

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5344637号
(P5344637)

(45) 発行日 平成25年11月20日 (2013.11.20)

(24) 登録日 平成25年8月23日 (2013.8.23)

(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 35/00 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 4 6

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 35/00

請求項の数 13 (全 115 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-520586 (P2010-520586)
 (86) (22) 出願日 平成20年8月14日 (2008.8.14)
 (65) 公表番号 特表2010-535848 (P2010-535848A)
 (43) 公表日 平成22年11月25日 (2010.11.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/060690
 (87) 国際公開番号 W02009/021992
 (87) 国際公開日 平成21年2月19日 (2009.2.19)
 審査請求日 平成23年6月30日 (2011.6.30)
 (31) 優先権主張番号 1572/MUM/2007
 (32) 優先日 平成19年8月14日 (2007.8.14)
 (33) 優先権主張国 インド (IN)
 (31) 優先権主張番号 07118736.3
 (32) 優先日 平成19年10月18日 (2007.10.18)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 512137348
 バイエル・インテレクチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
 Bayer Intellectual Property GmbH
 ドイツ40789モンハイム、アルフレートーノーベルシュトラッセ10番
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積

最終頁に続く

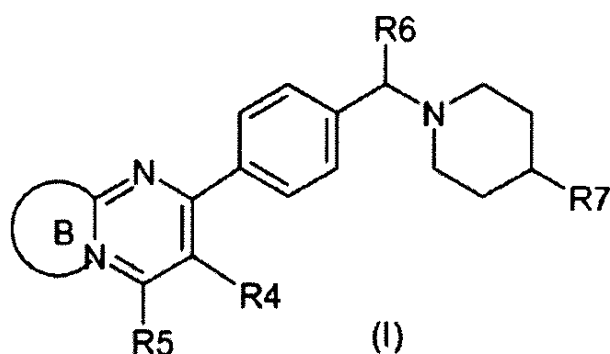
(54) 【発明の名称】 縮合二環式ピリミジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) の化合物：

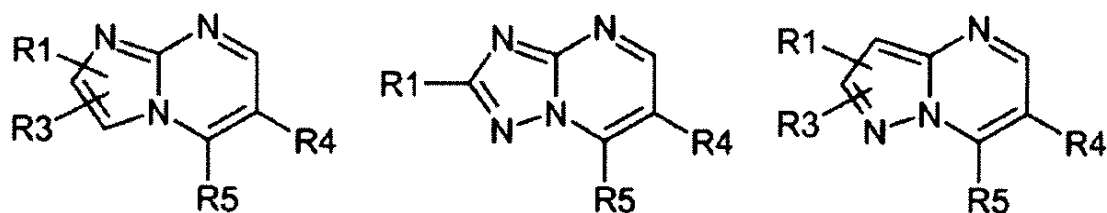
【化1】



[式中、

環 B と、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

【化 2】



10

{式中、

R 1 が、水素、1-4 C-アルキル、ハロゲン、アミノ、1-4 C-アルコキシ、シアノ、3-7 C-シクロアルキル、2-4 C-アルケニル、2-4 C-アルキニル、3-7 C-シクロアルコキシ、モノ-又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、モノ-又はジ-1-4 C-アルキルアミノカルボニル、-C(O)NH₂、-C(O)OR₂、又はトリフルオロメチルであり、

R 2 が、水素又は1-4 C-アルキルであり、

R 3 が、水素、1-4 C-アルキル、又はハロゲンである}、

R 4 が、フェニル又はチエニルであり、

R 5 が、水素、1-4 C-アルコキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、1-4 C-アルキル、又は3-7 C-シクロアルキルであり、

20

R 6 が、水素又は1-4 C-アルキルであり、

R 7 が、-W-Yであり、

Wが、1個の窒素原子を含んでなるとともに、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1又は2個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい、単環式五員ヘテロアリーレンであり、

前記ヘテロアリーレンは、R 8 によって置換されていてもよく、

R 8 が、1-4 C-アルキル又は3-7 C-シクロアルキルであり、

Yが、フェニルであるか、又は、1個の窒素原子を含んでなるとともに、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1又は2個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい、単環式5又は6員ヘテロアリアルであり、

30

前記ヘテロアリアルは、R 9 によって置換されていてもよく、

R 9 が、1-4 C-アルキル、1-4 C-アルコキシ又はハロゲンである}、

又は前記化合物の塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩。

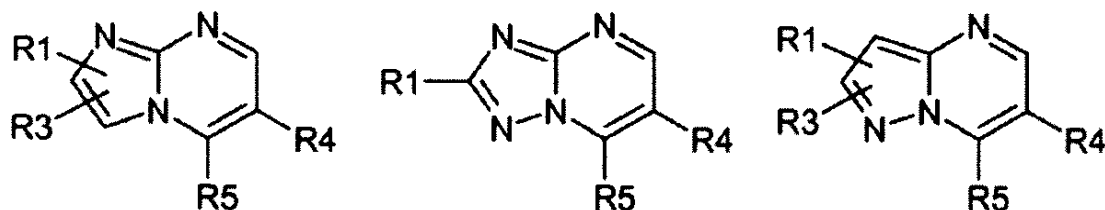
【請求項 2】

前記式中、

環 B と、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

【化 3】

40



{式中、

R 1 が、水素、1-4 C-アルキル、ハロゲン、アミノ、1-4 C-アルコキシ、シ

50

アノ、3-7 C-シクロアルキル、2-4 C-アルケニル、2-4 C-アルキニル、3-7 C-シクロアルコキシ、モノー又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、モノー又はジ-1-4 C-アルキルアミノカルボニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OR_2$ 、又はトリフルオロメチルであり、

R₂が、水素又は1-4 C-アルキルであり、

R₃が、水素である}、

R₄が、フェニル又はチエニルであり、

R₅が、水素、1-4 C-アルコキシ、アミノ、モノー又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、1-4 C-アルキル、又は3-7 C-シクロアルキルであり、

R₆が、水素又は1-4 C-アルキルであり、

R₇が、 $-W-Y$ であり、

Wが、トリアゾリレン、ピラゾリレン、又はイミダゾリレンであり、これらは各々、R₈によって置換されていてもよく、

R₈が、1-4 C-アルキル又は3-7 C-シクロアルキルであり、

Yが、フェニル、ピロリル、フラニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又はピリダジニルであり、これらは各々、R₉によって置換されていてもよく、

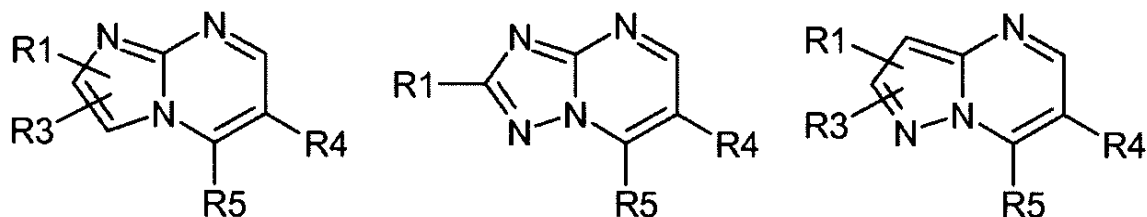
R₉が、1-4 C-アルキル、1-4 C-アルコキシ又はハロゲンである、
請求項1に記載の化合物、又は、前記化合物の塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩。

【請求項3】

前記式中、

環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

【化4】



{式中、

R₁が、水素、1-4 C-アルキル、ハロゲン、アミノ、1-4 C-アルコキシ、シアノ、3-7 C-シクロアルキル、2-4 C-アルケニル、2-4 C-アルキニル、3-7 C-シクロアルコキシ、モノー又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、モノー又はジ-1-4 C-アルキルアミノカルボニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OR_2$ 、又はトリフルオロメチルであり、

R₂が、水素又は1-4 C-アルキルであり、

R₃が、水素である}、

R₄が、フェニル又はチエニルであり、

R₅が、水素、1-4 C-アルコキシ、アミノ、モノー又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、1-4 C-アルキル、又は3-7 C-シクロアルキルであり、

R₆が、水素又はメチルであり、

R₇が、 $-W-Y$ であり、

Wが、1, 2, 4-トリアゾリレン、ピラゾリレン、又はイミダゾリレンであり、

Yが、フェニル、フラン-2-イル、ピロール-2-イル、チエン-2-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イ

ル、ピリジン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピラジン-2-イル、又はピリダジン-3-イルであり、これらは各々、R₉によって置換されていてもよく、

R₉が、1-4 C-アルキル、1-4 C-アルコキシ又はハロゲンである、請求項1又は2に記載の化合物、又は、前記化合物の塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩。

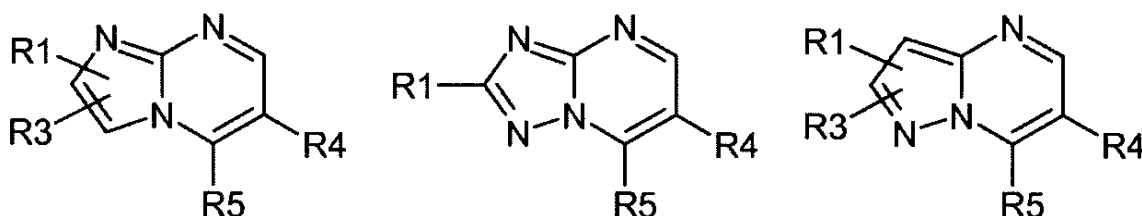
【請求項4】

〔前記式中、

環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

【化5】

10



{式中、

20

R₁が、水素、1-4 C-アルキル、ハロゲン、アミノ、1-4 C-アルコキシ、シアノ、3-7 C-シクロアルキル、2-4 C-アルケニル、2-4 C-アルキニル、モノ-又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、-C(O)OR₂、又はトリフルオロメチルであり、

R₂が、1-4 C-アルキルであり、

R₃が、水素である}、

R₄が、フェニル又はチエニルであり、

R₅が、水素、1-4 C-アルコキシ、モノ-又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、又は1-4 C-アルキルであり、

R₆が、水素又はメチルであり、

30

R₇が、-W-Yであり、

Wが、1, 2, 4-トリアゾレン又はピラゾレンであり、

Yが、フェニル、フラン-2-イル、ピロール-2-イル、ピリジン-4-イル、チアゾール-2-イル、ピリジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、又はピリダジン-3-イルであり、これらは各々、R₉によって置換されていてもよく、

R₉が、1-4 C-アルキル、1-4 C-アルコキシ又はハロゲンである、請求項1、2、又は3の何れか1項に記載の化合物、又は、前記化合物の塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩。

【請求項5】

40

6-フェニル-7-(4-{[4-(3-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)イミダゾ[1, 2a]ピリミジン；

6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン；

2-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン；

2-シクロプロピル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-

50

1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) [1, 2, 4]-トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6-フェニル-7-(4-{[4-(3-ピリジン-2-イル-ピラゾール-5-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン;

6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-4-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] -ピリミジン;

2-シクロブチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) [1, 2, 4]-トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] -ピリミジン-3-カルボニトリル;

3-フルオロ-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) -イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン;

N-メチル-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) -イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-アミン;

3-ブromo-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン;

3-クロロ-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン;

3-エチル-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} -フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン;

3-メチル-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン;

6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) -3-ビニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン;

エチル-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキシラート;

2-エチル-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン;

6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリミジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン;

6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

6-フェニル-7-(4-{[4-(4-ピリジン-2-イル-イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン;

6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピラジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピ

10

20

30

40

50

リミジン；

3-エチル-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン；

6-フェニル-7-(4-{1-[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]エチル}フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン；

3-フルオロ-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピラジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン；

3-フルオロ-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリミジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン；

6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン；

5-メチル-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン；

2-イソプロピル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン；

7-メトキシ-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン；

3-クロロ-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン；

3-ブromo-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン；

6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル；

3-エチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン；

3-エチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン；

7-[4-(4-{4-[5-(4-メチルピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)フェニル]-6-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン；

7-[4-(4-{4-[5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)フェニル]-6-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン；

3-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン；

2, 7-ジメチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1

10

20

30

40

50

H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル)
[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

2-エチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

2-メチル-6-フェニル-5-[4-({4-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェニル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

2-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) ピラゾ
ロ [1, 5-a] ピリミジン;

10

2-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリミジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

2-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(3-ピリジン-2-イル-1H-ピ
ラゾール-5-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) [1, 2, 4] トリア
ゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

2-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-4-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

20

2-シクロプロピル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル)
) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

2, 7-ジメチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル)
ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル)-6-(3-チエニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル)-6-(3-チエニル) イミダゾ
[1, 2-a] ピリミジン;

30

2-プロモ-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

2-エチニル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

2-メチル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリア
ゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル)-6-(3-チエニル)
[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

40

N, N-ジメチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル)
[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-アミン;

6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-ト
リアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル)-2-(トリフルオ
ロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

N, N, 2-トリメチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェ
ニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-アミン;

50

N-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-アミン;

2-メトキシ-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン;

6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-アミン;

6-フェニル-7-[4-(4-[3-(1H-ピロール-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル]フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン;

6-フェニル-5-(4-{[4-(3-ピリミジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン;

6-フェニル-5-[4-(4-[3-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル]フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン;

6-フェニル-5-(4-{[4-(3-ピリジン-4-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン;

6-フェニル-5-[4-(4-[3-(1H-ピロール-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル]フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン;

2-メチル-6-フェニル-5-[4-(4-[3-(1H-ピロール-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル]フェニル][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン;

2-メチル-5-[4-(4-[3-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル]フェニル]-6-フェニル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン;

5-[4-(4-[3-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル]フェニル]-6-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン;

6-フェニル-5-(4-{[4-(3-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン;

メチル6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-カルボキシラート;

6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;

6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-カルボン酸;

5-[4-(4-[3-(2-フリル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル]フェニル]-2-メチル-6-フェニル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン;

5-[4-(4-[3-(2-フリル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル]フェニル]-6-フェニルピラゾロ[1, 5-a]

10

20

30

40

50

ピリミジン；

7-[4-({4-[3-(2-フリル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェニル]-6-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン；

2-メチル-6-フェニル-5-(4-{ [4-(3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン；

7-[4-({4-[5-(4-メトキシピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェニル]-6-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン；及び

6-フェニル-7-{4-[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニル}-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン；

から成る群から選択される、請求項1、2、3、又は4の何れか1項に記載の化合物、又は前記化合物の塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩。

【請求項6】

疾患の治療又は予防に使用される、請求項1～5の何れか1項に記載の化合物、その互変異性体又はその立体異性体、又は前記の化合物、互変異性体又は立体異性体の塩。

【請求項7】

過剰増殖性疾患及び／又はアポトーシス誘発応答性疾患の治療、及び／又は予防のための、請求項1～5の何れか1項に記載の化合物、その互変異性体又はその立体異性体、又は前記の化合物、互変異性体又は立体異性体の塩、或いは、請求項1～5の何れか1項に記載の化合物、その互変異性体又はその立体異性体、又は前記の化合物、互変異性体又は立体異性体の塩を含んでなる医薬組成物。

【請求項8】

癌治療のための、請求項1～5の何れか1項に記載の化合物、その互変異性体又はその立体異性体、又は前記の化合物、互変異性体又は立体異性体の塩、或いは、請求項1～5の何れか1項に記載の化合物、その互変異性体又はその立体異性体、又は前記の化合物、互変異性体又は立体異性体の塩を含んでなる医薬組成物。

【請求項9】

少なくとも1の、請求項1～5の何れか1項に記載の化合物、その互変異性体又はその立体異性体、又は前記の化合物、互変異性体又は立体異性体の塩を、少なくとも1の医薬的に許容し得る補助剤と共に含んでなる医薬組成物。

【請求項10】

請求項1～5の何れか1項に記載の化合物、その互変異性体又はその立体異性体、又は前記の化合物、互変異性体又は立体異性体の塩から選択される1以上の第1の有効成分と、化学療法抗癌剤及び標的的特異的抗癌剤から選択される1以上の第2の有効成分とを含んでなる組み合わせ剤。

【請求項11】

請求項1～5の何れか1項に記載の化合物、その互変異性体又はその立体異性体、又は前記の化合物、互変異性体又は立体異性体の塩の使用であって、単一のプロテインキナーゼ又は複数のプロテインキナーゼの無調節な機能によって媒介される疾患、及び／又は、アポトーシス誘発応答性疾患の、治療、予防又は改善用の医薬組成物の製造における使用。

【請求項12】

請求項1～5の何れか1項に記載の化合物、その互変異性体又はその立体異性体、又は前記の化合物、互変異性体又は立体異性体の塩の使用であって、良性新生物及び／又は悪性新生物の治療用の医薬組成物の製造における使用。

【請求項13】

請求項 1～5 の何れか 1 項に記載の化合物、その互変異性体又はその立体異性体、又は前記の化合物、互変異性体又は立体異性体の塩の使用であって、癌治療用の医薬組成物の製造における使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は縮合ピリミジン化合物に関する。この化合物は医薬業界において、医薬組成物の製造に使用される。

【背景技術】

【0002】

10

癌は米国で 2 番目に多い死因であり、死者は年間 450,000 人に上る。癌の環境的及び遺伝的な推定原因の特定には、大幅な進展が見られたものがある一方で、癌及び関連疾病を標的とする更なる治療方法が必要とされている。特に、無調節な成長／増殖に関連する疾患を処置する治療方法が必要とされている。

【0003】

癌は、生存上昇／アポトーシス抵抗性及び無限増殖能等の後天的機能を有する細胞の選択過程後に生じる複雑な疾病である。よって、発生した腫瘍の独自の特徴を標的とした癌療法の薬物を開発することが好ましい。

【0004】

20

哺乳動物細胞の重要な生存シグナルを媒介することが示された経路の 1 つは、血小板由来増殖因子受容体 (PDGHR)、ヒト上皮成長因子 2/3 受容体 (HER2/3)、又はインスリン様成長因子 1 受容体 (IGF1R) 等の受容体チロシンキナーゼを含んでなる。各々リガンドによる活性化後、これらの受容体は、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K)/Akt 経路を活性化する。ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K)/Akt プロテインキナーゼ経路は、細胞の成長、増殖及び生存の制御の中心となり、腫瘍の進行を駆動している。従って、セリントレオニン特異的シグナル伝達キナーゼ群の中でも、アイソザイム Akt1 (PKB α)、Akt2 (PKB β)、及び Akt3 (PKB γ) からなる Akt (プロテインキナーゼ B; PKB) は、治療介入との関連で高い注目を集めている。Akt は主に PI3-キナーゼに依存しての活性化され、その活性化の調節は腫瘍抑制因子 PTEN (ホスファターゼとテンシン相同体) を通じて行われる。PTEN は、実質的に PI3K の機能的拮抗薬として作用する。

30

【0005】

PI3K/Akt 経路は、基本的な細胞機能 (例えば転写、翻訳、成長及び生存等) を調節するものであり、糖尿病及び癌を含むヒトの疾病への関与が指摘されている。前記経路は、乳癌や前立腺癌等の様々な腫瘍実体において、過剰に活性化されている場合が多い。上方制御の原因としては、受容体チロシンキナーゼ (例えば、EGFR、HER2/3) の過剰発現又は構成的活性化が挙げられる。受容体チロシンキナーゼは上流に存在し、その直接的な活性化、又は、PTEN 喪失等の一部成分の機能獲得型又は機能喪失型突然変異体に関与している。前記経路は、ヒト癌の他の経路と比べても、突然変異、増幅及び再構成等のゲノム変化の標的となる頻度が最も高い。これを上回る可能性があるのは、p53 及び網膜芽細胞腫経路のみである。PI3K/Akt 経路の変調は、癌の進行、生存、血管新生及び転移を駆動する生物学的事象カスケードの誘引となる。

40

【0006】

Akt キナーゼの活性化は栄養摂取の増大を促進し、細胞をグルコース依存型代謝に変換する。これによって脂質前駆体及びアミノ酸は同化作用へと再誘導され、細胞成長及び増殖の補助に使用される。過剰活性化 Akt を有するこれらの代謝表現型は、好氣的解糖 (ワールブルク効果) への代謝変換を示す悪性腫瘍を生じる。この点において、PI3K/Akt 経路は、グルコース枯渇や低酸素等の不利な生育条件下での生存に重要であると議論されている。

【0007】

50

活性化 P i 3 K / A k t 経路の更なる側面の一つは、プログラム細胞死（「アポトーシス」）からの細胞の保護であり、それ故に生存シグナルを形質導入すると考えられる。腫瘍細胞における抗アポトーシスシグナル伝達のモジュレーターとして機能することにより、P i 3 K / A k t 経路が、特に A k t 自体が、癌療法の標的となる。活性化された A k t がリン酸化及び調節する標的は幾つか存在し、例えば B A D、G S K 3 又は F K H R L 1 等が挙げられるが、それらは細胞生存、タンパク質合成又は細胞運動等の異なるシグナル伝達経路に影響を及ぼす。また、P i 3 K / A k t 経路は、従来の抗癌治療法に対する腫瘍細胞の抵抗性にも重要な役割を果たしている。従って、P i 3 K / A k t 経路を遮断することにより、（例えば代謝効果の阻害を介して）腫瘍細胞の増殖を抑制すると同時に、アポトーシス促進剤に対する感作を行うことができる。

10

【0008】

A k t 阻害は、T r a i l、カンプトテシン、及びドキソルビシンのようなアポトーシス刺激に対して、腫瘍細胞を選択的に感作した。腫瘍の遺伝的背景／分子アペレイション（molecular apperations）に拠っては、A k t 阻害剤は単独療法でもアポトーシス細胞死を誘導する可能性がある。

【0009】

国際特許出願 W O 2 0 0 2 0 2 5 6 3 は、癌治療用の置換トリアゾロピリミジンを開示する。国際特許出願 W O 2 0 0 4 0 9 6 1 3 1、W O 2 0 0 5 1 0 0 3 4 4、W O 2 0 0 6 0 3 6 3 9 5、W O 2 0 0 6 0 6 5 6 0 1、W O 2 0 0 6 0 9 1 3 9 5、及び W O 2 0 0 6 1 3 5 6 2 7 は、A k t 阻害剤を開示する。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

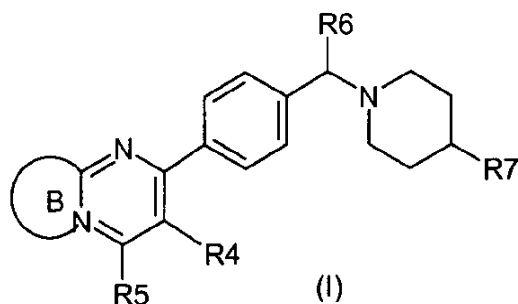
【0010】

今般、以下に詳細に記載する縮合ピリミジン化合物が、驚くべき有利な特性を有することが明らかになった。

【0011】

第1の側面によると、本発明は式（I）の化合物：

【化1】



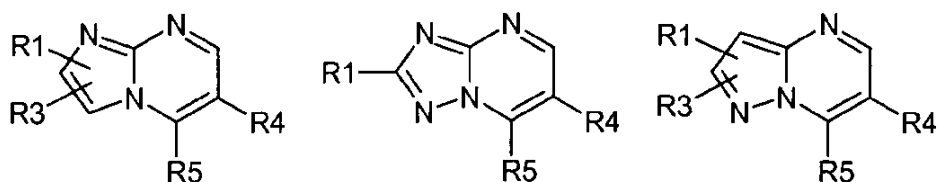
30

[式中、

環 B と、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

40

【化 2】



10

{式中、

R 1 が、水素、1－4 C－アルキル、ハロゲン、アミノ、1－4 C－アルコキシ、シアノ、3－7 C－シクロアルキル、2－4 C－アルケニル、2－4 C－アルキニル、3－7 C－シクロアルコキシ、モノー又はジ－1－4 C－アルキルアミノ、モノー又はジ－1－4 C－アルキルアミノカルボニル、－C（O）NH₂、－C（O）OR₂、又はトリフルオロメチルであり、

R 2 が、水素又は1－4 C－アルキルであり、

R 3 が、水素、1－4 C－アルキル、又はハロゲンである}、

R 4 が、フェニル又はチエニルであり、

R 5 が、水素、1－4 C－アルコキシ、アミノ、モノー又はジ－1－4 C－アルキルアミノ、1－4 C－アルキル、又は3－7 C－シクロアルキルであり、

20

R 6 が、水素又は1－4 C－アルキルであり、

R 7 が、－W－Yであり、

Wが、1個の窒素原子を含んでなるとともに、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1又は2個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい、単環式五員ヘテロアリーレンであり、

前記ヘテロアリーレンは、R 8 によって置換されていてもよく、

R 8 が、1－4 C－アルキル又は3－7 C－シクロアルキルであり、

Yが、フェニルであるか、又は1個の窒素原子を含んでなるとともに、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1又は2個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい、単環式5又は6員ヘテロアリールであり、

30

前記ヘテロアリールは、R 9 によって置換されていてもよく、

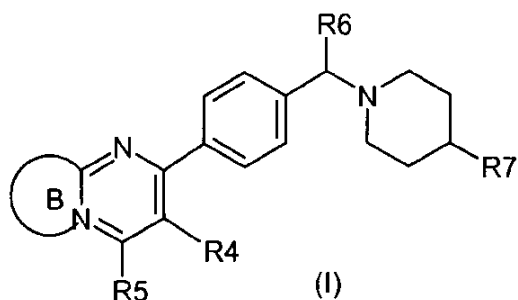
R 9 は、1－4 C－アルキル、1－4 C－アルコキシ又はハロゲンである]、

又は、前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

【0012】

第2の側面によると、本発明は、以下の式（I）の化合物：

【化 3】

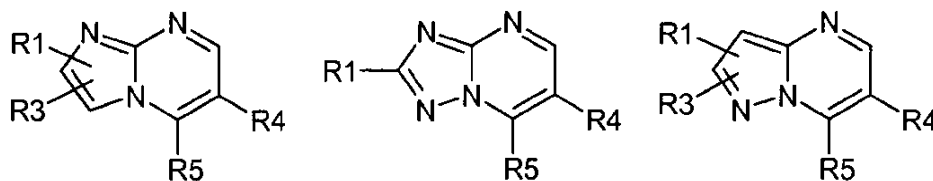


10

〔式中、

環 B と、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

【化 4】



20

{ 式中、

R 1 が、水素、1-4 C-アルキル、ハロゲン、アミノ、1-4 C-アルコキシ、シアノ、3-7 C-シクロアルキル、2-4 C-アルケニル、2-4 C-アルキニル、3-7 C-シクロアルコキシ、モノー又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、モノー又はジ-1-4 C-アルキルアミノカルボニル、-C(O)NH₂、-C(O)OR₂、又はトリフルオロメチルであり、

30

R 2 が、水素又は 1-4 C-アルキルであり、

R 3 が、水素、1-4 C-アルキル、又はハロゲンである}、

R 4 が、フェニル又はチエニルであり、

R 5 が、水素、1-4 C-アルコキシ、アミノ、モノー又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、1-4 C-アルキル、又は 3-7 C-シクロアルキルであり、

R 6 が、水素又は 1-4 C-アルキルであり、

R 7 が、-W-Y であり、

W が、1 個の窒素原子を含んでなるとともに、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される 1 又は 2 個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい、単環式五員ヘテロアリーレンであり、

40

前記ヘテロアリーレンが、R 8 によって置換されていてもよく、

R 8 が、1-4 C-アルキル又は 3-7 C-シクロアルキルであり、

Y が、1 個の窒素原子を含んでなるとともに、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される 1 又は 2 個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい、単環式 5 又は 6 員ヘテロアリールであり、

前記ヘテロアリールが、R 9 によって置換されていてもよく、

R 9 は、1-4 C-アルキル、1-4 C-アルコキシ又はハロゲンである〕、

又は、前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、

50

前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

【0013】

1-4C-アルキルは、1～4個の炭素原子を有する直鎖又は分岐アルキル基である。例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、及びtert-ブチルが挙げられる。

【0014】

モノー又はジ-1-4C-アルキルアミノ基は、窒素原子に加えて、1又は2個の前記の1-4C-アルキル基を有する。例としては、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、及びジイソプロピルアミノ基が挙げられる。

10

【0015】

モノー又はジ-1-4C-アルキルアミノカルボニル基は、カルボニル基に加えて、1個の前記のモノー又はジ-1-4C-アルキルアミノ基を有する。例としては、N-メチルアミノカルボニル、N, N-ジメチルアミノカルボニル、N-エチルアミノカルボニル、N-プロピルアミノカルボニル、N, N-ジエチルアミノカルボニル、及びN-イソプロピルアミノカルボニルが挙げられる。

【0016】

本発明の意味において、ハロゲンは、ヨウ素であるか、或いは特に、臭素、塩素及びフッ素である。

【0017】

20

1-4C-アルコキシは、酸素原子に加えて、1～4個の炭素原子を有する直鎖又は分岐アルキル基を有する基を表す。例としては、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、エトキシ、及びメトキシ基が挙げられる。

【0018】

3-7C-シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルを表す。

【0019】

3-7C-シクロアルキルオキシは、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、又はシクロヘプチルオキシを表す。

30

【0020】

2-4C-アルケニルは、2～4個の炭素原子を有する直鎖又は分岐アルケニル基である。例としては、ブター-2-エニル、ブター-3-エニル（ホモアリル）、プロパー-1-エニル、プロパー-2-エニル（アリル）、及びエテニル（ビニル）基が挙げられる。

【0021】

2-4C-アルキニルは、2～4個の炭素原子を有する直鎖又は分岐アルキニル基である。例としては、ブター-2-イニル、ブター-3-イニル（ホモプロパルギル）、プロパー-1-イニル、1-メチルプロパー-2-イニル（1-メチルプロパルギル）、プロパー-2-イニル（プロパルギル）、及びエチニル基が挙げられる。

【0022】

40

「単環式5又は6員ヘテロアリアル」という用語には、限定されるものではないが、5員ヘテロアリアル基であるフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル（1, 2, 4-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、又は1, 2, 3-トリアゾリル）、チアジアゾリル（1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、又は1, 2, 4-チアジアゾリル）、及びオキサジアゾリル（1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、又は1, 2, 4-オキサジアゾリル）、並びに6員ヘテロアリアル基であるピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、及びピリダジニルが含まれる。好ましい5又は6員ヘテロアリアル基は、フラニル、チオフェニル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル

50

ル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又はピリダジニルである。より好ましい5又は6員ヘテロアリアル基は、フラン-2-イル、チオフェン-2-イル、ピロール-2-イル、チエン-2-イル、チアゾリル、オキサゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、ピリジン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピラジン-2-イル、又はピリダジン-3-イルである。

【0023】

「単環式五員ヘテロアリーレン」という用語は、前記の「ヘテロアリアル」から任意の1個の水素原子を除いた二価の基であり、限定されるものではないが、五員ヘテロアリアル基であるフリレン、チエニレン、ピロリレン、オキサゾリレン、イソオキサゾリレン、トリアゾリレン、イソイソチアゾリレン、イミダゾリレン、ピラゾリレン、トリアゾリレン(1, 2, 4-トリアゾリレン、1, 3, 4-トリアゾリレン、又は1, 2, 3-トリアゾリレン)、チアジアゾリレン(1, 3, 4-チアジアゾリレン、1, 2, 5-チアジアゾリレン、1, 2, 3-チアジアゾリレン、又は1, 2, 4-チアジアゾリレン)、及びオキサジアゾリレン(1, 3, 4-オキサジアゾリレン、1, 2, 5-オキサジアゾリレン、1, 2, 3-オキサジアゾリレン、又は1, 2, 4-オキサジアゾリレン)を含み得る。好ましい五員ヘテロアリアル基は、トリアゾリレン、ピラゾリレン、オキサジアゾリレン、又はイミダゾリレンである。より好ましい五員ヘテロアリアル基は、1, 2, 4-トリアゾリレン、ピラゾリレン、1, 2, 4-オキサジアゾリレン、又はイミダゾリレンである。

【0024】

概して、別途記載しない限り、ヘテロアリアル又はヘテロアリーレン基は、可能性のある全ての異性体、例えば位置異性体等を包含する。即ち、非制限的な具体例を挙げると、ピリジニル又はピリジニレンという用語は、ピリジン-2-イル、ピリジン-2-イレネン、ピリジン-3-イル、ピリジン-3-イレネン、ピリジン-4-イル、及びピリジン-4-イレネンを包含し、或いは、チエニル又はチエニレンという用語は、チエン-2-イル、チエン-2-イレネン、チエン-3-イル、及びチエン-3-イレネンを包含する。

【0025】

本明細書中で置換されていてもよいと記される構成要素は、別途指示しない限り、可能性のある何れの位置で置換されていてもよい。

【0026】

本明細書中で言及されるヘテロアリアル又はヘテロアリーレン基は、別途指示しない限り、所与の置換基又は親分子群により、可能性のある何れかの位置において、例えば置換可能な任意の環式炭素又は環窒素原子等において置換されていてもよい。

【0027】

別途指示しない限り、四級化可能なアミノ又はイミノ型の環窒素原子($-N=$)を含む環は、そのアミノ又はイミノ型の環窒素原子において、既述の置換基又は親分子群により四級化されないことが好ましい。

【0028】

別途指示しない限り、本明細書に記載の不飽和原子価を有するヘテロアリアル又はヘテロアリーレン環のヘテロ原子は、原子価を満足する水素原子を有するものとする。

【0029】

何れの構成要素においても、2つ以上存在する可変要素の定義は、各々独立である。

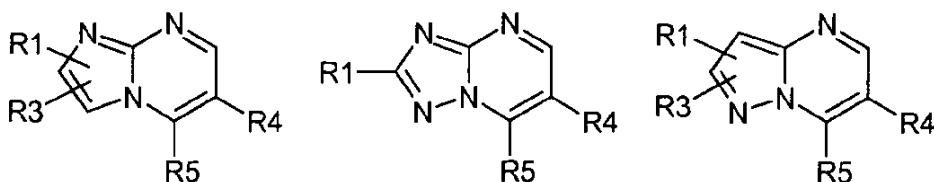
【0030】

前記の第1又は第2の側面の好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物:

[式中、

環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し:

【化 5】



10

{式中、

R 1 が、水素、1－4 C－アルキル、ハロゲン、アミノ、1－4 C－アルコキシ、シアノ、3－7 C－シクロアルキル、2－4 C－アルケニル、2－4 C－アルキニル、3－7 C－シクロアルコキシ、モノー又はジ－1－4 C－アルキルアミノ、モノー又はジ－1－4 C－アルキルアミノカルボニル、－C（O）NH 2、－C（O）OR 2、又はトリフルオロメチルであり、

R 2 が、水素又は 1－4 C－アルキルであり、

R 3 が、水素、1－4 C－アルキル、又はハロゲンである}、

R 4 が、フェニル又はチエニルであり、

R 5 が、水素、1－4 C－アルコキシ、アミノ、モノー又はジ－1－4 C－アルキルアミノ、1－4 C－アルキル、又は 3－7 C－シクロアルキルであり、

20

R 6 が、水素又は 1－4 C－アルキルであり、

R 7 が、－W－Yであり、

W が、1 個の窒素原子を含んでなるとともに、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される 1 又は 2 個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい、単環式五員ヘテロアリーレンであり、

前記ヘテロアリーレンは、R 8 によって置換されていてもよく、

R 8 が、1－4 C－アルキル又は 3－7 C－シクロアルキルであり、

Y が、1 個の窒素原子を含んでなるとともに、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される 1 又は 2 個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい、単環式 5 又は 6 員ヘテロアリールであり、

30

前記ヘテロアリールは、R 9 によって置換されていてもよく、

R 9 が、1－4 C－アルキル又はハロゲンである]

及び前記化合物の塩、並びにその立体異性体及び前記立体異性体の塩に関する。

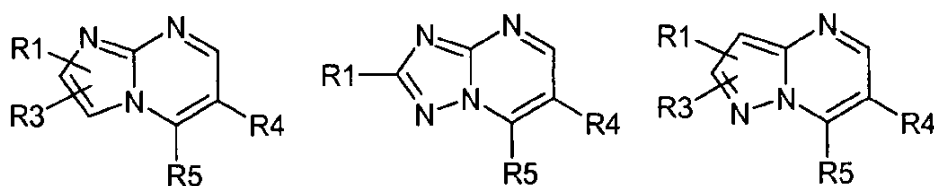
【0031】

更なる態様によれば、本発明は式（I）の化合物：

{式中、

環 B と、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

【化 6】



40

{式中、

R 1 が、水素、1－4 C－アルキル、ハロゲン、アミノ、1－4 C－アルコキシ、シ

50

アノ、3-7C-シクロアルキル、2-4C-アルケニル、2-4C-アルキニル、3-7C-シクロアルコキシ、モノー又はジ-1-4C-アルキルアミノ、モノー又はジ-1-4C-アルキルアミノカルボニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OR_2$ 、又はトリフルオロメチルであり、

R₂が、水素又は1-4C-アルキルであり、

R₃が、水素、1-4C-アルキル、又はハロゲンである}、

R₄が、フェニル又はチエニルであり、

R₅が、水素、1-4C-アルコキシ、アミノ、モノー又はジ-1-4C-アルキルアミノ、1-4C-アルキル、又は3-7C-シクロアルキルであり、

R₆が、水素又は1-4C-アルキルであり、

R₇が、 $-W-Y$ であり、

Wが、1個の窒素原子を含んでなるとともに、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1又は2個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい、単環式五員ヘテロアリーレンであり、

前記ヘテロアリーレンは、R₈によって置換されていてもよく、

R₈が、1-4C-アルキル又は3-7C-シクロアルキルであり、

Yが、1個の窒素原子を含んでなるとともに、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1又は2個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい、単環式5又は6員ヘテロアリアルであり、

前記ヘテロアリアルは、R₉によって置換されていてもよく、

R₉が、1-4C-アルキル又はハロゲンである}、

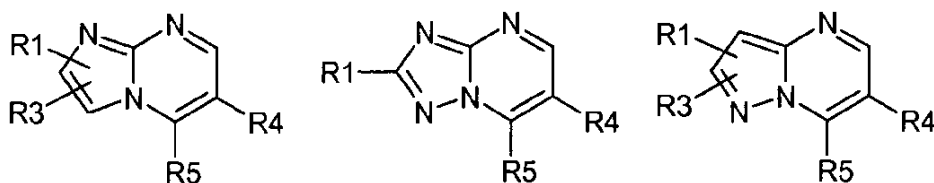
又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

【0032】

前記の第1又は第2の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：
[式中、

環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

【化7】



{式中、

R₁が、水素、1-4C-アルキル、ハロゲン、アミノ、1-4C-アルコキシ、シアノ、3-7C-シクロアルキル、2-4C-アルケニル、2-4C-アルキニル、3-7C-シクロアルコキシ、モノー又はジ-1-4C-アルキルアミノ、モノー又はジ-1-4C-アルキルアミノカルボニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OR_2$ 、又はトリフルオロメチルであり、

R₂が、水素又は1-4C-アルキルであり、

R₃が、水素である}、

R₄が、フェニル又はチエニルであり、

R₅が、水素、1-4C-アルコキシ、アミノ、モノー又はジ-1-4C-アルキルアミノ、1-4C-アルキル、又は3-7C-シクロアルキルであり、

R₆が、水素又は1-4C-アルキルであり、

R 7 が、 $-W-Y$ であり、
 W が、トリアゾリレン、ピラゾリレン、又はイミダゾリレンであり、これらは各々、R 8 によって置換されていてもよく、
 R 8 が、1-4 C-アルキル又は 3-7 C-シクロアルキルであり、
 Y が、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又はピリダジニルであり、これらは各々、R 9 によって置換されていてもよく、
 R 9 が、1-4 C-アルキル又はハロゲンである]
 及び前記化合物の塩、並びにその立体異性体及び前記立体異性体の塩に関する。

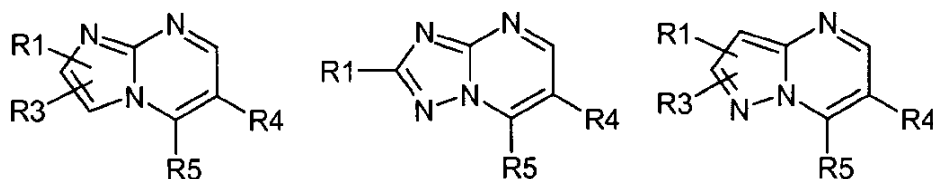
【0033】

10

前記の第 1 又は第 2 の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式 (I) の化合物：
 [式中、

環 B と、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

【化 8】



20

{ 式中、

R 1 が、水素、1-4 C-アルキル、ハロゲン、アミノ、1-4 C-アルコキシ、シアノ、3-7 C-シクロアルキル、2-4 C-アルケニル、2-4 C-アルキニル、3-7 C-シクロアルコキシ、モノー又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、モノー又はジ-1-4 C-アルキルアミノカルボニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OR_2$ 、又はトリフルオロメチルであり、

R 2 が、水素又は 1-4 C-アルキルであり、

30

R 3 が、水素である}、

R 4 が、フェニル又はチエニルであり、

R 5 が、水素、1-4 C-アルコキシ、アミノ、モノー又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、1-4 C-アルキル、又は 3-7 C-シクロアルキルであり、

R 6 が、水素又は 1-4 C-アルキルであり、

R 7 が、 $-W-Y$ であり、

W が、トリアゾリレン、ピラゾリレン、又はイミダゾリレンであり、これらは各々、R 8 によって置換されていてもよく、

R 8 が、1-4 C-アルキル又は 3-7 C-シクロアルキルであり、

Y が、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又はピリダジニルであり、これらは各々、R 9 によって置換されていてもよく、

40

R 9 が、1-4 C-アルキル又はハロゲンである]、又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

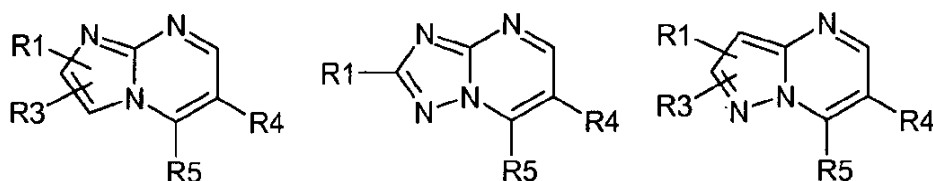
【0034】

他の態様によれば、本発明は式 (I) の化合物：

[式中、

環 B と、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

【化 9】



10

{式中、

R 1 が、水素、1－4 C－アルキル、ハロゲン、アミノ、1－4 C－アルコキシ、シアノ、3－7 C－シクロアルキル、2－4 C－アルケニル、2－4 C－アルキニル、3－7 C－シクロアルコキシ、モノー又はジ－1－4 C－アルキルアミノ、モノー又はジ－1－4 C－アルキルアミノカルボニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OR_2$ 、又はトリフルオロメチルであり、

R 2 が、水素又は1－4 C－アルキルであり、

R 3 が、水素である}、

R 4 が、フェニルであり、

R 5 が、水素、1－4 C－アルコキシ、アミノ、モノー又はジ－1－4 C－アルキルアミノ、1－4 C－アルキル、又は3－7 C－シクロアルキルであり、

20

R 6 が、水素又はメチルであり、

R 7 が、 $-W-Y$ であり、

Wが、1, 2, 4-トリアゾリレン、ピラゾリレン、又はイミダゾリレンであり、

Yが、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、ピリジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピラジン-2-イル、又はピリダジン-3-イルである]

及び前記化合物の塩、並びにその立体異性体及び前記立体異性体の塩に関する。

【0035】

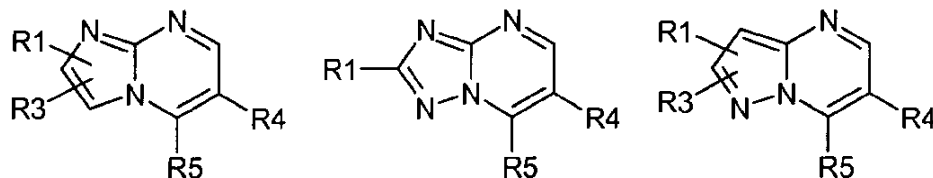
30

他の態様によれば、本発明は式 (I) の化合物：

{式中、

環 B と、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

【化 10】



40

{式中、

R 1 が、水素、1－4 C－アルキル、ハロゲン、アミノ、1－4 C－アルコキシ、シアノ、3－7 C－シクロアルキル、2－4 C－アルケニル、2－4 C－アルキニル、3－7 C－シクロアルコキシ、モノー又はジ－1－4 C－アルキルアミノ、モノー又はジ－1－4 C－アルキルアミノカルボニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OR_2$ 、又はトリフルオロメチルであり、

R 2 が、水素又は1－4 C－アルキルであり、

50

R 3 が、水素である}、
 R 4 が、フェニルであり、
 R 5 が、水素、1-4 C-アルコキシ、アミノ、モノー又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、1-4 C-アルキル、又は3-7 C-シクロアルキルであり、
 R 6 が、水素又はメチルであり、
 R 7 が、-W-Yであり、
 W が、1, 2, 4-トリアゾリレン、ピラゾリレン、又はイミダゾリレンであり、
 Y が、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、ピリジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピラジン-2-イル、又はピリダジン-3-イルである]、
 又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

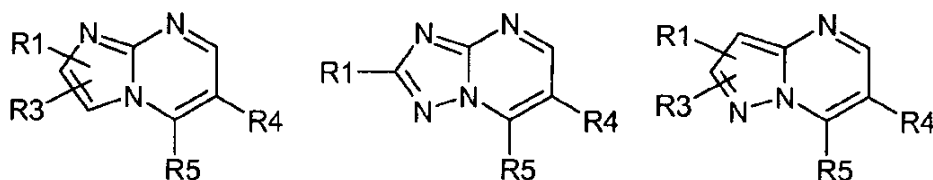
10

【0036】

前記の第1又は第2の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：
 [式中、

環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

【化11】



20

{式中、

R 1 が、水素、1-4 C-アルキル、ハロゲン、シアノ、3-7 C-シクロアルキル、2-4 C-アルケニル、2-4 C-アルキニル、-C(O)OR 2、又はトリフルオロメチルであり、

30

R 2 が、1-4 C-アルキルであり、

R 3 が、水素である}、

R 4 が、フェニルであり、

R 5 が、水素、モノー又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、又は1-4 C-アルキルであり、

R 6 が、水素又はメチルであり、

R 7 が、-W-Yであり、

W が、1, 2, 4-トリアゾリレン、ピラゾリレン、又はイミダゾリレンであり、

Y が、ピリジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、又はピリダジン-3-イルである]

40

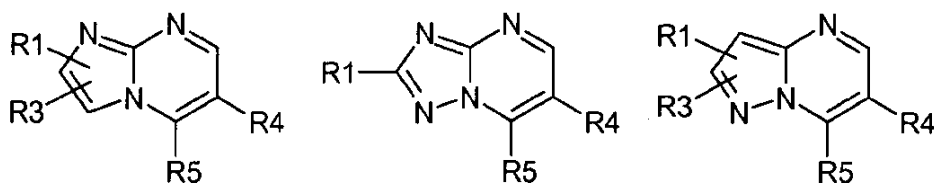
及び前記化合物の塩、並びにその立体異性体及び前記立体異性体の塩に関する。

【0037】

前記の第1又は第2の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：
 [式中、

環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

【化 1 2】



10

{式中、

R 1 が、水素、1－4 C－アルキル、ハロゲン、シアノ、3－7 C－シクロアルキル、2－4 C－アルケニル、2－4 C－アルキニル、 $-C(O)OR_2$ 、又はトリフルオロメチルであり、

R 2 が、1－4 C－アルキルであり、

R 3 が、水素である}、

R 4 が、フェニルであり、

R 5 が、水素、モノー又はジ－1－4 C－アルキルアミノ、又は1－4 C－アルキルであり、

R 6 が、水素又はメチルであり、

R 7 が、 $-W-Y$ であり、

W が、1, 2, 4－トリアゾリレン、ピラゾリレン、又はイミダゾリレンであり、

Y が、ピリジン－2－イル、ピリミジン－2－イル、ピラジン－2－イル、ピリミジン－4－イル、又はピリダジン－3－イルである]、又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

20

【0038】

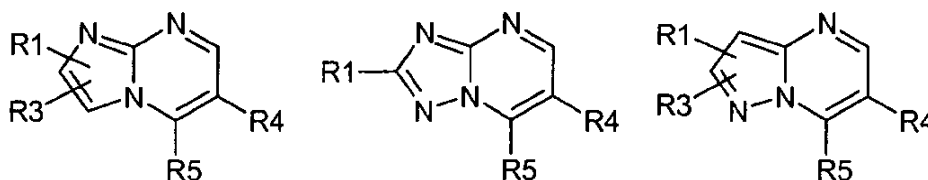
前記の第1又は第2の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：

{式中、

環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

30

【化 1 3】



40

{式中、

R 1 が、水素、メチル、エチル、ハロゲン、シクロプロピル、シクロブチル、 $-C\equiv CH$ 、又は $-CH=CH_2$ であり、

R 3 が、水素である}、

R 4 が、フェニルであり、

R 5 が、水素又は $-NHMe$ であり、

R 6 が、水素であり、

R 7 が、 $-W-Y$ であり、

W が、1, 2, 4－トリアゾリレンであり、

Y が、ピリジン－2－イル又はピリミジン－2－イルである]、

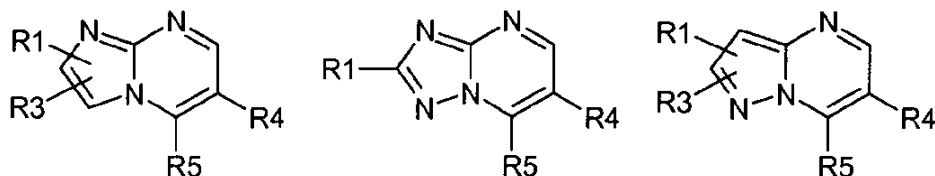
50

又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

【0039】

前記の第1又は第2の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：
[式中、

環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：
【化14】



10

{式中、

R1が、水素、メチル、エチル、ハロゲン、シクロプロピル、シクロブチル、 $-C \equiv CH$ 、又は $-CH=CH_2$ であり、

R3が、水素である}、

20

R4が、フェニルであり、

R5が、水素又は $-NHMe$ であり、

R6が、水素であり、

R7が、 $-W-Y$ であり、

Wが、1, 2, 4-トリアゾリレンであり、

Yが、ピリジン-2-イル又はピリミジン-2-イルである]

及び前記化合物の塩、並びにその立体異性体及び前記立体異性体の塩に関する。

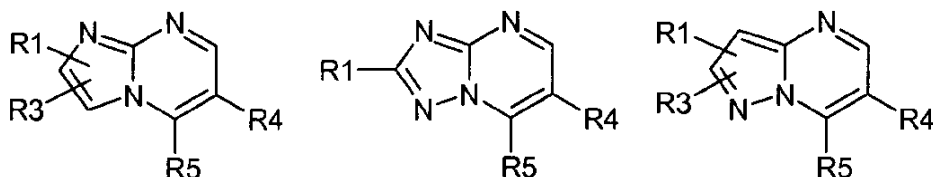
【0040】

前記の第1の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：
[式中、

30

環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

【化15】



40

{式中、

R1が、水素、1-4C-アルキル、ハロゲン、アミノ、1-4C-アルコキシ、シアノ、3-7C-シクロアルキル、2-4C-アルケニル、2-4C-アルキニル、3-7C-シクロアルコキシ、モノ-又はジ-1-4C-アルキルアミノ、モノ-又はジ-1-4C-アルキルアミノカルボニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OR_2$ 、又はトリフルオロメチルであり、

R2が、水素又は1-4C-アルキルであり、

R3が、水素である}、

R4が、フェニル又はチエニルであり、

50

R 5 が、水素、1-4 C-アルコキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、1-4 C-アルキル、又は3-7 C-シクロアルキルであり、

R 6 が、水素又は1-4 C-アルキルであり、

R 7 が、-W-Yであり、

Wが、トリアゾリレン、ピラゾリレン、又はイミダゾリレンであり、これらは各々、R 8 によって置換されていてもよく、

R 8 が、1-4 C-アルキル又は3-7 C-シクロアルキルであり、

Yが、ピロリル、フラニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又はピリダジニルであり、これらは各々、R 9 によって置換されていてもよく、

R 9 が、1-4 C-アルキル、1-4 C-アルコキシ又はハロゲンである]、又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

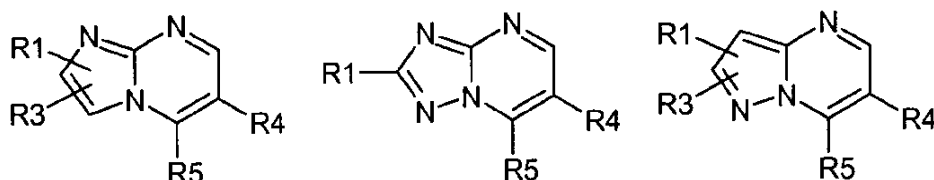
【0041】

前記の第1の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：

[式中、

環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

【化16】



{式中、

R 1 が、水素、1-4 C-アルキル、ハロゲン、アミノ、1-4 C-アルコキシ、シアノ、3-7 C-シクロアルキル、2-4 C-アルケニル、2-4 C-アルキニル、3-7 C-シクロアルコキシ、モノ-又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、モノ-又はジ-1-4 C-アルキルアミノカルボニル、-C(O)NH₂、-C(O)OR₂、又はトリフルオロメチルであり、

R 2 が、水素又は1-4 C-アルキルであり、

R 3 が、水素である}、

R 4 が、フェニル又はチエニルであり、

R 5 が、水素、1-4 C-アルコキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、1-4 C-アルキル、又は3-7 C-シクロアルキルであり、

R 6 が、水素又はメチルであり、

R 7 が、-W-Yであり、

Wが、1, 2, 4-トリアゾリレン、ピラゾリレン、又はイミダゾリレンであり、

Yが、フラン-2-イル、ピロール-2-イル、チエン-2-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピラジン-2-イル、又はピリダジン-3-イルであり、これらは各々、R 9 によって置換されていてもよく、

R 9 が、1-4 C-アルキル、1-4 C-アルコキシ又はハロゲンである]、又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

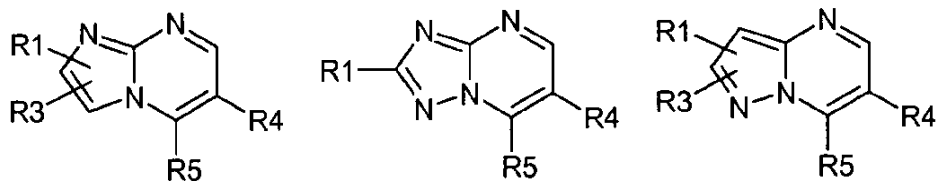
【0042】

前記の第1の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：

[式中、

環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

【化17】



10

{式中、

R1が、水素、1-4C-アルキル、ハロゲン、アミノ、1-4C-アルコキシ、シアノ、3-7C-シクロアルキル、2-4C-アルケニル、2-4C-アルキニル、モノ-又はジ-1-4C-アルキルアミノ、-C(O)OR2、又はトリフルオロメチルであり、

R2が、1-4C-アルキルであり、

R3が、水素である}、

R4が、フェニル又はチエニルであり、

R5が、水素、1-4C-アルコキシ、モノ-又はジ-1-4C-アルキルアミノ、又は1-4C-アルキルであり、

R6が、水素又はメチルであり、

R7が、-W-Yであり、

Wが、1, 2, 4-トリアゾリレン、ピラゾリレン、又はイミダゾリレンであり、

Yが、フラン-2-イル、ピロール-2-イル、ピリジン-4-イル、チアゾール-2-イル、チエン-2-イル、ピリジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、又はピリダジン-3-イルであり、これらは各々、R9によって置換されていてもよく、

R9が、1-4C-アルキル、1-4C-アルコキシ又はハロゲンである]、又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

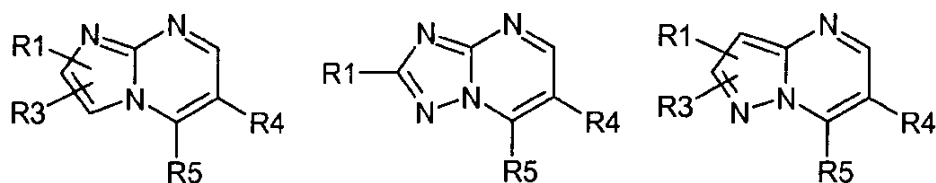
【0043】

前記の第2の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：

[式中、

環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

【化18】



40

{式中、

R1が、水素、1-4C-アルキル、ハロゲン、アミノ、1-4C-アルコキシ、シ

50

アノ、3-7 C-シクロアルキル、2-4 C-アルケニル、2-4 C-アルキニル、3-7 C-シクロアルコキシ、モノ-又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、モノ-又はジ-1-4 C-アルキルアミノカルボニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OR_2$ 、又はトリフルオロメチルであり、

R₂が、水素又は1-4 C-アルキルであり、

R₃が、水素である}、

R₄が、フェニル又はチエニルであり、

R₅が、水素、1-4 C-アルコキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、1-4 C-アルキル、又は3-7 C-シクロアルキルであり、

R₆が、水素又は1-4 C-アルキルであり、

R₇が、 $-W-Y$ であり、

Wが、トリアゾリレン、ピラゾリレン、又はイミダゾリレンであり、これらは各々、R₈によって置換されていてもよく、

R₈が、1-4 C-アルキル又は3-7 C-シクロアルキルであり、

Yが、フェニル、ピロリル、フラニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又はピリダジニルであり、これらは各々、R₉によって置換されていてもよく、

R₉が、1-4 C-アルキル、1-4 C-アルコキシ又はハロゲンである]、又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

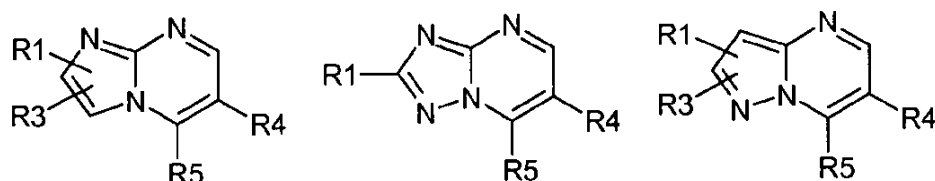
【0044】

前記の第2の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：

[式中、

環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

【化19】



{式中、

R₁が、水素、1-4 C-アルキル、ハロゲン、アミノ、1-4 C-アルコキシ、シアノ、3-7 C-シクロアルキル、2-4 C-アルケニル、2-4 C-アルキニル、3-7 C-シクロアルコキシ、モノ-又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、モノ-又はジ-1-4 C-アルキルアミノカルボニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OR_2$ 、又はトリフルオロメチルであり、

R₂が、水素又は1-4 C-アルキルであり、

R₃が、水素である}、

R₄が、フェニル又はチエニルであり、

R₅が、水素、1-4 C-アルコキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、1-4 C-アルキル、又は3-7 C-シクロアルキルであり、

R₆が、水素又はメチルであり、

R₇が、 $-W-Y$ であり、

Wが、1, 2, 4-トリアゾリレン、ピラゾリレン、又はイミダゾリレンであり、

Yが、フェニル、フラン-2-イル、ピロール-2-イル、チエン-2-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-

イル、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピラジン-2-イル、又はピリダジン-3-イルであり、これらは各々、R⁹によって置換されていてもよく、

R⁹が、1-4 C-アルキル、1-4 C-アルコキシ又はハロゲンである]、又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

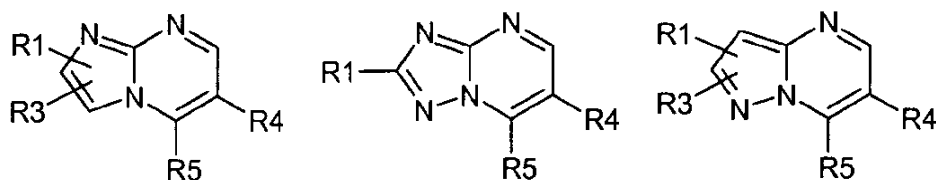
【0045】

前記の第2の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：

[式中、

環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

【化20】



{式中、

R¹が、水素、1-4 C-アルキル、ハロゲン、アミノ、1-4 C-アルコキシ、シアノ、3-7 C-シクロアルキル、2-4 C-アルケニル、2-4 C-アルキニル、モノ-又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、-C(O)OR²、又はトリフルオロメチルであり、

R²が、1-4 C-アルキルであり、

R³が、水素である}、

R⁴が、フェニル又はチエニルであり、

R⁵が、水素、1-4 C-アルコキシ、モノ-又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、又は1-4 C-アルキルであり、

R⁶が、水素又はメチルであり、

R⁷が、-W-Yであり、

Wが、1, 2, 4-トリアゾリレン又はピラゾリレンであり、

Yが、フェニル、フラン-2-イル、ピロール-2-イル、ピリジン-4-イル、チアゾール-2-イル、ピリジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、又はピリダジン-3-イルであり、これらは各々、R⁹によって置換されていてもよく、

R⁹が、1-4 C-アルキル、1-4 C-アルコキシ又はハロゲンである]、又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

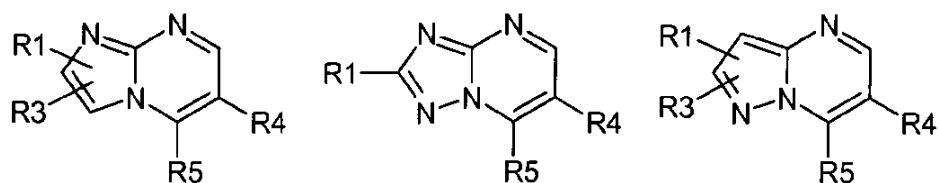
【0046】

前記の第1の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：

[式中、

環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

【化 2 1】



10

{式中、

R 1 が、水素、1－4 C－アルキル、ハロゲン、アミノ、1－4 C－アルコキシ、シアノ、3－7 C－シクロアルキル、2－4 C－アルケニル、2－4 C－アルキニル、モノー又はジ－1－4 C－アルキルアミノ、－C (O) O R 2、又はトリフルオロメチルであり、

R 2 が、1－4 C－アルキルであり、

R 3 が、水素である}、

R 4 が、フェニル又はチエニルであり、

R 5 が、水素、1－4 C－アルコキシ、モノー又はジ－1－4 C－アルキルアミノ、又は1－4 C－アルキルであり、

20

R 6 が、水素であり、

R 7 が、－W－Yであり、

W が、1, 2, 4－トリアゾリレン又はピラゾリレンであり、

Y が、フェニル、フラン－2－イル、ピロール－2－イル、チアゾール－2－イル、ピリジン－4－イル、ピリジン－2－イル、ピリミジン－2－イル、ピラジン－2－イル、ピリミジン－4－イル、又はピリダジン－3－イルである}、

又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

【0047】

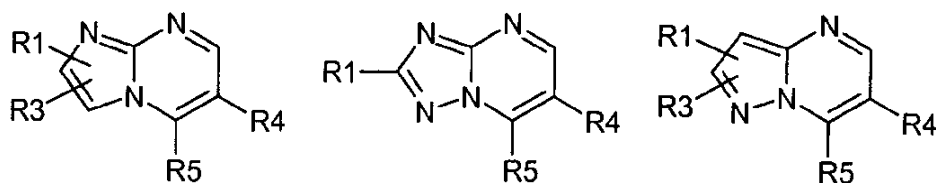
前記の第 2 の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式 (I) の化合物：

30

{式中、

環 B と、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

【化 2 2】



40

{式中、

R 1 が、水素、1－4 C－アルキル、ハロゲン、アミノ、1－4 C－アルコキシ、シアノ、3－7 C－シクロアルキル、2－4 C－アルケニル、2－4 C－アルキニル、モノー又はジ－1－4 C－アルキルアミノ、－C (O) O R 2、又はトリフルオロメチルであり、

R 2 が、1－4 C－アルキルであり、

R 3 が、水素である}、

R 4 が、フェニル又はチエニルであり、

50

R 5 が、水素、1-4 C-アルコキシ、モノ-又はジ-1-4 C-アルキルアミノ、又は1-4 C-アルキルであり、

R 6 が、水素であり、

R 7 が、-W-Yであり、

W が、1, 2, 4-トリアゾリレン又はピラゾリレンであり、

Y が、フェニル、フラン-2-イル、ピロール-2-イル、チアゾール-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、又はピリダジン-3-イルである]

又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

10

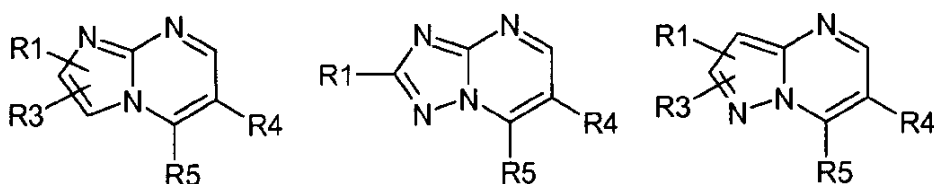
【0048】

前記の第1又は第2の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：

[式中、

環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

【化23】



20

{式中、

R 1 が、水素、メチル、エチル、イソプロピル、ハロゲン、アミノ、シアノ、シクロプロピル、シクロブチル、 $-C \equiv CH$ 、 $-CH=CH_2$ 、トリフルオロメチル、 $-C(O)OEt$ 、又はメトキシであり、

R 3 が、水素である}

R 4 が、フェニルであり、

30

R 5 が、水素、メチル、メトキシ、ジメチルアミノ、又は $-NHMe$ であり、

R 6 が、水素であり、

R 7 が、-W-Yであり、

W が、1, 2, 4-トリアゾリレンであり、

Y が、ピリジン-2-イル又はピリミジン-2-イルである]

又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

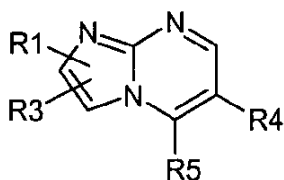
【0049】

前記の第1又は第2の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：

{式中、環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下の環系を形成し：

40

【化24】



50

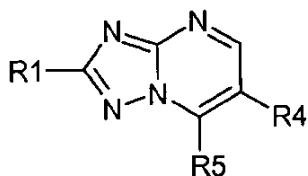
式中、R₃が水素であり、且つ、R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、W、及びYが、先に記載のとおりである}、

又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

【0050】

前記の第1又は第2の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：
{式中、環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下の環系を形成し：

【化25】



10

式中、R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、W、及びYが、先に記載のとおりである}、

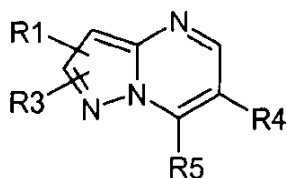
又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

20

【0051】

前記の第1又は第2の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：
{式中、環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下の環系を形成し：

【化26】



30

式中、R₃が水素であり、且つ、R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、W、及びYが、先に記載のとおりである}、

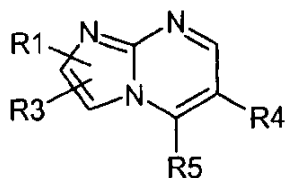
又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

【0052】

前記の第1又は第2の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：
{式中、環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下の環系を形成し：

40

【化27】



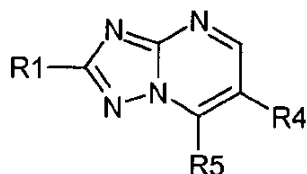
50

式中、R₃が水素であり、R₆が水素であり、R₄がフェニルであり、且つ、R₁、R₂、R₇、R₈、R₉、W、及びYが、先に記載のとおりである}、
又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

【0053】

前記の第1又は第2の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：
{式中、環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下の環系を形成し：

【化28】



10

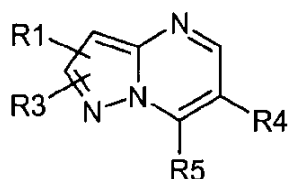
式中、R₆が水素であり、R₄がフェニルであり、且つ、R₁、R₂、R₇、R₈、R₉、W、及びYが、先に記載のとおりである}、
又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

20

【0054】

前記の第1又は第2の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：
{式中、環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下の環系を形成し：

【化29】



30

を形成し、

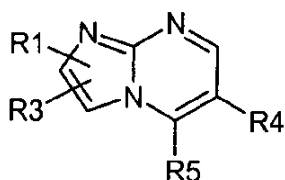
式中、R₃が水素であり、R₆が水素であり、R₄がフェニルであり、且つ、R₁、R₂、R₇、R₈、R₉、W、及びYが、先に記載のとおりである}、
又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

【0055】

前記の第1又は第2の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：
{式中、環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下の環系を形成し：

40

【化 3 0】



10

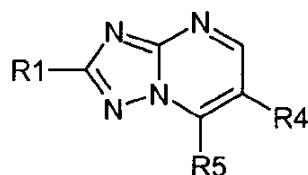
式中、R 3 が水素であり、R 6 がメチルであり、R 4 がフェニルであり、且つ、R 1、R 2、R 7、R 8、R 9、W、及び Y が、先に記載のとおりである}、

又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

【0056】

前記の第 1 又は第 2 の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式 (I) の化合物：
{式中、環 B と、それが縮合するピリミジンとが、以下の環系を形成し：

【化 3 1】



20

式中、R 6 がメチルであり、R 4 がフェニルであり、且つ、R 1、R 2、R 7、R 8、R 9、W、及び Y が、先に記載のとおりである}、

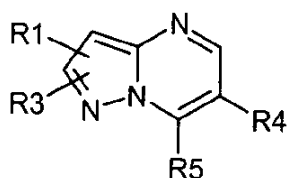
又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

30

【0057】

前記の第 1 又は第 2 の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式 (I) の化合物：
{式中、環 B と、それが縮合するピリミジンとが、以下の環系を形成し：

【化 3 2】



40

式中、R 3 が水素であり、R 6 がメチルであり、R 4 がフェニルであり、且つ、R 1、R 2、R 7、R 8、R 9、W、及び Y が、先に記載のとおりである}、

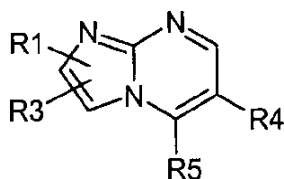
又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

【0058】

前記の第 1 又は第 2 の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式 (I) の化合物：

50

{式中、環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：
【化33】



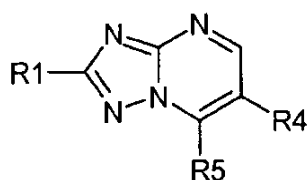
10

式中、R3が水素であり、R6が水素であり、R4がフェニルであり、R7が-W-Yであり、Wが1, 2, 4-トリアゾレンであり、Yがピリジン-2-イルであり、且つ、R1及びR2が、先に記載のとおりである}、
又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

【0059】

前記の第1又は第2の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：
{式中、環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：
【化34】

20

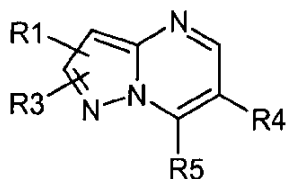


式中、R6が水素であり、R4がフェニルであり、R7が-W-Yであり、Wが1, 2, 4-トリアゾレンであり、Yがピリジン-2-イルであり、且つ、R1及びR2が、先に記載のとおりである}、
又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

30

【0060】

前記の第1又は第2の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：
{式中、環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：
【化35】



40

式中、R3が水素であり、R6が水素であり、R4がフェニルであり、R7が-W-Yであり、Wが1, 2, 4-トリアゾレンであり、Yがピリジン-2-イルであり、且つ、R1及びR2が、先に記載のとおりである}、

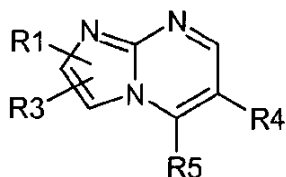
50

又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

【0061】

前記の第1又は第2の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：
 {式中、環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

【化36】



10

であり、

式中、R3が水素であり、R6が水素であり、R4がフェニルであり、R7が-W-Yであり、Wが1, 2, 4-トリアゾリレンであり、Yがピリミジン-2-イルであり、且つ、R1及びR2が、先に記載のとおりである}、

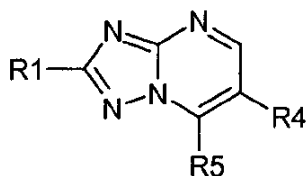
又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

20

【0062】

前記の第1又は第2の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：
 {式中、環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

【化37】



30

式中、R6が水素であり、R4がフェニルであり、R7が-W-Yであり、Wが1, 2, 4-トリアゾリレンであり、Yがピリミジン-2-イルであり、且つ、R1及びR2が、先に記載のとおりである}、

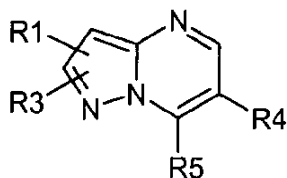
又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

【0063】

前記の第1又は第2の側面の更に好ましい態様によれば、本発明は式(I)の化合物：
 {式中、環Bと、それが縮合するピリミジンとが、以下から選択される環系を形成し：

40

【化 3 8】



式中、R 3 が水素であり、R 6 が水素であり、R 4 がフェニルであり、R 7 が－W－Yであり、Wが1, 2, 4－トリアゾリレンであり、Yがピリミジン－2－イルであり、且つ、R 1 及びR 2 が、先に記載のとおりである}、

又は前記化合物の塩、特に医薬的に許容し得る塩、互変異性体又は立体異性体、又は、前記互変異性体又は前記立体異性体の塩、特に医薬的に許容し得る塩に関する。

【0064】

本発明に係る化合物の塩には、全ての無機及び有機酸付加塩及び塩基との塩、特に全ての医薬的に許容し得る無機及び有機酸付加塩及び塩基との塩、特に、薬学で習慣的に使用される全ての医薬的に許容し得る無機及び有機酸付加塩及び塩基との塩が含まれる。

【0065】

本発明の一側面は、本発明に係る化合物の塩である。当該塩は、全ての無機及び有機酸付加塩、特に全ての医薬的に許容し得る無機有機酸付加塩、とりわけ薬学で習慣的に使用される全ての医薬的に許容し得る無機及び有機酸付加塩が含まれる。本発明のもう一つの側面は、ジ及びトリカルボン酸との塩である。

【0066】

酸付加塩の例には、限定されるものではないが、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩、スルファミン酸の塩、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、D－グルコン酸塩、安息香酸塩、2－（4－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩、酪酸塩、サリチル酸塩、スルホサリチル酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、ピルビン酸塩、アセト酢酸塩、酒石酸塩、ステアリン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、3－ヒドロキシ－2－ナフトエ酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ナフタリンジスルホン酸塩、及びトリフルオロ酢酸塩が含まれる。

【0067】

塩基との塩の例には、限定されるものではないが、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、マグネシウム塩、チタニウム塩、メグルミン塩、アンモニウム塩、NH 3、又は1～16個のC原子を持つ有機アミンから任意に誘導された塩、例えば、エチルアミン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、エチルジイソプロピルアミン塩、モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ジメチルエタノールアミン塩、プロカイン塩、ジベンジルアミン塩、N－メチルモルホリン塩、アルギニン塩、リジン塩、エチレンジアミン塩、N－メチルピペリジン塩、及びグアニジン塩が含まれる。

【0068】

前記塩としては水不溶性塩も挙げられるが、特に水溶性塩が挙げられる。

【0069】

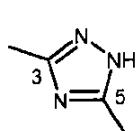
当業者によると、本願発明に係る式（I）の化合物及びその塩は、例えば結晶形態で単離された場合に、様々な量の溶媒を含んでいてもよい。そのため、本発明の範囲内には、本願発明に係る式（I）の化合物の全ての溶媒和物、特に水和物、並びに、本願発明に係る式（I）の化合物の塩の全ての溶媒和物、特に水和物が含まれる。

【0070】

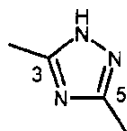
本発明に係る化合物及びその塩は、互変異性体の形態で存在するものでもよい。特に、例えばピラゾール部分を有する本発明の化合物は、1 H互変異性体、2 H互変異性体、又は前記2つの互変異性体の任意の量の混合物として存在し得る他、例えばトリアゾール部分を有する本発明の化合物は、1 H互変異性体、2 H互変異性体、4 H互変異性体、又は前記1 H、2 H及び4 H互変異性体の任意の量の混合物として存在し得る。

【0071】

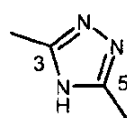
【化39】



1H-互換異性体



2H-互換異性体



4H-互換異性体

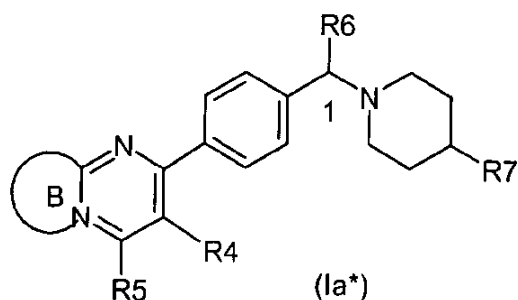
10

【0072】

本発明に係る化合物及びその塩は、立体異性体を含む。前記立体異性体内に存在する各立体中心は（Cahn, Ingold及びPrelogの法則に従い）絶対配置 R 又は絶対配置 S を取り得る。従って、以下の式（I a*）の化合物：

20

【化40】



30

及びその塩の場合、立体異性体（1 S）及び（1 R）は本発明の一部をなす。

【0073】

更に、本発明はラセミ体を含む前記立体異性体の全ての混合物を、その比率によらず包含する。

【0074】

本発明に係る化合物及び塩の一部は、異なる結晶形態（多形体）で存在し得るが、これらも本発明の範囲内にある。

40

【0075】

更に、式（I）の化合物及びその塩の誘導体であって、生物系で式（I）の化合物又はその塩に変換されるもの（生物前駆体（bioprecursors）又はプロドラッグ）も、本発明の対象となる。前記生物系は、例えば哺乳動物、特にヒトである。前記生物前駆体は、例えば代謝過程により、式（I）の化合物又はその塩に変換される。

【0076】

添付の請求項1～5に記載の化合物の合成に使用される中間体、並びに請求項1～5に記載の化合物の合成におけるその利用も、本発明の1つの側面である。

【0077】

50

本発明に係る化合物は、以下のとおり調製される。

【0078】

反応スキーム1に示すように、式(I)の化合物{式中、環B及びそれに縮合するピリミジン、R4、R5、及びR7は、前述した意味であり、R6は水素又は1-4C-アルキルである}は、式(II)のピペリジン誘導体{式中、R7は前述した意味である}を用いた、対応する式(III)の化合物{式中、Rは-C(O)R6を意味する}の還元的アミノ化反応によって得ることができる。前記還元的アミノ化は、標準的な手順に従って、例えば、ジメチルホルムアミド(DMF)又はメタノール、又はメタノールとDMFとの混合物等の好適な溶媒中、NaBH(OAc)3又はNaBH3CNを用いて実施することができる。

10

【0079】

式(II)のピペリジン誘導体{式中、R7は前述した意味である}は、公知であるか、又は公知の手順に従って調製できる(場合により、他の官能基(例えば、制限されるものではないが、NH官能基等)を保護するための保護基を含んでいてもよい)。

【0080】

請求項1~5に記載の化合物の合成における式(II)の化合物の使用は、本発明の一側面である。

【0081】

式(III)の化合物{式中、Rは-C(O)Hを意味する}は、対応する式(III)の化合物{式中、Rは-C(O)O(1-4C-アルキル)を意味する}から、一段階又は二段階法により得られる。エステル基は当業者に公知の方法によって、例えば低温(例えば、-80~-60℃)下、ジイソブチルアルミニウム水素化物(DIBALH)を用いて、一段階法により選択的にアルデヒド基に還元される。或いは、エステル基は公知の手順に従って、例えばLiAlH4又はNaBH4を用いて、アルコール類(-CH2OH)に還元され、得られたアルコールは、当業者に公知の方法によって、例えばSO3-ピリジン錯体又はデス・マーチン・ペルヨージナン(Dess-Martin Periodinane)を用いて、二段階法により選択的に-C(O)H基に酸化される。

20

【0082】

先に記載した反応順序の代わりに、式(I)の化合物{式中、環B及びこれに縮合するピリミジン、R4、R5及びR7は前述した意味であり、R6は水素又は1-4C-アルキルである}は、対応する式(IIIa)の化合物{式中、Xは、ハロゲン原子又はスルホン・エステル等の好適な脱離基である}と、式(II)のピペリジン誘導体{式中、R7は前述した意味である}との反応によって得られる。好ましくは、前記反応はトリエチルアミン等の塩基の存在下、DMF等の不活性溶媒中、60~100℃の温度で実施される。

30

【0083】

式(IIIa)の化合物{式中、Xはハロゲン原子等の好適な脱離基である}は、対応する式(III)の化合物{式中、Rは-CH(R6)OHであり、R6は水素又は1-4C-アルキルである}から、ハロゲン化反応により得られる。斯かるハロゲン化反応は、例えばジクロロメタン中、PBr3を用いて達成される。

【0084】

或いは、式(IIIa)の化合物{式中、Xはハロゲン原子等の好適な脱離基である}は、対応する式(III)の化合物{式中、Rは-CH2R6であり、R6は水素又は1-4C-アルキルである}から、ベンジル・ハロゲン化によって得られる。ベンジル・ハロゲン化は、例えばN-ブロモスクシンイミド(NBS)を用いて達成される。

40

【0085】

式(III)の化合物{式中、Rは-CH(R6)OHであり、R6は水素又は1-4C-アルキルである}は、例えば対応する式(III)の化合物{式中、Rが-C(O)R6である}から、当業者に公知の方法により、例えばNaBH4又はLiAlH4を用いた還元により得られる。

【0086】

50

或いは、式 (III) の化合物 {式中、R は $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{OH}$ であり、 R_6 は水素又は $1-4\text{C}$ -アルキルである} は、対応する式 (III) の化合物 {式中、R は $-\text{CH}_2\text{R}_6$ である} から、例えばベンジル酸化によって得られる。ベンジル酸化は、例えば触媒又は等モル量の SeO_2 を用いて達成される。

【0087】

更に別の手法として、式 (III) の化合物 {式中、R は $-\text{CH}(1-4\text{C}-\text{アルキル})\text{OH}$ である} は、対応する式 (III) の化合物 {式中、R は $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ である} から、好適な金属有機試薬の添加によって得られる。好適な金属有機試薬としては、限定されるものではないが、グリニャール (Grignard) 又はリチウム試薬等が挙げられる。

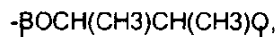
【0088】

式 (III) の化合物 {式中、環 B 及びこれに縮合するピリミジン、 R_4 及び R_5 は、前述した意味であり、R は $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ 又は $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{OH}$ である} の合成の際、反応スキーム 1 の反応において必要であれば、前駆体の一部又は全部において、これらの基を、当業者に公知の好適な保護基によって保護してもよい。式 (III) の化合物 {式中、環 B 及びこれに縮合するピリミジン、 R_4 及び R_5 は、前述した意味であり、R は、保護されたケトン、アルデヒド又はアルコール基である} は、当該技術分野で公知の保護基の除去手法によって脱保護することにより、対応する脱保護化合物とすることができる。

【0089】

式 (III) の化合物 {式中、環 B 及びこれに縮合するピリミジン、 R_4 及び R_5 は、前述した意味であり、R は $-\text{C}(\text{O})\text{O}(1-4\text{C}-\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ 、 $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{OH}$ 又は $-\text{CH}_2\text{R}_6$ であり、 R_6 は水素又は $1-4\text{C}$ -アルキルである} は、対応する式 (V) の化合物 {式中、 X_1 は Cl 、 Br 、 I 、又は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ である} と、対応する式 (IV) の化合物 {式中、A は、例えば、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、

【化 4 1】



、 $-\text{Sn}(1-4\text{C}-\text{アルキル})_3$ 、 $-\text{ZnCl}$ 、 $-\text{ZnBr}$ 、 $-\text{ZnI}$ である} との遷移金属触媒による $\text{C}-\text{C}$ 結合形成によって得られる。この遷移金属触媒による $\text{C}-\text{C}$ 結合生成反応は、例えば $60 \sim 100^\circ\text{C}$ の温度で、1, 2-ジメトキシエタンと Na_2CO_3 溶液の混合物中で行われ、また、A が $-\text{B}(\text{OH})_2$ を意味する場合であれば、限定されるものではないが、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム又は $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 等の Pd 触媒を用いて達成される。

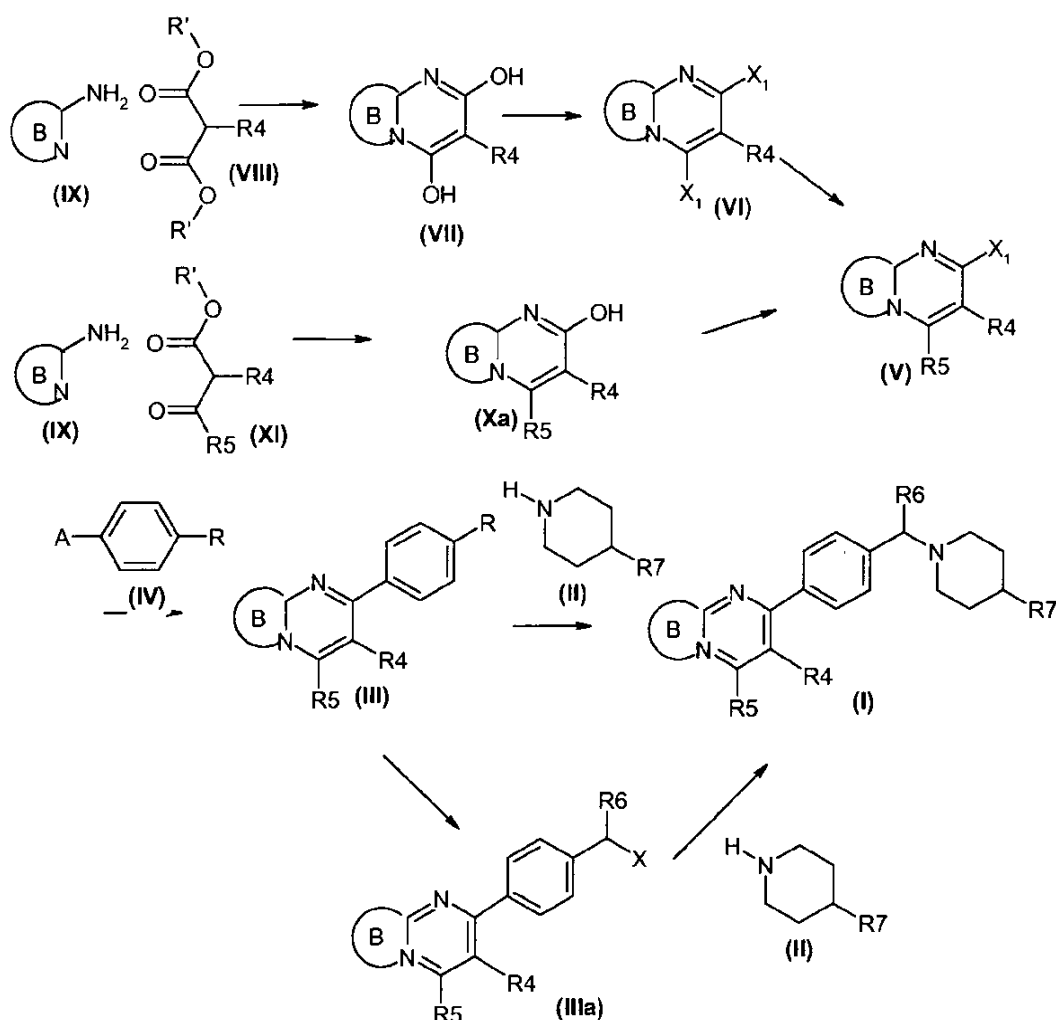
【0090】

式 (IV) の化合物は、市販されているか、又は当業者に公知の方法によって市販の化合物から調製できる。

【0091】

反応スキーム 1 :

【化 4 2】



【0092】

式 (V) の化合物 {式中、環 B 及びこれに縮合するピリミジン、R 4 は前述した意味であり、X 1 はハロゲン又は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ であり、R 5 は水素である} は、対応する式 (VI) の化合物の反応によって得られる。この反応は、例えば 70 ~ 130 °C の高温下、氷酢酸、メタノール及びテトラヒドロフラン (THF) の混合物中、亜鉛／銅対を用いた反応により達成できる。或いは、この反応は、例えば 0 ~ 80 °C の高温下、アンモニア溶液、ジクロロメタン及び塩水の混合物中、亜鉛を用いた反応によって達成できる。

【0093】

或いは、式 (V) の化合物 {式中、R 5 はアミノ又はモノー又はジ-1-4 C-アルキルアミノである} は、対応する式 (VI) の化合物と、 NHCH_3 等の対応するアミノ化合物との反応によって得られる。

【0094】

或いは、式 (V) の化合物 {式中、R 5 は 1-4 C-アルキル又は 3-7 C-シクロアルキルである} は、対応する式 (VI) の化合物と、触媒又は非触媒 C-C 結合形成に好適な試薬との反応によって得られる。試薬としては、限定されるものではないが、例えばボロン酸、亜鉛試薬、スズ試薬、シアニド塩及びグリニャール (Grignard) 試薬等が挙げられる。斯かる変換に好適な触媒は、特定の Pd 又は Cu 錯体、例えば $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 等である。

【0095】

或いは、式(V)の化合物{式中、R₅は1-4C-アルコキシである}は、式HO(1-4C-アルキル)の溶媒中、対応する式(VI)の各化合物と、式NaO(1-4C-アルキル)の各化合物との反応によって得られる。

【0096】

或いは、式(V)の化合物{式中、環B及びこれに縮合するピリミジン、R₄は前述の意味であり、X₁はハロゲン又は-O S(O)₂CF₃であり、R₅は1-4C-アルキル又は3-7-シクロアルキルを意味する}は、例えば、対応する式(Xa)の化合物から、X₁がClを意味する場合であればPOCl₃で処理することにより、X₁がBrを意味する場合にはPBr₃又はPOBrで処理することにより、及び/又は、X₁が-O S(O)₂CF₃を意味する場合であればトリフルオロスルホン酸無水物で処理することにより、調製される。

10

【0097】

式(VI)の化合物{式中、環B及びこれに縮合するピリミジン、R₄は前述の意味であり、X₁はハロゲン又は-O S(O)₂CF₃である}は、対応する式(VII)の化合物から、例えばPOCl₃、PBr₃、POBr又はトリフルオロスルホン酸無水物を用いて合成できる。

【0098】

式(VII)の化合物{式中、環B及びこれに縮合するピリミジン、R₄は前述した意味である}は、対応する式(IX)のアミノヘテロアロマトと、式(VIII)のマロン酸エステル{式中、R'は1-4C-アルキルを意味する}との縮合によって調製できる。この反応は、例えばDMF中、80~200℃の高温下、ジアザ(1,3)ビスクロ[5.4.0]ウンデカン(DBU)又はトリブチルアミン等の塩基を用いて達成できる。

20

【0099】

式(Xa)の化合物{式中、環Bとそれに縮合されるピリミジン、R₄は前述した意味であり、R₅は1-4C-アルキル又は3-7-シクロアルキルである}は、例えば対応する式(IX)の化合物と、対応する式(XI)の化合物から調製できる。この反応は、例えばDMF中、80~200℃の高温下、DBU又はトリブチルアミン等の塩基を用いて達成できる。

【0100】

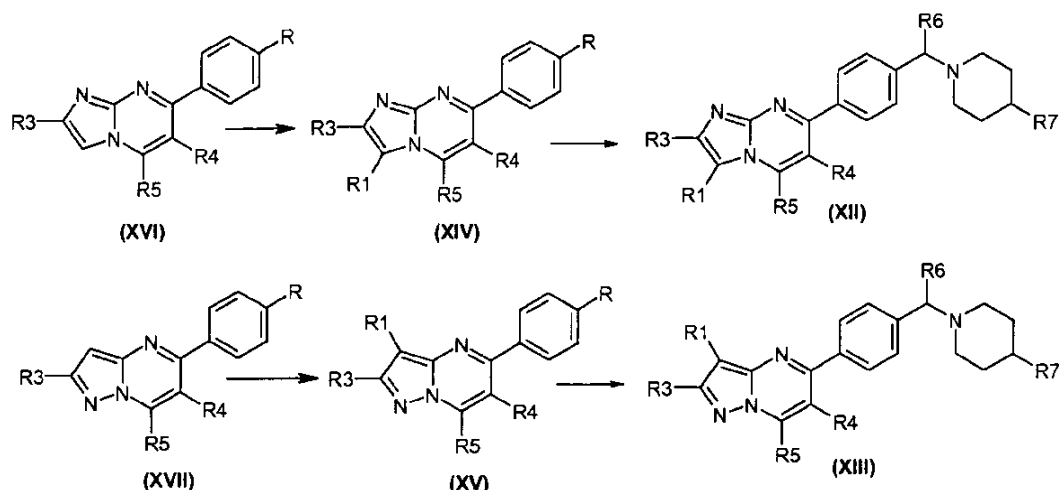
式(VIII)、(IX)及び(XI)の化合物は、市販されているか、又は当業者に公知の方法によって市販の化合物から調製できる。

30

【0101】

反応スキーム2

【化 4 3】



10

【0102】

反応スキーム 2 における式 (XII) 及び (XIII) の化合物 {式中、R 1、R 3、R 4、R 5、R 6、及び R 7 は前述の意味である} は、対応する式 (XIV) 及び (XV) の化合物 {式中、R は -C(O)O(1-4C-アルキル)、-C(O)R 6、-CH(R 6)OH、又は -CH₂R 6 であり、R 6 は水素又は 1-4C-アルキルである} から、反応スキーム 1 における式 (III) の化合物から式 (I) の化合物への変換について前述した手法と同様の還元的アミノ化反応によって調製できる。

20

【0103】

式 (XIV) 及び (XV) の化合物 {式中、R 3、R 4 及び R 5 は前述した意味であり、R は -C(O)O(1-4C-アルキル)、-C(O)R 6、-CH(R 6)OH、又は -CH₂R 6 であり、R 6 は水素又は 1-4C-アルキルであり、R 1 はハロゲンである} は、対応する式 (XVI) 及び (XVII) の化合物からハロゲン化反応によって直接合成できる。例えば、R 1 が Br を意味する場合であれば N-ブロモスクシンイミドで、R 1 が Cl を意味する場合であれば N-クロロスクシンイミドで、又は、R 1 が I を意味する場合であれば N-ヨードスクシンイミドで処理すればよい。式 (XIV) 及び (XV) の化合物において R 1 が F を意味する場合、この変換は、それぞれ式 (XVI) 及び (XVI) の化合物を、例えば 80~130℃等の温度下、クロロホルム中、1-クロロメチル-4-フルオロ-1, 4-ジアゾニアビスクロ[2. 2. 2]オクタン・ビス(テトラフルオロボラート)で処理することで達成できる。

30

【0104】

式 (XIV) 及び (XV) の化合物 {式中、R 1 は 1-3C-アルキル、3-7C-シクロアルキル、-CN、2-4C-アルケニル、及び 2-4C-アルキニルを意味する} は、対応する式 (XIV) 及び (XV) の化合物 {式中、R 1 がハロゲンを意味する} から、例えば当業者に公知の Pd 触媒、例えば Pd(PPh₃)₄ 又は [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム等を利用することによって、金属有機試薬、例えば、限定されるものではないが、1-3C-アルキル-B(OH)₂、1-3C-アルキル-ZnCl、1-3C-アルキル-ZnBr、1-3C-アルキル-ZnI、3-7C-シクロアルキル-B(OH)₂、3-7C-シクロアルキル-ZnCl、3-7C-シクロアルキル-ZnBr、3-7C-シクロアルキル-ZnI、2-4C-アルケニル-B(OH)₂、2-4C-アルケニル-ZnCl、2-4C-アルケニル-ZnBr、2-4C-アルケニル-ZnI、2-4C-アルキニル-B(OH)₂、2-4C-アルキニル-ZnCl、2-4C-アルキニル-ZnBr、2-4C-アルキニル-ZnI、Z

40

50

n (CN) 2 及び末端三重結合を持つ 2-4 C-アルキニルとの反応により得ることができる。

【0105】

式 (XIV) 及び (XV) の化合物 {式中、R 1 が 1-4 C-アルキルを意味する} は、それぞれ式 (XIV) 及び (XV) の化合物 {式中、R 1 が 1-4 C-アルケニル又は 1-4 C-アルキニルを意味する} から、例えば水素化によって合成できる。

【0106】

反応スキーム 2 における式 (XVI) 及び (XVII) の化合物 {式中、(R 3、R 4、及び R 5 は前述の意味であり、R は -C(O)O(1-4 C-アルキル)、-C(O)R 6、-CH(R 6)OH、又は -CH₂R 6 であり、R 6 は水素又は 1-4 C-アルキルである} は、反応スキーム 1 で式 (III) の化合物について説明したとおりに調製できる。

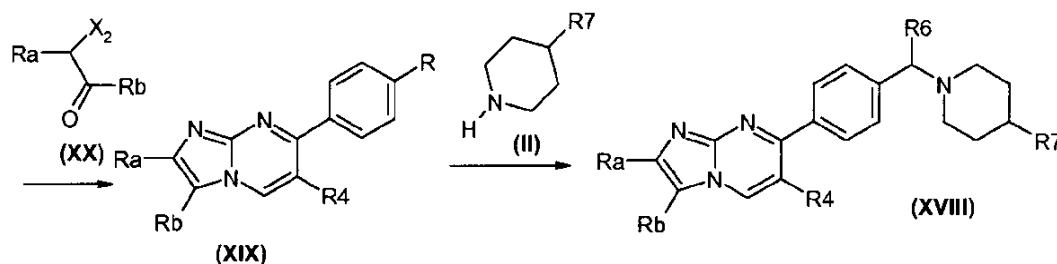
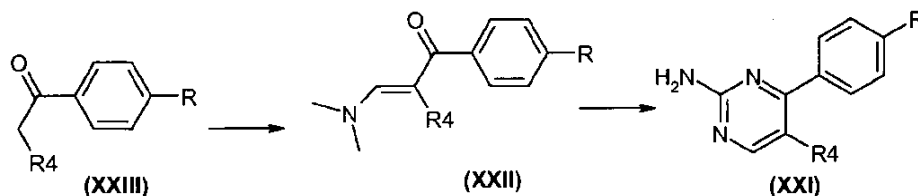
【0107】

式 (XII) 及び (XIII) の化合物 {式中、R が -C(O)R 6 又は -CH(R 6)OH であり、且つ、R 6 が水素又は 1-4 C-アルキルである} の合成の際に、反応スキーム 2 における反応に必要なであれば、前駆体の一部又は全部において、これらの基を、当業者に公知の好適な保護基で保護してもよい。式 (XII) 及び (XIII) {式中、R は保護されたケトン、アルデヒド、又はアルコール基である} の化合物を、当該技術分野で公知の保護基の除去法で脱保護することにより、対応する脱保護化合物が生成される。

【0108】

反応スキーム 3

【化 4 4】



【0109】

反応スキーム 3 に示すように、式 (XVIII) の化合物 {式中、R a 及び R b の一方が R 1 を意味し、他方が R 3 を意味し、R 1、R 3、R 4、R 6、及び R 7 は前述の意味である} は、式 (II) の化合物と、対応する式 (XIX) の化合物 {式中、R が -C(O)O(1-4 C-アルキル)、-C(O)R 6、-CH(R 6)OH、又は -CH₂R 6、且つ、R 6 が水素又は 1-4 C-アルキルである} から、還元的アミノ化反応によって調製できる。この還元的アミノ化反応は、反応スキーム 1 において式 (III) の化合物から式 (I) の化合物への変換について前述したのと同様に達成できる。

【0110】

式 (XIX) の化合物 {式中、R a 及び R b の一方は R 1 を意味し、他方が R 3 を意味し

、R 1、R 3 及び R 4 は前述の意味であり、R は $-C(O)O(1-4C\text{-アルキル})$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-CH(R_6)OH$ 又は $-CH_2R_6$ であり、R 6 は水素又は $1-4C\text{-アルキル}$ である} は、式 (XX) の化合物 {式中、X 2 はハロゲン又はスルホン・エステルを意味する} と、対応する式 (XXI) の化合物との反応によって調製できる。この反応は、例えば還流エタノール中で達成できる。

【0111】

式 (XX) の化合物は、市販されているか、又は当業者に公知の方法によって市販の化合物から調製できる。

【0112】

式 (XXI) の化合物 {式中、R 4 は前述の意味であり、R は $-C(O)O(1-4C\text{-アルキル})$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-CH(R_6)OH$ 又は $-CH_2R_6$ を意味し、R 6 は水素又は $1-4C\text{-アルキル}$ である} は、式 (XXII) の対応する化合物から、例えばメタノール中、塩酸グアニジン及び $NaOCH_3$ との反応によって調製できる。

10

【0113】

式 (XXII) の化合物 {式中、R 4 は前述の意味であり、R が $-C(O)O(1-4C\text{-アルキル})$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-CH(R_6)OH$ 又は $-CH_2R_6$ を意味し、R 6 は水素又は $1-4C\text{-アルキル}$ である} は、対応する式 (XXIII) の化合物から調製できる。これは、例えば $80\sim 120^\circ C$ の高温下、DMF 中、N, N-ジメチルホルムアミド・ジメチルアセタールを用いた反応によって達成できる。

【0114】

20

式 (XXIII) の化合物は、市販されているか、又は当業者に公知の方法によって市販の化合物から調製できる。

【0115】

反応スキーム 3 の反応において、式 (XIX) の化合物 {式中、R が $-C(O)O(1-4C\text{-アルキル})$ 、 $-C(O)R_6$ 、又は $-CH(R_6)OH$ であり、且つ、R 6 が水素又は $1-4C\text{-アルキル}$ である} の合成の際、必要であれば、前駆体の一部又は全部において、これらの基を当業者に公知の好適な保護基によって保護してもよい。式 (XIX) の化合物 {式中、R が、保護されたケトン、アルデヒド、又はアルコール基である} を、当該技術分野で公知の保護基の除去法によって脱保護することにより、対応する脱保護化合物を生成し得る。

30

【0116】

本発明の 1 つの好ましい側面は、請求項 1～5 に記載の化合物の、実施例に係る調製方法である。

【0117】

所望により、式 (I) の化合物をその塩に変換してもよく、所望により、式 (I) の化合物の塩を遊離化合物に変換してもよい。対応する製法は当業者には周知である。

【0118】

当業者には公知であるが、出発化合物又は中間化合物が複数の反応中心を有する場合、所望の反応中心で特異的に反応を進行させるには、1 以上の反応中心を保護基で一時的に遮断する必要がある場合がある。多数の保護基が使用し得ることが実証されており、その詳細な説明は、例えば T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999, 3rd Ed. に、或いは P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Medical Publishers, 2000 に記載されている。

40

【0119】

本発明に係る化合物は、それ自体公知の手法で単離・精製することができる。例えば、真空中で溶媒を蒸留し、好適な溶媒から得られた残基を再結晶するか、或いは好適な担体物質を用いたカラムクロマトグラフィー等の定型的な精製方法の 1 つに供すればよい。

【0120】

本発明に係る式 (I) の化合物の塩は、所望の酸又は塩基を予め含有する好適な溶媒 (例えば、アセトン、メチルエチルケトン、又はメチルイソブチルケトン等のケトン、ジエ

50

チルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン等のエーテル、塩化メチレン又はクロロホルム等の塩素化炭化水素、又はメタノール、エタノール又はイソプロパノール等の低分子量脂肪族アルコール）に遊離化合物を溶解させるか、或いは好適な溶媒に遊離化合物を溶解させた後に所望の酸又は塩基を添加することによって得ることができる。酸又は塩基は、一塩基酸が多塩基酸かに応じて、又は所望の塩に応じて、等モル量比で、或いは等モル以外の比で、塩の調製に利用される。塩は濾過、再沈殿、沈殿により、又は溶媒を含まない塩の場合は、溶媒を留去することにより得られる。得られた塩を遊離化合物に変換してもよく、これを更に塩に変換してもよい。かかる手法によれば、工業規模の生産時に製造される塩が医薬的に許容し得ない場合に、当業者に公知の工程によって、医薬的に許容し得る塩へと変換することが可能となる。

10

【0121】

本発明に係る化合物及び塩の純粋なジアステレオマー及び純粋なエナンチオマーは、例えば、不斉合成、合成時におけるキラル出発化合物の使用、合成で得られたエナンチオマー及びジアステレオマーの混合物の分割等によって得ることができる。

【0122】

エナンチオマー及びジアステレオマーの混合物は、当業者に公知の方法によって、純粋なエナンチオマー及び純粋なジアステレオマーに分割することができる。好ましくは、ジアステレオマー混合物は、分別結晶化等の結晶化、又はクロマトグラフィーによって分割することができる。エナンチオマー混合物は、例えばキラル補助剤 (chiral auxiliary agent) を用いてジアステレオマーを形成し、得られたジアステレオマーを分解し、キラル補助剤を取り除くことによって分割できる。キラル補助剤として、例えばエナンチオマー塩基の分割にはマンデル酸等のキラル酸を使用することができ、ジアステレオマー塩の形成を介したエナンチオマー酸の分割にはキラル塩基が使用できる。更に、ジアステレオマー・エステル等のジアステレオマー誘導体は、アルコールのエナンチオマー混合物又は酸のエナンチオマー混合物から、キラル補助剤としてそれぞれキラル酸又はキラル・アルコールを使用して形成される。更に、エナンチオマー混合物の分離には、ジアステレオマー複合体又はジアステレオマー包接化合物が使用できる。或いは、エナンチオマー混合物は、クロマトグラフィーによるキラル分離カラムを用いて分割できる。エナンチオマーの分離のための別の好適な方法としては、酵素分離が挙げられる。

20

【0123】

当業者であれば認識するように、本発明は、本明細書に記載した特定の態様に限定されることなく、添付の特許請求の範囲で規定される本発明の要旨及び範囲に含まれる、前記態様に付随する全ての変更を包含する。

30

【実施例】

【0124】

以下、実施例を用いて、本発明を限定することなく、更に詳細に説明する。その他の本発明に係る化合物の調製法は明示しないが、類似の方法で調製できる。

【0125】

実施例に記載の化合物及びその塩は、本発明及び特許請求の範囲の好適な態様に相当する。特許請求の範囲は、個々の実施例に開示される式 (I) の化合物の残基のあらゆる組み合わせを網羅する。

40

【0126】

実験部の「に従って」という語は、対象となる手順を「同様に」用いるという意味で使用する。

【0127】

以下の略語を使用する。

実施例において、m. p. は融点を表し、h 又は h r s は時間を表し、m i n は分を表し、c o n c. は濃縮物を表し、c a l c. は計算値を表し、f n d. は実測値を表し、E F は基本的な処方を表し、M S は質量分析法を表し、M は質量分析法における分子イオンのモル数を表し、T L C は薄層クロマトグラフィーを表し、H P L C は高速液体クロマ

50

トグラフィーを表し、 $^1\text{H-NMR}$ は ^1H 核磁気共鳴分光法（化学シフトは内部標準のテトラメチルシランに対してppmとして記録され、結合定数JはHzで記録される）を表し、w/wは重量/重量を表し、RTは室温（20～25℃）を表し、DCMはジクロロメタンを表し、THFはテトラヒドロフランを表し、DMSOはジメチルスルホキシドを表し、DBUは1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンを表し、EtOAcは酢酸エチルを表し、DIBALはジイソブチルアルミニウム水素化物を表し、DCMはジクロロメタンを表し、ACNはアセトニトリルを表し、他の略語は当業者にとって自明の意味で使用する。

【0128】

実施例1：6-フェニル-7-（4-〔4-（3-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル）ピペリジン-1-イル〕メチル〕フェニル）イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン

ステップ1：6-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5, 7-ジオール

18.3g（0.0776mol）のジエチル・フェニルマロナートと20.5g（0.0776mol）の2-アミノイミダゾール・スルファートを、93mlのDMFと35mlのDBU中に溶解し、その混合物を100℃にて15h加熱した。溶媒を除去し、残渣を、水に溶かし、2mol/lのHClでpHを1に調整することによって再沈殿させる。沈殿物を、濾過によって回収し、所望の生成物を得る。

MS（M+1）：228

【0129】

ステップ2：5, 7-ジクロロ-6-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン

8gの6-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5, 7-ジオールを、40mlのPOCl₃及び6.7ml（52.8mmol）のジメチルアニリン中に溶解する。その混合物を100℃にて2h加熱する。溶媒を除去し、残渣を、ジクロロメタン、水、及び氷の混合物中に溶解し、その有機相を分離し、その水相をジクロロメタンで抽出した。合わせたジクロロメタン相を、塩化ナトリウム溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、留去する。残渣をシリカ・ゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン/酢酸エチル）で精製して、所望の生成物を得る。

MS（M+1）：264

【0130】

特徴的な $^1\text{H-NMR}$ シグナル（200MHz、dDMSO）：8.1（d, 1H）；7.9（d, 1H）

ステップ3：7-クロロ-6-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン

10gの5, 7-ジクロロ-6-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジンと7.3gの亜鉛/銅対を、5mlの氷酢酸、10mlのメタノール、及び60mlのTHF中に懸濁し、その混合物を50℃にて1h加熱する。その混合物を、セライトで濾過し、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄する。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、留去して、未精製の生成物である所望の生成物と6-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジンの混合物を得る。この混合物を更なる精製なしで次の反応に使用する。

MS（M+1）：230/232

特徴的な $^1\text{H-NMR}$ シグナル（200MHz、dDMSO）：9.1ppm（s, 1H）；7.8（d, 1H）；7.9（d, 1H）

【0131】

ステップ4：4-（6-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル）ベンズアルデヒド

210mlの1, 2-ジメトキシエタン中、6gのステップ3で得られた未精製の生成物と5.1gの4-ホルミルフェニルボロン酸の混合物に、0.96gのジクロロ[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロロメタン付加物と42mlの10%w/w炭酸ナトリウム溶液を加える。得られた混合物を、不活性ガス雰囲気下、80℃にて15h加熱する。水とジクロロメタンで反応混合物を希釈し、相

10

20

30

40

50

を分離し、水相をジクロロメタンで抽出することによって、ワークアップを実施する。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、留去する。残渣を酢酸エチル中に懸濁し、得られた混合物を室温にて2 h 攪拌する。生成物を濾過によって回収し、更なる精製なしで使用する。

MS (M+1) : 300

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d DMSO) シグナル: 10 ppm (s, 1H) ; 9.1 ppm (s, 1H) ; 8.0 ppm (d, 1H)

【0132】

ステップ5: 6-フェニル-7-(4-{[4-(3-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン

0.55 ml のトリエチルアミンを、15 ml のメタノール中、0.5 g の4-(6-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)ベンズアルデヒドの溶液に加える。この溶液に、15 ml のDMF中、0.6 g の2-(5-ピペリジン-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン*2HCl (US 4011218又はWO2005100344に記載の手順に従ってtert-ブチル4-(ヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシラートとピリジン-2-カルボニトリルから調製する)の溶液を加え、続いて、0.25 ml の氷酢酸及び700 mg のNaBH(OAc)₃を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2当量のNaBH(OAc)₃から成る3つの追加部分を、2、4、及び20時間後に加える。

【0133】

24 h 後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)によって精製して、所望の生成物を得る。

MS (M+1) : 513

特徴的な¹H NMR (400 MHz, d DMSO) シグナル: 9 ppm (s, 1H) ; 8.2 ppm (1H) ; 3.5 ppm (s, 2H)

【0134】

実施例2: 6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン

ステップ1: 6-フェニル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5, 7-ジオール

【0135】

N, N-ジブチルブタン-1-アミン中、10 g の1, 2, 4-トリアゾール-3-アミンと33.7 g のジエチル・フェニルマロナートの溶液を、185 °Cにて一晩攪拌する。溶液を10% w/wのNaOH溶液で希釈し、得られた混合物を30分間攪拌し、有機相を分離する。水層をジエチルエーテルによって抽出し、更なる精製なしで使用する、生成物の沈殿が完了するまでの濃HClで酸性化し、沈殿物を濾過によって回収して、生成物を得る。

MS (M+1) : 229

特徴的な¹H NMR (200 MHz, d DMSO) シグナル: 8.7 ppm (s, 1H)

【0136】

ステップ2: 5, 7-ジクロロ-6-フェニル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン

2.45 g の6-フェニル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5, 7-ジオールを、4.1 ml のPOCl₃中に懸濁し、その混合物を100 °Cにて4 h (2 h) 攪拌する。溶媒を除去し、残渣をジクロロメタン、水、及び氷の混合物中に溶解し、有機相を分離し、水相をジクロロメタンによって抽出する。合わせたジクロロメタン相を、Na₂SO₄上で乾燥させ、留去する。未精製の生成物を、更なる精製なしで使用する

る。

MS (M+1) : 265

特徴的な¹H NMR (200 MHz、d DMSO) シグナル : 8.8 ppm (s, 1H)

【0137】

ステップ3 : 5-クロロ-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン

0.5 g の 5, 7-ジクロロ-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン、0.22 ml の氷酢酸、0.5 ml のメタノール、3 ml の THF、及び 366 mg の Zn/Cu 対の混合物を、周囲温度にて 3 h 攪拌する。その混合物を、セライトを通して濾過し、蒸発乾固し、残渣をシリカゲル (ジクロロメタン/酢酸エチル) により精製して、所望の生成物を得る。

MS (M+1) : 231 / 233

特徴的な¹H NMR (400 MHz、d DMSO) シグナル : 9.6 ppm (s, 1H) ; 8.8 ppm (s, 1H)

【0138】

ステップ4 : 4-(6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアルデヒド

5 ml の 1, 2-ジメトキシエタン中、130 mg の 5-クロロ-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン及び 93 mg の 4-ホルミルフェニルボロン酸の混合物に、1.2 ml の 10% w/w 炭酸ナトリウム溶液と 65 mg の テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) を加え、得られた混合物を、不活性ガス雰囲気下、90 °C にて 18 h 加熱する。反応混合物を、水とジクロロメタンで希釈し、相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出することによってワークアップを実施する。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、留去し、残渣をメタノール中に懸濁する。結晶性生成物を濾過によって単離して所望の生成物を得る。濾液を、蒸発乾固し、酢酸エチル中に溶解し、付加産物を、石油エーテルの添加によって沈殿させた。

MS (M+1) : 301

特徴的な¹H NMR (400 MHz、d DMSO) シグナル : 10 ppm (s, 1H) ; 9.6 ppm (s, 1H) ; 8.8 ppm (d, 1H)

【0139】

ステップ5 : 6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン

0.09 ml の トリエチルアミンを、3 ml のメタノール中、80 mg の 4-(6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアルデヒドの溶液に加える。この溶液に、3 ml の DMF 中、97 mg の 2-(5-ピペリジン-4-イル [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) -ピリジン*2HCl (US 4011218 又は WO 2005100344 に記載の手順に従って tert-ブチル 4-(ヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレートとピリジン-2-カルボニトリルから調製する) の溶液を加え、続いて、0.04 ml の氷酢酸及び 114 mg の NaBH(OAc)₃ を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2 当量の NaBH(OAc)₃ から成る 3 つの追加部分を、2、4、及び 5 時間後に加える。

【0140】

6 h 後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) によって精製して、未精製の生成物を得、それを、RP HPLC (水、10 mM の NH₄COOH、pH 3.7 / ACN) によって更に精製する。

MS (M+1) : 514

特徴的な¹H NMR (d DMSO、400 MHz) シグナル : 9.5 ppm (s, 1H)

) ; 8. 7 p p m (s , 1 H) ; 3. 5 p p m (s , 2 H)

【0141】

実施例3：2-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン

この化合物を、第1ステップにおいて5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-アミンを使用することによって、実施例2又は実施例37に従った様式で調製する。

MS (M+1) : 528

特徴的な¹H NMR (d DMSO、400 MHz) シグナル：9. 3 p p m (s , 1 H) ; 8. 7 p p m (d , 1 H) ; 3. 5 p p m (s , 2 H) ; 2. 6 p p m (s , 3 H)

10

【0142】

実施例4：2-シクロプロピル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン

この化合物を、第1ステップにおいて5-シクロプロピル-1, 2, 4-トリアゾール-3-アミンを使用することによって、実施例2又は実施例37に従った様式で調製する。

MS (M+1) : 554

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル：9. 3 p p m (s , 1 H) ; 8. 7 p p m (s , b r o a d , 1 H)

20

【0143】

実施例5：6-フェニル-7-(4-{[4-(3-ピリジン-2-イルピラゾール5-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン

実施例5を、最終ステップにおける2-(5-ピペリジン-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)ピリジンの代わりに、2-(5-ピペリジン-4-イル-ピラゾール-3-イル)ピリジン*HClを使用することによって、実施例1に従った様式で合成する。前記2-(5-ピペリジン-4-イル-ピラゾール-3-イル)ピリジン*HClを、Bioorg. Med. Chem. Lett. ; EN ; 12 ; 3 ; 2002 ; 383-386に記載のように調製する。

MS (M+1) : 512

30

特徴的な¹H NMR (300 MHz、d DMSO) シグナル：9. 0 p p m (s , 1 H) ; 6. 6 p p m (s , 1 H) ; 3. 5 p p m (s , 2 H)

【0144】

実施例6：6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-4-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン

実施例6を、US 4011218又はWO2005100344に記載の手順に従ってtert-ブチル4-(ヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシラートとピリジン-4-カルボニトリルから合成される、4-(5-ピペリジン-4-イル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジンを、2-(5-ピペリジン-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)ピリジンの代わりに使用することによって、実施例1に従った様式で合成する。

40

MS (M+1) : 513

特徴的な¹H NMR (400 MHz、d DMSO) シグナル：9. 0 p p m (s , 1 H) ; 3. 5 p p m (s , 2 H)

【0145】

実施例7：2-シクロブチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン

この化合物を、第1ステップにおいて5-シクロブチル-1, 2, 4-トリアゾール-

50

3-アミンを使用することによって、実施例2又は実施例37に従った様式で調製する。
MS (M+1) : 568

特徴的な¹H NMR (d DMSO、400 MHz) シグナル: 9.3 ppm (s, 1H)
; 3.8 ppm (quint., 1H)

【0146】

実施例8: 6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-
トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1,
2-a] ピリミジン-3-カルボニトリル

ステップ1: 7-(4-ホルミルフェニル)-6-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピ
リミジン-3-カルボニトリル

【0147】

350 mgの4-(3-ブromo-6-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-
-イル) ベンズアルデヒド (実施例11に記載のとおり調製する)、5.6 mgのZn、
63.7 mgのZn(CN)2、及びジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ)
) フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン付加物を、ジメチルアセトアミド中に懸
濁し、その混合物を、マイクロ波照射下、160℃にて45分間加熱する。前記混合物を
水及びジクロロメタンで希釈することによって、ワークアップを実施し、水層を2回抽出
し、合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させる。化合物を、溶媒の留去、シリカゲル
によるクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) によって単離する。

MS (M+1) : 325

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d DMSO) シグナル: 10.0 ppm (s, 1
H) ; 9.1 ppm (s, 1H) ; 8.7 ppm (s, 1H)

【0148】

ステップ2: 6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2,
4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1,
2-a] ピリミジン-3-カルボニトリル

【0149】

0.2 mlのトリエチルアミンを、5 mlのメタノール中、ステップ1の生成物260
mgの溶液に加える。この溶液に、5 mlのDMF中、219 mgの2-(5-ピペリジ
ン-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-ピリジン*2HCl (US 40112
18又はWO 2005 100344に記載の手順に従ってtert-ブチル4-(ヒドラジノ
カルボニル) ピペリジン-1-カルボキシラートとピリジン-2-カルボニトリルから調
製する)の溶液を加え、続いて、0.091 mlの水酢酸及び127 mgのNaBH(OAc)₃
を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2当量のNaBH(OAc)₃
から成る追加部分を、1.5、3、及び4時間後に加える。6 h後に、溶媒を留去によ
って除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール
) によって精製して、所望の化合物を得る。

MS (M+1) : 538

特徴的な¹H NMR (400 MHz, d DMSO) シグナル: 9.0 ppm (s, 1H)
; 3.5 ppm (s, 2H)

【0150】

実施例9: 3-フルオロ-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イ
ル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェ
ニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン

ステップ1: 4-(3-フルオロ-6-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-
7-イル) ベンズアルデヒド

【0151】

500 mgの4-(6-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) ベン
ズアルデヒド (実施例1の下で記載したように調製する) 及び880 mgの1-クロメ
チル-4-フルオロ-1, 4-ジアゾニアビスクロ [2. 2. 2] オクタン・ビス (テト

10

20

30

40

50

ラフルオロボレート)を、25 mlのクロロホルム中に溶解し、マイクロ波照射下、120℃に加熱した。45分及び4h後に、200 mgの1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ビス(テトラフルオロボレート)の追加部分を加え、120℃にて加熱し続けた。5h後に、水で希釈し、ジクロロメタンによって抽出することによって、反応物をワークアップする。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を留去する。未精製物質を、シリカゲル(ジクロロメタン/酢酸エチル)により精製する。

MS (M+1): 318

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d DMSO) シグナル: 10.0 ppm (s, 1H); 8.9 ppm (s, 1H); 7.6 ppm (d, 1H)

10

【0152】

ステップ2: 3-フルオロ-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン

【0153】

0.25 mlのトリエチルアミンを、5 mlのメタノール中、ステップ1の生成物391 mgの溶液に加える。この溶液に、5 mlのDMF中、269 mgの2-(5-ピペリジン[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン*2HClの溶液を加え、続いて、0.11 mlの氷酢酸及び314 mgのNaBH(OAc)₃を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2当量のNaBH(OAc)₃から成る追加部分を、5時間後に加え、22h後に、溶媒を留去によって除去する。残渣を、シリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)とその後のRP HPLC(水、10 mMのNH₄COOH、pH 3.7/ACN)によって精製して、所望の化合物を得る。

20

MS (M+1): 531

特徴的な¹H NMR (400 MHz, d DMSO) シグナル: 8.8 ppm (s, 1H); 7.6 ppm (d, 1H); 3.5 ppm (s, 2H)

【0154】

実施例10: N-メチル-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-アミン

30

ステップ1: 7-クロロ-N-メチル-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-アミン

【0155】

850 mgの5,7-ジクロロ-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン(実施例1について記載したように調製する)を、18 mlの、メタノール中、MeNH₂の8 M溶液中に溶解し、室温にて1.5 h攪拌する。水で希釈することによって生成物を沈殿させ、0℃まで冷ます。固形物を、濾過によって回収し、水で2回洗浄し、所望の物質を得る。

MS (M+1): 259

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d DMSO) シグナル: 8.0 ppm (d, 1H); 2.3 ppm (d, 3H)

40

【0156】

ステップ2: 4-[5-(メチルアミノ)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]ベンズアルデヒド

10 mlの1,2-ジメトキシエタン中、550 mgのステップ1の生成物及び350 mgの4-ホルミルフェニルボロン酸の混合物に、55 mg テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)と4 mlの10% w/w炭酸ナトリウム溶液を加え、得られた混合物を、電子レンジによって2 h加熱する。前記反応混合物を水とジクロロメタンで希釈し、相を分離し、ジクロロメタンで水相を抽出することによって、ワークアップを実施する。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、留去する。残渣を酢酸エチル

50

中で懸濁し、得られた混合物を室温にて2 h 攪拌する。生成物を、濾過によって回収し、更なる精製なしで使用する。

MS (M+1) : 329

特徴的な¹H NMR (300 MHz、d DMSO) シグナル: 9.9 ppm (s, 1H) ; 2.4 ppm (d, 3H)

【0157】

ステップ3: N-メチル-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-アミン

【0158】

0.15 ml のトリエチルアミンを、5 ml のメタノール中、150 mg の反応2の生成物の溶液に加える。この溶液に、5 ml のDMF中、166 mg の2-(5-ピペリジン-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-ピリジン*2HCl の溶液を加え、続いて、0.07 ml の氷酢酸及び195 mg のNaBH(OAc)₃を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2当量のNaBH(OAc)₃から成る追加部分を、4及び6時間後に加える。24 h後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/[ジクロロメタン+メタノール中、8 MのNH₃])によって精製して、所望の化合物を得る。

MS (M+1) : 329

特徴的な¹H NMR (400 MHz、d DMSO) シグナル: 3.4 ppm (s, 2H) ; 2.4 ppm (d, 3H)

【0159】

実施例11: 3-ブロモ-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン

ステップ1: 4-(3-ブロモ-6-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) ベンズアルデヒド

【0160】

1.5 g の4-(6-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) ベンズアルデヒド(実施例1の下で記載したように調製する)及び0.9 gのNBSを、30 mlのクロロホルム中で1 h 還流する。溶媒を、蒸留によって除去し、未精製の生成物を、カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)によって精製する。

MS (M+1) : 378 / 380

特徴的な¹H NMR (300 MHz、d DMSO) シグナル: 10 ppm (s, 1H) ; 9.7 ppm (s, 1H) ; 8.0 (s, 1H)

【0161】

ステップ2: 3-ブロモ-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン

【0162】

0.177 ml のトリエチルアミンを、3 ml のメタノール中、200 mg の4-(3-ブロモ-6-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) ベンズアルデヒドの溶液に加える。この溶液に、5 ml のDMF中、199 mg の2-(5-ピペリジン-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-ピリジン*2HCl の溶液を加え、続いて、0.081 ml の氷酢酸及び225 mg のNaBH(OAc)₃を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2当量のNaBH(OAc)₃から成る3つの追加部分を、2、5、及び22時間後に加える。24 h後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)によって精製して、所望の化合物を得る。

MS (M+1) : 591 / 593

10

20

30

40

50

【0163】

実施例12：3-クロロ-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン

実施例12を、ステップ1におけるNBSの代わりに、NCSを使用することによって、実施例11に従った様式で合成する。

MS (M+1) : 547

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d DMSO) シグナル : 8.7 ppm (s, 1H) ; 7.9 ppm (s, 1H)

【0164】

10

実施例13：3-エチニル-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン

ステップ1：4-{6-フェニル-3-[(トリメチルシリル)エチニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル}ベンズアルデヒド

【0165】

400 mgの4-(3-ブロモ-6-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)ベンズアルデヒド(実施例11の下で記載したように調製する)、820 mgのトリメチル[(トリブチルスタニル)エチニル]シラン、及び60 mgのPd(PPh₃)₄を、窒素雰囲気下、8 mlのトルエン中に懸濁する。その混合物を、130℃にて1 h加熱する(電子レンジ)。溶媒を留去し、未精製の生成物を、カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)によって精製する。

20

MS (M+1) : 396

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d DMSO) シグナル : 10 ppm (s, 1H) ; 8.7 ppm (s, 1H) ; 8.2 ppm (s, 1H) ; 0.3 ppm (s, 9H)

【0166】

ステップ2：6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)-3-[(トリメチルシリル)エチニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン

0.34 mlのトリエチルアミンを、5 mlのメタノール中、400 mgのステップ1の生成物の溶液に加える。この溶液に、5 mlのDMF中、367 mgの2-(5-ピペリジン-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン*2HClの溶液を加え、続いて、0.15 mlの水酢酸及び428 mgのNaBH(OAc)₃を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2当量のNaBH(OAc)₃から成る追加部分を、5時間後に加える。22 h後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)によって精製して、所望の化合物とトリメチルシリル基を持たない所望の化合物の混合物を得る。この混合物を、次の反応に使用する。

30

MS (M+1) : 609

【0167】

40

ステップ3：3-エチニル-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン

350 mgの前ステップで得た混合物と79 mgのK₂CO₃を、5 mlのメタノール中で3 h攪拌する。沈殿した生成物を、濾過によって回収する。

MS (M+1) : 537

特徴的な¹H NMR (400 MHz, d DMSO) シグナル : 8.2 ppm (s, 1H) ; 5.0 ppm (s, 1H)

【0168】

実施例14：3-メチル-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イ

50

ル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン

実施例 14 を、ステップ 1 における Zn 及び ZnCN₂ の代わりに、MeZnCl を使用することによって、実施例 8 に従った様式で合成する。

MS (M+1) : 527

特徴的な ¹H NMR (400 MHz, dDMSO) シグナル : 8.7 ppm (s, 1H) ; 8.2 ppm (s, 1H) ; 2.6 ppm (s, 3H)

【0169】

実施例 15 : 6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル)-3-ビニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン

10

ステップ 1 : 4-(6-フェニル-3-ビニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) ベンズアルデヒド

【0170】

500 mg の 4-(3-ブロモ-6-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) ベンズアルデヒド (実施例 11 の下で記載したように調製する)、180 mg の K₂CO₃、215 mg の Et₄NCI、25 mg の PdCl₂(PPh₃)₂、及び 620 mg のトリブチル(ビニル)スタナンを、10 ml の THF 中に懸濁する。その混合物を、110 °C にて 45 分間加熱する。この混合物を、水で希釈し、ジクロロメタンによって抽出することによって、ワークアップする。有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して、未精製の生成物を得、それを、シリカゲルによるクロマトグラフィー (酢酸エチル/ジクロロメタン) によって精製する。

20

MS (M+1) : 326

特徴的な ¹H NMR (300 MHz, dDMSO) シグナル : 10.0 ppm (s, 1H) ; 9.1 ppm (s, 1H) ; 8.2 ppm (s, 1H) ; 6.0 ppm (d, 1H) ; 5.4 ppm (d, 1H)

【0171】

ステップ 2 : 6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル)-3-ビニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン

30

0.12 ml のトリエチルアミンを、3 ml のメタノール中、120 mg の反応生成物 1 の溶液に加える。この溶液に、5 ml の DMF 中、134 mg の 2-(5-ピペリジン-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-ピリジン*2HCl の溶液を加え、続いて、0.055 ml の氷酢酸及び 157 mg の NaBH(OAc)₃ を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2 当量の NaBH(OAc)₃ から成る追加部分を、1、2、3.5、5、及び 20 時間後に加える。

24 h 後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) によって精製して、所望の化合物を得る。

特徴的な ¹H NMR (400 MHz, dDMSO) シグナル : 9.0 ppm (s, 1H) ; 8.1 ppm (s, 1H) ; 5.9 ppm (d, 1H) ; 5.3 ppm (d, 1H) ; 3.5 ppm (s, 2H) MS (M+1) : 539

40

【0172】

実施例 16 : エチル 6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキシラート

ステップ 1 : 1-[4-(ジメトキシメチル) フェニル]-2-フェニルエタノール

【0173】

THF (10 ml) 中、削り屑状 Mg 2.4 g (0.1 mol) 及び 2 ml の 1-ブロモ-4-(ジメトキシメチル) ベンズ (0.012 mol) の混合物を、反応開始まで窒素雰囲気下で加熱する。それに続いて、30 ml の THF 中に溶解した追加の 1-ブロモ

50

ー４ー（ジメトキシメチル）ベンズ１４．７１ｍｌ（０．０８８ｍｏｌ）を、ゆっくり加え、反応物混合物を、１ｈ還流して、Grignard試薬の形成を完了する。１００ｍｌのTHF中、１１．７０ｍｌのフェニルアセトアルデヒド（０．１ｍｏｌ）の溶液を０℃にて加え、添加が完了し次第、反応物を２ｈ還流した。その混合物を、飽和水性NH₄Cl中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出することによって、ワークアップする。合わせた有機層を、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。黒褐色のオイル状生成物を、次のステップに精製なしで使用する。

【０１７４】

ステップ２：１－〔４－（ジメトキシメチル）フェニル〕－２－フェニルエタノン

２９．１６ｇ（０．１８３ｍｏｌ）の三酸化イオウ・ピリジン錯体を、１０℃にて、ジクロロメタン（５４０ｍｌ）、DMSO（１４０ｍｌ）、及びトリエチルアミン（２５．５ｍｌ）中、３３ｇの１－〔４－（ジメトキシメチル）フェニル〕－２－フェニルエタノールの溶液に、分割して加える。その混合物を、室温までゆっくり暖め、２ｈ攪拌する。水は加え、有機相を分離し、１ｍｏｌ／ｌのHClで、５％ w/wのチオ硫酸ナトリウム溶液で３回、及び飽和NaCl溶液で洗浄する。合わせた有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／EtOAc）によって精製捨て、所望の生成物を得る。

MS（M+1）：２７１

特徴的な¹H NMR（３００MHz、d DMSO）シグナル：８．１ ppm（d，２H）；７．６ ppm（d，２H）；５．４ ppm（s，１H）；４．３ ppm（s，２H）

【０１７５】

ステップ３：１－〔４－（ジメトキシメチル）フェニル〕－３－（ジメチルアミノ）－２－フェニルプロパー２－エン－１－オン

５ｇの１－〔４－（ジメトキシメチル）フェニル〕－２－フェニルエタノン及び４．４３ｇのN，N－ジメチルホルムアミド・ジメチルアセタールを、DMF中、１００℃にて１８ｈ攪拌する。溶媒は除去し、未精製の生成物を、更なる精製なしで使用した。

MS（M+1）：３２６

【０１７６】

ステップ４：４－〔４－（ジメトキシメチル）フェニル〕－５－フェニルピリミジン－２－アミン

５ｇのステップ１の生成物と３ｇのグアニジン・ハイドロクロライドを、１００ｍｌのメタノール中に溶解し、２．７ｇのNaOMeを加える。その混合物を、還流温度にて１７ｈ加熱する。生成物を、その混合物の水での希釈によって沈殿させ、濾過によって回収し、水で２回洗浄する。

MS（M+1）：３２２

【０１７７】

ステップ５：エチル７－（４－ホルミルフェニル）－６－フェニルイミダゾ〔１，２－a〕ピリミジン－２－カルボキシラート

２００mgのステップ２の生成物を、５ｍｌのEtOH中に懸濁し、１８３mgのエチル３－ブromo－２－オキソプロパノアートを加え、その溶液を、還流温度にて５ｈ攪拌した。溶媒を留去し、残渣を、水及びイソプロパノールの混合物中に懸濁し、２４ｈ攪拌し、最終的に濾過によって回収する。この物質（１１８mg）を、更なる精製なしで次のステップに使用する。

MS（M+1）：３７２

【０１７８】

ステップ６：エチル６－フェニル－７－（４－〔〔４－（５－ピリジン－２－イル－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ピペリジン－１－イル〕メチル〕フェニル）イミダゾ〔１，２－a〕ピリミジン－２－カルボキシラート

【０１７９】

０．１ｍｌのトリエチルアミンを、５ｍｌのメタノール中、１１０mgのステップ３の

生成物の溶液に加える。この溶液に、5 ml の DMF 中、108 mg の 2-（5-ピペリジン-〔1, 2, 4〕トリアゾール-3-イル）-ピリジン*2HCl の溶液を加え、続いて、0.045 ml の氷酢酸及び127 mg の NaBH(OAc)₃ を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2当量の NaBH(OAc)₃ から成る追加部分を、1.5 及び4時間後に加える。5 h 後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール）によって精製して、所望の化合物を得る。

MS (M+1) : 585

特徴的な ¹H NMR (400 MHz, d DMSO) シグナル : 9 ppm (s, 1H) ; 8.4 ppm (s, 1H) ; 1.4 ppm (t, 3H)

10

【0180】

実施例 17 : 2-エチル-6-フェニル-7-（4-〔4-（5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピペリジン-1-イル〕メチル}フェニル）イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン

この化合物を、ステップ 5 におけるエチル 3-ブロモ-2-オキソプロパノートの代わりに 1-ブロモブタン-2-オンを使用することによって、実施例 16 に従った様式で調製する。

MS (M+1) : 541

特徴的な ¹H NMR (d DMSO, 400 MHz) シグナル : 9.0 ppm (s, 1H) ; 7.7 ppm (s, 1H) ; 1.2 ppm (t, 3H)

20

【0181】

実施例 18 : 6-フェニル-7-（4-〔4-（5-ピリミジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピペリジン-1-イル〕メチル}フェニル）イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン

実施例 18 を、2-（5-ピペリジン-〔1, 2, 4〕トリアゾール-3-イル）-ピリジンの代わりに、2-（3-ピペリジン-4-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル）ピリミジンを使用することによって、実施例 1 に従った様式で合成する。前記ピリミジンを、US 4011218 又は WO 2005100344 に記載の手順に従って tert-ブチル 4-（ヒドラジノカルボニル）ピペリジン-1-カルボキシレートとピリミジン-2-カルボニトリルから合成する。

30

MS (M+1) : 514

特徴的な ¹H NMR (d DMSO, 400 MHz) シグナル : 9.0 ppm (s, 1H) ; 7.9 ppm (d, 1H) ; 7.7 ppm (d, 1H) ; 3.5 ppm (s, 2H)

【0182】

実施例 19 : 6-フェニル-5-（4-〔4-（5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピペリジン-1-イル〕メチル}フェニル）ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン

ステップ 1 : 6-フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-5, 7-ジオール

【0183】

N, N-ジブチルブタン-1-アミン中、9 g の 3-アミノ・ピラゾールと 25.6 g の ジエチル・フェニルマロナートの溶液を、185 °C にて一晩攪拌する。室温に冷ました後に、反応混合物は 2 つの層から成る。上層は除去し、下層をジクロロメタンとメタノールで希釈する。得られた溶液を、濃縮し、ジエチルエーテルと 10 % w/w の NaOH 溶液の混合物で抽出した。有機層を捨て、水層を濃 HCl で酸性化した。沈殿している生成物を、濾過によって回収する。

40

MS (M+1) : 228

特徴的な ¹H NMR (d DMSO, 400 MHz) シグナル : 7.9 ppm (d, 1H)

【0184】

ステップ 2 : 5, 7-ジクロロ-6-フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン

50

3 g の 6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5, 7-ジオールを、6 ml の POCl_3 中に懸濁し、その混合物を、100℃にて20h (2h) 攪拌する。溶媒を除去し、残渣をジクロロメタン、水、及び氷の混合物中に溶解し、有機相を分離し、水相をジクロロメタンによって抽出する。合わせたジクロロメタン相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、留去して、未精製の生成物を得、それを、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) によって精製する。

MS (M+1) : 264

特徴的な ^1H NMR (d DMSO, 300 MHz) シグナル : 8.4 ppm (d, 1H) ; 6.9 ppm (d, 1H)

【0185】

ステップ3 : 5-クロロ-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

1 g の 5, 7-ジクロロ-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、0.5 ml の氷酢酸、1 ml のメタノール、6 ml の THF、及び 730 mg の Zn/Cu 対の混合物を、50℃にて3h 攪拌する。その混合物を、セライトを通して濾過し、蒸発乾固し、残渣を、シリカゲル (ヘキサン/酢酸エチル) により精製して、550 mg の、所望の生成物と出発物質の 1 : 1 混合物を得、それを更なる精製なしで使用した。

MS (M+1) : 230

【0186】

ステップ4 : 4-(6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアルデヒド

9 ml の 1, 2-ジメトキシエタン中、300 mg のステップ3の混合物と 360 mg の 4-ホルミルフェニルボロン酸の混合物に、1.8 ml の 10% w/w の炭酸ナトリウム溶液と 36 mg のジクロロ [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) を加え、得られた混合物を、不活性ガス雰囲気下、80℃にて18h 加熱する。

【0187】

水とジクロロメタンで反応混合物を希釈し、相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出することによって、ワークアップを実施する。合わせた有機層は、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、留去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) によって精製する。生成物を、酢酸エチルから結晶化する。

MS (M+1) : 300

特徴的な ^1H NMR (300 MHz, d DMSO) シグナル : 10 ppm (s, 1H) ; 9.2 ppm (s, 1H) ; 8.3 ppm (m, 1H)

【0188】

ステップ5 : 6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

0.2 ml のトリエチルアミンを、7 ml のメタノール中、140 mg の 4-(6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアルデヒドの溶液に加える。この溶液に、7 ml の DMF 中、170 mg の 2-(5-ピペリジン-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-ピリジン*2HCl の溶液を加え、続いて、0.25 ml の氷酢酸及び 200 mg の $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2当量の $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ から成る3つの追加部分を、2、4、及び20時間後に加える。

【0189】

24h後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) 及び逆相HPLC (水、10mMの NH_4COOH 、pH 3.7/ACN) によって精製して、所望の化合物を得る。

MS (M+1) : 513

特徴的な ^1H NMR (d DMSO, 400 MHz) シグナル : 9.2 ppm (s, 1H

10

20

30

40

50

); 8.7 ppm (d, 1H); 6.8 ppm (d, 1H); 3.5 ppm (s, 2H)
【0190】

ステップ6: 6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン・ハイドロクロライド

前記ハイドロクロライドは、ができる、塩酸水溶液(メタノール中に5.84N)を、6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンのメタノール溶液に加え、室温にて少なくとも1時間シリリングし(sirring)、固体生成物から溶媒を除去することによって得られる。

10

【0191】

実施例20: 6-フェニル-7-(4-{[4-(4-ピリジン-2-イル-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン

この化合物を、実施例1に従った様式で調製する。

MS (M+1): 512

特徴的な¹H NMR (d DMSO, 400 MHz) シグナル: 9.0 ppm (s, 1H); 8.5 ppm (d, 1H); 7.9 ppm (d, 1H); 4.1 ppm (m, 1H); 3.5 ppm (s, 2H)

【0192】

20

実施例21: 6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピラジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン

実施例21を、2-(5-ピペリジン-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンの代わりに、2-(3-ピペリジン-4-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)ピラジンを使用することによって、実施例1に従った様式で合成する。前記ピラジンを、US 4011218又はWO 2005100344に記載の手順に従って、tert-ブチル4-(ヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレートとピラジン-2-カルボニトリルから合成する。

MS (M+1): 514

30

特徴的な¹H NMR (d DMSO, 400 MHz) シグナル: 9.2 ppm (s, 1H); 9.0 ppm (s, 1H); 7.9 ppm (d, 1H); 7.7 ppm (d, 1H); 3.5 ppm (s, 2H)

【0193】

実施例22: 3-エチル-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン

ステップ1: 4-(3-エチル-6-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)ベンズアルデヒド

【0194】

40

100 mgの4-(6-フェニル-3-ビニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)ベンズアルデヒド(実施例15の下で記載するとおり調製する)を、5 mlのTHFと5 mlのEtOHの混合物中の溶解する。100 mgの10% Pd/Cを加え、その混合物を、水素雰囲気下、2 h攪拌した。その混合物を、セライトで濾過し、溶媒を留去し、未精製の生成物を、シリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)によって精製する。

MS (M+1): 328

特徴的な¹H NMR (d DMSO, 400 MHz) シグナル: 10.0 ppm (s, 1H); 8.8 ppm (s, 1H); 7.7 ppm (s, 1H); 3.0 ppm (qu, 2H); 1.3 ppm (t, 3H)

50

【0195】

ステップ2: 3-エチル-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン

0.15 mlのトリエチルアミンを、3 mlのメタノール中、150 mgの4-(3-エチル-6-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)ベンズアルデヒドの溶液に加える。この溶液に、3 mlのDMF中、160 mgの2-(5-ピペリジン-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン*2 HClの溶液を加え、続いて、0.07 mlの水酢酸及び195 mgのNaBH(OAc)₃を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2当量のNaBH(OAc)₃から成る3つの追加部分を、6時間後に加える。

10

【0196】

20 h後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)によって精製する。

MS (M+1): 541

特徴的な¹H NMR (d DMSO、400 MHz) シグナル: 8.7 ppm (s, 1H); 7.6 ppm (s, 1H); 3.5 ppm (s, 2H); 3.0 ppm (q, 2H); 1.3 ppm (t, 3H)

【0197】

実施例23: 6-フェニル-7-(4-{1-[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]エチル}フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン (ラセミ混合物)

20

ステップ1: 1-[4-(6-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)フェニル]エタノール (ラセミ混合物)

【0198】

100 mgの4-(6-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)ベンズアルデヒド (実施例1について記載したように調製する)を、2 mlのTHF中に溶解し、1 mlのMeZnClの2 M溶液を加える。その混合物を、2 h加熱し(100°C、電子レンジ)、室温に冷まし、ジクロロメタンと水の混合物で抽出する。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒は留去する。

30

【0199】

未精製の生成物を、シリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル)によって精製する。

MS (M+1): 316

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル: 9.0 ppm (s, 1H); 7.9 ppm (d, 1H); 7.8 ppm (d, 1H); 4.7 ppm (m, 1H); 1.2 ppm (d, 3H)

【0200】

ステップ2: 7-[4-(1-ブロモエチル)フェニル]-6-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン (ラセミ混合物)

40

100 mgのステップ1の生成物を、ジクロロメタン中に溶解し、0°Cに冷やし、86 mgのPBr₃を加える。その混合物を室温にて24 h攪拌する。氷を加え、その混合物をジクロロメタンと水によって抽出し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を留去する。未精製の生成物を、更なる精製なしで使用する。

MS (M+1): 378/380

【0201】

ステップ3: 6-フェニル-7-(4-{1-[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]エチル}フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン (ラセミ混合物)

【0202】

50

7 ml の DMF 中、0.2 g の 2- (5-ピペリジン- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) -ピリジン*2HCl (US 4011218 又は WO2005100344 に記載の手順に従って tert-ブチル 4- (ヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレートとピリジン-2-カルボニトリルから調製する) の溶液に、1 ml のメタノール中に溶解した 120 mg のステップ 2 で得られた生成物を加え、その混合物を 20 h 攪拌する。その混合物を濃縮し、未精製の生成物を、逆相 HPLC (水、10 mM の NH₄COOH、pH 3.7 / ACN) によって精製する。

MS (M+1) : 527

特徴的な ¹H NMR (d DMSO、400 MHz) シグナル : 7.8 ppm (d, 1H) ; 8.0 ppm (d, 1H) ; 3.5 ppm (m, 1H) ; 1.3 ppm (d, 3H)

10

【0203】

ステップ 4 : (E) -ブテン二酸を有する 6-フェニル、-7- (4- {1- [4- (5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] エチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン

【0204】

ブテノアートは、アセトン中、6-フェニル-7- (4- {1- [4- (5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] エチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジンの溶液に、適量の (E) -ブテン二酸を固体として加えることによって得られる。

20

前記混合物を室温にて 5 ~ 24 h 攪拌した後に、生成物を、濾過によって単離し、乾燥させることができる。

【0205】

実施例 24 : 3-フルオロ-6-フェニル-7- (4- { [4- (5-ピラジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン

実施例 24 を、2- (5-ピペリジン- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) ピリジンの代わりに、2- (3-ピペリジン-4-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル) ピラジンを使用することによって、実施例 9 に従った様式で合成する。前記ピラジンを、US 4011218 又は WO2005100344 に記載の手順に従って、tert-ブチル 4- (ヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレートとピラジン-2-カルボニトリルから合成する。

30

MS (M+1) : 532

特徴的な ¹H NMR (d DMSO、400 MHz) シグナル : 9.2 ppm (s, 1H) ; 8.8 ppm (s, 1H) ; 7.6 ppm (d, 1H) ; 3.5 ppm (s, 2H)

【0206】

実施例 25 : 3-フルオロ-6-フェニル-7- (4- { [4- (5-ピリミジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン

実施例 25 を、2- (5-ピペリジン- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) ピリジンの代わりに、2- (3-ピペリジン-4-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル) ピリミジンを使用することによって、実施例 9 に従った様式で合成する。前記ピリミジンを、US 4011218 又は WO2005100344 に記載の手順に従って、tert-ブチル 4- (ヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレートとピリミジン-2-カルボニトリルから合成する。

40

MS (M+1) : 532

特徴的な ¹H NMR (d DMSO、400 MHz) シグナル : 8.8 ppm (s, 1H) ; 7.6 ppm (d, 1H) ; 3.5 ppm (s, 2H)

【0207】

実施例 26 : 6-フェニル-7- (4- { [4- (5-ピリジン-2-イル-1H-1

50

, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) -2-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン

この化合物を、ステップ5におけるエチル3-ブロモ-2-オキソプロパノートの代わりに、3-ブロモ-1, 1, 1-トリフルオロアセトンを使用することによって、実施例16に従った様式で調製する。

MS (M+1) : 581

特徴的な¹H NMR (d DMSO、400 MHz) シグナル: 9.0 ppm (s, 1H); 8.4 ppm (s, 1H); 3.5 ppm (s, 2H)

【0208】

実施例27: 5-メチル-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン

ステップ1: 5-メチル-6-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-オール

3.8gの1, 2, 4-トリアゾール-3-アミンと6gのエチル3-オキソ-2-フェニルプロパノートの溶液を、32mlのDMFと32mlのN,N-ジブチルブタン-1-アミンの混合物中に懸濁し、へのマイクロ波照射によって180℃にて10h加熱する。反応混合物を、水とジクロロメタンで希釈し、相を分離し、水層をジクロロメタンによって2回抽出し、合わせた有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、未精製の生成物を得る。未精製の生成物を、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) によって精製する。

MS (M+1) : 226

特徴的な¹H NMR (d DMSO、400 MHz) シグナル: 7.1 ppm (d, 1H); 2.3 ppm (s, 3H)

【0209】

ステップ2: 7-クロロ-5-メチル-6-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン

250mgのステップ1の生成物と10mlのPOCl₃を、100℃にて1h加熱する。余分なPOCl₃を、蒸留によって除去し、残渣を、水で処理し、ジクロロメタンで希釈する。相を分離し、水層をジクロロメタンによって2回抽出し、合わせた有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、未精製の生成物を得る。

MS (M+1) : 244

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル: 8.4 ppm (d, 1H); 8.3 ppm (d, 1H); 2.6 ppm (s, 3H)

【0210】

ステップ3: 4-(5-メチル-6-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) ベンズアルデヒド

10mlの1, 2-ジメトキシエタン中、220mgのステップ2で得られた生成物と131mgの4-ホルミルフェニルボロン酸の混合物に、25mgのジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン付加物と7mlの10% w/wの炭酸ナトリウム溶液を加え、得られた混合物を、不活性ガス雰囲気下、マイクロ波照射法によって120℃にて1h加熱する。

【0211】

反応混合物を水とジクロロメタンで希釈し、相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出することによって、ワークアップを実施する。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、留去する。未精製の生成物を、シリカ・ゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) によって精製する。

MS (M+1) : 314

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル: 10.0 ppm (s, 1H); 8.1 ppm (d, 1H); 7.8 ppm (d, 2H); 7.5 ppm (d, 2H)

) ; 2. 6 p p m (s , 3 H)

【0212】

ステップ4 : 5-メチル-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン

0. 11 ml のトリエチルアミンを、5 ml のメタノール中、105 mg のステップ3の生成物の溶液に加える。この溶液に、5 ml のDMF中、0. 122 g の2-(5-ピペリジン-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) -ピリジン*2HCl (US 4011218又はWO2005100344に記載の手順に従ってtert-ブチル4-(ヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-カルボキシラートとピリジン-2-カルボニトリルから調製する) の溶液を加え、続いて、0. 05 ml の氷酢酸及び144 mg のNaBH(OAc)₃を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2当量のNaBH(OAc)₃から成る3つの追加部分を、2、4、6、及び7時間後に加える。

【0213】

9 h後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)によって精製して、所望の化合物を得る。

MS (M+1) : 527

特徴的な¹H NMR (d DMSO、400 MHz) シグナル : 8. 1 p p m (d, 1 H) ; 7. 8 p p m (d, 1 H) ; 3. 5 p p m (s, 2 H) ; 2. 5 p p m (s, 3 H)

【0214】

ステップ5 : 2, 3-ジヒドロキシブタン二酸を有する5-メチル-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン

生成物を、メタノール中、5-メチル-6-フェニル-7-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジンの溶液に、適当量の2, 3-ジヒドロキシブタン二酸を加えることによって得る。その混合物を5~24 h攪拌した後に、濾過し、乾燥させることによって、生成物が得られる。

【0215】

実施例28 : 2-イソプロピル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン

ステップ1 : 2-イソプロピル-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5, 7-ジオール

【0216】

18 ml のN, N-ジブチルブタン-1-アミン中、5. 00 g の3-アミノ-5-イソプロピル-1, 2, 4-トリアゾールと11. 24 g のジエチル・フェニルマロナートの溶液を、185℃にて一晩攪拌する。その溶液を20% w/wのNaOH溶液で希釈し、得られた混合物を30分間攪拌する。水層を、ジエチルエーテルによって洗浄し、生成物の沈殿が完了するまで、0℃にて濃HClで酸性化する。沈殿物を濾過によって回収して、生成物を得、それを更なる精製なしで使用する。

MS (M+1) : 271

特徴的な¹H NMR (300 MHz、d DMSO) シグナル : 3. 1 (s, 1 H) ; 1. 3 (d, 6 H)

【0217】

ステップ2 : 5, 7-ジクロロ-2-イソプロピル-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン

6. 1 g の2-イソプロピル-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5, 7-ジオールを、13 ml のPOCl₃中に懸濁する。4. 20 g のN, N-ジメチルアニリンを加え、その混合物を100℃にて2 h攪拌する。溶媒を除去し

、残渣を、生成物の沈殿まで水と水で処理する。沈殿物を、濾過によって回収して、生成物を得、それを更なる精製なしで使用する。

MS (M+1) : 307

特徴的な¹H NMR (200 MHz, d DMSO) シグナル: 7.6 ppm (m, 3 H); 7.4 ppm (m, 2 H); 1.4 ppm (d, 6 H)

【0218】

ステップ3: 5-クロロ-2-イソプロピル-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン

6.00 gの5, 7-ジクロロ-2-イソプロピル-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジンを、360 mlのジクロロメタン中に溶解する。360 mlの塩水、120 mlの25% w/wアンモニア溶液、及び6.00 gの亜鉛粉末を加え、その混合物を室温にて3 h攪拌する。反応混合物を、珪藻土により濾過し、ジクロロメタンと水で洗浄する。有機相を、分離し、水相をジクロロメタンによって抽出する。合わせたジクロロメタン相を、Na₂SO₄上で乾燥させ、留去する。未精製の生成物は、5, 7-ジクロロ-2-イソプロピル-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジンを含んでいる。未精製の生成物を、再びジクロロメタン中に溶解する。360 mlの塩水、120 mlの25% w/wアンモニア溶液、及び6.00 gの亜鉛粉末を加え、その混合物を室温にて2 h攪拌する。反応混合物を、珪藻土により濾過し、ジクロロメタンと水で洗浄する。有機相を分離し、水相をジクロロメタンによって抽出する。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒は留去する。生成物を更なる精製なしで使用する。

MS (M+1) : 273

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d DMSO) シグナル: 9.5 ppm (s, 1 H); 1.4 ppm (d, 6 H)

【0219】

ステップ4: 4-(2-イソプロピル-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアルデヒド

160 mlの1, 2-ジメトキシエタン中、5.30 gの5-クロロ-2-イソプロピル-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン及び3.80 gの4-ホルミルフェニルボロン酸の混合物に、33 mlの10% w/wの炭酸ナトリウム溶液及び0.71 gのジクロロ [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)を加え、得られた混合物を、不活性ガス雰囲気下、90℃にて18 h加熱する。水とジクロロメタンで反応混合物を希釈し、相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出することによって、ワークアップを実施する。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル中に懸濁する。不溶性固体を濾過し、濾液は留去する。残渣を、シリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル)によって精製して、生成物を得る。

MS (M+1) : 343

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d DMSO) シグナル: 10 ppm (s, 1 H); 9.5 ppm (s, 1 H); 1.4 ppm (d, 6 H)

【0220】

ステップ5: 2-イソプロピル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン

【0221】

2.2 mlのトリエチルアミンを、140 mlのメタノール中、1.90 gの2-(5-ピペリジン-4H [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-ピリジン*2HCl (US 4011218又はWO 2005100344に記載の手順に従ってtert-ブチル4-(ヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレートとピリジン-2-カルボニトリルから調製する)の溶液を加える。この溶液に、140 mlのDMF中、2.30

g の 4- (2-イソプロピル-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアルデヒドの溶液を加え、続いて、2.4 ml の氷酢酸及び 3.0 g の $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2 当量の $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ から成る 4 つの追加部分を、2、4、5、及び 8 時間後に加える。20 h 後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (ジクロロメタン / [ジクロロメタン + メタノール中、7 M NH_3]) によって精製して、所望の化合物を得る。

MS (M+1) : 556

特徴的な ^1H NMR (400 MHz, $d\text{-DMSO}$) シグナル : 9.4 ppm (s, 1H) ; 3.5 ppm (s, 2H) ; 1.4 ppm (d, 6H)

10

【0222】

ステップ 6 : 2-ヒドロキシプロパン、1, 2, 3-トリカルボン酸を有する 2-イソプロピル-6-フェニル-5- (4- { [4- (5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン

【0223】

生成物を、アセトン中、2-イソプロピル-6-フェニル-5- (4- { [4- (5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジンの溶液に、固体として適当量の 2-ヒドロキシプロパン、1, 2, 3-トリカルボン酸を加えることによって得る。その混合物を 5~24 h 攪拌した後に、生成物を、濾過し、乾燥させることができる。

20

【0224】

実施例 29 : 7-メトキシ-6-フェニル-5- (4- { [4- (5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

ステップ 1 : 5-クロロ-7-メトキシ-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

1.00 g の 5, 7-ジクロロ-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (実施例 19 の下で記載したように調製する) を、20 ml のメタノールと 20 ml のジクロロメタン中に溶解する。1.2 g のナトリウム・メトキシドを 0℃ にて加え、室温にて 2 h 攪拌する。その溶液を水とジクロロメタンで希釈する。有機相を分離し、水相をジクロロメタンによって抽出する。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、溶媒を留去する。未精製の生成物を更なる精製なしで使用する。

30

MS (M+1) : 260

特徴的な ^1H NMR ($d\text{-DMSO}$, 400 MHz) シグナル : 8.3 ppm (d, 1H) ; 6.7 ppm (d, 1H) ; 4.1 ppm (s, 3H)

【0225】

ステップ 2 : 4- (7-メトキシ-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアルデヒド

40

20 ml の 1, 2-ジメトキシエタン中、1.00 g の 5-クロロ-7-メトキシ-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン及び 0.69 g の 4-ホルミルフェニルボロン酸の溶液に、7.3 ml の 10% w/w の炭酸ナトリウム溶液と 0.14 g のジクロロ [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) を加える。その混合物を、マイクロ波照射下、120℃ にて 45 分間加熱する。この混合物を、水で希釈し、ジクロロメタンによって抽出することによってワークアップする。有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、未精製の生成物を得、それを、シリカゲルによるクロマトグラフィー (メタノール / ジクロロメタン) によって精製する。

MS (M+1) : 330

特徴的な ^1H NMR (300 MHz, $d\text{-DMSO}$) シグナル : 10.0 ppm (s, 1

50

H) ; 8. 3 p p m (d, 1 H) ; 6. 7 p p m (d, 1 H)

【0226】

ステップ3 : 7-メトキシ-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

【0227】

0. 32 ml のトリエチルアミンを、10 ml のメタノール中、0. 42 g の2-(5-ピペリジン-4H[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン*2HCl (US 4011218 又は WO2005100344 に記載の手順に従って tert-ブチル4-(ヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレートとピリジン-2-カルボニトリルから調製する) の溶液に加える。この溶液に、10 ml のDMF 中、0. 37 g の4-(7-メトキシ-6-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアルデヒドの溶液を加え、続いて、0. 15 ml の氷酢酸及び0. 43 g のNaBH(OAc)₃を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2当量のNaBH(OAc)₃から成る4つの追加部分を、1、2、3、及び7時間後に加える。20 h 後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/ [ジクロロメタン+メタノール中、7M NH₃]) によって精製して、所望の化合物を得る。

10

MS (M+1) : 543

特徴的な¹H NMR (d DMSO, 400 MHz) シグナル : 8. 3 p p m (d, 1 H) ; 6. 7 p p m (d, 1 H) ; 4. 2 p p m (s, 3 H) ; 3. 5 p p m (s, 2 H)

20

【0228】

実施例30 : 3-クロロ-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

ステップ1 : 4-(3-クロロ-6-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアルデヒド

0. 4 g の6-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアルデヒド誘導体(実施例19の下で記載したように調製する)と0. 19 g のN-クロロスクシンイミドを、10 ml クロロホルム中、5 d 還流する。溶媒を蒸留によって除去し、未精製の生成物を、シリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル)によって精製する。

30

MS (M+1) : 334

特徴的な¹H NMR (400 MHz, d DMSO) シグナル : 10. 0 p p m (s, 1 H) ; 9. 3 p p m (s, 1 H) ; 8. 5 p p m (s, 1 H) ; 7. 9 p p m (m, 2 H) ; 7. 6 p p m (m, 2 H)

【0229】

ステップ2 : 3-クロロ-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

40

0. 29 ml のトリエチルアミンを、10 ml のメタノール中、0. 33 g の2-(5-ピペリジン-4H[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン*2HCl (US 4011218 又は WO2005100344 に記載の手順に従って tert-ブチル4-(ヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレートとピリジン-2-カルボニトリルから調製する) の溶液に加える。この溶液に、10 ml のDMF 中、0. 30 g の4-(3-クロロ-6-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアルデヒドの溶液を加え、続いて、0. 14 ml の氷酢酸及び0. 38 g のNaBH(OAc)₃を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2当量のNaBH(OAc)₃から成る6つの追加部分を、2時間毎に加える。

【0230】

50

24 h後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール）によって精製して、所望の化合物を得る。残渣をメタノール中に懸濁する。結晶性生成物を濾過によって単離して、所望の生成物を得る。

MS (M+1) : 547

特徴的な¹H NMR (d DMSO、400 MHz) シグナル : 9.2 ppm (s, 1H) ; 8.4 ppm (s, 1H) ; 3.5 ppm (s, 2H)

【0231】

実施例31 : 3-ブロモ-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

ステップ1 : 4-(3-ブロモ-6-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアルデヒド

【0232】

1.0 gの6-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアルデヒド（実施例19の下で記載したように調製する）と0.65 gのN-ブロモスクシンイミドを、30 mlクロロホルム中で5 h還流する。この混合物を、水で希釈し、ジクロロメタンによって抽出することによって、ワークアップする。有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、未精製の生成物を得、それを酢酸エチル／石油エーテル中に懸濁する。固形の所望の生成物を、濾過によって単離する。

MS (M+1) : 378 / 380

特徴的な¹H NMR (400 MHz, d DMSO) シグナル : 10.0 ppm (s, 1H) ; 9.3 ppm (s, 1H) ; 8.5 ppm (s, 1H) ; 7.9 ppm (m, 2H) ; 7.6 ppm (m, 2H)

【0233】

ステップ2 : 3-ブロモ-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

0.29 mlのトリエチルアミンを、10 mlのメタノール中、0.33 gの2-(5-ピペリジン-4H[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン*2HCl (US 4011218又はWO2005100344に記載の手順に従ってtert-ブチル4-(ヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレートとピリジン-2-カルボニトリルから調製する)の溶液に加える。この溶液に、10 mlのDMF中、0.34 gの4-(3-ブロモ-6-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアルデヒドの溶液を加え、続いて、0.14 mlの水酢酸及び0.38 gのNaBH(OAc)₃を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2当量のNaBH(OAc)₃から成る5つの追加部分を、2時間毎に加える。24 h後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール）によって精製する。精製した生成物を、メタノール中に懸濁し、濾過によって回収する。

MS (M+1) : 591 / 593

特徴的な¹H NMR (d DMSO、400 MHz) シグナル : 9.2 ppm (s, 1H) ; 8.4 ppm (s, 1H) ; 3.5 ppm (s, 2H)

【0234】

ステップ3 : 4-メチルベンゼンスルホン酸を有する3-ブロモ-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

生成物を、アセトン中、3-ブロモ-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンの溶液に、固体として4-メチルベンゼンスルホン酸一水和物を加えることによって得ることができる。室温にて5~24 h攪拌した後に、生成物を単離できる。

【0235】

実施例32：6-フェニル-5-（4- { [4-（5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル）ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリル

ステップ1：5-（4-ホルミルフェニル）-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリル

【0236】

400mgの4-（3-ブロモ-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル）ベンズアルデヒド（実施例31の下で記載したように調製する）、7.0mgの亜鉛粉末、75.0mgのZn(CN)₂、及び39.0mgのジクロリド [1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン] パラジウム（II）ジクロロメタン付加物を、10mlのジメチルアセトアミド中に懸濁し、その混合物を、マイクロ波照射で160℃にて45分間加熱する。水及びジクロロメタンで混合物を希釈し、水層を2回抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させることによって、ワークアップを実施する。その化合物を、溶媒の留去、シリカゲルによるクロマトグラフィー（ジクロロメタン／酢酸エチル）によって単離する。

MS (M+1) : 325

特徴的な¹H NMR (300MHz, d DMSO) シグナル：10.0ppm (s, 1H) ; 9.5ppm (s, 1H) ; 8.9ppm (s, 1H) ; 7.9ppm (m, 2H) ; 7.6ppm (m, 2H)

【0237】

ステップ2：6-フェニル-7-（4- { [4-（5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル）イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-3カルボニトリル

0.12mlのトリエチルアミンを、5mlのメタノール中、0.12gの2-（5-ピペリジン-4H [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル）-ピリジン*2HCl (US 4011218又はWO2005100344に記載の手順に従ってtert-ブチル4-（ヒドラジノカルボニル）ピペリジン-1-カルボキシラートとピリジン-2-カルボニトリルから調製する）の溶液に加える。この溶液に、5mlのDMF中、0.13gの5-（4-ホルミルフェニル）-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリルの溶液を加え、続いて、0.06mlの水酢酸及び0.16gのNaBH(OAc)₃を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2当量のNaBH(OAc)₃から成る追加部分を、1.5、3、4、6、及び8時間後に加える。9h後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール）によって精製する。残渣を、アンモニア溶液（メタノール中、7N）中に懸濁する。所望の生成物を、濾過によって単離する。

MS (M+1) : 538

特徴的な¹H NMR (400MHz, d DMSO) シグナル：9.4ppm (s, 1H) ; 8.9ppm (s, 1H) ; 3.5ppm (s, 2H)

【0238】

実施例33：3-エチニル-6-フェニル-5-（4- { [4-（5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル）ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

ステップ1：4- { 6-フェニル-3- [(トリメチルシリル) エチニル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル } ベンズアルデヒド

【0239】

400mgの4-（3-ブロモ-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル）ベンズアルデヒド（実施例31の下で記載したように調製する）、820mgのトリメチル [(トリブチルスタンニル) エチニル] シラン、及び60mgのPd(PPh₃)₄を、窒素雰囲気下、8mlのトルエン中に懸濁する。その混合物を、130℃にて

1 h 加熱する（マイクロ波照射）。この混合物を、水で希釈し、ジクロロメタンによって抽出することによって、ワークアップする。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、未精製の生成物を得、それを、シリカゲルによるクロマトグラフィー（酢酸エチル／ジクロロメタン）によって精製する。

MS (M+1) : 396 及び 428 [MH⁺ + 32 (MeOH)]

特徴的な ¹H NMR (300 MHz, dDMSO) シグナル : 10.0 ppm (s, 1 H) ; 9.3 ppm (s, 1 H) ; 8.5 ppm (s, 1 H) ; 7.9 ppm (m, 2 H) ; 7.6 ppm (m, 2 H) ; 0.3 ppm (s, 9 H)

【0240】

ステップ 2 : 6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル)-3-[(トリメチルシリル) エチニル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

10

【0241】

0.26 ml のトリエチルアミンを、10 ml のメタノール中、0.30 g の 2-(5-ピペリジン-4H [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-ピリジン*2HCl (US 4011218 又は WO 2005100344 に記載の手順に従って tert-ブチル 4-(ヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレートとピリジン-2-カルボニトリルから調製する) の溶液に加える。この溶液に、10 ml の DMF 中、0.33 g の 4-{6-フェニル-3-[(トリメチルシリル) エチニル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル} ベンズアルデヒドの溶液を加え、続いて、0.12 ml の水酢酸及び 0.35 g の $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2 当量の $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ から成る追加部分を、1.5、3、6、及び 8 時間後に加える。22 h 後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール）によって精製して、所望の化合物を得る。

20

MS (M+1) : 609

特徴的な ¹H NMR (300 MHz, dDMSO) シグナル : 9.2 ppm (s, 1 H) ; 8.7 ppm (m, 1 H) ; 3.5 ppm (s, 2 H) ; 0.3 ppm (s, 9 H)

【0242】

ステップ 3 : 3-エチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

30

250 mg の 6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル)-3-[(トリメチルシリル) エチニル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン及び 114 mg の K_2CO_3 を、5 ml のメタノールと 5 ml のジクロロメタン中で 7 h 攪拌する。溶媒を留去によって除去し、残渣を、シリカゲルによるクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール）によって精製して、所望の化合物を得る。

MS (M+1) : 537

特徴的な ¹H NMR (400 MHz, dDMSO) シグナル : 9.2 ppm (s, 1 H) ; 8.7 ppm (m, 1 H) ; 8.5 ppm (s, 1 H) ; 4.3 ppm (s, 1 H) ; 3.5 ppm (s, 2 H)

40

【0243】

実施例 34 : 3-エチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

ステップ 1 : 4-(6-フェニル-3-ビニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアルデヒド

【0244】

400 mg の 4-(3-ブロモ-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5

50

ーイル) ベンズアルデヒド (実施例 31 の下で記載したように調製する)、504 mg のトリブチル (ビニル) スタンナン (s t a n a n e)、176 mg の塩化テトラエチルアンモニウム、147 mg の K_2CO_3 、及び 19 mg の $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ を、窒素雰囲気下、10 ml の THF 中に懸濁する。その混合物を、110 °C にて 45 分間加熱する (マイクロ波照射)。この混合物を、水で希釈し、ジクロロメタンによって抽出することによって、ワークアップする。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、未精製の生成物を得、それを、シリカゲルによるクロマトグラフィー (酢酸エチル/ジクロロメタン) によって精製する。

MS (M+1) : 326

特徴的な 1H NMR (300 MHz、d DMSO) シグナル : 10.0 ppm (s, 1 H) ; 9.2 ppm (s, 1 H) ; 8.5 ppm (s, 1 H) ; 7.8 ppm (m, 2 H) ; 7.6 ppm (m, 2 H) ; 6.9 ppm (q, 1 H) ; 6.1 ppm (d, 1 H) ; 5.3 ppm (d, 1 H)

10

【0245】

ステップ 2 : 4- (3-エチル-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアルデヒド

275 mg の 4- (6-フェニル-3-ビニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアルデヒドを、10 ml の THF と 10 ml のエタノール中に溶解する。 Pd/C (10% w/w) を加え、 H_2 雰囲気下、室温にて 1.5 h 攪拌する。混合物を、珪藻土により濾過する。濾液を、濃縮し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (ジクロロメタン/酢酸エチル) によって精製して、所望の化合物を得る。

20

MS (M+1) : 328

特徴的な 1H NMR (400 MHz、d DMSO) シグナル : 10.0 ppm (s, 1 H) ; 9.1 ppm (s, 1 H) ; 8.2 ppm (s, 1 H) ; 7.8 ppm (m, 2 H) ; 7.6 ppm (m, 2 H) ; 2.8 ppm (q, 2 H) ; 1.3 ppm (t, 3 H)

【0246】

ステップ 3 : 3-エチル-6-フェニル-5- (4- { [4- (5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

30

【0247】

0.19 ml のトリエチルアミンを、5 ml のメタノール中、0.22 g の 2- (5-ピペリジン-4H [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) -ピリジン*2HCl (US 4011218 又は WO2005100344 に記載の手順に従って tert-ブチル 4- (ヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレートとピリジン-2-カルボニトリルから調製する) の溶液に加える。この溶液に、5 ml の DMF 中、0.20 g の 4- (3-エチル-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアルデヒドの溶液を加え、続いて、0.09 ml の氷酢酸及び 0.26 g の $NaBH(OAc)_3$ を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2 当量の $NaBH(OAc)_3$ から成る追加部分を、1、2、3、5、及び 8 時間後に加える。9 h 後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) によって精製して、所望の化合物を得る。

40

MS (M+1) : 541

特徴的な 1H NMR (400 MHz、d DMSO) シグナル : 9.0 ppm (s, 1 H) ; 8.7 ppm (s, 1 H) ; 3.5 ppm (s, 2 H) ; 1.3 ppm (t, 3 H)

【0248】

ステップ 4 : (E) -ブテン二酸を有する 3-エチル-6-フェニル-5- (4- { [4- (5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

50

ブテノアートを、アセトン中、3-エチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンの溶液に、適当量の(E)-ブテン二酸を加えることによって得ることができる。室温にて5~24h攪拌した後に、生成物を、濾過し、乾燥させることができる。

【0249】

実施例35：7-[4-({4-[5-(4-メチルピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)フェニル]-6-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン

【0250】

実施例35を、2-(5-ピペリジン-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)ピリジンの代わりに、4-メチル-2-(3-ピペリジン-4-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)ピリジンを使用することによって、実施例1に従った様式で合成する。前記4-メチル-2-(3-ピペリジン-4-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)ピリジンを、US 4011218又はWO2005100344に記載の手順に従って、tert-ブチル4-(ヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシラートと4-メチルピリジン-2-カルボニトリルから合成する。

MS (M+1) : 527

特徴的な¹H NMR (d DMSO、400MHz) シグナル：9.0 ppm (s, 1H) ; 8.5 ppm (m, 1H) ; 7.8 ppm (d, 1H) ; 3.5 ppm (s, 2H) ; 2.4 ppm (s, 3H)

【0251】

実施例36：7-[4-({4-[5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)フェニル]-6-フェニルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン

【0252】

実施例36を、2-(5-ピペリジン-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)ピリジンの代わりに、2-メチル-6-(5-ピペリジン-4-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジンを使用することによって、実施例1に従った様式で合成する。前記2-メチル-6-(5-ピペリジン-4-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジンを、US 4011218又はWO2005100344に記載の手順に従って、tert-ブチル4-(ヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシラートと6-メチルピリジン-2-カルボニトリルから合成する。

MS (M+1) : 527

特徴的な¹H NMR (d DMSO、400MHz) シグナル：9.0 ppm (s, 1H) ; 7.9 ppm (d, 1H) ; 3.5 ppm (s, 2H) ; 2.6 ppm (s, 3H)

【0253】

実施例37：2-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン

ステップ1：2-メチル-6-フェニル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5, 7-ジオール

【0254】

100mlのN, N-ジブチルブタン-1-アミン中、25.0gの3-アミノ-5-メチルトリアゾールと66.0mlのジエチル・フェニルマロナートの溶液を、185℃にて20h攪拌する。室温に冷ました後、反応混合物は2つの層から成る。上層を除去し、下層を、10% w/wのNaOH溶液と水で希釈する。水層をジエチルエーテルによって抽出し、生成物の沈殿が完了するまで、濃HClで酸性化する。沈殿物を濾過によって回収して、生成物を得、それを更なる精製なしで使用する。

MS (M+1) : 243

10

20

30

40

50

特徴的な¹H NMR (200 MHz, d DMSO) シグナル: 7.4 ppm (m, 2 H); 7.3 ppm (m, 2 H); 7.2 ppm (m, 1 H); 2.4 ppm (s, 3 H)

【0255】

ステップ2: 5, 7-ジクロロ-2-メチル-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン

35.0 gの2-メチル-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5, 7-ジオールを、80 mlのPOCl₃中に懸濁し、27.47 mlのN, N-ジメチルアニリンを加える。その混合物を100℃にて1 h 攪拌する。過剰なPOCl₃を除去し、残渣を、ジクロロメタン、水、及び氷の混合物中に溶解する。有機相を分離し、水相をジクロロメタンによって抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を留去する。未精製の生成物を更なる精製なしで使用する。

MS (M+1): 279

【0256】

ステップ3: 5-クロロ-2-メチル-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン

34.5 gの5, 7-ジクロロ-2-メチル-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジンを、500 mlのジクロロメタン中に溶解する。500 mlの塩水、250 mlの25% w/wアンモニア溶液、及び34.0 gの亜鉛粉末を、加え、その混合物を室温にて1 h 攪拌する。反応混合物を、珪藻土により濾過し、ジクロロメタンと水で洗浄する。有機相を分離し、水相をジクロロメタンによって抽出する。合わせたジクロロメタン相を、Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を留去する。未精製の生成物は、シリカゲルによるクロマトグラフィー (ジクロロメタン/酢酸エチル) によって精製して、所望の化合物を得る。

MS (M+1): 245

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d DMSO) シグナル: 9.45 ppm (s, 1 H); 2.6 ppm (s, 3 H)

【0257】

ステップ4: 4-(2-メチル-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアルデヒド

100 mlの1, 2-ジメトキシエタン中、6.90 gの5-クロロ-2-メチル-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン及び4.65 gの4-ホルミルフェニルボロン酸の混合物に、55 mlの10% w/w炭酸ナトリウム溶液と1.03 gのジクロロ [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)を加える。得られた混合物を、不活性ガス雰囲気下、90℃にて18 h加熱する。水とジクロロメタンで反応混合物を希釈し、相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出することによって、ワークアップを実施する。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を留去する。残渣を、シリカゲルによりクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) によって精製して、所望の生成物を得る。

MS (M+1): 315

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d DMSO) シグナル: 10.0 ppm (s, 1 H); 9.4 ppm (s, 1 H); 7.8 ppm (m, 2 H); 7.6 ppm (m, 2 H); 2.6 ppm (s, 3 H)

【0258】

ステップ5: 2-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン

【0259】

8.03 mlのトリエチルアミンを、150 mlのメタノール中、9.13 gの2-(5-ピペリジン-4-イル) [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル-ピリジン*2HCl (

10

20

30

40

50

US 4011218又はWO2005100344に記載の手順に従ってtert-ブチル4-(ヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレートとピリジン-2-カルボニトリルから調製する)の溶液に加える。この溶液に、150mlのDMF中、7.90gの4-(2-メチル-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアルデヒドの溶液を加え、続いて、4.14mlの水酢酸及び10.65gのNaBH(OAc)₃を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2当量のNaBH(OAc)₃から成る5つの追加部分を、1.5、2.5、3.5、4.5、及び6時間後に加える。8h後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/[ジクロロメタン+メタノール中、7MのNH₃])によって精製する。固形残渣を、ジエチルエーテル/メタノール(9:1)中に懸濁し、周囲温度にて18時間攪拌する。所望の生成物を、濾過によって回収し、乾燥させる。

10

MS (M+1): 528

特徴的な¹H NMR (400MHz, dDMSO) シグナル: 9.3 ppm (s, 1H); 8.7 ppm (m, 1H); 3.5 ppm (s, 2H); 2.6 ppm (s, 3H)

【0260】

ステップ6: (E)-ブテン二酸を有する2-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン

20

40mlのアセトン中、2.0gの2-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジンに、0.484gの(E)-ブテン二酸を加える。反応混合物を、周囲温度にて18h攪拌する。所望の化合物を、濾過によって回収し、乾燥させる。

特徴的な¹H NMR (dDMSO, 400MHz) シグナル: 9.3 ppm (s, 1H); 8.7 ppm (m, 1H); 6.6 ppm (s, 2H); 3.5 ppm (s, 2H); 2.6 ppm (s, 3H)

【0261】

ステップ7: 同じように、(Z)-ブテン二酸を有する2-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジンを得ることができる。

30

ステップ8: プロパン二酸を有する2-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン

【0262】

50mlのアセトン中、3.0gの2-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(実施例37の下で記載したように調製する)に、10mlのアセトン中、0.725gのプロパン二酸の溶液を滴下して加える。反応混合物を、周囲温度にて18h攪拌する。所望の化合物を、濾過によって回収し、乾燥させる。

40

特徴的な¹H NMR (dDMSO, 400MHz) シグナル: 9.4 ppm (s, 1H); 8.7 ppm (m, 1H); 6.0 ppm (s, 2H); 2.6 ppm (s, 3H)

【0263】

実施例38: 3-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

50

ステップ1：4-（3-メチル-6-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル）ベンズアルデヒド

【0264】

17mlのトルエン中、0.50gの4-（3-ブロモ-6-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル）ベンズアルデヒド（実施例31の下で記載したように調製する）及び0.12gのメチルボロン酸の混合物に、0.83gの三塩基性リン酸カリウム、0.029gの酢酸パラジウム、及び0.11gのS-PHOSを加える。反応混合物を、マイクロ波照射下、120℃にて1h加熱する。この混合物を、水で希釈し、ジクロロメタンによって抽出することによって、ワークアップする。有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、未精製の生成物を得、それを、シリカゲルによるクロマトグラフィー（酢酸エチル/ジクロロメタン）によって精製する。

10

MS (M+1) : 314

特徴的な¹H NMR (300MHz, dDMSO) シグナル：10.0ppm (s, 1H) ; 9.1ppm (s, 1H) ; 7.8ppm (m, 2H) ; 7.6ppm (m, 2H) ; 2.4ppm (s, 3H)

【0265】

ステップ2：3-メチル-6-フェニル-5-（4-（[4-（5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

【0266】

20

0.36mlのトリエチルアミンを、10mlのメタノール中、0.41gの2-（5-ピペリジン-4H[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル）-ピリジン*2HCl (US 4011218又はWO2005100344に記載の順序に従ってtert-ブチル4-（ヒドラジノカルボニル）ピペリジン-1-カルボキシレートとピリジン-2-カルボニトリルから調製する）の溶液を加える。この溶液に、10mlのDMF中、0.35gの4-（3-メチル-6-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル）ベンズアルデヒドの溶液を加え、続いて、0.17mlの水酢酸及び0.48gのNaBH(OAc)₃を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2当量のNaBH(OAc)₃から成る追加部分を、1、2、4、5、8、及び24時間後に加える。27h後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー（ジクロロメタン/[ジクロロメタン+メタノール中、7MのNH₃]）によって精製して、所望の化合物を得る。

30

MS (M+1) : 527

特徴的な¹H NMR (300MHz, dDMSO) シグナル：9.0ppm (s, 1H) ; 8.6ppm (m, 1H) ; 8.1ppm (s, 1H) ; 3.5ppm (s, 2H) ; 2.4ppm (s, 3H)

【0267】

実施例39：2, 7-ジメチル-6-フェニル-5-（4-（[4-（5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル）[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン

40

ステップ1：2, 7-ジメチル-6-フェニル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-オール

【0268】

1.5gの3-アミノ-5-メチルトリアゾールと3.3gのエチル3-オキソ-2-フェニルブタノートの溶液を、21mlのDMFと21mlのN, N-ジブチルブタン-1-アミンの混合物中に溶解し、マイクロ波照射によって180℃にて6h加熱する。反応混合物は、2つの相を形成する。DMF相を、分離し、濃縮する。未精製の生成物を、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール）によって精製する。

MS (M+1) : 241

50

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル：13.0 ppm (m, 1H)；2.3 ppm (m, 6H)

【0269】

ステップ2：5-クロロ-2,7-ジメチル-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン

1.34 gのステップ1の生成物を、20 mlのPOCl₃中に懸濁する。1.06 mlのN,N-ジメチルアニリンを加え、その混合物を100℃にて45分間加熱する。過剰なPOCl₃を、蒸留によって除去し、残渣を氷で処理する。所望の生成物を、沈殿させ、濾過によって回収する。

MS (M+1)：259

10

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル：7.6 ppm (m, 3H)；7.4 ppm (m, 2H)；2.6 ppm (s, 3H)；2.6 ppm (s, 3H)

【0270】

ステップ3：4-(2,7-ジメチル-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアルデヒド

【0271】

25 mlの1,2-ジメトキシエタン中、1.25 gの5-クロロ-2,7-ジメチル-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジンと0.87 gの4-ホルミルフェニルボロン酸の混合物に、であることが、0.18 gのジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物及び9.30 mlの10% w/wの炭酸ナトリウム溶液を加える。得られた混合物を、不活性ガス雰囲気下、マイクロ波照射によって110℃にて45分間加熱する。水とジクロロメタンで反応混合物を希釈し、相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出することによって、ワークアップを実施する。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を留去する。残渣を、シリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)によって精製する。所望の生成物を、酢酸エチル/石油エーテル中に懸濁し、濾過によって単離する。

20

MS (M+1)：329

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル：10.0 ppm (s, 1H)；7.8 ppm (m, 2H)；7.5 ppm (m, 2H)；2.6 ppm (s, 3H)；2.6 ppm (s, 3H)

30

【0272】

ステップ4：2,7-ジメチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン

【0273】

0.49 mlのトリエチルアミンを、15 mlのメタノール中、0.55 gの2-(5-ピペリジン-4H[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン*2HCl (US 4011218又はWO 2005100344に記載の手順に従ってtert-ブチル4-(ヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレートとピリジン-2-カルボニトリルから調製する)の溶液に加える。この溶液に、15 mlのDMF中、0.50 gの4-(2,7-ジメチル-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアルデヒドの溶液を加え、続いて、0.23 mlの氷酢酸及び0.64 gのNaBH(OAc)₃を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2当量のNaBH(OAc)₃から成る追加部分を、1、2、3、5、及び7時間後に加える。20 h後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/[ジクロロメタン+メタノール中、7MのNH₃])によって精製して、所望の化合物を得る。

40

MS (M+1)：542

50

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d DMSO) シグナル: 8.7 ppm (m, 1 H); 3.5 ppm (m, 1 H); 2.6 ppm (s, 3 H); 2.6 ppm (s, 3 H)

【0274】

実施例40: 2-エチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン

ステップ1: 2-エチル-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-5,7-ジオール

【0275】

18 ml のN,N-ジブチルブタン-1-アミン中、5.00 g の3-アミノ-5-エチル-1,2,4-トリアゾールと15.00 g のジエチル・フェニルマロナートの溶液を、185℃にて一晩攪拌する。その溶液を、5NのNaOH溶液で希釈し、得られた混合物を30分間攪拌する。水層を、ジエチルエーテルによって洗浄し、0℃にて生成物の沈殿が完了するまで濃HClで酸性化した。沈殿物を濾過によって回収して、生成物を得、それを更なる精製なしで使用する。

MS (M+1): 257

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d DMSO) シグナル: 7.4 ppm (m, 2 H); 7.3 ppm (m, 2 H); 7.1 ppm (m, 1 H); 2.8 ppm (q, 2 H); 1.3 ppm (t, 3 H)

【0276】

ステップ2: 5,7-ジクロロ-2-エチル-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン

5.7 g の2-エチル-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-5,7-ジオールを、12 ml のPOCl₃中に懸濁する。4.30 ml のN,N-ジメチルアニリンを加え、その混合物を100℃にて20 h攪拌する。溶媒を除去し、生成物の沈殿まで、残渣を氷と水で処理する。沈殿物を濾過によって回収して、生成物を得、それを更なる精製なしで使用する。

MS (M+1): 293

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d DMSO) シグナル: 2.9 ppm (q, 2 H); 1.4 ppm (t, 3 H)

【0277】

ステップ3: 5-クロロ-2-エチル-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン

6.00 g の5,7-ジクロロ-2-エチル-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジンを、180 ml のジクロロメタン中に溶解する。180 ml の飽和塩水、120 ml の25% w/wアンモニア溶液、及び6.00 g の亜鉛粉末を加え、その混合物を室温にて3 h攪拌する。反応混合物を、珪藻土により濾過し、ジクロロメタンと水で洗浄する。有機相を分離し、水相をジクロロメタンによって抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を留去する。残渣は、2-エチル-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジンを含んでいた。この混合物を更なる精製なしで次の反応に使用する。

MS (M+1): 259

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d DMSO) シグナル: 9.5 ppm (s, 1 H); 2.9 ppm (q, 2 H); 1.4 ppm (t, 3 H)

【0278】

ステップ4: 4-(2-エチル-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアルデヒド

180 ml の1,2-ジメトキシエタン中、3.90 g のステップ3で得られた未精製の生成物と3.00 g の4-ホルミルフェニルボロン酸の混合物に、0.55 g のジクロ

10

20

30

40

50

ロ [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)及び25 mlの10% w/wの炭酸ナトリウム溶液を加える。得られた混合物を、不活性ガス雰囲気下、90℃にて20h加熱する。水とジクロロメタンで反応混合物を希釈し、相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出することによって、ワークアップを実施する。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル中に懸濁する。未精製の生成物を濾過によって単離し、それを、シリカゲル(ジクロロメタン/メタノール)により精製する。

MS (M+1): 329

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d DMSO) シグナル: 10.0 ppm (s, 1 H); 9.5 ppm (s, 1 H); 2.9 ppm (q, 2 H); 1.4 ppm (t, 3 H)

10

【0279】

ステップ5: 2-エチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン

【0280】

3.5 mlのトリエチルアミンを、100 mlのメタノール中、3.51 gの2-(5-ピペリジン-4H[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン*2HCl (US 4011218又はWO 2005100344に記載の手順に従ってtert-ブチル4-(ヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシラートとピリジン-2-カルボニトリルから調製する)の溶液に加える。この溶液に、100 mlのDMF中、2.30 gの4-(2-エチル-6-フェニル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアルデヒドの溶液を加え、続いて、1.44 mlの水酢酸及び4.1 gのNaBH(OAc)₃を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2当量のNaBH(OAc)₃から成る4つの追加部分を、2, 4, 5, 及び8時間後に加える。20h後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/[ジクロロメタン+メタノール中、7MのNH₃])によって精製して、所望の化合物を得る。

20

MS (M+1): 542

特徴的な¹H NMR (d DMSO, 400 MHz) シグナル: 9.3 ppm (s, 1 H); 8.6 ppm (m, 1 H); 3.5 ppm (s, 2 H); 1.4 ppm (t, 3 H)

30

【0281】

ステップ6: (E)-ブテン二酸を有する2-エチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン生成物を、アセトン中、2-エチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジンの溶液に、適量の(E)-ブテン二酸を加えることによって得ることができる。室温にて5~24h攪拌した後に、生成物を、濾過し、乾燥させることができる。

40

【0282】

実施例41: 2-シクロプロピル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン・ハイドロクロライド

77 mlのメタノール中、8.08 gの2-シクロプロピル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン(実施例4の下に記載したように調製する)に、2.50 mlの塩酸溶液(メタノ

50

ール中、5.84 N)を加える。その混合物を室温にて1 h 攪拌する。溶媒を除去して、所望の生成物を得る。

MS (M+1) : 554

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル : 9.3 ppm (s, 1H) ; 8.7 ppm (m, 1H)

【0283】

実施例42 : 2-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン・ハイドロクロライド

88 ml のメタノール中、8.79 g の2-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン(実施例37の下で記載したように調製する)に、2.85 ml の塩酸溶液(メタノール中、5.84 N)を加える。その混合物を室温にて1 h 攪拌する。溶媒を除去して、所望の生成物を得る。

MS (M+1) : 528

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル : 9.4 ppm (s, 1H) ; 8.7 ppm (m, 1H) ; 2.6 ppm (s, 3H)

【0284】

実施例43 : 2-メチル-6-フェニル-5-[4-(4-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]ピペリジン-1-イル]メチル)フェニル][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン

ステップ1 : 2-トリメチルシラニル-チアゾール

【0285】

40.6 ml のn-ブチル・リチウム(ヘキサン中、1.6 M)と18 ml のジエチルエーテルの混合物に、70℃にて、59 ml のジエチルエーテル中に溶解した5.03 g のチアゾールの溶液を滴下して加える。30分後に、59 ml のジエチルエーテル中に溶解した6.41 g のトリメチルシリルクロライドを、70℃にて加える。反応混合物を、-70℃にて1 h 攪拌し、室温まで暖めた。その混合物を、飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を留去する。残渣を蒸留して、所望の生成物を得る。

【0286】

ステップ2 : チアゾール-2-イル-イミノカルボニルヒドラジン

10.0 g の2-トリメチルシラニル-チアゾールと11.5 g のトリルスルホニルシアニドを、70℃にて5 h 攪拌する。その混合物を、THFで希釈し、10℃にて9.83 g のヒドラジンハイドラートを加える。反応混合物を室温にて一晩攪拌する。溶媒を留去によって除去し、残渣を、シリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)によって精製して、所望の生成物を得る。

【0287】

ステップ3 : 4-[N'-(イミノ-チアゾール-2-イル-メチル)-ヒドラジノカルボニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル・エステル

8.65 g のピペリジン-1, 4-ジカルボン酸モノ-tert-ブチル・エステルを、ジクロロメタン中に溶解し、6.12 g の1, 1-カルボニル-ジイミダゾールを、分割して加える。5.45 g のチアゾール-2-イル-イミノカルボニルヒドラジンを、ゆっくり加え、その混合物を室温にて18時間攪拌する。溶媒を留去によって除去し、残渣を水で洗浄する。未精製の生成物を、乾燥させ、更なる精製なしで使用する。

【0288】

ステップ4 : 4-(5-チアゾール-2-イル-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル・エステル

8.00 g の4-[N'-(イミノ-チアゾール-2-イル-メチル)-ヒドラジノカル

10

20

30

40

50

ボニル]ーピペリジンー1ーカルボン酸tert-ブチル・エステルを、220℃にて加熱する。透明な溶解物を、この温度にて15分間攪拌する。その溶解物を80℃に冷まし、42mlのエタノールを慎重に加える。溶媒を除去して、所望の生成物と4-(5-チアゾール-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ーピペリジンの混合物である未精製の生成物を得る。この混合物を更なる精製なしで次の反応に使用する。

【0289】

ステップ5：4-(5-チアゾール-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ピペリジン・ハイドロクロライド

7.59gのステップ4で得た未精製の生成物の混合物を、ジオキサン中に溶解し、68mlの、ジオキサン中、塩化水素の4M溶液をゆっくり加える。生成物はオイルとして現れる。542mlのメタノールの添加の後に、オイルを溶解する。結晶性生成物の沈殿まで、その溶液を一晩攪拌する。

10

【0290】

ステップ6：2-メチル-6-フェニル-5-[4-({4-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン

【0291】

0.25mlのトリエチルアミンを、7.6mlのメタノール中、225mgの4-(5-チアゾール-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ピペリジン・ハイドロクロライドの溶液に加える。この溶液に、7.6mlのDMF中、250mgの4-(2-メチル-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアルデヒド(実施例37の下で記載したように調製する)の溶液を加え、続いて、0.11mlの氷酢酸及び337mgのNaBH(OAc)₃を加える。得られた混合物を室温にて攪拌する。2当量のNaBH(OAc)₃から成る6つの追加部分を、3日間にわたり加える。溶媒を留去によって除去し、残渣を、シリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/[ジクロロメタン+メタノール中、7MのNH₃])によって精製して、所望の化合物を得る。

20

MS(M+1): 534

特徴的な¹H NMR(300MHz, dDMSO)シグナル: 9.3ppm(s, 1H); 7.9ppm(m, 1H); 7.8ppm(m, 1H); 3.5ppm(s, 2H); 2.6ppm(s, 3H)

30

【0292】

ステップ7：2-メチル-6-フェニル-5-[4-({4-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン・ハイドロクロライド

前記ハイドロクロライドを、メタノール中、2-メチル-6-フェニル-5-[4-({4-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジンの溶液に、適当量の塩酸溶液(メタノール中、5.84N)を加えることによって得ることができる。1h攪拌した後に、前記ハイドロクロライドを、濾過し、乾燥させることができる。

40

【0293】

実施例44：2-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ステップ1：2-メチル-6-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5,7-ジオール

【0294】

N,N-ジブチルブタン-1-アミン中、4.5gの5-アミノ-3-メチル・ピラゾ

50

ールと12. 2 mlのジエチル・フェニルマロナートの溶液を、185℃にて一晩攪拌する。室温まで冷ました後に、反応混合物は2つの層を形成する。上層を除去し、下層をジクロロメタンとメタノールで希釈する。得られた溶液を、濃縮し、ジエチルエーテルと10% w/wのNaOH溶液の混合物で抽出した。有機層を捨て、水層を濃HClで酸性化した。沈殿した生成物を濾過によって回収する。

MS (M-1) : 240

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル : 5.9 ppm (s, 1H) ; 2.3 ppm (s, 3H)

【0295】

ステップ2 : 5, 7-ジクロロ-2-メチル-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン 10

6. 1 gの2-メチル-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5, 7-ジオールを、15 mlのPOCl₃中に懸濁する。5.00 mlのN, N-ジメチルアニリンを加え、その混合物を100℃にて3 h攪拌する。過剰なPOCl₃を除去し、生成物の沈殿まで、残渣を氷と水で処理する。沈殿物を濾過によって回収し、シリカゲル (ジクロロメタン/酢酸エチル) により精製して、所望の生成物を得る。

MS (M+1) : 278

特徴的な¹H NMR (300 MHz、d DMSO) シグナル : 7.5 ppm (m, 5H) ; 6.7 ppm (s, 1H)

【0296】

ステップ3 : 5-クロロ-2-メチル-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン 20

2. 47 gの5, 7-ジクロロ-2-メチル-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジンを、80 mlのジクロロメタン中に溶解する。80 mlの塩水、40 mlの25% w/wアンモニア溶液、及び2. 47 gの亜鉛粉末を加え、その混合物を室温にて2 d攪拌する。4. 2当量の亜鉛粉末から成る4つの追加部分を、4日間にわたって加える。反応混合物を、珪藻土により濾過し、ジクロロメタンと水で洗浄する。有機相を分離し、水相をジクロロメタンによって抽出する。合わせたジクロロメタン相を、Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を留去する。残渣をシリカゲル (ジクロロメタン/酢酸エチル) により精製して、所望の生成物を得る。 30

MS (M+1) : 244

特徴的な¹H NMR (300 MHz、d DMSO) シグナル : 9.1 ppm (s, 1H) ; 6.6 ppm (s, 1H) ; 2.4 ppm (s, 3H)

【0297】

ステップ4 : 4-(2-メチル-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアルデヒド

20 mlの1, 2-ジメトキシエタン中、1. 35 gの5-クロロ-2-メチル-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジンと1. 04 gの4-ホルミルフェニル硼酸の混合物に、10. 8 mlの10% w/wの炭酸ナトリウム溶液及び120 mgのジクロロ [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) を加える。得られた混合物を、不活性ガス雰囲気下、マイクロ波照射によって100℃にて75分間加熱する。水とジクロロメタンで反応混合物を希釈し、相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出することによって、ワークアップを実施する。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、留去する。未精製の生成物をシリカゲルによるクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) によって精製して、所望の生成物を得る。 40

MS (M+1) : 314

特徴的な¹H NMR (300 MHz、d DMSO) シグナル : 10.0 ppm (s, 1H) ; 9.1 ppm (s, 1H) ; 7.8 ppm (m, 2H) ; 7.5 ppm (m, 2H)

【0298】

ステップ5：6-フェニル-5-（4- { [4-（5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル）ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

【0299】

0.51mlのトリエチルアミンを、15mlのメタノール中、581mgの2-（5-ピペリジン-4H [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル）-ピリジン*2HCl（US 4011218又はWO2005100344に記載の手順に従ってtert-ブチル4-（ヒドラジノカルボニル）ピペリジン-1-カルボキシラートとピリジン-2-カルボニトリルから調製する）の溶液に加える。この溶液に、15mlのDMF中、500mgの4-（2-メチル-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル）ベンズアルデヒドの溶液を加え、続いて、0.23mlの水酢酸及び676mgのNaBH（OAc）₃を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2当量のNaBH（OAc）₃から成る5つの追加部分を、8時間にわたって加える。24h後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー（ジクロロメタン／[ジクロロメタン+メタノール中、7MのNH₃]）によって精製して、所望の化合物を得る。

MS（M+1）：527

特徴的な¹H NMR（d DMSO、300MHz）シグナル：9.0ppm（s, 1H）；8.7ppm（m, 1H）；6.6ppm（s, 1H）；3.5ppm（s, 2H）；2.4ppm（s, 3H）

【0300】

ステップ6：6-フェニル-5-（4- { [4-（5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル）ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン・ハイドロクロライド

【0301】

前記ハイドロクロライドを、メタノール中、6-フェニル-5-（4- { [4-（5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル）ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジンの溶液に、塩酸溶液（メタノール中、5.84N）を加えることによって得られる。混合物を1h攪拌した後に、前記ハイドロクロライドを、濾過し、乾燥させることができる。

【0302】

実施例45：2-メチル-6-フェニル-5-（4- { [4-（5-ピリミジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル） [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン

【0303】

実施例45を、2-（5-ピペリジン- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル）-ピリジンの代わりに、2-（3-ピペリジン-4-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル）ピリミジンを使用することによって、実施例37に従った様式で合成する。前記ピリミジンを、US 4011218又はWO2005100344に記載の手順に従って、tert-ブチル4-（ヒドラジノカルボニル）ピペリジン-1-カルボキシラートとピリミジン-2-カルボニトリルから合成する。

MS（M+1）：529

特徴的な¹H NMR（d DMSO、300MHz）シグナル：9.3ppm（s, 1H）；8.9ppm（m, 1H）；3.5ppm（s, 2H）；2.6ppm（s, 3H）

【0304】

実施例46：2-メチル-6-フェニル-5-（4- { [4-（3-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-5-イル）ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル） [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン

【0305】

実施例45を、最終ステップにおける2-（3-ピペリジン [1, 2, 4] トリアゾー

10

20

30

40

50

ル-3-イル)-ピリジンの代わりに、2-(3-ピペリジン-4-イル-ピラゾール-3-イル)ピリジン*HClを使用することによって、実施例37に従った様式で合成する。前記2-(3-ピペリジン-4-イル-ピラゾール-3-イル)ピリジン*HClを、Bioorg. Med. Chem. Lett.; EN; 12; 3; 2002; 383-386に記載のとおり調製した。

MS (M+1): 527

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d DMSO) シグナル: 9.3 ppm (s, 1H); 8.5 ppm (m, 1H); 6.6 ppm (m, 1H); 3.5 ppm (s, 2H); 2.6 ppm (s, 3H)

【0306】

実施例47: 2-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-4-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン

【0307】

実施例47を、2-(5-ピペリジン-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンの代わりに、4-(5-ピペリジン-4-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジンを使用することによって、実施例37に従った様式で合成する。前記4-(5-ピペリジン-4-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジンを、US 4011218又はWO2005100344に記載の手順に従って、tert-ブチル4-(ヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシラートとピリジン-4-カルボニトリルから合成する。

MS (M+1): 528

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d DMSO) シグナル: 9.3 ppm (s, 1H); 8.7 ppm (d, 2H); 7.9 ppm (d, 2H); 3.5 ppm (s, 2H); 2.6 ppm (s, 3H)

【0308】

実施例48: 2-シクロプロピル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

【0309】

この化合物を、第1ステップにおいて3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5アミンを使用することによって、実施例45に従った様式で調製する。

MS (M+1): 553

特徴的な¹H NMR (d DMSO, 300 MHz) シグナル: 9.0 ppm (s, 1H); 8.7 ppm (m, 1H); 6.5 ppm (s, 1H); 3.5 ppm (s, 2H); 1.1 ppm (m, 2H); 0.9 ppm (m, 2H)

【0310】

実施例49: 2,7-ジメチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

この化合物を、第1ステップにおいて3-アミノ-5-メチル・ピラゾールを使用することによって、実施例40に従った様式で調製する。

MS (M+1): 541

特徴的な¹H NMR (d DMSO, 300 MHz) シグナル: 8.7 ppm (m, 1H); 6.6 ppm (s, 1H); 2.6 ppm (s, 3H); 2.6 ppm (s, 3H)

【0311】

実施例50: 5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)-6-(3-チエニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ステップ1：5，7-ジクロロ-6-チオフエン-3-イル-ピラゾロ [1，5-a] ピリミジン

【0312】

3. 80 g の3-アミノピラゾール及び8.50 g の3-チエニル・マロン酸に、106 ml POCl_3 を2分間にわたり滴下して加え、90℃にて48時間攪拌する。その混合物を、氷上に注ぎ、1時間攪拌する。沈殿物を濾過によって回収し、水で洗浄し、温エタノール中に溶解する。母液を水酸化ナトリウム及び酢酸エチルと共に加える。有機相を分離し、水相を酢酸エチルによって抽出する。有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、溶媒を留去する。

【0313】

ステップ2：5-クロロ-6-チオフエン-3-イル-ピラゾロ [1，5-a] ピリミジン

2. 450 g の5，7-ジクロロ-2-メチル-6-フェニルピラゾロ [1，5-a] ピリミジンを、79 ml のジクロロメタン中に溶解する。79 ml の塩水、40 ml の25% w/wアンモニア溶液、及び2.54 g の亜鉛粉末を加え、その混合物を60℃にて1.5 h 攪拌する。反応混合物を、砂により濾過し、ジクロロメタンと水で洗浄する。有機相を分離し、水相をジクロロメタンによって抽出する。合わせたジクロロメタン相を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、溶媒を留去する。残渣をシリカゲル（ジクロロメタン／酢酸エチル）により精製して、所望の生成物を得る。

【0314】

ステップ3：4-[6-(3-チエニル)ピラゾロ [1，5-a] ピリミジン-5-イル] ベンズアルデヒド

【0315】

13 ml の1，2-ジメトキシエタン中、276 mg の5-クロロ-6-チオフエン-3-イル-ピラゾロ [1，5-a] ピリミジンと228 mg の4-ホルミルフェニルボロン酸の混合物に、1.8 ml の10% w/wの炭酸ナトリウム溶液及び48 mg のジクロロ [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) を加える。得られた混合物を、不活性ガス雰囲気下、80℃にて7 h 加熱する。228 mg の4-ホルミルフェニルボロン酸と48 mg のジクロロ [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) から成る追加部分を加え、その混合物を80℃にて2 h 加熱する。水とジクロロメタンで反応混合物を希釈し、相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出することによって、ワークアップを実施する。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を留去する。固形残渣を、ジエチルエーテル中で攪拌し、濾過し、乾燥させて、所望の生成物を得る。

【0316】

ステップ4：2，7-ジメチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1，2，4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ [1，5-a] ピリミジン

【0317】

175 mg の2-(5-ピペリジン-4H [1，2，4] トリアゾール-3-イル)-ピリジン*2HCl (US 4011218又はWO2005100344に記載の手順に従ってtert-ブチル4-(ヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレートとピリジン-2-カルボニトリルから調製する)、0.19 ml のトリエチルアミン、148 mg の4-[6-(3-チエニル)ピラゾロ [1，5-a] ピリミジン-5-イル] ベンズアルデヒド、及び0.038 ml のチタニウム (IV) イソプロピラートを、12 ml の無水THF中で一晩攪拌する。62 mg のシアノ水素化ホウ酸ナトリウムを、この溶液に加え、その混合物を室温にて1 h 攪拌する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲル（クロロホルム／メタノール）により精製して、所望の生成物を得る。

MS (M+1) : 519

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル：9.1 ppm (s, 1H

10

20

30

40

50

) ; 8. 6 p p m (m, 1 H) ; 6. 8 p p m (m, 1 H) ; 3. 5 p p m (s, 2 H)

【0318】

ステップ5 : (E) - ブテン二酸を有する 2, 7 - ジメチル - 6 - フェニル - 5 - (4 - { [4 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル] メチル} フェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン

生成物を、アセトン中、2, 7 - ジメチル - 6 - フェニル - 5 - (4 - { [4 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル] メチル} フェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジンの溶液に、適当量の (E) - ブテン二酸を加えることによって得られる。5 ~ 24 h 攪拌した後に、生成物を単離できる。

10

【0319】

実施例 51 : 7 - (4 - { [4 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル] メチル} フェニル) - 6 - (3 - チエニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン

この化合物を、第1ステップにおいて2 - アミノイミダゾールを使用することによって、実施例 50 に従った様式で調製する。

MS (M+1) : 519

特徴的な ¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル : 9. 2 p p m (s, 1 H) ; 8. 6 p p m (m, 1 H) ; 6. 8 p p m (m, 1 H) ; 3. 5 p p m (s, 2 H)

20

【0320】

実施例 52 : 2 - ブロモ - 6 - フェニル - 5 - (4 - { [4 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル] メチル} フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン

ステップ1 : 2 - アミノ - 6 - フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5, 7 - ジオール

【0321】

N, N - ジブチルブタン - 1 - アミン中、9. 0 g の 3, 5 - ジアミノ - 1, 2, 4 - トリアゾールと 22. 4 m l のジエチル・フェニルマロナートの溶液を、マイクロ波照射下、180 °C にて 8 h 加熱する。室温に冷ました後に、反応混合物は、2つの層を形成する。上層を除去し、下層の溶媒を留去する。残渣を、水で処理し、5 N HCl で酸性化する。沈殿した生成物を、濾過によって回収し、乾燥させる。未精製の生成物を更なる精製なしで使用する。

30

MS (M+1) : 244

【0322】

ステップ2 : 5, 7 - ジクロロ - 6 - フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

29 g の 2 - アミノ - 6 - フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5, 7 - ジオールを、150 m l の POC l₃ 中に懸濁する。17. 14 m l の N, N - ジメチルアニリンを加え、その混合物を 100 °C にて 2 h 攪拌する。過剰な POC l₃ を留去によって除去し、生成物の沈殿まで、残渣を氷と、水 / エタノール (9 : 1) の混合物で処理する。沈殿物を濾過によって回収し、乾燥させて、所望の生成物を得る。

40

MS (M+1) : 280

特徴的な ¹H NMR (200 MHz、d DMSO) シグナル : 7. 6 p p m (m, 3 H) ; 7. 4 p p m (m, 2 H)

【0323】

ステップ3 : 2, 7 - ジブロモ - 5 - クロロ - 6 - フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン

【0324】

50

25.0 gの5,7-ジクロロ-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-アミンを、250 mlの臭化水素酸(48% w/w)中に懸濁する。60 mlの水中、18.4 gの亜硝酸ナトリウムの溶液を、20分間にわたり滴下して加える。得られた混合物を65℃にて加熱する。1及び2.5 h後に、10 mlの水中に溶解した3.1 gの亜硝酸ナトリウムから成る追加部分を加える。3 h後に、反応混合物を、500 mlの水と1 lの酢酸エチルで希釈する。有機相を分離し、水相を酢酸エチルによって抽出する。合わせた有機層を、1 N NaOH溶液、飽和Na₂CO₃溶液、及び塩水で洗浄する。合わせた有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を留去する。固形残渣を、エタノールの中で2 h攪拌する。未精製の生成物を、濾過し、乾燥させ、更なる精製なしで使用する。

10

MS (M+1): 389

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d DMSO) シグナル: 7.6 ppm (m, 3 H); 7.4 ppm (m, 2 H)

【0325】

ステップ4: 2-ブロモ-5-クロロ-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン

29.4 gの2,7-ジブロモ-5-クロロ-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン、125 mlのメタノール、500 mlのTHF、12.9 mlの水酢酸、及び14.7 gのZn/Cu対の混合物を、45℃にて攪拌する。3及び5時間後に、7.3 gのZn/Cu対から成る追加部分を加える。その混合物を、セライトを通して濾過し、濾液を水と酢酸エチルで希釈する。相を分離し、水層を酢酸エチルによって抽出する。合わせた有機層を、飽和Na₂CO₃溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を留去する。固形残渣を、2-プロパノール/エタノール(3:1)の混合物中で2 h攪拌する。未精製の生成物を、濾過し、乾燥させ、更なる精製なしで使用する。

20

MS (M+1): 355

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d DMSO) シグナル: 9.6 ppm (s, 1 H); 7.6 ppm (m, 1 H)

【0326】

ステップ5: 4-(2-ブロモ-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアルデヒド

30

【0327】

10 mlの1,2-ジメトキシエタン中、1.0 gの2-ブロモ-5-クロロ-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジンと0.48 gの4-ホルミルフェニルボロン酸の混合物に、6.2 mlの10% w/wの炭酸ナトリウム溶液及び118 mgのジクロロ[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)を加え、得られた混合物を、不活性ガス雰囲気下、マイクロ波照射によって100℃にて50分間加熱する。水とジクロロメタンで反応混合物を希釈し、相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出することによって、ワークアップを実施する。合わせた有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を留去する。未精製の生成物を、シリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル)によって精製して、所望の生成物を得る。

40

MS (M+1): 379/380

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d DMSO) シグナル: 10.0 ppm (s, 1 H); 9.6 ppm (s; 1 H); 7.9 ppm (m, 2 H); 7.6 ppm (m, 2 H)

【0328】

ステップ6: 2-ブロモ-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン

50

【0329】

0.84 ml のトリエチルアミンを、20 ml のメタノール中、960 mg の2-(5-ピペリジン-4H [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-ピリジン*2HCl (US 4011218 又は WO2005100344 に記載の手順に従って tert-ブチル4-(ヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシラートとピリジン-2-カルボニトリルから調製する) の溶液を加え、続いて、0.40 ml の氷酢酸及び1.12 g の NaBH(OAc)₃ を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2当量の NaBH(OAc)₃ から成る2つの追加部分を、1及び2時間後に加える。3h後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/[ジクロロメタン+メタノール中、7MのNH₃])によって精製して、所望の化合物を得る。

10

MS (M+1): 592/594

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル: 9.4 ppm (s, 1H); 8.7 ppm (m, 1H); 3.5 ppm (s, 2H)

【0330】

実施例53: 2-エチニル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン

ステップ1: 4-{6-フェニル-2-[(トリメチルシリル)エチニル][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル}ベンズアルデヒド

20

【0331】

300 mg の4-(2-ブロモ-6-フェニル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアルデヒド(実施例53の下で記載したように調製する)、613 mg のトリメチル[(トリブチルスタニル)エチニル]シラン、及び46 mg の Pd(PPh₃)₄ を、窒素雰囲気下、12 ml のトルエン中に懸濁する。その混合物を、120℃にて1h加熱する(マイクロ波照射)。この混合物を、水で希釈し、ジクロロメタンによって抽出することによってワークアップする。有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、未精製の生成物を得、それを、シリカゲルによるクロマトグラフィー(酢酸エチル/ジクロロメタン)によって精製する。

MS (M+1): 397

30

特徴的な¹H NMR (300 MHz、d DMSO) シグナル: 10.0 ppm (s, 1H); 9.5 ppm (s, 1H); 7.9 ppm (m, 2H); 7.6 ppm (m, 2H); 0.3 ppm (s, 9H)

【0332】

ステップ2: 2-エチニル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン

【0333】

0.12 ml のトリエチルアミンを、5 ml のメタノール中、137 mg の2-(5-ピペリジン-4H [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-ピリジン*2HCl (US 4011218 又は WO2005100344 に記載の手順に従って tert-ブチル4-(ヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシラートとピリジン-2-カルボニトリルから調製する) の溶液を加える。この溶液に、5 ml の DMF 中、150 mg の4-{6-フェニル-2-[(トリメチルシリル)エチニル][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル}ベンズアルデヒドの溶液を加え、続いて、0.057 ml の氷酢酸及び161 mg の NaBH(OAc)₃ を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2当量の NaBH(OAc)₃ から成る追加部分を、1、2、4、及び6時間後に加える。22h後に、溶媒を留去によって除去する。残渣を、メタノール中に溶解し、炭酸カリウムを加える。その混合物を一晩攪拌する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/[ジクロロメタン+メタノール中、

40

50

7 MのNH₃]) によって精製して、所望の化合物を得る。

MS (M+1) : 538

特徴的な¹H NMR (300 MHz、d DMSO) シグナル : 9.4 ppm (s, 1H) ; 8.7 ppm (m, 1H) ; 4.7 ppm (s, 1H) ; 3.5 ppm (s, 2H)

【0334】

実施例54 : 2-メチル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル)-6-(3-チエニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン

この化合物を、第1ステップにおいて5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-アミンを使用することによって、実施例51に従った様式で調製する。

MS (M+1) : 534

特徴的な¹H NMR (d DMSO、400 MHz) シグナル : 9.4 ppm (s, 1H) ; 8.6 ppm (m, 1H) ; 6.8 ppm (s, 1H) ; 3.5 ppm (s, 2H)

【0335】

実施例55 : 4-メチルベンゼンスルホン酸を有する2-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン

【0336】

4 mlのアセトン中、0.20 gの2-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン (実施例37の下で記載したように調製する) に、0.079 gの4-メチルベンゼンスルホン酸一水和物を加える。その混合物を、周囲温度にて18 h攪拌する。所望の化合物を、濾過によって回収し、乾燥させる。

MS (M+1) : 528

特徴的な¹H NMR (d DMSO、400 MHz) シグナル : 9.4 ppm (s, 1H) ; 8.7 ppm (m, 1H) ; 2.5 ppm (s, 3H) ; 2.3 ppm (s, 3H)

mp : 175°C ~ 185°C

【0337】

実施例56 : 2-ヒドロキシプロパン-1, 2, 3-トリカルボン酸を有する2-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン

【0338】

方法A :

4 mlのアセトン中、0.20 gの2-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン (実施例37の下で記載したように調製する) に、0.080 gの2-ヒドロキシプロパン-1, 2, 3-トリカルボン酸を加える。その混合物を周囲温度にて18 h攪拌する。所望の化合物を、濾過によって回収し、乾燥させる。

MS (M+1) : 528

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル : 9.4 ppm (s, 1H) ; 8.7 ppm (m, 1H) ; 2.6 ppm (s, 3H)

mp : 240°C ~ 250°C

【0339】

方法 B :

8 ml の THF 中、0.20 g の 2-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン(実施例 37 の下で記載したように調製する)に、0.080 g の 2-ヒドロキシプロパン-1, 2, 3-トリカルボン酸を加える。その混合物を、周囲温度にて 18 h 攪拌する。所望の化合物を、濾過によって回収し、乾燥させる。

MS (M+1) : 528

特徴的な ¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル : 9.4 ppm (s, 1H) ; 8.7 ppm (m, 1H) ; 2.6 ppm (s, 3H)

mp : 235 °C ~ 240 °C

【0340】

実施例 57 : (E)-ブテン二酸を有する 2-シクロプロピル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン

【0341】

4 ml のアセトン中、0.20 g の 2-シクロプロピル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン(実施例 4 の下で記載したように調製する)に、0.046 g の (E)-ブテン二酸を加える。その混合物を、周囲温度にて 18 h 攪拌する。所望の化合物を、濾過によって回収し、乾燥させる。

MS (M+1) : 554

特徴的な ¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル : 9.3 ppm (s, 1H) ; 8.7 ppm (m, 1H) ; 6.6 ppm (s, 2H) ; 3.6 ppm (s, 2H)

mp : 215 °C ~ 225 °C

【0342】

実施例 58 : メタンスルホン酸を有する 2-シクロプロピル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン

【0343】

4 ml のアセトン中、0.20 g の 2-シクロプロピル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン(実施例 4 の下で記載したように調製する)に、0.038 g のメタンスルホン酸を加える。その混合物を、周囲温度にて 18 h 攪拌する。所望の化合物を、濾過によって回収し、乾燥させる。

MS (M+1) : 554

特徴的な ¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル : 9.3 ppm (s, 1H) ; 8.7 ppm (m, 1H) ; 3.6 ppm (s, 2H) ; 2.3 ppm (s, 3H)

mp : 180 °C ~ 190 °C

【0344】

実施例 59 : 2, 3-ジヒドロキシブタン二酸を有する 2-シクロプロピル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン

【0345】

4 ml のアセトン中、0.20 g の2-シクロプロピル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(実施例4の下で記載したように調製する)に、0.060 g の2,3-ジヒドロキシブタン二酸を加える。その混合物を、周囲温度にて18 h 攪拌する。所望の化合物を、濾過によって回収し、乾燥させる。

MS (M+1) : 554

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル : 9.3 ppm (s, 1H) ; 8.7 ppm (m, 1H) ; 4.2 ppm (s, 2H) ; 3.6 ppm (s, 2H)

10

mp : 180 °C ~ 190 °C

【0346】

実施例60 : 4-メチルベンゼンスルホン酸を有する2-シクロプロピル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン

【0347】

4.12 ml のアセトン中、0.206 g の2-シクロプロピル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(実施例4の下で記載したように調製する)に、0.078 g の4-メチルベンゼンスルホン酸一水和物を加える。その混合物を、周囲温度にて18 h 攪拌する。所望の化合物を、濾過によって回収し、乾燥させる。

20

MS (M+1) : 554

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル : 9.3 ppm (s, 1H) ; 8.7 ppm (m, 1H) ; 2.3 ppm (s, 3H)

mp : 170 °C ~ 180 °C

【0348】

実施例61 : 2-ヒドロキシプロパン-1,2,3-トリカルボン酸を有する2-シクロプロピル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン

30

【0349】

4.12 ml のアセトン中、0.206 g の2-シクロプロピル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(実施例4の下で記載したように調製する)に、0.078 g のクエン酸を加える。その混合物を、周囲温度にて18 h 攪拌する。所望の化合物を、濾過によって回収し、乾燥させる。

40

MS (M+1) : 554

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル : 9.3 ppm (s, 1H) ; 8.7 ppm (m, 1H)

mp : 180 °C ~ 190 °C

【0350】

実施例62 : N,N-ジメチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-アミン

ステップ1 : 4-[2-(ジメチルアミノ)-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]ベンズアルデヒド

50

【0351】

6 ml の DMF 中、200 mg の 4- (2-ブロモ-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアルデヒド (実施例 52 の下で記載したように調製する) に、0.24 ml のジメチルアミン溶液 (水中、60%) を加える。その混合物を、マイクロ波照射によって 100℃ にて 2.5 時間加熱する。溶媒を除去し、固形残渣を酢酸エチル/石油エーテル (1:1) で処理し、2 時間攪拌する。所望の生成物を、濾過し、乾燥させ、更なる精製なしで使用する。

MS (M+1) : 344

特徴的な ¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル: 10.0 ppm (s, 1 H) ; 9.2 ppm (s, 1 H) ; 7.8 ppm (m, 2 H) ; 7.5 ppm (m, 2 H) ; 3.1 (t, 3 H) ; 2.6 ppm (s, 3 H)

10

【0352】

ステップ 2 : N, N-ジメチル-6-フェニル-5- (4- { [4- (5-ピリジン-2-イル-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル } フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-アミン

【0353】

0.138 ml のトリエチルアミンを、10 ml のメタノール中、207 mg の 2- (5-ピペリジン-4 H [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) -ピリジン*2 HCl (US 4011218 又は WO 2005100344 に記載の手順に従って tert-ブチル 4- (ヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレートとピリジン-2-カルボニトリルから調製する) の溶液に加える。この溶液に、10 ml の DMF 中、196 mg の 4- [2- (ジメチルアミノ) -6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル] ベンズアルデヒドの溶液を加え、続いて、0.09 ml の氷酢酸及び 242 mg の NaBH(OAc)₃ を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2 当量の NaBH(OAc)₃ から成る 2 つ追加部分を、1 及び 2 時間後に加える。3 h 後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をジクロロメタンと水の中に溶解する。相を分離し、水相をジクロロメタンによって抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、溶媒を留去する。未精製の生成物を RP HPLC (水、10 mM の NH₄COOH、pH 3.7 / ACN) によって精製して、所望の化合物を得る。

20

MS (M+1) : 557

30

特徴的な ¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル: 9.1 ppm (s, 1 H) ; 8.7 ppm (m, 1 H) ; 3.5 ppm (s, 2 H) ; 3.1 ppm (t, 3 H)

【0354】

実施例 63 : 6-フェニル-5- (4- { [4- (5-ピリジン-2-イル-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル } フェニル) -2- (トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン

【0355】

この化合物を、第 1 ステップに 5-トリフルオロメチル-4 H-2-アミノトリアゾールを使用することによって、実施例 2 に従った様式で調製する。

40

MS (M+1) : 582

特徴的な ¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル: 9.6 ppm (s, 1 H) ; 8.7 ppm (m, 1 H) ; 3.5 ppm (s, 2 H)

【0356】

実施例 64 : N, N, 2-トリメチル-6-フェニル-5- (4- { [4- (5-ピリジン-2-イル-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル } フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-アミン

【0357】

ステップ 1 : 5-クロロ-N, N, 2-トリメチル-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-アミン

50

【0358】

25 ml の DMF 中、500 mg の 5, 7-ジクロロ-2-メチル-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン (実施例 37 の下で記載したように調製する) に、0.8 ml のジメチルアミン溶液 (水中、60%) を加える。その混合物を、室温にて 45 分間攪拌する。反応混合物を、水とジクロロメタンで希釈する。相を分離し、水層をジクロロメタンによって抽出する。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、溶媒を留去によって除去する。残渣を、ジエチルエーテル中に懸濁し、5 時間攪拌する。所望の生成物を、濾過し、乾燥させ、更なる精製なしで次のステップに使用する。

MS (M+1) : 288

特徴的な ^1H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル: 2.8 ppm (t, 3 H) ; 2.4 ppm (s, 3 H)

【0359】

ステップ 2: 4- [7- (ジメチルアミノ) -2-メチル-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル] ベンズアルデヒド

【0360】

7 ml の 1, 2-ジメトキシエタン中、370 mg の 5-クロロ-N, N, 2-トリメチル-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-アミンと 231 mg の 4-ホルミルフェニルボロン酸の混合物に、2.5 ml の 10% w/w の炭酸ナトリウム溶液及び 47 mg のジクロロ [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) を加える。得られた混合物を、不活性ガス雰囲気下、マイクロ波照射によって 130 °C にて 1 時間加熱する。水とジクロロメタンで反応混合物を希釈し、相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出することによって、ワークアップを実施する。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を留去する。未精製の生成物を、シリカゲルによるクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) によって精製して、所望の生成物を得る。

MS (M+1) : 358

特徴的な ^1H NMR (300 MHz、d DMSO) シグナル: 10.0 ppm (s, 1 H) ; 7.7 ppm (m, 2 H) ; 7.4 ppm (m, 2 H) ; 2.8 ppm (t, 3 H)

【0361】

ステップ 3: N, N, 2-トリメチル-6-フェニル-5- (4- { [4- (5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-アミン

【0362】

0.28 ml のトリエチルアミンを、5 ml のメタノール中、317 mg の 2- (5-ピペリジン-4H [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) -ピリジン*2HCl (US 4011218 又は WO 2005100344 に記載の手順に従って tert-ブチル 4- (ヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレートとピリジン-2-カルボニトリルから調製する) の溶液に加える。この溶液に、5 ml の DMF 中、390 mg の 4- [7- (ジメチルアミノ) -2-メチル-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル] ベンズアルデヒドの溶液を加え、続いて、0.13 ml の氷酢酸及び 445 mg の $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2 当量の $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ から成る追加部分を、1 及び 2 時間後に加える。3 h 後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (ジクロロメタン/ [ジクロロメタン+メタノール中、7 M の NH_3]) によって精製して、所望の化合物を得る。

MS (M+1) : 571

特徴的な ^1H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル: 8.7 ppm (m, 1 H) ; 3.5 ppm (s, 2 H) ; 2.8 ppm (t, 3 H)

【0363】

実施例 65: N-メチル-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-アミン

【0364】

150mgの2-ブロモ-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン(実施例52の下で記載したように調製する)を、8mlのメチルアミン溶液(THF中、2M)中に溶解する。反応混合物を、マイクロ波照射によって110℃にて8時間加熱する。溶媒を留去し、残渣をRP HPLC(水、10mMのNH₄COOH、pH3.7/ACN)によって精製して、所望の化合物を得る。

10

MS(M+1): 543

特徴的な¹H NMR(d DMSO、400MHz)シグナル: 9.0ppm(s, 1H); 8.7ppm(m, 1H); 6.9ppm(q, 1H); 3.5ppm(s, 2H); 2.9ppm(d, 3H)

【0365】

実施例 66: 2-メトキシ-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン

【0366】

20

5mlのメタノール中、110mgの2-ブロモ-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン(実施例53の下で記載したように調製する)に、1.11mlのナトリウム・メトキシド溶液(メタノール中、25%)を加える。反応混合物を、55℃にて3.5時間加熱し、水とジクロロメタンで希釈する。相を分離し、水層をジクロロメタンによって抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を留去によって除去する。残渣をRP HPLC(水、10mMのNH₄COOH、pH3.7/ACN)によって精製して、所望の化合物を得る。

MS(M+1): 544

30

特徴的な¹H NMR(d DMSO、400MHz)シグナル: 9.3ppm(s, 1H); 8.7ppm(s, 1H); 4.1ppm(s, 1H); 3.5ppm(s, 2H)

【0367】

実施例 67: 6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-アミン

【0368】

3mlのTHF中、500mgの2-ブロモ-6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン(実施例53の下で記載したように調製する)と5mlのエタノールに、8mlのアンモニア溶液(水中、25%)を加える。反応混合物を、140℃にて22時間加熱する。溶媒を留去し、固形残渣を、ジエチルエーテル/エタノール(9:1)中で攪拌する。生成物を、濾過し、乾燥させ、RP HPLC(水、10mMのNH₄COOH、pH3.7/ACN)によって更に精製して、所望の化合物を得る。

40

MS(M+1): 529

特徴的な¹H NMR(d DMSO、300MHz)シグナル: 9.1ppm(s, 1H); 8.7(m, 1H)

【0369】

実施例 68: 6-フェニル-7-[4-(4-[3-(1H-ピロール-2-イル)

50

－1H－1, 2, 4－トリアゾール－5－イル] ピペリジン－1－イル} メチル) フェニル] イミダゾ [1, 2－a] ピリミジン

ステップ1: 1H－ピロール－2－カルボヒドラゾンアミド

20mlのエタノール中、10gの1H－ピロール－2－カルボニトリルと1eqのナトリウム・メトキシドの溶液を、10分間攪拌する。次に、ヒドラジン水和物(3eq)を加え、得られた反応混合物を、室温にて18h攪拌する。次に、反応混合物を、水で希釈し、酢酸エチルによって抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、所望の化合物を得る。

【0370】

ステップ3～5: 4－[5－(1H－ピロール－2－イル)－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル] ピペリジン 10

更なる合成は、チアゾール－2－イル－イミノカルボニルヒドラジンの代わりに、1H－ピロール－2－カルボヒドラゾンアミドを使用することによって、実施例43のステップ3～ステップ5と同様である。

ステップ6: 6－フェニル－7－[4－({4－[3－(1H－ピロール－2－イル)－1H－1, 2, 4－トリアゾール－5－イル] ピペリジン－1－イル} メチル) フェニル] イミダゾ [1, 2－a] ピリミジン

【0371】

実施例68を、2－(3－ピペリジン－[1, 2, 4] トリアゾール－3－イル)－ピリジン、の代わりに、4－[5－(1H－ピロール－2－イル)－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル] ピペリジンを使用することによって、実施例2に従った様式で合成する。 20

MS (M+1): 501

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300MHz) シグナル: 9.0 ppm (s, 1H); 7.9 ppm (d, 1H); 7.8 ppm (d, 1H); 6.1 ppm (m, 1H); 3.5 ppm (s, 2H)

【0372】

実施例69: 6－フェニル－5－(4－{[4－(3－ピリミジン－2－イル－1H－1, 2, 4－トリアゾール－5－イル) ピペリジン－1－イル] メチル} フェニル) ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン 30

【0373】

実施例69を、2－(5－ピペリジン [1, 2, 4] トリアゾール－3－イル)－ピリジンの代わりに、2－(3－ピペリジン－4－イル－1H－1, 2, 4－トリアゾール－5－イル) ピリミジンを使用することによって、実施例19に従った様式で合成する。前記ピリミジンを、US 4011218又はWO2005100344に記載の手順に従って、tert－ブチル4－(ヒドラジノカルボニル) ピペリジン－1－カルボキシラートとピリミジン－2－カルボニトリルから合成する。

MS (M+1): 514

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300MHz) シグナル: 9.1 ppm (s, 1H); 8.9 (m, 2H); 8.3 ppm (d, 1H); 6.8 ppm (d, 1H); 3.5 ppm (s, 2H) 40

【0374】

実施例70: 6－フェニル－5－[4－({4－[3－(1, 3－チアゾール－2－イル)－1H－1, 2, 4－トリアゾール－5－イル] ピペリジン－1－イル} メチル) フェニル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン

【0375】

実施例70を、2－(5－ピペリジン－[1, 2, 4] トリアゾール－3－イル) ピリジンの代わりに、4－(5－チアゾール－2－イル－1H－[1, 2, 4] トリアゾール－3－イル) ピペリジン・ハイドロクロライドを使用することによって、実施例19に従った様式で合成する。前記4－(5－チアゾール－2－イル－1H－[1, 2, 4] トリ 50

アゾール-3-イル) ピペリジン・ハイドロクロライドの合成は、実施例44に記載されている。

MS (M+1) : 519

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル: 9.1 ppm (s, 1H) ; 8.3 ppm (d, 1H) ; 8.0 ppm (d, 1H) ; 7.8 ppm (d, 1H) ; 6.8 ppm (d, 1H) ; 3.5 ppm (s, 2H)

【0376】

実施例71: 6-フェニル-5-(4-{[4-(3-ピリジン-4-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) ピラゾロ[1, 5-a] ピリミジン

10

【0377】

実施例71を、2-(5-ピペリジン[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) ピリジンの代わりに、4-(5-ピペリジン-4-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジンを使用することによって、実施例19に従った様式で合成する。前記4-(5-ピペリジン-4-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジンを、US 4011218又はWO2005100344に記載の手順に従って、tert-ブチル4-(ヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-カルボキシラートとピリジン-4-カルボニトリルから合成する。

MS (M+1) : 513

特徴的な¹H NMR (300 MHz、d DMSO) シグナル: 9.1 ppm (s, 1H) ; 8.7 ppm (m, 2H) ; 8.3 ppm (d, 1H) ; 7.9 ppm (m, 2H) ; 6.8 ppm (d, 1H)

20

【0378】

実施例72: 6-フェニル-5-[4-({4-[3-(1H-ピロール-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェニル] ピラゾロ[1, 5-a] ピリミジン

【0379】

実施例72を、2-(5-ピペリジン-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-ピリジンの代わりに、4-[5-(1H-ピロール-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] ピペリジン(実施例69の下で記載したように調製する)を使用することによって、実施例19に従った様式で合成する。

30

MS (M+1) : 501

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル: 9.1 ppm (s, 1H) ; 8.3 ppm (d, 1H) ; 7.8 ppm (m, 2H) ; 6.1 (m, 1H) ; 3.5 ppm (s, 2H)

【0380】

実施例73: 2-メチル-6-フェニル-5-[4-({4-[3-(1H-ピロール-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェニル] [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリミジン

【0381】

40

実施例73を、2-(5-ピペリジン-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-ピリジンの代わりに、4-[5-(1H-ピロール-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] ピペリジン(実施例68の下で記載したように調製する)を使用することによって、実施例37に従った様式で合成する。

MS (M+1) : 516

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル: 9.3 ppm (s, 1H) ; 6.8 ppm (m, 1H) ; 6.1 ppm (m, 1H)

【0382】

実施例74: 2-メチル-5-[4-({4-[3-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェ

50

ニル] - 6 - フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン

【0383】

実施例74を、2 - (5 - ピペリジン - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジンの代わりに、2 - メチル - 6 - (5 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジンを使用することによって、実施例37に従った様式で合成する。前記2 - メチル - 6 - (5 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジンを、US 4011218又はWO2005100344に記載の手順に従って、tert - ブチル 4 - (ヒドラジノカルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシラートと6 - メチルピリジン - 2 - カルボニトリルから合成する。

MS (M+1) : 542

10

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル：9.3 ppm (s, 1 H) ; 7.8 ppm (m, 2 H) ; (3.5 ppm (s, 2 H) ; 2.6 ppm (m, 6 H)

【0384】

実施例75：5 - [4 - ({ 4 - [3 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - イル} メチル) フェニル] - 6 - フェニルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン

【0385】

実施例75を、2 - (5 - ピペリジン - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジンの代わりに、2 - メチル - 6 - (5 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジンを使用することによって、実施例19に従った様式で合成する。前記2 - メチル - 6 - (5 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジンを、US 4011218又はWO2005100344に記載の手順に従って、tert - ブチル 4 - (ヒドラジノカルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシラートと6 - メチルピリジン - 2 - カルボニトリルから合成する。

20

MS (M+1) : 527

特徴的な¹H NMR (d DMSO、400 MHz) シグナル：9.1 ppm (s, 1 H) ; 8.3 ppm (d, 1 H) ; 6.8 ppm (d, 1 H)

【0386】

実施例76：6 - フェニル - 5 - (4 - { [4 - (3 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル] メチル} フェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン

30

実施例76を、最終ステップにおける2 - (3 - ピペリジン - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) ピリジンの代わりに、Bioorg. Med. Chem. Lett. ; 2002, 12, 383 - 386に記載のとおり調製した2 - (3 - ピペリジン - 4 - イルピラゾール - 3 - イル) ピリジン * HClを使用することによって、実施例19に従った様式で合成する。

MS (M+1) : 512

特徴的な¹H NMR (300 MHz、d DMSO) シグナル：9.1 ppm (s, 1 H) ; 8.6 ppm (m, 1 H) ; 8.3 ppm (d, 1 H) ; 6.8 ppm (d, 1 H) ; 6.6 ppm (m, 1 H) ; 3.5 ppm (s, 2 H)

40

【0387】

実施例77：メチル 6 - フェニル - 5 - (4 - { [4 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル] メチル} フェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボキシラート

ステップ1：メチル 3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシラート

【0388】

9.0 gの5 - ニトロ - 3 - ピラゾロ・カルボン酸を、無水メタノール中に溶解し、10℃にて7.6 mlの塩化チオニルを滴下して加える。反応混合物を、室温にて攪拌し、4 h還流する。溶媒を留去し、未精製の生成物を更なる精製なしで次のステップに使用する

50

る。

MS (M+1) : 171

特徴的な¹H NMR (300 MHz、d DMSO) シグナル : 7.5 ppm (s, 1H) ; 3.9 ppm (s, 3H)

【0389】

ステップ2 : メチル3-アミノ-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート

200 ml のメタノール中、14.0 g のメチル3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシラートに、1.2 g のPd/C (10% w/w) を加える。その混合物を、H₂ 雰囲気下、室温にて18 h 攪拌する。その混合物を、珪藻土により濾過する。濾液を濃縮し、未精製の生成物を更なる精製なしで使用する。

10

MS (M+1) : 141

特徴的な¹H NMR (300 MHz、d DMSO) シグナル : 5.7 ppm (s, 1H) ; 3.8 ppm (s, 3H)

【0390】

ステップ3 : メチル5, 7-ジヒドロキシ-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-カルボキシラート

50 ml のDMF中、5.0 g のメチル3-アミノ-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート、8.3 ml のジエチル・フェニルマロナート、及び50 ml のジイソプロピルエチルアミンの溶液を、150 °Cにて40 h 加熱する。溶媒を除去し、固形残渣を2-プロパノール中に溶解し、その混合物を3時間攪拌する。所望の生成物を、濾過し、乾燥させ、更なる精製なしで使用する。

20

MS (M+1) : 286

特徴的な¹H NMR (300 MHz、d DMSO) シグナル : 6.0 (s, 1H) ; 3.8 (s, 3H)

【0391】

ステップ4 : メチル5, 7-ジクロロ-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-カルボキシラート

【0392】

6.4 g のメチル5, 7-ジヒドロキシ-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-カルボキシラートを、60 ml のPOCl₃中に懸濁する。その混合物を、100 °Cにて30分間加熱する。溶媒を除去し、生成物の沈殿まで、残渣を氷と水で処理する。沈殿物を、濾過によって回収し、それを、再結晶化によってエタノールから精製する。

30

MS (M+1) : 322

特徴的な¹H NMR シグナル (300 MHz、d DMSO) : 7.4 ppm (s, 1H) ; 3.9 ppm (s, 3H)

【0393】

ステップ5 : メチル5-クロロ-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-カルボキシラート

【0394】

40 ml のジクロロメタン中、2.00 g のメチル5, 7-ジクロロ-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-カルボキシラート中に溶解する。40 ml の塩水、20 ml の25% w/wアンモニア溶液、及び1.22 g の亜鉛粉末を加え、混合物を60 °Cにて3 h 攪拌する。反応混合物を、珪藻土により濾過し、ジクロロメタンと水で洗浄する。有機相を分離し、水相をジクロロメタンによって抽出する。合わせたジクロロメタン相を、Na₂SO₄上で乾燥させ、留去する。未精製の生成物は、メチル5, 7-ジクロロ-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-カルボキシラートを含んでいる。その未精製の生成物を、20 ml のジクロロメタン中に再び溶解する。20 ml の塩水、10 ml の25% w/wアンモニア溶液、及び0.60 g の亜鉛粉末を加え、その混合物を60 °Cにて45分間攪拌する。反応混合物を、珪藻土により濾過し、ジク

40

50

ロロメタンと水で洗浄する。有機相を分離し、水相をジクロロメタンによって抽出する。合わせたジクロロメタン相を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー（ジクロロメタン／酢酸エチル）によって精製して、所望の化合物を得る。

MS (M+1) : 287

特徴的な ^1H NMR (300 MHz, $d\text{-DMSO}$) シグナル : 9.4 ppm (s, 1H) ; 7.2 ppm (s, 1H) ; 3.9 ppm (s, 3H)

【0395】

ステップ6 : メチル5-(4-ホルミルフェニル)-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-カルボキシラート及び5-(4-ホルミルフェニル)-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-カルボン酸

10

【0396】

14 ml の1, 2-ジメトキシエタン中、1.0 g のメチル5-クロロ-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-カルボキシラートと670 mg の4-ホルミルフェニルボロン酸の混合物に、6.7 ml の10% w/wの炭酸ナトリウム溶液及び130 mg のジクロロ [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)を加える。得られた混合物を、不活性ガス雰囲気下、マイクロ波照射によって110℃にて1時間加熱する。水とジクロロメタンで反応混合物を希釈し、相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出することによって、ワークアップを実施する。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を留去する。未精製の生成物を、シリカゲルによるクロマトグラフィー（ジクロロメタン／酢酸エチル）によって精製して、所望の生成物（メチル5-(4-ホルミルフェニル)-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-カルボキシラート）を得る。水相には、所望の生成物（5-(4-ホルミルフェニル)-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-カルボン酸）の遊離酸が含まれていた。所望の生成物を、水層の酸性化、ジクロロメタンでの抽出によって単離する。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、溶媒を留去する。残渣を、酢酸エチルと石油エーテル（1:1）中で2時間懸濁する。生成物を、濾過によって回収し、更なる精製なしで使用する。

20

【0397】

メチル5-(4-ホルミルフェニル)-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-カルボキシラート :

30

MS (M+1) : 358

特徴的な ^1H NMR (300 MHz, $d\text{-DMSO}$) シグナル : 10.0 ppm (s, 1H) ; 9.4 ppm (s, 1H) ; 7.9 ppm (m, 2H) ; 7.6 ppm (m, 2H) ; 3.9 ppm (s, 3H)

【0398】

5-(4-ホルミルフェニル)-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-カルボン酸 :

MS (M+1) : 344

特徴的な ^1H NMR (300 MHz, $d\text{-DMSO}$) シグナル : 10.0 ppm (s, 1H) ; 9.3 ppm (s, 1H) ; 7.9 ppm (m, 2H) ; 7.6 ppm (m, 2H)

40

【0399】

ステップ7 : メチル6-フェニル-5-(4-{[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-カルボキシラート

【0400】

0.36 ml のトリエチルアミンを、15 ml のメタノール中、406 mg の2-(5-ピペリジン-4H [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-ピリジン*2HCl (US 4011218又はWO2005100344に記載の手順に従ってtert-ブチル4

50

ー（ヒドラジノカルボニル）ピペリジン-1-カルボキシラートとピリジン-2-カルボニトリルから調製する）の溶液に加える。この溶液に、15 mlのDMF中、400 mgのメチル5-（4-ホルミルフェニル）-6-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-カルボキシラートの溶液を加え、続いて、0.17 mlの氷酢酸及び473 mgのNaBH(OAc)₃を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2当量のNaBH(OAc)₃から成る追加部分を、1及び2時間後に加える。3 h後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー（ジクロロメタン／[ジクロロメタン+メタノール中、7 MのNH₃]）によって精製して、所望の化合物を得る。
MS (M+1) : 571

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル：9.3 ppm (s, 1H) ; 8.7 ppm (m, 1H) ; 3.9 ppm (s, 3H) ; 3.5 ppm (s, 2H)

10

【0401】

実施例78：6-フェニル-5-（4-（[4-（5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-カルボキサミド

【0402】

100 mgのメチル6-フェニル-5-（4-（[4-（5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-カルボキシラート（実施例78の下で記載したように調製する）を、メタノール中、7 Nアンモニア溶液5 ml中に溶解し、マイクロ波照射によって120℃にて50分間加熱する。溶媒を留去し、残渣をRP HPLC（水、10 mMのNH₄COOH、pH 3.7/ACN）によって精製して、所望の化合物を得る。

20

MS (M+1) : 556

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル：9.1 ppm (s, 1H) ; 8.7 ppm (m, 1H) ; 7.1 ppm (s, 1H) ; 3.5 ppm (s, 2H)

【0403】

実施例79：6-フェニル-5-（4-（[4-（5-ピリジン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-カルボン酸

30

【0404】

0.14 mlのトリエチルアミンを、5 mlのメタノール中、101 mgの2-（5-ピペリジン-4H[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル）-ピリジン*2HCl (US 4011218又はWO 2005100344に記載の手順に従ってtert-ブチル4-（ヒドラジノカルボニル）ピペリジン-1-カルボキシラートとピリジン-2-カルボニトリルから調製する）の溶液に加える。この溶液に、15 mlのDMF中、150 mgの5-（4-ホルミルフェニル）-6-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-カルボン酸（実施例78の下で記載したように調製する）の溶液を加え、続いて、0.07 mlの氷酢酸及び186 mgのNaBH(OAc)₃を加える。得られた混合物を、室温にて攪拌する。2当量のNaBH(OAc)₃から成る追加部分を、1、2、及び3時間後に加える。20 h後に、溶媒を留去によって除去し、残渣をRP HPLC（水、10 mMのNH₄COOH、pH 3.7/ACN）によって精製して、所望の化合物を得る。

40

MS (M+1) : 557

特徴的な¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル：9.2 ppm (s, 1H) ; 8.7 ppm (m, 1H) ; 7.1 ppm (s, 1H) ; 3.5 ppm (s, 2H)

【0405】

50

実施例 80 : 5- [4- ({4- [3- (2-フリル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェニル] -2-メチル-6-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン

【0406】

実施例 80 を、2- (5-ピペリジン- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) -ピリジンの代わりに、4- [5- (フラン-2-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] ピペリジンを使用することによって、実施例 37 に従った様式で合成する。前記ピペリジンを、US 4011218 又は WO 2005100344 に記載の手順に従って、tert-ブチル 4- (ヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-カルボキシラートと 2-フロニトリルから合成する。

MS (M+1) : 517

特徴的な ¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル : 9.3 ppm (s, 1H) ; 7.8 ppm (m, 1H) ; 6.9 ppm (m, 1H) ; 6.6 ppm (m, 1H) ; 3.5 ppm (s, 2H) ; 2.6 ppm (s, 3H)

【0407】

実施例 81 : 5- [4- ({4- [3- (2-フリル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェニル] -6-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

【0408】

実施例 81 を、2- (5-ピペリジン- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) -ピリジンの代わりに、4- [5- (フラン-2-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] ピペリジンを使用することによって、実施例 19 に従った様式で合成する。前記ピペリジンを、US 4011218 又は WO 2005100344 に記載の手順に従って、tert-ブチル 4- (ヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-カルボキシラートと 2-フロニトリルから合成する。

MS (M+1) : 502

特徴的な ¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル : 9.1 ppm (s, 1H) ; 8.3 ppm (d, 1H) ; 7.8 ppm (m, 1H) ; 6.9 ppm (m, 1H) ; 6.7 ppm (d, 1H) ; 6.6 ppm (m, 1H) ; 3.5 ppm (s, 2H)

【0409】

実施例 82 : 7- [4- ({4- [3- (2-フリル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェニル] -6-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン

【0410】

実施例 82 を、2- (5-ピペリジン- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) -ピリジンの代わりに、4- [5- (フラン-2-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] ピペリジンを使用することによって、実施例 1 に従った様式で合成する。前記ピペリジンを、US 4011218 又は WO 2005100344 に記載の手順に従って、tert-ブチル 4- (ヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-カルボキシラートと 2-フロニトリルから合成する。

MS (M+1) : 502

特徴的な ¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル : 9.0 ppm (s, 1H) ; 7.9 ppm (m, 1H) ; 6.9 ppm (m, 1H) ; 6.6 ppm (m, 1H)

【0411】

実施例 83 : 2-メチル-6-フェニル-5- (4- { [4- (3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン

【0412】

実施例 75 を、2- (5-ピペリジン- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) -ピリジンの代わりに、4- (5-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジンを使用することによって、実施例 37 に従った様式で合成する。前記ピペリジンを、1H-ピロール-2-カルボニトリルの代わりに、ベンゾニトリルを使用することによって、実施例 69 のステップ 1 ~ ステップ 5 と同じように調製する。

MS (M+1) : 527

特徴的な ¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル : 9.3 ppm (s, 1H) ; 3.5 ppm (s, 2H) ; 2.6 ppm (s, 3H)

【0413】

実施例 84 : 7- [4- ({4- [5- (4-メトキシピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェニル] -6-フェニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン

10

【0414】

実施例 84 を、2- (5-ピペリジン- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) -ピリジンの代わりに、4-メトキシ-2- (3-ピペリジン-4-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル) ピリジンを使用することによって、実施例 1 に従った様式で合成する。前記 4-メトキシ-2- (3-ピペリジン-4-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル) ピリジンを、US 4011218 又は WO 2005100344 に記載の手順に従って、tert-ブチル 4- (ヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレートと 4-メトキシピリジン-2-カルボニトリルから合成する。

20

MS (M+1) : 543

特徴的な ¹H NMR (d DMSO、300 MHz) シグナル : 9.0 ppm (s, 1H) ; 8.5 ppm (m, 1H) ; 7.9 ppm (d, 1H) ; 7.8 ppm (d, 1H) ; 3.9 ppm (s, 3H) ; 3.5 ppm (s, 2H)

【0415】

実施例 85 : 6-フェニル-7- {4- [4- (5-ピリジン-2-イル-1H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -フェニル} -イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン

【0416】

実施例 85 を、類似した方法によって調製した。

30

MS (M+1) : 513.1

特徴的な ¹H NMR (400 MHz、d DMSO) シグナル : 9.0 (s, 1H)、8.65 ppm (s, 1H)

【0417】

商業有用性

本発明に係る式 (I) の化合物及び式 (I) の化合物の立体異性体を、以降、本発明の化合物と表示する場合がある。特に、本発明の化合物は、医薬的に許容し得るものである。本発明に係る化合物は貴重な医薬特性を有するため、商業的に有用である。特に、本発明に係る化合物は P i 3 K / A k t 経路を抑制し、細胞活性を発現する。本発明に係る化合物は、疾患 (例えば、過剰活性化 P i 3 K / A k t 依存性疾患) の治療において、商業利用可能であると期待される。

40

【0418】

本発明において、細胞活性及び類似の語は、当業者に公知のとおり、例えばアポトーシスの誘導又は化学増感の意味で用いられる。

【0419】

本発明において、化学増感及び類似の語は、当業者に公知のとおり使用される。これらの刺激には、例えば、細胞死受容体と生存経路のエフェクター、並びに細胞傷害性薬 / 化学療法薬、及び標的薬、そして最後に、放射線療法が含まれる。本発明によるアポトーシスの誘発及び類似の語は、その化合物と接触した細胞における、又は、治療法に日常的に使用される他の化合物と組み合わせられて、プログラム細胞死を遂行する化合物を特定す

50

るのに使用される。

【0420】

本発明において、アポトーシスは、当業者に公知のとおり使用される。本願発明の化合物と接触した細胞におけるアポトーシスの誘発は、常に細胞増殖の阻害に連結されるとは限らない。増殖抑制及び／又はアポトーシスの誘発は、異常な細胞増殖状態にある細胞に特異的であることが好ましい。

【0421】

更に、本発明に係る化合物は、細胞及び組織におけるプロテインキナーゼ活性を抑制して、脱リン酸化基質タンパク質への転換を引き起こし、化学療法剤及び標的的特異的な制癌剤に対する機能的結果として、例えばアポトーシス誘発、細胞周期停止及び／又は増感を引き起こす。好ましい態様によれば、本明細書に述べたとおり、P i 3 K / A k t 経路の阻害は、単独において、或いは標準的な細胞傷害性薬又は標的制癌剤との組み合わせで、細胞効果を引き起こす。

10

【0422】

本発明に係る化合物は、抗増殖特性及び／又はアポトーシス促進特性及び／又は化学的増感特性を示す。従って、本発明の化合物は過剰増殖性疾患、特に癌の治療に有用である。そのため本発明の化合物は、癌等の過剰増殖性疾患に罹患するヒト等の哺乳動物の抗増殖効果及び／又はアポトーシス促進効果及び／又は化学的増感効果の発生に使用される。

【0423】

本発明に係る化合物は、グルコース欠乏、低酸素又は他の化学的ストレス等の、好適でない生育条件下でも生存し得る癌細胞の代謝活性を阻害し、ヒト等の哺乳動物において抗増殖特性及び／又はアポトーシス促進特性を示す。

20

【0424】

すなわち、本発明に係る化合物は、例えば細胞新生物形成の阻害等、本明細書に記載の良性又は悪性挙動の疾患の治療、改善又は予防に用いられる。

【0425】

本発明における新生物形成は、当業者に公知のとおり使用される。良性新生物形成は、生体内で攻撃的で転移性の腫瘍を形成する能力がない細胞の過剰増殖を意味する。対照的に、悪性新生物形成は、複数の細胞的及び生化学的異常を有する細胞であって、全身性疾患を形成する能力、例えば遠隔臓器に腫瘍転移を形成する能力を有すると細胞を意味する。

30

【0426】

本発明に係る化合物は、好ましくは、悪性新生物形成の治療に使用できる。本発明に係る化合物を用いて治療可能な悪性新生物形成の例には、固形腫瘍及び血液学的腫瘍が含まれる。固形腫瘍は、乳房、膀胱、骨、脳、中枢及び末梢神経系、結腸、内分泌腺（例えば、甲状腺及び副腎皮質）、食道、子宮内膜、生殖細胞、頭頸部、腎臓、肝臓、肺、喉頭及び下咽頭、中皮腫、卵巣、脾臓、前立腺、直腸、腎臓、小腸、軟組織、睾丸、胃、皮膚、輸尿管、膣、及び外陰部の腫瘍によって例示され得る。悪性新生物形成には、網膜芽細胞腫やウィルムス腫瘍によって例示される遺伝性の癌が含まれる。加えて、悪性新生物形成には、前記の臓器における原発性腫瘍と遠隔臓器における対応する二次性腫瘍（「腫瘍転移」）が含まれる。血液学的腫瘍は、攻撃的、且つ、緩慢性の形態の白血病及びリンパ腫、すなわち、非ホジキン病、慢性及び急性骨髄性白血病（C M L / A M L）、急性リンパ芽球性白血病（A L L）、ホジキン病、多発性骨髄腫、及びT細胞性リンパ腫によって例示され得る。同様に、骨髄異形成症候群、形質細胞新生物形成、傍腫瘍性症候群、及び原発部位不明癌、並びに悪性腫瘍に関連したA I D S も含まれる。

40

【0427】

留意すべきは、悪性新生物形成が常に遠隔臓器での転移形成を要する訳ではないことである。ある種の腫瘍は、攻撃的な増殖特性を通して、原発臓器自体に破壊的な効果を発揮する。これによって組織及び臓器構造が破壊され、結果として当該器官の有する機能の不全、更には死に繋がる可能性がある。

50

【0428】

薬剤抵抗性は、標準的な癌治療がしばしば失敗に終わる原因として、特に重要である。薬剤抵抗性は様々な細胞及び分子の機構によって生じる。薬剤抵抗性の一側面は、PKB/Aktを主なシグナル伝達キナーゼとする抗アポトーシス生存シグナルの構成的活性化によって生じる。PI3K/Akt経路の阻害は、標準的な化学療法剤又は標的特異的な癌療法剤に対する再増感につながる。従って、本発明に係る化合物の商業的適用性は、癌患者の一次選択治療に限定されない。好ましい態様によれば、本発明に係る化合物を用いた治療は、癌化学療法剤又は標的特異的抗癌剤に抵抗性を示す癌患者における、例えば二次又は三次選択治療周期にも適している。特に、本発明に係る化合物は、標準的な化学療法剤、又はこれらの作用物質に対して腫瘍を再増感する標的薬物との組み合わせで使用してもよい。

10

【0429】

本明細書で言及したそれらの特性、機能、及び有用性との関連において、本発明に係る化合物は、例えば、優れた治療濃度域、（例えば、良好な経口吸収等の）優れた生物学的利用能、低毒性、及び／又はそれらの治療薬及び製剤の品質に関連する更なる有益な効果等の、それと関連する予期しなかった貴重、且つ、望ましい効果によって区別される。

【0430】

本発明に係る化合物は、前述の良性及び悪性挙動の疾患、例えば良性又は悪性の新生物形成、特に癌、とりわけPI3K/Akt経路阻害に感受性がある癌等の、治療、予防又は改善に用いられる。

20

【0431】

本発明は、前記の病態、疾病、疾患、又は疾患のうちの1つに罹患している、ヒトを含めた哺乳動物を治療、予防又は改善するための方法を更に含む。前記方法は、薬理学的に活性な量、且つ、治療的に有効な量、且つ、許容できる量の1以上の本発明に係る化合物を、こうした治療を必要としている対象に投与することを特徴とする。

【0432】

本発明は、ヒトを含めた哺乳動物における、PI3K/Akt経路の阻害に対して反応性が高い疾患の治療、予防又は改善方法であって、薬理学的に活性な量、且つ、治療的に有効な量、且つ、許容できる量の1以上の本発明に係る化合物を、上述の哺乳動物に投与するステップを含んでなる前記方法を更に含む。

30

【0433】

本発明は、哺乳動物における、良性又は悪性挙動の過剰増殖性疾患、及び／又はアポトーシス誘発に対して反応性が高い疾患、例えば、癌、特に、先に記載したそれらの癌の疾患の何れかなど、の治療方法であって、薬理学的に活性な量、且つ、治療的に有効な量、且つ、許容できる量の1以上の本発明に係る化合物を上述の哺乳動物に投与するステップを含んでなる前記方法を更に含む。

【0434】

本発明は、哺乳動物における、細胞の過剰増殖、又は際立った異常な細胞増殖の阻害方法であって、薬理学的に活性な量、且つ、治療的に有効な量、且つ、許容できる量の1以上の本発明に係る化合物を、上述の哺乳動物に投与するステップを含んでなる前記方法を更に含む。

40

【0435】

本発明は、良性又は悪性の新生物形成、特に、癌の治療法におけるアポトーシスの誘導方法であって、薬理学的に活性な量、且つ、治療的に有効な量、且つ、許容できる量の1以上の本発明に係る化合物を、こうした治療法を必要としている対象に投与するステップを含んでなる前記方法を更に含む。

【0436】

本発明は、細胞におけるプロテインキナーゼ活性の阻害方法であって、薬理学的に活性な量、且つ、治療的に有効な量、且つ、許容できる量の1以上の本発明に係る化合物を、こうした治療法を必要としている患者に投与するステップを含んでなる前記方法を更に含

50

む。

【0437】

本発明は、哺乳動物における、化学療法剤又は標的特異的抗癌剤に対する増感方法であって、薬理的に活性な量、且つ、治療的に有効な量、且つ、許容できる量の1以上の本発明に係る化合物を上記の哺乳動物に投与するステップを含んでなる前記方法を更に含む。

【0438】

本発明は、ヒトを含めた哺乳動物における、良性、及び／又は悪性の新生物形成、特に、癌の治療方法であって、薬理的に活性な量、且つ、治療的に有効な量、且つ、許容できる量の1以上の本発明に係る化合物を上記の哺乳動物に投与するステップを含んでなる前記方法を更に含む。

10

【0439】

本発明は、言及した疾病のうちの1以上の治療、予防、及び／又は改善のために利用される医薬組成物の製造のための化合物の使用に更に関する。

【0440】

本発明は、過剰増殖性疾患、及び／又はアポトーシス誘発に対して反応性が高い疾患、例えば、良性又は悪性の新生物形成、特に、癌など、を治療、予防又は改善するための医薬組成物の製造のための化合物の使用に更に関する。

【0441】

本発明は、良性又は悪性の新生物、特に、癌、例えば、先に記載したそれらの癌疾患の何れかなど、を治療、予防又は改善するための医薬組成物の製造のための本願発明に係る化合物の使用に更に関する。

20

【0442】

本発明は、（超）増殖性疾患、及び／又はアポトーシス誘発に対して反応性が高い疾患の治療、及び／又は予防のための、本発明に係る化合物又は医薬的に許容し得るその塩に更に関し、前記疾患、及び／又は疾患には、癌を含めた良性の新生物形成及び悪性の新生物形成が含まれる。

【0443】

本発明は（超）増殖性疾患、及び／又はアポトーシス誘発に対して反応性が高い疾患の治療、及び／又は予防のための本発明に係る化合物又は医薬的に許容し得るその塩を含んでなる医薬組成物に更に関し、前記疾患、及び／又は疾患には、癌を含めた良性の新生物形成及び悪性の新生物形成が含まれる。

30

【0444】

本発明は、医薬組成物の製造のための本発明に係る化合物及び医薬的に許容し得るその塩の使用に更に関し、前記医薬組成物は、化学療法剤、及び／又は標的特異的抗癌剤に対する増感に使用できる。

【0445】

本発明は、医薬組成物の製造のための本発明に係る化合物の使用に更に関し、前記医薬組成物は、本明細書中で言及したそれらの疾患、特に、癌の放射線療法に対する増感に使用できる。

40

【0446】

本発明は、医薬組成物の製造のための本発明に係る化合物の使用に更に関し、前記医薬組成物は、プロテインキナーゼ阻害剤療法に対する反応性が高く、且つ、細胞新生物形成とは異なる疾患の治療に使用できる。これらの非悪性疾患には、限定されるものではないが、良性の前立腺肥大、神経線維腫症、皮膚疾患、及び骨髄形成異常症候群が含まれる。

【0447】

本発明は、1以上の本願発明に係る化合物、及び医薬的に許容し得る担体又は希釈剤を含んでなる医薬組成物に更に関する。

【0448】

本発明は、1以上の本願発明に係る化合物、及び医薬的に許容し得る補助剤、及び／又

50

最適な投薬計画及び薬物療法の継続期間、特に、それぞれの症例で必要とされる活性化化合物の最適な用量及び投与様式の選択は、当業者によって判断され得る。

【0456】

本発明は、本発明の化合物から選択される1つ以上の第1の有効成分、並びに、例えば、良性又は悪性の挙動の過剰増殖性疾患、及び／又はアポトーシス誘発に対して反応性が高い疾患など、特に、癌、例えば、先に記載したそれらの癌疾患の何れかなど、のP i 3 K / A k t 経路の阻害に対して反応性が高い又は感受性の疾患を治療、予防又は改善するための化学療法抗癌剤及び標的特異的抗癌剤から選択される1つ以上の第2の有効成分を含んでなる組み合わせ剤に更に関する。

【0457】

本発明は、前記の疾病の治療、及び／又は予防のための医薬製品の製造における、(1又は2以上の)単独の有効成分としての1つ以上の本願発明に係る化合物、及び医薬的に許容し得る担体又は希釈剤を含んでなる医薬組成物の使用に更に関する。

【0458】

治療又は予防されるべき特定疾患に依存して、(通常、その疾患を治療又は予防するために投与される)追加の治療的活性物質が、任意に、本願発明に係る化合物と共に同時投与されてもよい。本明細書中に使用される場合、特定の疾患を治療又は予防するために通常投与される追加の治療薬は、治療される疾患にとって適切であると知られている。

(化学療法抗癌剤である)前記の第2の有効成分には、限定されるものではないが、(i)シクロホスファミド(Endoxan(登録商標))、イフォスファミド(Holoxan(登録商標))、チオテパ(Thiotepa Lederle(登録商標))、メルファラン(Alkeran(登録商標))、又はクロロエチルニトロソウレア(BCNU)等のアルキル化剤又はカルバミル化剤；(ii)シスプラチン(Platinex(登録商標)BMS)、オキサリプラチン(Eloxatin(登録商標))、サトラプラチン又はカルボプラチン(Cabroplat(登録商標)BMS)のようなプラチナ誘導体；(iii)ビンカ・アルカロイド(ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンORELルビン)等の抗分裂剤／チューブリン阻害剤、パクリタキセル(Taxol(登録商標))、ドセタキセル(Taxotere(登録商標))、及び類似体等のタキサン、並びに(アルブミンに結合させたパクリタキセルを含むナノ粒子製剤Abraxane(登録商標)等の)それらの新規製剤及び複合体、エポチロンB(Patupilone(登録商標))、アザエポチロン(Ixabepilone(登録商標))、又はZK-EPO、すなわち完全合成エポチロンB類似体等のエポチロン；(iv)(Doxorubicin/Adriblastin(登録商標))によって例示される)アントラサイクリン、(Etoposide/Etopophos(登録商標))によって例示される)エピポドフィロトキシシン、及び(Irinotecan/Camptosar(登録商標)又はTopotecan/Hycamtin(登録商標))によって例示される)カンプトテシンやカンプトテシン類似体等のトポイソメラーゼ阻害剤；(v)5-フルオロウラシル(5-FU)、カペシタビン(Xeloda(登録商標))、アラビノシルシトシン/シタラビン(Alexan(登録商標))、又はゲムシタビン(Gemzar(登録商標))等のピリミジン拮抗薬；(vi)6-メルカプトプリン(Puri-Nethol(登録商標))、6-チオグアニン、又はフルダラビン(Fludara(登録商標))等のプリン拮抗薬、(vii)メトトレキサート(Farmitrexat(登録商標))又はプレメトレクステッド(Alimta(登録商標))等の葉酸拮抗剤が含まれる。

【0459】

(標的特異的抗癌剤である)前記の第2の有効成分には、限定されるものではないが、(i)例えば、イマチニブ(Glivec(登録商標))、ZD-1839/ゲフィチニブ(Iressa(登録商標))、Bay 43-9006(Sorafenib、Nexavar(登録商標))、SU11248/スニチニブ(Sutent(登録商標))、OSI-774/エルロチニブ(Tarceva(登録商標))、ダサチニブ(Sprycel(登録商標))、ラパチニブ(Tykerb(登録商標))、以下の関連項目であるパタラニブ、バンデタニブ(Zactima(登録商標))、又はパゾパニブ等のキナーゼ阻害剤；(ii)PS-341/ボルテゾミブ(Velcade(登録商標))等のプロテアソーム阻害剤；(iii)SAHA(Zolinza(登録商標))、PXD101、MS275、MGC0103、デブシペプチド/FK228、NVP-LBH

10

20

30

40

50

589、バルプロ酸（VPA）、CRA／PCI24781、ITF2357、SB939、及び酪酸のようなヒストン・デアセチラーゼ阻害剤；（iv）17-アリルアミノゲルダナマイシン（17-AG）又は17-ジメチルアミノゲルダナマイシン（17-DMAG）のような熱ショック・タンパク質90阻害剤；（v）コンブレタスタチンA4ホスファート又はAVE8062／AC7700のような血管標的薬剤（VTAs）、及びベバシズマブ（Avastin（登録商標））等のVEGF抗体、又はPTK787／ZK222584（Vatalanib（登録商標））又はバンデタニブ（Zactima（登録商標））等のKDRチロシンキナーゼ阻害剤、又はパゾパニブのような抗血管形成薬；（vi）トラスツズマブ（Herceptin（登録商標））、リツキシマブ（MabThera／Rituxan（登録商標））、アレムツズマブ（Campath（登録商標））、トシツモマブ（Bexxar（登録商標））、C225／セツキシマブ（Erbix（登録商標））、アバスチン（前記を参照のこと）、パニツムマブ（Vectibix（登録商標））等のモノクローナル抗体、並びにモノクローナル抗体の突然変異体及び複合体、例えば、ゲムツズマブ・オゾガマイシン（Mylotarg（登録商標））又はイブリツモマブ・チウキセタン（Zevalin（登録商標））、又は抗体フラグメント；（vii）G-3139／オブリメルセン（Genasense（登録商標））又はDNMT1阻害剤MG98のようなオリゴヌクレオチド・ベースの治療薬；（viii）Promune（登録商標）のようなToll様受容体／TLR9作動薬、イミキモド（Aldara（登録商標））又はイサトリビンのようなTLR7作動薬及びその類似体、又はレシキモドのようなTLR7／8作動薬、並びにTLR7／8作動薬としての免疫刺激RNA；（ix）プロテアーゼ阻害剤；（x）抗エストロゲン剤（例えば、タモキシフェン又はラロキシフェン）、抗アンドロゲン（例えば、フルタミド又はカソデックス）、LHRH類似体（例えば、ロイプロリド、ゴセレリン、又はトリプトレリン）、及びアロマトラーゼ阻害剤（例えば、フェマール、アリミデックス、又はアロマシン）等のホルモン性治療薬が含まれる。

【0460】

他の標的特異的抗癌剤には、ブレオマイシン、全transレチノイン酸（ATRA）等のレチノイド、5-アザ-2'-デオキシシチジン（Decitabine、Dacogen（登録商標））及び5-アザシチジン（Vidaza（登録商標））等のDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、アラノシン、インターロイキン-2等のサイトカイン、インターフェロンα2又はインターフェロンγ等のインターフェロン、bcl2拮抗薬（例えば、ABT-737又は類似体）、TRAIL、DR4／5作動性抗体、FasL、及びTNF-R作動薬（例えば、マバツムマブ又はレクサツムマブのようなTRAIL受容体作動薬）等の細胞死受容体作動薬が含まれる。

【0461】

第2の有効成分の例には、限定されるものではないが、5FU、アクチノマイシンD、アバレリックス、アブシキシマブ、アクリルビシン、アダパレン、アレンツズマブ、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アミプリロース、アムルビシン、アナストロゾール、アンシタピン、アーテミシニン、アザチオプリン、バシリキシマブ、ベンダムスチン、ベバシズマブ、ベキサール、ビカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブロクスウリジン、ブスルファン、カンパス、カペシタピン、カルボプラチン、カルボコン、カルムスチン、セトロレリクス、クロラムブシル、クロルメチン、シスプラチン、クラドリビン、クロミフェン、シクロホスファミド、ダカルバジン、ダクリズマブ、ダクチノマイシン、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタピン、デスロレリン、デクスラゾキササン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、ドロロキシフェン、ドロスタノロン、エデルホシン、エフロールニチン、エミテフル、エピルビシン、エピチオスタノール、エプタプラチン、エルビタックス、エルロチニブ、エストラムスチン、エトボシド、エキセメスタン、ファドロゾール、フィナステリド、フロクスウリジン、フルシトシン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、ホルメスタン、ホスカルネット、ホスフェストロール、ホテムスチン、フルベストラント、ゲフィチニブ、ジェナセンス、ゲムシタピン、グリベック、ゴセレリン、グスペリムス、ハーセプチン、イダルビシン、イドクスウリジン、イホスファミド、イマチニブ、インプロスルファン、インフリキシマブ、イリノテカン、

イクサベピロン、ランレオチド、ラパチニブ、レトロゾール、リユープロレリン、ロバプ
ラチン、ロムスチン、リユープロリド、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキセ
ート、メツレデパ、ミボプラチン、ミフェプリストン、ミルテホシン、ミリモスチム、ミ
トグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシン、ミトキサントロン、ミゾリビン、モテク
サフィン、マイロターグ、ナルトグラスチム、ネバツマブ、ネダプラチン、ニルタミド、
ニムスチン、オクトレオチド、オルメロキシフェン、オキサリプラチン、パクリタキセル
、パリビズマブ、パニツヌマブ、パツピロン、パゾパニブ、ペガスパルガーゼ、ペグフィ
ルグラスチム、ペメトトレキセド、ペンテトレオチド、ペントスタチン、ペルホスファミド
、ピボスルファン、ピラルビシン、プリカマイシン、プレドニムスチン、プロカルバジン
、プロバゲルマニウム、塩化プロスピジウム、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラニ
ムスチン、ランピルナーゼ、ラスブリカーゼ、ラゾキサン、リツキシマブ、リファンピシ
ン、リトロスルファン、ロムルチド、ルボキシストーリン、サルグラモスチム、サトラブ
ラチン、シロリムス、ソブゾキサン、ソラフェニブ、スピロムスチン、ストレプトゾシン
、スニチニブ、タモキシフェン、タソネルミン、テガフル、テモポルフィン、テモゾロ
マイド、テニポシド、テストラクトン、チオテパ、サイマルファシン、チアミプリン、ト
ポテカン、トレミフェン、トレイル、トラストズマブ、トレオスルファン、トリアジコン
、トリメトトレキサート、トリブトレリン、トロホスファミド、ウレデパ、バルルビシン、
パタラニブ、バンデタニブ、ベルテポルフィン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビン
デシン、ビノレルビン、ボロゾール、ビンデシン、及びゾリンザが含まれる。

10

【0462】

20

本願発明に係る化合物の組み合わせパートナーとして本明細書で前記の抗癌剤は、例え
ば、医薬的に許容し得る塩等の医薬的に許容し得る誘導体を含むものとする。

【0463】

当業者には、同時投与される（１又は２以上の）追加の治療薬の（１又は２以上の）総
１日投与量及び（１又は２以上の）投与形態を認識している。前記の（１又は２以上の）
総１日投与量は、広い範囲の中で変えることができる。

【0464】

本発明を実施する際に、本願発明に係る化合物は、併用療法において、１つ以上の標準
的な治療薬（化学療法剤、及び／又は標的特異的抗癌剤）、例えば、前記のものの何れ等
の当該技術分野で公知の抗癌剤と、（例えば、複合単位剤形として、別々の単位剤形とし
て、隣接的な不連続単位剤形として、配合剤又は非配合剤として、キット一式として、又
は混合物としてなど）別々に、連続して、同時に、並行して、又は時間的にずらして投与
されてもよい。

30

【0465】

これに関連して、本発明は、（少なくとも１つの本願発明に係る化合物である）第１の
有効成分、及び（少なくとも１つの当該技術分野で公知の抗癌剤、例えば、治療法、例え
ば、本明細書中に言及したそれらの疾患の何れかの治療法など、において別々に、連続し
て、同時に、並行して、又は時間的にずらして使用するための、本明細書中で前記の抗癌
剤の１つ以上など、である）第２の有効成分を含んでなる組み合わせ剤に更に関する。

【0466】

40

本発明における「組み合わせ剤」という用語は、当業者に公知のとおり使用され、配合
剤、非配合剤、又はキット一式として存在するかもしれない。

【0467】

本発明における「配合剤」は、当業者に公知のとおり使用され、前記の第１の有効成
分と、前記の第２の有効成分が、１つの単位投薬量又は一体で一緒に存在している組み合
わせ剤と規定される。「配合剤」の一例は、前記の第１の有効成分と、前記の第２の有効
成分が、同時投与のために混合物の状態、例えば、製剤の状態などで存在している医薬組
成物である。別の「配合剤」の例は、前記の第１の有効成分と、前記の第２の有効成分が
、混合物の状態ではなく、一単位の状態で存在している医薬組み合わせ剤である。

【0468】

50

本発明における非配合剤又は「キット一式」は、当業者に公知のとおり使用され、前記の第1の有効成分と、前記の第2の有効成分が、2つ以上の単位で存在している組み合わせ剤と規定される。非配合剤又はキット一式の一例は、前記の第1の有効成分と、前記の第2の有効成分が、別々に存在している組み合わせ剤である。非配合剤又はキット一式の成分は、別々に、連続して、同時に、並行して、又は時間的にずらして投与されてもよい。

【0469】

更に、本発明は、治療法において別々に、連続して、同時に、並行して、又は時間的にずらして使用するための、（少なくとも1つの本願発明に係る化合物である）第1の有効成分と、（少なくとも1つの当該技術分野で公知の抗癌剤、例えば、1つ以上の本明細書中で先に言及された抗癌剤など、である）第2の有効成分、任意に、医薬的に許容し得る担体又は希釈剤を含んでなる医薬組成物に関する。

10

【0470】

更に、本発明は：

- a) 医薬的に許容し得る担体又は希釈剤と共に処方される、少なくとも1つの本願発明に係る化合物、及び
- b) 医薬的に許容し得る担体又は希釈剤と共に処方される、例えば、1つ以上の本明細書中で前記の抗癌剤等の、少なくとも1つの当該技術分野で公知の抗癌剤、を含んでなる組み合わせ製品にも関する。

【0471】

本発明は、治療法において同時に、並行して、連続して、別々に、又は時間的にずらして使用するための、（本願発明に係る化合物である）第1の有効成分と、医薬的に許容し得る担体又は希釈剤の調製物；（当該技術分野で公知の抗癌剤、例えば、前記の抗癌剤の1つなどである）第2の有効成分と、医薬的に許容し得る担体又は希釈剤の調製物；を含んでなるキット一式に更に関する。任意に、前記のキット一式は、例えば、過剰増殖性疾患、及びP i 3 K / A k t 経路の阻害に対して反応性がある又は感受性の疾患、例えば、良性又は悪性の新生物、特に、より正確には、先に記載したそれらの癌疾患の何れかなど、の治療のための、治療法におけるその使用に関する取扱説明書を含んでなる。

20

【0472】

本発明は、同時に、並行して、連続して、別々に投与するための、少なくとも1つの本願発明に係る化合物と、少なくとも1つの当該技術分野で公知の抗癌剤を含んでなる組み合わせ調製物（a combined preparation）に更に関する。

30

【0473】

本発明は、P i 3 K / A k t 経路阻害活性がある本発明による組み合わせ剤、組成物、製剤、調製物、又はキットに更に関する。

【0474】

加えて、本発明は、患者の過剰増殖性疾患、及び／又はアポトーシス誘発応答性疾患、例えば、癌など、の併用療法による治療方法であって、それを必要としている上述の患者に、本明細書中に記載した組み合わせ剤、組成物、製剤、調製物、又はキットを投与するステップを含んでなる前記方法に更に関連する。

40

【0475】

加えて、本発明は、患者の、良性又は悪性の挙動の過剰増殖性疾患、及び／又はアポトーシス誘発応答性疾患、例えば、癌など、の治療方法であって、それを必要としている上述の患者に、医薬的に活性な量、且つ、治療的に有効な量、且つ、許容できる量で（本願発明に係る化合物と医薬的に許容し得る担体又は希釈剤、及び医薬的に活性な量、且つ、治療的に有効な量、且つ、許容できる量の1つ以上の当該技術分野で公知の抗癌剤、例えば、1つ以上の本明細書中に記載の抗癌剤など、を含んでなる）医薬組成物を、別々に、同時に、並行して、連続して、又は時間的にずらして併用療法により投与するステップを含んでなる前記方法に更に関する。

【0476】

50

更に加えて、本発明は、患者の、過剰増殖性疾患、及び／又はアポトーシス誘発応答性疾患、例えば、良性又は悪性の新生物、例えば、癌、特に、本明細書中に言及したそれらの癌疾患の何れか等の治療、予防又は改善方法であって、それを必要としている患者に、一定量の（本発明に係る化合物である）第1の活性化化合物と、一定量の少なくとも1つの第2の活性化化合物を、別々に、同時に、並行して、連続して、又は時間的にずらして投与するステップを含んでなる前記方法に関する。前記の少なくとも1つの活性化化合物が、標準的な治療薬、特に、少なくとも1つの当該技術分野で公知の抗癌剤、例えば、本明細書中に言及したそれらの化学療法剤及び標的的特異的抗癌剤の1つ以上などであり、ここで、第1の活性化化合物と第2の前記の活性化化合物の量が治療効果をもたらす。

【0477】

10

また更に加えて、本発明は、患者における、過剰増殖性疾患、及び／又はアポトーシス誘発応答性疾患、例えば、良性又は悪性の新生物、例えば、癌、特に、本明細書中に言及したそれらの癌疾患の何れかなど、の治療、予防又は改善方法であって、本発明による組み合わせ剤を投与するステップを含んでなる前記方法に関する。

【0478】

加えて、本発明は、過剰増殖性疾患、例えば、癌など、及び／又はアポトーシス誘発応答性疾患、特に、本明細書中に言及したそれらの疾患、例えば、悪性又は良性の新生物などを治療、予防又は改善するための医薬製品、例えば、商業用パッケージ又は医薬品など、の製造における本願発明に係る組成物、組み合わせ剤、製剤、調製物、又はキットの使用に更に関する。

20

【0479】

本発明は、1つ以上の化学療法剤、及び／又は標的的特異的抗癌剤、例えば、本明細書中に言及したものの何れかなど、と同時に、並行して、連続して、又は別々に使用するための取扱説明書と一緒に、1つ以上の本発明の化合物を含んでなる商業用パッケージに更に関する。

【0480】

本発明は、1つ以上の化学療法剤、及び／又は標的的特異的抗癌剤、例えば、本明細書中に言及したものの何れかなど、と同時に、並行して、連続して、又は別々に使用するための取扱説明書と一緒に、基本的に、唯一の有効成分としての1つ以上の本発明の化合物から成る商業用パッケージに更に関する。

30

【0481】

本発明は、1つ以上の本発明に係る化合物と同時に、並行して、連続して、又は別々に使用するための取扱説明書と一緒に、1つ以上の化学療法剤、及び／又は標的的特異的抗癌剤、例えば、本明細書中に言及したものの何れかなど、を含んでなる商業用パッケージに更に関する。

【0482】

本願発明に係る併用療法との関連において言及した組成物、組み合わせ剤、調製物、製剤、キット、又はパッケージはまた、2つ以上の本願発明に係る化合物、及び／又は2つ以上の言及した当該技術分野で公知の抗癌剤を含むこともできる。

【0483】

40

本願発明に係る組み合わせ剤又はキットの第1及び第2の有効成分は、別々の製剤として（すなわち、互いに独立に）提供されてもよく、それらは、併用療法において同時に、並行して、連続して、別々に、又は時間的にずらして使用するためにその後に集められるか；或いは、併用療法において同時に、並行して、連続して、別々に、又は時間的にずらして使用するための複合パックの別々の成分として一緒に包装される。

【0484】

本願発明に係る組み合わせ剤又はキットの第1及び第2の有効成分の医薬製剤のタイプは、一致したものであり得る、すなわち、両成分は、別々の錠剤又はカプセル剤に処方されるか、或いは、異なったものであり得る、すなわち、例えば、一方の有効成分が錠剤又はカプセル剤に処方され、他方が、例えば、静脈内投与用に処方されるなど、異なった投

50

与形態に合わせる。

【0485】

本願発明の組み合わせ剤、組成物、又はキットの第1及び第2の有効成分の量は、過剰増殖性疾患、及び／又はアポトーシス誘発応答性疾患、特に、本明細書中に言及したそれらの疾患のうちの1つ、例えば、悪性又は良性の新生物、とりわけ、本明細書中に言及したそれらの癌疾患の何れかのような癌、の治療、予防又は改善のための治療的に有効な量を一緒に含んでなる。

【0486】

加えて、本発明に係る化合物は、癌の術前又は術後治療に使用できる。

【0487】

更に加えて、本発明の化合物は、放射線療法と組み合わせて使用できる。

【0488】

本願発明に係る組み合わせ剤は、配合剤（配合単位剤形）の状態で（1又は2以上の）本願発明に係る化合物及び（1又は2以上の）その他の活性な抗癌剤の両方を含んでなる組成物、又は個別の独立した剤形（非配合剤）として2個以上の有効成分を含んでなる医薬品パックを指すことができる。2つ以上の有効成分を含んでなる医薬品パックの場合には、有効成分は、好ましくは、ブリスター・カード内に詰め込まれる。前記ブリスター・カードは、服薬遵守を改善するのに適している。

【0489】

それぞれのブリスター・カードは、好ましくは、治療の1日に服用されるべき医薬品を含む。医薬品が1日のうちの異なる時間に服用されるべきである場合、その医薬品は、その医薬品が服用されるべき1日のうちの異なる時間範囲（例えば、朝と晩、又は晩、朝、及び晩）に従ってブリスター・カードの異なる区域に配置され得る。1日のうちの特定の時刻と一緒に服用されるべき医薬品のためのブリスターのくぼみを、1日のうちのそれぞれの時間範囲に対応させる。例えば、1日のうちの様々な時間もまた、はっきりと目に見える方法によりブリスター上にももちろん記入される。例えば、時間を記載して、例えば、医薬品を服用すべき期間を示すことももちろん可能である。

【0490】

日毎の区域は、ブリスター・カードの1本の線に相当し、次に、1日のうちの時間が、この列の中の時間的配列により特定される。

【0491】

1日のうちの特定の時間に一緒に服用されなければならない医薬品は、ブリスター・カード上の適切な時間に一緒に配置され、好ましくは、容易にそれらがブリスターから押し出されるのを可能にし、且つ、ブリスターからの剤形の取り出しが忘れられないという効果を有する、狭い距離離れている。

【0492】

生物学的研究

細胞PI3K/Akt経路アッセイ

本発明に係る化合物の細胞活性を研究するために、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）ベースのアッセイを、特異的ホスホ-AKTに使用した。前記アッセイは、サンドイッチELISAキット（PathScan（商標）ホスホ-Akt1（Ser473）；Cell Signaling、USA；#7160）ベースである。

【0493】

前記ELISAキットは、内在性リン酸化Aktタンパク質レベルを検出する。ホスホ-Akt（Ser473）抗体（Cell Signaling、USA；#9271）を、マイクロウェル上にコートした。細胞溶解物とのインキュベーション後に、コート抗体が、リン酸化Aktタンパク質を捕獲する。徹底的な洗浄に続いて、Akt1モノクローナル抗体（Cell Signaling、USA；#2967）を加えて、捕獲したホスホ-Akt1タンパク質を検出する。次に、HRP連結抗マウス抗体（HRP：西洋ワサビペルオキシダーゼ；Cell Signaling、USA；#7076）を使用して、結合した検出抗体を認識する。HRP基

10

20

30

40

50

質 (= 3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジン (TMB) ; Cell Signaling, U S A ; # 7 1 6 0) を加えて、発色を現像する。この現像した八色の光学濃度の高さは、リン酸化 Akt タンパク質の量に比例している。

【0494】

MCF7細胞(ATCC HTB-22)を、10000細胞/ウェルの密度で、96ウェル平底プレートに播種する。播種した24時間後に、細胞は、低血清培地(0.1%の木炭処理したFCS(FCS:ウシ胎仔血清)を含むMEM培地)を使用することで血清飢餓状態にする。24時間後に、1μlのそれぞれ化合物希釈物(試験化合物を、ジメチルスルホキシド(DMSO)中に10mMの溶液として溶解し、続いて、希釈した)を、96ウェル・プレートの各ウェルに加え、5%のCO₂を含む加湿雰囲気下、37℃にて48時間インキュベートした。Aktリン酸化を刺激するために、β-ヘレグリン(20ng/mlのβ-HRG)を、前記化合物と並行して加える。無刺激対照細胞(β-ヘレグリン刺激なし)を含むウェルを、希釈した化合物と一緒に、又はそれなしにインキュベートする。処置対照細胞(化合物がない)を含むウェルを、0.5%v:v DMSOを含む培地で満たし、それを、β-ヘレグリンで刺激するか、又は刺激しない。

【0495】

細胞を、回収し、1×細胞溶解バッファー(20mMのTris(pH7.5)、150mMのNaCl、1mMのエチレンジアミン四酢酸(EDTA)、1mMのエチレングリコールビス(2-アミノエチル)-N,N,N,'N'-四酢酸(EGTA)、1vol%のTriton X-100、2.5mMのピロリン酸ナトリウム、1mMのβ-グリセロールリン酸、1mMのNa₃VO₄、1μg/mlのロイペプチン)中での簡単な超音波処理によって溶解する。前記溶解物を、4℃にて10分間遠心分離し、上清を新しい試験管に移す。100μlのサンプル希釈液(リン酸緩衝生理的食塩水(PBS)中、0.1vol%のTween-20、0.1vol%のアジ化ナトリウム)を、微小遠心管に加え、100μlの細胞溶解物を、その遠心管内に移し、ボルテックス処理した。100μlのそれぞれの希釈した細胞溶解物を、適切なELISAウェルに加え、4℃にて一晩インキュベートする。そのプレートを、1×洗浄バッファー(PBS中、1vol%のtween-20、0.33vol%のチモール)で4回洗浄する。次に、100μlの検出抗体(Akt1(2H10)モノクローナル検出抗体; Cell Signaling, U S A ; # 2 9 6 7)を各ウェルに加え、37℃にて1時間インキュベートを続けた。洗浄手順を、それぞれステップの間で繰り返す。100μlの二次抗体(抗マウスIgG-HRP連結抗体; Cell Signaling, U S A ; # 7 0 7 6)を、各ウェルに加え、37℃にて30分間インキュベートする。次に、100μlのTMB基質(緩衝液中、0.05%の3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジン、0.1%の過酸化水素、複合ポリペプチド; Cell Signaling, U S A ; # 7 1 6 0)を各ウェルに加え、25℃にて30分間インキュベートする。最後に、100μlの停止溶液(0.05vol%のα及びβ不飽和カルボニル化合物)を、各ウェルに加え、そのプレートを緩やかに振盪する。吸収度を、停止溶液の添加後30分以内に、λ=450nmにて計測する(Wallac Victor2; Perkin Elmer, U S A)。データの解析を、統計プログラム(Excel; Microsoft, U S A)を使用して実施する。好ましい化合物は、10μm未満のAktリン酸化に対する阻害活性を示す。

【0496】

細胞pGSK3アッセイ:

本発明に係る化合物の細胞活性を研究するために、ELISAベースのアッセイを、リン酸化タンパク質グリコーゲン・シンセターゼ・キナーゼ3(GSK3)に関して確立した。前記アッセイは、ホスホ-GSK3(Ser9)特異的抗体(BioSource International, Inc.; カタログ番号KHO0461)を使用されることで内在性リン酸化GSK3のレベルを検出する固相サンドイッチELISA法に基づく。細胞溶解物とのインキュベーション後に、コート抗体が、リン酸化GSK3タンパク質を捕獲する。徹底的な洗浄に続いて、GSK3ポリクローナル抗体を加えて、捕獲されたホスホ-GSK3タンパク質を検出する。次に、二次抗体(抗ウサギIgG-HRP)を使用して、結合した検出抗体

を認識する。2回目のインキュベーション、全ての余分な抗ウサギ IgG-HRPを取り除くための洗浄の後に、基質溶液を加える。前記基質溶液は、結合酵素によって作用されて、発色を生じる。この発色生成物の強度は、元の標本中に存在している GSK-3 β [pS9] の濃度に正比例している。

【0497】

MCF7細胞(ATCC HTB-22)を、10000細胞/ウェルの密度で、96ウェル平底プレートに播種した。24時間後に、1 μ lのそれぞれ化合物希釈物(試験化合物を、ジメチルスルホキシド(DMSO)中に10mMの溶液として溶解し、続いて、希釈した)を、前記96ウェル・プレートの各ウェルに加え、5%のCO₂を含む加湿雰囲気下、37℃にて48時間インキュベートした。

10

【0498】

細胞を、回収し、細胞抽出バッファー(10mMのTris、pH7.4、100mMのNaCl、1mMのEDTA、1mMのEGTA、1mMのNaF、20mMのNa₄P₂O₇、2mMのNa₃VO₄、1%のTriton X-100、10vol%のグリセロール、0.1vol%のSDS、0.5vol%のデオキシコレート、1mMのフェニルメチルスルホニルフルオライド(PMSF))中で溶解した。前記溶解物を、4℃にて10分間遠心分離し、その上清を新しい試験管に移した。50 μ lのサンプル希釈液(標準的な希釈バッファー、Biosource)を加え、100 μ lの細胞溶解物を、その遠心管内に移し、ボルテックス処理した。100 μ lのそれぞれの希釈した細胞溶解物を、適切なELISAウェル・プレートに加え、室温にて3時間インキュベートした。そのプレートを、1 $\times$ 洗浄バッファー(Biosource)で4回洗浄した。50 μ lの検出抗体(GSK3(Ser9)検出抗体;BioSource)を各ウェルに加え、室温にて30分間インキュベートした。洗浄手順を、それぞれステップの間で繰り返した。100 μ lのHRP連結二次抗体(抗マウスIgG HRP連結抗体)を各ウェルに加え、室温にて30分間インキュベートした。100 μ lのTMB基質(緩衝液中、0.05vol%の3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン、0.1vol%の過酸化水素、複合ポリペプチド;BioSource)を各ウェルに加え、室温にて30分間インキュベートした。最後に、100 μ lの停止溶液(0.05vol%の α 及び β 不飽和カルボニル化合物)を、各ウェルに加え、そのプレートを数秒間、緩やかに振盪する。吸収度を、停止溶液の添加後30分以内に、 λ =450nmにて計測した(Wallac Victor2;Perkin Elmer、USA)。

20

30

【0499】

データの解析を、統計プログラム(Excel;Microsoft、USA)を使用して実施し、pGSK3障害のIC₅₀を決定した。

【0500】

表：細胞PI3K/Akt経路障害－細胞pGSK3アッセイ

【表 1】

実施例 番号	細胞 P13K/Akt 経路 アッセイ	細胞 pGSK3 経路 アッセイ	実施例 番号	細胞 P13K/Akt 経路 アッセイ	細胞 pGSK3 経路 アッセイ	実施例 番号	細胞 P13K/Akt 経路 アッセイ	細胞 pGSK3 経路 アッセイ
1	+++	+++	30	+++	+++	58		
2	+++	++	31	+++	+++	59		
3	+++	++	32	+++	+++	60		
4	+++	++	33	+++	++	61		
5	+++	++	34	+++	++	62		
6	+++	++	35	+++	++	63		
7	+++	+++	36	+++	+++	64		
8	+++	++	37			65		
9	+++	++	38			66		
10	++	+++	39	+++		67		
11	+++	+++	40	+++	+++	68		
12	+++	++	41			69		
13	+++	++	42			70		
14	+++	++	43			71		
15	+++	++	44			72		
16	+++	+++	45	+++		73		
17	+++	++	46			74		
18	++	++	47			75		
19	+++	++	48			76		
20	+++	++	49	+++		77		
21	+++	++	50	+++		78		
22	+++	++	51			79		
23	+++	+	52			80		
24	+++	++	53			81		
25	+++	+	54			82		
26	+++		55			83		
27	+	++	56			84		
28		++	57			85		
29		++						

$IC_{50} > 10 \mu M$ +
 $10 \mu M > IC_{50} > 1 \mu M$ ++
 $1 \mu M > IC_{50}$ +++

【0501】

細胞増殖／細胞毒性アッセイ：

本明細書中に記載の化合物の抗増殖作用を、OVCAR3、HCT116、及びA549細胞株、Alamar Blue（レサズリン）細胞生存率アッセイ（O'Brien et al. Eur J Biochem 267, 5421-5426, 2000）を使用して評価する。レサズリンは、生存し、増殖している細胞に関連する細胞デヒドロゲナーゼ活性によって蛍光レゾルフィンに還元される。試験化合物を、DMSO中に10mMの溶液として溶解し、続いて、希釈する。HCT116又はA549細胞のような細胞を、200μl／ウェルの体積中に、10000細胞／ウェル（OVCAR3細胞）、1000細胞／ウェル（HCT116細胞）、又は2000細胞／ウェル（A549細胞）の密度で96ウェル平底プレート内に播種した。播種した24時間後に、1μlのそれぞれ化合物希釈物を、前記96ウェル・プレートの各ウェル

内に加える。それぞれの化合物希釈物を、二重反復試験と同じくらいは少なくとも試験する。未処理対照細胞を含むウェルを、0.5 vol % v : v の DMSO を含む 200 μ l の DMEM (ダルベッコ改変イーグル培地) で満たした。次に、細胞を、前記物質と一緒に、5 vol % の CO₂ を含む加湿雰囲気下、37 °C にて 72 h インキュベートする。細胞の生存率を測定するために、20 μ l の レサズリン 溶液 (90 mg / l) を加える。37 °C にて 4 時間の インキュベーション 後に、蛍光発光を、 λ = 544 nm の 吸光、及び λ = 590 nm の 発光 によって計測する (Wallac Victor2 ; Perkin Elmer、USA)。細胞生存率の計算に関して、未処理細胞からの発光レベルを、100 % の生存率と設定し、処理細胞の蛍光強度を、未処理細胞の値との関連で設定する。生存率を、% 値で表現する。細胞毒性活性について化合物の対応する IC₅₀ 値を、非線形回帰によって濃度－効果曲線から測定する。データの分析を、生物統計プログラム (Graph Pad Prism、USA) を使用して実施する。

10

【0502】

前記のアッセイで決定された抗増殖性／細胞傷害性効果の代表的な IC₅₀ 値は、以下の表から得られる。前記の表において、化合物の番号は、実施例の番号に相当する。

【0503】

表：抗増殖性／細胞毒性活性 (OVCAR3 細胞及び A549 細胞)

【表 2】

実施例 番号	抗増殖/ 細胞毒性 活性 (A549 細胞)	抗増殖/ 細胞毒性 活性 (OvCAR3 細胞)	実施例 番号	抗増殖/ 細胞毒性 活性 (A549 細胞)	抗増殖/ 細胞毒性 活性 (OvCAR3 細胞)	実施例 番号	抗増殖/ 細胞毒性 活性 (A549 細胞)	抗増殖/ 細胞毒性 活性 (OvCAR3 細胞)
1	+	++	30	++		58	++	
2	+	++	31	++		59	++	
3	++	++	32	+		60	++	
4	++	++	33	++		61	++	
5	++	++	34	++		62	++	
6	++	++	35	++		63	+	
7	+	++	36	++		64	++	
8	+	++	37	++		65	++	
9	+	++	38			66	++	
10	+	++	39	++		67	++	
11	+	++	40	++		68	++	
12	++	++	41	++		69	+	
13	++	++	42	++		70	+	
14	++	++	43	++		71	+	
15	+	++	44	+		72	++	
16	+	++	45	+		73	++	
17	++	++	46	+		74	++	
18	+	++	47	++		75	++	
19	+	++	48	++		76	+	
20	+	++	49	++		77	++	
21	+	++	50	++		78	+	
22	+	++	51	++		79	++	
23	+		52	++		80	+	
24	+		53	++		81	++	
25	+		54	++		82	+	
26	++		55	++		83	+	
27			56	++		84	++	
28	++		57	++		85	+	
29	+							

IC50>10 μ M +
 10 μ M>IC50 ++

【0504】

化学増感アッセイ

本明細書中に開示している化合物を、アポトーシス刺激に対して癌細胞を増感する能力について評価する。Aktの阻害剤を、単独で、並びに化学療法剤及び標的癌療法剤と組み合わせて試験して、アポトーシス誘導に対する効果を測定する。

【0505】

癌細胞を、それらのそれぞれの成長培地中に、1ウェルあたり $2 \times 10^3 \sim 1 \times 10^4$ 細胞の範囲におよぶ濃度にて96ウェル・プレート内に播種する。48～72時間後に、アポトーシス・アッセイを、以下のとおり準備する：

【0506】

化学療法薬、特に好ましくは、トポイソメラーゼ阻害剤（ドキソルビシン、エトポシド

10

20

30

40

50

、カンプトテシン、又はミトキサントロンなど）、又は抗分裂剤／チューブリン阻害剤（ビンクリスチンなど）との組み合わせアッセイ（combination assays）のために、化合物を、指示したそれぞれの濃度にて加え、プレートをCO₂インキュベーター内、37℃にて18時間インキュベートする。標準的な組み合わせアッセイのために、利用している化学療法剤を用いた処置を、指示したそれぞれの濃度にて同時に加える。

【0507】

組み合わせアッセイのために、関与している、細胞死受容体リガンド／Apoptosis（Research Diagnostics）化合物のような標的アポトーシス促進剤の添加を、TRAILの添加の1.5時間前に加え、プレートを、TRAIL添加後、更に3時間～4時間インキュベートする。タイムコースの場合には、アッセイ終了前に、プレートを、TRAILリガンドと一緒に2、3、4、及び6時間インキュベートする。

10

【0508】

両手順のために、総終量は250 µlを超えていない。インキュベーション時間の終了時に、細胞を、遠心分離（200×g；RTにて10分間）によってペレットの形にし、上清を捨てる。その細胞を、再懸濁し、溶解バッファーを使用してRTにて30分間インキュベートする（Cell Death Detection ELISA^{PLUS}、Roche、Cat. No. 11774425001）。遠心分離（200×g；RTにて10分間）を繰り返した後に、上清のアリコートをし、マイクロプレートのストレプトアビジンでコートしたウェルに移す。続いて、インキュベーション（2時間、RT）、上清のヌクレオソームの、抗ヒストン抗体（ビオチン標識）及び抗DNA抗体（ペルオキシダーゼ結合；Cell Death Detection ELISA^{PLUS}、Roche、Cat. No. 11774425 001）との結合がある。抗体－ヌクレオソーム複合体をマイクロプレートに結合させる。固定した抗体－ヒストン複合体を、RTにて3回洗浄して、免疫反応性でない細胞成分を取り除く。基質溶液（2, 2'-アジノービス[3-エチルベンジアゾリ]ン-6-スルホン酸（ABTS）；Cell Death Detection ELISA^{PLUS}、Roche、Cat. No. 11 774 425 001）を加え、そのサンプルを、RTにて15分間インキュベートする。発色した生成物の量を、分光光度測定により（吸光度λ＝405 nm）測定する。データを、正の対照として使用されているシスプラチンを用いた対照に対するパーセント活性として表現する。加える、50 µMのシスプラチンによるアポトーシス誘導を、任意に、100シスプラチン単位（100 CPU）と規定する。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 45/00

(74)代理人 100087413

弁理士 古賀 哲次

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(72)発明者 ヘールダー, スベン

イギリス国, ロンドン エスイー 2 6 6 ユーアール, クリスタル パレス パーク ロード 4
9 イー

(72)発明者 フェンネマン, マティアス

ドイツ連邦共和国, 7 8 4 6 2 コンスタンツ, ライナーシュトラッセ 2 0

(72)発明者 ベネケ, ゲーリット

ドイツ連邦共和国, 7 8 4 7 6 アレンスバッハ, エリザベス-ミューレンベーク-シュトラッセ
1 7

(72)発明者 チュールヒ, アルミン

ドイツ連邦共和国, 6 9 1 9 8 シュリーシャイム, シュトラーレンベルガー シュトラッセ 5
0

(72)発明者 ゲケラー, フォルカー

ドイツ連邦共和国, 7 8 4 6 5 コンスタンツ, イム グリューン 1 5

(72)発明者 ベッケルス, トマス

ドイツ連邦共和国, 7 9 1 0 4 フライブルク イム プライスガウ, ティフォリシュトラッセ
5

(72)発明者 ツィンマーマン, アストリット

ドイツ連邦共和国, 6 4 3 6 7 ミュールタル, ファッフエンガッセ 1 4 アー

(72)発明者 ジョシ, ヘマント

インド国, ナビ ムンバイ 4 0 0 7 0 9, セクター 1 1 プロット ナンバー 2 0, ニールー
シディ レジダンシー, イー-6 0 3

審査官 磯部 洋一郎

(56)参考文献 国際公開第 0 6 / 0 3 6 3 9 5 (WO, A 1)

国際公開第 0 6 / 0 7 1 8 1 9 (WO, A 1)

国際公開第 0 5 / 1 0 0 3 4 4 (WO, A 1)

国際公開第 0 7 / 0 4 4 4 1 0 (WO, A 1)

国際公開第 0 6 / 0 1 3 0 9 5 (WO, A 1)

国際公開第 1 0 / 0 9 1 8 0 8 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 5 1 9

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

C A p l u s (STN)

REGISTRY (STN)