

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5764196号
(P5764196)

(45) 発行日 平成27年8月12日 (2015. 8. 12)

(24) 登録日 平成27年6月19日 (2015. 6. 19)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 4

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 P 25/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 25/18 (2006. 01)

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/22 (2006. 01)

A 6 1 P 25/18

請求項の数 24 (全 134 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-501753 (P2013-501753)
 (86) (22) 出願日 平成23年3月23日 (2011. 3. 23)
 (65) 公表番号 特表2013-523673 (P2013-523673A)
 (43) 公表日 平成25年6月17日 (2013. 6. 17)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/054385
 (87) 国際公開番号 W02011/117264
 (87) 国際公開日 平成23年9月29日 (2011. 9. 29)
 審査請求日 平成26年2月7日 (2014. 2. 7)
 (31) 優先権主張番号 10158011.6
 (32) 優先日 平成22年3月26日 (2010. 3. 26)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ１２４
 (74) 代理人 110001508
 特許業務法人 津国
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100131808
 弁理士 柳橋 泰雄
 (74) 代理人 100135873
 弁理士 小澤 圭子

最終頁に続く

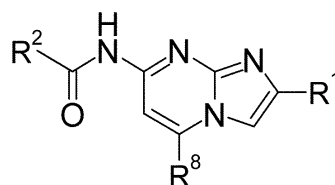
(54) 【発明の名称】 N- (イミダゾピリミジン-7-イル) -ヘテロアリアルアミド誘導体及びPDE 1 O A阻害剤としてのその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 2 2 2】



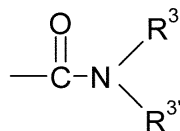
(I)

〔式中、

R¹ は、フェニル又はチエニルであり、ここで、該フェニル及び該チエニルは、場合により、ヒドロキシル、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、低級アルコキシ低級アルキル、-O C (O) -低級アルキル、-O C H 2 C (O) -低級アルコキシ及びフェニルからなる群より独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；

R² は、N 及び O より独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員又は 6 員単環式ヘテロアリアルであり、ここで、該ヘテロアリアルは、場合により、下記：

【化 2 2 3】



、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルコキシ-C(O)-、低級ヒドロキシアルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ低級アルキル、低級アルキル-C(O)-、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロアリールで場合により置換されているアミノからなる群より独立に選択される1～3個の置換基で置換されており、ここで、R²の2個の置換基は、それらが結合している該ヘテロアリールと一緒にあって、9員又は10員二環式環を形成してもよく；

10

R³及びR^{3'}は、独立に、水素、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、低級シアノアルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ低級アルキル、シクロアルキル、シアノシクロアルキル、ヘテロシクリル又はアリール（ここで、該低級アルキルは、場合により、低級ハロアルコキシ、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールで置換されており、ここで、該ヘテロアリールは、場合により、ハロゲン、ニトロ、シアノ、低級アルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ及びシクロアルキルからなる群より独立に選択される1～3個の置換基で置換されており、そしてここで、該ヘテロシクリルは、場合により、低級アルキルで置換されている）であるか、或いは

20

R³及びR^{3'}は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル、2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール、2-メチル-2, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾール又は2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタンを形成し、ここで、該ヘテロシクリルは、場合により、1～3個のハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、低級アルキル又はヘテロアリールで置換されており；

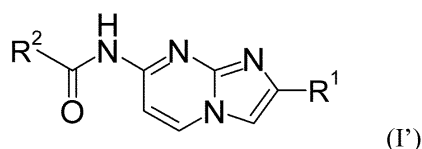
R⁸は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ又は低級アルコキシ低級アルキルである]で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 2】

式 (I') :

30

【化 2 2 4】



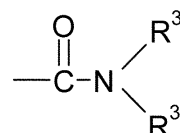
[式中、

R¹は、フェニル又はチエニルであり、ここで、該フェニル及び該チエニルは、場合により、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ及び低級アルコキシ低級アルキルからなる群より独立に選択される1～3個の置換基で置換されており；

40

R²は、N及びOより独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員又は6員単環式ヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロアリールは、場合により、下記：

【化 2 2 5】



50

、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシ-C(O)-、低級ヒドロキシアリル、低級ハロアリル、低級アルコキシ低級アルキル、低級アルキル-C(O)-、シクロアリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロアリールで場合により置換されているアミノからなる群より独立に選択される1~3個の置換基で置換されており、ここで、R²の2個の置換基は、それらが結合している該ヘテロアリールと一緒に、9員又は10員二環式環を形成してもよく；

R³ 及び R^{3'} は、独立に、水素、シクロアルキルで場合により置換されている低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、低級シアノアルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ低級アルキル、シクロアルキル又はヘテロシクリルであるか、或いは

R^3 及び $R^{3'}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル（これは、場合により、1～3個のハロゲン、ヒドロキシル又はオキソで置換されている）を形成する] で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 3】

 R^1 が、下記：

【化 2 2 6】



及び

20

「式中、

R⁴ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、 $-O-C(O)-$ 低級アルキル、 $-OCH_2C(O)-$ 低級アルコキシ又はフェニルであり；

R⁵ は、ハロゲンである] からなる群より選択される、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項4】

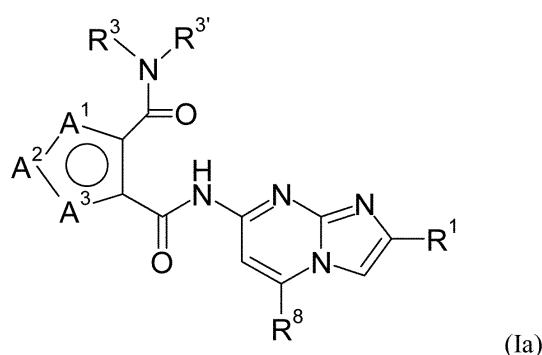
R⁸ が、水素又は低級アルコキシ低級アルキルである、請求項 1 及び 3 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 5】

式 (I a) :

30

【化 2 2 7】



(Ia)

40

[式中、

A¹ は、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{NR}^6-$ 又は $-\text{CH}=\text{}$ であり；

A^2 は、 $-N=$ 又は $-NR^6$ 、 $-$ であり；

A³ は、 $-N=$ 、 $-NR^6$ ” —又は $-CH=$ であり；

R⁶ は、低級アルキルであり；

R⁶ ' は、低級アルキルであり；

R⁶”は、低級アルキル又は低級アルケニルであり；

R¹ は、フェニル又はチエニルであり、ここで、該フェニル及び該チエニルは、場合に 50

より、ヒドロキシル、ハロゲン、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、 $-OC(O)-$ 低級アルキル、 $-OCH_2C(O)-$ 低級アルコキシ及びフェニルからなる群より独立に選択される1～3個の置換基で置換されており；

R^3 及び $R^{3'}$ は、独立に、水素、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、低級シアノアルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ低級アルキル、シクロアルキル、シアノシクロアルキル、ヘテロシクリル又はアリール（ここで、該低級アルキルは、場合により、低級ハロアルコキシ、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールで置換されており、ここで、該ヘテロアリールは、場合により、ハロゲン、ニトロ、シアノ、低級アルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ及びシクロアルキルからなる群より独立に選択される1～3個の置換基で置換されており；そしてここで、該ヘテロシクリルは、場合により、低級アルキルで置換されている）であるか、或いは

10

R^3 及び $R^{3'}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル、2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール、2-メチル-2, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾール又は2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタンを形成し、ここで、該ヘテロシクリルは、場合により、1～3個のハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、低級アルキル又はヘテロアリールで置換されており；

R^8 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ又は低級アルコキシ低級アルキルである]を有する、請求項1、3及び4のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項6】

20

下記：

5-（アゼチジン-1-カルボニル）-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド、

1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4, 5-ジカルボン酸 5-（エチル-メチル-アミド）4-〔（2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド〕、

4-（アゼチジン-1-カルボニル）-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド、

2-メチル-4-（モルホリン-4-カルボニル）-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド、

30

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-メチルアミド 3-〔（2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド〕、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3-〔〔2-（3-クロロフェニル）-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル〕-アミド〕 4-メチルアミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3-〔〔2-（4-フルオロフェニル）-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル〕-アミド〕 4-メチルアミド、

4-（3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル）-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド、

40

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-〔（2-ヒドロキシーエチル）-アミド〕 3-〔（2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド〕、

4-（3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル）-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド、

4-（1, 1-ジオキソ-1λ6-チオモルホリン-4-カルボニル）-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド、

50

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(3-ヒドロキシプロピル)-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(3-メトキシプロピル)-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド] 4-[(テトラヒドロフラン-3-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、 10

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(2-ヒドロキシプロピル)-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(3-メトキシフェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(2-メトキシエチル)-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、 20

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-ジエチルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-(エチル-メチル-アミド) 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-エチルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、 30

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-シクロプロピルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-4-(ピペリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(2-ヒドロキシエチル)-メチル-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-(イソプロピル-メチル-アミド) 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、 40

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(2-メトキシエチル)-メチル-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-(メチル-プロピル-アミド) 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド] 4-プロピルアミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-シクロプロピルメチル-アミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド] 50

ド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-シクロブチルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-イソプロピルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド、

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(3-クロロフェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド、

10

2-エチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-メチルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4, 5-ジカルボン酸 5-メチルアミド 4-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

3-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

1-メチル-1H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3-(エチル-メチル-アミド) 4-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

20

、
1-メチル-1H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-(エチル-メチル-アミド) 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

、
4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-エチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(2-シアノエチル)-メチル-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-(イソブチル-メチル-アミド) 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

30

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-エチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-(エチル-メチル-アミド) 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

、
4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(5-クロロチオフェン-2-イル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド、

40

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-ジメチルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-N-(2-(3-(フルオロメトキシ)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(3-ヒドロキシフェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド、

N5-(2-(3-ヒドロキシフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-N4, N4, 1-トリメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

50

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-ジメチルアミド 3- { [2- (3-メトキシフェニル) -イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル] -アミド }、

N4-エチル-N5- (2- (3- (フルオロメトキシ) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -N4, 1-ジメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-エチル-N5- (2- (3-メトキシフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -N4, 1-ジメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N5- (2- (3- (フルオロメトキシ) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -N4, N4, 1-トリメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

10

N4-エチル-N5- (2- (3- (2-フルオロエトキシ) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -N4, 1-ジメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

4- (3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル) -N- (2- (3- (2-フルオロエトキシ) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

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

20

4- (3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル) -N- (2- (3-フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

3- (7- (4- (ジメチルカルバモイル) -1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) フェニルアセタート、

N5- (2- (3-フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -N4, N4, 1-トリメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4- (2-フルオロエチル) -N4, 1-ジメチル-N5- (2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド

30

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3- ({ 2- [3- (2-フルオロエトキシ) -フェニル] -イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル } -アミド) 4- [(2-メトキシエチル) -メチル-アミド]、

N4-エチル-N5- (2- (3-フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -N4, 1-ジメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

4- (3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル) -N- (2- (3-メトキシフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

40

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3- { [2- (3-フルオロメトキシフェニル) -イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル] -アミド } 4- [(2-メトキシエチル) -メチル-アミド]、

メチル 2- (3- (7- (4- (エチル (メチル) カルバモイル) -1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) フェノキシ) アセタート、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4- [(2-メトキシエチル) -メチル-アミド] 3- { [2- (3-メトキシフェニル) -イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル] -アミド }、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-ジメチルアミド 3- ({

50

2-[3-(2-フルオロエトキシ)-フェニル]-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル}-アミド)、

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸{2-[3-(2-フルオロエトキシ)-フェニル]-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル}-アミド、

N4-(2-フルオロエチル)-N5-(2-(3-フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-N4, 1-ジメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

3-(7-(4-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2-イル)フェニルアセタート、

10

N4-(2-(2-フルオロエトキシ)エチル)-N4, 1-ジメチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3-{[2-(3-フルオロフェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド} 4-[(2-メトキシエチル)-メチルアミド]、

N4-(2-フルオロエチル)-N5-(2-(3-(フルオロメトキシ)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-N4, 1-ジメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

20

N4-(2-(2-フルオロエトキシ)エチル)-N5-(2-(3-(2-フルオロエトキシ)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-N4, 1-ジメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-(2-(2-フルオロエトキシ)エチル)-N5-(2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-N4, 1-ジメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-(2-フルオロエチル)-N5-(2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-N4, 1-ジメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N4-(オキサゾール-4-イルメチル)-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

30

N4-((1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

4-(2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボニル)-1-メチル-N-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

4-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-N-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

40

1-メチル-4-(2-メチルピロリジン-1-カルボニル)-N-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-N-(2-(3-ブロモフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-N4-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-(シアノメチル)-N4, 1-ジメチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1,

50

- 2-a] ピリミジン-7-イル) - 1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、
 1-アシル-4-(アゼチジン-1-カルボニル)-N-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - 1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、
 1-メチル-N4-((5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) メチル) - N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - 1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、
 1-メチル-N4-(オキサゾール-2-イルメチル) - N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - 1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、
 N4-(2-フルオロエチル) - 1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - 1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、
 1-メチル-N4-((5-メチルチアゾール-2-イル) メチル) - N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - 1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、
 N4-(シアノメチル) - 1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - 1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、
 1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - N4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル) - 1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、
 1-メチル-N4-((3-メチルイソオキサゾール-5-イル) メチル) - N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - 1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、
 4-(アゼチジン-1-カルボニル)-N-(2-(ビフェニル-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - 1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、
 N4-(2, 2-ジフルオロエチル) - 1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - 1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、
 1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - N4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、
 N4-(イソオキサゾール-5-イルメチル) - 1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - 1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、
 1-メチル-N-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - 4-(2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-カルボニル) - 1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、
 1-メチル-N4-フェニル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - 1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、
 1-メチル-N4-(3-メチルオキセタン-3-イル) - N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - 1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、
 N4, 1-ジメチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - N4-(ピリジン-2-イルメチル) - 1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、
 N4-((5-ブromoピリジン-2-イル) メチル) - N4, 1-ジメチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - 1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、
 1-メチル-N-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - 4-(3-(ピリジン-3-イル) モルホリン-4-カルボニル) - 1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

N 4-tert-ブチル-1-メチル-N 5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N 5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-N 4-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N 4-((1, 3-ジメチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-N 5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N 5-(オキセタン-3-イル)-N 4-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N 4-((6-シアノピリジン-3-イル)メチル)-1-メチル-N 5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N 4-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル)-N 5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N 5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-N 4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N 4-(1-シアノシクロプロピル)-1-メチル-N 5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N 5-(5-(メトキシメチル)-2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-N 4, 1-ジメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N 4-((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-N 5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N 5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-N 4-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N 4-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルメチル)-1-メチル-N 5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N 5-(2-メトキシエチル)-N 4-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N 4-((4-シアノチアゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-N 5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N 4-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1-メチル-N 5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N 4-(イミダゾ [2, 1-b] チアゾール-6-イルメチル)-1-メチル-N 5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N 4-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-1-メチル-N 5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N 4-((5-メチルピリジン-2-イル)メチル)-N 5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N 4-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-N 5-プロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

10

20

30

40

50

1-メチル-N4-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-((4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N5-シクロプロピル-N4-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-((3-エチルイソオキサゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

10

N4-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-ベンジル-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-N4-((1-プロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

20

N4-((2-シクロプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-((5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-((3-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

30

1-メチル-N4-((5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-4-(2-メチル-2, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5-カルボニル)-N-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルメチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

40

N4-((3-イソプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド

からなる群より選択される、請求項5記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項7】

R¹が、フェニル又はチエニルであり、ここで、該フェニル及び該チエニルは、場合により、ハロゲン又は低級アルコキシで置換されており；

R³及びR^{3'}が、独立に、低級アルキル又は低級アルコキシ低級アルキルであるか、或いは

R³及びR^{3'}が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環、ピ

50

ロリジン環又はピペリジン環を形成し、ここで、該アゼチジン環は、場合により、ヒドロキシル及びハロゲンからなる群より独立に選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されている、

請求項 5 記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 8】

下記：

4-（アゼチジン-1-カルボニル）-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド、

2-メチル-4-（モルホリン-4-カルボニル）-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド、

4-（3, 3-ジフルオロ-アゼチジン-1-カルボニル）-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド、

4-（3-ヒドロキシーアゼチジン-1-カルボニル）-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド、

4-（アゼチジン-1-カルボニル）-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸[2-（3-メトキシフェニル）-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド、

2-メチル-4-（ピロリジン-1-カルボニル）-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-（エチル-メチル-アミド）3-〔（2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド〕

、

2-メチル-4-（ピペリジン-1-カルボニル）-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-〔（2-メトキシエチル）-メチル-アミド〕3-〔（2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド〕、

4-（アゼチジン-1-カルボニル）-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸[2-（3-クロロフェニル）-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド、

4-（アゼチジン-1-カルボニル）-2-エチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド、

2-エチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-（エチル-メチル-アミド）3-〔（2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド〕

、

4-（アゼチジン-1-カルボニル）-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸[2-（5-クロロチオフェン-2-イル）-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-ジメチルアミド 3-〔（2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド〕

からなる群より選択される、請求項 7 記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 9】

R² が、下記：

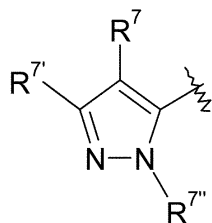
10

20

30

40

【化 2 2 8】



〔式中、

R⁷ は、水素、ハロゲン、低級アルコキシ-C(O)-又はヘテロアリールであり；R^{7'} は、水素、低級アルキル又はニトロであり；R^{7''} は、低級アルキル、シクロアルキル又はアリールである〕である、請求項 1、3 及び 4 のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 10】

下記：

4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

4-クロロ-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

2-フェニル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

4-ブromo-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

4-クロロ-2-エチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

4-クロロ-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

2-ブチル-4-クロロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

4-クロロ-2-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

2-sec-ブチル-4-クロロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

4-クロロ-2-イソブチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

2-イソブチル-5-ニトロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

2-シクロペンチル-5-ニトロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

2-エチル-5-ニトロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

2-イソプロピル-5-ニトロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

4-イソオキサゾール-5-イル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

1-エチル-5-（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イルカルバモイル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル

からなる群より選択される、請求項 9 記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 1 1】

下記：

イソオキサゾール-5-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾ〔d〕イソオキサゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

5-（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イルカルバモイル）-3H-〔1, 2, 3〕トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル、

1-メチル-3-（ピリミジン-5-イルアミノ）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド

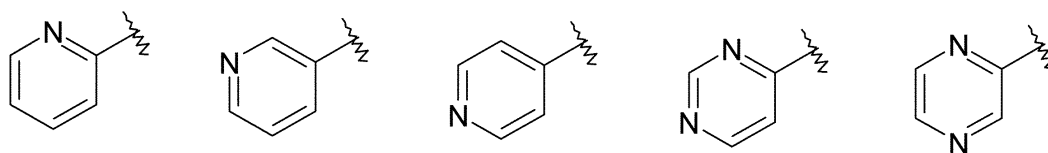
10

からなる群より選択される、請求項 1、3 及び 4 のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 1 2】

R² が、下記：

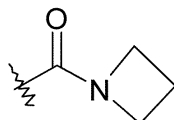
【化 2 2 9】



20

からなる群より選択される 6 員ヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロアリールは、ブ
ロモ、クロロ、メチル、メトキシ、シクロプロピル、-C(O)NHCH₂CF₃、下記
：

【化 2 3 0】



30

、及びピリミジン-5-イルアミノからなる群より独立に選択される 1～3 個の置換基で
置換されている、

請求項 1、3 及び 4 のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 1 3】

下記：

3, 6-ジメチル-ピリジン-2-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

2-クロロ-N-（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-イソニコチンアミド、

40

6-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

6-メトキシ-ピリジン-2-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

5-ブromo-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

4-ブromo-3, 6-ジメチル-ピリジン-2-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル）-アミド、

50

ピラジン-2, 3-ジカルボン酸 2-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド] 3-[(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-アミド]

、
2-(アゼチジン-1-カルボニル)-N-(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-ニコチンアミド、

6-シクロプロピル-3-(ピリミジン-5-イルアミノ)-ピリジン-2-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-メトキシ-N-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)ニコチンアミド、

5-クロロ-2-メチル-N-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド、 10

2-メチル-N-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)イソニコチンアミド、

2-クロロ-6-メチル-N-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)イソニコチンアミド

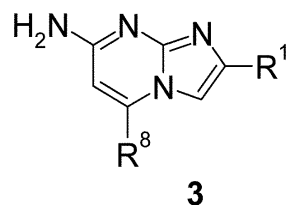
からなる群より選択される、請求項 1 2 記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに定義したとおりの式 (I) の化合物の製造方法であって、
式 (3) :

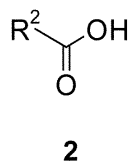
【化 2 3 1】

20



で示される化合物を、式 (2) :

【化 2 3 2】



30

で示される化合物と反応させること

[式中、R¹、R²及びR⁸は、請求項 1 ~ 1 2 のいずれかに定義したとおりである]、
そして所望であれば、化合物をその薬学的に許容しうる塩に変換すること含む、方法。

【請求項 1 5】

請求項 1 4 記載の方法により製造される、請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の化合物、
又はその薬学的に許容しうる塩。 40

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、ならびに
薬学的に許容しうる担体及び／もしくは佐剤を含む、医薬組成物。

【請求項 1 7】

治療活性物質としての使用のための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の化合物、又は
その薬学的に許容しうる塩。

【請求項 1 8】

精神障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性及び／もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発性精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障 50

害、全般性不安障害、薬物中毒、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠損障害、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、気分障害、鬱病、双極性障害、神経精神病態、精神病、注意欠陥／多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性腫瘍、腎細胞癌又は乳癌の治療及び／又は予防用の治療活性物質としての使用のための、請求項1～13のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項19】

精神障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性及び／もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発性精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物中毒、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠損障害、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、気分障害、鬱病、双極性障害、神経精神病態、精神病、注意欠陥／多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性腫瘍、腎細胞癌並びに乳癌からなる群より選択される、PDE10A阻害剤により調節される疾患の治療的及び／又は予防的処置のための、請求項16記載の医薬組成物。

10

【請求項20】

PDE10A阻害剤により調節される疾患の治療的及び／又は予防的処置のための、請求項16記載の医薬組成物。

【請求項21】

精神障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性及び／もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発性精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物中毒、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠損障害、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、気分障害、鬱病、双極性障害、神経精神病態、精神病、注意欠陥／多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性腫瘍、腎細胞癌又は乳癌の治療的及び／又は予防的処置のための、請求項16記載の医薬組成物。

20

【請求項22】

PDE10A阻害剤により調節される疾患の治療的及び／又は予防的処置用の医薬の製造のための、請求項1～13のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩の使用。

30

【請求項23】

精神障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性及び／もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発性精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物中毒、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠損障害、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、気分障害、鬱病、双極性障害、神経精神病態、精神病、注意欠陥／多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性腫瘍、腎細胞癌又は乳癌の治療的及び／又は予防的処置用の医薬の製造のための、請求項1～13のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩の使用。

40

【請求項24】

精神障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性及び／もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発性精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物中毒、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠損障害、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、気分障害、鬱病、双極性障害、神経精神病態、精神病、注意欠陥／多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性腫瘍、腎細胞癌又は乳癌の治療又は予防のための、請求項1～13のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【発明の詳細な説明】

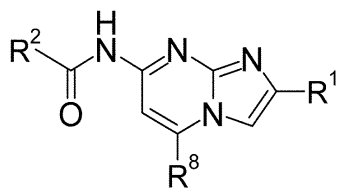
50

【技術分野】

【0001】

本発明は、式（I）：

【化1】



(I)

10

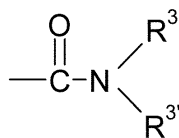
〔式中、

R¹ は、フェニル又はチエニルであり、ここで、該フェニル及び該チエニルは、場合により、ヒドロキシル、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、低級アルコキシ低級アルキル、－OC(O)－低級アルキル、－OCH₂C(O)－低級アルコキシ及びフェニルからなる群より独立に選択される1～3個の置換基で置換されており；

R² は、N及びOより独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員又は6員単環式ヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロアリールは、場合により、下記：

【化2】

20



、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルコキシ－C(O)－、低級ヒドロキシアルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ低級アルキル、低級アルキル－C(O)－、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロアリールで場合により置換されているアミノからなる群より独立に選択される1～3個の置換基で置換されており、ここで、R²の2個の置換基は、それらが結合している該ヘテロアリールと一緒にあって、9員又は10員二環式環を形成してもよく；

30

R³ 及び R^{3'} は、独立に、水素、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、低級シアノアルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ低級アルキル、シクロアルキル、シアノシクロアルキル、ヘテロシクリル又はアリール（ここで、該低級アルキルは、場合により、低級ハロアルコキシ、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールで置換されており、ここで、該ヘテロアリールは、場合により、ハロゲン、ニトロ、シアノ、低級アルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ及びシクロアルキルからなる群より独立に選択される1～3個の置換基で置換されており、そしてここで、該ヘテロシクリルは、場合により、低級アルキルで置換されている）であるか、或いは

40

R³ 及び R^{3'} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル、2，5－ジヒドロ－1H－ピロール、2－メチル－2，4，5，6－テトラヒドロピロロ〔3，4－c〕ピラゾール又は2－オキサ－6－アザスピロ〔3.3〕ヘプタンを形成し、ここで、該ヘテロシクリルは、場合により、1～3個のハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、低級アルキル又はヘテロアリールで置換されており；

R⁸ は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ又は低級アルコキシ低級アルキルである〕で示される新規なイミダゾピリミジン誘導体、又はその薬学的に許容しうる塩に関する。

【0002】

更に、本発明は、上記化合物を製造する方法、かかる化合物を含有する医薬調製物、及

50

び医薬調製物の製造のためのそれらの化合物の使用に関する。

【0003】

統合失調症は、妄想、幻覚、思考障害及び精神病のような一過性の陽性症状、感情鈍磨 (flattened affect)、注意障害及び社会的離脱症状のような持続性の陰性症状、ならびに認知機能障害を特徴とする進行性且つ重篤な神経疾患である (Lewis DA and Lieberman JA, *Neuron*, 28:325-33, 2000)。数十年間、「ドーパミン作動過剰」仮説に研究が集中しており、このことがドーパミン作動系の遮断を伴う治療介入を導いている (Vandenberg RJ and Aubrey KR., *Exp. Opin. Ther. Targets*, 5(4): 507-518, 2001; Nakazato A and Okuyama S, et al., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10(1): 75-98, 2000)。この薬理学的手法は、統合失調症患者の陽性症状を寛解する一方、機能的帰結の最良の予測因子である陰性及び認知症状への取り組みが不十分である (Sharma T., *Br.J. Psychiatry*, 174 (suppl. 28): 44-51, 1999)。加えて、現在の抗精神病性処置は、それらの非特異的薬効薬理に関連する、体重増加、錐体外路症状又はグルコース及び脂質代謝への影響のような副作用と関係する。

10

【0004】

結論として、向上した薬効及び安全性プロファイルを有する新しい抗精神病薬の開発が依然として求められている。非競合的 NMDA 受容体アンタゴニストである、フェンシクリジン (PCP) 及び関連薬剤 (ケタミン) のような化合物によるグルタミン酸系の遮断により引き起こされる精神異常作用に基づいて、1960年代半ばに、統合失調症の補完モデルが提唱された。興味深いことに、健常ボランティアにおいて、PCP-誘発性精神異常作用は、認知機能障害と同様に陽性及び陰性症状を併せ持ち、それゆえ患者における統合失調症と酷似している (Javitt DC et al., *Biol. Psychiatry*, 45: 668-679, 1999)。

20

【0005】

環状ヌクレオチド、環状アデノシンーリン酸 (cAMP) 及び環状グアノシンーリン酸 (cGMP) は、神経伝達物質、光及びホルモンなどの様々な細胞外の信号の生物学的反応の媒介に関与する、遍在性セカンドメッセンジャーである。cAMP 及び cGMP は、cAMP-及び cGMP-依存キナーゼを活性化することにより、特に中枢神経系のニューロンにおいて様々な細胞内の過程を調節し、次にそれらは、シナプス伝達、神経分化及び生存の調節において関係するタンパク質をリン酸化する。

30

【0006】

細胞内環状ヌクレオチドレベルを、ひいては環状ヌクレオチドシグナル伝達を制御するための極めて重大な機構は、ホスホジエステラーゼによる 3', 5'-ホスホジエステル結合の加水分解を介することである。ホスホジエステラーゼ (PDE) は、ヒトでは 21 個の異なる遺伝子 (各遺伝子は幾つかのスプライス変種をコードする) によりコードされた広く発現した酵素のファミリーである (Beavo, J., *Physiol. Rev.* 1995, 75, 725-748; Conti, M., Jin, S.L., *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 1999, 63, 1-38; Soderling, S.H., Beavo, J.A., *Curr. Opin. Cell Biol.* 2000, 12, 174-179, Manallack, D.T. et al. *J. Med.Chem.* 2005, 48 (10), 3449-3462)。

【0007】

PDEファミリーは、環状ヌクレオチドに対するそれらの基質特異性、その調節の機構、及び阻害剤に対するその感受性において異なる。更に、それらは生体内で、中でも1つの器官の細胞間で、また細胞内においても局在化が異なる。これらの相違が、種々の生理学的機能における PDE ファミリーの関与の相違につながる。

40

【0008】

PDE10A は、1999年に、3つの別々の研究グループ (Fujishige K., et al., *Eur J Biochem* (1999) 266(3):1118-1127, Soderling S.H., et al., *Proc Natl Acad Sci USA* (1999) 96(12):7071-7076, Loughney K., et al., *Gene* (1999) 234(1):109-117) により報告されたように、単一遺伝子によってコードされた二重基質 PDE である。PDE10A は、アミノ酸配列 (779aa)、発現の組織-特異的パターン、cAMP 及び

50

c G M Pに対する親和性、ならびに特異的及び一般的な阻害剤による P D E 活性に及ぼす効果に関して、多重遺伝子ファミリーの他のメンバーとは異なり独特である。

【0009】

P D E 1 0 A は、脳内、特に側坐核及び尾状核被殻において主として発現する任意の P D E ファミリーの中で最も制限された分布の一つを有する。加えて視床、嗅球、海馬及び前頭皮質は、P D E 1 0 A 発現の適度なレベルを示す。これら全ての脳領域は、統合失調症及び精神病の病態生理学に關与することが提唱されており、この破滅的な精神疾患における P D E 1 0 A の中心的な役割を示唆する。中枢神経系以外では、P D E 1 0 A 転写物の発現は、また、甲状腺、脳下垂体、インスリン分泌臓細胞及び精巣のような末梢組織においても観察される (Fujishige, K. et al., J. Biol. Chem. 1999, 274, 18438-18445, Sweet, L. (2005) WO 2005/012485)。一方、P D E 1 0 A タンパク質の発現は、腸内神経節、精巣及び精巣上体精子のみで観察される (Coskran T.M, et al., J. Histochem. Cytochem. 2006, 54 (11), 1205-1213)。

10

【0010】

線条体において、m R N A 及びタンパク質の両方は、G A B A (γ -アミノ酪酸) 含有の中型棘状突起ニューロン中においてのみ発現され、中枢神経系の疾患の処置のための興味深い標的となっている (Fujishige, K. et al., Eur. J. Biochem. 1999, 266, 1118-1127; Seeger, T.F. et al., Brain Res. 2003, 985, 113-126)。線条体の中型棘状ニューロンは、哺乳類の脳の大脳基底核回路において情報統合のための主要な入力部位及び第一の部位である。大脳基底核は、広範囲に及ぶ大脳皮質の入力をドーパミン作動性信号伝達と統合して、関連する運動及び認識パターンを計画及び実行しながら、一方で望まない又は無関連のパターンを抑制する一連の相互接続された皮質下核である (Graybiel, A.M. Curr. Biol. 2000, 10, R509-R511 (2000))。

20

【0011】

比較的特異的な P D E 1 0 A 阻害剤であるパパベリン及び P D E 1 0 A ノックアウトマウスは、この酵素の生理機能及び P D E 1 0 A 阻害の治療有用性の可能性を探るために使用されている。薬理学的に、或いは遺伝子破壊によりこの酵素を阻害すると、活性の減少及び精神運動刺激に対する反応の減少を引き起こす。阻害はまた、臨床的抗精神病活性の前兆となる行動反応である、条件回避反応を減少させる (Siuciak, J.A.; et al., Neuropharmacology 2006, 51 (2), 386-396; Siuciak, J.A.; et al., Neuropharmacology 2006, 51 (2), 374-385)。

30

【0012】

加えて、P D E 1 0 A 阻害は、統合失調症と関連する陰性及び認知症状を改善する潜在性を有する。実際、パパベリンは、N M D A 受容体機能不全の動物の実例である、P C P を用いた亜慢性処置により、ラットに誘発される次元外移行学習 (extra-dimensional shift learning) の欠点を弱めることが示されている (Rodefer, J.S., et al., Eur. J. Neuroscience 2005, 2, : 1070-1076)。加えて、P D E 1 0 A 2 欠損マウスにおける社会的相互作用の増大が観察されている (Sano, H. J. Neurochem. 2008, 105, 546-556)。

【0013】

P D E 1 0 A 阻害剤で処置することができる疾患には、大脳基底核、中枢神経系の他の部分、及び P D E 1 0 A を発現する他の組織の機能不全により部分的に媒介され则认为られている疾患疾患が含まれるが、これらに限定されない。特に、P D E 1 0 A の阻害が治療効果を有し得る疾患を処置することができる。

40

【0014】

これらの疾患には、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性及び／もしくは認知症状、妄想性障害又は物質誘発性精神障害のような一定の精神障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害又は全般性不安障害のような不安障害、強迫性障害、薬物中毒、パーキンソン病又は下肢静止不能症候群のような運動障害、アルツハイマー病又は多発梗塞性認知症のような認知欠損障害、鬱病又は双極性障害のような気分障害、或いは精神病、注意欠陥／多動性障害 (A D H D) 又は関連する注意障害のような神経精神病態が含

50

まれるが、これらに限定されない。

【0015】

本発明の化合物はまた、cAMPシグナル伝達系の調節により、糖尿病及び肥満のような関連障害の処置にも適切である。

【0016】

PDE10A阻害剤はまた、cAMP及びcGMPレベルを上昇させることにより、ニューロンがアポトーシスに至ることを防ぐ上で有用であるので、抗炎症特性を有しうる。PDE10A阻害剤を用いて処置可能な神経変性障害には、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、脳卒中又は脊髄損傷が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0017】

癌細胞の成長は、cAMP及びcGMPによって阻害される。したがって、cAMP及びcGMPの上昇によって、PDE10A阻害剤はまた、様々な固形腫瘍及び血液学的悪性腫瘍、例えば腎細胞癌又は乳癌の処置に用いることができる。

【0018】

特記のない限り、下記の定義は、本明細書の発明を記載するために使用される様々な用語の意味及び範囲を説明し、明確にするために記載される。

【0019】

本明細書及び添付の請求の範囲において使用されるとき、単数形の「a」、「an」、及び「the」は、文脈上特に断らない限り、複数の指示対象を包含することを留意しなければならない。

20

【0020】

置換基の数を示すとき、用語「1個以上」は、1個の置換基から置換の最高の可能な数まで、すなわち置換基による1個の水素の置換から全ての水素の置換までを意味する。

【0021】

本明細書中、用語「低級」は、1～7個、より詳細には1～4個の炭素原子からなる基を意味することに用いられる。

【0022】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素、より詳細にはフッ素、塩素及び臭素を指す。

30

【0023】

用語「アルキル」は、単独で又は他の基と組み合わせられて、1～20個の炭素原子、より詳細には1～16個の炭素原子、更により詳細には1～10個の炭素原子の分岐鎖状又は直鎖状の一価飽和脂肪族炭化水素基を指す。

【0024】

用語「低級アルキル」は、単独で又は他の基と組み合わせられて、1～7個の炭素原子、より詳細には1～4個の炭素原子の分岐鎖状又は直鎖状の一価アルキル基を指す。この用語は更に、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチルなどのような基で例示される。

【0025】

用語「アルケニル」は、単独で又は他の基と組み合わせられて、オレフィン結合及び20個以下、好ましくは16個以下の炭素原子を含む直鎖状又は分岐鎖状の炭化水素残基を指す。用語「低級アルケニル」は、エテニル又は2-プロペニルのような、オレフィン結合及び7個以下、好ましくは4個以下の炭素原子を含む直鎖状又は分岐鎖状の炭化水素残基を指す。

40

【0026】

用語「シクロアルキル」は、単独で又は他の基と組み合わせられて、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルのような、3～10個の炭素原子、より詳細には3～6個の炭素原子の一価炭素環式基を指す。

【0027】

50

用語「シアノシクロアルキル」は、シアノで一置換又は多置換されているシクロアルキルを指す。シアノアルキルの例は、例えば、1-シアノシクロプロピルである。

【0028】

用語「低級ハロアルキル」は、単独で又は他の基と組み合わされて、ハロゲンで、特にフルオロで一置換又は多置換されている低級アルキル基を指す。低級ハロアルキル基の例は、例えば、 -CFH_2 、 $\text{-CF}_2\text{H}$ 、 -CF_3 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2\text{-}$ 、 $(\text{CF}_3)_2\text{CH-}$ 及び $\text{CF}_2\text{H-CH}_2\text{-}$ である。

【0029】

用語「アルコキシ」は、 R' がアルキルである、基 $\text{R}'\text{-O-}$ を指す。用語「低級アルコキシ」は、単独で又は他の基と組み合わされて、 R' が低級アルキルである、基 $\text{R}'\text{-O-}$ を指す。

10

【0030】

用語「低級アルコキシ低級アルキル」は、低級アルコキシで一置換又は多置換されている低級アルキル基を指す。低級アルコキシ低級アルキル基の例は、例えば、 $\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ 、及び $\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$ である。

【0031】

用語「低級ヒドロキシアルキル」は、1～3個のヒドロキシ基で置換されている、先で定義したとおりの低級アルキル基を指す。低級ヒドロキシアルキル基の例は、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロパー2-イル、2, 3-ジヒドロキシプロピル及び1, 3-ジヒドロキシプロパー2-イルである。

20

【0032】

用語「低級ハロアルコキシ」は、式：低級ハロアルキル -O- の基を指す。

【0033】

用語「低級シアノアルキル」は、1～3個のシアノ基で置換されている、先で定義したとおりの低級アルキル基を指す。低級シアノアルキル基の例は、例えば、シアノメチル及びシアノエチルである。

【0034】

用語「アミノ」は、2個の水素原子を有する窒素原子を持つ一価の基(-NH_2 により表わされる)を指す。

30

【0035】

用語「オキソ」は、ヘテロシクリル上の置換基を指す場合、酸素原子がヘテロシクリル環に結合していることを意味する。それにより、「オキソ」は、炭素原子上の2個の水素原子を置き換えても、又は「オキソ」は、硫黄が、すなわち1もしくは2個の酸素を有して酸化形態で存在できるように、単に硫黄に結合していてもよい。

【0036】

用語「ヘテロシクリル」は、N、O及びSより独立に選択される1、2又は3個の環ヘテロ原子を含有し、残りの環が原子が炭素原子である、一価の4員～6員単環式飽和環を指し、ここで、結合点は、炭素原子又はヘテロ原子のいずれかを介することができる。ヘテロシクリルの例は、例えば、モルホリニル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルである。

40

【0037】

用語「アリール」は、一価の芳香族炭化水素環を指す。アリール基は、より詳細には6～10個の炭素原子を含む。アリール基の例は、例えば、フェニル及びナフチルである。

【0038】

用語「ヘテロアリール」は、フリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、キノリニル及び

50

イソキノリニルのような、窒素、酸素及び／又は硫黄より独立に選択される１～４個の原子を含む、芳香族の５員もしくは６員単環式環、又は９員もしくは１０員二環式環を指す。ヘテロアリール基の例は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル又はイミダゾリルである。

【００３９】

用語「二環式環」は、２個の環が縮合している、２個の環を指す。各環は、独立に、芳香族又は非芳香族である。特定の実施態様において、両方の環は、芳香族である。特定の実施態様において、両方の環は、非芳香族である。特定の実施態様において、１個の環は、芳香族であり、そして１個の環は、非芳香族である。

【００４０】

式（Ｉ）の化合物は、薬学的に許容しうる塩を形成することができる。かかる薬学的に許容しうる塩の例は、式（Ｉ）の化合物と、生理学的に適合した、塩酸、硫酸、亜硫酸もしくはリン酸のような鉱酸；又はメタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、酢酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸又はサリチル酸のような有機酸との塩である。用語「薬学的に許容しうる塩」は、このような塩を指す。例えば、ＣＯＯＨ基のような酸性基を含む式（Ｉ）の化合物は、更に塩基との塩を形成することができる。かかる塩の例は、例えば、Ｎａ－、Ｋ－、Ｃａ－及びトリメチルアンモニウム塩のような、アルカリ、アルカリ土類及びアンモニウム塩である。用語「薬学的に許容しうる塩」はまた、そのような塩を指す。特定な塩は、酸の付加で得られるそのような塩である。

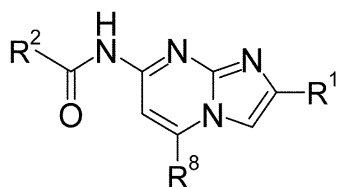
【００４１】

用語「薬学的に許容しうるエステル」は、カルボキシ基がエステルに変換された、式（Ｉ）の化合物の誘導体を包含する。低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、アミノ低級アルキル、モノー又はジ低級アルキルアミノ低級アルキル、モルホリノ低級アルキル、ピロリジノ低級アルキル、ピペリジノ低級アルキル、ピペラジノ低級アルキル、低級アルキルピペラジノ低級アルキル及びアラルキルエステルが、適切なエステルの例である。特定のエステルは、メチル、エチル、プロピル、ブチル及びベンジルエステルである。用語「薬学的に許容しうるエステル」は、更に、ヒドロキシ基が硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸などのような、生物に非毒性である無機又は有機酸を用いて対応するエステルに変換された、式（Ｉ）の化合物を包含する。

【００４２】

詳細には、本発明は式（Ｉ）：

【化３】



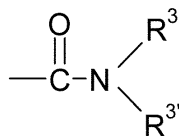
(I)

[式中、

R^1 は、フェニル又はチエニルであり、ここで、該フェニル及び該チエニルは、場合により、ヒドロキシル、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、低級アルコキシ低級アルキル、 $-OC(O)-$ 低級アルキル、 $-OCH_2C(O)-$ 低級アルコキシ及びフェニルからなる群より独立に選択される１～３個の置換基で置換されており；

R^2 は、Ｎ及びＯより独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する５員又は６員単環式ヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロアリールは、場合により、下記：

【化 4】



、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルコキシ-C(O)-、低級ヒドロキシアルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ低級アルキル、低級アルキル-C(O)-、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロアリールで場合により置換されているアミノからなる群より独立に選択される1～3個の置換基で置換されており、ここで、 R^2 の2個の置換基は、それらが結合している該ヘテロアリールと一緒にあって、9員又は10員二環式環を形成してもよく；

10

R^3 及び $R^{3'}$ は、独立に、水素、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、低級シアノアルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ低級アルキル、シクロアルキル、シアノシクロアルキル、ヘテロシクリル又はアリール（ここで、該低級アルキルは、場合により、低級ハロアルコキシ、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールで置換されており、ここで、該ヘテロアリールは、場合により、ハロゲン、ニトロ、シアノ、低級アルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ及びシクロアルキルからなる群より独立に選択される1～3個の置換基で置換されており、そしてここで、該ヘテロシクリルは、場合により、低級アルキルで置換されている）であるか、或いは

20

R^3 及び $R^{3'}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル、2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール、2-メチル-2, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾール又は2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタンを形成し、ここで、該ヘテロシクリルは、場合により、1～3個のハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、低級アルキル又はヘテロアリールで置換されており；

R^8 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ又は低級アルコキシ低級アルキルである]で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩に関する。

【0043】

式(I)の化合物は、1個以上の不斉C原子を有することができ、したがって、エナンチオマーの混合物、立体異性体の混合物又は光学的に純粋な化合物として存在することができる。

30

【0044】

本発明の特定の実施態様は、 R^1 が、下記：

【化 5】



40

[式中、 R^4 は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、-OC(O)-低級アルキル、-OCH₂C(O)-低級アルコキシ又はフェニルであり；そして R^5 は、ハロゲンである]からなる群より選択される、先で記載したとおりの式(I)の化合物に関する。より詳細には、 R^4 は、水素、ヒドロキシル、クロロ、フルオロ、プロモ、メトキシ、フルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、-OC(O)CH₃、-OCH₂C(O)OCH₃又はフェニルであり；そして R^5 は、クロロである。更により詳細には、 R^1 は、フェニル、3-クロロフェニル、3-フルオロフェニル、3-プロモフェニル、4-フルオロフェニル、3-メトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、5-クロロチオフェン-2-イル、3-(フルオロメトキシ)フェニル、3-ヒドロキシフェニル、3-(2-フルオロエト

50

キシ) フェニル、3-アセトキシフェニル、3-アセトキシメトキシフェニル、ビフェニル-3-イルである。

【0045】

式(I)の特定の化合物は、個別の化合物、ならびにその薬学的に許容しうる塩及び薬学的に許容しうるエステルとして実施例に記載されている。更に、後述の具体例中に見出される置換基は、個々に本発明の特別な実施態様を構成する。

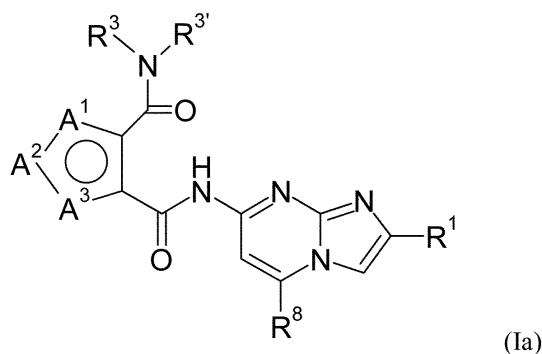
【0046】

本発明の別の実施態様は、 R^8 が、水素又は低級アルコキシ低級アルキル、より詳細には、水素又はメトキシメチル、更により詳細には、水素である、先で記載したとおりの式(I)の化合物に関する。

【0047】

本発明の別の実施態様は、式(Ia)：

【化6】



[式中、

A^1 は、 $-NH-$ 、 $-N=$ 、 $-NR^6-$ 又は $-CH=$ であり；

A^2 は、 $-N=$ 又は $-NR^{6'}$ であり；

A^3 は、 $-N=$ 、 $-NR^{6''}$ 又は $-CH=$ であり；

R^6 は、低級アルキルであり；

$R^{6'}$ は、低級アルキルであり；

$R^{6''}$ は、低級アルキル又は低級アルケニルであり；

R^1 は、フェニル又はチエニルであり、ここで、該フェニル及び該チエニルは、場合により、ヒドロキシル、ハロゲン、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、 $-OC(O)-$ 低級アルキル、 $-OCH_2C(O)-$ 低級アルコキシ及びフェニルからなる群より独立に選択される1～3個の置換基で置換されており；

R^3 及び $R^{3'}$ は、独立に、水素、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、低級シアノアルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ低級アルキル、シクロアルキル、シアノシクロアルキル、ヘテロシクリル又はアリール（ここで、該低級アルキルは、場合により、低級ハロアルコキシ、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールで置換されており、ここで、該ヘテロアリールは、場合により、ハロゲン、ニトロ、シアノ、低級アルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ及びシクロアルキルからなる群より独立に選択される1～3個の置換基で置換されており；そしてここで、該ヘテロシクリルは、場合により、低級アルキルで置換されている）であるか、或いは

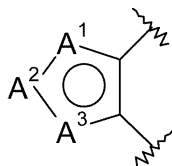
R^3 及び $R^{3'}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール、2-メチル-2,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール又は2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンを形成し、ここで、該ヘテロシクリルは、場合により、1～3個のハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、低級アルキル又はヘテロアリールで置換されており；

R^8 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ又は低級アルコキシ低級アルキルである
]で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩に関する。

【0048】

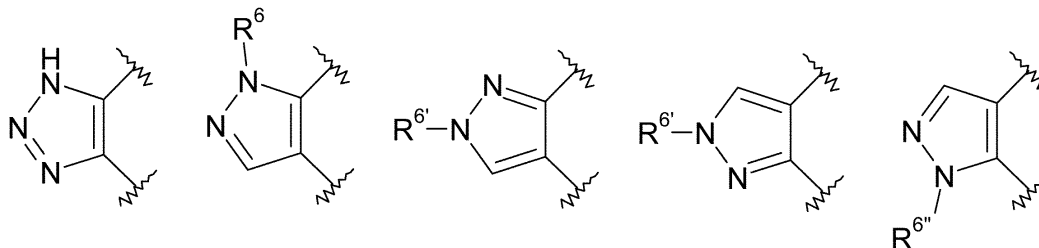
より詳細には、式 (I a) の下記：

【化7】



は、下記：

【化8】



[式中、 R^6 は、低級アルキル、より詳細にはメチルであり； $R^{6'}$ は、低級アルキル、より詳細にはメチルであり； $R^{6''}$ は、低級アルキル又は低級アルケニル、より詳細にはメチル、エチル又はアリルである] からなる群より選択される。

【0049】

本発明の特定の実施態様は、 R^1 が、下記：

【化9】



[式中、 R^4 は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、 $-OC(O)-$ 低級アルキル、 $-OCH_2C(O)-$ 低級アルコキシ又はフェニルであり；そして R^5 は、ハロゲンである] からなる群より選択される、先で記載したとおりの式 (I a) の化合物に関する。より詳細には、 R^4 は、水素、ヒドロキシル、クロロ、フルオロ、ブロモ、メトキシ、フルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-OCH_2C(O)OCH_3$ 又はフェニルであり；そして R^5 は、クロロである。更により詳細には、 R^1 は、フェニル、3-クロロフェニル、3-フルオロフェニル、3-ブロモフェニル、4-フルオロフェニル、3-メトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、5-クロロチオフェン-2-イル、3-(フルオロメトキシ)フェニル、3-ヒドロキシフェニル、3-(2-フルオロエトキシ)フェニル、3-アセトキシフェニル、3-アセトキシメトキシフェニル、ビフェニル-3-イルである。

【0050】

本発明の別の実施態様は、 R^3 及び $R^{3'}$ が、独立に、水素、メチル、シクロプロピルメチル、シアノメチル、オキサゾール-2-イルメチル、オキサゾール-4-イルメチル、イソオキサゾール-5-イルメチル、3-メチルイソオキサゾール-5-イルメチル、5-メチルイソオキサゾール-3-イルメチル、3-エチルイソオキサゾール-5-イルメチル、2-シクロプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イルメチル、3-イソプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルメチル、5-シクロプロピル-1, 2,

10

20

30

40

50

4-オキサジアゾール-3-イルメチル、3-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルメチル、5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルメチル、1H-ピラゾール-5-イルメチル、1, 3-ジメチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イルメチル、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルメチル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルメチル、4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルメチル、1-プロピル-1H-ピラゾール-3-イルメチル、5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イルメチル、2-メチルチアゾール-4-イルメチル、5-メチルチアゾール-2-イルメチル、4-シアノチアゾール-2-イルメチル、1H-テトラゾール-5-イルメチル、ピリジン-2-イルメチル、ピリジン-4-イルメチル、5-ブROMOピリジン-2-イルメチル、6-クロロピリジン-3-イルメチル、5-メチルピリジン-2-イルメチル、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルメチル、2-メトキシピリジン-3-イルメチル、6-シアノピリジン-3-イルメチル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルメチル、イミダゾ [2, 1-b] チアゾール-6-イルメチル、ベンゾ [d] オキサゾール-2-イルメチル、エチル、2-ヒドロキシーエチル、2-シアノエチル、2-ヒドロキシー-1-メチルエチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-メトキシーエチル、2-(2-フルオロエトキシ)エチル、1-(ピリジン-3-イル)エチル、プロピル、イソプロピル、3-ヒドロキシープロピル、2-ヒドロキシープロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-ヒドロキシー-2-メチルプロピル、イソブチル、tert-ブチル、3-メトキシープロピル、シクロプロピル、1-シアノシクロプロピル、シクロブチル、オキセタン-3-イル、3-メチルオキセタン-3-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、フェニル又はベンジルであるか、或いは、 R^3 及び $R^{3'}$ が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環、3-フルオロアゼチジン環、3, 3-ジフルオロアゼチジン環、3-ヒドロキシーアゼチジン環、ピロリジン環、2-メチルピロリジン環、2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール環、ペリジン環、モルホリン環、1, 1-ジオキソ-1 λ 6-チオモルフィン環、3-(ピリジン-3-イル)モルホリン環、2-メチル-2, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール環、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン環を形成する、先で記載したとおりの式 (I a) の化合物に関する。

【0051】

式 (I a) の特定の化合物は、下記：

5-(アゼチジン-1-カルボニル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-アミド、

1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4, 5-ジカルボン酸 5-(エチル-メチル-アミド) 4-[(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-アミド]、

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-メチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-メチルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3-{[2-(3-クロロフェニル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル]-アミド} 4-メチルアミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3-{[2-(4-フルオロフェニル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル]-アミド} 4-メチルアミド、

4-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)

) -アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

4-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

4-(1, 1-ジオキソ-1λ6-チオモルホリン-4-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(3-ヒドロキシ-プロピル)-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(3-メトキシ-プロピル)-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド] 4-[(テトラヒドロフラン-3-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(2-ヒドロキシ-プロピル)-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸[2-(3-メトキシ-フェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(2-メトキシ-エチル)-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-ジエチルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-(エチル-メチル-アミド) 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-エチルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-シクロプロピルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-4-(ピペリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-(イソプロピル-メチル-アミド) 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

10

20

30

40

50

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(2-メトキシエチル)-メチル-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-(メチル-プロピル-アミド) 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド] 4-プロピルアミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-シクロプロピルメチル-アミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

10

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-シクロブチルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-イソプロピルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド、

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(3-クロロフェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド、

20

2-エチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-メチルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4, 5-ジカルボン酸 5-メチルアミド 4-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

3-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

1-メチル-1H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3-(エチル-メチル-アミド) 4-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

30

、
1-メチル-1H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-(エチル-メチル-アミド) 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

、
4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-エチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(2-シアノエチル)-メチル-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-(イソブチル-メチル-アミド) 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

40

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-エチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-(エチル-メチル-アミド) 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

、
4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(5-クロロチオフェン-2-イル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド、

50

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-ジメチルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド]、

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-N-(2-(3-(フルオロメトキシ) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(3-ヒドロキシフェニル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル] -アミド、

N5-(2-(3-ヒドロキシフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-N4, N4, 1-トリメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

10

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-ジメチルアミド 3-{ [2-(3-メトキシフェニル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル] -アミド}、

N4-エチル-N5-(2-(3-(フルオロメトキシ) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-N4, 1-ジメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-エチル-N5-(2-(3-メトキシフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-N4, 1-ジメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N5-(2-(3-(フルオロメトキシ) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-N4, N4, 1-トリメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

20

N4-エチル-N5-(2-(3-(2-フルオロエトキシ) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-N4, 1-ジメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

4-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-N-(2-(3-(2-フルオロエトキシ) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

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

30

4-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-N-(2-(3-フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

3-(7-(4-(ジメチルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) フェニルアセタート、

N5-(2-(3-フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-N4, N4, 1-トリメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-(2-フルオロエチル)-N4, 1-ジメチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド

40

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3-({2-[3-(2-フルオロエトキシ)-フェニル] -イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル} -アミド) 4-[(2-メトキシエチル)-メチルアミド]、

N4-エチル-N5-(2-(3-フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-N4, 1-ジメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

4-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-N-(2-(3-メトキシフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

50

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3- { [2- (3-フルオロメトキシ-フェニル) -イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル] -アミド} 4- [(2-メトキシ-エチル) -メチル-アミド]、

メチル 2- (3- (7- (4- (エチル (メチル) カルバモイル) -1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) フェノキシ) アセタート、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4- [(2-メトキシ-エチル) -メチル-アミド] 3- { [2- (3-メトキシ-フェニル) -イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル] -アミド}、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-ジメチルアミド 3- ({ 2- [3- (2-フルオロ-エトキシ) -フェニル] -イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル} -アミド)、

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

N4- (2-フルオロエチル) -N5- (2- (3-フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -N4, 1-ジメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

3- (7- (4- (アゼチジン-1-カルボニル) -1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) フェニルアセタート、

N4- (2- (2-フルオロエトキシ) エチル) -N4, 1-ジメチル-N5- (2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3- { [2- (3-フルオロ-フェニル) -イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル] -アミド} 4- [(2-メトキシ-エチル) -メチル-アミド]、

N4- (2-フルオロエチル) -N5- (2- (3- (フルオロメトキシ) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -N4, 1-ジメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4- (2- (2-フルオロエトキシ) エチル) -N5- (2- (3- (2-フルオロエトキシ) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -N4, 1-ジメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4- (2- (2-フルオロエトキシ) エチル) -N5- (2- (3-メトキシフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -N4, 1-ジメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4- (2-フルオロエチル) -N5- (2- (3-メトキシフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -N4, 1-ジメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N4- (オキサゾール-4-イルメチル) -N5- (2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4- ((1H-ピラゾール-5-イル) メチル) -1-メチル-N5- (2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

4- (2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボニル) -1-メチル-N- (2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

4- (3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル) -1-メチル-N- (2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -1H-ピラゾール-5-カルボキサミ

10

20

30

40

50

ド、

1-メチル-4-(2-メチルピロリジン-1-カルボニル)-N-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-N-(2-(3-ブロモフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-N4-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、
N4-(シアノメチル)-N4, 1-ジメチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-アリル-4-(アゼチジン-1-カルボニル)-N-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

1-メチル-N4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N4-(オキサゾール-2-イルメチル)-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-(2-フルオロエチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N4-(5-メチルチアゾール-2-イル)メチル)-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-(シアノメチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-N4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N4-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)メチル)-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-N-(2-(ピフェニル-3-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

N4-(2, 2-ジフルオロエチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-N4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-(イソオキサゾール-5-イルメチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-カルボニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

1-メチル-N4-フェニル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N4-(3-メチルオキセタン-3-イル)-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサ

10

20

30

40

50

ミド、

N4, 1-ジメチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-N4-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-(5-プロモピリジン-2-イル)メチル)-N4, 1-ジメチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-4-(3-(ピリジン-3-イル)モルホリン-4-カルボニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

10

N4-tert-ブチル-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-N4-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-(1, 3-ジメチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N5-(オキセタン-3-イル)-N4-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

20

N4-(6-シアノピリジン-3-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N4-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル)-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-N4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-(1-シアノシクロプロピル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

30

N5-(5-(メトキシメチル)-2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-N4, 1-ジメチル-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-(1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-N4-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イルメチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

40

N5-(2-メトキシエチル)-N4-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-(4-シアノチアゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-(イミダゾ[2, 1-b]チアゾール-6-イルメチル)-1-メチル-N5-

50

(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - 1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N4-((5-メチルピリジン-2-イル)メチル)-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-N5-プロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

10

1-メチル-N4-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-((4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N5-シクロプロピル-N4-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-((3-エチルイソオキサゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

20

N4-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-ベンジル-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-N4-((1-プロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

30

N4-((2-シクロプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-((5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

N4-((3-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

40

1-メチル-N4-((5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

1-メチル-4-(2-メチル-2, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5-カルボニル)-N-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

N4-(ベンゾ [d] オキサゾール-2-イルメチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド、

50

N4-((3-イソプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド

からなる群より選択される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0052】

本発明の別の実施態様は、 R^1 が、フェニル又はチエニルであり、ここで、該フェニル及び該チエニルは、場合により、ハロゲン又は低級アルコキシで置換されており； R^3 及び $R^{3'}$ が、独立に、低級アルキル又は低級アルコキシ低級アルキルであるか、或いは R^3 及び $R^{3'}$ が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環、ピロリジン環又はピペリジン環を形成し、ここで、該アゼチジン環は、場合により、ヒドロキシ

10

【0053】

式(Ia)の特定の化合物は、下記：

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-メチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

4-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

20

4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸[2-(3-メトキシフェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド、

2-メチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-(エチル-メチル-アミド)3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

30

、
2-メチル-4-(ピペリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(2-メトキシエチル)-メチル-アミド]3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸[2-(3-クロロフェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド、

40

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-エチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-エチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-(エチル-メチル-アミド)3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

、
4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸[2-(5-クロロチオフェン-2-イル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-ジメチルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

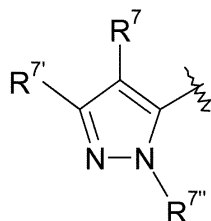
50

からなる群より選択される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0054】

本発明の別の実施態様は、 R^2 が、下記：

【化10】



10

[式中、

R^7 は、水素、ハロゲン、低級アルコキシ-C(O)-又はヘテロアリール、より詳細には、水素、ブromo、クロロ、エトキシカルボニル又はイソオキサゾール-5-イルであり；

$R^{7'}$ は、水素、低級アルキル又はニトロ、より詳細には、水素、メチル又はニトロであり；

$R^{7''}$ は、低級アルキル、シクロアルキル又はアリール、より詳細には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、イソブチル、シクロペンチル又はフェニルである] である、先で記載したとおりの式(I)の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩に関する。

20

【0055】

式(I)の特定の化合物は、下記：

4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

4-クロロ-2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-フェニル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

30

4-ブromo-2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

4-クロロ-2-エチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

4-クロロ-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-ブチル-4-クロロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

40

4-クロロ-2-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-sec-ブチル-4-クロロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

4-クロロ-2-イソブチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-イソブチル-5-ニトロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-シクロペンチル-5-ニトロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

50

2-エチル-5-ニトロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-イソプロピル-5-ニトロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

4-イソオキサゾール-5-イル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

1-エチル-5-(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル
 からなる群より選択される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0056】

更に、式(I)の特定の化合物は、下記：

イソオキサゾール-5-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

5-(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イルカルバモイル)-3H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル、

1-メチル-3-(ピリミジン-5-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド

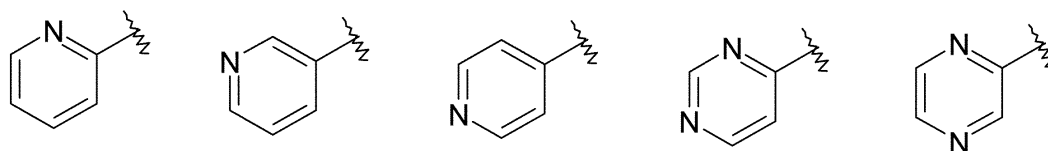
からなる群より選択される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0057】

本発明の別の実施態様は、

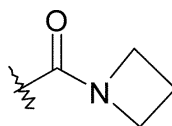
R²が、下記：

【化11】



からなる群より選択される6員ヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロアリールは、ブ
 ロモ、クロロ、メチル、メトキシ、シクロプロピル、-C(O)NHCH₂CF₃、下記
 :

【化12】



、及びピリミジン-5-イルアミノからなる群より独立に選択される1~3個の置換基で
 置換されている、

先で記載したとおりの式(I)の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩に関する。

【0058】

式(I)の特定の化合物は、下記：

3, 6-ジメチル-ピリジン-2-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-クロロ-N-(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-イソニコチンアミド、

6-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

6-メトキシ-ピリジン-2-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

5-ブロモ-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

4-ブロモ-3, 6-ジメチル-ピリジン-2-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

ピラジン-2, 3-ジカルボン酸 2-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド] 3-[(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-アミド]
]、

2-(アゼチジン-1-カルボニル)-N-(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-ニコチンアミド、

6-シクロプロピル-3-(ピリミジン-5-イルアミノ)-ピリジン-2-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-メトキシ-N-(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-ニコチンアミド、

5-クロロ-2-メチル-N-(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-ピリミジン-4-カルボキサミド、

2-メチル-N-(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-イソニコチンアミド、

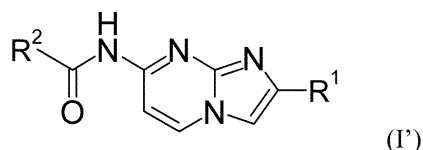
2-クロロ-6-メチル-N-(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-イソニコチンアミド

からなる群より選択される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0059】

本発明の別の実施態様は、式(I')：

【化13】

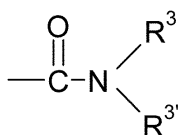


[式中、

R¹は、フェニル又はチエニルであり、ここで、該フェニル及び該チエニルは、場合により、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ及び低級アルコキシ低級アルキルからなる群より独立に選択される1～3個の置換基で置換されており；

R²は、N及びOより独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員又は6員単環式ヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロアリールは、場合により、下記：

【化14】



、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシ-C(O)-、低級ヒドロキシアルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ低級アルキル、低級アルキル-C(O)-、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロアリールで場合により置換されているアミノからなる群より独立に選択さ

れる 1～3 個の置換基で置換されており、ここで、 R^2 の 2 個の置換基は、それらが結合している該ヘテロアールと一緒にあって、9 員又は 10 員二環式環を形成してもよく；

R^3 及び $R^{3'}$ は、独立に、水素、シクロアルキルで場合により置換されている低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、低級シアノアルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ低級アルキル、シクロアルキル又はヘテロシクリルであるか、或いは

R^3 及び $R^{3'}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル（場合により、1～3 個のハロゲン、ヒドロキシル又はオキソで置換されている）を形成する] で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩に関する。

【0060】

本発明の特定の実施態様は、

R^1 が、下記：

【化 15】



[式中、

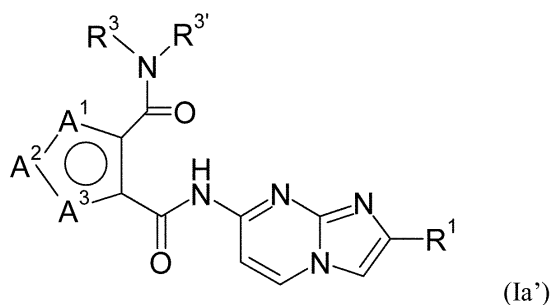
R^4 は、水素、ハロゲン、低級アルコキシ又は低級ハロアルコキシであり；

R^5 は、ハロゲンである] からなる群より選択される、先で記載したとおりの式 (I') の化合物に関する。

【0061】

本発明の別の実施態様は、式 (Ia')：

【化 16】



[式中、

A^1 は、 $-NH-$ 、 $-N=$ 、 $-NR^6-$ 又は $-CH=$ であり；

A^2 は、 $-N=$ 又は $-NR^{6'}$ であり；

A^3 は、 $-N=$ 、 $-NR^{6''}$ 又は $-CH=$ であり；

R^6 は、低級アルキルであり；

$R^{6'}$ は、低級アルキルであり；

$R^{6''}$ は、低級アルキルであり；

R^1 は、フェニル又はチエニルであり、ここで、該フェニル及び該チエニルは、場合により、ハロゲン、低級アルコキシ及び低級ハロアルコキシからなる群より独立に選択される 1～3 個の置換基で置換されており；

R^3 及び $R^{3'}$ は、独立に、水素、シクロアルキルで場合により置換されている低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、低級シアノアルキル、低級アルコキシ低級アルキル、シクロアルキル又はヘテロシクリルであるか、或いは

R^3 及び $R^{3'}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル（場合により、1 又は 2 個のハロゲン、ヒドロキシル又はオキソで置換されている）を形成する] で示される化合物に関する。

【0062】

式 (I a') の特定の化合物は、下記：

5 - (アゼチジン-1-カルボニル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - アミド、

1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4, 5-ジカルボン酸 5 - (エチル-メチル-アミド) 4 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - アミド]、

4 - (アゼチジン-1-カルボニル) - 2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - アミド、

2-メチル-4 - (モルホリン-4-カルボニル) - 2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-メチルアミド 3 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3 - {[2 - (3-クロロ-フェニル) - イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル] - アミド} 4-メチルアミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3 - {[2 - (4-フルオロ-フェニル) - イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル] - アミド} 4-メチルアミド、

4 - (3, 3-ジフルオロ-アゼチジン-1-カルボニル) - 2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4 - [(2-ヒドロキシ-エチル) - アミド] 3 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - アミド]、

4 - (3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル) - 2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - アミド、

4 - (1, 1-ジオキソ-1λ6-チオモルフィン-4-カルボニル) - 2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4 - [(3-ヒドロキシ-プロピル) - アミド] 3 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4 - [(3-メトキシ-プロピル) - アミド] 3 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - アミド] 4 - [(テトラヒドロ-フラン-3-イル) - アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4 - [(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) - アミド] 3 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4 - [(2-ヒドロキシ-プロピル) - アミド] 3 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - アミド]、

4 - (アゼチジン-1-カルボニル) - 2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2 - (3-メトキシ-フェニル) - イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル] - アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4 - [(2-メトキシ-エチ

10

20

30

40

50

ル) -アミド] 3 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-ジエチルアミド 3 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド]、

2-メチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-(エチル-メチル-アミド) 3 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド]

、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-エチルアミド 3 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド]、 10

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-シクロプロピルアミド 3 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド]、

2-メチル-4-(ピペリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(2-ヒドロキシーエチル)-メチル-アミド] 3 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-(イソプロピル-メチル-アミド) 3 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド]、 20

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミド] 3 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-(メチル-プロピル-アミド) 3 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド]

、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド] 4-プロピルアミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-シクロプロピルメチル-アミド 3 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド]、 30

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-シクロブチルアミド 3 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-イソプロピルアミド 3 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド]、

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

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(3-クロロ-フェニル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル] -アミド、 40

2-エチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-メチルアミド 3 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド]、

1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4, 5-ジカルボン酸 5-メチルアミド 4 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド]、

3-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド、

1-メチル-1H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3-(エチル-メチル-アミド) 4 - [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド] 50

、
1-メチル-1H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-(エチル-メチル-アミド) 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

、
4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-エチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(2-シアノ-エチル)-メチル-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-(イソブチル-メチル-アミド) 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

2-エチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-(エチル-メチル-アミド) 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

、
4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-ジメチルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

からなる群より選択される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0063】

本発明の別の実施態様は、

R¹が、フェニル又はチエニルであり、ここで、該フェニル及び該チエニルは、場合により、ハロゲン又は低級アルコキシで置換されており；

R³及びR^{3'}が、独立に、低級アルキル又は低級アルコキシ低級アルキルであるか、
或いは

R³及びR^{3'}が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環又はピロリジン環を形成する、

先で記載したとおりの式(I a')の化合物に関する。

【0064】

式(I a')の特定の化合物は、下記：

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(3-メトキシ-フェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド、

2-メチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-(エチル-メチル-アミド) 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

、
2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]、

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(3-クロロ-フェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル]-

10

20

30

40

50

アミド、

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-エチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-エチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-(エチル-メチル-アミド)3-[(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

、

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-ジメチルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

からなる群より選択される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0065】

更に、式(I a')の特定の化合物は、下記：

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸[2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド

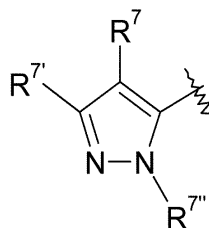
からなる群より選択される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0066】

本発明の別の実施態様は、

R²が、下記：

【化17】



[式中、

R⁷は、水素、ハロゲン、低級アルコキシ-C(O)-又はヘテロアリールであり；

R^{7'}は、水素、低級アルキル又はニトロであり；

R^{7''}は、低級アルキル、シクロアルキル又はアリールである]である、先で記載したとおりの式(I')の化合物に関する。

【0067】

式(I')の特定の化合物は、下記：

4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

4-クロロ-2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-フェニル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

4-ブromo-2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

4-クロロ-2-エチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

4-クロロ-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-ブチル-4-クロロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

4-クロロ-2-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-sec-ブチル-4-クロロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

4-クロロ-2-イソブチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-イソブチル-5-ニトロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-シクロペンチル-5-ニトロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-エチル-5-ニトロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

2-イソプロピル-5-ニトロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

4-イソオキサゾール-5-イル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

1-エチル-5-(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル

からなる群より選択される化合物、その薬学的に許容しうる塩である。

【0068】

更に、式(I')の特定の化合物は、下記：

イソオキサゾール-5-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド、

5-(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イルカルバモイル)-3H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル、

1-メチル-3-(ピリミジン-5-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド

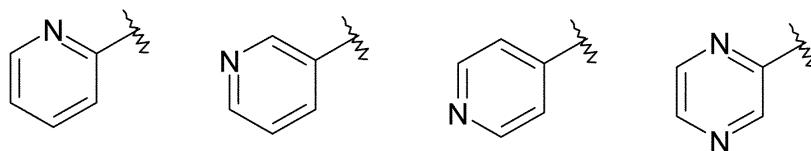
からなる群より選択される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0069】

本発明の別の実施態様は、

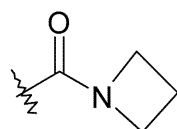
R²が、下記：

【化18】



からなる群より選択される6員ヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロアリールは、ブ
ロモ、クロロ、メチル、メトキシ、シクロプロピル、-C(O)NHCH₂CF₃、下記
：

【化19】



、及びピリミジン-5-イルアミノからなる群より独立に選択される1～3個の置換基で

置換されている、
上記式 (I') の化合物に関する。

【0070】

式 (I') の特定の化合物は、下記：

3, 6-ジメチル-ピリジン-2-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド、

2-クロロ-N- (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -イソニコチンアミド、

6-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド、

6-メトキシ-ピリジン-2-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド、

5-ブロモ-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド、

4-ブロモ-3, 6-ジメチル-ピリジン-2-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド、

6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド、

ピラジン-2, 3-ジカルボン酸 2- [(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド] 3- [(2, 2, 2-トリフルオロエチル) -アミド]、

2- (アゼチジン-1-カルボニル) -N- (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -ニコチンアミド、

6-シクロプロピル-3- (ピリミジン-5-イルアミノ) -ピリジン-2-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド
からなる群より選択される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩である。

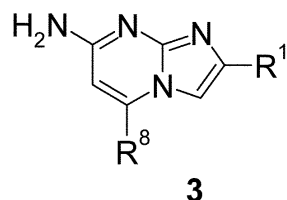
【0071】

本発明における一般式 (I) の化合物が官能基で誘導体化されて、インビボで再び親化合物に変換することができる誘導体を提供し得ることが理解されるだろう。

【0072】

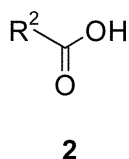
本発明は更に、先で定義したとおりの式 (I) の化合物の製造方法であって、
式 (3)：

【化20】



で示される化合物を、式 (2)：

【化21】



で示される化合物と反応させること

[式中、R¹、R²及びR⁸は、先に定義されたとおりである]、

そして所望であれば、化合物をその薬学的に許容しうる塩に変換すること含む、方法に関する。

【0073】

先で記載したとおりの反応は、本明細書及び実施例に記載されているような条件下、又は当業者に周知の条件下で実施することができる。

【0074】

式(2)及び(3)の化合物は、当技術分野において公知の方法、又は後述もしくはそれと同様な方法により調製することができる。

【0075】

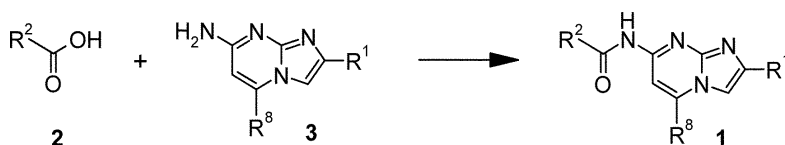
本発明はまた、先で記載したとおりの方法により調製される、先で定義したとおりの式(1)の化合物に関する。

【0076】

式(1)の化合物は、スキーム1に従って構成要素(2)及び(3)から調製することができる。アミドカップリングとして一般的に知られている変換は、幾つかの方法で達成することができる。1つの方法において、酸(2)を、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート(TBTU)、又はプロピルホスホン酸無水物のようなカップリング試薬で活性化し、アミン(3)の添加により変換して、所望の生成物(1)とする。別の方法において、酸(2)を、例えば、塩化チオニルとの反応により、酸クロリドへの変換により活性化する。次に酸クロリドを、アミン(3)の添加により変換して、所望の生成物(1)とする。通常、塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)を加えて、遊離HClに結合させる。

【化22】

スキーム1

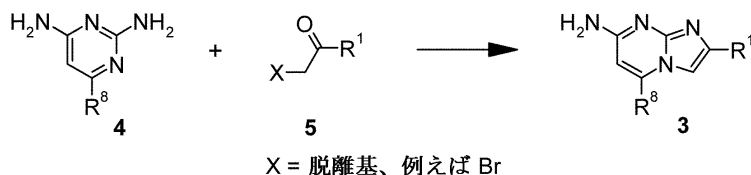


【0077】

式(3)の化合物は、スキーム2に従って調製することができる：2,4-ジアミノピリミジン(4)を、(置換されている)2-ブロモアセトフェノンのような、又は(置換されている)2-ブロモ-1-チオフエン-2-イルエタノンのような、化合物(5)と、 $NaHCO_3$ のような適切な塩基を用いて反応させて、(3)を与える。2,4-ジアミノピリミジン(4)は、市販されている；化合物(5)は、市販されているか、又は当技術分野において周知の方法により調製することができるかのいずれかである。

【化23】

スキーム2



【0078】

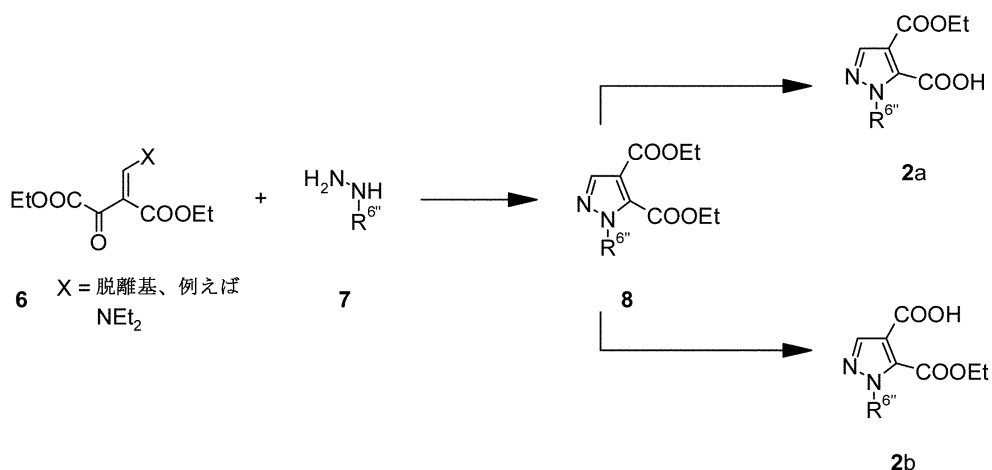
式(2) [式中、 R^2 は、ピラゾリルカルボン酸誘導体である]の化合物は、スキーム3(ここで、 R^6 は、先に定義されたとおりである)に従って調製することができる：

化合物(6)を、ヒドラジン(7)と、又はその塩と反応させて、ピラゾール(8)を与える(A. Hanzlowsky, B. Jelencic, S. Recnik, J. Svete, A. Golobic, B. Stanovnik J. Heterocyclic Chem. 2003, 40(3), 487-498の方法に類似)。ジエステル(8)の

選択的モノーけん化により、反応条件に応じて、化合物（2 a）、又はその異性体である、化合物（2 b）を生成する。

【化 2 4】

スキーム 3



10

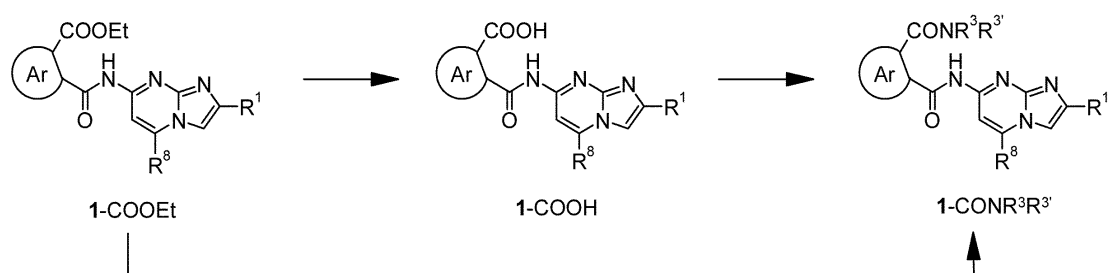
【0079】

式（1）〔式中、R² は、低級アルコキシカルボニル置換芳香族複素環である〕の化合物は、スキーム 4（ここで、R³ 及び R^{3'} は、先に定義されたとおりである）に従って更に変換することができる。例えば、一般式：1-COOEt の化合物は、適切な方法により、例えば、KOH との反応によりけん化をして、1-COOH を与えることができる。TBTU のような適切な試薬での活性化をし、1-COOH は、一級又は第二級アミンを用いて変換して、1-CONR³R^{3'} とすることができる。或いは、1-COOEt は、例えば、メチルアミンのようなアミンとの反応により、1-CONR³R^{3'} に直接変換することができる。

20

【化 2 5】

スキーム 4



30

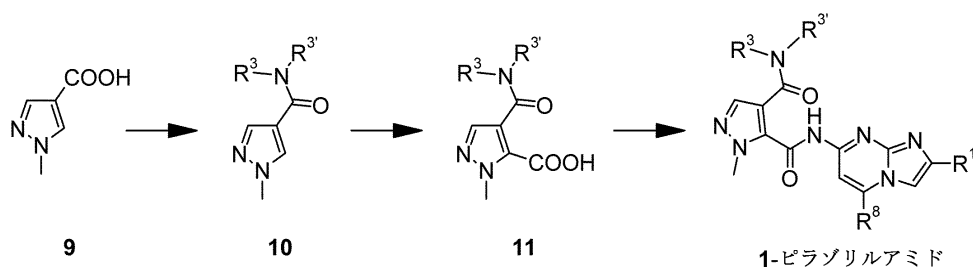
【0080】

或いは、式（1）〔式中、R² は、アミド置換ピラゾール環である〕の化合物は、スキーム 5 に従って得ることができる： TBTU のような適切な試薬での活性化をし、1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（9）は、第一級又は第二級アミンを用いて変換して、（10）とすることができる。トリエチルアミンのような適切な塩基を加えてもよい。tBuLi のような適切な剤でのメタル化、そして CO₂ との引き続く反応により、カルボン酸（11）を生成する。ペンタメチルジエチレントリアミンのような錯化剤を、メタル化工程で加えてもよい。スキーム 1 と酷似にして、（11）と（3）とのカップリングにより、1-ピラゾリルアミドを生成する。

40

【化 2 6】

スキーム 5



【0081】

典型的には、全ての反応は、適切な溶媒中、且つアルゴン又は窒素雰囲気下、実施する。

【0082】

酸との対応する塩は、当業者に公知の標準的方法により、例えば、式 (I) の化合物を、例えば、ジオキサン又は THF のような適切な溶媒に溶解し、適切な量の対応する酸を加えることにより得ることができる。生成物は、通常、濾過により又はクロマトグラフィーにより単離することができる。塩基を用いる、式 (I) の化合物の薬学的に許容しうる塩への変換は、かかる化合物のかかる塩基での処理により実施することができる。かかる塩を生成する一つの可能な方法は、例えば、 $M(OH)_n$ (ここで、M は、金属又はアンモニウム陽イオンであり、そして n は、ヒドロキシド陰イオンの数である) のような塩基性塩の $1/n$ 当量を、適切な溶媒 (例えば、エタノール、エタノール-水の混合物、テトラヒドロフラン-水の混合物) 中の化合物の溶液に加えること、そして蒸発又は凍結乾燥により溶媒を除去することによる。

【0083】

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

【0084】

それらの調製が実施例に記載されない限り、式 (I) の化合物及び全ての中間生成物は、類似した方法に従って又は上述の方法に従って調製することができる。出発物質は、市販されているか、当技術分野において公知であるか、又は当技術分野において公知の方法もしくはその類似の方法によって調製することができる。

【0085】

上述のとおり、本発明の新規な化合物は、PDE10A 活性を阻害することが見出された。したがって、本発明の化合物は、単独で又は他の薬剤と組み合わせられて、PDE10A 阻害剤によって調節される疾患の治療及び/又は予防に用いることができる。これらの疾患には、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性及び/もしくは認知症状、妄想性障害又は物質誘発性精神障害のような一定の精神障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害又は全般性不安障害のような不安障害、薬物中毒、パーキンソン病又は下肢静止不能症候群のような運動障害、アルツハイマー病又は多発梗塞性認知症のような認知欠損障害、鬱病又は双極性障害のような気分障害、或いは精神病、注意欠陥/多動性障害 (ADHD) 又は関連する注意障害のような神経精神病態が含まれるが、これらに限定

10

20

30

40

50

されない。他の障害は、2型糖尿病のような糖尿病及び関連障害、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、脳卒中又は脊髄損傷のような神経変性障害、固形腫瘍、及び腎細胞癌又は乳癌のような血液学的悪性腫瘍である。

【0086】

したがって、本発明はまた、先で定義したとおりの化合物及び薬学的に許容しうる担体及び／又は佐剤を含む医薬組成物にも関する。

【0087】

本発明は同様に、治療活性物質として、とりわけPDE10A阻害剤により調節される疾患の治療及び／又は予防用の治療活性物質として、特に、精神障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性及び／もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発性精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物中毒、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠損障害、アルツハイマー病、多発性硬化症、気分障害、鬱病、双極性障害、神経精神病態、精神病、注意欠陥／多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性腫瘍、腎細胞癌及び乳癌の治療及び／又は予防用の治療活性物質としての使用のための先で記載したとおりの化合物を包含する。

【0088】

もう一つの実施態様において、本発明は、PDE10A阻害剤により調節される疾患の治療的及び／又は予防的処置のための、特に、精神障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性及び／もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発性精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物中毒、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠損障害、アルツハイマー病、多発性硬化症、気分障害、鬱病、双極性障害、神経精神病態、精神病、注意欠陥／多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性腫瘍、腎細胞癌及び乳癌の治療的及び／又は予防的処置のための方法であって、先で定義したとおりの化合物をヒト又は動物に投与することを含む方法に関する。

【0089】

本発明はまた、PDE10A阻害剤により調節される疾患の治療的及び／又は予防的処置のための、特に精神障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性及び／もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発性精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物中毒、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠損障害、アルツハイマー病、多発性硬化症、気分障害、鬱病、双極性障害、神経精神病態、精神病、注意欠陥／多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性腫瘍、腎細胞癌及び乳癌の治療的及び／又は予防的処置のための、先で定義したとおりの化合物の使用を包含する。

【0090】

本発明はまた、PDE10A阻害剤により調節される疾患の治療的及び／又は予防的処置用の、特に精神障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性及び／もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発性精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物中毒、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠損障害、アルツハイマー病、多発性硬化症、気分障害、鬱病、双極性障害、神経精神病態、精神病、注意欠陥／多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性腫瘍、腎細胞癌及び乳癌の治療的及び／又は予防的処置用の医薬の製造のための、先で記載したとおりの化合物の使用に関する。かかる医薬は、先で記載したとおりの化合物を含む。

【0091】

もう一つの実施態様において、本発明は、精神障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性及び／もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発性精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物中毒、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠損障害、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、気分障害、鬱病、双極性障害、神経精神病態、精神病、注意欠陥／多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性腫瘍、腎細胞癌又は乳癌の治療又は予防のための、先で定義したとおりの化合物又はその薬学的に許容しうる塩に関する。

【0092】

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

10

【0093】

本発明の化合物の活性を決定するために、以下の試験を実施した。本発明の化合物の P D E 1 0 活性を、以前に記載された (Fawcett, L. et al., Proc Natl Acad Sci USA (2000) 97(7):3702-3707) ものと類似のシンチレーション近接アッセイ (S P A) に基づく方法を使用して決定した。

【0094】

ヒト P D E 1 0 A 完全長アッセイを、96 ウェルマイクロタイタープレート中で実施した。反応混合物 50 μ L は、20 mM H E P E S (pH 7.5) / 10 mM M g C l ₂ / 0.05 mg/ml B S A (Sigma cat. # A-7906)、50 nM c G M P (Sigma, cat. # G6129)、及び 50 nM [³H] - c G M P (GE Healthcare, cat. # TRK392 S.A. 13.2 Ci/mmol)、3.75 ng/ウェル P D E 1 0 A 酵素 (Enzo Life Science, Lausen, Switzerland cat # SE-534) を、特定の試験化合物の添加有り／添加無しで、含んでいた。阻害剤候補の濃度の幅を用いて、効果の 50% をもたらす阻害剤の濃度を計算するためのデータを生成した (例えば、I C ₅₀、P D E 1 0 A 活性を 50% 阻害する競合剤の濃度)。非特異的活性を、酵素なしで試験した。基質溶液 (c G M P 及び [³H] - c G M P) の添加により、反応を開始し、室温で 20 分間進行させた。18 mM 硫酸亜鉛溶液 (停止剤) 中の Y S i - S P A シンチレーションビーズ (GE Healthcare, cat. # RPNQ0150) 25 μ L を加えることにより、反応を終了した。振盪下で 1 時間後、プレートを 170 g で 1 分間遠心分離して、ビーズを沈降させた。その後、放射能カウントを Perkin Elmer TopCount Scintillation プレートリーダーで測定した。

20

30

【0095】

式 (I) の化合物は、10 μ M 未満、より詳細には 5 μ M 未満、更により詳細には 1 μ M 未満の I C ₅₀ 値を有する。以下の表は、いくつかの実施例についてのデータを示す。

【表 1】

実施例	PDE10A 阻害 IC ₅₀ [μmol/l]
2	0.9513
3	0.097
4	0.6709
5	0.0268
6	0.3841
7	0.1404
8	0.0647
9	0.0446
10	0.105
11	0.1053
12	0.0188
13	0.0479
14	0.1252
15	0.7485
16	0.0821
17	0.0283
18	0.1475
19	0.5529
20	0.6431
21	0.3136
22	0.042
23	0.0643
24	0.3207
25	0.324
26	0.024
27	0.1627

10

20

30

40

実施例	PDE10A 阻害 IC ₅₀ [μmol/l]
28	0.2509
29	0.0033
30	0.0331
32	0.0228
34	0.035
36	0.032
38	0.0229
39	0.0864
43	0.8996
44	0.8128
45	0.0083
46	0.7848
47	0.0152
48	0.0035
49	0.0019
50	0.0244
51	0.0148
52	0.0029
53	0.0236
54	0.0343
55	0.0085
56	0.0173
57	0.023
58	0.0273
59	0.0211
60	0.0806

10

20

30

40

実施例	PDE10A 阻害 IC ₅₀ [μmol/l]
61	0.0235
62	0.0129
63	0.0048
64	0.0065
65	0.0348
66	0.0115
67	0.0257
68	0.0377
69	0.0044
70	0.0332
71	0.0176
72	0.4634
73	0.0028
74	0.004
75	0.0049
77	0.0063
78	0.1246
79	0.2467
80	0.4963
81	0.7034
82	0.0034
83	0.0034
84	0.0038
85	0.004
86	0.0052
87	0.0055

10

20

30

40

実施例	PDE10A 阻害 IC ₅₀ [μmol/l]
88	0.0057
89	0.0061
90	0.0061
91	0.0061
92	0.0065
93	0.0083
94	0.0112
95	0.0122
96	0.0126
97	0.0147
98	0.0147
99	0.019
100	0.0218
101	0.022
102	0.0279
103	0.0287
104	0.0296
105	0.0366
106	0.0433
107	0.0519
108	0.0817
109	0.089
110	0.2219
111	0.3644
112	0.0013
113	0.0026

10

20

30

40

実施例	PDE10A 阻害 IC ₅₀ [μmol/l]
114	0.0028
115	0.0051
116	0.0051
117	0.0062
118	0.0119
119	0.0133
120	0.0137
121	0.0167
122	0.0169
123	0.0173
124	0.0177
125	0.0187
126	0.0247
127	0.0259
128	0.026
129	0.0332
130	0.0349
131	0.0351
132	0.0486
133	0.0522
134	0.0576
135	0.0641
136	0.0997
137	0.1173
138	0.1305
139	0.1484

10

20

30

40

実施例	PDE10A 阻害 IC ₅₀ [μmol/l]
140	0.1506
141	0.1509
142	0.1517
143	0.162
144	0.1984
145	0.2105
146	0.2123
147	0.2345
148	0.2439
149	0.2602
150	0.2634
151	0.2875
152	0.3022
153	0.3053
154	0.3148
155	0.346
156	0.359
157	0.3895
158	0.427
159	0.4508
160	0.4585
161	0.5471
162	0.6236
163	0.636
164	0.725
165	0.7759

10

20

30

40

実施例	PDE10A 阻害 IC ₅₀ [μmol/l]
166	0.8121
167	0.8247
168	0.8654
169	0.9633
170	0.9693
171	0.9886

10

【0096】

式（I）の化合物及び／又はその薬学的に許容しうる塩は、医薬として、例えば、経腸、非経口又は局所投与のための医薬製剤の形態で 사용할ことができる。これらは、例えば、経口的に、例としては錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤形で、直腸的に、例としては坐剤の剤形で、非経口的に、例としては注射液もしくは懸濁剤又は注入用液剤の剤形で、あるいは局所的に、例としては軟膏、クリーム剤又は油剤の剤形で投与することができる。

20

【0097】

医薬製剤の製造は、記載された式（I）の化合物及び／又はその薬学的に許容しうる塩を、場合により他の治療上有益な物質と組み合わせて、適切であり、非毒性であり、不活性であり、治療上適合性のある固体又は液体担体材料、そして所望であれば通常の医薬佐剤と一緒にガレヌス製剤にする、当業者に周知であろう方法で実施することができる。

【0098】

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

30

【0099】

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

40

【0100】

式（I）の化合物の薬用量は、制御されるべき疾患、患者の年齢及び個別の状態、ならびに投与形態に応じて広範囲に変更することができ、当然、それぞれの特定の事例における個別の要件に適合されるであろう。成人患者では、約0.1～2000mg、特に約1～500mgの1日薬用量が考慮される。疾患の重篤度及び正確な薬物動態学的プロフィールに応じて、化合物を、1つ又は幾つかの1日薬用量単位、例えば、1～3薬用量単位で投与することも可能である。

【0101】

50

医薬製剤は、好都合には、式（I）の化合物を約0.1～500mg、より詳細には1～200mg含有する。

【0102】

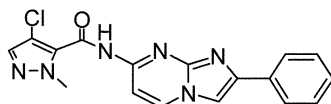
以下の実施例は、本発明をより詳細に説明するために役立つ。しかし、それらはその範囲をいかようにも制限することを意図しない。

【0103】

実施例

実施例 1

4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド
【化27】



工程 1： 2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルアミン

ブromoアセトフェノン（2.71g、14mmol）を、アセトン（40mL）中の2,4-ジアミノピリミジン（1.00g、9mmol）の溶液に加え、混合物を5時間加熱還流した。冷却した懸濁液を濾過し、沈殿物を洗浄（アセトン）し、次に水10mLとNH₄OH 15mL（25%）の混合物中で15分間攪拌した。懸濁液を濾過し、洗浄（水）し、減圧下で乾燥させた。粗生成物（1.9g、定量）を更に精製しないで次の工程で使用了。
MS（m/e）= 211.1 [M+H⁺]

【0104】

工程 2： 4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド

TBTU（2-[1H-ベンゾトリアゾール-1-イル]-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート、180mg、0.56mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（181mg、1.4mmol）を、DMF（2mL）中の4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキシレート（ArtChem、75mg、0.47mmol）の溶液に加え、混合物を30分間攪拌した。2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルアミン（100mg、0.48mmol）を、黒色の溶液に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。不完全な変換のため、追加の量の4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド、TBTU、及びジイソプロピルエチルアミンを加え、混合物を更に24時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルに取り、洗浄（水）し、乾燥（Na₂SO₄）させ、減圧下で濃縮した。標記化合物（17mg、10%）を残留物から分取HPLC（254nm、Agilent Zorbax XdB-C18、ラン：7min、流速：30ml/min、勾配：0.0min：95/5 H₂O/CH₃CN；0.5min：95/5 H₂O/CH₃CN 4.5min：5/95 H₂O/CH₃CN；6.9min 5/95 H₂O/CH₃CN；7min 95/5 H₂O/CH₃CN）により得た。

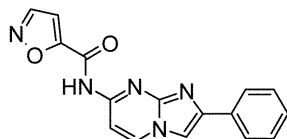
MS（m/e）= 353.2 [M+H⁺]

【0105】

実施例 2

イソオキサゾール-5-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド

【化 2 8】



トリエチルアミン及び5-エチルイソオキサゾール-3-カルボニルクロリドを、ジクロロメタン中の2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルアミン（実施例1、工程1）の溶液に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。標記化合物（29mg、16%）を混合物から分取HPLC（254nm、Agilent Zorbax XdB-C18、ラン：7 min、流速：30 ml/min、勾配：0.0 min：95/5 H₂O/CH₃CN；0.5 min：95/5 H₂O/CH₃CN 4.5 min：5/95 H₂O/CH₃CN；6.9 min 5/95 H₂O/CH₃CN；7 min 95/5 H₂O/CH₃CN）により単離した。

10

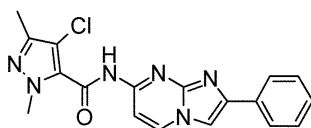
MS (m/e) = 306.3 [M+H⁺]。

【0106】

実施例3

4-クロロ-2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド

【化 2 9】



20

4-クロロ-2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（100mg、0.57mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（369mg、2.86mmol）を、酢酸エチル（3mL）中の2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルアミン（実施例1、工程1、100mg、0.48mmol）の溶液に加えた。0℃で、プロピルホスホン酸無水物（1-プロパンホスホン酸環状無水物、酢酸エチル中50%、0.7mL、2.5当量）を混合物に滴下した。0℃で30分間攪拌した後、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を酢酸エチルに取り、洗浄（水）し、乾燥（Na₂SO₄）させ、減圧下で濃縮した。標記化合物（16mg、9%）を残留物から分取HPLC（254nm、Agilent Zorbax XdB-C18、ラン：7 min、流速：30 ml/min、勾配：0.0 min：95/5 H₂O/CH₃CN；0.5min：95/5 H₂O/CH₃CN 4.5 min：5/95 H₂O/CH₃CN；6.9 min 5/95 H₂O/CH₃CN；7 min 95/5 H₂O/CH₃CN）により得た。

30

MS (m/e) = 367.1 [M+H⁺]。

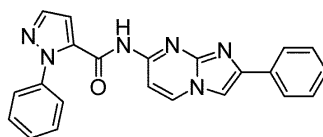
【0107】

実施例4

2-フェニル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド

40

【化 3 0】



標記化合物を、4-クロロ-2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸から、実施例3と同様にして得た。

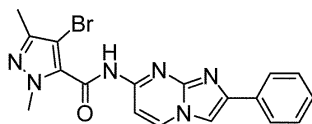
MS (m/e) = 381.2 [M+H⁺]。

【0108】

50

実施例 5

4-ブロモ-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド
【化 3 1】



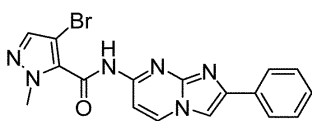
標記化合物を、4-ブロモ-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸から、実施例 3 と同様にして得た。 10

MS (m/e) = 411. 2 [M+H⁺]。

【0109】

実施例 6

4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド
【化 3 2】



20

標記化合物を、4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸から、実施例 3 と同様にして得た。

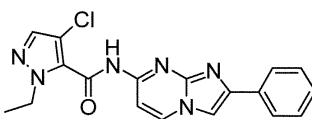
MS (m/e) = 397. 2 [M+H⁺]。

【0110】

実施例 7

4-クロロ-2-エチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド
【化 3 3】

30



標記化合物を、4-クロロ-2-エチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (ArtChem) から、実施例 3 と同様にして得た。

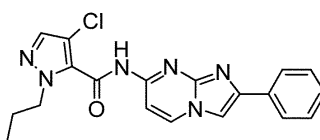
MS (m/e) = 367. 2 [M+H⁺]。

【0111】

実施例 8

4-クロロ-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド
【化 3 4】

40



標記化合物を、4-クロロ-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (ArtChem) から、実施例 3 と同様にして得た。

50

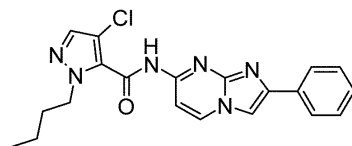
MS (m/e) = 381.2 [M+H⁺].

【0112】

実施例 9

2-ブチル-4-クロロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド

【化35】



10

標記化合物を、4-クロロ-2-ブチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (ArtChem) から、実施例 3 と同様にして得た。

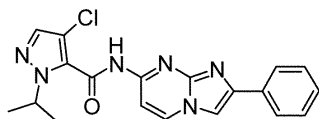
MS (m/e) = 395.1 [M+H⁺].

【0113】

実施例 10

4-クロロ-2-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド

【化36】



20

標記化合物を、4-クロロ-2-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (ArtChem) から、実施例 3 と同様にして得た。

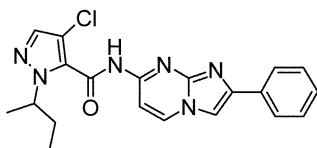
MS (m/e) = 381.3 [M+H⁺].

【0114】

実施例 11

2-sec-ブチル-4-クロロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド

【化37】



30

標記化合物を、2-sec-ブチル-4-クロロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (ArtChem) から、実施例 3 と同様にして得た。

MS (m/e) = 395.2 [M+H⁺].

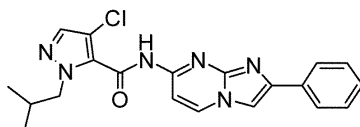
【0115】

実施例 12

4-クロロ-2-イソブチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド

40

【化 3 8】



標記化合物を、4-クロロ-2-イソブチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (ArtChem) から、実施例 3 と同様にして得た。

MS (m/e) = 395.1 [$M+H^+$]。

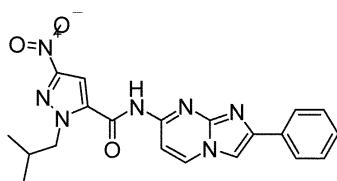
【0116】

10

実施例 13

2-イソブチル-5-ニトロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1,2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド

【化 3 9】



20

標記化合物を、2-イソブチル-5-ニトロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (ArtChem) から、実施例 3 と同様にして得た。

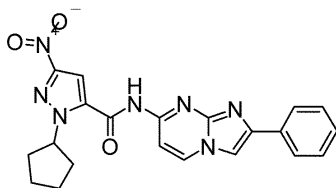
MS (m/e) = 406.3 [$M+H^+$]。

【0117】

実施例 14

2-シクロペンチル-5-ニトロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1,2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド

【化 4 0】



30

標記化合物を、2-シクロペンチル-5-ニトロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (ArtChem) から、実施例 3 と同様にして得た。

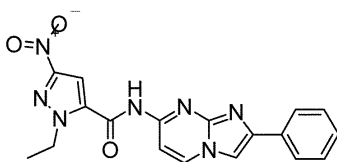
MS (m/e) = 418.3 [$M+H^+$]。

【0118】

実施例 15

2-エチル-5-ニトロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1,2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド

【化 4 1】



40

標記化合物を、2-エチル-5-ニトロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (ArtChe

50

m) から、実施例 3 と同様にして得た。

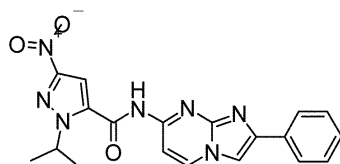
MS (m/e) = 378.3 [$M+H^+$]。

【0119】

実施例 16

2-イソプロピル-5-ニトロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド

【化 4 2】



10

標記化合物を、2-イソプロピル-5-ニトロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (ArtChem) から、実施例 3 と同様にして得た。

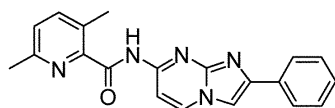
MS (m/e) = 392.2 [$M+H^+$]。

【0120】

実施例 17

3, 6-ジメチル-ピリジン-2-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド

【化 4 3】



20

工程 1: 3, 6-ジメチル-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル

エーテル中の 2M トリメチルシリルジアゾメタン (5.7 mL、11.4 mmole、1.4 当量) を、ベンゼン (24 mL) 及びメタノール (8 mL) 中の 3, 6-ジメチル-ピリジン-2-カルボン酸 (塩化カリウム含有) (3.07 g、25%、8.12 mmole、1 当量) の懸濁液に室温で滴下し、黄色の懸濁液を室温で 1.5 時間攪拌した。黄色の混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で 1 回、水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。20 g Silicycle シリカ・カートリッジクロマトグラフィー (溶離剤: ヘプタン/酢酸エチル 5~40%、20 分間) による残留物 (914 mg) の精製により、3, 6-ジメチル-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (714 mg、53.2%) を無色の液体として得た。

MS (m/e) = 166.3 [$M+H^+$]。

【0121】

工程 2: 3, 6-ジメチル-ピリジン-2-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド

ジオキサン (3 mL) 中の 2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イルアミン (実施例 1、工程 1、80 mg、0.38 mmole) の白色の懸濁液に、室温で、トルエン中の 2M トリメチルアルミニウム溶液 (0.8 mL、1.52 mmole、4 当量) を加えた。混合物を室温で 45 分間攪拌した。次にジオキサン (0.4 mL) 中の 3, 6-ジメチル-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (63 mg、0.38 mmole、1 当量) の溶液を加え、明褐色の溶液を一晩還流した。褐色の溶液を 2 g シリカ上にロードし、12 g RediSep シリカ・カートリッジクロマトグラフィー (溶離剤: ヘプタン/酢酸エチル 30~70%、15 分間) により精製して、3, 6-ジメチル-N-(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) ピコリンアミド (57 mg、43.6%) を白色の固体として得た。

30

40

50

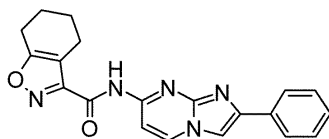
MS (m/e) = 344.2 [M+H⁺].

【0122】

実施例18

4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-カルボン酸(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド

【化44】



10

標記化合物を、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-カルボン酸(ArtChem)から、実施例3と同様にして得た。

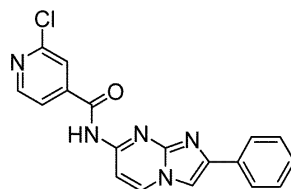
MS (m/e) = 360.3 [M+H⁺].

【0123】

実施例19

2-クロロ-N-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-イソニコチンアミド

【化45】



20

標記化合物を、2-クロロイソニコチン酸から、実施例3と同様にして得た。

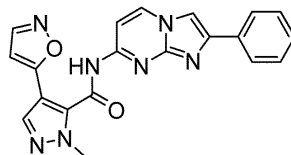
MS (m/e) = 350.3 [M+H⁺].

【0124】

実施例20

4-イソオキサゾール-5-イル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド

【化46】



30

標記化合物を、4-(5-イソオキサゾリル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から、実施例3と同様にして得た。

MS (m/e) = 386.1 [M+H⁺].

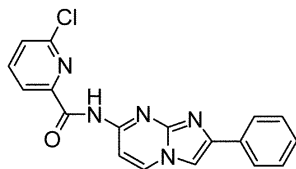
【0125】

実施例21

6-クロロピリジン-2-カルボン酸(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド

40

【化 4 7】



標記化合物を、6-クロロピコリン酸から、実施例 3 と同様にして得た。

MS (m/e) = 350.1 [M+H⁺].

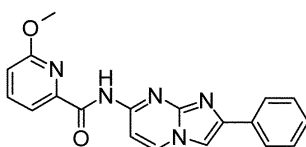
【0126】

10

実施例 2 2

6-メトキシピリジン-2-カルボン酸 (2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド

【化 4 8】



20

標記化合物を、6-メトキシピコリン酸から、実施例 3 と同様にして得た。

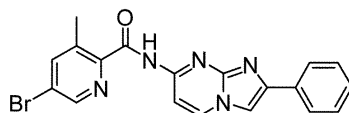
MS (m/e) = 346.1 [M+H⁺].

【0127】

実施例 2 3

5-ブロモ-3-メチルピリジン-2-カルボン酸 (2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド

【化 4 9】



30

ジオキサン (5 mL) 中の 2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-アミン (実施例 1、工程 1、80 mg、0.381 mmol) のアルゴンでパージした溶液に、トリメチルアルミニウム溶液 (0.571 mL、1.14 mmol、3 当量) を加えた。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。次に 5-ブロモ-3-メチルピコリン酸メチル (88 mg、0.381 mmol) を加え、混合物を 18 時間加熱還流し、攪拌した。標記化合物 (84 mg、54%) を、溶離剤としてジクロロメタン/メタノール 0~10% を使用する 20 g SiO₂ カラムフラッシュクロマトグラフィーにより、粗生成物から単離した。

MS (m/e) = 408.2 [M+H⁺].

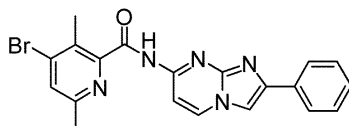
40

【0128】

実施例 2 4

4-ブロモ-3, 6-ジメチルピリジン-2-カルボン酸 (2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) -アミド

【化 5 0】



50

標記化合物を、4-ブロモ-3,6-ジメチルピコリン酸エチル（4-ブロモ-3,6-ジメチルピコリン酸エチルは、G. Jaeschke, W. Spooren, E. Vieira, PCT Int. Appl. WO 2007093542の方法により調製することができる）から、実施例23と同様にして得た。

MS (m/e) = 424.0 [$M+H^+$]。

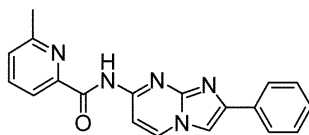
【0129】

実施例25

6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド

【化51】

10



標記化合物を、4-ブロモ-3,6-ジメチルピコリン酸エチルから、実施例23と同様にして得た。

MS (m/e) = 330.2 [$M+H^+$]。

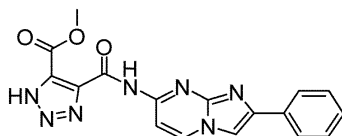
【0130】

実施例26

5-(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルカルバモイル)-3H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル

【化52】

20



標記化合物を、1H-[1,2,3]トリアゾール-4,5-ジカルボン酸 5-メチルエステル（1H-[1,2,3]トリアゾール-4,5-ジカルボン酸 5-メチルエステルは、J. Aszodi, M. Lampilas, B. Musicki, D. A. Rowlands, P. Collette, PCT Int. Appl. WO 2002100860の方法により調製することができる）から、実施例3と同様にして得た。

MS (m/e) = 364.1 [$M+H^+$]。

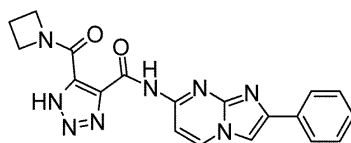
【0131】

実施例27

5-(アゼチジン-1-カルボニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-アミド

【化53】

30



40

工程1： 5-(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルカルバモイル)-3H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸

NaOH (3N、1.47mL)を、メタノール/THF=1:1 (16mL)中の5-(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルカルバモイル)-3H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル（実施例26、800mg、2.2mmol）の溶液に加え、混合物を室温で6時間攪拌した。混合物をHCl (2N)で酸

50

性化 (pH = 3) し、懸濁液を 15 分間攪拌し、濾過した。沈殿した標記化合物 (590 mg、77%) を減圧下で乾燥させ、更に精製しないで次の工程で使用した。

MS (m/e) = 348.3 [M-H⁺]。

【0132】

工程 2: 5-(アゼチジン-1-カルボニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1,2-a] ピリミジン-7-イル)-アミド

ジイソプロピルエチルアミン (89 mg、0.69 mmol) 及び TBTU (88 mg、0.27 mmol) を、DMF (1 mL) 中の 5-(2-フェニル-イミダゾ [1,2-a] ピリミジン-7-イルカルバモイル)-3H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 (80 mg、0.23 mmol) の溶液に加え、暗褐色の溶液を室温で 30 分間攪拌した。アゼチジン (39 mg、0.68 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。標記化合物 (25 mg、28%) を、反応混合物から分取 HPLC (254 nm, Agilent Zorbax XdB-C18、ラン: 7 min、流速: 30 ml/min、勾配: 0.0 min: 95/5 H₂O/CH₃CN; 0.5 min: 95/5 H₂O/CH₃CN; 4.5 min: 5/95 H₂O/CH₃CN; 6.9 min 5/95 H₂O/CH₃CN; 7 min 95/5 H₂O/CH₃CN) により得た。

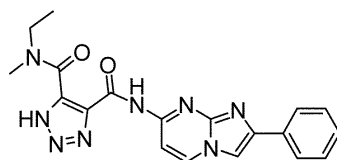
MS (m/e) = 389.3 [M+H⁺]。

【0133】

実施例 28

1H-[1,2,3]トリアゾール-4,5-ジカルボン酸 5-(エチル-メチル-アミド) 4-[(2-フェニル-イミダゾ [1,2-a] ピリミジン-7-イル)-アミド]

【化 54】



標記化合物を、エチルメチルアミンから、実施例 27 と同様にして得た。

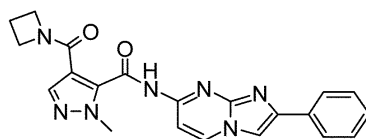
MS (m/e) = 391.2 [M+H⁺]。

【0134】

実施例 29

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ [1,2-a] ピリミジン-7-イル)-アミド

【化 55】



工程 1: 2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸ジエチルエステル

アルゴン雰囲気下、メチルヒドラジン (1.15 g、25 mmol) 及び HCl (水中の 6.5%, 2.5 mL) を、エタノール (200 mL) 中の 2-ジメチルアミノメチレン-3-オキソ-コハク酸ジエチルエステル (6.07 g、25 mmol, Hanzlowsky et al., J. Heterocyclic Chem. 2003, 40(3), 487-498 の方法により得た) の溶液に加えた。HPLC 分析が出発物質の消失を示すまで (2 時間)、混合物を 60 °C に加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物をジクロロメタンに取り、洗浄 (水) した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、溶媒を蒸発させ、標記化合物 (2.06 mg、36%) を、混合物からカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン: 酢酸エチル = 100:0~60:40) により単

離した（位置異性体 1-メチル-1H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸ジエチルエステルも単離することができ、そしてNOE-¹H-NMRにより所望の生成物と区別することができる）。MS (m/e) = 227. 2 [M+H⁺]。

【0135】

工程2： 2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-エチルエステル

（この化合物は、Perez et al., Spanish patent appl. ES 493459の方法とかなり同じ様にして調製した。） 2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸ジエチルエステル（2. 06 g、9. 1 mmol）を、NaOH溶液（水中0. 5M、20 mL、10 mmol）に懸濁し、加熱還流（30分間）した。この後、HPLCコントロールにより示されるように、もし変換が不完全であれば、少量のNaOHを30分間の間隔で加えた。反応混合物を冷却し、HClを加え、更に30分間攪拌（室温）した。沈殿物を濾過し、洗浄（水、少量）し、減圧下で乾燥させた。標記化合物を白色の固体（1. 27 g、70%）として得て、更に精製しないで次の工程で使用した。MS (m/e) = 198 [M+H⁺]。

【0136】

工程3： 5-クロロカルボニル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-エチルエステル（6. 00 g）と塩化チオニル（82. 8 g）との混合物を、4時間還流した。過剰量の塩化チオニルを減圧下で除去し；得られた粗生成物（7. 26 g、想定純度約60%、66%）を更に精製しないで次の工程で使用した。

【0137】

工程4： 1-メチル-5-（2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イルカルバモイル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル

5-クロロカルボニル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル（3. 60 g、想定純度60%、10 mmol）を、ジクロロメタン（50 mL）中の2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-アミン（実施例1、工程1、2. 52 g、12 mmol）及びトリエチルアミン（2. 02 g、20 mmol）の冷却した（0℃）溶液にゆっくりと加え、懸濁液を室温で一晩攪拌した。混合物をジクロロメタンに取り、水で洗浄した。合わせた有機層を乾燥（Na₂SO₄）させ、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。標記化合物（2. 75 g、71%）を、残留物からカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘプタン：酢酸エチル=100：0～60：40）により単離した。

MS (m/e) = 391. 2 [M+H⁺]。

【0138】

工程5： 1-メチル-5-（2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イルカルバモイル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

NaOH（3N、6. 9 mL）を、THF／エタノール=1：1（40 mL）中の1-メチル-5-（2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イルカルバモイル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル（2. 70 g、6. 9 mmol）の溶液に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物のpH=3になるまで、水（10 mL）及びHCl（濃縮、およそ3 mL）を、冷却した（0℃）混合物に加えた。懸濁液を15分間攪拌し、濾過した。沈殿物を少量の水で洗浄し、減圧下で乾燥させた。このようにして得られた生成物（910 mg、36%）を、更に精製しないで次の工程で使用した。

MS (m/e) = 361. 3 [M-H⁺]。

【0139】

工程6： 4-（アゼチジン-1-カルボニル）-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル）-アミド

TBTU（213 mg、0. 66 mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（214 mg、1. 66 mmol）を、DMF（2 mL）中の1-メチル-5-（2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イルカルバモイル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（2

0.0 mg、0.55 mmol) の溶液に加え、混合物を 30 分間攪拌した。アゼチジン (95 mg、1.66 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。水 (6 mL) を加え、懸濁液を室温で 15 分間攪拌し、次に濾過した。沈殿物を DMF (2 mL) とメタノール (1 mL) との混合物に懸濁した。懸濁液を 15 分間攪拌し、濾過した。得られた標記化合物を減圧下で乾燥させた。

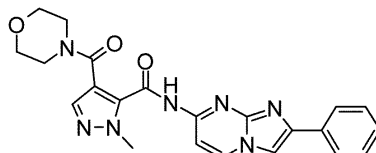
MS (m/e) = 402.4 [M+H⁺].

【0140】

実施例 30

2-メチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸
(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-アミド
【化 56】

10



標記化合物を、最後の工程でモルホリンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

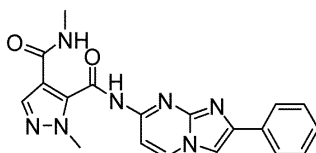
MS (m/e) = 432.3 [M+H⁺].

【0141】

20

実施例 31

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-メチルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-アミド]
【化 57】



30

メチルアミン (メタノール中 2N、1.54 mL、3.1 mmol) を、THF (1.5 mL) 中の 1-メチル-5-(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル (実施例 29、工程 4、100 mg、0.26 mmol) の溶液に加え、混合物を週末にかけて室温で攪拌した。溶媒を蒸発させ、DMF (1.5 mL) を残留物に加え、混合物を 5 分間攪拌した。沈殿した標記化合物 (20 mg、21%) を濾過により回収し、残留 DMF を減圧下で除去した。

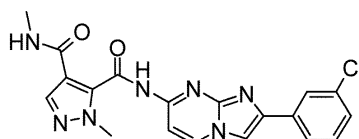
MS (m/e) = 376.4 [M+H⁺].

【0142】

実施例 32

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3-{[2-(3-クロロフェニル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル]-アミド} 4-メチルアミド
【化 58】

40



標記化合物を、5-[2-(3-クロロフェニル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イルカルバモイル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

50

エステルから、実施例 3 1 と同様にして調製した。5 - [2 - (3 - クロロフェニル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イルカルバモイル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルを、工程 4 で 2 - (3 - クロロフェニル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イルアミンを使用し、実施例 2 9 と同様にして調製した。2 - (3 - クロロフェニル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イルアミンを、2 - ブロモ - 1 - (3 - クロロフェニル) - エタノンから、実施例 1、工程 1 と同様にして調製した。

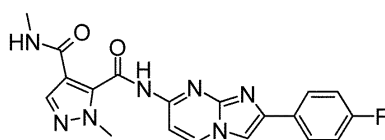
MS (m / e) = 410 . 2 [M + H ⁺] 。

【 0143 】

実施例 3 3

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 3 - { [2 - (4 - フルオロフェニル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル] - アミド } 4 - メチルアミド

【 化 5 9 】



標記化合物を、5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イルカルバモイル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルから、実施例 3 1 と同様にして調製した。5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イルカルバモイル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルを、工程 4 で 2 - (4 - フルオロフェニル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イルアミンを使用し、実施例 2 9 と同様にして調製した。2 - (4 - フルオロフェニル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イルアミンを、2 - ブロモ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - エタノンから、実施例 1、工程 1 と同様にして調製した。

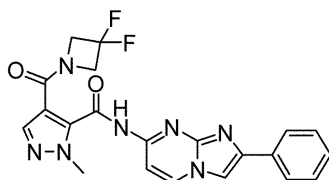
MS (m / e) = 394 . 1 [M + H ⁺] 。

【 0144 】

実施例 3 4

4 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (2 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) - アミド

【 化 6 0 】



標記化合物を、最後の工程で 3 , 3 - ジフルオロアゼチジンを使用し、実施例 2 9 と同様にして得た。

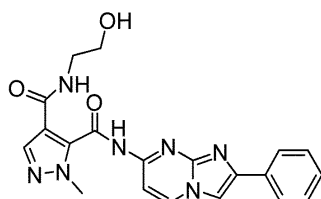
MS (m / e) = 438 . 3 [M + H ⁺] 。

【 0145 】

実施例 3 5

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - [(2 - ヒドロキシーエチル) - アミド] 3 - [(2 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル)

ーアミド]
【化 6 1】



標記化合物を、最後の工程で 2-アミノエタノールを使用し、実施例 29 と同様にし
て得た。 10

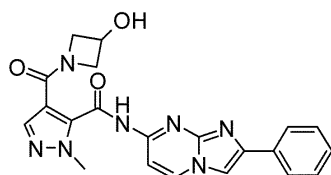
MS (m/e) = 406.4 [M+H⁺]。

【0146】

実施例 36

4-((3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド

【化 6 2】



20

標記化合物を、最後の工程でアゼチジン-3-オールを使用し、実施例 29 と同様にし
て得た。

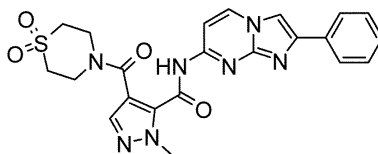
MS (m/e) = 418.3 [M+H⁺]。

【0147】

実施例 37

4-((1,1-ジオキソ-1λ6-チオモルフィン-4-カルボニル)-2-メチル-2
H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド 30

【化 6 3】



標記化合物を、最後の工程でチオモルフィン 1,1-ジオキシドを使用し、実施例 29
と同様にして得た。 40

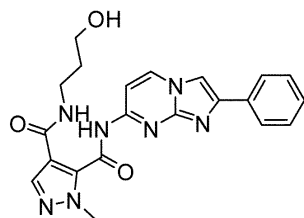
MS (m/e) = 480.2 [M+H⁺]。

【0148】

実施例 38

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-[(3-ヒドロキープロ
ピル)-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)
)-アミド]

【化 6 4】



標記化合物を、最後の工程で 3-アミノプロパン-1-オールを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

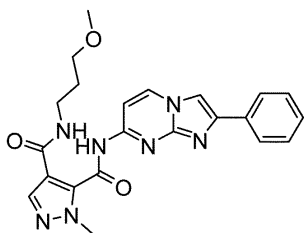
MS (m/e) = 420.2 [M+H⁺]。

【0149】

実施例 39

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-[(3-メトキシプロピル)-アミド] 3-[(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-アミド]

【化 6 5】



標記化合物を、最後の工程で 3-メトキシプロピルアミンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

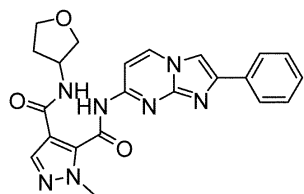
MS (m/e) = 434.3 [M+H⁺]。

【0150】

実施例 40

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 3-[(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-アミド] 4-[(テトラヒドロフラン-3-イル)-アミド]

【化 6 6】



標記化合物を、最後の工程でテトラヒドロフラン-3-イルアミンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

MS (m/e) = 432.3 [M+H⁺]。

【0151】

実施例 41

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-[(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-アミド] 3-[(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-アミド]

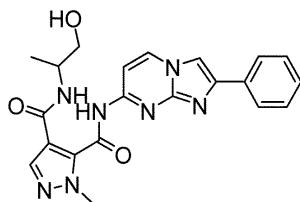
10

20

30

40

【化 6 7】



標記化合物を、最後の工程で 2-アミノプロパン-1-オールを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

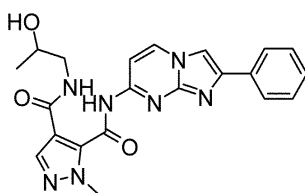
MS (m/e) = 420.1 [M+H⁺]。

【0152】

実施例 42

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-[(2-ヒドロキシプロピル)-アミド] 3-[(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

【化 6 8】



標記化合物を、最後の工程で 1-アミノプロパン-2-オールを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

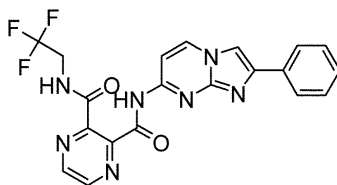
MS (m/e) = 420.2 [M+H⁺]。

【0153】

実施例 43

ピラジン-2,3-ジカルボン酸 2-[(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド] 3-[(2,2,2-トリフルオロエチル)-アミド]

【化 6 9】



工程 1: 3-(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルカルバモイル)-ピラジン-2-カルボン酸

フロ[3,4-b]ピラジン-5,7-ジオン (736 mg, 4.9 mmol) 及び DMA P (58 mg, 触媒) を、DMF (25 mL) 中の 2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルアミン (実施例 1、工程 1、1.00 g, 4.8 mmol) の溶液に加えた。混合物を 78℃ に一晩加熱し、室温に冷ました。生成した沈殿物を濾過により回収し、残留溶媒を減圧下で除去した。このようにして得られた粗生成物 (800 mg, 47%) を、更に精製しないで次の工程で使用した。

MS (m/e) = 361.3 [M+H⁺]。

【0154】

工程 2: ピラジン-2,3-ジカルボン酸 2-[(2-フェニルイミダゾ[1,2

－a] ピリミジン－7－イル)－アミド] 3－[(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－アミド]

密閉可能な管中、T B T U (75mg、0.23mmol)、3－(2－フェニルーイミダゾ[1, 2－a]ピリミジン－7－イルカルバモイル)－ピラジン－2－カルボン酸(70mg、0.19mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(75mg、0.58mmol)を、D M F (2mL)に溶解し、室温で1時間振盪した。次にトリフルオロエチルアミン(23mg、0.23mmol)を加え、混合物を室温で一晩振盪した。標記化合物を反応混合物から分取H P L C (254nm、Agilent Zorbax XdB-C18、ラン：7 min、流速：30 ml/min、勾配：0.0 min：95/5 H₂O/CH₃CN；0.5 min：95/5 H₂O/CH₃CN 4.5 min：5/95 H₂O/CH₃CN；6.9 min 5/95 H₂O/CH₃CN；7 min 95/5 H₂O/CH₃CN)により単離した。
M S (m/e) = 442.2 [M+H⁺]。

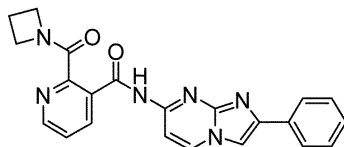
10

【0155】

実施例44

2－(アゼチジン－1－カルボニル)－N－(2－フェニルーイミダゾ[1, 2－a]ピリミジン－7－イル)－ニコチンアミド

【化70】



20

工程1： 3－クロロカルボニル－ピリジン－2－カルボン酸メチルエステル

ピリジン－2, 3－ジカルボン酸 2－メチルエステル(500mg、2.76mmol)を、塩化チオニル(8.21g、68mmol)に溶解し、4時間加熱還流した。過剰量の塩化チオニルを減圧下で除去した。得られた粗生成物(620mg、想定純度60%、収率68%)を、更に精製しないで次の工程で使用した。

【0156】

工程2： 3－[(2－フェニルーイミダゾ[1, 2－a]ピリミジン－7－イル)－(ピリジン－2－[カルボン酸メチルエステル]－3－カルボニル)－カルバモイル]－ピリジン－2－カルボン酸メチルエステル

30

3－クロロカルボニル－ピリジン－2－カルボン酸メチルエステル(620mg、3.1mmol)を、ジクロロメタン(7mL)中の2－フェニルーイミダゾ[1, 2－a]ピリミジン－7－イルアミン(工程1、実施例1、470mg、2.2mmol)及びトリエチルアミン(566mg)の溶液にゆっくりと加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を更なるジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。合わせた有機層を乾燥(Na₂SO₄)させ、溶媒を蒸発させ、標記化合物(490mg、49%)を、残留物から、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝50：50～0：100)により得た。

M S (m/e) = 374.2 [M+H⁺]。

40

【0157】

工程3： 3－(2－フェニルーイミダゾ[1, 2－a]ピリミジン－7－イルカルバモイル)－ピリジン－2－カルボン酸

NaOH(3N、2.2mL、6.6mmol)を、メタノール/THF＝1：1中の3－[(2－フェニルーイミダゾ[1, 2－a]ピリミジン－7－イル)－(ピリジン－2－[カルボン酸メチルエステル]－3－カルボニル)－カルバモイル]－ピリジン－2－カルボン酸メチルエステル(1.18g、2.2mmol)の溶液に加え、混合物を室温で5時間攪拌した。HCl(濃縮)の添加により、混合物をpH＝3に酸性化し、揮発性溶媒を減圧下で蒸発させた。水を得られた懸濁液に加え、混合物を室温で15分間攪拌した。沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させた。このようにして得られた生成

50

物 (290mg、37%) を、更に精製しないで次の工程で使用した。

MS (m/e) = 358.3 [$M-H^+$]。

【0158】

工程4: 2-(アゼチジン-1-カルボニル)-N-(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-ニコチンアミド

TBTU (107mg、0.33mmol)、3-(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルカルバモイル)-ピリジン-2-カルボン酸 (70mg、0.19mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン (108mg、0.3mmol) を、DMF (1mL) に溶解し、室温で30分間振盪した。次にアゼチジン (48mg、0.84mmol) を加え、混合物を室温で一晩振盪した。標記化合物 (9mg、8%) を反応混合物から分取HPLC (254nm、Agilent Zorbax XdB-C18、ラン: 7 min、流速: 30 ml/min、勾配: 0.0 min: 95/5 H₂O/CH₃CN; 0.5min: 95/5 H₂O/CH₃CN 4.5 min: 5/95 H₂O/CH₃CN; 6.9 min 5/95 H₂O/CH₃CN; 7 min 95/5 H₂O/CH₃CN) により単離した。

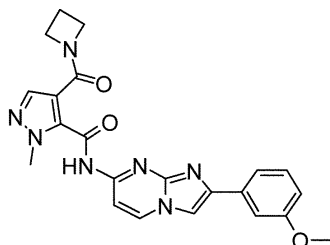
MS (m/e) = 399.2 [$M+H^+$]。

【0159】

実施例45

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(3-メトキシフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド

【化71】



標記化合物を、第1工程で2-(3-メトキシフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルアミンを使用し、実施例29と同様にして調製した。2-(3-メトキシフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルアミンは、2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)-エタノンから、実施例1、工程1と同様にして調製することができる。

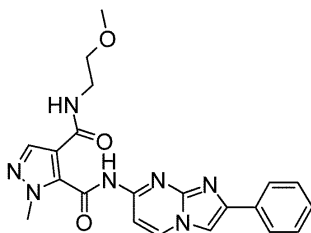
MS (m/e) = 432.2 [$M+H^+$]。

【0160】

実施例46

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-[(2-メトキシエチル)-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

【化72】



標記化合物を、最後の工程で2-メトキシエチルアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

MS (m/e) = 420.2 [$M+H^+$].

【0161】

実施例 47

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-ジエチルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

【化73】



10

標記化合物を、最後の工程でジエチルアミンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

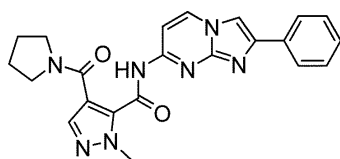
MS (m/e) = 418.3 [$M+H^+$].

【0162】

実施例 48

2-メチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド

【化74】



20

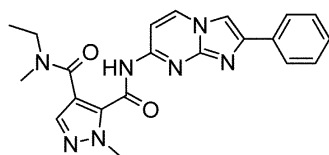
標記化合物を、最後の工程でピロリジンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。MS (m/e) = 416.3 [$M+H^+$].

【0163】

実施例 49

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-(エチル-メチル-アミド) 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

【化75】



30

標記化合物を、最後の工程でエチルメチルアミンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

MS (m/e) = 404.4 [$M+H^+$].

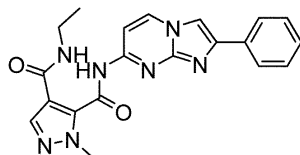
【0164】

実施例 50

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-エチルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

40

【化 7 6】



標記化合物を、最後の工程でエチルアミンを使用し、実施例 2 9 と同様にして得た。
 $MS (m/e) = 390.3 [M+H^+]$ 。

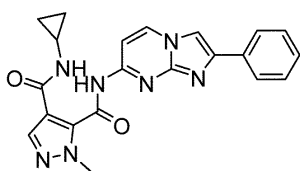
【0165】

10

実施例 5 1

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-シクロプロピルアミド 3-
 [(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

【化 7 7】



20

標記化合物を、最後の工程でシクロプロピルアミンを使用し、実施例 2 9 と同様にして得た。

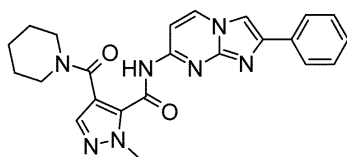
$MS (m/e) = 402.4 [M+H^+]$ 。

【0166】

実施例 5 2

2-メチル-4-(ピペリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸
 (2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド

【化 7 8】



30

標記化合物を、最後の工程でピペリジンを使用し、実施例 2 9 と同様にして得た。
 $MS (m/e) = 430.4 [M+H^+]$ 。

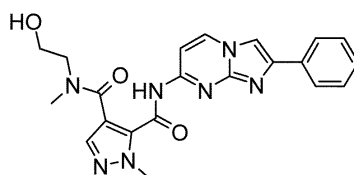
【0167】

実施例 5 3

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-[(2-ヒドロキシーエチル)-メチル-アミド] 3-
 [(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

40

【化 7 9】



標記化合物を、最後の工程で 2-メチルアミノ-エタノールを使用し、実施例 2 9 と同様にして得た。

50

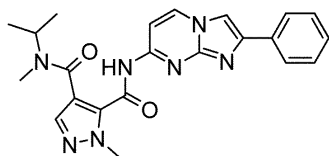
MS (m/e) = 420.2 [M+H⁺].

【0168】

実施例54

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-(イソプロピル-メチル-アミド) 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

【化80】



10

標記化合物を、最後の工程でイソプロピル-メチル-アミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

MS (m/e) = 418.3 [M+H⁺].

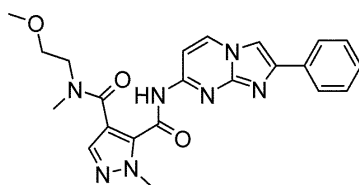
【0169】

実施例55

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミド] 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

20

【化81】



標記化合物を、最後の工程で(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

30

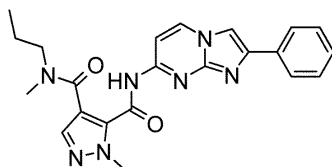
MS (m/e) = 434.4 [M+H⁺].

【0170】

実施例56

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-(メチル-プロピル-アミド) 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

【化82】



40

標記化合物を、最後の工程でメチル-プロピル-アミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

MS (m/e) = 418.3 [M+H⁺].

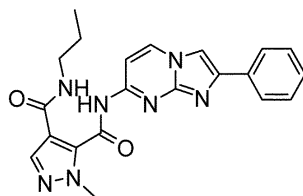
【0171】

実施例57

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド] 4-プロピルアミド

50

【化 8 3】



標記化合物を、最後の工程でプロピルアミンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。
 $MS (m/e) = 404.4 [M+H^+]$ 。

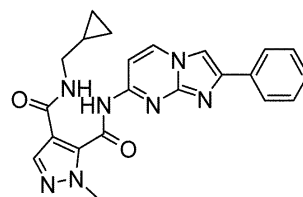
10

【0172】

実施例 58

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-シクロプロピルメチル-アミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

【化 8 4】



20

標記化合物を、最後の工程でシクロプロピルメチルアミンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

$MS (m/e) = 416.4 [M+H^+]$ 。

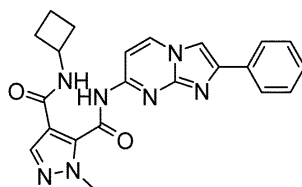
【0173】

実施例 59

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-シクロブチルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

30

【化 8 5】



標記化合物を、最後の工程でシクロブチルアミンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

40

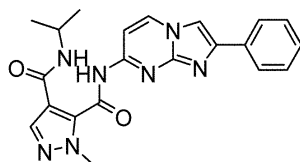
$MS (m/e) = 416.4 [M+H^+]$ 。

【0174】

実施例 60

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-イソプロピルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

【化 8 6】



標記化合物を、最後の工程でイソプロピルアミンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

MS (m/e) = 404.4 [$M+H^+$]。

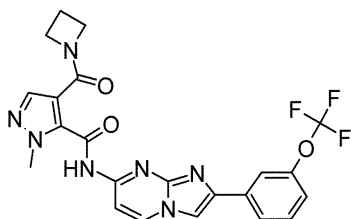
10

【0175】

実施例 61

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸
[2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド

【化 8 7】



20

標記化合物を、2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルアミンを使用し、実施例 29 と同様にして調製した。2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルアミンは、2-ブロモ-1-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-エタノンから、実施例 1、工程 1 と同様にして調製することができる。

MS (m/e) = 486.3 [$M+H^+$]。

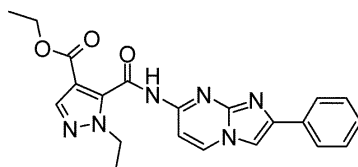
【0176】

30

実施例 62

1-エチル-5-(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【化 8 8】



40

工程 1： 2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸ジエチルエステル

アルゴン雰囲気下、ヒドラジン-水和物塩酸塩 (1.91 g、28 mmol) 及び HCl (水中 36.5%、2.8 mL) を、エタノール (100 mL) 中の 2-ジメチルアミノメチレン-3-オキソコハク酸ジエチルエステル (6.8 g、28 mmol) の溶液に加えた。混合物を、60℃に加熱 (3時間) した。溶媒を蒸発させ、残留物をジクロロメタンに取り、洗浄 (水) した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、溶媒を蒸発させ、標記化合物 (1.81 mg、31%) を、混合物からカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン：酢酸エチル = 100 : 0 ~ 60 : 40) により単離した。

MS (m/e) = 383.3 [$M+H^+$]。

【0177】

50

工程 2 : 2-エチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸ジエチルエステル

ナトリウムエタノレート溶液は、ナトリウム (240mg) をエタノール (30mL) に溶解することにより新たに調製した。2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸ジエチルエステル (800mg、3.77mmol) を、このナトリウムエタノレート溶液 (11mL) に溶解し、室温で10分間攪拌した後、ヨウ化エチル (1.4g、9mmol) を滴下した。添加が完了した後、全ての出発物質が消費されるまで (1時間)、混合物を加熱還流した。次に溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチルに取り、洗浄 (水) した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、蒸発させ、標記化合物 (280mg、31%) を、混合物からカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン：酢酸エチル=100：0～60：40) により単離した。(位置異性体 1-エチル-1H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸ジエチルエステルはまた、単離することもでき、そしてNOE- ^1H -NMRにより、所望の生成物とは区別することができる。)

MS (m/e) = 241.1 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

【0178】

工程 3 : 2-エチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-エチルエステル

2-エチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸ジエチルエステル (280mg、1.2mmol) を、NaOH溶液 (水中0.5M、2.8mL) に懸濁し、HPLC分析が出発物質の消費を示すまで (4時間)、室温で攪拌した。HCl (1N、1mL) を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、蒸発させ、標記化合物 (200mg、81%) を、混合物からカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン：酢酸エチル=100：0～60：40) により単離した。MS (m/e) = 211.1 [$\text{M}-\text{H}^+$]。

【0179】

工程 4 : 1-エチル-5-(2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イルカルバモイル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル

TBTU (1.1g) 及びジイソプロピルエチルアミン (1.1g) を、DMF (7mL) 中の2-エチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-エチルエステル (610mg) の溶液に加え、混合物を室温で30分間攪拌した。2-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イルアミン (実施例1、工程1、725mg) を、明黄色の溶液に加え、混合物を室温で週末にかけて攪拌した。水 (15mL) を加え、混合物を更に15分間攪拌した。精製のために、沈殿物をDMF (5mL) 及び水 (10mL) に懸濁し、濾過した；この方法を4回繰り返した。このようにして得られた標記化合物 (150mg、13%) を減圧下で乾燥させた。

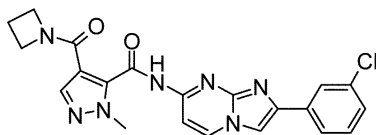
MS (m/e) = 405.4 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

【0180】

実施例 63

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(3-クロロフェニル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル] -アミド

【化89】



標記化合物を、第1工程で2-(3-クロロフェニル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イルアミンを使用し、実施例29と同様にして調製した。2-(3-クロロフェニル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イルアミンは、2-ブロモ-1-(3-クロロフェニル)-エタノンから、実施例1、工程1と同様にして調製することができる。

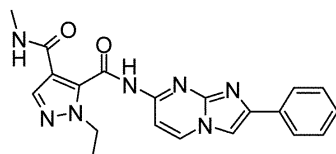
MS (m/e) = 436.2 [$M+H^+$].

【0181】

実施例 64

2-エチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-メチルアミド 3-[(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

【化90】



10

工程 1: 5-(クロロカルボニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

2-エチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-エチルエステル (実施例 62、工程 3、1.47 g、6.93 mmol) 及び塩化チオニル (19.0 g、11.6 mL、159 mmol) を合わせて、明黄色の溶液を与えた。反応混合物を還流下、5 時間攪拌した。過剰量の塩化チオニルを減圧下で除去し、残留塩化チオニルを減圧下で除去した。標記化合物 (1.6 g、推定純度 37%、収率 37%) を次の工程で更に精製しないで使用した。

20

MS (m/e) = 390.3 [$M+H^+$].

【0182】

工程 2: 1-エチル-5-(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-アミン (実施例 1、工程 1、648 mg、3.08 mmol) 及びトリエチルアミン (519 mg、715 μ L、5.13 mmol) を、ジクロロメタン (15 mL) と合わせて明褐色の溶液を与えた。5-(クロロカルボニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.6 g、2.57 mmol) を、ジクロロメタンで希釈し、0℃で滴下した。反応物を一晩攪拌した。反応混合物を、水 20 mL に注ぎ、ジクロロメタン (2×50 mL) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、50 g、ヘプタン中の 50%~100% EtOAc) により精製した。得られた生成物は、イミド (アミンに付加される 2 個の酸クロリド) を不純物として含有していたが、次の工程 (ここで、標記化合物及び不純物は、同じ生成物を与える) で使用した。標記化合物を明褐色の固体 (510 mg、49.1%) として得た。

30

MS (m/e) = 405.4 [$M+H^+$].

【0183】

工程 3: 2-エチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-メチルアミド 3-[(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

メチルアミン (メタノール中 2N 液、0.61 mL) を、THF (0.6 mL) 中の 1-エチル-5-(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (33 mg) の溶液に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、標記化合物 (16 mg、50%) を、分取 HPLC (254 nm、Agilent Zorbax XdB-C18、ラン: 7 min、流速: 30 ml/min、勾配: 0.0 min: 95/5 H_2O/CH_3CN ; 0.5 min: 95/5 H_2O/CH_3CN 4.5 min: 5/95 H_2O/CH_3CN ; 6.9 min 5/95 H_2O/CH_3CN ; 7 min 95/5 H_2O/CH_3CN) により単離した。

40

MS (m/e) = 390.3 [$M+H^+$].

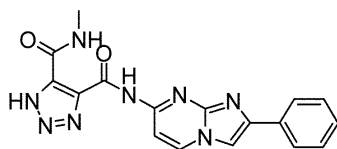
【0184】

実施例 65

1H-[1,2,3]トリアゾール-4,5-ジカルボン酸 5-メチルアミド 4-[(

50

2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]
【化91】



標記化合物を、5-(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イルカルバモイル)-3H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル（実施例26）から、実施例31と同様にして得た。

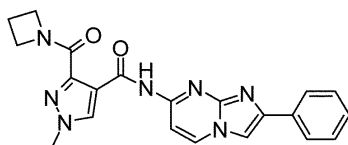
MS (m/e) = 363. 2 [M+H⁺].

【0185】

実施例66

3-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド

【化92】



工程1： 1-メチル-4-(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

0℃で、プロピルホスホン酸無水物（1-プロパンホスホン酸環状無水物、酢酸エチル中50%、7.4mL、2.5当量）を、酢酸エチル（20mL）中の2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-アミン（実施例1、工程1、1.27g、6mmol）、1-メチル-1H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3-エチルエステル（1.00g、5mmol）、及びエチルジイソプロピルエチルアミン（2.0mL、15mmol）の溶液にゆっくりと加えた。混合物を0℃で30分間、次いで室温で48時間攪拌した。混合物を酢酸エチルに取り、水で洗浄した。合わせた水層をpH=9に調整（NaOH）し、ジクロロメタンで抽出した。全ての有機層を合わせ、乾燥（Na₂SO₄）させ、蒸発させた。標記化合物（580mg、29%）を、残留物からカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘプタン：酢酸エチル=100：0～80：20）により得た。（1-メチル-1H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 3-エチルエステルは、Plerez et al., Spanish patent appl. ES 493459の方法により得た。）MS (m/e) = 391. 2 [M+H⁺].

【0186】

工程2： 1-メチル-4-(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

NaOH（3N、1.5mL）を、THF（5mL）とメタノール（5mL）との混合物中の1-メチル-4-(2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル（390mg、1.5mmol）の溶液に加え、混合物を室温で3時間攪拌した。水（10mL）を加え、HClの添加により混合物を酸性化（pH=3）した。混合物を30分間攪拌し、濾過した。得られた沈殿物を少量の水で洗浄し、減圧下で乾燥させた。このようにして得られた標記化合物（240mg、45%）は、次の工程で使用するために十分に純粋であった。

MS (m/e) = 363. 3 [M+H⁺].

【0187】

工程3： 3-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド

標記化合物を、1-メチル-4-(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸から、実施例29、工程6と同様にして得た。

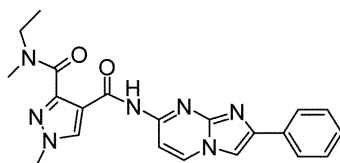
MS (m/e) = 402.3 [$M+H^+$]。

【0188】

実施例67

1-メチル-1H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 3-(エチル-メチル-アミド) 4-[(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

【化93】



10

標記化合物を、エチル-メチル-アミンから、実施例66と同様にして調製した。

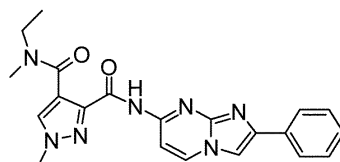
MS (m/e) = 404.2 [$M+H^+$]。

【0189】

実施例68

1-メチル-1H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-(エチル-メチル-アミド) 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

【化94】



20

標記化合物を、実施例67の調製の間（おそらくは、最終カップリング工程の間にイミドタイプの中間体を介して）、副生成物として得た。

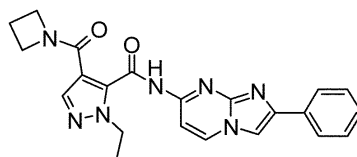
MS (m/e) = 404.2 [$M+H^+$]。

【0190】

実施例69

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-エチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド

【化95】



30

40

工程1： 1-エチル-5-(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

標記化合物を、1-エチル-5-(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（実施例56、工程2）から、実施例29、工程5と同様にして調製した。

MS (m/e) = 377.3 [$M+H^+$]。

【0191】

工程2： 4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-エチル-2H-ピラゾール-3-

50

カルボン酸（２－フェニル－イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリミジン－７－イル）－アミド

標記化合物を、１－エチル－５－（２－フェニル－イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリミジン－７－イルカルバモイル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸から、実施例２９、工程６と同様にして調製した。

MS (m/e) = 416.3 [M+H⁺]。

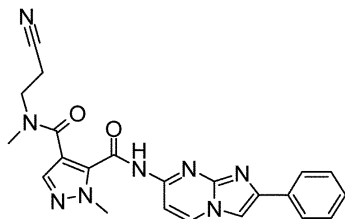
【０１９２】

実施例７０

２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３，４－ジカルボン酸 ４－〔（２－シアノーエチル）－メチルーアミド〕 ３－〔（２－フェニル－イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリミジン－７－イル）－アミド〕

10

【化９６】



標記化合物を、（２－シアノーエチル）－メチルーアミンから、実施例２９、工程６と同様にして調製した。

20

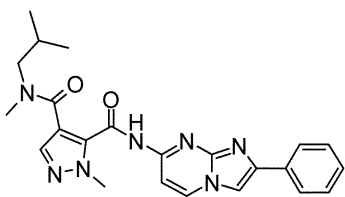
MS (m/e) = 429.3 [M+H⁺]。

【０１９３】

実施例７１

２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３，４－ジカルボン酸 ４－（イソブチルーメチルーアミド） ３－〔（２－フェニル－イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリミジン－７－イル）－アミド〕

【化９７】



30

標記化合物を、イソブチルーメチルーアミンから、実施例２９、工程６と同様にして調製した。

MS (m/e) = 432.4 [M+H⁺]。

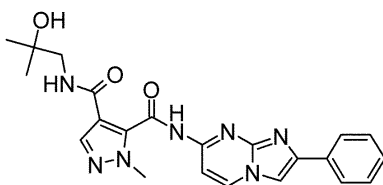
【０１９４】

実施例７２

２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３，４－ジカルボン酸 ４－〔（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－アミド〕 ３－〔（２－フェニル－イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリミジン－７－イル）－アミド〕

40

【化９８】



50

標記化合物を、2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル-アミンから、実施例29、工程6と同様にして調製した。

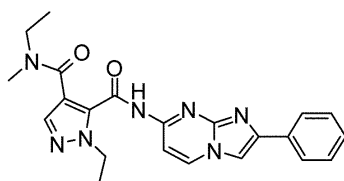
MS (m/e) = 434.3 [$M+H^+$]。

【0195】

実施例73

2-エチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-(エチル-メチル-アミド) 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

【化99】



10

標記化合物を、エチル-メチル-アミンから、実施例69、工程2と同様にして調製した。

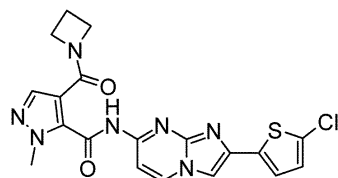
MS (m/e) = 418.3 [$M+H^+$]。

【0196】

実施例74

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド

【化100】



30

標記化合物を、2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルアミンを使用し、実施例29と同様にして調製した。2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルアミンは、2-ブromo-1-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-エタノンから、実施例1、工程1と同様にして調製することができる。

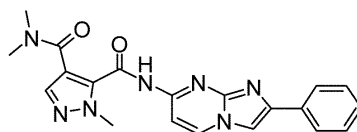
MS (m/e) = 442.2 [$M+H^+$]。

【0197】

実施例75

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-ジメチルアミド 3-[(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

【化101】



標記化合物を、ジメチルアミン塩酸塩から、実施例29、工程6と同様にして調製した。

MS (m/e) = 390.3 [$M+H^+$]。

50

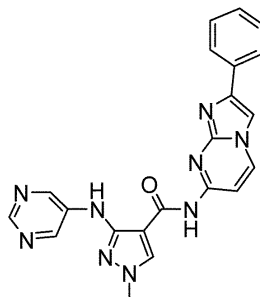
40

【0198】

実施例76

1-メチル-3-(ピリミジン-5-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド

【化102】



10

工程1： 1-メチル-3-(ピリミジン-5-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-
カルボン酸エチルエステル

アルゴン雰囲気下、酢酸パラジウム(II) (79mg)を、次いで、キサントホス(4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン、256mg)を、5-ブロモピリジン(2.0g)、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル(1.5g)、 K_2CO_3 (2.2g)、水(0.33mL)、及びオーキシレン(20mL)の混合物に加えた。混合物を140℃に17時間加熱した。冷却及びジクロロメタン(50mL)の添加をして、混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。標記化合物(1.52g、69%)を、残留物からカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチルの勾配)により得た。

20

MS (m/e) = 248.2 [M+H⁺]。

【0199】

工程2： 1-メチル-3-(ピリミジン-5-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-
カルボン酸(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド

トリメチルアルミニウム(トルエン中2M溶液、0.3mL)を、ジオキサン(5mL)中の2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルアミン(実施例1、工程1、128mg)の攪拌した懸濁液に加え、混合物を室温で2時間攪拌した。次に1-メチル-3-(ピリミジン-5-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル(50mg)を一度に加え、混合物を100℃に17時間に加熱した。冷却して、水(0.5mL)を加え、続いて少量のメタノール及びジクロロメタンを加えて、大部分清澄な溶液を得た。幾分かの $MgSO_4$ を加え、混合物を15分間攪拌し、濾過した。濾液を濃縮し、標記化合物(23mg、28%)を残留物から、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノールの勾配)により単離し、続いて粉碎(メタノール)した。

30

MS (m/e) = 412.2 [M+H⁺]。

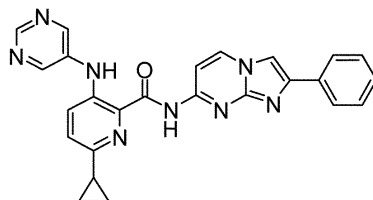
40

【0200】

実施例77

6-シクロプロピル-3-(ピリミジン-5-イルアミノ)-ピリジン-2-カルボン酸
(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド

【化 103】



工程 1： 6-シクロプロピル-3-(ピリミジン-5-イルアミノ)-ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

10

アルゴン雰囲気下、酢酸パラジウム (II) (101mg) を、次いでキサントホス (4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサントホス、325mg) を、5-ブロモピリジン (2.5g)、3-アミノ-6-シクロプロピル-ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル (2.32g)、 K_2CO_3 (2.8g)、水 (0.43mL)、及び α -キシレン (30mL) の混合物に加えた。混合物を 140℃ に 17 時間加熱した。冷却及びジクロロメタン (50mL) の添加をして、混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。標記化合物 (2.59g、81%) を、残留物からカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチルの勾配) により得た。

(3-アミノ-6-シクロプロピル-ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルは、Georg Jaeschke et al., U.S. Pat. Appl. Publ. (2006) US2006199960 の方法により調製することができる。)

20

MS (m/e) = 285.2 [$M+H^+$]。

【0201】

工程 2： 6-シクロプロピル-3-(ピリミジン-5-イルアミノ)-ピリジン-2-カルボン酸 (2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-アミド

トリメチルアルミニウム (トルエン中 2M 溶液、0.26mL) を、ジオキサン (5mL) 中の 2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イルアミン (実施例 1, 工程 1, 111mg) の攪拌した懸濁液に加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。次に 6-シクロプロピル-3-(ピリミジン-5-イルアミノ)-ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル (50mg) を一度に加え、混合物を 100℃ に 17 時間加熱した。冷却し、水 (0.5mL) を加え、続いて少量のメタノール及びジクロロメタンを加えて、大部分清澄な溶液を得た。幾分かの $MgSO_4$ を加え、混合物を 15 分間攪拌し、濾過した。濾液を濃縮し、標記化合物 (44mg、56%) を残留物からカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノールの勾配) により単離し、続いて粉碎 (メタノール) した。

30

MS (m/e) = 449.2 [$M+H^+$]。

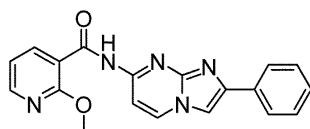
【0202】

実施例 78

2-メトキシ-N-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) ニコチンアミド

40

【化 104】



テトラヒドロフラン (10mL) 中の 2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-アミン (200mg、951 μ mol、当量：1.00)、2-メトキシニコチン酸 (146mg、951 μ mol、当量：1.00)、ジイソプロピルエチルアミン (369mg、498 μ L、2.85mmol、当量：3) 及び 50% 酢酸エチル中のプロピルホスホン酸無水

50

物（1.21 g、1.12 mL、1.9 mmol、当量：2）を、60℃で18時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水で2回、そしてブラインで1回洗浄し、有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗物質をシリカゲル上に供し、溶離剤として酢酸エチル／メタノール 0～10%を使用する20 g シリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2-メトキシ-N-（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）ニコチンアミド（36 mg、11%）を明黄色の固体として得た。MS：m/e = 346.1（M+H⁺）、融点：225～226℃。

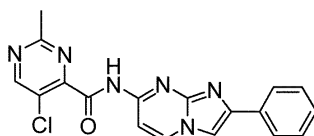
【0203】

実施例79

5-クロロ-2-メチル-N-（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）ピリミジン-4-カルボキサミド

10

【化105】



テトラヒドロフラン（6 mL）中の5-クロロ-2-メチルピリミジン-4-カルボン酸（100 mg、0.579 mmol）、2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-アミン（146 mg、0.695 mmol、1.2当量）、ジイソプロピルエチルアミン（304 μL、1.74 mmol、3当量）、及び50%酢酸エチル中のプロピルホスホン酸無水物（854 μL、1.45 mmol、2.5当量）の混合物を、25℃で1日間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水で2回洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させた。粗物質を、溶離剤として100%酢酸エチルを使用する20 g シリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、5-クロロ-2-メチル-N-（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）ピリミジン-4-カルボキサミド（64 mg、30.3%）を黄色の固体として得た。MS：m/e = 365.1（M+H⁺）、融点：>250℃。

20

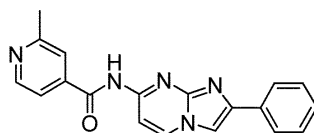
【0204】

実施例80

2-メチル-N-（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）イソニコチンアミド

30

【化106】



テトラヒドロフラン（10 mL）中の2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-アミン（156 mg、0.766 mmol、1当量）、2-メチルイソニコチン酸（116 mg、0.842 mmol、1.1当量）、50%酢酸エチル中のプロピルホスホン酸無水物（1.13 mL、1.91 mmol、2.5当量）、及びエチルジイソプロピルアミン（0.535 mL、3.06 mmol、4当量）の混合物を、室温で18時間撹拌した。次に溶液を4時間還流した。混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。溶離剤としてジクロロメタン＋5%メタノールを使用する12 g RediSep シリカ・カートリッジクロマトグラフィーでの残留物の精製により、2-メチル-N-（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）イソニコチンアミド（45 mg、17.8%）を黄色の固体として得た。MS：m/e = 330.2（M+H⁺）、融点：255～7℃。

40

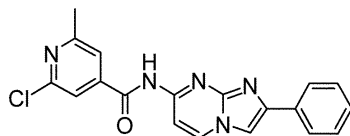
【0205】

50

実施例 8 1

2-クロロ-6-メチル-N-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)イソニコチンアミド

【化107】



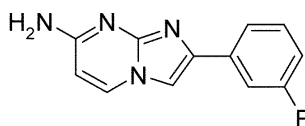
テトラヒドロフラン（10 mL）中の2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-アミン（141 mg、0.671 mmol、1当量）、2-クロロ-6-メチルイソニコチン酸（127 mg、0.738 mmol、1.1当量）、50%酢酸エチル中のプロピルホスホン酸無水物（0.98 mL、1.68 mmol、2.5当量）、及びエチルジイソプロピルアミン（0.47 mL、2.68 mmol、4当量）の混合物を、4時間還流した。混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で、水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。溶離剤として酢酸エチルを使用する20 g Silicycle シリカ・カートリッジクロマトグラフィーでの残留物の精製により、2-クロロ-6-メチル-N-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-イソニコチンアミド（129 mg、52.9%）を黄色の固体（ヘプタン/酢酸エチル 7/3からの結晶化）として得た。MS：m/e = 364.0 (M+H⁺)、融点：148~151 °C。

【0206】

実施例 8 2~111で使用する、式（3）の中間体化合物

2-(3-フルオロフェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イルアミン

【化108】



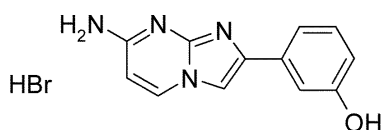
2-ブロモ-1-(3-フルオロフェニル)エタノン（10.9 g、50 mmol）を、アセトン（185 mL）中の2,4-ジアミノピリミジン（3.70 g、34 mmol）の溶液に加え、混合物を6時間加熱還流した。冷却した懸濁液を濾過し、沈殿物をアセトン（50 mL）で洗浄した。固体を、水（35 mL）及びNH₄OH水溶液（25%、50 mL）に再懸濁し、次にそれをガラス繊維紙で回収し、濾液をH₂O（75 mL）で洗浄した。減圧下で乾燥させた後、生成物を黄色の固体（5.56 g、72%）として得た。

MS (m/z) = 229.1 [M+H⁺]。

【0207】

3-(7-アミノイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2-イル)-フェノール臭化水素酸

【化109】



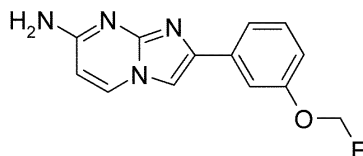
2-(3-メトキシフェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イルアミン（2.5 g、10.4 mmol；実施例 4 5 への中問体）を、HBr 水溶液 25 mL（48%）と合わせて、明黄色の懸濁液を与えた。反応混合物を48時間還流した。室温に冷ました後、H₂Oを加え、褐色の懸濁液を濾過した。固体をH₂Oで洗浄し、HV（高真空）

中 40℃で乾燥させて、標記化合物 (2.75 g、86%) を白色の固体として得た。
MS (m/z) = 227.2 [M+H⁺]。

【0208】

2- (3-フルオロメトキシフェニル) -イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イルアミン

【化110】



10

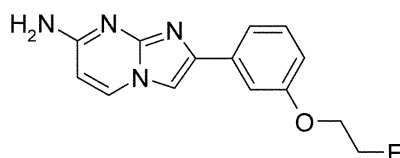
密閉管中、3- (7-アミノイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) フェノール臭化水素酸 (260 mg、0.85 mmol) を、DMF (3 mL) 中で合わせて褐色の溶液を与えた。トルエン-4-スルホン酸フルオロメチルエステル (249 mg、1.22 mmol; CAS Nr. 114435-86-8) を、DMFに溶解し、加えた。Cs₂CO₃ (527 mg、1.62 mmol) を加えた。反応混合物をアルゴン下、70℃に9時間加熱し、次に攪拌を室温で一晩続けた。反応混合物をH₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、減圧下で濃縮し、粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (50 g SiO₂、DCM/MeOH/NH₃ 水溶液 140:10:1) により精製した。標記化合物 (105 mg、48%) を黄色の固体として得た。MS (m/z) = 259.1 [M+H⁺]。

20

【0209】

2- [3- (2-フルオロエトキシ) -フェニル] -イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イルアミン

【化111】



30

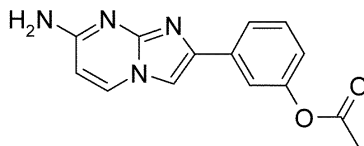
密閉管中、3- (7-アミノイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) フェノール臭化水素酸 (800 mg、2.6 mmol) を、DMF (4.0 mL) と合わせて明褐色の溶液を与えた。DMF (4.0 mL) に溶解した1-ブロモ-2-フルオロエタン (476 mg、3.75 mmol) 及びCs₂CO₃ (1.62 g、4.97 mmol) を加えた。反応混合物を70℃で23時間攪拌した。H₂O (50 mL) を反応混合物に加え、生成物をEtOAc (3×40 mL) で抽出した。MgSO₄での乾燥、濾過そして減圧下での濃縮の後、粗生成物 (橙色の油状物) を、フラッシュクロマトグラフィー (50 g SiO₂-NH₂ カートリッジ、溶離剤: CH₂Cl₂ ~ CH₂Cl₂/MeOH 95:5) により精製して、標記化合物 (150 mg、21%) を得た。MS (m/z) = 273.1 [M+H⁺]。

40

【0210】

酢酸 3- (7-アミノイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) -フェニルエステル

【化 1 1 2】



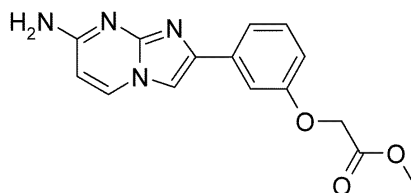
マイクロ波用バイアルに、3-(7-アミノイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)フェノール臭化水素酸(500mg、1.63mmol)、無水酢酸(199mg、185μL、1.95mmol)及びピリジン(5.00mL)を加えた。バイアルに蓋をし、マイクロ波で120℃にて15分間加熱した。H₂Oを反応混合物に加え、10% NaHCO₃水溶液の添加によりpHを約7~8に設定した。生成物をCH₂Cl₂で抽出し、次に溶媒を一部蒸発させ、形成された固体を回収し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂カートリッジ; 溶離剤: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃水溶液 140:10:1)により精製した。白色の固体(207mg、45%)。

MS(m/z) = 269.1 [M+H⁺]。

【0211】

[3-(7-アミノイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)-フェノキシ]-酢酸メチルエステル

【化 1 1 3】



3-(7-アミノイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)フェノール臭化水素酸(100mg、0.33mmol)を、DMF(0.2mL)と合わせて明褐色の懸濁液を与えた。メチル-2-ブロモアセタート(55mg、0.36mmol)及びCs₂CO₃(424mg、1.3mmol)を加え、反応混合物を密閉管中で65℃にて2時間攪拌した。反応混合物をカラムに直接置き、生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂-NH₂カートリッジ; 溶離剤: CH₂Cl₂/MeOH 95:05)により単離して、標記化合物(57mg、58%)を明黄色の固体として得た。

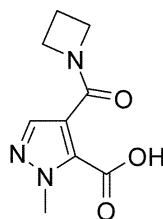
MS(m/z) = 299.1 [M+H⁺]。

【0212】

実施例82~111で使用するカルボン酸中間体

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

【化 1 1 4】



工程1: アゼチジン-1-イル-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-メタノン

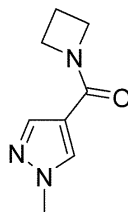
10

20

30

40

【化 1 1 5】



1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1.0 g、7.93 mmol; CAS Nr. 5952-92-1) を、DMF (10.0 mL) と合わせて無色の溶液を与えた。Et₃N (2.41 g、3.32 mL、23.8 mmol) 及び 2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボラート (TBTU、2.8 g、8.72 mmol) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。アゼチジン (475 mg、8.33 mmol) を加え、攪拌を一晩続けた。DMFを高真空中で一部除去し、H₂O及び10% NaHCO₃水溶液を残留物に加え、化合物をEtOAcで抽出した。Na₂SO₄での乾燥、濾過そして減圧下での濃縮の後、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (50 g SiO₂-NH₂カートリッジ; 溶離剤: CH₂Cl₂/MeOH 95:05) により精製した。水相の完全蒸発及び2回目のクロマトグラフィーにより、更なる生成物を単離した。白色の固体 (971 mg、74%)。MS (m/z) = 166.2 [M+H⁺]。

10

20

【0 2 1 3】

工程 2: 4-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

アゼチジン-1-イル (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノン (467.2 mg、2.83 mmol) を、N₂ 下、THF (10.0 mL) と合わせて無色の溶液を与えた。1,1,4,7,7-ペンタメチルジエチレントリアミン (539 mg、650 µL、3.11 mmol) を加え、溶液を-78℃に冷却し、ヘプタン中の1.6 M tBuLi (2.65 mL、4.24 mmol、当量: 1.50) を一滴ずつ加えた。30分間の攪拌の後、過剰量のドライアイスを用意深く加えた。-78℃で5分後、黄色の懸濁液を室温に温まるにまかせた。1時間の攪拌の後、H₂Oを反応混合物に加え、抽出 (CH₂Cl₂) を行った。1N HCl 溶液を用いてH₂O層を酸性化し、酸を抽出 (CH₂Cl₂) した。Na₂SO₄での乾燥、濾過そして減圧下での濃縮の後、生成物を高真空中で乾燥させた。オフホワイトの固体 (496 mg、84%)。MS (m/z) = 210.1 [M+H⁺]。

30

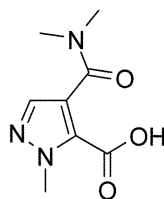
【0 2 1 4】

以下のカルボン酸中間体を、4-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸と同様にして調製した:

【0 2 1 5】

4-(ジメチルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

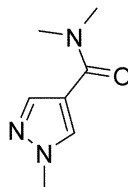
【化 1 1 6】



40

工程 1: N, N-1-トリメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 1 7】



1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1.00 g、7.93 mmol) 及びジメチルアミン塩酸塩 (679 mg、8.33 mmol) から。オフホワイトの固体 (1.12 g、92%)。

MS (m/z) = 154.1 [$M+H^+$]。

【0 2 1 6】

工程 2: 4-(ジメチルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

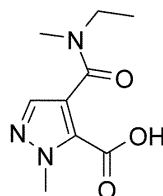
N, N-1-トリメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (300 mg、1.96 mmol) から。白色の固体 (329 mg、82%)。

MS (m/z) = 198.1 [$M+H^+$]。

【0 2 1 7】

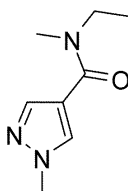
4-(エチル(メチル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

【化 1 1 8】



工程 1: N-エチル-N-1-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 1 9】



1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1 g、7.93 mmol) 及び N-メチルエタンアミン (492 mg、715 μ L、8.33 mmol) から、オフホワイトの固体 (995 mg、75%)。

MS (m/z) = 168.1 [$M+H^+$]。

【0 2 1 8】

工程 2: 4-(エチル(メチル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

N-エチル-N-1-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (514.4 mg、3.08 mmol) から。明褐色の固体 (460 mg、69%)。

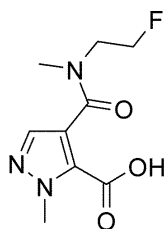
MS (m/z) = 212.1 [$M+H^+$]。

【0 2 1 9】

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

ル-5-カルボン酸

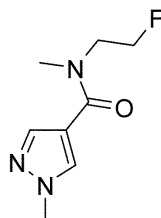
【化120】



10

工程1： 1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (2-フルオロエチル)-
メチルアミド

【化121】



20

1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1.0 g、7.93 mmol) 及び 2-フルオロ-N-メチルエタンアミン塩酸塩 (991 mg、8.72 mmol) から。黄色の油状物 (1.41 g、92%)。

MS (m/z) = 186.1 [M+H⁺]。

【0220】

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

1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (2-フルオロエチル)-メチルアミド (500 mg、2.7 mmol) から。明褐色の粘性油状物 (307 mg、50%)。

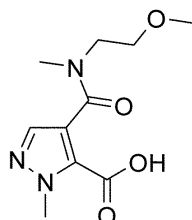
30

MS (m/z) = 230.2 [M+H⁺]。

【0221】

4-((2-メトキシエチル)(メチル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

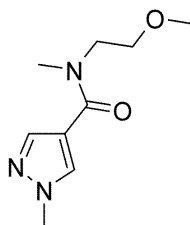
【化122】



40

工程1： N-((2-メトキシエチル)-N-1-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 2 3】



1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (500 mg、3.96 mmol) 及び 2-メトキシ-N-メチルエタンアミン (389 mg、4.36 mmol) から。無色の液体 (580 mg、74%)。

MS (m/z) = 198.2 [$M+H^+$]。

【0 2 2 2】

工程 2: 4-((2-メトキシエチル)(メチル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

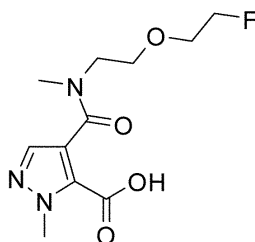
N-(2-メトキシエチル)-N-1-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (550 mg、2.79 mmol) から。無色のロウ状の固体 (590 mg、88%)。

MS (m/z) = 240.1 [$M-H^-$]。

【0 2 2 3】

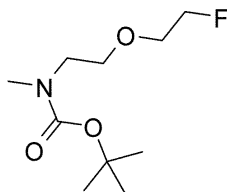
4-((2-(2-フルオロエトキシ)エチル)(メチル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

【化 1 2 4】



工程 1: [2-(2-フルオロエトキシ)-エチル]-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル

【化 1 2 5】



トルエン (35 mL) 中の (2-ヒドロキシエチル)-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル (CAS Nr. 57561-39-4; 2.50 g、14.3 mmol) の溶液に、KOH (2.8 g、50 mmol) 及び Bu₄NHSO₄ (0.97 mg、2.86 mmol) を注ぎ加えた。無溶媒の1-ブロモ-2-フルオロエタン (2.72 g、21.4 mmol) をゆっくりと加えている間、反応混合物を激しく攪拌し、50℃に加熱した。温度を80℃に上昇させ、3~5時間維持した。反応混合物を室温に冷まし、水 (50 mL) を加え、1N HCl 溶液で pH を 7 に調整した。EtOAc (2×150 mL) での抽出、ブラインでの洗浄、Na₂SO₄ での乾燥、そして減圧下での濃縮により、粗生成物を得た。粗物質を、EtOAc:ヘキサン (10:90~20:80) によるシリカカラムクロマトグラフィーに

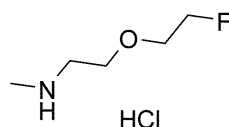
付して、所望の生成物を明黄色の液体（1.2 g、38%）として得た。

MS (m/z) = 122.0 [M-Boc+]; 166.2 [M-tBu+]。

【0224】

工程2: [2-(2-フルオロエトキシ)エチル]ーメチルーアミン塩酸塩

【化126】



10

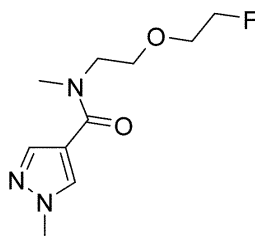
乾燥1,4-ジオキサン（20 mL）中の[2-(2-フルオロエトキシ)エチル]ーメチルーカルバミン酸tert-ブチルエステル（2.00 g、0.05 mmol）の攪拌した溶液に、1,4-ジオキサン中の4M HCl（22.6 mL、90 mmol）を0℃で滴下した。反応混合物を室温で5時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去した。粗物質をヘキサンで洗浄し、減圧下で乾燥させて、所望の生成物[2-(2-フルオロエトキシ)エチル]ーメチルーアミン塩酸塩を淡黄色の固体（1.2 g、84%）として得た。

MS (m/z) = 122.0 [M+H⁺]。

【0225】

工程3: N-(2-(2-フルオロエトキシ)エチル)ーN-1-ジメチルー1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化127】



20

1-メチルー1H-ピラゾール-4-カルボン酸（1.00 g、7.93 mmol）及び[2-(2-フルオロエトキシ)エチル]ーメチルーアミン塩酸塩から。明黄色の油状物（1.82 g、95%）。

MS (m/z) = 230.2 [M+H⁺]。

【0226】

工程4: 4-((2-(2-フルオロエトキシ)エチル)(メチル)カルバモイル)ー1-メチルー1H-ピラゾール-5-カルボン酸

N-(2-(2-フルオロエトキシ)エチル)ーN-1-ジメチルー1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（500 mg、2.18 mmol）から。黄色の油状物（448 mg、88%）。

MS (m/z) = 272.1 [M-H-]。

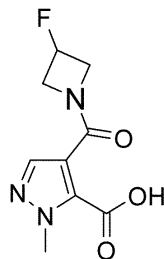
【0227】

4-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)ー1-メチルー1H-ピラゾール-5-カルボン酸

30

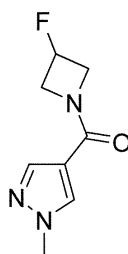
40

【化 1 2 8】



工程 1： (3-フルオロアゼチジン-1-イル) (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノン

【化 1 2 9】



1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1.0 g、7.93 mmol) 及び 3-フルオロアゼチジン塩酸塩 (884 mg、7.93 mmol) から。オフホワイトの固体 (597 mg、41%)。

MS (m/z) = 184.1 [M+H⁺]。

【0 2 2 8】

工程 2： 4-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

(3-フルオロアゼチジン-1-イル) (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノン (500 mg、2.73 mmol) から。白色の固体 (352 mg、57%)。

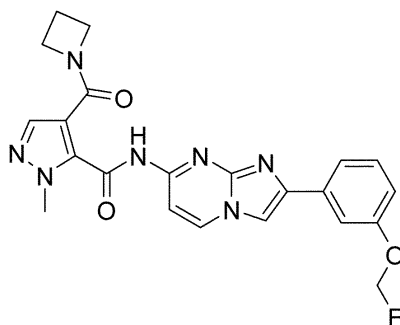
MS (m/z) = 226.2 [M+H⁺]。

【0 2 2 9】

実施例 8 2

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-N-(2-(3-(フルオロメトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

【化 1 3 0】



2-(3-フルオロメトキシフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルアミン (100 mg、0.387 μmol) を、EtOAc (2.0 mL) と合わせて明黄色の懸濁液を与えた。4-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (97 mg、465 μmol) 及び DIPEA (300 mg、406 μL、

10

20

30

40

50

2.32 mmol)を加えた。反応混合物を0℃に冷却し、n-プロピルホスホン酸無水物、環状トリマー(616 mg、582 μL、968 μmol)を一滴ずつ加えた。0℃で30分間攪拌した後、反応混合物を温まるにまかせ、室温で一晩攪拌した。次に反応混合物を10% NaHCO₃水溶液で希釈し、EtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機層を乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(10 g SiO₂; 溶離剤: CH₂Cl₂→CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 140:10:1)により精製した。得られた物質をCH₂Cl₂に溶解し、生成物をEt₂Oで沈殿させ、濾別し、Et₂Oで洗浄し、HVで一晩乾燥させた。黄色の固体(89 mg、47%)。

MS (m/z) = 450.2 [M+H⁺]。

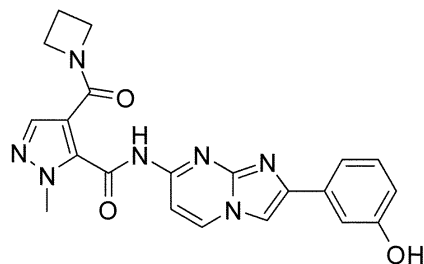
10

【0230】

実施例83

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸[2-(3-ヒドロキシフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド

【化131】



20

3-(7-(4-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)フェニルアセタート(実施例105; 25 mg、54.4 μmol)を、MeOH(0.7 mL)、CH₂Cl₂(0.2 mL)及びH₂Oと合わせて黄色の溶液を与えた。NaHCO₃(4.57 mg、54.4 μmol)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。沈殿した明黄色の固体を濾過し、MeOH及びH₂Oで洗浄した。高真空下で一晩乾燥させた後、生成物(13 mg、56%)を明黄色の固体として得た。

30

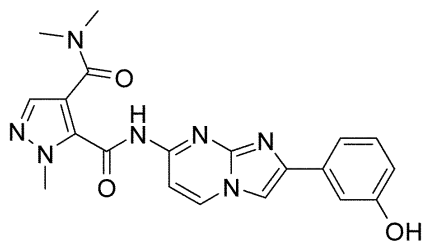
MS (m/z) = 418.2 [M+H⁺]。

【0231】

実施例84

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-ジメチルアミド 3-{[2-(3-ヒドロキシフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド}

【化132】



40

3-(7-(4-(ジメチルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)フェニルアセタート(実施例93、46.7 mg、104 μmol)を、MeOH(1.5 mL)及びH₂Oと合わせて

50

黄色の溶液を与えた。 NaHCO_3 (8.77mg、0.75mL、104 μmol) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。0.1N HCl 溶液で、反応混合物をクエンチしてpH 7とし、溶媒を乾燥するまで蒸発させ、残留物を2回の連続フラッシュクロマトグラフィー (10g SiO_2 カートリッジ; 溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 水溶液 140:10:1; 次に10g SiO_2 - NH_2 カートリッジ; 溶離剤: CH_2Cl_2) により精製した。明黄色の固体 (18mg、42%)。

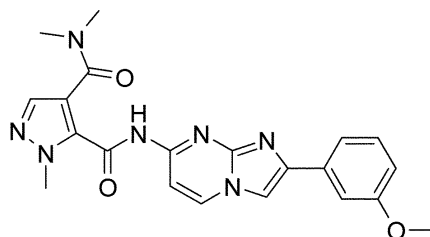
MS (m/z) = 406.3 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

【0232】

実施例 85

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-ジメチルアミド 3- { [2- (3-メトキシフェニル) -イミダゾ [1,2-a] ピリミジン-7-イル] -アミド } 10

【化133】



20

標記化合物を、2- (3-メトキシフェニル) イミダゾ [1,2-a] ピリミジン-7-アミン (100mg、416 μmol) 及び4- (ジメチルカルバモイル) -1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (98.5mg、499 μmol) から、実施例 82 と同様に調製した。黄色の固体 (86mg、48%)。

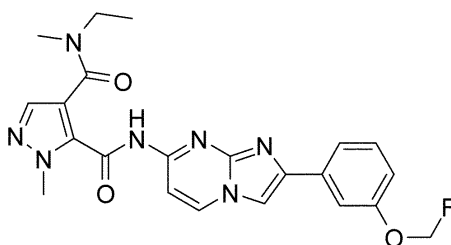
MS (m/z) = 420.2 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

【0233】

実施例 86

N-4-エチル-N-5- (2- (3- (フルオロメトキシ) フェニル) イミダゾ [1,2-a] ピリミジン-7-イル) -N4,1-ジメチル-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド 30

【化134】



40

標記化合物を、2- (3- (フルオロメトキシ) フェニル) イミダゾ [1,2-a] ピリミジン-7-アミン (67.0mg、259 μmol) 及び4- (エチル (メチル) カルバモイル) -1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (65.8mg、311 μmol) から、実施例 82 と同様に調製した。黄色の固体 (24mg、20%)。

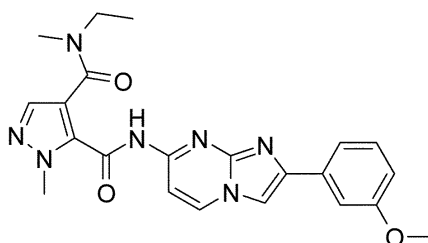
MS (m/z) = 452.2 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

【0234】

実施例 87

N-4-エチル-N-5- (2- (3-メトキシフェニル) イミダゾ [1,2-a] ピリミジン-7-イル) -N-4,1-ジメチル-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド 50

【化 1 3 5】



標記化合物を、2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-アミン (65mg、271 μmol) 及び 4-(エチル(メチル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (68.6mg、325 μmol) から、実施例 82 と同様にして調製した。オフホワイトの固体 (72mg、60%)。

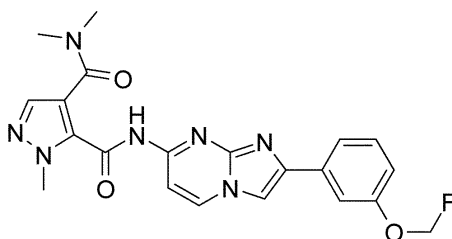
MS (m/z) = 434.9 [M+H⁺]。

【0235】

実施例 88

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-ジメチルアミド 3-{[2-(3-フルオロメトキシフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド}

【化 1 3 6】



標記化合物を、2-(3-(フルオロメトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-アミン (105mg、407 μmol) 及び 4-(ジメチルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (96.2mg、488 μmol) から、実施例 82 と同様にして調製した。明黄色の固体 (114mg、64%)。

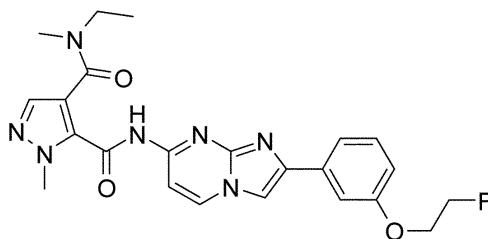
MS (m/z) = 438.2 [M+H⁺]。

【0236】

実施例 89

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-(エチル(メチル)アミド) 3-{[2-[3-(2-フルオロエトキシ)フェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド}

【化 1 3 7】



標記化合物を、2-(3-(2-フルオロエトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-アミン (100mg、367 μmol) 及び 4-(エチル(メチル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (93.1mg、441 μmol) から、実施例 82 と同様にして調製した。明黄色の固体 (114mg、64%)。

MS (m/z) = 452.2 [M+H⁺]。

1) から、実施例 8 2 と同様にして調製した。黄色の固体 (49 mg、29%)。

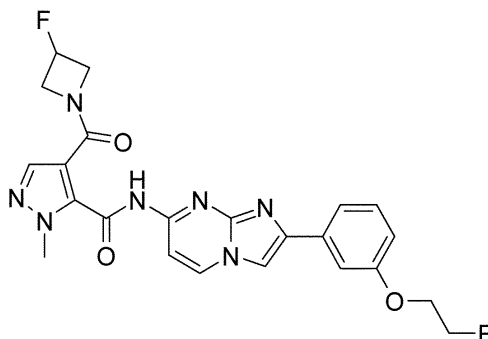
MS (m/z) = 466.2 [$M+H^+$]。

【0237】

実施例 90

4-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 {2-[3-(2-フルオロエトキシ)-フェニル]-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル}-アミド

【化138】



10

標記化合物を、2-(3-(2-フルオロエトキシ)フェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-アミン (120 mg) 及び 4-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (100 mg、440 μ mol) から、実施例 8 2 と同様にして調製した。明褐色の固体 (132 mg、60%)。

20

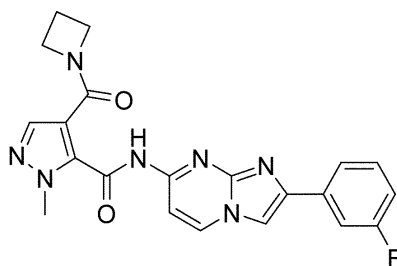
MS (m/z) = 482.2 [$M+H^+$]。

【0238】

実施例 91

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(3-フルオロフェニル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル]-アミド

【化139】



30

標記化合物を、4-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (91.7 mg、438 μ mol) 及び 2-(3-フルオロフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-アミン (100 mg、438 μ mol) から、実施例 8 2 と同様にして調製した。黄色の固体 (6.5 mg、3.5%)。

40

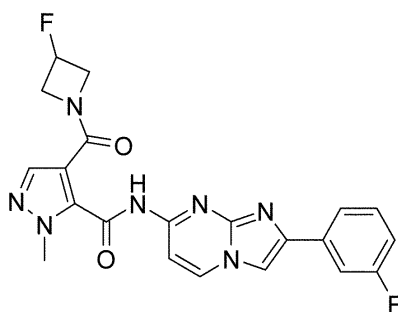
MS (m/z) = 420.1 [$M+H^+$]。

【0239】

実施例 92

4-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(3-フルオロフェニル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル]-アミド

【化 1 4 0】



10

標記化合物を、2-(3-フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-アミン(100mg)及び4-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(100mg、440 μmol)から、実施例82と同様にして調製した。黄色の固体(76mg、39%)。

MS (m/z) = 438. 1 [M+H⁺]。

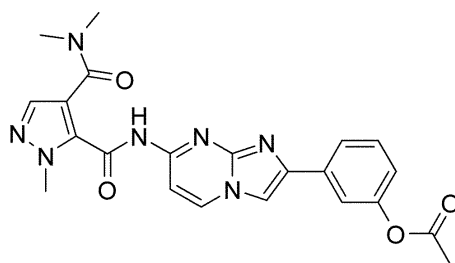
【0 2 4 0】

実施例93

3-(7-(4-(ジメチルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2-イル)フェニルアセタート

20

【化 1 4 1】



30

標記化合物を、4-ジメチルカルバモイル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(工程2、実施例85; 44. 1mg、224 μmol)及び酢酸 3-(7-アミノイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2-イル)-フェニルエステル(50mg、186 μmol)から、実施例82、工程3と同様にして調製した。収量(収率): 53mg(60%)。黄色の固体。

MS (m/z) = 448. 2 [M+H⁺]。

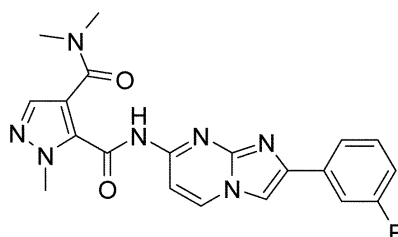
【0 2 4 1】

実施例94

2-メチル-2H-ピラゾール-3, 4-ジカルボン酸 4-ジメチルアミド 3-{[2-(3-フルオロフェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド}

40

【化 1 4 2】



50

標記化合物を、2-(3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-アミン(95mg、416 μmol)及び4-(ジメチルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(98.5mg、500 μmol)から、実施例82と同様にして調製した。明黄色の固体(31.9mg、19%)。

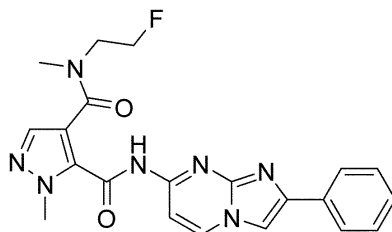
MS (m/z) = 408.1 [M+H⁺]。

【0242】

実施例95

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-[(2-フルオロエチル)-メチル-アミド] 3-[(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

【化143】



標記化合物を、2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-アミン(90mg、428 μmol)及び4-((2-フルオロエチル)(メチル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(118mg、514 μmol)から、実施例82と同様にして調製した。明黄色の固体(60mg、31%)。

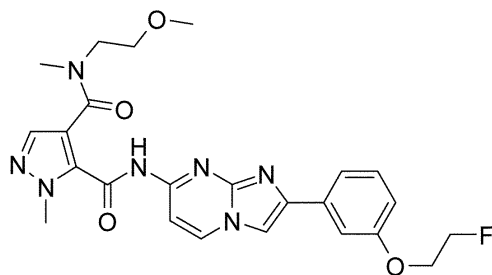
MS (m/z) = 422.2 [M+H⁺]。

【0243】

実施例96

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 3-({2-[3-(2-フルオロエトキシ)-フェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル}-アミド) 4-[(2-メトキシエチル)-メチル-アミド]

【化144】



標記化合物を、2-(3-(2-フルオロエトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-アミン(100mg、367 μmol)及び4-[(2-メチル-エチル)-メチル-カルバモイル]-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(106mg、441 μmol)から、実施例82と同様にして調製した。黄色の固体(6.7mg、3.1%)。

MS (m/z) = 496.2 [M+H⁺]。

【0244】

実施例97

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-(エチル-メチル-アミド) 3-{[2-(3-フルオロフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド}

10

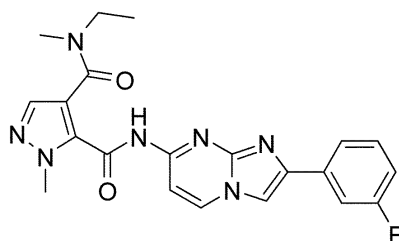
20

30

40

50

【化 1 4 5】



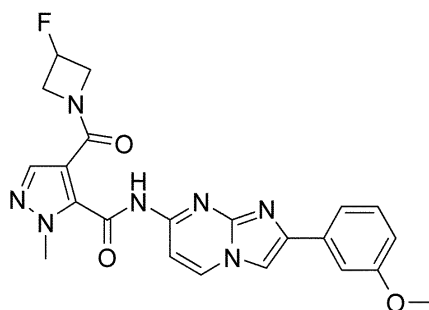
標記化合物を、2-(3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-アミン(100mg、438 μmol)及び4-(エチル(メチル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(111mg、526 μmol)から、実施例82と同様にして調製した。明黄色の固体(7.2mg、3.9%)。
MS (m/z) = 422.2 [M+H⁺]。

【0245】

実施例98

4-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸[2-(3-メトキシフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド

【化 1 4 6】



標記化合物を、4-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(100mg、440 μmol)及び2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-アミン(106)から、実施例82と同様にして調製した。黄色の固体(142mg、72%)。

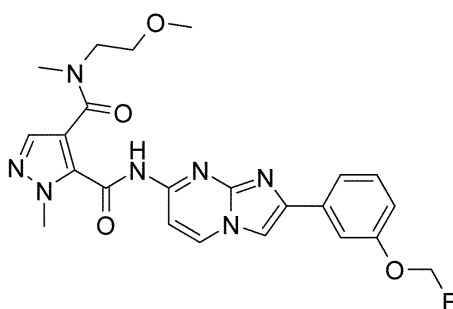
MS (m/z) = 450.2 [M+H⁺]。

【0246】

実施例99

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 3-{[2-(3-フルオロメトキシフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド} 4-[(2-メトキシエチル)-メチルアミド]

【化 1 4 7】



標記化合物を、2-(3-(フルオロメトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-アミン(100mg、387 μmol)及び4-[(2-メチル-エチル)-メチル-カルバモイル]-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(112mg、465 μmol)から、実施例82と同様にして調製した。黄色の固体(41mg、20%)

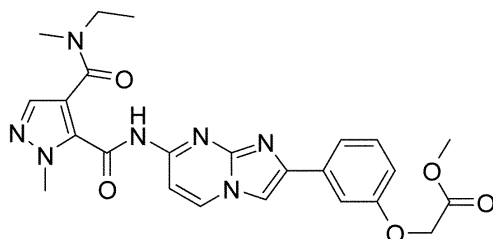
MS (m/z) = 482.3 [$M+H^+$]。

【0247】

実施例100

[3-(7-{[4-(エチル-メチル-カルバモイル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)-フェノキシ)-酢酸メチルエステル

【化148】



20

標記化合物を、2-(3-(7-アミノイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)フェノキシ)酢酸メチル(105mg、352 μmol)及び4-(エチル(メチル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(74.3mg、352 μmol)から、実施例82と同様にして調製した。明黄色の固体(30mg、16%)。

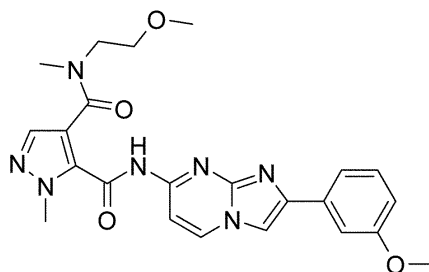
MS (m/z) = 492.2 [$M+H^+$]。

【0248】

実施例101

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミド] 3-{[2-(3-メトキシフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド}

【化149】



40

標記化合物を、2-(3-メトキシフェニル)イミダゾール[1,2-a]ピリミジン-7-アミン(100mg、416 μmol)及び4-[(2-メチル-エチル)-メチル-カルバモイル]-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(120mg、499 μmol)から、実施例82と同様にして調製した。明黄色の固体(79mg、38%)。

MS (m/z) = 464.2 [$M+H^+$]。

【0249】

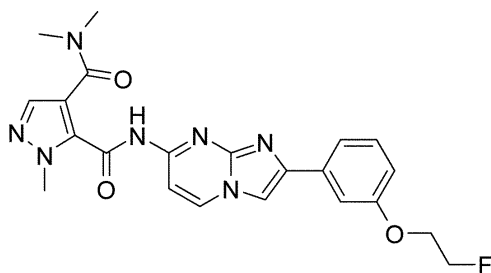
実施例102

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-ジメチルアミド 3-({2-[3-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン

50

ー７－イル}ーアミド)

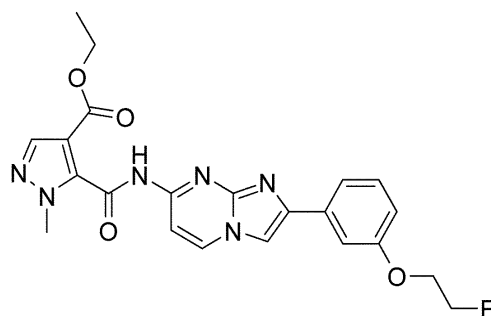
【化１５０】



10

工程１： ５－{２－[３－（２－フルオロ－エトキシ）－フェニル]－イミダゾ[１，
２－a]ピリミジン－７－イルカルバモイル}－１－メチル－１H－ピラゾール－４－カ
ルボン酸エチルエステル

【化１５１】



20

２－（３－（２－フルオロエトキシ）フェニル）イミダゾ[１，２－a]ピリミジン－
７－アミン（１当量）を、EtOAc（７．５０mL）と合わせて明黄色の懸濁液を与えた。
４－（エトキシカルボニル）－１－メチル－１H－ピラゾール－５－カルボン酸（１当
量）及びDIPEA（６当量）を加えた。反応混合物を０℃に冷却し、n－プロピルホス
ホン酸無水物、環状トリマー（１．１７g、１．１mL、１，８４mmol、２．５０当量）を
滴下した。３０分間０℃で攪拌した後、反応混合物を攪拌し、一晩室温に温まるにまかせ
た。反応混合物（黄色の溶液）を、EtOAc ５０mLに注ぎ、H₂O（１×３０mL）で
抽出した。水層をDCM（３×２０mL）で逆抽出した。有機層を合わせ、飽和NaCl溶
液（１×３０mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の
固体（２０７mg）を得た。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２０g
、CH₂Cl₂→５０％CH₂Cl₂/MeOH/NH₃水溶液 １４０：１０：１）に
より精製した。黄色の固体（３３２mg、３１％）。

30

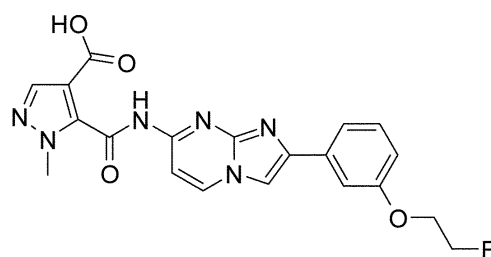
MS（m/z）＝４５３．２[M＋H⁺]。

【０２５０】

工程２： ５－{２－[３－（２－フルオロ－エトキシ）－フェニル]－イミダゾ[１，
２－a]ピリミジン－７－イルカルバモイル}－１－メチル－１H－ピラゾール－４－カ
ルボン酸

40

【化１５２】



50

5-(2-(3-(2-フルオロエトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(100mg、221 μmol)を、エタノール(0.570mL)及びTHF(0.570)と合わせて黄色の溶液を与えた。反応物を室温で6時間攪拌した。H₂Oを懸濁液に加え、次に混合物が酸性(pH=3)になるまで1N HClを加えた。懸濁液を30分間攪拌し、次に反応混合物を濾過した。残留溶媒を減圧下で除去した。標記化合物を明黄色の固体(73mg、78%)として得た。

MS(m/z)=425.2[M+H⁺]。

【0251】

工程3: 2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-ジメチルアミド 3-(2-[3-(2-フルオロエトキシ)-フェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド

ジメチルアミン塩酸塩(5.76mg、70.7 μmol)を、EtOAc(0.700mL)と合わせて無色の溶液を与えた。5-(2-(3-(2-フルオロエトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(30.0mg、70.7 μmol)及びDIPEA(54.8mg、74.1 μL、424 μmL)を加えた。明黄色の懸濁液を0℃に冷却し、n-プロピルホスホン酸無水物、環状トリマー(112mg、177 μmol)を滴下した。0℃で30分間攪拌した後、反応混合物を攪拌し、室温に一晩温まるにまかせた。H₂Oでの希釈の後、生成物をEtOAcで抽出した。乾燥(MgSO₄)そして溶媒の蒸発により、粗生成物を得た。分取TLC(シリカゲル、1.0mm、H₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 140:10:1)による精製により、標記化合物(7.5mg、23%)を黄色の固体として得た。

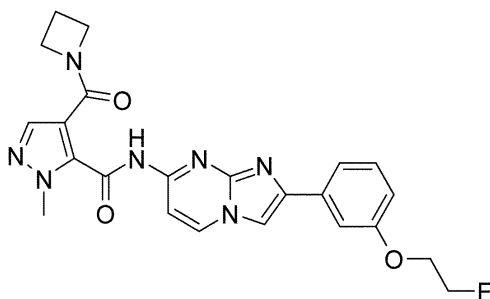
MS(m/z)=452.2[M+H⁺]。

【0252】

実施例103

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 {2-[3-(2-フルオロエトキシ)-フェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル}-アミド

【化153】



標記化合物を、2-[3-(2-フルオロエトキシ)-フェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルアミンから、実施例102と同様にして調製した。黄色の固体。

MS(m/z)=464.3[M+H⁺]。

【0253】

実施例104

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-[(2-フルオロエチル)-メチルアミド] 3-{[2-(3-フルオロフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド}

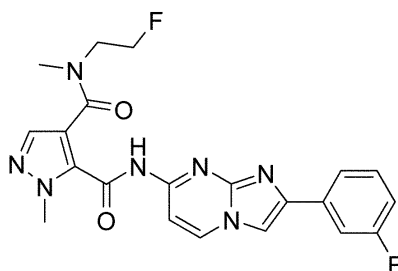
10

20

30

40

【化 1 5 4】



10

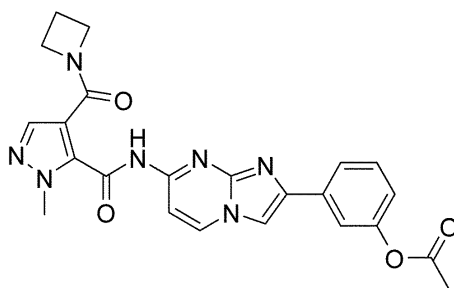
標記化合物を、2-(3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-アミン(99mg、436 μmol)及び4-(2-(2-フルオロエチル)(メチル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(100mg、436 μmol)から、実施例82と同様にして調製した。黄色の固体(37mg、17%)。MS(m/z)=440.2[M+H⁺]。

【0254】

実施例105

3-(7-(4-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)フェニルアセタート【化155】

20



標記化合物を、4-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(156mg、746 μmol)及び酢酸3-(7-アミノ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)-フェニルエステル(200mg、746 μmol)から、実施例82、工程3と同様にして調製した。収量(収率):158mg(42%)。黄色の泡状物。

30

MS(m/z)=459.2[M+H⁺]。

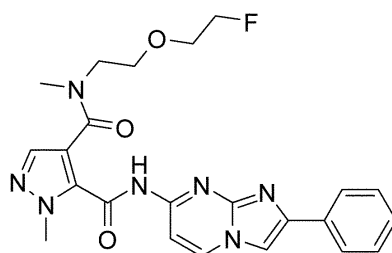
【0255】

実施例106

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸4-{[2-(2-フルオロエトキシ)-エチル]-メチル-アミド}3-[(2-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-アミド]

40

【化156】



標記化合物を、2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-アミン(77、

50

366 μmol) 及び 4-((2-(2-フルオロエトキシ)エチル)(メチル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (100 mg、366 μmol) から、実施例 82 と同様にして調製した。明黄色の泡状物 (15 mg、8.1%)。

MS (m/z) = 466.2 [$M+H^+$]。

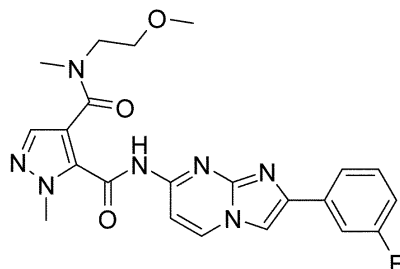
【0256】

実施例 107

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 3-{[2-(3-フルオロフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド} 4-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミド]

【化157】

10



標記化合物を、2-(3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-アミン (100 mg、438 μmol) 及び 4-[(2-メチル-エチル)-メチル-カルバモイル]-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (127 mg、526 μmol) から、実施例 82 と同様にして調製した。黄色の固体 (17 mg、8%)。

MS (m/z) = 452.2 [$M+H^+$]。

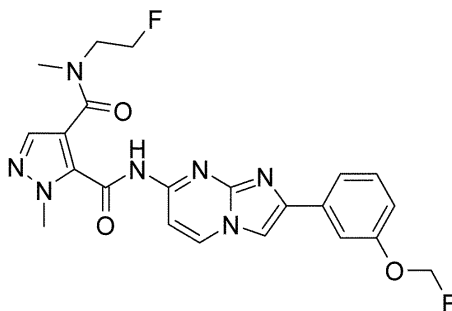
【0257】

実施例 108

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-[(2-フルオロ-エチル)-メチル-アミド] 3-{[2-(3-フルオロメトキシフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド}

【化158】

30



標記化合物を、4-((2-フルオロエチル)(メチル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (89 mg、387 μmol) 及び 2-(3-(フルオロメトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-アミン (100 mg、387 μmol) から、実施例 82 と同様にして調製した。黄色の固体 (4.7 mg、2%)。

MS (m/z) = 470.1 [$M+H^+$]。

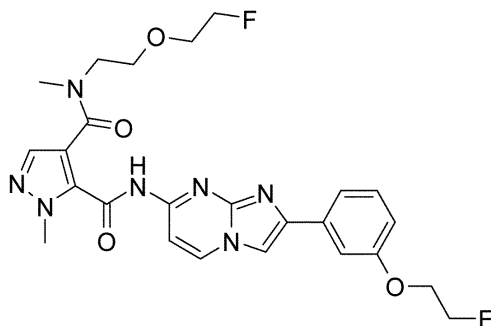
【0258】

実施例 109

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-{[2-(2-フルオロ-エトキシ)-エチル]-メチル-アミド} 3-{[2-[3-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド}

50

【化 1 5 9】



10

標記化合物を、2-(3-(2-フルオロエトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-アミン(100、366 μmol)及び4-((2-(2-フルオロエトキシ)エチル)(メチル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(100mg、366 μmol)から、実施例82と同様にして調製した。明黄色の泡状物(18mg、9%)。

MS (m/z) = 528.2 [M+H⁺]。

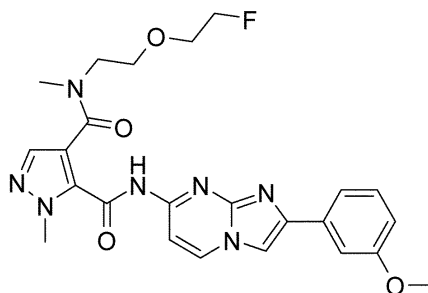
【0259】

実施例110

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-{[2-(2-フルオロエトキシ)-エチル]-メチル-アミド} 3-{[2-(3-メトキシフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド}

20

【化 1 6 0】



30

標記化合物を、2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-アミン(88、366 μmol)及び4-((2-(2-フルオロエトキシ)エチル)(メチル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(100mg、366 μmol)から、実施例82と同様にして調製した。明黄色の泡状物(36mg、19%)。

MS (m/z) = 496.2 [M+H⁺]。

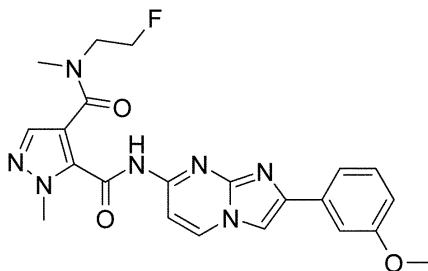
【0260】

実施例111

2-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-[(2-フルオロエチル)-メチル-アミド] 3-{[2-(3-メトキシフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-アミド}

40

【化 1 6 1】



10

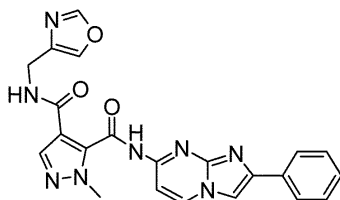
標記化合物を、2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-アミン(105、436 μmol)及び4-((2-フルオロエチル)(メチル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(100mg、436 μmol)から、実施例82と同様にして調製した。カラー固体(17mg、9%)。
MS (m/z) = 452. 2 [M+H⁺]。

【0261】

実施例112

1-メチル-N4-(オキサゾール-4-イルメチル)-N5-(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド
【化 1 6 2】

20



標記化合物を、最後の工程でC-オキサゾール-4-イル-メチルアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

MS (m/e) = 443. 3 [M+H⁺]。

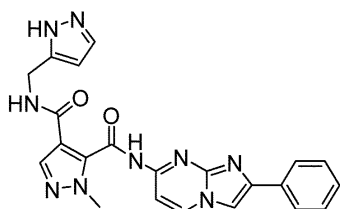
30

【0262】

実施例113

N4-((1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化 1 6 3】



40

標記化合物を、最後の工程でC-(2H-ピラゾール-3-イル)-メチルアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

MS (m/e) = 442. 3 [M+H⁺]。

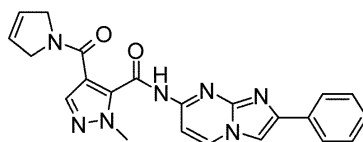
【0263】

実施例114

4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボニル)-1-メチル-N-(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-カル

50

ボキサミド
【化 1 6 4】



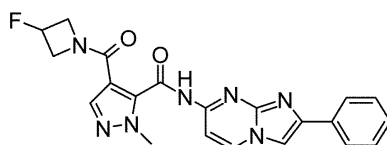
標記化合物を、最後の工程で 2, 5-ジヒドロ-1H-ピロールを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

MS (m/e) = 414.3 [M-H⁺].

【0 2 6 4】

実施例 115

4-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-N-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド
【化 1 6 5】



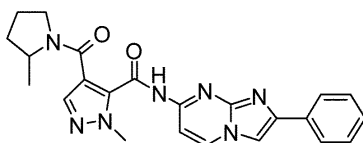
標記化合物を、最後の工程で 3-フルオロアゼチジンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

MS (m/e) = 420.2 [M+H⁺].

【0 2 6 5】

実施例 116

1-メチル-4-(2-メチルピロリジン-1-カルボニル)-N-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド
【化 1 6 6】



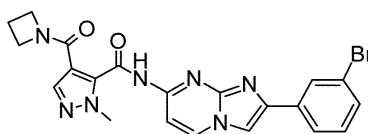
標記化合物を、最後の工程で 2-メチルピロリジンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

MS (m/e) = 430.3 [M+H⁺].

【0 2 6 6】

実施例 117

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-N-(2-(3-ブロモフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド
【化 1 6 7】



標記化合物を、工程 4 で 2-(3-ブロモフェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリ

10

20

30

40

50

ミジン-7-イルアミンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。2-(3-ブロモフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルアミンを、2-ブロモ-1-(3-クロロフェニル)-エタノンから、実施例 1、工程 1 と同様にして調製した。

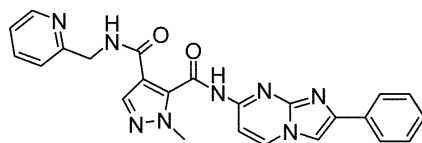
MS (m/e) = 480.2 [M+H⁺]。

【0267】

実施例 118

1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-N4-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化168】



10

標記化合物を、最後の工程でC-ピリジン-2-イル-メチルアミンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

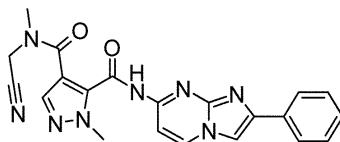
MS (m/e) = 453.2 [M+H⁺]。

【0268】

実施例 119

N4-(シアノメチル)-N4,1-ジメチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化169】



20

標記化合物を、最後の工程でメチルアミノ-アセトニトリルを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

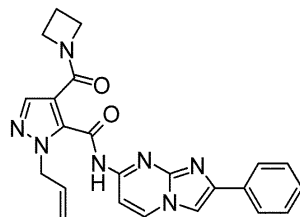
MS (m/e) = 415.3 [M+H⁺]。

【0269】

実施例 120

1-アリル-4-(アゼチジン-1-カルボニル)-N-(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

【化170】



30

40

標記化合物を、2-アリル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-エチルエステル(工程 1) 及びアゼチジン(工程 2) から、実施例 64 と同様にして得た。2-アリル-2H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸 4-エチルエステルを、工程 2 で臭化アリルを使用し、実施例 62 と同様にして調製した。

MS (m/e) = 428.3 [M+H⁺]。

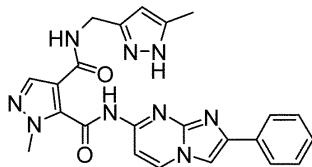
50

【0270】

実施例121

1-メチル-N4-((5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-N5-(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化171】



10

標記化合物を、最後の工程でC-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-メチルアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

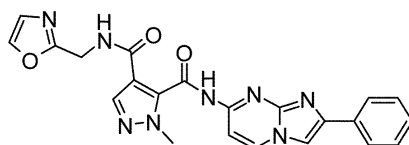
MS (m/e) = 456.4 [M+H⁺].

【0271】

実施例122

1-メチル-N4-(オキサゾール-2-イルメチル)-N5-(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化172】



20

標記化合物を、最後の工程でC-オキサゾール-2-イル-メチルアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

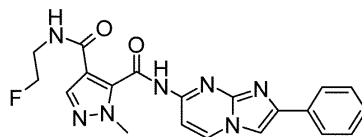
MS (m/e) = 443.3 [M+H⁺].

【0272】

実施例123

N4-(2-フルオロエチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化173】



30

標記化合物を、最後の工程で2-フルオロエチルアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

MS (m/e) = 408.3 [M+H⁺].

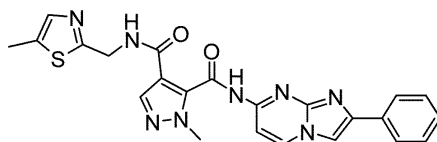
【0273】

実施例124

1-メチル-N4-((5-メチルチアゾール-2-イル)メチル)-N5-(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

40

【化 1 7 4】



標記化合物を、最後の工程でC-（5-メチルーチアゾール-2-イル）-メチルアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

MS (m/e) = 473.2 [M+H⁺].

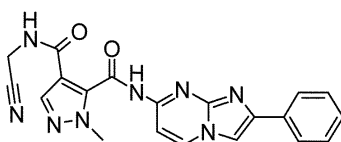
【0274】

10

実施例125

N4-（シアノメチル）-1-メチルーN5-（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化 1 7 5】



標記化合物を、最後の工程でアミノアセトニトリルを使用し、実施例29と同様にして得た。

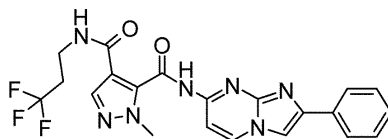
MS (m/e) = 401.3 [M+H⁺].

【0275】

実施例126

1-メチルーN5-（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-N4-（3,3,3-トリフルオロプロピル）-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化 1 7 6】



30

標記化合物を、最後の工程で3,3,3-トリフルオロプロピルアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

MS (m/e) = 458.2 [M+H⁺].

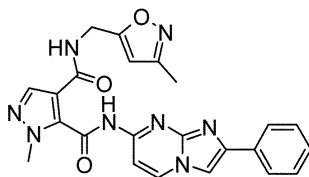
【0276】

実施例127

1-メチルーN4-（（3-メチルイソオキサゾール-5-イル）メチル）-N5-（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

40

【化 1 7 7】



標記化合物を、最後の工程でC-（3-メチルーイソオキサゾール-5-イル）-メチルアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

50

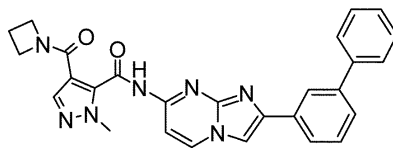
MS (m/e) = 457.3 [M+H⁺].

【0277】

実施例128

4-(アゼチジン-1-カルボニル)-N-(2-(ビフェニル-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

【化178】



10

アルゴン雰囲気下、25mL容量の丸底フラスコ中、4-(アゼチジン-1-カルボニル)-N-(2-(3-ブロモフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(85mg、177μmol、当量：1.00、実施例117)、フェニル硼酸(43.2mg、354μmol、当量：2)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(14.5mg、17.7μmol、当量：0.1)及び炭酸カリウム(73.4mg、531μmol、当量：3)を、DMF(2mL)及び水(0.2mL)と合わせて褐色の溶液を与えた。反応物を100℃で1時間撹拌した。HPLC-MSは、完全な変換を示した。反応混合物を水20mLに注ぎ、EtOAc(2×25mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。メタノール2mLの添加の後、所望の生成物が結晶化した。懸濁液を濾別し、MeOH 0.5mLで洗浄した。残留溶媒を減圧下で除去した。標記化合物を明褐色の固体(42mg、49.7%)として得た。4-(アゼチジン-1-カルボニル)-N-(2-(3-ブロモフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを、第1工程で2-(3-ブロモフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルアミンを使用し、実施例29と同様にして調製した。2-(3-ブロモフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルアミンは、2-ブロモ-1-(3-ブロモフェニル)-エタノンから、実施例1、工程1と同様にして調製することができる。

20

30

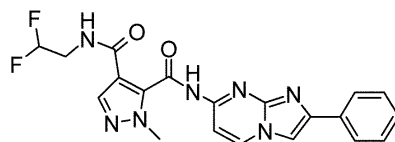
MS (m/e) = 478.2 [M+H⁺].

【0278】

実施例129

N4-(2,2-ジフルオロエチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化179】



40

標記化合物を、最後の工程で2,2-ジフルオロエチルアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

MS (m/e) = 426.1 [M+H⁺].

【0279】

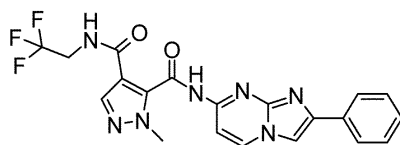
実施例130

1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-N4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

50

ド

【化 1 8 0】



標記化合物を、最後の工程で2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンを使用し、実施例 2 9 と同様にして得た。

10

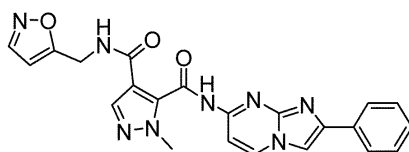
MS (m/e) = 444. 2 [M+H⁺].

【0 2 8 0】

実施例 1 3 1

N 4 - (イソオキサゾール-5-イルメチル)-1-メチル-N 5 - (2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド

【化 1 8 1】



20

標記化合物を、最後の工程でC-イソオキサゾール-5-イル-メチルアミンを使用し、実施例 2 9 と同様にして得た。

MS (m/e) = 443. 4 [M+H⁺].

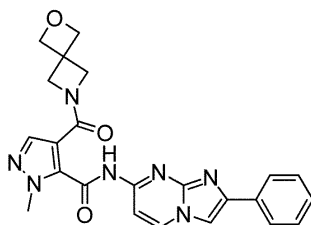
【0 2 8 1】

実施例 1 3 2

1-メチル-N- (2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-4- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-カルボニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

30

【化 1 8 2】



40

標記化合物を、最後の工程で2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタンを使用し、実施例 2 9 と同様にして得た。

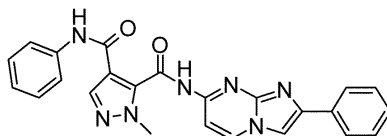
MS (m/e) = 444. 3 [M+H⁺].

【0 2 8 2】

実施例 1 3 3

1-メチル-N 4 -フェニル-N 5 - (2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド

【化 1 8 3】



標記化合物を、最後の工程でアニリンを使用し、実施例 2 9 と同様にして得た。

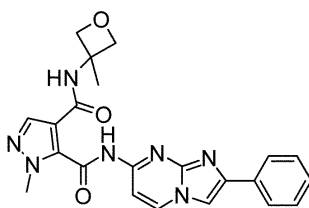
MS (m/e) = 438. 2 [M+H⁺]。

【0 2 8 3】

実施例 1 3 4

1-メチル-N4-(3-メチルオキセタン-3-イル)-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド

【化 1 8 4】



標記化合物を、最後の工程で 3-メチル-オキセタン-3-イルアミンを使用し、実施例 2 9 と同様にして得た。

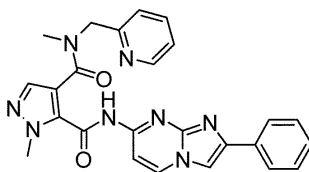
MS (m/e) = 432. 3 [M+H⁺]。

【0 2 8 4】

実施例 1 3 5

N4, 1-ジメチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-N4-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド

【化 1 8 5】



標記化合物を、最後の工程でメチル-ピリジン-2-イルメチル-アミンを使用し、実施例 2 9 と同様にして得た。

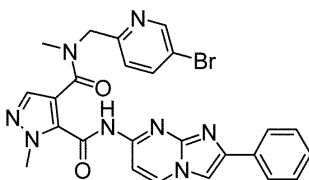
MS (m/e) = 467. 3 [M+H⁺]。

【0 2 8 5】

実施例 1 3 6

N4-(5-ブロモピリジン-2-イル)メチル-N4, 1-ジメチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド

【化 1 8 6】



10

20

30

40

50

標記化合物を、最後の工程で（５－ブromo－ピリジン－２－イルメチル）－メチルーアミンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

MS (m/e) = 547.1 [M+H⁺].

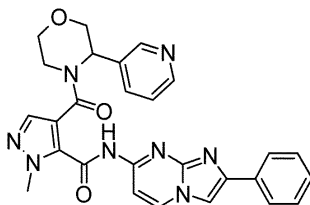
【0286】

実施例 137

１－メチルーN－（２－フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン－７－イル）－４－（３－（ピリジン－３－イル）モルホリン－４－カルボニル）－１H－ピラゾール－５－カルボキサミド

【化187】

10



標記化合物を、最後の工程で 3－ピリジン－３－イルモルホリンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

MS (m/e) = 509.4 [M+H⁺].

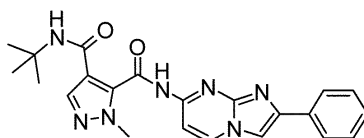
20

【0287】

実施例 138

N4-tert-ブチルー１－メチルーN5－（２－フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン－７－イル）－１H－ピラゾール－４，５－ジカルボキサミド

【化188】



30

標記化合物を、最後の工程でtert-ブチルアミンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

MS (m/e) = 418.3 [M+H⁺].

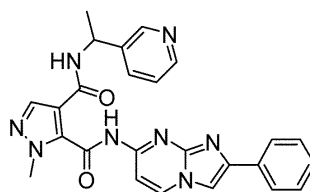
【0288】

実施例 139

１－メチルーN5－（２－フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン－７－イル）－N4－（１－（ピリジン－３－イル）エチル）－１H－ピラゾール－４，５－ジカルボキサミド

【化189】

40



標記化合物を、最後の工程でメチルー（１－ピリジン－３－イルエチル）－アミンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

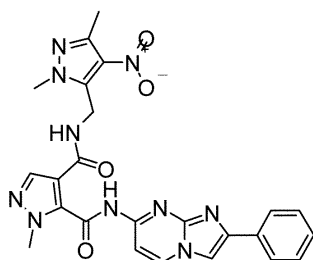
MS (m/e) = 467.3 [M+H⁺].

【0289】

50

実施例 140

N4-((1,3-ジメチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド
【化190】



10

標記化合物を、最後の工程でC-(2,5-ジメチル-4-ニトロ-2H-ピラゾール-3-イル)-N-メチルアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

MS (m/e) = 515.3 [M+H⁺].

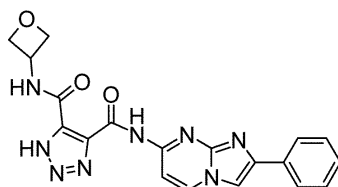
【0290】

実施例 141

N5-(オキセタン-3-イル)-N4-(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4,5-ジカルボキサミド

20

【化191】



標記化合物を、最後の工程でオキセタン-3-イルアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

30

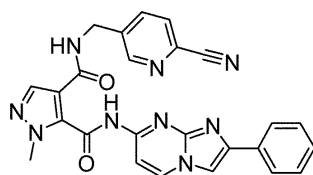
MS (m/e) = 405.3 [M+H⁺].

【0291】

実施例 142

N4-((6-シアノピリジン-3-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化192】



40

標記化合物を、最後の工程で5-アミノメチル-ピリジン-2-カルボニトリルを使用し、実施例29と同様にして得た。

MS (m/e) = 490.3 [M+H⁺].

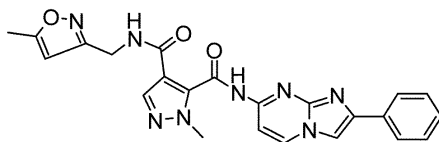
【0292】

実施例 143

1-メチル-N4-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル)-N5-(2

50

ーフェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) - 1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド
【化193】



標記化合物を、最後の工程でC-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-メチルアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

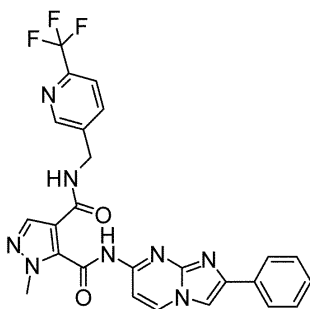
MS (m/e) = 457.3 [M+H⁺].

【0293】

実施例144

1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-N4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド

【化194】



標記化合物を、最後の工程でC-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-メチルアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

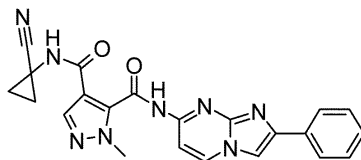
MS (m/e) = 521.3 [M+H⁺].

【0294】

実施例145

N4-(1-シアノシクロプロピル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド

【化195】



標記化合物を、最後の工程で1-アミノ-シクロプロパンカルボニトリルを使用し、実施例29と同様にして得た。

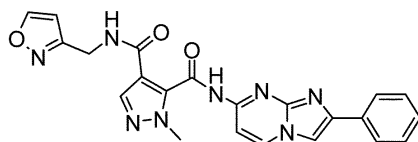
MS (m/e) = 427.2 [M+H⁺].

【0295】

実施例146

N4-(イソオキサゾール-3-イルメチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド

【化 1 9 6】



標記化合物を、最後の工程でC-イソオキサゾール-3-イル-メチルアミンを使用し、実施例 2 9 と同様にして得た。

MS (m/e) = 443.3 [M+H⁺]。

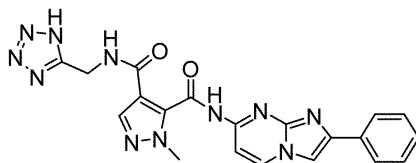
10

【0 2 9 6】

実施例 1 4 7

N4-((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化 1 9 7】



20

標記化合物を、最後の工程でC-(1H-テトラゾール-5-イル)-メチルアミンを使用し、実施例 2 9 と同様にして得た。

MS (m/e) = 444.4 [M+H⁺]。

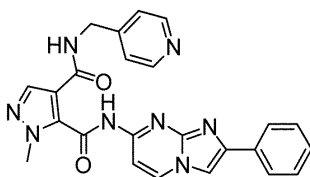
【0 2 9 7】

実施例 1 4 8

1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-N4-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化 1 9 8】

30



標記化合物を、最後の工程でC-ピリジン-4-イル-メチルアミンを使用し、実施例 2 9 と同様にして得た。

MS (m/e) = 453.3 [M+H⁺]。

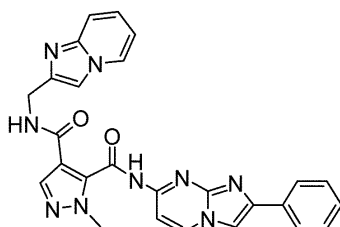
【0 2 9 8】

40

実施例 1 4 9

N4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化 1 9 9】



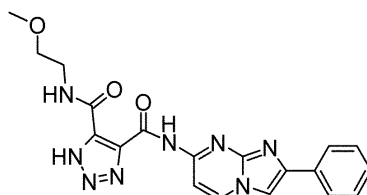
【 0 2 9 9】

実施例 1 5 0

10

N 5 - (2 - メトキシエチル) - N 4 - (2 - フェニルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド

【化 2 0 0】



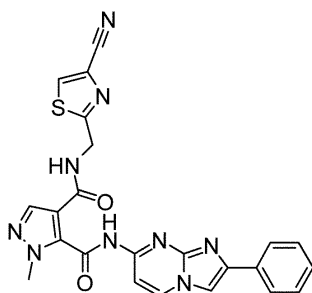
【 0 3 0 0】

20

実施例 1 5 1

N 4 - ((4 - シアノチアゾール - 2 - イル) メチル) - 1 - メチル - N 5 - (2 - フェニルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド

【化 2 0 1】



30

標記化合物を、最後の工程で 2 - アミノメチルーチアゾール - 4 - カルボニトリルを使用し、実施例 2 9 と同様にして得た。

MS (m / e) = 4 8 4 . 3 [M + H ⁺] 。

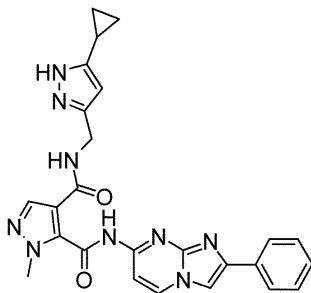
【 0 3 0 1】

実施例 1 5 2

40

N 4 - ((5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) - 1 - メチル - N 5 - (2 - フェニルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 , 5 - ジカルボキサミド

【化 2 0 2】



10

標記化合物を、最後の工程でC-（5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-メチルアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

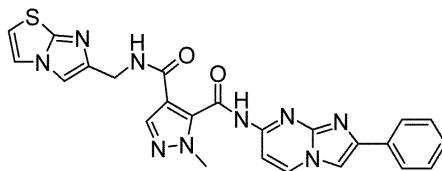
MS (m/e) = 456.4 [M+H⁺]

【0302】

実施例153

N4-（イミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-イルメチル）-1-メチル-N5-（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化 2 0 3】



20

標記化合物を、最後の工程でC-イミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-イル-メチルアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

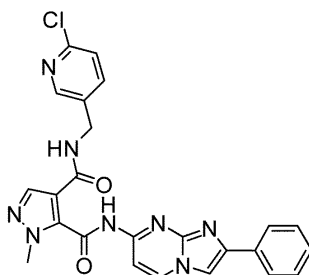
MS (m/e) = 498.4 [M+H⁺]

【0303】

実施例154

N4-（（6-クロロピリジン-3-イル）メチル）-1-メチル-N5-（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化 2 0 4】



40

標記化合物を、最後の工程でC-（6-クロロピリジン-3-イル）-メチルアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

MS (m/e) = 487.3 [M+H⁺]

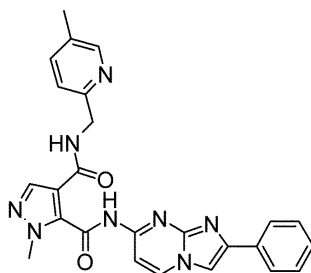
【0304】

実施例155

1-メチル-N4-（（5-メチルピリジン-2-イル）メチル）-N5-（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-1H-ピラゾール-4,5-ジカル

50

ボキサミド
【化205】



10

標記化合物を、最後の工程でC-（5-メチル-ピリジン-2-イル）-メチルアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

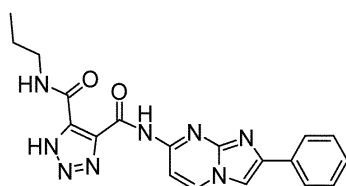
MS (m/e) = 467.3 [M+H⁺]。

【0305】

実施例156

N4-（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-N5-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化206】



20

標記化合物を、最後の工程でプロピルアミンを使用し、実施例27と同様にして得た。

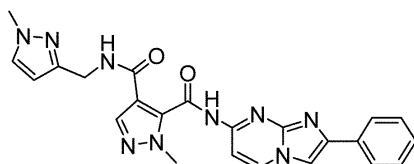
MS (m/e) = 391.2 [M+H⁺]。

【0306】

実施例157

1-メチル-N4-（（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）メチル）-N5-（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化207】



40

標記化合物を、最後の工程でC-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）-メチルアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

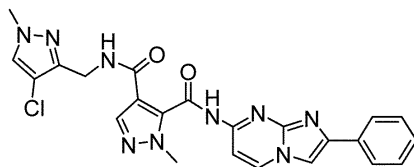
MS (m/e) = 456.3 [M+H⁺]。

【0307】

実施例158

N4-（（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）メチル）-1-メチル-N5-（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化 2 0 8】



標記化合物を、最後の工程で C-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）-メチルアミンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

MS (m/e) = 490.3 [M+H⁺]。

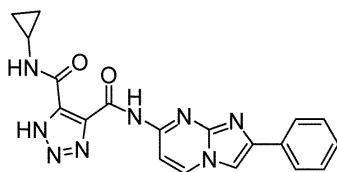
10

【0308】

実施例 159

N5-シクロプロピル-N4-（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化 2 0 9】



20

標記化合物を、最後の工程でシクロプロピルアミンを使用し、実施例 27 と同様にして得た。

MS (m/e) = 391.2 [M+H⁺]。

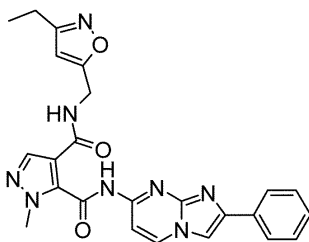
【0309】

実施例 160

N4-（（3-エチルイソオキサゾール-5-イル）メチル）-1-メチル-N5-（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化 2 1 0】

30



標記化合物を、最後の工程で C-（3-エチル-イソオキサゾール-5-イル）-メチルアミンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

40

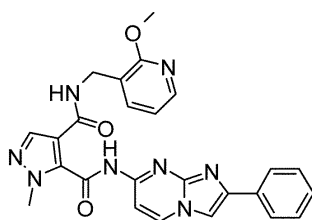
MS (m/e) = 471.2 [M+H⁺]。

【0310】

実施例 161

N4-（（2-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-1-メチル-N5-（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化 2 1 1】



標記化合物を、最後の工程で C-（2-メトキシ-ピリジン-3-イル）-メチルアミンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。 10

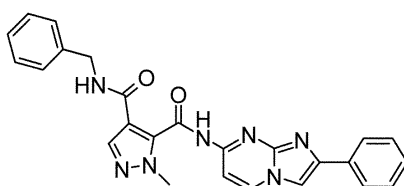
MS (m/e) = 483.3 [M+H⁺].

【0 3 1 1】

実施例 1 6 2

N4-ベンジル-1-メチル-N5-（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化 2 1 2】



20

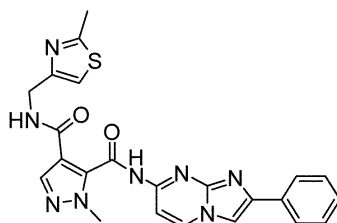
標記化合物を、最後の工程でベンジルアミンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。 MS (m/e) = 452.2 [M+H⁺].

【0 3 1 2】

実施例 1 6 3

1-メチル-N4-（（2-メチルチアゾール-4-イル）メチル）-N5-（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド 30

【化 2 1 3】



40

標記化合物を、最後の工程で C-（2-メチルチアゾール-4-イル）-メチルアミンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

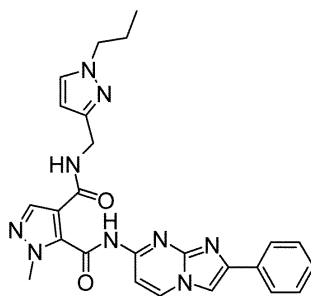
MS (m/e) = 473.2 [M+H⁺].

【0 3 1 3】

実施例 1 6 4

1-メチル-N5-（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-N4-（（1-プロピル-1H-ピラゾール-3-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化 2 1 4】



10

標記化合物を、最後の工程でC-（1-プロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-メチルアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

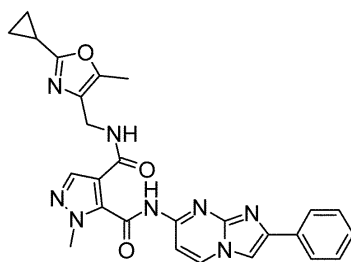
MS (m/e) = 484.4 [M+H⁺]。

【0314】

実施例165

N4-（（2-シクロプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル）メチル）-1-メチル-N5-（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化 2 1 5】



20

標記化合物を、最後の工程で（2-シクロプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル）メタンアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

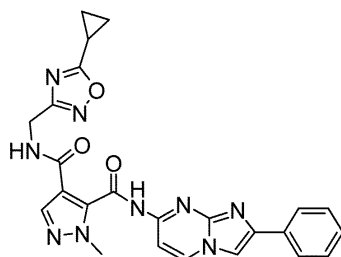
MS (m/e) = 497.3 [M+H⁺]。

【0315】

実施例166

N4-（（5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）メチル）-1-メチル-N5-（2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル）-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化 2 1 6】



40

標記化合物を、最後の工程でC-（5-シクロプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル）-メチルアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

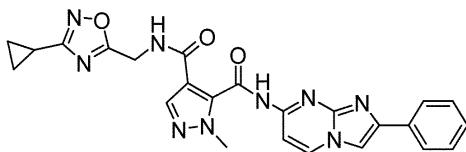
MS (m/e) = 484.4 [M+H⁺]。

【0316】

50

実施例 167

N4-((3-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-
1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1
H-ピラゾール-4, 5-ジカルボキサミド
【化217】



10

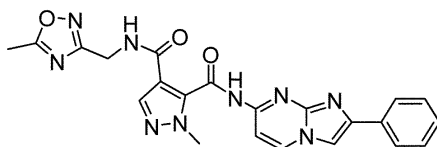
標記化合物を、最後の工程でC-((3-シクロプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-メチルアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

MS (m/e) = 484.4 [M+H⁺].

【0317】

実施例 168

1-メチル-N4-((5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-
N5-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラ
ゾール-4, 5-ジカルボキサミド
【化218】



20

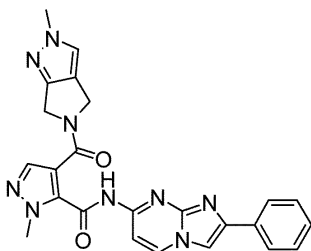
標記化合物を、最後の工程でC-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-メチルアミンを使用し、実施例29と同様にして得た。

MS (m/e) = 458.4 [M+H⁺].

【0318】

実施例 169

1-メチル-4-(2-メチル-2, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-c]ピ
ラゾール-5-カルボニル)-N-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-
7-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド
【化219】



40

標記化合物を、最後の工程で2-メチル-2, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾールを使用し、実施例29と同様にして得た。

MS (m/e) = 468.3 [M+H⁺].

【0319】

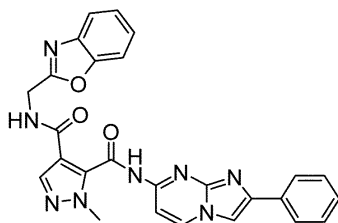
実施例 170

N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルメチル)-1-メチル-N5-(2-フェ
ニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4, 5-ジカ

50

ルボキサミド

【化 2 2 0】



10

標記化合物を、最後の工程で C-ベンゾオキサゾール-2-イル-メチルアミンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

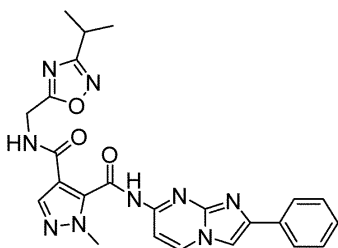
MS (m/e) = 493.3 [$M+H^+$]。

【0320】

実施例 171

N4-((3-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-N5-(2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4,5-ジカルボキサミド

【化 2 2 1】



20

標記化合物を、最後の工程で C-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-メチルアミンを使用し、実施例 29 と同様にして得た。

MS (m/e) = 486.5 [$M+H^+$]。

30

【0321】

実施例 A

下記の成分を含有するフィルムコーティング錠は常法により製造することができる：

【表 2】

成分	1錠当たり	
核：		
式（I）の化合物	10.0 mg	200.0 mg
微結晶性セルロース	23.5 mg	43.5 mg
含水乳糖	60.0 mg	70.0 mg
ポリビニルピロリドン K30	12.5 mg	15.0 mg
デンプングリコール酸ナトリウム	12.5 mg	17.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg	4.5 mg
（核重量）	120.0 mg	350.0 mg
フィルムコート：		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5 mg	7.0 mg
ポリエチレングリコール 6000	0.8 mg	1.6 mg
タルク	1.3 mg	2.6 mg
酸化鉄（黄色）	0.8 mg	1.6 mg
二酸化チタン	0.8 mg	1.6 mg

10

20

【0322】

活性成分を篩にかけ、微晶質セルロースと混合し、混合物をポリビニルピロリドンの水溶液と共に造粒する。顆粒をデンプングリコール酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合し、圧縮して、それぞれ120又は350mgの核を得る。上記のフィルムコートの水溶液／懸濁液を核に塗布する。

【0323】

実施例 B

下記の成分を含有するカプセル剤は、常法により製造することができる：

【表 3】

30

成分	1カプセル当たり
式（I）の化合物	25.0 mg
乳糖	150.0 mg
トウモロコシデンプン	20.0 mg
タルク	5.0 mg

【0324】

成分を篩にかけ、混合し、サイズ2のカプセルに充填する。

【0325】

40

実施例 C

注射液は下記の組成を有することができる：

【表 4】

式（I）の化合物	3.0 mg
ポリエチレングリコール 400	150.0 mg
酢酸	pH 5.0 を得るのに適切な量
注射用水	1.0 ml にする量

【0326】

50

活性成分を、ポリエチレングリコール400と注射用水（一部）の混合物に溶解する。酢酸により、pHを5.0に調整する。水の残量を加えて、容量を1.0 mLに調整する。溶液を濾過し、適切な過剰量を使用してバイアルに充填し、滅菌する。

【0327】

実施例 D

下記の成分を含有する軟ゼラチンカプセル剤は常法により製造することができる：

【表 5】

カプセル内容物		
式 (I) の化合物	5.0 mg	10
黄ろう	8.0 mg	
硬化大豆油	8.0 mg	
部分硬化植物油	34.0 mg	
大豆油	110.0 mg	
カプセル内容物の重量	165.0 mg	
ゼラチンカプセル		
ゼラチン	75.0 mg	20
グリコール 85 %	32.0 mg	
Karion 83	8.0 mg (乾物)	
二酸化チタン	0.4 mg	
黄酸化鉄	1.1 mg	

【0328】

活性成分を、温かく溶融している他の成分に溶解し、混合物を適切な大きさの軟ゼラチンカプセルに充填する。充填された軟ゼラチンカプセル剤を、通常の手順に従って処理する。

【0329】

実施例 E

下記の成分を含有するサッシェは常法により製造することができる：

【表 6】

式 (I) の化合物	50.0 mg	40
乳糖、微細粉末	1015.0 mg	
微結晶性セルロース (AVICEL PH 102)	1400.0 mg	
カルボキシメチルセルロースナトリウム	14.0 mg	
ポリビニルピロリドン K 30	10.0 mg	
ステアリン酸マグネシウム	10.0 mg	
風味添加剤	1.0 mg	

【0330】

活性成分を、乳糖、微晶質セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムと混合し、水中のポリビニルピロリドンの混合物と共に造粒する。顆粒をステアリン酸マグネシウム及び風味添加剤と混合し、サッシェに充填する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
	C 0 7 D 519/00	3 0 1
	C 0 7 D 519/00	3 1 1

(74)代理人 100116528

弁理士 三宅 俊男

(74)代理人 100122736

弁理士 小國 泰弘

(74)代理人 100122747

弁理士 田中 洋子

(74)代理人 100132540

弁理士 生川 芳徳

(74)代理人 100146031

弁理士 柴田 明夫

(74)代理人 100116919

弁理士 齋藤 房幸

(72)発明者 アルバレス・サンチェス, ルーベン

フランス国、エフー 6 8 1 2 8 ロズノー、リュ・デ・シャン 3 1 セ

(72)発明者 ブライヒャー, コンラート

ドイツ国、7 9 1 0 2 フライブルク、ライヒスグラーフエンシュトラーク 1 6

(72)発明者 フロール, アレキサンダー

ドイツ国、7 9 5 4 0 レラハ、ナッハティガレンヴェーク 9

(72)発明者 ゴッピ, ルカ

スイス国、ツェーハー 4 1 3 2 ムッテンツ、ノイエ・バーンホーフシュトラーク 1 5 6

(72)発明者 グレープケ・ツビンデン, カトリン

スイス国、ツェーハー 4 4 1 0 リースタル、ラウビベルクシュトラーク 6 1

(72)発明者 コーナー, マティアス

ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァハーヴィーレン、コルピングシュトラーク 1 0

(72)発明者 クーン, ベルント

スイス国、ツェーハー 4 1 5 3 ライナッハ・ベーエル、ヒンターリンデンヴェーク 2 6 アー

(72)発明者 ペーターズ, イエンスーウーヴェ

ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァハーヴィーレン、ヴィンケルマッテン 8

(72)発明者 ルドルフ, マルクス

スイス国、ツェーハー 4 0 5 9 バーゼル、レーヴェンベルクシュトラーク 2 4

審査官 松澤 優子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 7 / 0 3 4 2 8 2 (WO, A 1)

国際公開第2009/112679 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

A61P

CAplus/REGISTRY (STN)