

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2016-164184

(P2016-164184A)

(43) 公開日 平成28年9月8日(2016.9.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 101	4C065
A61K 31/4709 (2006.01)	C07D 471/04 CSP	4C086
A61K 31/437 (2006.01)	C07D 471/04 107Z	
A61P 43/00 (2006.01)	A61K 31/4709	
A61P 37/02 (2006.01)	A61K 31/437	

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 202 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-81792 (P2016-81792)	(71) 出願人	512287768 インコゼン セラピューティクス プライ ベート リミテッド
(22) 出願日	平成28年4月15日 (2016. 4. 15)		インド国 500 078 ハイデラバード フェーズ 1, SP バイオテック パーク ” スペクトラム” ディスカバリー ゾーン
(62) 分割の表示	特願2013-510708 (P2013-510708) の分割	(71) 出願人	512092184 リーゼン ファーマシューティカルズ エ ス. エー. スイス連邦、シーエイチ-2300 ラ ショー ドゥ フォン、フリッツ クルボ アジェ 40
原出願日	平成23年5月13日 (2011. 5. 13)	(74) 代理人	100107364 弁理士 斉藤 達也
(31) 優先権主張番号	1377/CHE/2010		
(32) 優先日	平成22年5月17日 (2010. 5. 17)		
(33) 優先権主張国	インド (IN)		

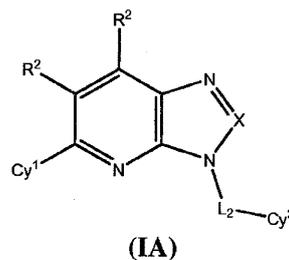
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロテインキナーゼ調節物質としての新規3, 5-二置換-3H-イミダゾ [4, 5-B] ピリジン化合物および3, 5-二置換-3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-B] ピリジン化

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 プロテインキナーゼ調節物質としての新規な化合物、及びそれらを含む医薬組成物の提供。

【解決手段】 下記式であらわされる、イミダゾ [4,5-B]ピリジン化合物、及びトリアゾロ [4,5-B]ピリジン化合物、及びこれらを含む、免疫障害、心血管疾患及び炎症性疾患等のプロテインキナーゼ調節に関わる疾患の治療に有効な医薬組成物。



[式中、R¹ 及び R² は H 等を、X は N 等を、Cy¹ 及び Cy² は複素環式基、及び L₂ はアルキル基等を、それぞれ表す。]

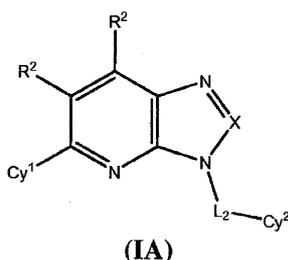
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式：

【化 1】



10

の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、塩、プロドラッグ、もしくはN-オキシドであって、式中、

R^2 は水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)_q-R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(=O)-R^a$ 、または $-C(=O)-R^a$ であり、ここで R^2 基中の R^a および R^b は独立して水素、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルであり；

X は CR^1 またはNであり；

Cy^1 および Cy^2 は、同じであっても異なってもよく、独立して置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換複素環式基、置換または非置換アリール、および置換または非置換ヘテロアリールから選択され；

L_2 は $-O-$ 、 $-S(=O)_q-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-(CR^aR^b)_n-$ 、 $-C(=Y)-$ 、 $-C(=Y)-C(=Y)-$ 、 $-CR^aR^b-C(=Y)-CR^aR^b-$ 、 $-CR^aR^b-Y-CR^aR^b-$ 、 $-C(=Y)-NR^aR^b-$ 、 $-NR^aR^b-C(=Y)-NR^aR^b-$ 、 $-S(=O)_q-NR^aR^b-$ 、 $-NR^aR^b-S(=O)_q-NR^aR^b-$ 、 $-NR^aR^b-NR^aR^b-$ 、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、および置換または非置換ヘテロシクリルから選択され；

R^1 は水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)_q-R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(=Y)-R^a$ 、 $-CR^aR^b-C(=Y)-R^a$ 、 $-CR^aR^b-Y-CR^aR^b-$ 、 $-C(=Y)-NR^aR^b-$ 、 $-NR^aR^b-C(=Y)-NR^aR^b-$ 、 $-S(=O)_q-NR^aR^b-$ 、 $-NR^aR^b-S(=O)_q-NR^aR^b-$ 、 $-NR^aR^b-NR^aR^b-$ 、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{2-6} アルケニル、置換または非置換 C_{2-6} アルキニル、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルキル、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルキルアルキル、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルケニルから選択され；

R^a および R^b の各箇所は、同じであっても異なってもよく、独立して水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{2-6} アルケニル、置換または非置換 C_{2-6} アルキニル、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルキル、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルキルアルキル、および置換または非置換 C_{3-6} シクロアルケニルから選択され、あるいは、2つの R^a および/または R^b 置換基が共通の原子に直接結合している場合、それらは結合して、同じであっても異なってもよくO、 NR^c もしくはSから選択される一つもしくは複数のヘテロ原子を所望により含んでもよい、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の3~10員環を形成してもよく；

各 R^c の箇所は独立して水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{2-6} アルケニル、置換または非置換 C_{2-6} アルキニル、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルキル、置換または非置換 C_{3-6} シク

20

30

40

50

ロアルキルアルキル、および置換または非置換 $C_3 - 6$ シクロアルケニルから選択され；
各 Y の箇所は独立して O、S、および NR^a から選択され；
各 n の箇所は独立して 0、1、2、3 または 4 を表わし；
各 q の箇所は独立して 0、1 または 2 を表わす。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、参照により本明細書に組み込まれる、2010年5月17日日付のインド仮特許出願第1377/CHE/2010号の利益を主張するものである。

10

【0002】

本発明は、特に、プロテインキナーゼ調節物質としての式 I の化合物、それらを調製する方法、それらを含む医薬組成物並びにそれらを用いてキナーゼ介在性の疾患もしくは障害を治療、予防および/または改善する方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

近年、様々な疾患に関わる酵素および生体分子の構造および機能を発見し理解することに、膨大な数の研究が従事している。広範囲に及ぶ研究の対象となるような、酵素の重要なクラスの1つはプロテインキナーゼである。

【0004】

20

一般的に、プロテインキナーゼとは、保存された構造および酵素機能を有する、構造的に関連がある一連のホスホリルトランスフェラーゼを表わしている。これらの酵素は、リン酸基を化学的に付加（リン酸化）することによりタンパク質を調節する。リン酸化には、ATPからのリン酸基の除去と、それをセリン、トレオニンまたはチロシン等の遊離ヒドロキシル基を有するアミノ酸に共有結合することが含まれる。通常は、リン酸化によって酵素活性、細胞局在または他のタンパク質との会合が変化することで、標的タンパク質（基質）の機能に変化が生じる。全タンパク質の最大30%が、キナーゼ活性によって調節され得る。

【0005】

このクラスのタンパク質は、それらが作用する基質に応じて、チロシンキナーゼ、セリン/スレオニン（threonine）キナーゼ、ヒスチジンキナーゼ等のサブセットに分類される。また、これらのタンパク質は、それらの局在に応じて、受容体型チロシンキナーゼ（RTK）または非受容体型チロシンキナーゼに分類できる。

30

【0006】

受容体チロシンキナーゼ（RTK）は細胞外部分、膜貫通領域、および細胞内部分を有するが、一方で非受容体型チロシンキナーゼは、その全てが細胞内に存在する。受容体チロシンキナーゼが介在するシグナル伝達は、典型的には、特異的な増殖因子（リガンド）との細胞外での相互作用と、続く受容体の二量体化、内在性タンパク質チロシンキナーゼ活性の刺激、およびアミノ酸残基のリン酸化によって惹起される。その後の立体構造変化によって、一連の細胞質内シグナル伝達分子との複合体が形成され、細胞分裂、分化、代謝的効果、および細胞外微小環境における変化等の無数の応答が促進される。

40

【0007】

現在、少なくとも20種の異なるRTKサブファミリーが同定されている。RTKの1つのサブファミリーは、Metサブファミリー（c-Met、RonおよびSea）と称される。プロテインキナーゼに関する詳細な考察については、Plowman et al., DN&P 7(6): 334-339, 1994, Blume-Jensen, P. et al., Nature 2001, 411(6835):355-365 and Manning, G. et al., Science. 2002, 298(5600): 1912- 1934を参照されたい。

【0008】

また、キナーゼは、それらに関わる経路または疾患に応じて分類されている（www.reactionbiology.com/pages/kinase.htmにアクセスされたい）。c-Metは腫瘍形成に関わ

50

ることが確認されている。

【0009】

プロテインキナーゼはタンパク質（または基質）のリン酸化を通じて生理機能を発現し、それによって、種々の生物学的背景において該基質の細胞活性を調節する。プロテインキナーゼは細胞の成長、生存および分化、器官形成および形態形成、血管新生、組織の修復および再生等の、種々様々な生物学的プロセスを制御することが知られている。正常組織／器官におけるそれらの機能に加え、多くのプロテインキナーゼは、がんを含む多くのヒト疾患において特別な役割も担っている。一部のプロテインキナーゼ（発癌性プロテインキナーゼとも称される）は、調節不全の場合、腫瘍の形成および成長を引き起こし、腫瘍の維持および進行の一因となり得る（Blume- Jensen P et al, Nature 2001, 411(6835):355-365）。これまでところ、発癌性プロテインキナーゼは、治療介入および薬剤開発のためのタンパク質標的の、最も大きく、最も魅力的な群の1つとなっている。

10

【0010】

受容体プロテインキナーゼおよび非受容体プロテインキナーゼは両者とも、細胞の生理機能およびシグナル伝達に対するそれらの影響によって、小分子創薬の魅力的な標的となることが分かっている。従って、プロテインキナーゼ活性の調節不全は、がんに伴う制御されない細胞成長を含む、細胞応答の変調に繋がる。腫瘍の徴候に加え、キナーゼシグナル伝達の変調は、他の多数の病的疾患に関連付けられている。これらには、限定はされないが、免疫障害、心血管疾患、炎症性疾患、および変性疾患が含まれる。

20

【0011】

かなりの数のチロシンキナーゼ（受容体および非受容体の両方）が、がんに関係している（Madhusudan S, Ganesan TS. Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. Clin. Biochem. 2004, 37(7):618-35を参照）。臨床研究によって、チロシンキナーゼの過剰発現または調節不全は予後因子にもなり得ることが示されている。例えば、RTKのHERファミリーのメンバーは、乳がん、結腸直腸がん、頭頸部がんおよび肺がんに関連付けられている。c-Kitチロシンキナーゼの変異は、消化管間質腫瘍（GIST）における生存率の減少に関わっている。急性骨髄性白血病において、Flt-3変異からは、無病生存期間がより短くなることが予想される。VEGFRの発現は、腫瘍血管新生に重要であるが、肺がんにおけるより低い生存率に関係している。Tie-1キナーゼの発現は、胃がんにおける生存率に逆相関している。BCR-ABIの発現は慢性骨髄性白血病における応答の重要な予測因子であるが、一方でSrcチロシンキナーゼの発現は結腸直腸がんのステージに相関している。

30

【0012】

腫瘍の増殖および生存に必要な2つの重要な細胞プロセスである、細胞増殖および血管新生の調節（特に阻害）は、小分子薬剤の魅力的な開発目標である（Matter A. Drug Disc Technol 2001, 6, 1005-1024）。抗血管新生療法は、固形腫瘍、並びに調節不全の血管新生が関係する他の疾患、例えば、虚血性冠動脈疾患、糖尿病性網膜症、乾癬および関節リウマチ等の治療への重要なアプローチになり得る。同様に、抗細胞増殖剤は腫瘍の成長を遅延または阻害することが望ましい。

40

【0013】

がんに関連付けられたいくつかのキナーゼは、c-Met、RON (recepteur d'origine nantais) 受容体、血管内皮増殖因子（VEGF）受容体、上皮増殖因子受容体キナーゼ（EGFRキナーゼ）、Eph受容体、c-Kit、およびFlt-3である。

【0014】

1つまたは複数のキナーゼに選択的に作用するいくつかの小分子キナーゼ調節物質が、臨床試験に到達している。これらには、ゲフィチニブ（アストラゼネカ社）、EGFRキナーゼ阻害剤；グリベック（ノバルティス社）、慢性骨髄性白血病（CML）および消化管間質がん（gastrointestinal stroma cancer）の治療に承認されたc-KitおよびABIキナーゼの二重阻害剤；ダサチニブ（BMS）、BCR/ABLおよびSrcファミリーチロシンキナーゼの二重阻害剤、並びにPDGF-R, VEGF-R, RET, K

50

IT (CD117)、CSF-1Rおよびflt-3を標的とするスニチニブ(ファイザー社)多キナーゼ阻害剤が含まれる。

【0015】

キナーゼであるc-Metは、Met、RonおよびSeaを含むヘテロ二量体の受容体型チロシンキナーゼ(RTK)のサブファミリーの典型的な(prototypic)メンバーである(Birchmeier, C. et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003, 4(12):915-925; Christensen, J. G. et al., Cancer Lett. 2005, 225(1): 1-26を参照)。c-Metの発現は、該受容体の活性化によって細胞遊走、浸潤、増殖および「浸潤性細胞成長」に関連する他の生物活性が誘導される、上皮細胞、内皮細胞および間葉系細胞を含む種々様々な細胞型で起こる。このように、c-Met受容体の活性化を介したシグナル伝達は、腫瘍細胞の多くの特徴に関与している。

10

【0016】

c-Metに対する唯一の高親和性の内因性リガンドは、肝細胞増殖因子(HGF)であり、細胞分散因子(scatter factor)(SF)としても知られている。HGFのc-Metへの結合は、自己リン酸化を介した受容体の活性化を誘導し、その結果、受容体依存性シグナル伝達が増加し、細胞の成長および浸潤が促進される。c-MetとHGFのいずれも、種々の器官で広範に発現されているが、それらの発現は通常、上皮由来細胞および間葉系由来の細胞に限定されている。抗HGF抗体またはHGF拮抗薬は、in vivoにおいて腫瘍転移を阻害することが示されている(Maulik et al Cytokine & Growth Factor Reviews 2002, 13, 41-59参照)。正常組織およびがん等のヒト悪性腫瘍におけるc-Metの生物学的機能(またはc-Metシグナル伝達経路)は十分に立証されている(Christensen, J.G. et al., Cancer Lett. 2005, 225(1): 1-26; Corso, S. et al., Trends in Mol. Med. 2005, 11(6):284-292)。

20

【0017】

腫瘍成長の進行は、新生血管の腫瘍への動員並びに悪性細胞の浸潤、接着および増殖を伴う。c-Metの過剰発現は、乳癌、結腸癌、腎癌、肺癌、扁平上皮癌、骨髄性白血病、血管腫、メラノーマ、星状細胞腫、およびグリア芽腫を含む種々様々な腫瘍型で示されている。さらにc-Metのキナーゼドメインにおける活性化突然変異が、遺伝性および孤発性の腎乳頭腫および扁平上皮癌において特定されている。aulik et al Cytokine & growth Factor reviews 2002, 13, 41-59; Longati et al Curr Drug Targets 2001, 2, 41-55; Funakoshi et al Clinica Chimica Acta 2003 1-23を参照。従って、c-Metの調節は、重要な発癌プロセスを標的とすることにより細胞の増殖、生存および転移を制限するための、魅力的な機会を提供する。

30

【0018】

調節不全のc-Met経路は腫瘍の形成、成長、維持および進行と関連している(Birchmeier, C. et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003, 4(12):915-925; Boccaccio, C. et al., Nat. Rev. Cancer 2006, 6(8):637-645; Christensen, J.G. et al., Cancer Lett. 2005, 225(1): 1-26)。HGFおよび/またはc-Metは、大部分のヒトがんのかなりの部分で過剰発現しており、しばしば、より侵襲性の疾患、疾患増悪、腫瘍転移およびより短い患者生存等の不良臨床転帰に関わっている。さらに、高レベルのHGF/c-Metタンパク質を有する患者は、化学療法および放射線療法に対しより抵抗性である。HGF/c-Metの異常発現に加え、c-Met受容体は、がん患者において遺伝子変異(生殖細胞および体細胞の両方)および遺伝子増幅を介しても活性化され得る。遺伝子の増幅および変異が患者において報告されている最も共通する遺伝子変化であるが、前記受容体は、欠失、切断、および遺伝子再編成、並びに異常な受容体プロセッシングおよび不完全な負の制御機構によっても活性化され得る。

40

【0019】

c-Metが関連付けられる種々のがんには、限定はされないが、癌腫(例えば、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、胆管癌、結腸直腸癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、腎癌、肝癌、肺癌、上咽頭癌(nasopharygeal)、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、甲状腺癌);骨軟部肉腫(

50

例えば、骨肉腫 (osteosarcoma)、滑膜肉腫、横紋筋肉腫) ; 軟部肉腫 (例えば、MFH / 線維肉腫、平滑筋肉腫、カポジ肉腫) ; 造血器悪性腫瘍 (例えば、多発性骨髄腫、リンパ腫、成人T細胞白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病) ; 並びに他の新生物 (例えば、グリア芽腫、星状細胞腫、メラノーマ、中皮腫およびウィルムス腫瘍 (www.vai.org/met/; Christensen, J.G. et al., *Cancer Lett.* 2005, 225(1): 1-26) が含まれる。また、c - M e t 阻害剤は、予防的および術後補助的な治療の状況で有用となり得る。さらに、ある種のがん (例えば、乳頭腎細胞癌、並びにいくつかの胃がんおよび肺がん) は、c - M e t の変異 / 遺伝子変化により駆動され、成長および生存を c - M e t に依存していると考えられているため、c - M e t 阻害剤で治療することができる。これらのがんは治療に感受性があると期待されている。

10

【 0 0 2 0 】

活性化された c - M e t が腫瘍の形成および進行の一因となり、そのために効果的ながん介入のための標的候補となり得るという考えは、多数の前臨床試験によってさらに立証されている (Birchmeier, C. et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003, 4(12):915-925; Christensen, J.G. et al., *Cancer Lett.* 2005, 225(1): 1-26; Corso, S. et al., *Trends in Mol. Med.* 2005, 11(6):284- 292)。例えば、t p r - m e t 融合遺伝子、c - M e t の過剰発現、および活性化された c - M e t 変異によって、種々のモデル細胞株の発癌性形質転換が引き起こされ、結果としてマウスにおいて腫瘍形成および転移が生じることが、試験によって示されている。逆に、H G F / c - M e t シグナル伝達を特異的に減弱および / または遮断する薬剤を用いることで、i n v i t r o および i n v i v o においてかなりの抗腫瘍性および抗転移性活性が示された。これらの薬剤には、抗 H G F および抗 c - M e t 抗体、H G F ペプチド拮抗薬、c - M e t 囫受容体、c - M e t ペプチド拮抗薬、c - M e t のドミナントネガティブ変異、c - M e t 特異的アンチセンスオリゴヌクレオチドおよびリボザイム、並びに選択的小分子 c - M e t キナーゼ阻害剤が含まれる (Christensen, J.G. et al., *Cancer Lett.* 2005, 225(1): 1-26)。がんにおけるその確立された役割に加えて、H G F / c - M e t の異常なシグナル伝達は、アテローム性動脈硬化、肺線維症、腎臓の線維症および再生、肝疾患、アレルギー性疾患、炎症性および自己免疫性障害、脳血管疾患、心血管疾患、並びに移植に関連する状態にも関連付けられる。Ma, H. et al., *Atherosclerosis.* 2002, 164(1):79-87; Crestani, B. et al., *Lab. Invest.* 2002, 82(8): 1015-1022; Sequera-Flores, A.A. et al., *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2004, 69(4)243-250; Morishita, R. et al., *Curr. Gene Ther.* 2004, 4(2)199-206; Morishita, R. et al., *Endocr. J.* 2002, 49(3)273-284; Liu, Y., *Cur. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002, 11(1):23-30; Matsumoto, K. et al., *Kidney Int.* 2001, 59(6):2023-2038; Balkovetz, D.F. et al., *Int. Rev. Cytol.* 1999, 186:225-250; Miyazawa, T. et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1998, 18(4)345-348; Koch, A.E. et al., *Arthritis Rheum.* 1996, 39(9):1566-1575; Futamatsu, H. et al., *Circ. Res.* 2005, 96(8)823- 830; Eguchi, S. et al., *Clin. Transplant.* 1999, 13(6)536-544を参照されたい。

20

30

【 0 0 2 1 】

従って c - M e t は、早期発見および転移制限に役立つその上流局在性、並びに大部分のがん型の成長および転移に関連していることを主な理由として、臨床的観点から観て魅力的な標的である。これらの所見は、c - M e t キナーゼ阻害剤が c - M e t により駆動される腫瘍の効果的な治療であり、また播種性の微小転移のさらなる進行を妨げるであろうことを示している。

40

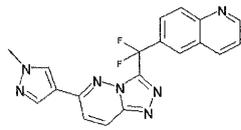
【 0 0 2 2 】

ジョンソン・エンド・ジョンソン社の J N J - 3 8 8 7 7 6 0 5、アムジェン社の A M G - 4 5 8、エーザイ社の E - 7 0 5 0 およびファイザー社の P F - 0 4 2 1 7 9 0 3 等、c - M e t 調節能を示し、c - M e t の異常活性と関連している障害に対して改善効果を有する新規化合物のファミリーが発見されている。しかし、現在までのところ、それらのうちいずれも臨床試験では使用されていない。

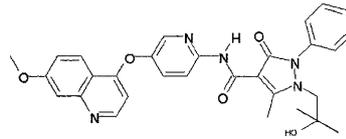
50

【 0 0 2 3 】

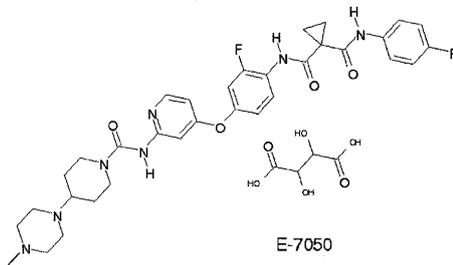
【 化 1 】



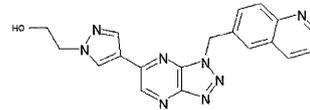
JNJ-38677605



AMG-458



E-7050



PF-04217903

10

【 0 0 2 4 】

より最近になって、Dussault et. al., *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2009, 9(2), 221-229において、c - M e t に密接に関連している受容体型チロシンキナーゼ、すなわち、R O N (recepteur d'origine nantais) についてのさらなる洞察が提供された。c - M E T および R O N 受容体は共に、活性化した時に、細胞の遊走、浸潤、増殖および生存を誘導することができる。さらに、両者とも *in vitro* および *in vivo* で発癌活性を有しており、ヒトがんにおいてはしばしば調節不全である。

20

【 0 0 2 5 】

c - M e t は現在では広く受け入れられている抗がん治療の標的であるが、がんにおける R O N の役割についてはあまり知られていない。それらの共通する性質にもかかわらず、c - M e t および R O N は、がん細胞において、異なる機構によって活性化される。前記2つの R T K 間にはかなりの相同性があるため、c - M e t のいくつかの小分子キナーゼ阻害剤は R O N に対する阻害活性を有し、そのことは両受容体ががんの進行に関わり得ることを示している。概説(上記Dussault et al.)は、c - M e t および R O N の両方のヒトがんにおける調節解除の関連性と、*in vitro* および動物モデルにおいてこれらの標的の活性を遮断できる小分子キナーゼ阻害剤の特定において為された前進について考察している。前記概説で考察されている化合物の1つは A M G - 4 5 8 であり、これは c - M e t および R O N をそれぞれ 4 n M および 9 n M の I C ₅₀ で阻害した。

30

【 0 0 2 6 】

アムジェン社、アルクエル社 (Arquel)、アストラゼネカ社、プリストル・マイヤーズスクイブ社、エクセリクス社 (Exelixis)、エーザイ社、インサイト社 (Incyte)、メチルジーン社 (MethylGene)、ファイザー社、S G X ファーマ社 (SGX Pharma)、スミスクライン・ビーチャム社、シェリング社、ヴァーテックス社、リカバリー社 (Xcovery)、ノバルティス社等の世界中の様々な研究グループが、単一、二重または多キナーゼ標的を標的とすることに取り組んでいる。

40

【 0 0 2 7 】

これらの出願者のいくつかに所有される特許文献には、以下の特許および/または特許出願が含まれる：U S 7 , 4 4 6 , 1 9 9 ; U S 7 , 4 7 0 , 6 9 3 ; U S 7 , 4 5 9 , 5 6 2 ; U S 7 , 4 3 9 , 2 4 6 ; U S 7 , 4 3 2 , 3 7 3 ; U S 7 , 3 4 8 , 3 2 5 ; U S 7 , 1 7 3 , 0 3 1 ; U S 7 , 3 1 4 , 8 8 5 ; U S 7 , 1 6 9 , 8 0 0 ; U S 2 0 1 0 0 1 0 5 6 5 6 、 U S 2 0 0 9 0 0 1 2 0 7 6 ; U S 2 0 0 8 0 3 1 2 2 3 2 ; U S 2 0 0 8 0 1 6 1 3 0 5 ; U S 2 0 0 7 0 2 4 4 1 1 6 ; U S 2 0 0 7 0 2 2 5 3 0 7 ; U S 2 0 0 7 0 0 5 4 9 2 8 ; U S 2 0 0 7 0 1 7 9 1 3 0 ; U S 2 0 0 7 0 2 5 4 8 6

50

8 ; US 2 0 0 7 0 1 9 1 3 6 9 ; US 2 0 0 6 0 1 7 3 0 5 5 ; US 2 0 0 6 0 1 3 5
 5 3 7 ; US 2 0 0 5 0 1 4 8 5 7 4 ; US 2 0 0 5 0 1 3 7 2 0 1 ; US 2 0 0 5 0 1
 0 1 6 5 0 ; WO 2 0 0 9 0 0 2 8 0 6 ; WO 2 0 0 8 0 8 8 8 8 1 ; WO 2 0 0 8 0 5
 1 8 0 5 ; WO 2 0 0 8 1 0 2 8 7 0 ; WO 2 0 0 8 0 7 8 0 8 5 ; WO 2 0 0 8 0 6 0
 8 6 6 ; WO 2 0 0 8 5 4 7 0 2 ; WO 2 0 0 8 0 3 6 2 7 2 ; WO 2 0 0 7 1 1 1 9 0
 4 ; WO 2 0 0 7 0 6 4 7 9 7 ; WO 2 0 0 6 0 5 2 9 1 3 ; WO 2 0 0 6 0 2 1 8 8 1
 ; WO 2 0 0 6 0 2 1 8 8 6 ; WO 2 0 0 6 0 2 1 8 8 4 ; WO 2 0 0 6 1 0 8 0 5 9 ;
 WO 2 0 0 6 0 1 4 3 2 5 ; WO 2 0 0 6 0 5 2 9 1 3 ; WO 2 0 0 5 0 7 8 9 1 ; WO
 2 0 0 5 0 3 0 1 4 0 ; WO 2 0 0 5 0 4 0 3 4 5 ; WO 2 0 0 5 0 2 8 4 7 5 ; WO 2
 0 0 5 0 1 6 9 2 0 。

10

【0028】

全てシェアリング社に譲渡されている、最近のPCT特許出願すなわち、WO 2 0 0 9 0
 5 8 7 2 8、WO 2 0 0 9 0 5 8 7 2 9、WO 2 0 0 9 0 5 8 7 3 0 およびWO 2 0 0 9
 0 5 8 7 3 9 は、プロテインキナーゼ阻害剤として、より具体的にはオーロラ (Aurora)
 、MEK1 および / またはCDK2 キナーゼを阻害するプロテインキナーゼ阻害剤として
 、一連のチアゾールカルボキサミド化合物を開示している。

【0029】

プロテインキナーゼ分子に関するさらなる概説および文献の開示は、Isabelle Dussaul
 t ら (Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2009, 9, 221-229参照)、Ted L. U
 nderiner ら (Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 7-27参照) およ
 びStephen Claridge ら (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 18 (2008) 2793-27
 98参照) によって与えられる。これら全ての特許および / または特許出願並びに文献の開
 示は、あらゆる目的でその全文が参照として本明細書に組み込まれたものとする。

20

【0030】

キナーゼの分野、具体的には、RON、EGFR またはKDR 経路がヒト疾患において
 担う役割において為された進展にも関わらず、関係する標的の複雑性、キナーゼのタンパ
 ク質構造、種々のキナーゼ阻害剤の特異性の問題、副作用および該小分子阻害剤から期待
 される所望の臨床的利点に関しては課題が残されている。従って、キナーゼが仲介する事
 象が関連する疾患および障害の治療を目的として、キナーゼ、特にc-Met、RON、
 EGFR またはKDR の伝達 (transduction) を制御および / または調節するために、1
 つ、2 つまたは複数のキナーゼ対して特異性を有する小分子化合物である阻害剤が必要と
 されているが、未だ対処されてないままであり急を要している。

30

【0031】

c-Met 経路は、上記のがんを含むヒト疾患において重要な役割を担っている。HG
 F / c-Met の異常なシグナル伝達に特徴付けられるこれらのヒト障害を治療するため
 の、現在利用可能なc-Met 阻害剤または拮抗薬は存在しない。従って、c-Met お
 よび他のキナーゼを阻害する化合物が医学において明らかに必要とされているが、未だ対
 処されていない。本明細書で提供される化合物、組成物、および製薬法は、このニーズに
 応えるのに役立つ。

【発明の概要】

40

【0032】

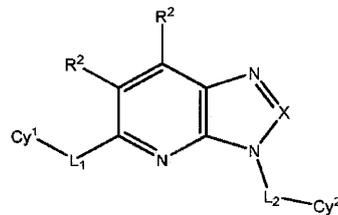
本発明は、プロテインキナーゼ調節物質として、具体的にはc-Met の阻害剤として
 有用な化合物に関する。

【0033】

一実施形態では、本発明の化合物は式 I :

【0034】

【化2】



(I)

10

またはその互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、塩（例えば、薬剂的に許容できる塩）、プロドラッグ（例えば、エステル）、もしくはN-オキシドを有し、式中、

XはCR¹またはNであり；

Cy¹およびCy²は、同じであっても異なってもよく、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換複素環式基、置換または非置換アリール、および置換または非置換ヘテロアリールから独立して選択され；

L₁は存在しないか、-O-、-S(=O)_q-、-NR^a-、-(CR^aR^b)_n-、-C(=Y)-、-C(=Y)-C(=Y)-、-CR^aR^b-C(=Y)-CR^aR^b-、-CR^aR^b-Y-CR^aR^b-、-C(=Y)-NR^aR^b-、-NR^aR^b-C(=Y)-NR^aR^b-、-S(=O)_q-NR^aR^b-、-NR^aR^b-S(=O)_q-NR^aR^b-、-NR^aR^b-NR^aR^b-、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、および置換または非置換ヘテロシクリルから選択され；

20

L₂は-O-、-S(=O)_q-、-NR^a-、-(CR^aR^b)_n-、-C(=Y)-、-C(=Y)-C(=Y)-、-CR^aR^b-C(=Y)-CR^aR^b-、-CR^aR^b-Y-CR^aR^b-、-C(=Y)-NR^aR^b-、-NR^aR^b-C(=Y)-NR^aR^b-、-S(=O)_q-NR^aR^b-、-NR^aR^b-S(=O)_q-NR^aR^b-、-NR^aR^b-NR^aR^b-、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、および置換または非置換ヘテロシクリルから選択され；

30

R¹およびR²の各箇所は、同じであっても異なってもよく、水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、-OR^a、-S(=O)_q-R^a、-NR^aR^b、-C(=Y)-R^a、-CR^aR^b-C(=Y)-R^a、-CR^aR^b-Y-CR^aR^b-、-C(=Y)-NR^aR^b-、-NR^aR^b-C(=Y)-NR^aR^b-、-S(=O)_q-NR^aR^b-、-NR^aR^b-S(=O)_q-NR^aR^b-、-NR^aR^b-NR^aR^b-、置換または非置換C₁₋₆アルキル、置換または非置換C₂₋₆アルケニル、置換または非置換C₂₋₆アルキニル、置換または非置換C₃₋₆シクロアルキル、置換または非置換C₃₋₆シクロアルキルアルキル、および置換または非置換C₃₋₆シクロアルケニルから独立して選択され；

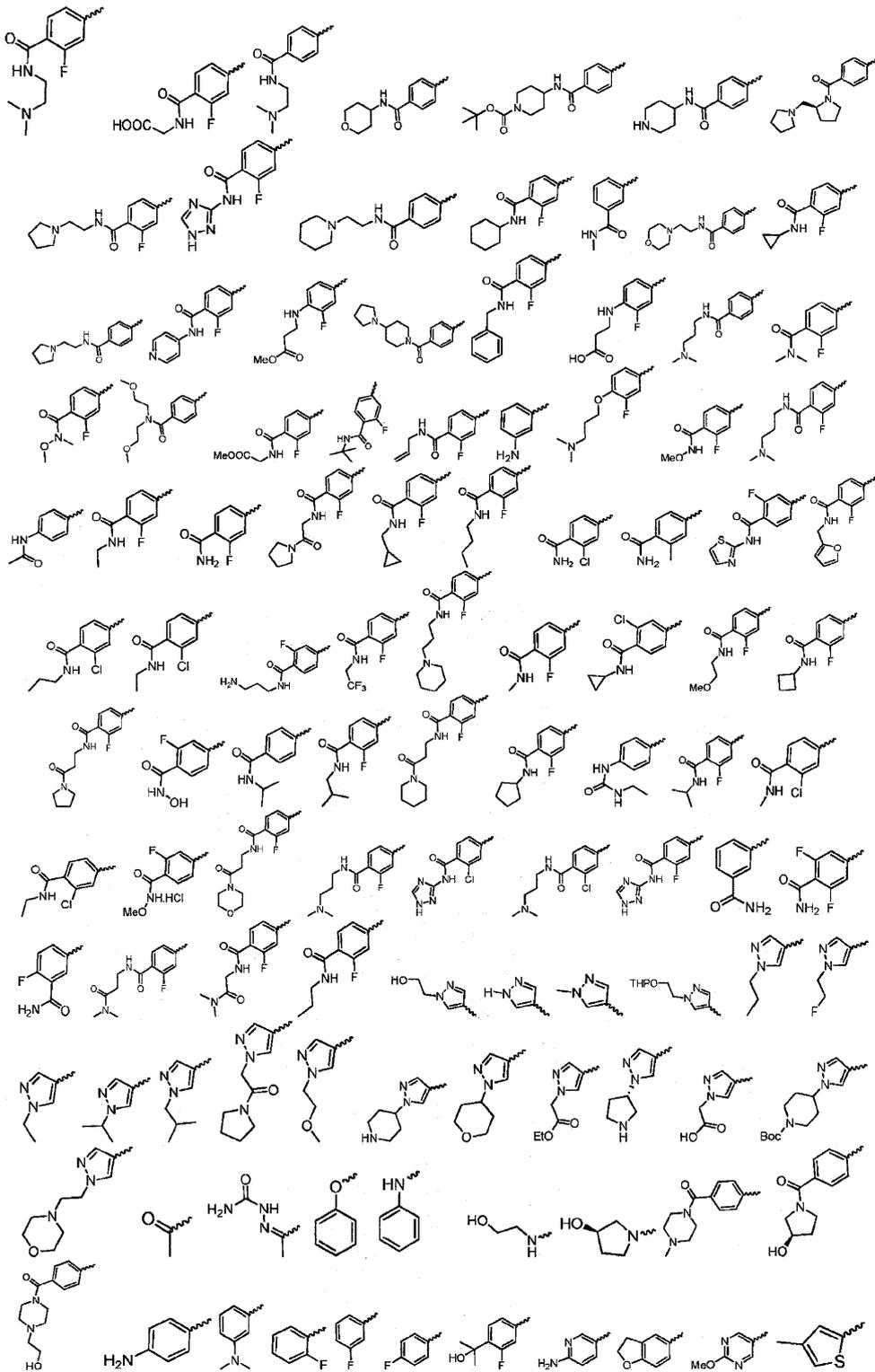
40

R^aおよびR^bの各箇所は、同じであっても異なってもよく、水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、置換または非置換C₁₋₆アルキル、置換または非置換C₂₋₆アルケニル、置換または非置換C₂₋₆アルキニル、置換または非置換C₃₋₆シクロアルキル、置換または非置換C₃₋₆シクロアルキルアルキル、および置換または非置換C₃₋₆シクロアルケニルから独立して選択され、あるいは、2つのR^aおよび/またはR^b置換基が共通の原子に直接結合している場合、それらは結合して、同じであっても異なってもよくO、NR^cまたはSから選択される一つまたは複数のヘテロ原子を所望により含んでいてもよい、置換または非置換の、飽和または不飽和の3~10員環を形成してもよく；

各R^cの箇所は水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、置換または非置換C₁₋

50

【 0 0 3 9 】
【 化 5 】



10

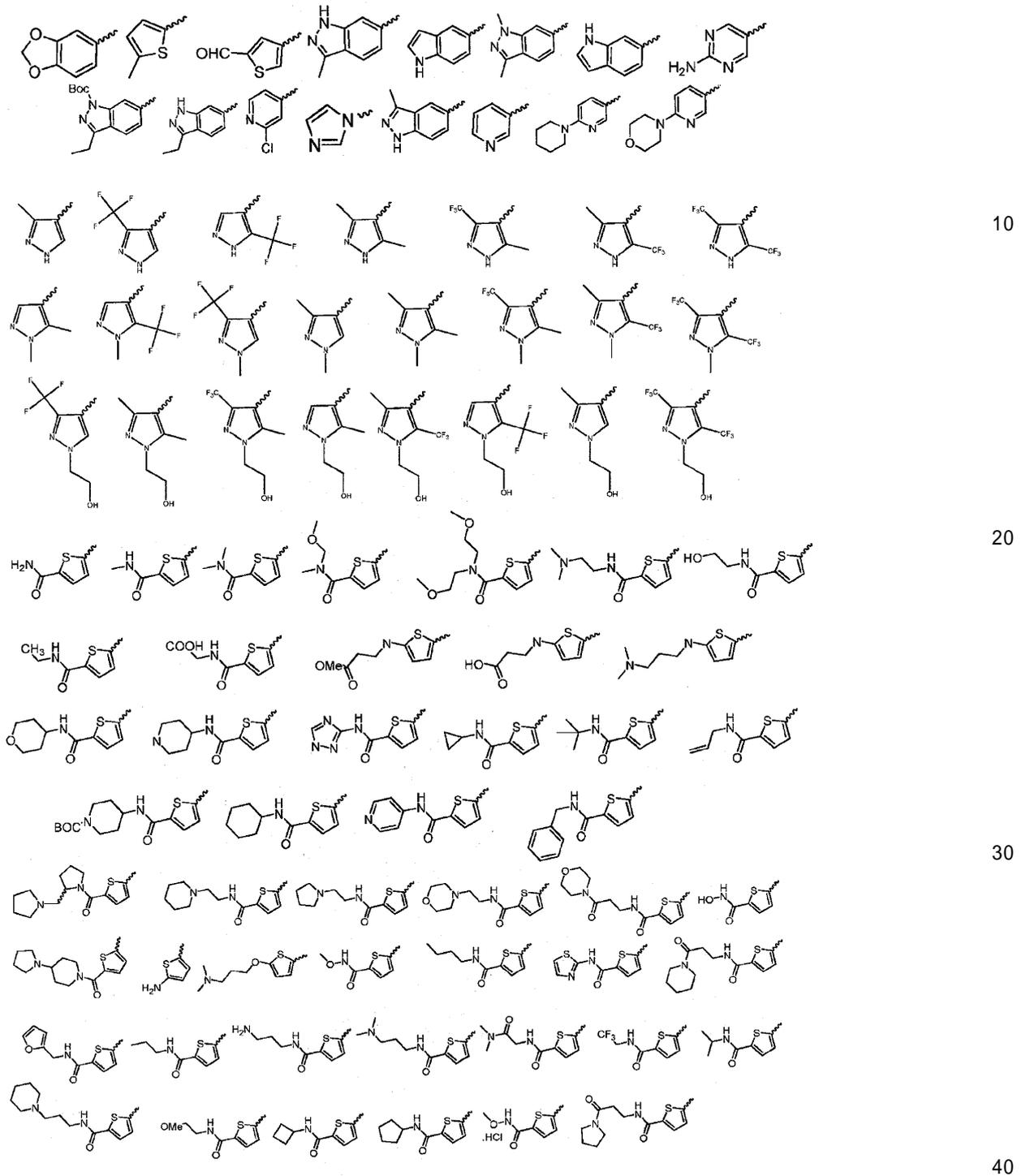
20

30

40

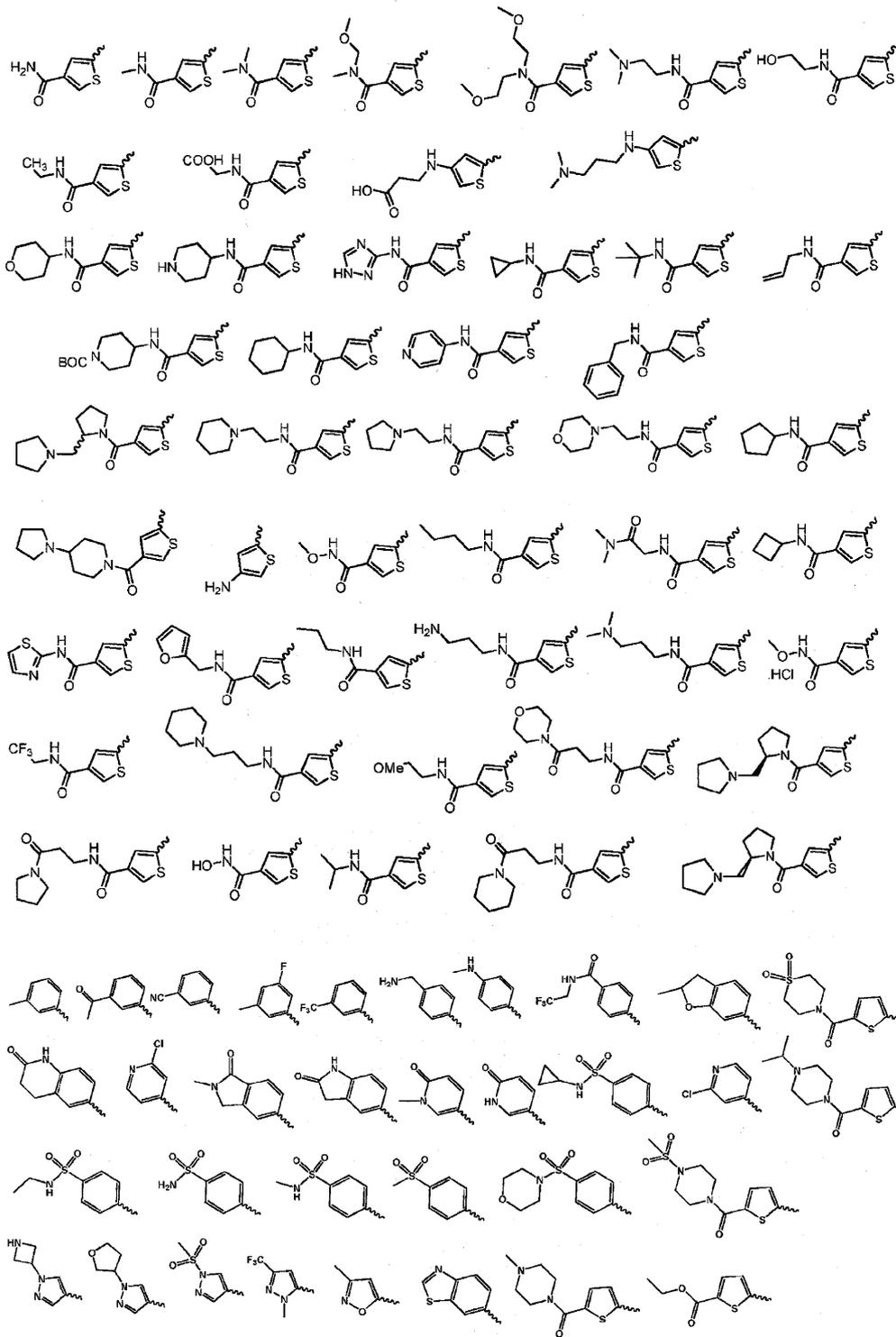
【 0 0 4 0 】

【化6】



【0041】

【化7】



10

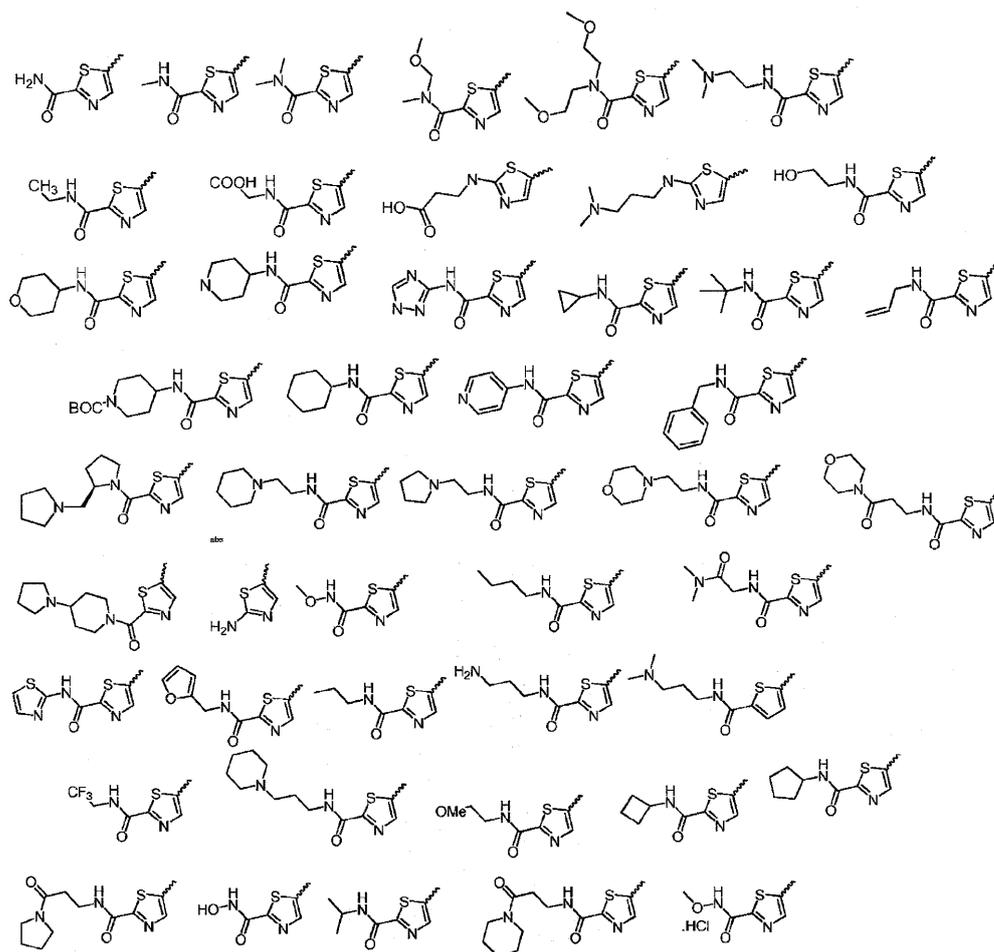
20

30

40

【0042】

【化 8】



10

20

から選択されるものである（上記構造中の波線

【 0 0 4 3】

30

【化 9】



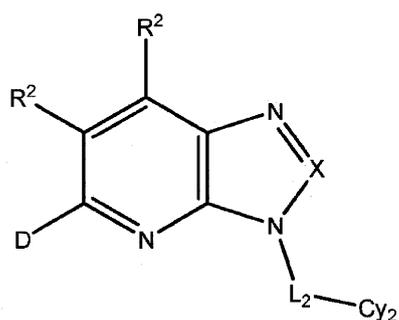
は、前記化合物の残りの部分へ構造が結合するポイントを表わす）。

【 0 0 4 4】

さらに別の実施形態は式（ I A - I ）：

【 0 0 4 5】

【化 1 0】



(IA-1)

40

50

の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、塩（例えば、薬剤的に許容できる塩）、プロドラッグ（例えば、エステル）、もしくはN - オキシドであり、式中、

Dは置換もしくは非置換単環式アリールまたは置換もしくは非置換単環式ヘテロアリールであり；

各R²の箇所は独立して水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、-OR^a、-S(=O)_q-R^a、-NR^aR^b、-C(=O)-R^a、-C(=O)-R^aであり、ここでR²基中のR^aおよびR^bの各箇所は独立して水素、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換C₁₋₆アルキルであり；

他の可変部は全て、本明細書の上に記載した通りである。

10

【0046】

さらに好ましいものは、L₂が-CR^aR^b-である、式(IA-1)の化合物である。

【0047】

さらに好ましいものは、式(IA-1)の化合物で、式中、Dはハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルコキシ、-COR^x、-CONR^xR^y、-S(O)_qNR^xR^yまたは-NR^xR^yから選択される1~5個の置換基で置換され；ここで、R^xおよびR^yの各箇所は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、オキソ(=O)、チオ(=S)、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルケニルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、-COOR^z、-C(O)R^z、-C(S)R^z、-C(O)NR^zR^z、-C(O)ONR^zR^z、-NR^zR^z、-NR^zCONR^zR^z、-N(R^z)SOR^z、-N(R^z)SO₂R^z、-(=N-N(R^z)R^z)、-NR^zC(O)OR^z、-NR^zC(O)R^z、-NR^xC(S)R^y-NR^zC(S)NR^zR^z、-SONR^zR^z、-SO₂NR^zR^z、-OR^z、-OR^zC(O)NR^zR^z、-OR^zC(O)OR^z、-OC(O)R^z、-OC(O)NR^zR^z、-R^zNR^zC(O)R^z、-R^zOR^z、-R^zC(O)OR^z、-R^zC(O)NR^zR^z、-R^zC(O)R^z、-R^zOC(O)R^z、-SR^z、-SOR^z、-SO₂R^z、および-ONO₂であり、あるいは、共通の原子に直接結合しているR^xおよびR^yのいずれの2つも、結合して、(i)同じであっても異なってもよいO、NR^zまたはSから選択される一つもしくは複数のヘテロ原子を所望により含んでもよい、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の3~14員環または(ii)オキソ(=O)、チオ(=S)もしくはイミノ(=NR^z)を形成してもよく、ここで、

20

30

各R^zの箇所は独立して水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、オキソ(=O)、チオ(=S)、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルケニルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、および-ONO₂であり、あるいは、共通の原子に直接結合しているR^zのいずれの2つも、結合して、(i)同じであっても異なってもよいO、NR^z(ここでR^zはHまたはアルキルである)もしくはSから選択される一つもしくは複数のヘテロ原子を所望により含んでもよい置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の3~14員環、または(ii)オキソ(=O)、チオ(=S)もしくはイミノ(=NR^z)を形成してもよく；

40

50

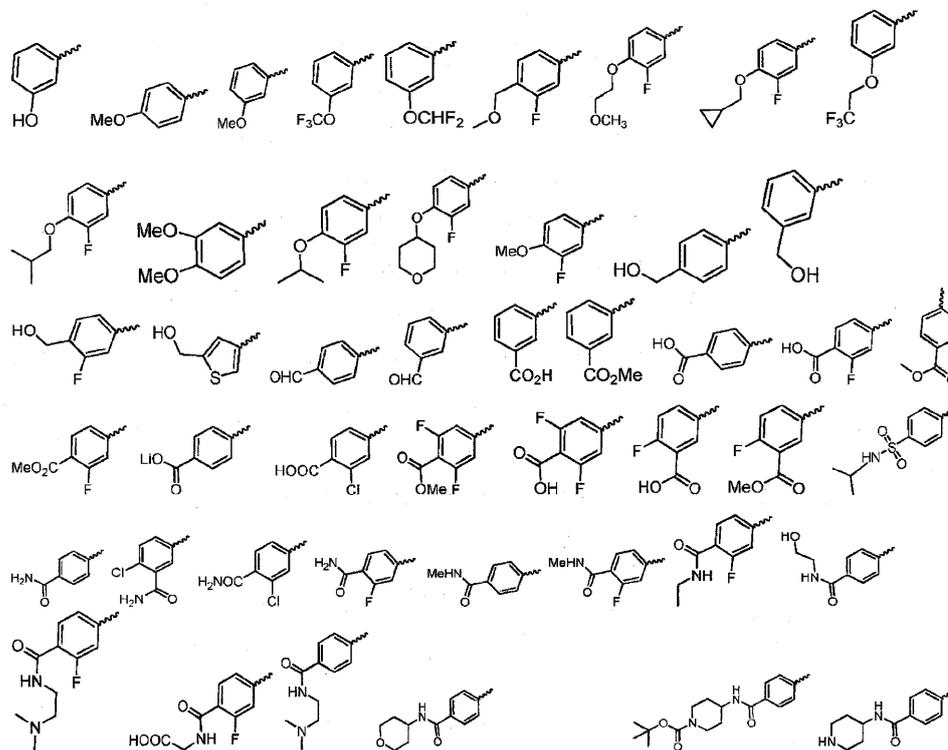
D 基中の q は 0、1 または 2 である、化合物である。

【 0 0 4 8 】

さらに好ましいものは、式 (I A - 1) の化合物で、式中 D は以下：

【 0 0 4 9 】

【 化 1 1 】



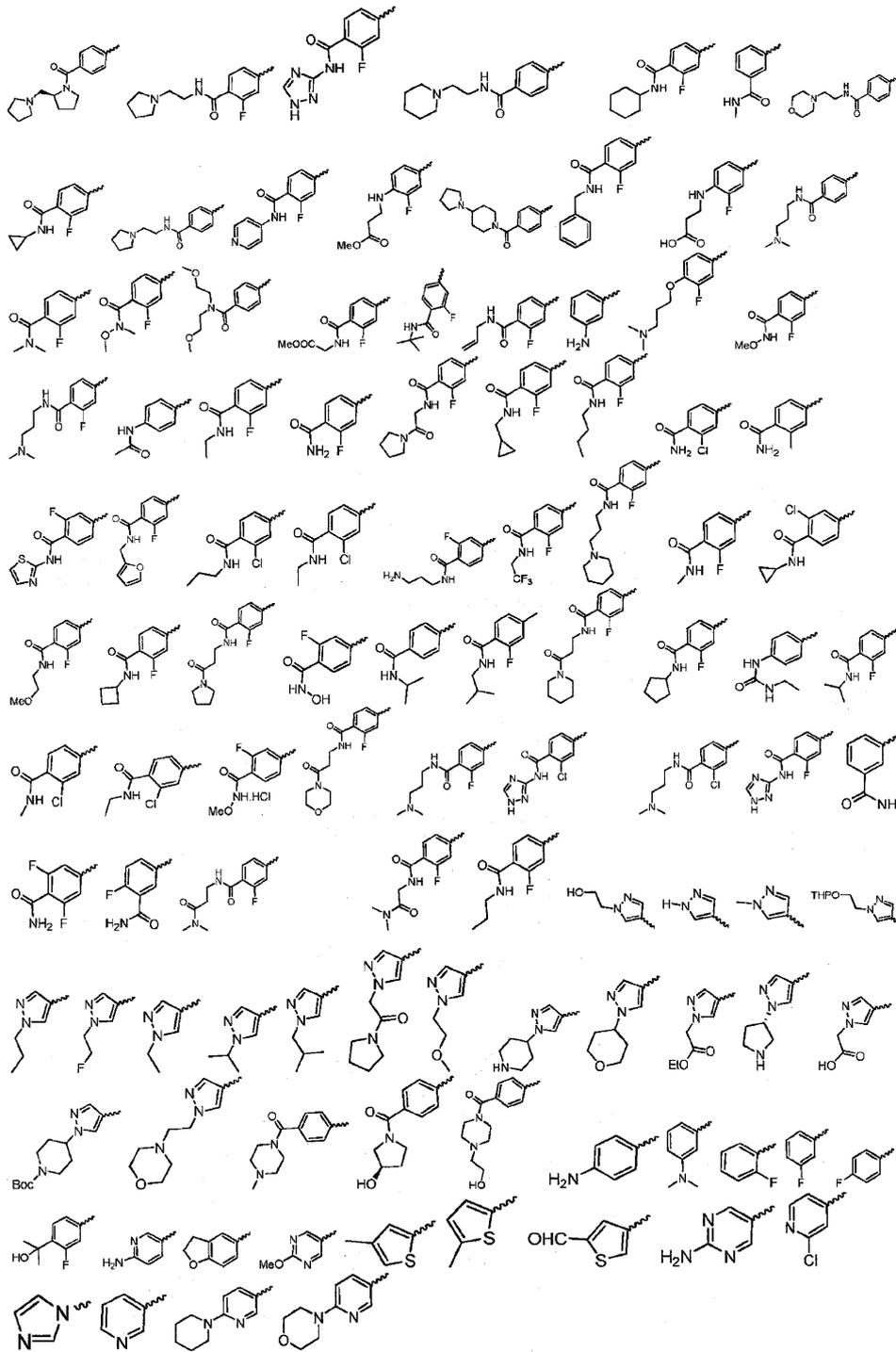
10

20

【 0 0 5 0 】

30

【化 1 2】



10

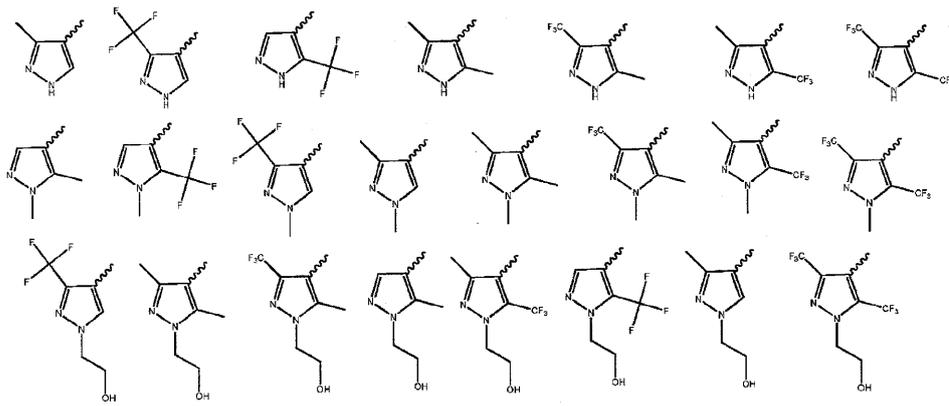
20

30

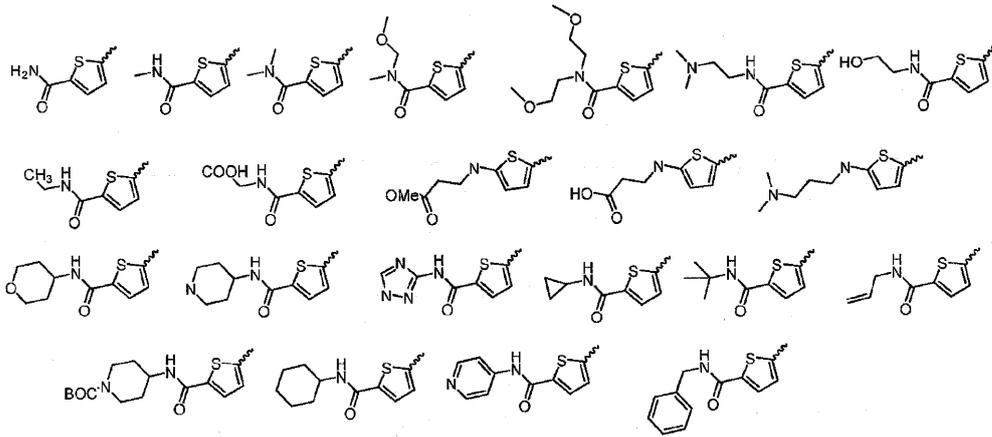
40

【 0 0 5 1 】

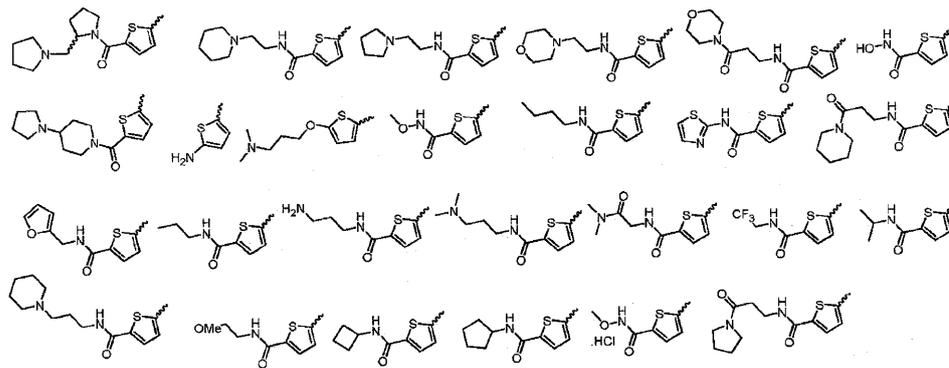
【化 1 3】



10



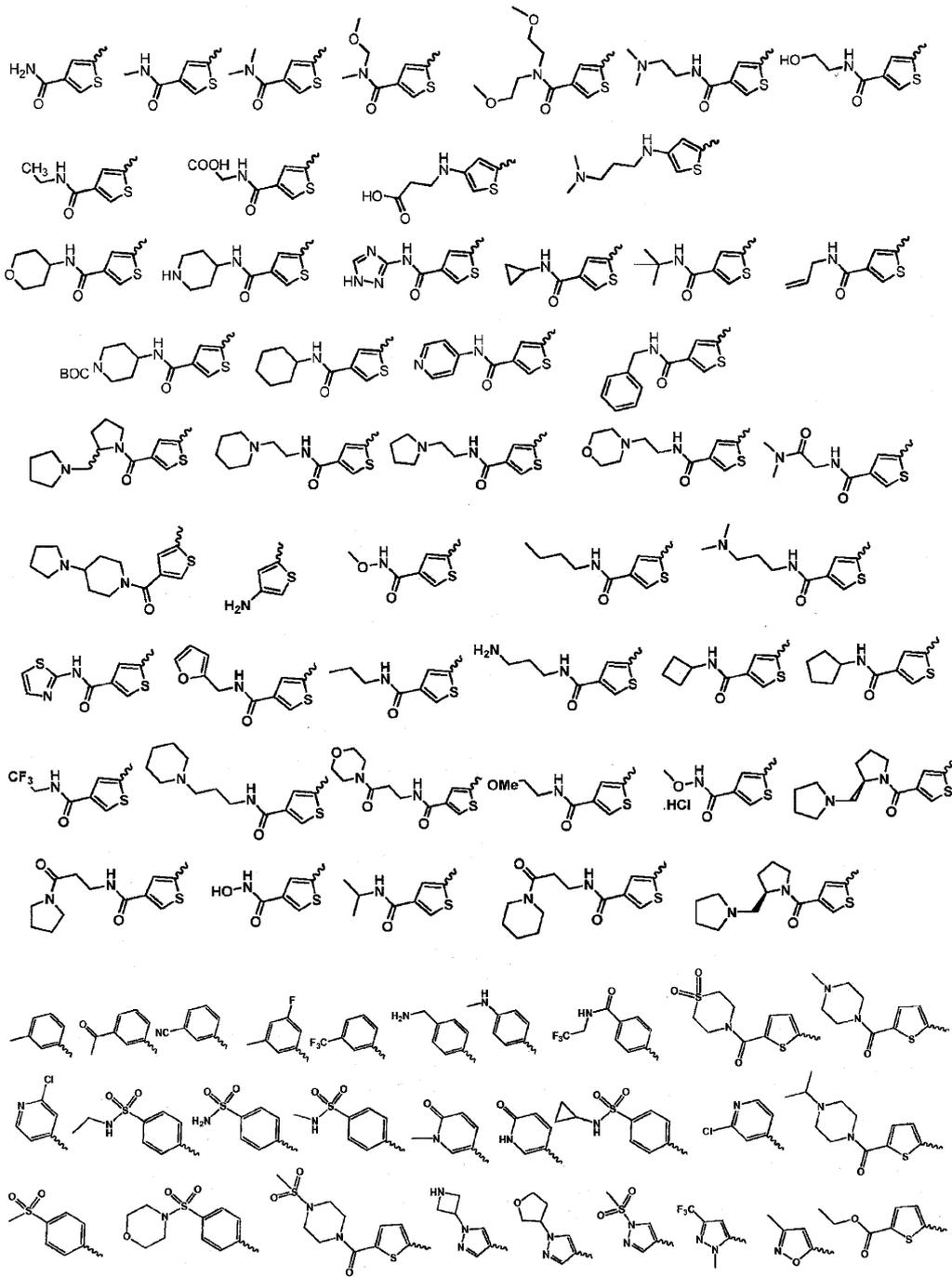
20



30

【 0 0 5 2】

【化 1 4】



10

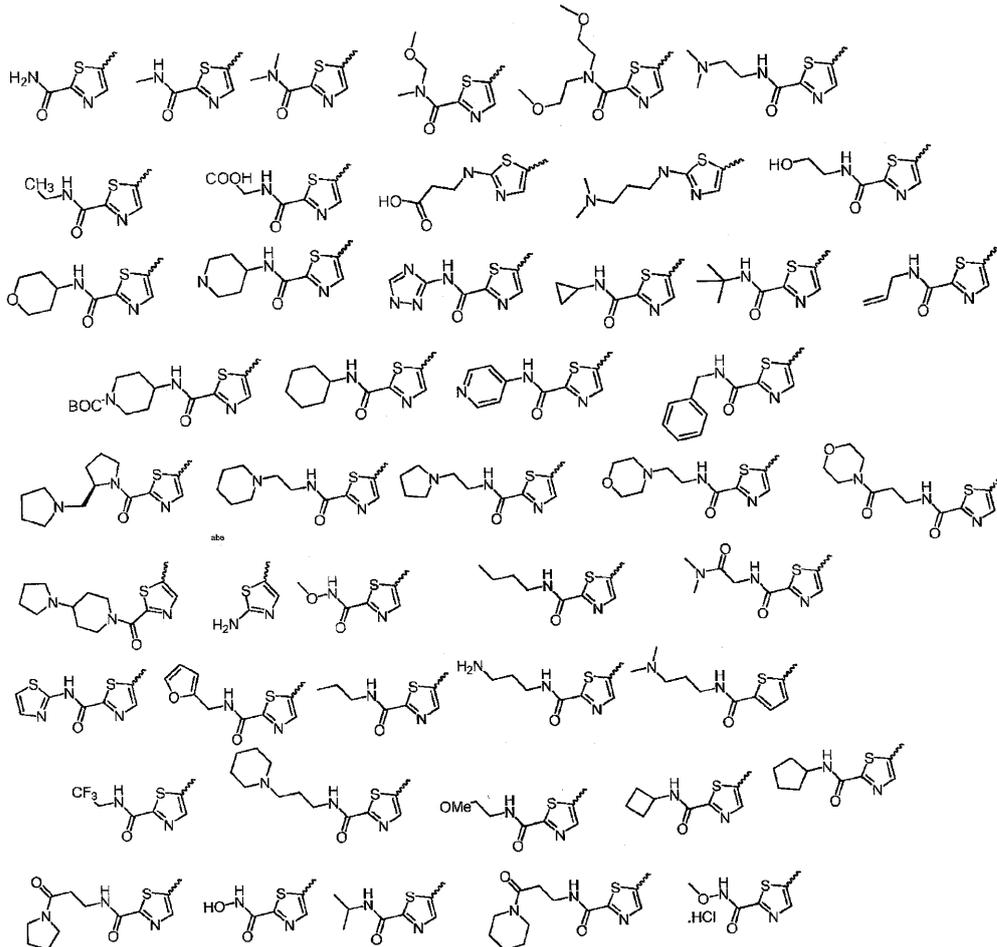
20

30

40

【 0 0 5 3 】

【化 15】



から選択される化合物である。

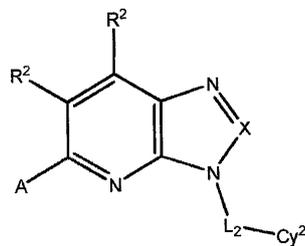
【0054】

30

さらに別の実施形態は、式 (II) :

【0055】

【化 16】



(II)

40

の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、塩（例えば、薬剂的に許容できる塩）、プロドラッグ（例えば、エステル）、もしくはN-オキシドであり、式中、

Aはハロゲン、 $-OR^c$ 、 $-S(=O)_q-R^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-(CR^cR^d)_n-R^e$ 、 $-C(=Y)-R^c$ 、 $-C(=Y)-C(=Y)-R^c$ 、 $-CR^cR^d-C(=Y)-CR^cR^d-R^e$ 、 $-CR^cR^d-Y-CR^cR^d-R^e$ 、 $-C(=Y)-NR^cR^d$ 、 $-NR^c-C(=Y)-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_q-NR^cR^d$ 、 $-NR^c-S($

50

= O) q - NR^c R^d、- NR^c - NR^c R^d、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換C₃ - 6シクロアルキル、および置換または非置換C₃ - 6シクロアルケニルから選択され；あるいは、2つのR^cおよびR^d置換基が共通の原子に直接結合している場合、それらは結合して、同じであっても異なってもよくO、NR^eまたはSから選択される一つまたは複数のヘテロ原子を所望により含んでいてもよい、置換または非置換の、飽和または不飽和の3 ~ 10員環を形成してもよく；

R^c、R^d、およびR^eの各箇所は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、オキソ(=O)、チオ(=S)、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換複素環、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル環、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換グアニジン、- COOR^x、- C(O)R^x、- C(S)R^x、- C(O)NR^xR^y、- C(O)ONR^xR^y、- NR^yR^z、- NR^xC ONR^yR^z、- N(R^x)SOR^y、- N(R^x)SO₂R^y、- (=N - N(R^x)R^y)、- NR^xC(O)OR^y、- NR^xR^y、- NR^xC(O)R^y、- NR^xC(S)R^y、- NR^xC(S)NR^yR^z、- SONR^xR^y、- SO₂NR^xR^y、- OR^x、- OR^xC(O)NR^yR^z、- OR^xC(O)OR^y、- OC(O)R^x、- OC(O)NR^xR^y、- R^xNR^yC(O)R^z、- R^xOR^y、- R^xC(O)OR^y、- R^xC(O)NR^yR^z、- R^xC(O)R^x、- R^xOC(O)R^y、- SR^x、- SOR^x、- SO₂R^x、および- ONO₂から独立して選択され、ここで、上記各基のR^x、R^yおよびR^zの各箇所は独立して水素、置換または非置換アミノ、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換複素環、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル環、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、および置換または非置換ヘテロアリールアルキルであり、あるいは、共通の原子に直接結合しているR^x、R^yおよびR^zのいずれの2つも、結合して、(i)オキソ(C=O)、チオ(C=S)もしくはイミノ(C=NR['])基(ここでR[']はHまたはアルキル)または(ii)同じであっても異なってもよいO、NR['](ここでR[']はHまたはアルキル)もしくはSから選択される一つまたは複数のヘテロ原子を所望により含んでいてもよい、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の3 ~ 10員環を形成してもよく；

他の可変部は全て、式(I)の化合物について上に記載した通りである。

【0056】

さらに別の実施形態は、式(IIA)：

【0057】

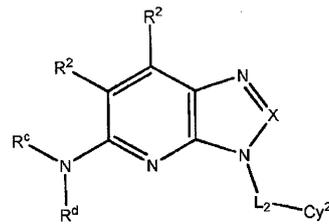
10

20

30

40

【化 17】



(IIA)

10

の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、塩（例えば、薬剂的に許容できる塩）、プロドラッグ（例えば、エステル）、もしくはN - オキシドであり、式中、

R^c および R^d は、それらが結合している窒素と共に、同じであっても異なってもよくO、NR^e またはSから選択される一つまたは複数のヘテロ原子を所望により含んでもよい、置換または非置換の、飽和または不飽和の3～10員環を形成し；

他の可変部は全て、式 (I I) の化合物について上に記載した通りである。

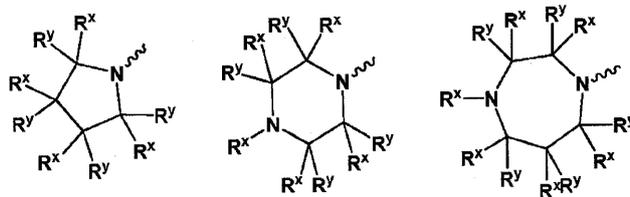
【 0 0 5 8 】

さらに好ましいものは、式 (I I A) の化合物で、式中NR^c R^d は以下：

20

【 0 0 5 9 】

【化 18】



30

から選択され、ここで各R^x およびR^y は水素、置換または非置換アルキル、および置換または非置換アルコキシから独立して選択され、あるいは、共通の原子に直接結合しているR^x およびR^y のいずれの2つも、結合して、オキシ (C = O)、チオ (C = S) またはイミノ (C = NR[']) 基 (ここでR['] はHまたはアルキルである) を形成してもよく、あるいは、R^x およびR^y のいずれの2つも、結合して、同じであっても異なってもよいO、NR['] (ここでR['] はHまたはアルキル) またはSから選択される一つまたは複数のヘテロ原子を所望により含んでもよい、置換または非置換の、飽和または不飽和の3～6員環を形成してもよい化合物である。

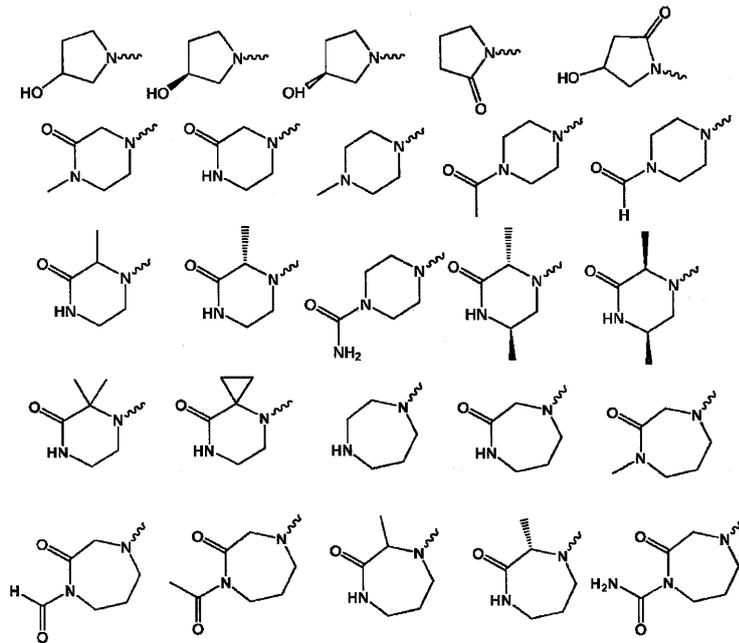
【 0 0 6 0 】

さらに好ましいものは、式 (I I A) の化合物で、式中NR^c R^d は以下：

40

【 0 0 6 1 】

【化 19】



10

20

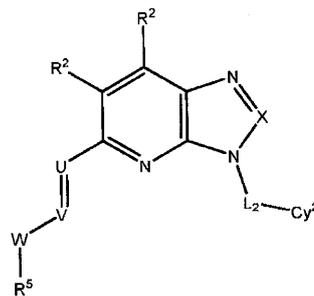
から選択される化合物である。

【0062】

さらに別の実施形態は、式(III)：

【0063】

【化20】



(III)

30

の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、塩（例えば、薬剂的に許容できる塩）、プロドラッグ（例えば、エステル）、もしくはN-オキシドであり、式中、

UおよびVはそれぞれ、C R³またはNから独立して選択され；

WはO、S、またはN R⁴から選択され；

各R³の箇所は独立して水素、ハロゲン、シアノ(CN)、-OR^c、-S(=O)_q-R^c、-NR^cR^d、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換C₃₋₆シクロアルキル、置換もしくは非置換C₃₋₆シクロアルキルアルキル、または置換もしくは非置換C₃₋₆シクロアルケニルであり；

R⁴は水素、ヒドロキシ、カルボキシル、シアノ、オキソ(=O)、チオ(=S)、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換C₃₋₆シクロアルキル、置換または非置

40

50

換 C_{3-6} シクロアルキルアルキル、および置換または非置換 C_{3-6} シクロアルケニルから選択され；

R^5 は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、オキソ (= O)、チオ (= S)、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換複素環、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換グアニジン、 $-COOR^x$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(S)R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-C(O)ONR^xR^y$ 、 $-NR^xR^z$ 、 $-NR^xCONR^yR^z$ 、 $-N(R^x)SOR^y$ 、 $-N(R^x)SO_2R^y$ 、 $-(=N-N(R^x)R^y)$ 、 $-NR^xC(O)OR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y-$ 、 $-NR^xC(S)R^y$ 、 $-NR^xC(S)NR^yR^z$ 、 $-SONR^xR^y-$ 、 $-SO_2NR^xR^y-$ 、 $-OR^x$ 、 $-OR^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-OR^xC(O)OR^y-$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xNR^yC(O)R^z$ 、 $-R^xOR^y$ 、 $-R^xC(O)OR^y$ 、 $-R^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-R^xC(O)R^x$ 、 $-R^xOC(O)R^y$ 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 、および $-ONO_2$ から選択され、ここで上記各基中の R^x 、 R^y および R^z は水素、置換または非置換アミノ、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換複素環、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキルであり得るか、あるいは、共通の原子に直接結合している R^x 、 R^y および R^z のいずれの 2 つも、結合して、オキソ ($C=O$)、チオ ($C=S$) もしくはイミノ ($C=NR'$) 基 (ここで R' は H またはアルキルである) または同じであっても異なってもよい O、 NR' (ここで R' は H またはアルキル) もしくは S から選択される一つもしくは複数のヘテロ原子を所望により含んでいてもよい、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の 3 ~ 10 員の環を形成してもよく；

あるいは、W が NR^4 である場合、 R^4 および R^5 はそれらが結合している窒素と共に、同じであっても異なってもよく O、 NR^6 または S から選択される一つまたは複数のヘテロ原子を所望により含んでいてもよい、置換または非置換の、飽和または不飽和の 3 ~ 10 員環を形成し；

その他の可変部は全て、式 (I) の化合物について上に記載した通りである。

【0064】

さらに好ましいものは、U が CR^3 である、式 (III) の化合物である。

【0065】

さらに好ましいものは、V が N である、式 (III) の化合物である。

【0066】

さらに好ましいものは、W が O または NR^4 である、式 (III) の化合物である。

【0067】

さらに好ましいものは、式 (III) の化合物で、 $-U = V - W - R^5$ が以下：

【0068】

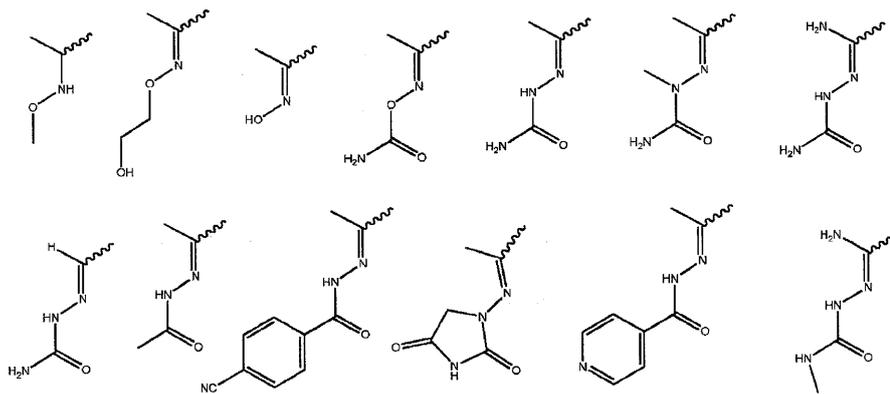
10

20

30

40

【化 2 1】



10

の化合物である。

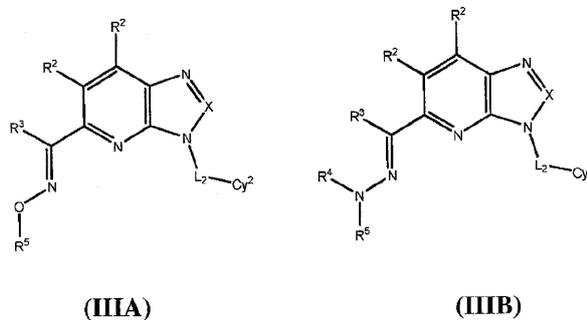
【0069】

さらに別の実施形態は、式(III A)または式(III B)：

【0070】

【化 2 2】

20



30

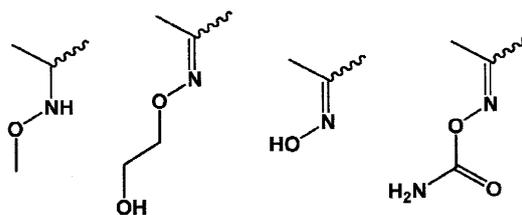
の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、塩（例えば、薬剂的に許容できる塩）、プロドラッグ（例えば、エステル）、もしくはN-オキシドであり、式中、全ての可変部は式(III)の化合物について上に記載した通りである。

【0071】

さらに好ましいものは、式(III A)の化合物で、 $-CR^3=N-O-R^5$ が以下：

【0072】

【化 2 3】



40

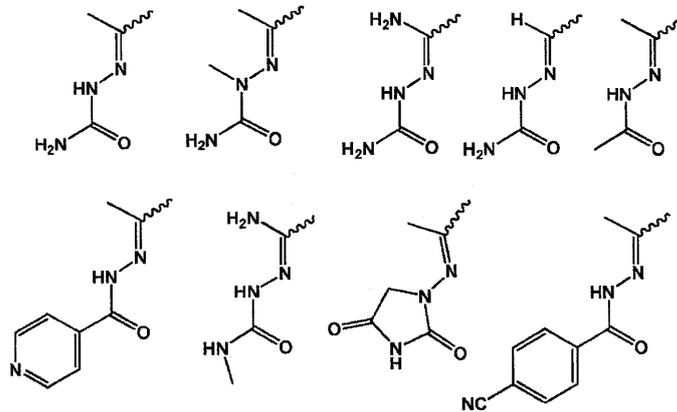
から選択される化合物である。

【0073】

50

さらに好ましいものは、式 (I I I A) の化合物で、 $-CR^3 = N - NR^4 R^5$ が以下

：
【 0 0 7 4 】
【 化 2 4 】



10

から選択される化合物である。

【 0 0 7 5 】

20

さらに好ましいものは、Xが CR^1 である、式 (I)、(I A)、(I A - 1)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A) または式 (I I I B) の化合物である。

【 0 0 7 6 】

さらに好ましいものは、XがNである、式 (I)、(I A)、(I A - 1)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A) または式 (I I I B) の化合物である。

【 0 0 7 7 】

さらに好ましいものは、 R^1 がHである、式 (I)、(I A)、(I A - 1)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A) または式 (I I I B) の化合物である。

【 0 0 7 8 】

さらに好ましいものは、 R^2 のそれぞれがHである、式 (I)、(I A)、(I A - 1)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A) または式 (I I I B) の化合物である；

30

【 0 0 7 9 】

さらに好ましいものは、 L_2 が $-CR^a CR^b-$ である、式 (I)、(I A)、(I A - 1)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A) または式 (I I I B) の化合物である。

【 0 0 8 0 】

さらに好ましいものは、 L_2 が $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または $-C(CH_3)_2-$ である、式 (I)、(I A)、(I A - 1)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A) または式 (I I I B) の化合物である。

40

【 0 0 8 1 】

さらに好ましいものは、 L_2 が $-CH_2-$ または $-CH(CH_3)-$ である、式 (I)、(I A)、(I A - 1)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A) または式 (I I I B) の化合物である。

【 0 0 8 2 】

さらに好ましいものは、 Cy^2 が置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである、式 (I)、(I A)、(I A - 1)、(I I)、(I I A)、(I I I)、(I I I A) または式 (I I I B) の化合物である。

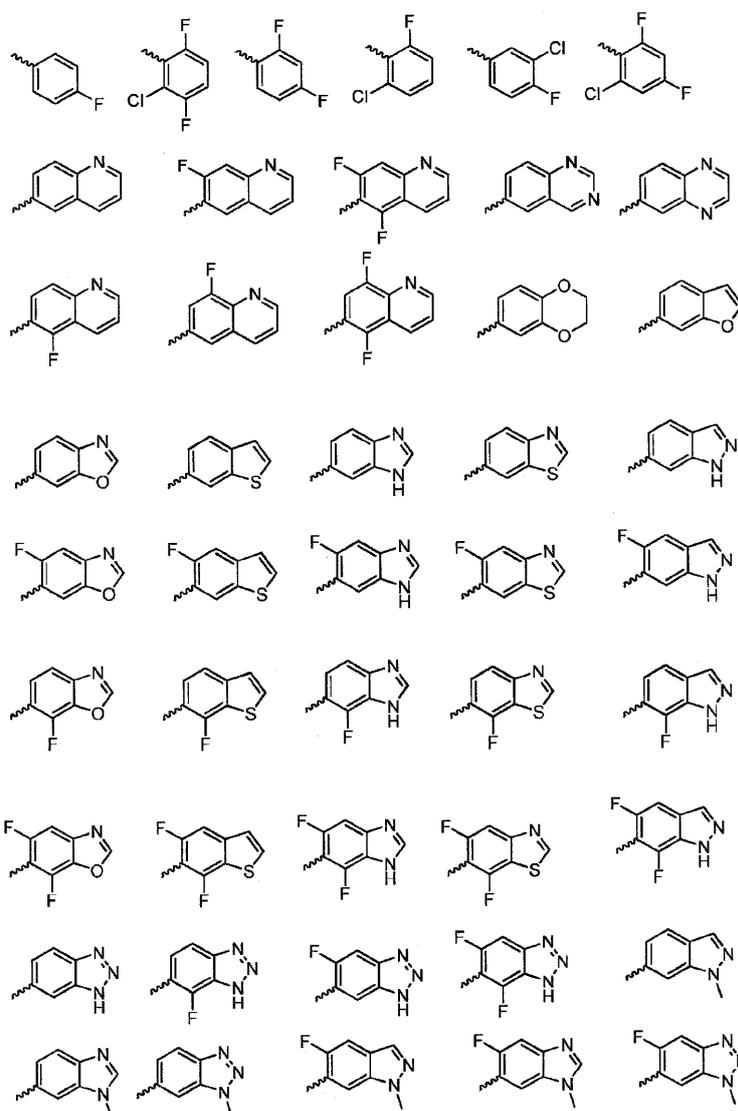
【 0 0 8 3 】

50

さらに好ましいものは、式 (I)、(IA)、(IA-1)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA) または式 (IIIB) の化合物で、 Cy^2 が以下：

【0084】

【化25】



10

20

30

から選択される化合物である。

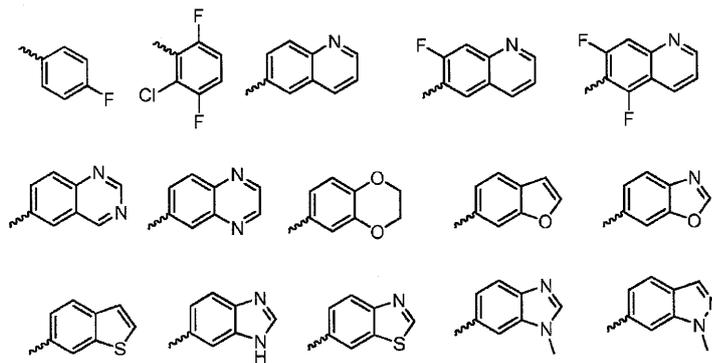
【0085】

さらに好ましいものは、式 (I)、(IA)、(IA-1)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA) または式 (IIIB) の化合物で、 Cy^2 が以下：

【0086】

40

【化 2 6】



10

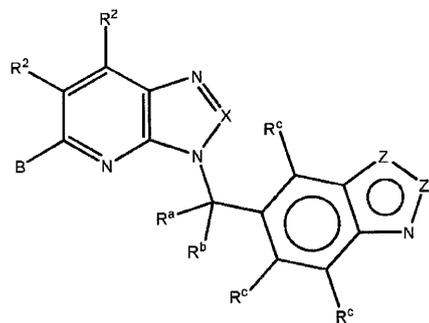
から選択される化合物である。

【0087】

さらに別の実施形態は、式(IV)：

【0088】

【化 2 7】



(IV)

20

30

の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、塩（例えば、薬剂的に許容できる塩）、プロドラッグ（例えば、エステル）、もしくはN-オキシドであり、式中、

Bは $L_1 - Cy_1$ 、 Cy_1 、D、A、 NR^cR^d および $-U = V - W - R^5$ （例えば、 Cy_1 、D、 NR^cR^d または $-U = V - W - R^5$ ）から選択され；

2つの二環式基の間に位置する R^a および R^b は、水素、ハロゲン、および置換または非置換（ C_{1-6} ）アルキルから独立して選択され、あるいはその両者はそれらが結合する炭素原子と共に、同じであっても異なってもよくO、 NR^e およびSから選択される一つまたは複数のヘテロ原子を所望により含んでもよい、飽和した3~6員環を形成し；

Zは CR^c 、S、O、 NR^c 、 $R^cC = CR^c$ 、 $-N = CR^c -$ 、および $-R^cC = N -$ から選択され；

Z_1 はN、 NR^c および CR^c から選択され；

R^c は存在しないか、水素、ヒドロキシおよびハロゲンから選択され；

他の可変部は全て、本明細書の上に記載した通りである。

【0089】

さらに好ましいものは、XがNである、式(IV)の化合物である。

【0090】

さらに好ましいものは、各 R^2 の箇所がHである、式(IV)の化合物である。

【0091】

40

50

さらに好ましいものは、 R^a および R^b のそれぞれが水素である、式 (I V) の化合物である。

【 0 0 9 2 】

さらに好ましいものは、 R^a メチルおよび R^b が水素である、式 (I V) の化合物である。

【 0 0 9 3 】

さらに好ましいものは、 R^a がフルオロであり、 R^b が水素である、式 (I V) の化合物である。

【 0 0 9 4 】

さらに好ましいものは、 R^a および R^b の両方がフルオロである、式 (I V) の化合物である。

10

【 0 0 9 5 】

さらに好ましいものは、 R^a および R^b の両方がメチルである、式 (I V) の化合物である。

【 0 0 9 6 】

さらに好ましいものは、 Z が CR^c 、 N 、 S 、 O 、 $H C = C H -$ 、または $- N = C H -$ である、式 (I V) の化合物である。

【 0 0 9 7 】

さらに好ましいものは、 Z_1 が CH または N である、式 (I V) の化合物である。

【 0 0 9 8 】

20

さらに好ましいものは、 Z が $- H C = C H -$ 、 $- S -$ または $- O -$ であり、 Z_1 が CH である、式 (I V) の化合物である。

【 0 0 9 9 】

さらに好ましいものは、 Z が $- H C = C H -$ であり、 Z_1 が CH である、式 (I V) の化合物である。

【 0 1 0 0 】

さらに好ましいものは、 Z が $- S -$ であり、 Z_1 が CH である、式 (I V) の化合物である。

【 0 1 0 1 】

さらに好ましいものは、 Z が $- O -$ であり、 Z_1 が CH である、式 (I V) の化合物である。

30

【 0 1 0 2 】

さらに好ましいものは、 Z が $- C H -$ であり、 Z_1 が NH である、式 (I V) の化合物である。

【 0 1 0 3 】

さらに好ましいものは、各 R^c の箇所が水素またはフルオロである、式 (I V) の化合物である。

【 0 1 0 4 】

さらに好ましいものは、 B が $L_1 - C y^1$ であり、 $L_1 - C y^1$ が式 (I) の化合物について上に記載した通りである、式 (I V) の化合物である。

40

【 0 1 0 5 】

さらに好ましいものは、 B が $C y^1$ であり、 $C y^1$ が式 (I A) の化合物について上に記載した通りである、式 (I V) の化合物である。

【 0 1 0 6 】

さらに好ましいものは、 D が式 (I A - 1) の化合物について上に記載した通りである、式 (I V) の化合物である。

【 0 1 0 7 】

さらに好ましいものは、 A が式 (I I) の化合物について上に記載した通りである、式 (I V) の化合物である。

【 0 1 0 8 】

50

さらに好ましいものは、Bが NR^cR^d であり、 NR^cR^d が式(IIA)の化合物について上に記載した通りである、式(IV)の化合物である。

【0109】

さらに好ましいものは、Bが $-\text{U}=\text{V}-\text{W}-\text{R}^5$ であり、 $\text{U}=\text{V}-\text{W}-\text{R}^5$ が式(III)の化合物について上に記載した通りである、式(IV)の化合物である。

【0110】

さらに好ましいものは、 $\text{U}=\text{V}-\text{W}-\text{R}^5$ が $-\text{CR}^3=\text{N}-\text{O}-\text{R}^5$ であり、 $-\text{CR}^3=\text{N}-\text{O}-\text{R}^5$ が式(IIIA)の化合物について上に記載した通りである、式(IV)の化合物である。

【0111】

さらに好ましいものは、 $\text{U}=\text{V}-\text{W}-\text{R}^5$ が $-\text{CR}^3=\text{N}-\text{NR}^4\text{R}^5$ であり、 $-\text{CR}^3=\text{N}-\text{NR}^4\text{R}^5$ が式(IIIB)の化合物について上に記載した通りである、式(IV)の化合物である。

【0112】

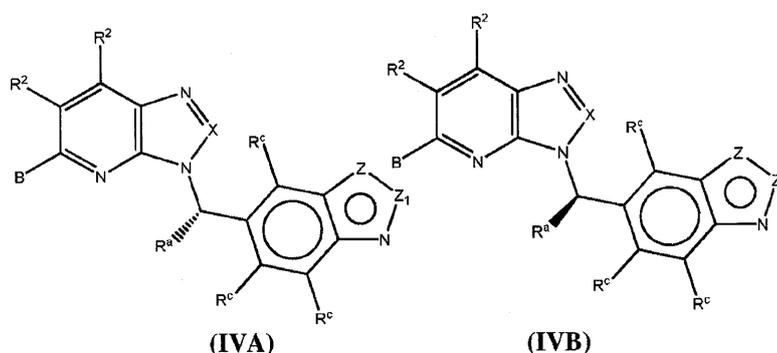
一実施形態では、式(IV)の化合物において、(a)環原子ZおよびZ₁を含む二環式環は、1つまたは2つのハロゲン(例えば、F)で所望により置換されているキノリン、ベンゾ[d]チアゾール-6-イル、またはそのN-オキシドであり、(b)R^a、R^b、および各R^cは水素であり、(c)各R²は水素であり、(d)Bは置換フェニル、置換チオフエニル、 $-\text{CR}^3=\text{N}-\text{O}-\text{R}^5$ または $-\text{CR}^3=\text{N}-\text{NR}^4\text{R}^5$ である(ここでR³、R⁴、およびR⁵は式(IIIA)および(IIIB)の化合物について上に記載した通りである)。例えば、Bは4-アミドフェニル(すなわち、4-NH₂C(O)-Ph)または4-(R'-NHC(O))-フェニル(ここでR'は(C₁~C₄)アルキルである)であってもよく、該フェニル基はハロゲン(例えば、FまたはCl)およびフッ素化メチル(例えば、-CF₃)から選択される1、2、または3つの置換基によって所望によりさらに置換されていてもよい。別の実施形態では、Bはヒロドキシメチルで置換されたチオフエニルであり、あるいはBは(C₁~C₆)アルキルまたはヒドロキシ(C₁~C₆)アルキルで所望により置換されたピラゾリル基である。

【0113】

さらに別の実施形態は、式(IVA)または式(IVB)：

【0114】

【化28】



の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、塩(例えば、薬剂的に許容できる塩)、プロドラッグ(例えば、エステル)、もしくはN-オキシドであり、式中、

R^aはハロゲンまたは置換もしくは非置換(C₁~C₆)アルキル(例えば、メチル)であり；

他の可変部は全て、本明細書の上に記載した通りである。

【0115】

10

20

30

40

50

一実施形態では、式(IV A)の化合物中の環原子ZおよびZ₁を含む二環式環は、1つまたは2つのハロゲン(例えば、F)で所望により置換されているキノリンまたはそのN-オキシドである。

【0116】

一実施形態では、式(IV B)の化合物中の環原子ZおよびZ₁を含む二環式環は、1つまたは2つのハロゲン(例えば、F)で所望により置換されているキノリンまたはそのN-オキシドである。

【0117】

一実施形態では、式(IV A)の化合物中の環原子ZおよびZ₁を含む二環式環は、1つまたは2つのハロゲン(例えば、F)で所望により置換されているベンゾ[d]チアゾール-6-イルまたはそのN-オキシドである。

10

【0118】

一実施形態では、式(IV B)の化合物中の環原子ZおよびZ₁を含む二環式環は、1つまたは2つのハロゲン(例えば、F)で所望により置換されているベンゾ[d]チアゾール-6-イルまたはそのN-オキシドである。

【0119】

好ましい実施形態では、化合物(IV A)または(IV B)中のBは置換フェニル、置換チオフエニル、-CR³=N-O-R⁵または-CR³=N-NR⁴R⁵である(ここでR³、R⁴、およびR⁵は式(IIIA)および(IIIB)の化合物について上に記載した通りである)。例えば、Bは4-アミドフェニル(すなわち、4-NH₂C(O)-フェニル)または4-(R'-NHC(O))-フェニル(ここでR'は(C₁~C₄)アルキルである)であってもよく、該フェニル基はハロゲン(例えば、FまたはCl)およびフッ素化メチル(例えば、-CF₃)から選択される1、2、または3つの置換基によって所望によりさらに置換されていてもよい。別の実施形態では、Bはヒドロキシメチルで置換されたチオフエニルであり、あるいは、Bは(C₁~C₆)アルキルまたはヒドロキシ(C₁~C₆)アルキルで所望により置換されたピラゾリル基である。

20

【0120】

好ましい実施形態では、各R²は水素である。

【0121】

本発明の代表的な化合物には、下記に記載されるものおよびその薬剂的に許容できる塩が含まれる。本発明はそれらに限定されると解釈されるべきではない。

30

1. 6-(5-(4-メトキシフェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン
2. 6-(5-(3-メトキシフェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン
3. 3-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアルデヒド
4. (3-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)フェニル)メタノール
5. 4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアルデヒド
6. (4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)フェニル)メタノール
7. メチル4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンゾエート
8. 4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)安息香酸
9. N-メチル-4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアミド
10. 4-(3-(4-フルオロベンジル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,

40

50

- 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアルデヒド
- 11 . (4 - (3 - (4 - フルオロベンジル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) メタノール
- 12 . メチル 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート
- 13 . 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) 安息香酸
- 14 . 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 15 . 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド 10
- 16 . (2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) メタノール
- 17 . メチル 4 - (3 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート
- 18 . 4 - (3 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸
- 19 . 4 - (3 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2 - フルオロ - N - メチルベンズアミド 20
- 20 . N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 21 . 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 22 . リチウム 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート
- 23 . 6 - ((5 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
- 24 . 3 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェノール 30
- 25 . 6 - ((5 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
- 26 . (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) メタノン
- 27 . N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 28 . 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンズアミド 40
- 29 . tert - ブチル 4 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド) ピペリジン - 1 - カルボキシレート
- 30 . N - (ピペリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド
- 31 . N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド 50

32. (S) - (2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)ピロリジン - 1 - イル) (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 5 - イル)フェニル)メタノンヒドロクロリド

33. (4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル) (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 5 - イル)フェニル)メタノン

34. (R) - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 5 - イル)フェニル)メタノンヒドロクロリド

35. N - (2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 5 - イル)ベンズアミド

10

36. N - (2 - モルホリノエチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 5 - イル)ベンズアミド

37. N - (2 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 5 - イル)ベンズアミド

38. (4 - (ピロリジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル) (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 5 - イル)フェニル)メタノン

20

39. N - (3 - (ジメチルアミノ)プロピル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 5 - イル)ベンズアミド

40. N, N - ビス(2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 5 - イル)ベンズアミドヒドロクロリド

41. (2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 5 - イル)フェニル)メタノールヒドロクロリド

42. 6 - ((5 - (3 - フルオロ - 4 - (メトキシメチル)フェニル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 3 - イル)メチル)キノリン

30

43. N - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 5 - イル)ベンズアミド

44. 2 - フルオロ - N - (2 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 5 - イル)ベンズアミド

45. N - シクロヘキシル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 5 - イル)ベンズアミド

46. N - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 5 - イル)ベンズアミド

40

47. 2 - フルオロ - N - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 5 - イル)ベンズアミド

48. N - ベンジル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 5 - イル)ベンズアミド

49. 2 - フルオロ - N, N - ジメチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 5 - イル)ベンズアミド

50. メチル 2 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 5 - イル)ベンズアミド)アセテート

50

51. 2 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド) 酢酸
52. 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - N - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンズアミド
53. メチル 3 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート
54. 3 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) 安息香酸
55. N - メチル - 3 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド 10
56. 6 - ((5 - (3 - フルオロフェニル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
57. メチル 3 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニルアミノ) プロパノエート
58. 3 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニルアミノ) プロパン酸
59. 2 - フルオロ - N - メトキシ - N - メチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド 20
60. N - tert - ブチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
61. N - アリル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
62. 2 - フルオロ - N - メトキシ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
63. N - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) アセトアミド
64. 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) アニリノ 30
65. 6 - ((5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
66. 6 - ((5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
67. 6 - ((5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
68. 6 - ((5 - (2 - フルオロフェニル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
69. N - (3 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) アセトアミド 40
70. 6 - ((5 - (3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
71. 3 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) アニリノ
72. N - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
73. N - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロ 50

リド

74. 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド
75. 6 - ((5 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
76. N - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
77. N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド 10
78. 2 - フルオロ - N - (2 - オキソ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
79. 6 - ((5 - (4 - (シクロプロピルメトキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
80. 6 - ((5 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロトキシフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
81. 3 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェノキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン 20
82. メチル 2 - フルオロ - 4 - (3 - (2 - (キノリン - 6 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート
83. 2 - フルオロ - 4 - (3 - (2 - (キノリン - 6 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) 安息香酸
84. 2 - フルオロ - 4 - (3 - (2 - (キノリン - 6 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
85. 6 - ((5 - (3 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン 30
86. 6 - ((5 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
87. 2 - フルオロ - N - プロピル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
88. 6 - ((5 - (4 - (シクロプロピルカルバモイル) - 3 - フルオロフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン 1 - オキシド
89. N - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド 40
90. N - (シクロプロピルメチル) - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
91. N - ブチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
92. 2 - フルオロ - N - (フラン - 2 - イルメチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
93. 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3 50

-] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ベンズアミド
- 94 . 2 - フルオロ - N - (2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 95 . N - イソプロピル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド
- 96 . N , N - ジメチル - 3 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) アニリノ
- 97 . 2 - フルオロ - N - イソブチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド 10
- 98 . N - シクロペンチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 99 . 2 - フルオロ - N - イソプロピル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 100 . メチル 2 - クロロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート
- 101 . 2 - クロロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) 安息香酸
- 102 . 2 - クロロ - N - プロピル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド 20
- 103 . 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - (3 - (2 - (キノリン - 6 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 104 . N - シクロブチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 105 . 2 - フルオロ - N - プロピル - 4 - (3 - (2 - (キノリン - 6 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 106 . N - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (2 - (キノリン - 6 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド 30
- 107 . N - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (2 - (キノリン - 6 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 108 . 2 - クロロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド :
- 109 . 2 - クロロ - N - メチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 110 . 2 - フルオロ - N - メトキシ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド 40
- 111 . 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンズアミド
- 112 . N - (3 - アミノプロピル) - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 113 . 2 - クロロ - N - シクロプロピル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド 50

114. 2 - フルオロ - N - (3 - オキソ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル)
- 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5
- b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
115. 2 - フルオロ - N - ヒドロキシ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) -
3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
116. N - イソプロピル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 ,
2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
117. 2 - フルオロ - N - (3 - オキソ - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル)
- 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5
- b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
118. 1 - エチル - 3 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 ,
2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) 尿素
119. 2 - クロロ - N - エチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H -
[1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
120. 2 - フルオロ - N - (3 - モルホリノ - 3 - オキソプロピル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
121. N - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドジヒドロクロリド
122. 2 - クロロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3]
トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - N - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾ
ール - 3 - イル) ベンズアミド
123. 2 - クロロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3]
トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドジヒドロクロリド
124. 2 - フルオロ - N - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 4 - (3 -
(キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジ
ン - 5 - イル) ベンズアミド
125. N - (3 - アミノプロピル) - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イ
ルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベ
ンズアミドジヒドロクロリド
126. 2 - クロロ - N - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 4 - (3 - (キノリ
ン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 -
イル) ベンズアミドジヒドロクロリド
127. 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 ,
3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - N - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリア
ゾール - 3 - イル) ベンズアミドジヒドロクロリド
128. メチル 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H
- [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート
129. 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1
, 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) 安息香酸
130. 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1
, 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
131. メチル 2 - クロロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル)
- 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート
132. 2 - クロロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3
H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) 安息香酸
133. 2 - クロロ - N - エチル - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル)
メチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズ
アミド

10

20

30

40

50

134. 2 - クロロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
135. メチル 2 - フルオロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート
136. 2 - フルオロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) 安息香酸
137. 2 - フルオロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
138. 3 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド 10
139. 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド
140. 2 - クロロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド
141. 2 - フルオロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド
142. 2 - メチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド 20
143. 6 - ((5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
144. 6 - ((5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
145. 6 - ((5 - (1 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
146. 2 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール 30
147. 6 - ((5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
148. 6 - ((5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
149. 6 - ((5 - (1 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
150. 2 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール
151. 2 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) アミノ) エタノール 40
152. 6 - ((5 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
153. 6 - ((5 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
154. エチル 2 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート
155. 2 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 50

156. tert - ブチル 4 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート
157. 6 - ((5 - (1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
158. (R) - 1 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ピロリジン - 3 - オール
159. 3 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン 10
160. 3 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - (1 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン
161. 2 - (4 - (3 - (4 - フルオロベンジル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール
162. 6 - (1 - (5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) エチル) キノリン
163. 6 - (1 - (5 - (1 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) エチル) キノリン 20
164. 2 - (4 - (3 - (1 - (キノリン - 6 - イル) エチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール
165. 2 - (4 - (3 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール
166. tert - ブチル 4 - (4 - (3 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート
167. 3 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - (1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジンヒドロクロリド 30
168. 6 - ((5 - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
169. 6 - ((5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
170. 6 - ((5 - (1 H - インドール - 6 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
171. 6 - ((5 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン 40
172. 6 - ((5 - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
173. 6 - ((5 - (ピリジン - 3 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
174. (S) - 6 - ((5 - (1 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
175. (S) - 6 - ((5 - (1 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリンヒドロクロリド 50

176. 4 - (2 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) モルホリンヒドロクロリド
177. 6 - ((5 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
178. 6 - ((5 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン 1 - オキシド
179. 6 - ((5 - (1, 3 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン 10
180. 5 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ピリミジン - 2 - アミン
181. tert - ブチル 3 - エチル - 6 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - カルボキシレート
182. 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) チオフエン - 2 - カルバルデヒド
183. 6 - ((5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン 20
184. 6 - ((5 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
185. 6 - ((5 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
186. 5 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン
187. 6 - ((5 - (1 - (2 - フルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
188. (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) チオフエン - 2 - イル) メタノール 30
189. 6 - (2 - (5 - (1 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - イル) キノリン
190. 2 - (4 - (3 - (2 - (キノリン - 6 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール
191. 6 - ((5 - (3 - エチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
192. 6 - (2 - (5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - イル) キノリン 40
193. 6 - ((5 - (4 - メチルチオフエン - 2 - イル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
194. 6 - ((5 - (5 - メチルチオフエン - 2 - イル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
195. 4 - (5 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) モルホリン
196. 6 - ((5 - (6 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
197. 6 - ((5 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン 50

- , 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
198. 6 - ((5 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
199. 6 - ((5 - (1 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
200. 1 - (ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノン
201. 6 - ((5 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン 10
202. N - フェニル - 3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - アミン
203. 6 - ((5 - フェノキシ - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
204. メチル 2 - フルオロ - 5 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート
205. 2 - フルオロ - 5 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) 安息香酸
206. 2 - フルオロ - 5 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド 20
207. 2 - クロロ - 4 - (3 - ((5, 7 - ジフルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
208. 1 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) エタノン
209. 2 - (1 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) エチリデン) ヒドラジンカルボキサミド
210. 4 - (3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2 - クロロベンズアミド
211. 2 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) プロパン - 2 - オール 30
212. 2 - クロロ - 5 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
213. 3 - (2 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン
214. (±) 2 - クロロ - 4 - (3 - (1 - (キノリン - 6 - イル) エチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
215. 2 - クロロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド 40
216. 1 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) エタノンオキシム
217. 1 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) エタノン - メチルオキシム
218. N' - (1 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) エチリデン) アセトヒドラジド
219. 6 - ((5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
220. N' - (1 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) エチリデン) イソニコチノヒドラジド 50

- 2 2 1 . (-) 2 - クロロ - 4 - (3 - (1 - (キノリン - 6 - イル) エチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 2 2 2 . (+) 2 - クロロ - 4 - (3 - (1 - (キノリン - 6 - イル) エチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 2 2 3 . 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド
- 2 2 4 . 6 - ((5 - (4 - カルバモイル - 3 - クロロフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン 1 - オキシド
- 2 2 5 . 2 - クロロ - N - エチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 2 2 6 . 6 - ((5 - (4 - カルバモイル - 3 - クロロフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン 1 - オキシド
- 2 2 7 . 6 - ((5 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

10

【 0 1 2 2 】

【 表 1 】

表 1 - 9

化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
実施例 1		実施例 11		実施例 21	
実施例 2		実施例 12		実施例 22	
実施例 3		実施例 13		実施例 23	

20

30

【 0 1 2 3 】

【表 2】

化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
実施例 4		実施例 14		実施例 24	
実施例 5		実施例 15		実施例 25	
実施例 6		実施例 16		実施例 26	
実施例 7		実施例 17		実施例 27	
実施例 8		実施例 18		実施例 28	
実施例 9		実施例 19		実施例 29	
実施例 10		実施例 20		実施例 30	
実施例 31		実施例 41		実施例 51	
実施例 32		実施例 42		実施例 52	
実施例 33		実施例 43		実施例 53	

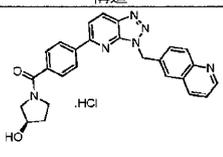
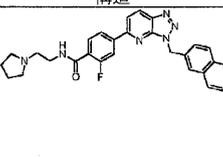
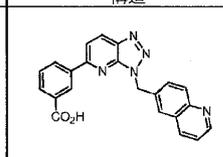
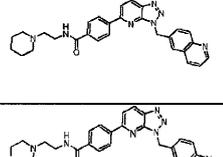
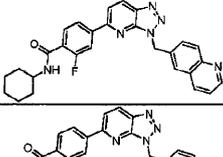
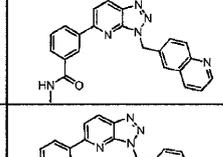
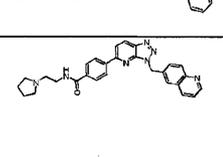
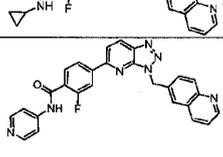
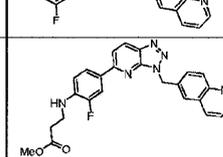
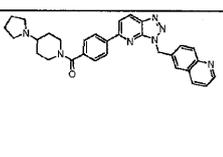
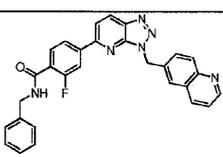
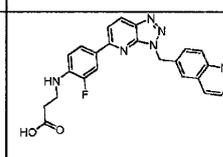
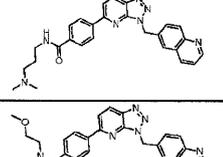
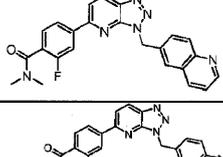
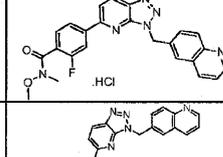
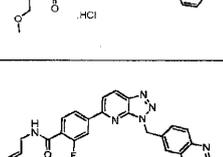
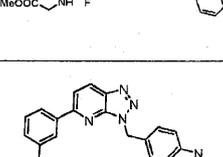
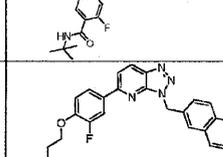
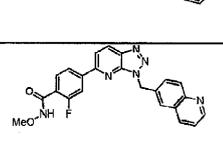
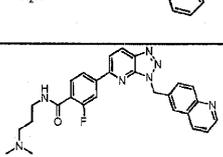
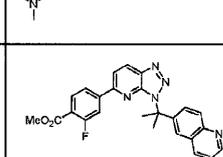
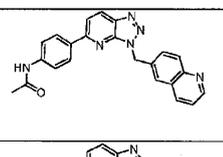
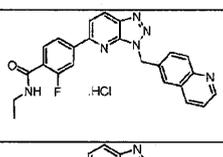
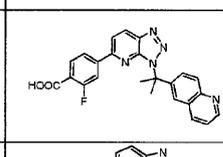
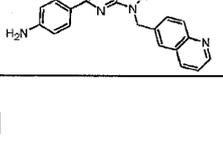
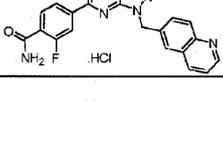
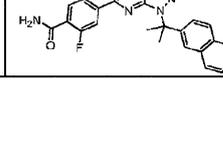
10

20

30

【 0 1 2 4 】

【表 3】

化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
実施例 34		実施例 44		実施例 54	
実施例 35		実施例 45		実施例 55	
実施例 36		実施例 46		実施例 56	
実施例 37		実施例 47		実施例 57	
実施例 38		実施例 48		実施例 58	
実施例 39		実施例 49		実施例 59	
実施例 40		実施例 50		実施例 60	
実施例 61		実施例 71		実施例 81	
実施例 62		実施例 72		実施例 82	
実施例 63		実施例 73		実施例 83	
実施例 64		実施例 74		実施例 84	

10

20

30

40

【表 4】

化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
実施例 65		実施例 75		実施例 85	
実施例 66		実施例 76		実施例 86	
実施例 67		実施例 77		実施例 87	
実施例 68		実施例 78		実施例 88	
実施例 69		実施例 79		実施例 89	
実施例 70		実施例 80		実施例 90	
実施例 91		実施例 101		実施例 111	
実施例 92		実施例 102		実施例 112	
Ex 93 実施例 9 3		実施例 103		実施例 113	
実施例 94		実施例 104		実施例 114	

10

20

30

40

【表 5】

化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
実施例 95		実施例 105		実施例 115	
実施例 96		実施例 106		実施例 116	
実施例 97		実施例 107		実施例 117	
実施例 98		実施例 108		実施例 118	
実施例 99		実施例 109		実施例 119	
実施例 100		実施例 110		実施例 120	
実施例 121		実施例 131		実施例 141	
実施例 122		実施例 132		実施例 142	
実施例 123		実施例 133		実施例 143	
実施例 124		実施例 134		実施例 144	

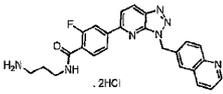
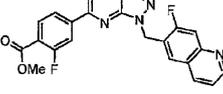
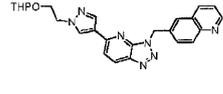
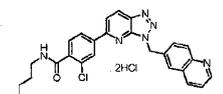
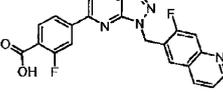
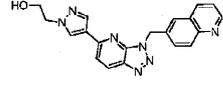
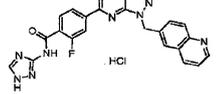
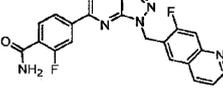
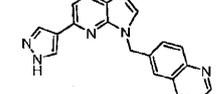
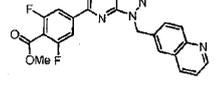
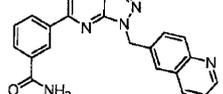
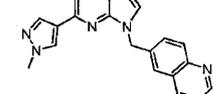
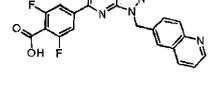
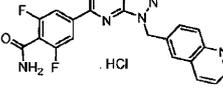
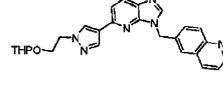
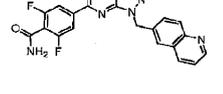
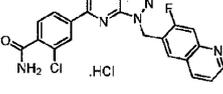
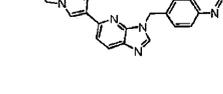
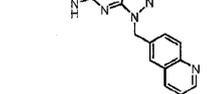
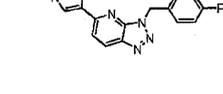
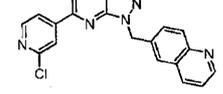
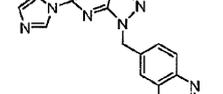
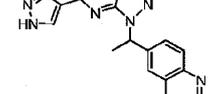
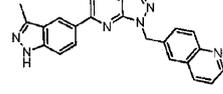
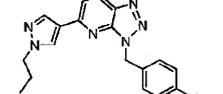
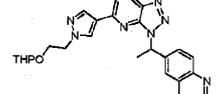
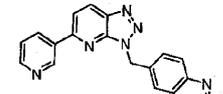
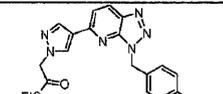
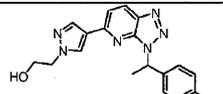
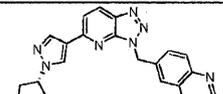
10

20

30

40

【表 6】

化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
実施例 125		実施例 135		実施例 145	
実施例 126		実施例 136		実施例 146	
実施例 127		実施例 137		実施例 147	
実施例 128		実施例 138		実施例 148	
実施例 129		実施例 139		実施例 149	
実施例 130		実施例 140		実施例 150	
実施例 151		実施例 161		実施例 171	
実施例 152		実施例 162		実施例 172	
実施例 153		実施例 163		実施例 173	
実施例 154		実施例 164		実施例 174	

10

20

30

【表 7】

化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
実施例 155		実施例 165		実施例 175	
実施例 156		実施例 166		実施例 176	
実施例 157		実施例 167		実施例 177	
実施例 158		実施例 168		実施例 178	
実施例 159		実施例 169		実施例 179	
実施例 160		実施例 170		実施例 180	
実施例 181		実施例 191		実施例 201	
実施例 182		実施例 192		実施例 202	
実施例 183		実施例 193		実施例 203	
実施例 184		実施例 194		実施例 204	

10

20

30

【 0 1 2 9 】

【表 8】

化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
実施例 185		実施例 195		実施例 205	
実施例 186		実施例 196		実施例 206	
実施例 187		実施例 197		実施例 207	
実施例 188		実施例 198		実施例 208	
実施例 189		実施例 199		実施例 209	
実施例 190		実施例 200		実施例 210	
実施例 211		実施例 212		実施例 213	
実施例 214		実施例 215		実施例 216	
実施例 217		実施例 218		実施例 219	
実施例 220		実施例 221		実施例 222	

10

20

30

【 0 1 3 0 】

【表 9】

化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
実施例 223		実施例 224		実施例 225	
実施例 226		実施例 227			

40

50

【0131】

本発明のさらに別の実施形態は、プロテインキナーゼ(c-Met等)の調節を介して増殖性疾患を治療するための方法であり、そのような治療を必要としている患者に、上記で定義した式(I)、(I-A)、(IA-1)、(II)、(II-A)、(III)、(IIIA)、(IIIB)、(IV)、(IVA)または式(IVB)のうちの少なくとも1つの化合物の有効量を投与することによるものである。

【0132】

本発明のさらに別の実施形態は、プロテインキナーゼ(c-Met等)の調節を介して増殖性疾患を治療するための方法であり、そのような治療を必要としている患者に、上記で定義した式(I)、(I-A)、(IA-1)、(II)、(II-A)、(III)、(IIIA)、(IIIB)、(IV)、(IVA)または式(IVB)のうちの少なくとも1つの化合物の有効量を、少なくとも1つの他の抗がん剤と併せて(同時に、または順次に)投与することによるものである。好ましい実施形態では、前記増殖性疾患はがんである。

10

【0133】

より具体的には、式(I)、(I-A)、(IA-1)、(II)、(II-A)、(III)、(IIIA)、(IIIB)、(IV)、(IVA)または(IVB)の化合物およびその薬剤的に許容できるエステルまたは塩は、限定はされないが、がんおよび他の増殖性の疾患または障害を含む、c-Met、RON、EGFRまたはKDRキナーゼが関連する疾患または障害の治療、予防および/または改善のために投与され得る。

20

【0134】

式(I)、(I-A)、(IA-1)、(II)、(II-A)、(III)、(IIIA)、(IIIB)、(IV)、(IVA)または(IVB)の化合物は、様々ながんの治療において有用であり、そのがんには、限定はされないが、以下が含まれる：

膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎癌、肝癌、小細胞肺癌を含む肺癌、食道癌、胆嚢癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、子宮頸癌、甲状腺癌、前立腺癌、および扁平上皮癌を含む皮膚癌を含む癌腫；

白血病、急性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球白血病、B-細胞リンパ腫、T-細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫およびパーキットリンパ腫を含むリンパ系の血液系腫瘍(hematopoietic tumor)；

30

急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群並びに前骨髄球性白血病を含む骨髄系の血液系腫瘍(hematopoietic tumor)；

線維肉腫および横紋筋肉腫を含む間葉系由来の腫瘍；

星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫およびシュワン細胞腫を含む中枢および末梢神経系の腫瘍；並びに

メラノーマ、セミノーマ、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞がんおよびカポジ肉腫を含む他の腫瘍。

【0135】

細胞増殖全般の制御におけるプロテインキナーゼの重要な役割のために、阻害剤は、異常な細胞増殖、例えば、良性前立腺肥大症、家族性腺腫性ポリポージス、神経線維腫症、アテローム性動脈硬化、肺線維症、関節炎、乾癬、糸球体腎炎、血管形成術または血管手術後の再狭窄、肥厚性瘢痕形成、炎症性腸疾患、移植拒絶反応、内毒素ショック、および真菌の感染を特徴付ける、あらゆる疾患経過の治療において有用であり得る可逆的な細胞分裂阻害剤として作用し得る。

40

【0136】

アポトーシスの調節物質としての本発明の化合物は、がん(限定はされないが、本明細書の上記に記載のがん型を含む)、ウイルス感染(限定はされないが、ヘルペスウイルス(herpesvirus)、ポックスウイルス、エプスタインバーウイルス、シンドビスウイルスおよびアデノウイルスを含む)、HIV感染個体におけるエイズ発症の阻止、自己免疫疾患(限定はされないが、全身紅はん性、エリテマトーデス、自己免疫性糸球体腎炎、節リ

50

ウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、および自己免疫性真性糖尿病を含む)、神経変性障害(限定はされないが、アルツハイマー病、エイズ関連認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、網膜色素変性症、脊髄性筋萎縮症および小脳変性症を含む)、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、心筋梗塞に伴う虚血傷害、脳卒中および再灌流障害、不整脈、アテローム性動脈硬化、トキシン誘導性またはアルコール関連肝疾患、血液病(限定はされないが慢性貧血および再生不良性貧血を含む)、筋骨格系の変性疾患(限定はされないが、骨粗しょう症および関節炎を含む)アスピリン感受性鼻副鼻腔炎、嚢胞性線維症、多発性硬化症、腎疾患並びにがん疼痛の治療において有用である。

【0137】

本発明の化合物は、細胞のRNAおよびDNA合成のレベルを調節できる。従って、これらの薬剤は、ウイルス感染(限定はされないが、HIV、ヒトパピローマウイルス、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、エプスタインバーウイルス、シンドビスウイルスおよびアデノウイルスを含む)の治療において有用である。

10

【0138】

本発明の化合物は、がんの化学予防において有用である。化学予防は、変異誘発性の起因事象を遮断することによって、もしくはすでに侵襲された前癌状態の細胞の進行を阻止することによって、浸潤がんの発生を阻害すること、または腫瘍再発を抑制することと定義される。また、本化合物は、腫瘍血管新生および転移を阻害することにおいても有用である。本発明の一実施形態は、腫瘍血管新生または転移の阻害を、それを必要とする患者において、一つまたは複数の本発明の化合物の有効量を投与することによって行う方法である。

20

【0139】

本発明の別の実施形態は、免疫系関連疾患(例えば、自己免疫疾患)、炎症を伴う疾患または障害(例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、炎症性腸疾患、糸球体腎炎、神経炎症性疾患、多発性硬化症、ブドウ膜炎および免疫系の障害)、がんまたは他の増殖性疾患、肝臓の疾患または障害、腎臓の疾患または障害を治療する方法である。前記方法には、一つまたは複数の本発明の化合物の有効量を投与することが含まれる。

【0140】

免疫不全の例としては、乾癬、関節リウマチ、脈管炎、炎症性腸疾患、皮膚炎、変形性関節症、喘息、炎症性筋疾患、アレルギー性鼻炎、膣炎、間質性膀胱炎、強皮症、骨粗しょう症、湿疹、同種または異種移植(臓器、骨髄、幹細胞並びに他の細胞および組織)における移植片拒絶、移植片対宿主病、エリテマトーデス、炎症性疾患、I型糖尿病、肺線維症、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、甲状腺炎(例えば、橋本甲状腺炎および自己免疫性甲状腺炎)、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、嚢胞性線維症、慢性再発性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アレルギー性結膜炎およびアトピー性皮膚炎が挙げられる。

30

【0141】

一実施形態では、本明細書に記載の化合物は、移植片拒絶、同種または異種移植拒絶反応(臓器、骨髄、幹細胞、他の細胞および組織)、および移植片対宿主病を防止するための免疫抑制剤として用いられる。他の実施形態では、移植片拒絶は組織または臓器移植に起因する。さらなる実施形態では、移植片対宿主病は骨髄または幹細胞移植に起因する。一実施形態は、一つまたは複数の本発明の化合物の有効量を投与することによって、移植片拒絶、同種または異種移植拒絶反応(臓器、骨髄、幹細胞、他の細胞および組織)、または移植片対宿主病のリスクを回避または減少させる方法である。

40

【0142】

また、本発明の化合物は、放射線治療等の既知の抗がん治療との、または細胞分裂阻害剤もしくは細胞毒性剤もしくは抗癌剤、例えば、限定はされないが、シスプラチンまたはドキソルピシン等のDNAに相互作用する薬剤; エトポシド等のトポイソメラーゼII阻害剤; CPT-11またはトポテカン等のトポイソメラーゼI阻害剤; パクリタキセル、ドセタキセルまたはエポシロン類(例えばイクサベピロン)等の、天然または合成のチュ

50

ーブリンと相互作用する薬剤；タモキシフェン等のホルモン剤；5 - フルオロウラシル等のチミジル酸合成酵素（thymidilate synthase）阻害剤；並びにメトトレキサート、イレッサおよびOSI - 774等の他のチロシンキナーゼ阻害剤等の代謝拮抗剤；血管新生阻害剤；EGF阻害剤；VEGF阻害剤；CDK阻害剤；SRC阻害剤；c - Kit阻害剤；Her1/2阻害剤並びにエルピタックス（EGF）およびハーセプチン（Her2）等の増殖因子受容体に対するモノクローナル抗体並びに他のプロテインキナーゼ調節物質等との併用（一緒にまたは順次に投与）においても有用である。

【0143】

また、本発明の化合物は、一つまたは複数のステロイド系抗炎症剤、非ステロイド系抗炎症剤（NSAID）または免疫選択的抗炎症誘導体（Immune Selective Anti-Inflammatory Derivatives）（ImSAID）との併用（一緒にまたは順次に投与）においても有用である。

10

【0144】

本発明はさらに、一つまたは複数の本発明の化合物（式（I）、（I - A）、（IA - 1）、（II）、（II - A）、（III）、（IIIA）、（IIB）、（IV）、（IVA）または（IVB）を有する化合物等）を、薬剤的に許容できる担体と共に含む医薬組成物を提供する。本医薬組成物は、他の抗がん剤等の、上記で確認された活性成分のうちの一つまたは複数を含んでよい。一実施形態では、本医薬組成物には、式（I）、（I - A）、（IA - 1）、（II）、（II - A）、（III）、（IIIA）、（IIB）、（IV）、（IVA）または（IVB）のうちの一つまたは複数の化合物の治療有効量が含まれる。

20

【0145】

さらに別の実施形態は、本発明の化合物の治療有効量を投与することによって、白血病の治療を、それを必要とする患者において行う方法である。例えば、本発明の化合物は、膀胱の癌腫、乳房の癌腫、結腸の癌腫、腎臓の癌腫、肝臓の癌腫、肺の癌腫、小細胞肺癌、食道がん、胆嚢がん、卵巣がん、膵がん、胃がん、子宮頸がん、甲状腺がん、前立腺がん、皮膚がん、扁平上皮癌；胆管癌、間葉系由来の腫瘍、線維肉腫、横紋筋肉腫；中枢および末梢神経系の腫瘍、星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、シュワン細胞腫；メラノーマ、セミノーマ、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞がんおよびカポジ肉腫、滑膜肉腫、横紋筋肉腫、MFH/線維肉腫、平滑筋肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫、グリア芽腫、星状細胞腫、メラノーマ、中皮腫、ウィルムス腫瘍、リンパ系の血液系腫瘍、白血病、急性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球白血病、B - 細胞リンパ腫、T - 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫およびパーキットリンパ腫；骨髄系の血液系腫瘍、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、前骨髄球性白血病の治療に有効である。

30

【0146】

さらに別の実施形態は、式（I）、（I - A）、（IA - 1）、（II）、（II - A）、（III）、（IIIA）、（IIB）、（IV）、（IVA）または（IVB）を有する一つまたは複数の化合物を、薬剤的に許容できる担体と共に含む医薬組成物である。

40

【発明を実施するための形態】

【0147】

本明細書で使用される場合、特に明記しない限りは以下の定義が適用されるものとする。さらに、本明細書で定義される前記基の多くは所望により置換することができる。定義における置換基の列挙は例示的なものであり、明細書の他の場所で定義される置換基を限定するものと解釈されてはならない。

【0148】

「アルキル」という用語は、炭素および水素原子のみから成り、不飽和結合を含まず、1 - 8個の炭素原子を有する直鎖または分岐状の炭化水素鎖ラジカルを指し、単結合により分子の残部に結合し、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、1 - メチルエチル（イ

50

ソプロピル)、n-ブチル、n-ペンチル、および1,1-ジメチルエチル(t-ブチル)等である。

【0149】

置換または非置換(C₁₋₄)アルキルという用語は、最大4個の炭素原子を有する上記で定義されたアルキル基を指し、置換または非置換(C₁₋₆)アルキルという用語は、最大6個の炭素原子を有する上記で定義されたアルキル基を指す。

【0150】

「アルケニル」という用語は、炭素炭素二重結合を含む脂肪族炭化水素基を指し、約2~約10個の炭素原子を有する直鎖状または分岐状または分岐状の鎖であってもよく、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル(アリル)、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、および2-ブテニル等である。

10

【0151】

置換または非置換(C₁₋₆)アルケニルという用語は、最大4個の炭素原子を有する上記で定義されたアルケニル基を指す。

【0152】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの炭素炭素三重結合を有し、約2~最大12個の範囲の炭素原子を有する(現在では約2~最大10個の範囲の炭素原子を有するラジカルが好ましいとされる)直鎖または分岐鎖ヒドロカルビルラジカルを指し、例えば、エチニル、プロピニル、およびブチニル(butnyl)等である。

20

【0153】

置換または非置換(C₁₋₆)アルキニルという用語は、最大4個の炭素原子を有する上記で定義されたアルキニル基を指す。

【0154】

「アルコキシ」という用語は、酸素による連結を介して分子の残りの部分に結合した上記で定義されたアルキル基を表わす。これらの基の代表例は、-OCH₃および-OC₂H₅である。「置換アルコキシ」という用語は、アルキル成分が置換されたアルコキシ基(すなわち、-O-(置換アルキル)、ここで「置換アルキル」という用語は、「アルキル」について上記で定義した通りである)を指す。例えば、「アルコキシ」は、親構造に酸素を介して結合した、直鎖状、分岐状、環式構造およびその組み合わせの1~8個の炭素原子を含む-O-アルキル基を指す。例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、およびシクロヘキシルオキシが挙げられる。

30

【0155】

「シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル等の、約3~12個の炭素原子からなる非芳香族の単環系または多環系を表わす。多環式シクロアルキル基の例としては、ペルヒドロナフチル(perhydronaphthyl)、アダマンチルおよびノルボルニル基、架橋した環式基、並びにスピロ二環式(spirobicyclic)基、例えば、スピロ(4,4)ノナ-2-イル(sprio(4,4)non-2-yl)が挙げられる。

【0156】

「C₃₋₈シクロアルキル」という用語は、最大6個の原子を有する上記で定義されたシクロアルキル基を指す。

40

【0157】

「シクロアルキルアルキル」という用語は、アルキル基に直接結合した、約3~最大8個の範囲の炭素原子を含む環含有ラジカルを指し、安定な構造の生成をもたらすアルキル基中の任意の炭素で主構造に結合し、例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルエチル(cyclobuylethyl)、およびシクロペンチルエチル等である。

【0158】

「C₃₋₆シクロアルキルアルキル」という用語は、最大6個の原子を有する上記で定義されたシクロアルキルアルキル基を指す。

【0159】

50

「シクロアルケニル」という用語は、約3～最大8個の範囲の炭素原子を含み、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する環含有ラジカルを指し、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、およびシクロペンテニルである。「シクロアルケニルアルキル」という用語は、アルキル基に直接結合したシクロアルケニル基を指し、安定な構造の生成をもたらすアルキル基中の任意の炭素で主構造に結合する。

【0160】

「C₃ - 6シクロアルケニル」という用語は、最大6個の原子を有する上記で定義されたシクロアルケニル基を指す。

【0161】

「アリール」という用語は、6～最大20個の範囲の炭素原子を有する芳香族ラジカルを指し、例えば、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル(tetrahydronaphthyl)、インダニル、およびビフェニルである。

10

【0162】

「アリールアルキル」という用語は、上記で定義されたアルキル基に直接結合した上記で定義されたアリール基を指し、例えば、-CH₂C₆H₅および-C₂H₅C₆H₅である。

【0163】

「複素環」という用語は、炭素原子並びに窒素、リン、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子からなる非芳香族の3～15員環ラジカルを指す。本発明の目的のために、複素環ラジカルは、単環系、二環系、三環系または四環系であってもよく、縮合環系、架橋環系またはスピロ環系を含んでいてもよく、複素環ラジカル中の窒素、リン、炭素、酸素または硫黄原子は所望により様々な酸化状態に酸化されていてもよい。さらに、窒素原子は所望により四級化されていてもよい。複素環ラジカルは、安定な構造の生成をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子で主構造に結合していてもよい。

20

【0164】

「ヘテロシクリル」という用語は、上記で定義された複素環(heterocycl ring)ラジカルを指す。複素環(heterocycl ring)ラジカルは、安定な構造の生成をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子で主構造に結合していてもよい

【0165】

「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、アルキル基に直接結合した上記で定義された複素環(heterocycl ring)ラジカルを指す。ヘテロシクリルアルキルラジカルは、安定な構造の生成をもたらすアルキル基中の炭素原子で主構造に結合していてもよい。そのようなヘテロシクロアルキルラジカルの例としては、限定はされないが、ジオキサニル、チエニル[1,3]ジチアニル(dithianyl)、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、4-ピペリドニル(piperidonyl)、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル(thiamorpholinyl)、1-オキソ-チオモルホリニル、および1,1-ジオキソ-チオモルホリニルが挙げられる。

30

40

【0166】

「ヘテロアリール」という用語は、N、O、およびSから選択される一つまたは複数のヘテロ原子を環原子として有する、所望により置換された5～14員の芳香環を指す。ヘテロアリールは単環系、二環系または三環系であってもよい。そのような「複素環」または「ヘテロアリール」ラジカルの例としては、限定はされないが、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、フラニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、キノリル、イソキノリル、アゼチジニル、アクリジニル、ベンゾジオキサリル、ベンゾジオ

50

キサニル、ベンゾフラニル、カルバゾリル、シンノニル、ジオキサニル、インドリジニル、ナフチリジニル、ペルヒドロアゼピニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、テトラゾイル、テトラヒドロイソキノリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、4-ピペリドニル (piperidonyl)、ピロリジニル、ピリダジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、トリアゾリル、インダニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、デカヒドロイソキノリル、ベンゾイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエニル、チアモルホリニル (thiamorpholinyl)、チアモルホリニル (thiamorpholinyl) スルホキシド、チアモルホリニル (thiamorpholinyl) スルホン、ジオキサホスホラニル、オキサジアゾリル、クロマニル、およびイソクロマニルが挙げられる。ヘテロアリール環ラジカルは、安定な構造の生成をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子で主構造に結合していてもよい。「置換ヘテロアリール」という用語には、一つまたは複数のオキシド (-O-) 置換基で置換された環系も含まれ、例えば、ピリジニル N-オキシド等である。

10

【0167】

「ヘテロアリールアルキル」という用語は、アルキル基に直接結合した、上記で定義されたヘテロアリール環ラジカルを指す。ヘテロアリールアルキルラジカルは、安定な構造の生成をもたらすアルキル基中の炭素原子で主構造に結合していてもよい。

20

【0168】

「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、アルキル基に直接結合した上記で定義された複素 (heterocycl) 環ラジカルを指す。ヘテロシクリルアルキルラジカルは、安定な構造の生成をもたらすアルキル基中の炭素原子で主構造に結合していてもよい。

【0169】

「環」という用語は、3 ~ 10 個の炭素原子を含む環を指す。

【0170】

「置換 (substituted)」という用語は、特に断りがない限り、以下の置換基のうちいずれか一つまたはいずれかの組み合わせでの置換を指し、同じであっても異なってもよく、その一つまたは複数は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、オキソ (=O)、チオ (=S)、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、 $-COOR'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(S)R'$ 、 $-C(O)NR'$ 、 R'' 、 $-C(O)ONR'R''$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'CONR'R''$ 、 $-N(R')SOR'$ 、 $-N(R')SO_2R'$ 、 $-(=N-N(R')R'')$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(S)R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R''$ 、 $-SONR'R''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-OR'$ 、 $-OR'C(O)NR'R''$ 、 $-OR'C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-R'NR'RC(O)R'$ 、 $-R'OR'$ 、 $-R'C(O)OR'$ 、 $-R'C(O)NR'R''$ 、 $-R'C(O)R'$ 、 $-R'OC(O)R'$ 、 $-SR'$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-ONO_2$ 等の基から選択され、ここで、上記各基における R' 、 R'' および R'''' は、水素、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、オキソ (=O)、チオ (=S)、イミノ (=NR')、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、

30

40

50

置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル)、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキルであり得るか、あるいは、R¹、R² および R³ のいずれの2つも、結合して、同じであっても異なってもよいO、NR^x もしくはSから選択されるヘテロ原子を所望により含んでよい、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の3~10員環を形成してもよく、またはオキソ(=O)、チオ(=S)もしくはイミノ(=NR¹)を形成する。本発明により想定される置換または置換基の組み合わせは、好ましくは、安定

10

20

30

40

50

【0171】

「ハロ」、「ハロゲン化物」、あるいは、「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードを意味する。「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、「ハロアルキニル」および「ハロアルコキシ」という用語には、一つもしくは複数のハロ基で、またはその組み合わせで置換されたアルキル、アルケニル、アルキニルおよびアルコキシ構造が含まれる。例えば、「フルオロアルキル」および「フルオロアルコキシ」という用語

【0172】

「保護基」または「PG」という用語は、特定の官能性を遮断または保護するために使用される置換基を指す。化合物の他の官能基は反応性のままであってもよい。例えば、「アミノ保護基」は、化合物中のアミノの官能性を遮断または保護する、アミノ基に結合した置換基である。適切なアミノ保護基には、限定はされないが、アセチル、トリフルオロアセチル、tert-ブトキシカルボニル(BOC)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)および9-フルオレニルメチレノキシカルボニル(fluorenylmethylenoxycarbonyl)(Fmoc)が含まれる。同様に、「ヒドロキシ保護基」とは、ヒドロキシの官能性を遮断または保護する、ヒドロキシ基の置換基を指す。適切なヒドロキシ保護基には、限定はされないが、アセチルおよびシリルが含まれる。「カルボキシ保護基」とは、カルボキシの官能性を遮断または保護する、カルボキシ基の置換基を指す。適切なカルボキシ保護基には、限定はされないが、-CH₂CH₂SO₂Ph、シアノエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、2-(p-トルエンシルホニル)エチル、2-(p-ニトロフェニルスルフェニル)エチル、2-(ジフェニルホスフィノ)-エチル、およびニトロエチルが含まれる。保護基の概要およびそれらの使用については、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991を参照されたい。

【0173】

「立体異性体」という用語は、同一の化学組成を有するが、空間における原子および基の配置に関しては異なっている化合物を指す。これらには鏡像異性体、ジアステレオマー、幾何異性体、アトロプ異性体または配座異性体が含まれる。

【0174】

本明細書に記載の化合物のあらゆる立体異性体が、本発明の範囲内である。ラセミ混合物も、本発明の範囲内に包含される。従って、本発明の化合物の単一の立体化学異性体、並びに鏡像異性体の、ジアステレオマーの、および幾何異性体の(つまり立体構造上の)混合物も、本発明の範囲に含まれる。

【0175】

本明細書に記載のある化合物には、一つまたは複数の不斉中心が含まれ、そのために、絶対立体化学の点から(R)-または(S)-と規定される、鏡像異性体、ジアステレオ

マー、および他の立体異性体が生じ得る。本化学成分、医薬組成物および方法には、ラセミ混合物を含む、そのような全ての可能な異性体、光学的に純粋な形態および中間体混合物も含まれることが意図されている。例えば、中間体混合物の非限定例には、10:90、13:87、17:83、20:80、または22:78の比率での異性体の混合物が含まれる。所望により、キラルシントンもしくはキラルな試薬を用いて、活性がある(R)-および(S)-異性体を調製することができ、または従来技術を用いて分離することができる。本明細書に記載の化合物がオレフィン二重結合または他の幾何学的非対称の中心を含む場合、特に断りがない限りは、該化合物はEおよびZ幾何異性体の両方を含むことが意図される。

【0176】

「互変異性体」という用語は、平衡状態で異性体が比較的容易に相互変換することにより特徴づけられる化合物を指す。これらの異性体は本発明に包含されることが意図される。「互変異性体」は、互変異性によって相互変換する構造的に異なる異性体である。「互変異性」は異性化の一形態であって、プロトトロピック互変異性またはプロトン移動互変異性を包含し、これは酸塩基化学のサブセットであると見なされる。「プロトトロピック互変異性」または「プロトン移動互変異性」は、結合次数の変化を伴う水素イオンの移動を含み、しばしば、単結合と隣接する二重結合が相互交換される。互変異性が可能である場合(例えば溶液中)、互変異性体の化学平衡に達し得る。互変異性の一例はケト-エノール互変異性である。ケト-エノール互変異性の具体例は、ペンタン-2,4-ジオンおよび4-ヒドロキシペンタ-3-エン-2-オン互変異性体の相互変換である。互変異性の別の例はフェノール-ケト互変異性である。フェノール-ケト互変異性の具体例は、ピリジン-4-オールおよびピリジン-4(1H)-オン互変異性体の相互変換である。

【0177】

「脱離基または脱離原子」は、当該反応条件下で、出発物質から切断されることによって、特定の部位での反応を促進するであろうあらゆる基または原子である。そのような基の適切な例は、特に断りがない限り、ハロゲン原子およびメシルオキシ基、p-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基およびトシルオキシ基である。

【0178】

「プロドラッグ」という用語は、化合物の不活性前駆物質であり、通常の代謝過程によって体内でその活性型に転化される化合物を指す。プロドラッグ設計については、Hardman, et al. (Eds.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., pp. 11-16 (1996)で、広く考察がなされている。Higuchi, et al., Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ASCD Symposium Series, and in Roche (ed.), Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987)で徹底した考察がなされている。例えば、プロドラッグは、エステルまたはアミド結合の加水分解により終局産物に対し官能基を導入または曝露すること等を通じて、薬理的に活性な形態に転化することができる。プロドラッグは、内因性化合物と反応し、化合物の薬理学的特性をさらに増強(例えば、血流中の半減期の延長)する水溶性の複合体を形成するよう設計することができる。あるいは、プロドラッグは、例えば、グルクロン酸、硫酸塩、グルタチオン、アミノ酸、または酢酸塩で、官能基に対する共有結合修飾が起こるよう設計することができる。生じた複合体は不活性化され尿中で排泄されるか、あるいは親化合物よりもより強力になり得る。また、高分子複合体は、胆汁中に排出され、酵素的切断を受け、血流中に再び放出されることで、最初に投与された化合物の生物学的半減期が効果的に延長され得る。

【0179】

「エステル」という用語は、酸とアルコールの間の反応により水が除去されて形成される化合物を指す。エステルは一般式RCOOR'で表わすことができる。

【0180】

これらのプロドラッグおよびエステルは、本発明の範囲に包含されることが意図される。

10

20

30

40

50

【0181】

さらに、本発明には、例えば水素のジウテリウムもしくはトリチウムとの置換、または炭素の ^{13}C - もしくは ^{14}C - 濃縮炭素による置換等、一つまたは複数の同位体が濃縮した原子が存在している点でのみ異なる化合物も含まれる。

【0182】

本発明の化合物は、そのような化合物を構成する原子のうちの一つまたは複数で、不自然な比率で原子同位体を含んでも良い。例えば、本化合物は、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)または炭素-14(^{14}C)等の放射性同位元素で放射性標識されていてもよい。本発明の化合物の同位体変化は、放射性であるかないかに関わらず、全て本発明の範囲内に包含される。

10

【0183】

本発明の一部を形成する薬剂的に許容できる塩には、Li、Na、K、Ca、Mg、Fe、Cu、Zn、およびMn等の無機塩基に由来する塩；N、N'-ジアセチルエチレンジアミン、グルカミン、トリエチルアミン、コリン、水酸化物、ジシクロヘキシルアミン、メトホルミン、ベンジルアミン、トリアルキルアミン、およびチアミン等の有機塩基の塩；アルキルフェニルアミン、グリシノール、およびフェニルグリシノール等のキラル塩基；グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、チロシン、シスチン、システイン、メチオニン、プロリン、ヒドロキシプロリン、ヒスチジン、オルニチン(omithine)、リジン、アルギニン、およびセリン等の天然アミノ酸の塩；MeIおよび(Me) $_2$ SO $_4$ 等のハロゲン化アルキル、アルキル硫酸塩での本発明の化合物の四級アンモニウム塩；D-異性体または置換アミノ酸等の非天然アミノ酸；グアニジン；並びに置換基がニトロ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アンモニウム塩または置換アンモニウム塩およびアルミニウム塩から選択される置換グアニジンが含まれる。塩は、適当な場合は酸付加塩を含んでもよく、酸付加塩とは、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、ホウ酸塩、ハロゲン酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、パルモエート(palmoate)、メタンスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩、グリセロリン酸塩、およびケトグルタル酸塩である。

20

【0184】

本明細書において分子量等の物理的性質に対し、または化学式等の化学的性質に対して範囲が使用される場合、範囲および特定の実施形態のすべての組み合わせおよび副組み合わせは、その中に全て含まれるものとする。「約」という用語は、数値または数値範囲を参照している場合、参照されている該数値または数値範囲は、実験上のばらつき（または統計的な実験誤差内）の範囲内の近似であることを意味し、従って、該数値または数値範囲は、記載された数値または数値範囲から、例えば、1%~15%異なる場合がある。「含む(comprising)」という用語（および「含む(compriseまたはcomprises)または有する(having)または含む(including)」等の関連語）には、記載の特徴「からなる(consist of)」または「から本質的になる(consist essentially of)」実施形態、例えば、あらゆる物質の組成、組成物、または方法(methodまたはprocess)等の実施形態も含まれる。

30

40

【0185】

以下の略語および用語は、全体を通じて指示された意味を有し：HGF β Rは肝細胞増殖因子受容体であり；エイズ(AIDS)は後天性免疫不全症候群であり；HIVはヒト免疫不全ウイルスであり；MeIはヨウ化メチルであり；POCI $_3$ はオキシ塩化リンであり；KCN $_5$ はカリウムイソチオシアナートであり；TLCは薄層クロマトグラフィーであり；MeOHはメタノールであり；CHCI $_3$ はクロロホルムである。

【0186】

本明細書で使用される略語は、化学および生物学的技術範囲内で、それらの従来の意味を有する。

【0187】

50

「細胞増殖」という用語は、分裂の結果として細胞数が変化する現象を指す。また、この用語は、増殖シグナルと調和して、細胞形態が変化する（例えば、サイズの増加）細胞成長をも包含する。

【0188】

「同時投与」、「～と併せて投与した」という用語、およびそれらの文法的に同義な用語は、本明細書で使用される場合、2つ以上の薬剤および/またはそれらの代謝産物が同時に動物内に存在するような、該動物への両方の薬剤の投与を包含する。同時投与には、別々の組成物としての同時投与、別々の組成物としての異なる時点での投与、または両方の薬剤が存在する組成物としての投与が含まれる。

【0189】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、限定はされないが、下記で定義されるような疾患の治療を含む、意図されている用途を達成するのに十分な本明細書に記載の化合物の量を指す。治療有効量は、意図されている用途（*in vitro*または*in vivo*での）、または治療を受けている対象および疾患状態、例えば、対象の体重および年齢、疾患状態の重症度、投与様式等によって異なる場合があり、当業者によって容易に決定され得る。前記用語はまた、標的細胞における特定の応答、例えば血小板粘着および/または細胞遊走の減少を誘導するであろう用量にも当てはまる。具体的な用量は、選択された具体的な化合物、従うべき投与計画、他の化合物と併せて投与されるかどうか、投与のタイミング、それが投与される組織、およびそれを運搬する物理的送達系によって変化するであろう。

【0190】

本明細書で使用される場合、「治療」、「治療すること」または「改善すること」は、同義的に使用される。これらの用語は、限定はされないが、治療効果および/または予防効果を含む有益な、または所望の結果を得るための手法を指す。治療効果が意味するものは、治療対象の基礎疾患の根絶または改善である。また、治療効果は、患者が未だ基礎疾患を患っているかにはかかわらず、該患者においてある改善が確認されるような、基礎疾患に伴う生理的症状のうちの一つまたは複数根絶または改善されることによって達成される。予防効果を目的として、組成物は、この疾患の診断がなされていない場合であっても、特定の疾患を発症する危険性がある患者に対して、または疾患の生理的症状のうちの一つまたは複数報告している患者に対して投与されてもよい。

【0191】

「治療効果（therapeutic effect）」は、その用語が本明細書で使用される場合、上記に記載の治療効果（therapeutic benefit）および/または予防効果を包含する。予防効果には、疾患もしくは状態の発生を遅延もしくは除去すること、疾患もしくは状態の症状の発現を遅延もしくは除去すること、疾患もしくは状態の進行を抑制、停止、もしくは逆行させること、またはそのあらゆる組み合わせが含まれる。

【0192】

「対象」または「患者」という用語は、哺乳動物、例えばヒト等の動物を指す。本明細書に記載の方法は、ヒトの治療および獣医学的応用の両方において有用であり得る。一部の実施形態では、患者は哺乳動物であり、一部の実施形態では、患者はヒトである。

【0193】

「放射線療法」とは、患者を、実施者に知られている通例の方法および組成物を使用して、粒子放射性核種（例えば、アクチニウムおよびトリウム放射性核種）、低線エネルギー付与（LET）放射線放出体（すなわち放射体）、転換電子放射体（例えばストロンチウム-89およびサマリウム-153-EDTMP、または限定はしないがX線、線、および中性子を含む高エネルギー放射線等の放射線放出体に曝露することを意味する。

【0194】

「シグナル伝達」とは、刺激性シグナルまたは抑制シグナルが細胞中に、および細胞中で伝達され、細胞内応答を誘導するプロセスである。シグナル伝達経路の調節物質とは、

10

20

30

40

50

同じ特定のシグナル伝達経路に位置付けられる一つまたは複数の細胞タンパク質の活性を調節する化合物を指す。調節物質はシグナル伝達分子の活性を増大する（作動薬）または抑制する（拮抗薬）し得る。

【0195】

「選択的阻害」または「選択的に阻害する」という用語は、生理活性物質に適用される場合、非標的シグナル伝達活性と比較して、標的シグナル伝達活性を、該標的との直接的または間接的相互作用を介して選択的に抑制する薬剤の能力を指す。

【0196】

「薬剤的に許容できる担体」または「薬剤的に許容できる賦形剤」という用語には、限定はされないが、あらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤、一つまたは複数の適切な希釈剤、充填剤、塩、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、流動促進剤、湿潤剤、徐放性基質、着色剤/香味剤、担体、賦形剤、緩衝液、安定剤、可溶化剤、およびその組み合わせが含まれる。従来のもので溶媒または薬剤も、活性成分と混合できない場合を除いて、本発明の治療用組成物におけるその使用が企図される。また、補助的な活性成分を組成物に組み込むこともできる。

10

【0197】

c - m e t キナーゼの阻害は、様々な状態、例えば、限定はされないが、自己免疫疾患、アレルギー疾患、および関節炎疾患を含む炎症反応により特徴付けられる状態の治療において治療効果があり得る。

【0198】

「炎症反応」とは、本明細書で使用される場合、発赤、熱、腫脹および疼痛（すなわち、炎症）によって特徴づけられ、典型的には組織の傷害または破壊を伴う。炎症反応は通常、組織の傷害または破壊によって誘導される限局性防御反応であり、障害性物質および傷害組織の両方を破壊する、希釈する、または囲む（wall off）（隔離する）機能を果たす。炎症反応は特に、白血球の流入および/または白血球（例えば、好中球）の化学走性と関係している。炎症反応は、病原性の生物およびウイルスによる感染、心筋梗塞または脳卒中後の外傷または再灌流等の非感染性手段（mean）、外来抗原に対する免疫応答、および自己免疫疾患に起因し得る。本発明に記載の方法および化合物を用いた治療に適している炎症反応には、特異的な防御システムの応答と関連する状態、および非特異的な防御システムの応答と関連する状態が包含される。

20

30

【0199】

本発明の治療法には、炎症性細胞の活性化と関連する状態を改善するための方法が含まれる。「炎症性細胞の活性化」とは、刺激（限定はされないが、サイトカイン、抗原または自己抗体を含む）による、増殖性細胞応答、可溶性メディエーター（限定はされないが、サイトカイン、活性酸素、酵素、プロスタノイド、または血管作用性アミンを含む）の産生、または炎症性細胞（限定はされないが、単球、マクロファージ、Tリンパ球、Bリンパ球、顆粒球（好中球、好塩基球、および好酸球を含む多形核白血球）、マスト細胞、樹状細胞、ランゲルハンス細胞、および内皮細胞を含む）中での新しいもしくは増加したメディエーター（限定はされないが、主要組織適合抗原または細胞接着分子を含む）の細胞表面発現の誘導を指す。これらの細胞におけるこれらの表現型の一つまたは組み合わせの活性化が、炎症性疾患の惹起、永続化、または増悪の一因となり得ることは、当業者には明らかであろう。

40

【0200】

「自己免疫疾患」とは、本明細書で使用される場合、組織傷害が身体の自己成分に対する体液性または細胞性反応に関連するあらゆる障害群を指す。「移植片拒絶」とは、本明細書で使用される場合、移植された組織（臓器または細胞（例えば、骨髄）を含み、移植組織および周辺組織の機能喪失、疼痛、腫脹、白血球増多、および血小板減少によって特徴づけられる）に対するあらゆる免疫応答を指す。「アレルギー性疾患」とは、本明細書で使用される場合、アレルギーに起因するあらゆる症状、組織の損傷、または組織機能の喪失を指す。「関節炎疾患」とは、本明細書で使用される場合、様々な病因に起因する関

50

節の炎症性病変によって特徴づけられるあらゆる疾患を指す。「皮膚炎」とは、本明細書で使用される場合、様々な病因に起因する皮膚の炎症によって特徴づけられる皮膚の大きな疾患群のいずれかを指す。

【0201】

酵素活性（または他の生物活性）の阻害剤としての化合物の相対的効力は、各化合物が活性を所定の程度まで阻害する濃度を測定し、その結果を比較することによって、規定することができる。通常、好ましい測定は生化学分析において活性の50%を阻害する濃度、すなわち、50%阻害濃度または「IC50」である。IC50測定は、該技術分野において周知の従来技術を用いて達成することができる。一般に、IC50は、ある濃度範囲の研究対象である阻害剤の存在下で、所与の酵素の活性を測定することによって決定することができる。実験的に得られた酵素活性の値は、次に使用された阻害剤の濃度に対してプロットされる。50%酵素活性（いかなる阻害剤も存在していない場合の活性と比較した時の）を示す阻害剤の濃度がIC50値と見なされる。同様に、他の阻害濃度も適切な活性測定によって決定することができる。例えば、ある状況では、90%阻害濃度、すなわち、IC90等を規定することが望ましい可能性がある。

10

【0202】

従って、c - m e t 選択的阻害剤は、受容体型チロシンキナーゼ（RTK）ファミリーメンバーの他のあらゆるクラスに対するIC50値よりも少なくとも10倍、別の態様では少なくとも20倍、別の態様では少なくとも30倍低い、c - m e t キナーゼに対する50%阻害濃度（IC50）を示す化合物を指すと理解することもまた可能である。本発明の別の実施形態では、c - m e t キナーゼ選択的阻害剤という用語は、他のあらゆるRTKファミリーメンバーに対するIC50よりも少なくとも50倍、別の態様では少なくとも100倍、さらなる態様では少なくとも200倍、さらに別の態様では少なくとも500倍低い、c - m e t キナーゼに対するIC50を示す化合物を指すと理解することができる。c - m e t キナーゼ選択的阻害剤は通常、上記のように、該阻害剤がc - m e t 活性を選択的に阻害するような量で投与される。

20

【0203】

本発明の方法は、in vivoまたはex vivoで細胞集団に適用されてもよい。「In vivo」とは、動物もしくはヒトの内部または対象の身体内のような、生体内を意味する。この文脈において、本発明の方法は、個体において治療的に、または予防的に使用されてもよい。「Ex vivo」または「In vitro」とは、生体の外側を意味する。ex vivoの細胞集団の例としては、in vitroでの細胞培養物、および限定はされないが、個体から得られた体液または組織試料を含む生物試料が挙げられる。そのような試料は該技術分野において周知の方法によって得てもよい。生体液試料の例としては、血液、脳脊髄液、尿、および唾液が挙げられる。組織試料の例としては腫瘍およびその生検が挙げられる。この文脈において、本発明は治療目的および実験目的を含む、様々な目的のために使用されてもよい。例えば、本発明は、所与の適応症、細胞型、個体、および他のパラメーターに対する、c - m e t キナーゼ選択的阻害剤の投与の最適スケジュールおよび/または最適用量を決定するために、ex vivoまたはin vitroで使用されてもよい。そのような使用から集められた情報は、実験目的もしくは診断目的のために、または臨床においてはin vivoでの治療のためのプロトコルを定めるために使用されてもよい。本発明が適し得る他のex vivoでの使用は、下記に記載されているか、または、当業者には明らかであろう。

30

40

【0204】

医薬組成物

本発明は、一つまたは複数の本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。本医薬組成物は、本明細書に記載の一つまたは複数のさらなる活性成分を含んでよい。本医薬組成物は、本明細書に記載のあらゆる障害に対して投与されてよい。

【0205】

いくつかの実施形態では、本発明は、哺乳動物における望ましくない、過剰な、有害な

50

(harmful)、または有毒な (deleterious) 免疫応答に関連した疾患または状態を治療するための医薬組成物を提供する。そのような望ましくない免疫応答は、例えば、喘息、気腫、気管支炎、乾癬、アレルギー、アナフィラキシー (anaphylaxis)、自己免疫疾患、関節リウマチ (rheumatoid arthritis)、移植片対宿主病、およびエリテマトーデス等に、関連している、または至る可能性がある。本発明の医薬組成物は、限定はされないが、肺葉、胸膜腔、気管支、気管、上気道、または呼吸のための神経および筋肉に影響する疾患を含む他の呼吸器疾患を治療するために使用され得る。

【0206】

いくつかの実施形態では、本発明は、限定はされないが、急性骨髄性白血病、胸腺がん、脳がん、肺がん、扁平上皮癌、皮膚癌、眼癌、網膜芽細胞腫、眼球内黒色腫、口腔および中咽頭のがん、膀胱がん、胃 (gastric, stomach) がん、膵臓がん、膀胱がん、乳がん、子宮頸部 (cervical) がん、頭部がん、頸部 (neck) がん、腎 (renal, kidney) がん、肝がん、卵巣がん、前立腺がん、結腸直腸がん、食道がん、精巣がん、婦人科がん、甲状腺がん、CNS、PNS、エイズによる癌 (例えばリンパ腫およびカポジ肉腫) またはウイルスにより誘導されたがん等のがんを含む過剰増殖性疾患等の障害を治療するための医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、皮膚の良性過形成 (例えば、乾癬)、再狭窄、または前立腺 (例えば、良性前立腺肥大 (BPH)) 等の非癌性の過剰増殖性疾患を治療するためのものである。

10

【0207】

また、本発明は、腫瘍血管新生、関節リウマチ、炎症性腸疾患、アテローム性動脈硬化等の慢性炎症性疾患、乾癬、湿疹、および強皮症等の皮膚疾患、糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢性黄斑変性、血管腫、神経膠腫、メラノーマ、カポジ肉腫並びに卵巣がん、乳がん、肺がん、膵がん、前立腺がん、結腸がんおよび類表皮がんとして現れ得る、哺乳動物における脈管形成または血管新生に関連する疾患を治療するための組成物に関する。

20

【0208】

また、本発明は、哺乳動物における肝疾患 (糖尿病を含む)、膵炎もしくは腎疾患 (増殖性糸球体腎炎および糖尿病性腎疾患を含む) または疼痛を治療するための組成物を提供する。

【0209】

本発明はさらに、哺乳動物における未分化胚芽細胞の着床 (blastocyte implantation) を阻止するための組成物を提供する。

30

【0210】

主題の医薬組成物は通常、活性成分として本発明の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩、エステル、もしくはプロドラッグの治療有効量を提供するように製剤化されている。所望の場合、本医薬組成物には、活性成分として本発明の化合物またはその薬剂的に許容できる塩および/もしくは配位錯体、並びに、一つまたは複数の薬剂的に許容できる賦形剤、担体、例えば不活性な固形の希釈剤および充填剤等、無菌水溶液および種々の有機溶剤を含む希釈剤、透過促進剤、可溶化剤並びにアジュバントが含まれる。

【0211】

主題の医薬組成物は、単独で、または一つまたは複数の他の薬剤と併せて投与することができるが、通常は、医薬組成物の形態でも投与される。所望の場合、主題の化合物および他の薬剤は1つの調製物に混合されてもよく、あるいは、両成分は別々の調製物に製剤化され、別々にまたは同時に併用されてもよい。

40

【0212】

方法には、阻害剤単独での投与、または本明細書に記載のように組み合わせでの投与が含まれ、いずれの場合にも、所望により一つまたは複数の安定な希釈剤、充填剤、塩、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、流動促進剤、湿潤剤、徐放性基質、着色剤/香味剤、担体、賦形剤、緩衝液、安定剤、可溶化剤、およびその組み合わせを含んでいる。

【0213】

50

種々の医薬組成物の調製は該技術分野において周知である。例えば、Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999)を参照されたい(これら全てはその全文が参照により本明細書に組み込まれたものとする)。

10

【0214】

本発明の化合物または医薬組成物は、該化合物の作用部位への送達を可能にするあらゆる経路によって投与することができ、例えば、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射(静脈内注射、動脈内注射、皮下注射、筋肉内注射、血管内注射、腹腔内注射または点滴を含む)、局所投与(例えば経皮投与)、直腸内投与、カテーテルもしくはステントによる局所送達を介する経路、または吸入による経路が挙げられる。本化合物は脂肪内に、またはくも膜下腔内に投与することもできる。

【0215】

本組成物は固体、半固体、液体または気体の形態で投与することができ、あるいは、凍結乾燥した形態等の乾燥した粉末状であってもよい。本医薬組成物は、送達に好都合な形態でパッケージングでき、例えば、カプセル剤、サッシェ剤、カシエ剤、ゼラチン剤、紙(papers)、錠剤、カプセル剤、坐剤、ペレット剤、丸剤、トローチ、および菓子錠剤等の固形の剤形が挙げられる。パッケージングの種類は一般に所望の投与経路によって決まるだろう。経皮製剤がそうであるように、植込型徐放製剤も企図される。

20

【0216】

投与経路

本発明に記載の方法において、本阻害化合物は様々な経路で投与されてよい。例えば、医薬組成物は注射用、もしくは経口投与用、経鼻投与用、経皮投与用または他の投与形態用であってよく、他の投与形態とは例えば、静脈内注射、皮内注射、筋肉内注射、乳房内注射、腹腔内注射、くも膜下腔内注射、眼内注射、眼球後注射、肺内注射(例えば、噴霧上の薬剤)もしくは皮下注射(長期間の放出のための蓄積投与、例えば、脾膜下、脳、または角膜内埋め込み型を含む)によるもの;舌下投与、肛門投与、もしくは腔内投与によるもの、または外科的移植によるもの、例えば、脾膜下、脳、もしくは角膜内埋め込み型等が挙げられる。治療は単回投与または一定期間に渡る複数回投与からなってもよい。通常、本発明の方法は、本発明の調節物質の有効量を、上記のような、一つまたは複数の薬剤的に許容できる希釈剤、保存剤、可溶化剤、乳化剤、アジュバントおよび/または担体と一緒に投与することを含む。

30

【0217】

主題の医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、粉末剤、徐放性製剤、液剤、懸濁剤のような経口投与に適切な形態、無菌液、懸濁剤もしくはエマルジョンのような非経口注射に適切な形態、軟膏剤もしくはクリームのような局所投与に適切な形態、または坐剤のような直腸内投与に適切な形態であってよい。本医薬組成物は正確な用量の単回投与に適切な単位剤形であってよい。本医薬組成物は従来の医薬担体または賦形剤および活性成分としての本発明の化合物を含むだろう。さらに、本医薬組成物は他の薬剤または医薬品、担体、およびアジュバントを含んでもよい。

40

【0218】

一つの態様では、本発明は本発明の医薬組成物を経口投与するための方法を提供する。経口固体剤形は、Remington's Pharmaceutical Sciences, supra at Chapter 89に一般的に記載されている。固体剤形には、錠剤、カプセル剤、丸剤、トローチまたは菓子錠剤、およびカシエ剤またはペレット剤が含まれる。また、リボソーム封入またはプロテイノイ

50

ド封入を用いて本組成物を製剤化してもよい（例えば、米国特許第4,925,673号に報告されているプロテノイドミクロスフェアのように）。リポソーム封入は、種々のポリマーで誘導体化されたリポソームを含んでもよい（例えば、米国特許第5,013,556号）。前記製剤は、本発明の化合物、および胃での分解を防ぎ、腸において前記生物活性物質の放出を可能にする不活性成分を含んでもよい。

【0219】

本metキナーゼ化合物の毒性および治療効果は、例えば、LD50（集団の50%に致死的な投与量）およびED50（集団の50%において治療効果がある投与量）を測定することを目的とする、細胞培養液または実験動物中での標準的な薬学的手順によって測定することができる。さらに、この情報は、限定はされないが、放射線、化学療法剤、光線力学的治療、ラジオ波焼灼療法、血管新生阻害剤、およびその組み合わせを含む他の治療法でさらに処理を受けている細胞培養液または実験動物において測定することができる。

10

【0220】

本化合物の投与量は、治療を受ける哺乳動物、障害または状態の重症度、投与速度、本化合物の体内動態および処方医師の自由裁量によって決まるだろう。しかしながら、有効投与量は、単回投与または分割投与において、約0.001~約100mg/kg体重/日の範囲、好ましくは約1~約35mg/kg/日の範囲内である。70kgヒトに関しては、有効投与量は約0.05~7g/日、好ましくは約0.05~約2.5g/日になるだろう。ある場合においては、前述の範囲の下限より低い投与量レベルで十分である可能性があり、一方で、他の場合では、さらに大きな投与量を、例えば、そのような大きな投与量を数回分の小さな投与量に分割し1日を通して投与することによって、有害な副作用を何ら引き起こさずに用いることができる。

20

【0221】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は単回投与量で投与される。通常、そのような投与は、薬剤を迅速に注入するために、注射、例えば、静脈内注射によるものであろう。しかし、他の経路が必要に応じて使用されてもよい。本発明の化合物の単回投与量は、急性症状を治療するために使用されてもよい。

【0222】

本発明の方法の実施に際して、本医薬組成物は通常、1pg化合物/kg体重~1000mg/kg、0.1mg/kg~100mg/kg、0.1mg/kg~50mg/kg、および1~20mg/kgの範囲の投与量で提供され、一日量で、または間隔をより長くもしくはより短くした（例えば、一日おき、週2回、週1回、もしくは一日に2回もしくは3回）等量の用量で与えられる。本阻害組成物は最初にボラス投与、続いて、製剤の治療的血中濃度を維持するために持続点滴で投与されてもよい。当業者は、優良な医療行為および治療される個体の臨床状態で決定されたように、有効投与量および投与計画を容易に最適化するであろう。投与頻度は本薬剤の薬物動態パラメーターおよび投与経路によって決まるだろう。最適な医薬製剤は、当業者によって、投与経路および所望の投与量に基づいて決定されるであろう（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, pp. 1435-1712を参照（この開示は参照によって本明細書に組み込まれたものとする））。そのような製剤は投与された薬剤の物理的状态、安定性、in vivoでの放出速度、およびin vivoでのクリアランス速度に影響を与え得る。投与経路に応じて、適切な投与量は体重、体表面積または臓器サイズに基づいて計算することができる。上記の各製剤に関わる、治療に適切な投与量を決定するのに必要な計算のさらなる改善は、通例、当業者によって、必要以上の実験をすることなく、特に、本明細書で開示される投与量の情報および分析、並びにヒト臨床試験で確認された薬物動態データに照らし合わせてなされる。適切な投与量は、血中レベル（blood level dosage）を測定するための確立された分析法を用い、同時に、適正な医師が薬剤の作用を改変する種々の因子、例えば、薬剤の特異的活性、適応症の重症度、および個体の応答性、個体の年齢、状態、体重、性別および食餌、投与時期並びに他の臨床学的因子を考慮することによって、確かめることができる

30

40

50

。研究が行われるにつれて、本発明の方法で治療可能な様々な疾患および状態に対する適切な投与量レベルおよび処置時間に関するさらなる情報が得られるだろう。

【0223】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は複数回投与で投与される。投薬は、およそ、1日当たり1回、2回、3回、4回、5回、6回、または7回以上であってよい。投薬は、およそ、月に1回、2週間に1回、週に1回、または一日おきに1回であってよい。別の実施形態では、本発明の化合物および他の薬剤と一緒に、1日当たり約1回から1日当たり約6回、投与される。別の実施形態では、本発明の化合物および薬剤の投与は約7日間未満継続する。さらに別の実施形態では、投与は、およそ、6日、10日、14日、28日、2ヶ月、6ヶ月、または1年を超えて継続する。場合によっては、持続投与は必要な限り成され維持される。

10

【0224】

本発明の薬剤の投与は必要な限り継続されてよい。いくつかの実施形態では、本発明の薬剤は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、14日、または28日間を超えて投与される。いくつかの実施形態では、本発明の薬剤は、28日、14日、7日、6日、5日、4日、3日、2日、または1日間未満投与される。いくつかの実施形態では、本発明の薬剤は、例えば、慢性効果の治療のために長期的、継続的に投与される。

【0225】

本発明の化合物の有効量は、同様の有用性を有する一般に認められてい薬剤投与様式のいずれかによって、単回または複数回投与で投与されてよく、例えば、直腸経路、頬側経路、鼻腔内経路および経皮経路が含まれ、動脈内注射、静脈内注射、腹腔内注射、非経口的注射、筋肉内注射、皮下注射、経口的な注入、局所注射によって投与されてよく、または吸入剤として投与されてもよい。

20

【0226】

本発明の化合物は複数回投与で (in dosages) 投与されてもよい。化合物薬物動態学における被験者間変動のために、投与計画の個別化が最適治療に必要であることは当該技術分野において周知である。本発明の化合物に適した投薬は、本開示に照らし合わせて、通例の実験法によって見出すことができる。

【0227】

本発明の化合物が一つまたは複数の薬剤を含む組成物の状態で投与され、且つ、該薬剤が本発明の化合物よりも短い半減期を有する場合、該薬剤および本発明の化合物の単位用量の形態は適宜調製され得る。

30

【0228】

本発明の阻害剤は、担体分子と共有結合的または非共有結合的に会合し得るが、該担体分子の例としては、限定はされないが、線状ポリマー (例えば、ポリエチレングリコール、ポリリジン、デキストラン等)、分岐鎖ポリマー (米国特許第4,289,872号および同第5,229,490号; 国際公開第W093/21259号を参照)、脂質、コレステロール群 (ステロイド等)、または炭水化物もしくはオリゴ糖が挙げられる。本発明の医薬組成物で使用するための担体の具体例としては、トレハロース、マンニトール、キシリトール、スクロース、ラクトース、ソルビトール、シクロデキストラン等のデキストラン、セルロース、およびセルロース誘導体等の炭水化物を基材としたポリマーが挙げられる。また、リポソーム、マイクロカプセルもしくはマイクロスフェア、包接錯体、または他の担体型の使用が企図される。

40

【0229】

他の担体には、米国特許第4,640,835号、同第4,496,689号、同第4,301,144号、同第4,670,417号、同第4,791,192号および同第4,179,337号に記載のポリオキシエチレングリコール、またはポリプロピレングリコール等の一つまたは複数の水溶性ポリマーの付着 (attachment) が含まれる。さらに他の、該技術分野において周知の有用な担体ポリマーには、モノメトキシポリエチレングリコール、ポリ-(N-ビニルピロリドン)-ポリエチレングリコール、プロピレングリ

50

コールホモポリマー、ポリプロピレンオキシデルエチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール（例えば、グリセロール）およびポリビニルアルコール、並びにそれらのポリマーの混合物が含まれる。

【0230】

二官能性物質での誘導体化（derivitization）は、本発明の化合物を支持マトリックスまたは担体に架橋結合するのに有用である。そのような担体の1つはポリエチレングリコール（PEG）である。PEG基は任意の都合のよい分子量であってよく、直鎖であつても分岐状であつてもよい。PEGの平均分子量は、約2kDa～約100kDa、別の態様では約5kDa～約50kDa、さらなる態様では約5kDa～約10kDaの範囲を取り得る。PEG基は、一般的には、PEG部分上の反応性基（例えば、アルデヒド、アミノ、エステル、チオール、*c*i-ハロアセチル、マレイミドまたはヒドラジノ基）を通して、標的阻害化合物の反応性基（例えば、アルデヒド、アミノ、エステル、チオール、*a*-ハロアセチル、マレイミドまたはヒドラジノ基）に対して、アシル化、還元的アルキル化、マイケル付加、チオールアルキル化または他の官能基選択的な接合/ライゲーション法によって、本発明の化合物に結合するだろう。架橋剤は、例えば、4-アジドサリチル酸を有するエステル、ホモ二官能性（homobifunctional）イミドエステルを含むことができ、例えば、3,3'-ジチオビス（サクシニミジルプロピオネート）等のジサクシニミジルエステル、およびビス-N-マレイミド-1,8-オクタン等の二官能性マレイミドが挙げられる。メチル-3-[（*p*-アジドフェニル）ジチオルプロピオイミダート等の誘導体化剤は、光の存在下で架橋を形成することができる、光で活性化され得る中間体を生成する。あるいは、臭化シアン活性化炭水化物等の反応性、不水溶性マトリックス、並びに米国特許第3,969,287号；同第3,691,016号；同第4,195,128号；同第4,247,642号；同第4,229,537号；および同第4,330,440号に記載の反応性基質を阻害剤の固定化に使用してもよい。

10

20

【0231】

治療方法

本発明はまた、限定はされないがc-metキナーゼおよびファミリーの機能不全に関連する疾患を含む病状を治療するために、本発明の化合物または医薬組成物を使用する方法を提供する。

【0232】

本明細書で提供される治療法は、対象に本発明の化合物の治療有効量を投与することを含む。一実施形態では、本発明は、哺乳動物における自己免疫疾患を含む炎症性障害を治療する方法を提供する。本方法は前記哺乳動物に本発明の化合物の治療有効量を投与することを含む。

30

【0233】

本明細書で提供される化合物で治療可能な障害、疾患、または状態には、限定はされないが、以下が含まれる：

炎症性またはアレルギー疾患、例えば、全身性アナフィラキシーおよび過敏性疾患、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、薬物アレルギー、虫刺されアレルギー、食物アレルギー（セリアック病等を含む）、アナフィラキシー、血清病、薬物反応、昆虫毒アレルギー、過敏性肺炎、血管浮腫、多形性紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、萎縮性角結膜炎、性交による角結膜炎、巨大乳頭結膜炎、および肥満細胞症；

40

炎症性腸疾患、例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎、回腸炎、腸炎、および壊死性腸炎；

脈管炎、およびベーチェット症候群；

乾癬および炎症性皮膚疾患、例えば皮膚炎、湿疹、アレルギー性接触皮膚炎、ヒトパピローマウイルス、HIVまたはRLV感染から発生するものを含むウイルス性皮膚病理、細菌、真菌（fungal）、および他の寄生生物による皮膚病理、並びに皮膚エリテマトーデス；

喘息および呼吸アレルギー疾患、例えば、アレルギー性喘息、運動誘発喘息、アレルギー

50

ギー性鼻炎、中耳炎、過敏性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患および他の呼吸障害；

自己免疫疾患および炎症性疾患、例えば、限定はされないが、急性播種性脳脊髄炎（ADEM）、アジソン病、抗リン脂質抗体症候群（APS）、再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、セリアック病、クローン病、真性糖尿病（1型）、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群（GBS）、レイノー症候群、橋本病、エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性硬化症、重症筋無力症、眼球クローヌス・ミオクローヌス症候群（OMS）、視神経炎、オード甲状腺炎（Ord's thyroiditis）、天疱瘡（pemphigus）、多発性関節炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、関節リウマチ、乾癬性関節炎、痛風関節炎、脊椎炎、反応性関節炎、慢性または急性糸球体腎炎、ループス腎炎、ライター症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎（「巨細胞性動脈炎」としても知られている）、温式自己免疫性溶血性貧血、ウェゲナー肉芽腫症、全身性脱毛症、シャーガス病、慢性疲労症候群、自律神経障害、子宮内膜症、化膿性汗腺炎、間質性膀胱炎、神経性筋強直症、サルコイドーシス、強皮症、潰瘍性大腸炎、結合組織病、自己免疫性肺炎症、自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性炎症性眼疾患、白斑、および外陰部痛（他の障害には骨吸収障害および血栓症（thromobsis）が含まれる）；

組織または移植臓器拒絶反応障害、例えば、限定はされないが、移植片拒絶反応（同種移植片拒絶反応および移植片対宿主病（GVHD）を含む）、例えば、皮膚移植片拒絶反応、固形臓器移植拒絶反応、骨髄移植拒絶反応；

発熱；

心血管障害、例えば、急性心不全、低血圧、高血圧症、狭心症、心筋梗塞、心筋症、うっ血性心不全、アテローム性動脈硬化、冠動脈疾患、再狭窄、および血管狭窄症；

脳血管障害、例えば、外傷性脳障害、脳卒中、虚血性再灌流障害および動脈瘤；

乳房、皮膚、前立腺、子宮頸部（cervix）、子宮、卵巣、精巣、膀胱、肺、肝臓、喉頭、口腔、結腸および胃腸管（例えば、食道、胃、膵臓）、脳、甲状腺、血液、およびリンパ系のがん；

線維症、結合組織病、およびサルコイドーシス；

生殖器および生殖の状態、例えば、勃起不全；

胃腸障害、例えば、胃炎、潰瘍、悪心、膵炎、および嘔吐；

神経障害、例えば、アルツハイマー病；

睡眠障害、例えば、不眠症、ナルコレプシー、睡眠時無呼吸症候群、およびピックウイック症候群；

疼痛、感染による筋肉痛；

腎障害；

眼障害、例えば、緑内障；

感染症、例えば、HIV；

敗血症；敗血症性ショック；内毒素ショック；グラム陰性菌敗血；グラム陽性菌敗血症；トキシックショック症候群；敗血症、外傷、または出血に続発する多臓器障害症候群（multiple organ injury syndrome）；

肺または呼吸の状態、例えば、限定はされないが喘息、慢性気管支炎、アレルギー性鼻炎、成人呼吸促進症候群（ARDS）、重症急性呼吸器症候群（SARS）、慢性肺炎症性疾患（例えば、慢性閉塞性肺疾患）、珪肺症、肺サルコイドーシス、胸膜炎、肺胞炎、脈管炎、肺炎、気管支拡張症、遺伝性肺気腫、および肺酸素中毒（pulmonary oxygen toxicity）；

例えば、虚血心筋、脳、または四肢の虚血性再灌流障害；

線維症、例えば、限定はされないが、嚢胞性線維症；ケロイド形成または癒痕組織形成；

中枢または末梢神経系炎症性疾患、例えば、限定はされないが、髄膜炎（例えば、急性化膿性髄膜炎）、脳炎、および軽度の外傷による脳または脊髄の障害；

シェーグレン症候群（Sjorgren's syndrome）；白血球の血管外遊出に関する疾患；アルコール性肝炎；細菌性肺炎；市中肺炎（CAP）；カリニ肺炎（PCP）；抗原抗体

10

20

30

40

50

複合体介在疾患；血液量減少性ショック；急性および遅延型過敏症；白血球の悪液質および転移による病状；熱傷；顆粒球輸血関連症候群；サイトカイン誘導型毒性；脳卒中；膵炎；心筋梗塞、呼吸器合胞体ウイルス（RSV）感染；並びに脊髄障害。

【0234】

ある種の実施形態では、本明細書で提供される方法で治療可能ながんには、限定はされないが、以下が含まれる：

白血病、例えば、限定はされないが、急性白血病、急性リンパ球性白血病、骨髄芽球、前骨髄球、骨髄単球性、単球性等の急性骨髄球性白血病、エリス口白血病および骨髄異形成症候群またはその症状（貧血症、血小板減少、好中球減少症、二血球減少症または汎血球減少症等）、不応性貧血（RA）、環状鉄芽球を伴う不応性貧血（RARS）、芽球増加を伴う不応性貧血（RAEB）、移行期の芽球増加を伴う不応性貧血（RAEB-T）、前白血病、および慢性骨髄単球性白血病（CMML）；

慢性白血病、例えば、限定はされないが、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性リンパ球性白血病、および毛様細胞性白血病；

真性赤血球増加症；

リンパ腫、例えば、限定はされないが、ホジキン病および非ホジキンリンパ腫；

多発性骨髄腫、例えば、限定はされないが、くすぶり型多発性骨髄腫、非分泌性骨髄腫、骨硬化性骨髄腫、形質細胞性白血病、孤立性形質細胞腫、および髄外性形質細胞腫；

ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症；

意味未確定の単クローン性高グロブリン血症；

良性の単クローン性高グロブリン血症；

重鎖病；

骨および結合組織肉腫、例えば、限定はされないが、骨肉腫（bone sarcoma、osteosarcoma）、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性巨細胞腫、骨線維肉腫、脊索腫、骨膜性骨肉腫、軟部組織肉腫、血管肉腫（angiosarcoma、hemangiosarcoma）、線維肉腫、カボジ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、転移性がん、神経鞘腫、横紋筋肉腫、および滑膜肉腫；

脳腫瘍、例えば、限定はされないが、神経膠腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、上衣腫、乏突起膠腫、非神経膠腫瘍（nonglial tumor）、聴神経鞘腫、頭蓋咽頭腫、髄芽腫、髄膜腫、松果体腫、松果体芽腫、および原発性脳リンパ腫；

乳がん、例えば、限定はされないが、腺癌、小葉（小細胞）癌、腺管内癌、乳腺髓様がん、胸部粘液性がん、胸部管状腺がん、胸部乳頭がん、原発性癌、パジェット病、および炎症性乳がん；

副腎がん、例えば、限定はされないが、褐色細胞腫および副腎皮質癌；

甲状腺がん、例えば、限定はされないが、乳頭状または濾胞性甲状腺がん、甲状腺髓様がん、および組織非形成性甲状腺がん；

膵がん、例えば、限定はされないが、インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、ビポーマ、ソマトスタチン産生腫瘍、およびカルチノイドまたは島細胞腫瘍；

下垂体がん、例えば、これらに限定されるが、クッシング病、プロラクチン分泌腫瘍、先端巨大症、および尿崩症；

眼がん、例えば、限定はされないが、虹彩黒色腫、脈絡膜黒色腫、および毛様体黒色腫（ciliary body melanoma）等の眼メラノーマ、並びに網膜芽細胞腫；

膣がん、例えば、限定はされないが、扁平上皮癌、腺癌、およびメラノーマ；

外陰がん、例えば、限定はされないが、扁平上皮癌、メラノーマ、腺癌、基底細胞癌、肉腫、およびパジェット病；

子宮頸がん、例えば、限定はされないが、扁平上皮癌、および腺癌；

子宮がん、例えば、限定はされないが、子宮内膜癌および子宮肉腫；

卵巣がん、例えば、限定はされないが、上皮性卵巣癌、境界型腫瘍、胚細胞性腫瘍、および間質性腫瘍；

食道がん、例えば、限定はされないが、扁平上皮がん、腺癌、腺様嚢胞癌、粘表皮癌

10

20

30

40

50

、腺扁平上皮癌、肉腫、メラノーマ、形質細胞腫、疣状癌、および燕麦細胞（小細胞）癌腫；

胃がん、例えば、限定はされないが、腺癌、菌状（fungating）（ポリープ状）、潰瘍性、表在拡大型、散在拡大型、悪性リンパ腫、脂肪肉腫、線維肉腫、および癌肉腫；

結腸がん；

直腸がん；

肝臓がん、例えば、限定はされないが、肝細胞癌および肝芽腫；

胆嚢がん、例えば、限定はされないが、腺癌；

胆管癌、例えば、限定はされないが、乳頭状（pappillary）、結節状、およびびまん性；

肺がん、例えば、限定はされないが、非小細胞肺がん、扁平上皮癌（類表皮癌）、腺癌、大細胞癌、および小細胞肺がん；

精巣がん、例えば、限定はされないが、胚腫瘍（germinal tumor）、セミノーマ、未分化、古典的（典型的）、精母細胞性、非セミノーマ、胎生期癌、奇形腫、および絨毛癌（卵黄囊腫瘍）；

前立腺がん、例えば、限定はされないが、腺癌、平滑筋肉腫、および横紋筋肉腫；

陰茎がん（penal cancer）；

口腔がん、例えば、限定はされないが、扁平上皮癌；

基底がん（basal cancer）；

唾液腺がん、例えば、限定はされないが、腺癌、粘表皮癌、および唾液腺がん；

咽頭がん、例えば、限定はされないが、扁平上皮がんおよび疣状；

皮膚がん、例えば、限定はされないが、基底細胞癌、扁平上皮癌および黒色腫、表在拡大型黒色腫、結節性黒色腫、悪性黒子黒色腫、および末端性黒子性黒色腫；

腎がん、例えば、限定はされないが、腎細胞がん、腺癌、

副腎腫、線維肉腫、および移行上皮がん（腎盂および/または尿管（uterer））；

ウィルムス腫瘍；

膀胱がん、例えば、限定はされないが、移行上皮癌、扁平上皮がん、腺癌、および癌肉腫；および他のがん、例えば、限定はされないが、粘液肉腫、骨原性肉腫、内皮肉腫、リンパ管内皮肉腫、中皮腫、滑膜腫、血管芽細胞腫、上皮癌、嚢胞腺癌、気管支原性癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌、および乳頭状腺癌。

Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of Americaを参照されたい。

【 0 2 3 5 】

本発明の治療法は、人間医学および獣医学の分野において有用であることが理解されよう。従って、治療される個体は哺乳動物、好ましくはヒト、または他の動物であってもよい。獣医学用途について、個体には、限定はされないが、雌ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、およびヤギを含む家畜；イヌおよびネコ等のコンパニオン・アニマル；外来のおよび/または動物園の動物；マウス、ラット、ウサギ、モルモット、およびハムスターを含む実験動物；並びにニワトリ、シチメンチョウ、アヒル、およびガチョウ等の家禽が含まれる。

【 0 2 3 6 】

別の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、急性骨髄性白血病、胸腺がん、脳がん、肺がん、扁平上皮がん、皮膚がん、眼のがん、網膜芽細胞腫、眼球内黒色腫、口腔がんおよび中咽頭がん、膀胱がん、胃（gastric、stomach）がん、膵がん、膀胱がん、乳がん、子宮頸部（cervical）がん、頭部がん、頸部（neck）がん、腎（renal、kidney）がん、肝がん、卵巣がん、前立腺がん、結腸直腸がん、食道がん、精巣がん、婦人科がん、甲状腺がん、CNS、PNS、エイズによるがん（例えばリンパ腫およびカポジ肉腫）またはウイルスにより誘導されたがん等のがんの治療に用いられる。いくつかの実施形態では

、前記方法は、良性の皮膚過形成（例えば、乾癬）、再狭窄、または前立腺（例えば、良性の前立腺肥大（BPH））等の非癌性の過剰増殖性疾患の治療に関する。

【0237】

本発明はまた、哺乳動物における脈管形成または血管新生に関連する疾患を治療する方法に関し、該方法は前記哺乳動物に本発明の化合物の治療有効量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、前記方法は、腫瘍血管新生、関節リウマチ、アテローム性動脈硬化、炎症性腸疾患等の慢性炎症性疾患、乾癬、湿疹、および強皮症等の皮膚疾患、糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢性黄斑変性、血管腫、神経膠腫、メラノーマ、カポジ肉腫並びに卵巣がん、乳がん、肺がん、膵がん、前立腺がん、結腸がんおよび類表皮がんからなる群から選択される疾患を治療するためのものである。

10

【0238】

本発明の方法に従って、本発明の化合物で治療できる患者には、例えば、乾癬；再狭窄；アテローム性動脈硬化；BPH；乳腺の腺管組織における乳管癌、髄様癌、膠様癌、管状癌、および炎症性乳がん等の乳がん；卵巣がん、例えば、卵巣における腺癌および卵巣から腹腔に転移した腺癌等の上皮性卵巣腫瘍；子宮がん；子宮頸部（cervix）上皮における腺癌等の子宮頸がん（cervical cancer）、例えば扁平上皮癌および腺癌；骨に転移した腺癌または腺癌（adenocarcinoma）から選択される前立腺がん等の前立腺がん；膵管の膵管組織および腺癌における類上皮癌等の膵がん；膀胱における移行上皮癌、尿路上皮癌（移行上皮癌）、膀胱、扁平上皮癌、腺癌、および小細胞がんの一面を覆う尿路上皮細胞における腫瘍等の膀胱がん；急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、毛様細胞性白血病、骨髄形成異常、骨髄増殖性疾患、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、肥満細胞症、慢性リンパ球性白血病（CLL）、多発性骨髄腫（MM）、および骨髄異形成症候群（MDS）等の白血病；骨がん；扁平上皮癌、腺癌、および未分化大細胞癌、および小細胞肺がんに分類される非小細胞肺がん（NSCLC）等の肺がん；扁平上皮癌に発達することがある皮膚状態である、基底細胞癌、メラノーマ、扁平上皮癌および光線性角化症等の皮膚がん；眼の網膜芽細胞腫；皮膚または眼内（眼）のメラノーマ；原発性肝がん（肝臓で発生するがん）；腎がん；乳頭状、濾胞状、髄様および未分化等の甲状腺がん；びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、B細胞免疫芽球性リンパ腫および小型非切れ込み核細胞性リンパ腫等のエイズによるリンパ腫；カポジ肉腫；ウイルスにより誘導されたがん、例えば、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、および肝細胞癌；ヒトリンパ球向性ウイルスI型（HTLV-I）および成人T細胞白血病/リンパ腫；並びにヒトパピローマウイルス（HPV）および子宮頸がん；神経膠腫（星状細胞腫、未分化星状細胞腫、または多形神経膠芽腫）、乏突起膠腫、上衣腫、髄膜腫、リンパ腫、シュワン細胞腫、および髄芽細胞腫を含む原発性脳腫瘍等の中枢神経系の癌（CNS）；聴神経腫および悪性末梢神経鞘腫（MPNST）等の末梢神経系（PNS）のがん、例えば、神経線維腫およびシュワン細胞腫、悪性線維性細胞腫、悪性線維性組織球腫、悪性髄膜腫、悪性中皮腫、および悪性ミューラー管混合腫瘍；下咽頭がん、喉頭がん、鼻咽腔癌、および中咽頭がん等の口腔および中咽頭のがん；リンパ腫、胃間質性腫瘍（gastric stromal tumor）、およびカルチノイド腫瘍等の胃がん；セミノーマおよび非セミノーマを含む胚細胞性腫瘍（GCT）、並びにライディッヒ細胞腫およびセルトリ細胞腫を含む性腺間質腫瘍等の精巣がん；腺腫腫、胸腺癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫カルチノイドまたはカルチノイド腫瘍等の胸腺がん；直腸がん；並びに結腸がんを患っていると診断された患者が含まれる。

20

30

40

【0239】

本発明はまた、哺乳動物における糖尿病を治療する方法に関し、該方法は、前記哺乳動物に本発明の化合物の治療有効量を投与することを含む。

【0240】

さらに、本明細書に記載の化合物は、ざ瘡を治療するために使用してもよい。

【0241】

さらに、本明細書に記載の化合物は、アテローム性動脈硬化を含む動脈硬化症の治療に

50

用いてもよい。動脈硬化症とは、あらゆる中血管または大動脈の硬化を記述する一般名である。アテローム性動脈硬化症とは、特に粥状斑を原因とする動脈の硬化である。

【0242】

さらに、本明細書に記載の化合物は、糸球体腎炎の治療に用いてもよい。糸球体腎炎は、糸球体の炎症によって特徴づけられる原発性または続発性の自己免疫性腎疾患である。糸球体腎炎は無症状であるか、または血尿および/もしくは蛋白尿を呈する場合がある。多くのタイプが存在することが認められており、急性、亜急性または慢性の糸球体腎炎に分類される。感染（病原性の細菌、ウイルスまたは寄生虫）、自己免疫によって、または腫瘍に随伴して引き起こされる。

【0243】

さらに、本明細書に記載の化合物は、滑液包炎、狼瘡、急性播種性脳脊髄炎（ADEM）、アジソン病、抗リン脂質抗体症候群（APS）、再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、セリアック病、クローン病、真性糖尿病（I型）、グッドパスチャー症候群、グレース病、ギラン・バレー症候群（GBS）、橋本病、炎症性腸疾患、エリテマトーデス、重症筋無力症、眼球クローヌス・ミオクローヌス症候群（OMS）、視神経炎、オード甲状腺炎、関節炎（*ord's thyroiditis*、*SjOstheoarthritis*）、ブドウ膜網膜炎、天疱瘡、多発性関節炎、原発性胆汁性肝硬変、ライター症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎、温式自己免疫性溶血性貧血、ウェゲナー肉芽腫症、全身性脱毛症、シャーガス病、慢性疲労症候群、自律神経障害、子宮内膜症、化膿性汗腺炎、間質性膀胱炎、神経性筋強直症、サルコイドーシス、強皮症、潰瘍性大腸炎、白斑、外陰部痛、虫垂炎、動脈炎、関節炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、絨毛羊膜炎、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、涙腺炎、皮膚筋炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顎炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、肝炎、汗腺炎、回腸炎、虹彩炎、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、臍炎、卵巣炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、腓炎、耳下腺炎、心外膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、間質性肺炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、ブドウ膜炎、膣炎、脈管炎、または外陰部炎の治療に用いてもよい。

【0244】

本発明はまた、哺乳動物における心血管疾患を治療する方法に関し、該方法は、前記哺乳動物に本発明の化合物の治療有効量を投与することを含む。心血管病態の例としては、限定はされないが、アテローム性動脈硬化、再狭窄、血管閉塞および頸動脈閉塞性疾患が挙げられる。

【0245】

別の態様では、本発明は白血球の機能を障害する、または破骨細胞の機能を障害する方法を提供する。前記方法は、白血球または破骨細胞を機能障害を引き起こす量の本発明の化合物と接触させることを含む。

【0246】

本発明の別の態様では、主題の化合物または医薬組成物のうちの一つまたは複数を対象の眼に投与することによって、眼疾患を治療するための方法が提供される。

【0247】

本発明はさらに、キナーゼを、該キナーゼの活性を調節するのに十分な量の本発明の化合物と接触させることによって、キナーゼ活性を調節する方法を提供する。調節はキナーゼ活性の阻害であっても活性化であってもよい。いくつかの実施形態では、本発明は、キナーゼを、該キナーゼの活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と接触させることによって、キナーゼ活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、溶液を、該溶液中のキナーゼの活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と接触させることによって、該溶液中でキナーゼ活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、細胞を、該細胞におけるキナーゼの活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と接触させることによって、該細胞におけるキナーゼ活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、組織を、該組織におけるキナーゼの活

10

20

30

40

50

性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と接触させることによって、該組織におけるキナーゼ活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、生物体を、該生物体におけるキナーゼの活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と接触させることによって、該生物体におけるキナーゼ活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、動物を、該動物におけるキナーゼの活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と接触させることによって、該動物におけるキナーゼ活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、哺乳動物を、該哺乳動物におけるキナーゼの活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と接触させることによって、該哺乳動物におけるキナーゼ活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、ヒトを、該ヒトにおけるキナーゼの活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と接触させることによって、該ヒトにおけるキナーゼ活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、キナーゼを本発明の化合物と接触させた後のキナーゼ活性の%は、該接触ステップを行わない場合のキナーゼ活性の1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、または99%未満である。

10

20

30

40

50

【0248】

いくつかの実施形態では、前記キナーゼはプロテインキナーゼ (pretein kinase) であり、より具体的には、非受容体型または受容体型チロシンプロテインキナーゼである。いくつかの実施形態では、前記キナーゼは、C - m e t (仮にあれば変異体も含む) ; A b I、V E G F R、エフリン受容体 B 4 (E p h B 4) ; T E K 受容体型チロシンキナーゼ (E 2) ; F M S 関連チロシンキナーゼ 3 (F L T - 3) ; 血小板由来増殖因子受容体 (P D G F R) ; R E T ; A T M ; A T R ; h S m g - 1 ; H c k ; S r c ; 上皮増殖因子受容体 (E G F R) ; K I T ; インスリン (Inulsin) 受容体 (I R) および I G F R からなる群から選択される。

【0249】

本発明はさらに、c - m e t キナーゼを、該c - m e t キナーゼの活性を調節するのに十分な量の本発明の化合物と接触させることによって、c - m e t キナーゼ活性を調節する方法を提供する。調節はc - m e t キナーゼ活性の阻害であっても活性化であってもよい。いくつかの実施形態では、本発明は、c - m e t キナーゼを、該c - m e t キナーゼの活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と接触させることによって、c - m e t キナーゼ活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明はc - m e t キナーゼ活性を阻害する方法を提供する。そのような阻害は、溶液中で、一つもしくは複数のc - m e t キナーゼを発現している細胞中で、一つもしくは複数のc - m e t キナーゼを発現している細胞を含む組織中で、または一つもしくは複数のc - m e t キナーゼを発現している生物体中で、行うことができる。いくつかの実施形態では、本発明は、動物 (ヒト等の哺乳動物も含む) を、該動物におけるc - m e t キナーゼの活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と接触させることによって、該動物におけるc - m e t キナーゼ活性を阻害する方法を提供する。

併用療法

【0250】

本発明はまた、併用療法のための方法を提供し、該方法では、他の経路、または同じ経路の他の成分、または重複している標的酵素のセットを調節することが知られている薬剤が本発明の化合物と併せて使用される。一つの態様では、そのような治療は、限定はされないが、主題の化合物と化学療法剤、抗体医薬、および放射線療法の組み合わせを含み、相乗的または相加的な治療効果を提供する。

【0251】

自己免疫疾患の治療を目的として、主題の化合物または医薬組成物は、一般処方薬、例えば、限定はされないが、E n b r e l (登録商標)、R e m i c a d e (登録商標)、H u m i r a (登録商標)、A v o n e x (登録商標)、およびR e b i f (登録商標)等と併せて使用することができる。呼吸器疾患の治療を目的として、主題の化合物または医薬組成物は、一般処方薬、例えば、限定はされないが、X o l a i r (登録商標)、A

d v a i r (登録商標)、S i n g u l a i r (登録商標)、およびS p i r i v a (登録商標)等と併せて投与することができる。

【0252】

本発明の化合物は、脳脊髄炎、喘息、および本明細書に記載されるその他の疾患等の炎症性疾患の症状を軽減するのに作用する他の薬剤と併せて製剤化または投与されてもよい。これらの薬剤には、非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID)、例えばアセチルサリチル酸；イブプロフェン；ナブロキセン；インドメタシン；ナブメトン；トルメチン等が含まれる。コルチコステロイドは、炎症を緩和し、免疫系の活性を抑制するのに用いられる。このタイプの最も一般的な処方薬はプレドニゾンである。また、クロロキン (A r a l e n) またはヒドロキシクロロキン (P l a q u e n i l) は、狼瘡を患う一部の個体において非常に有用である場合がある。クロロキンおよびヒドロキシクロロキンは、狼瘡の皮膚および関節症状に対して最も頻繁に処方される。アザチオプリン (I m u r a n) およびシクロホスファミド (C y t o x a n) は、炎症を抑制し、免疫系を抑制する傾向がある。他の薬剤、例えばメトトレキサートおよびシクロスポリンは、狼瘡の症状を制御するのに用いられる。抗凝固剤は、血液が急速に凝固するのを防ぐために使用される。抗凝固剤は、血小板が固着するのを防ぐ非常に低用量のアスピリンから、ヘパリン/クマジンまでと様々である。

10

【0253】

別の態様では、本発明はまた、ある量の抗がん剤 (例えば化学療法剤) と一緒にある量の本発明の化合物を含む、哺乳動物における異常な細胞増殖を阻害するための医薬組成物に関する。現在では多くの化学療法剤が該技術分野において周知であり、本発明の化合物と併せて使用することができる。

20

【0254】

いくつかの実施形態では、化学療法剤は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、挿入抗菌剤、増殖因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答調節物質、抗ホルモン、血管新生阻害剤、および抗アンドロゲンからなる群から選択される。非制限的な例としては、化学療法剤、細胞毒、および非ペプチド小分子、例えば、G l e e v e c (メシル酸イマチニブ)、V e l c a d e (ボルテゾミブ)、I r e s s a (ゲフィチニブ)、S p r y c e l (ダサチニブ)、およびアドリアマイシン等、並びに多くの化学療法剤が挙げられる。化学療法剤の非制限的な例としては、チオテパ およびシクロホスファミド (cyclophosphamide) (C Y T O X A N (商標)) 等のアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファンおよびピボスルファン等のスルホン酸アルキル；ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ (meturedopa)、およびウレドーパ (ur edopa) 等のアジリジン；エチレンイミンおよびメチルアメラミン (methyamelamine)、例えば、アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド (trietylenephosphoramidate)、トリエチレンチオホスホラミド (triethylenethiophosphoramidate) およびトリメチロールオメラミン (trimethylolomelamine)；クロラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド (cholophosphamide)、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロルエタミンオキシドヒドロクロリド (mechlorethamine oxide hydrochloride)、メルファラン、ノベムピシン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード等のナイトロジェンマスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン等のニトロソ尿素 (nitrosurea)；アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン (authramycin)、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カリチアマイシン、カラビシン (carabycin)、カルミノマイシン、カルジノフィリン、C a s o d e x (商標)、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、p) タフィロマイシン (p) t f i r o m y c i n)、ピューロマイシン、クエラマイシン (quelamycin)、ロドルピシン (rodorubicin)、ストレプトニグリ

30

40

50

ン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン等の抗菌剤；メトトレキサートおよび5 - フルオロウラシル（5 - F U）等の拮抗剤；デノブテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサート等の葉酸類似体；フルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン等のプリン類似体；アンシタピン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロクスウリジン、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン等のアンドロゲン等のピリミジン類似体；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン等の抗副腎剤（anti-adrenal）；フォリン酸（frolinic acid）等の葉酸補充薬；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド（aldophosphamide glycoside）；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトレキサート；デフォファミン（defofamine）；デメコルチン；ジアジクオン；エルフォミチン（elfomithine）；エリプチニウムアセタート；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ポドフィリン酸；2 - エチルヒドラジド；プロカルバジン；P S K . R（商標）；ラゾキサソ；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2 , 2 ' , 2 ' ' - トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポプロマン；ガシトシン（gacytosine）；アラビノシド（「A r a - C」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキサン、例えばパクリタキセル（T A X O L（商標）、プリストル・マイヤーズスクイブ社、ニュージャージー州プリンストン）およびドセタキセル（T A X O T E R E（商標）、ローヌ・プーラン・ローラー社、フランス、アントニー）；レチノイン酸；エスペラミシン；カペシタピン；並びに上記のいずれかの薬剂的に許容できる塩、酸または誘導体が挙げられる。また、適切な化学療法細胞調節剤として挙げられるものは、腫瘍に対するホルモン作用を制御または阻害するのに作用する抗エストロゲン等の抗ホルモン剤であり、例えば、タモキシフェン（N o l v a d e x（商標））、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害4（5） - イミダゾール、4 - ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、L Y 1 1 7 0 1 8、オナプリストン、およびトレミフェン（F a r e s t o n）；並びにフルタミド、ニルタミド、ピカルタミド（C a s o d e x）、ロイプロリド、およびゴセレリン（Z o l a d e x）等の抗アンドロゲン；クロラムブシル；ゲムシタピン；6 - チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；シスプラチンおよびカルボプラチン等の白金類似体；ピンブラスチン；白金；エトポシド（V P - 1 6）；イホスファミド；マイトマイシンC；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ピノレルピン；ナベルピン；ノバントロン；テニポシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロン酸；カンプトテシン - 1 1（C P T - 1 1）；トポイソメラーゼ阻害剤R F S 2 0 0 0；ジフルオロメチルオルニチン（D M F O）、1 7 - エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾロン、メチル - テストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、酢酸メドロキシプロゲステロン、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、E G F R阻害剤、P a n - H e r阻害剤、V E G F阻害剤、例えば、アバスチン等の抗V E G F抗体、並びにZ D 6 4 7 4およびS U 6 6 6 8等の小分子、バタラニブ、B A Y - 4 3 - 9 0 0 6、S U 1 1 2 4 8、C P - 5 4 7 6 3 2、並びにC E P - 7 0 5 5等が挙げられる。抗H e r 2抗体（ジェネンテック社のハーセプチン等）を利用してもよい。適切なE G F R阻害剤として、ゲフィチニブ、エルロチニブ、およびセツキシマブが挙げられる。P a n - H e r阻害剤として、カネルチニブ、E K B - 5 6 9、およびG W - 5 7 2 0 1 6が挙げられる。さらなる適切な抗癌剤としては、限定はされないが、S r c阻害剤、M E K - 1キナーゼ阻害剤、M A P Kキナーゼ阻害剤、P I 3キナーゼ阻害剤、およびイマチニブ等のP D G F阻害剤が挙げられる。固形腫瘍への血流を妨げることにより、栄養を欠乏させてがん細胞を静止状態にする抗血管新生剤および抗血管剤（anti

vascular agent) もまた含まれる。また、アンドロゲン依存性癌を非増殖性にもする性腺摘除を利用してよい。IGF1R阻害剤、非受容体型および受容体型チロシンキナーゼの阻害剤、並びにインテグリンシグナル伝達の阻害剤もまた含まれる。さらなる抗癌剤としては、微小管安定化剤7-O-メチルチオメチルパクリタキセル(米国特許第5,646,176に開示)、4-デスアセチル-4-メチルカルボネートパクリタキセル、3'-tert-ブチル-3'-N-tert-ブチルオキシカルボニル-4-デスアセチル-3'-デフェニル-3'-N-デベンゾイル-4-O-メトキシカルボニル-パクリタキセル(2000年11月14日に出願された米国出願番号第09/712,352号に開示)、C-4メチルカーボネートパクリタキセル、エポシロンA、エポシロンB、エポシロンC、エポシロンD、デスオキシエポシロンA、デスオキシエポシロンB、[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-ジヒドロキシ-8,8,10,12,16-ペンタメチル-3-[1-メチル-2-(2-メチル-4-チアゾリル)エテニル]-4-アザ-17オキサビシクロ[14.1.0]ヘプタデカン-5,9-ジオン(WO99/02514に開示)、[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(アミノメチル)-4-チアゾリル]-1-メチルエテニル]-7,11-ジヒドロキシ-8,8,10,12,16-ペンタメチル-4-17-ジオキサビシクロ[14.1.0]-ヘプタデカン-5,9-ジオン(米国特許第6,262,094号に開示)およびその誘導体;並びに微小管崩壊剤が挙げられる。CDK阻害剤、抗増殖性細胞周期阻害剤、エピドフィロトキシン(epidophyllotoxin);抗悪性腫瘍性酵素;生物学的応答調節物質;成長抑制物質;抗ホルモン治療薬;ロイコボリン;テガフル;および造血成長因子もまた適切である。

【0255】

さらなる細胞毒としては、ヘキサメチルメラミン、エダトレキサート(idatrexate)、L-アスパラギナーゼ、カンプトテシン、トポテカン、ピリドベンゾインドール誘導体、インターフェロン、およびインターロイキンが含まれる。所望の場合、本発明の化合物または医薬組成物は、Herceptin(登録商標)、Avastin(登録商標)、Erbitux(登録商標)、Rituxan(登録商標)、Taxol(登録商標)、Arimidex(登録商標)、Taxotere(登録商標)、およびVelcade(登録商標)等の一般的に処方される抗がん剤と併用することができる。

【0256】

本発明はさらに、異常な細胞増殖の阻害または哺乳動物における過剰増殖性疾患の治療の際に、放射線治療と併せて、本化合物または医薬組成物を使用するための方法に関する。放射線治療を施行するための技術は該技術分野において周知であり、これらの技術は本明細書に記載の併用療法で用いることができる。本併用療法における本発明の化合物の投与は、本明細書に記載の通りに決定することができる。

【0257】

放射線療法は、限定はされないが、体外照射療法、体内照射療法、組織内照射、定位放射線外科療法、全身放射線療法、放射線療法および永続的または一次的な間質放射線治療を含むいくつかの方法のうちの一つを通じて、または組み合せた方法を通じて、施行することができる。「近接照射療法」という用語は、本明細書で使用される場合、腫瘍または他の増殖性組織疾患部位に、またはその近傍に、体内挿入され空間的に閉じ込められた放射性物質によってもたらされる放射線治療を指す。前記用語には、限定はされないが、放射性同位元素(例えばAt-211、1-131、1-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32、およびLuの放射性同位元素)に対する曝露を含むことが意図されている。本発明の細胞調節剤として使用に適切な放射線源には、固体および液体の両方が含まれる。非限定例として、前記放射線源は、1-125、1-131、Yb-169、固体の線源としてIr-192、固体の線源として1-125、または光子、粒子、線照射、もしくは他の治療用放射線を放射する他の放射性核種等の放射性核種であり得る。前記放射性物質はまた、放射性核種の任意の5溶液、例えば、1-125または1-131の溶液から作られている液体であり得る。ある

いは、放射性液体はAu-198、Y-90等の固体の放射性核種の小粒子を含む適切な液体のスラリーを用いて生成することができる。さらに、前記放射性核種はゲル状または放射性マイクロスフェア状にすることができる。

【0258】

いかなる理論にも制限されることなく、本発明の化合物は、異常細胞の死滅および/または成長の阻害を目的として、放射線を用いた治療に対して該細胞をより感受性にすることができる。従って、本発明はさらに、哺乳動物における異常細胞を、放射線を用いた治療に対して感作するための方法に関し、該方法は、該哺乳動物に対し、放射線を用いた治療に対して異常細胞を感作するのに有効な、ある量の本発明の化合物を投与することを含む。

10

【0259】

本発明の化合物または医薬組成物は、抗血管新生剤、シグナル伝達阻害剤、および抗増殖剤から選択される、ある量の一つまたは複数の物質と併用することができる。

【0260】

MMP-2(マトリックスメタロプロテアーゼ2(matrix-metalloprotenase 2))阻害剤、MMP-9(マトリックスメタロプロテアーゼ9(matrix-metalloprotenase 9))阻害剤、およびCOX-H(シクロオキシゲナーゼ11)阻害剤等の抗血管新生剤が、本発明の化合物及び本明細書に記載の医薬組成物と併用することができる。有用なCOX-II阻害剤の例としては、CELEBREX(商標)(アレコキシブ(alecoxib))、バルデコキシブ、およびロフェコキシブが挙げられる。有用なマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤の例は、WO96/33172(1996年10月24日に公開)、WO96/27583(1996年3月7日に公開)、欧州特許出願番号第97304971.1号(1997年7月8日出願)、欧州特許出願番号第99308617.2号(1999年10月29日出願)、WO98/07697(1998年2月26日に公開)、WO98/03516(1998年1月29日に公開)、WO98/34918(1998年8月13日に公開)、WO98/34915(1998年8月13日に公開)、WO98/33768(1998年8月6日に公開)、WO98/30566(1998年7月16日に公開)、欧州特許公開第606,046号(1994年7月13日に公開)、欧州特許公開第931,788号(1999年7月28日に公開)、WO90/05719(1990年5月31日に公開)、WO99/52910(1999年10月21日に公開)、WO99/52889(1999年10月21日に公開)、WO99/29667(1999年6月17日に公開)、PCT国際出願番号第PCT/IB98/01113号(1998年7月21日出願)、欧州特許出願番号第99302232.1号(1999年3月25日出願)、英国特許出願番号第9912961.1号(1999年6月3日出願)、米国仮出願番号第60/148,464号(1999年8月12日出願)、米国特許第5,863,949号(1999年1月26日に発行)、米国特許第5,861,510号(1999年1月19日に発行)、および欧州特許公開第780,386号(1997年6月25日に公開)に記載され、これら全てはその全文が参照により本明細書に組み込まれたものとする。好ましいMMP-2およびMMP-9阻害剤は、MMP-Iを阻害する活性がほとんどまたは全くない阻害剤である。さらに好ましいのは、その他のマトリックスメタロプロテアーゼ(すなわち、MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12、およびMMP-13)と比べて、MMP-2および/またはAMP-9を選択的に阻害する阻害剤である。本発明において有用なMMP阻害剤のいくつかの具体例は、AG-3340、RO32-3555、およびRS13-0830である。

20

30

40

【0261】

本発明はまた、哺乳動物における心血管疾患を治療するための方法および医薬組成物に関し、該医薬組成物は、ある量の本発明の化合物、または同位体で標識されたその誘導体、および心血管疾患の治療に有用なある量の一つまたは複数の治療薬を含む。

【0262】

50

心血管疾患適用における使用の例は、抗血栓剤、例えば、プロスタサイクリンおよびサリチル酸塩、血栓溶解剤、例えば、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、組織プラスミノゲン活性化物質（TPA）およびアニソ化するプラスミノゲンストレプトキナーゼ活性化複合体（APSA C）、抗血小板剤、例えば、アセチル-サリチル酸（ASA）およびクロピドゲル（clopidogrel）、血管拡張剤、例えば、硝酸塩、カルシウムチャネル遮断剤、抗増殖剤、例えば、コルヒチンおよびアルキル化剤、挿入剤、インターロイキン、トランスフォーミング増殖因子（transformation growth factor-beta）および血小板由来増殖因子の同類物質（congener）等の増殖調節因子、増殖因子に対するモノクローナル抗体、抗炎症剤、ステロイド系および非ステロイド系の両方、並びに血管緊張、機能、動脈硬化症、および処置後の血管または臓器損傷に対する治癒反応を調節することができる他の薬剤である。抗生物質も、併用において、または本発明により含まれるコーティング中に含まれ得る。さらに、コーティングは、血管壁内での局所的な治療薬送達を達成するのに用いることができる。前記活性薬剤が膨潤性ポリマー中に取り込まれていることにより、該活性薬剤はポリマーが腫脹したときに放出されるだろう。

【0263】

併用療法に有用な治療薬の他の例としては、限定はされないが、上記の薬剤、放射線治療、ホルモン拮抗剤、ホルモンおよびそれらの放出因子、甲状腺および抗甲状腺薬、エストロゲンおよびプロゲステロン、アンドロゲン、副腎皮質刺激ホルモン；副腎皮質ステロイドおよびそれらの合成類似化合物；副腎皮質ホルモンの合成および作用の阻害剤、インスリン、経口血糖降下剤、並びに膵内分泌部の薬理（pharmacology）、石灰化および骨代謝回転に作用する薬剤；カルシウム、リン酸、副甲状腺ホルモン、ビタミンD、カルシトニン、水溶性ビタミン、ビタミンB群、アスコルビン酸、脂溶性ビタミン、ビタミンA、ビタミンK、およびビタミンE等のビタミン、増殖因子、サイトカイン、ケモカイン、ムスカリン受容体の作動薬および拮抗薬；抗コリンエステラーゼ剤；神経筋接合部および/または自律神経節で作用する薬剤；カテコールアミン、交感神経刺激薬、およびアドレナリン受容体作動薬または拮抗薬；並びに5-ヒドロキシトリプタミン（5-HT、セロトニン）受容体作動薬および拮抗薬が挙げられる。

【0264】

治療薬は疼痛および炎症に対する薬剤も含むことができ、例えば、ヒスタミンおよびヒスタミン拮抗薬、ブラジキニンおよびブラジキニン拮抗薬、5-ヒドロキシトリプタミン（セロトニン）、膜リン脂質の選択的加水分解の産物が生体内変換することによって生成された脂質性物質（lipid substance）、エイコサノイド、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエン、アスピリン、非ステロイド抗炎症剤、鎮痛解熱剤、プロスタグランジンおよびトロンボキサンの合成を阻害する薬剤、誘導型シクロオキシゲナーゼの選択的阻害剤、誘導型シクロオキシゲナーゼ-2の選択的阻害剤、オータコイド、バラクリンホルモン、ソマトスタチン、ガストリン、体液性および細胞性免疫応答に関わる相互作用を仲介するサイトカイン、脂質由来オータコイド、エイコサノイド、 α -アドレナリン作動薬、イプラトロピウム、糖質コルチコイド、メチルキサンチン、ナトリウムチャネル遮断薬、オピオイド受容体作動薬、カルシウムチャネル遮断薬、膜安定化薬並びにロイコトリエン阻害剤等である。

【0265】

本明細書で企図されるさらなる治療薬には、利尿薬、バソプレシン、腎臓による水質保全に影響する薬剤、レンニン、アンジオテンシン、心筋虚血の治療において有用な薬剤、降圧薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、 α -アドレナリン受容体拮抗薬、高コレステロール血症の治療用の薬剤、および異脂肪血症の治療用の薬剤が含まれる。

【0266】

他に企図される治療薬には、胃液酸度の制御に使用される薬剤、消化性潰瘍の治療用の薬剤、胃食道逆流性疾患の治療用の薬剤、消化管運動機能改善薬、制吐剤、過敏性腸症候で用いられる薬剤、下痢に対して用いられる薬剤、便秘症に対して用いられる薬剤、炎症性腸疾患に対して用いられる薬剤、胆道疾患に対して用いられる薬剤、膵疾患に対して用

10

20

30

40

50

いられる薬剤が含まれる。原虫感染症を治療するために用いられる治療薬、マラリア、アメーバ症、ジアルジア症、トリコモナス症、トリパノソーマ症、および/もしくはレーシユマニア症を治療するために用いられる薬剤、並びに/または蠕虫病の化学療法において用いられる薬剤。他の治療薬には、抗菌剤、スルホンアミド、トリメトプリムスルファメトキサゾールキノロン、および尿路感染症に対する薬剤、ペニシリン、セファロスポリン等、 β -ラクタム抗菌剤、アミノグリコシドを含む薬剤、タンパク質合成阻害剤、結核、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス病、およびハンセン病の化学療法において用いられる薬剤、抗真菌剤、非レトロウイルス薬剤 (nonretroviral agent) および抗レトロウイルス剤を含む抗ウイルス剤が含まれる。

【0267】

主題の化合物と組み合わせることができる抗体医薬の例としては、限定はされないが、抗受容体型チロシンキナーゼ抗体 (セツキシマブ、パニツムマブ、トラスツズマブ)、抗CD20抗体 (リツキシマブ、トシツモマブ)、およびアレムツズマブ、ペバシズマブ、およびゲムツズマブ等の他の抗体が挙げられる。

【0268】

さらに、免疫調節剤、免疫抑制剤、寛容原、および免疫賦活剤等の、免疫調節のために用いられる治療薬が、本明細書の方法に基づいて企図されている。さらに、血液および造血臓器に対し作用する治療薬、造血剤、増殖因子、ミネラル、およびビタミン、抗凝固剤、血栓溶解剤、並びに抗血小板剤。

【0269】

主題の化合物と組み合わせることができるさらなる治療薬は、Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics" Tenth Edition edited by Hardman, Limbird and Gilman or the Physician's Desk Referenceに見出せる場合があり、この両方はその全文が参照により本明細書に組み込まれたものとする。

【0270】

本明細書に記載の化合物は、治療される状態に応じて、本明細書で開示される薬剤または他の適切な薬剤と併用することができる。従って、一部の実施形態では、本発明の化合物は、上記のように、他の薬剤と同時投与されるだろう。併用療法で用いられる場合、本明細書に記載の化合物は、第二の薬剤と同時に、または別々に投与してもよい。併用におけるこの投与には、前記2つの薬剤の同じ剤形での同時投与、別々の剤形での同時投与、および別々の投与が含まれ得る。つまり、本明細書に記載の化合物および上記のいずれかの薬剤は、同じ剤形と一緒に製剤化し同時に投与することができる。あるいは、本発明の化合物および上記のいずれかの薬剤は、両方の薬剤が別々の製剤で存在している場合で、同時に投与することができる。あるいは、本発明の化合物を投与した直後に上記のいずれかの薬剤を投与することができ、逆もまた可能である。別投与プロトコールにおいて、本発明の化合物および上記のいずれかの薬剤は、数分間、数時間、または数日の時間差で投与してもよい。

【0271】

本発明による方法は、c - m e tキナーゼ選択的阻害剤を、阻害剤の活性を強化する、または治療の際にその活性または使用を贈る (compliment)、一つまたは複数の他の薬剤と共に投与することを含んでもよい。そのようなさらなる因子および/または薬剤は、c - m e tキナーゼ選択的阻害剤と共に投与された場合に、増幅された、または相乗的さえある効果を生み出す場合があり、あるいは、副作用を最小にする場合もある。

【0272】

一実施形態では、本発明の方法は、本発明のc - m e tキナーゼ選択的阻害剤を含む製剤を、該c - m e tキナーゼ阻害剤の投与前、投与中、投与後の特定のサイトカイン、リンホカイン、他の造血因子、血栓溶解因子もしくは抗血栓因子、または抗炎症剤と共に、投与することを含んでもよい。当業者は、特定のサイトカイン、リンホカイン、造血因子、抗血栓因子の血栓溶解剤、および/または抗炎症剤が、治療の際にc - m e tキナーゼ阻害剤の活性または使用を強化または贈る (compliment) かどうかを容易に確認すること

10

20

30

40

50

ができる。

【0273】

より具体的に、且つ限定することなく、本発明の方法は、c - m e t キナーゼ選択的阻害剤を、TNF、IL - 1、IL - 2、IL - 3、IL 4、IL - 5、IL - 6、IL - 7、IL - 8、IL - 9、IL - 10、IL - 11、IL - 12、IL - 13、IL - 14、IL - 15、IL - 16、IL - 17、IL - 18、IFN、G - C S F、M e g - C S F、GM - C S F、トロンボポエチン、幹細胞因子、およびエリスロポエチンのうちの一つまたは複数と一緒に投与することを含んでもよい。本発明による組成物は、他の既知の、Ang - 2、Ang 4、およびAng - Y等のアンジオポエチン、骨形態形成タンパク質 - 1、骨形態形成タンパク質 - 2、骨形態形成タンパク質 - 3、骨形態形成タンパク質 - 4、骨形態形成タンパク質 - 5、骨形態形成タンパク質 - 6、骨形態形成タンパク質 - 7、骨形態形成タンパク質 - 8、骨形態形成タンパク質 - 9、骨形態形成タンパク質 - 10、骨形態形成タンパク質 - 11、骨形態形成タンパク質 - 12、骨形態形成タンパク質 - 13、骨形態形成タンパク質 - 14、骨形態形成タンパク質 - 15、骨形態形成タンパク質受容体 I A、骨形態形成タンパク質受容体 I B、脳由来神経栄養因子、毛様体神経栄養因子 (ciliary neurotrophic factor)、毛様体神経栄養因子受容体 a、サイトカイン誘導性好中球走化因子 1、サイトカイン誘導性好中球走化因子 2、サイトカイン誘導性好中球走化因子 2、内皮細胞増殖因子、エンドセリン 1、上皮増殖因子、上皮由来の好中球誘引物質、線維芽細胞増殖因子 4、線維芽細胞増殖因子 5、線維芽細胞増殖因子 6、線維芽細胞増殖因子 7、線維芽細胞増殖因子 8、線維芽細胞増殖因子 8 b、線維芽細胞増殖因子 8 c、線維芽細胞増殖因子 9、線維芽細胞増殖因子 10、酸性線維芽細胞増殖因子、塩基性線維芽細胞増殖因子、グリア細胞由来神経栄養因子受容体 a 1、グリア細胞由来神経栄養因子受容体 a 2、増殖関連タンパク質、増殖関連タンパク質 a、増殖関連タンパク質、増殖関連タンパク質、ヘパリン結合性上皮増殖因子、肝細胞増殖因子、肝細胞増殖因子受容体、インスリン様増殖因子 I、インスリン様増殖因子受容体、インスリン様増殖因子 I I、インスリン様増殖因子結合タンパク質、ケラチノサイト増殖因子、白血病抑制因子、白血病抑制因子受容体、神経成長因子、神経成長因子受容体、ニューロトロフィン - 3、ニューロトロフィン (neurotrophin) - 4、胎盤成長因子、胎盤成長因子 2、血小板由来内皮細胞増殖因子、血小板由来増殖因子、血小板由来増殖因子 A 鎖、血小板由来増殖因子 A A、血小板由来増殖因子 A B、血小板由来増殖因子 B 鎖、血小板由来増殖因子 B B、血小板由来増殖因子受容体 a、血小板由来増殖因子受容体、プレ B 細胞成長刺激因子、幹細胞因子、幹細胞因子受容体、トランスフォーミング増殖因子、トランスフォーミング増殖因子、トランスフォーミング増殖因子 1、トランスフォーミング増殖因子 1. 2、トランスフォーミング増殖因子 2、トランスフォーミング増殖因子 3、トランスフォーミング増殖因子 5、潜在型トランスフォーミング増殖因子 1、トランスフォーミング増殖因子結合タンパク質 I、トランスフォーミング増殖因子結合タンパク質 I I、トランスフォーミング増殖因子結合タンパク質 I I I、腫瘍壊死因子受容体 I 型、腫瘍壊死因子受容体 I I 型、ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体、およびキメラタンパク質等の増殖因子、並びにその生物学的または免疫学的に活性な断片を含んでもよい。

【0274】

本明細書に記載の以下の一般手順は、本発明の化合物を生成し使用する手法および方法を提供し、限定ではなく説明のためのものである。本発明の目的を達成し、促進するために、提供された手順のさらなる変更およびさらなる新たな方法が考案されてもよい。従って、本明細書によって規定されたような本発明の精神および範囲に含まれる他の実施形態があってもよいことは理解されるべきである。

【0275】

本発明の代表的な化合物には、上記表 1 ~ 9 に記載されたものおよびその薬剂的に許容できる塩が含まれる。本発明には、実施例中および明細書中の他の場所で論じられる中間体化合物並びにそれらの塩も含まれる。本発明はそれらに限定されると解釈されるべきで

はない。

【0276】

本発明の組成物を調製するための一般的な方法

本発明の化合物は以下の方法によって調製することができる。特に明記しない限り、可変部（例えば Cy^1 、 R^2 、 L_2 、 X 、および Cy^2 ）は、下記式で用いられる場合、式（I）に関して上記で定義したこれらの基を表わしているものと理解されたい。

【0277】

スキーム1：本スキームは、式（IA）の化合物の調製法を提供し、ここで、 L_2 は $-CR^aR^b-$ であり、 X は CR^1 または N であり、 Cy^1 、 R^2 、および Cy^2 等のその他の可変部は、式（I）に関して上記で定義したものと同一である。

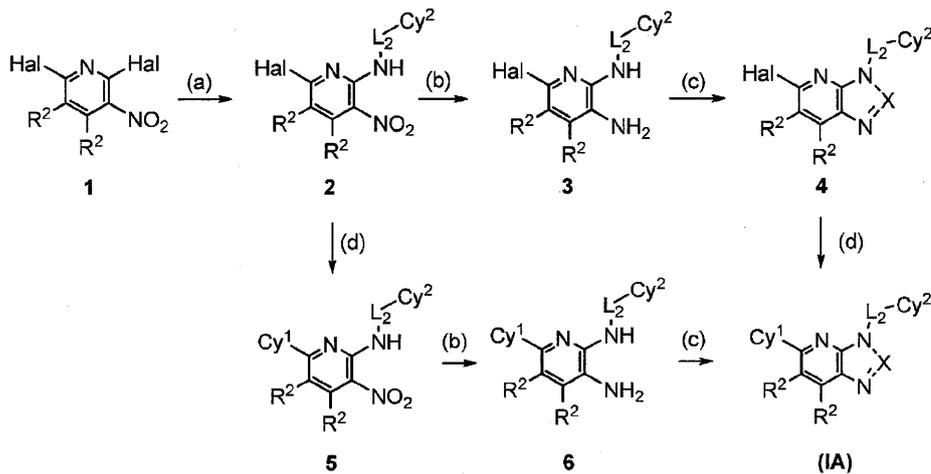
10

【0278】

スキーム1

【0279】

【化29】



20

(a) $Cy^2-L_2-NH_2$; 塩基; (b)還元; (c) HNO_2 [X が N のとき]、 R^1COOH 、 Δ [X が CR^1 のとき];

30

(d) $Cy^1-B(OR)_2$ 、塩基、遷移金属触媒

【0280】

Hal がハロゲンを表わし、 R^2 が式（I）に関して上に記載されたものと同一である式（1）の化合物は、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム等の適切な塩基の存在下で、式 $Cy^2-L_2-NH_2$ の化合物とカップリングすることができ、 L_2 が $-CR^aR^b-$ である式（2）の化合物が得られる。式（2）の化合物はその後、鉄等の金属、または塩化第一スズ等の金属ハロゲン化物および酸（酢酸、塩酸または塩化アンモニウム等）で還元することにより、式（3）の化合物に変換することができる。式（3）の化合物はその後、亜硝酸ナトリウム等の亜硝酸アルカリ金属を酢酸または塩酸等の酸と反応させることにより *in situ* で生成された亜硝酸を用いて、閉環して、 X が N である式（4）の化合物になることができる。式（3）の化合物は、 R^1 が H または $C_1 \sim C_4$ アルキル基である R^1COOH の存在下で、マイクロ波で加熱または照射することにより、閉環して、 X が CR^1 である式（4）の化合物を形成することもできる。式（4）の化合物を、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）等の遷移金属触媒および炭酸カリウム等の適切な塩基の存在下で、式 $Cy^1-B(OR)_2$ （ここで R は H である）のボロン酸またはそのエステル（ここで R はアルキルである）とカップリングすることで、 L_2 が $-CR^aR^b-$ であり、 X が CR^1 または N であり、 Cy^1 、 R^2 および Cy^2 等のその他の可変部が式（I）に関して上記で定義したものと同一である式（IA）の所望の化合物を得ることができる。

40

50

【0281】

あるいは、式(2)の化合物を、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等の触媒および炭酸カリウム等の適切な塩基の存在下で、式 $Cy^1 - B(OR)_2$ (ここでRはHである)のボロン酸またはそのエステル(ここでRはアルキルである)とカップリングすることで、式(5)の化合物を得ることができる。式(5)の化合物はその後、鉄等の金属、または塩化第一スズ等の金属ハロゲン化物、および酢酸、塩酸もしくは塩化アンモニウム等の酸を用いて還元することにより、式(6)の化合物に変換することができる。式(6)の化合物はその後、亜硝酸ナトリウム等の亜硝酸アルカリ金属を酢酸または塩酸等の酸と反応させることにより *in situ* で生成された亜硝酸を用いて、閉環し、XがNである式(IA)の化合物になることができる。式(6)の化合物を、 R^1 がHまたは $C_1 - C_4$ アルキル基である R^1COOH の存在下で、マイクロ波で加熱または照射することにより、閉環し、Xが CR^1 である式(IA)の化合物になることもできる。

10

【0282】

スキーム2：本スキームは、Dが置換もしくは非置換単環式アリールまたは置換もしくは非置換単環式ヘテロアリールであり、 L_2 、 R^2 、X、および Cy^2 等のその他の可変部が式(IA-1)に関して上記で定義したものと同一である式(IA-1)の化合物の調製法を提供する：

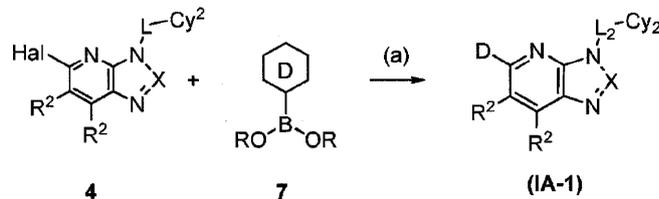
【0283】

スキーム2

20

【0284】

【化30】



(a)塩基、遷移金属触媒

30

【0285】

式(4)の化合物を、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等の遷移金属触媒および炭酸カリウム等の適切な塩基の存在下で、式7(ここでRはHである)のボロン酸またはそのエステル(ここでRはアルキルである)とカップリングすることで、式(IA-1)の化合物を得ることができる。

【0286】

スキーム2Aおよび2Bは、式(IA-1)の化合物の実施形態のいくつかを包含している非制限的な具体例を提供する。

40

【0287】

スキーム2A：本スキームは、Dが置換フェニルである式(IA-1)の化合物の調製法を提供する。特に、前記フェニル環は、 R^x および R^y が本明細書に記載した通りである式 $COOR^x$ (式(IA-1a)の化合物と称する)または $CONR^xR^y$ (式(IA-1b)の化合物と称する)の基で置換されている。所望により、前記フェニル環は、各 R^x が独立して水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換アルキルである一つまたは複数の R^x でさらに置換される。

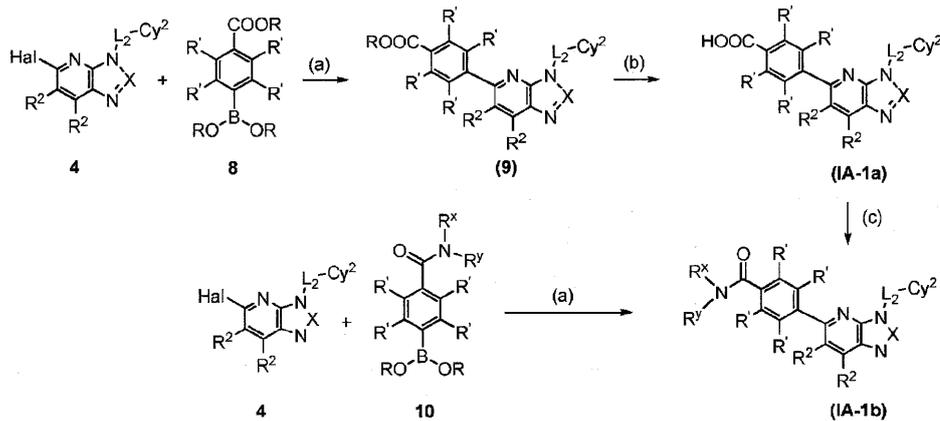
【0288】

スキーム2A

【0289】

50

【化 3 1】



10

(a)塩基、遷移金属触媒;(b)加水分解;(c)R^xR^yNHでのアミドカップリング

【 0 2 9 0】

式(4)の化合物を、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等の遷移金属触媒および炭酸カリウム等の適切な塩基の存在下で、式8(ここでRはHである)のボロン酸またはそのエステル(ここでRはアルキルである)とカップリングすることで、式(9)の化合物を得ることができる。式(9)の化合物を、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物の存在下で加水分解することで、式(1A-1a)の化合物を得ることができる。式(IA-1a)の化合物は、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(EDC·HCl)、(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リン酸(BOP)または該技術分野において公知のあらゆる他のアミドカップリング試薬等のアミドカップリング試薬の存在下で、該式(IA-1a)の化合物を式R^xR^yNHのアミンと反応させることにより、式(IA-1b)の化合物に変換することができる。あるいは、式(IA-1a)の化合物を塩化チオニル等のハロゲン化剤と反応させ、続いて、得られた酸ハロゲン化物を、トリアルキルアミン等の適切な塩基の存在下で式R^xR^yNHのアミンと反応させることによって、前記変換を達成することができる。式(IA-1b)の化合物は、式4の化合物を式10(ここでRはHである)のボロン酸またはそのエステル(ここでRはアルキルである)と反応させることによって得ることもできる。

20

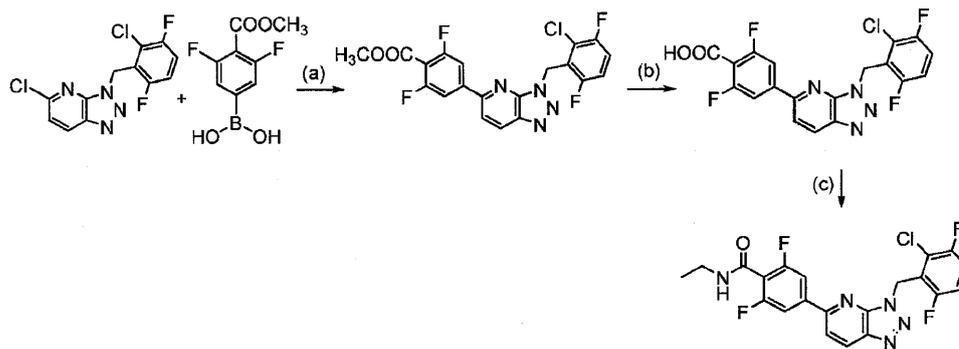
30

【 0 2 9 1】

スキーム2Aの実例

【 0 2 9 2】

【化32】



10

(a)塩基、遷移金属触媒; (b)加水分解; (c)EtNH₂でのアミドカップリング

【0293】

スキーム2B:本スキームは、Dがピラゾール(式(IA-1c)の化合物と称する)または置換ピラゾール(式(IA-1d)の化合物と称される)である、式(IA-1)の化合物の調製法を提供する。特に、前記ピラゾール環は置換または非置換アルキルで置換されている。所望により、前記ピラゾール環は、R'のうちの一つまたは複数でさらに置換されており; R'は水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換アルキルである。

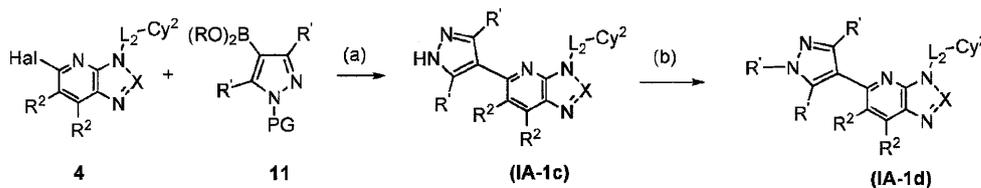
20

【0294】

スキーム2B

【0295】

【化33】



30

(a)塩基、遷移金属触媒; (b)塩基、R'-X

【0296】

式(4)の化合物を、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等の遷移金属触媒および炭酸カリウム等の適切な塩基の存在下で、式11(ここでRはHである)のボロン酸またはそのエステル(ここでRはアルキルである)とカップリングすることで、式(IA-1c)の化合物を得ることができる。式(IA-1c)の化合物を、金属水素化物等の適切な塩基の存在下で、R'が置換または非置換アルキルである式R'Xのハロゲン化アルキルでアルキル化することで、式(IA-1d)の化合物を得ることができる。

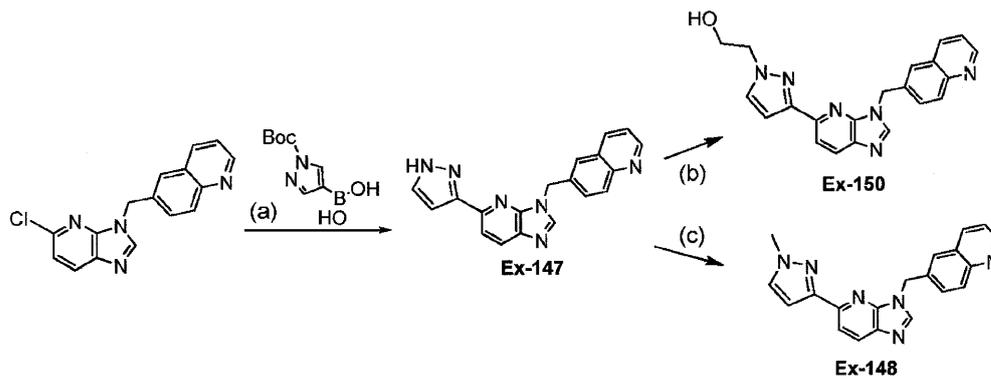
40

【0297】

スキーム2Bの実例

【0298】

【化34】



10

(a)塩基、パラジウム触媒; (b) i. $\text{PgO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Cl}$, 塩基 ii. 脱保護; (c) CH_3I , 塩基

【0299】

スキーム3: 本スキームは、Aが $-\text{OR}^c$ または $\text{R}^c\text{R}-\text{N}-$ であり、 L_2 が $-\text{CR}^a$
 R^b- であり、Xが CR^1 またはNであり、 R^2 、および Cy^2 等のその他の可変部が式
 (II)および(IIA)に関して上記で定義したものと同じである、式(II)および
 式(IIA)の化合物の調製法を提供する。

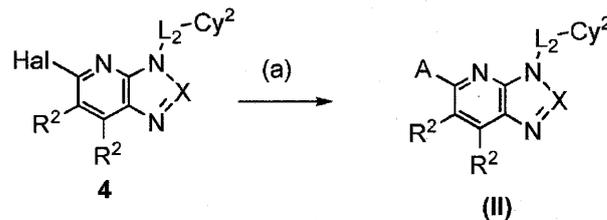
20

【0300】

スキーム3

【0301】

【化35】



30

(a)AH塩基または塩基、遷移金属触媒、ホスフィン配位子

【0302】

式(4)の化合物を、アルカリ金属フッ化物、アルカリ金属炭酸塩またはアルカリ金属
 アルコキシド等の塩基の存在下で、Aが $-\text{OR}^c$ または $\text{R}^c\text{R}-\text{N}$ である式AHの求核性
 化合物と反応させることで、式(II)の化合物を得ることができる。所望により、本反
 応は、酢酸パラジウム等の遷移金属触媒およびトリフェニルホスフィン等のホスフィン配
 位子の存在下で行うことができる。

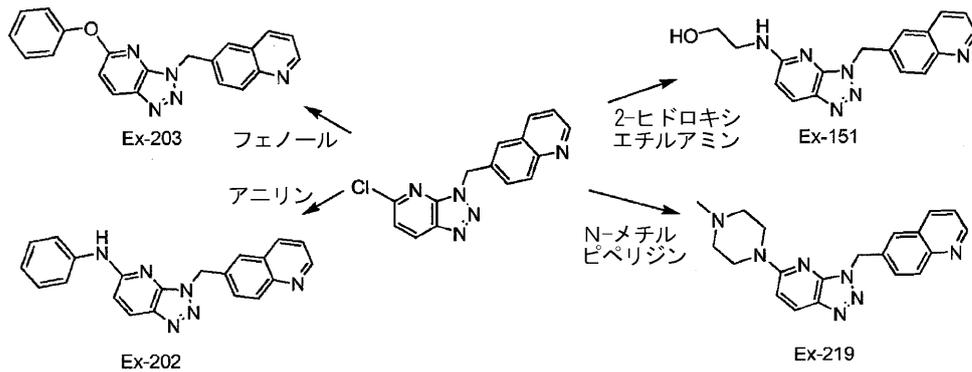
40

【0303】

スキーム3の実例

【0304】

【化36】



10

【0305】

スキーム4：本スキームは、 L_2 が $-CR^aR^b-$ であり、 X が CR^1 または N であり、 U が $C-CR^3$ であり、 V が N であり、 W が O または NR^4 であり、 R^5 、 R^2 、および Cy^2 等のその他の可変部が式(III)に関して上記で定義したものと同一である、式(III)の化合物の調製法を提供する。

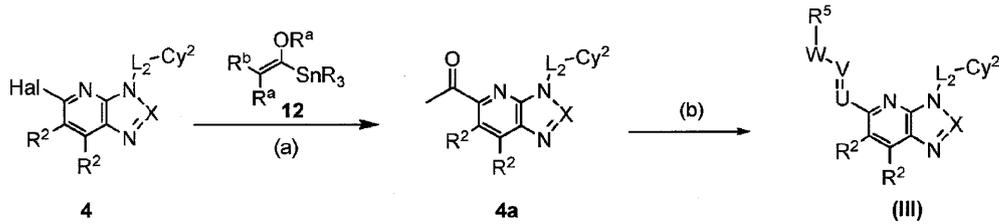
20

【0306】

スキーム4

【0307】

【化37】



30

(a)遷移金属触媒; (b) R^5-W-NH_2

式(4)の化合物を、トリス(ジベンジルイジンアセトン)パラジウム(0)等の遷移金属触媒の存在下、および所望により、トリフェニルホスフィン等のリガンドの存在下で、 R^a および R^b が存在する(所望により R^a および R^b はアルキルまたはアリアルであってもよい)、式12のスズ化合物と反応させることで、式(4a)の化合物を得ることができる。式(4a)の化合物を、 R^5 が上記の本明細書で定義された通りであり、 W が O 、 S または NR^4 である式 R^5-W-NH_2 または R^5_2NCO の化合物と反応させることで、所望の式(III)の化合物を得ることができる。

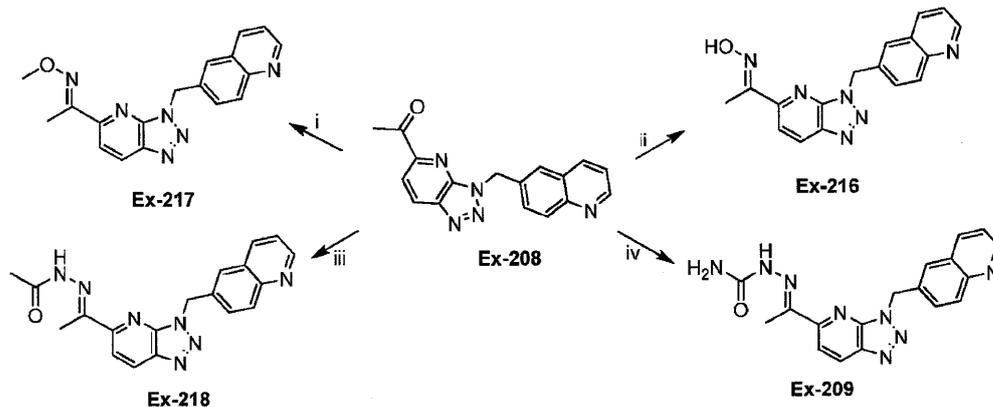
40

【0308】

スキーム4の実例

【0309】

【化38】



i.メトキシルアミンヒドロクロリド;ii.ヒドロキシルアミンヒドロクロリド;iii.アセチルヒドラジド;iv.セミカルバジド

【0310】

当業者に知られているようなある種の変更を有する同様の方法は、適切な中間体および試薬を用いて、全ての可変部が、式(I)、(IA)、(IA-1)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IIIB)および(IV)に関して上に記載したこれらの基を表わすと理解される式(I)、(IA)、(IA-1)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IIIB)および(IV)の化合物を合成するために用いることができる。

【0311】

実験

特に断りがない限り、ワークアップは、括弧内に示された水相および有機相への反応混合物の分配、分離、および Na_2SO_4 による有機層の乾燥、および溶媒の蒸発により残渣を得ることを意味する。特に明記しない限り、精製は、固定相としてシリカゲル、並びに移動相として石油エーテル(60~80で煮沸)および酢酸エチルまたはジクロロメタンおよび適切な極性を持つメタノールの混合物を用いるカラムクロマトグラフィを意味する。RTは外界温度(25~28)を意味する。

【0312】

中間体1:キノリン-6-イルメタンアミン

ステップ1:キノリン-6-カルボン酸:4-アミノ安息香酸(175g、1.28mol)、4-ニトロフェノール(88.75g、0.64mol)および硫酸(1.2リットル)の混合物に、グリセロール(234.8g、2.55mol)を135で滴加した。48時間後、反応混合物を0に冷却し、10%水酸化ナトリウム溶液でpHを3~5に調整した。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物を黒色の固体として得た(125g、56%)。

【0313】

ステップ2:メチルキノリン-6-カルボキシレート:メタノール(1リットル)中のキノリン-6-カルボン酸(183g、1.06mol)の溶液に、塩化チオニル(150.7g、1.2mol)を0で滴加し、その後65で12時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣にジクロロメタンおよび炭酸ナトリウム水溶液を加えた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、表題化合物を褐色の固体として得た(150g、75%)。

【0314】

ステップ3:キノリン-6-カルボキサミド:メタノール(600ml)中のメチルキノリン-6-カルボキシレート(148g、0.79mol)の溶液に、アンモニア水(800ml)を加え、その後45で12時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、表題化合物を暗赤色の固体として得た(120g、88%)。

【0315】

ステップ4：キノリン-6-カルボニトリル：クロロホルム（1.5リットル）中のキノリン-6-カルボキサミド（177g、1.03mol）およびトリエチルアミン（520.15g、5.15mol）の溶液に、トリフルオロ酢酸（540.34g、2.57mol）を10以下で滴加した。1.5時間後、炭酸水素ナトリウム溶液でpHを7に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、表題化合物を褐色の固体として得た（96g、59%）。

【0316】

ステップ5：キノリン-6-イルメタンアミン：メタノール（1リットル）中の飽和アンモニア中のキノリン-6-カルボニトリル（96g、0.62mol）の溶液に、ラネーニッケル（10g）を加え、混合物を1atmのH₂下、室温で16時間撈拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮し、表題化合物を褐色の油状物として得た（80g、82%）。¹H-NMR（ppm, DMSO-d₆, 400 MHz）：8.83(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.29(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.75(dd J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49(dd, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 3.90(s, 2H)。

10

【0317】

中間体2：2-(キノリン-6-イル)プロパン-2-アミン

ステップ1：2-(キノリン-6-イル)プロパン-2-オール：ジエチルエーテル（15ml）中の、マグネシウム（0.454g、18.69mmol）およびヨウ化メチル（1.16ml、18.69mmol）から調製したヨウ化メチルマグネシウムの氷冷溶液に、ジエチルエーテル（5ml）中のメチルキノリン-6-カルボキシレート（0.50g、2.67mmol）を加え、室温まで温めた。12時間後、反応混合物を0に冷却し、6N希塩酸でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、酢酸エチル：石油エーテルを用いるカラムクロマトグラフにかけ、表題化合物を黄色の液体として得た（0.42g、84%）。¹H-NMR（ppm, DMSO-d₆, 400 MHz）：8.83(dd J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.34(dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 8.00(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.95(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88(dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.50(q, J = 4.1 Hz, 1H), 5.23(s, 1H), 1.51(s, 6H)。

20

【0318】

ステップ2：6-(2-アジドプロパン-2-イル)キノリン：2-(キノリン-6-イル)プロパン-2-オール（0.50g、2.67mmol）およびアジ化ナトリウム（1.73g、26.70mmol）を、氷冷したトリフルオロ酢酸（20ml）に順々に加え、室温まで温めた。12時間後、反応混合物を0に冷却し、水でクエンチし、水酸化ナトリウム溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、表題化合物を褐色の液体として得た（0.340g、60%）。¹H-NMR（ppm, DMSO-d₆, 400 MHz）：8.90(dd J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.41(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.06(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.88(dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.56(q, J = 4.2 Hz, 1H), 1.71(s, 6H)。

30

【0319】

ステップ3：2-(キノリン-6-イル)プロパン-2-アミン：エタノール（3ml）中の6-(2-アジドプロパン-2-イル)キノリン（0.100g、2.67mmol）に、パラジウム炭素（10mg、10% w/w）を加え、水素を充填した風船を用いる水素雰囲気下で撈拌した。6時間後、反応物（reaction mass）をセライト濾過し、メタノールで洗浄し、濃縮して、表題化合物を褐色の液体として得た（0.079g、90%）。¹H-NMR（ppm, DMSO-d₆, 400 MHz）：8.82(dd J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.31(d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.02(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.99(dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.93(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49(q, J = 4.2 Hz, 1H), 2.06(s, 2H), 1.46(s, 6H)。

40

【0320】

中間体3：(7-フルオロキノリン-6-イル)メタンアミン

ステップ1：6-ブロモ-7-フルオロキノリン：4-ブロモ-2-フルオロアニリノ

50

(10 g、52.62 mmol)、硫酸第一鉄(3.33 g、11.97 mmol)およびグリセロール(15.78 ml)の混合物に、濃硫酸(9.15 ml)をゆっくりと加え、反応混合物を140 に加熱した。12時間後、反応混合物を0 に冷却し、10%水酸化ナトリウム溶液でpHを10~12に調整した。反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗浄し、層を分離した。有機層をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を酢酸エチル：石油エーテルを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を白色固体として得た(4.9 g、44%)。¹H-NMR(ppm, CDCl₃, 400 MHz):8.96(dd, J = 4.3, 2.7 Hz, 1H), 8.15(m, 2H), 7.81(d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.42(dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H)。

【0321】

10

ステップ2：7-フルオロキノリン-6-カルボニトリル：ジメチルアセトアミド(38 ml)中の6-ブromo-7-フルオロキノリン(4.90 g、22.12 mmol)の溶液に、フェロシアン化カリウム(2.65 g、4.86 mmol)および炭酸ナトリウム(2.34 g、22.12 mmol)。系を窒素で15分間バージした。酢酸パラジウム(0.248 g、1.10 mmol)を窒素下に加え、120 に加熱した。3時間後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗浄した。有機層をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を酢酸エチル：石油エーテルを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を白色固体として得た(3.2 g、86%)。¹H-NMR(ppm, CDCl₃, 400 MHz):9.05(dd, J = 4.1, 2.9 Hz, 1H), 8.25(m, 2H), 7.90(d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H)。

20

【0322】

ステップ3：(7-フルオロキノリン-6-イル)メタンアミン：7-フルオロキノリン-6-カルボニトリル(1.00 g、5.813 mmol)に、アンモニア(13.5 ml)で飽和したメタノールおよびラネーニッケル(1.27 g)を加え、50~60ポンド毎平方インチで4時間水素付加した。反応混合物を濾過し、濃縮して、表題化合物を褐色の油状物として得た(0.80 g、78%)。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz):8.85(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.35(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06(d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.68(d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.49(t, J = 3.8 Hz, 1H), 3.92(s, 2H), 1.90(br s, 2H)。

【0323】

中間体4：6-クロロ-3-ニトロ-N-(キノリン-6-イルメチル)ピリジン-2-アミン：エタノール(30 ml)中の2,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン(1.62 g、8.42 mmol)の溶液に、炭酸ナトリウム(2.34 g、22.12 mmol)を室温に加え、0 に冷却した後、エタノール(20 ml)中の中間体1(2 g、12.64 mmol)を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を25 mlの水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をジクロロメタン：メタノールを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を黄色の固体として得た(2.0 g、50%)。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz):9.35(t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.85(dd, J = 4.0, 1.4 Hz, 1H), 8.46(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.31(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.79(dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.50(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.80(d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.92(d, J = 6.1 Hz, 2H)。

30

40

【0324】

中間体5：6-クロロ-N-(4-フルオロベンジル)-3-ニトロピリジン-2-アミン：中間体4用に記載された方法と同じ方法を用いて、2,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン(2.05 g、10.65 mmol)、4-フルオロベンジルアミン(2.0 g、15.98 mmol)、エタノール(50 ml)および炭酸ナトリウム(2.94 g、27.80 mmol)から、表題化合物を黄色の固体として得た(2.1 g、70%)。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz):9.21(t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.43(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43(m, 2H), 7.15(m, 2H), 6.79(d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.68(d, J = 6.1 Hz, 2H)。

50

【0325】

中間体6：6-クロロ-N-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-3-ニトロピリジン-2-アミン：中間体4用に記載された方法と同じ方法を用いて、2,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン(0.724g、3.75mmol)、2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジルアミン(1.0g、5.63mmol)、エタノール(25ml)および炭酸ナトリウム(2.94g、27.80mmol)から、表題化合物を黄色の固体として得た(1.14g、61%)。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.94(t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.41(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44(dt, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 7.34(dt, J = 9.3, 4.3 Hz, 1H), 6.81(d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.86(d, J = 5.5 Hz, 2H)。

【0326】

中間体7：6-クロロ-3-ニトロ-N-(2-(キノリン-6-イル)プロパン-2-イル)ピリジン-2-アミン：中間体4用に記載された方法と同じ方法を用いて、2,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン(1.55g、8.05mmol)、中間体2(1.0g、5.36mmol)、エタノール(35ml)および炭酸ナトリウム(2.34g、22.12mmol)から、表題化合物を黄色の固体として得た(0.860g、47%)。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.84(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.76(s, 1H), 8.42(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.33(d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.00(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.91(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.85(dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.49(q, J = 4.2 Hz, 1H), 6.70(d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.89(s, 6H)。

【0327】

中間体8：6-クロロ-N-(7-フルオロキノリン-6-イル)メチル)-3-ニトロピリジン-2-アミン：中間体4用に記載された方法と同じ方法を用いて、2,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン(1.31g、6.81mmol)、中間体3(0.80g、4.54mmol)、エタノール(15ml)および炭酸ナトリウム(0.838g、7.90mmol)から、表題化合物を黄色の固体として得た(0.750g、50%)。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.27(t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.87(d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.49(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.34(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.83(d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.95(d, J = 5.9 Hz, 2H)。

【0328】

中間体9：6-クロロ-N₂-(キノリン-6-イル)メチル)ピリジン-2,3-ジアミン：塩化第一スズ(0.258g、1.143mmol)および濃塩酸(3ml)を、中間体4(0.180g、0.571mmol)に室温に加え、1時間攪拌した。1時間後、塩化第一スズ(0.258g、1.143mmol)および濃塩酸(2ml)を加え、1時間維持した。反応混合物を氷水に注ぎ、炭酸水素ナトリウム溶液でpHを約(およそ)8に調整し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、表題化合物を黄色の固体として得た(0.150g、92%)。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.85(dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.32(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.76(dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.73(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.59(t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.38(d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.92(s, 2H), 4.70(s, 2H)。

【0329】

中間体10：6-クロロ-N₂-(4-フルオロベンジル)ピリジン-2,3-ジアミン：中間体9用に記載された方法と同じ方法を用いて、中間体5(1.5g、5.33mmol)、塩化第一スズ(4.09g、18.13mmol)および濃塩酸(11.5ml)から、表題化合物を黄色の固体として得た(1.3g、99%)。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 7.38(m, 2H), 7.15(m, 2H), 6.71(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.43(t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.37(d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.87(s, 2H), 4.47(d, J = 5.6 Hz, 2H)。

【0330】

中間体11：6-クロロ-N₂-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)ピリジ

10

20

30

40

50

ン - 2 , 3 - ジアミン : 鉄粉 (2 . 0 g 、 3 5 . 8 1 m m o l) を、メタノール (1 0 m l) 中の中間体 6 (1 . 0 g 、 2 . 9 9 m m o l) の溶液に加え、濃塩酸 (1 . 5 m l) を室温に加え、5 時間還流させた。反応混合物をセライト濾過し、濃縮した。氷水を残渣に加え、炭酸水素ナトリウム溶液で pH を約 8 に調整し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、表題化合物を黄色の固体として得た (0 . 6 7 g 、 7 4 %) 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 7.47(dt, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 7.34(dt, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.69(d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.40(d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.13(t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.89(s, 2H), 4.55(d, J = 3.5 Hz, 2H)。

【 0 3 3 1 】

中間体 1 2 : 6 - クロロ - N 2 - (2 - (キノリン - 6 - イル) プロパン - 2 - イル) ピリジン - 2 , 3 - ジアミン : 酢酸 (3 0 m l) を、中間体 7 (2 . 0 g 、 5 . 8 3 m m o l) および鉄粉 (1 . 6 g 、 2 9 . 1 7 m m o l) の混合物に室温に加え、1 2 時間撹拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、表題化合物を褐色の固体として得た (1 . 4 2 g 、 7 7 %) 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.80(d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.30(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.89(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46(q, J = 4.2 Hz, 1H), 6.66(d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.20(d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.04(s, 1H), 5.02(s, 2H), 1.79(s, 6H)。

10

【 0 3 3 2 】

中間体 1 3 : 6 - クロロ - N 2 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) ピリジン - 2 , 3 - ジアミン : 中間体 9 用に記載された方法と同じ方法を用いて、中間体 8 (0 . 7 5 0 g 、 2 . 2 5 m m o l) 、塩化第一スズ (2 . 2 8 g 、 1 0 . 1 4 m m o l) および濃塩酸 (1 3 m l) から、表題化合物を黄色の固体として得た (0 . 5 5 0 g 、 7 4 %) 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.87(d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.36(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.97(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77(d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.50(dd, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 6.74(d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.54(t, J = 5.0 Hz, 1H), 6.39(d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.94(s, 2H), 4.72(d, J = 5.3 Hz, 2H)。

20

【 0 3 3 3 】

中間体 1 4 : 6 - ((5 - クロロ - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン :

30

中間体 9 (0 . 2 2 0 g 、 0 . 7 7 2 m m o l) を酢酸 (1 . 3 m l) に溶解させ、5 に冷却した。0 . 3 5 m l の水中の亜硝酸ナトリウム (0 . 0 6 3 g 、 0 . 9 2 7 m m o l) をゆっくりと加え、その後硫酸 (0 . 0 9 m l) を加えた。反応混合物を室温まで温め、3 0 分間撹拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、炭酸水素ナトリウム溶液で pH を約 8 に調整し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、表題化合物を褐色の固体として得た (0 . 2 2 0 g 、 9 6 %) 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(s, 1H), 8.69(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.35(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.74(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 6.12(s, 2H)。

40

【 0 3 3 4 】

中間体 1 5 : 5 - クロロ - 3 - (4 - フルオロベンジル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン : 中間体 1 4 用に記載された方法と同じ方法を用いて、中間体 1 0 (1 . 3 g 、 5 . 1 7 m m o l) 、酢酸 (9 m l) 、亜硝酸ナトリウム (0 . 4 2 8 g 、 6 . 2 0 m m o l) 、水 (2 . 4 m l) および硫酸 (0 . 5 8 m l) から、表題化合物を褐色の固体として得た (1 . 0 g 、 7 6 %) 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.66(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43(m, 2H), 7.20(m, 2H), 5.90(s, 2H)。

【 0 3 3 5 】

中間体 1 6 : 5 - クロロ - 3 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン : 中間体 1 4 用に記載された方法と同

50

じ方法を用いて、中間体 11 (0.65 g、2.13 mmol)、酢酸 (4 ml)、亜硝酸ナトリウム (0.177 g、2.56 mmol)、水 (0.93 ml) および硫酸 (0.58 ml) から、表題化合物を褐色の固体として得た (0.66 g、98%)。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.66(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.61(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60(dt, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 7.45(dt, J = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 5.98(s, 2H)。

【0336】

中間体 17: 6 - (2 - (5 - クロロ - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - イル) キノリン: 中間体 14 用に記載された方法と同じ方法を用いて、中間体 12 (1.20 g、3.83 mmol)、酢酸 (7.2 ml)、亜硝酸ナトリウム (0.317 g、4.604 mmol)、水 (2.8 ml) および硫酸 (0.5 ml) から、表題化合物を褐色の固体として得た (1.1 g、91%)。¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.29(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.12(d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.10(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.70(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48(dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.41(q, J = 4.2 Hz, 1H), 7.25(m, 1H), 2.44(s, 6H)。質量: 323.76 (M⁺)。

10

【0337】

中間体 18: 6 - ((5 - クロロ - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 7 - フルオロキノリン: 中間体 14 用に記載された方法と同じ方法を用いて、中間体 13 (0.540 g、1.78 mmol)、酢酸 (3.1 ml)、亜硝酸ナトリウム (0.148 g、2.13 mmol)、水 (0.8 ml) および硫酸 (0.2 ml) から、表題化合物を褐色の固体として得た (0.345 g、62%)。¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8.91(d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.36(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.08(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80(d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.70(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40(m, 2H), 6.11(s, 2H)。

20

【0338】

中間体 19: 2 - (2 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) プロパン - 2 - オール
 ステップ 1: ジエチルエーテル (10 ml) 中の 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) エタノール: 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンズアルデヒド (5 g、24.62 mmol) の溶液を、ジエチルエーテル (50 ml) 中の、マグネシウム (1.7 g、73.88 mmol) およびヨウ化メチル (4.58 ml、73.88 mmol) から調製したヨウ化メチルマグネシウムの氷冷溶液に加えた。混合物を温めながら室温で 12 時間攪拌し、0 に冷却し、6 N 希塩酸でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、表題化合物を赤色の液体として得た (5 g、94%)。¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7.40(t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30(dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.21(dd, J = 9.9, 1.9 Hz, 1H), 5.17(q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.49(d, J = 6.5 Hz, 3H)。

30

【0339】

ステップ 2: 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) エタノン: DMF (25 ml) 中の中間体 19 (ステップ 1) (5.0 g、22.82 mmol) の溶液に、重クロム酸ピリジニウム (12.8 g、34.23 mmol) を室温に加えた。12 時間後、反応を水でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、セライト濾過した。有機層をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、表題化合物を赤色の液体として得た (4.1 g、84%)。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 7.76(t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73(dd, J = 10.8, 1.8 Hz, 1H), 7.55(dd, J = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 2.55(s, 3H)。

40

【0340】

ステップ 3: 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) プロパン - 2 - オール: ステップ 1 に記載された方法と同様の方法に従って、マグネシウム (0.33 g、73.88 mmol)、ヨウ化メチル (0.856 ml、13.69 mmol)、ジエチルエーテル (10 ml) およびステップ 2 から得たジエチルエーテル (10 ml) 中の中間体 (1 g

50

、4.56 mmol) から粗生成物を得た。酢酸エチル：石油エーテルを用いるカラムクロマトグラフィによる精製によって、黄色の液体として表題化合物を得た(0.5 g、収率47%)。¹H-NMR(ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7.48(t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27(m, 1H), 7.21(dd, J = 11.3, 1.9 Hz, 1H), 2.04(s, 1H), 1.60(s, 6H)。

【0341】

ステップ4: 2-(2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オール：酢酸カリウム(0.404 g、4.11 mmol)およびビス(ピナコラト)ジボロン(0.575 g、2.26 mmol)を、ジオキサン(16 ml)中のステップ3から得た中間体(0.480 g、2.05 mmol)の溶液に加え、溶液を30分間脱気した。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)・CH₂Cl₂(0.084 g、0.102 mmol)を窒素雰囲気下に加え、80 に加熱した。12時間後、反応混合物をセライト濾過し、濃縮した。粗生成物を酢酸エチル：石油エーテルを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を無色の油状物として得た(0.450 g、61%)。¹H-NMR(ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7.55(s, 1H), 7.54(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.46(d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.13(d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.63(d, J = 5.5 Hz, 6H), 1.33(s, 12H)。

10

【0342】

中間体20: 2-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

20

ステップ1: 4-ブromo-2-フルオロ-1-イソプロポキシベンゼン：THF(100 ml)中の4-ブromo-3-フルオロフェノール(10 g、52.35 mmol)の溶液に、イソプロピルアルコール(4.8 ml、62.62 mmol)およびトリフェニルホスフィン(20.6 g、78.52 mmol)を加え、45 に加熱した後、ジイソプロピルアゾジカルボン酸(15.4 ml、78.52 mmol)を加えた。混合物を1時間還流させ、濃縮し、残渣を酢酸エチル：石油エーテルを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を無色の液体として得て(13.1 g、99%)、それを精製なしで次のステップに使用した。

【0343】

ステップ2: 2-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン：中間体19用のステップ4に記載した方法を用いて、ステップ1の生成物(12.5 g、53.60 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(15 g、58.96 mmol)、酢酸カリウム(10.52 g、107.2 mmol)、ジオキサン(125 ml)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)・CH₂Cl₂(4.4 g、5.36 mmol)から、表題化合物を黄色の油状物として得て(13.9 g、99%)、それを精製なしで次のステップに使用した。

30

【0344】

中間体21: 2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド：中間体19用のステップ4に記載した方法を用いて、4-ブromo-2-メチルベンズアミド(0.700 g、3.27 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.913 g、3.59 mmol)、酢酸カリウム(0.96 g、9.81 mmol)、ジオキサン(12 ml)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)・CH₂Cl₂(0.080 g、0.098 mmol)から、表題化合物を褐色の固体として得て(0.600 g、70%)、それを性質決定なしで次のステップに使用した。

40

【0345】

中間体22: 2-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド：

中間体19用のステップ4に記載した方法を用いて、5-ブromo-2-クロロベンズア

50

ミド (0.800 g、3.83 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.07 g、4.21 mmol)、酢酸カリウム (1.12 g、11.49 mmol)、ジオキサン (10.5 ml) および [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II)・CH₂Cl₂ (0.083 g、0.102 mmol) から、表題化合物を褐色の固体として得て (0.75 g、69%)、それを性質決定なしで次のステップに使用した。

【0346】

中間体 23: 3-アミノ-N,N-ジメチルプロパンアミドトリフルオロアセテート: DMF (1.5 ml) 中の N-boc-3-アミノプロパン酸 (0.150 g、0.793 mmol) の溶液に、N-エチルジイソプロピルアミン (0.205 g、1.58 mmol) および HATU (0.301 g、0.793 mmol) を加え、5 分間攪拌した。ジメチルアミンヒドロクロリド (0.065 g、0.793 mmol) を室温に加え、反応混合物を 12 時間攪拌した。水を反応混合物に加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をメタノール:ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、tert-ブチル 3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピルカルバメートを得た。トリフルオロ酢酸 (1 ml) を得られた生成物に加え、2 時間攪拌し、濃縮して、表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た (0.090 g、40%)。

10

【0347】

中間体 24: 2-アミノ-N,N-ジメチルアセトアミドトリフルオロアセテート: 中間体 23 に基づいて記載された方法を用いて、N-boc-グリシン (0.150 g、0.856 mmol)、DMF (1.5 ml)、N-エチルジイソプロピルアミン (0.221 g、1.70 mmol)、HATU (0.325 g、0.856 mmol) およびジメチルアミンヒドロクロリド (0.069 g、0.856 mmol) から、tert-ブチル 2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチルカルバメート (0.120 g、69%) を得た。生成物をジクロロメタンに溶解させ (1 ml)、トリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を加え、2 時間攪拌し、濃縮して、表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た (0.100 g、46%)。

20

【0348】

中間体 25: 2-アミノ-1-(ピロリジン-1-イル)エタノートリフルオロアセテート: 中間体 23 に基づいて記載された方法を用いて、N-boc-グリシン (0.150 g、0.856 mmol)、DMF (1.5 ml)、N-エチルジイソプロピルアミン (0.110 g、0.856 mmol)、HATU (0.325 g、0.856 mmol) およびピロリジン (0.061 g、0.856 mmol) から、tert-ブチル 2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチルカルバメート (0.120 g、61%) を調製した。生成物をジクロロメタンに溶解させ (1 ml)、トリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を加え、2 時間攪拌し、濃縮して、表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た (0.100 g、41%)。

30

【0349】

中間体 26: 3-アミノ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オントリフルオロアセテート: 中間体 23 に基づいて記載された方法を用いて、N-boc-3-アミノプロピオン酸 (0.150 g、0.793 mmol)、DMF (1.5 ml)、N-エチルジイソプロピルアミン (0.205 g、1.58 mmol)、HATU (0.301 g、0.793 mmol) およびピロリジン (0.056 g、0.793 mmol) から、tert-ブチル 2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)プロピルカルバメート (0.080 g、40%) を調製した。トリフルオロ酢酸 (1 ml) を生成物に加え、2 時間攪拌し、濃縮して、表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た (0.080 g、40%)。

40

【0350】

50

中間体 27 : 3 - アミノ - 1 - (ピペリジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オントリフルオロアセテート :

中間体 23 に基づいて記載された方法を用いて、N - boc - 3 - アミノプロピオン酸 (0 . 250 g、1 . 32 mmol)、DMF (2 . 5 ml)、N - エチルジイソプロピルアミン (0 . 171 g、1 . 32 mmol)、HATU (0 . 503 g、1 . 32 mmol) およびピペリジン (0 . 225 g、2 . 64 mmol) から、Tert - ブチル 2 - オキソ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピルカルバメートを調製した。トリフルオロ酢酸 (1 ml) を生成物に加え、2 時間攪拌し、濃縮して、表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た (0 . 120 g、34 %)。

【 0351】

中間体 28 : 3 - アミノ - 1 - モルホリノプロパン - 1 - オントリフルオロアセテート :

中間体 23 に基づいて記載された方法を用いて、N - boc - 3 - アミノプロピオン酸 (0 . 250 g、1 . 32 mmol)、DMF (2 . 5 ml)、N - エチルジイソプロピルアミン (0 . 171 g、1 . 32 mmol) および HATU (0 . 503 g、1 . 32 mmol) およびモルホリン (0 . 230 g、2 . 64 mmol) から、Tert - ブチル 3 - モルホリノ - 3 - オキソプロピルカルバメートを調製した。トリフルオロ酢酸 (1 ml) を生成物に加え、2 時間攪拌し、濃縮して、表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た (0 . 120 g、33 %)。

【 0352】

中間体 29 : 6 - ((5 - クロロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン :

中間体 9 (0 . 200 g、0 . 702 mmol) をギ酸 (1 . 0 ml) に溶解させ、100 に加熱し、12 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、炭酸水素ナトリウム溶液で pH を 7 ~ 8 に調整し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、表題化合物を帯黄色の褐色の固体として得た (0 . 200 g、収率 97 %)。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.0, 1.3 Hz, 1H), 8.70(s, 1H), 8.33(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.19(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.73(dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.52(dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.37(d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.69(s, 2H)。

【 0353】

中間体 30 : 6 - クロロ - 3 - ニトロ - N - (1 - (キノリン - 6 - イル) エチル) ピリジン - 2 - アミン : 中間体 4 用に記載された方法と同じ方法を用いて、2 , 6 - ジクロロ - 3 - ニトロピリジン (0 . 924 g、4 . 78 mmol)、1 - (キノリン - 6 - イル) エタンアミン (1 . 25 g、7 . 25 mmol)、エタノール (7 ml) および炭酸ナトリウム (1 . 32 g、12 . 54 mmol) から、表題化合物を黄色の固体として得た (0 . 785 g、50 %)。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.86(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.78(d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.44(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.33(dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.99(m, 2H), 7.89(dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.51(q, J = 4.2 Hz, 1H), 6.80(d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.57(quintet, J = 7.1 Hz, 1H), 1.69(d, J = 7.0 Hz, 3H)。

【 0354】

中間体 31 : 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N2 - (1 - (キノリン - 6 - イル) エチル) ピリジン - 2 , 3 - ジアミン ;

ジオキサン (4 ml) 中の中間体 30 (0 . 20 g、0 . 608 mmol) および 1 - tert - ブトキシカルボニル - 1 H - ピラゾール - 4 - ボロン酸ピナコールエステル (0 . 229 g、0 . 778 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (0 . 279 g、2 . 02 mmol) および水 (0 . 8 ml) を加え、30 分間脱気した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 055 g、0 . 047 mmol) を窒素下、室温で加え、反応混合物を 12 時間還流させた。溶媒を完全に蒸発させ、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、粗製ピラゾール化合物を黄

10

20

30

40

50

色の固体として得た(0.219 g)。濃塩酸(3 ml)中のこの中間体の溶液に、塩化第一スズ(0.750 g、18.13 mmol)を室温に加え、5時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、炭酸水素ナトリウム溶液でpHを7~8に調整し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、表題化合物を黄色固体として得て(0.194 g、97%)、それをそのまま次のステップに使用した。

【0355】

中間体32: 6-クロロ-N-((5,7-ジフルオロキノリン-6-イル)メチル) - 3-ニトロピリジン-2-アミン

ステップ1: 2-((5,7-ジフルオロキノリン-6-イル)酢酸): グリセロール(5.2 ml)中の4-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル酢酸(3.2 g、17.1 mmol)、硫酸第一鉄(1.04 g、3.76 mmol)、ニトロベンゼン(1.05 ml、10.26 mmol)および濃H₂SO₄の混合物を、150 で16時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、メタノール(28 ml)を加えた後、6N NaOH水溶液(28 ml)を加え、110 で3時間加熱した。室温まで冷却後、混合物を濃塩酸でpH 3.0まで酸性化した。形成された沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させた。沈殿物をメタノールを用いて還流させ、熱条件下(under hot conditions)で濾過し、濾液を蒸発させて、表題化合物を褐色の固体として得た(1 g、25%)。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 12.72(bs, 1H), 8.98(d, J = 3.1 Hz, 1H); 8.47(d, J = 8.4, 1H); 7.71(d, J = 9.7, 1H); 7.62(dd, J = 8.4, 4.1, 2H); 3.85(s, 2H)。

10

【0356】

ステップ2: (5,7-ジフルオロキノリン-6-イル)メタンアミン: ジフェニルホスホリルアジド(0.5 ml、2.32 mmol)、トリエチルアミン(0.34 ml、2.43 mmol)およびtert-ブタノール(1.3 ml、13.78 mmol)を、ジオキサン(6.5 ml)中のステップ1から得た生成物(0.5 g、2.24 mmol)の溶液に加え、110 で4時間加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび10%クエン酸水溶液に分配した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して褐色の残渣を得て、それをジオキサン(5 ml)およびジクロロメタン(1.5 ml)に溶解させ、HCl(10 ml)で飽和したエーテルで処理し、室温で一晩攪拌した。溶媒を完全に除去した後、NaHCO₃水溶液を残渣に加え、酢酸エチルに抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させて溶媒を除去した。カラムクロマトグラフィによって残渣を精製して、約35 mol%の1,3-ビス((5,7-ジフルオロキノリン-6-イル)メチル)尿素を含有する混合物として表題化合物を得て、それをそのまま次のステップに使用した。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.95(d, J = 3.8 Hz, 2H); 8.45(dd, J = 7.5, 5.2, 2H); 7.65(d, J = 10.9, 2H); 7.59(dd, J = 8.29, 4.2, 2H); 6.50(t, J = 5.6, 1H), 4.44(d, J = 5.6, 2H); 3.90(s, 2H)。

20

30

【0357】

ステップ3: 6-クロロ-N-((5,7-ジフルオロキノリン-6-イル)メチル) - 3-ニトロピリジン-2-アミン: 中間体4用に記載された方法と同じ方法を用いて、

2,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン(1.40 g、7.73 mmol)、(5,7-ジフルオロキノリン-6-イル)メタンアミン(1.00 g、5.15 mmol)、エタノール(10 ml)および炭酸ナトリウム(0.97 g、9.22 mmol)から、表題化合物を黄色の固体として得た(0.050 g、5%)。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.09(t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.96(d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.49(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.41(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68(d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.61(dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.79(d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.97(d, J = 5.5 Hz, 2H)。

40

【0358】

中間体33: 6-クロロ-N₂-((5,7-ジフルオロキノリン-6-イル)メチル)ピリジン-2,3-ジアミン:

中間体9用に記載された方法と同じ方法を用いて、中間体32(0.12 g、0.342 mmol)、塩化第一スズ(0.347 g、1.54 mmol)および濃塩酸(2 ml

50

) から、表題化合物を褐色の固体として得て (0 . 0 8 0 g、7 3 %)、それをそのまま次のステップに使用した。

【 0 3 5 9 】

中間体 3 4 : 6 - ((5 - クロロ - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 5 , 7 - ジフルオロキノリン : 中間体 1 4 用に記載された方法と同じ方法を用いて、中間体 3 3 (0 . 0 8 0 g、0 . 2 4 9 m m o l)、酢酸 (0 . 4 m l)、亜硝酸ナトリウム (0 . 0 2 0 g、0 . 2 9 9 m m o l)、水 (0 . 2 m l) および硫酸 (0 . 1 m l) から、表題化合物を褐色の固体として得た (0 . 0 6 8 g、8 3 %)。¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8.98(d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.43(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.32(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.65(d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.48(dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 6.10(s, 2H), 7.39(d, J = 8.6 Hz, 1H)。

10

【 0 3 6 0 】

中間体 3 5 : 2 - クロロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンズアミド :

中間体 1 9 用のステップ 4 に記載した方法を用いて、4 - ブロモ - 2 - クロロベンズアミド (0 . 5 0 0 g、2 . 1 3 m m o l)、ビス (ピナコラト) ジボロン (0 . 5 9 5 g、2 . 3 4 m m o l)、酢酸カリウム (0 . 6 2 7 g、6 . 3 9 m m o l)、ジオキササン (3 . 6 m l) および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) · CH₂Cl₂ (0 . 0 5 2 g、0 . 0 6 3 m m o l) から、表題化合物を褐色の固体として得た (0 . 7 5 g、6 9 %)。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 7.91(s, 1H), 7.89(m, 1H), 7.61(m, 2H), 7.44(d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.14(s, 12 H)。

20

【 0 3 6 1 】

中間体 3 6 : N - (ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルメチル) - 6 - クロロ - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン :

中間体 4 用に記載された方法と同じ方法を用いて、2 , 6 - ジクロロ - 3 - ニトロピリジン (4 . 7 5 g、2 4 . 6 6 m m o l)、ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルメタンアミン (2 . 7 0 g、1 6 . 4 4 m m o l)、エタノール (5 0 m l) および炭酸ナトリウム (3 . 0 3 g、2 8 . 6 0 m m o l) から、表題化合物を黄色の固体として得て (0 . 4 6 0 g、9 %)、それをそのまま次のステップに使用した。

30

【 0 3 6 2 】

中間体 3 7 : N 2 - (ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルメチル) - 6 - クロロピリジン - 2 , 3 - ジアミン : 中間体 9 用に記載された方法と同じ方法を用いて、中間体 3 6 (0 . 4 5 0 g、1 . 4 0 m m o l)、塩化第一スズ (1 . 4 2 g、6 . 3 1 m m o l) および濃塩酸 (7 . 5 m l) から、表題化合物を黄色の固体として得て (0 . 3 6 0 g、8 8 %)、それをそのまま次のステップに使用した。

【 0 3 6 3 】

中間体 3 8 : 6 - ((5 - クロロ - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) ベンゾ [d] チアゾール : 中間体 1 4 用に記載された方法と同じ方法を用いて、中間体 3 7 (0 . 3 5 0 g、0 . 2 4 9 m m o l)、酢酸 (1 . 7 5 m l)、亜硝酸ナトリウム (0 . 0 9 9 g、1 . 4 4 m m o l)、水 (0 . 8 m l) および硫酸 (0 . 4 m l) から、表題化合物を褐色の固体として得た (0 . 0 6 8 g、8 3 %)。¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8.99(s, 1H), 8.32(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.11(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.66(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36(d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.00(s, 2H)。

40

【 0 3 6 4 】

中間体 3 9 : 6 - クロロ - N 2 - (1 - (キノリン - 6 - イル) エチル) ピリジン - 2 , 3 - ジアミン : 中間体 9 用に記載された方法と同じ方法を用いて、中間体 3 0 (0 . 9 0 0 g、2 . 7 2 m m o l)、塩化第一スズ (2 . 7 7 g、1 2 . 2 8 m m o l) および濃塩酸 (1 . 5 m l) から、表題化合物を薄茶色の固体として得て (0 . 6 0 0 g、7 4

50

%)、それを精製なしで次のステップに使用した。

【0365】

中間体40: 6-(1-(5-クロロ-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)エチル)キノリン: 中間体14用に記載された方法と同じ方法を用いて、中間体39(0.575g、1.91mmol)、酢酸(3.5ml)、亜硝酸ナトリウム(0.159g、2.30mmol)、水(1ml)および硫酸(0.3ml)から、表題化合物を褐色の固体として得た(0.500g、84%)。¹H-NMR(ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8.90(dd, J = 4.0, 2.7 Hz, 1H), 8.31(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.15(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.09(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.89(dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.42(dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 7.34(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.50(q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.29(d, J = 7.2 Hz, 3H)。

10

【0366】

中間体41: 4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド: 塩化チオニル(10ml)を4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(1.0g、3.71mmol、Hattori et. al. in Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 2198に記載の通りに調製)に加え、3時間還流させた。過剰な塩化チオニルを減圧下で除去し、残渣を0まで冷却した。25%アンモニア水(7ml)を加え、15分間攪拌した。形成された沈殿物を炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物を褐色の固体として得た(0.500g、50%)、それをそのまま次のステップに使用した。

20

【0367】

中間体42: 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド: 中間体19用のステップ4に記載した方法を用いて、中間体41(0.500g、1.86mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.705g、2.77mmol)、酢酸カリウム(0.743g、7.57mmol)、ジオキサン(4.6ml)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)・CH₂Cl₂(0.061g、0.067mmol)から、表題化合物を褐色の固体として得た(0.30g、50%)、それを精製なしで次のステップのために使用した。

【実施例】

【0368】

30

実施例1

6-(5-(4-メトキシフェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン

ジオキサン(2.4ml)中の中間体14(0.120g、0.405mmol)および4-メトキシフェニルボロン酸(0.078g、0.519mmol)の溶液に、炭酸カリウム(0.186g、1.35mmol)および水(0.5ml)を加え、30分間脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.037g、0.032mmol)を窒素下、室温で加え、反応混合物を12時間還流させた。溶媒を完全に蒸発させ、水を残渣に加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をメタノール:ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を黄色の固体として得た(0.084g、56%)。融点: 144~146。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.58(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.37(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.22(d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.06(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.02(m, 2H), 7.83(dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.55(dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.10(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.18(s, 2H), 3.83(s, 3H)。質量分析(m/z): 367.95(M⁺)。

40

【0369】

実施例2

6-(5-(3-メトキシフェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン

50

実施例 1 用に記載された方法に従って、中間体 14 (0.120 g、0.405 mmol)、3-メトキシフェニルボロン酸 (0.078 g、0.519 mmol)、炭酸カリウム (0.186 g、1.35 mmol)、ジオキサソ (2.4 ml)、水 (0.5 ml) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.037 g、0.032 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0.080 g、53%)。融点: 133 ~ 135。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.0, 1.1 Hz, 1H), 8.64(d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.36(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.99(d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.83(m, 2H), 7.74(s, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.47(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10(dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.21(s, 2H), 3.83(s, 3H)。質量分析(m/z): 368.02(M⁺)。 10

【0370】

実施例 3

3-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアルデヒド:

実施例 1 用に記載された方法に従って、中間体 14 (0.140 g、0.473 mmol)、3-ホルミルフェニルボロン酸 (0.098 g、0.605 mmol)、炭酸カリウム (0.217 g、1.57 mmol)、ジオキサソ (2.8 ml)、水 (0.6 ml) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.043 g、0.032 mmol) を用いて、表題化合物を調製し、表題化合物を定量的に得た。 20

【0371】

実施例 4

(3-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)フェニル)メタノール

水素化ホウ素ナトリウム (0.018 g、0.493 mmol) を、メタノール (4 ml) 中の実施例 3 (0.180 g、0.493 mmol) の溶液に加え、0 に冷却し、1 時間攪拌した。氷冷した水を混合物に加え、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をメタノール:ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を黄色の固体として得た (0.044 g、24%)。融点 191 ~ 193。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.63(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.21(d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.12(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 8.02(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83(dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.53(m, 3H), 6.20(s, 2H), 5.30(t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.58(d, J = 5.4 Hz, 2H)。質量分析(m/z): 368.37(M⁺ + 1)。 30

【0372】

実施例 5

4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアルデヒド

実施例 1 用に記載された方法に従って、中間体 14 (0.140 g、0.473 mmol)、4-ホルミルフェニルボロン酸 (0.098 g、0.605 mmol)、炭酸カリウム (0.217 g、1.57 mmol)、ジオキサソ (2.8 ml)、水 (0.5 ml) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.043 g、0.037 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体 (0.100 g、58%)。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.10(s, 1H), 8.88(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.74(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.48(d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.39(dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 8.25(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.08(d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.04(d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.02(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.84(dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.51(q, J = 4.3 Hz, 1H), 6.23(s, 2H)。 40

【0373】

実施例 6

(4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5 50

- b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) メタノール

0 に冷却したメタノール (4 m l) 中の実施例 5 (0 . 1 8 0 g 、 0 . 4 9 3 m m o l) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0 . 0 1 8 g 、 0 . 4 9 3 m m o l) を加え、1 時間攪拌した。反応を氷冷した水を加えることでクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をメタノール : ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を黄色の固体として得た (0 . 0 7 0 g 、 3 9 %) 。融点 : 1 8 7 ~ 1 8 9 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz) : 8.88(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.63(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.22(d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.12(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 8.02(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83(dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.49(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.20(s, 2H), 5.32(t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.58(d, J = 5.7 Hz, 2H)。質量分析(m/z) : 367.88(M⁺)。 10

【 0 3 7 4 】

実施例 7

メチル 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート

実施例 1 用に記載された方法に従って、中間体 1 4 (0 . 1 3 0 g 、 0 . 4 3 9 m m o l) 、 4 - メトキシカルボニルフェニル硼酸 (0 . 1 0 0 g 、 0 . 5 6 2 m m o l) 、 炭酸カリウム (0 . 2 0 2 g 、 1 . 4 6 m m o l) 、 ジオキサン (2 . 6 m l) 、 水 (0 . 5 m l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 0 4 0 g 、 0 . 0 3 5 m m o l) を用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0 . 1 0 0 g 、 5 7 %) 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz) : 8.88(dd, J = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.72(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.39(m, 3H), 8.21(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.12(d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.02(s, 1H), 8.02(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84(dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.23(s, 2H), 3.89(s, 3H)。 20

【 0 3 7 5 】

実施例 8

4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) 安息香酸

メタノール (1 . 4 m l) 中の実施例 7 (0 . 0 9 5 g 、 0 . 2 4 0 m m o l) の溶液に、水 (0 . 3 6 m l) 中の水酸化リチウム (0 . 0 2 8 g 、 1 . 2 0 m m o l) を加え、室温で攪拌した。1 2 時間後、0 . 5 N 塩酸を用いて pH を (およそ) 7 . 5 に調整し、沈殿した固体を濾過し、酢酸エチルおよび石油エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0 . 0 7 0 g 、 7 6 %) 。融点 : 2 4 5 ~ 2 4 7 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz) : 13.18(s, 1H), 8.88(dd, J = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.71(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.39(d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.36(d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.21(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.10(d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.03(d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.84(dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.22(s, 2H)。質量分析(m/z) : 381.88(M⁺)。 30

【 0 3 7 6 】

実施例 9

N - メチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例 8 (0 . 0 5 0 g 、 0 . 1 3 1 m m o l) を塩化チオニル (2 m l) と共に 3 時間還流させた。塩化チオニルを蒸発させ、残渣を 0 に冷却し、エタノール性 5 0 % メチルアミン (1 m l) を加え、1 5 分間攪拌した。形成された沈殿物をジクロロメタンに溶解させ、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0 . 0 2 0 g 、 3 9 %) 。融点 : 2 2 0 ~ 2 2 2 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz) : 8.88(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.69(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.57(q, J = 4.5 Hz, 1H), 8.38(d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.33(d, J = 8.5 40

10

20

30

40

50

Hz, 2H), 8.20(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03(m, 4H), 7.84(dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 6.22(s, 2H), 2.81(d, J = 4.5 Hz, 3H)。質量分析(m/z): 394.97(M⁺)。

【0377】

実施例10

4 - (3 - (4 - フルオロベンジル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアルデヒド

実施例1用に記載された方法に従って、中間体15 (0.100 g、0.380 mmol)、4 - ホルミルフェニルボロン酸 (0.073 g、0.487 mmol)、炭酸カリウム (0.175 g、1.26 mmol)、ジオキサソ (2.3 ml)、水 (0.5 ml) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.035 g、0.030 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体 (0.095 g、68%)。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.11(s, 1H), 8.72(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.48(d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.24(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.10(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55(m, 2H), 7.22(m, 2H), 6.01(s, 2H)。

10

【0378】

実施例11

(4 - (3 - (4 - フルオロベンジル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) メタノール

0 に冷却したメタノール (2 ml) 中の実施例10 (0.095 g、0.259 mmol) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.010 g、0.259 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応を氷冷した水を加えることでクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をメタノール:ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0.040 g、46%)。融点: 210 ~ 213。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.61(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.22(d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.11(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53(m, 4H), 7.21(m, 2H), 5.98(s, 2H), 5.32(t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.59(d, J = 5.7 Hz, 2H)。質量分析(m/z): 335.05(M⁺+1)。

20

【0379】

実施例12

メチル2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート

実施例1用に記載された方法に従って、中間体14 (0.300 g、1.01 mmol)、3 - フルオロ - 4 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸 (0.257 g、1.29 mmol)、炭酸カリウム (0.466 g、13.37 mmol)、ジオキサソ (6 ml)、水 (1.2 ml) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.093 g、0.081 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体 (0.300 g、71%)。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.74(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38(dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 8.27(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 8.22(m, 1H), 8.07-8.00(m, 3H), 7.83(dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.63(m, 1H), 6.24(s, 2H), 3.89(s, 3H)。

30

40

【0380】

実施例13

2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) 安息香酸

メタノール (3.5 ml) 中の実施例12 (0.230 g、0.556 mmol) の溶液に、水 (0.9 ml) 中の水酸化リチウム (0.132 g、5.56 mmol) を加え、室温で攪拌した。12時間後、0.5 N 塩酸を用いて pH を 7 ~ 7.5 に調整し、沈殿した固体を濾過し、酢酸エチルおよび石油エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物を薄茶色の固体として得た (0.130 g、61%)。融点: 254 ~ 257。¹H

50

-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 13.43(s, 1H), 8.88(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.73(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.38(d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.25(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.19(m, 2H), 8.04(m, 3H), 7.83(dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.23(s, 2H)。MS(m/z): 400.01(M⁺+1)。

【 0 3 8 1 】

実施例 1 4

2 - フルオロ - N - メチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例 1 3 (0 . 0 4 5 g、0 . 1 1 2 m m o l) に、塩化チオニル (3 m l) を加え、3 時間還流させた。過剰な塩化チオニルを減圧下で除去し、残渣を 0 に冷却した。エタノール (5 0 % 溶液、3 m l) 中のメチルアミンを加え、1 5 分間攪拌した。形成された沈殿物をジクロロメタンに溶解させ、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、表題化合物を薄茶色の固体として得た (0 . 0 1 5 g、3 2 %)。融点: 2 1 2 ~ 2 1 4 。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.37(m, 2H), 8.23(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18(m, 2H), 8.04(d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.02(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83(dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.80(t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 6.23(s, 2H), 2.80(d, J = 4.6 Hz, 3H)。MS(m/z): 412.96(M⁺)。

10

【 0 3 8 2 】

実施例 1 5

2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例 1 3 (0 . 0 4 5 g、0 . 1 1 2 m m o l) に、塩化チオニル (3 m l) を加え、3 時間還流させた。過剰な塩化チオニルを減圧下で除去し、残渣を 0 に冷却した。アンモニア水 (2 5 % 溶液、3 m l) を加え、1 5 分間攪拌した。形成された沈殿物をジクロロメタンに溶解させ、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0 . 0 2 5 g、5 6 %)。融点: 1 9 8 ~ 2 0 0 。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38(dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 8.23(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.17(m, 2H), 8.04(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.02(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.84(m, 3H), 7.74(br s, 1H), 7.54(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.23(s, 2H)。質量分析(m/z): 398.89(M⁺)。

20

30

【 0 3 8 3 】

実施例 1 6

(2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) メタノール

0 に冷却した T H F (1 . 3 m l) 中の実施例 1 2 (0 . 1 3 0 g、0 . 3 1 4 m m o l) の溶液に、D I B A L - H (トルエン中 2 5 %、0 . 8 4 m l、1 . 2 5 m m o l) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をメタノール:ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を淡黄色の固体として得た (0 . 0 3 0 g、2 5 %)。融点: 2 0 2 ~ 2 0 4 。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.67(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.12(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.04(m, 3H), 7.83(dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.65(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.22(s, 2H), 5.41(t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.62(d, J = 5.6 Hz, 2H)。質量分析(m/z): 386.01(M⁺+1)。

40

【 0 3 8 4 】

実施例 1 7

メチル 4 - (3 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) - 3 H - [1 , 2 , 3]

50

トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-2-フルオロベンゾエート:

実施例1用に記載された方法に従って、中間体16(0.300g、0.951mmol)、3-フルオロ-4-メトキシカルボニルフェニルボロン酸(0.241g、1.21mmol)、リン酸カリウム(0.606g、2.856mmol)、トルエン(10ml)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.088g、0.076mmol)を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体(0.380g、92%)。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.71(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.25(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 8.15(d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.06(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53(dt, J = 8.9, 5.2 Hz, 1H), 7.46(dt, J = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 6.13(s, 2H), 3.89(s, 3H)。

10

【0385】

実施例18

4-(3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-2-フルオロ安息香酸

メタノール(1ml)、THF(2ml)中の実施例17(0.300g、0.725mmol)の溶液に、水(1ml)中の水酸化ナトリウム(0.150g、3.75mmol)を加え、室温で撹拌した。12時間後、0.5N塩酸を用いてpHを7~7.5に調整し、沈殿した固体を濾過し、酢酸エチルおよび石油エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物を薄茶色の固体として得た(0.120g、41%)。融点: 211~213。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.65(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02(m, 2H), 7.83(t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.60(dt, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 7.46(dt, J = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 6.11(s, 2H)。質量分析(m/z): 418.70(M⁺)。

20

【0386】

実施例19

4-(3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-2-フルオロ-N-メチルベンズアミド

実施例18(0.100g、0.250mmol)に、塩化チオニル(2ml)を加え、3時間還流させた。過剰な塩化チオニルを減圧下で除去し、残渣を0に冷却した。エタノール(50%溶液、3ml)中のメチルアミンを加え、15分間撹拌した。形成された沈殿物を濾過し、石油エーテルで洗浄し、表題化合物を薄茶色の固体として得た(0.030g、27%)。融点: 213~215。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.69(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.36(br s, 1H), 8.22(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.12(d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.10(d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.80(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61(dt, J = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 7.45(dt, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 6.13(s, 2H), 2.80(d, J = 4.3 Hz, 3H)。質量分析(m/z): 431.80(M⁺)。

30

【0387】

実施例20

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアミド

実施例8(0.090g、0.235mmol)に、塩化チオニル(3ml)を加え、3時間還流させた。過剰な塩化チオニルを減圧下で除去し、残渣を0に冷却した。エタノールアミン(5ml)を加え、1時間撹拌した。形成された沈殿物を濾過し、石油エーテルで洗浄し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(0.022g、22%)。融点: > 260。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.69(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.57(t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.38(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.34(d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.21(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.03(m, 4H), 7.84(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.22(s, 2H), 4.76(t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.53(q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.36(t, J = 6.0, 4.3 Hz, 2H)。

40

【0388】

実施例21

50

4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例 8 (0 . 0 5 0 g、0 . 1 3 1 m m o l) に、塩化チオニル (1 m l) を加え、3 時間還流させた。過剰な塩化チオニルを減圧下で除去し、残渣を 0 に冷却した。アンモニア水 (2 5 % 溶液、3 m l) を加え、1 5 分間攪拌した。形成された沈殿物を濾過し、石油エーテルで洗浄し、乾燥させ、表題化合物を黄色の固体として得た (0 . 0 2 0 g、4 0 %)。融点：2 2 9 ~ 2 3 1 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.69(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38(dd, J = 7.4 Hz, 1H), 8.33(d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.21(d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 8.04-8.00(m, 4H), 7.84(dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 6.22(s, 2H)。質量分析(m/z): 380.90(M⁺ +1)。

10

【 0 3 8 9 】

実施例 2 2

リチウム 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート

メタノール中の、実施例 8 (0 . 0 1 0 g、0 . 0 2 6 m m o l) に対して、水酸化リチウム (1 . 0 9 m g) が存在し、室温で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を十分に濃縮し、表題化合物を黄色の固体として得た (0 . 0 1 0 g、9 8 %)。融点：> 2 8 0 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.61(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.13(m, 3H), 8.03(s, 1H), 8.02(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.97(d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.83(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 6.20(s, 2H)。

20

【 0 3 9 0 】

実施例 2 3

6 - ((5 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン :

ジオキササン (2 . 4 m l) 中の中間体 1 4 (0 . 1 2 0 g、0 . 4 0 5 m m o l) および 3 - トリフルオロメトキシフェニル硼酸 (0 . 1 0 7 g、0 . 5 1 9 m m o l) の溶液に、炭酸カリウム (0 . 1 8 6 g、1 . 3 5 m m o l) および水 (0 . 5 m l) を加え、3 0 分間脱気した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0 . 0 3 7 g、0 . 0 3 2 m m o l) を窒素下、室温で加え、反応混合物を 1 2 時間還流させた。溶媒を完全に蒸発させ、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をメタノール：ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を灰色の固体として得た (0 . 0 9 0 g、5 3 %)。融点：1 4 0 ~ 1 4 2 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.71(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.35(d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.29(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 8.03(s, 1H), 8.01(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83(dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.71(t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 2H), 6.22(s, 2H)。質量分析(m/z): 421.92(M⁺)。

30

【 0 3 9 1 】

実施例 2 4

3 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェノール

ジクロロメタン (1 m l) 中の実施例 2 (0 . 1 1 0 g、0 . 2 9 9 m m o l) の溶液に、B B r₃ (ジクロロメタン中 1 M、0 . 8 2 m l) を 0 で加え、反応混合物を室温まで温め、1 時間攪拌した。反応混合物を 1 . 5 N 塩酸でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をメタノール：ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0 . 0 3 0 g、2 8 %)。融点：2 5 5 ~ 2 5 7 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.70(s, 1H), 8.88(dd, J = 4.1, 2.6 Hz, 1H), 8.62(d, J = 8.7 Hz

40

50

, 1H), 8.37(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04(m, 3H), 7.83(dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.64(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.35(t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 6.19(s, 2H)。質量分析(m/z): 354.02(M⁺)。

【0392】

実施例 25

6 - ((5 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

ジオキサソ (3 ml) 中の中間体 14 (0 . 100 g、0 . 405 mmol) および 3 - ジフルオロメトキシフェニルボロン酸 (0 . 081 g、0 . 438 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (0 . 155 g、1 . 12 mmol) および水 (0 . 5 ml) を加え、30 分間脱気した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0 . 031 g、0 . 032 mmol) を窒素下、室温で加え、反応混合物を 12 時間還流させた。溶媒を完全に蒸発させ、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をメタノール : ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0 . 046 g、29%)。融点 : 122 ~ 125 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.69(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.36(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.18(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13(d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.03(m, 3H), 7.84(dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.63(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 7.34(dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.22(s, 2H)。質量分析(m/z): 403.79(M⁺)。

【0393】

実施例 26

(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) メタノン

DMF (1 ml) 中の実施例 8 (0 . 100 g、0 . 262 mmol) の溶液に、HOBt (0 . 042 g、0 . 314 mmol)、EDC-HCl (0 . 125 g、0 . 655 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 1 ml、0 . 786 mmol) を加え、5 分間撹拌した。4 - メチルピペラジン (0 . 023 g、0 . 235 mmol) を室温で加え、反応混合物を 12 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をメタノール : ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を黄色の固体として得た (0 . 020 g、17%)。融点 : 156 ~ 158 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.69(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.36(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.31(d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.17(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.02(dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 2H), 7.83(dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.56(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52(dd, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 6.21(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.30(s, 2H), 2.36(s, 4H), 2.19(s, 3H)。

【0394】

実施例 27

N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

DMF (1 ml) 中の実施例 8 (0 . 200 g、0 . 524 mmol) の溶液に、HOBt (0 . 084 g、0 . 629 mmol)、EDC-HCl (0 . 250 g、1 . 31 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 2 ml、1 . 57 mmol) を加え、5 分間撹拌した。2 - N,N - ジメチルエチルアミン (0 . 046 g、0 . 524 mmol) を室温で加え、反応混合物を 12 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をメタノール : ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を黄色の固体として得た (0 . 100 g、42%)。融点 : 122 ~ 125 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.69(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.54(t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.38(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.33(d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.20(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.03-

7.98(m, 4H), 7.84(dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.22(s, 2H), 3.41(q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.47(m, 2H), 2.20(s, 6H)。

【 0 3 9 5 】

実施例 28

4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンズアミド

DMF (1 m l) 中の実施例 8 (0 . 2 0 0 g 、 0 . 5 2 4 m m o l) の溶液に、H O B T (0 . 0 8 4 g 、 0 . 6 2 9 m m o l) 、 E D C - H C l (0 . 2 5 0 g 、 1 . 3 1 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 2 m l 、 1 . 5 7 m m o l) を加え、5 分間攪拌した。4 - アミノテトラヒドロピラン (0 . 1 0 6 g 、 1 . 0 4 m m o l) を室温で加え、反応混合物を 1 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をメタノール：ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0 . 0 5 0 g 、 2 0 %) 。融点：2 0 2 ~ 2 0 5 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz) : 8.88(dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.69(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.44(d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.38(d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.33(d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.20(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03-7.99(m, 4H), 7.85(dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.22(s, 2H), 4.04(m, 1H), 3.89(d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.39(t, J = 10.0 Hz, 2H), 1.78(d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.63(m, 2H)。

10

20

【 0 3 9 6 】

実施例 29

t e r t - ブチル 4 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

DMF (1 m l) 中の実施例 8 (0 . 2 0 0 g 、 0 . 5 2 4 m m o l) の溶液に、H O B T (0 . 0 8 4 g 、 0 . 6 2 9 m m o l) 、 E D C - H C l (0 . 2 5 0 g 、 1 . 3 1 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 2 m l 、 1 . 5 7 m m o l) を加え、5 分間攪拌した。1 - B o c - 4 - アミノピペリジン (0 . 2 1 0 g 、 1 . 0 4 m m o l) を室温で加え、反応混合物を 1 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をメタノール：ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0 . 1 2 5 g 、 4 2 %) 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz) : 8.88(dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.69(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.40(d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.38(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.33(d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.20(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.03-7.99(m, 4H), 7.84(dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 6.22(s, 2H), 3.99(m, 3H), 2.87(m, 2H), (d, J = 9.9 Hz, 2H), 1.45-1.37(m, 11H)。

30

【 0 3 9 7 】

実施例 30

N - (ピペリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド

THF (1 m l) 中の実施例 29 (0 . 1 2 5 g 、 0 . 2 2 2 m m o l) の溶液に、塩酸 (1 . 5 m l) で飽和したエーテルを 0 で加え、1 5 分間攪拌した。形成された沈殿物をエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物を淡黄色の固体として得た (0 . 1 0 5 g 、 9 5 %) 。融点：2 2 0 ~ 2 2 4 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz) : 9.14(d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.90(m, 3H), 8.72(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.67(d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.33(d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.28(m, 3H), 8.11(dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 8.05(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89(dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 6.29(s, 2H), 4.11(m, 1H), 3.59(m, 1H), 3.34(m, 1H), 3.01(m, 2H), 1.99(m, 2H), 1.85(m, 2H)。

40

【 0 3 9 8 】

50

実施例 3 1

N - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

DMF (1 . 5 m l) 中の実施例 1 3 (0 . 1 5 0 g 、 0 . 3 7 5 m m o l) の溶液に、H O B T (0 . 0 6 8 g 、 0 . 4 5 4 m m o l) 、 E D C - H C l (0 . 1 8 0 g 、 0 . 9 4 1 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 1 5 m l 、 1 . 0 9 m m o l) を加え、5 分間攪拌した。2 - N , N - ジメチルエチルアミン (0 . 1 2 3 g 、 1 . 3 9 m m o l) を室温で加え、反応混合物を 1 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をメタノール : ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を黄色の固体として得た (0 . 0 2 9 g 、 1 7 %) 。融点 : 1 2 2 ~ 1 2 5 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz) : 8.88(d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.72(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.37(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.29(br s, 1H), 8.23(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18(m, 2H), 8.04(s, 1H), 8.02(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84(m, 2H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 6.23(s, 2H), 3.39(m, 4H), 2.49(s, 6H)。

【 0 3 9 9 】

実施例 3 2

(S) - (2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)ピロリジン - 1 - イル) (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル)フェニル)メタノンヒドロクロリド

DMF (1 m l) 中の実施例 8 (0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 6 2 m m o l) の溶液に、H O B T (0 . 0 4 2 g 、 0 . 3 1 4 m m o l) 、 E D C - H C l (0 . 1 2 5 g 、 0 . 6 5 5 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 3 m l 、 2 . 3 5 m m o l) を加え、5 分間攪拌した。(s) - 1 - (ピロリジン - 2 - イルメチル)ピロリジン (0 . 1 2 0 g 、 0 . 7 8 3 m m o l) を室温で加え、反応混合物を 1 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をメタノール : ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、遊離塩基を黄色の固体として得た (0 . 0 6 0 g) 。遊離塩基を T H F (5 m l) 中に溶解させ、塩酸 (2 m l) で飽和したエーテルを 0 で加え、1 5 分間攪拌した。形成された沈殿物をエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物を淡黄色の固体として得た (0 . 0 4 0 g 、 2 7 %) 。融点 : 1 2 0 ~ 1 2 2 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz) : 10.00(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.77(m, 1H), 8.72(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.33(d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.22(m, 3H), 8.04(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.80(m, 1H), 7.74(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.28(s, 2H), 3.75-3.30(m, 9H), 2.18-1.90(m, 8H)。

【 0 4 0 0 】

実施例 3 3

(4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル) (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル)フェニル)メタノン

DMF (1 m l) 中の実施例 8 (0 . 1 5 0 g 、 0 . 3 9 3 m m o l) の溶液に、H O B T (0 . 0 6 3 g 、 0 . 4 7 1 m m o l) 、 E D C - H C l (0 . 1 8 7 g 、 0 . 9 8 3 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 1 6 m l 、 1 . 1 7 m m o l) を加え、5 分間攪拌した。(2 - (ピペラジン - 1 - イル)エタノール (0 . 0 4 6 g 、 0 . 3 5 3 m m o l) を室温で加え、反応混合物を 1 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をメタノール : ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を黄色の固体として得た (0 . 0 2 5 g 、 1 3 %) 。融点 : 1 5 8 ~ 1 6 0 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz) : 8.88(d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.67(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38(d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.31(d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.17(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02(t, J = 4.2 Hz, 2H),

7.83(dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.56(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.21(s, 2H), 4.44(t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.62(m, 2H), 3.51(q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.42(m, 8H)。

【0401】

実施例34

(R) - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) メタノンヒドロクロリド

DMF (1 ml) 中の実施例8 (0.150 g, 0.393 mmol) の溶液に、HOBt (0.063 g, 0.471 mmol)、EDC-HCl (0.187 g, 0.983 mmol) およびトリエチルアミン (0.16 ml, 1.17 mmol) を加え、5分間攪拌した。(R) - ピロリジン - 3 - オール (0.030 g, 0.353 mmol) を室温で加え、反応混合物を12時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をメタノール：ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、黄色の固体として (0.015 g) アミドを得た。前記アミドをTHF (2 ml) 中に溶解させ、塩酸 (2 ml) で飽和したエーテルを0 で加え、15分間攪拌した。形成された沈殿物をエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物を黄色の固体として得た (0.017 g, 10%)。融点：120 ~ 122。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.87(d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.68(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.30(d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.17(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.83(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.69(m, 2H), 7.52(dd, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 6.21(s, 2H), 3.61(m, 3H), 3.44(m, 1H), 1.95-1.80(m, 4H)。

【0402】

実施例35

N - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

DMF (0.7 ml) 中の実施例8 (0.120 g, 0.314 mmol) の溶液に、N - エチルジイソプロピルアミン (0.041 g, 0.314 mmol) およびHATU (0.119 g, 0.314 mmol) を加え、5分間攪拌した。(2 - (ピペリジン - 1 - イル) エタンアミン (0.040 g, 0.314 mmol) を室温で加え、反応混合物を12時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をメタノール：ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を黄色の固体として得た (0.080 g, 52%)。融点：104 ~ 107。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.70(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.62(bs, 1H), 8.38(m, 3H), 8.21(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03-7.98(m, 4H), 7.84(dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.22(s, 2H), 3.48(bs, 2H), 2.48(m, 6H), 1.54(m, 6H)。

【0403】

実施例36

N - (2 - モルホリノエチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例35用に記載された方法に従って、(2 - (ピペリジン - 1 - イル) エタンアミンの代わりに2 - モルホリノエタンアミン (0.040 g, 0.314 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0.070 g, 45%)。融点：146 ~ 149。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.70(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.54(t, J = 4.5 Hz, 1H), 8.38(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.34(d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.20(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03-7.98(m, 4H), 7.84(dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.22(s, 2H), 3.57(t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.41(m, 2H), 2.46(m, 6H)。

【0404】

実施例37

N - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例35用に記載された方法に従って、(2 - (ピペリジン - 1 - イル) エタンアミンの代わりに 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エタンアミン (0 . 0 3 6 g、0 . 3 1 4 m m o l) を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0 . 0 6 5 g、4 3 %)。融点 : 1 3 5 ~ 1 3 7 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.70(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.58(m, 1H), 8.38(d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.34(d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.21(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03(d, J = 3.5 Hz, 2H), 8.00(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.84(dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.22(s, 2H), 3.41(d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.49(m, 6H), 1.68(s, 4H)。

10

【0405】

実施例38

(4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) メタノン :

1 : 1 の DMF / ジクロロメタン (dichloromethane) 混合物 (1 . 0 m l) 中の実施例 8 (0 . 1 0 0 g、0 . 2 6 2 m m o l) の溶液に、BOP (0 . 1 2 1 g、0 . 2 7 5 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 1 m l、0 . 7 8 6 m m o l) を加え、30分間攪拌した。4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン (0 . 0 4 4 g、0 . 2 8 8 m m o l) を室温で加え、反応混合物を12時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をメタノール : ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を黄色の固体として得た (0 . 0 1 7 g、1 2 %)。融点 : 1 2 5 ~ 1 2 7 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.71(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.33(d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.19(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03(d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.83(dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.57(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53(dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.22(s, 2H), 3.49-3.10(m, 9H), 2.07-1.53(m, 8H)。

20

【0406】

実施例39

N - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例35用に記載された方法に従って、(2 - (ピペリジン - 1 - イル) エタンアミンの代わりに 3 - N , N - ジメチルアミノプロピルアミン (0 . 0 2 6 g、0 . 2 6 2 m m o l) を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0 . 0 3 5 g、2 9 %)。融点 : 1 3 2 ~ 1 3 5 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.70(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.66(t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.38(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.33(d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.20(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03-7.97(m, 4H), 7.84(dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.22(s, 2H), 3.30(m, 2H), 2.30(t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.14(s, 6H), 1.68(t, J = 7.0 Hz, 2H)。

40

【0407】

実施例40

N , N - ビス (2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド :

DMF (1 m l) 中の実施例 8 (0 . 1 5 0 g、0 . 3 9 3 m m o l) の溶液に、HOBt (0 . 0 6 3 g、0 . 4 7 1 m m o l)、EDC-HCl (0 . 1 8 7 g、0 . 9 8 3 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 1 6 m l、1 . 1 7 m m o l) を加え、5分間攪拌した。ビス (2 - メトキシエチル) アミン (0 . 1 0 4 g、0 . 7 8 6 m m o l)

50

を室温に加え、反応混合物を12時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をメタノール：ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、黄色の固体としてアミドを得た(0.04g)。前記アミドをTHF(2ml)中に溶解させ、塩酸(2ml)で飽和したエーテルを0で加え、15分間撹拌した。形成された沈殿物をエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物を黄色の固体として得た(0.035g、17%)。融点：126~129。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.07(m, 1H), 8.74(m, 1H), 8.70(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.29(d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.19(m, 3H), 8.02(m, 1H), 7.78(m, 1H), 7.53(d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.27(s, 2H), 3.64(bs, 2H), 3.58(br.s, 2H), 3.41(br.s, 4H), 3.30(s, 3H), 3.16(s, 3H)。

実施例 4 1

(2-フルオロ-4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)フェニル)メタノールヒドロクロリド：

実施例 16(0.050g、0.129mmol)をTHF(3ml)およびメタノール(3ml)に溶解させ、塩酸(3ml)で飽和したエーテルを0で加え、15分間撹拌した。形成された沈殿物をエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(0.040g、74%)。融点：190~192。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.14(d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.88(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.68(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 8.24(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.18(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11(m, 2H), 8.03(dd, J = 11.7, 1.5 Hz, 1H), 7.87(dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.65(t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.29(s, 2H), 5.86(s, 1H), 4.61(s, 2H)。

【0408】

実施例 4 2

6-(5-(3-フルオロ-4-(メトキシメチル)フェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン：

水素化ナトリウム(0.010g、0.259mmol)を、DMF(1ml)中の実施例 16(0.100g、0.259mmol)の溶液に0で加え、30分間撹拌した。ヨウ化メチル(0.073g、0.518mmol)を加え、反応混合物を室温まで温めた。12時間後、反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をメタノール：ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(0.033g、32%)。融点：200~201。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.37(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11-8.00(m, 4H), 7.83(dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.61(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.22(s, 2H), 4.53(s, 2H), 3.33(s, 3H)。

【0409】

実施例 4 3

N-エチル-2-フルオロ-4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアミド：

DMF(0.7ml)中の実施例 13(0.100g、0.250mmol)の溶液に、N-エチルジイソプロピルアミン(0.064g、0.50mmol)およびHATU(0.095g、0.250mmol)を加え、5分間撹拌した。エチルアミンヒドロクロリド(0.020g、0.250mmol)を室温に加え、反応混合物を12時間撹拌した。水を反応混合物に加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をメタノール：ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を黄色の固体として得た(0.070g、66%)。融点：207~209。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.71(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.41(m, 1H), 8.37(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.23(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.17(m, 2H), 8.04(s, 1H), 8.02(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84(dd, J = 8.7, 1.9 Hz,

10

20

30

40

50

1H), 7.77(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54(dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 6.23(s, 2H), 3.29(m, 2H), 1.4(t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0410】

実施例 4 4

2 - フルオロ - N - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド :

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりに (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エタンアミン (0 . 0 2 8 g、0 . 2 5 0 mmol)) を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0 . 0 1 5 g、1 2 %)。融点 : 1 8 3 ~ 1 8 6 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz) : 8.89(dd, J = 4.0, 1.5 Hz, 1H), 8.74(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.59(m, 1H), 8.37(d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.25-8.19(m, 3H), 8.03(s, 1H), 8.02(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84(dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.54(dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.24(s, 2H), 3.62(m, 4H), 3.06-2.89(m, 4H), 1.89-1.86(m, 4H)。

【0411】

実施例 4 5

N - シクロヘキシル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド :

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりにシクロヘキシルアミン (0 . 0 2 5 g、0 . 2 5 0 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0 . 0 5 0 g、4 1 %)。融点 : 1 7 2 ~ 1 7 5 。質量分析(m/z): 481.21(M⁺ +1)。

【0412】

実施例 4 6

N - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド :

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりにシクロプロピルアミン (0 . 0 1 4 g、0 . 2 5 0 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0 . 0 1 5 g、1 4 %)。融点 : 1 9 3 ~ 1 9 5 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz) : 8.88(dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.71(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.48(d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.37(d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.23(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.16(m, 2H), 8.04(s, 1H), 8.02(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83(dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.72(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54(dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.23(s, 2H), 2.87(m, 1H), 0.70(m, 2H), 0.57(m, 2H)。

【0413】

実施例 4 7

2 - フルオロ - N - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりに 4 - アミノピリジン (0 . 0 2 3 g、0 . 2 5 0 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0 . 0 5 0 g、4 2 %)。融点 : 2 1 7 ~ 2 1 9 。質量分析(m/z): 476.17(M⁺ +1)。

【0414】

実施例 4 8

N - ベンジル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド :

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりにベンジルアミン (0 . 0 2 3 g、0 . 2 5 0 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。薄緑色の固体 (0 . 0 4 0 g、3 2 %)。融点 : 1 6 3 ~ 1 6 5 。質量分析(m/z): 489.19

10

20

30

40

50

(M⁺ +1)。

【0415】

実施例49

2 - フルオロ - N , N - ジメチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド :

実施例43用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりにジメチルアミンヒドロクロリド (0 . 0 2 0 g 、 0 . 2 5 0 m m o l) を用いて、表題化合物を調製した。薄茶色の固体 (0 . 0 2 0 g 、 1 8 %) 。融点 : 1 6 3 ~ 1 6 5 。質量分析 (m / z) : 426.96 (M⁺ +1) 。

【0416】

実施例50

メチル 2 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド) アセテート :

メタノール (4 m l) 中のグリシン (0 . 1 0 0 g 、 1 . 1 3 3 m m o l) に、塩化チオニル (0 . 9 m l) を加え、1時間還流させた。溶媒を除去し、残渣をDMF (2 m l) に溶解させた。この溶液に実施例13 (0 . 1 5 0 g 、 0 . 3 7 5 m m o l) 、 N - エチルジイソプロピルアミン (0 . 0 9 7 g 、 0 . 7 5 1 m m o l) およびHATU (0 . 0 1 4 2 g 、 0 . 3 7 5 m m o l) を室温に加え、反応混合物を12時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をメタノール : ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を黄色の固体として得た (0 . 0 5 5 g 、 3 1 %) 。¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8.92(dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.48(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.27(t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.10(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.00(m, 3H), 7.88(m, 2H), 7.43(dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.36(m, 1H), 6.16(s, 2H), 4.32(d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.83(s, 3H)。

【0417】

実施例51

2 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド) 酢酸

メタノール (0 . 5 m l) 中の実施例50 (0 . 0 5 5 g 、 0 . 1 1 3 m m o l) の溶液に、水 (0 . 5 m l) 中の水酸化リチウム (0 . 0 4 5 g 、 1 . 0 5 m m o l) を加え、室温で撹拌した。12時間後、0.5 N 塩酸を用いてpHを約7に調整し、沈殿した固体を濾過し、酢酸エチルおよび石油エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物を薄緑色の固体として得た (0 . 0 5 0 g 、 9 6 %) 。融点 : 2 5 2 ~ 2 5 4 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 12.70(s, 1H), 9.01(d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.73(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.64(m, 2H), 8.25(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.20(m, 4H), 7.97(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.86(t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71(dd, J = 7.8, 4.2 Hz, 1H), 6.27(s, 2H), 3.96(d, J = 5.8 Hz, 2H)。質量分析 (m / z) : 456.85 (M⁺) 。

【0418】

実施例52

2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - N - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンズアミド

実施例43用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりに3 - アミノ - 1 , 2 , 4 - トリアゾール (0 . 0 2 1 g 、 0 . 2 5 0 m m o l) を用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0 . 0 1 0 g 、 9 %) 。融点 : 2 6 5 ~ 2 6 7 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 13.70(s, 1H), 12.10(s, 1H), 8.87(m, 1H), 8.74(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.38(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.27-8.22(m, 3H), 8.05(m, 2H), 7.89-7.79(m, 3H), 7.54(q, J = 4.2 Hz, 1H), 6.25(s, 2H)。

質量分析 (m / z) : 465.95 (M⁺) 。

10

20

30

40

50

【0419】

実施例53

メチル3-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンゾエート

実施例1用に記載された方法に従って、中間体14(0.250g、0.845mmol)、3-メトキシカルボニルフェニルボロン酸(0.190g、1.056mmol)、酢酸カリウム(0.276g、2.81mmol)、ジオキサン(5ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.078g、0.067mmol)を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体(0.190g、56%)。

【0420】

実施例54

3-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)安息香酸:

メタノール(2.7ml)中の実施例53(0.190g、0.480mmol)の溶液に、水(0.75ml)中の水酸化リチウム(0.201g、4.80mmol)を加え、室温で撹拌した。12時間後、0.5N塩酸を用いてpHを7~7.5に調整し、沈殿した固体を濾過し、酢酸エチルおよび石油エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物を褐色の固体として得た(0.070g、38%)。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz):13.39(s, 1H), 8.87(d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.77(s, 1H), 8.68(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.39(m, 2H), 8.16(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.07(m, 3H), 7.85(dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.66(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52(dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 6.22(s, 2H)。

【0421】

実施例55

N-メチル-3-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアミド

実施例54(0.070g、0.183mmol)に、塩化チオニル(3ml)を加え、3時間還流させた。過剰な塩化チオニルを減圧下で除去し、残渣を0に冷却した。エタノール(50%溶液、5ml)中のメチルアミンを加え、15分間撹拌した。形成された沈殿物を炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物を薄茶色の固体として得た(0.050g、69%)。融点:215~217。質量分析(m/z):359.04(M⁺+1)。

【0422】

実施例56

6-(5-(3-フルオロフェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン

実施例1用に記載された方法に従って、20分間のマイクロ波(100W、100)中、中間体14(0.100g、0.338mmol)、3-フルオロフェニルボロン酸(0.059g、0.422mmol)、炭酸カリウム(0.156g、0.027mmol)、ジオキサン(2ml)、水(0.5ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.031g、0.067mmol)を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体(0.040g、30%)。融点:145~147。質量分析(m/z):356.05(M⁺+1)。

【0423】

実施例57

メチル3-(2-フルオロ-4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)フェニルアミノ)プロパノエート

メタノール(4ml)中の2-アミノプロピオン酸(0.100g、1.122mmol)に、塩化チオニル(0.9ml)を加え、1時間還流させた。溶媒を除去し、残渣をDMF(2ml)に溶解させた。この溶液に実施例13(0.150g、0.375mmol)、N-エチルジイソプロピルアミン(0.097g、0.751mmol)および

10

20

30

40

50

H A T U (0 . 0 1 4 2 g、 0 . 3 7 5 m m o l) を室温で加え、反応混合物を 1 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をメタノール：ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を黄色の固体として得た (0 . 0 7 8 g、 4 4 %) 。

【 0 4 2 4 】

実施例 5 8

3 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニルアミノ) プロパン酸

メタノール (0 . 8 m l) 中の実施例 5 7 (0 . 0 8 0 g、 0 . 1 6 5 m m o l) の溶液に、水 (0 . 8 m l) 中の水酸化リチウム (0 . 0 6 4 g、 1 . 5 4 m m o l) を加え、室温で攪拌した。1 2 時間後、0 . 5 N 塩酸を用いて pH を約 7 . 5 に調整し、沈殿した固体を濾過し、酢酸エチルおよび石油エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物を薄緑色の固体として得た (0 . 0 7 5 g、 6 8 %) 。融点：1 3 2 ~ 1 3 5 。

【 0 4 2 5 】

実施例 5 9

2 - フルオロ - N - メトキシ - N - メチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド：

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりに N , O - ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド (0 . 0 2 5 g、 0 . 2 5 0 m m o l) を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0 . 0 5 5 g、 4 6 %) 。融点：2 0 1 ~ 2 0 2 。質量分析 (m / z) : 443.20 (M⁺ +1 - HCl) 。

【 0 4 2 6 】

実施例 6 0

N - t e r t - ブチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりに t e r t - ブチルアミン (0 . 0 1 8 g、 0 . 2 5 0 m m o l) を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0 . 0 5 0 g、 4 4 %) 。融点：2 1 0 ~ 2 1 2 。質量分析 (m / z) : 455.10 (M⁺ +1) 。

【 0 4 2 7 】

実施例 6 1

N - アリル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりにアリルアミン (0 . 0 1 8 g、 0 . 2 5 0 m m o l) を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0 . 0 3 3 g、 2 9 %) 。融点：1 6 2 ~ 1 6 4 。質量分析 (m / z) : 438.93 (M⁺) 。

【 0 4 2 8 】

実施例 6 2

2 - フルオロ - N - メトキシ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりにメトキシアミンヒドロクロリド (0 . 0 2 0 8 g、 0 . 2 5 0 m m o l) を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0 . 0 5 5 g、 5 1 %) 。融点：1 9 7 ~ 1 9 9 。質量分析 (m / z) : 429.06 (M⁺) 。

【 0 4 2 9 】

実施例 6 3

N - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) アセトアミド：

実施例 1 用に記載された方法に従って、20 分間のマイクロ波 (100 W、100) 中、中間体 14 (0.100 g、0.338 mmol)、4 - アセトアミドフェニル硼酸 (0.076 g、0.422 mmol)、炭酸カリウム (0.156 g、0.027 mmol)、ジオキササン (2 ml)、水 (0.5 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.031 g、0.067 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体 (0.090 g、67%)。融点：220 ~ 223。質量分析 (m/z): 394.83 (M⁺1)。

【0430】

実施例 64

4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) アニリノ： 10

エタノール (1 ml) 中の実施例 63 (0.060 g、0.152 mmol) の溶液に、濃塩酸 (0.5 ml) を加え、2 時間還流させた。反応混合物を冷却し、炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、表題化合物を褐色の固体として得た (0.030 g、42%)。融点：190 ~ 193。質量分析 (m/z): 353.18 (M⁺ +1)。

【0431】

実施例 65

6 - ((5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン： 20

実施例 1 用に記載された方法に従って、20 分間のマイクロ波 (100 W、100) 中、中間体 14 (0.100 g、0.338 mmol)、3, 4 - ジメトキシフェニル硼酸 (0.076 g、0.422 mmol)、炭酸カリウム (0.156 g、0.027 mmol)、ジオキササン (2 ml)、水 (0.5 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.031 g、0.067 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体 (0.090 g、67%)。融点：149 ~ 152。質量分析 (m/z): 397.77 (M⁺)。

【0432】

実施例 66

6 - ((5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン： 30

実施例 1 用に記載された方法に従って、20 分間のマイクロ波 (100 W、100) 中、中間体 14 (0.100 g、0.338 mmol)、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル硼酸 (0.074 g、0.439 mmol)、炭酸カリウム (0.156 g、0.027 mmol)、ジオキササン (2 ml)、水 (0.5 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.031 g、0.067 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。薄緑色の固体 (0.060 g、46%)。融点：187 ~ 190。質量分析 (m/z): 385.873 (M⁺)。

【0433】

実施例 67

6 - ((5 - (4 - フルオロフェニル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン 40

実施例 1 用に記載された方法に従って、20 分間のマイクロ波 (100 W、100) 中、中間体 14 (0.100 g、0.338 mmol)、4 - フルオロフェニル硼酸 (0.059 g、0.422 mmol)、炭酸カリウム (0.156 g、0.027 mmol)、ジオキササン (2 ml)、水 (0.5 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.031 g、0.067 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0.060 g、50%)。融点：153 ~ 156。質量分析 (m/z): 355.98 (M⁺)。

【0434】

実施例 68

6 - ((5 - (2 - フルオロフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン :

実施例 1 用に記載された方法に従って、20 分間のマイクロ波 (100 W、100) 中、中間体 14 (0.100 g、0.338 mmol)、2 - フルオロフェニルボロン酸 (0.059 g、0.422 mmol)、炭酸カリウム (0.156 g、0.027 mmol)、ジオキササン (2 ml)、水 (0.5 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.031 g、0.067 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0.050 g、41%)。融点：164 ~ 166。質量分析 (m/z) : 355.84 (M⁺)。

【 0435 】

実施例 69

N - (3 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) アセトアミド :

実施例 1 用に記載された方法に従って、20 分間のマイクロ波 (100 W、100) 中、中間体 14 (0.100 g、0.338 mmol)、4 - アセトアミドフェニルボロン酸 (0.078 g、0.439 mmol)、炭酸カリウム (0.156 g、0.027 mmol)、ジオキササン (2 ml)、水 (0.5 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.031 g、0.067 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。薄緑色の固体 (0.065 g、49%)。融点：198 ~ 201。質量分析 (m/z) : 395.11 (M⁺+1)。

【 0436 】

実施例 70

6 - ((5 - (3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン :

実施例 1 用に記載された方法に従って、20 分間のマイクロ波 (100 W、100) 中、中間体 14 (0.100 g、0.338 mmol)、3 - トリフルオロエトキシフェニルボロン酸 (0.096 g、0.439 mmol)、炭酸カリウム (0.156 g、0.027 mmol)、ジオキササン (2 ml)、水 (0.5 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.031 g、0.067 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0.040 g、42.7%)。融点：151 ~ 154。質量分析 (m/z) : 435.97 (M⁺)。

【 0437 】

実施例 71

3 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) アニリノ

エタノール (1 ml) 中の実施例 69 (0.045 g、0.152 mmol) の溶液に、濃塩酸 (0.5 ml) を加え、2 時間還流させた。反応混合物を冷却し、炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、表題化合物を褐色の固体として得た (0.028 g、70%)。融点：187 ~ 189。質量分析 (m/z) : 352.90 (M⁺)。

【 0438 】

実施例 72

N - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例 43 用に記載された方法に従い、エチルアミンヒドロクロリドの代わりに 3 - N , N - ジメチルアミノプロピルアミン (0.026 g、0.262 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0.063 g、54%)。融点：148 ~ 150。質量分析 (m/z) : 483.92 (M⁺)。

10

20

30

40

50

【0439】

実施例73

N - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド :

実施例43 (0 . 0 5 0 g 、 0 . 1 1 7 m m o l) を T H F (1 m l) 中に溶解させ、塩酸 (1 m l) で飽和したエーテルを0 で加え、15分間攪拌した。形成された沈殿物をエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0 . 0 5 2 g 、 9 5 %) 。 融点 : 2 3 6 ~ 2 3 8 。 ¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.07(m, 1H), 8.73(m, 2H), 8.41(m, 1H), 8.24(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.19-8.13(m, 4H), 8.02(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.80(m, , 2H), 6.29(s, 2H), 3.23(m, 2H), 1.14(t, J = 7.2 Hz, 3H)。

10

【0440】

実施例74

2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド

実施例15 (0 . 0 4 0 g . 0 . 1 0 0 m m o l) を T H F (1 m l) 中に溶解させ、塩酸 (1 m l) で飽和したエーテルを0 で加え、15分間攪拌した。形成された沈殿物をエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0 . 0 4 3 g 、 9 6 %) 。 融点 : 1 6 5 ~ 1 6 8 8 。 ¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.10(m, 1H), 8.79(m, 1H), 8.73(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.24-8.13(m, 4H), 8.05(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83(m, 3H), 7.74(s, 1H), 6.29(s, 2H)。

20

【0441】

実施例75

6 - ((5 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン :

実施例1用に記載された方法に従って、30分間のマイクロ波 (1 0 0 W 、 1 0 0) 中、中間体14 (0 . 1 0 0 g 、 0 . 3 3 8 m m o l) 、 3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニルボロン酸ピナコールエステル (0 . 1 1 3 g 、 0 . 4 3 9 m m o l) 、 炭酸カリウム (0 . 1 5 6 g 、 0 . 0 2 7 m m o l) 、 ジオキサン (2 m l) 、 水 (0 . 5 m l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 0 3 1 g 、 0 . 0 6 7 m m o l) を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体 (0 . 0 9 5 g 、 6 8 %) 。 融点 : 1 2 8 ~ 1 3 0 。 質量分析 (m / z) : 413.92 (M⁺) 。

30

【0442】

実施例76

N - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例43用に記載された方法に従い、エチルアミンヒドロクロリドの代わりに中間体23 (0 . 0 7 5 g 、 0 . 3 2 6 m m o l) を用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0 . 0 7 5 g 、 6 0 %) 。 融点 : 1 6 3 ~ 1 6 5 。 ¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.91(dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.46(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.21(d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.17(d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.10(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97-7.83(m, 5H), 7.78(m, 1H), 7.43(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.15(s, 2H), 3.84(q, J = 5.4 Hz, 1H), 2.68(t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.01(s, 3H), 2.98(s, 3H)。質量分析 (m / z) : 498.41 (M⁺ + 1) 。

40

【0443】

実施例77

N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド :

50

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりに中間体 2 4 (0 . 0 5 0 g、0 . 2 8 0 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0 . 0 8 5 g、7 0 %)。融点：1 7 7 ~ 1 7 9 。質量分析(m/z):483.85(M⁺)。

【 0 4 4 4 】

実施例 7 8

2 - フルオロ - N - (2 - オキソ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例 4 3 用に記載された方法に従い、エチルアミンヒドロクロリドの代わりに中間体 2 5 (0 . 0 9 6 g、0 . 3 9 6 mmol) 用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0 . 0 8 5 g、6 6 %)。融点：1 7 5 ~ 1 7 7 。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz):8.91(dd, J = 4.1,1.5 Hz, 1H), 8.47(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.22(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.98(m, 4H), 7.87(dd, J = 8.7,3.2 Hz, 2H), 7.43(dd, J = 8.3,4.2 Hz, 1H), 6.15(s, 2H), 4.25(d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.58(t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.48(t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.06(q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.94(q, J = 6.8 Hz, 2H)。質量分析(m/z):509.96(M⁺)。

【 0 4 4 5 】

実施例 7 9

6 - ((5 - (4 - (シクロプロピルメトキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン :

実施例 1 用に記載された方法に従って、30分間のマイクロ波 (1 0 0 W、1 0 0) 中、中間体 1 4 (0 . 1 0 0 g、0 . 3 3 8 mmol)、2 - (4 - (シクロプロピルメトキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (0 . 1 2 3 g、0 . 4 2 2 mmol)、炭酸カリウム (0 . 1 5 6 g、0 . 0 2 7 mmol)、ジオキササン (2 ml)、水 (0 . 5 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 0 3 1 g、0 . 0 6 7 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0 . 0 4 0 g、2 8 %)。融点：1 6 0 ~ 1 6 2 。質量分析(m/z):425.89(M⁺)。

【 0 4 4 6 】

実施例 8 0

6 - ((5 - (3 - フルオロ - 4 - イソプトキシフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン :

実施例 1 用に記載された方法に従って、30分間のマイクロ波 (1 0 0 W、1 0 0) 中、中間体 1 4 (0 . 1 0 0 g、0 . 3 3 8 mmol)、4 - イソブチルオキシ - 3 - フルオロフェニルボロン酸ピナコールエステル (0 . 1 2 2 g、0 . 4 2 2 mmol)、炭酸カリウム (0 . 1 5 6 g、0 . 0 2 7 mmol)、ジオキササン (2 ml)、水 (0 . 5 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 0 3 1 g、0 . 0 6 7 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。薄茶色の固体 (0 . 0 6 5 g、4 5 %)。融点：1 1 5 ~ 1 5 7 。質量分析(m/z):428.13(M⁺+1)。

【 0 4 4 7 】

実施例 8 1

3 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェノキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン :

実施例 1 用に記載された方法に従って、30分間のマイクロ波 (1 0 0 W、1 0 0) 中、中間体 1 4 (0 . 1 0 0 g、0 . 3 3 8 mmol)、3 - (2 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン (0 . 1 3 7 g、0 . 4 2 2 mmol)、炭酸カリウム (0 . 1 5 6 g、0 . 0 2 7 mmol)、ジオキササン (2 ml)、水 (0 . 5 m

10

20

30

40

50

1) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.031g、0.067mmol)を用いて、表題化合物を調製した。薄茶色の固体(0.055g、45%)。融点:102~105。質量分析(m/z):457.18(M⁺+1)。

【0448】

実施例82

メチル2-フルオロ-4-(3-(2-(キノリン-6-イル)プロパン-2-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンゾエート:

実施例1用に記載された方法に従って、中間体17(0.600g、1.841mmol)、3-フルオロ-4-メトキシカルボニルフェニルボロン酸(0.459g、2.30mmol)、酢酸カリウム(0.585g、5.965mmol)、ジオキサン(12ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.170g、0.147mmol)を用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体(0.705g、87%)。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.90(dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.44(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.18(d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.00(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.92(m, 2H), 7.75(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.69-7.60(m, 3H), 7.41(m, 1H), 3.93(s, 3H), 2.50(s, 6H)。

10

【0449】

実施例83

2-フルオロ-4-(3-(2-(キノリン-6-イル)プロパン-2-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)安息香酸

20

メタノール(3.7ml)中の実施例82(0.700g、1.60mmol)の溶液に、水(3.7ml)中の水酸化リチウム(0.626g、14.94mmol)およびTHF(14ml)を加え、室温で撹拌した。12時間後、0.5N塩酸を用いてpHを7~7.5に調整し、沈殿した固体を濾過し、酢酸エチルおよび石油エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(0.485g、71%)。質量分析(m/z):472.99(M⁺)。

【0450】

実施例84

2-フルオロ-4-(3-(2-(キノリン-6-イル)プロパン-2-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアミド

30

実施例83(0.050g、0.116mmol)に、塩化チオニル(1ml)を加え、3時間還流させた。過剰な塩化チオニルを減圧下で除去し、残渣を0に冷却した。アンモニア水(25%溶液、3ml)を加え、15分間撹拌した。形成された沈殿物を炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、真空乾燥し、表題化合物を褐色の固体として得た(0.025g、50%)。融点:127~130。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.87(d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.67(d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.42(d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.11(d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 7.91(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71-7.61(m, 4H), 7.75(m, 2H), 2.48(s, 6H)。

【0451】

実施例85

40

6-(5-(3-フルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン:

実施例1用に記載された方法に従って、30分間のマイクロ波(100W、100)中、中間体14(0.100g、0.338mmol)、2-(3-フルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.109g、0.422mmol)、炭酸カリウム(0.156g、0.027mmol)、ジオキサン(2ml)、水(0.5ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.031g、0.067mmol)を用いて、表題化合物を調製した。薄茶色の固体(0.055g、35%)

50

。融点：165～167。質量分析(m/z):455.85(M⁺)。

【0452】

実施例86

6-(5-(3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン:

実施例1用に記載された方法に従って、中間体14(0.100g、0.338mmol)、30分間のマイクロ波(100W、100)中、2-(3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.125g、0.422mmol)、炭酸カリウム(0.156g、0.027mmol)、ジオキサソ(2ml)、水(0.5ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.031g、0.067mmol)を用いて、表題化合物を調製した。淡黄色の固体(0.060g、41%)。融点：122～124C。質量分析(m/z):430.02(M⁺+1)。

【0453】

実施例87

2-フルオロ-N-プロピル-4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアミド:

実施例43用に記載された方法に従い、エチルアミンヒドロクロリドの代わりにプロピルアミン(0.015g、0.250mmol)を用いて、表題化合物を調製した。淡黄色の固体(0.070g、63%)。融点：157～159。質量分析(m/z):440.87(M⁺)。

【0454】

実施例88

6-(5-(4-(シクロプロピルカルバモイル)-3-フルオロフェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン1-オキシド:

ジクロロメタン(1ml)中の実施例46(0.080g、0.182mmol)の溶液に、m-クロロペル安息香酸(0.044g、0.255mmol)を加え、室温で12時間撹拌した。反応混合物を亜硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、炭酸カリウム飽和溶液で洗浄し、濃縮した。粗生成物を、メタノール:ジクロロメタンを用いるクロマトグラフにかけ、表題化合物を淡黄色の固体として得た(0.025g、30%)。融点：89～92。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.75(d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.51(m, 2H), 8.28(t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.98-7.86(m, 5H), 7.71(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32(dd, J = 8.5, 6.1 Hz, 1H), 6.89(d, J = 11.8 Hz, 1H), 6.15(s, 2H), 2.99(m, 1H), 0.94(m, 2H), 0.69(m, 2H)。

【0455】

実施例89

N-シクロプロピル-2-フルオロ-4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアミドヒドロクロリド

実施例46(0.045g、0.102mmol)をTHF(1ml)中に溶解させ、塩酸(1ml)で飽和したエーテルを0で加え、15分間撹拌した。形成された沈殿物をエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(0.046g、95%)。融点：105～107。質量分析(m/z):439.12(M⁺+1-HCl)。

【0456】

実施例90

N-(シクロプロピルメチル)-2-フルオロ-4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアミド:

:

10

20

30

40

50

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりにシクロプロピルメチルアミン (0.018 g、0.250 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0.085 g、75%)。融点：120 ~ 122。質量分析 (m/z): 452.91 (M⁺)。

【0457】

実施例 9 1

N - ブチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりに n - ブチルアミン (0.019 g、0.250 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0.064 g、56%)。融点：100 ~ 102。質量分析 (m/z): 455.08 (M⁺)。

【0458】

実施例 9 2

2 - フルオロ - N - (フラン - 2 - イルメチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド：

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりにフルフリルアミン (0.024 g、0.250 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体 (0.060 g、50%)。融点：144 ~ 147。質量分析 (m/z): 479.02 (M⁺)。

【0459】

実施例 9 3

2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ベンズアミド：

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりに 2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミン (0.024 g、0.250 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。淡黄色の固体 (0.060 g、50%)。融点：194 ~ 196。質量分析 (m/z): 481.12 (M⁺)。

【0460】

実施例 9 4

2 - フルオロ - N - (2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド：

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりに 2 - メトキシエチルアミン (0.019 g、0.250 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。薄緑色の固体 (0.060 g、52%)。融点：162 ~ 164。質量分析 (m/z): 456.83 (M⁺)。

【0461】

実施例 9 5

N - イソプロピル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド：

実施例 1 用に記載された方法に従って、30分間のマイクロ波 (100 W、t 100) 中、中間体 14 (0.102 g、0.338 mmol)、4 - (N - イソプロピルスルファモイル) フェニルボロン酸 (0.102 g、0.422 mmol)、炭酸カリウム (0.156 g、0.027 mmol)、ジオキササン (2 ml)、水 (0.5 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.031 g、0.067 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。緑色の固体 (0.050 g、30%)。融点：154 ~ 156。質量分析 (m/z): 458.79 (M⁺)。

【0462】

10

20

30

40

50

実施例 9 6

N, N - ジメチル - 3 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) アニリノ :

実施例 1 用に記載された方法に従って、30 分間のマイクロ波 (100 W、100) 中、中間体 14 (0 . 102 g、0 . 338 mmol)、3 - (ジメチルアミノ) フェニルボロン酸 (0 . 072 g、0 . 422 mmol)、炭酸カリウム (0 . 156 g、0 . 027 mmol)、ジオキサソ (2 ml)、水 (0 . 5 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 031 g、0 . 067 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。緑色の固体 (0 . 040 g、31%)。融点 : 124 ~ 126 。質量分析 (m/z) : 380.88 (M⁺)。 10

【 0 4 6 3 】

実施例 9 7

2 - フルオロ - N - イソブチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド :

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりにイソブチルアミン (0 . 018 g、0 . 250 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0 . 050 g、44%)。融点 : 158 ~ 160 。質量分析 (m/z) : 455.01 (M⁺+1)。 20

【 0 4 6 4 】

実施例 9 8

N - シクロペンチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド :

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりにシクロペンチルアミン (0 . 021 g、0 . 250 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。薄緑色の固体 (0 . 040 g、34%)。融点 : 166 ~ 168 。質量分析 (m/z) : 467.12 (M⁺+1)。 30

【 0 4 6 5 】

実施例 9 9

2 - フルオロ - N - イソプロピル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド :

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりにイソプロピルアミン (0 . 029 g、0 . 500 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0 . 060 g、54%)。融点 : 177 ~ 179 。質量分析 (m/z) : 440.87 (M⁺)。 40

【 0 4 6 6 】

実施例 1 0 0

メチル 2 - クロロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート :

実施例 1 用に記載された方法に従って、中間体 14 (1 . 00 g、3 . 07 mmol)、3 - クロロ - 4 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸 (0 . 825 g、3 . 84 mmol)、酢酸カリウム (0 . 976 g、9 . 945 mmol)、ジオキサソ (20 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 284 g、0 . 246 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。赤褐色の固体 (1 . 00 g、71%)。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz) : 8.92 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 8.04 (m, 3H), 7.87 (m, 2H), 7.43 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 3.98 (s, 3H)。 40

【 0 4 6 7 】

実施例 1 0 1

2 - クロロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾ 50

ロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) 安息香酸 :

メタノール (5 m l) 中の実施例 1 0 0 (1 . 0 0 g 、 2 . 1 8 m m o l) の溶液に、水 (5 m l) 中の水酸化リチウム (0 . 8 5 6 g 、 2 0 . 4 0 m m o l) および T H F (1 9 m l) を加え、室温で撹拌した。1 2 時間後、0 . 5 N 塩酸を用いて p H を 7 ~ 7 . 5 に調整し、沈殿した固体を濾過し、酢酸エチルおよび石油エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0 . 9 0 0 g 、 9 3 %) 。

【 0 4 6 8 】

実施例 1 0 2

2 - クロロ - N - プロピル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド :

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、実施例 1 3 を実施例 1 0 1 (0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 4 0 m m o l) に置き換え、エチルアミンヒドロクロリドの代わりにプロピルアミン (0 . 0 2 8 g 、 0 . 4 8 0 m m o l) を用いることによって、表題化合物を調製した。褐色の固体 (0 . 0 4 3 g 、 3 9 %) 。融点 : 1 2 8 ~ 1 3 0 。質量分析 (m / z) : 456 . 83 (M ⁺ + 1) 。

【 0 4 6 9 】

実施例 1 0 3

2 - フルオロ - N - メチル - 4 - (3 - (2 - (キノリン - 6 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド :

実施例 8 3 (0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 3 4 m m o l) に、塩化チオニル (3 m l) を加え、3 時間還流させた。過剰な塩化チオニルを減圧下で除去し、残渣を 0 に冷却した。エタノール (5 0 % 溶液、5 m l) 中のメチルアミンを加え、1 5 分間撹拌した。形成された沈殿物を濾過し、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、表題化合物を黄色の固体として得た (0 . 0 2 8 g 、 2 7 %) 。融点 : 1 7 1 ~ 1 7 3 。質量分析 (m / z) : 440 . 94 (M ⁺) 。

【 0 4 7 0 】

実施例 1 0 4

N - シクロブチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド :

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりにシクロブチルアミン (0 . 0 3 5 g 、 0 . 5 0 0 m m o l) を用いることによって、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0 . 0 5 0 g 、 4 4 %) 。融点 : 1 7 1 ~ 1 7 4 。質量分析 (m / z) : 452 . 91 (M ⁺) 。

【 0 4 7 1 】

実施例 1 0 5

2 - フルオロ - N - プロピル - 4 - (3 - (2 - (キノリン - 6 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド :

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、実施例 1 3 を実施例 8 3 (0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 3 4 m m o l) に置き換え、エチルアミンヒドロクロリドの代わりにプロピルアミン (0 . 0 2 7 g 、 0 . 4 6 8 m m o l) を用いることによって、表題化合物を調製した。薄緑色の固体 (0 . 0 5 0 g 、 4 7 %) 。融点 : 1 6 2 ~ 1 6 4 。質量分析 (m / z) : 468 . 94 (M ⁺) 。

【 0 4 7 2 】

実施例 1 0 6

N - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (2 - (キノリン - 6 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、実施例 1 3 を実施例 8 3 (0 . 0 8 0 g 、 0

10

20

30

40

50

. 187 mmol) に置き換え、エチルアミンヒドロクロリドの代わりにシクロプロピルアミン (0.021 g、0.374 mmol) を用いることによって、表題化合物を調製した。薄緑色の固体 (0.015 g、17%)。融点：156 ~ 159。質量分析(m/z): 466.98(M⁺)。

【0473】

実施例 107

N - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (2 - (キノリン - 6 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例 43 用に記載された方法に従って、実施例 13 を実施例 83 (0.080 g、0.187 mmol) およびエチルアミンヒドロクロリド (0.015 g、0.187 mmol) に置き換えることによって、表題化合物を調製した。薄緑色の固体 (0.015 g、17%)。融点：132 ~ 135。質量分析(m/z): 454.94(M⁺)。

【0474】

実施例 108

2 - クロロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例 101 (0.100 g、0.240 mmol) に、塩化チオニル (3 ml) を加え、3 時間還流させた。過剰な塩化チオニルを減圧下で除去し、残渣を 0 に冷却した。25% アンモニア水 (4 ml) を加え、15 分間攪拌した。形成された沈殿物を炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、真空乾燥し、表題化合物を褐色の固体として得た (0.060 g、60%)。融点：212 ~ 215。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.1, 2.6 Hz, 1H), 8.70(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.37(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.24(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.21(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.04(m, 3H), 7.83(dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.61(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.23(s, 2H)。質量分析(m/z): 415.11(M⁺)。

【0475】

実施例 109

2 - クロロ - N - メチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例 101 (0.100 g、0.240 mmol) に、塩化チオニル (3 ml) を加え、3 時間還流させた。過剰な塩化チオニルを減圧下で除去し、残渣を 0 に冷却した。エタノール (50% 溶液、4 ml) 中のメチルアミンを加え、15 分間攪拌した。形成された沈殿物を濾過し、炭酸水素ナトリウム溶液およびジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物を薄茶色の固体として得た (0.060 g、58%)。融点：227 ~ 230。質量分析(m/z): 429.04(M⁺+1)。

【0476】

実施例 110

2 - フルオロ - N - メトキシ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド:

実施例 62 (0.040 g、0.093 mmol) を THF (1 ml) 中に溶解させ、塩酸 (1 ml) で飽和したエーテルを 0 で加え、15 分間攪拌した。形成された沈殿物をエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0.030 g、69%)。融点：145 ~ 147。質量分析(m/z): 429.46(M⁺+1-HCl)。

【0477】

実施例 111

2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンズアミド:

:

10

20

30

40

50

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりに 2 - アミノチアゾール (0 . 0 5 0 g、0 . 5 0 0 m m o l) を用いることによって、表題化合物を調製した。薄茶色の固体 (0 . 0 1 6 g、1 3 %)。融点：2 0 4 ~ 2 0 6 。質量分析 (m/z):481.89(M⁺)。

【 0 4 7 8 】

実施例 1 1 2

N - (3 - アミノプロピル) - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド : DMF (1 m l) 中の実施例 1 3 (0 . 1 5 0 g、0 . 3 7 5 m m o l) の溶液に、N - エチルジイソプロピルアミン (0 . 0 4 8 g、0 . 3 7 5 m m o l) および H A T U (0 . 1 4 3 g、0 . 3 7 5 m m o l) を加え、5 分間攪拌した。N - b o c - 1 , 3 - ジアミノプロパン (0 . 1 3 0 g、0 . 7 5 1 m m o l) を室温で加え、反応混合物を 1 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をメタノール : ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、N - b o c 保護アミド (0 . 2 0 0 g) を得た。前記アミドをジクロロメタン (dichloromethane) (1 m l) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (0 . 5 m l) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、ジクロロメタン (dichloromethane) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、表題化合物を薄茶色の固体として得た (0 . 1 6 0 g、9 3 %)。融点：2 9 2 ~ 2 9 4 。質量分析 (m/z):456.270(M⁺+1)。

【 0 4 7 9 】

実施例 1 1 3

2 - クロロ - N - シクロプロピル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド :

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、実施例 1 3 を実施例 1 0 1 (0 . 1 0 0 g、0 . 2 4 0 m m o l) に置き換え、エチルアミンヒドロクロリドの代わりにシクロプロピルアミン (0 . 0 2 8 g、0 . 4 8 0 m m o l) を用いることによって、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0 . 0 4 7 g、4 3 %)。融点：1 9 7 ~ 1 9 9 。質量分析 (m/z):455.08(M⁺+1)。

【 0 4 8 0 】

実施例 1 1 4

2 - フルオロ - N - (3 - オキソ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりに中間体 2 6 (0 . 0 8 0 g、0 . 3 1 2 m m o l) を用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0 . 0 7 5 g、5 7 %)。融点：1 5 1 ~ 1 5 3 。質量分析 (m/z):524.24(M⁺+1)。

【 0 4 8 1 】

実施例 1 1 5

2 - フルオロ - N - ヒドロキシ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド :

実施例 4 3 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりにヒドロキシルアミンヒドロクロリド (0 . 0 3 5 g、0 . 5 0 0 m m o l) を用いることによって、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0 . 0 1 0 g、9 %)。融点：1 8 0 ~ 1 8 2 。質量分析 (m/z):415.31(M⁺+1)。

【 0 4 8 2 】

実施例 1 1 6

N - イソプロピル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例 43 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりに実施例 8 (0.100 g、0.262 mmol) およびイソプロピルアミン (0.031 g、0.524 mmol) を用いることによって、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0.080 g、72%)。融点：181 ~ 183。質量分析(m/z):423.37(M⁺+1)。

【0483】

実施例 117

2 - フルオロ - N - (3 - オキソ - 3 - (ピペリジン - 1 - イル)プロピル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 5 - イル)ベンズアミド

実施例 43 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりに中間体 27 (0.135 g、0.500 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0.025 g、19%)。融点：109 ~ 111。質量分析(m/z):538.03(M⁺)。 10

【0484】

実施例 118

1 - エチル - 3 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 5 - イル)フェニル)尿素

実施例 1 用に記載された方法に従って、30分間のマイクロ波 (100 W、100) 中、中間体 14 (0.102 g、0.338 mmol)、4 - (3 - エチルウレイド)フェニルボロン酸 (0.123 g、0.422 mmol)、炭酸カリウム (0.156 g、0.027 mmol)、ジオキサソ (2 ml)、水 (0.5 ml) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.031 g、0.067 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体 (0.060 g、42%)。融点：193 ~ 196。質量分析(m/z):424.28(M⁺+1)。 20

【0485】

実施例 119

2 - クロロ - N - エチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 5 - イル)ベンズアミド

実施例 43 用に記載された方法に従って、実施例 13 を実施例 101 (0.100 g、0.240 mmol) およびエチルアミンヒドロクロリドに置き換えることによって、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0.050 g、47%)。融点：187 ~ 190。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.1, 1.4 Hz, 1H), 8.70(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.51(d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.37(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.25(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 8.01(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.82(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.23(s, 2H), 3.30(m, 2H), 1.14(t, J = 7.2 Hz, 3H)。質量分析(m/z):443.04(M⁺)。 30

【0486】

実施例 120

2 - フルオロ - N - (3 - モルホリノ - 3 - オキソプロピル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 5 - イル)ベンズアミド 40

実施例 43 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりに中間体 28 (0.136 g、0.500 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。淡黄色の固体 (0.025 g、19%)。融点：212 ~ 215。質量分析(m/z):540.13(M⁺+1)。

【0487】

実施例 121

N - (3 - (ジメチルアミノ)プロピル) - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 5 - イル)ベ 50

ンズアミドジヒドロクロリド

塩酸 (1 ml) で飽和したエーテルを、THF (1 ml) 中の実施例 72 (0.040 g、0.082 mmol) の溶液に 0 で加え、15 分間攪拌した。形成された沈殿物をエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0.040 g、88%)。融点: 137 ~ 140。質量分析(m/z): 483.54(M⁺-2HCl)。

【0488】

実施例 122

2-クロロ-4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンズアミド

実施例 43 用に記載された方法に従って、実施例 13 を実施例 101 (0.100 g、0.240 mmol) に置き換え、エチルアミンヒドロクロリドの代わりに 3-アミノ-1,2,4-トリアゾール (0.040 g、0.480 mmol) に置き換えることよって、表題化合物を調製した。薄緑色の固体 (0.015 g、13%)。融点: 286 ~ 288。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.74(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.40-8.32(m, 3H), 8.26(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 8.02(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.87-7.82(m, 4H), 7.54(s, 1H), 7.53(dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.24(s, 2H)。質量分析(m/z): 482.03(M⁺)。

【0489】

実施例 123

2-クロロ-4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアミドヒドロクロリド

実施例 108 (0.150 g、0.360 mmol) を THF (1 ml) 中に溶解させ、塩酸 (1 ml) で飽和したエーテルを 0 で加え、15 分間攪拌した。形成された沈殿物をエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0.060 g、46%)。融点: 273 ~ 275。

【0490】

実施例 124

2-フルオロ-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアミド

実施例 43 用に記載された方法に従って、エチルアミンヒドロクロリドの代わりに 3-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-アミン (0.086 g、0.500 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0.040 g、30%)。融点: 135 ~ 137。質量分析(m/z): 524.52(M⁺+1)。

【0491】

実施例 125

N-(3-アミノプロピル)-2-フルオロ-4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアミドジヒドロクロリド:

実施例 112 (0.130 g、0.287 mmol) を THF (2 ml) 中に溶解させ、塩酸 (1 ml) で飽和したエーテルを 0 で加え、15 分間攪拌した。形成された沈殿物をエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0.090 g、64%)。融点: 290 ~ 293。

【0492】

実施例 126

2-クロロ-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアミドジヒドロクロリド

実施例 43 用に記載された方法に従って、実施例 13 を実施例 101 (0.150 g、

10

20

30

40

50

0.360 mmol) に置き換え、エチルアミンヒドロクロリドの代わりに 3-N, N-ジメチルアミノプロピルアミン (0.072 g、0.720 mmol) に置き換え、塩酸 (2 ml) で飽和したエーテルを用いて塩酸塩を生成することによって、表題化合物を調製した。淡黄色の固体 (0.045 g、22%)。融点: 185 ~ 187。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.11(br. s, 1H), 9.06(d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.73(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.71(m, 2H), 8.33(s, 1H), 8.27(m, 2H), 8.17(m, 2H), 8.00(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.79(dd, J = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 7.64(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.28(s, 2H), 3.34(q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.13(m, 2H), 2.76(s, 3H), 2.75(s, 3H), 1.93(m, 2H)。

【0493】

実施例 127

2-フルオロ-4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンズアミドヒドロクロリド

実施例 52 (0.026 g、0.055 mmol) を THF (1 ml) 中に溶解させ、塩酸 (0.5 ml) で飽和したエーテルを 0 で加え、15 分間攪拌した。形成された沈殿物をエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0.024 g、87%)。融点: 274 ~ 276。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.74(br s, 1H), 9.06(d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.79(m, 2H), 8.79(m, 2H), 8.35-8.12(m, 6H), 8.02(m, 2H), 7.87(m, 1H), 7.78(dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 6.30(s, 2H)。

【0494】

実施例 128

メチル 2,6-ジフルオロ-4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンゾエート

実施例 1 用に記載された方法に従って、中間体 14 (1.15 g、3.91 mmol)、3,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニルフェニルボロン酸 (Krzysztof Durka et al in Eur. J. Org. Chem. 2009, 4325-4332 に従って調製、1.10 g、5.09 mmol)、酢酸カリウム (1.276 g、13.03 mmol)、ジオキサソ (20) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.361 g、0.31346 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体 (0.620 g、37%)。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.91(d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.49(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.17(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.10(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.86(dd, J = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 7.81(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.74(d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.43(dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.15(s, 2H), 3.99(s, 3H)。

【0495】

実施例 129

2,6-ジフルオロ-4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)安息香酸:

メタノール (3.8 ml) 中の実施例 128 (0.70 g、1.62 mmol) の溶液に、水 (3.8 ml) 中の水酸化リチウム (0.635 g、15.13 mmol) および THF (14.3 ml) を加え、室温で攪拌した。12 時間後、0.5 N 塩酸を用いて pH を約 7 に調整し、沈殿した固体を濾過し、酢酸エチルおよび石油エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物を薄茶色の固体として得た (0.50 g、74%)。

【0496】

実施例 130

2,6-ジフルオロ-4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアミド

実施例 102 用に記載された方法に従って、実施例 129 (0.500 g、1.19 mmol)、塩化チオニル (10 ml) および 25% アンモニア水 (7 ml) を用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0.400 g、81%)。融点: 272 ~ 275。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.74(d, J = 8

10

20

30

40

50

.8 Hz, 1H), 8.37(d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.25(d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.07(m, 3H), 8.01(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.83(d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 6.24(s, 2H)。

【0497】

実施例 131

メチル 2 - クロロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート

実施例 1 用に記載された方法に従って、中間体 18 (0 . 3 4 5 g 、 1 . 0 9 1 m m o l) 、 3 - クロロ - 4 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸 (0 . 2 9 5 g 、 1 . 3 7 m m o l) 、 酢酸カリウム (0 . 3 5 9 g 、 3 . 6 5 m m o l) 、 ジオキサン (8 m l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 1 0 1 g 、 0 . 0 8 7 m m o l) を用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0 . 2 7 7 g 、 5 6 %) 。 $^1\text{H-NMR}$ (ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.91(d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.50(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 8.10(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03(d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.98(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87(m, 3H), 7.38(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.22(s, 2H), 3.97(s, 3H)。

【0498】

実施例 132

2 - クロロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) 安息香酸 :

メタノール (2 m l) 中の実施例 131 (0 . 1 8 5 g 、 0 . 4 1 2 m m o l) の溶液に、水 (2 m l) 中の水酸化リチウム (0 . 1 6 1 g 、 3 . 8 4 m m o l) 、 T H F (4 m l) を加え、室温で撹拌した。12時間後、0.5 N 塩酸を用いて pH を約 7 に調整し、沈殿した固体を濾過し、酢酸エチルおよび石油エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物を薄茶色の固体として得た (0 . 1 5 0 g 、 8 4 %) 。

【0499】

実施例 133

2 - クロロ - N - エチル - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例 43 用に記載された方法に従って、実施例 13 を実施例 132 (0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 3 0 m m o l) およびエチルアミンヒドロクロリドに置き換えて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0 . 0 2 0 g 、 1 9 %) 。融点 : 197 ~ 199 。 $^1\text{H-NMR}$ (ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.92(dd, J = 4.2, 2.8 Hz, 1H), 8.70(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.51(t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.44(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.28(d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.22(m, 3H), 7.83(d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.56(m, 2H), 6.26(s, 2H), 3.28(m, 2H), 1.14(t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0500】

実施例 134

2 - クロロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例 102 用に記載された方法に従って、実施例 132 (0 . 0 5 0 g 、 0 . 1 1 5 m m o l) 、 塩化チオニル (2 m l) および 2 5 % アンモニア水 (2 m l) を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体 (0 . 0 1 5 g 、 3 0 %) 。融点 : 202 ~ 204 。 $^1\text{H-NMR}$ (ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.92(d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.70(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.22(m, 3H), 7.96(s, 1H), 7.83(d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.60(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55(dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 6.26(s, 2H)。

【0501】

実施例 135

メチル 2 - フルオロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H

- [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート

実施例 1 用に記載された方法に従って、中間体 1 8 (0 . 3 5 0 g、1 . 1 5 m m o l)、3 - フルオロ - 4 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸 (0 . 2 7 6 g、1 . 3 9 m m o l)、酢酸カリウム (0 . 3 6 5 g、3 . 7 1 m m o l)、ジオキサソ (8 m l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 1 0 3 g、0 . 0 8 9 m m o l) を用いて、表題化合物を調製した。薄茶色の固体 (0 . 3 5 0 g、7 0 %)。融点：2 1 3 ~ 2 1 5 。

【 0 5 0 2 】

実施例 1 3 6

2 - フルオロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) 安息香酸

メタノール (3 m l) 中の実施例 1 3 5 (0 . 2 4 0 g、0 . 6 0 5 m m o l) の溶液に、水 (3 m l) 中の水酸化リチウム (0 . 2 3 7 g、5 . 6 4 m m o l)、THF (6 m l) を加え、室温で撹拌した。1 2 時間後、0 . 5 N 塩酸を用いて pH を約 7 に調整し、沈殿した固体を濾過し、酢酸エチルおよび石油エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物を薄茶色の固体として得た (0 . 1 1 0 g、4 4 %)。

【 0 5 0 3 】

実施例 1 3 7

2 - フルオロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例 1 0 2 用に記載された方法に従って、実施例 1 3 6 (0 . 0 8 0 g、0 . 1 9 1 m m o l)、塩化チオニル (2 m l) および 2 5 % アンモニア水 (2 m l) を用いて、表題化合物を調製した。薄茶色の固体 (0 . 0 6 0 g、7 5 %)。融点：2 0 6 ~ 2 0 8。
¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.92(d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.71(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.44(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.23(t, J = 9.2 Hz, 2H), 8.19(m, 2H), 7.83-7.73(m, 4H), 7.54(dd, J = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 6.26(s, 2H)。

【 0 5 0 4 】

実施例 1 3 8

3 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

実施例 1 0 2 用に記載された方法に従って、実施例 5 4 (0 . 1 0 0 g、0 . 2 6 2 m m o l)、塩化チオニル (4 m l) および 2 5 % アンモニア水 (4 m l) を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体 (0 . 0 4 0 g、4 0 %)。融点：2 6 3 ~ 2 6 5 。

【 0 5 0 5 】

実施例 1 3 9

2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド

実施例 1 3 0 (0 . 0 4 0 g、0 . 0 9 6 m m o l) を THF (1 m l) 中に溶解させ、塩酸 (1 m l) で飽和したエーテルを 0 で加え、1 5 分間撹拌した。形成された沈殿物をエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物を褐色の固体として得た (0 . 0 2 7 g、4 3 %)。融点：2 7 2 ~ 2 7 5。
¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.02(d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.74(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.63(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.26(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.20(d, J = 13.6 Hz, 2H), 8.11(m, 3H), 7.96(m, 2H), 7.72(dd, J = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 6.28(s, 2H)。

【 0 5 0 6 】

実施例 1 4 0

2 - クロロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド

実施例 1 3 4 (0 . 0 3 5 g、0 . 0 8 0 m m o l) を THF (2 m l) 中に溶解させ、塩酸 (2 m l) で飽和したエーテルを 0 で加え、1 5 分間撹拌した。形成された沈殿

10

20

30

40

50

物をエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物を淡黄色の固体として得た (0.022 g、59%)。融点：269 ~ 272。

実施例 141

2 - フルオロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド

実施例 137 (0.080 g、0.192 mmol) を THF (2 ml) 中に溶解させ、塩酸 (2 ml) で飽和したエーテルを 0 で加え、15 分間攪拌した。形成された沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物を蒼白色の - 褐色の固体として得た (0.070 g、80%)。融点：258 ~ 260。

【 0507 】

実施例 142

2 - メチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド :

実施例 1 用に記載された方法に従って、中間体 14 (0.100 g、0.338 mmol)、中間体 21 (0.109 g、0.422 mmol)、炭酸カリウム (0.155 g、1.12 mmol)、DMF (8 ml)、水 (0.5 ml) およびテトラキス (トリフェニル - ホスフィン) パラジウム (0) (0.031 g、0.027 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。薄緑色の固体 (0.045 g、34%)。融点：235 ~ 237。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.66(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.07-8.00(m, 4H), 7.83(m, 2H), 7.54(m, 2H), 7.45(s, 1H), 6.21(s, 2H), 2.46(s, 3H)。

【 0508 】

実施例 143

6 - ((5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

実施例 1 用に記載された方法に従って、中間体 14 (0.20 g、0.676 mmol)、tert - ブチル 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (0.254 g、0.856 mmol)、炭酸カリウム (0.310 g、2.25 mmol)、ジオキサン (4 ml)、水 (0.8 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.062 g、0.054 mmol) を用いて、表題化合物を黄色の固体として得た (0.065 g、29%)。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 13.25(s, 1H), 8.88(dd, J = 4.1, 1.4 Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.50(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38(d, J = 8.1, Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 8.01(d, J = 9.0, Hz, 2H), 7.85(t, J = 8.6, 2H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.11(s, 2H)。質量分析(m/z):328.12(M⁺+1)。

【 0509 】

実施例 144

6 - ((5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

水素化ナトリウム (0.014 g、0.596 mmol) を、0 の DMF (3 ml) 中の実施例 143 (0.130 g、0.397 mmol) の溶液に加え、30 分間攪拌した。この溶液にヨウ化メチル (0.113 g、0.794 mmol) を加え、反応混合物を室温まで温めた。3 時間後、反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をメタノール : ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0.080 g、59%)。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.51(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.38(d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.01(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.82(t, J = 9.6 Hz, 2H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 6.10(s, 2H), 3.91(s, 3H)。質量分析(m/z):341.98(M⁺+1)。

【 0510 】

10

20

30

40

50

実施例 145

6 - ((5 - (1 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

DMF (10 ml) 中の実施例 143 (0.250 g、0.763 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (0.496 g、1.52 mmol) を加え、15 分間攪拌した。2 - (2 - プロモエトキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (0.638 g、3.04 mmol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (0.20 g、2.16 mmol) を加え、80 ~ 85 に 12 時間加熱した。反応を水を加えることによりクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をメタノール : ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を黄色の固体として得た (0.195 g、56%)。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (d, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.54 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.63-1.30 (m, 6H)。

【 0 5 1 1 】

実施例 146

2 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール

メタノール (2 ml) および水 (2 ml) 中の実施例 145 (0.190 g、0.417 mmol) の溶液に、カンファースルホン酸 (0.968 g、4.17 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応物を氷水に注ぎ、炭酸水素ナトリウム溶液で pH を約 8 に調整し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をイソプロパノールからの再結晶によって精製し、表題化合物を淡黄色の固体として得た (0.059 g、38%)。融点: 179 ~ 178。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.96 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.79 (dd, J = 10.8, 5.4 Hz, 2H)。質量分析 (m/z): :372.08 (M⁺+1)。

【 0 5 1 2 】

実施例 147

6 - ((5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

実施例 1 用に記載された方法に従って、中間体 29 (0.20 g、0.678 mmol)、tert - ブチル 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (0.255 g、0.868 mmol)、炭酸カリウム (0.310 g、2.24 mmol)、ジオキササン (4 ml)、水 (0.8 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.062 g、0.054 mmol) を用いて、表題化合物を黄色の固体として調製した (0.110 g、49%)。融点: 214 ~ 216。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 13.02 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 3H), 7.85 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H)。質量分析 (m/z): :326.86 (M⁺)。

【 0 5 1 3 】

実施例 148

6 - ((5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

実施例 1 4 4 用に記載された方法に従って、実施例 1 4 7 (0 . 0 8 0 g、0 . 2 4 5 mmol)、水素化ナトリウム (0 . 0 1 4 g、0 . 3 6 7 mmol)、ヨウ化メチル (0 . 0 6 9 g、0 . 4 9 mmol) および DMF (2 ml) を用いて、表題化合物をオフホワイトの固体として調製した (0 . 0 2 2 g、2 7 %)。融点：1 5 0 ~ 1 5 2 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.86(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.35(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 8.04(m, 4H), 7.84(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52(dd, J = 7.8, 4.2 Hz, 1H), 5.69(s, 2H), 3.88(s, 3H)。質量分析(m/z): 341.14(M⁺+1)。

【 0 5 1 4 】

実施例 1 4 9

10

6 - ((5 - (1 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

実施例 1 4 5 用に記載された方法に従って、実施例 1 4 7 (0 . 2 5 0 g、0 . 7 6 6 mmol)、2 - (2 - プロモエトキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (0 . 6 4 0 g、3 . 0 6 mmol)、炭酸セシウム (0 . 7 4 6 g、2 . 2 9 mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (0 . 2 0 g、0 . 5 4 mmol) および DMF (1 0 ml) を用いて、表題化合物を黄色の固体として調製した (0 . 3 0 0 g、8 6 %)。

【 0 5 1 5 】

実施例 1 5 0

20

2 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール :

実施例 1 4 6 用に記載された方法に従って、実施例 1 4 9 (0 . 2 0 0 g、0 . 4 4 mmol)、カンファースルホン酸 (1 . 0 2 g、4 . 4 0 mmol)、メタノール (2 ml) および水 (2 ml) を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0 . 0 9 g、5 5 %)。融点：1 6 0 ~ 1 6 3 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.86(dd, J = 4.0, 1.4 Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.35(d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.05(m, 4H), 7.84(dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.57(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52(dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 5.69(s, 2H), 4.94(t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.19(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.77(t, J = 5.4 Hz, 2H)。質量分析(m/z): 370.89(M⁺)。

30

【 0 5 1 6 】

実施例 1 5 1

2 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イルアミノ) エタノール

エタノール (2 . 5 ml) 中の中間体 1 4 (0 . 1 0 0 g、0 . 3 3 8 mmol) および 2 - アミノエタノール (0 . 0 4 1 g、0 . 6 7 mmol) の溶液に、炭酸ナトリウム (0 . 0 7 1 g、0 . 6 7 6 mmol) を加え、加熱還流した。1 2 時間後、反応を氷冷した水を加えることでクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をメタノール : ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を黄色の固体として得た (0 . 0 6 0 g、5 5 %)。融点：1 8 4 ~ 1 8 6 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.35(dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.99(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.76(dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.55(t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.64(d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.82(s, 2H), 4.73(t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.58(q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.45(q, J = 5.6 Hz, 2H)。質量分析(m/z): 321.19(M⁺+1)。

40

【 0 5 1 7 】

実施例 1 5 2

6 - ((5 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

50

DMF (3 ml) 中の中間体 14 (0.100 g、0.338 mmol) およびイミダゾール (0.100 g、1.46 mmol) の溶液に、フッ化セシウム (0.056 g、0.368 mmol) を加え、130 に加熱した。12 時間後、反応を氷冷した水を加えることによってクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をメタノール：ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を淡褐色の固体として得た (0.023 g、21%)。融点：227 ~ 230。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.80(d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.76(s, 1H), 8.39(dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 8.06(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.02(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.98(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84(dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.18(s, 1H), 6.15(s, 2H)。質量分析(m/z): 327.91(M⁺)。 10

【0518】

実施例 153

6 - ((5 - (1 - プロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

DMF (4 ml) 中の実施例 143 (0.100 g、0.305 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (0.297 g、0.913 mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (0.078 g、0.213 mmol) および 1 - プロモプロパン (0.150 g、1.22 mmol) を加え、65 に加熱した。12 時間後、反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をメタノール：ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を黄緑色の固体として得た (0.045 g、40%)。融点：128 ~ 130。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.51(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.38(dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 8.01(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.82(m, 2H), 7.53(q, J = 4.2 Hz, 1H), 6.11(s, 2H), 4.11(t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.85(m, 2H), 0.86(t, J = 7.3 Hz, 3H)。質量分析(m/z): 370.33(M⁺ + 1)。 20

【0519】

実施例 154

エチル 2 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート 30

0 に冷却した DMF (3 ml) 中の実施例 143 (0.250 g、0.763 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (0.0365 g、0.916 mmol) を加え、30 分間攪拌し、プロモ酢酸エチル (0.153 g、0.916 mmol) を加え、室温まで温めた。12 時間後、反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をメタノール：ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を黄色の固体として得た (0.225 g、80%)。 30

【0520】

実施例 155

2 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸： 40

メタノール (1.4 ml) 中の実施例 154 (0.085 g、0.218 mmol) の溶液に、水 (0.36 ml) 中の水酸化リチウム (0.026 g、1.09 mmol) を加え、室温で攪拌した。12 時間後、0.5 N 塩酸を用いて pH を 7 ~ 7.5 に調整し、沈殿した固体を濾過し、酢酸エチルおよび石油エーテルで洗浄し、乾燥させ、表題化合物を黄色の固体として得た (0.034 g、38%)。M.P.: >270°C ¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.87(d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.47(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.39(m, 2H), 8.08(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.99(d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.82(t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52(q, J = 4.1 Hz, 1H), 6.10(s, 2H), 4.48(s, 2H)。質量分析(m/z): 385.87(M⁺)。 40

【0521】

実施例156

tert-ブチル4-(4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

0 に冷却されたDMF(2ml)中の実施例143(0.100g、0.305mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(0.0146g、0.366mmol)を加え、30分間攪拌し、tert-ブチル4-(メチルスルホニルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.093g、0.336mmol)を加え、80 に加熱した。12時間後、反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をメタノール：ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を黄色の固体として得た(0.066g、42%)。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.60(s, 1H), 8.52(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.30(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 8.01(s, 1H), 8.01(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53(q, J = 4.1 Hz, 1H), 6.11(s, 2H), 4.46(m, 1H), 4.12(m, 2H), 2.91(m, 2H), 2.06(m, 2H), 1.87(m, 2H), 1.41(s, 9H)。

10

【0522】

実施例157

6-(5-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン:

20

0 に冷却されたジクロロメタン(1ml)中の実施例156(0.063g、0.123mmol)の溶液に、TFA(0.356g、2.47mmol)を加え、室温まで温めた。12時間後、反応混合物を氷水に注ぎ、10%NaOH溶液でpHを10~11に調整し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(0.021g、42%)。融点: 188~191。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.51(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.38(d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.01(s, 1H), 8.01(m, 2H), 7.82(m, 2H), 7.53(q, J = 4.2 Hz, 1H), 6.11(s, 2H), 4.29(m, 1H), 3.07(m, 2H), 2.63(m, 2H), 1.99(m, 2H), 1.86(m, 2H)。質量分析(m/z): 411.28(M⁺ + 1)。

30

【0523】

実施例158

(R)-1-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロリジン-3-オール:

実施例152用に記載された方法に従って、中間体14(0.100g、0.338mmol)、(R)-3-ヒドロキシピロリジン(0.044g、0.507mmol)、フッ化セシウム(0.102g、0.676mmol)およびDMF(3ml)を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体(0.040g、34%)。融点: 167~169。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.36(dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 8.11(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.77(dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.53(q, J = 4.2 Hz, 1H), 6.66(d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.86(s, 2H), 5.01(s, 1H), 4.40(s, 1H), 3.60(m, 4H), 2.04-1.92(m, 2H)。質量分析(m/z): 346.95(M⁺)。

40

【0524】

実施例159

3-(4-フルオロベンジル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン

実施例1用に記載された方法に従って、中間体15(0.500g、1.90mmol)、tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(0.716g、2.43mmol)、炭酸カリウム(0.874g、6.33mmol)、ジオキササン(11ml

50

)、水(2.2 ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.175 g、0.152 mmol)を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体(0.270 g、48%)。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 13.26(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.48(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 7.84(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.5, 6.4 Hz, 2H), 7.18(t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.89(s, 2H)。

【0525】

実施例160

3-(4-フルオロベンジル)-5-(1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン:

実施例145用に記載された方法に従って、実施例159(0.270 g、0.917 mmol)、2-(2-プロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(0.766 g、3.66 mmol)、炭酸セシウム(0.894 g、2.75 mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム(0.237 g、0.624 mmol)およびDMF(12 ml)を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体(0.150 g、38%)。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.52(s, 1H), 8.49(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 7.80(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50(m, 2H), 7.20(m, 2H), 5.89(s, 2H), 4.56(t, J = 3.4 Hz, 1H), 4.38(m, 2H), 3.98(m, 1H), 3.80(m, 1H), 3.57(m, 1H), 3.38(m, 1H), 1.66-1.05(m, 6H)。

【0526】

実施例161

2-(4-(3-(4-フルオロベンジル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール:

実施例145用に記載された方法に従って、実施例160(0.150 g、0.355 mmol)、カンファースルホン酸(0.824 g、3.55 mmol)、メタノール(2 ml)および水(2 ml)を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体(0.070 g、58%)。融点: 204~206。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.49(s, 1H), 8.49(d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 7.80(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51(dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.20(t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.89(s, 2H), 4.96(t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.23(t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.80(q, J = 5.4 Hz, 2H)。質量分析(m/z): 339.25(M⁺+1)。

【0527】

実施例162

6-(1-(5-(1H-ピラゾール-4-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)エチル)キノリン:

中間体14用に記載された方法に従って、中間体31(0.290 g、0.877 mmol)、酢酸(1.8 ml)、亜硝酸ナトリウム(0.072 g、1.05 mmol)および水(0.4 ml)を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体(0.250 g、84%)。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 13.25(s, 1H), 8.87(dd, J = 4.0, 1.4 Hz, 1H), 8.48(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.39(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09(d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.00(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88(dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.82(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64-7.46(m, 3H), 6.60(q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.22(d, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0528】

実施例163

6-(1-(5-(1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)エチル)キノリン:

実施例145用に記載された方法に従って、実施例162(0.190 g、0.556 mmol)、2-(2-プロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(0.465 g、2.22 mmol)、炭酸セシウム(0.550 g、1.69 mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム(0.143 g、0.387 mmol)およびDMF(7 ml)を用

10

20

30

40

50

いて、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0 . 1 3 8 g、4 6 %)。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.87(dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.49(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.99(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.78(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52(q, J = 4.2 Hz, 1H), 6.59(q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.53(t, J = 3.0 Hz, 1H), 4.48(m, 2H), 3.99(m, 1H), 3.78(m, 1H), 3.56(m, 1H), 2.23(d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.59-1.20(m, 7H)。

【 0 5 2 9 】

実施例 1 6 4

2 - (4 - (3 - (1 - (キノリン - 6 - イル) エチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール :

実施例 1 4 6 用に記載された方法に従って、実施例 1 6 3 (0 . 1 3 0 g、0 . 2 7 6 mmol)、カンファースルホン酸 (0 . 6 4 3 g、2 . 7 6 mmol)、メタノール (2 ml) および水 (2 ml) を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0 . 0 3 0 g、2 8 %)。M.P.: 188-191°C ¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.87(d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.48(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.47(s, 1H), 8.39(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.08(dd, J = 0.7 Hz, 1H), 8.00(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.87(dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.79(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52(q, J = 4.2 Hz, 1H), 6.60(q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.97(t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.21(t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.78(q, J = 5.4 Hz, 2H), 2.22(d, J = 7.2 Hz, 3H)。質量分析(m/z): 385.87(M+)。

【 0 5 3 0 】

実施例 1 6 5

2 - (4 - (3 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール :

DMF (7 ml) 中の実施例 2 1 3 (0 . 1 6 0 g、0 . 4 6 1 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (0 . 4 4 9 g、1 . 3 8 mmol) を加え、1 5 分間攪拌した。2 - (2 - プロモエトキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (0 . 3 8 5 g、1 . 8 4 mmol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (0 . 1 3 7 g、0 . 3 6 8 mmol) を加え、8 0 ~ 8 5 °C に 1 2 時間加熱した。反応を水を加えることによりクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た (0 . 2 2 0 g)。メタノール (2 ml) および水 (2 ml) 中の上記粗生成物 (0 . 2 1 0 g、0 . 4 4 2 mmol) の溶液に、カンファースルホン酸 (1 . 0 2 7 g、4 . 4 2 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応物を氷水に注ぎ、炭酸水素ナトリウム溶液によって pH を約 8 に調整し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、表題化合物を黄色の固体として得た (0 . 0 4 5 g、2 6 %)。M.P.: 143-145°C ¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.47(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.79(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.61(dt, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 7.45(dt, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 6.01(s, 2H), 4.99(t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.22(t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.79(q, J = 5.2 Hz, 2H)。質量分析(m/z): 390.70(M+)。

【 0 5 3 1 】

実施例 1 6 6

tert - ブチル 4 - (4 - (3 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート :

実施例 1 5 6 用に記載された方法に従って、実施例 2 1 3 (0 . 4 0 0 g、1 . 1 5 mmol)、水素化ナトリウム (0 . 0 6 0 g、1 . 4 9 mmol)、tert - ブチル 4 - (メチルスルホニルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 4 0 0 g、1 . 4 3 mmol) および DMF (2 ml) を用いて、表題化合物を黄色の固体として調製した (0 . 2 5 0 g、4 1 %)。

【 0 5 3 2 】

10

20

30

40

50

実施例 167

3 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - (1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジンヒドロクロリド :

0 に冷却したジクロロメタン (3 m l) 中の実施例 166 (0 . 240 g、0 . 453 m m o l) の溶液に、T F A (0 . 1 m l) を加え、室温まで温めた。2 時間後、反応混合物を氷水に注ぎ、10 % N a O H 溶液で p H を約 11 に調整し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を T H F (1 m l) 中に溶解させ、塩酸 (1 m l) で飽和したエーテルを 0 で加え、15 分間攪拌した。形成された沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0 . 090 g、43 %)。融点 : 85 ~ 87 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.48(d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.79(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60(dt, J = 13.8, 4.8 Hz, 1H), 7.45(dt, J = 13.4, 4.2 Hz, 1H), 6.01(s, 2H), 4.29(m, 1H), 3.07(d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.63(m, 2H), 1.98(m, 2H), 1.85(m, 2H)。質量分析 (m/z): 429.69(M⁺ - HCl)。

【 0533 】

実施例 168

6 - ((5 - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン :

tert-ブチル 3 - メチル - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - カルボキシレート (0 . 227 g、0 . 634 m m o l) の中間体 14 (0 . 150 g、0 . 507 m m o l) との鈴木カップリング、その後の炭酸カリウム (0 . 233 g、1 . 68 m m o l)、ジオキサン (3 m l)、水 (0 . 6 m l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 046 g、0 . 04052 m m o l) を用いる実施例 1 用に記載された方法、その後の 157 に基づいて記載されたカルバメートの脱保護によって、表題化合物を黄色の固体として調製した (0 . 030 g、15 %)。融点 : 136 ~ 137 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 12.90(s, 1H), 8.88(d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.66(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.38(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.21(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.98(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.53(q, J = 4.2 Hz, 1H), 6.25(s, 2H), 2.52(s, 3H)。

【 0534 】

実施例 169

6 - ((5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン :

実施例 1 用に記載された方法に従って、中間体 14 (0 . 150 g、0 . 507 m m o l)、6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール (0 . 154 g、0 . 634 m m o l)、炭酸カリウム (0 . 233 g、1 . 68 m m o l)、ジオキサン (3 m l)、水 (0 . 6 m l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 046 g、0 . 04052 m m o l) を用いて、表題化合物を調製した。薄緑色の固体 (0 . 025 g、13 %)。融点 : 120 ~ 122 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.30(s, 1H), 8.88(dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.56(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 8.39(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.13(d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.04(m, 3H), 7.84(dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.53(m, 2H), 7.42(t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.56(s, 1H), 6.20(s, 2H)。

【 0535 】

実施例 170

6 - ((5 - (1 H - インドール - 6 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

実施例 1 用に記載された方法に従って、中間体 14 (0 . 150 g、0 . 507 m m o

1)、1H-インドール-6-イルボロン酸(0.102g、0.634mmol)、炭酸カリウム(0.233g、1.68mmol)、ジオキササン(3ml)、水(0.6ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.046g、0.04052mmol)を用いて、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(0.015g、8%)。融点：143~145。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz):11.38(s, 1H), 8.88(dd, J = 4.0, 1.5 Hz, 1H), 8.58(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.38(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.13(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.04(m, 2H), 7.92(dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.86(dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.68(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54(q, J = 4.2 Hz, 1H), 7.49(d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 6.20(s, 2H)。

【0536】

10

実施例171

6-(5-(2-クロロピリジン-4-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン:

実施例1用に記載された方法に従って、中間体14(0.150g、0.507mmol)、2-クロロピリジン-4-ボロン酸(0.099g、0.634mmol)、炭酸カリウム(0.233g、1.68mmol)、ジオキササン(3ml)、水(0.6ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.046g、0.04052mmol)を用いて、表題化合物をオフホワイトの固体として調製した(0.020g、11%)。融点：197~199。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz):8.88(dd, J = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.79(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.61(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.32(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.25(dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 8.02(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83(dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.54(q, J = 4.2 Hz, 1H), 6.25(s, 2H)。

20

【0537】

実施例172

6-(5-(3-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン:

中間体14(0.150g、0.507mmol)、tert-ブチル3-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-メチル-1H-インダゾール-1-カルボキシレート(0.227g、0.634mmol)、炭酸カリウム(0.233g、1.68mmol)、ジオキササン(3ml)、水(0.6ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.046g、0.04052mmol)を用いる実施例1用に記載された方法に従い、その後実施例157に記載した方法を行うことによって、表題化合物を黄色の固体として調製した(0.050g、25%)。融点：246~249。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz):12.82(s, 1H), 8.88(d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.62(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.59(s, 1H), 8.38(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.30(d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.23(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 8.01(d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.84(dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.59(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53(q, J = 4.2 Hz, 1H), 6.21(s, 2H), 2.56(s, 3H)。

30

【0538】

40

実施例173

6-(5-(ピリジン-3-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン:

中間体14(0.150g、0.507mmol)、ピリジン-3-ボロン酸(0.079g、0.649mmol)、炭酸カリウム(0.233g、1.68mmol)、ジオキササン(3ml)、水(0.6ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.046g、0.04052mmol)を用いる実施例1用に記載された方法に従い、その後実施例157に記載した方法を行うことによって、表題化合物を調製した。黄色の固体(0.040g、24%)。融点：208~210。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz):8.88(dd, J = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.77(m, 3H), 8.38(dd, J

50

= 8.4, 0.9 Hz, 1H), 8.26(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.21(m, 2H), 8.04(d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.02(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.85(dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.53(q, J = 4.2 Hz, 1H), 6.24(s, 2H)。

【0539】

実施例174

(S) - 6 - ((5 - (1 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン :

(R) - tert - ブチル 3 - (メチルスルホニルオキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 291 g、1 . 09 mmol) を用いた実施例 143 (0 . 300 g、0 . 916 mmol) のアルキル化、その後の水素化ナトリウム (0 . 026 g、1 . 09 mmol) および DMF (6 ml) を用いる実施例 156 に基づいて記載された方法、その後の 157 用に記載された方法を用いるカルバメートの脱保護によって、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0 . 100 g、44%)。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.1, 1.4 Hz, 1H), 8.59(s, 1H), 8.52(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.37(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.01(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.82(m, 2H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.11(s, 2H), 4.98(m, 1H), 3.26-2.96(m, 5H), 2.28-2.11(m, 2H)。

10

【0540】

実施例175

(S) - 6 - ((5 - (1 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリンヒドロクロリド :

実施例 174 (0 . 100 g、0 . 25 mmol) を THF (1 ml) 中に溶解させ、塩酸 (1 ml) で飽和したエーテルを 0 で加え、15 分間攪拌した。形成された沈殿物をエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物を黄色の固体として得た (0 . 070 g、65%)。融点: 117 ~ 121。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.58(s, 1H), 9.45(s, 1H), 9.12(d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.87(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.73(s, 1H), 8.56(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.25(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 8.07(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85(d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.18(s, 2H), 5.27(t, J = 3.3 Hz, 1H), 3.69-3.34(m, 4H), 2.43-2.30(s, 2H)。

20

30

【0541】

実施例176

4 - (2 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) モルホリンヒドロクロリド

実施例 143 (0 . 150 g、0 . 458 mmol)、水素化ナトリウム (0 . 022 g、0 . 55 mmol)、(4 - (2 - クロロエチル) モルホリン (0 . 115 g、1 . 00 mmol) および DMF (3 ml) を用いる実施例 156 用に記載された方法に従い、その後に 175 用に記載された方法を用いることによって、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0 . 080 g、36%)。融点: 118 ~ 120。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.08(s, 1H), 9.06(d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.74(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.65(s, 1H), 8.57(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.18(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.99(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.78(dd, J = 7.7, 4.4 Hz, 1H), 6.16(s, 2H), 4.72(t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.97(br. s, 2H), 3.77(t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.65(t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.42(d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.17(m, 2H)。

40

【0542】

実施例177

6 - ((5 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル

50

) キノリン

実施例 156 用に記載された方法に従って、実施例 143 (0.200 g、0.610 mmol)、炭酸セシウム (0.596 g、1.83 mmol)、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメタンスルホン酸 (0.220 g、1.22 mmol) および DMF (6 ml) を用いて、表題化合物を黄色の固体として調製した (0.130 g、52%)。融点：182 ~ 184。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.59(s, 1H), 8.51(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.38(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 8.01(m, 2H), 7.82(m, 2H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 6.11(s, 2H), 4.52(m, 1H), 3.99(m, 2H), 3.51(dt, J = 11.2, 3.0 Hz, 2H), 2.02(m, 4H)。

【0543】

10

実施例 178

6 - ((5 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン 1 - オキシド : T

酢酸 (1 ml) 中の実施例 146 (0.100 g、0.269 mmol) の溶液に、過酸化水素水 (50%、1 ml)、および 100 に加熱した。12 時間後、混合物を濃縮し、クロロホルムで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をジクロロメタン : メタノールを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0.015 g、14%)。融点：222 ~ 224。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.58-8.48(m, 4H), 8.19(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.93(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85(dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.82(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47(dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 6.12(s, 2H), 4.95(t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.22(t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.77(q, J = 5.5 Hz, 2H)。

20

【0544】

実施例 179

6 - ((5 - (1, 3 - ジメチル - 1H - インダゾール - 6 - イル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン :

実施例 1 用に記載された方法に従って、中間体 14 (0.100 g、0.338 mmol)、1, 3 - ジメチル - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール (0.0117 g、0.432 mmol)、炭酸カリウム (0.146 g、1.05 mmol)、ジオキササン (3 ml)、水 (0.6 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) を用いて、表題化合物を調製した。(0.061 g、45%)。黄色の固体 (0.061 g、45%)。融点：159 ~ 163。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.69(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.41(s, 1H), 8.38(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.30(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05-8.01(m, 3H), 7.85(m, 2H), 7.54(dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 6.24(s, 2H)。

30

【0545】

実施例 180

5 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ピリミジン - 2 - アミン :

実施例 1 用に記載された方法に従って、20 分間のマイクロ波照射 (100 W、100) 下で、中間体 14 (0.100 g、0.338 mmol)、2 - アミノ - 5 - ピリミジンボロン酸 (0.058 g、0.422 mmol)、炭酸カリウム (0.156 g、0.027 mmol)、ジオキササン (2 ml)、水 (0.5 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.031 g、0.067 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0.020 g、16%)。融点：244 ~ 246。質量分析 (m/z): 354.72(M+)。

40

【0546】

実施例 181

50

tert - ブチル 3 - エチル - 6 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - カルボキシレート :

実施例 1 用に記載された方法に従って、20 分間のマイクロ波照射 (100 W、100) 下で、中間体 14 (0 . 100 g、0 . 338 mmol)、tert - ブチル 3 - エチル - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - カルボキシレート (0 . 157 g、0 . 422 mmol)、炭酸カリウム (0 . 156 g、0 . 027 mmol)、ジオキササン (2 ml)、水 (0 . 5 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 031 g、0 . 067 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0 . 070 g、51%)。融点 : 185 ~ 188 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.93(s, 1H), 8.91(dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.47(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.20(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.11(m, 2H), 7.98(s, 1H), 7.96(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90(dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.83(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41(dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 6.16(s, 2H), 3.10(q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.74(s, 9H), 1.48(t, J = 7.6 Hz, 3H)。

【 0547 】

実施例 182

4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) チオフェン - 2 - カルバルデヒド

実施例 1 用に記載された方法に従って、20 分間のマイクロ波照射 (100 W、100) 下で、中間体 14 (0 . 100 g、0 . 338 mmol)、2 - ホルミルチオフェン - 4 - ボロン酸 (0 . 032 g、0 . 422 mmol)、炭酸カリウム (0 . 156 g、0 . 027 mmol)、ジオキササン (2 ml)、水 (0 . 5 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 031 g、0 . 067 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体 (0 . 060 g、7%)。融点 : 195 ~ 197 。質量分析 (m/z): 372.08(M+)。

【 0548 】

実施例 183

6 - ((5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

実施例 1 用に記載された方法に従って、20 分間のマイクロ波照射 (100 W、100) 下で、中間体 14 (0 . 100 g、0 . 338 mmol)、2 - メトキシピリミジン - 5 - ボロン酸 (0 . 065 g、0 . 422 mmol)、炭酸カリウム (0 . 156 g、0 . 027 mmol)、ジオキササン (2 ml)、水 (0 . 5 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 031 g、0 . 067 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0 . 060 g、48%)。融点 : 201 ~ 203 。質量分析 (m/z): 369.98(M+)。

【 0549 】

実施例 184

6 - ((5 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキサソール - 5 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン :

実施例 1 用に記載された方法に従って、20 分間のマイクロ波照射 (100 W、100) 下で、中間体 14 (0 . 100 g、0 . 338 mmol)、ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキサソール - 5 - イルボロン酸 (0 . 056 g、0 . 422 mmol)、炭酸カリウム (0 . 156 g、0 . 027 mmol)、ジオキササン (2 ml)、水 (0 . 5 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 031 g、0 . 067 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0 . 070 g、54%)。融点 : 179 ~ 181 。質量分析 (m/z): 382.16(M⁺ +1)。

【 0550 】

実施例 185

10

20

30

40

50

6 - ((5 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

実施例 1 用に記載された方法に従って、20 分間のマイクロ波照射 (100 W、100) 下で、中間体 14 (0 . 100 g、0 . 338 mmol)、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イルボロン酸 (0 . 055 g、0 . 422 mmol)、炭酸カリウム (0 . 156 g、0 . 027 mmol)、ジオキササン (2 ml)、水 (0 . 5 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 031 g、0 . 067 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。薄茶色の固体 (0 . 065 g、50 %)。融点：131 ~ 133 。質量分析 (m/z) : 379.92 (M⁺)。

【 0551 】

10

実施例 186

5 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン

実施例 1 用に記載された方法に従って、20 分間のマイクロ波照射 (100 W、100) 下で、中間体 14 (0 . 100 g、0 . 338 mmol)、5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (0 . 096 g、0 . 439 mmol)、炭酸カリウム (0 . 156 g、0 . 027 mmol)、ジオキササン (2 ml)、水 (0 . 5 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 031 g、0 . 067 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0 . 050 g、42 %)。融点：194 ~ 197 。質量分析 (m/z) : 353.95 (M⁺)。

20

【 0552 】

実施例 187

6 - ((5 - (1 - (2 - フルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

塩化メタンスルホニル (0 . 069 g、0 . 605 mmol) を、ジクロロメタン (3 ml) 中の実施例 146 (0 . 150 g、0 . 403 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 122 g、1 . 21 mmol) の溶液に 0 で加え、室温まで温めた。1 時間後、混合物を希釈し、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣に、フッ化セシウム (0 . 270 g、1 . 77 mmol) および tert - ブタノール (2 ml) を加え、70 に 12 時間加熱した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をジクロロメタン：メタノールを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0 . 015 g、10 %)。融点：168 ~ 170 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz) : 8.88 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.88 (dt, J = 47.1, 4.5 Hz, 2H), 4.56 (dt, J = 27.7, 4.8 Hz, 2H) 質量分析 (m/z) : 374.1 (M⁺+1)。

30

【 0553 】

40

実施例 188

(4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) チオフェン - 2 - イル) メタノール

実施例 1 用に記載された方法に従って、20 分間のマイクロ波照射 (100 W、100) 下で、中間体 14 (0 . 100 g、0 . 338 mmol)、(4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) メタノール (0 . 066 g、0 . 475 mmol)、炭酸カリウム (0 . 156 g、0 . 027 mmol)、ジオキササン (2 ml)、水 (0 . 5 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 031 g、0 . 067 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0 . 080 g、63 %)。融点：188 ~ 191 。

50

質量分析(m/z):373.95(M+).

【0554】

実施例189

6-(2-(5-(1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)プロパン-2-イル)キノリン

実施例1用に記載された方法に従って、中間体17(0.100g、0.307mmol)、1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.126g、0.394mmol)、炭酸カリウム(0.133g、0.963mmol)、ジオキサン(2.5ml)、水(0.5ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.028g、0.024mmol)を用いて、表題化合物を調製した。黄色の液体(0.065g、44%)。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.85(d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.47(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.37(d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 7.95(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.88(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.69(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53(m, 1H), 4.46(m, 1H), 4.27(m, 2H), 3.88(m, 1H), 3.69(m, 1H), 3.47(m, 1H), 3.26(m, 1H), 1.63-1.30(m, 6H)。

【0555】

実施例190

2-(4-(3-(2-(キノリン-6-イル)プロパン-2-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール

実施例146用に記載された方法に従って、実施例189(0.050g、0.104mmol)、カンファースルホン酸(0.121g、0.521mmol)、メタノール(0.5ml)および水(0.5ml)から、表題化合物を調製した。褐色の固体(0.031g、74%)。融点:95~98。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz):8.85(d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.46(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.40(d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.00(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.68(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53(m, 2H), 4.87(t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.11(t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.70(q, J = 5.4 Hz, 2H), 2.46(s, 6H)。

【0556】

実施例191

6-(5-(3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン

0に冷却したジクロロメタン(1ml)中の実施例181(0.050g、0.099mmol)の溶液に、TFA(0.5ml)を加え、室温まで温めた。2時間後、反応混合物を氷水に注ぎ、10%NaOH溶液でpHを約11に調整し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、表題化合物を黄色の固体として得た(0.023g、61%)。融点:211~213。質量分析(m/z):406.08(M⁺)。

【0557】

実施例192

6-(2-(5-(1H-ピラゾール-4-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)プロパン-2-イル)キノリン:

実施例1用に記載された方法に従って、中間体17(0.20g、0.615mmol)、tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(0.231g、0.788mmol)、炭酸カリウム(0.266g、1.92mmol)、ジオキサン(5ml)、水(1ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.057g、0.049mmol)を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体(0.0

7.5 g、3.4%)。融点：218～220。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz):13.02 (s, 1H), 8.86(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.56(s, 1H), 8.35(dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 2H), 8.10(s, 1H), 8.04-7.98(m, 3H), 7.85(dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.61(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 5.69(s, 2H)。質量分析(m/z):359.89(M⁺)。

【0558】

実施例193

6-(5-(4-メチルチオフェン-2-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン

実施例1用に記載された方法に従って、20分間のマイクロ波照射(100W、100)下で、中間体14(0.100g、0.338mmol)、4-メチル-2-チオフェンボロン酸(0.061g、0.432mmol)、炭酸カリウム(0.146g、1.058mmol)、ジオキササン(2.5ml)、水(0.5ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.031g、0.027mmol)を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体(0.048g、40%)。融点：153～156。質量分析(m/z):357.85(M⁺)。

【0559】

実施例194

6-(5-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン：

実施例1用に記載された方法に従って、20分間のマイクロ波照射(100W、100)下で、中間体14(0.100g、0.338mmol)、5-メチル-2-チオフェンボロン酸(0.060g、0.422mmol)、炭酸カリウム(0.156g、1.12mmol)、ジオキササン(2.5ml)、水(0.5ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.031g、0.027mmol)を用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体(0.035g、29%)。融点：154～156。質量分析(m/z):357.85(M⁺)。

【0560】

実施例195

4-(5-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-2-イル)モルホリン

実施例1用に記載された方法に従って、20分間のマイクロ波照射(100W、100)下で、中間体14(0.100g、0.338mmol)、6-モルホリノピリジン-3-ボロン酸(0.088g、0.422mmol)、炭酸カリウム(0.156g、1.12mmol)、ジオキササン(2.5ml)、水(0.5ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.031g、0.027mmol)を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体(0.045g、31%)。融点：183～185。質量分析(m/z):423.93(M⁺)。

【0561】

実施例196

6-(5-(6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン

実施例1用に記載された方法に従って、20分間のマイクロ波照射(100W、100)下で、中間体14(0.100g、0.338mmol)、2-(ピペリジン-1-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(0.122g、0.422mmol)、炭酸カリウム(0.156g、1.12mmol)、ジオキササン(2.5ml)、水(0.5ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.031g、0.027mmol)を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体(0.090g、63%)。融点：133～135。質量分析(m/z):422.18(M⁺+1)。

【0562】

10

20

30

40

50

実施例 197

6 - ((5 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

実施例 144 用に記載された方法に従って、実施例 143 (0 . 130 g、0 . 397 mmol)、水素化ナトリウム (0 . 014 g、0 . 596 mmol)、ヨウ化エチル (0 . 123 g、0 . 794 mmol) および DMF (3 ml) から、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0 . 065 g、46%)。融点：132 ~ 134。質量分析 (m/z): 356.03 (M⁺+1)。

【0563】

実施例 198

6 - ((5 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

実施例 144 用に記載された方法に従って、実施例 143 (0 . 130 g、0 . 397 mmol)、水素化ナトリウム (0 . 014 g、0 . 596 mmol)、2 - プロモプロパン (0 . 097 g、0 . 794 mmol) および DMF (3 ml) から、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0 . 050 g、34%)。融点：126 ~ 128。質量分析 (m/z): 370.24 (M⁺+1)。

【0564】

実施例 199

6 - ((5 - (1 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

実施例 144 用に記載された方法に従って、実施例 143 (0 . 130 g、0 . 397 mmol)、水素化ナトリウム (0 . 014 g、0 . 596 mmol)、1 - プロモ - 2 - メチルプロパン (0 . 108 g、0 . 794 mmol) および DMF (3 ml) から、表題化合物を調製した。薄緑色の固体 (0 . 070 g、46%)。融点：160 ~ 163。質量分析 (m/z): 384.10 (M⁺+1)。

【0565】

実施例 200

1 - (ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノン

DMF (0 . 5 ml) 中の実施例 155 (0 . 056 g、0 . 145 mmol) の溶液に、N - エチルジイソプロピルアミン (0 . 018 g、0 . 145 mmol) および HATU (0 . 055 g、0 . 145 mmol) を加え、5 分間攪拌した。ピロリジン (0 . 020 g、0 . 290 mmol) を室温で加え、反応混合物を 12 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をメタノール：ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を黄色の固体として得た (0 . 010 g、16%)。融点：136 ~ 138。
¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.87 (dd, J = 2.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.52 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.33 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 4H)。

【0566】

実施例 201

6 - ((5 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

実施例 144 用に記載された方法に従って、実施例 143 (0 . 130 g、0 . 397 mmol)、水素化ナトリウム (0 . 014 g、0 . 596 mmol)、2 - プロモエチルメチルエーテル (0 . 110 g、0 . 794 mmol) および DMF (3 ml) から、表題化合物を調製した。淡黄色の固体 (0 . 050 g、33%)。融点：162 ~ 164

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 8.90(d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.30(d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.13(m, 4H), 7.89(s, 1H), 7.86(d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.54(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.41(dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 6.07(s, 2H), 4.38(t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.81(t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.36(s, 3H)。

【0567】

実施例202

N - フェニル - 3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - アミン

o - キシレン (0.8 ml) 中の中間体14 (0.10 g, 0.338 mmol) およびアニリノ (0.047 g, 0.507 mmol) の溶液に、ナトリウム tert - ブトキシド (0.038 g, 0.405 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.008 g, 0.033 mmol) および酢酸パラジウム (0.003 g, 0.169 mmol) を加え、30分間脱気し、反応混合物を120 に4時間加熱した。反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をメタノール：ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を褐色の固体として得た (0.030 g, 25%)。融点：237 ~ 239 。 $^1\text{H-NMR}$ (ppm, DMSO-d_6 , 400 MHz): 9.72(s, 1H), 8.87(d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.36(d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.19(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.98(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.73(m, 3H), 7.53(dd, $J = 8.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.26(m, 2H), 6.96(t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.90(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.98(s, 2H)。

【0568】

実施例203

6 - ((5 - フェノキシ - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル)メチル)キノリン

N - メチルピロリドン (0.7 ml) 中の中間体14 (0.10 g, 0.338 mmol) およびフェノール (0.031 g, 0.338 mmol) の溶液に、カリウム tert - ブトキシド (0.045 g, 0.405 mmol) を加え、反応混合物を80 に12時間加熱した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をメタノール：ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0.040 g, 33%)。融点：225 ~ 227 。 $^1\text{H-NMR}$ (ppm, DMSO-d_6 , 400 MHz): 8.91(d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.29(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.07(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.01(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.67(dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.47(m, 3H), 7.33(t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.16(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98(d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.80(s, 2H)。

【0569】

実施例204

メチル2 - フルオロ - 5 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル)ベンゾエート

実施例1用に記載された方法に従って、中間体14 (0.250 g, 0.845 mmol)、4 - フルオロ - 3 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸ピナコールエステル (0.294 g, 0.422 mmol)、酢酸カリウム (0.276 g, 2.81 mmol)、ジオキサソ (4 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.050 g, 0.042 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体 (0.080 g, 23%)。

【0570】

実施例205

2 - フルオロ - 5 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル)安息香酸

メタノール (1 ml) 中の実施例204 (0.080 g, 0.193 mmol) の溶液に、水 (1 ml) 中の水酸化リチウム (0.075 g, 1.80 mmol) および THF

(2 ml)を加え、室温で攪拌した。12時間後、0.5 N塩酸を用いてpHを約7に調整し、沈殿した固体を濾過し、酢酸エチルおよび石油エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(0.060 g、78%)。前記酸をさらなる精製なしで次のステップに用いた。

実施例206

2-フルオロ-5-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアミド

実施例205(0.060 g、0.149 mmol)に、塩化チオニル(0.8 ml)を加え、3時間還流させた。過剰な塩化チオニルを除去し; 25%アンモニア水(0.8 ml)を残渣に0で加え、15分間攪拌した。形成された沈殿物を炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(0.020 g、34%)。融点: 262~264。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.87(d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.68(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.50(d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.39(d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.17(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 8.02(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.83(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.53(dd, J = 8.2, 3.9 Hz, 1H), 7.49(d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.21(s, 2H)。

実施例207

2-クロロ-4-(3-(5,7-ジフルオロキノリン-6-イル)メチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアミド

実施例1用に記載された方法に従って、30分間のマイクロ波照射(100 W、100)下で、中間体34(0.065 g、0.196 mmol)、中間体35(0.070 g、0.245 mmol)、炭酸カリウム(0.090 g、0.654 mmol)、ジオキサソ(2 ml)、水(0.3 ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.018 g、0.015 mmol)を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体(0.020 g、23%)。融点: 216~219。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.01(d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.67(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.59(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.20(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.77(d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.67(dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.59(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.26(s, 2H)。

【0571】

実施例208

1-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)エタノン

中間体14(0.200 g、0.676 mmol)、1-エトキシビニルトリ(n-ブチル)スタンナン(0.244 g、0.676 mmol)、トリフェニルホスフィン(0.0284 g、0.054 mmol)、トルエン(3.8 ml)およびトリス(ジベンジリジンアセトン)パラジウム(0)(0.028 g、0.027 mmol)を用いる実施例1用に記載された方法に従い、その後に酸加水分解を行って、表題化合物を調製した。褐色の固体(0.080 g、39%)。¹H-NMR(ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8.92(d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.49(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.15(m, 3H), 7.94(s, 1H), 7.87(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.15(s, 2H), 2.82(s, 3H)。

【0572】

実施例209

2-(1-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)エチリデン)ヒドラジンカルボキサミド

エタノール(2 ml)中の実施例208(0.070 g、0.230 mmol)の溶液に、酢酸ナトリウム(0.018 g、0.230 mmol)およびセミカルバジドヒドロクロリド(0.026 g、0.230 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を炭酸水素溶液、ジクロロメタンで洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物を黄色の固体として得た(0.040 g、48%)。融点: 249~250。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm, DMSO-d_6 , 400 MHz): 9.70(s, 1H), 8.88(d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.54(d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.45(d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.37(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.99(d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.81(dd, $J = 8.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.53(dd, $J = 8.2, 4.1$ Hz, 1H), 6.78(br s, 2H), 6.14(s, 2H), 2.35(s, 3H)。

【0573】

実施例 210

4 - (3 - (ベンゾ[d]チアゾール - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン - 5 - イル) - 2 - クロロベンズアミド

実施例 1 用に記載された方法に従って、30分間のマイクロ波照射 (100W、100) 下で、中間体 38 (0.150 g、0.496 mmol)、中間体 35 (0.174 g、0.620 mmol)、炭酸カリウム (0.228 g、1.65 mmol)、ジオキササン (3 ml)、水 (1 ml) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.045 g、0.039 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体 (0.090 g、43%)。融点: 238 ~ 240。 $^1\text{H-NMR}$ (ppm, DMSO-d_6 , 400 MHz): 9.38(s, 1H), 8.69(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.25(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.21(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.08(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.64(m, 2H), 6.18(s, 2H)。

10

【0574】

実施例 211

2 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン - 5 - イル)フェニル)プロパン - 2 - オール

実施例 1 用に記載された方法に従って、中間体 14 (0.150 g、0.507 mmol)、中間体 19 (0.177 g、0.634 mmol)、炭酸カリウム (0.233 g、1.68 mmol)、ジオキササン (3 ml)、水 (0.6 ml) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.047 g、0.040 mmol) を用いて、表題化合物を調製した。薄緑色の固体 (0.080 g、38%)。融点: 85 ~ 89。 $^1\text{H-NMR}$ (ppm, DMSO-d_6 , 400 MHz): 9.59(s, 1H), 8.88(d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.67(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.37(d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.15(m, 4H), 7.83(m, 2H), 7.53(dd, $J = 8.1, 4.0$ Hz, 1H), 6.21(s, 2H), 5.38(s, 1H), 1.51(s, 6H)。

20

【0575】

実施例 212

2 - クロロ - 5 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン - 5 - イル)ベンズアミド:

実施例 1 用に記載された方法に従って、中間体 14 (0.100 g、0.338 mmol)、中間体 22 (0.118 g、0.422 mmol)、炭酸カリウム (0.155 g、1.12 mmol)、DMF (8 ml)、水 (0.5 ml) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.031 g、0.027 mmol) を用いて、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0.065 g、46%)。融点: 241 ~ 244。 $^1\text{H-NMR}$ (ppm, DMSO-d_6 , 400 MHz): 8.88(dd, $J = 4.0, 2.6$ Hz, 1H), 8.69(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.36(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 8.26(dd, $J = 11.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.20(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.03(m, 3H), 7.83(dd, $J = 8.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.67(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.53(dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 6.22(s, 2H)。

30

40

【0576】

実施例 213

3 - (2 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン:

実施例 1 用に記載された方法に従って、中間体 16 (0.180 g、0.571 mmol)、tert - ブチル 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサピロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (0.215 g、0.731 mmol)、炭酸カリウム (0.260 g、1.88 mmol)、ジオキササン (3.

50

5 ml)、水(0.8 ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.052 g、0.044 mmol)を用いて、表題化合物を調製した。黄色の固体(0.165 g、83%)。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz):13.22(s, 1H), 8.48(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 7.82(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.63-7.51(m, 2H), 7.45(dt, J = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 6.02(s, 2H)。

【0577】

実施例214

2-クロロ-4-(3-(1-(キノリン-6-イル)エチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアミド

実施例1用に記載された方法に従って、45分間のマイクロ波照射(100 W、100)下で、中間体40(0.450 g、1.45 mmol)、中間体35(0.511 g、1.81 mmol)、炭酸カリウム(0.668 g、3.33 mmol)、ジオキサン(5 ml)、水(1.5 ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.134 g、0.116 mmol)を用いて、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体(0.250 g、40%)。融点:140~143。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz):8.87(dd, J = 3.8, 2.7 Hz, 1H), 8.68(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.39(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.20(m, 2H), 8.11(s, 1H), 8.00(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.86(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.60(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.73(q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.25(d, J = 7.0 Hz, 3H)。

10

【0578】

実施例215

2-クロロ-4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアミド

実施例1用に記載された方法に従って、中間体29(0.150 g、0.508 mmol)、中間体35(0.179 g、0.636 mmol)、炭酸カリウム(0.234 g、1.69 mmol)、ジオキサン(3 ml)、水(1 ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.047 g、0.040 mmol)を用いて、45分間のマイクロ波(100 W、100)中で、表題化合物を調製した。オフホワイトの固体(0.095 g、45%)。融点:212~214。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz):8.87(dd, J = 4.1, 2.8 Hz, 1H), 8.73(s, 1H), 8.35(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.18(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.13(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01(m, 3H), 7.90(s, 1H), 7.83(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.55(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 5.78(s, 2H)。

20

30

【0579】

実施例216

1-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)エタノンオキシム

エタノール(1.3 ml)中の実施例208(0.060 g、0.197 mmol)の溶液に、酢酸ナトリウム(0.016 g、0.197 mmol)およびヒドロキシルアミンヒドロクロリド(0.013 g、0.197 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を炭酸水素溶液、ジクロロメタンで洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物を2つの異性体の約9:1の混合物として得た。オフホワイトの固体(0.030 g、48%)。融点:259~261。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz):11.95(s, 0.9H), 11.28(s, 0.1H), 8.88(d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.74(d, J = 8.8 Hz, 0.1H), 8.61(d, J = 8.4 Hz, 0.1H), 8.52(d, J = 8.8 Hz, 0.9H), 8.36(d, J = 8.4 Hz, 0.9H), 8.00(m, 3H), 7.81(dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 6.24(s, 0.2H), 6.15(s, 1.8H), 2.74(s, 0.3H), 2.30(s, 2.7H)。

40

【0580】

実施例217

1-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-

50

b] ピリジン - 5 - イル) エタノン O - メチルオキシム

実施例 2 1 6 用に記載された方法と同様の方法を用いて、実施例 2 0 8 (0 . 0 7 0 g、0 . 2 3 0 m m o l)、エタノール (1 . 5 m l)、酢酸ナトリウム (0 . 0 1 8 g、0 . 2 3 0 m m o l) およびメトキシシアミンヒドロクロリド (0 . 0 1 9 g、0 . 2 3 0 m m o l) から、表題化合物を 2 つの異性体の約 9 . 5 : 0 . 5 の混合物として調製した。オフホワイトの固体 (0 . 0 2 0 g、2 6 %)。融点：1 5 5 ~ 1 5 7 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.61(d, J = 8.8 Hz, 0.05H), 8.55(d, J = 8.8 Hz, 0.95H), 8.36(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02(m, 3H), 7.81(dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.16(s, 2H), 4.01(s, 2.85H), 3.79(s, 0.15H), 2.32(s, 2.85H), 2.24(s, 0.15H)。

10

【 0 5 8 1 】

実施例 2 1 8

N' - (1 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) エチリデン) アセトヒドラジド

エタノール (1 . 3 m l) 中の実施例 2 0 8 (0 . 0 7 0 g、0 . 2 3 0 m m o l) の溶液に、アセチルヒドラジド (0 . 0 1 7 g、0 . 2 3 0 m m o l) を加え、4 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残渣を水、酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥させ、2 つの異性体の約 1 : 1 の混合物として、表題化合物を得た。淡黄色の固体 (0 . 0 3 5 g、4 2 %)。融点：2 4 9 ~ 2 5 1 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.79(s, 0.5 H), 10.76(s, 0.5H), 8.89(d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.66(d, J = 8.7 Hz, 0.5H), 8.55(d, J = 8.8 Hz, 0.5H), 8.37(m, 1.5H), 8.20(d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.01(m, 2H), 7.84(dt, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.54(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.20(s, 1H), 6.16(s, 1H), 2.39(s, 3H), 2.29(s, 3H)。

20

【 0 5 8 2 】

実施例 2 1 9

6 - ((5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン :

実施例 1 5 2 用に記載された方法に従って、中間体 1 4 (0 . 1 5 0 g、0 . 5 0 7 m m o l)、N - メチルピペラジン (0 . 0 7 6 g、0 . 7 6 0 m m o l)、フッ化セシウム (0 . 1 5 4 g、1 . 0 1 m m o l) および DMF (4 . 5 m l) を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体 (0 . 0 2 3 g、1 3 %)。融点：1 3 1 ~ 1 3 3 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.87(d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.35(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.15(d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.99(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.74(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.05(d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.89(s, 2H), 3.68(br. s, 4H), 2.42(br. s, 4H), 2.22(s, 3H)。

30

【 0 5 8 3 】

実施例 2 2 0

N' - (1 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) エチリデン) イソニコチノヒドラジド

エタノール (1 . 5 m l) 中の実施例 2 0 8 (0 . 0 6 5 g、0 . 2 1 4 m m o l) の溶液に、イソニアジド (isonicotinic hydrazide) (0 . 0 5 0 g、0 . 4 2 8 m m o l) を加え、1 2 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残渣を水、酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物を単一異性体として、および淡黄色の固体として得た (0 . 0 7 0 g、7 7 %)。融点：2 3 9 ~ 2 4 1 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.24(s, 1H), 8.88(dd, J = 4.1, 2.5 Hz, 1H), 8.77(s, 2H), 8.60(br s, 1H), 8.37(d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.02(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.82(d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.71(m, 1H), 7.54(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.18(s, 2H), 2.55(s, 3H)。

40

【 0 5 8 4 】

実施例 2 2 1

(-) - 2 - クロロ - 4 - (3 - (1 - (キノリン - 6 - イル) エチル) - 3 H - [1 ,

50

2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアミド

前記ラセミ化合物、すなわち、(±)-2-クロロ-4-(3-(1-(キノリン-6-イル)エチル)-3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアミド(0.24g)の、移動相として流速70g/分のエタノール:CO₂(35:65)を用いるCHIRALPAK IAカラム(250×30mm; 5μ)での分取SFC分離を通じて、前記異性体を得た。オフホワイトの固体(0.095g)。鏡像体過剰率(e.e.)96.84%。保持時間(Rt):4.27分(CHIRALPAK IAカラム(250×4.6mm; 5μ)、流速3.0ml/分のエタノール:CO₂(40:60)を移動相として用いる)。MP:202~203。

【0585】

10

【化39】

$[\alpha]_D^{23}$

: -427.30(c=1, CHCl₃)。

¹H-NMR(ppm, CDCl₃ + DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.43(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.15(d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 8.07(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.00(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.91(m, 2H), 7.79(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40(dd, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 6.62(q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 6.12(s, 1H), 2.34(d, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0586】

20

実施例222

(+)-2-クロロ-4-(3-(1-(キノリン-6-イル)エチル)-3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアミド

前記ラセミ化合物、すなわち(±)-2-クロロ-4-(3-(1-(キノリン-6-イル)エチル)-3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)ベンズアミド(0.24g)の、流速70g/分のエタノール:CO₂(35:65)を移動相として用いるCHIRALPAK IAカラム(250×30mm; 5μ)での分取SFC分離を通じて、前記異性体を得た。オフホワイトの固体(0.035g)。鏡像体過剰率(e.e.)96.21%。保持時間(Rt):4.82分(CHIRALPAK IAカラム(250×4.6mm; 5μ)、流速3.0ml/分のエタノール:CO₂(40:60)を移動相として用いる)。MP:200~202。¹H-NMR(ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8.90(d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.46(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.16(m, 2H), 8.10(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.13-7.95(m, 3H), 7.92(d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.81(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42(dd, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 6.64(q, J = 7.0 Hz, 1H), 6.43(s, 1H), 5.87(s, 1H), 2.36(d, J = 7.2 Hz, 3H)。

30

【0587】

実施例223

4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド:

実施例1用に記載された方法に従って、45分間のマイクロ波中(100W、100)で、中間体14(0.200g、0.676mmol)、中間体42(0.277g、0.879mmol)、炭酸カリウム(0.311g、2.25mmol)、ジオキサン(4ml)、水(2ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.062g、0.054mmol)を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体(0.035g、12%)。融点:230~232。¹H-NMR(ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.73(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.55(d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.35(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.28(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05(m, 3H), 7.84(dd, J = 10.2, 1.4 Hz, 1H), 7.72(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.54(dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 6.24(s, 2H)。

40

【0588】

50

実施例 2 2 4

6 - ((5 - (4 - カルバモイル - 3 - クロロフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン 1 - オキシド :

アセトン (0 . 6 m l) 中の実施例 1 0 8 (0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 4 1 m m o l) の溶液に、水 (2 m l) 中のオキソソ (0 . 7 4 g 、 1 . 2 0 m m o l) を加え、20 時間加熱還流した。混合物を 10 % 炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、メタノール : ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を薄茶色の固体として得た (0 . 0 3 0 g 、 2 9 %) 。融点 : 1 8 2 ~ 1 8 3 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.71(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.55(d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.52(d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 8.23(m, 2H), 8.12(s, 1H), 7.95-7.83(m, 3H), 7.67(s, 1H), 7.61(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47(dd, J = 8.4, 6.2 Hz, 1H), 6.24(s, 2H)。

【 0 5 8 9 】

実施例 2 2 5

2 - クロロ - N - エチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド

塩酸 (1 m l) で飽和したエーテルを、THF (1 m l) 中の実施例 1 1 9 (0 . 0 2 0 g 、 0 . 0 4 5 m m o l) の溶液に 0 で加え、15 分間撹拌した。形成された沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0 . 0 1 2 g 、 5 6 %) 。融点 : 1 5 1 ~ 1 5 3 。

【 0 5 9 0 】

実施例 2 2 6

6 - ((5 - (4 - カルバモイル - 3 - クロロフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン 1 - オキシド

ジクロロメタン (1 m l) 中の実施例 1 1 9 (0 . 0 6 0 g 、 0 . 1 3 5 m m o l) の溶液に、3 - クロロペル安息香酸 (0 . 4 6 g 、 0 . 2 7 0 m m o l) を加え、室温で 1 2 時間撹拌した。混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、溶離液としてメタノール : ジクロロメタンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を灰色の固体として得た (0 . 0 1 6 g 、 2 6 %) 。融点 : 2 1 2 ~ 2 1 5 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.68(d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.56(m, 2H), 8.30(d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.24(m, 2H), 8.12(s, 1H), 7.93(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.86(dd, J = 9.1, 1.8 Hz, 1H), 7.57(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48(dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 6.20(s, 2H), 3.28(m, 2H), 1.14(t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【 0 5 9 1 】

実施例 2 2 7

6 - ((5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

実施例 1 用に記載された方法に従って、45 分間のマイクロ波照射 (1 0 0 W 、 1 0 0) 下で、中間体 1 4 (0 . 1 0 0 g 、 0 . 3 3 8 m m o l) 、 tert - ブチル 3 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (0 . 0 8 8 g 、 0 . 4 2 2 m m o l) 、炭酸カリウム (0 . 1 5 5 g 、 1 . 1 2 m m o l) 、 DMF (2 m l) 、水 (0 . 5 m l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 0 3 1 g 、 0 . 0 2 7 m m o l) を用いて、表題化合物を調製した。褐色の固体 (0 . 0 2 5 g 、 2 3 %) 。融点 : 2 1 5 ~ 2 1 8 。¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 12.94(s, 1H), 8.88 (dd, J = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.47(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.36(d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 8.00(d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.79(m, 2H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.11(s, 2H), 2.56(s, 3H)。

【 0 5 9 2 】

10

20

30

40

50

生物検定

本発明の化合物の薬理学的特性は、いくつかの薬理検定によって確認することができる。本発明の化合物および/またはそれらの薬剂的に許容できる塩を用いて行うことができる薬理検定を以下に例示する。

【0593】

1. METキナーゼアッセイのプロトコール:

c-Metキナーゼ活性の比色定量

受容体型チロシンキナーゼc-Metは、腫瘍進行を促進するいくつかの細胞プロセスに関わるヘテロ二量体の膜貫通糖タンパク質である。c-Metキナーゼドメインにおけるチロシン残基のリン酸化はその活性および結果として起こる下流効果に重要である。比色分析によって、ヒト組換えMetキナーゼが活性化するとき、ビオチン化ペプチドのリン酸化型の検出が可能となる。

10

【0594】

METキナーゼアッセイのプロトコール:

c-Metキナーゼ活性は、変更を加えたHTScan(登録商標)METキナーゼアッセイキット(セル・シグナリング・テクノロジー社、マサチューセッツ州ベバリー)を用いて測定されるものとする。インキュベーションは全て室温で行う。簡潔には、12.5 μ lの4x反応混液(適量のヒトMetキナーゼを含有するDTT/キナーゼ緩衝液)を12.5 μ lの事前希釈した対象化合物を含む96ウェルプレートの各ウェルに添加し、5分間インキュベートする。最初のインキュベーション後、25 μ l/ウェルの2x ATP/ビオチン化ペプチドを加え、さらに30分間インキュベートする。反応は、50 μ l/ウェルの停止緩衝液(50 mM EDTA、pH 8.0)を加えて終了させる。続いて、反応混合物(25 μ l/ウェル)を75 μ lのdH₂Oを含むストレプトアビジンで被膜したプレート(パーキンエルマー社、Cat # 4009-0010)に移し、60分間インキュベートする。前記プレートを、200 μ l/ウェルの洗浄緩衝液(1x PBS、0.05% トウイン-20)で洗浄する。洗浄後、100 μ l/ウェルのリン酸化チロシンmAb(1% BSA含有洗浄緩衝液中で1:1000)を加え、60分間インキュベートする。もう1セットの洗浄後、100 μ l/ウェルのユウロピウム標識抗マウスIgG(1% BSA含有洗浄緩衝液中で1:500)を加え、さらに30分間インキュベートする。さらに洗浄した後、100 μ l/ウェルのDelfia(登録商標)増強溶液(enhancement solution)(パーキンエルマー社、Cat # 1244-105)を加え、45分間インキュベートする。阻害率(%)を計算するために、マイクロプレートリーダー(BMGラボテック(Labtech)社、ドイツ)を用いて、340 nm(励起)および615 nm(蛍光)で、蛍光を測定する。得られたデータは、IC₅₀を決定するために、さらにグラフパッドプリズム(Graphpad Prism)(グラフパッド・ソフトウェア社(Graphpad software)、カリフォルニア州サンディエゴ)を用いて分析することができる。

20

30

【0595】

結果: 結果を、1 μ Mでのc-Metの阻害率(%)として、以下の表10に示す。

【0596】

【表 10】

表10

化合物	阻害	IC 50	化合物	阻害	IC 50
実施例 2	A	+++	実施例 52	A	++++
実施例 6	A	+++	実施例 108	A	++++
実施例 8	A	+++	実施例 119	A	++++
実施例 9	A	+++	実施例 130	A	++++
実施例 13	A	+++	実施例 134	A	++++
実施例 14	A	++	実施例 137	A	++++
実施例 15	A	+++	実施例 221	A	+++
実施例 16	A	+++	実施例 222	B	+
実施例 21	B	+			

Aは75%以上～100%まで、Bは50%以上～75%未満；++++は50nm以下；
+++は50nm超～100nm以下；++は100nm超～250nm以下、+は251nm超～1000nm以下。

10

【0597】

MKN-45増殖の阻害：以下のスケジュールに従って、Metを高発現しているヒト胃腺癌細胞株、MKN-45を用いて細胞増殖アッセイを行った：

20

【0598】

1日目：細胞を96ウェルプレートの完全増殖培地中に播種した。

【0599】

2日目：所望の濃度の化合物を添加した。

【0600】

5日目：3-[4,5-ジメチルチアゾール-2-イル]-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド(MTT)色素還元試験を用いて、細胞生存率を測定した。

【0601】

結果：結果は、表11には1μMでの、表12には0.1μMでのMKN-45増殖の阻害率(%)として示し、表13にはGI₅₀値として以下に示す。

30

【0602】

【表 1 1】

表11：阻害率（％）							
化合物	@ 1 uM	化合物	@ 1 uM	化合物	@ 1 uM	化合物	@ 1 uM
実施例 1	C	実施例 70	D	実施例 97	C	実施例 141	A
実施例 18	D	実施例 71	C	実施例 98	B	実施例 147	D
実施例 19	D	実施例 73	B	実施例 99	B	実施例 148	D
実施例 22	D	実施例 74	B	実施例 102	A	実施例 150	D
実施例 23	D	実施例 75	D	実施例 104	A	実施例 151	B
実施例 24	D	実施例 76	B	実施例 105	D	実施例 167	C
実施例 25	D	実施例 77	B	実施例 106	A	実施例 180	C
実施例 47	B	実施例 78	B	実施例 110	B	実施例 181	A
実施例 48	A	実施例 79	B	実施例 111	A	実施例 182	C
実施例 49	C	実施例 80	C	実施例 114	B	実施例 184	D
実施例 51	D	実施例 81	A	実施例 115	A	実施例 185	D
実施例 56	D	実施例 84	D	実施例 116	A	実施例 186	D
実施例 58	D	実施例 85	A	実施例 117	A	実施例 190	D
実施例 59	B	実施例 86	A	実施例 118	A	実施例 191	C
実施例 60	D	実施例 87	D	実施例 120	C	実施例 192	D
実施例 61	A	実施例 88	D	実施例 121	D	実施例 193	B
実施例 62	A	実施例 89	D	実施例 122	D	実施例 194	B
実施例 63	B	実施例 90	A	実施例 124	B	実施例 195	B
実施例 64	C	実施例 91	B	実施例 125	D	実施例 196	D
実施例 65	D	実施例 92	D	実施例 127	A	実施例 212	C
実施例 66	C	実施例 93	C	実施例 137	B	実施例 225	B
実施例 67	13.83	実施例 94	D	実施例 138	A	実施例 226	D
実施例 68	D	実施例 95	B	実施例 139	D	実施例 227	D
実施例 69	D	実施例 96	D	実施例 140	A		
Dは25%未満、Cは25%以上～50%未満、Bは50%以上～75%未満、 Aは75%以上～100%。							

10

20

30

【 0 6 0 3 】

【表 1 2】

表12					
化合物	阻害	化合物	阻害	化合物	阻害
実施例47	D	実施例 95	D	実施例182	D
実施例48	D	実施例 96	D	実施例183	D
実施例49	D	実施例 97	C	実施例184	D
実施例51	D	実施例 98	C	実施例185	D
実施例52	D	実施例 99	B	実施例186	D
実施例55	D	実施例102	B	実施例187	A
実施例56	D	実施例103	D	実施例188	A
実施例58	D	実施例104	B	実施例190	D
実施例59	D	実施例105	D	実施例191	C
実施例60	D	実施例106	D	実施例192	D
実施例61	A	実施例107	D	実施例193	D
実施例62	A	実施例108	B	実施例194	D
実施例63	D	実施例109	A	実施例195	C
実施例64	D	実施例110	B	実施例196	D
実施例65	D	実施例111	D	実施例197	C
実施例66	D	実施例113	A	実施例198	D
実施例67	D	実施例114	B	実施例199	D
実施例68	D	実施例115	D	実施例200	D
実施例69	D	実施例116	D	実施例201	D
実施例70	D	実施例117	B	実施例202	D
実施例71	D	実施例118	D	実施例203	D
実施例72	D	実施例119	A	実施例212	A
実施例73	A	実施例120	A	実施例206	B
実施例74	B	実施例121	A	実施例207	A
実施例75	D	実施例122	D	実施例209	A
実施例76	A	実施例123	B	実施例210	A
実施例77	B	実施例124	A	実施例214	A
実施例78	B	実施例125	D	実施例215	D
実施例79	D	実施例126	A	実施例216	D
実施例80	D	実施例127	A	実施例217	B
実施例81	B	実施例130	A	実施例218	D
実施例84	D	実施例133	A	実施例219	D
実施例85	D	実施例134	B	実施例220	D
実施例86	D	実施例135	D	実施例221	B
実施例87	A	実施例137	A	実施例222	C
実施例88	D	実施例138	C	実施例223	A
実施例89	A	実施例139	B	実施例224	C
実施例90	B	実施例140	A	実施例225	A
実施例91	C	実施例141	A	実施例226	D
実施例92	D	実施例142	A	実施例227	C
実施例93	C	実施例180	D		
実施例94	B	実施例181	D		

Dは25%未満、Cは25%以上～50%未満、
Bは50%以上～75%未満、Aは75%以上～100%。

10

20

30

【 0 6 0 4 】

【表 13】

表13					
化合物	GI 50(nM)	IC 50 (nM)	化合物	GI 50(nM)	IC 50 (nM)
実施例 2	E	-	実施例108	A	A'
実施例 4	C	-	実施例119	A	A'
実施例 6	C	-	実施例130	A	A'
実施例 8	E	-	実施例133	A	
実施例 9	B	B'	実施例134	A	A'
実施例14	B	B'	実施例137	A	A'
実施例15	B	B'	実施例142	B	-
実施例16	A	A'	実施例143	B	-
実施例21	C	-	実施例144	B	-
実施例22	E	-	実施例146	B	B'
実施例26	D	-	実施例152	C	-
実施例27	B	-	実施例157	D	-
実施例28	C	-	実施例164	B	B'
実施例30	C	-	実施例168	C	-
実施例31	C	-	実施例169	D	-
実施例32	D	-	実施例170	D	-
実施例33	C	-	実施例171	C	-
実施例34	D	-	実施例172	D	-
実施例35	B	-	実施例173	D	-
実施例36	B	-	実施例175	C	-
実施例37	A	-	実施例176	D	-
実施例38	D	-	実施例177	D	-
実施例39	B	-	実施例179	C	-
実施例40	D	-	実施例187	A	-
実施例41	B	-	実施例188	B	-
実施例43	A	B'	実施例207	A	-
実施例44	B	-	実施例209	A	-
実施例45	B	-	実施例210	A	-
実施例46	A	B'	実施例211	C	-
実施例52	A	A'	実施例214	A	-
実施例55	B	-	実施例221	A	-
実施例61	A	-	実施例222	C	-
実施例62	A	-			-

A (= A') は50 nM以下； B (= B') は50 nM超～150 nM以下；
Cは150 nM超～500 nM以下； Dは500 nM超～1000 nM以下、
Eは1000 nM超。

10

20

30

【0605】

MKN-45細胞におけるc-Metキナーゼリン酸化の阻害：MKN45細胞は、調節不全のc-Metキナーゼ活性を有する胃がんまたは肝細胞がん患者のサブセクション (sub-sects) で観察されるものと類似した、常時活性化されたc-Metキナーゼを有する「c-Met耽溺性 (addicted)」細胞の原型である。Metリン酸化の阻害を、以下のスケジュールに従って、細胞ベースのELISAアッセイを用いて測定した：

40

【0606】

1日目：MKN-45細胞を、96ウェルプレートの完全増殖培地中に播種した。

【0607】

2日目：所望の濃度の阻害剤をプレートに加え、1時間インキュベートし、その後溶解した。

【0608】

50

溶解物を抗 c M e t 受容体抗体で被膜した N U N C M a x i s o r p プレートに移した。リン酸化チロシン (Phospho-tyrosine) m A b および H R P 裏打ち (lined) 抗マウス I g G を、それぞれ一次抗体および二次抗体として使用した。吸光度を、450 nm でマイクロプレートリーダー (B M G ラボテック社 (Labtech)、ドイツ) を用いて測定した。この細胞株における c - M e t リン酸化の阻害は、異常な c - M e t キナーゼシグナル伝達によって生じるがん診断された患者において、試験化合物が治療薬として有望であることを示している。

【0609】

結果：結果は上記の表13に I C 5 0 値として示す。

【0610】

N C I - H 4 4 1 細胞における c - M e t キナーゼリン酸化の阻害： M e t リン酸化の阻害を、以下のスケジュールに従って、細胞ベース E L I S A アッセイを用いて測定した：

【0611】

1日目：N C I - H 4 4 1 細胞を96ウェルプレートの完全増殖培地中に播種した。

【0612】

2日目：所望の濃度の阻害剤をプレートに加え、1時間インキュベートし、その後溶解した。溶解物を、抗 c M e t 受容体抗体で被膜した N U N C M a x i s o r p プレートに移した。リン酸化チロシン (Phospho-tyrosine) m A b および H R P - 裏打ち抗マウス I g G を、それぞれ一次抗体および二次抗体として使用した。吸光度を、450 nm でマイクロプレートリーダー (B M G ラボテック社 (Labtech)、ドイツ) を用いて測定した。本化合物は N C I - H 4 4 1、非小細胞肺癌由来細胞株における c - M e t キナーゼリン酸化を強力に阻害し、このことは、変異 k r a s を有する肺癌患者における治療薬として有望であることを示している。

【0613】

結果：結果を、以下の表14に I C 5 0 値として示す。

【0614】

【表14】

化合物	IC 50
実施例 146	+++
実施例 14	++
実施例 15	++
実施例 52	+
実施例 108	+
実施例 119	+
実施例 139	+
実施例 134	+
実施例 137	+
+は10 n M以下；++は10 n M超～50 n M以下、+++は50 n M超～100 n M以下	

【0615】

M K N - 4 5 または N C I - H 4 4 1 細胞における A k t リン酸化の阻害：A k t はセリン・トレオニンキナーゼであり、P I 3 K 経路を介して c - M e t キナーゼにより制御される下流マーカーである。リン酸化すると、A k t は細胞生存および増殖を含むいくつかの最終過程を制御する。細胞を0～1000 n M の試験化合物で処理し、溶解し、タンパク質を10% S D S - P A G E で分離した。分離後、タンパク質をニトロセルロース膜上に転写し、p A k t S 4 7 3 m A b (一次) およびウサギ抗マウス A b (二次) と一緒にインキュベートした後、化学発光により検出した。バンドの強度を、I m a g e J

10

20

30

40

50

1.42q (NIH、米国)を用いて決定し、アクチン(ローディングコントロール)に対し標準化した。

結果：結果を、以下の表15にIC50値として示す。

【0616】

【表15】

化合物	MKN-45 (IC50-nM)	NCI-H441 (IC50-nM)
実施例146	-	B
実施例15	D	A
実施例52	C	A
実施例108	A	A
実施例119	A	A
実施例130	C	B
実施例134	A	A

Aは25nM以下；Bは25nM超～50nM以下、
Cは50nM超～100nM以下、Dは100nM超～200nM以下。

10

【0617】

6. MKN-45細胞におけるアポトーシスの誘導：カスパーゼ3の誘導を蛍光定量により測定した。細胞を所望の濃度の本化合物と一緒に24時間インキュベートした。インキュベーション後、細胞を回収し、カウントした。1ウェル当たり同じくらいの数の生細胞(0.3×10⁶個の細胞)をカスパーゼ-3活性の測定に使用した。カスパーゼ-3レベルの上昇により表わされるアポトーシスの増加を、ミリポア社製のカスパーゼ-3キットを用いて測定した。データは最大応答(100%)の割合として表わす。本発明の化合物は、MKN-45細胞において、カスパーゼ-3活性の増加で表わされるアポトーシスを用量依存的に誘導した。

20

【0618】

結果：結果を以下の表16に3μMでの誘導率として示す。

30

【0619】

【表16】

化合物	MKN-45細胞におけるアポトーシス
実施例15	A
実施例52	A
実施例108	A
実施例119	A
実施例130	B
実施例134	A

Bは50%以下、Aは50%超～100%。

40

【0620】

7. MDA-MB-231細胞におけるHGF誘導Metリン酸化の阻害：MDA-MB-231は、高レベルにc-Metを発現している乳がん細胞株である。これらの細胞におけるMetキナーゼの活性化は、その天然リガンド、肝細胞増殖因子(HGF)の添加後にのみ起こる。前記酵素の細胞外ドメインに結合すると、肝細胞増殖因子はチロシン残基のリン酸化を引き起こし、細胞増殖等のいくつかの下流の事象を制御する。細胞増殖アッセイを、以下のスケジュールに従って、Met高発現細胞株(MDA-MB-231

50

)を用いて行った：

【0621】

1日目：細胞を96ウェルプレートの完全増殖培地中に播種した。

【0622】

2日目：培地を0.04%BSA含有飢餓培地に置き換えた。

【0623】

3日目：所望の濃度の阻害剤およびHGF(50ng/ml)を加えた。

【0624】

5日目：細胞生存率を、3-[4,5-ジメチルチアゾール-2-イル]-2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロマイド(MTT)色素還元試験を用いて測定した。

10

【0625】

試験対象の本発明の化合物は、MDA-MB-231細胞においてHGF誘導Metリン酸化を強力に阻害し、そのことにより、乳がんにおけるHGF/Met軸の調節でのそれらの役割が示唆された。

【0626】

結果：結果を以下の表17にIC50値として示す。

【0627】

【表17】

化合物	HGF誘導Metリン酸化
実施例15	+
実施例108	+
実施例119	+
実施例130	+
実施例134	++
+は10nM以下；++は10nM超～50nM以下。	

20

【0628】

本発明は本明細書において特定の実施形態を参照して説明されているが、これらの実施形態が本発明の原理および応用の単なる例示に過ぎないことは理解されるべきである。従って、上記および特許請求項の範囲に記載される本発明の精神および範囲を逸脱することなく、例示した実施形態に多数の変更を行い、他の構成を考案してもよいことは理解されるべきである。

30

【0629】

本明細書で引用された全ての刊行物並びに特許および/または特許出願は、個々の刊行物または特許出願が具体的且つ個別に本明細書に引用により組み込まれることを示された場合と同じ程度に、参照によって本明細書に組み込まれる。

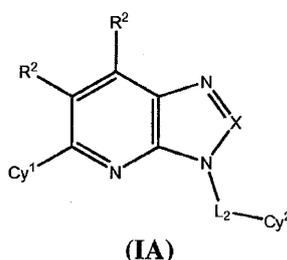
【0630】

〔付記1〕

下記式：

40

【化1】



50

の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、塩、プロドラッグ、もしくはN-オキシドであって、式中、

R^2 は水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)_q-R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(=O)-R^a$ 、または $-C(=O)-R^a$ であり、ここで R^2 基中の R^a および R^b は独立して水素、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルであり；

Xは CR^1 またはNであり；

Cy^1 および Cy^2 は、同じであっても異なってもよく、独立して置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換複素環式基、置換または非置換アリール、および置換または非置換ヘテロアリールから選択され；

L_2 は $-O-$ 、 $-S(=O)_q-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-(CR^aR^b)_n-$ 、 $-C(=Y)-$ 、 $-C(=Y)-C(=Y)-$ 、 $-CR^aR^b-C(=Y)-CR^aR^b-$ 、 $-CR^aR^b-Y-CR^aR^b-$ 、 $-C(=Y)-NR^aR^b-$ 、 $-NR^aR^b-C(=Y)-NR^aR^b-$ 、 $-S(=O)_q-NR^aR^b-$ 、 $-NR^aR^b-S(=O)_q-NR^aR^b-$ 、 $-NR^aR^b-NR^aR^b-$ 、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、および置換または非置換ヘテロシクリルから選択され；

R^1 は水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)_q-R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(=Y)-R^a$ 、 $-CR^aR^b-C(=Y)-R^a$ 、 $-CR^aR^b-Y-CR^aR^b-$ 、 $-C(=Y)-NR^aR^b-$ 、 $-NR^aR^b-C(=Y)-NR^aR^b-$ 、 $-S(=O)_q-NR^aR^b-$ 、 $-NR^aR^b-S(=O)_q-NR^aR^b-$ 、 $-NR^aR^b-NR^aR^b-$ 、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{2-6} アルケニル、置換または非置換 C_{2-6} アルキニル、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルキル、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルキルアルキル、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルケニルから選択され；

R^a および R^b の各箇所は、同じであっても異なってもよく、独立して水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{2-6} アルケニル、置換または非置換 C_{2-6} アルキニル、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルキル、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルキルアルキル、および置換または非置換 C_{3-6} シクロアルケニルから選択され、あるいは、2つの R^a および/または R^b 置換基が共通の原子に直接結合している場合、それらは結合して、同じであっても異なってもよくO、 NR^c もしくはSから選択される一つもしくは複数のヘテロ原子を所望により含んでいてもよい、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の3~10員環を形成してもよく；

各 R^c の箇所は独立して水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{2-6} アルケニル、置換または非置換 C_{2-6} アルキニル、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルキル、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルキルアルキル、および置換または非置換 C_{3-6} シクロアルケニルから選択され；

各Yの箇所は独立してO、S、および NR^a から選択され；

各nの箇所は独立して0、1、2、3または4を表わし；

各qの箇所は独立して0、1または2を表わす。

〔付記2〕

Cy^1 が置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

〔付記3〕

Cy^1 が以下：

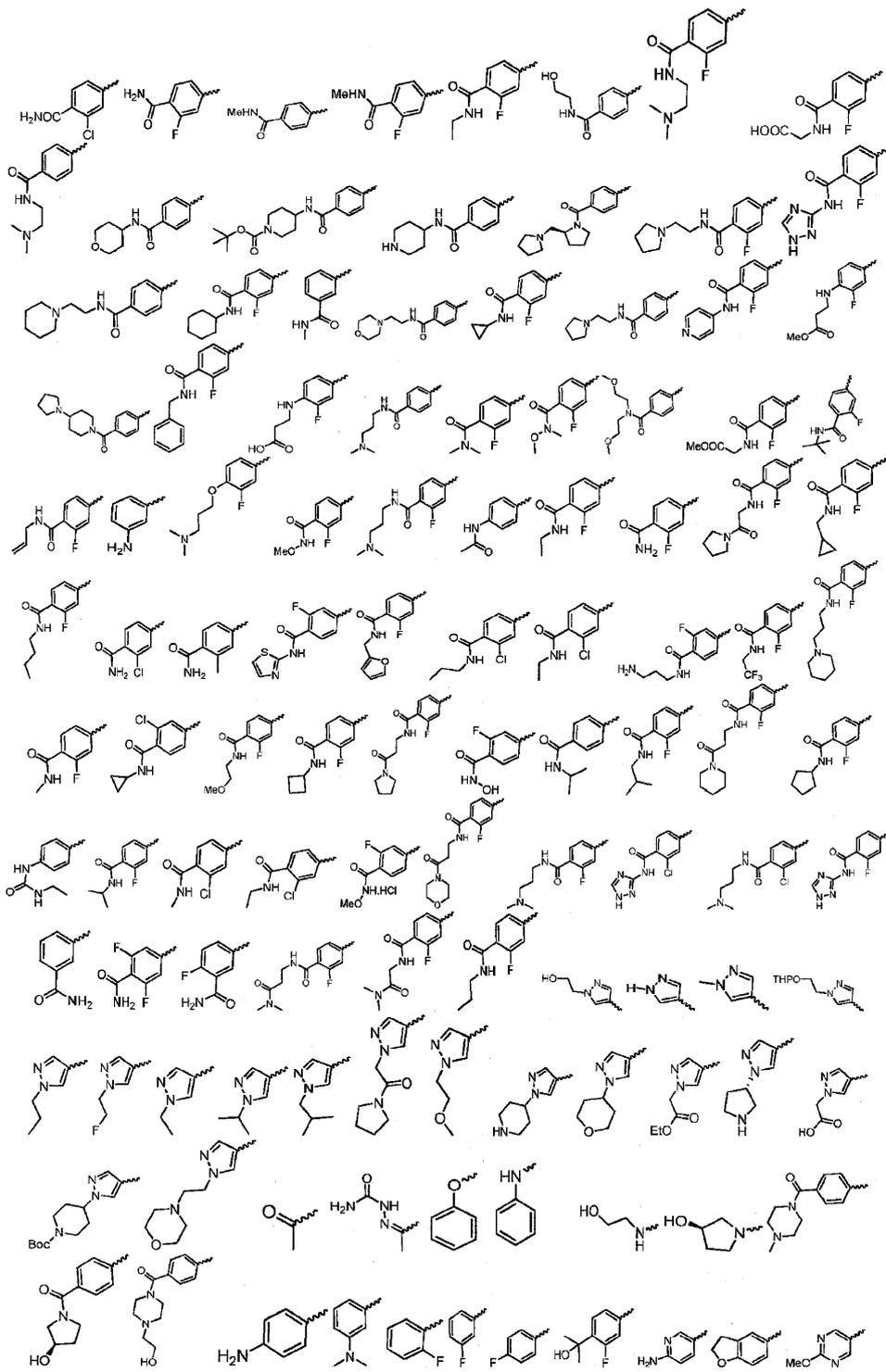
10

20

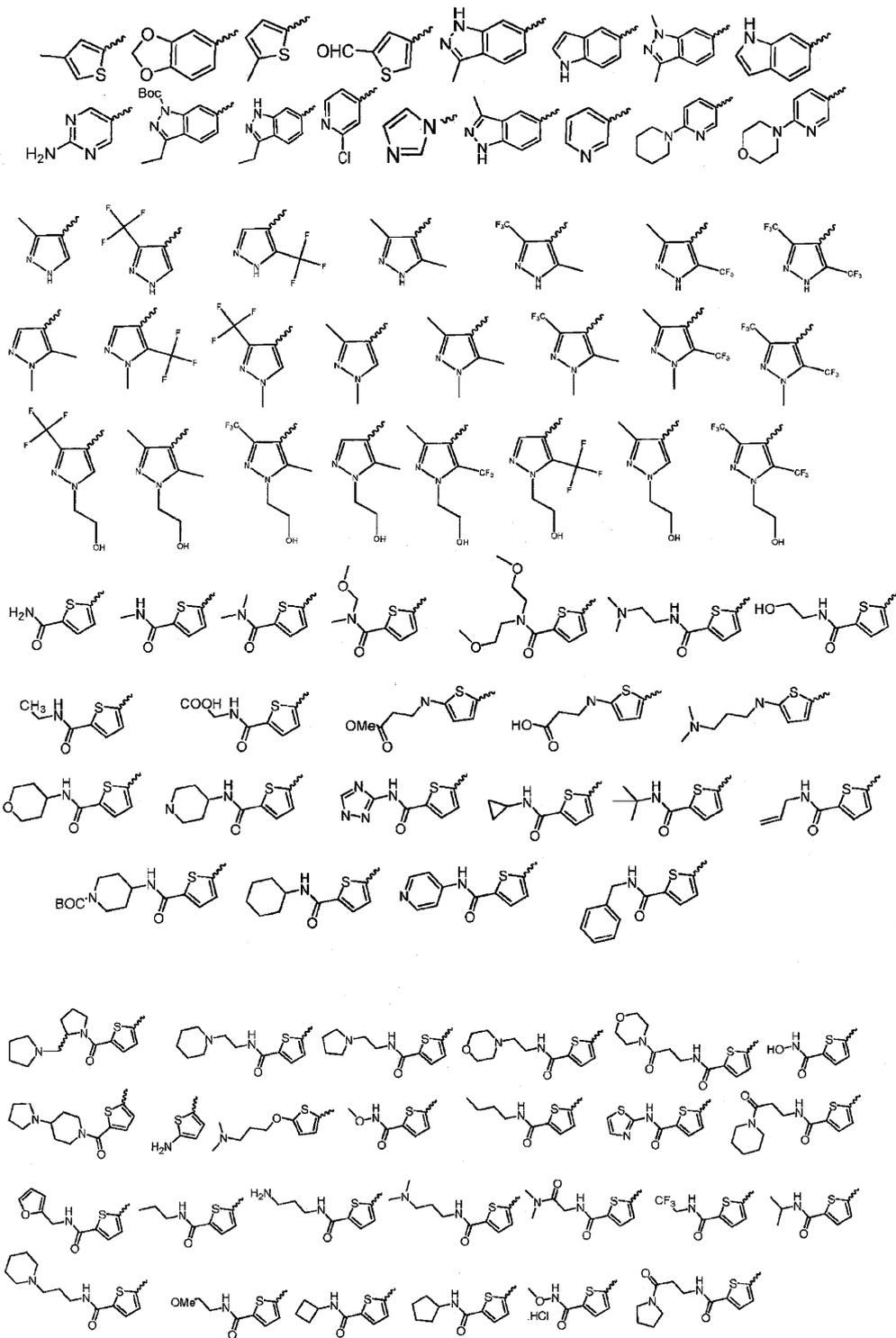
30

40

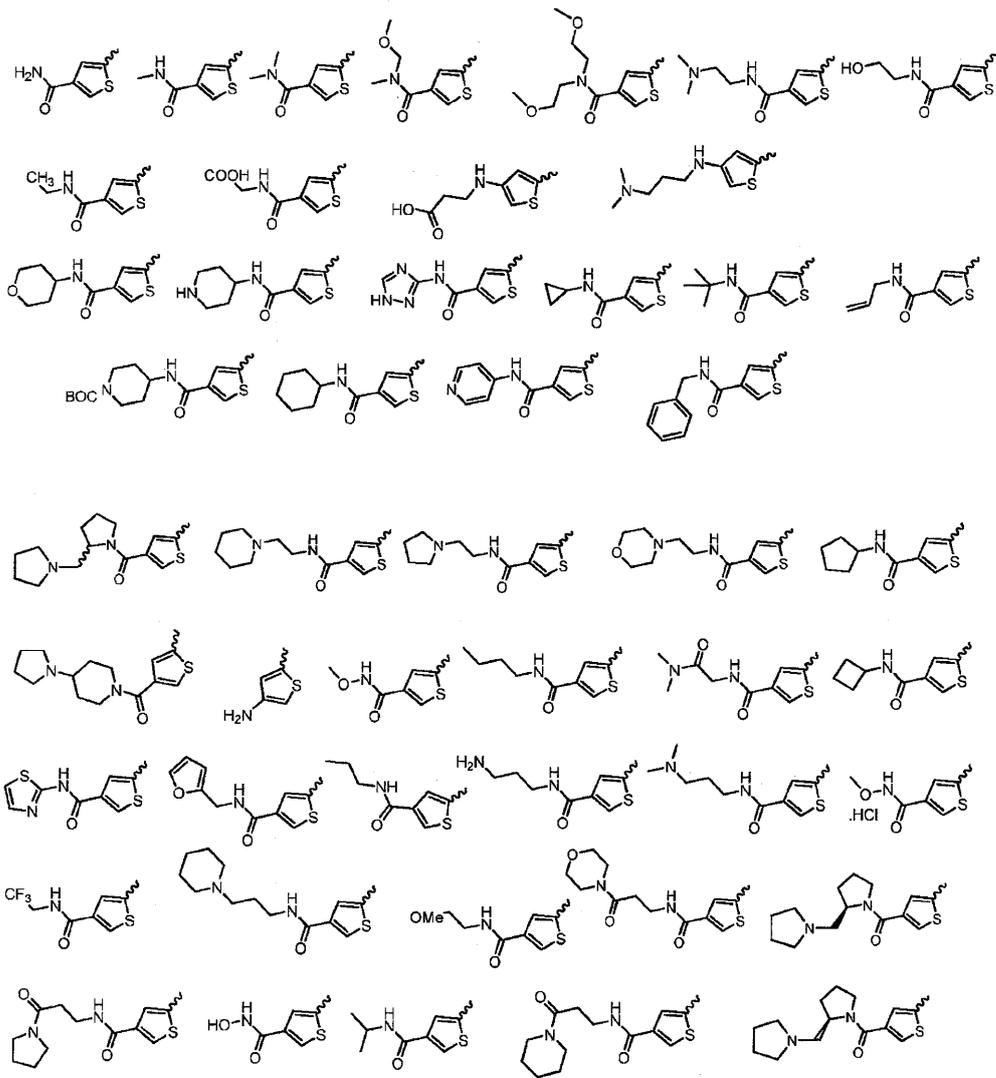
【化 3】



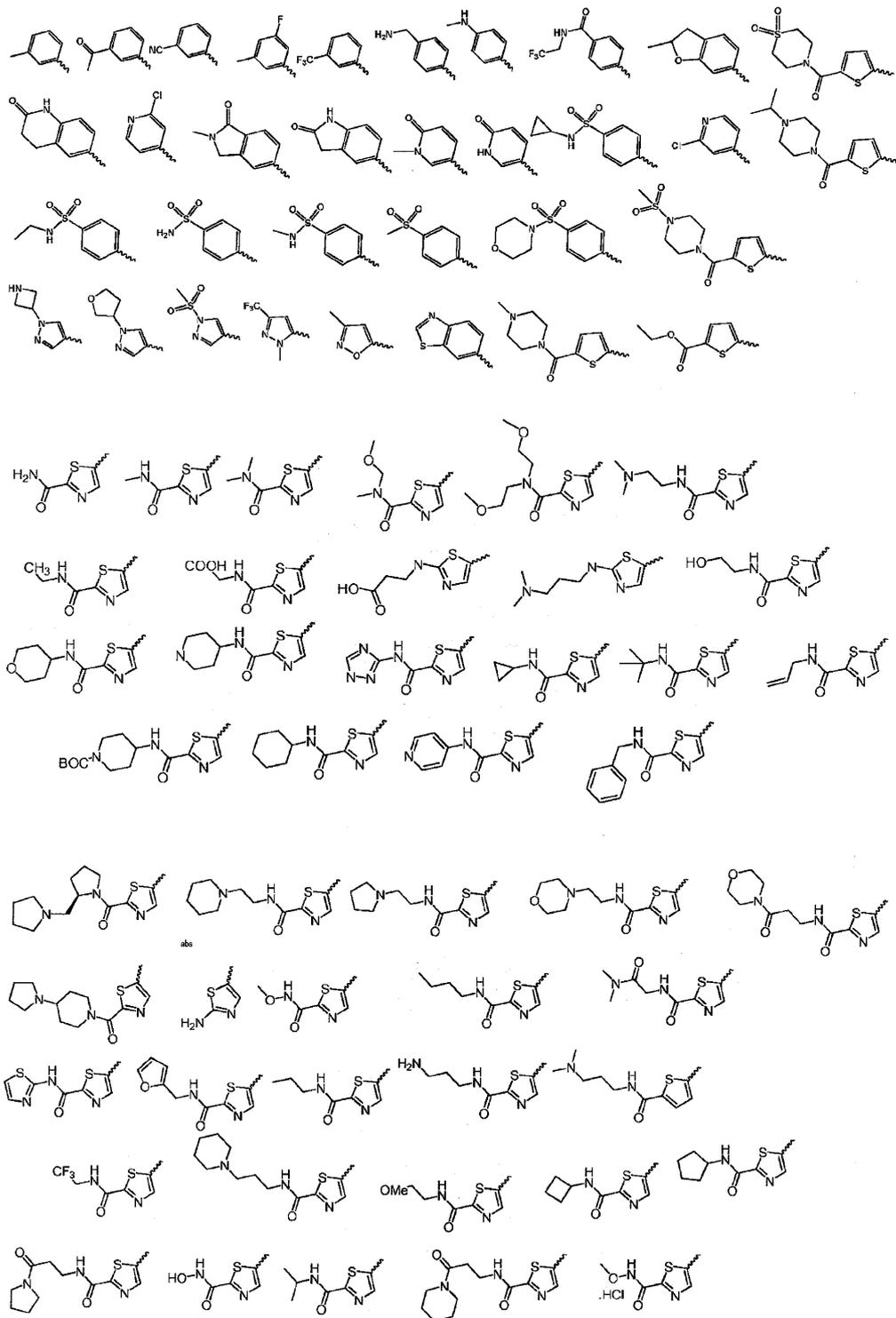
【化 4】



【化 5】



【化 6】

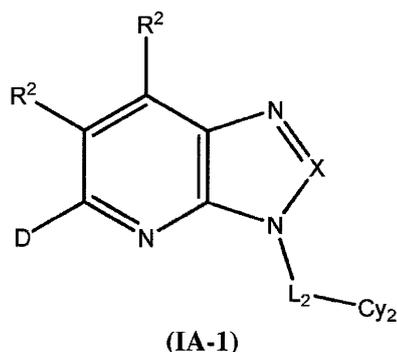


から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

〔付記 4〕

化合物が下記式：

【化7】



10

を有する請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、塩、プロドラッグ、もしくはN-オキッドであって、式中、
Dは置換もしくは非置換単環式アリールまたは置換もしくは非置換単環式ヘテロアリールであり；

各R²の箇所は独立して水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、-OR^a、-S(=O)_q-R^a、-NR^aR^b、-C(=O)-R^a、-C(=O)-R^aであり、ここでR²基中のR^aおよびR^bは独立して水素、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換C₁₋₆アルキルであり；

L₂は-CR^aR^b-であり；

X、Cy²、R^a、R^b、およびqは請求項1で定義した通りである。

〔付記5〕

Dがハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルコキシ、-COR^x、-CONR^xR^y、-S(O)_qNR^xR^yまたは-NR^xR^yから選択される1~5個の置換基で置換された請求項4に記載の化合物であって、式中、

R^xおよびR^yの各箇所は、独立して水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、オキソ(=O)、チオ(=S)、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、-COOR^z、-C(O)R^z、-C(S)R^z、-C(O)NR^zR、-C(O)ONR^zR^z、-NR^zR^z、-NR^zCONR^zR^z、-N(R^z)SOR^z、-N(R^z)SO₂R^z、-(=N-N(R^z)R^z)、-NR^zC(O)OR^z、-NR^zC(O)R^z、-NR^xC(S)R^y-NR^zC(S)NR^zR^z、-SONR^zR^z、-SO₂NR^zR^z、-OR^z、-OR^zC(O)NR^zR^z、-OR^zC(O)OR^z、-OC(O)R^z、-OC(O)NR^zR^z、-R^zNR^zC(O)R^z、-R^zOR^z、-R^zC(O)OR^z、-R^zC(O)NR^zR^z、-R^zC(O)R^z、-R^zOC(O)R^z、-SR^z、-SOR^z、-SO₂R^z、および-ONO₂から選択され、あるいは、共通の原子に直接結合しているR^xおよびR^yのいずれの2つも、結合して、(i)同じであっても異なっていてもよくO、NR^zもしくはSから選択される一つもしくは複数のヘテロ原子を所望により含んでもよい、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の3~14員環、または(ii)オキソ(=O)、チオ(=S)もしくはイミノ(=NR^z)を形成してもよく；

各R^zの箇所は独立して水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、オキソ(=O)、チオ(=S)、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルキルアル

20

30

40

50

キル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、および $-ONO_2$ であり、あるいは、共通の原子に直接結合している R^2 のいずれの2つも、結合して、(i) 同じであっても異なってもよく O 、 NR' (ここで R' は H またはアルキルである) もしくは S から選択される一つもしくは複数のヘテロ原子を所望により含んでいてもよい、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の3~14員環、または (ii) オキソ ($=O$)、チオ ($=S$) もしくはイミノ ($=NR^2$) を形成してもよく;

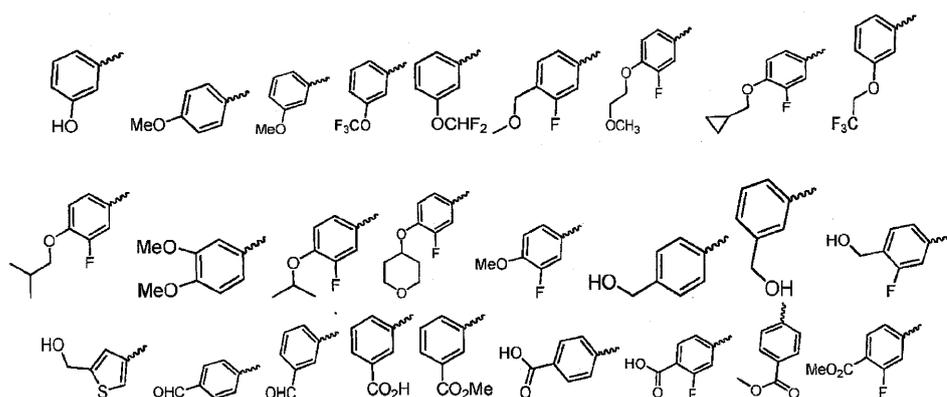
前記 D 基中の q は 0、1 または 2 である。

10

〔付記 6〕

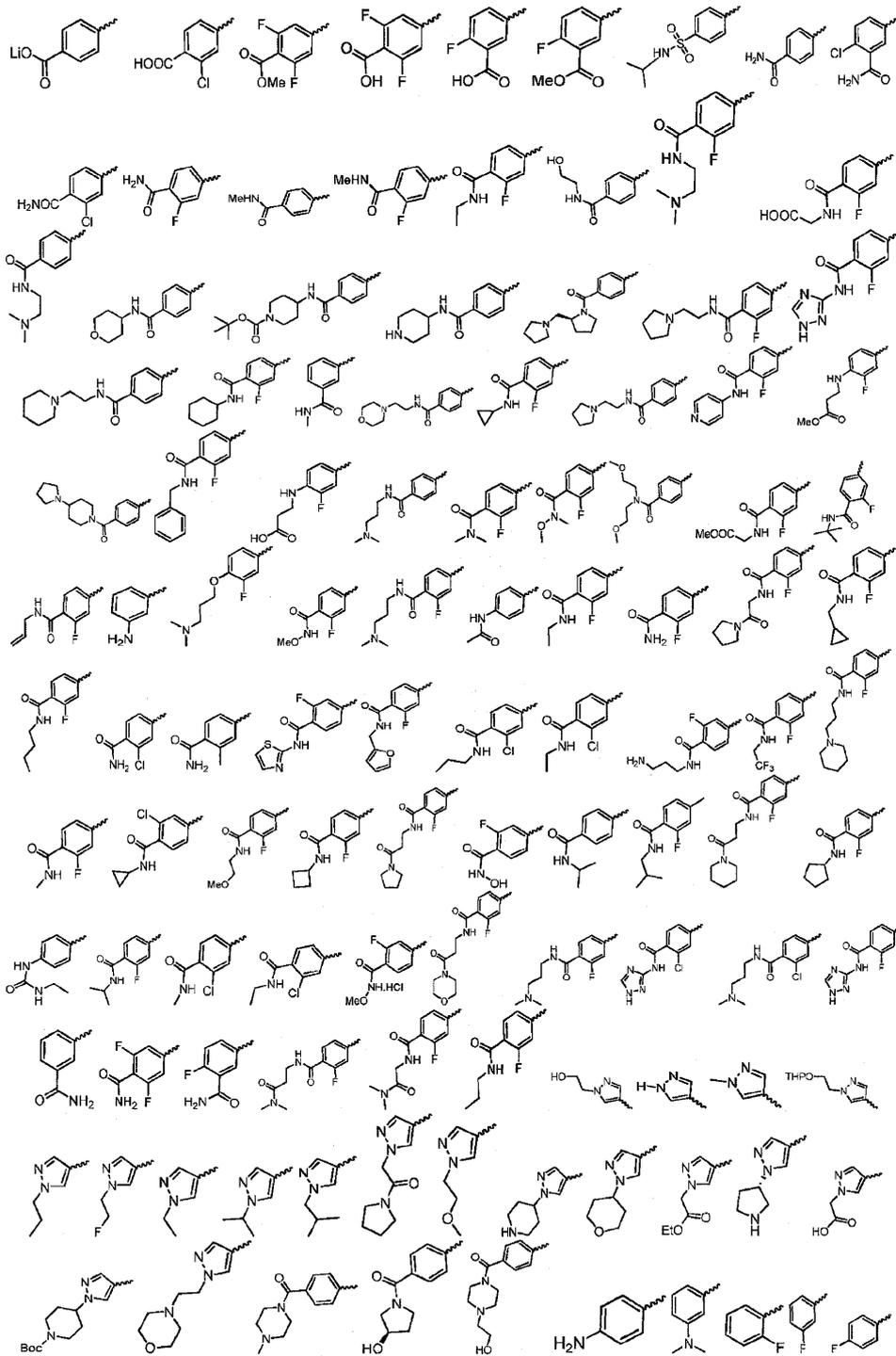
D が以下:

【化 8】



20

【化 9】



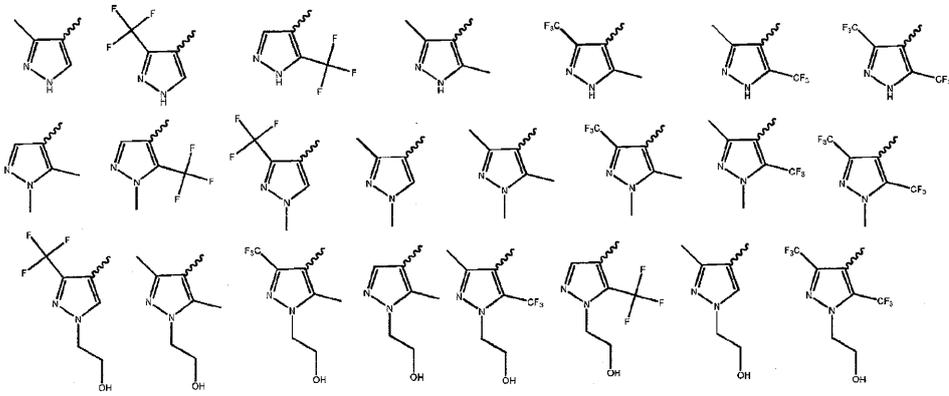
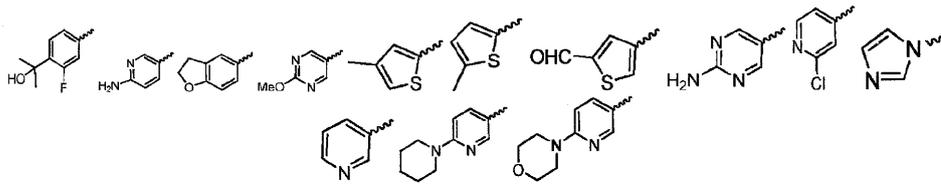
10

20

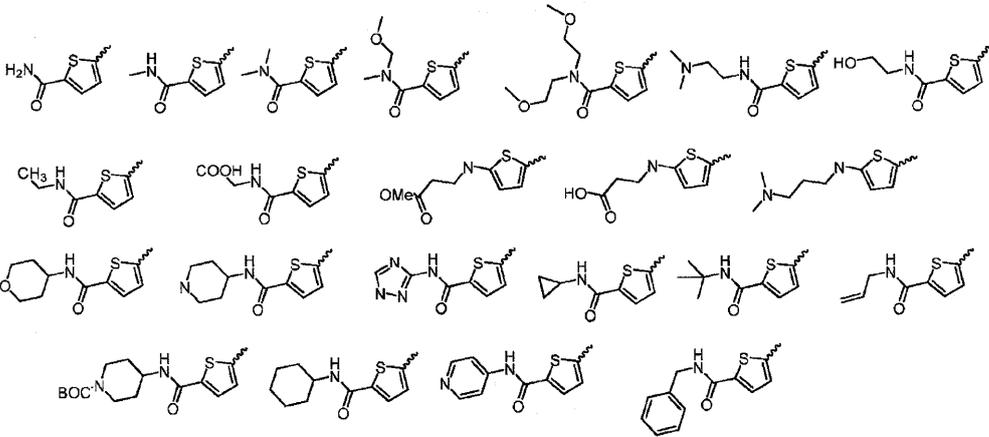
30

40

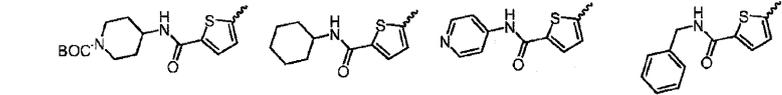
【化 10】



10

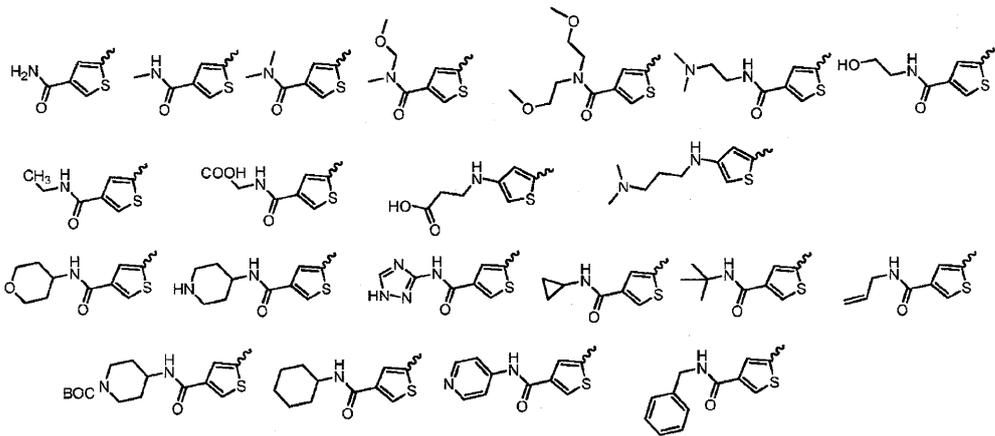
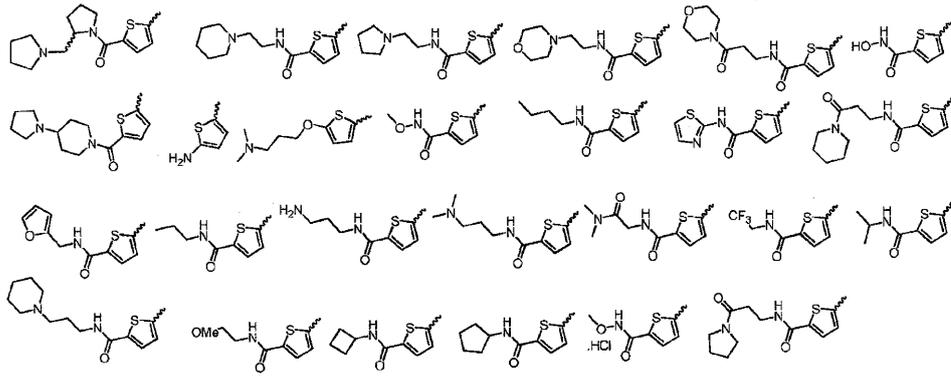


20

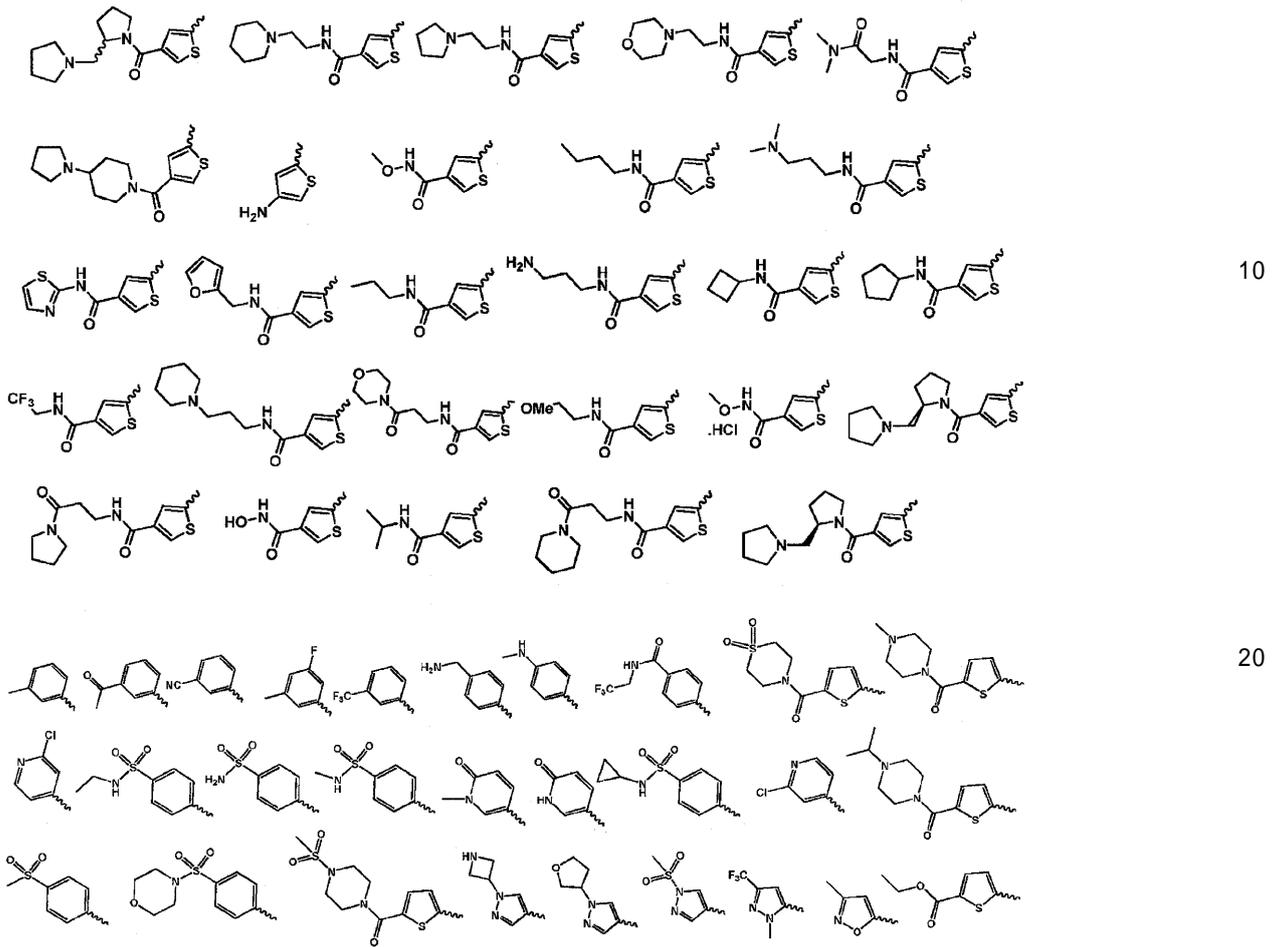


30

【化 1 1】



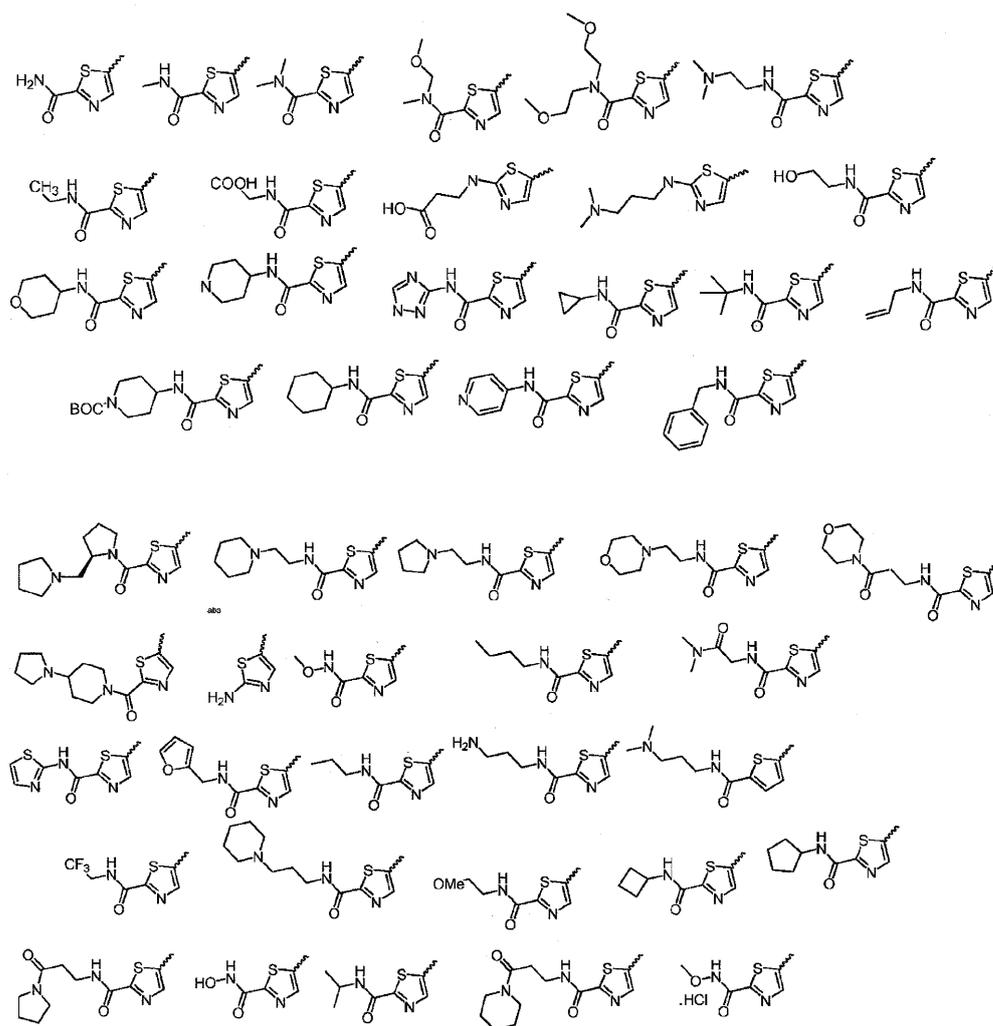
【化 1 2】



10

20

【化 1 3】



10

20

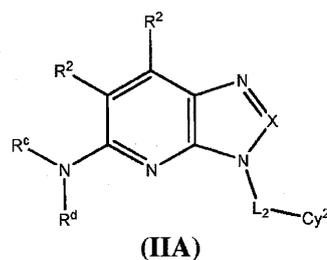
30

から選択される、請求項 4 または 5 に記載の化合物。

〔付記 7〕

下記式：

【化 1 4】



40

の化合物またはその互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、塩、プロドラッグ、もしくは N - オキシドであって、式中、

X は C R¹ または N であり；

Cy² は置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換複素環式基、置換または非置換アリール、および置換または非置換ヘテロアリールから選択され；

50

L_2 は $-CR^aR^b-$ であり；

R^1 および R^2 の各箇所は、同じであっても異なってもよく、独立して水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)_q-R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(=Y)-R^a$ 、 $-CR^aR^b-C(=Y)-R^a$ 、 $-CR^aR^b-Y-CR^aR^b-$ 、 $-C(=Y)-NR^aR^b-$ 、 $-NR^aR^b-C(=Y)-NR^aR^b-$ 、 $-S(=O)_q-NR^aR^b-$ 、 $-NR^aR^b-S(=O)_q-NR^aR^b-$ 、 $-NR^aR^b-NR^aR^b-$ 、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{2-6} アルケニル、置換または非置換 C_{2-6} アルキニル、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルキル、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルキルアルキル、および置換または非置換 C_{3-6} シクロアルケニルから選択され；

R^a および R^b の各箇所は、同じであっても異なってもよく、独立して水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{2-6} アルケニル、置換または非置換 C_{2-6} アルキニル、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルキル、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルキルアルキル、および置換または非置換 C_{3-6} シクロアルケニルから選択され、あるいは、2つの R^a および/または R^b 置換基が共通の原子に直接結合している場合、それらは結合して、同じであっても異なってもよく O 、 NR^c または S から選択される一つまたは複数のヘテロ原子を所望により含んでもよい、置換または非置換の、飽和または不飽和の3~10員環を形成してもよく（ここで、各 R^c の箇所はここでは独立して水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{2-6} アルケニル、置換または非置換 C_{2-6} アルキニル、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルキル、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルキルアルキル、および置換または非置換 C_{3-6} シクロアルケニルを指す）；

R^c および R^d は、それらが結合している窒素と共に、同じであっても異なってもよく O 、 NR^e または S から選択される一つまたは複数のヘテロ原子を所望により含んでもよい、置換または非置換の、飽和または不飽和の3~10員環を形成し；

R^e は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、オキソ(=O)、チオ(=S)、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換複素環、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル環、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換グアニジン、 $-COOR^x$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(S)R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-C(O)ONR^xR^y$ 、 $-NR^yR^z$ 、 $-NR^xCONR^yR^z$ 、 $-N(R^x)SOR^y$ 、 $-N(R^x)SO_2R^y$ 、 $-(=N-N(R^x)R^y)$ 、 $-NR^xC(O)OR^y$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y-$ 、 $-NR^xC(S)R^y$ 、 $-NR^xC(S)NR^yR^z$ 、 $-SONR^xR^y-$ 、 $-SO_2NR^xR^y-$ 、 $-OR^x$ 、 $-OR^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-OR^xC(O)OR^y-$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xNR^yC(O)R^z$ 、 $-R^xOR^y$ 、 $-R^xC(O)OR^y$ 、 $-R^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-R^xC(O)R^x$ 、 $-R^xOC(O)R^y$ 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 、および $-ONO_2$ から選択され、ここで、 R^x 、 R^y および R^z の各箇所は独立して水素、置換または非置換アミノ、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換複素環、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル環、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、および置換または非置換ヘテロアリールアルキルであり、あるいは、共通の原子に直接結合している R^x 、 R^y および R^z のいずれの2つも、結合して、(i) オキソ($C=O$)、チオ($C=S$)もしくはイミノ

10

20

30

40

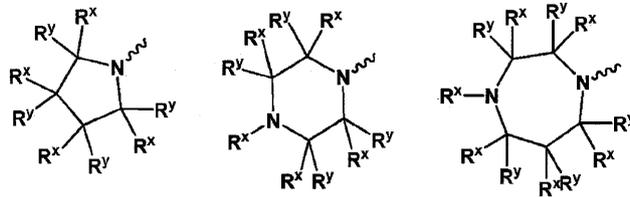
50

($C = NR'$) 基 (ここで R' は H または アルキル である) または (ii) 同じであっても異なってもよく、 O 、 NR' (ここで R' は H または アルキル) もしくは S から選択される一つもしくは複数のヘテロ原子を所望により含んでもよい、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の 3 ~ 10 員環を形成してもよく；
各 Y の箇所は独立して O 、 S 、および NR^a から選択され；
各 q の箇所は独立して 0、1 または 2 を表わす。

〔付記 8〕

NR^cR^d が以下：

【化 15】



10

から選択される、請求項 7 に記載の化合物であって、

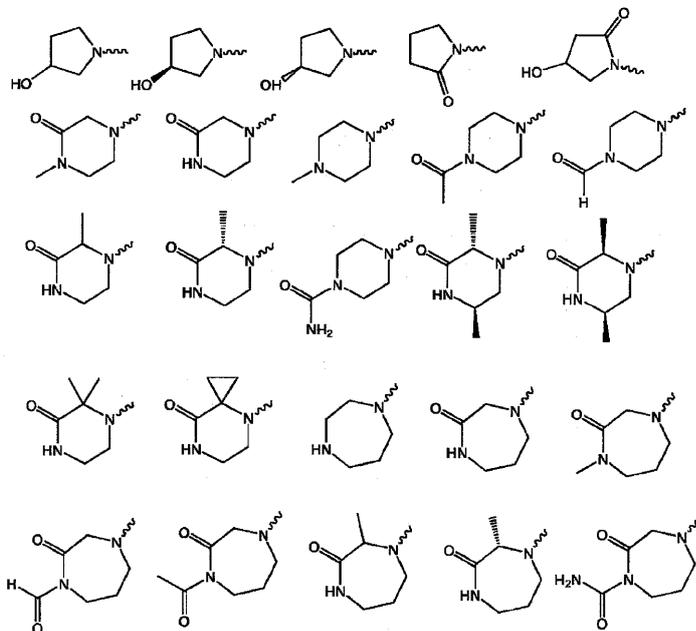
式中、 R^x および R^y の各箇所は独立して水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシから選択され、あるいは、共通の原子に直接結合している R^x および R^y のいずれの 2 つも、結合して、オキソ ($C = O$)、チオ ($C = S$) または イミノ ($C = NR'$) 基 (ここで R' は H または アルキル である) を形成してもよく、あるいは、 R^x および R^y のいずれの 2 つも、結合して、同じであっても異なってもよい O 、 NR' (ここで R' は H または アルキル である) または S から選択されるヘテロ原子を所望により含んでもよい、置換または非置換の、飽和または不飽和の 3 ~ 6 員環を形成してもよい。

20

〔付記 9〕

NR^cR^d が以下：

【化 16】



30

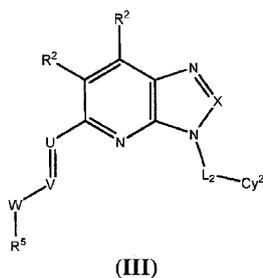
40

から選択される、請求項 8 に記載の化合物。

〔付記 10〕

50

下記式：
【化 17】



10

の化合物またはその互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、塩、プロドラッグ、もしくはN-オキシドであって、式中、

XはCR¹またはNであり；

UおよびVは、CR³またはNからそれぞれ独立して選択され；

WはO、S、またはNR⁴から選択され；

R¹およびR²の各箇所は、同じであっても異なってもよく、水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、-OR^a、-S(=O)_q-R^a、-NR^aR^b、-C(=Y)-R^a、-CR^aR^b-C(=Y)-R^a、-CR^aR^b-Y-CR^aR^b-、-C(=Y)-NR^aR^b-、-NR^aR^b-C(=Y)-NR^aR^b-、-S(=O)_q-NR^aR^b-、-NR^aR^b-S(=O)_q-NR^aR^b-、-NR^aR^b-NR^aR^b-、置換または非置換C₁₋₆アルキル、置換または非置換C₂₋₆アルケニル、置換または非置換C₂₋₆アルキニル、置換または非置換C₃₋₆シクロアルキル、置換または非置換C₃₋₆シクロアルキルアルキル、および置換または非置換C₃₋₆シクロアルケニルから独立して選択され；

20

R⁴は水素、ヒドロキシ、カルボキシル、シアノ、オキソ(=O)、チオ(=S)、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換C₃₋₆シクロアルキル、置換または非置換C₃₋₆シクロアルキルアルキル、および置換または非置換C₃₋₆シクロアルケニルから選択され；

30

各R³の箇所は独立して水素、ハロゲン、シアノ(CN)、-OR^c、-S(=O)_q-R^c、-NR^cR^d、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換C₃₋₆シクロアルキル、置換もしくは非置換C₃₋₆シクロアルキルアルキル、または置換もしくは非置換C₃₋₆シクロアルケニルであり；

R⁵は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、オキソ(=O)、チオ(=S)、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換複素環、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換グアニジン、-COOR^x、-C(O)R^x、-C(S)R^x、-C(O)NR^xR^y、-C(O)ONR^xR^y、-NR^xR^y、-NR^xCONR^yR^z、-N(R^x)SOR^y、-N(R^x)SO₂R^y、-(=N-N(R^x)R^y)、-NR^xC(O)OR^y、-NR^xC(O)R^y-、-NR^xC(S)R^y-NR^xC(S)NR^yR^z、-SONR^xR^y-、-SO₂NR^xR^y-、-OR^x、-OR^xC(O)NR^yR^z、-OR^xC(O)OR^y-、-OC(O)R^x、-OC(O)NR^xR^y、-R^xNR^yC(O)R^z、-R^xOR^y、-R^xC(O)OR^y、-R^xC(O)NR^yR^z、-R^xC(O)R^x、-R^xOC(O)R^y、-SR^x

40

50

、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 、および $-ONO_2$ から選択され；

あるいは、Wが NR^4 である場合、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素と共に、同じであっても異なってもよくO、 NR^e またはSから選択される一つまたは複数のヘテロ原子を所望により含んでいてもよい、置換または非置換の、飽和または不飽和の3~10員環を形成してもよく；

Cy^2 は置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換複素環式基、置換または非置換アリール、および置換または非置換ヘテロアリールから選択され；

L_2 は $-O-$ 、 $-S(=O)_q-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-(CR^aR^b)_n-$ 、 $-C(=Y)-$ 、 $-C(=Y)-C(=Y)-$ 、 $-CR^aR^b-C(=Y)-CR^aR^b-$ 、 $-CR^aR^b-Y-CR^aR^b-$ 、 $-C(=Y)-NR^aR^b-$ 、 $-NR^aR^b-C(=Y)-NR^aR^b-$ 、 $-S(=O)_q-NR^aR^b-$ 、 $-NR^aR^b-S(=O)_q-NR^aR^b-$ 、 $-NR^aR^b-NR^aR^b-$ 、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、および置換または非置換ヘテロシクリルから選択され；

R^a および R^b の各箇所は、同じであっても異なってもよく、水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{2-6} アルケニル、置換または非置換 C_{2-6} アルキニル、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルキル、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルキルアルキル、および置換または非置換 C_{3-6} シクロアルケニルから独立して選択され、あるいは、2つの R^a および/または R^b 置換基が共通の原子に直接結合している場合、それらは結合して、同じであっても異なってもよくO、 NR^c またはSから選択される一つまたは複数のヘテロ原子を所望により含んでいてもよい、置換または非置換の、飽和または不飽和の3~10員環を形成してもよく；

R^c 、 R^d 、および R^e の各箇所は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、オキソ(=O)、チオ(=S)、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換複素環、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル環、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換グアニジン、 $-COOR^x$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(S)R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-C(O)ONR^xR^y$ 、 $-NR^yR^z$ 、 $-NR^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-N(R^x)SOR^y$ 、 $-N(R^x)SO_2R^y$ 、 $-(=N-N(R^x)R^y)$ 、 $-NR^xC(O)OR^y$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y-$ 、 $-NR^xC(S)R^y$ 、 $-NR^xC(S)NR^yR^z$ 、 $-SONR^xR^y-$ 、 $-SO_2NR^xR^y-$ 、 $-OR^x$ 、 $-OR^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-OR^xC(O)OR^y-$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xNR^yC(O)R^z$ 、 $-R^xOR^y$ 、 $-R^xC(O)OR^y$ 、 $-R^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-R^xC(O)R^x$ 、 $-R^xOC(O)R^y$ 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 、および $-ONO_2$ から独立して選択され；

R^x 、 R^y および R^z の各箇所は独立して水素、置換または非置換アミノ、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換複素環、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル環、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、および置換または非置換ヘテロアリールアルキルであり、あるいは、共通の原子に直接結合している R^x 、 R^y および R^z のいずれの2つも、結合して、(i)オキソ($C=O$)、チオ($C=S$)もしくはイミノ($C=NR'$)基(ここで R' はHまたはアルキルである)または(ii)同じであっても異なってもよいO、 NR' (ここで R' はHまたはアルキルである)もしくはSから選択される一つもしくは複数のヘテロ原子を所望

10

20

30

40

50

により含んでいてもよい置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の 3 ~ 10 員環を形成してもよく；

各 Y の箇所は O、S、および NR^a から独立して選択され；

各 n の箇所は独立して 0、1、2、3 または 4 を表わし；

各 q の箇所は独立して 0、1 または 2 を表わす。

〔付記 1 1〕

U が CR^3 である、請求項 10 に記載の化合物。

〔付記 1 2〕

V が N である、請求項 10 または 11 に記載の化合物。

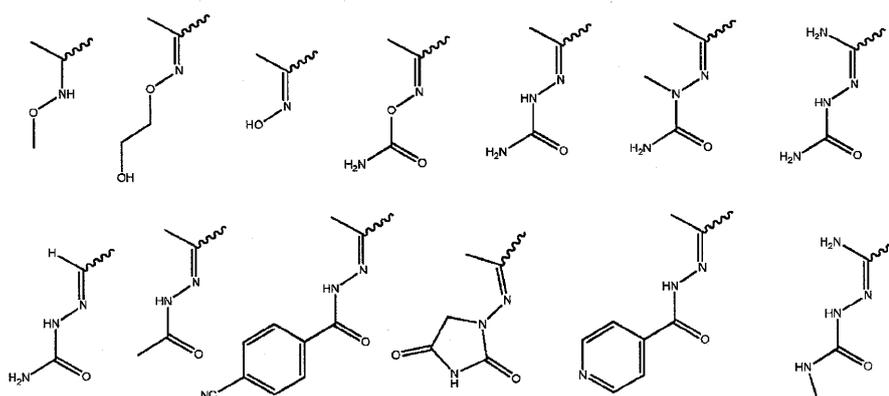
〔付記 1 3〕

W が O または NR^4 である、請求項 10 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

〔付記 1 4〕

- U = V - W - R^5 が以下：

【化 1 8】

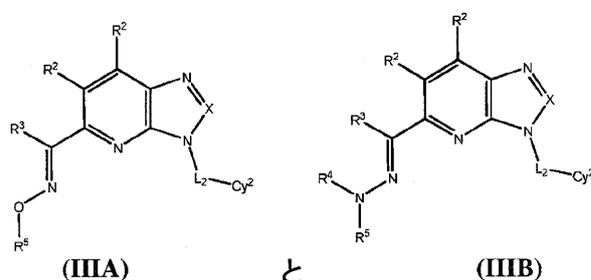


から選択される、請求項 10 に記載の化合物。

〔付記 1 5〕

化合物が下記の式：

【化 1 9】



を有する請求項 10 に記載の化合物であって、ここで、式 (IIIA) および (IIIB) 中のあらゆる可変部は請求項 9 で定義した通りである。

〔付記 1 6〕

- $CR^3 = N - O - R^5$ が以下：

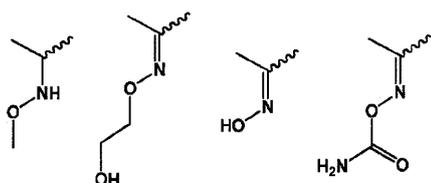
10

20

30

40

【化 2 0】

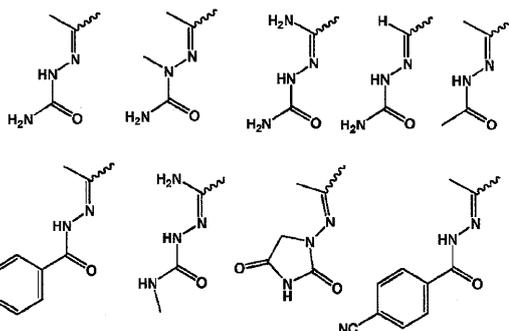


から選択される請求項 15 に記載の化合物。

〔付記 17〕

- $CR^3 = N - NR^4R^5$ が以下：

【化 2 1】



から選択される請求項 15 に記載の化合物。

〔付記 18〕

X が CR^1 である、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

〔付記 19〕

X が N である、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

〔付記 20〕

R^1 が H である、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

〔付記 21〕

各 R^2 の箇所が H である、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

〔付記 22〕

L_2 が $-CR^aCR^b-$ である、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の化合物。

〔付記 23〕

L_2 が $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または $-C(CH_3)_2-$ である、請求項 22 に記載の化合物。

〔付記 24〕

L_2 が $-CH_2-$ または $-CH(CH_3)-$ である、請求項 22 に記載の化合物。

〔付記 25〕

Cy^2 が置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

〔付記 26〕

Cy^2 が以下：

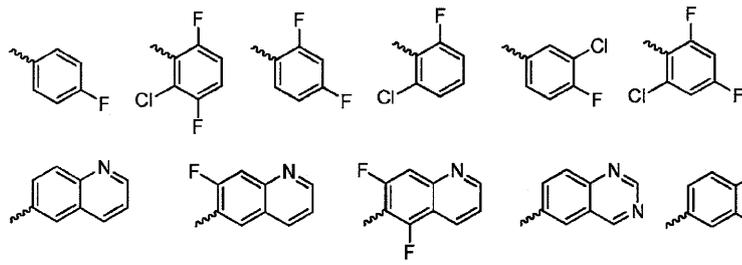
10

20

30

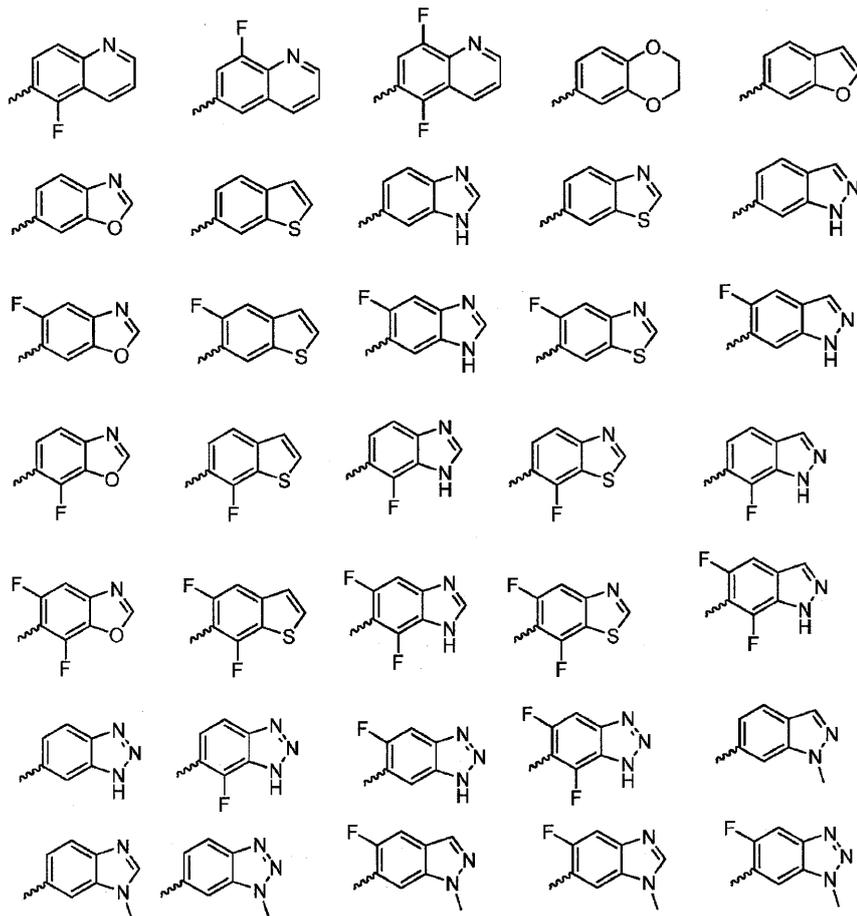
40

【化 2 2】



10

【化 2 3】



20

30

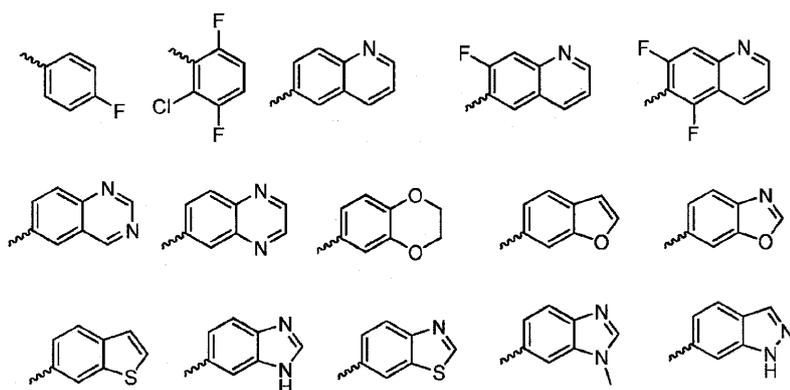
から選択される請求項 2 5 に記載の化合物。

40

〔付記 2 7〕

Cy² が以下：

【化 2 4】



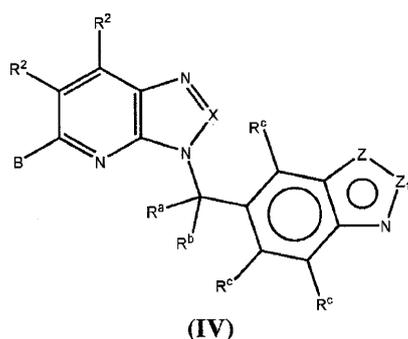
10

から選択される、請求項 25 に記載の化合物。

【付記 28】

下記式：

【化 25】



(IV)

20

の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、塩、プロドラッグ、もしくはN-オキシドであって、式中、

30

BはCy¹、-NR^cR^dまたは-U=V-W-R⁵から選択され；

Cy¹は置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換複素環式基、置換または非置換アリール、および置換または非置換ヘテロアリールから選択され；

XはCR¹またはNであり；

R¹は水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、-OR^a、-S(=O)_q-R^a、-NR^aR^b、-C(=Y)-R^a、-CR^aR^b-C(=Y)-R^a、-CR^aR^b-Y-CR^aR^b-、-C(=Y)-NR^aR^b-、-NR^aR^b-C(=Y)-NR^aR^b-、-S(=O)_q-NR^aR^b-、-NR^aR^b-S(=O)_q-NR^aR^b-、-NR^aR^b-NR^aR^b-、置換または非置換C₁₋₆アルキル、置換または非置換C₂₋₆アルケニル、置換または非置換C₂₋₆アルキニル、置換または非置換C₃₋₆シクロアルキル、置換または非置換C₃₋₆シクロアルケニルから選択され；

40

R²は水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、-OR^a、-S(=O)_q-R^a、-NR^aR^b、-C(=O)-R^a、または-C(=O)-R^aであり、ここでR²基中のR^aおよびR^bは独立して水素、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換C₁₋₆アルキルであり；

R^aおよびR^bの各箇所は、同じであっても異なってもよく、水素、ハロゲン、または置換もしくは非置換(C₁₋₆)アルキルから独立して選択され、あるいは、両者はそれらが結合する炭素原子と共に、同じであっても異なってもよくO、NR^eまたはS

50

から選択されるヘテロ原子を所望により含んでよい飽和した3～6員環を形成し；

R^c および R^d は、それらが結合している窒素と共に、同じであっても異なっていてもよくO、NR^e またはSから選択される一つまたは複数のヘテロ原子を所望により含んでいてもよい、置換または非置換の、飽和または不飽和の3～10員環を形成し；

R^e は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、オキソ(=O)、チオ(=S)、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換複素環、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル環、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換グアニジン、 $-COOR^x$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(S)R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-C(O)ONR^xR^y$ 、 $-NR^yR^z$ 、 $-NR^xCONR^yR^z$ 、 $-N(R^x)SOR^y$ 、 $-N(R^x)SO_2R^y$ 、 $-(=N-N(R^x)R^y)$ 、 $-NR^xC(O)OR^y$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y-$ 、 $-NR^xC(S)R^y$ 、 $-NR^xC(S)NR^yR^z$ 、 $-SONR^xR^y-$ 、 $-SO_2NR^xR^y-$ 、 $-OR^x$ 、 $-OR^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-OR^xC(O)OR^y-$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xNR^yC(O)R^z$ 、 $-R^xOR^y$ 、 $-R^xC(O)OR^y$ 、 $-R^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-R^xC(O)R^x$ 、 $-R^xOC(O)R^y$ 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 、および $-ONO_2$ から選択され；

R^x 、 R^y および R^z の各箇所は独立して水素、置換または非置換アミノ、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換複素環、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル環、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、および置換または非置換ヘテロアリールアルキルであり、あるいは、共通の原子に直接結合している R^x 、 R^y および R^z のいずれの2つも、結合して、(i) オキソ(C=O)、チオ(C=S)もしくはイミノ(C=NR')基(ここでR'はHまたはアルキルである)または(ii) 同じであっても異なっていてもよいO、NR' (ここでR'はHまたはアルキルである)もしくはSから選択される一つもしくは複数のヘテロ原子を所望により含んでいてもよい、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の3～10員環を形成してもよく；

U および V は、 CR^3 または N からそれぞれ独立して選択され；

W は O、S、または NR^4 から選択され；

各 R^3 の箇所は独立して水素、ハロゲン、シアノ(CN)、 $-OR^c$ 、 $-S(=O)_q$ 、 $-R^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換 C_{3-6} シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_{3-6} シクロアルキルアルキル、または置換もしくは非置換 C_{3-6} シクロアルケニルであり；

R^4 は水素、ヒドロキシ、カルボキシル、シアノ、オキソ(=O)、チオ(=S)、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルキル、置換または非置換 C_{3-6} シクロアルキルアルキル、および置換または非置換 C_{3-6} シクロアルケニルから選択され；

R^5 は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、オキソ(=O)、チオ(=S)、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換複素環、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換アリール、

10

20

30

40

50

置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換グアニジン、 $-COOR^x$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(S)R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-C(O)ONR^xR^y$ 、 $-NR^xR^z$ 、 $-NR^xCONR^yR^z$ 、 $-N(R^x)SOR^y$ 、 $-N(R^x)SO_2R^y$ 、 $-(=N-N(R^x)R^y)$ 、 $-NR^xC(O)OR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y-$ 、 $-NR^xC(S)R^y-NR^xC(S)NR^yR^z$ 、 $-SONR^xR^y-$ 、 $-SO_2NR^xR^y-$ 、 $-OR^x$ 、 $-OR^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-OR^xC(O)OR^y-$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xNR^yC(O)R^z$ 、 $-R^xOR^y$ 、 $-R^xC(O)OR^y$ 、 $-R^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-R^xC(O)R^x$ 、 $-R^xOC(O)R^y$ 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 、および $-ONO_2$ から選択され；

あるいは、Wが NR^4 である場合、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素と共に、同じであっても異なってもよくO、 NR^e またはSから選択される一つまたは複数のヘテロ原子を所望により含んでいてもよい、置換または非置換の、飽和または不飽和の3~10員環を形成し；

Zは CR^c 、S、O、 NR^c 、 $R^cC=CR^c$ 、 $-N=CR^c-$ 、 $-R^cC=N-$ から選択され；

Z_1 はN、 NR^c または CR^c から選択され；

各Yの箇所はO、S、および NR^a から独立して選択され；

各nの箇所は独立して0、1、2、3または4を表わし；

各qの箇所は独立して0、1または2を表わし；

R^c は存在しないか、水素、ヒドロキシまたはハロゲンから選択される。

[付記29]

XがNである、請求項28に記載の化合物。

[付記30]

各 R^2 の箇所がHである、請求項28または29に記載の化合物。

[付記31]

R^a および R^b のそれぞれが同じであっても異なってもよく、水素、メチルまたはフルオロから選択される、請求項28~30のいずれか一項に記載の化合物。

[付記32]

R^a および R^b のそれぞれが水素またはメチルから選択される、請求項31に記載の化合物。

[付記33]

Zが CR^c 、N、S、O、 $HC=CH-$ 、 $-N=CH-$ である、請求項28~32のいずれか一項に記載の化合物。

[付記34]

Z_1 がCHまたはNである、請求項28~33のいずれか一項に記載の化合物。

[付記35]

Zが $-HC=CH-$ 、 $-S-$ または $-O-$ であり、 Z_1 がCHである、請求項33~34のいずれか一項に記載の化合物。

[付記36]

Zが $-HC=CH-$ であり、 Z_1 がCHである、請求項35に記載の化合物。

[付記37]

Zが $-S-$ であり、 Z_1 がCHである、請求項33~34に記載の化合物。

[付記38]

各 R^c の箇所が水素またはフルオロである、請求項28~36に記載の化合物。

[付記39]

Bが Cy^1 である、請求項28~37に記載の化合物。

[付記40]

Cy^1 が以下：

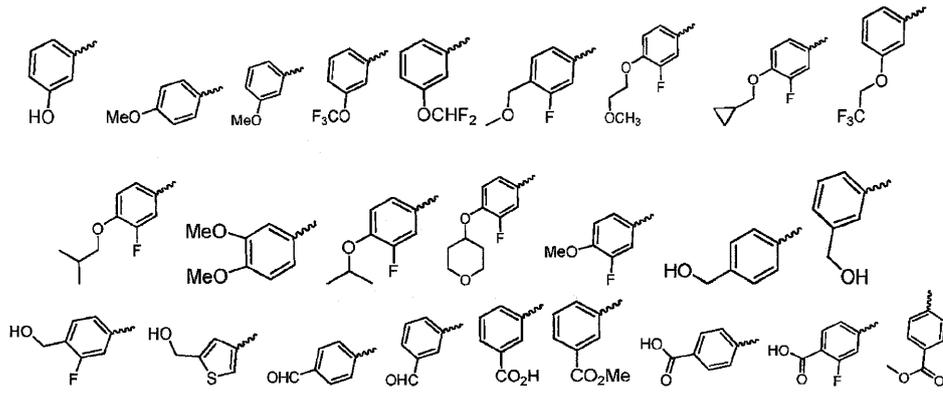
10

20

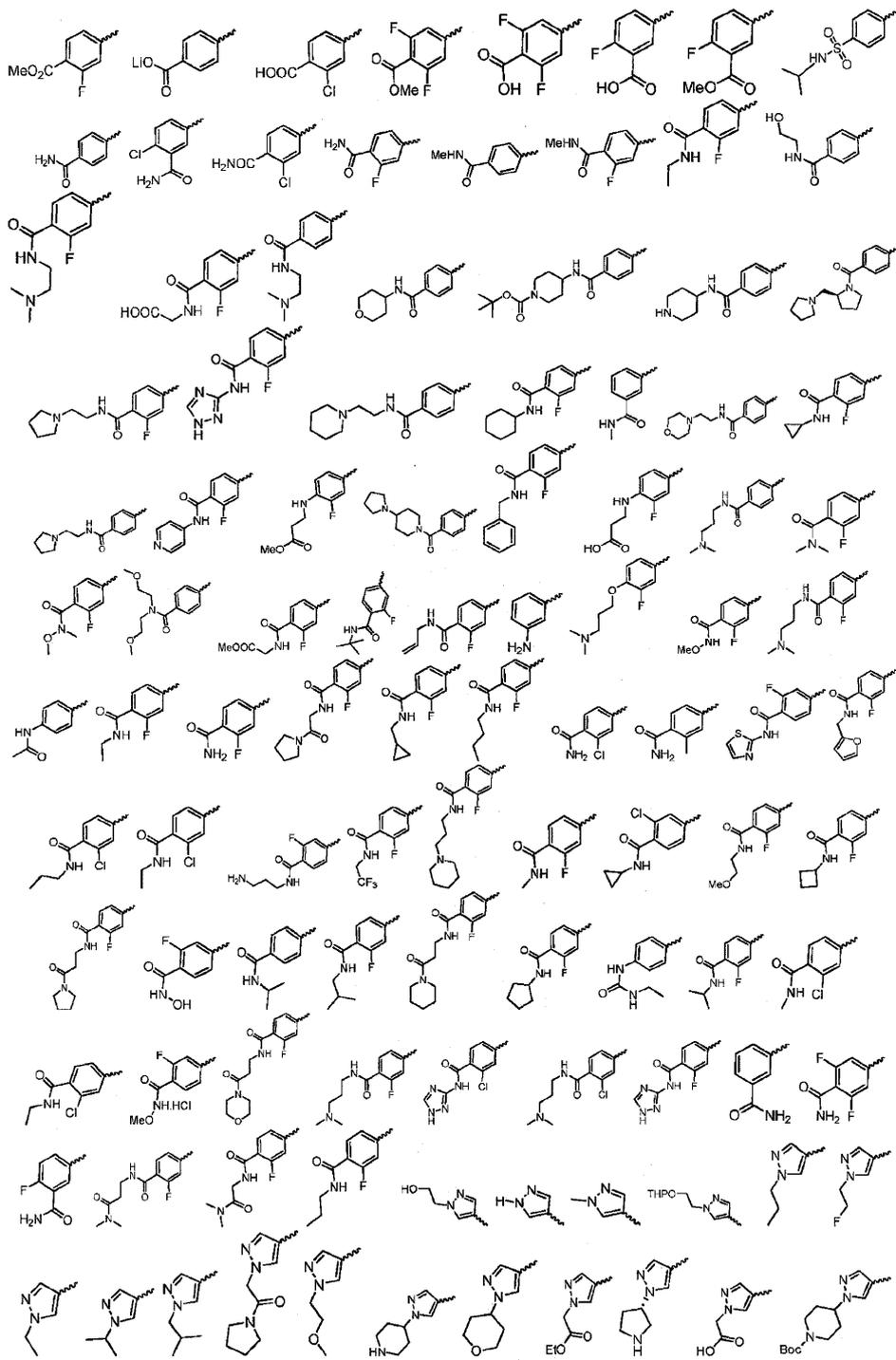
30

40

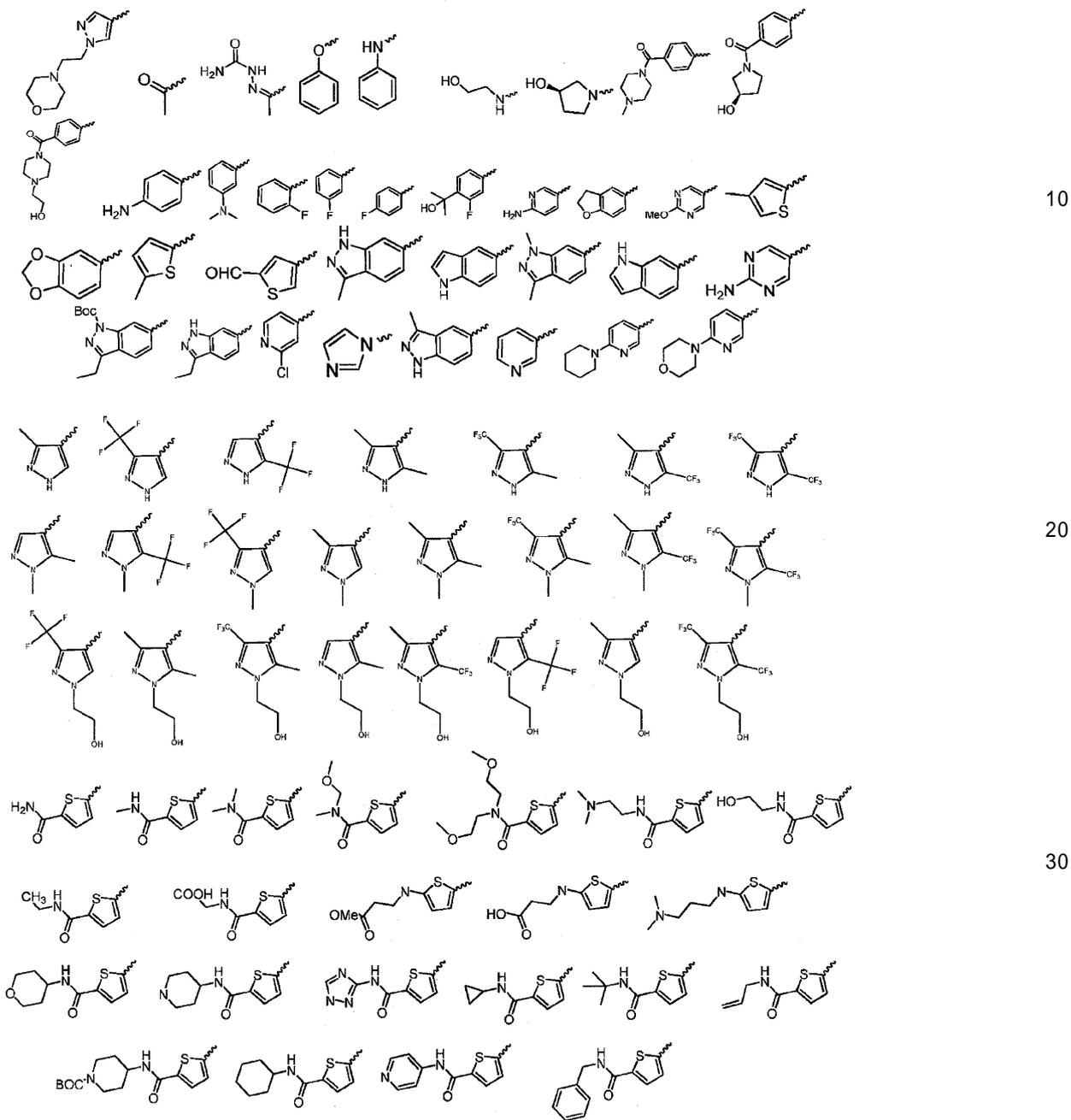
【化 2 6】



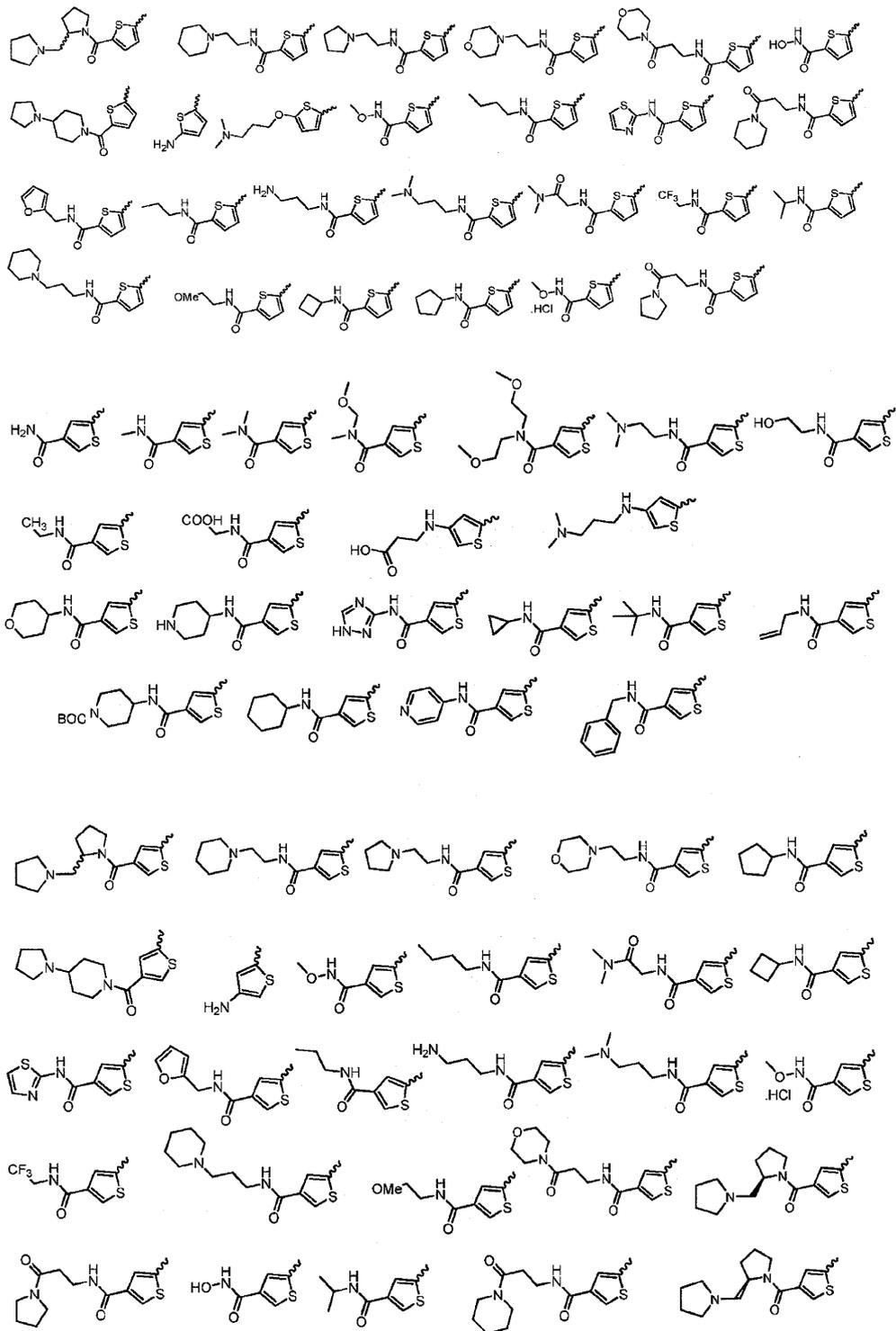
【化 27】



【化 2 8】



【化 29】



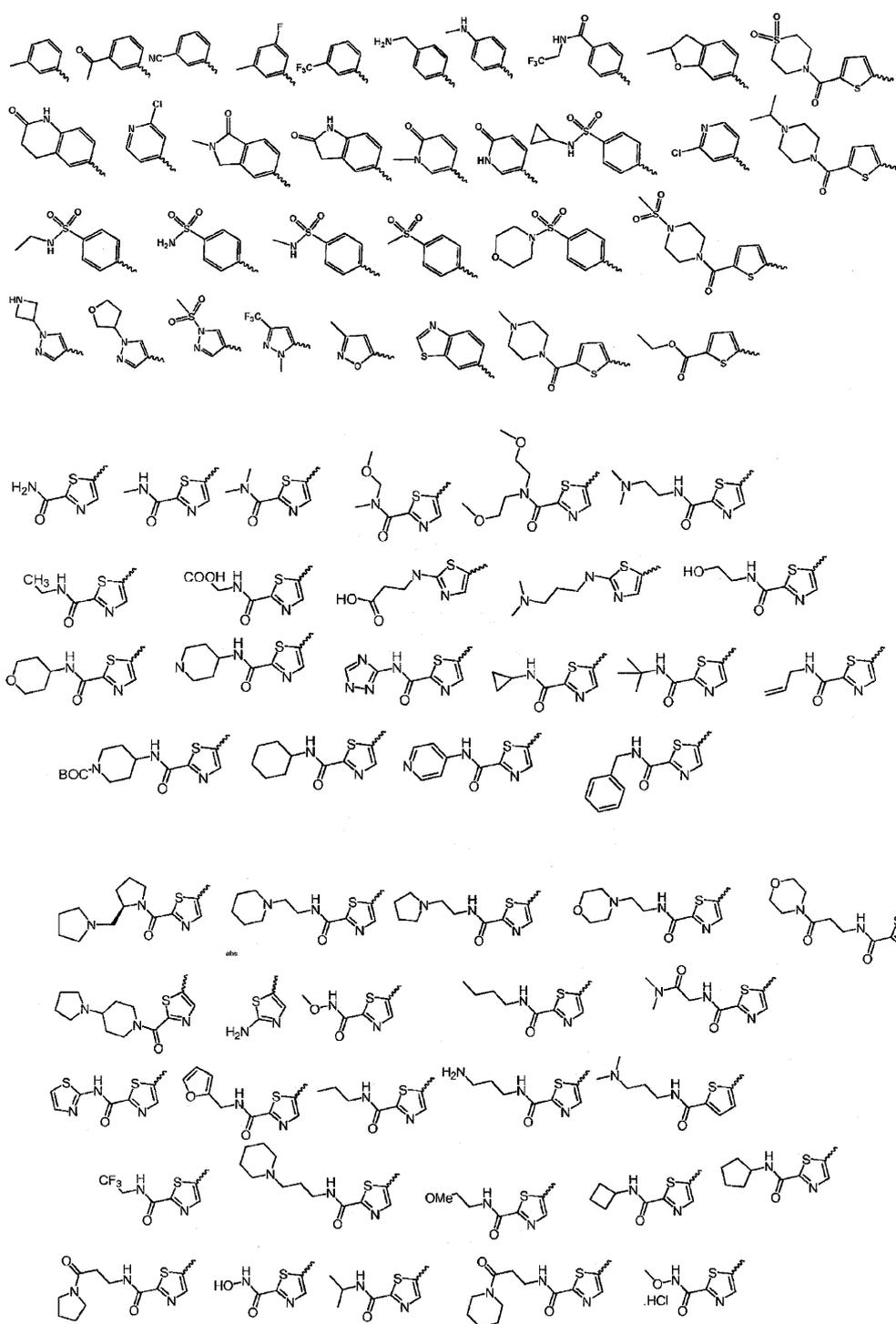
10

20

30

40

【化 3 0】



10

20

30

40

から選択される、請求項 39 に記載の化合物。

【付記 4 1】

Cy¹ が置換もしくは非置換の単環式アリールまたは置換もしくは非置換の単環式ヘテロアリールである、請求項 28 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物。

【付記 4 2】

Cy¹ が置換された単環式アリールである、請求項 41 に記載の化合物。

【付記 4 3】

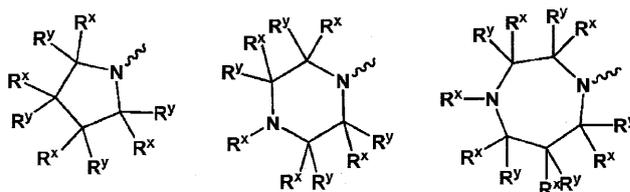
B が NR^cR^d である、請求項 28 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物。

【付記 4 4】

50

NR^cR^d が以下：

【化 3 1】



10

から選択される、請求項 4 3 のいずれか一項に記載の化合物であって、
 式中、 R^x および R^y の各箇所は水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシから独立して選択され、あるいは、共通の原子に直接結合している R^x および R^y のいずれの 2 つも、結合して、オキソ ($C=O$)、チオ ($C=S$) もしくはイミノ ($C=NR'$) 基 (ここで R' は H またはアルキルであり) を形成してもよく、あるいは、 R^x および R^y のいずれの 2 つも、結合して、同じであっても異なってもよい O、 NR' (ここで R' は H またはアルキルである) または S から選択されるヘテロ原子を所望により含んでよい、置換または非置換の、飽和または不飽和の 3 ~ 6 員環を形成してもよい。

20

〔付記 4 5〕

B が $-U=V-W-R^5$ である、請求項 2 8 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

〔付記 4 6〕

$-U=V-W-R^5$ が請求項 9 で定義した通りである、請求項 4 5 に記載の化合物。

〔付記 4 7〕

以下：

6 - ((5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

6 - ((5 - (3 - メトキシフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

3 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアルデヒド

(3 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) メタノール

4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアルデヒド

(4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) メタノール

メチル 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート

4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) 安息香酸

N - メチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

4 - (3 - (4 - フルオロベンジル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアルデヒド

(4 - (3 - (4 - フルオロベンジル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) メタノール

メチル 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート

2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリア

50

- ゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) 安息香酸
 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 (2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) メタノール
 メチル 4 - (3 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート
 4 - (3 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸
 4 - (3 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2 - フルオロ - N - メチルベンズアミド
 N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 リチウム 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート
 6 - ((5 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
 3 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェノール
 6 - ((5 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
 (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) メタノン
 N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンズアミド
 tert - ブチル 4 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド) ピペリジン - 1 - カルボキシレート
 N - (ピペリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド
 N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 (S) - (2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピロリジン - 1 - イル) (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) メタノンヒドロクロリド
 (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) メタノン
 (R) - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) メタノンヒドロクロリド
 N - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

-) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 N - (2 - モルホリノエチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 N - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 (4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) メタノン
 N - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド 10
 N , N - ビス (2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド
 (2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) メタノールヒドロクロリド
 6 - ((5 - (3 - フルオロ - 4 - (メトキシメチル) フェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
 N - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 2 - フルオロ - N - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド 20
 N - シクロヘキシル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 N - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 2 - フルオロ - N - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 N - ベンジル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド 30
 2 - フルオロ - N , N - ジメチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 メチル 2 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド) アセテート
 2 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド) 酢酸
 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - N - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンズアミド
 メチル 3 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート 40
 3 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) 安息香酸
 N - メチル - 3 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 6 - ((5 - (3 - フルオロフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
 メチル 3 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニルアミノ) プロパノエート
 3 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] 50

- トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニルアミノ) プロパン酸
 2 - フルオロ - N - メトキシ - N - メチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) -
 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド
 N - tert - ブチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3]
 トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 N - アリル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3]
 トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 2 - フルオロ - N - メトキシ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3]
 トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 N - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b]
 ピリジン - 5 - イル) フェニル) アセトアミド
 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b]
 ピリジン - 5 - イル) アニリノ
 6 - ((5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b]
 ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
 6 - ((5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾ
 ロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
 6 - ((5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b]
 ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
 6 - ((5 - (2 - フルオロフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b]
 ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
 N - (3 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b]
 ピリジン - 5 - イル) フェニル) アセトアミド
 6 - ((5 - (3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3]
 トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
 3 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b]
 ピリジン - 5 - イル) アニリノ
 N - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 -
 イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベ
 ンズアミド
 N - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3]
 トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド
 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリア
 ザロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド
 6 - ((5 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] ト
 リアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
 N - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キ
 ノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン -
 5 - イル) ベンズアミド
 N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キ
 ノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5
 - イル) ベンズアミド
 2 - フルオロ - N - (2 - オキソ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 4 - (3 -
 (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジ
 ン - 5 - イル) ベンズアミド
 6 - ((5 - (4 - (シクロプロピルメトキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3]
 トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
 6 - ((5 - (3 - フルオロ - 4 - イソブトキシフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] ト
 リアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

- 3 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3]
 トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェノキシ) - N , N - ジメチルプロパ
 ン - 1 - アミン
- メチル 2 - フルオロ - 4 - (3 - (2 - (キノリン - 6 - イル) プロパン - 2 - イル) -
 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート
- 2 - フルオロ - 4 - (3 - (2 - (キノリン - 6 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 H -
 [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) 安息香酸
- 2 - フルオロ - 4 - (3 - (2 - (キノリン - 6 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 H -
 [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 6 - ((5 - (3 - フルオロ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) フ
 ェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル
) キノリン
- 6 - ((5 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) - 3 H - [1 ,
 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
- 2 - フルオロ - N - プロピル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 ,
 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 6 - ((5 - (4 - (シクロプロピルカルバモイル) - 3 - フルオロフェニル) - 3 H -
 [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン 1 - オ
 キシド
- N - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H -
 [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロ
 リド
- N - (シクロプロピルメチル) - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル
) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- N - ブチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2
 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 2 - フルオロ - N - (フラン - 2 - イルメチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチ
 ル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミ
 ド
- 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリア
 ザロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ベ
 ンズアミド
- 2 - フルオロ - N - (2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル)
 - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- N - イソプロピル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] ト
 リアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド
- N , N - ジメチル - 3 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] ト
 リアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) アニリノ
- 2 - フルオロ - N - イソブチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1
 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- N - シクロペンチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H -
 [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 2 - フルオロ - N - イソプロピル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1
 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- メチル 2 - クロロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] ト
 リアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート
- 2 - クロロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾ
 ロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) 安息香酸
- 2 - クロロ - N - プロピル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2
 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド

- 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - (3 - (2 - (キノリン - 6 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- N - シクロブチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 2 - フルオロ - N - プロピル - 4 - (3 - (2 - (キノリン - 6 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- N - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (2 - (キノリン - 6 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド : 10
- N - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (2 - (キノリン - 6 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 2 - クロロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド :
- 2 - クロロ - N - メチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 2 - フルオロ - N - メトキシ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド 20
- 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンズアミド
- N - (3 - アミノプロピル) - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 2 - クロロ - N - シクロプロピル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 2 - フルオロ - N - (3 - オキソ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 2 - フルオロ - N - ヒドロキシ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド 30
- N - イソプロピル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 2 - フルオロ - N - (3 - オキソ - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- 1 - エチル - 3 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) 尿素
- 2 - クロロ - N - エチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド 40
- 2 - フルオロ - N - (3 - モルホリノ - 3 - オキソプロピル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
- N - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドジヒドロクロリド
- 2 - クロロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - N - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンズアミド
- 2 - クロロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾ 50

- [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド
 2 - フルオロ - N - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 4 - (3 - (キノリン
 - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イ
 ル) ベンズアミド
 N - (3 - アミノプロピル) - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル)
 - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドジ
 ヒドロクロリド
 2 - クロロ - N - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イ
 ルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベン
 ズアミドジヒドロクロリド 10
 2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリア
 ザロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - N - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3
 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド
 メチル 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2
 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート
 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3]
 トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) 安息香酸
 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3]
 トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 メチル 2 - クロロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H - 20
 [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート
 2 - クロロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H - [1 ,
 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) 安息香酸
 2 - クロロ - N - エチル - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) -
 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 2 - クロロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H - [1 ,
 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 メチル 2 - フルオロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H
 - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート
 2 - フルオロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H - [1 30
 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) 安息香酸
 2 - フルオロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H - [1
 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 3 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 -
 b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3]
 トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド
 2 - クロロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H - [1 ,
 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド
 2 - フルオロ - 4 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H - [1 40
 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド
 2 - メチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾ
 ロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 メチル 2 - フルオロ - 5 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3]
 トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンゾエート
 2 - フルオロ - 5 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリア
 ザロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) 安息香酸
 2 - フルオロ - 5 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリア
 ザロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 2 - クロロ - 4 - (3 - ((5 , 7 - ジフルオロキノリン - 6 - イル) メチル) - 3 H - 50

- [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 4 - (3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリア
 ゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2 - クロロベンズアミド
 2 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3]
 トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル) プロパン - 2 - オール
 2 - クロロ - 5 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾ
 ロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 2 - クロロ - 4 - (3 - (1 - (キノリン - 6 - イル) エチル) - 3 H - [1 , 2 , 3]
 トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 2 - クロロ - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b]
 ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 (-) - 2 - クロロ - 4 - (3 - (1 - (キノリン - 6 - イル) エチル) - 3 H - [1 ,
 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 (+) - 2 - クロロ - 4 - (3 - (1 - (キノリン - 6 - イル) エチル) - 3 H - [1 ,
 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド
 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 -
 b] ピリジン - 5 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド 6 - ((5 - (4
 - カルバモイル - 3 - クロロフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b
] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン 1 - オキシド
 2 - クロロ - N - エチル - 4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 ,
 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド
 6 - ((5 - (4 - カルバモイル - 3 - クロロフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリア
 ゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン 1 - オキシド
 から選択される化合物、およびその薬剂的に許容できる塩。
 [付記 48]
 以下：
 6 - ((5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 ,
 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
 6 - ((5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリ
 アゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
 6 - ((5 - (1 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) エチル) -
 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジ
 ン - 3 - イル) メチル) キノリン
 2 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4
 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール
 6 - ((5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン
 - 3 - イル) メチル) キノリン
 6 - ((5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 -
 b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
 6 - ((5 - (1 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) エチル) -
 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メ
 チル) キノリン
 2 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジ
 ン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール
 6 - ((5 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4
 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
 6 - ((5 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] ト
 リアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
 エチル 2 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾ
 ロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート

- 2 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸
- tert - ブチル 4 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート
- 6 - ((5 - (1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
- 3 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン
- 3 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - (1 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン 10
- 2 - (4 - (3 - (4 - フルオロベンジル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール
- 6 - (1 - (5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) エチル) キノリン
- 6 - (1 - (5 - (1 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) エチル) キノリン
- 2 - (4 - (3 - (1 - (キノリン - 6 - イル) エチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール 20
- 2 - (4 - (3 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール
- tert - ブチル 4 - (4 - (3 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート
- 3 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - (1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジンヒドロクロリド 30
- 6 - ((5 - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
- 6 - ((5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
- 6 - ((5 - (1 H - インドール - 6 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
- 6 - ((5 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
- 6 - ((5 - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン 40
- 6 - ((5 - (ピリジン - 3 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
- (S) - 6 - ((5 - (1 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン
- (S) - 6 - ((5 - (1 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリンヒドロクロリド
- 4 - (2 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) モルホ 50

リンヒドロクロリド

6 - ((5 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

6 - ((5 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン 1 - オキシド

6 - ((5 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

5 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ピリミジン - 2 - アミン

tert - ブチル 3 - エチル - 6 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - カルボキシレート

4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) チオフエン - 2 - カルバルデヒド

6 - ((5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

6 - ((5 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

6 - ((5 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

5 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン

6 - ((5 - (1 - (2 - フルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

(4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) チオフエン - 2 - イル) メタノール

6 - (2 - (5 - (1 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - イル) キノリン

2 - (4 - (3 - (2 - (キノリン - 6 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール

6 - ((5 - (3 - エチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

6 - (2 - (5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - イル) キノリン

6 - ((5 - (4 - メチルチオフエン - 2 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

6 - ((5 - (5 - メチルチオフエン - 2 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

4 - (5 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) モルホリン

6 - ((5 - (6 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

6 - ((5 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

6 - ((5 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

10

20

30

40

50

6 - ((5 - (1 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3]
 トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

1 - (ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H
 - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール -
 1 - イル) エタノン

6 - ((5 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3]
 トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

3 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル)
) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン

6 - ((5 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリ
 アゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

10

から選択される化合物、およびその薬剂的に許容できる塩。

〔付記 49〕

以下：

2 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 -
 b] ピリジン - 5 - イルアミノ) エタノール

N - フェニル - 3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 -
 b] ピリジン - 5 - アミン

6 - ((5 - フェノキシ - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3
 - イル) メチル) キノリン

20

1 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 -
 b] ピリジン - 5 - イル) エタノン

から選択される化合物、およびその薬剂的に許容できる塩。

〔付記 50〕

以下：

(R) - 1 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 -
 b] ピリジン - 5 - イル) ピロリジン - 3 - オール

6 - ((5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 -
 b] ピリジン - 3 - イル) メチル) キノリン

から選択される化合物、およびその薬剂的に許容できる塩。

30

〔付記 51〕

以下：

2 - (1 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 -
 b] ピリジン - 5 - イル) エチリデン) ヒドラジンカルボキサミド

1 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 -
 b] ピリジン - 5 - イル) エタノンオキシム

1 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 -
 b] ピリジン - 5 - イル) エタノン - メチルオキシム

N' - (1 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 -
 b] ピリジン - 5 - イル) エチリデン) アセトヒドラジド

40

N' - (1 - (3 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 -
 b] ピリジン - 5 - イル) エチリデン) イソニコチノヒドラジド

から選択される化合物、およびその薬剂的に許容できる塩。

〔付記 52〕

請求項 1 ~ 51 のいずれか一項に記載の化合物および薬剂的に許容できる担体を含む医
 薬組成物。

〔付記 53〕

一つまたは複数のさらなる治療薬およびその混合物をさらに含む、請求項 52 に記載の
 医薬組成物。

〔付記 54〕

50

前記一つまたは複数のさらなる治療薬が、抗がん剤、抗炎症剤、免疫抑制剤、ステロイド剤、非ステロイド性抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、鎮痛剤、またはその混合物である、請求項 5 3 に記載の医薬組成物。

〔付記 5 5〕

キナーゼの触媒活性を阻害することが有効であろう疾患、障害、または状態の治療用の薬剤の製造における、請求項 1 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

〔付記 5 6〕

前記キナーゼが c - M e t キナーゼである、請求項 5 5 に記載の化合物の使用。

〔付記 5 7〕

細胞を請求項 1 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、前記細胞における H G F / c - M e t キナーゼシグナル伝達経路を阻害する方法。

10

〔付記 5 8〕

細胞を請求項 1 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、前記細胞の増殖活性を阻害する方法。

〔付記 5 9〕

患者に請求項 1 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、前記患者における腫瘍増殖を阻害する方法。

〔付記 6 0〕

患者に請求項 1 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、前記患者における腫瘍転移を阻害する方法。

20

〔付記 6 1〕

請求項 1 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の化合物の有効量を、治療を必要とする患者に投与するステップを含む、c - M e t が関連する疾患または障害の治療のための方法。

〔付記 6 2〕

少なくとも 1 種の他の抗がん剤、抗炎症剤、免疫抑制剤、ステロイド剤、非ステロイド性抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、鎮痛剤、またはその混合物を、治療を必要とする患者に同時にまたは順次に投与するステップをさらに含む、請求項 6 1 に記載の方法。

〔付記 6 3〕

前記 c - M e t が関連する疾患、障害または状態が、免疫系関連の疾患、炎症を伴う疾患もしくは障害、がんもしくは他の増殖性疾患、肝臓の疾患もしくは障害、または腎臓の疾患もしくは障害である、請求項 6 1 または 6 2 に記載の方法。

30

〔付記 6 4〕

患者に請求項 1 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、前記患者におけるがんを治療する方法。

〔付記 6 5〕

前記がんが、癌腫、骨軟部肉腫、軟部肉腫、または造血器悪性腫瘍である、請求項 6 4 に記載の方法。

〔付記 6 6〕

前記がんが、膀胱の癌腫、乳房の癌腫、結腸の癌腫、腎臓の癌腫、肝臓の癌腫、肺の癌腫、小細胞肺癌、食道がん、胆嚢がん、卵巣がん、膵がん、胃がん、子宮頸がん、甲状腺がん、前立腺がん、皮膚がん、扁平上皮癌；胆管癌、間葉系由来の腫瘍、線維肉腫、横紋筋肉腫；中枢および末梢神経系の腫瘍、星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、シュワン細胞腫；メラノーマ、セミノーマ、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞がんおよびカポジ肉腫、滑膜肉腫、横紋筋肉腫、M F H / 線維肉腫、平滑筋肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫、グリア芽腫、星状細胞腫、メラノーマ、中皮腫、ウィルムス腫瘍、リンパ系の血液系腫瘍、白血病、急性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球白血病、B - 細胞リンパ腫、T - 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫およびパーキットリンパ腫；骨髄系の血液系腫瘍、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、または前骨髄球性白血病である、請求項 6 5 に記載の方法。

40

50

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 9/10	(2006.01)		A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)		A 6 1 P	37/02		
A 6 1 P 35/00	(2006.01)		A 6 1 P	9/10		
A 6 1 P 27/02	(2006.01)		A 6 1 P	29/00		
A 6 1 P 17/06	(2006.01)		A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P 35/02	(2006.01)		A 6 1 P	27/02		
			A 6 1 P	17/06		
			A 6 1 P	29/00	1 0 1	
			A 6 1 P	35/02		

(72)発明者 ムスツパラニアッパン, メイヤッパン
 インド国 5 0 0 0 7 8 ハイデラバード シャミルペット フェーズ I, S P バイオテック
 パーク "スペクトラム" ディスカバリー ゾーン, インコゼン セラピューティクス プラ
 イベート リミテッド内

(72)発明者 ヴィスワナダ, スリカント
 インド国 5 0 0 0 7 8 ハイデラバード シャミルペット フェーズ I, S P バイオテック
 パーク "スペクトラム" ディスカバリー ゾーン, インコゼン セラピューティクス プラ
 イベート リミテッド内

(72)発明者 バブ, ゴヴィンダラジュル
 インド国 5 0 0 0 7 8 ハイデラバード シャミルペット フェーズ I, S P バイオテック
 パーク "スペクトラム" ディスカバリー ゾーン, インコゼン セラピューティクス プラ
 イベート リミテッド内

(72)発明者 ヴァッカランカ, スワループ, ケー. ヴィ. エス.
 スイス国 C H - 2 3 0 0 ラ ショー - ド - フォン フリッツ クルヴォアジエ 4 0 リゼン
 ファーマシューティカルズ エスエー内

F ターム(参考) 4C065 AA04 BB03 BB06 CC01 DD03 DD04 EE02 HH03 HH05 JJ01
 KK06 KK09 LL01 PP03 PP19
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA36 ZA89
 ZB07 ZB11 ZB15 ZB26 ZB27 ZC20

(54)【発明の名称】プロテインキナーゼ調節物質としての新規 3, 5 - 二置換 - 3 H - イミダゾ [4, 5 - B] ピリ
 ジン化合物および 3, 5 - 二置換 - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - B] ピリジン化
 合物