (29 mg)、18-クラウン-6-エーテル (7.6 mg) を加え、加熱還流下18時間攪拌した。反応溶液を冷却後、水 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=85:15-50:50) で精製し、標記化合物 (44 mg) を無色固体として得た。

<工程2>

2-(2-(6-ブロモ-4-((3, 5-ジメトキシベンジル) オキシ) ピリジン-2-イル) シクロプロピル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジンの合成

(参考例20) <工程1>で得られた、(E)-2-(2-(6-ブロモ-4-((3, 5-ジメトキシベンジル) オキシ) ピリジン-2-イル) ビニル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (200 mg) を用いて、(参考例13) と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で標記化合物 (164 mg) を無色固体として得た。

<工程3>

2-(2-(4-((3, 5-ジメトキシベンジル) オキシ)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) シクロプロピル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジンの合成

(参考例20) <工程2>で得られた、2-(2-(6-ブロモ-4-((3, 5-ジメトキシベンジル) オキシ) ピリジン-2-イル) シクロプロピル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (160 mg)、ピロリジン (0.13 ml)、トリス (ジベンジリデン

アセトン) ジパラジウム (57 mg)、X-Phos (30 mg)、ナトリウム-tert-ブトキシド (75 mg) のtert-ブタノール (3.1 ml) 溶液を95℃で1時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、酢酸エチル (40 ml) で洗浄した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 92:8-60:40) で精製し、標記化合物 (95 mg) を黄色固体として得た。

<工程4>

2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-オール

(参考例20) <工程3>で得られた、2-(2-(4-((3,5-ジメトキシベンジル)オキシ)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン (65 mg)、のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、-78℃で1.0M三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 (0.29 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に水 (3 ml) を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 50:50-0:100-メタノール: 酢酸エチル = 10:90) で精製し、標記化合物 (48 mg) を淡黄色油状物質として得た。

<工程5>

2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンの合成

(参考例20) <工程4>で得られた、2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-

ル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - オール (48 mg) を用いて、(参考例 10) <工程 2>と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で標記化合物 (18 mg) を淡黄色油状物質として得た。

[0348] (参考例 21)

(E) - 2 - クロロ - 6 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミン

<工程 1>

2 - クロロ - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - カルバアルデヒド

[WO 2010/027097 号パンフレット P 41] に記載された方法に準じて合成した (2 - クロロ - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) メタノール (746 mg) の塩化メチレン (30 ml) 溶液に、氷冷下、1, 1, 1 - トリアセトキシー - 1, 1 - ジヒドロ - 1, 2 - ベンズヨードキソール - 3 (1 H) - オン (デス・マーチン・ペルヨージナン: 1.95 g) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。反応溶液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、塩化メチレン (50 ml) で 3 回抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を塩化メチレン懸濁溶液として、不溶物質を吸引濾過により除去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n - ヘキサン: 酢酸エチル = 90:10 ~ 30:70) で精製し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (604 mg) を白色固体として得た。

<工程 2>

(E) - 2 - クロロ - 6 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミンの合成

60% 水素化ナトリウム (100 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶

液に、（参考例4）で得られたジエチル（（5，8－ジメチルー〔1，2，4〕トリアゾロ〔1，5－a〕ピラジーン－2－イル）メチル）ホスホネートジエチル（814mg）のテトラヒドロフラン（5ml）溶液を加えた。室温に昇温して、30分間攪拌した。反応溶液に、（参考例21）＜工程2＞で得られた、2－クロロ－6－（（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）アミノ）ピリミジン－4－カルバアルデヒド（550mg）のテトラヒドロフラン（5ml）溶液を10分間かけて加え、1時間攪拌した。水（20ml）を加え、析出した固体を吸引濾過にてろ取し、酢酸エチル（10ml）で洗浄した。得られた残渣を50℃にて減圧乾燥し、標記化合物（606mg）を得た。

[0349]（参考例22）

2－クロロ－6－（2－（5，8－ジメチルー〔1，2，4〕トリアゾロ〔1，5－a〕ピラジーン－2－イル）シクロプロピル）－N－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）ピリミジン－4－アミン

（参考例21）＜工程2＞で得られた、（E）－2－クロロ－6－（2－（5，8－ジメチルー〔1，2，4〕トリアゾロ〔1，5－a〕ピラジーン－2－イル）ビニル）－N－（テトラヒドロフラン－2H－ピラン－4－イル）ピリミジン－4－アミン（100mg）から、（参考例13）と同様な方法、もしくはこれに準ずる方法を用いて、標記化合物（63mg）を得た。

[0350]（参考例23）

（E）－4－（6－クロロ－2－（2－（5，8－ジメチルー〔1，2，4〕トリアゾロ〔1，5－a〕ピラジーン－2－イル）ビニル）ピリミジン－4－イル）モルフォリンの合成

＜工程1＞

4－（6－クロロ－2－（クロロメチル）ピリミジン－4－イル）モルフォリン

文献既知の方法に準じて合成した4，6－ジクロロ－2－（クロロメチル）ピリミジン（5g）の1，4－ジオキサン（50ml）溶液に、炭酸水素ナ

トリウム (12.7 g) 及びモルフォリン (2.32 g) を加えた。反応溶液を室温にて80分攪拌したのち、50℃から60℃にてさらに70分加熱攪拌し、反応溶液を室温に戻した。反応溶液を水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル (150 ml) を加え、不溶物をセライトにて除去した。得られたろ液を酢酸エチル (50 ml) で2回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 100:0 ~ 80:20 ~ 75:25 ~ 50:50) で精製し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (4.85 g) を茶色固体として得た。

<工程2>

ジエチル ((4-クロロ-6-モルホリノピリミジン-2-イル) メチル) フォスフォネート

(参考例23) <工程1>で得られた、4-(6-クロロ-2-(クロロメチル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン (1 g) に亜リン酸トリエチル (1.0 ml) 及びテトラブチルアンモニウムヨード (90 mg) を加え、反応溶液を120℃で3時間加熱した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下、過剰な亜リン酸トリエチルを除去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 88:12 ~ 0:100) で精製し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (1.35 g) を茶色固体として得た。

<工程3>

(E)-4-(6-クロロ-2-(2-(5,8-ジメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)ピリミジン-4-イル)モルフォリンの合成

(参考例23) <工程2>で得られた、ジエチル ((4-クロロ-6-モルホリノピリミジン-2-イル) メチル) フォスフォネート (714 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウム (102 mg) を加え30分攪拌した。反応溶液に、(参考例2) <工程2>

で得られた、5, 8-ジメチルー[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジニン-2-カルボキシアルデヒド(300mg)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を加え、2時間30分攪拌した。反応溶液に水を加え、析出した固体をろ取し、50℃にて減圧乾燥し、標記化合物(532mg)を白色固体として得た。

[0351] (参考例24)

(E)-2-(2-(6-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル)ビニル)-5, 8-ジメチルー[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジンの合成

<工程1>

(6-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル)メタノールの合成
メチル 6-クロロ-3-メチルピコリネート(200mg)のエタノール(7ml)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(70mg)を加え、室温で18時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=85:15-50:50)で精製し、標記化合物(151mg)を無色油状物質として得た。

<工程2>

6-クロロ-3-メチルピリジンアルデヒドの合成

(参考例24)<工程1>で得られた、(6-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル)メタノール(150mg)のジクロロメタン(7ml)溶液に、氷冷下、1, 1, 1-トリアセトキシー-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3(1H)-オン(デス・マーチン・ペルヨージナン:480mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)、チオ硫酸ナトリウム水溶液(1ml)を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(180mg)を無色固体として得た。

<工程3>

(E)-2-(2-(6-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル)ビニル)

) - 5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジンの合成

(参考例 24) <工程 2> で得られた 6-クロロ-3-メチルピリジンアルデヒド (150 mg) 及び (参考例 4) で得られたジエチル ((5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) メチル) ホスホネート (290 mg) を用いて、(参考例 12) <工程 1> と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、標記化合物 (119 mg) を白色固体として得た。

[0352] (参考例 25)

2- (2- (6-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル) シクロプロピル) - 5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジンの合成

(参考例 24) <工程 3> で得られた (E) - 2- (2- (6-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル) ビニル) - 5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (30 mg) を用いて、(参考例 13) と同様な方法、もしくはこれに準ずる方法で標記化合物 (18 mg) を無色油状物質として得た。

[0353] (参考例 26)

1- (4-モルホリノー 6- (ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) エタノンの合成

(参考例 9) <工程 4> で得られた 4-モルホリノー 6- (ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-カルバアルデヒド (80 mg) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に、氷冷下、3 規定メチルマグネシウムブロマイド・ジエチルエーテル溶液 (0.28 ml) を加え、室温で 12 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル (10 ml)、クロロホルム／イソプロパノール = 3 / 1 の混合溶液 (5 ml) で 3 回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後減圧下溶媒を留去し粗生成物 (49 mg) を淡黄色固体として得た。得られた粗生成物を塩化メチレン (3 ml) に

溶解させ、二酸化マンガン（0.22 g）を加え室温にて36時間攪拌した。反応液をセライトにて濾過し塩化メチレンで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、標記化合物（47 mg）を得た。

[0354]（参考例27）

ジフェニル（（4-モルホリノー6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）フェニルアミノ）メチル）フォスフォネートの合成

（参考例9）＜工程4＞で得られた4-モルホリノー6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-カルバアルデヒド（80 mg）のジイソプロピルアルコール（3 ml）溶液に、アニリン（33 μ l）、ホスホン酸ジフェニル（34 μ l）溶液を加え、室温で12時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；n-ヘキサン：酢酸エチル=50：50）で精製し、標記化合物（143 mg）を無色アモルファスとして得た。

[0355]（参考例28）

（E）-2-（1-（4-クロロ-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）1-プロペン-2-イル）-5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンの合成

＜工程1＞1-（5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）エタノールの合成

（参考例2）（工程2）で得られた、5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルバアルデヒド（300 mg）のテトラヒドロフラン（3 ml）溶液に、氷冷下、3規定メチルマグネシムブロマイド・ジエチルエーテル溶液（0.85 ml）を加え、室温12にて時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、pH7としクロロホルム／イソプロパノール=4／1の混合溶液（10 ml）を用いて3回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後減圧下溶媒を留去し標記化合物（105 mg）を得た。

＜工程2＞1-（5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]

a] ピラジン-2-イル) エタノールの合成

(参考例28) <工程1>で得られた、1-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) エタノール (100 mg) のジクロロメタン (3 ml) 溶液に、室温にて二酸化マンガン (140 mg) を加え48時間攪拌した。反応溶液をセライトにてろ過し、ジクロロメタンで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (62 mg) を淡黄色固体として得た。

<工程3> (E)-2-(1-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) 1-プロペン-2-イル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジンの合成

(参考例28) <工程2>で得られた、1-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリダジン-2-イル) エタノール (60 mg) を用いて、(実施例8)と同様な方法、もしくはこれに準ずる方法で、標記化合物 (16 mg) を得た。

(参考例29)

2-(((4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) オキシ) メチル) -5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン及び2-(((2-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) オキシ) メチル) -5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジンの合成

<工程1>

2, 4-ジクロロ-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジンの合成

2, 4, 6-トリクロロピリミジン (1.0 g) のエタノール (15 ml) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (1.9 ml) を加え、-20℃でピロリジン (0.45 ml) のエタノール (7 ml) 溶液を5分間かけて滴下した。同温下30分攪拌し、2時間かけて室温まで昇温したのち、1週間室

温で攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝17：3）で精製し、標記化合物（0.84 g）を白色固体として得た。

<工程2>

2-((4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン及び2-((2-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンの合成

（参考例3）<工程2>で得られた（5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）メタノール（98 mg）のN、N、-ジメチルホルムアミド（3 ml）溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウム（26 mg）を加え、同温下15分攪拌した。（参考例29）<工程1>で得られた2,4-ジクロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン（0.12 g）のN、N、-ジメチルホルムアミド（2 ml）溶液を加え、同温下10分攪拌したのち室温で90時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（5 ml）を加え、生じた不溶物をろ取して酢酸エチルで洗浄し、2-((4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン（0.10 g）を褐色固体として得た。ろ液と洗浄液をあわせて酢酸エチル（30 ml）で希釈し、水（20 ml）、飽和食塩水（20 ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：3）で精製し、2-((2-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン（15 mg）を白色固体として得た。

[0356]（参考例30）

4-クロロ-N-((5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)メチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミンの合成

<工程1>

2-(アジドメチル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンの合成

(参考例2)<工程1>で得られた2-(クロロメチル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン(0.30g)のN、N-ジメチルホルムアミド(15ml)溶液に、アジ化ナトリウム(0.20g)を加え、80℃で5時間攪拌した。室温に冷却したのち、酢酸エチル(70ml)で希釈し、水(50ml)で3回、飽和食塩水(40ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物(0.2g)を褐色油状物質として得た。

<工程2>

(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)メタンアミンの合成

(参考例30)<工程1>で得られた2-(アジドメチル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン(0.19g)のメタノール(10ml)溶液に、10%パラジウム-炭素(20mg)を加え、水素雰囲気下室温で35分攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮して標記化合物(0.16g)を淡黄色固体として得た。

<工程3>

4-クロロ-N-((5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)メチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミンの合成

(参考例30)<工程2>で得られた(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)メタンアミン(98mg)のエタノール(5ml)溶液に、(参考例29)<工程1>で得られた2,

4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン (0.12 g) とジイソプロピルエチルアミン (0.19 ml) を加え、80℃で65時間、100℃で23時間加熱攪拌した。室温に冷却し、酢酸エチル (30 ml) で希釈し、水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、標記化合物 (34 mg) を白色固体として得た。

[0357] (参考例 31)

ジフェニル ((5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) (フェニルアミノ) メチル) ホスホネートの合成 (参考例 2) で得られた 5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-カルボキシアルデヒド (300 mg) から、(参考例 27) と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、標記化合物 (665 mg) をアモルファスとして得た。

(参考例 32)

tert-ブチル 4-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) エチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

<工程 1>

(E)-tert-ブチル 4-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートの合成

(実施例 8) で得られた (E)-2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル) 5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (50 mg) の 1, 2-ジメトキシエタン (1 ml) - 水 (0.25 ml) の混合溶液に、tert-ブチ

ル 4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボキシレート (48 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (16 mg)、炭酸ナトリウム (24 mg) を加え、10時間加熱還流し、その後室温で5日間攪拌した。酢酸エチル (50 ml) を加え、有機層を水 (40 ml) で2回、飽和食塩水 (40 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:3) で精製した。得られた粗生成物をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:2)、標記化合物 (46 mg) を白色固体として得た。

<工程2>

tert-ブチル 4- (2- (2- (5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) エチル)-6- (ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの合成。

(参考例32) <工程1>で得られた (E)-tert-ブチル 4- (2- (2- (5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) ビニル)-6- (ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボキシレート (41 mg) から、(実施例2) と同様な方法で、標記化合物 (40 mg) を無色油状物質として得た。

(参考例33)

(E)-4- (6- (アゼチジン-1-イル)-2- (2- (5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) ビニル) ピリミジン-4-イル) モルフォリンの合成

<工程1> ジエチル ((4- (アゼチジン-1-イル)-6-クロロピリミジン-2-イル) メチル) ホスホネートの合成

(参考例5) (工程1) で得られた4- (アゼチジン-1-イル)-6-クロ

ロロ-2-(クロロメチル)ピリミジン(0.10g)と亜リン酸トリエチル(0.24ml)、テトラブチルアンモニウムヨード(10mg)の混合物を75℃で2時間、90℃で5時間半攪拌したのち、室温で16時間攪拌した。反応液をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=2:3)で精製し、標記化合物(0.14g)を淡黄色油状物質として得た。

<工程2> (E)-2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-6-クロロピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンの合成

(参考例33)<工程1>で得られたジエチル((4-(アゼチジン-1-イル)-6-クロロピリミジン-2-イル)メチル)ホスホネート(0.13g)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウム(18mg)を加えて同温下20分攪拌した。(参考例2)で得られた5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキシアルデヒド(65mg)のテトラヒドロフラン(1.5ml)溶液を加え、同温下5分攪拌したのち、室温で14時間攪拌した。水(20ml)を加え、生じた不溶物をろ取し、標記化合物(0.11g)を白色固体として得た。

<工程3>

(E)-4-(6-(アゼチジン-1-イル)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)ピリミジン-4-イル)モルフォリンの合成

(参考例33)<工程2>で得られた(E)-2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-6-クロロピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン(20mg)のtert-ブタノール(1ml)溶液にモルフォリン(25μl)、ナトリウムtert-ブトキシド(8mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(11mg)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',

4', 6' - トリイソプロピルビフェニル (X-Phos: 6 mg) を加え、35分加熱還流したのち室温に冷却し、不溶物をセライトろ過で除去した。ろ液を濃縮し、標記化合物の粗生成物を得た。

[0358] (参考例 34)

(E) - 6 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (5, 8 - ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - N - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - アミンの合成

(参考例 33) <工程 2> で得られた (E) - 2 - (2 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 6 - クロロピリミジン - 2 - イル) ビニル) - 5, 8 - ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン (20 mg) から、(参考例 33) <工程 3> と同様な方法、もしくは、これに準ずる方法で対応するアミンから合成した。

(参考例 35)

2 - (2 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 6 - クロロピリミジン - 2 - イル) ビニル) - 5, 7 - ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジンの合成

<工程 1>

ジエチル ((5, 7 - ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル) ホスホネートの合成

文献既知の方法に準じて合成した 2 - (クロロメチル) - 5, 7 - ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (300 mg)、亜リン酸トリエチル (0.79 ml)、テトラブチルアンモニウムヨード (33 mg) の混合液を 120℃ で 2.5 時間攪拌した。反応液を冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n - ヘキサン: 酢酸エチル = 50:50-0:100) で精製し、標記化合物 (306 mg) を無色固体として得た。

<工程 2>

2 - (2 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 6 - クロロピリミジン - 2 -

イル) ビニル) - 5, 7-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジンの合成

(参考例 35) <工程 1> で得られた、ジエチル ((5, 7-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) メチル) ホスホネート (180 mg) のテトラヒドロフラン (2.5 ml) 溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウム (40 mg) を加え、同温で30分攪拌した。その後、(参考例 5) <工程 2> で得られた 4-(アゼチジン-1-イル)-6-クロロピリミジン-2-カルバアルデヒド (100 mg) のテトラヒドロフラン (2.5 ml) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に水 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; メタノール: 酢酸エチル = 0: 100-10: 90) で精製し、標記化合物の E 体 (8.9 mg) を無色固体として、Z 体 (23 mg) を非結晶固体として得た。

[0359] (参考例 36)

(E)-2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) ビニル)-5, 8-ジメチルイミダゾ (1, 2-a) ピリジンの合成

<工程 1>

3, 6-ジメチルピリジン-2-アミンの合成

2, 5-ジメチルピリジン (8.6 ml) を p-シメン (10 ml) に溶解し、ナトリウムアミド (3.2 g) を加えた。この混合物を窒素雰囲気下 160~170℃ で10時間攪拌した。反応混合物に氷 (50 g) を加え溶解後、酢酸エチル (50 ml) で2回抽出した。抽出液を水 (50 ml) で洗浄後、芒硝乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 100: 0-90: 10) で精製し、標記化合物 (3.0 g) を褐色固体として得た。

<工程 2>

2-(クロロメチル)-5, 8-ジメチルイミダゾ(1, 2-a)ピリジンの合成

(参考例36) <工程1>で得られた3, 6-ジメチルピリジン-2-アミン(0.80g)と1, 3-ジクロロプロパン-2-オン(0.87g)を1, 2-ジメトキシエタン(6.5ml)に懸濁し40℃で16時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却後、固体を濾取し、1, 2-ジメトキシエタン(2ml)で洗浄した。得られた固体をエタノール(4.9ml)に懸濁し、3時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却し、減圧下濃縮して得られた残渣を酢酸エチル(10ml)に懸濁し、1N水酸化ナトリウム水溶液(8ml)を加え、固体を溶解した。その有機層を分離し水(10ml)で洗浄、芒硝乾燥した後、減圧下濃縮して標記化合物(1.0g)を茶白色固体として得た。

<工程3>

5, 8-ジメチルイミダゾ(1, 2-a)ピリジン-2-カルバルデヒドの合成

(参考例36) <工程2>で得られた(2-(クロロメチル)-5, 8-ジメチルイミダゾ(1, 2-a)ピリジン(0.5g)をN-メチルモルフォリンN-オキシド(0.9g)、臭化カリウム(0.4g)と共に1, 4-ジオキサン(20ml)中、4時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後減圧下濃縮して得られた残渣を、酢酸エチル(10ml)に懸濁し、不溶物を濾過し酢酸エチル(5ml)で4回洗浄した。濾液を減圧下濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=70:30-0:100)で精製し、標記化合物(167mg)を白色固体として得た。

<工程4>

(E)-2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5, 8ジメチルイミダゾ(1, 2-a)ピリジンの合成

[WO 2010/027097号パンフレット 実施例1, 001]に記載された方法に準じて合成したジエチル（（4-クロロ-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）メチル）ホスホネート（0.37g）のテトラヒドロフラン（5ml）溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウム（73mg）を徐々に加えた。室温で1時間攪拌した後、（参考例36）＜工程3＞で得られた5, 8-ジメチルイミダゾ（1, 2-a）ピリジン-2-カルバアルデヒドを、氷冷下10分間かけて加え、テトラヒドロフラン（3ml）で洗いこんだ。この混合物を氷冷下2時間攪拌した後、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水（30ml）で希釈し、酢酸エチル（20ml）を加え固体を有機層に分散した。水層を分離し有機層を水（10ml）で洗浄した後、減圧下濃縮した。残渣をアセトン（5ml、2ml）、酢酸エチル（2ml、2ml）で順次洗浄した後、減圧下乾燥し標記化合物（0.32g）を淡黄色固体として得た。

[0360]（参考例37）

（E）-2-（2-（6-ブロモ-4-メトキシピリジン-2-イル）ビニル）-5, 8-ジメチルー[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジンの合成

（参考例12）＜工程2＞で得られた（E）-2-ブロモ-6-（2-（5, 8-ジメチルー[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル）ビニル）ピリジン-4-オール（30mg）のN, N-ジメチルホルムアミド（1ml）溶液に、炭酸カリウム（18mg）とヨウ化メチル（6μl）を加え、室温で3時間半攪拌した。水（5ml）を加えて攪拌したのち、生じた不溶物をろ取して水で洗浄し、標記化合物（25mg）を白色固体として得た。

[0361]（参考例38）

（Z）-N-（（2-（2-（5, 8-ジメチルー[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル）ビニル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）メチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの

合成

(参考例 8) <工程 2> で得られた、(Z)-2-(2-(5, 8-ジメチルー[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルバルデヒド (13 mg) のジクロロメタン (3 ml) 溶液に、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (5.7 mg)、酢酸 (0.43 μ l)、水素化トリアセトキシホウ素

ナトリウム (11.8 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物の粗生成物 (18 mg) を無色油状物質として得た。

(参考例 39)

2-(2-(5, 8-ジメチルー[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-オール

の合成

<工程 1> 6-ブロモ-3-メトキシピコリンアルデヒドの合成

文献既知の方法、またはこれに準ずる方法にて合成した (6-ブロモ-3-メトキシピリジン-2-イル)メタノール (3.10 g) を用いて、(参考例 21) <工程 1> と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で標記化合物 (3.1 g) を白色固体として得た。

<工程 2> (E)-2-(2-(6-ブロモ-3-メトキシピリジン-2-イル)ビニル)-(5, 8-ジメチルー[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピラジンの合成

(参考例 39) <工程 1> で得られた 6-ブロモ-3-メトキシピコリンアルデヒド (2.20 g) を用いて、(参考例 12) <工程 1> と同様の方法

、もしくはこれに準ずる方法で標記化合物（2.47 g）を黄色固体として得た。

<工程3> 2-（2-（6-ブロモ-3-メトキシピリジン-2-イル）シクロプロピル）-（5,8-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピラジンの合成

（参考例39）<工程2>で得られた（E）-2-（2-（6-ブロモ-3-メトキシピリジン-2-イル）ビニル）-（5,8-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピラジン（1.0 g）を用いて、（参考例13）と同様な方法、もしくはこれに準ずる方法で標記化合物（904 mg）を白色固体として得た。

<工程4> 2-（2-（3-メトキシ-6-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロピル）-5,8-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピラジンの合成

（参考例39）（工程3）で得られた2-（2-（6-ブロモ-3-メトキシピリジン-2-イル）シクロプロピル）-（5,8-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピラジン（900 mg）を用いて、（実施例21.036）と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、対応するアミン（1.00 ml）から標記化合物（481.1 mg）を黄色固体として得た。

<工程5> 2-（2-（5,8-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピラジン-2-イル）シクロプロピル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-3-オール

の合成
（参考例39）<工程4>で得られた2-（2-（3-メトキシ-6-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロピル）-5,8-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピラジン（480 mg）

の塩化メチレン（52.7 ml）溶液に、 -78°C にて3臭化ホウ素（2.9 ml、1 M塩化メチレン溶液）を加え、室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応溶液に、3臭化ホウ素（15 ml、1 M塩化メチレン溶液）を加え、50分間攪拌した。氷冷下、反応溶液に、水（50 ml）、1規定水酸化ナトリウム水溶液（60 ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 ml）を加え、分液操作により、有機層を抽出した。水層を塩化メチレン（100 ml）で2回抽出し、有機層を合わせて、飽和食塩水（100 ml）で洗浄した。有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；塩化メチレン：メタノール＝100：0～95：5）で精製し、標記化合物（382 mg）を茶色固体として得た。

（参考例40）

1-アミノ-5-クロロ-3, 6-ジメチルピラジン-2（1H）-イミニウム 2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルフォネートの合成

<工程1> 5-クロロ-3, 6-ジメチルピラジン-2-アミンの合成

3, 6-ジメチルピラジン-2-アミン（4 g）の四塩化炭素（324.8 ml）溶液に、N-クロルスキシミド（4.55 g）を加え、 110°C で2時間攪拌した。反応溶液を冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝94：6～50：50）で精製し、標記化合物（4.36 g、純度71%）を黄色固体として得た。

<工程2> 1-アミノ-5-クロロ-3, 6-ジメチルピラジン-2（1H）-イミニウム 2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルフォネートの合成

（参考例40）<工程1>で得られた5-クロロ-3, 6-ジメチルピラジン-2-アミン（0.53 g）及び（参考例11）<工程1>と同様な方法、もしくはこれに準ずる方法を用いて、標記化合物（720 mg）を無色固体として得た。

(参考例 4 1)

2-(4-モルホリノー-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロパンカルボン酸の合成

(実施例 3 6. 0 0 2) で得られた 2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロパンカルボン酸 (3 9 5 m g) から、(実施例 2 1. 0 7 7) と同様な方法、もしくはこれに準ずる方法で、標記化合物 (5 1 8. 7 m g) を茶色固体として得た。

(参考例 4 2)

1-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシ-6-メチルピラジン-2 (1 H)-イミニウム 2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルフォネートの合成
文献既知の方法に従って合成した 5-ブロモ-3-メトキシ-6-メチル-1, 2-ジヒドロピラジン-2-アミン (1 2 0 m g) を用いて、(参考例 1 1) <工程 1> と同様な方法、もしくはこれに準ずる方法で、標記化合物 (1 7 5. 5 m g) を白色固体として得た。

(参考例 4 3)

(2-(2-(5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボアルデヒドの合成

<工程 1> (2-(2-(5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)メタノールの合成

(参考例 1 4) で得られた 2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (エナンチオマー B) を用いて、(参考例 1 5) と同様な方、もしくはこれに準じた方法で得られたブチ

ル（２－（２－（５，８－ジメチルー〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－
a〕ピラジン－２－イル）シクロプロピル）－６－（ピロリジン－１－イル）
）ピリミジン－４－カルボキシレート（１７０ｍｇ）のメタノール（０．８
ｍｌ）溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（１９．２ｍｇ）を加え、
室温に昇温し、１５時間４０分撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られ
た残渣を水（３０ｍｌ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍｌ）で３回抽出した。
有機層を合わせて、飽和食塩水（２０ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで
乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をＬＣ／ＭＳで分取精製し、
標記化合物（１３７ｍｇ）を無色固体として得た。

<工程２>（２－（２－（５，８－ジメチルー〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－
a〕ピラジン－２－イル）シクロプロピル）－６－（ピロリジン－
１－イル）ピリミジン－４－カルボアルデヒドの合成

（参考例４３）<工程１>で得られた（２－（２－（５，８－ジメチルー〔１，
２，４〕トリアゾロ〔１，５－a〕ピラジン－２－イル）シクロプロピ
ル）－６－（ピロリジン－１－イル）ピリミジン－４－イル）メタノール（
６０ｍｇ）の塩化メチレン（１６．４ｍｌ）溶液に、氷冷下、１，１，１－
トリアセトキシー１，１－ジヒドロ－１，２－ベンズヨードキソール－３（
１H）－オン（デス・マーチン・ペルヨージナン：１０４．５ｍｇ）を加え、
室温に昇温して４０分撹拌した。反応溶液に、１，１，１－トリアセトキ
シー１，１－ジヒドロ－１，２－ベンズヨードキソール－３（１H）－オン
（デス・マーチン・ペルヨージナン：４８．３ｍｇ）を加え、２０分撹拌し
た。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍｌ）、飽和チオ硫酸
ナトリウム水溶液（１０ｍｌ）及び塩化メチレン（１０ｍｌ）を加え、有機
層を抽出した。水層を塩化メチレン（１０ｍｌ）で２回抽出した。有機層を
合わせて、飽和食塩水（１０ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。
減圧下溶媒を留去し、標記化合物（５７．５ｍｇ）を淡黄色固体として得た。
。

[0362] 以下の表3に、各参考例で得られた中間体の名称を記載する。

[表3-1]

参考例番号	化合物名
7-1	メチル 2-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキシレート
7-2	(E)-メチル 6-(ピロリジン-1-イル)-2-スチリルピリミジン-4-カルボキシレート
7-3	メチル 2-ホルミル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキシレート
7-4	(E, Z)-2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボン酸
8-1	(Z)-2-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)メタノール
8-2	(Z)-2-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルバアルデヒド
9-1	4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-カルバアルデヒド
9-2	4-クロロ-2-(ジメトキシメチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン
9-3	4-(2-(ジメトキシメチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン
9-4	4-ホルホルノ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-カルバアルデヒド
10-1	2, 5-ジメチルピリミジン-4, 6-ジオール
10-2	4, 6-ジクロロ-2, 5-ジメチルピリミジン
10-3	6-クロロ-2, 5-ジメチルピリミジン-4-アミン
10-4	3-アミノ-6-クロロ-2, 5-ジメチルピリミジン-4(3H)-イミニウム 2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホネート
10-5	7-クロロ-2-(クロロメチル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン
10-6	ジエチル((7-クロロ-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-イル)メチル)ホスホネート
11-1	1-アミノ-3, 6-ジメチルピリジン-2(1H)-イミニウム 2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホネート

[表3-2]

参考例番号	化合物名
11-2	2-(クロロメチル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン
11-3	ジエチル((5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)ホスホネート
12-1	(E)-2-ブromo-6-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)ピリジン-4-オール
12-2	(E)-2-(アゼチジン-1-イル)-6-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)ピリジン-4-オール
13	2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
14	2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
15	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボン酸
16-1	7-クロロ-2-(ジメトキシメチル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン
16-2	2-(ジメトキシメチル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン
16-3	5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-カルバアルデヒド
16-4	(E)-2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)5,8-ジメチル-(1,2,4)トリアゾロ(1,5-c)ピリミジン
16-5	2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン
17-1	(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチルアセテート
17-2	(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メタノール

[表3-3]

参考例番号	化合物名
17-3	5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-カルバアルデヒド
17-4	(E)-2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) ビニル) 5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン
17-5	2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン
18-1	(E)-2-(2-(4, 6-ジクロロピリミジン-2-イル) ビニル)-5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン
18-2	2-(2-(4, 6-ジクロロピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン
18-3	2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-6-クロロピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン
19	4-(6-クロロ-2-(2-(5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) ピリミジン-4-イル) モルフォリン
20-1	(E)-2-(2-(6-ブromo-4-((3, 5-ジメトキシベンジル) オキシ) ピリジン-2-イル) ビニル)-5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン
20-2	2-(2-(6-ブromo-4-((3, 5-ジメトキシベンジル) オキシ) ピリジン-2-イル) シクロプロピル)-5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン
20-3	2-(2-(4-((3, 5-ジメトキシベンジル) オキシ)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) シクロプロピル)-5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン
20-4	2-(2-(5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリジン-4-オール
20-5	2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) シクロプロピル)-5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン

[表3-4]

参考例番号	化合物名
21-1	2-クロロ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-カルバアルデヒド
21-2	(E)-2-クロロ-6-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-N-(テトラヒドロフラン-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミン
22	2-クロロ-6-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミン
23-1	4-(6-クロロ-2-(クロロメチル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン
23-2	ジエチル((4-クロロ-6-モルホリノピリミジン-2-イル)メチル)フォスフォネート
23-3	(E)-4-(6-クロロ-2-(2-(5,8-ジメチル)-(1,2,4)トリアゾロ(1,5-a)ピラジン-2-イル)ビニル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン
24-1	(6-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル)メタノール
24-2	6-クロロ-3-メチルピリジンアルデヒド
24-3	(E)-2-(2-(6-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
25	2-(2-(6-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
26	1-(4-モルホリノ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)エタノン
27	ジフェニル((4-モルホリノ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)フェニルアミノ)メチル)フォスフォネート
28-1	1-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリダジン-2-イル)エタノール
28-2	1-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリダジン-2-イル)エタノン
28-3	(E)-2-(1-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)1-プロペン-2-イル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
29-1	2,4-ジクロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン

[表3-5]

参考例番号	化合物名
29-2	2-(((4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
29-3	2-(((2-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
30-1	2-(アジドメチル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
30-2	(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)メタンアミン
30-3	4-クロロ-N-((5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)メチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン
31	ジフェニル((5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)(フェニルアミノ)メチル)ホスホネート
32-1	(E)-tert-ブチル 4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カーボキシレート
32-2	tert-ブチル 4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)エチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-1-カーボキシレート
33-1	ジエチル ((4-(アゼチジン-1-イル)-6-クロロピリミジン-2-イル)メチル)ホスホネート
33-2	(E)-2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-6-クロロピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
33-3	(E)-4-(6-(アゼチジン-1-イル)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン
34	(E)-6-(アゼチジン-1-イル)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-N-(2-メトキシエチル)ピリミジン-4-アミン
35-1	ジエチル ((5,7-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル)ホスホネート

[表3-6]

参考例番号	化合物名
35-2	2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-6-クロロピリミジン-2-イル)ビニル)-5,7-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン
36-1	3,6-ジメチルピリジン-2-アミン
36-2	2-(クロロメチル)-5,8-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン
36-3	5,8-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボアルデヒド
36-4	(E)-2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン
37	(E)-2-(2-(6-ブロモ-4-メトキシピリジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
38	(Z)-N-((2-(2-(5,8-ジメチル-(1,2,4)トリアゾロ(1,5-a)ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン
12-3	(E)-2-(アゼチジン-1-イル)-6-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)ピリジン-4-イル トリフルオロメタンスルホネート

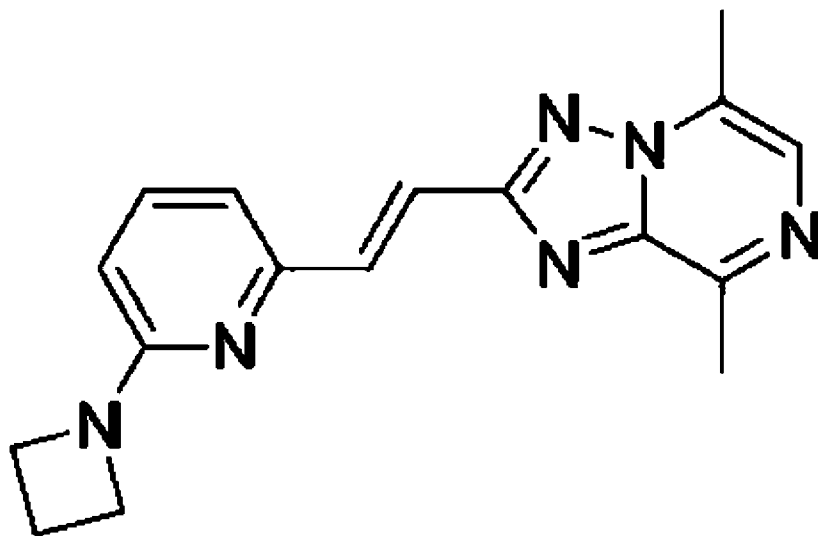
[表3-7]

参考例番号	化合物名
39-1	6-ブロモ-3-メトキシピコリンアルデヒド
39-2	(E)-2-(2-(6-ブロモ-3-メトキシピリジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
39-3	2-(2-(6-ブロモ-3-メトキシピリジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
39-4	2-(2-(3-メトキシ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
39-5	2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-オール
40-1	5-クロロ-3,6-ジメチルピラジン-2-アミン
40-2	1-アミノ-5-クロロ-3,6-ジメチルピラジン-2(1H)-イミニウム 2,4,6-トリメチルベンゼンスルフォネート
41	2-(4-ホルホルノ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロパンカルボン酸
42	1-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシ-6-メチルピラジン-2(1H)-イミニウム 2,4,6-トリメチルベンゼンスルフォネート
43-1	(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)メタノール
43-2	(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボアルデヒド

[0363] (実施例1)

(E)-2-(2-(6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンの合成

[化175]

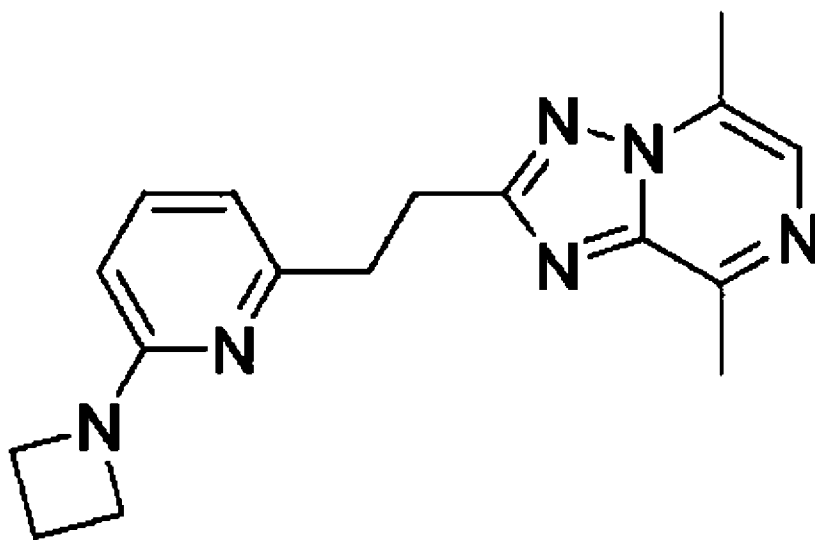


参考例1で得られた(E)-2-(2-(6-ブロモピリジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン(30mg)のtert-ブタノール(1ml)溶液に、アゼチジン塩酸塩(43mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(17mg)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(XPhos:8.7mg)、及びナトリウムtert-ブトキシド(57mg)を順次加え、窒素雰囲気下にて、2時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却し、セライトにて濾過した後、メタノールにて洗浄した。濾液を減圧下濃縮して得られた残渣を、LC/MSにて分取精製し、標記化合物(14mg)を黄色固体として得た。

(実施例2)

2-(2-(6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)-5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンの合成

[化176]

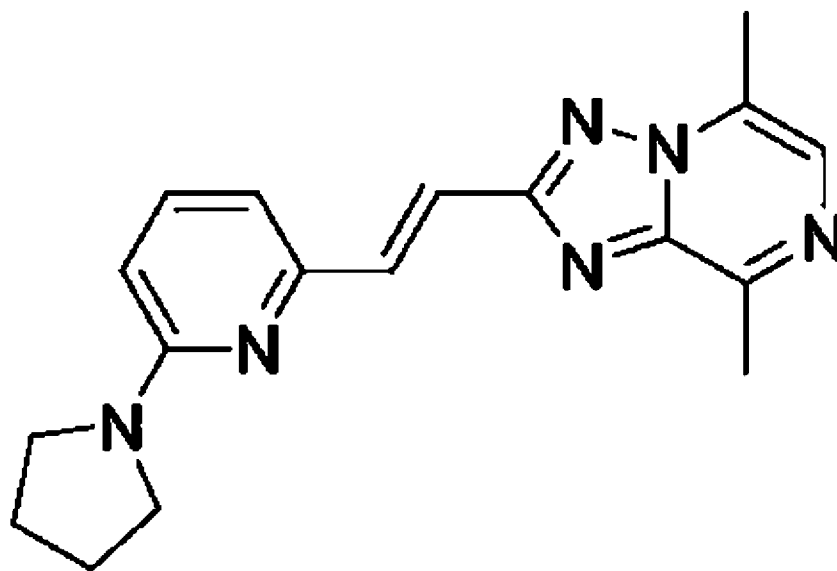


実施例 1 にて得られた、(E)-2-(2-(6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン(40mg)のメタノール(10ml)溶液に、10%パラジウム-炭素(17mg)を加え、水素雰囲気下、4時間攪拌した。反応溶液をセライトにてろ過し、メタノールで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=100:0~0:100)で精製し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(25mg)を白色固体として得た。

[0364] (実施例 3)

(E)-5,8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンの合成

[化177]

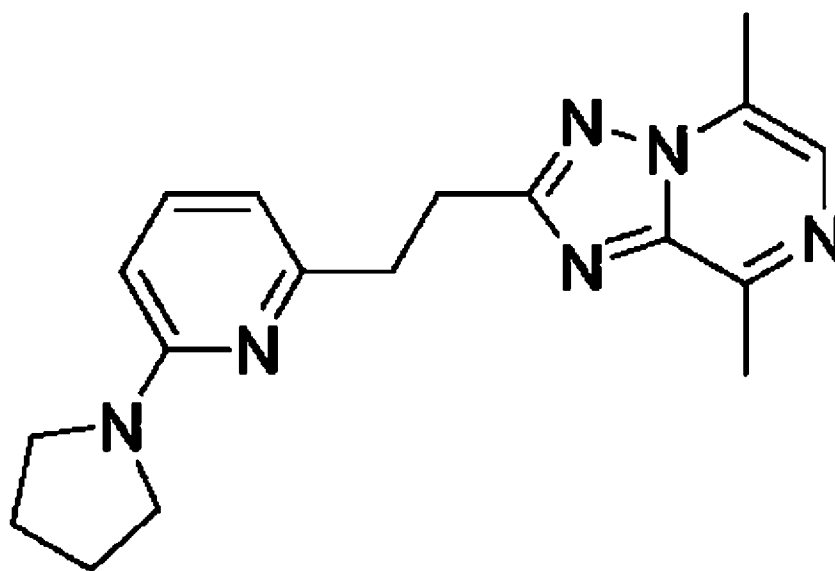


(実施例1)と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、対応するアミンから合成した。

(実施例4)

5, 8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジンの合成

[化178]



実施例3で得られた(E)-5, 8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロ

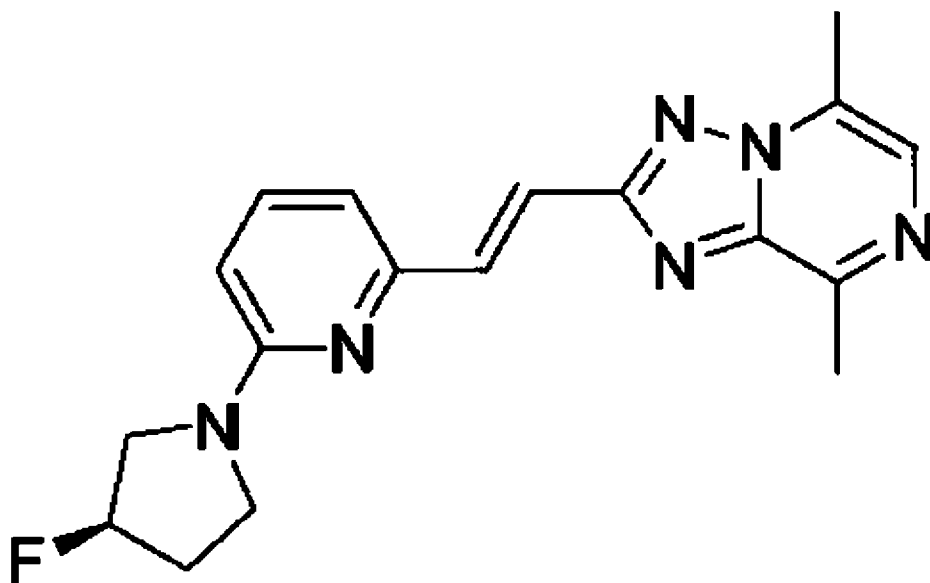
リジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジンを用いて、(実施例2)と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で合成した。

以下の(実施例5)から(実施例7)の化合物を、(実施例1)と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、各々対応するアミンから合成した。

(実施例5)

(R, E)-2-(2-(6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン

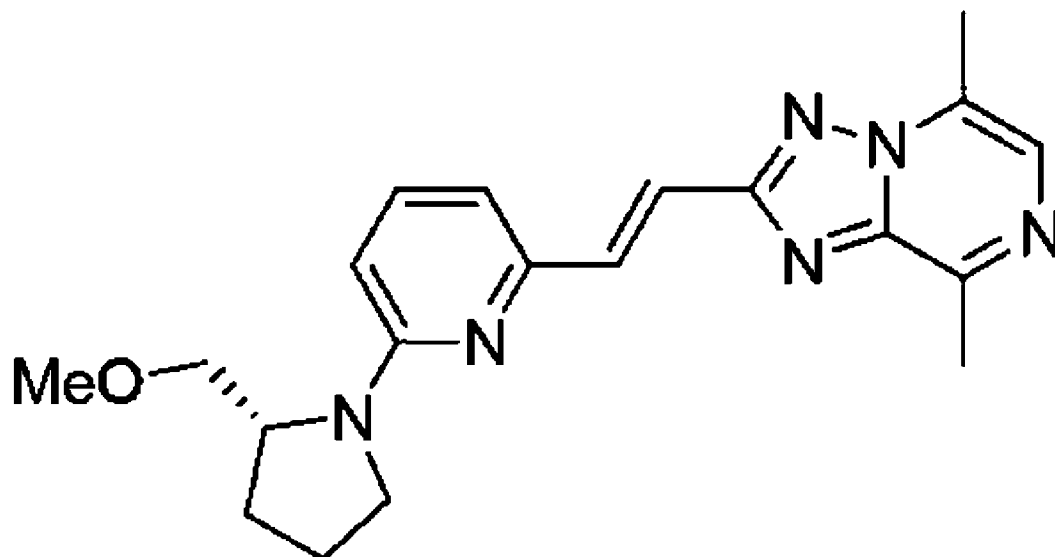
[化179]



[0365] (実施例6)

(R, E)-2-(2-(6-(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン

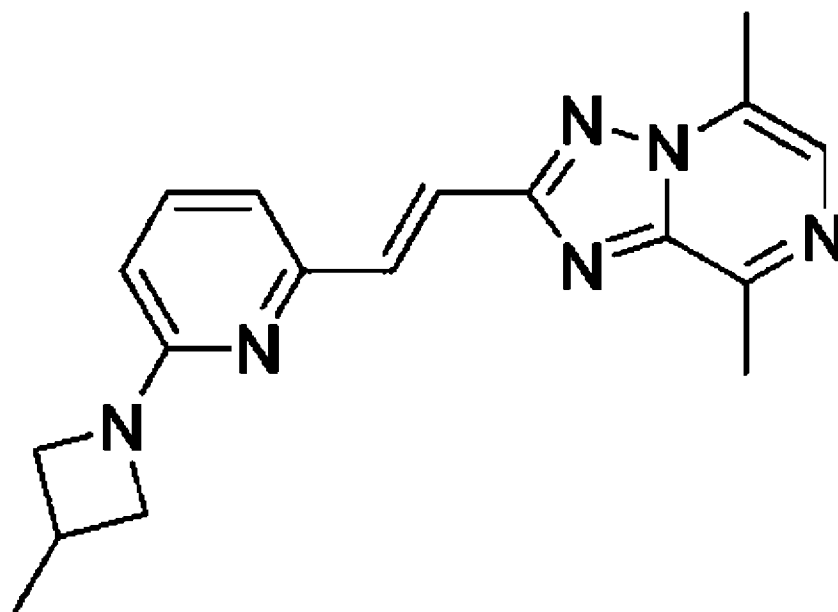
[化180]



(実施例 7)

(E) - 5, 8 - ジメチル - 2 - (2 - (6 - (3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ビニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン

[化181]

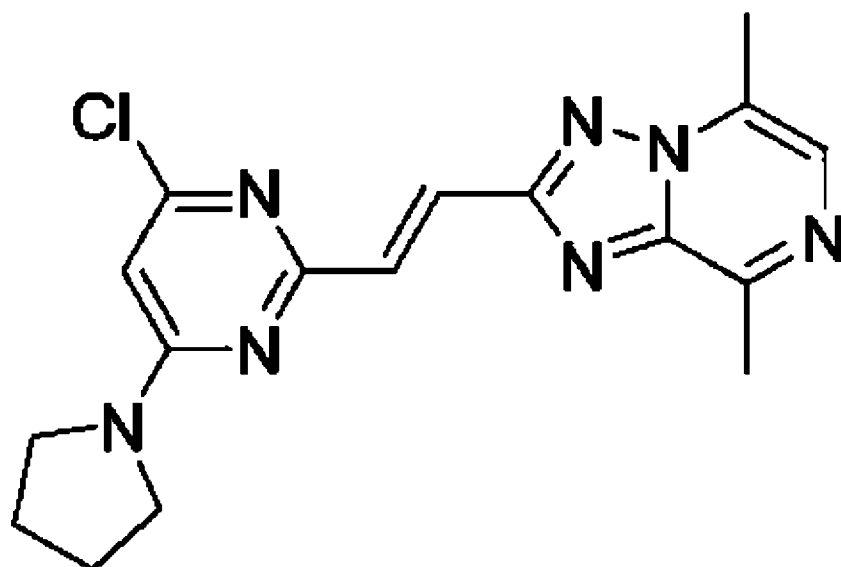


(実施例 8)

(E) - 2 - (2 - (4 - クロロ - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジ

ン-2-イル) ビニル) 5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジンの合成

[化182]

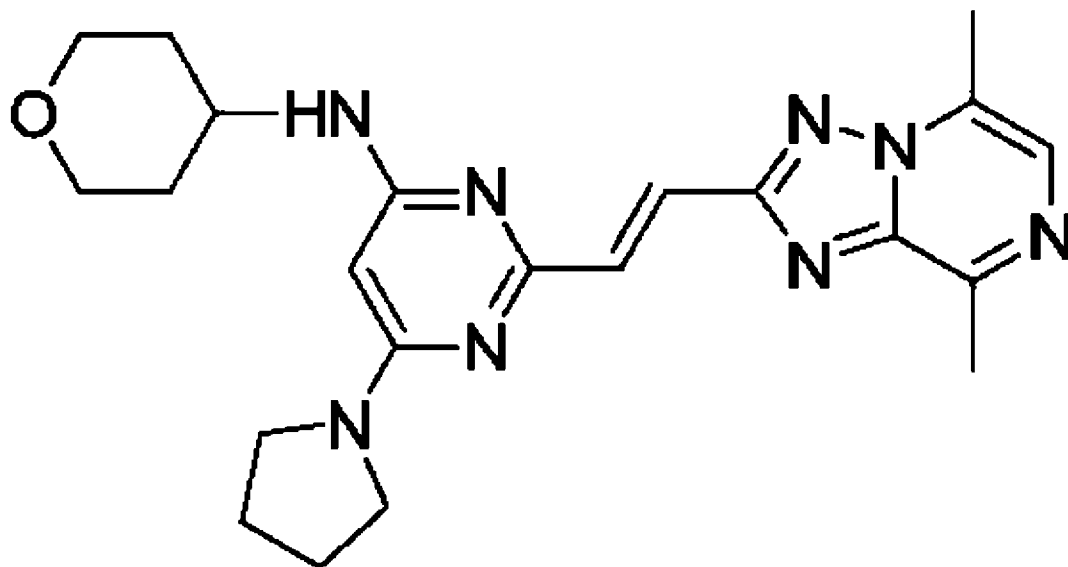


[WO 2010/027097号パンフレット 実施例1.001]に記載された方法に準じて合成したジエチル ((4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)メチル)ホスホネート (0.86g) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (0.17g) を加えた後、反応溶液を室温に昇温した。反応溶液を再び氷冷下とし、参考例2で得られた、5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジンを2-カルボキシアルデヒド (0.38g) のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液を加え、反応溶液を室温に昇温して15.5時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に水を加え、析出物を濾取し、水洗後、減圧下乾燥して、標記化合物 (0.43g) を黄色固体として得た。

[0366] (実施例9)

(E)-2-((2-(5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-ピリミジン-4-アミンの合成

[化183]

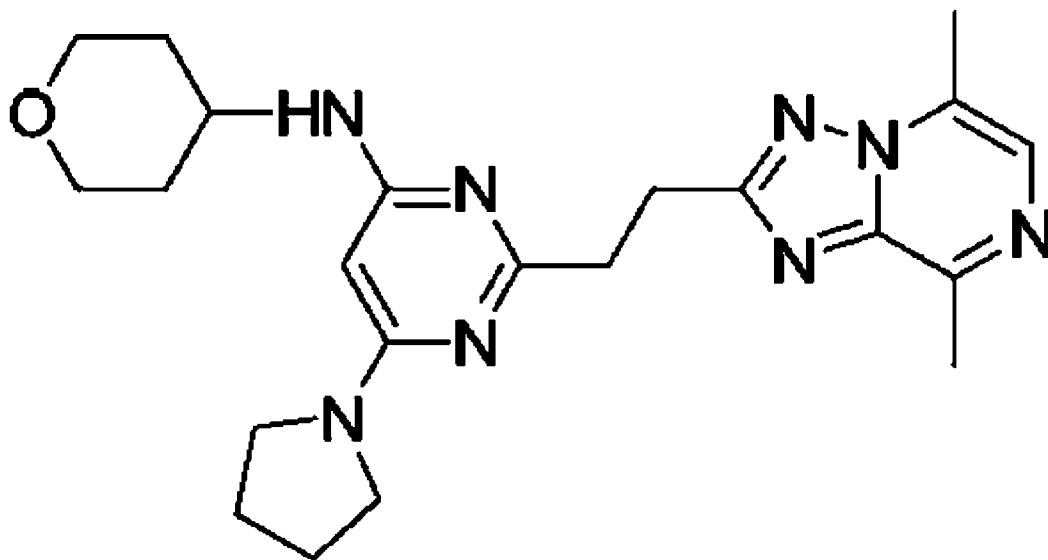


実施例8で得られた(E)-2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン(30mg)のtert-ブタノール(1ml)溶液に、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(43mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(15mg)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(XPhos:8.0mg)、及びナトリウム-tert-ブトキシド(12mg)を加え、窒素雰囲気下にて、2時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却し、セライトにてろ過し、メタノールにて洗浄した。ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣を、LC/MSにて分取精製し、標記化合物(8.0mg)を白色固体として得た。

[0367] (実施例10)

2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)エチル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミンの合成

[化184]

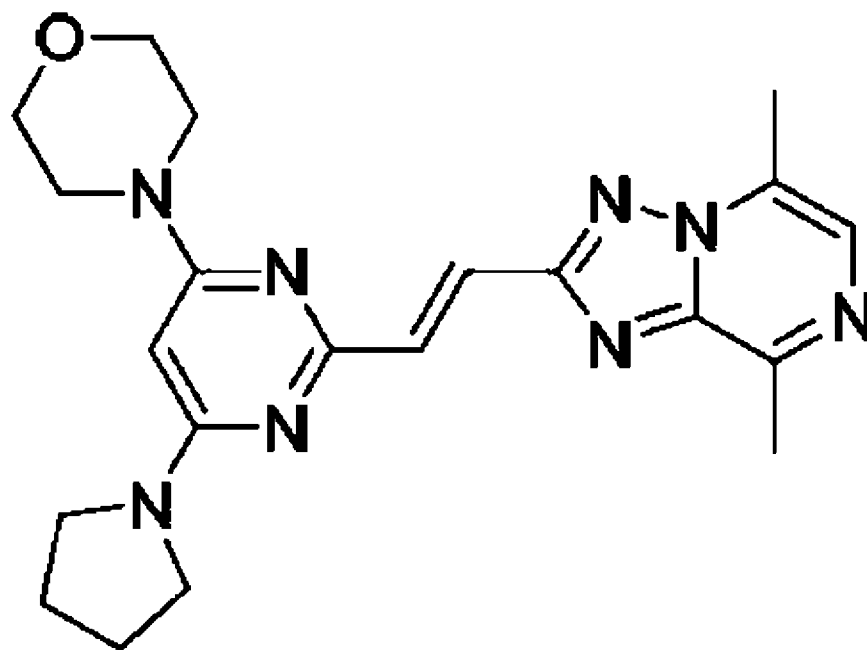


実施例9で得られた(E)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミン(30mg)のメタノール(7.2ml)溶液に、10%パラジウム-炭素(9.1mg)を加え、水素雰囲気下2.5時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 塩化メチレン:メタノール=100:0~80:20)で精製し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=100:0~0:100)で再精製し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(17.5mg)を黄色固体として得た。

(実施例11)

(E)-4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリンの合成

[化185]

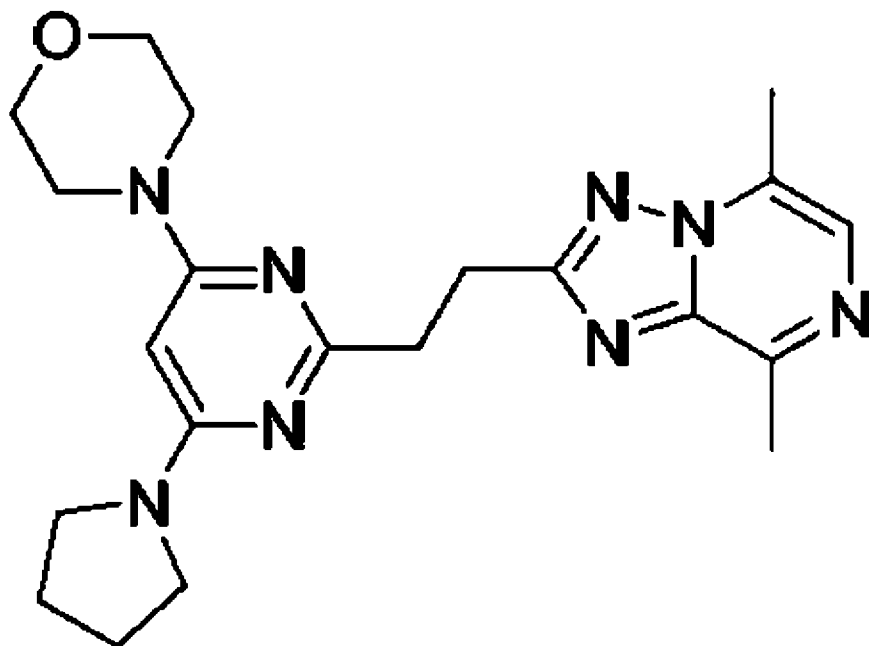


(実施例 9) と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、対応するアミンから合成した。

[0368] (実施例 1 2)

4 - (2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) エチル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルフォリンの合成

[化186]



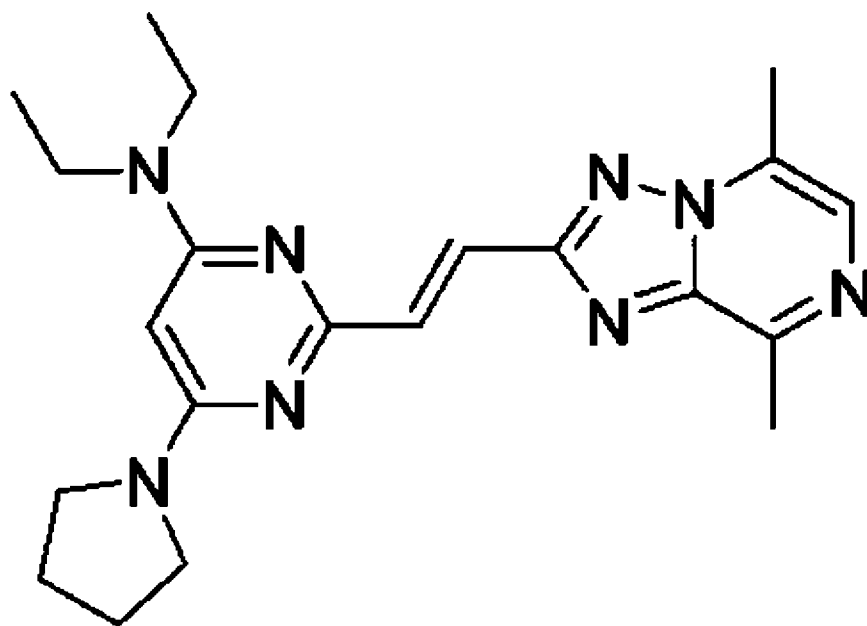
実施例 11 で得られた (E) - 4 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルフォリンを用いて、(実施例 10) と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で合成した。

以下の (実施例 13) から (実施例 15) の化合物を、(実施例 9) と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、各々対応するアミンから合成した。

(実施例 13)

(E) - 2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - N, N - ジエチル - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - アミン

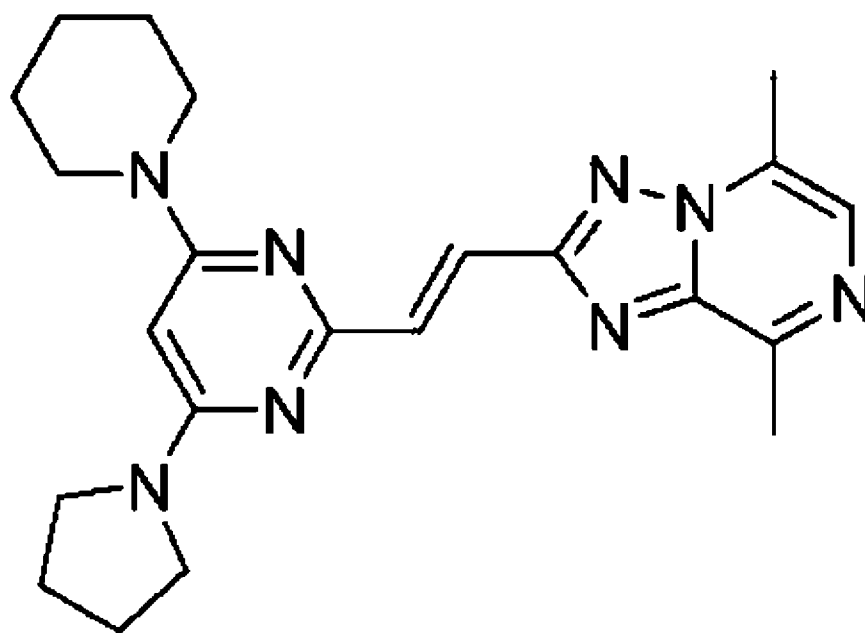
[化187]



(実施例 1 4)

(E) - 5, 8 - ジメチル - 2 - (2 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 2 - イル) ビニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン

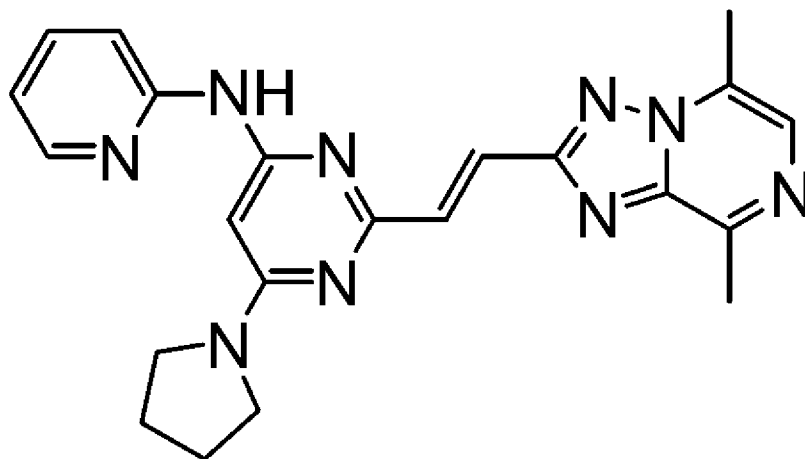
[化188]



(実施例 1 5)

(E) - 2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - N - (ピリジン - 2 - イル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) プリミジン - 4 - アミン

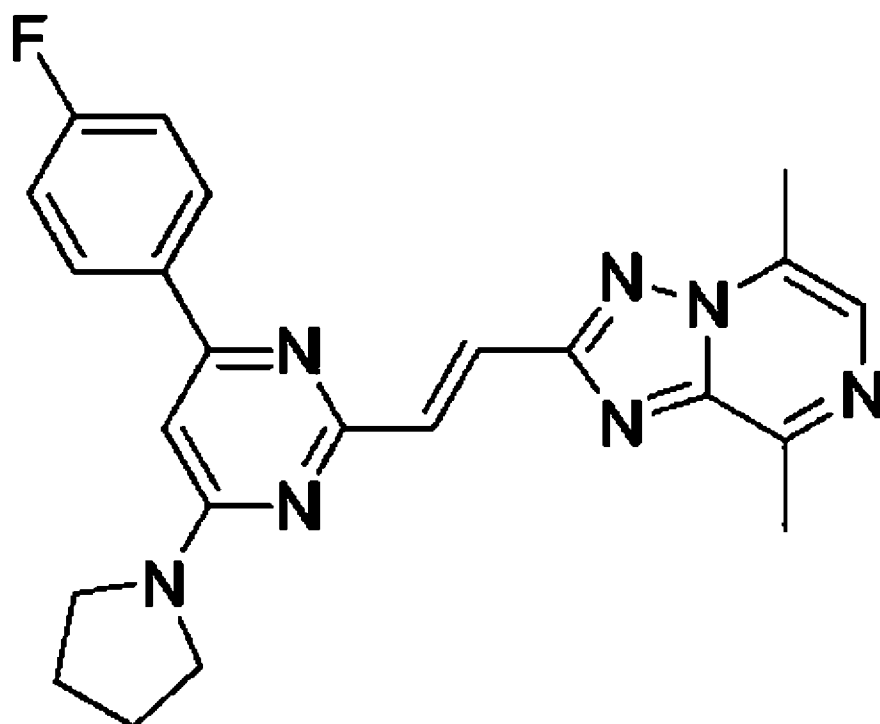
[化189]



[0369] (実施例 16)

(E) - 2 - (2 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) プリミジン - 2 - イル) ビニル) - 5, 8 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジンの合成

[化190]

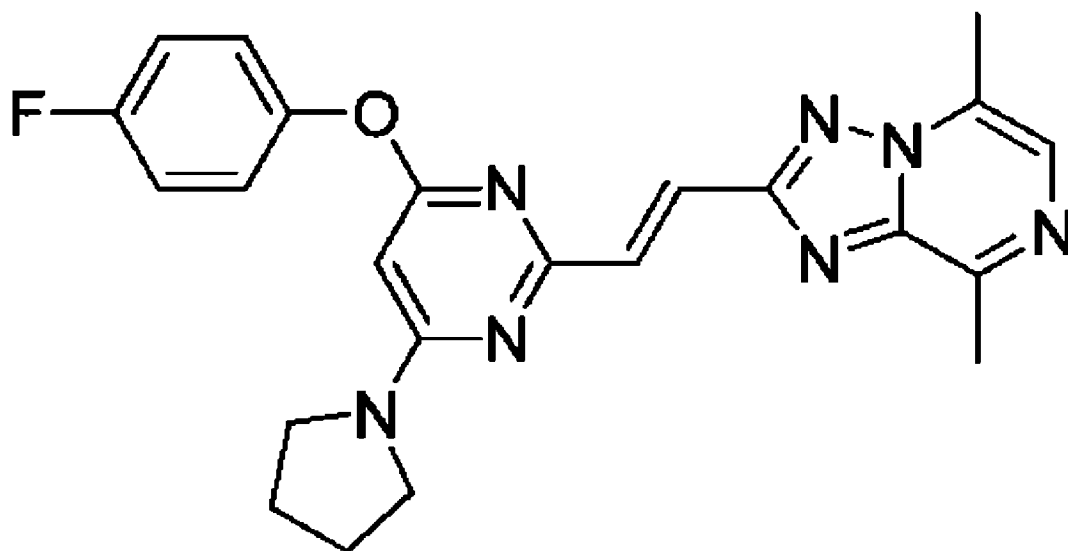


実施例 8 で得られた、(E) - 2 - (2 - (4 - クロロ - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ビニル) 5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン (30 mg) のジメトキシエタン (0.35 ml) 及び水 (0.25 ml) の混合溶液に、4 - フルオロフェニルボロン酸 (18 mg)、ビス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (11) ジクロリド (5.9 mg)、炭酸ナトリウム (18 mg) を順次加え、1 時間加熱還流した。反応溶液を室温に冷却し、4 - フルオロフェニルボロン酸 (18 mg)、ビス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (11) ジクロリド (5.9 mg) 及びジメトキシエタン (0.5 ml) を追加し、14 時間加熱還流した。反応溶液を室温に冷却後、セライトろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣を、LC/MS にて分取精製し、標記化合物 (8.2 mg) を薄茶色固体として得た。

[0370] (実施例 17)

(E) - 2 - (2 - (4 - (4 - フルオロフェノキシ) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ビニル) - 5, 8 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジンの合成

[化191]



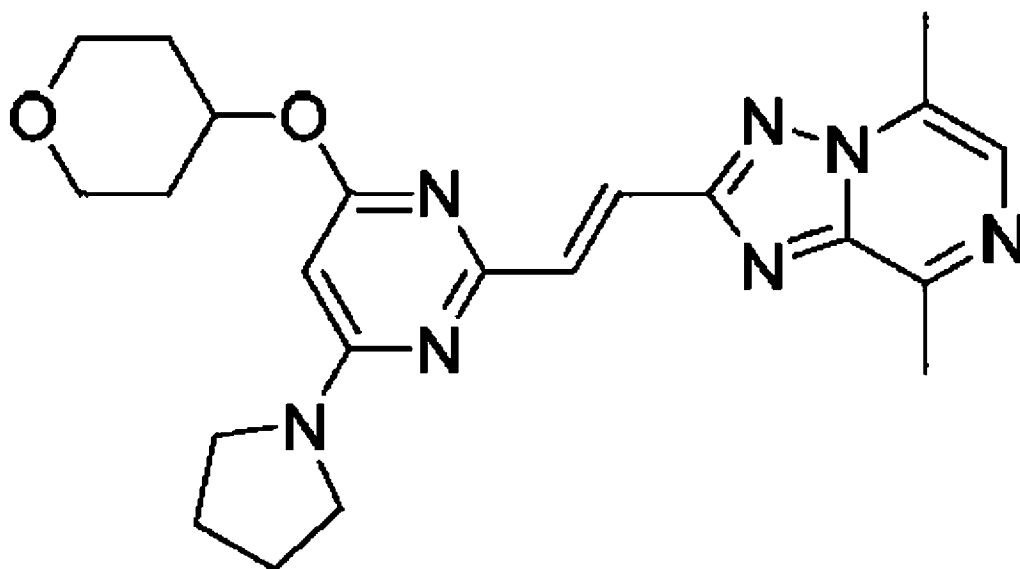
実施例 8 で得られた、(E) - 2 - (2 - (4 - クロロ - 6 - (ピロリジ

ン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル) 5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (20 mg) のN、N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) 溶液に、4-フルオロフェノール (7.6 mg) 及び炭酸カリウム (9.3 mg) を加え、150度にて51時間攪拌した。反応溶液をジメチルスルフォキシド (1 ml) にて希釈後、LC/MSにて分取精製し、標記化合物 (5.8 mg) を薄黄色固体として得た。

[0371] (実施例18)

(E)-5, 8-ジメチル-2-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)ピリミジン-2-イル)ビニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジンの合成

[化192]



実施例8で得られた、(E)-2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル) 5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (20 mg) に、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (0.56 ml)、ヨウ化銅 (2.1 mg)、リン酸カリウム (24 mg) 及び8-ヒドロキシキノリン (3.3 mg) を順次加え、マイクロウェーブ反応器を用いて、130度で30分間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、セライト濾過し、酢酸エチル (30 ml) で洗

浄した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をLC/MSにて分取精製し、標記化合物（3.8mg）を黄色固体として得た。

（実施例19.001）から（実施例19.021）の化合物〔各実施例化合物名は前述の〔表1-1〕から〔表1-2〕に記載してある〕を、（実施例9）と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、各々対応するアミンを用いて合成した。

（実施例19.022）

（E）-2-（2-（5,8-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピラジン-2-イル）ビニル）-N-（2-メトキシエチル）-N-メチル-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-アミンの合成（実施例8）で得られた（E）-2-（2-（4-クロロ-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）ビニル）5,8-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピラジン（10mg）の1-ブタノール（1ml）溶液に、1,8-ジアザビシクロ（5.4.0）ウンデカ-7-エン（DBU：21 μ l）及び2-メトキシ-N-メチルエチルアミン（30 μ l）を加え、反応溶液を150℃で43時間加熱攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、LC/MSにて分取精製し、標記化合物（10mg）を得た。

（実施例19.023）から（実施例19.030）の化合物〔各実施例化合物名は前述の〔表1-3〕に記載してある〕を、（実施例19.022）と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、各々対応するアミンを用いて合成した。

[0372] （実施例19.031）

（E）-2-（2-（4-（4-メトキシフェニル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）ビニル）-5,8-ジメチル-〔1,2,4〕

トリアゾロ [1, 5-a] ピラジンの合成

(実施例 8) で得られた、(E)-2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (50 mg)、(4-メトキシフェニル)ボロン酸 (32 mg)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (9.9 mg)、炭酸ナトリウム (29.8 mg) の 1, 2-ジメトキシエタン (0.7 ml) - 水 (0.47 ml) 溶液を窒素雰囲気下、4.5 時間加熱還流した。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (10 mg)、1, 2-ジメトキシエタン (0.7 ml) を加え、さらに 15 時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を LC/MS にて分取精製し、標記化合物 (7.6 mg) を無色固体として得た。

(実施例 19.032) から (実施例 19.034) の化合物 [各実施例化合物名は前述の [表 1-3] から [表 1-4] に記載してある] を、(実施例 19.031) と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、各々対応するボロン酸を用いて合成した。

(実施例 19.035)

(E)-2-(2-(4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジンの合成

(実施例 8) で得られた (E)-2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (50 mg) の 1, 2-ジメトキシエタン (1 ml) - 水 (0.25 ml) 混合溶液に 2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (32 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフ

イン) パラジウム (16 mg)、炭酸ナトリウム (24 mg) を加え、10 時間加熱還流し、その後室温で12時間攪拌した。反応溶液をN、N-ジメチルホルムアミド (1 ml) で希釈し、メンブランフィルター (DISMIC (登録商標)-13JP) でろ過したのちLC/MSにて分取精製し、標記化合物 (5 mg) を淡褐色固体として得た。

(実施例19.036)

(E)-5,8-ジメチル-2-(2-(4-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンの合成

(実施例8) で得られた (E)-2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン (30 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.2 ml) 溶液に、炭酸カリウム (58 mg)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム (II) ジクロロド-ジクロロメタン錯体 (34 mg) 及び2,4,6-トリメチルボロキシシン (47 µl) を加え、マイクロウェーブで110℃2時間加熱した。反応液をセライト濾過し、酢酸エチル (20 ml) で洗浄した。ろ液に水 (10 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml) で2回抽出した。有機層を飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=90:10-0:100) で精製し、標記化合物 (21 mg) を茶色固体として得た。

[0373] (実施例19.037)

(E)-5,8-ジメチル-2-(2-(4-(ピリジン-4-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンの合成

(実施例8) で得られた、(E)-2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリ

ジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (30 mg)、ピリジン-4-ボロン酸ピナコールエステル (19 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (9.7 mg)、0.1 M炭酸ナトリウム水溶液 (0.8 ml) のジオキサン (0.8 ml) 溶液を窒素雰囲気下、120℃で7時間攪拌した。ピリジン-4-ボロン酸ピナコールエステル (25 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (19 mg)、1,4-ジオキサン (0.8 ml) を加え、さらに15時間攪拌した。反応溶液に水 (5 ml) 酢酸エチル (10 ml) を加え、セライトろ過し、酢酸エチル (40 ml) で洗浄した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をLC/MSにて分取精製し、標記化合物 (6.7 mg、トリフェニルホスフィンオキシドを27%含む) を茶色固体として得た。

(実施例 19.038)

(E)-5,8-ジメチル-2-(2-(4-(ピリジン-2-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジンの合成

(実施例 8) で得られた、(E)-2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (25 mg)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (4.9 mg)、2-ピリジル臭化亜鉛 (0.21 ml、0.5 M テトラヒドロフラン溶液) のN-メチルピロリドン (0.27 ml) 溶液を窒素雰囲気下、100℃で30分攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、クロロホルム (30 ml) で洗浄した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をLC/MSにて分取精製し、標記化合物 (3.2 mg) を淡黄色固体として得た。

(実施例 19.039-A) 及び (実施例 19.039-B)

(E) - 2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) プリミジン - 4 - カルボキサミド (A) 及び (Z) - 2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) プリミジン - 4 - カルボキサミド (B) の合成

(参考例 7) <工程 4> で得られた、(E) - 2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) プリミジン - 4 - カルボン酸及び (Z) - 2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) プリミジン - 4 - カルボン酸混合物 (18 mg)、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - アミン (7.4 mg)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (14 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール - 水和物 (6.6 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液を室温で 18 時間、50℃で 3 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n - ヘキサン: 酢酸エチル = 67:33 - 50:50) で精製し、標記化合物 A (4.2 mg) を白色固体として、標記化合物 B (6.3 mg) を無色アモルファスとして得た。

(実施例 19.040 - A) 及び (実施例 19.040 - B)

(E) - 2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - N - (2 - メトキシエチル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) プリミジン - 4 - カルボキサミド (A) 及び (Z) - 2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - N - (2 - メトキシエチル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル)

ル)ピリミジン-4-カルボキサミド (B) の合成

(実施例 19. 039) と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、対応するアミンから合成した。

[0374] (実施例 19. 041)

(E)-N-((2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの合成

(参考例 38) で得られた (Z)-N-((2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (10 mg) に 1,8-ジアザビスクロ(5.4.0)ウンデカー-7-エン (DBU: 17 μ L)、1-ブタノール (1.5 mL) を加え、150°C で 10 日間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 50:50-0:100-メタノール: 酢酸エチル = 2:98) で精製し、標記化合物 (7.2 mg) を白色固体として得た。

(実施例 19. 042)

(E)-5,8-ジメチル-2-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)ピリミジン-2-イル)ビニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンの合成

(実施例 8) で得られた (E)-2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン (20 mg)、ヨウ化銅 (2.1 mg)、リン酸カリウム (23 mg)、8-ヒドロキシキノリン (3.2 mg)、及びテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (0.56 mL) の混合溶液を、マイクロウェーブを用いて 130°C で 30 分間反応させた。反応

溶液をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をLC/MSにて分取精製し、標記化合物（3.8 mg）を黄色固体として得た。

（実施例19.043）

（E）-2-（2-（4-（（5-メトキシピリジン-3-イル）オキシ）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）ビニル）-5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンの合成

（実施例8）で得られた、（E）-2-（2-（4-クロロ-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）ビニル）-5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン（30 mg）のN-メチルピロリドン（1 ml）溶液に、5-メトキシピリジン-3-オール（530 mg）、炭酸カリウム（58 mg）を加え、150℃で23時間加熱攪拌した。反応溶液を冷却したのち、ろ過し、得られたろ液をLC/MSにて分取精製し、標記化合物（4.8 mg）を茶色固体として得た。

（実施例19.044）

（E）-2-（2-（4-（2-メトキシエトキシ）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）ビニル）-5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンの合成

（実施例8）で得られた、（E）-2-（2-（4-クロロ-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）ビニル）-5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン（30 mg）に2-メトキシエタノール（320 mg）、炭酸カリウム（58 mg）を加え、150℃で23時間加熱攪拌した。反応溶液をろ過し、得られたろ液をLC/MSにて分取精製し、標記化合物（8.1 mg）を茶色固体として得た。

[0375]（実施例19.045）

（E）-2-（2-（5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,

5-a] ピラジン-2-イル) ビニル) -N-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-ピリミジン-4-アミンの合成

(実施例9) で得られた (E)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピラジン-2-イル) ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-ピリミジン-4-アミン (50 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (0.48 ml) 溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウム (5.7 mg) を加え、同温にて25分攪拌し、ヨードメタン (7 μ l) 加え室温まで昇温し3時間30分攪拌した。さらに反応溶液にヨードメタン (17 μ l) 加え40℃にて4時間30分攪拌した。反応溶液に水素化ナトリウム (11 mg) およびヨードメタン (17 μ l) を加え40℃にて60分攪拌した。反応溶液を濾過し、テトラヒドロフラン (30 ml) で洗浄した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をLC/MSで分取精製し、標記化合物 (2 mg) を茶色固体として得た。

(実施例19.046)

(E)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピラジン-2-イル) ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボニトリルの合成

(実施例8) で得られた、(E)-2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル) ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピラジン (100 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.4 ml) 溶液に、シアン化亜鉛 (23 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (32 mg) を加え、95℃で1時間、130℃で2.5時間攪拌した。シアン化亜鉛 (99 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (260 mg) を加え、115℃でさらに21時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄

した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝100：0-20：80）で精製し、得られた混合物をLC/MSにて分取精製し、標記化合物（3.3 mg）を淡黄色固体として得た。

（実施例19.047）

（E）-2-（2-（5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）ビニル）-N-メチル-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-アミンの合成

（実施例8）で得られた、（E）-2-（2-（4-クロロ-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）ビニル）-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン（17 mg）のジメチルスルホキシド（0.5 ml）溶液に、メチルアミン塩酸塩（16 mg）、トリエチルアミン（33 μ L）を加え、マイクロウェーブを用いて150℃で2時間攪拌した。反応溶液をLC/MSにて分取精製し、標記化合物（2 mg）を非結晶固体として得た。

（実施例19.048）

（E）-2-（2-（4-メトキシ-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）ビニル）-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンの合成

メタノール（5 ml）にナトリウム（5.8 mg）を溶解させ、（実施例8）で得られた（E）-2-（2-（4-クロロ-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）ビニル）-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン（30 mg）を加え、80℃で18時間攪拌した。反応溶液に水（1 ml）を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をLC/MSにて分取精製し、標記化合物（4.8 mg）を非結晶固体として得た。

[0376] (実施例 19. 049)

(E) - 2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - N, N - ビス (2 - メトキシエチル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) プリミジン - 4 - アミンの合成

(実施例 8) で得られた (E) - 2 - (2 - (4 - クロロ - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) プリミジン - 2 - イル) ビニル) - 5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン (20 mg)、炭酸カリウム (38 mg)、及びビス (2 - メトキシエチル) アミン (220 mg) の混合溶液を 150℃ で 18 時間攪拌した。反応溶液に水 (1 ml)、メタノール (1 ml) を加え、LC/MS にて分取精製し、標記化合物 (8.5 mg) を非結晶固体として得た。

(実施例 19. 050)

(E) - 4 - (2 - (2 - (7 - クロロ - 5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] プリミジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) プリミジン - 4 - イル) モルフォリンの合成

(参考例 9) <工程 4> で得られた 4 - モルホリノ - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) プリミジン - 2 - カルバアルデヒド (40 mg) 及び (参考例 10) <工程 6> で得られた、ジエチル ((7 - クロロ - 5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] プリミジン - 2 - イル) メチル) ホスホネート (55 mg) を用いて、(参考例 12) <工程 1> と同様な方法、もしくは、これに準ずる方法で、標記化合物 (40 mg) を淡黄色固体として得た。

(実施例 19. 051)

(E) - 4 - (2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] プリミジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) プリミジン - 4 - イル) モルフォリンの合成

(実施例 19.050) で得られた、(E)-4-(2-(2-(7-クロロ-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン (10 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) 溶液に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (13 mg) を加え、80℃で18時間攪拌した。反応溶液に水 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル分取 TLC (溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=50:50) で精製し、標記化合物 (0.5 mg) を無色油状物質として得た。

(実施例 19.052)

(E)-4-(2-(2-(5,8-ジメチル-7-ビニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリンの合成

(実施例 19.050) で得られた、(E)-4-(2-(2-(7-クロロ-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン (20 mg)、炭酸カリウム (12 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (57 mg)、2,4,6-ビニルボロン酸無水物ピリジン錯体 (12 mg) の混合物に、1,2-ジメトキシエタン (2 ml) 及び水 (0.6 ml) を加え、90℃で18時間攪拌した。反応溶液に水 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=67:33-50:50-33:67) で精製し、標記化合物 (4 mg) を白色固体として得た。

[0377] (実施例 19.053)

(E)-N,5,8-トリメチル-2-(2-(4-モルホリノ-6-(ピロ

リジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-アミンの合成

(実施例 19.050) で得られた (E)-4-(2-(2-(7-クロロ-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-イル) ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) モルフォリン (20 mg)、メチルアミン塩酸塩 (6.1 mg)、及びジイソプロピルエチルアミン (23 μ l) の N-メチルピロリドン (0.5 ml) 溶液を、マイクロウェーブを用いて 140°C で 6 時間攪拌した。得られた反応溶液を LC/MS にて分取精製し、標記化合物 (1.3 mg) を無色油状物質として得た。

(実施例 19.054)

(E)-4-(6-(ピロリジン-1-イル)-2-(2-(5, 7, 8-トリメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-イル) ビニル) ピリミジン-4-イル) モルフォリンの合成

(実施例 19.050) で得られた (E)-4-(2-(2-(7-クロロ-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-イル) ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) モルフォリン (20 mg) から、(実施例 19.036) と同様な方法、もしくはこれに準ずる方法を用いて、標記化合物 (10 mg) を黄色固体として得た。

(実施例 19.055)

(E)-4-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) モルフォリンの合成

(参考例 11) <工程 3> で得られた、ジエチル ((5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) メチル) ホス

ホネート（0.25 g）のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウム（60 mg）を加え室温で1時間攪拌した。（参考例9）＜工程4＞で得られた4-モルホリノ-6-（ピロリジン1-イル）ピリミジン-2-カルボキシアルデヒド（0.2 g）を反応溶液に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水（50 ml）で希釈し、析出物を濾取しアセトン（10 ml）、酢酸エチル（10 ml）で順次洗浄した後減圧下乾燥し、標記化合物（91 mg）を白色固体として得た。

（実施例19.056）

（S, E）-4-（2-（2-（5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル）ビニル）-6-（3-フルオロピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）モルフォリンの合成

（参考例23）＜工程3＞で得られた、（E）-4-（6-クロロ-2-（2-（5, 8-ジメチル）-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル）ビニル）ピリミジン-4-イル）モルフォリン（30 mg）の1-ブタノール（1 ml）溶液に、1, 8-ジアザビシクロ（5.4.0）ウンデカー7-エン（DBU：61 μ l）及び（S）-3-フルオロピロリジン塩酸塩（20 mg）を加え、150℃で43時間加熱攪拌した。反応溶液を冷却し、析出した固体を吸引濾過にてろ取した。得られた黄色固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；n-ヘキサン：酢酸エチル＝100：0～20：80）で精製し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物（15 mg）を黄色固体として得た。

（実施例19.057）から（実施例19.059）の化合物〔各実施例化合物名は前述の〔表1-6〕に記載してある〕を、（実施例19.056）と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、各々対応するアミンを用いて合成した。

[0378] (実施例 20.001)

(E) - 2 - (2 - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - イソプロポキシ
ピリジン - 2 - イル) ビニル) - 5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリア
ゾロ [1, 5 - a] ピラジンの合成

(参考例 12) <工程 2> で得られた (E) - 2 - (アゼチジン - 1 - イル)
- 6 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 -
a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) ピリジン - 4 - オール (0.15 g) の
N, N - ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、窒素雰囲気下、炭酸カリ
ウム (96 mg) と 2 - ヨードプロパン (56 μ l) を加え、80°C で 4 時
間 30 分攪拌した。炭酸カリウム (40 mg) と 2 - ヨードプロパン (30
 μ l) を追加し、同温下 2 時間 30 分攪拌した。酢酸エチル (50 ml) を
加え、水 (30 ml、20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) で順次洗浄し、
無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸
エチルでトリチュレートした。ろ液を減圧下濃縮し、LC/MS にて分取精
製し、標記化合物 (11 mg) を得た。

(実施例 20.002)

(E) - 2 - (2 - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (2, 2, 2 -
トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - イル) ビニル) - 5, 8 - ジメチル
- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジンの合成

(参考例 12) <工程 2> で得られた (E) - 2 - (アゼチジン - 1 - イル)
- 6 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 -
a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) ピリジン - 4 - オール (150 mg)、
及び 2, 2, 2 - トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルフォネート
(81 μ l) を用いて、(実施例 20.001) と同様な方法、もしくは、
これに準ずる方法で標記化合物 (45 mg) を得た。

(実施例 20.003)

(E) - 4 - (2 - (アゼチジン-1-イル) - 6 - (2 - (5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) ビニル) ピリジン-4-イル) モルフォリンの合成

(参考例 12) <工程 3> で得られた (E) - 2 - (アゼチジン-1-イル) - 6 - (2 - (5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) ビニル) ピリジン-4-イル トリフルオロメタンスルホネート (50 mg) のジオキサン (2 ml) 溶液に、モルフォリン (48 μ l)、ナトリウム *tert*-ブトキシド (16 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (20 mg)、2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2', 4', 6' - トリイソプロピルビフェニル (X-P h o s : 10 mg) を加え、窒素雰囲気下 1 時間半加熱還流した。酢酸エチル (50 ml) を加え、水 (20 ml) で洗浄した。水層を酢酸エチル (30 ml) で抽出し、有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 7) で精製し、標記化合物 (11 mg) を得た。

[0379] (実施例 20.004)

(E) - 5, 8-ジメチル-2 - (2 - (6 - (ピロリジン-1-イル) - 4 - ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) オキシ) ピリジン-2-イル) ビニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジンの合成
(参考例 12) <工程 2> と同様な方法を用いて、対応するアミンから合成した (E) - 2 - (2 - (5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン-1-イル) ピリジン-4-オール (0.1 g) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、氷冷下、トリフェニルホスフィン (0.16 g)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (61 mg) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液、及びジイソプロピルアゾジカーボキシレート (1.9 M トルエン溶液、0.31 ml) を順次加え、同温下 3 時間半撈拌した。減圧下溶媒を留去し、

残渣を酢酸エチルでトリチュレートした。得られた固体をジクロロメタン（2 m l）及びエタノール（3 m l）の混合溶液で溶解したのち、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をエタノール（3 m l）で共沸し、得られた残渣を減圧乾燥して、標記化合物（80 m g）を得た。

（実施例20.005）

（E）-2-（アゼチジン-1-イル）-6-（2-（5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）ビニル）-N-（2-メトキシエチル）ピリジン-4-アミンの合成

（実施例20.003）と同様な方法、もしくは、これに準ずる方法を用いて、対応するアミンから合成した。

（実施例20.006）

（E）-4-（2-（2-（5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）ビニル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-4-イル）モルフォリンの合成

（実施例20.004）で得られた、（E）-2-（2-（5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）ビニル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-4-オール及び対応するアミンを用いて、（参考例12）＜工程3＞及び（実施例20.003）と同様な方法、もしくはこれに準ずる方法で、標記化合物を合成した。

（実施例20.007）

（E）-2-（2-（4-メトキシ-6-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）ビニル）-5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンの合成

（参考例37）で得られた（E）-2-（2-（6-ブロモ-4-メトキシピリジン-2-イル）ビニル）-5,8-ジメチルー[1,2,4]トリア

ゾロ [1, 5-a] ピラジン (10 mg) を用いて、(実施例 9) と同様な方法、もしくはこれに準ずる方法で、対応するアミンから合成した。

[0380] (実施例 21. 001)

(トランス) -4-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) -6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) シクロヘキサノールの合成

(参考例 13) で得られた、2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) シクロプロピル) -5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (20 mg) に、(トランス) -4-アミノシクロヘキサノール (31 mg)、トリス(ジベンジリデン アセトン)ジパラジウム (5 mg)、X-Phos (3 mg)、ナトリウム-tert-ブトキシド (10 mg) の tert-ブタノール (4 ml) 溶液を加え、1 時間加熱還流した。室温まで放冷した後、メタノール (3 ml) を加え濾過し、ろ液を減圧留去し得られた残渣を、LC/MS で分取精製し、標記化合物 (11 mg) を白色固体として得た。

(実施例 21. 002) から (実施例 21. 035) の化合物 [各実施例化合物名は前述の [表 1-7] から [表 1-10] に記載してある] を、(実施例 21. 001) と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、各々対応するアミンを用いて合成した。

(実施例 21. 036)

6-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) -6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ニコチノニトリルの合成の合成

(参考例 14) で得られた、2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) シクロプロピル) -5, 8-ジメチル-[

1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (エナンチオマー B : 30 mg)、6-アミノニコチノニトリル (19 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (14 mg)、X-Phos (7.7 mg)、ナトリウム-tert-ブトキシド (37 mg) の tert-ブタノール (1 ml) 溶液を 100℃ で 2.8 時間攪拌した。室温まで放冷した後、メタノール (2 ml) を加え濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 85 : 15-60 : 40) で精製した。得られた粗生成物を NH-シリカゲル分取 TLC (展開層: n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製したのち、得られた粗生成物を 酢酸エチル / n-ヘキサン (1 : 1) でトリチュレーションして、標記化合物 (5 mg) を得た。

(実施例 21.037) から (実施例 21.045) の化合物 [各実施例化合物名は前述の [表 1-10] から [表 1-11] に記載してある] を、(実施例 21.036) と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、各々対応するアミンを用いて合成した。

[0381] (実施例 21.046)

2-(2-(4-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンの合成 (参考例 13) で得られた 2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン (30 mg) の tert-ブタノール (1 ml) 溶液に 3-メトキシ-3-メチルアゼチジン塩酸塩 (22 mg)、ナトリウム tert-ブトキシド (16 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-クロロホルム付加体 (17 mg)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル

ビフェニル (X-Phos、8 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (0.11 ml) を加え、2 時間加熱還流し、その後室温で 14 時間撹拌した。ナトリウム *tert*-ブトキシド (16 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウムクロロホルム付加体 (17 mg)、2- (ジシクロヘキシルホスフィノ) -2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (X-Phos: 8 mg) を追加し、7 時間加熱還流したのち室温で 14 時間撹拌した。反応溶液をメタノール (1 ml) で希釈し、メンブランフィルター (DISMIC (登録商標)-13JP) でろ過したのち LC/MS にて分取精製した。得られた粗生成物を NH-シリカゲル分取 TLC (展開層: n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、標記化合物 (6 mg) を無色油状物質として得た。

(実施例 21.047) から (実施例 21.049) の化合物 [各実施例化合物名は前述の [表 1-11] から [表 1-12] に記載してある] を、(実施例 21.046) と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、各々対応するアミンを用いて合成した。

[0382] 実施例 (21.050)

2- (2- (5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) -6- (ピロリジン-1-イル) -N- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-アミンの合成

(参考例 13) で得られた、2- (2- (4-クロロ-6- (ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) シクロプロピル) -5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (30 mg) のジオキサソ (2 ml) 溶液に、(5-アミノ-2- (トリフルオロメチル) ピリジン (20 mg)、酢酸パラジウム (II) (1.8 mg)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'- (N, N-ジメチルアミノ) ビフェニル (3 mg)

、ナトリウム-*tert*-ブトキシド（23 mg）を加え100℃で2.5時間攪拌した。室温まで放冷した後、メタノール（3 ml）を加え濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジエチルエーテルでトリチュレートし、標記化合物（15 mg）を白色固体として得た。

（実施例21.051）から（実施例21.060）の化合物〔各実施例化合物名は前述の〔表1-12〕から〔表1-13〕に記載してある〕を、（実施例21.050）と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、各々対応するアミンから合成した。

（実施例21.061）から（実施例21.064）の化合物〔各実施例化合物名は前述の〔表1-13〕に記載してある〕を、（参考例14）で得られた、2-（2-（4-クロロ-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）シクロプロピル）-5,8-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピラジン（エナンチオマーB）を用いて、（実施例21.050）と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、各々対応するアミンから合成した。

（実施例21.065）

2-（（2-（2-（5,8-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピラジン-2-イル）シクロプロピル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）アミノ）-N,N-ジメチルアセトアミドの合成

（参考例13）で得られた2-（2-（4-クロロ-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）シクロプロピル）-5,8-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピラジン（30 mg）のジオキサン（1 ml）溶液に2-アミノ-N,N-ジメチルアセトアミド塩酸塩（66 mg）、ナトリウム-*tert*-ブトキシド（62 mg）、酢酸パラジウム（

3 mg)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'- (N, N-ジメチルアミノ) ビフェニル (D a v e - P h o s : 6 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (0.11 ml) を加え、14時間加熱還流した。反応溶液を室温に冷却し、メタノール (1 ml) で希釈し、メンブランフィルター (D I S M I C (登録商標)-13JP) でろ過したのちLC/MSにて分取精製し、標記化合物 (11 mg) を白色固体として得た。

(実施例21.066) から (実施例21.070) の化合物 [各実施例化合物名は前述の[表1-13]から[表1-14]に記載してある] を、(実施例21.065) と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、各々対応するアミンを用いて合成した。

[0383] (実施例21.071) から (実施例21.073) の化合物 [各実施例化合物名は前述の[表1-14]に記載してある] を、(参考例14) で得られた2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピラジン (エナンチオマーB) を用いて、(実施例21.065) と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、各々対応するアミンから合成した。

(実施例21.074)

2-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) ヘキサヒドロピロロ (1,2-a) ピラジン-6 (2H) -オンの合成

(参考例13) で得られた、2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピラジン (30 mg)、ヘキサヒドロピ

ロロ(1, 2-a)ピラジン-6 (2H) -オン (57 mg)、及び1, 8-ジアザビシクロ (5. 4. 0) ウンデカー7-エン (DBU: 61 μ l) の1-ブタノール (0. 8 ml) 溶液を150°Cで48時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却したのち、LC/MSにて分取精製し、標記化合物 (18 mg) を茶色固体として得た。

(実施例21. 075) 及び(実施例21. 076) の化合物[各実施例化合物名は前述の[表1-14]に記載してある] を、(実施例21. 074) と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、各々対応するアミンを用いて合成した。

(実施例21. 077) 及び(実施例21. 078) の化合物[各実施例化合物名は前述の[表1-14]から[表1-15]に記載してある] を、(参考例14) で得られた2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (エナンチオマーB) を用いて、(実施例21. 074) と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、各々対応するアミンを用いて合成した。

(実施例21. 079)

4-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-2-オンの合成

(参考例13) で得られた2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (30 mg) のN-メチルピロリドン (0. 5 ml) 溶液に、ピペラジン-2-オン (41 mg)、1, 8-ジアザビシクロ (5. 4. 0) ウンデカー7-エン (DBU: 61 μ

1)を加え、150℃で12時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却し、酢酸エチル(20ml)で希釈し、水(15ml×2)、飽和食塩水(15ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル:メタノール=9:1)で精製し、標記化合物(21mg)を白色アモルファスとして得た。

(実施例21.080)から(実施例21.082)の化合物[各実施例化合物名は前述の[表1-15]に記載してある]を、(実施例21.079)と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、各々対応するアミンを用いて合成した。

(実施例21.083)から(実施例21.089)の化合物[各実施例化合物名は前述の[表1-15]から[表1-16]に記載してある]を、(参考例14)で得られた2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン(エナンチオマーB)を用いて、(実施例21.079)と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、各々対応するアミンから合成した。

[0384] (実施例21.090)

2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(2-メトキシメチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミドの合成

(実施例19.040)で得られた(Z)-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-N-(2-メトキシエチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド(38mg)のジメチルスルホキシド(1ml)溶液に、10

0℃でカリウム-tert-ブトキシド（18mg）及びトリメチルスルホキソニウムヨード（39mg）のジメチルスルホキシド（0.3ml）混合溶液を加え、同温度で5分攪拌した。さらにカリウム-tert-ブトキシド（18mg）、トリメチルスルホキソニウムヨード（39mg）のジメチルスルホキシド（0.3ml）混合溶液を加え、5分攪拌した後、再度カリウム-tert-ブトキシド（18mg）、トリメチルスルホキソニウムヨード（39mg）のジメチルスルホキシド（0.3ml）混合溶液を加え、5分攪拌した。反応液をLC/MSにて分取精製し、標記化合物（10mg）を灰色固体として得た。

（実施例21.091）

2-（2-（5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）シクロプロピル）-N-メチル-6-（ピロリジン-1-イル）-N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）ピリミジン-4-カルボキサミドの合成

（参考例7）＜工程4＞の方法で得られた（（Z）-2-（2-（5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）ビニル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-カルボン酸（52mg）と対応するアミン（16mg）を用いて、（実施例19.039）及び（実施例21.090）と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で標記化合物（5.6mg）を得た。

（実施例21.092）

2-（2-（5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）シクロプロピル）-N-（ピリジン-3-イル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-カルボキサミド

（参考例15）で得られた、2-（2-（5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）シクロプロピル）-6-（ピ

ロリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボン酸 (20 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、3-アミノピリジン (7.6 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (7.3 mg)、1-エチル-3-((3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド)塩酸塩 (15 mg) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液をLC/MSにて分取精製し、標記化合物 (7.5 mg) をアモルファスとして得た。

(実施例21.093) 及び (実施例21.094) の化合物 [各実施例化合物名は前述の[表1-16]に記載してある] を、(実施例21.092) と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、各々対応するアミンを用いて合成した。

[0385] (実施例21.095) および (実施例21.096)

2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(ピリジン-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミンの光学分割

(実施例21.006) で得られた2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(ピリジン-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン (60 mg) を分取クロマトグラフィー (カラム: (株)ダイセル化学工業製 CHIRALCEL OD (2 cm×25 cm)、溶出液; n-ヘキサン: エタノール: ジエチルアミン=90:10:0.1 (V/V)、流速: 7.5 ml/分、UV: 254 nm検出、カラム温度: 40℃) を用いて光学分割を行うことで、標記化合物のエナンチオマーを得た。

第一分画 (20 mg、淡黄色固体、光学純度>99% ee、保持時間12.4分、エナンチオマーA: 実施例21.095)

第二分画 (22 mg、淡黄色固体、光学純度>99% ee、保持時間19.2分、エナンチオマーB: 実施例21.096)

光学純度及び保持時間は、下記条件で決定した。（カラム：（株）ダイセル 化学工業製 CHIRALPAK AY-H（0.46 cm×15 cm）、溶出液；n-ヘキサン：エタノール：ジエチルアミン=90：10：0.1（V/V）、流速：2 ml/分、UV：254 nm検出、カラム温度：40℃）。

（実施例 21.097）

2-（2-（4-（2-メトキシエトキシ）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）シクロプロピル）-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンの合成

（参考例 13）で得られた、2-（2-（4-クロロ-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）シクロプロピル）-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン（30 mg）に2-メトキシエタノール（1 ml）及び炭酸カリウム（56 mg）を加え、150℃にて12時間攪拌した。反応溶液に水（10 ml）を加え、酢酸エチル（10 ml）で3回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をLC/MS分取で精製し、標記化合物（6 mg）を無色アモルファスとして得た。

（実施例 21.098）

5,8-ジメチル-2-（2-（4-（ピリジン-3-イルオキシ）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）シクロプロピル）-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンの合成

（参考例 13）で得られた、2-（2-（4-クロロ-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）シクロプロピル）-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン（30 mg）のN-メチルピロリドン（2 ml）溶液に、ピリジン-3-オール（17 mg）、炭酸カリウム（17 mg）を加え、150℃にて12時間攪拌した。反応溶液に水

(10 ml) を加え酢酸エチル (10 ml) で3回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をLC/MS分取で精製したのち、酢酸エチルを加え、飽和重曹水で洗浄した後、溶媒を減圧留去し、標記化合物 (10 mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

(実施例 21. 099)

N-シクロプロピル-2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル) ピリミジン-4-アミンの合成

(実施例 21. 021) で得られた、2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル) ピリミジン-4-アミン (30 mg) の1, 2-ジクロロエタン (2 ml) 溶液に、シクロプロピルボロン酸 (12 mg)、2, 2-ビピリジン (6 mg)、炭酸ナトリウム (15 mg)、酢酸銅 (I) (6 mg) を加え、酸素雰囲気下 70℃ で12時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、塩化メチレンで洗浄した。ろ液に水 (20 ml) を加え、塩化メチレン (10 ml) で3回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=70:30~50:50~20:80) で精製し、標記化合物 (13 mg) を無色アモルファスとして得た。

[0386] (実施例 21. 100)

(2S)-メチル 1-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) ピロリジン-2-カルボキシレートの合成

(参考例 13) で得られた 2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1

－イル) ピリミジン－2－イル) シクロプロピル) －5, 8－ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－a] ピラジン (50 mg) のN－メチルピロリドン (1 ml) 溶液に、(S)－メチル ピロリジン－2－カルボキシレート塩酸塩 (0.11 g)、1, 8－ジアザビシクロ (5.4.0) ウンデクー7－エン (0.2 ml) を加え、150℃で13時間加熱撹拌した。反応液を室温に冷却し、ヨウ化メチル (0.10 ml) と炭酸カリウム (0.22 g) を加え、80℃で5時間加熱撹拌した。反応液を室温に冷却し、酢酸エチル (30 ml) で希釈し、水 (20 ml) で2回、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をNH－シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n－ヘキサン: 酢酸エチル=3:2) で精製し、標記化合物 (43 mg) を淡黄色固体として得た。

(実施例 21. 101)

(2R)－メチル 1－(2－(2－(5, 8－ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－a] ピラジン－2－イル) シクロプロピル)－6－(ピロリジン－1－イル) ピリミジン－4－イル) ピロリジン－2－カルボキシレートの合成

(実施例 21. 100) と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、対応するアミンを用いて合成した。

[0387] (実施例 21. 102)

4－(2－(2－(5, 8－ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－a] ピラジン－2－イル) シクロプロピル)－6－(ピロリジン－1－イル) ピリミジン－4－イル)－1－メチルピペラジン－2－オンの合成

(実施例 21. 085) で得られた4－(2－(2－(5, 8－ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－a] ピラジン－2－イル) シクロプロピル)－6－(ピロリジン－1－イル) ピリミジン－4－イル) ピペラジン－2－オン (25 mg) のN, N－ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に

、室温で60%水素化ナトリウム(7mg)を加え20分撹拌した。同温でヨウ化メチル(7 μ l)を加え、30分撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(10ml)を加え、酢酸エチル(20ml)で抽出した。有機層を水(15ml)で2回、飽和食塩水(15ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=1:4)で精製し、標記化合物(4mg)を無色油状物質として得た。

(実施例21.103)

4-(2-(2-(5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリンの合成の合成

(参考例16)<工程5>で得られた2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(90mg)及びモルフォリン(0.11ml)を用いて、(実施例19.022)と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、標記化合物(88mg)を得た。

(実施例21.104)

4-(6-(ピロリジン-1-イル)-2-(2-(5,7,8-トリメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ピリミジン-4-イル)モルフォリンの合成

(実施例19.054)で得られた(E)-4-(6-(ピロリジン-1-イル)-2-(2-(5,7,8-トリメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル)ビニル)ピリミジン-4-イル)モルフォリンを用いて、(実施例21.090)と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、標記化合物を合成した。

(実施例 21. 105)

4-(2-(2-(5, 8ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリンの合成

(参考例 17) <工程 5>で得られた 2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン (50 mg) 及びモルフォリン (59 μ l) を用いて、(実施例 19. 022) と同様の方法で標記化合物 (37 mg) を得た。

[0388] (実施例 21. 106) および (実施例 21. 107)

4-(2-(2-(5, 8ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリンの光学分割

(実施例 21. 105) で得られた 4-(2-(2-(5, 8ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン (28 mg) を分取クロマトグラフィー (カラム: (株) ダイセル化学工業製 CHIRALPAK AY-H (2 cm $\times$ 25 cm)、溶出液; エタノール、流速: 2 ml/分、UV: 254 nm 検出、カラム温度: 40 $^{\circ}$ C) を用いて光学分割を行うことで、標記化合物のエナンチオマー A 及びエナンチオマー B を得た。

第一分画 (4. 2 mg、白色アモルファス、>99% ee、リテンションタイム 5. 9 分 (エナンチオマー A: 実施例 21. 106))

第一分画 (4. 3 mg、白色アモルファス、>99% ee、リテンションタイム 7. 4 分 (エナンチオマー B: 実施例 21. 107))

光学純度とリテンションタイムは、下記条件で決定した。(カラム: (株) ダイセル化学工業製 CHIRALPAK AY-H (0. 46 cm $\times$ 25 cm)、溶出液; エタノール、流速: 0. 8 ml/分、UV: 254 nm

検出、カラム温度：40℃）。

（実施例21.108）

6-（アゼチジン-1-イル）-2-（2-（5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）シクロプロピル）-N-（ピリジン-2-イル）ピリミジン-4-アミンの合成

（参考例18）＜工程3＞で得られた2-（2-（4-（アゼチジン-1-イル）-6-クロロピリミジン-2-イル）シクロプロピル）-5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン及び2-アミノピリジンを用いて、（実施例9）と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、標記化合物を合成した。

（実施例21.109）

7-（6-（アゼチジン-1-イル）-2-（2-（5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）シクロプロピル）ピリミジン-4-イル）-2-オキサ-7-アザスピロ（3.5）ノナンの合成

（実施例21.108）と同様の方法、もしくは、これに準ずる方法で、対応するアミンを用いて標記化合物を合成した。

[0389]（実施例21.110）

4-（2-（2-（5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）シクロプロピル）-6-（（S）-2-メチルピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）モルフォリンの合成

（参考例19）で得られた4-（6-クロロ-2-（2-（5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）シクロプロピル）ピリミジン-4-イル）モルフォリン（20mg）のN-メチルピロリドン（0.5ml）溶液に、（S）-2-メチルピロリジン（26μl）、1,8-ジアザビスクロ（5.4.0）ウンデカ-7-エン（39μ

1)を加え、150℃で84時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却し、メタノール(1.5ml)で希釈し、メンブランフィルター(DISMIC(登録商標)-13JP)でろ過したのち、LC/MSにて分取精製した。得られた粗生成物をシリカゲル分取TLC(展開層:酢酸エチル100%)で精製し、標記化合物(3mg)を無色油状物質として得た。

(実施例21.111)

((2R)-1-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-モルホリノピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-イル)メタノールの合成

(実施例21.110)と同様の方法、もしくは、これに準ずる方法で、対応するアミンを用いて、標記化合物を合成した。

(実施例22.001)

4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)モルフォリンの合成

(参考例20)<工程5>で得られた、2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン及びモルフォリンを用いて、(参考例20)<工程3>と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で標記化合物を合成した。

(実施例22.002)及び(実施例22.003)

4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)モルフォリンの光学分割

(実施例22.001)で得られた4-(2-(2-(5,8-ジメチル-

[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジーン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)モルフォリン (18 mg) をキラルカラムクロマトグラフィー (カラム: (株)ダイセル化学工業製 CHIRALPAK AD-H (2.0 cm×25.0 cm)、溶出液; エタノール、流速: 1.5 ml/分、UV: 254 nm 検出) を用いて光学分割を行うことで標記化合物の各エナンチオマーを第一分画 (3.0 mg、白色固体、光学純度: >98% ee、保持時間: 10.7 分、エナンチオマー A: 実施例 22.002)、および第二分画 (2.0 mg、白色固体、光学純度: >98% ee、保持時間: 13.7 分、エナンチオマー B: 実施例 22.003) として得た。光学純度はキラルカラムで決定した。(カラム: (株)ダイセル化学工業製 CHIRALPAK AD-H (0.46 cm×15.0 cm)、溶出液; エタノール、流速: 1.0 ml/分、UV: 254 nm 検出)。

(実施例 23.001)

(E)-6-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジーン-2-イル)ビニル)-2-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミンの合成

(参考例 21) <工程 2> で得られた、(E)-2-クロロ-6-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジーン-2-イル)ビニル)-N-(テトラヒドロフラン-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミン (10 mg) 及びピロリジン (11 µl) を用いて、(実施例 19.056) と同様な方法、もしくは、これに準ずる方法で、標記化合物 (9.4 mg) を得た。

(実施例 23.002)

6-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]

ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-2-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミンの合成

(参考例22)で得られた、2-クロロ-6-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミン(40mg)及びピロリジン(42 μ l)を用いて、(実施例19.056)と同様な方法、もしくはこれに準ずる方法で、標記化合物(6mg)を得た。

[0390] (実施例24.001)

(E)-5,8-ジメチル-2-(2-(3-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンの合成

(参考例24)<工程3>で得られた(E)-2-(2-(6-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンを用いて、(参考例20)<工程3>と同様な方法、もしくはこれに準ずる方法で標記化合物を合成した。

(実施例24.002)

5,8-ジメチル-2-(2-(3-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンの合成

(参考例25)で得られた(E)-2-(2-(6-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン及びピロリジンを用いて、(参考例20)<工程3>と同様な方法、もしくはこれに準ずる方法で、標記化合物を合成した。

(実施例25.001)

4 - (2 - (1 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルフォリンの合成

(参考例 26) で得られた 1 - (4 - モルホリノ - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) エタノン (13 mg) 及び (参考例 4) で得られた ((5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) メチル) ホスホン酸ジエチル (15 mg) から、(参考例 1) の方法に準じて、粗生成物 (7 mg) を得た。得られた粗生成物から (実施例 2) の方法を用いて、標記化合物 (1.7 mg) を得た。

(実施例 25.002)

(Z) - 2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - 1 - (4 - モルホリノ - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) エテノールの合成

(参考例 27) で得られた 4 - モルホリノ - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) (フェニルアミノメチル) ホスホン酸ジフェニル (140 mg) および (参考例 2) <工程 2> で得られた 5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - カルボキシアルデヒド (47 mg) のテトラヒドロフラン (4 ml) 及びイソプロパノール (1 ml) 混合溶液に、室温にて炭酸セシウム (160 mg) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。その後、同温にて 3 規定塩酸 (0.6 ml) を加え室温にて 18 時間攪拌した。反応溶液をろ過し、得られた固体を酢酸エチル (3 ml) で洗浄し、標記化合物 (86 mg) を淡黄色固体として得た。

(実施例 25.003)

(E) - 2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) 1 - プロペン - 2 - イル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン

－４－アミンの合成

(参考例 28) <工程 3> で得られた (E)－2－(1－(4－クロロ－6－(ピロリジン－1－イル)ピリミジン－2－イル)1－プロペン－2－イル)－5,8－ジメチル－[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン (12 mg) から、(実施例) 9 と同様な方法、もしくは、これに準ずる方法で、標記化合物 (5.1 mg) を淡黄色固体として得た。

[0391] (実施例 25.004)

2－(2－(5,8－ジメチル－[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン－2－イル)プロピル)－6－(ピロリジン－1－イル)－N－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)ピリミジン－4－アミンの合成

(実施例 25.003) で得られた (E)－2－(2－(5,8－ジメチル－[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン－2－イル)1－プロペン－2－イル)－6－(ピロリジン－1－イル)－N－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)ピリミジン－4－アミン (7.0 mg) を用いて、(実施例 2) の方法に準じて、標記化合物 (6.9 mg) を得た。

(実施例 25.005)

2－(5,8－ジメチル－[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン－2－イル)－1－(4－モルホリノ－6－(ピロリジン－1－イル)ピリミジン－2－イル)エタノールの合成

(実施例 25.002) で得られた (Z)－2－(5,8－ジメチル－[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン－2－イル)－1－(4－モルホリノ－6－(ピロリジン－1－イル)ピリミジン－2－イル)エタノール (65 mg) のメタノール (5 ml) 溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (12 mg) を加え同温にて 2 時間攪拌した。25℃まで昇温した後、同温にて 2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル (10 ml) で 3 回抽出した。飽和食塩水 (20 ml) で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（溶出液；塩化メチレン：メタノール＝１００：０～９５：５～９０：１０～７０：３０～５０：５０）で精製し、標記化合物（６５ｍｇ）を得た。

（実施例２５．００６）

４－（２－２－（５，８－ジメチルー〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－*a*〕ピラジン－２－イル）－１－フルオロエチル）－６－（ピロリジン－１－イル）ピリミジン－４－イル）モルホリンの合成

（実施例２５．００５）で得られた２－（５，８－ジメチルー〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－*a*〕ピラジン－２－イル）－１－（４－モルホリノー６－（ピロリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）エタノール（２０ｍｇ）の塩化メチレン（５ｍｌ）溶液に、氷冷下、４－*tert*－ブチルー２，６－ジメチルフェニルサルファートリフルオリド（１８ｍｇ）を加え、同温にて２時間攪拌し、さらに４－*tert*－ブチルー２，６－ジメチルフェニルサルファートリフルオリド（１２５ｍｇ）を加えた。飽和重曹水をゆっくりと加え、反応を停止させ、塩化メチレン（１０ｍｌ）で３回抽出した。飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；*n*－ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０～０：１００）および分取薄層クロマトグラフィー（展開液；酢酸エチル×２）で精製し、標記化合物（０．７ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

（実施例２５．００７）

２－（（５，８－ジメチルー〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－*a*〕ピラジン－２－イル）メトキシ）－６－（ピロリジン－１－イル）－*N*－（テトラヒドロ－２*H*－ピラン－４－イル）ピリミジン－４－アミンの合成

（参考例２９）＜工程２＞で得られた、２－（（（４－クロロ－６－（ピロリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）オキシ）メチル）－５，８－ジ

メチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (40 mg) を用いて、(実施例 9) の方法に準じて、標記化合物 (12 mg) を白色固体として得た。

[0392] (実施例 25. 008)

4-((5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) メトキシ)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピリミジン-2-アミンの合成

(参考例 29) <工程 2> で得られた、2-(((2-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) オキシ) メチル)-5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (10 mg) を用いて、(実施例 9) の方法に準じて、標記化合物 (5 mg) を淡黄色固体として得た。

(実施例 25. 009)

N²-((5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) メチル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N⁴-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピリミジン-2, 4-ジアミンの合成

(参考例 30) <工程 3> で得られた、4-クロロ-N-((5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) メチル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-アミン (20 mg) を用いて、(実施例 9) の方法に準じて、標記化合物 (4 mg) を淡黄色固体として得た。

(実施例 25. 010)

(Z)-1-((5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-2-(4-モルホリノ-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) エテノール) の合成

(参考例 31) で得られた、ジフェニル ((5, 8-ジメチルー [1, 2,

4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)(フェニルアミノ)メチル)ホスホネート (56 mg) のイソプロパノール (1 ml) - テトラヒドロフラン (1 ml) 混合溶液に、(参考例 9) <工程 4> で得られた 4-モルホリノー 6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-カルバルデヒド (30 mg)、炭酸セシウム (75 mg) を順次加え、室温で 18 時間攪拌した。反応溶液に 1 規定塩酸 (3 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応液を塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 50 : 50-0 : 100) で精製し、標記化合物 (40 mg) を黄色固体として得た。

(実施例 25. 011)

1-(5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-2-(4-モルホリノー 6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)エタノール

の合成

(実施例 25. 010) で得られた、(Z)-1-(5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-2-(4-モルホリノー 6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)エタノール (61 mg) のメタノール (5 ml) に、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (11 mg) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応溶液に水 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 50 : 50-0 : 100) で精製し、標記化合物 (54 mg) を無色油状物質として得た。

(実施例 25. 012)

4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-2-メトキシエチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリンの合成

(実施例25.011)で得られた、1-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-2-(4-モルホリノ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)エタノール(10mg)のテトラヒドロフラン(1ml)溶液に、氷冷下60%水素化ナトリウム(1.9mg)、ヨウ化メチル(1.8 μ l)を順次加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に水(1ml)を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=50:50-0:100)で精製し、標記化合物(9.9mg)を無色油状物質として得た。

(実施例25.013)

4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-2-フルオロエチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルフォリン

(実施例25.011)で得られた、1-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-2-(4-モルホリノ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)エタノール(20mg)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液に、-78℃でビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(43 μ l)、を加え、同温度で2時間攪拌した。反応溶液に水(1ml)を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をLC/MSにて分取精製し、標記化合物(0.5mg)をアモルファス固体として得た。

(実施例26.001)

5,8-ジメチル-2-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン

－２－イル）エチル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピラジンの合成

（実施例８）で得られた、（Ｅ）－２－（２－（４－クロロ－６－（ピロリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）ビニル）５，８－ジメチル－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン（１０ｍｇ）から、（実施例２）と同様な方法、もしくは、これに準ずる方法にて、標記化合物（７．５ｍｇ）を合成した。

（実施例２６．００２）

（Ｓ）－４－（２－（２－（５，８－ジメチル－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－２－イル）エチル）－６－（３－フルオロピロリジン－１－イル）ピリミジン－４－イル）モルフォリンの合成

（実施例１９．０５６）で得られた（Ｓ，Ｅ）－４－（２－（２－（５，８－ジメチル－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－２－イル）ビニル）－６－（３－フルオロピロリジン－１－イル）ピリミジン－４－イル）モルフォリン（１２．３ｍｇ）から、（実施例２）と同様な方法、もしくはこれに準ずる方法を用いて、標記化合物（６．２ｍｇ）を得た。

（実施例２６．００３）から（実施例２６．０１５）の化合物〔各実施例化合物名は前述の〔表１－２０〕から〔表１－２１〕に記載してある〕を、対応するリンカー（－Ｌ１－Ｌ２－部位）が二重結合の誘導体から、（実施例２）と同様な方法、もしくは、この方法に準じて合成した。

[0393] （実施例２６．０１６）

５，８－ジメチル－２－（２－（４－（ピペリジン－４－イル）－６－（ピロリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）エチル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン塩酸塩の合成

（参考例３２）＜工程２＞で得られた、*tert*-ブチル ４－（２－（２

ー（５，８－ジメチルー〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－２－イル）エチル）－６－（ピロリジン－１－イル）ピリミジン－４－イル）ピペリジン－１－カーボキシレート（３７ｍｇ）の４規定塩酸－１，４－ジオキサン（１ｍｌ）溶液を室温で２時間攪拌し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を１，４－ジオキサン（３ｍｌ）で共沸し、標記化合物（５５ｍｇ）を白色固体として得た。

（実施例２６．０１７）

１－（４－（２－（２－（５，８－ジメチルー〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－２－イル）エチル）－６－（ピロリジン－１－イル）ピリミジン－４－イル）ピペリジン－１－イル）エタノンの合成

（実施例２６．０１６）で得られた５，８－ジメチルー２－（２－（４－（ピペリジン－４－イル）－６－（ピロリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）エチル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン塩酸塩（１０ｍｇ）のピリジン（１ｍｌ）溶液に、無水酢酸（４μｌ）とＮ，Ｎ－ジメチルー４－アミノピリジン（０．３ｍｇ）を加え、室温で１５時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル（１５ｍｌ）を加え、水（１０ｍｌ）、飽和食塩水（１０ｍｌ）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物（２ｍｇ）を淡茶色油状物質として得た。

（実施例２６．０１８）

４－（６－アゼチジン－１－イル）－２－（２－（５，８－ジメチルー〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－２－イル）エチル）ピリミジン－４－イル）モルフォリンの合成

（参考例３３）＜工程３＞で得られた（Ｅ）－４－（６－（アゼチジン－１－イル）－２－（２－（５，８－ジメチルー〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－２－イル）ビニル）ピリミジン－４－イル）モルフォ

リン（23 mg）から、（実施例2）と同様な方法、もしくはこれに準ずる方法を用いて、標記化合物（8 mg）を白色固体として得た。

（実施例26.019）

6-（アゼチジン-1-イル）-2-（2-（5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）エチル）-N-（2-メトキシエチル）ピリミジン-4-アミンの合成

（参考例34）で得られた、（E）-6-（アゼチジン-1-イル）-2-（2-（5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）ビニル）-N-（2-メトキシエチル）ピリミジン-4-アミン（23 mg）から、（実施例2）と同様な方法を用いて、標記化合物（7 mg）を白色固体として得た。

（実施例26.020）

4-（2-（2-（5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル）エチル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）モルフォリンの合成

（実施例19.050）で得られた、（E）-4-（2-（2-（7-クロロ-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル）ビニル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）モルフォリン（10 mg）のメタノール（1 ml）溶液に、10% Pd/C（2 mg）を加え、水素雰囲気下室温で18時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物（8.5 mg）をアモルファス固体として得た。

（実施例27.001）から（実施例27.004）の化合物〔各実施例化合物名は前述の〔表1-21〕から〔表1-22〕に記載してある〕を、（実施例2）と同様な方法、もしくは、これに準じた方法で、対応するリンカー（-

L1-L2-部位) が二重結合である誘導体から合成した。

[0394] (実施例 27. 005)

2-(2-(6-(アゼチジン-1-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)エチル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンの合成

(参考例 12) <工程 2> で得られた (E)-2-(アゼチジン-1-イル)-6-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)ピリジン-4-オール (23 mg) を (実施例 2) の方法に準じて還元した。得られた粗生成物とテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (14 mg)、トリフェニルホスフィン (37 mg) をテトラヒドロフラン (1 ml) に溶解した。氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (64 μ l、2.2 M トルエン溶液) を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を LC/MS にて分取精製することによって、標記化合物 (3.2 mg) を得た。

(実施例 28. 001)

(E)-4-(6-(アゼチジン-1-イル)-2-(2-(5,7-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)ビニル)ピリミジン-4-イル)モルフォリンの合成

(参考例 35) <工程 2> で得られた、2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-6-クロロピリミジン-2-イル)ビニル)-5,7-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン (30 mg) の 1-ブタノール (2 ml) 溶液に、モルフォリン (15 μ l)、1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデカ-7-エン (DBU: 39 μ l) を加え、150°C で 18 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 50:50-0:100) で精製し、標記化合物 (22 mg) を白色固体として得た。

。

(実施例 29. 001)

(E) - 4 - (2 - (2 - (5, 8 - ジメチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルフォリンの合成

(参考例 36) <工程 4> で得られた (E) - 2 - (2 - (4 - クロロ - 6 - (ピロリジン 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ビニル) - 5, 8 - ジメチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (50 mg) から、(実施例 11) に準じた方法によって、標記化合物 (19 mg) を淡黄色固体として得た。

(実施例 30. 001) から (実施例 30. 006) の化合物を、(実施例 21. 036) と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、各々対応するアミンを用いて合成した。

(実施例 30. 001)

2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) シクロプロピル) - N - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - アミン

(実施例 30. 002)

2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) シクロプロピル) - N - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - アミン

(実施例 30. 003)

N - (5 - クロロピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) シクロプロ

ピル) - 6 - (ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-アミン

(実施例 30.004)

(3S) - 4 - (2 - (2 - (5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) - 6 - (ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) - 3-メチルモルホリン

(実施例 30.005)

(3R) - 4 - (2 - (2 - (5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) - 6 - (ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) - 3-メチルモルホリン

(実施例 30.006)

4 - (2 - (2 - (5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) - 6 - (ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) チオモルホリン 1, 1-ジオキシド

(実施例 30.007)

N - (2 - (2 - (5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) - 6 - (ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) キノリン-8-アミンの合成

(参考例 13) で得られた 2 - (2 - (4-クロロ-6 - (ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) シクロプロピル) - 5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (70 mg) の *tert*-ブタノール (1.9 ml) 溶液に、キノリン-8-アミン (54.6 mg)、酢酸パラジウム (8.5 mg)、2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2', 4', 6' - トリイソプロピルビフェニル (X-Phos: 18 mg)

g) 及びナトリウム *tert*-ブトキシド (54.6 mg) を加え、窒素雰囲気下、95℃で16時間20分攪拌した。反応溶液に、*tert*-ブタノール (2 ml)、酢酸パラジウム (17 mg)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (X-Phos : 36 mg) を加え、95℃で2時間攪拌した。さらに、マイクロウェーブで100℃で1時間攪拌した後、反応溶液を室温に冷却し、セライトろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をLC/MSで分取精製し、標記化合物 (9.3 mg) を茶色固体として得た。

(実施例30.008) 及び (実施例30.009) の化合物を、＜参考例14＞で得られた2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン (エナンチオマーB) 及び各々対応するアルコールを用いて、(実施例21.098)と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で合成した。

(実施例30.008)

2-(2-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキシ)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン

(実施例30.009)

5, 8-ジメチル-2-(2-(4-(ピリジン-3-イルオキシ)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン

(実施例30.010) から (実施例30.018) の化合物を、(参考例14) で得られた2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)

ピリミジン-2-イル) シクロプロピル) -5,8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (エナンチオマーB) を用いて、(実施例21.074)と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、各々対応するアミンから合成した。

(実施例30.010)

4-(2-(2-(5,8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) -6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -2,2-ジメチルモルホリン

(実施例30.011)

4-(2-(2-(5,8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) -6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -1-メチルピペラジン-2-オン

(実施例30.012)

4-(2-(2-(5,8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) -6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -2,6-ジメチルモルホリン

(実施例30.013)

1-(4-(2-(2-(5,8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) -6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) エタノン

(実施例30.014)

1-(2-(2-(5,8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) -6-(ピロリジン-1-イ

ル) ピリミジン-4-イル) ピペリジン-4-オール

(実施例30.015)

2-(2-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン

(実施例30.016)

2-(2-(4-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン

(実施例30.017)

1-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-オール

(実施例30.018)

1-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-3-メチルアゼチジン-3-オール

(実施例30.019)及び(実施例30.020)の化合物を、(参考例19)で得られた4-(6-クロロ-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)ピリミジン-4-イル)モルホリン及び対応するアミンを用いて、(実施例21.074)と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法によりそれぞれ得た。

(実施例 30.019)

4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-((S)-2-メチルピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン

(実施例 30.020)

4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン

(実施例 30.021) から (実施例 30.023) の化合物を、(参考例 14) で得られた 2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン (エナンチオマー B) を用いて、(実施例 21.079) と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、各々対応するアミンから合成した。

(実施例 30.021)

8-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン

(実施例 30.022)

2-(2-(4-((S)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,

5-a] ピラジン

(実施例 30.023)

2-(2-(4-((R)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン

(実施例 30.024) 及び (実施例 30.025) の化合物を、(実施例 21.050) と同様な方法、もしくはこれに準ずる方法で、各々対応するアミンを用いて合成した。

(実施例 30.024)

(3S)-4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-3-メチルモルホリン

(実施例 30.025)

2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-N-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

(実施例 30.026)

4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-3,3-ジメトキシモルホリンの合成

(参考例 14) で得られた 2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1

， 2， 4] トリアゾロ [1， 5-a] ピラジン（エナンチオマーB）を用いて、（実施例21.065）と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、対応するアミンから合成した。

（実施例30.027）

2-（2-（2-（5， 8-ジメチル- [1， 2， 4] トリアゾロ [1， 5-a] ピラジン-2-イル）シクロプロピル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）-ヘキサヒドロピロロ [1， 2-a] ピラジン-6（2H）-オンの合成

（参考例14）で得られた2-（2-（4-クロロ-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）シクロプロピル）-5， 8-ジメチル- [1， 2， 4] トリアゾロ [1， 5-a] ピラジン（エナンチオマーB）を用いて、（実施例21.074）と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、対応するアミンを用いて合成した。

（実施例30.028）及び（実施例30.029）

2-（2-（2-（5， 8-ジメチル- [1， 2， 4] トリアゾロ [1， 5-a] ピラジン-2-イル）シクロプロピル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）-ヘキサヒドロピロロ [1， 2-a] ピラジン-6（2H）-オンの分割

（実施例30.027）で得られた、2-（2-（2-（5， 8-ジメチル- [1， 2， 4] トリアゾロ [1， 5-a] ピラジン-2-イル）シクロプロピル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）-ヘキサヒドロピロロ [1， 2-a] ピラジン-6（2H）-オン（100mg）を分取クロマトグラフィー（カラム：（株）ダイセル化学工業製 CHIRALPAK IA（2cm×25cm）、溶出液；n-ヘキサン：エタノール：ジエチルアミン=90：10：0.1（V/V）、流速：8ml/分、UV：254nm検出、カラム温度：40℃）を用いて分割を行うことで、標記化合物のジアステレオマーを得た。

第一分画（28.1 mg、淡黄色固体、光学純度100% ee、保持時間6.7分、ジアステレオマーA：実施例30.028）

第二分画（31.6 mg、淡黄色固体、光学純度97% ee、保持時間8.2分、ジアステレオマーB：実施例30.029）

光学純度及び保持時間は、下記条件で決定した。（カラム：（株）ダイセル化学工業製 CHIRALPAK IC（0.46 cm×15 cm）、溶出液；n-ヘキサン：エタノール：ジエチルアミン=90：10：0.1（V/V）、流速：2 ml/分、UV：254 nm検出、カラム温度：40℃）。

（実施例30.030）

2-((2S)-1-(2-(2-(5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-ピロリジン-2-イル)プロパン-2-オール)の合成

（実施例21.100）で得られた、(2S)-メチル 1-(2-(2-(5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-カルボキシレート（36 mg）のテトラヒドロフラン（1 ml）溶液に、氷冷下、メチルマグネシウムブロマイド（0.065 ml、3 Mジメチルエーテル溶液）を加え、1時間攪拌した。反応溶液に、水冷下、メチルマグネシウムブロマイド（0.13 ml）を加え、同温度にて30分攪拌した。さらに、反応溶液に、水冷下、メチルマグネシウムブロマイド（0.065 ml）を加え、室温に昇温して、1時間攪拌した。反応溶液に、飽和塩化アンモニウム水溶液（20 ml）を加え、塩化メチレン（50 ml）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。得られた残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：n-ヘキサン=25：75～75：25）、LC/M

S分取及びシリカゲル分取TLC（溶出液；酢酸エチル：ヘキサン＝3：1）で順次精製し、標記化合物（5 mg）を淡黄色アモルファスとして得た。

（実施例30.031）

（2S）-1-（2-（2-（5，8-ジメチル-[1，2，4]トリアゾロ[1，5-a]ピラジン-2-イル）シクロプロピル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）ピロリジン-2-カルボン酸の合成（実施例21.100）で得られた、（2S）-メチル 1-（2-（2-（5，8-ジメチル-[1，2，4]トリアゾロ[1，5-a]ピラジン-2-イル）シクロプロピル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）ピロリジン-2-カルボキシレート（360 mg）のメタノール（7 ml）溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液（0.78 ml）を加え、40℃にて14.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に水（5 ml）を加え、1規定塩酸にて中和した。イソプロパノール／塩化メチレン混合溶液（20：80、30 ml）で3回抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下溶媒を留去し、標記化合物（365 mg）を淡黄色アモルファスとして得た。

（実施例30.032）

（2S）-1-（2-（2-（5，8-ジメチル-[1，2，4]トリアゾロ[1，5-a]ピラジン-2-イル）シクロプロピル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）ピロリジン-2-カルボキサミドの合成

（実施例30.031）で得られた（2S）-1-（2-（2-（5，8-ジメチル-[1，2，4]トリアゾロ[1，5-a]ピラジン-2-イル）シクロプロピル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）ピロリジン-2-カルボン酸（100 mg）から、対応するアミン及び（実施例21.092）と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法を用いて、対

応するアミンから標記化合物（60 mg）を灰色固体として得た。

（実施例30.033）

（2S）-1-（2-（2-（5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）シクロプロピル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミドの合成

（実施例30.031）で得られた（（2S）-1-（2-（2-（5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）シクロプロピル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）ピロリジン-2-カルボン酸（30 mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物（1.02 mg）及びジメチルアミン塩酸塩（8.18 mg）の混合物に、N,N-ジメチルホルムアミド（1 ml）、トリエチルアミン（13.98 μ l）、及び1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（15.4 mg）を順次加え、室温にて22.5時間攪拌した。反応溶液をLC/MSで分取精製し、標記化合物（17 mg）を得た。

（実施例30.034）及び（実施例30.035）

4-（2-（2-（5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル）シクロプロピル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）モルホリンの光学分割

（実施例21.103）で得られた4-（2-（2-（5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル）シクロプロピル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）モルホリン（80 mg）を分取クロマトグラフィー（カラム：（株）ダイセル化学工業製 CHIRALPAK AD-H（2 cm $\times$ 25 cm）、溶出液；n-ヘキサン：エタノール：ジエチルアミン=90：10：0.1（V/V）、

流速：6 ml／分、UV：254 nm検出、カラム温度：40℃）を用いて光学分割を行うことで、標記化合物のエナンチオマーを得た。

第一分画（28.7 mg、白色固体、光学純度100% ee、保持時間15.09分、エナンチオマーA：実施例30.034）

第二分画（30.2 mg、白色固体、光学純度92.7% ee、保持時間30.14分、エナンチオマーB：実施例30.035）

光学純度及び保持時間は、下記条件で決定した。（カラム：（株）ダイセル化学工業製 CHIRALPAK AY-H（0.46 cm×15 cm）、溶出液；n-ヘキサン：エタノール：ジエチルアミン=90：10：0.1（V／V）、流速：1 ml／分、UV：254 nm検出、カラム温度：40℃）。

（実施例30.036）

2-（2-（4-（4-（ジフルオロメトキシ）ピペリジン-1-イル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）シクロプロピル）-5,8-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピラジンの合成

（実施例30.014）で得られた1-（2-（2-（5,8-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピラジン-2-イル）シクロプロピル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）ピペリジン-4-オール（40 mg）のアセトニトリル（2 ml）溶液に、45℃にてヨウ化銅（17.5 mg）及び2-（フルオロスルフォニル）ジフルオロ酢酸（95.1 μl）のアセトニトリル（0.5 ml）溶液を加え、同温度にて1時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（30 ml）を加え、酢酸エチル（60 ml）で抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：n-ヘキサン=35：65～70：30）及びシリカゲル分取TLC（溶出液；酢酸エチル：n-ヘキサン=2：1）で

順次精製し、標記化合物（11 mg）を淡黄色アモルファスとして得た。

（実施例30.037）

5, 8-ジメチル-2-（2-（4-（ピロリジン-1-イル）-6-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）ピリミジン-2-イル）シクロプロピル）[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピラジンの合成

水素化ナトリウム（36 mg）のN, N-ジメチルホルムアミド（4 ml）溶液に、（参考例14）で得られた、2-（2-（4-クロロ-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）シクロプロピル）-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピラジン（エナンチオマーB、100 mg）を氷冷下に加え、室温にて1時間攪拌した。反応溶液を氷冷下に戻し、テトラヒドロ-4-ピラノール（55.2 mg）を加え、室温にて2日間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル（10 ml）で3回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄したのち、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；n-ヘキサン：酢酸エチル=30：70～50：50～80：20）で精製し、標記化合物（44.2 mg）を淡黄色アモルファスとして得た。

（実施例30.038）

（2S）-1-（2-（2-（5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピラジン-2-イル）シクロプロピル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

（工程1）（2S）-1-（2-（2-（5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピラジン-2-イル）シクロプロピル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）ピロリジン-2-カルボン酸の合成

(参考例 14) で得られた、2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン(エナンチオマーB、300mg)のN-メチルピロリドン(1.2ml)溶液に、L-プロリン(0.67g)及び1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデカ-7-エン(DBU:1,21ml)を加え、150℃で3時間攪拌した。室温に冷却し、反応溶液に水(5ml)を加え、2規定塩酸水溶液でpH=4とした。イソプロパノール/塩化メチレン混合溶液(20:80、30ml及び20ml)でそれぞれ抽出し、有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物の粗精製物(1.58g)を得た。

(工程2)(2S)-1-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(実施例30.038)<工程1>で得られた(2S)-1-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.36g)のN,N-ジメチルホルムアミド(4ml)溶液に、8規定アンモニウム-メタノール溶液(0.15ml)及び4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド(0.33g)を加え、室温にて63時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル(150ml)を加え、水(30ml)で3回洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル:n-ヘキサン=50:50~80:20)で精製し、標記化合物(160mg)を得た。

<工程3>(2S)-1-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4

] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) -6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(実施例 30.038) <工程 2> で得られた、((2S)-1-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) -6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) ピロリジン-2-カルボキサミド (0.10 g) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、氷冷下、ピリジン (0.11 ml) 及び無水トリフルオロ酢酸 (0.093 ml) を加え 1 時間攪拌した。反応溶液に、酢酸エチル (50 ml) を加え、水 (30 ml) で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: n-ヘキサン=35:65~60:40~75:35) で精製し、標記化合物 (42 mg) を得た。

(実施例 30.039)

N-(tert-ブチル)-2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-N-メチル-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-カルボキサミドの合成

(参考例 14) で得られた 2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (エナンチオマー B、200 mg) を用いて、(参考例 15) と同様な方法、もしくはこれに準ずる方法で合成した、2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-カルボン酸 (70 mg) の N, N-N, N-ジメチルホルムアミド (3.7 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (79.6 mg), 1-ヒド

ロキシベンゾトリアゾール水和物 (37.4 mg) 及び N-メチル-TERB-ブチルアミン (36.2 mg) を加え、4 時間攪拌した。反応溶液に、水 (20 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml) で 3 回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を LC/MS にて分取精製し、標記化合物 (38.6 mg) を無色アモルファスとして得た。

(実施例 30.040)

(2R)-1-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-モルホリノピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(参考例 19) で得られた、4-(6-クロロ-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)ピリミジン-4-イル)モルホリン (0.70 g) の N-メチルピロリドン (2.6 ml) 溶液に、D-プロリンメチルエステル塩酸塩 (1.50 g) 及び 1,8-ジアザビシクロ (5.4.0) ウンデカー 7-エン (DBU: 2.71 ml) を加え、150℃ にて 5 時間 40 分加熱攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、水 (10 ml) を加え、2 規定塩酸水溶液を加え、pH=4 としたのち、イソプロパノール/塩化メチレン混合溶液 (20:80、30 ml 及び 20 ml) でそれぞれ抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、粗生成物 (4 g) を得た。得られた粗生成物の一部 (2 g) を (実施例 30.039) と同様な方法、もしくはこれに準ずる方法でアミド化し、標記化合物 (110 mg) を得た。

(実施例 30.041)

(2R)-1-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-モルホリノ

ピリミジン-4-イル) ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(実施例30.040) で得られた (2R)-1-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-6-モルホリノピリミジン-4-イル) ピロリジン-2-カルボキサミド (105 mg) を用いて、(実施例30.038) <工程3>と同様な方法、もしくはこれに準ずる方法を用いて、標記化合物 (51 mg) を得た。

(実施例30.042)

N-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの合成

(参考例43) で得られた ((2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-カルボアルデヒド (55 mg) の塩化メチレン (15.1 ml) 溶液に酢酸 (1.7 μ l) を加え、5分間攪拌した。反応溶液に、4-アミノテトラヒドロピラン (23 mg) を加え、10分間攪拌した。反応溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (48.1 mg) を加え、15時間30分攪拌した。反応溶液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml) で3回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をLC/MSで分取精製し、標記化合物 (41.9 mg) を橙色固体として得た。

(実施例30.043)

4-(5-クロロ-2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4] トリアゾロ[1,5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-6-(ピロリ

ジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリンの合成

(実施例21.077)で得られた、4-(2-(2-(5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン(20mg)のクロロホルム(1ml)溶液に、氷冷下、N-クロルスクシイミド(7.62mg)を加え、室温にて3日間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(60ml)を加え、酢酸エチル(20ml)で3回抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=80:20~50:50)で精製し、標記化合物(6.5mg)を無色アモルファスとして得た。

(実施例30.044)

2-(2-(5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-4-モルホリノ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)アセテートの合成

(実施例21.077)で得られた、4-(2-(2-(5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン(100mg)のクロロホルム(2ml)溶液に、氷冷下、酢酸(2ml)及びN-ブロモスクシイミド(44.4mg)を加え、室温で22時間30分攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を順次加え、酢酸エチル(10ml)で3回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水(15ml)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=88:12~0:100)で精製し、標記化合物(39.2mg)を無色固体として得た。

(実施例30.045)

4-(2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-5-メトキシ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリンの合成

(実施例30.044)で得られた2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-4-モルホリノ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)アセテート(17.5mg)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液に、tert-ブトキシカリウム(9.03mg)、ヨウ化メチル(15.57mg)及び水(1滴)を加え室温にて終夜攪拌した。反応溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(2ml)を加え1時間攪拌したのち、メタノール(3ml)を加え、さらに6時間攪拌した。反応溶液に、飽和塩化アンモニウム水溶液(30ml)を加え、酢酸エチル(10ml)で3回抽出した。有機層を合わせて減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル:n-ヘキサン=20:80~50:50~0:100)で精製し、標記化合物(3.5mg)を淡黄色固体として得た。

(実施例31.001)

2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-4-アミンの合成

(参考例20)<工程5>で得られた2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンに対して、(実施例30.007)と同様な方法、もしくはこれに準ずる方法を用いて、対応

するアミンから標記化合物（17.8 mg）を無色固体として得た。

（実施例31.002）

N-（2-（2-（5,8-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピラジン-2-イル）シクロプロピル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-4-イル）-6-メチルピリジン-3-アミンの合成

（実施例31.001）と同様な方法、もしくは、これに準ずる方法を用いて、対応するアミンから合成した。

（実施例31.003）

2-（2-（4-（3-メトキシフェニル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロピル）-5,8-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピラジンの合成

（参考例20）＜工程5＞で得られた2-（2-（4-クロロ-6-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）シクロプロピル）-5,8-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピラジン（20mg）のエタノール（1.4ml）及び水（0.7ml）の混合溶液に、3-メトキシフェニルボロン酸（8.7mg）、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム（6.3mg）を加え、窒素雰囲気下、90℃で15時間30分撹拌した。反応溶液に3-メトキシフェニルボロン酸（8.7mg）、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム（18.9mg）を追加し、90℃で23時間20分撹拌した。反応溶液を室温に冷却後、セライトろ過し、酢酸エチル（40ml）で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣を、LC/MSにて分取精製し、標記化合物（3.4mg）を淡黄色固体として得た。

（実施例31.004）

2- (2- (4- (4-メトキシフェニル) -6- (ピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) シクロプロピル) -5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジンの合成

(実施例31.003)と同様な方法、もしくはこれに準ずる方法を用いて、対応するボロン酸から合成した。

(実施例31.005)

5, 8-ジメチル-2- (2- (6- (ピロリジン-1-イル) -4- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) オキシ) ピリジン-2-イル) シクロプロピル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジンの合成

(参考例20) <工程4>で得られた2- (2- (5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) -6- (ピロリジン-1-イル) ピリジン-4-オール (30 mg) のテトラヒドロフラン (1.7 ml) 溶液に、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (17.5 mg)、トリフェニルフォスフィン (44.9 mg) 及びアゾジカルボン酸ジエチル (78 µl, 40%トルエン溶液, 約2.2 mol/L) を加え、2時間攪拌した。反応溶液にトリフェニルフォスフィン (44.9 mg) 及びアゾジカルボン酸ジエチル (78 µl, 40%トルエン溶液, 約2.2 mol/L) を追加し、14時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をLC/MSで分取精製して、標記化合物 (7.1 mg) を無色固体として得た。

(実施例31.006) 及び (実施例31.007)

5, 8-ジメチル-2- (2- (6- (ピロリジン-1-イル) -4- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) オキシ) ピリジン-2-イル) シクロプロピル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジンの光学分割

(実施例 31.005) で得られた 5, 8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン (42 mg) を分取クロマトグラフィー (カラム: (株)ダイセル化学工業製 CHIRALPAK IC (2 cm×25 cm)、溶出液; n-ヘキサン: エタノール: ジエチルアミン=90:10:0.1 (V/V)、流速: 8 ml/分、UV: 254 nm 検出、カラム温度: 40°C) を用いて光学分割を行うことで、標記化合物のエナンチオマーを得た。

第一分画 (9.5 mg、光学純度 100% ee、保持時間 14.6 分、エナンチオマー A: 実施例 31.006)

第二分画 (9 mg、光学純度 95.8% ee、保持時間 18.5 分、エナンチオマー B: 実施例 31.007)

光学純度及び保持時間は、下記条件で決定した。(カラム: (株)ダイセル化学工業製 CHIRALPAK IC (0.46 cm×25 cm)、溶出液; n-ヘキサン: イソプロパノール: ジエチルアミン=90:10:0.1 (V/V)、流速: 1 ml/分、UV: 254 nm 検出、カラム温度: 40°C)。

(実施例 31.008)

5, 8-ジメチル-2-(2-(4-(ピリジン-3-イルオキシ)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジンの合成

(参考例 20) <工程 4> で得られた 2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-オール (30 mg) の N-メチルピロリドン (0.4 ml) 溶液に、3-ブロモピリジン (14.9 mg)、ヨウ化銅 (4.1 mg)、2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5

ーヘプタンジオン（13.6 μ l）及び炭酸セシウム（69.7 mg）を加え、100℃で5時間攪拌した。反応溶液に、3-ブロモピリジン（29.8 mg）、ヨウ化銅（4.1 mg）及び2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオン（13.6 μ l）を加え、100℃で16時間加熱攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、セライトろ過した。セライトを酢酸エチル（40 ml）で洗浄し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をLC/M Sにて分取精製し、標記化合物（1.9 mg）を茶色固体として得た。

（実施例31.009）

5, 8-ジメチル-2-（2-（6-（ピロリジン-1-イル）-4-（（S）-テトラヒドロフラン-3-イル）オキシ）ピリジン-2-イル）シクロプロピル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピラジンの合成（実施例31.005）と同様な方法、もしくはこれに準ずる方法を用いて、対応するアルコールから合成した。

（実施例31.010）及び（実施例31.011）

5, 8-ジメチル-2-（2-（6-（ピロリジン-1-イル）-4-（（S）-テトラヒドロフラン-3-イル）オキシ）ピリジン-2-イル）シクロプロピル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピラジンの分割（実施例31.009）で得られた、5, 8-ジメチル-2-（2-（6-（ピロリジン-1-イル）-4-（（S）-テトラヒドロフラン-3-イル）オキシ）ピリジン-2-イル）シクロプロピル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピラジン（100 mg）を分取クロマトグラフィー（カラム：（株）ダイセル化学工業製 CHIRALCEL OD（2 cm×25 cm）、溶出液；n-ヘキサン：エタノール：ジエチルアミン=90：10：0.1（V/V）、流速：7.5 ml/分、UV：254 nm検出、カラム温度：40℃）を用いて分割を行うことで、標記化合物のジアステレオマーを得た。

第一分画（21 mg、光学純度100% ee、保持時間11.6分、ジアステレオマーA：実施例31.010）

第二分画（27 mg、光学純度99.6% ee、保持時間13.7分、ジアステレオマーB：実施例31.011）

光学純度及び保持時間は、下記条件で決定した。（カラム：（株）ダイセル化学工業製 CHIRALPAK IC（0.46 cm×15 cm）、溶出液；n-ヘキサン：エタノール：ジエチルアミン＝90：10：0.1（V/V）、流速：3 ml/分、UV：254 nm検出、カラム温度：40℃）。

（実施例31.012）

5, 8-ジメチル-2-（2-（6-（ピロリジン-1-イル）-3-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）オキシ）ピリジン-2-イル）シクロプロピル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピラジンの合成（参考例39）＜工程5＞で得れた2-（2-（5, 8-ジメチル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピラジン-2-イル）シクロプロピル）-6-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-3-オール（30 mg）のN, N-ジメチルホルムアミド（0.9 ml）溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム（6.8 mg）を加え、室温に昇温して1時間攪拌した。反応溶液に、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-メタンサルフォネート（18.5 mg）を加え、2時間20分攪拌した後、反応溶液を50℃に加熱して、19時間攪拌した。室温に冷却し、水（10 ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 ml）を加え、ジクロロメタン（20 ml）で抽出した。水層に飽和食塩水（20 ml）を加え、塩化メチレン（30 ml）で3回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水（40 ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をLC/MSで分取精製し、標記化合物（2.8 mg）を茶色固体として得た。

(実施例 3 1. 0 1 3)

2 - (2 - (3 - イソプロポキシ - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジンの合成

(参考例 3 9) <工程 5> で得られた、2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - オール (3 0 m g) の N, N - ジメチルホルムアミド (0. 9 m l) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (6. 8 m g) を加え、室温に昇温して 1 時間攪拌した。反応溶液に、2 - ヨードプロパン (1 2. 8 μ l) を加え、5 0 °C で 1 時間 4 5 分攪拌した。反応溶液を冷却し、水 (1 0 m l)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 0 m l) 及び塩化メチレン (3 0 m l) を加え、有機層を抽出した。水層をさらに塩化メチレン (3 0 m l) で 2 回抽出し、有機層を合わせて、飽和食塩水 (4 0 m l) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を LC / MS で分取精製することによって、標記化合物 (2 2. 5 m g) を茶色固体として得た。

(実施例 3 2. 0 0 1) 及び (実施例 3 2. 0 0 2)

6 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミンの光学分割

(実施例 2 3. 0 0 2) で得られた、6 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミン (7 4 m g) を分取クロマトグラフィー (カラム: (株) ダイセル化学工業製 CHIRALPAK IC (2 c m $\times$ 2 5 c m)、溶出液; n - ヘキサン: エタノール: ジエチルアミン = 9 0

: 10 : 0.1 (V/V)、流速: 6 ml/分、UV: 254 nm検出、カラム温度: 40℃) を用いて光学分割を行うことで、標記化合物のエナントオマーを得た。

第一分画 (29.7 mg、白色固体、光学純度 100% ee、保持時間 14.8 分、エナントオマー A: 実施例 32.001)

第二分画 (29.5 mg、白色固体、光学純度 100% ee、保持時間 21.4 分、エナントオマー B: 実施例 32.002)

光学純度及び保持時間は、下記条件で決定した。(カラム: (株) ダイセル化学工業製 CHIRALPAK IC (0.46 cm × 15 cm)、溶出液; n-ヘキサン: イソプロパノール: ジエチルアミン = 90 : 10 : 0.1 (V/V)、流速: 2.5 ml/分、UV: 254 nm検出、カラム温度: 40℃)。

(実施例 32.003)

4-(6-(2-(5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジニン-2-イル)シクロプロピル)-2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリンの合成

(参考例 21) 及び (参考例 22) と同様な方法、もしくはこれに準ずる方法にて、対応するアミンから合成した 4-(2-クロロ-6-(2-(5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジニン-2-イル)シクロプロピル)ピリミジン-4-イル)モルホリン (210 mg) 及びピロリジンを用いて、(実施例 19.056) と同様な方法、もしくは、これに準ずる方法で標記化合物 (191 mg) を合成した。

(実施例 32.004) 及び (実施例 32.005)

4-(6-(2-(5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジニン-2-イル)シクロプロピル)-2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリンの光学分割

(実施例32.003)で得られた4-(6-(2-(5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン(171.9mg)を分取クロマトグラフィー(カラム:(株)ダイセル化学工業製 CHIRALPAK IC (2cm×25cm)、溶出液;n-ヘキサン:エタノール:ジエチルアミン=90:10:0.1(V/V)、流速:12ml/分、UV:254nm検出、カラム温度:40℃)を用いて光学分割を行うことで、標記化合物のエナンチオマーを得た。

第一分画(66mg、光学純度99.9%ee、保持時間9.9分、エナンチオマーA:実施例32.004)

第二分画(68.8mg、淡黄色固体、光学純度99.9%ee、保持時間12.9分、エナンチオマーB:実施例32.005)

光学純度及び保持時間は、下記条件で決定した。(カラム:(株)ダイセル化学工業製 CHIRALPAK IC (0.46cm×15cm)、溶出液;n-ヘキサン:エタノール:ジエチルアミン=90:10:0.1(V/V)、流速:2ml/分、UV:254nm検出、カラム温度:40℃)。

(実施例33.001)

(E)-2-(2-(4-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンの合成(実施例8)で得られた(E)-2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン(100mg)のN-メチルピロリドン(2.8ml)溶液に、3-メトキシ-3-メチルアゼチジン塩酸塩(193.4mg)及び1,8-ジアザビスクロ(5.4.0)ウンデカ-7-エン(DBU:267.4μl)を加え、150℃で22時間30分

加熱攪拌した。反応溶液をLC/MSにて分取精製し、標記化合物（21 mg）を茶色固体として得た。

（実施例33.002）から（実施例33.013）の化合物を、（実施例33.001）と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、各々対応するアミンを用いて合成した。

（実施例33.002）

(E)-2-(2-(4-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン

（実施例33.003）

(E)-2-(2-(4-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン

（実施例33.004）

(E)-1-((2-(2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-3-メチルアゼチジン-3-オール

（実施例33.005）

(R,E)-2-(2-(4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン

（実施例33.006）

(S,E)-2-(2-(4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ビニル)-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン

(実施例 33. 007)

(1 R, 4 R) - 5 - (2 - (E) - 2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン

(実施例 33. 008)

(E) - 1 - ((2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - オール

(実施例 33. 009)

4 - (2 - ((E) - 2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジメチルモルホリン

(実施例 33. 010)

(E) - 4 - ((2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルモルリン

(実施例 33. 011)

(E) - 1 - (4 - (2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン

(実施例 33. 012)

(E) - 1 - ((2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - オール

(実施例 33. 013)

(E) - 4 - (2 - (2 - (5, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - (ピロリジン - 1 -

イル) ピリミジン-4-イル) -1-メチルピペラジン-2-オン トリフルオロ酢酸塩

(実施例 33.014)

(S, E) -2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) ビニル) -6-(ピロリジン-1-イル) -N-(テトラヒドロフラン-3-イル) ピリミジン-4-アミンの合成

(実施例 8) で得られた (E) -2-(2-(4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) ビニル) 5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン (100 mg) の *tert*-ブタノール (2.8 ml) 溶液に (R) -テトラヒドロフラン-3-アミン (49 mg)、ナトリウム *tert*-ブトキシド (40.5 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム-クロロホルム付加体 (51.5 mg)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ) ビフェニル (Dave-Phos: 22.1 mg) を加え、90°C で 2 時間 30 分攪拌した。反応溶液を LC/MS にて分取精製し、標記化合物 (47.7 mg) を茶色固体として得た。

(実施例 33.015) から (実施例 33.018) の化合物を、実施例 (33.014) と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法で、対応するアミンを用いて合成した。

(実施例 33.015)

(E) -3-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) ビニル) -6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロパンニトリル

(実施例 33.016)

(R, E) -2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) ビニル) -6-(ピロリジン-1-イル

) -N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン

(実施例33.017)

(S, E)-4-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-3-メチルモルホリン

(実施例33.018)

(R, E)-4-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-3-メチルモルホリン

(実施例33.019)

(E)-4-(5-クロロ-2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリンの合成

(実施例11)で得られた(E)-4-(2-(2-(5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)ビニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン(100 mg)のクロロホルム(2 ml)溶液に、氷冷下、N-クロルスキシミド(36.1 mg)を加え、1時間45分攪拌した。反応溶液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 ml)を加え、酢酸エチル(10 ml)で3回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水(10 ml)で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル: n-ヘキサン=7:93~60:40)で精製し、標記化合物(88.5 mg)を淡黄色固体として得た。

(実施例34.001)

4-(2-(2-(6-クロロ-5, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリンの合成

(参考例40) <工程2>で得られた、1-アミノ-5-クロロ-3, 6-ジメチルピラジン-2 (1H)-イミニウム 2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルフォネート (40 mg) のアセトニトリル (0.5 ml) 溶液に、トリエチルアミン (22.4 μ l) を加え、20℃で30分間攪拌した。別途、(参考例41) で得られた2-(4-モルホリノ-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) シクロプロパンカルボン酸 (34.2 mg) のアセトニトリル (1 ml) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (74.8 μ l) 及びプロピルホスホン酸無水物 (76 μ l、50%酢酸エチル溶液) を加えて溶液を調整した。この溶液を上記反応溶液に加え、50℃で14時間30分攪拌した。反応溶液に水 (20 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml) で3回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=94:6~50:50) で精製し、標記化合物 (19.7 mg) を橙色アモルファスとして得た。

(実施例34.002)

4-(6-(ピロリジン-1-イル)-2-(2-(5, 6, 8-トリメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル) ピリミジン-4-イル) モルホリンの合成

(実施例34.001) で得られた4-(2-(2-(6-クロロ-5, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) モルホリン (19 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (0.4 ml) 溶液に、2, 4, 6-トリメチルボロキシシン (23.3 μ l)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン-パラジウム (II) ジクロリド-ジクロロメタン錯体 (17.1 mg) 及び炭酸カリウム (28.9 mg) を加え、マイクロウェーブにて110℃で2時間加熱攪拌した。反応溶液を

セライトろ過し、酢酸エチル（40 ml）で洗浄した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：n-ヘキサン＝12：88～100：0）で精製し、標記化合物（15.6 mg）を茶色固体として得た。

（実施例34.003）及び（実施例34.004）

4-（6-（ピロリジン-1-イル）-2-（2-（5,6,8-トリメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）シクロプロピル）ピリミジン-4-イル）モルホリンの光学分割

（実施例34.002）で得られた4-（6-（ピロリジン-1-イル）-2-（2-（5,6,8-トリメチルー[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）シクロプロピル）ピリミジン-4-イル）モルホリン（15 mg）を分取クロマトグラフィー（カラム：（株）ダイセル化学工業製 CHIRALPAK AY-H（2 cm×25 cm）、溶出液；n-ヘキサン：エタノール：ジエチルアミン＝90：10：0.1（V/V）、流速：8 ml/分、UV：254 nm検出、カラム温度：40℃）を用いて光学分割を行うことで、標記化合物のエナンチオマーを得た。

第一分画（1 mg、光学純度100% ee、保持時間6.0分、エナンチオマーA：実施例34.003）

第二分画（4 mg、淡黄色固体、光学純度99% ee、保持時間8.0分、エナンチオマーB：実施例34.004）

光学純度及び保持時間は、下記条件で決定した。（カラム：（株）ダイセル化学工業製 CHIRALPAK AY-H（0.46 cm×15 cm）、溶出液；n-ヘキサン：エタノール：ジエチルアミン＝90：10：0.1（V/V）、流速：3 ml/分、UV：254 nm検出、カラム温度：40℃）。

（実施例35.001）

4-(2-(2-(6-ブロモ-8-メトキシ-5-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) モルホリンの合成

(参考例 4 2) で得られた 1-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシ-6-メチルピラジン-2 (1 H) -イミニウム 2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルフォネート (140 mg) を用いて、(実施例 3 4. 001) と同様の方法、もしくはこれに準ずる方法を用いて、標記化合物 (49.6 mg) を白色固体として得た。

(実施例 3 5. 002)

4-(2-(2-(8-メトキシ-5-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) モルホリンの合成

(実施例 3 5. 001) で得られた 4-(2-(2-(6-ブロモ-8-メトキシ-5-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) モルホリン (48 mg) のメタノール (3 ml) 溶液に、10% パラジウム-炭素 (5 mg) を加え、水素雰囲気下、25℃で4時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮することで、標記化合物の粗生成物 (45 mg) を得た。

(実施例 3 5. 003) 及び (実施例 3 5. 004)

4-(2-(2-(8-メトキシ-5-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) モルホリンの光学分割

(実施例 3 5. 002) で得られた 4-(2-(2-(8-メトキシ-5-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピラジン-2-イル) シクロプロピル)-6-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) モ

ルホリン (50 mg) を分取クロマトグラフィー (カラム: (株) ダイセル 化学工業製 CHIRALPAK AY-H (2 cm × 25 cm)、溶出液; n-ヘキサン: エタノール: ジエチルアミン = 90: 10: 0.1 (V/V)、流速: 8 ml/分、UV: 254 nm 検出、カラム温度: 40°C) を用いて光学分割を行うことで、標記化合物のエナンチオマーを得た。

第一分画 (6.1 mg、光学純度 100% ee、保持時間 7.3 分、エナンチオマー A: 実施例 35.003)

第二分画 (6.7 mg、淡黄色固体、光学純度 97.4% ee、保持時間 9.3 分、エナンチオマー B: 実施例 35.004)

光学純度及び保持時間は、下記条件で決定した。(カラム: (株) ダイセル 化学工業製 CHIRALPAK IC (0.46 cm × 15 cm)、溶出液; n-ヘキサン: エタノール: ジエチルアミン = 90: 10: 0.1 (V/V)、流速: 3 ml/分、UV: 254 nm 検出、カラム温度: 40°C)。

(実施例 36.001)

(1S, 2R, 4S, 5R) - 1 - ((4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)メチル)-2-((S)-メトキシ(6-メトキシキノリン-4-イル)メチル)-5-ビニルキヌクリジン-1-イウム クロライドの合成

文献既知の方法で合成した、(1S, 2R, 4S, 5R) - 2 - ((S)-メトキシ(6-メトキシキノリン-4-イル)メチル)-5-ビニルキヌクリジン (0.74 g) の 2-ブタノン (20 ml) 溶液に、[US 2011/160206 号パンフレット 13 頁] に記載された方法に準じて合成した 4-クロロ-2-(クロロメチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン (0.51 g) を加え、5 日間加熱還流した。反応溶液を室温に冷却した後、析出した固体をろ取した。酢酸エチル (5 ml) で洗浄した後、乾燥して標記化合物 (860 mg) をベージュ固体として得た。

(実施例 36. 002)

2 - (4 - クロロ - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル)
シクロプロパンカルボン酸の合成

(実施例 36. 001) で得られた、(1 S, 2 R, 4 S, 5 R) - 1 - (4 - クロロ - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 2 - ((S) - メトキシ (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) メチル - 5 - ビニルキヌクリジン - 1 - イウム クロライド (0. 85 g) 及び炭酸セシウム (0. 63 g) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に、アクリル酸メチル (0. 44 ml) を加えて 8 時間加熱還流し、その後室温に冷却し、終夜時間攪拌した。反応溶液を、再度 5 時間加熱還流し、室温に冷却した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をトルエン (10 ml) で希釈した。この溶液に、1 規定塩酸水溶液 (3 ml) を加え、10 分間攪拌した。有機層を分離して、水 (3 ml) で洗浄した。有機層をシリカゲル (1 g) と混ぜ、有機溶媒で洗浄した後、ろ液を濃縮した。残渣のメタノール (2. 5 ml) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2. 5 ml) を加え、反応溶液を終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル (5 ml) で希釈し、有機層を 0. 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) で抽出した。水層を 1 規定塩酸で pH = 4 ~ 5 に調整し、酢酸エチル (20 ml) で抽出した。水層を再度 pH = 4 に調整し、酢酸エチル (5 ml) で 2 回抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、乾燥することで標記化合物 (300 mg、75% ee) を白色固体として得た。

光学純度及び保持時間は、下記条件で決定した。(カラム：(株)ダイセル 化学工業製 CHIRALPAK AY-H (0. 46 cm × 15 cm)、溶出液；n - ヘキサン：エタノール：ジエチルアミン = 90 : 10 : 0. 1 (V/V)、流速：2 ml / 分、UV：254 nm 検出、カラム温度：40℃)。

(実施例 36. 003)

2- (2- (4-クロロ-6- (ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) シクロプロピル) - (5, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジンの合成

(実施例 36. 002) で得られた、2- (4-クロロ-6- (ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) シクロプロパンカルボン酸 (0. 15 g) 及びトリエチルアミン (0. 51 ml) のアセトニトリル (2 ml) 溶液に、氷冷下、プロピルホスホン酸無水物 (0. 4 ml, 50% 酢酸エチル溶液) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に、[WO 2009/152825 号パンフレット 44 頁] に記載された方法に準じて合成した 1-アミノ-3, 6-ジメチルピラジン-2 (1H) -イミニウム 2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルフォネート (0. 19 g) を加え、終夜攪拌した。反応溶液を 0. 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (6 ml) でクエンチして、塩化メチレン (10 ml) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を 0. 2 規定塩酸水溶液 (0. 5 ml) 中で 1 時間攪拌した。析出した不溶物をろ過により除去した後、ろ液を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) で希釈し、酢酸エチル (5 ml) で抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物の粗生成物 (50 mg, 98% ee) を得た。得られた粗生成物を酢酸エチル (1 ml) で溶解し、4 規定塩酸-酢酸エチル (0. 1 ml) を加えた。酢酸エチルを減圧下濃縮により除去し、得られた残渣をアセトンでトリチュレートした後、ろ取し、標記化合物の塩酸塩をベージュ固体として得た。この化合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) で希釈し、酢酸エチル (3 ml) で抽出した。有機層を合わせて、乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (34 mg, 99% ee) を無色アモルファスとして得た。光学純度及び保持時間は、下記条件で決定した。(カラム: (株

）ダイセル化学工業製 CHIRALPAK AY-H（0.46 cm×15 cm）、溶出液；n-ヘキサン：エタノール：ジエチルアミン＝90：10：0.1（V/V）、流速：2 ml/分、UV：254 nm検出、カラム温度：40℃）。

[0395] 上記の実施例1から実施例18で合成したこれら実施例の参考例のLC/MSデータを表4に、実施例のLC/MSデータを表5に、上記以外の参考例等のLC/MSデータを表6に、代表参考例及び化合物のNMRデータを表7に示す。核磁気共鳴スペクトル（NMR）の測定には、ジェオールJNM-ECX400（JEOL JNM-ECX400）FT-NMR（日本電子（株）製）、ジェオールJNM-ECX300（JEOL JNM-ECX300）FT-NMR（日本電子（株）製）、ジェオールJNM-EX270（JEOL JNM-EX270）FT-NMR（日本電子（株）製）を用いた。LC-Massは以下のいずれかの方法で測定した。Waters FractionLynx MSシステム（Waters製）を用い、カラムはWaters製、SunFireカラム（4.6 mm×5 cm、5 μm）を用い、移動相は、[メソッドA]メタノール：0.05%酢酸水溶液＝10：90（0分）～100：0（5分）～100：0（7分）、または[メソッドB]メタノール：0.05%トリフルオロ酢酸水溶液＝10：90（0分）～100：0（5分）～100：0（7分）のグラジエント条件を用いる方法。UPLC/MSはWaters UPLC-ZQ MSシステム（Waters製）を用い、カラムは資生堂製、MGII-H（2.1 mm×5 cm、3 μm）を用い、移動層は、[メソッドC]メタノール：0.05%トリフルオロ酢酸水溶液＝5：95（0分）～100：0（1分）～100：0（2分）のグラジエント条件を用いた。分取系には化合物により適宜変更したグラジエント条件を用いた。

[0396]

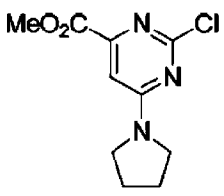
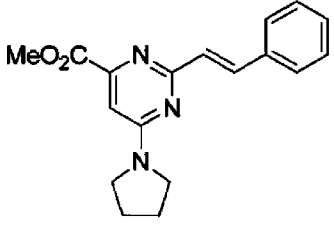
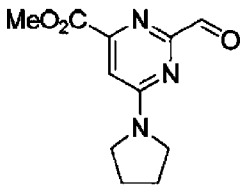
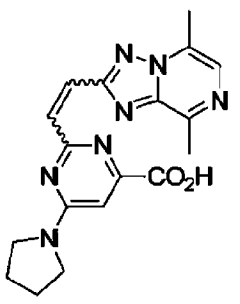
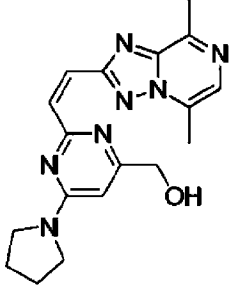
[表4]

参考例	メソッド	MS - ESI (m/z) [M+H] ⁺	保持時間 (分)	参考例	メソッド	MS - ESI (m/z) [M+H] ⁺	保持時間 (分)
1	A	330	5.50	3-3	B	177	2.22
2-1	A	197	3.65	4	A	299	3.88
2-2	A	177	2.60	5-1	B	218	4.42
3-1	B	221	3.60	5-2	B	198	3.42
3-2	B	179	2.45				

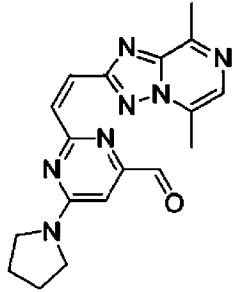
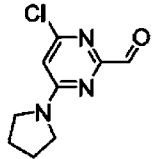
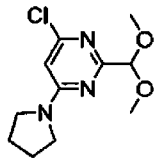
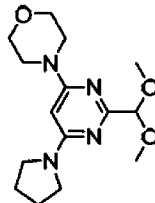
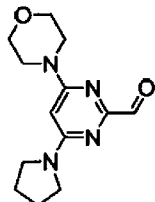
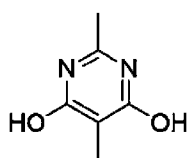
[0397] [表5]

実施例	メソッド	MS - ESI (m/z) [M+H] ⁺	保持時間 (分)	実施例	メソッド	MS - ESI (m/z) [M+H] ⁺	保持時間 (分)
1	A	307	4.53	10	B	423	3.87
2	B	309	3.17	11	A	407	5.02
3	A	321	5.03	12	B	409	3.70
4	A	323	2.75	13	A	393	4.87
5	B	339	3.90	14	A	405	5.30
6	A	365	5.65	15	A	414	4.68
7	A	321	5.17	16	A	416	6.27
8	A	356	5.98	17	A	432	6.38
9	A	421	4.33	18	A	422	6.22

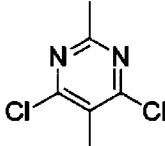
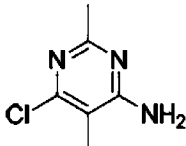
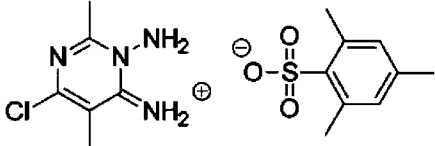
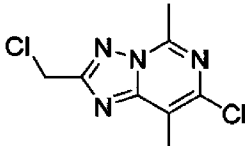
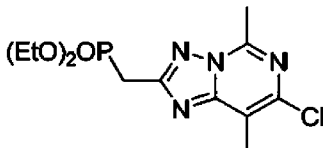
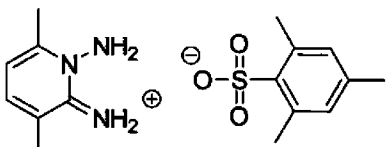
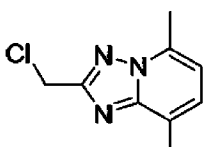
[表6-1]

参考例番号	化合物	LC/MS データ		
		メソッド	MS — ESI (m/z)	保持時間
			[M+H] ⁺	(分)
7-1		A	242	4.37
7-2		A	310	5.88
7-3		A	236	1.88 2.92
7-4		A	366	4.40 4.67
8-1		A	352	2.97

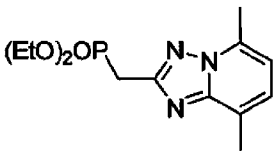
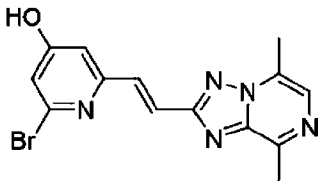
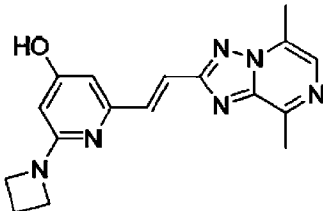
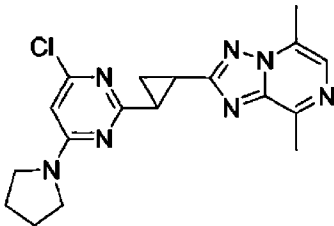
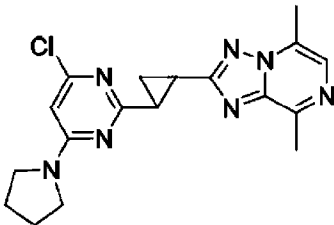
[表6-2]

参考例番号	化合物	LC/MS データ		
		メソッド	MS - ESI (m/z)	保持時間
			[M+H] ⁺	(分)
8-2		A	350	2.95 3.17
9-1		A	212	3.77 4.15
9-2		A	258	4.52
9-3		A	309	3.60
9-4		A	263	3.10
10-1		A	141	0.27

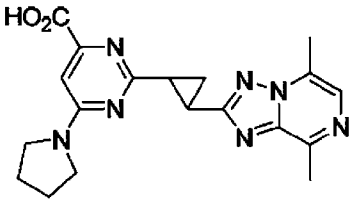
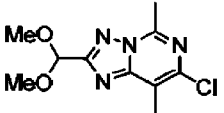
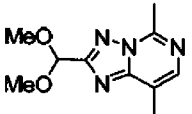
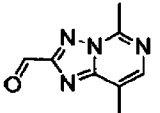
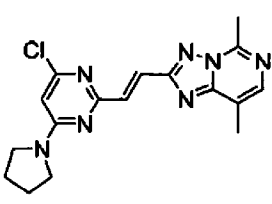
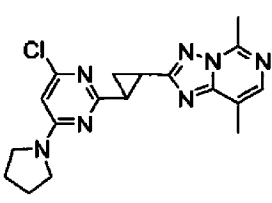
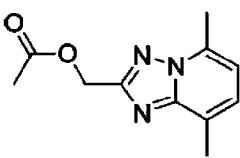
[表6-3]

参考例番号	化合物	LC/MS データ		
		メソッド	MS - ESI (m/z)	保持時間
			[M+H] ⁺	(分)
10-2		A	177	4.67
10-3		A	158	3.00
10-4		A	-	0.32
10-5		A	231	4.73
10-6		A	333	4.73
11-1		B	138	0.31
11-2		A	196	4.45

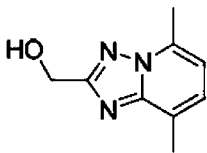
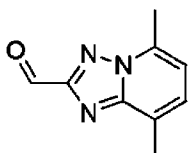
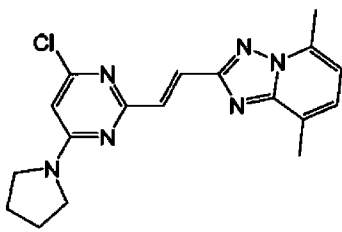
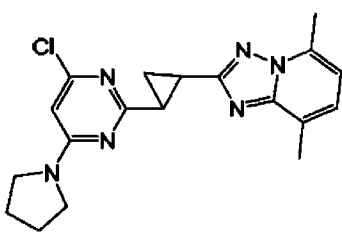
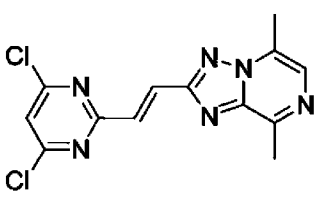
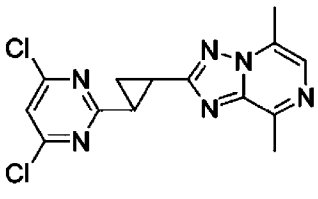
[表6-4]

参考例番号	化合物	LC/MS データ		
		メソッド	MS — ESI (m/z)	保持時間
			[M+H] ⁺	(分)
11-3		A	298	4.57
12-1		A	346	5.43
12-2		A	323	3.43
13		A	370	5.93
14		A	370	5.95

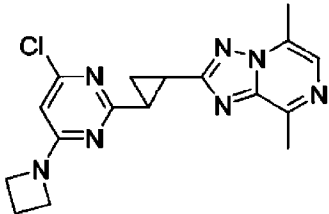
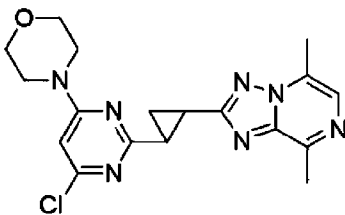
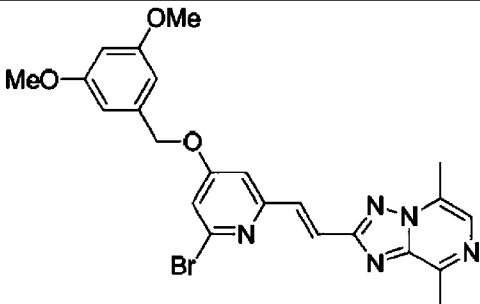
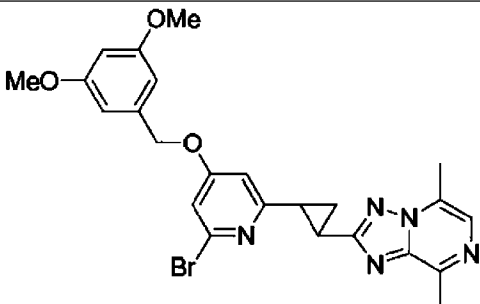
[表6-5]

参考例番号	化合物	LC/MS データ		
		メソッド	MS - ESI (m/z)	保持時間
			[M+H] ⁺	(分)
15		A	380	4.45
16-1		A	257	4.28
16-2		A	223	3.43
16-3		A	177	2.6
16-4		A	356	6
16-5		A	370	5.95
17-1		A	242 (+23)	4.23

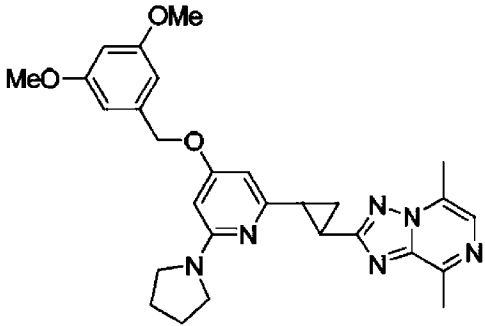
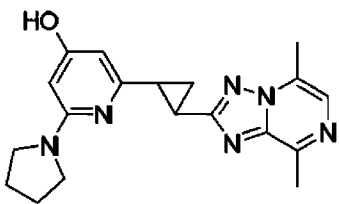
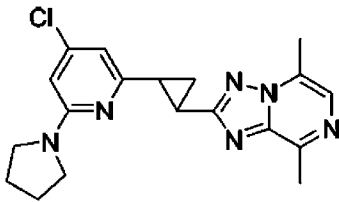
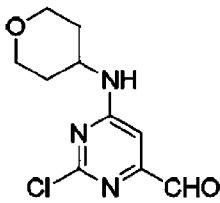
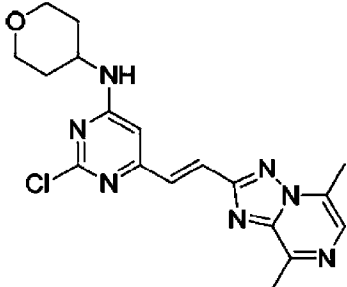
[表6-6]

参考例番号	化合物	LC/MS データ		
		メソッド	MS — ESI (m/z)	保持時間
			[M+H] ⁺	(分)
17-2		A	178	3.38
17-3		A	176	3.43
17-4		A	355	6.20
17-5		A	369	5.95
18-1		A	321	6.00
18-2		A	335	5.88

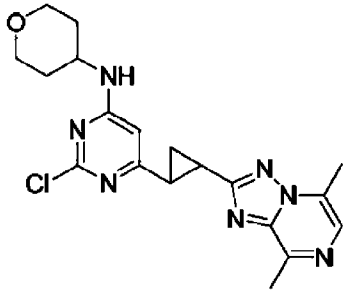
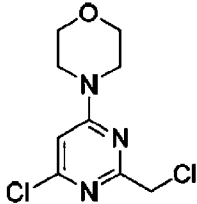
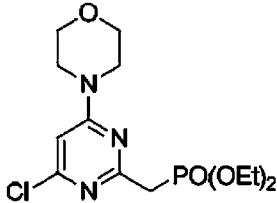
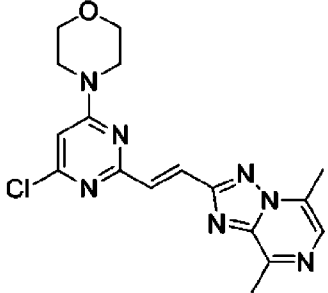
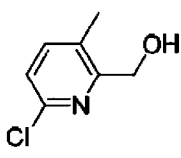
[表6-7]

参考例番号	化合物	LC/MS データ		
		メソッド	MS - ESI (m/z)	保持時間
			[M+H] ⁺	(分)
18-3		A	356	5.67
19		A	386	5.32
20-1		A	496	6.40
20-2		B	510	6.45

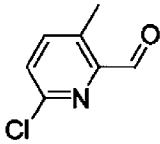
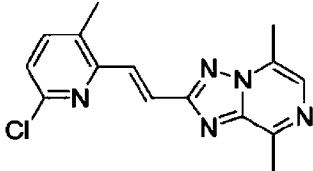
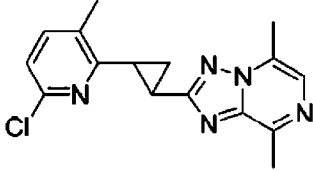
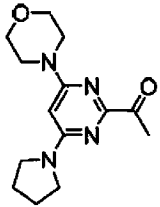
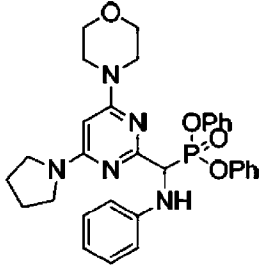
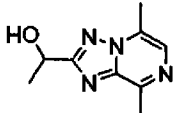
[表6-8]

参考例番号	化合物	LC/MS データ		
		メソッド	MS — ESI (m/z)	保持時間
			[M+H] ⁺	(分)
20-3		B	501	4.75
20-4		A	351	3.18
20-5		A	369	6.62
21-1		A	242	3.63
21-2		A	386	5.37

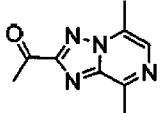
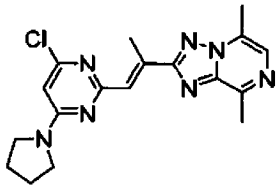
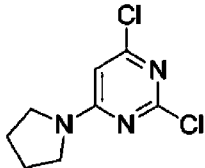
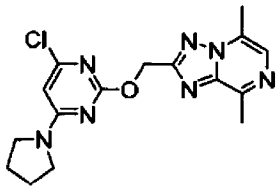
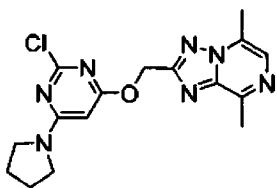
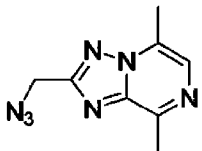
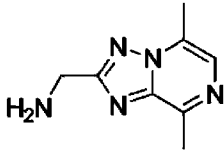
[表6-9]

参考例番号	化合物	LC/MS データ		
		メソッド	MS - ESI (m/z)	保持時間
			[M+H] ⁺	(分)
22		A	400	5.32
23-1		A	248	4.55
23-2		A	350	4.57
23-3		A	372	5.53
24-1		A	158	3.4

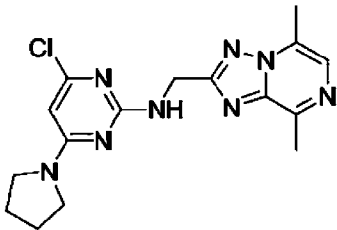
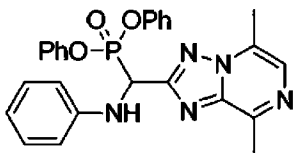
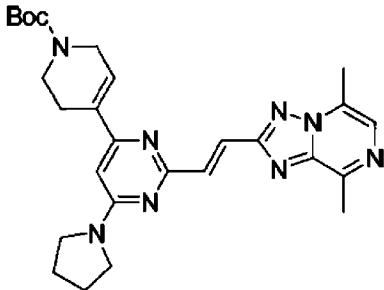
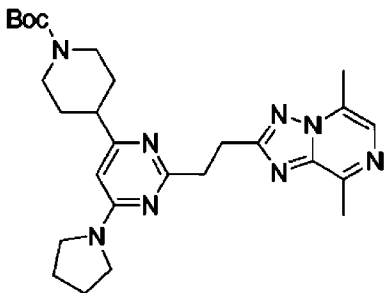
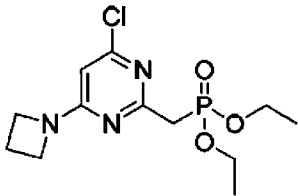
[表6-10]

参考例番号	化合物	LC/MS データ		
		メソッド	MS — ESI (m/z)	保持時間
			[M+H] ⁺	(分)
24-2		A	156	4.05
24-3		A	300	5.78
25		A	314	5.78
26		A	277	4.45
27		A	572	6.38
28-1		A	193	3.02

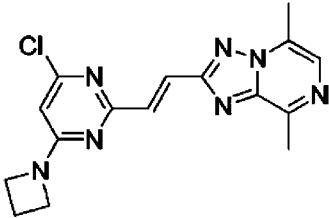
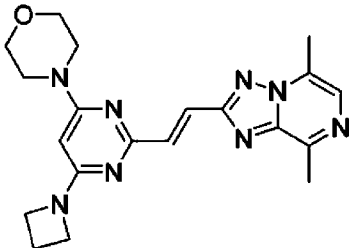
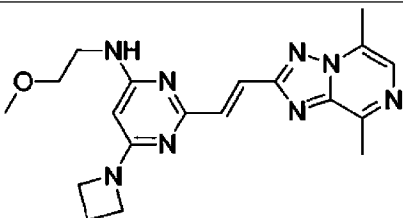
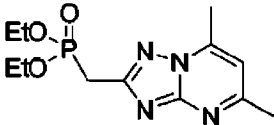
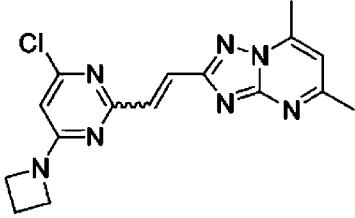
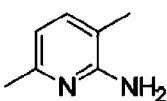
[表6-11]

参考例番号	化合物	LC/MS データ		
		メソッド	MS - ESI (m/z)	保持時間
			[M+H] ⁺	(分)
28-2		A	191	3.45
28-3		A	370	6.28
29-1		A	218	4.85
29-2		A	360	5.3
29-3		A	360	5.47
30-1		A	204	3.83
30-2		A	190* *[M+Na] ⁺	2.92

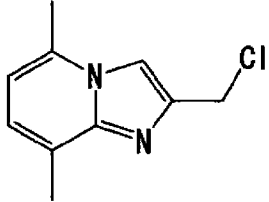
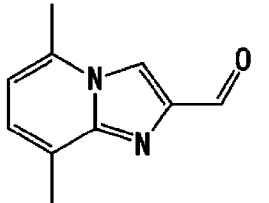
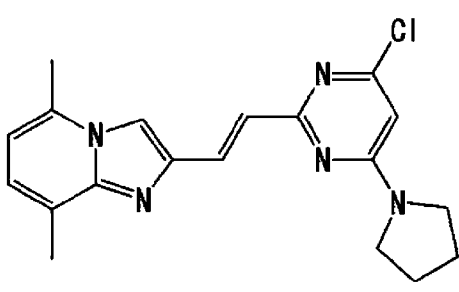
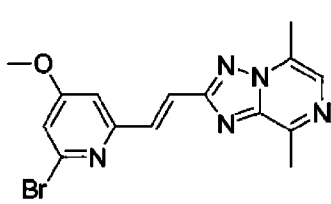
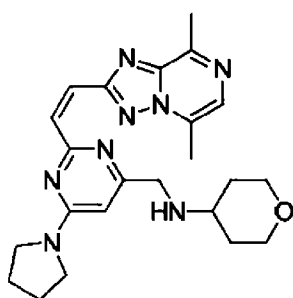
[表6-12]

参考例番号	化合物	LC/MS データ		
		メソッド	MS — ESI (m/z)	保持時間
			[M+H] ⁺	(分)
30-3		A	359	5.48
31		A	486	5.95
32-1		B	503	4.98
32-2		B	507	4.38
33-1		B	320	4.57

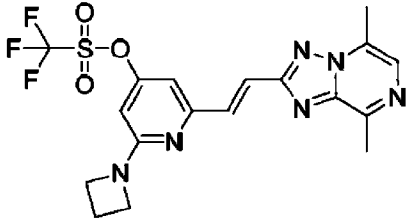
[表6-13]

参考例番号	化合物	LC/MS データ		
		メソッド	MS - ESI (m/z)	保持時間
			[M+H] ⁺	(分)
33-2		B	342	5.65
33-3		B	393	4.12
34		B	381	4.1
35-1		A	299	3.8
35-2		A	342	5.35
36-1		-	-	-

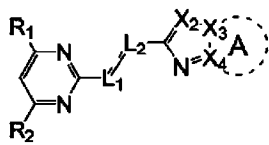
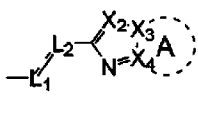
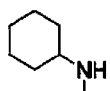
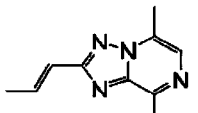
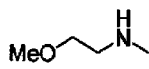
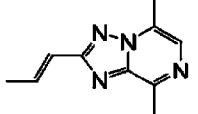
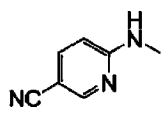
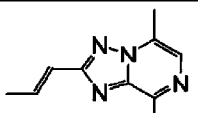
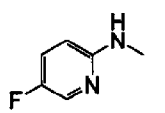
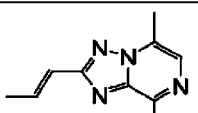
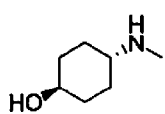
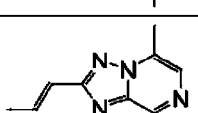
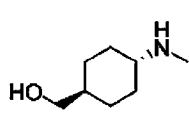
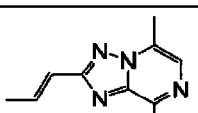
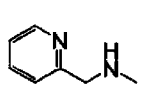
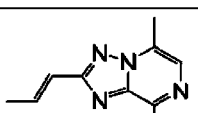
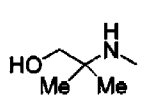
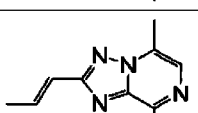
[表6-14]

参考例番号	化合物	LC/MS データ		
		メソッド	MS - ESI (m/z)	保持時間
			[M+H] ⁺	(分)
36-2		A	195	1.72
36-3		A	175	3.35
36-4		A	354	5.03
37		A	360	5.72
38		A	435	2.67

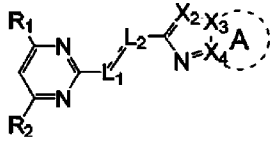
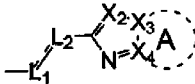
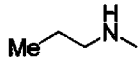
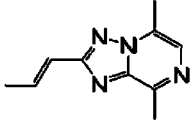
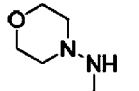
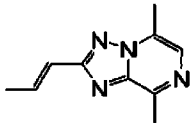
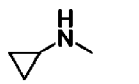
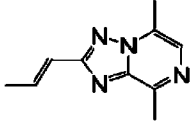
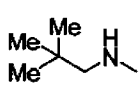
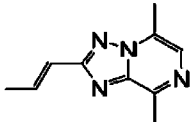
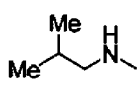
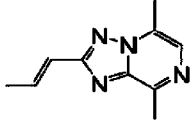
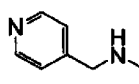
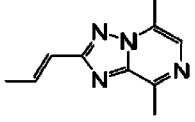
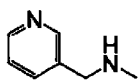
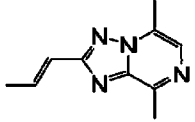
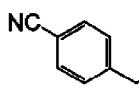
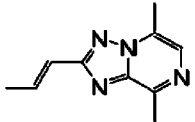
[表6-15]

参考例番号	化合物	LC/MS データ		
		メソッド	MS — ESI (m/z)	保持時間
			[M+H] ⁺	(分)
12-3		A	455	6.42

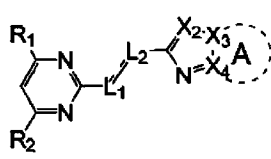
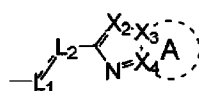
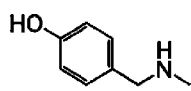
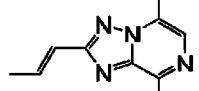
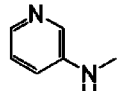
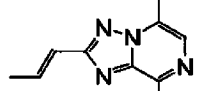
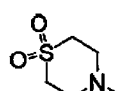
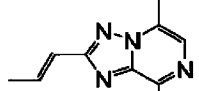
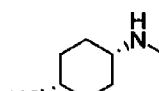
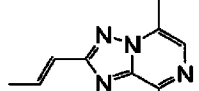
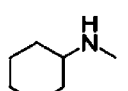
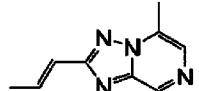
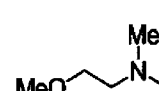
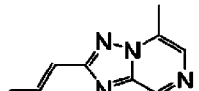
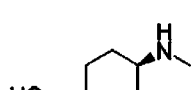
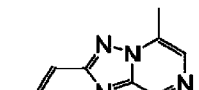
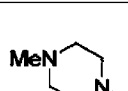
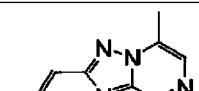
[表6-16]

実施例番号				LC/MS データ		
	-R ₁	-R ₂		メソッド	MS-ESI (m/z)	保持時間
					[M+H] ⁺	(分)
19.001				A	419	5.05
19.002				A	395	4.48
19.003				B	439	5.00
19.004				B	432	4.88
19.005				A	435	4.18
19.006				A	449	4.52
19.007				A	428	4.55
19.008				A	409	3.66

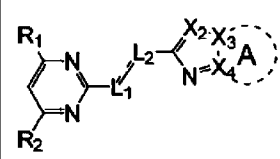
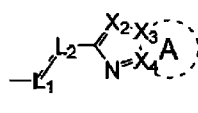
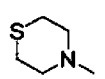
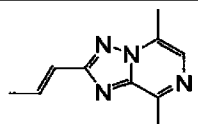
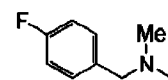
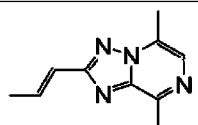
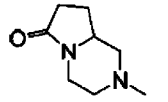
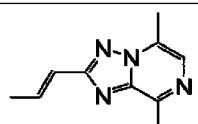
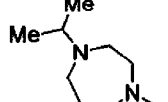
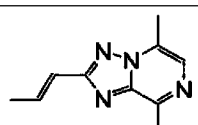
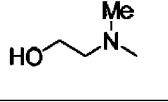
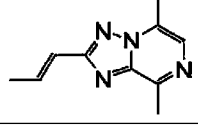
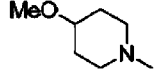
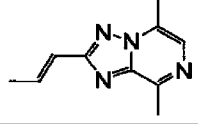
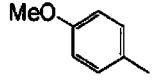
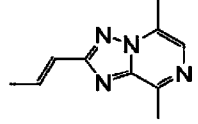
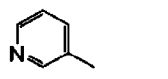
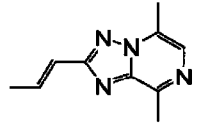
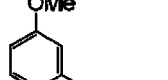
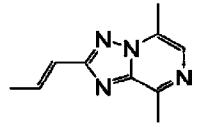
[表6-17]

実施例番号				LC/MS データ		
				メソッド	MS - ESI (m/z)	保持時間
					[M+H] ⁺	(分)
19.009				A	379	4.6
19.010				B	422	4.52
19.011				A	377	4.62
19.012				A	407	5.18
19.013				A	393	4.93
19.014				A	428	4.2
19.015				A	428	4.43
19.016				A	452	5.15

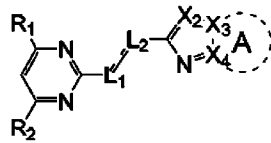
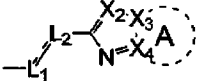
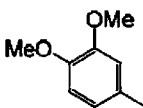
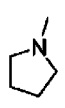
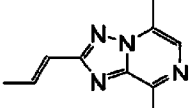
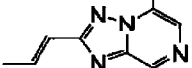
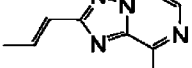
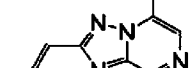
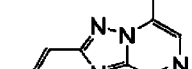
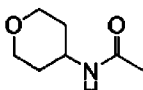
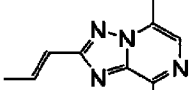
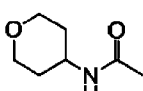
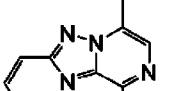
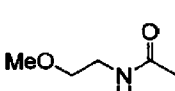
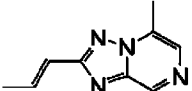
[表6-18]

実施例番号			LC/MS データ			
			メソッド	MS-ESI (m/z)	保持時間	
				[M+H] ⁺	(分)	
19.017				A	443	4.56
19.018				A	414	5.58
19.019				A	455	5.08
19.020				A	435	4.27
19.021				A	421	4.58
19.022				B	409	4.33
19.023				A	449	4.5
19.024				A	420	3.35

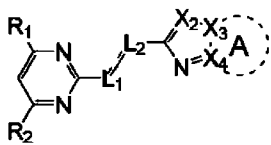
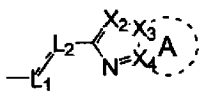
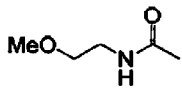
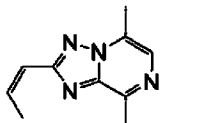
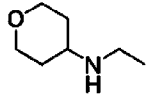
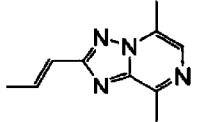
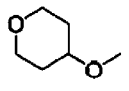
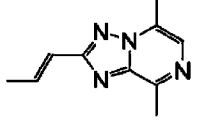
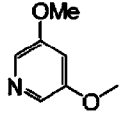
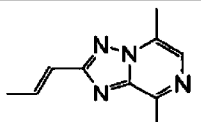
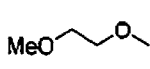
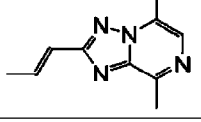
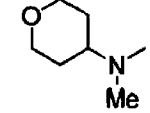
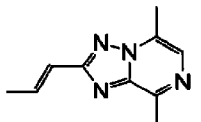
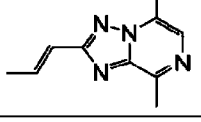
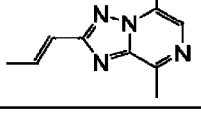
[表6-19]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS-ESI (m/z) [M+H] ⁺	保持時間 (分)
19.025				A	423	5.73
19.026				B	459	4.93
19.027				B	460	4.13
19.028				A	462	3.03
19.029				A	395	4.05
19.030				A	435	5.02
19.031				B	428	4.72
19.032				B	399	4.52
19.033				A	428	6.18

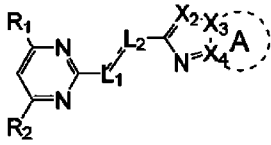
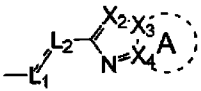
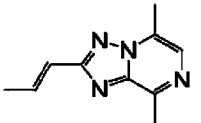
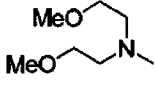
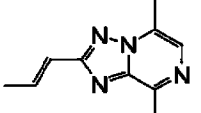
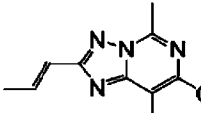
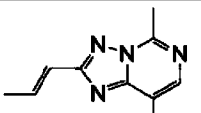
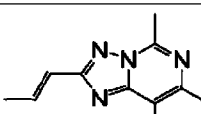
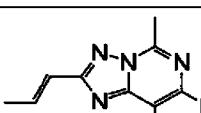
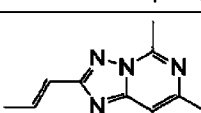
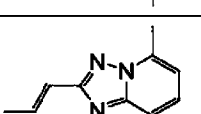
[表6-20]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS ESI (m/z) [M+H] +	保持時間 (分)
19. 034				B	458	4. 67
19. 035				B	404	4. 22
19. 036				B	336	4. 13
19. 037				B	399	4. 62
19. 038				B	399	4. 63
19. 039-A				A	449	5. 82
19. 039-B				A	449	4. 68
19. 040-A				A	423	5. 72

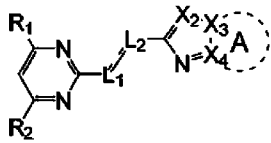
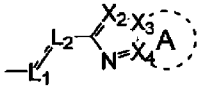
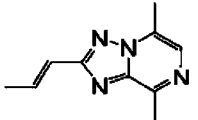
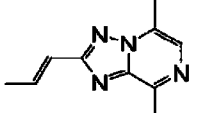
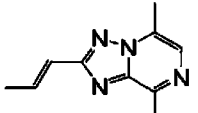
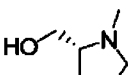
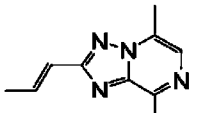
[表6-21]

実施例番号						
	-R ₁	-R ₂		メソッド	LC/MS データ	
					MS ESI (m/z) [M + H] +	保持時間 (分)
19. 040-B				A	423	4. 12
19. 041				A	435	3. 37
19. 042				A	422	6. 22
19. 043				B	445	5. 85
19. 044				B	396	5. 07
19. 045				A	435	4. 83
19. 046				B	347	5. 12
19. 047				B	351	4. 38

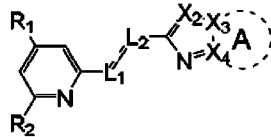
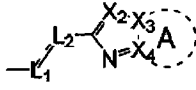
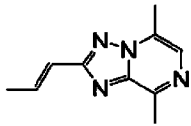
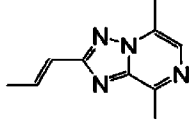
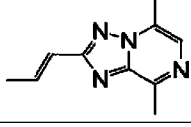
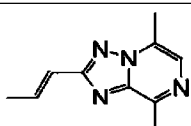
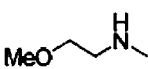
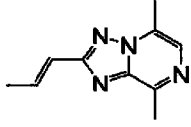
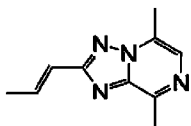
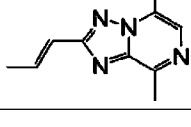
[表6-22]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS ESI (m/z) [M+H] +	保持時間 (分)
19.048	MeO-			A	352	5.93
19.049				B	453	4.48
19.050				A	441	6.00
19.051				A	407	5.17
19.052				A	433	6.12
19.053				A	436	5.25
19.054				B	421	4.55
19.055				A	406	5.22

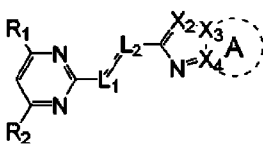
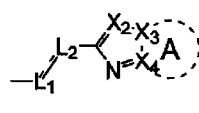
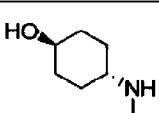
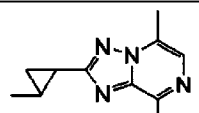
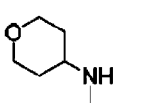
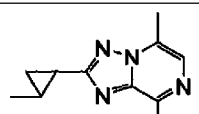
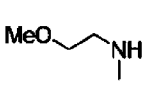
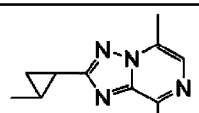
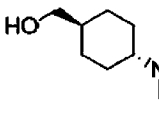
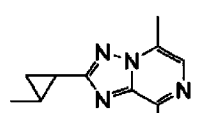
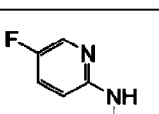
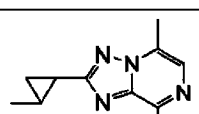
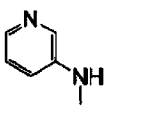
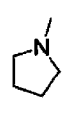
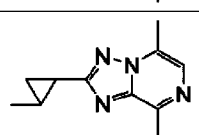
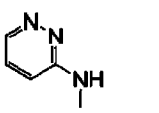
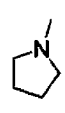
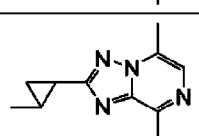
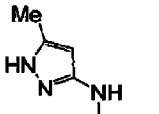
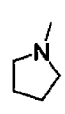
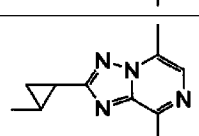
[表6-23]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS ESI (m/z) [M + H] +	保持時間 (分)
19.056				B	425	4.33
19.057				B	421	4.47
19.058				B	421	4.45
19.059				B	437	4.17

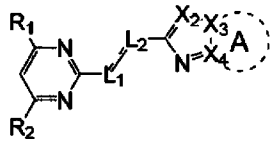
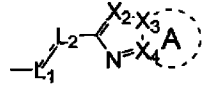
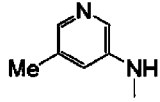
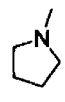
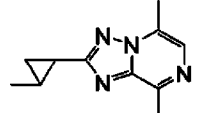
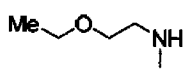
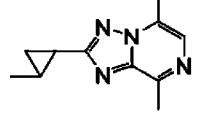
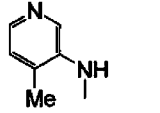
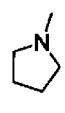
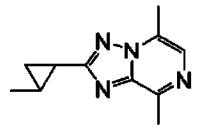
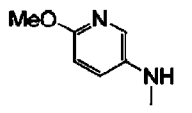
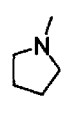
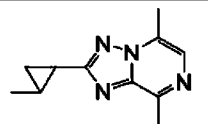
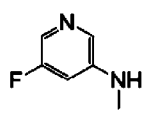
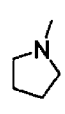
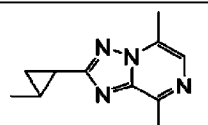
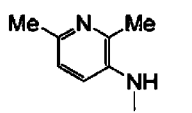
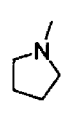
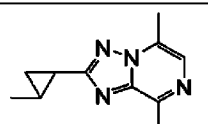
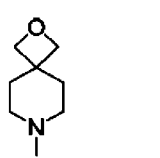
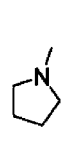
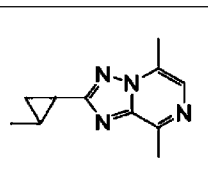
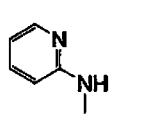
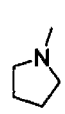
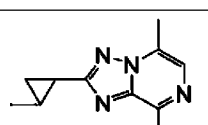
[表6-24]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS - ESI (m/z) [M+H] ⁺	保持時間 (分)
20.001				A	365	4.52
20.002				A	405	5.60
20.003				A	392	3.28
20.004				A	421	4.48
20.005				A	380	3.17
20.006				A	406	3.42
20.007				A	351	3.98

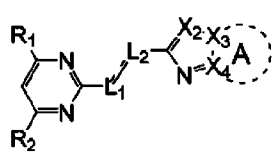
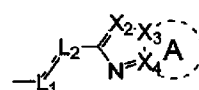
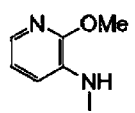
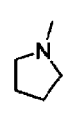
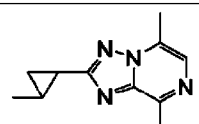
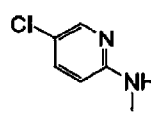
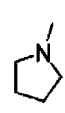
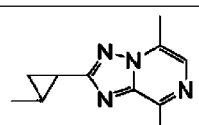
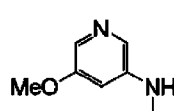
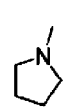
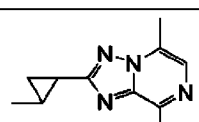
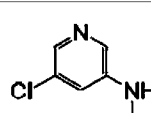
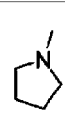
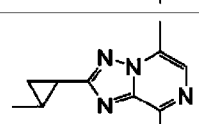
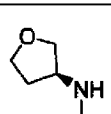
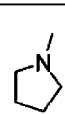
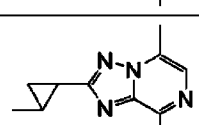
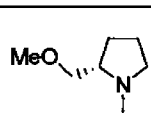
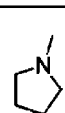
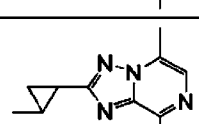
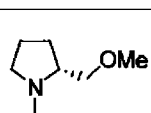
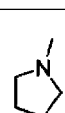
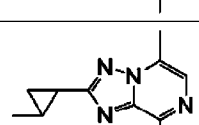
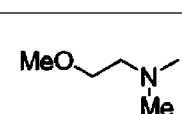
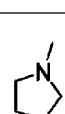
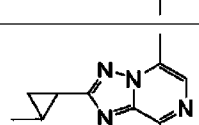
[表6-25]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS-ESI (m/z) [M + H] +	保持 時間 (分)
21.001				A	449	3.72
21.002				A	435	3.77
21.003				A	409	3.63
21.004				A	463	3.92
21.005				A	446	4.73
21.006				A	428	4.93
21.007				A	429	4.73
21.008				A	431	4.22

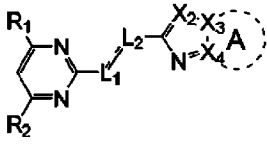
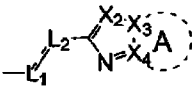
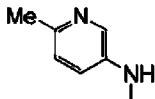
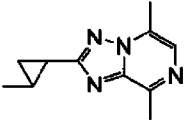
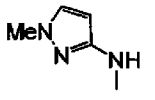
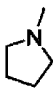
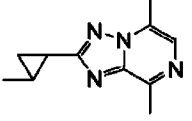
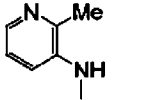
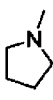
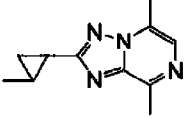
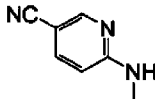
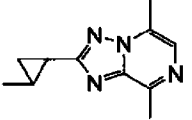
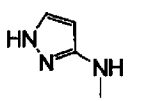
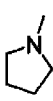
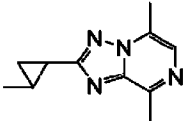
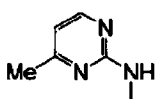
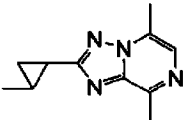
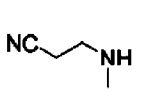
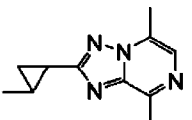
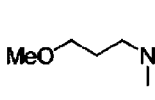
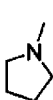
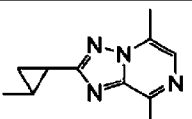
[表6-26]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS ESI (m/z) [M + H] +	保持時間 (分)
21.009				A	442	4.97
21.010				A	423	3.85
21.011				A	442	4.40
21.012				A	458	4.97
21.013				A	446	5.90
21.014				A	456	4.20
21.015				A	461	3.95
21.016				A	428	4.20

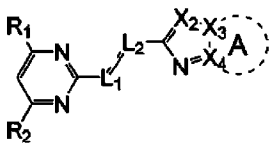
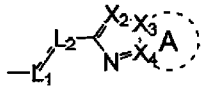
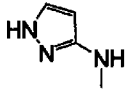
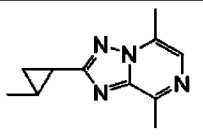
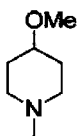
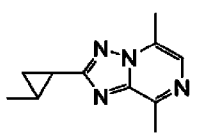
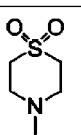
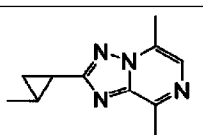
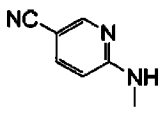
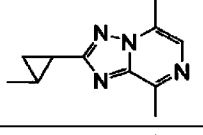
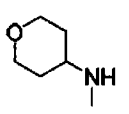
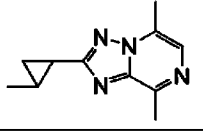
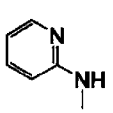
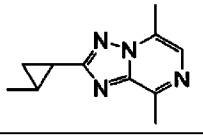
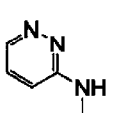
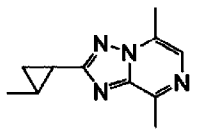
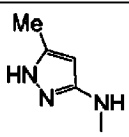
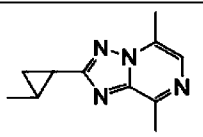
[表6-27]

実施例番号				LC/MS データ		
	-R ₁	-R ₂		メソッド	MS ESI (m/z)	保持時間
					[M + H] +	(分)
21.017				B	458	4.52
21.018				B	462	4.85
21.019				B	458	4.18
21.020				B	462	4.83
21.021				A	421	3.67
21.022				A	449	4.07
21.023				A	449	3.97
21.024				B	423	4.32

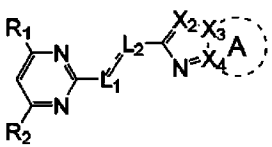
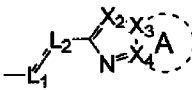
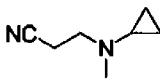
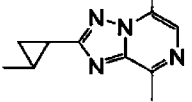
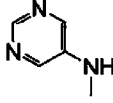
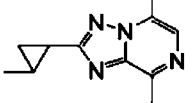
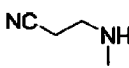
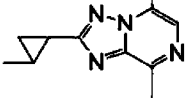
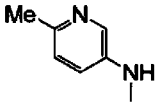
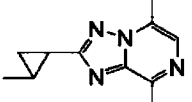
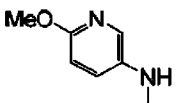
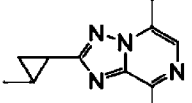
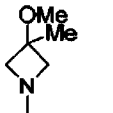
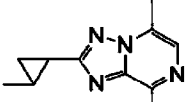
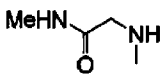
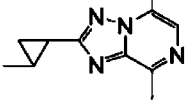
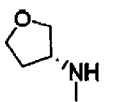
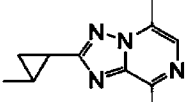
[表6-28]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS-ESI (m/z)	保持時間
					[M+H] ⁺	(分)
21.025				A	442	4.62
21.026				A	431	4.13
21.027				A	442	4.38
21.028				A	453	5.52
21.029				A	417	4.02
21.030				A	443	4.83
21.031				A	404	3.58
21.032				A	423	3.80

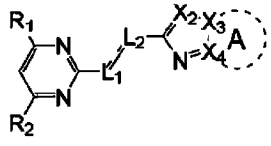
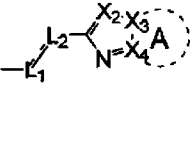
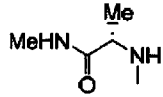
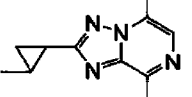
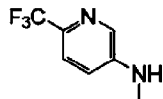
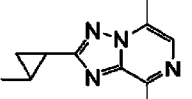
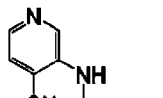
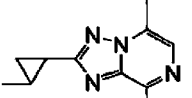
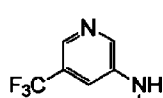
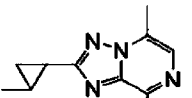
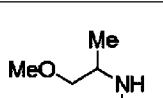
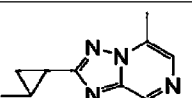
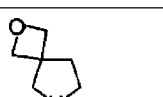
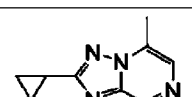
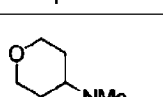
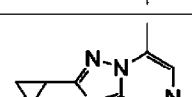
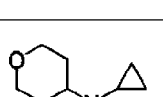
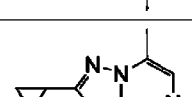
[表6-29]

実施例番号				LC/MS データ		
	-R ₁	-R ₂		メソッド	MS-ESI (m/z)	保持時間
					[M+H] ⁺	(分)
21.033				B	417	4.38
21.034				B	449	4.40
21.035				A	469	4.20
21.036				A	453	5.53
21.037				A	435	3.66
21.038				A	428	4.15
21.039				A	429	4.78
21.040				A	431	4.20

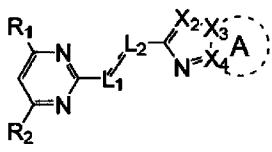
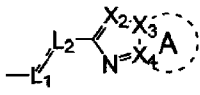
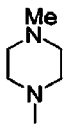
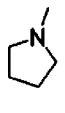
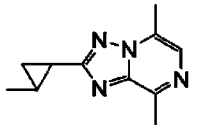
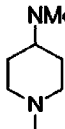
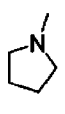
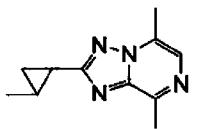
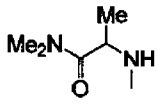
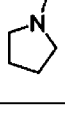
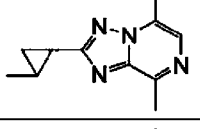
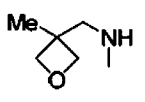
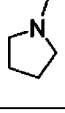
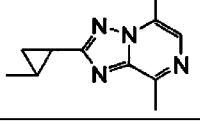
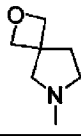
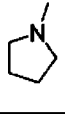
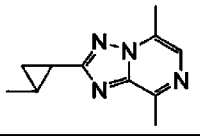
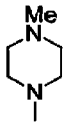
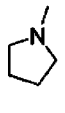
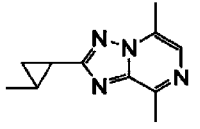
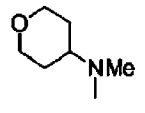
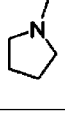
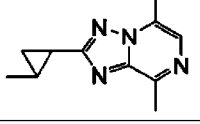
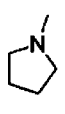
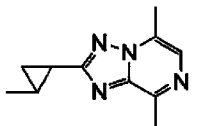
[表6-30]

実施例番号						
	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS-ESI (m/z) [M+H] ⁺	保持時間 (分)
21.041				A	444	4.44
21.042				A	429	5.40
21.043				B	404	4.10
21.044				A	442	4.63
21.045				B	458	4.52
21.046				B	435	4.45
21.047				B	422	3.98
21.048				B	421	4.27

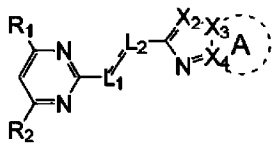
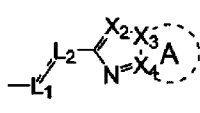
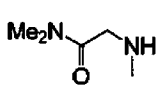
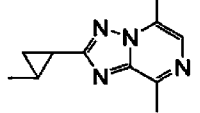
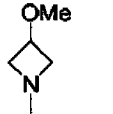
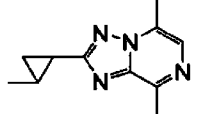
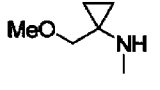
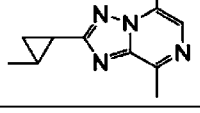
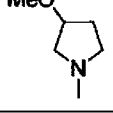
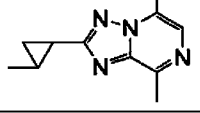
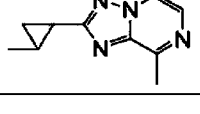
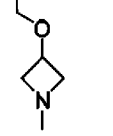
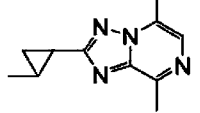
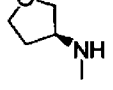
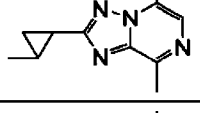
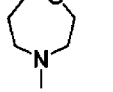
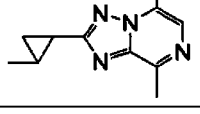
[表6-31]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS-ESI (m/z) [M+H] ⁺	保持時間 (分)
21.049				B	436	4.00
21.050				A	496	6.23
21.051				A	453	5.43
21.052				A	496	6.28
21.053				A	423	3.78
21.054				A	447	3.70
21.055				B	449	4.27
21.056				A	475	4.43

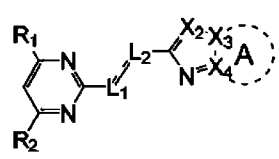
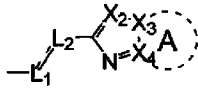
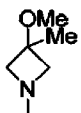
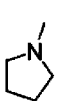
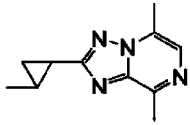
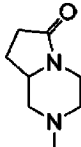
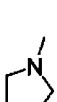
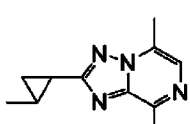
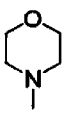
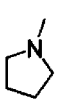
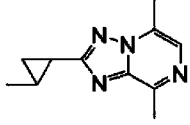
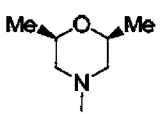
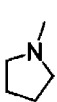
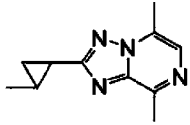
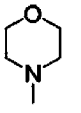
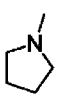
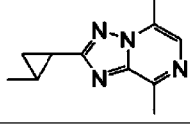
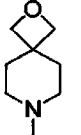
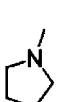
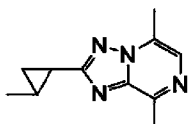
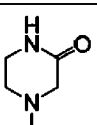
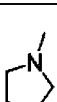
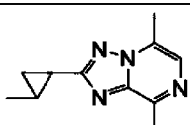
[表6-32]

実施例番号						
	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS-ESI (m/z)	保持時間
					[M+H] ⁺	(分)
21.057				A	434	3.68
21.058				A	462	2.43
21.059				A	450	3.53
21.060				A	435	3.68
21.061				B	447	4.20
21.062				A	434	2.55
21.063				A	449	3.93
21.064				A	433	3.85

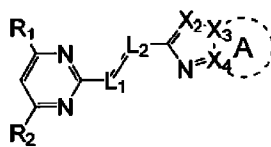
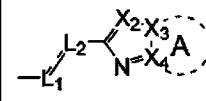
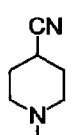
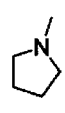
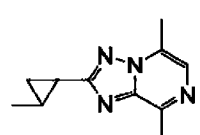
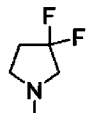
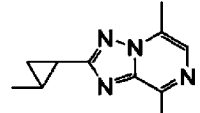
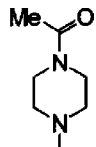
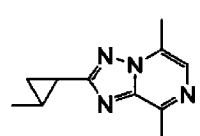
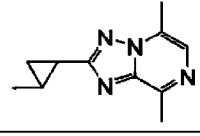
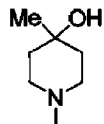
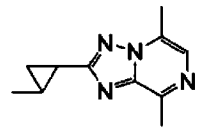
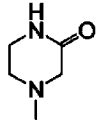
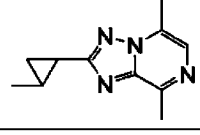
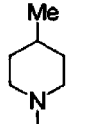
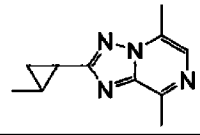
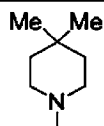
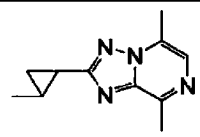
[表6-33]

実施例番号						
	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS-ESI (m/z) [M+H] ⁺	保持時間 (分)
21.065				A	436	3.48
21.066				A	421	3.97
21.067				A	435	3.93
21.068				A	435	3.77
21.069				A	435	3.72
21.070				A	435	4.23
21.071				A	421	3.68
21.072				B	435	4.08

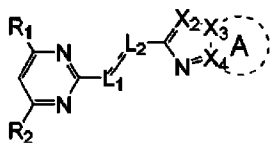
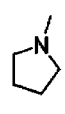
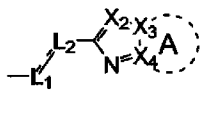
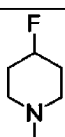
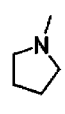
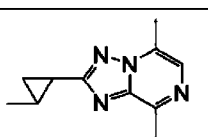
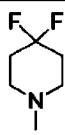
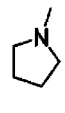
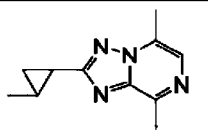
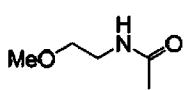
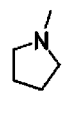
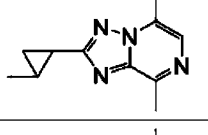
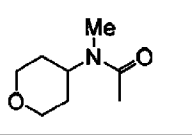
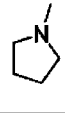
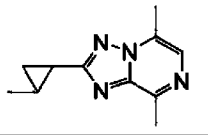
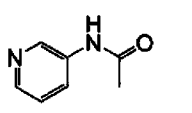
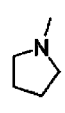
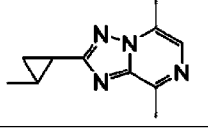
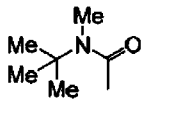
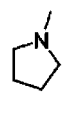
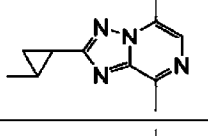
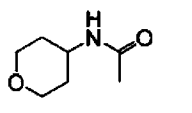
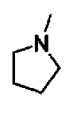
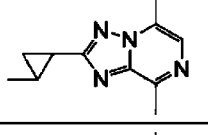
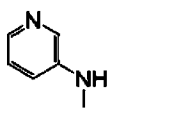
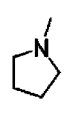
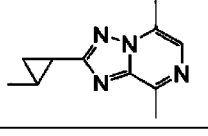
[表6-34]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS - ESI (m/z) [M + H] +	保持時間 (分)
21.073				B	435	4.42
21.074				A	474	3.97
21.075				A	421	3.93
21.076				A	449	4.62
21.077				A	421	4.00
21.078				A	461	3.90
21.079				A	434	3.68

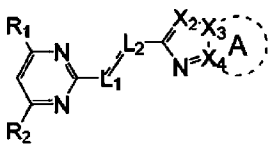
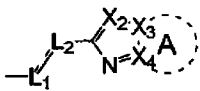
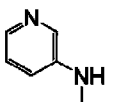
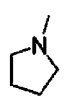
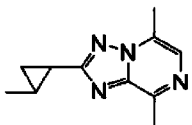
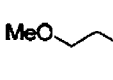
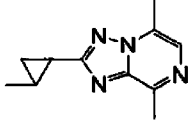
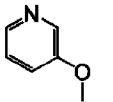
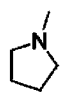
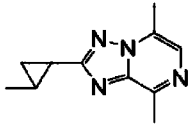
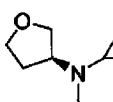
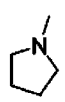
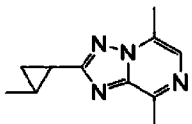
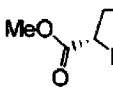
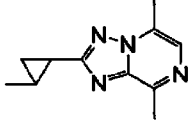
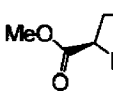
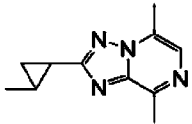
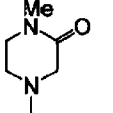
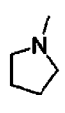
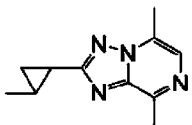
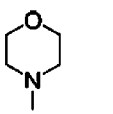
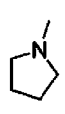
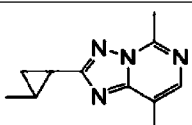
[表6-35]

実施例番号						
	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS - ESI (m/z) [M+H] ⁺	保持時間 (分)
21.080				A	444	4.00
21.081				A	441	4.68
21.082				A	462	3.80
21.083				A	433	3.72
21.084				A	449	3.88
21.085				A	434	3.68
21.086				A	433	4.67
21.087				A	447	4.93

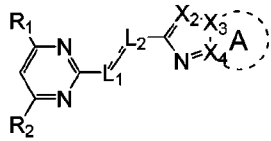
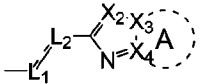
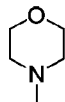
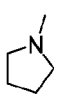
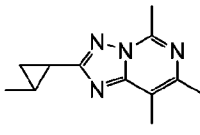
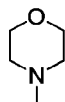
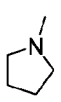
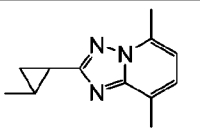
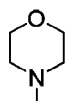
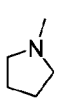
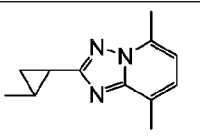
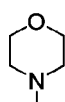
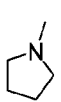
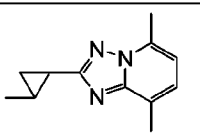
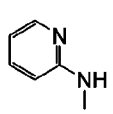
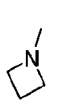
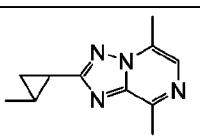
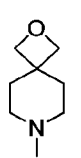
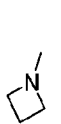
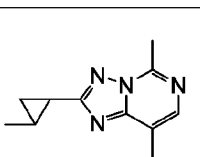
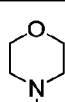
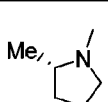
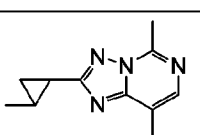
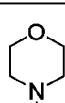
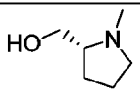
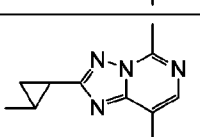
[表6-36]

実施例番号				LC/MS データ		
				メソッド	MS ESI (m/z)	保持時間
					[M + H] +	(分)
21.088				A	437	4.20
21.089				A	455	4.82
21.090				B	437	4.65
21.091				A	477	5.20
21.092				A	456	5.92
21.093				A	449	5.58
21.094				A	463	5.70
21.095				A	428	4.95

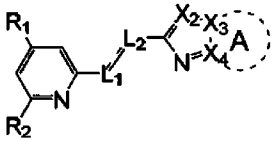
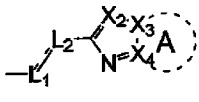
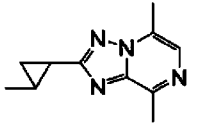
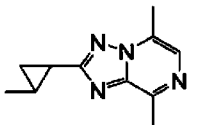
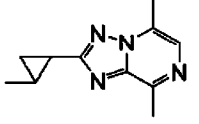
[表6-37]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS ESI (m/z) [M + H] +	保持時間 (分)
21.096				A	428	4.82
21.097				A	410	5.60
21.098				A	429	5.82
21.099				A	461	4.35
21.100				A	463	3.98 & 4.13
21.101				A	463	4.02 & 4.17
21.102				A	448	3.92
21.103				A	421	3.98

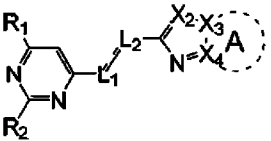
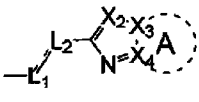
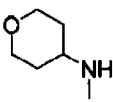
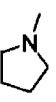
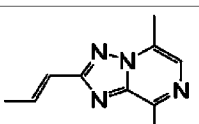
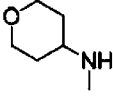
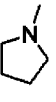
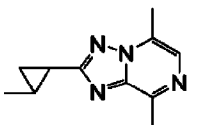
[表6-38]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS-ESI (m/z) [M+H] ⁺	保持時間 (分)
21.104				A	435	4.22
21.105				A	420	4.22
21.106				A	420	4.18
21.107				A	420	4.17
21.108				A	414	4.05
21.109				A	447	3.73
21.110				A	435	4.38
21.111				A	451	4.08

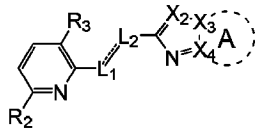
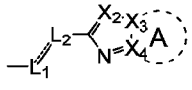
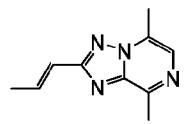
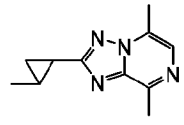
[表6-39]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS - ESI (m/z)	保持時間
					[M+H] ⁺	(分)
22.001				A	420	3.22
22.002				A	420	3.15
22.003				A	420	3.15

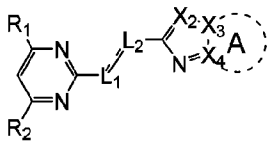
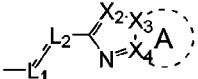
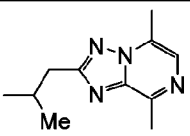
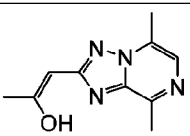
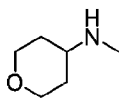
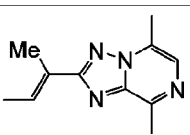
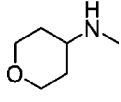
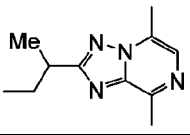
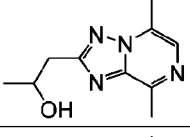
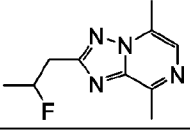
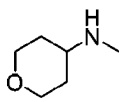
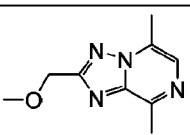
[表6-40]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS - ESI (m/z)	保持時間
					[M+H] ⁺	(分)
23.001				B	421	4.35
23.002				B	435	3.40

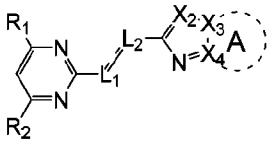
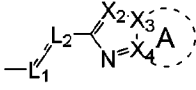
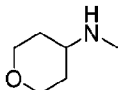
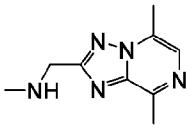
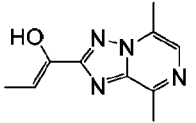
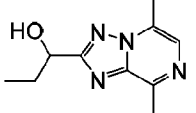
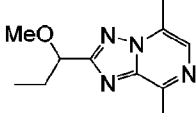
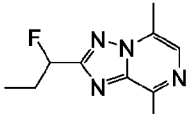
[表6-41]

						
実施例番号	—R ₃	—R ₂		LC/MSデータ		
				メソッド	MS-ESI (m/z) [M+H] ⁺	保持時間 (分)
24.001	Me—			A	335	5.63
24.002	Me—			A	349	5.20

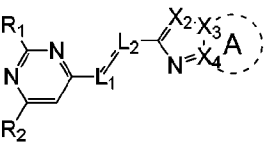
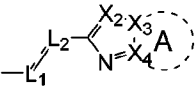
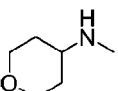
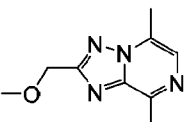
[表6-42]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS - ESI (m/z)	保持時間
					[M+H] ⁺	(分)
25.001				A	423	3.40
25.002				A	423	5.13 5.77
25.003				A	435	4.17
25.004				A	437	3.26
25.005				A	425	3.73
25.006				A	427	5.05
25.007				B	425	3.9

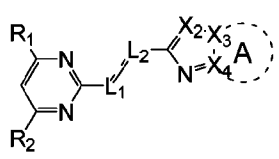
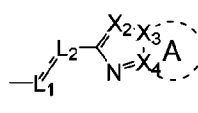
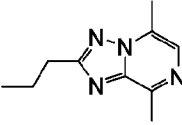
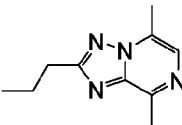
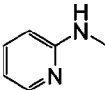
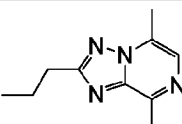
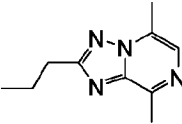
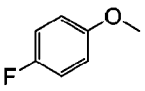
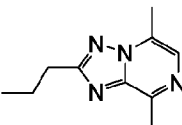
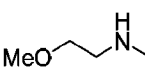
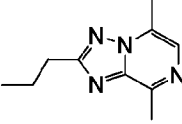
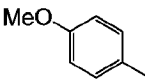
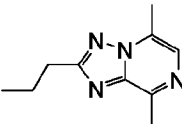
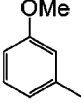
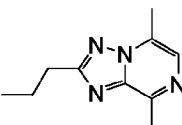
[表6-43]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS - ESI (m/z)	保持時間
					[M+H] ⁺	(分)
25.009				B	424	4.05
25.010				A	423	5.15
25.011				A	425	3.08
25.012				A	439	3.27
25.013				A	427	3.73

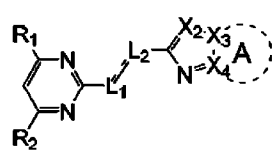
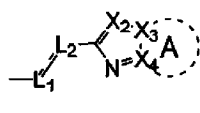
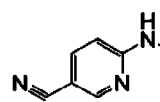
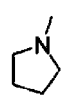
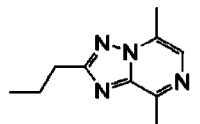
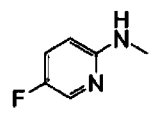
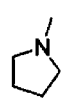
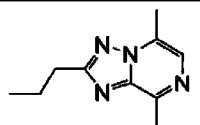
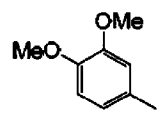
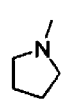
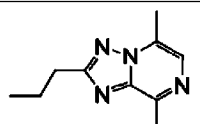
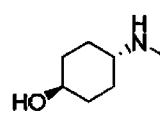
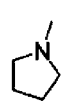
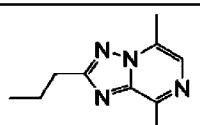
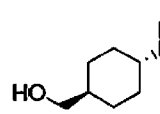
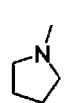
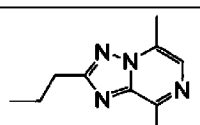
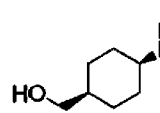
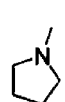
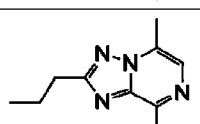
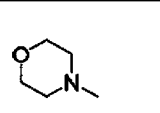
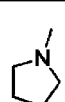
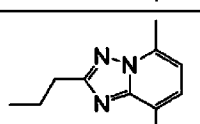
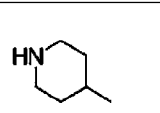
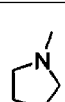
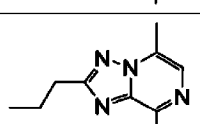
[表6-44]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS - ESI (m/z)	保持時間
					[M+H] ⁺	(分)
25.008				B	425	3.93

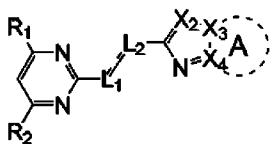
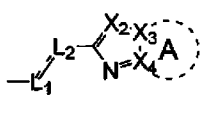
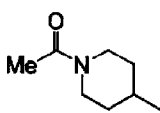
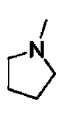
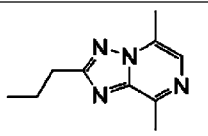
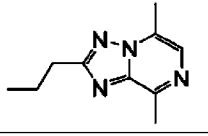
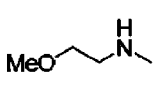
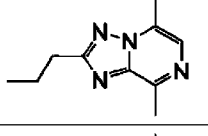
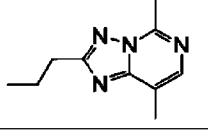
[表6-45]

実施例番号						
	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS - ESI (m/z)	保持時間
					[M+H] ⁺	(分)
26.001				A	324	2.63
26.002				B	427	3.70
26.003				B	416	4.12
26.004				B	407	4.15
26.005				A	434	5.90
26.006				B	397	3.82
26.007				A	430	3.92
26.008				A	430	4.22

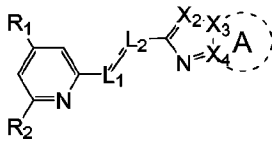
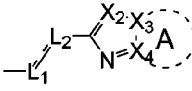
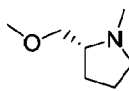
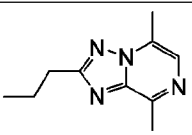
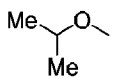
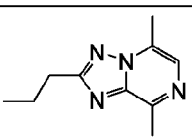
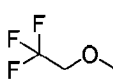
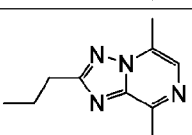
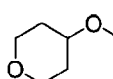
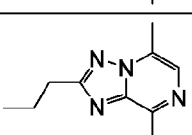
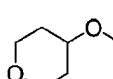
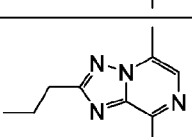
[表6-46]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS - ESI (m/z)	保持時間
					[M+H] ⁺	(分)
26.009				A	441	4.42
26.010				B	434	4.25
26.011				A	460	3.88
26.012				A	437	3.17
26.013				A	451	3.35
26.014				A	451	3.32
26.015				A	408	3.42
26.016				B	407	3.12

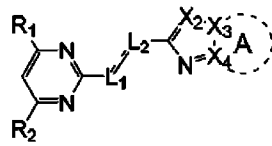
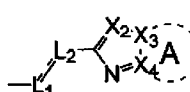
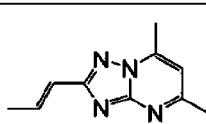
[表6-47]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS - ESI (m/z)	保持時間
					[M+H] ⁺	(分)
26.017				B	449	3.57
26.018				B	395	3.57
26.019				B	383	3.58
26.020				A	409	3.17

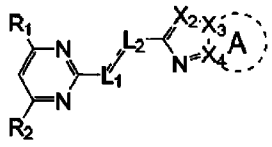
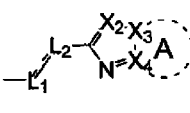
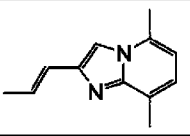
[表6-48]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS - ESI (m/z)	保持時間
					[M+H] ⁺	(分)
27.001				B	367	3.38
27.002				A	367	3.17
27.003				A	407	3.48
27.004				A	423	3.00
27.005				A	409	2.93

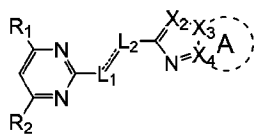
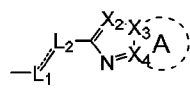
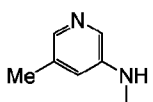
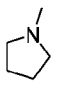
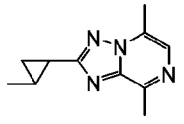
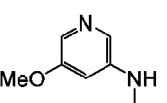
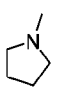
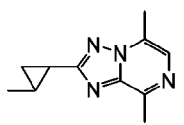
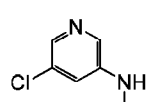
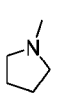
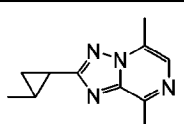
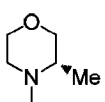
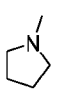
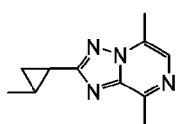
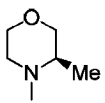
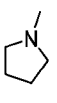
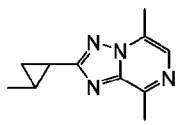
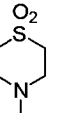
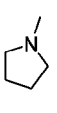
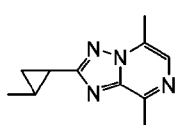
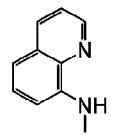
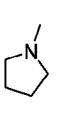
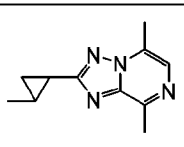
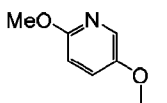
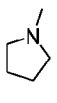
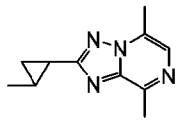
[表6-49]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS - ESI (m/z)	保持時間
					[M+H] ⁺	(分)
28.001				A	393	4.28

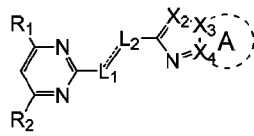
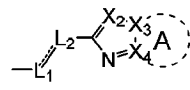
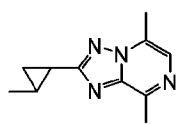
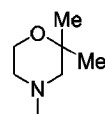
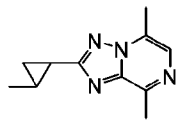
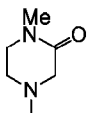
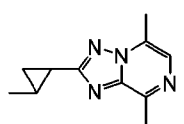
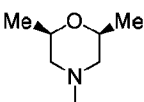
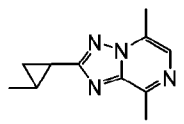
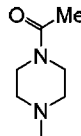
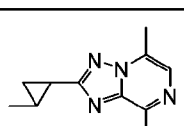
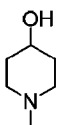
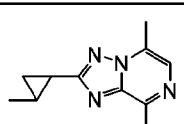
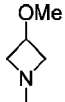
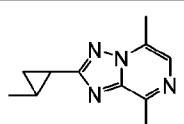
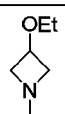
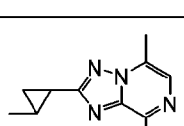
[表6-50]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MS データ		
				メソッド	MS - ESI (m/z)	保持時間
					[M+H] ⁺	(分)
29.001				A	405	3.78

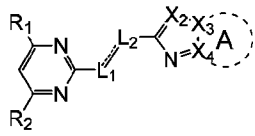
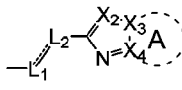
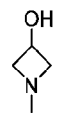
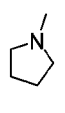
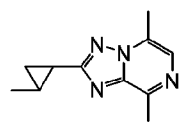
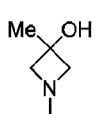
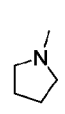
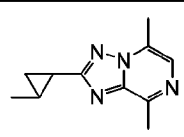
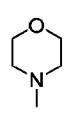
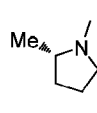
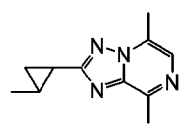
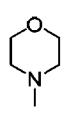
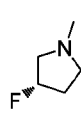
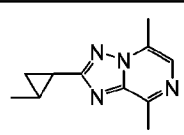
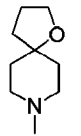
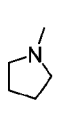
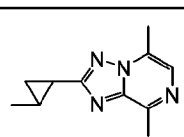
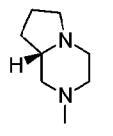
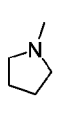
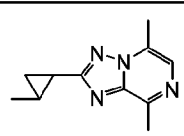
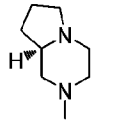
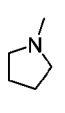
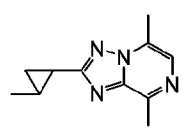
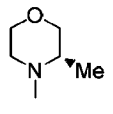
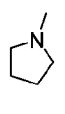
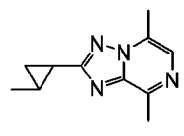
[表6-51]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MSデータ		
				メソッド	MS-ESI (m/z)	保持時間 (分)
					[M+H] ⁺	
30.001				A	442	5.07
30.002				B	458	4.18
30.003				B	462	4.83
30.004				A	435	4.08
30.005				A	435	4.08
30.006				A	469	4.20
30.007				B	478	4.77
30.008				A	459	6.25

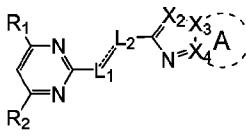
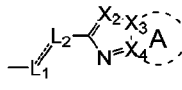
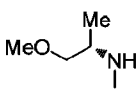
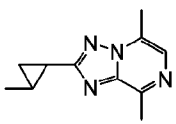
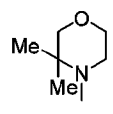
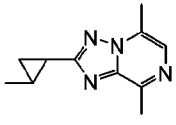
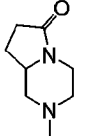
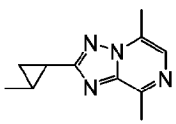
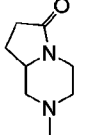
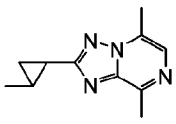
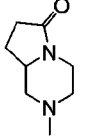
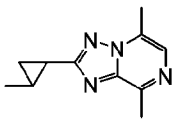
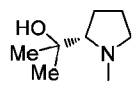
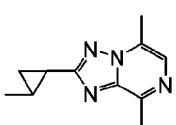
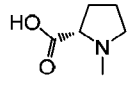
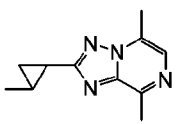
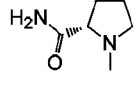
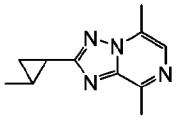
[表6-52]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MSデータ		
				メソッド	MS-ESI (m/z) [M+H] ⁺	保持時間 (分)
30.009				A	429	5.88
30.010				A	449	4.32
30.011				B	448	3.83
30.012				A	449	4.67
30.013				A	462	3.82
30.014				A	435	3.62
30.015				A	421	3.92
30.016				A	435	4.22

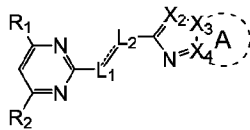
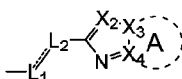
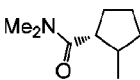
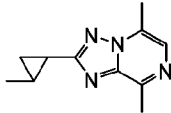
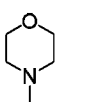
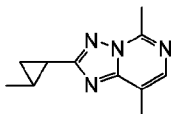
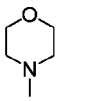
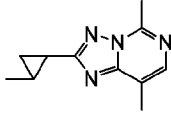
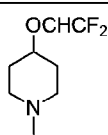
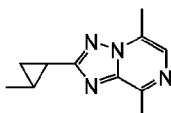
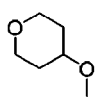
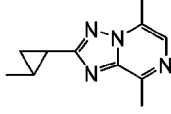
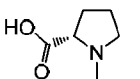
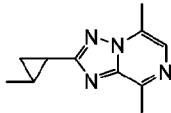
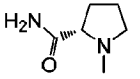
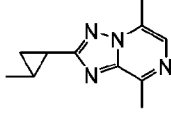
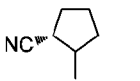
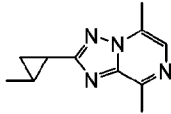
[表6-53]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MSデータ		
				メソッド	MS-ESI (m/z)	保持時間 (分)
					[M+H] ⁺	
30.017				A	407	3.62
30.018				A	421	3.80
30.019				A	435	4.38
30.020				A	439	4.30
30.021				A	475	4.33
30.022				A	460	2.63
30.023				A	460	2.62
30.024				A	435	4.13

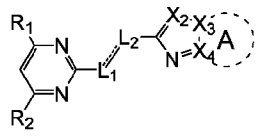
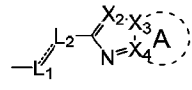
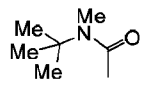
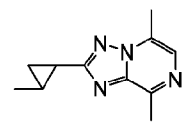
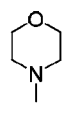
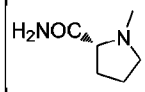
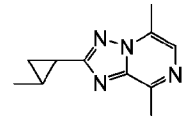
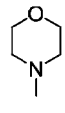
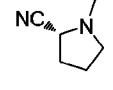
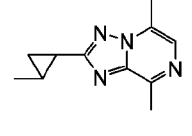
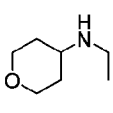
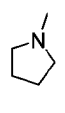
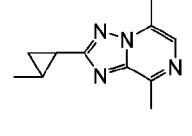
[表6-54]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MSデータ		
				メソッド	MS-ESI (m/z)	保持時間 (分)
					[M+H] ⁺	
30.025				A	423	3.75
30.026				A	449	4.58
30.027				A	474	3.93
30.028				A	474	4.03
30.029				A	474	4.00
30.030				A	463	4.53
30.031				A	449	4.33
30.032				A	448	3.27 3.37

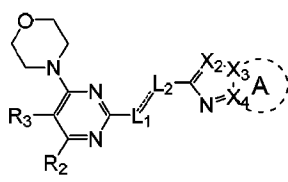
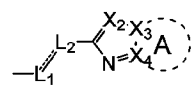
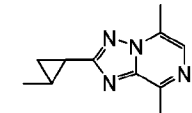
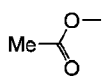
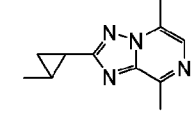
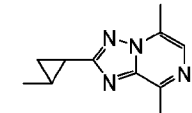
[表6-55]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MSデータ		
				メソッド	MS-ESI (m/z)	保持時間 (分)
					[M+H] ⁺	
30.033				A	476	3.45
30.034				A	421	3.93
30.035				A	421	3.97
30.036				A	485	4.65
30.037				C	436	0.93 (UPLC)
30.038-1				A	449	4.37
30.038-2				A	448	3.2 3.3
30.038				A	430	4.28

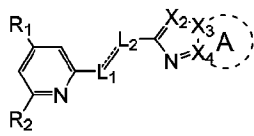
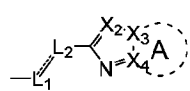
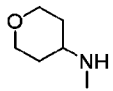
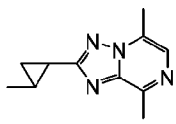
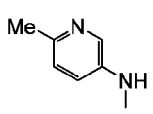
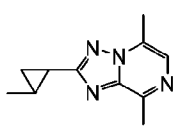
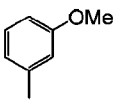
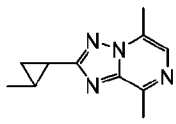
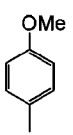
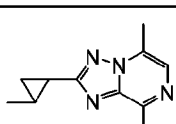
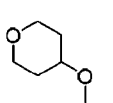
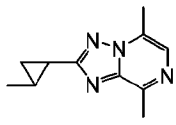
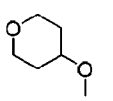
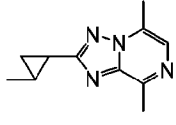
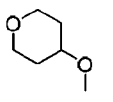
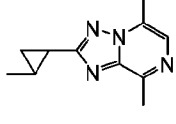
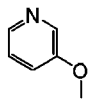
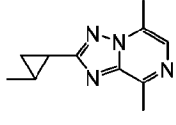
[表6-56]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MSデータ		
				メソッド	MS-ESI (m/z)	保持時間 (分)
					[M+H] ⁺	
30.039				A	449	5.60
30.040				A	464	3.98
30.041				A	446	5.22
30.042				A	449	3.55

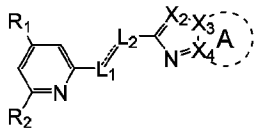
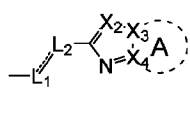
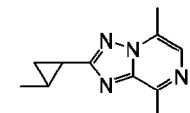
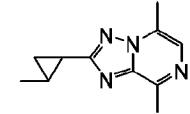
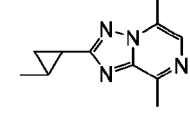
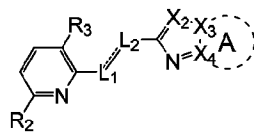
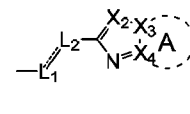
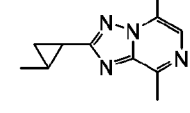
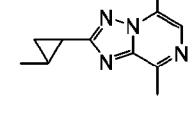
[表6-57]

						
実施例番号	-R ₃	-R ₂		LC/MSデータ		
				メソッド	MS-ESI (m/z)	保持時間 (分)
					[M+H] ⁺	
30.043	Cl—			A	455	6.54
30.044				A	479	5.72
30.045	MeO—			A	451	5.88

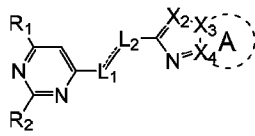
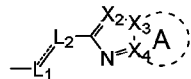
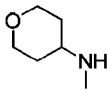
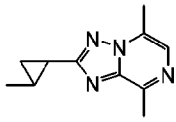
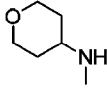
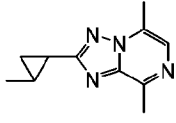
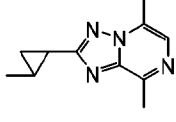
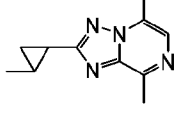
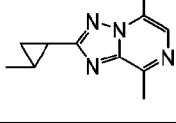
[表6-58]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MSデータ		
				メソッド	MS-ESI (m/z)	保持時間 (分)
					[M+H] ⁺	
31.001				A	434	3.23
31.002				A	441	3.25
31.003				A	441	6.3
31.004				A	441	5.62
31.005				A	435	3.77
38.006				A	435	3.73
31.007				A	435	3.73
31.008				A	428	5.47

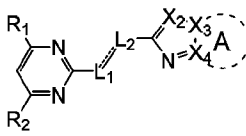
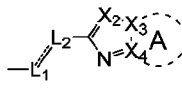
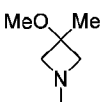
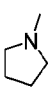
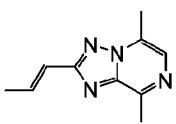
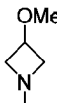
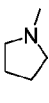
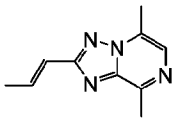
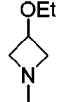
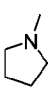
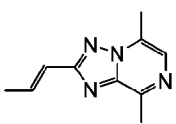
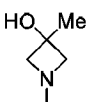
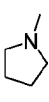
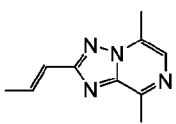
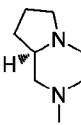
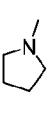
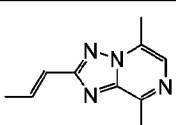
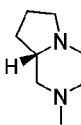
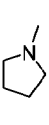
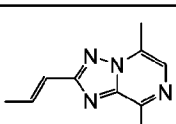
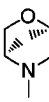
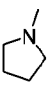
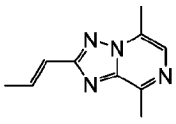
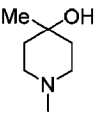
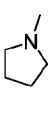
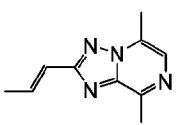
[表6-59]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MSデータ		
				メソッド	MS-ESI (m/z)	保持時間 (分)
					[M+H] ⁺	
31.009				A	421	3.62
31.010				A	421	3.68
31.011				A	421	3.58
						
実施例番号	-R ₃	-R ₂		LC/MSデータ		
				メソッド	MS-ESI (m/z)	保持時間 (分)
					[M+H] ⁺	
31.012				B	435	4.72
31.013				B	393	4.93

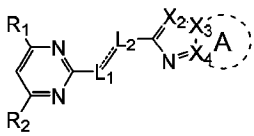
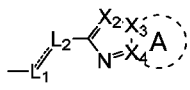
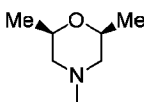
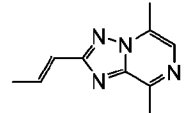
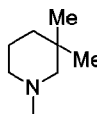
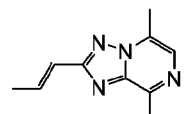
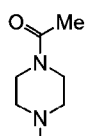
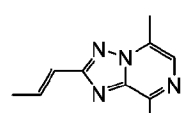
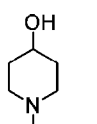
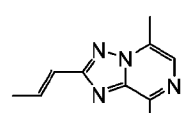
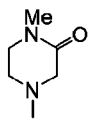
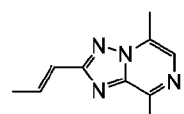
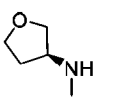
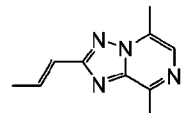
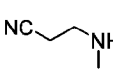
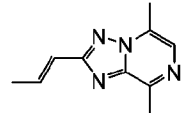
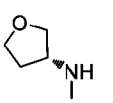
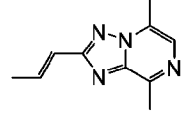
[表6-60]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MSデータ		
				メソッド	MS-ESI (m/z)	保持時間 (分)
					[M+H] ⁺	
32.001				A	435	3.42
32.002				A	435	3.42
32.003				A	421	3.52
32.004				A	421	3.48
32.005				A	421	3.47

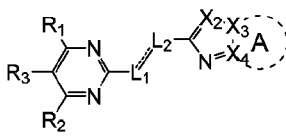
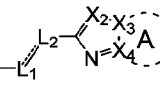
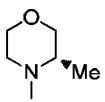
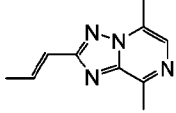
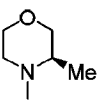
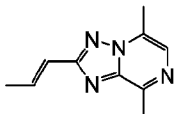
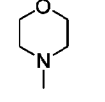
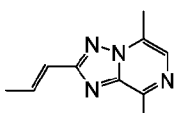
[表6-61]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MSデータ		
				メソッド	MS-ESI (m/z)	保持時間 (分)
					[M+H] ⁺	
33.001				A	421	5.07
33.002				A	407	4.82
33.003				A	421	5.17
33.004				A	407	4.52
33.005				A	446	3.18
33.006				A	446	3.18
33.007				A	419	4.55
33.008				A	435	4.77

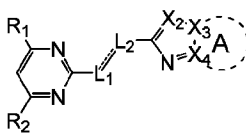
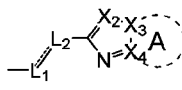
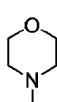
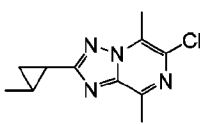
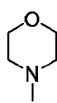
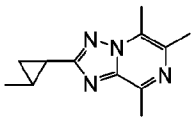
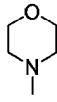
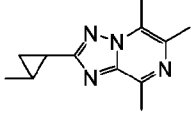
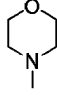
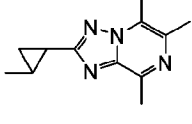
[表6-62]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MSデータ		
				メソッド	MS-ESI (m/z) [M+H] ⁺	保持時間 (分)
33.009				A	435	5.75
33.010				A	435	5.45
33.011				A	448	4.85
33.012				A	421	4.45
33.013				B	434	4.15
33.014				A	407	4.43
33.015				A	390	4.30
33.016				A	407	4.40

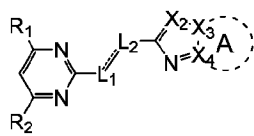
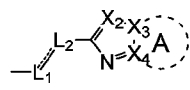
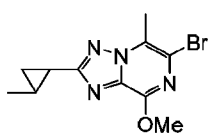
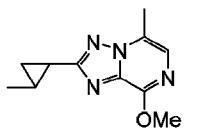
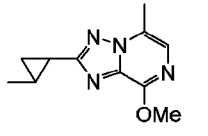
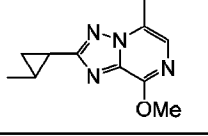
[表6-63]

							
実施例番号	-R ₁	-R ₂	-R ₃		LC/MSデータ		
					メソッド	MS-ESI (m/z) [M+H] ⁺	保持時間 (分)
33.017			-H		A	421	5.23
33.018			-H		A	421	5.20
33.019			-Cl		A	441	6.73

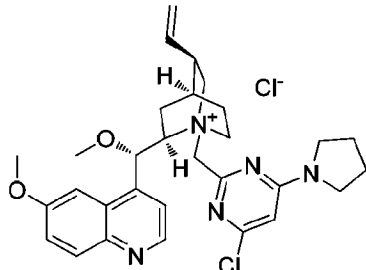
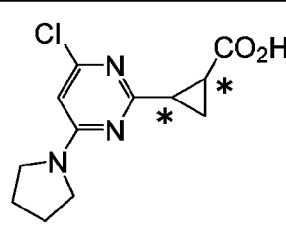
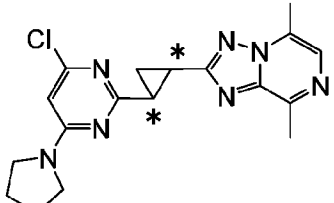
[表6-64]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MSデータ		
				メソッド	MS-ESI (m/z) [M+H] ⁺	保持時間 (分)
34.001				A	455	4.73
34.002				B	435	4.18
34.003				A	435	4.25
34.004				A	435	4.22

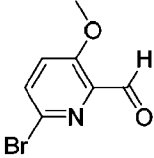
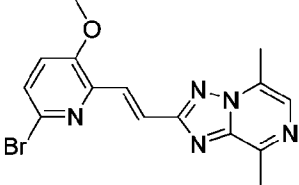
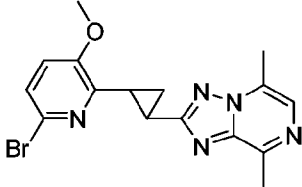
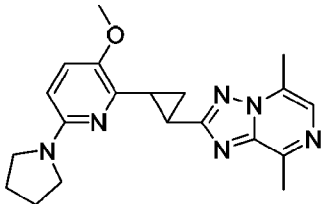
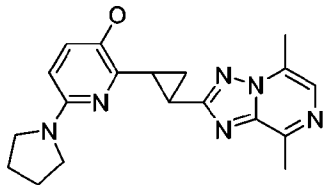
[表6-65]

						
実施例番号	-R ₁	-R ₂		LC/MSデータ		
				メソッド	MS-ESI (m/z) [M+H] ⁺	保持時間 (分)
35.001				A	517	5.13
35.002				A	437	4.10
35.003				A	437	4.08
35.004				A	437	4.07

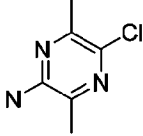
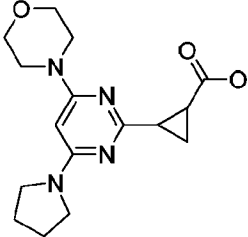
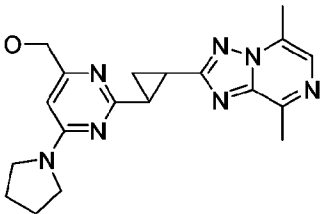
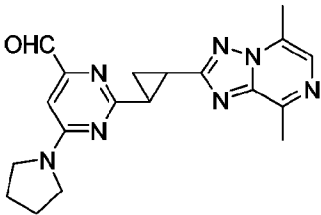
[表6-66]

実施例番号	化合物	LC/MSデータ		
		メソッド	MS-ESI (m/z)	保持時間 (分)
			[M+H] ⁺	
36.001		A	534	3.55
36.002		A	268	5.92
36.003		A	370	5.92

[表6-67]

参考例番号	化合物	LC/MSデータ		
		メソッド	MS-ESI (m/z)	保持時間 (分)
			[M+H] ⁺	
39-1		A	216	3.48
39-2		A	360	5.75
39-3		A	374	5.87 6.03
39-4		A	365	5.95 6.22
39-5		B	351	3.77

[表6-68]

参考例番号	化合物	LC/MSデータ		
		メソッド	MS-ESI (m/z)	保持時間 (分)
			[M+H] ⁺	
40-1		A	158	3.75
41		A	319	3.28
43-1		A	366	3.30
43-2		B	364	4.03

[0398]

[表7-1]

実施例	NMR data (δ : ppm) < * : 300MHz >
11*	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.99 (1H, d, J = 16 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1 Hz), 7.74 (1H, d, J = 16 Hz), 5.28 (1H, s), 3.82 (4H, t, J = 5 Hz), 3.61 (4H, t, J = 5 Hz), 3.57-3.45 (4H, m), 2.92 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.05-1.97 (4H, m)
19.039*	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.14-8.11 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 16 Hz), 7.88 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 16 Hz), 7.06 (1H, s), 4.26-4.12 (1H, m), 4.10-4.01 (2H, m), 3.80-3.71 (2H, m), 3.63-3.45 (4H, m), 2.95 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.15-2.00 (4H, m), 1.77-1.60 (4H, m)
19.050*	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.91 (1H, d, J = 16 Hz), 7.74 (1H, d, J = 16 Hz), 5.28 (1H, s), 3.82 (4H, t, J = 5 Hz), 3.61 (4H, t, J = 5 Hz), 3.55-3.46 (4H, m), 2.96 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.05-1.95 (4H, m)
19.055	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.00 (1H, d, J = 16 Hz), 7.70 (1H, d, J = 16 Hz), 7.19 (1H, d, J = 6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 6 Hz), 5.27 (1H, s), 3.82 (4H, t, J = 5 Hz), 3.61 (4H, t, J = 5 Hz), 3.60-3.40 (4H, m), 2.76 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.05-1.95 (4H, m)
20.001*	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.98 (1H, s), 7.68-7.59 (2H, m), 6.61 (1H, s), 5.81 (1H, s), 4.81-4.69 (1H, m), 3.97 (4H, t, J = 7.2 Hz), 2.78 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.40-2.25 (2H, m), 1.29 (6H, d, J = 6 Hz)
21.037*	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.78 (1H, d, J = 1 Hz), 5.03 (1H, s), 4.43 (1H, d, J = 8 Hz), 4.40-3.94 (2H, m), 3.82-3.68 (1H, m), 3.60-3.46 (2H, m), 3.48-3.36 (4H, m), 3.00-2.91 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.67-2.59 (1H, m), 2.02-1.91 (4H, m), 1.88-1.80 (1H, m), 1.77-1.69 (1H, m), 1.65-1.42 (4H, m)
21.070*	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.77 (1H, s), 4.90 (1H, s), 4.44-4.35 (1H, m), 4.23-4.13 (2H, m), 3.91-3.82 (2H, m), 3.49 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.46-3.34 (4H, m), 3.04-2.95 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.72-2.64 (1H, m), 2.68 (3H, s), 2.01-1.90 (4H, m), 1.88-1.80 (1H, m), 1.75-1.68 (1H, m), 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz)
21.077*	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.77 (1H, s), 5.16 (1H, s), 3.80-3.72 (4H, m), 3.55-3.46 (4H, m), 3.49-3.34 (4H, m), 3.02-2.92 (1H, m), 2.84 (3H, s), 2.75-2.59 (4H, m), 2.02-1.87 (4H, m), 1.86-1.77 (1H, m), 1.77-1.67 (1H, m)

[表7-2]

22.001*	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.78 (1H, s), 6.15 (1H, d, J = 2 Hz), 5.50 (1H, d, J = 2 Hz), 3.82 (4H, t, J = 5 Hz), 3.50–3.38 (4H, m), 3.23 (4H, t, J = 5 Hz), 2.99 (1H, ddd, J = 4, 5, 9 Hz), 2.86 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.58 (1H, ddd, J = 4, 5, 10 Hz), 1.97 (4H, dt, J = 4, 7 Hz), 1.91 (1H, ddd, J = 4, 9, 12 Hz), 1.67 (1H, ddd, J = 3, 6, 9 Hz)
23.002*	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.79 (1H, d, J = 1 Hz), 5.68 (1H, s), 4.42 (1H, d, J = 9 Hz), 4.03–3.93 (2H, m), 3.92–3.7 (1H, m), 3.60–3.43 (6H, m), 3.07–2.98 (1H, m), 2.86 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.50–2.40 (1H, m), 2.08–1.83 (7H, m), 1.73–1.43 (3H, m)
実施例	NMR data (δ : ppm) < * : 300MHz >
25.007	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.06 (1H, s), 5.71 (2H, s), 5.22 (1H, s), 3.98–3.65 (3H, m), 3.47–3.31 (6H, m), 2.78 (3H, s), 2.68 (3H, s), 1.92 (4H, br-s), 1.82–1.73 (2H, m), 1.51–1.36 (2H, m)
25.012 *	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.85 (1H, s), 5.43 (1H, dd, J = 8, 6 Hz), 5.16 (1H, s), 3.79–3.68 (4H, m), 3.52–3.33 (13H, m), 2.91 (3H, s), 2.74 (3H, s), 2.00–1.89 (4H, m)

[表7-3]

参考例	NMR data (δ : ppm) < * : 300MHz >
7-3*	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.0 (1H, s), 7.18 (1H, s), 4.03 (3H, s), 3.78 (2H, t, J = 7 Hz), 3.57–3.43 (2H, m), 2.17–2.03 (4H, m)
9-1 *	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.84 (1H, s), 6.41 (1H, s), 3.84–3.62 (2H, m), 3.47–3.25 (2H, m), 2.20–1.94 (4H, m)
10-6*	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.29–4.10 (4H, m), 3.56 (2H, d, J = 22 Hz), 2.93 (3H, s), 2.60 (3H, s), 1.41–1.33 (6H, m)
11-3*	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.19 (1H, d, J = 7 Hz), 6.71 (1H, d, J = 7 Hz), 4.32–4.13 (4H, m), 3.59 (2H, d, J = 21 Hz), 2.72 (3H, s), 2.59 (3H, s), 1.36 (6H, t, J = 7 Hz)
13	* ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.79 (1H, s), 6.11 (1H, s), 3.74–3.16 (4H, br-m), 3.04–2.95 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.84–2.76 (1H, m), 2.68 (3H, s), 2.01 (4H, br-s), 1.93–1.80 (2H, m)
16-3 *	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.30 (1H, s), 8.07 (1H, br s), 3.54 (OH, s), 3.04 (3H, s), 2.64 (3H, s)
17-3 *	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.29 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 7 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7 Hz), 2.83 (3H, s), 2.69 (3H, s)
18-2	* ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.82 (1H, s), 7.20 (1H, s), 3.11–3.03 (1H, m), 3.00–2.93 (1H, m), 2.86 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.10–1.97 (2H, m)

[表7-4]

実施例	NMR data (δ : ppm) < * : 300MHz >
19.019	^1H -NMR (CDCl ₃) δ : 7.96 (1H, d, J = 16 Hz), 7.85 (1H, d, J = 1 Hz), 7.71 (1H, d, J = 16 Hz), 5.38 (1H, s), 4.24-4.19 (4H, m), 3.59-3.43 (4H, m), 3.08-3.06 (4H, m), 2.92 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.05-1.99 (4H, m).
33.007	^1H -NMR (CDCl ₃) δ : 7.98 (1H, d, J = 16 Hz), 7.85-7.82 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 16 Hz), 5.14 (1H, s), 5.02 (1H, s), 4.70 (1H, s), 3.88 (2H, s), 3.59-3.29 (6H, m), 2.92 (3H, s), 2.74 (3H, s), 2.04-1.88 (6H, m).
33.008	^1H -NMR (CDCl ₃) δ : 7.98 (1H, d, J = 16 Hz), 7.86-7.81 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 16 Hz), 5.32 (1H, s), 4.08-3.96 (2H, m), 3.57-3.35 (7H, m), 2.91 (3H, s), 2.74 (3H, s), 2.05-1.92 (4H, m), 1.73-1.56 (4H, m), 1.30 (3H, s).
33.009	* ^1H -NMR (CDCl ₃) δ : 7.99 (1H, d, J = 16 Hz), 7.86-7.83 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 16 Hz), 5.27 (1H, s), 4.26-4.15 (2H, m), 3.79-3.66 (2H, m), 3.52 (4H, br-s), 2.93 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.60-2.48 (2, m), 2.07-1.95 (4H, m), 1.31 (3H, s), 1.29 (3H, s).
33.012	* ^1H -NMR (CDCl ₃) δ : 7.99 (1H, d, J = 16 Hz), 7.84 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 16 Hz), 5.33 (1H, s), 4.26-4.12 (2H, m), 4.02-3.89 (1H, m), 3.51 (4H, br-s), 3.29-3.15 (2H, m), 2.93 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.07-1.92 (6H, m), 1.72-1.49 (2H, m).
36.001	^1H -NMR (DMSO) δ : 8.80 (1H, d, J = 4 Hz), 8.02 (1H, d, J = 9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 4 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 7.20-7.16 (1H, m), 6.77 (1H, s), 6.04-5.95 (2H, m), 5.30-5.21 (2H, m), 4.76-4.64 (2H, m), 4.20-4.05 (4H, m), 3.96 (3H, s), 3.55-3.27 (5H, m), 3.36 (3H, s), 2.84-2.73 (1H, m), 2.43-2.30 (1H, m), 2.02-1.76 (7H, m), 1.24-1.12 (1H, m)
36.002	* ^1H -NMR (DMSO) δ : 6.40 (1H, s), 3.58-3.25 (4H, m), 2.34-2.26 (1H, m), 2.07-1.82 (5H, m), 1.52-1.36 (2H, m)
36.003	^1H -NMR* (CDCl ₃) δ : 7.80 (1H, s), 6.11 (1H, s), 3.70-3.20 (4H, m), 3.05-2.95 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.85-2.76 (1H, m), 2.68 (3H, s), 2.13-1.79 (6H, m)

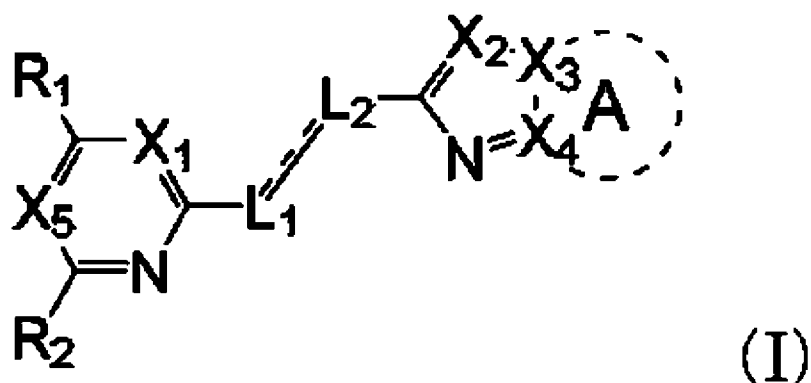
[0399] 本明細書に開示される特定の実施形態は本発明のいくつかの態様を例示するためのものであるため、本明細書に記載および請求される本発明は、それらの実施形態の範囲に限定されるものではない。任意の等価の実施形態は、本発明の範囲内であることが意図される。実際、本明細書に示され記載されたものに加えて、本発明の様々な変更が前述の説明から当業者には明らかと

なるである。そのような変更も、添付の請求の範囲内であることが意図される。

請求の範囲

[請求項1] 下記式 (I)

[化193]

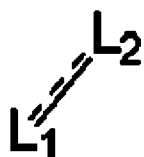


(式中、

X1, X5はそれぞれ独立してはCR3又はNを表し、R3は水素原子、ハロゲン、C1-6アルキル又はOR6' 'を表し、

L1及びL2は、それぞれ独立してC、CH2、CH、O、S、SO、SO2、NH、C(O)、又はNを表し、環Aを含むヘテロ縮合環と含窒素6員環との間にあるリンカー (-L1-L2-部位) は、

[化194]



として、-CH2-CH2-、-CH=CH-、-C≡C-、-O-CH2-、-CH2-O-、-NH-CH2-、-CH2-NH-、-N=CH-、-CH=N-、-S-CH2-、-CH2-S-、-SO-CH2-、-CH2-SO-、-SO2-CH2-、-CH2-SO2-、-C(O)NH-、又は-NHC(O)-を表し、

L1、L2のそれぞれにおけるCH、CH2はC1-6アルキル、C1-6ハロアルキル、C2-6アルケニル、オキシ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、NR4' R5' で1-2個置換されていてもよく、二つのアルキル基が互いに結合して3-6員シクロ環を形成してもよく、又はハロゲンで1-4個置換されていてもよく、当該C1-6アルキルは更にヒドロキシ、オキシ、NR4' R5

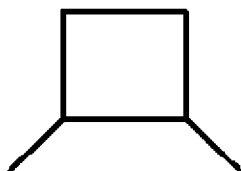
’で独立して1-3個置換されていてもよく、L1、L2のそれぞれにおけるNHはC1-6アルキルで置換されていてもよく、当該C1-6アルキルは更にオキシ、ヒドロキシで1-2個置換されていてもよく、
或いは以下に示すシクロプロパン環若しくはシクロブタン環を形成してもよく、

当該シクロプロパン環又はシクロブタン環はハロゲン原子又はC1-6アルキルで1-2個置換されていてもよく、

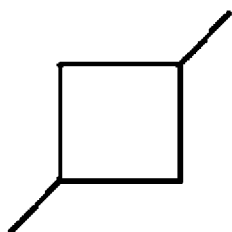
[化195]



[化196]



[化197]



R1は、水素原子、ハロゲン、シアノ、フェニル、フェニルC1-6アルキル、5-6員ヘテロアリール、5-6員ヘテロアリールC1-6アルキル、3-6員脂肪族環、1-2個の炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、C1-6アルコキシ、NR₄R₅、OR₆、COR₇、又はCONR₈R₉を表し、

R1における当該フェニル、フェニルC1-6アルキル、5-6員ヘテロアリール、5-6員ヘテロアリールC1-6アルキル、3-6員脂肪族環、1-2個の

炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環、における各環はそれぞれハロゲン、C1-6アルキル、C1-6ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシカルボニル、NR^{4'} R^{5'}、C1-6アルキルスルホニル、C1-6アルコキシC1-6アルキル、C2-6アルカノイル、COR⁷、CONR⁸R⁹又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、

R1における、1-2個の炭素原子で架橋されていてもよい4-10員ヘテロ脂肪族環は、更に3-6員脂肪族環又は含酸素4-6員脂肪族環と共に全体として構成員数が7-12員のスピロ環を形成してもよく、当該スピロ環はハロゲン又はC1-6アルキルで1-2個置換されていてもよく、

R1における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、C1-6アルコキシの各アルキル部位は更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、フェニル、C1-6アルコキシ、-NR^{4'} R^{5'}でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく

R1における当該NR⁴R⁵におけるR⁴及びR⁵は、それぞれ独立して水素原子、フェニル、フェニルC1-6アルキル、5-6員ヘテロアリール、縮環式のヘテロアリール、5-6員ヘテロアリールC1-6アルキル、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、C1-6アルコキシC1-6アルキル、C1-6アルコキシ、又はC1-6アルキルスルホニルを表し、当該R⁴又はR⁵におけるフェニル、5-6員ヘテロアリール、縮環式のヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、フェニルC1-6アルキル、5-6員ヘテロアリールC1-6アルキルにおける各環はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、NR^{4'} R^{5'}、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、ヒドロキシC1-6アルキル、C1-6アルコキシC1-6アルキル、又はC1-6アルコキシで独立して1-3個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、各環における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコ

キシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR^{4'}_{5'}でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

当該R⁴又はR⁵におけるC1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、C1-6アルコキシC1-6アルキル、又はC1-6アルコキシの各アルキル部位はそれぞれ更にハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、フェニル、C1-6アルキルアミノカルボニル、-NR^{4'}_{5'}、4-10員ヘテロ脂肪族環、又は5-6員ヘテロアリールでそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R⁴又はR⁵における当該C1-6アルキルにおいて、ジェミナル位置にある二つのアルキル基やアルコキシ基が置換されている場合には、これらが互いに結合して3-6員シクロ環又は4-10員ヘテロ脂肪族環を形成してもよく、

ただしR¹におけるR⁴及びR⁵は同時に水素原子ではなく、

R¹における当該OR⁶におけるR⁶は、フェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、又は水素原子を表し、

R⁶における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、3-6員脂肪族環はハロゲン、ヒドロキシ、NR^{4'}_{5'}、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、各環における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR^{4'}_{5'}でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

OR⁶における当該C1-6アルキルは、更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、フェニル、5-6員ヘテロアリール、-NR^{4'}_{5'}でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R¹における当該OR⁶におけるC1-6アルキルにおける、当該フェニル、5

-6員ヘテロアリールは、それぞれヒドロキシ、C1-6アルコキシでそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R1およびR1における前記各環における当該C0R7におけるR7は、フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、又はヒドロキシを表し、

R7における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、3-6員脂肪族環はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、各環における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R1およびR1における前記各環における当該CONR8R9におけるR8、R9は、それぞれ独立して水素原子、フェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、C1-6アルキル、又はC1-6アルキルスルホニルを表し、

R8、R9における当該フェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、はハロゲン、C1-6アルキル、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、

R8、R9におけるC1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニルは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R2は4-7員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、フェニル、NR4' R5'、又はOR6'、を表し、

R2における4-7員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、フェニルの各環はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、NR4' R5'

、COR7'、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニルで1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、

R2の各環におけるCOR7'におけるR7'は、フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、又はヒドロキシを表し、R2の各環における当該C1-6アルコキシ、C1-6アルキルは更にハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、C1-6アルコキシで1-3個置換されていてもよく、

R2における当該NR4' ' R5' 'におけるR4' ' 及びR5' ' は、それぞれ独立して水素原子、フェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、又はC1-6アルキルスルホニルを表し、

当該R4' ' 又はR5' ' におけるフェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環はハロゲン、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、

当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

当該R4' ' 又はR5' ' におけるC1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル、又はC1-6アルコキシはそれぞれ更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

ただしR2におけるR4' ' 及びR5' ' は同時に水素原子ではなく、R2における当該OR6'におけるR6'はフェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、又は3-6員脂肪族環を表し、

R2におけるR6'における当該フェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員

ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環の各環はハロゲン、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、

各環における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R3における当該OR6' 'におけるR6' 'は、フェニル、5-6員ヘテロアリール、縮環式のヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、C2-6アルカノイル、又は水素原子を表し、

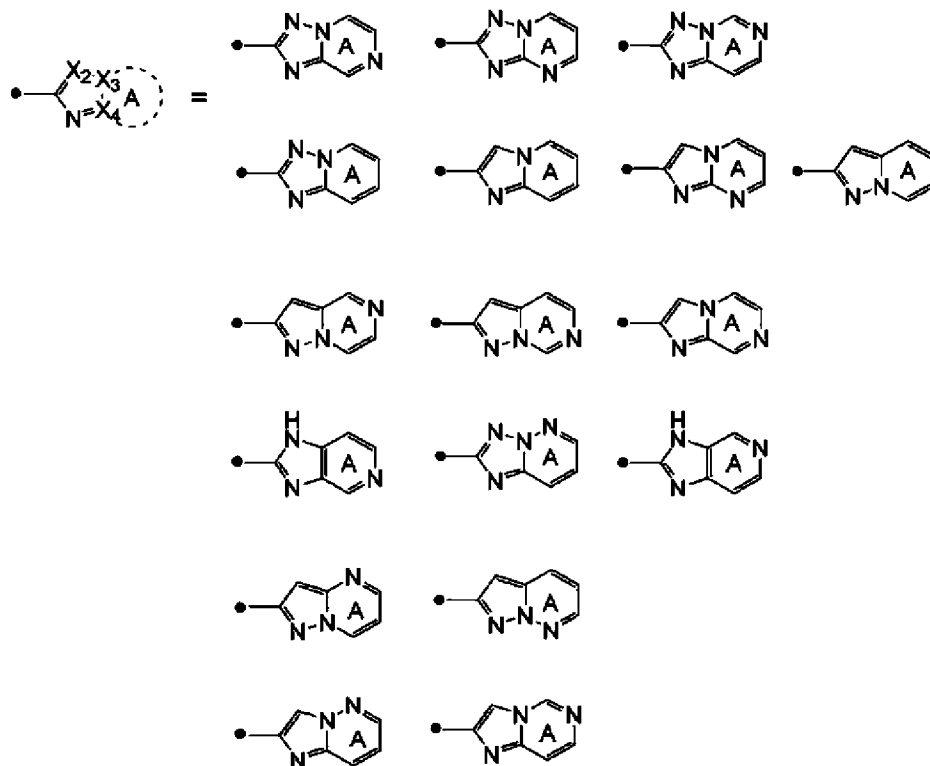
R6' 'における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、縮環式のヘテロアリール、3-6員脂肪族環はハロゲン、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、各環における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R6' 'における当該C1-6アルキル、又はC2-6アルカノイルの各置換基は、更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、フェニル、5-6員ヘテロアリール、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R6' 'におけるC1-6アルキル又はC2-6アルカノイルの各置換基における、当該フェニル、5-6員ヘテロアリールは、それぞれヒドロキシ、C1-6アルコキシでそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

環Aを含むヘテロ縮合環においてX2、X3及びX4はそれぞれ独立してC、CH、NH又はNを表し、当該縮合環は以下からなる群より選択され、

[化198]

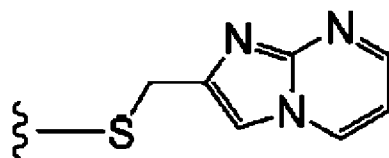


それぞれにおける6員環A部位、又は隣接する含窒素5員環はC1-6アルキル、C2-6アルケニル、ハロゲン、シアノ、C1-6ハロアルキル、-NR_{4'} R_{5'}、C1-6アルコキシで1-3個置換されていてもよく、

以上におけるNR_{4'} R_{5'}におけるR_{4'}及びR_{5'}は、それぞれ独立して水素原子、C1-6アルキル、4-6員ヘテロ脂肪族環を表す。)で表される含窒素化合物、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物であり、

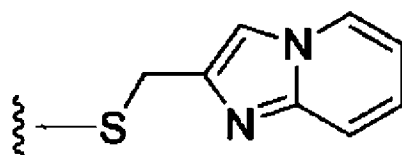
ただし、以下に示す部分構造A,B,C又はD(いずれも、縮合複素環上の置換基の有無によらない)を有する化合物、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物は除く。

[化199]



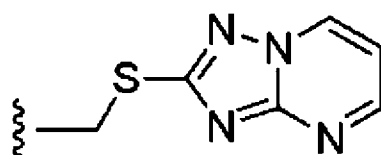
部分構造A

[化200]



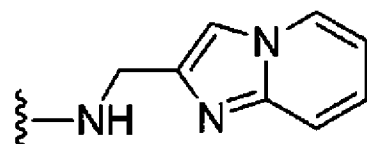
部分構造B

[化201]



部分構造C

[化202]

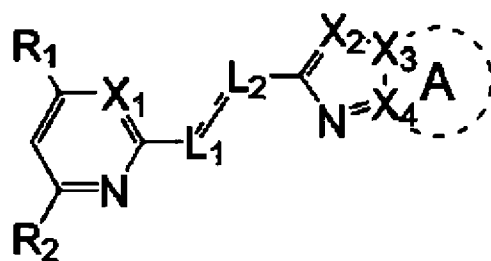


部分構造D

[請求項2]

下記式 (I-3)

[化203]

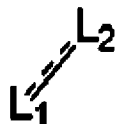


(I-3)

(式中、

L1及びL2は、それぞれ独立してCH₂、CH、O、S、SO、SO₂、N、又はNHを表し、環Aを含むヘテロ縮合環と含窒素6員環とのリンカーは、

[化204]



として、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ を表し、或いはシクロプロパン環若しくはシクロブタン環を形成してもよく、

L_1 、 L_2 のそれぞれにおける CH 、 CH_2 は $\text{C}1-6$ アルキル、 $\text{C}1-6$ ハロアルキル、 $\text{C}1-6$ アルケニル、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、 NR_4' R_5' で1-2個置換されていてもよく、当該 $\text{C}1-6$ アルキルは更にヒドロキシ、オキソ、 NR_4' R_5' で独立して1-3個置換されていてもよく、 L_1 、 L_2 のそれぞれにおける NH は $\text{C}1-6$ アルキルで置換されていてもよく、当該 $\text{C}1-6$ アルキルは更にオキソ、ヒドロキシで1-2個置換されていてもよく、 R_1 は、水素原子、 NR_4R_5 、 OR_6 、ハロゲン、シアノ、フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、 $\text{C}1-6$ アルキル、 $\text{C}1-6$ アルキルスルホニル、 $\text{C}1-6$ アルコキシ、 COR_7 、又は CONR_8R_9 を表し、

R_1 における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、5-6員ヘテロアリールにおける各環はそれぞれハロゲン、オキソ、 $\text{C}1-6$ アルキル、ヒドロキシ、 NR_4' R_5' 、 $\text{C}1-6$ アルキルスルホニル、 $\text{C}1-6$ アルコキシ、シアノ、 $\text{C}2-6$ アルカノイル、 COR_7 、又は CONR_8R_9 で独立して1-2個置換されていてもよく、

R_1 における当該 $\text{C}1-6$ アルキル、 $\text{C}1-6$ アルコキシ、 $\text{C}1-6$ アルキルスルホニルは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、 $\text{C}1-6$ アルコキシ、 $-\text{NR}_4'$ R_5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく

R_1 における当該 NR_4R_5 における R_4 及び R_5 は、それぞれ独立して水素原子、フェニル、5-6員ヘテロアリール、縮環式のヘテロアリール、4-6

員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、又はC1-6アルキルスルホニルを表し、

当該R4又はR5におけるフェニル、5-6員ヘテロアリール、縮環式のヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

当該R4又はR5におけるC1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシはそれぞれ更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

ただしR1におけるR4及びR5は同時に水素原子ではなく、

R1における当該OR6におけるR6はフェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、又はC1-6アルキルを表し、

R6における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリール、3-6員脂肪族環はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R1における当該OR6におけるC1-6アルキルは、更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R1及びR1における前記各環における当該COR7におけるR7は、フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、又はヒド

ロキシを表し、

R7における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R1及びR1における前記各環における当該CONR8R9におけるR8、R9は、それぞれ独立して水素原子、フェニル、5-6員ヘテロアリール、C1-6アルキル、又はC1-6アルキルスルホニルを表し、

R8、R9における当該フェニル、5-6員ヘテロアリールはハロゲン、オキソ、C1-6アルキル、ヒドロキシ、NR4' R5'、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、

R8、R9におけるC1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニルは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR4' R5'でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R2は4-6員ヘテロ脂肪族環、NR4' ' R5' '、OR6'、フェニル、又は5-6員ヘテロアリールを表し、

R2における4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリールの各環はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、NR4' R5'、COR7'、C1-6アルキルで1-2個置換されていてもよく、当該C1-6アルコキシ、C1-6アルキルはハロゲン、ヒドロキシ、シアノで1-2個置換されていてもよく、

R2における当該COR7'におけるR7'は、フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、又はヒドロキシを表し、

R2における当該OR6'におけるR6'はフェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、又は3-6員脂肪族環を表し、

R6'における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロアリ

ール、3-6員脂肪族環の各環はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、NR^{4'}₁ R^{5'}₁、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR^{4'}₁ R^{5'}₁でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R²における当該NR^{4'}₁ R^{5'}₁におけるR^{4'}₁及びR^{5'}₁は、それぞれ独立して水素原子、フェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、又はC1-6アルキルスルホニルを表し、

当該R^{4'}₁又はR^{5'}₁におけるフェニル、5-6員ヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、NR^{4'}₁ R^{5'}₁、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR^{4'}₁ R^{5'}₁でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

当該R^{4'}₁又はR^{5'}₁におけるC1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシはそれぞれ更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、-NR^{4'}₁ R^{5'}₁でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

ただしR²におけるR^{4'}₁及びR^{5'}₁は同時に水素原子ではなく、X¹はCR³又はNを表し、R³は水素原子、C1-6アルキル又はOR^{6'}₁を表し、

R³における当該OR^{6'}₁におけるR^{6'}₁は、フェニル、5-6員ヘテロアリール、縮環式のヘテロアリール、4-6員ヘテロ脂肪族環、3-6員脂肪族環、C1-6アルキル、C2-6アルカノイル、又は水素原子を表し、R^{6'}₁における当該フェニル、4-6員ヘテロ脂肪族環、5-6員ヘテロ

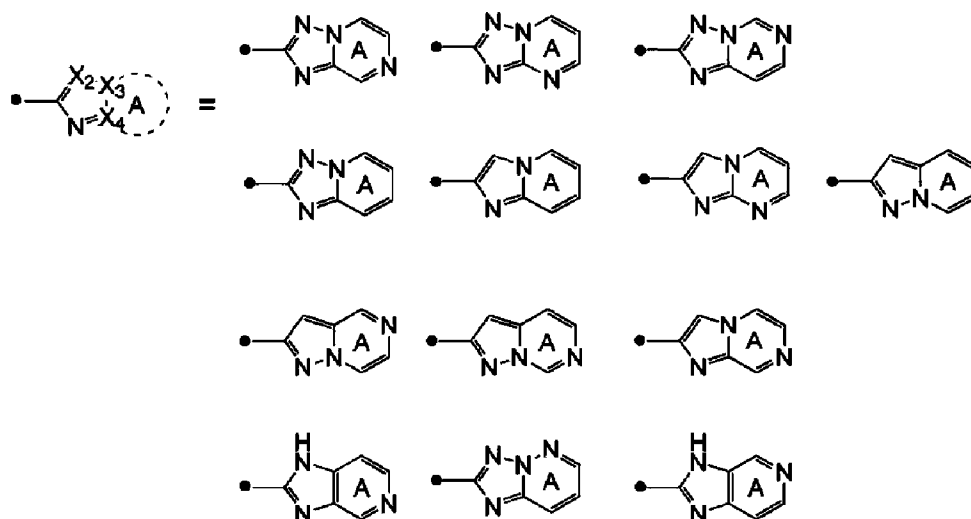
アリール、縮環式のヘテロアリール、3-6員脂肪族環はハロゲン、ヒドロキシ、 NR_4' R_5' 、C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシで独立して1-2個置換されていてもよく、当該各環は置換可能であればオキソで1-2個置換されていてもよく、各環における当該C1-6アルキル、C1-6アルキルスルホニル又はC1-6アルコキシは更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、 $\text{-NR}_4'$ R_5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R_6' 'における当該C1-6アルキル、又はC2-6アルカノイルの各置換基は、更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、フェニル、5-6員ヘテロアリール、 $\text{-NR}_4'$ R_5' でそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、

R_6' 'におけるC1-6アルキル又はC2-6アルカノイルの各置換基における、当該フェニル、5-6員ヘテロアリールは、それぞれヒドロキシ、C1-6アルコキシでそれぞれ独立して1-3個置換されていてもよく、以上における $\text{-NR}_4'$ R_5' における R_4' 及び R_5' は、それぞれ独立して水素原子、又はC1-6アルキルを表し、

環Aを含むヘテロ縮合環において X_2 、 X_3 及び X_4 はそれぞれ独立してC、CH又はNを表し、当該縮合環は以下からなる群より選択され、

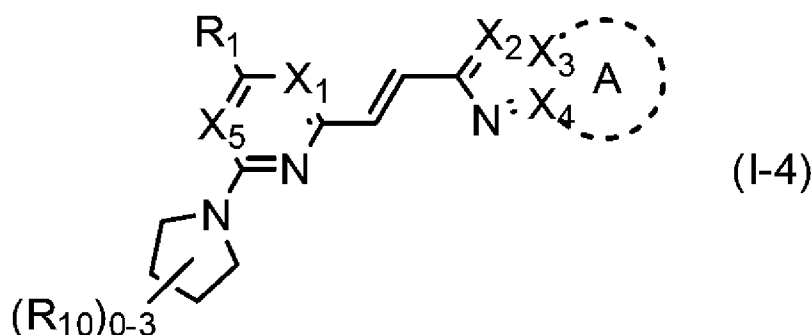
[化205]



それぞれにおける6員環A部位、又は隣接する含窒素5員環はC1-6アルキル、ハロゲン、C1-6ハロアルキル、C1-6アルコキシで1-2個置換されていてもよい。)で表される、請求項1に記載の含窒素化合物、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物であり、ただし、2-((イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イルメチル)チオ)-6-メチル-N-フェニルピリミジン-4-アミン、4-(2-((イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イルメチル)チオ)-6-メチルピリミジン-4-イル)モルホリン、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物は除く。

[請求項3] 下記式(1-4)

[化206]



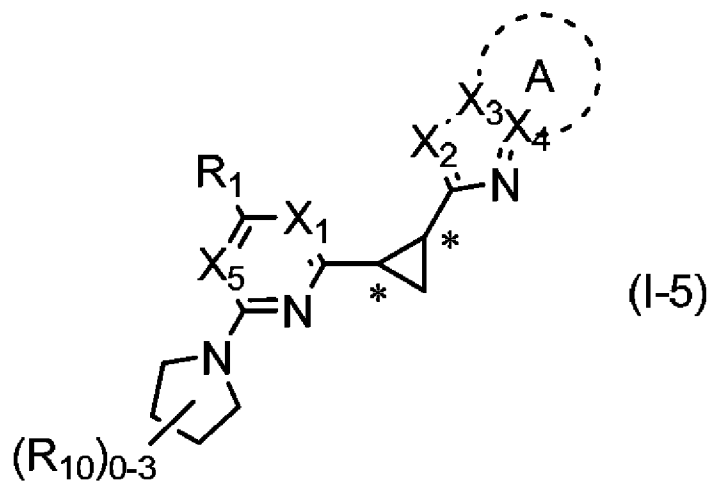
(式(1-4)中、環Aを含むヘテロ縮合環、X1, X2, X3, X4, X5, R1はそれぞれ前記式(1)に記載の定義と同じであり、

R10は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、NR4' R5'、COR7' '、ヒドロキシC1-6アルキル、又はC1-6アルキルを表し、当該COR7' 'におけるR7' 'は、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、ヒドロキシを表し、

R4'、R5'はそれぞれ前記式(1)に記載の定義と同じであり、環Aを含むヘテロ縮合環と含窒素6員環との間にあるリンカー(-L1-L2-部位)は、-CH=CH- (E体)を表す)で表される、請求項1に記載の含窒素化合物、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項4] 下記式 (I-5)

[化207]



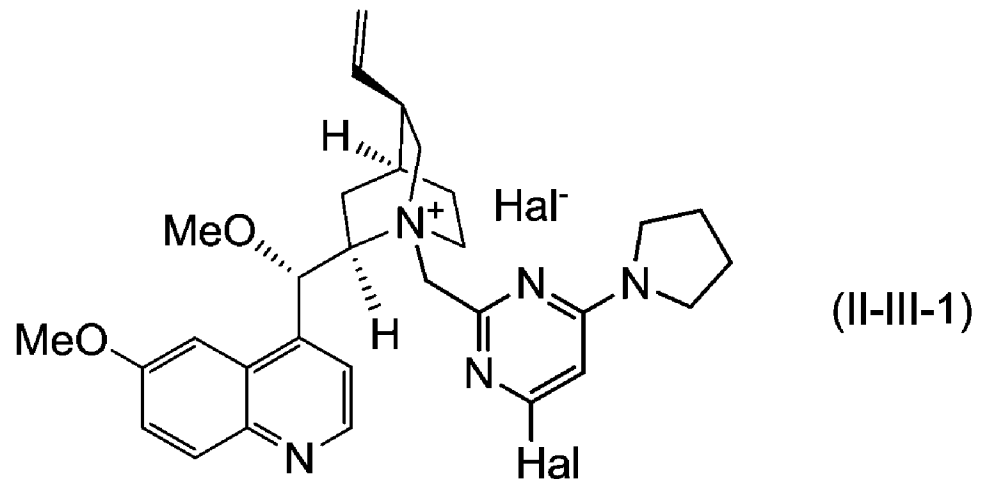
(式 (I-5) 中、*は不斉中心を表わし、環Aを含むヘテロ縮合環、X1, X2, X3, X4, X5, R1はそれぞれ前記式 (I) に記載の定義と同じであり、

R10は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C1-6アルコキシ、NR4' R5'、COR7' '、ヒドロキシC1-6アルキル、又はC1-6アルキルを表し、当該COR7' 'におけるR7' 'は、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、ヒドロキシを表し、

R4'、R5'はそれぞれ前記式 (I) に記載の定義と同じであり、環Aを含むヘテロ縮合環と含窒素6員環との間にあるリンカー (—L1—L2—部位) は、シクロプロパン環を表す) で表される、請求項1に記載の含窒素化合物、または薬学的に許容できるその塩またはそれらの溶媒和物である。

[請求項5] 下記式 (II-1)

[化208]

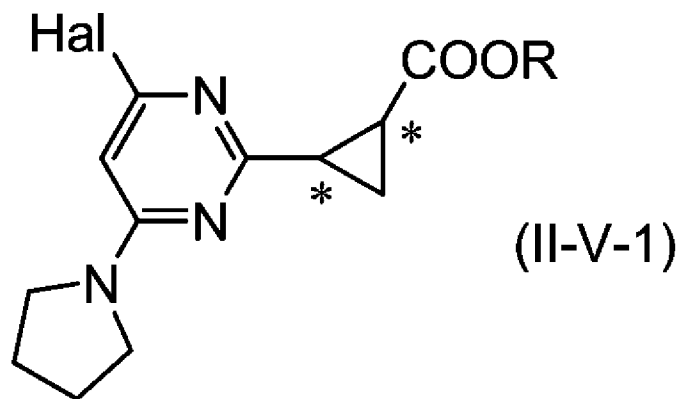


(式 (II-III-1) 中、*は不斉中心を、Hal はハロゲン原子を表わす) の化合物またはそれらの溶媒和物。

[請求項6]

下記式 (II-V-1)

[化209]

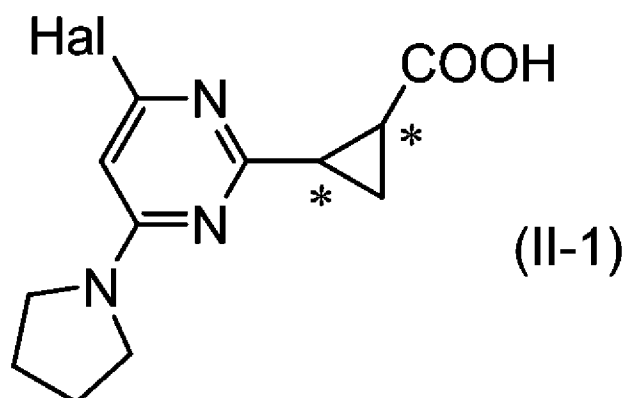


(式 (II-V-1) 中、*は不斉中心を、Hal はハロゲン原子、
R = C1~6 アルキル、C7~11 アラルキル、フェニル、トリチル、
置換シリル、又は C2~6 アルケニルを表わす) の化合物、または
その塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項7]

下記式 (II-1)

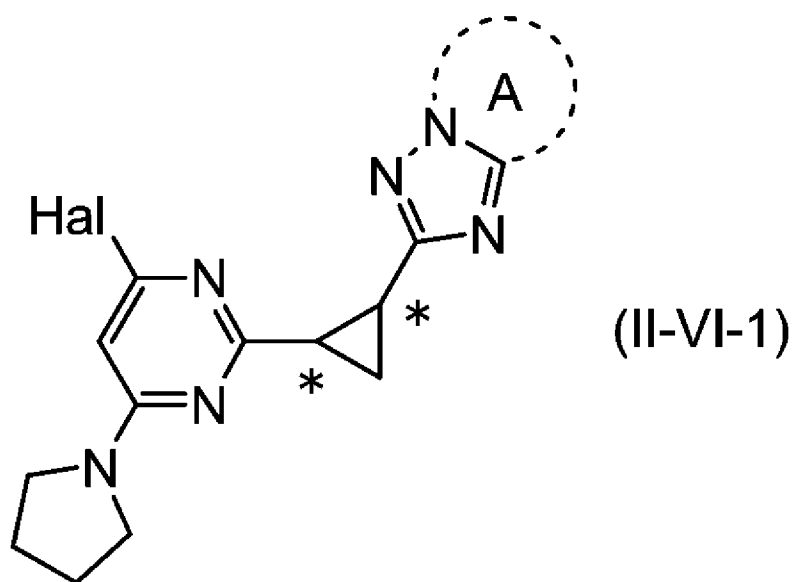
[化210]



(式 (II-1) 中、*は不斉中心を、Hal はハロゲン原子を表わす) の化合物、またはその塩またはそれらの溶媒和物。

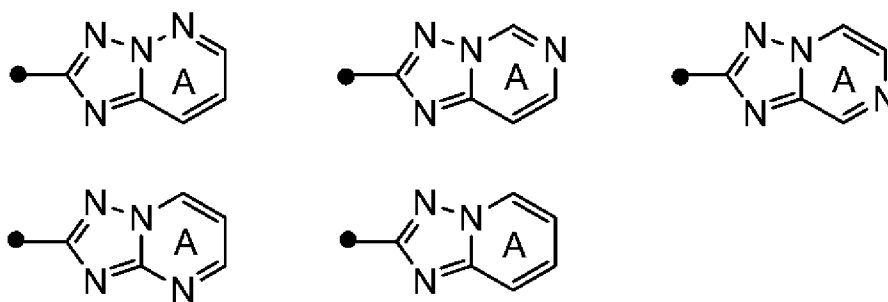
[請求項8] 下記式 (II-VI-1)

[化211]



(式 (II-VI-1) 中、*は不斉中心、
環 A を含む縮合環は以下からなる群より選択され、

[化212]



H a l はハロゲン原子を表わす) で表わされる光学活性なアゾール誘導体の、またはその塩またはそれらの溶媒和物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061288

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04(2006.01)i, A61K31/4985(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61P25/18(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D487/04
(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D471/04, A61K31/4985, A61K31/5377, A61P25/18, A61P25/28, A61P43/00,
C07D487/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 49-054396 A (ICN PHARM INC.), 27 May 1974 (27.05.1974), entire text (Family: none)	1-4, 6-8
A	US 4036840 A (ICN PHARM INC.), 19 July 1977 (19.07.1977), entire text (Family: none)	1-4, 6-8
A	JP 2010-523668 A (LUNDBECK & CO. A/S H, DK), 15 July 2010 (15.07.2010), entire text & WO 2008/124153 A1 & KR 2009130109 A & EP 2155744 A1 & US 2010/266509 A1	1-4, 6-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02 July, 2012 (02.07.12)

Date of mailing of the international search report
10 July, 2012 (10.07.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061288

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2011-508762 A (SANOFI AVENTIS S.A., FR), 17 March 2011 (17.03.2011), entire text & WO 2009/106751 A2 & EP 2225243 A2 & KR 2010103660 A & US 2010/317686 A1 & CN 101959885 A	1-4, 6-8
A	JP 2011-509250 A (SANOFI AVENTIS S.A., FR), 24 March 2011 (24.03.2011), entire text & WO 2009/106749 A2 & EP 2225242 A2 & KR 2010099244 A & US 2010/317673 A1 & CN 101910172 A	1-4, 6-8
A	PAPAGEORGIOU, C.D. et al, Enantioselective organocatalytic cyclopropanation via ammonium ylides, Angew Chem Int Ed Engl, 2004, Vol.43, No.35, p.4641-4644	5
A	COREY, E.J. et al, A Rational Approach to Catalytic Enantioselective Enolate Alkylation Using a Structurally Rigidified and Defined Chiral Quaternary Ammonium Salt under Phase Transfer Conditions, J Am Chem Soc, 1997, Vol. 119, No.50, p.12414-12415	5
A	ARAI, S. et al, Asymmetric cyclopropanation reaction under phase-transfer catalyzed conditions, Tetrahedron Lett, 1999, Vol.40, No.22, p.4215-4218	5
A	BELYK, K.M. et al, Enantioselective synthesis Of (1R,2S)-1-amino-2- vinylcyclopropanecarboxylic acid ethyl ester (Vinyl-ACCA-OEt) by asymmetric phase-transfer catalyzed cyclopropanation of (E)-N- phenylmethyleneglycine ethyl ester, Organic Process Research & Development, 2010, Vol.14, No.3, p.692-700	5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061288

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

It is considered that the inventions described in claims 1-4 and 8 relate to a compound having a chemical structure "[a nitrogenated 6-membered ring]-[an L1-L2 linker]-[a nitrogenated 5-membered ring fused with a ring (A)]" represented by formula (I) recited in claim 1 and the inventions described in claims 6-7 relate to a synthetic precursor of a compound represented by formula (I). On the contrary, it is considered that the invention described in claim 5 relates to a compound represented by formula (II-III-1) recited in the same claim. However, although the compound has a [nitrogenated 6-membered ring] moiety in the compound represented by formula (I), it cannot
(continued to extra sheet)

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061288

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

be considered that the compound has the above-mentioned basic skeleton and it cannot also be considered that the compound and the compound represented by formula (I) share any common special technical feature. Therefore, it cannot be considered that these inventions are so linked as to form a single general inventive concept.

Consequently, the number of inventions described in the claims of the present application is two.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D471/04(2006.01)i, A61K31/4985(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D487/04(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D471/04, A61K31/4985, A61K31/5377, A61P25/18, A61P25/28, A61P43/00, C07D487/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII), CPlus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 49-054396 A (ICN PHARM INC) 1974.05.27, 全文 (ファミリーなし)	1-4, 6-8
A	US 4036840 A (ICN PHARM INC) 1977.07.19, 全文 (ファミリーなし)	1-4, 6-8
A	JP 2010-523668 A (LUNDBECK & CO AS H, DK) 2010.07.15, 全文 & WO 2008/124153 A1 & KR 2009130109 A & EP 2155744 A1 & US 2010/266509 A1	1-4, 6-8

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 2 . 0 7 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

1 0 . 0 7 . 2 0 1 2

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

早川 裕之

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

4 5 0 0

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2011-508762 A (SANOFI AVENTIS SA,FR) 2011.03.17, 全文 & WO 2009/106751 A2 & EP 2225243 A2 & KR 2010103660 A & US 2010/317686 A1 & CN 101959885 A	1-4, 6-8
A	JP 2011-509250 A (SANOFI AVENTIS SA,FR) 2011.03.24, 全文 & WO 2009/106749 A2 & EP 2225242 A2 & KR 2010099244 A & US 2010/317673 A1 & CN 101910172 A	1-4, 6-8
A	PAPAGEORGIOU, C.D. et al, Enantioselective organocatalytic cyclopropanation via ammonium ylides, Angew Chem Int Ed Engl, 2004, Vol.43, No.35, p.4641-4644	5
A	COREY, E.J. et al, A Rational Approach to Catalytic Enantioselective Enolate Alkylation Using a Structurally Rigidified and Defined Chiral Quaternary Ammonium Salt under Phase Transfer Conditions, J Am Chem Soc, 1997, Vol.119, No.50, p.12414-12415	5
A	ARAI, S. et al, Asymmetric cyclopropanation reaction under phase-transfer catalyzed conditions, Tetrahedron Lett, 1999, Vol.40, No.22, p.4215-4218	5
A	BELYK, K.M. et al, Enantioselective synthesis of (1R,2S)-1-amino-2- vinylcyclopropanecarboxylic acid ethyl ester (Vinyl-ACCA-OEt) by asymmetric phase-transfer catalyzed cyclopropanation of (E)-N-phenylmethyleneglycine ethyl ester, Organic Process Research & Development, 2010, Vol.14, No.3, p.692-700	5

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

請求項1-4, 8に記載された発明は、請求項1の式(I)で表される「【含窒素6員環】-【L1-L2リンカー】-【含窒素5員環A環縮合環】」なる化学構造を有する化合物の発明、そして、請求項6-7に記載された発明は、式(I)で表される化合物の合成前駆体の発明に関するものであると認められる。これらに対して請求項5に記載された発明は、同請求項の式(I I - I I I - 1)で表される化合物に関するものであると解される。しかし、当該化合物は、式(I)で表される化合物における【含窒素6員環】部を有するものの、上記の基本骨格を有しているとはいえず、式(I)で表される化合物と特別な技術的特徴を共有しているとはいえないから、単一の一般的発明概念を形成するように関連しているものとは認められない。したがって、本願の請求の範囲に記載された発明の数は2である。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☒ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。