

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4302980号  
(P4302980)

(45) 発行日 平成21年7月29日 (2009. 7. 29)

(24) 登録日 平成21年5月1日 (2009. 5. 1)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04

(2006. 01)

C O 7 D 487/04

1 4 4

請求項の数 20 (全 100 頁)

(21) 出願番号	特願2002-541100 (P2002-541100)	(73) 特許権者	390035482
(86) (22) 出願日	平成13年11月8日 (2001. 11. 8)		メルク シャープ エンド ドーム リミ テッド
(65) 公表番号	特表2004-513171 (P2004-513171A)		イギリス国、ハートフォードシャー、ホッ デスドン、ハートフォード ロード (番地 なし)
(43) 公表日	平成16年4月30日 (2004. 4. 30)	(74) 代理人	100062007
(86) 国際出願番号	PCT/GB2001/004948		弁理士 川口 義雄
(87) 国際公開番号	W02002/038568	(74) 代理人	100113332
(87) 国際公開日	平成14年5月16日 (2002. 5. 16)		弁理士 一入 章夫
審査請求日	平成16年11月5日 (2004. 11. 5)	(74) 代理人	100114188
(31) 優先権主張番号	0027562.8		弁理士 小野 誠
(32) 優先日	平成12年11月10日 (2000. 11. 10)	(74) 代理人	100103920
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 大崎 勝真
(31) 優先権主張番号	0117277.4		
(32) 優先日	平成13年7月16日 (2001. 7. 16)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

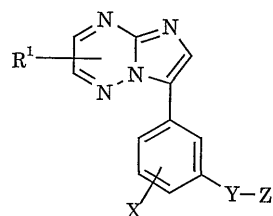
(54) 【発明の名称】 GABA受容体リガンドとしてのイミダゾートリアジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I の化合物または該化合物の塩。

【化 1】



(I)

[ 式中、

X は水素またはハロゲンを表し、

Y は、化学結合、酸素原子または - NH - 連結を表し、

Z は、置換されていても良いアリール基またはヘテロアリール基を表し、

R<sup>1</sup> は、水素、炭化水素、複素環基、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ  
 、 - OR<sup>a</sup>、- SR<sup>a</sup>、- SOR<sup>a</sup>、- SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、- SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>  
 、 - NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、- COR<sup>a</sup>、- CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、- CONR<sup>a</sup>R

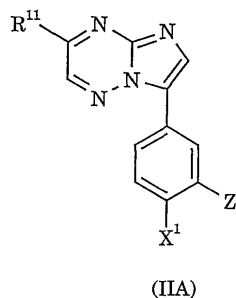
<sup>b</sup> または  $-C R^a = N O R^b$  を表し、

$R^a$  および  $R^b$  は独立に、水素、炭化水素または複素環基を表す。]

【請求項 2】

下記式 I I A によって表される請求項 1 に記載の化合物および該化合物の塩。

【化 2】



10

[ 式中、

$X^1$  は水素またはフルオロを表し、

Z は請求項 1 で定義の通りであり、

$R^{11}$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ ( $C_{1-6}$ ) アルキル、ジハロ ( $C_{1-6}$ ) アルキル、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ ) アルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、トリフルオロメチル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ホルミル、 $C_{2-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{2-6}$  アルコキシカルボニルまたは  $-C R^4 = N O R^5$  を表し、

20

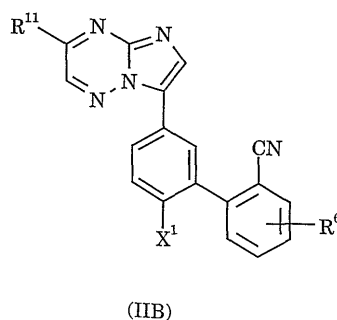
$R^4$  は、水素または  $C_{1-6}$  アルキルを表し、

$R^5$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ ) アルキルまたはジ ( $C_{1-6}$ ) アルキルアミノ ( $C_{1-6}$ ) アルキルを表す。]

【請求項 3】

下記式 I I B によって表される請求項 2 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化 3】



30

[ 式中、

$X^1$  および  $R^{11}$  は請求項 2 で定義の通りであり、

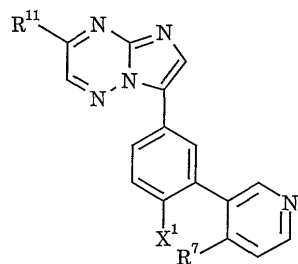
$R^6$  は水素を表す。]

40

【請求項 4】

下記式 I I C によって表される請求項 2 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

## 【化 4】



(IIC)

10

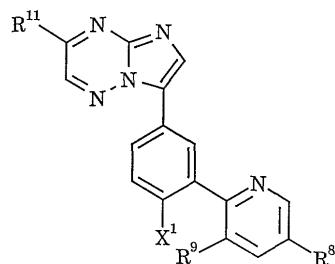
[ 式中、

X<sup>1</sup> および R<sup>11</sup> は請求項 2 で定義の通りであり、R<sup>7</sup> は水素、ハロゲンまたは C<sub>1</sub> - 6 アルキルを表す。 ]

## 【請求項 5】

下記式 I I D によって表される請求項 2 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

## 【化 5】



(IID)

20

[ 式中、

X<sup>1</sup> および R<sup>11</sup> は請求項 2 で定義の通りであり、R<sup>8</sup> は水素またはフッ素を表し、R<sup>9</sup> は水素、フッ素またはシアノを表す。 ]

## 【請求項 6】

R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> がいずれもフッ素を表す請求項 5 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

X<sup>1</sup> がフッ素を表す請求項 2 ないし 6 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 8】

R<sup>11</sup> が 2 - ヒドロキシプロパ - 2 - イルを表す請求項 2 ないし 7 のいずれか一項に記載の化合物。

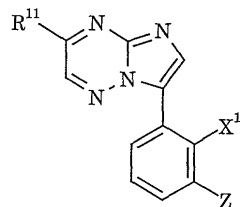
## 【請求項 9】

下記式 I I E によって表される請求項 1 に記載の化合物および該化合物の塩。

30

40

## 【化 6】



(IIE)

10

[ 式中、Z は請求項 1 で定義の通りであり、  
X<sup>1</sup> および R<sup>11</sup> は請求項 2 で定義の通りである。 ]

## 【請求項 10】

3 - ( 2 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ) ビフェニル - 2 - カルボニトリル、

3 - ( 3 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ) ビフェニル - 2 - カルボニトリル、

2 - フルオロ - 5 - ( 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ) ビフェニル - 2 - カルボニトリル、

から選択される化合物および該化合物の塩。

20

## 【請求項 11】

3 - ( 1 - フルオロ - 1 - メチルエチル ) - 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) フェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、

2 - フルオロ - 5 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ) ビフェニル - 2 - カルボニトリル、

7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、

2 - フルオロ - 3 - ( 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ) ビフェニル - 2 - カルボニトリル、

2 - [ 2 - フルオロ - 5 - ( 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] トリアジン - 7 - イル ) フェニル ] - ニコチノニトリル、

30

3 - ( 1 , 1 - ジフルオロエチル ) - 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) フェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、

3 - tert - ブチル - 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) フェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、

3 - tert - ブチル - 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) フェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、

2 - { 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) フェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル } プロパン - 2 - オール、

2 - { 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) フェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル } プロパン - 2 - オール、

40

2 - フルオロ - 5 - [ 3 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ] ビフェニル - 2 - カルボニトリル、

2 - { 7 - [ 2 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) フェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル } プロパン - 2 - オール、

から選択される化合物および該化合物の塩。

## 【請求項 12】

2 - { 2 - フルオロ - 5 - [ 3 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ] フェニル } ニコチノニトリル、

7 - [ 6 - フルオロ - 2 - ( メタンサルホニル ) ビフェニル - 3 - イル ] - 3 - トリ

50

フルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 3 - [ 3 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ] ビフェニル - 2 - カルボニトリル、  
 2 - { 7 - [ 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) - 4 - フルオロフェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル } プロパン - 2 - オール、  
 、  
 4 - { 2 - フルオロ - 5 - [ 3 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ] フェニル } ニコチノニトリル、  
 6 , 2 - ジフルオロ - 5 - [ 3 - ( 1 - フルオロ - 1 - メチルエチル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ] ビフェニル - 2 - カルボニトリル、  
 7 - [ 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) - 4 - フルオロフェニル ] - 3 - ( 1 - フルオロ - 1 - メチルエチル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 4 , 6 , 2 - トリフルオロ - 5 - [ 3 - ( 1 - フルオロ - 1 - メチルエチル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ] ビフェニル - 2 - カルボニトリル、  
 2 - { 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( 3 - フルオロピリジン - 2 - イル ) フェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル } プロパン - 2 - オール、  
 2 - { 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) フェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル } プロパン - 2 - オール、  
 2 - [ 7 - ( 4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) フェニル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル ] プロパン - 2 - オール、  
 2 - [ 7 - ( 4 - フルオロ - 3 - ( ピリダジン - 3 - イル ) フェニル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル ] プロパン - 2 - オール、  
 2 - [ 7 - ( 4 - フルオロ - 3 - ( ピリミジン - 4 - イル ) フェニル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル ] プロパン - 2 - オール、  
 2 - [ 7 - ( 4 - フルオロ - 3 - ( ピリダジン - 4 - イル ) フェニル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル ] プロパン - 2 - オール、  
 4 - { 2 - フルオロ - 5 - [ 3 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ] フェニル } ピリミジン - 5 - カルボニトリル、  
 2 - { 7 - [ 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) フェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル } プロパン - 2 - オール、  
 7 - [ 3 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 4 - クロロ - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( 2 - メチル - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( 1 - メチル - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) フェニル ] - 3 - トリ

50

- 1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン、  
 7 - [4 - フルオロ - 3 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) フェニル] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン、  
 7 - [3 - (イミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン、  
 7 - [3 - (3 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) フェニル] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン、  
 7 - [3 - (1 - エチルピラゾール - 3 - イル) フェニル] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン、  
 7 - [3 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン、  
 7 - [3 - ([1, 2, 3] チアジアゾール - 4 - イル) フェニル] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン、  
 7 - [3 - (5 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾール - 2 - イル) フェニル] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン、  
 7 - [2 - フルオロ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) フェニル] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン、  
 7 - (2 - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン、  
 1 - [3 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ビフェニル - 3 - イル] エタノン、  
 3 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ビフェニル - 4 - カルボアルデヒド、  
 7 - (2 - フルオロ - 3, 4 - ジメトキシビフェニル - 5 - イル) - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン、  
 1 - [2 - フルオロ - 5 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ビフェニル - 3 - イル] エタノン、  
 3 - [2 - フルオロ - 5 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ビフェニル - 3 - イル] アクリル酸、  
 2 - フルオロ - 5 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ビフェニル - 4 - カルボアルデヒド、  
 2 - フルオロ - 5 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ビフェニル - 3 - イルアミン、  
 N - [3 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ビフェニル - 3 - イル] アセトアミド、  
 3 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ビフェニル - 2 - カルボアルデヒド、  
 [3 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ビフェニル - 4 - イル] メタノール、  
 1 - [3 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ビフェニル - 4 - イル] エタノン、  
 3 - [3 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) フェニル] チオフェン - 2 - カルボアルデヒド、  
 3 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ビフェニル - 4 - カルボニトリル、  
 7 - [3 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル] - 3 - トリフルオロメチル - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン、  
 7 - [3 - (3 - メトキシピリダジン - 5 - イル) フェニル] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン、  
 7 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシビフェニル - 5 - イル) - 3 - トリフルオロメチ

ルイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン、

7 - [4 - フルオロ - 3 - (フル - 2 - イル)フェニル] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン、

7 - (2 - フルオロ - 4 - メチルチオビフェニル - 5 - イル) - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン、

7 - (2 - フルオロ - 2 - メトキシビフェニル - 5 - イル) - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン、

1 - {5 - [2 - フルオロ - 5 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)フェニル]チエン - 2 - イル}エタノン、

7 - (2, 4 - ジフルオロビフェニル - 5 - イル) - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン、

2 - フルオロ - 5 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)ビフェニル - 4 - オール、

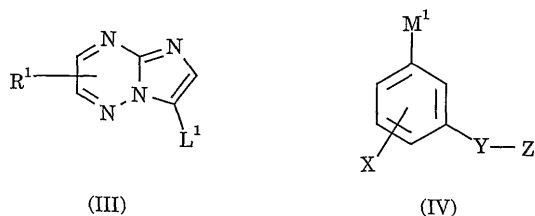
7 - (3 - ニトロビフェニル - 3 - イル) - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン、

から選択される化合物および該化合物の塩。

【請求項 13】

遷移金属触媒存在下に、下記式 I I I の化合物と下記式 I V の化合物：

【化 7】

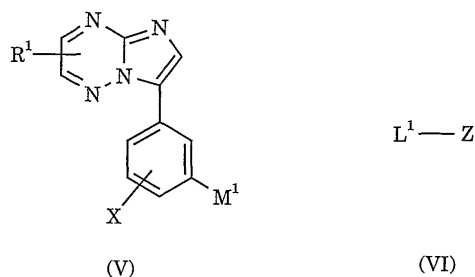


[式中、X、Y、ZおよびR¹は請求項1で定義の通りであり、L¹は好適な脱離基を表し、M¹は、ボロン酸部分 - B(OH)₂または有機ジオールと形成されるその環状エステルを表すか、あるいはM¹は - Sn(Alk)₃を表し、AlkはC₁ - ₆アルキル基を表す]とを反応させる段階を有する請求項1に記載の化合物の製造方法。

【請求項 14】

遷移金属触媒存在下に下記式 V の化合物と下記式 V I の化合物：

【化 8】



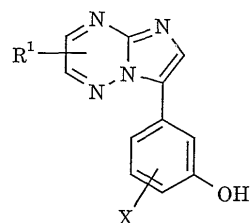
[式中、X、ZおよびR¹は請求項1で定義の通りであり、L¹およびM¹は請求項13で定義の通りである。]とを反応させる段階を有する請求項1に記載の化合物の製造方法。

【請求項 15】

請求項14で定義の式 V I の化合物と下記式 V I I の化合物：



## 【化 9】



(VII)

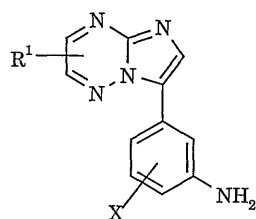
[ 式中、X および R<sup>1</sup> は請求項 1 で定義の通りである。 ] とを反応させる段階を有する  
請求項 1 に記載の化合物の製造方法。

10

## 【請求項 16】

請求項 14 で定義の式 V I の化合物と下記式 V I I I の化合物：

## 【化 10】



(VIII)

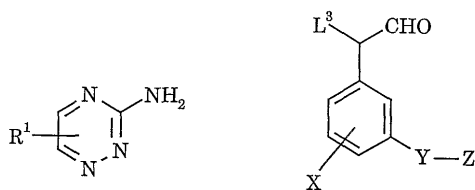
20

[ 式中、X および R<sup>1</sup> は請求項 1 で定義の通りである。 ] とを反応させる段階を有する  
請求項 1 に記載の化合物の製造方法。

## 【請求項 17】

下記式 X I I の化合物と下記式 X I I I の化合物：

## 【化 11】



(XII)

(XIII)

30

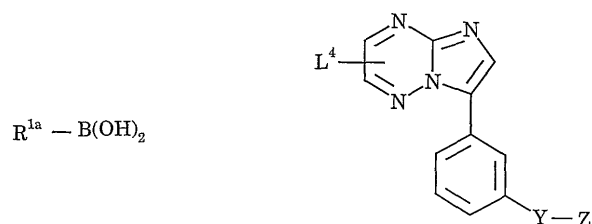
[ 式中、X、Y、Z および R<sup>1</sup> は請求項 1 で定義の通りであり、L<sup>3</sup> は好適な脱離基を  
表す。 ] とを反応させる段階を有する請求項 1 に記載の化合物の製造方法。

## 【請求項 18】

遷移金属触媒の存在下、下記式 X I V の化合物と下記式 X V の化合物：

40

## 【化 12】



(XIV)

(XV)

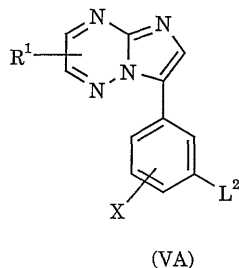
50

[ 式中、Y および Z は請求項 1 で定義の通りであり、 $R^{1a}$  はアリールまたはヘテロアリール部分を表し、 $L^4$  は好適な脱離基を表す。] とを反応させる段階を有する請求項 1 に記載の化合物の製造方法。

【請求項 19】

遷移金属触媒存在下に、式  $M^1 - Z$  の化合物と下記式 VA の化合物：

【化 13】



10

[ 式中、X、Z および  $R^1$  は請求項 1 で定義の通りであり、 $M^1$  は上記で定義の通りであり、 $L^2$  は好適な脱離基を表す。] とを反応させる段階を有する請求項 1 に記載の化合物の製造方法。

【請求項 20】

請求項 16 で定義の式 VII の化合物と 2,5-ジメトキシテトラヒドロフランとを反応させる段階を有する請求項 1 に記載の化合物の製造方法。

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、ある種の置換イミダゾ-トリアジン誘導体およびそれらの治療での使用に関する。詳細には本発明は、7位で置換フェニル環によって置換されたイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン類縁体に関するものである。その化合物は、 $GABA_A$  受容体のリガンドであることから、有害な精神状態の治療に有用である。

【0002】

(背景技術)

主要な抑制性神経伝達物質 - アミノ酪酸 ( $GABA$ ) の受容体は、(1) リガンド依存性イオンチャンネルスーパーファミリーに属する  $GABA_A$  受容体および (2) G 蛋白連結受容体スーパーファミリーに属すると考えられる  $GABA_B$  受容体という 2 つの主要な種類に分けられる。個々の  $GABA_A$  受容体サブユニットをコードする最初の cDNA がクローン化されて以来、哺乳動物の既知の構成メンバーの数は次第に増えて、少なくとも 6 種類の サブユニット、4 種類の サブユニット、3 種類の サブユニット、1 種類の サブユニット、1 種類の サブユニットおよび 2 種類の サブユニットが含まれるようになった。

30

【0003】

$GABA_A$  受容体遺伝子ファミリーの多様性が明らかになったことで、そのリガンド依存性イオンチャンネルについての理解が大きく進んだが、サブタイプの多様性の程度についての理解はなお初期の段階である。 サブユニット、 サブユニットおよび サブユニットは、cDNA を細胞中に一過性トランスフェクションにより発現される完全機能性  $GABA_A$  受容体を形成する上での最低要件を構成することが示されている。上記のように、 および サブユニットも存在するが、 $GABA_A$  受容体群ではごくわずかに存在するのみである。

40

【0004】

受容体の大きさについての研究および電子顕微鏡による可視化から、他の種類のリガンド依存性イオンチャンネルファミリー同様、天然  $GABA_A$  受容体は 5 量体の形で存在するという結論が得られている。17種類から少なくとも 1 個の サブユニット、1 個の サ

50

ブユニットおよび1個のサブユニットを選択すると、10000種類を超える5量体サブユニットの組み合わせが存在し得る。さらに、この計算では、イオンチャンネル周囲のサブユニットの配置に全く制限がなかった場合に可能と考えられる別の順列を考慮していない(すなわち、5種類のサブユニットから構成される受容体については、120種類の可能な変形があり得る)。

#### 【0005】

存在する受容体サブタイプ組合せには、特に 1 2 2、 2 1、 2 2 / 3 2、 3 2 / 3、 4 、 5 3 2 / 3、 6 2 および 6 などがあ  
る。1個の 1 サブユニットを含むサブタイプ組合せは脳のほとんどの領域に存在し、ラ  
ットにおける G A B A<sub>A</sub> 受容体の 40 % 強に相当すると考えられている。 2 および 3  
サブユニットを含むサブタイプ組合せはそれぞれ、ラットにおける G A B A<sub>A</sub> 受容体の約  
25 % および 17 % に相当すると考えられている。 5 サブユニットを含むサブタイプ組  
合せは主として、海馬および大脳皮質で発現され、ラットにおける G A B A<sub>A</sub> 受容体の約  
4 % を占めるものと考えられている。

10

#### 【0006】

全ての既知 G A B A<sub>A</sub> 受容体の特徴的性質は、多数の調節部位の存在であり、そのうちの  
一つはベンゾジアゼピン ( B Z ) 結合部位である。 B Z 結合部位は、 G A B A<sub>A</sub> 受容体調  
節部位の中で最も研究の進んだものであり、ジアゼパムおよびテマゼパムなどの抗不安薬  
が働く部位である。 G A B A<sub>A</sub> 受容体遺伝子ファミリーのクローニング以前では、ベンゾ  
ジアゼピン結合部位は従来から、放射性リガンド結合研究に基づいて、 B Z 1 および B Z  
2 という2種類のサブタイプに細分されていた。 B Z 1 サブタイプは、 サブユニットお  
よび 2 とともに 1 サブユニットを含む G A B A<sub>A</sub> 受容体と薬理的に等価であることが  
明らかになっている。それは最も豊富な G A B A<sub>A</sub> 受容体サブタイプであり、脳における  
全 G A B A<sub>A</sub> 受容体のほぼ半分を占めると考えられている。

20

#### 【0007】

他の2つの主要な群は、 2 2 サブタイプおよび 3 2 / 3 サブタイプである。  
これらを合わせると、 G A B A<sub>A</sub> 受容体の全種類のうちのさらに約 35 % を構成している。  
薬理的には、その組み合わせは、放射性リガンド結合によって以前に定義された B Z 2  
サブタイプと等価であるように思われる。ただし、 B Z 2 サブタイプには、ある種の 5  
含有サブタイプの組合せも含まれていると考えられる。これまでのところ、十分に選択的  
な作働薬および拮抗薬が知られていないことから、これらのサブタイプの生理的役割は不  
明である。

30

#### 【0008】

現在、 1 2、 2 2 または 3 2 サブユニットで B Z 作働薬として作用す  
る薬剤は、望ましい抗不安性を有するであろうと考えられている。 B Z 作働薬として作用  
することによって G A B A<sub>A</sub> 受容体のベンゾジアゼピン結合部位の調節剤となる化合物を  
、以後、「 G A B A<sub>A</sub> 受容体作働薬」と称する。 1 選択的 G A B A<sub>A</sub> 受容体作働薬であ  
るアルピデム ( alpidem ) およびゾルピデム ( zolpidem ) は臨床的に催眠薬として処方さ  
れ、 B Z 1 結合部位で作用する公知の抗不安薬に関連する鎮静の少なくとも一部に、 1  
サブユニットを含む G A B A<sub>A</sub> 受容体が介在していることが示唆される。従って、 1 より  
2 および / または 3 サブユニットと良好に相互作用する G A B A<sub>A</sub> 受容体作働薬は  
、不安治療に有効であって、しかも鎮静誘発性が軽減されるものと考えられる。さらに、  
5 サブユニットの逆作働薬である薬剤は、例えばアルツハイマー病などの痴呆状態を患  
う患者において、認識を促進する上で有用であるものと考えられる。さらに、 1 で拮抗  
薬または逆作働薬である薬剤を用いて、 1 作働薬によって生じた鎮静や催眠を元に戻す  
ことができると考えられる。

40

#### 【0009】

従って、 G A B A<sub>A</sub> 受容体の選択的リガンドである本発明の化合物は、中枢神経系の各種  
障害の治療および / または予防に有用である。そのような障害には、広場恐怖症を伴うま  
たは伴わないパニック障害、パニック障害歴のない広場恐怖症、社会恐怖症などの動物恐

50

怖症その他の恐怖症、強迫性障害、外傷後および急性ストレス障害などのストレス障害、全身性または物質誘発性不安障害などの不安障害、神経症、痙攣、片頭痛、例えば単発もしくは再発の主要な抑鬱障害、気分変調障害、双極性Ⅰおよび双極性Ⅱ躁病障害および循環病などの抑鬱障害または双極性障害、精神分裂症などの精神病障害、脳虚血から生じる神経変性、注意欠乏性活動亢進障害、吃訥などの言語障害、ならびに時差ボケまたは交代勤務の影響に苦しむ患者の場合のような日周期リズムの障害などがある。

【0010】

GABA<sub>A</sub> 受容体の選択的リガンドが有効である可能性のあるさらに別の障害には、疼痛および侵害受容、特に化学療法もしくは放射線療法によって誘発される嘔吐のような急性、遅発性および期待性の嘔吐などの嘔吐、ならびに乗り物酔いおよび手術後の吐き気および嘔吐、神経性食欲不振および神経性多食症などの摂食障害、月経前症候群、例えば対麻痺患者での筋痙攣もしくは痙直、耳鳴りおよび加齢関連聴覚障害などの聴覚障害、失禁、ならびにアルコール禁断症などの物質乱用および依存症の効果などがある。GABA<sub>A</sub> 受容体の選択的リガンドは、例えばアルツハイマー病などの痴呆状態を患う患者において認識を促進する上で有用である可能性があり、さらには麻酔あるいは胃の内視鏡検査のような内視鏡検査などの軽い手術前の前投与薬として有効な場合もある。

10

【0011】

さらに本発明による化合物は、ヒトGABA<sub>A</sub> 受容体に結合することができる化合物を検出するアッセイでの放射線リガンドとして有用なものとなり得る。

【0012】

20

本発明は、各種GABA<sub>A</sub> 受容体サブタイプで所望の結合性を有するある種のイミダゾトリアジン誘導体を提供するものである。本発明による化合物は、ヒトGABA<sub>A</sub> 受容体の 2 および / または 3 および / または 5 サブユニットのリガンドとして良好な親和性を有するものである。本発明の化合物は、 1 サブユニットより 2 および / または 3 サブユニットとより良好に相互作用することができ、ないしは 1 サブユニットより 5 サブユニットとより良好に相互作用し得る。

【0013】

本発明の化合物は、後述するアッセイで測定した場合に、 2 および / または 3 および / または 5 サブユニットに対する結合親和力 ( $K_i$ ) が 200 nM 以下、代表的には 100 nM 以下、理想的には 20 nM 以下であるGABA<sub>A</sub> 受容体サブタイプリガンドである。本発明による化合物は、 1 サブユニットと比較して、 2 および / または 3 および / または 5 サブユニットに対して少なくとも2倍、好適には少なくとも5倍、有利には少なくとも10倍の選択的親和性を有することができる。しかしながら、 1 サブユニットと比較した 2 および / または 3 および / または 5 サブユニットに対する結合親和性に関して選択的ではない化合物も本発明の範囲に含まれる。そのような化合物は望ましくは、 1 サブユニットでのゼロまたは弱い（陽性もしくは陰性）効力ならびに (i) 2 および / または 3 サブユニットでの完全もしくは部分作働薬プロファイルおよび / または (ii) 5 サブユニットでの逆作働薬プロファイルに関して機能的選択性を示す。

30

【0014】

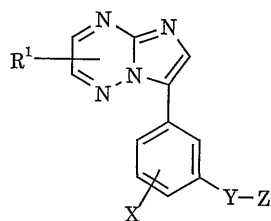
40

(発明の開示)

本発明は、下記式Ⅰの化合物または該化合物の塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0015】

【化14】



(I)

式中、

X は水素またはハロゲンを表し、

Y は、化学結合、酸素原子または -NH- 連結を表し、

Z は、置換されていても良いアリール基またはヘテロアリール基を表し、

R<sup>1</sup> は、水素、炭化水素、複素環基、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、  
-OR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-SOR<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、  
-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-COR<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>  
または -CR<sup>a</sup>=NOR<sup>b</sup> を表し、

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は独立に、水素、炭化水素または複素環基を表す。

#### 【0016】

上記式 I の化合物におけるアリール基またはヘテロアリール基 Z は、未置換であるか 1 以上の置換基によって置換されていても良い。例えば基 Z は、未置換であるか 1 個、2 個または 3 個の置換基によって置換されていても良い。代表的には基 Z は、未置換であるか 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されている。特定の実施形態において Z は、2 個の置換基によって置換されている。

#### 【0017】

基 Z 上の好適な置換基には、C<sub>1-6</sub> アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>) アルキル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシエテニル、C<sub>2-6</sub> アルコキシカルボニル、ホルミル、C<sub>2-6</sub> アルキルカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル、アミノ、C<sub>2-6</sub> アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、ジ(C<sub>1-6</sub>) アルキルアミノカルボニルおよび -CR<sup>a</sup>=NOR<sup>b</sup> などがある。

#### 【0018】

基 Z 上の代表的な置換基には、C<sub>1-6</sub> アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>) アルキル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシエテニル、ホルミル、C<sub>2-6</sub> アルキルカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル、アミノ、C<sub>2-6</sub> アルキルカルボニルアミノおよびジ(C<sub>1-6</sub>) アルキルアミノカルボニルなどがある。

#### 【0019】

基 Z 上の代表的な置換基には、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、ホルミル、C<sub>2-6</sub> アルコキシカルボニルおよび -CR<sup>a</sup>=NOR<sup>b</sup> などがある。

#### 【0020】

医薬品で使用する場合、式 I の化合物の塩は医薬的に許容される塩である。しかしながら、本発明による化合物またはその化合物の医薬的に許容される塩の製造において、他の塩が有用な場合がある。本発明の化合物の好適な医薬的に許容される塩には、例えば、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸またはリン酸などの医薬的に許容される酸の溶液と本発明による化合物の溶液とを混合することで形成することができる酸付加塩などがある。さらに、本発明の化合物が酸性部分を有する場合、その製薬上好適な塩には、ナトリウム塩またはカリウム塩などのアルカリ金属塩、ならびに 4 級アンモニウム塩などの好適な有機配位子で形成される塩などがあり得る。

## 【0021】

本明細書で使用される「炭化水素」という用語は、18個以下の炭素原子、好適には15個以下の炭素原子、簡便には12個以下の炭素原子を有する直鎖、分岐および環状の基を含む。好適な炭化水素基には、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル( $C_{1-6}$ ) アルキル、インダニル、アリールおよびアリール( $C_{1-6}$ ) アルキルなどがある。

## 【0022】

本明細書で使用される「複素環基」という表現は、18個以下の炭素原子ならびに好ましくは酸素、窒素および硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を有する環状基を含むものである。複素環基は好適には、15個以下の炭素原子、簡便には12個以下の炭素原子を有し、好ましくは炭素を介して連結している。好適な複素環の例としては、 $C_{3-7}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{3-7}$  ヘテロシクロアルキル( $C_{1-6}$ ) アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール( $C_{1-6}$ ) アルキル基などがある。

10

## 【0023】

好適なアルキル基には、1~6個の炭素原子を有する直鎖および分岐アルキル基などがある。代表的な例には、メチル基およびエチル基、ならびに直鎖または分岐のプロピル基、ブチル基およびペンチル基などがある。特定のアルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチルおよび2,2-ジメチルプロピルである。「 $C_{1-6}$  アルコキシ」、「 $C_{1-6}$  アルキルアミノ」および「 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル」などの派生表現は、上記に従って解釈すべきである。

20

## 【0024】

好適なアルケニル基には、2~6個の炭素原子を有する直鎖および分岐のアルケニル基などがある。代表的な例には、ビニル基、アリール基およびジメチルアリール基などがある。

## 【0025】

好適なアルキニル基には、2~6個の炭素原子を有する直鎖および分岐のアルキニル基などがある。代表的な例には、エチニル基およびプロパルギル基などがある。

## 【0026】

好適なシクロアルキル基には、3~7個の炭素原子を有する基などがある。特定のシクロアルキル基は、シクロプロピルおよびシクロヘキシルである。

## 【0027】

$C_{3-7}$  シクロアルキル( $C_{1-6}$ ) アルキル基の代表的な例には、シクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチルおよびシクロヘキシルエチルなどがある。

30

## 【0028】

特定のインダニル基には、インダン-1-イルおよびインダン-2-イルなどがある。

## 【0029】

特定のアリール基には、フェニルおよびナフチルなどがあり、好ましくはフェニルである。

## 【0030】

特定のアリール( $C_{1-6}$ ) アルキル基には、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピルおよびナフチルメチルなどがある。

40

## 【0031】

好適な複素環アルキル基には、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基およびチオモルホリニル基などがある。

## 【0032】

好適なヘテロアリール基には、ピリジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、フリル基、ベンゾフリル基、ジベンゾフリル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、ピロリル基、インドリル基、ピラゾリル基、インダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基およびテトラゾリル基などがある。

50

## 【0033】

本明細書で使用される「ヘテロアリール(C<sub>1</sub> - 6)アルキル」という表現には、フリルメチル、フリルエチル、チエニルメチル、チエニルエチル、オキサゾリルメチル、オキサゾリルエチル、チアゾリルメチル、チアゾリルエチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、オキサジアゾリルメチル、オキサジアゾリルエチル、チアジアゾリルメチル、チアジアゾリルエチル、トリアゾリルメチル、トリアゾリルエチル、テトラゾリルメチル、テトラゾリルエチル、ピリジニルメチル、ピリジニルエチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチル、キノリニルメチルおよびイソキノリニルメチルなどがある。

## 【0034】

次に前記の炭化水素基および複素環基は、C<sub>1</sub> - 6アルキル、アダマンチル、フェニル、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 6ハロアルキル、C<sub>1</sub> - 6アミノアルキル、トリフルオロメチル、水酸基、C<sub>1</sub> - 6アルコキシ、アリールオキシ、ケト、C<sub>1</sub> - 3アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C<sub>2</sub> - 6アルコキシカルボニル、C<sub>2</sub> - 6アルコキシカルボニル(C<sub>1</sub> - 6)アルキル、C<sub>2</sub> - 6アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、C<sub>2</sub> - 6アルキルカルボニル、アリールカルボニル、C<sub>1</sub> - 6アルキルチオ、C<sub>1</sub> - 6アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub> - 6アルキルスルホニル、アリールスルホニル、-NR<sup>v</sup>R<sup>w</sup>、-NR<sup>v</sup>COR<sup>w</sup>、-NR<sup>v</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>w</sup>、-NR<sup>v</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>w</sup>、-CH<sub>2</sub>NR<sup>v</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>w</sup>、-NHCONR<sup>v</sup>R<sup>w</sup>、-CONR<sup>v</sup>R<sup>w</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>v</sup>R<sup>w</sup>および-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>v</sup>R<sup>w</sup>から選択される1個以上の基によって置換されていても良く、R<sup>v</sup>およびR<sup>w</sup>は独立に、水素、C<sub>1</sub> - 6アルキル、アリールまたはアリール(C<sub>1</sub> - 6)アルキルを表す。

## 【0035】

本明細書で使用される「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含み、特にフッ素または塩素である。

## 【0036】

本発明は、その範囲に、上記式Iの化合物のプロドラッグを含むものである。概してそのようなプロドラッグは、in vivoで容易に必要な式Iの化合物に変換することができる式Iの化合物の官能基誘導体である。好適なプロドラッグ誘導体の選択および製造についての従来の方法は、文献に記載されている(例: Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985)。

## 【0037】

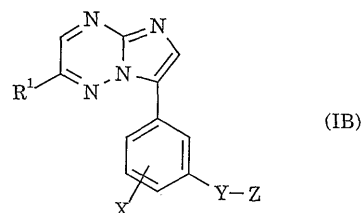
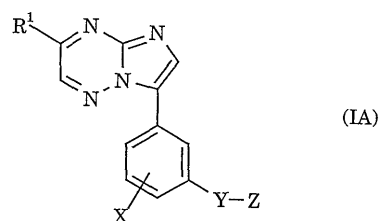
本発明による化合物が1以上の不斉中心を有する場合、その化合物はそれに従って、エナンチオマーとして存在することができる。本発明による化合物が2以上の不斉中心を有する場合、その化合物はさらに、ジアステレオマーとして存在することができる。そのような異性体およびあらゆる割合でのそれらの混合物はいずれも、本発明の範囲に含まれることは明らかである。

## 【0038】

具体的には本発明は、下記式IAまたはIBの化合物あるいはその化合物の塩またはプロドラッグを提供する。

## 【0039】

## 【化15】



10

式中、X、Y、ZおよびR<sup>1</sup>は上記で定義の通りである。

【0040】

1実施形態において本発明は、上記で記載の式IAの化合物あるいはその化合物の塩またはプロドラッグを提供する。

【0041】

20

別の実施形態において本発明は、上記で記載の式IBの化合物あるいはその化合物の塩またはプロドラッグを提供する。

【0042】

好適にはXは、水素またはフッ素を表す。さらにXは、塩素を表すことができる。

【0043】

好ましい実施形態ではXは、フッ素を表す。

【0044】

別の実施形態ではXは、水素を表す。

【0045】

好ましい実施形態においてYは化学結合を表す。

30

【0046】

別の実施形態においてYは、酸素原子を表す。

【0047】

さらに別の実施形態においてYは、-NH-連結を表す。

【0048】

置換基Zの好適なものには、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルなどがあり、これらの基はいずれも1以上の置換基によって置換されていても良い。

40

【0049】

置換基Zの代表的なものには、フェニル、ピリジニル、チエニルおよびチアゾリルなどがあり、それらの基はいずれも置換されていても良い。好ましい実施形態においてZは、置換されていても良いフェニル基を表し、詳細にはモノ置換またはジ置換フェニルであり、特にモノ置換フェニルである。別の好ましい実施形態においてZは、置換されていても良いピリジニル、詳細には未置換、モノ置換またはジ置換ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イル、特に未置換もしくはモノ置換ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イルを表す。

【0050】

好適にはZは、ジ置換フェニルを表す。

50



## 【 0 0 5 1 】

好適にはZは、ジ置換ピリジン - 2 - イルを表す。

## 【 0 0 5 2 】

基Z上の個々の置換基の例には、メチル、エチル、フッ素、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メトキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシエテニル、メトキシカルボニル、ホルミル、アセチル、メチルチオ、メチルスルホニル、アミノ、アセチルアミノ、アミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニルおよび  $-CH=NOH$  などがある。

## 【 0 0 5 3 】

基Z上の具体的な置換基の例には、メチル、エチル、フッ素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メトキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシエテニル、ホルミル、アセチル、メチルチオ、メチルスルホニル、アミノ、アセチルアミノおよびジメチルアミノカルボニルなどがある。

10

## 【 0 0 5 4 】

基Z上の好適な置換基の例には、フッ素、塩素、メトキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、ホルミル、メトキシカルボニルおよび  $-CH=NOH$  があり、特にフッ素およびシアノである。

## 【 0 0 5 5 】

基Z上の代表的な置換基の例には、塩素、メトキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、ホルミル、メトキシカルボニルおよび  $-CH=NOH$  があり、特にシアノである。

20

## 【 0 0 5 6 】

Zの詳細なものには、フルオロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ヒドロキシフェニル、ヒドロキシメチル - フェニル、メトキシフェニル、ジメトキシフェニル、ニトロフェニル、シアノフェニル、(シアノ)(フルオロ)フェニル、(シアノ)(ジフルオロ)フェニル、カルボキシエテニル - フェニル、ホルミルフェニル、アセチルフェニル、メチルチオ - フェニル、メチルスルホニル - フェニル、アミノフェニル、アセチルアミノ - フェニル、ピリジニル、メチルピリジニル、フルオロピリジニル、ジフルオロピリジニル、シアノピリジニル、(アミノ)(クロロ)ピリジニル、ピリダジニル、メトキシピリダジニル、ピリミジニル、シアノピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、シアノ - チエニル、メトキシカルボニル - チエニル、ホルミル - チエニル、アセチル - チエニル、チエニル -  $CH=NOH$ 、ピロリル、ピラゾリル、メチル - ピラゾリル、エチル - ピラゾリル、オキサゾリル、ジメチル - イソオキサゾリル、チアゾリル、ニトロ - チアゾリル、ジメチルアミノカルボニル - チアゾリル、イミダゾリル、メチル - オキサジアゾリル、チアジアゾリル、メチル - チアジアゾリル、トリアゾリル、メチル - トリアゾリルおよびメチル - テトラゾリルなどがある。

30

## 【 0 0 5 7 】

Zの個別のものには、フルオロフェニル、ヒドロキシフェニル、ヒドロキシメチル - フェニル、メトキシフェニル、ジメトキシフェニル、ニトロフェニル、シアノフェニル、(シアノ)(フルオロ)フェニル、(シアノ)(ジフルオロ)フェニル、カルボキシエテニル - フェニル、ホルミルフェニル、アセチルフェニル、メチルチオ - フェニル、メチルスルホニル - フェニル、アミノフェニル、アセチルアミノ - フェニル、ピリジニル、メチルピリジニル、フルオロピリジニル、ジフルオロピリジニル、シアノピリジニル、ピリダジニル、メトキシピリダジニル、ピリミジニル、シアノピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、ホルミル - チエニル、アセチル - チエニル、ピロリル、ピラゾリル、メチル - ピラゾリル、エチル - ピラゾリル、オキサゾリル、ジメチル - イソオキサゾリル、チアゾリル、ニトロ - チアゾリル、ジメチルアミノカルボニル - チアゾリル、イミダゾリル、メチル - オキサジアゾリル、チアジアゾリル、メチル - チアジアゾリル、トリアゾリル、メチル - トリアゾリルおよびメチル - テトラゾリルなどがある。

40

## 【 0 0 5 8 】

Zの例示的なものには、トリフルオロメチルフェニル、シアノフェニル、ニトロフェニル

50

、メトキシフェニル、(シアノ)(フルオロ)フェニル、ピリジニル、シアノピリジニル、(アミノ)(クロロ)ピリジニル、シアノ-チエニル、ホルミル-チエニル、メトキシカルボニル-チエニル、チエニル- $\text{CH}=\text{NOH}$ およびチアゾリルなどがある。

【0059】

Zの具体的なものには、トリフルオロメチルフェニル、シアノフェニル、ニトロフェニル、メトキシフェニル、ピリジニル、(アミノ)(クロロ)ピリジニル、シアノ-チエニル、ホルミル-チエニル、メトキシカルボニル-チエニル、チエニル- $\text{CH}=\text{NOH}$ およびチアゾリルなどがある。

【0060】

Zの代表的なものには、シアノフェニル、(シアノ)(フルオロ)フェニル、ピリジニルおよびシアノピリジニルなどがある。Z基の具体例には、2-シアノフェニル、2-シアノ-4-フルオロフェニル、2-シアノ-5-フルオロフェニル、2-シアノ-6-フルオロフェニル、ピリジン-2-イル、3-シアノピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルおよびピリジン-4-イルなどがある。

【0061】

Zの特定のものにはシアノフェニルであり、特に2-シアノフェニルである。

【0062】

1実施形態においてZは、(シアノ)(フルオロ)フェニルを表し、特に2-シアノ-6-フルオロフェニルである。別の実施形態においてZは、ピリジニルを表す。さらに別の実施形態においてZは、ジフルオロピリジニルを表し、特に3,5-ジフルオロピリジン-2-イルである。

【0063】

好適には $\text{R}^1$ は、炭化水素、複素環基、ハロゲン、トリフルオロメチル、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ または $-\text{CR}^a=\text{NOR}^b$ を表す。さらには $\text{R}^1$ は、水素を表すことができる。

【0064】

$\text{R}^a$ の代表的なものには、水素および $\text{C}_{1-6}$ アルキルなどがある。好適には $\text{R}^a$ は、水素またはメチルを表す。

【0065】

$\text{R}^b$ の代表的なものには、水素、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ( $\text{C}_{1-6}$ )アルキルおよびジ( $\text{C}_{1-6}$ )アルキルアミノ( $\text{C}_{1-6}$ )アルキルなどがある。好適には $\text{R}^b$ は、水素、メチル、エチル、ヒドロキシエチルまたはジメチルアミノエチルを表す。 $\text{R}^b$ の特定のものには、水素、ヒドロキシエチルおよびジメチルアミノエチルなどがある。

【0066】

$\text{R}^1$ の例としては、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、ハロ( $\text{C}_{1-6}$ )アルキル、ジハロ( $\text{C}_{1-6}$ )アルキル、ヒドロキシ( $\text{C}_{1-6}$ )アルキル、ヘテロアリール、ハロゲン、トリフルオロメチル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、ホルミル、 $\text{C}_{2-6}$ アルキルカルボニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルコキシカルボニルおよび $-\text{CR}^a=\text{NOR}^b$ などがあり、 $\text{R}^a$ および $\text{R}^b$ は上記で定義の通りである。さらには $\text{R}^1$ は水素を表すことができる。

【0067】

$\text{R}^1$ の代表的なものには、水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ジフルオロエチル、ヒドロキシエチル、フルオロプロピル、ヒドロキシプロピル、tert-ブチル、フリル、塩素、メトキシ、ホルミル、アセチル、メトキシカルボニルおよび $-\text{CR}^2=\text{NOR}^3$ などがあり、 $\text{R}^2$ は水素またはメチルを表し、 $\text{R}^3$ は水素、ヒドロキシエチルまたはジメチルアミノエチルを表す。

【0068】

$\text{R}^1$ の具体的なものには、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、フリル、塩素、メトキシ、ホルミル、アセチル、メトキシカルボニルおよび $-\text{CR}^2=\text{NOR}^3$ などがあり、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は上記で定義の通りである。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 9 】

R<sup>1</sup>の代表的なものには、水素、メチル、ジフルオロエチル（特には1, 1 - ジフルオロエチル）、フルオロプロピル（特には2 - フルオロプロプ - 2 - イル）、ヒドロキシプロピル（特には2 - ヒドロキシプロプ - 2 - イル）、tert - ブチルおよびトリフルオロメチルなどがある。

## 【 0 0 7 0 】

R<sup>1</sup>の特定のものには、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルおよびヒドロキシメチルなどがある。

## 【 0 0 7 1 】

1実施形態においてR<sup>1</sup>は、メチルを表す。別の実施形態においてR<sup>1</sup>は、トリフルオロメチルを表す。さらに別の実施形態においてR<sup>1</sup>は、2 - ヒドロキシプロプ - 2 - イルを表す。さらに別の実施形態においてR<sup>1</sup>は、2 - フルオロプロプ - 2 - イルを表す。

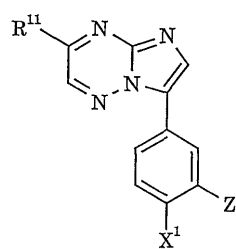
10

## 【 0 0 7 2 】

本発明による化合物の特定のサブクラスは、下記式IIAの化合物ならびにその化合物の塩およびプロドラッグによって代表される。

## 【 0 0 7 3 】

## 【 化 1 6 】



(IIA)

20

式中、

X<sup>1</sup>は水素またはフルオロを表し、

Zは上記で定義の通りであり、

R<sup>11</sup>は、水素、C<sub>1</sub> - 6アルキル、ハロ(C<sub>1</sub> - 6)アルキル、ジハロ(C<sub>1</sub> - 6)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - 6)アルキル、ヘテロアリアル、ハロゲン、トリフルオロメチル、C<sub>1</sub> - 6アルコキシ、ホルミル、C<sub>2</sub> - 6アルキルカルボニル、C<sub>2</sub> - 6アルコシカルボニルまたは - CR<sup>4</sup> = NOR<sup>5</sup>を表し、

30

R<sup>4</sup>は、水素またはC<sub>1</sub> - 6アルキルを表し、

R<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1</sub> - 6アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - 6)アルキルまたはジ(C<sub>1</sub> - 6)アルキルアミノ(C<sub>1</sub> - 6)アルキルを表す。

## 【 0 0 7 4 】

本発明はさらに、上記式IIAの化合物またはその化合物の塩もしくはプロドラッグであって、

R<sup>11</sup>がC<sub>1</sub> - 6アルキル、ハロ(C<sub>1</sub> - 6)アルキル、ジハロ(C<sub>1</sub> - 6)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - 6)アルキル、ヘテロアリアル、ハロゲン、トリフルオロメチル、C<sub>1</sub> - 6アルコキシ、ホルミル、C<sub>2</sub> - 6アルキルカルボニル、C<sub>2</sub> - 6アルコシカルボニルまたは - CR<sup>4</sup> = NOR<sup>5</sup>を表し、

40

X<sup>1</sup>、Z、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が上記で定義のものをも提供する。

## 【 0 0 7 5 】

1実施形態においてX<sup>1</sup>は水素を表す。別の実施形態においてX<sup>1</sup>はフッ素を表す。

## 【 0 0 7 6 】

好適にはR<sup>4</sup>は、水素またはメチルを表す。

## 【 0 0 7 7 】

好適にはR<sup>5</sup>は、水素、メチル、エチル、ヒドロキシエチルまたはジメチルアミノエチル

50

を表す。R<sup>5</sup>の特定のものには、水素、ヒドロキシエチルおよびジメチルアミノエチルなどがある。

【0078】

R<sup>11</sup>がヘテロアリールを表す場合、その基は好適にはフリルである。

【0079】

R<sup>11</sup>の例としては、水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ジフルオロエチル、ヒドロキシエチル、フルオロプロピル、ヒドロキシプロピル、tert-ブチル、フリル、クロロ、メトキシ、ホルミル、アセチル、メトキシカルボニルおよび-CR<sup>2</sup>=NOR<sup>3</sup>などがあり、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は上記で定義の通りである。

10

【0080】

R<sup>11</sup>の代表的なものには、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、フリル、塩素、メトキシ、ホルミル、アセチル、メトキシカルボニルおよび-CR<sup>2</sup>=NOR<sup>3</sup>などがあり、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は上記で定義の通りである。

【0081】

R<sup>11</sup>の具体的なものには、水素、メチル、ジフルオロエチル（特には1,1-ジフルオロエチル）、フルオロプロピル（特には2-フルオロプロプ-2-イル）、ヒドロキシプロピル（特には2-ヒドロキシプロプ-2-イル）、tert-ブチルおよびトリフルオロメチルなどがある。

20

【0082】

R<sup>11</sup>の特定のものには、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルおよびヒドロキシメチルなどがある。

【0083】

1実施形態においてR<sup>11</sup>は、メチルを表す。別の実施形態においてR<sup>11</sup>は、トリフルオロメチルを表す。さらに別の実施形態においてR<sup>11</sup>は、2-ヒドロキシプロプ-2-イルを表す。別の実施形態においてR<sup>11</sup>は、2-フルオロプロプ-2-イルを表す。

【0084】

本発明は有利には、X<sup>1</sup>およびR<sup>11</sup>が上記で定義の通りであり、Zが(シアノ)(フルオロ)フェニル、シアノピリジニル、フルオロピリジニルまたはジフルオロピリジニルを表す上記で示した式IIAの化合物を提供する。

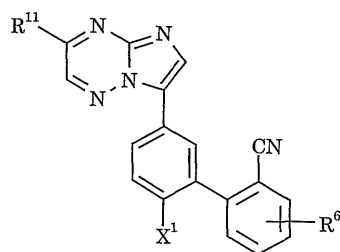
30

【0085】

上記式IIAの化合物の代表的なサブセットは、下記式IIBの化合物ならびにその塩およびプロドラッグによって代表される。

【0086】

【化17】



(IIB)

40

式中、

X<sup>1</sup>およびR<sup>11</sup>は上記の式IIAに関して定義の通りであり、

R<sup>6</sup>は水素またはフッ素を表す。

【0087】

50

1 実施形態において  $R^6$  は水素である。

【0088】

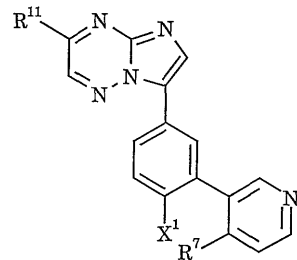
別の実施形態において  $R^6$  はフッ素であり、その場合にフッ素原子  $R^6$  は好ましくは、4 位、5 位または 6 位（2 位のシアノ基に対して）、好ましくは 6 位でフェニル環に結合している。

【0089】

上記式 I I A の化合物の別の代表的なサブクラスは、下記式 I I C の化合物ならびにその塩およびプロドラッグによって代表される。

【0090】

【化 18】



(IIC)

式中、

$X^1$  および  $R^{11}$  は上記の式 I I A に関して定義の通りであり、

$R^7$  は水素、ハロゲンまたは  $C_{1-6}$  アルキルを表す。

【0091】

$R^7$  の代表的なものには、水素、フッ素およびメチルなどがある。

【0092】

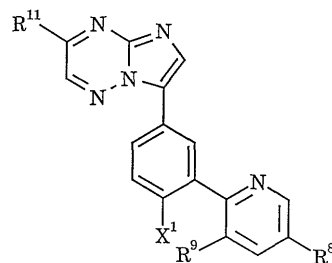
1 実施形態において  $R^7$  は、水素を表す。

【0093】

上記式 I I A の化合物のさらに別の代表的なサブクラスは、下記式 I I D の化合物ならびにその塩およびプロドラッグによって代表される。

【0094】

【化 19】



(IID)

式中、

$X^1$  および  $R^{11}$  は上記の式 I I A に関して定義の通りであり、

$R^8$  は水素またはフッ素を表し、

$R^9$  は水素、フッ素またはシアノを表す。

【0095】

1 実施形態において、 $R^8$  は水素を表し、 $R^9$  はフッ素を表す。

【0096】

別の実施形態において、 $R^8$  はフッ素を表し、 $R^9$  は水素を表す。

## 【 0 0 9 7 】

ある好ましい実施形態では、 $R^8$  および  $R^9$  はいずれもフッ素を表す。

## 【 0 0 9 8 】

さらに別の実施形態では、 $R^8$  および  $R^9$  はいずれも水素を表す。

## 【 0 0 9 9 】

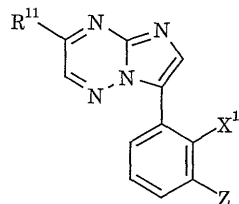
別の実施形態では、 $R^8$  は水素を表し、 $R^9$  はシアノを表す。

## 【 0 1 0 0 】

本発明による化合物のさらに別のサブクラスは、下記式 I I E の化合物ならびにその塩およびプロドラッグによって代表される。

## 【 0 1 0 1 】

## 【 化 2 0 】



(IIE)

式中、 $Z$ 、 $X^1$  および  $R^{11}$  は上記で定義の通りである。

## 【 0 1 0 2 】

本発明の範囲に含まれる具体的な化合物には、

3 - (2 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ビフェニル - 2 - カルボニトリル、

3 - (3 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ビフェニル - 2 - カルボニトリル、

2 - フルオロ - 5 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ビフェニル - 2 - カルボニトリル、

3 - (1 - フルオロ - 1 - メチルエチル) - 7 - [4 - フルオロ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) フェニル] イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン、

4, 2 - ジフルオロ - 5 - [3 - (1 - フルオロ - 1 - メチルエチル) イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリル、

2 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ビフェニル - 2 - カルボニトリル、

7 - [4 - フルオロ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン、

2 - フルオロ - 3 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ビフェニル - 2 - カルボニトリル、

5, 2 - ジフルオロ - 5 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ビフェニル - 2 - カルボニトリル、

2 - [2 - フルオロ - 5 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] トリアジン - 7 - イル) フェニル] - ニコチノニトリル、

3 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 7 - [4 - フルオロ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) フェニル] イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン、

3 - tert - ブチル - 7 - [4 - フルオロ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) フェニル] イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン、

3 - tert - ブチル - 7 - [4 - フルオロ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル] イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン、

4, 2 - ジフルオロ - 5 - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリル、

10

20

30

40

50

- 1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリル、  
 2 - { 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) フェニル] イミダゾ [1, 2 -  
 b] [1, 2, 4] トリアジン - 3 - イル} プロパン - 2 - オール、  
 2 - { 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) フェニル] イミダゾ [1, 2 -  
 b] [1, 2, 4] トリアジン - 3 - イル} プロパン - 2 - オール、  
 2 - フルオロ - 5 - [ 3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) イミダゾ [1, 2 -  
 b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリル、  
 4 - フルオロ - 3 - [ 3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) イミダゾ [1, 2 -  
 b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] - ビフェニル - 2 - カルボニトリル、  
 6, 2 - ジフルオロ - 5 - [ 3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) イミダゾ [1, 2 -  
 b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリル、  
 2 - { 7 - [ 2 - フルオロ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) フェニル] イミダゾ [1, 2 -  
 b] [1, 2, 4] トリアジン - 3 - イル} プロパン - 2 - オール、  
 2 - { 2 - フルオロ - 5 - [ 3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) イミダゾ [1, 2 -  
 b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] フェニル} ニコチノニトリル、  
 7 - [ 6 - フルオロ - 2 - (メタンスルホニル) ビフェニル - 3 - イル] - 3 - トリフル  
 オロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン、  
 3 - [ 3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4]  
 ] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリル、  
 2 - { 7 - [ 3 - (3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル] イミダ  
 ゴ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 3 - イル} プロパン - 2 - オール、  
 4 - { 2 - フルオロ - 5 - [ 3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) イミダゾ [1, 2 -  
 b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] フェニル} ニコチノニトリル、  
 6, 2 - ジフルオロ - 5 - [ 3 - (1 - フルオロ - 1 - メチルエチル) イミダゾ [1, 2 -  
 b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリル、  
 7 - [ 3 - (3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル] - 3 -  
 (1 - フルオロ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジ  
 ン、  
 4, 6, 2 - トリフルオロ - 5 - [ 3 - (1 - フルオロ - 1 - メチルエチル) イミダ  
 ゴ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリ  
 ル、  
 2 - { 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) フェニル] イミダ  
 ゴ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 3 - イル} プロパン - 2 - オール、  
 2 - { 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) フェニル] イミダ  
 ゴ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 3 - イル} プロパン - 2 - オール、  
 2 - [ 7 - (4 - フルオロ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 -  
 b] [1, 2, 4] トリアジン - 3 - イル] プロパン - 2 - オール、  
 2 - [ 7 - (4 - フルオロ - 3 - (ピリダジン - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 -  
 b] [1, 2, 4] トリアジン - 3 - イル] プロパン - 2 - オール、  
 2 - [ 7 - (4 - フルオロ - 3 - (ピリミジン - 4 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 -  
 b] [1, 2, 4] トリアジン - 3 - イル] プロパン - 2 - オール、  
 2 - [ 7 - (4 - フルオロ - 3 - (ピリダジン - 4 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 -  
 b] [1, 2, 4] トリアジン - 3 - イル] プロパン - 2 - オール、  
 4 - { 2 - フルオロ - 5 - [ 3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) イミダゾ [1, 2 -  
 b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] フェニル} ピリミジン - 5 - カルボニトリ  
 ル、  
 2 - { 7 - [ 3 - (3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) フェニル] イミダゾ [1, 2 -  
 b] [1, 2, 4] トリアジン - 3 - イル} プロパン - 2 - オール、  
 7 - [ 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) フェニル] - 3 - トリフルオロ  
 メチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン、

7 - [ 4 - クロロ - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイ  
 ミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 ,  
 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメ  
 チルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( 2 - メチル - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - イル ) フェニル ] -  
 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( 1 - メチル - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ] -  
 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメ  
 チルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル  
 イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフ  
 ルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( ピロール - 1 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 ,  
 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 ,  
 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( チアゾール - 2 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1  
 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイ  
 ミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( ピラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチ  
 ルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 3 -  
 トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( オキサゾール - 2 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメ  
 チルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( フル - 2 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 -  
 b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( 2 - メチルテトラゾール - 5 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル  
 イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( 4 - フルオロピリジン - 3 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフ  
 ルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル  
 イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) - 4 - フルオロフェニル ] - 3 -  
 トリフルオロメチル - イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( 2 - メチルテトラゾール - 5 - イル ) フェニル ] - 3 - トリ  
 フルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( チアゾール - 4 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチ  
 ルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( 5 - ニトロチアゾール - 2 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフ  
 ルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( 5 - ジメチルアミノカルボニルチアゾール - 2 - イル ) - 4 - フルオロフェ  
 ニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( チアゾール - 2 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチ  
 ルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、

10

20

30

40

50



7 - [ 3 - ( チエン - 2 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( チエン - 3 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( フル - 3 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( 4 - メチルピリジン - 2 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( ピラジン - 2 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( 4 - フルオロピリジン - 2 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( チアゾール - 4 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( 1 - メチルピラゾール - 4 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( 3 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( 1 - エチルピラゾール - 3 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( 5 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( [ 1 , 2 , 3 ] チアジアゾール - 4 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - ( 5 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 2 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - ( 2 - メトキシビフェニル - 3 - イル ) - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 1 - [ 3 - ( 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ) ビフェニル - 3 - イル ] エタノン、  
 3 - ( 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ) ビフェニル - 4 - カルボアルデヒド、  
 7 - ( 2 - フルオロ - 3 , 4 - ジメトキシビフェニル - 5 - イル ) - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 1 - [ 2 - フルオロ - 5 - ( 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ) ビフェニル - 3 - イル ] エタノン、  
 3 - [ 2 - フルオロ - 5 - ( 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ) ビフェニル - 3 - イル ] アクリル酸、  
 2 - フルオロ - 5 - ( 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ) ビフェニル - 4 - カルボアルデヒド、  
 2 - フルオロ - 5 - ( 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ) ビフェニル - 3 - イルアミン、  
 N - [ 3 - ( 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ) ビフェニル - 3 - イル ] アセトアミド、

10

20

30

40

50

3 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル) ピフェニル - 2 - カルボアルデヒド、  
 [ 3 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル) ピフェニル - 4 - イル ] メタノール、  
 1 - [ 3 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル) ピフェニル - 4 - イル ] エタノン、  
 3 - [ 3 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル) フェニル ] チオフェン - 2 - カルボアルデヒド、  
 3 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル) ピフェニル - 4 - カルボニトリル、  
 7 - [ 3 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 3 - (3 - メトキシピリダジン - 5 - イル) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシピフェニル - 5 - イル) - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - (フル - 2 - イル) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - (2 - フルオロ - 4 - メチルチオピフェニル - 5 - イル) - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 7 - (2 - フルオロ - 2 - メトキシピフェニル - 5 - イル) - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 1 - { 5 - [ 2 - フルオロ - 5 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル) フェニル ] チエン - 2 - イル } エタノン、  
 7 - (2 , 4 - ジフルオロピフェニル - 5 - イル) - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 2 - フルオロ - 5 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル) ピフェニル - 4 - オール、  
 7 - (3 - ニトロピフェニル - 3 - イル) - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン、  
 ならびにこれらの塩およびプロドラッグなどがある。

#### 【 0 1 0 3 】

本発明はさらに、処置を必要とする患者に対して、有効量の上記で定義の式 I の化合物またはその化合物の医薬的に許容される塩もしくはその化合物のプロドラッグを投与する段階を有してなる、不安の治療および / または予防方法をも提供するものである。

#### 【 0 1 0 4 】

さらに本発明は、処置を必要とする患者に対して、有効量の上記で定義の式 I の化合物またはその化合物の医薬的に許容される塩もしくはその化合物のプロドラッグを投与する段階を有してなる、痙攣 (例えば、癲癇や関連障害を患う患者において) の治療および / または予防方法をも提供するものである。

#### 【 0 1 0 5 】

ヒト G A B A<sub>A</sub> 受容体の 3 サブユニットに対する本発明による化合物の結合親和力 ( $K_i$ ) は、簡便には、以下に記載のアッセイで測定されるものである。本発明の抗不安化合物の 3 サブユニット結合親和力 ( $K_i$ ) は、理想的には 50 nM 以下、好ましくは 10 nM 以下、より好ましくは 5 nM 以下である。

#### 【 0 1 0 6 】

本発明による抗不安化合物は、ヒト G A B A<sub>A</sub> 受容体の 3 サブユニットを発現する安定にトランスフェクションされた組換え細胞系で、理想的には少なくとも 40 %、好ましくは少なくとも 50 %、より好ましくは少なくとも 60 % の G A B A<sub>E C<sub>2</sub>0</sub> 応答強化を誘発する。さらに本発明による化合物は、ヒト G A B A<sub>A</sub> 受容体の 1 サブユニットを発

10

20

30

40

50

現する安定にトランスフェクションされた組換え細胞系で、理想的には30%以下、好ましくは20%以下、より好ましくは10%以下のGABA<sub>A</sub> EC<sub>50</sub> 応答強化を誘発する。

【0107】

ヒトGABA<sub>A</sub> 受容体の3および1サブユニットを発現する安定にトランスフェクションされた細胞系におけるGABA<sub>A</sub> EC<sub>50</sub> 応答の強化は、簡便には、ウォフォードらの報告(Wafford et al, Mol. Pharmacol., 1996, 50, 670-678)に記載のプロトコールに類似の方法によって測定することができる。その方法は好適には、安定にトランスフェクションされた真核細胞、代表的には安定にトランスフェクションされたマウスLtk<sup>-</sup>線維芽細胞の培養物を用いて行う。

10

【0108】

本発明による化合物は、徐々に高度になる迷路試験(elevated plus maze)および飲料水摂取の条件抑制試験での陽性応答によって示される抗不安活性を示すことができる(Daws on et al., Psychopharmacology, 1995, 121, 109-117参照)。さらに本発明の化合物は、応答感受性(鎖牽引)試験から得られる適切な結果によって確認されたところでは、実質的に非鎮静性であると考えられる(Bayley et al., J. Psychopharmacol., 1996, 10, 206-213参照)。

【0109】

本発明による化合物はさらに、抗痙攣活性をも示す場合がある。それは、ブリストウら報告の方法(Bristow et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 279, 492-501)に類似の

20

【0110】

別の態様において本発明は、アルツハイマー病のような痴呆状態などの認識障害の治療および/または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して、有効量の上記で定義の式Iの化合物またはその化合物の製薬上許容される塩を投与する段階を有する方法を提供する。

【0111】

認識促進は、マクナマラらの報告(McNamara and Skelton, Psychobiology, 1993, 21, 101-108)に従って、モリス(Morris)の水迷路(watermaze)で化合物の試験を行うこと

30

【0112】

本発明の化合物が有用である可能性のある認識障害には、外傷、卒中、パーキンソン病およびダウン症候群による譫妄、痴呆、健忘症および加齢性記憶欠陥などの認識欠陥などがある。これらの状態のいずれも、物質乱用または禁断症状によって生じる場合がある。痴呆の例には、早発性または遅発性のアルツハイマー型の痴呆および血管性痴呆(これらはいずれも、合併症を伴わないか、あるいは譫妄、妄想もしくは抑鬱気分を伴う場合がある)、ならびにHIV疾患、頭部外傷、パーキンソン病またはクロイツフェルト-ヤコブ病による痴呆などがある。

40

【0113】

行動効果を誘発するためには本発明の化合物は、理想的には脳浸透性であろう。すなわち、この化合物は、いわゆる「血液-脳関門」を通過することができる。好ましくは本発明の化合物は、経口投与することで、その有益な治療作用を行うことができるものである。

【0114】

本発明はさらに、医薬的に許容される担体と組み合わせて、1以上の本発明の化合物を含有する医薬組成物をも提供するものである。好ましくは該組成物は、経口投与、非経口投与、経鼻投与、舌下投与もしくは経直腸投与用あるいは吸入もしくは通気による投与用の錠剤、丸薬、カプセル、粉剤、粒剤、無菌の非経口液剤もしくは懸濁液、計量エアロゾルもしくは液体噴霧剤、滴剤、アンプル、自動注射装置または坐剤などの単位製剤とする。

50

錠剤などの固体製剤を製造するには、主要有効成分を、コーンスターチ、ラクトース、ショ糖、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウムもしくはガム類などの従来の打錠成分ならびに水などの他の医薬用希釈剤と混和して、本発明の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩の均一混合物を含む固体予備製剤組成物を得る。これらの予備製剤組成物が均一であると言う場合、有効成分が組成物全体に均一に分散していることで、組成物を同等の効果を有する錠剤、丸薬およびカプセルなどの単位製剤に容易に小分けできることを意味する。次に、その固体予備製剤組成物を、本発明の有効成分 0.1 mg ~ 約 500 mg を含む上記の種類の単位製剤に小分けする。代表的な単位製剤には、有効成分を 1 ~ 100 mg、例えば 1、2、5、10、25、50 もしくは 100 mg 含有させる。該新規組成物の錠剤もしくは丸薬には、コーティングその他の調合を行って、作用期間延長の利点を与える製剤を得ることができる。例えば、錠剤もしくは丸薬には、内側製剤成分と外側製剤成分を含有させ、外側成分を内側成分を覆う外被の形態とすることができる。胃での崩壊に対して耐久性とする上で役立ち、内側成分を十二指腸中に無変化のまま通過させるかまたは徐放させることができる腸溶層によって、これら 2 種類の成分を分離することができる。そのような腸溶層またはコーティング層には各種材料を用いることができ、そのような材料には、多くのポリマー酸および例えばシェラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの材料とポリマー酸との混合物などがある。

10

#### 【0115】

本発明の新規組成物を組み込んだ、経口投与用または注射用の液剤製剤には、水溶液、好適に芳香を付けたシロップ、水系もしくは油系の懸濁液、および綿実油、ゴマ油、ヤシ油または落花生油などの食用油との芳香を付けた乳濁液、ならびにエリキシル剤および類似の医薬媒体などがある。水系懸濁液用の好適な分散剤もしくは懸濁剤には、トラガカント、アカシア、アルギン酸化合物、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンまたはゼラチン等の合成および天然のガムなどがある。

20

#### 【0116】

神経障害の治療においては、好適な用量レベルは 1 日約 0.01 ~ 250 mg / kg、好ましくは 1 日約 0.05 ~ 100 mg / kg、特に 1 日約 0.05 ~ 5 mg / kg である。該化合物は、1 日 1 ~ 4 回の投与法で投与することができる。

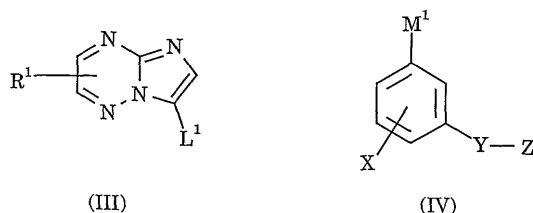
30

#### 【0117】

本発明による化合物は、遷移金属触媒存在下に、下記式 III の化合物と下記式 IV の化合物：

#### 【0118】

#### 【化 21】



40

[ 式中、X、Y、Z および R<sup>1</sup> は上記で定義の通りであり、L<sup>1</sup> は好適な脱離基を表し、M<sup>1</sup> は、ボロン酸部分 - B(OH)<sub>2</sub> または有機ジオール (例：ピナコールまたはネオペンチルグリコール) と形成されるその環状エステルを表すか、あるいは M<sup>1</sup> は - Sn(Alk)<sub>3</sub> を表し、Alk は C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル基、代表的には n - ブチルを表す ] とを反応させる段階を有する方法によって製造することができる。

#### 【0119】

脱離基 L<sup>1</sup> は、代表的にはハロゲン原子であり、例えば臭素である。

#### 【0120】

50

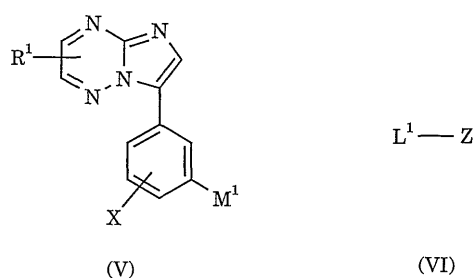
化合物ⅠⅠⅠと化合物ⅠⅤの間の反応で使用される遷移金属触媒は、好適にはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ⅠⅠⅠ）である。この反応は簡便には、有利にはリン酸カリウム、炭酸ナトリウムまたはヨウ化銅（ⅠⅠⅠ）の存在下に、N，N - ジメチルアセトアミド、1，2 - ジメトキシエタン、テトラヒドロフランまたは1，4 - ジオキサンなどの溶媒中、高温で行う。別法において、使用される遷移金属触媒は、ジクロロ[1，1 - ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（ⅠⅠⅠ）であることができ、その場合に反応は簡便には、代表的にはリン酸カリウム存在下に、N，N - ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で高温にて行うことができる。

【0121】

別の手順において、Yが化学結合を表す本発明による化合物は、化合物ⅠⅠⅠとⅠⅤとの間の反応について前述のものと同様の条件下で、遷移金属触媒存在下に下記式Ⅴの化合物を下記式ⅤⅠの化合物と反応させる段階を有する方法によって製造することができる。

【0122】

【化22】



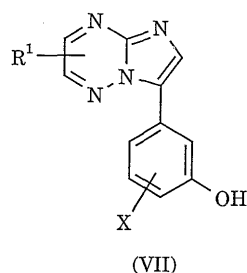
式中、X、Z、R<sup>1</sup>、L<sup>1</sup>およびM<sup>1</sup>は上記で定義の通りである。

【0123】

別の手順において、Yが酸素原子を表す本発明による化合物は、上記で定義の式ⅤⅠの化合物を下記式ⅤⅠⅠの化合物と反応させる段階を有する方法によって製造することができる。

【0124】

【化23】



式中、XおよびR<sup>1</sup>は上記で定義の通りである。

【0125】

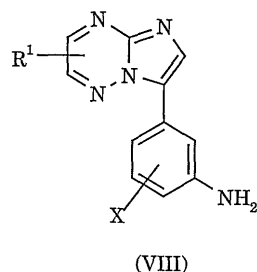
この反応は簡便には、代表的には120 程度であることができる高温で、N，N - ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、例えば水素化ナトリウムを用いる塩基性条件下で行う。

【0126】

別の手順では、Yが - NH - 連結を表す本発明による化合物は、上記で定義の式ⅤⅠの化合物を下記式ⅤⅠⅠⅠの化合物と反応させる段階を有する方法によって製造することができる。

【0127】

【化24】



式中、XおよびR<sup>1</sup>は上記で定義の通りである。

10

【0128】

化合物VIとVIIとの間の反応に関して、式VIの化合物における脱離基L<sup>1</sup>は好適には、フッ素を表すことができる。

【0129】

化合物VIとVIIとの間の反応は簡便には、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、代表的には120程度の温度で反応物を加熱することで行う。

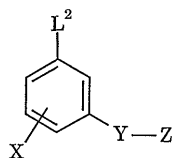
【0130】

上記の式IVおよびVの中間体におけるM<sup>1</sup>が、ボロン酸部分-B(OH)<sub>2</sub>またはピナコールもしくはネオペンチルグリコールと形成されるその環状エステルを表す場合、関連する化合物IVまたはVは、遷移金属触媒存在下にビス(ピナコラト)ジボロンまたは

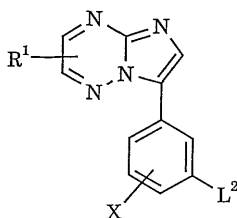
20

【0131】

【化25】



(IVA)



(VA)

30

式中、X、Y、ZおよびR<sup>1</sup>は上記で定義の通りであり、L<sup>2</sup>はヒドロキシまたは好適な脱離基を表す。

【0132】

L<sup>2</sup>が脱離基を表す場合、それは代表的にはトリフルオロメタンスルホニルオキシ(トリフルリルオキシ)または臭素などのハロゲン原子である。

【0133】

ビス(ピナコラト)ジボロンまたはビス(ネオペンチルグリコラト)ジボランと化合物IV AまたはV Aとの間の反応で使用される遷移金属触媒は好適には、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)である。この反応は簡便には、代表的には1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンおよび/または酢酸カリウムの存在下に、場合によりジメチルスルホキシドと混合して、1,4-ジオキサンなどの溶媒中で高温にて行う。

40

【0134】

上記式V Aの中間体におけるL<sup>2</sup>がトリフルリルオキシを表す場合、関連する化合物V Aは、適切な上記で定義の式VIIの化合物を、代表的にはトリエチルアミン存在下にN-フェニルトリフルリルイミドと、あるいは代表的にはピリジン存在下に無水トリフ酸と反応させることで製造することができる。類似の条件を用いて、L<sup>2</sup>がヒドロキシを表す上記式

50

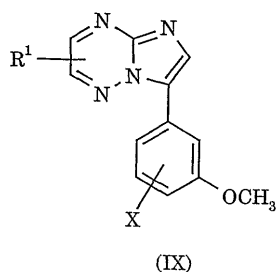
I V A の中間体を、 $L^2$  がトリフルルオキシを表す相当する化合物に変換することができる。

【0135】

上記式 V I I の中間体は好適には、代表的にはクロロホルム中で三臭化ホウ素で処理することで、あるいは代表的には還流酢酸中で臭化水素で処理することで、下記式 I X の適切なメトキシ置換前駆体から製造することができる。

【0136】

【化26】



10

式中、X および  $R^1$  は上記で定義の通りである。

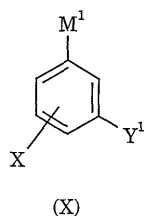
【0137】

上記の式 V I I および I X の中間体は、化合物 I I I と I V との間の反応について前述のものと類似の条件下で、遷移金属触媒存在下に、上記で定義の式 I I I の化合物を適切な下記式 X の化合物と反応させることで製造することができる。

20

【0138】

【化27】



30

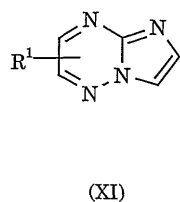
式中、X および  $M^1$  は上記で定義の通りであり、Y はアミノまたはメトキシを表す。

【0139】

上記式 I I I の中間体における  $L^1$  が臭素を表す場合、その化合物は、代表的には酢酸ナトリウムおよび適宜に臭化カリウムの存在下、酢酸中の臭素で処理することで、下記式 X I の相当する化合物の臭素化によって製造することができる。

【0140】

【化28】



40

式中、 $R^1$  は上記で定義の通りである。

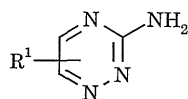
【0141】

式 X I の中間体は、プロモアセトアルデヒドを下記式 X I I の必要な化合物とを反応させることで製造することができる。

【0142】

50

## 【化 2 9】



(XII)

式中、 $R^1$  は上記で定義の通りである。

## 【0143】

この反応は簡便には、代表的には60～80の範囲の温度で、1,2-ジメトキシエタン中あるいはメタノールおよび/またはエタノールなどの低級アルカノール中で反応物を加熱することで行われる。

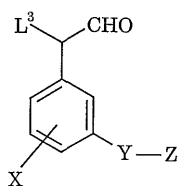
10

## 【0144】

さらに別の手順では本発明による化合物は、プロモアセトアルデヒドと化合物XIIとの間の反応について前述したものと類似の条件下で、上記で定義の式XIIの化合物を下記式XIIIの化合物と反応させる段階を有する方法によって製造することができる。

## 【0145】

## 【化30】



(XIII)

20

式中、X、YおよびZは上記で定義の通りであり、 $L^3$  は好適な脱離基を表す。

## 【0146】

脱離基 $L^3$  は好適には、ハロゲン原子、例えば臭素を表す。

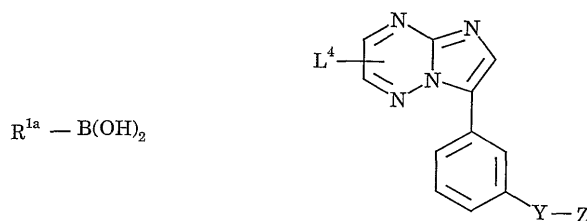
## 【0147】

さらに別の手順において、Xが水素を表し、 $R^1$  がアリールまたはヘテロアリール部分を表す本発明による化合物は、遷移金属触媒の存在下、下記式XIVの化合物と下記式XVの化合物を反応させる段階を有する方法によって製造することができる。

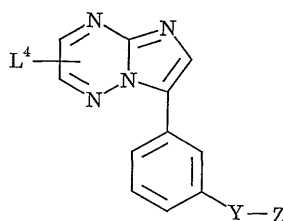
30

## 【0148】

## 【化31】



(XIV)



(XV)

40

式中、YおよびZは上記で定義の通りであり、 $R^{1a}$  はアリールまたはヘテロアリール部分を表し、 $L^4$  は好適な脱離基を表す。

## 【0149】

脱離基 $L^4$  は代表的には、ハロゲン原子、例えば塩素である。

## 【0150】

化合物XIVとXVの間の反応で使用される遷移金属触媒は好適には、トリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(0)であり、その場合に反応は簡便には、代表的には

50



トリ - t e r t - ブチルホスフィンおよび炭酸セシウム存在下、1, 4 - ジオキサンなどの溶媒中で高温にて行う。

#### 【0151】

上記式XVの化合物における $L^4$ がハロゲン原子を表す場合、その化合物は、 $R^1$ がハロゲンを表す上記で定義の式Iの化合物に相当することから、本発明による化合物の前記のいずれかの製造方法によって製造することができる。

#### 【0152】

別の手順において、Yが化学結合を表す本発明による化合物は、化合物IIIとIVの間の反応について前述したものと類似の条件下で遷移金属触媒存在下に、 $L^2$ が好適な脱離基を表す上記で定義の式VAの化合物を、Zおよび $M^1$ が上記で定義の通りである式 $M^1$  - Zの化合物と反応させることで製造することができる。

10

#### 【0153】

Yが化学結合を表し、Zがピロール - 1 - イルを表す本発明による化合物は、上記で定義の式VIIの化合物を2, 5 - ジメトキシテトラヒドロフランと反応させることで製造することができる。この反応は簡便には、酢酸などの溶媒中、高温で行う。

#### 【0154】

市販されていない場合、式VI、X、XII、XIIIおよびXIVの原料は、後述の実施例に記載の方法と同様の方法によって、あるいは当業界で公知の標準的方法によって製造することができる。

#### 【0155】

20

適宜に、上記の方法から最初に得られる式Iの化合物を、次の段階で当業界で公知の方法によって処理して、別の式Iの化合物とすることが可能であることは明らかであろう。例えば、最初に得られた $R^1$ が $C_{2-6}$ アルコキシカルボニルを表す式Iの化合物を水素化リチウムアルミニウムで還元して、 $R^1$ がヒドロキシメチルを表す式Iの相当する化合物とすることができる。次に、後者の化合物を二酸化マンガンを処理することで、 $R^1$ がホルミルを表す式Iの相当する化合物とすることができる。そうして得られたホルミル誘導体は、式 $H_2N - OR^b$ のヒドロキシルアミン誘導体と縮合させて、 $R^1$ が $-CH=NO$   $R^b$ を表す式Iの化合物を得ることができる。別法として、 $R^1$ がホルミルを表す式Iの化合物を、式 $R^aMgBr$ のグリニャール試薬と反応させて、 $R^1$ が $-CH(OH)R^a$ を表す式Iの化合物を得ることができ、その化合物を次に、二酸化マンガンをを用いて酸化して、 $R^1$ が $-COR^a$ を表す相当する式Iの化合物とすることができる。後者の化合物は、式 $H_2N - OR^b$ のヒドロキシルアミン誘導体と縮合させて、 $R^1$ が $-CR^a=NO$   $R^b$ を表す式Iの化合物を得ることができる。部分Zがアミノカルボニル( $-CONH_2$ )によって置換された式Iの化合物は、代表的には還流トルエン中、酸化ジブチルスズで処理することで、Zがシアノによって置換された式Iの相当する化合物に変換することができる。

30

#### 【0156】

本発明による化合物についての上記のいずれかの製造方法から、生成物の混合物が得られる場合、適切な段階で、分取HPLCあるいは適切な溶媒系と組み合わせて例えばシリカおよび/またはアルミナを用いるカラムクロマトグラフィーなどの従来の方法によって、

40

#### 【0157】

本発明による化合物についての上記製造方法によって立体異性体の混合物が生じる場合、それらの異性体は、分取クロマトグラフィーなどの従来の方法によって分離することができる。その新規化合物はラセミ体で製造される場合があるか、あるいは個々のエナンチオマーをエナンチオ特異的合成もしくは分割によって得ることができる。例えば、分取HPLCなどの標準的な方法によって、あるいは(-) - ジ - p - トルオイル - d - 酒石酸および/または(+) - ジ - p - トルオイル - l - 酒石酸などの光学活性な酸を用いた塩形成によってジアステレオマー対を生成し、次に分別結晶および遊離塩基の再生を行うことで、それら新規化合物を、構成成分のエナンチオマーに分割することができる。それら新

50

規化合物はさらに、ジアステレオマーエステルもしくはアミドの生成と、次にクロマトグラフィー分離およびキラル補助部分の脱離によって分割することもできる。

#### 【0158】

上記いずれの合成手順の際も、関係する分子上の感受性基もしくは反応性基を保護することが必要および／または望ましい場合がある。それは、マコーミーの編著 (Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973) やグリーンらの著作 (T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991) に記載のものなどの従来の保護基によって行うことができる。保護基は、当業界で公知の方法を用いて、簡便な後段階で脱離させることができる。

#### 【0159】

以下、実施例によって本発明による化合物の製造を説明する。

#### 【0160】

本発明による化合物は、L tk<sup>-</sup>細胞で安定に発現される 2 および／または 3 および／または 5 サブユニットを含むヒト GABA<sub>A</sub> 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に対する [<sup>3</sup>H] - フルマゼニル (flumazenil) の結合を強力に阻害する。

#### 【0161】

#### 試薬

- ・リン酸緩衝生理食塩水 (PBS)
- ・アッセイ緩衝液: 10 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、100 mM KCl (室温での pH 7.4)
- ・ [<sup>3</sup>H] - フルマゼニル ( 1 3 2 細胞については 18 nM、 2 3 2 細胞については 18 nM、 3 3 2 細胞については 10 nM、 5 3 2 細胞については 10 nM ) のアッセイ緩衝液溶液
- ・フルニトラゼパムの 100 μM アッセイ緩衝液溶液
- ・アッセイ緩衝液に再懸濁させた細胞 (1 トレイを 10 mL に)。

#### 【0162】

#### 細胞の回収

細胞から上清を除去する。PBS (約 20 mL) を加える。細胞を掻き取り、50 mL 遠心管に入れる。さらに 10 mL の PBS でその手順を繰り返して、ほとんどの細胞を取るようにする。卓上遠心装置で 3000 rpm にて 20 分間遠心することで細胞をペレット状とし、所望に応じて冷凍する。ペレットを、細胞トレイ (25 cm × 25 cm) 当たり 10 mL の緩衝液に再懸濁させる。

#### 【0163】

#### アッセイ

深い 96 ウェルプレートまたは試験管中で行うことができる。各試験管には、

- ・アッセイ緩衝液 300 μL
- ・ [<sup>3</sup>H] - フルマゼニル 50 μL ( 1 3 2 細胞については 1.8 nM、 2 3 2 細胞については 1.8 nM、 3 3 2 細胞については 1.0 nM、 5 3 2 細胞については 1.0 nM の最終濃度 )
- ・化合物を 10 % DMSO に溶解させる場合には緩衝液または溶媒担体 (例: 10 % DMSO) 50 μL (合計)、最終濃度 10 μM での被験化合物またはフルニトラゼパム (非特異的結合を求めるため)
- ・細胞 100 μL

を入れる。

#### 【0164】

アッセイ液を 40 で 1 時間インキュベーションし、細胞回収装置 (Tomtec または Brandel のいずれか) を用いて GF/B フィルターで濾過し、次に氷冷アッセイ緩衝液 3 mL で 3 回洗浄する。フィルターを乾燥し、液体シンチレーションカウンティングによってカウントを行う。総結合についての予想値は、液体シンチレーションカウンティングを用いる場合には、総カウントで 3000 ~ 4000 dpm、非特異的結合で 200 dpm 未満であり、メルチレックス (meltilex) 固体シンチラント (scintillant) を用いてカウンテ

10

20

30

40

50

ィングを行う場合には、総カウントで1500~2000 d p m、非特異的結合で200 d p m未満である。結合パラメータを非線形最小二乗回帰分析によって求め、それから、各被験化合物について阻害定数 $K_i$ を計算することができる。

#### 【0165】

添付の実施例の化合物を上記のアッセイで調べたところ、全ての化合物が、ヒトGABA<sub>A</sub>受容体の2および/または3および/または5サブユニットからの[<sup>3</sup>H]-フルマゼニルの置換について100 nM以下の $K_i$ 値を有することが認められた。

#### 【0166】

##### 実施例1

3 - (2 - メチルイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル) ピフェニル - 2 - カルボニトリルおよび3 - (3 - メチルイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル) ピフェニル - 2 - カルボニトリル

a) 2 - および3 - メチルイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン

プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール(5.10 mL、32.9 mmol)の濃臭化水素酸(1.62 mL)および水(1.62 mL)中混合物を撹拌しながら、2時間加熱還流してから、エタノール(54 mL)に投入した。溶液を固体炭酸水素ナトリウムで中和してpH7とし、次に濾過した。濾液に、3 - アミノ - 5 - メチル - 1, 2, 4 - トリアジンおよび3 - アミノ - 6 - メチル - 1, 2, 4 - トリアジンの1:1混合物(1.5210 g、13.8 mmol)(ダウニスらの報告(J. Daunis et al., Bull. Soc. Chim. Fr., 1969, 10, 3675)に記載の方法に従って、ピルビンアルデヒドおよび重炭酸アミノグアニジンから製造)を加え、混合物を60℃で18時間撹拌した。放冷後、シリカゲルを混合物に加え、溶媒を減圧下に除去し、残留物をフラッシュカラム(シリカゲル、2% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)に負荷して、標題化合物0.2887 g(16%)を71:29混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR(360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.64および2.69(3H、2つのs)、7.86(1H、2つのm)、7.89および7.92(1H、2つのd、J 1.1 Hz)、8.24および8.33(1H、2つのs)、MS(E<sup>+</sup>) m/z 135 [M + H]<sup>+</sup>。

#### 【0167】

b) 7 - プロモ - 2 - メチルイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジンおよび7 - プロモ - 3 - メチル - イミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン

2 - および3 - メチルイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン(0.256 g、1.91 mmol)の71:29混合物の酢酸(3 mL)溶液に、酢酸ナトリウム(0.252 g、3.07 mmol)を加え、次に3分間かけて臭素(109 μL、2.12 mmol)を滴下した。溶液を室温で15分間撹拌してから、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(135 mL)と酢酸エチル(150 mL)との間で分配した。水層(pH8)をさらに酢酸エチル(150 mL)で抽出し、合わせた有機抽出液を脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下に溶媒留去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc)によって精製して、標題化合物0.2623 g(66%)を74:26混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR(360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.72(3H、s)、7.86(1H、2つのm)、7.89および7.93(1H、2つのs)、8.35および8.36(1H、2つのs)、MS(E<sup>+</sup>) m/z 213 / 215 [M + H]<sup>+</sup>。

#### 【0168】

c) 3 - (2 - メチルイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル) ピフェニル - 2 - カルボニトリルおよび3 - (3 - メチルイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル) ピフェニル - 2 - カルボニトリル

2 - プロモベンゾニトリル(9.1 g、50 mmol)、3 - アミノベンゼンボロン酸1水和物(11.6 g、75 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.73 g、1.5 mmol)のエチレングリコールジメチルエーテル(50 mL)および2M炭酸ナトリウム水溶液(25 mL)中混合物を、80℃で20時間加熱した。室温まで冷却した後、反応液を酢酸エチル(400 mL)と水(400 mL)

10

20

30

40

50

との間で分配した。有機層をブライン(400 mL)で洗浄し、脱水し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下に溶媒留去した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0%から25%  $\text{EtOAc}$ /イソヘキサン)による残留物の精製によって、3-アミノピフェニル-2-カルボニトリル9.5 g(98%)を無色油状物として得た。それは静置していると固化して、白色固体を与えた。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 3.79(2 H、br)、6.75(1 H、ddd、J 8, 3, 1 Hz)、6.84(1 H、dd、J 3, 3 Hz)、6.92(1 H、dd、J 8, 3 Hz)、7.25(1 H、dd、J 8, 8 Hz)、7.40(1 H、ddd、J 8, 8, 1 Hz)、7.50(1 H、dd、J 8, 1 Hz)、7.62(1 H、ddd、J 8, 8, 1 Hz)、7.73(1 H、dd、J 8, 1 Hz)。

10

## 【0169】

3-アミノピフェニル-2-カルボニトリル(10.9 g、56 mmol)の1,4-ジオキサン(30 mL)溶液を、25%硫酸水溶液(150 mL)で処理した。得られた懸濁液を冷却して0℃としてから、亜硝酸ナトリウム(4.6 g、67 mmol)の水溶液(水10 mL)を10分間かけて滴下した。0℃で30分間攪拌後、反応液を熱(70℃)水(500 mL)に投入した。冷却して室温としてから、生成物を酢酸エチル(500 mL)で抽出し、有機層を水(300 mL)、次にブライン(300 mL)で洗浄し、脱水した( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。濾過および減圧下での溶媒留去によって、3-ヒドロキシピフェニル-2-カルボニトリル7.1 g(65%)を暗色油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 5.40(1 H、br)、6.92(1 H、ddd、J 8, 3, 1 Hz)、7.04(1 H、dd、J 3, 3 Hz)、7.11(1 H、ddd、J 8, 3, 1 Hz)、7.35(1 H、dd、J 8, 8 Hz)、7.44(1 H、ddd、J 8, 8, 1 Hz)、7.51(1 H、dd、J 8, 1 Hz)、7.64(1 H、ddd、J 8, 8, 1 Hz)、7.75(1 H、dd、J 8, 1 Hz)。

20

## 【0170】

3-ヒドロキシピフェニル-2-カルボニトリル(0.48 g、2.47 mmol)および脱水ピリジン(0.98 g、12.35 mmol)を塩化メチレン(7 mL)に溶解させ、冷却して0℃としてから、無水トリフルオロメタンスルホン酸(1.04 g、3.70 mmol)を5分間かけて滴下した。混合物を0℃で10分間攪拌し、次に25℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残留物を酢酸エチル(200 mL)と水(150 mL)との間で分配した。有機層をブライン(150 mL)で洗浄し、脱水し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下に溶媒留去して褐色油状物を得た。クロマトグラフィー精製(シリカゲル、0%から30%  $\text{EtOAc}$ /イソヘキサン)によって、トリフルオロメタンスルホン酸2-シアノピフェニル-3-イルエステル544 mg(67%)を黄色油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 7.37(1 H、ddd、J 8, 3, 1 Hz)、7.39(1 H、dd、J 3, 3 Hz)、7.50~7.60(2 H、m)、7.61~7.65(2 H、m)、7.64(1 H、td、J 8, 1 Hz)、7.80(1 H、dd、J 8, 1 Hz)。

30

## 【0171】

トリフルオロメタンスルホン酸2-シアノピフェニル-3-イルエステル(0.55 g、1.66 mmol)、酢酸カリウム(0.49 g、4.98 mmol)およびビス(ピナコラト)ジボロン(0.55 g、2.16 mmol)を1,4-ジオキサン(10 mL)に溶解させ、混合物を窒素で15分間脱気した。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)塩化メチレン付加物(41 mg、0.05 mmol)および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(28 mg、0.05 mmol)を加え、混合物を85℃で18時間加熱した。混合物を冷却して室温とし、酢酸エチル(150 mL)と水(50 mL)との間で分配した。有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、脱水し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下に溶媒留去して3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)ピフェニル-2-カルボニトリル0.51 g(100%)を黒色油状物として得た。この油状物を十分なN

40

50

、N - ジメチルアセトアミドに溶解させて、0.5 M ストック溶液を得た。

【0172】

7 - ブロモ - 2 - メチルイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジンおよび7 - ブロモ - 3 - メチルイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン(0.2623 g、1.23 mmol)の74:26混合物、乾燥リン酸カリウム(0.52 g、2.46 mmol)および3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2]ジオキサボロラン - 2 - イル)ピフェニル - 2 - カルボニトリルの0.5 M N, N - ジメチルアセトアミド(4.92 mL、2.46 mmol)溶液を撹拌しながら、排気および窒素再充填を3回行うことで脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(70 mg、0.061 mmol)を加え、混合物をさらに2回の排気 - 再充填サイクルによって脱気してから、窒素下に80 で24時間加熱した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc)によって精製して、標題化合物0.1551 g(41%)を混合物として得た。これらは、20 mL / 分で溶離液を40% MeCN / H<sub>2</sub>O (+0.1% TFA)とするABZ + プラスカラム(250 × 内径21 mm)での分取HPLCによって分離することができた。標題化合物のデータ：

3 - (2 - メチルイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)ピフェニル - 2 - カルボニトリル：<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 2.72(3H、s)、7.50(1H、td、J 7.6, 1.3 Hz)、7.59 ~ 7.67(3H、m)、7.70(1H、td、J 7.7, 1.4 Hz)、7.82(1H、dd、J 7.8, 1.0 Hz)、8.14(1H、dt、J 7.6, 1.6 Hz)、8.29(2H、m)、8.37(1H、s)、MS(ES<sup>+</sup>) m/z 312 [M + H]<sup>+</sup>。

【0173】

3 - (3 - メチルイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)ピフェニル - 2 - カルボニトリル：融点：211 ~ 216 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - EtOAc - イソヘキサン)、<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 2.73(3H、s)、7.50(1H、td、J 7.6, 1.3 Hz)、7.59 ~ 7.66(3H、m)、7.70(1H、td、J 7.7, 1.4 Hz)、7.82(1H、dd、J 7.8, 1.4 Hz)、8.10(1H、dt、J 7.6, 1.5 Hz)、8.29(2H、t、J 1.4 Hz)、8.26(1H、s)、8.36(1H、s)、MS(ES<sup>+</sup>) m/z 312 [M + H]<sup>+</sup>。

【0174】

実施例 2

2 - フルオロ - 5 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)ピフェニル - 2 - カルボニトリル

a) 3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - 1, 2, 4 - トリアジン

酢酸ナトリウム・3水和物(22.62 g、166.2 mmol)の水溶液(水80 mL)を撹拌しながら、それに1, 1 - ジブロモ - 3, 3, 3 - トリフルオロアセトン(21.57 g、79.9 mmol)を加えた。溶液を窒素下に30分間加熱還流し、次に放冷して放冷して室温とし、固体重炭酸アミノグアニジン(10.88 g、79.9 mmol)を加えた。得られた淡黄色溶液(pH 5)を室温で3時間撹拌し、次に4 N NaOH水溶液(40 mL、160 mmol)を加えて沈殿を発生させた。混合物(pH 10)を窒素下にさらに39時間撹拌した。固体を濾取し、水で洗浄し、60 で真空乾燥して、2種類の異性体の28:72の比での混合物6.96 gを得た。それをさらに、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、30% EtOAc / イソヘキサン)によって精製し、次にエタノールから再結晶して、標題化合物3.53 g(27%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 8.00(2H、br s)、9.08(1H、s)。

【0175】

b) 3 - トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン

ブロモアセトアルデヒドジエチルアセタール(2.30 mL、14.8 mmol)の濃臭

化水素酸 ( 0 . 7 3 m L ) および水 ( 0 . 7 3 m L ) 中混合物を撈拌しながら、2 時間加熱還流し、エタノール ( 2 5 m L ) に投入した。溶液を固体炭酸水素ナトリウムで中和して pH 7 としてから濾過した。濾液に、3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 4 - トリアジン ( 1 . 0 0 7 9 g 、 6 . 1 4 m m o l ) を加え、混合物を 6 0 で 2 0 時間撈拌し、次に 8 0 で 2 3 時間撈拌した。混合物を減圧下に溶媒留去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、3 5 % から 5 0 % E t O A c / イソヘキサン ) によって精製して、標題化合物 0 . 2 5 9 3 g ( 2 2 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 6 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) 8 . 2 0 ( 1 H 、 d 、 J 0 . 8 H z ) 、 8 . 3 0 ( 1 H 、 d 、 J 0 . 9 H z ) 、 8 . 7 3 ( 1 H 、 s ) 。

【 0 1 7 6 】

c ) 7 - プロモ - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン

3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン ( 0 . 2 2 1 1 g 、 1 . 1 8 m m o l ) の酢酸 ( 6 m L ) 溶液に、酢酸ナトリウム ( 0 . 1 4 7 0 g 、 1 . 7 9 m m o l ) を加え、次に臭素 ( 9 0 . 8 μ L 、 1 . 7 6 m m o l ) を加えた。溶液を室温で 6 時間撈拌し、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 1 0 0 m L ) と酢酸エチル ( 1 0 0 m L ) との間で分配した。水層 ( pH 9 ) をさらに酢酸エチル ( 1 0 0 m L ) で抽出し、合わせた有機抽出液を脱水し ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、減圧下に溶媒留去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、2 5 % E t O A c / イソヘキサン ) によって精製して、標題化合物 0 . 2 0 7 3 g ( 6 6 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 6 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) 8 . 3 0 ( 1 H 、 s ) 、 8 . 8 3 ( 1 H 、 s ) 。

【 0 1 7 7 】

d ) 2 - フルオロ - 5 - ( 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ) ビフェニル - 2 - カルボニトリル

2 - プロモ - 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン ( A . G r o w e i s s , O r g . P r o c e s s R e s . D e v . , 2 0 0 0 , 4 , 3 0 - 3 3 ) ( 5 0 . 1 0 g 、 0 . 2 2 8 m o l ) 、乾燥酢酸カリウム ( 4 4 . 7 0 g 、 0 . 4 5 5 m o l ) およびビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 5 9 . 1 6 g 、 0 . 2 3 3 m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 5 3 9 m L ) およびジメチルスルホキシド ( 1 1 m L ) 中混合物を、窒素を混合物に 1 時間吹き込むことで脱気した。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 ( I I ) 塩化メチレン付加物 ( 5 . 5 8 g 、 6 . 8 3 m m o l ) を加え、混合物を窒素下に 9 0 で 1 8 . 5 時間撈拌し、2 . 5 時間後に追加のビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 7 . 3 4 g 、 0 . 0 2 9 m o l ) を加えた。放冷後、混合物をガラス繊維紙で濾過し、固体を少量の塩化メチレンで洗浄した。合わせた濾液を減圧下に溶媒留去し、残留物を 2 M N a O H 水溶液 ( 8 0 0 m L ) とジエチルエーテル ( 8 0 0 m L ) との間で分配した。水層を濃塩酸 ( 1 2 0 m L ) で pH 6 の酸性とすることで、固体を沈殿させた。冷蔵庫に 3 日間放置した後、固体を濾取し、真空乾燥して 2 - ( 2 - フルオロ - 5 ニトロフェニル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン 5 4 . 8 2 g ( 9 0 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 6 0 M H z 、 D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 . 3 3 ( 1 2 H 、 s ) 、 7 . 4 8 ( 1 H 、 m ) 、 8 . 4 0 ~ 8 . 4 5 ( 2 H 、 m ) 。

【 0 1 7 8 】

2 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン ( 3 7 . 6 2 g 、 0 . 1 4 1 m o l ) 、 2 - プロモベンゾニトリル ( 3 5 . 3 0 g 、 0 . 1 9 4 m o l ) およびテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 5 . 8 5 g 、 5 . 0 6 m m o l ) のエチレングリコールジメチルエーテル ( 3 5 0 m L ) および飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 1 5 0 m L ) 中混合物を、混合物に窒素を 3 0 分間吹き込むことで脱気した。混合物を窒素下に 9 0 で 1 5 時間撈拌した。放冷後、混合物をとの間で分配し塩化メチレン ( 5 0 0 m L ) と水 ( 4 0 0 m L ) 、有機層をブラインで洗浄し、脱水し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、フロリジル ( Florisil ) 層に通し、生成物を追加の塩化メチレンで洗浄した。濾液を減圧下に溶媒留去し、残留物をジエチルエー

10

20

30

40

50

ル ( 1 0 0 m L ) およびイソヘキサン ( 1 0 0 m L ) で磨砕した。得られた固体を濾取し、5 0 % E t <sub>2</sub> O / イソヘキサンで洗浄し、真空乾燥して 2 - フルオロ - 5 - ニトロビフェニル - 2 - カルボニトリル 1 4 . 8 2 g ( 4 3 % ) を白色固体として得た。合わせた濾液を減圧下に濃縮して約 1 0 0 m L とし、得られた固体を濾取し、2 0 % E t <sub>2</sub> O / イソヘキサンで洗浄し、真空乾燥して追加の生成物 0 . 9 4 g ( 3 % ) を得た。濾液を減圧下に溶媒留去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、1 0 % から 1 5 % E t O A c / イソヘキサン ) によって精製して、追加の生成物 3 . 0 7 g ( 9 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 6 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 4 0 ( 1 H 、 t 、 J 8 . 5 H z ) 、 7 . 5 3 ( 1 H 、 d 、 J 7 . 8 H z ) 、 7 . 5 9 ( 1 H 、 t d 、 J 7 . 7 , 1 . 1 H z ) 、 7 . 7 4 ( 1 H 、 t d 、 J 7 . 7 , 1 . 3 H z ) 、 7 . 8 4 ( 1 H 、 d d 、 J 7 . 7 , 0 . 9 H z ) 、 8 . 3 4 ~ 8 . 3 9 ( 2 H 、 m ) 。

10

## 【 0 1 7 9 】

2 - フルオロ - 5 - ニトロビフェニル - 2 - カルボニトリル ( 1 8 . 7 1 g 、 7 7 . 2 m m o l ) の T H F ( 1 5 0 m L ) およびエタノール ( 1 5 0 m L ) 懸濁液を撹拌しながら、それに塩化スズ ( I I ) ・ 2 水和物 ( 5 2 . 4 2 g 、 2 3 2 . 4 m m o l ) を加え、混合物を室温で 2 2 . 5 時間撹拌した。混合物を減圧下に溶媒留去し、残留物を氷冷 2 N N a O H 水溶液 ( 8 0 0 m L ) で処理した。得られた混合物を 1 . 5 時間撹拌し、塩化メチレンで抽出した ( 8 0 0 m L で 2 回 ) 。合わせた有機抽出液を飽和 N a C l 水溶液 ( 2 0 0 m L ) で洗浄し、脱水し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、減圧下に溶媒留去した。残留物を熱トルエン ( 1 0 0 m L ) から再結晶して、5 - アミノ - 2 - フルオロビフェニル - 2 - カルボニトリル 1 1 . 3 3 g ( 6 9 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 6 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) 3 . 6 5 ( 2 H 、 b r s ) 、 6 . 6 7 ~ 6 . 7 3 ( 2 H 、 m ) 、 7 . 0 0 ( 1 H 、 t 、 J 9 . 0 H z ) 、 7 . 4 6 ( 1 H 、 t d 、 J 7 . 6 , 1 . 1 H z ) 、 7 . 4 9 ( 1 H 、 d 、 J 7 . 4 H z ) 、 7 . 6 4 ( 1 H 、 t d 、 J 7 . 7 , 1 . 3 H z ) 、 7 . 7 6 ( 1 H 、 d d 、 J 7 . 7 , 0 . 7 H z ) 。

20

## 【 0 1 8 0 】

5 - アミノ - 2 - フルオロビフェニル - 2 - カルボニトリル ( 1 1 . 1 7 g 、 5 2 . 6 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 6 0 m L ) 溶液に、4 8 % 臭化水素酸 ( 2 5 0 m L ) を加え、空気撹拌器で撹拌しながら、得られた懸濁液を冷却して 2 とした。それに、温度を 5 以下に維持しながら、2 0 分間かけて亜硝酸ナトリウム ( 4 . 1 8 g 、 6 0 . 6 m m o l ) の水溶液 ( 水 1 1 m L ) を滴下した。混合物を 2 ± 2 で 2 時間撹拌してから、精製したばかりの臭化銅 ( I ) ( 2 5 . 4 0 g 、 1 7 7 . 1 m m o l ) の 4 8 % 臭化水素酸 ( 7 5 m L ) 溶液を冷却したもの ( 5 ) を加えた。混合物を 1 ± 1 で 1 0 分間撹拌してから、加熱して 1 時間かけて 4 7 とした。混合物を氷冷水 ( 1 . 2 5 リットル ) で希釈し、酢酸エチルで抽出した ( 5 0 0 m L で 2 回 ) 。合わせた有機抽出液を 1 M N a <sub>2</sub> S O <sub>3</sub> 水溶液 ( 1 0 0 m L ) 、次に飽和 N a C l 水溶液 ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、脱水し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、減圧下に溶媒留去して 5 - ブロモ - 2 - フルオロビフェニル - 2 - カルボニトリル 1 6 . 0 8 g を明褐色固体を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 6 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 1 2 ( 1 H 、 t 、 J 9 . 1 H z ) 、 7 . 4 7 ~ 7 . 5 7 ( 4 H 、 m ) 、 7 . 6 8 ( 1 H 、 t d 、 J 7 . 7 , 1 . 3 H z ) 、 7 . 7 9 ( 1 H 、 d 、 J 7 . 8 H z ) 。

30

40

## 【 0 1 8 1 】

粗 5 - ブロモ - 2 - フルオロビフェニル - 2 - カルボニトリル ( 1 6 . 0 8 g ) 、乾燥酢酸カリウム ( 1 0 . 3 3 g 、 0 . 1 0 5 m o l ) およびビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 1 5 . 3 7 g 、 6 0 . 5 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 1 2 3 m L ) およびジメチルスルホキシド ( 2 . 5 m L ) 中混合物を、混合物に 1 時間にわたり窒素を吹き込むことで脱気した。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 ( I I ) 塩化メチレン付加物 ( 1 . 2 9 g 、 1 . 5 8 m m o l ) を加え、混合物を窒素下に 9 0 で 1 5 . 5 時間撹拌した。放冷後、混合物をガラス繊維紙で濾過し、固体を少量の塩化メチレンで洗浄した。合わせた濾液を減圧下に溶媒留去し、残留物を 2 M N a

50

OH水溶液(200 mL)とジエチルエーテル(200 mL)との間で分配した。水層を追加のジエチルエーテル(100 mL)で洗浄し、次に濃塩酸(35 mL)でpH 6の酸性として、固体を沈殿させた。冷蔵庫で3日間放置した後、固体を濾取し、水で洗浄し、真空乾燥して2 - フルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) ピフェニル - 2 - カルボニトリル 13.37 g (2段階で79%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.35 (12H, s)、7.21 (1H, t, J 9.3 Hz)、7.45 ~ 7.51 (2H, m)、7.65 (1H, t, J 7.7 Hz)、7.76 (1H, d, J 7.6 Hz)、7.83 (1H, d, J 7.8 Hz)、7.88 (1H, m)。

#### 【0182】

7 - プロモ - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン(99.0 mg, 0.371 mmol)、乾燥リン酸カリウム(0.1581 g, 0.745 mmol)および2 - フルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) ピフェニル - 2 - カルボニトリル(0.2402 g, 0.743 mmol)の脱水N, N - ジメチルアセトアミド(2 mL)中混合物を攪拌しながら、排気および窒素再充填を3回行うことで脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(22.1 mg, 0.0191 mmol)を加え、混合物をさらに2回の排気 - 再充填サイクルで脱気してから、窒素下に80 で6.5時間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、ガラス繊維紙で濾過し、固体を追加の酢酸エチルで洗浄した。濾液をブライン(15 mL)で洗浄し、水層を酢酸エチル(25 mL)でさらに抽出した。合わせた有機抽出液を脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下に溶媒留去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、30% EtOAc / イソヘキサン)によって精製して、標題化合物76.6 mg (54%)を得た。融点: 168 ~ 174 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - EtOAc)、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.43 (1H, t, J 9.0 Hz)、7.57 (1H, td, J 7.8, 1.2 Hz)、7.60 (1H, d, J 7.8 Hz)、7.73 (1H, td, J 7.8, 1.3 Hz)、7.85 (1H, dd, J 7.7, 1.1 Hz)、8.16 ~ 8.23 (2H, m)、8.62 (1H, s)、8.81 (1H, s)、MS (ES<sup>+</sup>) m/z 384 [M + H]<sup>+</sup>。元素分析実測値: C, 58.31、H, 2.28、N, 17.74%、C<sub>19</sub>H<sub>9</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub> · 0.5 H<sub>2</sub>Oの計算値: C, 58.17、H, 2.57、N, 17.85%。

#### 【0183】

##### 実施例 3

3 - (1 - フルオロ - 1 - メチルエチル) - 7 - [4 - フルオロ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) フェニル] イミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン・2 塩酸塩

##### a) 3 - メチル - 3 - フルオロ - 2 - ブタノン

フライおよびミグロンの報告(Fry and Migron, Tetrahedron Lett., 1979, 3357-3360)に記載の方法に従って、この化合物を3 - プロモ - 3 - メチル - 2 - ブタノンから製造して、ピグロカラムを用いた蒸留後に、標題化合物および3 - メチル - 3 - ブテン - 2 - オンの94 : 6混合物を収率47%で無色油状物として得た。沸点: 74 ~ 6、<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.45 (6H, d, J 21.5 Hz)、2.28 (3H, d, J 5.0 Hz)。

#### 【0184】

##### b) 1, 1 - ジプロモ - 3 - フルオロ - 3 - メチル - 2 - ブタノン

3 - メチル - 3 - フルオロ - 2 - ブタノン(0.1031 g, 0.990 mmol)の脱水塩化メチレン(5 mL)溶液を窒素下に攪拌しながら、それに固体三臭化ピリジニウム(0.7035 g, 1.98 mmol)を加え、混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を塩化メチレン(5 mL)で希釈し、希亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)、次に飽和NaCl水溶液(10 mL)で洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、低圧下で加熱せずに溶媒留去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー[シリカゲル、5% Et<sub>2</sub>O / 石油エーテル(40 ~ 60)]によって精製して、標題化合物0.1869 g (72



%) を無色油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (360 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.65 (6 H、d、 $J$  21.5 Hz)、6.51 (1 H、d、 $J$  1.5 Hz)。

【0185】

c) 3 - アミノ - 5 - (1 - フルオロ - 1 - メチルエチル) - 1, 2, 4 - トリアジン  
1, 1 - ジブロモ - 3, 3, 3 - トリフルオロアセトンに代えて1, 1 - ジブロモ - 3 -  
フルオロ - 3 - メチル - 2 - ブタノンを用いた以外、実施例 2 段階 a に記載のものと同様  
の手順によって、この化合物を単一の異性体として収率 45% で製造した。 $^1\text{H}$  NMR  
(360 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ) 1.63 (6 H、d、 $J$  8.0 Hz)、7.32 (2 H、br s)、8.73 (1 H、d、 $J$  1.0 Hz)、MS ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  157  
[ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ 。

10

【0186】

d) 3 - (1 - フルオロ - 1 - メチルエチル) イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] ト  
リアジン

ブロモアセトアルデヒドジエチルアセタール (1.20 mL、7.73 mmol) の濃臭  
化水素酸 (0.38 mL) および水 (0.38 mL) 中混合物を撹拌しながら、40 分間  
加熱還流し、次にエタノール (3 mL) に投入した。溶液を固体炭酸水素ナトリウムで中  
和して pH 7 とし、濾過し、固体を追加のエタノール (3 mL) で洗浄した。濾液に、3  
- アミノ - 5 - (1 - フルオロ - 1 - メチルエチル) - 1, 2, 4 - トリアジン (1.0  
046 g、6.43 mmol) を加え、混合物を 70 ~ 80 ° で 17 時間撹拌した。混合  
物を減圧下に溶媒留去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、70%  
EtOAc / イソヘキサンから 15% MeOH / EtOAc、次に 20% EtOAc /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) によって精製して、標題化合物 0.2000 g (17%) を淡黄色固体とし  
て得た。 $^1\text{H}$  NMR (360 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.82 (6 H、d、 $J$  22.1  
Hz)、7.97 (1 H、d、 $J$  1.3 Hz)、7.99 (1 H、d、 $J$  1.2 Hz)、  
8.69 (1 H、d、 $J$  1.0 Hz)。

20

【0187】

e) 7 - ブロモ - 3 - (1 - フルオロ - 1 - メチルエチル) イミダゾ [1, 2 - b] [1  
, 2, 4] トリアジン

3 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジンに代えて3 - (1 - フルオ  
ロ - 1 - メチルエチル) イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジンを用いた以外  
、実施例 1 段階 b に記載のものと同様の手順によって、標題化合物を収率 92% で製造し  
た。 $^1\text{H}$  NMR (360 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.82 (6 H、d、 $J$  22.1 Hz  
)、7.99 (1 H、s)、8.81 (1 H、d、 $J$  1.1 Hz)。

30

【0188】

f) 3 - (1 - フルオロ - 1 - メチルエチル) - 7 - [4 - フルオロ - 3 - (ピリジン -  
3 - イル) フェニル] イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン・2 塩酸塩

2 - ブロモ - 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン (A. Groweiss, Org. Process Res. Dev.  
, 2000, 4, 30-33) のテトラヒドロフラン (75 mL) およびエタノール (75 mL)  
溶液に、塩化スズ (II)・2 水和物を加え、混合物を室温で 4 時間撹拌した。溶媒を留  
去し、残留物を氷冷 2 N 水酸化ナトリウム溶液 (200 mL) で処理した。得られたスラ  
リーを 30 分間撹拌し、塩化メチレンで抽出した (200 mL で 3 回)。合わせた有機相  
を水 (200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄し、脱水し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾  
過し、溶媒留去して、3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニルアミン (7.92 g、92%)  
を黄色油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (360 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 3.53 (2 H  
、s)、6.53 ~ 6.57 (1 H、m)、6.83 ~ 6.85 (1 H、m)、6.90  
(1 H、dd、 $J$  9, 9 Hz)。

40

【0189】

3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニルアミン (7.92 g、41.7 mmol)、ジエチル  
(3 - ピリジル) ボラン (6.74 g、45.9 mmol)、テトラキス (トリフェニル  
ホスフィン) パラジウム (0) (0.96 g、0.83 mmol) および炭酸カリウム (

50

17.26 g、125 mmol) の 1, 2 - ジメトキシエタン (30 mL) および水 (15 mL) 中混合物を、80 ° で 20 時間加熱した。室温まで冷却した後、反応液を酢酸エチル (500 mL) と水 (500 mL) との間で分配した。有機層をブライン (400 mL) で洗浄し、脱水し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0 % から 20 % EtOAc /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) による残留物の精製によって、4 - フルオロ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) フェニルアミン (3.64 g、46 %) を無色油状物として得た。それは放置していると固化して、白色固体を与えた。 $^1\text{H}$  NMR (360 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 3.65 (2 H、s)、6.65 ~ 6.72 (2 H、m)、6.99 (1 H、dd、 $J_{9,9}$  Hz)、7.33 ~ 7.37 (1 H、m)、7.84 ~ 7.86 (1 H、m)、8.58 (1 H、d、 $J_{4}$  Hz)、8.76 (1 H、m)。

10

## 【0190】

4 - フルオロ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) フェニルアミン (3.64 g、19.3 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (10 mL) 溶液を加温し、それを 48 % 臭化水素酸水溶液 (100 mL) で処理した。得られた懸濁液を冷却して 0 ° としてから、亜硝酸ナトリウム (1.53 g、22.2 mmol) の水溶液 (水 4 mL) を 20 分間かけて滴下した。0 ° で 2 時間攪拌後、臭化銅 (I) (8.31 g、57.9 mmol) の 48 % 臭化水素酸水溶液 (30 mL) 中の溶液を冷却し (0 °)、それを前記反応液に加え、それを 0 ° で 10 分間攪拌し、50 ° で 20 分間加熱した。反応液を冷却して室温とし、氷冷濃アンモニア (500 mL) に投入し、生成物を酢酸エチル (500 mL) で抽出した。有機層を水 (300 mL) およびブライン (300 mL) で洗浄し、脱水し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、減圧下に濃縮して暗色油状物を得た。ドライフラッシュカラムクロマトグラフィー精製 (シリカゲル、10 % から 30 % EtOAc / イソヘキサン) によって、3 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) ピリジン (3.1 g、64 %) を白色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (360 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 7.09 (1 H、dd、 $J_{9,1}$  Hz)、7.37 ~ 7.40 (1 H、m)、7.46 ~ 7.51 (1 H、m)、7.56 ~ 7.59 (1 H、m)、7.83 ~ 7.86 (1 H、m)、8.63 ~ 8.65 (1 H、m)、8.77 ~ 8.79 (1 H、m)。

20

## 【0191】

3 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) ピリジン (3.1 g、12.3 mmol)、酢酸カリウム (3.62 g、36.9 mmol) およびビス (ピナコラト) ジボロン (3.75 g、14.8 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (40 mL) およびジメチルスルホキシド (0.8 mL) に溶解させ、混合物を  $\text{N}_2$  で 15 分間脱気した。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) 塩化メチレン付加物 (300 mg、0.37 mmol) を加え、混合物を 90 ° で 18 時間加熱した。混合物を冷却して室温とし、ジエチルエーテル (200 mL) と 2 N 塩酸 (50 mL) との間で分配した。有機層を廃棄し、水相を 4 N 水酸化ナトリウム溶液を加えることで pH 8 に調節し、ジエチルエーテルで抽出した (500 mL で 2 回)。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、脱水し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、シリカに前吸着させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー精製 (シリカゲル、25 % EtOAc / イソヘキサン) によって、3 - [2 - フルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] ピリジン (2.64 g、72 %) を黄色油状物として得た。それは放置していると結晶化した。 $^1\text{H}$  NMR (360 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.35 (12 H、s)、7.20 (1 H、dd、 $J_{10,8}$  Hz)、7.35 ~ 7.39 (1 H、m)、7.81 ~ 7.91 (3 H、m)、8.61 (1 H、dd、 $J_{5,2}$  Hz)、8.82 (1 H、s)。7 - ブロモ - 3 - (1 - フルオロ - 1 - メチルエチル) イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン (0.1059 g、0.409 mmol) および 3 - [2 - フルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] ピリジン (0.1832 g、0.612 mmol) の 1, 2 - ジメトキシエタン (2 mL) および 2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 (0.613 mL

30

40

50

、1.23 mmol) 中混合物を撈拌しながら、窒素を15分間吹き込むことで脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(23.4 mg、0.020 mmol)を加え、混合物を窒素下に80℃で16時間撈拌した。混合物を酢酸エチル(25 mL)と水(10 mL)との間で分配し、水相を酢酸エチルでさらに抽出した(25 mLで2回)。有機抽出液を合わせ、脱水し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下に溶媒留去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc)によって精製して、標題化合物0.1047 g(73%)を黄色油状物として得た。塩酸塩をジエチルエーテル中で製造した。融点: 113~126℃、 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz、DMSO- $d_6$ ) 1.81(6H、d、J 2.2 Hz)、7.68(1H、dd、J 10.6, 8.6 Hz)、8.03(1H、dd、J 7.8, 5.5 Hz)、8.36(1H、m)、8.43(1H、dd、J 7.4, 2.3 Hz)、8.63(1H、dd、J 7.4, 1.2 Hz)、8.67(1H、s)、8.91(1H、d、J 4.3 Hz)、9.07(1H、d、J 0.8 Hz)、9.16(1H、s)、MS(ES $^+$ ) m/z 352 [M+H] $^+$ 。

元素分析実測値: C、51.65、H、4.48、N、15.28%、 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_5 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.07\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$ の計算値: C、.754.44、.65%。

#### 【0192】

##### 実施例 4

4, 2 - ジフルオロ - 5 - [ 3 - ( 1 - フルオロ - 1 - メチルエチル ) イミダゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 7 - イル ] ビフェニル - 2 - カルボニトリル 2 - プロモ - 5 - フルオロベンゾニトリル(20 g、100 mmol)、2 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [ 1, 3, 2 ] ジオキサボロラン(実施例2段階dから)(34.7 g、130 mmol)およびフッ化カリウム(19.2 g、330 mmol)のテトラヒドロフラン(350 mL)および水(20 mL)中混合物を、窒素で30分間脱気し、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(1.83 g、2 mmol)と次にトリ - tert - ブチルホスフィン(0.2 M 1, 4 - ジオキササン溶液4 mL、0.8 mmol)で処理した。その混合物を室温で30分間撈拌してから、50℃で18時間加熱した。得られた暗色懸濁液を冷却して室温とし、0.5 M 水酸化ナトリウム(2.51)で希釈し、室温で4時間撈拌した。固体を濾取し、水で洗浄し、吸引下に乾燥して、4, 2 - ジフルオロ - 5 - ニトロビフェニル - 2 - カルボニトリルを、ジベンジリデンアセトンを不純物として含む黒色固体として得た(28.1 g、>100%)。 $^1\text{H}$  NMR(360 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 7.38~7.56(4H、m)、8.33~8.40(2H、m)。

#### 【0193】

4, 2 - ジフルオロ - 5 - ニトロビフェニル - 2 - カルボニトリル(26 g、100 mmol)のエタノール(180 mL)および酢酸エチル(180 mL)懸濁液を、酸化白金(IV)(1.02 g、4.5 mmol)で処理し、水素雰囲気下(約0.28 MPa(40 psi))で1時間振盪した[反応は非常に発熱的であり、温度上昇によって完全な溶液が生じる]。触媒をガラス微小繊維濾紙で濾去し[結晶生成物が存在する場合には、フィルターケーキを塩化メチレンで洗浄する]、濾液を溶媒留去して乾固させることで、5 - アミノ - 4, 2 - ジフルオロビフェニル - 2 - カルボニトリルを淡黄色固体として得た(23 g、100%)。 $^1\text{H}$  NMR(360 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 3.66(2H、s)、6.66~6.70(1H、m)、6.71~6.74(1H、m)、7.00(1H、dd、J 9, 9 Hz)、7.33~7.38(1H、m)、7.44~7.49(1H、m)。

#### 【0194】

5 - アミノ - 4, 2 - ジフルオロビフェニル - 2 - カルボニトリル(23 g、100 mmol)を熱1, 4 - ジオキササン(20 mL)に溶解させ、臭化水素酸の冷(5℃)溶液(48%水溶液200 mL)で処理した。得られた懸濁液を冷却して2℃(内部温度)

10

20

30

40

50

とし、亜硝酸ナトリウム（6.9 g、100 mmol）の水溶液（水14 mL）を、内部温度が4℃を超えないような速度で加えた。添加終了後、反応液を<4℃で1時間攪拌し、反応液を臭化銅（I）（21.5 g、150 mmol）の48%臭化水素酸水溶液（75 mL）中溶液を冷却（5℃）したものに投入した。得られた暗色混合物を室温で15分間攪拌してから、50℃で40分間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を水（1リットル）で希釈し、酢酸エチルで抽出した（400 mLで2回）。有機層を合わせ、10%水酸化アンモニウム（500 mL）、水（500 mL）、ブライン（400 mL）で洗浄し、脱水した（MgSO<sub>4</sub>）。濾過および溶媒留去による乾固によって褐色油状物を得た。それは静置していると結晶化した。この残留物をドライフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、2%から4% EtOAc / イソヘキサン）によって精製して、5-プロモ - 4, 2 - ジフルオロピフェニル - 2 - カルボニトリルを白色固体として得た（27.5 g、94%）：<sup>1</sup>H NMR（360 MHz、CDCl<sub>3</sub>） 7.11（1H、dd、J 9, 9 Hz）、7.37 ~ 7.58（5H、m）。

#### 【0195】

5-プロモ - 4, 2 - ジフルオロピフェニル - 2 - カルボニトリル（1.26 g、4.3 mmol）、酢酸カリウム（1.26 g、12.8 mmol）およびビス（ネオペンチルグリコラト）ジボロン（1.07 g、4.7 mmol）の2%（体積比）ジメチルスルホキシドを含む1, 4 - ジオキサン（20 mL）中混合物を、窒素で10分間脱気した。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）塩化メチレン付加物（105 mg、0.13 mmol）を加え、混合物を90℃で16時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過して無機物を除去し、フィルターケーキをジエチルエーテルで洗浄した。濾液を溶媒留去して乾固させ、残留物を氷冷2N水酸化ナトリウム溶液（50 mL）とともに45分間攪拌した。その塩基性混合物をジエチルエーテルで洗浄し、有機層を廃棄した。水相のpHを36%塩酸で5に調節し、ジエチルエーテル（50 mL）で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、脱水し（MgSO<sub>4</sub>）、濾過し、減圧下に濃縮して、5 - （5, 5 - ジメチル - [1, 3, 2]ジオキサボリナン - 2 - イル） - 4, 2 - ジフルオロ - ピフェニル - 2 - カルボニトリルを褐色油状物として得た。それは静置によって結晶化した（1.15 g、82%）。<sup>1</sup>H NMR（360 MHz、CDCl<sub>3</sub>） 1.03（6H、s）、3.76（4H、s）、7.20（1H、dd、J 10, 8 Hz）、7.33 ~ 7.38（1H、m）、7.44 ~ 7.50（2H、m）、7.81（1H、dd、J 8, 2 Hz）、7.85 ~ 7.90（1H、m）。

#### 【0196】

実施例3段階fに記載のものと同様の手順を用いて、5 - （5, 5 - ジメチル - [1, 3, 2]ジオキサボリナン - 2 - イル） - 4, 2 - ジフルオロピフェニル - 2 - カルボニトリルを、7-プロモ - 3 - （1-フルオロ - 1-メチルエチル）イミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジンに収率77%でカップリングさせて、黄色固体を得た。融点：156 ~ 159℃（EtOAc - イソヘキサン）、<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、CDCl<sub>3</sub>） 1.84（6H、d、J 22.0 Hz）、7.36 ~ 7.46（2H、m）、7.54（1H、dd、J 7.8, 2.7 Hz）、7.57 ~ 7.60（1H、m）、8.10 ~ 8.16（2H、m）、8.30（1H、s）、8.79（1H、d、J 1.2 Hz）、MS（ES<sup>+</sup>）m/z 394 [M+H]<sup>+</sup>。元素分析実測値：C、64.07、H、3.66、N、17.60%、C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>の計算値：C、64.12、H、3.59、N、17.80%。

#### 【0197】

##### 実施例5

2 - フルオロ - 5 - （イミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル）ピフェニル - 2 - カルボニトリル

a) イミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジン

プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール（8.88 mL、57.24 mmol）の濃

10

20

30

40

50

臭化水素酸 ( 1 . 7 m L ) および水 ( 1 . 7 m L ) 中混合物を撹拌しながら、20 分間加熱還流し、1, 2 - ジメトキシエタン ( 12 . 5 m L ) に投入した。溶液を固体炭酸水素ナトリウムで中和して pH 7 とし、次に濾過した。濾液に、[ 1, 2, 4 ] トリアジン - 3 - イルアミン ( 5 . 00 g、52 . 03 mmol ) を加え、固体炭酸水素ナトリウムで再度中和した。混合物を 80 ° で 20 時間撹拌した。放冷後、シリカゲルを混合物に加え、溶媒を減圧下に除去し、残留物をクロマトグラフィーによって精製して ( シリカゲル 5 % MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> )、標題化合物 0 . 292 g ( 5 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 360 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) 8 . 01 ( 1H、d、J 1 . 4 Hz )、8 . 38 ( 1H、d、J 1 . 4 Hz )、8 . 59 ( 1H、d、J 2 . 1 Hz )、8 . 68 ( 1H、d、J 1 . 8 Hz )、MS ( ES<sup>+</sup> ) m / z 121 [ M + H ]<sup>+</sup>。

10

【 0198 】

b ) 7 - プロモイミダゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 2, 4 ] トリアジン

イミダゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 2, 4 ] トリアジン ( 0 . 206 g、1 . 715 mmol ) の酢酸 ( 5 mL ) 溶液に、酢酸ナトリウム ( 0 . 211 g、2 . 27 mmol ) を加え、次に臭素 ( 114 . 8 μL、2 . 23 mmol ) を 3 分間かけて滴下した。溶液を室温で 30 分間撹拌し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 200 mL ) と酢酸エチル ( 200 mL ) との間で分配した。有機抽出液を脱水し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、シリカゲルを加え、減圧下に溶媒留去した。残留物をクロマトグラフィー ( シリカゲル、50 % EtOAc / イソヘキサン ) によって精製して、標題化合物 0 . 3147 g ( 74 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 360 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 25 ( 1H、s )、8 . 05 ( 1H、s )、8 . 48 ~ 8 . 50 ( 1H、m )、MS ( ES<sup>+</sup> ) m / z 199。

20

【 0199 】

c ) 2 - フルオロ - 5 - ( イミダゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 7 - イル ) ビフェニル - 2 - カルボニトリル

7 - プロモイミダゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 2, 4 ] トリアジン ( 0 . 22 g、1 . 105 mmol )、乾燥リン酸カリウム ( 0 . 425 g、2 . 002 mmol ) および 2 - フルオロ - 5 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [ 1, 3, 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - ビフェニル - 2 - カルボニトリル ( 0 . 649 g、2 . 008 mmol ) の脱水 N, N - ジメチルアセトアミド ( 4 mL ) 中混合物を撹拌しながら、排気および窒素再充填を 3 回行うことで脱気した。テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0 . 058 g、0 . 05 mmol ) を加え、混合物をさらに 2 回の排気 - 再充填サイクルで脱気し、80 ° で 4 . 5 時間加熱した。混合物を冷却して室温とし、酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液をブライン ( 200 mL ) で洗浄し、水層を追加の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出液を脱水し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、減圧下に溶媒留去した。残留物をクロマトグラフィー ( シリカゲル、EtOAc ) によって精製し、次に再結晶 ( EtOAc ) を行って、標題化合物 74 mg ( 24 % ) を得た。融点：211 ~ 215 °、<sup>1</sup>H NMR ( 360 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 36 ~ 7 . 41 ( 1H、t、J 7 . 2 Hz )、7 . 53 ~ 7 . 61 ( 2H、m )、7 . 70 ~ 7 . 74 ( 1H、m )、7 . 83 ( 1H、d、J 7 . 7 Hz )、8 . 12 ~ 8 . 16 ( 2H、m )、8 . 35 ( 1H、s )、8 . 50 ( 1H、dd、J 2 . 1, 11 . 6 Hz )、MS ( ES<sup>+</sup> ) m / z 316 [ M + H ]<sup>+</sup>。

30

40

【 0200 】

実施例 6

7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 2, 4 ] トリアジン

a ) 2 - ( 4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル ) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [ 1, 3, 2 ] ジオキサボロラン

4 - プロモ - 1 - フルオロ - 2 - メトキシベンゼン ( 米国特許第 4593037 号 ) ( 5 . 00 g、24 . 39 mmol )、乾燥酢酸カリウム ( 4 . 79 g、48 . 77 mmol ) およびビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 7 . 12 g、28 . 05 mmol ) の 1, 4 - ジ

50

オキサン ( 53.9 mL ) 中混合物を、排気および窒素再充填を3回行うことで脱気した。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 ) 塩化メチレン付加物 ( 0.59 g、0.73 mmol ) を加え、混合物を窒素下に90で17時間撹拌した。放冷後、混合物をガラス繊維紙で濾過し、固体を少量の酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液を減圧下に溶媒留去し、残留物を2 M NaOH水溶液 ( 80 mL ) とジエチルエーテル ( 80 mL ) との間で分配した。水層を濃塩酸で酸性としてpH7とすることで、固体を沈殿させた。冷蔵庫に終夜入れた後、固体を濾取し、水で洗浄し、真空乾燥して標題化合物5.9 g ( 96% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 360 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) 1.30 ( 12 H、s )、3.85 ( 3 H、s )、7.18 ~ 7.33 ( 3 H、m )。

10

## 【 0201 】

b) 7 - ( 4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル ) - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 2, 4 ] トリアジン

2 - ( 4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル ) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [ 1, 3, 2 ] ジオキサボロラン ( 0.637 g、2.528 mmol )、7 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 2, 4 ] トリアジン ( 0.5 g、1.873 mmol ) および飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 10 mL ) の1, 2 - ジメトキシエタン ( 25 mL ) 中混合物を、排気および窒素再充填を3回行うことで脱気した。テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0.169 g、0.078 mmol ) を加え、混合物を窒素下に95で17時間撹拌した。室温まで放冷後、混合物を酢酸エチルで希釈し、次にガラス繊維紙で濾過した。合わせた濾液を水 ( 100 mL ) と酢酸エチル ( 100 mL ) との間で分配した。有機抽出液を脱水し ( MgSO<sub>4</sub> )、減圧下に溶媒留去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、25% EtOAc / イソヘキサン ) によって精製して、標題化合物275 mg ( 47% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 360 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 4.00 ( 3 H、s )、7.26 ( 1 H、dd、J 10.9, 8.4 Hz )、7.61 ~ 7.64 ( 1 H、m )、7.76 ( 1 H、dd、J 2.1, 8.1 Hz )、8.58 ( 1 H、s )、8.81 ( 1 H、s )。

20

## 【 0202 】

c) 2 - フルオロ - 5 - ( 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 7 - イル ) フェノール

30

7 - ( 4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル ) - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 2, 4 ] トリアジン ( 0.123 g、0.397 mmol ) のクロロホルム ( 5 mL ) 溶液を撹拌しながら、それに三臭化ホウ素 ( 1.19 mL、1.91 mmol ) を加え、混合物を窒素下に室温で21時間撹拌した。2 M NaOH ( 5 mL ) を加え、混合物を5分間撹拌して固体を得た。それを濾過し、水で洗浄した。濾液を塩化メチレンで洗浄し、水層を濃塩酸で中和して固体を沈殿させた。固体を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥して標題化合物109 mg ( 93% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 360 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) 7.38 ( 1 H、dd、J 8.8, 11.2 Hz )、7.60 ~ 7.64 ( 1 H、m )、7.88 ( 1 H、dd、J 1.9, 8.6 Hz )、9.32 ( 1 H、s )、10.26 ( 1 H、s )、MS ( ES<sup>+</sup> ) m/z 299 [ M + H ]<sup>+</sup>。

40

## 【 0203 】

d) トリフルオロメタンスルホン酸 2 - フルオロ - 5 - ( 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 7 - イル ) フェニルエステル

2 - フルオロ - 5 - ( 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 7 - イル ) フェノール ( 0.109 g、0.366 mmol ) の塩化メチレン ( 4 mL ) 溶液を撹拌しながら、それにトリエチルアミン ( 66.2 μL、0.476 mmol ) およびN - フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド ( 0.157 g、0.439 mmol ) の塩化メチレン ( 4 mL ) 溶液を加えた。混合物を室温で窒素下に20時間撹拌し、塩化アンモニウム ( 5 mL )、塩化ナトリウム ( 5 mL )、水 ( 5 mL ) と塩化メチレン ( 10 mL ) との間で分配した。有機層を脱水し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、減圧下に

50

溶媒留去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、30% EtOAc / イソヘキサン）によって精製して、標題化合物 0.158 g (100%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.48 (1H, t, J 8.9 Hz), 8.05 ~ 8.09 (1H, m), 8.27 (1H, dd, J 2.1, 7.0 Hz), 8.62 (1H, s), 8.86 (1H, s), MS (ES<sup>+</sup>) m/z 431 [M + H]<sup>+</sup>。

#### 【0204】

e) 7-[4-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル]-3-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

トリフルオロメタンスルホン酸 2-フルオロ-5-(3-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル)フェニルエステル (0.439 g、1.020 mmol) の 1,4-ジオキサン (4 mL) 溶液を、排気および窒素再充填を3回行うことで脱気し、次にジクロロ[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)塩化メチレン付加物 (0.028 g、0.051 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (0.028 g、0.05 mmol)、酢酸カリウム (0.300 g、3.06 mmol) およびビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン (0.253 g、1.12 mmol) を加えた。混合物を再度脱気してから、80 °C で12時間加熱した。混合物を減圧下に溶媒留去し、2 M NaOH (15 mL) とジエチルエーテル (15 mL) との間で分配した。水層を濃塩酸で酸性として pH 6 とすることで、固体を生成した。それを濾過し、水で洗浄し、真空乾燥して、7-[3-(5,5-ジメチル-[1,3,2]ジオキサボリナン-2-イル)-4-フルオロフェニル]-3-トリフルオロメチル-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン 33 mg を得た。

#### 【0205】

それを、1,2-ジメトキシエタン (2 mL)、2-ブロモピリジン (9 μL、0.092 mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.018 g、0.168 mmol) および水 (0.5 mL) に加えた。混合物を排気および窒素再充填を3回行うことで脱気し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (7.58 mg、0.0065 mmol) を加え、混合物をさらに2回脱気してから、95 °C で21時間加熱した。混合物を冷却して室温とし、濾過ならびに水 (15 mL) と酢酸エチル (15 mL) との間での分配を行った。有機抽出液を脱水し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下に溶媒留去した。残留物をクロマトグラフィー（シリカゲル、25% EtOAc / イソヘキサン）によって精製し、再結晶 (EtOAc) して標題化合物 6.0 mg (23%) を得た。融点: 128 ~ 131 °C、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.32 ~ 7.38 (1H, m), 7.39 (1H, d, J 10.6 Hz), 7.80 ~ 7.84 (1H, m), 7.88 ~ 7.90 (1H, m), 8.15 ~ 8.19 (1H, m), 8.67 (1H, s), 8.74 ~ 8.79 (2H, m), 8.82 (1H, s), MS (ES<sup>+</sup>) m/z 359。

#### 【0206】

##### 実施例 7

2-フルオロ-3-(3-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル)ピフェニル-2-カルボニトリル

a) 2-フルオロピフェニル-2-カルボニトリル

2-ブロモベンゾニトリル (5.1 g、28 mmol)、2-フルオロベンゼンボロン酸 (4.9 g、35 mmol) およびフッ化カリウム (5.37 g、92 mmol) の THF (50 mL) 中混合物を窒素で10分間脱気した。その混合物をトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (510 mg、0.56 mmol) および次にトリ-tert-ブチルホスフィン (0.2 M、1,4-ジオキサン溶液 5.6 mL、1.12 mmol) で処理し、反応液を室温で15分間撹拌した。得られたスラリーを50 °C で30分間加熱して、残った原料を消費させ、冷却して室温とした。反応混合物を濾過し、フィルターケーキをテトラヒドロフラン (50 mL) で洗浄した。濾液を溶媒留去して乾固させ、残留物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マ

グネシウムで脱水し、濾過し、シリカに前吸着させた。クロマトグラフィー精製（シリカゲル、5%から10% EtOAc / イソヘキサン）によって、標題化合物 5.5 g (10%) を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.19 ~ 7.29 (2H, m)、7.40 ~ 7.52 (4H, m)、7.65 (1H, dd, J 8, 8, 1 Hz)、7.79 (1H, dd, J 8, 1 Hz)。

【0207】

b) 2 - シアノ - 2 - フルオロビフェニル - 3 - ボロン酸

n - ブチルリチウム (2.5 M ヘキサン溶液 11.7 mL、29.1 mmol) の THF (100 mL) 溶液を冷却し (-78)、それを 2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン (5.16 mL) で処理し、-78 での攪拌を15分間続けた。反応液に、2 - フルオロビフェニル - 2 - カルボニトリル (5.50 g) の THF (15 mL) を冷却したもの (0) を10分間かけて滴下した。その混合物を -78 で2時間攪拌し、ホウ酸トリメチル (6.30 mL) を5分間かけて滴下した。反応液を -78 で10分間攪拌し、昇温させて室温とした。2 N 塩酸 (5 mL) を加え、混合物を溶媒留去して乾固させた。残留物を 2 N 塩酸 (95 mL) とともに30分間攪拌し、ジエチルエーテル (100 mL で2回) で抽出した。有機層を合わせ、2 N 水酸化ナトリウム (100 mL) で抽出し、有機層を廃棄した。水溶液を冷却して0とし、36% 塩酸で丁度酸性となるようにした (pH 6)。0 で1時間攪拌後、得られた固体を濾取し、乾燥した。ジエチルエーテル / イソヘキサンからの結晶化によって、標題化合物 4.50 g (67%) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.23 (1H, s)、5.25 (1H, s)、7.33 (1H, m)、7.42 ~ 7.56 (3H, m)、7.65 (1H, m)、7.77 (1H, m)、7.93 (1H, m)。

【0208】

c) 2 - フルオロ - 3 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ビフェニル - 2 - カルボニトリル

実施例3段階fに記載の方法に従って、7 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジンを 2 - シアノ - 2 - フルオロビフェニル - 3 - ボロン酸とカップリングさせて、標題化合物 21 mg (15%) を得た。融点: 167 ~ 168、<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.47 ~ 7.60 (4H, m)、7.73 (1H, dd, J 1.4, 7.7 Hz)、7.84 (1H, dd, J 0.7, 7.0 Hz)、8.26 ~ 8.30 (1H, m)、8.69 (1H, d, J 2.8 Hz)、8.83 (1H, s)、MS (ES<sup>+</sup>) m/z 384 [M + H]<sup>+</sup>。元素分析実測値: C、59.14、H、2.75、N、18.01%、C<sub>19</sub>H<sub>9</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub> · 0.2 H<sub>2</sub>O の計算値: C、58.98、H、2.45、N、18.10%。

【0209】

実施例 8

5, 2 - ジフルオロ - 5 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ビフェニル - 2 - カルボニトリル

a) 5, 2 - ジフルオロ - 5 - ニトロビフェニル - 2 - カルボニトリル

2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾニトリル (2.50 g、12.5 mmol)、フッ化カリウム (2.40 g、41.3 mmol) および 2 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン (4.67 g、17.5 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 懸濁液を、窒素で30分間脱気した。トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) およびトリ - tert - ブチルホスフィン (0.2 M 1, 4 - ジオキサン溶液 3.7 mL) を加え、混合物を室温で15分間、次に50 で18時間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた暗色懸濁液を 0.5 M 水酸化ナトリウム溶液 (500 mL) に投入し、2時間高攪拌した。暗色固体を濾取し、水 (100 mL) およびイソヘキサン (50 mL) で洗浄し、風乾して、標題化合物を褐色 / 黒色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.25 ~ 7.33 (2H, m)、7.40 ~ 7.44 (1H, m)、7.86 (1H, dd、



J 9, 6 Hz)、8.35 ~ 8.42 (2H、m)。

【0210】

b) 5 - アミノ - 5, 2 - ジフルオロビフェニル - 2 - カルボニトリル

5, 2 - ジフルオロ - 5 - ニトロビフェニル - 2 - カルボニトリル (3.25 g、12.5 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) およびエタノール (20 mL) 溶液を、塩化スズ (II)・2水和物 (9.86 g、43.8 mmol) で処理し、混合物を室温で18時間撹拌した。溶媒を留去し、残留物を2N水酸化ナトリウム溶液 (40 mL) とともに2時間撹拌した。得られた懸濁液を水 (100 mL) で希釈し、塩化メチレン (200 mL で3回) で抽出した。合わせた有機層を水 (200 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去して標題化合物を褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 3.68 (2H、s)、6.67 ~ 6.76 (2H、m)、7.02 (1H、dd、J 9, 9 Hz)、7.12 ~ 7.27 (2H、m)、7.78 (1H、dd、J 9, 6 Hz)。

【0211】

c) 5 - ブロモ - 5, 2 - ジフルオロビフェニル - 2 - カルボニトリル

5 - アミノ - 5, 2 - ジフルオロビフェニル - 2 - カルボニトリル (2.87 g、12.5 mmol) を熱1, 4 - ジオキサン (4 mL) に溶解させ、48%臭化水素酸水溶液 (40 mL) を加え、混合物を冷却して0℃としてから、亜硝酸ナトリウム (0.86 g、12.5 mmol) の水溶液 (水1.5 mL) を20分間かけて滴下した。得られた混合物を0℃で1.5時間撹拌し、臭化銅 (I) (5.38 g、37.5 mmol) の48%臭化水素酸 (10 mL) 溶液を冷却したもの (0℃) に投入した。溶液を0℃で15分間撹拌し、50℃で20分間で加熱した。混合物を冷却して室温とし、水 (500 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (300 mL で2回)。合わせた有機層を10%アンモニア水 (200 mL)、水 (200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒留去して黒色固体を得た。クロマトグラフィー精製 [シリカゲル、2%から6% EtOAc / イソヘキサン (0.5% メタノール含有)] によって、標題化合物を淡褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.13 (1H、dd、J 9, 9 Hz)、7.19 ~ 7.23 (2H、m)、7.52 ~ 7.60 (2H、m)、7.81 (1H、dd、J 8, 5 Hz)。

【0212】

d) 5 - (5, 5 - ジメチル - [1, 3, 2] ジオキサボリナン - 2 - イル) - 5, 2 - ジフルオロビフェニル - 2 - カルボニトリル

5 - ブロモ - 5, 2 - ジフルオロビフェニル - 2 - カルボニトリル (2.48 g、8.43 mmol)、酢酸カリウム (2.48 g、25.3 mmol) およびビス (ネオペンチルグリコラト) ジボロン (2.48 g、11.0 mmol) のジメチルスルホキシド (0.8 mL) を含む1, 4 - ジオキサン (40 mL) 中混合物を、窒素で20分間脱気した。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) 塩化メチレン付加物 (200 mg、0.25 mmol) を加え、反応液を90℃で24時間加熱した。混合物を冷却して室温とし、2N水酸化ナトリウム (75 mL) とジエチルエーテル (100 mL) との間で分配し、有機層を廃棄した。水系抽出液を36%塩酸で酸性とし (pH 5)、ジエチルエーテルで抽出した (75 mL で2回)。有機抽出液を水 (50 mL) およびブライン (75 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒留去して5 - (5, 5 - ジメチル - [1, 3, 2] ジオキサボリナン - 2 - イル) - 5, 2 - ジフルオロビフェニル - 2 - カルボニトリルを褐色油状物として得た。それは静置していると結晶化した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.03 (6H、s)、3.77 (4H、s)、7.15 ~ 7.24 (3H、m)、7.77 (1H、dd、J 9, 6 Hz)、7.83 (1H、dd、J 8, 2 Hz)、7.87 ~ 7.91 (1H、m)。

【0213】

実施例3に記載の方法に従って、7 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2

- b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジンを、5 - ( 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボリナン - 2 - イル ) - 5 , 2 - ジフルオロピフェニル - 2 - カルボニトリルとカップリングさせて、5 , 2 - ジフルオロ - 5 - ( 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ) ピフェニル - 2 - カルボニトリル 68 . 7 m g ( 46 % ) を黄色固体として得た。融点：200 ~ 201、<sup>1</sup>H NMR ( 360 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 25 ~ 7 . 34 ( 2 H、m )、7 . 44 ( 1 H、t、J 8 . 9 Hz )、7 . 87 ( 1 H、dd、J 5 . 4 , 8 . 6 Hz )、8 . 18 ~ 8 . 26 ( 2 H、m )、8 . 63 ( 1 H、s )、8 . 82 ( 1 H、s )、MS ( ES<sup>+</sup> ) m/z 401。元素分析実測値：C、55 . 98、H、2 . 13、N、17 . 49 %、C<sub>19</sub>H<sub>8</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>・0 . 3 H<sub>2</sub>O の計算値：C、56 . 11、H、2 . 13、N、17 . 22 %。

10

【 0214 】

## 実施例 9

2 - [ 2 - フルオロ - 5 - ( 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] トリアジン - 7 - イル ) フェニル ] - ニコチノニトリル

a ) 2 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) ニコチノニトリル

2 - クロロニコチノニトリル ( 2 . 49 g、18 . 02 mmol )、2 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン ( 実施例 2 段階 d から ) ( 6 . 14 g、23 . 43 mmol ) およびフッ化カリウム ( 3 . 46 g、59 . 47 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 120 mL ) 中混合物を、窒素で 30 分間脱気し、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 0 . 33 g、0 . 360 mmol ) および次にトリ - tert - ブチルホスフィン ( 0 . 2 M 1 , 4 - ジオキササン溶液 3 . 6 mL、0 . 721 mmol ) で処理した。混合物を再度脱気してから、50 で 18 時間加熱した。混合物を冷却して室温とし、酢酸エチルと水との間で分配した。有機抽出液を脱水し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) によって精製して、標題化合物 3 . 759 g ( 86 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 360 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 8 . 97 ( 1 H、dd、J 5 , 2 Hz )、8 . 56 ( 1 H、dd、J 6 , 3 Hz )、8 . 40 ~ 8 . 45 ( 1 H、m )、8 . 15 ( 1 H、dd、J 8 , 2 Hz )、7 . 55 ( 1 H、dd、J 8 , 5 Hz )、7 . 43 ( 1 H、dd、J 9 , 9 Hz )、MS ( ES<sup>+</sup> ) m/z 244 [ M + H ]<sup>+</sup>。

20

30

【 0215 】

b ) 2 - ( 5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル ) ニコチノニトリル

2 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) ニコチノニトリル ( 4 . 5 g、18 . 62 mmol ) を、実施例 4 に記載の方法によって還元した。クロマトグラフィー精製 ( シリカゲル、2 % MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> と次に 50 % EtOAc / イソヘキサン ) によって、標題化合物 1 . 47 g ( 47 % ) を橙赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 360 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 8 . 88 ( 1 H、dd、J 5 , 2 Hz )、8 . 07 ( 1 H、dd、J 8 , 2 Hz )、7 . 42 ( 1 H、dd、J 8 , 5 Hz )、7 . 04 ( 1 H、dd、J 9 , 9 Hz )、6 . 85 ( 1 H、dd、J 6 , 3 Hz )、6 . 76 ~ 6 . 81 ( 1 H、m )、MS ( ES<sup>+</sup> ) m/z 214 [ M + H ]<sup>+</sup>。

40

【 0216 】

c ) 2 - ( 5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) ニコチノニトリル

2 - ( 5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル ) ニコチノニトリル ( 1 . 47 g、6 . 89 mmol ) を、実施例 4 に記載の方法によってブロモ - 脱アミノ化して、標題化合物 1 . 39 g ( 71 % ) を白色粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 360 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 8 . 92 ( 1 H、dd、J 5 , 1 Hz )、8 . 10 ( 1 H、dd、J 8 , 2 Hz )、7 . 74 ( 1 H、dd、J 6 , 2 Hz )、7 . 59 ~ 7 . 64 ( 1 H、m )、7 . 48 ( 1 H、dd、J 8 , 5 Hz )、7 . 15 ( 1 H、dd、J 9 , 9 Hz )。

【 0217 】

d ) 2 - [ 2 - フルオロ - 5 - ( 3 - トリフルオロメチル - イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1

50

， 2 ， 4 ] トリアジン - 7 - イル ) フェニル ] ニコチノニトリル

実施例 2 に記載の方法を用いて、2 - ( 5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) ニコチノニトリル ( 1 . 3 6 g 、 4 . 9 1 m m o l ) から 2 - [ 5 - ( 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボリナン - 2 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ] ニコチノニトリルを製造して、2 - [ 5 - ( 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボリナン - 2 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ] ニコチノニトリルおよび 3 - ( 3 - シアノピリジン - 2 - イル ) - 4 - フルオロベンゼンボロン酸の約 1 : 1 混合物 4 6 7 m g ( 4 3 % ) を灰色固体として得た。それを実施例 3 に記載の方法を用いて、7 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジンにカップリングさせて、標題化合物を黄色固体として得た。融点：2 0 9 ~ 2 1 1 ( E t O A c ) 、<sup>1</sup> H N M R ( 3 6 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 4 6 ( 1 H 、 s ) 、 7 . 5 4 ( 2 H 、 m ) 、 8 . 1 4 ( 1 H 、 d 、 J 1 . 8 H z ) 、 8 . 3 7 ( 1 H 、 m ) 、 8 . 6 4 ( 1 H 、 s ) 、 8 . 8 2 ( 1 H 、 s ) 、 8 . 8 9 ( 1 H 、 s ) 。元素分析実測値：C、5 4 . 9 7、H、2 . 3 0、N、2 1 . 7 4 %、C<sub>18</sub> H<sub>8</sub> F<sub>4</sub> N<sub>6</sub> · 0 . 5 H<sub>2</sub> O の計算値：C、5 4 . 9 7、H、2 . 3 1、N、2 1 . 3 7 %。

10

**【 0 2 1 8 】**

実施例 1 0

3 - ( 1 , 1 - ジフルオロエチル ) - 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) フェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン

a ) 1 , 1 - ジブロモ - 3 , 3 - ジフルオロブタン - 2 - オン

20

N , N - ジイソプロピルアミン ( 4 . 0 6 m L 、 2 . 9 3 g 、 2 9 . 0 m m o l ) の T H F ( 2 0 m L ) 溶液に、添加を通じて混合物温度を 5 以下に維持しながら n - ブチルリチウム ( 2 . 5 M ヘキサン溶液 1 1 . 6 m L 、 2 9 . 0 m m o l ) を滴下した。得られた溶液を 0 で 1 5 分間攪拌し、添加を通じて混合物温度を - 6 0 以下に維持しながら、2 , 2 - ジフルオロプロピオン酸エチルエステル ( 米国特許第 5 8 5 9 0 5 1 号に記載の手順に従って製造 ) ( 2 . 0 0 g 、 1 4 . 5 m m o l ) およびジブロモメタン ( 2 . 0 2 m L 、 5 . 0 4 g 、 2 9 . 0 m m o l ) の T H F ( 2 0 m L ) 溶液を攪拌しながら 3 0 分間かけて滴下した。溶液を窒素下に - 7 8 で 1 5 分間攪拌し、5 N 塩酸 ( 1 0 m L ) を加えることで反応停止した。混合物を昇温させて室温とし、水 ( 1 0 m L ) で希釈した。水相を分液し、ジエチルエーテルで洗浄した ( 3 0 m L で 2 回 ) 。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留油状物を、1 0 % から 2 0 % ジエチルエーテル / 4 0 ~ 6 0 石油エーテルを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー ( U V 検出 ) によって精製して、1 , 1 - ジブロモ - 3 , 3 - ジフルオロブタン - 2 - オンを黄色油状物 ( 1 . 6 5 g 、 4 3 % ) として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 6 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) 1 . 9 0 ( 3 H 、 t 、 J 1 9 . 2 H z ) 、 6 . 3 9 ( 1 H 、 s ) 。

30

**【 0 2 1 9 】**

b ) 3 - アミノ - 5 - ( 1 , 1 - ジフルオロエチル ) - 1 , 2 , 4 - トリアジン

実施例 2 段階 a に記載のものと同様の手順を用いるが、1 , 1 - ジブロモ - 3 , 3 , 3 - トリフルオロアセトンに代えて 1 , 1 - ジブロモ - 3 , 3 - ジフルオロブタン - 2 - オンを用いて、収率 4 7 % でこの化合物を製造した。位置異性体を含まずに生成物を溶液から沈殿させ、それ以上の精製は必要なかった。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) 1 . 9 5 ( 3 H 、 t 、 J 1 8 . 8 H z ) 、 5 . 5 1 ( 1 H 、 b r s ) 、 8 . 9 7 ( 1 H 、 s ) 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) m / z 1 6 1 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

40

**【 0 2 2 0 】**

c ) 3 - ( 1 , 1 - ジフルオロエチル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン

実施例 2 段階 b に記載のものと同様の手順を用いるが、3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 4 - トリアジンに代えて 3 - アミノ - 5 - ( 1 , 1 - ジフルオロエチル ) 1 , 2 , 4 - トリアジンを用いて、この化合物を収率 1 6 % で製造した。濃縮段階は、6 0 で 2 0 時間と次に 8 0 で 2 3 時間ではなく、終夜還流で行った。<sup>1</sup> H N M R ( 4

50

00 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 2.17 (3H、t、J 18.9 Hz)、8.09 (1H、d、J 1.6 Hz)、8.14 (1H、d、J 1.2 Hz)、8.75 (1H、s)。

【0221】

d) 7-ブロモ-3-(1,1-ジフルオロエチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

実施例2段階cに記載のものと同様の手順を用いるが、3-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジンに代えて3-(1,1-ジフルオロエチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジンを用いて、この化合物を収率83%で製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 2.17 (3H、t、J 18.9 Hz)、8.14 (1H、s)、8.85 (1H、s)。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 262, 264 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0222】

e) 3-(1,1-ジフルオロエチル)-7-[4-フルオロ-3-(ピリジン-3-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

実施例2段階dの最終段落に記載の方法に従って、7-ブロモ-3-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジンに代えて7-ブロモ-3-(1,1-ジフルオロエチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジンを用い、2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)ピフェニル-2-カルボニトリルに代えて3-[2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピリジン(実施例3段階fに記載の方法に従って製造)を用いて、この化合物を収率44%で製造した。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 2.19 (3H、t、J 18.8 Hz)、7.36~7.47 (2H、m)、7.98 (1H、m)、8.08 (1H、m)、8.22 (1H、dd、J 2.3, 7.2 Hz)、8.45 (1H、s)、8.78 (1H、d、J 11.2 Hz)、8.85 (1H、s)、8.88 (1H、s)、MS (ES<sup>+</sup>) m/z 356 [M+H]<sup>+</sup>。元素分析実測値：C、60.85、H、3.45、N、19.69%、C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>の計算値：C、60.85、H、3.40、N、19.71%。

20

【0223】

実施例11

30

3-tert-ブチル-7-[4-フルオロ-3-(ピリジン-3-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

a) 3-アミノ-5-tert-ブチル-1,2,4-トリアジン

実施例2段階aに記載のものと同様の手順を用い、1,1-ジブromo-3,3,3-トリフルオロアセトンに代えてジブromoピナロンを用いて、この化合物を収率51%で製造した。生成物は位置異性体を含むせずに溶液から沈殿し、ジエチルエーテルで洗浄して、痕跡量の原料ジブromoケトン除去した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.32 (9H、s)、5.19 (2H、br s)、8.73 (1H、s)。

【0224】

b) 3-tert-ブチルイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

40

実施例2段階bに記載のものと同様の手順を用い、3-アミノ-5-トリフルオロメチル-1,2,4-トリアジンに代えて3-アミノ-5-tert-ブチル-1,2,4-トリアジンを用いて、この化合物を収率10%で製造した。濃縮段階は、60℃で20時間と次に80℃で23時間ではなく、終夜還流で行った。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.47 (9H、s)、7.86 (1H、d、J 1.2 Hz)、7.89 (1H、d、J 1.2 Hz)、8.46 (1H、s)、MS (ES<sup>+</sup>) m/z 177 [M+H]<sup>+</sup>。

【0225】

c) 7-ブロモ-3-tert-ブチルイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

50

実施例 2 段階 c に記載のものと同様の手順を用い、3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジンに代えて 3 - tert - ブチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジンを用いて、この化合物を収率 71 % で製造した。反応混合物から高純度で沈殿した生成物を濾過によって分離し、それ以上の精製を行わずに使用した。<sup>1</sup>H NMR ( 360 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 1.48 ( 9H、s )、7.90 ( 1H、s )、8.59 ( 1H、s )。MS ( ES<sup>+</sup> ) m/z 255、257 [ M + H ]<sup>+</sup>。

【 0 2 2 6 】

d ) 3 - tert - ブチル - 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) フェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン

実施例 2 段階 d の最後の段落に記載の方法に従い、7 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジンに代えて 7 - ブロモ - 3 - tert - ブチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジンを用い、2 - フルオロ - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) ビフェニル - 2 - カルボニトリルに代えて 3 - [ 2 - フルオロ - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ] ピリジン ( 実施例 3 段階 f に記載の方法に従って製造 ) を用いて、この化合物を収率 48 % で製造した。<sup>1</sup>H NMR ( 360 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 1.50 ( 9H、s )、7.34 ( 1H、m )、7.44 ( 1H、dd、J 4.9 , 8.1 Hz )、7.94 ~ 8.02 ( 2H、m )、8.19 ( 1H、dd、J 2.5 , 7.4 Hz )、8.21 ( 1H、s )、8.59 ( 1H、s )、8.66 ( 1H、d、J 4.82 Hz )、8.88 ( 1H、s )、MS ( ES<sup>+</sup> ) m/z 348 [ M + H ]<sup>+</sup>。元素分析実測値：C、66.95、H、5.15、N、19.00 %、C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>6</sub>・0.75H<sub>2</sub>O の計算値：C、66.56、H、5.45、N、19.41 %。

【 0 2 2 7 】

#### 実施例 1 2

3 - tert - ブチル - 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) フェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン

a ) 2 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) ピリジン

2 - ブロモ - 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン ( 2.0 g、9.1 mmol ) および 2 - ( 1 , 1 , 1 - トリブチルスタニル ) ピリジン ( 3.36 g、9.11 mmol ) の THF ( 80 mL ) および DMF ( 10 mL ) 中混合物を窒素で脱気した。[ 1 , 1 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] ジクロロパラジウム ( II ) の塩化メチレンとの錯体 ( 200 mg、3 モル % ) を加え、混合物を 2 4 時間加熱還流した。追加の 2 - ブロモ - 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン ( 0.60 g、2.7 mmol ) および触媒 ( 100 mg、1.5 モル % ) を加え、混合物をさらに 2 4 時間前述のように加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を、50 % 塩化メチレン / イソヘキサンと次に 100 % 塩化メチレン、そして 100 % 酢酸エチルを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー ( UV 検出 ) によって精製した。2 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) ピリジンを無色固体として単離した ( 2.11 g、100 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 7.30 ~ 7.37 ( 2H、m )、7.80 ~ 7.87 ( 2H、m )、8.27 ( 1H、m )、8.78 ( 1H、m )、9.01 ( 1H、dd、J 3.1 , 6.7 Hz )、MS ( ES<sup>+</sup> ) m/z 219 [ M + H ]<sup>+</sup>。

【 0 2 2 8 】

b ) 4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) アニリン

2 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) ピリジン ( 2.11 g、9.68 mmol ) のエタノール ( 40 mL ) 溶液を水浴で 20 ° にて攪拌しながら、それに乾燥塩化スズ ( II ) ( 7.10 g、37.3 mmol ) を少量ずつ加えた。混合物を室温で 18 時間攪拌した。アンモニア水 ( 25 % 溶液 40 mL ) を加え、溶媒を減圧下に除去し、エタノールと共沸させて痕跡量の水を除去した。残留物について順次、酢酸エチル中での沸騰および濾過を 3 回行った。合わせた濾液を減圧下に濃縮して、4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン

- 2 - イル) アニリンを黄色固体として得た ( 1 . 5 4 g、8 5 % )。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、 $\text{CDCl}_3$  ) 3 . 6 5 ( 2 H、br s )、6 . 6 8 ( 1 H、m )、6 . 9 8 ( 1 H、dd、 $J$  8 . 6 , 1 1 . 0 Hz )、7 . 2 2 ~ 7 . 3 1 ( 2 H、m )、7 . 7 1 ~ 7 . 8 3 ( 2 H、m )、8 . 7 0 ( 1 H、m )、MS (  $\text{ES}^+$  )  $m/z$  1 8 9 [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$ 。

【 0 2 2 9 】

c ) 2 - ( 5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) ピリジン

臭化銅 ( I I ) ( 2 . 0 g、8 . 6 mmol ) の無水アセトニトリル ( 3 0 mL ) 溶液に、4 で攪拌しながら、亜硝酸 tert - ブチル ( 1 . 6 4 mL、1 . 4 2 g、1 3 . 8 mmol ) を滴下した。4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) アニリン ( 1 . 5 4 g、8 . 2 mmol ) のアセトニトリル ( 1 0 mL ) 溶液を、5 分間かけて攪拌下に滴下し、混合物を昇温させて室温とし、1 6 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと 2 5 % アンモニア水との間で分配し、水相をさらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和ブラインで洗浄し、減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、塩化メチレン ) によって精製して、2 - ( 5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) ピリジン ( 6 6 9 mg、3 2 % ) を得た。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、 $\text{CDCl}_3$  ) 7 . 0 7 ( 1 H、dd、 $J$  8 . 6 , 1 0 . 6 Hz )、7 . 2 9 ( 1 H、m )、7 . 4 8 ( 1 H、m )、7 . 7 7 ~ 7 . 7 9 ( 2 H、m )、8 . 1 7 ( 1 H、dd、 $J$  2 . 5 , 6 . 8 Hz )、8 . 7 3 ( 1 H、m )、MS (  $\text{ES}^+$  )  $m/z$  2 5 2 / 2 5 4 [  $\text{M}$  ]  $^+$ 。

【 0 2 3 0 】

d ) 4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) フェニルボロン酸

2 - ( 5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) ピリジン ( 5 4 4 mg、2 . 1 6 mmol ) およびビス ( ネオペンチルグリコラト ) ジボラン ( 5 8 5 mg、2 . 6 0 mmol ) に窒素下で、乾燥酢酸カリウム ( 4 5 0 mg、4 . 5 8 mmol )、脱水 1 , 4 - ジオキサン ( 8 mL ) および DMSO ( 1 mL ) を加えた。混合物を窒素で脱気し、[ 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 ( I I ) の塩化メチレンとの錯体 ( 5 0 mg、3 モル % ) を加えた。窒素下に 8 5 で 1 5 時間攪拌後、混合物を冷却して室温とし、水酸化ナトリウム溶液 ( 1 M 溶液 2 0 mL ) を加えた。混合物を 1 0 分間攪拌し、ジエチルエーテルで 2 回抽出した。合わせたエーテル抽出液を水で洗浄し、合わせた水層をガラス繊維濾紙で濾過した。2 N 塩酸を加えることで濾液の pH を 6 に調節して、白色固体を沈殿させた。それを濾取し、水で洗浄し、6 0 で真空乾燥したところ、4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) フェニルボロン酸 ( 4 5 5 mg、9 7 % ) であることが認められた。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、DMSO ) 7 . 3 0 ( 1 H、dd、 $J$  8 . 2 , 1 1 . 7 Hz )、7 . 4 1 ( 1 H、m )、7 . 7 7 ( 1 H、m )、7 . 9 0 ( 2 H、m )、8 . 1 6 ( 2 H、s )、8 . 3 6 ( 1 H、dd、 $J$  1 . 6 , 8 . 6 Hz )、8 . 7 2 ( 1 H、m )。

【 0 2 3 1 】

e ) 3 - tert - ブチル - 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) フェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン

実施例 2 段階 d の最後の段落に記載の方法に従い、7 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジンに代えて 7 - ブロモ - 3 - tert - ブチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジンをを用い、2 - フルオロ - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピフェニル - 2 - カルボニトリルに代えて 4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) フェニルボロン酸を用いて、この化合物を収率 2 9 % で製造した。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、 $\text{CDCl}_3$  ) 1 . 5 0 ( 9 H、s )、7 . 2 9 ~ 7 . 3 3 ( 2 H、m )、7 . 8 0 ( 1 H、m )、7 . 8 6 ( 1 H、m )、8 . 0 7 ( 1 H、m )、8 . 2 5 ( 1 H、s )、8 . 5 9 ( 1 H、s )、8 . 6 6 ( 1 H、dd、 $J$  2 . 3 , 7 . 4 Hz )、8 . 7 7 ( 1 H、m )、MS (  $\text{ES}^+$  )  $m/z$  3 4 8 [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$ 。元素分析実測値：C、6 6 . 9 5、H、5 . 1 5、N、1 9 . 0 0 %、 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_5 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$  の計算値：C

、66.56、H、5.45、N、19.41%。

【0232】

実施例13

4, 2 - ジフルオロ - 5 - [ 3 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) イミダゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 7 - イル ] ビフェニル - 2 - カルボニトリル  
a) 1, 1 - ジブロモ - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - オン

3 - メチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - ブタノン ( 40 g、0.392 mol ) の脱水塩化メチレン ( 2.2 リットル ) 溶液を窒素下に撹拌しながら、それに固体三臭化ピリジニウム ( 250.4 g、0.784 mol ) を少量ずつ加え、混合物を室温で14時間撹拌した。混合物を希亜硫酸水素ナトリウム水溶液 ( 500 mL )、次に飽和 NaCl 水溶液 ( 500 mL ) で洗浄し、脱水し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、減圧下に溶媒留去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) によって精製して、標題化合物 31.4 g ( 31% ) を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 360 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 1.54 ( 6H、s )、2.45 ( 1H、br s )、6.62 ( 1H、s )。

【0233】

b) 2 - ( 3 - アミノ - [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 5 - イル ) プロパン - 2 - オールおよび 2 - ( 3 - アミノ - [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 6 - イル ) プロパン - 2 - オール

酢酸ナトリウム・3水和物 ( 32.9 g、0.342 mol ) の水溶液 ( 水 90 mL ) 溶液を撹拌しながら、それに 1, 1 - ジブロモ - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - オン ( 29.6 g、0.114 mol ) を加えた。溶液を窒素下に30分間加熱還流し、放冷して室温としてから、固体重炭酸アミノグアニジン ( 15.54 g、0.114 mol ) を加えた。得られた淡黄色溶液 ( pH 5 ) を室温で15分間撹拌し、4N NaOH 水溶液 ( 56.9 mL、0.228 mol ) を加え、混合物 ( pH 10 ) を窒素下にさらに14時間撹拌した。溶液を、24時間かけて塩化メチレンで連続抽出した。その後、溶媒を留去して残留物を得て、それをジエチルエーテルで磨砕して固体を得た。固体を濾取し、60℃で真空乾燥して、60:40の比率の2種類の異性体の混合物 8.17 g ( 47% ) を得て、それは必要な 2 - ( 3 - アミノ - [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 5 - イル ) プロパン - 2 - オールが主生成物であった。NMR ( 360 MHz、DMSO-d<sub>6</sub> ) 1.38 ( 主成分 ) および 1.47 ( 少量成分 ) ( 6H、s )、5.30 ( 主成分 ) および 5.43 ( 少量成分 ) ( 1H、br s )、7.01 ( 主成分 ) および 7.06 ( 少量成分 ) ( 2H、br s )、8.43 ( 主成分 ) および 8.80 ( 少量成分 ) ( 1H、s )、MS ( ES<sup>+</sup> ) m/z 155 [ M+H ]<sup>+</sup>。

【0234】

c) 2 - ( イミダゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 3 - イル ) プロパン - 2 - オール

プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール ( 16.5 mL、0.106 mol ) の濃臭化水素酸 ( 4.13 mL ) および水 ( 4.13 mL ) 中混合物を撹拌しながら、40分間加熱還流し、エタノール ( 175 mL ) に投入した。溶液を固体炭酸水素ナトリウムで中和して pH 7 とし、次に濾過し、固体を追加のエタノール ( 30 mL ) で洗浄した。濾液に、2 - ( 3 - アミノ - [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 5 - イル ) プロパン - 2 - オールおよび 2 - ( 3 - アミノ - [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 6 - イル ) プロパン - 2 - オール ( 8.17 g、0.053 mol ) の 60:40 混合物を加え、混合物を還流温度で6時間撹拌した。混合物を減圧下に溶媒留去し、残留物を熱塩化メチレンで磨砕し、濾過した。回収した固体を熱アセトンで磨砕し、再度濾取して白色固体を得た ( 14 g )。その固体を水 ( 30 mL ) に溶解させ、24時間かけて熱塩化メチレンで連続抽出した。有機層を分液し、減圧下に濃縮して粘稠黄色油状物を得た ( 3 g )。それは必要な異性体を 4:1 の比率で主成分とするものであった。必要な生成物を、フラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、2% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) によって純粋な形で得て、標題化合物 2.12 g ( 23% ) を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 360 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 1.69 ( 6H、s )、3.69 ( 1H、br s )、7.93 ( 2H、s )、8.70

( 1 H、 s )。

【 0 2 3 5 】

d) 2 - ( 7 - プロモイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル ) プロパン - 2 - オール

3 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジンに代えて 2 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル ) プロパン - 2 - オールを用いた以外、実施例 1 段階 b に記載のものと同様の手順によって、この化合物を収率 75 % で製造した。<sup>1</sup>H NMR ( 360 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 1.70 ( 6 H、 s )、3.12 ( 1 H、 br s )、7.95 ( 1 H、 s )、8.80 ( 1 H、 s )。

【 0 2 3 6 】

e) 4, 2 - ジフルオロ - 5 - [ 3 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ] ビフェニル - 2 - カルボニトリル

実施例 3 段階 f に記載のものと同様の手順を用いて、5 - ( 5, 5 - ジメチル - [ 1, 3, 2 ] ジオキサボリナン - 2 - イル ) - 4, 2 - ジフルオロビフェニル - 2 - カルボニトリル ( 実施例 4 参照 ) を収率 54 % で 2 - ( 7 - プロモイミダゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 3 - イル ) プロパン - 2 - オールとカップリングさせて、黄色固体を得た。融点: 215、<sup>1</sup>H NMR ( 360 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 1.71 ( 6 H、 s )、3.27 ( 1 H、 br s )、7.35 ~ 7.59 ( 4 H、 m )、8.09 ~ 8.15 ( 2 H、 m )、8.26 ( 1 H、 s )、8.78 ( 1 H、 s )、MS ( ES<sup>+</sup> ) m/z 392 [ M + H ]<sup>+</sup>。元素分析実測値: C、64.38、H、3.88、N、17.66 %、C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O の計算値: C、64.45、H、3.86、N、17.89 %。

【 0 2 3 7 】

実施例 1 4

2 - [ 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) フェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル } プロパン - 2 - オール

7 - プロモ - 3 - ( 1 - フルオロ - 1 - メチルエチル ) イミダゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 2, 4 ] トリアジンに代えて 2 - ( 7 - プロモイミダゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 3 - イル ) プロパン - 2 - オールを用いた以外、実施例 3 段階 f に記載のものと同様の手順によって、2 - ( 7 - プロモイミダゾ [ 1, 2 - b ] [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 3 - イル ) プロパン - 2 - オールから、この化合物を収率 79 % で製造して、黄色固体を得た。融点: 199 ~ 200 ( EtOAc - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> )、<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) 1.57 ( 6 H、 s )、5.77 ( 1 H、 s )、7.55 ~ 7.60 ( 2 H、 m )、8.08 ( 1 H、 m )、8.25 ( 1 H、 m )、8.32 ( 1 H、 dd、J 7.4, 2.3 Hz )、8.53 ( 1 H、 s )、8.67 ( 1 H、 dd、J 4.7, 1.6 Hz )、8.86 ( 1 H、 s )、9.04 ( 1 H、 s )、元素分析実測値: C、64.80、H、4.56、N、19.64 %、C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>O · 0.2 H<sub>2</sub>O の計算値: C、64.65、H、4.68、N、19.84 %。

【 0 2 3 8 】

実施例 1 5

2 - { 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) フェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル } プロパン - 2 - オール

2 - プロモ - 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン ( A. Groweiss, Org. Process Res. Dev., 2000, 4, 30-33 ) ( 6.44 g、29.3 mmol )、4 - トリ - n - ブチルスタニルピリジン ( 14.0 g、38.0 mmol )、塩化リチウム ( 12.4 g、293 mmol ) およびヨウ化銅 ( I ) ( 0.56 g、2.93 mmol ) の N, N - ジメチルアセトアミド ( 40 mL ) 溶液を脱気したものに、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 1.69 g、1.46 mmol ) を加え、反応液を 80 で 18 時間加熱した。室温まで冷却した後、溶媒を留去し、残留物を塩化メチレン ( 800 mL ) で希

10

20

30

40

50



釈し、混合物を30分間高撹拌してから濾過した。有機層を水(500 mL)およびブライン(300 mL)で洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒留去して黒色油状物を得た。残留物をクロマトグラフィー[シリカゲル、20%から50% EtOAc/イソヘキサン(1%メタノールおよび1%トリエチルアミン含有)]によって精製して、4-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)ピリジンをオフホワイト固体として得た(5.60 g、88%)。<sup>1</sup>H NMR(360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.38(1H、t、J 9 Hz)、7.50~7.53(2H、m)、8.30~8.35(1H、m)、8.41~8.44(1H、m)、8.76~8.78(2H、m)。

#### 【0239】

4-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)ピリジン(1.0 g、5.58 mmol)のエタノール(30 mL)および酢酸エチル(10 mL)溶液に、酸化白金(IV)(52 mg)を加え、混合物を水素下に(約0.28 MPa(40 psi))35分間撹拌した。反応液をガラス微小繊維濾紙で濾過し、濾液を溶媒留去して乾固させることで、4-フルオロ-3-(ピリジン-4-イル)フェニルアミン(862 mg、100%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 3.49(2H、s)、6.66~6.70(1H、m)、6.71~6.76(1H、m)、6.99(1H、t、J 9 Hz)、7.44~7.46(2H、m)、8.66(2H、d、J 5 Hz)。

#### 【0240】

4-フルオロ-3-(ピリジン-4-イル)フェニルアミン(0.58 g、3.08 mmol)を、実施例3段階f(4-フルオロ-3-(ピリジン-3-イル)フェニルアミンに関して)に記載の手順に従ってプロモ-脱アミノ化して、4-(5-プロモ-2-フルオロフェニル)ピリジン(464 mg、60%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.38(1H、t、J 9 Hz)、7.59~7.62(2H、m)、7.68~7.73(1H、m)、7.84(1H、dd、J 7, 3 Hz)、8.68(2H、dd、J 5, 3 Hz)。

#### 【0241】

4-(5-プロモ-2-フルオロフェニル)ピリジン(3.8 g、15.1 mmol)、酢酸カリウム(2.96 g、30.1 mmol)およびビス(ピナコラト)ジボロン(4.21 g、16.6 mmol)の1,4-ジオキサン(50 mL)およびジメチルスルホキシド(1 mL)中混合物を、窒素で1時間脱気した。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)塩化メチレン付加物(370 mg、0.5 mmol)を加え、混合物を90℃で18時間加熱した。反応液を冷却して室温とし、濾過し、フィルターケーキをジエチルエーテルで洗浄した。濾液を溶媒留去して乾固させ、残留物を氷冷2N水酸化ナトリウム(100 mL)とともに20分間撹拌した。水系混合物を濾過し、濾液をジエチルエーテルで洗浄した(75 mLで2回)。有機層を傾斜法で除去し、水相を冷却して0℃としてから、36%塩酸を加えることでpHを8まで低下させた。得られた固体を濾取し、ジエチルエーテルで磨砕して、4-フルオロ-3-(ピリジン-4-イル)ベンゼンボロン酸を淡黄色固体として得た(1.51 g、46%)。<sup>1</sup>H NMR(360 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.34(1H、dd、J 11, 8 Hz)、7.61(2H、d、J 5 Hz)、7.88~7.92(1H、m)、8.05(1H、dd、J 8, 1 Hz)、8.26(2H、s)、8.70(2H、d、J 5 Hz)、MS(ES<sup>+</sup>) m/z 218 [M+H]<sup>+</sup>。水系濾液をジエチルエーテルで抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒留去して4-[2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピリジンを暗色油状物(1.28 g、29%)として得た。それは数日静置していると固化した。<sup>1</sup>H NMR(360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.36(12H、s)、7.19(1H、dd、J 11, 8 Hz)、7.50~7.53(2H、m)、7.82~7.87(1H、m)、7.93(1H、dd、J 8, 1 Hz)、8.67(2H、dd、J 4, 1 Hz)、MS(ES<sup>+</sup>) m/z 300 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0242】

実施例 3 段階 f に記載のものと同様の手順によって、4 - フルオロ - 3 - (ピリジン - 4 - イル)ベンゼンボロン酸を、収率 80% で 2 - (7 - プロモイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン - 3 - イル)プロパン - 2 - オールとカップリングさせて、標題化合物を黄色固体として得た。融点: 233 ~ 237 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - EtOAc - MeOH)、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 1.57 (6H、s)、5.78 (1H、s)、7.60 (1H、dd、J 11.0, 8.6 Hz)、7.68 ~ 7.70 (2H、m)、8.27 (1H、m)、8.35 (1H、dd、J 7.4, 2.3 Hz)、8.53 (1H、s)、8.73 (2H、m)、9.04 (1H、s)、MS (ES<sup>+</sup>) m/z 350 [M + H]<sup>+</sup>。元素分析実測値: C、64.87、H、4.58、N、19.79%、C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>O・0.1H<sub>2</sub>O の計算値: C、64.98、H、4.65、N、19.94%。

10

## 【0243】

## 実施例 16

2 - フルオロ - 5 - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル)イミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル]ビフェニル - 2 - カルボニトリル

実施例 3 段階 f に記載のものと同様の手順を用いて、2 - フルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2]ジオキサボロラン - 2 - イル)ビフェニル 2 - カルボニトリルを、収率 29% で 2 - (7 - プロモイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン - 3 - イル)プロパン - 2 - オールとカップリングさせて、黄色固体を得た。融点: 187、<sup>1</sup>H NMR (360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.71 (6H、s)、3.25 (1H、br s)、7.36 ~ 7.84 (5H、m)、8.09 ~ 8.16 (2H、m)、8.26 (1H、s)、8.76 (1H、s)、MS (ES<sup>+</sup>) m/z 374 [M + H]<sup>+</sup>。元素分析実測値: C、67.34、H、4.30、N、18.47%、C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>O の計算値: C、67.55、H、4.32、N、18.76%。

20

## 【0244】

## 実施例 17

4 - フルオロ - 3 - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル)イミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル]ビフェニル - 2 - カルボニトリル

実施例 4 の手順に従って 2 - プロモ - 5 - フルオロベンゾニトリルおよび 3 - ニトロフェニルボロン酸をカップリングさせて、4 - フルオロ - 3 - ニトロビフェニル - 2 - カルボニトリルを黒色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.39 ~ 7.48 (2H、m)、7.52 ~ 7.64 (1H、m)、7.71 (1H、dd、J 8, 8 Hz)、7.89 (1H、d、J 8 Hz)、8.33 ~ 8.37 (2H、m)。

30

## 【0245】

実施例 4 の手順に従って 4 - フルオロ - 3 - ニトロビフェニル - 2 - カルボニトリルを還元して、3 - アミノ - 4 - フルオロビフェニル - 2 - カルボニトリルを褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 6.76 (1H、ddd、J 8, 2, 2 Hz)、6.80 (1H、dd、J 2, 2 Hz)、6.87 (1H、ddd、J 8, 1, 1 Hz)、7.27 (1H、dd、J 8, 8 Hz)、7.35 (1H、ddd、J 8, 8, 3 Hz)、7.41 ~ 7.51 (2H、m)。

40

## 【0246】

実施例 4 の手順に従って 3 - アミノ - 4 - フルオロビフェニル - 2 - カルボニトリルをプロモ - 脱アミノ化して、3 - プロモ - 4 - フルオロビフェニル - 2 - カルボニトリルを白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.35 ~ 7.40 (2H、m)、7.46 ~ 7.50 (3H、m)、7.59 (1H、dd、J 2, 1 Hz)、7.64 (1H、dd、J 2, 2 Hz)。

## 【0247】

実施例 4 の手順に従って 3 - プロモ - 4 - フルオロビフェニル - 2 - カルボニトリルを 4 - フルオロ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2]ジオキサボロラン - 2 - イル)ビフェニル - 2 - カルボニトリルに変換して、褐色油状物を得た。それは

50

静置していると結晶化した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.36 (12 H、s)、7.32~7.37 (1 H、m)、7.43~7.54 (3 H、m)、7.63~7.68 (1 H、m)、7.88~7.90 (2 H、m)。

#### 【0248】

実施例3段階fに記載のものと同様の手順を用いて、4-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)ピフェニル-2-カルボニトリルを、収率32%で2-(7-ブロモイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-3-イル)プロパン-2-オールにカップリングさせて、黄色固体を得た。融点：175、 $^1\text{H}$  NMR (360 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.71 (6 H、s)、3.25 (1 H、br s)、7.41~7.67 (5 H、m)、8.01 (1 H、m)、8.24 (1 H、s)、8.31 (1 H、s)、8.78 (1 H、s)、MS (ES<sup>+</sup>) m/z 374 [M+H]<sup>+</sup>。元素分析実測値：C、67.38、H、4.27、N、18.51%、C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>Oの計算値：C、67.55、H、4.32、N、18.76%。

#### 【0249】

#### 実施例18

6,2-ジフルオロ-5-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]ピフェニル-2-カルボニトリルアンモニアガスで前飽和させた2,3-ジフルオロベンゾニトリル(19.0 g、137 mmol)およびエタノール(200 mL)の混合物を、オートクレーブ中にて140で8時間加熱した(最終圧力約1.38 MPa(200 psi))。混合物を放冷して室温とし、溶媒留去して乾固させた。残留物を水(400 mL)に溶解させ、ジエチルエーテルで抽出した(300 mLで2回)。合わせた有機層を水(300 mL)およびブライン(250 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。イソヘキサン(150 mL)での磨砕によって、2-アミノ-3-フルオロベンゾニトリル(9.8 g、50%)をオフホワイト固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (360 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 4.47 (2 H、s)、6.65~6.71 (1 H、m)、7.14~7.20 (2 H、m)。

#### 【0250】

実施例4に記載の方法に従って2-アミノ-3-フルオロベンゾニトリル(9.8 g、71.9 mmol)をブロモ-脱アミノ化して、2-ブロモ-3-フルオロベンゾニトリルを淡褐色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (360 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 7.62~7.68 (1 H、m)、7.74~7.85 (1 H、ddd、J 9, 9, 1 Hz)、7.74~7.85 (1 H、ddd、J 8, 1, 1 Hz)。

#### 【0251】

実施例4に記載の方法に従って2-ブロモ-3-フルオロベンゾニトリル(2.50 g、12.5 mmol)を2-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロランにカップリングさせて、6,2-ジフルオロ-5-ニトロピフェニル-2-カルボニトリルを黒色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (360 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 7.40~7.44 (1 H、m)、7.47~7.52 (1 H、m)、7.59~7.67 (2 H、m)、8.37~8.44 (2 H、m)。

#### 【0252】

実施例4に記載の手順を用いて6,2-ジフルオロ-5-ニトロピフェニル-2-カルボニトリル(3.25 g、12.5 mmol)を還元して、5-アミノ-6,2-ジフルオロピフェニル-2-カルボニトリルを褐色油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (360 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 3.74 (2 H、s)、6.68 (1 H、m)、6.73~6.77 (1 H、m)、7.02 (1 H、dd、J 9, 9 Hz)、7.37~7.49 (2 H、m)、7.56~7.65 (1 H、m)。

#### 【0253】

実施例4に記載の方法に従って5-アミノ-6,2-ジフルオロピフェニル-2-カ

ルボニトリルをブromo - 脱アミノ化して、5 - ブromo - 6 , 2 - ジフルオロビフェニル - 2 - カルボニトリルを淡褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 360 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 13 ( 1 H、dd、J 9 , 9 Hz )、7 . 37 ~ 7 . 49 ( 2 H、ddd、J 9 , 9 , 1 Hz )、7 . 57 ~ 7 . 62 ( 4 H、m )。

#### 【 0 2 5 4 】

実施例 4 に記載の手順を用いて 5 - ブromo - 6 , 2 - ジフルオロビフェニル - 2 - カルボニトリルを、6 , 2 - ジフルオロ - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) ビフェニル - 2 - カルボニトリルに変換した。それは褐色油状物を与え、放置していると結晶化した。<sup>1</sup>H NMR ( 360 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 1 . 34 ( 12 H、s )、7 . 21 ( 1 H、dd、J 8 , 2 Hz )、7 . 38 ~ 7 . 51 ( 2 H、m )、7 . 57 ~ 7 . 59 ( 1 H、m )、7 . 85 ( 1 H、dd、J 8 , 2 Hz )、7 . 90 ~ 7 . 94 ( 1 H、m )。

10

#### 【 0 2 5 5 】

実施例 3 段階 f に記載のものと同様の手順を用いて、6 , 2 - ジフルオロ - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) ビフェニル - 2 - カルボニトリルを、収率 32 % で 2 - ( 7 - ブロモイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル ) プロパン - 2 - オールにカップリングさせて、黄色固体を得た。融点：206、<sup>1</sup>H NMR ( 360 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 1 . 71 ( 6 H、s )、3 . 28 ( 1 H、br s )、7 . 37 ~ 7 . 66 ( 4 H、m )、8 . 15 ( 2 H、m )、8 . 26 ( 1 H、s )、8 . 78 ( 1 H、s )、MS ( ES<sup>+</sup> ) m / z 392 [ M + H ]<sup>+</sup>。元素分析実測値：C、64 . 66、H、3 . 93、N、17 . 71 %、C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O の計算値：C、64 . 45、H、3 . 86、N、17 . 89 %。

20

#### 【 0 2 5 6 】

##### 実施例 19

2 - { 7 - [ 2 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) フェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル } プロパン - 2 - オール

4 - ブロモピリジン塩酸塩 ( 7 . 5 g、38 . 6 mmol ) および 2 - フルオロベンゼンボロン酸 ( 6 . 75 g、48 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 80 mL ) および 2 M 炭酸ナトリウム ( 58 mL ) 中混合物を、窒素で 20 分間脱気し、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 1 . 34 g、1 . 2 mmol ) を加え、反応液を 24 時間加熱還流した。混合物を冷却して室温とし、酢酸エチルと 10 % 炭酸ナトリウムとの間で分配した。有機層を水、次に飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、シリカに前吸着させた。クロマトグラフィー精製 [ シリカゲル、20 % から 40 % EtOAc / イソヘキサン ( 0 . 5 % トリエチルアミン含有 ) ] によって、4 - ( 2 - フルオロフェニル ) ピリジンを黄色油状物として得た。それは放置していると結晶化した ( 6 . 26 g、94 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 17 ~ 7 . 22 ( 1 H、m )、7 . 26 ( 1 H、ddd、J 8 , 8 , 1 Hz )、7 . 38 ~ 7 . 44 ( 1 H、m )、7 . 47 ~ 7 . 50 ( 3 H、m )、8 . 68 ( 2 H、d、J 4 Hz )、MS ( ES<sup>+</sup> ) m / z 174 [ M + H ]<sup>+</sup>。

30

#### 【 0 2 5 7 】

n - ブチルリチウム ( 2 . 5 M ヘキサン溶液 15 . 2 mL、38 . 0 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 100 mL ) 溶液を冷却し ( - 78 )、それを 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン ( 6 . 69 mL、39 . 8 mmol ) で処理し、- 78 での攪拌を 15 分間続けた。反応液に、4 - ( 2 - フルオロフェニル ) ピリジン ( 6 . 26 g、36 . 1 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 20 mL ) 溶液を冷却したもの ( 0 ) を 10 分間かけて滴下した。その混合物を - 78 で 2 時間攪拌し、ホウ酸トリメチル ( 8 . 16 mL、72 . 3 mmol ) を 5 分間かけて滴下した。反応液を - 78 で 10 分間攪拌し、昇温させて室温とした。次に、2 N 塩酸 ( 10 mL ) を加え、混合物を 30 分間攪拌し、溶媒留去して乾固させた。残留物を 2 N 塩酸 ( 100 mL ) とともに 1 時間攪拌し、2 N 水酸化ナトリウム ( 約 150 mL ) で pH 14 とした。それをジエチルエーテルで洗浄し

40

50

、水層を冷却して0℃とし、36%塩酸でpH8に調節した。0℃で1時間攪拌後、得られた固体を濾取し、乾燥して2-フルオロ-3-(ピリジン-4-イル)ベンゼンボロン酸5.20g(66%)を白色固体として得た。MS(ES<sup>+</sup>)m/z218[M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0258】

実施例3段階fに記載のものと同様の手順によって、2-フルオロ-3-(ピリジン-4-イル)ベンゼンボロン酸を、収率70%で2-(7-ブロモイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-3-イル)プロパン-2-オールとカップリングさせて、標題化合物を黄色固体として得た。融点：221~223℃(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc-MeOH)、<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 1.57(6H、s)、5.79(1H、s)、7.55(1H、t、J7.8Hz)、7.66(2H、m)、7.73(1H、m)、8.15(1H、m)、8.29(1H、d、J2.3Hz)、8.71(2H、m)、9.02(1H、s)、MS(ES<sup>+</sup>)m/z350[M+H]<sup>+</sup>。元素分析実測値：C、65.06、H、4.62、N、19.91%、C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>Oの計算値：C、65.32、H、4.62、N、20.05%。

#### 【0259】

#### 実施例20

2-{2-フルオロ-5-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]フェニル}ニコチノニトリル  
2-クロロニコチノニトリル(2.0g、14.4mmol)、2-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン(5g、18.7mmol)およびフッ化カリウム(2.8g、47.5mmol)の脱気溶液を、水(5mL)を含むテトラヒドロフラン(150mL)中で形成した。その混合物を、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジバラジウム(0)(264mg、0.29mmol)と次にトリ-tert-ブチルホスフィン(0.2M、1,4-ジオキサン溶液2.9mL、0.58mmol)で処理し、反応液を60℃で20時間加熱し、冷却して室温とした。反応混合物を水(300mL)に投入し、酢酸エチルで抽出した(200mLで3回)。有機抽出液を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒留去して褐色固体を得た。塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでのクロマトグラフィー精製によって、2-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)-ニコチノニトリルを黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(360MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.97(1H、dd、J2,5Hz)、8.56(1H、dd、J3,6Hz)、8.40~8.45(1H、m)、8.15(1H、dd、J2,8Hz)、7.55(1H、dd、J5,8Hz)、7.43(1H、t、J9Hz)、MS(ES<sup>+</sup>)m/z244[M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0260】

2-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)ニコチノニトリル(1.2g、4.9mmol)および酸化白金(IV)のエタノール(50mL)および酢酸エチル(50mL)溶液を、約0.28MPa(40psi)水素下に30分間還元し、濾過し、溶媒を除去して橙赤色油状物を得た。クロマトグラフィー精製(シリカゲル、1%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)によって、2-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)-ニコチノニトリルを橙赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(360MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.88(1H、dd、J2,5Hz)、8.07(1H、dd、J2,8Hz)、7.42(1H、dd、J5,8Hz)、7.04(1H、t、J9Hz)、6.85(1H、dd、J3,6Hz)、6.76~6.81(1H、m)、MS(ES<sup>+</sup>)m/z214[M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0261】

2-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)ニコチノニトリル(3.5g、16.4mmol)の溶液を48%臭化水素酸(80mL)中で形成し、冷却して3℃(内部温度)とした。内部温度を<5℃としながら、亜硝酸ナトリウム(1.3g、18.9mmol)の水溶液(水3mL)を滴下した。<5℃での攪拌を1時間続けた。臭化銅(I)(8.23g、57mmol)の48%臭化水素酸(10mL)溶液を滴下し、混合物を5℃で

10

20

30

40

50

10 分間攪拌し、昇温させて50℃として1時間経過させた。反応混合物を冷却して0℃とし、水酸化ナトリウム水溶液(4N)で注意深く中和させた。アンモニア水(10mL、33%)を加え、青色溶液を酢酸エチルで抽出した(100mLで3回)。有機抽出液を合わせ、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒留去して褐色固体を得た。クロマトグラフィー精製(シリカゲル、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)によって、2-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-ニコチノニトリルを白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(360MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.92(1H、dd、J5, 1Hz)、8.10(1H、dd、J2, 8Hz)、7.74(1H、dd、J2, 6Hz)、7.59~7.64(1H、m)、7.48(1H、dd、J5, 8Hz)、7.15(1H、t、J9Hz)。

#### 【0262】

2-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)ニコチノニトリル(1.53g、5.5mmol)およびビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン(1.37g、6.1mmol)の脱気溶液を、ジメチルスルホキシド(1mL)を含む1,4-ジオキサン(50mL)中で形成した。酢酸カリウム(1.08g、11.0mmol)およびジクロロ[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)塩化メチレン付加物(60mg、0.1mmol)を加え、混合物を80℃で18時間攪拌した。反応液を放冷して室温とし、溶媒を減圧下に除去した。残留物を2N水酸化ナトリウム溶液(50mL)に溶解させ、濾過した。濾液をジエチルエーテルで洗浄し(50mLで3回)、冷却して0℃とし、濃塩酸で中和した。得られた沈殿を濾過し、5酸化リンで脱水して、4-フルオロ-3-(2-ニコチノニトリル)-フェニルボロン酸を白色固体として得た。MS(ES<sup>+</sup>)m/z 242[M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0263】

4-フルオロ-3-(2-ニコチノニトリル)フェニルボロン酸(50mg、0.21mmol)および2-(7-ブromoイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-3-イル)プロパン-2-オール(51mg、0.20mmol)の脱気溶液を、炭酸ナトリウム水溶液(1mL、2M)を含むエチレングリコールジメチルエーテル(3mL)中で形成した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(50mg、0.05mmol)を加え、混合物を65℃で18時間攪拌した。反応液を放冷して室温とし、水(20mL)に投入し、酢酸エチルで抽出した(20mLで3回)。有機相を合わせ、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒留去して橙赤色固体を得た。クロマトグラフィー精製(シリカゲル、3%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)によって、標題化合物を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.71(6H、s)、3.33(1H、s)、7.41(1H、t、J9Hz)、7.51(1H、dd、J8, 5Hz)、8.14(1H、dd、J8, 2Hz)、8.18~8.22(1H、m)、8.28(1H、s)、8.31(1H、dd、J7, 2Hz)、8.79(1H、s)、8.96(1H、dd、J5, 2Hz)、MS(ES<sup>+</sup>)m/z 375[M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0264】

##### 実施例 21

7-[6-フルオロ-2-(メタンスルホニル)ピフェニル-3-イル]-3-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

a) 2-フルオロ-2-メチルチオ-5-ニトロピフェニル

2-ブromo-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(5.89g、26.8mmol)、2-(メチルチオ)ベンゼンボロン酸(5.62g、33.5mmol)およびフッ化カリウム(5.13g、88.3mmol)のTHF(70mL)中混合物を窒素で30分間脱気した。その混合物をトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(496mg、0.541mmol)、次にトリ-tert-ブチルホスフィン(0.2M、1,4-ジオキサン溶液5.35mL、1.07mmol)で処理し、反応液をさらに10分間脱気した。得られたスラリーを、窒素下に50℃で16時間加熱した。冷却後、反応混合物を酢酸エチル(300mL)と水(300mL)との間で分配した。有機層を飽和N

10

20

30

40

50

a C l 水溶液 ( 2 0 0 m L ) で洗浄し、脱水し (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  )、溶媒留去した。クロマトグラフィー精製 ( シリカゲル、5 % から 1 0 %  $\text{EtOAc}$  / イソヘキサン ) によって、標題化合物 6 . 9 5 g ( 9 9 % ) を淡黄色固体として得た。  $^1\text{H}$  NMR ( 3 6 0 M H z 、  $\text{CDCl}_3$  ) 2 . 4 2 ( 3 H、s )、7 . 2 1 ~ 7 . 3 2 ( 3 H、m )、7 . 3 7 ( 1 H、d、 $J$  7 . 4 H z )、7 . 4 4 ( 1 H、td、 $J$  7 . 7 , 1 . 6 H z )、8 . 2 7 ~ 8 . 3 1 ( 2 H、m )。

【 0 2 6 5 】

b ) 6 - フルオロ - 2 - ( メチルチオ ) ビフェニル - 3 - イルアミン

2 - フルオロ - 2 - メチルチオ - 5 - ニトロビフェニル ( 6 . 0 0 g、2 2 . 8 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 5 0 m L ) およびエタノール ( 5 0 m L ) 溶液を、塩化スズ (  $\text{II}$  ) · 2 水和物 ( 2 5 . 7 0 g、1 1 3 . 9 m m o l ) で処理し、混合物を室温で 2 5 時間撹拌した。溶媒を留去し、残留物を 2 N 水酸化ナトリウム溶液 ( 2 4 0 m L ) とともに 1 8 時間撹拌した。得られた懸濁液を塩化メチレンで抽出した ( 2 0 0 m L で 3 回 ) 。合わせた有機抽出液を脱水し (  $\text{MgSO}_4$  )、溶媒留去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、3 5 %  $\text{EtOAc}$  / イソヘキサン ) によって精製して、標題化合物 5 . 2 0 g ( 9 8 % ) を白色固体として得た。  $^1\text{H}$  NMR ( 3 6 0 M H z 、  $\text{CDCl}_3$  ) 2 . 3 9 ( 3 H、s )、6 . 6 0 ( 1 H、dd、 $J$  2 . 8 , 6 . 0 H z )、6 . 6 4 ~ 6 . 6 8 ( 1 H、m )、6 . 9 4 ( 1 H、t、 $J$  8 . 9 H z )、7 . 1 9 ~ 7 . 2 0 ( 2 H、m )、7 . 3 0 ( 1 H、d、 $J$  7 . 7 H z )、7 . 3 3 ~ 7 . 3 7 ( 1 H、m )。

【 0 2 6 6 】

c ) 5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 2 - ( メチルチオ ) ビフェニル

6 - フルオロ - 2 - ( メチルチオ ) ビフェニル - 3 - イルアミン ( 0 . 3 9 6 9 g、1 . 7 0 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 2 . 1 m L ) 溶液に、4 8 % 臭化水素酸水溶液 ( 8 m L ) を加え、混合物を冷却して 3 とし、温度を 5 以下に維持しながら亜硝酸ナトリウム ( 0 . 1 3 6 5 g、1 . 9 8 m m o l ) の水溶液 ( 水 0 . 5 m L ) を 5 分間かけて滴下した。得られた混合物を  $4 \pm 1$  で 2 時間 4 0 分間撹拌し、追加の亜硝酸ナトリウム ( 0 . 0 2 5 5 g、0 . 3 7 m m o l ) の水溶液 ( 水 0 . 1 m L ) を滴下し、混合物を 3 で 5 0 分間撹拌した。臭化銅 (  $\text{I}$  ) ( 0 . 7 4 4 3 g、5 . 1 9 m m o l ) の 4 8 % 臭化水素酸 ( 2 . 4 m L ) 溶液を冷却したもの ( 3 ) を加え、混合物を 3 で 1 5 分間撹拌し、次に加熱して 5 0 とし、1 時間経過させた。混合物を冷却して室温とし、水 ( 5 0 m L ) で希釈し、酢酸エチルで抽出した ( 3 5 m L で 4 回 ) 。合わせた有機層を 1 M  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  水溶液 ( 3 0 m L )、次に飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 ( 3 0 m L ) で洗浄し、脱水し (  $\text{MgSO}_4$  )、溶媒留去して褐色油状物を得た。クロマトグラフィー精製 ( シリカゲル、0 % から 2 %  $\text{EtOAc}$  / イソヘキサン ) によって、標題化合物 0 . 2 8 6 8 g ( 5 7 % ) を白色固体として得た。  $^1\text{H}$  NMR ( 3 6 0 M H z 、  $\text{CDCl}_3$  ) 2 . 4 0 ( 3 H、s )、7 . 0 4 ( 1 H、t、 $J$  8 . 8 H z )、7 . 1 6 ~ 7 . 2 4 ( 2 H、m )、7 . 3 2 ( 1 H、d、 $J$  7 . 7 H z )、7 . 3 6 ~ 7 . 5 1 ( 4 H、m )。

【 0 2 6 7 】

d ) 5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 2 - ( メタンスルホニル ) ビフェニル

5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 2 - ( メチルチオ ) ビフェニル ( 0 . 1 1 6 5 g、0 . 3 9 2 m m o l ) の脱水塩化メチレン ( 7 m L ) 溶液を窒素下に氷水浴で冷却し、それに 5 分間かけて 3 - クロロ過安息香酸 ( 5 5 %、0 . 3 0 8 6 g、0 . 9 8 4 m m o l ) を少量ずつ加えた。混合物を 3 0 分間撹拌し、冷却浴を外し、撹拌をさらに 6 時間続けた。混合物を塩化メチレン ( 2 0 m L ) で希釈し、5 %  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 ( 2 0 m L で 2 回 )、次に飽和  $\text{NaCl}$  水溶液 ( 1 0 m L ) で洗浄し、脱水し (  $\text{MgSO}_4$  )、溶媒留去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、3 0 %  $\text{EtOAc}$  / イソヘキサン ) によって精製して、標題化合物 9 9 . 7 m g ( 7 7 % ) を無色油状物として得た。  $^1\text{H}$  NMR ( 3 6 0 M H z 、  $\text{CDCl}_3$  ) 2 . 9 0 ( 3 H、s )、7 . 0 5 ( 1 H、t、 $J$  8 . 9 H z )、7 . 3 7 ( 1 H、dd、 $J$  7 . 4 , 1 . 4 H z )、7 . 4 9 ( 1 H、

dd、J 6.5, 2.5 Hz)、7.51~7.55 (1H、m)、7.64 (1H、td、J 7.6, 1.5 Hz)、7.69 (1H、td、J 7.5, 1.5 Hz)、8.21 (1H、dd、J 7.7, 1.4 Hz)。

【0268】

e) 2 - (6 - フルオロ - 2 - (メタンスルホニル) ビフェニル - 3 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン

5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 2 - (メタンスルホニル) ビフェニル (0.7013 g、2.13 mmol)、乾燥酢酸カリウム (0.4182 g、4.26 mmol) およびビス (ピナコラト) ジボロン (0.6223 g、2.45 mmol) の1, 4 - ジオキサン (4.9 mL) およびジメチルスルホキシド (0.1 mL) 中混合物を、混合物に窒素を45分間吹き込むことで脱気した。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) 塩化メチレン付加物 (52.2 mg、0.0639 mmol) を加え、混合物を窒素下に90 で16時間撹拌した。放冷後、混合物をガラス繊維紙で濾過し、固体を少量の塩化メチレンで洗浄した。合わせた濾液を減圧下に溶媒留去し、残留物を2M NaOH水溶液 (10 mL) とジエチルエーテル (10 mL) との間で分配した。水層を追加のジエチルエーテル (10 mL) で洗浄し、氷浴で冷却しながら濃塩酸でpH 6の酸性として、固体を沈殿させた。冷蔵庫に終夜入れた後、固体を濾取し、水で洗浄し、真空乾燥して標題化合物0.8088 g (100%) を淡灰色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.33 (12H、s)、2.87 (3H、s)、7.16 (1H、dd、J 8.4, 9.8 Hz)、7.38 (1H、dd、J 1.2, 7.2 Hz)、7.60 (1H、m)、7.66 (1H、m)、7.78 (1H、dd、J 1.4, 8.1 Hz)、7.85~7.89 (1H、m)、8.20 (1H、dd、J 1.1, 7.7 Hz)。

【0269】

f) 7 - [6 - フルオロ - 2 - (メタンスルホニル) ビフェニル - 3 - イル] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン 7 - ブロモ - 3 - (1 - フルオロ - 1 - メチルエチル) イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン および3 - [2 - フルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] ピリジンに代えて7 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジンおよび2 - (6 - フルオロ - 2 - (メタンスルホニル) ビフェニル - 3 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロランを用いた以外、実施例3段階fに記載のものと同様の手順によって、この化合物を収率89%で製造した。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 2.93 (3H、s)、7.37 (1H、td、J 1.6, 7.5 Hz)、7.47 (1H、dd、J 1.2, 7.4 Hz)、7.69 (1H、td、J 1.5, 7.8 Hz)、7.75 (1H、td、J 1.5, 7.4 Hz)、8.17~8.21 (2H、m)、8.27 (1H、dd、J 1.4, 8.0 Hz)、8.61 (1H、s)、8.78 (1H、s)、MS (ES<sup>+</sup>) m/z 437 [M+H]<sup>+</sup>。元素分析実測値：C、52.15、H、2.85、N、12.74%、C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Sの計算値：C、52.29、H、2.77、N、12.84%。

【0270】

実施例22

3 - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリル

実施例3段階fに記載のものと同様の手順を用いて、3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) ビフェニル - 2 - カルボニトリル (実施例1段階c参照) を、収率29%で2 - (7 - ブロモイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 3 - イル) プロパン - 2 - オールにカップリングさせて、黄色固体を得た。融点：166、<sup>1</sup>H NMR (360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.71 (6H、s)、3.50 (1H、br s)、7.49~7.71 (5H、m)、7.83 (1

10

20

30

40

50



H、m)、8.10(1H、m)、8.27(1H、s)、8.31(1H、m)、8.79(1H、s)、MS(ES<sup>+</sup>) m/z 356 [M+H]<sup>+</sup>。

【0271】

実施例23

2 - { 7 - [ 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) - 4 - フルオロフェニル ]  
イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル } プロパン - 2 - オール

2 , 4 , 6 - トリブromo - 3 , 5 - ジフルオロピリジン ( 4 . 2 6 g 、 1 2 . 1 m m o l ) 、 2 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン ( 2 . 8 0 g 、 1 0 . 4 m m o l ) 、 炭酸ナトリウム水溶液 ( 2 M 溶液 1 0 m L ) およびテトラヒドロフラン ( 4 0 m L ) の脱気混合物に、テトラキ  
10 ス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0 . 6 7 g ) を加えた。混合物を、窒素雰囲気下に 5 5 で 4 8 時間撹拌した。反応混合物を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を分液し、溶媒留去し、残留物についてクロマトグラフィー ( シリカゲル、2 0 % から 4 0 % C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / イソヘキサン ) を行って、2 , 4 - ジブromo - 3 , 5 - ジフルオロ - 6 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) ピリジン 1 . 2 0 9 g を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 3 7 ( 1 H 、 t 、 J 8 . 8 H z ) 、 8 . 3 8 ( 1 H 、 m ) 、 8 . 5 5 ( 1 H 、 d d 、 J 2 . 9 , 6 . 1 H z ) 。

【0272】

塩化メチレン ( 3 0 m L ) に溶かした 2 , 4 - ジブromo - 3 , 5 - ジフルオロ - 6 - ( 2  
20 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) ピリジン ( 1 . 2 0 g 、 2 . 9 1 m m o l ) に、トリエチルアミン ( 3 m L ) およびエタノール ( 8 0 m L ) と、次に 1 0 % パラジウム / 炭素 ( 0 . 5 3 6 g ) を加えた。T L C によって反応完結が示されるまで ( 0 . 2 5 ~ 3 . 5 時間 ) 、約 0 . 3 1 M P a ( 4 5 p s i ) の水素雰囲気下に混合物を振盪した。触媒を濾去し、溶媒を減圧下に除去して 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) - 4 - フルオロフェニルアミンを得た。それをそれ以上精製せずに次で使用した。MS ( ES<sup>+</sup> ) m / z 2 2 5 [ M + H ]<sup>+</sup> 。

【0273】

3 - ( 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) - 4 - フルオロフェニルアミンに、1 ,  
4 - ジオキサン ( 5 m L ) および 4 8 % 臭化水素水溶液 ( 1 5 m L ) を加えた。溶液を冷却して - 1 0 とし、内部温度を - 5 以下に保つように撹拌しながら亜硝酸ナトリウム  
30 ( 0 . 2 5 2 g ) の水溶液 ( 水 1 m L ) を滴下した。混合物を 0 ~ - 5 でさらに 1 時間撹拌し、反応温度を 1 0 に維持するために撹拌しながら、臭化銅 ( I ) ( 1 . 2 8 3 g ) の 4 8 % 臭化水素水溶液 ( 5 m L ) 溶液をゆっくり加えた。混合物を 1 0 で 1 時間、室温でさらに 1 時間撹拌し、3 5 で 0 . 5 時間加熱した。反応混合物を氷浴で冷却し、4 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 4 1 m L ) を撹拌しながらゆっくり加え、次に 3 0 % アンモニア水 ( 1 5 m L ) を加えた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出液を溶媒留去し、残留物についてクロマトグラフィー ( シリカゲル、1 0 % E t <sub>2</sub> O / イソヘキサン ) を行って、2 - ( 5 - ブromo - 2 - フルオロフェニル ) - 3 , 5 - ジフルオロピリジン ( 0 . 4 8 g ) を無色固体として得た。MS ( ES<sup>+</sup> ) m / z 2 8 8 、 2 9 0 [ M + H ]<sup>+</sup> 。

【0274】

2 - ( 5 - ブromo - 2 - フルオロフェニル ) - 3 , 5 - ジフルオロピリジン ( 0 . 7 4 6  
g 、 2 . 5 9 m m o l ) およびビス ( ネオペンチルグリコラト ) ジボロン ( 0 . 7 0 4 g ) に、脱水 1 , 4 - ジオキサン ( 9 m L ) および脱水ジメチルスルホキシド ( 1 . 1 m L ) を加え、次に乾燥酢酸カリウム ( 0 . 5 4 2 g ) およびジクロロ [ 1 , 1 - ビス ( ジ  
フェニルホスフィノ ) フェロセン ] パラジウム ( I I ) 塩化メチレン付加物 ( 0 . 0 8 0 g ) を加えた。混合物を窒素で十分に脱気し、8 5 で 2 4 時間撹拌した。冷却して室温としてから、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 2 4 m L ) を加え、混合物を 0 . 5 時間撹拌した。ジエチルエーテルを加え、水相を分液し、ジエチルエーテルで洗浄した。有機抽出液を水で洗浄し、合わせた水相を濾過し、2 N 塩酸水溶液 ( 1 2 m L ) を加えることで p  
50

H 5 の酸性とした。得られた固体を濾取し、水で洗浄し、60 で真空乾燥して4 - フルオロ - 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) フェニルボロン酸 0 . 6 1 8 g を無色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) 8 . 6 9 ( 1 H、d、J 2 . 3 Hz )、8 . 2 1 ( 2 H、s )、7 . 9 4 ~ 8 . 1 4 ( 3 H、m )、7 . 3 4 ( 1 H、dd、J 8 . 2 , 1 0 . 6 Hz )。

#### 【 0 2 7 5 】

4 - フルオロ - 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) フェニルボロン酸 ( 0 . 4 0 g ) および 2 - ( 7 - プロモイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル ) プロパン - 2 - オール ( 0 . 3 9 1 g ) に、テトラヒドロフラン ( 5 mL ) および 2 N 炭酸ナトリウム水溶液 ( 1 . 5 mL ) を加えた。テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0 . 0 7 g ) を加え、混合物を窒素で十分に脱気し、60 で 2 4 時間撹拌した。冷却して室温としてから、反応液を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機抽出液を溶媒留去し、残留物についてクロマトグラフィー ( シリカゲル、3 5 % EtOAc / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) を行った。生成物を塩化メチレン / イソヘキサンから結晶化させ、得られた淡黄色固体を濾取し、60 で真空乾燥して標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) 1 . 5 6 ( 6 H、s )、5 . 7 6 ( 1 H、s )、7 . 5 8 ( 1 H、dd、J 8 . 8 , 1 0 Hz )、8 . 1 7 ( 1 H、m )、8 . 2 9 ~ 8 . 3 6 ( 2 H、m )、8 . 4 8 ( 1 H、s )、8 . 7 4 ( 1 H、d、J 2 . 3 Hz )、9 . 0 2 ( 1 H、s )、MS ( ES<sup>+</sup> ) m / z 3 8 6 [ M + H ]<sup>+</sup>。

#### 【 0 2 7 6 】

#### 実施例 2 4

4 - { 2 - フルオロ - 5 - [ 3 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ] フェニル } ニコチノニトリル

ケリーらの方法 ( Kelly et al., Tetrahedron Lett., 1993, 34, 6173-6176 ) を用いて、4 - プロモニコチンアルデヒドを製造した。

#### 【 0 2 7 7 】

ライツらの方法 ( D. B. Reitz et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 99-104 ) によって、4 - プロモニコチンアルデヒドから 4 - プロモニコチノニトリルを製造した。

#### 【 0 2 7 8 】

4 - プロモニコチノニトリル ( 1 . 0 0 g、5 . 4 6 mmol )、2 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン ( 1 . 9 0 g、7 . 1 0 mmol ) およびフッ化カリウム ( 1 . 0 5 g、1 8 . 0 3 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 5 0 mL ) 中混合物を、窒素で 3 0 分間脱気し、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 0 . 0 5 g、0 . 0 5 mmol ) と次にトリ - tert - ブチルホスフィン ( 0 . 2 M 1 , 4 - ジオキサン溶液 0 . 6 0 mL、0 . 1 1 mmol ) で処理し、反応液を室温で 3 0 分間撹拌してから、50 で 1 時間加熱してカップリングを完結させた。スラリー状反応混合物を水 ( 1 0 0 mL ) で希釈し、室温で 9 0 分間撹拌した。得られた固体を濾取し、水および次にイソヘキサンで洗浄し、最後に 5 酸化リンで真空乾燥して、4 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) - ニコチノニトリルを白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 4 4 ~ 7 . 5 2 ( 2 H、m )、8 . 3 8 ~ 8 . 4 7 ( 2 H、m )、8 . 9 5 ( 1 H、d、J 5 Hz )、9 . 0 6 ( 1 H、s )。

#### 【 0 2 7 9 】

4 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) ニコチノニトリル ( 1 . 2 8 g、5 . 2 6 mmol ) のエタノール ( 2 5 mL ) およびテトラヒドロフラン ( 2 5 mL ) の冷 ( 0 ) 懸濁液を塩化スズ ( II ) ・ 2 水和物 ( 4 . 0 g、1 9 0 mmol ) で処理し、混合物を室温で 1 2 時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を氷冷 2 N 水酸化ナトリウム ( 4 0 mL ) で処理した。得られたスラリーを 6 0 分間撹拌し、塩化メチレンで抽出した ( 3 0 mL で 2 回 )。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して黄色固体を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz、CDCl<sub>3</sub> )

3.70 (2H, br s)、6.70 (1H, dd, J 6, 3 Hz)、6.75 ~ 6.80 (1H, m)、7.04 (1H, t, J 9 Hz)、7.45 ~ 7.47 (1H, m)、8.81 (1H, d, J 5 Hz)、8.96 (1H, s)。

#### 【0280】

4-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)ニコチノニトリル(0.65 g、3.05 mmol)を48%臭化水素酸(25 mL)で処理し、得られた懸濁液を攪拌し、冷却して3 (内部温度)とした。内部温度を<5 に維持しながら、亜硝酸ナトリウム(0.24 g、3.5 mmol)の水溶液(水1 mL)を20分間かけて滴下した。<5 での攪拌を2時間続けてから、反応液を精製したばかりの臭化銅(I)(1.53 g、10.7 mmol)の48%臭化水素酸(10 mL)溶液を冷却したもの(5 )に投入した。得られた紫色反応混合物を5 で5分間攪拌し、昇温させて50 とし、20分間経過させた。反応液を氷冷水(50 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(25 mLで2回)。有機抽出液を合わせ、5%亜硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、シリカに前吸着させた。クロマトグラフィー精製(シリカゲル、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)によって、4-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-ニコチノニトリルを白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.17 (1H, t, J 9 Hz)、7.44 ~ 7.46 (1H, m)、7.57 (1H, dd, J 6, 2 Hz)、7.61 ~ 7.66 (1H, m)、8.87 (1H, d, J 5)、9.00 (1H, d, J 1 Hz)。

#### 【0281】

4-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)ニコチノニトリル(0.94 g、3.4 mmol)、酢酸カリウム(0.67 g、6.8 mmol)およびビス(ピナコラト)ジボロン(0.85 g、3.8 mmol)の混合物を、1%(体積比)ジメチルスルホキシド(35 mL)を含む1, 4-ジオキサランに溶解させ、その溶液を窒素で5分間脱気した。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)塩化メチレン付加物(28 mg、0.03 mmol)を加え、混合物を90 で16時間加熱した。室温まで冷却した後、反応液を酢酸エチルと水との間で分配した。有機相をラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、真空乾燥して4-フルオロ-3-(4-ニコチノニトリル)フェニルボロン酸を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.43 (1H, dd, J 8, 10 Hz)、7.72 (1H, d, J 5 Hz)、7.95 (1H, d, J 8 Hz)、8.00 ~ 8.04 (1H, m)、8.29 (2H, s)、8.96 (1H, d, J 5 Hz)、9.16 (1H, s)。

#### 【0282】

N,N-ジメチルアセトアミド(3 mL)中の2-(7-ブromoイミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジン-3-イル)プロパン-2-オール(150 mg、0.584 mmol)(実施例13から)、炭酸ナトリウム(2N水溶液0.93 mL、1.87 mmol)および4-フルオロ-3-(4-ニコチノニトリル)フェニルボロン酸(226 mg、0.93 mmol)を窒素で15分間脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(34 mg、0.05 mmol)を加え、混合物を80 で18時間加熱した。混合物を放冷して室温とし、水(50 mL)および飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(75 mLで2回)。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去して乾固させた。得られた油状物をクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc)によって精製して、標題化合物を白色粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR(360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.71 (6H, s)、7.42 (1H, t, J 9.8 Hz)、7.57 (1H, d, J 7.2 Hz)、8.14 ~ 8.17 (1H, m)、8.24 (1H, d, J 2.2 Hz)、9.80 (1H, s)、8.90 (1H, s)、9.04 (1H, s)。

#### 【0283】

#### 実施例25

6, 2 - ジフルオロ - 5 - [ 3 - ( 1 - フルオロ - 1 - メチルエチル ) イミダゾ [ 1

、2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]ビフェニル-2-カルボニトリル  
 3-[2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボ  
 ロラン-2-イル)フェニル]ピリジンに代えて6,2-ジフルオロ-5-(4,4,  
 5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)ビフェニル-2  
 -カルボニトリルを用いた以外、実施例3段階fに記載のものと同様の手順によって、こ  
 の化合物を収率85%で製造した。融点:187~188 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc  
 -イソヘキサン)、<sup>1</sup>H NMR (360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.84 (6H、d、  
 J 22.1 Hz)、7.40 (1H、t、J 9.3 Hz)、7.48 (1H、td、J 8  
 .6, 1.2 Hz)、7.56 (1H、td、J 7.8, 5.1 Hz)、7.65 (1H  
 、dd、J 7.8, 0.9 Hz)、8.15~8.20 (2H、m)、8.31 (1H、  
 s)、8.80 (1H、d、J 1.2 Hz)、MS (ES<sup>+</sup>) m/z 394 [M+H]<sup>+</sup>  
 。

10

## 【0284】

## 実施例26

7-[3-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-4-フルオロフェニル]-3-  
 (1-フルオロ-1-メチルエチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン  
 4-フルオロ-3-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)フェニルボロン酸(0.  
 08 g)および7-プロモ-3-(1-フルオロ-1-メチルエチル)イミダゾ[1,2  
 -b][1,2,4]トリアジン(0.06 g、0.23 mmol)に、乾燥リン酸カリ  
 ウム(0.3 g)、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)塩化メチレン付加物(0.04 g)および脱水N,N-ジメチルホルム  
 アミド(3 mL)を加えた。混合物を脱気し、乾燥窒素雰囲気下に80 で24時間攪拌  
 した。反応液を冷却して室温とし、溶媒を減圧下に除去した。残留物をトルエン(25 mL)  
 )とともに沸騰させ、熱濾過した。濾液を溶媒留去し、残留物について分取薄層クロマ  
 トグラフィー(シリカゲル、2.5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)を行った。回収生成物を  
 熱トルエン/イソヘキサンから結晶化させて、標題化合物を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H  
 NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 1.80 (6H、d、J 22.1 Hz)、7  
 .60 (1H、dd、J 8.8, 9.8 Hz)、8.18 (1H、m)、8.32 (1H  
 、m)、8.37 (1H、m)、8.59 (1H、s)、8.74 (1H、d、J 2.3  
 Hz)、9.03 (1H、s)、MS (ES<sup>+</sup>) m/z 388 [M+H]<sup>+</sup>。

20

30

## 【0285】

## 実施例27

4,6,2-トリフルオロ-5-[3-(1-フルオロ-1-メチルエチル)イミダ  
 ゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]ビフェニル-2-カルボニトリ  
 ル

## a) 2-アミノ-3,5-ジフルオロベンゾニトリル

アンモニアガスで前飽和させた2,3,5-トリフルオロベンゾニトリル(25.0 g、  
 159 mmol)およびエタノール(300 mL)の混合物を、オートクレーブ中120  
 で8時間加熱した。混合物を放冷して室温とし、溶媒留去して乾固させた。残留物を水  
 (1リットル)と酢酸エチル(1リットル)との間で分配した。有機層を無水硫酸マグネ  
 シウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリ  
 カゲル、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)によって精製して、標題化合物3.7 g(15%)をクリーム色  
 固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 4.08 (2H、s)、  
 6.60~6.64 (1H、m)、6.67~6.72 (1H、m)。

40

## 【0286】

## b) 2-プロモ-3,5-ジフルオロベンゾニトリル

5-アミノ-4,2-ジフルオロビフェニル-2-カルボニトリルに代えて2-アミ  
 ノ-3,5-ジフルオロベンゾニトリルを用いた以外、実施例4に記載のものと同様の手  
 順によって、この化合物を収率77%で製造して、淡白色固体を得た。<sup>1</sup>H NMR (3  
 60 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.17 (1H、td、J 8.1, 2.8 Hz)、7.28

50

( 1 H、d d d、J 7 . 4 , 2 . 8 , 1 . 6 H z )。

【 0 2 8 7 】

c ) 4 , 2 - トリフルオロ - 5 - ニトロビフェニル - 2 - カルボニトリル

2 - クロロニコチノニトリルに代えて2 - プロモ - 3 , 5 - ジフルオロベンゾニトリルを用いた以外、実施例 9 段階 a に記載のものと同様の手順によって、この化合物を収率 7 9 %で製造して、フラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、1 0 % E t O A c / イソヘキサンと次に 3 0 % C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / イソヘキサン ) 後に固体を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 6 0 M H z、C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 2 7 ( 1 H、m )、7 . 3 9 ~ 7 . 4 5 ( 2 H、m )、8 . 3 6 ( 1 H、d d、J 6 . 0 , 2 . 8 H z )、8 . 4 3 ( 1 H、d d d、J 9 . 0 , 4 . 3 , 2 . 8 H z )。

10

【 0 2 8 8 】

d ) 5 - アミノ - 4 , 6 , 2 - トリフルオロビフェニル - 2 - カルボニトリル

2 - フルオロ - 2 - メチルチオ - 5 - ニトロビフェニルに代えて4 , 6 , 2 - トリフルオロ - 5 - ニトロビフェニル - 2 - カルボニトリルを用いた以外、実施例 2 1 段階 b に記載のものと同様の手順によって、この化合物を収率 7 4 %で製造してオフホワイト固体を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 6 0 M H z、C D C l <sub>3</sub> ) 3 . 6 7 ( 2 H、s )、6 . 6 4 ( 1 H、d d、J 5 . 6 , 2 . 8 H z )、6 . 7 6 ( 1 H、d d d、J 8 . 7 , 4 . 1 , 3 . 0 H z )、7 . 0 2 ( 1 H、t、J 9 . 0 H z )、7 . 1 7 ( 1 H、t d、J 8 . 6 , 2 . 5 H z )、7 . 3 2 ( 1 H、d d d、J 7 . 6 , 2 . 5 , 1 . 4 H z )。

【 0 2 8 9 】

e ) 5 - プロモ - 4 , 6 , 2 - トリフルオロビフェニル - 2 - カルボニトリル

5 - アミノ - 4 , 2 - ジフルオロビフェニル - 2 - カルボニトリルに代えて5 - アミノ - 4 , 6 , 2 - トリフルオロビフェニル - 2 - カルボニトリルを用いた以外、実施例 4 に記載のものと同様の手順によって、この化合物を収率 5 2 %で製造して黄色固体を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 6 0 M H z、C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 1 4 ( 1 H、t、J 9 . 0 H z )、7 . 2 1 ( 1 H、d d d、J 9 . 0 , 8 . 3 , 2 . 5 H z )、7 . 3 5 ( 1 H、d d d、J 7 . 5 , 2 . 5 , 1 . 4 H z )、7 . 5 1 ( 1 H、d d、J 6 . 3 , 2 . 5 H z )、7 . 6 1 ( 1 H、d d d、J 8 . 9 , 4 . 6 , 2 . 5 H z )。

20

【 0 2 9 0 】

f ) 5 - ( 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボリナン - 2 - イル ) - 4 , 6 , 2 - トリフルオロビフェニル - 2 - カルボニトリル

5 - プロモ - 4 , 2 - ジフルオロビフェニル - 2 - カルボニトリルに代えて5 - プロモ - 4 , 6 , 2 - トリフルオロビフェニル - 2 - カルボニトリルを用いた以外、実施例 4 記載のものと同様の手順によって、この化合物を収率 7 3 %で製造して褐色固体を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 6 0 M H z、C D C l <sub>3</sub> ) 1 . 0 3 ( 6 H、s )、3 . 7 6 ( 4 H、s )、7 . 1 5 ~ 7 . 2 2 ( 2 H、m )、7 . 3 2 ( 1 H、d d d、J 7 . 6 , 2 . 5 , 1 . 5 H z )、7 . 8 1 ( 1 H、d d、J 7 . 7 , 1 . 5 H z )、7 . 8 5 ( 1 H、d d d、J 8 . 4 , 5 . 6 , 1 . 4 H z )。

30

【 0 2 9 1 】

g ) 4 , 6 , 2 - トリフルオロ - 5 - [ 3 - ( 1 - フルオロ - 1 - メチルエチル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ] ビフェニル - 2 - カルボニトリル

40

3 - [ 2 - フルオロ - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ] ピリジンに代えて5 - ( 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボリナン - 2 - イル ) - 4 , 6 , 2 - トリフルオロビフェニル - 2 - カルボニトリルを用いた以外、実施例 3 段階 f に記載のものと同様の手順によって、この化合物を収率 4 %で製造して黄色固体を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z、C D C l <sub>3</sub> ) 1 . 8 4 ( 6 H、d、J 2 2 . 1 H z )、7 . 2 3 ~ 7 . 2 8 ( 1 H、m )、7 . 3 8 ~ 7 . 4 3 ( 2 H、m )、8 . 1 4 ~ 8 . 1 9 ( 2 H、m )、8 . 3 7 ( 1 H、m )、8 . 3 0 ( 1 H、s )、8 . 8 0 ( 1 H、d、J 1 . 2 H z )、M S ( E S <sup>+</sup> ) m / z 4 1 2

50

[ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 2 9 2 】

# 実施例 2 8

2 - { 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( 3 - フルオロピリジン - 2 - イル ) フェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル } プロパン - 2 - オール

クエグナーらの手順 ( Queguiner et al., Tetrahedron, 1983, 39, 2009-21 ) に従って製造した 2 - ブロモ - 3 - フルオロピリジン ( 1 . 1 9 8 g、6 . 8 0 7 m m o l ) および 2 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン ( 2 . 7 2 g、1 0 . 2 m m o l ) の脱水テトラヒドロフラン ( 2 0 m L ) 溶液に窒素雰囲気下で、フッ化カリウム ( 2 . 0 g )、水 ( 1 . 0 m L ) およびトリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 0 . 1 3 9 g ) を加えた。混合物を十分に脱気し、トリ - t e r t - ブチルホスフィン溶液 ( 0 . 1 M 1 , 4 - ジオキサン溶液 3 . 0 5 m L ) を加えた。混合物を 3 5 ° で 1 8 時間撹拌した。反応液を塩化メチレンと水との間で分配し、有機相を分液し、溶媒留去し、残留物についてクロマトグラフィー ( シリカゲル、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ) を行って、3 - フルオロ - 2 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) ピリジンを白色固体として得た ( 1 . 4 8 5 g )。MS ( E S <sup>+</sup> ) m / z 2 3 6 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 2 9 3 】

3 - フルオロ - 2 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) ピリジン ( 1 . 0 g ) を塩化メチレン ( 2 5 m L ) に溶解させ、エタノール ( 5 0 m L ) で希釈した。酸化白金 ( 0 . 1 g ) を加え、混合物を約 0 . 3 1 M P a ( 4 5 p s i ) の水素雰囲気下にパールの水素化装置で 4 時間振盪した。反応液を濾過し、濾液を溶媒留去して 4 - フルオロ - 3 - ( 3 - フルオロピリジン - 2 - イル ) フェニルアミンを得た。それをそれ以上の精製を行わずに用いた。<sup>1</sup> 9 F NMR ( 4 0 0 M H z、C D C l <sub>3</sub> ) 1 2 8 . 4 8 ( 1 F、d、J 3 6 H z )、1 2 2 . 6 6 ( 1 F、d、J 3 6 H z )。

【 0 2 9 4 】

4 - フルオロ - 3 - ( 3 - フルオロピリジン - 2 - イル ) フェニルアミンを、実施例 2 3 の方法に従って、臭化銅 ( I ) の存在下に亜硝酸ナトリウムの臭化水素酸溶液と反応させた。クロマトグラフィー ( シリカゲル、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ) によって、2 - ( 5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロピリジンがピンク固体として得られた。MS ( E S <sup>+</sup> ) m / z 2 7 0、2 7 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 2 9 5 】

実施例 2 3 の方法によって、2 - ( 5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロピリジンを、4 - フルオロ - 3 - ( 3 - フルオロピリジン - 2 - イル ) フェニルボロン酸に変換した。<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z、D M S O - d <sub>6</sub> ) 8 . 5 8 ( 1 H、m )、8 . 1 9 ( 2 H、s )、8 . 0 4 ( 1 H、d d、J 1 . 8 , 8 H z )、7 . 9 5 ( 1 H、m )、7 . 8 6 ( 1 H、m )、7 . 5 7 ( 1 H、m )、7 . 3 1 ( 1 H、d d、J 8 . 2 , 1 0 . 6 H z )。

【 0 2 9 6 】

実施例 2 0 の方法を用いて、4 - フルオロ - 3 - ( 3 - フルオロピリジン - 2 - イル ) フェニルボロン酸 ( 5 0 m g、0 . 2 1 m m o l ) を 2 - ( 7 - ブロモイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル ) プロパン - 2 - オール ( 5 2 m g、0 . 2 0 m m o l ) にカップリングさせた。クロマトグラフィー精製 ( シリカゲル、3 % M e O H / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ) によって、標題化合物を黄色固体として得た。<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z、C D C l <sub>3</sub> ) 1 . 7 1 ( 6 H、s )、3 . 3 4 ( 1 H、s )、7 . 3 4 ( 1 H、t、J 9 H z )、7 . 3 9 ~ 7 . 4 3 ( 1 H、m )、7 . 5 4 ~ 7 . 5 9 ( 1 H、m )、8 . 1 3 ~ 8 . 1 7 ( 1 H、m )、8 . 2 7 ( 1 H、s )、8 . 3 0 ( 1 H、d d、J 7 , 2 H z )、8 . 5 8 ~ 8 . 6 1 ( 1 H、m )、8 . 7 7 ( 1 H、s )、MS ( E S <sup>+</sup> ) m / z 3 6 8 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 2 9 7 】

実施例 292 - { 7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) フェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル } プロパン - 2 - オール

最初の段階で 2 - プロモ - 3 - フルオロピリジンに代えて 2 - プロモ - 5 - フルオロピリジンを用い、実施例 28 に記載のものと同一方法でこの化合物を製造して、標題化合物を黄色固体として得た。融点：222、<sup>1</sup>H NMR (360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.72 (6H、s)、3.33 (1H、br s)、7.29~7.55 (2H、m)、7.86~7.81 (2H、m)、8.29 (1H、s)、8.62~8.65 (2H、m)、8.78 (1H、s)、MS (ES<sup>+</sup>) m/z 368 [M+H]<sup>+</sup>。元素分析実測値：C、61.98、H、4.15、N、18.71%、C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O の計算値：C、62.12、H、4.12、N、19.06%。

【0298】

実施例 302 - [ 7 - ( 4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) フェニル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル ] プロパン - 2 - オール

実施例 20 に記載の方法を用いて、4 - フルオロ - 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) フェニルボロン酸 (38 mg、0.18 mmol) を 2 - ( 3 - プロモイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ) プロパン - 2 - オール (43 mg、0.17 mmol) にカップリングさせた。クロマトグラフィー精製 (シリカゲル、3% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) によって、標題化合物を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.71 (6H、s)、3.33 (1H、s)、7.30~7.35 (2H、m)、7.80 (1H、td、J 8, 2 Hz)、7.85~7.89 (1H、m)、8.07~8.11 (1H、m)、8.30 (1H、s)、8.66 (1H、dd、J 7, 2 Hz)、8.76~8.79 (2H、m)、MS (ES<sup>+</sup>) m/z 350 [M+H]<sup>+</sup>。

【0299】

実施例 312 - [ 7 - ( 4 - フルオロ - 3 - ( ピリダジン - 3 - イル ) フェニル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル ] プロパン - 2 - オール

3 - クロロピリダジン (1.96 g、17 mmol) (ウエルムスらの方法 (Wermuth et al., J. Med. Chem., 1997, 30, 239-249) に従って製造) および 2 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン (6.86 g、25 mmol) の脱気溶液を、1, 4 - ジオキサン (20 mL) 中で形成した。リン酸カリウム (16 g、76 mmol) およびジクロロ [ 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) 塩化メチレン付加物 (700 mg、0.9 mmol) を加え、混合物を 50 で 72 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルに吸着させ、溶離液として酢酸エチルを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製した。さらなるクロマトグラフィー精製 (シリカゲル、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)、それに続くトルエン/イソヘキサンからの結晶化によって、3 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) ピリダジンを白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 9.27 (1H、dd、J 5, 2 Hz)、9.18 (1H、dd、J 7, 3 Hz)、8.36~8.41 (1H、m)、8.00~8.04 (1H、m)、7.63 (1H、dd、J 9, 5 Hz)、7.39 (1H、dd、J 10, 9 Hz)。

【0300】

実施例 20 の方法によって、3 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) ピリダジン (348 mg、1.6 mmol) を 8 時間かけて還元して、4 - フルオロ - 3 - ( ピリダジン - 3 - イル ) フェニルアミンを油状物として得た。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 301 [M+H]<sup>+</sup>。

【0301】

4 - フルオロ - 3 - ( ピリダジン - 3 - イル ) フェニルアミン (226 mg、1.2 mmol)

10

20

30

40

50

o 1) を、実施例 20 の方法によってブromo - 脱アミノ化して、3 - (5 - ブromo - 2 - フルオロフェニル) ピリダジンをオフホワイト固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 9.20 (1H、dd、 $J$  1, 5 Hz)、8.37 (1H、dd、 $J$  3, 7 Hz)、7.94 ~ 7.98 (1H、m)、7.54 ~ 7.60 (2H、m)、7.11 (1H、dd、 $J$  9, 11 Hz)。

#### 【0302】

実施例 20 の方法を用いて、3 - (5 - ブromo - 2 - フルオロフェニル) ピリダジン (304 mg、1.20 mmol) をビス (ネオペンチルグリコラト) ジボロン (298 mg、1.32 mmol) と反応させて、4 - フルオロ - 3 - (ピリダジン - 3 - イル) フェニルボロン酸を白色固体として得た。MS (ES<sup>+</sup>)  $m/z$  219 [M + H]<sup>+</sup>。

10

#### 【0303】

実施例 20 の方法を用いて、4 - フルオロ - 3 - (ピリダジン - 3 - イル) フェニルボロン酸 (50 mg、0.23 mmol) を 2 - (7 - ブromoイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 3 - イル) プロパン - 2 - オール (56 mg、0.22 mmol) にカップリングさせた。クロマトグラフィー精製 (シリカゲル、3% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) によって、標題化合物を黄色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 1.72 (6H、s)、7.37 (1H、dd、 $J$  11, 9 Hz)、7.60 (1H、dd、 $J$  9, 5 Hz)、8.04 (1H、dt、 $J$  9, 2 Hz)、8.14 ~ 8.19 (1H、m)、8.31 (1H、s)、8.82 (1H、s)、8.90 (1H、dd、 $J$  7, 2 Hz)、9.22 (1H、dd、 $J$  5, 2 Hz)、MS (ES<sup>+</sup>)  $m/z$  351 [M + H]<sup>+</sup>。

20

#### 【0304】

##### 実施例 32

2 - [7 - (4 - フルオロ - 3 - (ピリミジン - 4 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 3 - イル] - プロパン - 2 - オール

実施例 20 の方法を用いて 2, 4 - ジクロロピリミジン (2.0 g、13 mmol) を 2 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン (3.9 g、15 mmol) にカップリングさせた。クロマトグラフィー精製 (シリカゲル、20% イソヘキサン /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) によって、2 - クロロ - 4 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル) - ピリミジン を白色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 7.40 (1H、dd、 $J$  10, 9 Hz)、7.85 (1H、dd、 $J$  5, 2 Hz)、8.38 ~ 8.43 (1H、m)、8.77 (1H、d、 $J$  6)、9.16 (1H、q、 $J$  3 Hz)。

30

#### 【0305】

2 - クロロ - 4 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル) ピリミジン (800 mg、3.2 mmol) のエタノール (300 mL) 溶液を、約 0.28 MPa (40 psi) 水素下に、酸化白金 (IV) (100 mg) で 30 分間還元し、次に濾過して 3 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニルアミンの溶液を得た。MS (ES<sup>+</sup>)  $m/z$  224 [M + H]<sup>+</sup>。

#### 【0306】

上記からの 3 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニルアミンの溶液に、トリエチルアミン (0.48 mL、3.15 mmol) およびパラジウム / 活性炭 (100 mg、10% パラジウム) を加え、混合物を約 0.28 MPa (40 psi) 水素下に 30 分間還元した。混合物を濾過し、溶媒を除去して 4 - フルオロ - 3 - (ピリミジン - 4 - イル) フェニルアミンを黄色固体として得た。MS (ES<sup>+</sup>)  $m/z$  190 [M + H]<sup>+</sup>。

40

#### 【0307】

実施例 20 の方法を用いて、4 - フルオロ - 3 - (ピリミジン - 4 - イル) フェニルアミン (1.0 g、5.3 mmol) をブromo - 脱アミノ化して、4 - (5 - ブromo - 2 - フルオロフェニル) ピリミジンを白色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CD}$

50



$\text{Cl}_3$ ) 7.10 (1H, dd, J 11, 9 Hz), 7.56 ~ 7.60 (1H, m)、7.83 ~ 7.85 (1H, m)、8.36 (1H, dd, J 7, 3 Hz)、8.81 (1H, d, J 6 Hz)、9.32 (1H, d, J 1 Hz)。

#### 【0308】

実施例20の方法を用いて、4-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)ピリミジン(503 mg、2.0 mmol)を、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン(494 mg、2.2 mmol)と反応させて、4-フルオロ-3-(ピリミジン-4-イル)フェニルボロン酸を黄褐色固体として得た。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 219 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0309】

実施例20の方法を用いて、4-フルオロ-3-(ピリミジン-4-イル)フェニルボロン酸(50 mg、0.23 mmol)を2-(7-ブromoイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-3-イル)プロパン-2-オール(56 mg、0.22 mmol)にカップリングさせた。クロマトグラフィー精製(シリカゲル、3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)とそれに続く熱トルエンからの再結晶によって、標題化合物を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.57 (6H, s)、5.77 (1H, s)、7.62 (1H, dd, J 11, 9 Hz)、7.98 ~ 8.01 (1H, m)、8.28 ~ 8.33 (1H, m)、8.49 (1H, s)、8.80 (1H, dd, J 7, 2 Hz)、8.97 (1H, d, J 5 Hz)、9.05 (1H, s)、9.38 (1H, d, J 1 Hz)、MS (ES<sup>+</sup>) m/z 351 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0310】

#### 実施例33

2-{7-(4-フルオロ-3-(ピリダジン-4-フェニル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-3-プロパン-2-オール

3-ブromo-4-フルオロニトロベンゼン(2 g、9.1 mmol)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液に、トリエチルアミン(1.9 mL、13.6 mmol)、トリメチルシリルアセチレン(1.9 mL、13.6 mmol)、トリフェニルホスフィン(60 mg、0.23 mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(319 mg、0.46 mmol)を加えた。室温で20分間攪拌後、ヨウ化銅(I)(17 mg、0.09 mmol)を加え、混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物をイソヘキサン(150 mL)に入れて反応停止し、イソヘキサンを溶離液とするシリカ層で濾過した。溶媒を減圧下に除去して、(2-フルオロ-5-ニトロフェニルエチニル)トリメチルシランを褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.10 (9H, s)、7.02 (1H, dd, J 8, 1 Hz)、7.97 ~ 8.02 (1H, m)、8.17 (1H, dd, J 6, 3 Hz)。

#### 【0311】

1,2,4,5-テトラジン溶液(0.53 M塩化メチレン溶液)を、ファン・デル・プラスらの方法(H. C. van der Plas et al., J. Heterocycl. Chem., 1987, 24, 545-548)によって製造した。(2-フルオロ-5-ニトロフェニルエチニル)トリメチルシラン(8.8 g、37.1 mmol)および1,4-ジオキサンを、1,2,4,5-テトラジン溶液(35 mL、18.6 mmol、0.53 M塩化メチレン溶液)に加えた。塩化メチレンを留去し、ジオキサン溶液を36時間還流攪拌した。溶媒を除去して、褐色油状物を得た。クロマトグラフィー精製(シリカゲル、0%から1% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)によって、4-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)-5-トリメチルシラニルピリダジンを褐色油状物として得た。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 292 [M+H]<sup>+</sup>および249 [M-3CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>。

#### 【0312】

4-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)-5-トリメチルシラニル-ピリダジン(5.25 g、18.0 mmol)の溶液を、水(1 mL)を含むN,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)中で形成した。フッ化カリウム(2.10 g、36.1 mmol)を加え、混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(100 mL)に加え、

水 ( 1 0 0 m L で 4 回 )、次にブライン ( 5 0 m L ) で洗淨した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を除去して橙赤色褐色固体を得た。クロマトグラフィー精製 ( シリカゲル、5 0 % E t O A c / イソヘキサン ) とそれに続く塩化メチレン / イソヘキサンからの再結晶によって、4 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) ピリダジンを明褐色結晶として得た。<sup>1</sup> H NMR ( 3 6 0 M H z、C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 4 5 ( 1 H、t、J 9 H z )、7 . 7 0 ~ 7 . 7 4 ( 1 H、m )、8 . 3 8 ~ 8 . 4 3 ( 1 H、m )、8 . 4 9 ( 1 H、d d、J 6、3 H z )、9 . 3 7 ( 1 H、d d、J 5、1 H z )、9 . 4 6 ~ 9 . 4 8 ( 1 H、m )。

#### 【 0 3 1 3 】

実施例 2 0 の方法を用いて、4 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) ピリダジン ( 1 . 6 7 g、7 . 6 2 m m o l ) を還元して、4 - フルオロ - 3 - ( ピリダジン - 4 - イル ) フェニルアミンを橙赤色固体として得た。MS ( E S <sup>+</sup> ) m / z 1 9 0 [ M + H ] <sup>+</sup>。

#### 【 0 3 1 4 】

実施例 2 0 の方法を用いて、4 - フルオロ - 3 - ( ピリダジン - 4 - イル ) フェニルアミン ( 5 0 0 m g、2 . 6 4 m m o l ) をプロモ - 脱アミノ化して、4 - ( 5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) ピリダジンを白色固体として得た。<sup>1</sup> H NMR ( 3 6 0 M H z、C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 1 6 ( 1 H、d d、J 9、1 H z )、7 . 5 7 ~ 7 . 6 2 ( 1 H、m )、7 . 6 3 ~ 7 . 6 6 ( 2 H、m )、9 . 2 9 ( 1 H、d d、J 5、1 H z )、9 . 3 9 ~ 9 . 4 1 ( 1 H、m )。

#### 【 0 3 1 5 】

実施例 2 0 の方法を用いて、4 - ( 5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) ピリダジン ( 1 . 0 g、3 . 9 5 m m o l ) をビス ( ネオベンチルグリコラト ) ジボロン ( 9 8 2 m g、4 . 3 5 m m o l ) と反応させて、4 - フルオロ - 3 - ( ピリダジン - 4 - イル ) フェニルボロン酸を得た。MS ( E S <sup>+</sup> ) m / z 2 1 9 [ M + H ] <sup>+</sup>。

#### 【 0 3 1 6 】

実施例 2 0 の方法を用いて、4 - フルオロ - 3 - ( ピリダジン - 4 - イル ) フェニルボロン酸 ( 3 0 0 m g、1 . 3 8 m m o l ) を、2 - ( 7 - ブロモイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル ) プロパン - 2 - オール ( 1 0 0 m g、0 . 3 9 m m o l ) にカップリングさせた。クロマトグラフィー精製 ( シリカゲル、3 % M e O H / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ) を行い、次にトルエンに溶かし、水で洗淨し、その後に熱トルエン / イソヘキサンから再結晶して、標題化合物を黄色固体として得た。<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z、C D C l <sub>3</sub> ) 1 . 7 3 ( 6 H、s )、3 . 2 3 ( 1 H、s )、7 . 4 1 ( 1 H、d d、J 1 0、9 H z )、7 . 7 5 ~ 7 . 7 8 ( 1 H、m )、8 . 0 8 ~ 8 . 1 3 ( 1 H、m )、8 . 2 8 ( 1 H、s )、8 . 3 1 ( 1 H、d d、J 7、2 H z )、8 . 8 3 ( 1 H、s )、9 . 3 2 ( 1 H、d d、J 5、1 H z )、9 . 5 0 ~ 9 . 5 2 ( 1 H、m )、MS ( E S <sup>+</sup> ) m / z 3 5 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

#### 【 0 3 1 7 】

#### 実施例 3 4

4 - { 2 - フルオロ - 5 - [ 3 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ] フェニル } ピリミジン - 5 - カルボニトリル

4 - クロロピリミジン - 5 - カルボニトリルのジエチルエーテル溶液 ( 2 5 0 m L 中 8 . 3 m m o l ) を、ブレデレックの方法 ( H. Brederick, Chem. Ber., 1967, 100, 3664-3670 ) によって形成した。1, 4 - ジオキサン ( 5 0 m L ) を加え、ジエチルエーテルを減圧下に留去した。2 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [ 1, 3, 2 ] ジオキサボロラン ( 2 . 4 g、9 . 1 m m o l ) および炭酸セシウム ( 5 . 4 g、1 6 . 6 m m o l ) を加え、混合物を脱気した。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 ( I I ) 塩化メチレン付加物 ( 5 0 m g、0 . 0 6 m m o l ) を加え、混合物を 8 5 ° で 1 8 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。クロマトグラフィー精製 ( シリカゲル、5 0 % から 1 0 0 % C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> /

10

20

30

40

50

イソヘキサン)とそれに続く塩化メチレン/イソヘキサンからの再結晶によって、4-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)ピリミジン-5-カルボニトリルをピンク固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.49 (1H, t,  $J$  9 Hz)、8.48~8.53 (1H, m)、8.65 (1H, dd,  $J$  6, 3 Hz)、9.16 (1H, s)、9.53 (1H, s)。

#### 【0318】

実施例20の方法を用いて4-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)ピリミジン-5-カルボニトリル(250 mg、1 mmol)を還元して、4-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを橙赤色固体として得た。MS (ES<sup>+</sup>)  $m/z$  215 [M+H]<sup>+</sup>。

10

#### 【0319】

実施例20の方法を用いて、4-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)ピリミジン-5-カルボニトリル(219 mg、1 mmol)をブromo-脱アミノ化して、4-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを白色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.20 (1H, t,  $J$  9 Hz)、7.68~7.73 (1H, m)、7.82 (1H, dd,  $J$  6, 2 Hz)、9.10 (1H, s)、9.47 (1H, s)。

#### 【0320】

実施例20の方法を用いて、4-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)ピリミジン-5-カルボニトリル(150 mg、0.5 mmol)をビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン(134 mg、0.6 mmol)と反応させて、4-(5-ボロン酸-2-フルオロフェニル)ピリミジン-5-カルボン酸アミドを黄褐色固体として得た。MS (ES<sup>+</sup>)  $m/z$  262 [M+H]<sup>+</sup>。

20

#### 【0321】

実施例20の方法を用いて、4-(5-ボロン酸-2-フルオロフェニル)ピリミジン-5-カルボン酸アミド(163 mg、0.6 mmol)を2-(7-ブromoイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-3-イル)プロパン-2-オール(161 mg、0.6 mmol)にカップリングさせた。クロマトグラフィー精製(シリカゲル、10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )によって、4-{2-フルオロ-5-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]フェニル}ピリミジン-5-カルボン酸アミドを黄色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.56 (6H, s)、5.77 (1H, s)、7.49 (1H, dd,  $J$  9, 1 Hz)、7.70 (1H, s)、8.19 (1H, s)、8.26~8.30 (1H, m)、8.39 (1H, dd,  $J$  7, 2 Hz)、8.46 (1H, s)、9.02 (1H, s)、9.03 (1H, s)、9.40 (1H, s)、MS (ES<sup>+</sup>)  $m/z$  394 [M+H]<sup>+</sup>。

30

#### 【0322】

4-{2-フルオロ-5-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]フェニル}ピリミジン-5-カルボン酸アミド(50 mg、0.13 mmol)の懸濁液を、脱水トルエン(50 mL)中で形成した。酸化ジブチルスズ(6 mg、0.03 mmol)を加え、混合物を18時間加熱還流した。溶媒を減圧下に除去し、クロマトグラフィー精製(シリカゲル、3% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )を行って、標題化合物を黄色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.72 (6H, s)、3.23 (1H, s)、7.45 (1H, dd,  $J$  9, 1 Hz)、8.24~8.29 (1H, m)、8.30 (1H, s)、8.42 (1H, dd,  $J$  7, 2 Hz)、8.81 (1H, s)、9.14 (1H, s)、9.51 (1H, s)、MS (ES<sup>+</sup>)  $m/z$  376 [M+H]<sup>+</sup>。

40

#### 【0323】

#### 実施例35

2-{7-[3-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)フェニル]イミダゾ[1,

50

2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル } プロパン - 2 - オール

3 - ニトロフェニルボロン酸 ( 0 . 4 7 g 、 2 . 8 m m o l ) および 3 , 5 - ジフルオロ - 2 , 4 , 6 - トリプロモピリジン ( 2 g 、 5 . 7 m m o l ) の脱気溶液を、炭酸ナトリウム水溶液 ( 3 m L 、 2 M ) を含むテトラヒドロフラン ( 3 0 m L ) 中で形成した。テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 1 0 0 m g 、 0 . 0 9 m m o l ) を加え、混合物を 6 5 ° で 4 8 時間攪拌した。反応液を放冷して室温とし、水 ( 5 0 m L ) に投入し、酢酸エチルで抽出した ( 3 0 m L で 3 回 ) 。有機相を合わせ、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒留去して褐色固体を得た。クロマトグラフィー精製 ( シリカゲル、33%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / イソヘキサン ) によって、2 , 4 - ジプロモ - 3 , 5 - ジフルオロ - 6 - ( 3 - ニトロフェニル ) ピリジンを白色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z 、  $\text{CDCl}_3$  ) 7 . 7 0 ( 1 H 、 t 、  $J$  7 H z ) 、 8 . 2 8 ~ 8 . 3 6 ( 2 H 、 m ) 、 8 . 8 3 ( 1 H 、 s ) 。

【 0 3 2 4 】

2 , 4 - ジプロモ - 3 , 5 - ジフルオロ - 6 - ( 3 - ニトロフェニル ) ピリジン ( 1 9 0 m g 、 0 . 4 8 m m o l ) の溶液を、エタノール ( 1 5 0 m L ) 中で形成した。トリエチルアミン ( 0 . 1 3 m L 、 0 . 9 7 m m o l ) およびパラジウム / 活性炭 ( 1 0 % 、 8 0 m g ) を加え、混合物を約 0 . 2 8 M P a ( 4 0 p s i ) 水素下で 3 0 分間還元した。次に、混合物を濾過し、溶媒を減圧下に除去して、粗 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) フェニルアミンを白色固体として得た。MS (  $\text{ES}^+$  )  $m/z$  2 0 7 [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  。

【 0 3 2 5 】

実施例 2 0 の方法を用いて、3 - ( 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) フェニルアミン ( 1 2 6 m g 、 0 . 6 1 m m o l ) をプロモ - 脱アミノ化して、2 - ( 3 - プロモフェニル ) - 3 , 5 - ジフルオロピリジンを白色固体として得た。MS (  $\text{ES}^+$  )  $m/z$  2 7 0 および 2 7 2 [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  。

【 0 3 2 6 】

実施例 2 0 の方法を用いて、2 - ( 3 - プロモフェニル ) - 3 , 5 - ジフルオロピリジン ( 8 0 m g 、 0 . 3 0 m m o l ) をビス ( ネオペンチルグリコラト ) ジボロン ( 7 4 m g 、 0 . 3 3 m m o l ) と反応させて、3 - ( 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) フェニルボロン酸を黄褐色固体として得た。MS (  $\text{ES}^+$  )  $m/z$  2 3 6 [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  。

【 0 3 2 7 】

実施例 2 0 の方法を用いて、3 - ( 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) フェニルボロン酸 ( 2 5 m g 、 0 . 1 1 m m o l ) を、2 - ( 7 - プロモイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 3 - イル ) プロパン - 2 - オール ( 2 7 m g 、 0 . 1 1 m m o l ) にカップリングさせた。クロマトグラフィー精製 ( シリカゲル、3%  $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  ) によって、純度の低い生成物を黄色固体として得た。生成物を塩酸 ( 2 N 、 5 0 m L ) に溶かし、濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した ( 2 0 m L で 2 回 ) 。酸溶液を冷却して 0 ° とし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中で中和し、酢酸エチルで抽出した ( 2 0 m L で 3 回 ) 。合わせた有機相を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒留去して標題化合物を黄色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z 、  $\text{CDCl}_3$  ) 1 . 7 2 ( 6 H 、 s ) 、 3 . 3 5 ( 1 H 、 s ) 、 7 . 3 2 ~ 7 . 3 8 ( 1 H 、 m ) 、 7 . 6 4 ( 1 H 、 t 、  $J$  8 H z ) 、 7 . 9 5 ~ 7 . 9 8 ( 1 H 、 m ) 、 8 . 1 0 ~ 8 . 1 3 ( 1 H 、 m ) 、 8 . 3 3 ( 1 H 、 s ) 、 8 . 4 8 ( 1 H 、 d 、  $J$  3 H z ) 、 8 . 6 0 ~ 8 . 6 1 ( 1 H 、 m ) 、 8 . 7 9 ( 1 H 、 s ) 、 MS (  $\text{ES}^+$  )  $m/z$  3 6 8 [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  。

【 0 3 2 8 】

実施例 3 6

7 - [ 3 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン

3 - ( 3 - プロモフェニル ) ピラゾール ( 1 . 0 g 、 4 . 4 m m o l ) の DMF ( 1 0 m L ) 溶液に 0 ° で、水素化ナトリウム ( 6 0 % 鉱油中分散品 2 4 0 m g 、 7 . 0 m m o l )

10

20

30

40

50

を加えた。0 で15分間攪拌後、混合物を昇温させて25とし、さらに15分間攪拌した。ヨウ化メチル(0.38 mL、6.1 mmol)を加え、溶液を25で3時間攪拌した。その後、溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチル(20 mL)と水(20 mL)との間で分配した。有機層を分液し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒留去した。残留物のクロマトグラフィーを行って(シリカゲル、5% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)、2種類の生成物を得た。極性が低い方の生成物を無色油状物として単離し(0.822 g、7.9%)、3-(3-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾールであると同定した。<sup>1</sup>H NMR(360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 3.95(3H、s)、6.52(1H、d、J 2.2 Hz)、7.25(1H、t、J 7.9 Hz)、7.37~7.42(2H、m)、7.70(1H、d、J 7.7 Hz)、7.95(1H、t、J 1.7 Hz)、MS(ES<sup>+</sup>) m/z 237/239 [M+H]<sup>+</sup>。極性が高い方の異性体を無色油状物として単離し(0.172 g、1.6%)、5-(3-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾールと同定した。<sup>1</sup>H NMR(360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 3.89(3H、s)、6.31(1H、d、J 1.9 Hz)、7.32~7.35(2H、m)、7.51~7.58(3H、m)、MS(ES<sup>+</sup>) m/z 237/239 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0329】

3-(3-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール(403 mg、1.7 mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン(0.4 g、1.78 mmol)および酢酸カリウム(0.5 g、5.1 mmol)の1,4-ジオキサン(20 mL)中混合物を、窒素で15分間脱気した。その後、[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)(69 mg、0.085 mmol)を加え、混合物を18時間加熱還流した。溶媒を減圧下に溶媒留去し、得られた3-[3-(5,5-ジメチル-[1,3,2]ジオキサボリナン-2-イル)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾールを、それ以上の精製を行わずに用いた。

#### 【0330】

3-[3-(5,5-ジメチル-[1,3,2]ジオキサボリナン-2-イル)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール(上記から)、7-ブロモ-3-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン(300 mg、1.1 mmol)および炭酸ナトリウム(2N溶液1.7 mL、3.4 mL)のTHF(7 mL)中混合物を、窒素で15分間脱気した。その後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(130 mg、0.11 mmol)を加え、混合物を18時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残留物を酢酸エチル(30 mL)と1N NaOH(30 mLで2回)との間で分配した。有機相を分液し、ブライン(30 mL)で洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒留去した。残留物についてクロマトグラフィーを行い(シリカゲル、2.5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)、所望の生成物を含む分画を合わせ、溶媒留去した。残留物をジエチルエーテルで2回磨砕して、標題化合物(140 mg、36%)を無色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 3.99(3H、s)、6.62(1H、d、J 2.2 Hz)、7.43(1H、d、J 2.2 Hz)、7.58(1H、t、J 7.8 Hz)、7.89(1H、dd、J 7.8, 1.2 Hz)、8.03(1H、d、J 7.9 Hz)、8.51(1H、t、J 1.5 Hz)、8.68(1H、s)、8.80(1H、s)、MS(ES<sup>+</sup>) m/z 345 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0331】

##### 実施例 37

7-[4-クロロ-3-(ピリジン-3-イル)フェニル]-3-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

a) 3-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)ピリジン

3-ブロモ-4-クロロニトロベンゼン(5.17 g、21.9 mmol)およびピリジン-3-ボロン酸1,3-プロパンジオール環状エステル(4.27 g、26.2 mmol)のエタノール(30 mL)およびトルエン(30 mL)中混合物を2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(13.9 mL)とともに、窒素気流で10分間脱気した。テトラキス(トリフェ

10

20

30

40

50

ニルホスフィン)パラジウム(0)(0.3 g、0.26 mmol)を加え、反応液を24時間加熱還流した。混合物を減圧下に濃縮して有機溶媒を除去し、水(100 mL)を加えた。それを酢酸エチル(200 mL)で抽出し、ブライン(75 mL)で洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、シリカにドライ混和しながら減圧下に濃縮した。得られた粗残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、50% Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)によって精製して、標題化合物(3.53 g、69%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.42~7.48(1H、m)、7.70(1H、d、J 8.7 Hz)、7.81(1H、dt、J 8.0, 1.8 Hz)、8.17~8.27(2H、m)、8.68~8.77(2H、m)。

【0332】

b) 4-クロロ-3-(ピリジン-3-イル)アニリン

3-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)ピリジン(3.53 g、15.1 mmol)のエタノール(100 mL)および1,4-ジオキサン(100 mL)中混合物を0 で攪拌しながら、それに塩化スズ(II)(11.87 g、62.6 mmol)を5分間かけて少量ずつ加えた。混合物を、徐々に室温まで昇温させながら終夜攪拌し、減圧下に濃縮した。20%アンモニア水(200 mL)およびエタノール(300 mL)を加え、再度混合物を減圧下に濃縮した。酢酸エチル(300 mL)を加え、混合物を加熱還流し、固体を濾去し、その工程を2回繰り返した。合わせた有機濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を得た(2.69 g、87%)。<sup>1</sup>H NMR(360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 6.65~6.70(2H、m)、7.26(1H、dt、J 8.5, 1.1 Hz)、7.33(1H、dd、J 7.8, 4.8 Hz)、7.77(1H、dt、J 7.8, 1.9 Hz)、8.59(1H、dd、J 4.8, 1.6 Hz)、8.66(1H、d、J 1.8 Hz)、MS(ES<sup>+</sup>) m/z 205、207(3:1)[M+H]<sup>+</sup>。

【0333】

c) 3-(5-ブロモ-2-クロロフェニル)ピリジン

4-クロロ-3-(ピリジン-3-イル)アニリン(2.69 g、13.2 mmol)および臭化銅(II)(3.23 g、14.5 mmol)のアセトニトリル(150 mL)および塩化メチレン(30 mL)中混合物を-10 で攪拌しながら、それに亜硝酸tert-ブチル(3.9 mL、32.9 mmol)を滴下した。滴下完了後、反応液を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。シリカにドライ混和しながら混合物を減圧下に濃縮し、得られた粗残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)によって精製した。合わせた分画を10%アンモニア水(100 mLで2回)、水(100 mL)およびブライン(100 mL)で洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して標題化合物を得た(1.60 g、45%)。<sup>1</sup>H NMR(360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.30~7.50(4H、m)、7.77(1H、dt、J 7.9, 1.9 Hz)、8.60~8.70(2H、m)、MS(ES<sup>+</sup>) m/z 268、270(1:1)[M]<sup>+</sup>。

【0334】

d) 3-[2-クロロ-5-(5,5-ジメチル-[1,3,2]ジオキサボリナン-2-イル)フェニル]ピリジン

3-(5-ブロモ-2-クロロフェニル)ピリジン(0.60 g、2.3 mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン(0.56 g、2.5 mmol)、酢酸カリウム(1.03 g、10.5 mmol)および[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(143 mg、5 mol%)の1,4-ジオキサン(30 mL)中混合物を、窒素気流で10分間脱気し、110 で16時間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、水(100 mL)を加えた。それをジエチルエーテルで抽出した(75 mLで2回)。合わせたエーテル抽出液を4N NaOHで抽出した(50 mLで3回)。その合わせた塩基性抽出液を濃塩酸で中和し、塩化メチレンで逆抽出した(100 mLで3回)。合わせた有機濾液をブライン(50 mL)で洗浄し、脱水して(MgSO<sub>4</sub>)、標題化合物を得た(830 mg、99%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.02(6H、s)、3.79(4H、s)、7.30~7.43(2

10

20

30

40

50

H、m)、7.48(1H、d、J 7.8 Hz)、7.70~7.87(2H、m)、8.56~8.63(1H、m)、8.69(1H、d、J 1.8 Hz)、MS(ES<sup>+</sup>) m/z 302、304(3:1)[M+H]<sup>+</sup>。

【0335】

e) 7-[4-クロロ-3-(ピリジン-3-イル)フェニル]-3-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

7-ブromo-3-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン(0.05g、0.19mmol)、3-[2-クロロ-5-(5,5-ジメチル-[1,3,2]ジオキサボリナン-2-イル)フェニル]ピリジン(84mg、0.28mmol)および2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.28mL)の1,2-ジメトキシエタン(2mL)中混合物を、窒素気流で10分間脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.011g)を加え、混合物を窒素下に80℃で12時間撹拌した。室温まで放冷後、混合物を酢酸エチルで希釈し、水(100mL)と酢酸エチル(100mL)との間で分配した。有機抽出液を脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、減圧下に溶媒留去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、3%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)によって精製して、標題化合物75mg(61%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.42~7.45(1H、m)、7.71(1H、d、J 8.6 Hz)、7.86~7.89(1H、m)、8.08(1H、dd、J 8.6, 2.5 Hz)、8.14(1H、d、J 2.5 Hz)、8.64(1H、s)、8.70(1H、dd、J 4.9, 2.3 Hz)、8.68(1H、s)、8.82(1H、dd、J 2.3, 1.0 Hz)、MS(ES<sup>+</sup>) m/z 376。

【0336】

実施例38

7-[3-(ピリジン-3-イル)フェニル]-3-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

a) 3-(3-ブromoフェニル)ピリジン

実施例37段階aに記載の方法に従って、1,3-ジブromoベンゼン(8.7g、36.8mmol)およびピリジン-3-ボロン酸1,3-プロパンジオール環状エステル(4.0g、24.5mmol)のエタノール(60mL)溶液を14時間にわたって用いて、この反応を実施した。得られた粗残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、80%Et<sub>2</sub>O/ヘキサン)によって精製して標題化合物(3.66g、64%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(360MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.30~7.42(2H、m)、7.47~7.60(2H、m)、7.72(1H、s)、7.84(1H、dt、J 8.0, 2.0 Hz)、8.62(1H、dd、J 4.8, 1.5 Hz)、8.83(1H、s)。

【0337】

b) 3-[3-(5,5-ジメチル-[1,3,2]ジオキサボリナン-2-イル)フェニル]ピリジン

実施例37段階dに記載の方法に従って、3-(3-ブromoフェニル)ピリジン(1.65g、7.1mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン(1.75g、7.8mmol)、酢酸カリウム(2.1g、21.2mmol)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(288mg、5mol%)の1,4-ジオキサン(60mL)溶液を用いて、この反応を実施して標題化合物を得た(1.63mg、87%)。<sup>1</sup>H NMR(360MHz、CDCl<sub>3</sub>) 1.04(6H、s)、3.80(4H、s)、7.38(1H、dd、J 7.8, 4.9 Hz)、7.47(1H、t、J 7.8 Hz)、7.60~7.68(1H、m)、7.84(1H、d、J 7.4 Hz)、7.96(1H、dt、J 7.8, 2.0 Hz)、8.03(1H、s)、8.58(1H、dd、J 4.9, 1.5 Hz)、8.85(1H、s)、MS(ES<sup>+</sup>) m/z 267[M+H]<sup>+</sup>。

【0338】

10

20

30

40

50

c) 7 - [ 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン

実施例 3 7 段階 e に記載の方法に従って、3 - [ 3 - ( 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボリナン - 2 - イル ) フェニル ] ピリジン ( 150 mg、0.56 mmol )、7 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン ( 0.1 g、0.375 mmol )、2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0.56 mL ) およびテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0.022 g ) の 1 , 2 - ジメトキシエタン ( 2 mL ) 溶液を用いて、この反応を実施した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、5 % MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) によって精製して、標題化合物を得た ( 56 mg、44 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 7.42 ~ 7.45 ( 1H、m )、7.68 ~ 7.70 ( 2H、m )、7.95 ~ 7.98 ( 1H、m )、8.09 ~ 8.12 ( 1H、m )、8.34 ~ 8.35 ( 1H、m )、8.67 ( 1H、dd、J 4.7, 1.8 Hz )、8.68 ( 1H、s )、8.84 ( 1H、s )、8.93 ( 1H、dd、J 2.5, 0.8 Hz )、MS ( ES<sup>+</sup> ) m/z 342 [ M + H ]<sup>+</sup>。

10

【 0339 】

実施例 3 9

7 - [ 3 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン

a) 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール

20

3 - ブロモフェニルヒドラジン塩酸塩 ( 3.78 g、17 mmol ) のホルムアミド ( 15 mL ) 懸濁液を 140 ° で 16 時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、塩化メチレン ( 100 mL ) で希釈し、水で洗浄した ( 100 mL で 2 回 )。有機相を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒留去して乾固させることで、1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール ( 3.44 g ) を黄褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 8.57 ( 1H、s )、8.11 ( 1H、s )、7.90 ( 1H、t、J 2 Hz )、7.62 ~ 7.64 ( 1H、m )、7.53 ~ 7.55 ( 1H、m )、7.38 ( 1H、t、J 8 Hz )。

【 0340 】

b) 1 - [ 3 - ( 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボリナン - 2 - イル ) フェニル ] - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール

30

実施例 3 7 段階 e に記載の方法に従って、1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール ( 0.7 g、3.12 mmol )、ビス ( ネオペンチルグリコラト ) ジボロン ( 0.776 g、3.44 mmol )、酢酸カリウム ( 0.919 g、9.36 mmol ) および [ 1 , 1 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] ジクロロパラジウム ( II ) ( 127 mg、5 mol % ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 28 mL ) 溶液を用いて、この反応を実施して標題化合物 ( 0.34 g、43 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 360 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 1.04 ( 6H、s )、3.80 ( 4H、s )、7.49 ( 1H、t、J 7.7 Hz )、7.73 ~ 7.78 ( 1H、m )、7.83 ( 1H、d、J 7.4 Hz )、8.05 ( 1H、d、J 1.8 Hz )、8.10 ( 1H、s )、8.62 ( 1H、s )、MS ( ES<sup>+</sup> ) m/z 190。

40

【 0341 】

c) 7 - [ 3 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン

実施例 3 7 段階 e に記載の方法に従って、1 - [ 3 - ( 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボリナン - 2 - イル ) フェニル ] - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール ( 192 mg、0.75 mmol )、7 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン ( 0.1 g、0.375 mmol )、2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0.75 mL ) およびテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0.022 g ) の 1 , 2 - ジメトキシエタン ( 2 mL ) 溶液を用いて、この反応を実施した。

50



粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、5% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）によって精製し、Et<sub>2</sub>Oで磨砕して標題化合物を得た（68 mg、55%）。<sup>1</sup>H NMR（360 MHz、CDCl<sub>3</sub>） 7.72（1H、t、J 7.8 Hz）、7.76 ~ 7.80（1H、m）、8.09 ~ 8.13（1H、dt、J 7.8, 1.3 Hz）、8.17（1H、s）、8.57（1H、t、J 1.9 Hz）、8.67（1H、s）、8.71（1H、s）、8.87（1H、s）、MS（ES<sup>+</sup>）m/z 332 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0342】

##### 実施例 40

7 - [ 3 - ( 2 - メチル - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン

10

a ) 5 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 1 - ( 2 - トリメチルシラニルエトキシメチル ) - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール

1 - ( 2 - トリメチルシラニルエトキシメチル ) - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール（1.0 g、5.0 mmol）のTHF（50 mL）溶液を窒素下で - 78 °C にて攪拌しながら、それにブチルリチウム（5.0 mmol）のヘキサン溶液（1.6 M、3.13 mL）を加えた。得られた混合物を - 78 °C で30分間攪拌し、昇温させて室温とし、再度冷却して - 78 °C とした。塩化亜鉛（685 mg、5.0 mmol）のTHF（10 mL）溶液を加え、反応混合物を昇温させて室温とした。3 - ヨードプロモベンゼン（640 μL、5.0 mmol）およびジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（176 mg、5 mol%）を加え、得られた溶液を14時間加熱還流した。反応混合物を1N HCl溶液（50 mL）に投入し、ジエチルエーテルで抽出した（50 mLで2回）。合わせた有機抽出液をブライン（50 mL）で洗浄し、脱水し（MgSO<sub>4</sub>）、減圧下に濃縮した。粗残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、50% Et<sub>2</sub>O / イソヘキサン）によって精製して、上記の置換トリアゾールを得た（480 mg、27%）。<sup>1</sup>H NMR（360 MHz、CDCl<sub>3</sub>） 7.99（2H、s）、7.65 ~ 7.55（2H、m）、7.34（1H、t、J 7.8 Hz）、5.66（2H、s）、3.77（2H、t、J 8.1 Hz）、0.94（2H、m）、0.00（9H、s）。

20

#### 【0343】

b ) 5 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール

30

5 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 1 - ( 2 - トリメチルシラニルエトキシメチル ) - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール（1.27 g、3.6 mmol）、2N HCl（30 mL）およびエタノール（30 mL）の混合物を60 °C で3時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮して約5 mLとした。得られた固体を濾過し、真空乾燥して標題化合物を得た（776 mg、97%）。<sup>1</sup>H NMR（360 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>） 8.46（1H、s）、8.07（1H、s）、7.89（1H、d、J 7.8 Hz）、7.55（1H、d、J 7.8 Hz）、7.42（1H、t、J 7.8 Hz）。

#### 【0344】

c ) 5 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 1 - メチル - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール、4 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - メチル - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾールおよび4 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 1 - メチル - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール

40

5 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール（776 mg、3.46 mmol）および炭酸カリウム（1.19 g、8.6 mmol）のDMF（20 mL）中混合物を室温で窒素下に攪拌しながら、それにヨウ化メチル（323 μL、5.2 mmol）を加えた。反応混合物を終夜攪拌し、減圧下に濃縮した。水（50 mL）を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した（50 mLで3回）。シリカゲルにドライ混和しながら、合わせた有機抽出液を減圧下に濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、50% Et<sub>2</sub>O / イソヘキサン）によって精製して、最初に4 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - メチル - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール（344 mg、42%）を得た。溶媒の極性を80% Et<sub>2</sub>O / イソヘキサンに高めることで、5 - ( 3 - ブロモフェニル

50

) - 1 - メチル - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール ( 1 5 m g 、 2 % ) を得た。次に、溶媒の極性を 1 0 0 % E t <sub>2</sub> O に高めることで、4 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 1 - メチル - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール ( 1 4 7 m g 、 1 8 % ) を得た。

【 0 3 4 5 】

4 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - メチル - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール : <sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 9 4 ( 1 H 、 s ) 、 7 . 8 1 ( 1 H 、 s ) 、 7 . 6 8 ( 1 H 、 d 、 J 7 . 0 H z ) 、 7 . 4 7 ( 1 H 、 d 、 J 7 . 1 H z ) 、 7 . 2 9 ( 1 H 、 t 、 J 7 . 1 H z ) 、 4 . 2 4 ( 3 H 、 s ) 。

【 0 3 4 6 】

5 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 1 - メチル - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール : <sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 7 3 ( 1 H 、 s ) 、 7 . 6 8 ~ 7 . 5 7 ( 2 H 、 m ) 、 7 . 4 3 ~ 7 . 3 3 ( 2 H 、 m ) 、 4 . 0 8 ( 3 H 、 s ) 。

【 0 3 4 7 】

4 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 1 - メチル - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール : <sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 9 8 ( 1 H 、 s ) 、 7 . 8 0 ~ 7 . 7 3 ( 2 H 、 m ) 、 7 . 4 5 ( 1 H 、 d 、 J 7 . 9 H z ) 、 7 . 2 9 ( 1 H 、 t 、 J 7 . 9 H z ) 、 4 . 1 6 ( 3 H 、 s ) 。

【 0 3 4 8 】

d ) 4 - [ 3 - ( 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボリナン - 2 - イル ) フェニル ] - 2 - メチル - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール

4 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - メチル - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール ( 3 4 4 m g 、 1 . 4 5 m m o l ) 、 ビス ( ネオペンチルグリコラト ) ジボロン ( 3 4 3 m g 、 1 . 5 2 m m o l ) 、 酢酸カリウム ( 4 2 5 m g 、 4 . 3 3 m m o l ) および [ 1 , 1 - ビス ( ジフェニルホスフィン ) フェロセン ] ジクロロパラジウム ( I I ) ( 5 9 m g 、 5 モル % ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 2 0 m L ) 中混合物を、窒素気流で 1 0 分間脱気し、1 1 0 ° で 1 6 時間加熱した。反応混合物を 2 つの部分に分け、減圧下に濃縮して、それ以上の精製を行わずに用いた。MS ( E S <sup>+</sup> ) m / z 2 7 2 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

【 0 3 4 9 】

e ) 7 - [ 3 - ( 2 - メチル - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン

実施例 3 7 段階 e に記載の方法に従って、4 - [ 3 - ( 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボリナン - 2 - イル ) フェニル ] - 2 - メチル - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール ( 1 9 0 m g 、 0 . 7 m m o l ) 、 7 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン ( 0 . 1 5 6 g 、 0 . 5 8 5 m m o l ) 、 2 M N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 0 . 7 0 m L ) およびテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0 . 0 3 4 g ) の 1 , 2 - ジメトキシエタン ( 2 m L ) 溶液を用いて、この反応を行った。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、5 0 % E t <sub>2</sub> O / トルエン ) によって精製し、トルエンから結晶化させて、標題化合物を得た ( 6 8 m g 、 3 4 % ) 。<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) 4 . 2 8 ( 3 H 、 s ) 、 7 . 6 3 ( 1 H 、 t 、 J 7 . 8 H z ) 、 7 . 8 7 ( 1 H 、 d t 、 J 7 . 8 , 1 . 4 H z ) 、 7 . 9 1 ( 1 H 、 s ) 、 8 . 0 5 ~ 8 . 0 9 ( 1 H 、 m ) 、 8 . 5 2 ( 1 H 、 t 、 J 1 . 4 H z ) 、 8 . 6 8 ( 1 H 、 s ) 、 8 . 8 5 ( 1 H 、 s ) 、 MS ( E S <sup>+</sup> ) m / z 3 4 6 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

【 0 3 5 0 】

実施例 4 1

7 - [ 3 - ( 1 - メチル - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン

a ) 5 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 1 - ( 2 - トリメチルシラニルエトキシメチル ) - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール

実施例 4 0 段階 a に記載の方法に従って、1 - ( 2 - トリメチルシラニルエトキシメチル

10

20

30

40

50

)-1H-[1,2,4]トリアゾール(5.34g、26.8mmol)、ブチルリチウム(26.8mmol、1.6Mヘキサン溶液16.8mL)、塩化亜鉛(3.65g、26.8mmol)、3-ヨードブロモベンゼン(3.42mL、26.8mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(942mg、5モル%)を用いて、この反応を行って標題化合物を得た(2.98g、31%)。<sup>1</sup>H NMR(360MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.11(1H、s)、7.94(1H、s)、7.86(1H、d、J7.7Hz)、7.62(1H、d、J7.8Hz)、7.37(1H、t、J7.8Hz)、5.49(2H、s)、3.79(2H、t、J8.3Hz)、0.97(2H、t、J8.3Hz)、0.00(9H、s)。

#### 【0351】

b) 5-(3-ブロモフェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール

実施例40段階bに記載の方法に従って、5-(3-ブロモフェニル)-1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-1H-[1,2,4]トリアゾール(2.88g、8.1mmol)、2N HCl(50mL)およびエタノール(50mL)を用いて、この反応を行って標題化合物を得た(1.62g、89%)。<sup>1</sup>H NMR(360MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.70(1H、s)、8.16(1H、s)、8.01(1H、d、J7.8Hz)、7.63(1H、d、J7.8Hz)、7.46(1H、t、J7.8Hz)。

#### 【0352】

c) 5-(3-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾールおよび3-(3-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール

実施例40段階cに記載の方法に従って、5-(3-ブロモフェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール(1.60g、7.2mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.47g、17.8mmol)およびMeI(667μL、10.7mmol)を用いて、この反応を行った。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、80%Et<sub>2</sub>O/イソヘキサン)によって精製して、最初に5-(3-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール(190mg、11%)を得て、次に溶媒の極性を高めて100%EtOAcとして、3-(3-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール(935mg、55%)を得た。

#### 【0353】

5-(3-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール：<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.95(1H、s)、7.86(1H、s)、7.68~7.58(2H、m)、7.39(1H、t、J7.9Hz)、4.01(3H、s)。

#### 【0354】

3-(3-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール：<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.26(1H、s)、8.05(1H、s)、8.02(1H、d、J7.8Hz)、7.51(1H、d、J7.8Hz)、7.30(1H、t、J7.8Hz)、3.97(3H、s)。

#### 【0355】

d) 3-[3-(5,5-ジメチル-[1,3,2]ジオキサボリナン-2-イル)フェニル]-1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール

3-(3-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール(935mg、3.93mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン(932mg、4.13mmol)、酢酸カリウム(1.16g、11.8mmol)および[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(160mg、5モル%)の1,4-ジオキサン(40mL)中混合物を、窒素気流で10分間脱気し、110~12時間で加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、水(50mL)を加えた。それを酢酸エチルで抽出した(50mLで2回)。合わせた抽出液をブライン(25mL)で洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して標題化合物を得た(106mg、99%)

10

20

30

40

50

。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.55 (1H, s)、8.13 (1H, d, J 7.8 Hz)、8.07 (1H, s)、7.83 (1H, d, J 7.8 Hz)、7.42 (1H, t, J 7.8 Hz)、3.97 (1H, s)、3.77 (4H, s)、1.02 (6H, s)、MS (ES<sup>+</sup>) m/z 204 (ArB(OH)<sub>2</sub>, [M+H]<sup>+</sup>)。

#### 【0356】

e) 7 - [ 3 - ( 1 - メチル - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン

実施例 37 段階 e に記載の方法に従って、3 - [ 3 - ( 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボリナン - 2 - イル ) フェニル ] - 1 - メチル - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール ( 515 mg、1.9 mmol )、7 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン ( 0.461 g、1.73 mmol )、2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( 1.9 mL ) およびテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0.1 g ) の 1 , 2 - ジメトキシエタン ( 4 mL ) 溶液を用いて、この反応を行った。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、5 % MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ) によって精製し、 $\text{Et}_2\text{O}$  で磨砕して標題化合物を得た ( 346 mg、58 % )。  $^1\text{H}$  NMR ( 360 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 4.02 ( 3 H, s )、7.64 ( 1 H, t、J 7.9 Hz )、8.11 ( 1 H, s )、8.16 ( 1 H, dt、J 8.2, 1.6 Hz )、8.21 ( 1 H, dt、J 8.2, 1.6 Hz )、8.71 ( 1 H, s )、8.81 ( 1 H, t、J 1.4 Hz )、8.84 ( 1 H, s )、MS ( ES<sup>+</sup> ) m/z 346 [ M + H ]<sup>+</sup>。

#### 【0357】

##### 実施例 42

7 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン

a) 1 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) - 1 H - イミダゾール

2 - フルオロ - 5 - ニトロアニリン ( 4.0 g、25.6 mmol ) をオルトギ酸トリエチル ( 9.37 mL、56.3 mmol ) で処理し、生成したエタノールを留去しながら、得られた混合物を 120 で 45 分間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、メタノール ( 50 mL ) を加え、次にアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール ( 9.49 mL、87.1 mmol ) を加えた。反応混合物を 80 で 3.5 時間加熱してから、冷却して室温とし、溶媒を減圧下に除去した。1, 2 - ジメトキシエタン ( 80 mL ) を加え、塩化チタン ( IV ) ( 35.9 mL ) の塩化メチレン溶液 ( 1.0 M、50.2 mmol ) を 10 分間かけて滴下した [ 注意 : 発熱 ]。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌し、7 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、混合物を 10 % NaOH 溶液 ( 200 mL ) に投入し、クロロホルム ( 600 mL ) を加えた。有機層を分液し、水溶液を  $\text{CHCl}_3$  で抽出した ( 150 mL で 2 回 )。合わせた有機抽出液をブライン ( 150 mL ) で洗浄し、脱水し (  $\text{MgSO}_4$  )、シリカと混和しながら減圧下に濃縮した。それをカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、 $\text{EtOAc}$  ) によって精製して、標題化合物を得た ( 300 mg、6 % )。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 8.37 ~ 8.32 ( 1 H, m )、8.30 ~ 8.22 ( 1 H, m )、7.92 ( 1 H, s )、7.48 ( 1 H, t、J 9.3 Hz )、7.34 ( 1 H, s )、7.28 ( 1 H, d、J 4.0 Hz )、MS ( ES<sup>+</sup> ) m/z 208 [ M + H ]<sup>+</sup>。

#### 【0358】

b) 4 - フルオロ - 3 - フェニルアミン

実施例 37 段階 b に記載の方法に従って、塩化スズ ( II ) ( 1.14 g、6.0 mmol ) のエタノール ( 10 mL ) 溶液を用いて、1 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) - 1 H - イミダゾール ( 300 mg、1.45 mmol ) を還元して、標題化合物を得た ( 158 mg、62 % )。  $^1\text{H}$  NMR ( 360 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 7.81 ( 1 H, s )、7.22 ( 1 H, s )、7.18 ( 1 H, s )、7.02 ( 1 H, dd、J 1

0.2, 8.8 Hz)、6.68~6.54 (2H、m)、MS (ES<sup>+</sup>) m/z 178 [M+H]<sup>+</sup>。

【0359】

c) 1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 1H - イミダゾール

実施例37段階cに記載の方法に従って、4 - フルオロ - 3 - (イミダゾール - 1 - イル)フェニルアミン (158 mg、0.89 mmol) を臭化銅 (II) (219 mg、0.98 mmol) および亜硝酸tert - ブチル (265 μL、2.22 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 溶液で処理して、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、5% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 1% Et<sub>3</sub>N) 後に標題化合物を得た (162 mg、75%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.82 (1H、s)、7.55 (1H、dd、J 6.8, 2.4 Hz)、7.49~7.42 (1H、m)、7.26~7.12 (3H、m)、MS (ES<sup>+</sup>) m/z 241、243 (1:1、[M+H]<sup>+</sup>)。

【0360】

d) 1 - [5 - (5, 5 - ジメチル - [1, 3, 2] ジオキサボリナン - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル] - 1H - イミダゾール

実施例37段階dに記載の方法に従って、1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 1H - イミダゾール (0.2 g、0.83 mmol)、ビス (ネオペンチルグリコラト) ジボロン (0.21 g、0.91 mmol)、酢酸カリウム (0.25 g、2.5 mmol) および [1, 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (34 mg、5 mol%) の1, 4 - ジオキサン (15 mL) 溶液を用いて、この反応を行って所望のボロン酸エステルを得た (定量的)。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 206。

【0361】

e) 7 - [4 - フルオロ - 3 - (イミダゾール - 1 - イル)フェニル] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン

実施例37段階eに記載の方法に従って、1 - [5 - (5, 5 - ジメチル - [1, 3, 2] ジオキサボリナン - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル] - 1H - イミダゾール (344 mg、1.67 mmol)、7 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン (0.446 g、1.67 mmol)、2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.67 mL) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.096 g) の1, 2 - ジメトキシエタン (6 mL) 溶液を用いて、この反応を行った。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、3% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) によって精製し、Et<sub>2</sub>Oで磨砕して標題化合物を得た (77 mg、13%)。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.29 (1H、s)、7.35 (1H、d、J 1.4 Hz)、7.50 (1H、t、J 9.1 Hz)、7.92 (1H、s)、8.04~8.08 (1H、m)、8.30 (1H、dd、J 7.0, 2.1 Hz)、8.64 (1H、s)、8.84 (1H、s)、MS (ES<sup>+</sup>) m/z 349 [M+H]<sup>+</sup>。

【0362】

実施例43

7 - [4 - フルオロ - 3 - (ピリジン - 3 - イル)フェニル] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン

a) 3 - [2 - フルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン

2 - ブロモ - 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼンをテトラヒドロフラン (75 mL) およびエタノール (75 mL) に溶解させ、塩化スズ (II) ・ 2水和物を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物を氷冷2 N水酸化ナトリウム溶液 (200 mL) で処理した。得られたスラリーを30分間攪拌し、塩化メチレンで抽出した (200 mLで3回)。合わせた有機相を水 (200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒留去して3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニルアミン (7.92 g、92%) を黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 3.53 (2H、s)、6.53~6.57 (1H、m)、6.8

10

20

30

40

50

3.85 (1H, m)、6.90 (1H, dd, J 9, 9 Hz)。

【0363】

3-プロモ-4-フルオロフェニルアミン (7.92 g, 41.7 mmol)、ジエチル (3-ピリジル) ボラン (6.74 g, 45.9 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.96 g, 0.83 mmol) および炭酸カリウム (17.26 g, 125 mmol) の1, 2-ジメトキシエタン (30 mL) および水 (15 mL) 中混合物を、80 で20時間加熱した。室温まで冷却した後、反応液を酢酸エチル (500 mL) と水 (500 mL) との間で分配した。有機層をブライン (400 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0%から20% EtOAc / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) によって精製して、4-フルオロ-3-(ピリジン-3-イル) フェニルアミン (3.64 g, 46%) を無色油状物として得た。それは静置していると固化して、白色固体となった。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.65 (2H, s)、6.65~6.72 (2H, m)、6.99 (1H, dd, J 9, 9 Hz)、7.33~7.37 (1H, m)、7.84~7.86 (1H, m)、8.58 (1H, d, J 4 Hz)、8.76 (1H, m)。

10

【0364】

4-フルオロ-3-(ピリジン-3-イル) フェニルアミン (3.64 g, 19.3 mmol) の1, 4-ジオキサン (10 mL) 溶液を加温したものを、48%臭化水素酸水溶液 (100 mL) で処理した。得られた懸濁液を冷却して0 としてから、亜硝酸ナトリウム (1.53 g, 22.2 mmol) の水溶液 (水4 mL) を20分間かけて滴下した。0 で2時間攪拌後、臭化銅 (I) (8.31 g, 57.9 mmol) の48%臭化水素酸水溶液 (30 mL) 溶液を冷却 (0 ) したものを反応液に加え、それを0 で10分間攪拌し、50 で20分間加熱した。反応液を冷却して室温とし、氷冷濃アンモニア (500 mL) に投入し、生成物を酢酸エチル (500 mL) で抽出した。有機抽出液を水 (300 mL) およびブライン (300 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して暗色油状物を得た。ドライフラッシュカラムクロマトグラフィー精製 (シリカゲル、10%から30% EtOAc / イソヘキサン) によって、3-(5-プロモ-2-フルオロフェニル) ピリジン (3.1 g, 64%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.09 (1H, dd, J 9, 1 Hz)、7.37~7.40 (1H, m)、7.46~7.51 (1H, m)、7.56~7.59 (1H, m)、7.83~7.86 (1H, m)、8.63~8.65 (1H, m)、8.77~8.79 (1H, m)。

20

30

【0365】

3-(5-プロモ-2-フルオロフェニル) ピリジン (3.1 g, 12.3 mmol)、酢酸カリウム (3.62 g, 36.9 mmol) およびビス (ピナコラト) ジボロン (3.75 g, 14.8 mmol) を1, 4-ジオキサン (40 mL) およびジメチルスルホキシド (0.8 mL) に溶解させ、混合物をN<sub>2</sub> で15分間脱気した。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) 塩化メチレン付加物 (300 mg, 0.37 mmol) を加え、混合物を90 で18時間加熱した。混合物を冷却して室温とし、ジエチルエーテル (200 mL) と1N塩酸 (50 mL) との間で分配した。有機層を廃棄し、水相を4N水酸化ナトリウム溶液を加えることでpH 8に調節し、ジエチルエーテルで抽出した (500 mLで2回)。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、シリカに前吸着させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー精製 (シリカゲル、25% EtOAc / イソヘキサン) によって、3-[2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] ピリジン (2.64 g, 72%) を黄色油状物として得た。それは放置していると結晶化した。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.35 (12H, s)、7.20 (1H, dd, J 10, 8 Hz)、7.35~7.39 (1H, m)、7.81~7.91 (3H, m)、8.61 (1H, dd, J 5, 2 H

40

50

z)、8.82(1H, s)。

【0366】

b) 7-[4-フルオロ-3-(ピリジン-3-イル)フェニル]-3-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

実施例37段階eに記載の方法に従って、2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.51mL)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.019g)の1,2-ジメトキシエタン(2mL)溶液を用いて、3-[2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピリジン(151mg、0.51mmol)を、7-プロモ-3-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン(0.09g、0.34mmol)にカップリングさせた。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、2.5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )によって精製し、 $\text{Et}_2\text{O}$ で磨砕して標題化合物を得た(54mg、45%)。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 7.38~7.47(2H, m)、7.94~7.97(1H, m)、8.08~8.12(1H, m)、8.24(1H, dd、J 7.0, 2.3Hz)、8.62(1H, s)、8.69(1H, dd、J 4.8, 1.6Hz)、8.82(1H, s)、8.88(1H, s)、MS( $\text{ES}^+$ ) m/z 359、360。

【0367】

実施例44

7-[4-フルオロ-3-(5-フルオロピリジン-2-イル)フェニル]-3-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

a) 4-フルオロ-3-(5-フルオロピリジン-2-イル)フェニルボロン酸

2-プロモ-5-フルオロピリジン(1.88g、10.7mmol)、2-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン(3.13g、11.6mmol)およびリン酸カリウム(8.2g、38.6mmol)の1,4-ジオキサン(40mL)中脱気混合物に、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)塩化メチレン付加物(189mg)を加え、混合物を90℃で24時間撹拌した。反応液を冷却して室温とし、水(100mL)に投入し、酢酸エチルで抽出した(50mLで4回)。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去して乾固させた。クロマトグラフィー精製(シリカゲル、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )およびそれに続くイソヘキサンからの結晶化によって、5-フルオロ-2-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)ピリジンを得た(1.23g、44%)。MS( $\text{ES}^+$ ) m/z 237。

【0368】

5-フルオロ-2-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)ピリジン(1.23g)のエタノール(70mL)および塩化メチレン(30mL)溶液に、酸化白金(IV)(150mg)を加え、混合物を約0.31MPa(45psi)の水素雰囲気下にパールの水素化装置で1時間振盪した。濾過および濾液の溶媒留去によって、4-フルオロ-3-(5-フルオロピリジン-2-イル)フェニルアミンを得た。MS( $\text{ES}^+$ ) m/z 207。

【0369】

4-フルオロ-3-(5-フルオロピリジン-2-イル)フェニルアミン(1.2g)を1,4-ジオキサン(4mL)および48%臭化水素酸水溶液(30mL)に溶解させた。溶液を冷却して0℃とした。内部温度を4℃以下に維持するために撹拌しながら、亜硝酸ナトリウム(478mg)の水溶液(水6mL)を滴下した。混合物を、4℃でさらに1時間経過させた。臭化銅(I)(2.58g)の48%臭化水素酸水溶液(10mL)溶液をゆっくり加えて、反応温度を5℃以下に保持した。得られた混合物を5~10℃で1時間、室温で0.5時間撹拌し、50℃で0.5時間加熱した。混合物を冷却して4℃とし、4N水酸化ナトリウム水溶液(106mL)を加え、次に30%水酸化アンモニウム水溶液(40mL)を加えることで塩基性とした。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機

相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去して乾固させた。残留物についてクロマトグラフィー（シリカゲル、70%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / イソヘキサン）を行って、2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - フルオロピリジンを得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO) 8.74 (1H, dd, J 2, 1 Hz), 8.05 (1H, dd, J 7, 3 Hz), 7.90 (2H, m), 7.69 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J 11, 9 Hz), MS (ES<sup>+</sup>) m/z 270, 272。

#### 【0370】

2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - フルオロピリジン (0.94 g, 3.48 mmol) およびビス (ネオペンチルグリコラト) ジボロン (0.943 g) の1, 4 - ジオキサン (12 mL) およびジメチルスルホキシド (1.5 mL) 溶液に、酢酸カリウム (0.725 g) およびジクロロ [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) 塩化メチレン付加物 (100 mg) を加えた。混合物を窒素で脱気し、85 °で15時間撹拌した。冷却して室温として、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (32 mL) を加え、混合物を20分間撹拌した。ジエチルエーテルを加え、水相を分液し、ジエチルエーテルで洗浄した。有機抽出液を水で洗浄し、合わせた水相を濾過し、2 N 塩酸水溶液 (18 mL) を加えることでpH 5の酸性とした。得られた白色固体を濾取し、水で洗浄し、真空乾燥して4 - フルオロ - 3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) フェニルボロン酸を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 8.73 (1H, dd, J 2および1), 8.33 (1H, dd, J 9および2), 8.17 (2H, s), 7.87 (3H, m), 7.31 (1H, dd, J 12および8)。

#### 【0371】

b) 7 - [4 - フルオロ - 3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン

実施例37段階eに記載の方法に従って、2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.26 mL) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.010 g) の1, 2 - ジメトキシエタン (2 mL) 溶液を用いて、4 - フルオロ - 3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) フェニルボロン酸 (61 mg, 0.25 mmol) を7 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン (0.046 g, 0.17 mmol) にカップリングさせた。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、2.5%  $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）によって精製し、 $\text{Et}_2\text{O}$ で磨砕して標題化合物を得た (23 mg, 35%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.39 (1H, dd, J 8.8, 10.8 Hz), 7.51 ~ 7.56 (1H, m), 8.89 ~ 7.94 (1H, m), 8.14 ~ 8.17 (1H, m), 8.63 (1H, d, J 2.7 Hz), 8.66 (1H, s), 8.74 (1H, dd, J 7.4, 2.3 Hz), 8.83 (1H, s), MS (ES<sup>+</sup>) m/z 378 [M + H]<sup>+</sup>。

#### 【0372】

##### 実施例45

7 - [3 - (ピロール - 1 - イル) フェニル] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン

a) 3 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) フェニルアミン

実施例6段階bと同様にして、3 - アミノフェニルボロン酸 (290 mg, 1.87 mmol) および7 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン (250 mg, 0.93 mmol) の混合物を用いて、この反応を行った。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、35%  $\text{EtOAc} / \text{イソヘキサン}$ ）によって精製して、標題化合物105 mg (41%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.87 (2H, br s), 6.80 (1H, ddd, J 7.9, 2.4, 0.8 Hz), 7.34 (1H, t, J 7.9 Hz), 7.46 ~ 7.43 (2H, m), 8.57 (1H, s), 8.77 (1H, s), MS (ES<sup>+</sup>) m/z 280 [M + H]<sup>+</sup>。



## 【 0 3 7 3 】

b) 7 - [ 3 - ( ピロール - 1 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン

3 - ( 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ) フェニルアミンおよび 2 , 5 - ジメトキシテトラヒドロフランの酢酸中混合物を、130 で 20 分間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、10 % Et<sub>2</sub>O / イソヘキサン ) によって精製して、標題化合物 40 mg ( 62 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 6.41 ( 2 H、t、J 2.2 Hz )、7.18 ( 2 H、t、J 2.2 Hz )、7.51 ( 1 H、ddd、J 8.3, 2.5, 1.1 Hz )、7.62 ( 1 H、t、J 8.3 Hz )、7.92 ( 1 H、dt、J 8.8, 1.1 Hz )、8.21 ( 1 H、t、J 2.2 Hz )、8.66 ( 1 H、s )、8.81 ( 1 H、s )、MS ( ES<sup>+</sup> ) m/z 330 [ M + H ]<sup>+</sup>。

10

## 【 0 3 7 4 】

## 実施例 46

7 - [ 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン

a) 7 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン

3 - ( 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ) フェニルアミン ( 750 mg、2.69 mmol ) の 1,4 - ジオキサン ( 15 mL ) および 48 % HBr ( 6 mL ) 溶液を冷却して 0 とし、亜硝酸ナトリウム ( 204 mg、2.96 mmol ) を、水溶液 ( 水 2 mL ) として少量ずつ加えた。混合物を 4 で 1 時間攪拌し、温度を 4 以下に維持しながら臭化銅 ( I ) の 48 % HBr 溶液を加えた。最後に、溶液を 5 ~ 10 で 1 時間攪拌し、昇温させて室温とした。反応混合物に、4 N NaOH ( 30 mL ) と次に 30 % アンモニア水 ( 15 mL ) を加えた。得られた混合物を塩化メチレンで抽出し ( 25 mL で 3 回 )、有機抽出液を合わせ、MgSO<sub>4</sub> で脱水し、減圧下に濃縮した。残留物をクロマトグラフィー ( シリカゲル、10 % EtOAc / イソヘキサン、次に 20 % Et<sub>2</sub>O / イソヘキサン ) によって精製して、標題化合物 193 mg ( 21 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 360 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 7.44 ( 1 H、t、J 8.1 Hz )、7.61 ( 1 H、d、J 8.1 Hz )、8.01 ( 1 H、d、J 8.1 Hz )、8.30 ( 1 H、s )、8.61 ( 1 H、s )、8.81 ( 1 H、s )、MS ( ES<sup>+</sup> ) m/z 343、345。

20

30

## 【 0 3 7 5 】

b) 7 - ( ピリジン - 4 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン 7 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン ( 21 mg、0.06 mmol )、

4 - ピリジルボロン酸 ( 11 mg、0.09 mmol ) および 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0.09 mL ) の 1,2 - ジメトキシエタン ( 1.5 mL ) 中混合物を、窒素気流で 10 分間脱気した。テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 4 mg、0.003 mmol ) を加え、混合物を窒素下に 65 で 12 時間攪拌した。室温まで放冷後、混合物を酢酸エチルで希釈し、水 ( 20 mL ) と酢酸エチル ( 30 mL ) との間で分配した。有機抽出液を脱水し ( MgSO<sub>4</sub> )、減圧下に溶媒留去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、5 % MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) によって精製し、ジエチルエーテルで磨砕して標題化合物 9.2 mg ( 44 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 7.58 ( 2 H、m )、7.70 ( 1 H、t、J 7.3 Hz )、7.74 ~ 7.77 ( 1 H、m )、8.13 ( 1 H、dt、J 7.3, 1.6 Hz )、8.39 ( 1 H、t、J 1.6 Hz )、8.68 ( 1 H、s )、8.72 ( 2 H、m )、8.83 ( 1 H、s )、MS ( ES<sup>+</sup> ) m/z 342 [ M + H ]<sup>+</sup>。

40

## 【 0 3 7 6 】

50

## 実施例 4 7

7 - [ 3 - ( チアゾール - 2 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン

7 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン ( 0 . 2 g 、 0 . 5 8 m m o l ) 、 2 - トリブチルスタニルチアゾール ( 0 . 4 4 g 、 1 . 1 7 m m o l ) およびテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 6 7 m g 、 0 . 0 6 m m o l ) の T H F ( 2 m L ) 中混合物を、N<sub>2</sub> 気流で 1 0 分間脱気し、6 5 ° で 1 2 時間攪拌した。室温まで放冷後、混合物を減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、2 5 % E t O A c / イソヘキサン ) によって精製し、E t<sub>2</sub> O で磨砕して標題化合物 6 4 m g ( 3 2 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 6 0 M H z 、 C D C l<sub>3</sub> ) 7 . 4 2 ( 1 H 、 d 、 J 3 . 2 H z ) 、 7 . 6 5 ( 1 H 、 t 、 J 7 . 9 H z ) 、 7 . 9 4 ( 1 H 、 d 、 J 3 . 2 H z ) 、 8 . 0 4 ( 1 H 、 d q 、 J 7 . 9 , 1 . 0 H z ) 、 8 . 0 6 ( 1 H 、 d q 、 J 7 . 9 , 1 . 0 H z ) 、 8 . 7 1 ( 1 H 、 s ) 、 8 . 7 6 ( 1 H 、 t 、 J 1 . 6 H z ) 、 8 . 8 6 ( 1 H 、 s ) 、 M S ( E S<sup>+</sup> ) m / z 3 4 8 [ M + H ]<sup>+</sup>。

【 0 3 7 7 】

## 実施例 4 8

7 - [ 3 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン

a ) 7 - [ 3 - ( 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボリナン - 2 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン

7 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン ( 0 . 3 8 0 g 、 1 . 1 1 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 5 0 m L ) 溶液を、排気および窒素再充填を 3 回行うことで脱気し、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 ( I I ) 塩化メチレン付加物 ( 0 . 0 4 5 g 、 0 . 0 5 5 m m o l ) 、酢酸カリウム ( 0 . 3 2 6 g 、 3 . 3 2 m m o l ) およびビス ( ネオペンチルグリコラト ) ジボロン ( 0 . 2 5 3 g 、 1 . 1 2 m m o l ) を加えた。混合物を再度脱気してから、還流温度で 1 2 時間加熱した。混合物を水 ( 1 5 m L ) とジエチルエーテル ( 1 5 m L ) との間で分配した。水層をジエチルエーテルで洗浄し ( 1 5 m L で 3 回 ) 、有機抽出液を合わせ、脱水し ( M g S O<sub>4</sub> ) 、減圧下に濃縮して標題化合物 4 2 1 m g ( 定量的 ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、 C D C l<sub>3</sub> ) 1 . 0 6 ( 6 H 、 s ) 、 3 . 8 2 ( 4 H 、 s ) 、 7 . 5 5 ( 1 H 、 t 、 J 7 . 7 H z ) 、 7 . 9 1 ( 1 H 、 d t 、 J 7 . 7 , 1 . 2 H z ) 、 8 . 1 9 ( 1 H 、 d q 、 J 7 . 7 , 1 . 2 H z ) 、 8 . 4 4 ( 1 H 、 s ) 、 8 . 6 4 ( 1 H 、 s ) 、 8 . 8 1 ( 1 H 、 s ) 、 M S ( E S<sup>+</sup> ) m / z 3 0 9 。

【 0 3 7 8 】

b ) 7 - [ 3 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾール [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン

7 - [ 3 - ( 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボリナン - 2 - イル ) フェニル ] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン ( 0 . 2 g 、 0 . 5 3 m m o l ) を、1 , 2 - ジメトキシエタン ( 2 m L ) 、2 - ブロモ - 5 - フルオロピリジン ( 9 4 m g 、 0 . 5 3 m m o l ) および 2 N N a<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> ( 0 . 5 3 m L ) に加えた。混合物を窒素気流で 1 0 分間脱気し、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 3 1 m g 、 0 . 0 2 7 m m o l ) を加え、混合物を 8 0 ° で 6 時間加熱した。混合物を冷却して室温とし、水 ( 1 5 m L ) と酢酸エチル ( 1 5 m L ) との間で分配した。有機抽出液を N a O H ( 1 5 m L ) で洗浄し、脱水し ( M g S O<sub>4</sub> ) 、減圧下に溶媒留去した。残留物をクロマトグラフィー ( シリカゲル、3 % M e O H / C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ) によって精製し、ジエチルエーテルで磨砕して標題化合物 5 3 m g ( 2 8 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、 C D C l<sub>3</sub> ) 7 . 5 1 ~ 7 . 5 6 ( 1 H 、 m ) 、 7 . 6 7 ( 1 H 、 t 、 J 7 . 7 H z ) 、 7 . 8 3 ( 1 H 、 d d 、 J 9 . 2 , 4 . 1 H z ) 、

8.03 (1H, dq, J 7.7, 1.0 Hz), 8.14 (1H, dq, J 7.7, 1.0 Hz), 8.60 (1H, d, J 3.1 Hz), 8.70 (1H, s), 8.72 (1H, t, J 1.6 Hz), 8.84 (1H, s), MS (ES<sup>+</sup>) m/z 360 [M + H]<sup>+</sup>。

【0379】

#### 実施例 49

#### 7 - [4 - フルオロ - 3 - (ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン

ピラゾール (6.8 g, 100 mmol) 溶液を、N, N - ジメチルホルムアミド (80 mL) 中で形成し、冷却して 0 とした。水素発生が止まるまで、十分な水素化ナトリウム (4.36 g, 182 mmol) を加えた。温度を 0 に維持しながら、3, 4 - ジフルオロニトロベンゼン (10 mL, 95 mmol) を滴下した。混合物を室温で 18 時間攪拌した。混合物を水 (1 リットル) に加え、得られた黄色沈殿を濾過し、吸引によって乾燥した。塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでのクロマトグラフィーによってフィルターを精製し、次に塩化メチレン / イソヘキサンからの再結晶を行って、1 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) - 1H - ピラゾールを黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.57 (1H, dd, J 3, 2 Hz), 7.82 (1H, d, J 2 Hz), 8.14 ~ 8.20 (3H, m), 8.25 ~ 8.30 (1H, m)。

【0380】

1 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) - 1H - ピラゾール (3 g, 14.5 mmol) および酸化白金 (IV) (100 mg) のエタノール (100 mL) および酢酸エチル (100 mL) 溶を、約 0.28 MPa (40 psi) 水素下に 30 分間還元し、次に濾過し、溶媒除去して 5 - フルオロ - 4 - (ピラゾール - 1 - イル) フェニルアミンを無色油状物として得た。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 178 [M + H]<sup>+</sup>。

【0381】

5 - フルオロ - 4 - (ピラゾール - 1 - イル) フェニルアミン (2.56 g, 14.5 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、三臭化ピリジニウム (5.09 g, 15.9 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を滴下した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、ジエチルエーテル (250 mL) で希釈した。さらに 30 分間攪拌後、沈殿を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した (50 mL で 2 回)。白色固体を水 (200 mL) に溶解させ、酢酸エチルで抽出した (100 mL で 3 回)。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を除去して橙赤色油状物を得た。クロマトグラフィー精製 (シリカゲル, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) によって、2 - ブロモ - 5 - フルオロ - 4 - (ピラゾール - 1 - イル) フェニルアミンを白色固体として得た。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 256 および 258 [M + H]<sup>+</sup>。

【0382】

2 - ブロモ - 5 - フルオロ - 4 - (ピラゾール - 1 - イル) フェニルアミン (1.94 g, 7.58 mmol) 溶液を、硫酸 (50%, 40 mL) 中で形成し、冷却して 0 とした。内部温度を < 5 に維持しながら、亜硝酸ナトリウム (732 mg, 10.6 mmol) を、水溶液 (水 5 mL) として滴下した。混合物を 0 で 1 時間攪拌した。エタノール (5 mL) および硫酸鉄・7 水和物 (1.05 g, 3.79 mmol) を加え、混合物を昇温させて室温とし、2 時間経過させた。混合物を冷却して 0 とし、水酸化ナトリウム溶液 (4 N) で中和し、酢酸エチルで抽出した (50 mL で 4 回)。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を除去して橙赤色油状物を得た。塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでのクロマトグラフィー精製によって、1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾールを橙赤色固体として得た。(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.49 (1H, dd, J 3, 2 Hz), 7.12 (1H, dd, J 11, 9 Hz), 7.34 ~ 7.39 (1H, m), 7.75 (1H, d, J 2 Hz), 8.02 (1H, t, J 3 Hz), 8.13 (1H, dd, J 7, 2 Hz)。

## 【0383】

1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール (1 g、4.15 mmol) およびビス (ネオペンチルグリコラト) ジボロン (1.03 g、4.56 mmol) の脱気溶液を、ジメチルスルホキシド (0.4 mL) を含む 1, 4 - ジオキサン (20 mL) 中で形成した。酢酸カリウム (815 mg、8.3 mmol) およびジクロロ [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) 塩化メチレン付加物 (60 mg、0.1 mmol) を加え、混合物を 80 °C で 18 時間撹拌した。反応液を放冷して室温とし、溶媒を減圧下に除去した。残留物を 2 N 水酸化ナトリウム溶液 (50 mL) に溶解させ、濾過した。濾液をジエチルエーテルで洗浄し (50 mL で 3 回)、冷却して 0 °C とし、濃塩酸で中和した。得られた沈殿を濾過し、5 酸化リンで脱水して、1 - [5 - (5, 5 - ジメチル - [1, 3, 2] ジオキサボリナン - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル] - 1H - ピラゾールを白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 0.96 (6H、s)、3.78 (4H、s)、6.57 (1H、t、J 2 Hz)、7.44 (1H、dd、J 12, 8 Hz)、7.67 ~ 7.71 (1H、m)、7.79 (1H、d、J 2 Hz)、8.08 (1H、dd、J 9, 2 Hz)、8.21 (1H、t、J 3 Hz)。

10

## 【0384】

実施例 3 段階 f の最終段落に記載の方法に従って、7 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン を、1 - [5 - (5, 5 - ジメチル - [1, 3, 2] ジオキサボリナン - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル] - 1H - ピラゾールとカップリングさせて、標題化合物 41 mg (39%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 6.63 (1H、t、J 2.1 Hz)、7.74 (1H、dd、J 8.7, 11.2 Hz)、8.23 (1H、ddd、J 2.1, 4.2, 8.7 Hz)、8.31 (1H、t、J 2.8 Hz)、8.71 (1H、dd、J 2.5, 7.7 Hz)、9.00 (1H、s)、9.41 (1H、s)、MS (ES<sup>+</sup>) m/z 349 [M + H]<sup>+</sup>。

20

## 【0385】

## 実施例 50

7 - [4 - フルオロ - 3 - ([1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン

30

実施例 49 と同様にして、1H - [1, 2, 4] トリアゾール (6.91 g、100 mmol) を水素化ナトリウム (4.3 g、180 mmol) と反応させ、次に 3, 4 - ジフルオロニトロベンゼン (10 mL、95 mmol) と反応させて、1 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) - 1H - [1, 2, 4] トリアゾールを黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.19 ~ 8.28 (4H、m)、8.85 (1H、d、J 3 Hz)。

## 【0386】

実施例 49 の方法を用いて、1 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール (3 g、14 mmol) を還元して、5 - フルオロ - 4 - ([1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル) フェニルアミンを白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 3.99 (2H、s)、6.51 ~ 6.56 (2H、m)、7.50 (1H、t、J 9 Hz)、8.07 (1H、s)、8.45 (1H、d、J 3 Hz)。

40

## 【0387】

実施例 49 の方法を用いて、5 - フルオロ - 4 - ([1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル) フェニルアミン (2.2 g、12 mmol) を臭素化して、2 - ブロモ - 5 - フルオロ - 4 - ([1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル) フェニルアミンを白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 4.40 (2H、br s)、6.65 (1H、d、J 12 Hz)、7.86 (1H、d、J 7 Hz)、8.08 (1H、s)、8.47 (1H、d、J 3 Hz)。

50

## 【0388】

実施例49の方法を用いて、2-ブロモ-5-フルオロ-4-([1,2,4]トリアゾール-1-イル)フェニルアミン(1.35g、5.24mmol)を脱アミノ化して、1-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾールを褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.19(1H、dd、J 11, 9Hz)、7.46~7.50(1H、m)、8.11~8.13(2H、m)、8.69(1H、d、J 3Hz)。

## 【0389】

実施例49の方法を用いて、1-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール(1.1g、4.5mmol)をビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン(1.13g、5.0mmol)と反応させて、4-フルオロ-3-([1,2,4]トリアゾール-1-イル)フェニルボロン酸を白色固体として得た。MS(ES<sup>+</sup>) m/z 208 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【0390】

実施例3段階fの最終段落に記載の方法に従って、7-ブロモ-3-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジンを、4-フルオロ-3-([1,2,4]トリアゾール-1-イル)フェニルボロン酸とカップリングさせて、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR(360MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.82(1H、dd、J 8.7, 10.5Hz)、8.34~8.39(1H、m)、8.39(1H、s)、8.71(1H、dd、J 2.4, 7.4Hz)、9.02(1H、s)、9.13(1H、d、J 2.4Hz)、MS(ES<sup>+</sup>) m/z 350 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0391】

## 実施例51

7-[4-フルオロ-3-(オキサゾール-2-イル)フェニル]-3-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン

トリフルオロメタンスルホン酸2-フルオロ-5-(3-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル)フェニルエステル(45mg、0.104mmol)、2-(トリブチルスタニル)オキサゾール(70mg、0.196mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(30mg、0.026mmol)およびヨウ化銅(I)(15mg、0.079mmol)の1,4-ジオキサン(4mL)溶液を、スミス・シンセサイザー(Smith Synthesizer)マイクロ波装置を用いて170℃で30分間加熱した。混合物を減圧下に溶媒留去し、残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、8%Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)によって精製し、次にジエチルエーテルで磨砕して標題化合物13mg(35%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(360MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.37(1H、s)、7.42(1H、dd、J 8.7, 10.2Hz)、7.85(1H、s)、8.19(1H、ddd、J 8.8, 4.6, 2.4Hz)、8.66(1H、s)、8.82(1H、dd、J 9.1, 2.4Hz)、8.86(1H、s)、MS(ES<sup>+</sup>) m/z 350。

30

## 【0392】

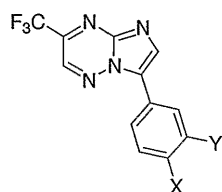
## 実施例52~77

以下の実施例化合物を、下記に示した手順によって製造した。

40

## 【0393】

## 【表1】



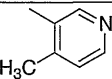




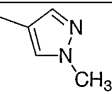

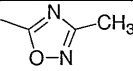
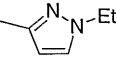
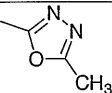

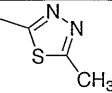


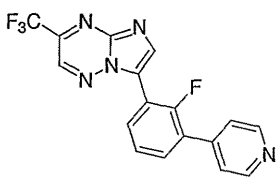
実施例	X	Y	手順
52	H		実施例 36
53	H		実施例 36
54	F		実施例 36
55	F		実施例 9, 段階 d
56	F		実施例 9, 段階 d
57	F		実施例 36
58	F		実施例 6, 段階 e
59	F		実施例 6, 段階 e
60	F		実施例 6, 段階 e
61	F		実施例 51
62	H		実施例 46, 段階 b

10

20

30

63	H		実施例 46, 段階 b
64	H		実施例 46, 段階 b
65	H		実施例 46, 段階 b
66	H		実施例 47
67	H		実施例 47
68	H		実施例 48, 段階 b
69	H		実施例 48, 段階 b
70	F		実施例 48, 段階 b
71	H		Example 37, 段階 e
72	H		Example 37, 段階 e
73	H		実施例 37, 段階 e
74	H		実施例 37, 段階 e
75	H		実施例 37, 段階 e
76	H		実施例 37, 段階 e

実施例		手順
77		実施例 19

【 0 3 9 4 】

実施例 7 8 ~ 1 0 1

トリフルオロメタンスルホン酸 2 - フルオロ - 5 - ( 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ) フェニルエステルまたは 7 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 3 - トリフルオロメチルイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジンを、実施例 4 6 と同様にして、下記の実施例化合物を製造した。

【 0 3 9 5 】

【表 2】

実施例	名称	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )
78	7-(2'-メトキシビフェニル-3-イル)-3-トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2-b] [1, 2, 4] トリアジン	3.79 (3H, s), 7.08 (1H, t, <i>J</i> 7.4 Hz), 7.17 (1H, d, <i>J</i> 8.2 Hz), 7.37-7.42 (2H, m), 7.58-7.65 (2H, m), 8.14 (1H, d, <i>J</i> 7.6 Hz), 8.31 (1H, s), 8.93 (1H, s), 9.32 (1H, s).
79	1-[3'-(3-トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2-b] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル)-ビフェニル-3-イル] エタノン	2.68 (3H, s), 7.69 (1H, t, <i>J</i> 8 Hz), 7.74 (1H, t, <i>J</i> 7.6 Hz), 7.86 (1H, d, <i>J</i> 7.6 Hz), 8.00-8.05 (2H, m), 8.24-8.27 (2H, m), 8.51 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.34 (1H, s).
80	3'-(3-トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2-b] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) ビフェニル-4-カルボアルデヒド	7.75 (1H, t, <i>J</i> 7.8 Hz), 7.89 (1H, d, <i>J</i> 8.0 Hz), 8.01-8.07 (4H, m), 8.29 (1H, d, <i>J</i> 7.8 Hz), 8.56 (1H, s), 9.03 (1H, s), 9.35 (1H, s).
81	7-(2-フルオロ-3', 4'-ジメトキシ-ビフェニル-5-イル)-3-トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2-b] [1, 2, 4] トリアジン	3.83 (6H, s), 7.11 (1H, d, <i>J</i> 8.6 Hz), 7.17-7.19 (2H, m), 7.54 (1H, dd, <i>J</i> 10.4, 8.8 Hz), 8.19-8.22 (1H, m), 8.32-8.35 (1H, m), 8.97 (1H, s), 9.34 (1H, s).

10

20



82	1-[2'-フルオロ-5'-(3-トリフルオロメチル-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル)-ビフェニル-3-イル]エタノン	2.55 (3H, s), 7.62 (1H, dd, $J$ 10.4, 8.8 Hz), 7.71 (1H, t, $J$ 7.6 Hz), 7.91 (1H, d, $J$ 7.6 Hz), 8.06 (1H, d, $J$ 7.8 Hz), 8.17 (1H, s), 8.29-8.32 (1H, m), 8.39-8.41 (1H, m), 8.99 (1H, s), 9.14 (1H, s).
83	3-[2'-フルオロ-5'-(3-トリフルオロメチル-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル)-ビフェニル-3-イル]アクリル酸	6.64 (1H, d, $J$ 16 Hz), 7.55-7.63 (2H, m), 7.63-7.72 (2H, m), 7.79 (1H, d, $J$ 7.7 Hz), 7.93 (1H, s), 8.28-8.32 (1H, m), 8.36-8.40 (1H, m), 8.98 (1H, s), 9.33 (1H, s).
84	2'-フルオロ-5'-(3-トリフルオロメチル-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル)-ビフェニル-4-カルボアルデヒド	7.63 (1H, dd, $J$ 10.2, 8.8 Hz), 7.89 (2H, d, $J$ 7.4 Hz), 8.07 (2H, d, $J$ 7.4 Hz), 8.29-8.35 (1H, m), 8.39-8.44 (1H, m), 8.99 (1H, s), 9.34 (1H, s).
85	2'-フルオロ-5'-(3-トリフルオロメチル-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル)-ビフェニル-3-イルアミン	6.79 (1H, d, $J$ 7.4 Hz), 6.90 (1H, d, $J$ 7.4 Hz), 7.00 (1H, s), 7.25 (1H, t, $J$ 7.4 Hz), 7.54 (1H, dd, $J$ 10.2, 8.8 Hz), 8.20-8.25 (1H, m), 8.30-8.35 (1H, m), 8.94 (1H, s), 9.32 (1H, s).
86	N-[3'-(3-トリフルオロメチル-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル)-ビフェニル-3-イル]アセトアミド	2.10 (3H, s), 7.40-7.50 (2H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.15-8.22 (1H, m), 8.43 (1H, s), 8.98 (1H, s), 9.32 (1H, s).
87	3'-(3-トリフルオロメチル-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル)-ビフェニル-2-カルボアルデヒド	7.55-7.90 (5H, m), 7.98 (1H, d, $J$ 7.1 Hz), 8.31-8.33 (2H, m), 8.98 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.97 (1H, s).
88	[3-(3-トリフルオロメチル-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル)-ビフェニル-4-イル]-メタノール	4.57 (2H, s), 7.46 (2H, d, 8 Hz), 7.65-7.85 (4H, m), 8.18 (1H, d, $J$ 7.8 Hz), 8.47 (1H, s), 9.00 (1H, s), 9.34 (1H, s).

10

20

30

89	1-[3'-(3-トリフルオロメチル-イミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-ビフェニル-4-イル]エタノン	2.55 (3H, s), 7.74 (1H, t, <i>J</i> 7.8 Hz), 7.87 (1H, d, <i>J</i> 7.8 Hz), 7.94 (2H, d, <i>J</i> 8.3 Hz), 8.06 (2H, d, <i>J</i> 8.3 Hz), 8.27 (1H, d, <i>J</i> 7.8 Hz), 8.54 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.34 (1H, s).
90	3-[3-(3-トリフルオロメチル-イミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-フェニル]チオフェン-2-カルボアルデヒド	7.52 (1H, d, <i>J</i> 5.0 Hz), 7.74-7.78 (2H, m), 8.21 (1H, d, <i>J</i> 5.0 Hz), 8.30-8.35 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.32 (1H, s), 9.89 (1H, s).
91	3'-(3-トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)ビフェニル-4-カルボニトリル	7.75 (1H, t, <i>J</i> 7.8 Hz), 7.87 (1H, d, <i>J</i> 7.8 Hz), 7.98 (4H, s), 8.29 (1H, d, <i>J</i> 7.8 Hz), 8.52 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.34 (1H, s).
92	7-[3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-フルオロフェニル]-3-トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジン	2.30 (6H, s), 7.51 (1H, d, <i>J</i> 7.8 Hz), 7.70 (1H, t, <i>J</i> 7.8 Hz), 8.15-8.25 (2H, m), 8.93 (1H, s), 9.31 (1H, s).
93	7-[3-(3-メトキシピリダジン-5-イル)-フェニル]-3-トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジン	4.11 (3H, s), 7.66 (1H, s), 7.79 (1H, t, <i>J</i> 8 Hz), 8.04 (1H, d, <i>J</i> 8 Hz), 8.43 (1H, d, <i>J</i> 8 Hz), 8.66 (1H, s), 9.10 (1H, s), 9.40 (1H, s), 9.44 (1H, s).
94	7-(2-フルオロ-4'-メトキシビフェニル-5-イル)-3-トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジン	3.83 (3H, s), 7.10 (2H, d, <i>J</i> 8.7 Hz), 7.50 (1H, dd, <i>J</i> 8.8, 10.4 Hz), 7.58 (2H, d, <i>J</i> 8.7 Hz), 8.17-8.22 (1H, m), 8.30-8.33 (1H, m), 8.95 (1H, s), 9.32 (1H, s).
95	7-[4-フルオロ-3-(フル-2-イル)フェニル]-3-トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジン	6.70-6.74 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.58 (1H, dd, <i>J</i> 8.8, 10.4 Hz), 7.90 (1H, d, <i>J</i> 1.2 Hz), 8.10-8.20 (1H, m), 8.64-8.66 (1H, m), 8.95 (1H, s), 9.37 (1H, s).

10

20

30

96	7-(2-フルオロ-4'-メチルチオビフェニル-5-イル)-3-トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジン	2.55 (3H, s), 7.40 (2H, d, <i>J</i> 8.4 Hz), 7.55 (1H, dd, <i>J</i> 8.8, 10.4 Hz), 7.59 (2H, d, <i>J</i> 8.4 Hz), 8.22-8.25 (1H, m), 8.32-8.35 (1H, m), 8.96 (1H, s), 9.32 (1H, s).
97	7-(2-フルオロ-2'-メトキシビフェニル-5-イル)-3-トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジン	3.77 (3H, s), 7.09 (1H, t, <i>J</i> 7.4 Hz), 7.16 (1H, d, <i>J</i> 7.4 Hz), 7.33 (1H, d, <i>J</i> 7.4 Hz), 7.40-7.53 (2H, m), 8.15-8.30 (2H, m), 8.92 (1H, s), 9.30 (1H, s).
98	1-[5-[2-フルオロ-5-(3-トリフルオロメチル-イミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-フェニル]チエン-2-イル]エタノン	2.55 (3H, s), 7.65 (1H, dd, <i>J</i> 8.8, 10.4 Hz), 7.81 (1H, d, <i>J</i> 4.8 Hz), 8.03 (1H, d, <i>J</i> 4.8 Hz), 8.28-8.35 (1H, m), 8.65-8.70 (1H, m), 9.00 (1H, s), 9.38 (1H, s).
99	7-(2, 4'-ジフルオロビフェニル-5-イル)-3-トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジン	7.37 (2H, t, <i>J</i> 8.8 Hz), 7.57 (1H, dd, <i>J</i> 8.8, 10.4 Hz), 7.60-7.75 (2H, m), 8.24-8.28 (1H, m), 8.30-8.35 (1H, m), 8.96 (1H, s), 9.32 (1H, s).
100	2'-フルオロ-5'-(3-トリフルオロメチル-イミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-ビフェニル-4-オール	6.91 (2H, d, <i>J</i> 8.7 Hz), 7.48 (2H, d, <i>J</i> 8.7 Hz), 7.50 (1H, dd, <i>J</i> 8.8, 10.4 Hz), 8.17-8.22 (1H, m), 8.30-8.33 (1H, m), 8.95 (1H, s), 9.32 (1H, s), 9.81 (1H, s).
101	7-(3'-ニトロビフェニル-3-イル)-3-トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジン	7.77 (1H, t, <i>J</i> 7.8 Hz), 7.84 (1H, t, <i>J</i> 7.8, 10.4 Hz), 7.91 (1H, d, <i>J</i> 7.8 Hz), 8.25-8.35 (3H, m), 8.56 (2H, m), 9.04 (1H, s), 9.35 (1H, s).

10

20

30

## フロントページの続き

- (74)代理人 100124855  
弁理士 坪倉 道明
- (72)発明者 ベツタテイ, ミケーラ  
イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク  
・ロード、ターリングス・パーク
- (72)発明者 ブラートン, ピーター  
イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク  
・ロード、ターリングス・パーク
- (72)発明者 カーリング, ウィリアム・ロバート  
イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク  
・ロード、ターリングス・パーク
- (72)発明者 チエインバーズ, マーク・スチュワート  
イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク  
・ロード、ターリングス・パーク
- (72)発明者 ハレット, デイビッド・ジエイムズ  
イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク  
・ロード、ターリングス・パーク
- (72)発明者 ジエニングス, アンドリユー  
イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク  
・ロード、ターリングス・パーク
- (72)発明者 ルイス, リチャード・トーマス  
イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク  
・ロード、ターリングス・パーク
- (72)発明者 ラツセル, マイケル・ジェフリー・ニール  
イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク  
・ロード、ターリングス・パーク
- (72)発明者 ストリート, レスリー・ジョージフ  
イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク  
・ロード、ターリングス・パーク
- (72)発明者 セケレシユ, ヘレン・ジエーン  
イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク  
・ロード、ターリングス・パーク
- (72)発明者 パン・ニール, モニク・ボデイル  
イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク  
・ロード、ターリングス・パーク

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 米国特許第03422194 (US, A)  
国際公開第99/038868 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D 487/04  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)