

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5777526号
(P5777526)

(45) 発行日 平成27年9月9日(2015.9.9)

(24) 登録日 平成27年7月17日(2015.7.17)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 487/04	(2006.01)	C07D 487/04	1 4 2
C07D 519/00	(2006.01)	C07D 487/04	1 4 4
A61K 31/519	(2006.01)	C07D 487/04	C S P
A61K 45/00	(2006.01)	C07D 487/04	1 4 6
A61P 43/00	(2006.01)	C07D 519/00	3 1 1

請求項の数 13 (全 199 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-549468 (P2011-549468)
(86) (22) 出願日	平成22年2月2日(2010.2.2)
(65) 公表番号	特表2012-517963 (P2012-517963A)
(43) 公表日	平成24年8月9日(2012.8.9)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2010/000620
(87) 國際公開番号	W02010/091808
(87) 國際公開日	平成22年8月19日(2010.8.19)
審査請求日	平成24年12月18日(2012.12.18)
(31) 優先権主張番号	09075072.0
(32) 優先日	平成21年2月13日(2009.2.13)
(33) 優先権主張国	欧洲特許庁(EP)
(31) 優先権主張番号	09152914.9
(32) 優先日	平成21年2月16日(2009.2.16)
(33) 優先権主張国	欧洲特許庁(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・ベシェレンクテル・ハフツング Bayer Intellectual Property GmbH ドイツ40789モンハイム・アム・ライン、アルフレート-ノーベル-シュトラーセ10番
(74) 代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(74) 代理人	100119253 弁理士 金山 賢教
(74) 代理人	100124855 弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

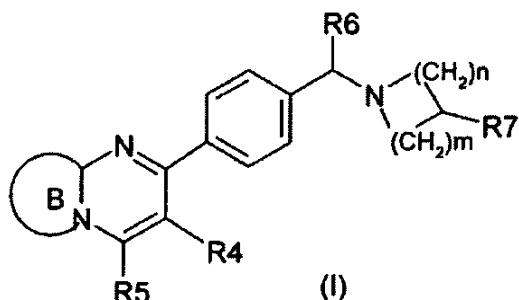
(54) 【発明の名称】縮合ピリミジン類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)

【化 1】

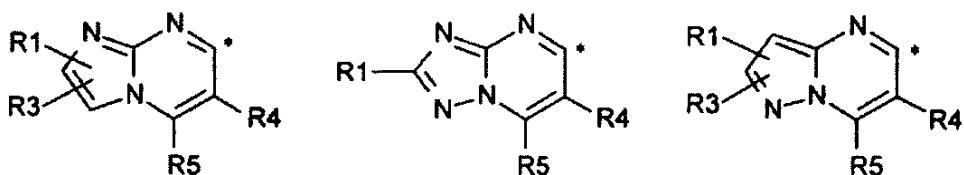


10

[式中、

B 環及びこれが縮合するピリミジンは、

【化2】



10

から選択される環系を形成し、

*は、結合点を示し、

R1が、水素、ハロゲン、ヒドロキシで置換されていてもよい1-4Cアルキル、NR10R11、-SR2、SOR2、SO2R2、3-7Cシクロアルキル、COOR2、1-4Cアルコキシ、又は1個の窒素原子を含む6員単環ヘテロアリーレンであり、

R2が、1-4Cアルキルであり、

R3が、水素、1-4Cアルコキシ、又はハロゲンであり、

R4が、フェニルであり、ここで、R4は、R5Aで1若しくは2回置換されていてもよく、

20

R5Aが、ハロゲンであり、

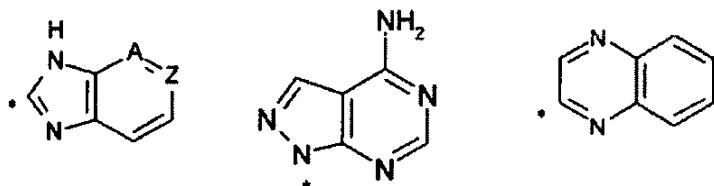
R5が、水素、NR10R11、又は1-4Cアルキルであり、

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、2-ピリジニレン、又は

【化3】



30

[式中、Aは、-N=又は-CH=であり、Zは、-N=又は-CR8=である。]

から選択される縮合環系であり、

*は、結合点を示し、

R8が、水素、シアノ、ハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ、又は1-4Cアルキルであり、

40

Yが、水素、2-ピリジニル、3-ピリジニル、2-ピラジン、又は2-ピリミジンであり、ここで、ヘテロアリールはR9で1又は2回以上独立して置換されていてもよく、さらにR9Aで置換されていてもよく、

R9が、1-4Cアルキル、ハロゲン、1-4Cハロアルキル又はヒドロキシであり、

R9Aは、1-4Cアルキル、又はハロゲンであり、

nが、1又は2であり、

mが、1又は2であり、

ただし、

nが2であり、かつ、mが2であり、かつ

50

Wが5員单環ヘテロアリーレンであり、かつ
 R4がフェニルである時、
 R1はS R2、S O R2、又はS O2 R2でなければならないか、又は
 R4はR5 Aで置換されなければならないか、又は
 R9はヒドロキシ又は1-4Cハロアルキルでなければならないか、
 R10/R11が、独立して、水素、1-4Cアルキル、又は3-7Cシクロアルキル
 である】

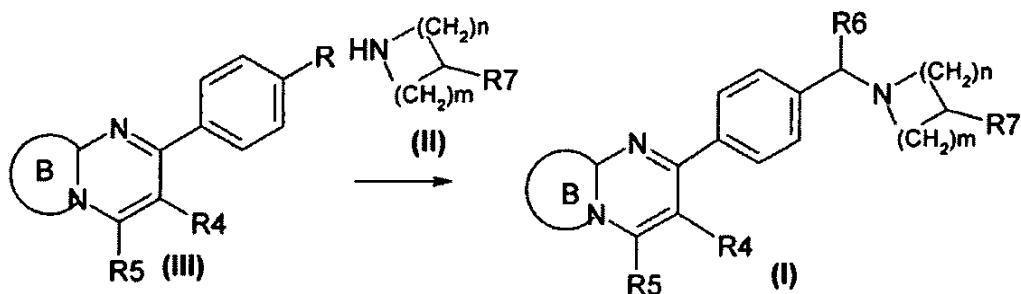
化合物、又は、該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩。

【請求項2】

10

一般式(I)の化合物を製造する方法であって、
 式(IIIA)のアルデヒド又はケトンを、アミン(II)又はその塩と反応させ、式(I)
 の化合物を得る

【化4】



20

[式中、B、R4、R5、R6、R7、m及びnは、請求項1と同義であり、Rは-C(O)R6である。]

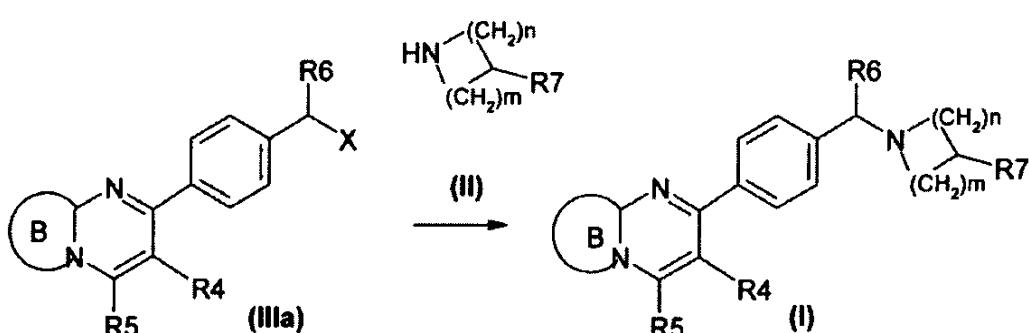
ことを特徴とする方法。

【請求項3】

30

一般式(I)の化合物を製造する方法であって、
 式(IIIAa)の化合物を、アミン(II)又はその塩と反応させ、式(I)の化合物
 を得る

【化5】



40

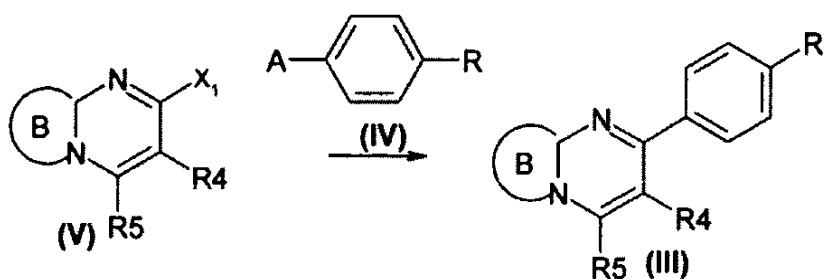
[式中、B、R4、R5、R6、R7、m及びnは、請求項1と同義であり、Xは、ヨウ素、臭素、塩素又はスルホン酸エステルである]

ことを特徴とする方法。

50

【請求項4】

一般式 (III) の化合物を製造する方法であって、
式 (V) の化合物を、式 (IV) の化合物と反応させ、式 (III) の化合物を得る
【化 6】



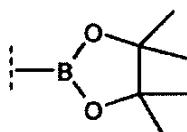
10

「式中、

A は - B (OH) 2 、 - Sn (1 - 4 C アルキル) 3 、 - ZnCl 、 - ZnBr 、 - ZnI 、 又は

【化7】

20



であり、

B、R4、R5及びR6は、請求項1と同義であり、Rは、-C(O)O(1-4Cアルキル)、-C(O)R6、-CH(R6)OH、又は-CH2R6であり、X1は、ヨウ素、臭素、塩素又は-O-S(0)2CF3である。1

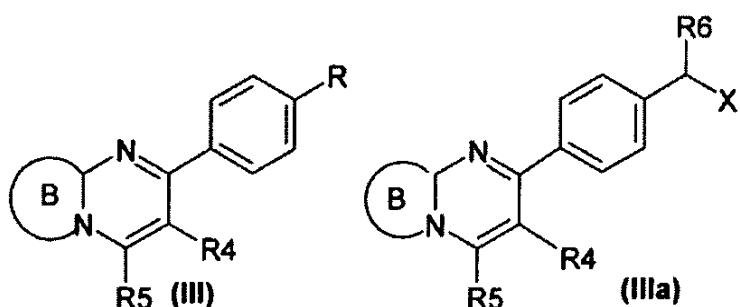
ことを特徴とする方法。

【請求項5】

一般式 (I I I) 及び (I I I a) :

【化 8】

30



40

[式中、 B 、 R₄ 、 R₅ 及び R₆ は、請求項 1 と同義であり、 R は、 -C(=O)OC(=O)-]

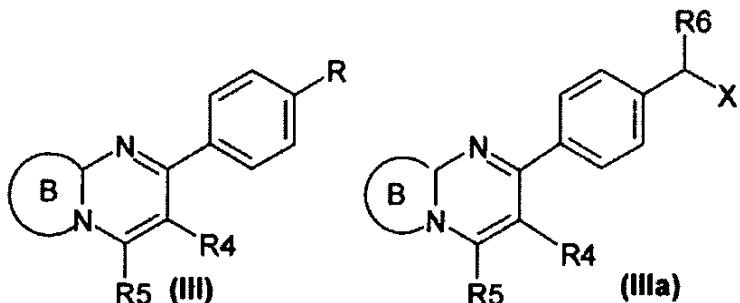
50

4 C アルキル)、-C(O)R₆、-CH(R₆)OH、又は-CH₂R₆であり、Xはヨウ素、臭素、塩素又はスルホン酸エステルである。]の化合物。

【請求項 6】

一般式(I)の化合物を製造するための、一般式(III)及び(IIIa)：

【化9】



[式中、B、R₄、R₅及びR₆は、請求項1と同義であり、Rは、-C(O)O(1-4 Cアルキル)、-C(O)R₆、-CH(R₆)OH、又は-CH₂R₆であり、Xはヨウ素、臭素、塩素又はスルホン酸エステルである。]の化合物の使用。

【請求項 7】

疾患の治療又は予防のための、請求項1に記載の一般式(I)の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 8】

疾患が、過剰増殖性疾患及び/又はアポトーシスの誘導に応答性の疾患である、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

過剰増殖性疾患及び/又はアポトーシスの誘導に応答性の疾患が、癌である、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

請求項1に記載の少なくとも1種の一般式(I)の化合物を、少なくとも1種の医薬的に許容し得る助剤とともに含む医薬組成物。

【請求項 11】

請求項1に記載の一般式(I)の化合物から選択される1種又は2種以上の第1の活性成分と、化学療法抗癌剤及び標的特異性抗癌剤から選択される1種又は2種以上の第2の活性成分とを含む組合せ。

【請求項 12】

良性及び/又は悪性腫瘍の治療のための医薬組成物を製造するための、請求項1に記載の一般式(I)の化合物の使用。

【請求項 13】

癌の治療のための医薬組成物を製造するための、請求項1に記載の一般式(I)の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬組成物の製造のために医薬業界で使用される縮合ピリミジン化合物に関する。

10

20

30

40

50

【背景技術】**【0002】**

癌は、米国において2番目に大きな死因であり、年間45万人の死亡例がある。癌の環境的及び遺伝的な推定原因のうち幾つかの同定において大きな進展が見られるが、癌や関連疾患を標的とする追加の治療法に対するニーズがある。特に成長／増殖の調節異常に関連する疾患の治療法に対するニーズがある。

【0003】

癌は、アポトーシスに対する生存／耐性の増強及び無限の増殖能力のような後天性の機能を有する細胞の選択プロセス後に発生する複雑な疾患である。したがって、樹立された腫瘍の明確な特徴に注目した癌治療のための薬剤を開発することが好ましい。

10

【0004】

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ている1つの経路は、受容体チロシンキナーゼ様血小板由来増殖因子受容体（PDGF-R）、ヒト表皮増殖因子2／3受容体（HER2／3）又はインスリン様増殖因子1受容体（IGF-1R）を含む。それぞれをリガンドで活性化すると、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、細胞成長、増殖及び生存のコントロールに重要であり、腫瘍の進行の動因となる。従って、セリン-スレオニン特異的シグナル伝達キナーゼのクラス内で、Akt（プロテインキナーゼB；PKB）は、そのアイソエンザイムAkt1（PKBα）、Akt2（PKBβ）及びAkt3（PKBγ）とともに、治療的介入にとって極めて重要である。Aktは主にPI3-キナーゼ依存的に活性化され、この活性化は腫瘍サブレッサーであるPTEN（ホスファターゼとテンシンホモログ）（これは、基本的にPI3Kの機能的アンタゴニストとして作用する）を介して制御される。

20

【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）を制御し、糖尿病や癌を含むヒトの疾患に関与する。この経路はしばしば、広範囲の腫瘍（例えば乳癌及び前立腺癌）において過剰に活性化される。アップレギュレーションは、受容体チロシンキナーゼ（例えばEGFR、HER2／3）（これは上流にあって直接活性化に関与するか、又はPTENの喪失のような、成分の一部の機能獲得変異体若しくは機能喪失変異体である）の過剰発現、又は構成性活性化に起因し得る。この経路は、ヒトの癌の他の経路（おそらくp53と網膜芽細胞腫経路は除かれる）より高頻度に、変異、増幅及び転位を含むゲノム変化の標的となる。PI3K／Akt経路の改変は、生物学的イベントのカスケードを開始させ、これが腫瘍進行、生存、血管形成、及び転移を推進する。

30

【0006】

Aktキナーゼの活性化は栄養摂取の上昇を促進し、細胞をグルコース依存性代謝型に変換し、これが脂質前駆体やアミノ酸を、細胞成長や増殖を支持するアナボリックプロセスに向ける。Aktが過剰活性化されたこれらの代謝物表現型は、好気的解糖系への代謝変換（ワールブルグ効果）を示す悪性腫瘍を引き起こす。この点でPI3K／Akt経路は、グルコース枯渇や低酸素のような不利な増殖条件にもかかわらず、生存の中心となると考えられる。

40

【0007】

活性化されたPI3K／Akt経路のさらなる態様は、プログラムされた細胞死（「アポトーシス」）から細胞を防御することであり、従って生存シグナルを伝達すると考えられる。腫瘍細胞中で抗アポトーシスシグナル伝達の調節物質として作用して、PI3K／Akt経路（特にAkt自体）は、癌治療の標的となる。活性化Aktは、細胞生存、タンパク質合成、又は細胞移動のような異なるシグナル伝達経路に影響を与えるいくつかの標的（例えば、BAD、GSK3、又はFKHL1）をリン酸化し制御する。PI3K／Akt経路はまた、従来の抗癌療法に対する腫瘍細胞の耐性において主要な役割を果た

50

す。従って P i 3 K / A k t 経路をブロックすることは、腫瘍細胞の増殖阻害（例えば、代謝作用の阻害により）とアポトーシス促進物質に対する感作を同時に可能にするであろう。A k t 阻害は、トレイル（Traill）、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性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／分子的改変に依存して、A k t インヒビターは、単独療法においてもアポトーシス性細胞死滅を誘導する可能性がある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 8】

国際特許出願 WO 2004096131、WO 005100344、WO 2006036395、WO 2006065601、WO 2006091395、及び WO 2006135627において、A k t インヒビターが記載されている。最近の開示において Y. Li ら（Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 834-836、及びそこに引用された文献）は、最適な A k t インヒビターを見つけることの難しさを詳述している。多くの疾患状況（例えば癌）において A k t インヒビターが応用できるなら、現在利用できるものへの新しい別の A k t インヒビターの提供は、極めて好ましいものとなるであろう。

10

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 9】

上記課題は、別の A k t インヒビターの提供により解決される。今回、以下で詳述される新しい縮合ピリミジン化合物が A k t インヒビターとしての活性を有することが見出された。

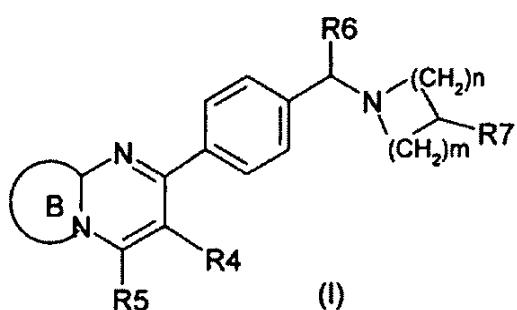
20

【0 0 1 0】

第 1 の態様において、本発明は、式（I）：

【0 0 1 1】

【化 1】



30

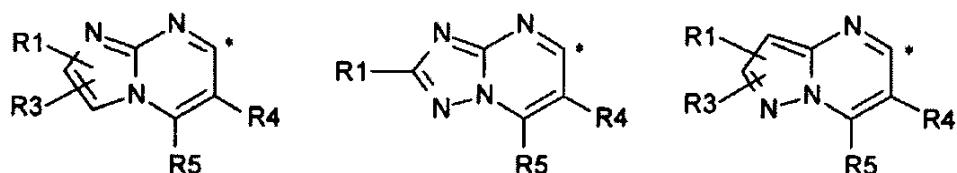
【0 0 1 2】

[式中、B 環及びこれが縮合するピリミジンは、

【0 0 1 3】

【化 2】

40



50

【0014】

から選択される環系を形成し、

* は、結合点を示し、

R 1 は、水素、1 - 4 C アルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ - 又はジ - 1 - 4 C アルキルアミノで置換されていてもよい)、ハロゲン、アミノ、- S R 2、- S O - R 2、S O₂ - R 2、トリフルオロメチル、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、1 - 4 C アルコキシ(ハロゲンで置換されていてもよい)、3 - 7 C シクロアルコキシ、N R 1 0 R 1 1、- C (O) N R 1 2 R 1 3、- C (N H) N H 2、- C (O) O R 2、又は1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい5若しくは6員单環ヘテロアリーレンであり、

R 2 は、水素、1 - 4 C アルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ - 又はジ - 1 - 4 C アルキルアミノで置換されていてもよい)、又は3 - 7 C シクロアルキルであり、

R 3 は、水素、1 - 4 C アルキル、ハロゲン、又は1 - 4 C アルコキシであり、

R 4 は、フェニル、チエニル、ピリジニル、チアゾリル、又はオキサゾリルであり、ここで、R 4 は、R 5 A で1又は2回独立して置換されていてもよく、

R 5 A は、1 - 4 C アルキル、ハロゲン、1 - 4 C アルコキシ、又はN R 1 0 R 1 1 あり、

R 5 は、水素、1 - 4 C アルキル、ハロゲン、1 - 4 C アルコキシ、N R 1 0 R 1 1、又は3 - 7 C シクロアルキルであり、

R 6 は、水素、又は1 - 4 C アルキルであり、

R 7 は、- W - Y であり、

W は、1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい5若しくは6員单環ヘテロアリーレン、又は1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい二環ヘテロアリーレンであり、ここで、5若しくは6員单環ヘテロアリーレン及び二環ヘテロアリーレンは、R 8 で置換されていてもよく、

R 8 は、水素、1 - 4 C アルキル、3 - 7 C シクロアルキル、1 - 4 C ハロアルキル、N R 1 0 R 1 1、1 - 4 C アルコキシ、シアノ、ハロゲン、又はヒドロキシであり、

Y は、水素、アリール、又は1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい5若しくは6員单環ヘテロアリールであり、ここで、アリール又はヘテロアリールは、R 9 で1又は2回以上独立して置換されていてもよく、さらにR 9 A で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、ハロゲン、ヒドロキシ、1 - 4 C ハロアルキル、N R 1 0 R 1 1、シアノ、又は- C (O) N H 2 であり、

R 9 A は、1 - 4 C アルキル、又はハロゲンであり、

n は、1又は2であり、

m は、1又は2であり、

ただし、

n が2であり、かつ、m が2であり、かつ

W が5員单環ヘテロアリーレンであり、かつ

R 4 がフェニル又はチエニルである時、

A :

R 1 は、S R 2、S O R 2、又はS O₂ R 2 でなければならないか、又は

B :

R 4 は、R 5 A で置換されなければならないか、又は

C :

R 5 は、ハロゲンでなければならないか、又は

D :

10

20

40

50

R 9 は、ヒドロキシ、1 - 4 C ハロアルキル、N R 1 0 R 1 1、シアノ、又は-C(O)NH₂でなければならず、

R 1 0、R 1 1 は、同一又は異なって、水素、1 - 4 C アルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1 - 4 C アルキルアミノで置換されていてもよい)、又は3 - 7 C シクロアルキルであり、

R 1 2、R 1 3 は、同一又は異なって、水素、1 - 4 C アルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1 - 4 C アルキルアミノで置換されていてもよい)、又は3 - 7 C シクロアルキルである。]

の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩に関する。

10

【0015】

本発明の別の態様は、

R 1 が、水素、1 - 4 C アルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1 - 4 C アルキルアミノで置換されていてもよい)、ハロゲン、アミノ、-S R 2、トリフルオロメチル、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、1 - 4 C アルコキシ(ハロゲンで置換されていてもよい)、3 - 7 C シクロアルコキシ、N R 1 0 R 1 1、-C(O)NR 1 2 R 1 3、-C(NH)NH₂、-C(O)OR 2、又は1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい5若しくは6員单環ヘテロアリーレンであり、

20

R 2 が、水素、1 - 4 C アルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1 - 4 C アルキルアミノで置換されていてもよい)、又は3 - 7 C シクロアルキルであり、

R 3 が、水素、1 - 4 C アルキル、又はハロゲンであり、

R 4 が、フェニル、チエニル、ピリジニル、チアゾリル、又はオキサゾリルであり、ここで、R 4 は、R 5 A で置換されていてもよく、

R 5 A が、1 - 4 C アルキル、ハロゲン、1 - 4 C アルコキシ、又はN R 1 0 R 1 1 であり、

R 5 が、水素、1 - 4 C アルキル、ハロゲン、1 - 4 C アルコキシ、N R 1 0 R 1 1、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、

30

R 7 が、-W-Y であり、

Wが、1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい5若しくは6員单環ヘテロアリーレンであるか、又は1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい二環ヘテロアリーレンであり、ここで、二環ヘテロアリーレンは、R 8 で置換されていてもよく、

R 8 が、水素、1 - 4 C アルキル、3 - 7 C シクロアルキル、1 - 4 C ハロアルキル、N R 1 0 R 1 1、1 - 4 C アルコキシ、シアノ、ハロゲン、又はヒドロキシであり、

Yが、水素、アリール、又は1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい5若しくは6員单環ヘテロアリールであり、ここで、アリール又はヘテロアリールは、R 9 で置換されていてもよく、

40

R 9 が、1 - 4 C アルキル、1 - 4 C アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、1 - 4 C ハロアルキル、N R 1 0 R 1 1、シアノ、又は-C(O)NH₂であり、

n が、1 又は 2 であり、

m が、1 又は 2 であり、ただし、n が 2 であり、かつ、m が 2 である時、W は、5 員单環ヘテロアリーレンではなく、

R 1 0、R 1 1 が、同一又は異なって、水素、1 - 4 C アルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1 - 4 C アルキルアミノで置換されていてもよい)、又は3 - 7 C シクロアルキルであり、

50

R 12、R 13が、同一又は異なって、水素、1 - 4 Cアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1 - 4 Cアルキルアミノで置換されていてもよい)、又は3 - 7 Cシクロアルキルである。

上記式(I)の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩である。

【0016】

本発明の別の態様は、

R 1が、水素、1 - 4 Cアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1 - 4 Cアルキルアミノで置換されていてもよい)、ハロゲン、アミノ、-S R 2、トリフルオロメチル、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、1 - 4 Cアルコキシ(ハロゲンで置換されていてもよい)、3 - 7 Cシクロアルコキシ、N R 10 R 11、-C(O)NR 12 R 13、-C(NH)NH 2、-C(O)OR 2、又は1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい⁵若しくは6員単環ヘテロアリーレンであり、

R 2が、水素、1 - 4 Cアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1 - 4 Cアルキルアミノで置換されていてもよい)、又は3 - 7 Cシクロアルキルであり、

R 3が、水素、1 - 4 Cアルキル、又はハロゲンであり、

R 4が、フェニル、チエニル、ピリジニル、チアゾリル、又はオキサゾリルであり、ここで、フェニル及びチエニルは、R 5 Aで置換されており、ピリジニル、チアゾリル、又はオキサゾリルは、R 5 Aで置換されていてもよく、

R 5 Aが、1 - 4 Cアルキル、ハロゲン、1 - 4 Cアルコキシ、又はN R 10 R 11であり、

R 5が、水素、1 - 4 Cアルキル、ハロゲン、1 - 4 Cアルコキシ、N R 10 R 11、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個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい⁵若しくは6員単環ヘテロアリーレンであるか、又は1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい二環ヘテロアリーレンであり、ここで、二環ヘテロアリーレンは、R 8で置換されていてもよく、

R 8が、水素、1 - 4 Cアルキル、3 - 7 Cシクロアルキル、1 - 4 Cハロアルキル、N R 10 R 11、1 - 4 Cアルコキシ、シアノ、ハロゲン、又はヒドロキシであり、

Yが、水素、アリール、又は1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい⁵若しくは6員単環ヘテロアリールであり、ここで、アリール又はヘテロアリールは、R 9で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、ハロゲン、ヒドロキシ、1 - 4 Cハロアルキル、N R 10 R 11、シアノ、又は-C(O)NH 2であり、

nが、1又は2であり、

mが、1又は2であり、

R 10、R 11が、同一又は異なって、水素、1 - 4 Cアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1 - 4 Cアルキルアミノで置換されていてもよい)、又は3 - 7 Cシクロアルキルであり、

R 12、R 13が、同一又は異なって、水素、1 - 4 Cアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1 - 4 Cアルキルアミノで置換されていてもよい)、又は3 - 7 Cシクロアルキルである、

上記式(I)の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩である。

10

20

30

40

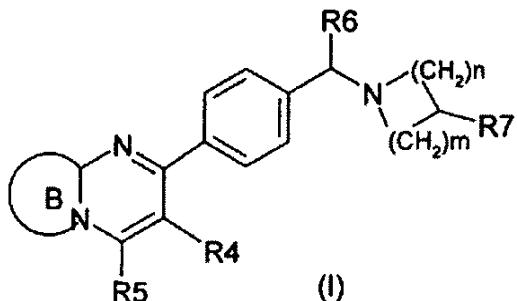
50

【0017】

式(I)：

【0018】

【化3】



【0019】

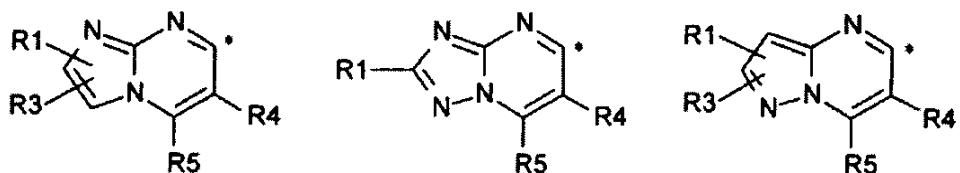
[式中、

B環及びこれが縮合するピリミジンは、

【0020】

【化4】

20



【0021】

30

から選択される環系を形成し、

*は、結合点を示し、

R1は、水素、1-4Cアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4Cアルキルアミノで置換されていてもよい)、ハロゲン、アミノ、-SR2、-SO-R2、SO₂-R2、トリフルオロメチル、シアノ、3-7Cシクロアルキル、1-4Cアルコキシ、NR₁₀R₁₁、-C(O)NR₁₂R₁₃、-C(NH)NH₂、-C(O)OR₂、又は1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい5若しくは6員单環ヘテロアリーレンであり、

R2は、水素、1-4Cアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4Cアルキルアミノで置換されていてもよい)、又は3-7Cシクロアルキルであり、

R3は、水素、1-4Cアルキル、ハロゲン、又は1-4Cアルコキシであり、

R4は、フェニルであり、ここで、R4は、R5Aで1若しくは2回独立して置換されていてもよく、

R5Aは、ハロゲンであり、

R5は、水素、1-4Cアルキル、又はNR₁₀R₁₁であり、

R6は、水素であり、

R7は、-W-Yであり、

Wは、1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい5若しくは6員单環ヘテロアリーレンで

40

50

あるか、又は1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい二環ヘテロアリーレンであり、ここで、二環ヘテロアリーレンは、R8で置換されていてもよく、

R8は、水素、1-4Cアルキル、3-7Cシクロアルキル、1-4Cハロアルキル、NR10R11、1-4Cアルコキシ、シアノ、ハロゲン、又はヒドロキシであり、

Yは、水素、アリール、又は1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい5若しくは6員単環ヘテロアリールであり、ここで、アリール又はヘテロアリールは、R9で置換されていてもよく、さらにR9Aで置換されていてもよく、

R9は、1-4Cアルキル、又はハロゲンであり、

nは、1又は2であり、

mは、1又は2であり、

ただし、

nが2であり、かつ、mが2であり、かつ

Wが5員単環ヘテロアリーレンであり、かつ

R4がフェニル又はチエニルである時、

A：

R1は、SR2、SOR2、又はSO2R2でなければならないか、又は

B：

R4は、R5Aで置換されなければならないか、又は

C：

R5は、ハロゲンでなければならないか、又は

D：

R9は、ヒドロキシ、1-4Cハロアルキル、NR10R11、シアノ、又は-C(O)NH2でなければならない、

R10、R11は、同一又は異なって、水素、1-4Cアルキル、又は3-7Cシクロアルキルであり、

R12、R13は、同一又は異なって、水素、1-4Cアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4Cアルキルアミノで置換されていてもよい)、又は3-7Cシクロアルキルである。】

の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩。

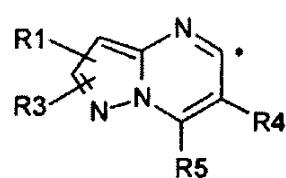
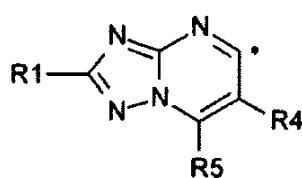
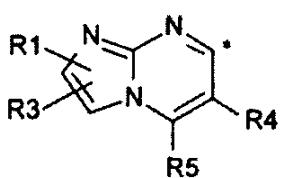
【0022】

本発明の別の態様は、

B環及びこれが縮合するピリミジンが、

【0023】

【化5】



【0024】

から選択される環系を形成し、

R1が、水素、ハロゲン、1-4Cアルキル(ヒドロキシで置換されていてもよい)、NR10R11、-SR2、3-7Cシクロアルキル、COOR2、1個の窒素原子を含む6員单環ヘテロアリーレン、又は1-4Cアルコキシであり、

10

20

30

40

50

R 2 が、1 - 4 C アルキルであり、

R 3 が、水素、1 - 4 C アルコキシ、1 - 4 C アルキル、又はハロゲンであり、

R 4 が、フェニルであり、ここで、R 4 は、R 5 A で1又は2回置換されていてもよく

R 5 A が、ハロゲンであり、

R 5 が、水素、N R 1 0 R 1 1、又は1 - 4 C アルキルであり、

R 6 が、水素であり、

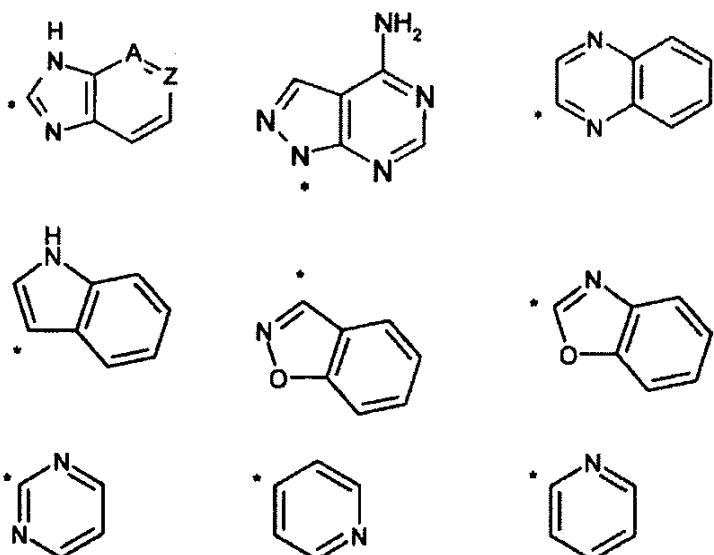
R 7 が、W - Y であり、

W が、1, 2, 4 - トリアゾリレン、又は

【0025】

10

【化6】



20

【0026】

30

[式中、A は - N = 又は - C H = であり、Z は - N = 又は - C R 8 = であり、それぞれ R 8 で置換されていてもよい。]

から選択される縮合環系であり、

R 8 が、シアノ、ハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ、1 - 4 C アルコキシ、又は 1 - 4 C アルキルであり、

Y が、水素、2 - ピリジニル、3 - ピリジニル、4 - ピリジニル、2 - ピラジニル、又は 2 - ピリミジニルであり、

R 9 が、1 - 4 C アルキル、又はハロゲンであり、

n が、1 又は 2 であり、

m が、1 又は 2 であり、

ただし、

n が 2 であり、かつ、m が 2 であり、かつ

W が 5 員单環ヘテロアリーレンであり、かつ

R 4 がフェニル又はチエニルである時、

A :

R 1 は、S R 2、S O R 2、又は S O 2 R 2 でなければならないか、又は

B :

R 4 は、R 5 A で置換されなければならないか、又は

C :

R 5 は、ハロゲンでなければならないか、又は

40

50

D :

R 9 は、ヒドロキシ、1 - 4 C ハロアルキル、N R 1 0 R 1 1、シアノ、又は - C (O) N H 2 でなければならず、

R 1 0 / R 1 1 が、独立して、水素、1 - 4 C アルキル、又は3 - 7 C シクロアルキルである、

請求項 1 の式 (I) の化合物、又は該化合物のN - オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N - オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩である。

【 0 0 2 7 】

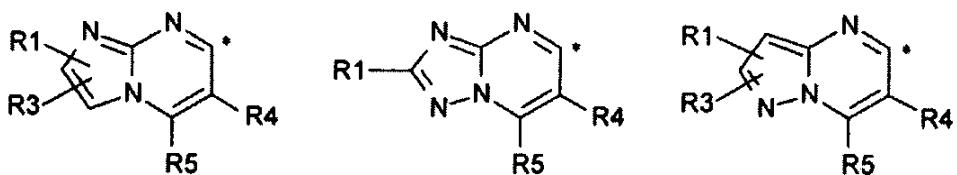
本発明の別の態様は、

B 環及びこれが縮合するピリミジンが、

10

【 0 0 2 8 】

【化 7】



20

【 0 0 2 9 】

から選択される環系を形成し、

R 1 が、水素、ハロゲン、1 - 4 C アルキル（ヒドロキシで置換されていてもよい）、N R 1 0 R 1 1、- S R 2、3 - 7 C シクロアルキル、C O O R 2、1 個の窒素原子を含む6員単環ヘテロアリーレン、又は1 - 4 C アルコキシであり、

R 2 が、1 - 4 C アルキルであり、

R 3 が、水素、1 - 4 C アルコキシ、1 - 4 C アルキル、又はハロゲンであり、

R 4 が、フェニルであり、ここで、R 4 は、R 5 A で1又は2回置換されていてもよく

、
R 5 A が、ハロゲンであり、

30

R 5 が、水素、N R 1 0 R 1 1、又は1 - 4 C アルキルであり、

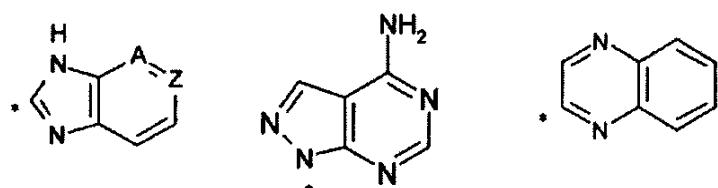
R 6 が、水素であり、

R 7 が、W - Y であり、

W が、1 , 2 , 4 - トリアゾリレン、又は

【 0 0 3 0 】

【化 8】



40

【 0 0 3 1 】

[式中、A は - N = 又は - C H = であり、Z は - N = 又は - C R 8 = であり、それぞれ R 8 で置換されていてもよい。]

から選択される縮合環系であり、

R 8 が、シアノ、ハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ、1 - 4 C アルコキシ、又は

50

1 - 4 C アルキルであり、

Y が、水素、2 - ピリジニル、3 - ピリジニル、4 - ピリジニル、2 - ピラジニル、又は2 - ピリミジニルであり、

R 9 が、1 - 4 C アルキル、又はハロゲンであり、

n が、1 又は 2 であり、

m が、1 又は 2 であり、

ただし、

n が 2 であり、かつ、m が 2 であり、かつ

W が 5 員单環ヘテロアリーレンであり、かつ

R 4 がフェニル又はチエニルである時、

10

A :

R 1 は、S R 2、S O R 2、又はS O 2 R 2 でなければならないか、又は

B :

R 4 は、R 5 A で置換されなければならないか、又は

C :

R 5 は、ハロゲンでなければならないか、又は

D :

R 9 は、ヒドロキシ、1 - 4 C ハロアルキル、N R 1 0 R 1 1、シアノ、又は-C(=O)NH₂ でなければならない、

R 1 0 / R 1 1 が、独立として、水素、1 - 4 C アルキル、又は3 - 7 C シクロアルキルである、

20

請求項 1 の式 (I) の化合物、又は該化合物のN - オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N - オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩である。

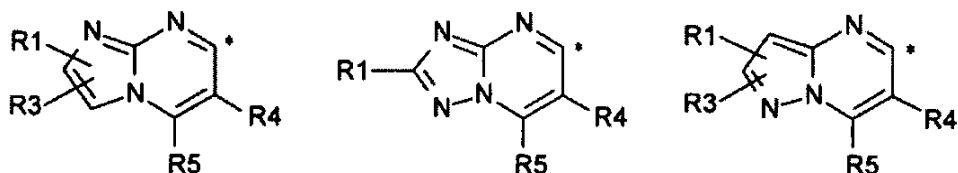
【0032】

本発明の別の態様は、

B 環及びこれが縮合するピリミジンが、

【0033】

【化9】



【0034】

から選択される環系を形成し、

R 1 が、水素、臭素、塩素、フッ素、1 - 3 C アルキル、ヒドロキシメチル、メトキシ、N R 1 0 R 1 1、-S - R 2、-S O R 2、S O 2 R 2、3 - 4 C シクロアルキル、C O O R 2、又は1個の窒素原子を含む6員单環ヘテロアリーレンであり、

40

R 2 が、メチルであり、

R 3 が、水素、臭素、又はメトキシであり、

R 4 が、フェニルであり、ここで、R 4 は、R 5 A で1又は2回置換されていてもよく

、

R 5 A が、フッ素であり、

R 5 が、水素、N R 1 0 R 1 1、又はメチルであり、

R 6 が、水素であり、

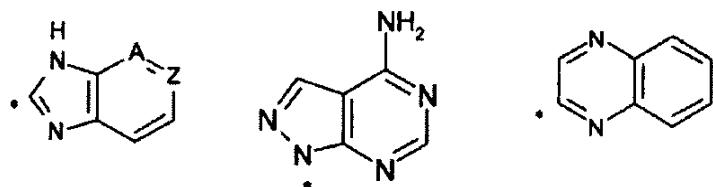
R 7 が、W - Y であり、

W が、1, 2, 4 - トリアゾリレン、又は

50

【0035】

【化10】



10

【0036】

[式中、 A は $-\text{N}=$ 又は $-\text{CH}=$ であり、 Z は $-\text{N}=$ 又は $-\text{CR}8=$ であり、それぞれ $\text{R}8$ で置換されていてもよい。]

から選択される縮合環系であり、

$\text{R}8$ が、シアノ、フッ素、トリフルオロメチル、又はアミノであり、

Y が、水素、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-ピラジニル、又は2-ピリミジニルであり、

$\text{R}9$ が、メチル、又は塩素であり、

n が、1又は2であり、

m が、1又は2であり、

ただし、

n が2であり、かつ、 m が2であり、かつ

W が5員单環ヘテロアリーレンであり、かつ

$\text{R}4$ がフェニル又はチエニルである時、

A :

$\text{R}1$ は、 $\text{SR}2$ でなければならないか、又は

B :

$\text{R}4$ は、 $\text{R}5\text{A}$ で置換されなければならず、

$\text{R}10/\text{R}11$ が、独立して、水素、1-3Cアルキル、又はシクロブチルである、

請求項1の式(I)の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩である。

【0037】

本発明の好適な一態様は、実施例で明確に開示した全ての残基のサブコンビネーションから導かれる化合物群である。

【0038】

優先権の基礎であるEP09075072.0及びEP09152914.9(米国の場合、これらは参照により本明細書に組み込まれる)で言及されているように、本発明の幾つかの別の態様は、次の通りである:

A :

式(I) :

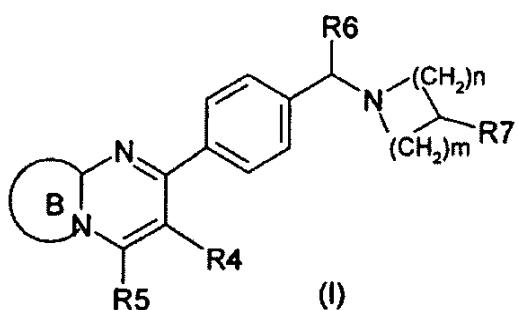
【0039】

20

30

40

【化11】



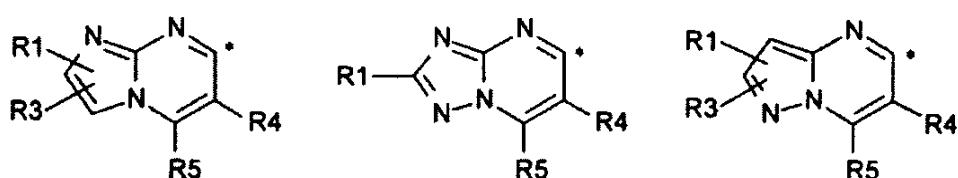
【0040】

[式中、

B環及びこれが縮合するピリミジンは、

【0041】

【化12】



【0042】

から選択される環系を形成し、

*は、結合点を示し、

R1は、水素、1-4Cアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4Cアルキルアミノで置換されていてもよい)、ハロゲン、アミノ、-SR2、トリフルオロメチル、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、1-4Cアルコキシ(ハロゲンで置換されていてもよい)、3-7Cシクロアルコキシ、NR10R11、-C(O)NR12R13、-C(NH)NH2、-C(O)OR2、又は1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい⁵若しくは6員単環ヘテロアリーレンであり、

R2は、水素、1-4Cアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4Cアルキルアミノで置換されていてもよい)、又は3-7Cシクロアルキルであり、

R3は、水素、1-4Cアルキル、又はハロゲンであり、

R4は、フェニル、チエニル、ピリジニル、チアゾリル、又はオキサゾリルであり、ここで、R4は、R5Aで置換されていてもよく、

R5Aは、1-4Cアルキル、ハロゲン、1-4Cアルコキシ、又はNR10R11であり、

R5は、水素、1-4Cアルキル、ハロゲン、1-4Cアルコキシ、NR10R11、又は3-7Cシクロアルキルであり、

R6は、水素、又は1-4Cアルキルであり、

R7は、-W-Yであり、

Wは、1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若し

20

30

40

50

くは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい5若しくは6員単環ヘテロアリーレンであるか、又は1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい二環ヘテロアリーレンであり、ここで、二環ヘテロアリーレンは、R 8で置換されていてもよく、

R 8は、水素、1-4Cアルキル、3-7Cシクロアルキル、1-4Cハロアルキル、NR 10R 11、1-4Cアルコキシ、シアノ、ハロゲン、又はヒドロキシであり、

Yは、水素、アリール、又は1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい5若しくは6員単環ヘテロアリールであり、ここで、アリール又はヘテロアリールは、R 9で置換されていてもよく、

R 9は、1-4Cアルキル、1-4Cアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、1-4Cハロアルキル、NR 10R 11、シアノ、又は-C(O)NH₂であり、

nは、1又は2であり、

mは、1又は2であり、

ただし、

nが2であり、かつ、mが2である時、Wは、5若しくは6員単環ヘテロアリーレンではなく、

R 10、R 11は、同一又は異なって、水素、1-4Cアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4Cアルキルアミノで置換されていてもよい)、又は3-7Cシクロアルキルであり、

R 12、R 13は、同一又は異なって、水素、1-4Cアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4Cアルキルアミノで置換されていてもよい)、又は3-7Cシクロアルキルである。]

の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩。

【0043】

B：

上記式(I)の化合物

[式中、

R 4は、フェニル、チエニル、ピリジニル、チアゾリル、又はオキサゾリルであり、ここで、フェニル及びチエニルはR 5Aで置換されており、ピリジニル、チアゾリル、又はオキサゾリルはR 5Aで置換されていてもよく、

R 7は、-W-Yであり、

Wは、1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい5若しくは6員単環ヘテロアリーレンであり、

Yは、1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい5若しくは6員単環ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは、R 9で置換されており、さらにR 9Aで置換されていてもよく、

R 9Aは、1-4Cアルキル、又はハロゲンであり、

nは2であり、

mは2であり、

そして、その他の全ての残基は上記態様Aで定義した通りである。]。

【0044】

C：

上記式(I)の化合物

[式中、

R 1は、水素、1-4Cアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4Cアルキルアミノで置換されていてもよい)、ハロゲン、アミノ、トリフルオロメチ

10

20

30

40

50

ル、シアノ、3 - 7 C シクロアルキル、1 - 4 C アルコキシ(ハロゲンで置換されていてもよい)、NR10R11、-C(O)NR12R13、又は-C(O)OR2であり、

R2は、水素又は1 - 4 C アルキルであり、

R3は、水素、1 - 4 C アルキル、又はハロゲンであり、

R4は、フェニル、チエニル、ピリジニル、チアゾリル、又はオキサゾリルであり、ここで、R4はR5Aで置換されていてもよく、

R5Aは、1 - 4 C アルキル、ハロゲン、1 - 4 C アルコキシ、又はNR10R11であり、

R5は、水素、1 - 4 C アルキル、ハロゲン、1 - 4 C アルコキシ、NR10R11、又は3 - 7 C シクロアルキルであり、

R6は、水素、又は1 - 4 C アルキルであり、

R7は、-W-Yであり、

Wは、1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい⁵若しくは6員単環ヘテロアリーレンであるか、又は1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい二環ヘテロアリーレンであり、ここで、二環ヘテロアリーレンはR8で置換されていてもよく、

R8は、水素、1 - 4 C アルキル、1 - 4 C ハロアルキル、NR10R11、1 - 4 C アルコキシ、シアノ、ハロゲン、又はヒドロキシであり、

Yは、水素、アリール、又は1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい⁵若しくは6員単環ヘテロアリールであり、ここで、アリール又はヘテロアリールは、R9で置換されていてもよく、

R9は、1 - 4 C アルキル、1 - 4 C アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、1 - 4 C ハロアルキル、NR10R11、シアノ、又は-C(O)NH2であり、

nは、1又は2であり、

mは、1又は2であり、ただし、nが2であり、かつ、mが2である時、Wは、5若しくは6員単環ヘテロアリーレンではなく、

R10、R11は、同一又は異なって、水素又は1 - 4 C アルキルであり、

R12、R13は、同一又は異なって、水素又は1 - 4 C アルキルである。】

又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩。

【0045】

D :

式(I)の化合物

[式中、

R1は、水素、1 - 4 C アルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1 - 4 C アルキルアミノで置換されていてもよい)、ハロゲン、アミノ、トリフルオロメチル、シアノ、3 - 7 C シクロアルキル、1 - 4 C アルコキシ(ハロゲンで置換されていてもよい)、NR10R11、-C(O)NR12R13、又は-C(O)OR2であり、

R2は、水素、又は1 - 4 C アルキルであり、

R3は、水素、1 - 4 C アルキル、又はハロゲンであり、

R4は、フェニル、チエニル、ピリジニル、チアゾリル、又はオキサゾリルであり、ここで、フェニル及びチエニルはR5Aで置換されており、ピリジニル、チアゾリル、又はオキサゾリルはR5Aで置換されていてもよく、

R5Aは、1 - 4 C アルキル、ハロゲン、1 - 4 C アルコキシ、又はNR10R11であり、

R5は、水素、1 - 4 C アルキル、ハロゲン、1 - 4 C アルコキシ、NR10R11、又は3 - 7 C シクロアルキルであり、

R6は、水素、又は1 - 4 C アルキルであり、

10

20

30

40

50

R 7 は、 - W - Y であり、

W は、 1 個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される 1、 2 若しくは 3 個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 若しくは 6 員单環ヘテロアリーレンであり、

Y は、 1 個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される 1、 2 若しくは 3 個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 若しくは 6 員单環ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは R 9 で置換されており、さらに R 9 A で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、 ハロゲン、 ヒドロキシ、 1 - 4 C ハロアルキル、 N R 1 0 R 1 1、 シアノ、 又は - C (O) NH 2 であり、

10

R 9 A は、 1 - 4 C アルキル、 又はハロゲンであり、

n は 2 であり、

m は 2 であり、

R 1 0、 R 1 1 は、 同一又は異なって、 水素又は 1 - 4 C アルキルであり、

R 1 2、 R 1 3 は、 同一又は異なって、 水素又は 1 - 4 C アルキルである。]

又は該化合物の N - オキシド、 塩、 互変異性体、 若しくは立体異性体、 又は該 N - オキシド、 互変異性体、 若しくは立体異性体の塩である。

【 0 0 4 6 】

E :

上記式 (I) の化合物

20

[式中、

R 1 は、 水素、 1 - 4 C アルキル (ハロゲン、 ヒドロキシ、 アミノ、 モノ - 又はジ - 1 - 4 C アルキルアミノで置換されていてもよい)、 ハロゲン、 アミノ、 トリフルオロメチル、 シアノ、 3 - 7 C シクロアルキル、 1 - 4 C アルコキシ、 又は N R 1 0 R 1 1 であり、

R 2 は、 水素、 又は 1 - 4 C アルキルであり、

R 3 は、 水素、 1 - 4 C アルキル、 又はハロゲンであり、

R 4 は、 フェニル、 チエニル、 ピリジニル、 チアゾリル、 又はオキサゾリルであり、

R 5 は、 水素、 1 - 4 C アルキル、 1 - 4 C アルコキシ、 又は N R 1 0 R 1 1 であり、

R 6 は、 水素、 又は 1 - 4 C アルキルであり、

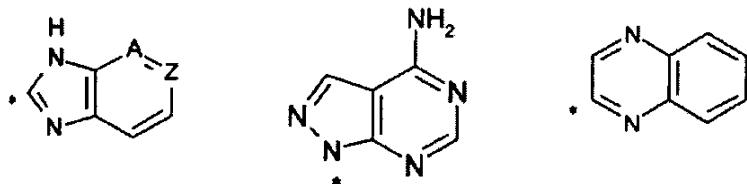
30

R 7 は、 - W - Y であり、

W は、 1 , 2 , 4 - トリアゾリレン、 又は

【 0 0 4 7 】

【 化 1 3 】



40

【 0 0 4 8 】

[式中、

* は、 結合点を示し、

A は、 C H、 又は N であり、

Z は、 N、 又は C R 8 である。]

から選択される二環ヘテロアリーレンであり、

R 8 は、 水素、 1 - 4 C アルキル、 1 - 4 C ハロアルキル、 N R 1 0 R 1 1、 1 - 4 C アルコキシ、 シアノ、 ハロゲン、 又はヒドロキシであり、

50

Yは、水素、アリール、又は1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい5若しくは6員単環ヘテロアリールであり、ここで、アリール又はヘテロアリールは、R 9で置換されていてもよく、

R 9は、1-4Cアルキル、1-4Cアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、1-4Cハロアルキル、NR10R11、シアノ、又は-C(O)NH2であり、

nは、1又は2であり、

mは、1又は2であり、ただし、nが2であり、かつ、mが2である時、Wは、5若しくは6員単環ヘテロアリーレンではなく、

R 10、R 11は、同一又は異なって、水素、又は1-4Cアルキルであり、

R 12、R 13は、同一又は異なって、水素、又は1-4Cアルキルである。】

又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩。

【0049】

F :

上記式(I)の化合物

[式中、

R 1は、水素、1-4Cアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4Cアルキルアミノで置換されていてもよい)、ハロゲン、アミノ、トリフルオロメチル、シアノ、3-7Cシクロアルキル、1-4Cアルコキシ、又はNR10R11であり

、

R 2は、水素、又は1-4Cアルキルであり、

R 3は、水素、1-4Cアルキル、又はハロゲンであり、

R 4は、フェニル、チエニル、ピリジニル、チアゾリル、又はオキサゾリルであり、

R 5は、水素、1-4Cアルキル、1-4Cアルコキシ、又はNR10R11であり、

R 6は、水素、又は1-4Cアルキルであり、

R 7は、-W-Yであり、

Wは、1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい5若しくは6員単環ヘテロアリーレンであり、

Yは、1個の窒素原子を含み、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1、2若しくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい5若しくは6員単環ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールはR 9で置換されており、

R 9は、ヒドロキシル、1-4Cハロアルキル、NR10R11、シアノ、又は-C(O)NH2であり、

nは2であり、

mは2であり、

R 10、R 11は、同一又は異なって、水素、又は1-4Cアルキルであり、

R 12、R 13は、同一又は異なって、水素、又は1-4Cアルキルである。】

又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩。

【0050】

G :

上記式(I)の化合物

[式中、

R 1は、水素、1-4Cアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、又はハロゲンであり、

R 3は、水素であり、

R 4は、フェニルであり、

R 5は、水素、又は1-4Cアルキルであり、

10

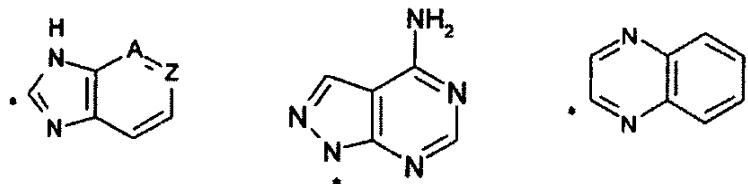
20

30

40

50

R 6 は、水素であり、
 R 7 は、 - W - Y であり、
 W は、 1 , 2 , 4 - トリアゾリレン、又は
 【0051】
 【化14】



10

【0052】

[式中、
 * は、結合点を示し、
 A は、 C H、又は N であり、
 Z は、 N、又は C R 8 である。]
 から選択される縮合環系であり、

20

R 8 は、水素、ハロゲン、1 - 4 C ハロアルキル、又はシアノであり、
 Y は、水素、又はピリジン - 2 - イル (R 9 で置換されていてもよい) であり、
 R 9 は、1 - 4 C アルキルであり、
 m、n は、両方とも 1 であるか、又は両方とも 2 であり、
 ただし、n が 2 であり、かつ、m が 2 である時、W は 1 , 2 , 4 - トリアゾリレンではない。]

又は該化合物の N - オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該 N - オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩。

【0053】

H :
 上記式 (I) の化合物
 [式中、
 R 1 は、水素、1 - 4 C アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、又はハロゲンであり、
 R 3 は、水素であり、
 R 4 は、フェニルであり、
 R 5 は、水素、又は1 - 4 C アルキルであり、
 R 6 は、水素であり、
 R 7 は、 - W - Y であり、

W は、1 , 2 , 4 - トリアゾリレンであり、
 Y は、ピリジニルであり、ここで、ピリジニルは R 9 で置換されており、
 R 9 は、ヒドロキシ、又は1 - 4 C ハロアルキルであり、
 n は 2 であり、
 m は 2 である。]

40

又は該化合物の N - オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該 N - オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩。

【0054】

I :
 上記式 (I) の化合物
 [式中、

50

R 1 は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、フルオロ、又はクロロであり、

R 3 は、水素であり、

R 4 は、フェニルであり、

R 5 は、水素、又はメチルであり、

R 6 は、水素であり、

R 7 は、-W-Yであり、

W は、1, 2, 4-トリアゾリレン、又は

【0055】

【化15】

10



【0056】

20

[式中、

* は、結合点を示し、

A は、C H、又はNであり、

Z は、N、又はC R 8 である。]

から選択される縮合環系であり、

R 8 は、水素、フルオロ、トリフルオロメチル、又はシアノであり、

Y は、水素、又はピリジン-2-イル (R 9 で置換されていてもよい) であり、

R 9 は、メチルであり、

m、n は、両方とも1であるか、又は両方とも2であり、

ただし、n が2であり、かつ、m が2である時、W は1, 2, 4-トリアゾリレンではない。]

又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩。

【0057】

J :

以下よりなる群から選択される、上記式(I)の化合物

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

2-メチル-6-フェニル-5-(4-{[3-5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]アゼチジン-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-シクロブチル-6-フェニル-5-(4-{[3-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)アゼチジン-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、

3-フルオロ-6-フェニル-7-(4-{[3-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)アゼチジン-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-{[3-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)アゼチジン-1-イル]メチル}フェニル)イミダゾ[1,

2, 4-トリアゾール-3-イル)アゼチジン-1-イル]メチル}フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン、

, 2 - a] ピリミジン、

【0058】

2 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン、

2 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン、

7 - { 4 - [4 - (6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - 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 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニトリル 10

、

2 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - キノキサリン、

【0059】

1 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン、

2 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニトリル 20

、

5 - { 4 - [4 - (6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - 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 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - 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、

2 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン、

【0060】

2 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン、 30

6 - フェニル - 5 - { 4 - [4 - (6 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - 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 - (6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - 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

、

1 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン、 40

2 - { 1 - [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) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニトリル、

【0061】

2 - メチル - 6 - フェニル - 5 - { 4 - [4 - (6 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - 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、

1 - { 1 - [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) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン、 50

5 - { 4 - [4 - (3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - 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、

又は、該化合物の N - オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は N - オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩。

【0062】

2 - メチル - 6 - フェニル - 5 - (4 - { 4 - [5 - (6 - トリフォルオロメチル - 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 - メチル - 6 - フェニル - 5 - (4 - { 4 - [5 - (4 - トリフォルオロメチル - 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 , 7 - ジメチル - 6 - フェニル - 5 - (4 - { 4 - [5 - (4 - トリフォルオロメチル - 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、

5 - (5 - { 1 - [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 } - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン - 2 - オール、

からなる群より選択される請求項 1 の化合物、又は該化合物の N - オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は N - オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩。 20

【0063】

本発明の別の態様は、上記態様 A ~ I と以下の限定との組合せである：

「 n が 2 であり、かつ、 m が 2 であり、かつ

W が 5 員单環ヘテロアリーレンであり、かつ

R 4 がフェニル又はチエニルである時、

A :

R 1 は、 S R 2 、 S O R 2 、又は S O 2 R 2 でなければならないか、又は

B :

R 4 は、 R 5 A で置換されなければならないか、又は

30

C :

R 5 は、ハロゲンでなければならないか、又は

D :

R 9 は、ヒドロキシ、 1 - 4 C ハロアルキル、 N R 1 0 R 1 1 、シアノ、又は - C (O) N H 2 でなければならない。」

【0064】

本発明の別の態様は、態様 A 、 C 及び E と、 n が 2 であり、かつ、 m が 2 である時、 W は 5 員单環ヘテロアリーレンではないというただし書きとの組合せである。

本明細書で用いられた限定は、 P C T / E P 2 0 0 8 / 0 6 0 6 9 0 (2 0 0 8 年 8 月 1 4 日に出願され、 2 0 0 9 年 2 月 1 9 日に公開 (W O 2 0 0 9 / 0 2 1 9 9 2) に起因する。 40

本発明の 1 つの態様は、実施例に開示される化合物、並びにそれらの合成のために使用される中間体である。

【0065】

1 つの最も好適な態様は、以下に記載される化合物である：

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

2 - メチル - 6 - フェニル - 5 - (4 - { [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - イル] メチル } フェニル) [1 , 2 , 4 50

] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン、
 2 - シクロブチル - 6 - フェニル - 5 - (4 - { [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1
 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 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、
 3 - フルオロ - 6 - フェニル - 7 - (4 - { [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2
 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 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 - { [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2
 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - イル] メチル } フェニル) イミダゾ [1
 , 2 - a] ピリミジン、
 【 0 0 6 6 】

2 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) -
 ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン、
 2 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) -
 ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン、
 7 - { 4 - [4 - (6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - 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 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) -
 ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニトリル
 、
 2 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) -
 ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - キノキサリン、
 【 0 0 6 7 】

1 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) -
 ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 -
 イルアミン、
 2 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) -
 ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニトリル
 、
 5 - { 4 - [4 - (6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - 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 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - ピペリジ
 - 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、
 2 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) -
 ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン、
 【 0 0 6 8 】

2 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) -
 ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン、
 6 - フェニル - 5 - { 4 - [4 - (6 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾ
 ル - 2 - 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 - (6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - 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
 、
 1 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) -
 ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 -
 イルアミン、
 2 - { 1 - [4 - (2 - メチル - 6 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 -

10

20

30

40

50

a] ピリミジン - 5 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニトリル、

【0069】

2 - メチル - 6 - フェニル - 5 - { 4 - [4 - (6 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - 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 - 5 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾロ

[3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン、
1 - { 1 - [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) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾロ

[3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン、
5 - { 4 - [4 - (3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - ピペリジン 10
- 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、

(±) - 2 - メチル - 6 - フェニル - 5 - { 4 - [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピロリジン - 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 - { 1 - [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) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - キノキサリン、

【0070】

3 - メチル - 7 - (4 - { 3 - [5 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 1 - イルメチル } - フェニル) - 6 20
- フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン、

3 - ブロモ - 2 - メチル - 6 - フェニル - 7 - { 4 - [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン、

6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - { 3 - [5 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 1 - イルメチル } - フェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸メチルエステル、

6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - { 3 - [5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 1 - イルメチル } - フェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸メチルエステル、

2 - イソプロピル - 6 - フェニル - 5 - { 4 - [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 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、

【0071】

2 - { 1 - [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) ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - キノキサリン、

2 - イソプロピル - 5 - (4 - { 3 - [5 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ - 3 - イル] - アゼチジン - 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、

6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - { 3 - [5 - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 1 - イルメチル } - フェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸メチルエステル、

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

2 - (1 - { 4 - [6 - (4 - フルオロフェニル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル] - ベンジル } - ピペリジン - 4 - イル) - キノキサリン、

【0072】

6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチル - 5 - (4 - { 3 - [5 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 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 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - キノキサリン、

2 - { 1 - [4 - (2 - メチル - 6 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - キノキサリン、

2 - メチル - 7 - (4 - { 3 - [5 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 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 - シクロプロピル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - { 3 - [5 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 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、

【 0 0 7 3 】

2 - { 1 - [4 - (2 - シクロプロピル - 6 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - キノキサリン、

2 - シクロプロピル - 5 - (4 - { 3 - [5 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 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、

3 - エチル - 5 - (4 - { 3 - [5 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 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、

2 - { 1 - [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) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - キノキサリン、

メチル - (6 - フェニル - 5 - { 4 - [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 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 - イル) - アミン、

【 0 0 7 4 】

イソプロピル - 6 - フェニル - 5 - { 4 - [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 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 - イル) - アミン、

2 , 7 - ジメチル - 6 - フェニル - 5 - { 4 - [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 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 , 7 - ジメチル - 5 - (4 - { 3 - [5 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 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、

シクロブチル - (2 - メチル - 6 - フェニル - 5 - { 4 - [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 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 - イル) - アミン、

メチル - [2 - メチル - 5 - (4 - { 3 - [5 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 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 - 7 - イル] - アミン、

【 0 0 7 5 】

イソプロピル - (2 - メチル - 6 - フェニル - 5 - { 4 - [3 - (5 - ピリジン - 2 -

イル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 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 - イル) - アミン、

(2 - シクロプロピル - 6 - フェニル - 5 - { 4 - [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 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 - イル) - メチル - アミン、

2 - メチル - 6 - フェニル - 5 - (4 - { 4 - [5 - (6 - トリフルオロメチル - 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、
10

2 - メチル - 6 - フェニル - 5 - (4 - { 4 - [5 - (4 - トリフルオロメチル - 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 , 7 - ジメチル - 6 - フェニル - 5 - (4 - { 4 - [5 - (4 - トリフルオロメチル - 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、

、
【 0 0 7 6 】

5 - (5 - { 1 - [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) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン - 2 - オール、
20

6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - { 4 - [5 - (6 - メチルピリジン - 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 - 3 - カルボン酸メチルエステル、

6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 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 - 3 - カルボン酸メチルエステル、

6 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 5 - (4 - { 4 - [5 - (6 - メチルピリジン - 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、
30

6 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 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] ピリミジンホルメート、

【 0 0 7 7 】

5 - (4 - { 4 - [5 - (4 - クロロピリジン - 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 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン、

、
6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチル - 5 - (4 - { 4 - [5 - (6 - メチルピリジン - 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、
40

6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチル - 5 - [4 - { 4 - (5 - ピラジン - 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、

6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチル - 5 - [4 - { 4 - (5 - ピラジン - 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 - シクロプロピル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - { 4 - [5 - (6 - メチルピリジン - 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、
50

2 - シクロプロピル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 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、

【 0078 】

5 - (4 - { 4 - [5 - (4 - クロロピリジン - 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 - シクロプロピル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン、

6 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (4 - { 4 - [5 - (6 - メチルピリジン - 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) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジンホルメート、
10

6 - (4 - フルオロフェニル) - 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 } - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジンホルメート、

6 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - { 4 - [4 - (5 - ピラジン - 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 } - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン、

3 - プロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (4 - { 4 - [5 - (6 - メチルピリジン - 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) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン、
20

【 0079 】

3 - クロロ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 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 } - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン、

6 - (2 - フルオロフェニル) - 7 - (4 - { 4 - [5 - (6 - メチルピリジン - 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) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン、

3 - プロモ - 6 - フェニル - 7 - { 4 - { 3 - [5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 1 - イルメチル } - フェニル } - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン、
30

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

3 - プロモ - 2 - メチル - 7 - { 4 - { 3 - [5 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 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、

【 0080 】

メチル - (6 - フェニル - 7 - { 4 - { 3 - [5 - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 1 - イルメチル } - フェニル } - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - イル) - アミン、
40

(3 - プロモ - 6 - フェニル - 7 - { 4 - { 3 - [5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 1 - イルメチル } - フェニル } - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - イル) - メチルアミン、

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

メチル - (2 - メチル - 7 - { 4 - { 3 - [5 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 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 - 5 - イル) - アミン、

(6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - { 4 - [3 - [5 - ピリジン - 2 - イル
50

- 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フエニル } - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - メタノール、

【 0 0 8 1 】

(6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 5 - { 4 - [3 - [5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フエニル } - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - メタノール

\`

[6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 5 - (4 - { 3 - [5 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 1 - イルメチル } - フエニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - メタノール、

[6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 5 - (4 - { 4 - [5 - (6 - メチルピリジン - 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 } - フエニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - メタノール、

(6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 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] - フエニル } - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - メタノール

\`

イソプロピル - (2 - メチル - 6 - フエニル - 7 - { 4 - { 3 - [5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フエニル } - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - イル) - アミン、

【 0 0 8 2 】

イソプロピル - (2 - メチル - 6 - フエニル - 7 - { 4 - { 3 - [5 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フエニル } - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - イル) - アミン

\`

イソプロピル - (6 - フエニル - 7 - { 4 - { 3 - [5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フエニル } - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - イル) - アミン、

メチル - (6 - フエニル - 2 - ピリジン - 2 - イル - 5 - { 4 - [3 - [5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フエニル } - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) - アミン、

イソプロピル - (6 - フエニル - 2 - ピリジン - 2 - イル - 5 - { 4 - [3 - [5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フエニル } - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) - アミン、

イソプロピル - (6 - フエニル - 2 - ピリジン - 2 - イル - 5 - { 4 - [3 - [5 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フエニル } - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) - アミン、

【 0 0 8 3 】

2 - シクロプロピル - 6 - フエニル - 5 - { 4 - [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フエニル } - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン、

5 - (4 - { 3 - [5 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 1 - イルメチル } - フエニル) - 2 - メチルスルファニル - 6 - フエニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン、

2 - メチルスルファニル - 6 - フエニル - 5 - { 4 - [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル) - 10

10

20

30

40

50

- 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フエニル } - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン、

2 - メチルスルファニル - 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] - フエニル } - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン、

2 - メチルスルファニル - 6 - フェニル - 5 - { 4 - [4 - (5 - ピリミジン - 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] - フエニル } - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン、

【 0 0 8 4 】

2 - メチルスルファニル - 6 - フェニル - 5 - { 4 - [4 - (5 - ピラジン - 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] - フエニル } - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン、

5 - (4 - { 4 - [5 - (6 - メチル - 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 } - フエニル) - 2 - メチルスルファニル - 6 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン、

2 - メタンスルホニル - 6 - フェニル - 5 - { 4 - [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フエニル } - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン、

2 - メタンスルホニル - 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] - フエニル } - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン、

7 - (4 - { 3 - [5 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 1 - イルメチル } - フエニル) - 6 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸メチルエステル、

【 0 0 8 5 】

6 - フェニル - 7 - { 4 - [3 - [5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フエニル } - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸メチルエステル、

6 - フェニル - 7 - { 4 - [3 - [5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フエニル } - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) - メタノール、

6 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチル - 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] - フエニル } - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン、

【 0 0 8 6 】

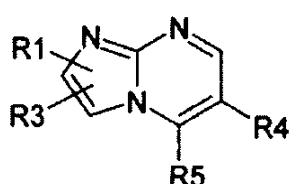
又は該化合物の N - オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該 N - オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩。

【 0 0 8 7 】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、B 環及びこれが結合しているピリミジンが、以下の環系

【 0 0 8 8 】

【 化 1 6 】



10

20

30

40

50

【0089】

を形成し、R₃が水素である、式(I)の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩に関し、他の残基は、態様A～Iを含むすべての態様又は特許請求の範囲で定義した通りである。

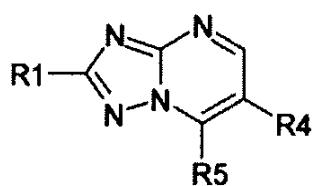
【0090】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、B環及びこれが縮合しているピリミジンが、以下の環系

【0091】

【化17】

10



【0092】

20

を形成する、式(I)の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩に関し、他の残基は、態様A～Iを含むすべての態様又は特許請求の範囲で定義した通りである。

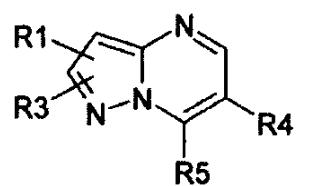
【0093】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、B環及びこれが縮合しているピリミジンが、以下の環系

【0094】

【化18】

30



【0095】

を形成し、R₃が水素である、式(I)の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩に関し、他の残基は、態様A～Iを含むすべての態様又は特許請求の範囲で定義した通りである。

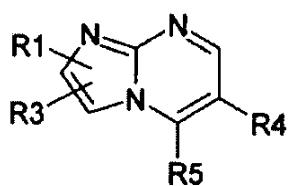
40

【0096】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、B環及びこれが縮合しているピリミジンが、以下の環系

【0097】

【化19】



【0098】

10
を形成し、R₃が水素であり、R₆が水素であり、R₄がフェニルである、式(I)の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩に関し、他の残基は、態様A～Iを含むすべての態様又は特許請求の範囲で定義した通りである。

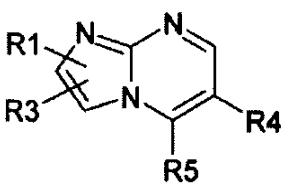
【0099】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、B環及びこれが縮合しているピリミジンが、以下の環系

【0100】

【化20】

20



【0101】

30
を形成し、R₃が水素であり、R₆が水素であり、m=n=2であり、R₄が非置換フェニルであり、Wが5員ヘテロアリーレンではない、式(I)の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩に関する。

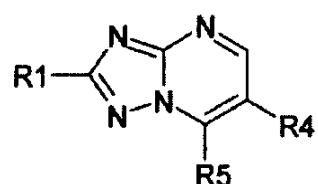
【0102】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、B環及びこれが縮合しているピリミジンが、以下の環系

【0103】

【化21】

30



【0104】

40
を形成し、R₆が水素であり、R₄がフェニルである、式(I)の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩に関し、他の残基は、態様A～Iを含むすべての態様又は特許請求の範囲で定義した通りである。

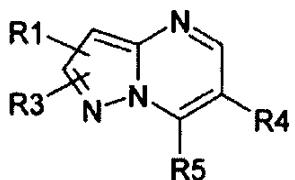
50

【0105】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、B環及びこれが縮合しているピリミジンが、以下の環系

【0106】

【化22】



10

【0107】

を形成し、R3が水素であり、R6が水素であり、R4がフェニルである、式(I)の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩に関し、他の残基は、態様A~Iを含むすべての態様又は特許請求の範囲で定義した通りである。

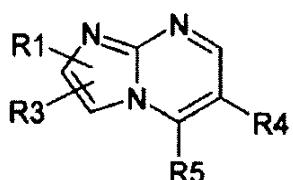
【0108】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、B環及びこれが縮合しているピリミジンが、以下の環系

20

【0109】

【化23】



30

【0110】

を形成し、R3が水素であり、R6が水素であり、m=n=2であり、R4がモノ-若しくはジ置換フェニルであり、Wが5員ヘテロアリーレンである、式(I)の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩に関し、他の残基は、特許請求の範囲で定義した通りである。

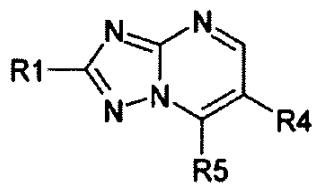
【0111】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、B環及びこれが縮合しているピリミジンが、以下の環系

40

【0112】

【化24】



【0113】

10

を形成し、R₆が水素であり、m = n = 2であり、R₄がモノ-若しくはジ置換フェニルであり、Wが5員ヘテロアリーレンである、式(I)の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩に關し、他の残基は、特許請求の範囲又は後述の具体的な残基に關する実施態様で定義した通りである。

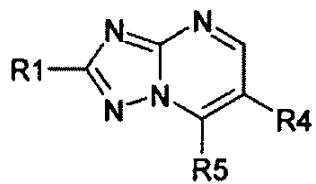
【0114】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、B環及びこれが縮合しているピリミジンが、以下の環系

【0115】

【化25】

20



【0116】

30

を形成し、R₆が水素であり、m = n = 2であり、R₄がジ置換フェニルであり、Wが5員ヘテロアリーレンである、式(I)の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩に關し、他の残基は、特許請求の範囲又は後述の具体的な残基に關する実施態様で定義した通りである。

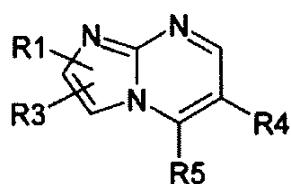
【0117】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、B環及びこれが縮合しているピリミジンが、以下の環系

【0118】

【化26】

40



【0119】

50

を形成し、R₃が水素であり、R₆がメチルであり、R₄がフェニルである、式(I)の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩に関し、他の残基は、態様A～Iを含むすべての態様又は特許請求の範囲で定義した通りである。

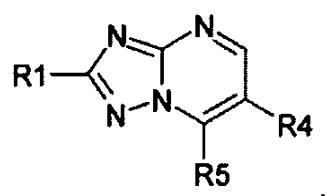
【0120】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、B環及びこれが縮合しているピリミジンが、以下の環系

【0121】

【化27】

10



,

【0122】

を形成し、R₆がメチルであり、R₄がフェニルである、式(I)の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩に関し、他の残基は、態様A～Iを含むすべての態様又は特許請求の範囲で定義した通りである。

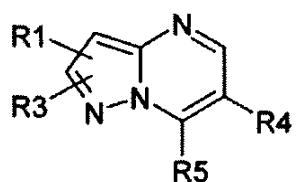
20

【0123】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、B環及びこれが縮合しているピリミジンが、以下の環系

【0124】

【化28】



,

30

【0125】

を形成し、R₃が水素であり、R₆がメチルであり、R₄がフェニルである、式(I)の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩に関し、他の残基は、態様A～Iを含むすべての態様又は特許請求の範囲で定義した通りである。

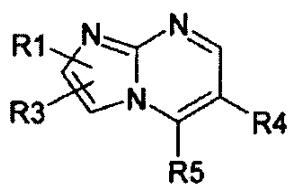
40

【0126】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、B環及びこれが縮合しているピリミジンが、

【0127】

【化29】



10

【0128】

であり、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がピリジン-2-イル（R₉で置換されていてもよい）である、式（I）の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩に関し、他の残基は、態様A～Iを含むすべての態様又は特許請求の範囲で定義した通りである。

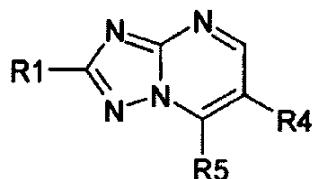
【0129】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、B環及びこれが縮合しているピリミジンが、

20

【0130】

【化30】



30

【0131】

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がピリジン-2-イル（R₉で置換されていてもよい）である、式（I）の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩に関し、他の残基は、態様A～Iを含むすべての態様又は特許請求の範囲で定義した通りである。

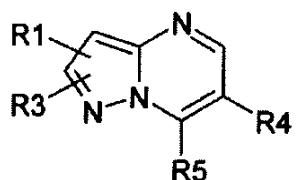
【0132】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、B環及びこれが縮合しているピリミジンが、

40

【0133】

【化31】



【0134】

50

であり、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がピリジン-2-イル（R₉で置換されていてもよい）である、式（I）の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩に関し、他の残基は、態様A～Iを含むすべての態様又は特許請求の範囲で定義した通りである。

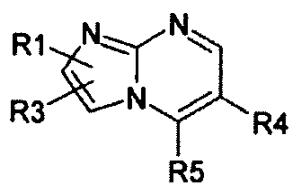
【0135】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、B環及びこれが縮合しているピリミジンが、

【0136】

【化32】

10



,

【0137】

20

であり、R₃が水素又はハロゲンであり、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がピリジン-2-イル又は水素であり、Wが、1個の窒素原子を含み、R₈で置換されていてもよい1、2若しくは3個の追加の窒素原子を含んでいてもよい二環ヘテロアリーレンである、式（I）の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩に関し、他の残基は、態様A～Iを含むすべての態様又は特許請求の範囲で定義した通りである。

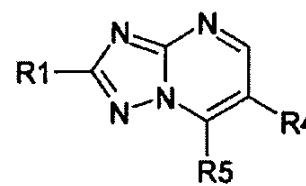
【0138】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、B環及びこれが縮合しているピリミジンが、

30

【0139】

【化33】



,

40

【0140】

であり、R₁が、ヒドロキシで置換されていてもよい1-4Cアルキル、SR₂であり、R₆が水素であり、R₄がフェニル、又はR₅Aで1回若しくは2回置換されたフェニルであり、R₅が1-4Cアルキル、NR₁OR₁1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がメチルで置換されていてもよいピリジン-2-イルである、式（I）の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩に関し、他の残基は、態様A～Iを含むすべての態様又は特許請求の範囲で定義した通りである。

【0141】

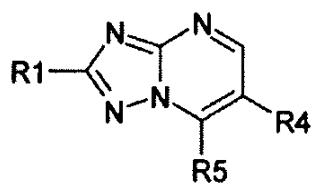
上記態様のある実施態様において、本発明は、B環及びこれが縮合しているピリミジン

50

が、

【0142】

【化34】



10

【0143】

であり、R1が、ヒドロキシで置換されていてもよい1-4Cアルキル、SR2であり、R6が水素であり、R4がフェニル、又はR5Aで1回若しくは2回置換されたフェニルであり、R5が1-4Cアルキル、NR10R11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がメチルで置換されたピリジン-2-イルである、式(I)の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩に関し、他の残基は、態様A~Iを含むすべての態様又は特許請求の範囲で定義した通りである。

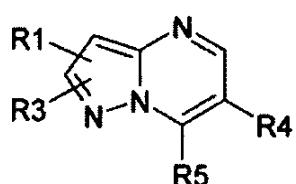
【0144】

20

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、B環及びこれが縮合しているピリミジンが、

【0145】

【化35】



30

【0146】

であり、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、キノキサリニレンであり、Yがメチルで置換されていてもよいピリジン-2-イルである、式(I)の化合物、又は該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩に関し、他の残基は、態様A~Iを含むすべての態様又は特許請求の範囲で定義した通りである。

【0147】

40

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、mが1であり、nが1である、式(I)の化合物に関する。

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、mが1であり、nが1であり、YがR9で置換されていてもよい2-ピリジニルである、式(I)の化合物に関する。

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、mが1であり、nが2である、式(I)の化合物に関する。

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、mが2であり、nが2である、式(I)の化合物に関する。

上記態様の別の実施態様は、WがR8で置換された5員ヘテロアリーレンである、式(I)の化合物である。

50

上記態様の別の実施態様は、WがR8で置換されていてもよい6員ヘテロアリーレンである、式(I)の化合物である。

【0148】

上記態様の別の実施態様は、R1が-S-R2である、式(I)の化合物である。これらの化合物について、除くクレーム(disclaimer)は適用されない。

上記態様の別の実施態様は、R1が1-4Cアルキル、3-5Cシクロアルキル、好ましくは3-4Cシクロアルキルである、式(I)の化合物である。

上記態様の別の実施態様は、R1及びR5が水素ではない、式(I)の化合物である。

上記態様の別の実施態様は、R4がフェニルである、式(I)の化合物である。

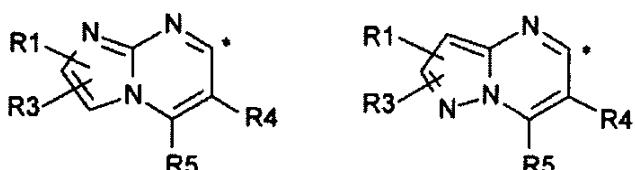
上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、R4が、R5Aで2回置換されたフェニルである、式(I)の化合物に関する。 10

【0149】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、B環及びこれが縮合しているピリミジンが、

【0150】

【化36】



20

【0151】

から選択される環系を形成し、残基R1及びR3が水素ではない、式(I)の化合物に関する。

【0152】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、R5がNR10R11である、式(I)の化合物に関する。 30

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、Yが水素である、式(I)の化合物に関する。

上記態様の別の実施態様において、本発明は、N-オキシドとしての式(I)の化合物に関する。

上記態様の別の実施態様において、本発明は、互変異性体としての式(I)の化合物に関する。

上記態様の別の実施態様において、本発明は、立体異性体としての式(I)の化合物に関する。

【0153】

別の実施態様において、本発明は、R1が水素、1-4Cアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4Cアルキルアミノで置換されていてもよい)、ハロゲン、アミノ、-S-R2、-S-O-R2、-S-O2-R2、トリフルオロメチル、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、1-4Cアルコキシ(ハロゲンで置換されていてもよい)、3-7Cシクロアルコキシ、NR10R11、C(O)NR12R13、-C(NH)NH2、-C(O)OR2である、式(I)の化合物に関する。 40

【0154】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、R1が水素、1-4Cアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4Cアルキルアミノで置換されていてもよい)、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、3-7Cシクロアルキル、1-4C 50

アルコキシ(ハロゲンで置換されていてもよい)、又はN R 1 0 R 1 1である、式(I)の化合物に関する。

【0155】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、R 1が水素、1 - 4 Cアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、3 - 7 Cシクロアルキル、1 - 4 Cアルコキシ、又はN R 1 0 R 1 1である、式(I)の化合物に関する。

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、R 1が水素、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、シアノ、3 - 4 Cシクロアルキル、メトキシ、アミノ、又はモノ-もしくはジ-1 - 4 Cアルキルアミノである、式(I)の化合物に関する。

10

【0156】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、R 3が水素である、式(I)の化合物に関する。

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、R 4がフェニル又はチエニルである、式(I)の化合物に関する。

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、R 5 Aがハロゲンである、式(I)の化合物に関する。

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、R 5 Aがフッ素である、式(I)の化合物に関する。

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、R 5が水素、1 - 4 Cアルキル、ハロゲン、1 - 4 Cアルコキシ、又はN R 1 0 R 1 1である、式(I)の化合物に関する。

20

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、R 5が水素、1 - 4 Cアルキル、1 - 4 Cアルコキシ、アミノ、又はモノ-もしくはジ-1 - 4 Cアルキルアミノである、式(I)の化合物に関する。

【0157】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、R 5が水素又は1 - 4 Cアルキルである、式(I)の化合物に関する。

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、R 5が水素又はメチルである、式(I)の化合物に関する。

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、R 6が水素である、式(I)の化合物に関する。

30

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、R 8が水素、フルオロ、トリフルオロメチル又はシアノである、式(I)の化合物に関する。

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、Wが5又は6員單環ヘテロアリーレンである、式(I)の化合物に関する。

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、Wが1, 2, 4 - トリアゾリレンである、式(I)の化合物に関する。

【0158】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、Yが、R 9で置換されていてもよいピリジン-2-イルであり、R 9が1 - 4 Cアルキル、1 - 4 Cアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、1 - 4 Cハロアルキル、N R 1 0 R 1 1、シアノ又は-C(O)NH₂である、式(I)の化合物に関する。

40

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、Yが、R 9で置換されていてもよいピリジン-2-イルであり、R 9が1 - 4 Cアルキル、1 - 4 Cアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、1 - 4 Cハロアルキル、アミノ、モノ-もしくはジ-1 - 4 Cアルキルアミノ、シアノ、又は-C(O)NH₂である、式(I)の化合物に関する。

【0159】

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、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、式(I)の化合物に関する。

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、R 1 0、R 1 1が、同一又は異なつ

50

て、水素、1 - 4 C アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - 1 - 4 C アルキルアミノで置換されていてもよい）、又は3 - 7 C シクロアルキルである、式（I）の化合物に関する。

上記態様のさらなる実施態様において、本発明は、R10、R11が、同一又は異なつて、水素、1 - 4 C アルキルである、式（I）の化合物に関する。

【0160】

定義

1 - 4 C アルキルは、1 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル基である。例えば、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 - ブチルである。10

モノ若しくはジ - 1 - 4 C アルキルアミノ基は、窒素原子に加えて、1個又は2個の上記1 - 4 C アルキル基を有する。例えば、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である。

モノ若しくはジ 1 - 4 C アルキルアミノカルボニル基は、カルボニル基に加えて、上記モノ若しくはジ 1 - 4 C アルキルアミノ基の1個を含む。例えば、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、及びヨウ素 - イソプロピルアミノカルボニルである。

【0161】

本発明の範囲に含まれるハロゲンは、ヨウ素、臭素、塩素、又はフッ素である。20

1 - 4 C ハロアルキルは、少なくとも1個の水素がハロゲン原子で置換される、1 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル基である。例えば、クロロメチル又は2 - ブロモエチルである。部分的に若しくは完全にフッ化されたC1 ~ C4 アルキル基について、以下の部分的に若しくは完全にフッ化された基が意図される：フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、1, 1 - ジフルオロエチル、1, 2 - ジフルオロエチル、1, 1, 1 - トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル、及びペンタフルオロエチル。部分的に若しくは完全にフッ化されたC1 ~ C4 アルキル基は、1 - 4 C ハロアルキルという用語に包含されることが意図される。

【0162】

1 - 4 C 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または分岐鎖のアルキル基を含有する基を意味する。例えば、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、及びメトキシ基である。30

3 - 7 C 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、シクロヘキシリ、又はシクロヘプチルを意味する。

【0163】

3 - 7 C 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、シクロヘキシリオキシ、又はシクロヘプチルオキシを意味する。

2 - 4 C アルケニルは、2 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖のアルケニル基である。例えば、ブタ - 2 - エニル、ブタ - 3 - エニル（ホモアリル）、プロパ - 1 - エニル、プロパ - 2 - エニル（アリル）、及びエテニル（ビニル）基である。40

【0164】

2 - 4 C アルキニルは、2 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖のアルキニル基である。例えば、ブタ - 2 - イニル、ブタ - 3 - イニル（ホモプロパルギル）、プロパ - 1 - イニル、1 - メチルプロパ - 2 - イニル（1 - メチルプロパルギル）、プロパ - 2 - イニル（プロパルギル）、及びエチニル基である。

【0165】

用語「5又は6員单環ヘテロアリール」は、特に限定されないが、5員ヘテロアリール基である、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、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50

、 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)、ならびに 6 員ヘテロアリール基である、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、及びピリダジニルを含む。好適な 5 又は 6 員ヘテロアリール基は、フランニル、チエニル、ピロリル、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る。より好適な 5 又は 6 員ヘテロアリール基は、フラン - 2 - イル、チエン - 2 - イル、ピロール - 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。
10

【0166】

用語「5 員単環ヘテロアリーレン」は、任意の 1 個の水素原子が上記「ヘテロアリール」から除去されている 2 個の基であり、特に限定されないが、5 員ヘテロアリール基である、フリレン、チエニレン、ピロリレン、オキサゾリレン、イソキサゾリレン、チアゾリレン、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)がある。好適な 5 員ヘテロアリール基は、トリアゾリレン、ピラゾリレン、又はイミダゾリレンである。より好適な 5 員ヘテロアリール基は、 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る。
20

【0167】

NR10R11 基は、例えば、NH₂、N(H)CH₃、N(CH₃)₂、N(H)CH₂CH₃、及び N(CH₃)CH₂CH₃ を含む。

C(O)NR12R13 基は、例えば、C(O)NH₂、C(O)N(H)CH₃、C(O)N(CH₃)₂、C(O)N(H)CH₂CH₃、C(O)N(CH₃)CH₂CH₃、又は C(O)N(CH₂CH₃)₂ を含む。
30

【0168】

一般に及び特に明記しない場合は、ヘテロアリール基又はヘテロアリーレン基は、そのすべての可能な異性体型、例えば、その位置異性体を含む。したがって、非限定的な具体例を挙げれば、ピリジニル又はピリジニレンは、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 2 - イレン、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 3 - イレン、ピリジン - 4 - イル、及びピリジン - 4 - イレンを含み、チエニル又はチエニレンは、チエン - 2 - イル、チエン - 2 - イレン、チエン - 3 - イル、及びチエン - 3 - イレンを含む。

【0169】

本明細書に記載のように、置換されていてもよい構成要素は、特に明記しない限り、任意の可能な位置で互いに独立して 1 回またはそれ以上置換される。同様に、任意のヘテロアリール基は、化学的に適切であれば、分子の残りの部分に任意の適切な原子で結合してもよいことが理解されるであろう。
40

本明細書に記載のヘテロアリール基又はヘテロアリーレン基は、特に明記しない限り、特定の置換基又は親分子の基により、任意の可能な位置で(例えば、任意の置換可能な環炭素原子又は窒素原子で) 置換されてもよい。

【0170】

特に明記しない限り、4 級化可能なアミノ又はイミノ型の環窒素原子(- N =)は、好ましくはこれらのアミノ又はイミノ型の環窒素原子上で、上記した置換基又は親分子の基で置換されてもよい。
50

特に明記しない限り、本明細書に記載の原子価が満たされていないヘテロアリール環又はヘテロアリーレン環は、原子価を満たすために水素原子を有すると仮定される。

任意の構成要素で2回以上変化が起きる場合、各定義は独立である。

【0171】

一般に及び特に明記しない場合は、ヘテロアリール基又はヘテロアリーレン基は、すべての可能な異性体型（例えば、その位置異性体）を含む。したがって、非限定的な具体例を挙げれば、ピリジニル又はピリジニレンは、ピリジン-2-イル、ピリジン-2-イレン、ピリジン-3-イル、ピリジン-3-イレン、ピリジン-4-イル、及びピリジン-4-イレンを含み、又はチエニル又はチエニレンは、チエン-2-イル、チエン-2-イレン、チエン-3-イル、及びチエン-3-イレンを含む。

10

【0172】

本発明の化合物の塩は、すべての無機及び有機酸付加塩並びに塩基付加塩、特に医薬的に許容し得るすべての無機及び有機酸付加塩並びに塩基付加塩、特に医薬で通常使用される医薬的に許容し得るすべての無機及び有機酸付加塩並びに塩基付加塩を含む。

【0173】

本発明の1つの態様は、すべての無機及び有機酸付加塩、特に医薬的に許容し得るすべての無機及び有機酸付加塩、特に医薬で通常使用される医薬的に許容し得るすべての無機及び有機酸付加塩を含む、本発明の化合物の塩である。本発明の別の態様は、ジカルボン酸及びトリカルボン酸との塩である。

【0174】

20

酸付加塩としては、特に限定されないが、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩、スルファミン酸塩、ギ酸、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、ナフタリンジスルホン酸塩、及びトリフルオロ酢酸塩が挙げられる。

【0175】

塩基付加塩としては、特に限定されないが、例えば、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、チタン塩、メグロミン塩、アンモニウム塩、NH₃又は1~16個の炭素原子を有する有機アミンに由来し得る塩、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、ジシクロヘキシリルアミン塩、ジメチルアミノエタノール塩、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、及びグアニジウム塩が挙げられる。

30

塩は、水に不溶性の塩を含み、特に水溶性塩を含む。

【0176】

当業者に理解されるように、本発明の式(I)の化合物ならびにそれらの塩は、結晶型で単離される時、様々な量の溶媒を含んでよい。すなわち、本発明の範囲には、本発明の式(I)の化合物のすべての溶媒和物、特にすべての水和物、ならびに本発明の式(I)の化合物の塩のすべての溶媒和物、特にすべての水和物が含まれる。

40

【0177】

本発明において、用語「組合せ」は、当業者に公知のように使用され、固定された組合せ、固定されていない組合せ、すなわちキットオブパーツ(kit-of-parts)として存在してもよい。

【0178】

本発明において、「固定された組合せ」は、当業者に公知のように使用され、第1の活性成分と第2の活性成分とが1つの単位用量中に又は单一の物質中に一緒に存在する組合せとして定義される。「固定された組合せ」の1つの例は、第1の活性成分と第2の活性

50

成分とが同時投与のための混合物（例えば製剤）中に存在する医薬組成物である。「固定された組合せ」の別の例は、第1の活性成分と第2の活性成分とが、混合物中ではなく1つの単位中に存在する医薬組成物である。

【0179】

本発明において、「固定されていない組合せ」すなわち「キットオブパーツ（kit-of-parts）」は、当業者に公知のように使用され、第1の活性成分と第2の活性成分とが2つ以上の単位中に存在する組合せとして定義される。固定されていない組合せ、すなわちキットオブパーツ（kit-of-parts）の1つの例は、第1の活性成分と第2の活性成分とが別々に存在する組合せである。固定されていない組合せ、すなわちキットオブパーツ（kit-of-parts）は、別々に、連続して、同時に、又は経時的（経日的）に、投与され得る。

10

【0180】

用語「（化学療法剤）抗がん剤」としては、特に限定されないが、例えば、（i）アルキル化剤／カルバミル化剤、例えばシクロホスファミド（Endoxan（登録商標））、イホスファミド（Hologan（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-ニトロソ尿素（BCNU）；（II）白金誘導体、例えばシスプラチン（Platinex（登録商標）BMS）、オクス-アリプラチン（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）；（III）細胞分裂抑制剤／チューブリンインヒビター、例えばビンカアルカリオイド（ビンクリスチン、ビンプラスチン、ビノレル-ビン）、タキサン類、例えばパクリタキセル（Taxol（登録商標））、ドセタキセル（Taxotere（登録商標））及び類似体、ならびにこれらの新しい製剤及び複合体（例えば、アルブミンに結合したパクリタキセルを有するナノ粒子製剤Abraxane（登録商標））、エポチロン類、例えばエポチロンB（Patupilone（登録商標））、アザエポチロン（Ixabepilone（登録商標））、又はZK-EPO、完全に合成のエポチロンB類似体；（IV）トポイソメラーゼインヒビター、例えばアントラサイクリン類（Doxorubicin / Adriblastin（登録商標）により例示される）、エピポドフィロトキシン類（Eto-toposide / Etopophos（登録商標）により例示される）、及びカンプトテシンとカンプトテシン類似体（Irinotecan / Camptosar（登録商標））、又はTopotecan / Hycamtin（登録商標）により例示される）；（V）ピリミジンアンタゴニスト、例えば5-フルオロuracil（5-FU）、カペシタбин（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））、又はゲンシタбин（Gemzar（登録商標））；（VI）プリンアンタゴニスト、例えば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бин（Fludara（登録商標））、及び（VII）葉酸アンタゴニスト、例えばメソトレキセート（Farmitrexat（登録商標））、又はプレミトレキセド（Alimta（登録商標））が挙げられる。

20

【0181】

用語「標的特異的抗癌剤」としては、特に限定されないが、（i）キナーゼインヒビター、例えばイマチニブ（Gilvec（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））、SU11238／スニチニブ（Sutent（登録商標））、OSI-774／エリオチニブ（Tarceva（登録商標））、ダサチニブ（Sprycel（登録商標））、ラバチニブ（Tykerb（登録商標））、又は後述を参照、バタラニブ、バンデタニブ（Zactima（登録商標））、又はパゾパニブ；（II）プロテアソームインヒビター、例えばPS-341／ボルテズミブ（Velcade（登録商標））；（III）ヒストンデアセチラーゼインヒビター、例えばSAHA（Zolinza（登録商標））、PXD101、MS275、MGCD0103、デプシペチド／FK228、NVP-LBH589、バルプロ酸（VPA）、CRA／PCI24781、ITF2357、SB939、及び酪酸塩；（IV）熱ショックタンパク質90インヒビター、例えば17-アリルアミノゲルダナマイシン（17-AAG）、又はジメチルアミノゲルダナマイシン（17-DMAG）；（V）血管標的化剤（VTA）、例えばコンプレタスチンA4ホスフェート、又はAVE8062/A C7700、及び抗血管形成剤、例えばVEGF抗体、例えばベバシズマブ（Avastin（登録商標））、又はK

30

40

50

D R チロシンキナーゼインヒビター、例えば P T K 7 8 7 / Z K 2 2 2 5 8 4 (Vatalanib (登録商標))、又はバンデタニブ (Zactima (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))、C 2 2 5 / セツキシマブ (Erbitux (登録商標))、アバスチン (上記参照)、又はバニツムマブ (Vectibix (登録商標))、ならびにモノクローナル抗体の変異体及び結合体、例えばゲン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))、及び抗体フラグメント；(V I I) オリゴヌクレオチドに基づく治療薬、例えば G - 3 1 3 9 / オブリメルセン (Genasense (登録商標))、又は D N M T 1 インヒビター M G 9 8 ; (V I I I) T o l 1 様受容体 / T L R 9 アゴニスト、例えば Promune (登録商標)、T L R 7 アゴニスト、例えばイミキモド (Aldara (登録商標))、又はイサトリビン及びその類似体、又は T L R 7 / 8 アゴニスト、例えばレシキモド、ならびに免疫刺激性 R N A、例えば T L R 7 / 8 アゴニスト；(IX) プロテアーゼインヒビター；(X) ホルモン性治療薬、例えば抗エストロゲン (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)、L H R H 類似体 (例えば、ロイプロリド、ゴセンレリン、又はトリプテレリン、及びアロマターゼインヒビター (例えば、フェマラ、アリメデックス、又はアロマシン) が挙げられる。

【0182】

他の「標的特異的抗癌剤」としては、例えば、ブレオマイシン、レチノイド、例えばすべて trans のレチノイン酸 (ATRA)、DNA メチルトランスフェラーゼインヒビター、例えば 5 - Aza - 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))、アラノシン、サイトカイン、例えばインターロイキン - 2、インターフェロン、例えばインターフェロン - 2、インターフェロン - 、b c 1 2 アンタゴニスト (例えば、ABT - 737 又は類似体)、死受容体アゴニスト、例えば TRAIL、DR4 / 5 アゴニスト抗体、FasL、及び TNF - R アゴニスト (例えば、TRAIL 受容体アゴニスト、例えばマバツムマブ又はレキサツムマブ) が挙げられる。

【0183】

特定の具体例としては、特に限定されないが、例えば、5 - FU、アクチノマイシン D (actinomycin D)、アバレリックス (ABARELIX)、アブシキシマブ (ABCIXIMAB)、アクラルビシン (ACLARUBICIN)、アダパレン (ADAPALENE)、アレムツズマブ (ALEMTUZUMAB)、アルトレタミン (ALTRETTAMINE)、アミノグルテチミド (AMINOGLUTETHIMIDE)、アミプリローズ (AMIPRIOSE)、アムルビシン (AMRUBICIN)、アナストロゾール (ANASTROZOLE)、アンシタビン (ANCIT-ABINE)、アルテミシニン (ARTEMISININ)、アザチオプリン (AZATHIOPRINE)、バシリキシマブ (BASILIXIMAB)、ベンダムスチン (BENDAMUSTINE)、ベバシズマブ (BEVACIZUMAB)、ベッキサー (BEXXAR)、ビカルタミド (BICALUTAMIDE)、ブレオマイシン (BLEOMYCIN)、ボルテゾミブ (BORTEZOMIB)、ブロクスリジン (BROWURIDINE)、ブルスルファン (BUSULFAN1)、カンパス (CAMPATH)、カペシタビン (CAPECITABINE)、カルボプラチニン (CARBOPLATIN)、カルボクオン (CARBOQUONE)、カルムスチン (CARMUSTINE)、セトロレリックス (CETRORELIX)、クロルアンプシル (CHLORAMBUCIL)、クロルメチニン (CHLORMETHINE1)、シスプラチニン (CISPLATIN)、クラドリビン (CLADRIBINE)、クロミフェン (CLOMIFENE1)、シクロホスファミド (CYCLOPHOSPHAMIDE)、ダカルバジン (DACARBAZINE)、ダクリズマブ (DACLIZUMAB)、ダクチノマイシン (DACTINOMYCIN)、ダサチニブ (DASATINIB)、ダウノルビシン (DAUNORUBICIN)、デシタビン (DECITABINE)、デスロレリン (DESLORELIN)、デキサロゾキサン (DEXRAZOXANE)、ドセタキセル (DOCETAXEL)、ドキシフルリジン (DOXIFLURIDINE)、ドキソルビシン (DOXORUBICIN)、ドロロキシフェン (DROLOXIFENE)、ドロスタノロン (DROSTANOLONE)、エデルホシン (EDELFOSINE)、エフロルニチン (EFLORNITHINE)、エミテファー (EMITEFUR)、エピルビシン (EPIRUBICIN)、エピチオスタノール (EPITOOSTANOL)、エプタプラチニン (EPTAPLATIN)、エルビツックス (ERBITUX)、エルロチニブ (ERLOTINIB)、エストラムスチ

10

20

30

40

50

ン (ESTRAMUSTINE) 、エトポシド (ETOPOSIDE) 、エクセメスタン (EXEMESTANE) 、ファドロゾール (FADROZOLE) 、フィナステリド (FINASTERIDE) 、フロクスリジン (FLOXURIDINE) 、フルシトシン (FLUCYTOSINE) 、フルダラビン (FLUDARABINE) 、フロクスウラシル (FLUOROURACIL) 、フルタミド (FLUTAMIDE) 、フォルメスタン (FORMESTANE) 、オスカルネット (FOSCARNET) 、fosfestrol (FOSFESTROL) 、ホテムスチン (FOTEMUSTINE) 、フルベストラント (FULVESTRANT) 、ゲフィチニブ (GEFITINIB) 、ゲナセンス (GENASENSE) 、ゲムシタビン (GEMCITABINE) 、グリベック (GLIVEC1) 、ゴセレリン (GOSERELIN) 、グスペリムス (GUSPERIMUS) 、ヘルセプチニ (HERCEPTIN1) 、イダルビシン (IDARUBICIN) 、イドクスウリジン (IDOXU-RIDINE) 、イフオスアミド (IFOSFAMIDE) 、イマチニブ (MATINIB) 、インプロスルファン (IMPROSULFAN) 、インフリキシマブ (INFliximab) 、イリノテカン (IRINOTECAN) 、イキサベピロン (IXABEPILONE) 、ランレイオチド (LANREOTIDE) 、ラパチニブ (LAPATINIB) 、レトロゾール (LETROZOLE) 、ロイプロレイン (LEUPRORELIN) 、ロバプラチン (LOBAPLATIN) 、ロムスチン (LOMUSTINE) 、ルブロリド (LUPROLIDE) 、メルファラン (MELPHALAN) 、メルカプトプリン (MERCAPTOPURINE) 、メソトレキセート (METHOTREXATE) 、メツロイデパ (METUREDEPA) 、ミボプラチン (MIBOPLATIN) 、ミフェプリストン (MIFEPRISTONE) 、ミルテホシン (MILTEFOSINE) 、ミリモスチム (MIRIMOSTIM) 、ミトグアゾン (MITOGUAZONE) 、ミトクラクトール (MITOLACTOL) 、マイトイシン (MITOMYCIN) 、ミトキサントロン (MITOXANTRONE) 、ミヅリビシン (MIZORIBINE) 、ホテキサфин (MOTEXAFIN) 、ミロタルグ (MYLOTARG) 、ナルトグラスチム (NARTOGRASTIM) 、ネバズマブ (NEBAZUMAB) 、ネダプラチン (NEDAPLATIN) 、ニルタミド (NILUTAMIDE) 、ニムスチン (NIMUSTINE) 、オクトレオチド (OCTREOTIDE) 、オルメロキシフェン (ORMELOXIFENE) 、オキサプラチン (OXALIPLATIN) 、パクリタキセル (PACLITAXEL) 、パリビズマブ (PALIVIZUMAB) 、パニツムマブ (PANITUMUMAB) 、パツピロン (PATUPILONE) 、パゾパニブ (PAZOPANIB) 、ペガスバルガーゼ (PEGASPARGASE) 、ペグフィルグラスチム (PEGFILGRASTIM) 、ペメトレキセド (PEMETREXED) 、ペントトレオチド (PENTETREOTIDE) 、ペントスタチン (PENTOSTATIN) 、ペルフォスファミド (PERFOSFAMIDE) 、ピポスルファン (PIPOSULFAN) 、ピラルビシン (PIRARUBICIN) 、プリカマイシン (PLICAMYCIN) 、プレドニムスチン (PREDNIMUSTINE) 、プロカルバジン (PROCARBAZINE) 、プロパゲルマニウム (PROPAGERMANIUM) 、プロスピジウムクロリド (PROSPIDIUM CHLORIDE) 、ラロキシフェン (RALOXIFEN) 、ラルチトレキセド (RALTITREXED) 、ラニムスチン (RANIMUSTINE) 、ランピルナーゼ (RANPIRNASE) 、ラスブリカーゼ (RASBURICASE) 、ラゾキサン (RAZOXANE) 、リツキシマブ (RITUXIMAB) 、リファンピシン (RIFAMPICIN) 、リトロスルファン (RITROSULFAN) 、ロムルチド (ROMURTIDE) 、ルボキシスタウリン (RUBOXISTAURIN) 、サルグラモスチム (SARGRAMOSTIM) 、サトラプラチン (SATRAPLATIN) 、シロリムス (SIROLIMUS) 、ソブゾキサン (SOBUZOXANE) 、ソラフェンニブ (SORAFENIB) 、スピロムスチン (SPIROMUSTINE) 、ストレプトゾトシン (STREPTOZOCIN) 、スニチニブ (SUNITINIB) 、タモキシフェン (TAMOXIFEN) 、タソンエルミニ (TASONERMIN) 、テガフル (TEGAFUR) 、テモポルフィン (TEMOPORFIN) 、テモゾロミド (TEMZOLOMIDE) 、テニポシド (TENIPOSIDE) 、テストラクトン (TESTOLACTONE) 、チオ尿素 (THIOTEPA) 、チマルファシン (THYMALFASIN) 、チアミプリン (TIAMIPRINE) 、トポテカン (TOPOTECAN) 、トレミフェン (TOREMIFENE) 、トレイル (TRAIL) 、トラスツズマブ (TRASTUZUMAB) 、トレオスルファン (TREOSULFAN) 、トリアジコン (TRIAZIQUEONE) 、トリメトレキセート (TRIMETREXATE) 、トリプトレリン (TRIPTORELIN) 、トロフォスファミド (TROFOSFAMIDE) 、ウレデパ (UREDEPA) 、バルルビシン (VALRUBICIN) 、バタラニブ (VATALANIB) 、バンデマニブ (VANDETANIB) 、ベルテポルフィン (VERTEPORFIN) 、ビンプラスチ (VINBLASTINE) 、ビンクリスチ (VINCRISTINE) 、ビンデシン (VINDESINE) 、ビノレルビン (VINORELBINE) 、ボロゾール (VOROZOLE) 、ゼバリン (ZEVALIN) 、ゾリンザ (ZOLINZA) が挙げられる。
【0184】

本発明の化合物及びその塩は、本発明の実施態様に含まれる互変異性体の形で存在して

10

20

30

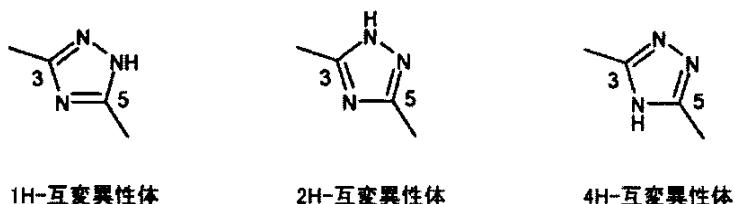
40

50

もよい。特にピラゾール成分を含有する本発明の化合物は、例えば1H互変異性体、又は2H互変異性体として、あるいは2つの互変異性体の任意の量の混合物として存在することができ、1, 2, 4-トリアゾールは、例えば1H互変異性体、2H互変異性体、又は4H互変異性体として、あるいは該1H、2H、及び4H互変異性体の任意の量の混合物として存在することができる。

【0185】

【化37】



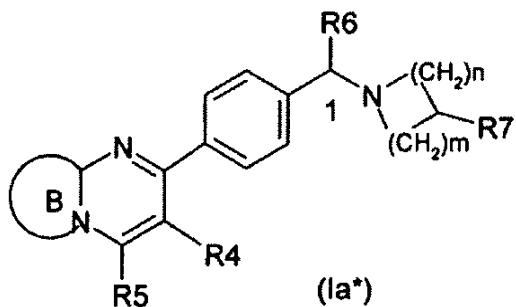
10

【0186】

本発明の化合物及びその塩は立体異性体を含む。立体異性体中に存在する各立体中心は、絶対配置R又は絶対配置S(Cahn, Ingold and Prelogの規則に従う)を有することができる。したがって、式(Ia*):

【0187】

【化38】



20

30

【0188】

[式中、B環及びこれが縮合しているピリミジン、R4、R5、R6、R7、m、及びnは上記した通りである。]

の化合物、又は、該化合物のN-オキシド、塩、互変異性体、若しくは立体異性体、又は該N-オキシド、互変異性体、若しくは立体異性体の塩における立体異性体(1S)及び(1R)が含まれる。

【0189】

本発明はさらに、その比率に無関係に上記立体異性体のすべての混合物(ラセミ体を含む)を含む。

【0190】

本発明の化合物及び塩の一部は、本発明の範囲内である異なる結晶型(多型体)で存在してもよい。

【0191】

さらに、生物系で式(I)の化合物及びその塩に変換される式(I)の化合物及びその塩の誘導体(生物前駆体又はプロドラッグ)は、本発明に包含される。該生物系は、例えば哺乳動物、特にヒト被験体である。生物前駆体は、例えば代謝プロセスにより式(I)

40

50

の化合物又はその塩に変換される。

【0192】

後述される請求項1～4の化合物の合成に使用される中間体、ならびに請求項1～4の化合物の合成のためのこれらの使用は、本発明のさらなる態様である。好適な中間体は、後述される中間体例である。

【0193】

本発明の化合物は以下のように調製することができる。

反応スキーム1に示すように式(I)の化合物[ここで、B環及びこれが縮合しているピリミジン、R4、R5、R7、m、並びにnは上記したものであり、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[ここで、R7は上記意味を有する]を用いた、対応する式(III)の化合物[ここで、Rは-C(O)R6である]の還元アミノ化反応により得ることができる。還元アミノ化は標準的方法、例えば適切な溶媒(例えば、DMF、MeOH、THF、若しくはNMP、又はこれらの混合物)中でNaBH(OAc)₃又はNaBH₃CNを使用して行うことができる。

10

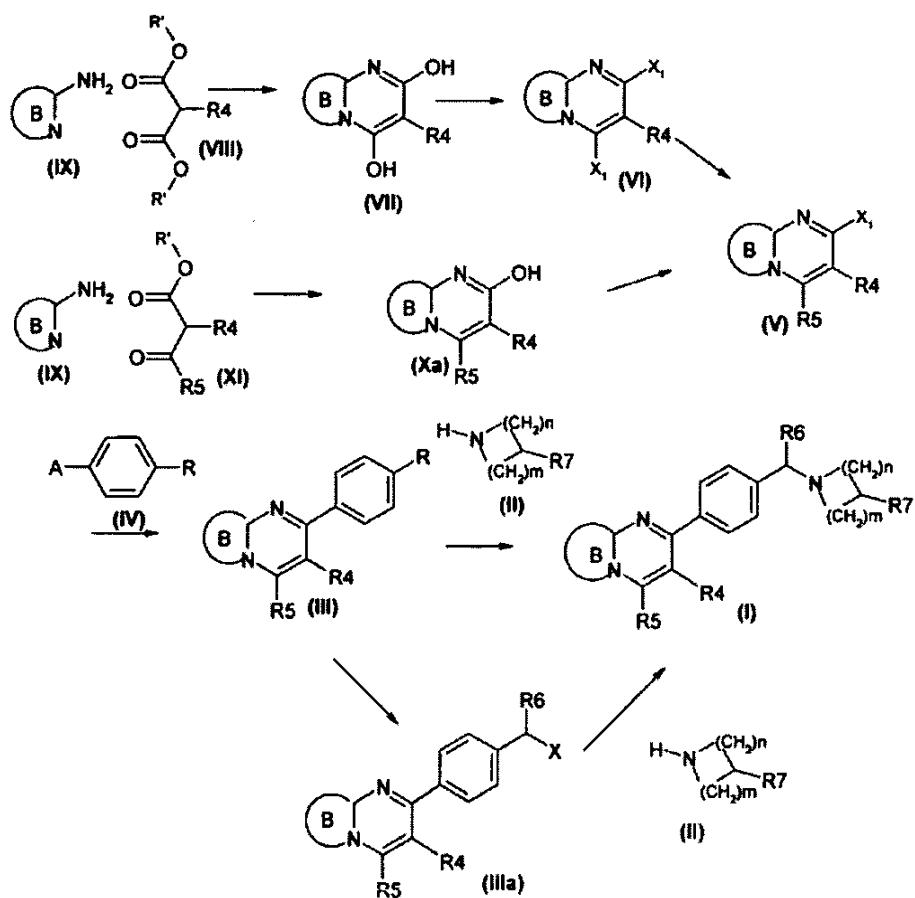
【0194】

反応スキーム1：

【0195】

【化39】

20



30

【0196】

式(II)のアミン誘導体[ここで、R7、m、及びnは上記意味を有する]は、公知の方法から調製することができる[これらは、ある場合には、他の官能基(特に限定されないがNH基)を保護するために保護基を含んでよい]。式(II)のアミン誘導体は、適切な塩、例えば塩酸塩(ここで塩酸塩は、1塩酸塩でも2塩酸塩でもよい)として調製

40

50

され得る。式(II)のアミン誘導体の塩を使用する反応は、適切な塩基（例えば、トリエチルアミン）の添加を必要とする。特に明記しない限り、式(II)のアミン誘導体の塩との反応に必要な塩基の量を算出するために、式(II)のアミン誘導体の塩は2価の塩（例えば、2塩酸塩）であると仮定する。

【0197】

請求項1～4の化合物の合成のための式(II)の化合物又はその塩の使用は、本発明の1つの態様である。

【0198】

式(III)の化合物[ここで、Rは-C(O)Hである]は、対応する式(III)の化合物[ここで、RはC(O)O(1-4Cアルキル)である]から、1工程法または2工程法で得ることができる。エステル基は、当業者に公知の方法により、例えば低温（例えば-80～-60）で水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL)を使用して1工程法で、選択的にアルデヒド基に還元される。あるいはエステル基は、当業者に公知の方法により、例えばLiAlH₄又はNaBH₄を使用してアルコール基(-CH₂OH)に還元し、次に生じるアルコールを当業者に公知の方法、例えばSO₃-ピリミジン錯体又はデス・マーチン・ペルヨージナン(Dess-Martin periodinane)を用いて2工程法により、選択的に-C(O)H基に酸化される。

10

【0199】

あるいは上記反応順序の代わりに、式(I)の化合物[ここで、B環及びこれが縮合しているピリミジン、R₄、R₅、R₇、m、並びにnは上記した通りであり、R₆は水素又は1-4Cアルキルである]は、対応する式(IIa)の化合物[ここで、Xは適切な脱離基、例えばハロゲン原子又はスルホエステルである]と、式(II)のアミン誘導体[ここで、R₇、m、及びnは上記意味を有する]との反応により得ることができる。反応は好ましくは、不活性溶媒（例えばDMF）中で60～100の温度で、塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下で行われる。

20

【0200】

式(IIa)の化合物[ここで、Xは適切な脱離基、例えばハロゲン原子である]は、対応する式(III)の化合物[ここで、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ることができる。このようなハロゲン化は、例えばジクロロメタン中のPBr₃を使用して行われる。

30

【0201】

あるいは式(IIa)の化合物[ここで、Xは適切な脱離基、例えばハロゲン原子である]は、対応する式(III)の化合物[ここで、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り得ることができる。ベンジルハロゲン化は、例えばN-プロモスクシンイミド(NBS)を使用して行われる。

【0202】

式(III)の化合物[ここで、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(II)の化合物[ここで、Rは-C(O)R₆である]から、当業者に公知の方法、例えばLiAlH₄又はNaBH₄を用いる還元により得ることができる。

40

【0203】

あるいは式(II)の化合物[ここで、Rは-CH(R₆)OHであり、R₆は水素又は1-4Cアルキルである]は、対応する式(II)の化合物[ここで、Rは-CH₂R₆である]から、ベンジル酸化（これは、例えば触媒量又は等モル量のSeO₂を使用して行われる）により得ることができる。

【0204】

さらにあるいは式(II)の化合物[ここで、Rは-CH(1-4Cアルキル)OHである]は、対応する式(II)の化合物[ここで、Rは-C(O)Hである]から、適切な金属有機試薬（例えば特に限定されないが、グリニヤール試薬又はリチウム試薬）の添加により得ることができる。

50

【0205】

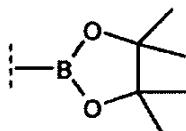
反応スキーム1の反応に必要な場合、式(III)の化合物[ここで、B環及びこれが縮合しているピリミジン、R4、並びにR5は上記意味を有し、Rは-C(O)R6又は-C(H(R6))OHである]の合成のために、これらの基は、当業者に公知の適切な保護基により一部の又はすべての前駆体で保護することができる。式(III)の化合物[ここで、B環及びこれが縮合しているピリミジン、R4、並びにR5は上記意味を有し、Rは保護されたケトン、アルデヒド、又はアルコール基である]は、当該分野で公知の保護基の除去により脱保護して、対応する脱保護化合物を生成することができる。

【0206】

式(III)の化合物[ここで、B環及びこれが縮合しているピリミジン、R4、並びにR5は上記意味を有し、Rは、-C(O)O(1-4Cアルキル)、-C(O)R6、-C(H(R6))OH、又は-C(H2)R6であり、R6は水素又は1-4Cアルキルである]は、対応する式(V)の化合物[ここで、Aは例えば-B(OH)2、-Sn(1-4Cアルキル)3、-ZnCl、-ZnBr、-ZnI、又は

【0207】

【化40】



10

20

【0208】

である]を用いて、対応する式(V)の化合物[ここで、XはCl、Br、I、又は-O-S(O)2CF3である]の遷移金属触媒C-C結合生成により得ることができる。

【0209】

遷移金属に触媒されたC-C結合生成反応は、例えばAが-B(OH)2である場合、1,2-ジメトキシエタン及びNa2CO3溶液の混合液中、60~100の温度で、特に限定されないが例えば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Pd(PPh3)4等のPd触媒を使用することにより、達成される。

30

【0210】

式(V)の化合物は、市販されているか、又は市販の化合物から当業者に公知の方法により調製することができる。

【0211】

式(V)の化合物[ここで、B環及びこれが縮合しているピリミジン、並びにR4は上記意味を有し、X1はハロゲン又は-O-S(O)2CF3であり、R5は水素である]は、対応する式(VI)の化合物の化合物の反応により得ることができる。この反応は、例えば冰酢酸、メタノール、及びテトラヒドロフラン(THF)の混合液中で70~130での高温で亜鉛/銅の組との反応により行われる。この反応の代替法は、例えばアンモニア溶液、ジクロロメタン、及び食塩水の混合液中で0~80の高温で亜鉛との反応により行われる。

40

【0212】

あるいは式(V)の化合物[ここで、R5はアミノ又はモノ若しくはジ1-4Cアルキルアミノである]は、対応する式(VI)の化合物と、対応する各アミノ化合物(例えばNH2CH3)との反応により得ることができる。

【0213】

あるいは式(V)の化合物[ここで、R5は1-4Cアルキル又は3-7Cシクロアルキルである]は、対応する式(VI)の化合物と、触媒された又は触媒されないC-C結合生成に適した試薬(例えば、特に限定されないが、ボロン酸、亜鉛試薬、スズ試薬、シ

50

アン化塩、及びグリニヤール試薬)との反応により得ることができる。これらの変換に適した触媒は、例えばPd又はCu錯体[例えば、Pd(PPh₃)₄]である。

【0214】

あるいは式(V)の化合物[ここで、R₅は1-4Cアルコキシである]は、対応する式(VI)の化合物と、式HO(1-4Cアルキル)の各溶媒中の式NaO(1-4Cアルキル)との反応により得ることができる。

【0215】

さらにあるいは式(V)の化合物[ここで、B環及びこれが縮合しているピリミジン、並びにR₄は上記意味を有し、X₁はハロゲン又は-O₂S(O)CF₃であり、R₅は1-4Cアルキル又は3-7Cシクロアルキルである]は、例えば対応する式(Xa)の化合物から、X₁がCl、PB_r3、若しくはPOBr₃である場合はPOCl₃を用いて、X₁がBrである場合はPB_r3若しくはPOBr₃を用いて処理することにより、及び/又はX₁が-O₂S(O)CF₃である場合はトリフルオロメタンスルホン酸無水物を用いて処理することにより、調製することができる。10

【0216】

式(VI)の化合物[ここで、B環及びこれが縮合しているピリミジン、並びにR₄は上記意味を有し、X₁はハロゲン又は-O₂S(O)CF₃である]は、対応する式(VII)の化合物から、例えばPOCl₃、PB_r3、POBr₃、又はトリフルオロメタンスルホン酸無水物を用いて合成することができる。

【0217】

式(VII)の化合物[ここで、B環及びこれが縮合しているピリミジン、並びにR₄は上記意味を有する]は、対応する式(IX)のアミノ複素環と式(VIII)のマロン酸エステル[ここで、R'は1-4Cアルキルである]の縮合により調製することができる。この反応は、例えばDMF中で80~200の高温で、及びジアザ(1,3)ビシクロ[5.4.0]ウンデカン(DBU)又はトリブチルアミンのような塩基を使用して行われる。20

【0218】

式(Xa)の化合物[ここで、B環及びこれが縮合しているピリミジン、並びにR₄は上記意味を有し、R₅は1-4Cアルキル又は3-7Cシクロアルキルである]は、例えば対応する式(XI)の化合物と対応する式(IX)の化合物から調製することができる。この反応は、例えばDMF中で80~200の高温で、及びDBU又はトリブチルアミンのような塩基を使用して行われる。30

【0219】

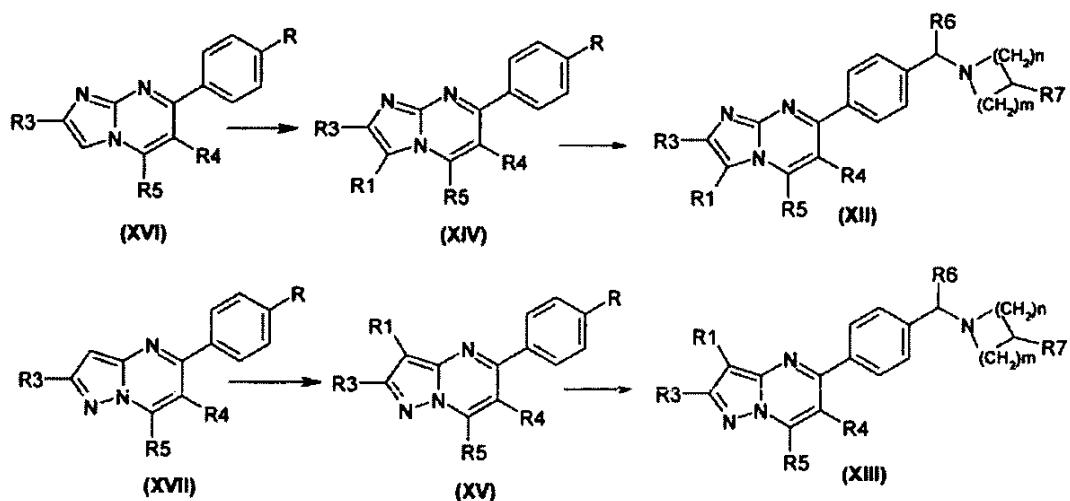
式(VIII)、(IX)、及び(XI)の化合物は、市販されているか、又は市販の化合物から当業者に公知の方法により調製することができる。

【0220】

反応スキーム2

【0221】

【化41】



【0222】

反応スキーム2中の式(XII)及び(XIII)の化合物[ここでR1、R3、R4、R5、R6、R7、m、及びnは上記意味を有する]は、対応する式(XIV)及び(XV)の化合物[ここでRは、-C(O)O(1-4Cアルキル)、-C(O)R6、-CH(R6)OH、又は-CH₂R6であり、R6は水素若しくは1-4Cアルキルである]から、反応スキーム1の式(III)の化合物の式(I)の化合物の変換について上記したものと同様の還元アミノ化反応により調製することができる。

【0223】

式(XIV)及び(XV)の化合物[ここでR3、R4、及びR5は上記意味を有し、Rは、-C(O)O(1-4Cアルキル)、-C(O)R6、-CH(R6)OH、又は-CH₂R6であり、R6は水素若しくは1-4Cアルキルであり、R1はハロゲンである]は、対応する式(XVI)及び(XVII)の化合物のハロゲン化反応により直接合成することができる。例えば、R1がBrである場合はN-ブロモスクシンイミドで、又はR1がClである場合はN-クロロスクシンイミドで、又はR1がIである場合はN-ヨードスクシンイミドで、処理する。式(XIV)と(XV)の化合物中でR1がFである場合、この変換は、例えばそれぞれ式(XIV)と(XV)の化合物を、例えばクロロホルム中で80~130°の温度で、1-クロメチル-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(テレフタレートボレート)で処理することにより行われる。

【0224】

式(XIV)及び(XV)の化合物[ここでR1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アルキニルである]は、対応する式(XIV)及び(XV)の化合物[ここで、R1はハロゲンである]から、金属有機試薬、例えば特に限定されないが、1-3Cアルキル-B(OH)₂、1-3Cアルキル-ZnCl₂、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-ZnCl₂、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-ZnCl₂、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-ZnCl₂、2-4Cアルキニル-ZnBr、2-4Cアルキニル-ZnI、Zn(CN)₂、及び末端3重結合を有する2-4Cアルキニル、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]パラジウムとの反応により、得ることができる。

10

20

30

40

50

[0 2 2 5]

式 (XIV) 及び (XV) の化合物 [ここで、R1 は 1-4C アルキルである] は、それぞれ対応する式 (XIV) 及び (XV) の化合物 [ここで、R1 は 1-4C アルケニル又は 1-4C アルキニルである] から、水素化により合成することができる。

式(XVI)及び(XVII)の化合物[ここで、R3、R4、及びR5は上記意味を有し、Rは-C(=O)O(1-4Cアルキル)、-C(=O)R6、-CH(R6)OH、又はCH₂R6であり、R6は水素又は1-4Cアルキルである]は、式(III)の化合物について反応スキーム1で記載したように調製することができる。

[0 2 2 6]

反応スキーム 2 の反応に必要な場合、式 (XII) 及び (XIII) の化合物 [ここで、R は -C(O)R₆ 又は -CH(R₆)OH であり、R₆ は水素又は 1-4C アルキルである] の合成のために、これらの基は、当業者に公知の適切な保護基により一部の又はすべての前駆体で保護することができる。式 (XII) 及び (XIII) の化合物 [ここで、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、当該分野で公知の保護基の除去により脱保護して、対応する脱保護化合物を生成することができる。

(0 2 2 7)

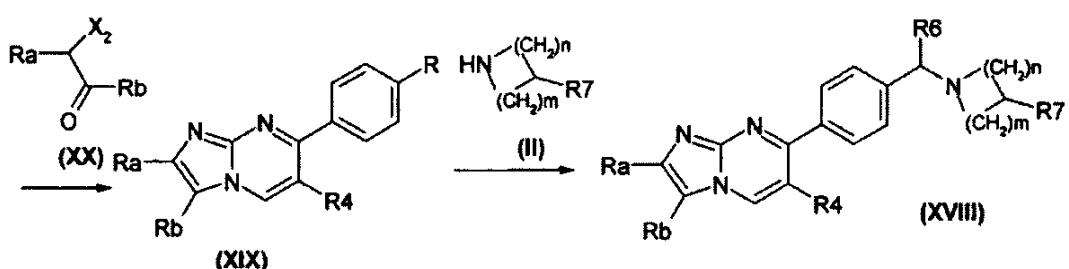
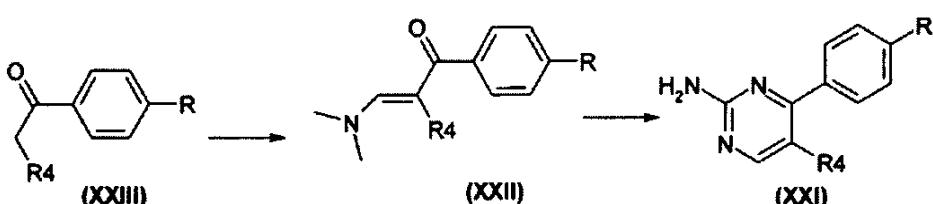
反応スキーム 3

(0 2 2 8)

【化 4 2】

10

20



30

【 0 2 2 9 】

反応スキーム3に示すように、式(XVII)の化合物[ここで、RaとRbの1つはR1の意味を他の1つはR3の意味を有し、ここでR1、R3、R4、R6、R7、m、及びnは上記意味を有する]は、式(XIX)の対応する化合物[ここでRは-C(O)O(1-4Cアルキル)、-C(O)R6、-CH(R6)OH、又はCH2R6であり、R6は水素又は1-4Cアルキルである]の、式(III)の化合物による還元アミノ化反応により調製することができる。この還元アミノ化反応は、式(III)の化合物から式(I)の化合物への変換について、反応スキーム1で上記したものと同様に行うことができる。

[0 2 3 0]

式 (XIX) の化合物 [ここで、R_aとR_bの1つはR₁の意味を他の1つはR₃の意味を有し、ここでR₁、R₃、R₄は上記意味を有し、Rは-C(=O)O(1-4Cアルキル)

40

50

キル)、-C(O)R₆、-CH(R₆)OH、又はCH₂R₆であり、R₆は水素又は1-4Cアルキルである]は、式(XX)の化合物[ここでX₂は、ハロゲン又はスルホンエステルである]と対応する式(XXI)の化合物との反応により調製することができる。この反応は、例えば還流エタノール中で行うことができる。

【0231】

式(XX)の化合物は、市販されているか、又は市販の化合物から当業者に公知の方法により調製することができる。

【0232】

式(XXI)の化合物[ここで、R₄は上記意味を有し、Rは-C(O)O(1-4Cアルキル)、-C(O)R₆、-CH(R₆)OH、又はCH₂R₆であり、R₆は水素又は1-4Cアルキルである]は、例えば式(XXII)の化合物から、メタノール中の塩酸グアニジンとNaOCH₃との反応により調製することができる。
10

【0233】

式(XXII)の化合物[ここで、R₄は上記意味を有し、Rは-C(O)O(1-4Cアルキル)、-C(O)R₆、-CH(R₆)OH、又はCH₂R₆であり、R₆は水素又は1-4Cアルキルである]は、対応する式(XXIII)の化合物から調製することができる。これは、例えば80~120の高温でDMF中のN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールとの反応により行われる。

【0234】

式(XXIII)の化合物は、市販されているか、又は市販の化合物から当業者に公知の方法により調製することができる。
20

【0235】

反応スキーム3の反応に必要な場合、式(XIX)の化合物[ここで、Rは-C(O)O(1-4Cアルキル)、-C(O)R₆、又は-CH(R₆)OHであり、R₆は水素又は1-4Cアルキルである]の合成のために、これらの基は、当業者に公知の適切な保護基により一部の又はすべての前駆体で保護することができる。式(XIX)の化合物[ここで、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、当該分野で公知の保護基の除去により脱保護して、対応する脱保護化合物を生成することができる。

本発明のある好適な態様は、実施例に従う請求項1~4の化合物の調製法である。

【0236】

場合により式(I)の化合物はその塩に変換することができるか、又は場合により式(I)の化合物の塩は遊離の化合物に変換することができる。対応する方法は、当業者にとって標準的なものである。
30

【0237】

場合により式(I)の化合物はそのN-オキシドに変換することができる。N-オキシドはまた、中間体を介して導入することもできる。N-オキシドは、適切な前駆体を適切な溶媒(例えばジクロロメタン)中の酸化剤(例えば、メタクロロ過安息香酸)を用いて適切な温度(例えば0~40、ここで一般的には室温が好ましい)で処理することにより調製することができる。N-オキシドを生成するためのさらに対応する方法は、当業者にとって標準的なものである。
40

【0238】

出発化合物又は中間体化合物にいくつかの反応中心がある場合、所望の反応中心で反応が特異的に進行するように、保護基により1個以上の反応中ウインドウズ(登録商標)を一時的に阻止することが必要な場合があることは、当業者に公知である。多くの証明されている保護基の使用についての詳細な説明は、例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999, 3rd Ed. 又はP. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Medical Publisher, 2000にある。

【0239】

本発明の化合物は、公知の方法により、真空下で溶媒を蒸留し、適切な溶媒から得られた残渣を再結晶化するか、又はこれを通常の精製法(例えば適切な支持体物質上のカラム
50

クロマトグラフィー)の1つに付すことにより、単離され精製される。

【0240】

本発明の式(I)の化合物の塩は、所望の酸若しくは塩基を含有する適切な溶媒(例えば、アセトン、メチルエチルケトン、若しくはメチルイソブチルケトンのようなケトン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、若しくはジオキサンのようなエーテル、塩化メチレン若しくはクロロホルムのような塩素化炭化水素、又はメタノール、エタノール、若しくはイソプロパノールのような脂肪族アルコール)に、遊離の化合物を溶解するか、この化合物に所望の酸若しくは塩基を加えることにより得ることができる。この酸若しくは塩基は、1塩基酸若しくは多塩基酸若しくは塩基であるかにより、又は等モル量比か若しくは異なる比であるかにより、塩調製物中で使用することができる。塩は、塩のための非溶媒でろ過、再沈殿、沈殿することにより、又は溶媒を留去することにより得られる。得られる塩は遊離の化合物に変換することができ、一方これは塩に変換できる。こうして一貫生産で又は工業的スケールで生産される医薬的に許容されない塩は、当業者に公知の方法により医薬的に許容し得る塩に変換することができる。10

【0241】

本発明の化合物及び塩の純粋なジアステレオ異性体及び純粋な鏡像異性体は、例えば不斉合成により、合成中にキラル出発化合物を使用して、及び合成で得られる鏡像異性体とジアステレオ異性体との混合物を分離することにより、得ることができる。

【0242】

鏡像異性体とジアステレオ異性体との混合物は、当業者に公知の方法により純粋なジアステレオ異性体と純粋な鏡像異性体とに分離することができる。好ましくは、ジアステレオ異性体混合物は結晶化、特に分別結晶化、又はクロマトグラフィーにより分離される。鏡像異性体混合物は、例えばキラル補助物質を用いてジアステレオ異性体を作成し、得られたジアステレオ異性体を分離し、キラル補助物質を除去することにより、分離することができる。キラル補助物質として、例えばマンデル酸のようなキラル酸を使用して鏡像異性体塩基を分離でき、ジアステレオ異性体塩の作成を介してキラル塩基を使用して鏡像異性体酸を分離することができる。さらにジアステレオ異性体エステルのようなジアステレオ異性体誘導体を、それぞれアルコールの鏡像異性体混合物又は酸の鏡像異性体混合物から、キラル補助物質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、作成することができる。さらにジアステレオ異性体錯体又はジアステレオ異性体包接化合物を、鏡像異性体混合物を分離するために使用してもよい。あるいは鏡像異性体混合物は、クロマトグラフ法のキラル分離カラムを使用して分離することができる。鏡像異性体の単離のための別の好適な方法は、酵素的分離である。2030

【0243】

商業的有用性

本発明の式(I)の化合物及び式(I)の化合物の立体異性体は、以後本発明の化合物と呼ぶ。特に本発明の化合物は医薬的に許容し得る。本発明の化合物は有用な薬理学的性質を有し、これは本発明の化合物を商業的に有用なものにしている。特にこれらはP_i3K/Akt経路を阻害し、細胞活性を示す。これらは疾患(例えば、過剰活性化P_i3K/Aktに依存する疾患)の治療に商業的に応用できることが期待される。P_i3K/Akt経路の異常な活性化は、ヒトの腫瘍の発症と維持に必須の工程であり、従って例えばAktインヒビターによるその阻害は、ヒトの腫瘍の治療の有効なアプローチであると理解される。最近の総説については、Garcia-Echeverria et al (Oncogene, 2008, 27, 551-5526)を参照されたい。40

【0244】

本発明において細胞活性と同様の用語(例えば、リン酸化の阻害、細胞増殖の阻害、アポトーシス又は化学的感作の誘導)は、当業者に公知であるものとして使用される。

【0245】

本発明において化学的感作と同様の用語は、当業者に公知であるものとして使用される。これらの刺激には、例えば死受容体及び生存経路のエフェクター、ならびに細胞障害薬50

/ 化学的治療薬、標的化物質、最後に放射線療法を含む。本発明のアポトーシスの誘導及び同様の用語は、その化合物と、又は治療法で日常的に使用される他の化合物と組合せて、接触した細胞のプログラムされた細胞死滅を行う化合物を同定するために使用される。

【0246】

本発明においてアポトーシスは、当業者に公知であるものとして使用される。本発明の化合物に接触した細胞におけるアポトーシスの誘導は、必ずしも細胞増殖の阻害と連動していない。好ましくは増殖の阻害及び/又はアポトーシスの誘導は、異常な細胞増殖を有する細胞に特異的である。

【0247】

さらに本発明の化合物は、細胞や組織におけるプロテインキナーゼ活性を阻害し、脱リン酸化基質タンパク質への、及び機能的結果へのシフト、例えばアポトーシス、細胞サイクル停止、及び/又は化学療法的標的特異的抗癌薬剤への感作の誘導へのシフトを引き起こす。好適な実施態様において Pi3K / Akt 経路の阻害は、単独で、又は細胞障害薬又は標的化抗癌剤と組合せて、本明細書に記載の細胞作用を誘導する。

10

【0248】

本発明の化合物は、抗増殖性及び/又はアポトーシス促進性及び/又は化学的感作性を示す。すなわち本発明の化合物は、過剰増殖性障害（例えば癌）の治療に有用である。すなわち本発明の化合物は、過剰増殖性障害（例えば癌）に罹っている哺乳動物（例えばヒト）の抗増殖性及び/又はアポトーシス促進性及び/又は化学的感作性の生成に使用される。

20

【0249】

本発明の化合物は、好ましくない増殖条件（例えば、グルコース枯渇、低酸素症、又は他の化学的ストレス）にもかかわらず生存することができる癌細胞の代謝活性の阻害により、哺乳動物（例えばヒト）における抗増殖性及び/又はアポトーシス促進性を示す。

すなわち本発明の化合物は、良性又は悪性拳動の疾患を治療、改善、及び予防するのに、例えば細胞新生物を阻害するのに、有用である。

【0250】

本発明において新生物は、当業者に公知であるものとして使用される。良性新生物は、攻撃的な転移性腫瘍をインビオで形成することができない、細胞の過剰増殖により説明される。これに対して悪性新生物は、全身性疾患を生成することができる、例えば腫瘍転移又は離れた臓器の腫瘍転移を生成することができる、複数の細胞及び生化学的異常を有する細胞により説明される。

30

【0251】

本発明の化合物は、好ましくは悪性新生物の治療のために使用することができる。本発明の化合物で治療可能な悪性新生物の例には、固体癌と血液癌を含む。固体腫瘍は、乳房、膀胱、骨、脳、中枢及び末梢神経系、大腸、内分泌腺（例：甲状腺や副腎皮質）、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、卵巣、脾臓、前立腺、直腸、腎臓、小腸、軟部組織、精巣、胃、皮膚、尿管、膀胱及び外陰部の腫瘍により例示することができる。悪性新生物は、網膜芽細胞腫とウイルムス腫瘍に代表される遺伝性癌を含む。さらに悪性新生物は、該臓器の原発性腫瘍と、遠くの臓器における対応する二次腫瘍（"腫瘍転移"）を含む。血液腫瘍は、白血病とすなわちリンパ腫の攻撃的及び緩慢型、すなわち非ホジキン病、慢性及び急性骨髓性白血病（CML / AML）、急性りんば芽球性白血病（ALL）、ホジキン病、多発性骨髓腫、及びT細胞リンパ腫により例示される。また、骨髄異形成症候群、形質細胞新生物、腫瘍隨伴症候群、及び原発部位不明の癌、ならびにエイズ関連悪性腫瘍も含まれる。

40

【0252】

悪性新生物は、必ずしも遠くの臓器の転移の生成を必要としないことに注意されたい。いくつかの腫瘍は、その攻撃的増殖性により原発臓器自体に破壊的作用を示す。これらの作用により、組織や臓器が破壊され、最後に本来の機能の喪失と死に至る。

【0253】

50

標準的な癌治療薬の頻発する失敗において、薬剤耐性は特に重要である。この薬剤耐性は、種々の細胞及び分子的機序により引き起こされる。薬剤耐性の1つの態様は、主要なシグナル伝達キナーゼとしてのPKB/Aktによる抗アポトーシス生存シグナルの構成的活性化により引き起こされる。Pi3K/Akt経路の阻害は、標準的化学療法剤又は標的特異的癌治療薬に対する再感作を引き起こす。その結果、本発明の化合物の商業的利用可能性は、癌患者の治療の一次治療に限定される。好適な実施態様において化学療法剤又は標的特異的癌治療薬に対する耐性を有する癌患者は、例えば2次又は3次治療サイクルのためのこれらの化合物による治療を受ける。特に本発明の化合物は、これらの薬剤に対して腫瘍を再感作するために、標準的化学療法剤又は標的化薬剤と組合せて使用される。

10

【0254】

本明細書に記載の本発明の化合物の性質、機能、及び有用性において、本発明の化合物は、関連する予想外の有用かつ好適な作用、例えば優れた治療ウィンドウ、優れたバイオアベイラビリティ（例えば、良好な経口吸収）、低毒性、及び／又はこれらの治療的及び薬理学的性質に関連するさらなる有益作用により、区別される。

【0255】

本発明の化合物は、上記したように良性及び悪性の疾患（例えば、良性又は悪性新生物、特に癌、特にPi3K/Akt経路阻害に感受性の癌）の治療、予防、又は改善のためである。

【0256】

本発明はさらに、上記症状、病気、障害、又は疾患の1つに罹っている哺乳動物（ヒトを含む）を治療、予防、又は改善するための方法を含む。この方法は、薬理活性量、治療的有効量、及び許容量の、本発明の化合物の1個以上を、そのような治療の必要な被験体に投与することを特徴とする。

20

【0257】

本発明はさらに、ヒトを含む哺乳動物のPi3K/Akt経路の阻害に応答性の疾患を治療、予防、又は改善するための方法であって、薬理活性量、治療的有効量、及び許容量の、本発明の化合物の1個以上を、該哺乳動物に投与することを含んでなる方法をさらに含む。

【0258】

本発明はさらに、哺乳動物の良性又は悪性拳動の過剰増殖性疾患及び／又はアポトーシスの誘導に応答性の障害、特に上記した任意の癌疾患を治療するための方法であって、薬理活性量、治療的有効量、及び許容量の、本発明の化合物の1個以上を、該哺乳動物に投与することを含んでなる方法を含む。

30

【0259】

本発明はさらに、哺乳動物の細胞過剰増殖性を阻害するか又は異常な細胞増殖を阻止するための方法であって、薬理活性量、治療的有効量、及び許容量の、本発明の化合物の1個以上を該哺乳動物に投与することを含んでなる方法を含む。

【0260】

本発明はさらに、良性又は悪性の新生物、特に癌の治療においてアポトーシスを誘導する方法であって、薬理活性量、治療的有効量、及び許容量の、本発明の化合物の1個以上をそのような治療の必要な被験体に投与することを含んでなる方法を含む。

40

【0261】

本発明はさらに、細胞のプロテインキナーゼ活性を阻害する方法であって、薬理活性量、治療的有効量、及び許容量の、本発明の化合物の1個以上を、そのような治療の必要な患者に投与することを含んでなる方法を含む。

【0262】

本発明はさらに、哺乳動物で化学療法剤又は標的特異的抗癌剤に対して感作する方法であって、薬理活性量、治療的有効量、及び許容量の、本発明の化合物の1個以上を、該哺乳動物に投与することを含んでなる方法を含む。

50

【0263】

本発明はさらに、哺乳動物（ヒトを含む）の良性及び／又は悪性新生物、特に癌を治療する方法であって、薬理活性量、治療的有効量、及び許容量の、本発明の化合物の1個以上を、該哺乳動物に投与することを含んでなる方法を含む。

【0264】

本発明はさらに、上記した1種以上の疾患の治療、予防、及び／又は改善のために使用される医薬組成物の製造のための本化合物の使用に関する。

【0265】

本発明はさらに、アポトーシスの誘導に応答性の過剰増殖性疾患及び／又は障害、例えば良性又は悪性新生物、特に癌を治療、予防、又は改善するための医薬組成物の製造のための本化合物の使用に関する。 10

【0266】

本発明はさらに、良性又は悪性新生物、特に癌、例えば上記した任意の癌を治療、予防、又は改善するための医薬組成物の製造のための、本発明の化合物の使用に関する。

【0267】

本発明はさらに、良性新生物と悪性新生物（癌を含む）を含むアポトーシスの誘導に応答性の（高）増殖性疾患及び／又は障害の治療及び／又は予防のための、本発明の化合物又はその医薬的に許容し得る塩に関する。

【0268】

本発明はさらに、単一のプロテインキナーゼ若しくは複数のプロテインキナーゼの機能調節異常に仲介される疾患、及び／又はアポトーシスの誘導に応答性の障害の治療、予防、または改善のための医薬組成物の製造For、本発明の化合物又はその医薬的に許容し得る塩の使用に関する。 20

【0269】

本発明はさらに、良性新生物と悪性新生物（癌を含む）を含むアポトーシスの誘導に応答性の（高）増殖性疾患及び／又は障害の治療及び／又は予防のための、本発明の化合物又はその医薬的に許容し得る塩を含んでなる医薬組成物に関する。

【0270】

本発明はさらに、化学療法剤又は標的特異的抗癌剤に対して感作するために使用できる医薬組成物の製造のための、本発明の化合物及び医薬的に許容し得る塩の使用に関する。 30

【0271】

本発明はさらに、本明細書に記載した疾患、特に癌の放射線療法に対して感作するために使用できる医薬組成物の製造のための、本発明の化合物の使用に関する。

【0272】

本発明はさらに、プロテインキナーゼインヒビター療法に対して感受性で細胞新生物とは異なる疾患の治療に使用できる医薬組成物の製造のための、本発明の化合物の使用に関する。これらの非悪性疾患には、特に限定されないが、良性前立腺肥大、神経纖維腫症、皮膚病、及び骨髄異形成症候群がある。

【0273】

本発明はさらに、本発明の化合物の1種以上と医薬的に許容し得る担体又は希釈剤とを含んでなる医薬組成物に関する。 40

【0274】

本発明はさらに、本発明の化合物の1種以上と医薬的に許容し得る補助物質又は賦形剤とを含んでなる医薬組成物に関する。

【0275】

本発明の医薬組成物は、それ自体公知で当業者が熟知している方法により調製される。医薬組成物として、本発明の化合物（＝活性化合物）はそのまま使用されるか、又は好ましくは適切な医薬的補助物質及び／又は賦形剤と組合せて、例えば錠剤、被覆錠剤、粉衣剤、丸剤、カシェ剤、顆粒剤、カプセル剤、カプレット、剤、パッチ剤（例えばTTSとして）、エマルジョン（例えば、マイクロエマルジョン又は脂質エマルジョン）、懸濁剤 50

(例えばナノ懸濁剤)、ゲル剤、可溶化剤若しくは液剤(例えば無菌液剤)、又はリポソーム若しくはベータシクロデキストリン若しくはベータシクロデキストリン誘導体包接複合体などの形で使用され、活性化合物は有利には0.1~95%であり、補助物質及び/又は賦形剤の適切な選択により、活性化合物に及び/又は所望の作用発現に丁度適した薬剤投与型を達成することができる。

【0276】

当業者はその専門的知識により、所望の薬剤、調製物、又は組成物に適した補助物質、ビヒクル、賦形剤、希釈剤、担体、又は補助剤について熟知している。溶剤、ゲル形成剤、軟膏基剤、及び他の活性化合物以外に、例えば酸化防止剤、分散剤、乳化剤、保存剤、可溶化剤(例えば、ポリエチレングリセロールチリシノリート35、PEG400、ツイーン80、カプチゾル、ソルトールHSなど)、着色剤、錯化剤、浸透促進剤、安定剤、充填剤、結合剤、増粘剤、崩壊剤、緩衝剤、pH調節剤(例えば、中性、アルカリ性、又は酸性製剤を得るために)、ポリマー、滑沢剤、被覆剤、噴射剤、張性調整剤、界面活性剤、香味剤、甘味剤、又は色素を使用することができる。10

特に所望の製剤及び所望の投与形式に適した種類の補助物質及び/又は賦形剤が使用される。

【0277】

本発明の化合物、医薬組成物、又は組合せの投与は、当該分野で利用できる一般に認められた任意の投与形式で行われる。適切な投与形式の例には、静脈内、鼻内、非経口、局所、経皮、及び直腸投与がある。経口投与及び静脈内投与が好適である。20

【0278】

一般に本発明の医薬組成物は、活性化合物が、Pi3K/Akt経路インヒビターについて一般的な範囲であるように投与することができる。特に、体重70kgの平均的成人患者では、1日当たり0.01~400mgの範囲の活性の投与量が好適である。この点で投与量は、例えば使用される具体的な化合物、治療される種、年齢、治療される被験体の体重、全身の健康、性、及び食事、投与形式と時間、排泄率、治療される疾患の重症度、及び薬剤組合せに依存する。

【0279】

医薬組成物は1日当たり単回投与又は多回投与、例えば1日2~4回の投与でもよい。医薬組成物の単回投与単位は、例えば0.01mg~400mg、好ましくは0.1mg~2000mg、さらに好ましくは0.5~1000mg、最も好ましくは1~500mgの活性化合物を含むことができる。さらに医薬組成物は、インプラント、例えば皮下若しくは筋肉内インプラントを使用して、わずかに可溶性の塩の形の活性化合物を使用して、又はポリマーに結合した活性化合物を使用して、毎週、毎月、又はさらに低頻度の投与に適合するように改変することができる。30

【0280】

最適な投与処方と薬物治療の期間、特に各症例で必要な活性化合物の最適用量と投与法は、当業者が決定することができる。

【0281】

本発明はさらに、例えばPi3K/Akt経路の阻害に応答性若しくは感受性の疾患、例えば良性又は悪性拳動の過剰増殖性疾患、及び/又はアポトーシスの誘導に応答性の障害、特に癌、例えば上記した任意の癌を治療、予防、または改善するための、本発明の化合物から選択される1種以上の第1活性成分と、化学療法抗癌剤と標的特異性抗癌剤から選択される1種以上の第2の活性成分とを含む組合せに関する。40

【0282】

本発明はさらに、上記した疾患の治療および/または予防のための医薬生成物の製造における、唯一の活性成分としての1個以上の本発明の化合物と、医薬的に許容し得る担体又は希釈剤とを含んでなる医薬組成物の使用に関する。

【0283】

治療または予防すべき特定の疾患に依存して、その疾患を治療または予防するために通50

常投与される追加の治療活性物質を、本発明の化合物と同時に隨時投与してもよい。本明細書において、特定の疾患を治療または予防するために通常投与される追加の治療薬は、治療される疾患に適切であることが公知である。

【0284】

本発明の化合物の組合せパートナーとして上記した抗癌剤は、その医薬的に許容し得る誘導体、例えば医薬的に許容し得る塩を含むことが企図される。

【0285】

当業者は、投与される追加の治療薬の1日の総用量及び投与方法を周知している。該総1日用量は、広範囲に変動し得る。

【0286】

本発明を実施する場合、本発明の化合物は、1種以上の標準的治療薬（化学療法剤、及び／又は標的特異性抗癌剤）、特に当該分野で公知の抗癌剤、例えば上記した任意のものとともに、併用療法で別々に、連続して、同時に、又は経時的（経日的）に（例えば、組合せ単位投与剤型として、別々の単位投与剤型として、近接する分かれた単位投与剤型として、固定された又は固定されていない組合せとして、キットオブパーツ（kit-of-parts）として、又は混合物として）投与してもよい。

【0287】

この点で本発明はさらに、治療、例えば上記の任意の疾患の治療において、別々に、連続して、同時に、又は経時的（経日的）に使用するための、少なくとも1個の本発明の化合物である第1活性成分と、少なくとも1個の当該分野で公知の抗癌剤である第2活性成分、例えば上記した抗癌剤の1種以上とを含んでなる組合せに関する。

【0288】

本発明はさらに、別々に、連続して、同時に、又は経時的（経日的）に使用するための、少なくとも1個の本発明の化合物である第1活性成分と、少なくとも1個の当該分野で公知の抗癌剤である第2活性成分、例えば上記した抗癌剤の1種以上とを含んでなる医薬組成物に関する。

【0289】

本発明はさらに、

a) 医薬的に許容し得る担体又は希釈剤とともに製剤化した少なくとも1種類の本発明の化合物、及び

b) 医薬的に許容し得る担体又は希釈剤とともに製剤化した少なくとも1種類の当該分野で公知の抗癌剤、例えば上記した抗癌剤の1種以上、

とを含んでなる組合せ剤に関する。

【0290】

本発明はさらに、治療で同時に、連続して、別々に、又は経時的（経日的）に使用するための、本発明の化合物である第1活性成分と医薬的に許容し得る担体又は希釈剤との調製物と、当該分野で公知の抗癌剤である第2活性成分、例えば上記した抗癌剤の1種と、医薬的に許容し得る担体又は希釈剤との調製物とを、含んでなるキットオブパーツ（kit-of-parts）に関する。場合により該キットは、例えば感受性の過剰増殖性疾患及びP i 3 K / A k t 経路の阻害に応答性又は疾患、例えば良性又は悪性新生物、特に癌、より正確には上記した任意の癌疾患を治療するために、治療で使用するための説明書を含む。

【0291】

本発明はさらに、同時、連続、又は別々の投与のための、少なくとも1種類の本発明の化合物と少なくとも1種類の当該分野で公知の抗癌剤とを含む組合せ製剤に関する。

【0292】

本発明はさらに、P i 3 K / A k t 経路阻害活性を有する本発明の、組合せ、組成物、製剤、調製物、又はキットに関する。

【0293】

さらに本発明は、患者の過剰増殖性疾患及び／又はアポトーシスの誘導に応答性の疾患、例えば癌を、組合せて治療するための方法であって、治療の必要な該患者に本明細書に

10

20

30

40

50

記載の組合せ、組成物、製剤、調製物、又はキットを投与することを含んでなる方法に関する。

【0294】

さらに本発明は、患者の良性又は悪性の拳動の過剰増殖性疾患及び／又はアポトーシスの誘導に応答性の疾患、例えば癌を治療するための方法であって、本発明の化合物及び医薬的に許容し得る担体又は希釈剤と、薬理活性量、治療的有効量、及び許容量の1種以上の当該分野で公知の抗癌剤、例えば1種以上の本明細書に記載した抗癌剤とを含んでなる、薬理活性量、治療的有効量、及び許容量の医薬組成物を、別々に、同時に、連続的に、又は経時的（経日的）に、併用療法で治療の必要な該患者に投与することを含んでなる方法に関する。

10

【0295】

さらに本発明は、患者の過剰増殖性疾患及び／又はアポトーシスの誘導に応答性の疾患、例えば良性又は悪性新生物、例えば癌、特に上記した任意の癌疾患を治療、予防、または改善するための方法であって、本発明の化合物である第1活性化合物のある量と、第2活性化合物のある量（該第2活性化合物は、標準的治療薬、特に少なくとも1種類の当該分野で公知の抗癌剤、例えば本明細書に記載の1種以上の化学療法及び標的特異的抗癌剤である）を、別々に、同時に、連続的に、又は経時的（経日的）に、必要な患者に投与することを含んでなり、第1の活性化合物と第2活性化合物の量が治療効果を与えることを特徴とする方法に関する。

20

【0296】

さらに本発明は、本発明の組合せを投与することを含んでなる、患者の過剰増殖性疾患及び／又はアポトーシスの誘導に応答性の疾患、例えば良性又は悪性新生物、例えば癌、特に上記した任意の癌疾患を治療、予防、または改善するための方法に関する。

【0297】

さらに本発明は、過剰増殖性疾患、例えば癌、及び／又はアポトーシスの誘導に応答性の障害、特に上記した疾患、例えば悪性又は良性新生物を、治療、予防、または改善するための、医薬生成物、例えば市販のパッケージ又は医薬の製造における、本発明の組成物、組合せ、製剤、調製物、又はキットの使用に関する。

【0298】

本発明はさらに、1種以上の化学療法剤及び／又は標的特異的抗癌剤、例えば上記した任意の抗癌剤と、同時に、連続的に、又は別々に使用するための説明書とともに、1個以上の本発明の化合物を含んでなる市販のパッケージに関する。

30

【0299】

本発明はさらに、1種以上の化学療法剤及び／又は標的特異的抗癌剤、例えば上記した任意の抗癌剤と、同時に、連続的に、又は別々に使用するための説明書とともに、基本的に唯一の活性成分として1個以上の本発明の化合物を含んでなる市販のパッケージに関する。

【0300】

本発明はさらに、1個以上の本発明の化合物と、同時に、連続的に、又は別々に使用するための説明書とともに、1種以上の化学療法剤及び／又は標的特異的抗癌剤、例えば上記した任意の抗癌剤を含んでなる市販のパッケージに関する。

40

【0301】

本発明の併用療法に関連した記載した組成物、組合せ、調製物、製剤、キット、又はパッケージはまた、2種以上の本発明の化合物及び／又は2種以上の記載した当該分野で公知の抗癌剤も含んでよい。

【0302】

本発明の組合せ又はキットオブパーティ（kit-of-parts）の第1及び第2の活性成分は、別々の調製物として（すなわち、互いに独立に）提供され、これは次に、併用療法で同時に、連続的に、別々に、又は経時的（経日的）に使用するために一緒にされるか、又は併用療法で同時に、連続的に、別々に、又は経時的（経日的）に使用するための組合せパッ

50

クの別々の成分としてパッケージされ提供される。

【0303】

本発明の組合せ又はキットオブパーツ (kit-of-parts) の第1及び第2の活性成分の医薬製剤の種類は、一致しても（すなわち両方の成分が別々の錠剤若しくはカプセル剤で製剤化される）、又は異なっても（すなわち異なる投与型に適したもの、例えば1つの活性成分は錠剤若しくはカプセル剤として製剤化され、他の活性成分は例えば静脈投与用に製剤化される）よい。

【0304】

本発明の組合せ、組成物、又はキットの第1及び第2の活性成分の量は一緒に、過剰増殖性疾患及び／又はアポトーシスの誘導に応答性の疾患、特に上記した疾患の1つ、例えば悪性又は良性新生物、例えば本明細書に記載した癌疾患のような癌の治療、予防、または改善のための治療的有効量となる。 10

【0305】

さらに本発明の化合物は、癌の術前又は術後治療で使用することができる。

【0306】

さらに本発明の化合物は、放射線療法と併用して使用することができる。

【0307】

本発明の組合せは、本発明の化合物と他の活性抗癌剤とを固定した組合せ（固定された単位投与剤型）で含む組成物、又は2個またはそれ以上の活性成分を別々の剤形（非固定組合せ）で含む医薬パックでもよい。2個またはそれ以上の活性成分を含む医薬パックの場合、活性成分は好ましくは、コンプライアンスを改善するのに適したプリスターカードに包装される。 20

【0308】

各プリスターカードは好ましくは、治療の1日に服用すべき薬を含有する。薬が1日の異なる時間に服用される場合、薬は、服用される1日の時間範囲に従ってプリスターカードの異なる区画に入れられる（例えば、朝と晩、朝、昼、及び晩）。1日の特定の時間に一緒に服用される薬は1日の時間範囲に収納される。1日の種々の時間は、もちろん確実に見える方法でプリスターの上に示される。また、例えば薬を服用すべき期間を記載、例えば時間を記載することもできる。

【0309】

1日の区画は、プリスターカードの1つの線を示し、1日の時間はこのカラム内の時間順序で特定される。 30

【0310】

1日の特定の時間に一緒に服用すべき薬は、プリスターカードの適切な時間に一緒にされ、好ましくはあまり離れずに、これらがプリスターから容易に押し出され、プリスターからの剤形の取り出しを忘れないようにする効果を有するように置かれる。

【0311】

当業者には理解されるように、本発明の記載の具体的な実施態様に限定されず、添付の特許請求の範囲により規定される本発明の精神と範囲内にある該実施態様のすべての変更態様を包含する。 40

【0312】

以下の実施例は、本発明を限定することなく本発明を詳細に例示する。さらにその調製法が明確に記載される本発明の化合物の追加の化合物は、同様の方法で調製される。

実施例で言及される化合物及びその塩は、本発明の好適な実施態様、ならびに具体例で開示されるように式(I)の化合物の残基のすべての小結合請求範囲を包含する特許請求の範囲を示す。

実験部分で用語「に従う」は、記載の方法が「同様に」使用されるという意味で使用される。

【0313】

実験部分

10

20

30

40

50

以下の表は、本文で説明されていないため、本節と実施例で使用される略語を列記する。NMRピークはスペクトルに現れるまま記載され、可能性のある高次の効果は考慮していない。化学名は、MDL ISIS Drawで行われるようにAutoNom2000を使用して作成した。ある倍には、AutoNom2000で作成した名前の代わりに、市販の試薬の一般に認められた名前を使用した。ある場合には本発明の方法で製造される化合物と中間体は、精製が必要である。有機化合物の精製は当業者に公知であり、同じ化合物を精製するのにいくつかの方法がある。ある場合には精製が不要である。ある場合には化合物は結晶化により精製される。ある場合には不純物は、適切な溶媒を使用して攪拌除去される。ある場合には化合物は、クロマトグラフィーにより精製される。ある場合には化合物は、分取HPLCにより精製される。ある場合には、上記した精製法は、塩の形の充分に塩基性又は酸性の官能基を有する本発明の化合物を提供し、例えば充分に塩基性の本発明の化合物の場合、トリフルオロ酢酸塩又はギ酸塩、又は充分に酸性の本発明の化合物の場合、アンモニウム塩である。この種の塩は、当業者に公知の種々の方法により遊離塩基又は遊離酸の形に変換されるか、又は以後の生物学的アッセイで塩として使用される。本明細書に記載のように単離される本発明の化合物の具体的な型（例えば、塩、遊離塩基・・・）は、必ずしも該化合物が特異的生物活性を定量するために生物学的アッセイに応用される唯一の型ではない。

【0314】

【表1】

略語	意味
A c	アセチル
A C N	アセトニトリル
b r	ブロード
d	二重項
D B U	ジアザ(1, 3)ビシクロ[5. 4. 0]ウンデカン
d d	二重項の二重項
D C M	ジクロロメタン
D I B A L	ジイソブチルアルミニウムヒドリド
D M A P	4-ジメチルアミノピリジン
D M F	N, N-ジメチルホルムアミド
D M S O	ジメチルスルホキシド
E q.	当量
E S I	電子噴霧イオン化
E t O A c	酢酸エチル
H B T U	2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムフルオロホスフェート
H P L C	高速液体クロマトグラフィー
L C - M S	液体クロマトグラフィー質量スペクトル法
m	多重項
M S	質量スペクトル法
N B S	N-ブロモスクシンイミド
N I S	N-ヨードスクシンイミド
N M P	N-メチルピロリジノン
N M R	核磁気共鳴スペクトル法：化学シフト(δ)はppmで与えられる
q	四重項
q n	五重項
r f	還流
r. t. 又は r t	室温
R T	保持時間(分)、特に明記しない限り、標準的方法を用いるUPLCにより測定される
s	一重項
t	三重項
T L C	薄層クロマトグラフィー
T H F	テトラヒドロフラン

【0315】

40

他の略語は、当業者にはそれ自体一般的な意味を有する。

本出願に記載される本発明の種々の態様は、消して本発明を限定するものではない以下の実施例により例示される。

【実施例】

【0316】

UPLC-MS 標準的操作法

特に明記しない場合は、以下の条件を使用して分析UPLC-MSを行った。

装置：Waters Acquity UPLC-MS ZQ4000；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 x 2.1mm；溶離液A：水 + 0.05% ギ酸，溶離液B：アセトニトリル + 0.05% ギ酸；勾配：

0 - 1.6分 1 - 99% B, 1.6 - 2.0分 99% B；流速 0.8 ml / 分；温度：50

60 ; 注入 : 2 μ l ; DADスキャン : 210 - 400 nm。質量(m/z)は、ネガティブモード(ES-)を記載していない場合は、ポジティブモード電子噴霧イオン化から報告される。

【0317】

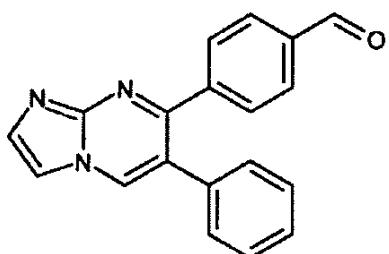
中間体例

中間体例1.0 : 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

【0318】

【化43】

10



【0319】

20

工程1: 6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5,7-ジオール

18.3 g (0.0776 mol) のジエチルフェニルマロネートと 20.5 g (0.0776 mol) の 2-アミノイミダゾールサルフェートを 93 mL の DMF と 35 mL の DBU に溶解し、混合液を 100 度で 15 時間加熱した。溶媒を除去し、残渣を水に溶解し、2 mol/L HCl で pH を 1 に調整して再沈殿させた。沈殿物をろ過して集めて所望の生成物を得た。

MS(M+1): 228。

【0320】

工程2: 5,7-ジクロロ-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン

8 g 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 40 mL の POCl_3 と 6.7 mL (52.8 mmol) のジメチルアニリンに溶解した。混合液を 100 度で 2 時間加熱した。溶媒を除去し、残渣をジクロロメタン、水、及び氷の混合物に溶解し、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。一緒にしたジクロロメタン相を塩化ナトリウム溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。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た。

MS(M+1): 264。

特徴的 ^1H NMRシグナル (200 MHz, d6-DMSO): 8.1 (d, 1H); 7.9 (d, 1H)。

【0321】

工程3: 7-クロロ-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン

10 g 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 7.3 g の亜鉛 / 銅対を 5 mL の冰酢酸に懸濁した。10 mL のメタノールと 60 mL の THF 及び混合物を 50 度で 1 時間加熱した。混合物をセライトでろ過し、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して粗生成物(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)を得た。混合物をさらに精製することなく次の反応に使用した。

MS(M+1): 230/232。

特徴的 ^1H NMRシグナル (200 MHz, d6-DMSO): 9.1 ppm (s, 1H); 7.8 (d, 1H); 7.9 (d, 1H)。

【0322】

工程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

30

40

50

デヒド

210mLの1,2-ジメトキシエタン中の工程3で得られた6gの粗生成物と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た。生じた混合物を不活性ガス雰囲気中で80°で15時間加熱した。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して後処理を行った。糖尿病ビーズ有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに懸濁し、生じた混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をろ過して集め、さらに精製することなく使用した。

MS (M+1): 300.

10

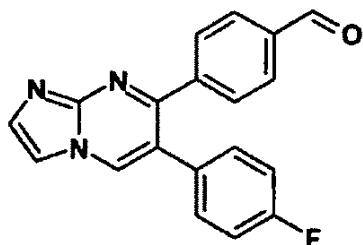
特徴的な¹H NMR (300MHz, d6-DMSO) シグナル: 10ppm (s, 1H)、9.1 ppm (s, 1H)、8.0 ppm (d, 1H)。

【0323】

中間体例1.1:4-[6-(4-フルオロフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-ベンズアルデヒド

【0324】

【化44】



20

【0325】

工程1: 6-(4-フルオロフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5,7-ジオール

30

7.2g (39.3mmol) の 1H-イミダゾール-2-イルアミンサルフェートを 45mL の DMF に溶解する。10g (39.3mmol) のジエチル(4-フルオロフェニル)マロネートを加える。17.6mL (118mmol) の 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンを滴下して加えた後、反応混合物を 100° で一晩攪拌する。DMF を除去し、暗褐色の油性残渣を 150mL の水で処理する（完全な溶解）。2M HCl (60mL) を室温で pH が 1 になるまで加える。氷浴冷却中で 1 時間攪拌後、生成した結晶をろ過して集めて生成物 ((5.78g = 53.9%))を得て、これをさらに精製することなく使用する。固体残渣を水と 2M HCl の入ったフラスコ中で処理して別の 0.48g (4.5%) の生成物を得る。1 時間攪拌後、結晶を集める。

MS (Cl, M+1): 246.

40

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 10.90-12.70 (br, 2H)、7.40-7.50 (m, 3H)、7.35 (d, 1H)、7.02-7.12 (m, 2H)。

【0326】

工程2: 5,7-ジクロロ-6-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン

6.2g (25.3mmol) の 6-(4-フルオロフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5,7-ジオールを、28.7mL (308mmol) の POCl₃ と 5.1mL (40.5mmol) の N,N-ジメチルアニリンに溶解する。混合物を 100° で 2 時間加熱する。POCl₃を留去し、油性残渣を氷水で処理する（注意：強い発熱のため攪拌と冷却必要）。沈殿物が生じる。30mL のジクロロメタンを添加後、沈殿物をガラスマイクロ

50

ファイバーフィルターでろ過してあつめ、ジクロロメタン / 水で洗浄する。沈殿物をろ過して集め、水で洗浄し、乾燥する。5.78 g (77%) の所望の生成物が得られる。ろ液をジクロロメタンで2回抽出する(各150mL)。一緒にした有機相を水と食塩水で洗浄し、乾燥する(Na₂SO₄)。溶媒を除去後、残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液:ジクロロメタン / メタノール)で精製して、別の0.43 g (6%) のジクロロ誘導体を得る。

MS (CI, M+1): 282.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.22 (s, 1H)、8.07 (s, 1H)、7.45-7.52 (m, 2H)、7.35-7.45 (m, 2H)。

【0327】

工程3: 7 - クロロ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン

5.3 g (18.9 mmol) の 5, 7 - ジクロロ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジンを、480 mLのエタノール、184 mLのTHF、及び342 mLの水に入れる。4.7 g (89.5 mmol) の NH₄Cl と 7.9 g (120 mmol) の亜鉛を添加後、混合物を室温で2.5時間激しく攪拌する。反応混合物をガラスマイクロファイバーフィルターでろ過し、多量のメタノールで洗浄する。溶媒を除去後、残渣を酢酸エチル(1 L)に再溶解する。食塩水で2回洗浄後、溶媒を除去する(溶媒中に固体物質があるため、あらかじめ乾燥させない)。11%のビスデスクロロ化合物を含有する3.83 g (81.8%) の所望の生成物を得て、これをさらに精製することなく使用する。

MS (CI, M+1): 248.

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 9.09 (s, 1H)、7.91 (d, 1H)、7.74 (d, 1H)、7.52-7.62 (m, 2H)、7.29-7.40 (m, 2H)。

【0328】

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

2.8 g (11.3 mmol) の 7 - クロロ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジンを 39 mLのジメトキシエタン(完全に溶解していない)に入れる。1.86 g (12.4 mmol) の 4 - ホルミルフェニルボロン酸と 22 mLのNa₂CO₃溶液(10%)を加える。0.42 g (0.51 mmol) の 1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)を添加後、反応混合物をアルゴンで3回バージし、90℃に加熱する。90℃で22時間攪拌後、完全な溶解が起きる。反応混合物を冷却し、100 mLの水と150 mLのジクロロメタンで処理する。室温で1時間激しく攪拌後、有機相を分離する。水相をジクロロメタンで2回抽出する(各100 mL)。一緒にした有機相を水で2回洗浄(各50 mL)し、乾燥(Na₂SO₄)し、溶媒を除去する。粗生成物を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)により精製する。1.52 g (42.4%) の純粋な化合物と汚染された生成物を有する2つの他の画分(224.6 mg = 6.3% と 456.9 mg = 12.7%)とが得られる。

MS (CI, M+1): 318.

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 9.98 (s, 1H)、9.10 (s, 1H)、7.96 (d, 1H)、7.76-7.88 (m, 3H)、7.48-7.59 (m, 2H)、7.12-7.34 (m, 4)。

【0329】

中間体例1.2: 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] - メタノール

【0330】

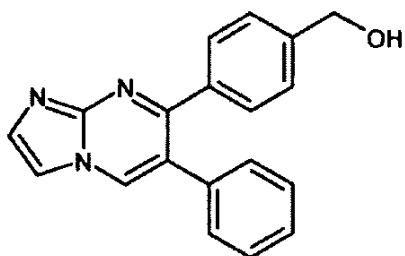
10

20

30

40

【化45】



10

【0331】

2.2 g (7.35 mmol) 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 (中間体例 1.0) を 44 mL のエタノールと 11 mL のジクロロメタンに懸濁する。0.56 g (14.7 mmol) の NaBH4 を -10 度少しづつ加え、ここで懸濁物が溶解し、反応混合物をこの温度で 90 分攪拌する。有効量を 50 mL の水でクエンチし、冷却浴を取り除き、30 分間攪拌を続ける。溶媒を留去し、残渣 (水層) をジクロロメタン (各 50 mL) で 3 回抽出する。一緒にした有機相を水と食塩水で洗浄し、乾燥 (Na2SO4) する。ろ過し、溶媒を留去後、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離液：ジクロロメタン / メタノール) により精製する。1.41 g (62.1 %) の所望のアルコールが得られる。

MS (Cl, M+1): 302.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.40 (s, 1H)、7.83 (s, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.39-7.49 (m, 2H)、7.18-7.39 (m, 7H)、4.70 (s, 2H)。

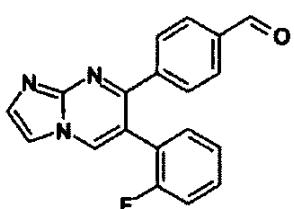
【0332】

中間体例 1.3 : 4 - [6 - (2 - フルオロフェニル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 7 - イル] - ベンズアルデヒド

【0333】

【化46】

30



【0334】

工程 1 : 6 - (2 - フルオロフェニル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 5 , 7 - ジオール

5 g (27.5 mmol) の 1H - イミダゾール - 2 - イルアミンサルフェートを 31.7 mL の DMF に溶解する。7 g (27.5 mmol) のジエチル (2 - フルオロフェニル) マロン酸を加える。12.3 mL (82.6 mmol) の 1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エンを滴下して加えた後、反応混合物を 100 度一晩攪拌する。DMF を留去し、暗褐色の油性残渣を 150 mL の水で処理する (完全な溶解)。pH が 1 になるまで室温で 2 M の HCl (60 mL) を加える。氷浴冷却で 1 時間攪拌後、生成した結晶をろ過して集めて、生成物 (3.43 g = 48.3 %) を得て、これをさらに精製することなく使用する。溶媒を留去して別の 0.41 g (6.1 %) を得て、油性残渣を水と 2 M HCl で処理する。5 時間攪拌後、結晶を集め、水で洗浄する。

50

MS (CI, M+1): 246。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 12.52 (br., 1H)、11.12 (br., 1H)、7.49 (d, 1H)、7.40 (d, 1H)、7.20-7.32 (m, 2H)、7.05-7.18 (m, 2H)。

【0335】

工程2: 5, 7-ジクロロ-6-(2-フルオロフェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン

3.63 g (14.8 mmol) の 6-(2-フルオロフェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5, 7-ジオールを 16.8 mL (18.0 mmol) の POCl₃ と 2.9 mL (23.7 mmol) の N,N-ジメチルアニリンに溶解する。混合物を 100 度で 6 時間加熱する。さらに 18.4 mL の POCl₃ と 1.5 mL の N,N-ジメチルアニリンを加え、混合物を 100 度で 2 日間加熱する。120 度さらに 2 日間加熱を続ける。POCl₃ を留去し、油性残渣を氷水(注意: 発熱が激しいため攪拌と冷却が必要)。沈殿物が生成する。30 mL のジクロロメタンを添加し、10 分間攪拌後、ろ過して沈殿物を集め、ジクロロメタン / 水で洗浄し、乾燥する。粗生成物 (1.4 g、激しく汚染されている) を 30 mL の 2 N NaOH で処理し、1 時間激しく攪拌する。沈殿物をろ別し、多量の水で洗浄し、乾燥する。0.96 g (23.1%) の所望の生成物(汚染されている)が得られる。ろ液を捨てる。

MS (CI, M+1): 282。

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 8.10 (d, 1H)、7.91 (d, 1H)、7.48-7.67 (m, 2H)、7.32-7.48 (m, 2H)。

【0336】

工程3: 7-クロロ-6-(2-フルオロフェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン

0.86 g (3.05 mmol) の 5, 7-ジクロロ-6-(2-フルオロフェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジンを 1.5 mL のメタノールと 8.6 mL の THF に入れる。0.589 g (4.6 mmol) の亜鉛 / 銅対を添加後、混合物を室温で 18 時間攪拌する。反応混合物をガラスマイクロファイバーフィルターによりろ過し、多量のメタノールで洗浄する。溶媒を留去し、残渣を処理し、トルエンで蒸発させる。シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: ジクロロメタン / メタノール) 後、ビスデスクロロ化合物を含む 672.4 mg (89%) の所望の生成物が得られ、これをさらに精製することなく使用する。

MS (CI, M+1): 248。

【0337】

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

665 mg (2.68 mmol) の 7-クロロ-6-(2-フルオロフェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジンを 9.2 mL のジメトキシエタン(完全に溶解していない)を入れる。442.9 mg (2.95 mmol) の 4-ホルミルフェニルボロン酸と 5.3 mL の Na₂CO₃ 溶液 (10%) を加える。98.6 mg (0.12 mmol) の 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)を添加後、反応混合物をアルゴンで 3 回バージし、90 度で 20 時間加熱する。反応混合物を冷却し、30 mL の水と 150 mL のジクロロメタンで処理する。90 分間激しく攪拌後、有機相を分離する。水相をジクロロメタン (100 mL) で抽出する。一緒にした有機相を水 (50 mL) と食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) する。溶媒を除去し、粗生成物を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) により精製する。404.8 mg (47.5%) の所望の生成物(汚染されている)が得られる。

MS (CI, M+1): 318。

【0338】

中間体例 2.0: 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

【0339】

10

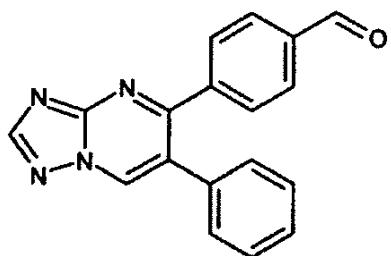
20

30

40

50

【化47】



10

【0340】

工程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

N , N - ジブチルブタン - 1 - アミン中の 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ネートを 185 度で一晩攪拌した。溶液を 10 %w/w NaOH 溶液で希釈し、生じた混合物を 30 分攪拌し、有機相を分離した。水層をジエチルエーテルで抽出し、生成物が完全に沈殿するまで濃塩酸で酸性化し、ろ過して沈殿物を集めて生成物を得て、これをさらに精製することなく使用した。

MS (M+1): 229.

20

特徴的な¹H NMR (200MHz, d6-DMSO) シグナル: 8.7ppm (s , 1H) 。

【0341】

工程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 に懸濁し、混合物を 100 度で 4 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をジクロロメタン、水、及び氷の混合物に溶解し、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。一緒にしたジクロロメタン相を Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を留去した。粗生成物をさらに精製することなく使用した。

MS (M+1): 265.

30

特徴的な¹H NMR (200 MHz, d6-DMSO) シグナル: 8.8ppm (s , 1H) 。

【0342】

工程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 g の Zn / Cu 対を、周囲温度で 3 時間攪拌した。混合物をセライトでろ過し、溶媒を留去して乾固し、残渣をシリカゲル (ジクロロメタン / 酢酸エチル) で精製して、所望の生成物を得た。

MS (M+1): 231/233.

特徴的な¹H NMR (400MHz, d6-DMSO) シグナル: 9.6ppm (s , 1H) ; 8.8ppm (s , 1H) 。

40

【0343】

工程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の 130 mg の 5 - クロロ - 6 - フェニル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジンと 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、生じた混合物を不活性ガス雰囲気中で 90 度で 18 時間加熱した。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して、後処理を行った。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、残渣をメタノールに懸濁した。結晶性生成物をろ過して単離し、所望の生成

50

物を得た。ろ液から溶媒を留去して乾固し、酢酸エチルに溶解し、石油エーテルを加えてさらに生成物を沈殿させた。

MS (M+1): 301。

特徴的な¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) シグナル: 10 ppm (s, 1H)、9.6 ppm (s, 1H); 8.8 ppm (d, 1H)。

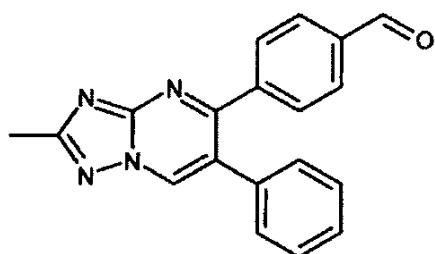
【0344】

中間体例3.0: 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

【0345】

【化48】

10



20

【0346】

工程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

100mLのN,N-ジブチルブタン-1-アミン中の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ネートの溶液を185で20時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物は2層からなった。上層を除去し、下層を10%w/wNaOH溶液と水で希釈した。水層をジエチルエーテルで抽出し、生成物が完全に沈殿するまで濃塩酸で酸性化した。沈殿物をろ過して集めて生成物を得て、これをさらに精製することなく使用した。

MS (M+1): 243。

30

特徴的な¹H NMR (200MHz, d₆-DMSO) シグナル: 7.4ppm (m, 2H); 7.3ppm (m, 2H); 7.2ppm (m, 1H); 2.4ppm (s, 3H)。

【0347】

工程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

35.0g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80mLのPOCl₃に懸濁し、27.47mLのN,N-ジメチルアニリンを加えた。混合物を100で1時間攪拌した。過剰のPOCl₃を除去し、残渣をジクロロメタン、水、及び氷の混合物に溶解した。有機相を分離し水層をジクロロメタンで抽出した。一緒にした有機層をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を留去した。粗生成物をさらに精製することなく使用した。

40

MS (M+1): 279。

【0348】

工程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

34.5g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500mLのジクロロメタンに溶解した。500mLの食塩水、250mLの25%アンモニア水溶液、及び34.0gの亜鉛粉末を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ジクロロメタンと水で洗浄した。有機相を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。一緒にしたジクロロメタン相をNa₂S

50

O_4 で乾燥し、溶媒を留去した。粗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/酢酸エチル）で精製して所望の化合物を得た。

MS (M+1): 245。

特徴的な¹H NMR (300MHz, d6-DMSO) シグナル: 9.45ppm (s, 1H); 2.6ppm (s, 3H)。

【0349】

工程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

100mLの1,2-ジメトキシエタン中の6.90g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]ピリミジンと4.65gの4-ホルミルフェニルボロン酸の混合物に、55mLの10%w/w炭酸ナトリウム溶液と1.03g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)を加えた。生じた混合物を不活性ガス量中で90度で18時間加熱した。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で抽出して、て後処理を行った。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣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）で精製して所望の生成物を得た。

MS (M+1): 315。

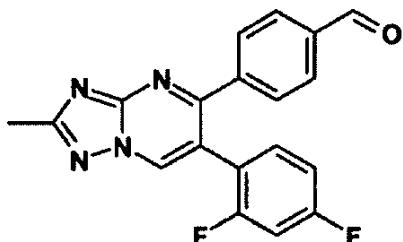
特徴的¹H NMR (300MHz, d6-DMSO) シグナル: 10.0ppm (s, 1H); 9.4ppm (s, 1H); 7.8ppm (m, 2H); 7.6ppm (m, 2H); 2.6ppm (s, 3H)。

【0350】

中間体例3.1: 4-[6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-[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

【0351】

【化49】



30

【0352】

工程1: 6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-5,7-ジオール

4g (40.95mmol) の3-アミノ-5-メチル-1,2,4-トリアゾール、10g のジエチル(2,4-ジフルオロフェニル)マロネート、及び9g のトリブチルアミンを180度で一晩攪拌する。溶液を2N NaOH溶液と水で希釈し、生じる混合物をメチル-tert-ブチルエーテルで3回抽出する。これらの有機抽出物を捨てる。水相を濃塩酸で、0度で酸性化する。沈殿物をろ過して集め、水で洗浄し、乾燥する。この沈殿物 (4.47g = 33.4%) をさらに精製することなく使用する。

MS (CI, M+1): 279。

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 7.25-7.61 (m, 1H)、7.09-7.22 (m, 1H)、6.95-7.09 (m, 1H)、2.40 (s, 3H)。

【0353】

工程2: 5,7-ジクロロ-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン

4.45g (16mmol) の- (2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-5,7-ジオール、8.9mL (95.96

40

50

mmol) の POC13、及び 3mL (23.8 mmol) の N,N-ジメチルアニリンを 100 で一晩攪拌する。混合物を多量の混合物にゆっくりかつ注意深く(激しい発熱)注ぐ。激しく 1 時間攪拌後、沈殿物をろ過して集め、クロマトグラフィー (2.85g = 48%) により精製する。

MS (CI, M+1): 315。

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 7.48-7.68 (m, 2H)、7.25-7.42 (m, 1H)、2.57 (s, 3H)。

【0354】

工程 3 : 5 - クロロ - 6 - (2,4 - デフルオロフェニル) - 2 - メチル - [1,2,4]トリアゾロ [1,5-a] ピリミジン

2.35g (7.5 mmol) の 5,7 - デクロロ - 6 - (2,4 - デフルオロフェニル) - 2 - メチル - [1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリミジンを、189mL のエタノール、135mL の水、及び 73mL の THF に入れる。1.89g (35.3 mmol) の NH4Cl と 3.1g (47.7 mmol) の亜鉛粉末を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌する。反応混合物をろ過し、有機溶媒を除去する。残渣を水と酢酸エチルで 3 回抽出する。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を留去後、残渣をクロマトグラフィー により精製する。1.2g (51.6%) の所望の生成物が得られる。

MS (CI, M+1): 280。

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 9.58 (s, 1H)、7.53-7.65 (m, 1H)、7.40-7.53 (m, 1H)、7.22-7.32 (m, 1H)、2.52 (s, 3H)。

【0355】

工程 4 : 4 - [6 - (2,4 - デフルオロフェニル) - 2 - メチル - [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

12mL の工程 3 に記載した 1,2 - デメトキシエタン中の 1g (3.56 mmol) の 5 - クロロ - 6 - (2,4 - デフルオロフェニル) - 2 - メチル - [1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリミジンと 587.6mg (3.9 mmol) の 4 - ホルミルフェニルボロン酸の混合物に、131mg (0.16 mmol) 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) と 6.9mL の炭酸ナトリウム溶液 (10%) を加える。生じる混合物を不活性ガス雰囲気中で 90° で 2 時間加熱する。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで 3 回抽出する。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、残渣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) により精製して、1.01g (77%) の所望のアルデヒドを得る。

MS (CI1 M+1): 351。

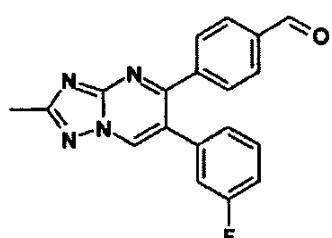
¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 9.90 (s, 1H)、9.53 (s, 1H)、7.82-7.89 (m, 2H)、7.50-7.65 (m, 3H)、7.16-7.27 (m, 2H)、2.55 (s, 3H)。

【0356】

中間体例 3.2 : 4 - [6 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - [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

【0357】

【化 50】



10

20

30

40

50

【0358】

工程1：6-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-5,7-ジオール

5 g (51.87 mmol) の3-アミノ-5-メチル-1,2,4-トリアゾール, 16.2 g (67.4 mmol) のジエチル(3-フルオロフェニル)マロネート、及び20.4 mLのトリプチルアミンを180で一晩攪拌する。混合物を2N NaOH溶液と水で希釈し、メチル-tert-ブチルエーテルで3回抽出する。これらの有機抽出物を捨てる。水相を、pHが3になるまで、0で濃塩酸で酸性化する。白色の沈殿物をろ過して集め、水(4 L)で洗浄し、50で真空下で乾燥する。11.97 g (88.7%) の生成物が得られ、これをさらに精製することなく使用する。

MS (CI, ES+): 261

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 6.88-7.39 (m, 4H)、2.39 (s, 3H)。

【0359】

工程2：5,7-ジクロロ-6-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン

11.97 g (46 mmol) の(3-フルオロフェニル)-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-5,7-ジオールを8,76 mL (69 mmol) のN,N-ジメチルアニリンに入れる。温度を20(冰浴)に維持しながら、25.7 mL (27.6 mmol) のPOCl₃をゆっくり加える。冰浴を取り除いた後、反応混合物を100で2時間加熱する。混合物の色が灰色っぽい緑色に変わる。これを多量の表ヨウ素薄い中にゆっくりかつ注意深く(激しい発熱)注ぎ、一晩攪拌する。沈殿物をろ過して集め、乾燥する。10.4 g (76.1%) の所望の生成物が得られる。

MS (CI, ES+): 297.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 7.52-7.68 (m, 1H)、7.23-7.44 (m, 3H)、2.56 (s, 3H)。

【0360】

工程3：5-クロロ-6-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン

10.4 g (35 mmol) の5,7-ジクロロ-6-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジンを89.8 mLのエタノールに入れる。8.8 g (164.5 mmol) のNH₄Cl、63.0 mLの水、34.0 mLのTHF、及び14.6 g (224 mmol) の亜鉛粉末を加える。混合物を室温で3.5時間攪拌する。反応混合物をろ過し、有機溶媒を除去する。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出する。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥する。溶媒を留去後、残渣をクロマトグラフィーにより精製して、0.73 g (7.9%) の所望の生成物を得る。この低収率のために、亜鉛とNa₂SO₄フィルターケーキをメタノールで抽出して2.3 g の出発物質を得る。

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 9.50 (s, 1H)、7.50-7.61 (m, 1H)、7.28-7.48 (m, 3H)、2.50 (s, 3H)。

【0361】

工程4：4-[6-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-[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

14 mLの1,2-ジメトキシエタン中の0.73 g (2.8 mmol) の5-クロロ-6-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジンと458.3 mg (3.1 mmol) の4-ホルミルフェニルボロン酸の混合物に、5.2 mLの炭酸ナトリウム溶液(10%)と102 mg (0.13 mmol) 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。生じる混合物を不活性ガス雰囲気中で一晩90で加熱する。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで3回抽出する。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去後、残渣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

10

20

30

40

50

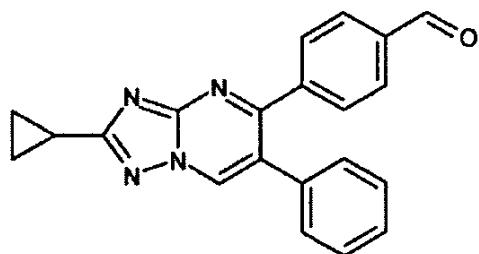
より精製して、0.85g (87.3%) の所望のアルデヒドを得る。

【0362】

中間体例4.0:4-(2-シクロプロピル-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

【0363】

【化51】



10

【0364】

この化合物は、最初の工程の5-シクロプロピル-1,2,4-トリアゾール-3-アミンを使用して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)-ベンズアルデヒドに従って調製した。

MS (M+1): 341.

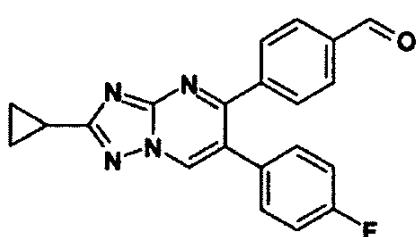
1H NMR (300MHz, d6-DMSO): 9.96 (s, 1H)、9.37 (s, 1H)、7.80 (d, 2H)、7.50 (d, 1H)、7.30-7.34 (m, 3H)、7.21-7.27 (m, 2H)、2.19 (m, 1H)、0.99-1.13 (m, 4H)。

【0365】

中間体例4.1:2-シクロプロピル-4-[6-(4-フルオロフェニル)-[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

【0366】

【化52】



30

【0367】

工程1:2-シクロプロピル-6-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-5,7-ジオール

10.2g (81.9mmol) の5-シクロプロピル-1,2,4-トリアゾール-3-イルアミン、25g (98.3mmol) のジエチル(4-フルオロフェニル)マロネート、及び32.2mL (135.2mmol) のトリブチルアミンを180で18時間攪拌する。溶液を120mLの2N NaOH溶液と120mLの水で希釈し、生じる混合物をメチル-tert-ブチルエーテルで3回抽出する。これらの有機抽出物を捨てる。水相をpH 1になるまで2N HClで酸性化する。沈殿物をろ過して集め、多量の水で洗浄し、乾燥する。この物質 (13.5g = 57.6%) をさらに精製することなく使用する。

MS (CI, M+1): 287.

40

50

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 7.35-7.52 (m, 2H)、6.98-7.18 (m, 2H)、1.95-2.10 (m, 1H)、0.90-1.18 (m, 4H)。

【0368】

工程2：5, 7-ジクロロ-2-シクロプロピル-6-(4-フルオロフェニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン
 13.5 g (47.2 mmol)の2-シクロプロピル-6-(4-フルオロフェニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5, 7-ジオール、53.5 mL (574.3 mmol)のPOCl₃、及び9.6 mL (74.5 mmol)のN1N-ジメチルアニリンを100で21時間攪拌する。さらに26.7 mLのPOCl₃と4.8 mLのN,N-ジメチルアニリンを加え、反応混合物をさらに18時間(100)加熱する。混合物をゆっくりかつ注意深く(激しい発熱)多量の水に注ぐ。激しく1時間攪拌後、沈殿物をろ過して集める。さらに沈殿物質を集め、同様に乾燥する。一緒にした沈殿物は7.81 g = 50.7%の生成物の収率を与える。
 10

MS (CI, M+1): 323。

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 7.32-7.58 (m, 4H)、2.18-2.30 (m, 1H)、0.95-1.20 (m, 4H)。

【0369】

工程3：5-クロロ-2-シクロプロピル-6-(4-フルオロフェニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン
 7.78 g (24.1 mmol)の5, 7-ジクロロ-2-シクロプロピル-6-(4-フルオロフェニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジンを、612 mLのエタノール、435 mLの水、及び234 mLのTHFに入れる。6.1 g (114 mmol)のNH₄Clを添加後、10.1 g (154 mmol)の亜鉛粉末を加え、混合物を室温で3時間攪拌する。攪拌を一晩続ける。反応混合物をガラスマイクロファイバーフィルターによりろ過し、フィルターを多量のメタノールで洗浄する。亜鉛スラリーを酢酸エチル/メタノールで(各250 mL)2回攪拌し、一緒にした有機ろ液から溶媒を留去する。残渣を酢酸エチル(1 L)で抽出する。有機相を食塩水で2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥する。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液：ジクロロメタン/メタノール)により精製して、0.76 g (10.4%)の所望の生成物を得る。さらに3.57 gを得て、これを所望の生成物とビスデスクロロ誘導体との混合物である(比率6:4)。
 20
 30

MS (CI, M+1): 289。

純粋な生成物の¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 9.40 (s, 1H)、7.52-7.62 (m, 2H)、7.29-7.42 (m, 2H)、2.10-2.28 (m, 1H)、0.92-1.18 (m, 4H)。

【0370】

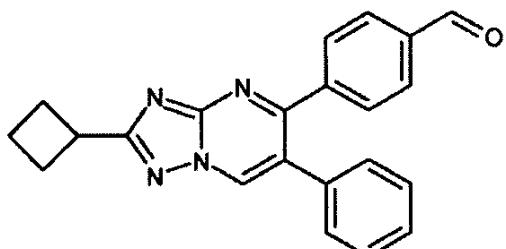
工程4：2-シクロプロピル-4-[6-(4-フルオロフェニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル]-ベンズアルデヒド
 25 mLの1, 2-ジメトキシエタン中の工程3に記載した3.57の5-クロロ-2-シクロプロピル-6-(4-フルオロフェニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン(純度60%)と1.22 g (8.1 mmol)の4-ホルミルフェニルボロン酸の混合物に、273 mg (0.33 mmol)のジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)と14.5 mLの炭酸ナトリウム溶液(10%)を加える。生じた混合物を不活性ガス雰囲気中で90で20時間加熱した。反応混合物を100 mLの水と250 mLのジクロロメタンで希釈する。激しく1時間攪拌後、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで2回抽出する。一緒にした有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去し、残渣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)により精製して、2-シクロプロピル-6-(4-フルオロフェニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジンが混入した1.68 g (31.6%)の所望のアルデヒドを得る。不純物があっても、このアルデヒドを次の工程に使用する。
 40
 50

【0371】

中間体例 5 . 0 : 4 - (2 - シクロブチル - 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

【0372】

【化53】



10

【0373】

この化合物は、第1の工程の 5 - シクロブチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - アミンを使用して 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) - ベンズアルデヒドに従って調製した。

MS (M+1): 355.

20

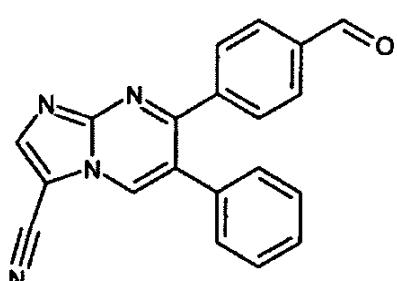
¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) : 9.97 (s, 1H) , 9.41 (s, 1H) , 7.81 (d, 2H) , 7.53 (d, 2H) , 7.31-7.33 (rn, 3H) , 7.22-7.25 (m, 2H) , 3.77 (qn, 1H) , 2.35-2.42 (m, 4H) , 1.90-2.12 (m, 2H) 。

【0374】

中間体例 6 . 0 : 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

【0375】

【化54】



30

【0376】

350mgの 4 - (3 - プロモ - 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、5 . 6mgの Zn、63 . 7mg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に懸濁し、混合物をマイクロ波照射で 160 °で 45 分間加熱した。混合物を水とジクロロメタンで希釈し、水層を 2 回抽出し、一緒にした有機層を Na₂SO₄ で乾燥することにより、後処理を行った。溶媒を留去し、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) により化合物を単離した。

MS (M+1): 325.

40

特徴的な¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) シグナル: 10.0 ppm (s, 1H) , 9.1 ppm (s, 1H) , 8.7 ppm (s, 1H) 。

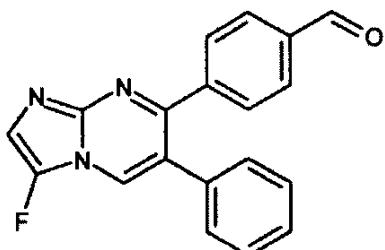
50

【0377】

中間体例7.0 : 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

【0378】

【化55】



10

【0379】

500mgの4 - (6 - フェニルイミダゾ [1,2-a] ピリミジン - 7 - イル) ベンズアルデヒドと880mg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)を25mLのクロロホルムに溶解し、マイクロ波照射で120℃に加熱した。45分と4時間後、追加分の200mg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)を加え、120℃で加熱を続けた。5時間後、反応物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出して後処理をした。一緒にした有機層をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を留去した。粗物質をシリカゲル(ジクロロメタン / 酢酸エチル)で精製した。

MS (M+1): 318.

特徴的な¹H NMR (300MHz, d6-DMSO) シグナル: 10.0ppm (s, 1H); 8.9ppm (s, 1H); 7.6ppm (d, 1H)。

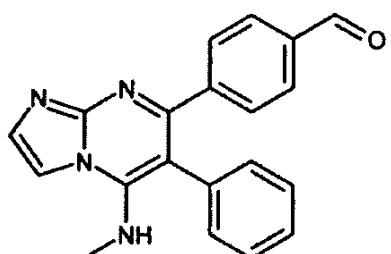
【0380】

中間体例8.0 : 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

20

【0381】

【化56】



30

【0382】

工程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

850mgの5,7 - デクロロ - 6 - フェニルイミダゾ [1,2-a] ピリミジン(例1に記載のように調製)を、8MのMeNH₂のメタノール溶液18mLに溶解し、室温で1.5時間攪拌した。水で希釈し0℃で冷却すると、生成物が沈殿した。固体物質をろ過して集め、水で2回洗浄して、所望の物質を得た。

MS (M+1): 259.

40

50

特徴的な¹H NMR (300MHz, d6-DMSO) シグナル: 8.0 ppm (d, 1H); 2.3 ppm (d, 3H)。

【0383】

工程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の工程1の生成物550mgと350mgの4 - ホルミルフェニルボロン酸に、55mgのテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(O)と4mLの10%w/w炭酸ナトリウム溶液を加え、生じた混合物をマイクロ波で2時間加熱した。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り、後処理を行った。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに懸濁し、生じた混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をろ過して集め、さらに精製することなく使用した。

MS (M+1): 329。

特徴的な¹H NMR (300MHz, d6-DMSO) シグナル: 9.9. ppm (s, 1H)、2.4 ppm (d, 3H)。

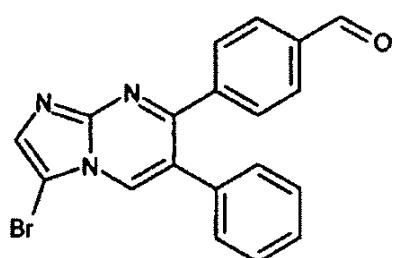
【0384】

中間体例9.0: 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

【0385】

【化57】

10



20

【0386】

30

1.5gの4 - (6 - フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン - 7 - イル)ベンズアルデヒドと0.9gのNBSを、30mLのクロロホルム中で1時間還流した。蒸留して溶媒を除去し、粗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)により精製した。

MS (M+1): 378/380。

特徴的な¹H NMR (300MHz, d6-DMSO) シグナル: 10 ppm (s, 1H)、9.7 ppm (s, 1H); 8.0 (s, 1H)。

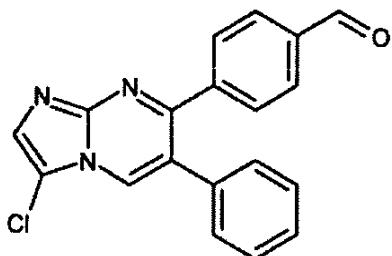
【0387】

中間体例10.0: 4 - (3 - クロロ - 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

40

【0388】

【化58】



10

【0389】

この化合物は、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)ベンズアルデヒドに従う方法で、NBSの代わりにNCSを使用して合成した。

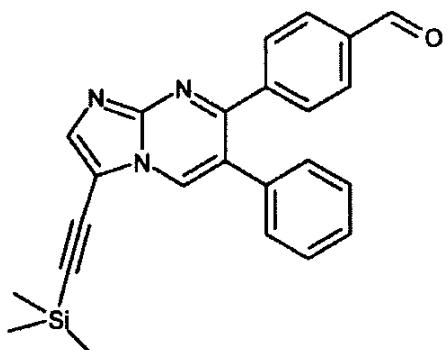
【0390】

中間体例11.0 : 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

【0391】

【化59】

20



30

【0392】

400mg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、820mgのトリメチル[(トリプチルスタニル)エチニル]シラン、及び60mgのPd(PPh3)4を、窒素雰囲気下で8mLのトルエンに懸濁した。混合物を130℃で1時間加熱(マイクロ波)した。溶媒を留去し、粗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)により精製した。

40

MS (M+1): 396。

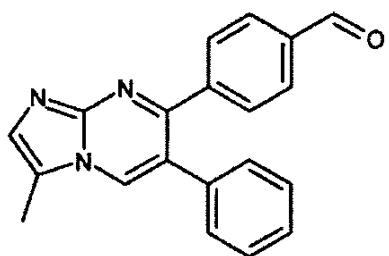
特徴的¹H NMR (300MHz, d6-DMSO) シグナル: 10 ppm (s, 1H)、8.7 ppm (s, 1H)；8.2 ppm (s, 1H)；0.3 ppm (s, 9H)。

【0393】

中間体例12.0 : 4-(3-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

【0394】

【化 6 0】



10

【0395】

この化合物は、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 - カルボニトリルに従う方法で、ZnCN₂の代わりにZnを使用して合成した。

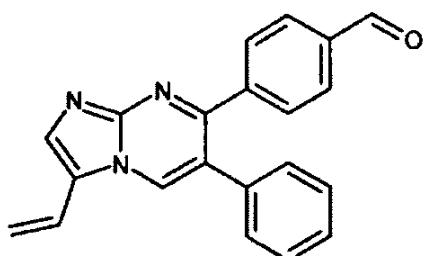
【0396】

中間体例 13 . 0 : 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

【0397】

【化 6 1】

20



30

【0398】

500mgの4 - (3 - プロモ - 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、180mgのK₂CO₃、215mgのEt₄NCl、25mgのPdC12 (PPh₃)₂、及び620mgのトリブチル(ビニル)スタネートを、10mLのTHFに懸濁した。混合物を110℃で45分加熱した。この混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出して、後処理を行った。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル / ジクロロメタン)により精製した。

MS (M+1): 326。

特徴的な¹H NMR (300MHz, d6-DMSO) 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)。

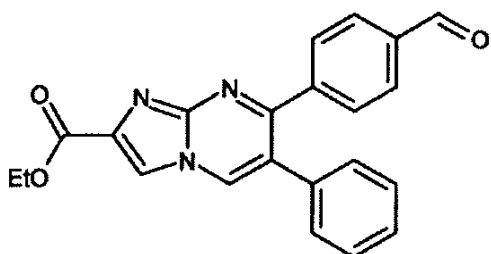
【0399】

中間体例 14 . 0 : 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 - カルボキシレート

【0400】

40

【化62】



10

【0401】

工程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
T H F (10mL)中のマグネシウムターニング (Mg turning) 2.4 g (0.1 mol) と 2mLの1-ブロモ-4-ジメトキシメチル)ベンゼン (0.012 mol) の混合物を、反応が開始するまで、窒素雰囲気下で加熱した。次に 30mLのT H F に溶解した追加の1-ブロモ-4-ジメトキシメチル)ベンゼン 14.71 mL (0.088 mol) をゆっくり加え、グリニヤール試薬を生成させるために反応物を1時間還流した。100mLのT H F 中の 11.70 mLのフェニルアセトアルデヒド (0.1 mol) の溶液を0 で加え、添加完了後反応物を2時間還流した。混合物を飽和水性N H 4 C 1 に注ぎ、酢酸エチルで抽出して、後処理を行った。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。褐色-黒色の油性生成物を、精製せずに次の工程に使用した。

20

【0402】

工程2：1-[4-(ジメトキシメチル)フェニル]-2-フェニルエタノン
29.16 g (0.183 mol) の三酸化硫黄ピリジン錯体を、10 でジクロロメタン (540mL)、D M S O (140mL)、トリエチルアミン (25.5 mL) 中の 33 g 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に少しづつ加えた。混合物をゆっくり室温まで加温し、2時間攪拌した。水を加え、有機相を分離し、1 mol / l H C 1 で洗浄し、5 %w/wチオ硫酸ナトリウム溶液と飽和N a C 1 溶液で3回洗浄した。一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン / E t O A c) で精製して、所望の生成物を得た。

30

MS (M+1): 271。

特徴的な¹H NMR (300MHz, d6-DMSO) シグナル: 8.1 ppm (d, 2H); 7.6 ppm (d, 2H); 5.4 ppm (s, 1H)、4.3ppm (s, 2H)。

【0403】

工程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-2-エン-1-オン

5 g の 1-[4-(ジメトキシメチル)フェニル]-2-フェニルエタノンと 4,43 g の N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを 100 で 18 時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物をさらに精製することなく使用した。

40

MS (M+1): 326。

【0404】

工程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

5 g の工程3の生成物と 3 g の塩酸グアニジンを 100mLのメタノールに溶解し、2.7 g の N a O M e を加えた。混合物を 17 時間加熱還流した。混合物を水で希釈すると生成物を沈殿し、ろ過して集め、水で 2 回洗浄した。

MS (M+1): 322。

50

【0405】

工程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-カルボキシレート

200mgの工程2の生成物を5mLのEtOHに懸濁し、183mgのエチル3-ブロモ-2-オキソプロパノエートを加え、溶液を還流して5時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を水とイソプロパノールの混合液に懸濁し、24時間攪拌し、最後にろ過して集めた。

MS (M+1): 372。

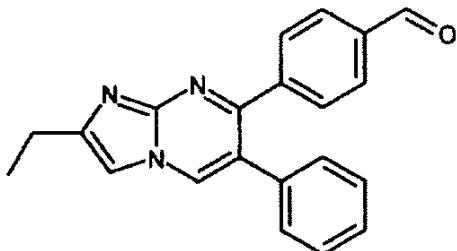
【0406】

中間体例15.0: 4-(2-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

10

【0407】

【化63】



20

【0408】

この化合物は、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-カルボキシレート従う方法で、工程5の3-ブロモ-2-オキソプロパノエートの代わりに1-ブロモブタン-2-オンを使用して調製した。

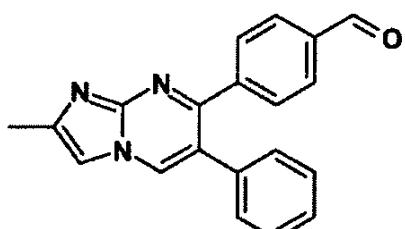
【0409】

中間体例15.1: 4-(2-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

【0410】

【化64】

30



40

【0411】

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

18g (135mmol) の5-メチル-1H-イミダゾール-2-イルアミンを155mLのDMFに溶解し、31.8g (135mmol) のジエチルフェニルマロネートを加える。

61.5g (404mmol) の1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンを滴下して加えた後、100℃で16時間攪拌する。DMFを除去し、暗褐色の油状残渣を150mLの水で処理する（完全な溶解）。pHが1になるまで室温で2M HCl (250mL) を加える。氷浴冷却で1時間攪拌後、生成した結晶をろ過して集めて生成物 (1

50

0.2 g (= 31%)を得て、これをさらに精製することなく使用する。

MS (CI, M+1): 242.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12.25 (br., 1H)、10.97 (br., 1H)、7.33-7.48 (m, 2H)、7.18-7.30 (m, 3H)、7.05-7.18 (m, 1H)、2.21 (s, 3H)。

【0412】

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

10.2 g (42.3 mmol)の2-メチル-6-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5,7-ジオールを48 mL (51.5 mmol)のPOCl₃と8.6 mL (67.6 mmol)のN,N-ジメチルアニリンに溶解する。混合物を100で16時間加熱する。
出発物質の存在のために、追加の18.4 mLのPOCl₃と1.5 mLのN,N-ジメチルアニリンを加える。加熱を2日間続ける。POCl₃を留去し、油性残渣を氷-水で処理する（注意：発熱が激しいため攪拌と冷却が必要）。沈殿物が生成する。30 mLのジクロロメタンを添加後、沈殿物をろ過して集め、ジクロロメタン/水で洗浄した。粗沈殿物を2 N NaOH (200 mL)と1時間攪拌し、ろ過して集め、水で洗浄し、乾燥する。10.54 g (89.6%)の所望の生成物が得られる。

MS (CI, M+1): 278.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 7.82 (s, 1H)、7.38-7.58 (m, 5H)、2.40 (s, 3H)。

【0413】

工程3: 7-クロロ-2-メチル-6-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン

8.3 g (30 mmol)の5,7-ジクロロ-2-メチル-6-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジンを14.5 mLのメタノールと85 mLのTHFに溶解する。3.4 mLの酢酸を添加後、5.8 g (45 mmol)の亜鉛/銅対を少しづつ加え、混合物を室温で4.5時間攪拌する。反応混合物をガラスマイクロファイバーフィルターによりろ過し、多量のメタノールで洗浄する。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルに再溶解する。食塩水で2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥後、溶媒を留去し、残渣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）により精製して、わずかに260 mgの所望の化合物を得る。pHが8になるまで2 N NaOHを反応の亜鉛/銅スラリーに加える。次にスラリーを各回300 mLの酢酸エチル/メタノール（1%）で4回処理する。溶媒混合液を各回にデカントし、抽出物を一緒にする。溶媒を留去後、3.1 gの所望の生成物が得られる。このプロセスを繰り返ると、さらに2.32 gの生成物が得られる。まとめると、74.4%の所望の物質が得られている。

MS (CI, M+1): 244

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 8.99 (s, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.40-7.58 (m, 5H)、2.35 (s, 3H)。

【0414】

工程4: 4-(2-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

2.3 g (9.4 mmol)の7-クロロ-2-メチル-6-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジンを32 mLのジメトキシエタン（完全に溶解していない）に入れる。18.5 mLのNa₂CO₃溶液（10%）と1.56 g (10.4 mmol)の4-ホルミルフェニルボロン酸を加える。0.35 g (0.43 mmol)の1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)を添加後、反応混合物をアルゴンで3回バージし、90で18時間攪拌後、完全な溶解が起きる。反応混合物を冷却し、100 mLの水と150 mLのジクロロメタンで処理する。室温で1時間激しく攪拌後、有機相を分離し、水（各100 mL）で2回洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）する。溶媒を除去後、粗生成物をクロマトグラフィー（Isolute, ジクロロメタン/メタノール）により精製する。1.82 g (61.5%)の純粋な化合物と微量の出発物質を含む0.82 g (27.7%)の生成物が得られる。

MS (CI, M+1): 314.

50

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 9.98 (s, 1H)、9.00 (s, 1H)、7.75-7.82 (m, 2H)、7.70 (s, 1H)、7.47-7.53 (m, 2H)、7.29-7.35 (m, 3H)、7.18-7.28 (m, 2H)、2.39 (s, 3H)。

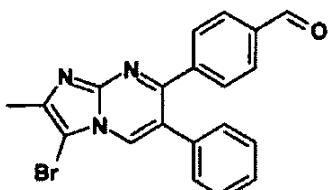
【 0 4 1 5 】

中間体例 15 . 2 : 4 - (3 - ブロモ - 2 - 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

【 0 4 1 6 】

【 化 6 5 】

10



【 0 4 1 7 】

中間体例 15 . 1 に記載の 0 . 2 g (0 . 64 mmol) の 4 - (2 - メチル - 6 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) - ベンズアルデヒドを 2 . 8 mL の クロロホルムに溶解し、170 mg (0 . 96 mmol) の N - ブロモスクシンイミドで処理する。混合液を 2 . 5 時間加熱還流する。溶媒を留去し、残渣を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) により精製する。198 . 4 mg (75 . 3 %) の所望の化合物が得られる。

20

MS (CI, M+1): 392.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) : 9.97 (s, 1H)、8.59 (s, 1H)、7.75-7.86 (m, 2H)、7.47-7.55 (m, 2H)、7.21-7.39 (m, 5H)、2.40 (s, 3H)。

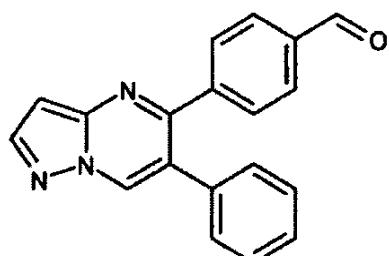
【 0 4 1 8 】

中間体例 16 . 0 : 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

30

【 0 4 1 9 】

【 化 6 6 】



40

【 0 4 2 0 】

工程 1 : 6 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 , 7 - ジオール

N , N - ジブチルブタン - 1 - アミン中の 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ネートの溶液を 185 度で一晩攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物は 2 層からなった。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した。生じた溶液を濃縮し、ジエチルエーテルと 10 % w/w NaOH 溶液の混合液で抽出した。有機層を捨て、水層を濃塩酸で酸性にした。沈殿した生成物をろ過して集めた。

50

MS (M+1): 228。

特徴的な¹H NMR (d₆-DMSO, 400MHz) シグナル: 7.9 ppm (d, 1H)。

【0421】

工程2: 5, 7-ジクロロ-6-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

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 POC₁₃ に懸濁し、混合物を 20 時間攪拌した。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た。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。一緒にしたジクロロメタン相を Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を留去して、粗生成物を得て、これをシリカゲル (ジクロロメタン / メタノール) のカラムクロマトグラフィーにより精製した。

10

MS (M+1): 264。

特徴的な¹H NMR (d₆-DMSO, 300MHz) シグナル: 8.4 ppm (d, 1H)、6.9 ppm (d, 1H)。

【0422】

工程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 度で 3 時間攪拌した。混合物をセライトでろ過し、溶媒を留去して乾固し、残渣をシリカゲル (ヘキサン / 酢酸エチル) により精製して、所望の生成物と出発物質との 550 mg の 1 : 1 混合物を得て、これをさらに精製することなく使用した。

MS (M+1): 230。

20

【0423】

工程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の工程3からの 300 mg 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 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、生じた混合物を不活性ガス雰囲気中で 80 度で 18 時間加熱した。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り、後処理を行った。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲル (ジクロロメタン / メタノール) のクロマトグラフィーにより精製した。生成物を酢酸エチルから結晶化した。

30

MS (M+1): 300。

特徴的な¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) シグナル: 10 ppm (s, 1H)、9.2 ppm (s, 1H) ; 8.3 ppm (m, 1H)。

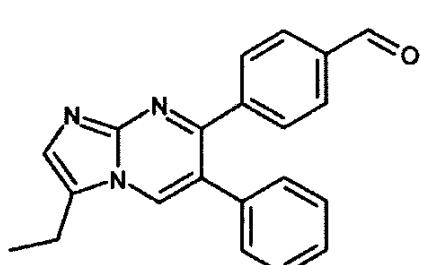
【0424】

中間体例 17 . 0 : 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

【0425】

【化67】

40



【0426】

50

100mg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(中間体例13に記載のように調製)を、5mLのTHFと5mLのEtOHの混合物に溶解。10mgの10%Pd/Cを加え、混合物を水素雰囲気下で2時間攪拌した。混合物をセライトでろ過し、溶媒を留去し、粗生成物をシリカゲル(ジクロロメタン/メタノール)のクロマトグラフィーにより精製した。

MS(M+1): 328。

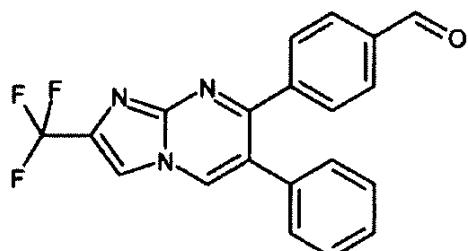
特徴的な¹H NMR(d₆-DMSO, 400MHz)シグナル: 10.0 ppm(s, 1H); 8.8 ppm(s, 1H); 7.7 ppm(s, 1H); 3.0 ppm(qu, 2H); 1.3 ppm(t, 3H)。

【0427】

中間体例18.0: 4-(6-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-7-イル)-ベンズアルデヒド 10

【0428】

【化68】



20

【0429】

化合物は、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-カルボキシレートに従う方法で、エチル3-ブロモ-2-オキソプロパノエートの代わりに3-ブロモ-1,1,1-トリフルオロアセトンを使用して調製した。

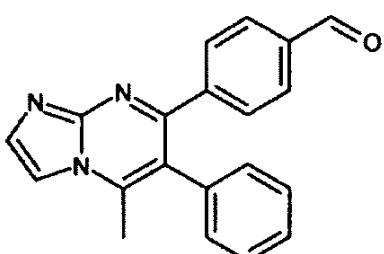
【0430】

30

中間体例19.0: 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

【0431】

【化69】



40

【0432】

工程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1H-イミダゾール-2-イルアミンと6gのエチル3-オキソ-2-フェニルブタノンの溶液を、32mLのDMFと32mLのN,N-ジブチルブタン-1-アミンの混合物に懸濁し、マイクロ波照射により180度10時間加熱した。反応混合物を水

50

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2回抽出し、一緒にした有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して粗生成物を得た。粗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)により精製した。

MS (M+1): 226。

特徴的な¹H NMR (d6-DMSO, 400MHz) シグナル: 7.1ppm (d, 1H); 2.3ppm (s, 3H)。

【0433】

工程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の工程1の生成物と10mLのPOCl₃を100 で1時間加熱した。過剰のPOCl₃を蒸留して除去し、残渣を冰で処理し、ジクロロメタンで希釈した。相を分離し、水相をジクロロメタンで2回抽出し、一緒にした有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して粗生成物を得た。
10

MS (M+1): 244。

特徴的な¹H NMR (d6-DMSO, 300MHz) シグナル: 8.4ppm (d, 1H); 8.3ppm (d, 1H); 2.6ppm (s, 3H)。

【0434】

工程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の工程2で得られた生成物220mg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10%w/wの炭酸ナトリウム溶液を加え、生じた混合物をマイクロ波照射により不活性ガス雰囲気中で120 で1時間加熱した。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して、後処理を行った。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。粗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)により精製した。
20

MS (M+1): 314。

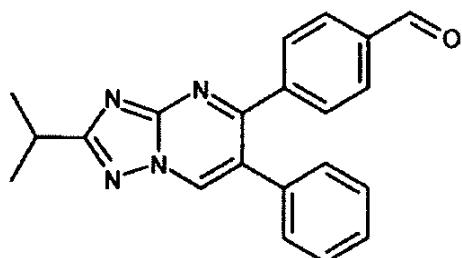
特徴的な¹H NMR (d6-DMSO, 300MHz) シグナル: 10.0ppm (s, 1H); 8.1 ppm (d, 1H); 7.8ppm (d, 2H); 7.5ppm (d, 2H); 2.6ppm (s, 3H)。

【0435】

中間体例20.0: 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
30

【0436】

【化70】



40

【0437】

工程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

18mLのN, N - デブチルブタン - 1 - アミン中の5.00gの3 - アミノ - 5 - イソプロピル - 1, 2, 4 - トリアゾールと11.24gのジエチルフェニルマロネートの溶液を185 で一晩攪拌した。溶液を20%w/w NaOH溶液で希釈し、生じた混合液を
50

30分間攪拌した。水相をジエチルエーテルで洗浄し、0℃で濃塩酸を用いて生成物の沈殿が完全になるまで酸性化した。沈殿物をろ過して集めて生成物を得て、これをさらに精製することなく使用した。

MS (M+1): 271。

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) シグナル: 3.1 (s, 1H); 1.3 (d, 6H)。

【0438】

工程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

6.1g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、13mLのPOCl₃に懸濁した。4.20gのN,N-ジメチルアニリンを加え、混合物を100℃で2時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を、生成物が沈殿するまで氷と水で処理した。沈殿物をろ過して集めて生成物を得て、これをさらに精製することなく使用した。

MS (M+1): 307。

特徴的な¹H NMR (200 MHz, d₆-DMSO) シグナル: 7.6ppm (m, 3H); 7.4ppm (m, 2H); 1.4ppm (d, 6H)。

【0439】

工程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

6.00g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360mLのジクロロメタンに溶解した。360mLの食塩水、120mLのアンモニア溶液25%w/w、及び6.00gの亜鉛粉末を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ジクロロメタンと水で洗浄した。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。一緒にしたジクロロメタン相をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を留去した。粗生成物は、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]ピリミジンを含有した。粗生成物を再度ジクロロメタンに溶解した。360mLの食塩水、120mLのアンモニア溶液25%w/w、and 6.00gの亜鉛粉末を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ジクロロメタンと水で洗浄した。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。生成物をさらに精製することなく使用した。

MS (M+1): 273。

特徴的な¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) シグナル: 9.5ppm (s, 1H); 1.4ppm (d, 6H)。

【0440】

工程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

160mLの1, 2-ジメトキシエタン中の5.30g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]ピリミジンと3.80gの4-ホルミルフェニルボロン酸の溶液に、33mLの10%w/w炭酸ナトリウム溶液と0.71g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、生じた混合物を不活性ガス雰囲気下で90℃で18時間加熱した。反応混合物を水とジクロロメタンで希釈して後処理を行った。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに懸濁した。不溶性固体をろ過し、ろ液から溶媒を留去した。残渣をシリカゲル(ジクロロメタン/酢酸エチル)のクロマトグラフィーにより精製して生成物を得た。

MS (M+1): 343。

特徴的な¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) シグナル: 10ppm (s, 1H); 9.5ppm (s, 1H); 1.4ppm (d, 6H)。

【0441】

中間体例21.0: 4-(7-メトキシ-6-フェニルピラゾロ [1, 5-a]ピリミジ

10

20

30

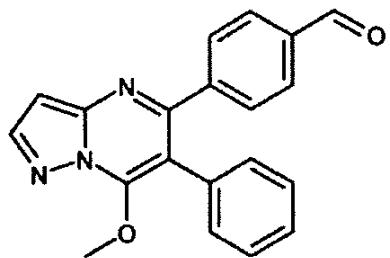
40

50

ン - 5 - イル) ベンズアルデヒド

【0442】

【化71】



10

【0443】

工程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 . 0 0 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（上記したように調製）を 2 0 mL のメタノールと 2 0 mL のジクロロメタンに溶解した。1 . 2 g のナトリウムメチラートを 0 度加え、室温で 2 時間攪拌した。溶液を水とジクロロメタンで希釈した。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。一緒にした有機層を N a₂ S O₄ で乾燥し、溶媒を留去した。粗生成物をさらに精製することなく使用した。
 MS (M+1): 260。

20

特徴的な 1H NMR (d6-DMSO, 400MHz) シグナル: 8.3ppm (d, 1H) ; 6.7ppm (d, 1H) ; 4.1 ppm (s, 3H) 。

【0444】

工程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

2 0 mL の 1 , 2 - ジメトキシエタン中の 1 . 0 0 g の 5 - クロロ - 7 - メトキシ - 6 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジンと 0 . 6 9 g の 4 - ホルミルフェニルボロン酸の溶液に、7 . 3 mL の 1 0 % w/w 炭酸ナトリウム溶液と 0 . 1 4 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) を加えた。混合物をマイクロ波照射下で 1 2 0 に 4 5 分加熱した。この混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出して、後処理を行った。有機層を N a₂ S O₄ で乾燥し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲル (メタノール / ジクロロメタン) のクロマトグラフィーにより精製した。
 MS (M+1): 330。

30

特徴的な 1H NMR (300MHz, d6-DMSO) シグナル: 10.0ppm (s, 1H) ; 8.3ppm (d, 1H) ; 6.7ppm (d, 1H) 。

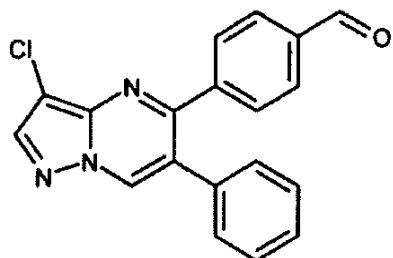
【0445】

中間体例 2 2 . 0 : 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

40

【0446】

【化72】



10

【0447】

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 (上記したように調製した) と 0.19 g の N - クロロスクシンイミドを 10 mL のクロロホルム中で 5 日間還流した。溶媒を蒸留して除去し、粗生成物をシリカゲル (ジクロロメタン / 酢酸エチル) のクロマトグラフィーにより精製した。

MS (M+1): 334.

特徴的な ^1H NMR (400MHz, d₆-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) 。

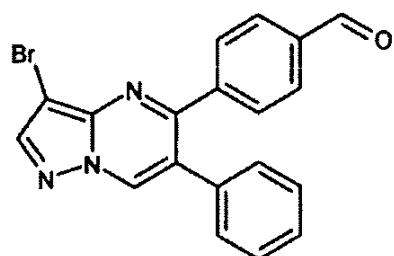
20

【0448】

中間体例 23.0 : 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

【0449】

【化73】



30

【0450】

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 (上記したように調製した) と 0.65 g の N - ブロモスクシンイミドを、 30 mL のクロロホルム中で 5 時間還流した。混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出して、後処理を行った。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して粗生成物を得て、粗生成物を酢酸エチル / 石油エーテルに懸濁した。固体の所望の生成物をろ過して単離した。

40

MS (M+1): 378 / 380.

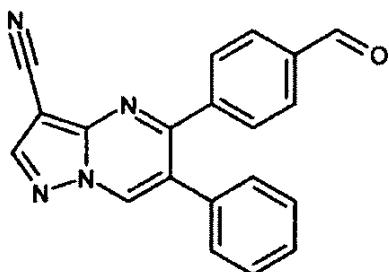
特徴的な ^1H NMR (400MHz, d₆-DMSO) シグナル: 10.0 ppm (s, 1H) ; 9.3 ppm (s, 1H) ; 8.5 ppm (s, 1H) ; 7.9 ppm (m, 2H) ; 7.6 ppm (m, 2H)

【0451】

中間体例 24.0 : 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

【0452】

【化74】



10

【0453】

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(上記したように調製した)、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に懸濁し、マイクロ波照射下で160℃に45分加熱した。混合物を水とジクロロメタンで希釈し、水相を2回抽出し、一緒にした有機層をNa₂SO₄で乾燥した。溶媒の除去とシリカゲル(ジクロロメタン/酢酸エチル)のクロマトグラフィーにより化合物を単離した。

MS(M+1): 325。

特徴的な¹H NMR(300MHz, d₆-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)。

【0454】

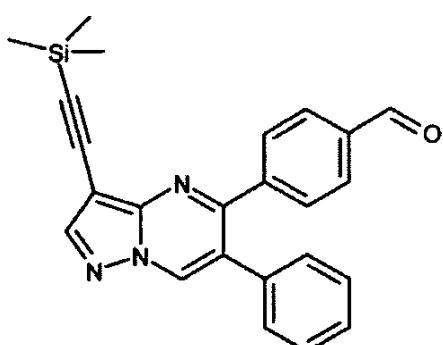
中間体例25.0: 4-(6-フェニル-3-[トリメチルシリル]エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルベンズアルデヒド

【0455】

【化75】

20

30



40

【0456】

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(上記したように調製した)、820mgのトリメチル[(トリブチルスタニル)エチニル]シラン、及び60mgのPd(PPh₃)₄を8mLのトルエンに窒素雰囲気下で懸濁した。混合物を130℃に1時間加熱した(マイクロ波照射)。この混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出して後処理を行った。一緒にした有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲル(酢酸エチル/ジクロロメタン)のクロマトグラフィーにより精製した。

50

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

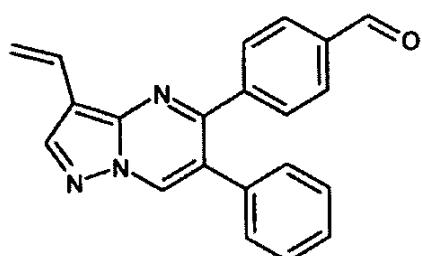
特徴的な¹H NMR (300MHz, d6-DMSO) シグナル: 10.0ppm (s, 1H); 9.3ppm (s, 1H); 8.5ppm (s, 1H); 7.9ppm (m, 2H); 7.6ppm (m, 2H); 0.3ppm (s, 9H)。

【0457】

中間体例26.0: 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

【0458】

【化76】



10

【0459】

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(上記したように調製した)、504mgのトリブチル(ビニル)スタナン、176mgのテトラエチルアンモニアクロリド、147mgのK₂CO₃、及び19mgのPd(PPh₃)₂C₁₂を10mLのTHFに窒素雰囲気下で懸濁した。混合物を110℃に45分加熱した(マイクロ波照射)。この混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出して後処理を行った。一緒にした有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲル(酢酸エチル/ジクロロメタン)のクロマトグラフィーにより精製した。

MS (M+1): 326。

特徴的な¹H NMR (300MHz, d6-DMSO) シグナル: 10.0ppm (s, 1H); 9.2ppm (s, 1H); 8.5ppm (s, 1H); 7.8ppm (m, 2H); 7.6ppm (m, 2H); 6.9ppm (q, 1H); 6.1ppm (d, 1H); 5.3ppm (d, 1H)。

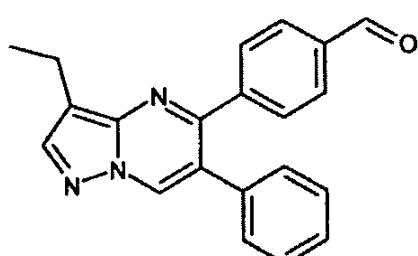
20

【0460】

中間体例27.0: 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

【0461】

【化77】



40

【0462】

275mgの4-(6-フェニル-3-ビニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-

50

イル)ベンズアルデヒドを10mLのTHFと10mLのエタノールに溶解した。Pd/C(10%w/w)を加え、水素雰囲気下で室温で1.5時間攪拌した。混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲル(ジクロロメタン/酢酸エチル)のクロマトグラフィーにより精製して所望の化合物を得た。

MS(M+1): 328。

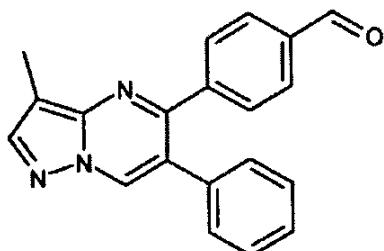
特徴的な¹H NMR(400MHz, d6-DMSO)シグナル: 10.0ppm(s, 1H); 9.1 ppm(s, 1H); 8.2ppm(s, 1H); 7.8ppm(m, 2H); 7.6ppm(m, 2H); 2.8ppm(q, 2H); 1.3ppm(t, 3H)。

【0463】

中間体例28.0: 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 10

【0464】

【化78】



20

【0465】

17mLのトルエン中の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(中間体例23に記載したように調製した)と0.12gのメチルボロン酸に、0.83gのリン酸三カリウム、0.029gの酢酸パラジウム、及び0.11gのS-PHOSを加えた。反応混合物をマイクロ波照射下で120℃に1時間加熱した。混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出して後処理を行った。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲル(酢酸エチル/ジクロロメタン)のクロマトグラフィーにより精製した。 30

MS(M+1): 314。

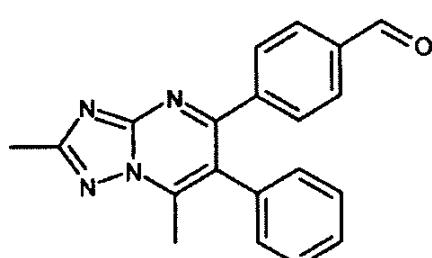
特徴的な¹H NMR(300MHz, (J6-DMSO)シグナル: 10.0ppm(s, 1H); 9.1ppm(s, 1H); 7.8ppm(m, 2H); 7.6ppm(m, 2H); 2.4ppm(s, 3H)。

【0466】

中間体例29.0: 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

【0467】

【化79】



40

【0468】

50

工程 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

1 . 5 g の 3 - アミノ - 5 - メチルトリアゾールと 3 . 3 g の エチル 3 - オキソ - 2 - フェニルブタノエートを、 2 1 mL の D M F と 2 1 mL の N , N - ジブチルブタン - 1 - アミンの混合液に溶解し、マイクロ波照射により 180 ℃ に 6 時間加熱した。反応混合物は 2 相を生成した。D M F 相を分離し、濃縮した。粗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）により精製した。

MS (M+1) : 241 。

特徴的な 1H NMR (d₆-DMSO, 300MHz) シグナル: 13.0 ppm (m, 1H) ; 2.3 ppm (m, 6H) 。

【 0 4 6 9 】

工程 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

工程 1 の生成物 1 . 34 g を 2 0 mL の P O C l₃ に懸濁した。1 . 06 mL の N , N - ジメチルアニリンを加え、混合物を 100 ℃ に 45 分加熱した。過剰の P O C l₃ を蒸留して除去し、残渣を氷で処理した。所望の生成物が沈殿し、ろ過して集めた。

MS (M+1) : 259 。

特徴的な 1H NMR (d₆-DMSO, 300MHz) シグナル: 7.6 ppm (m, 3H) ; 7.4 ppm (m, 2H) ; 2.6 ppm (s, 3H) ; 2.6 ppm (s, 3H) 。

【 0 4 7 0 】

工程 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

25 mL の 1 , 2 - ジメトキシエタン中の 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、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と 9 . 30 mL の 10 % w/w 炭酸ナトリウム溶液を加えた。生じた混合物をマイクロ波照射により不活性ガス雰囲気下で 110 ℃ に 45 分加熱した。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して、後処理を行った。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣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）により精製した。所望の生成物を酢酸エチル / 石油エーテルに懸濁し、ろ過して単離した。

MS (M+1) : 329 。

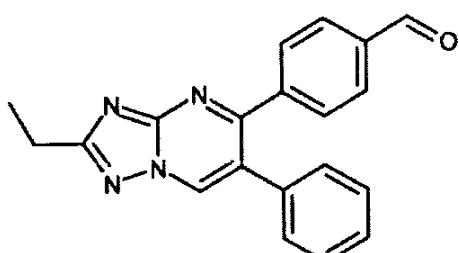
特徴的な 1H NMR (d₆-DMSO, 300MHz) シグナル: 10.0 ppm (s, 1H) ; 7.8 ppm (m, 2H) ; 7.5 ppm (m, 2H) ; 2.6 ppm (s, 3H) ; 2.6 ppm (s, 3H) 。

【 0 4 7 1 】

中間体例 30 . 0 : 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

【 0 4 7 2 】

【 化 8 0 】



10

20

30

40

50

【0473】

工程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

18mLのN,N-ジブチルブタン-1-アミン中の5.00gの3-アミノ-5-エチル-1,2,4-トリアゾールと15.00gのジエチルフェニルマロネートの溶液を、185で一晩攪拌した。溶液を5N NaOH溶液で希釈し、生じた混合物を30分攪拌した。水相をジエチルエーテルで洗浄し、生成物の沈殿が完全になるまで、0で濃塩酸で酸性化した。沈殿物をろ過して集めて生成物を得て、これをさらに精製することなく使用した。

MS (M+1): 257.

10

特徴的な¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) シグナル: 7.4ppm (m, 2H); 7.3ppm (m, 2H); 7.1ppm (m, 1H); 2.8ppm (q, 2H); 1.3ppm (t, 3H)。

【0474】

工程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

5.7g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12mLのPOCl₃に懸濁した。4.30mLのN,N-ジメチルアニリンを加え、混合物を100で20時間攪拌した。溶媒を除去し、生成物が沈殿するまで残渣を氷と水で処理消化。沈殿物をろ過して集めて生成物を得て、これをさらに精製することなく使用した。

20

MS (M+1): 293.

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) シグナル: 2.9ppm (q, 2H); 1.4ppm (t, 3H)。

【0475】

工程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

6.00g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180mLのジクロロメタンに溶解した。180mLの飽和食塩水、120mLのアンモニア溶液25%w/w、及び6.00gの亜鉛粉末を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ジクロロメタンと水で洗浄した。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。残渣は2-エチル-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジンを含有した。この混合物をさらに精製することなく次の反応に使用した。

30

MS (M+1): 259.

特徴的な¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) シグナル: 9.5ppm (s, 1H); 2.9ppm (q, 2H); 1.4ppm (t, 3H)。

【0476】

工程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

180mLの1,2-ジメトキシエタン中の工程3で得られた3.90gの粗生成物と3.00gの4-ホルミルフェニルボロン酸の混合物に、0.55g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)と25mLの10%w/w炭酸ナトリウム溶液を加えた。生じた混合物を不活性ガス雰囲気下で90に20時間加熱した。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して、後処理を行った。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに懸濁した。粗生成物をろ過して単離し、これをシリカゲル(ジクロロメタン/メタノール)で精製した。

40

MS (M+1): 329.

特徴的な¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) シグナル: 10.0ppm (s, 1H); 9.5ppm (s, 1H); 2.9ppm (q, 2H); 1.4ppm (t, 3H)。

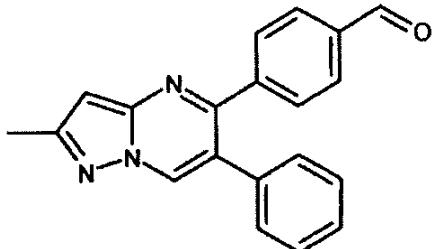
【0477】

50

中間体例 3 1 . 0 : 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

【 0 4 7 8 】

【 化 8 1 】



10

【 0 4 7 9 】

工程 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

N , N - ジブチルブタン - 1 - アミン中の 4 . 5 g の 5 - アミノ - 3 - メチルピラゾールと 12 . 2 mL のジエチルフェニルマロネートの溶液を、185 で一晩攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物は 2 層を生成する。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した。耐性溶液を濃縮し、ジエチルエーテルと 10 % w/w NaOH 溶液の混合物で抽出した。有機層を捨て、水相を濃塩酸で酸性化した。沈殿した生成物をろ過して集めた。

MS (M-1): 240.

特徴的な¹H NMR (d6-DMSO, 300MHz) シグナル: 5.9ppm (s, 1H) ; 2.3ppm (s, 3H) 。

【 0 4 8 0 】

工程 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

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 に懸濁した。5 . 0 0 mL の N , N - ジメチルアニリンを加え、混合物を 100 で 3 時間攪拌した。過剰の POCl₃ を捨て、生成物が沈殿するまで、残渣を氷と水で処理した。沈殿物をろ過して集め、シリカゲル (ジクロロメタン / 酢酸エチル) で精製して、所望の生成物を得た。

MS (M+1): 278.

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) シグナル: 7.5ppm (m, 5H) ; 6.7ppm (s, 1H) 。

【 0 4 8 1 】

工程 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

2 . 4 7 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 のジクロロメタンに溶解した。80 mL の食塩水、40 mL のアンモニア溶液 25 % w/w 、2 . 4 7 g の亜鉛粉末を加え、混合物を室温で 2 日間攪拌した。4 . 2 当量の亜鉛粉末を 4 日間で 4 回分追加した。反応混合物をセライトでろ過し、ジクロロメタンと水で洗浄した。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。一緒にしたジクロロメタン相を Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を留去した。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、所望の生成物を得た。

MS (M+1): 244.

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) シグナル: 9.1ppm (s, 1H) ; 6.6ppm (s, 1H) ; 2.4ppm (s, 3H) 。

【 0 4 8 2 】

工程 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

20

30

40

50

) ベンズアルデヒド

20mLの1,2-ジメトキシエタン中の1.35g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1.04gの4-ホルミルフェニルボロン酸の混合物に、10.8mLの10%w/w炭酸ナトリウム溶液と120mg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)を加えた。生じた混合物をマイクロ波照射で不活性ガス雰囲気下で100℃に75分加熱した。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して、後処理を行った。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。粗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)により精製して所望の生成物を得た。

10

MS (M+1): 314。

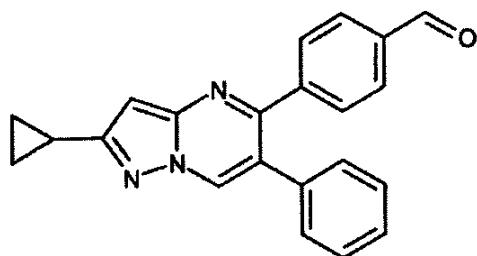
特徴的な¹H NMR (300MHz, d6-DMSO)シグナル: 10.0ppm (s, 1H); 9.1 ppm (s, 1H); 7.8ppm (m, 2H); 7.5ppm (m, 2H)。

【0483】

中間体例32.0: 4-(2-シクロプロピル-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

【0484】

【化82】



20

【0485】

この化合物は、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)ベンズアルデヒドに従う方法で、最初の工程で3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5アミンを使用して調製した。

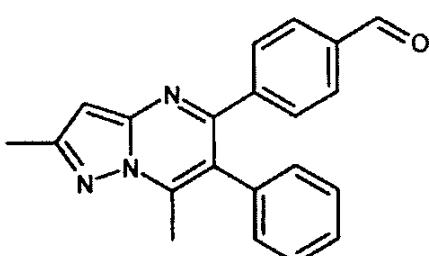
30

【0486】

中間体例33.0: 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

【0487】

【化83】



40

【0488】

50

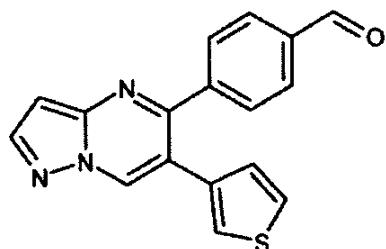
この化合物は、4-(2-メチル-6-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアルデヒドに従う方法で、最初の工程で3-アミノ-5-メチルピラゾールを使用して調製した。

【0489】

中間体例34.0：4-(6-チオフェン-3-イル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-ベンズアルデヒド

【0490】

【化84】



10

【0491】

20

工程1：5,7-ジクロロ-6-チオフェン-3-イル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

3.80 g の 3-アミノピラゾールと 8.50 g の 3-チエニルマロン酸に、2 分かけて 106 mL の POCl_3 を滴下して加え、90 度で 48 時間攪拌した。混合物を氷上に注ぎ、1 時間攪拌した。沈殿物をろ過して集め、水で洗浄し、暖かいエタノールに溶解した。母液に水素化ナトリウムと酢酸エチルを加えた。有機相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。

【0492】

工程2：5-クロロ-6-チオフェン-3-イル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

30

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 のジクロロメタンに溶解した。79 mL の食塩水、40 mL のアンモニア溶液 25% w/w、及び 2.54 g の亜鉛粉末を加え、混合物を 60 度で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を砂でろ過し、ジクロロメタンと水で洗浄した。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。一緒にしたジクロロメタン相を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル（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た。

【0493】

工程3：4-(6-チオフェン-3-イル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-ベンズアルデヒド

13 mL の 1,2-ジメトキシエタン中の 276 mg の 5-クロロ-6-チオフェン-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 炭酸ナトリウム溶液と 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) を加えた。生じた混合物を不活性ガス雰囲気下で 80 度に 7 時間加熱した。さらに追加の 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) を加え、混合物を 80 度に 2 時間加熱した。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して、後処理を行った。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。固体残渣をジエチルエーテルで攪拌し、ろ過し、乾燥して所望の生成物を得た。

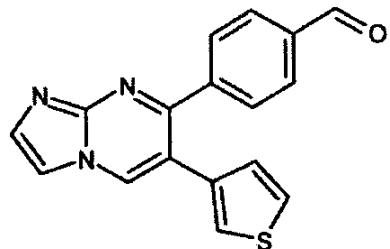
【0494】

50

中間体例 35 . 0 : 4 - (6 - チオフェン - 3 - イル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) - ベンズアルデヒド

【 0495 】

【 化 85 】



10

【 0496 】

この化合物は、4 - (6 - チオフェン - 3 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - ベンズアルデヒドに従う方法で、最初の工程で 2 - アミノイミダゾールを使用して調製した。

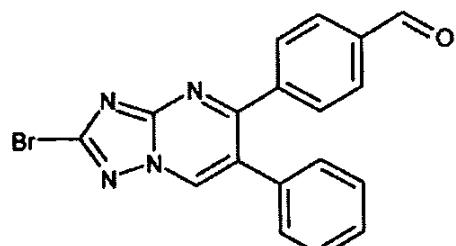
【 0497 】

中間体例 36 . 0 : 4 - (2 - プロモ - 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

20

【 0498 】

【 化 86 】



30

【 0499 】

工程 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

N, N -ジブチルブタン - 1 - アミン中の 9 . 0 g の 3 , 5 - ジアミノ - 1 , 2 , 4 - トリアゾールと 22 . 4 mL のジエチルフェニルマロネートの溶液を、マイクロ波照射下で 180 に 8 時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物は 2 相を生成した。上層を除去し、下層の溶媒を留去した。残渣を水で処理し、5 N 塩酸で酸性化した。沈殿した生成物をろ過して集め、乾燥した。粗生成物をさらに精製することなく使用した。

40

MS (M+1): 244。

【 0500 】

工程 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 mL の $PoCl_3$ に懸濁した。17 , 14 mL の N, N -ジメチルアニリンを加え、混合物を 100 で 2 時間攪拌した。過剰の $PoCl_3$ を留去し、生成物が沈殿するまで残渣を氷と水 / エタノール (9 : 1) 混合物で処理した。沈殿物をろ過して集め、乾燥して所望の生成物を得た。

50

MS (M+1): 280。

特徴的な¹H NMR (200 MHz, d₆-DMSO) シグナル: 7.6ppm (m, 3H); 7.4ppm (m, 2H)。

【0501】

工程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

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 噴化水素酸 (4.8% w/w) に懸濁した。60 mL の 水中の 18.5 g の 噴化ナトリウムの溶液を 20 分かけて滴下して加えた。生じた混合物を 65 に加熱した。1時間と 2.5 時間後、10 mL の 水に溶解 3.1 g の 噴化ナトリウムの追加分を加えた。3時間後、反応混合物を 500 mL の 水と 1 リットルの 酢酸エチルで希釈した。有機相を分離し、水相を 酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層を 1 N NaOH 溶液、飽和 Na₂CO₃、及び食塩水で洗浄した。一緒にした有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を留去した。固体残渣を エタノール 中で 2 時間攪拌した。粗生成物をろ過し、乾燥し、さらに精製することなく使用した。
10

MS (M+1): 389。

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) シグナル: 7.6ppm (m, 3H); 7.4ppm (m, 2H)。

【0502】

工程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 氷酢酸、及び 14.7 g の Zn/Cu 対の混合物を、45 で攪拌した。3時間と 5 時間後、追加の Zn/Cu 対を加えた。混合物をセライトでろ過し、ろ液を水と 酢酸エチルで希釈した。相を分離し、水相を 酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層を 飽和 Na₂CO₃ 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥、溶媒を留去した。固体の残渣を 2-ブロパノール / エタノール (3:1) の混合物中で 2 時間攪拌した。粗生成物をろ過し、乾燥し、さらに精製することなく使用した。
20

MS (M+1): 355。

特徴的な¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) シグナル: 9.6ppm (s, 1H); 7.6ppm (m, 1H)。

【0503】

工程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

10 mL の 1, 2-ジメトキシエタン中の 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 炭酸ナトリウム溶液と 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、生じた混合物を不活性ガス雰囲気下でマイクロ波照射により 100 に 50 分加熱した。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して、後処理を行った。一緒にした有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲル (ジクロロメタン / 酢酸エチル) のクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た。
30
40

MS (M+1): 379 / 380。

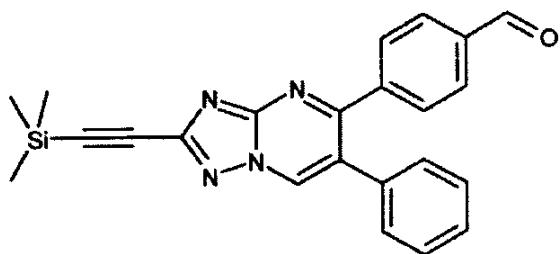
特徴的な¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) シグナル: 10.0ppm (s, 1H); 9.6ppm (s; 1H); 7.9ppm (m, 2H); 7.6ppm (m, 2H)。

【0504】

中間体例 3 7.0 : 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

【0505】

【化 8 7】



10

【0506】

300mgの4 - (2 - プロモ - 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(上記したように調製した)、613mgのトリメチル [(トリブチルスタニル)エチニル] シラン、及び46mgのPd (PPh₃)₄を、12mLのトルエン中に窒素雰囲気下で懸濁した。混合物を120℃に1時間加熱した(マイクロ波照射)。この混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出して、後処理を行った。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲル(酢酸エチル/ジクロロメタン)のクロマトグラフィーにより精製した。

MS (M+1): 397。

20

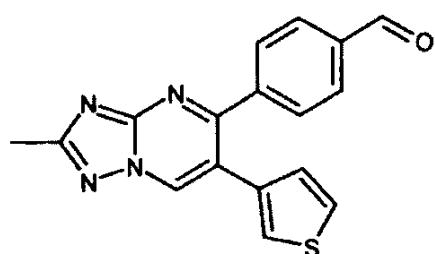
特徴的な¹H NMR (300MHz, d6-DMSO) シグナル: 10.0ppm (s, 1H) ; 9.5ppm (s, 1H) ; 7.9ppm (m, 2H) ; 7.6ppm (m, 2H) ; 0.3ppm (s, 9H)。

【0507】

中間体例38.0 : 4 - (2 - メチル - 6 - チオフェン - 3 - イル - [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

【0508】

【化 8 8】



30

【0509】

この化合物は4 - (6 - チオフェン - 3 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - ベンズアルデヒドに従う方法で、最初の工程で5 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - アミンを使用して調製した。

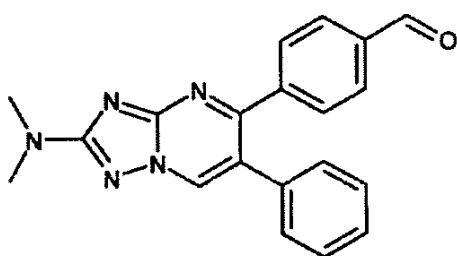
40

【0510】

中間体例39.0 : 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

【0511】

【化89】



10

【0512】

6 mLのDMF中の200mg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(上記したように調製した)に、0.24mLのジメチルアミン溶液(水中60%)を加えた。混合物をマイクロ波照射下で100℃に2.5時間加熱した。溶媒を除去し、固体残渣を酢酸エチル/石油エーテル(1:1)で処理し、2時間攪拌した。所望の生成物をろ過し、乾燥し、さらに精製することなく使用した。

MS (M+1): 344。

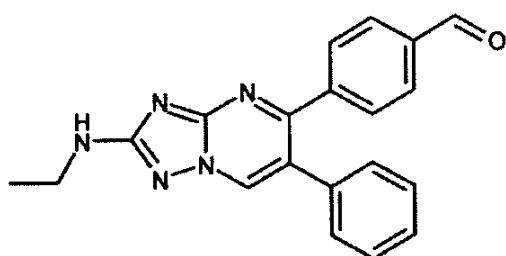
【0513】

20

中間体例39.1:4-(2-エチルアミノ-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

【0514】

【化90】



30

【0515】

2 mLのNMP中の90mg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(上記したように調製した)に、0.71mLのエチルアミンを加えた。混合物をマイクロ波照射下で200℃に80分加熱し、次に100℃で一晩加熱した。冷却後、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し、真空下で濃縮して、粗標題化合物を橙色油状物として得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

40

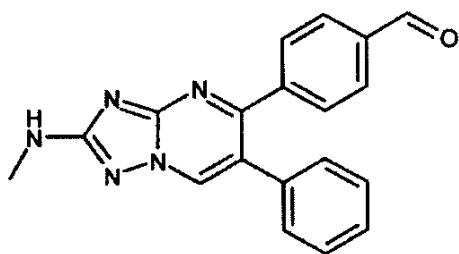
UPLC-MS: RT = 1.11 min; m/z = 344.51。

【0516】

中間体例39.2:4-(2-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

【0517】

【化91】



10

【0518】

工程1で3 - アミノ - 5 - メチルトリアゾールの代わりに $N^+ 3^+ -$ メチル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 , 5 - ジアミン（後述の方法を使用して調製した）を使用した以外は、中間体例3 . 0 の工程1 ~ 4 と同様にして、4 - (2 - 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) - ベンズアルデヒドを調製した。

UPLC-MS: RT = 1.02 min; m/z = 330.1

^1H NMR (400MHz, d6-DMSO) : 9.95 (s, 1H) , 9.12 (s, 1H) , 7.79 (d, 2H) , 7.49 (d, 2H) , 7.29-7.30 (m, 3H) , 7.19-7.21 (m, 3H) , 7.00 (q, 1H) , 2.84 (d, 3H) p 20 pm。

【0519】

$N^+ 3^+ -$ メチル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 , 5 - ジアミンの調製

エタノール (54 mL) 中の N - シアノ - N , S - ジメチルイソチオ尿素 (14 . 22 g , 0 . 108 mol) と 80 % ヒドラジン水和物 (13 . 1 mL) を、2 時間加熱還流し、こうして懸濁物を溶解した。冷却して混合物を真空下で濃縮して、無色を油状物を得て、これを沈殿が観察されるまで石油エーテルで 0 度粉碎した。固体をろ過し、石油エーテルで洗浄し、乾燥して、標題化合物を紫色の固体 (12 . 75 g) として得て、これを、さらに精製することなく次の工程に完全に使用した。

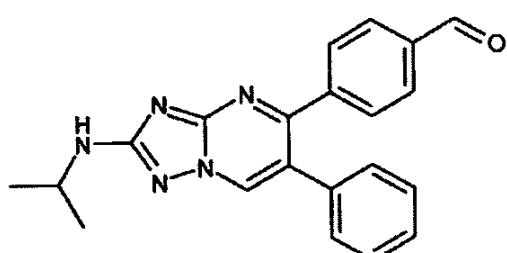
MS (ESI , M+1): 114。 30

【0520】

中間体例39 . 3 : 4 - (2 - イソプロピルアミノ - 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

【0521】

【化92】



40

【0522】

中間体例39 . 2 と同様にして適切なイソチオ尿素から、4 - (2 - イソプロピルアミノ - 6 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - ベンズアルデヒドを調製した。

UPLC-MS: RT = 1.20 min; m/z = 358.54。 50

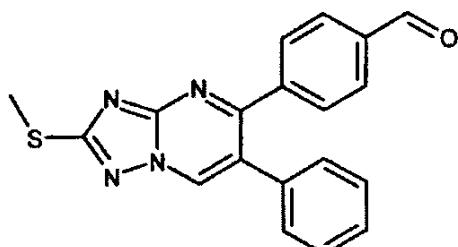
¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 9.95 (s, 1H)、9.10 (s, 1H)、7.78 (d, 2H)、7.48 (d, 2H)、7.28-7.30 (m, 3H)、7.18-7.21 (m, 2H)、6.99 (d, 1H)、3.80-3.91 (m, 1H)、1.18 (d, 6H) ppm。

【0523】

中間体例39.4 : 4 - (2 - メチルスルファニル - 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

【0524】

【化93】



10

【0525】

工程3で3 - アミノ - 5 - メチルトリアゾールの代わりに5 - メチルスルファニル - 2 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イルアミンを使用した以外は、中間体例3.0の工程1 ~ 4と同様にして、4 - (2 - メチルスルファニル - 6 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 5 - イル) - ベンズアルデヒドを調製した。UPLC-MS: RT = 1.30 min; m/z = 347.25。

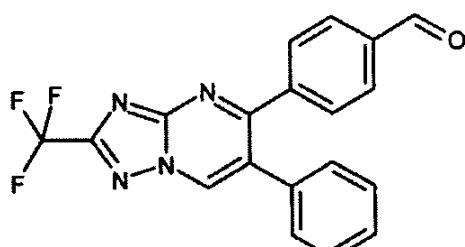
¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) : [delta] 9.96 (s, 1H)、9.42 (s, 1H)、7.81 (d, 2H)、7.52 (d, 1H)、7.30-7.33 (m, 3H)、7.22-7.25 (m, 2H)、2.66 (s, 3H) ppm。

【0526】

中間体例40.0 : 4 - (6 - 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 - 5 - イル) - ベンズアルデヒド

【0527】

【化94】



30

【0528】

この化合物は、最初の工程で5 - トリフルオロメチル - 2 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イルアミンを使用して、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) ベンズアルデヒドに従う方法で調製した。

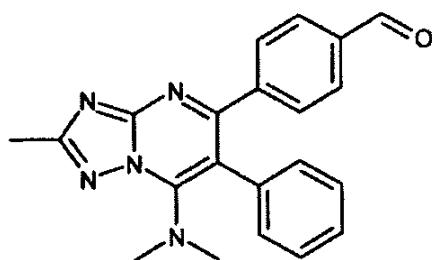
【0529】

中間体例41.0 : 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

【0530】

40

【化95】



10

【0531】

工程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

25 mLのD M F 中の 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 (上記したように調製した) に、0 . 8 mL のジメチルアミン溶液 (水中 60 %) を加えた。混合物を室温で 45 分攪拌した。反応混合物を水とジクロロメタンで希釈した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。一緒にした有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をジエチルエーテルに懸濁し、5 時間攪拌した。所望の生成物をろ過し、乾燥し、さらに精製することなく次の工程に使用した。

MS (M+1): 288.

特徴的な¹H NMR (d6-DMSO, 300MHz) シグナル: 2.8 ppm (s, 6H); 2.4 ppm (s, 3H)。

【0532】

工程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

7 mL の 1 , 2 - ジメトキシエタン中の 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 炭酸ナトリウム溶液と 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) を加えた。生じた混合物を 130 °C にマイクロ波照射により不活性ガス雰囲気下で 1 時間加熱した。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り、後処理を行った。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。粗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) により精製して、所望の生成物を得た。

MS (M+1): 358.

特徴的な¹H NMR (300MHz, d6-DMSO) シグナル: 10.0 ppm (s, 1H); 7.7 ppm (m, 2H); 7.4 ppm (m, 2H); 2.8 ppm (s, 6H)。

【0533】

中間体例 41 . 11 の出発物質：5 - クロロ - 6 - フェニル - 2 - ピリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル - メチルアミン

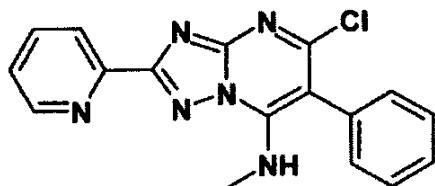
【0534】

20

30

40

【化96】



10

【0535】

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

20 g (124 . 1 mmol) の 5 - ピリジン - 2 - イル - 4 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イルアミンと 52 . 8 g (223 . 4 mmol) のジエチルフェニルマロネートを、48 . 8 mL (204 . 8 mmol) のトリブチルアミン中で 180 度で一晩加熱する。さらに 27 mL のジエチルフェニルマロネートを添加後、反応混合物を、さらに一晩 180 度で加熱する。反応混合物を水と 2 N NaOH で希釈し、メチル - t e r t - ブチルエーテルで 3 回抽出する。TLC チェック後、有機抽出物を捨てる。水相を pH が 1 になるまで 2 M HCl で酸性化する。生成した沈殿物をろ過して集め、多量の水で洗浄し、乾燥する。18 . 96 g (45 %) の所望の生成物を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用する。

MS (ES+, M+1): 306.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) : 8.79 (d, 1H) 、 8.28 (d, 1H) 、 8.05-8.13 (m, 1H) 、 7.62-7.70 (m, 1H) 、 7.39-7.48 (m, 2H) 、 7.23-7.39 (m, 2H) 、 7.15-7.20 (m, 1H) 。

【0536】

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

11 . 34 g (37 . 1 mmol) の 6 - フェニル - 2 - ピリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 , 7 - ジオールを 42 . 2 mL (452 . 4 mmol) の POCl₃ と 7 . 5 mL (59 . 4 mmol) の N , N - ジメチルアニリンに溶解する。混合物を 100 度で 3 時間加熱する。反応混合物を多量の冰と水に注ぐ（注意：激しい発熱）。1 時間攪拌後、生成した沈殿物をろ別し、水で洗浄した。ろ液をジクロロメタンで 3 回抽出する。一緒にした有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を留去する。抽出からの沈殿物と残渣を別々に扱う。50 度で乾燥後、沈殿物収率 (1 . 06 g (8 . 3 %)) 、そして抽出物からの残渣 (6 . 84 g (53 . 8 %)) 。

MS (ES+, M+1): 342.

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 8.79 (d, 1H) 、 8.32 (d, 1H) 、 8.05 (dd, 1H) 、 7.40-7.65 (m, 6H) 。

40

【0537】

工程3：5 - クロロ - 6 - フェニル - 2 - ピリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル - メチルアミン

1 g (2 . 9 mmol) の 5 , 7 - ジクロロ - 6 - フェニル - 2 - ピリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジンを、8 . 2 mL の DMF に入れる（完全な溶解ではない）。THF 中のメチルアミンの 3 . 65 mL の 2 M (7 . 3 mmol) 溶液を添加後、反応混合物を電子レンジ中で 100 度で 20 分加熱する。透明の褐色溶液から DMF が留去され、残渣を食塩水で希釈し、ジクロロメタンで 3 回抽出する。一緒にした有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を留去し、残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離液：ジクロロメタン、メタノール）により精製する。265 mg (26 . 9 %) の所望

50

の生成物が得られる。

MS (ES+, M+1): 337。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.79 (d, 1H)、8.48 (d, 1H)、7.90 (dd, 1H)、7.35-7.55 (m, 6H)、6.80 (br., 1H)、2.52 (d, 3H)。

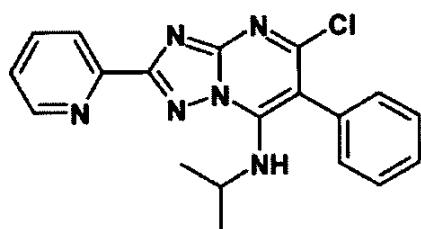
【0538】

中間体例41.12の出発物質：5-クロロ-6-フェニル-2-ピリジン-2-イル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル-イソプロピルアミン

【0539】

【化97】

10



【0540】

20

5-クロロ-6-フェニル-2-ピリジン-2-イル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル-イソプロピルアミン

前例に記載した1g(2.9 mmol)の5,7-ジクロロ-6-フェニル-2-ピリジン-2-イル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジンを、10mLのDMF(完全な溶解ではない)に入れる。0.62mL(7.3mmol)のイソプロピルアミンを添加後、反応混合物を電子レンジ中で100度20分加熱する。透明の褐色溶液からDMFが留去され、残渣を食塩水と水で希釈し、ジクロロメタンで3回抽出する。一緒にした有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を留去する。1gの出発物質各200mgを使用して、反応を2回繰り返す。後処理後、粗残渣と一緒にし、一緒にクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液：ジクロロメタン、メタノール)で精製して、856.1mg(36.5%)の所望の生成物を得る。

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 8.72 (d, 1H)、8.28 (d, 1H)、8.00 (dd, 1H)、7.38-7.56 (m, 7H)、3.38 (br., 1H)、1.00 (d, 6H)。

【0541】

以下の中間体は、中間体例41.0と同様にして、工程1で適切な中間体とアミンを使用して調製した。

【0542】

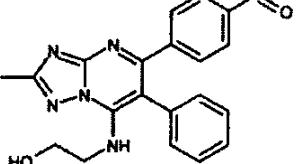
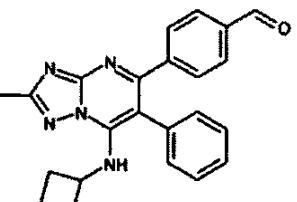
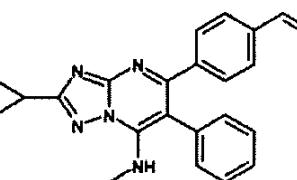
30

【表2-1】

中間体例	構造／名称	分析データ
41. 1		UPLC-MS: RT=0.99 min; m/z=344.1 10
41. 2		UPLC-MS: RT=1.21 min; m/z=372.56 ¹ H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : δ 9.88 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.26 (m, 5H), 6.89 (d, 1H), 3.50 (m, 1H), 0.96 (d, 6H) ppm (溶媒のためメチルー重項が不明瞭) 20
41. 3		UPLC-MS: RT=1.13 min; m/z=358.29 ¹ H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : δ 9.89 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.25 (m, 5H), 2.99 (m, 2H), 0.87 (t, 3H) ppm (溶媒のためメチルー重項が不明瞭) 30

【0543】

【表 2 - 2】

中間体例	構造／名称	分析データ
41. 4	 4-(7-エチルアミノ-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	UPLC-MS: RT=0.90 min; m/z=374.29
41. 5	 4-(7-シクロブチルアミノ-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	UPLC-MS: RT=1.27 min; m/z=384.55 ¹ H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : δ 9.88 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.20-7.27 (m, 5H), 3.59-3.73 (m, 1H), 1.95-2.06 (m, 2H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.38-1.48 (m, 1H), 1.03-1.17 (m, 1H) ppm (溶媒のためメチルー重項が不明瞭)
41. 6	 4-(2-シクロプロピルピル-7-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	UPLC-MS: RT=1.12 min; m/z=370.19

10

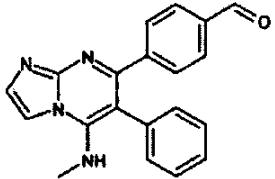
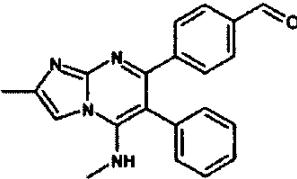
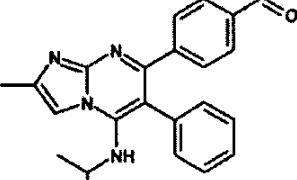
20

30

40

【0544】

【表2-3】

中間体例	構造／名称	分析データ
41. 7	 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	¹ H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 9.89 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.58-7.71 (m, 3H), 7.13-7.38 (m, 7H), 2.39 (d, 3H)
41. 8	 4-(2-メチル-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	MS (ES+) : 343 ¹ H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) : 9.89 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.21 ('s', 5H), 2.31 (s and d, 6H)
41. 9	 4-(2-メチル-5-イソプロピルアミノ-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	MS (ES+) : 371 ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) : 9.92 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.28 (s, 1H, 溶媒シグナルの下), 7.09-7.21 (m, 2H), 4.27 (d, 1H), 3.90-4.06 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.07 (d, 6H)

【0545】

10

20

30

【表 2 - 4】

中間体例	構造/名称	分析データ
41. 10		¹ H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) : 9.90 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.68 (d and d, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.19-7.29 (m, 5H), 6.35 (d, 1H), 3.00-3.12 (m, 1H), 0.92 (d, 6H)
41. 11		MS (CI, M+1) : 407 ¹ H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 9.90 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.95-8.06 (m, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.49-7.57 (m, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.20-7.35 (m, 5H), 2.55 (s, 3H)
41. 12		MS (CI, M+1) : 435 ¹ H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 9.90 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.50-7.59 (m, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.21-7.37 (m, 5H), 6.99 (d, 1H), 3.59-3.73 (m, 1H), 1.08 (s, 6H)

10

20

30

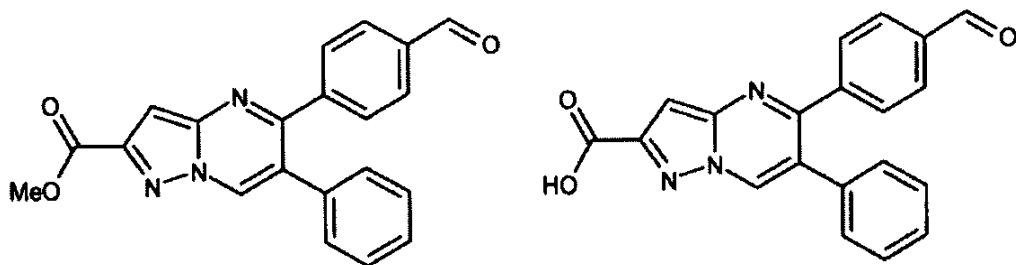
40

【0546】

中間体例 42. 0 及び 42. 1 : 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 - カルボキシレート及び 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

【0547】

【化98】



10

【0548】

工程1：メチル3 - ニトロ - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート

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に溶解し、7.6 mL の塩化チオニルを - 10 で滴下して加えた。反応混合物を室温で攪拌し、4時間還流した。溶媒を留去し、粗生成物をさらに精製することなく次の工程に使用した。

MS (M+1): 171。

特徴的1H NMR (300MHz, d6-DMSO) シグナル : 7.5ppm (s, 1H) ; 3.9ppm (s, 3H)。

【0549】

工程2：メチル3 - アミノ - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート

20

200mLのメタノール中の14.0 g のメチル3 - ニトロ - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキシレートに、1.2 g の Pd / C (10%w/w) を加えた。混合物を水素雰囲気下で、室温で18時間攪拌した。混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物をさらに精製することなく使用した。

MS (M+1): 141。

特徴的な1H NMR (300MHz, d6-DMSO) シグナル: 5.7ppm (s, 1H) ; 3.8ppm (s, 3H)。

【0550】

工程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 - カルボキシレート

50mLのDMF中の5.0 g のメチル3 - アミノ - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート、8.3mLのジエチル - フェニルマロネート、及び50mLのジイソプロピルエチルアミンの溶液を、150に40時間加熱した。溶媒を除去し、固体残渣を2 - プロパンールに溶解し、混合物を3時間攪拌した。所望の生成物をろ過し、乾燥し、さらに精製することなく使用した。

30

MS (M+1): 286。

特徴的な1H NMR (300MHz, d6-DMSO) シグナル: 6.0 (s, 1H) ; 3.8 (s, 3H)。

【0551】

工程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 - カルボキシレート

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 - カルボキシレートを60mLのPOCl₃に懸濁した。混合物を100に30分加熱した。溶媒を除去し、生成物が沈殿するまで残渣を氷と水で処理した。沈殿物をろ過して集め、これをエタノールから再結晶化して精製した。

40

MS (M+1): 322。

特徴的1H NMRシグナル (300 MHz, d6-DMSO) : 7.4ppm (s, 1H) ; 3.9ppm (s, 3H)。

【0552】

工程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 - カルボキシレート

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 - カルボキシレートを40mLのジクロロメタンに溶解した。40mLの食塩水、20

50

mLのアンモニア溶液25%w/w、及び1.22gの亜鉛粉末を加え、混合物を60で3時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ジクロロメタンと水で洗浄した。有機相を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。一緒にしたジクロロメタン相をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を留去した。粗生成物はメチル5,7-ジクロロ-6-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボキシレートを含有した。粗生成物を再度20mLのジクロロメタンに溶解した。20mLの食塩水、10mLのアンモニア溶液25%w/w、及び0.60gの亜鉛粉末を加え、混合物を60で45分攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ジクロロメタンと水で洗浄した。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。一緒にしたジクロロメタン相をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を留去し、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)で精製して所望の化合物を得た。
10

MS (M+1): 287。

特徴的な¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) シグナル: 9.4ppm (s, 1H); 7.2ppm (s, 1H); 3.9ppm (s, 3H)。

【0553】

工程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-カルボキシレート及び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

14mLの1,2-ジメトキシエタン中の1.0g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-カルボキシレートと670mgの4-ホルミルフェニルボロン酸の混合物に、6.7mLの10%w/w炭酸ナトリウム溶液と130mg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)を加えた。生じた混合物をマイクロ波照射により不活性ガス雰囲気中で1時間、110に加熱した。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して、後処理を行った。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。粗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/酢酸エチル)で精製して、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-カルボキシレート)を得た。水相は所望の生成物(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)の遊離酸を含有した。一緒にした有機層をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルと石油エーテル(1:1)に2時間懸濁した。生成物をろ過して集め、さらに精製することなく使用した。
20

【0554】

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-カルボキシレート:

MS (M+1): 358。

特徴的な¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) シグナル: 10.0ppm (s, 1H); 9.4ppm (s, 1H); 7.9ppm (m, 2H); 7.6ppm (m, 2H); 3.9ppm (s, 3H)

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:
40

MS (M+1): 344。

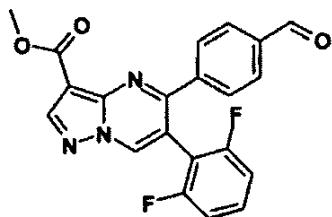
特徴的な¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) シグナル: 10.0ppm (s, 1H); 9.3ppm (s, 1H); 7.9ppm (m, 2H); 7.6ppm (m, 2H)。

【0555】

中間体例42.2: 6-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-5-(4-ホルミル-フェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸メチルエステル

【0556】

【化99】



10

【0557】

工程1：5 - クロロ - 6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸メチルエステル

5 g (13 . 96 mmol) の 5 , 7 - ジクロロ - 6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸メチルエステルを、355 mLのエタノール、253 mLの水、及び 136 mLの THF 溶解する。5 . 8 g (8.9 mmol) の亜鉛を少しづつ加えた後、混合物を室温で3時間激しく攪拌する。攪拌を一晩続ける。反応混合物をガラスマイクロファイバーフィルターによりろ過し、多量のエタノールで洗浄する。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルに再溶解する。食塩水で2回洗浄後、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を留去し、残渣を粗汚染生成物 (2 . 3 g = 51 %) として次の工程に使用する。

20

【0558】

工程2：6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - ホルミルフェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸メチルエステル

2 . 3 g (7 . 1 mmol) の 5 - クロロ - 6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸メチルエステルを 24 mLのジメトキシエタンに入れる。13 . 9 mLの Na₂CO₃ 溶液 (10 %) と 1 . 18 g (7 . 8 mmol) の 4 - ホルミルボロン酸を加える。0 . 26 g (0 . 32 mmol) の 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム (II) を添加後、反応混合物をアルゴンで3回バージし、90 °で2時間加熱する。反応混合物を冷却し、水で処理し、ジクロロメタンで3回抽出する。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) する。溶媒を除去し、粗生成物を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) により精製する。2 . 57 g (64 . 4 %) のわずかに汚染した化合物が得られる。

30

MS (CI, M+1): 394.

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 9.98 (s, 1H) 、 9.72 (s, 1H) 、 8.78 (s, 1H) 、 7.80-7.90 (m, 2H) 、 7.43-7.60 (m, 3H) 、 7.09-7.21 (m, 2H) 、 3.80 (s, 3H) 。

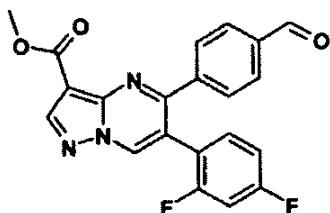
【0559】

中間体例 42 . 3 : 6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - ホルミル - フェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸メチルエステル

【0560】

40

【化100】



10

【0561】

工程1：5 - クロロ - 6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸メチルエステル

500 mg (1 . 4 mmol) の 5 , 7 - ジクロロ - 6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸メチルエステルを 0 . 68 mL のメタノールと 3 . 9 mL の THF の混合液に溶解する。0 . 16 mL の酢酸と 264 mg (2 mmol) の亜鉛 / 銅対を添加後、混合物を室温で一晩激しく攪拌する。反応混合物をガラスマイクロファイバーフィルターによりろ過し、多量のメタノールで洗浄する。溶媒を除去し、残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン）により精製する。134 mg (29 . 7 %) の所望の生成物が得られる。

MS (CI , M+1) : 290.

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 9.54 (s , 1H) 、 8.73 (s , 1H) 、 7.58-7.70 (m , 1H) 、 7.41-7.55 (m , 1H) 、 7.21-7.34 (m , 1H) 、 3.82 (s , 3H) 。

【0562】

工程2：6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - ホルミルフェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸メチルエステル

130 mg (0 . 4 mmol) の 5 - クロロ - 6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸メチルエステルを 1 . 4 mL のジメトキシエタン（完全な溶解ではない）に入れる。0 . 8 mL の Na₂CO₃ 溶液 (10 %) と 66 mg (0 . 44 mmol) の 4 - ホルミル - フェニルボロン酸を加える。15 mg (0 . 02 mmol) の 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム (II) を添加後、この反応混合物をアルゴンで 3 回バージし、90 °C で 18 時間加熱する（完全な溶解）。反応混合物を冷却し、水で処理し、ジクロロメタンで希釈する。水相を再度ジクロロメタンで抽出し、一緒にした有機相を食塩水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) する。溶媒を除去し、粗生成物を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）により精製する。69 . 4 mg (41 . 7 %) の所望のアルデヒドが得られる。

MS (CI , M+1) : 394.

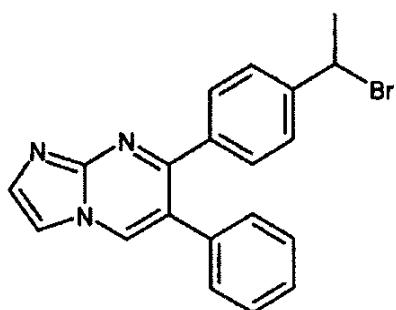
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 10.03 (s , 1H) 、 8.80 (s , 1H) 、 8.68 (s , 1H) 、 7.78-7.87 (m , 2H) 、 7.61-7.69 (m , 2H) 、 7.21-7.30 (m , 1H) 、 6.90-7.02 (m , 1H) 、 6.78-6.89 (m , 1H) 、 4.00 (s , 3H) 。

【0563】

中間体例 4 3 . 0 : 7 - [4 - (1 - プロモエチル) 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）

【0564】

【化101】



10

【0565】

工程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)

100mg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(例1に記載のように調製した)を2mLのTHFに溶解し、1mLの2M MeZnCl溶液を加えた。混合液を2時間加熱(100℃、マイクロ波)し、室温まで冷却し、ジクロロメタンと水の混合液で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲル(ジクロロメタン/酢酸エチル)のクロマトグラフィーにより精製した。

20

MS(M+1): 316。

特徴的な¹H NMR(d₆-DMSO, 300MHz)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)。

【0566】

工程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)

工程1の生成物100mgをジクロロメタンに溶解し、0℃に冷却し、86mgのPBr₃を加えた。混合物を室温で24時間攪拌した。氷を加えた。混合液をジクロロメタンと水で抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を留去した。粗生成物はさらに精製することなく使用される。

30

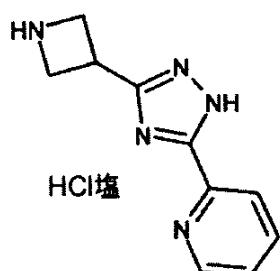
MS(M+1): 378 / 380。

【0567】

中間体例44.0:2-(5-アゼチジン-3-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン塩酸塩

【0568】

【化102】



40

【0569】

50

操作法 A

工程 1 : ピリジン - 2 - カルボヒドラゾンアミド

エタノール (50 mL) 中のピリジン - 2 - カルボニトリル 20 g (19.2 mmol) とヒドラジン水和物 (3 当量) の溶液を、室温で 18 時間攪拌した。次に反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機部分を乾燥 (Na₂SO₄) し、真空下で濃縮して所望の化合物を得た。

MS (M+1): 137.07

1H NMR (300MHz, CDCl₃): 8.53 (d, 1H) 、 8.02 (d, 1H) 、 7.72 (t, 1H) 、 7.29 (t, 1H) 、 5.42 (bs, 2H) 、 4.60 (bs, 2H) 。

【 0570 】

工程 2 : 3 - [1 - アミノ - 1 - ピリジン - 2 - イル - メタ - (Z) - イリデン - ヒドラジノカルボニル] - アゼチジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

ジクロロメタン (1 mmol の 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - カルボン酸に対して 0.56 mL) 中の 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - カルボン酸の溶液に、カルボニルジイミダゾール (1 当量) を少量ずつ 30 分かけて加えた。次に反応混合物にピリジン - 2 - カルボヒドラゾンアミドを加え、室温で 3 時間攪拌した。混合液を真空下で濃縮し、次に反応物を水中で 30 分攪拌した。沈殿した固体をろ過し、乾燥して、所望の化合物を得た。

MS (M+1): 319.93.

1H NMR (300MHz, CDCl₃): 10.90 (s, 1H) 、 8.53 (d, 1H) 、 8.04 (d, 1H) 、 7.75-7.70 (m, 1H) 、 7.24 (d, 1H) 、 6.44 (s, 2H) 、 4.24-4.17 (m, 4H) 、 4.09-4.03 (m, 1H) 、 1.45 (s, 9H) 。

【 0571 】

工程 3 : 3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

工程 2 で得られた 3 - [1 - アミノ - 1 - ピリジン - 2 - イル - メタ - (Z) - イリデン - ヒドラジノカルボニル] - アゼチジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルを、220 で窒素雰囲気下で 1 時間溶融させる。次に、まだ暖かい溶融物にエタノールを安全に加えることができるようになるまで、反応物を冷却した。固体が溶解するまで、充分量のエタノールを加えた。エタノールを留去して所望の粗化合物を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

MS (M+1): 302.35.

1H NMR (300MHz, CDCl₃): 12.97 (bs, 1H) 、 8.76 (d, 1H) 、 8.24 (d, 1H) 、 7.89 (t, 1H) 、 7.45 (d, 1H) 、 4.3-4.27 (m, 4H) 、 4.03-4.0 (m, 1H) 、 1.46 (s, 9H) 。

【 0572 】

工程 4 : 2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - 2H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン塩酸塩

3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (3.13 g, 10.39 mmol) を、ジオキサン (4 M, 80 mL) 中の HCl の溶液に懸濁し、室温で一晩攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、ろ過し、残渣をアセトニトリルに懸濁し、室温で 45 分攪拌した。固体 (吸湿性) をろ過して単離し、一部を暖かいメタノールに溶解し、ジエチルエーテルを添加すると、ろ過できない黄色の粘性の固体が沈殿した。混合液を真空下で濃縮し、真空オーブン (40) で乾燥して、所望の化合物を淡黄色の固体として得た。

MS (M+1): 202.13.

1H NMR (300MHz, d6-DMSO): 9.61 (bs, 1H) 、 9.25 (bs, 1H) 、 8.76 (d, 1H) 、 8.16 (m, 2H) 、 7.75 (d, 1H) 、 4.10-4.27 (m, 5H) 。

【 0573 】

操作法 B

10

20

30

40

50

工程 1 : 3 - ヒドラジノカルボニル - アゼチジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

1 - (*tert* - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 (5 g , 24 . 8 mmol) をジクロロメタン (15 mL) に懸濁し、1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール (4 . 56 g , 28 . 1 mmol) を少しずつ加えた。生じた混合物を 30 分攪拌し、ジクロロメタン (5 mL) 中のヒドラジン水和物 (1 . 94 mL , 39 . 9 mmol) の溶液に滴下して加えた。添加が終了後、混合物を室温で 30 分攪拌した。反応混合物を飽和 Na_2CO_3 水溶液 (2 x) 、食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、真空下で濃縮して白色の結晶固体を得て、これをジエチルエーテルで一晩粉碎し、ろ過し、風乾して白色の固体を得た。

【 0574 】

工程 2 : 3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

3 - ヒドラジノカルボニル - アゼチジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (2 . 74 g , 12 . 73 mmol) と 2 - シアノ - ピリジン (1 . 45 g , 13 . 95 mmol) を 2 - エトキシエタノール (30 mL) に溶解し、メタノール中 NaOMe の 30 wt % 溶液 (1 . 19 mL , 6 . 38 mmol) を加えた。生じた混合物を 130 °C に加熱し、一晩攪拌した。冷却して、酢酸を加えて混合物を中和し、酢酸エチルと飽和 NaHCO_3 水溶液とで分配した。有機相を乾燥 (Na_2SO_4) し、真空下で濃縮して黄色の固体を得た。ジエチルエーテルで粉碎し、次にメタノールから再結晶化することにより、さらなる精製を行った。

【 0575 】

工程 3 : 2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - 2H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン塩酸塩

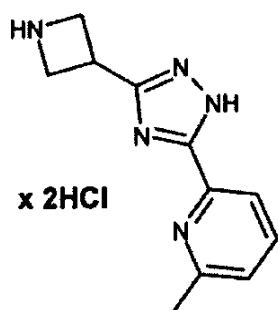
操作法 A の工程 4 で上記したように調製した。

【 0576 】

中間体例 44 . 1 : 2 - [5 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] - 6 - メチルピリジンジヒドロクロリド

【 0577 】

【 化 103 】



【 0578 】

この中間体は、例 44 . 0 の操作法 A と同様に調製した。

工程 1 : 6 - メチルピリジン - 2 - カルボヒドランアミド

11 . 97 g (101 . 4 mmol) の 6 - メチルピリジン - 2 - カルボニトリルを 25 mL のエタノールに溶解する。36 . 3 mL (304 . 05 mmol) のヒドラジン水和物 (w = 30 %) を添加後、反応混合物を室温で 24 時間攪拌する。沈殿した生成物 (K1 = 1 . 45 g) をろ別し、ろ液を溶液の 1 / 3 まで溶媒を留去する。水で希釈後、反応混合物を酢酸エチルで 3 回抽出する。一緒にした有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) する。溶媒を留去して、K2 (11 . 11 g) の所望の生成物を得る。全収率は 78 . 9

10

20

30

40

50

%である。

MS (ES+, M+1) : 151。

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 7.65 (d, 1H)、7.90 (dd, 1H)、7.12 (d, 1H)、5.65 (br., 2H)、5.19 (br., 2H)、2.51 (s, 3H, 溶媒のシグナルの下)。

【0579】

工程2 : t e r t - プチル3 - ({ 2 - [アミノ (6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチレン] ヒドラジノ } カルボニル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

80mLのジクロロメタン中の8.21g (54.7mmol) の1 - (t e r t - プトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - カルボン酸の溶液に、8.86g (54.7mmol) のカルボニルジイミダゾールを30以内に加える。5分間攪拌後、11g (54.7mmol) の6 - メチルピリジン - 2 - カルボヒドラゾンアミドを加え、反応混合物を室温で攪拌で3時間攪拌する。溶媒を留去し、残渣を水で処理する。生成した沈殿物をろ別し、乾燥して、16.47g (81.3%) の所望の化合物を互変異性体の混合液として得る。
10

MS (CI, M+1) : 334。

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 10.09, 9.87 (s, 一緒になった1H)、7.64-7.89 (m, 2H)、7.22-7.31 (m, 1H)、6.59 (br., 2H)、3.80-4.10 (m, 4H)、3.25-3.45 (m, 1H, 溶媒の水シグナルの下), 2.52 (s, 3H)、1.35 (V1 9H)。

【0580】

工程3 : t e r t - プチル3 - [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] アゼチジン - 1 - カルボキシレート
20

16.4g (49.3mmol) のt e r t - プチル3 - ({ 2 - [アミノ (6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチレン] ヒドラジノ } カルボニル) アゼチジン - 1 - カルボキシレートを、窒素雰囲気下で融点(220)まで加熱し、これを90分間維持する。相を冷却しながら(約135)、反応混合物にエタノールを注意深く加える。反応混合物を室温で一晩攪拌し、エタノールを留去する。不完全な反応のため、残渣を再度220に1時間加熱し、後処理を繰り返して、12.91g (74.58%) の所望の粗生成物を得る(副産物は、Boc基の無い環化化合物である)。

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 14.30 (br., 1H)、7.75-7.89 (m, 2H)、7.31 (d, 1H)、3.82-4.49 (m, 4H)、3.32-3.48 (m, 1H, 一部は溶媒の水シグナルの下)、2.52 (s, 3H)、1.39 (s, 9H)。
30

【0581】

工程4 : 2 - [5 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] - 6 - メチルピリジンジヒドロクロリド

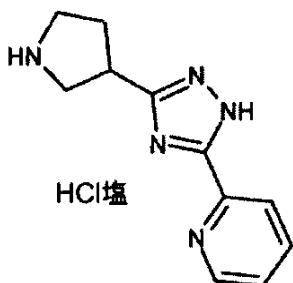
11.6g (36.8mmol) のt e r t - プチル3 - [3 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル] アゼチジン - 1 - カルボキシレートを150mLのジオキサンに溶解する。ジオキサン中27.6mLのHCl (4M) を滴下して加え、反応混合物を室温で一晩攪拌する。反応混合物から溶媒を留去して乾固して、13.1g (76.6%) の所望の塩(これは純度60%である)を得て、これをさらに精製することなく使用する。

【0582】

中間体例45.0 : 2 - (5 - ピロリジン - 3 - イル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン塩酸塩

【0583】

【化104】



10

【0584】

2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン塩酸塩の操作法に従って調製した。

MS (M+1): 216。

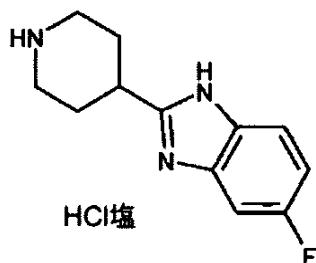
【0585】

中間体例 4 6 . 0 : 5 - フルオロ - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ベンゾイミダゾール塩酸塩

20

【0586】

【化105】



30

【0587】

ピペリジン - 4 - カルボン酸 (18 . 33 g , 0 . 14 mol) と 4 - フルオロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (18 . 01 g , 0 . 14 mol) の混合物に、ポリリン酸 (138 . 39 g) を加え、混合物を 180 (内部温度) に 2 時間 45 分間加熱する。反応混合物を冷却し、80 に再加熱し、水 (300 mL) を注意深く添加して反応をクエンチした。濃 NaOH 液を加えて、混合物を塩基性 (pH 8) にした。水相を 3 : 7 イソプロパノール : CH₂Cl₂ (2 × 200 mL) と CH₂Cl₂ (150 mL) で連続して抽出し、一緒にした有機相を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。水相を再度 n - ブタノール (2 × 200 mL) で抽出し、有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。粗生成物をジエチルエーテル中で攪拌し、ろ過し、乾燥して、粗 5 - フルオロ - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ベンゾイミダゾールを得る。塩酸塩を調製してさらなる精製を行った。

こうして 10 g の 5 - フルオロ - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ベンゾイミダゾールを MeOH (85 mL) に溶解し、ジオキサン (20 mL) 中の HCl の溶液を滴下して加え、ろ過して標題化合物を得た。

MS (M+1): 220.1。

1H NMR (d6-DMSO + D₂O) : 7.78 (m , 1H) , 7.6 (m , 1H) , 7.38 (m , 1H) , 3.55 (m , 1H) , 3.4 (m , 2H) , 3.08 (m , 1H) , 2.3 (m , 2H) , 2.08 (m , 2H) 。

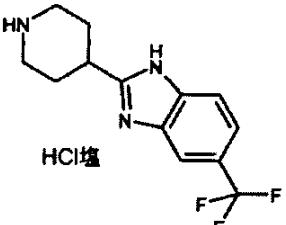
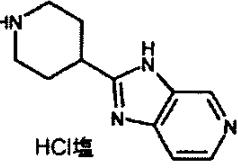
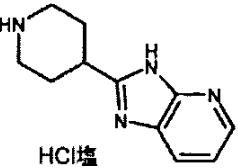
50

【0588】

以下の中間体は、5-フルオロ-2-ピペリジン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾールジヒドロクロリドと同様に、4-フルオロ-ベンゼン-1,2-ジアミンを適切なジアミンで置換して調製した。

【0589】

【表3】

中間体例	構造／名称	分析データ
46. 1	 HCl塩	¹ H-NMR (d6-DMSO+D ₂ O) : δ 8.1 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.1 (m, 2H)
46. 2	 HCl塩	MS (M+1) : 203.1 ¹ H-NMR (d6-DMSO+D ₂ O) : δ 9.28 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.04 (m, 2H)
46. 3	 HCl塩	MS (M+1) : 203.1 ¹ H-NMR (d6-DMSO+D ₂ O) : δ 8.58 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.6 (m, 1H), 3.36-3.5 (m, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.04 (m, 2H)

10

20

30

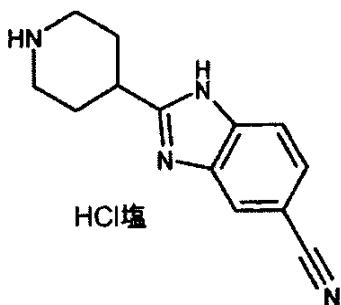
40

【0590】

中間体例47.0 : 2-ピペリジン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル塩酸塩

【0591】

【化106】



10

【0592】

工程1：4-(2-アミノ-4-シアノフェニルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

DMF(282mL)中のピペリジン-1,4-ジカルボン酸モノ-tert-ブチルエステル(14.1g, 0.061mol)に、HBTU(27.76g, 0.073mol)、DMAP(10.2g, 0.084mol)、及びジイソプロピルエチルアミン(24.2mL)を加えた。反応混合物を室温で30分攪拌後、3,4-ジアミノベンゾニトリル(8g, 0.059mol)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌後、水(2リットル)を注いで反応をクエンチする。混合物をCH₂C₁2で抽出し、有機相を1M塩酸と10%Na₂CO₃水溶液で連続して洗浄後、乾燥(Na₂SO₄)し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより標題化合物が得られた。

【0593】

工程2：4-(5-シアノ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

EtOH(61mL)と2M NaOH水溶液(61mL)中の4-(2-アミノ-4-シアノフェニルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(6g)を75(浴温)で一晩加熱した。加熱を止め、反応物を冷却(氷水浴)し、飽和クエン酸水溶液(250mL)に注いでクエンチした。混合物をCH₂C₁2(5×)で抽出し、一緒にした有機抽出物を乾燥(Na₂SO₄)し、ろ過し、真空下で濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して標題化合物を得た。

【0594】

工程3：2-ピペリジン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル塩酸塩

ジオキサン(13mL)中の4-(5-シアノ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(3.2g, 10mmol)の溶液に、ジオキサン(13mL)中のHClの溶液を加えた。生じた沈殿物をろ過して標題化合物を得た。

MS(M+1): 227.1.

¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO + D₂O): 8.22(s, 1H)、7.85(d, 1H)、7.77(d, 1H)、3.42-3.5(m, 3H)、3.12(m, 2H)、2.34(m, 2H)、2.09(m, 2H)。

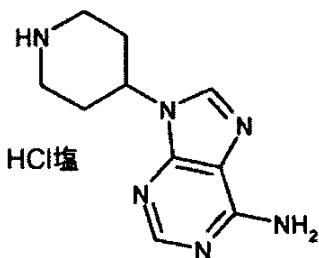
【0595】

中間体例48.0: 9-ピペリジン-4-イル-9H-プリン-6-イルアミン塩酸塩

【0596】

40

【化107】



【0597】

WO 2006065601に記載の方法に従って調製した。

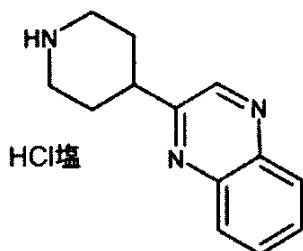
MS (M+1): 219.2。

【0598】

中間体例49.0: 2-ピペリジン-4-イル-キノキサリン塩酸塩

【0599】

【化108】



【0600】

0.5mLジオキサン / MeOH (2:3) 中の 4 - キノキサリン - 2 - イル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル (200mg, 0.64mmol, 市販品が入手できる) の攪拌溶液に、ジオキサン中の HCl 溶液 (1.6mL, 10当量) を室温で加えた。混合物を 2 時間攪拌後、固体をろ過し、CANで洗浄し、乾燥して標題化合物を得た。

MS (M+1): 214.2。

1H NMR (300 MHz, d6-DMSO + D2O): 9.45 (br s, 1H)、9.15 (br s, 1H)、8.95 (s, 1H)、8.08 (m, 2H)、7.85 (m, 2H)、3.35-3.45 (m, 3H)、3.06 (m, 2H)、2.1-2.2 (m, 4H)。

【0601】

中間体例50.0: 2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-6-トリフルオロメチル-ピリジン塩酸塩

【0602】

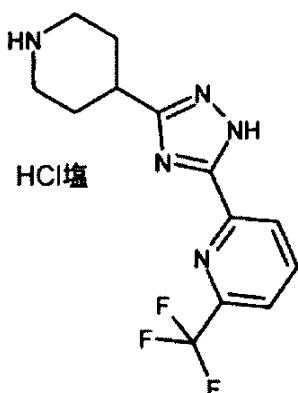
10

20

30

40

【化109】



10

【0603】

工程1：4-[5-(6-トリフルオロメチル-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-カルボン酸tert-ブチルエステル

20

4-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(2.36g, 9.68mmol, 市販品が入手できる)と6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボニトリル(2g, 11.6mmol, 市販品が入手できる)を2-エトキシエタノール(24mL)に溶解し、MeOH中のNaOMEの25重量%溶液(1.11mL, 4.84mmol)を加えた。生じた混合物を130℃に加熱し、一晩攪拌した。冷却後、酢酸を加えて混合物を中和し、酢酸エチルと飽和NaHCO₃水溶液とに分配した。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、真空下で濃縮して、粗標題化合物を黄色の固体として得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0604】

工程3：2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-6-トリフルオロメチル-ピリジン塩酸塩

30

ジオキサン(47mL)中の4-[5-(6-トリフルオロメチル-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-カルボン酸tert-ブチルエステル(3.26g)と4M HClの混合物を、反応が完了するまで攪拌した。反応物をEt₂Oで希釈し、30分間攪拌した。固体をろ過し、ACNにトリ、15分間攪拌した。固体をろ過し、暖かいMeOHに溶解し、0℃に冷却し、Et₂Oで粉碎した。生じた固体をろ過し乾燥して、標題化合物を得た。

MS(M+1): 298.

¹H-NMR(300MHz, d6-DMSO, 特徴的なシグナル): 9.16(br s, 1H)、8.93(br s, 1H)、8.28(d, 1H)、8.19(t, 1H)、7.93(dd, 1H)。

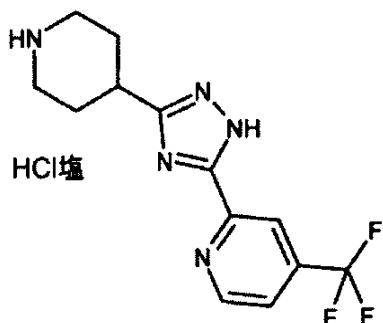
40

【0605】

中間体例50.1:2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4-トリフルオロメチル-ピリジン塩酸塩

【0606】

【化110】



【0607】

この中間体は、2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-6-トリフルオロメチル-ピリジン塩酸塩(中間体例50.0)に従って調製した。

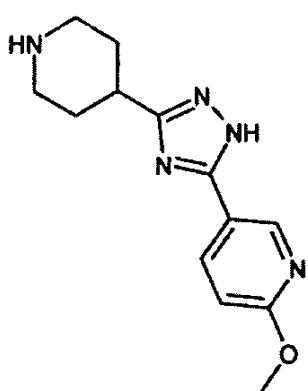
¹H NMR (300MHz, 400 MHz): 9.22 (m, 1H)、9.0 (m, 1H)、8.93 (d, 1H)、8.21 (s, 1H)、7.86 (d, 1H)、3.29 (m, 2H)、3.15 (m, 1H)、3.02 (m, 2H)、2.13-2.17 (m, 2H)、1.91-2.01 (m, 2H)。

【0608】

中間体例51.0: 2-メトキシ-5-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン

【0609】

【化111】



【0610】

T H F (15mL)中の4-[5-(6-メトキシ-ピリジン-3-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(1.23g, 中間体例44と同様に調製した)の混合物を、ジオキサン(1.19mL)中の4M HClで処理し、反応物を50℃で1時間攪拌した。冷却後、反応物を室温で一晩攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残渣を水に溶解し、2M NaOH水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。水相をCH₂Cl₂/MeOHで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、真空下で濃縮して粗標題化合物を得て、これをさらに精製することなく使用した。

MS (M+1): 260.25。

10

20

30

40

50

【0611】

一般的操作法1：還元アミノ化（アミン塩の使用）

T H F (6 mL) 中の 0 . 7 5 mmol のアルデヒド中間体の溶液にトリエチルアミン (2 当量) を加える。反応混合物を 5 分間攪拌し、次にアミン塩 (1 . 5 当量) と酢酸 (2 . 5 当量) を加える。反応混合物を 1 0 分間攪拌し、次に N a B H (O A c)₃ (6 当量) を 4 0 分かけて少量ずつ加える。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次にメタノールでクエンチして、真空下で濃縮する。残渣をクロロホルムに取り、水で洗浄、乾燥し、真空下で濃縮する。標準的方法に従って精製して所望の化合物を得る。

アミンの遊離塩基が使用される場合、上記一般的な操作法は、トリエチルアミンを省略することにより改変される。

10

【0612】

一般的操作法2：メタンスルホネート中間体を介するアミノ化（アミン塩の使用）

1 5 mL のジクロロメタン中のベンジルアルコール中間体 (0 . 5 2 mmol) の攪拌溶液に 0 度で塩化メタンスルホニル (1 . 1 当量) を加え、次にトリエチルアミン (1 . 5 当量) を加える。反応混合物を室温で 3 時間攪拌する。反応を水でクエンチし、D C M で抽出する。有機層を乾燥し、濃縮する。次にこれを、さらに精製することなく次の反応に取る。粗物質を 5 mL の D M F に溶解する。この溶液にアミン塩酸塩 (1 当量) とトリエチルアミン (4 当量) を加える。反応混合物を 8 0 度で 3 時間加熱する。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出する。有機層を乾燥し、濃縮する。標準的方法により精製して所望の化合物を得る。

20

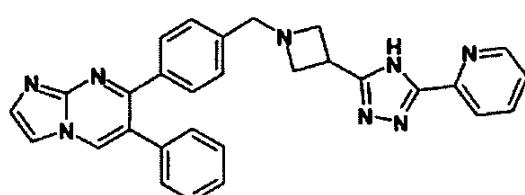
アミンの遊離塩基が使用される場合、上記一般的な操作法は、トリエチルアミンの当量数を 4 から 2 に減少させることにより改変される。

【0613】

実施例 1 . 0 : 6 - フェニル - 7 - { [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - イル] メチル } フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン

【0614】

【化 1 1 2】



30

【0615】

2 7 4 mg (1 mmol) の 2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン塩酸塩を 5 mL のメタノールに溶解した。0 . 2 8 mL (2 mmol) のトリエチルアミン、5 mL の D M F に溶解した 2 5 0 mg (0 . 8 4 mmol) 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、0 . 1 3 mL (2 . 2 0 mmol) の酢酸、及び 3 5 6 mg (1 . 6 8 mmol) の N a B H (O A c)₃ を添加後、反応混合物を室温で攪拌した。1 . 5 時間後と 3 時間後に、それぞれ追加分の 2 当量の N a B H (O A c)₃ を加えた。4 時間後、溶媒を留去した。トルエンを添加後、溶媒の留去を繰り返した。残渣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）により精製して、2 9 1 mg の所望の生成物を得た。

40

MS (M+1) : 485 。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) : 9.02 (s, 1H) 、 8.65 (d, 1H) 、 8.03 (d, 1H) 、 7.90-8.00 (m, 2H) 、 7.79 (s, 1H) 、 7.48 (s, br, 1H) 、 7.29-7.40 (m, 5 H) 、 7.19-7.29 (m, 4 H) 、 3.70-3.83 (m, 1H) 、 3.56-3.70 (m, 4H) 、 3.30-3.40 (m, 2H) 。

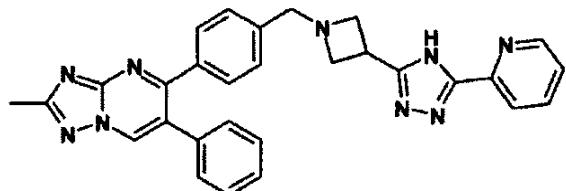
50

【0616】

実施例2.0: 2 - メチル - 6 - フェニル - 5 - (4 - { [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 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

【0617】

【化113】



10

【0618】

77 mg (0.38 mmol) の 2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン塩酸塩を、6 mLのメタノールと0.1 mLのトリエチルアミンに溶解した。6 mLのD M F に溶解した 100 mg (0.31 mmol) 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、0.06 mLの酢酸、及び 131 mg (0.76 mmol) の NaBH(OAc)₃ を添加後、反応混合物を室温で攪拌した。2時間後、4時間後、及び6時間後に、それぞれ追加分の2当量のNaBH(OAc)₃を加えた。溶媒を留去し、残渣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)により精製して、42 mgの所望の生成物を得た。

MS (M+1): 500。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 9.33 (s, 1H)、8.7 (s, 1H)、8.09 (d, 1H)、7.98 (s, br, 1H)、7.49 (s, br, 1H)、7.30-7.41 (m, 5H)、7.22-7.30 (m, 4H)、3.60-3.89 (m, 4H)、3.32-3.49 (m, 3H)、2.58 (s, 3H)。

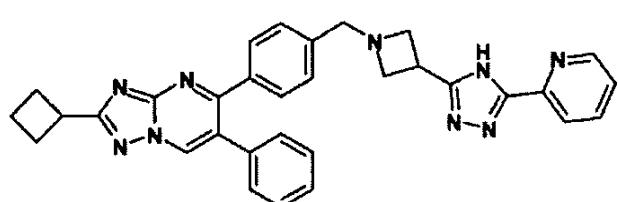
【0619】

20

実施例3.0: 2 - シクロブチル - 6 - フェニル - 5 - (4 - { [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 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

【0620】

【化114】



30

【0621】

この化合物は実施例2.0と同様に、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代わりに 4 - (2 - シクロブチル - 6 - フェニル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ベンズアルデヒドを使用して調製した。100 mgの 4 - (2 - シクロブチル - [beta] - フェニル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル)

40

50

ベンズアルデヒドは、クロマトグラフィー後 3.9 mg の所望の生成物を与える。

MS (M+1): 540.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) : 9.33 (s, 1H)、8.69 (s, 1H)、8.08 (d, 1H)、7.98 (s, br, 1H)、7.49 (s, br, 1H)、7.31-7.41 (m, 5H)、7.22-7.31 (m, 4H)、3.60-3.89 (m, 6H)、3.42 (m, 2H)、2.38-2.48 (4H)、2.05-2.19 (m, 1H)、1.95-2.05 (1H)。

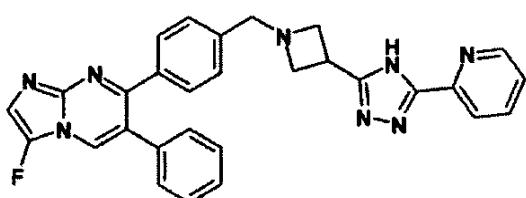
【0622】

実施例 4.0 : 3 - フルオロ - 6 - フェニル - 7 - (4 - { [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1,2-a] ピリミジン

【0623】

【化115】

10



20

【0624】

この化合物は、実施例 1 の操作法と同様に、9.0 mg (0.28 mmol) の 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) - ベンズアルデヒドを 9.3 mg (0.34 mmol) の 2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - [1,2,4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン塩酸塩と反応させることにより調製した。4.5 時間後、反応混合物を後処理し、実施例 1 に記載のように通常の方法で精製した。8.1 mg の所望の生成物が得られた。

MS (M+1): 503.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) : 8.80 (s, 1H)、8.65 (d, 1H)、8.05 (d, 1H)、7.95 (1 H, br)、7.59 (s, br, 1H)、7.48 (s, br, 1H)、7.30-7.40 (m, 3H)、7.20-7.30 (m, 6H)、3.70-3.83 (m, 1H)、3.58-3.70 (m, 4H)、3.30-3.42 (m, 2H)。

30

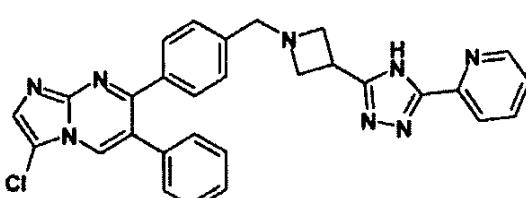
【0625】

実施例 5.0 : 3 - クロロ - 6 - フェニル - 7 - (4 - { [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - イル] メチル} フェニル) イミダゾ [1,2-a] ピリミジン

【0626】

【化116】

30



40

【0627】

実施例 1 の操作法に従って、20.0 mg (0.6 mmol) の 4 - (3 - クロロ - 6 - フェニル - イミダゾ [1,2-a] ピリミジン - 7 - イル) - ベンズアルデヒドを 19.7 mg (0.72 mmol) の 2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - [1,2,4] トリアゾール - 3 - イ

50

ル) - ピリジン塩酸塩と反応させた。4.5時間後、反応混合物を後処理し、実施例1に記載のように通常の方法で精製した。1.162mgの所望の生成物が得られた。

MS (M+1): 519。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.72 (s, 1H)、8.68 (s, br, 1H)、8.08 (d, 1H)、7.90-8.00 (2H)、7.50 (s, br, 1H)、7.20-7.40 (m, 9H)、3.60-3.89 (m, 4H)、3.30-3.54 (m, 3H)。

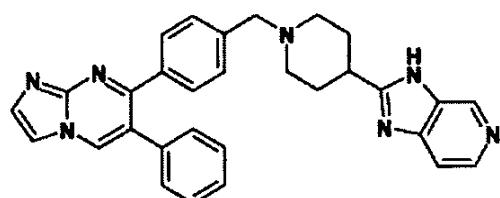
【0628】

実施例6.0:2-{1-[4-(6-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン

10

【0629】

【化117】



20

【0630】

121mg (0.6mmol) の2-ピペリジン-4-イル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン塩酸塩を3mLのメタノールに溶解した。3mLのDMF中の0.2mL (1.2mmol) のトリエチルアミン、150mg (0.5mmol) 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、0.08mL (1.3mmol) の酢酸、及び200mg (1mmol) のNaBH(OAc)₃を加えた。反応混合物を、室温で攪拌し、1時間後と2時間後に、それぞれ追加分の2当量のNaBH(OAc)₃を加えた。溶媒を留去し、残渣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)により精製して、126mgの所望の生成物を得た。

30

MS (M+1): 486。

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 9.05 (s, 1H)、8.80 (s, 1H)、8.24 (d, 1H)、7.95 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.48 (d, br, 1H)、7.29-7.40 (m, 5H)、7.19-7.29 (m, 4H)、3.5 (s, 2H)、2.78-2.98 (m, br, 3H)、1.95-2.18 (m, 4H)、1.73-1.95 (m, 2H)。

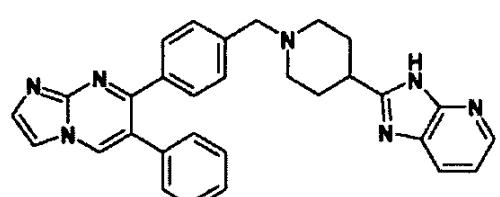
【0631】

実施例7.0:2-{1-[4-(6-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【0632】

【化118】

40



【0633】

50

実施例 6 . 0 に記載されたように、150mg (0.5mmol) の 4 - (6 - フェニルイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) ベンズアルデヒドを 122mg (0.6mmol) の 2 - ピペリジン - 4 - イル - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン塩酸塩と反応させて、シリカゲルで精製後、所望の化合物 (166mg) を得た。

MS (M+1): 486。

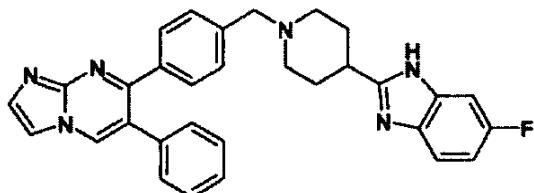
¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 9.03 (s, 1H)、8.25 (s, br, 1H)、7.82-7.95 (m, 2H)、7.80 (s, 1H)、7.20-7.40 (m, 9H)、7.15 (m, 1H)、3.53 (s, br, 2H)、2.80-2.98 (m, br, 3H)、1.70-2.28 (m, 6H)。

【0634】

実施例 8 . 0 : 7 - { 4 - [4 - (6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - 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

【0635】

【化119】



10

20

【0636】

実施例 6 . 0 に記載されたように、150mg (0.5mmol) の 4 - (6 - フェニルイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) ベンズアルデヒドを 132mg (0.6mmol) の 6 - フルオロ - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ベンゾイミダゾール塩酸塩と反応させた。シリカゲルで精製後、所望の化合物 (165mg) を得た。

MS (M+1): 503。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 9.02 (s, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.15-7.53 (m, 12H)、6.90-7.00 (m, 1H)、3.50 (s, br, 2H)、2.70-3.00 (m, br, 3H)、1.75-2.20 (m, 6H)。

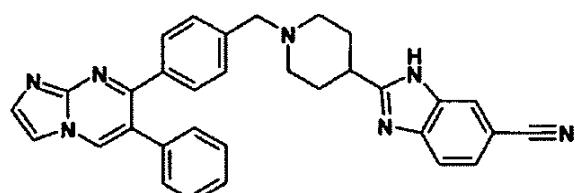
30

【0637】

実施例 9 . 0 : 2 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 3H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニトリル

【0638】

【化120】



40

【0639】

実施例 6 . 0 に記載されたように、150mg (0.5mmol) の 4 - (6 - フェニルイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) ベンズアルデヒドと 136mg (0.6mmol)

50

の 2 - ピペリジン - 4 - イル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニトリル塩酸塩を反応させ、精製した。199mgの所望の化合物が得られた。

MS (M+1): 510。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) : 9.02 (s, 1H)、7.95 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.45-7.68 (m, 2H)、7.19-7.40 (m, 10H)、3.50 (s, br, 2H)、2.75-3.00 (m, br, 3H)、1.77-2.20 (m, 6H)。

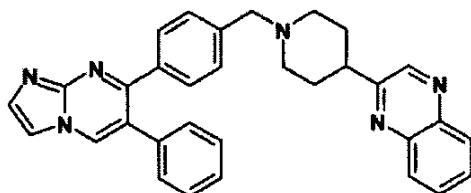
【0640】

実施例 10 . 0 : 2 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - キノキサリン

【0641】

【化121】

10



20

【0642】

実施例 6 . 0 に記載されたように、160mg (0.53 mmol) の 4 - (6 - フェニルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) ベンズアルデヒドと 182mg (0.64 mmol) の 2 - ピペリジン - 4 - イル - キノキサリンを室温で 2 日間反応させ、精製した。87.3mgの所望の化合物が得られた。

MS (M+1): 497。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) : 9.03 (s, 1H)、8.9 (s, 1H)、7.99-8.10 (m, 2H)、7.93 (s, 1H)、7.75-7.80 (m, 3H)、7.30-7.39 (m, 5H)、7.21-7.39 (m, 4H)、3.51 (s, 2H)、2.90-3.02 (m, br, 3H)、2.05-2.20 (m, 2H)、1.85-2.00 (m, 4H)。

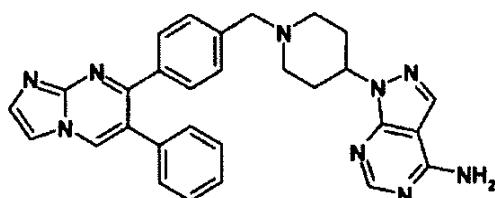
【0643】

30

実施例 11 . 0 : 1 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン

【0644】

【化122】



40

【0645】

上記したように、300mg (1 mmol) の 4 - (6 - フェニルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) ベンズアルデヒドと 306mg (1.20 mmol) の 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミンを室温で 4 日間反応させ (4、6、8、24、及び 28 時間後、追加の NaBH(OAc)₃ を加えた (各 2 当量))、上記したように精製した。210mgの所望の化合物が得られた。

50

MS (M+1): 502。

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 9.02 (s, 1H)、8.16 (s, 1H)、8.09 (s, 1H)、7.92 (1H)、7.80 (s, 1H)、7.62 (s, br, 2H)、7.20-7.40 (m, 9H)、4.59 (m, br, 1H)、3.52 (s, 2H)、2.83-2.99 (m, br, 2H)、2.06-2.20 (m, 4H)、1.78-1.90 (m, 2H)。

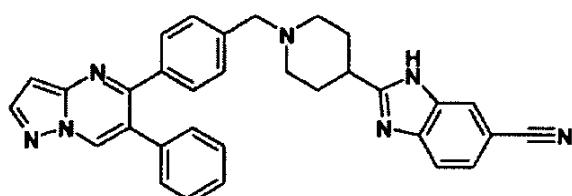
【0646】

実施例12.0:2-{1-[4-(6-フェニル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル

【0647】

【化123】

10



【0648】

20

265mg (1mmol) の 2 - ピペリジン - 4 - イル - 3H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニトリル塩酸塩を 5mL のメタノールに溶解した。204mg (2mmol) のトリエチルアミン、250mg (0.84mmol) 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、5mL の DMF、12.5mL のジクロロメタン、及び 131mg (2.2mmol) の酢酸を加え、30分攪拌後、355mg (1.68mmol) の NaBH(OAc)₃を加えた。追加の NaBH(OAc)₃を、1、2、3、及び 4 時間後に加え（各 2 当量）、反応混合物を室温で一晩攪拌した。前記実験に記載した通常の後処理と精製により、138mg の所望の物質が得られる。

MS (M+1): 510。

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 9.12 (s, 1H)、8.28 (d, 1H)、7.48-7.62 (m, 2H)、7.15-7.39 (m, 10H)、6.79 (d, 1H)、3.50 (s, 2H)、2.78-2.95 (m, 3H)、1.92-2.18 (m, 4H)、1.73-1.93 (m, 2H)。

30

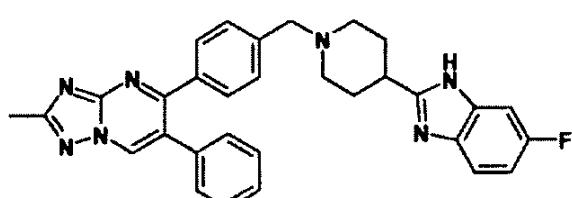
【0649】

実施例13.0:5-{4-[4-(6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-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

【0650】

【化124】

40



【0651】

実施例2.0に記載のように、200mg (0.64mmol) 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

50

ドと 184 mg (0.76 mmol) の 6 - フルオロ - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ベンゾイミダゾール塩酸塩を処理した。24 及び 26 時間後に追加の NaBH(OAc)₃ を加えた (各 2 当量)。室温で 5 日間攪拌後、通常の後処理と精製により、142 mg の所望の化合物が得られる。

MS (M+1): 518。

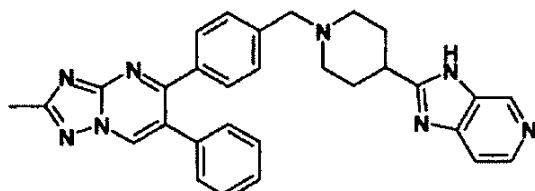
¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 9.32 (s, 1H)、7.20-7.45 (m, 11H)、6.95 (m, 1H)、3.52 (s, 2H)、2.77-2.95 (m, 3H)、2.58 (s, 3H)、2.05-2.25 (m, 2H)、1.92-2.03 (m, 2H)、1.78-2.02 (m, 2H)。

【0652】

実施例 14.0 : 5 - { 4 - [4 - (3H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - 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 10

【0653】

【化125】



20

【0654】

実施例 2.0 に記載のように、200 mg (0.64 mmol) 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) ベンズアルデヒドと 181 mg (0.76 mmol) の 2 - ピペリジン - 4 - イル - 3H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン塩酸塩を処理した。1、2、3、4.5、5.5、及び 7 時間後に追加の NaBH(OAc)₃ を加えた (各 2 当量)。溶媒を留去し、通常の後処理と精製により、108 mg の所望の化合物が得られる。 30

MS (M+1): 501。

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 9.33 (s, 1H)、8.80 (br, 1H)、8.22 (d, 1H)、7.20-7.45 (m, 10H)、3.52 (s, 2H)、2.79-2.98 (m, 3H)、2.55 (s, 3H)、2.05-2.20 (m, 2H)、1.94-2.05 (m, 2H)、1.78-1.93 (m, 2H)。

【0655】

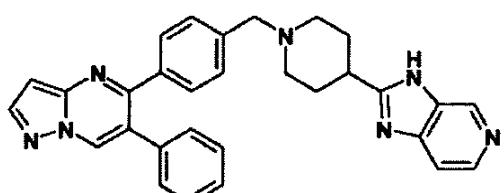
実施例 15.0 : 2 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 3H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン

【0656】

【化126】

30

40



【0657】

50

実施例 12 . 0 に記載のように、252mg (1.06mmol) の 2 - ピペリジン - 4 - イル - 3H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジンと 250mg (0.84mmol) の 4 - (6 - フェニルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ベンズアルデヒドを反応させた。1、3、及び 5 時間後追加の NaBH(OAc)₃ を加え (各 2 当量)、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応は完了していないため、20mLの THF と 10mLの酢酸を加えた。さらに 2 当量の NaBH(OAc)₃ を加えた。室温で 1 時間攪拌後、反応は変化しなかったため、追加の 126mg の 2 - ピペリジン - 4 - イル - 3H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジンと別々の 2 当量の NaBH(OAc)₃ を加えた。室温で 70 時間攪拌後、反応物を後処理した。精製後、28mg の所望の物質が得られた。

MS (M+1): 486.

10

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 9.12 (s, 1H)、8.78 (br, 1H)、8.28 (s, 1H)、8.25 (s, 1H)、7.21-7.49 (m, 10H)、6.79 (d, 1H)、3.50 (s, 2H)、2.80-2.97 (m, 3H)、1.92-2.18 (m, 4H)、1.73-1.92 (m, 2H)。

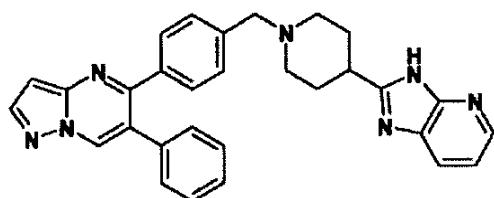
【0658】

実施例 16 . 0 : 2 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

【0659】

【化 127】

20



【0660】

実施例 15 . 0 に記載のように、10mLの DMF 中の懸濁物である 251.4mg (0.84mmol) の 4 - (6 - フェニルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ベンズアルデヒドと、238mg (1mmol) の 2 - ピペリジン - 4 - イル - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン塩酸塩を攪拌し、処理した。室温で一晩攪拌後、反応混合物を実施例 15 . 0 に記載のように後処理を行った。精製後、90mg の所望の生成物が得られた。

30

MS (M+1): 486.

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 9.12 (s, 1H)、8.30 (br, 1H)、8.20 (d, 1H)、7.19-7.39 (m, 10H)、7.10-7.20 (m, 1H)、6.80 (d, 1H)、3.50 (s, 2H)、2.79-2.95 (m, 3H)、1.75-2.20 (m, 6H)。

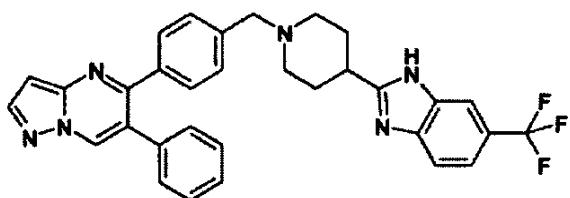
【0661】

実施例 17 . 0 : 6 - フェニル - 5 - { 4 - [4 - (6 - トリフルオロメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - 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

【0662】

【化 1 2 8】



10

[0 6 6 3]

250 mg (0.84 mmol) の 4-(6-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアルデヒドと 308 mg (1 mmol) の 2-ピペリジン-4-イル-6-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール塩酸塩を、上記したように処理した。1、2、及び 3 時間後、追加の NaBH(OAc)₃ を加えた（各 2 当量）。室温でさらに 1 時間攪拌後、追加の 31 mg の 2-ピペリジン-4-イル-6-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール塩酸塩と 2 当量の NaBH(OAc)₃ を加えた。一晩攪拌し、NaBH(OAc)₃ を 2 回さらに添加後、溶媒を留去した。後処理と精製により、208 mg の所望の化合物が得られた。

MS (M+1): 553.

20

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 9.12 (s, 1H)、8.29 (d, 1H)、7.71 (br, 1H)、7.48 (br, 1H)、7.20-7.40 (m, 10H)、6.79 (d, 1H)、3.51 (s, 2H)、2.79-2.98 (m, 3H)、1.93-2.18 (m, 4H)、1.75-1.93 (m, 2H)。

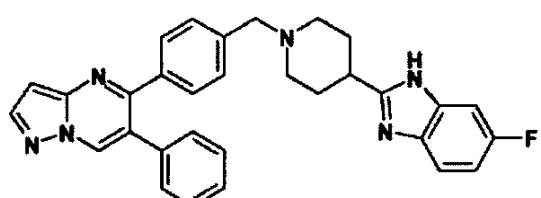
[0 6 6 4]

実施例 1 8 . 0 : 5 - { 4 - [4 - (6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - 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

(0 6 6 5)

【化 1 2 9 】

30



[0 6 6 6]

250 mg (0.84 mmol) の 4-(6-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアルデヒドと 258 mg (1 mmol) の 6-フルオロ-2-ピペリジン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール塩酸塩を、上記したように処理した。1、2、及び 3 時間後、追加の NaBH(OAc)₃ を加えた (各 2 当量)。室温でさらに 1 時間攪拌後、追加の 26 mg の 6-フルオロ-2-ピペリジン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール塩酸塩と 2 当量の NaBH(OAc)₃ を加えた。一晩攪拌し、NaBH(OAc)₃ を 2 回さらに添加後、溶媒を留去した。後処理と精製により、249 mg の所望の化合物が得られた。

MS (M+1): 503.

40

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 9.12 (s, 1H)、8.29 (d, 1H)、7.12-7.45 (m, 11H)、6.95 (br, 1H)、6.79 (d, 1H)、3.50 (s, 2H)、2.75-3.00 (m, 3H)、1.75-2.15 (m, 6

50

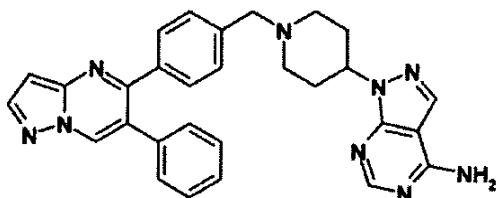
H)。

【0667】

実施例19.0 : 1 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン

【0668】

【化130】



10

【0669】

250mg (0.84mmol) の 4 - (6 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ベンズアルデヒドと 257mg (1mmol) の 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミンを、上記したように処理した。1、
2、及び3時間後、追加の NaBH(OAc)₃ を加えた（各2当量）。室温でさらに1時間攪拌後、追加の 26mg の 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミンと 2 当量の NaBH(OAc)₃ を加えた。一晩攪拌し、NaBH(OAc)₃ を 2 回さらに添加後、溶媒を留去した。後処理と精製により、108mg の所望の化合物が得られた。

MS (M+1): 502。

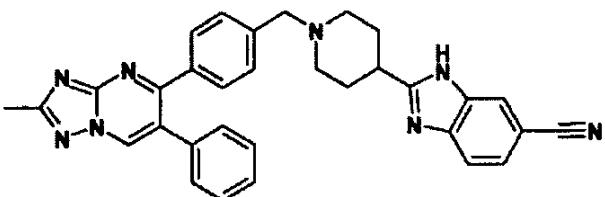
¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 9.12 (s, 1H)、8.28 (d, 1H)、8.15 (s, 1H)、8.08 (s, 1H)、7.65 (br, 2H)、7.20-7.36 (m, 10H)、6.79 (d, 1H)、4.56 (br, 1H)、3.52 (s, 2H)、2.84-2.96 (m, 2H)、2.07-2.23 (m, 4H)、1.79-1.92 (m, 2H)。

【0670】

実施例20.0 : 2 - { 1 - [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) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニトリル

【0671】

【化131】



30

【0672】

200mg (0.64mmol) 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) ベンズアルデヒドと 200mg (0.64mmol) の 2 - ピペリジン - 4 - イル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニトリル塩酸塩を、実施例2.0に記載のように処理した。24及び26時間後、追加の NaBH(OAc)₃ を加えた（各2当量）。室温で5日間攪拌後、溶媒を留去し、残渣をクロマトグラフ

40

50

イーにより精製した。121mgの所望の化合物が得られた。

MS (M+1): 525。

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 9.35 (s, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.62 (d, 1H)、7.52 (d, 1H)、7.20-7.39 (m, 10H)、3.50 (s, 2H)、2.80-2.95 (m, 3H)、2.53 (s, 3H)、1.93-2.18 (m, 4H)、1.75-1.93 (m, 2H)。

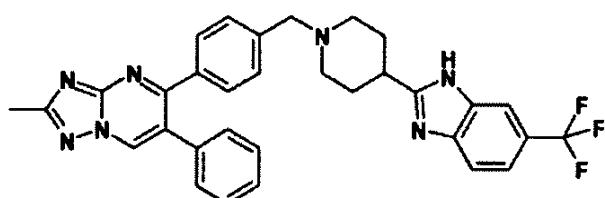
【0673】

実施例21.0:2-メチル-6-フェニル-5-{4-[4-(6-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-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

【0674】

【化132】

10



20

【0675】

200mg (0.64mmol) 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)ベンズアルデヒドと232mg (0.64mmol) の2-ピペリジン-4-イル-6-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール塩酸塩を、実施例2.0に記載のように処理した。24及び26時間後、追加のNaBH(OAc)₃を加えた(各2当量)。室温で5日間攪拌後、溶媒を留去し、残渣をクロマトグラフィーにより精製した。109mgの所望の化合物が得られた。

MS (M+1): 568。

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 9.38 (s, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.72 (br, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.45 (d, br, 1H)、7.22-7.40 (m, 9H)、3.51 (s, 2H)、2.80-2.95 (m, 3H)、2.57 (s, 3H)、1.93-2.18 (m, 4H)、1.78-1.93 (m, 2H)。

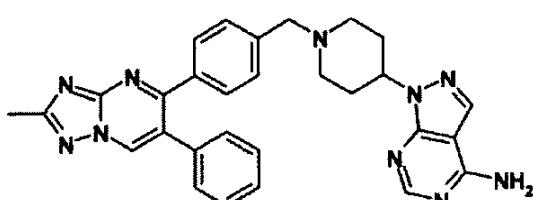
30

【0676】

実施例22.0:1-{1-[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)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミン

【0677】

【化133】



40

【0678】

200mg (0.64mmol) 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)ベンズアルデヒドと194mg (0.64mmol) の1-ピペリジン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミ

50

ンを、実施例 2 に記載のように処理した。24 及び 26 時間後、追加の NaBH(OAc)₃を加えた(各 2 当量)。室温で 5 日間攪拌後、溶媒を留去し、残渣をクロマトグラフィーにより精製した。48 mg の所望の化合物が得られた。

MS (M+1): 517。

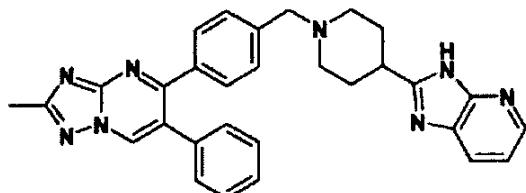
¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 9.35 (s, 1H)、8.15 (s, 1H)、8.09 (s, 1H)、7.63 (br, 2H)、7.20-7.40 (m, 9H)、4.59 (br, 1H)、3.55 (s, 2H)、2.91 (br, 2H)、2.58 (s, 3H)、2.08-2.23 (m, 4H)、1.79-1.91 (m, br, 2H)。

【0679】

実施例 23.0: {4-[4-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-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

【0680】

【化134】



10

20

【0681】

この化合物は同様の方法で得られる。

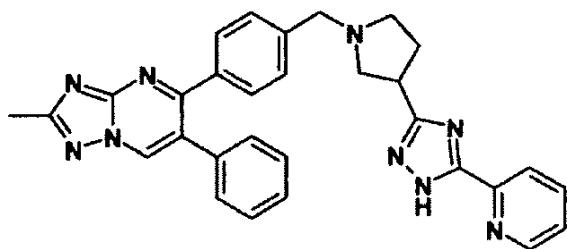
【0682】

実施例 24.0: (±)-2-メチル-6-フェニル-5-{4-[3-(5-ピリジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピロリジン-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

【0683】

【化135】

30



40

【0684】

NMP (8.1 mL) 中の 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 (300 mg, 0.95 mmol)、2-(5-ピロリジン-3-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン塩酸塩 (358 mg)、トリエチルアミン (0.32 mL)、及び AcOH (0.098 mL) の混合物を室温で一晩攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (222 mg) を加え、混合物を 4 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、ろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。残渣をトルエンとともに同時蒸留し、粗生成物を得て、これを分取 HPLC により精製して、標題化合物 (50 mg) を得た。

MS (M+1): 514。

50

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 9.30 (s, 1H)、8.62 (m, 1H)、7.99 (d, 1H)、7.90 (m, 1H)、7.43 (m, 1H)、7.21-7.32 (m, 9H)、3.60 (s, 一部は溶媒により不明瞭)、2.91-2.96 (m, 1H)、2.58-2.69 (m, 2H)、2.51 (s, 3H, 及びさらなるシグナルは溶媒のために不明瞭)、2.05-2.24 (m, 2H) ppm

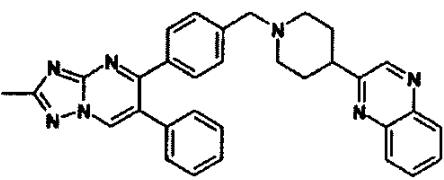
【0685】

以下の実施例は同様にして、適切なアルデヒドとアミン中間体を用いる還元アミノ化により調製した。

【0686】

【表4】

10

実施例	構造／名称	分析データ
24. 1	 2-[{1-[4-(2-methyl-6-phenyl-4-[(1R,2S)-2-((1R,2S)-2-methylcyclopentyl)methyl]pyrimidin-5-yl]methyl}methyl]benzylidenebenzimidazole	¹ H-NMR (300 MHz, d6-DMSO+TFA) : δ 9.40 (s, 1H)、8.89 (s, 1H)、8.02-8.05 (m, 1H)、7.95-7.97 (m, 1H)、7.74-7.81 (m, 2H)、7.42-7.48 (m, 4H)、7.22-7.33 (m, 5H)、4.36 (s, 2H)、3.10-3.48 (m, 5H)、2.53 (s, 3H)、2.04-2.20 (m, 4H) ppm

20

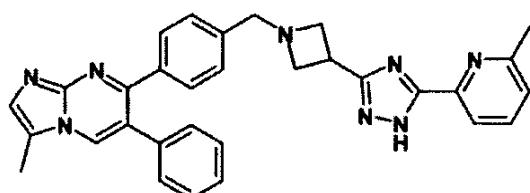
【0687】

実施例25. 0 : 3 - メチル - 7 - (4 - { 3 - [5 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 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

【0688】

【化136】

30



40

【0689】

16.8 mgの2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 6 - メチルピリジン × 2 HC 1 (中間体例44. 1 ; 純度60%) を 2 . 8 ml の NMP に溶解した。0 . 1 ml のトリエチルアミンを添加後、反応混合物を 1 時間攪拌する。10.0 mg (0 . 32 mmol) の 4 - (3 - 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 (中間体例12. 0) と 0 . 03 ml の酢酸を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌する。74.4 mg (0 . 35 mmol) の NaBH(OAc)₃ を少しづつ加え、反応混合物を室温で 20 時間攪拌する。反応混合物を飽和 NaHCO₃ で処理し、沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥する。シリカゲル (ジクロロメタン / メタノール) で沈殿物をクロマトグラフィー後、36.6 mg (21%) の所望の生成物が得ら

50

れる。

MS (ES+, M+1): 513.

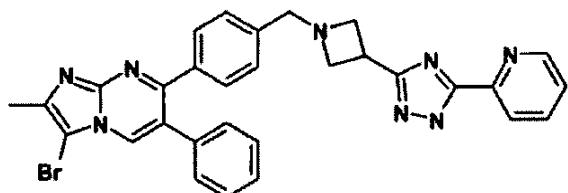
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.15 (s, 1H)、7.98 (d, 1H)、7.60-7.78 (m, 2H)、7.10-7.43 (m, 10H)、3.90-4.05 (m, 1H)、3.63-3.81 (m, 4H)、3.45-3.59 (m, 2H)、2.59 (s, 3H)、2.53 (s, 3H)。

[0 6 9 0]

実施例 2 6 . 0 : 3 - プロモ - 2 - メチル - 6 - フェニル - 7 - { 4 - [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン

(0 6 9 1)

【化 1 3 7】



[0 6 9 2]

147.6 mgの2-(5-アゼチジン-3-イル-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン×2HCl(中間体例44.0)を4.3mlのNMPの溶解した。0.16mLのトリエチルアミンを添加後、反応混合物を1時間攪拌した。192mg(0.49mmol)の4-(3-プロモ-2-メチル-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)ベンズアルデヒドと0.05mlの酢酸を加え、反応混合物を室温で23時間攪拌する。114.1mg(0.54mmol)のNaBH(OAc)₃を少しづつ加え、反応混合物を室温で3日間攪拌する。反応混合物を30mLの飽和NaHCO₃で処理し、45分間攪拌する。沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥する。シリカゲル(ジクロロメタン/メタノール)で沈殿物をクロマトグラフィー後、3.5mg(1.2%)の所望の生成物が得られる。

MS (ES+, M+1): 579.

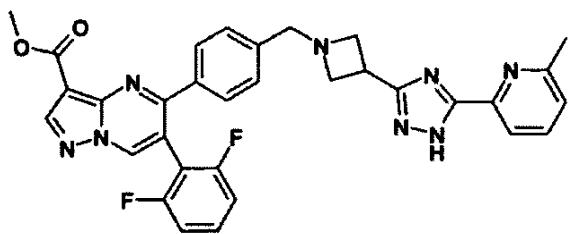
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.69 (d, 1H)、8.10-8.25 (m, 2H)、7.78-7.91 (m, 1H)、7.09-7.52 (m, 10H)、3.91-4.08 (m, 1H)、3.65-3.85 (m, 4H)、3.40-3.61 (m, 2H)、2.53 (s, 3H)。

[0 6 9 3]

実施例 2 7 . 0 : 6 - (2 , 6 - デフルオロフェニル) - 5 - (4 - { 3 - [5 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 1 - イルメチル } - フェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸メチルエステル

[0 6 9 4]

【化138】



10

【0695】

394.5 mgの2-(5-アゼチジン-3-イル-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-6-メチルピリジン×2HCl(純度60%)を7mLのNMPに溶解する。0.3mLのトリエチルアミンを添加後、反応混合物を1時間攪拌する。350mg(0.89mmol)の6-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-ホルミルフェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸メチルエステルと0.09mLの酢酸を加える。反応混合物を室温で一晩攪拌する。207.4mg(0.98mmol)のNaBH(OAc)₃を少しづつ加え、反応混合物を室温で5時間攪拌する。反応混合物を飽和NaHC_O₃で処理する。沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥する。シリカゲル(ジクロロメタン/メタノール)で沈殿物をクロマトグラフィー後、191.9mg(34.6%)の所望の生成物が得られる。

20

MS(CI, M+1): 593.

¹H-NMR(300MHz, d6-DMSO): 14.25(s, br., 1H)、9.63(s, 1H)、8.72(s, 1H)、7.70-7.88(m, 2H)、7.42-7.56(m, 1H)、7.20-7.39(m, 5H)、7.05-7.20(m, 2H)、3.80(s, 3H)、3.49-3.80(m, 5H)、3.20-3.35(m, 2H, 溶媒の水のシグナルの下)、2.50(s, 3H)。

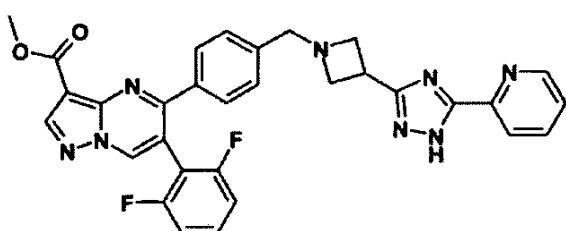
【0696】

実施例28.0: 6-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-{3-[5-(ピリジン-2-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-アゼチジン-1-イルメチル}-フェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸メチルエステル

30

【0697】

【化139】



40

【0698】

この化合物は実施例27.0と同様に調製される。348.5 mgの2-(5-アゼチジン-3-イル-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン×2HClを500mg(1.27mmol)の6-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-ホルミルフェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸メチルエステルと反応させる

50

。通常の後処理と精製後、254mg (32.9%) の標題化合物が得られる。

MS (CI, M+1): 579.

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 14.40 (s, br, 1H)、9.64 (s, 1H)、8.70 (s, 1H)、8.65 (d, 1H)、7.83-8.06 (m, 2H)、7.39-7.57 (m, 1H)、7.20-7.34 (m, 4H)、7.07-7.20 (m, 3H)、3.80 (s, 3H)、3.49-3.80 (m, 5H)、3.20-3.35 (m, 2H, 溶媒の水のシグナルの下)。

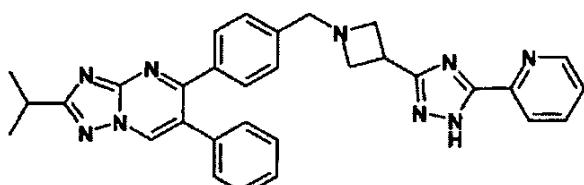
【0699】

実施例29. 0 : 2 - イソプロピル - 6 - フェニル - 5 - { 4 - [3 - [5 - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 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

10

【0700】

【化140】



20

【0701】

176.1mg (0.64mmol) の 2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン × 2 HCl を 5 mL の NMP に溶解する。0.2mL (1.4mmol) のトリエチルアミンを添加後、反応混合物を 2.5 時間攪拌する。200mg (0.58mmol) 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 (中間体例20.0) と 0.06mL の酢酸を加える。反応混合物を室温で 3 日間攪拌する。136mg (0.64mmol) の NaBH(OAc)₃ を少しづつ加え、反応混合物を室温で 18 時間攪拌する。反応混合物を飽和 NaHCO₃ で処理し、2 時間攪拌する。沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥する。

30

シリカゲル (ジクロロメタン / メタノール) で沈殿物をクロマトグラフィー後、215mg (62.8%) の所望の生成物が得られる。

MS (CI, M+1): 528.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.67-8.72 (m, 2H)、8.21 (d, 1H)、7.85 (t, 1H)、7.10-7.48 (m, 10H)、3.90-4.02 (m, 1H)、3.69-3.85 (m, 4H)、3.45-3.61 (m, 2H)、3.31 (h, 1H)、1.49 (d, 6H)。

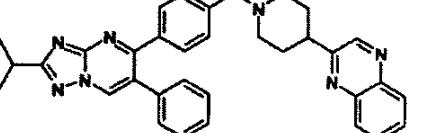
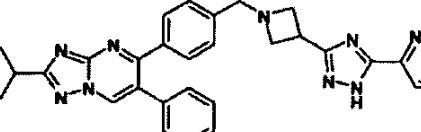
【0702】

以下の実施例は同様に調製した。

【0703】

40

【表5】

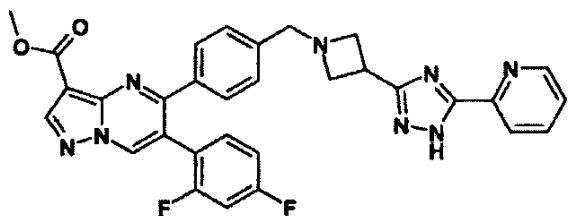
実施例	構造／名称	分析データ
30.0	 <p>2-{1-[4-(2-isopropyl-6-phenyl-1,2,4-triazole-5-ylmethyl)-4-phenyl-1,2-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5-ylmethyl]-4-phenyl-1,2-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5-ylmethyl}-4-phenyl-1,2-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5-ylmethyl-piperazine</p>	<p>MS (CI, M+1) : 540</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : δ 9.30 (s, 1H)、8.89 (s, 1H)、7.92-8.03 (m, 2H)、7.69-7.80 (m, 2H)、7.19-7.35 (m, 9H)、3.49 (s, 2H)、3.20 (h, 1H)、2.86-3.01 (m, 3H)、2.00-2.17 (m, 2H)、1.90-1.98 (m, 4H)、1.39 (d, 6H)</p>
31.0	 <p>2-isopropyl-5-{4-[3-[5-(6-methyl-2-phenyl-1,2-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5-ylmethyl)-2-phenyl-1,2-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5-ylmethyl]-3-phenyl-1,2-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5-ylmethyl]-6-phenyl-1,2-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5-ylmethyl}-6-phenyl-1,2-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5-ylmethyl-piperazine</p>	<p>MS (CI, M+1) : 542</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.69 (s, 1H)、7.96 (d, 1H)、7.70 (t, 1H)、7.10-7.50 (m, 10H)、3.85-4.02 (m, 1H)、3.64-3.82 (m, 4H)、3.43-3.59 (m, 2H)、3.31 (h, 1H)、2.59 (s, 3H)、1.49 (d, 6H)</p>

【 0 7 0 4 】

実施例 3 2 . 0 : 6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - { 3 - [5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 1 - イルメチル } - フェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸メチルエステル

【 0 7 0 5 】

【化 1 4 1】



【 0 7 0 6 】

4.9 . 8 mg (0 . 18 mmol) の 2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン × 2 HCl を 1 . 4 mL の NMP に溶解する。 0 . 06 mL のトリエチルアミンを添加後、反応混合物を 1 時間攪拌する。 1 . 5 mL の NMP 中の 6.5

mg (0.17 mmol) の 6 - (2,4 -ジフルオロフェニル) -5 - (4 - ホルミルフェニル) - ピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸メチルエステルと 0.02 mL の酢酸を加える。反応混合物を室温で一晩攪拌する。38.5 mg (0.18 mmol) の NaBH(OAc)₃を少しづつ加え、反応混合物を室温で 18 時間攪拌する。反応混合物を飽和 NaHCO₃で処理し、1 時間激しく攪拌する。沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥する。沈殿物をシリカゲル (ジクロロメタン / メタノール) でクロマトグラフィー後、23.4 mg (23%) の所望の生成物が得られる。

MS (ES+, M+1): 579.

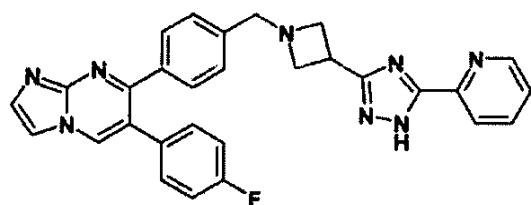
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.58-8.78 (m, 3H)、8.19 (d, 1H)、7.80-7.90 (m, 1H)、7.32-7.49 (m, 3H)、7.15-7.32 (m, 3H)、6.75-7.00 (m, 2H)、3.90-4.05 (m, 4H)、3.65-3.83 (m, 4H)、3.45-3.60 (m, 2H)。

【0707】

実施例 33.0 : 6 - (4 - フルオロフェニル) -7 - {4 - [3 - (5 - ピリジン - 2 -イル - 1H - [1,2,4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フェニル} - イミダゾ [1,2 - a] ピリミジン

【0708】

【化142】



【0709】

95 mg (0.35 mmol) の 2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - [1,2,4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン × 2 HC1 を 2.7 mL の NMP に溶解する。0.1 mL の三エチルアミンを添加後、反応混合物を 1 時間攪拌する。100 mg (0.32 mmol) の 4 - [6 - (4 - フルオロフェニル) - イミダゾ [1,2 - a] ピリミジン - 7 - イル] - ベンズアルデヒドと 0.03 mL の酢酸を加える。反応混合物を室温で 3 日間攪拌する。73 mg (0.35 mmol) の NaBH(OAc)₃を少しづつ加え、反応混合物を室温で 18 時間攪拌する。反応混合物を飽和 NaHCO₃で処理し、1 時間激しく攪拌する。沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥する。沈殿物をシリカゲル (ジクロロメタン / メタノール) でクロマトグラフィー後、90 mg (54%) の所望の生成物が得られる。

MS (CI, M+1): 503.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.70 (d, 1H)、8.39 (s, 1H)、8.20 (d, 1H)、7.78-7.91 (m, 2H)、7.56 (d, 1H)、7.30-7.41 (m, 3H)、6.92-7.28 (m, 6H)、3.95-4.09 (m, 1H)、3.69-3.82 (m, 4H)、3.48-3.61 (m, 2H)。

【0710】

実施例 34.0 : 2 - (1 - {4 - [6 - (4 - フルオロフェニル) - イミダゾ [1,2 - a] ピリミジン - 7 - イル] - ベンジル} - ピペリジン - 4 - イル) - キノキサリン

【0711】

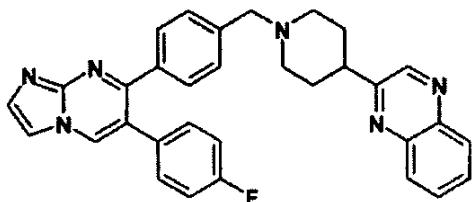
10

20

30

40

【化143】



10

【0712】

この化合物は、実施例33.0と同様に調製する。216mg(0.756mmol)の2-ピペリジン-4-イルキノキサリンを200mg(0.63mmol)の4-[6-(4-フルオロフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-ベンズアルデヒドと反応させる。通常の後処理と精製後、201mg(58.9%)の標題化合物が得られる。

MS(CI, M+1): 515.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 8.81(s, 1H)、8.40(s, 1H)、8.00-8.13(m, 2H)、7.89(s, 1H)、7.69-7.90(m, 2H)、7.58(s, 1H)、7.38-7.47(m, 2H)、7.23-7.35(m, 2H)、7.12-7.22(m, 2H)、6.98-7.10(m, 2H)、3.59(s, 2H)、2.90-3.12(m, 3H)、1.92-2.29(m, 6H)。

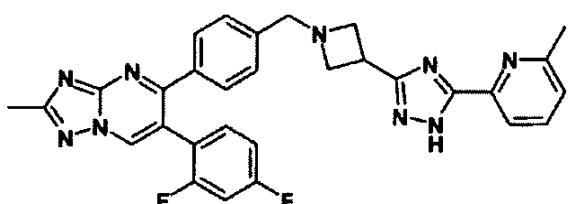
20

【0713】

実施例35.0: 6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-5-(4-{3-[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]-アゼチジン-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

【0714】

【化144】



30

【0715】

164.5mgの2-(5-アゼチジン-3-イル-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-6-メチルピリジン×2HCl(純度60%)を4.8mLのNMPに溶解する。0.2mLのトリエチルアミンを添加後、反応混合物を1時間攪拌する。200mg(0.57mmol)の4-[6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]-ベンズアルデヒドと0.06mLの酢酸を加える。反応混合物を室温で一晩攪拌する。207.4mg(0.98mmol)のNaBH(OAc)₃を少しづつ加え、反応混合物を室温でさらに一晩攪拌する。反応混合物を飽和NaHCO₃/氷水に注ぐ。沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥する。沈殿物をシリカゲル(ジクロロメタン/メタノール)でクロマトグラフィー後、92.2mg(27.9%)の所望の生成物が得られる。

MS(CI, M+1): 550.

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): 8.70(s, 1H)、7.98(d, 1H)、7.66-7.78(m, 1H)、7.32-7.45(m, 2H)、7.09-7.31(m, 3H)、6.75-6.98(m, 2H)、3.86-4.00(m, 1H)、3.65-

40

50

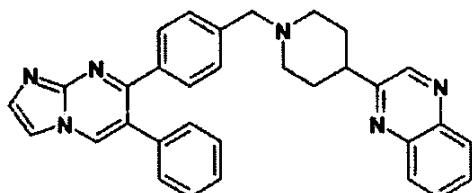
3.83 (m, 4H)、3.42-3.59 (m, 2H)、2.70 (s, 3H)、2.58 (s, 3H)。

【 0 7 1 6 】

実施例 3 6 . 0 : 2 - { 1 - [4 - (6 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - キノキサリン

【 0 7 1 7 】

【化 1 4 5】



10

【 0 7 1 8 】

195 mg (0.6 mmol) の 2 - ピペリジン - 4 - イルキノキサリンを 4.9 mL の NMP に溶解する。0.19 mL のトリエチルアミンを添加後、反応混合物を 1 時間攪拌する。170 mg (0.57 mmol) 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 (中間体例 1.0) と 0.06 mL の酢酸を加える。反応混合物を室温で一晩攪拌する。132 mg (0.63 mmol) の NaBH(OAc)₃ を少しづつ加え、反応混合物を室温で 18 時間攪拌する。さらに 75 mg の NaBH(OAc)₃ と 0.03 mL の酢酸を加え、攪拌を 23 時間続ける。反応混合物を飽和 NaHCO₃ で処理し、1 時間激しく攪拌する。沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥する。沈殿物をシリカゲル (ジクロロメタン / メタノール) でクロマトグラフィー後、127.4 mg (45.2 %) の純粋な生成物が得られる。さらに 66.1 mg (23.4 %) のわずかに汚染された生成物が得られる。

MS (Cl, M+1): 497.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.80 (s, 1H)、8.40 (s, 1H)、8.00-8.12 (m, 2H)、7.88 (s, 1H)、7.65-7.80 (m, 2H)、7.58 (s, 1H)、7.49-7.50 (m, 2 H)、7.13-7.49 (m, 7H)、3.55 (s, 2H)、2.89-3.12 (m, 3H)、1.90-2.23 (m, 6H)。

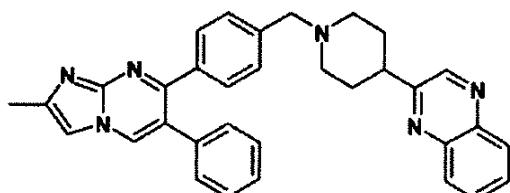
30

【 0 7 1 9 】

実施例 3 7 . 0 : 2 - { 1 - [4 - (2 - メチル - 6 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a
1 ピリミジン - 7 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル } - キノキサリン

【 0 7 2 0 】

【化 1 4 6】



40

【 0 7 2 1 】

219.2 mg (0.76 mmol) の 2-ピペリジン-4-イルキノキサリンを 5.5 mL の NMP に溶解する。0.2 mL のトリエチルアミンを添加後、反応混合物を 1 時間攪拌する。200 mg (0.64 mmol) の 4-(2-メチル-6-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-ベンズアルデヒドと 0.06 mL の酢酸を加える。反応混合物

を室温で一晩攪拌する。148mg(0.7mmol)のNaBH(OAc)₃を少量ずつ加え、反応混合物を室温で18時間攪拌する。さらに75mgのNaBH(OAc)₃と0.03mLの酢酸を加え、攪拌を4日間続ける。反応混合物を飽和NaHCO₃で処理し、1時間激しく攪拌する。沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥する。この固体を各20mLのジクロロメタンで3回処理する。一緒にしたジクロロメタン抽出物のろ過後、ろ液から溶媒を留去し、残渣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)により精製する。さらにHPLCで精製して、84mg(25.8%)の純粋な生成物が得られる。

MS(CI, M+1): 511.

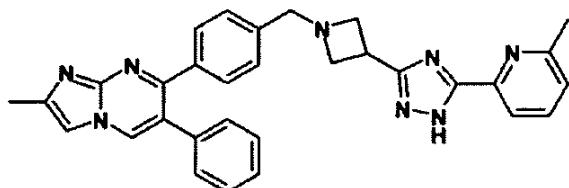
¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): 8.80(s, 1H)、8.29(s, 1H)、7.98-8.11(m, 2H)、7.66-7.79(m, 2H)、7.39-7.49(2H)、7.13-7.39(m, 8H)、3.54(s, 2H)、2.89-3.10(m, 3H)、2.53(s, 3H)、1.90-2.25(m, 6H)。

【0722】

実施例38.0:2-メチル-7-(4-{3-[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]-アゼチジン-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

【0723】

【化147】



20

【0724】

この化合物は、実施例37.0と同様に調製される。306mgの2-(5-アゼチジン-3-イル-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-6-メチルピリジン×2HCl(純度60%)を200mg(0.64mmol)の4-(2-メチル-6-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-ベンズアルデヒドと反応させる。通常の後処理と精製後、146mg(42.6%)の標題化合物が得られる。

MS(CI, M+1): 513.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 8.29(s, 1H)、7.99(d, 1H)、7.66-7.78(m, 1H)、7.09-7.48(m, 11H)、3.90-4.08(m, 1H)、3.63-3.88(m, 4H)、3.42-3.60(m, 2H)、2.59(s, 3H)、2.53(s, 3H)。

【0725】

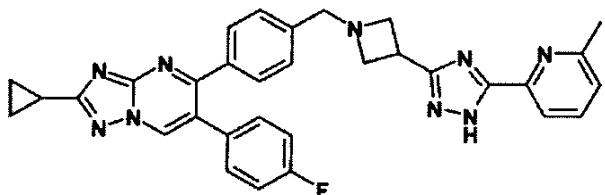
実施例39.0:2-シクロプロピル-6-(4-フルオロフェニル)-5-(4-{3-[5-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-アゼチジン-1-イルメチル}-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン

【0726】

30

40

【化148】



10

【0727】

164.5 mgの2-(5-アゼチジン-3-イル-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-6-メチルピリジン×2HCl(純度60%)を4.2mLのNMPに溶解する。0.16mLのトリエチルアミンを添加後、反応混合物を1時間攪拌する。350mgの2-シクロプロピル-4-[6-(4-フルオロフェニル)-[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(純度50%)と0.05mLの酢酸を加える。反応混合物を室温で一晩攪拌する。113.8 mg(0.54 mmol)のNaBH(OAc)₃を少しづつ加え、反応混合物を室温で18時間攪拌する。通常の後処理とクロマトグラフィー後、167 mg(58.3%)の所望の生成物が得られる。

20

MS(CI, M+1): 558.

¹H-NMR(400 MHz CDCl₃): 8.61(s, 1H)、7.98(d, 1H)、7.69-7.77(m, 1H)、7.35-7.45(m, 2H)、7.10-7.32(m, 5H)、7.00-7.10(m, 2H)、3.90-4.02(m, 1H)、3.68-3.85(m, 4H)、3.48-3.60(m, 2H)、2.20-2.30(m, 1H)、1.23-1.32(m, 2H)、1.10-1.20(2H)。

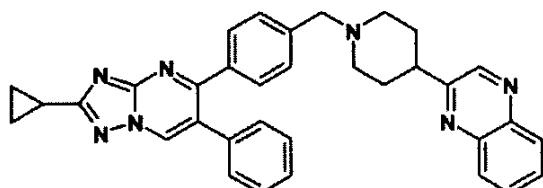
【0728】

実施例40.0:2-{1-[4-(2-シクロプロピル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-キノキサリン

【0729】

30

【化149】



【0730】

40

125.3 mg(0.59 mmol)の2-ピペリジン-4-イルキノキサリンを5.2mLのNMPに溶解する。0.2mLのトリエチルアミンを添加後、反応混合物を1時間攪拌する。200 mg(0.59 mmol)の4-(2-シクロプロピル-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(中間体例4.0)と0.06mLの酢酸を加える。反応混合物を室温で一晩攪拌する。137 mg(0.65 mmol)のNaBH(OAc)₃を少しづつ加え、反応混合物を室温で4時間攪拌する。飽和NaHCO₃を反応混合物に加え、沈殿物をろ別し、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)により精製して。157.8 mg(47.5%)の純粋な生成物が得られる。

MS(ES+, M+1): 538.

50

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.80 (s, 1H)、8.68 (s, 1H)、8.00-8.10 (m, 2H)、7.68-7.80 (m, 2H)、18.7.50 (m, 9H)、3.58 (s, 2H)、2.90-3.10 (m, 3H)、1.93-2.29 (m, 7H)、1.20-1.32 (m, 2H)、1.09-1.20 (2H)。

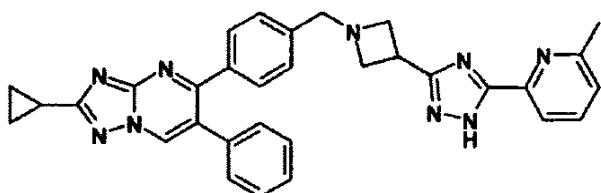
【0731】

実施例41.0: 2 - シクロプロピル - 5 - (4 - {3 - [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] - アゼチジン - 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

【0732】

【化150】

10



【0733】

20

この化合物は、実施例40.0と同様に調製される。211.6 mgの2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 6 - メチルピリジン × 2 HCl (純度60%)を250 mg (0.73 mmol)の4 - (2 - シクロプロピル - 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 (中間体例4.0)と反応させる。通常の後処理と精製後、97 mg (23.3%)の所望の化合物が得られる。

MS (CI, M+1): 540.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.62 (s, 1H)、7.98 (d, 1H)、7.66-7.78 (m, 1H)、7.10-7.48 (m, 10H)、3.85-4.01 (m, 1H)、3.65-3.84 (m, 4H)、3.43-3.59 (m, 2H)、2.18-2.30 (m, 1H)、1.20-1.32 (m, 2H)、1.09-1.20 (2H)。

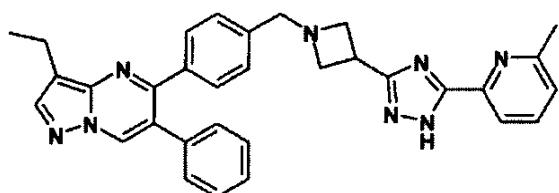
30

【0734】

実施例42.0: 3 - エチル - 5 - (4 - {3 - [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] - アゼチジン - 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

【0735】

【化151】



40

【0736】

3.65 mLのNMP中の142 mg (0.43 mmol)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) - ベンズアルデヒドと314 mg (0.65 mmol, 純度約60%)の2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - 2 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 6 - メチル - ピリジン塩酸塩を、0.146 mLのトリエチルア

50

ミンと0.045mLの酢酸で処理し、室温で一晩攪拌した。混合物を101mgのトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムで処理し、室温で一晩攪拌した。反応物をDCMと飽和炭酸水素ナトリウム溶液とんで分配し、有機相を乾燥し、真空下で濃縮し、分取逆相HPLCにより精製して、ギ酸が混入した49mgの標題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) : 14.32 (br s), 9.00 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H), 7.18-7.30 (m, 10H), 3.71 (m, 1H), 3.55-3.58 (m, 4H), 2.77 (q, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.27 (t, 3H) ppm [2H 溶媒のために不明瞭なアセチジンから]。

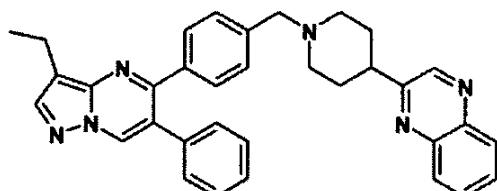
【0737】

実施例42.1:2-[1-[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)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル]-キノキサリン

10

【0738】

【化152】



20

【0739】

標題化合物は実施例42.0と同様にして、適切なアミン中間体による還元アミノ化により調製された。

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 9.01 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98-8.04 (m, 2H), 7.73-7.81 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 9H), 3.49 (s, 2H), 2.89-3.01 (m, 3H), 2.77 (q, 2H), 2.05-2.12 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 4H), 1.28 (t, 3H) ppm。

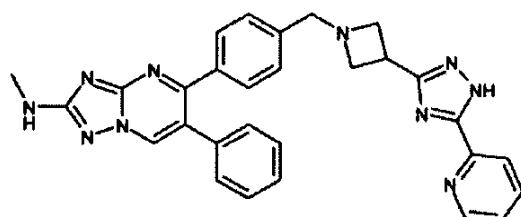
【0740】

実施例43.0:メチル-(6-フェニル-5-{4-[3-(5-ピリジン-2-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-アセチジン-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-イル)-アミン

30

【0741】

【化153】



40

【0742】

標題化合物は実施例42.0と同様にして、適切なアルデヒドとアミン中間体を用いる還元アミノ化により調製された。粗生成物を分取HPLCにより精製すると、ギ酸が混入した標題化合物が得られた。

UPLC-MS: RT = 1.38 min; m/z = 515.65.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) : 14.43 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.17-7.30 (m, 9H), 6.90 (q, 1H),

50

3.75 (m, 1H)、3.60-3.67 (m, 4H)、(2H 溶媒のために不明瞭)、2.83 (d, 3H) ppm。

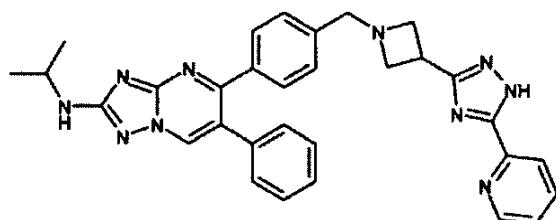
【0743】

実施例 43.1 : イソプロピル - (6 - フェニル - 5 - { 4 - [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1H - [1,2,4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 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 - イル) - アミン

【0744】

【化154】

10



【0745】

標題化合物は実施例 42.0 と同様にして、適切なアルデヒドとアミン中間体を用いる還元アミノ化により調製された。粗生成物を分取 HPLC により精製すると、ギ酸が混入した標題化合物が得られた。

20

UPLC-MS: RT = 0.91 min; m/z = 543.68;

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 14.36 (br s)、9.00 (s, 1H)、8.63 (d, 1H)、8.02 (d, 1H)、7.91 (t, 1H)、7.44 (t, 1H)、7.17-7.29 (m, 9H)、6.89 (d, 1H)、3.79-3.90 (m, 1H)、3.67-3.77 (m, 1H)、3.55-3.59 (m, 4H)、3.30 (m, 2H partially 溶媒のために不明瞭)、1.17 (d, 6H) ppm。

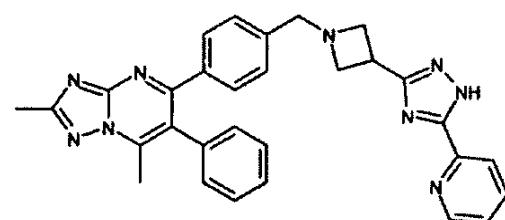
【0746】

実施例 44.0 : 2,7 - ジメチル - 6 - フェニル - 5 - { 4 - [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1H - [1,2,4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 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

【0747】

【化155】



40

【0748】

標題化合物は実施例 42.0 と同様にして、適切なアルデヒドとアミン中間体を用いる還元アミノ化により調製された。粗生成物を分取 HPLC により精製すると、ギ酸が混入した標題化合物が得られた。

UPLC-MS: RT = 0.77 min; m/z = 512.5 (ES-);

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 14.31 (br s)、8.63 (d, 1H)、8.01 (d, 1H)、7.91 (t, 1H)、7.44 (m, 1H)、7.32-7.34 (m, 3H)、7.19-7.22 (m, 4H)、7.12 (d, 2H)、3.71 (m, 1H)、3.52-3.57 (m, 4H)、3.27 (m, 2H 一部は溶媒のために不明瞭)、2.53 (s, 3H)、2.52 (s, 3H) ppm。

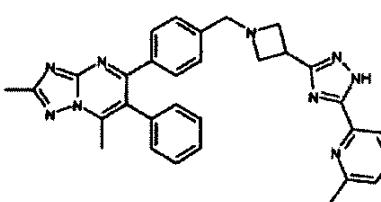
50

【0749】

以下の実施例は実施例44.0と同様にして、適切なアルデヒドとアミン中間体を用いる還元アミノ化により調製された。

【0750】

【表6】

実施例	構造／名称	分析データ
44.1	 2,7-ジメチル-5-{4-[{3-[5-(6-メチル-2-ピリジルメチル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]メチル}-1H-[1,2,4]トリアゾル-1-イルメチル}-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン	UPLC-MS: RT=0.81 min; m/z=526.6 (ES-); ¹ H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : δ 14.20 (br s)、7.75-7.83 (m, 2H)、7.28-7.35 (m, 4H)、7.18-7.22 (m, 4H)、7.12 (d, 2H), 3.70 (m, 1H)、3.52-3.57 (m, 4H), 3.27 (m, 2H 一部は溶媒のために不明瞭), 2.53 (s, 3H), 2.52 (m, 6H) ppm

10

20

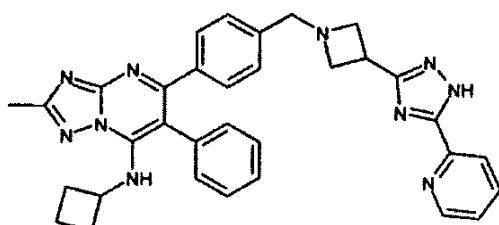
【0751】

実施例45.0：シクロブチル-(2-メチル-6-フェニル-5-{4-[3-(5-ピリジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-アゼチジン-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-イル)-アミン

【0752】

【化156】

30



40

【0753】

標題化合物は実施例42.0と同様にして、適切なアルデヒドとアミン中間体を用いる還元アミノ化により調製された。粗生成物をBiotage (登録商標) Flash-NH₂カラムのクロマトグラフィー(勾配溶出: 100% CH₂Cl₂ - 90% CH₂Cl₂/EtOH)により精製すると標題化合物が得られた。

UPLC-MS: RT = 0.99 min; m/z = 567.67 (ES-);

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) : 14.36 (br s)、8.63 (d, 1H)、8.02 (d, 1H)、7.91 (t, 1H)、7.45 (m, 1H)、7.25-7.29 (m, 4H)、7.18-7.20 (m, 2H)、7.05 (m, 4H)、3.61-3.71 (m, 2H)、3.50-3.53 (m, 4H)、3.24 (t, 2H) 1 (s, 3H 溶媒のために不

50

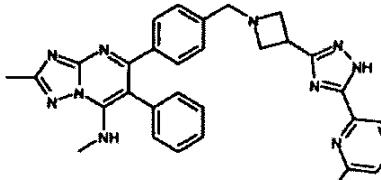
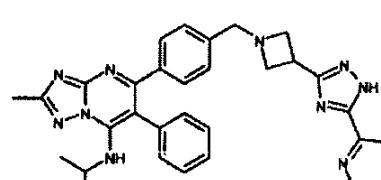
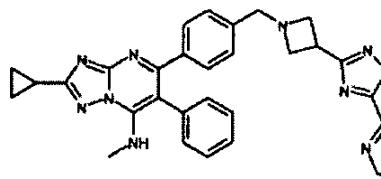
明瞭)、1.93-2.03(m, 2H)、1.67-1.74(m, 2H)、1.39-1.46(m, 1H)、1.06-1.16(m, 1H) ppm。

【 0 7 5 4 】

以下の実施例は、実施例 4 5 . 1 と 4 5 . 3 は分取逆相 H P L C により精製された以外は、実施例 4 5 . 0 と同様に適切なアルデヒドとアミン中間体を用いる還元アミノ化により調製された。

【 0 7 5 5 】

【表7】

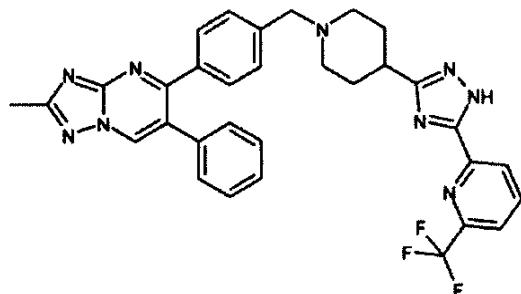
実施例	構造/名称	分析データ
45. 1		UPLC-MS: RT=0.76 min; m/z=541.2 (ES-); 10
45. 2		Mp 176.8°C UPLC-MS: RT=0.95 min; m/z=555.59 (ES-); ¹ H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : δ 14.38 (br s)、8.63 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 5H), 7.03-7.09 (m, 4H), 6.63 (d, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.50-3.54 (m, 5H), 3.25 (m, 2H 一部は溶媒のために不明瞭), (s, 3H 一部は溶媒のために不明瞭), 0.95 (d, 6H) ppm 20
45. 3		UPLC-MS: RT=0.81 min; m/z=555.5; ¹ H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : δ 14.41 (br s)、8.63 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.56 (q, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 5H), 7.02-7.08 (m, 4H), 3.69 (m, 1H), 3.50-3.54 (m, 4H), (d, 3H 溶媒のために不明瞭), (m, 2H 一部は溶媒のために不明瞭), 2.06-2.14 (m, 1H)、0.95-1.05 (m, 2H) ppm 30

【0756】

実施例 46. 0 : 2 - メチル - 6 - フェニル - 5 - (4 - { 4 - [5 - (6 - トリフルオロメチル - 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

【0757】

【化157】



10

【0758】

NMP (8.1mL) 中の 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 (300mg, 0.95mmol) と 2 - (5 - ピペリジン - 4 - イル - 2H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン塩酸塩 (662mg, 1.43mmol) の混合物を Et₃N (0.32mL) で、次に AcOH (98μL) 処理し、混合物を室温で一晩攪拌した。 NaBH(OAc)₃ (222mg) を加え、混合物を3時間攪拌した。混合物を CH₂Cl₂ と飽和 NaHCO₃ 水溶液とで分配し、有機相を食塩水で洗浄し真空下で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC により精製して標題化合物が得られる。

20

MS (M+1): 596.41 (ポジティブモード); 594.38 (ネガティブモード)

UPLC-MS: RT = 0.89 min; m/z = 594.2 (ES-);

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 14.09 (br s)、9.31 (s, 1H)、8.27 (d, 1H)、8.16 (t, 1H)、7.90 (d, 1H)、7.22-7.33 (m, 9H)、3.47 (s, 2H)、2.80-2.82 (m, 3H)、2.50 (s, 3H)、2.03-2.08 (m, 2H)、1.91 (m, 2H)、1.72-1.80 (m, 2H) ppm。

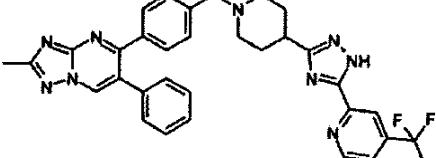
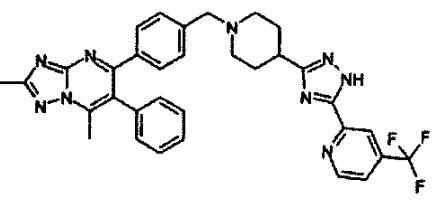
【0759】

以下の実施例は、実施例 46.0 と同様に適切なアルデヒド中間体と適切なアミン中間体とを反応させて調製される。

30

【0760】

【表8】

実施例	構造／名称	分析データ
46. 1	 <p>2-メチル-6-フェニル-5-(4-{4-[5-(4-トリフォルオロメチルピリミジン-2-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-1H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン</p>	UPLC-MS: RT=0.88 min; m/z=594.3 (E-S-); ¹ H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : δ 9.31 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.21-7.33 (m, 9H), 3.47 (s, 2H), 2.79-2.82 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.03-2.10 (m, 2H), 1.91-1.95 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 2H) ppm 10
46. 2	 <p>2,7-ジメチル-6-フェニル-5-(4-{4-[5-(4-トリフォルオロメチルピリミジン-2-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-1H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン</p>	UPLC-MS: RT=0.93 min; m/z=608.6 (E-S-); ¹ H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : δ 8.91 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.32-7.34 (m, 3H), 7.20-7.22 (m, 4H), 7.15 (d, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.76-2.79 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.01-2.06 (m, 2H), 1.90-1.93 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 2H) ppm 20

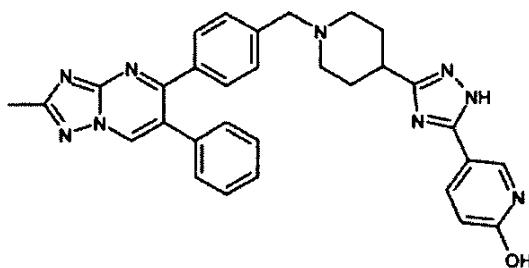
【0761】

実施例 47. 0 : 5 - (5 - {1 - [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) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル} - 2 H - [1 , 2 , 4]トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン - 2 - オール

【0762】

40

【化158】



10

【0763】

CH_2Cl_2 (5 mL) と THF (23 mL) 中の 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 (293 mg, 1 mmol) と 2 - メトキシ - 5 - (5 - ピペリジン - 4 - イル - 2H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン (0.58 g) の混合物を Ti(OZPr)_4 (0.82 mL) で処理し、室温で一晩攪拌した。混合物を NaBH(OAc)_3 (395 mg) で処理し、室温で 2 時間攪拌した。反応物を CH_2Cl_2 と水で希釈し、セライトでろ過した。相を分離し、有機相を食塩水で洗浄した。セライトパッドを MeOH で洗浄し、一緒にした有機物部分を真空下で濃縮した。分取 HPLC により精製して標題化合物を得た。

20

MS ($M+1$): 544 (ポジティブモード); 542 (ネガティブモード)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d6-DMSO): 13.72 & 13.58 (br s, br s)、11.75 (br s)、9.35 (s, 1H)、7.85-7.95 (m, 2H)、7.25-7.36 (m, 9H)、6.41 (d, 1H)、3.49 (s, 2H)、2.67-2.84 (m, 3H)、2.06 (m, 2H)、1.89 (m, 2H)、1.75 (m, 2H)。

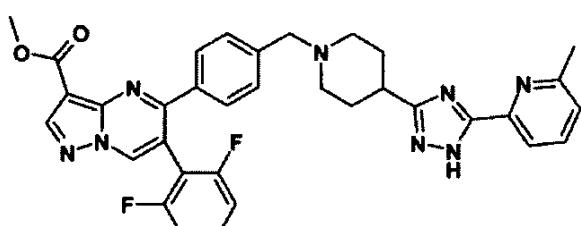
【0764】

実施例 48 . 0 : 6 - (2, 6 - デフルオロフェニル) - 5 - (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) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸メチルエステル

【0765】

30

【化159】



40

【0766】

402 mg (1.27 mmol) の 2 - メチル - 6 - (5 - ピペリジン - 4 - イル - 2H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン × 2HCl を 10 mL の NMP に溶解する。0.43 mL のトリエチルアミンを添加後、反応混合物を 1 時間攪拌する。500 mg (1.27 mmol) の 6 - (2, 6 - デフルオロ - フェニル) - 5 - (4 - ホルミルフェニル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸メチルエステルと 0.13 mL の酢酸を加える。反応混合物を室温で一晩攪拌する。296.3 mg (1.40 mmol) の NaBH(OAc)_3 を少しづつ加え、反応混合物を室温で 5 時間攪拌する。反応混合物を飽和 NaHCO_3 で処理後、沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥する。沈殿物をシリカゲル

50

(ジクロロメタン / メタノール) でクロマトグラフィー後、368.6 mg (44.4 %) の所望の生成物が得られる。

MS (CI, M+1): 621.

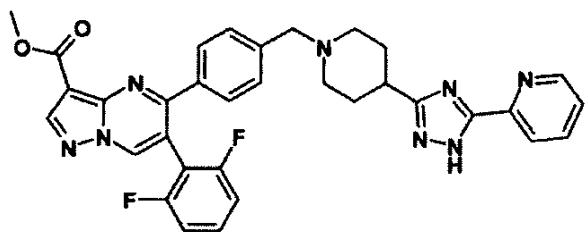
¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 13.65-14.20 (s, 強いbr, 1H)、9.63 (s, 1H)、8.72 (s, 1H)、7.65-7.85 (m, 2H)、7.42-7.59 (m, 1H)、7.06-7.39 (m, 7H)、3.81 (s, 3H)、3.48 (s, 2H)、2.59-2.85 (m, 3H)、2.52 (s, 3H, 一部は溶媒のシグナルの下)、1.62-2.12 (m, 6H)。

【0767】

実施例 48.1 : 6 - (2,6 -ジフルオロフェニル) - 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 - カルボン酸メチルエステル

【0768】

【化160】



10

20

【0769】

標題化合物は実施例 48.0 と同様にして、適切なアミン中間体を用いる還元アミノ化により調製される。

MS (CI, M+1): 607.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 14.32 and 13.82 (br., 1H)、9.65 (s, 1H)、8.72 (s, 1H)、8.62 (br., 1H)、7.80-8.05 (m, 2H)、7.22-7.59 (m, 6H)、7.05-7.22 (m, 2H)、3.81 (s, 3H)、3.48 (s, 2H)、2.65-2.89 (m, 3H)、1.98-2.12 (m, 2H)、1.82-1.98 (m, 2H)、1.63-1.82 (m, 2H)。

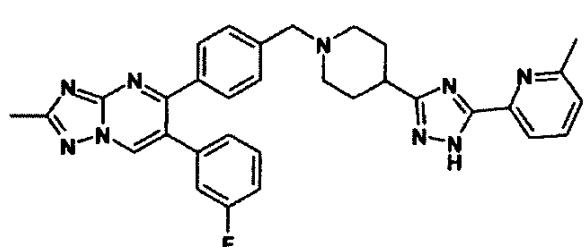
30

【0770】

実施例 49.0 : 6 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 5 - (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) - [1,2,4] トリアゾロ [1,5 - a] ピリミジン

【0771】

【化161】



40

【0772】

50

323mg (1.02mmol) の 2 - メチル - 6 - (5 - ピペリジン - 4 - イル - 2H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピペリジン × 2 HC 1 を 8.8mL の NMP に溶解する。0.34mL のトリエチルアミンを添加後、反応混合物を 2 時間攪拌する。340mg (1.02mmol) の 4 - [6 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5 - イル] - ベンズアルデヒドと 0.1mL の酢酸を加える。反応混合物を室温で一晩攪拌する。251mg (1.12mmol) の NaBH(OAc)₃ を少しづつ加え、反応混合物を室温で 6 時間攪拌する。反応混合物を飽和 NaHCO₃ で処理する。沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥する。分取 HPLC により精製後、13.2mg (2.3%) の所望の生成物が得られる。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) : 9.40 (s, 1H)、7.68-7.87 (m, 2H)、7.00-7.40 (m, 9H)、3.50 (s, 2H)、2.62-2.90 (m, 3H)、2.52 (s, 3H, 溶媒のシグナルの下)、2.48 (s, 3H, 溶媒のシグナルの下)、1.98-2.12 (m, 2H)、1.82-1.98 (m, 2H)、1.67-1.82 (m, 2H)。
10

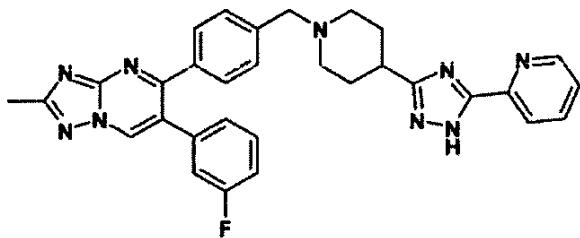
【0773】

実施例 49.1 : 6 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 5 - {4 - [4 - (5 - ピペリジン - 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] ピリミジンホルメート

【0774】

【化162】

20



30

【0775】

標題化合物は実施例 49.0 と同様にして、適切なアミン中間体を用いる還元アミノ化により調製される。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) : 14.30 (br., 1H)、9.48 (s, 1H)、8.62 (d, 1H)、8.13 (ホルメート)、7.99 (d, 1H)、7.82-7.95 (m, 1H)、7.01-7.49 (m, 9H)、3.50 (s, 2H)、2.67-2.88 (m, 3H)、2.52 (s, 3H), 1.98-2.12 (m, 2H)、1.82-1.98 (m, 2H)、1.67-1.82 (m, 2H)。

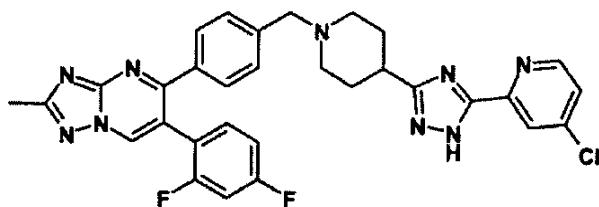
【0776】

実施例 50.0 : 5 - (4 - {4 - [5 - (4 - クロロピペリジン - 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 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン
40

【0777】

40

【化163】



10

【0778】

192 mg (0.57 mmol) の 4 - クロロ - 2 - (5 - ピペリジン - 4 - イル - 2 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン × 2 HCl を 4.8 mL の NMP に溶解する。0.19 mL のトリエチルアミンを添加後、反応混合物を 1 時間攪拌する。200 mg (0.57 mmol) の 4 - [6 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5 - イル] - ベンズアルデヒドと 0.06 mL の酢酸を加える。反応混合物を室温で一晩攪拌する。133 mg (0.63 mmol) の NaBH(OAc)₃ を少しずつ加え、反応混合物を室温で 5 時間攪拌する。反応混合物を飽和 NaHCO₃ で処理する。沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥する。沈殿物をシリカゲル (ジクロロメタン / メタノール) でクロマトグラフィー後、99.1 mg (27.6%) の所望の生成物が得られる。

MS (Cl, M+1): 598.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.70 (s, 1H)、8.59 (d, 1H)、8.20 (d, 1H)、7.13-7.43 (m, 6H)、6.73-6.98 (m, 2H)、3.53 (s, 2H)、2.80-3.01 (m, 3H)、2.69 (s, 3H)、1.75-2.22 (m, 6H, 一部は溶媒の水シグナルの下)。

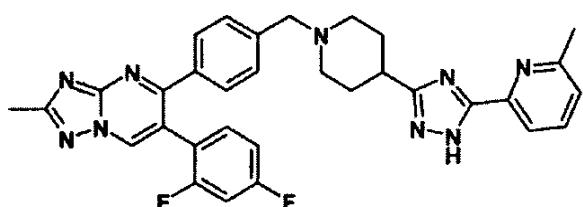
【0779】

実施例 50. 1 : 6 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチル - 5 - {4 - [5 - (6 - メチルピリジン - 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

30

【0780】

【化164】



40

【0781】

180 mg (0.57 mmol) の 2 - メチル - 6 - (5 - ピペリジン - 4 - イル - 2 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン × 2 HCl を 4.8 mL の NMP に溶解する。0.19 mL のトリエチルアミンを添加後、反応混合物を 1 時間攪拌する。200 mg (0.57 mmol) の 4 - [6 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5 - イル] - ベンズアルデヒドと 0.06 mL の酢酸を加える。反応混合物を室温で一晩攪拌する。133 mg (0.63 mmol) の NaBH(OAc)₃ を少しずつ加え、反応混合物を室温で 5 時間攪拌する。反応混合物を飽和 NaHCO₃ で処理する。沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥する。沈殿物をシリカゲ

50

ル(ジクロロメタン/メタノール)でクロマトグラフィー後、99.7 mg (28.7%) の所望の生成物が得られる。

MS (CI, M+1): 578.

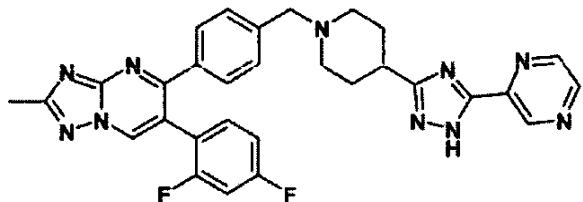
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.70 (s, 1H)、7.95 (d, 1H)、7.63-7.75 (m, 1H)、7.33-7.43 (m, 2H)、7.10-7.33 (m, 4H)、6.78-6.98 (m, 2H)、3.53 (s, 2H)、2.78-3.00 (m, 3H)、2.70 (s, 3H)、2.58 (s, 3H)、1.75-2.22 (m, 6H, 一部は溶媒の水シグナルの下)。

【0782】

実施例 50.2 : 6 - (2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-5-[4-{4-(5-ピラジン-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
10

【0783】

【化165】



20

【0784】

標題化合物は実施例 50.0 と同様にして、適切なアミン中間体を用いる還元アミノ化により調製される。

MS (CI, M+1): 565.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.40 (s, 1H)、8.70 (s, 1H)、8.58-8.69 (m, 2H)、7.32-7.42 (m, 2H)、7.15-7.31 (m, 3H)、6.78-6.96 (m, 2H)、3.52 (s, 2H)、2.83-3.02 (m, 3H)、2.71 (s, 3H)、1.89-2.21 (m, 6H, 一部は溶媒の水シグナルの下)。

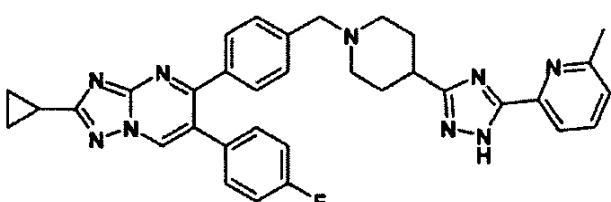
30

【0785】

実施例 51.0 : 2 - シクロプロピル-6 - (4 - フルオロフェニル)-5 - (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) - [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン
5 - a]ピリミジン

【0786】

【化166】



40

【0787】

154 mg (0.49 mmol) の 2 - メチル - 6 - (5 - ピペリジン - 4 - イル - 2H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン × 2 HC 1 を 4.2 mL の NMP に溶解する。0.16 mL のトリエチルアミンを添加後、反応混合物を 1 時間攪拌する。350 mg
50

(純度 50%) の 2-シクロプロピル-4-[6-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]-ベンズアルデヒドと 0.05 mL の酢酸を加える。反応混合物を室温で一晩攪拌する。113 mg (0.54 mmol) の NaBH(OAc)₃ を少しづつ加え、反応混合物を室温で 18 時間攪拌する。反応混合物を飽和 NaHCO₃ で処理し、20 分間攪拌する。沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥する。沈殿物をシリカゲル (ジクロロメタン / メタノール) でクロマトグラフィー後、192.2 mg (63.8%) の所望の生成物が得られる。

MS (Cl , M+1) : 586.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.63 (s, 1H)、7.97 (d, 1H)、7.68-7.75 (m, 1H)、7.38-7.46 (m, 2H)、7.12-7.32 (m, 5H)、6.98-7.10 (m, 2H)、3.55 (s, 2H)、2.80-3.02 (m, 3H)、2.61 (s, 3H)、1.80-2.30 (m, 7H, 一部は溶媒の水シグナルの下)、1.20-1.32 (m, 2H)、1.08-1.20 (m, 2H)。

[0 7 8 8]

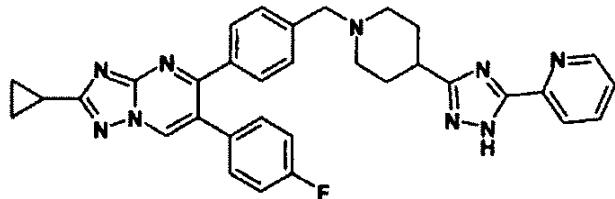
実施例 5 1 . 1 : 2 - シクロプロピル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - { 4 - [4 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

[0 7 8 9]

【化167】

10

20



【 0 7 9 0 】

標題化合物は実施例 5.1 . 0 と同様にして、適切なアミン中間体を用いる還元アミノ化により調製される。

MS (Cl , M+1) : 572.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.68 (d, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.18 (d, 1H)、7.83 (dd, 1H)、7.31-7.48 (m, 3H)、7.21-7.31 (m, 2H)、7.10-7.21 (m, 2H)、6.96-7.10 (m, 2H)、3.53 (s, 2H)、2.80-3.05 (m, 3H)、1.85-2.30 (m, 7H, 一部は溶媒の水シグナルの下)、1.20-1.32 (m, 2H)、1.08-1.20 (m, 2H)。

【 0 7 9 1 】

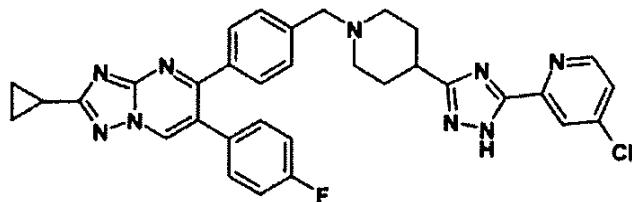
実施例 5 1 . 2 : 5 - (4 - { 4 - [5 - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - フェニル) - 2 - シクロプロピル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

【 0 7 9 2 】

30

40

【化168】



10

【0793】

412mgの4-クロロ-2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン×2HClを7.2mLのNMPに溶解する。0.28mLのトリエチルアミンを添加後、反応混合物を1時間攪拌する。600mgの2-シクロプロピル-4-[6-(4-フルオロフェニル)-[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(純度50%)と0.09mLの酢酸を加える。反応混合物を室温で一晩攪拌する。191mg(0.92mmol)のNaBH(OAc)₃を少しづつ加え、反応混合物を室温で3日間攪拌する。反応混合物を飽和NaHCO₃で処理し、1時間攪拌後、固体沈殿物は生成しない。200mLのtert-ブチル-メチルエーテルを加え、混合物を1時間攪拌する。分離後、有機相を水で2回洗浄し、乾燥し、溶媒を留去する。水相中に生成物が一部残っているため、この相をtert-ブチル-メチルエーテル(200mLのeach)で2回抽出する。一緒にした有機相を洗浄し乾燥する。溶媒を除去後、残渣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)により精製する。134mg(25.1%)の純粋な生成物と追加の92.5mg(18.2%)のわずかに汚染された生成物が得られる。

MS(CI, M+1): 606.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 8.63(s, 1H)、8.58(d, 1H)、8.20(d, 1H)、7.30-7.43(m, 3H)、7.21-7.32(m, 2H)、7.13-7.21(m, 2H)、6.99-7.10(m, 2H)、3.53(s, 2H)、2.82-3.01(m, 3H)、1.80-2.30(m, 7H, 一部は溶媒の水シグナルの下)、1.20-1.30(m, 2H)、1.10-1.20(m, 2H)。

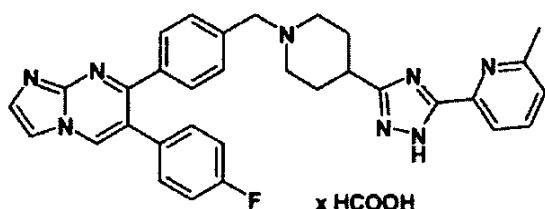
20

【0794】

実施例52.0: 6-(4-フルオロフェニル)-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)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジンホルムート

【0795】

【化169】



30

【0796】

219mg(0.69mmol)の2-メチル-6-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン×2HClを5.4mLのNMPに溶解する。0.2mLのトリエチルアミンを添加後、反応混合物を1時間攪拌する。200mg(0.63mmol)の4-[6-(4-フルオロフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリ

40

50

ミジン - 7 - イル] - ベンズアルデヒドと 0.06 mL の酢酸を加える。反応混合物を室温で一晩攪拌する。147 mg (0.69 mmol) の NaBH(OAc)₃ を少しづつ加え、反応混合物を室温で 18 時間攪拌する。反応混合物を飽和 NaHCO₃ で処理し、20 分間攪拌する。沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥する。233 mg (62.6%) の所望の生成物が得られる。この物質の 100 mg を HPLC によりさらに精製して、74.3 mg の標題化合物がホルメートとして得られる。

MS (Cl , M+1) : 545.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, d6-DMSO) : 9.02 (s, 1H)、8.12 (s, 1H, ホルメート)、7.90 (d, 1H)、7.70-7.85 (m, 3H)、7.10-7.38 (m, 9H)、3.60 (s, 2H)、2.68-2.98 (m, 3H)、2.53 (s, 3H)、2.12-2.35 (m, 2H)、1.89-2.03 (m, 2H)、1.70-1.89 (m, 2H)。

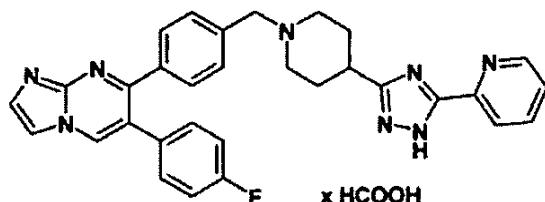
10

[0 7 9 7]

実施例 5 2 . 1 : 6 - (4 - フルオロフェニル) - 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 } - イミダゾ「 1 , 2 - a 1 ピリミジンホルムエート

[0 7 9 8]

【化 170】



20

[0 7 9 9]

標題化合物は実施例 5.2 . 0 と同様にして、適切なアミン中間体を用いる還元アミノ化により調製される。

MS (Cl, M+1); 531.

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 9.02 (s, 1H)、8.62 (d, 1H)、8.10 (s, 1H, ホルメート)、8.01 (d, 1H)、7.85-7.96 (m, 2H)、7.79 (d, 1H)、7.43 (br., 1H)、7.10-7.35 (m, 8H)、3.58 (S1 2H)、2.69-2.93 (m, 3H)、2.09-2.29 (m, 2H)、1.89-2.03 (m, 2H)、1.70-1.89 (m, 2H)。

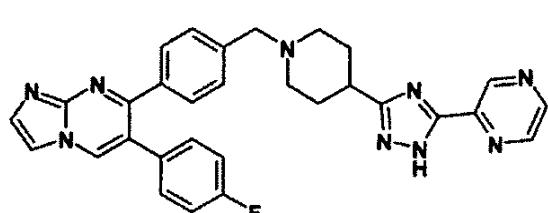
30

[0 8 0 0]

実施例 5 2 . 2 : 6 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - { 4 - [4 - (5 - ピラジン - 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 } - イミダゾ「 1 , 2 - a 」ピリミジン

[0 8 0 1]

【化 171】



40

[0 8 0 2]

標題化合物は実施例 5-2-9 と同様にして、適切なアミン中間体を用いる還元アミノ化

50

により調製される。

MS (CI1 M+1): 532。

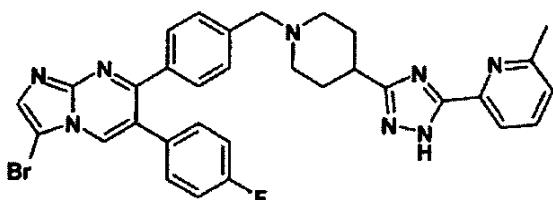
¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 9.19 (d, 1H)、9.01 (s, 1H)、8.59-8.72 (m, 2H)、7.89 (d, 1H)、7.75 (d, 1H)、7.11-7.38 (m, 8H)、3.49 (s, 2H)、2.71-2.93 (m, 3H)、1.68-2.19 (m, 6H)。

【0803】

実施例53.0: 3 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 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) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン

【0804】

【化172】



10

20

【0805】

133 mg (0.24 mmol) の 6 - (4 - フルオロフェニル) - 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) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジンを 2.5 mL のクロロホルムに溶解する。65.2 mg (0.37 mmol) の N - ブロモスクシンイミドを添加後、反応混合物を 3 時間加熱還流する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ジクロロメタン / メタノール）により精製して、97.5 mg (60.8%) の所望の生成物を得る。

MS (ES+, M+1): 623 / 625。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.31 (s, 1H)、7.96 (d, 1H)、7.85 (s, 1H)、7.65-7.75 (m, 1H)、7.32-7.44 (m, 2H)、7.12-7.32 (m, 5H)、6.98-7.11 (m, 2H)、3.53 (s, 2H)、2.79-3.01 (m, 3H)、2.59 (s, 3H)、1.88-2.28 (m, 6H)。

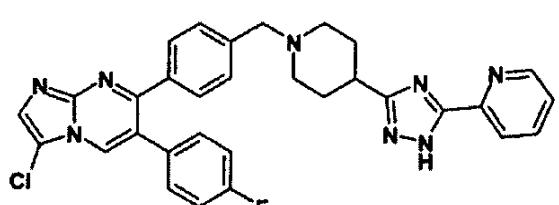
30

【0806】

実施例53.1: 3 - クロロ - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 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

【0807】

【化173】



40

【0808】

標題化合物は実施例53.0と同様にして、適切な出発物質とN - クロロスクシンイミドとの反応により調製される。

50

MS (CI, M+1): 565 / 567。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.68 (d, 1H)、8.30 (s, 1H)、8.15 (d, 1H)、7.72-7.90 (m, 2H)、6.90-7.49 (m, 9H)、3.68 (s, 2H)、2.80-3.11 (m, 3H)、1.91-2.40 (m, 6H)。

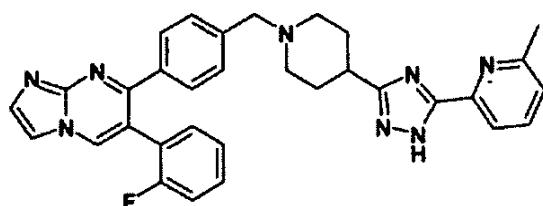
【0809】

実施例54.0: 6-(2-フルオロフェニル)-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)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン

【0810】

【化174】

10



【0811】

20

398.6 mg (1.26 mmol) の 2 - メチル - 6 - (5 - ピペリジン - 4 - イル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン × 2 H C l を 10.9 mL の N M P に溶解する。0.42 mL の トリエチルアミンを添加後、反応混合物を 1 時間攪拌する。400 mg (1.26 mmol) の 4 - [6 - 2 - フルオロフェニル] - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル] - ベンズアルデヒドと 0.13 mL の 酢酸を加える。反応混合物を 室温で一晩攪拌する。293.9 mg (1.39 mmol) の NaBH(OAc)₃ を 少しづつ 加え、反応混合物を 室温で 22 時間攪拌する。反応混合物を 飽和 NaHCO₃ で 处理し、60 分間攪拌する。沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥し、HPLC により 精製して、139.1 mg (19.3%) の 標題化合物を得る。

MS (CI1 M+1): 545.

30

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.45 (s, 1H)、7.83-8.01 (m, 2H)、7.65-7.78 (m, 1H)、7.61 (S1 1H)、6.98-7.50 (m, 9H)、3.53 (s, 2H)、2.80-3.05 (m, 3H)、2.62 (s, 3H)、1.85-2.25, (m, 6H)。

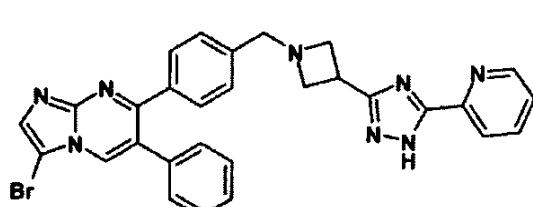
【0812】

実施例55.0: 3 - プロモ - 6 - フェニル - 7 - { 4 - { 3 - [5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン

【0813】

【化175】

40



【0814】

143 mg (0.3 mmol) の 6 - フェニル - 7 - { 4 - { 3 - [5 - (ピリジン - 2 - イ

50

ル) - 1H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - i - イルメチル] - フェニル} イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジンを 1.1 . 8 mL のクロロホルムに溶解する。 57 . 8 mg (0 . 3 mmol) の N - プロモスクシンイミドを加え、反応混合物 1 時間加熱還流する。溶媒を留去し、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離液：ジクロロメタン / メタノール) により精製する。 19 . 1 mg (10 %) の純粋な化合物と 75 . 8 mg (41 %) のわずかに汚染された生成物が得られる。

MS (ES+, M+1): 563 / 565.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.69 (d, 1H) 、 8.36 (s, 1H) 、 8.19 (d, 1H) 、 7.80-7.92 (m, 2H) 、 7.12-7.49 (m, 9H) 、 3.92-4.08 (m, 1H) 、 3.70-3.91 (m, 4H) 、 3.52-3.65 (m, 2H).

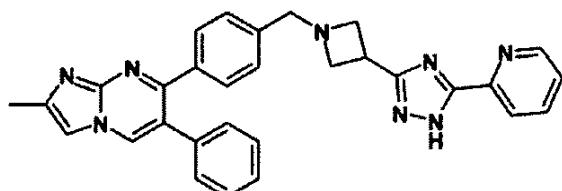
10

【 0815 】

実施例 56 . 0 : 2 - メチル - 6 - フェニル - 7 - { 4 - { 3 - [5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フェニル} - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン

【 0816 】

【 化 176 】



20

【 0817 】

418 . 6 mg (1 . 53 mmol) の 2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン × 2 HC 1 を 1.2 mL の NMP に溶解する。 0 . 43 mL (3 . 05 mmol) のトリエチルアミンを添加後、反応混合物を 1 時間攪拌する。 435 mg (1 . 38 mmol) の 4 - (2 - メチル - 6 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) - ベンズアルデヒドと 0 . 19 mL の酢酸を加える。反応混合物を室温で一晩攪拌する。 706 . 1 mg (3 . 33 mmol) の NaBH(OAc)₃ を少しづつ加え、反応混合物を室温で週末中攪拌する。反応混合物を飽和 NaHCO₃ で処理し、2 時間攪拌する。沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥し、クロマトグラフィー (シリカゲル、溶離液：ジクロロメタン / メタノール) により精製して、 182 . 1 mg (24 %) の標題化合物が得られる。

30

MS (ES+, M+1): 499.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) : 8.90 (s, 1H) 、 8.64 (d, 1H) 、 8.02 (d, 1H) 、 7.91 (br., 1H) 、 7.47 (br., 1H) 、 7.12-7.38 (m, 10H) 、 3.72 (br., 1H) 、 3.53-3.68 (m, 4H) 、 3.25-3.40 (m, 2H, 溶媒の水シグナルの下) 、 2.39 (s, 3H).

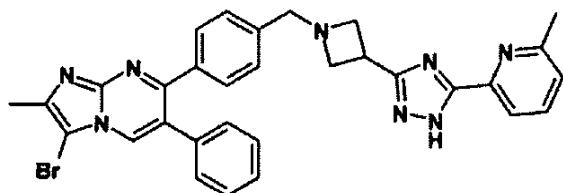
40

【 0818 】

実施例 57 . 0 : 3 - プロモ - 2 - メチル - 7 - { 4 - { 3 - [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) - アゼチジン - 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

【 0819 】

【化177】



10

【0820】

5.0 mg (0.098 mmol) の 2 - メチル - 7 - { 4 - { 3 - [5 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - 6 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジンを 3.9 mL のクロロホルムに溶解する。 19.1 mg (0.11 mmol) の N - プロモスクシンイミドを加え、反応混合物を 1 時間加熱還流する。 溶媒を留去し、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離液：ジクロロメタン / メタノール) により精製する。 19.1 mg (31.5 %) の所望の化合物が得られる。

MS (ES+, M+1): 591 / 593.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.49 (s, 1H)、7.74-7.88 (br., 2H)、7.18-7.38 (m, 1OH)、3.50-3.80 (m, 5H)、3.23-3.90 (m, 2H, 溶媒の水シグナルの下)、2.52 (s, 3H)、2.40 (s, 3H)。

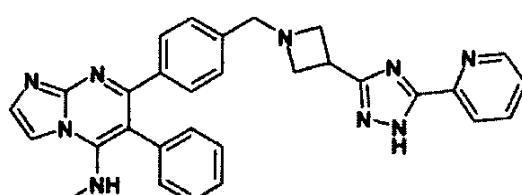
20

【0821】

実施例 58.0 : メチル - (6 - フェニル - 7 - { 4 - { 3 - [5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - イル) - アミン

【0822】

【化178】



30

【0823】

25.7 mg (0.94 mmol) の 2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン × 2 HCl を 7.3 mL の NMP に溶解する。 0.26 mL (1.88 mmol) のトリエチルアミンを添加後、反応混合物を 1 時間攪拌する。 28.0 mg (0.85 mmol) の 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) - ベンズアルデヒドと 0.12 mL (2.05 mmol) の酢酸を加える。 反応混合物を室温で 24 時間攪拌する。 46.9 mg (2.2 mmol) の NaBH(OAc)₃ を少しづつ加え、反応混合物を室温で一晩攪拌する。 反応混合物を飽和 NaHCO₃ で処理する。 沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥し、クロマトグラフィー (シリカゲル、溶離液：ジクロロメタン / メタノール) により精製して、16.3 mg (33.5 %) の所望の標題化合物が得られる。

MS (ES+, M+1): 514.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 14.45 (br., 1H)、8.63 (br., 1H)、8.02 (d, 1H)、7.

50

85-8.00 (br. with d, 2H)、7.60 (d, 1H)、7.48 (br., 1H)、7.13-7.22 (m, 5H)、6.99-7.13 (m, 4H)、3.69 (br., 1H)、3.45-3.60 (m, 4H)、3.20-3.35 (m, 2H, 溶媒の水シグナルの下)、2.32 (d, 3H)。

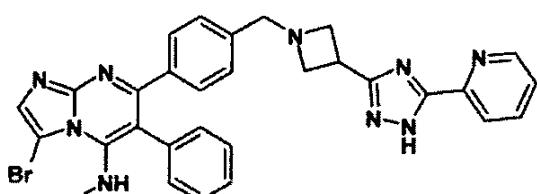
【0824】

実施例 59.0 : (3 - ブロモ - 6 - フェニル - 7 - { 4 - { 3 - [5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - イル) - メチルアミン

【0825】

【化179】

10



【0826】

50 mg (0 . 0 9 7 mmol) のメチル - (6 - フェニル - 7 - { 4 - { 3 - [5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - イル) - アミンを 3 . 9 mL のクロロホルムに溶解する。 19 . 1 mg (0 . 1 1 mmol) の N - ブロモスクシンイミドを加え、反応混合物 1 時間加熱還流する。 溶媒を留去し、残渣をクロマトグラフィー - (シリカゲル、溶離液：ジクロロメタン / メタノール) により精製する。 15 mg (24 . 7 %) の所望の化合物が得られる。

MS (ES-) : 590 / 592.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.65 (d, 1H)、8.10 (d, 1H)、7.92 (m, 1H)、7.68 (s, 1H)、7.42-7.49 (m, 1H)、7.12-7.28 (m, 9H)、3.82-3.91 (m, 1H)、3.65-3.78 (m, 4H)、3.50-3.60 (m, 2H)、2.42 (s, 3H)。

20

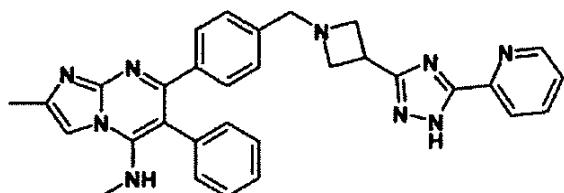
30

【0827】

実施例 60.0 : メチル - (2 - メチル - 6 - フェニル - 7 - { 4 - { 3 - [5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - イル) - アミン

【0828】

【化180】



40

【0829】

237 . 8 mg (0 . 8 7 mmol) の 2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン × 2 HCl を 6 . 8 mL の NMP に溶解する。 0 . 2 4 mL (1 . 7 4 mmol) のトリエチルアミンを加え、反応混合物を 1 時間攪拌する。 270 mg (0 . 7 9 mmol) の 4 - (2 - メチル - 5 - メチルアミノ - 6 - フェニル - イミダゾ [1

50

, 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) - ベンズアルデヒドと 0 . 11 mL (1 . 89 mmol) の酢酸を加える。反応混合物を室温で 2 日間攪拌する。401 . 1 mg (1 . 89 mmol) の NaBH(OAc)₃を少しづつ加え、反応混合物を室温で 9 日間攪拌する。通常の後処理と HPLC による精製後、29 . 6 mg (7 . 1 %) の所望の標題化合物が得られる。

MS (ES+, M+1): 528.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 8.68 (d, 1H)、8.10 (d, 1H)、7.89-7.98 (m, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.40-7.50 (m, 1H)、7.13-7.30 (m, 9H)、3.82-4.05 (m, 5H)、3.70-3.82 (m, 2H)、2.53 (s, 3H)、2.45 (s, 3H)。

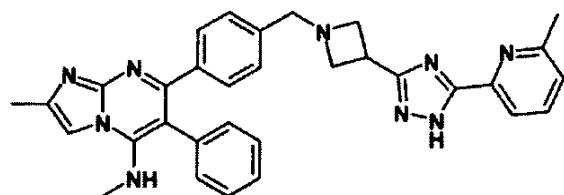
【 0830 】

実施例 61 . 0 : メチル - (2 - メチル - 7 - { 4 - { 3 - [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) - アゼチジン - 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 - 5 - イル) - アミン

10

【 0831 】

【 化 181 】



20

【 0832 】

この化合物は実施例 60 と同様に調製される。416 mg の 2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 6 - メチルピリジン × 2 HC1 (純度 60 %) の代わりに 270 mg (0 . 79 mmol) の 4 - (2 - メチル - 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) - ベンズアルデヒドと使用して、最終的に HPLC による精製後、88 . 3 mg (20 . 7 %) の予測化合物が得られる。

30

MS (ES+, M+1): 542.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 7.89 (d, 1H)、7.80 (dd, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.32 (d, 1H)、7.15-7.29 (m, 9H)、3.88-4.01 (m, 5H)、3.75-3.86 (m, 2H)、2.61 (s, 3H)、2.52 (s, 3H)、2.42 (s, 3H)。

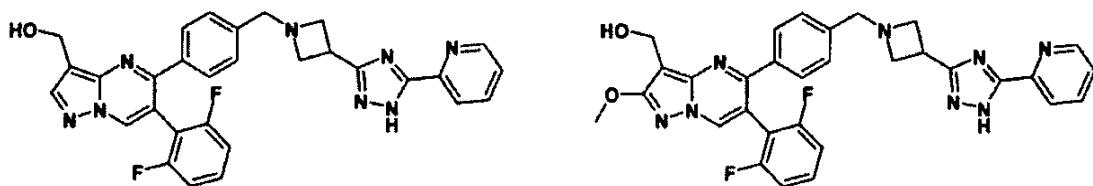
【 0833 】

実施例 62 . 0 及び 63 . 0 : (6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - { 4 - [3 - [5 - ピリジン - 2 - イル - 1H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - メタノール及び (6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 5 - { 4 - [3 - [5 - ピリジン - 2 - イル - 1H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - メタノール

40

【 0834 】

【化182】



10

【0835】

240mg (0.42mmol) の 6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - { 3 - [5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 1 - イルメチル } - フェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸メチルエステル (実施例 28) を 8.3mL のジエチルエーテル / テトラヒドロフランに溶解する。15.7mg (0.42mmol) の LiAlH₄ を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌する。追加の 10mg の LiAlH₄ を加え、攪拌を 5 時間続ける。反応混合物を飽和 NaHCO₃ で処理し、メチル - t e r t - ブチルエーテルで 3 回抽出する。一緒にした有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し、溶媒を留去後、HPLC により精製する。1mg (0.4%) のメタノール - 及び 53.8mg (21.2%) の 2 - メトキシ - メタノール誘導体が得られる。

【0836】

メタノール誘導体 :

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) : 9.01 (s, 1H) 、 8.69 (d, 1H) 、 8.29 (s, 1H) 、 8.09 (d, 1H) 、 7.89-7.98 (m, 1H) 、 7.35-7.50 (m, 4H) 、 7.28-7.34 (m, 2H) 、 6.92-7.05 (m, 2H) 、 4.92 (s, 2H) 、 3.85-3.99 (m, 1H) 、 3.69-3.83 (m, 4H) 、 3.52-3.66 (m, 2H) 。

メトキシ - メタノール誘導体 :

MS (ES+, M+1) : 581。

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : 14.40 (br., 1H) 、 8.65 (d, 1H) 、 8.53 (s, 1H) 、 8.03 (d, 1H) 、 7.85-7.98 (m, 1H) 、 7.78 (s, 1H) 、 7.39-7.50 (m, 1H) 、 7.20-7.35 (m, 1H) 、 7.05-7.20 (m, 4H) 、 6.89-7.01 (m, 2H) 、 4.90 (s, 2H) 、 3.62-3.78 (m with s, 4H) 、 3.50-3.62 (m, 4H) 、 3.20-3.40 (m, 2H), 溶媒の水シグナルは積分に影響を与える)。

30

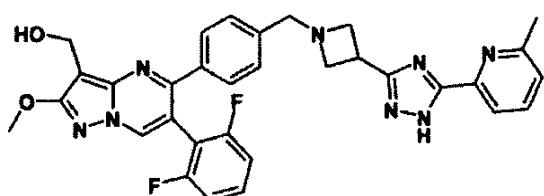
【0837】

実施例 63 . 1 : [6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 5 - (4 - { 3 - [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] - アゼチジン - 1 - イルメチル } - フェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - メタノール

【0838】

【化183】

40



【0839】

50

標題化合物は実施例 63.0 と同様にして、適切なアミン中間体を用いる還元アミノ化により調製される。

MS (ES+, M+1): 595.

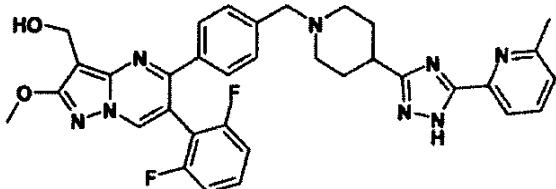
¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 14.30 (br., 1H)、8.55 (s, 1H)、7.71-7.87 (m, 3H)、7.22-7.38 (m, 2H)、7.04-7.21 (m, 4H)、6.90-7.01 (m, 2H)、4.90 (s, 2H)、3.62-3.78 (m, 4H)、3.49-3.60 (m, 4H)、3.20-3.40 (m, 2H, 溶媒の水シグナルの下溶媒の水シグナルは積分に影響を与える)、2.52 (s, 3H)。

【0840】

実施例 63.2: [6-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メトキシ-5-{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]-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-メタノール

【0841】

【化184】



10

20

【0842】

標題化合物は実施例 63.0 と同様にして、適切なアミン中間体を用いる還元アミノ化により調製される。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 14.18 (br, 1H)、8.59 (s, 1H)、7.73-7.83 (m, 3H)、7.22-7.34 (m, 2H)、7.10-7.21 (m, 4H)、6.90-7.00 (m, 2H)、4.92 (s, 2H)、3.70 (s, 3H)、3.40 (s, 2H)、2.68-2-82 (m, 3H)、2.52 (s, 3H, 溶媒のシグナルの下)、1.95-2.08 (m, 2H)、1.83-1.95 (m, 2H)、1.63-1.82 (m, 2H)。

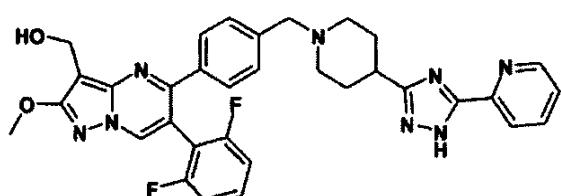
30

【0843】

実施例 63.3: (6-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メトキシ-5-{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-イル)-メタノール

【0844】

【化185】



40

【0845】

標題化合物は実施例 63.0 と同様にして、適切なアミン中間体を用いる還元アミノ化により調製される。

MS (ES+, M+1): 609.

50

¹H-NMR (400 MHz CD₃OD) : 14.33 and 13.82 (br., 1H)、8.55-8.70 (m, 2H)、7.73-8.03 (m, 3H)、7.35-7.52 (m, 1H)、7.21-7.35 (m, 1H)、7.05-7.23 (m, 4H)、6.89-7.01 (m, 2H)、4.92 (s, 2H)、3.69 (s, 3H)、3.42 (s, 2H)、2.68-2.82 (m, 3H)、1.95-2.11 (m, 2H)、1.82-1.95 (m, 2H)、1.64-1.80 (m, 2H)。

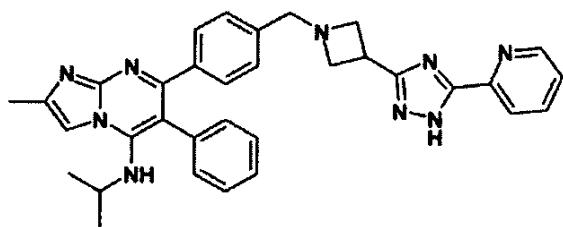
【 0 8 4 6 】

実施例 6 4 . 0 : イソプロピル - (2 - メチル - 6 - フェニル - 7 - { 4 - { 3 - [5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - イル) - アミン

【 0 8 4 7 】

【 化 1 8 6 】

10



20

【 0 8 4 8 】

227.9 mg (0 . 83 mmol) の 2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン × 2 HCl を 6 . 5 mL の NMP に溶解する。0 . 25 mL (1 . 8 mmol) の トリエチルアミンを加え、反応混合物を 1 時間攪拌する。280 mg (0 . 76 mmol) の 4 - (2 - メチル - 5 - イソプロピルアミノ - 6 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) - ベンズアルデヒドと 0 . 08 mL (1 . 36 mmol) の 酢酸を加える。反応混合物を室温で 3 日間攪拌する。176.2 mg (0 . 83 mmol) の NaBH(OAc)₃ を少しづつ加え、反応混合物を室温で 18 時間攪拌する。追加の 88 mg の NaBH(OAc)₃ を加え、攪拌を 26 時間続ける。通常の後処理とカラムクロマトグラフィー及び HPLC による精製後に、4 . 9 mg (1 . 1 %) の所望の標題化合物が得られる。

MS (ES+): 556.

¹H-NMR (300 MHz CD₃OD) : 8.66 (d, 1H)、8.09 (d, 1H)、7.89-7.98 (m, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.40-7.50 (m, 1H)、7.12-7.34 (m, 9H)、3.86-3.99 (m, 1H)、3.71-3.86 (m, 4H)、3.57-3.70 (m, 2H)、3.40 (sep., 1H)、2.43 (s, 3H)、1.00 (d, 6H)。

【 0 8 4 9 】

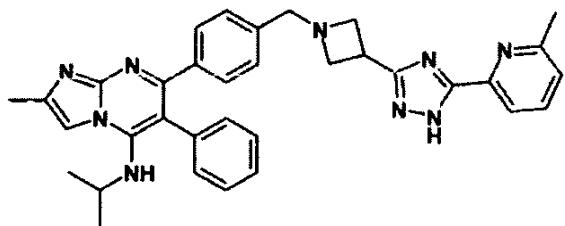
実施例 6 5 . 0 : イソプロピル - (2 - メチル - 6 - フェニル - 7 - { 4 - { 3 - [5 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - イル) - アミン

【 0 8 5 0 】

30

40

【化187】



10

【0851】

この化合物は実施例64と同様にして調製される。399.3mgの2-(5-アゼチジン-3-イル-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-6-メチルピリジン×2HCl(純度60%)を280mg(0.76mmol)の4-(2-メチル-5-イソプロピルアミノ-6-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-ベンズアルデヒドと反応させ、最後にHPLC精製後、10.4mg(2.34%)の所望の化合物が得られる。

MS (ES+, M+1): 570.

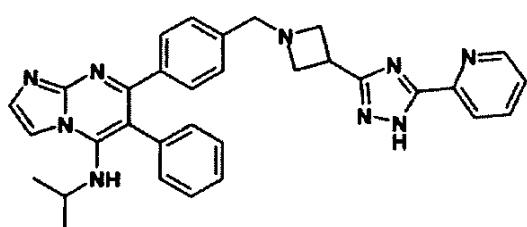
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.96 (d, 1H)、7.71 (dd, 1H)、7.03-7.42 (m, 11H)、4.25 (1H)、3.70-4.10 (m, 6H)、3.53-3.70 (m, 2H)、2.59 (s, 3H)、2.52 (s, 3H)、1.03 (d, 6H)。

【0852】

実施例66.0:イソプロピル-(6-フェニル-7-{4-{3-[5-(ピリジン-2-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-アゼチジン-1-イルメチル}-フェニル}-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-イル)-アミン

【0853】

【化188】



30

【0854】

253.8mg(0.93mmol)の2-(5-アゼチジン-3-イル-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン×2HClを7.2mLのNMPに溶解する。0.26mL(1.85mmol)のトリエチルアミンを加え、反応混合物を1時間攪拌する。300mg(0.84mmol)の4-(5-イソプロピルアミノ-6-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-ベンズアルデヒドと0.12mL(2.02mmol)の酢酸を加える。反応混合物を室温で24時間攪拌する。463.8mg(2.2mmol)のNaBH(OAc)₃を少しずつ加え、反応混合物を室温で一晩攪拌する。通常の処理とカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液:ジクロロメタン/メタノール)による精製後、132mg(27.5%)の純粋な標題化合物と42mg(9.2%)のわずかに汚染された標題化合物が得られる。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.65 (br., 1H)、8.16 (d, 1H)、8.02 (d, 1H)、7.91

50

(br., 1H)、7.62 (s, 1H)、7.45 (br., 1H)、7.12-7.30 (m, 5H)、6.97-7.10 (m, 4H)、6.16 (d, 1H); 3.70 (br, 1H)、3.48-3.51 (m, 4H)、3.22-3.38 (m, 2H, 溶媒の水シグナルの下)、3.03 (sep., 1H)、0.90 (d, 6H)。

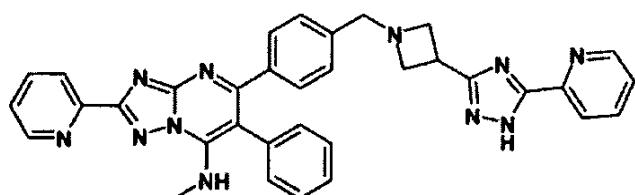
【0855】

実施例 67.0 : メチル - (6 - フェニル - 2 - ピリジン - 2 - イル - 5 - { 4 - [3 - [5 - ピリジン - 2 - イル) - 1H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 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 - イル) - アミン

【0856】

【化189】

10



【0857】

20

148.4 mg (0.54 mmol) の 2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン × 2 HCl を 4 . 2 mL の NMP に溶解する。0 . 15 mL (1 . 08 mmol) のトリエチルアミンを加え、反応混合物を 1 時間攪拌する。200 mg (0 . 49 mmol) の 4 - (7 - メチルアミノ - 6 - フェニル - 2 - ピリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - ベンズアルデヒドと 0 . 07 mL (1 . 18 mmol) の酢酸を加える。反応混合物を室温で一晩攪拌する。271 . 2 mg (1 . 28 mmol) の NaBH(OAc)₃ を少しづつ加え、反応混合物を室温で一晩攪拌する。通常の後処理とカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離液 : ジクロロ - メタン / メタノール) による精製後、71 . 6 mg (22 %) の純粋な標題化合物が得られる。

30

MS (CI, M+1): 592.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.80 (d, 1H)、8.69 (d, 1H)、8.50 (d, 1H)、8.20 (d, 1H)、7.78-7.95 (m, 2H)、7.05-7.50 (m, 11H)、6.70 (q, 1H)、3.90-4.10 (m, 1H)、3.63-3.85 (m, 4H)、3.45-3.60 (m, 2H)、2.59 (d, 3H)。

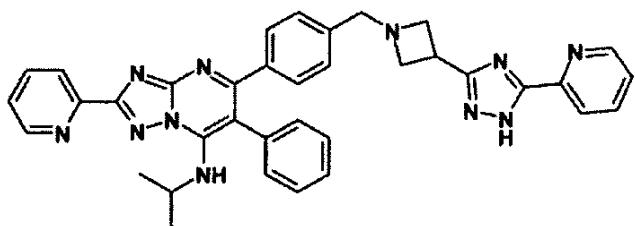
【0858】

実施例 68.0 : イソプロピル - (6 - フェニル - 2 - ピリジン - 2 - イル - 5 - { 4 - [3 - [5 - ピリジン - 2 - イル) - 1H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 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 - イル) - アミン

【0859】

40

【化190】



10

【0860】

138.8 mg (0.51 mmol) の 2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン × 2 HCl を 3.9 mL の NMP に溶解する。0.15 mL (1.08 mmol) のトリエチルアミンを加え、反応混合物を 1 時間攪拌する。200 mg (0.46 mmol) の 4 - (7 - イソプロピルアミノ - 6 - フェニル - 2 - ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - ベンズアルデヒドと 0.05 mL (0.83 mmol) の酢酸を加える。反応混合物を室温で一晩攪拌する。107 mg (0.51 mmol) の NaBH(OAc)₃ を少しづつ加え、反応混合物を室温で一晩攪拌する。通常の処理とカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離液：ジクロロメタン / メタノール）による精製後、87.2 mg (30.6%) の純粋な標題化合物が得られる。

MS (ES+, M+1): 620.

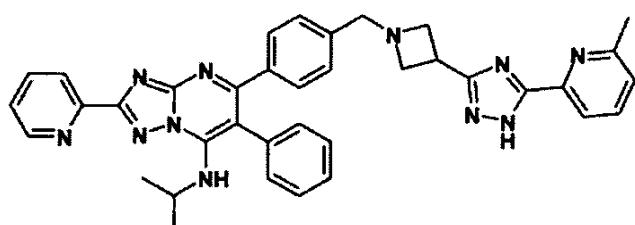
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 8.75 (d, 1H)、8.69 (d, 1H)、8.40 (d, 1H)、8.10 (d, 1H)、8.05 (dd, 1H)、7.95 (dd, 1H)、7.50-7.61 (m, 1H)、7.40-7.50 (m, 1H)、7.12-7.38 (m, 9H)、3.94 (hep, 1H)、3.54-3.82 (m, 7H)、1.09 (d, 6H)。

【0861】

実施例 69.0 : イソプロピル - {6 - フェニル - 2 - ピリジン - 2 - イル - 5 - {4 - [3 - [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) - アゼチジン - 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 - イル} - アミン

【0862】

【化191】



40

【0863】

138.8 mg (0.51 mmol) の 2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 6 - メチルピリジン × 2 HCl (純度 60%) を 3.9 mL の NMP に溶解する。0.15 mL (1.08 mmol) のトリエチルアミンを加え、反応混合物を 1 時間攪拌する。200 mg (0.46 mmol) の 4 - 7 - イソプロピルアミノ - 6 - フェニル - 2 - ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - ベンズアルデヒドと 0.05 mL (0.83 mmol) の酢酸を加える。反応混合物

50

を室温で一晩攪拌する。107mg (0.51mmol) のNaBH(OAc)₃を少しづつ加え、反応混合物を室温で一晩攪拌する。反応混合物をNaHCO₃で処理し、生成した沈殿物をろ別する。ろ液をメチル-tert-ブチルエーテルで抽出する。有機相を水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、溶媒を除去する。この残渣と沈殿物と一緒にし、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液：ジクロロメタン/メタノール)、さらにHPLCにより精製して、7.4mg (2.54%) の所望の化合物が得られる。

MS (ES+, M+1): 634.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.75 (d, 1H)、8.39 (d, 1H)、8.03 (dd, 1H)、7.90 (d, 1H)、7.81 (dd, 1H)、7.51-7.59 (m, 1H)、7.14-7.39 (m, 10H)、3.89 (hep, 1H)、3.60-3.78 (m, 5H)、3.49-3.59 (m, 2H)、2.60 (s, 3H)、1.09 (d, 6H).

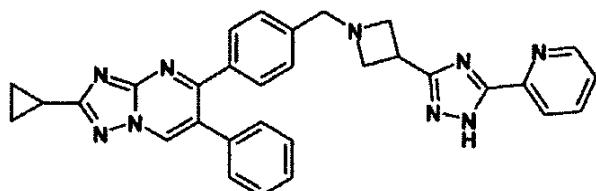
10

【0864】

実施例70.0:2-シクロプロピル-6-フェニル-5-[4-[3-(5-ピリジン-2-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-アゼチジン-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

【0865】

【化192】



20

【0866】

221.5mg (0.81mmol) の2-(5-アゼチジン-3-イル-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン×2HClを6.3mLのNMPに溶解する。0.23mL (1.62mmol) のトリエチルアミンを加え、反応混合物を1時間攪拌する。250mg (0.73mmol) の4-(2-シクロプロピル-6-フェニル-[1,2,4-a]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-ベンズアルデヒドと0.1mL (1.76mmol) の酢酸を加える。反応混合物を室温で一晩攪拌する。404mg (1.91mmol) のNaBH(OAc)₃を少しづつ加え、反応混合物を室温で4時間攪拌する。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液で処理し、沈殿した粗生成物をろ別し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液：ジクロロメタン/メタノール)により精製して、229.4mg (59.4%) の純粋な標題化合物が得られる。

30

MS (ES+, M+1): 526.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 14.45 (br., 1H)、9.29 (s, 1H)、8.65 (d, 1H)、8.03 (d, 1H)、7.93 (br, 1H)、7.48 (br., 1H)、7.18-7.38 (m, 9H)、3.72 (br., 1H)、3.50-3.65 (m, 4H)、3.24-3.40 (m, 2H, 溶媒の水シグナルの下)、2.12-2.22 (m, 1H)、0.93-1.13 (m, 4H)。

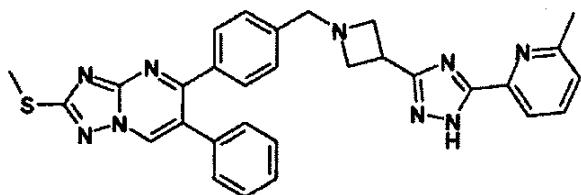
40

【0867】

実施例71.0:5-(4-[3-[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]-アゼチジン-1-イルメチル]-フェニル)-2-メチルスルファニル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン

【0868】

【化193】



10

【0869】

4 - (2 - メチルスルファニル - 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 (2 0 0 mg、 0 . 5 4 8 mmol) 、 2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 6 - メチルピリジン × 2 H C l (1 7 4 mg, 純度 6 0 %) 、 トリエチルアミン (0 . 1 6 8 mL) 、 A c O H (0 . 0 7 5 mL) 、 及び N M P (4 . 6 mL) の混合物を、 室温で一晩攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2 7 9 mg) を混合物を 3 時間攪拌した。反応物をジクロロメタンと水で分配し、 有機相を分離し、 乾燥し、 真空下で濃縮した。残渣を分取 H P L C により精製して、 標題化合物 (7 8 mg) 白色の固体として得た。

UPLC-MS: RT = 0.96 min; m/z = 546.55.

20

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : δ = 14.15 (br s) 、 9.33 (s, 1H) 、 7.75-7.83 (m, 2H) 、 7.19-7.33 (m, 10 H) 、 3.66-3.74 (m, 1H) 、 3.54-3.59 (m, 4H) 、 [2H 溶媒のために不明瞭] 、 2.65 (s, 3H) 、 2.52 (s, 3H) ppm.

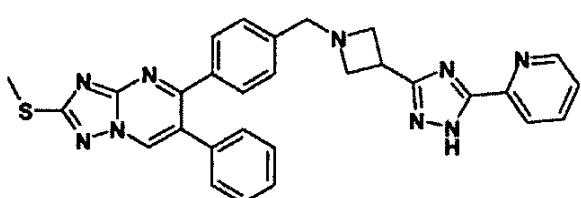
【0870】

実施例 7 2 . 0 : 2 - メチルスルファニル - 6 - フェニル - 5 - { 4 - [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 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

【0871】

【化194】

30



【0872】

標題化合物をそれぞれアルデヒド (2 0 0 mg) と塩酸アミン (1 6 5 mg) から実施例 7 1 と同様にして調製した。分取 H P L C による精製により、 ギ酸がわずかに混入した標題化合物 (1 2 0 mg) が得られた。

40

UPLC-MS: RT = 0.90 min; m/z = 530.1 (ES-);

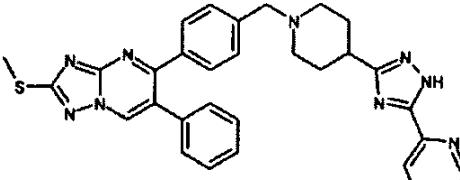
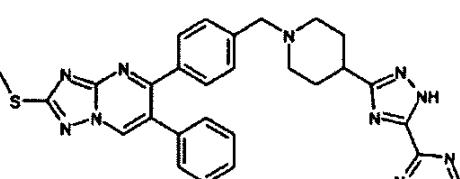
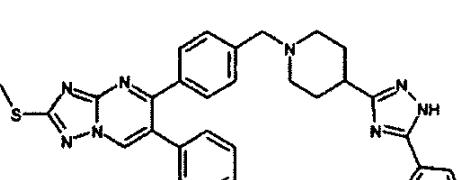
¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : δ = 14.46 (br s) 、 9.33 (s, 1H) 、 8.64 (m, 1H) 、 8.02 (d, 1H) 、 8.92 (br s, 1H) 、 7.46 (br s, 1H) 、 7.20-7.33 (m, 9H) 、 3.72 (m, 1H) 、 3.57-3.61 (m, 4H) 、 [2H 溶媒のために不明瞭] 、 2.65 (s, 3H) ppm.

【0873】

以下の実施例を実施例 7 2 . 0 と同様にして適切な塩酸アミンを使用して調製された。

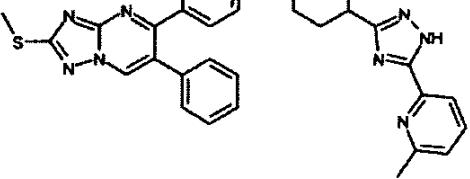
【0874】

【表 9 - 1】

実施例	構造／名称	分析データ
72.1	 <p>2-メチルスルファニル-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)-1H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン}</p>	<p>UPLC-MS: RT=0.80 min; m/z=558.1 (ES-); ¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) : δ 14.33 & 13.82 (2 x br s, 1H), 9.33 (s, 1H)、8.62 (br s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.44 (br s, 1H) 7.22-7.33 (m, 9H), 3.46 (s, 2H), 2.63-2.81 (m, 6H), 2.02-2.08 (m, 2H), 1.90-1.92 (m, 2H), 1.69-1.77 ppm</p>
72.2	 <p>2-メチルスルファニル-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)-1H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン}</p>	<p>UPLC-MS: RT=0.85 min; m/z=561.68; ¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : δ 9.33 (s, 1H)、8.88 (d, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.21-7.33 (m, 9H), 3.46 (s, 2H), 2.66-2.81 (m, 6H), 2.02-2.09 (m, 2H), 1.90-1.94 (m, 2H), 1.67-1.78 (m, 2H) ppm</p>
72.3	 <p>2-メチルスルファニル-6-フェニル-5-{4-[4-(5-ピラジン-2-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン}</p>	<p>UPLC-MS: RT=0.87 min; m/z=561.58; ¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) : δ 14.20 (br s), 9.34 (s, 1H)、9.20 (s, 1H), 8.67-8.71 (m, 2H), 7.24-7.35 (m, 9H), 3.49 (s, 2H), 2.79-2.84 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.06-2.11 (m, 2H), 1.94-1.97 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H) ppm</p>

【0875】

【表 9 - 2】

実施例	構造／名称	分析データ
72.4	 <p>5-(4-{4-[5-(6-methylpyridin-2-yl)-1H-[1,2,4]triazole-3-yl]-1-methyl-1H-pyrazin-1-yl}-6-phenyl-6-phenyl-1H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)tetrahydrofuran-2-ylmethyl sulfide</p>	UPLC-MS: RT=0.93 min; m/z=572.6 2 (ES-); ¹ H-NMR (300 MHz, d6-DMSO) : δ 14.14, 13.80 (2 x br s), 9.33 (s, 1 H), 7.78 (m, 2H), 7.21–7.33 (m, 10H), 3.46 (s, 2H), 2.65–2.81 (m, 6H), 2.00–2.07 (m, 2H), 1.88–1.92 (m, 2H), 1.67–1.78 (m, 2H) ppm 10

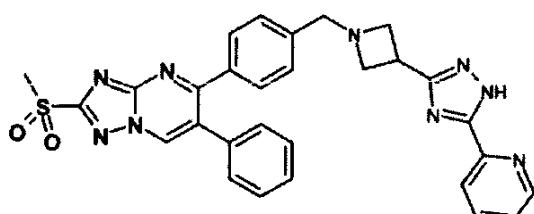
10

【0876】

実施例 73.0 : 2 - メタンスルホニル - 6 - フェニル - 5 - { 4 - [3 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 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

【0877】

【化195】



30

【0878】

工程 1 : [4 - (2 - メチルスルファニル - 6 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - メタノール

5 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - 6 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (310 mg , 1 . 12 mmol) 、 [4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] ボロン酸 (187 mg , 1 . 23 mmol) 、 2 . 32 mL の Na₂CO₃ 溶液 (10 %) 、 56 mg の 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム (II) 、 及び 3 . 6 mL の DME の混合物を、マイクロ波照射下で 100 °C で 50 分加熱した。平行して、 100 mg 分の 5 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - 6 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジンを用いて第 2 の反応を行った。冷却して、両方の混合物を一緒にし、水で希釈し、 CH₂Cl₂ で抽出した。一緒にした有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し、真空下で濃縮して粗標題化合物を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

UPLC-MS: RT = 1.08 min; m/z = 349.51;

40

50

【0879】

工程2：[4-(2-メチルスルファニル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-フェニル]-メタノール

メタ-クロロ-過安息香酸(0.517g, 純度70%)を、工程1の粗生成物に加え、混合物が溶解するまでCH₂Cl₂を加えた(15.8mL)。混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を真空下で濃縮し、少量のCH₂Cl₂に取り、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(勾配溶出：1:1ヘキサン:酢酸エチルから酢酸エチル)により精製して、標題化合物(180mg)を白色泡状物として得た。

UPLC-MS: RT = 0.93 min; m/z = 381.44;

【0880】

10

工程3：2-メタンスルホニル-6-フェニル-5-{4-[3-(5-ピリジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-アゼチジン-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

工程2からのアルコール(180mg, 0.47mmol)をCH₂Cl₂(14mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.098mL)を加え、次に混合物を0℃に冷却した。塩化メタンスルホニル(0.040mL)を滴下して加え、混合物を一晩室温まで暖めた。反応物を水でクエンチし、CH₂Cl₂で抽出し、一緒にした有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し、真空下で濃縮した。

粗メシレートを直ちにDMF(4.5mL)に取り、2-(5-アゼチジン-3-イル-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン×2HCl(130mg)、次にトリエチルアミン(0.264mL)を加えた。混合物を80℃で3時間加熱した。冷却して、反応物を水でクエンチし、沈殿した固体をろ過して粗生成物を得た。クロマトグラフィーにより精製し、次に分取HPLCにより標題化合物を得た。

UPLC-MS: RT = 0.80 min; m/z = 564.51.

【0881】

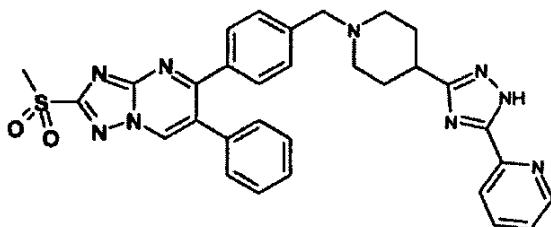
20

実施例73.1: 2-メタンスルホニル-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

【0882】

【化196】

30



【0883】

40

標題化合物は、実施例73.0と同様にして、工程3の適切な塩酸アミンを使用して調製した。

UPLC-MS: RT = 0.77 min; m/z = 590.32 (ES-);

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): δ = 14.13 (br s), 9.63 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.24-7.44 (m, 10H), 3.47-3.49 (m, 5H), 2.77-2.81 (m, 2H), [1H 溶媒のために不明瞭], 2.01-2.09 (m, 2H), 1.89-1.94 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 2H) ppm.

【0884】

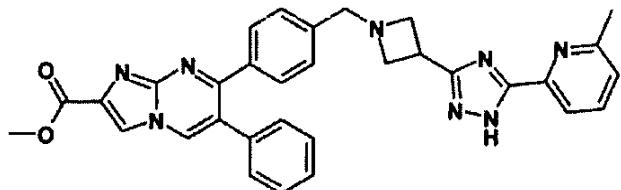
実施例74.0: 7-{4-[3-[5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-[1,

50

1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - アゼチジン - 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 - カルボン酸メチルエステル

【 0885 】

【 化 197 】



10

【 0886 】

標題化合物は上記説明と同様にして、500mg (1.4mmol) の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 - カルボン酸メチルエステルに671.9mg (1.4mmol) の2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 6 - メチルピリジン × 2 H C 1 (純度 60 %) を反応させて、精製後に75.6mg (9.2%) の所望の生成物を得ることにより調製される。

MS (ES+, M+1): 557.

20

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 14.23 (強いbr., 1H)、9.00 (s, 1H)、8.45 (s, 1H)、7.72-7.88 (m, 2H)、7.15-7.40 (m, 10H)、3.88 (s, 3H)、3.50-3.80 (m, 5H)、3.22-3.39 (m, 2H, 溶媒の水シグナルの下)、2.51 (s, 3H)。

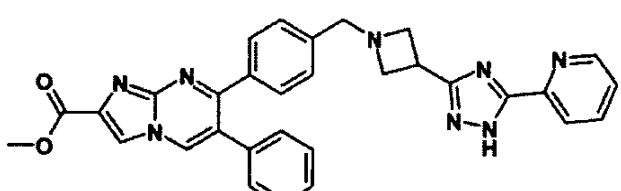
【 0887 】

実施例 74 . 1 : 6 - フェニル - 7 - { 4 - [3 - [5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

【 0888 】

【 化 198 】

30



【 0889 】

標題化合物は上記説明と同様にして、500mg (1.4mmol) の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 - カルボン酸メチルエステルに383.6mg (1.4mmol) の2 - (5 - アゼチジン - 3 - イル - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン × 2 H C 1 1 を反応させて、精製後に132.6mg (15.7%) の所望の生成物を得ることにより調製される。

40

MS (ES+, M+1): 543.

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 14.42 (強い br, 1H)、9.00 (s, 1H)、8.63 (d, 1H)、8.44 (s, 1H)、8.03 (d, 1H)、7.94 (br., 1H)、7.12-7.52 (m, 10H)、3.89 (s, 3H)、3.50-3.82 (m, 5H)、3.22-3.39 (m, 2H, 溶媒の水シグナルの下)。

【 0890 】

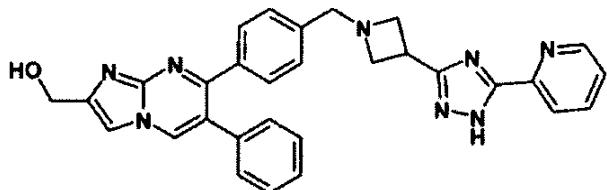
実施例 75 . 0 : 6 - フェニル - 7 - { 4 - [3 - [5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - [

50

1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) - メタノール

【 0 8 9 1 】

【 化 1 9 9 】



10

【 0 8 9 2 】

3 mLのT H F 中の 61 . 4 mg (0 . 11 mmol) の 6 - フェニル - 7 - { 4 - [3 - [5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (実施例 74 . 1 に記載) に、 4 . 3 mg (0 . 11 mmol) の Li A I H₄ を加える。5 時間加熱還流後、反応混合物を飽和 Na H C O₃ に注ぎ、 t e r t - プチル - メチルエーテルで 3 回抽出する。溶媒を除去し、残渣を H P L C クロマトグラフィーにより精製する。2 . 6 mg (4 %) の所望の生成物が得られる。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.68 (d, 1H) 、 8.35 (s, 1H) 、 8.19 (d, 1H) 、 7.79-7.89 (m, 1H) 、 7.52 (s, 1H) 、 7.08-7.50 (10H) 、 4.90 (s, 2H) 、 3.95-4.12 (m, 1H) 、 3.62-3.90 (m, 5.4H) 、 3.48-3.63 (m, 2H) 。

【 0 8 9 3 】

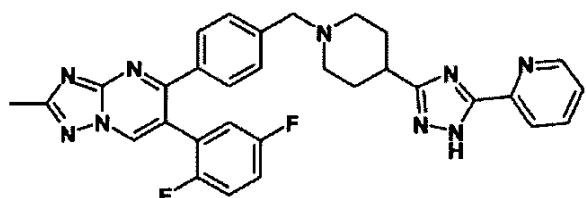
実施例 76 . 0 : 6 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチル - 5 - { 4 - [4 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

【 0 8 9 4 】

【 化 2 0 0 】

20

30



40

【 0 8 9 5 】

標題化合物は上記説明と同様にして、 276 mg の 4 - [6 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチル - [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 (これは純度がわずかに 30 % である) に 71 . 4 mg の 2 - (5 - ピペリジン - 4 - イル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン × 2 H C 1 を反応させて、クロマトグラフィー後、 42 . 4 mg (30 . 2 %) の所望の生成物を得ることにより調製される。

MS (CI, M+1): 564 。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.72 (s, 1H) 、 8.65 (d, 1H) 、 8.18 (d, 1H) 、 7.78-7.89

50

(m, 0.1H)、7.18-7.84 (m, 5H)、6.98-7.12 (m, 2H)、6.86-6.98 (m, 1H)、3.52 (s, 2H)、2.78-3.01 (m, 3H)、1.83-2.25 (m, 6H)。

【0896】

生物学的試験

本発明の化合物の商業的有用性を例示するために以下のアッセイを使用することができる。

生物学的アッセイ1.0：Akt1キナーゼアッセイ

本発明の化合物のAkt1阻害活性は、以下の段落に記載されるAkt1 TR-FRETアッセイを使用して定量される。

昆虫細胞で発現されたHis標識ヒト組換えキナーゼ完全長Akt1を、Invitrogen (部品番号PV3599) から購入した。キナーゼ反応の基質として、例えばBiosynthan GmbH (Berlin-Buch, Germany) から購入できるビオチン化ペプチドビオチン-Ahx-KKLNRTLSFAEPG (アミド型のC末端) を使用した。

【0897】

アッセイのために、DMSO中の試験化合物の100倍濃縮溶液50μlを、ピペットで黒い少容量384ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) に入れ、アッセイ緩衝液 [50mMトリス/塩酸、pH7.5、5mM MgCl₂、1mMジチオスレイトール、0.02%(v/v)トリトンX-100 (Sigma)] 中の2μlのAkt1溶液を加え、混合物を22℃で15分間インキュベートして、キナーゼ反応の開始前に、試験化合物を酵素にプレ結合させた。次にアッセイ緩衝液中アデノシン三リン酸 (ATP、16.7μM 5μlアッセイ容量中の最終濃度は10μM) と基質 (1.67μM 5μlアッセイ容量中の最終濃度は1μM) の溶液の3μlを添加して、キナーゼ反応を開始し、生じた混合物を22℃で60分間の反応時間でインキュベートした。酵素のロットによりアッセイ中のAkt1の濃度を調整し、直線範囲にアッセイがある適切なものが選択され、典型的な酵素濃度は、約0.05ng/μl (5μlのアッセイ容量中の最終濃度) の範囲であった。

【0898】

EDTA水溶液 (50mMペース/NaOH、pH7.5中、100mM EDTA、0.1% (w/v)ウシ血清アルブミン) 中のHTRF検出試薬の溶液5μl (200nMのストレプトアビシン-XL665 [Cisbio] と1.5nM抗ホスホ-セリン抗体 [Millipore, cat.# 35-001] と0.75nM LANCE Eu-W 1024 標識抗マウスIgG抗体 [Perkin Elmer]) を加えて、反応を停止させた。

【0899】

得られた混合物を22℃で1時間インキュベートして、ビオチン化リン酸化ペプチドをストレプトアビシン-XL665と抗体に結合させた。次にリン酸化基質の量を、抗マウスIgG-Eu-キレートからストレプトアビシン-XL665への共鳴エネルギー移動の測定により評価した。すなわち、350nmで励起後の620nmと665nmでの蛍光発光をHTRFリーダー、例えばRubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) 又はViewlux (Perkin Elmer) で測定した。665nmと622nmでの発光の比を、リン酸化基質の量の尺度とした。データを標準化した (インヒビターが無い場合の酵素反応 = 0% 阻害、酵素以外の他のすべてのアッセイ成分による酵素反応 = 100% 阻害)。通常試験化合物は、同じマイクロタイタープレート上の20μM~1nMの範囲内の10個の異なる濃度 (20μM、6.7μM、2.2μM、0.74μM、0.25μM、82nM、27nM、9.2nM、3.1nM、及び1nM、100倍濃縮ストック溶液のレベルで連続1:3希釈で、アッセイの前に調製した希釈シリーズ) で各濃度について二重測定で試験し、社内のソフトウェアを使用して4パラメータフィッティングによりIC₅₀値を算出した。

【0900】

生物学的アッセイ2.0：Akt2キナーゼアッセイ

本発明の化合物のAkt2阻害活性を、以下の段落に記載されるAkt2 TR-FRETアッセイを使用して定量した。

10

20

30

40

50

昆虫細胞で発現され、PDK1により活性化されたHis標識ヒト組換えキナーゼ完全長Akt2を、Invitrogen(部品番号PV3975)から購入した。キナーゼ反応の基質として、例えばBiosynthon GmbH(Berlin-Buch, Germany)から購入できるビオチン化ペプチドビオチン-Ahx-KKLNRTLSFAEPG(アミド型のC末端)を使用した。

【0901】

アッセイのために、DMSO中の試験化合物の100倍濃縮溶液50μlを、ピペットで黒い少容量384ウェルマイクロタイタープレート(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)に入れ、アッセイ緩衝液[50mMトリス/塩酸、pH7.5、5mM MgCl₂、1mMジチオスレイトール、0.02%(v/v)トリトンX-100(Sigma)]中の2μlのAkt2溶液を加え、混合物を22℃で15分間インキュベートして、キナーゼ反応の開始前に、試験化合物を酵素にプレ結合させた。次にアッセイ緩衝液中アデノシン三リン酸(ATP、16.7μM 5μlアッセイ容量中の最終濃度は10μM)と基質(1.67μM 5μlアッセイ容量中の最終濃度は1μM)の溶液の3μlを添加して、キナーゼ反応を開始し、生じた混合物を22℃で60分間の反応時間でインキュベートした。酵素のロットによりアッセイ中のAkt2の濃度を調整し、直線範囲にアッセイがある適切なものが選択され、典型的な酵素濃度は、約0.05ng/μl(5μlのアッセイ容量中の最終濃度)の範囲であった。

【0902】

EDTA水溶液(50mMペーストNaOH、pH7.5中、100mM EDTA、0.1%(w/v)ウシ血清アルブミン)中のHTRF検出試薬の溶液5μl(200nMのストレプトアビシン-XL665[Cisbio]と1.5nM抗ホスホ-セリン抗体[Millipore, cat.#35-001]と0.75nM LANCE Eu-W1024標識抗マウスIgG抗体[Perkin Elmer])を加えて、反応を停止させた。

【0903】

得られた混合物を22℃で1時間インキュベートして、ビオチン化リン酸化ペプチドをストレプトアビシン-XL665と抗体に結合させた。次にリン酸化基質の量を、抗マウスIgG-Eu-キレートからストレプトアビシン-XL665への共鳴エネルギー移動の測定により評価した。すなわち、350nmで励起後の620nmと665nmでの蛍光発光をTR-FRETリーダー、例えばRubystar(BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany)又はViewlux(Perkin Elmer)で測定した。665nmと622nmでの発光の比をリン酸化基質の量の尺度とした。データを標準化した(インヒビターが無い場合の酵素反応=0%阻害、酵素以外の他のすべてのアッセイ成分による酵素反応=100%阻害)。通常試験化合物は、同じマイクロタイタープレート上の20μM~1nMの範囲内の10個の異なる濃度(20μM、6.7μM、2.2μM、0.74μM、0.25μM、82nM、27nM、9.2nM、3.1nM、及び1nM、100倍濃縮ストック溶液のレベルで連続1:3希釈で、アッセイの前に調製した希釈シリーズ)で各濃度について二重測定で試験し、社内のソフトウェアを使用して4パラメータフィッティングによりIC₅₀値を算出した。

【0904】

本発明の好適な化合物は、Akt1又はAkt2キナーゼアッセイで、IC₅₀<5μM、さらに好ましくはIC₅₀<0.5μM、さらにさらに好ましくはIC₅₀<0.05μMを示す。

【0905】

細胞アッセイ:p-PRA S40とp-Aktアッセイ

HEK293-AKTとHEK293-PRA S40細胞株を用いて細胞AKT活性の評価を行った。この細胞株は、AKT又はPRA S40をそれぞれ緑色蛍光タンパク質(GFP、励起状態Tb蛍光物質の適切なTR-FRETアクセプター)との融合体として発現する。GFP-PRA S40又はGFP-AKT融合タンパク質のリン酸化状態に対するAKTインヒビターの作用は、LanthaScreen(登録商標)Tb-抗AKT(S473)及びTb-抗PRA S40[pThr246]抗体を使用して、細胞溶解物中で検出された。

10

20

30

40

50

【0906】

生物学的アッセイ3.1：p-P R A S 4 0 アッセイ

H E K 2 9 3 - P R A S 4 0 細胞 (Perkin Elmer #6007688) を 3 8 4 ウエルM T P に 2 0 0 0 0 細胞 / ウエルで蒔いた。3 7 で一晩インキュベーション後、増殖培地に希釈した試験化合物を細胞に加えた。1 時間処理後、最終濃度 5 0 0 pM のインスリン (Insulin #12585-014 Invitrogen) で 4 0 分細胞を刺激した。次に細胞を、2 0 mM トリス (pH 7.4)、5 mM EDTA、1 5 0 mM NaCl、1 % NP-40 (ホスファターゼ / プロテアーゼインヒビター)、及び 5 nM の Tb-AKT を含有する緩衝液を用いて細胞を溶解した。室温で 2 時間インキュベーション後、P H E R A s t a r プレートリーダー (BMG LABTECH) を使用して TR-FRET 値を検出し、及び 5 2 0 / 4 9 0 nm 発光比を IC₅₀ 算出のために使用した。10

【0907】

生物学的アッセイ3.2：p-AKTアッセイ

細胞株が H E K 2 9 3 - A K T であり、刺激は 5 ng/mL I G F - 1 であること以外は、p-P R A S 4 0 プロトコールと同様にしてホスホ-AKT アッセイを行った。

本発明の好適な化合物は、p-P R A S 4 0 アッセイ又は p-AKT アッセイで、IC₅₀ < 1 0 μM、さらに好ましくは IC₅₀ < 1 μM を示す。

【0908】

生物学的アッセイ4.0：腫瘍細胞増殖アッセイ

7 2 時間の薬剤曝露後に、腫瘍細胞増殖を阻害する化合物の能力を測定する細胞ベースのアッセイで、化合物を検査した。細胞生存活性は、Promega (Cat. #G7573) のCell Titer-Glo 発光細胞生存活性キットを使用して測定される。細胞を、黒 / 透明底プレート (Fisher #07-200-565) に 1 0 0 mL の増殖培地中の 1 0 0 0 ~ 5 0 0 0 細胞 / ウエル (細胞株により異なる) で細胞を蒔いた。測定した各細胞株について、t = 0 時間と t = 7 2 時間の時点の発光の測定のための別々のプレートに細胞を蒔いた。3 7 で一晩インキュベーション後、1 0 0 μl の Cell Titer-Glo 溶液 / ウエルを加え、プレートをオービタルシェーカー (室温で 1 0 分間) に移し、次に Wallac Victor2 1420 Multi-label HTS カウンターでルミノメトリー ウィンドウ (最大の光検出は 4 2 8 nM で測定される) を使用してプレートを読むことにより、t = 0 試料の発光値を測定した。t = 7 2 時間の時点の用量プレートを、最終容量 5 0 μl で増殖培地中に希釈した化合物を用いて処理した。次に細胞を 3 7 で 7 2 時間インキュベートした。t = 7 2 時間試料の発光値は、1 5 0 μl の Promega Cell Titer-Glo 溶液を加え、細胞をシェーカー上に室温で 1 0 分間置いて、次に Victor ルミノメーターで発光を読むことにより、測定した。データは、ルシフェラーゼアッセイに特異的なテンプレートを使用して処理した。簡単に説明すると、処理試料と未処理試料の両方について、t = 7 2 時間時点の値から t = 0 値を引く。薬剤処理と対照との間の発光の差のパーセントを使用して、増殖阻害パーセントを決定した。2030

【0909】

本発明の化合物の商業的有用性をさらに例示するために、以下のさらなる細胞アッセイを使用することができる。

【0910】

生物学的アッセイ5.0：細胞 P 1 3 K / Akt 経路アッセイ

本発明の化合物の細胞活性を調べるために、酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) ベースのアッセイを使用して、Akt リン酸化に対する阻害作用を調べた。このアッセイはサンドイッチ ELISA キットに基づく (PathScan (登録商標) Phospho-Akt1 (Ser473); Cell Signaling, USA; #7160)。

【0911】

この ELISA キットは、リン酸化 Akt タンパク質の内因性レベルを検出する。Phospho-Akt1 (Ser473) 抗体 (Cell Signaling, USA; #7160) はマイクロウェルにコーティングされている。細胞溶解物でインキュベーション後、被覆抗体はリン酸化 Akt タンパク質を捕捉する。充分洗浄後、Akt 1 モノクローナル抗体 (Cell Signaling, USA; #2967) を用いて Akt タンパク質を検出する。4050

)を加えて、捕捉されたphospho-Akt1タンパク質を検出する。次にH R P結合抗マウス抗体(H R P: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。H R P基質(=3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジン(T M B);Cell Signaling, USA; #7160)を加えて発色させる。この発色について光学密度の強度は、リン酸化Aktタンパク質の量に比例する。

【0912】

M C F 7細胞(A T C C H T B - 2 2)を9 6 ウェル平底プレートに1 0 0 0 0 細胞/ウェルの密度で接種する。摂取の2 4 時間後、低血清培地(0. 1 %活性炭処理F C S(F C S:胎児牛血清)を含むI M E M培地)を使用して細胞を飢餓状態にする。2 4 時間後、化合物希釈物(試験化合物をジメチルスルホキシド(D M S O)中に1 0 mM溶液として溶解し、次に希釈する)の各1 μlを9 6 ウェルプレートの各ウェルに加え、5 %C O₂を含む加湿雰囲気中で3 7 °で4 8 時間インキュベートする。Aktリン酸化を刺激するために、ヘレグリン(-Heregulin)(2 0 ng/ml-H R G)を化合物と並行して加える。未刺激対照細胞(ヘレグリン刺激無し)を含むウェルを、希釈化合物有り又は無しでインキュベートする。未処理対照細胞(化合物無し)を含有するウェルに、0. 5 %v/v D M S Oを含有する培地を充填し、ヘレグリンで刺激するか又は刺激しない。

【0913】

細胞を採取し、1 × 細胞溶解緩衝液(2 0 mMトリス(p H 7. 5)、1 5 0 mM N a C 1、1 mMエチレンジアミン四酢酸(E D T A)、1 mM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(E G T A)、1 vol%トリトンX-1 0 0 、2. 5 mMピロリン酸ナトリウム、1 mM-グリセロリン酸、1 mM N a₃V O₄、1 μg/mlロイペプチド)中で短時間超音波処理して溶解する。溶解物を4 °で1 0 分遠心分離し、上清を新しい試験管に移す。1 0 0 μlの試料希釈液(リン酸緩衝化生理食塩水(P B S)中0. 1 vol%ツイーン2 0、0. 1 vol%アジ化ナトリウム)をマイクロ遠心分離管に移し、この管に1 0 0 μlの細胞溶解物を移し、ボルテックス混合する。各希釈細胞溶解物1 0 0 μlを適切なE L I S Aウェルに加え、4 °で一晩インキュベートする。プレートを1 × 洗浄緩衝液(1 vol%ツイーン2 0、0. 3 3 vol%チモール、P B S中)で4回洗浄する。次に1 0 0 μlの検出抗体(Akt1(2 H 1 0)モノクローナル検出抗体;Cell Signaling, USA; #2967)を各ウェルに加え、3 7 °で1 時間インキュベーションを続ける。各工程間で洗浄操作を繰り返す。1 0 0 μlの2次抗体(抗マウスI g G H R P結合抗体;Cell Signaling, USA; #7076)を各ウェルに加え、3 7 °で3 0 分インキュベートする。次に1 0 0 μlのT M B基質(緩衝化溶液中の0. 0 5 % 3, 3' 5, 5' テトラメチルベンジジン、0. 1 %過酸化水素、複合ポリペプチド;Cell Signaling, US A; #7160)を各ウェルに加え、2 5 °で3 0 分インキュベートする。最後に1 0 0 μlの停止溶液(0. 0 5 vol% 及び 不飽和カルボニル化合物)を各ウェルに加え、プレートを静かに振盪する。停止溶液の添加3 0 分以内に、=4 5 0 nmで吸光度を測定する(Wallac Victor2;Perkin Elmer, USA)。データの解析は統計プログラムを使用して行う(Excel: Microsoft, USA)。

【0914】

生物学的アッセイ6. 0:細胞p G S K 3アッセイ

本発明の化合物の細胞活性を調べるために、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(G S K 3)についてE L I S Aベースのアッセイが使用される。このアッセイは固相サンドイッチアッセイに基づき、ホスホ-G S K 3(Ser9)特異的抗体(BioSource International, Inc.;カタログ#KH00461)を使用して、リン酸化G S K 3の内因性レベルを検出する。細胞溶解物でインキュベーション後、被覆抗体はリン酸化G S K 3タンパク質を捕捉する。充分洗浄後、捕捉ホスホ-G S K 3タンパク質を検出するためのG S K 3ポリクローナル抗体を加える。次に2次抗体(抗ウサギI g G - H R P)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を行い、洗浄してすべての過剰の抗ウサギI g G - H R Pを除去した後、基質溶液を加え、ここに結合酵素に

10

20

30

40

50

作用させて発色させる。この発色生成物の強度は、元々の試料中に存在する G S K - 3 [p S 9] の濃度に正比例する。

【 0 9 1 5 】

M C F 7 細胞 (A T C C H T B - 2 2) を 9 6 平底ウェルプレートに 1 0 0 0 0 細胞 / ウェルの密度で接種する。2 4 時間後、各化合物希釈液 1 μ l (試験化合物をジメチルスルホキシド (D M S O) 中の 1 0 mM 溶液として溶解し、次に希釈する) を 9 6 ウェルプレートの各ウェルに加え、5 % C O₂ を含有する加湿霧囲気中で 3 7 ° で 4 8 時間インキュベートする。

【 0 9 1 6 】

細胞を採取し、細胞抽出緩衝液 (1 0 mM トリス (p H 7 . 4) 、 1 0 0 mM N a C l 、 1 mM E D T A 、 1 mM E G T A 、 1 mM N a F 、 2 0 mM N a₄P₂O₇ 、 2 mM N a₃V O₄ 、 1 % トリトン X - 1 0 0 、 1 0 vol % グリセロール、 0 . 1 vol % S D S 、 0 . 5 vol % デオキシコレート、 1 mM フェニルメチルスルホニルフルオリド (P M S F)) 中で溶解する。溶解物を 4 ° で 1 0 分遠心分離し、上清を新しい管に移す。5 0 μ l の試料希釈液 (標準希釈緩衝液、 Biosource) を加え、 1 0 0 μ l の細胞溶解物を試験管に移し、ボルテックス混合する。各希釈細胞溶解物 1 0 0 μ l を適切な E L I S A ウェルプレートに加え、室温で 3 時間インキュベートする。プレートを 1 × 洗浄緩衝液 (Biosource) で 4 回洗浄する。5 0 μ l の検出抗体 (G S K 3 (S e r 9) 検出抗体 ; BioSource) を各ウェルに加え、室温で 3 0 分インキュベートする。各工程間で洗浄操作を繰り返す。1 0 0 μ l の H R P 結合 2 次抗体 (抗マウス I g G H R P 結合抗体) を各ウェルに加え、室温で 3 0 分インキュベートする。1 0 0 μ l の T M B 基質 (緩衝液中 0 . 0 5 vol % 3 , 3 ' 5 , 5 ' テトラメチルベンジジン、 0 . 1 vol % 過酸化水素、複合ポリペプチド ; Biosource) を各ウェルに加え、室温で 3 0 分インキュベートする。最後に 1 0 0 μ l の停止溶液 (0 . 0 5 vol % 及び 不飽和カルボニル化合物) を各ウェルに加え、プレートを数秒間静かに振盪する。停止溶液の添加 3 0 分以内に、λ = 4 5 0 nm で吸光度を測定する (Wallac Victor2 ; Perkin Elmer, USA) 。

データの解析は統計プログラム (Excel: Microsoft, USA) を使用して行い、 p G S K 3 阻害の I C₅₀ を決定する。

【 0 9 1 7 】

生物学的アッセイ 7 . 0 : 細胞増殖 / 細胞毒性アッセイ

本明細書に記載の化合物の抗増殖活性は、 O v C A R 3 、 H C T 1 1 6 、及び A 5 4 9 細胞株と Alamar Blue (レサズリン (Reszurin)) 細胞生存活性アッセイ (O'Brien et al. Eur J Biochem 267, 5421-5426, 2000) を使用して評価される。レサズリンは、細胞脱水素酵素活性 (生存活性のある増殖細胞に相關する) により還元され蛍光性レゾルフィン (resorufin) になる。試験化合物を D M S O に 1 0 mM 溶液として溶解し、次に希釈する。H C T 1 1 6 又は A 5 4 9 のような細胞を、 2 0 0 μ l / ウェルの容量で 1 0 0 0 0 細胞 / ウェル (O v C A R 3 細胞) 、 1 0 0 0 細胞 / ウェル (H C T 1 1 6 細胞) 、又は 2 0 0 0 細胞 / ウェル (A 5 4 9 細胞) の密度で 9 6 ウェル平底プレートに接種した。接種の 2 4 時間後、各化合物希釈液 1 μ l を 9 6 ウェルプレートの各ウェルに加える。各化合物希釈液を少なくとも二重測定で試験する。未処理対照細胞を含有するウェルに 0 . 5 vol % v:v D M S O を含有する 2 0 0 μ l の D M E M (ダルベッコー改変イーグル培地) を充填する。次に細胞をこれらの物質とともに、 5 % C O₂ を含有する加湿霧囲気中で 3 7 ° で 7 2 時間インキュベートする。細胞の生存活性を測定するために、 2 0 μ l のレサズリン溶液 (9 0 mg/l) を加える。3 7 ° で 4 時間インキュベーション後、λ = 5 4 4 nm の励起と λ = 5 9 0 nm の発光で蛍光を測定する (Wallac Victor2 ; Perkin Elmer, USA) 。細胞生存活性の計算のために、未処理細胞からの発光値を 1 0 0 % 生存活性としてし、処理細胞の蛍光強度を未処理細胞の値に対して求める。生存活性は % 値として表される。細胞毒性活性用の化合物の対応する I C₅₀ 値は、非線形回帰により濃度 - 作用曲線から決定される。データの解析は、生物統計プログラム (GraphPad Prism, USA) を使用して行う。

【0918】

生物学的アッセイ 8 . 0 : 化学感作アッセイ

本明細書に開示された化合物は、アポトーシス刺激に対して癌細胞を感作する能力について評価される。Aktのインヒビターは、アポトーシス誘導に対する作用を調べるために、単独で及び化学療法剤及び標的化癌治療薬と組合せて試験される。

【0919】

癌細胞は96ウェルプレート中で $2 \times 10^3 \sim 1 \times 10^4$ 細胞 / ウェルの範囲の濃度で各増殖培地に接種する。48 ~ 72時間後、アポトーシスアッセイを以下のように行う。

化学療法剤、特に好適なトポイソメラーゼインヒビター（例えば、ドキソルビシン、エトポシド、カンプトテシン、又はミトキサントロン）又は細胞分裂抑制剤 / チュープリンインヒビター（例えばビンクリスチン）を用いる組合せアッセイのための、化合物を記載の各濃度で加え、プレートを37°C CO₂インキュベーター中で18時間インキュベートする。化学療法剤を使用する標準的組合せアッセイについて、化合物は各記載の濃度で同時に加えられる。10

【0920】

死受容体リガンドTRAIL / Apo2L (Research Diagnostics) のような標的化アポトーシス促進性物質の添加を含む組合せアッセイでは、化合物はTRAIL添加の1.5時間前に加えられ、プレートはTRAIL添加のさらに3 ~ 4時間後にインキュベートされる。経時変化については、プレートはTRAILリガンドで2、3、4、及び6時間インキュベートされた後、アッセイを終える。両方の方法について、総最終容量は250μlを超えない。インキュベーション時間の最後に、細胞を遠心分離（200 × g、室温10分）してペレットにし、上清を捨てる。細胞を再懸濁し、溶解緩衝液を使用して室温で30分インキュベートする（Cell Death Detection ELISA^{PLUS}, Roche, Cat. No. 11774425001）。遠心分離（200 × g、室温10分）を繰り返した後、上清のアリコートをマイクロプレートのストレプトアビジン被覆ウェルに移す。次に、インキュベーション（2時間、室温）と、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. 11774425001）との上清中のヌクレオソームの結合。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。固定化抗体 - ヒストン複合体を室温で3回洗浄して、免疫反応性でない細胞成分を除去する。基質溶液（2,2'-アジノ-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. 11774425001]を加え、試料を室温で15分インキュベートする。着色生成物の量を分光学的に測定する（= 405 nmでの吸光度）。データは、陽性対照として使用したシスプラチニンを用いる対照のパーセント活性として表わす。50 μMシスプラチニンによるアポトーシス誘導を任意に100シスプラチニン単位（100 CPU）と定義する。20

以下の表は、本発明の選択された実施例の選択されたデータを示す。

【0921】

【表 10 - 1】

実施例	IC50 Akt1(生物学的 アッセイ1.0), μM	IC50 Akt2(生物学的 アッセイ2.0), μM
1.0	< 0.050	< 0.5
2.0	0.023	0.065
4.0	< 0.050	< 0.050
5.0	0.006	0.011
6.0	0.157	1.22
7.0	0.056	0.607
9.0	0.083	0.426
10.0	0.004	0.009
12.0	0.039	0.316
13.0	0.112	0.228
14.0	3.0	5.84
16.0	0.042	1.08
17.0	0.338	>20
18.0	0.042	1.09
19.0	0.025	0.332
20.0	0.525	1.01
21.0	1.45	2.5
22.0	0.288	0.417
23.0	0.315	0.759

10

20

30

【0922】

【表 10 - 2】

実施例	IC50 Akt1(生物学的 アッセイ1.0), μM	IC50 Akt2(生物学的 アッセイ2.0), μM
24.0	0.044	0.435
24.1	4.37	9.88
25.0	0.007	0.018
26.0	0.004	0.004
27.0	0.012	0.115
28.0	0.014	0.761
29.0	0.084	0.035
30.0	6.7	0.509
31.0	0.070	0.014
32.0	0.007	0.214
33.0	0.026	0.253
34.0	0.365	2.29
35.0	0.029	0.042
36.0	0.070	0.589
37.0	0.077	0.256
38.0	0.013	0.016
39.0	0.029	0.027
40.0	0.247	0.273
41.0	0.010	0.010
42.0	0.005	0.019
43.0	0.063	
43.1	0.022	0.011
44.0	0.007	0.017
44.1	0.010	0.008
44.2	0.021	0.078
45.0	0.032	0.374
45.1	0.011	0.021
45.2	0.015	0.031
45.2	0.009	0.020
48.0	0.007	0.082

10

20

30

40

【0923】

【表 10 - 3】

実施例	IC50 Akt1(生物学的 アッセイ1.0), μM	IC50 Akt2(生物学的 アッセイ2.0), μM
48.1	0.005	0.203
49.0	0.013	0.037
49.1	0.028	0.129
50.0	0.022	0.097
50.1	0.062	0.108
50.2	0.355	1.1
51.0	0.041	0.046
51.1	0.032	0.069
51.2	0.056	0.165
52.0	0.009	0.017
52.1	0.008	0.032
52.2	0.186	1.44
53.0	0.011	0.007
53.1	0.025	0.033
54.0	0.003	0.017
55.0	0.006	0.014
56.0	0.010	0.047
57.0	0.006	0.003
58.0	0.030	0.476
59.0	0.042	0.128
60.0	0.016	0.055
61.0	0.011	0.019
62.0	0.055	0.801
63.0	0.014	0.118
63.1	0.008	0.034
63.2	0.018	0.108
63.3	0.010	0.097
64.0	0.030	0.039
65.0	0.033	0.036
66.0	0.025	0.053

10

20

30

40

【0924】

【表 10 - 4】

実施例	IC50 Akt1(生物学的 アッセイ1.0), μM	IC50 Akt2(生物学的 アッセイ2.0), μM
67.0	0.029	0.145
68.0	0.024	0.088
69.0	0.014	0.016
70.0	0.007	0.005
71.0	0.005	0.004
72.0	0.005	0.10
72.1	0.007	0.012
72.2	0.077	0.222
72.3	0.026	0.080
72.4	0.005	0.004
73.1	0.054	0.102
74.0	0.012	0.014
74.1	0.010	0.017
75.0	0.072	0.124
76.0	0.060	0.154

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/10
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 19/00
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 11/04 (2006.01)	A 6 1 P 5/00
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/04
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/18
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 13/08 A 6 1 P 17/00 A 6 1 P 13/02 A 6 1 P 27/02 A 6 1 P 35/04

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100143823

弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100151448

弁理士 青木 孝博

(74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483

弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100185959

弁理士 今藤 敏和

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 マティアス フェンネマン

ドイツ連邦共和国, 7 8 4 6 2 コンスタンツ, ライナーシュトラーセ 2 0

(72)発明者 トマス ベール

ドイツ連邦共和国, 7 8 4 7 9 ライヒェナウ, ベルクグスレ 5

(72)発明者 トマス マイアー

ドイツ連邦共和国, 7 8 3 3 3 シュトックアハ, パノラマベーク 3 1

- (72)発明者 スペン ヘルダー
イギリス国, ロンドン エスイー 26 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 ゲリット ベネケ
ドイツ連邦共和国, 78476 アレンスバッハ, エリザベート・ミューレンベーク - シュトラーセ 17
- (72)発明者 フロリアン デーメル
ドイツ連邦共和国, 52066 アーヘン, アム クブフェロフエン 3
- (72)発明者 アルミン ツルヒ
ドイツ連邦共和国, 69198 シュリーシャイム, シュトラーレンベルガー シュトラーセ 5
0
- (72)発明者 アンドレアス ストルブ
ドイツ連邦共和国, 82152 プラネット, イム グルント 15エフ
- (72)発明者 トーマス ベッケルズ
ドイツ連邦共和国, 79104 フライブルク イー. ベーエル., ティーフォリシュトラーセ 5
- (72)発明者 ステュアート インス
ドイツ連邦共和国, 14129 ベルリン, カッテベーク 27アー
- (72)発明者 ハルトムット レービンケル
ドイツ連邦共和国, 10961 ベルリン, ブリュッヒャーシュトラーセ 13
- (72)発明者 ニングシュ リウ
ドイツ連邦共和国, 12203 ベルリン, リモネンシュトラーセ 28
- (72)発明者 ウルフ ベーマー
ドイツ連邦共和国, 16548 グリニッケ/ノルトバーン, ライプツィガ- シュトラーセ 49

審査官 濱下 浩一

- (56)参考文献 特表2008-530111 (JP, A)
特表2008-524339 (JP, A)
特表2006-524254 (JP, A)
特表2006-507299 (JP, A)
国際公開第2008/064157 (WO, A1)
国際公開第2007/044441 (WO, A1)
国際公開第2009/021992 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D	4 8 7 / 0 4
C 07 D	5 1 9 / 0 0
A 6 1 K	3 1 / 5 1 9
A 6 1 K	4 5 / 0 0
A 6 1 P	1 / 0 4
A 6 1 P	1 / 1 6
A 6 1 P	1 / 1 8
A 6 1 P	5 / 0 0
A 6 1 P	1 1 / 0 0
A 6 1 P	1 1 / 0 4
A 6 1 P	1 3 / 0 2
A 6 1 P	1 3 / 0 8
A 6 1 P	1 3 / 1 0

A 6 1 P 1 3 / 1 2
A 6 1 P 1 5 / 0 0
A 6 1 P 1 7 / 0 0
A 6 1 P 1 9 / 0 0
A 6 1 P 2 5 / 0 0
A 6 1 P 2 7 / 0 2
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 2
A 6 1 P 3 5 / 0 4
A 6 1 P 4 3 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 5 1 9
A 6 1 K 4 5 / 0 0
A 6 1 P 1 / 0 4
A 6 1 P 1 / 1 6
A 6 1 P 1 / 1 8
A 6 1 P 5 / 0 0
A 6 1 P 1 1 / 0 0
A 6 1 P 1 1 / 0 4
A 6 1 P 1 3 / 0 2
A 6 1 P 1 3 / 0 8
A 6 1 P 1 3 / 1 0
A 6 1 P 1 3 / 1 2
A 6 1 P 1 5 / 0 0
A 6 1 P 1 7 / 0 0
A 6 1 P 1 9 / 0 0
A 6 1 P 2 5 / 0 0
A 6 1 P 2 7 / 0 2
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 2
A 6 1 P 3 5 / 0 4
A 6 1 P 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)