

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-523933

(P2021-523933A)

(43) 公表日 令和3年9月9日(2021.9.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 7 Z	4 C O 5 O
C07D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 4	4 C O 6 5
C07D 498/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 7 2
A61K 31/4985 (2006.01)	C O 7 D 498/04 1 O 5	4 C O 8 6
A61P 1/16 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 103 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2021-506390 (P2021-506390)	(71) 出願人	520406669
(86) (22) 出願日	平成31年4月22日 (2019. 4. 22)		バージニア・テック・インテレクチュアル
(85) 翻訳文提出日	令和2年12月16日 (2020. 12. 16)		・プロパティーズ・インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2019/028555		VIRGINIA TECH INTEL
(87) 国際公開番号	W02019/204816		LECTUAL PROPERTIES,
(87) 国際公開日	令和1年10月24日 (2019. 10. 24)		INC.
(31) 優先権主張番号	62/660, 880		アメリカ合衆国24060バージニア州ブ
(32) 優先日	平成30年4月20日 (2018. 4. 20)		ラックスバーグ、クラフト・ドライブ17
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		00番、スウィート2250
		(74) 代理人	100145403
			弁理士 山尾 憲人
		(74) 代理人	100150500
			弁理士 森本 靖
		(74) 代理人	100176474
			弁理士 秋山 信彦
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ミトコンドリア脱共役剤として有用なイミダゾピリジン

(57) 【要約】

本開示は、式 (I-A) および (I-B) の化合物、ならびにその医薬的に許容される塩を提供する。可変基 R、R²、R³、X¹、X²、X³、Y¹、Y、および Z が本明細書で定義される。式 (I-A) および (I-B) のある特定の化合物は、形質膜電位に影響を及ぼさない選択的ミトコンドリアプロトンフォア脱共役剤として作用する。これらの化合物は、がん、肥満症、I I 型糖尿病、脂肪肝疾患、インスリン抵抗性、パーキンソン病、虚血再灌流傷害、心不全、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)、および非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) などの、ミトコンドリア脱共役に応答する状態の治療またはそのリスクの減少に有用である。ミトコンドリア脱共役剤が加齢に伴う細胞傷害に寄与することで知られている反応性酸素種 (ROS) の産生を減少させるため、本化合物は、寿命の延長に有用である。式 (I-A) および (I-B) の化合物および塩は、患者におけるグルコース恒常性またはインスリン作用の調節にも有用である。

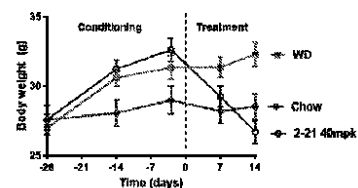
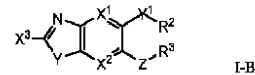
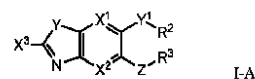


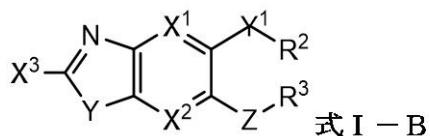
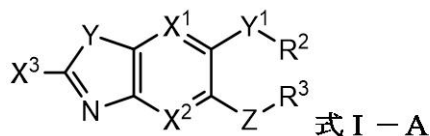
Fig. 1A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I - A または式 I - B の化合物、

【化 1】



10

またはその医薬的に許容される塩であって、式中、

X^1 および X^2 が、C または N であり、 X^1 および X^2 の少なくとも一方が N であり、

X^3 が、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_2$ ハロアルキル、フェニル、またはハロゲン置換フェニルであり、

Y が、O または NR であり、

Y^1 が、O または NR¹ であり、

Z が、O または S であり、

R が、H またはメチルであり、

20

R^1 が、水素または $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、もしくは $C_2 - C_8$ アルキニルであり、

R^2 が、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、または $C_2 - C_8$ アルキニルであるか、あるいは

R^2 が、 $-C_0 - C_4$ アルキル ($C_3 - C_7$ シクロアルキル)、 $-C_0 - C_4$ アルキル (架橋 $C_7 - C_{12}$ シクロアルキル)、 $-C_0 - C_4$ アルキル (アリール)、 $-C_0 - C_4$ アルキル (単環式もしくは二環式ヘテロアリール)、または $-C_0 - C_4$ アルキル (4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル) であり、これらの各々が、 R^{11} から独立して選択される 1 つ以上の置換基および 0 もしくは 1 つの置換基 R^{12} で任意に置換されるか、あるいは

R^1 と R^2 が一緒になって、1 個の炭素が N、S、または O によって任意に置き換えられる 3 ~ 7 員環式環を形成し、

30

R^3 が、H または $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、もしくは $C_2 - C_8$ アルキニルであるか、あるいは

R^3 が、 $-C_0 - C_4$ アルキル ($C_3 - C_7$ シクロアルキル)、 $-C_0 - C_4$ アルキル (アリール)、または $-C_0 - C_4$ アルキル (ヘテロアリール) であり、これらが各々、1 つ以上の独立して選択される R^{11} 置換基で任意に置換され、

ここで、 R^1 、 R^2 、および R^3 の定義における各 $C_0 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、または $C_2 - C_8$ アルキニルにおいて、1 つ以上の炭素原子が、O、NR¹⁰、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-S(O)_nNR^{10}$ 、 $-NR^{10}S(O)_n-$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、または $-NR^{10}C(O)-$ によって任意に置き換えられ、n が、0、1、または 2 であり、前記 $C_0 - C_4$ アルキル、前記 $C_1 - C_8$ アルキル、前記 $C_2 - C_8$ アルケニル、または前記 $C_2 - C_8$ アルキニルが、1 つ以上の置換基 R^{13} で任意に置換され、

40

R^{10} が、各々、独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $-C_0 - C_2$ アルキル ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) から選択され、

R^{11} が、各々、独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、オキソ、ハロスルファニル、および $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、および $C_2 - C_8$ アルキニルから選択され、 R^{11} の定義における $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、および $C_2 - C_8$ アルキニルの各々において、1 つ

50

以上の炭素原子が、 O 、 NR^{10} 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、または $-NR^{10}C(O)-$ によって任意に置き換えられ、 n が、0、1、または2であり、各 C_0-C_4 アルキル、 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、または C_2-C_8 アルキニルが、1つ以上の置換基 R^{13} で任意に置換され、

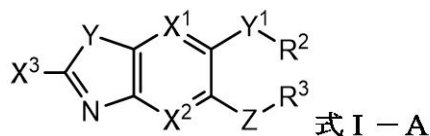
R^{12} が、 $-C_0-C_4$ アルキル(C_3-C_7 シクロアルキル)、 $-O-C_0-C_4$ アルキル(C_3-C_7 シクロアルキル)、 $-C_0-C_4$ アルキル(アリール)、 $-O-C_0-C_4$ アルキル(アリール)、 $-C_0-C_4$ アルキル(5～6員ヘテロアリール)、 $-O-C_0-C_4$ アルキル(5～6員ヘテロアリール)、 $-C_0-C_4$ アルキル(5～6員ヘテロシクロアルキル)、および $-O-C_0-C_4$ アルキル(5～6員ヘテロシクロアルキル)から選択され、これらの各々が、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、オキソ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルエステル、 $-C_0-C_4$ アルキル(モノもしくはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ)、 C_2-C_6 アルカノイル、 C_2-C_6 アルケニル、および C_2-C_6 アルキニルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

R^{13} が、各々、独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、オキソ、 C_3-C_7 シクロアルキル、およびフェニルから選択される、
化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

式I-Aの請求項1に記載の化合物またはその塩。

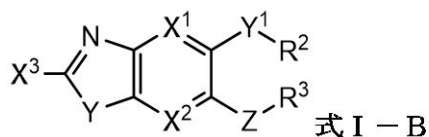
【化2】



【請求項3】

式I-Bの請求項1に記載の化合物またはその塩。

【化3】



【請求項4】

Y が $N-R$ である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項5】

Z が O であり、 X^1 および X^2 が両方とも窒素である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項6】

Z が O であり、 X^1 および X^2 の一方が窒素であり、他方が炭素である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項7】

X^3 が、水素、メチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、フェニル、またはフルオロ置換フェニルである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項8】

X^3 がトリフルオロメチルである、請求項7に記載の化合物またはその塩。

【請求項9】

R が水素である、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 10】

Y^1 が NR^1 であり、 R^1 が水素または非置換 $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 11】

R^1 が水素である、請求項 10 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 12】

R^2 が、 $-C_0 - C_4$ アルキル ($C_3 - C_7$ シクロアルキル)、 $-C_0 - C_4$ アルキル (架橋 $C_7 - C_{12}$ シクロアルキル)、 $-C_0 - C_4$ アルキル (アリール)、 $-C_0 - C_4$ アルキル (単環式もしくは二環式ヘテロアリール)、または $-C_0 - C_4$ アルキル (4 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル) であり、これらの各々が、 R^{11} から独立して選択される 1 つ以上の置換基および 0 もしくは 1 つの置換基 R^{12} で任意に置換され、

各 $C_0 - C_4$ アルキルにおいて、1 つ以上の炭素原子が、 O 、 NR^{10} 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、または $-NR^{10}C(O)-$ によって任意に置き換えられ、 n が、0、1、または 2 であり、ここで $C_0 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、または $C_2 - C_8$ アルキニルが、1 つ以上の置換基 R^{13} で任意に置換される、
請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 13】

R^2 が、 $-C_0 - C_4$ アルキル (架橋 $C_7 - C_{12}$ シクロアルキル) または $-C_0 - C_4$ アルキル (アリール) であり、これらの各々が、 R^{11} から独立して選択される 1 つ以上の置換基および 0 もしくは 1 つの置換基 R^{12} で任意に置換され、

$C_0 - C_4$ アルキルにおいて、1 つ以上の炭素原子が、 O 、 NR^{10} 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、または $-NR^{10}C(O)-$ によって任意に置き換えられ、 n が、0、1、または 2 であり、前記 $C_0 - C_4$ アルキルが、 R^{13} によって任意に置換される、
請求項 12 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 14】

R^2 が、 $-C_0 - C_4$ アルキル (フェニル)、ナフチル、またはフルオレニルであり、これらの各々が、 R^{11} から独立して選択される 1 つ以上の置換基および 0 もしくは 1 つの置換基 R^{12} で任意に置換され、

$C_0 - C_4$ アルキルにおいて、1 つ以上の炭素原子が、 O 、 NR^{10} 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、または $-NR^{10}C(O)-$ によって任意に置き換えられ、 n が、0、1、または 2 であり、前記 $C_0 - C_4$ アルキルが、 R^{13} によって任意に置換される、
請求項 13 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 15】

R^2 が、 R^{11} から独立して選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換されるフェニルである、請求項 13 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 16】

R^2 が、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、ハロスルファニル、ならびに $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、および $C_2 - C_8$ アルキニルから独立して選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換されるフェニルであり、各 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、および $C_2 - C_8$ アルキニルにおいて、1 つ以上の炭素原子が、 O 、 NR^{10} 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)$ 、または $-S(O)_n-$ によって任意に置き換えられ、 n が、0、1、または 2 であり、ここで各 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、または $C_2 - C_8$ アルキニルが、1 つ以上の置換基 R^{13} で任意に置換される、請求項 12 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 17】

R^2 が、 R^{11} から独立して選択される 1 つ以上の置換基および 0 もしくは 1 つの置換基 R^{12} で任意に置換される $-C_0 - C_4$ アルキル (フェニル) であり、

$C_0 - C_4$ アルキルにおいて、1つ以上の炭素原子が、 O 、 NR^{10} 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、または $-NR^{10}C(O)-$ によって任意に置き換えられ、 n が、0、1、または2であり、ここで前記 $C_0 - C_4$ アルキルが、 R^{13} によって任意に置換され、

R^{12} が、 $-C_0 - C_4$ アルキル ($C_3 - C_7$ シクロアルキル)、 $-O - C_0 - C_4$ アルキル ($C_3 - C_7$ シクロアルキル)、 $-C_0 - C_4$ アルキル (フェニル)、 $-O - C_0 - C_4$ アルキル (フェニル)、 $-C_0 - C_4$ アルキル (5～6 員ヘテロアリール)、 $-O - C_0 - C_4$ アルキル (5～6 員ヘテロアリール) から選択され、これらの各々が、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、オキソ、 $C_1 - C_2$ ハロアルキル、 $C_1 - C_2$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルエステル、 $-C_0 - C_4$ アルキル (モノもしくはジ- $C_1 - C_6$ アルキルアミノ)、 $C_2 - C_6$ アルカノイル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、および $C_2 - C_6$ アルキニルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、請求項12に記載の化合物またはその塩。

10

【請求項18】

Y^1 が、 NR^1 であり、 R^1 が、水素またはメチルであり、

R^2 が、ナフチルであるか、あるいは

R^2 が、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_2$ ハロアルキル、および $C_1 - C_2$ ハロアルコキシから独立して選択される1、2、もしくは3つの置換基で置換されるフェニルであるか、あるいは

20

R^2 が、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_2$ ハロアルキル、および $C_1 - C_2$ ハロアルコキシから独立して選択される1もしくは2つの置換基で任意に置換され、かつ1つのフェニル置換基で置換されるフェニルであり、このフェニル置換基が、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_2$ ハロアルキル、および $C_1 - C_2$ ハロアルコキシから独立して選択される1、2、もしくは3つの置換基で任意に置換される、請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項19】

Y が NR^1 である、化合物またはその塩。

【請求項20】

R^3 が水素である、請求項1～19のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

30

【請求項21】

R^3 が、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、または $C_2 - C_8$ アルキニルであり、

R^3 の $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、または $C_2 - C_8$ アルキニルにおいて、1つ以上の炭素原子が、 O 、 NR^{10} 、 $C(O)O-$ 、 $-OC(O)$ 、または $-S(O)_n-$ によって任意に置き換えられ、 n が、0、1、または2であり、ここで該 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、または $C_2 - C_8$ アルキニルが、1つ以上の置換基 R^{13} で任意に置換される、

請求項1～19のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

40

【請求項22】

R^3 が、ヒドロキシル、ハロゲン、トリフルオロメチル、またはトリフルオロメトキシで任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項20に記載の化合物またはその塩。

【請求項23】

R^3 が、1つ以上の独立して選択される R^{11} 置換基で任意に置換される $-C_0 - C_4$ アルキル ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) または $-C_0 - C_4$ アルキル (アリール) である、請求項1～19のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項24】

X^1 および X^2 が両方とも N であり、

50

X^3 が、メチル、トリフルオロメチル、フェニル、または 3-フルオロフェニルであり、

Y が、 NR^1 であり、 R^1 が、水素またはメチルであり、

Z が、O であり、

R が、水素またはメチルであり、

R^1 が、水素または C_1-C_2 アルキルであり、

R^2 が、ナフチルであるか、あるいは

R^2 が、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_2 ハロアルキル、および C_1-C_2 ハロアルコキシから独立して選択される 1、2、もしくは 3 つの置換基で置換されるフェニルであるか、あるいは

R^2 が、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_2 ハロアルキル、および C_1-C_2 ハロアルコキシから独立して選択される 1 もしくは 2 つの置換基で任意に置換され、かつ 1 つのフェニル置換基で置換されるフェニルであり、このフェニル置換基が、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_2 ハロアルキル、および C_1-C_2 ハロアルコキシから独立して選択される 1、2、もしくは 3 つの置換基で任意に置換され、

R^3 が、H またはヒドロキシルもしくはトリフルオロメチルで任意に置換される C_1-C_6 アルキルである、

請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 25】

前記化合物が、

6-メトキシ-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-5-アミン、

6-メトキシ-N-(4-(n-ブチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-5-アミン、

6-メトキシ-N-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-5-アミン、

6-メトキシ-N-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-5-アミン、

6-メトキシ-N-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-5-アミン、

6-メトキシ-N-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-5-アミン、

6-メトキシ-N-(3-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-5-アミン、

6-メトキシ-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-5-アミン、

6-メトキシ-(2-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-5-アミン、

6-メトキシ-N-(p-トリル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-5-アミン、

6-メトキシ-N-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-5-アミン、

N-(4-メトキシフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-5-アミン、

6-メトキシ-N-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-5-アミン、

6-メトキシ-N-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-5-アミン、

6-メトキシ-N-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-

- 1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、
 6-メトキシ-N-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-
 1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、
 6-メトキシ-N-(2-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1 H-
 イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、
 N-([1, 1'-ジフェニル]-4-イル)-6-メトキシ-2-(トリフルオロメ
 チル)-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、
 6-メトキシ-N-(4-(tert-ブチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチ
 ル)-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、
 6-メトキシ-N-(ナフタレン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1 H- 10
 イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、
 6-メトキシ-N-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-
 (トリフルオロメチル)-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、
 6-メトキシ-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(トリフルオロメ
 チル)-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、
 6-メトキシ-N-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(
 トリフルオロメチル)-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、
 6-メトキシ-N-(4-エチルフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1 H-イ
 ミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、
 6-メトキシ-N-(4-イソプロピルフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1 20
 H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、
 6-メトキシ-N-(4-クロロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1 H-イ
 ミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、
 6-メトキシ-N-(2-フルオロ-4-ペンチルフェニル)-2-(トリフルオロメ
 チル)-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、
 6-メトキシ-N-(3-フルオロ-4-ペンチルフェニル)-2-(トリフルオロメ
 チル)-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、
 6-メトキシ-N-(4-ペンチルフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1 H-
 イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、
 6-メトキシ-N-(4-ヨードフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1 H-イ 30
 ミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、2-30
 6-メトキシ-N-(3-ヨードフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1 H-イ
 ミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、
 6-メトキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(トリフルオロメ
 チル)-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、
 6-メトキシ-N-(2-フルオロ-4-(tert-ブチル)フェニル)-2-(トリ
 フルオロメチル)-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、
 6-メトキシ-2-(ペルフルオロエチル)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フ
 エニル)-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、
 6-ブトキシ-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-(トリフルオロ 40
 メチル)-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、
 6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フ
 エニル)-2-(トリフルオロメチル)-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-
 アミン、
 6-エトキシ-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-(トリフルオロ
 メチル)-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、2-37
 6-エトキシ-N-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-
 (トリフルオロメチル)-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、
 6-プロポキシ-N-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2
 -(トリフルオロメチル)-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-5-アミン、 50

6-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン、2-40

N-(2-ヨード-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-5-アミン、

N-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-5-アミン、

N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-5-アミン、

N-(3-ブromo-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-5-アミン、

5-イソプロポキシ-2-(トリフルオロメチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-6-アミン、

5-(2-フルオロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-6-アミン、

2-(トリフルオロメチル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-6-アミン、

2-(トリフルオロメチル)-5, 6-ビス(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン、

5-メトキシ-N-メチル-2-(トリフルオロメチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-6-アミン、

5-メトキシ-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-6-アミン、

5-メトキシ-2-メチル-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-6-アミン、

5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-6-オール、

5-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-6-オール、

5-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-6-オール、

5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-6-オール、2-55

5-(4-(tert-ブチル)フェニル)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-6-オール、

6-メトキシ-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-5-アミン、

5-メトキシ-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-6-アミン、

1-メチル-2-(トリフルオロメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-5-オール、

6-メトキシ-2-フェニル-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-5-アミン、

2-(3-フルオロフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)アミノ)オキサゾロ[4, 5-b]ピラジン-5-オール、または

6-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-2-(3-フルオロフェニル)オキサゾロ[4, 5-b]ピラジン-5-オールである、

請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項26】

医薬的に許容される担体と共に、請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物または

10

20

30

40

50

その塩を含む、医薬組成物。

【請求項 27】

ミトコンドリア脱共役に応答する状態を治療するか、またはその状態を発症するリスクを減少させる方法であって、治療有効量の請求項 1～25 のいずれか一項に記載の化合物または塩を、そのような治療を必要とする患者に投与することを含む、方法。

【請求項 28】

前記ミトコンドリア脱共役に応答する状態が、肥満症、I I 型糖尿病、脂肪肝疾患、インスリン抵抗性、がん、多発性硬化症、ハンチントン病、アルツハイマー型認知症、パーキンソン病、虚血再灌流傷害、心不全、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A L F D)、または非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) である、請求項 27 に記載の方法。

10

【請求項 29】

患者におけるグルコース恒常性またはインスリン作用を調節する方法であって、治療有効量の請求項 1～25 のいずれか一項に記載の化合物または塩を前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項 30】

患者における高脂血症、糖血症、グルコース耐性、インスリン感受性、脂肪症、インスリン抵抗性、肥満症、または糖尿病を治療する方法であって、治療有効量の請求項 1～25 のいずれか一項に記載の化合物を前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項 31】

がんのリスクを有する患者におけるがんのリスクを減少させるための方法であって、治療有効量の請求項 1～25 のいずれか一項に記載の化合物を前記患者に投与することを含む、方法。

20

【請求項 32】

前記ミトコンドリア脱共役に応答する状態ががんであり、前記がんが、p 53 発現または活性障害を有するがん性細胞を有するがん、R a s 変異を有するがん性細胞を有するがん、ベータ-カテニン変異を有するがん性細胞を有するがん、副腎皮質癌、黒色腫、原発性結腸癌、または肝臓に転移したがんである、請求項 27 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

関連出願の相互参照

本出願は、参照により全体が本明細書に組み込まれる、2018年4月20日に出願された米国仮出願第62/660,880号の優先権を主張する。

【背景技術】

【0002】

細胞呼吸は、A T P の形態でエネルギーを生成することを基本的な目的とする生理学的プロセスである。細胞呼吸中に、栄養素に由来する化学エネルギーが A T P に変換される。具体的には、ミトコンドリア基質中の栄養素の酸化は、ミトコンドリア内膜 (M I M) に位置するミトコンドリア電子伝達鎖 (E T C) によって酸化される高エネルギー電子担体のニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (N A D H) およびフラビンアデニンジヌクレオチド (F A D H₂) を生成する。E T C を通る電子流は、一連のプロトンポンプを駆動して、基質から膜間腔 (I M S) にプロトンをそれらの濃度勾配に対して排出するエネルギー発生プロセスである。得られたプロトン濃度 ($\Delta p H$) および電気 ($\Delta \Psi$) 勾配は、プロトン駆動力 ($p m f$) として知られている。A T P シンターゼを介してミトコンドリア基質に再進入するプロトンは、A T P の吸エネルギー産生を駆動する。したがって、ミトコンドリアの A T P 産生は、M I M を横断するプロトン勾配を介したリン酸化反応への電子伝達の共役を伴う。

40

【0003】

ミトコンドリア脱共役は、A T P 産生から栄養素酸化を脱共役するプロセスを説明する。ミトコンドリア脱共役は、膜間腔からの基底または誘導性プロトン漏出のいずれかとし

50

て生じる正常な生理学的プロセスである。基底プロトン漏出は、哺乳動物の基礎代謝率の約20～25%を占めている。このような代謝の非効率性の理由は完全には理解されていないが、膜脂質組成およびアデニンヌクレオチド転位酵素（ANT）の豊富さは、プロトン漏出の基礎速度に寄与する因子である。誘導されたプロトン漏出は、脱共役タンパク質（UCP）を活性化する反応性種および脂肪酸によって駆動される。UCPは、MIM内に位置し、ATPシンターゼとは無関係に、基質へのプロトンの移動を容易にする。

【0004】

哺乳動物において、異なる組織局在化を有する5つの既知のUCP、UCP1～5が存在する。最も特徴がわかっているUCPは、UCP1およびUCP2である。UCP1は、褐色およびベージュ脂肪組織で発現され、震えなし発熱において役割を有する。UCP1は、単純なプロトンチャネルとして動作する可能性は低いが、代わりに、長鎖脂肪酸を必要とする機構を介してプロトンを移動させる。対照的に、UCP2は広範な組織分布を有し、発熱には役割を果たさない。UCP2は、ミトコンドリアを脱共役して、過分極を防止し、ミトコンドリアの超酸化物産生を減少させる。

10

【0005】

小分子のミトコンドリア脱共役剤は、タンパク質複合体とは独立してプロトンを基質に伝達することによってプロトノフォアとして直接作用するか、あるいは、ANTなどのタンパク質を介して脱共役を媒介するかのいずれかである。プロトノフォア脱共役剤は、MIMを通過することを可能にするのに十分な親油性であり、部分的かつ可逆的なpH依存性イオン化を可能にするために弱酸性である。ミトコンドリア脱共役は、ATP産生における効率の欠如を補償するための栄養素酸化の増加、およびETCからの超酸化物産生の減少を含む、治療的関連性の2つの主要な表現型を有する。ETCは、ほとんどの組織における活性酸素種（ROS）の主要な供給源である。ETCに誘導される超酸化物の形成は、レドックスセンターの補酵素または補欠分子族上の単一電子が分子状酸素と相互作用するときに、非酵素的プロセスを介して生じる。ETCの単一電子はレドックスセンターに一過性にしか存在せず、不安定な状態の単一電子の滞留時間は超酸化物産生の可能性を増加させる。ミトコンドリア脱共役剤は、ETCの単一電子の滞留時間を減少させるより速い電子移動を刺激することによって、ミトコンドリアの超酸化物産生を減少させる。

20

【0006】

ミトコンドリア脱共役剤の治療可能性は、栄養素酸化を増加させ、ETCからのROS産生を減少させることにおけるそれらの二重の役割に関連している。一方では、栄養素酸化の増加は痩身を促進し、肥満および関連する代謝疾患を治療するための治療戦略である。一方では、ミトコンドリアROSは、虚血再灌流傷害、炎症、インスリン抵抗性、神経変性、および多くの他の病理を含む多数の病理に関連している。重要なことに、ミトコンドリア脱共役剤はROS産生を防止し、これは既に産生されたROSを消去する抗酸化剤と比較して有利である。そのため、ミトコンドリアROS産生の減少は、抗酸化消去剤を超える優位性を有する重要な治療的可能性を有する。

30

【0007】

ミトコンドリアは、細胞の代謝を調節し、肥満症、がん、糖尿病、神経変性、および心臓疾患を含む最も一般的なヒト疾患のいくつかの病因に重要な役割を果たす。これらの疾患の多くは、ミトコンドリアの酸化的損傷を軽減し、エネルギー消費を増加させるミトコンドリア脱共役剤のような薬理学的薬剤の使用によって改善することができる。遺伝的および薬理学的脱共役は、虚血再灌流傷害、パーキンソン病、インスリン抵抗性、加齢、および心不全、ならびに肥満症などのエネルギー消費の増加から利益を得ることができる障害などのミトコンドリア酸化的ストレスに関連する障害に有益な効果を有する。

40

【0008】

ミトコンドリア脱共役剤は既知であり、肥満症の治療に有効であることが示されている。例えば、2,4-ジニトロフェノール（DNP）は、ヒトの体重減少をもたらす周知の小分子ミトコンドリアプロトノフォアである。約300mg/日を摂取している患者は、食物摂取量の変化なしに数ヶ月にわたって週平均1.5ポンド着実に減少した。同様に、

50

DNPで処理したマウスは、血清グルコース、トリグリセリド、およびインスリンレベルの改善、ならびに酸化損傷の減少、体重の減少、および寿命の延長を示す。しかしながら、DNPは、他の細胞膜に対するオフターゲット効果を有し、低い治療指数をもたらす。その後、DNPは1938年に米国食品医薬品局によって北米市場から撤退された。現在、ヒトに使用するのに十分に安全な脱共役薬剤はない。

【0009】

形質膜電位に影響を与えない選択的なミトコンドリアのプロトノフォア脱共役剤の開発は、ミトコンドリア脱共役剤の安全マージンを広げ、ミトコンドリアの脱共役が肥満症、II型糖尿病、ならびにミトコンドリア機能に関連する他の疾患、障害、および状態の治療を標的にし得るという新たな希望を提供するであろう。肥満症、糖尿病の予防および治療、グルコース恒常性の調節、脂肪症の軽減、虚血再灌流傷害からの保護、ならびにミトコンドリア脱共役剤を使用してインスリン作用を調節するのに有用な組成物および方法、ならびにミトコンドリア脱共役剤として有用な化合物に対する当技術分野における長期にわたるニーズが存在する。本開示は、これらのニーズを満たす。

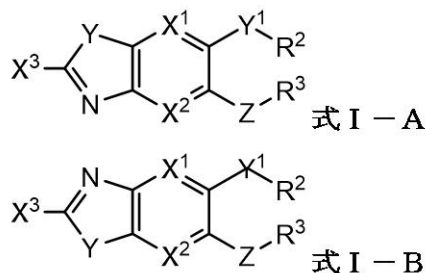
10

【発明の概要】

【0010】

本開示は、式I-Aおよび式I-Bの化合物、

【化1】



20

またはその医薬的に許容される塩を提供する。式I-Aおよび式I-B中において、可変基、例えば、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y 、 Y^1 、 R^2 、および R^3 は、以下の定義を有する。

【0011】

X^1 および X^2 は、CまたはNであり、 X^1 および X^2 の少なくとも一方がNである。

30

【0012】

X^3 は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_2$ ハロアルキル、フェニル、またはハロゲン置換フェニルである。

【0013】

Y は、OまたはNRである。

【0014】

Y^1 は、OまたはNR¹である。

【0015】

Z は、OまたはSである。

【0016】

R は、Hまたはメチルである。

40

【0017】

R^1 は、水素または $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、もしくは $C_2 - C_8$ アルキニルである。

【0018】

R^2 は、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、または $C_2 - C_8$ アルキニルであるか、あるいは

R^2 は、 $-C_0 - C_4$ アルキル ($C_3 - C_7$ シクロアルキル)、 $-C_0 - C_4$ アルキル (架橋 $C_7 - C_{12}$ シクロアルキル)、 $-C_0 - C_4$ アルキル (アリール)、 $-C_0 - C_4$ アルキル (単環式もしくは二環式ヘテロアリール)、または $-C_0 - C_4$ アルキル (4

50

～7員ヘテロシクロアルキル)であり、これらの各々は、 R^{11} から独立して選択される1つ以上の置換基および0もしくは1つの置換基 R^{12} で任意に置換されるか、あるいは R^1 と R^2 が一緒になって、1個の炭素がN、S、またはOによって任意に置き換えられる3～7員環式環を形成する。

【0019】

R^3 は、Hまたは C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、もしくは C_2-C_8 アルキニルであるか、あるいは

R^3 は、 $-C_0-C_4$ アルキル(C_3-C_7 シクロアルキル)、 $-C_0-C_4$ アルキル(アリール)、または $-C_0-C_4$ アルキル(ヘテロアリール)であり、これらの各々は、1つ以上の独立して選択される R^{11} 置換基で任意に置換される。

10

【0020】

ここで、 R^1 、 R^2 、および R^3 の定義における各 C_0-C_4 アルキル、 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、または C_2-C_8 アルキニルにおいて、1つ以上の炭素原子は、O、 NR^{10} 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-S(O)_nNR^{10}$ 、 $-NR^{10}S(O)_n-$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、または $-NR^{10}C(O)-$ によって任意に置き換えられ、ここで、 n は、0、1、または2であり、 C_0-C_4 アルキル、 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、または C_2-C_8 アルキニルは、1つ以上の置換基 R^{13} で任意に置換される。

【0021】

20

R^{10} は、各々、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、および $-C_0-C_2$ アルキル(C_3-C_7 シクロアルキル)から選択される。

【0022】

R^{11} は、各々、独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、オキソ、ハロスルファニル、および C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、および C_2-C_8 アルキニルから選択され、 R^{11} の定義における各 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、および C_2-C_8 アルキニルにおいて、1つ以上の炭素原子は、O、 NR^{10} 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、または $-NR^{10}C(O)-$ によって任意に置き換えられ、ここで、 n は、0、1、または2であり、各 C_0-C_4 アルキル、 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、または C_2-C_8 アルキニルは、1つ以上の置換基 R^{13} で任意に置換される。

30

【0023】

R^{12} は、 $-C_0-C_4$ アルキル(C_3-C_7 シクロアルキル)、 $-O-C_0-C_4$ アルキル(C_3-C_7 シクロアルキル)、 $-C_0-C_4$ アルキル(アリール)、 $-O-C_0-C_4$ アルキル(アリール)、 $-C_0-C_4$ アルキル(5～6員ヘテロアリール)、 $-O-C_0-C_4$ アルキル(5～6員ヘテロアリール)、 $-C_0-C_4$ アルキル(5～6員ヘテロシクロアルキル)、および $-O-C_0-C_4$ アルキル(5～6員ヘテロシクロアルキル)から選択され、これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、オキソ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルエステル、 $-C_0-C_4$ アルキル(モノもしくはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ)、 C_2-C_6 アルカノイル、 C_2-C_6 アルケニル、および C_2-C_6 アルキニルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。

40

【0024】

R^{13} は、各々、独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、オキソ、 C_3-C_7 シクロアルキル、およびフェニルから選択される。

【0025】

本開示は、医薬的に許容される賦形剤と共に、式I-Aまたは式I-Bの化合物または

50

塩を含む医薬組成物を含む。

【0026】

本開示は、ミトコンドリア脱共役に応答する状態を治療または予防する方法であって、治療有効量の式 I - A または式 I - B の化合物または塩を、そのような治療を必要とする患者に投与することを含む、方法を含む。ミトコンドリア脱共役に応答する状態には、肥満症、I I 型糖尿病、脂肪肝疾患、インスリン抵抗性、パーキンソン病、虚血再灌流傷害、心不全、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A L F D)、および非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) が含まれる。

【0027】

本開示は、患者におけるグルコース恒常性またはインスリン作用を調節する方法であって、治療有効量の式 I - A または式 I - B の化合物または塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、方法を含む。

【0028】

本開示は、患者における高脂血症、糖血症、グルコース耐性、インスリン感受性、脂肪症、インスリン抵抗性、肥満症、または糖尿病を治療する方法であって、治療有効量の請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の化合物を患者に投与することを含む、方法も含む。

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図 1】通常の飼料食餌、西洋型食餌、または西洋型食餌 + 化合物 2 - 21 を与えたマウスの食餌誘導性肥満逆転データを示す。図 1 A は、時間に対する体重であり、図 1 B は、時間に対する脂肪量 (E c h o M R I により測定) であり、図 1 C は、時間に対する食物摂取量 (最後の 14 日間) である。

【発明を実施するための形態】

【0030】

明細書および特許請求の範囲において、用語は、別段の記載がない限り、または文脈に反する場合を除き、本項に記載される定義を有する。別途定義されない限り、本明細書に使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が関連する技術分野の当業者によって一般に理解されるものを有する。本明細書に記載されるものと類似または同等の任意の方法および材料が本開示の実施形態の実施または試験において有用であり得るが、好ましい方法および材料が以下に記載される。

【0031】

「a」および「an」という用語は、数量の制限を示すものではなく、むしろ、参照されるアイテムのうちの少なくとも 1 つの存在を示す。「または」という用語は、「および／または」を意味する。本明細書で使用される「約」という用語は、およそ、その領域内、おおまかに、またはその周辺であることを意味する。「約」という用語が数値範囲と共に使用される場合、これは、記載された数値の上下の境界を拡張することによってその範囲を変更する。一般に、「約」という用語は、本明細書では、数値を、記載された値を上下に 10 % の変動で変更するために使用される。したがって、約 50 % は、45 % ~ 55 % の範囲内であることを意味する。

【0032】

端点によって本明細書に列挙される数値範囲には、その範囲内に含まれる全ての数値および分数が含まれる (例えば、1 ~ 5 は、1、1.5、2、2.75、3、3.90、4、および 5 を含む)。

【0033】

「追加の治療活性化合物」または「追加の治療剤」という用語は、治療される特定の傷害、疾患、または障害に対する追加の治療用途のための化合物の使用または投与を指す。このような化合物は、例えば、無関係の疾患もしくは障害、または治療される傷害、疾患もしくは障害の一次治療に応答しない場合がある疾患もしくは障害を治療するために使用される化合物を含み得る。

【0034】

本明細書で使用される場合、「化合物の投与」および／または「投与」は、本開示の化合物を、治療を必要とする対象に提供することを意味すると理解されるべきである。

【0035】

「アゴニスト」は、ヒトなどの哺乳動物に投与すると、対象における標的化合物または目的の分子のレベルもしくは存在に起因する生物学的活性を増強または延長する物質の組成物である。

【0036】

「疾患または障害症状を緩和する」とは、症状の重症度もしくはそのような症状が対象によって経験される頻度、またはその両方を減少させることを意味する。

【0037】

「アンタゴニスト」は、ヒトなどの哺乳動物に投与すると、対象における標的化合物または目的の分子のレベルもしくは存在に起因する生物学的活性を阻害する物質の組成物である。

【0038】

本明細書で使用される「式 I-A または式 I-B の化合物」は、式 I-A または式 I-B の範囲内の任意の化合物を指し、文脈が別段の指示をしない限り、式 I-A または式 I-B の医薬的に許容される塩を含む。

【0039】

用語「備える (comprises)」、「備えている (comprising)」、および代替的な移行句「含む (includes)」、「含んでいる (including)」、「含有する (contain)」、および「含有している (containing)」は、米国特許法においてそれらに帰属する意味を有するオープンエンドの移行語句である。「備える (comprises)」およびその他のオープンエンド用語は、中間用語「～から本質的になっている (consisting essentially of)」およびクローズドエンド用語「～からなっている (consisting of)」ならびに「～からなる (consist of)」を包含する。オープンエンドの移行語句のうちの 1 つを列挙する特許請求の範囲は、文脈または技術によって明確に排除されない限り、より限定的であり得る任意の他の移行語句と共に書き込むことができる。

【0040】

「送達ビヒクル」という用語は、インビボで化合物を送達するために使用され得るか、または植物もしくは動物に投与される化合物を含む組成物に添加され得る任意の種類のデバイスまたは材料を指す。これには、移植可能なデバイス、細胞の凝集体、基質材料、ゲルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0041】

「疾患」は、動物が恒常性を維持することができず、疾患が改善されないならば、そのときは、動物の健康状態が悪化し続ける動物の健康状態である。対照的に、動物における「障害」は、動物が恒常性を維持することができるが、障害がない場合よりも動物の健康状態が好ましくない健康状態である。未治療のままにしても、障害は、必ずしも動物の健康状態のさらなる低下を引き起こすものではない。

【0042】

本明細書で使用される場合、「有効量」または「治療有効量」は、疾患または障害の症状の緩和などの選択された効果をもたらすに十分な量を意味する。複数の化合物などの組み合わせの形態で化合物を投与する文脈において、各化合物の量は、別の化合物（複数可）と組み合わせて投与する場合、その化合物を単独で投与する場合とは異なる場合がある。したがって、有効量の化合物の組み合わせは、全体としてまとめて組み合わせを指すが、各化合物の実際の量は変化し得る。

【0043】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、「例えば (for example)」、「例えば (for instance)」、「など」、「含んでいる」などは、より一般的な主題をさらに明確にする例を導入することを意味する。別途記載のない

10

20

30

40

50

限り、これらの例は、本開示を理解するための補助としてのみ提供され、いかなる方法でも限定的であることを意図するものではない。

【0044】

「式」および「構造」という用語は、本明細書において互換的に使用される。

【0045】

本明細書で使用される「阻害する」という用語は、本開示の化合物が、阻害性ナトリウムチャンネル活性を有するなど、記載される機能を低減または妨害する能力を指す。好ましくは、阻害は、少なくとも10%まで、より好ましくは、少なくとも25%まで、さらにより好ましくは、少なくとも50%までであり、最も好ましくは、機能は、少なくとも75%まで阻害される。「阻害する」、「低減する」、および「遮蔽する」という用語は、本明細書において互換的に使用される。

10

【0046】

本明細書で使用される場合、「注射または適用」は、限定されないが、局所的、経口的、口腔内、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、くも膜下腔内、心室内、経皮、皮下、腹腔内、鼻腔内、経腸、局所的、舌下、腔内、点眼、肺、または直腸手段を含む任意の数の経路および手段による本開示の化合物の投与を含む。

【0047】

本明細書で使用される場合、「説明資料」は、本明細書に列挙される様々な疾患または障害の緩和をもたらすためのキットにおける本開示の化合物の有用性を伝達するために使用することができる刊行物、記録、図、または任意の他の表現媒体を含む。任意に、または代替的に、説明資料は、哺乳動物の細胞または組織における疾患もしくは障害を緩和する1つ以上の方法を説明し得る。本開示のキットの説明資料は、例えば、特定された開示化合物を含有する容器に貼付されてもよく、または特定された化合物を含有する容器と一緒に出荷されてもよい。

20

【0048】

あるいは、説明資料は、説明資料および化合物が受容者によって併せて使用されることを意図して、容器とは別個に出荷されてもよい。

【0049】

「脱共役」とも称される「ミトコンドリア脱共役」という用語は、プロトンがATPシンターゼとは独立した経路を介してミトコンドリア基質に進入し、それによってATP産生から栄養素酸化を脱共役するところのプロセスを指す。このプロセスは、ミトコンドリア内膜にわたってプロトンをマトリクス内に直接シャトルする小分子ミトコンドリアプロトノフォアによって薬理学的に誘導され得る。好気性細胞におけるエネルギー産生のための一次経路は、ミトコンドリアにおける栄養素（脂肪、炭水化物、およびアミノ酸を含む）の酸化を伴い、これは、ミトコンドリア基質からのプロトンの流出を促進する。このプロセスは、ミトコンドリア内膜にわたってpHおよび電気化学的勾配を作り出す。プロトンは、通常、ATPシンターゼを介してミトコンドリア基質に再進入し、ATP産生をもたらす。プロトンはまた、ATPシンターゼとは独立した経路を介してミトコンドリア基質に再進入することができ、これは、ATP産生からの栄養素酸化および陽子流出を「脱共役」する。

30

40

【0050】

「調節する」という用語は、活性、機能、またはプロセスのレベルを変更することを意味する。「調節する」という用語は、活性、機能、またはプロセスの阻害および刺激の両方を包含する。

【0051】

本明細書で使用される場合、医薬組成物の「非経口投与」は、対象の組織の物理的破壊および組織における破壊を通じた医薬組成物の投与を特徴とする任意の投与経路を含む。したがって、非経口投与としては、組成物の注射による医薬組成物の投与、外科的切開による組成物の適用、組織透過性非外科的創傷による組成物の適用などが挙げられるが、これらに限定されない。特に、非経口投与は、限定されないが、皮下、腹腔内、筋肉内、胸

50

骨内注射、および腎臓透析注入技術を含むように企図される。

【0052】

本明細書で使用される「適用あたり」という用語は、対象への組成物、薬物、または化合物の投与を指す。

【0053】

「医薬組成物」という用語は、少なくとも1つの活性成分と、医薬的に許容される賦形剤などの医薬的に許容される担体と、を含む組成物をいう。

【0054】

「医薬的に許容される賦形剤」は、一般に、安全、非毒性の生物学的にも別様にも望ましくない医薬組成物／組み合わせの調製において有用な賦形剤を意味し、獣医学的使用ならびにヒト医薬的使用が許容される賦形剤を含む。この用語はまた、米国連邦政府の規制当局によって、またはヒトを含む動物で使用するために米国薬局方に列挙されている、医薬組成物を使用するために承認されている不活性薬剤のいずれかも包含する。

【0055】

「医薬的に許容される担体」という用語は、リン酸緩衝生理食塩水、水、油／水または水／油エマルション、および種々の種類の湿潤剤などの標準的な医薬的担体のうちのいずれかを包含する。この用語はまた、米国連邦政府の規制当局によって、またはヒトを含む動物で使用するために米国薬局方に列挙されている、承認されている薬剤のいずれかも包含する。

【0056】

「医薬的に許容される」とは、ヒトまたは獣医学的用途のいずれかのための生理学的に容認されることを意味する。本明細書で使用される場合、「医薬組成物」は、ヒトおよび獣医学的使用のための製剤を含む。

【0057】

「複数の」は、少なくとも2つを意味する。

【0058】

本明細書で使用される「予防する」という用語は、何かが起こるのを止める、または何かが起こる可能性があるもしくは考えられる結果に対して事前の措置を講じることによって、何かが起こる可能性を著しく低減することを意味する。医学という面においては、「予防」には、疾患または状態を得る機会を減らすために取られる行動が含まれる。

【0059】

「予防的 (preventive)」または「予防的 (prophylactic)」処置は、疾患または障害の徴候を示さないか、または初期徴候のみを示す対象に施される処置である。予防的 (prophylactic) または予防的 (preventative) 処置は、疾患または障害を発症することに関連する病理を発症するリスクを低減することを目的として施される。

【0060】

「プロドラッグ」は、インビボで親薬物に変換される薬剤を指す。プロドラッグは、場合によっては、親薬物よりも投与しやすい場合があるため、しばしば有用である。これらは、例えば、経口投与によって生体利用可能であり得るが、親薬物は生体利用可能ではない。プロドラッグはまた、親薬物よりも医薬組成物中の改善された溶解性を有し得るか、または増加した嗜好性を示し得るか、または製剤化がより容易であり得る。

【0061】

分析、診断、または治療の「対象」は、動物である。このような動物としては、哺乳動物、好ましくはヒトが挙げられる。本明細書で使用される場合、「それを必要とする対象」は、本開示の方法から利益を受ける患者、動物、哺乳動物、またはヒトである。

【0062】

本明細書で使用される「症状」という用語は、患者によって経験され、疾患を示す、構造、機能、または感覚における任意の病的現象または正常からの逸脱を指す。対照的に、「徴候」は疾患の客観的証拠である。例えば、鼻出血は徴候である。これは、患者、医師

10

20

30

40

50

、看護師、およびその他の観察者には明らかである。

【0063】

「治療的」処置は、それらの徴候を減少または排除することを目的として病理学的徴候を示す対象に施される処置である。

【0064】

化合物の「治療有効量」は、化合物が投与される対象に有益な効果を提供するのに十分である化合物の量である。

【0065】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療すること」、または「治療」は、傷害もしくは疾患関連状態、または傷害もしくは疾患関連状態の症状を治療すること、改善すること、または阻害することを含む。一実施形態では、疾患、傷害もしくは疾患関連状態または傷害もしくは疾患関連状態の症状は予防され、一方別の実施形態は、傷害もしくは疾患関連状態または傷害もしくは疾患関連状態の症状の予防的処置を提供する。

【0066】

化学的定義

「アルキル」は、指定された数の炭素原子、一般に1～約8個の炭素原子を有する分枝鎖または直鎖の飽和脂肪族炭化水素基である。本明細書で使用されるC₁－C₆アルキルという用語は、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有するアルキル基を示す。他の実施形態は、1～6個の炭素原子、1～4個の炭素原子、または1もしくは2個の炭素原子、例えば、C₁－C₈アルキル、C₁－C₄アルキル、およびC₁－C₂アルキルを有するアルキル基を含む。アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、3-メチルブチル、t-ブチル、n-ペンチル、sec-ペンチル、ヘプチル、およびオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。「C₀－C_nアルキル」は、別の基、例えば、C₀－C₄アルキル（C₃－C₇シクロアルキル）と共に使用して、他方の基、この場合、C₃－C₇シクロアルキルが、単一共有結合（C₀）により置換する基に結合するか、または示された数の炭素原子を有するアルキレンリンカーを通して結合するかのいずれかであることを示す。

【0067】

「アルケニル」は、指定された数の炭素原子を有する、鎖に沿った任意の安定点で生じ得る1つ以上の二重炭素－炭素結合を有する分枝鎖または直鎖の脂肪族炭化水素基である。アルケニルの例として、エテニル、プロベニル、1,3-ブタジエニル、1-ブテニル、ヘキセニル、およびペンテニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0068】

「アルキニル」は、指定された数の炭素原子を有する、鎖に沿った任意の安定点で生じ得る1つ以上の三重炭素－炭素結合を有する分枝鎖または直鎖の脂肪族炭化水素基である。アルキニルの例として、エチニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、および1-ペンチニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0069】

「アルカノイル」は、カルボニル架橋（-C(=O)-）によって置換される基に共有結合した、上記に定義されるアルキル基である。カルボニル酸素は、置換基の炭素数に含まれる。C₂アルカノイルは、-C(=O)CH₃である。

【0070】

「アルコキシ」は、酸素架橋（-O-）によって置換される基に共有結合した、示された数の炭素原子を有する上で定義されるアルキル基である。アルコキシの例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、2-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、2-ペントキシ、3-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、n-ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、および3-メチルペントキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【0071】

「アルキルアミノ」は、アミノ結合によって置換される基に共有結合する、本明細書で

10

20

30

40

50

定義されるアルキル基である。アルキルアミノ基は、アミノが第二級アミノ（アルキルNH-）であるモノアルキル基であるか、またはアミノが第三級アミノ（アルキル₁）（アルキル₂）N-であるジアルキル基であり得る。ジアルキルアミノのアルキル基は、同じであるか、または異なる。

【0072】

「アルキルエステル」は、エステル結合によって置換される基に共有結合する、本明細書で定義されるアルキル基である。エステル結合は、いずれかの配向、例えば、式-O-C（O）-アルキルの基または式-C（O）O-アルキルの基であってよい。

【0073】

「アリール」は、少なくとも1つの芳香環を有する単環式、二環式、または三環式環系を示す。アリール基は、芳香環または環中に炭素のみを含有する。アリール基は、N、O、またはSヘテロ原子を含有する非芳香族環に縮合してもよい。典型的なアリール基は、1～3個の別個の、縮合した、またはペンダント環と、6～約18個の環原子を含有し、環員としてヘテロ原子は含まない。示される場合、このようなアリール基は、炭素または非炭素原子もしくは基でさらに置換されてもよい。例としては、フェニル、ナフチル、ビフェニル、テトラヒドロナフチル、インダニル、およびインデニル基が挙げられる。

【0074】

「シクロアルキル」は、指定された数の炭素原子を有する飽和炭化水素環基である。単環式シクロアルキル基は、典型的には、3～約8個の炭素環原子、3～7個の環原子、または3～6個の（3、4、5、もしくは6個の）炭素環原子を有する。シクロアルキル置換基は、置換窒素、酸素、もしくは炭素原子からのペンダントであってもよく、または2つの置換基を有してもよい置換炭素原子は、シクロアルキル基を有してもよく、シクロアルキル基は、スピロ基として結合される。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。

【0075】

「架橋シクロアルキル」は、炭素環原子のみを含有する2つ以上の環を有するシクロアルキル基であり、炭素環のうちの1つは、炭素環内の2つの「橋頭」原子に連結された1個の炭素原子または2～3個の非分岐炭素原子の「架橋」を含有する。橋頭原子は、通常、非隣接炭素環原子である。架橋シクロアルキル基の例として、ビスクロ[2.2.2]オクタニル、ビスクロ[3.3.1]ノナニル、アダマンタニル、およびビスクロ[3.3.3]ウンデカニル基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0076】

「ハロゲン」または「ハロ」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、およびヨードを含む。

【0077】

「ハロアルキル」は、1つ以上のハロゲン原子から最大許容数のハロゲン原子までで置換された指定された数の炭素原子を有する分岐鎖および直鎖アルキル基の両方を示す。ハロアルキルの例として、限定されないが、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、およびペンタフルオロエチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0078】

「ハロアルコキシ」は、酸素架橋（アルコールラジカル酸素）を介して結合した本明細書で定義されるハロアルキル基を示す。

【0079】

「ハロスルファニル」は、1つ以上のハロゲン原子から最大許容数のハロゲン原子までで置換された硫黄である。

【0080】

「ヘテロアリール」は、独立してN、O、およびSから選択されるヘテロ原子を含有する少なくとも1つの芳香族環を有し、残りの環原子は炭素である環または環系である。縮合環は、ヘテロ原子を含有しても含有しなくてもよく、芳香族である必要はない。ヘテロアリール環系におけるヘテロ原子の総数が4個以下であり、ヘテロアリール環系における

10

20

30

40

50

SおよびO原子の総数が2個以下であることが好ましい。単環式ヘテロアリール基は、典型的には5～7個の環原子を有する。いくつかの実施形態では、二環式ヘテロアリール基は、9～10員のヘテロアリール基、すなわち、1つの5～7員の芳香環が第2の芳香族環または非芳香族環に縮合される9または10個の環原子を含有する基である。ヘテロアリール基の芳香族環中のSおよびO原子の総数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は互いに隣接していない。ヘテロアリール基の例として、オキサゾリル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キノリニル、テトラゾリル、チアゾリル、チエニルピラゾリル、チオフェニル、トリアゾリル、ベンゾ[d]オキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサジアゾリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、フラニル、イミダゾリル、インドリル、およびイソオキサゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0081】

「ヘテロシクロアルキル」は、独立してN、O、およびSから選択される1つ以上の環原子と共に、炭素である残りの環原子を含有する飽和環状基である。ヘテロシクロアルキルの例としては、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ペペリジニル、ペペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキサゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、チアゾリジニル、およびピロリジニルが挙げられる。

【0082】

「医薬的に許容される塩」は、その無機および有機の、非毒性の、酸または塩基付加塩を作製することによって親化合物が修飾される、開示される化合物の誘導体を含む。本化合物の塩は、従来の化学的方法によって塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸形態を化学量論的量の適切な塩基（Na、Ca、Mg、もしくはK水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩など）と反応させることによって、またはこれらの化合物の遊離塩基形態を化学量論的量の適切な酸と反応させることによって調製することができる。有機酸（例えば、カルボン酸）のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム、またはリチウム）、またはアルカリ土類金属（例えば、カルシウム）塩も作製され得る。

20

【0083】

このような反応は、典型的には、水もしくは有機溶媒、または2つの混合液中で実施される。

30

【0084】

医薬的に許容される塩の例として、アミンまたは窒素含有ヘテロアリール環などの塩基性残基のミネラルまたは有機酸塩（例えば、ピリジン、キノリン、イソキノリン）、例えばカルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。医薬的に許容される塩としては、従来の非毒性塩、ならびに例えば、非毒性無機または有機酸から形成される親化合物の第四級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、従来の非毒性酸塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸などの無機酸に由来する塩、ならびに酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、マロン酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモイン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、メシル酸、エシル酸、ベシル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、コハク酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、 α -ケトグルタル酸、 α -グリセロリン酸、イセチオン酸、 $\text{HO}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$ （ここで、 n は0～4である）などの有機酸から調製される塩が挙げられる。

40

【0085】

無機塩基に由来する塩としては、ほんの一例として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウムおよびマグネシウム塩が挙げられる。有機塩基に由来する塩としては、アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換アルキルアミン、ジ（置換アルキル）アミン、トリ（置換アルキル）アミン、アルケニルアミン、ジア

50

ルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換アルケニルアミン、ジ（置換アルケニル）アミン、トリ（置換アルケニル）アミン、シクロアルキルアミン、ジ（シクロアルキル）アミン、トリ（シクロアルキル）アミン、置換シクロアルキルアミン、二置換シクロアルキルアミン、三置換シクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ（シクロアルケニル）アミン、トリ（シクロアルケニル）アミン、置換シクロアルケニルアミン、二置換シクロアルケニルアミン、三置換シクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、トリアリールアミン、ヘテロアリールアミン、ジヘテロアリールアミン、トリヘテロアリールアミン、複素環式アミン、二複素環式アミン、三複素環式アミン、混合ジアミンおよびトリアミン（アミン上の置換基のうちの少なくとも2つが異なるものであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環式などからなる群から選択される）などの第一級アミン、第二級アミン、および第三級アミンの塩が挙げられるが、これらに限定されない。2つまたは3つの置換基が、アミノ窒素と共に複素環式またはヘテロアリール基を形成するアミンも含まれる。好適なアミンの例としては、ほんの一例として、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ（イソプロピル）アミン、トリ（*n*-プロピル）アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、トロメタミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、ナルキルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、ネチルピペリジンなどが挙げられる。他のカルボン酸誘導体、例えば、カルボキサミド、低級アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミドなどを含むカルボン酸アミドが、本開示の実施において有用であろうことも理解されたい。

10

20

【0086】

追加の好適な塩のリストは、例えば、G. Steffen Paulekuhn, et al., Journal of Medicinal Chemistry 2007, 50, 6665 and Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth Editors, Wiley-VCH, 2002に見出すことができる。

【0087】

「置換された」という用語は、指定された原子または基上の任意の1つ以上の水素が、指定された原子の通常の価を超えない限り、示された基からの選択で置き換えられることを意味する。別途記載のない限り、各置換基は、他の置換基とは独立して選択される。「任意に置換される」とは、0から最大許容数の置換基が存在することを意味する。置換基がオキソ（すなわち、=O）である場合、原子上の2つの水素が置き換えられる。オキソ基が複素芳香族部分を置換する場合、結果として生じる分子は、互変異性形態を採用することがある。例えば、2位または4位でオキソにより置換されたピリジル基は、ピリジンまたはヒドロキシピリジンと書かれることがある。置換基および／または可変基の組み合わせは、このような組み合わせが安定した化合物または有用な合成中間体をもたらす場合のみ許容される。安定な化合物または安定な構造は、反応混合物および後続の製剤からの有効な治療剤への単離を生き残るのに十分に堅牢な化合物を意味する。別途記載のない限り、置換基はコア構造に対して命名される。例えば、アミノアルキルは、この置換基のコア構造への結合点がアルキル部分にあることを意味し、アルキルアミノは、結合点がアミノ基の窒素への結合であることを意味することを理解されたい。しかしながら、ダッシュ（「-」）は、置換基の結合点を示す。 $-C_1-C_4$ アルキル（シクロアルキル）は、1～4個の炭素のアルキレンリンカーで結合される。

30

40

【0088】

本開示は、任意の水素が重水素によって置き換えられるところの、式I-Aおよび式I-Bの重水素化化合物を含む。「重水素化」とは、指定された位置にある水素が重水素によって置き換えられることを意味する。ある位置が重水素化される式I-Aまたは式I-

50

Bの化合物の任意の試料では、式I-Aまたは式I-Bの化合物のいくつかの別個の分子は、重水素ではなく、指定された位置に水素を有する可能性が高い。しかしながら、指定された位置に重水素を有する試料中の式I-Aまたは式I-Bの化合物の分子の割合は、天然に生じるよりもはるかに大きくなるであろう。重水素化位置の重水素は、濃縮されている。本明細書で使用される「濃縮」という用語は、その場所で重水素対他の水素種の割合を指す。一例として、式Iの化合物中の位置が50%重水素濃縮を含有していると言われる場合、それは、指定された位置での水素ではなく、重水素含量が50%であることを意味する。明確にするために、本明細書で使用される「濃縮された」という用語は、自然豊富さに対して濃縮されたパーセンテージを意味するものではないことが確認される。一実施形態では、式I-Aまたは式I-Bの重水素化化合物は、任意の重水素化位置で少なくとも10%の重水素濃縮を有することになる。他の実施形態では、指定された重水素化位置（複数可）において、少なくとも50%、少なくとも90%、または少なくとも95%の重水素濃縮が存在することになる。「重水素化置換基」は、少なくとも1つの水素が、指定された濃縮パーセントで重水素によって置き換えられている置換基である。「任意に重水素化された」とは、位置が水素であってもよく、その位置にある重水素の量が天然に存在する重水素レベルに過ぎないか、またはその位置が天然に存在する重水素レベルを上回る重水素で濃縮されることを意味する。

10

【0089】

本開示のある特定の化合物は、化合物が異なる立体異性体形態で存在することができるように、立体中心、立体軸などの1つ以上の不斉元素、例えば、不斉炭素原子を含有してもよい。これらの化合物は、例えば、ラセミ体または光学活性形態であってもよい。2つ以上の不斉元素を有する化合物については、これらの化合物はさらに、ジアステレオマーの混合物であり得る。不斉中心を有する化合物については、全ての光学異性体およびそれらの混合物が包含されることを理解されたい。これらの状況において、単一の鏡像異性体、すなわち、光学活性形態は、不斉合成、光学的に純粋な前駆体からの合成によって、またはラセミ体の分割によって得ることができる。例えば、ラセミ体の分割は、例えば、分割剤の存在下での結晶化、または例えば、キラルHPLCカラムを使用するクロマトグラフィーの使用などの従来の方法によって達成することもできる。加えて、炭素-炭素二重結合を有する化合物は、化合物の全ての異性体形態が本開示に含まれるZ形態およびE形態で生じ得る。

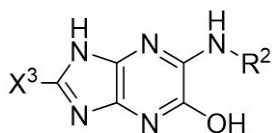
20

30

【0090】

化合物が種々の互変異性体形態で存在する場合、本開示は、特定の互変異性体のいずれか1つに限定されるものではなく、むしろ全ての互変異性体形態を含む。本開示の化合物は、互変異性体形態で存在してもよい。混合物および別個の互変異性体の両方が含まれる。例えば、

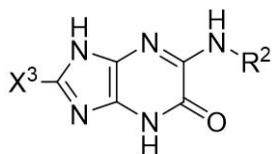
【化2】



40

は、

【化3】



も含む。

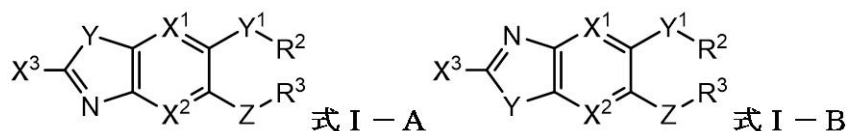
【0091】

化学的説明

50

本開示は、式 I - A および式 I - B の化合物、ならびにその医薬的に許容される塩を提供する。

【化 4】



【0092】

式 I - A および式 I - B 中の可変基、例えば、R、R²、R²、X¹、X²、X³、Y、Y¹、または Z は、発明の概要のセクションに記載の定義のうちのいずれかを有し得るか、または以下に記載の値のうちのいずれかを有し得る。

10

【0093】

式 I は、可変基が以下の定義のうちのいずれかを有する部分式も含む。安定した化合物がもたらされる限り、以下の可変基の定義のうちのいずれかが組み合わせられ得る。

【0094】

Y は、N - R であり得る。

【0095】

Y は、O であり得る。

【0096】

X¹ および X² は両方とも窒素であり得る。

20

【0097】

Z は O であり得、X¹ および X² は両方とも窒素であり得る。

【0098】

X¹ および X² の一方が窒素であり得、他方が炭素であり得る。

【0099】

Z は O であり得、X¹ および X² の一方が窒素であり得、他方が炭素であり得る。

【0100】

X³ 可変基

X³ は、以下の定義を有し得る。

【0101】

(i) X³ は、水素である。

30

【0102】

(ii) X³ は、メチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、フェニル、またはフルオロ置換フェニルである。

【0103】

(ii) X³ は、トリフルオロメチルである。

【0104】

R および R¹ 可変基

R および R¹ は、以下の定義を有し得る。

【0105】

(i) R は、水素である。

40

【0106】

(ii) Y は、NR¹ であり、R¹ は、水素または非置換 C₁ - C₆ アルキルである。

【0107】

(iii) Y は、NR¹ であり、R¹ は、R¹ は、水素である。

【0108】

R² 可変基

R² は、以下の定義を有し得る。

【0109】

(i) R² は、-C₀ - C₄ アルキル (C₃ - C₇ シクロアルキル)、-C₀ - C₄ ア

50

ルキル（架橋 C_7-C_{12} シクロアルキル）、 $-C_0-C_4$ アルキル（アリール）、 $-C_0-C_4$ アルキル（単環式もしくは二環式ヘテロアリール）、または $-C_0-C_4$ アルキル（4～7員ヘテロシクロアルキル）であり、これらの各々は、 R^{11} から独立して選択される1つ以上の置換基および0もしくは1つの置換基 R^{12} で任意に置換され、

各 C_0-C_4 アルキルにおいて、1つ以上の炭素原子は、O、 NR^{10} 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、または $-NR^{10}C(O)-$ によって任意に置き換えられ、ここで、nは、0、1、または2であり、 C_0-C_4 アルキル、 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、または C_2-C_8 アルキニルは、1つ以上の置換基 R^{13} で任意に置換される。

【0110】

(ii) R^2 は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、およびオキソから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される C_1-C_8 アルキルである。

【0111】

(iii) R^2 は、 $-C_0-C_4$ アルキル（架橋 C_7-C_{12} シクロアルキル）または $-C_0-C_4$ アルキル（アリール）であり、これらの各々は、 R^{11} から独立して選択される1つ以上の置換基および0もしくは1つの置換基 R^{12} で任意に置換され、 C_0-C_4 アルキルにおいて、1つ以上の炭素原子は、O、 NR^{10} 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、または $-NR^{10}C(O)-$ によって任意に置き換えられ、ここで、nは、0、1、または2であり、 C_0-C_4 アルキルは、 R^{13} によって任意に置換される。

【0112】

(iv) R^2 は、 $-C_0-C_4$ アルキル（架橋 C_7-C_{12} シクロアルキル）または $-C_0-C_4$ アルキル（アリール）であり、これらの各々は、 R^{11} から独立して選択される1つ以上の置換基および0もしくは1つの置換基 R^{12} で任意に置換され、 C_0-C_4 アルキルにおいて、1つ以上の炭素原子は、O、 NR^{10} 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、または $-NR^{10}C(O)-$ によって任意に置き換えられ、ここで、nは、0、1、または2であり、 C_0-C_4 アルキルは、 R^{13} によって任意に置換される。

【0113】

(v) R^2 は、 R^{11} から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される C_0-C_2 アルキル（架橋 C_7-C_{12} シクロアルキル）である。

【0114】

(vi) R^2 は、アダマンタン-1-イルまたは $-CH_2$ （アダマンタン-1-イル）であり、これらの各々は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 $-C_0-C_2$ アルキル（モノもしくはジ- C_1-C_4 アルキルアミノ）、 C_1-C_2 ハロアルキル、および C_1-C_2 ハロアルコキシで置換される。

【0115】

(vii) R^2 は、 $-C_0-C_4$ アルキル（フェニル）、ナフチル、またはフルオレニルであり、これらの各々は、 R^{11} から独立して選択される1つ以上の置換基および0もしくは1つの置換基 R^{12} で任意に置換され、 C_0-C_4 アルキルにおいて、1つ以上の炭素原子は、O、 NR^{10} 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、または $-NR^{10}C(O)-$ によって任意に置き換えられ、ここで、nは、0、1、または2であり、 C_0-C_4 アルキルは、 R^{13} によって任意に置換される。

【0116】

(viii) R^2 は、 R^{11} から独立して選択される1つ以上の置換基によって任意に置換されるフェニルである。

【0117】

(ix) R^2 は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、ハロス

10

20

30

40

50

ルファニル、および C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、および C_2-C_8 アルキニルから独立して選択される1つ以上の置換基によって任意に置換されるフェニルであり、 R^{11} の定義における各 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、および C_2-C_8 アルキニルにおいて、1つ以上の炭素原子は、O、 NR^{10} 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)$ 、または $-S(O)_n-$ によって任意に置き換えられ、ここで、 n は、0、1、または2であり、各 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、または C_2-C_8 アルキニルは、1つ以上の置換基 R^{13} で任意に置換される。

【0118】

(x) R^2 は、 R^{11} から独立して選択される1つ以上の置換基および0もしくは1つの置換基 R^{12} で任意に置換される $-C_0-C_4$ アルキル (フェニル) であり、 C_0-C_4 アルキルにおいて、1つ以上の炭素原子は、O、 NR^{10} 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、または $-NR^{10}C(O)-$ によって任意に置き換えられ、ここで、 n は、0、1、または2であり、 C_0-C_4 アルキルは、 R^{13} によって任意に置換され、

R^{12} は、 $-C_0-C_4$ アルキル (C_3-C_7 シクロアルキル)、 $-O-C_0-C_4$ アルキル (C_3-C_7 シクロアルキル)、 $-C_0-C_4$ アルキル (フェニル)、 $-O-C_0-C_4$ アルキル (フェニル)、 $-C_0-C_4$ アルキル (5~6員ヘテロアリール)、 $-O-C_0-C_4$ アルキル (5~6員ヘテロアリール) から選択され、これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、オキソ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルエステル、 $-C_0-C_4$ アルキル (モノもしくはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ)、 C_2-C_6 アルカノイル、 C_2-C_6 アルケニル、および C_2-C_6 アルキニルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。

【0119】

(xi) R^2 は、ナフチルであるか、または

R^2 は、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_2 ハロアルキル、および C_1-C_2 ハロアルコキシから独立して選択される1、2、もしくは3つの置換基で置換されるフェニルであるか、または

R^2 は、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_2 ハロアルキル、および C_1-C_2 ハロアルコキシから独立して選択される1もしくは2つの置換基で任意に置換され、かつ1つのフェニル置換基で置換されるフェニルであり、このフェニル置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_2 ハロアルキル、および C_1-C_2 ハロアルコキシから独立して選択される1、2、もしくは3つの置換基で任意に置換される。

【0120】

R^3 可変基

R^3 は、以下の定義のうちのいずれかを有し得る。

【0121】

(i) R^3 は、水素である。

【0122】

(ii) R^3 は、 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、または C_2-C_8 アルキニルであり、 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、または C_2-C_8 アルキニルにおいて、1つ以上の炭素原子は、O、 NR^{10} 、 $C(O)O-$ 、 $-OC(O)$ 、または $-S(O)_n-$ によって任意に置き換えられ、ここで、 n は、0、1、または2であり、 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、または C_2-C_8 アルキニルは、1つ以上の置換基 R^{13} で任意に置換される。

【0123】

(iii) R^3 は、ヒドロキシル、ハロゲン、トリフルオロメチル、またはトリフルオロメトキシで任意に置換される C_1-C_6 アルキルである。

【0124】

(iv) R^3 は、1つ以上の独立して選択される R^{11} 置換基で任意に置換される $-C_0-C_4$ アルキル (C_3-C_7 シクロアルキル) または $-C_0-C_4$ アルキル (アリール) である。

【0125】

一実施形態では、本開示は、可変基が以下の定義を有する式 I-A および式 I-B の化合物およびその塩を含む。

【0126】

Y^1 は、 NR^1 であり、 R^1 は、水素またはメチルであり、

R^2 は、ナフチルであるか、あるいは

R^2 は、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_2 ハロアルキル、および C_1-C_2 ハロアルコキシから独立して選択される 1、2、もしくは 3つの置換基で置換されるフェニルであるか、あるいは

R^2 は、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_2 ハロアルキル、および C_1-C_2 ハロアルコキシから独立して選択される 1もしくは 2つの置換基で任意に置換され、かつ 1つのフェニル置換基で置換されるフェニルであり、このフェニル置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_2 ハロアルキル、および C_1-C_2 ハロアルコキシから独立して選択される 1、2、もしくは 3つの置換基で任意に置換される。

【0127】

別の実施形態では、本開示は、可変基が以下の定義を有する式 I-A または式 I-B の化合物を含む。

【0128】

X^1 および X^2 は両方とも N であり、

X^3 は、水素、メチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、フェニル、または 3-フルオロフェニルであり、

Y は、 NR^1 であり、 R^1 は、水素またはメチルであり、

Z は、O であり、

R は、水素またはメチルであり、

R^1 は、水素または C_1-C_2 アルキルであり、

R^2 は、ナフチルであるか、あるいは

R^2 は、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_2 ハロアルキル、および C_1-C_2 ハロアルコキシから独立して選択される 1、2、もしくは 3つの置換基で置換されるフェニルであるか、あるいは

R^2 は、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_2 ハロアルキル、および C_1-C_2 ハロアルコキシから独立して選択される 1もしくは 2つの置換基で任意に置換され、かつ 1つのフェニル置換基で置換されるフェニルであり、このフェニル置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_2 ハロアルキル、および C_1-C_2 ハロアルコキシから独立して選択される 1、2、もしくは 3つの置換基で任意に置換され、

R^3 は、H またはヒドロキシルもしくはトリフルオロメチルで任意に置換される C_1-C_6 アルキルである。

【0129】

本開示の式の化合物を調製するためのプロセス、例えば、本開示の一般的なプロセス、または本開示の式 I-A もしくは I-B または他の式の化合物の調製に有用な中間体を調製するためのプロセスが、さらなる実施形態として提供される。式 I-A もしくは I-B または他の式の化合物の調製に有用な中間体も、本開示のさらなる実施形態として提供される。

【0130】

医薬組成物

10

20

30

40

50

本開示は、医薬的に許容される賦形剤と共に、本開示の化合物またはその塩を含む医薬組成物を含む。

【0131】

本開示は、式 I - A または式 I - B の化合物を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、本開示の 1 つ以上の化合物およびその医薬的に許容される塩、ならびに医薬的に許容される担体を含み得る。一実施形態では、化合物は医薬組成物として投与される。

【0132】

投与経路は、投与される化合物の種類に応じて変化し得る。一態様では、化合物は、経口、局所、直腸、筋肉内、粘膜内、鼻腔内、吸入、点眼、および静脈内等の経路を介して投与される。

10

【0133】

本開示はさらに、即時放出または制御放出製剤としての式 I - A または式 I - B の化合物の投与を提供する。

【0134】

投与される活性化合物（複数可）の投与量は、治療される状態、特定の化合物、ならびに治療される対象の年齢、性別、体重、および健康、化合物（複数可）の投与経路、ならびに投与される組成物の種類（錠剤、ゲルキャップ、カプセル、溶液、懸濁液、吸入器、エアロゾル、エリキシル、ロゼンジ、注射、パッチ、軟膏、クリームなど）の他の臨床的因子に依存する。本開示は、ヒトおよび獣医学的使用の両方に対する適用例を有することを理解されたい。

20

【0135】

さらなる実施形態として、本開示の式のいずれかの化合物を調製するためのプロセス、または本開示の式のいずれかの化合物を調製するために有用な中間体を調製するためのプロセスが提供される。式 I - A および式 I - B の化合物を調製するのに有用な中間体も、本開示のさらなる実施形態として提供される。

【0136】

本開示の式のうちのいずれかの化合物を調製するためのプロセスは、本開示のさらなる実施形態として提供され、別途修飾されない限り、汎用ラジカルの意味が上記の通りである以下の手順によって例示される。

【0137】

一実施形態では、本開示の化合物は、全身的に、例えば、経口的に、不活性希釈剤または同化可能な食用担体などの医薬的に許容される担体と組み合わせて、全身的に、例えば経口的に投与され得る。これらは、ハードまたはソフトシェルゼラチンカプセルに封入されてもよく、錠剤に圧縮されてもよく、または患者の食事の食品に直接組み込まれてもよい。経口治療投与のため、活性化合物は、1 つ以上の賦形剤と組み合わされ、摂取可能な錠剤、口内錠、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハなどの形態で使用され得る。このような組成物および調製物は、少なくとも 0.1 % の活性化合物を含有しなければならない。組成物および調製物の割合は、もちろん変化してよく、所与の単位剤形の重量の約 2 ~ 約 60 % であり得る。このような治療上有用な組成物中の活性化合物の量は、有効な投薬量レベルが得られることを示す。

30

40

【0138】

錠剤、トローチ、ピル、カプセルなどには、以下のもの：トラガカントゴム、アカシア、コーンスターチ、もしくはゼラチンなどの結合剤、リン酸二カルシウムなどの賦形剤、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギン酸などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ならびにスクロース、フルクトース、ラクトースもしくはアスパルテームなどの甘味剤、またはペパーミント、ウィンターグリーンの油、もしくはチェリー風味などの風味剤を添加してもよい。単位剤形がカプセルである場合、それは、上記の種類の材料に加えて、植物油またはポリエチレングリコールなどの液体担体を含んでもよい。種々の他の材料は、コーティングとして存在してもよく、さもなければ固体単位剤形の物理形態を修飾してもよい。例えば、錠剤、ピル、またはカプセルは、ゼラチン、ワック

50

ス、シェラック、または糖などでコーティングされ得る。シロップまたはエリキシルは、活性化合物、甘味剤としてのスクロースまたはフルクトース、防腐剤としてのメチルおよびプロピルパラベン、染料、ならびにチェリーまたはオレンジの風味などの風味剤を含有し得る。もちろん、任意の単位剤形の調製に使用される任意の材料は、医薬的に許容され、使用される量で実質的に非毒性であるべきである。加えて、活性化合物は、持続放出調製物およびデバイスに組み込むことができる。

【0139】

活性化合物は、注入または注射によって静脈内または腹腔内に投与されてもよい。活性化合物またはその塩の溶液は、任意に非毒性界面活性剤と混合された水中で調製することができる。分散体はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、およびこれらの混合物中および油中で調製することができる。通常の保存および使用条件下では、これらの調製物は、微生物の増殖を防ぐための防腐剤を含有する。

10

【0140】

注射または注入に適した医薬的剤形は、滅菌水溶液もしくは分散液、またはリポソームに任意に封入された滅菌注射液もしくは注入可能な溶液または分散液を即時調製するために適合される活性成分を含む滅菌粉末を含み得る。いずれの場合においても、最終剤形は、製造および保存条件下で無菌、流動性および安定でなければならない。液体担体またはビヒクルは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、植物油、非毒性グリセリルエステル、およびそれらの好適な混合物を含む溶媒または液体分散媒であってもよい。適切な流動性は、例えば、リポソームの形成によって、分散液の場合には必要な粒径を維持することによって、または界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物作用の予防は、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどの種々の抗菌剤および抗真菌剤によってもたらすことができる。多くの場合、等張剤、例えば、糖、緩衝液または塩化ナトリウムを含むことが好ましいであろう。注射用組成物の持続的吸収は、組成物中の吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム、およびゼラチンの使用によってもたらすことができる。

20

【0141】

滅菌注射溶液は、必要に応じて、上に列挙される様々な他の成分を含む適切な溶媒に、必要とされる量の活性化合物を組み込み、その後、濾過滅菌することによって調製する。滅菌注射溶液を調製するための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は真空乾燥および凍結乾燥技術であり、予め滅菌濾過した溶液中に活性成分に加えて任意の追加の所望の成分の粉末を得る。

30

【0142】

局所投与のために、本化合物は、純粋な形態、すなわち、それらが液体であるときに適用され得る。しかしながら、それらを、固体であっても液体であってもよい皮膚学的に許容される担体と組み合わせて、組成物または製剤として皮膚に投与することが一般的に望ましいであろう。

【0143】

有用な固体担体としては、タルク、粘土、微結晶セルロース、シリカ、アルミナなどの超微粒子状固体が挙げられる。有用な液体担体としては、水、アルコールもしくはグリコール、または水-アルコール/グリコールブレンドが挙げられ、本化合物は、任意に非毒性界面活性剤を補助して、有効レベルで溶解または分散することができる。香料および追加の抗菌剤などのアジュバントを添加して、所与の使用のための特性を最適化することができる。得られた液体組成物は、吸収パッドから適用することができ、包帯および他の包帯剤を含浸させるために使用するか、またはポンプタイプもしくはエアロゾル噴霧器を使用して患部にスプレーすることができる。合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸塩およびエステル、脂肪アルコール、変性セルロースまたは変性鉱物材料などの増粘剤も、液体担体と共に使用して、使用者の皮膚に直接適用するための拡散可能なペースト、ゲル、軟膏、石鹸などを形成することができる。

40

50

【0144】

式 I - A および式 I - B の化合物を皮膚に送達するために使用することができる有用な皮膚学的組成物の例は、当技術分野において既知であり、例えば、J a c q u e t ら（米国特許第 4, 6 0 8, 3 9 2 号）、G e r i a（米国特許第 4, 9 9 2, 4 7 8 号）、S m i t h ら（米国特許第 4, 5 5 9, 1 5 7 号）および W o r t z m a n（米国特許第 4, 8 2 0, 5 0 8 号）を参照されたい。本開示の化合物の有用な投与量は、動物モデルにおけるそれらのインビトロ活性、およびインビボ活性を比較することによって決定することができる。マウスおよび他の動物における有効投与量をヒトに外挿するための方法は、当該技術分野において既知であり、例えば、米国特許第 4, 9 3 8, 9 4 9 号を参照されたい。

10

【0145】

一般に、ローションなどの液体組成物中の本開示の化合物（複数可）の濃度は、約 0. 1 ~ 2 5 重量%、好ましくは約 0. 5 ~ 1 0 重量%であろう。ゲルまたは粉末などの半固体または固体組成物中の濃度は、約 0. 1 ~ 5 重量%、好ましくは約 0. 5 ~ 2. 5 重量%である。治療で使用するために必要とされる化合物、またはその活性塩もしくは誘導体の量は、選択された特定の塩だけでなく、投与経路、治療される状態の性質、ならびに患者の年齢および状態によっても変化し、最終的には、主治医または臨床医の裁量によって変化するであろう。

【0146】

例えば、ヒトへの経口投与に関する一実施形態では、およそ 0. 1 ~ 3 0 0 m g / k g / 日、またはおよそ 0. 5 ~ 5 0 m g / k g / 日、またはおよそ 1 ~ 1 0 m g / k g / 日の投与量は、概ね十分であるが、治療される障害、治療時間の長さ、対象の年齢、性別、体重、および／または健康などに応じて変化するであろう。一態様では、単位用量が使用される。一態様では、単位用量は、シリンジで供給される。薬物の組み合わせは、使用されている全ての薬物を含有する製剤で投与することができるか、または薬物を別々に投与することができる。場合によっては、複数の用量／投与時間が必要であるか、または有用であることが予想される。加えて、いくつかの治療レジメンについて、少なくとも 2 つの化合物が使用されるであろう。一態様では、少なくとも 3 つの化合物が投与されるであろう。本開示はさらに、治療時間の長さを変化させることを提供する。

20

【0147】

しかしながら、一般に、好適な用量は、約 0. 5 ~ 約 1 0 0 m g / k g、例えば、1 日当たり受容者の体重 1 キログラム当たり 3 ~ 約 5 0 m g、好ましくは、6 ~ 9 0 m g / k g / 日の範囲、最も好ましくは 1 5 ~ 6 0 m g / k g / 日の範囲などの、1 日当たり体重の約 1 0 ~ 約 7 5 m g / k g の範囲であろう。

30

【0148】

化合物は、単位剤形で好都合に投与され、例えば、単位剤形当たり 5 ~ 1 0 0 0 m g、好都合には、1 0 ~ 7 5 0 m g、最も好都合には、5 0 ~ 5 0 0 m g の活性成分を含有する。

【0149】

理想的には、活性成分が循環に入り、血液を介して送達される必要がある場合、一実施形態では、活性成分は、約 0. 5 ~ 約 7 5 μ M、好ましくは約 1 ~ 5 0 μ M、最も好ましくは約 2 ~ 約 3 0 μ M の活性化合物のピーク血漿濃度を達成するために投与されるべきである。これは、例えば、任意に生理食塩中の活性成分の 0. 0 5 ~ 5 % の溶液を静脈内注射することによって、または約 1 ~ 1 0 0 m g の活性成分を含有するボラスとして経口投与することによって達成され得る。望ましい血液レベルは、約 0. 0 1 ~ 5. 0 m g / k g / 時を提供するために連続注入によって、または約 0. 4 ~ 1 5 m g / k g の有効成分（複数可）を含有する断続的注入によって維持され得る。

40

【0150】

所望の用量は、好都合に、単回用量で、または適切な間隔で投与される分割用量として、例えば、1 日当たり 2、3、4 回以上の副用量として提示され得る。副用量自体は、例

50

えば、インサフラレータからの複数の吸入、または複数の液滴を眼に適用することによって、いくつかの離散した大まかな間隔の投与にさらに分割されてもよい。

【0151】

本開示の医薬組成物は、単独で、または組み合わせて、追加の治療添加剤（例えば、2、3、または4つの追加の添加剤）をさらに含むことができる。追加の添加剤の例としては、（a）抗菌剤、（b）ステロイド（例えば、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン）、（c）鎮痛剤（例えば、アスピリン、NSAID、および局所麻酔薬）、（d）抗炎症剤、および（e）これらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。体内で酵素的に消化されるコラーゲン、グリコサミノグリカン、およびヒアルロン酸などの非合成基質タンパク質は、送達に有用であり（米国特許第4,394,320号、同第4,472,840号、同第5,366,509号、同第5,606,019号、同第5,645,591号、および同第5,683,459号を参照されたい）、本開示と共に使用するのに好適である。他の移植可能な媒体およびデバイスは、インビボでの本開示の化合物の送達のために使用することができる。これらとしては、Integraからのものなどのスポンジ、フィブリンゲル、ポリ乳酸グリコール酸コポリマー（PLAGA）の焼結微小球から形成されるスキャフォールド、および天然コラーゲンから形成されるナノ繊維、ならびに他のタンパク質が挙げられるが、これらに限定されない。本開示の化合物は、増殖因子、栄養因子、医薬品、カルシウム含有化合物、抗炎症剤、抗菌剤、または骨もしくはは組織の成長、安定性、およびリモデリングを推進もしくはは促進することができる任意の他の物質とさらに組み合わせることができる。

【0152】

本開示の組成物はまた、無機充填剤または粒子と組み合わせることができる。例えば、移植可能な移植片での使用のために、無機充填剤または粒子は、ヒドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、セラミックガラス、非晶質リン酸カルシウム、多孔質セラミック粒子もしくは粉末、メッシュチタンもしくはチタン合金、または粒子状チタンまたはチタン合金から選択され得る。

【0153】

本開示で 사용할 ことができる他の抗菌剤の例としては、イソニアジド、エタンブトール、ピラジンアミド、ストレプトマイシン、クロファジミン、リファブチン、フルオロキノロン、オフロキサシン、スパルフロキサシン、リファンピン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ダブソン、テトラサイクリン、エリスロマイシン、シプロフロキサシン、ドキシサイクリン、アンピシリン、アンホテリシンB、ケトコナゾール、フルコナゾール、ピリメタミン、スルファジアジン、クリンダマイシン、リンコマイシン、ペンタミジン、アトバコン、パロモマイシン、ジクララザリル、アシクロビル、トリフルオロウリジン、フォスカルネット、ペニシリン、ゲンタミシン、ガンシクロビル、イアトロコナゾール、ミコナゾール、Zn-ピリチオン、および塩化物、臭化物、ヨウ化物、および過ヨウ素酸などの銀塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0154】

一実施形態では、本開示の化合物は、まず、マイクロカプセル、ミクロスフィア、微粒子、マイクロファイバー、補強繊維などに封入して、混合を促進し、制御された、延長された、遅延された、および／または持続放出、ならびに他の薬剤または薬物との組み合わせを達成することができる。生物学的に活性な薬剤を封入することはまた、本開示の複合体の形成中に薬剤を分解から保護することができる。

【0155】

本開示の別の実施形態では、化合物は、細胞リモデリングから生じる時間スケールに依存する生体吸収のために、本開示の組成物が対象に移植されるときに対象に制御可能に放出される。一態様では、組成物は、組織内の不連続領域を置き換えるために使用され得る。不連続領域は、外傷、疾患、障害、または状態、手術、傷害などの結果であり得る。

【0156】

本明細書で使用される場合、「説明資料」は、本開示の組成物のその指定された使用の

ために有用性を伝達するために使用することができる刊行物、記録、図、または任意の他の表現媒体を含む。本開示のキットの説明資料は、例えば、組成物を含有する容器に貼付されてもよく、または組成物を含有する容器と一緒に出荷されてもよい。あるいは、説明資料は、説明資料と組成物が受容者によって併せて使用されることを意図して、容器とは別個に出荷されてもよい。

【0157】

本開示の方法は、本開示で特定された化合物を含むキットと、対象に化合物または化合物を含む組成物を投与することを記載する説明資料とを含む。これは、対象に化合物を投与する前に、本開示の組成物を溶解または懸濁させるのに好適な（好ましくは滅菌された）溶媒を含むキットなどの、当業者に既知のキットの他の実施形態を含むと解釈されるべきである。好ましくは、対象は、ヒトである。

10

【0158】

本開示によれば、上述のように、または以下の実施例で論じられるように、当業者に既知の従来の化学、細胞、組織化学、生化学、分子生物学、微生物学、およびインビボ技法が用いられ得る。このような技術は文献で十分に説明されている。

【0159】

さらなる説明なしに、当業者は、前述の説明および以下の例示的な実施例を使用して、本開示の化合物を作製し、利用することができると考えられる。

【0160】

治療方法

20

ミトコンドリアは、細胞の代謝を調節し、肥満症、がん、糖尿病、神経変性、および心臓疾患を含む最も一般的なヒト疾患のいくつかの病因に重要な役割を果たす。本開示の化合物は、これらの疾患および障害、ならびに本明細書に記載される他のもの、ならびにミトコンドリア脱共役剤が有用である他のものの治療および予防に有用である。

【0161】

インスリン増感剤などの多くの抗糖尿病薬は、栄養素の過負荷組織にグルコースを効果的に「押し込む」ことによって、血液からのグルコースのクリアランスを促進するが、このアプローチとは対照的に、我々の戦略は、組織が循環からグルコースを「引き出す」ように細胞栄養素貯蔵を減らすことを目的としている。本方法は、糖血症およびインスリン感受性を改善するために細胞栄養素貯蔵も減少させる運動およびカロリー制限介入の後にモデル化される。原理証明は、ミトコンドリア脱共役剤 2, 4-ジニトロフェノール (DNP) で処理されたヒトにおいて検証される。DNP は、脂肪症を軽減し、ヒトにおける代謝を改善するが、これはまた、非常に狭い治療ウィンドウを有し、1938 年に FDA の承認から除外された。甲状腺ホルモンのアゴニストおよび $11-\beta$ ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 型の阻害剤を含む他の抗糖尿病薬は、これらの化合物の保護効果のいくつかを媒介し得るエネルギー消費の増加のオフターゲット効果を有する。しかしながら、エネルギー消費の増加のために特異的に標的化された薬物は存在しない。

30

【0162】

一実施形態では、本開示の化合物は、ミトコンドリア機能の欠陥に関連するか、または脱共役剤として作用する薬物もしくは薬剤で治療することができる疾患、障害、および状態を治療するために有用である。方法は、第 1 の治療剤としての有効量の式 I-A または式 I-B の化合物またはその塩と共に、医薬的に許容される担体と、任意に、少なくとも 1 つの追加の治療剤とを含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含むことができる。

40

【0163】

一実施形態では、本開示は、ミトコンドリア脱共役剤を使用して電子伝達鎖に電子を供与することなく、酸素消費を増加させる、細胞活性酸素種を減少させる、ミトコンドリア内膜を脱分極させる、および酸素消費速度を増加させるための組成物および方法を提供し、当該方法は、細胞またはミトコンドリアを、本開示の少なくとも 1 つの化合物、および任意に追加の治療剤を含む組成物と接触させることを含む。

50

【0164】

例えば、本開示のミトコンドリア脱共役剤は、高脂肪および高糖の西洋型食餌を給餌したマウスにおける体脂肪量の増加を予防および逆転させることの両方を本明細書に開示する。体脂肪とは別に、ミトコンドリア脱共役剤はインスリンレベルを低下させ、これは、高インスリン血症を補正し、グルコース耐性を改善し、食餌誘導性グルコース耐性から保護するために重要である。ミトコンドリア脱共役剤の投与が、食餌誘導性インスリン耐性を含むインスリン耐性を逆転させ、インスリン感受性指数を修復することも本明細書に開示される。したがって、本開示の化合物は、糖尿病の予防および治療に有用である。本開示の化合物が肝脂肪を減少させ、したがって脂肪肝疾患の治療を提供することも開示される。本開示の化合物は、食物摂取量を変更することなく体重増加を予防することができ、食餌誘導性脂肪蓄積を予防することができる、本明細書に開示される。本開示の化合物は、食餌誘導性体重増加または脂肪増加を逆転させるのにも有用であり、食餌誘導性脂肪増加および脂肪肝を逆転させることができる。

10

【0165】

呼吸中に生成される活性酸素種は、時間の経過とともに生物学的損傷に寄与し、がん、加齢、および寿命の短縮につながる変異および他の生物学的変化を引き起こす。ミトコンドリア脱共役は、活性酸素種の産生を減少させ、潜在的にがんのリスクを低下させ、加齢の影響を減少させ、かつ寿命を延ばす。ミトコンドリア脱共役剤は、がん代謝の多くの側面を逆転または妨害し、したがって、幅広いがんの種類に有効である。例えば、ミトコンドリア脱共役剤は、ある特定の乳癌および卵巣癌などのp53発現または活性障害を有するがん (<https://www.nature.com/articles/s41467-018-05805-1>)、Ras変異体癌 ([https://www.cell.com/molecular-cell/pdf/S1097-2765\(15\)00004-0.pdf](https://www.cell.com/molecular-cell/pdf/S1097-2765(15)00004-0.pdf))、および/またはβ-カテニン変異体癌 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28107588>) の治療に有効である。ミトコンドリア脱共役剤は、副腎皮質癌 (<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/clinicanres/early/2016/02/12/1078-0432.CCR-15-2256.full.pdf>)、黒色腫 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833689/>)、原発性結腸癌 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6056247/>)、および肝臓を含む遠隔臓器への転移 (<https://www.nature.com/articles/s41419-017-0092-6>) を治療することが実証されている。

20

30

【0166】

本開示の化合物は、以下の特性または活性のうちの少なくとも1つを発揮することができる：エネルギー消費アゴニスト、ミトコンドリア脱共役剤、抗酸化剤、酸素消費量を増加させること、ミトコンドリア内膜を脱分極させること、単離されたミトコンドリアで呼吸を刺激すること、電子伝達鎖に電子を供与せずに酸素消費量を増加または刺激すること、形質膜においてプロトンフォア活性を欠如すること、再灌流誘導ミトコンドリア酸化ストレスを減少させること、細胞活性酸素種を減少させること、グルコース耐性を改善すること、高脂肪誘導グルコース耐性から保護を提供すること、ATPの枯渇なしにAMPKを活性化させること、インスリン抵抗性を予防、逆転または治療すること、高インスリン血症を予防、逆転または治療すること、高脂血症を予防、逆転または治療すること、血液脂質プロファイルを改善すること、痩せを改善すること、インスリン感受性を改善すること、虚血再灌流傷害から保護すること、および他のミトコンドリア阻害剤よりも毒性が低いこと。一実施形態では、本開示の化合物は、これらの特性のうちの2つ以上を有する。一実施形態では、本開示の化合物は、これらの特性のうちの3つ以上を有する。一実施形態では、本開示の化合物は、これらの特性のうちの4、5、6、7、8、9、10、11、12個、またはそれ以上を有する。一実施形態では、本開示の化合物は、これらの特性

40

50

のうちの 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 個を有する。

【0167】

本開示の化合物は、例えば、対象の年齢、性別、健康、および体重に応じて、ならびに治療または予防される特定の疾患、障害、または状態に応じて、様々な時間、投与量、および 2 回以上で対象に投与することができる。一態様では、化合物は、約 0.1 mg/kg ~ 約 500 mg/kg 体重の範囲の投与量で投与される。別の態様では、化合物は、約 0.5 mg/kg ~ 約 100 mg/kg 体重または約 0.5 mg/kg ~ 約 25 mg/kg 体重の範囲の投与量で投与される。さらに別の態様では、化合物は、約 1.0 mg/kg ~ 約 50 mg/kg 体重の範囲の投与量で投与される。一態様では、約 3.0 mg/kg が投与される。別の態様では、約 5.0 mg/kg が投与される。一態様では、用量は、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、300、400、および 500 mg/kg 体重、ならびに列挙される数字の範囲内の全ての分数、小数、および整数から選択される。別の態様では、化合物は、約 10 mg ~ 約 500 mg / 単位用量の範囲の単位用量として投与される。

10

20

【0168】

一態様では、化合物は、対象に 2 回以上投与される。一態様では、化合物は、形質膜においてプロトノフォア活性を欠くミトコンドリア型プロトノフォア脱共役剤である。

【0169】

一態様では、本開示は、ミトコンドリア脱共役に応答する状態を治療または予防する方法であって、治療有効量の式 I - A または式 I - B の化合物またはその塩を、そのような治療を必要とする患者に投与することを含む、ミトコンドリア脱共役に応答する状態を治療または予防する方法を提供する。

30

【0170】

一態様では、ミトコンドリア機能の欠損に関連する疾患、障害または状態は、肥満症、虚血再灌流傷害、高インスリン血症、高脂血症、糖血症、グルコース耐性、インスリン感受性、脂肪症、インスリン抵抗性、肥満症、糖尿病、がん、神経変性症、心臓病、腎臓病、心不全、パーキンソン病、外傷性脳損傷、脳卒中、加齢、および増加したエネルギー消費から利益を得る立場にある障害からなる群から選択される。一態様では、化合物は、ミトコンドリア脱共役剤である。

【0171】

一態様では、ミトコンドリア脱共役に応答する状態は、肥満症、I I 型糖尿病、脂肪肝疾患、インスリン抵抗性、がん、多発性硬化症、ハンチントン病、アルツハイマー型認知症、パーキンソン病、虚血再灌流傷害、心不全、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)、または非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) である。

40

【0172】

本開示はまた、有効量の式 I の化合物またはその塩をヒトまたは非ヒト動物に投与することを含む、寿命を延長させる方法を含む。寿命の延長は、神経変性疾患、加齢関連認知低下、または運動神経細胞応答の加齢関連減少を含む、加齢関連疾患、または加齢関連変化の発症を遅らせることによって加齢を遅らせることを介するものであり得る。本開示はまた、有効量の式 I の化合物、またはその塩をヒトまたは非ヒト動物に投与することを含む、加齢に関連する疾患の発症を遅延させることによって、寿命を延長させる方法を含む

50

。

【0173】

本開示は、治療有効量の式 I - A または式 I - B のいずれか 1 つの化合物または塩を、患者に投与することを含む、患者のグルコース恒常性またはインスリン作用を調節する方法を含む。

【0174】

本開示は、治療有効量の式 I - A または式 I - B の化合物を患者に投与することを含む、患者における高脂血症、糖血症、グルコース耐性、インスリン感受性、脂肪症、インスリン抵抗性、肥満症、または糖尿病を治療する方法を含む。

【0175】

当業者は、本明細書に開示される教示に基づいて、全ての構成が、属の他の化合物と同様に有効である必要があるわけではないことを理解するであろう。

【0176】

ここで、本開示を以下の実施例および実施形態を参照しながら記載する。さらなる説明なしに、当業者は、前述の説明および以下の例示的な実施例を使用して、本開示を作製および利用し、主張された方法を実践することができると考えられる。したがって、以下の実施例は、例示のみを目的として提供され、本開示の好ましい実施形態を具体的に指摘するものであり、本開示の残りの部分をいかなる方法でも限定するものと解釈されるべきではない。故に、実施例は、本明細書に提供される教示の結果として明らかになる任意のおよび全ての変形を包含すると解釈されるべきである。

【実施例】

【0177】

一般方法

以下の出発材料および一般手順は、以下の合成例で使用される。

【0178】

全ての合成例では、室温 (r t) は約 21 °C である。

【0179】

NMR 溶媒基準: (CD₃)₂CO (2.05 / 29.84 ppm)、(CD₃)₂SO (2.50 / 39.52 ppm)。

【0180】

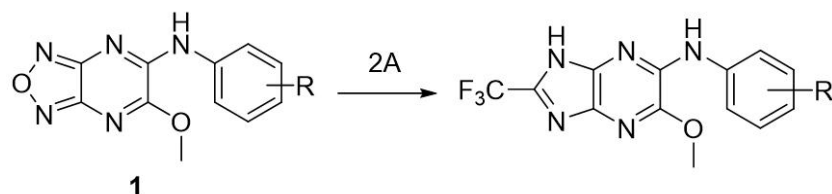
NMR 略語: a q. = 水性、a p p = 見かけ、b r = 幅広、s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、p = 五重線。* は、回転異性体を意味する。

【0181】

イミダゾールーピラジン系列

一般手順 A. 5-メトキシ化合物の調製

【化 5】



6 ドラムのバイアル内で、所望のオキサジアゾールーピラジン 1 (0.2 mmol)、鉄 (1 mmol)、イッテルビウム (III) トリフレート (0.02 mmol) を氷酢酸 (0.45 mL) および所望のフッ素化エステル (トリフルオロ酢酸エチルまたはペンタフルオロプロピオン酸メチル) (2 mL) 中に溶解し、混合物を 95 °C で 4 時間活発に攪拌した。室温に冷却した後、5 mL の H₂O および 5 mL の EtOAc を反応混合物に添加し、これを Celite パッドに通して濾過した。有機層を分離し、水層を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を組み合わせ、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 2

10

20

30

40

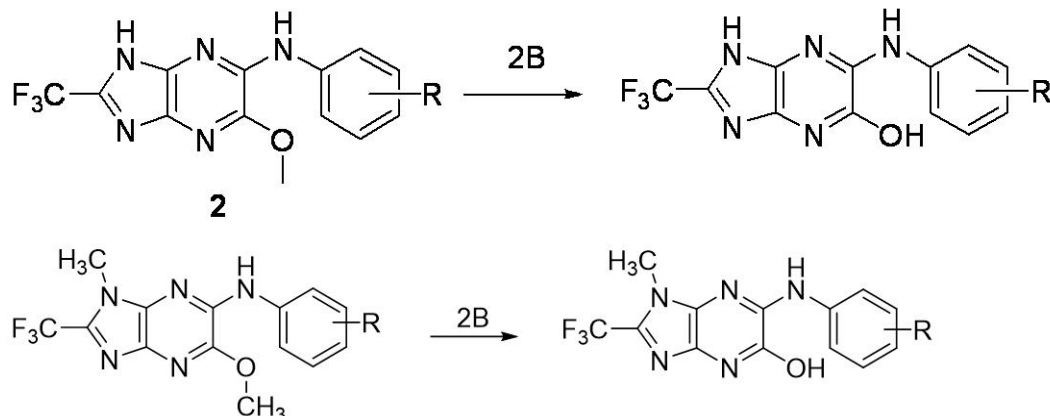
50

0% EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の 5-メトキシ-2-トリフルオロメチル-N-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-アミンを薄黄色の固体として得た。

【0182】

一般手順 2B. 5-ヒドロキシ置換化合物の調製

【化6】



10

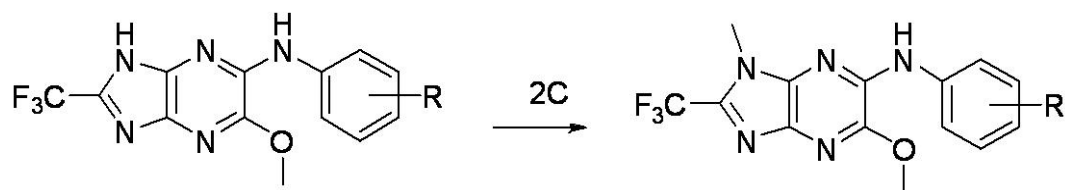
密封管内で、所望のメトキシ置換イミダゾール-ピラジン (0.05 mmol) およびヨウ化ナトリウム (0.15 mmol) を氷酢酸 (0.2 mL) および 48% 臭化水素酸溶液 (1 mL) 中に溶解し、混合物を 90℃ で 2 時間活発に攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAc で 3 回抽出した。有機層を組み合わせ、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% ~ 30% EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の 5-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチル-N-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-アミンを黄色の固体として得た。

20

【0183】

一般手順 2C. N-メチル化合物の調製

【化7】



30

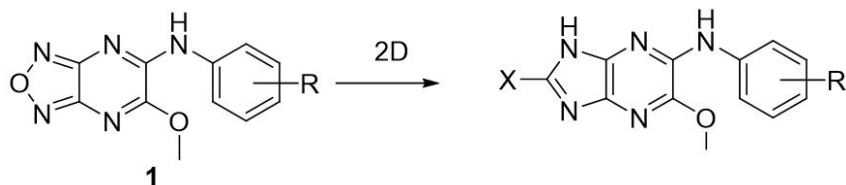
1 ドラムのバイアル内で、必要なイミダゾール-ピラジン (1 当量) を 2 mL のジクロロメタン中に溶解し、その後、ヨウ化メチル (20 当量) およびトリメチルアミン (1.5 当量) を滴加した。結果として生じた混合物を室温の暗所で攪拌した。16 時間後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0% ~ 20% EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の 5-メトキシ-1-メチル-N-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-アミンを黄色の固体として得た。

40

【0184】

一般手順 2D. 5-メトキシ-2-置換 N-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-アミンの調製

【化 8】

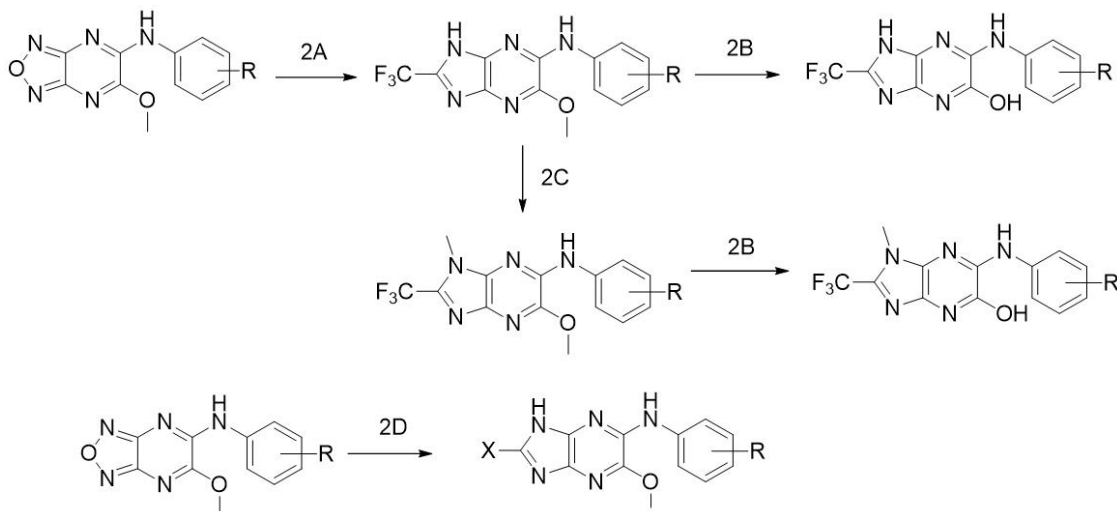


6 ドラムのバイアル内で、所望のオキサジアゾールピラジン 1 (1 mmol)、鉄 (10 mmol)、およびイッテルビウム (III) トリフレート (0.1 mmol) を氷酢酸 (5.0 mL) 中に溶解し、その後、所望のオルトエステル (10 mmol) を添加した。混合物を 95 °C で 3 時間活発に攪拌した。室温に冷却した後、20 mL の H₂O および 20 mL の EtOAc を反応混合物に添加し、これを Celite パッドに通して濾過した。有機層を分離し、水層を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を組み合わせ、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-メトキシ-2-置換 N-フェニル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-6-アミンを薄黄色の固体として得た。

【0185】

以下のスキーム 1 は、一般手順 2A、2B、2C、および 2D の間の関係を示す。

【化 9】



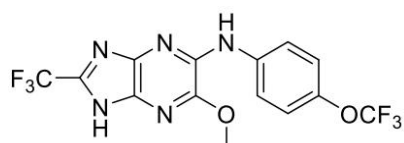
【0186】

以下の実施例 1～60 は、式 I-A および式 I-B の化合物を開示する。実施例 1～60 のいくつかの化合物を、市販されていない出発材料を使用して作製する。これらの出発材料を作製するための手順は実施例 61 に続く。

【0187】

実施例 1. 6-メトキシ-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-B] ピラジン-5-アミン (2-1) の合成

【化 10】



化合物 2-1 を手順 2A により 6-メトキシ-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-b] ピラジン-5-アミン (1-156) で合成して、2-1 を薄黄色の固体として 70 % で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 13.06 (brs, 1H)、8.65 (brs, 1H)、

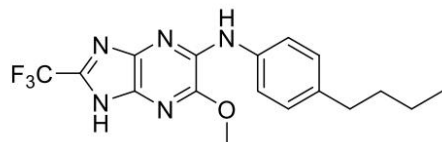
8. 11 (d、2H、J=9. 1 Hz)、7. 33 (d、2H、J=8. 6 Hz)、4. 11 (s、3H)； ^{13}C NMR (125 MHz、アセトン- d_6) δ 148. 1、143. 6、140. 8、139. 2、135. 2 (d、J=40. 7 Hz)、121. 5、120. 7 (q、J=254. 6 Hz)、120. 6、119. 3 (q、J=268. 4 Hz)、53. 9； ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -58. 88 (s、3F)、-64. 41 (s、3F)；HRMS (ESI)：C₁₄H₁₀F₆N₅O₂⁺ [M+H]⁺ の計算値：394. 0733、実測値：394. 0714。

【0188】

実施例 2. 6-メトキシ-N-(4-(N-ブチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-B] ピラジン-5-アミン (2-2) の合成

10

【化11】



化合物 2-2 を手順 2A により N-(4-ブチルフェニル)-6-メトキシ [1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-b] ピラジン-5-アミン (1-157) で合成して、2-2 を薄黄色の固体として 63% で得た。 ^1H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 8. 35 (br s、1H)、7. 86 (d、2H、J=8. 5 Hz)、7. 20 (d、2H、J=8. 5 Hz)、4. 10 (s、3H)、2. 61 (t、2H、J=7. 7 Hz)、1. 62 (m、2H)、1. 38 (h、2H、J=7. 4 Hz)、0. 94 (t、3H、J=7. 4 Hz)； ^{13}C NMR (125 MHz、アセトン- d_6) δ 148. 0、141. 3、137. 6、137. 0、134. 6 (d、J=41. 0 Hz)、128. 4、119. 3 (q、J=268. 2 Hz)、119. 6、53. 8、34. 7、33. 8、22. 1、13. 3； ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -64. 30 (s、3F)；HRMS (ESI)：C₁₇H₁₉F₃N₅O⁺ [M+H]⁺ の計算値：366. 1536、実測値：366. 1531。

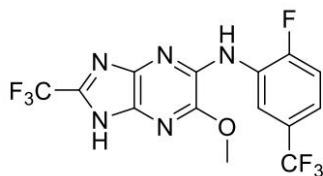
20

【0189】

実施例 3. 6-メトキシ-N-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-B] ピラジン-5-アミン (2-3) の合成

30

【化12】



化合物 2-3 を手順 2A により N-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メトキシ [1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-b] ピラジン-5-アミン (1-158) で合成して、2-3 を薄黄色の固体として 62% で得た。 ^1H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 9. 05 (d、1H、J=7. 0 Hz)、8. 08 (br s、1H)、7. 51 (t、1H、J=7. 6 Hz)、7. 49 (s、1H)、4. 19 (s、3H)； ^{13}C NMR (125 MHz、アセトン- d_6) δ 154. 9 (d、J=248. 4 Hz)、148. 2、140. 0、136. 1 (q、J=41. 1 Hz)、128. 8 (d、J=10. 9 Hz)、126. 3 (qd、J=32. 6、3. 6 Hz)、124. 2 (q、J=271. 3 Hz)、120. 1 (dd、J=8. 4、3. 9 Hz)、119. 2 (q、J=268. 7 Hz)、117. 7、115. 7 (d、J=21. 1 Hz)、54. 3； ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -

40

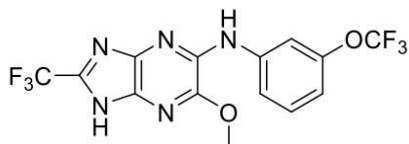
50

62.49 (d, 3F, $J = 1.6$ Hz)、-64.56 (s, 3F)、-125.47 (m, 1F); HRMS (ESI): $C_{14}H_9F_7N_5O^+$ [M+H]⁺ の計算値: 396.0690、実測値: 396.0705。

【0190】

実施例4. 6-メトキシ-N-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-5-アミン(2-4)の合成

【化13】



10

化合物2-4を手順2Aにより6-メトキシ-N-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン-5-アミン(1-141)を使用して合成して、2-4を薄黄色の固体として58%で得た。¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) δ 13.06 (brs, 1H)、8.72 (brs, 1H)、8.22 (brs, 1H)、7.89 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz)、7.45 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz)、6.99 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz)、4.10 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, アセトン-d₆) δ 150.2 (q, $J = 1.7$ Hz)、149.1、142.7、141.5、136.3 (q, $J = 41.1$ Hz)、130.8、121.5 (q, $J = 255.4$ Hz)、120.2 (q, $J = 268.6$ Hz)、118.8、114.9、112.4、54.9; ¹⁹F NMR (376 MHz, アセトン-d₆) δ -57.87 (s, 3F)、-64.00 (s, 3F); HRMS (ESI): $C_{14}H_9F_6N_5NaO_2^+$ [M+Na]⁺ の計算値: 416.0553、実測値: 416.0537。

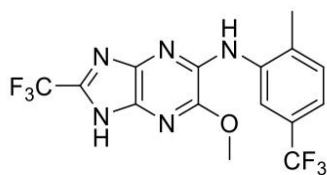
20

【0191】

実施例5. 6-メトキシ-N-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-5-アミン(2-5)の合成

30

【化14】



化合物2-5を手順2Aにより6-メトキシ-N-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン-5-アミン(1-142)で合成して、2-5を薄黄色の固体として58%で得た。¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) δ 12.97 (brs, 1H)、8.61 (brs, 1H)、7.91 (brs, 1H)、7.50 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz)、7.37 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz)、4.17 (s, 3H)、2.45 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, アセトン-d₆) δ 149.1、142.1、139.3、136.2 (q, $J = 41.0$ Hz)、134.6、131.9、129.1 (q, $J = 31.8$ Hz)、125.4 (q, $J = 271.2$ Hz)、120.7、120.2 (q, $J = 268.5$ Hz)、118.7、55.1、18.0; ¹⁹F NMR (376 MHz, アセトン-d₆) δ -62.71 (s, 3F)、-64.45 (s, 3F); HRMS (ESI): $C_{15}H_{12}F_6N_5O^+$ [M+H]⁺ の計算値: 392.0941、実測値: 392.0953。

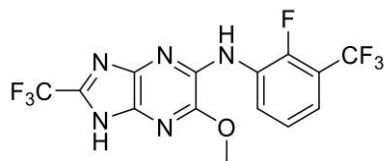
40

【0192】

50

実施例 6. 6-メトキシ-N-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-5-アミン(2-6)の合成

【化15】

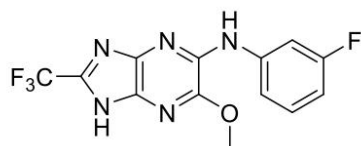


化合物 2-6 を手順 2 A により N-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メトキシ-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン-5-アミン(1-140)で合成して、2-6 を薄黄色の固体として 65% で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 13.06 (br s、1H)、8.78 (br s、1H)、8.09 (br s、1H)、7.45 (m、2H)、4.17 (s、3H) ; ¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 151.5 (d、J=254.5 Hz)、149.1、141.2、136.9 (q、J=40.9 Hz)、130.0 (d、J=9.4 Hz)、126.8、125.5 (d、J=4.6 Hz)、123.8 (q、J=271.5 Hz)、120.8、120.1 (q、J=268.8 Hz)、118.5 (dd、J=32.8、10.7 Hz)、55.2 ; ¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -61.72 (d、3F、J=12.9 Hz)、-64.59 (s、3F)、-132.21 (s、1F) ; HRMS (ESI) : C₁₄H₈F₇N₅NaO⁺ [M+Na]⁺ の計算値 : 418.0509、実測値 : 418.0516。

【0193】

実施例 7. 6-メトキシ-N-(3-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-5-アミン(2-7)の合成

【化16】

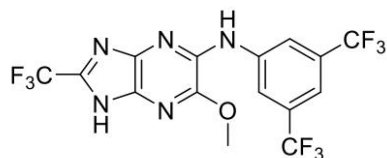


化合物 2-7 を手順 2 A により 1-143 で合成して、2-7 を薄黄色の固体として 55% で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 13.00 (br s、1H)、8.62 (br s、1H)、8.08 (dt、1H、J=12.2、2.3 Hz)、7.63 (d、1H、J=8.2 Hz)、7.35 (td、1H、J=8.2、6.8 Hz)、6.79 (td、1H、J=8.2、2.6 Hz)、4.09 (s、3H) ; ¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 163.9 (d、J=240.8 Hz)、149.0、142.7 (d、J=11.4 Hz)、141.6、136.2 (q、J=41.1 Hz)、130.8 (d、J=9.8 Hz)、120.2 (q、J=268.5 Hz)、116.0、109.4 (d、J=21.6 Hz)、106.9 (d、J=27.2 Hz)、54.8 ; ¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -64.46 (s、3F)、-113.8 (m、1F) ; HRMS (ESI) : C₁₃H₁₀F₄N₅O⁺ [M+H]⁺ の計算値 : 328.0816、実測値 : 328.0838。

【0194】

実施例 8. 6-メトキシ-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-5-アミン(2-8)の合成

【化 17】



化合物 2-8 を手順 2A により N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル) - 6-メトキシ-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-b] ピラジン-5-アミン (1-139) で合成して、2-8 を薄黄色の固体として 50% で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 9.10 (br s、1H)、8.74 (s、2H)、7.64 (s、1H)、4.13 (s、3H)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 149.2、143.0、141.0、137.1 (q、J=40.9 Hz)、132.4 (q、J=32.8 Hz)、124.6 (q、J=271.9 Hz)、120.1 (q、J=268.7 Hz)、119.6、115.4 (dt、J=7.4、3.8 Hz)、55.0；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -63.51 (s、6F)、-64.54 (s、3F)；HRMS (ESI)：C₁₅H₉F₉N₅O⁺ [M+H]⁺ の計算値：446.0658、実測値：446.0680。

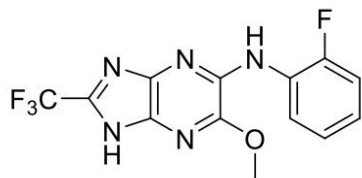
10

【0195】

実施例 9. 6-メトキシ-(2-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-B] ピラジン-5-アミン (2-9) の合成

20

【化 18】



化合物 2-9 を手順 2A により N-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-b] ピラジン-5-アミン (1-159) で合成して、2-9 を薄黄色の固体として 53% で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 8.52 (t、1H、J=8.2 Hz)、7.89 (br s、1H)、7.24 (m、2H)、7.11 (m、1H)、4.16 (s、3H)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 153.5 (d、J=242.9 Hz)、148.1、140.6、135.4 (q、J=41.0 Hz)、127.7 (d、J=10.2 Hz)、127.7 (d、J=10.2 Hz)、124.7 (d、J=3.5 Hz)、124.4 (d、J=3.7 Hz)、123.4 (d、J=7.8 Hz)、121.5、119.2 (q、J=268.5 Hz)、114.8 (d、J=19.5 Hz)、54.2；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -64.47 (s、3F)、-130.86 (m、1F)；HRMS (ESI)：C₁₃H₁₀F₄N₅O⁺ [M+H]⁺ の計算値：328.0816、実測値：328.0824。

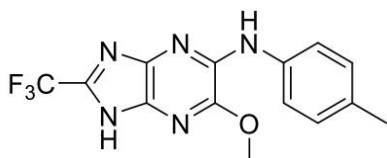
30

40

【0196】

実施例 10. 6-メトキシ-N-(p-トリル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-B] ピラジン-5-アミン (2-10) の合成

【化 19】



【0197】

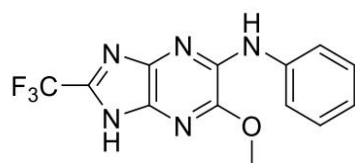
50

化合物 2-10 を手順 2 A により 6-メトキシ-N-(p-トリル)-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-b] ピラジン-5-アミン (1-144) で合成して、2-10 を薄黄色の固体として 49% で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 8.31 (br s、1H)、7.83 (d、2H、J=8.1 Hz)、7.16 (d、2H、J=8.1 Hz)、4.08 (s、3H)、2.30 (s、3H)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 148.9、142.2、138.3、135.5 (d、J=40.7 Hz)、132.7、129.9、120.5、120.2 (q、J=268.3 Hz)、54.7、20.8；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -64.30 (s、3F)；HRMS (ESI)：C₁₄H₁₃F₃N₅O⁺ [M+H]⁺ の計算値：324.1067、実測値：324.1079。

10

【0198】

実施例 11. 6-メトキシ-N-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-B] ピラジン-5-アミン (2-11) の合成
【化 20】



【0199】

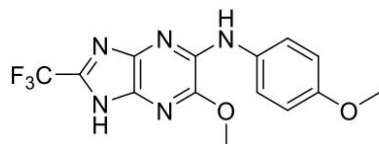
20

化合物 2-11 を手順 2 A により 6-メトキシ-N-フェニル-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-b] ピラジン-5-アミン (1-146) で合成して、2-11 を薄黄色の固体として 56% で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 8.39 (br s、1H)、7.96 (d、2H、J=7.9 Hz)、7.34 (t、2H、J=7.9 Hz)、7.04 (t、1H、J=7.4 Hz)、4.09 (s、3H)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 149.0、142.0、140.8、135.7 (d、J=41.1 Hz)、129.4、123.3、120.4、120.2 (q、J=268.4 Hz)、54.8；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -64.36 (s、3F)；HRMS (ESI)：C₁₃H₁₁F₃N₆O⁺ [M+H]⁺ の計算値：310.0910、実測値：310.0918。

30

【0200】

実施例 12. 6-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-B] ピラジン-5-アミン (2-12) の合成
【化 21】



化合物 2-12 を手順 2 A により 6-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-b] ピラジン-5-アミン (1-145) で合成して、2-12 を薄黄色の固体として 45% で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 7.84 (br s、1H)、7.83 (d、2H、J=9.1 Hz)、6.93 (d、2H、J=9.1 Hz)、4.08 (s、3H)；3.80 (s、3H)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 155.6、148.0、141.5、134.2 (d、J=41.3 Hz)、132.8、121.5、119.4 (q、J=268.2 Hz)、113.7、54.8、53.8；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -64.26 (s、3F)；HRMS (ESI)：C₁₄H₁₂F₃N₅O₂⁺ [M+H]⁺ の計算値：340.1016、実測値：340.1032。

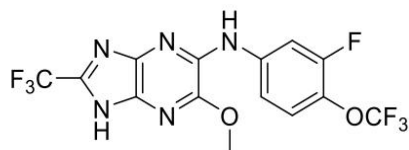
40

50

【0201】

実施例 13. 6-メトキシ-N-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-5-アミン(2-13)の合成

【化22】



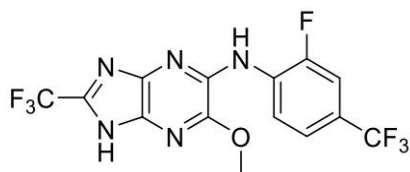
化合物 2-13 を手順 2A により N-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6-メトキシ-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン-5-アミン(1-151)で合成して、2-13 を薄黄色の固体として 63% で得た。¹H

NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 8.81 (br s、1H)、8.33 (dd、1H、J=13.5、2.6 Hz)、7.74 (ddd、1H、J=9.0、2.6、1.5 Hz)、7.44 (td、1H、J=9.0、1.5 Hz)、4.10 (s、3H)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 155.1 (d、J=246.8 Hz)、149.1、141.7 (d、J=10.4 Hz)、141.2、136.7 (q、J=40.7 Hz)、130.8 (d、J=12.6 Hz)、124.9、121.6 (q、J=256.3 Hz)、120.2 (q、J=268.6 Hz)、116.3 (d、J=3.3 Hz)、108.3 (d、J=24.3 Hz)、54.9；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -60.04 (dd、3F、J=14.2、5.1 Hz)、-64.51 (s、3F)、-129.63 (m、1F)；HRMS (ESI)：C₁₄H₉F₇N₅O₂⁺ [M+H]⁺ の計算値：412.0639、実測値：412.0652。

【0202】

実施例 14. 6-メトキシ-N-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-5-アミン(2-14)の合成

【化23】



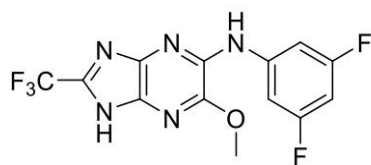
化合物 2-14 を手順 2A により N-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メトキシ-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン-5-アミン(1-202)で合成して、2-14 を薄黄色の固体として 53% で得た。¹H

NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 8.87 (t、1H、J=8.4 Hz)、8.06 (br s、1H)、7.60 (m、2H)、4.17 (s、3H)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 153.1 (d、J=244.9 Hz)、149.2、140.5、137.3 (q、J=41.0 Hz)、132.5 (d、J=9.6 Hz)、131.0 (d、J=10.8 Hz)、124.8 (qd、J=270.6、2.6 Hz)、124.5 (qd、J=33.2、7.3 Hz)、122.7 (p、J=4.0 Hz)、121.2、120.1 (q、J=268.8 Hz)、113.2 (dq、J=23.0、3.8 Hz)、55.2；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -62.35 (s、3F)、-64.62 (s、3F)、-129.81 (m、1F)；HRMS (ESI)：C₁₄H₉F₇N₅O⁺ [M+H]⁺ の計算値：396.0690、実測値：396.0704。

【0203】

実施例 15. 6-メトキシ-N-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(トリフルオロ

メチル) - 1H-イミダゾ [4, 5-B] ピラジン-5-アミン (2-15) の合成
【化24】



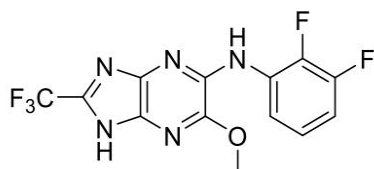
化合物 2-15 を手順 2A により N-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-[1,2,5]オキサジアゾロ [3,4-b]ピラジン-5-アミン (1-147) で合成して、2-15 を薄黄色の固体として 60% で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 8.80 (br s、1H)、7.76 (dd、2H、J=10.3、2.3 Hz)、6.65 (tt、1H、J=10.3、2.3 Hz)、4.09 (s、3H)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 164.1 (d、J=242.3 Hz)、164.0 (d、J=242.3 Hz)、149.0、143.6 (t、J=14.0 Hz)、141.4、136.8 (q、J=41.3 Hz)、120.1 (q、J=268.7 Hz)、102.7 (dd、J=30.3、15.0 Hz)、97.6 (d、J=26.3 Hz)、54.9；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -64.53 (s、3F)、-111.35 (t、2F、J=9.6 Hz)；HRMS (ESI)：C₁₃H₉F₅N₅O⁺ [M+H]⁺ の計算値：346.0722、実測値：346.0723。

10

20

【0204】

実施例 16. 6-メトキシ-N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-B] ピラジン-5-アミン (2-16) の合成
【化25】



化合物 2-16 を手順 2A により N-(3,5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-[1,2,5]オキサジアゾロ [3,4-b]ピラジン-5-アミン (1-148) で合成して、2-16 を薄黄色の固体として 62% で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 8.24 (ddt、1H、J=8.5、6.9、1.6 Hz)、8.01 (br s、1H)、7.21 (tdd、1H、J=8.3、5.8、2.1 Hz)、7.05 (dddd、1H、J=10.1、8.7、7.5、1.5 Hz)、4.15 (s、3H)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 151.4 (d、J=244.2 Hz)、151.3 (d、J=244.2 Hz)、149.0、143.2 (d、J=244.9 Hz)、143.1 (d、J=244.9 Hz)、141.3、136.8 (q、J=41.0 Hz)、130.5 (dd、J=7.6、2.1 Hz)、125.0 (d、J=8.2、4.9 Hz)、120.1 (q、J=268.5 Hz)、118.1、111.8 (d、J=17.2 Hz)、55.1；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -64.35 (s、3F)、-140.58 (m、1F)、-154.27 (m、1F)；HRMS (ESI)：C₁₃H₉F₅N₅O⁺ [M+H]⁺ の計算値：346.0722、実測値：346.0717。

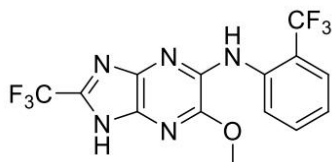
30

40

【0205】

実施例 17. 6-メトキシ-N-(2-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-B] ピラジン-5-アミン (2-17) の合成

【化 2 6】



化合物 2-17 を手順 2 A により 6-メトキシ-N-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン-5-アミン(1-160)で合成して、2-17 を薄黄色の固体として 40% で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 8.60 (d、2H、J=8.3 Hz)、7.97 (br s、1H)、7.75 (d、2H、J=7.9 Hz)、7.71 (t、2H、J=7.9 Hz)、7.32 (t、1H、J=7.6 Hz)、4.18 (s、3H)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 149.0、141.5、138.1 (d、J=1.6 Hz)、136.8 (q、J=40.9 Hz)、133.9、127.2 (q、J=5.5 Hz)、125.5 (q、J=272.2 Hz)、124.3、120.7 (q、J=29.3 Hz)、120.1 (q、J=268.6 Hz)、55.3；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -61.55 (s、3F)、-64.56 (s、3F)；HRMS (ESI)：C₁₄H₉F₆N₅O⁺ [M+H]⁺ の計算値：378.0784、実測値：378.0791。

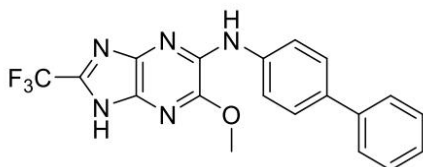
10

20

【0206】

実施例 18. N-([1,1'-ジフェニル]-4-イル)-6-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-5-アミン(2-18)の合成

【化 2 7】



化合物 2-18 を手順 2 A により N-([1,1'-ジフェニル]-4-イル)-6-メトキシ-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン-5-アミン(1-161)で合成して、2-18 を薄黄色の固体として 50% で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 8.53 (br s、1H)、8.08 (d、2H、J=8.7 Hz)、7.66 (m、4H)、7.45 (t、2H、J=7.7 Hz)、7.32 (t、1H、J=7.6 Hz)、4.11 (s、3H)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 149.1、141.9、141.5、140.3、135.9 (d、J=40.9 Hz)、135.8、129.7、127.9、127.7、127.3、120.7、120.2 (q、J=268.4 Hz)、54.8；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -64.33 (s、3F)；HRMS (ESI)：C₁₉H₁₅F₃N₅O⁺ [M+H]⁺ の計算値：386.1223、実測値：386.1222。

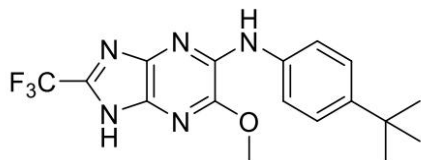
30

40

【0207】

実施例 19. 6-メトキシ-N-(4-(tert-ブチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-5-アミン(2-19)の合成

【化 28】



化合物 2-19 を手順 2 A により N-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-b] ピラジン-5-アミン (1-162) で合成して、2-19 を薄黄色の固体として 45% で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 8.34 (br s、1H)、7.86 (d、2H、J=8.8 Hz)、7.39 (d、2H、J=8.8 Hz)、4.09 (s、3H)、1.32 (s、9H)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 148.9、146.1、142.2、138.2、135.6 (d、J=40.4 Hz)、126.2、120.4、120.3 (q、J=268.3 Hz)、54.7、34.8、31.7；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -64.29 (s、3F)；HRMS (ESI)：C₁₇H₁₉F₃N₅O⁺ [M+H]⁺ の計算値：366.1536、実測値：366.1541。

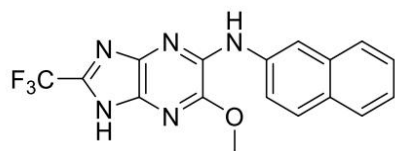
10

【0208】

実施例 20. 6-メトキシ-N-(ナフタレン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-B] ピラジン-5-アミン (2-20) の合成

20

【化 29】



化合物 2-20 を手順 2 A により 6-メトキシ-N-(ナフタレン-2-イル)-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-b] ピラジン-5-アミン (1-152) で合成して、2-20 を薄黄色の固体として 40% で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 8.74 (br s、1H)、8.59 (br s、1H)、7.87 (m、2H)、7.82 (dd、2H、J=12.7、8.2 Hz)、7.47 (ddd、1H、J=8.1、6.8、1.3 Hz)、7.38 (ddd、1H、J=8.1、6.8、1.3 Hz)、4.12 (s、3H)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 149.1、141.9、138.4、136.0 (d、J=41.1 Hz)、135.1、130.9、129.1、128.4、128.1、127.2、125.1、121.7、120.3 (q、J=268.5 Hz)、115.7、54.8；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -64.30 (s、3F)；HRMS (ESI)：C₁₇H₁₃F₃N₅O⁺ [M+H]⁺ の計算値：360.1067、実測値：360.1074。

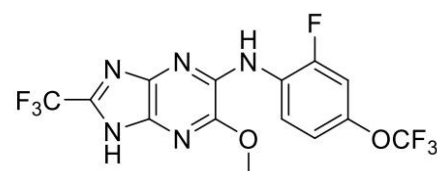
30

【0209】

実施例 21. 6-メトキシ-N-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-B] ピラジン-5-アミン (2-21) の合成

40

【化 30】



化合物 2-21 を手順 2 A により N-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)

50

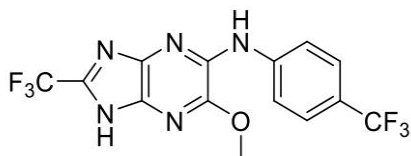
フェニル) - 6 - メトキシ - [1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 5 - アミン (1 - 163) で合成して、2 - 21 を薄黄色の固体として62%で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン - d₆) δ 8.59 (t、1H、J = 9.1 Hz)、7.98 (br s、1H)、7.34 (dd、1H、J = 11.3、2.7 Hz)、7.26 (d、1H、J = 9.1 Hz)、4.16 (s、3H)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン - d₆) δ 154.2 (d、J = 246.9 Hz)、149.0、144.5 (d、J = 10.7 Hz)、141.3、136.8 (q、J = 40.9 Hz)、128.1 (d、J = 10.4 Hz)、123.3、121.4 (q、J = 255.8 Hz)、120.1 (q、J = 268.7 Hz)、118.1 (q、J = 3.6 Hz)、110.2 (d、J = 23.6 Hz)、55.1；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン - d₆) δ -59.10 (s、3F)、-64.55 (s、3F)、-125.5 (m、1F)；HRMS (ESI)：C₁₄H₉F₇N₅O₂⁺ [M+H]⁺ の計算値：412.0639、実測値：412.0646。

10

【0210】

実施例 22. 6 - メトキシ - N - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - B] ピラジン - 5 - アミン (2 - 22) の合成

【化31】



20

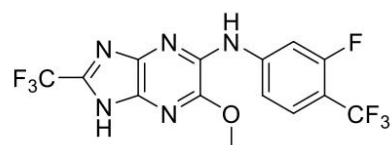
化合物 2 - 22 を手順 2 A により 6 - メトキシ - N - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 5 - アミン (1 - 165) で合成して、2 - 22 を薄黄色の固体として70%で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン - d₆) δ 8.77 (br s、1H)、8.21 (d、2H、J = 8.7 Hz)、7.67 (d、2H、J = 8.7 Hz)、4.10 (s、3H)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン - d₆) δ 149.2、144.5、141.2、136.7 (q、J = 40.9 Hz)、126.7 (q、J = 3.7 Hz)、125.3 (q、J = 271.8 Hz)、123.9 (q、J = 32.4 Hz)、120.2 (q、J = 268.6 Hz)、119.8、54.9；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン - d₆) δ -62.17 (s、3F)、-64.50 (s、3F)；HRMS (ESI)：C₁₄H₁₀F₆N₅O⁺ [M+H]⁺ の計算値：378.0784、実測値：378.0789。

30

【0211】

実施例 23. 6 - メトキシ - N - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - B] ピラジン - 5 - アミン (2 - 23) の合成

【化32】



40

化合物 2 - 23 を手順 2 A により N - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 6 - メトキシ - [1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 5 - アミン (1 - 178) で合成して、2 - 23 を薄黄色の固体として63%で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン - d₆) δ 8.99 (br s、1H)、8.34 (dd、1H、J = 14.2、2.0 Hz)、7.82 (d、1H、J = 8.6 Hz)、7.

50

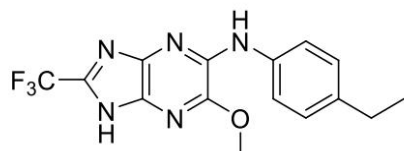
6.6 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 4.10 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, アセトン- d_6) δ 160.9 (d, J = 250.4 Hz), 149.2, 146.7 (d, J = 11.7 Hz), 140.7, 137.3 (q, J = 40.9 Hz), 128.1, 124.2 (q, J = 270.9 Hz), 120.1 (q, J = 268.7 Hz), 115.3, 110.9 (d, J = 32.9, 12.8 Hz), 107.1 (d, J = 26.4 Hz), 55.0; ^{19}F NMR (376 MHz, アセトン- d_6) δ -60.78 (d, 3F, J = 12.2 Hz), -64.58 (s, 3F), -115.26 (m, 1F); HRMS (ESI): $\text{C}_{28}\text{H}_{17}\text{F}_{14}\text{N}_{10}\text{O}_2^+$ [2M+H] $^+$ の計算値: 791.1307、実測値: 791.1286。

【0212】

10

実施例 24. 6-メトキシ-N-(4-エチルフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-5-アミン(2-24)の合成

【化33】



化合物 2-24 を手順 2A により N-(4-エチルフェニル)-6-メトキシ-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン-5-アミン(1-153)で合成して、2-24 を薄黄色の固体として 58% で得た。 ^1H NMR (500 MHz, アセトン- d_6) δ 8.33 (brs, 1H), 7.85 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.19 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 4.09 (s, 3H), 2.62 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 1.21 (t, 3H, J = 7.6 Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, アセトン- d_6) δ 148.9, 142.2, 139.3, 138.5, 135.6 (d, J = 40.7 Hz), 133.0, 128.7, 120.5, 120.3 (q, J = 268.3 Hz), 54.7, 28.9, 16.3; ^{19}F NMR (376 MHz, アセトン- d_6) δ -64.31 (s, 3F); HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}^+$ [M+H] $^+$ の計算値: 338.1223、実測値: 338.1225。

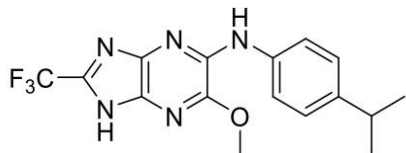
20

【0213】

30

実施例 25. 6-メトキシ-N-(4-イソプロピルフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-5-アミン(2-25)の合成

【化34】



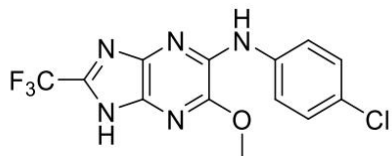
化合物 2-25 を手順 2A により N-(4-イソプロピルフェニル)-6-メトキシ-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン-5-アミン(1-164)で合成して、2-25 を薄黄色の固体として 60% で得た。 ^1H NMR (500 MHz, アセトン- d_6) δ 8.40 (brs, 1H), 7.87 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 4.08 (s, 3H), 2.90 (h, 1H, J = 7.0 Hz), 1.24 (t, 6H, J = 7.0 Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, アセトン- d_6) δ 148.9, 143.9, 142.2, 138.5, 135.4 (d, J = 41.3 Hz), 127.2, 123.4, 120.6, 120.2 (q, J = 268.3 Hz), 54.7, 34.2, 24.4; ^{19}F NMR (376 MHz, アセトン- d_6) δ -64.31 (s, 3F); HRMS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}^+$ [M+H] $^+$ の計算値: 352.1380、実測値: 352.1380。

40

50

【0214】

実施例 26. 6-メトキシ-N-(4-クロロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-5-アミン(2-26)の合成
【化35】

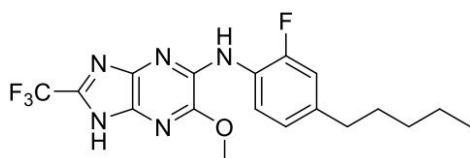


化合物 2-26 を手順 2A により N-(4-クロロフェニル)-6-メトキシ-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン-5-アミン(1-149)で合成して、2-26 を薄黄色の固体として 53% で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 8.55 (br s、1H)、8.01 (d、2H、J=9.0 Hz)、7.35 (d、2H、J=9.0 Hz)、4.09 (s、3H)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 149.0、141.7、139.8、136.1 (q、J=41.0 Hz)、129.3、127.4、123.4、121.7、120.2 (q、J=268.4 Hz)、54.8；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -64.37 (s、3F)；HRMS (ESI)：C₁₃H₁₀ClF₃N₅O⁺ [M+H]⁺ の計算値：352.0520、実測値：344.0519。

【0215】

実施例 27. 6-メトキシ-N-(2-フルオロ-4-ペンチルフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-5-アミン(2-27)の合成

【化36】

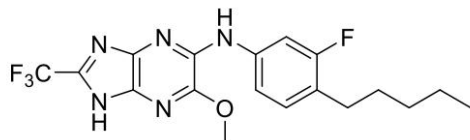


化合物 2-27 を手順 2A により N-(2-フルオロ-4-ペンチルフェニル)-6-メトキシ-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン-5-アミン(1-155)で合成して、2-27 を薄黄色の固体として 56% で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 8.34 (t、1H、J=8.4 Hz)、7.82 (br s、1H)、7.07 (m、2H)、4.16 (s、3H)、2.62 (t、2H、J=7.7 Hz)、1.64 (m、2H)、1.34 (m、4H)、0.90 (t、3H、J=7.0 Hz)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 154.5 (d、J=242.9 Hz)、148.9、141.8、140.0 (d、J=6.6 Hz)、136.1 (q、J=41.0 Hz)、126.0 (d、J=10.6 Hz)、124.9 (d、J=3.1 Hz)、122.7、120.2 (q、J=268.5 Hz)、115.6 (d、J=19.1 Hz)、55.0、35.7、32.1、31.9、23.2、14.3；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -64.44 (s、3F)、-130.75 (m、1F)；HRMS (ESI)：C₃₆H₃₉F₈N₁₀O₂⁺ [2M+H]⁺ の計算値：795.3124、実測値：795.3098。

【0216】

実施例 28. 6-メトキシ-N-(3-フルオロ-4-ペンチルフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-5-アミン(2-28)の合成

【化 3 7】

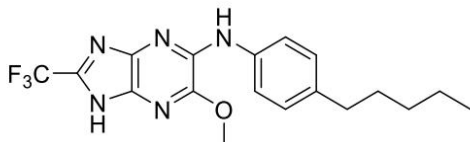


化合物 2-28 を手順 2 A により N-(3-フルオロ-4-ペンチルフェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-b] ピラジーン-5-アミン (1-154) で合成して、2-28 を薄黄色の固体として 58% で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 8.53 (br s、1H)、8.01 (dd、1H、J = 13.0、2.2 Hz)、7.54 (dd、1H、J = 8.3、2.2 Hz)、7.21 (t、1H、J = 8.3 Hz)、4.09 (s、3H)、2.62 (t、2H、J = 7.7 Hz)、1.62 (m、2H)、1.35 (m、4H)、0.90 (t、3H、J = 7.0 Hz)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 161.7 (d、J = 240.3 Hz)、148.9、141.7、140.3 (d、J = 11.5 Hz)、136.1 (q、J = 41.0 Hz)、131.3 (d、J = 6.8 Hz)、123.7 (d、J = 16.8 Hz)、120.2 (q、J = 268.4 Hz)、116.0、107.0 (d、J = 28.5 Hz)、54.8、32.1、30.9、23.1、14.3；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -64.39 (s、3F)、-119.31 (m、1F)；HRMS (ESI)：C₁₈H₂₀F₄N₅O⁺ [M+H]⁺ の計算値：398.1598、実測値：398.1594。

【0217】

実施例 29. 6-メトキシ-N-(4-ペンチルフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-B] ピラジーン-5-アミン (2-29) の合成

【化 3 8】

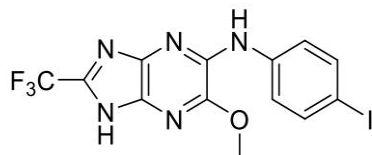


化合物 2-29 を手順 2 A により 6-メトキシ-N-(4-ペンチルフェニル)-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-b] ピラジーン-5-アミン (1-167) で合成して、2-29 を薄黄色の固体として 51% で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 8.32 (br s、1H)、7.85 (d、1H、J = 8.5 Hz)、7.18 (d、1H、J = 8.5 Hz)、4.09 (s、3H)、2.59 (t、2H、J = 7.7 Hz)、1.62 (m、2H)、1.34 (m、4H)、0.89 (t、3H、J = 7.0 Hz)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 148.9、142.2、138.4、137.9、135.5 (q、J = 41.1 Hz)、129.3、120.5、120.3 (q、J = 268.3 Hz)、54.7、35.9、32.2、23.2、14.3；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -64.29 (s、3F)；HRMS (ESI)：C₃₆H₄₁F₆N₁₀O₂⁺ [2M+H]⁺ の計算値：759.3313、実測値：759.3290。

【0218】

実施例 30. 6-メトキシ-N-(4-ヨードフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-B] ピラジーン-5-アミン (2-30) の合成

【化 3 9】



化合物 2-30 を手順 2 A により N-(4-ヨードフェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-b] ピラジン-5-アミン (1-169) で合成して、2-30 を薄黄色の固体として 54 % で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 8.58 (br s、1H)、7.86 (d、2H、J=8.9 Hz)、7.67 (d、2H、J=8.9 Hz)、4.08 (s、3H)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 149.0、141.5、140.9、138.3、136.2 (q、J=40.5 Hz)、122.3、120.2 (q、J=268.4 Hz)、85.1、54.8；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -64.41 (s、3F)；HRMS (ESI)：C₂₆H₁₉F₆I₂N₁₂O₂⁺ [2M+H]⁺ の計算値：870.9681、実測値：870.9661。

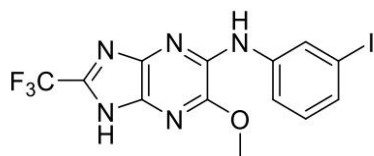
10

【0219】

実施例 31. 6-メトキシ-N-(3-ヨードフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-B] ピラジン-5-アミン (2-31) の合成

【化 4 0】

20



化合物 2-31 を手順 2 A により N-(3-ヨードフェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-b] ピラジン-5-アミン (1-170) で合成して、2-31 を薄黄色の固体として 52 % で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 8.53 (d、1H、J=1.9 Hz)、8.51 (br s、1H)、7.93 (ddd、H、J=8.2、2.2、0.9 Hz)、7.41 (ddd、H、J=8.2、2.2、0.9 Hz)、7.13 (t、2H、J=8.2 Hz)、4.09 (s、3H)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 148.1、141.4、140.6、135.4 (q、J=40.8 Hz)、131.1、130.4、127.6、119.3 (q、J=268.5 Hz)、118.7、93.6、53.9；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -64.42 (s、3F)；HRMS (ESI)：C₂₆H₁₉F₆I₂N₁₂O₂⁺ [2M+H]⁺ の計算値：870.9681、実測値：870.9663。

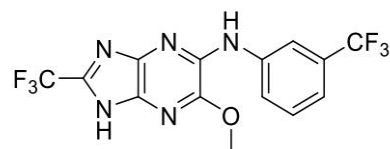
30

【0220】

実施例 32. 6-メトキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-B] ピラジン-5-アミン (2-32) の合成

40

【化 4 1】



化合物 2-32 を手順 2 A により 6-メトキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-b] ピラジン-5-アミン (1-166) で合成して、2-32 を薄黄色の固体として 65 % で得た。¹H NMR (500

50

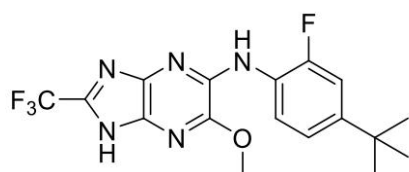
MHz、アセトン- d_6) δ 8.75 (brs, 1H)、8.49 (brs, 1H)、8.21 (d, 1H、 $J=8.2$ Hz)、7.57 (t, 1H、 $J=8.2$ Hz)、7.36 (d, 1H、 $J=8.2$ Hz)、4.11 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz、アセトン- d_6) δ 150.2 (q、 $J=1.7$ Hz)、148.2、140.9、140.6、135.7 (q、 $J=40.8$ Hz)、130.4 (q、 $J=31.7$ Hz)、130.0、124.5 (q、 $J=271.5$ Hz)、122.7、119.3 (q、 $J=268.5$ Hz)、118.4 (q、 $J=3.8$ Hz)、115.5 (q、 $J=4.0$ Hz)、54.0; ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -63.15 (s, 3F)、-64.43 (s, 3F); HRMS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値: 378.0784、実測値: 378.0794。

10

【0221】

実施例 33. 6-メトキシ-N-(2-フルオロ-4-(tert-ブチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-B] ピラジン-5-アミン (2-33) の合成

【化 4 2】



20

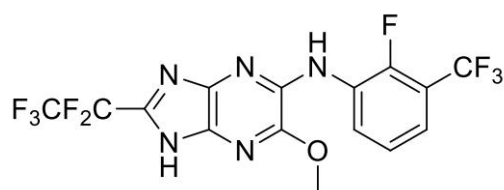
化合物 2-33 を手順 2A により N-(4-(tert-ブチル)-2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-b] ピラジン-5-アミン (1-168) で合成して、2-33 を薄黄色の固体として 57% で得た。 ^1H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 8.63 (d, 1H、 $J=8.1$ Hz)、7.91 (brs, 1H)、7.14 (dd, 2H、 $J=8.7$ 、 $J=1.1$ Hz)、4.16 (s, 3H)、1.34 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz、アセトン- d_6) δ 152.5 (d、 $J=241.5$ Hz)、151.6、148.9、148.2 (d、 $J=3.5$ Hz)、141.7、136.1 (q、 $J=41.0$ Hz)、127.7 (d、 $J=10.3$ Hz)、121.7 (d、 $J=3.1$ Hz)、121.1 (d、 $J=8.5$ Hz)、120.2 (q、 $J=268.4$ Hz)、120.0、114.3 (d、 $J=19.0$ Hz)、55.0、35.2、31.8; ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -64.37 (s, 3F)、-135.04 (s, 1F); HRMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値: 384.1442、実測値: 384.1443。

30

【0222】

実施例 34. 6-メトキシ-2-(ペルフルオロエチル)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-イミダゾ [4, 5-B] ピラジン-5-アミン (2-34) の合成

【化 4 3】



40

化合物 2-34 を手順 2A により N-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-b] ピラジン-5-アミン (1-140) で合成して、2-34 を薄黄色の固体として 65% で得た。 ^1H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 8.78 (brs, 1H)、8.11 (brs, 1H)、7.44 (m, 2H)、4.17 (s, 3H); ^{13}C NMR (125

50

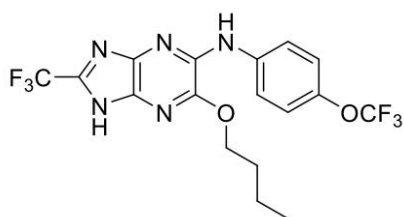
MHz、アセトン- d_6) δ 151.5 (d、 $J=254.1$ Hz)、150.5、149.2、141.2、135.8 (t、 $J=29.9$ Hz)、130.0 (d、 $J=9.3$ Hz)、126.9、125.5 (d、 $J=4.6$ Hz)、123.8 (q、 $J=271.6$ Hz)、120.9 (q、 $J=4.6$ Hz)、120.1 (q、 $J=268.8$ Hz)、118.5 (dd、 $J=32.8$ 、 10.7 Hz)、55.2; ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -61.71 (d、3 F、 $J=13.0$ Hz)、-84.23 (d、3 F、 $J=3.0$ Hz)、-114.17 (d、3 F、 $J=3.1$ Hz)、-132.12 (s、1 F); HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_9\text{N}_5\text{O}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値: 446.0658、実測値: 446.0661。

【0223】

10

実施例 35. 6-ブトキシ-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-5-アミン(2-35)の合成

【化44】



20

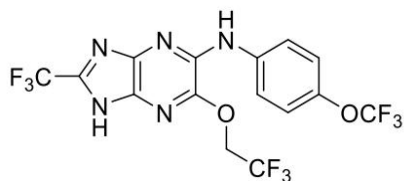
化合物 2-35 を手順 2A により 6-ブトキシ-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン-5-アミン(1-181)で合成して、2-35 を薄黄色の固体として 53% で得た。 ^1H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 8.59 (br s、1 H)、8.05 (d、2 H、 $J=9.1$ Hz)、7.32 (d、2 H、 $J=8.5$ Hz)、4.51 (t、2 H、 $J=6.7$ Hz)、1.86 (m、2 H)、1.53 (m、2 H)、0.99 (t、3 H、 $J=7.4$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz、アセトン- d_6) δ 148.6、144.4 (d、 $J=1.7$ Hz)、141.6、140.0、136.1 (q、 $J=40.9$ Hz)、122.4、121.7、121.5 (q、 $J=254.5$ Hz)、120.2 (q、 $J=268.5$ Hz)、68.0、31.4、19.8、14.1; ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -58.91 (s、3 F)、-64.42 (s、3 F); HRMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値: 436.1203、実測値: 436.1180。

30

【0224】

実施例 36. 6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-5-アミン(2-36)の合成

【化45】



40

化合物 2-36 を手順 2A により N-(2-フルオロフェニル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン-5-アミン(1-187)で合成して、2-36 を薄黄色の固体として 59% で得た。 ^1H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 8.77 (br s、1 H)、8.02 (d、2 H、 $J=9.1$ Hz)、7.32 (d、2 H、 $J=8.6$ Hz)、5.15 (q、2 H、 $J=8.7$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz、アセトン- d_6) δ 146.

50

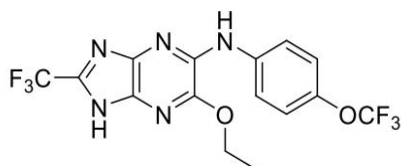
4、144.9 (d、 $J=1.9$ Hz)、141.4、139.7、137.4 (q、 $J=41.1$ Hz)、124.7 (q、 $J=277.0$ Hz)、122.3、121.6 (q、 $J=254.7$ Hz)、120.1 (q、 $J=268.7$ Hz)、63.5 (q、 $J=36.3$ Hz)； ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -58.88 (s、3 F)、-64.62 (s、3 F)、-73.82 (t、3 F、 $J=8.8$ Hz)；HRMS (ESI)： $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_9\text{N}_5\text{O}_2^+$ [M+H] $^+$ の計算値：462.0607、実測値：462.0586。

【0225】

実施例 37. 6-エトキシ-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-5-アミン (2-37) の合成

10

【化46】



化合物 2-37 を手順 2A により 6-エトキシ-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン-5-アミン (1-203) で合成して、2-37 を薄黄色の固体として 68% で得た。 ^1H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 8.58 (br s、1 H)、8.06 (d、2 H、 $J=9.1$ Hz)、7.31 (d、2 H、 $J=8.7$ Hz)、4.56 (q、2 H、 $J=7.1$ Hz)、1.46 (t、3 H、 $J=7.1$ Hz)； ^{13}C NMR (125 MHz、アセトン- d_6) δ 148.5、144.5 (q、 $J=1.7$ Hz)、141.7、140.1、136.3 (q、 $J=41.0$ Hz)、122.3、121.60、121.57 (q、 $J=254.5$ Hz)、120.2 (q、 $J=268.5$ Hz)、64.1、14.6； ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -58.89 (s、3 F)、-64.40 (s、3 F)；HRMS (ESI)： $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_5\text{NaO}_2^+$ [M+Na] $^+$ の計算値：430.0709、実測値：430.0701。

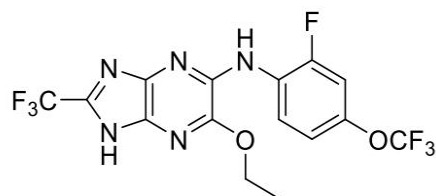
20

【0226】

実施例 38. 6-エトキシ-N-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-5-アミン (2-38) の合成

30

【化47】



化合物 2-38 を手順 2A により 6-エトキシ-N-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン-5-アミン (1-200) で合成して、2-38 を薄黄色の固体として 65% で得た。 ^1H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 8.57 (t、1 H、 $J=9.0$ Hz)、8.03 (br s、1 H)、7.36 (dd、1 H、 $J=11.3$ 、2.3 Hz)、7.26 (d、1 H、 $J=9.0$ Hz)、4.59 (q、2 H、 $J=7.1$ Hz)、1.50 (t、3 H、 $J=7.1$ Hz)； ^{13}C NMR (125 MHz、アセトン- d_6) δ 154.2 (d、 $J=247.0$ Hz)、148.5、144.4 (d、 $J=11.0$ Hz)、141.2、136.5 (q、 $J=40.7$ Hz)、128.1 (d、 $J=10.3$ Hz)、123.3、121.4 (q、 $J=255.8$ Hz)、120.1 (q、 J

40

50

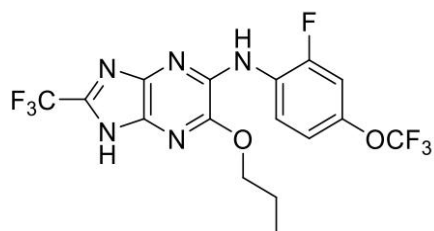
= 268.6 Hz)、118.2 (q、J = 3.8 Hz)、110.2 (d、J = 23.6 Hz)、64.4、14.5; ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -59.13 (s、3 F)、-64.53 (s、3 F)、-125.60 (s、1 F); HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_7\text{N}_5\text{O}_2^+$ [M+H] $^+$ の計算値: 426.0795、実測値: 426.0799。

【0227】

実施例 39. 6-プロポキシ-N-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-5-アミン(2-39)の合成

【化48】

10



化合物 2-39 を手順 2A により N-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6-プロポキシ-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン-5-アミン(1-201)で合成して、2-39 を薄黄色の固体として 59% で得た。 ^1H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 8.58 (t、1 H、J = 9.0 Hz)、8.02 (br s、1 H)、7.36 (dd、1 H、J = 11.4、2.7 Hz)、7.27 (d、1 H、J = 9.0 Hz)、4.50 (t、2 H、J = 6.6 Hz)、1.93 (h、2 H、J = 7.3 Hz)、1.10 (t、3 H、J = 7.4 Hz); ^{13}C NMR (125 MHz、アセトン- d_6) δ 154.1 (d、J = 246.8 Hz)、148.6、144.3 (d、J = 10.0 Hz)、141.2、136.5 (q、J = 40.9 Hz)、128.1 (d、J = 10.1 Hz)、123.3、121.4 (q、J = 255.9 Hz)、120.1 (q、J = 268.7 Hz)、118.2 (q、J = 3.8 Hz)、110.2 (d、J = 23.5 Hz)、69.9、22.6、10.7; ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -59.14 (s、3 F)、-64.54 (s、3 F)、-126.01 (s、1 F); HRMS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_7\text{N}_5\text{O}_2^+$ [M+H] $^+$ の計算値: 440.0952、実測値: 440.0956。

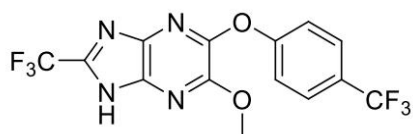
20

30

【0228】

実施例 40. 6-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン(2-40)の合成

【化49】



40

化合物 2-40 を手順 2A により 5-メトキシ-6-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン(1-199)で合成して、2-40 を薄黄色の固体として 70% で得た。 ^1H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 7.84 (d、2 H、J = 8.4 Hz)、7.51 (d、2 H、J = 8.4 Hz)、4.12 (s、3 H); ^{13}C NMR (125 MHz、アセトン- d_6) δ 157.6、151.0、148.3、139.1 (q、J = 41.1 Hz)、127.9 (q、J = 3.9 Hz)、127.4 (q、J = 32.6 Hz)、125.2 (q、J = 271.1 Hz)、122.6、119.8 (q、J = 269.2 Hz)、55.0; ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -62.52 (s、3 F)

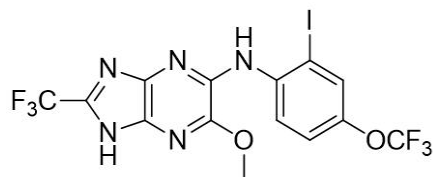
50

、 -65.03 (s、3 F) ; HRMS (ESI) : $C_{14}H_9F_6N_4O^+$ [M+H]⁺ の計算値 : 379.0624 、実測値 : 379.0623 。

【0229】

実施例 41. N-(2-ヨード-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-5-アミン (2-41) の合成

【化50】



10

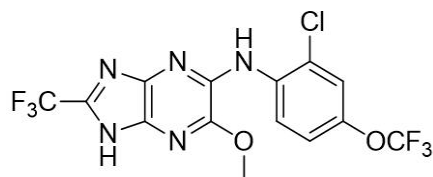
化合物 2-41 を手順 2A により N-(2-ヨード-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6-メトキシ-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン-5-アミン (1-171) で合成して、2-41 を薄黄色の固体として 46% で得た。¹H NMR ((CD₃)₂CO、400 MHz) δ 12.91 (bs、1H)、8.67 (d、1H、J=9.1 Hz)、7.98 (s、1H)、7.80 (s、1H)、7.37 (d、1H、J=9.1 Hz)、4.15 (s、3H) ; ¹³C NMR ((CD₃)₂CO、100 MHz) δ 148.84、144.22 (q、J=1.9 Hz)、140.77、140.14、136.83 (q、J=41.3 Hz)、134.80、134.53、132.46、122.61、121.37 (q、J=256.1 Hz)、120.75、120.03 (q、J=268.2 Hz)、89.99、55.36 ; ¹⁹F NMR ((CD₃)₂CO、376 MHz) δ -58.99 (s、3 F)、-64.48 (s、3 F) ; HRMS (ESI) : $C_{14}H_9F_6IN_5O_2^+$ [M+H]⁺ の計算値 : 519.9705 、実測値 : 519.9714 。

20

【0230】

実施例 42. N-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-5-アミン (2-42) の合成

【化51】



30

化合物 2-42 を手順 2A により N-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6-メトキシ-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン-5-アミン (1-172) で合成して、2-42 を薄黄色の固体として 72% で得た。¹H NMR ((CD₃)₂CO、400 MHz) δ 12.84 (bs、1H)、8.70 (d、1H、J=9.1 Hz)、7.82 (s、1H)、7.34 (s、1H)、7.16 (d、1H、J=9.1 Hz)、4.05 (s、3H) ; ¹³C NMR ((CD₃)₂CO、100 MHz) δ 148.38、143.30 (q、J=1.9 Hz)、139.76、136.75 (q、J=41.2 Hz)、135.70、134.29、122.82、122.60、121.13 (q、J=256.7 Hz)、120.99、120.13、119.76 (q、J=269.4 Hz)、55.03 ; ¹⁹F NMR ((CD₃)₂CO、376 MHz) δ -59.12 (s、3 F)、-64.50 (s、3 F) ; HRMS (ESI) : $C_{14}H_9F_6ClN_5O_2^+$ [M+H]⁺ の計算値 : 428.0349 、実測値 : 428.0357 。

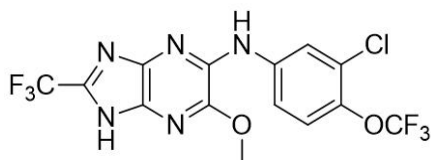
40

【0231】

実施例 43. N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6-メトキシ

50

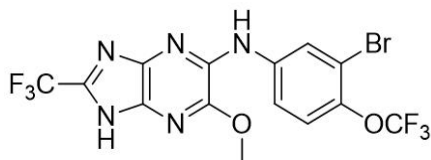
シー２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－Ｂ〕ピラジン－５－アミン
（２－４３）の合成
【化５２】



化合物２－４３を手順２ＡによりＮ－（３－クロロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－６－メトキシ－〔１，２，５〕オキサジアゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン－５－アミン（１－１７３）で合成して、２－４３を薄黄色の固体として４２％で得た。¹H NMR（（CD₃）₂CO、４００MHz）δ １２．８４（bs、１H）、８．６４（s、１H）、８．４０（s、１H）、７．８６（d、１H、J＝９．１Hz）、７．３７（d、１H、J＝９．１Hz）、４．０４（s、３H）；¹³C NMR（（CD₃）₂CO、１００MHz）δ １４８．７９、１４０．８７、１４０．８５、１３９．６７（q、J＝２．０Hz）、１３６．４１（q、J＝４１．２Hz）、１３４．７１、１３４．１２、１２７．４４、１２３．７９、１２１．４２（q、J＝２５７．４Hz）、１２０．９８、１１９．９６（q、J＝２６７．３Hz）、１１９．５３、５４．６８；¹⁹F NMR（（CD₃）₂CO、３７６MHz）δ －５８．９８（s、３F）、－６４．４１（s、３F）；HRMS（ESI）：C₁₄H₉F₆ClN₅O₂⁺〔M＋H〕⁺の計算値：４２８．０３４９、実測値：４２８．０３５０。

【０２３２】

実施例４４．Ｎ－（３－ブロモ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－６－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－Ｂ〕ピラジン－５－アミン（２－４４）の合成
【化５３】

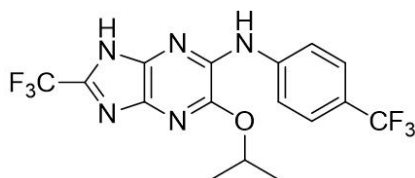


化合物２－４４を手順２Ａにより１－１７４で合成して、２－４４を薄黄色の固体として５１％で得た。¹H NMR（（CD₃）₂CO、４００MHz）δ １３．０３（bs、１H）、８．６１（s、１H）、８．５２（d、１H、J＝２．７Hz）、７．９１（dd、１H、J＝９．１Hz）、７．３５（dq、１H、J＝９．１Hz）、４．０３（s、３H）；¹³C NMR（（CD₃）₂CO、１００MHz）δ １４８．５７、１４０．８５（q、J＝１．９Hz）、１４０．６９、１４０．６４、１３６．２２（q、J＝４１．０Hz）、１３４．４６、１３４．０１、１２３．７９、１２３．１３、１２１．２１（q、J＝２５７．４Hz）、１１９．９３、１１９．８０（q、J＝２６８．５Hz）、１１６．０５、５４．５１；¹⁹F NMR（（CD₃）₂CO、３７６MHz）δ －５８．６１（s、３F）、－６４．３８（s、３F）；HRMS（ESI）：C₁₄H₉F₆BrN₅O₂⁺〔M＋H〕⁺の計算値：４７１．９８４４、実測値：４７１．９８４５。

【０２３３】

実施例４５．５－イソプロポキシ－２－（トリフルオロメチル）－Ｎ－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－Ｂ〕ピラジン－６－アミン（２－４５）の合成

【化 5 4】



【0 2 3 4】

化合物 2-45 を手順 2 A により 6-イソプロポキシ-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン-5-アミン 1-183 で合成して、2-45 を薄黄色の固体として 67% で得た。¹H NMR ((CD₃)₂CO、400 MHz) δ 13.04 (bs、1H)、8.70 (brs、1H)、8.16 (d、2H、J=8.4 Hz)、7.66 (d、2H、J=8.4 Hz)、5.49 (h、1H、J=6.2 Hz)、1.45 (h、6H、J=6.2 Hz)；¹⁹F NMR ((CD₃)₂CO、376 MHz) δ -62.16 (s、3H)、-64.49 (s、3H)；HRMS (ESI)：C₁₆H₁₃F₆N₅O⁺ [M+H]⁺ の計算値：405.1019、実測値：405.0999。

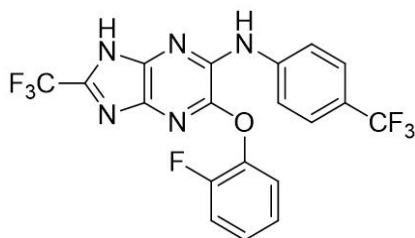
10

【0 2 3 5】

実施例 46. 5-(2-フルオロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-6-アミン (2-46) の合成

20

【化 5 5】



化合物 2-46 を手順 2 A により 6-(2-フルオロフェノキシ)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン-5-アミン (1-184) で合成して、2-46 を薄黄色の固体として 21% で得た。¹H NMR ((CD₃)₂CO、400 MHz) δ 13.11 (brs、1H)、9.19 (brs、1H)、8.28 (d、2H、J=8.6 Hz)、7.71 (d、2H、J=8.6 Hz)、7.47 (td、1H、J=8.0、1.3 Hz)、7.44-7.31 (m、3H)；¹⁹F NMR ((CD₃)₂CO、376 MHz) δ -62.18 (s、3F)、-64.82 (s、3F)、-129.73--129.82 (m、1F)；HRMS (ESI)：C₁₉H₁₁F₇N₅O⁺ [M+H]⁺ の計算値：458.0846、実測値：458.0846。

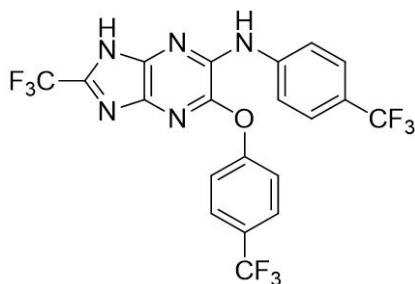
30

【0 2 3 6】

実施例 47. 2-(トリフルオロメチル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-6-アミン (2-47) の合成

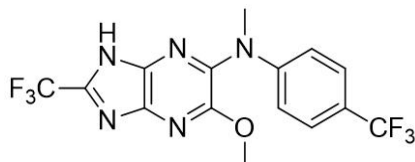
40

【化 5 6】



化合物 2-47 を手順 2 A により 6-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン-5-アミン(1-185)で合成して、2-47 を薄黄色の固体として 17% で得た。¹H NMR (CD₃)₂CO、400 MHz) δ 13.19 (bs、1H)、9.20 (brs、1H)、8.25 (d、2H、J=8.5 Hz)、7.88 (d、2H、J=8.5 Hz)、7.71 (d、2H、J=8.5 Hz)、7.62 (d、2H、J=8.5 Hz)；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -62.19 (s、3F)、-62.53 (s、3F)、-64.84 (s、3F)；HRMS (ESI)：C₂₀H₁₁F₉N₅O⁺ [M+H]⁺ の計算値：508.0814、実測値：508.0816。実施例 495-メトキシ-N-メチル-2-(トリフルオロメチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-6-アミン(2-49)の合成

【化 5 7】

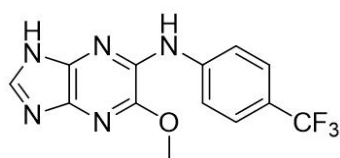


化合物 2-49 を手順 2 A により 6-メトキシ-N-メチル-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン-5-アミン(1-177)で合成して、2-49 を薄黄色の固体として 32% で得た。¹H NMR (400 MHz、アセトン-d₆) δ 13.17 (brs、1H)、7.57 (d、2H、J=8.4 Hz)、7.13 (d、2H、J=8.4 Hz)、3.85 (s、3H)、3.53 (s、3H)；¹³C NMR (100 MHz、アセトン-d₆) δ 153.68、151.85、143.75、139.38 (q、J=41.2 Hz)、137.84、136.65、126.67 (q、J=3.9 Hz)、125.80 (q、J=271.3 Hz)、123.51 (q、J=32.5 Hz)、120.00 (q、J=269.1 Hz)、119.93、54.48、39.87；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -62.06 (s、3F)、-64.95 (s、3F)；HRMS (ESI)：C₁₅H₁₂F₆N₅O⁺ [M+H]⁺ の計算値：392.0941、実測値：392.0930。

【0237】

実施例 50. 5-メトキシ-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-6-アミン(2-50)の合成

【化 5 8】



化合物 2-50 を手順 2 D により 6-メトキシ-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-b]ピラジン-5-アミン(1-177)で合成して、2-50 を薄黄色の固体として 32% で得た。

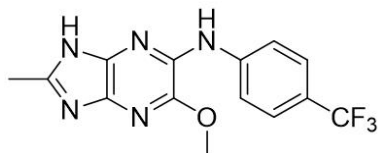
エニル) - [1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-b] ピラジン-5-アミン (1-165) で合成して、2-50を薄黄色の固体として58%で得た。¹H NMR (400 MHz、アセトン-d₆) δ 11.97 (br s、1H)、8.50 (br s、1H)、8.19 (d、2H、J=8.3 Hz)、8.14 (s、1H)、7.63 (d、2H、J=8.6 Hz)、4.06 (s、3H)；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -61.99 (s、3F)；HRMS (ESI)：C₁₃H₁₁F₃N₅O⁺ [M+H]⁺の計算値：310.0910、実測値：310.0900。

【0238】

実施例51. 5-メトキシ-2-メチル-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ [4, 5-B] ピラジン-6-アミン (2-51) の合成

10

【化59】



化合物2-51を手順2Dにより6-メトキシ-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-b] ピラジン-5-アミン (1-165) で合成して、2-51を薄黄色の固体として39%で得た。¹H NMR (400 MHz、アセトン-d₆) δ 11.76 (br s、1H)、8.34 (br s、1H)、8.14 (d、2H、J=8.5 Hz)、7.60 (d、2H、J=8.5 Hz)、4.02 (s、3H)、2.60 (s、3H)；¹³C NMR (100 MHz、アセトン-d₆) δ 149.88、146.80、145.47 (q、J=1.2 Hz)、144.75、137.76、126.67 (q、J=3.8 Hz)、125.89 (q、J=269.9 Hz)、122.67 (q、J=32.4 Hz)、119.33、118.72、54.41、15.61 ¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -61.93 (s、3F)

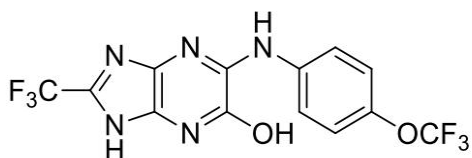
20

【0239】

実施例52. 5-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-B] ピラジン-6-オール (2-52) の合成

30

【化60】



化合物2-52を手順2Bにより2-1で合成して、2-52を薄黄色の固体として60%で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 9.01 (br s、1H)、8.17 (d、2H、J=9.1 Hz)、7.33 (d、2H、J=8.9 Hz)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 152.9、147.8、144.8 (d、J=2.3 Hz)、139.5、130.7 (q、J=41.8 Hz)、127.5、126.1、122.4、121.54 (q、J=254.7 Hz)、121.50、120.6、120.2 (q、J=267.3 Hz)；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -58.88 (s、3F)、-63.49 (s、3F)；HRMS (ESI)：C₁₃H₈F₆N₅O₂⁺ [M+H]⁺の計算値：380.0582、実測値：380.0593。

40

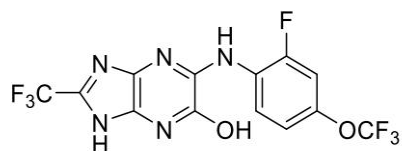
【0240】

実施例53. 5-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-B] ピラジン-6-オール (

50

2-53) の合成

【化61】



化合物 2-53 を手順 2 B により 2-21 で合成して、2-53 を薄黄色の固体として 55% で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 8.72 (t、1H、J=9.1 Hz)、7.37 (dd、1H、J=11.5、2.7 Hz)、7.25 (d、1H、J=9.1 Hz)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 153.5 (d、J=247.0 Hz)、152.9、147.3、144.3 (dd、J=10.7、2.3 Hz)、131.3 (q、J=41.5 Hz)、128.0、127.8 (d、J=10.0 Hz)、126.1、121.8 (d、J=2.1 Hz)、121.4 (q、J=255.9 Hz)、120.1 (q、J=267.5 Hz)、118.2 (d、J=3.5 Hz)、110.2 (d、J=23.2 Hz)；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -59.14 (s、3F)、-63.61 (s、3F)、-127.66 (t、1F、J=10.1 Hz)；HRMS (ESI)：C₁₃H₇F₇N₅O₂⁺ [M+H]⁺ の計算値：398.0488、実測値：398.0502。

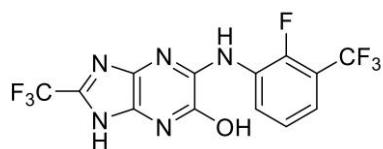
10

【0241】

20

実施例 54. 5-((2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-6-オール (2-54) の合成

【化62】



化合物 2-54 を手順 2 B により 2-6 で合成して、2-54 を薄黄色の固体として 51% で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 8.90 (br s、1H)、8.82 (br s、1H)、7.42 (m、1H)；¹³C NMR (125 MHz、アセトン-d₆) δ 152.9、150.9 (d、J=253.3 Hz)、147.3、131.5 (q、J=41.6 Hz)、129.6 (d、J=9.0 Hz)、128.2、125.6 (d、J=4.6 Hz)、125.4、123.7 (q、J=271.5 Hz)、120.7 (q、J=4.8 Hz)、120.1 (q、J=267.8 Hz)、118.4 (dd、J=32.8、10.4 Hz)；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -61.69 (s、3F)、-61.71 (d、3F、J=13.0 Hz)、-134.24 (m、1F)；HRMS (ESI)：C₁₃H₇F₇N₅O⁺ [M+H]⁺ の計算値：382.0539、実測値：382.0532。

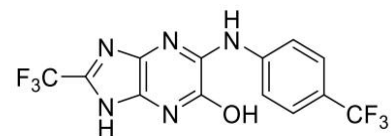
30

40

【0242】

実施例 55. 5-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-6-オール (2-55) の合成

【化63】



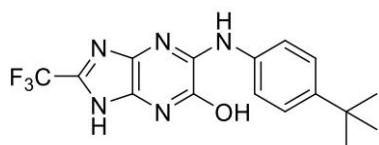
化合物 2-55 を手順 2 B により 2-22 で合成して、2-55 を薄黄色の固体として 62% で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 13.10 (br s

50

、1 H)、12.02 (brs、1 H)、9.16 (brs、1 H)、8.27 (d、2 H、J=8.5 Hz)、7.69 (d、2 H、J=8.5 Hz)； ^{13}C NMR (125 MHz、アセトン- d_6) δ 152.9、147.6、143.7、131.0 (q、J=41.6 Hz)、126.7 (q、J=3.8 Hz)、125.5 (q、J=270.4 Hz)、124.5 (q、J=32.3 Hz)、120.1 (q、J=267.4 Hz)、120.0； ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -62.25 (s、3 F)、-63.59 (s、3 F)；HRMS (ESI)： $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_6\text{N}_5\text{O}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値：363.0549、実測値：363.0547。

【0243】

実施例 56. 5-((4-(tert-ブチル)フェニル)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-オール (2-56) の合成
【化 64】

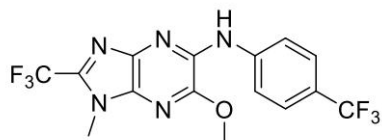


化合物 2-56 を手順 2B により 2-19 で合成して、2-56 を薄黄色の固体として 61% で得た。 ^1H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 8.79 (brs、1 H)、7.94 (d、2 H、J=8.7 Hz)、7.41 (d、2 H、J=8.7 Hz)、1.32 (s、9 H)； ^{13}C NMR (125 MHz、アセトン- d_6) δ 153.0、147.9、146.5、137.6、130.0 (q、J=41.4 Hz)、126.9、126.5、126.3、125.8、122.8、118.6、120.2 (q、J=267.1 Hz)、120.1、34.8、31.7； ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -63.38 (s、3 F)；HRMS (ESI)： $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値：352.1380、実測値：352.1396。

【0244】

実施例 57. 6-メトキシ-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-5-アミン (2-57) の合成

【化 65】



化合物 2-57 を手順 2C により 2-22 で合成して、2-57 を薄黄色の固体として 34% で得た。 ^1H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 8.73 (brs、1 H)、8.24 (d、2 H、J=8.5 Hz)、7.67 (d、2 H、J=8.5 Hz)、4.17 (s、3 H)、3.99 (s、3 H)；HRMS (ESI)： $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値：392.0941、実測値：392.0932。

【0245】

実施例 58. 5-メトキシ-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-アミン (2-58) の合成

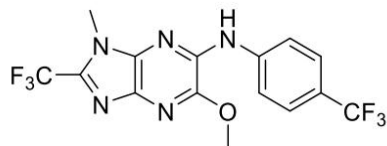
10

20

30

40

【化 6 6】

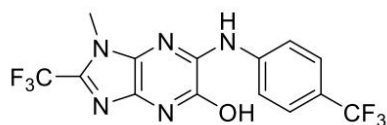


化合物 2-58 を手順 2 C により 2-22 で合成して、2-58 を薄黄色の固体として 34% で得た。 ^1H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 8.84 (br s、1H)、8.25 (d、2H、 $J=8.5$ Hz)、7.69 (d、2H、 $J=8.5$ Hz)、4.06 (s、3H)、4.00 (s、3H)；HRMS (ESI)： $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}^+$ [M+H] $^+$ の計算値：392.0941、実測値：392.0934。

【0246】

実施例 59. 1-メチル-2-(トリフルオロメチル)-6-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-5-オール (2-59) の合成

【化 6 7】

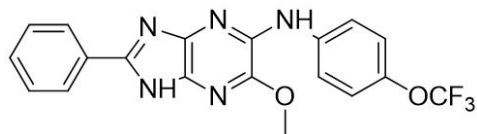


化合物 2-59 を手順 2 B により 2-58 で合成して、2-59 を薄黄色の固体として 78% で得た。 ^1H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 11.75 (br s、1H)、8.19 (br s、1H)、8.37 (d、2H、 $J=8.5$ Hz)、7.73 (d、2H、 $J=8.5$ Hz)、4.01 (s、3H)； ^{13}C NMR (125 MHz、アセトン- d_6) δ 153.0、147.5、143.6、130.8 (q、 $J=39.7$ Hz)、126.9 (q、 $J=3.9$ Hz)、125.6 (q、 $J=269.9$ Hz)、124.6 (q、 $J=32.3$ Hz)、120.4 (q、 $J=267.9$ Hz)、120.2； ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -62.16 (s、3F)、-62.31 (s、3F)；HRMS (ESI)： $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}^+$ [M+H] $^+$ の計算値：378.0784、実測値：378.0786。

【0247】

実施例 60. 6-メトキシ-2-フェニル-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピラジン-5-アミン (2-60) の合成

【化 6 8】



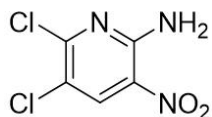
化合物 2-60 を手順 2 D により 1-156 で合成して、2-60 を得た。 ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -58.83 (s、3F)；HRMS (ESI)： $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2^+$ [M+H] $^+$ の計算値：402.1172、実測値：402.1174。

【0248】

実施例 61. 5-メトキシ-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピリジン-6-アミン (2-61) の合成

ステップ 1. 5,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン (2-61-a) の合成

【化 6 9】



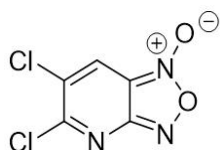
酢酸（100 mL）中 6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン（20 g、115 mmol）の懸濁液に N-クロロスクシンイミド（16.157 g、121 mmol）を添加し、得られた反応混合物を 100℃で 1 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却させ、これに N-クロロスクシンイミド（2.0 g）を添加した。得られた反応混合物を 100℃で 1 時間撹拌した。得られた反応混合物を室温に冷却させ、酢酸を蒸留により除去した。残渣を水中に懸濁し、pH が 8 になるまで飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加し、固体残渣を濾過した。その後、固体を水で 2 回洗浄した。固体を収集し、アセトン中に溶解し、水で沈殿させ、濾過して、2-61-a を純黄色の固体として得た（11 g、46%）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ 8.59（s、1H）、8.34（s、2H）。

10

【0249】

ステップ 2. 5, 6-ジクロロ-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-b] ピリジン 1-オキシド（2-61-b）の合成

【化 7 0】



20

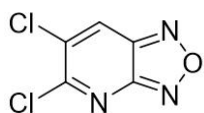
2-61-a（4.50 g、21.64 mmol）および二酢酸ヨードベンゼン（17.421 g、54.087 mmol）を密封管に添加し、アセトン（100 mL）中で、80℃で 16 時間撹拌した。その後、反応物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、その後、酢酸を減圧下 110℃での蒸留により除去した。結果として生じた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（0～100% 酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、2-61-b を黄色の固体として得た（2.00 g、45%）。¹H NMR（400 MHz、アセトン-d₆）δ 8.52（s、1H）。

30

【0250】

ステップ 3. 5, 6-ジクロロ-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-b] ピリジン（2-61-c）の合成

【化 7 1】



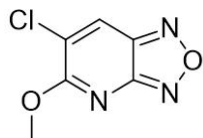
乾燥フラスコ内で、2-61-b（1.000 g、14.56 mmol）を乾燥 DCM（50 mL）中に溶解し、トリフェニルホスフィン（3.82 g、14.56 mmol）をアルゴン下 0℃で緩徐に添加した。混合物を 35℃で 24 時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウムおよび酢酸エチルで 3 回抽出した。全ての有機画分を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 0～5%）により精製して、2-61-c を灰色がかった白色の固体として得た（1.00 g、54%）。¹H NMR（500 MHz、アセトン-d₆）δ 8.90（s、1H）。¹³C NMR（126 MHz、アセトン-d₆）δ 158.79、157.25、144.06、134.70、127.03。

40

【0251】

ステップ 4. 6-クロロ-5-メトキシ-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-b] ピリジン（2-61-d）の合成

【化 7 2】



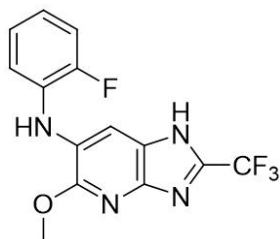
火力乾燥フラスコ内で、NaH (0.13 g、3.16 mmol、60 w/w % 分散) を乾燥 THF (10 mL) に添加し、アルゴン下で 1 分間攪拌させた。乾燥 THF (5 mL) 中メタノール (141 μ L、3.47 mmol) を 1 分間にわたって滴加し、混合物を 10 分間攪拌させた。その後、乾燥 THF (5 mL) 中 5-3 (600 mg、3.16 mmol) を 1 分間にわたって滴加し、混合物を室温で 30 分間攪拌させた。その後、混合物を加圧下で還元し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル 0～5 %) により精製して、2-26-d を白色の結晶性固体として得た (538 mg、92 %)。¹H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 8.57 (s、1H)、4.21 (s、3H)。

10

【0252】

ステップ 5. N-(2-フルオロフェニル)-5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-アミン (2-61) の合成

【化 7 3】



20

手順 2-D を使用して、2-61 を白色の固体として得た (22 mg、46 %)。¹H NMR (400 MHz、アセトン- d_6) δ 12.62 (s、1H)、7.57 (d、 J = 1.4 Hz、1H)、7.41 (td、 J = 8.3、1.7 Hz、1H)、7.27–7.12 (m、2H)、7.09–6.98 (m、1H)、6.77 (s、1H)、4.06 (s、3H)。¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -64.49、-128.65。¹³C NMR (126 MHz、アセトン- d_6) δ 154.39 (d、 J = 243.2 Hz)、153.62、137.51 (q、 J = 40.5 Hz)、130.32 (d、 J = 12.5 Hz)、126.72、124.77 (d、 J = 3.7 Hz)、122.78 (d、 J = 8.5 Hz)、120.60、119.29 (d、 J = 268.8 Hz)、115.76 (d、 J = 19.6 Hz)、53.63。HRMS (ESI⁺) m/z C₁₄H₁₁F₄N₄O + (M+H)⁺ の計算値 327.0864、実測値 327.0868。

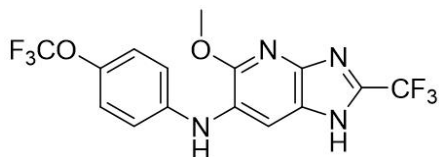
30

【0253】

実施例 62. 5-メトキシ-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-アミン (2-62)

40

【化 7 4】



手順 2-D を使用して、2-62 をベージュ色の固体として得た (53 mg、45 %)。¹H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 7.83 (s、1H)、7.38–7.17 (m、5H)、4.03 (s、3H)。(NH 不可視) ¹³C NMR (126 MHz、クロロホルム- d) δ 154.98、143.47 (d、 J = 2.3 Hz)

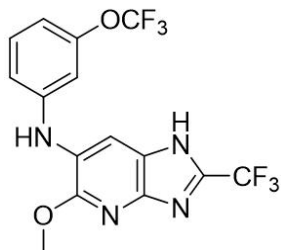
50

、143.22、138.58 (q、 $J=40.4$ Hz)、127.29、123.15、121.60 (q、 $J=253.8$ Hz)、120.19 (q、 $J=268.3$ Hz)、119.73、54.42。HRMS (ESI⁺) m/z C₁₅H₁₁F₆N₄O₂ (M+H)⁺ の計算値 393.0781、実測値 393.0784。

【0254】

実施例 63. 5-メトキシ-N-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピリジン-6-アミン (2-63)

【化75】



10

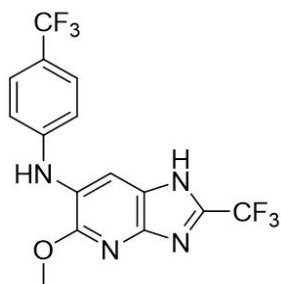
手順 2-D を使用して、2-63 を茶色の固体として得た (21 mg、17%)。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 7.91 (s、1H)、7.43–7.35 (m、2H)、7.25–7.18 (m、1H)、7.16–7.11 (m、1H)、6.86–6.79 (m、1H)、4.02 (s、3H)。¹³C NMR (126 MHz、アセトン-d₆) δ 155.44、150.91 (d、 $J=2.1$ Hz)、146.26、138.94 (q、 $J=40.6$ Hz)、131.51、126.21、122.48 (q、 $J=255.2$ Hz)、120.17 (d、 $J=266.4$ Hz)、116.38、113.09、110.24、54.43。HRMS (ESI⁺) m/z C₁₅H₁₁F₆N₄O₂ (M+H)⁺ の計算値 393.0781、実測値 393.0783。

20

【0255】

実施例 64. 5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピリジン-6-アミン (2-64)

【化76】



30

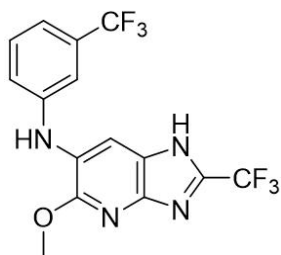
手順 2-D を使用して、2-64 をベージュ色の固体として得た (21 mg、35%)。¹H NMR (400 MHz、アセトン-d₆) δ 12.81 (s、1H)、8.00 (s、1H)、7.61–7.50 (m、3H)、7.30 (d、 $J=8.4$ Hz、2H)、4.01 (s、3H)。HRMS (ESI⁺) m/z C₁₅H₁₁F₆N₄O₂ (M+H)⁺ の計算値 377.0832、実測値 377.0829。

40

【0256】

実施例 65. 5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピリジン-6-アミン (2-65)

【化 77】



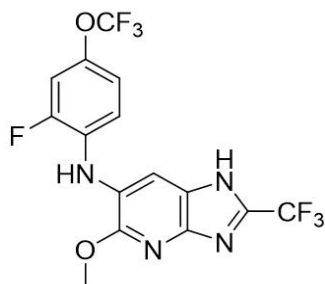
手順 2-D を使用して、2-65 をベージュ色の固体として得た (24 mg、49%)。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 12.72 (s、1H)、7.92 (s、1H)、7.57–7.34 (m、4H)、7.20 (dt、J = 6.2、1.7 Hz、1H)、4.02 (s、3H)。HRMS (ESI⁺) m/z C₁₅H₁₁F₆N₄O⁺ (M+H)⁺ の計算値 377.0832、実測値 377.0828。

10

【0257】

実施例 66. N-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-B]ピリジン-6-アミン (2-66)

【化 78】



20

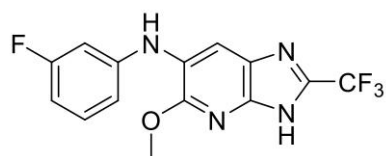
手順 2-D を使用して、2-66 を白色の固体として得た (23 mg、39%)。¹H NMR (400 MHz、アセトン-d₆) δ 12.67 (s、1H)、7.40 (t、J = 9.1 Hz、1H)、7.28 (ddq、J = 11.4、2.7、0.9 Hz、1H)、7.17–7.11 (m、1H)、6.92 (s、1H)、4.03 (s、3H)。HRMS (ESI⁺) m/z C₁₅H₁₀F₇N₄O₂⁺ (M+H)⁺ の計算値 411.0686、実測値 411.0688。

30

【0258】

実施例 67. N-(3-フルオロフェニル)-5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-B]ピリジン-6-アミン (2-67)

【化 79】



40

手順 2-D を使用して、2-67 をベージュ色の固体として得た (41 mg、65%)。¹H NMR (400 MHz、アセトン-d₆) δ 12.96 (s、1H)、7.88 (d、J = 53.6 Hz、1H)、7.47–7.13 (m、1H)、7.00 (ddd、J = 44.4、27.7、9.9 Hz、2H)、6.63 (dt、J = 30.6、8.7 Hz、1H)、4.00 (s、3H)；¹³C NMR (126 MHz、アセトン-d₆) δ 164.67、155.35、145.97、137.80 (q、J = 41.0 Hz)、130.65、129.25、126.75、124.88、121.74、116.72、113.91、112.37、105.55、53.56 (d、J = 37.2 Hz)；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -64.50 (d、

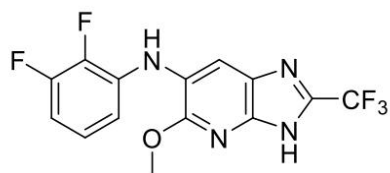
50

$J = 50.4 \text{ Hz}$ ）、 -113.82 (dd、 $J = 105.3, 9.4 \text{ Hz}$)。HRMS (ESI⁺) = $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_4\text{O} + [\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値 327.0791 ；実測値 327.0865 。

【0259】

実施例 68. N-(2,3-ジフルオロフェニル)-5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-B]ピリジン-6-アミン (2-68)

【化80】



10

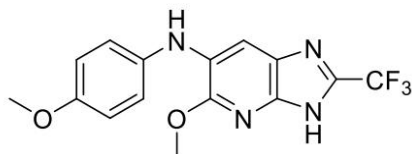
手順 2-D を使用して、2-68 をベージュ色の固体として得た (43 mg 、 70%)。¹H NMR (400 MHz 、アセトン- d_6) δ 12.77 (s、1H)、 7.69 (s、1H)、 7.15 – 7.04 (m、2H)、 6.95 (s、1H)、 6.88 (qd、 $J = 6.4, 5.9, 2.9 \text{ Hz}$ 、1H)、 4.02 (s、3H)；¹³C NMR (101 MHz 、アセトン- d_6) δ 152.34 (d、 $J = 10.8 \text{ Hz}$)、 149.91 (d、 $J = 11.0 \text{ Hz}$)、 137.95 (q、 $J = 40.4 \text{ Hz}$)、 124.37 、 124.32 、 124.28 、 124.23 、 123.22 、 120.55 、 117.87 、 115.20 、 114.57 、 109.09 、 53.62 ；¹⁹F NMR (376 MHz 、アセトン- d_6) δ -64.56 、 -140.27 。HRMS (ESI⁺) = $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_4\text{O} + [\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値 345.0697 ；実測値 344.0772 。

20

【0260】

実施例 69. 5-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-B]ピリジン-6-アミン (2-69)

【化81】



30

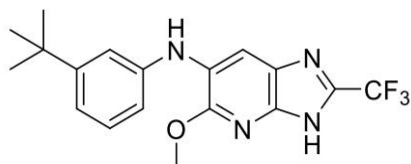
手順 2-D を使用して、2-69 を濃ピンク色の固体として得た (13 mg 、 21%)。¹H NMR (400 MHz 、アセトン- d_6) δ 12.50 (s、1H)、 7.54 (s、1H)、 7.34 (s、1H)、 7.25 (d、 $J = 8.3 \text{ Hz}$ 、2H)、 6.94 (d、 $J = 8.8 \text{ Hz}$ 、2H)、 4.03 (s、3H)、 3.78 (s、3H)；¹³C NMR (126 MHz 、アセトン- d_6) δ 156.05 、 152.00 、 143.11 、 136.54 (q)、 134.32 、 130.53 、 129.64 、 128.95 、 123.46 、 122.29 、 122.20 、 114.61 、 109.29 、 99.98 、 54.84 ；¹⁹F NMR (376 MHz 、アセトン- d_6) δ -64.32 (d、 $J = 62.6 \text{ Hz}$)。HRMS (ESI⁺) = $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2 + [\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値 339.0991 ；実測値 339.1060 。

40

【0261】

実施例 70. N-(3-(tert-ブチル)フェニル)-5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-B]ピリジン-6-アミン (2-70)

【化 8 2】



手順 2-D を使用して、2-70 をオレンジ色の固体として得た (32 mg、52%)。¹H NMR (400 MHz、アセトン-d₆) δ 12.40 (s、1H)、7.72 (s、1H)、7.34 (s、1H)、7.24 (t、J=7.9 Hz、1H)、7.11 (d、J=7.8 Hz、1H)、7.03 (d、J=6.5 Hz、1H)、4.03 (s、3H)、1.30 (s、9H)；¹³C NMR (126 MHz、アセトン-d₆) δ 152.34、137.19、128.92、120.46、118.90、118.32、116.32、101.92、53.48、34.39、30.72；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -64.35。HRMS (ESI⁺) = C₁₈H₂₀F₃N₄O + [M+H]⁺ の計算値 365.1545；実測値 365.1587。

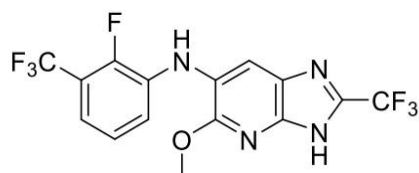
10

【0262】

実施例 71. N-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-B]ピリジン-6-アミン (2-71)

20

【化 8 3】



手順 2-D を使用して、2-71 を黄色の固体として得た (21 mg、35%)。¹H NMR (400 MHz、アセトン-d₆) δ 12.83 (s、1H)、7.78 (s、1H)、7.48 (s、1H)、7.35-7.16 (m、2H)、7.09 (s、1H)、4.02 (s、3H)；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -61.70、-61.74、-64.66。HRMS (ESI⁺) = C₁₅H₁₀F₇N₄O + [M+H]⁺ の計算値 395.0698；実測値 395.0738。

30

【0263】

実施例 72. N-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-B]ピリジン-6-アミン (2-72)

【化 8 4】



手順 2-D を使用して、2-72 を白色の固体として得た (32 mg、54%)。¹H NMR (400 MHz、アセトン-d₆) δ 12.94 (s、2H)、8.06 (s、1H)、7.85 (s、1H)、7.60 (s、3H)、7.38 (s、1H)、4.00 (s、3H)；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -63.74、-64.75。HRMS (ESI⁺) = C₁₆H₁₀F₉N₄O + [M+H]⁺ の計算値 445.0666；実測値 445.0707。

40

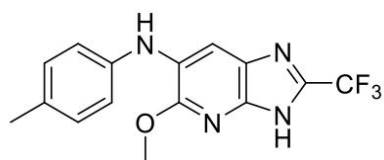
【0264】

実施例 73. 5-メトキシ-N-(p-トリル)-2-(トリフルオロメチル)-3H-

50

イミダゾ [4, 5-B] ピリジン-6-アミン (2-73)

【化85】



手順2-Dを使用して、2-73を金色様の固体として得た (30 mg、48%)。¹H NMR (400 MHz、アセトン-d₆) δ 12.83 (s、1H)、7.74 (s、1H)、7.20 (d、J=9.6 Hz、2H)、7.14 (d、J=8.2 Hz、2H)、7.04 (s、1H)、4.02 (s、3H)、2.27 (s、3H)；¹³C NMR (101 MHz、アセトン-d₆) δ 152.34、139.12、137.92-135.67 (m)、131.66、130.62、129.75 (d、J=4.2 Hz)、129.10、127.39、122.00、120.31、118.98、111.30、101.36、53.30、19.84 (d、J=4.2 Hz)；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -64.37 (d、J=61.5 Hz)。HRMS (ESI⁺) = C₁₅H₁₄F₃N₄O + [M+H]⁺の計算値323.1075；実測値323.1116。

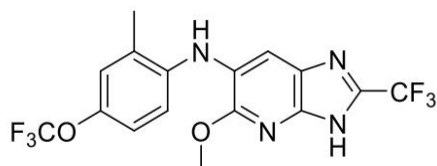
10

【0265】

実施例74. 5-メトキシ-N-(2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ [4, 5-B] ピリジン-6-アミン (2-74)

20

【化86】



手順2-Dを使用して、2-74をベージュ色の固体として得た (8 mg、20%)。¹H NMR (400 MHz、アセトン-d₆) δ 12.88 (s、1H)、7.48-7.35 (m、1H)、7.31-7.08 (m、3H)、4.05 (s、3H)、2.31 (s、3H)；¹³C NMR (101 MHz、アセトン-d₆) δ 154.50、152.41、144.84、140.42、139.19、133.99、131.55、129.30、127.01、120.57、119.44 (d、J=5.1 Hz)、114.00、102.62、53.57、17.06；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -58.77 (d、J=13.8 Hz)、-64.47 (d、J=62.0 Hz)。HRMS (ESI⁺) = C₁₆H₁₃F₆N₄O₂ + [M+H]⁺の計算値407.0898；実測値407.0936。

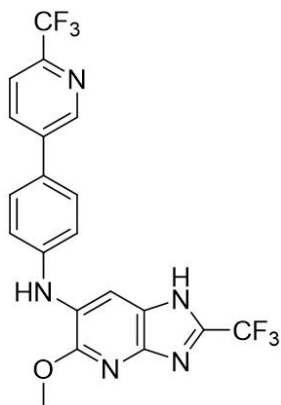
30

【0266】

実施例75. 5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-N-(4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)-1H-イミダゾ [4, 5-B] ピリジン-6-アミン (2-75)

40

【化 87】



10

手順 2-D を使用して、2-75 を白色の固体として得た (36 mg、62%)。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 12.77 (s、1H)、9.03 (d、J = 2.2 Hz、1H)、8.28 (dd、J = 8.2、2.3 Hz、1H)、7.96 (s、1H)、7.88 (d、J = 8.2 Hz、1H)、7.80–7.72 (m、2H)、7.50–7.19 (m、3H)、4.05 (s、3H)。

¹³C NMR (126 MHz、アセトン-d₆) δ 155.18、148.50、145.95 (q、J = 34.4 Hz)、145.08、139.93、138.66 (q、J = 40.5 Hz)、135.43、129.12、128.86、126.69、123.03 (q、J = 273.0 Hz)、121.40 (q、J = 3.1 Hz)、120.78、120.17 (q、J = 271.4 Hz)、118.71、54.46。HRMS (ESI⁺) m/z C₂₀H₁₄F₆N₅O⁺ (M+H)⁺ の計算値 454.1097、実測値 454.1099。オキサゾール類似体

20

【0267】

一般手順 4-A.

6-ブロモピラジン-2-アミン (5.00 g、1.0 当量) を乾燥 THF (15 mL) 中に 0℃ で溶解し、NBS (20 g、2.2 当量) を添加し、5 分間攪拌した。反応物を室温に加温させ、12 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を酢酸エチルおよびチオ硫酸ナトリウムで抽出した。その後、有機層を水およびブラインで洗浄した。組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン) により精製した。

30

【0268】

一般手順 4-B.

乾燥 CH₂Cl₂ (5 mL) 中 3, 5, 6-トリブロモピラジン-2-アミン (146 mg、0.5 mmol)、トリエチルアミン (202 mg、2 mmol)、および触媒量の DMA P (5 モル%) の混合物中に、3-フルオロベンゾイルクロリド (176 mg、1 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。その後、残渣を MeOH (5 mL) 中に溶解し、K₂CO₃ (100 mg) を添加した。混合物を 60℃ で 1 時間攪拌した。その後、混合物を還元し、生成物をシリカクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン) により精製した。

40

【0269】

一般手順 4-C.

分子内 O-アリール化によるピラジン-オキサゾール合成の一般手順：10 mL の密封管に、CuI (0.05 mmol)、フェナントロリン (0.1 mmol)、特定のベンズアミド (0.5 mmol)、K₃PO₄ (1.0 mmol)、および無水 DMF (1 mL) を添加した。その後、管を不活性雰囲気なしで密封し、85℃ で 5 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、10 mL の水で希釈し、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン) により精製

50

した。

【0270】

一般手順4-D.

モノ／ビスバックワルドアミノ化の一般手順：圧力バイアルに、5, 6-ジブロモ-2-(3-フルオロフェニル)オキサゾロ[4, 5-b]ピラジン(1当量)、Pd₂dba₃(10モル%)、キサントホス(10モル%)、2-フルオロアニリン(2.5当量)、およびK₂CO₃(2.5当量)を装填した。その後、フラスコを真空にし、アルゴンを3回戻し充填した。乾燥脱気1, 4-ジオキサン(4mL)を隔膜を通して添加し、混合物を110℃で16時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、混合物を酢酸エチルで希釈し、Celiteを通して濾過し、その後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン)により精製した。

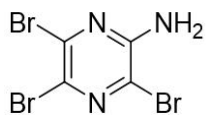
10

【0271】

実施例76. N5, N6-ビス(2-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)オキサゾロ[4, 5-B]ピラジン-5, 6-ジアミン(4-1)の合成

ステップ1. 3, 5, 6-トリブロモピラジン-2-アミンの合成

【化88】



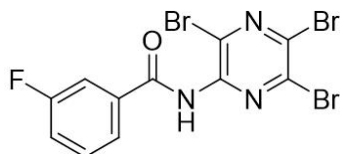
一般手順4-Aによる合成により、4-1-a(黄色の固体)を得た。(収率87%)
¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) δ 5.24(s, 2H)。¹³C NMR(101MHz、クロロホルム-d) δ 151.18、138.87、125.23、121.60。

20

【0272】

ステップ2. 3-フルオロ-N-(3, 5, 6-トリブロモピラジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【化89】



一般手順4-Bによる合成により、4-1-b(白色の固体)を得た。(収率57%)
¹H NMR(400MHz、アセトン-d₆) δ 10.18(s, 1H)、7.99-7.88(m, 1H)、7.84-7.77(m, 1H)、7.70-7.58(m, 1H)、7.52-7.39(m, 1H)。¹⁹F NMR(376MHz、アセトン-d₆) δ -113.45(td, J=9.1, 5.7Hz)。¹³C NMR(101MHz、DMSO-d₆) δ 165.58(d, J=3.8Hz)、162.35(dd, J=126.6, 3, 246.0Hz)、150.91、147.92、137.17、134.65、132.15(d, J=8.4Hz)、127.02(d, J=8.8Hz)、124.65(d, J=3.4Hz)、121.21(d, J=21.5Hz)、114.82(d, J=24.4Hz)。

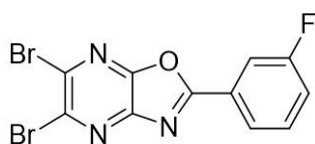
30

40

【0273】

ステップ3. 5, 6-ジブロモ-2-(3-フルオロフェニル)オキサゾロ[4, 5-b]ピラジンの合成

【化90】



50

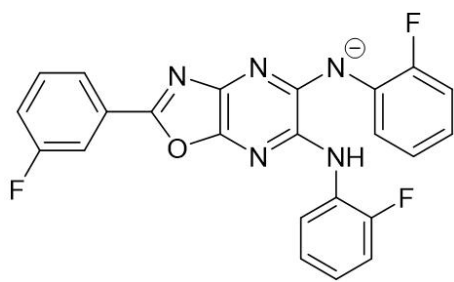
一般手順 4-C による合成により、4-1-c (黄色の固体) を得た。(収率 55%)
 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 8.19–8.11 (m、1H)、8.10–8.04 (m、1H)、7.81–7.72 (m、1H)、7.70–7.62 (m、1H)。 ^{19}F NMR (376 MHz、DMSO- d_6) δ –110.77––110.97 (m、1F)。 ^{13}C NMR (101 MHz、DMSO- d_6) δ 170.33、165.58 (d、 $J=3.8$ Hz)、163.57、161.12、150.91、147.92、135.91 (d、 $J=252.6$ 、 239.2 Hz)、132.15 (d、 $J=8.4$ Hz)、127.02 (d、 $J=8.8$ Hz)、124.65 (d、 $J=3.4$ Hz)、121.21 (d、 $J=21.5$ Hz)、114.82 (d、 $J=24.4$ Hz)。

10

【0274】

ステップ 5. N5, N6-ビス(2-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)オキサゾロ[4, 5-b]ピラジン-5, 6-ジアミン(4-1)の合成

【化91】



20

一般手順 4-D による合成により、4-1 (灰色がかった黄色の固体) を得た。(収率 49%)
 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 8.93 (d、 $J=5.5$ Hz、1H)、8.57 (d、 $J=5.9$ Hz、1H)、7.92 (d、 $J=7.8$ Hz、1H)、7.86–7.79 (m、1H)、7.76–7.66 (m、2H)、7.65–7.56 (m、1H)、7.42 (td、 $J=8.6$ 、 2.6 Hz、1H)、7.38–7.14 (m、7H)。 ^{19}F NMR (376 MHz、DMSO- d_6) δ –111.51––111.92 (m、1F)、–120.99、–121.82。 ^{13}C NMR (126 MHz、DMSO- d_6) δ 162.36 (d、 $J=244.7$ Hz)、157.57 (d、 $J=3.5$ Hz)、155.39 (d、 $J=246.4$ Hz)、154.96 (d、 $J=245.1$ Hz)、145.01、140.41、139.51、135.81、131.63、131.57、127.16、127.07、125.67、125.61、125.40 (d、 $J=1.9$ Hz)、124.83–124.53 (m)、124.47 (d、 $J=3.3$ Hz)、122.49 (d、 $J=2.7$ Hz)、118.30、118.13、115.94 (d、 $J=22.8$ Hz)、115.79 (d、 $J=22.7$ Hz)、112.86 (dt、 $J=27.6$ 、 24.3 、 21.9 Hz)。HRMS (ESI $^-$): $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ – [M–H] $^-$ の計算値: 432.1078、実測値: 432.1073

30

【0275】

40

ヒドロキシーオキサゾール

一般手順 4-E.

無水 DMF に水素化ナトリウム (1.2 当量、60% 分散) を添加し、1 分間攪拌させた。この攪拌混合物に、無水 DMF (0.1 M) 中ベンジルアルコール (1.2 当量) 溶液を少量ずつに分けて添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、その後、無水 DMF (0.1 M) 中 6-クロロピラジン-2-アミン溶液を添加した。反応物を 100 °C で 16 時間攪拌させ、完了時にイソプロパノールで緩徐にクエンチした。その後、反応物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を水で 3 回、ブラインで 3 回洗浄し、その後、硫酸ナトリウムで乾燥させた。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

50

【0276】

一般手順4-F.

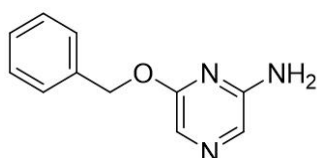
その後のアニリン／ベンジルエーテルピラジンオキサゾール（1.0当量）をHPLCメタノール（4mL）に添加した。丸底を窒素ガスで5分間パージおよび通気した。5分後、10%Pd/Cを窒素正圧下で添加した。その後、混合物を水素バルーン下で、室温で1.5時間攪拌させた。その後、反応物をCeliteプラグに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（メタノール／DCM）により精製して、生成物を感光性の非常に不安定な固体として得た。

【0277】

実施例77. 6-（ベンジルオキシ）-N-（2-フルオロフェニル）-2-（3-フルオロフェニル）オキサゾロ[4,5-B]ピラジン-5-アミン（4-2）_—の合成
ステップ1. 5-（ベンジルオキシ）-N-（3,5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル）-2-（3-フルオロフェニル）オキサゾロ[4,5-b]ピラジン-6-アミン（4-2-a）の合成

10

【化92】



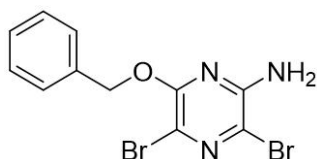
20

一般手順4-Eによる合成により、4-2-a（黄色の固体）を得た。（収率19%）。¹H NMR（400MHz、アセトン-d₆）δ 7.54（s、1H）、7.48-7.44（m、2H）、7.42（t、J=0.4Hz、1H）、7.40-7.28（m、3H）、5.76（s、2H）、5.29（s、2H）。¹³C NMR（101MHz、アセトン-d₆）δ 158.87、154.08、137.45、128.28、128.01、127.70、122.65、120.40、66.64。

【0278】

ステップ2. 6-（ベンジルオキシ）-3,5-ジブロモピラジン-2-アミン（4-2-b）の合成

【化93】



30

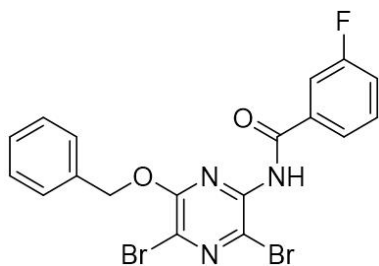
一般手順4-Aによる合成により、4-2-b（黄色の固体）を得た。（収率47%）。¹H NMR（400MHz、アセトン-d₆）δ 7.53-7.46（m、2H）、7.43-7.31（m、3H）、6.29（s、2H）、5.37（s、2H）。¹³C NMR（101MHz、アセトン-d₆）δ 156.13、152.15、137.32、129.30、128.93、128.87、111.11、108.84、69.65。

40

【0279】

ステップ3. N-（6-（ベンジルオキシ）-3,5-ジブロモピラジン-2-イル）-3-フルオロベンズアミド（4-2-c）

【化 9 4】



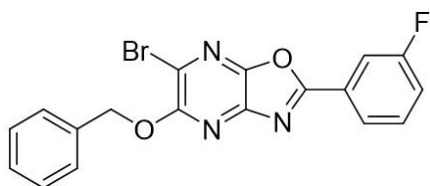
一般手順 4-B による合成により、4-2-c (黄色の固体) を得た。(収率 66%)
 ^1H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 8.34 (s, 1H)、7.72-7.62 (m, 2H)、7.57-7.49 (m, 3H)、7.43-7.29 (m, 4H)、5.47 (s, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz、クロロホルム-d) δ -110.39--110.50 (m, 1F)。

10

【0280】

ステップ 4. 5-(ベンジルオキシ)-6-ブロモ-2-(3-フルオロフェニル)オキサゾロ[4,5-b]ピラジン (4-2-d) の合成

【化 9 5】



20

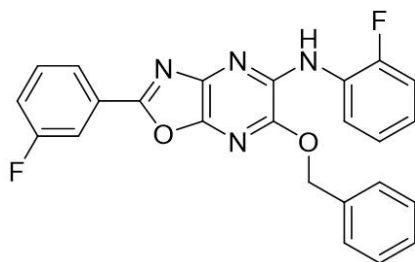
一般手順 4-C による合成により、4-2-d (黄色の固体) を得た。(収率 9%)
 ^1H NMR (400 MHz、アセトン-d₆) δ 8.15-8.10 (m, 1H)、8.03-7.95 (m, 1H)、7.77-7.68 (m, 1H)、7.62-7.56 (m, 2H)、7.53-7.47 (m, 1H)、7.46-7.40 (m, 2H)、7.40-7.34 (m, 1H)、5.60 (s, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -112.76 (s, 1F)。 ^{13}C NMR (101 MHz、アセトン-d₆) δ 164.17、162.90 (d, $J=246.0$ Hz)、156.02、146.69、144.44、136.18、131.64 (d, $J=8.4$ Hz)、128.48、128.30 (d, $J=8.7$ Hz)、128.12、127.87、123.83 (d, $J=3.3$ Hz)、122.08、119.91 (d, $J=21.6$ Hz)、114.25 (d, $J=24.5$ Hz)、69.73。

30

【0281】

ステップ 5. 6-(ベンジルオキシ)-N-(2-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)オキサゾロ[4,5-b]ピラジン-5-アミン (4-2) の合成

【化 9 6】



40

一般手順 4-D による合成により、4-9 (黄色の固体) を得た。(収率 53%)
 ^1H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 8.63 (td, $J=8.3, 1.6$ Hz, 1H)、8.05-7.97 (m, 1H)、7.95-7.87 (m, 1H)、7.70 (d, $J=3.8$ Hz, 1H)、7.60-7.34 (m, 6H)、7.26-7.11 (m, 3H)、7.08-7.00 (m, 1H)、5.65 (s, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz、クロロホルム-d) δ -108.22--116.82 (

50

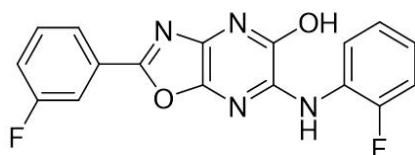
m、1 F)、-131.72 (ddd、J=12.6、8.1、4.4 Hz、1 F)。¹³C NMR (101 MHz、クロロホルム-d) δ 164.36、163.11 (d、J=246.8 Hz)、159.11 (d、J=3.5 Hz)、152.84 (d、J=243.5 Hz)、147.50、145.98、138.83、135.83、134.87、130.83 (d、J=8.4 Hz)、129.30 (d、J=8.8 Hz)、128.87、128.69、128.53、127.49 (d、J=10.0 Hz)、124.79 (d、J=3.9 Hz)、123.22 (d、J=7.7 Hz)、122.70 (d、J=3.4 Hz)、120.26、118.37 (d、J=21.5 Hz)、114.95 (d、J=19.1 Hz)、113.90 (d、J=24.5 Hz)、69.72。HRMS (ESI⁺): C₂₄H₁₇F₂N₄O₂ + [M+H]⁺の計算値: 431.1314、実測値: 431.1316

10

【0282】

実施例 78. 2-(3-フルオロフェニル)-6-((2-フルオロフェニル)アミノ)オキサゾロ [4, 5-B] ピラジン-5-オール (4-3)

【化 97】



20

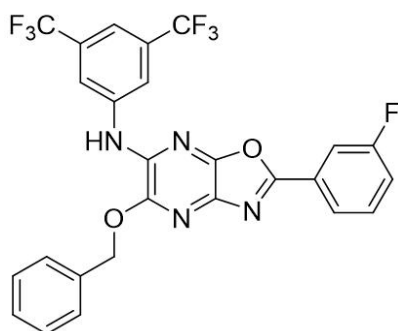
一般手順 4-F による合成により、4-10 (灰色がかった黄色の固体) を得た。(収率 70%)。 ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 13.35 (s、1 H)、9.00 (s、1 H)、8.17 (t、J=8.0 Hz、1 H)、7.84 (d、J=7.8 Hz、1 H)、7.73 (d、J=9.7 Hz、1 H)、7.60 (q、J=7.4 Hz、1 H)、7.33 (ddd、J=37.0、15.6、8.1 Hz、3 H)、7.19 (q、J=7.1 Hz、1 H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-d₆) δ -111.72 (td、J=9.4、6.1 Hz、1 F)。 ¹³C NMR (126 MHz、DMSO-d₆) δ 162.40 (d、J=244.5 Hz)、153.86 (d、J=244.8 Hz)、131.64、131.57 (d、J=10.3 Hz)、128.73 (d、J=8.9 Hz)、126.44 (d、J=10.9 Hz)、125.08-124.80 (m)、124.71 (d、J=4.2 Hz)、122.88-122.58 (m)、121.75 (d、J=3.5 Hz)、117.50 (dq、J=29.7、21.6、21.2、20.9 Hz)、115.50、115.34 (td、J=21.8、19.1、11.6 Hz)、112.08 (d、J=24.8 Hz)。 HRMS (ESI⁻): C₁₇H₉F₂N₄O₂ - [M-H]⁻の計算値: 339.0699、実測値: 339.0695

30

【0283】

実施例 79. 5-(ベンジルオキシ)-N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(3-フルオロフェニル)オキサゾロ [4, 5-B] ピラジン-6-アミン (4-4)

【化 98】



40

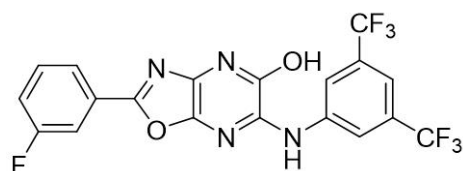
50

一般手順 4-D による合成により、4-3 (灰色がかった黄色の固体) を得た。(収率 32%)。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 8.26 (s、2H)、8.04 (d、J=7.8 Hz、1H)、7.94 (dt、J=9.3、2.1 Hz、1H)、7.62-7.36 (m、7H)、7.32-7.06 (m、4H)、5.63 (s、2H)。¹⁹F NMR (376 MHz、クロロホルム-d) δ -62.94。

【0284】

実施例 80. 6-((3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-2-(3-フルオロフェニル)オキサゾロ[4, 5-B]ピラジン-5-オール(4-5)の合成

【化99】



一般手順 4-F による合成により、4-12 (灰色がかった黄色の固体) を得た。(収率 32%)。¹H NMR (400 MHz、アセトン-d₆) δ 9.50 (s、1H)、8.82 (dq、J=1.4、0.7 Hz、2H)、7.93 (ddd、J=7.8、1.5、0.9 Hz、1H)、7.81-7.74 (m、1H)、7.73-7.70 (m、1H)、7.67-7.56 (m、1H)、7.40-7.25 (m、1H)。¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -63.50 (s、6F)、-113.31--113.39 (m、1F)。

【0285】

出発材料

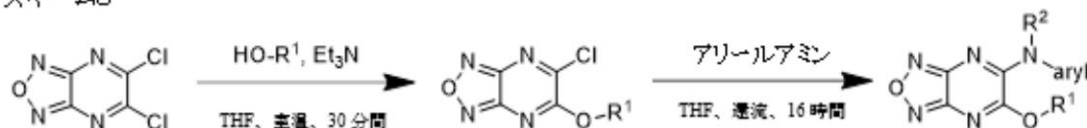
実施例 81. 実施例 1~60 の出発材料の調製

芳香族求核置換による出発材料化合物の調製のための一般手順

一般手順 1-C. 5-クロロ-6-アルコキシ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-b]ピラジンを取り込み、無水 THF (0.1 M~0.2 M) 中に溶解し、アルゴン雰囲気下で密封管に添加した。対応するアニリン(2.2 当量)を添加し、反応物を 65 °C で 16 時間攪拌した。その後、溶媒を減圧下で除去し、EtOAc/ヘキサン(1/1)の溶媒系を用いた SiO₂ 上でのクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物、5-アミノ-6-アルコキシ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-b]ピラジンを得た。スキーム 3 は、一般手順 1-C を説明する。

【化100】

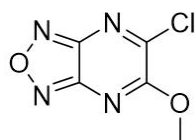
スキーム3



【0286】

化合物 1-138. 5-クロロ-6-メトキシ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン(1-138)の合成

【化101】



5, 6-ジクロロ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-b]ピラジン(1-2)(2.00 g)を無水 THF (25 mL) 中に溶解し、Et₃N (1.46 mL、1 当量)を添加した。溶液を混合し、MeOH (0.9 当量)を数分間にわたって滴加した。溶

10

20

30

40

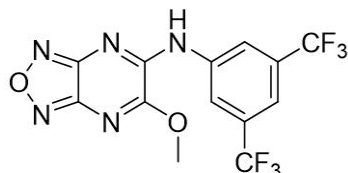
50

液がスラリーに変わり、室温で30分間攪拌させた。その後、溶媒を減圧下で除去し、 SiO_2 上でのクロマトグラフィー（勾配：5～15% EtOAc／ヘキサン）により精製して、1-138（68%）を無色の固体として得た。

【0287】

化合物1-139. N-（3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル）-6-メトキシ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン（1-139）の合成

【化102】



10

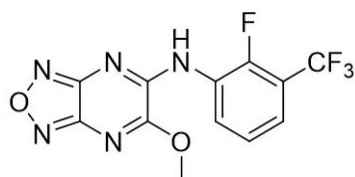
化合物1-139を、手順1-Cにより1-138を使用して合成して、1-139を灰色がかった白色の固体として89%で得た。 ^1H NMR（500 MHz、アセトン- d_6 ） δ 10.02（s、1H）、8.76（d、 $J=1.5$ Hz、2H）、7.93-7.75（m、1H）、4.27（s、3H）； ^{19}F NMR（376 MHz、アセトン- d_6 ） δ -63.57（s、6F）； ^{13}C NMR（126 MHz、アセトン- d_6 ） δ 156.22、151.28、150.61、147.92、140.78、132.63（q、 $J=33.3$ Hz）、124.30（d、 $J=272.7$ Hz）、122.30（q、 $J=4.7$ Hz）、118.56（h、 $J=4.2$ Hz）、56.75；HRMS（ESI $^+$ ） m/z $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$ [M+H] $^+$ の計算値380.0577、実測値380.0578。

20

【0288】

化合物1-140. N-（2-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）-6-メトキシ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン（1-140）の合成

【化103】



30

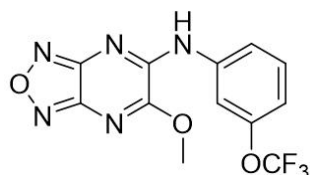
化合物1-140を、手順1-Cにより1-138を使用して合成して、1-140をベージュ色の固体として80%で得た。 ^1H NMR（400 MHz、アセトン- d_6 ） δ 9.38-9.25（m、1H）、8.54-8.42（m、1H）、7.66（ddd、 $J=8.2, 6.6, 1.7, 0.8$ Hz、1H）、7.53（tt、 $J=8.0, 1.1$ Hz、1H）、4.30（s、3H）； ^{19}F NMR（376 MHz、アセトン- d_6 ） δ -61.75（d、 $J=13.0$ Hz、3F）、-126.91--127.08（m、1F）； ^{13}C NMR（101 MHz、アセトン- d_6 ） δ 156.23、152.35（dq、 $J=256$ Hz、2.4、Hz）、151.59、150.82、148.32、130.95（d、 $J=1.8$ Hz）、127.41（d、 $J=10.6$ Hz）、125.69（d、 $J=5.0$ Hz）、124.68（q、 $J=4.8, 1.3$ Hz）、123.58（q、 $J=272.9$ Hz）、56.81；HRMS（ESI $^+$ ） m/z $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2$ [M+H] $^+$ の計算値330.0609、実測値330.0655。

40

【0289】

化合物1-141. 6-メトキシ-N-（3-（トリフルオロメトキシ）フェニル）-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン（1-141）の合成

【化 104】



化合物 1-141 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-141 を黄色の固体として 95% で得た。 ^1H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 9.73 (s、1H)、8.17 (td、 $J=2.2$ 、1.1 Hz、1H)、8.08–7.95 (m、1H)、7.56 (t、 $J=8.2$ Hz、1H)、7.17 (ddt、 $J=8.3$ 、2.3、1.1 Hz、1H)、4.23 (s、3H)； ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -58.50 (s 3F)； ^{13}C NMR (126 MHz、アセトン- d_6) δ 156.30、151.57、150.54、149.99 (q、 $J=2.2$ Hz)、147.70、140.38、131.22、121.44 (q、 $J=257.9$ Hz)、120.99、117.84、114.87、56.56；HRMS (ESI $^+$) m/z $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ [M+H] $^+$ の計算値 328.0652、実測値 328.0666。

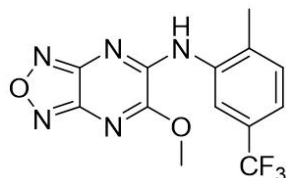
10

【0290】

化合物 1-142. 6-メトキシ-N-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-B]ピラジン-5-アミン (1-142) の合成

20

【化 105】



化合物 1-142 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-142 を灰色がかった白色の固体として 93% で得た。 ^1H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 9.28 (s、1H)、8.09 (s、1H)、7.58 (d、 $J=1.2$ Hz、2H)、4.28 (s、3H)、2.45 (d、 $J=1.1$ Hz、3H)； ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -62.80 (s 3F)； ^{13}C NMR (126 MHz、アセトン- d_6) δ 156.55、151.95、150.83、148.91、139.26 (d、 $J_{\text{CF}}=1.6$ Hz)、137.13、132.43、129.07 (d、 $J_{\text{CF}}=32.4$ Hz)、125.50 (d、 $J_{\text{CF}}=272.0$ Hz)、124.08 (q、 $J_{\text{CF}}=4.0$ Hz)、123.60 (q、 $J_{\text{CF}}=4.3$ Hz)、56.65、18.17；HRMS (ESI $^+$) m/z $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ [M+H] $^+$ の計算値 326.0859、実測値 326.0906。

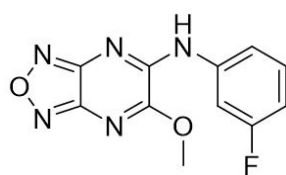
30

【0291】

化合物 1-143. N-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-B]ピラジン-5-アミン (1-143) の合成

40

【化 106】



化合物 1-143 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-143 を黄色の固体として 74% で得た。 ^1H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 9.64 (s、1H)、8.03 (dt、 $J=11.5$ 、2.3 Hz、1H)、7.79–

50

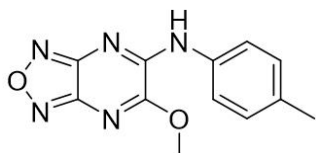
7.70 (m, 1H)、7.44 (td, $J=8.3, 6.7$ Hz, 1H)、6.97 (tt, $J=8.5, 1.6$ Hz, 1H)、4.21 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, アセトン- d_6) δ -113.03--113.17 (m, 1F); ^{13}C NMR (126 MHz, アセトン- d_6) δ 163.47 (d, $J_{\text{CF}}=242.0$ Hz)、156.24、151.58、150.46、147.54、140.37 (d, $J_{\text{CF}}=11.3$ Hz)、131.14 (d, $J_{\text{CF}}=9.6$ Hz)、118.07 (d, $J_{\text{CF}}=3.5$ Hz)、112.23 (d, $J_{\text{CF}}=21.5$ Hz)、109.28 (d, $J_{\text{CF}}=27.1$ Hz)、56.52; HRMS (ESI $^{+}$) m/z $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FN}_5\text{O}_2$ [M+H] $^{+}$ の計算値 262.0735、実測値 262.0774。

【0292】

10

6-メトキシ-N-(P-トリル)-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン(1-144)の合成

【化107】



化合物1-144を、手順1-Cにより1-138を使用して合成して、1-144を黄色の固体として89%で得た。 ^1H NMR (500 MHz, アセトン- d_6) δ 8.85 (s, 1H)、7.87-7.78 (m, 2H)、7.42-7.29 (m, 2H)、4.31 (s, 3H)、2.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, アセトン- d_6) δ 185.23、180.64、179.30、176.38、164.91、164.16、158.88、151.37、146.81、85.25、49.52; HRMS (ESI $^{+}$) m/z $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2$ [M+H] $^{+}$ の計算値 258.0986、実測値 258.0990。

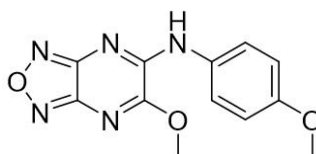
20

【0293】

化合物1-145. 6-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン(1-145)の合成

【化108】

30



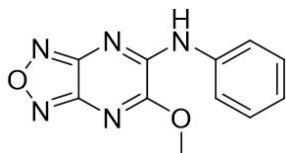
化合物1-145を、手順1-Cにより1-138を使用して合成して、1-145を黄色の固体として90%で得た。 ^1H NMR (500 MHz, アセトン- d_6) δ 8.83 (s, 1H)、7.88-7.81 (m, 2H)、7.13-7.06 (m, 2H)、4.31 (s, 3H)、3.92 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, アセトン- d_6) δ 186.85、185.32、180.74、179.36、176.41、159.58、153.17、146.82、143.53、85.23、84.64; HRMS (ESI $^{+}$) m/z $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_3$ [M+H] $^{+}$ の計算値 274.0935、実測値 274.0940。

40

【0294】

化合物1-146. 6-メトキシ-N-フェニル-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン(1-146)の合成

【化 109】



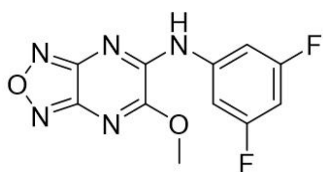
化合物 1-146 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-146 をベージュ色の固体として 94% で得た。 ^1H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 8.90 (s、1H)、8.00–7.94 (m、2H)、7.59–7.51 (m、2H)、7.38–7.32 (m、1H)、4.32 (s、3H)；炭素；HRMS (ESI $^+$) m/z $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値 244.0829、実測値 244.0834。

10

【0295】

化合物 1-147. N-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-B]ピラジン-5-アミン (1-147) の合成

【化 110】



20

【0296】

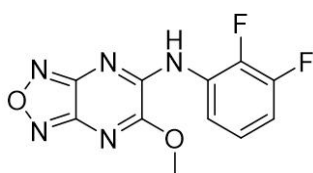
化合物 1-147 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-147 を灰色がかった白色の固体として 90% で得た。 ^1H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 9.78 (s、1H)、7.90–7.76 (m、2H)、6.87 (tt、 $J=9.1$ 、2.3 Hz、1H)、4.23 (s、3H)； ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -110.31–-110.43 (m 2F)； ^{13}C NMR (126 MHz、アセトン- d_6) δ 163.85 (dd、 $J=244.2$ 、14.9 Hz)、156.20、151.42、150.52、147.71、141.32 (t、 $J=13.8$ Hz)、105.62–104.84 (m)、100.62 (t、 $J=26.2$ Hz)、56.62；HRMS (ESI $^+$) m/z $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値 280.0641、実測値 280.0645。

30

【0297】

化合物 1-148. N-(3,5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-[1,2,5]オキサジアゾロ[3,4-B]ピラジン-5-アミン (1-148) の合成

【化 111】



40

化合物 1-148 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-148 を灰色がかった白色の固体として 98% で得た。 ^1H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 9.09 (s、1H)、7.93–7.85 (m、1H)、7.34–7.19 (m、2H)、4.27 (s、3H)； ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -139.41–-139.55 (m、1F)、-148.52–-148.79 (m、1F)； ^{13}C NMR (126 MHz、アセトン- d_6) δ 156.24、151.66、151.41 (dd、 $J=245.7$ 、11.2 Hz)、150.80、148.32、144.85 (dd、 $J=249.2$ 、14.4 Hz)、127.59 (dd、 $J=8.7$ 、1.9 Hz)、125.11 (dd、 $J=7.9$ 、5.0 Hz)、1

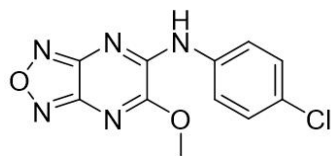
50

21.81 (d、 $J=3.5$ Hz)、117.78、115.38 (d、 $J=17.1$ Hz)、56.75; HRMS (ESI⁺) m/z C₁₁H₈F₂N₅O₂ [M+H]⁺ の計算値280.0641、実測値280.0654。

【0298】

化合物1-149. N-(4-クロロフェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン(1-149)の合成

【化112】



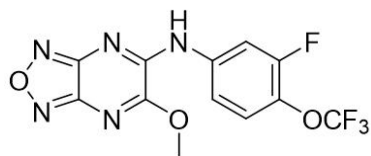
10

化合物1-149を、手順1-Cにより1-138を使用して合成して、1-149をベージュ色の固体として96%で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 9.62 (s、1H)、8.11-8.00 (m、2H)、7.53-7.40 (m、2H)、4.22 (s、3H); ¹³C NMR (126 MHz、アセトン-d₆) δ 156.37、151.72、150.56、147.58、137.61、130.37、129.62、124.03、56.50; HRMS (ESI⁺) m/z C₁₁H₉ClN₅O₂ [M+H]⁺ の計算値278.0439、実測値278.0455。

【0299】

化合物1-151. N-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン(1-151)の合成

【化113】



20

化合物1-151を、手順1-Cにより1-138を使用して合成して、1-151をベージュ色の固体として97%で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 9.83 (s、1H)、8.42-8.11 (m、1H)、8.05-7.69 (m、1H)、7.67-7.32 (m、1H)、4.23 (s、3H); ¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -59.87 (d、 $J=5.2$ Hz、3F)、-128.91 (s、1F); ¹³C NMR (126 MHz、アセトン-d₆) δ 156.28 (d、 $J_{CF}=4.7$ Hz)、154.88 (d、 $J_{CF}=248.8$ Hz)、151.48 (d、 $J_{CF}=3.6$ Hz)、150.58 (d、 $J_{CF}=3.7$ Hz)、147.70 (d、 $J_{CF}=5.4$ Hz)、139.50-139.12 (m)、133.31-132.85 (m)、125.10 (d、 $J_{CF}=2.4$ Hz)、121.48 (d、 $J_{CF}=256.8$ Hz)、118.81、111.56-110.66 (m)、56.61; HRMS (ESI⁺) m/z C₁₂H₈F₄N₅O₃ [M+H]⁺ の計算値346.0558、実測値346.0568。

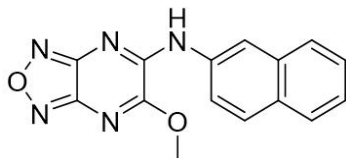
30

40

【0300】

化合物1-152. 6-メトキシ-N-(ナフタレン-2-イル)-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン(1-152)の合成

【化 1 1 4】

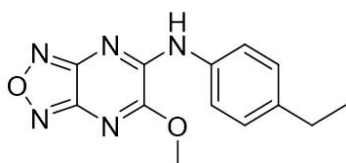


化合物 1-152 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-152 を黄色の固体として 97% で得た。 ^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6) δ 9.69 (s、1H)、8.81–8.77 (m、1H)、8.00–7.86 (m、4H)、7.58–7.44 (m、2H)、4.26 (app d、 $J=0.5$ Hz、3H) ; ^{13}C NMR (101 MHz、アセトン- d_6) δ 156.51、151.91、150.62、147.68、136.27、134.59、131.98、129.40、128.70、128.47、127.54、126.42、122.24、119.47、56.50 ; HRMS (ESI $^+$) m/z $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2$ [M+H] $^+$ の計算値 294.0986、実測値 294.0992。

【0301】

化合物 1-153. N-(4-エチルフェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-B] ピラジン-5-アミン (1-153) の合成

【化 1 1 5】

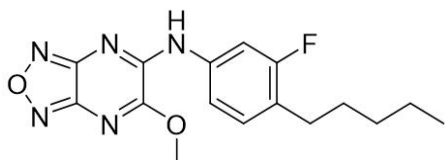


化合物 1-153 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-153 を黄色の固体として 57% で得た。 ^1H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 9.46 (s、1H)、7.96–7.85 (m、2H)、7.36–7.20 (m、2H)、4.23 (s、3H)、2.66 (q、 $J=7.6$ Hz、2H)、1.24 (t、 $J=7.6$ Hz、3H) ; ^{13}C NMR (126 MHz、アセトン- d_6) δ 156.43、151.94、150.52、147.46、142.04、136.31、128.93、122.60、56.41、28.90、16.01 ; HRMS (ESI $^+$) m/z $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_2$ [M+H] $^+$ の計算値 272.1142、実測値 272.1158。

【0302】

化合物 1-154. N-(3-フルオロ-4-ペンチルフェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-B] ピラジン-5-アミン (1-154)

【化 1 1 6】



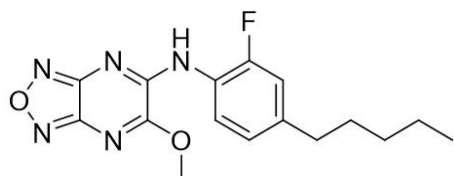
化合物 1-154 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-154 を黄色の固体として 68% で得た。 ^1H NMR (500 MHz、アセトン- d_6) δ 9.61 (s、1H)、7.99 (dd、 $J=12.4$ 、 2.2 Hz、1H)、7.71 (dd、 $J=8.3$ 、 2.2 Hz、1H)、7.33 (t、 $J=8.5$ Hz、1H)、4.24 (s、3H)、2.66 (t、 $J=7.7$ Hz、2H)、1.72–1.53 (m、2H)、1.43–1.31 (m、4H)、1.00–0.88 (m、3H) ; ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -118.57–-118.67 (m、1F) ; ^{13}C NMR (126 MHz、アセトン- d_6) δ 161.43 (d、 J_{C}

$F = 241.7 \text{ Hz}$)、 156.34 、 151.73 、 150.52 、 147.50 、 138.02 (d、 $J_{CF} = 11.3 \text{ Hz}$)、 131.57 (d、 $J_{CF} = 6.6 \text{ Hz}$)、 126.77 (d、 $J_{CF} = 16.7 \text{ Hz}$)、 118.06 (d、 $J_{CF} = 3.6 \text{ Hz}$)、 109.32 (d、 $J_{CF} = 28.3 \text{ Hz}$)、 56.49 、 32.17 、 29.53 、 29.10 、 23.10 、 14.27 ; HRMS (ESI⁺) m/z $C_{16}H_{19}FN_5O_2$ [M+H]⁺ の計算値 332.1517 、実測値 332.1533 。

【0303】

化合物 1-155. N-(2-フルオロ-4-ペンチルフェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-B] ピラジン-5-アミン (1-155) の合成

【化117】

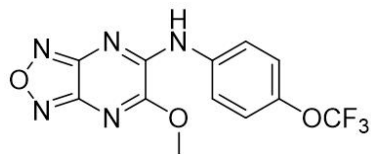


化合物 1-155 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-155 を黄色の固体として 90% で得た。¹H NMR (500 MHz、アセトン-d₆) δ 9.08 (s、1H)、8.08 (t、J = 8.3 Hz、1H)、7.25-7.03 (m、2H)、4.28 (s、3H)、2.74-2.59 (m、2H)、1.74-1.51 (m、2H)、1.46-1.19 (m、4H)、0.91 (t、J = 6.8 Hz、3H); ¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -126.34 (dd、J = 11.6、8.2 Hz); ¹³C NMR (126 MHz、アセトン-d₆) δ 156.25、155.81 (d、 $J_{CF} = 246.6 \text{ Hz}$)、151.82、150.68、148.02、143.68 (d、 $J_{CF} = 7.3 \text{ Hz}$)、125.90 (d、 $J_{CF} = 1.4 \text{ Hz}$)、125.16 (d、 $J_{CF} = 3.6 \text{ Hz}$)、123.28 (d、 $J_{CF} = 11.7 \text{ Hz}$)、116.08 (d、 $J_{CF} = 19.2 \text{ Hz}$)、56.68、35.80 (d、 $J_{CF} = 1.8 \text{ Hz}$)、32.08、31.65、23.11、14.29; HRMS (ESI⁺) m/z $C_{16}H_{19}FN_5O_2$ [M+H]⁺ の計算値 332.1517 、実測値 332.1527 。

【0304】

化合物 1-156. 6-メトキシ-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-B] ピラジン-5-アミン (1-156) の合成

【化118】



化合物 1-156 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-156 を黄色の固体として 66% で得た。¹H NMR (400 MHz、アセトン-d₆) δ 9.70 (br s、1H)、8.18-8.13 (m、2H)、7.44-7.39 (m、2H)、4.23 (s、3H); ¹³C NMR (100 MHz、アセトン-d₆) δ 156.48、151.79、150.68、147.77、146.48 (q、J = 1.9 Hz)、137.88、124.16、122.51 (q、J = 255.13 Hz)、56.61; ¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -58.78 (s、3F); HRMS (ESI) : $C_{12}H_9F_3N_5O_3$ [M+H]⁺ の計算値 : 328.0652、実測値 : 328.0667。

【0305】

化合物 1-157. N-(4-ブチルフェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-B] ピラジン-5-アミン (1-157) の合成

10

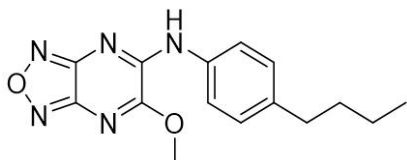
20

30

40

50

【化 1 1 9】



化合物 1-157 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-157 を黄色の固体として 66% で得た。 ^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6) δ 9.47 (br s、1H)、7.94–7.90 (m、2H)、7.30–7.25 (m、2H)、4.22 (s、3H)、2.63 (t、2H、 $J=7.6$ Hz)、1.61 (q、2H、 $J=7.8$ Hz)、1.37 (h、2H、 $J=7.8$)、0.93 (t、3H、 $J=7.3$ Hz)； ^{13}C NMR (100 MHz、アセトン- d_6) δ 155.59、151.08、149.66、146.61、139.77、135.44、128.61、121.65、55.52、34.78、33.58、22.05、13.29；HRMS (ESI)： $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2^+$ [M+H] $^+$ の計算値：300.1455、実測値：300.1443。

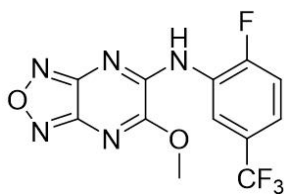
10

【0306】

化合物 1-158. N-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン (1-158) の合成

20

【化 1 2 0】



化合物 1-158 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-158 を黄色の固体として 83% で得た。 ^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6) δ 9.26 (br s、1H)、8.64 (d、1H、 $J=7.0$ Hz)、7.74–7.68 (m、1H)、7.61–7.53 (m、1H)、4.30 (s、3H)； ^{13}C NMR (100 MHz、アセトン- d_6) δ 157.93 (d、 $J=254$ Hz)、156.26、151.58、150.85、148.27、127.34 (q、 $J=34$ Hz)、127.08 (d、 $J=12$ Hz)、125.17 (h、 $J=5$ Hz)、124.76 (q、 $J=272$ Hz)、123.37 (m、 $J=2$ Hz)、117.70 (d、 $J=21$ Hz)、56.91； ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -62.62 (s、3F)、-119.21–-119.31 (m、1F)；HRMS (ESI)： $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2^+$ [M+H] $^+$ の計算値：330.0609、実測値：330.0611。

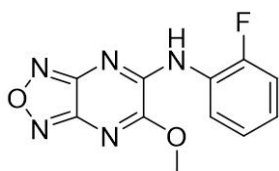
30

【0307】

化合物 1-159. N-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン (1-159) の合成

40

【化 1 2 1】



化合物 1-159 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-159 を黄色の固体として 95% で得た。 ^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6) δ 9

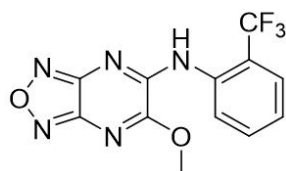
50

. 14 (b r s、1H)、8.26–8.18 (m、1H)、7.38–7.26 (m、3H)、4.29 (s、3H) ; ^{13}C NMR (100MHz、アセトン- d_6) δ 156.44 (d、 $J=246\text{Hz}$)、156.11、151.93、150.88、148.28、128.10 (d、 $J=8\text{Hz}$)、126.31、126.12 (d、 $J=11\text{Hz}$)、125.55 (d、 $J=4\text{Hz}$)、116.53 (d、 $J=20\text{Hz}$)、56.85 ; ^{19}F NMR (376MHz、アセトン- d_6) δ -125.90–-126.04 (m、1F) ; HRMS (ESI) : $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FN}_5\text{O}_2^+$ [M+H] $^+$ の計算値 : 262.0735、実測値 : 262.0741。

【0308】

化合物 1-160. 6-メトキシ-N-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-B] ピラジン-5-アミン (1-160) の合成

【化122】

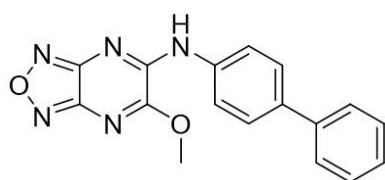


化合物 1-160 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-160 を黄色の固体として 90% で得た。 ^1H NMR (400MHz、アセトン- d_6) δ 9.15 (b r s、1H)、8.14 (d、1H、 $J=8.2\text{Hz}$)、7.89–7.78 (m、1H)、7.60–7.53 (m、1H)、4.31 (s、3H) ; ^{13}C NMR (100MHz、アセトン- d_6) δ 156.34、151.83、150.85、149.32、135.75 (q、 $J=2\text{Hz}$)、134.27 (q、 $J=1\text{Hz}$)、129.33、128.12、127.60 (q、 $J=5\text{Hz}$)、125.39 (q、 $J=30\text{Hz}$)、124.86 (q、 $J=274\text{Hz}$)、56.97 ; ^{19}F NMR (376MHz、アセトン- d_6) δ -61.16 (s、1F) ; HRMS (ESI) : $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2^+$ [M+H] $^+$ の計算値 : 312.0703、実測値 : 312.0700。

【0309】

化合物 1-161. N-([1, 1'-ジフェニル] -4-イル) -6-メトキシ-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-B] ピラジン-5-アミン (1-161) の合成

【化123】

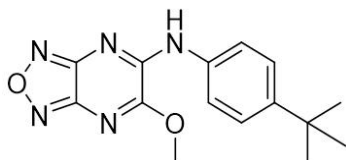


化合物 1-161 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-161 を黄色の固体として 70% で得た。 ^1H NMR (400MHz、アセトン- d_6) δ 9.63 (b r s、1H)、8.15 (d、2H、 $J=8.6\text{Hz}$)、7.76 (d、2H、 $J=8.6\text{Hz}$)、7.71 (d、2H、 $J=7.6\text{Hz}$)、7.48 (t、2H、 $J=7.5\text{Hz}$)、7.36 (t、1H、 $J=7.3\text{Hz}$)、4.25 (s、3H) ; ^{13}C NMR (100MHz、アセトン- d_6) δ HRMS (ESI) : $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_2^+$ [M+H] $^+$ の計算値 : 320.1142、実測値 : 320.1127。

【0310】

化合物 1-162. N-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-B] ピラジン-5-アミン (1-162) の合成

【化 1 2 4】



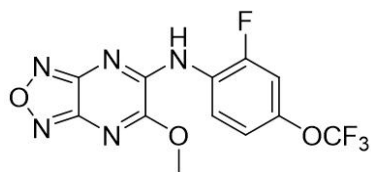
化合物 1-162 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-162 を黄色の固体として 98% で得た。 ^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6) δ 9.49 (br s、1H)、7.95–7.90 (m、2H)、7.50–7.45 (m、2H)、4.21 (s、3H)、1.33 (m、9H)； ^{13}C NMR (100 MHz、アセトン- d_6) δ 156.57、152.06、150.65、148.91、147.61、136.18、126.53、122.40、56.52、35.14、31.72。HRMS (ESI)： $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2^+$ [M+H] $^+$ の計算値：300.1455、実測値：300.1464。

10

【0311】

化合物 1-163. N-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン (1-163) の合成

【化 1 2 5】



20

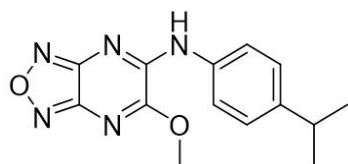
化合物 1-163 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-163 を黄色の固体として 96% で得た。 ^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6) δ 9.23 (br s、1H)、8.30 (t、1H、 $J=8.8$ Hz)、7.41 (dd、1H、 $J=10.9$ Hz)、7.35 (d、1H、 $J=9.1$ Hz)、4.29 (s、3H)； ^{13}C NMR (100 MHz、アセトン- d_6) δ 156.36、156.16 (d、 $J=250$ Hz)、151.77、150.91、148.36、147.39 (dq、 $J=11$ Hz)、127.61 (d、 $J=2$ Hz)、125.43 (d、 $J=12$ Hz)、121.41 (q、 $J=257$ Hz)、118.21 (d、 $J=4$ Hz)、110.64 (d、 $J=24$ Hz)、56.86； ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -58.97 (s、3F)、-120.20 (t、1F、 $J=9.8$ Hz)；HRMS (ESI)： $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3^+$ [M+H] $^+$ の計算値：346.0558、実測値：346.0538。

30

【0312】

化合物 1-164. N-(4-イソプロピルフェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン (1-164) の合成

【化 1 2 6】



40

化合物 1-164 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-164 を黄色の固体として 95% で得た。 ^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6) δ 9.48 (br s、1H)、7.95–7.90 (m、2H)、7.35–7.30 (m、2H)、4.22 (s、3H)、2.94 (h、1H、 $J=6.9$ Hz)、1.25 (d、6H、 $J=6.9$ Hz)； ^{13}C NMR (100 MHz、アセトン- d_6) δ 15

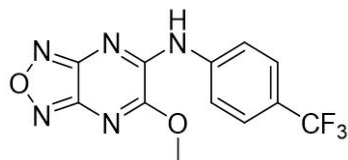
50

6. 61、152. 09、150. 67、147. 65、146. 77、136. 51、127. 60、122. 78、56. 52、34. 50、24. 40；HRMS（ESI）：C₁₄H₁₆N₅O₂⁺ [M+H]⁺ の計算値：286. 1299、実測値：286. 1299。

【0313】

化合物 1-165. 6-メトキシ-N-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）- [1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-B] ピラジン-5-アミン（1-165）の合成

【化127】



10

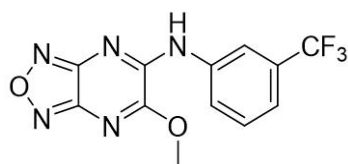
化合物 1-165 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-165 を黄色の固体として 79% で得た。¹H NMR（400 MHz、アセトン-d₆）δ 9. 82（br s、1H）、8. 29（d、2H、J=8. 8 Hz）、7. 80（d、2H、J=8. 8 Hz）、4. 24（s、3H）；¹⁹F NMR（376 MHz、アセトン-d₆）δ -62. 62（s、3F）；¹³C NMR（100 MHz、アセトン-d₆）δ HRMS（ESI）：C₁₂H₉F₃N₅O₂⁺ [M+H]⁺ の計算値：312. 0703、実測値：312. 0710。

20

【0314】

化合物 1-166. 6-メトキシ-N-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）- [1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-B] ピラジン-5-アミン（1-166）の合成

【化128】



化合物 1-166 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-166 を黄色の固体として 79% で得た。¹H NMR（400 MHz、アセトン-d₆）δ 9. 76（br s、1H）、8. 43（br s、1H）、8. 31（d、1H、J=8. 4 Hz）、7. 66（t、1H、J=8. 1 Hz）、7. 53（d、1H、J=8. 1 Hz）、4. 23（s、3H）；¹³C NMR（100 MHz、アセトン-d₆）δ 156. 24、151. 51、150. 50、147. 69、139. 48、131. 35（q、J=32 Hz）、130. 72、125. 86（q、J=1 Hz）、125. 04（q、J=27. 2 Hz）、122. 10（q、J=4 Hz）、118. 85（q、J=4 Hz）、56. 56；¹⁹F NMR（376 MHz、アセトン-d₆）δ -63. 19（s、3F）；HRMS（ESI）：C₁₂H₉F₃N₅O₂⁺ [M+H]⁺ の計算値：312. 0703、実測値：312. 0696。

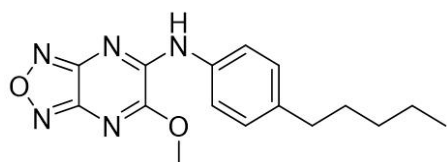
30

40

【0315】

化合物 1-167. 6-メトキシ-N-（4-ペンチルフェニル）- [1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-B] ピラジン-5-アミン（1-167）の合成

【化129】



化合物 1-167 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-167 を

50

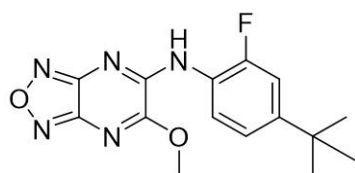
黄色の固体として45%で得た。 ^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6) δ 9.40 (br s、1H)、7.90 (d、2H、 $J=8.6$ Hz)、7.24 (d、2H、 $J=8.6$ Hz)、4.20 (s、3H)、2.60 (t、2H、 $J=7.8$ Hz)、1.62 (q、2H、 $J=7.7$ Hz)、1.40–1.27 (m、4H)、0.89 (t、3H、 $J=6.9$ Hz)； ^{13}C NMR (100 MHz、アセトン- d_6) δ 156.44、151.97、150.55、147.42、140.71、136.34、129.52、122.51、56.49、36.00、32.25、32.02、23.24、14.40；HRMS (ESI)： $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値：314.1611、実測値：314.1619。

【0316】

10

化合物1-168. N-(4-(tert-ブチル)-2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン(1-168)の合成

【化130】



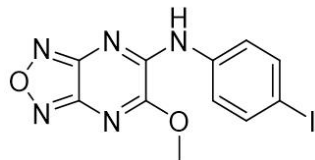
化合物1-168を、手順1-Cにより1-138を使用して合成して、1-168を黄色の固体として88%で得た。 ^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6) δ 9.10 (br s、1H)、8.20 (dd、1H、 $J=7.5$ Hz)、7.39–7.33 (m、1H)、7.24–7.17 (m、1H)、4.29 (s、3H)、1.35 (s、9H)； ^{13}C NMR (100 MHz、アセトン- d_6) δ 156.45、154.31 (d、 $J=244$ Hz)、151.99、150.87、148.58 (d、 $J=4$ Hz)、148.31、125.03 (d、 $J=7$ Hz)、123.56、115.89 (d、 $J=20$ Hz)、113.64 (d、 $J=20$ Hz)、56.89、35.39、31.83； ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -129.41–-129.53 (m、1F)；HRMS (ESI)： $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値：318.1361、実測値：318.1353。

30

【0317】

化合物1-169. N-(4-ヨードフェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン(1-169)の合成

【化131】



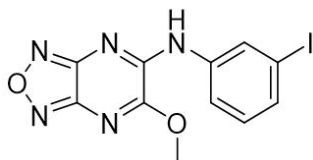
化合物1-169を、手順1-Cにより1-138を使用して合成して、1-169を黄色の固体として95%で得た。 ^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6) δ 9.61 (br s、1H)、7.91–7.87 (m、2H)、7.82–7.78 (m、2H)、4.22 (s、3H)； ^{13}C NMR (100 MHz、アセトン- d_6) δ 156.53、151.84、150.68、147.72、138.82、124.63、124.53、89.12、56.62；HRMS (ESI)： $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{IN}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値：369.9795、実測値：369.9810。

40

【0318】

化合物1-170. N-(3-ヨードフェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン(1-170)の合成

【化 1 3 2】



化合物 1-170 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-170 を黄色の固体として 94% で得た。 ^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6) δ 9.57 (br s、1H)、8.50 (s、1H)、8.06 (d、1H、 $J=8.3$ Hz)、7.59 (d、1H、 $J=7.9$ Hz)、7.25 (t、1H、 $J=8.1$ Hz)、4.23 (s、3H)； ^{13}C NMR (100 MHz、アセトン- d_6) δ 156.47、151.78、150.69、147.74、140.18、134.83、131.61、131.08、121.95、94.28、56.65；HRMS (ESI)： $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{IN}_5\text{O}_2^+$ [M+H] $^+$ の計算値：369.9795、実測値：369.9782。

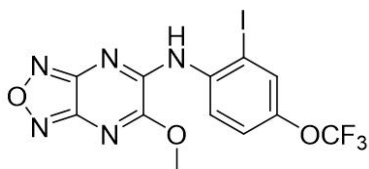
10

【0319】

化合物 1-171. N-(2-ヨード-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン (1-171) の合成

【化 1 3 3】

20



化合物 1-171 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-171 を黄色の固体として 67% で得た。 ^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6) δ 9.09 (br s、1H)、8.39 (d、1H、 $J=9.0$ Hz)、7.96-7.93 (m、1H)、7.58-7.53 (m、1H)、4.33 (s、3H)； ^{13}C NMR (100 MHz、アセトン- d_6) δ 156.19、151.53、150.66、148.01、146.95 (q、 $J=2$ Hz)、138.65、132.66、126.22、122.78、121.28 (q、 $J=256$ Hz)、94.34、57.09； ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -58.78 (s、3F)；HRMS (ESI)： $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{IF}_3\text{N}_5\text{O}_3^+$ [M+H] $^+$ の計算値：453.9624、実測値：453.9636。

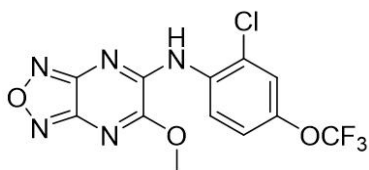
30

【0320】

化合物 1-172. N-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン (1-172) の合成

【化 1 3 4】

40



化合物 1-172 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-172 を黄色の固体として 98% で得た。 ^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6) δ 9.07 (br s、1H)、8.59 (d、1H、 $J=9.1$ Hz)、7.61-7.59 (m、1H)、7.48 (d、1H、 $J=9.1$ Hz)、4.32 (s、3H)； ^{13}C NMR (100 MHz、アセトン- d_6) δ 156.00、151.33、150.

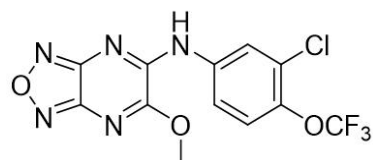
50

53、147.53、146.60 (q、J=2 Hz)、134.08、127.66、125.96、123.32、121.49、121.24 (q、J=256 Hz)、57.10; ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -58.87 (s、3 F); HRMS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{ClN}_5\text{O}_3^+$ [M+H] $^+$ の計算値: 362.0268、実測値: 362.0265。

【0321】

化合物 1-173. N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン (1-173) の合成

【化135】

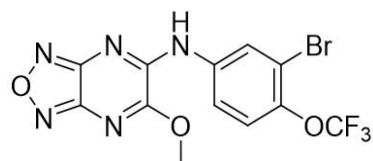


化合物 1-173 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-173 を黄色の固体として 85% で得た。 ^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6) δ 9.68 (br s、1 H)、8.37 (d、1 H、J=2.6 Hz)、8.02 (dd、1 H、J=9.0 Hz)、7.50 (dq、1 H、J=9.0 Hz)、4.20 (s、3 H); ^{13}C NMR (100 MHz、アセトン- d_6) δ 155.81、151.08、150.18、147.14、141.74 (q、J=2 Hz)、138.42、127.50、123.84、123.69、121.84、121.21 (q、J=256 Hz)、56.43; ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -58.79 (s、3 F); HRMS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{ClN}_5\text{O}_3^+$ [M+H] $^+$ の計算値: 362.0268、実測値: 362.0265。

【0322】

化合物 1-174. N-(3-ブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン (1-174) の合成

【化136】



化合物 1-174 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-174 を黄色の固体として 97% で得た。 ^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6) δ 9.67 (br s、1 H)、8.50 (d、1 H、J=2.6 Hz)、8.08 (dd、1 H、J=9.0 Hz)、7.49 (dq、1 H、J=9.0 Hz)、4.20 (s、3 H); ^{13}C NMR (100 MHz、アセトン- d_6) δ 155.85、151.13、150.22、147.17、143.16 (q、J=2 Hz)、138.51、126.79、123.45、122.56、121.22 (q、J=257 Hz)、116.21、56.47; ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -58.43 (s、3 F); HRMS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{BrN}_5\text{O}_3^+$ [M+H] $^+$ の計算値: 405.9763、実測値: 405.9763。

【0323】

化合物 1-177. 6-メトキシ-N-メチル-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン (1-177) の合成

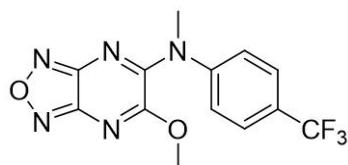
10

20

30

40

【化 1 3 7】

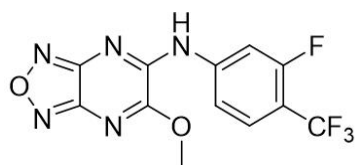


化合物 1-177 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-177 を黄色の固体として 72% で得た。 ^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6) δ 7.81 (d、2H、 $J=8.3$ Hz)、7.62 (d、2H、 $J=8.3$ Hz)、3.72 (s、3H)、3.63 (s、3H)； ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -62.74 (s、3F)；HRMS (ESI)： $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2^+$ [M+H] $^+$ の計算値：326.0859、実測値：326.0845。

【0324】

化合物 1-178、N-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン (1-178) の合成

【化 1 3 8】

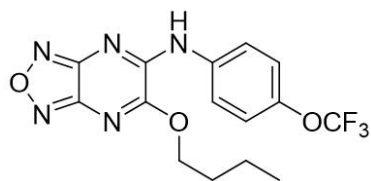


化合物 1-178 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-178 を黄色の固体として 84% で得た。 ^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6) δ 9.91 (s、1H)、8.36-8.13 (m、1H)、8.05-7.89 (m、1H)、7.84-7.70 (m、1H)、4.23 (s、3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -61.28 (d、 $J=12.3$ Hz)、-114.52 (td、 $J=12.7$ 、8.2 Hz)。 ^{13}C NMR (101 MHz、アセトン- d_6) δ 160.48 (dq、 $J=252.0$ 、2.4 Hz)、156.12、151.25、150.48、147.65、144.43-144.20 (m)、128.63-128.38 (m)、123.75 (dd、 $J=269.7$ 、1.1 Hz)、117.61 (d、 $J=3.5$ Hz)、114.45-113.26 (m)、109.89 (d、 $J=26.4$ Hz)、56.67；HRMS (ESI $^+$)：($\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2$) $^+$ + [M+H] $^+$ の計算値：330.0609、実測値：330.0624

【0325】

化合物 1-181、6-ブトキシ-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン (1-181) の合成

【化 1 3 9】



化合物 1-181 を、手順 1-C により 1-179 を使用して合成して、1-181 を灰色がかった白色の固体として 63% で得た。 ^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6) δ 9.70-9.52 (m、1H)、8.19-8.02 (m、2H)、7.56-7.35 (m、2H)、4.67 (t、 $J=6.7$ Hz、2H)、1.97-1.84 (m、2H)、1.61-1.48 (m、2H)、0.99 (t、 $J=7.4$ Hz、3H)； ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -58.78 (s、3F)； ^{13}C NMR (101 MHz、アセトン- d_6) δ 155.93、151.58、

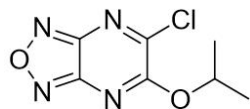
150.64、147.80、146.45 (q、 $J_{CF}=1.9\text{ Hz}$)、137.63、124.41、122.37、121.44 f (q、 $J_{CF}=255.4\text{ Hz}$)、70.40、30.88、19.68、14.02; HRMS (ESI⁺) m/z $C_{15}H_{15}F_3N_5O_3$ [M+H]⁺ の計算値 370.1122、実測値 370.1129。

【0326】

化合物 1-183. 6-イソプロポキシ-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン(1-183)の合成

ステップ1. 5-クロロ-6-イソプロポキシ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-b]ピラジン(1-183中間体)の合成

【化140】

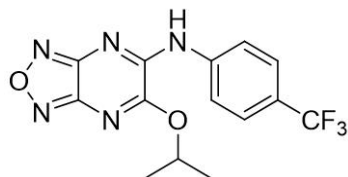


25 ml の丸底フラスコ内で、5, 6-ジクロロ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-b]ピラジン(1-2)(0.403 g、2.11 mmol)および Et₃N (0.214 g、2.11 mmol)を10 mLの無水THF中に溶解した。イソプロパノール(0.127 g、2.11 mmol)を添加した。混合物を45℃に加熱し、16時間攪拌した。混合物を濃縮し、SiO₂上でのクロマトグラフィーにより精製して、1-183中間体(19%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、アセトン-d₆) δ 5.58 (h、 $J=6.2\text{ Hz}$ 、1H)、1.53 (d、 $J=6.2\text{ Hz}$ 、6H); ¹³C NMR (100 MHz、アセトン-d₆) δ 157.58、153.76、152.27、151.35、76.09、21.66。

【0327】

ステップ2. 6-イソプロポキシ-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-b]ピラジン-5-アミン(1-183)の合成

【化141】



ねじ蓋バイアル内で、1-183中間体(0.088 g、0.410 mmol)を3 mLの無水THF中に溶解し、4-(トリフルオロメチル)アニリン(0.145 g、0.902 mmol)を添加した。混合物を還流加熱し、16時間攪拌した。翌日、混合物を濃縮し、SiO₂上でのクロマトグラフィーにより精製して、1-183(83%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、アセトン-d₆) δ 9.65 (br s、1H)、8.21 (d、2H、 $J=8.5\text{ Hz}$)、7.78 (d、2H、 $J=8.5\text{ Hz}$)、5.68 (h、1H、 $J=6.2\text{ Hz}$)、1.52 (d、6H、 $J=6.2\text{ Hz}$); ¹³C NMR (100 MHz、アセトン-d₆) δ 155.34、151.48、150.82、148.17、142.30、126.98 (q、 $J=3.9\text{ Hz}$)、126.88 (q、 $J=32.4\text{ Hz}$)、125.45 (q、 $J=272.6\text{ Hz}$)、122.82、75.30、21.76; ¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-d₆) δ -62.61 (s、3F); HRMS (ESI): $C_{14}H_9F_6IN_5O_2$ [M+H]⁺ の計算値: 519.9705、実測値: 519.9714。

【0328】

化合物 1-184. 6-(2-フルオロフェノキシ)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン(1-184)の合成

【化 1 4 2】

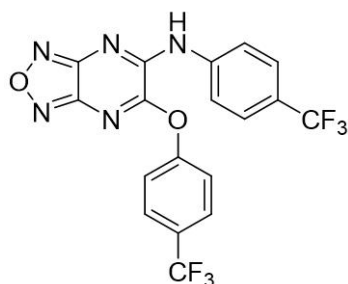


ねじ蓋バイアル内で、1-2 (0.300 g、1.57 mmol) を 8 mL の無水 THF 中に 0 °C で溶解した。別個のバイアル内で、2-フルオロフェノール (0.166 g、1.73 mmol) およびナトリウム *tert*-ブトキシド (0.194 g、1.73 mmol) を 2 mL の無水 THF 中に 0 °C で混合した。この混合物を攪拌しながら最初のバイアルに滴加した。その後、4-(トリフルオロメチル)アニリン (0.506 g、3.14 mmol) を添加した。混合物を還流し、16 時間攪拌した。翌日、混合物を濃縮し、SiO₂ 上でのクロマトグラフィーにより精製して、1-184 (18%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、アセトン-*d*₆) δ 10.21 (br s、1H)、8.38 (d、2H、J = 8.4 Hz)、7.84 (d、2H、J = 8.4 Hz)、7.56 (td、1H、J = 7.8、1.6 Hz)、7.53–7.36 (m、3H)；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-*d*₆) δ -62.57 (s、3F)、-129.41–-129.49 (m、1F)；HRMS (ESI)：C₁₄H₉F₆N₅O₂⁺ [M+H]⁺ の計算値：519.9705、実測値：519.9714。

【0329】

化合物 1-185. 6-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジーン-5-アミン (1-185) の合成

【化 1 4 3】



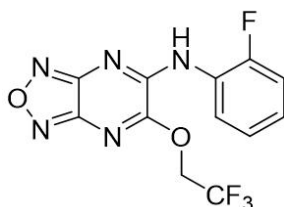
ねじ蓋バイアル内で、1-2 (0.150 g、0.785 mmol) を 3 mL の無水 THF 中に 0 °C で溶解した。別個のバイアル内で、4-(トリフルオロメチル)フェノール (0.127 g、0.785 mmol) およびナトリウム *tert*-ブトキシド (0.076 g、0.785 mmol) を 2 mL の無水 THF 中に 0 °C で混合した。この混合物を攪拌しながら最初のバイアルに滴加した。その後、4-(トリフルオロメチル)アニリン (0.506 g、3.14 mmol) を添加した。混合物を還流し、16 時間攪拌した。翌日、混合物を濃縮し、SiO₂ 上でのクロマトグラフィーにより精製して、1-185 (45%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、アセトン-*d*₆) δ 10.20 (br s、1H)、8.36 (d、2H、J = 8.4 Hz)、7.97 (d、2H、J = 8.4 Hz)、7.84 (d、2H、J = 8.5 Hz)、7.73 (d、2H、J = 8.5 Hz)；¹⁹F NMR (376 MHz、アセトン-*d*₆) δ -62.62 (s、3F)、-62.72 (s、3F)；HRMS (ESI)：C₁₈H₁₀F₆N₅O₂⁺ [M+H]⁺ の計算値：442.0733、実測値：442.0726。

【0330】

化合物 1-187. N-(2-フルオロフェニル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジーン-5-アミン (1-1

87) の合成

【化144】

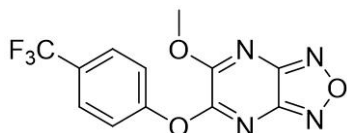


1-2 (0.21 g, 1.1 mmol) を含む丸底フラスコを真空にし、 N_2 (3回) を流した。その後、 N_2 雰囲気下で、固体を氷浴中で冷却し、乾燥 THF (3 mL)、2-フルオロアニリン (0.10 mL, 1.0 mmol)、および Et_3N (0.15 mL, 1.1 mmol) で順次希釈した。結果として生じた赤色の溶液を氷浴中で冷却し、2.5 時間攪拌し、 $EtOAc$ ですすぎながら濾過して塩を除去し、濃縮して溶媒を除去し、 SiO_2 プラグ (CH_2Cl_2) に通し、濃縮して黄色／オレンジ色の粗固体 (0.179 g) にした。丸底フラスコ内の粗固体 (0.179 g) を真空にし、 N_2 (3回) を再充填した。その後、固体を無水 THF (3 mL)、2, 2, 2-トリフルオロエタノール (0.15 mL, 2.1 mmol)、および Et_3N (0.15 mL, 1.1 mmol) で順次希釈した。結果として生じた混合物を N_2 雰囲気下で、室温で 17 時間攪拌し、 $EtOAc$ ですすぎながら濾過して塩を除去し、濃縮して赤色の固体にした。固体を SiO_2 上でのクロマトグラフィー (勾配: 10~15% $EtOAc$ / ヘキサン) により精製して、1-187 (34%) を薄黄色の固体として得た。 ^1H NMR ($(CD_3)_2CO$, 500 MHz) δ 9.31 (s, 1H)、8.08 (t, $J=7.8$ Hz, 1H)、7.38–7.30 (m, 3H)、5.32 (q, $J=8.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR ($(CD_3)_2CO$, 125 MHz) δ 156.5 (d, $J_{CF}=247$ Hz)、154.5、152.1、150.2、147.8、128.6 (d, $J_{CF}=8.0$ Hz)、126.85、125.8 (d, $J_{CF}=11.4$ Hz)、125.5 (d, $J_{CF}=3.8$ Hz)、124.1 (q, $J_{CF}=277$ Hz)、116.6 (d, $J_{CF}=19.6$ Hz)、65.12 (q, $J_{CF}=37.1$ Hz)。 ^{19}F NMR ($(CD_3)_2CO$, 376 MHz) δ -73.7 (t, $J=8.5$ Hz, 3F)、-124.6–-124.7 (m, 1F); HRMS (ESI^-) m/z $C_{12}H_6F_4N_5O_2$ (M-H) $^-$ の計算値 328.0463、実測値 328.0492。

【0331】

化合物 1-199. 5-メトキシ-6-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-[1, 2, 5] オキサジアゾロ [3, 4-B] ピラジン (1-199) の合成

【化145】



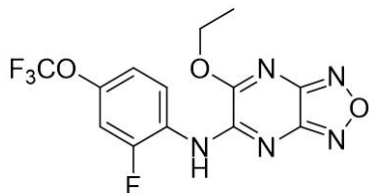
6 ドラムのバイアル内で、1-138 (0.295 g, 1.57 mmol) を 5 mL の乾燥 THF 中に 0 °C で溶解する。別個のバイアル内で、4-(トリフルオロメチル)フェノール (0.140 g, 1.49 mmol) およびナトリウム *tert*-ブトキシド (0.143 g, 1.49 mmol) を 3 mL の乾燥 THF 中に 0 °C で混合する。この混合物を攪拌しながら最初の 6 ドラムのバイアルに滴加する。最終混合物を還流し、0.5 時間攪拌し、その後、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、1-199 (21%) を灰色がかった白色の固体として得た。 ^1H NMR ($(CD_3)_2CO$, 400 MHz) δ 7.93 (d, 2H, $J=8.4$ Hz)、7.64 (d, 2H, $J=8.4$ Hz)、4.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, アセトン- d_6) δ 157.43、156.64、155.53 (q, $J=1.5$ Hz)、151.70、150.93、129.26 (q, $J=32.6$ Hz)、128.31 (q, $J=3.8$

H z)、125.07 (q、J=271.1 Hz)、123.65、56.92; ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -62.76 (s、3 F); HRMS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3^+ [\text{M}+\text{NH}_4]^+$ の計算値: 330.0808、実測値: 330.0805。

【0332】

化合物 1-200. 6-エトキシ-N-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン(1-200)の合成

【化146】



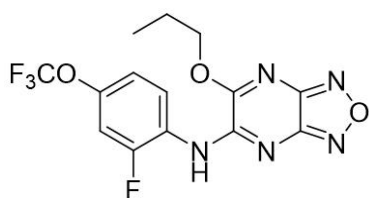
6ドラムのバイアル内で、1-163 (0.1200 g、0.348 mmol) を1.70 mL の3:1 エタノール/ジオキサン中に溶解した。炭酸ナトリウム (0.1105 g、1.043 mmol) を添加し、混合物を90℃に加熱し、16時間攪拌した。結果として生じた混合物を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0~15%ヘキサン中EtOAc) により精製して、1-200を黄色の固体として82%で得た。 ^1H

NMR ((CD_3) $_2\text{CO}$ 、400 MHz) δ 9.16 (s、1 H)、8.31 (t、1 H、J=8.8 Hz)、7.41-7.36 (m、1 H)、7.35-7.30 (m、1 H)、4.73 (q、2 H、J=7.1 Hz)、1.54 (t、3 H、J=7.1 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz、アセトン- d_6) δ 155.91 (d、J=250.6 Hz)、155.55、151.44、150.74、148.11、147.19 (dq、J=10.6、1.9 Hz)、127.24、125.29 (d、J=11.3 Hz)、121.27 (q、J=257.0 Hz)、118.04 (d、J=3.8 Hz)、110.42 (dq、J=23.7、1.2 Hz)、66.84、14.08; ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -58.94 (s、3 F)、-120.46--120.55 (m、1 F); HRMS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値: 360.0720、実測値: 360.0727。

【0333】

化合物 1-201. N-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6-プロポキシ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン(1-201)の合成

【化147】



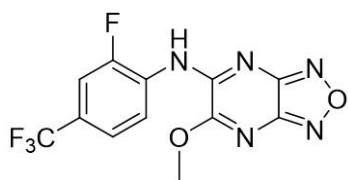
6ドラムのバイアル内で、1-163 (0.1000 g、0.290 mmol) を1.33 mL の3:1 プロパノール/ジオキサン中に溶解した。炭酸ナトリウム (0.0921 g、0.869 mmol) を添加し、混合物を90℃に加熱し、16時間攪拌した。結果として生じた混合物を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0~15%ヘキサン中EtOAc) により精製して、1-201を黄色の固体として93%で得た。 ^1H NMR ((CD_3) $_2\text{CO}$ 、400 MHz) δ 9.14 (s、1 H)、8.32 (t、1 H、J=8.8 Hz)、7.43-7.37 (m、1 H)、7.37-7.30 (m、1 H)、4.65 (t、2 H、J=6.6 Hz)、1.97 (h、2 H、J=7.4

H z)、1. 11 (t、3 H、J = 7. 4 H z) ; ^{13}C NMR (100 MHz、アセトン- d_6) δ 155. 76、151. 52、150. 81、148. 19、147. 22 (dq、J = 10. 7、2. 3 H z)、127. 26 (d、J = 1. 6 H z)、125. 40 (d、J = 11. 1 H z)、121. 33 (q、J = 256. 7 H z)、118. 13 (dd、J = 3. 9、1. 0 H z)、110. 48 (dd、J = 23. 7、1. 0 H z)、72. 29、22. 28、10. 64 ; ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -58. 98 (s、3 F)、-120. 8 - -120. 90 (m、1 F) ; HRMS (ESI) : $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3^+$ [M+H] $^+$ の計算値 : 374. 0871、実測値 : 374. 0870。

【0334】

化合物 1-202. N-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メトキシ-[1, 2, 5]オキサジアゾロ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン(1-202)の合成

【化148】

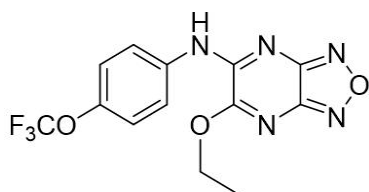


化合物 1-202 を、手順 1-C により 1-138 を使用して合成して、1-202 を黄色の固体として 87 % で得た。 ^1H NMR ((CD_3) $_2\text{CO}$ 、400 MHz) δ 9. 23 (s、1 H)、8. 63-8. 57 (m、1 H)、7. 75-7. 67 (m、2 H)、4. 31 (s、3 H) ; ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -62. 86 (s、3 F)、-123. 84 (t、1 F、J = 9. 7 H z) ; HRMS (ESI) : $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3^+$ [M+H] $^+$ の計算値 :

【0335】

化合物 1-203. 6-エトキシ-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-[1, 2, 5]オキサジアゾ[3, 4-B]ピラジン-5-アミン(1-203)の合成

【化149】



6 ドラムのバイアル内で、1-156 (0. 1000 g、0. 499 mmol) を 1. 70 mL の 3 : 1 エタノール/ジオキサン中に溶解した。炭酸ナトリウム (0. 1600 g、1. 500 mmol) を添加し、混合物を 90 °C に加熱し、16 時間攪拌した。結果として生じた混合物を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 15 % ヘキサン中 EtOAc) により精製して、1-203 を黄色の固体として 82 % で得た。 ^1H NMR (400 MHz、アセトン- d_6) δ 9. 65 (s、1 H)、8. 16-8. 04 (m、2 H)、7. 45-7. 38 (m、2 H)、4. 71 (qd、J = 7. 0、1. 1 H z、2 H)、1. 51 (qt、J = 7. 1、1. 0 H z、3 H)。 ^{19}F NMR (376 MHz、アセトン- d_6) δ -58. 76 (s、3 F)。 ^{13}C NMR (101 MHz、アセトン- d_6) δ 155. 80、151. 57、150. 62、147. 77、146. 42 (q、J = 2. 0 H z)、137. 68、124. 28、122. 37、121. 44 (q、J = 255. 3 H z)、66. 61、14. 13。

【0336】

実施例 82. 化合物の生物学的活性

合成した化合物の生物学的活性を、酸素消費速度 (OCR) の増加を決定することによ

10

20

30

40

50

り決定する。

【0337】

全細胞の酸素消費速度 (OCR) を、概して Kenwood BMら (Mol. Met. (2014) 3:114-123) の方法に従って測定する。

【0338】

OCR を、 Seahorse XF-24 Flux Analyzer (Seahorse Biosciences, North Billerica, MA) を使用して測定する。 Seahorse 24 ウェル組織培養プレート内に、 NMuLi、 C2C12、 および L6 細胞を 3.5×10^4 細胞/ウェルの密度で播種し、単離心筋細胞を 4×10^4 細胞/ウェルの密度で播種し、ヒト初代線維芽細胞を 1.1×10^4 細胞/ウェルの密度で播種する。その後、細胞を 24 時間にわたって接着させる。アッセイ前に、培地をピルビン酸塩およびグルタミンを含有する非緩衝 DMEM (Gibco 番号 12800-017、37℃で pH=7.4) に交換し、細胞を 37℃で 30 分間平衡にする。アッセイ中に化合物を注入し、2 分間の測定期間を使用して OCR を測定する。

10

【0339】

1 条件毎に 2~3 ウェルを使用し、3 つのプレートを平均した ($n=6 \sim 9$)。統計的有意性を、Bonferroni の事後テストを用いて 2 元配置 ANOVA により決定する。

【0340】

活性 (OCR の増加) を表 1 に提示する。活性をビニングした EC_{50} 値として報告する。A = 5 μ M 以下、B = 5 μ M 超~20 μ M、C = 20 μ M 超、NA = 無効。

20

【表 1】

化合物 番号	OCR 活性	化合物 番号	OCR 活性	化合物 番号	OCR 活性
2-1	C	2-27	NA	2-53	NA
2-2	B	2-28	NA	2-54	C
2-3	C	2-29	NA	2-55	C
2-4	B	2-30	B	2-56	NA
2-5	B	2-31	B	2-57	NA
2-6	A	2-32	B	2-58	NA
2-7	NA	2-33	B	2-59	NA
2-8	B	2-34	B	2-60	C
2-9	B	2-35	C	2-61	C
2-10	NA	2-36	A	2-62	B
2-11	NA	2-37	C	2-63	C
2-12	NA	2-38	B	2-64	B
2-13	B	2-39	B	2-65	C
2-14	A	2-40	A	2-66	A
2-15	C	2-41	B	2-67	B
2-16	B	2-42	B	2-68	B
2-17	A	2-43	C	2-69	A
2-18	C	2-44	C	2-70	C
2-19	B	2-45	C	2-71	NA
2-20	B	2-46	B	2-72	B
2-21	A	2-47	A	2-73	C
2-22	B	2-48	A	2-74	A
2-23	C	2-49	A	2-75	B
2-24	NA	2-50	NA	4-3	B
2-25	NA	2-51	NA	4-5	B
2-26	B	2-52	NA		

10

20

30

【0341】

40

実施例 83. 食餌誘導性肥満マウスの研究

3ヶ月齢の雄 C57BL/6J マウスを、28日間の標準飼料食餌（Chow、n = 5）または西洋型食餌（WD、n = 10）のいずれかに割り当てた。28日後、WD群の半分を、約 40mg/kg/日の 1-112 の消費をもたらす濃度（2-21 40mpk）で化合物 2-21 を含む WD に切り替えた。体重（A）、脂肪量（EchoMRI（B）により測定）、および食物摂取量（C、最後の 14 日間）を示されるように記録した。2-21 を含む WD を受けたマウスの体重および脂肪量が食物摂取量の有意な変化なしに減少した。

【0342】

実施例 83. ROS 産生アッセイ

50

本開示のある特定の化合物は、このアッセイで測定され得るROS産生も減少させる。L6筋芽細胞を、L6成長培地中の底が透明な黒色壁付の96ウェルマイクロプレートに播種し、コンフルエンスに成長させる。その後、細胞をPBSで2回洗浄し、7.5 μ MのCM-H₂DCFDAおよび25mMのD-グルコースを補充したKRP緩衝液（136mMのNaCl、4.7mMのKCl、10mMのNaPO₄、0.9mMのMgSO₄、0.9mMのCaCl₂、pH7.4）中0.5ng/ μ Lの各ヒット化合物またはビヒクル対照（DMSO）と5%CO₂/95%空気中で、37℃で1時間共インキュベートする。100nMのH₂O₂をROS産生の陽性対照として使用する。インキュベーション後、細胞をPBSで3回洗浄して過剰なプローブを除去する。その後、細胞を100 μ L/ウェルのPBSで被覆し、蛍光強度を、上位読み取り設定を使用し、かつ励起フィルターおよび発光フィルターを、それぞれ、495 $\pm$ 9nmおよび530 $\pm$ 20nmに設定したTecan Infinite（登録商標）M200 マイクロプレートリーダー（Tecan Group Ltd., Switzerland）により測定する。蛍光データをMagellan（バージョン6.4）ソフトウェアに記録し、その後の分析のためにMicrosoft Excelにエクスポートする。バックグラウンド蛍光（CM-H₂DCFDAプローブを受けないウェルから放出されたもの）を各ウェルから差し引いた後、ROS産生を1条件毎のビヒクル対照の蛍光パーセンテージで表す。ROSレベルを20%超増加させる化合物を排除する。

10

【図1】

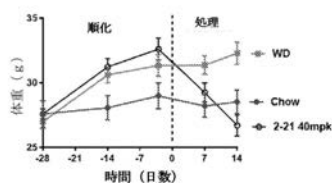


図1A

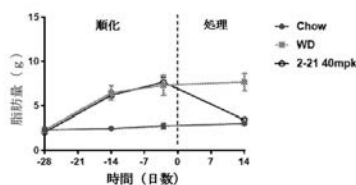


図1B

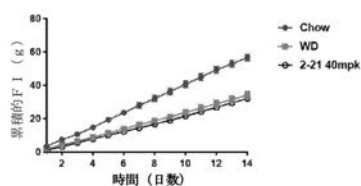


図1C

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/028555

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/04 C07D471/04 C07D498/04 A61P3/04 A61P3/00 A61P25/16 A61P25/28 A61P35/00 A61P37/00 A61P3/10 A61K31/4985 A61K31/4745		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 017 277 A1 (4SC AG [DE]) 21 January 2009 (2009-01-21) 5,6-dimethoxy-1H-imidazo[4,5-b]pyridine; page 28, line 29 - line 30 -----	1-4,6,7, 9,19,21
A	WO 2013/192388 A1 (UNIV VIRGINIA PATENT FOUND [US]; HOEHN KYLE [US]; KENWOOD BRANDON [US]) 27 December 2013 (2013-12-27) claims 1-3, 19 -----	1-32
A	WO 2017/151063 A1 (AGENCY SCIENCE TECH & RES [SG]) 8 September 2017 (2017-09-08) claims 1-6, 22 ----- -/--	1-32
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 July 2019		Date of mailing of the international search report 02/08/2019
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Brandstetter, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/028555

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BRANDON M. KENWOOD ET AL: "Structure-activity relationships of furazano[3,4-b]pyrazines as mitochondrial uncouplers", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 25, no. 21, 1 November 2015 (2015-11-01), pages 4858-4861, XP055414210, AMSTERDAM, NL ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.06.040 the whole document -----	1-32
X,P	WO 2018/217757 A1 (UNIV OF VIRGINIA PATENT FOUNDATION [US] ET AL.) 29 November 2018 (2018-11-29) claims 23, 31, 32-34 -----	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/028555

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2017277	A1	21-01-2009	NONE	

WO 2013192388	A1	27-12-2013	EP 2863910 A1	29-04-2015
			US 2015322081 A1	12-11-2015
			US 2017240563 A1	24-08-2017
			WO 2013192388 A1	27-12-2013

WO 2017151063	A1	08-09-2017	NONE	

WO 2018217757	A1	29-11-2018	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/16		
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/04		
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/06		
A 6 1 P 5/48 (2006.01)	A 6 1 P	3/10		
A 6 1 P 5/50 (2006.01)	A 6 1 P	5/48		
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P	5/50		
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/04		
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P	9/10		
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/16		
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/28		
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	1 0 1	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5	
	A 6 1 P	25/14		

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

- (72)発明者 ウェブスター・エル・サントス
アメリカ合衆国 2 4 0 6 0 バージニア州ブラックスバーク、ワイルドフラワー・レイン 5 0 1 番
- (72)発明者 ユーミン・ダイ
アメリカ合衆国 2 4 0 6 0 バージニア州ブラックスバーク、チェルシー・コート 2 8 2 1 番
- (72)発明者 ホセ・エイ・サンティアゴ・リベラ
アメリカ合衆国 2 4 0 6 0 バージニア州ブラックスバーク、エレット・ロード 3 1 1 番、アパートメント・シー 4
- (72)発明者 ジェイコブ・エイチ・マリー
アメリカ合衆国 2 4 0 6 0 バージニア州ブラックスバーク、シロ・ウェイ 9 2 5 番

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF02 FF05 GG03 GG04 HH01
4C065 AA04 BB05 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ07 KK03 LL01 PP03
PP12
4C072 AA01 BB02 CC03 CC04 CC11 EE02 EE03 FF08 GG07 GG08
HH02 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA16
ZA36 ZA38 ZA40 ZA70 ZA75 ZB21 ZB26 ZC33 ZC35 ZC41

【要約の続き】

