

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-544859

(P2013-544859A)

(43) 公表日 平成25年12月19日(2013.12.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 471/04</b> (2006.01)	C07D 471/04 101	4C065
<b>A61P 25/18</b> (2006.01)	C07D 471/04 CSP	4C072
<b>A61P 25/28</b> (2006.01)	A61P 25/18	4C086
<b>A61P 25/22</b> (2006.01)	A61P 25/28	
<b>A61P 25/16</b> (2006.01)	A61P 25/22	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 186 頁) 最終頁に続く

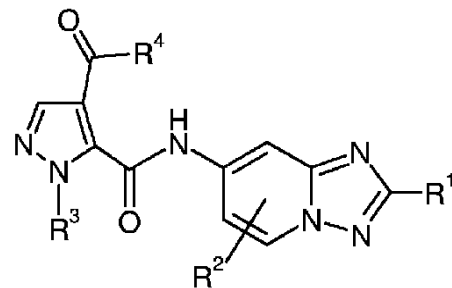
(21) 出願番号	特願2013-542480 (P2013-542480)	(71) 出願人	591003013 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー F. HOFFMANN-LA ROCH E AKTIENGESELLSCHAFT スイス・シーエイチー4070バーゼル・ グレンツアーヘルストラツセ124
(86) (22) 出願日	平成23年12月5日 (2011.12.5)	(74) 代理人	110001508 特許業務法人 津国
(85) 翻訳文提出日	平成25年8月6日 (2013.8.6)	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(86) 国際出願番号	PCT/EP2011/071685	(74) 代理人	100131808 弁理士 柳橋 泰雄
(87) 国際公開番号	W02012/076430	(74) 代理人	100119079 弁理士 伊藤 佐保子
(87) 国際公開日	平成24年6月14日 (2012.6.14)		
(31) 優先権主張番号	10194014.6		
(32) 優先日	平成22年12月7日 (2010.12.7)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トリアゾロピリジン化合物

## (57) 【要約】

本発明は、式(I) (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>は明細書及び請求項で定義したとおりである)で示されるトリアゾロピリジン化合物ならびにその生理学的に許容しうる塩に関する。これらの化合物はPDE10Aを阻害し、医薬として使用することができる。



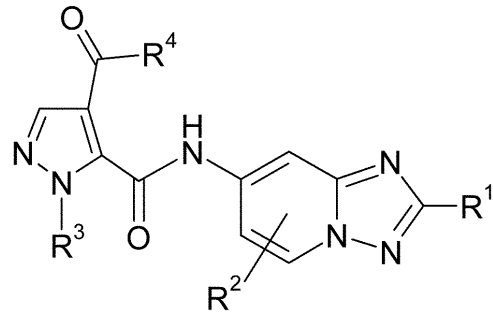
(I)

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 3 0 4】



(I)

10

[ 式中、

R<sup>1</sup> は、ハロゲン、低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル、低級 - ヒドロキシアルキル、低級 - アルコキシ、低級 - アルコキシ - 低級 - アルキル、- C ( O ) - NR<sup>9</sup> R<sup>10</sup>、アリール、ヘテロアリール又は NR<sup>7</sup> R<sup>8</sup> であり、ここで、前記アリール及び前記ヘテロアリールは、ヒドロキシル、ハロゲン、低級 - アルキル、低級 - アルコキシ、低級 - アルコキシ - 低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル及び低級 - ハロアルコキシからなる群より独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていることができ；

20

R<sup>2</sup> は、水素、ハロゲン、低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル、低級 - ヒドロキシアルキル、低級 - アルコキシ又は低級 - アルコキシ - 低級 - アルキルであり；

R<sup>3</sup> は、水素、低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル、低級 - ヒドロキシアルキル、低級 - アルコキシ又は低級 - アルコキシ - 低級 - アルキルであり；

R<sup>4</sup> は、ヒドロキシル、低級 - アルコキシ又は NR<sup>5</sup> R<sup>6</sup> であり；

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は、独立に、水素、低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル、低級 - ヒドロキシアルキル、低級 - アルコキシ - 低級 - アルキル、シクロアルキルもしくはヘテロシクリルであるか、又は R<sup>5</sup> 及び / もしくは R<sup>6</sup> は、ヘテロアリール、低級 - アルキル - ヘテロアリール及び低級 - アルコキシ - C ( O ) - からなる群より選択される置換基で置換されている低級 - アルキルであるか、あるいは

30

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル、ビスクロ - ヘテロシクリル又はスピロ - ヘテロシクリルを形成し、ここで、前記ヘテロシクリルは、ヒドロキシル、ハロゲン、低級 - アルキル、低級 - アルコキシ、低級 - アルコキシ - 低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル及びオキソからなる群より独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていることができ；

R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> は、独立に、水素、低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル、低級 - ヒドロキシアルキル、低級 - アルコキシ - 低級 - アルキルもしくはシクロアルキルであるか、又は

R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ヒドロキシル、ハロゲン及びオキソからなる群より選択される置換基で場合により置換されているヘテロシクリルを形成し；そして

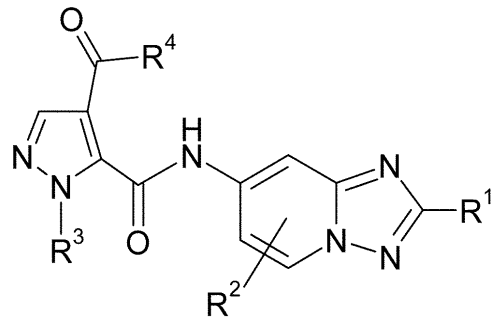
40

R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> は、独立に、水素、低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル、低級 - ヒドロキシアルキル又は低級 - アルコキシ - 低級 - アルキルである ] で示される化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

## 【請求項 2】

式 (I) :

## 【化 3 0 5】



(I)

10

[ 式中、

$R^1$  は、低級 - アルキル、 $-C(O)-NH-$  低級 - ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール又は  $NR^7R^8$  であり、ここで、前記アリール及び前記ヘテロアリールは、ヒドロキシル、ハロゲン、低級 - アルキル、低級 - アルコキシ及び低級 - ハロアルキルからなる群より独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていることができ；

$R^2$  は、水素、ハロゲン又は低級 - アルキルであり；

$R^3$  は、水素又は低級 - アルキルであり；

$R^4$  は、ヒドロキシル、低級 - アルコキシ又は  $NR^5R^6$  であり；

20

$R^5$  及び  $R^6$  は、独立に、水素、低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル、低級 - アルコキシ - 低級 - アルキル、低級 - アルキル - ヘテロアリールで置換されている低級 - アルキルもしくはヘテロシクリルであるか、又は

$R^5$  及び  $R^6$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヒドロキシル、ハロゲン、低級 - アルキル、低級 - アルコキシ、低級 - ハロアルキル及びオキソからなる群より独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていることができるヘテロシクリルを形成し；そして

$R^7$  及び  $R^8$  は、独立に、低級 - アルキルであるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリニル環を形成する ] で示される化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

30

## 【請求項 3】

$R^1$  が、ハロゲン、低級 - アルキル、 $-C(O)-NR^9R^{10}$ 、フェニル、ピリジニル又は  $NR^7R^8$  であり（ここで、前記フェニル及び前記ピリジニルは、ヒドロキシル、ハロゲン、低級 - アルキル、低級 - アルコキシ、低級 - ハロアルキル及び低級 - ハロアルコキシからなる群より独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていることができる）； $R^7$  及び  $R^8$  が、独立に、低級 - アルキル、低級 - ハロアルキルもしくはシクロアルキルであるか、又は  $R^7$  及び  $R^8$  が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピロリジン - 1 - イル、2 - オキソピロリジン - 1 - イルもしくはモルホリン - 4 - イルを形成し；そして  $R^9$  及び  $R^{10}$  が、独立に、水素、低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル又は低級 - アルコキシ - 低級 - アルキルである、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

40

## 【請求項 4】

$R^1$  が、フェニル、3 - フルオロフェニル、2 - メトキシフェニル、3 - メトキシ - フェニル、ピリジン - 3 - イル、2 - フルオロピリジン - 4 - イル、ジメチルアミノ、エチル - メチル - アミノシクロプロピル - メチル - アミノ、ピロリジン - 1 - イル又はモルホリン - 4 - イルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

## 【請求項 5】

$R^2$  が、水素、ハロゲン又は低級 - アルキルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

50

## 【請求項 6】

R<sup>2</sup> が、水素である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

## 【請求項 7】

R<sup>3</sup> が、メチルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

## 【請求項 8】

R<sup>4</sup> が、ヒドロキシル、低級 - アルコキシ又は NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> であり；

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> が、独立に、水素、低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル、低級 - ヒドロキシアルキル、低級 - アルコキシ - 低級 - アルキル、シクロプロピル、シクロペンチル、オキセタンもしくはテトラヒドロフランであるか、又は R<sup>5</sup> 及び / もしくは R<sup>6</sup> が、低級 - アルキル - ピリジニル及びメトキシカルボニルからなる群より選択される置換基で置換されている低級 - アルキルであるか、あるいは

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル及びチオモルホリニルからなる群より選択されるヘテロシクリルを形成するか（ここで、前記ヘテロシクリルは、ハロゲン、低級 - アルキル、低級 - アルコキシ及びオキソからなる群より独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていることができる）、又は R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタニルもしくは 1 , 4 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタニルを形成する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

## 【請求項 9】

R<sup>4</sup> が、NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> であり；

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> が、独立に、メチル、エチル、2 - フルオロエチル、2 - メトキシエチル又はシクロプロピルであるか、あるいは

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジニル、3 - フルオロアゼチジニル、モルホリン - 4 - イル及びピロリジニルからなる群より選択されるヘテロシクリルを形成するか、又は R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタニルもしくは 1 , 4 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタニルを形成する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

## 【請求項 10】

以下：

メチル 1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシラート、

1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N4 - ( 2 - メトキシエチル ) - N4 , 1 - ジメチル - N5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

N4 - エチル - N4 , 1 - ジメチル - N5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

N4 , N4 - ビス ( 2 - メトキシエチル ) - 1 - メチル - N5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

10

20

30

40

50

- N 4 - エチル - 1 - メチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、
- 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 8 - メチル - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 6 - メチル - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- N 4 , N 4 , 1 - トリメチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、
- 1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - N - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- 1 - メチル - N - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 4 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- ( S ) - 1 - メチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - N 4 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、
- ( R ) - 1 - メチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - N 4 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、
- N 4 - ( 3 - メトキシプロピル ) - 1 - メチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、
- 1 - メチル - N 4 - ( オキセタン - 3 - イル ) - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、
- N 4 , N 4 - ジエチル - 1 - メチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、
- N 4 - イソプロピル - 1 - メチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、
- N 4 , 1 - ジメチル - N 4 - ( ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、
- N 4 - ( 2 - フルオロエチル ) - N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、
- 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 \* 6 \* - チオモルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド、
- N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、
- 4 - ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

- 4 - ( 3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミド ] 3 - [ ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ]、
- イソプロピル 1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシラート、  
エチル 1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシラート、
- 1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - N - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - N - ( 6 - フルオロ - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- N - ( 6 - フルオロ - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 4 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- N - ( 6 - フルオロ - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- 7 - ( 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - N - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
- N - ( 2 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 4 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 4 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 4 - ( 3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- N<sub>4</sub> , N<sub>4</sub> - ジエチル - 1 - メチル - N<sub>5</sub> - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、
- N<sub>4</sub> , N<sub>4</sub> , 1 - トリメチル - N<sub>5</sub> - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、
- N<sub>4</sub> - エチル - N<sub>4</sub> , 1 - ジメチル - N<sub>5</sub> - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、
- 1 - メチル - N - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 4 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボ

キサミド、

4 - ( 3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - N - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - メチル - N - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 4 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

4 - ( 3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N 4 - シクロプロピル - N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - N 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - N - ( 2 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

4 - ( 3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル ) - N - ( 2 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N 4 - シクロペンチル - N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

N 4 - シクロプロピル - N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - N 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

N 4 - シクロプロピル - N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

N 4 - ( 2 - フルオロエチル ) - N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

4 - ( ( 1 S , 4 S ) - 2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 5 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( エチル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド、

2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン

10

20

30

40

50

- 酸 [ 2 - ( エチル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド、
- 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- 1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - N - ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- 7 - ( 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - N , N - ジメチル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
- 7 - ( 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - N - エチル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
- 7 - ( 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
- 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - N - ( 2 - プロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - ( ピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - ( 5 - メチルピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- N - ( 2 - ( 2 - メトキシフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - N - ( 2 - ( ( 2 - フルオロエチル ) ( メチル ) アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- N - ( 2 - ( ( 2 - フルオロエチル ) ( メチル ) アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- N 5 - ( 2 - ( ( 2 - フルオロエチル ) ( メチル ) アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - N 4 , N 4 , 1 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、
- N 4 - エチル - N 5 - ( 2 - ( ( 2 - フルオロエチル ) ( メチル ) アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - N 4 , 1 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、
- N 4 - シクロプロピル - N 5 - ( 2 - ( ( 2 - フルオロエチル ) ( メチル ) アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - N 4 , 1 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、
- 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン
- 酸 [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド、

10

20

30

40

50





]ピリジン - 7 - イル) - アミド]、

{メチル - [1 - メチル - 5 - (2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバモイル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸メチルエステル、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3, 4 - ジカルボン酸 4 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミド] 3 - [(2 - モルホリン - 4 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - アミド]、

{メチル - [1 - メチル - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバモイル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸メチルエステル、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3, 4 - ジカルボン酸 4 - [(2 - フルオロ - エチル) - アミド] 3 - [(2 - フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - アミド]、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3, 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - {[2 - (2 - メトキシ - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル] - アミド}、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3, 4 - ジカルボン酸 4 - (エチル - メチル - アミド) 3 - {[2 - (2 - メトキシ - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル] - アミド}、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3, 4 - ジカルボン酸 4 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミド] 3 - {[2 - (2 - メトキシ - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル] - アミド}、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3, 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - ({2 - [2 - (2 - フルオロ - エトキシ) - フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル} - アミド) 、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3, 4 - ジカルボン酸 4 - (エチル - メチル - アミド) 3 - ({2 - [2 - (2 - フルオロ - エトキシ) - フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル} - アミド) 、

4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - N - (2 - (2 - メトキシフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N 4 - シクロプロピル - N 5 - (2 - (2 - メトキシフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - N 4, 1 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4, 5 - ジカルボキサミド、

N 5 - (2 - (3 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - N 4, N 4, 1 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4, 5 - ジカルボキサミド、

4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - N - (2 - (3 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N - (2 - (3 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N - (2 - (3 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 4 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N - (2 - (3 - フルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N 5 - (2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1,

10

20

30

40

50

- 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - N 4 , N 4 , 1 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 ,  
5 - ジカルボキサミド、  
4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - N - (2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル)  
) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H  
- ピラゾール - 5 - カルボキサミド、  
N - (2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5  
- a ] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H  
- ピラゾール - 5 - カルボキサミド、  
1 - メチル - N - (2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジ  
ン - 7 - イル) - 4 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 6 - カルボニ  
ル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、  
N 4 - シクロプロピル - 1 - メチル - N 5 - (2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリア  
ゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミ  
ド、  
4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - N - (2 - (2 - フルオロエチ  
ル) (メチル) アミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル  
) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、  
N - (2 - (2 - フルオロエチル) (メチル) アミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ  
[ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル  
) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、  
N 4 - エチル - N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) - [ 1 , 2  
, 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジ  
カルボキサミド、  
N - (2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5  
- a ] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H  
- ピラゾール - 5 - カルボキサミド、  
4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - N - (2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル  
) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H  
- ピラゾール - 5 - カルボキサミド、  
4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - N - (2 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル  
) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H  
- ピラゾール - 5 - カルボキサミド、  
N 5 - (2 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 ,  
5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - N 4 , N 4 , 1 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 ,  
5 - ジカルボキサミド、  
N - (2 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5  
- a ] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H  
- ピラゾール - 5 - カルボキサミド、  
2 - メチル - 4 - (2 - オキサ - 6 - アザ - スピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 6 - カルボニ  
ル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ]  
トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - アミド、  
2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - (シクロプロピル - メチル  
- アミド) 3 - [ (2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a  
] ピリジン - 7 - イル) - アミド]、  
2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - (エチル - メチル - アミド  
) 3 - [ (2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジ  
ン - 7 - イル) - アミド]、  
5 - [ 2 - (シクロプロピル - メチル - アミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5  
- a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボ  
ン酸、

10

20

30

40

50

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( シクロプロピル - メチル - アミド ) 3 - { [ 2 - ( シクロプロピル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド }、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( シクロプロピル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド、

2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( シクロプロピル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド、

4 - ( 1 , 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 4 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 { 2 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド、

2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 { 2 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 3 - ( { 2 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド ) 4 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 及び

メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - N - ( 2 - ( 2 - オキシピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 11】

以下：

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N 4 - エチル - N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - N - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - メチル - N - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 4 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

4 - ( 3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミド ] 3 - [ ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ]、

1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - N - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2

10

20

30

40

50

, 4] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N - (2 - (ジメチルアミノ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N - (2 - (ジメチルアミノ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - 4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - N - (2 - (ピリジン - 3 - イル) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - N - (2 - (ピリジン - 3 - イル) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N 4 - シクロプロピル - N 4, 1 - ジメチル - N 5 - (2 - フェニル - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4, 5 - ジカルボキサミド、

N 4 - シクロプロピル - N 4, 1 - ジメチル - N 5 - (2 - モルホリノ - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4, 5 - ジカルボキサミド、

N 4 - シクロプロピル - N 4, 1 - ジメチル - N 5 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4, 5 - ジカルボキサミド、

2 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - (エチル - メチル - アミノ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド、

1 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - N - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N - (2 - (2 - メトキシフェニル) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

2 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3, 4 - ジカルボン酸 4 - [ (2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミド ] 3 - { [ 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド }、

N 5 - (2 - (3 - フルオロフェニル) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - N 4, N 4, 1 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4, 5 - ジカルボキサミド、

4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - N - (2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

2 - メチル - 4 - (2 - オキサ - 6 - アザ - スピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 6 - カルボニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - アミド、

10

20

30

40

50

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( シクロプロピル - メチル - アミド ) 3 - [ ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ]、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( シクロプロピル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド及び

4 - ( 1 , 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 4 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド

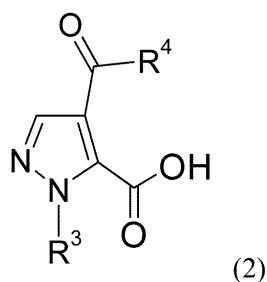
からなる群より選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項で定義したとおりの式 ( I ) で示される化合物の製造のための方法であって、当該方法は、

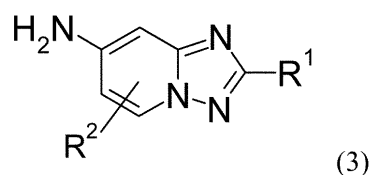
式 ( 2 ) :

【化 306】



で示される化合物を式 ( 3 ) :

【化 307】



で示される化合物と反応させること

[ 式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項で定義したとおりである ] 及び、所望の場合に化合物をその薬学的に許容しうる塩に変換することを含む、方法。

【請求項 13】

治療活性物質としての使用のための、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項記載の化合物、及び治療上不活性な担体を含む、医薬組成物。

【請求項 15】

精神障害、統合失調症、統合失調症に関連する陽性、陰性及び/もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物嗜癖、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠乏障害、アルツハイマー病、多発脳梗塞性認知症、気分障害、うつ病、双極性障害、精神神経疾患、精神病、注意欠陥多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、発作、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性疾患、腎細胞ガン又は乳ガンの治療又は予防のための、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項

10

20

30

40

50

記載の化合物の使用。

【請求項 16】

精神障害、統合失調症、統合失調症に関連する陽性、陰性及び/もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物嗜癖、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠乏障害、アルツハイマー病、多発脳梗塞性認知症、気分障害、うつ病、双極性障害、精神神経疾患、精神病、注意欠陥多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、発作、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性疾患、腎細胞ガン又は乳ガンの治療又は予防のための医薬の調製のための、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項記載の化合物の使用。

10

【請求項 17】

精神障害、統合失調症、統合失調症に関連する陽性、陰性及び/もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物嗜癖、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠乏障害、アルツハイマー病、多発脳梗塞性認知症、気分障害、うつ病、双極性障害、精神神経疾患、精神病、注意欠陥多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、発作、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性疾患、腎細胞ガン又は乳ガンの治療又は予防のための、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項記載の化合物。

20

【請求項 18】

請求項 12 記載の方法に従って製造した場合の、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 19】

精神障害、統合失調症、統合失調症に関連する陽性、陰性及び/もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物嗜癖、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠乏障害、アルツハイマー病、多発脳梗塞性認知症、気分障害、うつ病、双極性障害、精神神経疾患、精神病、注意欠陥多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、発作、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性疾患、腎細胞ガン又は乳ガンの治療又は予防のための方法であって、有効量の請求項 1 ~ 11 のいずれか一項で定義したとおりの化合物を投与することを含む、方法。

30

【請求項 20】

先に記載の発明。

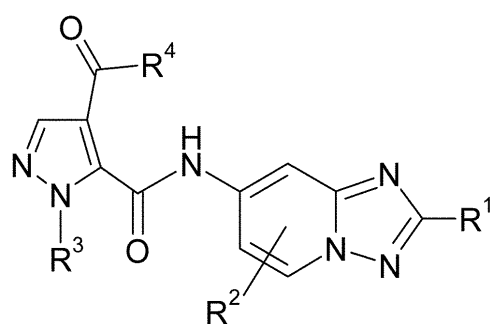
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 (I) :

【化 1】



(I)

40

[ 式中、

50

R<sup>1</sup> は、ハロゲン、低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル、低級 - ヒドロキシアルキル、低級 - アルコキシ、低級 - アルコキシ - 低級 - アルキル、- C ( O ) - NR<sup>9</sup> R<sup>10</sup>、アリール、ヘテロアリール又は NR<sup>7</sup> R<sup>8</sup> であり、ここで、前記アリール及び前記ヘテロアリールは、ヒドロキシル、ハロゲン、低級 - アルキル、低級 - アルコキシ、低級 - アルコキシ - 低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル及び低級 - ハロアルコキシからなる群より独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていることができ；

R<sup>2</sup> は、水素、ハロゲン、低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル、低級 - ヒドロキシアルキル、低級 - アルコキシ又は低級 - アルコキシ - 低級 - アルキルであり；

R<sup>3</sup> は、水素、低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル、低級 - ヒドロキシアルキル、低級 - アルコキシ又は低級 - アルコキシ - 低級 - アルキルであり；

R<sup>4</sup> は、ヒドロキシル、低級 - アルコキシ又は NR<sup>5</sup> R<sup>6</sup> であり；

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は、独立に、水素、低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル、低級 - ヒドロキシアルキル、低級 - アルコキシ - 低級 - アルキル、シクロアルキルもしくはヘテロシクリルであるか、又は R<sup>5</sup> 及び / もしくは R<sup>6</sup> は、ヘテロアリール、低級 - アルキル - ヘテロアリール及び低級 - アルコキシ - C ( O ) - からなる群より選択される置換基で置換されている低級 - アルキルであるか、あるいは

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル、ピシクロ - ヘテロシクリル又はスピロ - ヘテロシクリルを形成し、ここで、前記ヘテロシクリルは、ヒドロキシル、ハロゲン、低級 - アルキル、低級 - アルコキシ、低級 - アルコキシ - 低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル及びオキソからなる群より独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていることができ；

R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> は、独立に、水素、低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル、低級 - ヒドロキシアルキル、低級 - アルコキシ - 低級 - アルキルもしくはシクロアルキルであるか、又は

R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヒドロキシル、ハロゲン及びオキソからなる群より選択される置換基で場合により置換されているヘテロシクリルを形成し；そして

R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> は、独立に、水素、低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル、低級 - ヒドロキシアルキル又は低級 - アルコキシ - 低級 - アルキルである ] で示される新規なトリアゾロピリジン化合物又はその薬学的に許容しうる塩に関する。

#### 【 0 0 0 2 】

さらに、本発明は、上記化合物の製造のための方法、そのような化合物を含有する医薬製剤、ならびに医薬製剤の作成のためのこれらの化合物の使用に関する。

#### 【 0 0 0 3 】

統合失調症は、妄想、幻覚、思考障害及び精神病のような挿間的な陽性症状、ならびに平坦な情動、注意障害及び社会的ひきこもりのような持続的な陰性症状、ならびに認知障害を特徴とする、進行性かつ破壊的な神経疾患である ( Lewis DA and Lieberman JA, *Neuron*, 28:325-33, 2000 )。何十年間も、研究は「ドーパミン作動性活動亢進」仮説に集中しており、この仮説により、ドーパミン作動系の遮断を伴う治療的介入が導かれた ( Vandenberg RJ and Aubrey KR., *Exp. Opin. Ther. Targets*, 5(4): 507-518, 2001; Nakazato A and Okuyama S, et al., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10(1): 75-98, 2000 )。この薬理学的アプローチは、統合失調症患者における陽性症状を改善することを除いて、機能的帰結の最良の予測因子である陰性及び認知症状に取り組むには不十分である ( Sharma T., *Br. J. Psychiatry*, 174(suppl. 28): 44-51, 1999 )。加えて、現在の抗精神病処置は、それらの非特異的薬理学に関係した体重増加、錐体外路症状又はグルコース及び脂質代謝への影響のような有害影響に関連する。

#### 【 0 0 0 4 】

結論として、改善された有効性及び安全性プロファイルを有する新たな抗精神病薬を開発する必要性が依然として存在する。1960年代半ばに、非競合 NMDA 受容体アンタゴニストであるフェンシクリジン ( PCP ) や関連剤 ( ケタミン ) のような化合物による

10

20

30

40

50



グルタミン酸系の遮断によって引き起こされる精神異常発現作用に基づく、統合失調症の補完モデルが提案された。興味深いことに、健常ボランティアにおいて、PCP誘発性の精神異常発現作用は、認知機能不全だけでなく陽性及び陰性症状を併せ持ち、よって患者における統合失調症に酷似している (Javitt DC et al., *Biol. Psychiatry*, 45: 668-679, 1999)。

#### 【 0 0 0 5 】

環状ヌクレオチドである、環状アデノシンーリン酸 (cAMP) 及び環状グアノシンーリン酸 (cGMP) は、神経伝達物質、光及びホルモンを含む様々な細胞外シグナルの生物学的応答を仲介することについて責任がある遍在性二次メッセンジャーである。cAMP 及び cGMP は、特に、次いでシナプス伝達、ニューロン分化及び生存の調節に關与するタンパク質をリン酸化する cAMP 及び cGMP 依存性キナーゼを活性化することによって、中枢神経系のニューロンにおける様々な細胞内プロセスを調節する。

10

#### 【 0 0 0 6 】

細胞内環状ヌクレオチド濃度、したがって環状ヌクレオチドシグナル伝達を制御するための重大な機構は、ホスホジエステラーゼによる 3', 5' - ホスホジエステル結合の加水分解を介するものである。ホスホジエステラーゼ (PDE) は、ヒトにおいて 21 個の異なる遺伝子 (各遺伝子は幾つかのスプライスバリエントをコードする) によってコードされた、広範に発現される酵素のファミリーである (Beavo, J., *Physiol. Rev.* 1995, 75, 725-748; Conti, M., Jin, S.L., *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 1999, 63, 1-38; Soderling, S.H., Beavo, J.A., *Curr. Opin. Cell Biol.* 2000, 12, 174-179, Manalilack, D.T. et al. *J. Med.Chem.* 2005, 48 (10), 3449-3462)。

20

#### 【 0 0 0 7 】

PDEファミリーは、環状ヌクレオチドについて特異的なそれらの基質、それらの調節機構、及びインヒビターに対するそれらの感受性の点で異なる。さらに、それらは、生物体内、器官の細胞の間、そして細胞内部にさえ、差次的に局在している。これらの相違は、種々の生理的機能において、PDEファミリーの区別された関与をもたらす。

#### 【 0 0 0 8 】

PDE10Aは、3つの別個の研究グループによって1999年に報告されたように、単一遺伝子によってコードされた二重基質PDEである (Fujishige K., et al., *Eur J Biochem* (1999) 266(3):1118-1127, Soderling S.H., et al., *Proc Natl Acad Sci USA* (1999) 96(12):7071-7076, Loughney K., et al., *Gene* (1999) 234(1):109-117)。PDE10Aは、アミノ酸配列 (779 aa)、発現の組織特異的パターン、cAMP及びcGMPについての親和性、ならびに特異的及び一般的なインヒビターによるPDE活性への影響に関して、多重遺伝子ファミリーの他のメンバーからは独特である。

30

#### 【 0 0 0 9 】

PDE10Aは、脳において、特に側坐核及び尾状核被殻において一次的に発現される任意のPDEファミリーの最も制限された分布のうちの1つを有する。加えて、視床、嗅球、海馬及び前頭皮質は、中程度のPDE10A発現を示す。これら全ての脳領域は、統合失調症及び精神病の病態生理学に關与することが示唆されており、この破壊的な精神疾病におけるPDE10Aの中心的役割を示唆している。中枢神経系以外では、PDE10A転写産物発現は、甲状腺、下垂体、インスリン分泌膵臓細胞及び精巣のような末梢組織においても観察される (Fujishige, K. et al., *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 18438-18445, Sweet, L. (2005) WO 2005/012485)。一方で、PDE10Aタンパク質の発現は、腸神経節、精巣及び精巣上体精子においてのみ観察されている (Coskran T.M., et al., *J. Histochem. Cytochem.* 2006, 54 (11), 1205-1213)。

40

#### 【 0 0 1 0 】

線条体において、mRNA及びタンパク質の両方は、GABA (γ-アミノ酪酸) 含有中型有棘投射ニューロンにおいてのみ発現され、それを中枢神経系の疾患の処置のための興味深い標的にしている (Fujishige, K. et al., *Eur. J. Biochem.* 1999, 266, 1118-1127; Seeger, T.F. et al., *Brain Res.* 2003, 985, 113-126)。線条体の中型有棘ニュー

50

ーロンは、主要な入力部位であり、かつ哺乳類の脳の基底核回路における情報統合のための第一部位である。基底核は、広範な皮質入力をドーパミン作動性シグナル伝達と統合して関連する運動及び認知パターンを計画及び実行すると同時に、望ましくないか又は無関係のパターンを抑制する、一連の相互連結した皮質下核である (Graybiel, A.M. *Curr. Biol.* 2000, 10, R509-R511 (2000))。

#### 【0011】

比較的特異的なPDE10Aインヒビターであるパパベリン、及びPDE10Aノックアウトマウスが、この酵素の生理機能及びPDE10A阻害の可能な治療的有用性を調査するために使用された。この酵素の薬理的又は遺伝子破壊による阻害は、活動の低下、及び精神運動刺激薬に対する反応の低下を引き起こす。阻害は、また、臨床抗精神病活性を予測する行動反応である、条件回避反応を低下させる (Siuciak, J.A.; et al., *Neuropharmacology* 2006, 51 (2), 386-396; Siuciak, J.A.; et al., *Neuropharmacology* 2006, 51 (2), 374-385)。

10

#### 【0012】

加えて、PDE10A阻害は、統合失調症に関連する陰性及び認知症状を改善する可能性を有する。実際、パパベリンは、NMDA受容体機能低下の動物パラダイムであるPCPでの亜慢性処置によってラットにおいて誘導された範囲外移行学習 (extra-dimensional shift learning) における欠陥を和らげることが示されている (Rodefer, J.S., et al., *Eur. J. Neuroscience* 2005, 2, : 1070-1076)。加えて、PDE10A2欠損マウスにおいて、増加した社会的相互行為が、観察されている (Sano, H. *J. Neurochem.* 2008, 105, 546-556)。

20

#### 【0013】

PDE10Aインヒビターで処置され得る疾患は、基底核、中枢神経系の他の部分及び他のPDE10A発現組織の機能不全により部分的に仲介されると考えられる疾患を非限定的に含む。具体的には、疾患は、PDE10Aの阻害が、治療効果を有することができる場合、処置され得る。

#### 【0014】

これらの疾患は、ある特定の精神障害 (統合失調症、統合失調症に関連する陽性、陰性及び/もしくは認知症状、妄想性障害又は物質誘発精神障害など)、不安障害 (パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害又は全般性不安障害など)、強迫性障害、薬物嗜癖、運動障害 (パーキンソン病又は下肢静止不能症候群など)、認知欠乏障害 (アルツハイマー病又は多発脳梗塞性認知症など)、気分障害 (うつ病又は双極性障害など) あるいは精神神経疾患 (精神病、注意欠陥多動性障害 (ADHD) 又は関連注意障害など) を非限定的に含む。

30

#### 【0015】

本発明の化合物は、また、cAMPシグナル伝達系を調節することによる、糖尿病及び関連障害 (肥満など) の処置に適する。

#### 【0016】

PDE10Aインヒビターは、また、cAMP及びcGMPレベルを上昇させることによって、ニューロンをアポトーシスを被ることから防ぐのに有用である可能性があり、したがって、抗炎症特性を有する可能性がある。PDE10Aインヒビターで処置可能な神経変性障害は、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、発作又は脊髄損傷を非限定的に含む。

40

#### 【0017】

ガン細胞の成長は、cAMP及びcGMPによって阻害される。したがって、cAMP及びcGMPを上昇させることによって、PDE10Aインヒビターは、また、腎細胞ガン又は乳ガンなどの異なる固形腫瘍及び血液学的悪性疾患の処置のために使用され得る。

#### 【0018】

特に断りのない限り、下記の定義は、本明細書において本発明を記載するために使用される種々の用語の意味及び範囲を説明し、かつ定義するために記載される。

50

## 【 0 0 1 9 】

本明細書及び特許請求の範囲で使用されるように、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈が明白に他のものを示す場合を除いて、複数の対象を含むことに注意しなければならない。

## 【 0 0 2 0 】

置換基の数を示すとき、用語「1個以上」は、1個の置換基から置換の可能な最も多い数、すなわち、置換基による1個の水素の置き換えから全ての水素の置き換えまでを意味する。

## 【 0 0 2 1 】

本明細書において、用語「低級」は、1～7個、より具体的には1～4個の炭素原子からなる基を意味するために使用される。

10

## 【 0 0 2 2 】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素、より具体的にはフッ素、塩素及び臭素に言及する。

## 【 0 0 2 3 】

用語「アルキル」は、1～20個の炭素原子、より具体的には1～16個の炭素原子、さらにより具体的には1～10個の炭素原子の分岐鎖状もしくは直鎖状一価飽和脂肪族炭化水素基に言及する。

## 【 0 0 2 4 】

用語「低級 - アルキル」は、単独で又は他の基と組み合わせられて、1～7個の炭素原子、より具体的には1～4個の炭素原子の分岐鎖状もしくは直鎖状一価アルキル基に言及する。この用語は、さらに、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、s - ブチル、t - ブチル等の基によって例証される。

20

## 【 0 0 2 5 】

用語「低級 - ハロアルキル」は、単独で又は他の基と組み合わせられて、ハロゲン、特にフルオロで一又は多置換されている低級 - アルキル基に言及する。低級 - ハロアルキル基の例は、例えば、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $CF_3CH_2-$ 、 $CF_3(CH_2)_2-$ 、 $(CF_3)_2CH-$ 及び $CF_2H-CH_2-$ である。

## 【 0 0 2 6 】

用語「低級 - ヒドロキシアルキル」は、1～3個のヒドロキシル基で置換されている低級 - アルキル基に言及する。低級 - ヒドロキシアルキル基の例は、例えば、ヒドロキシ - メチル、2 - ヒドロキシ - エチル、ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシ - プロピル、2 - ヒドロキシ - プロピル、3 - ヒドロキシ - プロパ - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロキシ - プロピル及び1, 3 - ジヒドロキシ - プロパ - 2 - イルである。

30

## 【 0 0 2 7 】

用語「 $-C(O)-NH-$ 低級 - ハロアルキル」は、 $-C(O)-NH_2$ の1個の水素が、低級 - ハロアルキルで置換されている基に言及する。

## 【 0 0 2 8 】

用語「アルコキシ」は、R'がアルキルである、基R' - O - に言及する。用語「低級 - アルコキシ」は、単独で又は他の基と組み合わせられて、R'が低級 - アルキルである、基R' - O - に言及する。

40

## 【 0 0 2 9 】

用語「低級 - アルコキシ - 低級 - アルキル」は、低級 - アルコキシで一又は多置換されている、低級 - アルキル基に言及する。低級 - アルコキシ - 低級 - アルキル基の例は、例えば、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 及び $-CH_2-O-CH_2-CH_3$ である。

## 【 0 0 3 0 】

用語「低級 - ハロアルコキシ」は、式、低級 - ハロアルキル - O - で示される基に言及する。

## 【 0 0 3 1 】

50

用語「アミノ」は、2個の水素原子を持つ窒素原子を有する一価の基に言及する（ $-NH_2$ で表される）。

【0032】

用語「オキソ」は、ヘテロシクリルに対する置換基に言及するとき、酸素原子がヘテロシクリル環に結合していることを意味する。それに関して、「オキソ」は、炭素原子上の2個の水素原子を置き換えることができるか、あるいはそれが単に硫黄に結合し、それにより硫黄が酸化型で存在する、すなわち1又は2個の酸素を保持することができるかのいずれかである。

【0033】

用語「シクロアルキル」は、3～10個の炭素原子、より具体的には3～6個の炭素原子の一価炭素環式基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルに言及する。

【0034】

用語「ヘテロシクリル」は、N、O及びSより独立に選択される1、2又は3個の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子は炭素原子であり、ここで結合点は、炭素原子又はヘテロ原子のいずれかを介することができる、一価飽和4～6員単環式環に言及する。ヘテロシクリルの例は、例えば、モルホリニル及びピペリジニルである。

【0035】

用語「ビシクロ-ヘテロシクリル」は、N、O及びSより独立に選択される1、2又は3個の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子は炭素原子であり、ここで結合点は、炭素原子又はヘテロ原子のいずれかを介することができる、一価飽和7～10員二環式環に言及する。ヘテロシクリルの例は、例えば、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン及び1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタンである。

【0036】

用語「スピロ-ヘテロシクリル」は、1個の原子を介して結合している環を持ち、N、O及びSより独立に選択される1、2又は3個の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子は炭素原子であり、ここで結合点は、炭素原子又はヘテロ原子のいずれかを介することができる、一価飽和7～11員二環式部分に言及する。スピロ-ヘテロシクリル環の例は、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンである。

【0037】

用語「アリール」は、一価芳香族炭化水素環に言及する。アリール基は、より具体的には6～10個の炭素原子を含む。アリール基の例は、例えばフェニルである。

【0038】

用語「ヘテロアリール」は、窒素、酸素及び/又は硫黄より独立に選択される1、2又は3個の原子を含む、芳香族5もしくは6員単環式環又は9もしくは10員二環式環、例えば、ピリジニルに言及する。

【0039】

用語「低級-アルキル-ヘテロアリール」は、低級-アルキルで置換されているヘテロアリールに言及する。低級-アルキル-ヘテロアリールの例は、例えば、メチルピリジニルである。

【0040】

式(I)で示される化合物は、薬学的に許容しうる塩を形成することができる。そのような薬学的に許容しうる塩の例は、塩酸、硫酸、亜硫酸もしくはリン酸などの生理的に適合する鉱酸と；又はメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸もしくはサリチル酸などの有機酸と、式(I)で示される化合物との塩である。用語「薬学的に許容しうる塩」は、そのような塩を指す。例えばCOOH基などの酸性基を含む式(I)で示される化合物は、さらに、塩基との塩を形成することができる。そのような塩の例は、例えば、Na-、K-、Ca-及びトリメチルアンモニウム塩などのアルカリ、アルカリ土類及びアンモニウム塩である。用語「薬学的に許容しうる塩」は、そのような塩にも言及する。特定の

10

20

30

40

50

塩は、酸の添加によって得られたものである。

【 0 0 4 1 】

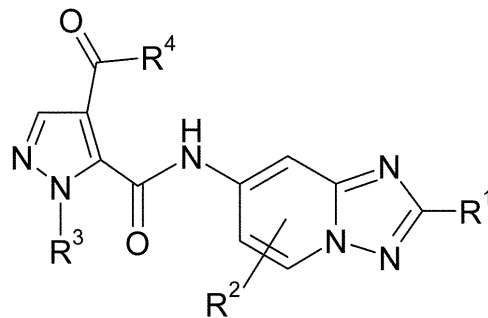
用語「薬学的に許容しうるエステル」は、カルボキシ基がエステルに変換されている、式 ( I ) で示される化合物の誘導体を包含する。低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、低級 - アルコキシ - 低級 - アルキル、アミノ - 低級 - アルキル、モノもしくはジ低級 - アルキル - アミノ - 低級 - アルキル、モルホリノ - 低級 - アルキル、ピロリジノ - 低級 - アルキル、ピペリジノ - 低級 - アルキル、ピペラジノ - 低級 - アルキル、低級 - アルキル - ピペラジノ - 低級 - アルキル及びアラルキルエステルが、適切なエステルの例である。特定のエステルは、メチル、エチル、プロピル、ブチル及びベンジルエステルである。用語「薬学的に許容しうるエステル」は、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸等などの無機又は有機酸で、ヒドロキシ基が対応するエステルに変換されている、式 ( I ) で示される化合物をさらに包含し、これらは生存している生物体に対して非毒性である。

10

【 0 0 4 2 】

詳細には、本発明は、式 ( I ) :

【 化 2 】



(I)

20

[ 式中、

R<sup>1</sup> は、ハロゲン、低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル、低級 - ヒドロキシアルキル、低級 - アルコキシ、低級 - アルコキシ - 低級 - アルキル、- C ( O ) - N R<sup>9</sup> R<sup>10</sup>、アリール、ヘテロアリール又は N R<sup>7</sup> R<sup>8</sup> であり、ここで、前記アリール及び前記ヘテロアリールは、ヒドロキシル、ハロゲン、低級 - アルキル、低級 - アルコキシ、低級 - アルコキシ - 低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル及び低級 - ハロアルコキシからなる群より独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていることができ；

30

R<sup>2</sup> は、水素、ハロゲン、低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル、低級 - ヒドロキシアルキル、低級 - アルコキシ又は低級 - アルコキシ - 低級 - アルキルであり；

R<sup>3</sup> は、水素、低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル、低級 - ヒドロキシアルキル、低級 - アルコキシ又は低級 - アルコキシ - 低級 - アルキルであり；

R<sup>4</sup> は、ヒドロキシル、低級 - アルコキシ又は N R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> であり；

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は、独立に、水素、低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル、低級 - ヒドロキシアルキル、低級 - アルコキシ - 低級 - アルキル、シクロアルキルもしくはヘテロシクリルであるか、又は R<sup>5</sup> 及び / もしくは R<sup>6</sup> は、ヘテロアリール、低級 - アルキル - ヘテロアリール及び低級 - アルコキシ - C ( O ) - からなる群より選択される置換基で置換されている低級 - アルキルであるか、あるいは

40

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル、ピシクロ - ヘテロシクリル又はスピロ - ヘテロシクリルを形成し、ここで、前記ヘテロシクリルは、ヒドロキシル、ハロゲン、低級 - アルキル、低級 - アルコキシ、低級 - アルコキシ - 低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル及びオキソからなる群より独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていることができ；

R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> は、独立に、水素、低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル、低級 - ヒドロ

50

キシアルキル、低級 - アルコキシ - 低級 - アルキルもしくはシクロアルキルであるか、又は

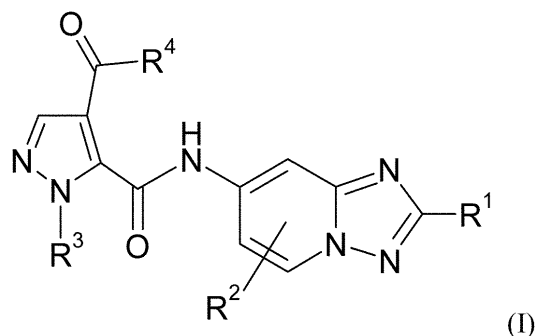
R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヒドロキシル、ハロゲン及びオキソからなる群より選択される置換基で場合により置換されているヘテロシクリルを形成し；そして

R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> は、独立に、水素、低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル、低級 - ヒドロキシアルキル又は低級 - アルコキシ - 低級 - アルキルである ] で示される化合物又はその薬学的に許容しうる塩に関する。

【 0 0 4 3 】

本発明は、また、式 ( I ) :

【 化 3 】



[ 式中、

R<sup>1</sup> は、低級 - アルキル、- C ( O ) - NH - 低級 - ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール又は NR<sup>7</sup> R<sup>8</sup> であり、ここで、前記アリール及び前記ヘテロアリールは、ヒドロキシル、ハロゲン、低級 - アルキル、低級 - アルコキシ及び低級 - ハロアルキルからなる群より独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていることができ；

R<sup>2</sup> は、水素、ハロゲン又は低級 - アルキルであり；

R<sup>3</sup> は、水素又は低級 - アルキルであり；

R<sup>4</sup> は、ヒドロキシル、低級 - アルコキシ又は NR<sup>5</sup> R<sup>6</sup> であり；

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は、独立に、水素、低級 - アルキル、低級 - ハロアルキル、低級 - アルコキシ - 低級 - アルキル、低級 - アルキル - ヘテロアリールで置換されている低級 - アルキルもしくはヘテロシクリルであるか、又は

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヒドロキシル、ハロゲン、低級 - アルキル、低級 - アルコキシ、低級 - ハロアルキル及びオキソからなる群より独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていることができるヘテロシクリルを形成し；

R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> は、独立に低級 - アルキルであるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリニル環を形成する ] で示される化合物又はその薬学的に許容しうる塩に関する。

【 0 0 4 4 】

式 ( I ) で示される化合物は、1 個以上の不斉 C 原子を有することができ、したがって鏡像異性体の混合物、立体異性体の混合物又は光学的に純粋な化合物として存在することができる。式 ( I ) で示される化合物は、全てのジアステレオマー、互変異性体、ラセミ体及びその混合物を含む。

【 0 0 4 5 】

式 ( I ) で示される特定の化合物は、実施例において、個々の化合物、及び薬学的に許容しうる塩、及びその薬学的に許容しうるエステルとして記載されている。さらに、以下に記載される特定の実施例において見出されるような置換基は、個々に、本発明の特定の実施態様を構成する。

10

20

30

40

50

## 【0046】

本発明の特定の実施態様は、先に記載されたとおりの式(I)で示される化合物に関し、ここで、 $R^1$ は、ハロゲン、低級-アルキル、 $-C(O)-NR^9R^{10}$ 、フェニル、ピリジニル又は $NR^7R^8$ であり(ここで、前記フェニル及び前記ピリジニルは、ヒドロキシル、ハロゲン、低級-アルキル、低級-アルコキシ、低級-ハロアルキル及び低級-ハロアルコキシからなる群より独立に選択される1~3個の置換基で置換されていることができる);  $R^7$ 及び $R^8$ は、独立に、低級-アルキル、低級-ハロアルキルもしくはシクロアルキルであるか、又は $R^7$ 及び $R^8$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピロリジン-1-イル、2-オキソピロリジン-1-イルもしくはモルホリン-4-イルを形成し;そして $R^9$ 及び $R^{10}$ は、独立に、水素、低級-アルキル、低級-ハロアルキル又は低級-アルコキシ-低級-アルキルである。より具体的には、 $R^1$ は、フェニル、3-フルオロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシ-フェニル、ピリジン-3-イル、2-フルオロピリジン-4-イル、ジメチルアミノ、エチル-メチル-アミノシクロプロピル-メチル-アミノ、ピロリジン-1-イル又はモルホリン-4-イルである。

10

## 【0047】

本発明の別の特定の実施態様は、先に記載されたとおりの式(I)で示される化合物に関し、ここで、 $R^2$ は、水素、ハロゲン又は低級-アルキル、より具体的には水素である。

## 【0048】

本発明のさらに別の特定の実施態様は、先に記載されたとおりの式(I)で示される化合物に関し、ここで、 $R^3$ は、低級-アルキル、より具体的にはメチルである。

20

## 【0049】

本発明の特定の実施態様は、先に記載されたとおりの式(I)で示される化合物に関し、ここで、

$R^4$ は、ヒドロキシル、低級-アルコキシ又は $NR^5R^6$ であり;

$R^5$ 及び $R^6$ は、独立に、水素、低級-アルキル、低級-ハロアルキル、低級-ヒドロキシアルキル、低級-アルコキシ-低級-アルキル、シクロプロピル、シクロペンチル、オキセタニルもしくはテトラヒドロフランニルであるか、又は $R^5$ 及び $R^6$ は、低級-アルキル-ピリジニル及びメトキシカルボニルからなる群より選択される置換基で置換されている低級-アルキルであるか、あるいは

30

$R^5$ 及び $R^6$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル及びチオモルホリニルからなる群より選択されるヘテロシクリルを形成するか(ここで、前記ヘテロシクリルは、ハロゲン、低級-アルキル、低級-アルコキシ及びオキソからなる群より独立に選択される1~3個の置換基で置換されていることができる)、又は $R^5$ 及び $R^6$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニルもしくは1,4-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクタニルを形成する。

## 【0050】

本発明の別の特定の実施態様は、先に記載されたとおりの式(I)で示される化合物に関し、ここで、

$R^4$ は、 $NR^5R^6$ であり;

$R^5$ 及び $R^6$ は、独立に、メチル、エチル、2-フルオロエチル、2-メトキシエチル又はシクロプロピルであるか、あるいは

$R^5$ 及び $R^6$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジニル、3-フルオロアゼチジニル、モルホリン-4-イル及びピロリジニルからなる群より選択されるヘテロシクリルを形成するか、又は $R^5$ 及び $R^6$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニルもしくは1,4-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクタニルを形成する。

40

50

## 【 0 0 5 1 】

式 ( I ) で示される特定の化合物は、以下：

- メチル 1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ]  
 ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシラート、  
 1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン  
 - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、  
 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 ,  
 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキ  
 サミド、  
 N 4 - ( 2 - メトキシエチル ) - N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 ,  
 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 -  
 ジカルボキサミド、  
 N 4 - エチル - N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾ  
 ロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド  
 、  
 N 4 , N 4 - ビス ( 2 - メトキシエチル ) - 1 - メチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1  
 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5  
 - ジカルボキサミド、  
 N 4 - エチル - 1 - メチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 ,  
 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、  
 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2  
 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボ  
 キキサミド、  
 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 8 - メチル - 2 - フェニル  
 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール -  
 5 - カルボキサミド、  
 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 6 - メチル - 2 - フェニル  
 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール -  
 5 - カルボキサミド、  
 N 4 , N 4 , 1 - トリメチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1  
 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、  
 1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - N - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 ,  
 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキ  
 サミド、  
 1 - メチル - N - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン  
 - 7 - イル ) - 4 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキ  
 サミド、  
 ( S ) - 1 - メチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a  
 ] ピリジン - 7 - イル ) - N 4 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール  
 - 4 , 5 - ジカルボキサミド、  
 ( R ) - 1 - メチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a  
 ] ピリジン - 7 - イル ) - N 4 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール  
 - 4 , 5 - ジカルボキサミド、  
 N 4 - ( 3 - メトキシプロピル ) - 1 - メチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4  
 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカル  
 ボキサミド、  
 1 - メチル - N 4 - ( オキセタン - 3 - イル ) - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4  
 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカル  
 ボキサミド、  
 N 4 , N 4 - ジエチル - 1 - メチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾ



ロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

N 4 - イソプロピル - 1 - メチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

N 4 , 1 - ジメチル - N 4 - ( ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

N 4 - ( 2 - フルオロエチル ) - N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 \* 6 \* - チオモルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド、

N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

4 - ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

4 - ( 3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミド ] 3 - [ ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ]、

イソプロピル 1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシラート、

エチル 1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシラート、

1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - N - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - N - ( 6 - フルオロ - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N - ( 6 - フルオロ - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 4 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N - ( 6 - フルオロ - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

7 - ( 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - N - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - ( 2 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 4 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン -

10

20

30

40

50

- 7 - イル) - 1 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、  
 N - (2 - (ジメチルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、  
 N - (2 - (ジメチルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、  
 N 4, N 4 - ジエチル - 1 - メチル - N 5 - (2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4, 5 - ジカルボキサミド、  
 N 4, N 4, 1 - トリメチル - N 5 - (2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4, 5 - ジカルボキサミド、  
 N 4 - エチル - N 4, 1 - ジメチル - N 5 - (2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4, 5 - ジカルボキサミド、  
 1 - メチル - N - (2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、  
 4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - N - (2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、  
 4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - N - (2 - (ピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、  
 1 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - N - (2 - (ピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、  
 1 - メチル - N - (2 - (ピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、  
 4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - N - (2 - (ピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、  
 N 4 - シクロプロピル - N 4, 1 - ジメチル - N 5 - (2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4, 5 - ジカルボキサミド、  
 N 4, 1 - ジメチル - N 5 - (2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - N 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4, 5 - ジカルボキサミド、  
 4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - N - (2 - イソプロピル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、  
 4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - N - (2 - イソプロピル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、  
 N 4 - シクロペンチル - N 4, 1 - ジメチル - N 5 - (2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4, 5 - ジカルボキサミド、  
 N 4 - シクロプロピル - N 4, 1 - ジメチル - N 5 - (2 - モルホリノ - [1, 2, 4

] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - N 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

N 4 - シクロプロピル - N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

N 4 - ( 2 - フルオロエチル ) - N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

4 - ( ( 1 S , 4 S ) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 5 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( エチル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド、

2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( エチル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - N - ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

7 - ( 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - N , N - ジメチル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

7 - ( 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - N - エチル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

7 - ( 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - N - ( 2 - プロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - ( ピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - ( 5 - メチルピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N - ( 2 - ( 2 - メトキシフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

- 4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - N - (2 - ((2 - フルオロエチル) (メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- N - (2 - ((2 - フルオロエチル) (メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- N5 - (2 - ((2 - フルオロエチル) (メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - N4, N4, 1 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4, 5 - ジカルボキサミド、
- N4 - エチル - N5 - (2 - ((2 - フルオロエチル) (メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - N4, 1 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4, 5 - ジカルボキサミド、
- N4 - シクロプロピル - N5 - (2 - ((2 - フルオロエチル) (メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - N4, 1 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4, 5 - ジカルボキサミド、
- 4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [2 - (3 - メトキシ - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル] - アミド、
- 2 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [2 - (3 - メトキシ - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル] - アミド、
- 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3, 4 - ジカルボン酸 4 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミド] 3 - { [2 - (3 - メトキシ - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル] - アミド }、
- 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3, 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - { [2 - (3 - メトキシ - フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル] - アミド }、
- 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3, 4 - ジカルボン酸 4 - (エチル - メチル - アミド) 3 - { [2 - (3 - メトキシ - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル] - アミド }、
- 2 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [2 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル] - アミド、
- 2 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 { 2 - [3 - (2 - フルオロ - エトキシ) - フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル } - アミド、
- 2 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [2 - (3 - フルオロメトキシ - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル] - アミド、
- 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3, 4 - ジカルボン酸 4 - (エチル - メチル - アミド) 3 - ( { 2 - [3 - (2 - フルオロ - エトキシ) - フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル } - アミド )、
- 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3, 4 - ジカルボン酸 4 - (エチル - メチル - アミド) 3 - { [2 - (3 - フルオロメトキシ - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル] - アミド }、
- 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3, 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - ( { 2 - [3 - (2 - フルオロ - エトキシ) - フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル } - アミド )、
- 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3, 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - { [2 - (3 - フルオロメトキシ - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル] - アミド }、

ジン - 7 - イル] - アミド }、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 3 - { [ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド } 4 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミド ]、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 3 - ( { 2 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド ) 4 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミド ]、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 3 - { [ 2 - ( 3 - フルオロメトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド } 4 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミド ]、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 { 2 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 3 - フルオロメトキシ - フェニル ) [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 3 - [ ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ]、

{ メチル - [ 1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 酢酸メチルエステル、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 3 - [ ( 2 - モルホリン - 4 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ]、

{ メチル - [ 1 - メチル - 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 酢酸メチルエステル、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - アミド ] 3 - [ ( 2 - フェニル [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ]、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - { [ 2 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド }、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( エチル - メチル - アミド ) 3 - { [ 2 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド }、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 3 - { [ 2 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド }、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - ( { 2 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド )、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( エチル - メチル - アミド ) 3 - ( { 2 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド )、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - N - ( 2 - ( 2 - メトキシフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N 4 - シクロプロピル - N 5 - ( 2 - ( 2 - メトキシフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリ

10

20

30

40

50

アゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - N 4 , 1 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

N 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - N 4 , N 4 , 1 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - N - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 4 - ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N 5 - ( 2 - ( 2 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - N 4 , N 4 , 1 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - N - ( 2 - ( 2 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N - ( 2 - ( 2 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - メチル - N - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 4 - ( 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 6 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N 4 - シクロプロピル - 1 - メチル - N 5 - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

4 - ( 3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル ) - N - ( 2 - ( ( 2 - フルオロエチル ) ( メチル ) アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N - ( 2 - ( ( 2 - フルオロエチル ) ( メチル ) アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 4 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N 4 - エチル - N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

N - ( 2 - ( 2 - フルオロピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - N - ( 2 - ( 2 - フルオロピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - N - ( 2 - ( 6 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

N 5 - ( 2 - ( 6 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - N 4 , N 4 , 1 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

N - ( 2 - ( 6 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

2 - メチル - 4 - ( 2 - オキサ - 6 - アザ - スピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 6 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( シクロプロピル - メチル - アミド ) 3 - [ ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ]、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( エチル - メチル - アミド ) 3 - [ ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ]、

5 - [ 2 - ( シクロプロピル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( シクロプロピル - メチル - アミド ) 3 - { [ 2 - ( シクロプロピル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド }、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( シクロプロピル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド、

2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( シクロプロピル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド、

4 - ( 1 , 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 4 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド、

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 { 2 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド、

2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 { 2 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 3 - ( { 2 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド ) 4 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 及び

メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - N - ( 2 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

からなる群より選択されるもの又はその薬学的に許容しうる塩である。

【 0 0 5 2 】

式 ( I ) で示されるさらに特定の化合物は、以下：

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

N 4 - エチル - N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド

10

20

30

40

50

- 、
- 4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - N - (2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- 1 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - N - (2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- 1 - メチル - N - (2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- 4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - N - (2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3, 4 - ジカルボン酸 4 - [(2 - フルオロ - エチル) - メチル - アミド] 3 - [(2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - アミド]、
- 1 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - N - (2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- 4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- N - (2 - (ジメチルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- N - (2 - (ジメチルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- 4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - N - (2 - (ピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- 1 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - N - (2 - (ピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- N 4 - シクロプロピル - N 4, 1 - ジメチル - N 5 - (2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4, 5 - ジカルボキサミド、
- N 4 - シクロプロピル - N 4, 1 - ジメチル - N 5 - (2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4, 5 - ジカルボキサミド、
- N 4 - シクロプロピル - N 4, 1 - ジメチル - N 5 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4, 5 - ジカルボキサミド、
- 2 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [2 - (エチル - メチル - アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル] - アミド、
- 1 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - N - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- N - (2 - (2 - メトキシフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリ



ジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

2 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミド ] 3 - { [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド }、

N 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - N 4 , N 4 , 1 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド、

4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - N - ( 2 - ( 2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

2 - メチル - 4 - ( 2 - オキサ - 6 - アザ - スピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 6 - カルボニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - アミド、

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - (シクロプロピル - メチル - アミド) 3 - [ ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - アミド ]、

4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - (シクロプロピル - メチル - アミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド及び

4 - ( 1 , 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 4 - カルボニル) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル) - アミド

からなる群より選択されるもの又はその薬学的に許容しうる塩である。

【 0 0 5 3 】

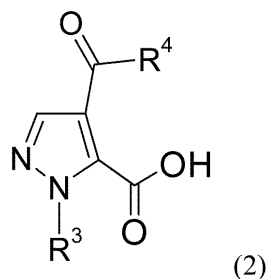
本発明における一般式 ( I ) で示される化合物が、官能基において誘導体化されて、インピボで親化合物に逆変換することが可能な誘導体を提供することができることは、認識されるであろう。

【 0 0 5 4 】

本発明は、さらに、先に定義されたとおりの式 ( I ) で示される化合物の製造のための方法に関し、この方法は、

式 ( 2 ) :

【 化 4 】



で示される化合物を式 ( 3 ) :

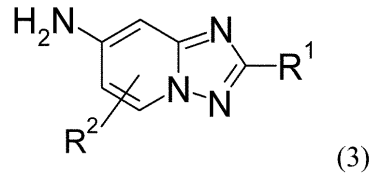
10

20

30

40

## 【化5】



で示される化合物と反応させること

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、先に定義されたとおりである]及び、所望の場合に化合物をその薬学的に許容しうる塩に変換することを含む。

10

## 【0055】

先に記載された反応は、本説明及び実施例において記載されているとおりの条件下、又は当業者に周知の条件下で、実行され得る。

## 【0056】

式(2)及び(3)で示される化合物は、当技術分野において公知の方法によって、又は以下に記載されているように、もしくはそれに類似方法で、調製され得る。

## 【0057】

本発明は、また、先に記載されたとおりの方法によって調製される場合の、先に定義されたとおりの式(I)で示される化合物に関する。

20

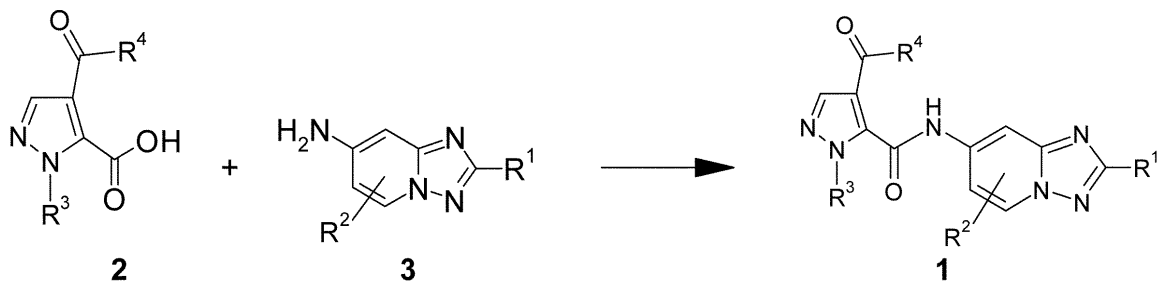
## 【0058】

式1で示される化合物を、スキーム1にしたがって、構成単位2及び3から調製することができる。一般にアミドカップリングとして知られているこの変換は、幾つかの方法で達成することができる。1つの方法では、酸2を、カップリング試薬(2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート(TBTU)又はプロピルホスホン酸無水物など)で活性化し、そしてアミン3の添加によって所望の生成物、1に変換する。別の方法では、酸2を、酸塩化物への変換によって、例えば、塩化チオニルを用いた反応によって活性化する。次に、酸塩化物を、アミン3の添加によって所望の生成物、1に変換する。通常、塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)を加えて、遊離HClと結合させる。

30

## 【化6】

スキーム1



40

## 【0059】

式3で示される化合物を、スキーム2にしたがって調製することができる：適切に置換されている2-アミノピリジン(4)を、O-メシチレンスルホニルヒドロキシルアミン5と反応させて、塩6を形成する。次に、塩6を、適切な塩基(ピリジンなど)を用いて、化合物7((置換)安息香酸塩化物など)と反応させて、化合物8を与える。次に、化合物8を、当技術分野において周知の方法によって、アミン3に変換する。例えば、Yが臭素の場合、8を、適切な窒素化合物(カルバミン酸tert-ブチルエステルなど)及び適切なリガンド(Xantphosなど)を使用するパラジウム触媒クロスカップリング反応において使用して、脱保護後、アミン3を得ることができる。代替的に、Yがカルボン酸エステ

50

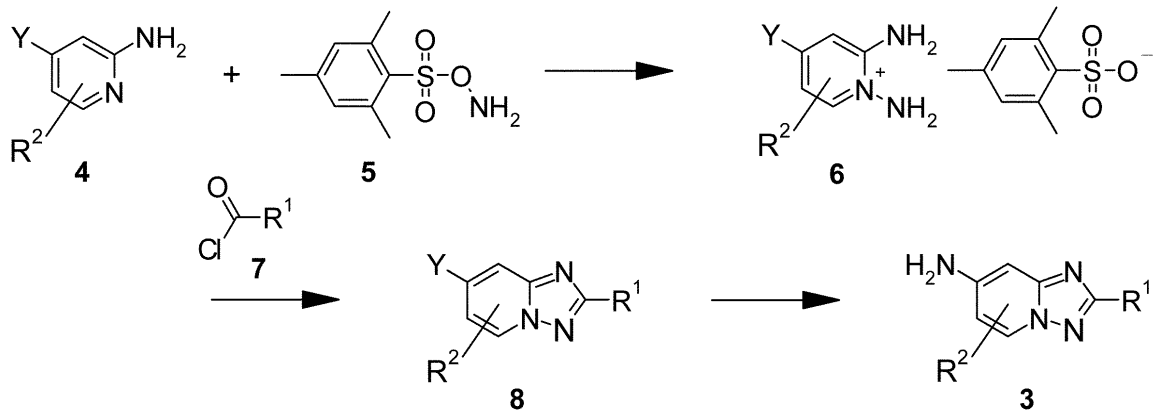
ルである場合、化合物 8 を、適切な塩基（水酸化リチウムなど）を用いてけん化し、そして次にジフェニルホスホリルアジドを用いて変換して、脱保護後、所望のアミン 3 を得ることができる。

【 0 0 6 0 】

2 - アミノピリジン 4 の例としての 2 - アミノ - 4 - プロモピリジン、カルバミン酸 tert - ブチルエステル、Xantphos 及びジフェニルホスホリルアジドは、市販されている；化合物 4、5 及び 7 は、市販されているか、又は当技術分野において周知の方法によって調製することができるかのいずれかである。

【化 7】

スキーム 2



10

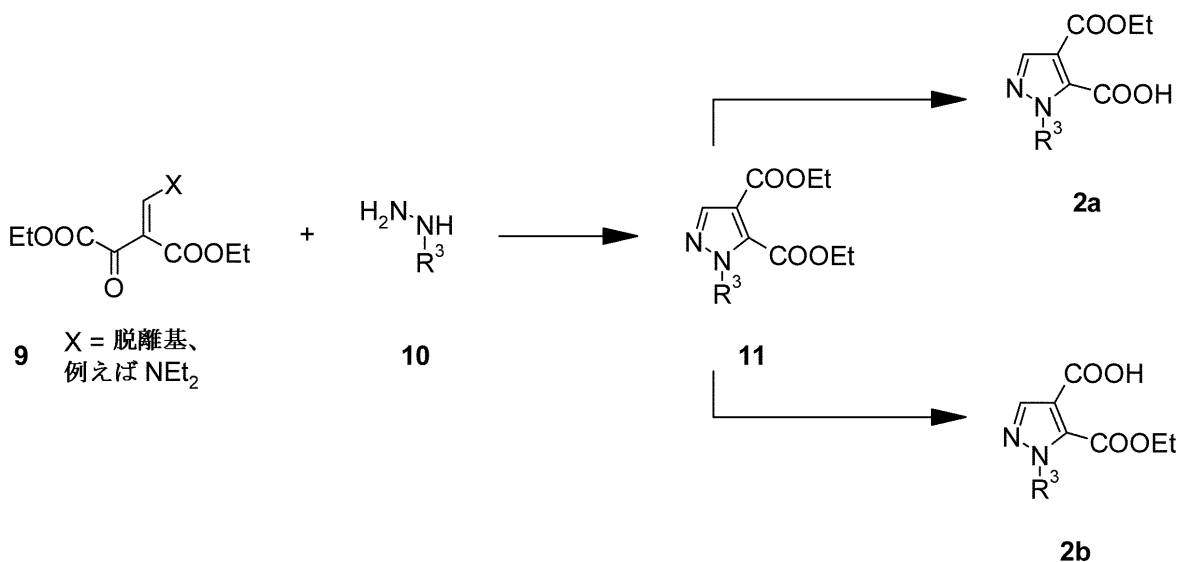
20

【 0 0 6 1 】

- C ( O ) - R<sup>4</sup> がカルボン酸誘導体である、式 2 で示される化合物を、スキーム 3 にしたがって調製することができる：化合物 9 を、ヒドラジン 10 又はその塩と反応させて、ピラゾール 11 を与える (A. Hanzlowsky, B. Jelencic, S. Recnik, J. Svete, A. Golobic, B. Stanovnik J. Heterocyclic Chem. 2003, 40(3), 487-498 の方法と同様にして)。ジエステル 11 の選択的モノけん化は、反応条件に応じて、化合物 2 a 又はその異性体、化合物 2 b をもたらす。

【化 8】

スキーム 3



30

40

【 0 0 6 2 】

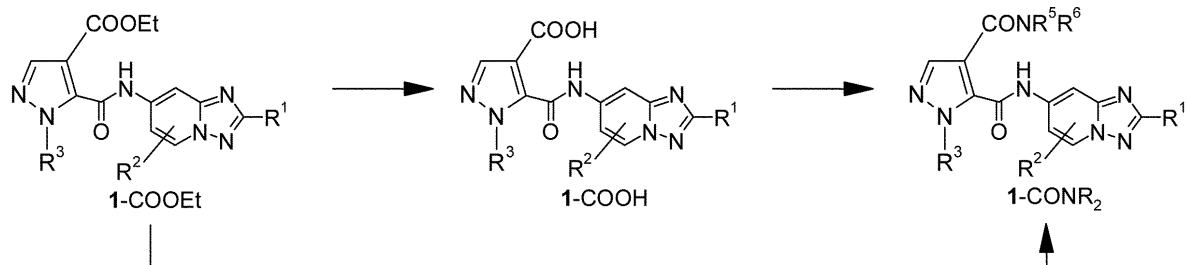
- C ( O ) - R<sup>4</sup> が低級アルコキシカルボニル基である、式 1 で示される化合物を、スキーム 4 にしたがってさらに変換することができる。例えば、一般式 1 - C O O E t で示

50

される化合物を、適切な方法によって、例えば、LiOHとの反応によってけん化して、1-COOHを与えることができる。適切な試薬(TBTUなど)を用いて活性化させると、1-COOHを、第一級又は第二級アミンを用いて、1-CONR<sub>2</sub>に変換することができる。代替的に、1-COOEtを、例えば、アミン(メチルアミンなど)との反応によって、1-CONR<sub>2</sub>に直接変換することができる。

【化9】

スキーム4



10

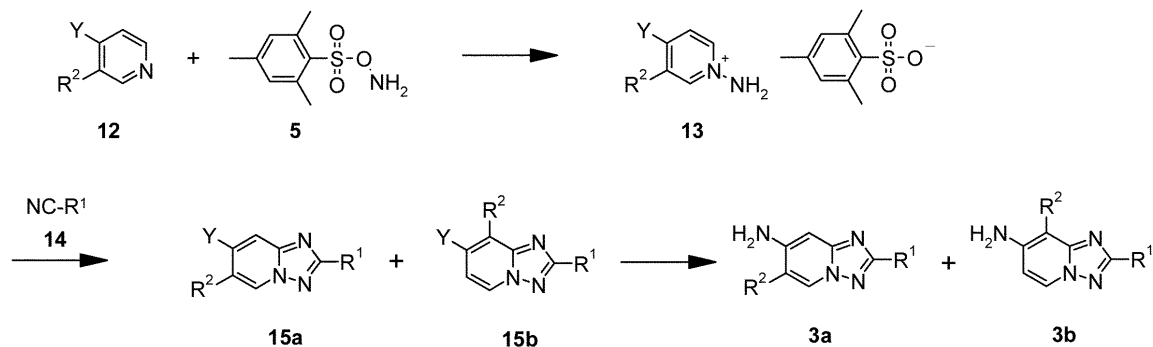
【0063】

代替的に、式3で示される化合物を、スキーム5にしたがって調製することができる：式12で示される適切に置換されている4-ピリジんカルボン酸アルキルエステルを、O-メシチレンスルホニルヒドロキシルアミン5と反応させて、塩13を形成する。次に、塩13を、適切な溶媒(エタノール又は水など)中、適切な塩基(水酸化カリウムなど)及び酸化剤(酢酸銅(II)など)を用いて、式14で示される化合物(置換)ベンゾニトリルなどと反応させて、式15a及び15bで示される化合物を形成し、それを、当技術分野において周知の方法によって、アミン3a及び3bに変換することができる。

20

【化10】

スキーム5



30

【0064】

3-メチル-4-ピリジんカルボン酸エチルエステル及びO-メシチレンスルホニルヒドロキシルアミンは、公知である。式12で示される他の化合物を、当技術分野において周知の方法によって調製することができる。化合物14は、市販されているか、又は当技術分野において周知の方法によって調製されうるかのいずれかである。

40

【0065】

代替的に、R<sup>1</sup>がNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>である、式3で示される化合物を、スキーム6にしたがって調製することができる：適切に置換されている2-アミノピリジン(4)を、エトキシカルボニル-イソチオシアナート(17)と反応させて、チオ尿素18を形成し、それを、ヒドロキシルアミン及び適切な塩基(ジイソプロピルエチルアミンなど)を使用して式19で示される化合物に環化することができる。これを、当技術分野において周知の方法によって化合物22に、そしてさらに式3cで示される所望のアミンに変換することができる。例えば、式19で示される化合物を、適切な溶媒(アセトニトリル又はプロモホルムなど)中、亜硝酸塩(亜硝酸ナトリウム)又は亜硝酸アルキル(tert-亜硝酸ブチルな

50

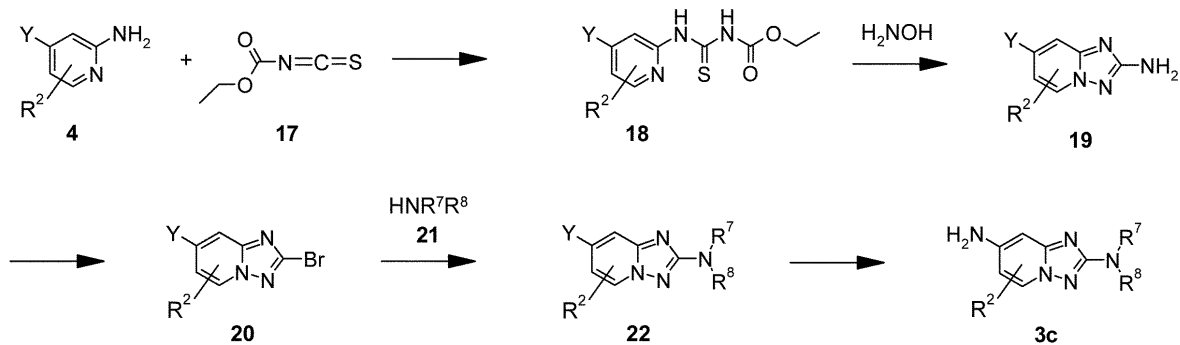
ど)及び臭化物(臭化銅(II)又は臭化ベンジル-トリエチルアンモニウムなど)で処理して、臭化物20を形成することができる。次に、臭化物20を、適切な溶媒(THF又はエタノールなど)中、式21で示されるアミンと反応させることができる。塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)を、この反応に加えてもよい。

【0066】

2-アミノ-4-プロモピリミジン、エトキシカルボニル-イソチオシアナート及びヒドロキシルアミンは、市販されており;アミン21は、市販されているか、又は当技術分野において周知の方法によって調製されるかのいずれかである。

【化11】

スキーム6



10

20

【0067】

全ての反応は、典型的には、適切な溶媒中、かつアルゴン又は窒素の雰囲気下で実施される。

【0068】

対応する酸との塩を、当業者に公知の標準的方法によって、例えば、式(I)で示される化合物を適切な溶媒(例えば、ジオキサン又はTHFなど)に溶解し、そして適量の対応する酸を加えることによって、得ることができる。通常、この生成物を、濾過によるか又はクロマトグラフィーによって単離することができる。塩基での、式(I)で示される化合物の薬学的に許容しうる塩への変換を、このような化合物をこのような塩基で処理することによって実施することができる。このような塩を形成するための1つの可能な方法は、例えば、1/n当量の塩基性塩(例えば、M(OH)<sub>n</sub>(ここで、Mは金属又はアンモニウムカチオンであり、そしてnは水酸化物アニオンの数である)など)を適切な溶媒(例えば、エタノール、エタノール-水混合物、テトラヒドロフラン-水混合物)中の化合物の溶液に添加し、そして溶媒を、蒸発又は凍結乾燥により除去することによるものである。

30

【0069】

式(I)で示される化合物の薬学的に許容しうるエステルへの変換は、例えば、分子中に存在する適切なカルボキシ基を適切なアルコールで、例えば、縮合試薬(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(BOP)、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI)又はO-(1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)-N,N,N,N-テトラ-メチルウロニウム-テトラフルオロボラート(TPTU)など)を使用して処置することによるか、あるいは、例えば、強鉱酸(塩酸、硫酸等のような)の存在下などの酸性条件下、適切なアルコールで直接反応させることによって、実施される。ヒドロキシル基を有する化合物を、同様の方法によって、適切な酸を用いてエステルに変換することができる。

40

【0070】

これらの調製が実施例に記載されていない場合、式(I)で示される化合物及び全ての中間体生成物を、同様の方法にしたがって、又は先に記載した方法にしたがって調製することができる。出発物質は、市販されているか、当技術分野において公知であるか、又は

50

当技術分野において公知の方法によるかもしくはそれと同様にして調製されうる。

【0071】

先に記載されたように、本発明の新規な化合物は、PDE10A活性を阻害するということが見出された。したがって、本発明の化合物は、PDE10Aインヒビターによって介在される疾患の治療及び/又は予防のために、単独か又は他の薬剤と組み合わせられるかのいずれかで使用されうる。これらの疾患は、ある特定の精神障害（統合失調症、統合失調症に関連する陽性、陰性及び/もしくは認知症状、妄想性障害又は物質誘発精神障害など）、不安障害（パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害又は全般性不安障害など）、薬物嗜癖、運動障害（パーキンソン病又は下肢静止不能症候群など）、認知欠乏障害（アルツハイマー病又は多発脳梗塞性認知症など）、気分障害（うつ病又は双極性障害など）あるいは精神神経疾患（精神病、注意欠陥多動性障害（ADHD）又は関連注意障害など）を非限定的に含む。他の障害は、糖尿病及び関連障害（2型糖尿病など）、神経変性障害（アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、発作又は脊髄損傷など）、固形腫瘍及び血液学的悪性疾患（腎細胞ガン又は乳ガンなど）である。

10

【0072】

したがって、本発明は、また、治療活性物質としての使用のための、先に記載されたとおりの化合物に関する。

【0073】

本発明は、また、先に記載されたとおりの化合物及び治療上不活性な担体を含む医薬組成物に関する。

20

【0074】

別の実施態様において、本発明は、精神障害、統合失調症、統合失調症に関連する陽性、陰性及び/もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物嗜癖、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠乏障害、アルツハイマー病、多発脳梗塞性認知症、気分障害、うつ病、双極性障害、精神神経疾患、精神病、注意欠陥多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、発作、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性疾患、腎細胞ガン又は乳ガンの治療又は予防のための、先に記載されたとおりの化合物の使用に関する。

30

【0075】

さらに別の実施態様において、本発明は、精神障害、統合失調症、統合失調症に関連する陽性、陰性及び/もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物嗜癖、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠乏障害、アルツハイマー病、多発脳梗塞性認知症、気分障害、うつ病、双極性障害、精神神経疾患、精神病、注意欠陥多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、発作、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性疾患、腎細胞ガン又は乳ガンの治療又は予防のための医薬の調製のための、先に記載されたとおりの化合物の使用に関する。

【0076】

本発明は、また、精神障害、統合失調症、統合失調症に関連する陽性、陰性及び/もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物嗜癖、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠乏障害、アルツハイマー病、多発脳梗塞性認知症、気分障害、うつ病、双極性障害、精神神経疾患、精神病、注意欠陥多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、発作、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性疾患、腎細胞ガン又は乳ガンの治療又は予防のための、先に記載されたとおりの化合物に関する。

40

【0077】

本発明は、さらに、先に記載されたとおりの方法にしたがって製造された場合の、先に記載されたとおりの化合物に関する。

50

## 【0078】

別の実施態様において、本発明は、精神障害、統合失調症、統合失調症に関連する陽性、陰性及び/もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物嗜癖、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠乏障害、アルツハイマー病、多発脳梗塞性認知症、気分障害、うつ病、双極性障害、精神神経疾患、精神病、注意欠陥多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、発作、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性疾患、腎細胞ガン又は乳ガンの治療又は予防のための方法に関し、この方法は、有効量の、先に記載されたとおりの化合物を投与することを含む。

10

## 【0079】

統合失調症の予防及び/又は治療が、特定の適応症である。さらに特定の適応症は、統合失調症に関連する陽性、陰性及び/又は認知症状の予防及び/又は治療である。

## 【0080】

下記の試験を、本発明の化合物の活性を決定するために実施した。本発明の化合物のPDE10活性を、すでに記載されている方法(Fawcett, L. et al., Proc Natl Acad Sci USA (2000) 97(7):3702-3707)と同様のシンチレーション近接アッセイ(SPA)に基づく方法を使用して決定した。

## 【0081】

ヒトPDE10A完全長アッセイを、96ウェルマイクロタイタープレート内で実施した。反応混合物50 µLは、特定の試験化合物を含むか又は含まずに、20 mM HEPES pH = 7.5 / 10 mM MgCl<sub>2</sub> / 0.05 mg/mL BSA (Sigma cat. # A-7906)、50 nM cGMP (Sigma, cat. # G6129) 及び50 nM [<sup>3</sup>H]-cGMP (GE Healthcare, cat. # TRK392 S.A. 13.2 Ci/mmol)、3.75 ng/ウェル PDE10A 酵素 (Enzo Life Science, Lausen, Switzerland cat # SE-534) を含有した。ある範囲の濃度の潜在的なインヒビターを使用して、50%の効果をもたらすインヒビターの濃度を計算するためにデータを生成した(例えば、IC<sub>50</sub>、PDE10A活性を50%阻害する競合物質の濃度)。非特異的な活性を、酵素を用いずに試験した。反応を、基質溶液(cGMP及び[<sup>3</sup>H]-cGMP)を加えることによって開始させ、そして室温で20分間進行させた。反応を、18 mM 硫酸亜鉛溶液(停止試薬)中の25 µLのYsi-SPAシンチレーションビーズ(GE Healthcare, cat. # RPNQ0150)を加えることによって終わらせた。振盪下での1時間後、このプレートを、170 gで1分間遠心分離して、ビーズを沈殿させた。その後、放射能カウントを、PerkinElmer TopCountシンチレーションプレートリーダーで測定した。

20

30

## 【0082】

式(I)の化合物は、10 µM未満の、より具体的には5 µM未満、さらにより具体的には1 µM未満のIC<sub>50</sub>値を有する。以下の表は、幾つかの実施例についてのデータを示す。

## 【0083】

【表 1】

実施例	PDE10A 阻害 IC <sub>50</sub> [nM]
1	14.62
2	24.91
3	0.71
4	0.28
5	0.5
6	0.43
7	1.63
8	1.88
9	16.28
10	0.19
11	0.9
12	0.27
13	0.13
14	12.41
15	4.85
16	2.34
17	11.84
18	0.25
19	5.38
20	1.24
21	26.53
22	9.01
23	4.25
24	21.53
25	0.39

10

20

30

40

50



実施例	PDE10A 阻害 IC <sub>50</sub> [nM]
26	0.43
27	7.9
28	7.3
29	40.5
30	1.27
31	0.48
32	0.98
33	28.65
34	28.33
35	7.39
36	43.46
37	4.46
38	19.6
39	22.44
40	7.14
41	6.68
42	5.15
43	3.77
44	5.79
45	4.29
46	1.17
47	1.24
48	0.98
49	0.84

10

20

30

40

実施例	PDE10A 阻害 IC <sub>50</sub> [nM]
50	47.32
51	41.96
52	57.43
53	1.12
54	80.47
55	0.45
56	3.69
57	51.91
58	7.03
59	7.97
60	3.16
61	0.94
62	112.08
63	93.69
64	103.66
65	67.44
66	1.82
67	2.06
68	11.2
69	0.68
70	5.65
71	6.21
72	20.57
73	11.61
74	1.86

10

20

30

40

50

実施例	PDE10A 阻害 IC <sub>50</sub> [nM]
75	0.31
76	5.15
77	0.57
78	0.32
79	1.73
80	0.41
81	0.59
82	0.78
83	0.63
84	0.54
85	0.73
86	0.6
87	0.43
88	0.42
89	0.59
90	1.02
91	0.86
92	0.98
93	2.16
94	20.44
95	50.43
96	2.12
97	0.31
98	0.67
99	0.74

10

20

30

40

50

実施例	PDE10A 阻害 IC <sub>50</sub> [nM]
101	0.65
102	0.65
103	0.31
104	1.43
105	1.11
106	1.54
107	4.7
108	15.64
109	3.74
110	4.66
111	6.62
112	57.25
113	19.13
114	5.66
115	2.29
116	1.11
117	14.96
118	6.78
119	1.2
120	1.32
121	5.06
122	6.21
123	0.6
124	0.86
125	54

10

20

30

40

50

実施例	PDE10A 阻害 IC <sub>50</sub> [nM]
126	0.49
127	0.73
128	3.37
129	1.1
130	0.34
131	0.9
132	1.02
133	16.1

10

## 【0084】

20

式(I)で示される化合物及び/又はそれらの薬学的に許容しうる塩を、医薬として、例えば、経腸、非経口又は局所投与のための医薬製剤の形態で使用することができる。これらを、例えば、経口的か(例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の形態で)、直腸内か(例えば、坐剤の形態で)、非経口的か(例えば、注射液剤もしくは懸濁剤又は輸液の形態で)又は局所的(例えば、軟膏剤、クリーム剤又は油剤の形態で)に投与することができる。

## 【0085】

30

医薬製剤の製造を、いずれの当業者にも精通しているであろう方法で、式(I)で示される記載されている化合物及び/又はそれらの薬学的に許容しうる塩を、場合により他の治療上有益な物質と組み合わせて、適切な無毒性で不活性の治療上適合性のある固体又は液体担体材料、そして所望の場合には通常の実薬佐剤と一緒に、ガレヌス製剤の投与形態にすることによって、実施することができる。

## 【0086】

40

適切な担体材料は、無機担体材料のみならず、有機担体材料でもある。したがって、例えば、乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩を、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤のための担体材料として使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤に適切な担体材料は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、ならびに半固体及び液体ポリオールである(しかし、軟ゼラチンカプセル剤の場合、活性成分の性質によっては、担体を必要としないこともある)。液剤及びシロップ剤の製造に適切な担体材料は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖等である。注射液剤に適切な担体材料は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセリン及び植物油である。坐剤に適切な担体材料は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、及び半液体又は液体ポリオールである。局所用製剤に適切な担体材料は、グリセリド、半合成及び合成グリセリド、硬化油、液体ロウ、流動パラフィン、液体脂肪アルコール、ステロール、ポリエチレングリコール及びセルロース誘導体である。

## 【0087】

通常の実薬安定剤、防腐剤、湿潤剤及び乳化剤、稠度向上剤、風味向上剤、浸透圧を変更するための塩、緩衝物質、可溶化剤、着色剤及びマスキング剤ならびに酸化防止剤が、実薬佐剤として考慮される。

## 【0088】

50

式 ( I ) で示される化合物の投与量は、制御されるべき疾患、患者の年齢及び個々の症状ならびに投与方式に依存して、広い制限の範囲内で変わることができ、そしてもちろん、各特定ケースにおいて個々の必要条件に適合されるだろう。成人患者について、約 0 . 1 ~ 2 0 0 0 mg、特に約 1 ~ 5 0 0 mg の 1 日当たりの投与量が、考慮される。疾患の重症度及び正確な薬物動態プロファイルに依存して、本化合物を、1 つ又は幾つかの 1 日当たりの投与量単位、例えば、1 ~ 3 個の投与量単位で投与することができる。

## 【 0 0 8 9 】

医薬製剤は、好都合には、約 0 . 1 ~ 5 0 0 mg、より具体的には 1 ~ 2 0 0 mg の式 ( I ) で示される化合物を含有する。

## 【 0 0 9 0 】

以下の実施例は、本発明をより詳細に例示するのに役立つ。しかしこれらは、本発明の範囲を何ら限定するものではない。

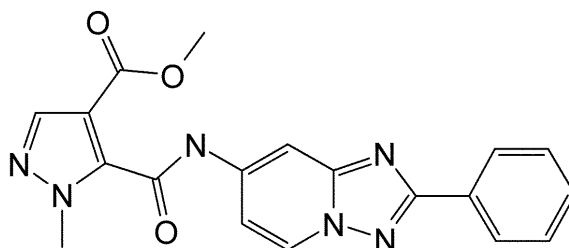
## 【 0 0 9 1 】

実施例

実施例 1

1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシラート

## 【 化 1 2 】

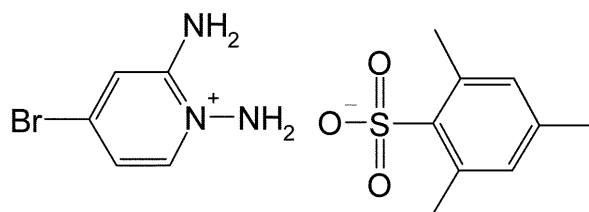


20

## 【 0 0 9 2 】

a ) 1 , 2 - ジアミノ - 4 - ブロモ - ピリジニウム 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼン スルホナート

## 【 化 1 3 】



30

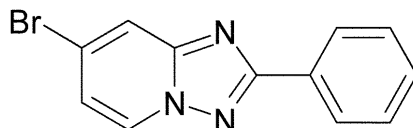
ジクロロメタン ( 1 3 0 mL ) 中の O - ( メシチルスルホニル ) ヒドロキシルアミン ( 1 . 2 2 g 、 5 2 . 1 mmol 、 1 当量 ) の冷却した懸濁液に、4 - ブロモピリジン - 2 - アミン ( 9 . 3 g 、 5 2 . 1 mmol 、 1 当量 ) を少量ずつ加えて ( 発熱反応、いくらかの冷却が必要である ) 、白色の懸濁液を与える。1 時間後、この白色の懸濁液を、ジエチルエーテル ( 1 2 0 mL ) で希釈する。白色の固体を、濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥させて、1 , 2 - ジアミノ - 4 - ブロモ - ピリジニウム 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼン スルホナート ( 1 6 . 7 4 g 、 8 2 . 7 % ) を白色の結晶として得る。融点 : 1 7 6 ~ 1 8 0 。 MS : m / z = 1 8 8 . 2 、 1 9 0 . 2 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

40

## 【 0 0 9 3 】

b ) 7 - ブロモ - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン

## 【化14】

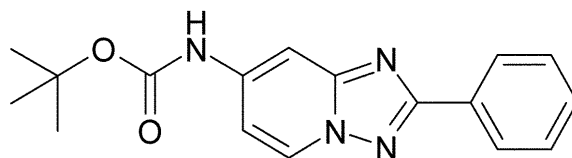


ピリジン (106 mL) 中の 1,2-ジアミノ-4-プロモピリジニウム 2,4,6-トリメチルベンゼンスルホナート (15.6 g、40.2 mmol) を、ベンゾイルクロリド (9.4 mL、80 mmol) と共に 100 で一晩加熱して、赤褐色の溶液を得、そして2時間後、褐色の懸濁液を与える。反応混合物を、真空下で濃縮し、そして残留物を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (300 mL) 中で 2.5 時間トリチュレートし、同時に飽和重炭酸ナトリウム水溶液を用いて pH 6~7 に中和する。固体を、濾過により集め、水 (40 mL) で洗浄し、そして乾燥させて、7-プロモ-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (6.78 g、61.6%) をオフホワイトの固体として得る。融点: 189~191。MS: m/z = 276.1、274.2 (M+H<sup>+</sup>)。 10

## 【0094】

c) (2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

## 【化15】



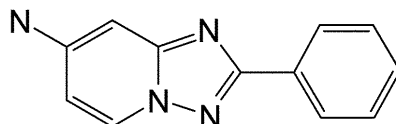
ジオキサン (180 mL) 中の 7-プロモ-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (9 g、32.8 mmol) の窒素でパージした懸濁液に、tert-ブチルカルバマート (4.71 g、39.4 mmol)、トリス(ジベンジリデン-アセトン)ジパラジウム(0) (601 mg、657 μmol)、4,5-ビス(ジフェニルホス-フィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (760 mg、1.31 mmol) 及び炭酸セシウム (15 g、46 mmol) を順次加える。次に、この褐色の混合物を、窒素雰囲気下、100 で 22 時間攪拌する。溶媒を、真空下で除去し、そして褐色の残留物を、酢酸エチルと水で分液する。水層を、酢酸エチルで 2 回抽出し、そして合わせた有機層を、水 (3 x 120 mL) 及びブラインで洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥させる。この溶液を、真空下でおよそ 80 mL に濃縮する: 結晶化。この懸濁液を、氷浴内で 10 分間攪拌し、そして固体を、濾過により集め、少量の冷酢酸エチルで洗浄し、そして乾燥させて、(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (7.09 g) をオフホワイトの固体として得る。母液を蒸発させ、そして残留物 (4.79 g) を、シリカ (16 g) 上に装填する。生成物を、120 g シリカカートリッジのクロマトグラフィー (溶離液 ヘプタン/酢酸エチル 10~50%、45 30

分間) により単離して、白色の固体の第 2 生成物 1.748 g を得る。融点: 200~201 分解 MS: m/z = 311.3 (M+H<sup>+</sup>)。 40

## 【0095】

d) 2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルアミン

## 【化 1 6】



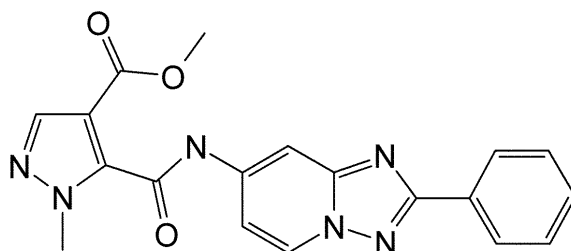
塩酸（ジエチルエーテル中 6N、17.5 mL）中の（2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル）-カルバミン酸 tert-ブチルエステル（8.5 g、27.4 mmol）の懸濁液を、室温で一晩攪拌する。この懸濁液を、冷却下、水（およそ 2 L）及び酢酸エチルで希釈し、水層を、酢酸エチルで 1 回洗浄し、32% 水酸化ナトリウム水溶液を用いてアルカリ性にし、そして酢酸エチルで 2 回抽出する。合わせた有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を、真空下で除去して、2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルアミン（5.52 g、95.9%）を明桃色の固体として得る。融点：212 ~ 213。MS：m/z = 211.2 (M + H<sup>+</sup>)。

10

## 【0096】

e) メチル 1-メチル-5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

## 【化 1 7】



20

テトラヒドロフラン（5.4 mL）中の 2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルアミン（1.534 g、7.3 mmol）、4-(メトキシカルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸（1.61 g、8.76 mmol）、プロピルホスホン酸無水物（酢酸エチル中 50%、10.7 mL、18.2 mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（5.1 mL、29.2 mmol）の溶液を、70 で 1.25 時間攪拌して、白色の懸濁液を与える。冷却した懸濁液を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（200 mL）に注ぎ、室温で 15 分間攪拌し、そして固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、メチル 1-メチル-5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート（2.596 g、94.5%）を白色の固体として得る。融点：243 ~ 7。MS：m/z = 377.2 (M + H<sup>+</sup>)。

30

## 【0097】

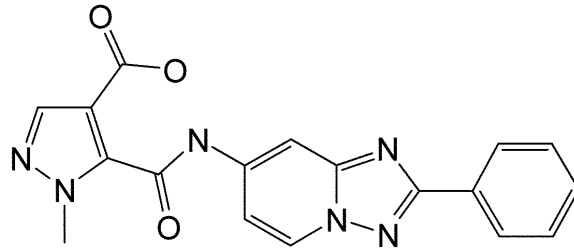
40

## 実施例 2

1-メチル-5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



## 【化 18】



メタノール（100 mL）及び水（20 mL）中の1-メチル-5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルエステル（2.37 g、6.3 mmol）及び水酸化リチウム水和物（291 mg、6.93 mmol）の白色の懸濁液を、70 で5/4時間攪拌して、20分後、無色の溶液を与える。メタノールを、真空下で除去し、残留物を、水で希釈し、そしてこの冷却した水溶液を、2N 塩酸水溶液（3.46 mL、6.03 mmol）を用いて中和する。固体を、濾過により集め、そして乾燥させて、1-メチル-5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（2.21 g、97%）を白色の固体として得る。融点：> 300。MS：m/z = 361.1 (M + H<sup>+</sup>)。

10

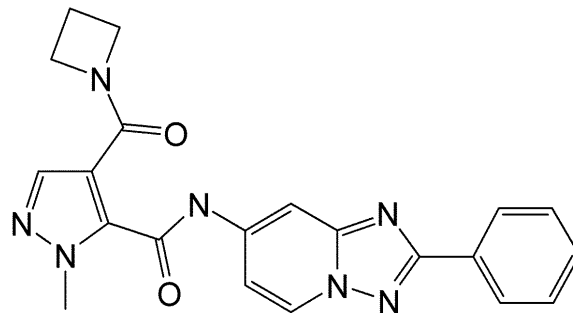
## 【0098】

20

## 実施例 3

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-アミド

## 【化 19】



30

テトラヒドロフラン（220 mL）中の1-メチル-5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（4.5 g、12.4 mmol）、アゼチジン（2.53 mL、37.3 mmol）、N-ジイソプロピルエチルアミン（6.51 mL、37.3 mmol）及びプロピルホスホン酸無水物（酢酸エチル中50%、18.3 mL、31 mmol）の混合物を、70 で2時間攪拌する。この混濁溶液を、約100 mLに濃縮し、冷却し、冷却した飽和重炭酸ナトリウム水溶液（1000 mL）に注ぎ、そして懸濁液を、20分間攪拌する。固体を、濾過により集め、少量の水で洗浄し、そして乾燥させて、4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-アミド（5 g、100%）を白色の固体として得る。融点：243~5。MS：m/z = 402.3 (M + H<sup>+</sup>)。

40

## 【0099】

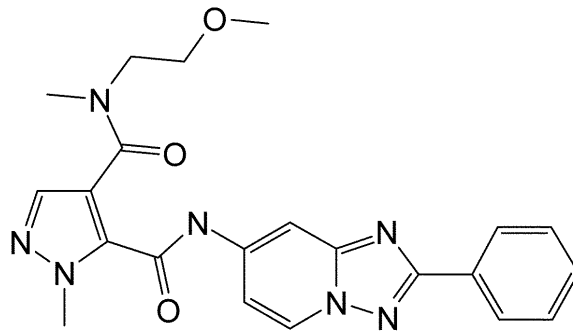
## 実施例 4

N4-(2-メトキシエチル)-N4,1-ジメチル-N5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジ

50

## カルボキサミド

【化20】



10

テトラヒドロフラン（4 mL）中の、1当量の塩化リチウムを含む1-メチル-5-（2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（80 mg、0.198 mmol）、2-メトキシ-N-メチルエタンアミン（65 μL、0.59 mmol）、ジイソプロピルエチルアミン（104 μL、0.59 mmol）及びプロピルホスホン酸無水物（酢酸エチル中50%、291 μL、0.494 mmol）の懸濁液を、70 で18時間攪拌し、2時間後、明黄色の溶液を与える。冷却したこの溶液を、酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で1回、ブラインで1回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を蒸発乾固させて、2

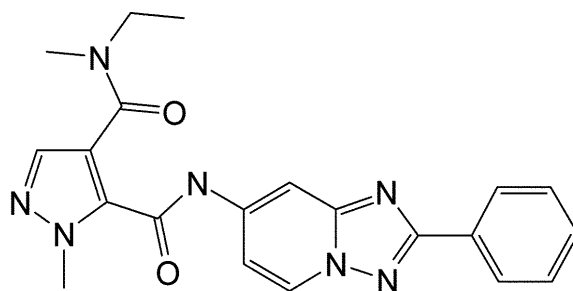
20

【0100】

## 実施例5

N4-エチル-N4,1-ジメチル-N5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化21】



30

テトラヒドロフラン（30 mL）中の1-メチル-5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（600 mg、1.66 mmol）、N-エチルメチルアミン（427 μL、4.97 mmol）、N-ジイソプロピルエチルアミン（868 μL、4.97 mmol）及びプロピルホスホン酸無水物（酢酸エチル中50%、2.44 mL、4.14 mmol）の混合物を、70 で2時間攪拌する。冷却した溶液を、酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で1回、ブラインで一回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして蒸発乾固させる。酢酸エチルからの残留物（680 mg 白色の固体）の2度の連続結晶化は、N4-エチル-N4,1-ジメチル-N5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド（365 mg、54.6%）を白色の固体として産する。融点：193~4。MS：m/z = 404.

40

50

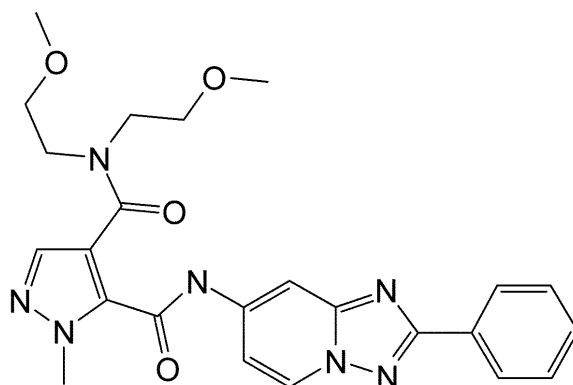
3 (M + H<sup>+</sup> )。

【0101】

実施例 6

N4, N4 - ビス ( 2 - メトキシエチル ) - 1 - メチル - N5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド

【化 2 2】



10

テトラヒドロフラン ( 4 mL ) 中の、 1 当量の塩化リチウムを含む 1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 80 mg、 0 . 198 mmol )、ビス ( 2 - メトキシエチル ) アミン ( 87 μL、 0 . 59 mmol )、ジイソプロピルエチルアミン ( 104 μL、 0 . 59 mmol ) 及びプロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 50 %、 291 μL、 0 . 494 mmol ) の懸濁液を、 70 °C で 2 . 5 時間攪拌して、 20 分後、明黄色の溶液を与える。冷却したこの溶液を、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で 1 回、 1 N 塩酸水溶液で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を蒸発乾固させて、N4, N4 - ビス ( 2 - メトキシエチル ) - 1 - メチル - N5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド ( 80 mg、 84 . 8 % ) を無色の口ウ状固体として得る。MS : m / z = 478 . 2 ( M + H<sup>+</sup> )。

20

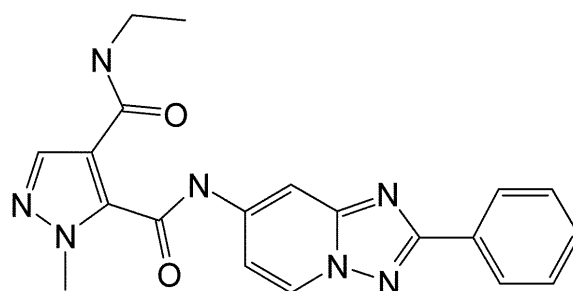
30

【0102】

実施例 7

N4 - エチル - 1 - メチル - N5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド

【化 2 3】



40

テトラヒドロフラン ( 3 mL ) 中の、 1 当量の塩化リチウムを含む 1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 54 mg、 0 . 133 mmol )、エチルアミン塩酸塩 ( 44 mg、 0 . 534 mmol )、ジイソプロピル - エチルアミン ( 93 μL、 0 . 534 mmol )

50

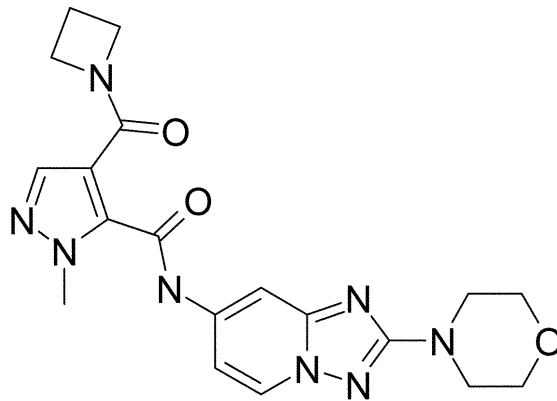
mol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (酢酸エチル中 50%、197  $\mu$ L、0.334 mmol) の懸濁液を、70 で 1.5 時間攪拌する。この期間後、溶解が起きなかったため、エチルアミン塩酸塩 (87 mg、1.07 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (186  $\mu$ L、1.07 mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (酢酸エチル中 50%、99  $\mu$ L、0.167 mmol) を加え、そしてこの混合物を、室温で一晩攪拌する。この白色の懸濁液を、酢酸エチルで希釈し、水で 1 回、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を蒸発乾固させて、N4 - エチル - 1 - メチル - N5 - (2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1H - ピラゾール - 4, 5 - ジカルボキサミド (30 mg、57.7%) を白色の固体として得る。融点: 253 ~ 5。MS: m/z = 390.2 (M + H<sup>+</sup>)。 10

【0103】

実施例 8

4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - N - (2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化 24】

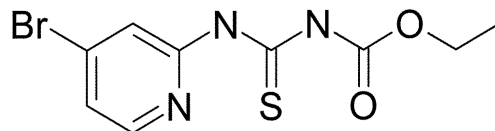


20

【0104】

a) 1 - エトキシカルボニル - 3 - (4 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - チオ尿素

【化 25】



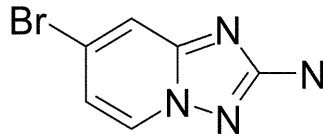
30

ジオキサン (242 mL) 中の 4 - ブロモピリジン - 2 - アミン (10.4 g、60.1 mmol) の溶液に、エトキシカルボニルイソチオシアナート (7.88 g、6.8 mL、60.1 mmol) を 25 で加える。得られた混合物を、25 で 4 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、固体で黄色の残留物を、酢酸エチルで希釈し、そして水及びブラインで洗浄する。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を、真空下で除去して、1 - エトキシカルボニル - 3 - (4 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - チオ尿素 (17.37 g、95%) を黄色の固体として得る。融点: 107 ~ 110。MS: m/z = 304.0, 305.9 (M + H<sup>+</sup>)。 40

【0105】

b) 7 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

## 【化 2 6】

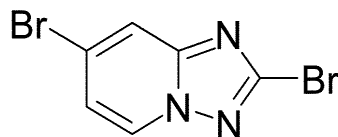


エタノール（380 mL）中のヒドロキシルアミン塩酸塩（20.7 g、298 mmol）及び N - エチルジイソプロピルアミン（23.1 g、31.2 mL、179 mmol）の混合物を、25 で数分間攪拌する。次に、この混合物を、1 - エトキシカルボニル - 3 - （4 - プロモ - ピリジン - 2 - イル） - チオ尿素（18.13 g、59.6 mmol）に加え、そして得られた混合物を、1 日間還流する。溶媒を蒸発乾固させ、そして残留物を、水（100 mL）で10分間トリチュレートした。固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、7 - プロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - アミン（10 g、78.8 %）を明黄色の固体として得る。融点：190 ~ 2 。MS : m / z = 212.9、215.0 (M + H<sup>+</sup>)。 10

## 【 0 1 0 6】

c) 2, 7 - ジプロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン

## 【化 2 7】

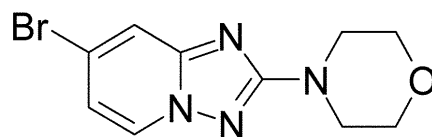


アセトニトリル（350 mL）中の亜硝酸 tert - ブチル（4.84 g、5.58 mL、46.9 mmol）及び臭化銅（II）（10.5 g、46.9 mmol）の懸濁液を、75 に加熱し、次に7 - プロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - アミン（10 g、46.9 mmol）を、少量で加える。得られた混合物を、75 で4時間攪拌する。さらなる量の臭化銅（II）（5.24 g、23.5 mmol）及び亜硝酸 tert - ブチル（2.42 g、2.79 mL、23.5 mmol）を加え、そして還流を、1.5時間続ける。アセトニトリルを蒸発させ、そして残留物（緑色のスラリー）を酢酸エチルで希釈する。沈殿した固体を、濾過により集め、酢酸エチル及びジクロロメタンで洗浄し、そして乾燥させて、2, 7 - ジプロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン（13.25 g、102 %）を明緑色の固体として得る。MS : m / z = 275.8、277.8、279.8 (M + H<sup>+</sup>)。 30

## 【 0 1 0 7】

d) 4 - （7 - プロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - イル）モルホリン

## 【化 2 8】



2, 7 - ジプロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン（1 g、3.61 mmol）及びモルホリン（10.0 g、10 mL、115 mmol）の混合物を、アルゴン雰囲気下、4時間還流して、以前は緑色の混合物が黄色に変わった。この反応混合物を、濃縮乾固し、シリカに適用し、そして溶離剤としてヘプタン / 酢酸エチル 10 ~ 100 %を 40

10

20

30

40

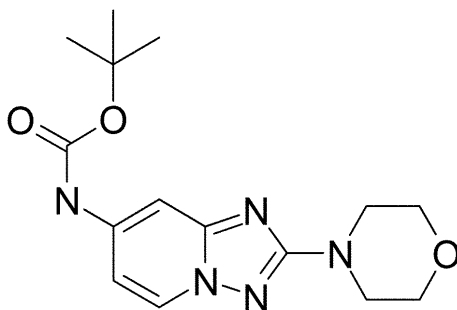
50

使用した 20 g シリカカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - (7 - プロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル) モルホリン (367 mg、35.9%) を白色の固体として得る。融点：178 ~ 9。MS : m/z = 285.0、283.0 (M + H<sup>+</sup>)。

【0108】

e) tert - ブチル 2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバマート

【化29】



10

ジオキサン (8 mL) 中の 4 - (7 - プロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル) モルホリン (321 mg、1.13 mmol) のアルゴンでパージした溶液に、tert - ブチルカルバマート (159 mg、1.36 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (20.8 mg、22.7 μmol)、4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン (26.2 mg、45.4 μmol) 及び炭酸セシウム (517 mg、1.59 mmol) を加える。反応容器を密閉し、そして 110 に 20 時間加熱する。この粗物質を、シリカに適用し、そして溶離剤としてヘプタン / 酢酸エチル 10 ~ 70% を使用した 20 g シリカカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチル 2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバマート (365 mg、101%) を明黄色の固体として得る。融点：92 ~ 3。MS : m/z = 320.1 (M + H<sup>+</sup>)。

20

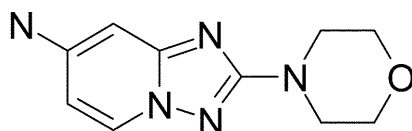
【0109】

f) 2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - アミン塩酸塩

30

【化30】

Cl



40

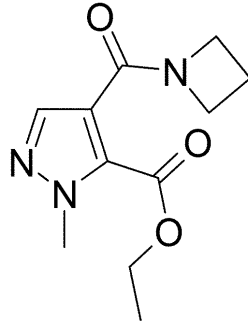
tert - ブチル 2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバマート (356 mg、1.11 mmol) 及び塩酸 (エーテル中 6N、10 mL、60.0 mmol) の混合物を、25 で 2 時間攪拌する。溶媒を、真空下で除去して、2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - アミン塩酸塩 (308 mg、108%) を明黄色の固体として得る。融点：> 250。MS : m/z = 220.3 (M + H<sup>+</sup>)。

【0110】

g) エチル 4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキシラート

50

## 【化 3 1】



10

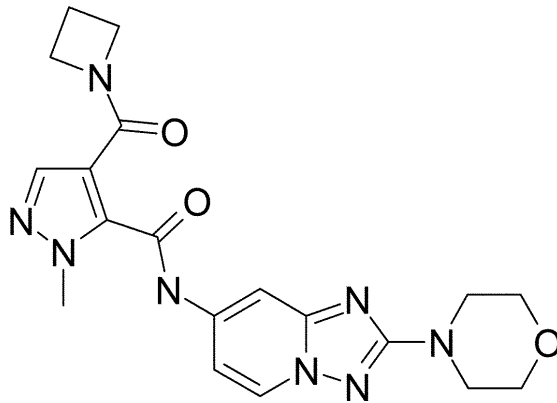
酢酸エチル (30 mL) 中の 5 - (エトキシカルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (1.5 g、7.57 mmol)、N - エチルジイソプロピルアミン (3.97 mL、22.7 mmol) 及びアゼチジン (1.02 mL、15.1 mmol) の冷却した溶液に、プロパンホスホン酸環状無水物 (酢酸エチル中 50%、11.4 mL、18.9 mol) を 0 で加える。氷浴を取り外し、そしてこの明黄色の溶液を、室温で 3 時間攪拌する。明黄色の溶液を、飽和炭酸ナトリウム水溶液を用いて pH 9 に調整し、水層を分離し、そして酢酸エチルで 2 回抽出する。合わせた有機層を、水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を、真空下で除去して、4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (1.09 g、60.7%) を明褐色の粘性油状物として得る。MS : m / z = 238.2 (M + H<sup>+</sup>)

20

## 【0111】

h) 4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - N - (2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

## 【化 3 2】



30

40

ジオキサン (3 mL) 中の 2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - アミン塩酸塩 (80 mg、0.313 mmol) 及び N - エチルジイソプロピルアミン (120 μL、0.688 mmol) の窒素でパージした懸濁液に、トリメチルアルミニウム (トルエン中の 2 M 溶液、0.47 mL、0.94 mmol) を加える。得られた溶液を、室温で 1 / 2 時間攪拌する。次に、ジオキサン (0.7 mL) 中のエチル 4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (75 mg、0.313 mmol) を加え、そしてこの混合物を、密閉容器内で加熱還流し、そして 19 時間攪拌する。反応混合物の、12 g RediSep シリカカートリッジのクロマトグラフィー (溶離液 ジクロロメタン + 4% メタノール) による精製が、4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - N - (2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 -

50

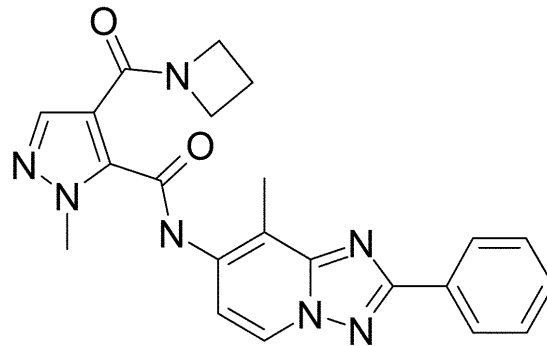
a) ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ( 1 0 6 mg、 8 2 . 5 % ) をオフホワイトの固体として産する。融点： 2 3 2 ~ 4 。 MS : m / z = 4 1 1 . 3 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

【 0 1 1 2 】

実施例 9

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 8 - メチル - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 化 3 3 】

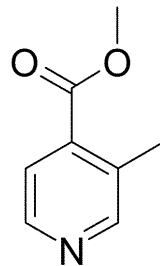


10

【 0 1 1 3 】

a) メチル 3 - メチルイソニコチナート

【 化 3 4 】



20

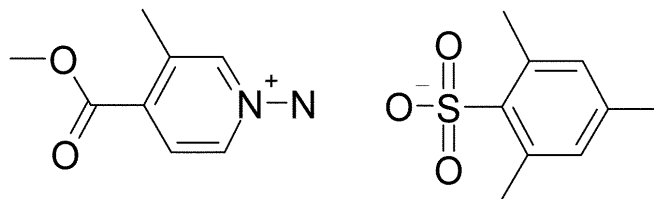
30

3 - メチルイソニコチン酸 ( 7 g、 5 1 . 0 mmol ) 及び塩酸 ( メタノール中 1 M、 2 0 0 mL、 2 0 0 mmol ) の混合物を、 1 8 時間還流する。メタノールを蒸発させ、残留物を、酢酸エチルで希釈し、そして飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄する。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を蒸発乾固させて、メチル 3 - メチルイソニコチナート ( 5 . 4 5 g、 7 0 . 6 % ) を橙色の油状物として得る。 MS : m / z = 1 5 2 . 1 ( M <sup>+</sup> ) 。

【 0 1 1 4 】

b) 1 - アミノ - 4 - ( メトキシカルボニル ) - 3 - メチルピリジニウム 2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼンスルホナート

【 化 3 5 】



40

ジクロロメタン ( 1 0 mL ) 中の O - ( メチルスルホニル ) ヒドロキシルアミン ( 1 .

50



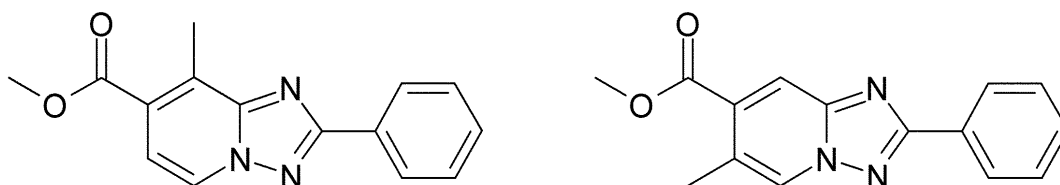
7.5 g、8.14 mmol) の氷冷した懸濁液 (白色) に、ジクロロメタン (3 mL) 中のメチル 3-メチルイソニコチナート (1.23 g、8.14 mmol) の溶液を滴下する。添加が完了した後、得られた明黄色の溶液を、25 で3時間攪拌する。この溶液を、0 に冷却し、そして白色の固体が沈殿するまでジエチルエーテルで希釈する。この懸濁液を、1時間攪拌し、そして固体を、濾過により集め、エーテルで洗浄し、そして乾燥させて、1-アミノ-4-(メトキシカルボニル)-3-メチルピリジニウム 2,4,6-トリメチルベンゼンスルホナート (2.41 g、80.8%) を白色の固体として得る。MS:  $m/z = 167.2 (M^+)$ 。

【0115】

c) メチル 8-メチル-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-カルボキシレート

メチル 6-メチル-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-カルボキシレート

【化36】

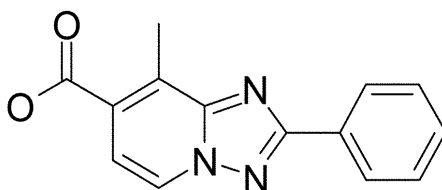


エタノール (40 mL) 中の 1-アミノ-4-(メトキシカルボニル)-3-メチルピリジニウム 2,4,6-トリメチルベンゼンスルホナート (2.409 g、6.57 mmol) の懸濁液に、ベンズニトリル (675  $\mu$ L、6.57 mmol)、酢酸銅 (II) 一水和物 (1.31 g、6.57 mmol)、そして最後に水酸化カリウム (エタノール中 2M、3.62 mL、7.23 mmol) を加える。得られた混合物を、90 に加熱し、そして空気を反応混合物に通して僅かにバブリングさせながら、空気雰囲気下 18 時間攪拌する。暗緑色の混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) に注ぎ、そして5分間攪拌し、次に酢酸エチルで2回抽出する (エマルジョンのため、dicaliteでの濾過が必要である)。合わせた有機層を、水で2回、そしてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を蒸発させる。この粗物質を、シリカに装填し、そして溶離剤としてヘプタン/酢酸エチル 10~30% を使用した 70 g シリカカラムのフラッシュクロマトグラフィーによって分離して、メチル 8-メチル-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-カルボキシレート (634 mg、36%) を白色の固体として (MS:  $m/z = 268.1 (M+H)^+$ )、そしてメチル 6-メチル-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-カルボキシレート (112 mg、6.37%) を白色の固体として得る。MS:  $m/z = 268.1 (M+H)^+$ 。

【0116】

d) 8-メチル-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-カルボン酸

【化37】



テトラヒドロフラン (15 mL) 及び水 (5 mL) 中のメチル 8-メチル-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-カルボキシレート (634 mg

10

20

30

40

50

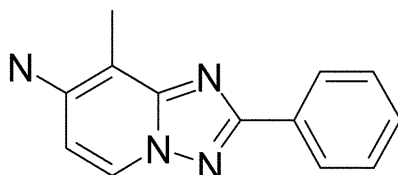
、 2.37 mmol) 及び水酸化リチウム-水和物 (398 mg、9.49 mmol) の混合物を、25 で3日間攪拌する。混合物を、水で希釈し、塩酸37%を用いて pH = 0 に酸性化し、そして酢酸エチルで抽出し；有機層を、水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を蒸発させて、8-メチル-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-カルボン酸 (710 mg、118%) を白色の固体として得る。融点：> 250 。MS：m/z = 254.1 (M + H<sup>+</sup>)。

【0117】

e) 8-メチル-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-アミン

【化38】

10



tert-ブタノール (20 mL) 中の 8-メチル-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-カルボン酸 (710 mg、2.81 mmol) 及びトリエチルアミン (1.17 mL、8.42 mmol) の懸濁液に、アジドリン酸ジフェニル (909 μL、4.21 mmol) を 25 で加える。添加後、白色の懸濁液を、24時間還流する。この粗物質を、シリカに装填し、そして溶離剤としてヘプタン/酢酸エチル 10~100%、そして次に酢酸エチル/メタノール 10%を使用した 20 g シリカカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、8-メチル-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-アミン (160 mg、25.4%) を白色の固体として得る。融点：213~5 。MS：m/z = 225.2 (M + H<sup>+</sup>)。

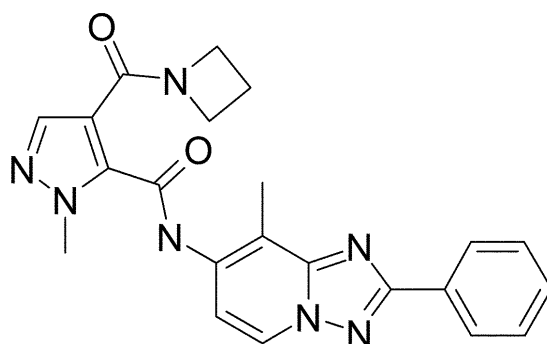
20

【0118】

f) 4-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-N-(8-メチル-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

30

【化39】



40

ジオキサン (5 mL) 中の 8-メチル-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-アミン (60 mg、268 μmol) のアルゴンでパージした溶液に、トリメチルアルミニウム (トルエン中 2M 溶液、401 μL、803 μmol) を加える。得られた混合物を、25 で1時間攪拌し、次にエチル 4-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (63.5 mg、268 μmol) を加え、この混合物を、100 に加熱し、そして72時間攪拌する。この粗物質を、シリカに装填し、そして溶離剤としてヘプタン/酢酸エチル 50~100%を使用した 20 g シリカカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4-(アゼチ

50

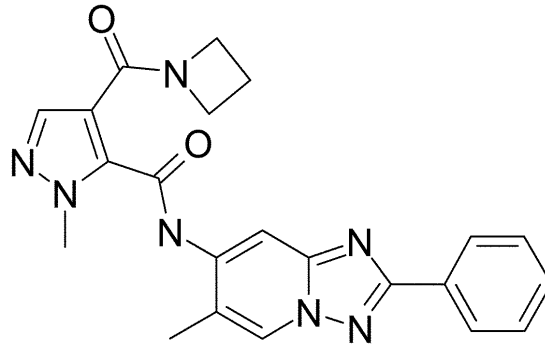
ジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - N - ( 8 - メチル - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ( 77 mg、 69 . 3 % ) を白色の固体として得る。融点 : 243 ~ 5 。 MS : m / z = 416 . 2 ( M + H<sup>+</sup> ) 。

【 0119 】

実施例 10

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 6 - メチル - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 化 40 】



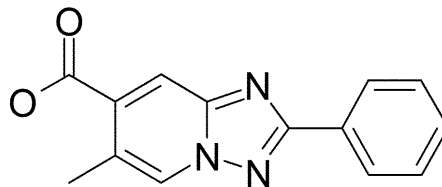
10

20

【 0120 】

a) 6 - メチル - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - カルボン酸

【 化 41 】



30

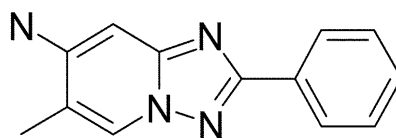
テトラヒドロフラン ( 10 mL ) 及び水 ( 2 mL ) 中のメチル 6 - メチル - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - カルボキシレート ( 182 mg、 681 μmol ) 及び水酸化リチウム一水和物 ( 114 mg、 2.72 mmol ) の混合物を、 25 で 4 時間攪拌する。混合物を、酢酸エチルで希釈し、塩酸 37 % を用いて pH = 0 に酸性化し、そして水及びブラインで洗浄する。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を蒸発乾固させて、6 - メチル - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - カルボン酸 ( 223 mg、 129 % ) を明黄色の固体として得る。融点 : 228 ~ 233 。 MS : m / z = 254 . 2 ( M + H<sup>+</sup> ) 。

【 0121 】

40

b) 6 - メチル - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - アミン

【 化 42 】



tert - ブタノール ( 10 mL ) 中の 6 - メチル - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾ

50

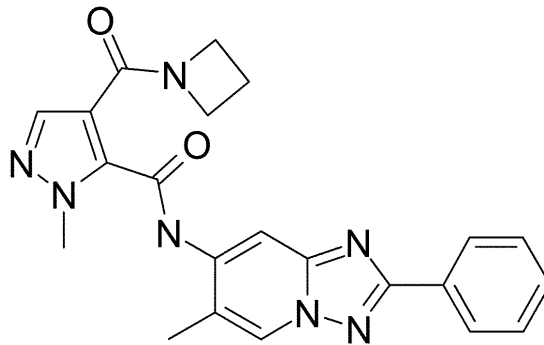
ロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - カルボン酸 ( 1 7 2 mg、 6 7 9  $\mu\text{mol}$  ) 及びトリエチルアミン ( 2 0 6 mg、 2 8 4  $\mu\text{L}$ 、 2 . 0 4 mmol ) の懸濁液に、 2 5 でアジドリン酸ジフェニル ( 2 2 0  $\mu\text{L}$ 、 1 . 0 2 mmol ) を加える。得られた混合物を加熱還流し、そして 1 8 時間攪拌する。この粗物質を、シリカに装填し、そして溶離剤としてヘプタン / 酢酸エチル 1 0 ~ 1 0 0 % を使用した 2 0 g シリカカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、 6 - メチル - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルアミン ( 4 3 mg、 2 8 % ) をオフホワイトの固体として得る。融点 : > 2 5 0 。 MS :  $m/z = 225.3 (M+H^+)$ 。この塩酸塩を、テトラヒドロフラン / ジエチルエーテル中の 6 N 塩酸 ( 1 : 6 ) 中で 2 時間攪拌し、そして最後に蒸発乾固させることによって調製することができる。明褐色の固体 ( 定量的 )。 MS :  $m/z = 225.3 (M+H^+)$ 。

10

【 0 1 2 2 】

c ) 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 6 - メチル - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 化 4 3 】



20

ジオキサン ( 8 mL ) 中の 6 - メチル - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - アミン塩酸塩 ( 1 4 7 mg、 5 6 4  $\mu\text{mol}$  ) 及びトリエチルアミン ( 7 8 . 6  $\mu\text{L}$ 、 5 6 4  $\mu\text{mol}$  ) のアルゴンでパージした溶液に、トリメチルアルミニウム ( トルエン中 2 M 溶液、 7 0 5  $\mu\text{L}$ 、 1 . 4 1 mmol ) を加える。得られた混合物を、 2 5 で 1 時間攪拌し、次にエチル 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート ( 1 3 4 mg、 5 6 4  $\mu\text{mol}$  ) を加え ; この混合物を、 1 0 0 に加熱し、そして 1 8 時間攪拌する。変換が検出されなくなったら、 N - エチルジイソプロピルアミン ( 2 4 6  $\mu\text{L}$ 、 1 . 4 1 mmol ) 及び別の分量のトリメチルアルミニウム ( トルエン中 2 M 溶液、 7 0 5  $\mu\text{L}$ 、 1 . 4 1 mmol ) を加え、この混合物を、 2 5 で 1 時間、そして次に 1 0 0 でさらに 2 0 時間攪拌する。この粗物質を、シリカに装填し、そして溶離剤としてヘプタン / 酢酸エチル 1 0 ~ 1 0 0 % を使用した 2 0 g シリカカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 6 - メチル - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ( 5 7 mg、 2 4 . 3 % ) を明黄色の固体として得る。融点 : 2 2 6 ~ 8 。 MS :  $m/z = 416.2 (M+H^+)$ 。

30

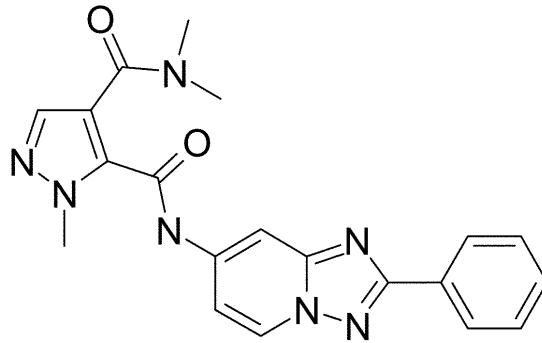
40

【 0 1 2 3 】

実施例 1 1

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - [ ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ]

## 【化 4 4】



10

テトラヒドロフラン (7 mL) 中の 1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 0 0 mg、 2 7 6  $\mu$ mol )、ジメチルアミン塩酸塩 ( 1 5 8 mg、 1 . 9 3 mmol )、ジイソプロピルエチルアミン ( 4 3 4  $\mu$ L、 2 . 4 8 mmol ) 及びプロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 %、 4 0 7  $\mu$ L、 6 9 0  $\mu$ mol ) の混合物を、 7 0 °C で 3 時間攪拌する。この懸濁液を、酢酸エチルで希釈し、そして飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で洗浄する。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を蒸発させて、 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - [ ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ] ( 3 4 mg、 3 1 . 6 % ) を極めて不溶性の白色の固体として得る。融点 : > 2 5 0 °C 。 MS : m / z = 3 9 0 . 2 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

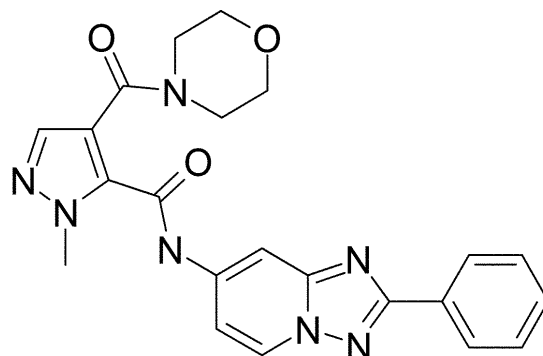
20

## 【 0 1 2 4 】

## 実施例 1 2

1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - N - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

## 【化 4 5】



30

テトラヒドロフラン (7 mL) 中の 1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 0 0 mg、 2 7 6  $\mu$ mol )、モルホリン ( 2 4 0  $\mu$ L、 2 . 7 6 mmol ) 及びプロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 %、 4 0 7  $\mu$ L、 6 9 0  $\mu$ mol ) の混合物を、 7 0 °C で 3 時間攪拌する。混合物を、酢酸エチルで希釈し、そして飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄する。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を蒸発させる。残留物 ( 7 6 mg 白色の泡状物 ) を、ジエチルエーテル及び酢酸エチルでトリチュレートして、 1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - N - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ( 5 3 mg、 4 4 . 5 % ) を白色の固体として得る。融点 :

40

50

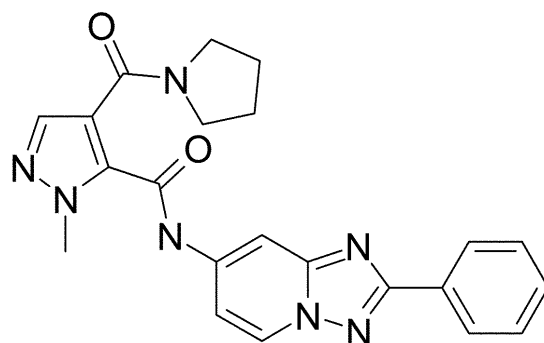
203 ~ 207。MS:  $m/z = 432.4 (M + H^+)$ 。

【0125】

実施例 13

1-メチル-N-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

【化46】



10

テトラヒドロフラン (7 mL) 中の 1-メチル-5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (100 mg、276  $\mu\text{mol}$ )、ピロリジン (228  $\mu\text{L}$ 、2.76 mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (酢酸エチル中 50%、407  $\mu\text{L}$ 、690  $\mu\text{mol}$ ) の混合物を、70 で 3 時間攪拌する。混合物を、酢酸エチルで希釈し、そして飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄する。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を蒸発させる。残留物 (65 mg 白色の固体) を、ジエチルエーテルでトリチュレートして、2-メチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-アミド (24 mg、20.9%) を白色の固体として得る。融点: 210 ~ 215。MS:  $m/z = 416.2 (M + H^+)$ 。

20

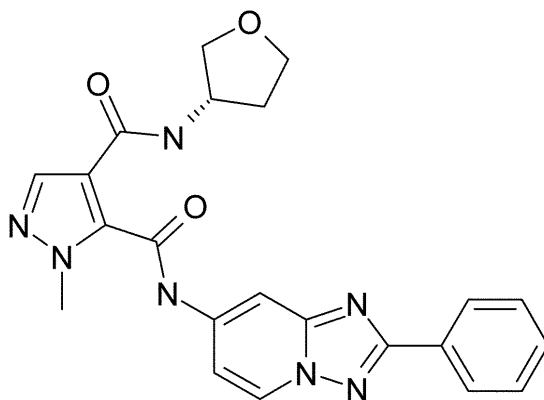
30

【0126】

実施例 14

(S)-1-メチル-N5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-N4-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化47】



40

テトラヒドロフラン (7 mL) 中の 1-メチル-5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (100 mg、276  $\mu\text{mol}$ )、(S)-テトラヒドロフラン-3-イルアミン塩

50

酸塩 ( 68 . 2mg、552  $\mu\text{mol}$  )、ジイソプロピルエチルアミン ( 193  $\mu\text{L}$ 、1 . 1mmol ) 及びプロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中50%、407  $\mu\text{L}$ 、690  $\mu\text{mol}$  ) の混合物を、18時間還流する。溶媒を蒸発させ、そして残留物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。この混合物を20分間攪拌する間に、白色の固体が沈殿する。固体を、濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥させて、( S ) - 1 - メチル - N5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - N4 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド ( 118mg、99 . 1% ) を白色の固体として得る。融点 : > 250 。MS : m / z = 432 . 4 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

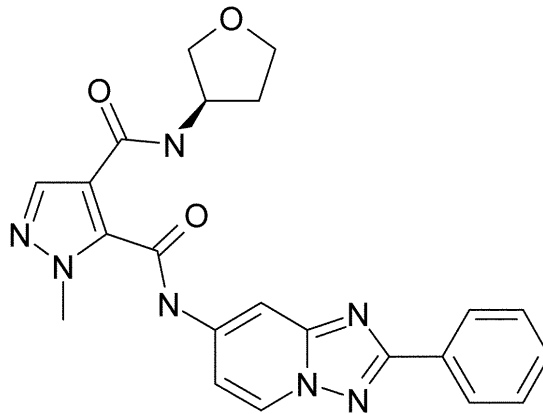
【 0127 】

10

実施例 15

( R ) - 1 - メチル - N5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - N4 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド

【 化 48 】



20

テトラヒドロフラン ( 7mL ) 中の 1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 100mg、276  $\mu\text{mol}$  )、( R ) - テトラヒドロフラン - 3 - イルアミン 4 - メチルベンゼンスルホナート ( 143mg、552  $\mu\text{mol}$  )、ジイソプロピルエチルアミン ( 193  $\mu\text{L}$ 、1 . 1mmol ) 及びプロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中50%、407  $\mu\text{L}$ 、690  $\mu\text{mol}$  ) の混合物を、18時間還流する。溶媒を蒸発させ、そして残留物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。この混合物を20分間攪拌する間に、白色の固体が沈殿する。固体を、濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥させて、( R ) - 1 - メチル - N5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - N4 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド ( 114mg、95 . 7% ) を白色の固体として得る。融点 : > 250 。MS : m / z = 432 . 3 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

30

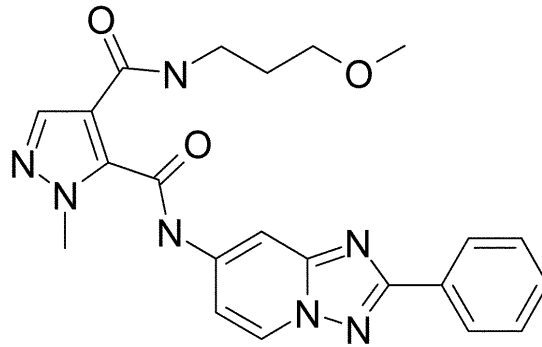
40

【 0128 】

実施例 16

N4 - ( 3 - メトキシプロピル ) - 1 - メチル - N5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド

## 【化 4 9】



10

テトラヒドロフラン (7 mL) 中の 1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 0 0 mg、 2 7 6  $\mu\text{mol}$  )、 3 - メトキシプロパン - 1 - アミン ( 1 6 9  $\mu\text{L}$ 、 1 . 6 6 mmol ) 及びプロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 %、 4 0 7  $\mu\text{L}$ 、 6 9 0  $\mu\text{mol}$  ) の混合物を、 1 8 時間還流する。溶媒を蒸発させ、そして残留物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。この混合物を 2 0 分間攪拌する間に、白色の固体が沈殿する。固体を、濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥させて、N 4 - ( 3 - メトキシプロピル ) - 1 - メチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド ( 1 1 3 mg、 9 4 . 3 % ) を白色の固体として得る。融点 : 1 9 1 ~ 3 。 MS : m / z = 4 3 4 . 4 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

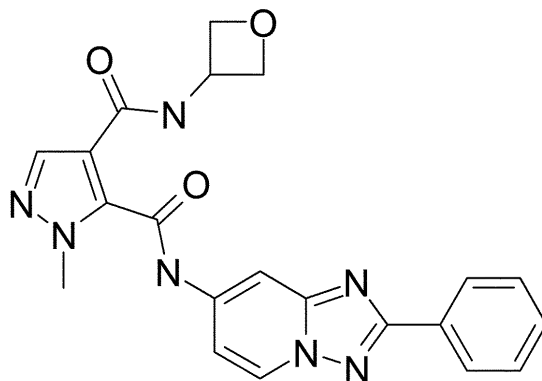
20

## 【 0 1 2 9 】

## 実施例 1 7

1 - メチル - N 4 - ( オキシタン - 3 - イル ) - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド

## 【化 5 0】



30

40

テトラヒドロフラン (7 mL) 中の 1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 0 0 mg、 2 7 6  $\mu\text{mol}$  )、 オキシタン - 3 - アミン塩酸塩 ( 6 0 . 5 mg、 5 5 2  $\mu\text{mol}$  )、 ジイソプロピルエチルアミン ( 2 4 1  $\mu\text{L}$ 、 1 . 3 8 mmol ) 及びプロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 %、 4 0 7  $\mu\text{L}$ 、 6 9 0  $\mu\text{mol}$  ) の混合物を、窒素雰囲気下、還流で 2 0 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして残留物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。この混合物を 2 0 分間攪拌する間に、白色の固体が沈殿する。固体を、濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥させる。残留物 ( 9 4 mg 白色の固体 ) を、酢酸エチルでトリチュレートし、濾過し、そして濾液を蒸発させて、 1

50

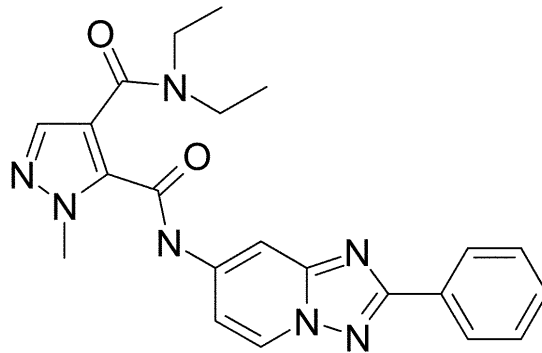


-メチル-N4-(オキセタン-3-イル)-N5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド(44mg、38.2%)を白色の固体として得る。融点： $>250$ 。MS： $m/z = 418.3 (M+H^+)$ 。

【0130】

実施例18

N4,N4-ジエチル-1-メチル-N5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド  
【化51】



10

20

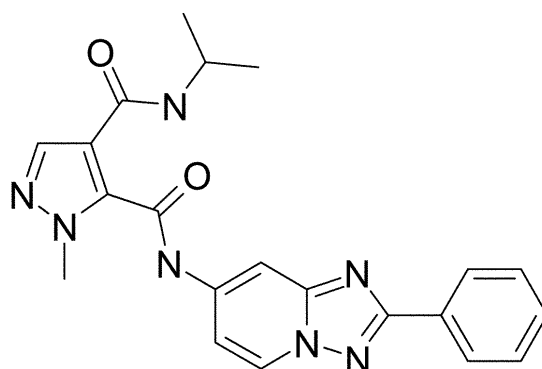
テトラヒドロフラン(7mL)中の1-メチル-5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(100mg、276 $\mu$ mol)、ジエチルアミン(142 $\mu$ L、1.38mmol)及びプロピルホスホン酸無水物(酢酸エチル中50%、407 $\mu$ L、690 $\mu$ mol)の混合物を、窒素雰囲気下、70で20時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして残留物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。この混合物を20分間攪拌する間に、白色の固体が沈殿する。固体を、濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥させて、N4,N4-ジエチル-1-メチル-N5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド(93mg、80.7%)を白色の固体として得る。融点： $177\sim 9$ 。MS： $m/z = 418.3 (M+H^+)$ 。

30

【0131】

実施例19

N4-イソプロピル-1-メチル-N5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド  
【化52】



40

テトラヒドロフラン(7.00mL)中の1-メチル-5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-

50

4 - カルボン酸 ( 1 0 0 mg、 2 7 6  $\mu$ mol )、イソプロピルアミン ( 1 1 9  $\mu$ L、 1 . 3 8 mmol ) 及びプロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 %、 4 0 7  $\mu$ L、 3 1 8 . 8 mmol ) の混合物を、窒素雰囲気下、7 0 °C で 2 0 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして残留物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。この混合物を 2 0 分間攪拌する間に、白色の固体が沈殿する。固体を、濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥させて、N 4 - イソプロピル - 1 - メチル - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド ( 9 3 mg、 8 3 . 8 % ) を白色の固体として得る。融点 : > 2 5 0 °C 。 MS : m / z = 4 0 4 . 4 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

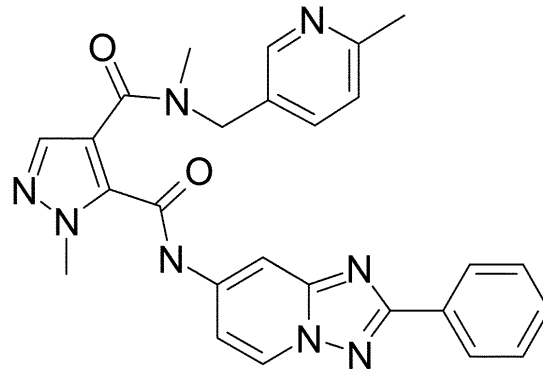
【 0 1 3 2 】

10

実施例 2 0

N 4 , 1 - ジメチル - N 4 - ( ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド

【 化 5 3 】



20

テトラヒドロフラン ( 7 . 0 0 mL ) 中の 1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 0 0 mg、 2 7 6  $\mu$ mol )、N - メチル - 1 - ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) メタンアミン ( 5 0 mg、 3 6 7  $\mu$ mol )、ジイソプロピルエチルアミン ( 1 4 5  $\mu$ L、 8 2 8  $\mu$ mol ) 及びプロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 %、 4 0 7  $\mu$ L、 6 9 0  $\mu$ mol ) の混合物を、窒素雰囲気下、7 0 °C で 2 0 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして残留物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。この混合物を 2 0 分間攪拌する間に、白色の固体が沈殿する。固体を、濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥させて、N 4 , 1 - ジメチル - N 4 - ( ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド ( 1 2 4 mg、 9 3 . 5 % ) を白色の固体として得る。融点 : 1 1 0 ~ 1 5 0 °C 。 MS : m / z = 4 8 1 . 4 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

30

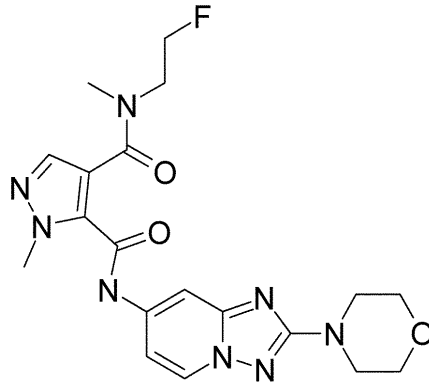
40

【 0 1 3 3 】

実施例 2 1

N 4 - ( 2 - フルオロエチル ) - N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド

## 【化54】

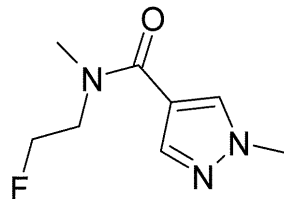


10

## 【0134】

a) N-(2-フルオロエチル)-N,1-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

## 【化55】



20

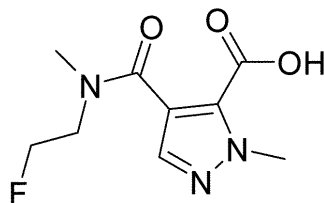
1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(1.0g、7.93mmol)を、DMF(10.0mL)と合わせて、無色の溶液を得た。Et<sub>3</sub>N(3.3mL、23.8mmol)及び2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボラート(TBTU、2.8g、8.72mmol)を加え、そして反応混合物を、室温で1時間攪拌した。2-フルオロエチル-メチルアミン塩酸塩(991mg、8.72mmol)を加え、そして攪拌を、一晩続けた。DMFを、高真空下で除去し、そして粗生成物(5.93g 褐色の油状物)を、50g SiO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>カートリッジ(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)を用いたクロマトグラフィーにより精製した。得られた生成物を、高真空下、室温で48時間乾燥させた。黄色の油状物(1.40g、92%)；MS：m/z = 186.1 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0135】

b) 4-((2-フルオロエチル)(メチル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

## 【化56】



40

50mL容量の三口フラスコ内で、N-(2-フルオロエチル)-N,1-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(500mg、2.7mmol)を、THF(10.0mL)と合わせて、無色の溶液を得た。1,1,4,7,7-ペンタメチルジエチレントリアミン(621μL、2.97mmol)を加え、そして-100に冷却した後、tBuLi(ペンタン中1.6M、2.53mL、4.05mmol)を滴下した。30分間攪拌した後、過剰量のドライアイス、注意深く加えた。5分後、冷却浴を取り外し、そして混合物を

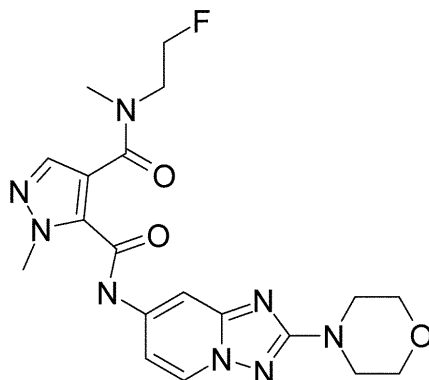
50

室温まで放温した。H<sub>2</sub>Oを加え、そして未反応の出発物質を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いた抽出によって除去した。次に、水層を、1N HCl溶液を使用して酸性化し、そしてその酸性物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を使用して抽出した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>での乾燥、濾過及び真空下での濃縮の後、粘性油状物を、高真空において乾燥させて、生成物 307mg (50%)を明褐色の粘性油状物として得た。MS : m/z = 230 . 2 [M + H]<sup>+</sup>。

【0136】

c) N4 - (2 - フルオロエチル) - N4 , 1 - ジメチル - N5 - (2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド

【化57】



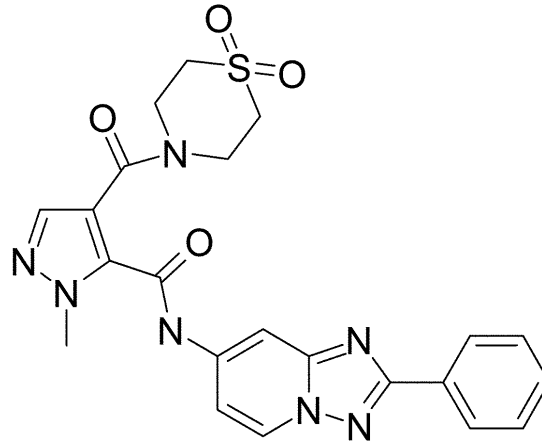
THF (7mL)中の4 - ((2 - フルオロエチル) (メチル)カルバモイル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (100mg、436 μmol)、2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - アミン塩酸塩 (100mg、391 μmol)、プロピルホスホン酸無水物 (酢酸エチル中50%、576 μL、978 μmol) 及びN - エチルジイソプロピルアミン (273 μL、1.56mmol)の混合物を、75で一晚撹拌した。溶媒を蒸発させ、そして残留物を、水に溶解した (10mL、pH3)。この黄色の溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いてpH8に調整し、そして20分間撹拌した。固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、N4 - (2 - フルオロエチル) - N4 , 1 - ジメチル - N5 - (2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド (88mg、52.3%)を白色の固体として得た。MS : m/z = 431 . 2 [M + H]<sup>+</sup>。

【0137】

実施例22

4 - (1, 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - カルボニル) - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - アミド

## 【化58】



10

テトラヒドロフラン (7.00 mL) 中の 1-メチル-5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (100 mg、276 μmol)、チオモルホリン-1,1-ジオキソド (44.8 mg、331 μmol)、ジイソプロピルエチルアミン (145 μL、828 μmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (酢酸エチル中50%、407 μL、690 μmol) の混合物を、70 で4時間撹拌し、そして次に窒素雰囲気下、25 で60時間撹拌する。溶媒を蒸発させ、そして残留物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。この混合物を、20分間撹拌する間に、白色の固体が沈殿する。固体を、濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥させて、4-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-アミド (112 mg、84.7%) を白色の固体として得る。融点: >250。MS: m/z = 480.2 (M + H<sup>+</sup>)。 【0138】

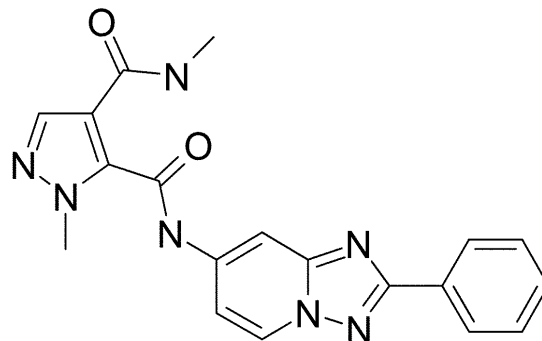
20

## 実施例23

N4,1-ジメチル-N5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

30

## 【化59】



40

テトラヒドロフラン (7.00 mL) 中の 1-メチル-5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (100 mg、276 μmol)、メタンアミン塩酸塩 (186 mg、2.76 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (627 μL、3.59 mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (酢酸エチル中50%、407 μL、690 μmol) の混合物を、70 で4時間撹拌し、そして次に窒素雰囲気下、25 で週末にかけて撹拌する。溶媒を蒸発させ、そして残留物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。この混合物を20分間撹拌する

50

間に、白色の固体が沈殿する。固体を、濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥させて、4-(3-ジメチル-5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド(69mg、66.6%)を白色の固体として得る。融点： $> 250$ 。MS： $m/z = 376.2 (M + H^+)$ 。

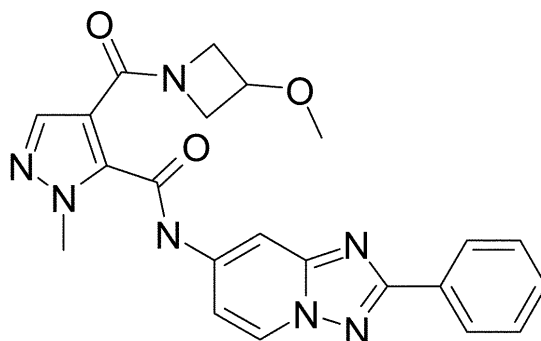
【0139】

実施例 24

4-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-N-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

10

【化60】



20

テトラヒドロフラン(7.00mL)中の1-メチル-5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(100mg、276 $\mu$ mol)、3-メトキシアゼチジン塩酸塩(37.5mg、304 $\mu$ mol)、ジイソプロピルエチルアミン(241 $\mu$ L、1.38mmol)及びプロピルホスホン酸無水物(酢酸エチル中50%、407 $\mu$ L、690 $\mu$ mol)の混合物は、密閉容器内で、窒素雰囲気下、70 $^{\circ}$ Cで3時間攪拌し、そして次に室温で週末にかけて攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして残留物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。この混合物を20分間攪拌する間に、白色の固体が沈殿する。固体を、濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥させて、4-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-N-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(75mg、66.6%)を極めて不溶性の白色の固体として得る。融点： $269 \sim 270$ 。MS： $m/z = 432.3 (M + H^+)$ 。

30

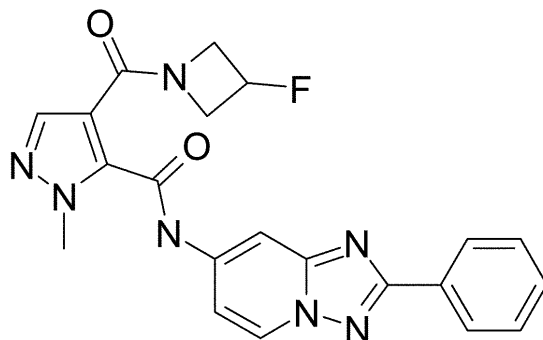
【0140】

実施例 25

4-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-N-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

40

## 【化 6 1】



10

テトラヒドロフラン (7 mL) 中の 1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 0 0 mg、 2 7 6 μmol )、 3 - フルオロアゼチジン塩酸塩 ( 3 0 . 8 mg、 2 7 6 μmol )、 ジイソプロピルエチルアミン ( 2 4 1 μL、 1 . 3 8 mmol ) 及びプロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 %、 4 0 7 μL、 6 9 0 μmol ) の混合物を、密閉容器内で、窒素雰囲気下、70 で 3 時間攪拌し、そして次に室温で週末にかけて攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして残留物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。この混合物を 2 0 分間攪拌する間に、白色の固体が沈殿する。固体を、濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥させて、4 - ( 3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ( 1 1 1 mg、 9 3 . 3 % ) を不溶性の白色の固体として得る。融点： 2 5 9 ~ 2 6 2 。 MS : m / z = 4 2 0 . 2 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

20

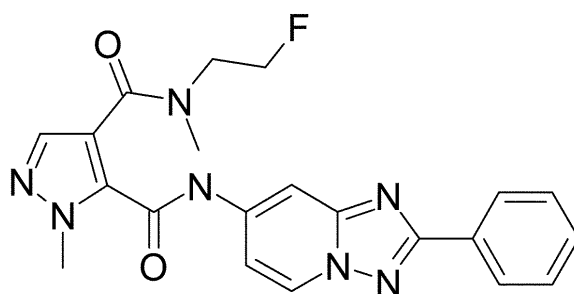
## 【 0 1 4 1 】

## 実施例 2 6

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミド ] 3 - [ ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ]

30

## 【化 6 2】



40

2 0 mL 容量の密閉容器内で、4 - ( ( 2 - フルオロエチル ) ( メチル ) カルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 ( 7 0 mg、 3 0 5 μmol )、 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - アミン ( 6 4 mg、 3 0 5 μmol )、 プロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 %、 4 5 0 μL、 7 6 3 μmol ) 及び N - エチルジイソプロピルアミン ( 2 1 3 μL、 1 . 2 2 mmol ) を、テトラヒドロフラン ( 7 mL ) と合わせて、無色の溶液を与える。反応混合物を、75 で一晩攪拌する。LCMS が、不完全な反応を示したが、副生物は示さなかった。プロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 %、 4 5 0 μL、 7 6 3 μmol ) を再び加え、そして反応混合物を、75 で週末にかけて攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして残留物を、水に溶解する ( 1 0 mL、 pH 3 )。この黄色の溶液を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を用いて pH 8 に調整し

50

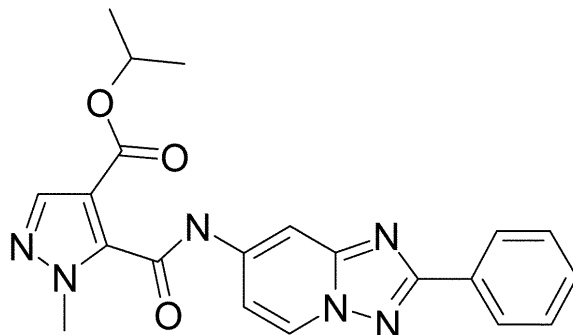
、そして20分間攪拌する。白色の固体が沈殿する。固体を、濾過により集め(66mg)、そしてクロマトグラフィー(Si-NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)により精製して、2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸4-[(2-フルオロ-エチル)-メチル-アミド]3-[(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-アミド](50mg、36.9%)を白色の固体として得る。MS:m/z=422.3(M+H<sup>+</sup>)。

【0142】

実施例27

イソプロピル 1-メチル-5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート  
【化63】

10



20

N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)中の1-メチル-5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(90mg、248μmol)及び2-プロパノール(23μL、298μmol)の白色の懸濁液を、0℃に冷却する。N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)中の4-ジメチルアミノピリジン(15.2mg、124μmol、0.5当量)及びPYBR OP(127mg、273μmol、1.1当量)の溶液を、0℃で滴下し、続いて5分後にトリエチルアミン(105μL、745μmol)を滴下する。この白色の懸濁液を、室温に温まるにまかせて、無色の清澄な溶液を与え、そして4.5日間攪拌する。この無色の溶液を、水に注ぎ、1N塩酸水溶液を用いてpH7~8に中和し、そしてジクロロメタンで抽出する(3×70mL)。合わせた水層を、水で洗浄し(3×50mL)、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を、真空下で除去する。10gシリカカートリッジのクロマトグラフィー(溶離液ヘプタン/酢酸エチル30~60% 25分間)による残留物(77mg)の精製が、イソプロピル 1-メチル-5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート(10mg、9.96%)を白色の固体として産する。MS:m/z=405.3(M+H<sup>+</sup>)。

30

【0143】

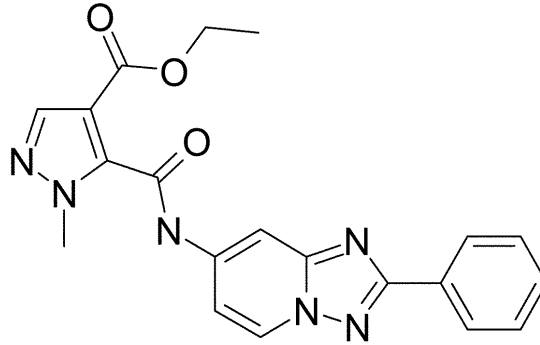
実施例28

エチル 1-メチル-5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

40



## 【化 6 4】



10

テトラヒドロフラン（50 mL）中の 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - アミン（945 mg、4.49 mmol）、4 - （エトキシカルボニル） - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸（1.07 g、5.39 mmol）、プロピルホスホン酸無水物（酢酸エチル中 50 %、6.62 mL、11.2 mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（3.93 mL、22.5 mmol）の混合物を、25 で 2.5 日間攪拌する。この粗物質を、シリカゲルに装填し、そして溶離剤としてヘプタン / 酢酸エチル 20 ~ 100 %、そして次に酢酸エチル / メタノール 10 ~ 30 % を使用した 50 g シリカカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。生成物を含有する画分を、蒸発乾固させ、そして残留物（4.23 g 明黄色の固体）を、テトラヒドロフラン（20 mL）に溶解し；重炭酸ナトリウム溶液（30 mL）を加え、そしてこの混合物を、25 で 30 分間攪拌する。固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、エチル 1 - メチル - 5 - （ 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル） - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート（1.336 g、76.1 %）をオフホワイトの固体として得る。融点：242 ~ 3 。MS：m / z = 391.2 (M + H<sup>+</sup>)。

20

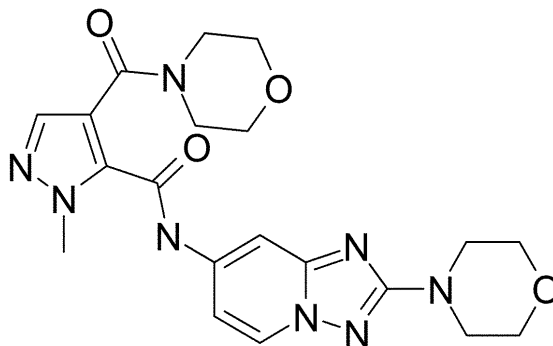
## 【 0 1 4 4 】

## 実施例 2 9

1 - メチル - 4 - （モルホリン - 4 - カルボニル） - N - （ 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル） - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

30

## 【化 6 5】

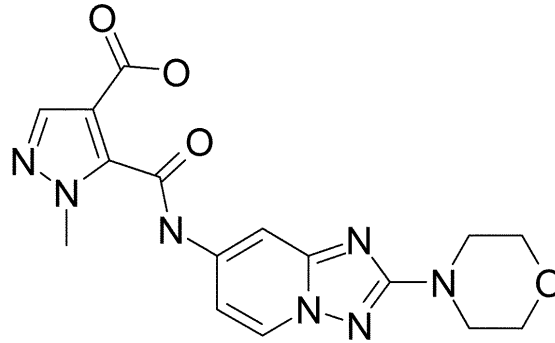


40

## 【 0 1 4 5 】

a) 1 - メチル - 5 - （ 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル） - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

## 【化 6 6】



10

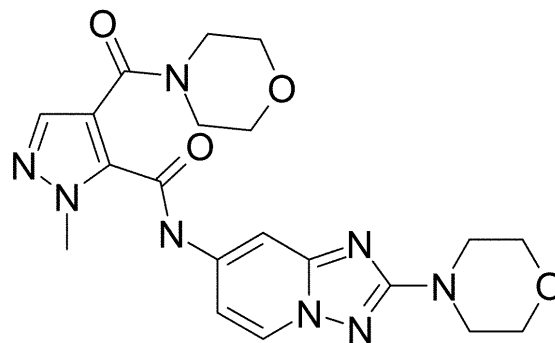
メタノール（30 mL）及び水（5 mL）中のエチル 1 - メチル - 5 - （2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバモイル） - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート（1.22 g、3.05 mmol）及び水酸化リチウム水和物（641 mg、15.3 mmol）の混合物を、50 で6時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残留物を、水で希釈し、2 N 塩酸水溶液を用いて pH = 0 に酸性化する。沈殿した固体を、濾過により集め、酢酸エチルで洗浄し、そして乾燥させて、1 - メチル - 5 - （2 - モルホリン - 4 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバモイル） - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸（851 mg、75 %）を明黄色の固体として得る。MS : m / z = 369.9 (M - H<sup>+</sup>)。

20

## 【0146】

b) 1 - メチル - 4 - （モルホリン - 4 - カルボニル） - N - （2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル） - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

## 【化 6 7】



30

テトラヒドロフラン（7 mL）中の 1 - メチル - 5 - （2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバモイル） - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸（100 mg、269 μmol）、モルホリン（141 μL、1.62 mmol）及びプロピルホスホン酸無水物（酢酸エチル中 50 %、397 μL、673 μmol）の混合物を、18時間還流する。溶媒を蒸発させ、残留物を、酢酸エチルで希釈し、そして飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で、そして水で洗浄する。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を、真空下で除去して、1 - メチル - 4 - （モルホリン - 4 - カルボニル） - N - （2 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル） - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド（94 mg、79.3 %）を明黄色の固体として得る。融点：206 ~ 8 。MS : m / z = 441.3 (M + H<sup>+</sup>)。

40

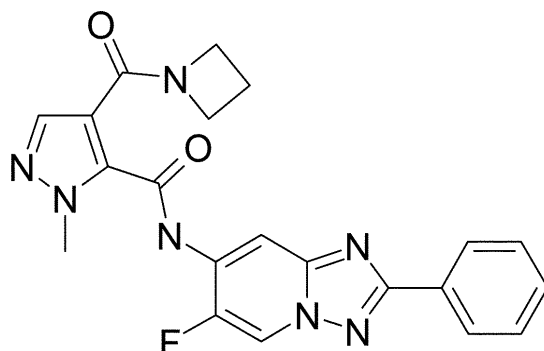
## 【0147】

## 実施例 30

4 - （アゼチジン - 1 - カルボニル） - N - （6 - フルオロ - 2 - フェニル - [1, 2,

50

4] トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド  
【化68】

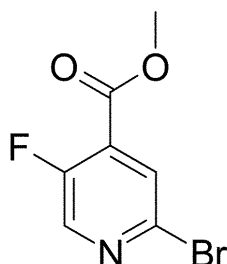


10

【0148】

a) メチル 2-ブロモ-5-フルオロイソニコチナート

【化69】



20

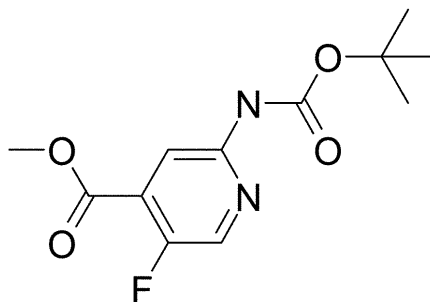
ベンゼン (20 mL) 及びメタノール (10 mL) 中の 2-ブロモ-5-フルオロイソニコチン酸 (3.0 g、13.6 mmol) の冷却した溶液に、攪拌及び冷却下、15 分間かけて (トリメチルシリル) ジアゾメタン (エーテル中 2M、1.4 mL、2.8 mmol) を滴下する。この黄色の溶液を、冷却せずに 1.5 時間攪拌し、そして蒸発乾固させる。ヘプタン/酢酸エチル 10 ~ 50 % 勾配を使用した、50 g Silicycle シリカカートリッジのクロマトグラフィーによる残留物 (3.3 g) の精製が、メチル 2-ブロモ-5-フルオロイソニコチナート (2.82 g、88.4 %) を明黄色の固体として産する。融点: 43 ~ 60 °C。MS: m/z = 233.9 (M + H<sup>+</sup>)。

30

【0149】

b) メチル 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-フルオロイソニコチナート

【化70】



40

ジオキサン (55 mL) 中のメチル 2-ブロモ-5-フルオロイソニコチナート (2.8 g、12 mmol) の窒素でパージした懸濁液に、tert-ブチルカルバマート (1.68 g、14.4 mmol)、トリス (ジベンジリデン-アセトン) ジパラジウム (0) (219 mg

50

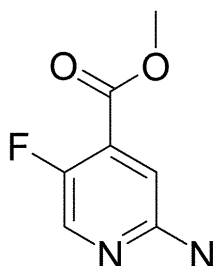
、239  $\mu\text{mol}$ ）、4,5-ビス(ジフェニルホス-フィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(277mg、479  $\mu\text{mmol}$ )及び炭酸セシウム(5.46g、16.8mmol)を順次加えた。次に、この混合物を、窒素雰囲気下、100 で5.5時間攪拌する。100で5分後、赤褐色の懸濁液は、緑色に変わった。この混合物を、酢酸エチルで希釈し、水で2回、ブラインで1回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を、真空下で除去する。残留物(3.85g)の、ヘプタン/酢酸エチル10~40%勾配を使用した70g Silicycleシリカカートリッジのクロマトグラフィーによって、生成物を単離し、メチル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-フルオロイソニコチナート(1.8g、55.7%)を明黄色の固体として得る。MS :  $m/z = 271.2 (M + H^+)$ 。

10

【0150】

c) メチル2-アミノ-5-フルオロイソニコチナート

【化71】



20

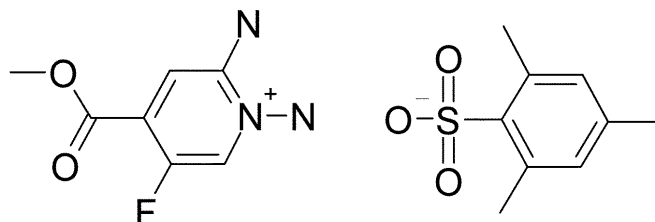
メチル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-フルオロイソニコチナート(1.80g、6.66mmol)及び塩酸(エーテル中6N、40mL、240mmol)の混合物を、25 で20時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして明褐色のスラリーを、酢酸エチルで希釈し、0 に冷却し、そして飽和炭酸ナトリウム水溶液を用いてpH8に調整する。有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を、減圧下で除去し、メチル2-アミノ-5-フルオロイソニコチナート(932mg、82.2%)を褐色の口状固体として得る。MS :  $m/z = 171.0 (M + H^+)$ 。

30

【0151】

d) 1,2-ジアミノ-5-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)ピリジニウム2,4,6-トリメチルベンゼンスルホナート

【化72】



40

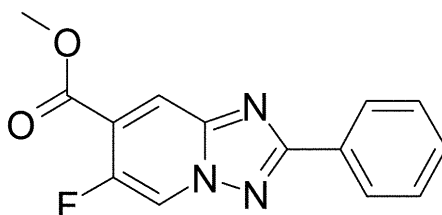
ジクロロメタン(8.44mL)中のO-(メシチルスルホニル)ヒドロキシルアミン(1.18g、5.48mmol)の氷冷した白色の懸濁液に、ジクロロメタン(2.53mL)中のメチル2-アミノ-5-フルオロイソニコチナート(932mg、5.48mmol)の溶液を滴下する。得られた明褐色の懸濁液を、室温で2時間攪拌する。この懸濁液を、-5~0 に冷却し、ジエチルエーテル(15mL)で希釈し、そして30分間攪拌する。固体を、濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥させて、1,2-ジアミノ-5-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)ピリジニウム2,4,6-トリメチルベンゼンスルホナート(1.72g、81.4%)を明褐色の固体として得る。MS :  $m/z = 186.0 (M^+)$ 。

50

【 0 1 5 2 】

e) メチル 6 - フルオロ - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ]  
ピリジン - 7 - カルボキシラート

【 化 7 3 】



10

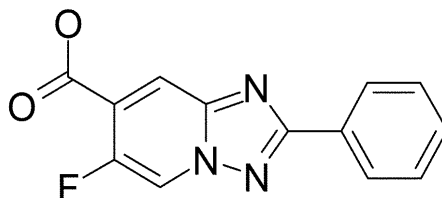
ピリジン ( 1 2 mL ) 中の 1 , 2 - ジアミノ - 5 - フルオロ - 4 - ( メトキシカルボニル )  
ピリジニウム 2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼンスルホナート ( 1 . 7 1 9 g 、 4 . 4 6  
mmol ) 及びベンゾイルクロリド ( 1 . 0 3 mL 、 8 . 9 2 mmol ) の混合物を、 1 0 0 で 2  
0 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして残留物を、飽和塩化アンモニウム水溶液と共に  
2 . 5 時間攪拌し、同時に飽和重炭酸ナトリウム水溶液を用いて pH 6 ~ 7 に中和する。  
固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、メチル 6 - フルオロ - 2 -  
フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - カルボキシラート (  
6 0 3 mg 、 4 9 . 8 % ) を明褐色の固体として得る。融点 : 1 6 2 ~ 8 。 MS : m / z  
= 2 7 2 . 2 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

20

【 0 1 5 3 】

f) 6 - フルオロ - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン  
- 7 - カルボン酸

【 化 7 4 】



30

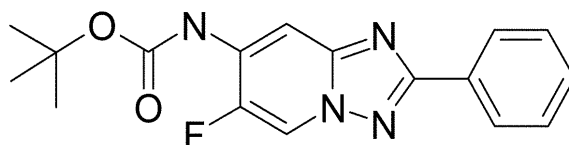
テトラヒドロフラン ( 1 0 mL ) 及び水 ( 2 . 0 mL ) 中のメチル 6 - フルオロ - 2 - フ  
ェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - カルボキシラート ( 6  
0 0 mg 、 2 . 2 1 mmol ) 及び水酸化リチウム一水和物 ( 1 8 6 mg 、 4 . 4 2 mmol ) の混合  
物を、 2 5 で 3 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残留物を、水 ( およそ 1 0 mL ) で希釈  
し、そして 2 N 塩酸水溶液 ( 2 . 2 mL ) を用いて酸性化し、沈殿した赤色の固体を、濾過  
により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、6 - フルオロ - 2 - フェニル - [ 1 , 2 ,  
4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - カルボン酸 ( 4 9 7 mg . 8 7 . 4 % ) をピ  
ンク色の固体として得る。融点 : > 2 5 0 。 MS : m / z = 3 2 9 . 2 ( M - H <sup>+</sup> ) 。

40

【 0 1 5 4 】

g) tert - ブチル 6 - フルオロ - 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5  
- a ] ピリジン - 7 - イルカルバマート

【 化 7 5 】



50

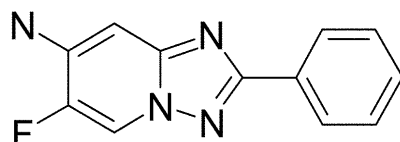
tert-ブタノール (28.9 mL) 中の 6-フルオロ-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-カルボン酸 (495 mg、1.92 mmol) 及びトリエチルアミン (805  $\mu$ L、5.77 mmol) の懸濁液に、アジドリン酸ジフェニル (623  $\mu$ L、2.89 mmol) を 25 で加える。得られた混合物を加熱還流し、そして 18 時間攪拌する。この粗物質を、シリカゲルに装填し、そして溶離剤としてヘプタン/酢酸エチル 30 ~ 100 % を使用した 20 g シリカカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル 6-フルオロ-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバマート (252 mg、39.9 %) を明黄色の固体として得る。融点: 180 ~ 8 。MS: m/z = 329.2 (M + H<sup>+</sup>)。

【0155】

10

h) 6-フルオロ-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-アミン

【化76】



tert-ブチル 6-フルオロ-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバマート (252 mg、767  $\mu$ mol) 及び塩酸 (エーテル中 5N、6 mL、30.0 mmol) の混合物を、25 で 18 時間攪拌する。混合物を、飽和炭酸ナトリウム水溶液を用いて pH = およそ 8 に調整し、そして酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を、減圧下で蒸発させて、6-フルオロ-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-アミン (175 mg、100 %) を明黄色の固体として得る。融点: > 250 。MS: m/z = 229.2 (M + H<sup>+</sup>)。

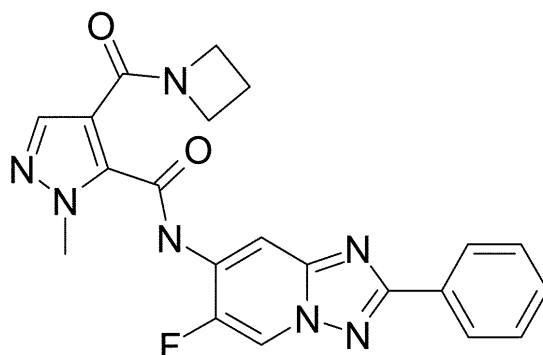
20

【0156】

i) 4-(アゼチジン-1-カルボニル)-N-(6-フルオロ-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

30

【化77】



40

テトラヒドロフラン (5 mL) 中の 6-フルオロ-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-アミン (50 mg、219  $\mu$ mol)、4-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (45.8 mg、219  $\mu$ mol)、プロピルホスホン酸無水物 (酢酸エチル中 50 %、323  $\mu$ L、548  $\mu$ mol) 及びジイソプロピルエチルアミン (115  $\mu$ L、657  $\mu$ mol) の混合物を、18 時間還流した。この粗物質を、シリカに装填し、そして溶離剤としてヘプタン/酢酸エチル 20 ~ 100 % を使用した 20 g シリカカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精

50

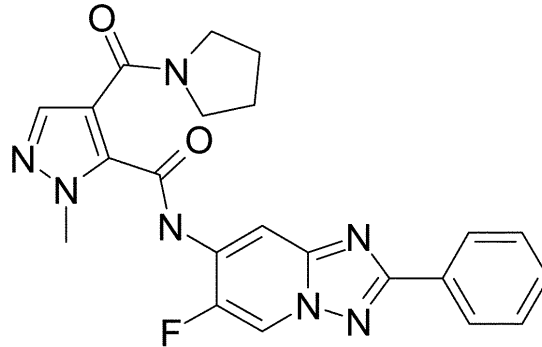
製して、4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (6 - フルオロ - 2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - アミド (40 mg, : 43.5%) を白色の固体として得る。融点: > 250。MS: m/z = 420.3 (M + H<sup>+</sup>)。

【0157】

実施例 3 1

N - (6 - フルオロ - 2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化 7 8】



10

20

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の 5 - (6 - フルオロ - 2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (138 mg, 363 μmol)、ピロリジン (240 μL, 2.9 mmol)、プロピルホスホン酸無水物 (酢酸エチル中 50%、534 μL, 907 μmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (190 μL, 1.09 mmol) の混合物を、70 で 2.5 日間攪拌した。溶媒を蒸発させ; 残留物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いてトリチュレートし、そして沈殿した固体を濾別し、そして真空下で乾燥させた。この物質を、シリカに適用し、そして溶離剤としてヘプタン / EtOAc 10 ~ 100% を使用した 20 g シリカカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、N - (6 - フルオロ - 2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (83 mg, 52.8%) を白色の固体として得た。融点 250 ~ 251。MS: m/z = 434.4 (M + H<sup>+</sup>)。

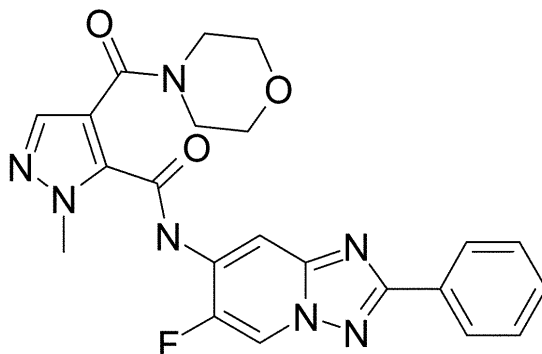
30

【0158】

実施例 3 2

2 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (6 - フルオロ - 2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - アミド

【化 7 9】



40

50

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の 5 - (6 - フルオロ - 2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (138 mg、363 μmol)、モルホリン (253 μL、2.9 mmol)、プロピルホスホン酸無水物 (酢酸エチル中 50%、534 μL、907 μmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (190 μL、1.09 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下、70 で 2.5 日間 (週末) 攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いてトリチュレートし、そして沈殿した固体を濾別し、そして真空下で乾燥させた。この粗物質を、シリカに適用し、そして溶離剤としてヘプタン / 酢酸エチル 10 ~ 100% を使用した 20 g シリカカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより

10

精製して、2 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (6 - フルオロ - 2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - アミド (67 mg、41.1%) を白色の固体として得た。融点: 224 ~ 225。MS: m/z = 450.0 (M + H<sup>+</sup>)。

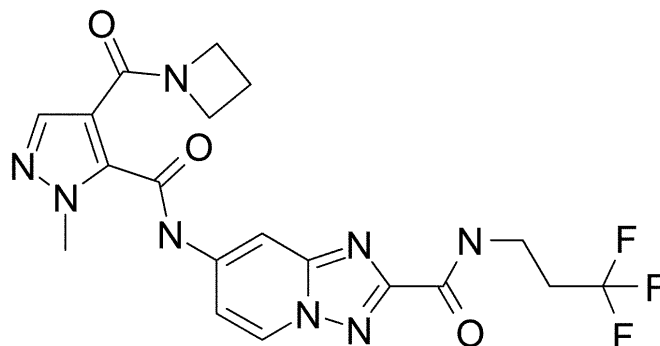
【0159】

実施例 33

7 - (4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - N - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化80】

20

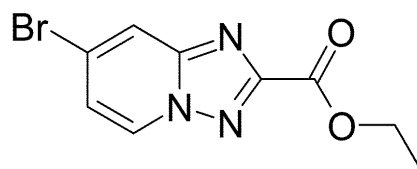


30

【0160】

a) エチル 7 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - カルボキシラート

【化81】



40

ピリジン (25 mL) 中の 1, 2 - ジアミノ - 4 - ブロモピリジニウム 2, 4, 6 - トリメチルベンゼンスルホナート (4.18 g、10.8 mmol) 及びエチル 2 - クロロ - 2 - オキソアセタート (2.4 mL、21.5 mmol) の混合物は、100 で 18 時間加熱する。溶媒を蒸発させ、そして橙色の残留物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて 2 時間トリチュレートする。固体を、濾過により集め、水で数回洗浄し、そして乾燥させて、エチル 7 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - カルボキシラート (1.759 g、60.5%) を明桃色の固体として得る。融点: 158 ~ 160。MS: m/z = 270.2 (M + H<sup>+</sup>)。

【0161】

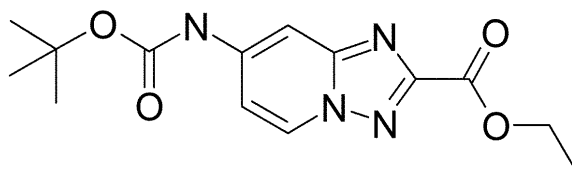
b) エチル 7 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [

50



## 1, 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボキシラート

【化 8 2】



ジオキサン ( 4.5 mL ) 中のエチル 7 - ブロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボキシラート ( 1.76 g、6.52 mmol ) のアルゴンでパージした溶液に、tert - ブチルカルバマート ( 91.6 mg、7.82 mmol )、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 11.9 mg、13.0 μmol )、4, 5 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン ( 15.1 mg、26.1 μmol ) 及び炭酸セシウム ( 2.97 g、9.12 mmol ) を加える。得られた混合物を、110 に加熱し、そして 20 時間攪拌する。反応混合物を、シリカに装填し、そして溶離剤としてヘプタン / 酢酸エチル 30 ~ 100 % を使用した 50 g シリカカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、エチル 7 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボキシラート ( 1.07 g、5.4 % ) を明黄色の固体として得る。融点 : 220 ~ 2 。MS : m / z = 307.3 ( M + H<sup>+</sup> )

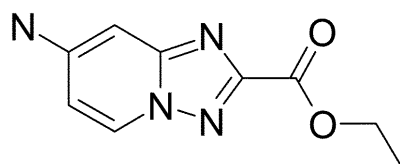
10

20

【 0 1 6 2 】

c ) エチル 7 - アミノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボキシラート

【化 8 3】



30

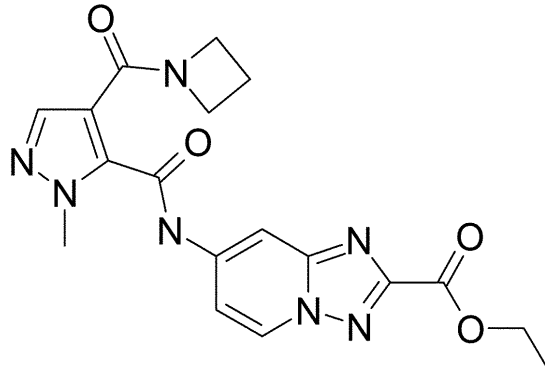
ジクロロメタン ( 5 mL ) 及びトリフルオロ酢酸 ( 5.38 mL、69.9 mmol ) 中のエチル 7 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボキシラート ( 1.07 g、3.49 mmol ) の溶液を、25 で 3 時間攪拌する。この混合物を、飽和炭酸ナトリウム水溶液を使用して塩基性にし、そして酢酸エチルで抽出する。有機層を、水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を、真空下で除去して、エチル 7 - アミノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボキシラート ( 54.3 mg、75.4 % ) を明黄色の固体として得る。融点 : 150 ~ 171 。MS : m / z = 207.0 ( M + H<sup>+</sup> )。

【 0 1 6 3 】

d ) 7 - { [ 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル

40

## 【化 8 4】



10

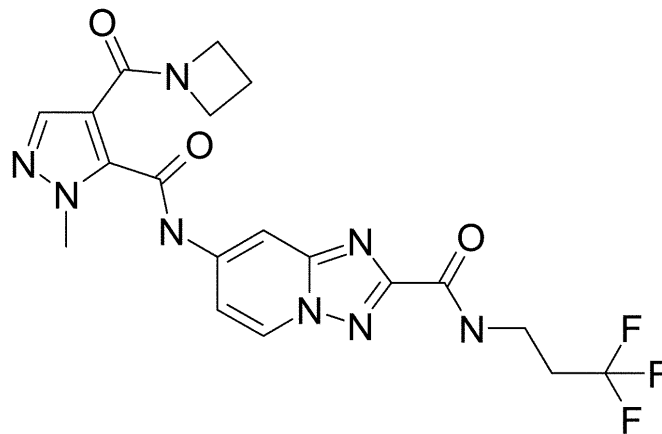
テトラヒドロフラン（10 mL）中のエチル 7 - アミノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボキシレート（540 mg、2.62 mmol）、4 - （アゼチジン - 1 - カルボニル） - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸（548 mg、2.62 mmol）、プロピルホスホン酸無水物（酢酸エチル中 50 %、3.86 mL、6.55 mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（1.37 mL、7.86 mmol）の混合物を、18 時間還流する。溶媒を蒸発させ、そして残留物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いてトリチュレートする。沈殿した固体を、濾過により集め、水で数回洗浄し、そして乾燥させて、7 - { [ 4 - （アゼチジン - 1 - カルボニル） - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル（665 mg、63.9 %）を明褐色の固体として得る。融点：252 ~ 5。MS：m/z = 398.2 (M + H<sup>+</sup>)。

20

## 【 0 1 6 4】

e) 7 - ( 4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - N - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

## 【化 8 5】



30

40

テトラヒドロフラン（7 mL）中の 7 - ( 4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボン酸（140 mg、0.379 mmol）、3,3,3 - トリフルオロプロパン - 1 - アミン（214 mg、1.9 mmol）、N - エチルジイソプロピルアミン（265 μL、1.52 mmol）及び 1 - プロパンホスホン酸環状無水物（酢酸エチル中 50 %、569 μL、0.948 mmol）の混合物を、室温で 10 時間攪拌する。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（60 mL）に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出する（2 × 50 mL）。合わせた有機層を、水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥

50

させ、そして溶媒を、真空下で除去する。12 g シリカカートリッジのクロマトグラフィー（溶離液 ジクロロメタン + 2% メタノール）による残留物の精製が、7 - (4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - N - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - カルボキサミド (31 mg, 17.6%) を白色の泡状物として産する。MS : m/z = 465.3 (M + H<sup>+</sup>)。

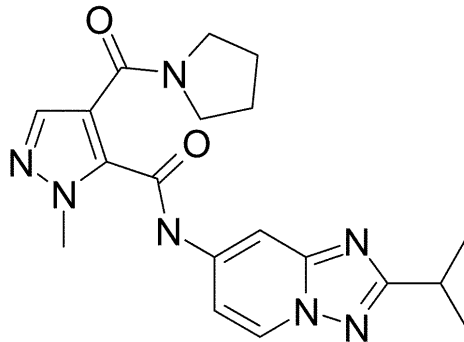
【0165】

実施例 34

N - (2 - イソプロピル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

10

【化86】

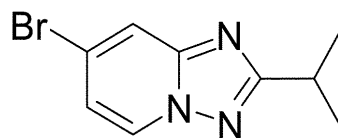


20

【0166】

a) 7 - ブロモ - 2 - イソプロピル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン

【化87】



30

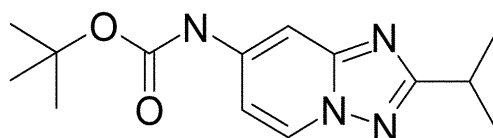
ピリジン (12 mL) 中の 1, 2 - ジアミノ - 4 - ブロモピリジニウム 2, 4, 6 - トリメチルベンゼンスルホナート (2 g, 5.15 mmol) 及び塩化イソブチリル (809 μL, 7.73 mmol) の混合物を、100 で 18 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして橙色の残留物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて 2 時間トリチュレートする。固体を、濾過により集め、水で数回洗浄し、そして乾燥させて、7 - ブロモ - 2 - イソプロピル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン (378 mg, 30.6%) を明褐色の固体として得る。MS : m/z = 240; 242 (M + H<sup>+</sup>)。

【0167】

40

b) tert - ブチル 2 - イソプロピル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバマート

【化88】



ジオキサン (10 mL) 中の 7 - ブロモ - 2 - イソプロピル - [1, 2, 4] トリアゾロ

50

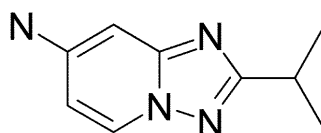
[ 1 , 5 - a ] ピリジン ( 3 7 8 mg、 1 . 5 7 mmol ) のアルゴンでパージした溶液に、tert - ブチルカルバマート ( 2 2 1 mg、 1 . 8 9 mmol )、炭酸セシウム ( 7 1 8 mg、 2 . 2 mmol )、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 2 8 . 8 mg、 3 1 . 5  $\mu$ mol ) 及び 4 , 5 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン ( 3 6 . 4 mg、 6 3 . 0  $\mu$ mol ) を加える。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下、2 . 5 日間 ( 週末 ) 還流する。この粗物質を、シリカゲルに装填し、そして溶離剤としてヘプタン / 酢酸エチル 2 0 ~ 7 0 % を使用した 2 0 g シリカカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチル 2 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバマート ( 4 0 5 mg、 9 3 . 1 % ) を明黄色の固体として得る。融点 : 2 1 5 ~ 8 。MS : m / z = 2 7 7 . 1 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

10

【 0 1 6 8 】

c ) 2 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - アミン

【 化 8 9 】



20

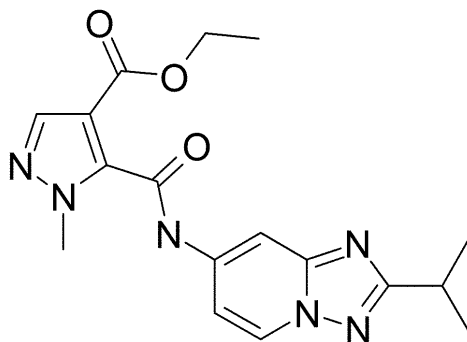
テトラヒドロフラン ( 1 0 mL ) 中の tert - ブチル 2 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバマート ( 4 0 0 mg、 1 . 4 5 mmol ) の溶液に、塩酸 ( ジエチルエーテル中 5 N、 2 0 mL、 1 0 0 mmol ) を加える。得られた懸濁液を、2 5 で 1 8 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして残留物を、酢酸エチルで希釈し、水酸化ナトリウム 2 N で塩基性化し、そして水及びブラインで洗浄する。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を、減圧下で蒸発させる。残留物 ( 4 1 6 mg ) を、溶離剤としてヘプタン / 酢酸エチル 5 0 ~ 1 0 0 % を使用した 2 0 g シリカゲルカラムのクロマトグラフィーにより精製して、2 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - アミン ( 1 5 9 mg、 6 2 . 3 % ) を白色の固体として得る。融点 : 1 7 4 ~ 6 。MS : m / z = 1 7 7 . 2 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

30

【 0 1 6 9 】

d ) エチル 5 - ( 2 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

【 化 9 0 】



40

テトラヒドロフラン ( 7 mL ) 中の 2 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - アミン ( 1 5 9 mg、 9 0 2  $\mu$ mol )、4 - ( エトキシカルボニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 ( 2 1 5 mg、 1 . 0 8 mmol )、プロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 %、 1 . 3 3 mL、 2 . 2 6 mmol ) 及びジイソプロピルエチルアミン ( 4 7 3  $\mu$ L、 2 . 7 1 mmol ) の混合物を、1 8 時間還流する。溶媒

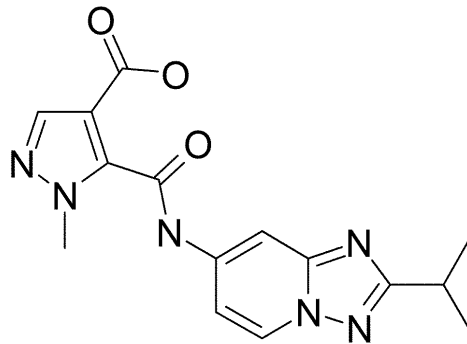
50

を蒸発させ、そして残留物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と共に1時間攪拌する。沈殿した固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、エチル 5 - ( 2 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート ( 332 mg、103% ) を白色の固体として得る。融点：175 ~ 7 。MS : m / z = 357 . 2 ( M + H<sup>+</sup> ) 。

【0170】

e) 5 - ( 2 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

【化91】



10

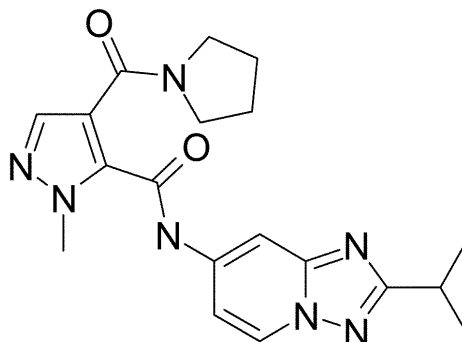
20

メタノール ( 6 mL ) 及び水 ( 2 mL ) 中のエチル 5 - ( 2 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート ( 330 mg、926 μmol ) 及び水酸化リチウム一水和物 ( 155 mg、3.7 mmol ) の混合物を、25 で18時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、白色の残留物を、水に溶解し、そして37%塩酸水溶液で酸性化する。沈殿した白色の固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、5 - ( 2 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 285 mg、93.7% ) を白色の固体として得る。融点：> 250 。MS : m / z = 327 . 3 ( M - H<sup>+</sup> ) 。

【0171】

f) N - ( 2 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 4 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化92】



40

テトラヒドロフラン ( 4 mL ) 中の 5 - ( 2 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 70 mg、213 μmol )、ピロリジン ( 70.5 μL、853 μmol )、プロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中50%、314 μL、533 μmol ) 及びジイソプロピルエチルアミン ( 112 μL、640 μmol ) の混合物を、25 で3.5日間攪拌す

50

る。溶媒を蒸発させ、そして残留物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と共に 1 時間攪拌する。沈殿した固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、N - ( 2 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 4 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ( 76 mg、93.5% ) を白色の固体として得る。融点：141 ~ 3。MS : m / z = 380.3 ( M - H<sup>+</sup> )。

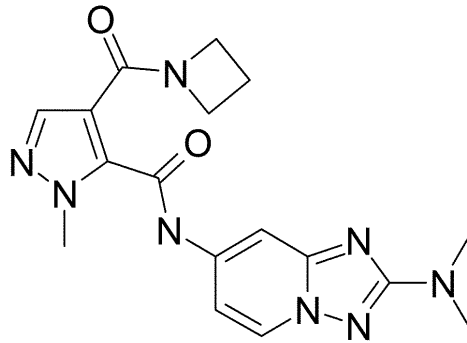
【 0 1 7 2 】

実施例 3 5

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

10

【 化 9 3 】

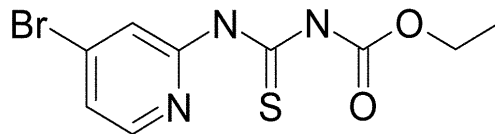


20

【 0 1 7 3 】

a) 1 - エトキシカルボニル - 3 - ( 4 - プロモ - ピリジン - 2 - イル ) - チオ尿素

【 化 9 4 】



30

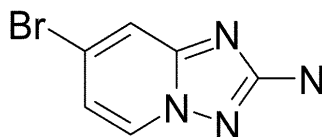
ジオキサン ( 70 mL ) 中の 4 - プロモピリジン - 2 - アミン ( 2.895 g、16.7 mmol ) の溶液に、エトキシカルボニル - イソチオシアナート ( 1.89 mL、16.7 mmol ) を加える。得られた混合物を、室温で 18 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、固体の黄色の残留物を、酢酸エチルで希釈し、そして水及びブラインで洗浄し；有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を、減圧下で除去して、1 - エトキシカルボニル - 3 - ( 4 - プロモ - ピリジン - 2 - イル ) - チオ尿素 ( 4.81 g、94.5% ) を黄色の固体として得る。融点：107 ~ 110。MS : m / z = 301.8、303.9 ( M + H<sup>+</sup> )。

【 0 1 7 4 】

40

b) 7 - プロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - アミン

【 化 9 5 】



エタノール ( 367 mL ) 中のヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 20.0 g、288 mmol ) 及び N - エチルジイソプロピルアミン ( 30.1 mL、173 mmol ) の混合物を、室温で数分

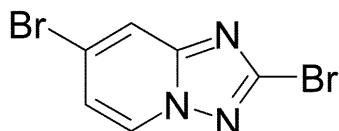
50

間攪拌し、そして混合物を、1-エトキシカルボニル-3-(4-ブロモ-ピリジン-2-イル)-チオ尿素(17.5 g、57.5 mmol)に加える。得られた混合物を、1日還流する。溶媒を蒸発させ、そして水100 mLを、残留物に加える。この懸濁液を、10分間攪拌し、固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、7-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(10.71 g、87.4%)を明黄色の固体として得る。融点：190~2。MS：m/z = 213.0、215.0 (M + H<sup>+</sup>)。

【0175】

c) 2,7-ジブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

【化96】



10

ブロモホルム(78.1 mL、893 mmol)中の7-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(3.17 g、14.9 mmol)、臭化ベンジルトリエチルアンモニウム(12.2 g、44.6 mmol)及び亜硝酸ナトリウム(10.3 g、149 mmol)の懸濁液を、25で30分間攪拌し、次にジクロロ酢酸(2.46 mL、29.8 mmol)を加え、そして得られた溶液(混合物を光から保護するためにアルミニウム箔で覆った)を、室温で18時間攪拌する。水200 mLの添加及び30分間の攪拌後、この混合物を、ジクロロメタンで3回抽出し、有機層を合わせて、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を、減圧下で蒸発させる。残留物(3.15 g 褐色の固体)を、溶離剤としてジクロロメタン/メタノール 5%を使用した50 gシリカカラムのクロマトグラフィーにより精製して、2,7-ジブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(2.17 g、52.6%)を白色の固体として得る。融点：183~4。MS：m/z = 275.8、277.9 (M + H<sup>+</sup>)。

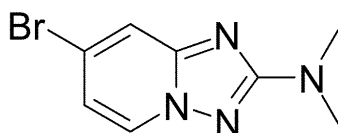
20

【0176】

d) 7-ブロモ-N,N-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

30

【化97】



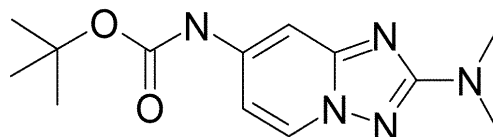
ジメチルアミン(EtOH中30%、60 mL、355 mmol)中の2,7-ジブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(2.16 g、7.8 mmol)の混合物を、高圧力容器内で、各々、およそ540 mg/15 mLのジメチルアミンの4分量で100に3時間加熱する。パッチを合わせて、そして溶媒を蒸発させる。この明褐色の粗物質(4.77 g)を、シリカゲルに装填し、そして溶離剤としてヘプタン/酢酸エチル 10~40%を使用した70 gシリカカラムのクロマトグラフィーにより精製して、7-ブロモ-N,N-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(1.36 g、72.3%)を明黄色の固体として得る。融点：133~4。MS：m/z = 243.2 (M + H<sup>+</sup>)。

40

【0177】

e) tert-ブチル 2-(ジメチルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバマート

## 【化 9 8】



ジオキサン ( 1 1 mL ) 中の 7 - プロモ - N , N - ジメチル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - アミン ( 3 0 0 mg、 1 . 2 4 mmol ) のアルゴンでパージした溶液に、tert - ブチルカルバマート ( 1 7 5 mg、 1 . 4 9 mmol )、炭酸セシウム ( 5 6 8 mg、 1 . 7 4 mmol )、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 2 2 . 8 mg、 2 4 . 9 μ mol ) 及び 4 , 5 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン ( 2 8 . 8 mg、 4 9 . 8 μ mol ) を加える。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下、1 0 0 °C で 1 8 時間攪拌する。この粗物質を、シリカゲルに装填し、そして溶離剤としてヘプタン / 酢酸エチル 1 0 ~ 7 0 % を使用した 2 0 g シリカカラムのクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチル 2 - ( ジメチルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバマート ( 3 1 0 mg、 8 9 . 8 % ) を黄色の泡状物として得る。MS : m / z = 2 7 8 . 3 ( M + H <sup>+</sup> )。

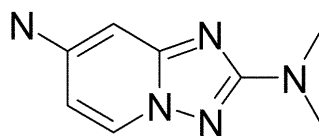
10

## 【 0 1 7 8 】

f ) N 2 , N 2 - ジメチル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 , 7 - ジアミン

20

## 【化 9 9】



ジクロロメタン ( 1 5 mL ) 及び塩酸 ( ジエチルエーテル中 5 N、 5 0 mL、 2 5 0 mmol ) 中の tert - ブチル 2 - ( ジメチルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバマート ( 1 . 8 g、 6 . 4 9 mmol ) の混合物を、室温で 1 8 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして残留物を、水 ( 1 0 0 mL ) に溶解し、3 2 % 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性化し、そして酢酸エチルで 2 回抽出する。合わせた有機層を、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を、減圧下で蒸発させて、N 2 , N 2 - ジメチル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 , 7 - ジアミン ( 7 2 7 mg、 6 3 . 2 % ) を黄色の固体として得る。融点 : 2 3 6 ~ 8 °C 。 MS : m / z = 1 7 8 . 1 ( M + H <sup>+</sup> )。

30

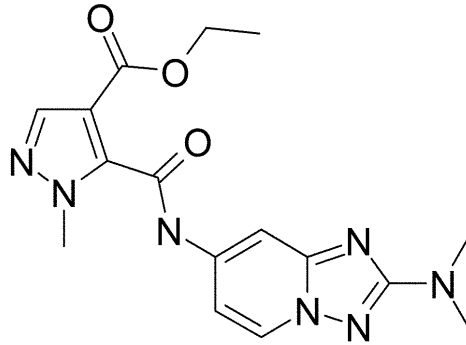
## 【 0 1 7 9 】

g ) エチル 5 - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシラート

40



## 【化100】



10

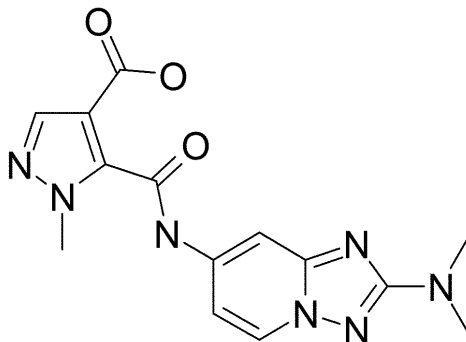
テトラヒドロフラン(40 mL)中のN2,N2-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2,7-ジアミン(700 mg、3.95 mmol)、4-(エトキシカルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(812 mg、4.1 mmol)、プロピルホスホン酸無水物(酢酸エチル中50%、5.82 mL、9.88 mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(2.07 mL、11.9 mmol)の混合物を、窒素雰囲気下、18時間還流する。溶媒を蒸発させ、そして残留物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でトリチュレートする。固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、エチル5-(2-(ジメチルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(1.26 g、89.3%)を明褐色の固体として得る。融点: 193~5。MS: m/z = 358.4 (M + H<sup>+</sup>)。

20

## 【0180】

h) 5-(2-(ジメチルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

## 【化101】



30

メタノール(20 mL)及び水(5 mL)中のエチル5-(2-(ジメチルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(1.24 g、3.47 mmol)及び水酸化リチウム-水和物(291 mg、6.94 mmol)の混合物を、50℃で4時間攪拌する。溶媒を蒸発させる。褐色の油状残留物を、水に溶解し、そして2N塩酸水溶液(3.47 mL)を用いてpH = 5に酸性化した。沈殿したオフホワイトの固体を、濾過により集め、メタノールに溶解し、そして蒸発させて、5-(2-(ジメチルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(1.09 g、95.3%)をオフホワイトの固体として得る。融点: > 250。MS: m/z = 328.0 (M - H<sup>+</sup>)。

40

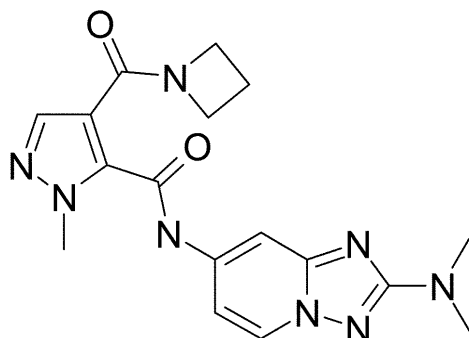
## 【0181】

i) 4-(アゼチジン-1-カルボニル)-N-(2-(ジメチルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

50

, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

【化102】



10

テトラヒドロフラン(8 mL)中の5-(2-(ジメチルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(150 mg、455 μmol)、アゼチジン(123 μL、1.82 mmol)、プロピルホスホン酸無水物(酢酸エチル中50%、671 μL、1.14 mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(398 μL、2.28 mmol)の混合物を、窒素雰囲気下、室温で18時間撹拌する。溶媒を蒸発させ、そして残留物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でトリチュレートする。沈殿した固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、4-(アゼチジン-1-カルボニル)-N-(2-(ジメチルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(119 mg、70.9%)をオフホワイトの固体として得る。融点: 240~1。MS: m/z = 369.1 (M + H<sup>+</sup>)。

20

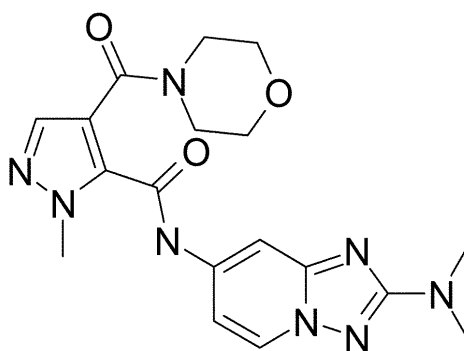
【0182】

実施例36

N-(2-(ジメチルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1-メチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

30

【化103】



40

テトラヒドロフラン(8 mL)中の5-(2-(ジメチルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(150 mg、455 μmol)、モルホリン(317 μL、3.64 mmol)、プロピルホスホン酸無水物(酢酸エチル中50%、671 μL、1.14 mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(239 μL、1.37 mmol)の混合物を、窒素雰囲気下、70 で18時間撹拌する。溶媒を蒸発させ、そして残留物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でトリチュレートする。沈殿した固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、N-(2-(ジメチルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピ

50

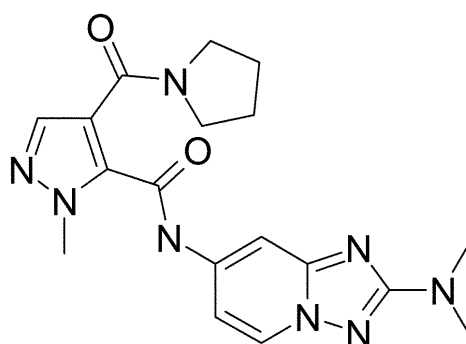
リジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (152 mg、83.8%) をオフホワイトの固体として得る。融点：196 ~ 8。MS:  $m/z = 399.0$  ( $M + H^+$ )。

【0183】

実施例 37

N - (2 - (ジメチルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化104】



10

20

テトラヒドロフラン (8 mL) 中の 5 - (2 - (ジメチルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (150 mg、455  $\mu$ mol)、ピロリジン (226  $\mu$ L、2.73 mmol)、プロピルホスホン酸無水物 (酢酸エチル中 50%、671  $\mu$ L、1.14 mmol) 及び ジイソプロピルエチルアミン (239  $\mu$ L、1.37 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下、70 で 18 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして残留物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でトリチュレートする。沈殿した固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、N - (2 - (ジメチルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (155 mg、89%) を明褐色の固体として得る。融点：199 ~ 201。MS:  $m/z = 383.4$  ( $M + H^+$ )。

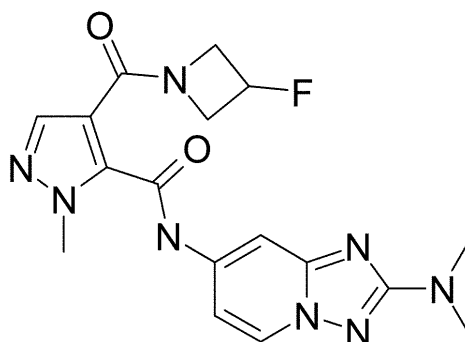
30

【0184】

実施例 38

N - (2 - (ジメチルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化105】



40

テトラヒドロフラン (8 mL) 中の 5 - (2 - (ジメチルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール

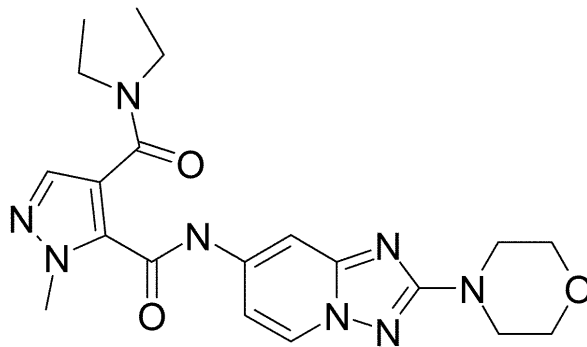
50

ル - 4 - カルボン酸 ( 1 5 0 mg、 4 5 5  $\mu$ mol )、 3 - フルオロアゼチジン塩酸塩 ( 1 5 2 mg、 1 . 3 7 mmol )、 プロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 %、 6 7 1  $\mu$ L、 1 . 1 4 mmol ) 及びジイソプロピルエチルアミン ( 3 9 8  $\mu$ L、 2 . 2 8 mmol ) の混合物を、窒素雰囲気下、室温で 1 8 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして残留物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でトリチュレートし；沈殿した固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、N - ( 2 - (ジメチルアミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 4 - ( 3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ( 1 5 8 mg、 8 9 . 8 % ) を白色の固体として得る。融点： 2 4 3 ~ 4 。 MS : m / z = 3 8 7 . 2 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

【 0 1 8 5 】

実施例 3 9

N 4 , N 4 - ジエチル - 1 - メチル - N 5 - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド  
【化 1 0 6 】

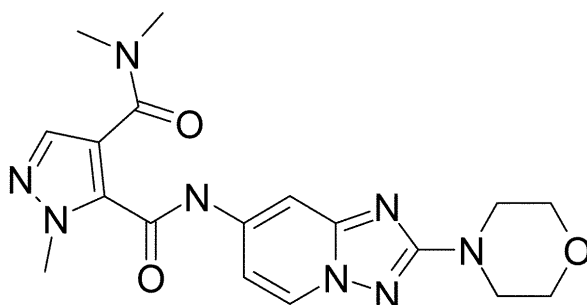


テトラヒドロフラン ( 5 mL ) 中の 1 - メチル - 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 5 0 mg、 0 . 4 0 4 mmol )、 ジエチルアミン ( 2 5 0  $\mu$ L、 2 . 4 2 mmol )、 N - エチルジイソプロピルアミン ( 2 8 2  $\mu$ L、 1 . 6 2 mmol ) 及びプロピルホスホン酸環状無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 %、 6 0 6  $\mu$ L、 1 . 0 1 mmol ) の混合物を、 7 0 で 2 2 時間攪拌する。溶媒を、減圧下で除去し、そして残留物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 ( 3 0 mL ) で 1 時間トリチュレートする。固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、N 4 , N 4 - ジエチル - 1 - メチル - N 5 - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド ( 1 4 0 mg、 8 1 . 3 % ) を白色の固体として得る。融点： 1 6 5 ~ 7 。 MS : m / z = 4 2 7 . 4 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

【 0 1 8 6 】

実施例 4 0

N 4 , N 4 , 1 - トリメチル - N 5 - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド  
【化 1 0 7 】



10

20

30

40

50

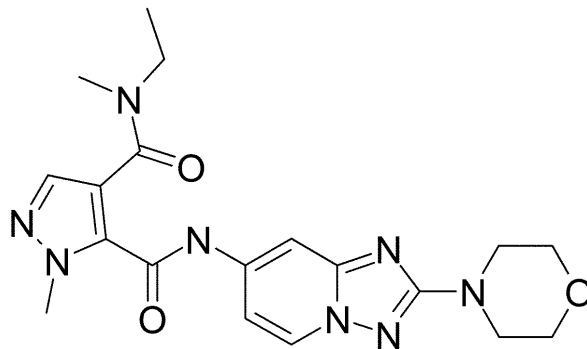
テトラヒドロフラン（7 mL）中の1-メチル-5-(2-モルホリン-4-イル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（150 mg、0.404 mmol）、ジメチルアミン塩酸塩（198 mg、2.42 mmol）、N-エチルジイソプロピルアミン（564  $\mu$ L、3.23 mmol）及び1-プロパンホスホン酸環状無水物（酢酸エチル中50%、606  $\mu$ L、1.01 mmol）の混合物を、70 で22時間攪拌する。溶媒を、減圧下で除去し、そして残留物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（30 mL）で1時間トリチュレートする。固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、N4,N4,1-トリメチル-N5-(2-モルホリノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド（138 mg、85.7%）を白色の固体として得る。融点：237~240。MS：m/z = 399.2 (M + H<sup>+</sup>)。

【0187】

実施例41

N4-エチル-N4,1-ジメチル-N5-(2-モルホリノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化108】



テトラヒドロフラン（7 mL）中の1-メチル-5-(2-モルホリン-4-イル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（150 mg、0.404 mmol）、N-メチルエタンアミン（174  $\mu$ L、2.02 mmol）、N-エチルジイソプロピルアミン（564  $\mu$ L、3.23 mmol）及び1-プロパンホスホン酸環状無水物（酢酸エチル中50%、606  $\mu$ L、1.01 mmol）の混合物を、70 で攪拌する。溶媒を、減圧下で除去し、そして残留物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（30 mL）で1時間トリチュレートする。固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、N4-エチル-N4,1-ジメチル-N5-(2-モルホリノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド（149 mg、89.4%）を白色の固体として得る。融点：201~3。MS：m/z = 413.3 (M + H<sup>+</sup>)。

【0188】

実施例42

1-メチル-N-(2-モルホリノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

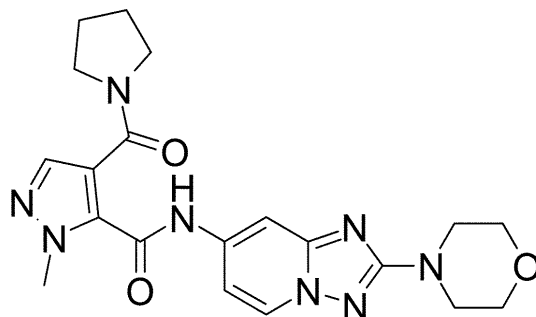
10

20

30

40

## 【化109】



10

テトラヒドロフラン（7 mL）中の1-メチル-5-(2-モルホリン-4-イル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（150 mg、0.404 mmol）、3-フルオロアゼチジン塩酸塩（202 μL、2.42 mmol）、N-エチルジイソプロピルアミン（282 μL、1.62 mmol）及び1-プロパンホスホン酸環状無水物（酢酸エチル中50%、606 μL、1.01 mmol）の混合物を、70℃で22時間撹拌する。溶媒を、減圧下で除去し、そして残留物（772 mg）を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（30 mL）で1時間トリチュレートする。固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、1-メチル-N-(2-モルホリノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド（152 mg、88.7%）を白色の固体として得る。融点：210~215℃。MS：m/z = 429.4 (M + H<sup>+</sup>)

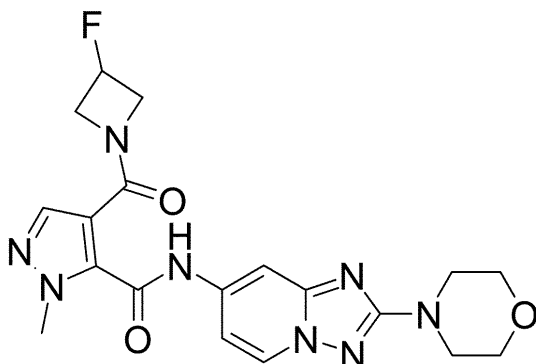
20

## 【0189】

## 実施例43

4-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸

## 【化110】



30

テトラヒドロフラン（7 mL）中の1-メチル-5-(2-モルホリン-4-イル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（150 mg、0.404 mmol）、3-フルオロアゼチジン塩酸塩（135 mg、1.21 mmol）、N-エチルジイソプロピルアミン（353 μL、2.02 mmol）及び1-プロパンホスホン酸環状無水物（酢酸エチル中50%、606 μL、1.01 mmol）の混合物を、室温で22時間撹拌する。溶媒を、減圧下で除去し、そして残留物（994 mg）を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（30 mL）で2時間トリチュレートする。固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、4-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-モルホリン-4-イル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-アミド

40

50

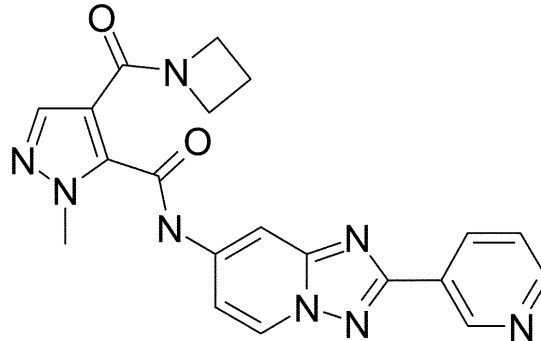
(6.8 mg、39.3%) をオフホワイトの固体として得る。融点：247 ~ 250。MS : m/z = 425.1 (M + H<sup>+</sup>)

【0190】

実施例 44

4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - N - (2 - (ピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化111】



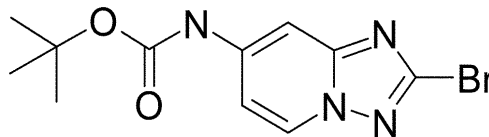
10

【0191】

a) tert - ブチル 2 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバマート

20

【化112】



ジオキサン (70.3 mL) 中の 2, 7 - ジブromo - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン (1.9 g、6.86 mmol) のアルゴンでパージした溶液に、tert - ブチルカルバマート (965 mg、8.23 mmol)、炭酸セシウム (3.13 g、9.61 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (126 mg、137 μmol) 及び 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン (159 mg、274 μmol) を加える。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下、100 で 18 時間攪拌する。この粗物質を、シリカゲルに装填し、そして溶離剤としてヘプタン / 酢酸エチル 10 ~ 40% を使用した 70 g シリカカラムのクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチル 2 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバマート (1.39 g、64.6%) を白色の固体として得る。MS : m/z = 313.0; 314.9 (M + H<sup>+</sup>)。

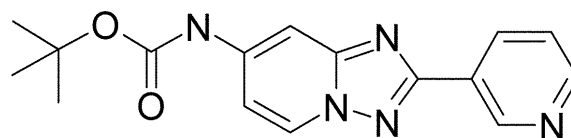
30

【0192】

b) tert - ブチル 2 - (ピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバマート

40

【化113】



窒素を、ジオキサン (23.8 mL) 及び飽和炭酸ナトリウム水溶液 (5.94 mL) 中の

50

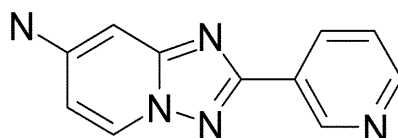
tert - ブチル 2 - ブロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバマート ( 1 . 3 9 g 、 4 . 4 4 mmol ) 及びピリジン - 3 - イルボロン酸 ( 8 1 8 mg 、 6 . 6 6 mmol ) の混合物に通して 1 0 分間バブリングし、次に 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセンパラジウム ( I I ) クロリド ( 1 8 1 mg 、 2 2 2 μ mol ) を加え、そして得られた混合物を、窒素雰囲気下、1 8 時間還流する。残留物を、ジクロロメタンで希釈し、そして水で洗浄し；有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を、減圧下で除去する。残留物を、シリカゲルに装填し、そして溶離剤としてヘプタン / 酢酸エチル 5 0 ~ 1 0 0 % を使用した 5 0 g シリカカラムのクロマトグラフィにより精製して、tert - ブチル 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバマート ( 7 6 2 mg 、 5 5 . 1 % ) を明褐色の泡状物として得る。MS : m / z = 3 1 2 . 4 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

10

【 0 1 9 3 】

c ) 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - アミン

【 化 1 1 4 】



20

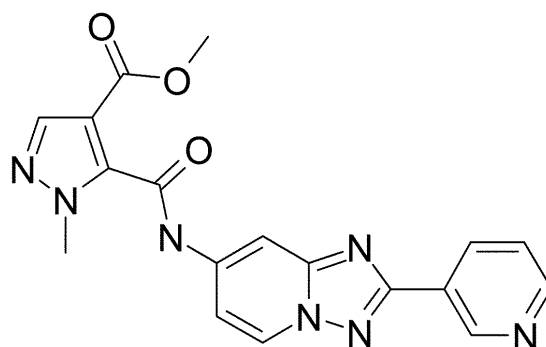
塩酸 ( エーテル中 5 N 、 1 5 mL 、 7 5 . 0 mmol ) 中の tert - ブチル 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバマート ( 7 5 5 mg 、 2 . 4 3 mmol ) の混合物を、室温で 7 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして黄色を帯びた固体を、水に溶解し、そして水酸化ナトリウム 3 2 % で塩基性化し；沈殿した固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - アミン ( 4 7 1 mg 、 9 2 % ) を明褐色の固体として得る。融点 : 2 2 8 ~ 2 3 3 。 MS : m / z = 2 1 2 . 1 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

【 0 1 9 4 】

30

d ) メチル 1 - メチル - 5 - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシラート

【 化 1 1 5 】



40

テトラヒドロフラン ( 1 5 mL ) 中の 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - アミン ( 4 6 8 mg 、 2 . 2 2 mmol ) 、 4 - ( メトキシカルボニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 ( 4 9 0 mg 、 2 . 6 6 mmol ) 、 プロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 % 、 3 . 2 6 mL 、 5 . 5 4 mmol ) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 1 . 5 1 mL 、 8 . 8 6 mmol ) の混合物を、窒

50

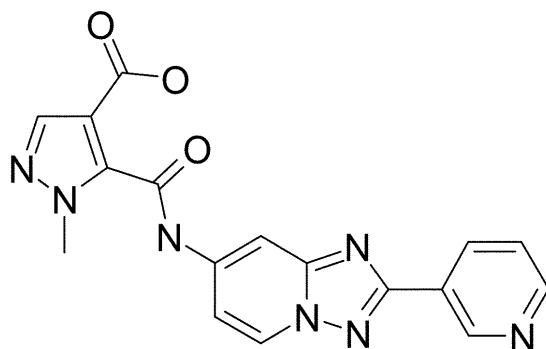


素雰囲気下、70℃で18時間撹拌する。溶媒を蒸発させ、そして残留物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でトリチュレートする。固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、メチル 1 - メチル - 5 - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシラート ( 564 mg、67.5% ) を明褐色の固体として得る。融点：228 ~ 231℃。MS：m/z = 378.5 ( M + H<sup>+</sup> )。

【0195】

e) 1 - メチル - 5 - ( 2 - ピリジン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

【化116】



10

20

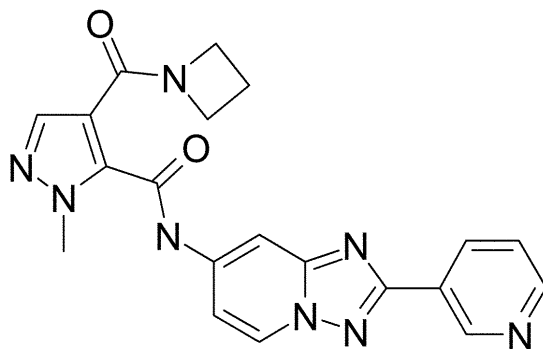
メタノール ( 10 mL ) 及び水 ( 3 mL ) 中のメチル 1 - メチル - 5 - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシラート ( 560 mg、1.48 mmol ) 及び水酸化リチウム一水和物 ( 125 mg、2.97 mmol ) の混合物を、50℃で18時間撹拌する。メタノールを蒸発させ、そして得られた懸濁液を、2N 塩酸水溶液 ( 1.485 mL、2.97 mmol ) で処理する。溶媒を蒸発させて、2当量の塩化リチウムを含有する 1 - メチル - 5 - ( 2 - ピリジン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 670 mg、101% ) を得る。融点：> 250℃。MS：m/z = 362.0 ( M + H<sup>+</sup> )。

30

【0196】

f) 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化117】



40

テトラヒドロフラン ( 7 mL ) 中の 1 - メチル - 5 - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 100 mg、223 μmol )、アゼチジン ( 60.2 μL、893 μmol )、プロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 50%、329 μL、558 μmol )

50

及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(114  $\mu$ L、669  $\mu$ mol)の混合物を、室温で18時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして残留物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でトリチュレートする。固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、4-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-N-(2-(ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(28mg、31.2%)を明褐色の固体として得る。融点:253~4。MS:m/z=403.4(M+H<sup>+</sup>)。

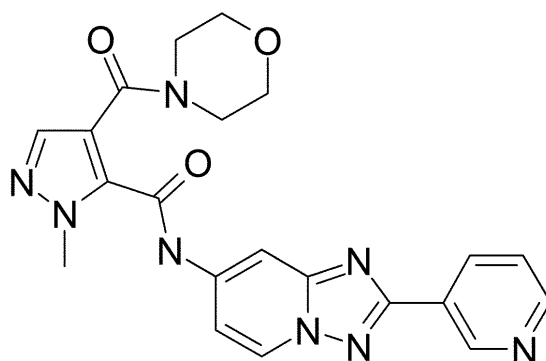
【0197】

実施例45

1-メチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)-N-(2-(ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

10

【化118】



20

テトラヒドロフラン(7mL)中の1-メチル-5-(2-(ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(100mg、223  $\mu$ mol)、モルホリン(156  $\mu$ L、1.79mmol)、プロピルホスホン酸無水物(酢酸エチル中50%、329  $\mu$ L、558  $\mu$ mol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(114  $\mu$ L、669  $\mu$ mol)の混合物を、18時間還流する。混合物を、酢酸エチルに溶解し、そして重炭酸ナトリウム溶液及びブラインで洗浄する。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶媒を、減圧下で除去する。残留物を、溶離剤として酢酸エチル/メタノール10%を使用した20gシリカカラムのクロマトグラフィーにより精製して、1-メチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)-N-(2-(ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(40mg、41.5%)を白色の固体として得る。融点:218~220。MS:m/z=433.3(M+H<sup>+</sup>)。

30

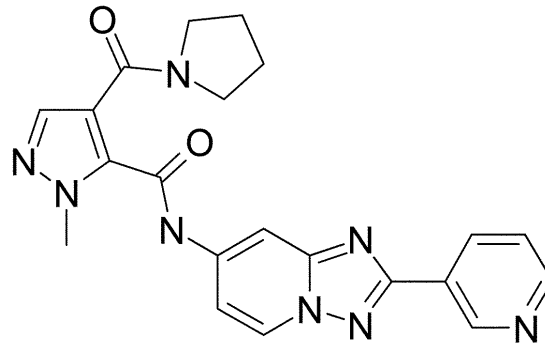
【0198】

実施例46

1-メチル-N-(2-(ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

40

## 【化 1 1 9】



10

テトラヒドロフラン (7 mL) 中の 1 - メチル - 5 - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 0 0 mg、 2 2 3  $\mu\text{mol}$  )、ピロリジン ( 1 4 8  $\mu\text{L}$ 、 1 . 7 9 mmol )、プロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 %、 3 2 9  $\mu\text{L}$ 、 5 5 8  $\mu\text{mol}$  ) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 1 1 4  $\mu\text{L}$ 、 6 6 9  $\mu\text{mol}$  ) の混合物を、 1 8 時間還流する。溶媒を蒸発させ、そして残留物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でトリチュレートする。固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、 1 - メチル - N - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 4 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ( 7 7 mg、 8 2 . 9 % ) を明褐色の固体として得る。融点： 2 2 6 ~ 8 。 MS : m / z = 4 1 7 . 3 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

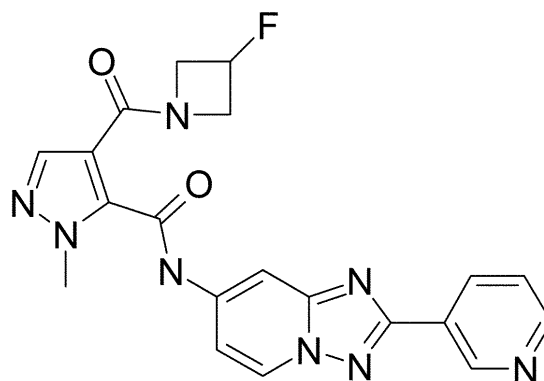
20

## 【 0 1 9 9 】

## 実施例 4 7

4 - ( 3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

## 【化 1 2 0】



30

テトラヒドロフラン (7 mL) 中の 1 - メチル - 5 - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 0 0 mg、 2 2 3  $\mu\text{mol}$  )、 3 - フルオロアゼチジン塩酸塩 ( 7 4 . 7 mg、 6 6 9  $\mu\text{mol}$  )、プロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 %、 3 2 9  $\mu\text{L}$ 、 5 5 8  $\mu\text{mol}$  ) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 2 2 8  $\mu\text{L}$ 、 1 . 3 4 mmol ) の混合物を、室温で 1 8 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして残留物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でトリチュレートする。固体を、濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、 4 - ( 3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - N - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 -

40

50

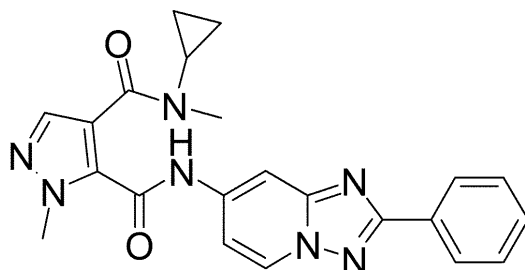
イル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (36 mg、37.3%) を明褐色の固体として得る。融点: 247 ~ 9。MS:  $m/z = 421.1 (M + H^+)$ 。

【0200】

実施例 48

2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3, 4 - ジカルボン酸 4 - (シクロプロピル - メチル - アミド) 3 - [(2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - アミド]

【化121】



10

テトラヒドロフラン (5.00 mL) 中の 1 - メチル - 5 - (2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバモイル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (100 mg、276  $\mu\text{mol}$ )、N - メチルシクロプロパンアミン (58.9 mg、828  $\mu\text{mol}$ )、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (235  $\mu\text{L}$ 、1.38 mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (酢酸エチル中 50%、407  $\mu\text{L}$ 、690  $\mu\text{mol}$ ) の混合物を、70 で 18 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を、炭酸水素ナトリウム溶液でトリチュレートした。沈殿した固体を濾別し、水で洗浄し、そして乾燥させて、2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3, 4 - ジカルボン酸 4 - (シクロプロピル - メチル - アミド) 3 - [(2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - アミド] (103 mg、89.9%) を明黄色の固体として得た。融点: 156 ~ 157、MS:  $m/z = 416.0 (M + H^+)$ 。

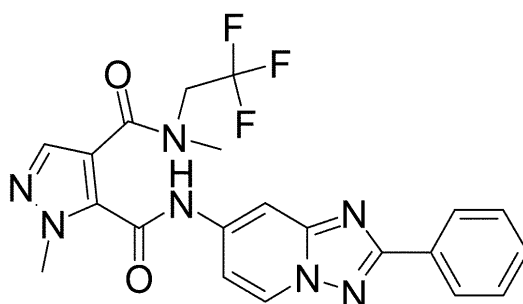
20

【0201】

実施例 49

2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3, 4 - ジカルボン酸 4 - [メチル - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エチル) - アミド] 3 - [(2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - アミド]

【化122】



40

テトラヒドロフラン (7 mL) 中の 1 - メチル - 5 - (2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバモイル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (123 mg、339  $\mu\text{mol}$ )、2, 2, 2 - トリフルオロ - N - メチルエタンアミン塩酸塩 (102 mg、679  $\mu\text{mol}$ )、プロピルホスホン酸無水物 (酢酸エチル中 50%、500  $\mu\text{L}$ 、849  $\mu\text{mol}$ ) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (289  $\mu\text{L}$ 、1.7 mmol) の混合物を、60 で 18 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、そして残留物を

50

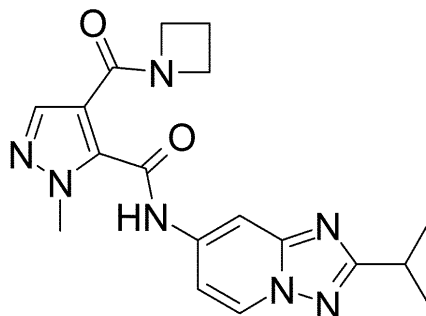
、炭酸水素ナトリウム溶液でトリチュレートした。沈殿した固体を濾別し、水で洗浄し、そして乾燥させて、2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ メチル - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル ) - アミド ] 3 - [ ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ( 75 mg、48.3% ) を白色の固体として得た。融点 : > 250 、MS : m / z = 458.1 ( M + H<sup>+</sup> )

【0202】

実施例 50

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド

【化123】



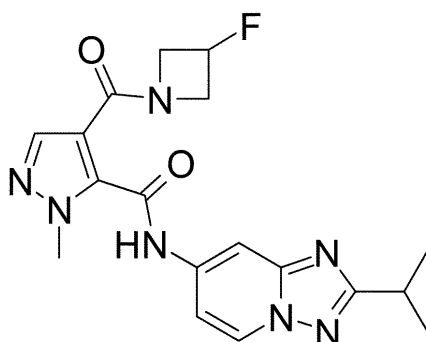
テトラヒドロフラン ( 4 mL ) 中の 5 - ( 2 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 70 mg、213 μmol )、アゼチジン ( 71.6 μL、1.07 mmol )、プロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 50%、314 μL、533 μmol ) 及びジイソプロピルエチルアミン ( 112 μL、640 μmol ) の混合物を、25 で 3.5 日間 ( 週末 ) 撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を、炭酸水素ナトリウム溶液でトリチュレートした。沈殿した固体を濾別し、水で洗浄し、そして乾燥させて、4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ( 74 mg、94.5% ) を白色の固体として得た。融点 : 226 ~ 227 、MS : m / z = 366.1 ( M - H<sup>+</sup> )

【0203】

実施例 51

4 - ( 3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド

【化124】



テトラヒドロフラン ( 4 mL ) 中の 5 - ( 2 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ

[ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 7 0 mg、 2 1 3  $\mu$ mol )、 3 - フルオロアゼチジン塩酸塩 ( 7 1 . 3 mg、 6 4 0  $\mu$ mol )、 プロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 %、 3 1 4  $\mu$ L、 5 3 3  $\mu$ mol ) 及びジイソプロピルエチルアミン ( 2 2 3  $\mu$ L、 1 . 2 8 mmol ) の混合物を、 2 5 で 2 . 5 日間 ( 週末 ) 撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を、炭酸水素ナトリウム溶液でトリチュレートした。沈殿した固体を濾別し、水で洗浄し、そして乾燥させて、 4 - ( 3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ( 7 1 mg、 8 6 . 4 % ) を白色の固体として得た。融点 : 2 2 6 ~ 2 2 7、MS : m / z = 3 8 4 . 0 ( M - H <sup>+</sup> )

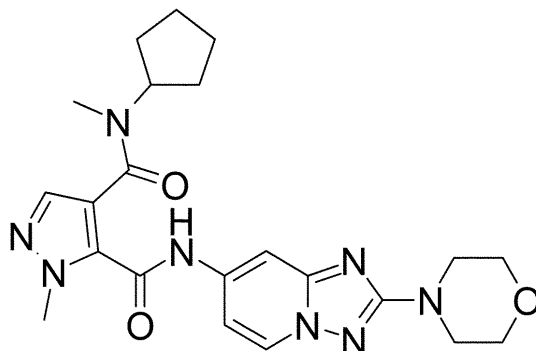
10

【 0 2 0 4 】

実施例 5 2

N 4 - シクロペンチル - N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド

【 化 1 2 5 】



20

テトラヒドロフラン ( 4 mL ) 中の 1 - メチル - 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 0 0 mg、 0 . 2 6 9 mmol )、シクロペンチル - メチルアミン ( 1 0 7 mg、 1 . 0 8 mmol )、N - エチルジイソプロピルアミン ( 3 7 6  $\mu$ L、 2 . 1 5 mmol ) 及び 1 - プロパンホスホン酸環状無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 %、 4 0 4  $\mu$ L、 0 . 6 7 3 mmol ) の混合物を、 7 0 で 2 2 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を、炭酸水素ナトリウム溶液でトリチュレートした。沈殿した固体を濾別し、水で洗浄し、そして乾燥させて、N 4 - シクロペンチル - N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド ( 1 1 3 mg、 9 2 . 7 % ) をオフホワイトの固体として得た。融点 : 2 2 2 ~ 4、MS : m / z = 4 5 3 . 5 ( M + H <sup>+</sup> )

30

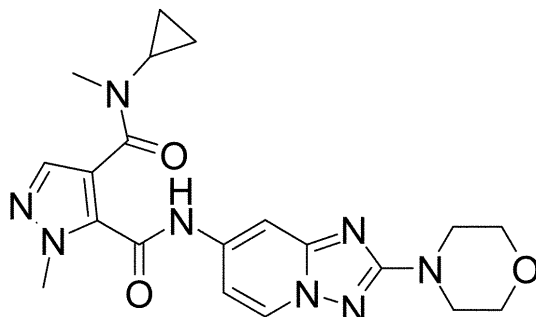
【 0 2 0 5 】

実施例 5 3

N 4 - シクロプロピル - N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド

40

## 【化 1 2 6】



10

テトラヒドロフラン（5 mL）中の 1 - メチル - 5 - （ 2 - モルホリン - 4 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル） - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸（ 1 4 0 mg、 0 . 3 7 7 mmol）、 N - メチルシクロプロピルアミン（ 1 6 1 mg、 2 . 2 6 mmol）、 N - エチルジイソプロピルアミン（ 5 2 7  $\mu$ L、 3 . 0 2 mmol）及び 1 - プロパンホスホン酸環状無水物（酢酸エチル中 5 0 %、 5 6 6  $\mu$ L、 0 . 9 4 3 mmol）の混合物を、 7 0  $^{\circ}$ C で 2 2 時間攪拌した。溶液を、シリカゲル（ 1 . 5 g）に装填し、そして溶離剤として酢酸エチルを用いた 1 0 g Silicycle カートリッジのクロマトグラフィーにより精製して、 N 4 - シクロプロピル - N 4 , 1 - ジメチル - N 5 - （ 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル） - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド（ 1 3 9 mg、 8 6 . 9 %）を白色の固体として得る。融点： 1 7 2 ~ 5  $^{\circ}$ C、 MS : m / z = 4 1 5 . 4 ( M + H  $^{+}$ )

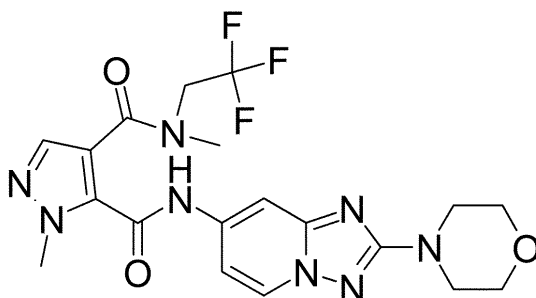
20

## 【 0 2 0 6】

## 実施例 5 4

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ メチル - （ 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル） - アミド ] 3 - [ （ 2 - モルホリン - 4 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル） - アミド ]

## 【化 1 2 7】



30

テトラヒドロフラン（ 6 . 5 mL）中の 1 - メチル - 5 - （ 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル） - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸（ 1 1 4 mg、 3 0 7  $\mu$ mol）、 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - メチルエタンアミン塩酸塩（ 9 1 . 8 mg、 6 1 4  $\mu$ mol）、プロピルホスホン酸無水物（酢酸エチル中 5 0 %、 4 5 2  $\mu$ L、 7 6 7  $\mu$ mol）及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン（ 2 6 1  $\mu$ L、 1 . 5 3 mmol）の混合物を、 6 0  $^{\circ}$ C で 1 8 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を、炭酸水素ナトリウム溶液でトリチュレートした。沈殿した固体を濾別し、水で洗浄し、そして乾燥させて、 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ メチル - （ 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル） - アミド ] 3 - [ （ 2 - モルホリン - 4 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル） - アミド ]（ 1 2 6 mg、 8 8 , 0 %）を白色の固体として得た。融点： 2 3 8 . 7  $^{\circ}$ C、 MS : m / z = 4 6 7 . 0 ( M + H  $^{+}$ )

40

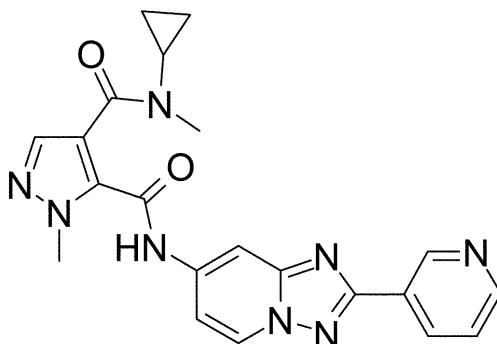
50

【 0 2 0 7 】

実施例 5 5

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( シクロプロピル - メチル - アミド ) 3 - [ ( 2 - ピリジン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ]

【 化 1 2 8 】



10

テトラヒドロフラン ( 7 mL ) 中の 1 - メチル - 5 - ( 2 - ピリジン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 5 0 mg、 3 3 5 μ mol )、 N - メチルシクロプロパンアミン ( 7 1 . 4 mg、 1 . 0 0 mmol )、プロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 %、 4 9 3 μ L、 8 3 7 μ mol ) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 3 9 8 μ L、 2 . 3 4 mmol ) の混合物を、 7 0 °C で 1 8 時間 攪拌 した。溶媒を蒸発させ、そして残留物を、ジクロロメタンで希釈し、有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして蒸発させて、2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( シクロプロピル - メチル - アミド ) 3 - [ ( 2 - ピリジン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ] ( 7 8 mg、 5 6 . 0 % ) を明黄色の泡状物として得た。MS : m / z = 4 1 7 . 3 ( M + H <sup>+</sup> )

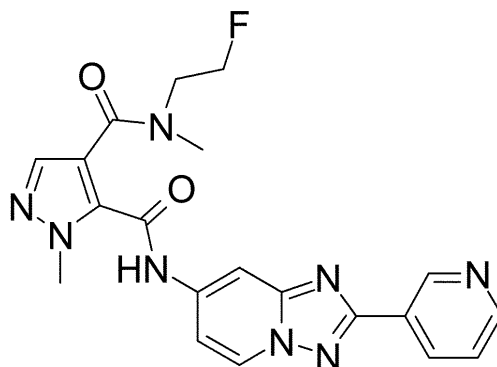
20

【 0 2 0 8 】

実施例 5 6

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミド ] 3 - [ ( 2 - ピリジン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ]

【 化 1 2 9 】



40

テトラヒドロフラン ( 7 mL ) 中の 1 - メチル - 5 - ( 2 - ピリジン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 5 0 mg、 3 3 5 μ mol )、2 - フルオロ - N - メチルエタンアミン塩酸塩 ( 1 1 4 mg、 1 . 0 0 mmol )、プロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 %、 4 9 3 μ L、 8 3 7 μ mol ) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 3 9 8 μ L、 2

50



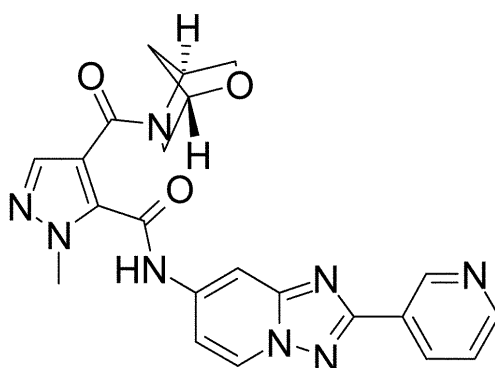
． 3 4 mmol ) の混合物を、 7 0 に 1 8 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物を、炭酸水素ナトリウム溶液でトリチュレートした。沈殿した固体を濾別し、水で洗浄し、そして乾燥させて、 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミド ] 3 - [ ( 2 - ピリジン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ( 3 6 mg、 2 5 . 5 % ) を白色の固体として得た。融点： 2 0 0 ~ 2 0 8 、 M S : m / z = 4 2 3 . 0 ( M + H <sup>+</sup> )

【 0 2 0 9 】

実施例 5 7

2 - メチル - 4 - ( ( 1 R , 4 R ) - 2 - オキサ - 5 - アザ - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 5 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - ピリジン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド

【 化 1 3 0 】



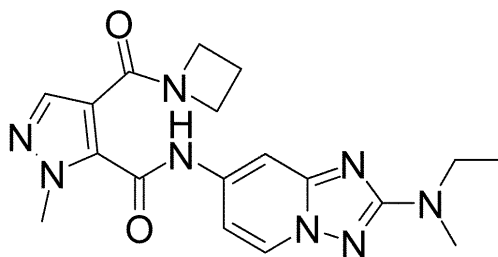
テトラヒドロフラン ( 7 . 0 0 mL ) 中の 1 - メチル - 5 - ( 2 - ピリジン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 5 0 mg、 3 3 5 μmol )、 ( 1 S , 4 S ) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン塩酸塩 ( 1 3 6 mg、 1 . 0 0 mmol )、プロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 %、 4 9 3 μL、 8 3 7 μmol ) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 3 9 8 μL、 2 . 3 4 mmol ) の混合物を、 2 . 5 日間 ( 週末 ) 還流した。溶媒を蒸発させ、残留物を、炭酸水素ナトリウム溶液でトリチュレートした。沈殿した固体を濾別し、水で洗浄し、そして乾燥させて、 2 - メチル - 4 - ( ( 1 R , 4 R ) - 2 - オキサ - 5 - アザ - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 5 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - ピリジン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ( 7 9 mg、 5 3 . 1 % ) を白色の固体として得た。融点： 2 7 2 ~ 2 7 3 、 M S : m / z = 4 4 5 . 1 ( M + H <sup>+</sup> )

【 0 2 1 0 】

実施例 5 8

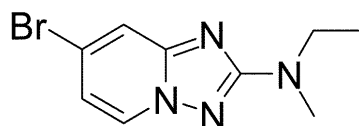
4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( エチル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド

【 化 1 3 1 】



【 0 2 1 1 】

a) (7-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-エチル-メチル-アミン  
【化132】



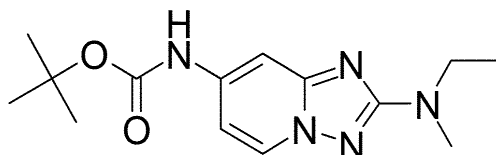
エタノール(4 mL)中の2,7-ジブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(1 g、3.61 mmol)及びN-メチルエタンアミン(4.00 mL、46.6 mmol)の混合物を、高圧力容器内で、120 に4時間加熱した。この粗物質を、シリカゲルに適用し、そして溶離剤としてヘプタン/酢酸エチル 10~30%を使用した20 g シリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(7-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-エチル-メチル-アミン(549 mg、59.6%)を白色の固体として得た。融点: 109~111、MS: m/z = 255/257 (M+H<sup>+</sup>)

10

【0212】

b) [2-(エチル-メチル-アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル  
【化133】

20



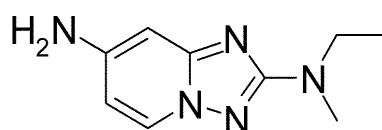
ジオキサン(20.6 mL)中の7-ブロモ-N-エチル-N-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(549 mg、2.15 mmol)のアルゴンでパージした溶液に、tert-ブチルカルバマート(303 mg、2.58 mmol)、炭酸セシウム(982 mg、3.01 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(39.4 mg、43.0 μmol)及び4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(49.8 mg、86.1 μmol)を加えた。得られた混合物を、100 に加熱し、そしてアルゴン雰囲気下、2.5日間(週末)撹拌した。この粗物質を、シリカゲルに適用し、そして溶離剤としてヘプタン/酢酸エチル 10~50%を使用した50 gシリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、[2-(エチル-メチル-アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(509 mg、81.2%)を白色の固体として得た。融点: 181~183、MS: m/z = 292.3 (M+H<sup>+</sup>)

30

【0213】

c) N2-エチル-N2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2,7-ジアミン  
【化134】

40



塩酸(エーテル中5N、2.0 mL、65.8 mmol)中のtert-ブチル2-(エチル(メチル)アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバマート(500 mg、1.72 mmol)の混合物を、25 で18時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、

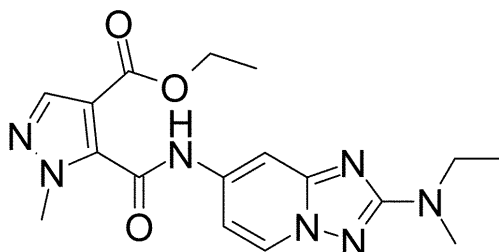
50

白色の残留物を、酢酸エチルに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (pH = 9) 及び水で洗淨した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして蒸発させて、N2 - エチル - N2 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2, 7 - ジアミン (222 mg、67.6%) を白色の固体として得た。融点: 216 ~ 219、MS: m/z = 192.4 (M + H<sup>+</sup>)

【0214】

d) 5 - [2 - (エチル - メチル - アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバモイル] - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

【化135】

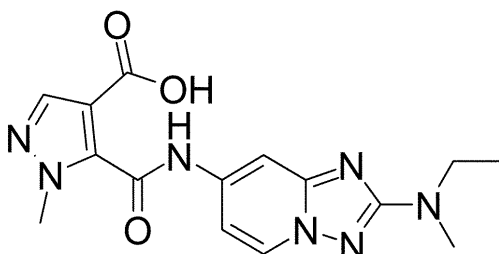


テトラヒドロフラン (10 mL) 中の N2 - エチル - N2 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2, 7 - ジアミン (215 mg、1.12 mmol)、4 - (エトキシカルボニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (267 mg、1.35 mmol)、プロピルホスホン酸無水物 (酢酸エチル中 50%、1.66 mL、2.81 mmol) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (574 μL、3.37 mmol) の混合物を、18 時間還流した。この粗物質を、シリカゲルに適用し、そして溶離剤として酢酸エチル 100% を使用した 20 g シリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、5 - [2 - (エチル - メチル - アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバモイル] - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (375 mg、89.8%) を明黄色の固体として得た。融点: 167、MS: m/z = 372.5 (M+H<sup>+</sup>)

【0215】

e) 5 - [2 - (エチル - メチル - アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバモイル] - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

【化136】



メタノール (15 mL) 及び水 (5 mL) 中のエチル 5 - (2 - (エチル (メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバモイル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (366 mg、985 μmol) 及び水酸化リチウム水和物 (82.7 mg、1.97 mmol) の混合物を、50 で 5 時間攪拌した。メタノールを蒸発させ、残留物を、水で希釈し、そして次に塩酸 1N (1.97 mL、1.97 mmol) で中和した。沈殿した白色の固体を濾別し、水で数回洗淨し、そして乾燥させて、5 - [2 - (エチル - メチル - アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバモイル] - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

10

20

30

40

50

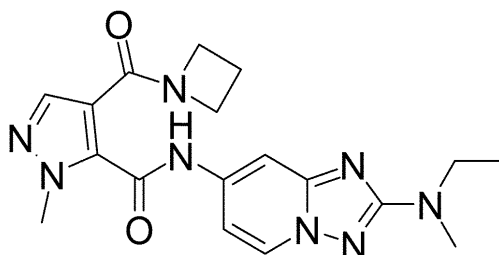
(306 mg、90.4%) を白色の固体として得た。

融点：> 250、MS：m/z = 342.1 (M - H<sup>+</sup>)

【0216】

f) 4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(エチル-メチル-アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-アミド

【化137】



10

テトラヒドロフラン (7 mL) 中の 5-(2-(エチル(メチル)アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (144 mg、419 μmol)、アゼチジン (84.8 μL、1.26 mmol)、プロピルホスホン酸無水物 (酢酸エチル中 50%、618 μL、1.05 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (214 μL、1.26 mmol) の混合物を、2.5 日間 (週末) 還流した。溶媒を蒸発させ、残留物を、炭酸水素ナトリウム溶液でトリチュレートした。沈殿した固体を濾別し、水で洗浄し、そして乾燥させて、4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(エチル-メチル-アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-アミド (151 mg 白色の固体、94.1%) を白色の固体として得た。融点：229~232、MS：m/z = 383.1 (M + H<sup>+</sup>)

20

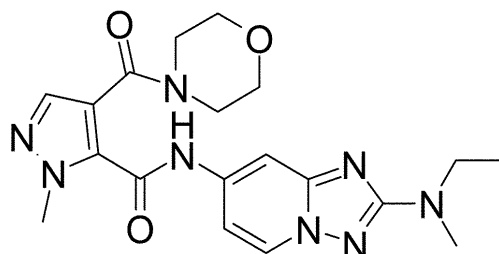
【0217】

実施例 59

2-メチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(エチル-メチル-アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-アミド

30

【化138】



40

テトラヒドロフラン (7.00 mL) 中の 5-(2-(エチル(メチル)アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (144 mg、419 μmol)、モルホリン (365 mg、4.19 mmol)、プロピルホスホン酸無水物 (酢酸エチル中 50%、618 μL、1.05 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (214 μL、1.26 mmol) の混合物を、2.5 日間 (週末) 還流した。溶媒を蒸発させ、残留物を、炭酸水素ナトリウム溶液でトリチュレートした。沈殿した固体を濾別し、水で洗浄し、そして乾燥させて、2-メチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [

50

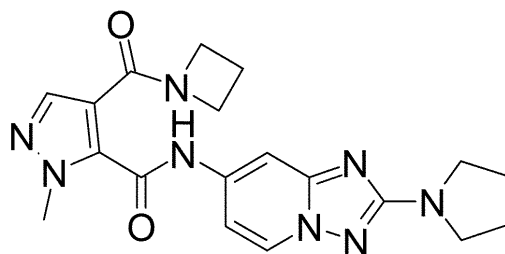
2 - (エチル - メチル - アミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド ( 1 4 1 mg、 8 1 . 5 % ) を白色の固体として得た。融点： 1 6 7 ~ 1 6 9 、 M S : m / z = 4 1 3 . 4 ( M + H <sup>+</sup> )

【 0 2 1 8 】

実施例 6 0

4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド

【 化 1 3 9 】

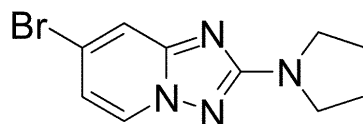


10

【 0 2 1 9 】

a) 7 - ブロモ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン

【 化 1 4 0 】



20

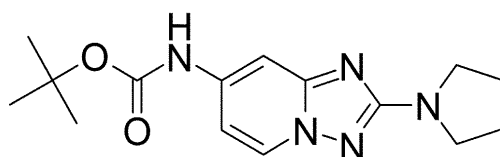
2 , 7 - ジブロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン ( 7 7 0 mg、 2 . 7 8 mmol ) 及びピロリジン ( 1 5 mL、 1 8 1 mmol ) の混合物を、窒素雰囲気下、3 時間還流した。ピロリジンを蒸発させた。残留物を、酢酸エチルで希釈し、そして水及びブラインで洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。この粗物質を、シリカゲルに適用し、そして溶離剤としてヘプタン / 酢酸エチル 1 0 ~ 5 0 % を使用した 5 0 g シリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、7 - ブロモ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン ( 3 8 3 mg、 5 1 . 5 % ) をオフホワイトの固体として得た。融点： 1 7 0 ~ 1 7 2 、 M S : m / z = 2 6 6 . 9 / 2 6 9 ( M + H <sup>+</sup> )

30

【 0 2 2 0 】

b) ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【 化 1 4 1 】



40

ジオキサン ( 1 4 . 4 mL ) 中の 7 - ブロモ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン ( 3 8 3 g、 1 . 4 3 mol ) のアルゴンでパージした溶液に、tert - ブチルカルバマート ( 2 0 2 g、 1 . 7 2 mol )、炭酸セシウム ( 6 5 4 g、 2 . 0 1 mol )、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム ( 0 ) ( 2 6 . 3 g、 2 8 . 7 mmol ) 及び 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン ( 3 3 . 2 g、 5 7 . 4 mmol ) を加えた。得られた混合物を、1 0 0 に加

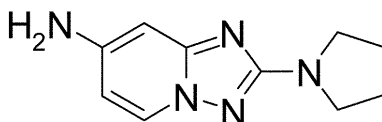
50

熱し、そしてアルゴン雰囲気下、18時間撹拌した。この粗物質を、シリカゲルに適用し、そして溶離剤としてヘプタン/酢酸エチル 10~70%を使用した20gシリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2-ピロリジン-1-イル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(346mg、79.5%)をオフホワイトの固体として得た。融点：216~219、MS：m/z = 304.1 (M + H<sup>+</sup>)

【0221】

c) 2-ピロリジン-1-イル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルアミン

【化142】



10

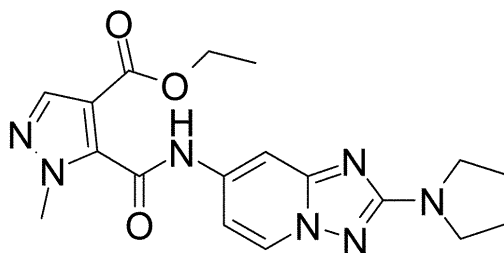
ジクロロメタン(10mL)中のtert-ブチル2-(ピロリジン-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバマート(340mg、1.12mmol)及び塩酸(エーテル中5N、2.5mL、12.5mmol)の混合物を、25℃で20時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でトリチュレートし、固体を濾別し、水で数回洗浄し、そして乾燥させて、2-ピロリジン-1-イル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルアミン(194mg、85.2%)を明黄色の固体として得た。融点：221~225、MS：m/z = 204.4 (M + H<sup>+</sup>)

20

【0222】

d) 1-メチル-5-(2-ピロリジン-1-イル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【化143】



30

テトラヒドロフラン(10mL)中の2-(ピロリジン-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-アミン(197mg、969μmol)、4-(エトキシカルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(231mg、1.16mmol)、プロピルホスホン酸無水物(酢酸エチル中50%、1.43mL、2.42mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(494μL、2.91mmol)の混合物を、18時間還流した。溶媒を蒸発させ、残留物を、炭酸水素ナトリウム溶液でトリチュレートした。沈殿した固体を濾別し、水で洗浄し、そして乾燥させて、1-メチル-5-(2-ピロリジン-1-イル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル(327mg、88.0%)を明褐色の固体として得た。融点：233~234、MS：m/z = 384.5 (M + H<sup>+</sup>)。

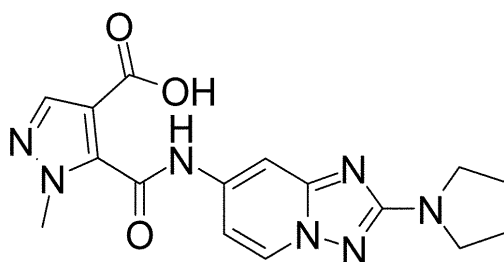
40

【0223】

e) 1-メチル-5-(2-ピロリジン-1-イル-[1,2,4]トリアゾロ[1,

50

5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸  
【化 1 4 4】



10

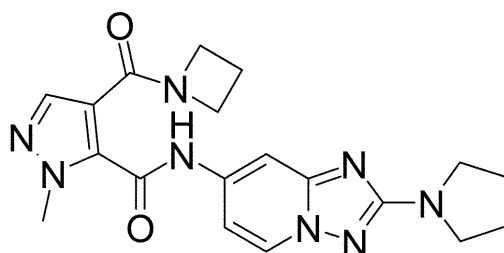
メタノール ( 2 0 mL ) 及び水 ( 5 mL ) 中のエチル 1 - メチル - 5 - ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート ( 3 2 2 mg、 8 4 0 μ mol ) 及び水酸化リチウム水和物 ( 1 4 1 mg、 3 . 3 6 mmol ) の混合物を、 2 5 で 2 . 5 日間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を、塩酸 3 7 % で pH = 0 に酸性化し、沈殿した固体を濾別し、水で洗浄し、そして乾燥させて、1 - メチル - 5 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 3 1 6 mg、 1 0 6 % ) をオフホワイトの固体として得た。融点 : > 2 5 0 、 MS : m / z = 3 5 6 . 4 ( M + H <sup>+</sup> )

20

【 0 2 2 4 】

f ) 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド

【 化 1 4 5 】



30

テトラヒドロフラン ( 6 mL ) 中の 1 - メチル - 5 - ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 5 0 mg、 4 2 2 μ mol )、アゼチジン ( 8 5 . 4 μ L、 1 . 2 7 mmol )、プロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 %、 6 2 2 μ L、 1 . 0 6 mmol ) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 2 8 7 μ L、 1 . 6 9 mmol ) の混合物を、 7 0 ° で 1 8 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を、炭酸水素ナトリウム溶液でトリチュレートした。沈殿した固体を濾別し、水で洗浄し、そして乾燥させて、4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ( 1 3 6 mg、 8 1 . 7 % ) を明褐色の固体として得た。融点 : > 2 5 0 、 MS : m / z = 3 9 5 . 4 ( M + H <sup>+</sup> )。

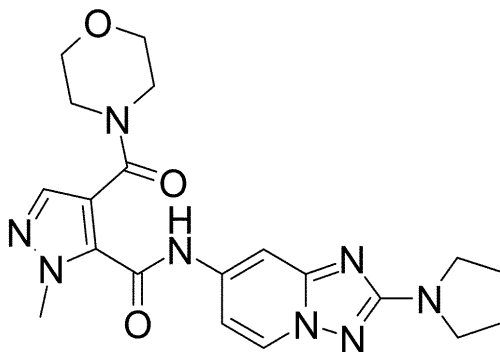
40

【 0 2 2 5 】

実施例 6 1

2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド

## 【化 1 4 6】



10

テトラヒドロフラン（6 mL）中の 1 - メチル - 5 - （ 2 - （ピロリジン - 1 - イル） - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル） - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸（150 mg、422 μmol）、モルホリン（368 μL、4.22 mmol）、プロピルホスホン酸無水物（酢酸エチル中 50 %、622 μL、1.06 mmol）及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン（215 μL、1.27 mmol）の混合物を、70 で 18 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を、炭酸水素ナトリウム溶液でトリチュレートした。この混合物を、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして蒸発させて、2 - メチル - 4 - （モルホリン - 4 - カルボニル） - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸（2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル） - アミド（109 mg、60.8 %）を明黄色の固体として得た。融点：194 ~ 197、MS：m/z = 425.3（M + H<sup>+</sup>）。

20

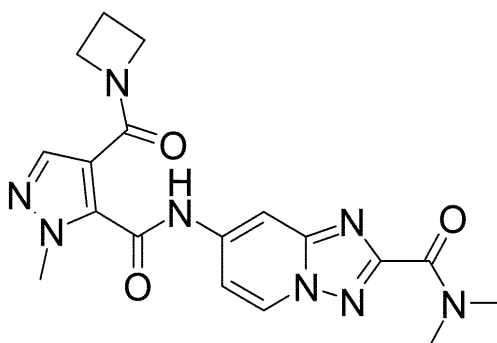
## 【0226】

## 実施例 6 2

7 - { [ 4 - （アゼチジン - 1 - カルボニル） - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボン酸ジメチルアミド

## 【化 1 4 7】

30



40

メタノール（20 mL）及び水（5 mL）及びテトラヒドロフラン（10 mL）中のエチル 7 - （ 4 - （アゼチジン - 1 - カルボニル） - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド） - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボキシレート（実施例 3 3、工程 d）（658 mg、1.66 mmol）及び水酸化リチウム水和物（139 mg、3.31 mmol）の混合物を、60 で 6 時間攪拌した（加熱すると溶解する）。混合物を、塩酸 2N（1.655 mL、3.31 mmol）を使用して中和し、そして混合物を蒸発させて、7 - { [ 4 - （アゼチジン - 1 - カルボニル） - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボン酸（776 mg、77.4 %）を明褐色の固体として得て、これを、続く反応

50



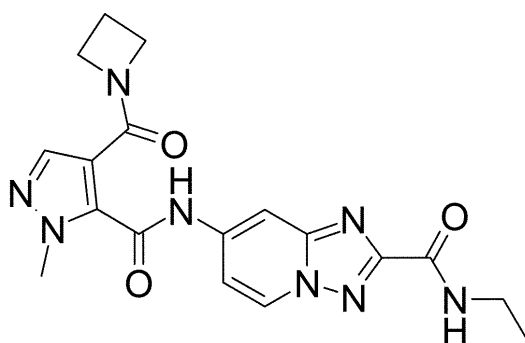
において使用した。テトラヒドロフラン（7 mL）中の7 - （4 - （アゼチジン - 1 - カルボニル） - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド） - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボン酸（120 mg、244  $\mu$ mol）、ジメチルアミン塩酸塩（99.4 mg、1.22 mmol）、プロピルホスホン酸無水物（酢酸エチル中50%、359  $\mu$ L、609  $\mu$ mol）及びジイソプロピルエチルアミン（298  $\mu$ L、1.71 mmol）の混合物を、25 で20時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を、重炭酸ナトリウム溶液でトリチュレートし、沈殿した固体を濾別し、水で洗浄し、そして乾燥させた。この物質を、シリカゲルに適用し、そして溶離剤としてジクロロメタン/メタノール5%を使用した5 gシリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、7 - { [ 4 - （アゼチジン - 1 - カルボニル） - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボン酸ジメチルアミド（39 mg、40.4%）をオフホワイトの泡状物として得た。MS : m / z = 397.1 (M + H<sup>+</sup>)

【0227】

実施例63

7 - { [ 4 - （アゼチジン - 1 - カルボニル） - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルアミド

【化148】



生成物を、実施例62に記載したのと同様の方法で、出発物質として7 - （4 - （アゼチジン - 1 - カルボニル） - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド） - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボン酸（130 mg、264  $\mu$ mol）及びエタンアミン塩酸塩（215 mg、2.64 mmol）を使用して、調製した。この反応が、7 - { [ 4 - （アゼチジン - 1 - カルボニル） - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルアミド（38 mg、36.3%）を白色の固体として産する。融点：217 ~ 229、MS : m / z = 397.1 (M + H<sup>+</sup>)

【0228】

実施例64

7 - （4 - （アゼチジン - 1 - カルボニル） - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド） - N - （2 - メトキシエチル） - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

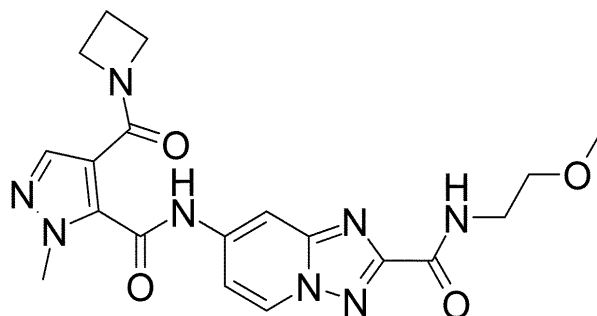
10

20

30

40

【化 1 4 9】



10

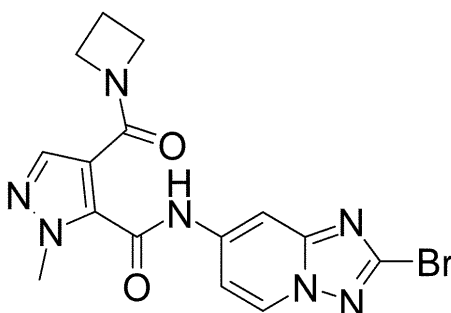
生成物を、実施例 6 2 に記載したのと同様の方法で、出発物質として 7 - ( 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボン酸 ( 1 4 0 mg、0 . 3 7 9 mmol ) 及び 2 - メトキシエタンアミン ( 1 6 3 μL、1 . 9 mmol ) を使用して、調製した。この反応が、7 - ( 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ( 3 2 mg、1 9 . 8 % ) を白色の固体として産する。融点：1 5 9 ~ 1 6 1 、MS：m / z = 4 2 7 . 3 ( M + H <sup>+</sup> )。

20

【 0 2 2 9】

実施例 6 5

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - ブロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド  
【化 1 5 0】

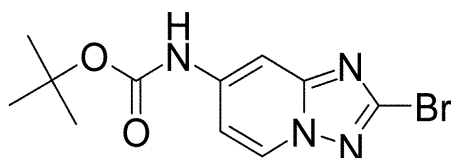


30

【 0 2 3 0】

a ) ( 2 - ブロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【化 1 5 1】



40

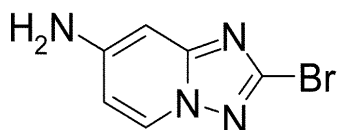
ジオキサン ( 2 2 2 mL ) 中の 2 , 7 - ジブロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン ( 6 . 0 0 g、2 1 . 7 mmol ) のアルゴンでパージした溶液に、tert - ブチルカルバマート ( 3 . 0 5 g、2 6 . 0 mmol )、炭酸セシウム ( 9 . 8 8 g、3 0 . 3 mmol )、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 3 9 7 mg、4 3 3 μmol ) 及び 4 , 5 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン ( 5 0 1 mg、8 6 7 μmol ) を加えた。得られた混合物を、1 0 0 に加熱し、そしてアルゴン雰囲気下、1 8 時間攪拌した。この物質を、シリカゲルに適用し、そして溶離剤としてヘプタ

50

ン/酢酸エチル 10 ~ 70 %を使用した 20 g シリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2 - プロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (5.19 g、76.5 %) を明黄色の固体として得た。MS : m / z = 313.0 (M + H<sup>+</sup>)。

【0231】

b) 2 - プロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルアミン  
【化152】



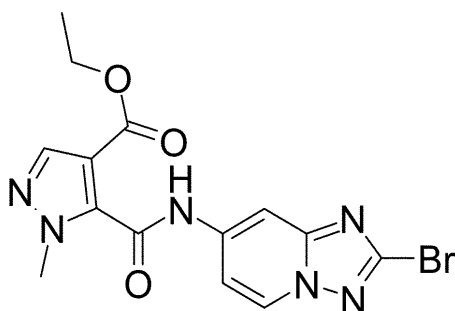
10

ジクロロメタン (150 mL) 及び塩酸 (エーテル中 5 N、150 mL、750 mmol) 中の tert - ブチル 2 - プロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバマート (5.19 g、16.6 mmol) の懸濁液を、25 で 18 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を、水 (200 mL) に懸濁し、そして水酸化ナトリウム 32 % を使用して pH = 1.4 に調整した。沈殿した固体を濾別し、水で 4 回洗浄し、そして真空下で乾燥させて、2 - プロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルアミン (2.39 g、67.7 %) を明黄色の固体として得た。MS : m / z = 213.0 / 215.1 (M + H<sup>+</sup>)。

20

【0232】

c) 5 - (2 - プロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル  
【化153】



30

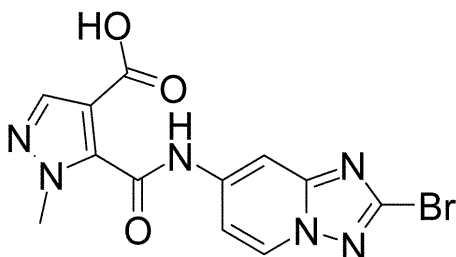
テトラヒドロフラン (80 mL) 中の 2 - プロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - アミン (2.39 g、11.2 mmol)、4 - (エトキシカルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (2.22 g、11.2 mmol)、プロピルホスホン酸無水物 (酢酸エチル中 50 %、16.5 mL、28.0 mmol) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (5.72 mL、33.7 mmol) の混合物を、アルゴン雰囲気下、18 時間還流した。溶媒を蒸発させ、そして得られた黄色を帯びた油状物を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でトリチュレートした。沈殿した固体を濾別し、水で 4 回洗浄し、そして真空下で乾燥させて、5 - (2 - プロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (3.64 g、82.5 %) を明黄色の固体として得た。融点 : 177 ~ 180、MS : m / z = 393.0 / 395.0 (M + H<sup>+</sup>)

40

【0233】

d) 5 - (2 - プロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

## 【化 1 5 4】



10

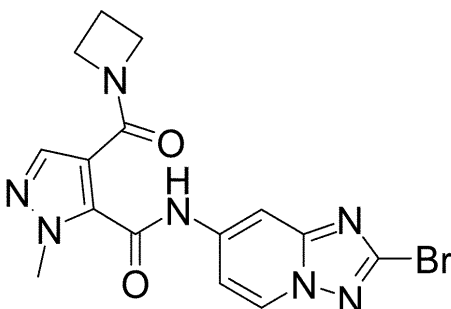
メタノール（40 mL）及び水（10 mL）中のエチル 5 - （2 - プロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル） - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート（1.2 g、3.05 mmol）及び水酸化リチウム水和物（512 mg、12.2 mmol）の混合物を、50 で4時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を、水で溶解し、そして塩酸37%を使用してpH = 0に酸性化した。沈殿した固体を濾別し、そして水で洗浄し、そして真空下で乾燥させて、5 - （2 - プロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル） - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸（929 mg、83.4%）を明褐色の固体として得た。融点：> 250、MS：m/z = 362.7 / 364.8 (M - H<sup>+</sup>)

20

## 【 0 2 3 4】

e) 4 - （アゼチジン - 1 - カルボニル） - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸（2 - プロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル） - アミド

## 【化 1 5 5】



30

テトラヒドロフラン（20 mL）中の5 - （2 - プロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル） - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸（929 mg、2.54 mmol）、アゼチジン（206 μL、3.05 mmol）、プロピルホスホン酸無水物（酢酸エチル中50%、3.75 mL、6.36 mmol）及びN, N - ジイソプロピルエチルアミン（1.3 mL、7.63 mmol）の混合物を、25 で18時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でトリチュレートした。固体を濾別し、水で洗浄し、そして真空下で乾燥させて、4 - （アゼチジン - 1 - カルボニル） - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸（2 - プロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル） - アミド（910 mg、88.5%）を明黄色の固体として得た。融点：> 250、MS：m/z = 402.2 / 404.0 (M - H<sup>+</sup>)

40

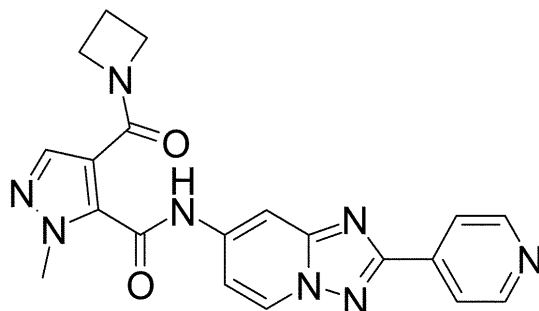
## 【 0 2 3 5】

## 実施例 6 6

4 - （アゼチジン - 1 - カルボニル） - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸（2 - ピリジン - 4 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル） - アミド

50

## 【化 1 5 6】



10

ジオキサン（4 mL）及び飽和炭酸ナトリウム溶液（1 mL）中の4 - （アゼチジン - 1 - カルボニル） - N - （2 - ブロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル） - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド（150 mg、371  $\mu$ mol）及びピリジン - 4 - イルボロン酸（68.4 mg、557  $\mu$ mol）の混合物に通して、窒素を、10分間バブリングさせ、次に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）クロリド / dppf（15.2 mg、18.6  $\mu$ mol）を加え、そして得られた混合物を、窒素雰囲気下、18時間還流した。溶媒を蒸発させ、そして残留物を、酢酸エチルで希釈し、そして水で洗浄し、有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。この粗物質を、シリカゲルに適用し、そして溶離剤として酢酸エチル / メタノール 2 ~ 5 % を使用した20 g シリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - （アゼチジン - 1 - カルボニル） - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - （2 - メチル - ピリジン - 4 - イル） - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド（28 mg、18.8 %）を白色の固体として得た。融点：> 250、MS：m/z = 403.0（M + H<sup>+</sup>）

20

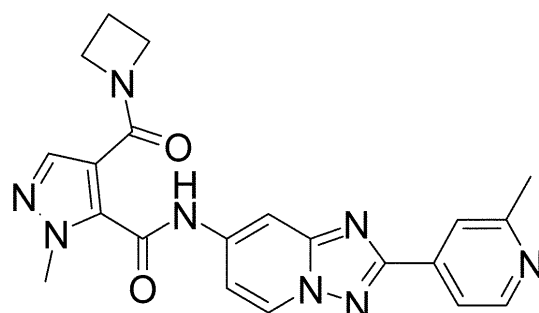
## 【0236】

## 実施例 67

4 - （アゼチジン - 1 - カルボニル） - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - （2 - メチル - ピリジン - 4 - イル） - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド

30

## 【化 1 5 7】



40

生成物を、実施例 66 に記載したのと同様の方法で、出発物質として4 - （アゼチジン - 1 - カルボニル） - N - （2 - ブロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル） - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド（150 mg、371  $\mu$ mol）及び2 - メチルピリジン - 4 - イルボロン酸（76.2 mg、557  $\mu$ mol）を使用して、調製した。この粗物質を、シリカゲルに適用し、そして溶離剤として酢酸エチル / メタノール 10 % を使用した20 g シリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - （アゼチジン - 1 - カルボニル） - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - （2 - メチル - ピリジン - 4 - イル） - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド（34 mg、22.0 %）をオフホウ

50

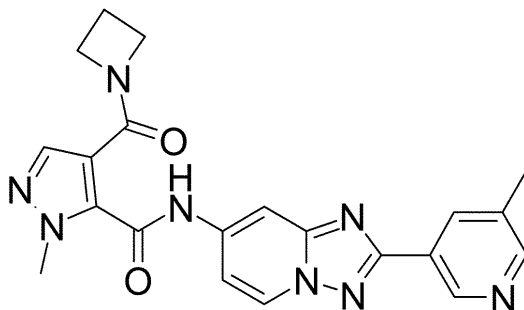
イトの固体として得た。融点：210～211、MS：m/z = 417.4 (M + H<sup>+</sup>)

【0237】

実施例68

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸  
[2-(5-メチル-ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-アミド

【化158】



10

生成物を、実施例66に記載したのと同様の方法で、出発物質として4-(アゼチジン-1-カルボニル)-N-(2-プロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(150mg、371 μmol)及び5-メチルピリジン-3-イルボロン酸(76.2mg、557 μmol)を使用して、調製した。この粗物質を、シリカゲルに適用し、そして溶離剤としてヘプタン/酢酸エチル20～100%を使用した50g NH<sub>2</sub>-シリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸[2-(5-メチル-ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-アミド(90mg、19.4%)を明褐色の固体として得た。融点：262～264、MS：m/z = 417.3 (M + H<sup>+</sup>)

20

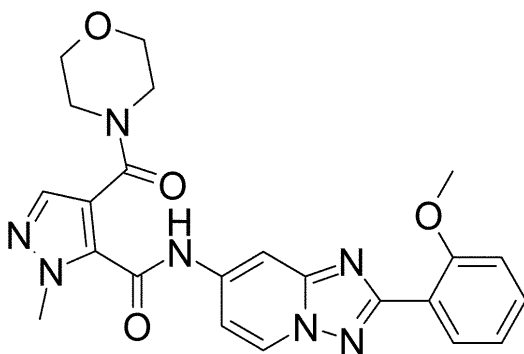
【0238】

30

実施例69

2-メチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸  
[2-(2-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-アミド

【化159】

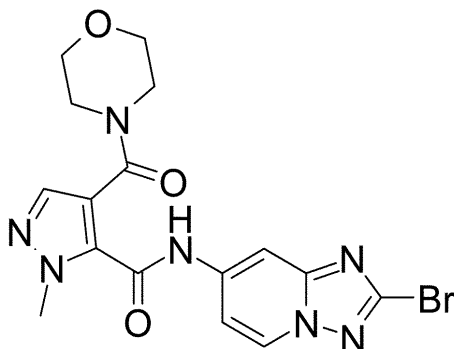


40

【0239】

a) 2-メチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-プロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-アミド

【化 1 6 0】



10

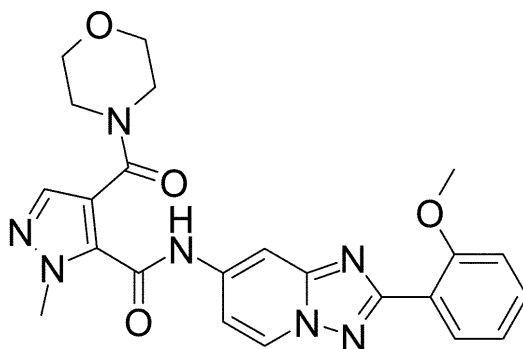
テトラヒドロフラン (20 mL) 中の 5 - ( 2 - ブロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 238 mg、652 μmol )、モルホリン ( 568 μL、6.52 mmol )、プロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 50 %、960 μL、1.63 mmol ) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 333 μL、1.96 mmol ) の混合物を、18 時間還流した。溶媒を蒸発させ、残留物を、炭酸水素ナトリウム溶液でトリチュレートした。沈殿した固体を濾別し、水で洗浄し、そして真空下で乾燥させて、2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - ブロモ - [ 1 , 2 , 4 ]

20

【 0 2 4 0】

b) 2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド

【化 1 6 1】



30

生成物を、実施例 66 に記載したのと同様の方法で、出発物質として N - ( 2 - ブロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ( 200 mg、461 μmol ) 及び 2 - メトキシフェニルボロン酸 ( 140 mg、921 μmol ) を使用して、調製した。この粗物質を、シリカゲルに適用し、そして溶離剤として酢酸エチル / メタノール 10 % を使用した 20 g シリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド ( 109 mg、51.3 % ) を明褐色の泡状物として得た。MS : m / z = 462.5 ( M + H<sup>+</sup> )。

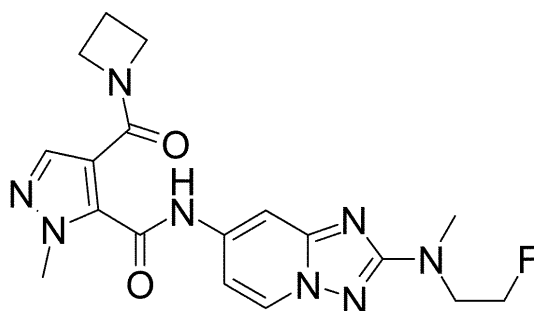
40

【 0 2 4 1】

50

## 実施例 70

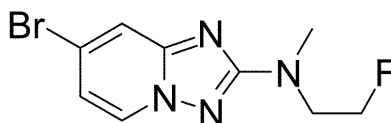
4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸  
 { 2 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ]  
 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド  
 【化 1 6 2】



10

【 0 2 4 2 】

a) ( 7 - ブロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - イル ) -  
 ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミン  
 【化 1 6 3】



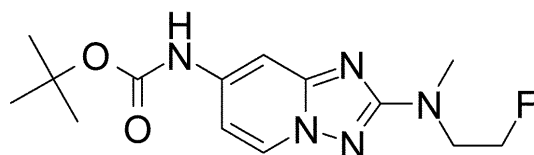
20

エタノール ( 3 0 mL ) 中の 2 , 7 - ジブロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ]  
 ] ピリジン ( 5 g 、 1 8 . 0 5 mmol ) 及び ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミン塩  
 酸塩 ( 2 0 g 、 1 8 0 . 5 mmol ) の溶液に、ジ - イソプロピルエチルアミン ( 4 7 mL 、 2  
 7 0 . 7 5 mmol ) を加え、そして反応混合物を、密閉管中、1 3 0 で 8 4 時間加熱した  
 。反応混合物を、減圧下で濃縮し、得られた残留物を、ジクロロメタン ( 1 0 0 mL ) で希  
 釈した。有機層を、水 ( 2 × 7 5 mL ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し  
 、そして減圧下で濃縮した。この粗物質を、溶離剤として 0 . 5 % メタノール / ジクロ  
 ロメタンを使用したシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、( 7 - ブロ  
 モ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - イル ) - ( 2 - フルオロ -  
 エチル ) - メチル - アミン ( 1 . 7 g 、 3 4 . 5 % ) をオフホワイトの固体として得た。  
 MS : m / z = 2 7 5 . 2 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

30

【 0 2 4 3 】

b) { 2 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾ  
 ロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル  
 【化 1 6 4】



40

生成物を、実施例 6 5 a ) に記載したのと同様の方法で、出発物質として 7 - ブロモ -  
 [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - イル ) - ( 2 - フルオロ - エチ  
 ル ) - メチル - アミン ( 0 . 7 1 0 g 、 2 . 6 mmol ) を使用して、調製した。揮発物を、  
 真空下で除去し、そして粗残留物を、溶離剤として 2 % メタノール / ジクロロメタンを  
 使用したシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより直接精製して、{ 2 - [ ( 2 - フ  
 ルオロ - エチル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジ

50

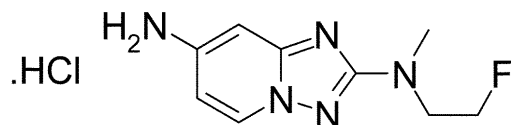


ン - 7 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル ( 7 1 0 mg、 9 4 . 5 % ) を明黄色の固体として得た。MS : m / z = 3 1 0 . 4 ( M + H <sup>+</sup> )。

【 0 2 4 4 】

c ) N 2 - ( 2 - フルオロ - エチル ) - N 2 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 , 7 - ジアミン塩酸塩

【 化 1 6 5 】



10

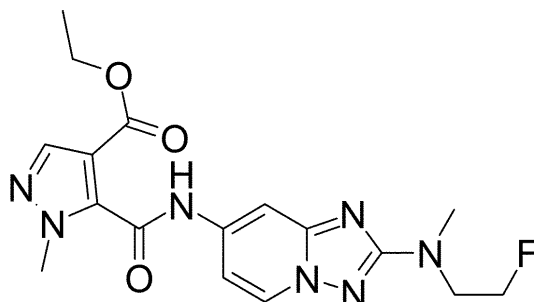
{ 2 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル ( 1 . 7 g、 5 . 5 mmol ) 及びジオキサン中の塩酸 ( 4N、 3 9 . 2 mL、 1 5 6 . 7 mmol ) の混合物を、 2 5 で 1 6 時間攪拌した。揮発物を、真空下で除去して、N 2 - ( 2 - フルオロ - エチル ) - N 2 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 , 7 - ジアミン塩酸塩を明黄色の固体として得た ( 1 . 3 g、 9 6 . 3 % )。MS : m / z = 2 1 0 . 2 ( M + H <sup>+</sup> )。

【 0 2 4 5 】

d ) 5 - { 2 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル } - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

20

【 化 1 6 6 】



30

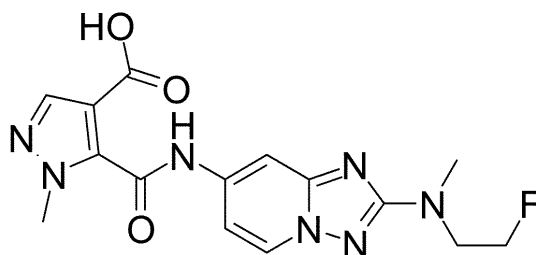
生成物を、実施例 6 5 c ) に記載したのと同様の方法で、出発物質として N 2 - ( 2 - フルオロ - エチル ) - N 2 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 , 7 - ジアミン塩酸塩 ( 1 . 3 g、 5 . 3 mmol ) 及び 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - エチルエステル ( 1 . 0 8 g、 5 . 4 5 mmol ) を使用して、調製した。溶媒を蒸発させ、そして得られた黄色を帯びた油状物を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でトリチュレートした。沈殿した固体を濾別し、水で 4 回洗浄し、そして真空下で乾燥させて、5 - { 2 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル } - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 1 . 5 7 g、 7 6 . 2 % ) を明黄色の固体として得た。MS : m / z = 3 9 0 . 5 ( M + H <sup>+</sup> )。

40

【 0 2 4 6 】

e ) 5 - { 2 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル } - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

## 【化 1 6 7】



10

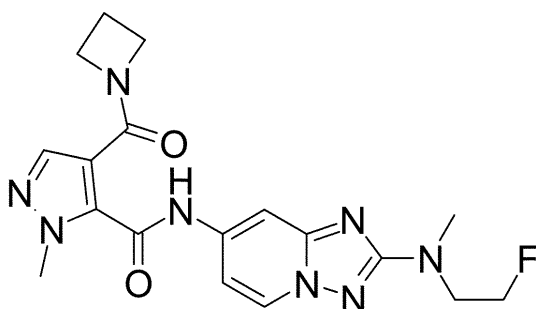
メタノール (40 mL) 及び水 (10 mL) の混合物中の 5 - { 2 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル } - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 2 . 5 g 、 6 . 4 2 mmol ) 及び水酸化リチウム - 水和物 ( 5 3 4 mg 、 1 2 . 8 4 mmol ) の溶液を、50 で 2 . 5 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、そして残留物を、少量の水に溶解した。次にそれを、2 N H C l 水溶液を使用して p H 約 3 に酸性化した。得られた固体塊を濾過し、水 ( 1 0 mL ) 、ヘキサン ( 2 × 1 0 mL ) 、ジクロロメタン ( 2 × 1 5 mL ) そして最後にメタノール ( 2 × 1 5 mL ) で順次洗浄し、そして真空下で乾燥させて、5 - { 2 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル } - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 2 . 0 9 g 、 8 8 . 8 % ) をオフホワイトの固体として得た。MS : m / z = 3 6 2 . 4 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

20

## 【 0 2 4 7 】

f ) 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 { 2 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド

## 【化 1 6 8】



30

テトラヒドロフラン ( 5 mL ) 中の 5 - ( 2 - ( ( 2 - フルオロエチル ) ( メチル ) アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 0 0 mg 、 2 7 7 μ mol ) 、アゼチジン ( 7 4 . 6 μ L 、 1 . 1 1 mmol ) 及びプロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 % 、 4 0 8 μ L 、 6 9 2 μ mol ) の混合物を、25 で 1 8 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を、炭酸水素ナトリウム溶液でトリチュレートした。沈殿した固体を濾別し、水で洗浄し、そして真空下で乾燥させて、4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 { 2 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド ( 9 3 mg 、 8 3 . 9 % ) を白色の固体として得た。融点 : 2 3 6 ~ 2 3 7 、 MS : m / z = 4 0 1 . 1 ( M + H <sup>+</sup> )

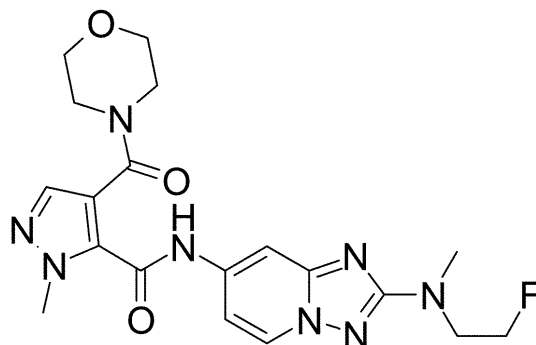
40

## 【 0 2 4 8 】

実施例 7 1

50

2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸  
 { 2 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ]  
 ピリジン - 7 - イル } - アミド  
 【化 1 6 9】



10

テトラヒドロフラン ( 5 . 0 0 mL ) 中の 5 - ( 2 - ( ( 2 - フルオロエチル ) ( メチル )  
 ) アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル  
 ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 0 0 mg、2 7 7 μmol )、モル  
 ホリン ( 1 2 1 μL、1 . 3 8 mmol ) 及びプロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0  
 %、4 0 8 μL、6 9 2 μmol ) の混合物を、1 8 時間還流した。溶媒を蒸発させ、残留物  
 を、5 で炭酸水素ナトリウム溶液を用いてトリチュレートした。沈殿した固体を濾別し  
 、水で洗浄し、そして真空下で乾燥させて、2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボ  
 ニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 { 2 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル  
 - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド ( 1 0 0 mg、8 3 . 9 % )  
 を白色の固体として得た。融点：1 4 4 ~ 1 4 5 、MS : m / z = 4 3 1 . 0 ( M + H + )

20

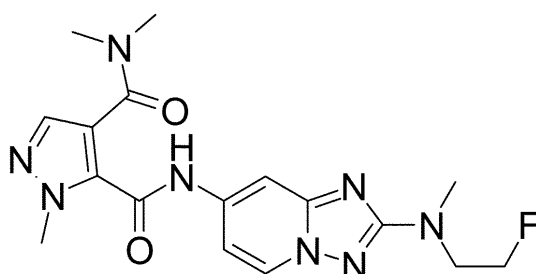
【0249】

実施例 7 2

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - ( { 2 -  
 [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 -  
 a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド )

30

【化 1 7 0】



40

テトラヒドロフラン ( 5 . 0 0 mL ) 中の 5 - ( 2 - ( ( 2 - フルオロエチル ) ( メチル )  
 ) アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル  
 ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 0 0 mg、2 7 7 μmol )、ジメ  
 チルアミン塩酸塩 ( 1 1 3 mg、1 . 3 8 mmol )、N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 3 7 7 μL、2 . 2 1 mmol ) 及びプロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 %、4 0  
 8 μL、6 9 2 μmol ) の混合物を、2 5 で 1 8 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物  
 を、炭酸水素ナトリウム溶液でトリチュレートした。沈殿した固体を濾別し、水で洗浄し  
 、そして真空下で乾燥させて、2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4  
 - ジメチルアミド 3 - ( { 2 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 ,

50

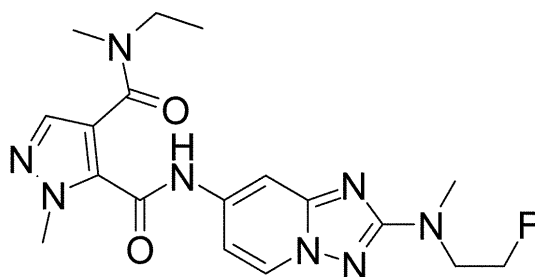
2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イル}-アミド) (96 mg、89.3%)を白色の固体として得た。融点：203 ~ 204、MS：m/z = 389.1 (M + H<sup>+</sup>)

【0250】

実施例 73

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸4-(エチル-メチル-アミド)3-( { 2 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド)

【化171】



10

テトラヒドロフラン (5.00 mL) 中の 5-(2-(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (100 mg、277 μmol)、N-メチルエタンアミン (81.8 mg、1.38 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (235 μL、1.38 mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (酢酸エチル中50%、408 μL、692 μmol) の混合物を、25 で18時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を、炭酸水素ナトリウム溶液でトリチュレートした。沈殿した固体を濾別し、水で洗浄し、そして真空下で乾燥させて、2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸4-(エチル-メチル-アミド)3-( { 2 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド) (90 mg、80.8%)を白色の固体として得た。融点：145 ~ 147、MS：m/z = 403.3 (M + H<sup>+</sup>)

20

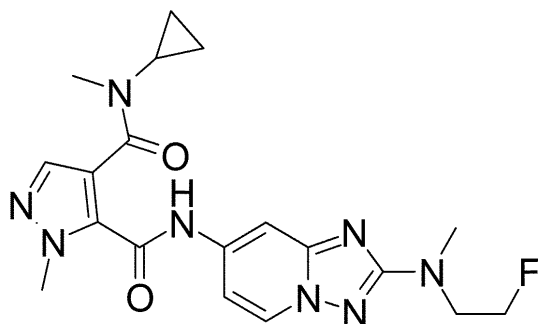
30

【0251】

実施例 74

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸4-(シクロプロピル-メチル-アミド)3-( { 2 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド)

【化172】



40

テトラヒドロフラン (5.00 mL) 中の 5-(2-(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (100 mg、277 μmol)、N-メチルシクロプロパン-アミン (19.7 mg、277 μmol)、N,N-ジイソプロピル

50

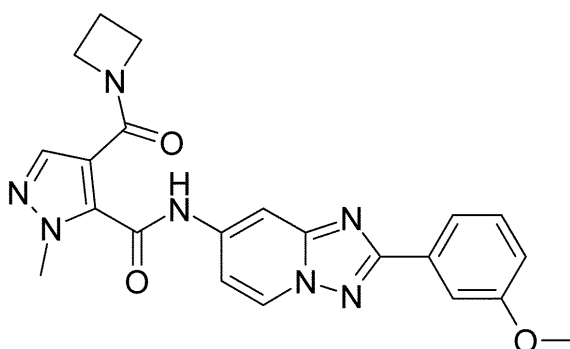
エチルアミン ( 2 3 5  $\mu\text{L}$ 、 1 . 3 8 mmol ) 及びプロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 %、 4 0 8  $\mu\text{L}$ 、 6 9 2  $\mu\text{mol}$  ) の混合物を、 2 5 で 1 8 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を、 0 で炭酸水素ナトリウム溶液を用いてトリチュレートした。沈殿した固体を濾別し、水で洗浄し、そして真空下で乾燥させて、 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( シクロプロピル - メチル - アミド ) 3 - ( { 2 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド ) ( 8 7 mg、 7 5 . 9 % ) を白色の固体として得た。融点 : 1 4 8 ~ 1 、 MS :  $m/z = 4 1 5 . 0 ( M + H^+ )$

【 0 2 5 2 】

実施例 7 5

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド

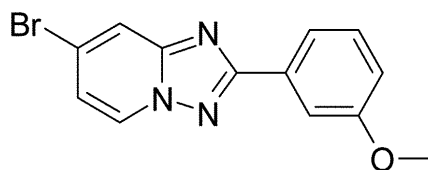
【 化 1 7 3 】



【 0 2 5 3 】

a ) 7 - プロモ - 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン

【 化 1 7 4 】



ピリジン ( 5 0 mL ) 中の 1 , 2 - ジアミノ - 4 - プロモ - ピリジニウム - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホナート ( 実施例 1、工程 a ) ( 8 g、 2 0 . 7 mmol ) の溶液に、 3 - メトキシベンゾイルクロリド ( 6 mL、 4 1 . 3 mmol ) を加えた。反応混合物を、 8 5 で 3 時間加熱した。揮発物を、真空下で除去し、そして得られた残留物を、 Et O A c ( 3 0 0 mL ) で希釈した。有機層を、水 ( 2 x 2 5 0 mL ) 及びブライン ( 1 0 0 mL ) で順次洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして真空下で蒸発させた。このようにして得た粗物質を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー ( 1 0 ~ 1 5 % Et O A c / ヘキサン ) により精製して、 7 - プロモ - 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン ( 8 g、定量的 ) を白色の固体として得た。LC - MS :  $m/z = 3 0 3 . 8 [ M + H ]^+$ 。

【 0 2 5 4 】

b ) [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

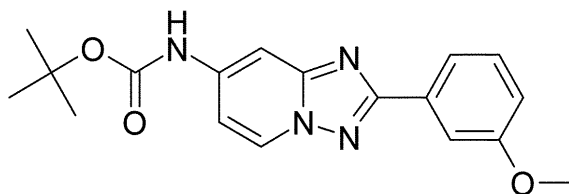
10

20

30

40

## 【化 1 7 5】

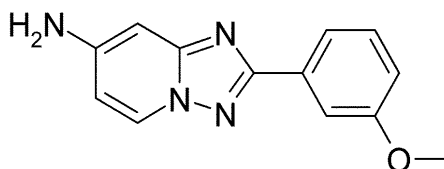


ジオキサン ( 8 5 mL ) 中の 7 - プロモ - 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン ( 5 . 0 g 、 1 6 . 4 mmol ) 、 tert - ブチルカルバマート ( 2 . 8 8 g 、 2 4 . 7 mmol ) 及び炭酸セシウム ( 1 0 . 6 g 、 3 2 . 9 mmol ) の溶液を、 2 5 で 2 0 分間、アルゴンで十分に脱ガスした。次に、この溶液に、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 3 . 0 g 、 3 . 2 8 mmol ) 及びキサントホス ( 3 . 8 g 、 6 . 5 7 mmol ) を加え、そして得られた混合物を、さらに 2 0 分間、アルゴンで再度脱ガスした。反応混合物を、アルゴン雰囲気下、 1 0 0 で 1 6 時間加熱した。反応混合物を、 Et O A c ( 5 0 0 mL ) で希釈した。有機層を、水 ( 2 × 2 5 0 mL ) 及びブライン ( 1 0 0 mL ) で順次洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして真空下で蒸発させた。このようにして得た粗物質を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ ( 2 0 ~ 4 0 % Et O A c / ヘキサン ) により精製して、 [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル ( 2 . 8 g 、 5 1 % ) を黄色の固体として得た。LC - MS : m / z = 3 4 1 [ M + H ]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 5 5 】

c ) 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルアミン

## 【化 1 7 6】

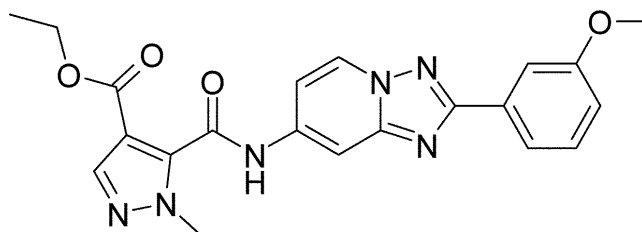


D C M ( 1 0 0 mL ) 中の [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル ( 5 . 5 g 、 1 6 . 2 mmol ) の溶液に、ジオキサン中の H C l の溶液 ( 4 N 、 2 0 mL ) を加えた。得られた反応混合物を、 2 5 で 1 6 時間撹拌した。揮発物を、真空下で除去し、そして得られた残留物を、真空下で乾燥させて、 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルアミン ( 5 g 、 定量的 ) を明黄色の固体として与えた。LC - MS : m / z = 2 4 1 . 0 [ M + H ]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 5 6 】

d ) 5 - [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

## 【化177】



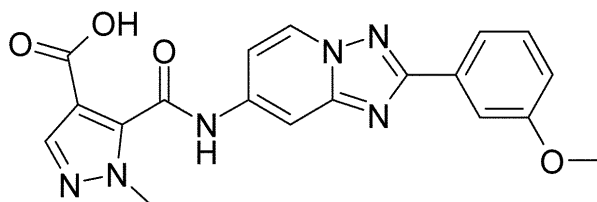
DMF (120 mL) 中の 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - エチルエステル ( 8 . 0 g 、 4 0 . 4 mmol ) の溶液に、HATU ( 3 4 g 、 8 8 . 9 mmol ) 、 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルアミン ( 1 0 . 6 g 、 4 4 . 4 mmol ) 及び DIPEA ( 3 0 mL 、 1 6 1 . 1 mmol ) を 0 で加えた。反応混合物を、25 で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を、水で希釈した。得られた沈殿した固体を濾過し、水で洗浄し、トルエンを用いて共沸乾燥させ、続いて真空乾燥して、5 - [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルを白色の固体 ( 7 . 8 g 、 5 6 % ) として得た。LC - MS : m / z = 4 2 1 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

10

## 【0257】

20

e) 5 - [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸  
【化178】



30

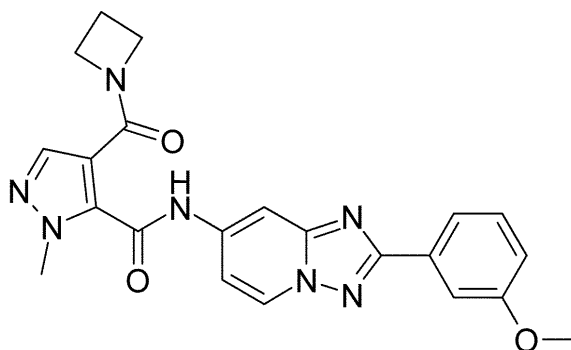
THF ( 2 0 mL ) 、 MeOH ( 1 4 mL ) 及び水 ( 7 mL ) の混合物中の 5 - [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 3 . 5 g 、 8 . 3 3 mmol ) の溶液に、LiOH × H<sub>2</sub>O ( 1 . 0 g 、 2 5 . 0 mmol ) を 0 で加えた。反応混合物を、25 で 4 時間攪拌した。溶媒を、真空下で除去し、そして得られた粗物質を、水 ( 1 5 0 mL ) で希釈した。水層を、エーテル ( 2 × 1 0 0 mL ) で洗浄し、0 に冷却し、そして攪拌下、1 N HCl 水溶液でゆっくり酸性化 ( pH 5 ) した。得られた沈殿した固体を濾過し、そして真空下で乾燥させて、5 - [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸を白色の固体 ( 5 . 9 g ; 粗、定量的 ) として与えた。LC - MS : m / z = 3 9 3 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup>。

40

## 【0258】

f) 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド

## 【化 179】



10

DMF (50 mL) 中の 5 - [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 4 . 0 g 、 10 . 2 mmol ) の溶液に、HATU ( 8 . 5 g 、 22 mmol )、アゼチジン塩酸塩 ( 1 . 05 g 、 93 . 5 mmol ) 及び DIPEA ( 7 . 5 mL 、 40 mmol ) を 0 で加えた。得られた反応混合物を、25 で 16 時間攪拌した。混合物を、水 ( 100 mL ) で希釈し、そして 15 分間攪拌した。得られた沈殿した固体を濾過し、水で十分に洗浄し、そしてトルエンを用いて共沸乾燥させ、続いて真空乾燥させて、4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミドをオフホワイトの固体 ( 1 . 9 g 、 44 % ) として得た。LC - MS : m / z = 432 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup>。

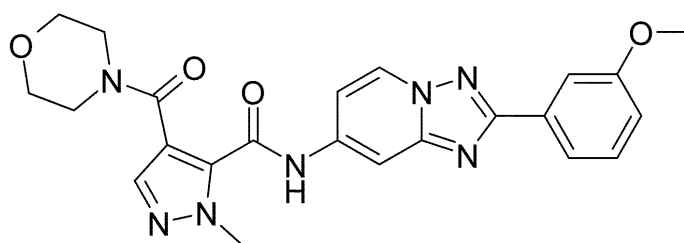
20

## 【0259】

## 実施例 76

2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド

## 【化 180】



30

この化合物を、実施例 75 に記載したのと同様の方法で、5 - [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 実施例 75 、 工程 e ) ( 1 . 0 g 、 2 . 55 mmol ) 及びモルホリン ( 245 μL 、 2 . 80 mmol ) から出発して、調製した。オフホワイトの固体 ( 937 mg 、 80 % )。LC - MS : m / z = 462 . 6 [ M + H ] <sup>+</sup>。

40

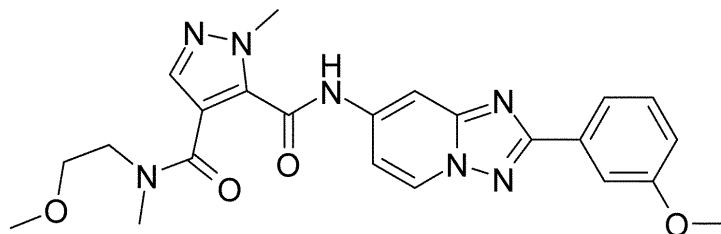
## 【0260】

## 実施例 77

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 3 - { [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド }



## 【化 1 8 1】



この化合物を、実施例 7 5 に記載したのと同様の方法で、5 - [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 実施例 7 5 、 工程 e ) ( 6 0 0 mg 、 1 . 5 3 mmol ) 及び ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチルアミン ( 1 8 0 μL 、 1 . 6 8 mmol ) から出発して、調製した。褐色の固体 ( 3 5 mg 、 5 % ) 。 LC - MS : m / z = 4 6 4 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> .

10

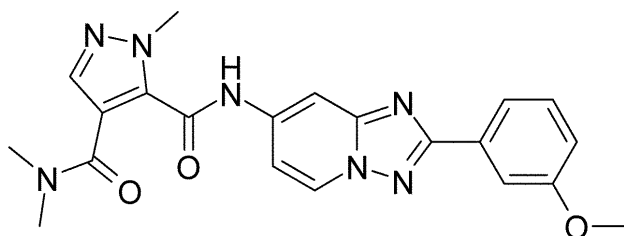
## 【 0 2 6 1 】

## 実施例 7 8

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - { [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド }

20

## 【化 1 8 2】



この化合物を、実施例 7 5 に記載したのと同様の方法で、5 - [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 実施例 7 5 、 工程 e ) ( 6 0 0 mg 、 1 . 5 3 mmol ) 及びジメチルアミン塩酸塩 ( 1 3 7 mg 、 1 . 6 8 mmol ) から出発して、調製した。白色の固体 ( 1 2 5 mg 、 1 9 % ) 。 LC - MS : m / z = 4 2 0 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> .

30

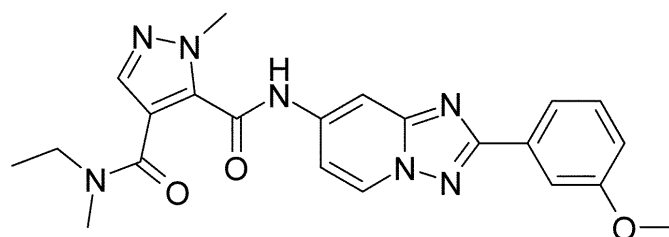
## 【 0 2 6 2 】

## 実施例 7 9

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( エチル - メチル - アミド ) 3 - { [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド }

40

## 【化 1 8 3】



この化合物を、実施例 7 5 に記載したのと同様の方法で、5 - [ 2 - ( 3 - メトキシ -

50

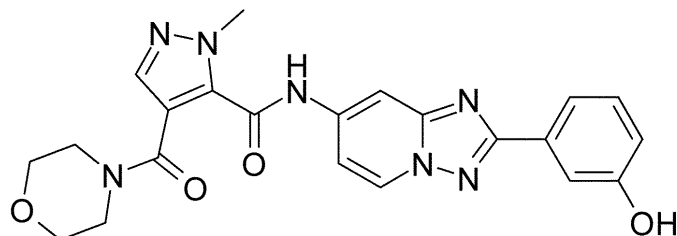
フェニル) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 実施例 75、工程 e ) ( 600 mg、1.53 mmol ) 及び N - エチルメチルアミン ( 146  $\mu$ L、1.68 mmol ) から出発して、調製した。白色の固体 ( 50 mg、7% )。LC - MS : m / z = 434.2 [ M + H ]<sup>+</sup>。

【 0263 】

実施例 80

2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド

【 化 184 】



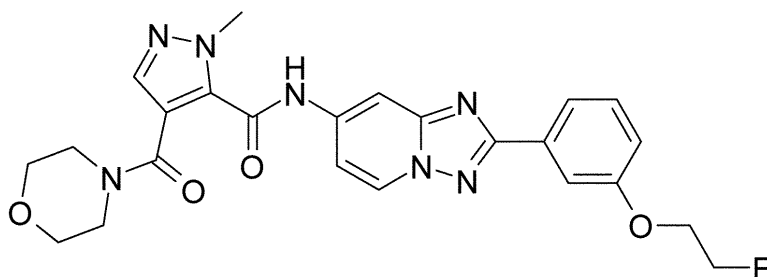
DCM ( 50 mL ) 中の 2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド ( 実施例 75 ) ( 2.7 g、5.86 mmol ) の溶液に、DCM 中の三臭化ホウ素の溶液 ( 1 M 溶液 ; 15 mL、14.6 mmol ) を 25 で加えた。反応混合物を、窒素雰囲気下、25 で 4 時間撹拌した。混合物を、水 ( 100 mL ) で希釈し、そして 15 分間撹拌した。得られた沈殿した固体を濾過し、水で十分に洗浄し、そしてトルエンを用いて共沸乾燥させて ( 3 x 100 mL )、2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミドをオフホワイトの固体 ( 2.5 g、96% ) として与えた。LC - MS : m / z = 448.4 [ M + H ]<sup>+</sup>。

【 0264 】

実施例 81

2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 { 2 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド

【 化 185 】



DMF ( 5 mL ) 中の 2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド ( 実施例 80 ) ( 350 mg、0.782 mmol ) の溶液に、1 - ブロモ - 2 - フルオロエタン ( 250 mg、1.96 mmol ) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 108 mg、0.782 mmol ) を加えた。反応混合物を、60 で 16 時間撹拌した

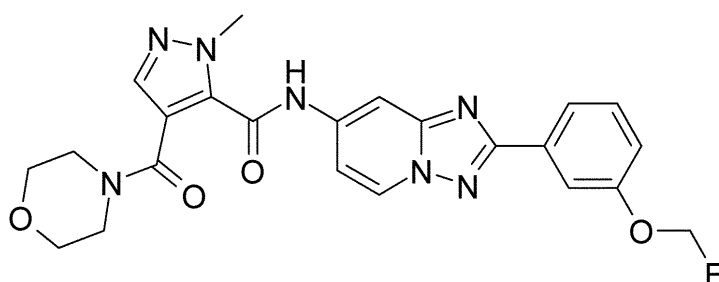
。反応混合物を、EtOAc (30 mL) で希釈し、そして水 (2 × 10 mL) 及びブライン (15 mL) で洗浄した。有機層を、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして真空下で蒸発させた。このようにして得た粗物質を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (5% MeOH / DCM) により精製して、2 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 { 2 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミドをオフホワイトの固体 (90 mg、23%) として得た。LC - MS : m / z = 494 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0265】

#### 実施例 8 2

2 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 3 - フルオロメトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド

【化186】



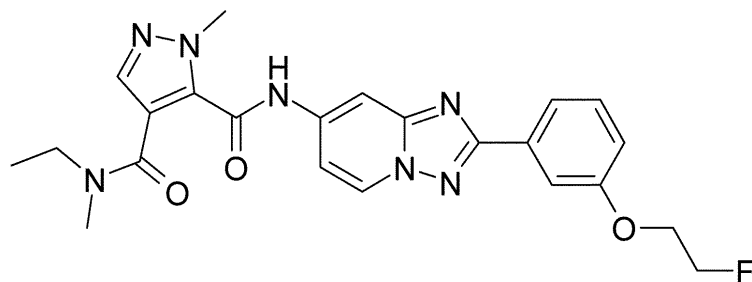
この化合物を、実施例 8 1 に記載したのと同様の方法で、2 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド (実施例 8 0) (250 mg、0.559 mmol) 及びトルエン - 4 - スルホン酸フルオロメチルエステル (171 mg、0.838 mmol) から出発して、調製した。白色の固体 (10 mg、4%)。LC - MS : m / z = 480 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0266】

#### 実施例 8 3

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - (エチル - メチル - アミド) 3 - ( { 2 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド)

【化187】



【0267】

a) 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - (エチル - メチル - アミド) 3 - { [ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド }

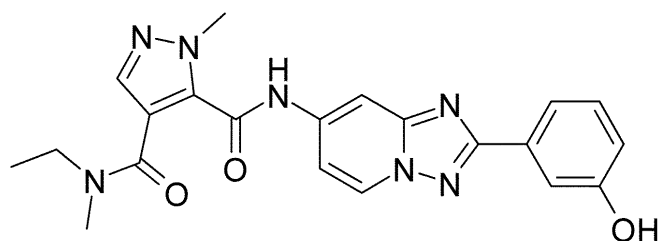
10

20

30

40

【化 1 8 8】

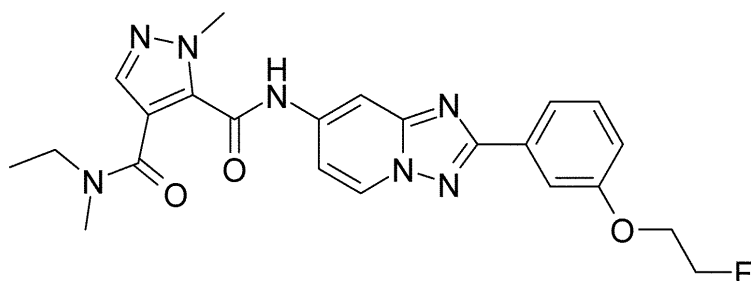


この化合物を、実施例 8 0 に記載したのと同様の方法で、2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( エチル - メチル - アミド ) 3 - { [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド } ( 実施例 7 9 ) ( 1 . 1 g 、 2 . 5 4 mmol ) から出発して、調製した。白色の固体 ( 2 1 0 mg 、 2 0 % ) 。 LC - MS : m / z = 4 1 9 . 8 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

【 0 2 6 8 】

b ) 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( エチル - メチル - アミド ) 3 - ( { 2 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド )

【化 1 8 9】



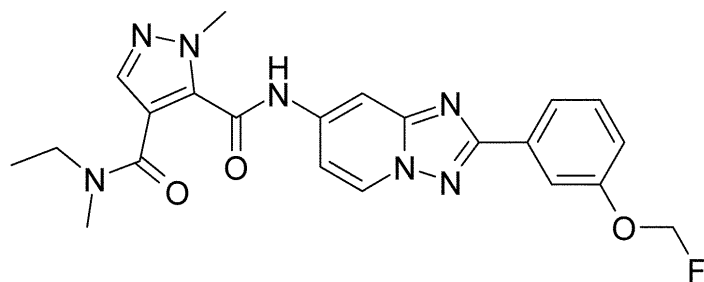
この化合物を、実施例 8 1 に記載したのと同様の方法で、2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( エチル - メチル - アミド ) 3 - { [ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド } ( 実施例 8 3 、 工程 a ) ( 2 1 0 mg 、 0 . 5 0 1 mmol ) 及び 1 - プロモ - 2 - フルオロエタン ( 9 6 mg 、 0 . 7 5 1 mmol ) から出発して、調製した。白色の固体 ( 3 0 mg 、 1 2 % ) 。 LC - MS : m / z = 4 6 6 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

【 0 2 6 9 】

実施例 8 4

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( エチル - メチル - アミド ) 3 - { [ 2 - ( 3 - フルオロメトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド }

【化 1 9 0】



この化合物を、実施例 8 1 に記載したのと同様の方法で、2 - メチル - 2 H - ピラゾール

10

20

30

40

50

ル - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( エチル - メチル - アミド ) 3 - { [ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド } ( 実施例 8 3 、 工程 a ) ( 2 1 0 mg 、 0 . 5 0 1 mmol ) 及びトルエン - 4 - スルホン酸フルオロメチルエステル ( 1 8 2 mg 、 0 . 8 9 4 mmol ) から出発して、調製した。白色の固体 ( 1 5 mg 、 5 % ) 。 LC - MS : m / z = 4 5 1 . 8 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

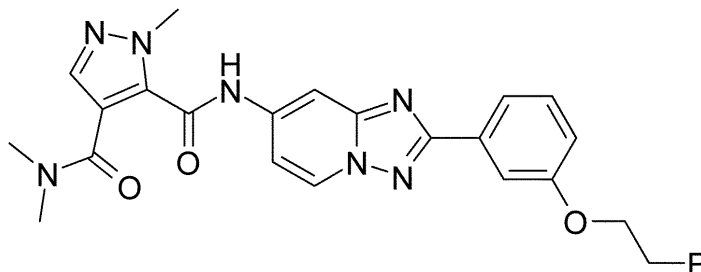
【 0 2 7 0 】

実施例 8 5

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - ( { 2 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド )

10

【 化 1 9 1 】

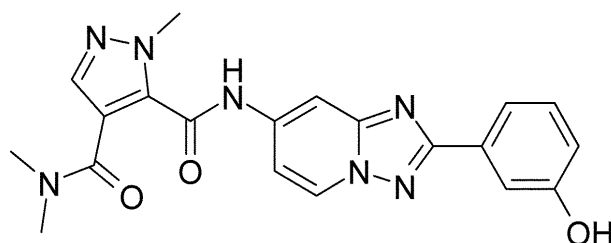


【 0 2 7 1 】

20

a ) 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - { [ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド }

【 化 1 9 2 】



30

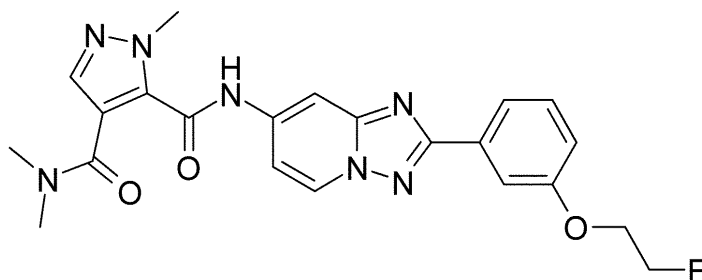
この化合物を、実施例 8 0 に記載したのと同様の方法で、2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - { [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド } ( 実施例 7 8 ) ( 1 . 0 g 、 2 . 3 9 mmol ) から出発して、調製した。白色の固体 ( 6 0 0 mg 、 6 2 % ) 。 LC - MS : m / z = 4 0 6 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

【 0 2 7 2 】

b ) 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - ( { 2 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド )

40

【 化 1 9 3 】



50

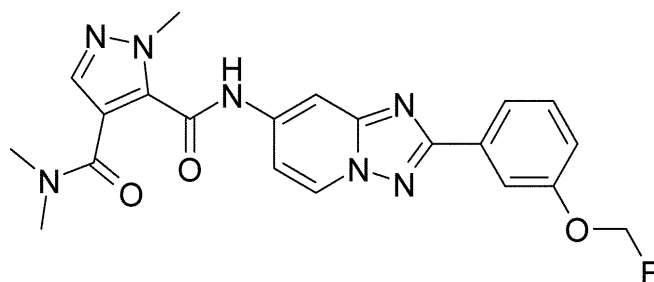
この化合物を、実施例 8 1 に記載したのと同様の方法で、2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - { [ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド } ( 5 0 0 mg、1 . 2 3 mmol ) 及び 1 - ブロモ - 2 - フルオロエタン ( 4 8 0 mg、1 . 8 5 mmol ) から出発して、調製した。白色の固体 ( 1 3 0 mg、2 3 % )。LC - MS : m / z = 4 5 2 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 2 7 3 】

実施例 8 6

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - { [ 2 - ( 3 - フルオロメトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド }

【 化 1 9 4 】



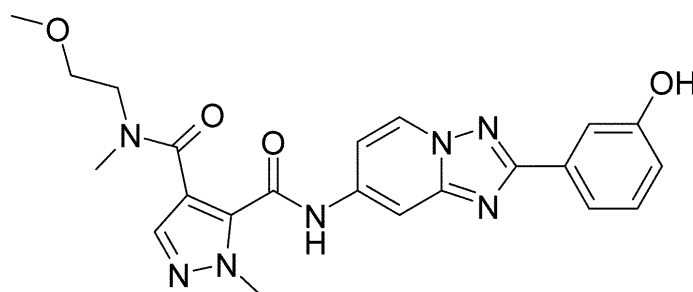
この化合物を、実施例 8 1 に記載したのと同様の方法で、2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - { [ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド } ( 実施例 8 5、工程 a ) ( 5 0 0 mg、1 . 2 3 mmol ) 及びトルエン - 4 - スルホン酸フルオロメチルエステルから出発して、調製した。白色の固体 ( 2 5 mg、9 % )。LC - MS : m / z = 4 3 8 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 2 7 4 】

実施例 8 7

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 3 - { [ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド } 4 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミド ]

【 化 1 9 5 】

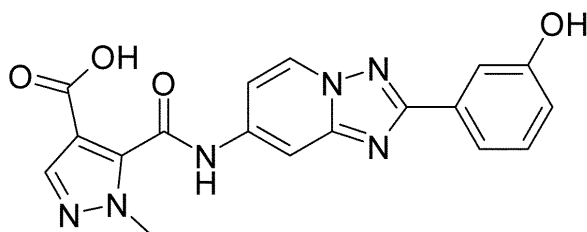


【 0 2 7 5 】

a) 5 - [ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

酸

【化 1 9 6】

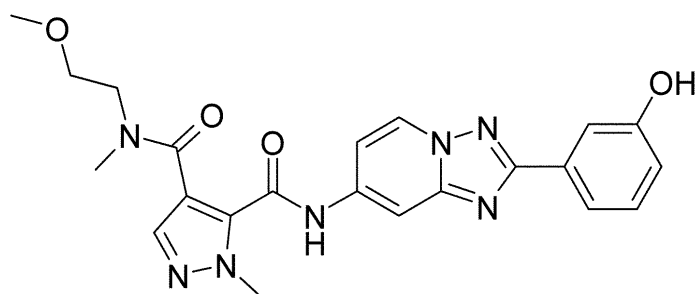


この化合物を、実施例 80 に記載したのと同様の方法で、5 - [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 実施例 75、工程 e ) ( 500 mg、1.27 mmol ) から出発して、調製した。オフホワイトの固体 ( 450 mg、93% )。LC - MS : m / z = 379.4 [ M + H ]<sup>+</sup>。

【 0 2 7 6】

b) 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 3 - { [ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド } 4 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミド ]

【化 1 9 7】



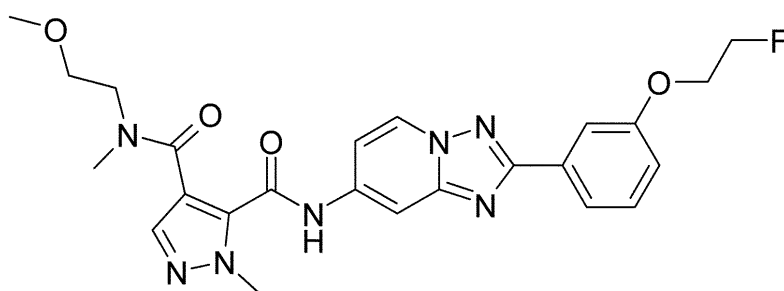
この化合物を、実施例 75、工程 f に記載したのと同様の方法で、5 - [ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 425 mg、1.12 mmol ) 及び ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチルアミン ( 150 μL、1.34 mmol ) から出発して、調製した。褐色の固体 ( 400 mg、79% )。LC - MS : m / z = 449.6 [ M + H ]<sup>+</sup>。

【 0 2 7 7】

実施例 88

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 3 - ( { 2 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド ) 4 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミド ]

【化 1 9 8】



10

20

30

40

50

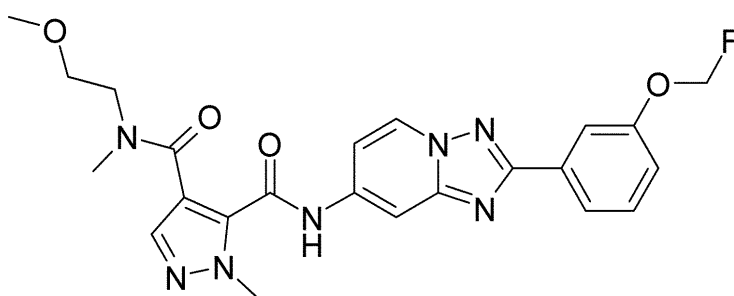
この化合物を、実施例 8 1 に記載したのと同様の方法で、2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 3 - { [ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド } 4 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミド ] ( 実施例 8 7 ) ( 1 5 0 mg、0 . 3 3 3 mmol ) 及び 1 - プロモ - 2 - フルオロエタン ( 4 2 mg、0 . 3 3 3 mmol ) から出発して、調製した。オフホワイトの固体 ( 4 0 mg、2 4 % )。LC - MS : m / z = 4 9 6 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 2 7 8 】

実施例 8 9

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 3 - { [ 2 - ( 3 - フルオロメトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド } 4 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミド ]

【 化 1 9 9 】



10

20

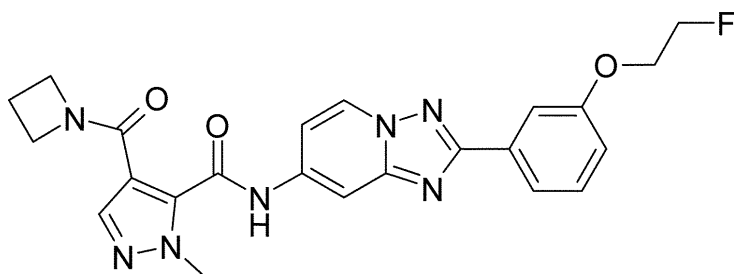
この化合物を、実施例 8 1 に記載したのと同様の方法で、2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 3 - { [ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド } 4 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミド ] ( 実施例 8 7 ) ( 4 0 0 mg、0 . 6 6 8 mmol ) 及びトルエン - 4 - スルホン酸フルオロメチルエステル ( 1 8 6 mg、0 . 6 6 8 mmol ) から出発して、調製した。オフホワイトの固体 ( 2 0 mg、5 % )。LC - MS : m / z = 4 8 2 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 2 7 9 】

実施例 9 0

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 { 2 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド

【 化 2 0 0 】



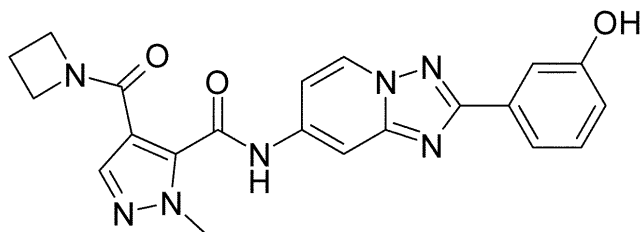
40

【 0 2 8 0 】

a ) 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド



## 【化201】

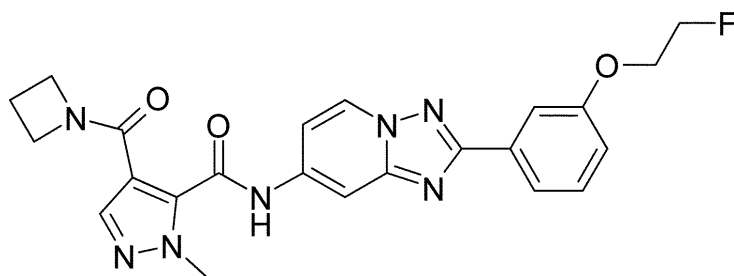


この化合物を、実施例75、工程fに記載したのと同様の方法で、5-[2-(3-ヒドロキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(実施例87、工程a)(1.5g、3.97mmol)及びアゼチジン塩酸塩(556mg、5.95mmol)から出発して、調製した。褐色の固体(1.0g、60%)。LC-MS:m/z=418.2[M+H]<sup>+</sup>。

## 【0281】

b) 4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸{2-[3-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-アミド

## 【化202】



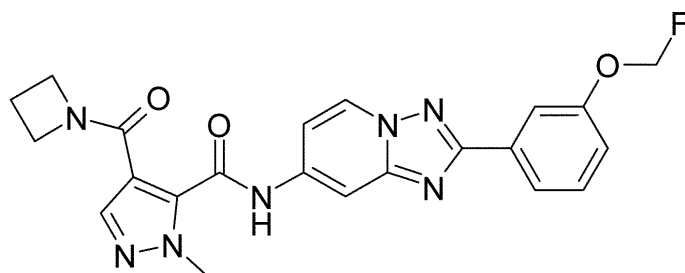
この化合物を、実施例81に記載したのと同様の方法で、4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸[2-(3-ヒドロキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-アミド(750mg、1.80mmol)及び1-ブロモ-2-フルオロエタン(228mg、1.80mmol)から出発して、調製した。オフホワイトの固体(40mg、5%)。LC-MS:m/z=464.4[M+H]<sup>+</sup>。

## 【0282】

## 実施例91

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸[2-(3-フルオロメトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-アミド

## 【化203】



10

20

30

40

50

この化合物を、実施例 8 1 に記載したのと同様の方法で、4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド ( 実施例 9 0、工程 a ) ( 2 6 0 mg、0 . 6 2 3 mmol ) 及びトルエン - 4 - スルホン酸フルオロメチルエステル ( 1 2 7 mg、0 . 6 2 3 mmol ) から出発して、調製した。オフホワイトの固体 ( 5 0 mg、1 8 % )。LC - MS : m / z = 4 5 0 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 2 8 3 】

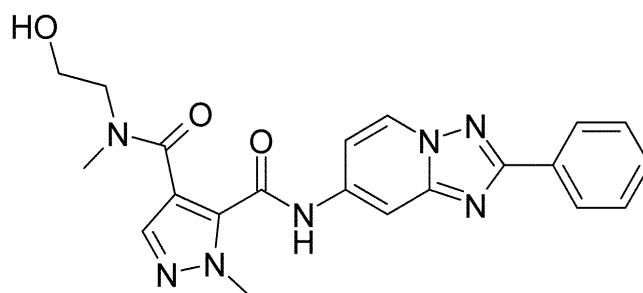
実施例 9 2

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 3 - [ ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ]

10

ピリジン - 7 - イル ) - アミド ]

【 化 2 0 4 】

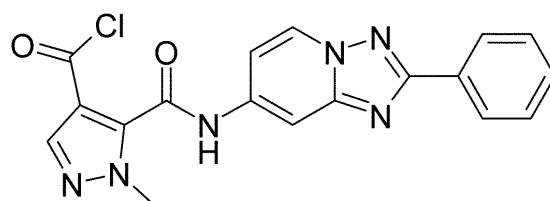


20

【 0 2 8 4 】

a ) 1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニルクロリド

【 化 2 0 5 】



30

1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 実施例 2 ) ( 2 . 0 g、5 . 5 2 mmol ) を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 4 . 4 mL ) 及び DMF ( 2 7 2 μL ) と合わせて、白色の懸濁液を与えた。0 に冷却した後、オキサリルジクロリド ( 1 . 8 7 mL、2 2 . 1 mmol ) を加え、そして反応混合物を、0 で 1 5 分間、次に室温で 3 時間攪拌した。混合物を、真空下で濃縮し、そして得た白色の固体を、高真空下で一晩乾燥させた。この粗物質を、次の工程に更に精製しないで使用した。

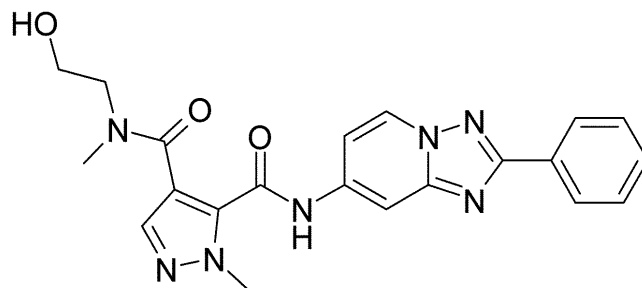
【 0 2 8 5 】

b ) 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 3 - [ ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ]

40

ピリジン - 7 - イル ) - アミド ]

## 【化206】



10

1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニルクロリド ( 2 . 1 g 、 5 . 5 1 mmol ) を、  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 40 . 0 mL ) と合わせて、白色の懸濁液を与えた。0 に冷却した後、2 - ( メチルアミノ ) エタノール ( 2 . 0 7 g 、 2 . 2 1 mL 、 2 7 . 6 mmol ) を滴下し、そして明黄色の溶液を得た。0 で 10 分後、攪拌を、室温で続けた。2 時間後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を加え、そしてこの懸濁液を濾過した。純粋な生成物 ( 5 5 3 mg 、 2 4 % ) を、 $\text{EtOH}$  から再結晶化によって得た。白色の固体 ; MS :  $m/z = 4 2 0 . 2 [ M + H ] ^ +$ 。

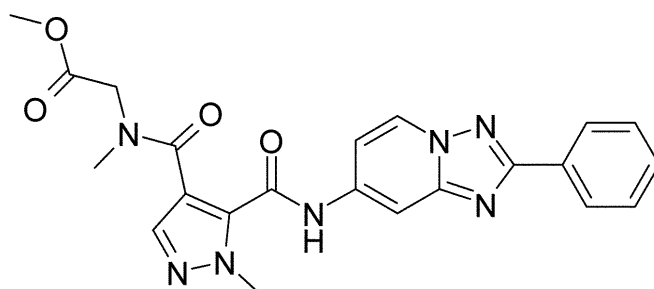
## 【0286】

20

## 実施例 9 3

{ メチル - [ 1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 酢酸メチルエステル

## 【化207】



30

この化合物を、実施例 9 2 に記載したのと同様の方法で、1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニルクロリド ( 実施例 9 2 、 工程 a ) ( 2 6 3 mg 、 6 9 1  $\mu\text{mol}$  ) 及びメチル 2 - ( メチルアミノ ) アセタート塩酸塩 ( 4 8 2 mg 、 3 . 4 5 mmol ) から出発して、調製した。さらなる TEA ( 3 4 9 mg 、 4 8 1  $\mu\text{L}$  ) を、反応混合物に加えた。最終生成物を、白色の固体として単離した ( 1 4 6 mg 、 4 6 % ) ; MS :  $m/z = 4 4 8 . 2 [ M + H ] ^ +$ 。

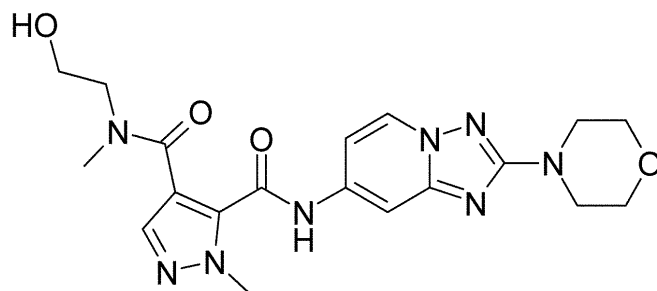
40

## 【0287】

## 実施例 9 4

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 3 - [ ( 2 - モルホリン - 4 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ]

【化 2 0 8】

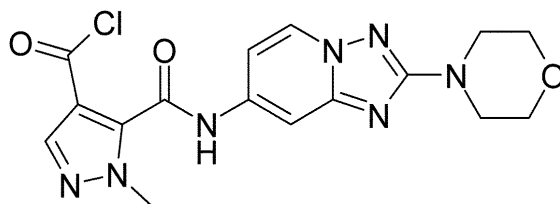


【 0 2 8 8】

10

a) 1 - メチル - 5 - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニルクロリド

【化 2 0 9】



20

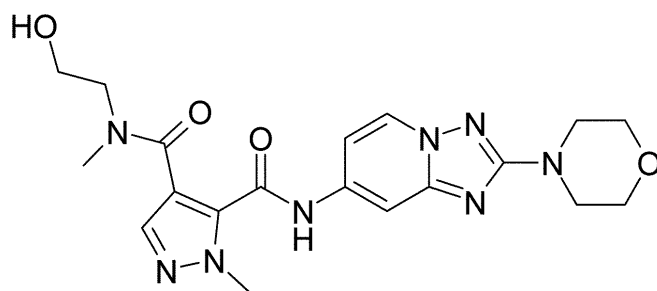
この化合物を、実施例 9 2、工程 a に記載したのと同様の方法で、1 - メチル - 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 実施例 2 9、工程 a ) ( 2 5 0 mg、6 7 3  $\mu$ mol ) から出発して、調製した。この粗物質を、以下の工程で更に精製しないで使用した。

【 0 2 8 9】

b) 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 3 - [ ( 2 - モルホリン - 4 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ]

【化 2 1 0】

30



1 - メチル - 5 - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニルクロリド ( 2 6 2 mg、6 7 2  $\mu$ mol ) を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 0 mL ) と合わせて、明褐色の懸濁液を与えた。2 - ( メチルアミノ ) エタノール ( 2 5 2 mg、3 . 3 6 mmol ) を、室温で滴下し、そして明黄色の溶液を得た。この溶液を、室温で一晩攪拌した。沈殿した生成物を、濾過により集め、そして HPLC により精製して、白色の固体 1 0 1 mg ( 3 5 % ) を得た。MS :  $m/z = 429 . 3 [ M + H ] ^+$ 。

40

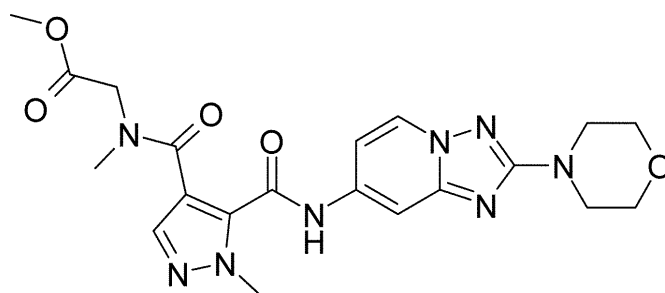
【 0 2 9 0】

実施例 9 5

{ メチル - [ 1 - メチル - 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル

50

] - アミノ } - 酢酸メチルエステル  
【化 2 1 1】



10

この化合物を、実施例 9 3 に記載したのと同様の方法で、1 - メチル - 5 - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニルクロリド ( 実施例 9 4 、 工程 a ) ( 2 5 0 mg 、 6 4 1  $\mu$ mol ) から出発して、調製した。白色の固体 ( 1 0 7 mg 、 3 4 % ) ; MS :  $m/z = 457.2 [M+H]^+$ 。

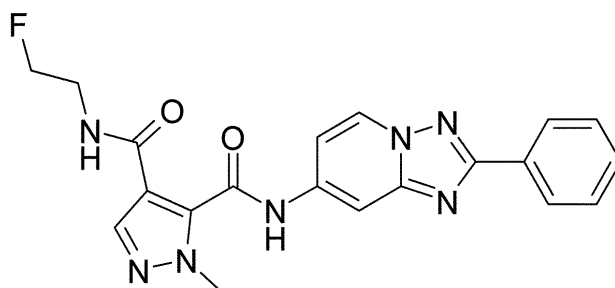
【 0 2 9 1 】

実施例 9 6

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - アミド ] 3 - [ ( 2 - フェニル [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ]

20

【化 2 1 2】



30

この化合物を、実施例 9 3 に記載したのと同様の方法で、1 - メチル - 5 - ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニルクロリド ( 実施例 9 2 、 工程 a ) ( 1 1 6 mg 、 3 0 5  $\mu$ mol ) 及び 2 - フルオロエタンアミン塩酸塩 ( 1 5 2 mg 、 1 . 5 2 mmol ) から出発して、調製した。オフホワイトの固体 ( 8 5 mg 、 6 8 % ) ; MS :  $m/z = 408.3 [M+H]^+$ 。

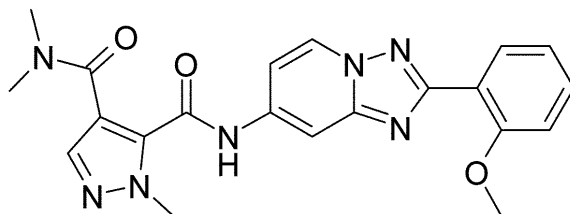
【 0 2 9 2 】

実施例 9 7

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - { [ 2 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド }

40

【化 2 1 3】

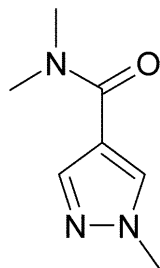


【 0 2 9 3】

a) 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸ジメチルアミド

10

【化 2 1 4】



20

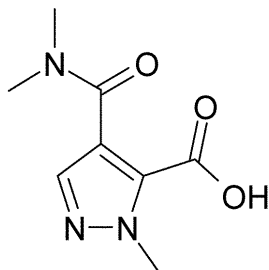
1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 . 0 g 、 7 . 9 3 mmol ) を、D M F ( 1 0 . 0 mL ) と合わせて、明黄色の溶液を与えた。トリエチルアミン ( 3 . 3 mL 、 2 3 . 8 mmol ) 及び 2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボラート ( 2 . 8 g 、 8 . 7 2 mmol ) を加えた。反応混合物を、アルゴン下に置き、そして室温で 1 時間攪拌した。次にジメチルアミン塩酸塩 ( 6 7 9 mg 、 8 . 3 3 mmol ) を加えた。反応混合物を、一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、そして残留物を、シリカゲルに吸収させ、そしてクロマトグラフィーに付した ( アミンシリカゲルカートリッジ、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ) 。得られた褐色の油状物を、高真空で一晩乾燥させた。収量 : 1 . 1 6 g ( 9 6 % ) ; 褐色の油状物 ; M S : m / z = 1 5 4 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> .

30

【 0 2 9 4】

b) 4 - ジメチルカルバモイル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 2 1 5】



40

乾燥させた 5 0 mL 容量の三口フラスコを、アルゴン下に置き、そして T H F ( 2 5 . 1 mL ) 中の 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸ジメチルアミド ( 8 9 8 mg 、 5 . 8 6 mmol ) の明黄色の溶液を加えた。1 , 1 , 4 , 7 , 7 - ペンタメチルジエチレントリアミン ( 1 . 3 5 mL 、 6 . 4 5 mmol ) を加え、そして反応混合物を、- 7 5 に冷却した。tert - ブチルリチウム ( ペンタン中 1 . 6 M 、 5 . 5 mL 、 8 . 7 9 mmol ) を滴下した。反応物を、- 7 5 で 3 0 分間攪拌した。次に氷浴を取り外し、過剰量のドライアイスを加え、そして反応物を、2 . 5 時間攪拌した。この黄色の溶液を、H <sub>2</sub> O 3 0 mL で希釈し、そして C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 2 x 3 0 mL ) で抽出して、不純物を除去した。水層を、1 N

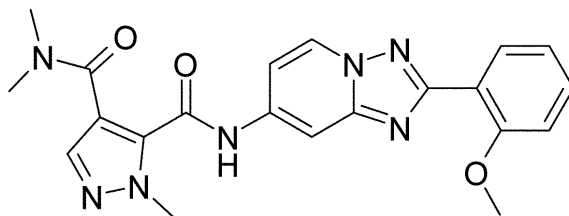
50

HCl 15 mLで酸性化し (pH = 1)、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 40 mL)で抽出した。有機層を、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させて、濾過し、そして蒸発させて、生成物を明赤色の固体 (833 mg、72%)として得た。MS: m/z = 196.1 [M - H]<sup>-</sup>。

【0295】

c) 2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸4-ジメチルアミド3-{[2-(2-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-アミド}

【化216】



10

乾燥THF (10 mL)中の4-ジメチルカルバモイル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (150 mg、0.76 mmol)の撹拌した溶液に、室温で2-(2-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルアミン (110 mg、0.46 mmol) (実施例102、工程c)を、続いてDIPEA (乾燥; 0.505 mL、3.05 mmol)及びプロピルホスホン酸無水物 (酢酸エチル中50%; 1.21 mL、0.38 mmol)を加えた。次に反応混合物を、15時間還流した。揮発物を、減圧下で除去して、粗生成物を得た。この粗物質を、DCMで抽出し、そしてDCM層を、ブラインで洗浄し、濃縮し、そしてDCM中の2% MeOHで溶離するシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、続いてヘキサンで洗浄して、白色の固体を得た (150 mg、47%)。LC-MS: m/z = 420.4 [M + H]<sup>+</sup>。

20

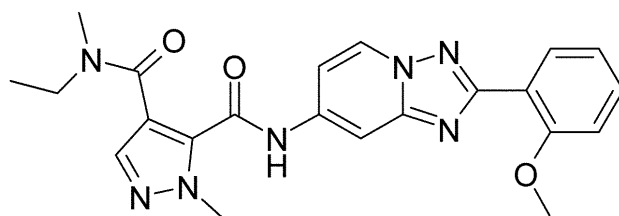
【0296】

実施例98

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸4-(エチル-メチル-アミド)3-{[2-(2-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-アミド}

30

【化217】

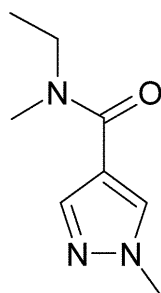


40

【0297】

a) 1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル-メチル-アミド

【化218】



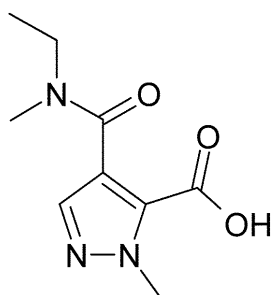
50

この化合物を、実施例 97、工程 a に記載したのと同様の方法で、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 . 0 g、7 . 9 3 mmol ) 及び N - メチルエタンアミン ( 7 1 5  $\mu$ L、8 . 3 3 mmol ) から、調製した。収量：9 9 5 mg ( 7 5 % ) ; オフホワイトの固体 ; MS : m / z = 1 6 8 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 2 9 8 】

b ) 4 - ( エチル - メチル - カルバモイル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【 化 2 1 9 】



10

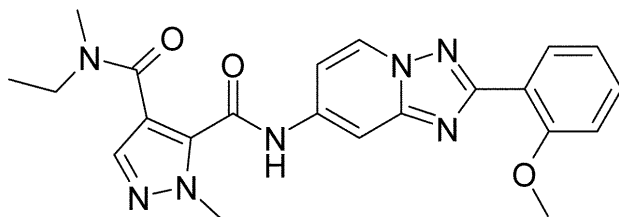
この化合物を、実施例 97、工程 b に記載したのと同様の方法で、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル - メチル - アミド ( 5 0 0 mg、2 . 9 9 mmol ) から出発して、調製した。収量：5 1 9 mg ( 8 2 % ) ; 明黄色の固体 ; MS : m / z = 2 1 2 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

20

【 0 2 9 9 】

c ) 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( エチル - メチル - アミド ) 3 - { [ 2 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド }

【 化 2 2 0 】



30

この化合物を、実施例 97、工程 c に記載したのと同様の方法で、4 - ( エチル - メチル - カルバモイル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 1 5 0 mg、0 . 7 1 mmol ) 及び 2 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルアミン ( 1 0 2 mg、0 . 4 3 mmol ) から出発して、調製した。収量：1 2 0 mg ( 3 9 % ) ; オフホワイトの固体 ; LC - MS : m / z = 4 3 4 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

40

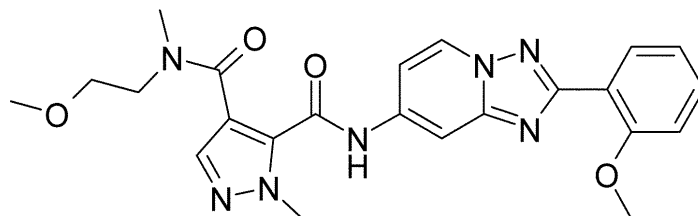
【 0 3 0 0 】

実施例 99

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 3 - { [ 2 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド }



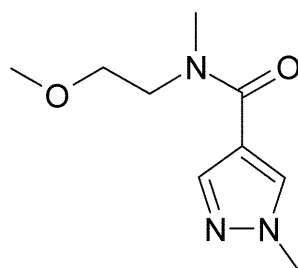
## 【化 2 2 1】



## 【 0 3 0 1】

a) 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミド 10

## 【化 2 2 2】



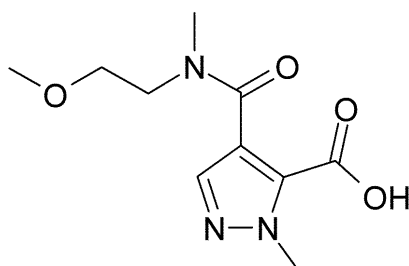
20

この化合物を、実施例 9 7、工程 a に記載したのと同様の方法で、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 5 0 0 mg、3 . 9 6 mmol ) 及び 2 - メトキシ - N - メチルエタンアミン ( 3 8 9 mg、4 . 3 6 mmol ) から出発して、調製した。収量：5 8 0 mg ( 7 4 % ) ; 無色の液体 ; MS : m / z = 1 9 8 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【 0 3 0 2】

b) 4 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - カルバモイル ] - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

## 【化 2 2 3】



30

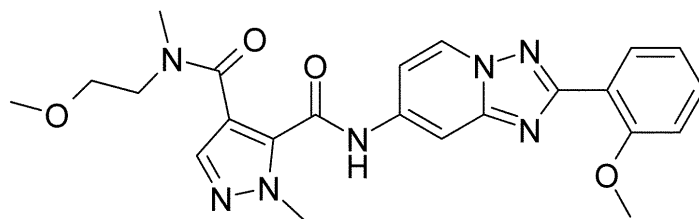
この化合物を、実施例 9 7、工程 b に記載したのと同様の方法で、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミド ( 5 5 0 mg、2 . 7 9 mmol ) から出発して、調製した。収量：5 9 0 mg ( 8 8 % ) ; 無色の口ウ状固体 ; MS : m / z = 2 4 0 . 1 [ M - H ] <sup>-</sup>。

40

## 【 0 3 0 3】

c) 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミド ] 3 - { [ 2 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド }

## 【化 2 2 4】



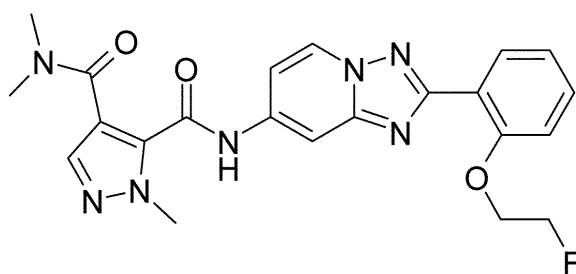
この化合物を、実施例 97、工程 c に記載したのと同様の方法で、4 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - カルバモイル ] - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 150 mg、0.62 mmol ) 及び 2 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イルアミン ( 89 mg、0.37 mmol ) から出発して、調製した。収量：84 mg ( 29% ) ; オフホワイトの固体 ; LC - MS : m / z = 464.6 [ M + H ]<sup>+</sup>。

## 【 0 3 0 4 】

## 実施例 100

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3, 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - ( { 2 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド )

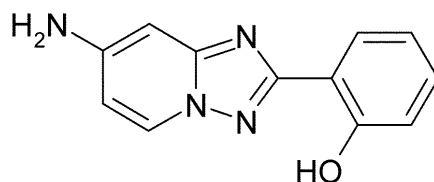
## 【化 2 2 5】



## 【 0 3 0 5 】

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

## 【化 2 2 6】

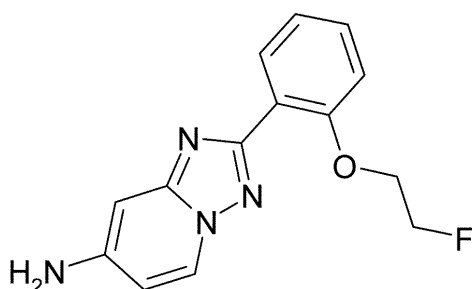


DCM ( 60 mL ) 中の 2 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 7 - イルアミン ( 2.3 g、9.6 mmol ) ( 実施例 102、工程 c ) の溶液に、BBr<sub>3</sub> の溶液 ( DCM 中 1M、28.7 mL、28.7 mmol ) を加えた。この混合物を、25℃まで温まるにまかせて、そして攪拌を、2 時間続けた。揮発物を、減圧下で除去し、そして粗残留物を、DCM で抽出し、そして NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。有機層を、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして濃縮して、粗生成物を得て、それを、ヘキサン中 10% DCM で洗浄して、標記化合物をオフホワイトの固体として得た ( 1.3 g、60% )。LC - MS : m / z = 227.4 [ M + H ]<sup>+</sup>。

## 【 0 3 0 6 】

b) 2 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ

[ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルアミン  
【化 2 2 7】



10

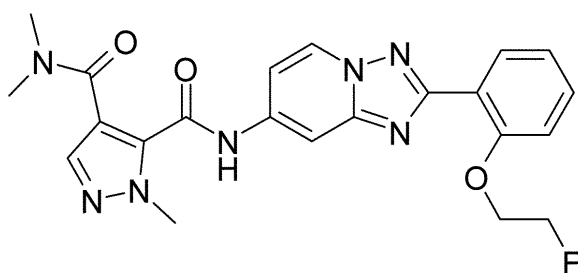
乾燥 DMF ( 6 mL ) 中の 2 - ( 7 - アミノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - イル ) - フェノール ( 2 5 0 mg、 1 . 1 0 mmol ) の溶液に、陽圧窒素下、 $K_2CO_3$  ( 6 1 1 mg、 4 . 4 2 mmol ) を加え、そしてこの混合物を、密閉管内で、室温で 2 0 分間攪拌した。DMF 中の 1 - フルオロ - 2 - プロモエタン ( 9 3 mg、 0 . 6 6 mmol ) の溶液を滴下し、そして反応混合物を、9 0 ° で 8 時間加熱した。反応が完了したら ( TLC によりモニタリングした )、混合物を冷却し、水で希釈し、そして DCM で抽出した。有機層を、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。溶離剤として DCM 中 2 % MeOH を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製が、所望の生成物 ( 2 0 0 mg、 6 6 % ) をオフホワイトの固体として産した。LC - MS :  $m/z = 273.2 [M+H]^+$ 。

20

【 0 3 0 7】

c ) 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - ( { 2 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド )

【化 2 2 8】



30

この化合物を、実施例 9 7、工程 c に記載したのと同様の方法で、2 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルアミン ( 1 5 9 mg、 0 . 5 8 mmol ) 及び 4 - ジメチルカルバモイル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 実施例 9 7、工程 b ) ( 1 5 0 mg、 0 . 7 8 mmol ) から出発して、調製した。収量 : 1 3 5 mg ( 3 8 % ) ; 白色の固体 ; LC - MS :  $m/z = 452.2 [M+H]^+$ 。

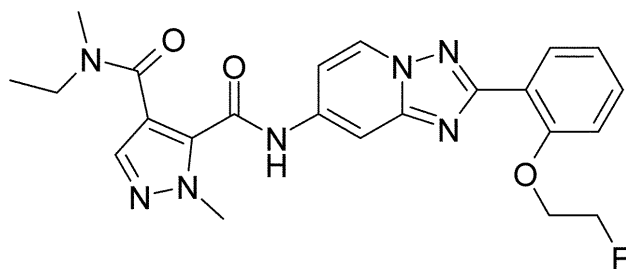
40

【 0 3 0 8】

実施例 1 0 1

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( エチル - メチル - アミド ) 3 - ( { 2 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド )

## 【化 2 2 9】



10

この化合物を、実施例 100 に記載したのと同様の方法で、2 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルアミン ( 126 mg、0.46 mmol ) 及び 4 - ( エチル - メチル - カルバモイル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 実施例 98、工程 b ) ( 130 mg、0.61 mmol ) から出発して、調製した。収量：142 mg ( 50% ) ; オフホワイトの固体 ; LC - MS : m / z = 466.2 [ M + H ]<sup>+</sup>。

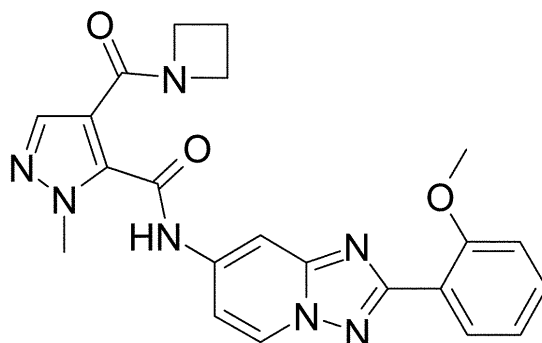
## 【 0 3 0 9 】

## 実施例 102

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド

20

## 【化 2 3 0】

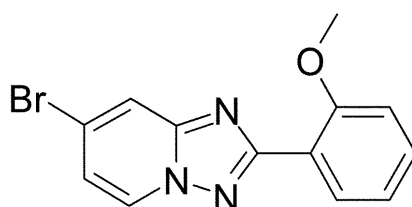


30

## 【 0 3 1 0 】

a) 7 - プロモ - 2 - ( 2 - メトキシフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン

## 【化 2 3 1】



40

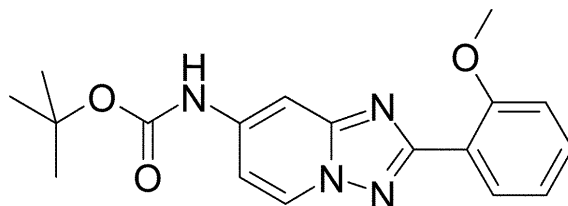
生成物を、実施例 1 b に記載したのと同様の方法で、出発物質として 1,2 - ジアミノ - 4 - プロモピリジニウム 2,4,6 - トリメチルベンゼンスルホナート ( 2.2 g、5.67 mmol ) 及び 2 - メトキシベンゾイルクロリド ( 1.52 mL、11.3 mmol ) を使用して、調製した。この反応が、7 - プロモ - 2 - ( 2 - メトキシフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン ( 490 mg、28.4% ) を白色の固体として産する。MS : m / z = 306.0 ( M + H<sup>+</sup> )。

50

【0311】

b) [2-(2-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化232】



10

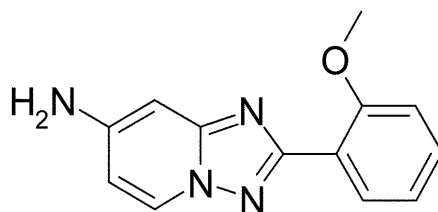
生成物を、実施例1cに記載したのと同様の方法で、出発物質として7-プロモ-2-(2-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(490mg、1.61mmol)及びtert-ブチルカルバマート(350mg、2.99mmol)を使用して、調製した。この反応が、[2-(2-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(520mg、94.8%)を明黄色の固体として産する。融点：202.8、MS：m/z = 341.1 (M + H<sup>+</sup>)

【0312】

c) 2-(2-(2-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルアミン

20

【化233】



30

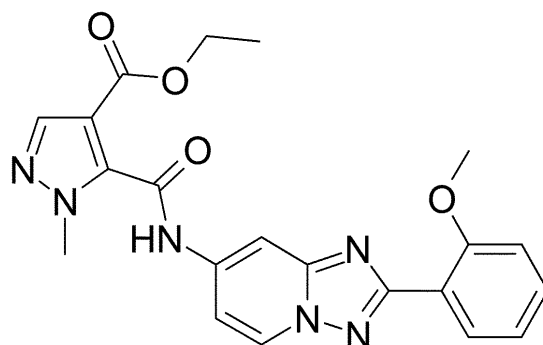
生成物を、実施例1dに記載したのと同様の方法で、出発物質としてtert-ブチル2-(2-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバマート(510mg、1.5mmol)を使用して、調製した。この反応が、2-(2-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルアミン(370mg、103%)を明褐色の泡状物として産する。MS：m/z = 241.1 (M + H<sup>+</sup>)。

【0313】

d) 5-[2-(2-(2-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル

40

## 【化 2 3 4】



10

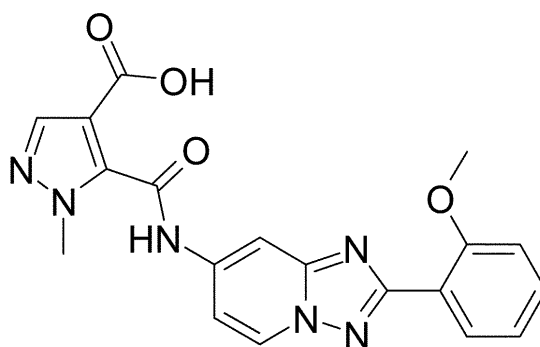
生成物を、実施例 28 に記載したのと同様の方法で、出発物質として 2 - ( 2 - メトキシフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - アミン ( 365 mg、1.52 mmol ) 及び 4 - ( エトキシカルボニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 ( 331 mg、1.67 mmol ) を使用して、調製した。この反応が、5 - [ 2 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 410 mg、64.2% ) を白色の固体として産する。MS : m / z = 421.1 ( M + H<sup>+</sup> )。

20

## 【 0 3 1 4】

e) 5 - [ 2 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

## 【化 2 3 5】



30

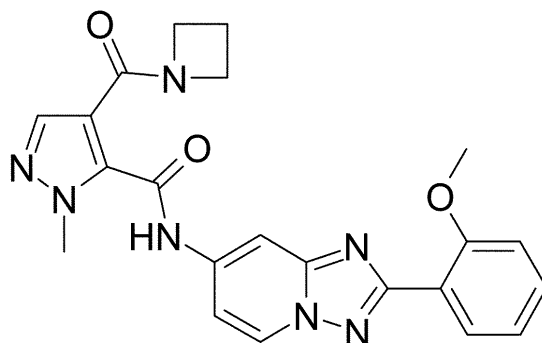
生成物を、実施例 29 a に記載したのと同様の方法で、出発物質としてエチル 5 - ( 2 - ( 2 - メトキシフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシラート ( 400 mg、951 μmol ) を使用して、調製した。この反応が、5 - [ 2 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 405 mg、108% ) を明褐色の固体として産する。融点 : 283、MS : m / z = 393.0 ( M + H<sup>+</sup> )。

40

## 【 0 3 1 5】

f) 4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド

## 【化 2 3 6】



10

生成物を、実施例 3 に記載したのと同様の方法で、出発物質として 5 - ( 2 - ( 2 - メトキシフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 7 5 mg、1 9 1  $\mu$ mol ) 及びアゼチジン ( 5 1 . 5  $\mu$ L、7 6 5  $\mu$ mol ) を使用して、調製した。この反応が、4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド ( 3 6 . 6 mg、4 4 . 4 % ) をオフホワイトの固体として産する。融点 : 2 5 8 . 1 、MS : m / z = 4 3 2 . 3 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

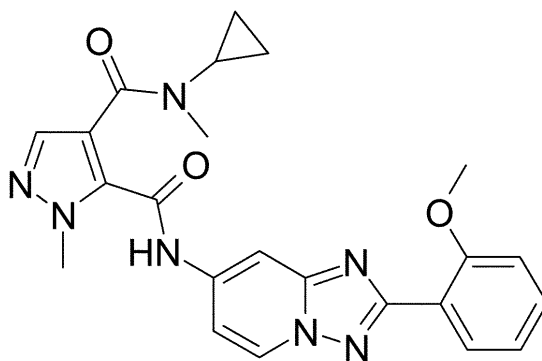
20

## 【 0 3 1 6 】

## 実施例 1 0 3

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( シクロプロピル - メチル - アミド ) 3 - { [ 2 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド }

## 【化 2 3 7】



30

生成物を、実施例 3 に記載したのと同様の方法で、出発物質として 5 - ( 2 - ( 2 - メトキシフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 7 5 mg、1 9 1  $\mu$ mol ) 及び N - メチルシクロプロパンアミン ( 5 4 . 4 mg、7 6 5  $\mu$ mol ) を使用して、調製した。この反応が、2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( シクロプロピル - メチル - アミド ) 3 - { [ 2 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド } ( 3 5 mg、4 1 . 1 % ) をオフホワイトの固体として産する。融点 : 2 3 9 . 2 、MS : m / z = 4 4 6 . 1 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

40

## 【 0 3 1 7 】

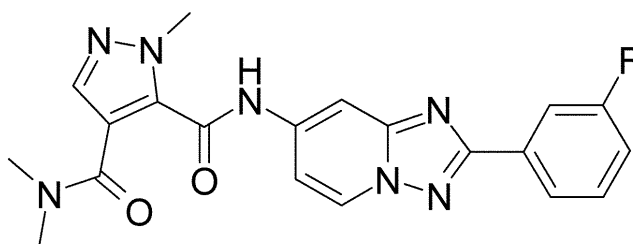
## 実施例 1 0 4

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - { [ 2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イ

50

ル] - アミド }

【化238】

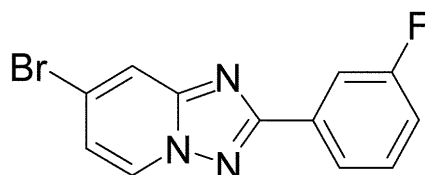


【0318】

10

a) 7-プロモ-2-(3-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

【化239】



20

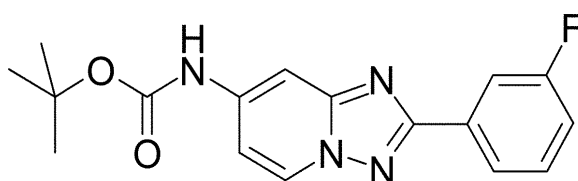
生成物を、実施例1bに記載したのと同様の方法で、出発物質として1,2-ジアミノ-4-プロモピリジニウム2,4,6-トリメチルベンゼンスルホナート(2g、5.15mmol)及び3-フルオロベンゾイルクロリド(1.24mL、10.3mmol)を使用して、調製した。この反応が、7-プロモ-2-(3-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(1.067g、70.9%)を桃色の固体として産する。融点: 186~188、MS: m/z = 291.9 / 293.9 (M + H<sup>+</sup>)

【0319】

30

b) [2-(3-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化240】



40

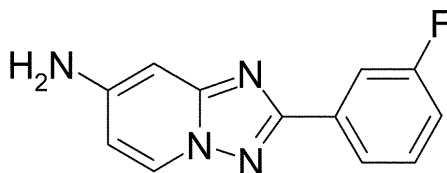
生成物を、実施例1cに記載したのと同様の方法で、出発物質として7-プロモ-2-(3-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(1g、3.42mmol)及びtert-ブチルカルバマート(481mg、4.11mmol)を使用して、調製した。この反応が、2-(3-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.15g、102%)を明黄色の泡状物として産する。MS: m/z = 329.0 (M + H<sup>+</sup>)

【0320】

c) 2-(3-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルアミン



## 【化 2 4 1】

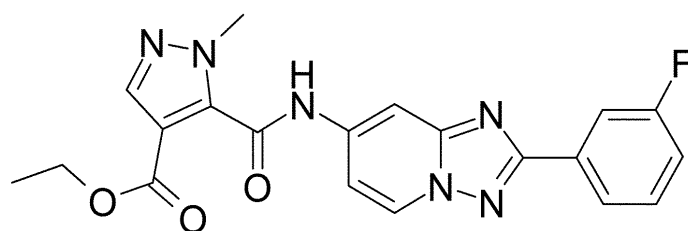


生成物を、実施例 1 d に記載したのと同様の方法で、出発物質として tert - ブチル 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバマト ( 1 . 0 g 、 3 . 0 5 mmol ) を使用して、調製した。この反応が、2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルアミン ( 6 0 6 g 、 8 7 . 2 % ) を明黄色の固体として産する。融点：2 0 0 ~ 2 0 3 、 M S : m / z = 2 2 9 . 1 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

## 【 0 3 2 1】

d) 5 - [ 2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

## 【化 2 4 2】

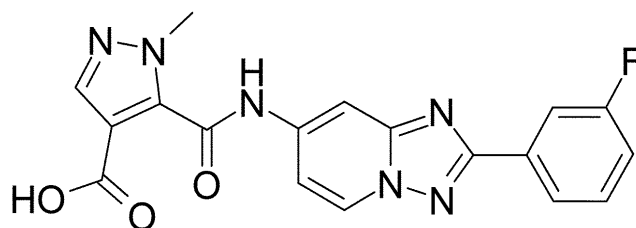


生成物を、実施例 2 8 に記載したのと同様の方法で、出発物質として 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - アミン ( 5 8 0 mg 、 2 . 5 4 mmol ) 及び 4 - ( エトキシカルボニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 ( 6 0 4 mg 、 3 . 0 5 mmol ) を使用して、調製した。この反応が、5 - [ 2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 6 0 0 mg 、 5 7 . 8 % ) を白色の固体として産する。融点：2 4 6 ~ 2 4 9 、 M S : m / z = 4 0 9 . 3 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

## 【 0 3 2 2】

e) 5 - [ 2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

## 【化 2 4 3】



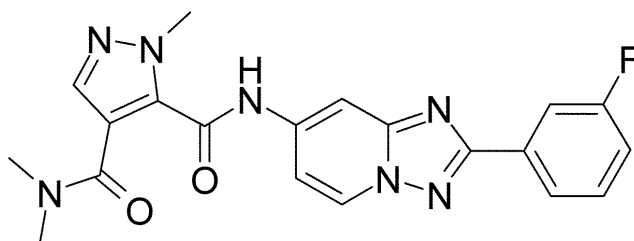
生成物を、実施例 2 9 a に記載したのと同様の方法で、出発物質として 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート ( 5 5 0 mg 、 1 .

3.5 mmol) を使用して、調製した。この反応が、5 - [ 2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 421 mg、82.2% ) をオフホワイトの固体として産する。融点 : > 270、MS : m/z = 381.1 ( M + H<sup>+</sup> )。

【 0323 】

f) 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - { [ 2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド }

【 化 244 】



10

生成物を、実施例 3 に記載したのと同様の方法で、出発物質として 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 70 mg、184 μmol ) 及び THF 中 2 M ジメチルアミン ( 276 μL、552 μmol ) を使用して、調製した。この反応が、2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - { [ 2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド } ( 45 mg、60% ) を白色の固体として産する。融点 : 255 ~ 260、MS : m/z = 408.1 ( M + H<sup>+</sup> )。

20

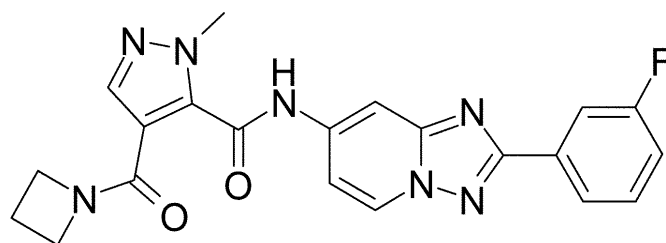
【 0324 】

実施例 105

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド

30

【 化 245 】



生成物を、実施例 3 に記載したのと同様の方法で、出発物質として 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 70 mg、184 μmol ) 及び アゼチジン ( 12.5 μL、184 μmol ) を使用して、調製した。この反応が、4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド ( 70 mg、90.7% ) を白色の固体として産する。融点 : 232 ~ 236、MS : m/z = 420.0 ( M + H<sup>+</sup> )。

40

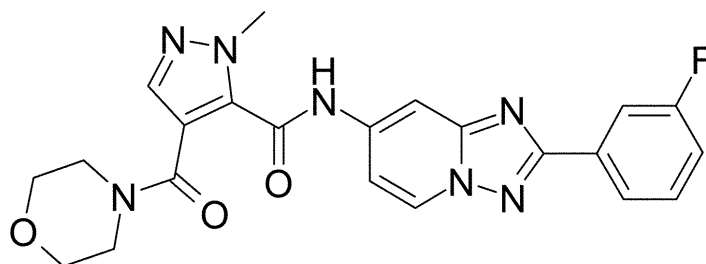
【 0325 】

実施例 106

2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

50

[ 2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド  
【化 2 4 6】



10

生成物を、実施例 3 に記載したのと同様の方法で、出発物質として 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 7 0 mg、1 8 4 μmol ) 及びモルホリン ( 1 6 μL、1 8 4 μmol ) を使用して、調製した。この反応が、2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド ( 4 4 mg、5 3 . 2 % ) を白色の固体として産する。融点：2 1 2 ~ 2 1 4、MS : m / z = 4 5 0 . 0 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

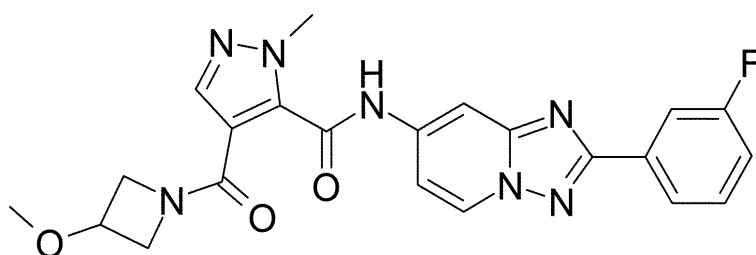
20

【 0 3 2 6】

実施例 1 0 7

4 - ( 3 - メトキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド

【化 2 4 7】



30

生成物を、実施例 3 に記載したのと同様の方法で、出発物質として 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 6 0 mg、1 5 8 μmol ) 及び 3 - メトキシアゼチジン塩酸塩 ( 5 8 . 5 mg、4 7 3 μmol ) を使用して、調製した。この反応が、4 - ( 3 - メトキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド ( 1 0 mg、1 4 . 1 % ) を白色の固体として産する。融点：2 5 5 ~ 2 5 7、MS : m / z = 4 5 0 . 0 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

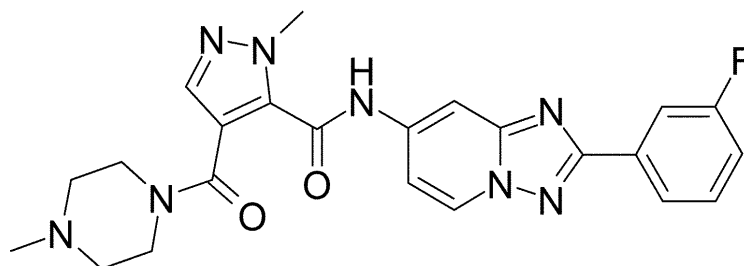
40

【 0 3 2 7】

実施例 1 0 8

2 - メチル - 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド

## 【化248】



10

生成物を、実施例3に記載したのと同様の方法で、出発物質として5-(2-(3-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(60mg、158 $\mu$ mol)及び1-メチルピペラジン(52.6 $\mu$ L、473 $\mu$ mol)を使用して、調製した。この反応が、2-メチル-4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸[2-(3-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-アミド(35mg、48%)を明灰色の固体として産する。融点:224~227、MS:m/z=263.0(M+H<sup>+</sup>)。

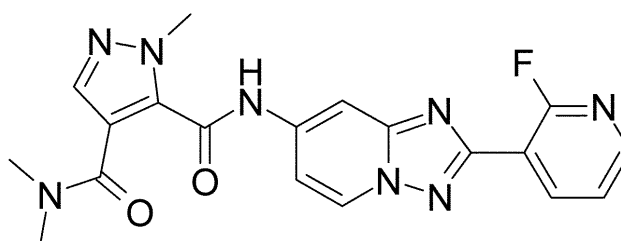
## 【0328】

実施例109

20

N5-(2-(2-フルオロピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-N4,N4,1-トリメチル-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

## 【化249】

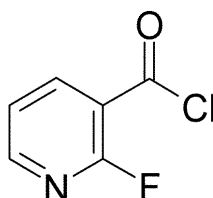


30

## 【0329】

a) 2-フルオロニコチノイルクロリド

## 【化250】



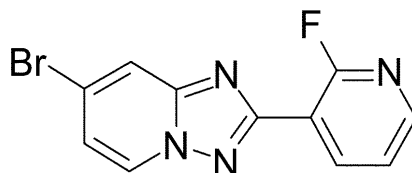
40

2-フルオロニコチン酸(5.00g、35.4mmol)及び塩化チオニル(35mL、480mmol)の混合物を、48時間還流した。塩化チオニルを、大気圧で留去し、残留物を、高真空下で蒸留した。この反応が、2-フルオロニコチノイルクロリド(4.45g、78.7%)を白色の固体として産する。MS:m/z=156.1(M+H<sup>+</sup>)。

## 【0330】

b) 7-プロモ-2-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

## 【化 2 5 1】

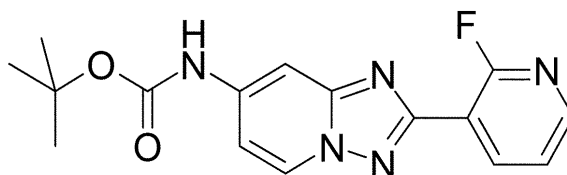


生成物を、実施例 1 b に記載したのと同様の方法で、出発物質として 1, 2 - ジアミノ - 4 - ブロモピリジニウム 2, 4, 6 - トリメチルベンゼンスルホナート (2.2 g、5.67 mmol) 及び 2 - フルオロニコチロクロリド (1.81 mL、11.3 mmol) を使用して、調製した。この反応が、7 - ブロモ - 2 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン (1.175 g、70.8%) を明褐色の固体として産する。MS :  $m/z = 294.9$  ( $M + H^+$ )。

## 【0331】

c) [2 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

## 【化 2 5 2】

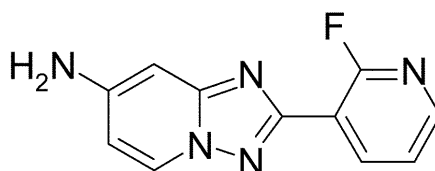


生成物を、実施例 1 c に記載したのと同様の方法で、出発物質として 7 - ブロモ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン (1.1 g、3.75 mmol) 及び tert - ブチルカルバマート (528 mg、4.5 mmol) を使用して、調製した。この反応が、[2 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (870 mg、70.4%) を明黄色の固体として産する。MS :  $m/z = 330.1$  ( $M + H^+$ )。

## 【0332】

d) 2 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルアミン

## 【化 2 5 3】



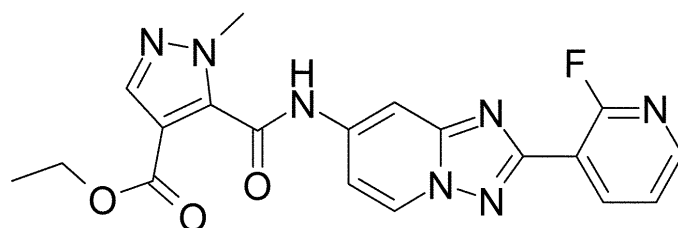
生成物を、実施例 1 d に記載したのと同様の方法で、出発物質として tert - ブチル 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバマート (0.84 g、2.55 mmol) を使用して、調製した。この反応が、2 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルアミン (547 mg、93.6%) を明黄色の固体として産する。MS :  $m/z = 230.1$  ( $M + H^+$ )。

## 【0333】

e) 5 - [2 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [

1, 5 - a ]ピリジン - 7 - イルカルバモイル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

【化 2 5 4】



10

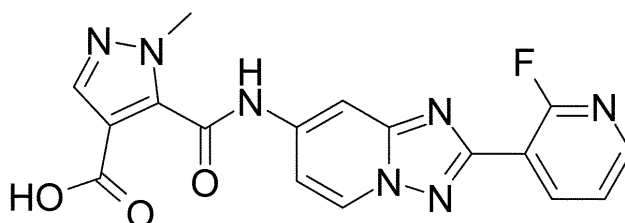
生成物を、実施例 4 4 d に記載したのと同様の方法で、出発物質として 2 - ( 2 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - アミン ( 5 0 0 mg、 2 . 1 8 mmol ) 及び 4 - ( エトキシカルボニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 ( 5 1 9 mg、 2 . 6 2 mmol ) を使用して、調製した。この反応が、 5 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 7 6 1 mg、 8 5 . 2 % ) を白色の固体として産する。融点： 2 4 9 ~ 2 5 1 、 MS : m / z = 4 1 0 . 0 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

【 0 3 3 4】

20

f ) 5 - ( 2 - ( 2 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

【化 2 5 5】



30

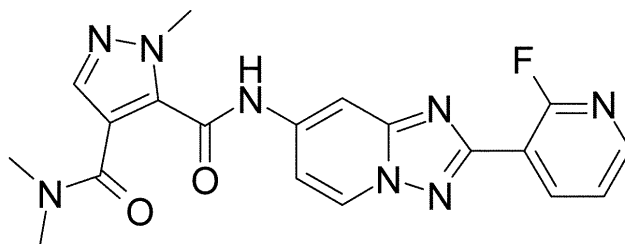
生成物を、実施例 3 5 h に記載したのと同様の方法で、出発物質として 5 - ( 2 - ( 2 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシラート ( 7 0 0 mg、 1 . 7 1 mmol ) を使用して、調製した。この反応が、 5 - [ 2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 4 2 0 mg、 6 4 . 4 % ) を白色の固体として産する。融点： > 2 6 0 、 MS : m / z = 3 8 2 . 1 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

【 0 3 3 5】

40

g ) 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - { [ 2 - ( 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド }

## 【化 2 5 6】



10

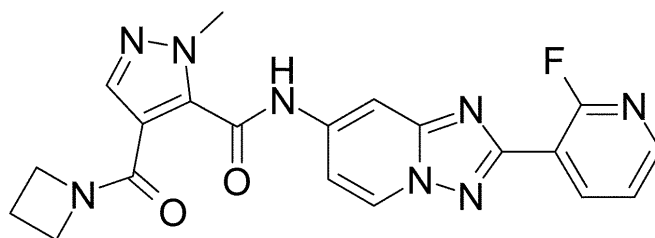
生成物を、実施例 3 に記載したのと同様の方法で、出発物質として 5 - ( 2 - ( 2 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 8 0 mg、2 1 0  $\mu$ mol ) 及びジメチルアミン ( T H F 中 2 M、3 1 5  $\mu$ L、6 2 9  $\mu$ mol ) を使用して、調製した。この反応が、2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - { [ 2 - ( 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド } ( 5 . 8 mg、6 . 7 7 % ) を白色の固体として産する。MS : m / z = 4 0 9 . 1 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

## 【 0 3 3 6】

## 実施例 1 1 0

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド

## 【化 2 5 7】



30

生成物を、実施例 3 に記載したのと同様の方法で、出発物質として 5 - ( 2 - ( 2 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 8 0 mg、2 1 0  $\mu$ mol ) 及びアゼチジン ( 4 2 . 8  $\mu$ L、6 2 9  $\mu$ mol ) を使用して、調製した。この反応が、4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド ( 3 8 . 2 mg、4 3 . 3 % ) を白色の固体として産する。MS : m / z = 4 2 1 . 0 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

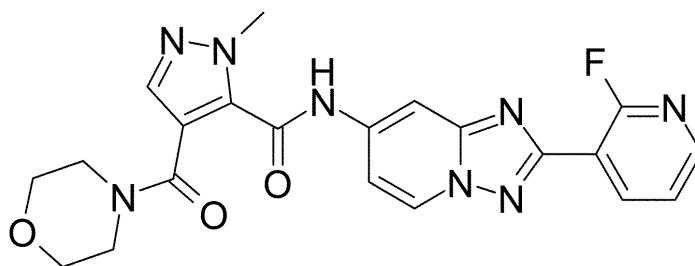
40

## 【 0 3 3 7】

## 実施例 1 1 1

2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド

## 【化 2 5 8】



10

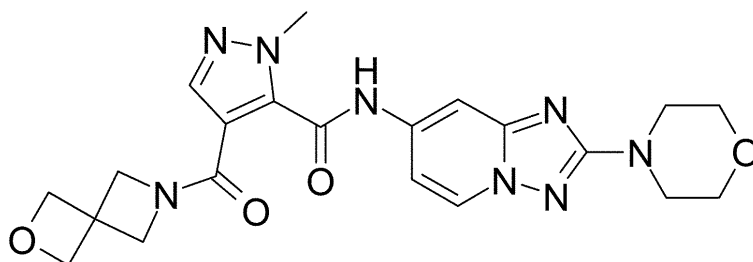
生成物を、実施例 3 に記載したのと同様の方法で、出発物質として 5 - ( 2 - ( 2 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 8 0 mg、2 1 0  $\mu$ mol、1 当量 ) 及びモルホリン ( 5 4 . 8  $\mu$ L、6 2 9  $\mu$ mol ) を使用して、調製した。この反応が、2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド ( 4 8 mg、5 0 . 8 % ) を白色の固体として産する。融点 : 2 6 7 ~ 2 6 9 、MS : m / z = 4 5 1 . 0 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

## 【 0 3 3 8 】

## 実施例 1 1 2

2 - メチル - 4 - ( 2 - オキサ - 6 - アザ - スピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 6 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - モルホリン - 4 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド

## 【化 2 5 9】



30

生成物を、実施例 4 3 に記載したのと同様の方法で、出発物質として 1 - メチル - 5 - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 6 0 mg、1 6 2  $\mu$ mol ) 及び 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタンヘミオキサラート ( 6 9 . 9 mg、2 4 2  $\mu$ mol ) を使用して、調製した。この反応が、2 - メチル - 4 - ( 2 - オキサ - 6 - アザ - スピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 6 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - モルホリン - 4 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ( 1 6 . 7 mg、2 2 . 8 % ) を白色の固体として産する。融点 : > 3 0 0 、MS : m / z = 4 5 3 . 0 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

40

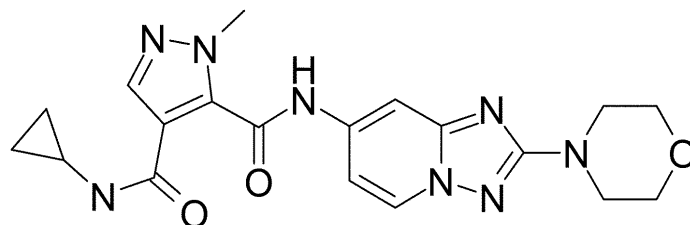
## 【 0 3 3 9 】

## 実施例 1 1 3

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - シクロプロピルアミド 3 - [ ( 2 - モルホリン - 4 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ]



【化 2 6 0】



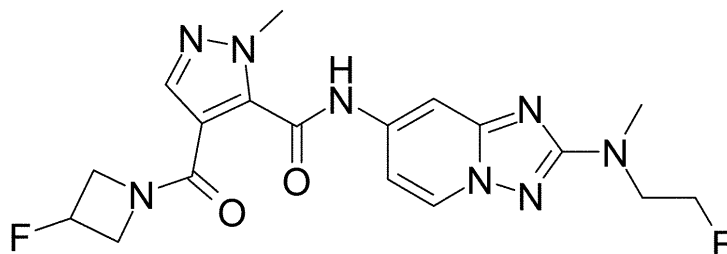
生成物を、実施例 4 3 に記載したのと同様の方法で、出発物質として 1 - メチル - 5 - ( 2 - モルホリノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 8 0 mg、2 1 5  $\mu$ mol ) 及びシクロプロパンアミン ( 4 5 . 3  $\mu$ L、6 4 6  $\mu$ mol ) を使用して、調製した。この反応が、2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - シクロプロピルアミド 3 - [ ( 2 - モルホリン - 4 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ] ( 3 0 . 8 mg、3 4 . 8 % ) をオフホワイトの固体として産する。融点：分解 > 2 5 0 、MS : m / z = 4 1 1 . 4 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

【 0 3 4 0 】

実施例 1 1 4

4 - ( 3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 { 2 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド

【化 2 6 1】



生成物を、実施例 7 0 f に記載したのと同様の方法で、出発物質として 5 - ( 2 - ( ( 2 - フルオロエチル ) ( メチル ) アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 0 0 mg、2 7 7  $\mu$ mol ) 及び 3 - フルオロアゼチジン塩酸塩 ( 9 2 . 6 mg、8 3 0  $\mu$ mol ) を使用して、調製した。この反応が、4 - ( 3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 { 2 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド ( 9 8 . 2 mg、8 4 . 8 % ) を白色の固体として産する。融点：2 3 3 ~ 2 3 6 、MS : m / z = 4 1 9 . 0 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

【 0 3 4 1 】

実施例 1 1 5

2 - メチル - 4 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 { 2 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド

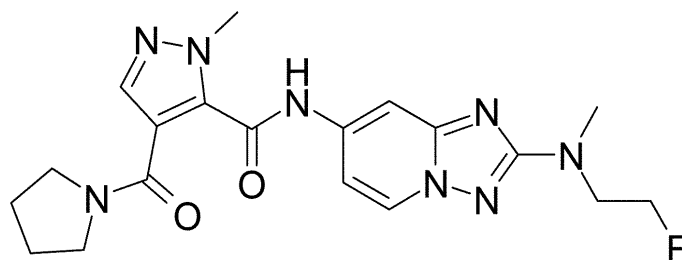
10

20

30

40

## 【化 2 6 2】



10

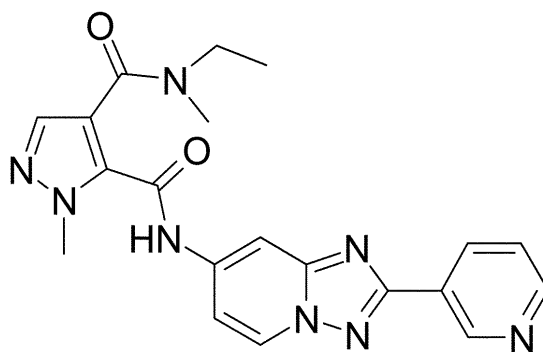
生成物を、実施例 70 f に記載したのと同様の方法で、出発物質として 5 - ( 2 - ( ( 2 - フルオロエチル ) ( メチル ) アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 0 0 mg、2 7 7 μmol ) 及びピロリジン ( 6 8 . 7 μL、8 3 0 μmol ) を使用して、調製した。この反応が、2 - メチル - 4 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 { 2 - [ ( 2 - フルオロ - エチル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル } - アミド ( 9 6 . 8 mg、8 4 . 4 % ) を白色の固体として産する。MS : m / z = 4 1 5 . 0 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

## 【 0 3 4 2】

## 実施例 1 1 6

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( エチル - メチル - アミド ) 3 - [ ( 2 - ピリジン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ]

## 【化 2 6 3】



30

生成物を、実施例 4 5 に記載したのと同様の方法で、出発物質として 1 - メチル - 5 - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 7 7 mg、1 7 2 μmol ) 及び N - メチルエタンアミン ( 5 9 . 1 μL、6 8 7 μmol ) を使用して、調製した。この反応が、2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( エチル - メチル - アミド ) 3 - [ ( 2 - ピリジン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ] ( 7 . 1 mg、1 0 . 2 % ) を白色の固体として産する。MS : m / z = 4 0 5 . 4 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

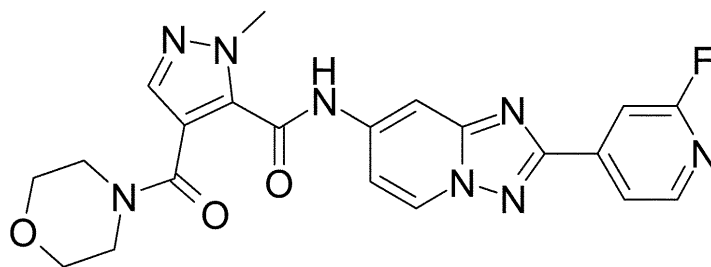
40

## 【 0 3 4 3】

## 実施例 1 1 7

N - ( 2 - ( 2 - フルオロピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

## 【化 2 6 4】

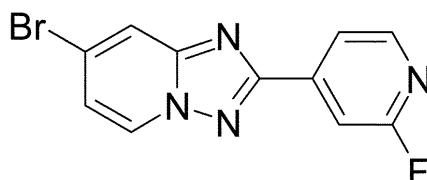


## 【 0 3 4 4】

10

a) 7-プロモ-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

## 【化 2 6 5】



20

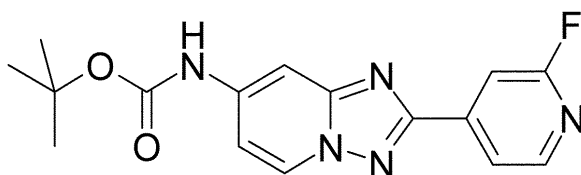
生成物を、実施例 1 b に記載したのと同様の方法で、出発物質として 1,2-ジアミノ-4-プロモピリジニウム 2,4,6-トリメチルベンゼンスルホナート (2.2 g、5.67 mmol) 及び 2-フルオロイソニコチノイルクロリド (1.81 g、11.3 mmol) を使用して、調製した。この反応が、7-プロモ-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (1.29 g、77.7%) を白色の粉末として産する。MS:  $m/z = 294.9$  ( $M + H^+$ )。

## 【 0 3 4 5】

b) [2-(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

## 【化 2 6 6】

30



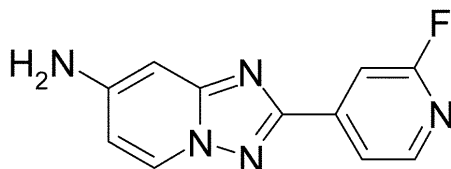
40

生成物を、実施例 1 c に記載したのと同様の方法で、出発物質として 7-プロモ-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (1.2 g、4.09 mmol) 及び tert-ブチルカルバマート (576 mg、4.91 mmol) を使用して、調製した。この反応が、[2-(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.126 mg、83.5%) を明褐色の粉末として産する。MS:  $m/z = 330.0$  ( $M + H^+$ )。

## 【 0 3 4 6】

c) 2-(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルアミン

## 【化 2 6 7】



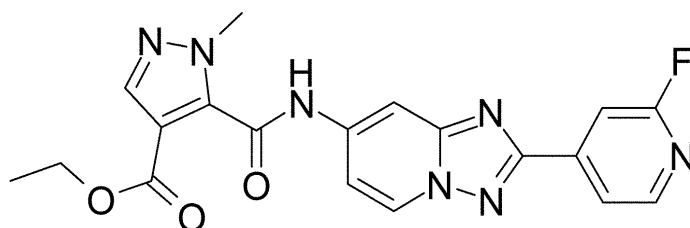
生成物を、実施例 1 d に記載したのと同様の方法で、出発物質として tert - ブチル 2 - ( 2 - フルオロピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバマート ( 1 . 1 g 、 3 . 3 4 mmol ) を使用して、調製した。この反応が、2 - ( 2 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルアミン ( 5 1 2 mg 、 6 6 . 9 % ) を明黄色の粉末として産する。MS : m / z = 2 3 0 . 1 ( M + H + ) 。

10

## 【 0 3 4 7 】

d ) 5 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

## 【化 2 6 8】



20

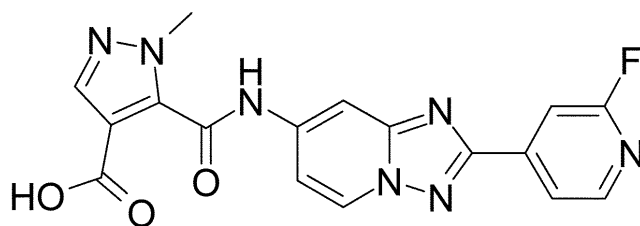
生成物を、実施例 4 4 d に記載したのと同様の方法で、出発物質として 2 - ( 2 - フルオロピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - アミン ( 0 . 5 g 、 2 . 1 8 mmol ) 及び 4 - ( エトキシカルボニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 ( 5 1 9 mg 、 2 . 6 2 mmol ) を使用して、調製した。この反応が、5 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 5 8 5 mg 、 6 5 . 5 % ) を白色の固体として産する。融点 : 2 2 0 ~ 2 3 0 、 MS : m / z = 4 1 0 . 0 ( M + H + ) 。

30

## 【 0 3 4 8 】

e ) 5 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

## 【化 2 6 9】



40

生成物を、実施例 3 5 h に記載したのと同様の方法で、出発物質としてエチル 5 - ( 2 - ( 2 - フルオロピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシル

50

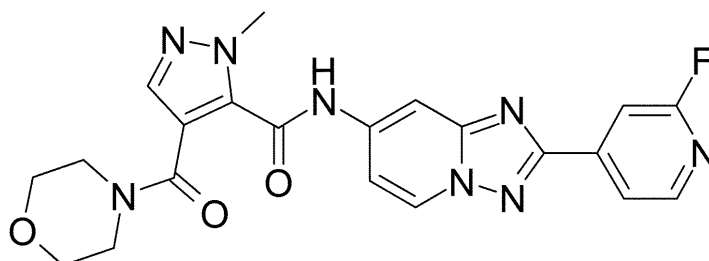
ト ( 5 2 0 mg、 1 . 2 7 mmol ) を使用して、調製した。この反応が、5 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 3 0 0 mg、 6 1 . 9 % ) を明褐色の固体として産する。融点 : > 2 9 0 、 MS : m / z = 3 8 2 ( M + H + ) 。

【 0 3 4 9 】

f ) 2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 2 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド }

【 化 2 7 0 】

10



生成物を、実施例 3 に記載したのと同様の方法で、出発物質として 5 - ( 2 - ( 2 - フルオロピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 6 0 mg、 1 5 7 μmol ) 及びモルホリン ( 4 1 . 1 μL、 4 7 2 μmol ) を使用して、調製した。この反応が、2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 2 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド ( 3 3 mg、 4 6 . 6 % ) を白色の固体として産する。融点 : > 2 8 0 、 MS : m / z = 4 5 1 . 1 ( M + H + ) 。

20

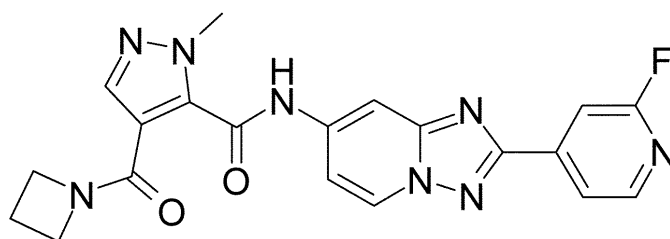
【 0 3 5 0 】

実施例 1 1 8

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 2 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド

30

【 化 2 7 1 】



40

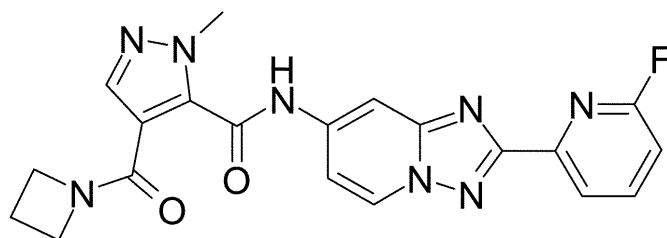
生成物を、実施例 3 に記載したのと同様の方法で、出発物質として 5 - ( 2 - ( 2 - フルオロピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 6 0 mg、 1 5 7 μmol ) 及びアゼチジン ( 2 7 . 0 mg、 4 7 2 μmol ) を使用して、調製した。この反応が、4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 2 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド ( 4 8 . 8 mg、 7 3 . 8 % ) を白色の固体として産する。融点 : > 2 8 0 、 MS : m / z = 4 2 1 . 0 ( M + H + ) 。

【 0 3 5 1 】

50

## 実施例 119

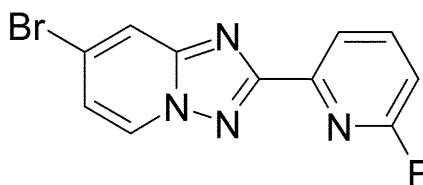
4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボン酸  
 [ 2 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ]  
 ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド  
 【化 2 7 2】



10

## 【 0 3 5 2 】

a ) 7 - ブロモ - 2 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリア  
 ゴロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン  
 【化 2 7 3】



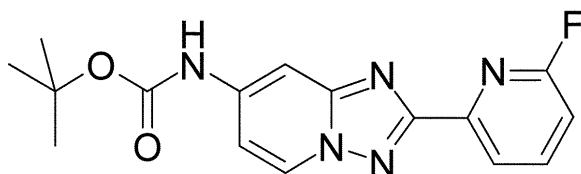
20

生成物を、実施例 1 b に記載したのと同様の方法で、出発物質として 1, 2 - ジアミノ  
 - 4 - ブロモピリジニウム 2, 4, 6 - トリメチルベンゼンスルホナート ( 2 . 2 4 g、  
 5 . 7 7 mmol ) 及び 6 - フルオロピコリノイルクロリド ( 1 . 8 4 g、 1 1 . 5 mmol ) を  
 使用して、調製した。この反応が、7 - ブロモ - 2 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イ  
 ル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン ( 1 . 4 4 g、 8 5 . 4 % ) を  
 褐色の固体として産する。MS : m / z = 2 9 4 . 9 ( M + H + ) 。

30

## 【 0 3 5 3 】

b ) [ 2 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 ,  
 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル  
 【化 2 7 4】



40

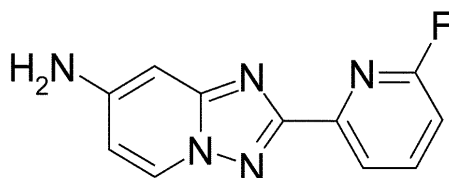
生成物を、実施例 1 c に記載したのと同様の方法で、出発物質として 7 - ブロモ - 2 -  
 ( 6 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジ  
 ン ( 1 . 4 4 g、 4 . 9 1 mmol ) 及び tert - ブチルカルバマート ( 6 9 1 mg、 5 . 9 mmol )  
 ) を使用して、調製した。この反応が、 [ 2 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) -  
 [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - カルバミン酸 tert - ブ  
 チルエステル ( 5 2 6 mg、 3 2 . 5 % ) をオフホワイトの結晶として産する。MS : m /  
 z = 3 3 0 . 0 ( M + H + ) 。

## 【 0 3 5 4 】

c ) 2 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5  
 - a ] ピリジン - 7 - イルアミン

50

【化 2 7 5】

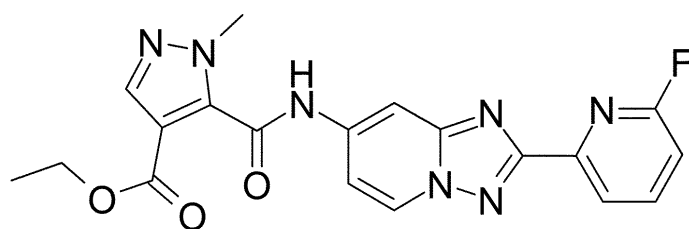


生成物を、実施例 1 d に記載したのと同様の方法で、出発物質として tert - ブチル 2 - ( 6 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバマート ( 5 2 0 mg、 1 . 5 8 mmol ) を使用して、調製した。この反応が、 2 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルアミン ( 3 5 0 mg、 9 6 . 7 % ) を白色の固体として産する。MS : m / z = 2 3 0 . 1 ( M + H + ) 。

【 0 3 5 5 】

d) 5 - [ 2 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

【化 2 7 6】

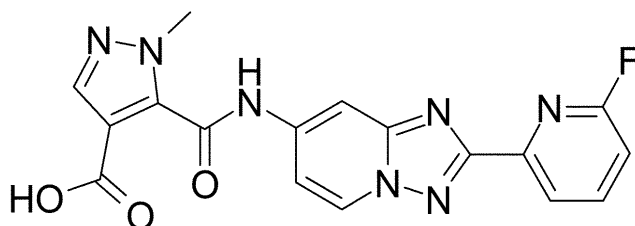


生成物を、実施例 4 4 d に記載したのと同様の方法で、出発物質として 2 - ( 6 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - アミン ( 3 5 0 mg、 1 . 5 3 mmol ) 及び 4 - ( エトキシカルボニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 ( 3 6 3 mg、 1 . 8 3 mmol ) を使用して、調製した。この反応が、 5 - [ 2 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 2 5 3 . 1 mg、 4 0 . 5 % ) を白色の固体として産する。融点 : 2 9 0 、 MS : m / z = 4 1 0 . 0 ( M + H + ) 。

【 0 3 5 6 】

e) 5 - [ 2 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

【化 2 7 7】



生成物を、実施例 3 5 h に記載したのと同様の方法で、出発物質としてエチル 5 - ( 2 - ( 6 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピ

10

20

30

40

50

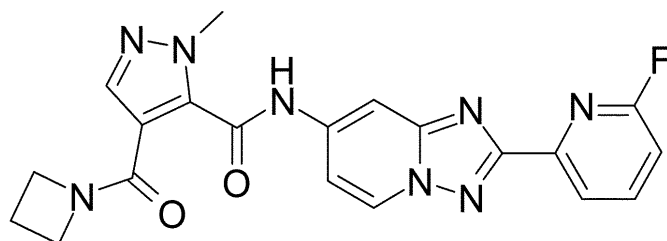
リジン - 7 - イルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシラート (253.1 mg、618 μmol) を使用して、調製した。この反応が、5 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバモイル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (192.2 mg、81.5%) を白色の固体として産する。融点: > 290、MS: m/z = 382.1 (M + H+)。

【0357】

f) 4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル] - アミド

10

【化278】



生成物を、実施例3に記載したのと同様の方法で、出発物質として5 - (2 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (60 mg、157 μmol) 及びアゼチジン (27.0 mg、472 μmol) を使用して、調製した。この反応が、4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル] - アミド (48 mg、72.6%) を白色の固体として産する。融点: 263.9、MS: m/z = 421.0 (M + H+)。

20

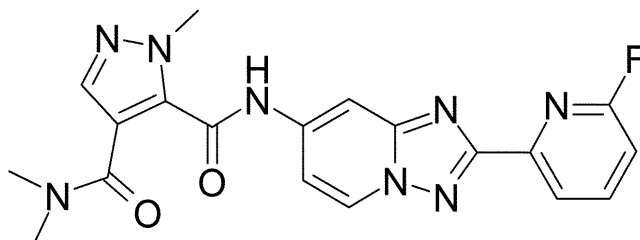
【0358】

実施例120

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3, 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - { [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル] - アミド }

30

【化279】



40

生成物を、実施例3に記載したのと同様の方法で、出発物質として5 - (2 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (60 mg、157 μmol) 及びジメチルアミン (21.3 mg、472 μmol) を使用して、調製した。この反応が、2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3, 4 - ジカルボン酸 4 - ジメチルアミド 3 - { [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル] - アミド } (33.3 mg、51.8%) を白色の固体として産する。融点: 264.4、MS: m/z = 409.1 (M + H+)。

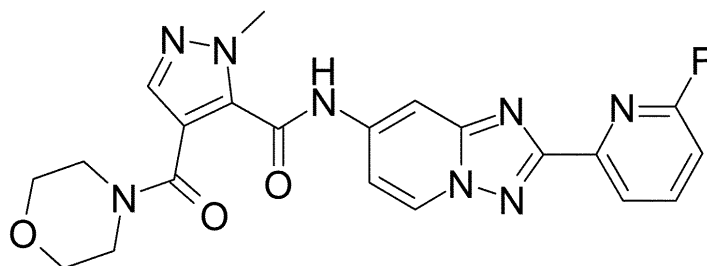
【0359】

50



## 実施例 1 2 1

2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸  
 [ 2 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ]  
 ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド  
 【化 2 8 0】



10

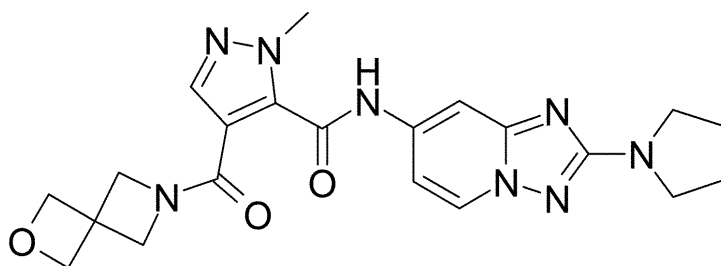
生成物を、実施例 3 に記載したのと同様の方法で、出発物質として 5 - ( 2 - ( 6 - フ  
 ルオロピリジン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 -  
 イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 6 0 mg、1 5 7  
 $\mu\text{mol}$  ) 及びモルホリン ( 4 1 . 1 mg、4 7 2  $\mu\text{mol}$  ) を使用して、調製した。この反応が  
 、 2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン  
 酸 [ 2 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 -  
 a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド ( 5 4 . 9 mg、7 7 . 5 % ) を白色の固体として産す  
 る。MS :  $m/z = 451.0$  (  $M + H^+$  ) 。

20

【0360】

## 実施例 1 2 2

2 - メチル - 4 - ( 2 - オキサ - 6 - アザ - スピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 6 - カルボニル )  
 ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] ト  
 リアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド  
 【化 2 8 1】



30

生成物を、実施例 6 0 f に記載したのと同様の方法で、出発物質として 1 - メチル - 5  
 - ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン  
 - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 7 5 mg、2 1 1  $\mu\text{mol}$   
 ) 及び 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタンヘミオキサラート ( 3 0 . 4 mg、  
 1 0 6  $\mu\text{mol}$  ) を使用して、調製した。この反応が、 2 - メチル - 4 - ( 2 - オキサ - 6  
 - アザ - スピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 6 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボ  
 ン酸 ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン -  
 7 - イル ) - アミド ( 1 4 . 5 mg、1 5 . 7 % ) をオフホワイトの固体として産する。M  
 S :  $m/z = 437.5$  (  $M + H^+$  ) 。

40

【0361】

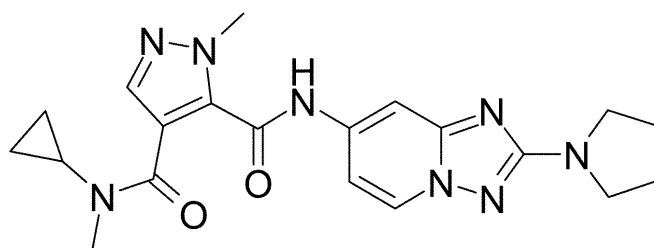
## 実施例 1 2 3

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( シクロプロピル - メチル -  
 アミド ) 3 - [ ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ]

50

ピリジン - 7 - イル) - アミド]

【化 2 8 2】



10

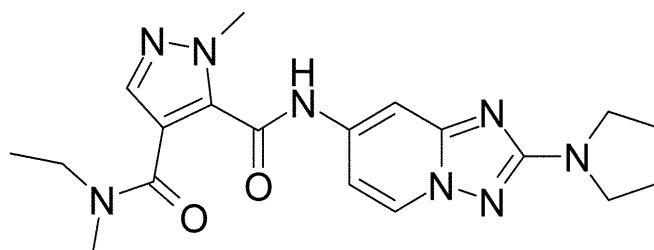
生成物を、実施例 60 f に記載したのと同様の方法で、出発物質として 1 - メチル - 5 - ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 75 mg、211 μmol ) 及び N - メチルシクロプロパンアミン ( 15 mg、211 μmol ) を使用して、調製した。この反応が、2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( シクロプロピル - メチル - アミド ) 3 - [ ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ] ( 19.8 mg、23% ) をオフホワイトの固体として産する。融点：274.3、MS：m/z = 409.1 ( M + H + )。

【0362】

実施例 124

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( エチル - メチル - アミド ) 3 - [ ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ]

【化 2 8 3】



30

生成物を、実施例 60 f に記載したのと同様の方法で、出発物質として 1 - メチル - 5 - ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 75 mg、211 μmol ) 及び N - メチルエタンアミン ( 12.5 mg、211 μmol ) 使用して、調製した。この反応が、2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( エチル - メチル - アミド ) 3 - [ ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド ] ( 10.3 mg、12.3% ) をオフホワイトの固体として産する。融点：323.1、MS：m/z = 397.1 ( M + H + )。

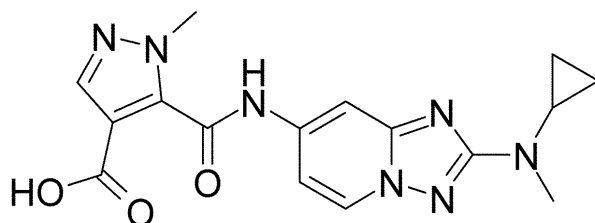
40

【0363】

実施例 125

5 - [ 2 - ( シクロプロピル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

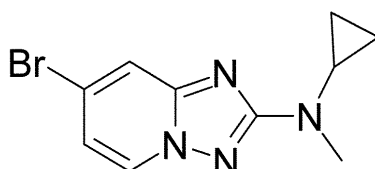
## 【化 2 8 4】



## 【0364】

a) (7-プロモ-[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-メチル-アミン 10

## 【化 2 8 5】

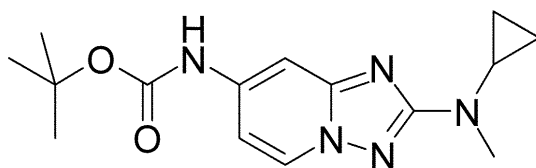


2,7-ジプロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(1.5g、5.42mmol)を、N-メチルシクロプロパンアミン(3.85g、54.2mmol)中で4時間還流した。溶媒を蒸発させ、そして残留物を、酢酸エチルで希釈し、そして水及びブラインで洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そしてSiO<sub>2</sub>に適用した。ヘプタン/酢酸エチルを使用した70g SiO<sub>2</sub>のカラムクロマトグラフィが、(7-プロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-シクロプロピル-メチル-アミン(593mg、41%)を白色の粉末として産する。MS:m/z=397.1(M+H+)。 20

## 【0365】

b) [2-(シクロプロピル-メチル-アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル 30

## 【化 2 8 6】



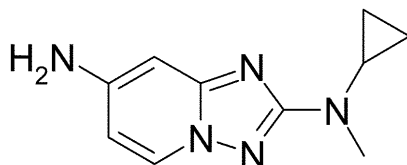
生成物を、実施例8eに記載したのと同様の方法で、出発物質として、7-プロモ-N-シクロプロピル-N-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(540mg、2.02mmol)及びtert-ブチルカルバマート(284mg、2.43mmol)を使用して、調製した。この反応が、[2-(シクロプロピル-メチル-アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(338mg、55.03%)を明黄色の結晶として産する。融点:323.1、MS:m/z=397.1(M+H+)。 40

## 【0366】

b) 2-(シクロプロピル-メチル-アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル-アンモニウム塩酸塩

【化 2 8 7】

Cl

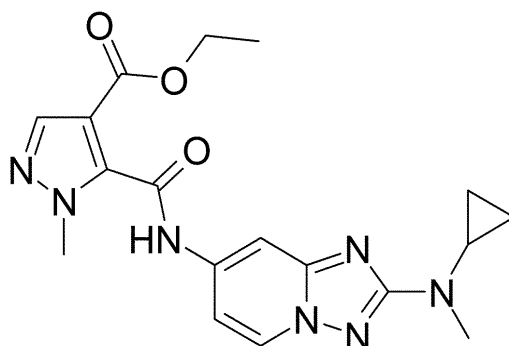


生成物を、実施例 8 f に記載したのと同様の方法で、出発物質として tert - ブチル 2 - (シクロプロピル (メチル) アミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバマート ( 3 3 0 mg、 1 . 0 9 mmol ) を使用して、調製した。この反応が、 2 - (シクロプロピル - メチル - アミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル - アンモニウム塩酸塩 ( 2 6 1 mg、 1 0 0 % ) を明褐色の固体として産する。融点： 2 2 2 . 6 、 MS : m / z = 3 9 7 . 1 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

【 0 3 6 7 】

c ) 5 - [ 2 - (シクロプロピル - メチル - アミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

【化 2 8 8】

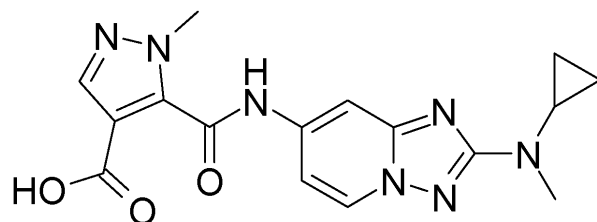


テトラヒドロフラン ( 1 2 mL ) 中の 2 - (シクロプロピル (メチル) アミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - アンモニウムクロリド ( 2 6 0 mg、 1 . 0 8 mmol )、 4 - (エトキシカルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 ( 2 5 8 mg、 1 . 3 mmol )、 プロピルホスホン酸無水物 ( 酢酸エチル中 5 0 %、 1 . 6 mL、 2 . 7 1 mmol ) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 7 3 8 μL、 4 . 3 4 mmol ) の混合物を、 1 8 時間還流した。この粗物質を、 Si O <sub>2</sub> に適用し、そして溶離剤として酢酸エチル 1 0 0 % を使用した 1 0 g Si O <sub>2</sub> カラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。この反応が、 5 - [ 2 - (シクロプロピル - メチル - アミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 3 3 3 mg、 8 0 . 1 % ) を明黄色の固体として産する。融点： 2 1 0 . 1 , MS : m / z = 3 8 4 . 4 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

【 0 3 6 8 】

d ) 5 - [ 2 - (シクロプロピル - メチル - アミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

【化 2 8 9】



生成物を、実施例 3 5 h に記載したのと同様の方法で、出発物質としてエチル 5 - ( 2 - (シクロプロピル(メチル)アミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシラート ( 3 2 5 mg、8 4 8  $\mu$ mol ) を使用して、調製した。この反応が、5 - [ 2 - (シクロプロピル - メチル - アミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 2 2 3 mg、7 4 % ) をオフホワイトの固体として産する。MS : m / z = 3 5 6 . 3 ( M + H + ) 。

10

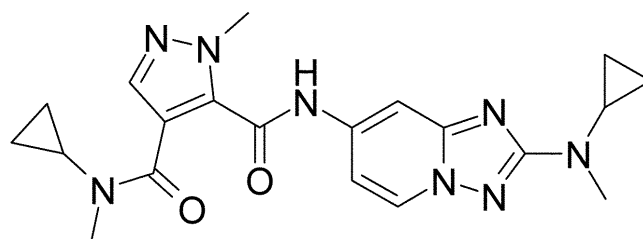
【 0 3 6 9 】

実施例 1 2 6

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( シクロプロピル - メチル - アミド ) 3 - { [ 2 - ( シクロプロピル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド }

20

【化 2 9 0】



30

生成物を、実施例 7 0 f に記載したのと同様の方法で、出発物質として 5 - ( 2 - (シクロプロピル(メチル)アミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 6 5 mg、1 8 3  $\mu$ mol ) 及び N - メチルシクロプロパンアミン ( 5 2 . 0 mg、7 3 2  $\mu$ mol ) を使用して、調製した。この反応が、2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - ( シクロプロピル - メチル - アミド ) 3 - { [ 2 - ( シクロプロピル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド } ( 4 8 mg、6 4 . 2 % ) をオフホワイトの固体として産する。融点 : 1 6 4 . 8 , MS : m / z = 4 0 9 . 4 ( M + H + ) 。

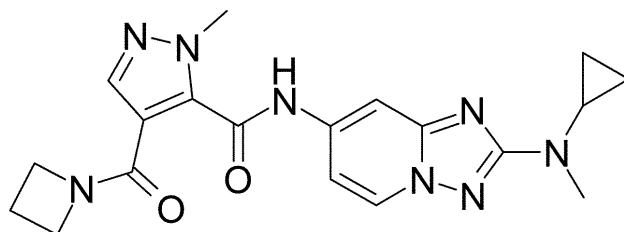
40

【 0 3 7 0 】

実施例 1 2 7

4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( シクロプロピル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド

## 【化 2 9 1】



生成物を、実施例 70 f に記載したのと同様の方法で、出発物質として 5 - ( 2 - ( シクロプロピル ( メチル ) アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 70 mg、197  $\mu$ mol ) 及びアゼチジン ( 52.9  $\mu$ L、788  $\mu$ mol ) を使用して、調製した。この反応が、4 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( シクロプロピル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド ( 65 mg、83.7% ) をオフホワイトの固体として産する。融点 : 229.6, MS : m / z = 395.0 ( M + H + ) 。

10

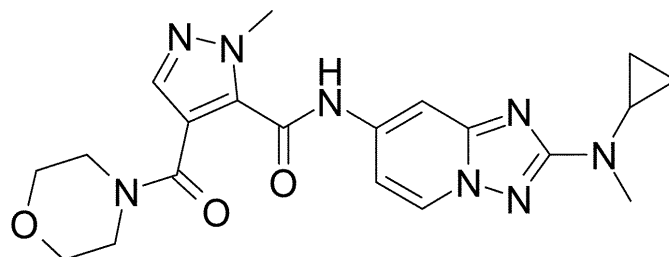
## 【 0 3 7 1 】

## 実施例 1 2 8

2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( シクロプロピル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド

20

## 【化 2 9 2】



生成物を、実施例 4 に記載したのと同様の方法で、出発物質として 5 - ( 2 - ( シクロプロピル ( メチル ) アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルカルバモイル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 70 mg、197  $\mu$ mol ) 及びモルホリン ( 68.6  $\mu$ L、788  $\mu$ mol ) を使用して、調製した。この反応が、2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( シクロプロピル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド ( 82 mg、98.1% ) をオフホワイトの固体として産する。MS : m / z = 325.1 ( M + H + ) 。

30

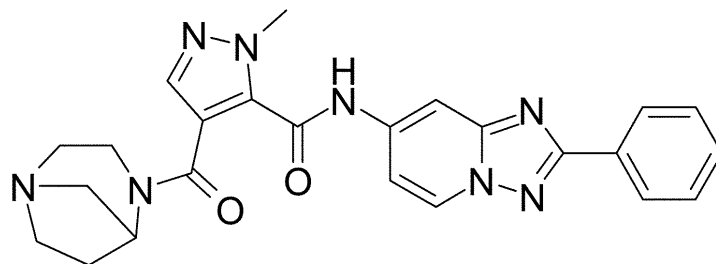
40

## 【 0 3 7 2 】

## 実施例 1 2 9

4 - ( 1 , 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 4 - カルボニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - アミド

【化 2 9 3】



10

テトラヒドロフラン (4.5 mL) 中の 1-メチル-5-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (100 mg、276 μmol)、1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン二塩酸塩 (102 mg、552 μmol)、プロピルホスホン酸無水物 (酢酸エチル中 50%、407 μL、690 μmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (469 μL、2.76 mmol) の混合物を、25 で一晩撹拌した。混合物を、塩基性シリカゲルに適用し、そして溶離剤としてジクロロメタン/メタノール 19:1 を使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-4-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-アミド (45 mg、35.7%) を白色の固体として与えた。融点: 110.1, MS: m/z = 457.2 (M+H+ )。

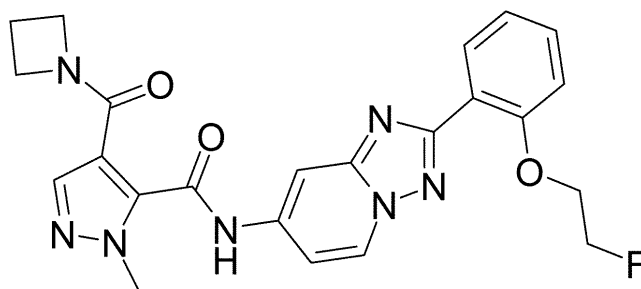
20

【0373】

実施例 130

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 {2-[2-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-アミド

【化 2 9 4】

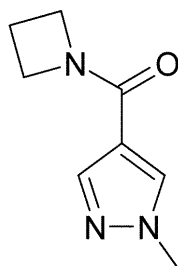


30

【0374】

a) アゼチジン-1-イル-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-メタノン

【化 2 9 5】



40

この化合物を、1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ジメチルアミド (実施例 97、工程 a) と同様にして、1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1.

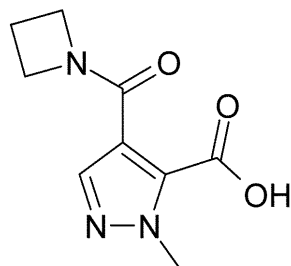
50

0 g、7.93 mmol) 及びアゼチジン (475 mg、8.33 mmol) から調製した。収量：1.31 g (92%)；明黄色の固体；MS：m/z = 166.1 ([M+H]<sup>+</sup>)。

【0375】

b) 4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化296】



10

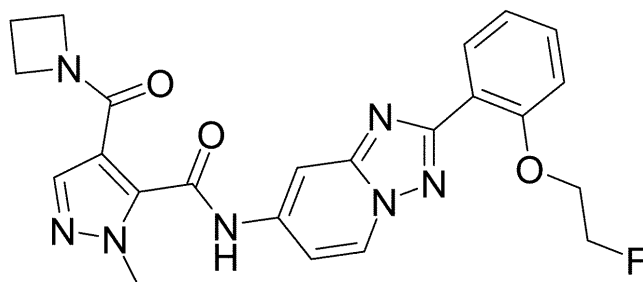
この化合物を、4-ジメチルカルバモイル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (実施例97、工程b) と同様にして、アゼチジン-1-イル-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-メタノン (500 mg、3.33 mmol) から調製した。収量：548 mg (81%)；明赤色の固体；MS：m/z = 210.1 ([M+H]<sup>+</sup>)。

【0376】

20

c) 4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 {2-[2-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-アミド

【化297】



30

この化合物を、2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-ジメチルアミド 3-( {2-[2-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-アミド) (実施例100) と同様にして、2-[2-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルアミン (127 mg、0.47 mmol) 及び 4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (130 mg、0.62 mmol) から調製した。収量：95 mg (33%)；オフホワイトの固体；LC-MS：m/z = 464.2 ([M+H]<sup>+</sup>)。

40

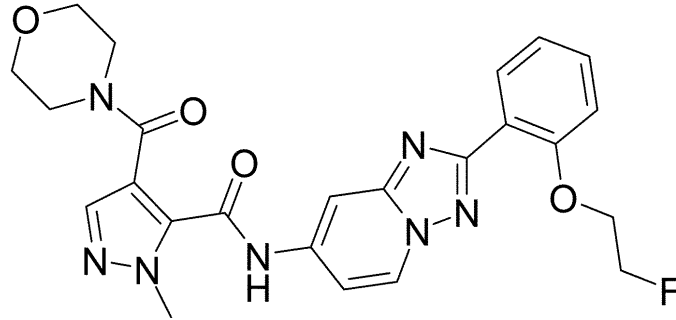
【0377】

実施例131

2-メチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 {2-[2-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-アミド



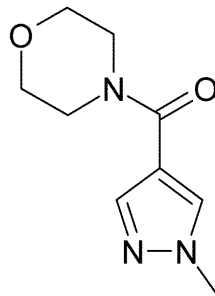
【化 2 9 8】



10

【 0 3 7 8】

a) (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-モルホリン-4-イル-メタノン  
【化 2 9 9】



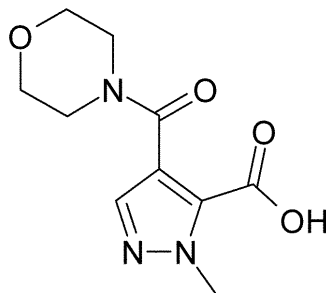
20

DCM (100 mL) 及び TEA (8.80 mL、63.5 mmol) 中の 1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (2.00 g、15.9 mmol) の溶液に、EDC·HCl (3.65 g、19.0 mmol) 及び HOBt (2.57 g、19.0 mmol) を、窒素雰囲気下、室温で加え、そして 30 分間攪拌した。次に、モルホリン (1.68 mL、19.0 mmol) を、反応混合物に加え、そして攪拌を、18 時間続けた。反応が完了したら (TLC によりモニタリングした)、反応混合物を、水及び DCM で希釈した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして濃縮して、粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィーが、所望の生成物をオフホワイトの固体として産した。収量：1.20 g (39%) ; MS : m/z = 196.4 ([M+H]<sup>+</sup>)。 30

【 0 3 7 9】

b) 2-メチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化 3 0 0】



40

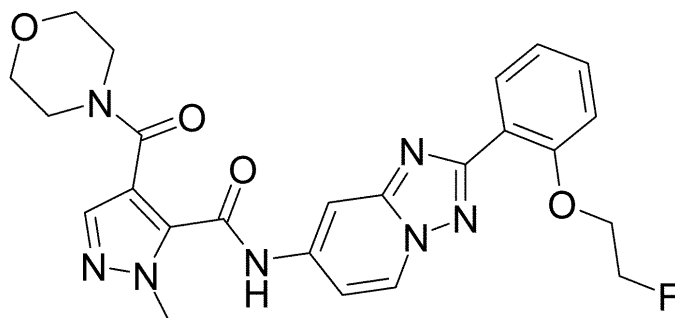
この化合物を、4-ジメチルカルバモイル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (実施例 97、工程 b) と同様にして、(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-モルホリン-4-イル-メタノン (1.20 g、6.15 mmol) から調製した。収 50

量：1.05 g (71%) ; オフホワイトの固体 ; MS :  $m/z = 240.2$  ( $[M+H]^+$ )。

【0380】

c) 2-メチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 { 2-[2-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル} - アミド

【化301】



10

この化合物を、2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-ジメチルアミド 3-( { 2-[2-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル} - アミド ) (実施例100)と同様にして、

2-[2-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルアミン (104 mg、0.38 mmol) 及び 2-メチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (130 mg、0.54 mmol) から調製した。収量：76 mg (28%) ; オフホワイトの固体 ; LC-MS :  $m/z = 494.4$  ( $[M+H]^+$ )。

20

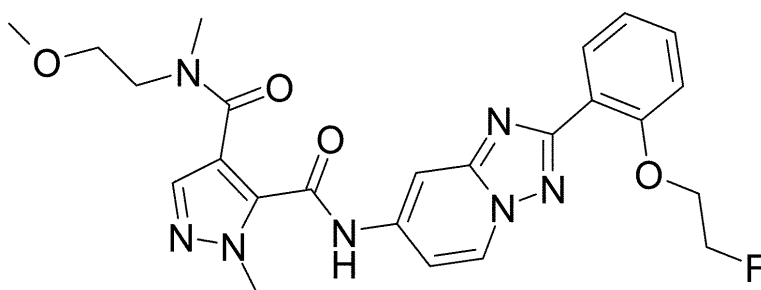
【0381】

実施例132

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 3-( { 2-[2-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル} - アミド ) 4-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミド]

30

【化302】



40

この化合物を、2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-ジメチルアミド 3-( { 2-[2-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル} - アミド ) (実施例100)と同様にして、

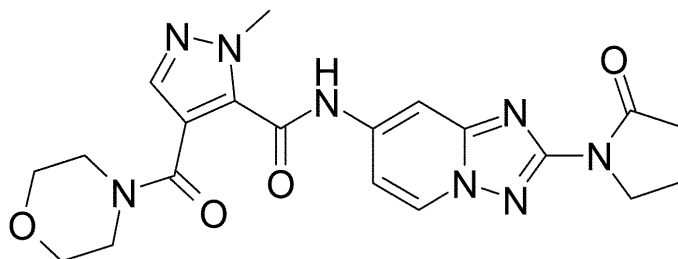
2-[2-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルアミン (110 mg、0.40 mmol) 及び 4-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-カルバモイル]-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (実施例99、工程b) (130 mg、0.54 mmol) から調製した。収量：70 mg (23%) ; オフホワイトの固体 ; LC-MS :  $m/z = 496.4$  ( $[M+H]^+$ )。

【0382】

実施例133

50

メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - N - ( 2 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド  
【化 3 0 3】



10

ジオキサン ( 1 . 8 4 mL ) 中の N - ( 2 - ブロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ( 4 0 mg、9 2 . 1 μmol ) のアルゴンでパージした溶液に、ピロリジン - 2 - オン ( 8 . 4 7 μL、1 1 1 μmol )、炭酸セシウム ( 4 2 . 0 mg、1 2 9 μmol )、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 1 . 6 9 mg、1 . 8 4 μmol ) 及び 4 , 5 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン ( 2 . 1 3 mg、3 . 6 8 μmol ) を加えた。得られた混合物を、1 0 0 ° に加熱し、そしてアルゴン雰囲気下、一晚攪拌した。この粗物質を、SiO<sub>2</sub> に適用し、そして溶離剤としてヘプタン / 酢酸エチル 1 0 ~ 1 0 0 % ~ 酢酸エチル / メタノール 2 % を使用した 5 g SiO<sub>2</sub> カラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2 - メチル - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 2 - ( 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - アミド ( 2 3 mg、5 7 % ) を明黄色の固体として与えた。融点：2 6 9 . 9、MS：m / z = 4 3 9 . 1 ( M + H + )。

20

【 0 3 8 3 】

## 実施例 A

下記の成分を含有するフィルムコーティング錠を、常法により製造することができる：

30

成分	1 錠当たり	
核：		
式 ( I ) で示される化合物	1 0 . 0 mg	2 0 0 . 0 mg
微晶質セルロース	2 3 . 5 mg	4 3 . 5 mg
含水乳糖	6 0 . 0 mg	7 0 . 0 mg
Povidone K30	1 2 . 5 mg	1 5 . 0 mg
デンプングリコール酸ナトリウム	1 2 . 5 mg	1 7 . 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 . 5 mg	4 . 5 mg
( 核重量 )	1 2 0 . 0 mg	3 5 0 . 0 mg
フィルムコート：		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3 . 5 mg	7 . 0 mg
ポリエチレングリコール 6 0 0 0	0 . 8 mg	1 . 6 mg
タルク	1 . 3 mg	2 . 6 mg
酸化鉄 ( 黄色 )	0 . 8 mg	1 . 6 mg
二酸化チタン	0 . 8 mg	1 . 6 mg

40

【 0 3 8 4 】

活性成分を篩にかけ、そして微晶質セルロースと混合し、そしてこの混合物を水中のポリビニルピロリドンの溶液と共に造粒する。顆粒をデンプングリコール酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合し、そして圧縮して、それぞれ 1 2 0 又は 3 5 0 mg の核を得る。上記のフィルムコートの水溶液 / 懸濁液を核に塗布する。

50

## 【 0 3 8 5 】

## 実施例 B :

下記の成分を含有するカプセル剤を、常法により製造することができる :

成分	1 カプセル当たり
式 ( I ) で示される化合物	2 5 . 0 mg
乳糖	1 5 0 . 0 mg
トウモロコシデンブロン	2 0 . 0 mg
タルク	5 . 0 mg

## 【 0 3 8 6 】

成分を篩にかけ、そして混合し、そしてサイズ 2 のカプセルに充填する。

10

## 【 0 3 8 7 】

## 実施例 C

注射液剤は、下記の組成を有することができる :

式 ( I ) で示される化合物	3 . 0 mg
ポリエチレングリコール 4 0 0	1 5 0 . 0 mg
酢酸	p H 5 . 0 にするのに十分な量
注射液剤用水	1 . 0 mL になる量

## 【 0 3 8 8 】

活性成分を、ポリエチレングリコール 4 0 0 と注射用水 ( 一部 ) の混合物に溶解する。酢酸により p H を 5 . 0 に調整する。水の残量を加えて、容量を 1 . 0 mL に調整する。溶液を濾過し、適切な過剰量を使用してバイアルに充填し、そして滅菌する。

20

## 【 0 3 8 9 】

## 実施例 D

下記の成分を含有する軟ゼラチンカプセル剤を、常法により製造することができる :

カプセル内容物	
式 ( I ) で示される化合物	5 . 0 mg
黄蠟	8 . 0 mg
硬化大豆油	8 . 0 mg
部分的硬化植物油	3 4 . 0 mg
大豆油	1 1 0 . 0 mg
カプセル内容物の重量	1 6 5 . 0 mg
ゼラチンカプセル剤	
ゼラチン	7 5 . 0 mg
グリセリン 8 5 %	3 2 . 0 mg
Karion 83	8 . 0 mg ( 乾物 )
二酸化チタン	0 . 4 mg
黄色酸化鉄	1 . 1 mg

30

## 【 0 3 9 0 】

活性成分を、他の成分の加温溶融物に溶解し、そしてこの混合物を適切な大きさの軟ゼラチンカプセルに充填する。充填された軟ゼラチンカプセル剤を、通常の手順に従って処理する。

40

## 【 0 3 9 1 】

## 実施例 E

下記の成分を含有するサッシェ剤を、常法により製造することができる :

式 ( I ) で示される化合物	5 0 . 0 mg
乳糖、微細粉末	1 0 1 5 . 0 mg
微晶質セルロース ( AVICEL PH 102 )	1 4 0 0 . 0 mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1 4 . 0 mg
ポリビニルピロリドン K 3 0	1 0 . 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 0 . 0 mg

50

香味添加剤

1 . 0 mg

【 0 3 9 2 】

活性成分を、乳糖、微晶質セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムと混合し、そして水中のポリビニルピロリドンの混合物と共に造粒する。この顆粒をステアリン酸マグネシウム及び香味添加剤と混合し、そしてサッシェに充填する。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2011/071685
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D471/04 C07D519/00 A61K31/437 A61P25/00 A61P35/00 A61P3/10 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/152825 A1 (LUNDBECK & CO AS H [DK]; RITZEN ANDREAS [DK]; KEHLER JAN [DK]; LANGGAA) 23 December 2009 (2009-12-23) Claims and Examples ----- -/--	1-20
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> 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 document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
15 February 2012		22/02/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Lécaillon, Jennifer

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2011/071685
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>VERHOEST P R ET AL: "Discovery of a novel class of phosphodiesterase 10A inhibitors and identification of clinical candidate 2-[4-(1-methyl-4-pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-phenoxyethyl]-quinoline (PF-2545920) for the treatment of schizophrenia", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 52, no. 16, 27 August 2009 (2009-08-27), pages 5188-5196, XP002567796, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM900521K [retrieved on 2009-07-24] Compound 28 Table 3</p> <p>-----</p>	1-20
A	<p>KEHLER J ET AL: "Patented PDE10A inhibitors: Novel compounds since 2007", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 19, no. 12, 1 December 2009 (2009-12-01), pages 1715-1725, XP002567797, ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1517/13543770903431050 the whole document</p> <p>-----</p>	1-20

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/071685

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009152825 A1	23-12-2009	AR 072199 A1	11-08-2010
		AU 2009259209 A1	23-12-2009
		CA 2728335 A1	23-12-2009
		CN 102124002 A	13-07-2011
		CO 6321263 A2	20-09-2011
		EA 201170061 A1	30-08-2011
		EP 2318394 A1	11-05-2011
		JP 2011524381 A	01-09-2011
		KR 20110020845 A	03-03-2011
		NZ 589926 A	30-09-2011
		TW 201000481 A	01-01-2010
		WO 2009152825 A1	23-12-2009

-----



## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 0 1	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
	C 0 7 D 519/00 3 1 1	
	A 6 1 K 31/551	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T J, TM), EP(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, R O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, H U, 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

(74) 代理人 100135873

弁理士 小澤 圭子

(74) 代理人 100116528

弁理士 三宅 俊男

(74) 代理人 100122736

弁理士 小國 泰弘

(74) 代理人 100122747

弁理士 田中 洋子

(74) 代理人 100132540

弁理士 生川 芳徳

(74) 代理人 100146031

弁理士 柴田 明夫

(72) 発明者 フロール, アレキサンダー

ドイツ国、7 9 5 4 0 レラハ、ナッハティガレンヴェーク 9

(72) 発明者 ゴッピ, ルカ

スイス国、ツェーハー - 4 1 3 2 ムッテンツ、ノイエ・バーンホーフシュトラッセ 1 5 6

(72) 発明者 グレープケ・ツピンデン, カトリン

スイス国、ツェーハー - 4 4 1 0 リースタル、ラウビベルクシュトラッセ 6 1

(72) 発明者 コーナー, マティアス

ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァハ - ヴィーレン、コルピングシュトラッセ 1 0

(72) 発明者 ベータース, イェンス - ウーヴェ

ドイツ国、79639 グレンツァハ - ヴィーレン、ヴィンケルマッテン 8

F ターム(参考) 4C065 AA03 BB03 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ07 KK02 LL01 PP07  
PP08 PP09 PP12 PP16 PP17 QQ05  
4C072 MM02 MM10 UU01  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 CB11 CB22 MA01 MA04 MA17  
MA35 MA37 MA43 MA52 MA66 NA14 ZA02 ZA05 ZA06 ZA12  
ZA15 ZA16 ZA18 ZA51 ZB26 ZC35 ZC39