

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5976788号
(P5976788)

(45) 発行日 平成28年8月24日(2016.8.24)

(24) 登録日 平成28年7月29日(2016.7.29)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 519/00	(2006.01)	C07D 519/00	3 1 1
A61K 31/519	(2006.01)	C07D 519/00	C S P
A61K 31/53	(2006.01)	A61K 31/519	
A61P 9/04	(2006.01)	A61K 31/53	
A61P 9/12	(2006.01)	A61P 9/04	

請求項の数 11 (全 90 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-508787 (P2014-508787)
 (86) (22) 出願日 平成24年5月2日(2012.5.2)
 (65) 公表番号 特表2014-513112 (P2014-513112A)
 (43) 公表日 平成26年5月29日(2014.5.29)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2012/058046
 (87) 國際公開番号 WO2012/152629
 (87) 國際公開日 平成24年11月15日(2012.11.15)
 審査請求日 平成27年4月6日(2015.4.6)
 (31) 優先権主張番号 102011075399.0
 (32) 優先日 平成23年5月6日(2011.5.6)
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)
 (31) 優先権主張番号 102012200356.8
 (32) 優先日 平成24年1月11日(2012.1.11)
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(73) 特許権者 512137348
 バイエル・インテレクチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシェレンクテル・ハフツング
 Bayer Intellectual Property GmbH
 ドイツ40789モンハイム・アム・ライン、アルフレート-ノーベル-シュトラーセ10番
 (73) 特許権者 514298139
 バイエル・ファルマ・アクティエンゲゼルシャフト
 ドイツ・13353・ベルリン・ミュラー・シュトラーセ・178

最終頁に続く

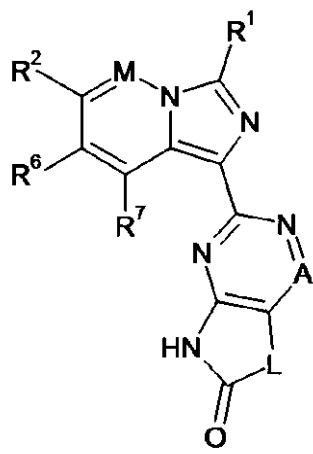
(54) 【発明の名称】置換イミダゾピリジンおよびイミダゾピリダジンならびにそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)：

【化1】



(I)

[式中、

Aは、窒素またはCR³であり、

ここで、

10

20

R^3 は、水素、ジュウテリウム、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_4)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_4)$ アルキニル、シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシ、フェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールであり、

ここで、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_4)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_4)$ アルキニル、フェニルおよび5員または6員ヘテロアリールは、フッ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシカルボニル、シクロプロピルおよびシクロブチルからなる群からお互いに独立して選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよく、

L は、 $\# - CR^{4A}R^{4B} - (CR^{5A}R^{5B})_p - \# \#$ 基であり、

10

ここで、

$\#$ は、カルボニル基への結合位置であり、

$\# \#$ は、ピリミジン環またはトリアジン環への結合位置であり、

p は、0、1または2の数字であり、

R^{4A} は、水素、フッ素、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ヒドロキシまたはアミノであり、

ここで、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルは、フッ素、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ヒドロキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシカルボニルおよびアミノからなる群からお互いに独立して選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよく、

R^{4B} は、水素、フッ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシカルボニルアミノ、シアノ、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、フェニルまたは式-Q-R⁸で示される基であり、

20

ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、フッ素、シアノ、トリフルオロメチル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシカルボニルおよびアミノからなる群からお互いに独立して選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよく、

Q は、結合または $(C_1 \sim C_4)$ アルカンジイルであり、

R^8 は、 $-(C=O)_r - OR^9$ 、 $-(C=O)_r - NR^9R^{10}$ 、 $-C(=S) - NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9 - (C=O) - R^{12}$ 、 $-NR^9 - (C=O) - NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^9 - SO_2 - NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^9 - SO_2 - R^{12}$ 、 $-SO_2 - R^{12}$ 、 $-SO_2 - NR^9R^{10}$ 、4～7員ヘテロシクリル、フェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールであり、

30

ここで、

r は、0または1の数字であり、

s は、0、1または2の数字であり、

R^9 、 R^{10} および R^{11} は、お互いに独立して、それぞれ、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、4～7員ヘテロシクリル、フェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールであるか、

または

R^9 および R^{10} は、それらが結合している原子と一緒にになって、4～7員複素環を形成し、

40

ここで、この部分に関する限り、該4～7員複素環は、シアノ、トリフルオロメチル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、トリフルオロメトキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル、アミノ、モノ- $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノおよびジ- $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよい、

または

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している原子と一緒にになって、4～7員複素環を形成し、

50

ここで、この部分に関する限り、該4～7員複素環は、シアノ、トリフルオロ

メチル、(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ、オキソ、(C₁～C₆)アルコキシ、トリフルオロメトキシ、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル、アミノ、モノ-(C₁～C₆)アルキルアミノおよびジ-(C₁～C₆)アルキルアミノからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよく、

R¹²は、(C₁～C₆)アルキルまたは(C₃～C₇)シクロアルキルであるか、または

R⁹およびR¹²は、それらが結合している原子と一緒にになって、4～7員複素環を形成し、

ここで、この部分に関する限り、該4～7員複素環は、シアノ、トリフルオロメチル、(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ、オキソ、(C₁～C₆)アルコキシ、トリフルオロメトキシ、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル、アミノ、モノ-(C₁～C₆)アルキルアミノおよびジ-(C₁～C₆)アルキルアミノからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよく、

ここで、それらの部分に関する限り、4～7員ヘテロシクリル、フェニルおよび5員または6員ヘテロアリールは、ハロゲン、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、ヒドロキシ、オキソ、チオキソおよび(C₁～C₄)アルコキシからなる群からお互いに独立して選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよく、

ここで、上記(C₁～C₄)アルキル基、(C₁～C₆)アルキル基、(C₃～C₈)シクロアルキル基および4～7員ヘテロシクリル基は、特に明記しない限り、それぞれお互いに独立して、フッ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、(C₁～C₄)アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、(C₁～C₄)アルコキシカルボニル、アミノ、フェニル、4～7員ヘテロシクリルおよび5員または6員ヘテロアリールからなる群からお互いに独立して選択される1～3個の置換基によってさらに置換されていてもよい、

または、

R^{4A}およびR^{4B}は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、(C₂～C₄)アルケニル基、オキソ基、3～6員炭素環または4～7員複素環を形成し、

ここで、該3～6員炭素環および該4～7員複素環は、フッ素および(C₁～C₄)アルキルからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよく、

R^{5A}は、水素、フッ素、(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルコキシカルボニルまたはヒドロキシであり、

R^{5B}は、水素、フッ素、(C₁～C₄)アルキルまたはトリフルオロメチルであり、

Mは、C HまたはNであり、

R¹は、(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₈)シクロアルキルメチル、ベンジルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールメチルであり、

ここで、(C₁～C₆)アルキルは、ジフルオロメチルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される置換基によって置換されており、

ここで、(C₁～C₆)アルキルは、1～3個のフッ素置換基によって置換されていてもよく、

ここで、(C₃～C₈)シクロアルキルメチルは、フッ素、メチルおよびメトキシからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよく、

ここで、ベンジルは、1～3個のフッ素置換基によって置換されており、

ここで、5員および6員ヘテロアリールメチルは、1個または2個のフッ素置換基によって置換されていてもよく、

R²は、水素、シアノ、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁～C₄)アルキルまたは(C₃～C₇)シクロアルキルであり、

R⁶は、水素、シアノ、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁～C₄)

)アルキルまたは($C_3 \sim C_7$)シクロアルキルであり、

R^7 は、水素、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、($C_1 \sim C_4$)アルキルまたは($C_3 \sim C_7$)シクロアルキルである]

で示される化合物ならびにそのN-オキシド、塩、溶媒和物、該N-オキシドの塩、および該N-オキシドおよび該塩の溶媒和物。

【請求項2】

Aが、窒素または CR^3 であり、

ここで、

R^3 が、水素、ジュウテリウム、フッ素、ヨウ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、($C_1 \sim C_4$)アルキル、ビニル、アリル、エチニル、シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシ、ピラゾリルまたはピリジルであり、

ここで、($C_1 \sim C_4$)アルキル、ビニル、アリル、エチニルおよびピリジルが、メチル、シクロプロピルおよびシクロブチルからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよく、

Lが、# - $CR^{4A}R^{4B}$ - ($CR^{5A}R^{5B}$)_p - # #基であり、

ここで、

#が、カルボニル基への結合位置であり、

#が、ピリミジン環またはトリアジン環への結合位置であり、

pが、0または1の数字であり、

R^{4A} が、水素、フッ素、メチル、エチル、ヒドロキシまたはアミノであり、

R^{4B} が、水素、フッ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、($C_1 \sim C_4$)アルキル、メトキシカルボニルアミノ、シアノ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、フェニルまたは式 - Q - R^8 で示される基であり、

ここで、($C_1 \sim C_4$)アルキルが、フッ素、シアノ、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびアミノからなる群からお互いに独立して選択される1~3個の置換基によって置換されていてもよく、

Qが、結合またはメチレンであり、

R^8 が、- ($C = O$)_r - NR^9R^{10} 、- $C(=S) - NR^9R^{10}$ 、オキサジアゾロニル、オキサジアゾールチオニル、フェニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニルまたはピラジニルであり、

ここで、

rが、0または1の数字であり、

R^9 および R^{10} が、それぞれお互いに独立して、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、フェニル、ピラゾリルまたはピリジルであり、

ここで、メチル、エチルおよびイソプロピルが、さらに、フッ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびアミノからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよく、

ここで、それらの部分に関する限り、オキサジアゾロニル、オキサジアゾールチオニル、フェニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニルおよびピラジニルが、フッ素、塩素、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、ヒドロキシ、メトキシお

10

20

30

40

50

よりエトキシからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよいか、

または

R^{4A} および R^{4B} が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、シクロプロピル環、シクロブチル環、シクロペンチル環、アゼチジニル環、テトラヒドロフラニル環、ピロリジニル環またはテトラヒドロピラニル環を形成し、

ここで、該シクロプロピル環、シクロブチル環、シクロペンチル環、アゼチジニル環、テトラヒドロフラニル環、ピロリジニル環およびテトラヒドロピラニル環が、フッ素およびメチルからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよく、

R^{5A} が、水素、フッ素、メチル、エチルまたはヒドロキシであり、

R^{5B} が、水素、フッ素、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり、

M が、 $C\ H$ または N であり；

R^1 が、 $3, 3, 3$ - トリフルオロプロパ - 1 - イル、 $2, 2, 3, 3, 3$ - ペンタフルオロプロパ - 1 - イル、 $4, 4, 4$ - トリフルオロ - ブタ - 1 - イル、 $3, 3, 4, 4$ - テトラフルオロブタ - 1 - イル、 $3, 3, 4, 4, 4$ - ペンタフルオロブタ - 1 - イル、(C_3 ~ C_6)シクロアルキルメチル、ベンジル、チエニルメチル、ピリジルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチルまたはピリダジニルメチルであり；

ここで、ベンジルが、1 ~ 3個のフッ素置換基によって置換されており；

ここで、(C_3 ~ C_6)シクロアルキルメチル、チエニルメチル、ピリジルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチルおよびピリダジニルメチルが、1個または2個のフッ素置換基によって置換されていてもよく；

R^2 が、水素、フッ素または塩素であり、

R^6 が、水素、フッ素、塩素またはメチルであり、

R^7 が、水素またはメチルである、

請求項1記載の式(I)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物。

【請求項3】

A が、窒素または CR^3 であり、

ここで、

R^3 が、水素を表し、

L が、# - $CR^{4A}R^{4B}$ - $(CR^{5A}R^{5B})_p$ - # # 基であり、

ここで、

#が、カルボニル基への結合位置であり、

#が、ピリミジン環またはトリアジン環への結合位置であり、

p が、0の数字であり、

R^{4A} が、水素、フッ素、メチル、エチル、ヒドロキシまたはアミノであり、

R^{4B} が、水素、フッ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、エチル、メトキシカルボニルアミノ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたは式 - $Q - R^8$ で示される基であり、

ここで、メチルおよびエチルが、フッ素、シアノ、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびアミノからなる群からお互いに独立して選択される1 ~ 3個の置換基によって置換されていてもよく、

Q が、結合であり、

R^8 が、- $(C = O)_r$ - NR^9R^{10} 、フェニル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルまたはピリミジニルであり、

ここで、

r が、1の数字であり、

10

20

30

40

50

R^9 および R^{10} が、お互いに独立して、それぞれ水素またはシクロプロピルであり、

それらの部分に関する限り、フェニル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルおよびピリミジニルが、フッ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチルおよびシクロブチルメチルからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよい、

または

R^{4A} および R^{4B} が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、シクロプロピル環、シクロブチル環、シクロペンチル環、アゼチジニル環、テトラヒドロフラニル環、ピロリジニル環またはテトラヒドロピラニル環を形成し、

ここで、該シクロプロピル環、シクロブチル環、シクロペンチル環、アゼチジニル環、テトラヒドロフラニル環、ピロリジニル環およびテトラヒドロピラニル環が、フッ素およびメチルからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよく、

M が、 $C\ H$ または N であり；

R^1 が、4,4,4-トリフルオロブタ-1-イル、3,3,4,4-テトラフルオロブタ-1-イル、3,3,4,4,4-ペンタフルオロブタ-1-イルまたはベンジルであり、

ここで、ベンジルが、1~3個のフッ素置換基によって置換されており、

R^2 が、 M が $C\ H$ である場合にフッ素または塩素であるか、

または

R^2 が、 M が N である場合に水素であり、

R^6 が、水素であり、

R^7 が、水素を表す、

請求項1または2記載の式(I)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物。

【請求項4】

A が、窒素または $C\ R^3$ であり、

ここで、

R^3 が、水素を表し、

L が、#- $C\ R^{4A} R^{4B}$ -($C\ R^{5A} R^{5B}$)_p-#基であり、

ここで、

#が、カルボニル基への結合位置であり、

##が、ピリミジン環またはトリアジン環への結合位置であり、

p が、0の数字であり、

R^{4A} が、水素、フッ素、メチルまたはヒドロキシであり、

R^{4B} が、水素、フッ素、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチルまたはメチルであり、

M が、 $C\ H$ または N であり、

R^1 が、4,4,4-トリフルオロブタ-1-イル、3,3,4,4-テトラフルオロブタ-1-イル、3,3,4,4,4-ペンタフルオロブタ-1-イルまたはベンジルであり、

ここで、ベンジルが、1~3個のフッ素置換基によって置換されており、

R^2 が、 M が $C\ H$ である場合にフッ素または塩素であるか、

または

R^2 が、 M が N である場合に水素であり、

R^6 が、水素であり、

R^7 が、水素を表す、

請求項1、2または3記載の式(I)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物。

10

20

30

40

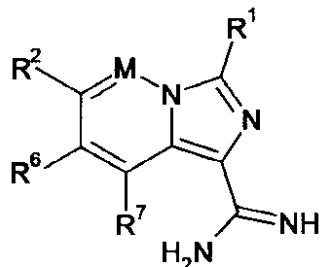
50

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項において定義した式 (I) で示される化合物の製造方法であって、

[A] 式 (I I) :

【化 2】



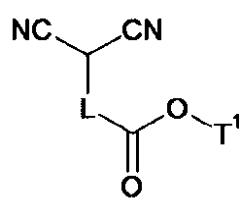
(I I)

10

[式中、 M、 R¹、 R²、 R⁶ および R⁷ は、 それぞれ、 請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に示した意味を有する]

で示される化合物を、 不活性溶媒中、 好適な塩基の存在下にて、 式 (I I I) :

【化 3】



(I I I)

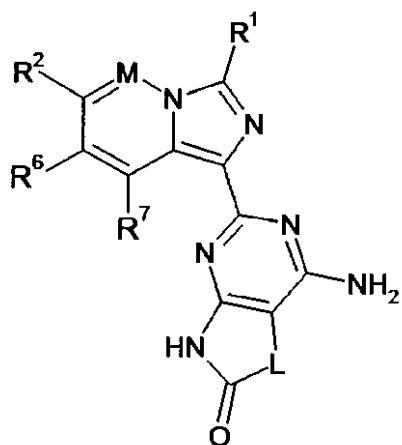
20

[式中、 L は、 請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に示した意味を有し、

T¹ は、 (C₁ ~ C₄) アルキルである]

で示される化合物を用いて環化させて、 式 (I V)

【化 4】



(I V)

30

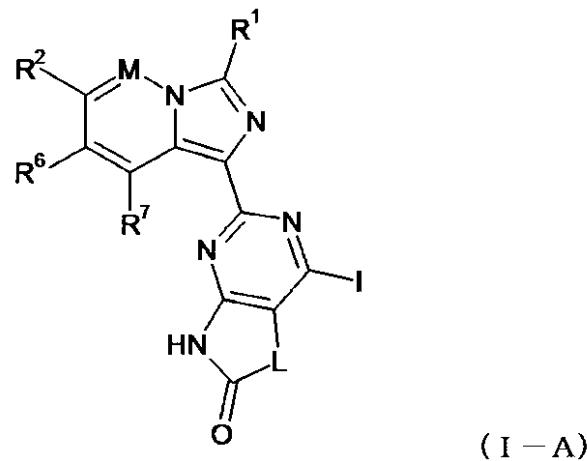
[式中、 M、 L、 R¹、 R²、 R⁶ および R⁷ は、 それぞれ、 請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に示した意味を有する]

で示される化合物を得、

次いで、 これを、 不活性溶媒中にて亜硝酸イソペンチルおよびハロゲン等価物を用いて、 式 (I - A) :

40

【化5】



10

[式中、M、L、R¹、R²、R⁶およびR⁷は、それぞれ、請求項1～4のいずれか1項に示した意味を有する]

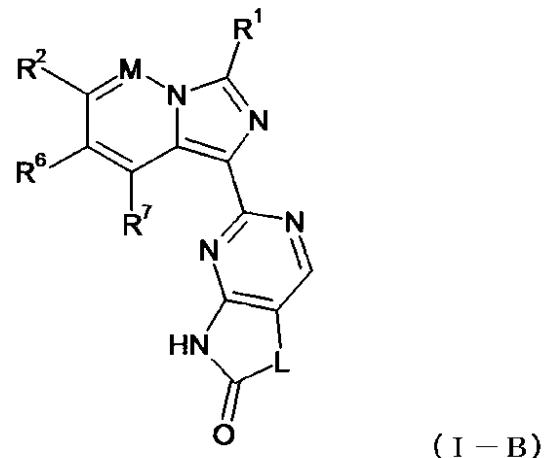
で示される化合物に変換するか、

または、

[B]式(I-A)で示される化合物を、不活性溶媒中、好適な遷移金属触媒の存在下にて反応させて、式(I-B)：

20

【化6】



30

[式中、M、L、R¹、R²、R⁶およびR⁷は、それぞれ、請求項1～4のいずれか1項に示した意味を有する]

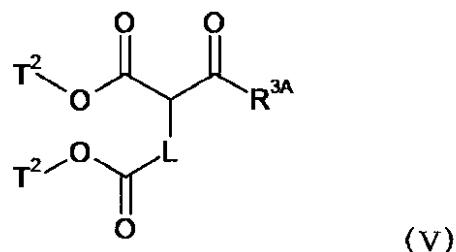
で示される化合物を得るか、

または

[C]式(II)で示される化合物を、不活性溶媒中、好適な塩基の存在下にて、式(V)：

40

【化7】



10

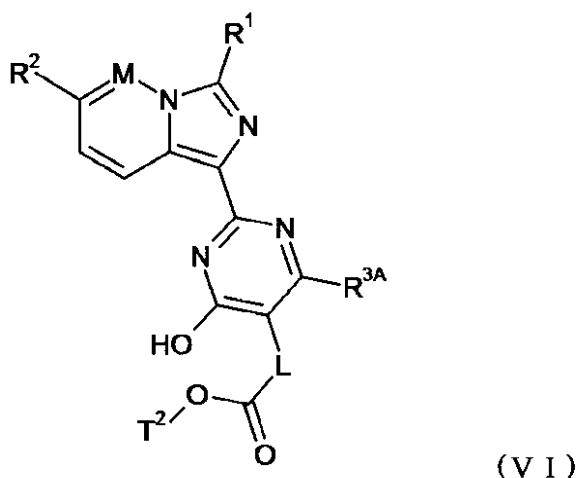
[式中、Lは、請求項1～4のいずれか1項に示した意味を有し、

R^{3A}は、水素、ハロゲン、(C₁～C₄)アルキルまたはヒドロキシであり、

T²は、(C₁～C₄)アルキルである]

で示される化合物と反応させて、式(VI)：

【化8】



20

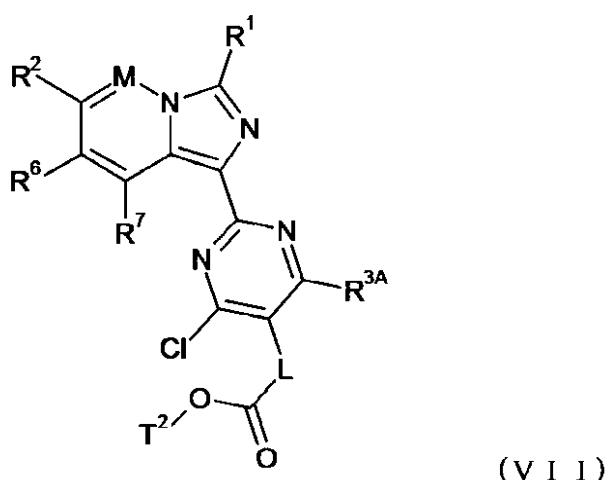
[式中、M、L、R¹、R²、R^{3A}、R⁶、R⁷およびT²は、それぞれ、上記に示した意味を有する]

30

で示される化合物を得、

次いで、これを、塩化ホスホリルを用いて、式(VII)

【化9】



40

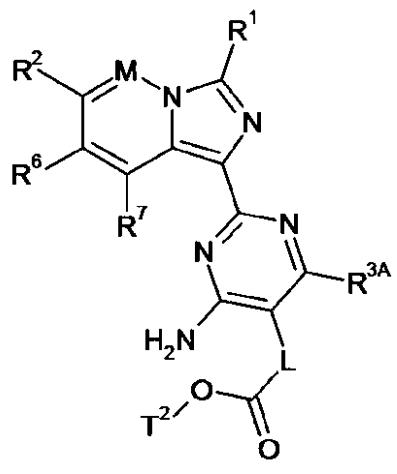
[式中、M、L、R¹、R²、R^{3A}、R⁶、R⁷およびT²は、上記に示した意味を有する]

50

で示される化合物に変換し、

次いで、これを、不活性溶媒中にて対応するアジド化合物に変換し、これを、直接、還元して、式 (VIII) :

【化10】



(VIII)

10

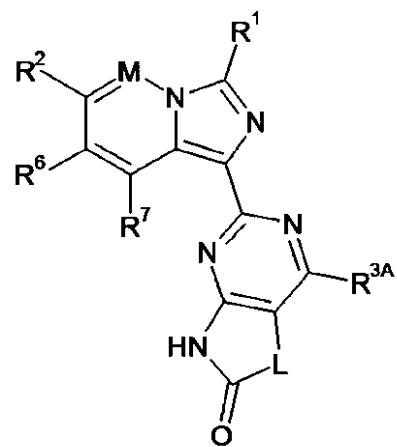
[式中、M、L、R¹、R²、R^{3A}、R⁶、R⁷およびT²は、それぞれ、上記に示した意味を有する]

20

で示される化合物を得、

次いで、これを、不活性溶媒中、好適な塩基の存在下にて反応させて、式 (I-C) :

【化11】



(I-C)

30

[式中、M、L、R¹、R²、R^{3A}、R⁶およびR⁷は、それぞれ、上記に示した意味を有する]

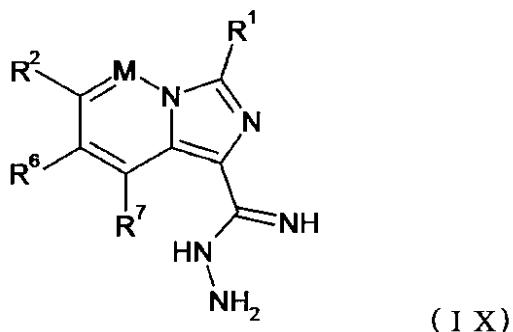
で示される化合物を得るか、

40

または、

[D] 式 (II) で示される化合物を、不活性溶媒中、好適な塩基の存在下にて、ヒドログリジン・水和物と反応させて、式 (IX) :

【化12】



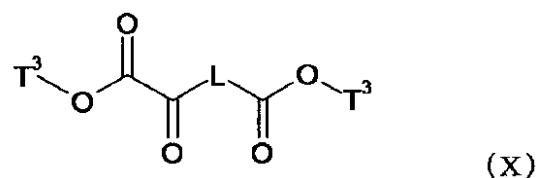
10

[式中、M、R¹、R²、R⁶およびR⁷は、それぞれ、請求項1～4のいずれか1項に示した意味を有する]

で示される化合物を得、

次いで、これを、不活性溶媒中、式(X)：

【化13】



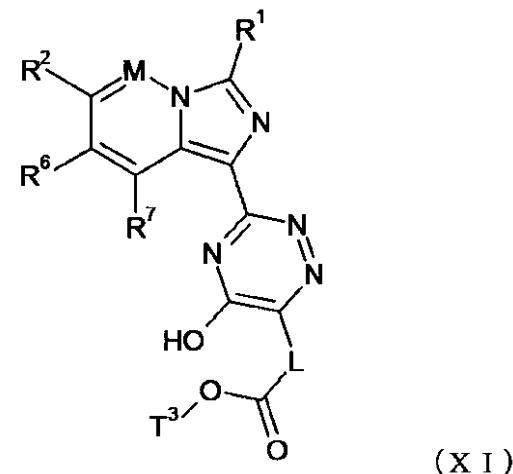
20

[式中、Lは、請求項1～4のいずれか1項に示した意味を有し、

T³は、(C₁～C₄)アルキルである]

で示される化合物と反応させて、式(XI)：

【化14】



30

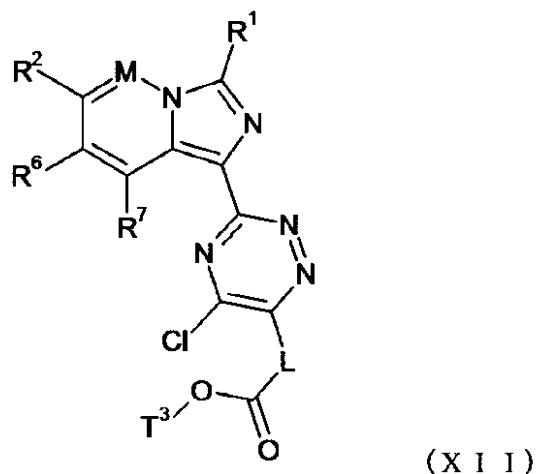
[式中、M、L、R¹、R²、R⁶、R⁷およびT³は、それぞれ、上記に示した意味を有する]

で示される化合物を得、

次いで、これを、式(XII)：

40

【化15】

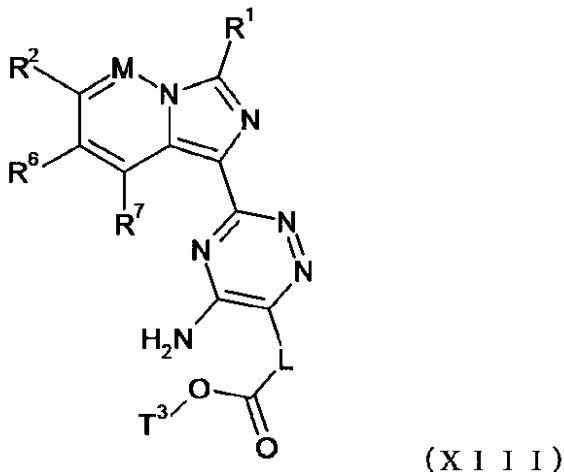


[式中、M、L、R¹、R²、R⁶、R⁷およびT³は、それぞれ、上記に示した意味を有する]

で示される化合物に変換し、

次いで、これを、直接、アンモニアと反応させて、式(XIII)：

【化16】



[式中、M、L、R¹、R²、R⁶、R⁷およびT³は、それぞれ、上記に示した意味を有する]

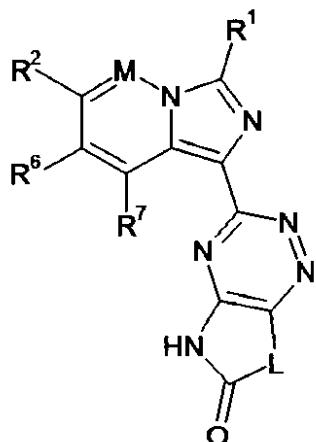
で示される化合物を得、

最後に、不活性溶媒中、所望により好適な塩基の存在下にて、環化して、式(I-D)：

:

30

【化 1 7 】



10

(I-D)

[式中、M、L、R¹、R²、R⁶およびR⁷は、それぞれ、請求項1～4のいずれか1項に示した意味を有する]

で示される化合物を得、

得られた式 (I - A)、(I - B)、(I - C) および (I - D) で示される化合物および所望により得られた式 (I) で示される化合物を、所望により、適当な (i) 溶媒および / または (ii) 酸または塩基を用いて、それらの溶媒和物、塩および / または該塩の溶媒和物に変換する

ことを特徴とする、方法。

【請求項 6】

疾患の処置および / または予防のための請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項において定義した式 (I) で示される化合物。

【請求項 7】

心不全、狭心症、高血圧症、肺高血圧症、虚血、血管障害、腎機能不全、血栓塞栓性障害、線維性障害および動脈硬化症の処置および／または予防用の医薬を製造するための請求項1～4のいずれか1項において定義した式(Ⅰ)で示される化合物の使用。

【請求項 8】

心不全、狭心症、高血圧症、肺高血圧症、虚血、血管障害、腎機能不全、血栓塞栓性障害、線維性障害および動脈硬化症の処置および／または予防方法に使用するための請求項1～4のいずれか1項において定義した式(Ⅰ)で示される化合物。

【請求項 9】

不活性で非毒性の医薬的に適している賦形剤と合わせて請求項1～4のいずれか1項において定義した式(Ⅰ)で示される化合物を含む医薬。

【請求項 10】

有機硝酸塩、NO供与体、cGMP-PDE阻害剤、抗血栓剤、降圧剤および脂質代謝調節剤からなる群から選択されるさらなる活性化合物と合わせて請求項1～4のいずれか1項において定義した式(I)で示される化合物を含む医薬

【請求項 11】

心不全、狭心症、高血圧症、肺高血圧症、虚血、血管障害、腎機能不全、血栓塞栓性障害、線維性障害および動脈硬化症の処置および／または予防のための請求項9または10記載の医薬

【発明の詳細な説明】

【技術会話】

【技术力量】

本發明は、新規置換イミダゾピリジンおよびイミダゾピリダジン、それらの製造方法

20

30

40

50

疾患の処置および／または予防のためのそれらの単独でのまたは組合せでの使用、ならびに疾患の処置および／または予防用、特に心血管障害の処置および／または予防用の医薬の製造のためのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

哺乳動物細胞における最も重要な細胞伝達系の1つに環状グアノシン一リン酸(cGMP)がある。それは、内皮から放出されてホルモン性シグナルおよび機械的シグナルを伝達する一酸化窒素(NO)とともに、NO/cGMP系を形成する。グアニル酸シクラーゼは、cGMPのグアノシン三リン酸(GTP)からの生合成を触媒する。今日までに知られているこのファミリーの代表的なものは、構造上の特徴またはリガンドのタイプのいずれかに従って、ナトリウム利尿ペプチドにより刺激され得る粒子状グアニル酸シクラーゼとNOによって刺激され得る可溶性グアニル酸シクラーゼの2つのグループに分類され得る。可溶性のグアニル酸シクラーゼは、2つのサブユニットから構成されており、かなり高い確率で、ヘテロダイマー1つにつき、調節部位の一部であるヘムを1つ含有する。これは、活性化メカニズムにとって最も重要なものである。NOは、ヘムの鉄原子に結合でき、かくして、酵素の活性を著しく増加させ得る。ヘム不含調製物は、反対に、NOによって刺激され得ない。一酸化炭素(CO)もまたヘムの中心にある鉄原子に結合し得るが、COによる刺激はNOによる刺激よりも非常に少ない。

10

【0003】

グアニル酸シクラーゼは、cGMPの産生によって、そしてその結果として生じる、ホスホジエステラーゼ、イオンチャネルおよびタンパク質キナーゼの調節に起因して、様々な生理的過程において、特に、平滑筋細胞の弛緩および増殖、血小板凝集および血小板接着、神経のシグナル伝達、ならびに上記の過程の機能障害に基づく障害において、重要な役割を果たす。例えば高血圧、血小板活性化、細胞増殖の増加、内皮の機能不全、アテローム性動脈硬化、狭心症、心不全、心筋梗塞、血栓症、卒中および性機能障害を導き得るような病態生理学的条件下では、NO/cGMP系は抑制され得る。

20

【0004】

有効性が高く、かつ、副作用が少ないことが予測されるために、生物におけるcGMPシグナル伝達経路の影響を目的とすることによるこのような障害の可能なNO非依存性処置は、有望なアプローチである。

30

【0005】

可溶性グアニル酸シクラーゼの治療的刺激は、今日まで、専ら有機硝酸塩のような化合物を使用して行われてきており、それらの効果はNOをベースとするものである。NOは、生物変換により産生され、ヘムの中心にある鉄原子への攻撃により可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化する。副作用に加えて、耐性の発生がこの処置様式の重大な欠点の1つである。

【0006】

ここ数年、可溶性グアニル酸シクラーゼを直接、すなわち、事前のNO放出を伴わずに、刺激するいくつかの物質が同定されてきた：例えば、3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)-1-ベンジルインダゾール[YC-1；非特許文献1；非特許文献2]、脂肪酸[非特許文献3]、ジフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスフェート[非特許文献4]、イソリキリチゲニン[非特許文献5]および種々の置換ピラゾール誘導体(特許文献1)。

40

【0007】

可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激物質として、特許文献2には、縮合ピラゾール誘導体が開示されており、特許文献3には、カルバメート置換3-ピリミジルピラゾロピリジンが開示されている。特許文献4には、可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激物質として、とりわけ、置換イミダゾピリジンおよびイミダゾピリミジンが記載されている。特許文献5および特許文献6には、sGC活性化物質として、イミダゾピリジン置換基およびイミダゾピリミジン置換基を有する4-アミノ-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H

50

ロメチル、(C₁ ~ C₄)アルキル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、(C₁ ~ C₄)アルコキシ、(C₁ ~ C₄)アルコキシカルボニル、シクロプロピルおよびシクロブチルからなる群からお互いに独立して選択される1 ~ 3個の置換基によって置換されていてもよく、

Lは、# - CR^{4A}R^{4B} - (CR^{5A}R^{5B})_p - # #基であり、

ここで、

#は、カルボニル基への結合位置であり、

#は、ピリミジン環またはトリアジン環への結合位置であり、

pは、0、1または2の数字であり、

R^{4A}は、水素、フッ素、(C₁ ~ C₄)アルキル、ヒドロキシまたはアミノであり、

10

ここで、(C₁ ~ C₄)アルキルは、フッ素、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ヒドロキシカルボニル、(C₁ ~ C₄)アルコキシカルボニルおよびアミノからなる群からお互いに独立して選択される1 ~ 3個の置換基によって置換されていてもよく、

R^{4B}は、水素、フッ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₄)アルコキシカルボニルアミノ、シアノ、(C₃ ~ C₇)シクロアルキル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、フェニルまたは式 - Q - R⁸で示される基であり、

ここで、(C₁ ~ C₆)アルキルは、フッ素、シアノ、トリフルオロメチル、(C₃ ~ C₇)シクロアルキル、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、(C₁ ~ C₄)アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、(C₁ ~ C₄)アルコキシカルボニルおよびアミノからなる群からお互いに独立して選択される1 ~ 3個の置換基によって置換されていてもよく、

20

Qは、結合または(C₁ ~ C₄)アルカンジイルであり、

R⁸は、-(C=O)_r - OR⁹、-(C=O)_r - NR⁹R¹⁰、-C(=S)-NR⁹R¹⁰、-NR⁹-(C=O)-R¹²、-NR⁹-(C=O)-NR¹⁰R¹¹、-NR⁹-SO₂-NR¹⁰R¹¹、-NR⁹-SO₂-R¹²、-S(O)_s-R¹²、-SO₂-NR⁹R¹⁰、4 ~ 7員ヘテロシリル、フェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールであり、

ここで、

rは、0または1の数字であり、

sは、0、1または2の数字であり、

30

R⁹、R¹⁰およびR¹¹は、お互いに独立して、それぞれ、水素、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₃ ~ C₈)シクロアルキル、4 ~ 7員ヘテロシリル、フェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールであるか、

または

R⁹およびR¹⁰は、それらが結合している原子と一緒にになって、4 ~ 7員複素環を形成し、

ここで、この部分に関する限り、該4 ~ 7員複素環は、シアノ、トリフルオロメチル、(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ、オキソ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、トリフルオロメトキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル、アミノ、モノ-(C₁ ~ C₆)アルキルアミノおよびジ-(C₁ ~ C₆)アルキルアミノからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよいが、

40

または

R¹⁰およびR¹¹は、それらが結合している原子と一緒にになって、4 ~ 7員複素環を形成し、

ここで、この部分に関する限り、該4 ~ 7員複素環は、シアノ、トリフルオロメチル、(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ、オキソ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、トリフルオロメトキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル、アミノ、モノ-(C₁ ~ C₆)アルキルアミノおよびジ-(C₁ ~ C₆)アルキルアミノからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよく、

R¹²は、(C₁ ~ C₆)アルキルまたは(C₃ ~ C₇)シクロアルキルであるか、

50

または

R⁹およびR¹²は、それらが結合している原子と一緒にになって、4～7員複素環を形成し、

ここで、この部分に関する限り、該4～7員複素環は、シアノ、トリフルオロメチル、(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ、オキソ、(C₁～C₆)アルコキシ、トリフルオロメトキシ、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル、アミノ、モノ-(C₁～C₆)アルキルアミノおよびジ-(C₁～C₆)アルキルアミノからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよく、

ここで、それらの部分に関する限り、4～7員ヘテロシクリル、フェニルおよび5員または6員ヘテロアリールは、ハロゲン、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、ヒドロキシ、オキソ、チオキソおよび(C₁～C₄)アルコキシからなる群からお互いに独立して選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよく、

ここで、上記(C₁～C₄)アルキル基、(C₁～C₆)アルキル基、(C₃～C₈)シクロアルキル基および4～7員ヘテロシクリル基は、特に明記しない限り、それぞれお互いに独立して、フッ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、(C₁～C₄)アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、(C₁～C₄)アルコキシカルボニル、アミノ、フェニル、4～7員ヘテロシクリルおよび5員または6員ヘテロアリールからなる群からお互いに独立して選択される1～3個の置換基によってさらに置換されていてもよい、

または、

R^{4A}およびR^{4B}は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、(C₂～C₄)アルケニル基、オキソ基、3～6員炭素環または4～7員複素環を形成し、

ここで、該3～6員炭素環および該4～7員複素環は、フッ素および(C₁～C₄)アルキルからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよく、

R^{5A}は、水素、フッ素、(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルコキシカルボニルまたはヒドロキシであり、

R^{5B}は、水素、フッ素、(C₁～C₄)アルキルまたはトリフルオロメチルであり、

Mは、C HまたはNであり、

R¹は、(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₈)シクロアルキルメチル、ベンジルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールメチルであり、

ここで、(C₁～C₆)アルキルは、ジフルオロメチルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される置換基によって置換されており、

ここで、(C₁～C₆)アルキルは、1～3個のフッ素置換基によって置換されていてもよく、

ここで、(C₃～C₈)シクロアルキルメチルは、フッ素、メチルおよびメトキシからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよく、

ここで、ベンジルは、1～3個のフッ素置換基によって置換されていており、

ここで、5員および6員ヘテロアリールメチルは、1個または2個のフッ素置換基によって置換されていてもよく、

R²は、水素、シアノ、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁～C₄)アルキルまたは(C₃～C₇)シクロアルキルであり、

R⁶は、水素、シアノ、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁～C₄)アルキルまたは(C₃～C₇)シクロアルキルであり、

R⁷は、水素、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁～C₄)アルキルまたは(C₃～C₇)シクロアルキルである]

で示される化合物ならびにそのN-オキシド、塩、溶媒和物、該N-オキシドの塩、および該N-オキシドおよび該塩の溶媒和物を提供する。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明の化合物は、式(I)で示される化合物およびそれらの塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物、式(I)に含まれる下記の式で示される化合物およびそれらの塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物、式(I)に含まれる下記の実施態様に記載の化合物およびそれらの塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物(式(I)に含まれる下記の式で示される化合物は、塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物ではない場合)である。

【0013】

本発明の化合物は、同様に、式(I)で示される化合物のN-オキシドおよびその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物である。

10

【0014】

本発明に関して好ましい塩は、本発明の化合物の生理学上許容される塩である。それ自身は医薬用途に適していないが、例えば本発明の化合物の単離または精製に使用することができる塩も含まれる。

【0015】

本発明の化合物の生理学的に許容される塩としては、鉛酸、カルボン酸およびスルホン酸の酸付加塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸および安息香酸の塩が挙げられる。

20

【0016】

本発明の化合物の生理学上許容される塩としては、慣用の塩基の塩が挙げられ、例えば、好ましくは、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩およびカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩およびマグネシウム塩)、およびアンモニアまたは1~16個の炭素原子を有する有機アミン(例えば、好ましくは、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシリルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、アルギニン、リジン、エチレンジアミンおよびN-メチルピペリジン)から誘導されたアンモニウム塩が挙げられる。

30

【0017】

本発明に関する溶媒和物とは、溶媒分子の配位によって固体または液体の状態の錯体を形成する本発明の化合物のこれらの形態を表す。水和物とは、水との配位が生じる特定の溶媒和物の形態である。本発明に関する好ましい溶媒和物は水和物である。

【0018】

本発明の化合物は、その構造に応じて、様々な立体異性体、すなわち、立体配置異性体または適切な場合には配座異性体(エナンチオマーおよび/またはジアステレオマー、アトロブ異性体の場合のものを含む)の形態で存在し得る。したがって、本発明は、エナンチオマーおよびジアステレオマーならびにこれらの個々の混合物を包含する。公知の方法で、このようなエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物から立体異性的に均一な成分を単離することができる;このために、好ましくは、クロマトグラフィー法、特に、アキラルまたはキラル相に対するHPLCクロマトグラフィーが使用される。

40

【0019】

本発明の化合物が互変異性体で生じ得る場合、本発明は、全ての互変異性体を包含する。

【0020】

本発明は、また、本発明の化合物の好適な同位体変種の全てを包含する。本願明細書では、本発明の化合物の同位体変種とは、本発明の化合物内の少なくとも1個の原子が、原子番号は同じであるが原子量が自然界に通常または圧倒的に生じる原子量とは異なる別の原子と交換された化合物を意味するもの解される。本発明の化合物に取り込まれ得る同位

50

体元素の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン酸、硫黄、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の同位体元素、例えば、²H(ジュウテリウム)、³H(トリチウム)、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、¹⁸F、³⁶Cl、⁸²Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁹Iおよび¹³¹Iが挙げられる。本発明の化合物の特定の同位体変種、例えば、特に、1個以上の放射性同位体元素が組み込まれたものは、例えば、体内での作用機序または活性化合物分布の研究に有益であり得る；比較的に容易な製造性および検出性のために、特に、³Hまたは¹⁴C同位体元素で標識された化合物がこの目的に適している。さらに、同位体元素の組み込み、例えばジュウテリウムの組み込みによって、化合物のより大きな代謝安定性の結果として特定の治療上の利点、例えば、体内での半減期の延長、または必要な活性用量の軽減を得ることができる；したがって、本発明の化合物のこのような変更は、場合によっては、本発明の好ましい実施態様を構成する。本発明の化合物の同位体変種は、当業者に公知の方法によって、例えば、以下に記載の方法および実施例に記載の方法によって、特定の試薬および/または出発化合物の対応する同位体変更を使用することによって、製造され得る。

【0021】

本発明は、さらにまた、本発明の化合物のプロドラッグを含む。ここで、「プロドラッグ」という用語は、それ自体は生物学的に活性であっても不活性であってもよいが、体内での滞留時間の間に本発明の化合物に（例えば、代謝的または加水分解的に）変換される化合物を意味する。

【0022】

Lを表し得る基の式において、記号#または##によってマークされた線の端は、炭素原子またはCH₂基を表すのではなく、Lが結合する各原子への結合の部位である。

【0023】

式(I-1)で示される化合物は、R⁶およびR⁷が水素である式(I)で示される化合物のサブグループを形成する。

【0024】

本発明に関して、置換基は、特に規定しない限り、各々、以下のとおり、定義される：

【0025】

本発明に関して、アルキルは、各々の場合に特定された炭素原子数を有する直鎖または分枝アルキル基である。例えば、好ましくは、下記のものが挙げられ得る：メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、1-メチルプロピル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、1-エチルプロピル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、n-ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、1-エチルブチルおよび2-エチルブチル。

【0026】

本発明に関して、シクロアルキルまたは炭素環は、各々の場合に特定された炭素原子数を有する単環式飽和アルキル基である。例えば、好ましくは、下記のものが挙げられ得る：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル。

【0027】

本発明に関して、アルカンジイルは、1～4個の炭素原子を有する直鎖または分枝二価アルキル基である。例えば、好ましくは、下記のものが挙げられ得る：メチレン、エタン-1,2-ジイル、エタン-1,1-ジイル、プロパン-1,3-ジイル、プロパン-1,1-ジイル、プロパン-1,2-ジイル、プロパン-2,2-ジイル、ブタン-1,4-ジイル、ブタン-1,2-ジイル、ブタン-1,3-ジイルおよびブタン-2,3-ジイル。

【0028】

本発明に関して、アルケニルは、2～4個の炭素原子および1つの二重結合を有する直鎖または分枝アルケニル基である。例えば、好ましくは、下記のものが挙げられ得る：ビニル、アリル、イソプロペニルおよびn-ブタ-2-エン-1-イル。

10

20

30

40

50

【0029】

本発明に関して、アルキニルは、2～4個の炭素原子および1つの三重結合を有する直鎖または分枝アルキニル基である。例えば、好ましくは、下記のものが挙げられ得る：エチニル、n-プロパ-1-イン-1-イル、n-プロパ-2-イン-1-イル、n-ブタ-2-イン-1-イルおよびn-ブタ-3-イン-1-イル。

【0030】

本発明に関して、アルコキシは、1～6個または1～4個の炭素原子を有する直鎖または分枝アルコキシ基である。例えば、下記のものが挙げられ得る：メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、1-メチルプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、イソペントキシ、1-エチルプロポキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、3-メチルブトキシおよびn-ヘキソキシ。好ましくは、1～4個の炭素原子を有する直鎖または分枝アルコキシ基が挙げられる。例えば、好ましくは、下記のものが挙げられ得る：メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、1-メチルプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ。

10

【0031】

本発明に関して、アルコキシカルボニルは、1～6個または1～4個の炭素原子、および酸素に結合したカルボニル基を有する直鎖または分枝アルコキシ基である。例えば、好ましくは、下記のものが挙げられ得る：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルおよびtert-ブトキシカルボニル。

20

【0032】

本発明に関して、アルコキシカルボニルアミノは、アルキル鎖中に1～4個の炭素原子を有し、かつ、カルボニル基を介して窒素原子と結合する、直鎖または分枝アルコキシカルボニル置換基を有するアミノ基である。例えば、好ましくは、下記のものが挙げられ得る：メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、n-ブトキシカルボニルアミノ、イソブトキシカルボニルアミノおよびtert-ブトキシカルボニルアミノ。

【0033】

本発明に関して、モノアルキルアミノは、1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝アルキル置換基を有するアミノ基である。例えば、好ましくは、下記のものが挙げられ得る：メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノおよびtert-ブチルアミノ。

30

【0034】

本発明に関して、ジアルキルアミノは、各々が1～6個の炭素原子を有する2つの同一または異なる直鎖または分枝アルキル置換基を有するアミノ基である。例えば、好ましくは、下記のものが挙げられ得る：N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-メチル-N-n-プロピルアミノ、N-イソプロピル-N-n-プロピルアミノ、N-tert-ブチル-N-メチルアミノ、N-エチル-N-n-ペンチルアミノおよびN-n-ヘキシル-N-メチルアミノ。

【0035】

本発明に関して、ヘテロシクリルまたは複素環は、合計4～7個の環原子を有し、N、O、S、SOおよびSO₂からなる群から選択される1個または2個の環ヘテロ原子を含有する、飽和複素環である。例えば、下記のものが挙げられ得る：アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびジオキシドチオモルホリニル。好ましくは、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニルおよびモルホリニルが挙げられる。

40

【0036】

本発明に関して、5員もしくは6員ヘテロアリールは、合計5個または6個の環原子を有し、N、OおよびSからなる群から選択される最大3個の同一または異なる環ヘテロ原

50

子を含有し、環炭素原子を介して結合するかまたは環窒素原子を介して結合してもよい、単環式芳香族複素環（複素環式芳香族）である。例えば、好ましくは、下記のものが挙げられ得る：フリル、ピロリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニルおよびトリアジニル。好ましくは、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジルおよびピリミジニルが挙げられる。

【0037】

本発明に関して、ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素である。好ましくは、臭素およびヨウ素が挙げられる。

10

【0038】

本発明に関して、オキソ基は、二重結合を介して炭素原子と結合した酸素原子である。

【0039】

本発明に関して、チオキソ基は、二重結合を介して炭素原子と結合した硫黄原子である。

【0040】

本発明の化合物における基が置換されている場合、当該基は、特に規定しない限り、一置換されていても多置換されていてもよい。本発明に関して、2回以上記載されている基は全てお互いに独立して定義される。1個、2個または3個の同一または異なる置換基による置換が好ましい。

20

【0041】

本発明に関して、「処置」または「処置すること」という用語としては、疾患、状態、障害、損傷もしくは健康問題またはこのような状態の発症、経過または進行および／またはこのような状態の兆候の、阻害、遅延、チェック、軽減、減弱、制限、減少、抑制、撃退または治癒が挙げられる。本明細書では、「治療」という用語は、「処置」という用語と同義であると解される。

【0042】

本発明に関して、「防止」、「予防」または「妨害」という用語は、同義的に用いられ、疾患、状態、障害、損傷もしくは健康問題の罹患、またはこのような状態の発症または進行および／またはこのような状態の兆候の危険性の回避または減少をいう。

30

【0043】

疾患、状態、障害、損傷または健康問題の処置または予防は、部分的であっても完全であってもよい。

【0044】

本発明に関して、好ましくは、

Aが、窒素またはCR³であり、

ここで、

R³が、水素、ジュウテリウム、フッ素、ヨウ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁～C₄)アルキル、ビニル、アリル、エチニル、シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシ、ピラゾリルまたはピリジルであり、

40

ここで、(C₁～C₄)アルキル、ビニル、アリル、エチニルおよびピリジルが、メチル、シクロプロピルおよびシクロブチルからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよく、

Lが、#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##基であり、

ここで、

#が、カルボニル基への結合位置であり、

##が、ピリミジン環またはトリアジン環への結合位置であり、

pが、0または1の数字であり、

R^{4A}が、水素、フッ素、メチル、エチル、ヒドロキシまたはアミノであり、

R^{4B}が、水素、フッ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁～C₄)アルキ

50

ル、メトキシカルボニルアミノ、シアノ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、フェニルまたは式 - Q - R⁸で示される基であり、

ここで、(C₁ ~ C₄)アルキルが、フッ素、シアノ、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびアミノからなる群からお互いに独立して選択される1 ~ 3個の置換基によって置換されていてもよく、

Qが、結合またはメチレンであり、

R⁸が、-(C=O), -NR⁹R¹⁰, -C(=S)-NR⁹R¹⁰、オキサジアゾロニル、オキサジアゾールチオニル、フェニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニルまたはピラジニルであり、

ここで、

rが、0または1の数字であり、

R⁹およびR¹⁰が、それぞれお互いに独立して、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、フェニル、ピラゾリルまたはピリジルであり、

ここで、メチル、エチルおよびイソプロピルが、さらに、フッ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびアミノからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよく、

ここで、それらの部分に関する限り、オキサジアゾロニル、オキサジアゾールチオニル、フェニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニルおよびピラジニルが、フッ素、塩素、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、ヒドロキシ、メトキシおよびエトキシからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよい、

または

R^{4A}およびR^{4B}が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、シクロプロピル環、シクロブチル環、シクロペンチル環、アゼチジニル環、テトラヒドロフラニル環、ピロリジニル環またはテトラヒドロピラニル環を形成し、

ここで、該シクロプロピル環、シクロブチル環、シクロペンチル環、アゼチジニル環、テトラヒドロフラニル環、ピロリジニル環およびテトラヒドロピラニル環が、フッ素およびメチルからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよく、

R^{5A}が、水素、フッ素、メチル、エチルまたはヒドロキシであり、

R^{5B}が、水素、フッ素、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり、

Mが、CHまたはNであり；

R¹が、3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イル、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパ-1-イル、4,4,4-トリフルオロ-ブタ-1-イル、3,3,4,4-テトラフルオロブタ-1-イル、3,3,4,4-ペンタフルオロブタ-1-イル、(C₃ ~ C₆)シクロアルキルメチル、ベンジル、チエニルメチル、ピリジルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチルまたはピリダジニルメチルであり；

ここで、ベンジルが、1 ~ 3個のフッ素置換基によって置換されており；

ここで、(C₃ ~ C₆)シクロアルキルメチル、チエニルメチル、ピリジルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチルおよびピリダジニルメチルが、1個または2個のフッ

10

20

30

40

50

素置換基によって置換されていてもよく；

R^2 が、水素、フッ素または塩素であり、

R^6 が、水素、フッ素、塩素またはメチルであり、

R^7 が、水素またはメチルである、

式(I)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物が挙げられる。

【0045】

本発明に関して、好ましくは、

A が、窒素または CR^3 であり、

ここで、

R^3 が、水素であり、

L が、 $\# - CR^{4A}R^{4B} - (CR^{5A}R^{5B})_p - \# \#$ 基であり、

ここで、

$\#$ が、カルボニル基への結合位置であり、

$\# \#$ が、ピリミジン環またはトリアジン環への結合位置であり、

p が、0の数字であり、

R^{4A} が、水素、フッ素、メチル、エチル、ヒドロキシまたはアミノであり、

R^{4B} が、水素、フッ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、エチル、メトキシカルボニルアミノ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたは式-Q-R⁸で示される基であり、

ここで、メチルおよびエチルが、フッ素、シアノ、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびアミノからなる群からお互いに独立して選択される1~3個の置換基によって置換されていてもよく、

Q が、結合であり、

R^8 が、 $-(C=O)_r - NR^9R^{10}$ 、フェニル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルまたはピリミジニルであり、

ここで、

r が、1の数字であり、

R^9 および R^{10} が、お互いに独立して、それぞれ水素またはシクロプロピルであり、

それらの部分に関する限り、フェニル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルおよびピリミジニルが、フッ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチルおよびシクロブチルメチルからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよい、

または

R^{4A} および R^{4B} が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、シクロプロピル環、シクロブチル環、シクロペンチル環、アゼチジニル環、テトラヒドロフラニル環、ピロリジニル環またはテトラヒドロピラニル環を形成し、

ここで、該シクロプロピル環、シクロブチル環、シクロペンチル環、アゼチジニル環、テトラヒドロフラニル環、ピロリジニル環およびテトラヒドロピラニル環が、フッ素およびメチルからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよく、

M が、 CH または N であり；

R^1 が、4,4,4-トリフルオロブタ-1-イル、3,3,4,4-テトラフルオロブタ-1-イル、3,3,4,4-ペンタフルオロブタ-1-イルまたはベンジルであり、

ここで、ベンジルが、1~3個のフッ素置換基によって置換されており、

10

20

30

40

50

R²が、MがC Hである場合にフッ素または塩素であるか、
または

R²が、MがNである場合に水素であり、
R⁶が、水素であり、
R⁷が、水素を表す、

式(I)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物もまた挙げられる。

【0046】

本発明に関して、特に好ましくは、

Aが、窒素またはCR³であり、

ここで、

R³が、水素を表し、

Lが、# - CR^{4A}R^{4B} - (CR^{5A}R^{5B})_p - # #基であり、

ここで、

#が、カルボニル基への結合位置であり、

#が、ピリミジン環またはトリアジン環への結合位置であり、

pが、0の数字であり、

R^{4A}が、水素、フッ素、メチルまたはヒドロキシであり、

R^{4B}が、水素、フッ素、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチルまたはメチルであり、

Mが、C HまたはNであり、

R¹が、4,4,4-トリフルオロブタ-1-イル、3,3,4,4-テトラフルオロブタ-1-イル、3,3,4,4-ペンタフルオロブタ-1-イルまたはベンジルであり、

ここで、ベンジルが、1~3個のフッ素置換基によって置換されており、

R²が、MがC Hである場合にフッ素または塩素であるか、

または

R²が、MがNである場合に水素であり、

R⁶が、水素であり、

R⁷が、水素を表す、

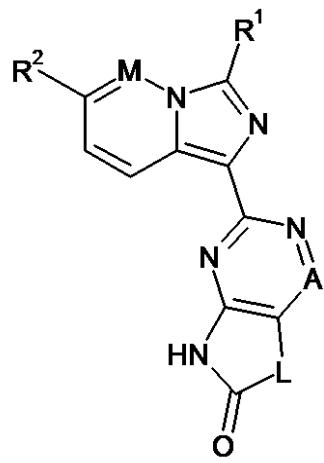
式(I)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物が挙げられる

。

【0047】

本発明に関して、好ましくは、式(I-1)：

【化2】



(I-1)

[式中、

Aは、窒素またはCR³であり、

10

20

30

40

50

ここで、

R^3 は、水素、ジュウテリウム、フッ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、($C_1 \sim C_4$)アルキル、シクロプロピルまたはシクロブチルであり、

L は、# - $CR^{4A}R^{4B}$ - $(CR^{5A}R^{5B})_p$ - # #基であり、

ここで、

#は、カルボニル基への結合位置であり、

#は、ピリミジン環またはトリアジン環への結合位置であり、

p は、0、1または2の数字であり、

R^{4A} は、水素、フッ素、($C_1 \sim C_4$)アルキル、ヒドロキシまたはアミノであり、

R^{4B} は、水素、フッ素、($C_1 \sim C_4$)アルキル、トリフルオロメチル、($C_1 \sim C_4$)アルコキシカルボニルアミノまたはフェニルであり、

ここで、($C_1 \sim C_4$)アルキルは、フッ素、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ヒドロキシカルボニルおよび($C_1 \sim C_4$)アルコキシカルボニルからなる群からお互いに独立して選択される1~3個の置換基によって置換されていてもよい、

または

R^{4A} および R^{4B} は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、オキソ基、3~6員炭素環または4~6員複素環を形成し、

ここで、該3~6員炭素環および4~6員複素環は、フッ素および($C_1 \sim C_4$)アルキルからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよい、

20

または

R^{4A} および R^{4B} は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、($C_2 \sim C_4$)アルケニル基を形成し、

R^{5A} は、水素、フッ素、($C_1 \sim C_4$)アルキルまたはヒドロキシであり、

R^{5B} は、水素、フッ素、($C_1 \sim C_4$)アルキルまたはトリフルオロメチルであり、

M は、 C H または N であり、

R^1 は、($C_1 \sim C_6$)アルキルまたはベンジルであり；

ここで、($C_1 \sim C_6$)アルキルは、1個のトリフルオロメチル置換基によって置換されており、

ここで、($C_1 \sim C_6$)アルキルは、1~3個のフッ素置換基によって置換されていてもよく、

30

ここで、ベンジルは、1~3個のフッ素置換基によって置換されていてもよく、

R^2 は、水素、フッ素または塩素である]

で示される化合物ならびにその N -オキシド、塩、溶媒和物、該 N -オキシドの塩、および該 N -オキシドおよび該塩の溶媒和物が挙げられる。

【0048】

本発明に関して、好ましくは、

A が、窒素または CR^3 であり、

ここで、

R^3 が、水素、フッ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、エチルまたはシクロプロピルであり、

40

L が、# - $CR^{4A}R^{4B}$ - $(CR^{5A}R^{5B})_p$ - # #基であり、

ここで、

#が、カルボニル基への結合位置であり、

#が、ピリミジン環またはトリアジン環への結合位置であり、

p が、0または1の数字であり、

R^{4A} が、水素、フッ素、メチル、エチルまたはヒドロキシであり、

R^{4B} が、水素、フッ素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシカルボニルアミノまたはフェニルであり、

ここで、メチルおよびエチルが、フッ素、トリフルオロメチルおよびヒドロキシか

50

らなる群からお互いに独立して選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよいか、

または

R^{4A} および R^{4B} が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、シクロプロピル環、シクロブチル環、シクロペンチル環、アゼチジニル環、ピロリジニル環、テトラヒドロフラニル環、ピペリジニル環またはテトラヒドロピラニル環を形成し、

ここで、該シクロプロピル環、シクロブチル環、シクロペンチル環、アゼチジニル環、ピロリジニル環、テトラヒドロフラニル環、ピペリジニル環およびテトラヒドロピラニル環が、フッ素およびメチルからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよく、

R^{5A} が、水素、フッ素、メチル、エチルまたはヒドロキシであり、

R^{5B} が、水素、フッ素、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり、

M が、 CH であり、

R^1 が、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イル、4,4,4-トリフルオロブタ-1-イル、3,3,4,4-ペンタフルオロブタ-1-イルまたはベンジルであり、

ここで、ベンジルが、1～3個のフッ素置換基によって置換されてもよく、

R^2 が、フッ素または塩素である、

式(I-1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物が挙げられる。

【0049】

本発明に関して、特に好ましくは、

A が、窒素または CR^3 であり、

ここで、

R^3 が、水素、フッ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、エチルまたはシクロプロピルであり、

L が、#- $CR^{4A}R^{4B}$ -($CR^{5A}R^{5B}$)_p-##基であり、

ここで、

#が、カルボニル基への結合位置であり、

##が、ピリミジン環またはトリアジン環への結合位置であり、

p が、0または1の数字であり、

R^{4A} が、水素、フッ素、メチル、エチルまたはヒドロキシであり、

R^{4B} が、水素、フッ素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシカルボニルアミノまたはフェニルであり、

ここで、メチルおよびエチルが、フッ素、トリフルオロメチルおよびヒドロキシからなる群からお互いに独立して選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよいか、

または

R^{4A} および R^{4B} が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、シクロプロピル環、シクロブチル環、シクロペンチル環、アゼチジニル環、ピロリジニル環、テトラヒドロフラニル環、ピペリジニル環またはテトラヒドロピラニル環を形成し、

ここで、該シクロプロピル環、シクロブチル環、シクロペンチル環、アゼチジニル環、ピロリジニル環、テトラヒドロフラニル環、ピペリジニル環およびテトラヒドロピラニル環が、フッ素およびメチルからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよく、

R^{5A} が、水素、フッ素、メチル、エチルまたはヒドロキシであり、

R^{5B} が、水素、フッ素、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり、

M が、 N であり、

R^1 が、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イル、4,4,4-トリフルオロブタ-1-イル、3,3,4,4-ペンタフルオロブタ-1-イ

10

20

30

40

50

ルまたはベンジルであり、

ここで、ベンジルが、1～3個のフッ素置換基によって置換されており、

R²が、水素である、

式(I-1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物が挙げられる。

【0050】

本発明に関して、特に好ましくは、

Aが、窒素またはCR³であり、

ここで、

R³が、水素を表し、

Lが、#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##基であり、

ここで、

#が、カルボニル基への結合位置であり、

##が、ピリミジン環またはトリアジン環への結合位置であり、

pが、0の数字であり、

R^{4A}が、水素、フッ素、メチルまたはヒドロキシであり、

R^{4B}が、水素、フッ素、メチルまたはトリフルオロメチルであるか、

または

R^{4A}およびR^{4B}が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、シクロプロピル環またはシクロブチル環を形成し、

ここで、該シクロプロピル環およびシクロブチル環が、フッ素およびメチルからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよく、

Mが、CHであり、

R¹が、3,3,4,4,4-ペンタフルオロブタ-1-イル、2-フルオロベンジルまたは2,3,6-トリフルオロベンジルであり、

R²が、フッ素または塩素である、

式(I-1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物も挙げられる。

【0051】

本発明に関して、特に好ましくは、

Aが、窒素またはCR³であり、

ここで、

R³が、水素を表し、

Lが、#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##基であり、

ここで、

#が、カルボニル基への結合位置であり、

##が、ピリミジン環またはトリアジン環への結合位置であり、

pが、0の数字であり、

R^{4A}が、水素、フッ素、メチルまたはヒドロキシであり、

R^{4B}が、水素、フッ素、メチルまたはトリフルオロメチルであるか、

または

R^{4A}およびR^{4B}が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、シクロプロピル環またはシクロブチル環を形成し、

ここで、該シクロプロピル環およびシクロブチル環が、フッ素およびメチルからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよく、

Mが、Nであり、

R¹が、3,3,4,4,4-ペンタフルオロブタ-1-イル、2-フルオロベンジルまたは2,3,6-トリフルオロベンジルであり、

10

20

30

40

50

R^2 が、水素である、

式(I-1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物も挙げられる。

【0052】

本発明に関して、好ましくは、

A が、窒素である、

式(I)および(I-1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物も挙げられる。

【0053】

本発明に関して、好ましくは、

A が、 CR^3 であり、

ここで、

R^3 が、水素を表す、

式(I)および(I-1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物も挙げられる。

【0054】

本発明に関して、好ましくは、

M が、 N であり、

R^2 が、水素である、

式(I)および(I-1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物も挙げられる。

【0055】

本発明に関して、好ましくは、

M が、 CH であり、

R^2 が、フッ素または塩素である、

式(I)および(I-1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物も挙げられる。

【0056】

本発明に関して、好ましくは、

L が、 $\# - CR^{4A}R^{4B} - (CR^{5A}R^{5B})_p - \# \#$ 基であり、

ここで、

$\#$ が、カルボニル基への結合位置であり、

$\# \#$ が、ピリミジン環またはトリアジン環への結合位置であり、

p が、0の数字であり、

R^{4A} が、水素、フッ素、メチルまたはヒドロキシであり、

R^{4B} が、水素、フッ素、メチルまたはトリフルオロメチルである、

式(I)および(I-1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物も挙げられる。

【0057】

本発明に関して、好ましくは、

L が、 $\# - CR^{4A}R^{4B} - (CR^{5A}R^{5B})_p - \# \#$ 基であり、

ここで、

$\#$ が、カルボニル基への結合位置であり、

$\# \#$ が、ピリミジン環またはトリアジン環への結合位置であり、

p が、0の数字であり、

R^{4A} が、水素、フッ素、メチルまたはヒドロキシであり、

R^{4B} が、水素、フッ素、メチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチルまたは1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチルである、

式(I)および(I-1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物も挙げられる。

10

20

30

40

50

【0058】

本発明に関して、好ましくは、

Lが、# - CR^{4A}R^{4B} - (CR^{5A}R^{5B})_p - # #基であり、

ここで、

#が、カルボニル基への結合位置であり、

#が、ピリミジン環またはトリアジン環への結合位置であり、

pが、0の数字であり、

R^{4A}が、水素、フッ素、メチルまたはヒドロキシであり、

R^{4B}が、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチルまたは1,1,2,2,2

-ペンタフルオロエチルである、

10

式(I)および(I-1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物も挙げられる。

【0059】

本発明に関して、好ましくは、

Lが、# - CR^{4A}R^{4B} - (CR^{5A}R^{5B})_p - # #基であり、

ここで、

#が、カルボニル基への結合位置であり、

#が、ピリミジン環またはトリアジン環への結合位置であり、

pが、0の数字であり、

R^{4A}が、メチルであり、

R^{4B}が、メチルである、

20

式(I)および(I-1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物も挙げられる。

【0060】

本発明に関して、好ましくは、

Lが、# - CR^{4A}R^{4B} - (CR^{5A}R^{5B})_p - # #基であり、

ここで、

#が、カルボニル基への結合位置であり、

#が、ピリミジン環またはトリアジン環への結合位置であり、

pが、0の数字であり、

30

R^{4A}およびR^{4B}が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、シクロプロピル環、シクロブチル環、シクロペンチル環、アゼチジニル環、ピロリジニル環、テトラヒドロフラニル環、ピペリジニル環またはテトラヒドロピラニル環を形成する、

式(I)および(I-1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物も挙げられる。

【0061】

本発明に関して、好ましくは、

Lが、# - CR^{4A}R^{4B} - (CR^{5A}R^{5B})_p - # #基であり、

ここで、

#が、カルボニル基への結合位置であり、

#が、ピリミジン環またはトリアジン環への結合位置であり、

pが、0の数字であり、

40

R^{4A}およびR^{4B}が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、アゼチジニル環、ピロリジニル環、テトラヒドロフラニル環、ピペリジニル環またはテトラヒドロピラニル環を形成する、

式(I)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物も挙げられる。

【0062】

本発明に関して、好ましくは、

R¹が、ベンジルであり、

50

ここで、ベンジルが、1～3個のフッ素置換基によって置換されていてもよい、式(I)および(I-1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物も挙げられる。

【0063】

本発明に関して、好ましくは、

R^1 が、2-フルオロベンジル、2,3-ジフルオロベンジルまたは2,3,6-トリフルオロベンジルである、

式(I)および(I-1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物も挙げられる。

【0064】

10

本発明に関して、好ましくは、

R^1 が、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イル、4,4,4-トリフルオロブタ-1-イルまたは3,3,4,4,4-ペンタフルオロブタ-1-イルである、

式(I)および(I-1)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物も挙げられる。

【0065】

本発明に関して、好ましくは、

A が、 CR^3 であり、

ここで、

20

R^3 が、水素を表し、

L が、#- $CR^{4A}R^{4B}$ - $(CR^{5A}R^{5B})_p$ -##基であり、

ここで、

#が、カルボニル基への結合位置であり、

##が、ピリミジン環への結合位置であり、

p が、0の数字であり、

R^{4A} が、水素、フッ素、メチル、エチル、ヒドロキシまたはアミノであり、

R^{4B} が、水素、フッ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C_1 ～ C_4)アルキル、メトキシカルボニルアミノ、シアノ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、フェニルまたは式-Q-R⁸で示される基であり、

30

ここで、(C_1 ～ C_4)アルキルが、フッ素、シアノ、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびアミノからなる群からお互いに独立して選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよく、

Q が、結合またはメチレンであり、

R^8 が、-($C=O$)_r- NR^9R^{10} 、- $C(=S)-NR^9R^{10}$ 、オキサジアゾロニル、オキサジアゾールチオニル、フェニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニルまたはピラジニルであり、

40

ここで、

r が、0または1の数字であり、

R^9 および R^{10} が、それぞれお互いに独立して、水素、メチル、エチル、イソブロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、フェニル、ピラゾリルまたはピリジルであり、

ここで、メチル、エチルおよびイソブロピルが、さらに、フッ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびアミノからなる群からお互いに独立して選択される1～3個の置換基によって置換されていてもよい、

50

に独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよく、

ここで、それらの部分に関する限り、オキサジアゾロニル、オキサジアゾールチオニル、フェニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニルおよびピラジニルが、フッ素、塩素、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、ヒドロキシ、メトキシおよびエトキシからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよい、

式(I)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物も挙げられる

10

。

【0066】

本発明に関して、好ましくは、

Aが、Nであり、

Lが、#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##基であり、

ここで、

#が、カルボニル基への結合位置であり、

##が、トリアジン環への結合位置であり、

pが、0の数字であり、

R^{4A}が、水素、フッ素、メチル、エチル、ヒドロキシまたはアミノであり、

20

R^{4B}が、水素、フッ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁~C₄)アルキル、メトキシカルボニルアミノ、シアノ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、フェニルまたは式-Q-R⁸で示される基であり、

ここで、(C₁~C₄)アルキルが、フッ素、シアノ、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびアミノからなる群からお互いに独立して選択される1~3個の置換基によって置換されていてもよく、

Qが、結合またはメチレンであり、

R⁸が、-(C=O)_r-NR⁹R¹⁰、-C(=S)-NR⁹R¹⁰、オキサジアゾロニル、オキサジアゾールチオニル、フェニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニルまたはピラジニルであり、

30

ここで、

rが、0または1の数字であり、

R⁹およびR¹⁰が、それぞれお互いに独立して、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、フェニル、ピラゾリルまたはピリジルであり、

ここで、メチル、エチルおよびイソプロピルが、さらに、フッ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびアミノからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよく、

40

ここで、それらの部分に関する限り、オキサジアゾロニル、オキサジアゾールチオニル、フェニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニルおよびピラジニルが、フッ素、塩素、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、ヒドロキシ、メトキシお

50

よりエトキシからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよい、

式(I)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物が挙げられる。

【0067】

本発明に関して、好ましくは、

Aが、CR³であり、

ここで、

R³が、水素を表し、

Lが、# - CR^{4A}R^{4B} - (CR^{5A}R^{5B})_p - # #基であり、

ここで、

#が、カルボニル基への結合位置であり、

#が、ピリミジン環への結合位置であり、

pが、0の数字であり、

R^{4A}が、水素、フッ素、メチルまたはヒドロキシであり、

R^{4B}が、水素、フッ素、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチルまたはメチルである、

式(I)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物が挙げられる。

【0068】

本発明に関して、好ましくは、

Aが、窒素であり、

Lが、# - CR^{4A}R^{4B} - (CR^{5A}R^{5B})_p - # #基であり、

ここで、

#が、カルボニル基への結合位置であり、

#が、トリアジン環への結合位置であり、

pが、0の数字であり、

R^{4A}が、水素、フッ素、メチルまたはヒドロキシであり、

R^{4B}が、水素、フッ素、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチルまたはメチルである、

式(I)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物が挙げられる。

【0069】

本発明に関して、好ましくは、

Aが、CR³であり、

ここで、

R³が、水素を表し、

Lが、# - CR^{4A}R^{4B} - (CR^{5A}R^{5B})_p - # #基であり、

ここで、

#が、カルボニル基への結合位置であり、

#が、ピリミジン環への結合位置であり、

pが、0の数字であり、

R^{4A}が、水素、フッ素、メチル、エチル、ヒドロキシまたはアミノであり、

R^{4B}が、式-Q-R⁸で示される基であり、

ここで、

Qが、結合であり、

R⁸が、-(C=O)_r-NR⁹R¹⁰、-C(=S)-NR⁹R¹⁰、オキサジアゾロニル、オキサジアゾールチオニル、フェニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニルまたはピラジニルであり、

10

20

30

40

50

ここで、

r が、0 の数字であり、

R⁹およびR¹⁰が、それぞれお互いに独立して、水素、メチル、エチル、イソブロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、フェニル、ピラゾリルまたはピリジルであり、

ここで、それらの部分に関する限り、メチル、エチルおよびイソブロピルが、フッ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびアミノからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されてもよく、

ここで、それらの部分に関する限り、オキサジアゾロニル、オキサジアゾールチオニル、フェニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニルおよびピラジニルが、フッ素、塩素、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、エチル、イソブロピル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、ヒドロキシ、メトキシおよびエトキシからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されてもよい、

式(I)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物が挙げられる。

【0070】

本発明に関して、好ましくは、

A が、N であり、

L が、# - CR^{4A}R^{4B} - (CR^{5A}R^{5B})_p - # # 基であり、

ここで、

が、カルボニル基への結合位置であり、

が、ピリミジン環またはトリアジン環への結合位置であり、

p が、0 の数字であり、

R^{4A}が、水素、フッ素、メチル、エチル、ヒドロキシまたはアミノであり、

R^{4B}が、式 - Q - R⁸で示される基であり、

ここで、

Q が、結合であり、

R⁸が、-(C=O)_r - NR⁹R¹⁰、-C(=S)-NR⁹R¹⁰、オキサジアゾロニル、オキサジアゾールチオニル、フェニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニルまたはピラジニルであり、

ここで、

r が、0 の数字であり、

R⁹およびR¹⁰が、それぞれお互いに独立して、水素、メチル、エチル、イソブロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、フェニル、ピラゾリルまたはピリジルであり、

ここで、それらの部分に関する限り、メチル、エチルおよびイソブロピルが、フッ素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびアミノからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されてもよく、

10

20

30

40

50

ここで、それらの部分に関する限り、オキサジアゾロニル、オキサジアゾールチオニル、フェニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニルおよびピラジニルが、フッ素、塩素、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、ヒドロキシ、メトキシおよびエトキシからなる群からお互いに独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよい。

式(I)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物が挙げられる。

10

【0071】

基の特定の組合せまたは好ましい組合せにおいて具体的に示される個々の基の定義は、所望により、該基について示された特定の組み合わせと関係なく、他の組み合わせの基の定義と置き換えられる。

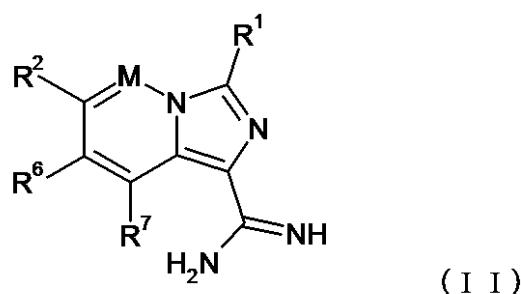
特に好ましくは、上記の好ましい範囲の2以上の組合せが挙げられる。

【0072】

本発明は、また、本発明の式(I)で示される化合物の製造方法であって、

【A】式(II)：

【化3】

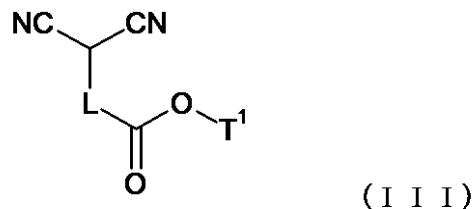


「式中、M、R¹、R²、R⁶およびR⁷は、それぞれ、上記で示した意味を有する」

で示される化合物を、不活性溶媒中、好適な塩基の存在下にて、式(III)：

30

【化4】

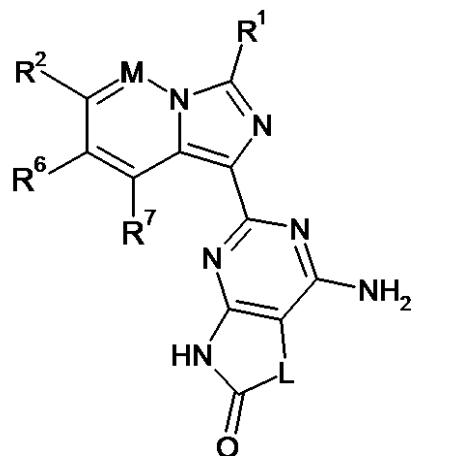


【式中、Lは、上記で示した意味を有し、

T¹は、(C₁~C₄)アルキルである】

で示される化合物を用いて環化させて、式(IV)

【化5】

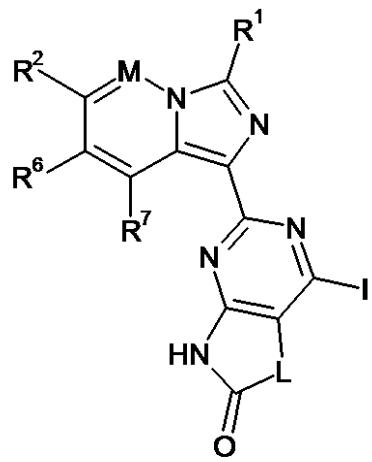


(IV)

[式中、M、L、R¹、R²、R⁶およびR⁷は、それぞれ、上記で示した意味を有する]で示される化合物を得、

次いで、これを、不活性溶媒中にて亜硝酸イソペンチルおよびハロゲン等価物を用いて、式(I-A)：

【化6】



(I-A)

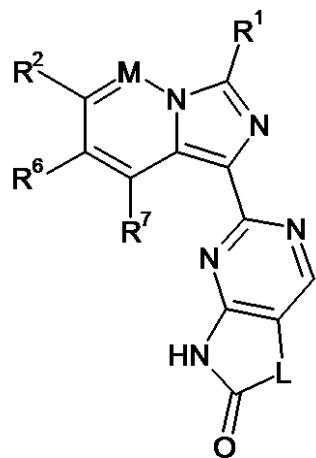
[式中、M、L、R¹、R²、R⁶およびR⁷は、それぞれ、上記で示した意味を有する]で示される化合物に変換するか、

または、

[B]式(I-A)で示される化合物を、不活性溶媒中、好適な遷移金属触媒の存在下にて反応させて、式(I-B)：

30

【化7】



(I-B)

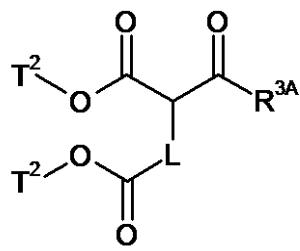
10

「式中、M、L、R¹、R²、R⁶およびR⁷は、それぞれ、上記で示した意味を有する」
で示される化合物を得るか、

または

[C]式(I-I)で示される化合物を、不活性溶媒中、好適な塩基の存在下にて、式(V)：
20

【化8】



(V)

20

「式中、Lは、上記で示した意味を有し、

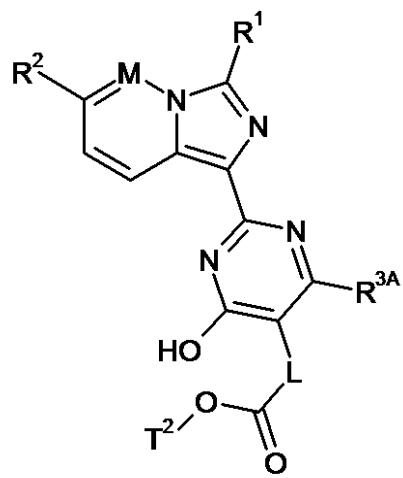
30

R^{3A}は、水素、ハロゲン、(C₁~C₄)アルキルまたはヒドロキシであり、

T²は、(C₁~C₄)アルキルである】

で示される化合物と反応させて、式(VI)：

【化9】



(VI)

40

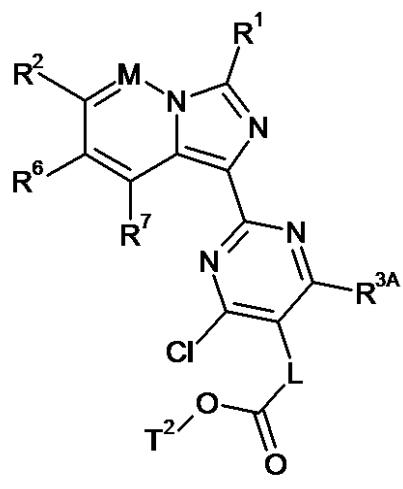
「式中、M、L、R¹、R²、R^{3A}、R⁶、R⁷およびT²は、上記で示した意味を有する】

50

で示される化合物を得、

次いで、これを、塩化ホスホリルを用いて、式 (VII)

【化10】



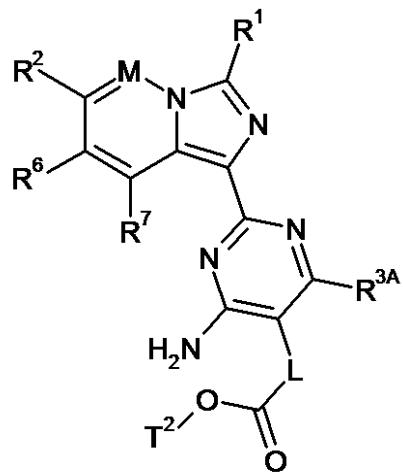
(VII)

[式中、M、L、R¹、R²、R^{3A}、R⁶、R⁷およびT²は、それぞれ、上記で示した意味を有する]

で示される化合物に変換し、

次いで、これを、不活性溶媒中にて対応するアジド化合物に変換し、これを、直接、還元して、式 (VIII) :

【化11】



(VIII)

[式中、M、L、R¹、R²、R^{3A}、R⁶、R⁷およびT²は、それぞれ、上記で示した意味を有する]

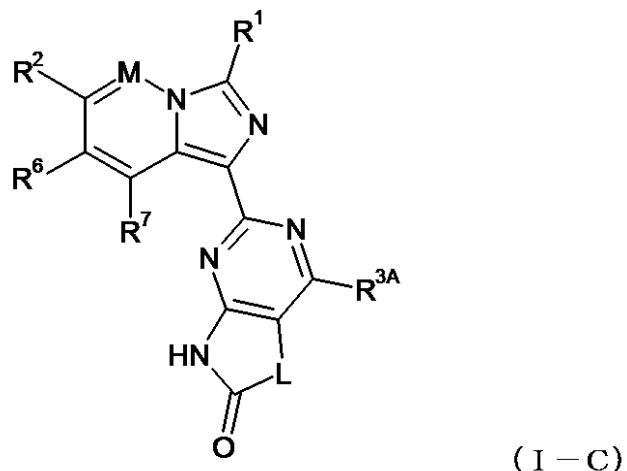
で示される化合物を得、

次いで、これを、不活性溶媒中、好適な塩基の存在下にて反応させて、式 (I-C) :

40

30

【化12】



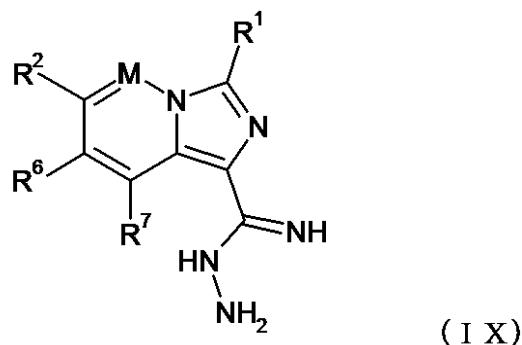
[式中、M、L、R¹、R²、R^{3A}、R⁶およびR⁷は、それぞれ、上記で示した意味を有する]

で示される化合物を得るか、

または、

[D]式(I I)で示される化合物を、不活性溶媒中、好適な塩基の存在下にて、ヒドラン・水和物と反応させて、式(I X)：

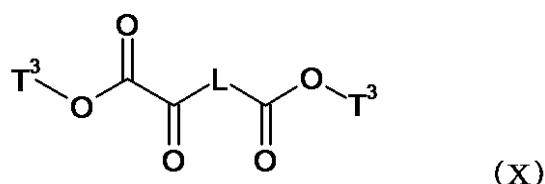
【化13】



「式中、M、R¹、R²、R⁶およびR⁷は、それぞれ、上記で示した意味を有する」
で示される化合物を得、

次いで、これを、不活性溶媒中、式(X)：

【化14】



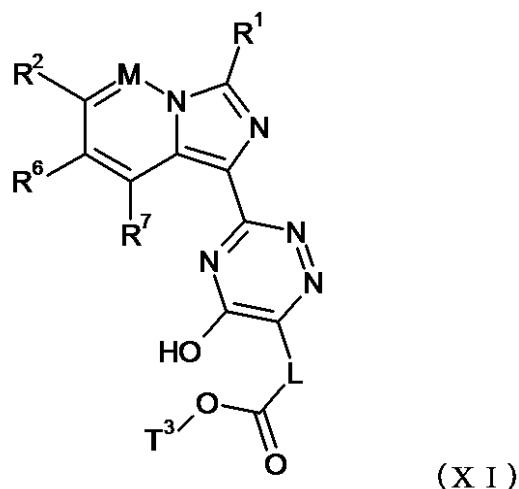
[式中、Lは、上記で示した意味を有し、

T³は、(C₁~C₄)アルキルである]

で示される化合物と反応させて、式(X I)：

40

【化15】



10

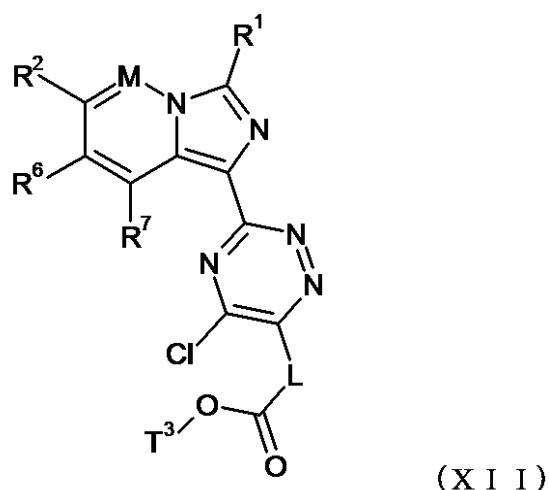
[式中、M、L、R¹、R²、R⁶、R⁷およびT³は、それぞれ、上記で示した意味を有する]

で示される化合物を得、

次いで、これを、式(XII)：

【化16】

20



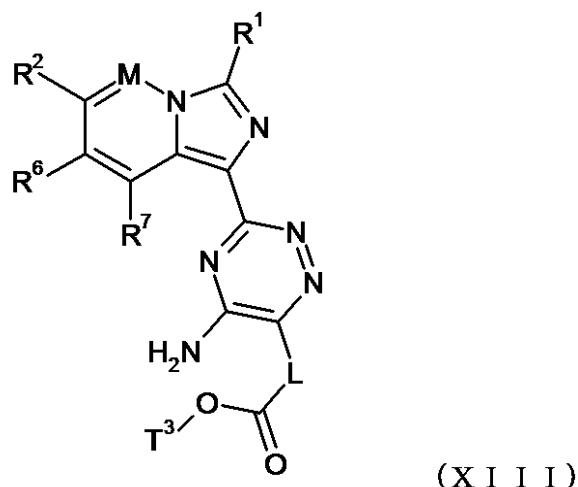
30

[式中、M、L、R¹、R²、R⁶、R⁷およびT³は、それぞれ、上記で示した意味を有する]

で示される化合物に変換し、

次いで、これを、直接、アンモニアと反応させて、式(XIII)：

【化17】

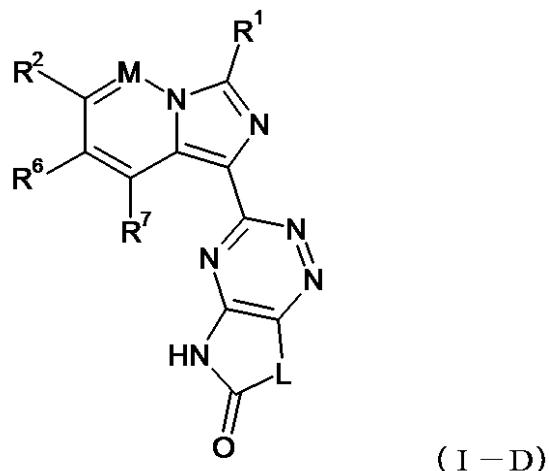


[式中、M、L、R¹、R²、R⁶、R⁷およびT³は、それぞれ、上記で示した意味を有する]

で示される化合物を得、

最後に、不活性溶媒中、所望により好適な塩基の存在下にて、環化して、式(I-D)

【化18】



[式中、M、L、R¹、R²、R⁶およびR⁷は、それぞれ、上記で示した意味を有する]で示される化合物を得、

得られた式(I-A)、(I-B)、(I-C)および(I-D)で示される化合物を、所望により、適當な(i)溶媒および/または(ii)酸または塩基を用いて、それらの溶媒和物、塩および/または該塩の溶媒和物に変換することを特徴とする、方法を提供する。

【0073】

式(I-A)、(I-B)、(I-C)および(I-D)で示される化合物は、一緒になって、本発明の式(I)で示される化合物の群をなす。

【0074】

工程(I-I)+(I-II)+(I-IV)のための不活性溶媒は、例えば、アルコール、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノールまたはtert-ブタノール；エーテル、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジメチルエーテル；炭化水素、例えば、ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シ

10

20

30

40

50

クロヘキサンまたは鉱油留分；または多の溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド (D M F)、ジメチルスルホキシド (D M S O)、N, N' - ジメチルプロピレン尿素 (D M P U)、N - メチルピロリドン (N M P)、ピリジン、アセトニトリル、スルホランまたは水である。これら記載された溶媒の混合物を使用することもできる。好ましくは、tert - ブタノールまたはメタノールである。

【0075】

工程 (I I) + (I I I) (I V) に適した塩基は、水酸化アルカリ金属、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム；炭酸アルカリ金属、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム；重炭酸アルカリ金属、例えば、重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリウム、アルカリ金属アルコキシド、例えば、ナトリウムメトキシドまたはカリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドまたはカリウムエトキシドまたはカリウムtert - ブトキシド、または有機アミン、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8 - ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ - 7 - エン (D B U) または 1, 5 - ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ - 5 - エン (D B N) である。好ましくは、カリウムtert - ブトキシドまたはナトリウムメトキシドである。

【0076】

反応 (I I) + (I I I) (I V) は、一般的に、+20 ~ +150 の温度範囲で、好ましくは +75 ~ +100 で、所望によりマイクロ波で、行われる。該反応は、大気圧、高圧または減圧下にて（例えば、0.5 ~ 5 バール）で行われ得る。該反応は、一般に、大気圧下で行われる。

【0077】

工程 (I V) (I - A) は、溶媒を用いて、または溶媒を用いずに、行われる。好適な溶媒は、当該反応条件下で不活性である全ての有機溶媒である。好ましい溶媒は、ジメトキシエタンである。

【0078】

反応 (I V) (I - A) は、一般的に、+20 ~ +100 の温度範囲で、好ましくは、+50 ~ +100 の範囲の範囲内で、所望によりマイクロ波により、行われる。該変換は、大気圧、高圧または減圧下にて（例えば、0.5 ~ 5 バールの範囲で）行われ得る。該反応は、一般に、大気圧下で行われる。

【0079】

反応 (I V) (I - A) における好適なハロゲン源は、例えば、ジヨードメタン；ヨウ化セシウム、ヨウ素およびヨウ化(I)銅の混合物；または臭化(I I)銅である。

【0080】

工程 (I V) (I - A) は、ハロゲン源がジヨードメタンの場合、式 (I V) で示される化合物 1 m o l を基にして亜硝酸イソペンチル 10 ~ 30 m o l およびヨウ素等価物 10 ~ 30 m o l のモル比で行われる。

【0081】

工程 (I - A) (I - B) のための不活性溶媒は、アルコール、例えば、メタノール、エタノール、n - プロパノール、イソプロパノール、n - ブタノール、tert - ブタノールまたは 1, 2 - エタンジオール；エーテル、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジメチルエーテル；または他の溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド (D M F)、N, N' - ジメチルプロピレン尿素 (D M P U)、N - メチルピロリドン (N M P)、ピリジンまたは水である。これら記載された溶媒の混合物を使用することもできる。好ましくは、D M F である。

【0082】

還元 (I - A) (I - B) は、水素を、遷移金属触媒、例えば、パラジウム（活性炭上 10 %）、ラネーニッケルまたは水酸化パラジウムと共に用いて行われる。

【0083】

10

20

30

40

50

反応 (I - A) (I - B) は、一般に、+20 ~ +50 の温度範囲で行われる。該変換は、大気圧または高圧下で（例えば、0.5 ~ 5 バールの範囲で）行われ得る。該反応は、一般に、大気圧下で行われる。

【0084】

工程 (II) + (V) (VI) のための不活性溶媒は、例えば、アルコール、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノールまたはtert-ブタノール；エーテル、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジメチルエーテル；炭化水素、例えば、ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンまたは鉱油留分；または他の溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素 (DMPU)、N-メチルピロリドン (NMP)、ピリジンまたはアセトニトリルである。これら記載された溶媒の混合物を使用することもできる。好ましくは、アセトニトリルである。好ましくは、メタノールまたはエタノールである。

【0085】

工程 (II) + (V) (VI) に適した塩基は、水酸化アルカリ金属、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム；炭酸アルカリ金属、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム；重炭酸アルカリ金属、例えば、重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリウム；アルカリ金属アルコキシド、例えば、ナトリウムメトキシドまたはカリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドまたはカリウムエトキシド、またはカリウムtert-ブトキシド；または有機アミン、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU) または1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン (DBN) である。好ましくは、メトキシドまたはナトリウムエトキシドである。

【0086】

反応 (II) + (V) (VI) は、一般に、+50 ~ +120 の温度範囲、好ましくは+50 ~ +100 の温度範囲で、所望によりマイクロ波によって、行われる。該変換は、大気圧または高圧下で（例えば、0.5 ~ 5 バールの範囲で）行われ得る。該反応は、一般に、大気圧下で行われる。

【0087】

変換 (VI) (VII) および (XI) (XII) は、反応条件下で不活性な溶媒中にて、または溶媒を用いずに、行われ得る。好ましい溶媒はスルホランである。

【0088】

反応 (VI) (VII) および (XI) (XII) は、一般に、+70 ~ +150 の温度範囲、好ましくは、+80 ~ +130 の温度範囲で、所望によりマイクロ波によって、行われる。該変換は、大気圧または高圧下で（例えば、0.5 ~ 5 バールの範囲で）行われ得る。該反応は、一般に、大気圧下で行われる。

【0089】

特に好ましくは、変換 (XI) (XII) は、溶媒を用いずに、0 ~ +50 の温度範囲で、大気圧下にて行われる。

【0090】

工程 (VII) (VIII) は、アジ化ナトリウムと反応させ、アジド誘導体中間体を形成し、さらに直接還元して、対応するアミンを得ることによって行われる。アジド形成のための不活性溶媒は、例えば、エーテル、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジメチルエーテル；炭化水素、例えば、ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンまたは鉱油留分；または他の溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素 (DMPU)、N-メチルピロリドン (NMP)、ピリジン、アセトニトリルまたはスルホランである。これら記載された溶媒の混合物を使用することもできる。好ましくは、DMF

10

20

30

40

50

である。

【0091】

アジド形成は、一般に、+50 ~ +100 の温度範囲、好ましくは、+60 ~ +80 の温度範囲で、大気圧下にて行われる。

【0092】

還元は、不活性溶媒、例えば、アルコール、例えば、メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、tert-ブタノールまたは1,2-エタンジオール；エーテル、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジメチルエーテル；または他の溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素(DMPU)、N-メチルピロリドン(NMP)、ピリジン、アセトニトリル、または水中にて行われる。これら記載された溶媒の混合物を使用することもできる。好ましくは、DMFである。

【0093】

還元は、遷移金属触媒、例えば、パラジウム(活性炭上10%)、二酸化白金または水酸化パラジウムと合わせて水素を使用して、または、塩化スズ(II)および塩酸を使用して水素を用いずに、+10 ~ +30 で行われる。

【0094】

別法として、反応(VII) (VII)は、また、工程(XII) (XII)と同様に、一段階で行われ得る。

【0095】

環化(VII) (I-C)および(XII) (I-D)は、反応条件下で不活性な溶媒、例えば、アルコール、例えば、メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソプロパノール、n-ブタノールまたはtert-ブタノール；エーテル、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン(THF)、グリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジメチルエーテル；炭化水素、例えば、ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンまたは鉱油留分；または他の溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素(DMPU)、N-メチルピロリドン(NMP)、ピリジン、アセトニトリルまたはスルホラン中にて行われる。これら記載された溶媒の混合物を使用することもできる。好ましくは、THFである。

【0096】

工程(VII) (I-C)および(XII) (I-D)に適した塩基は、アルカリ金属の水酸化物、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム；アルカリ金属の炭酸塩、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム；アルカリ金属の重炭酸塩、例えば、重炭酸ナトリウムまたは重炭酸塩カリウム；アルカリ金属アルコキシド、例えば、ナトリウムメトキシドもしくはカリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドもしくはカリウムエトキシド、またはカリウムtert-ブトキシド；または有機アミン、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)または1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)である。好ましくは、カリウムtert-ブトキシドである。

【0097】

反応(VII) (I-C)および(XII) (I-D)は、一般に、0 ~ +50 の温度範囲、好ましくは、+10 ~ +30 の温度範囲にて、所望によりマイクロ波によって、行われる。該変換は、大気圧または高圧下で(例えば、0.5 ~ 5バールの範囲で)行われ得る。該反応は、一般に、大気圧下で行われる。

【0098】

好ましくは、(I-C)または(I-D)への環化は、アジドから対応するアミン(VII)への還元の間、または反応(XII) (XII)の間、さらなる試薬を添加

10

20

30

40

50

せずに、直接行われる。

【0099】

方法 [C] および [D] のための別法として、該変換 (VII) (VII) (I-C) または (IX) + (X) (XI) (XII) (XIII) (I-D) は、中間体を単離せずに行われる。

【0100】

工程 (II) (IX) のための不活性溶媒は、例えば、アルコール、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノールまたはtert-ブタノール；エーテル、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジメチルエーテル；炭化水素、例えば、ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンまたは鉱油留分；または他の溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素 (DMPU)、N-メチルピロリドン (NMP)、ピリジンまたはアセトニトリルである。これら記載された溶媒の混合物を使用することもできる。好ましくは、エタノールである。

10

【0101】

工程 (II) (IX) に適した塩基は、アルカリ金属の水酸化物、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム；アルカリ金属の炭酸塩、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム；アルカリ金属の重炭酸塩、例えば、重炭酸ナトリウムまたは重炭酸塩カリウム；アルカリ金属アルコキシド、例えば、ナトリウムメトキシドもしくはカリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドもしくはカリウムエトキシド、またはカリウムtert-ブトキシド；または有機アミン、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU) または1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン (DBN) である。好ましくは、トリエチルアミンである。

20

【0102】

反応 (II) (IX) は、一般に、0 ~ +60 の温度範囲、好ましくは、+10 ~ +30 の温度範囲で行われる。該変換は、大気圧または高圧下で（例えば、0.5 ~ 5 バールの範囲で）行われ得る。該反応は、一般に、大気圧下で行われる。

30

【0103】

工程 (IX) + (X) (XI) のための不活性溶媒は、例えば、アルコール、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノールまたはtert-ブタノール；エーテル、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジメチルエーテル；炭化水素、例えば、ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンまたは鉱油留分；または他の溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素 (DMPU)、N-メチルピロリドン (NMP)、ピリジンまたはアセトニトリルである。これら記載された溶媒の混合物を使用することもできる。好ましくは、メタノールまたはエタノールである。

40

【0104】

反応 (IX) + (X) (XI) は、一般に、+50 ~ +120 の温度範囲、好ましくは、+50 ~ +100 の温度範囲で、所望によりマイクロ波によって、行われる。該変換は、大気圧または高圧下で（例えば、0.5 ~ 5 バールの範囲で）行われ得る。該反応は、一般に、大気圧下で行われる。

【0105】

変換 (XI) (XII) は、反応条件下で不活性な溶媒中にて、または溶媒の不在下で、行われ得る。好ましい溶媒は、スルホランである。

【0106】

反応 (XI) (XII) は、一般に、+70 ~ +150 の温度範囲、好ましくは

50

、 + 80 ~ + 130 の温度範囲で、所望によりマイクロ波によって、行われる。該変換は、大気圧または高圧下で（例えば、0.5 ~ 5 バールの範囲で）行われ得る。該反応は、一般に、大気圧下で行われる。

【0107】

特に好ましくは、変換（XII）（XIII）は、溶媒を用いずに、0 ~ + 50 の温度範囲で、大気圧下にて行われる。

【0108】

工程（XII）（XIII）は、反応条件下で不活性な溶媒中にて行われる。好適な溶媒は、例えば、エーテル、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジメチルエーテル；または他の溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、N,N'-ジメチルプロピレン尿素（DMPU）、N-メチルピロリドン（NMP）、ピリジン、アセトニトリル、または水である。これら記載された溶媒の混合物を使用することもできる。好ましくは、アセトニトリルである。

10

【0109】

反応（XII）（XIII）は、一般に、+ 20 ~ + 100 の温度範囲、好ましくは、+ 40 ~ + 70 の温度範囲で、所望によりマイクロ波によって、行われる。該変換は、大気圧または高圧下で（例えば、0.5 ~ 5 バールの範囲で）行われ得る。該反応は、一般に、大気圧下で行われる。

【0110】

20

環化（XIII）（I-D）は、反応条件下で不活性な溶媒、例えば、アルコール、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノールまたはtert-ブタノール；エーテル、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン（THF）、グリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジメチルエーテル；炭化水素、例えば、ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンまたは鉛油留分；または他の溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、N,N'-ジメチルプロピレン尿素（DMPU）、N-メチルピロリドン（NMP）、ピリジン、アセトニトリルまたはスルホラン中にて行われる。これら記載された溶媒の混合物を使用することもできる。好ましくは、THFである。

30

【0111】

工程（XIII）（I-D）に適した塩基は、アルカリ金属の水酸化物、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム；アルカリ金属の炭酸塩、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム；アルカリ金属の重炭酸塩、例えば、重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリウム；アルカリ金属アルコキシド、例えば、ナトリウムメトキシドもしくはカリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドもしくはカリウムエトキシド、またはカリウムtert-ブトキシド；または有機アミン、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）または1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン（DBN）である。好ましくは、カリウムtert-ブトキシドである。

40

【0112】

反応（XIII）（I-D）は、一般に、0 ~ + 50 の温度範囲、好ましくは、+ 10 ~ + 30 の温度範囲で、所望によりマイクロ波によって、行われる。該変換は、大気圧または高圧下で（例えば、0.5 ~ 5 バールの範囲で）行われ得る。該反応は、一般に、大気圧下で行われる。

【0113】

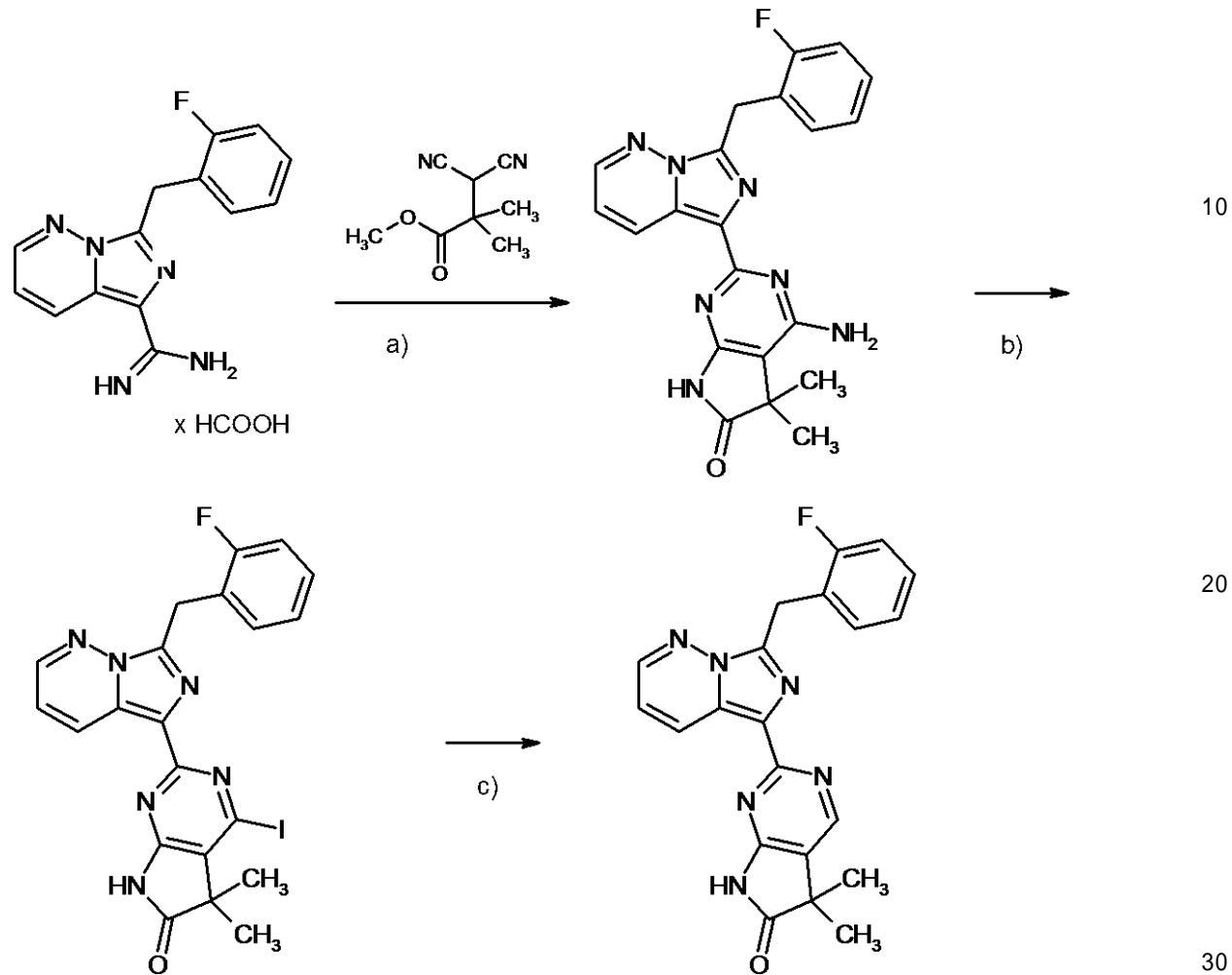
反応（XI）（XII）（XIII）（I-D）は、好ましくは、中間体を単離せずに、ワンポット反応で同時に行われる。

【0114】

記載された製造方法は、下記の合成スキーム（スキーム1 ~ 3）によって例示され得る

50

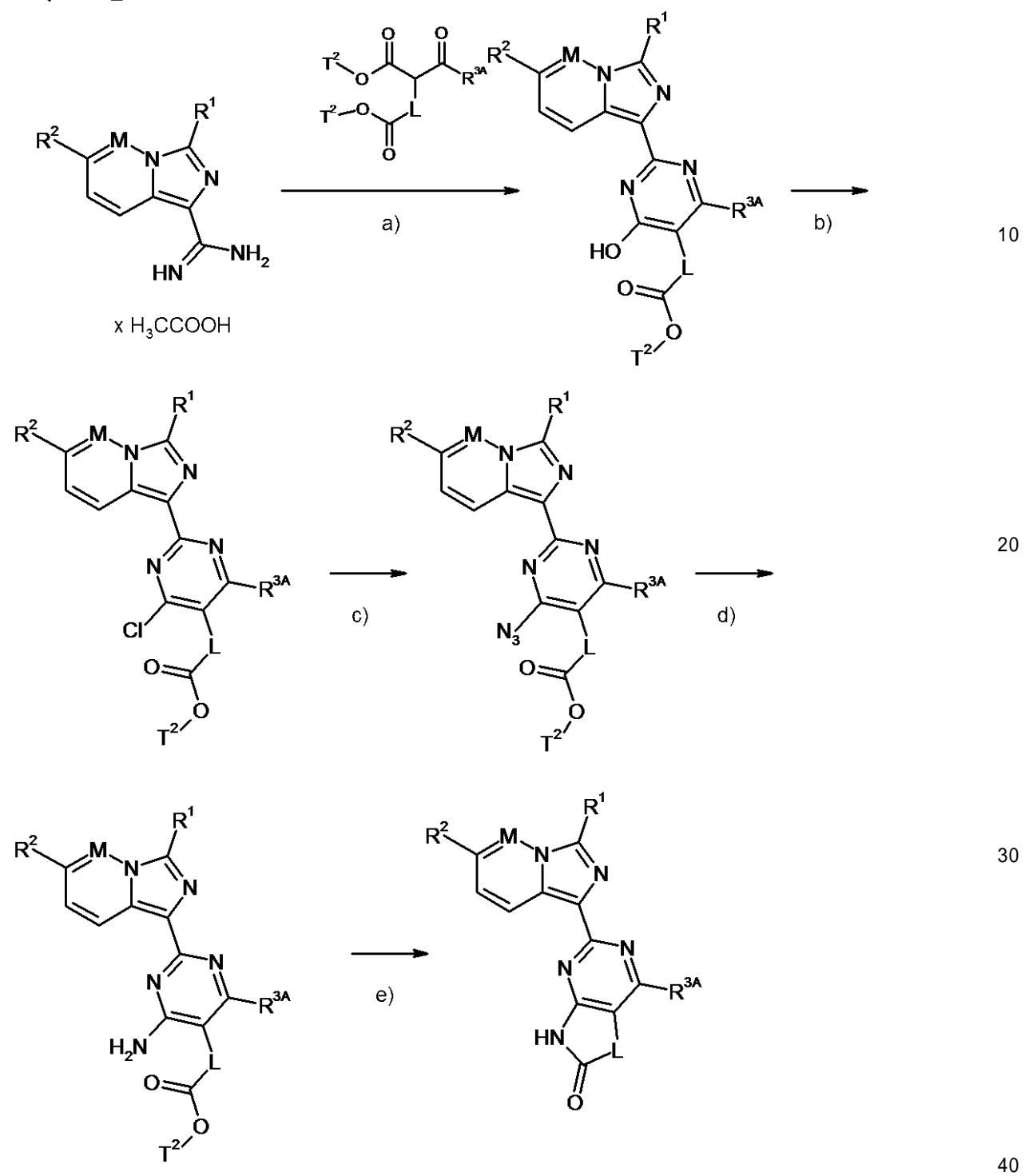
：
【0115】
【化19】
スキーム1



[(a) : カリウム *tert* - プトキシド、 *tert* - プタノール、還流 ; (b) : 亜硝酸イソペニチル、ジヨードメタン、 85 ; (c) : パラジウム炭素 (Pd 10 %) 、水素、 DMF]

【0116】

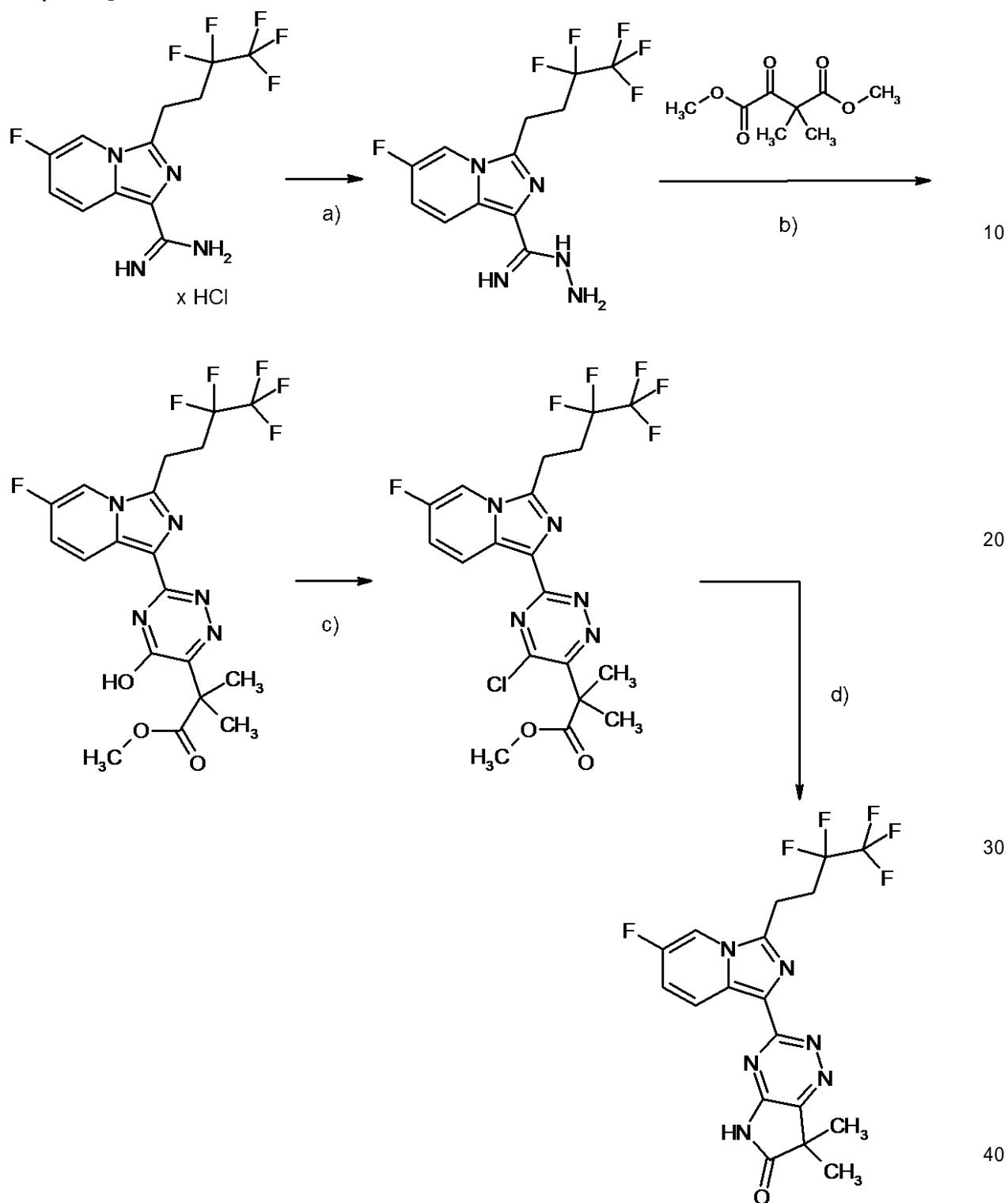
【化20】
スキーム2



[(a) : NaOMe 、 MeOH ; (b) : POCl_3 、スルホラン ; (c) : Pd/C 、 H_2 、 DMF ; (e) KOt-Bu 、 THF]。

【0117】

【化21】
スキーム3



〔(a) : ヒドラジン・水和物、 NEt_3 、 EtOH ; (b) EtOH ; (c) : POCl_3 ; (d) 濃 NH_3 〕。

【0118】

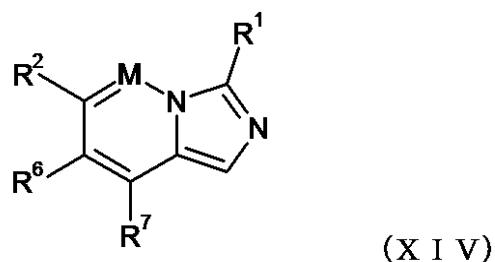
式(III)、(V)および(X)で示される化合物は、市販されているものか、文献公知であるか、または、文献の方法と同様にして製造され得る。

【0119】

式(I)で示される化合物は、文献公知のものであるか(例えば、WO 2010/0

65275を参照）、または、式(XIV)：

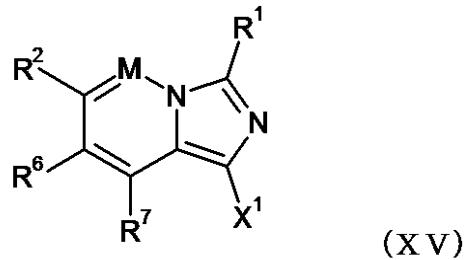
【化22】



10

[式中、M、R¹、R²、R⁶およびR⁷は、それぞれ、上記で示した意味を有する]で示される化合物を、不活性溶媒中、好適なハロゲン化剤の存在下で、式(XV)：

【化23】

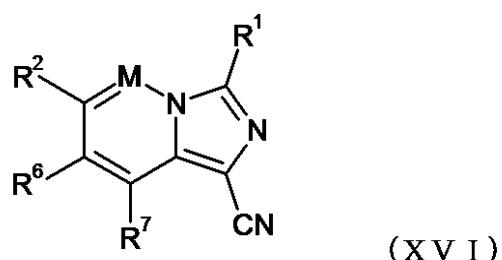


20

[式中、M、R¹、R²、R⁶およびR⁷は、それぞれ、上記で示した意味を有する]で示される化合物に変換し、

次いで、これを不活性溶媒中にて反応させて、式(XVI)：

【化24】

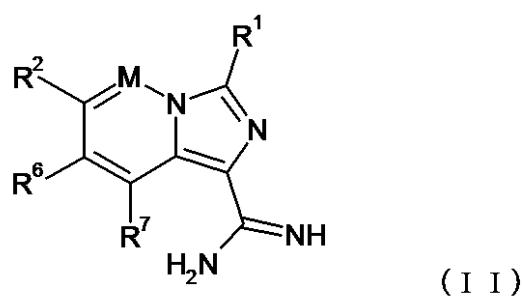


30

[式中、M、R¹、R²、R⁶およびR⁷は、それぞれ、上記で示した意味を有する]で示される化合物を得、

次いで、これを不活性溶媒中にて式(II)：

【化25】



40

[式中、M、R¹、R²、R⁶およびR⁷は、それぞれ、上記で示した意味を有する]で示される化合物に変換させることによって製造され得る。

【0120】

工程(XIV) (XV)に適した不活性溶媒は、例えば、エーテル、例えば、ジエチ

50

ルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジメチルエーテル；ハロゲン化炭化水素、例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタン、四塩化炭素、トリクロロエチレンまたはクロロベンゼン；または他の溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素(DMPU)、N-メチルピロリドン(NMP)、ピリジンまたはアセトニトリルである。これら記載された溶媒の混合物を使用することもできる。好ましくは、ジクロロメタンである。

【0121】

工程(XIV) (XV)に適した臭素化剤は、酢酸と一緒に用いる元素状臭素、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントインおよび特にN-ブロモスクシンイミド(NBS)である。10

【0122】

工程(XIV) (XV)に特に適したヨウ素化剤は、N-ヨードスクシンイミド(NIS)である。

【0123】

ハロゲン化(XIV) (XV)は、一般に、-10 ~ +50 の温度範囲、好ましくは0 ~ +30 の温度範囲で行われる。該変換は、大気圧下、高圧下または減圧下(例えば、0.5 ~ 5 バールの範囲)で行われ得る。該反応は、一般に、大気圧下で行われる。

【0124】

工程(XV) (XVI)のための不活性溶媒は、例えば、エーテル、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジメチルエーテル；炭化水素、例えば、ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンまたは鉱油留分；または他の溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素(DMPU)、N-メチルピロリドン(NMP)、ピリジンまたはアセトニトリルである。これら記載された溶媒の混合物を使用することもできる。好ましくは、DMSOである。20

【0125】

反応(XV) (XVI)は、一般に、+20 ~ +180 の温度範囲、好ましくは+100 ~ +160 の温度範囲で、所望によりマイクロ波によって、行われる。該反応は、大気圧下、高圧下または減圧下(例えば0.5 ~ 5 バール)で行われ得る。該反応は、一般に、大気圧下で行われる。30

【0126】

反応(XVI) (II)は、まず0 ~ +40 でメタノール中にナトリウムメトキシドを使用してイミノエステルを形成し、次いで、酢酸中に+50 ~ +150 でアンモニア等価物、例えば、アンモニアまたは塩化アンモニウムを求核付加してアミジン(VII)を形成する二段階法で当業者に公知の方法を使用して行われる。

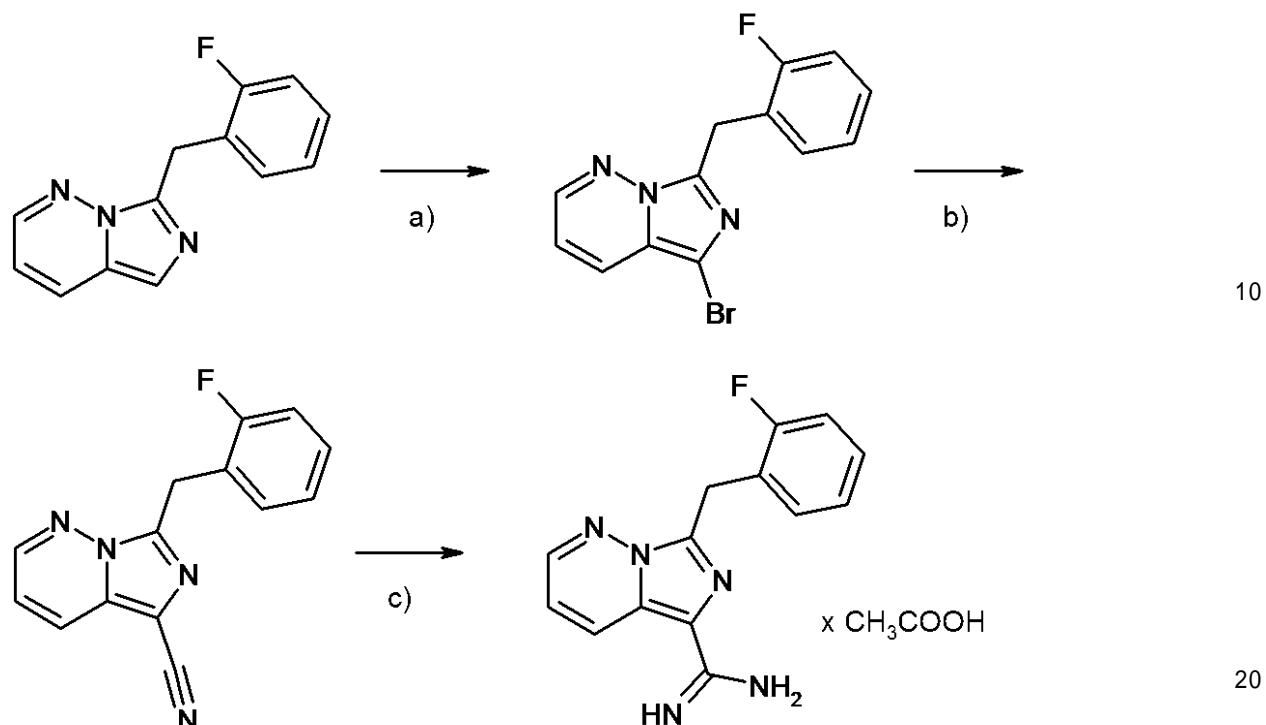
【0127】

記載の製造方法は、下記の合成スキーム(スキーム4)によって例示され得る：40

【0128】

【化26】

スキーム4：

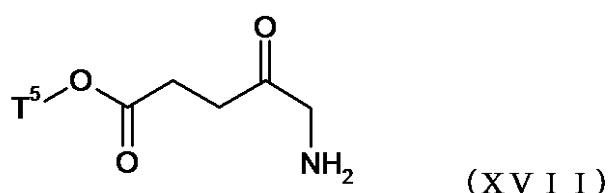


[(a) : N - ブロモスクシンイミド、ジクロロメタン ; (b) : シアン化銅(I)、DM SO、170 ; (c) : 1. ナトリウムメトキシド、メタノール、2. NH₄Cl、酢酸、還流] 。

【0129】

式(XIV)で示される化合物は、式(XVII)：

【化27】

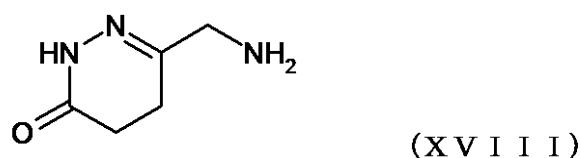


30

[式中、T⁵は、(C₁ ~ C₄)アルキルである]

で示される化合物を、不活性溶媒中、好適な塩基の存在下で、ヒドラジン・水和物を用いて環化して、式(XVIII)：

【化28】



40

で示される化合物を得、

次いで、これを、不活性溶媒中、好適な塩基の存在下にて、式(XIX)：

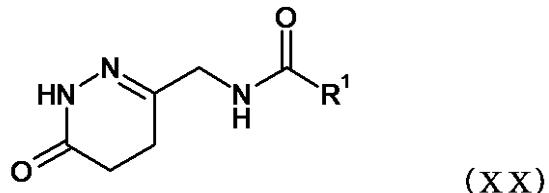
【化 2 9】



[式中、R¹は、上記で示した意味を有し、
X²は、ハロゲン、特に、塩素または臭素である]
で示される化合物と反応させて、式(XX)：

【化 3 0】

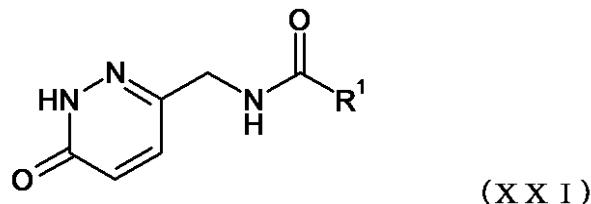
10



[式中、R¹は、上記で示した意味を有する]
で示される化合物を得、
次いで、これを酸化して、式(XXI)：

【化 3 1】

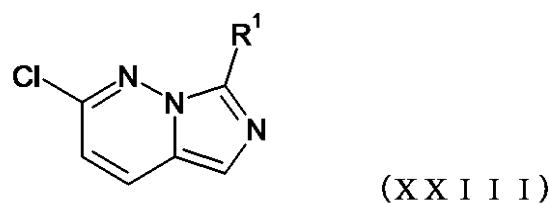
20



[式中、R¹は、上記で示した意味を有する]
で示される化合物を得、
さらに、これを、溶媒の不在下または不活性溶媒中にて、オキシ塩化リンを用いて環化
して、式(XXII)：

【化 3 2】

30



[式中、R¹は、上記で示した意味を有する]
で示される化合物を得、

最後に、不活性溶媒中、好適な塩基の存在下にて水素添加することによって製造され得る。

【0130】

式(XXII)および(XXIII)で示される化合物は、市販されているものか、文献公知のものであるか、または、文献の方法と同様にして製造され得る。

【0131】

工程(XXII) (XXIII)のための不活性溶媒は、例えば、アルコール、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノールま

40

50

たはtert-ブタノール；エーテル、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジメチルエーテル；炭化水素、例えば、ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンまたは鉱油留分；または他の溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素(DMPU)、N-メチルピロリドン(NMP)、ピリジン、アセトニトリルまたは水である。これら記載された溶媒の混合物を使用することもできる。好ましくは、エタノールである。

【0132】

工程(XVII) (XVIII)に適した塩基は、アルカリ金属の水酸化物、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム；アルカリ金属の炭酸塩、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム；アルカリ金属の重炭酸塩、例えば、重炭酸ナトリウムまたは重炭酸塩カリウム；アルカリ金属アルコキシド、例えば、ナトリウムメトキシドもしくはカリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドもしくはカリウムエトキシド、またはカリウムtert-ブトキシド；または有機アミン、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)または1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)である。好ましくは、トリエチルアミンである。

【0133】

反応(XVII) (XVIII)は、一般に、+20 ~ +150 の温度範囲、好ましくは、+80 ~ +120 の温度範囲で、所望によりマイクロ波によって、行われる。該反応は、大気圧下、高圧下または減圧下(例えば、0.5 ~ 5バール)で行われ得る。該反応は、一般に、大気圧下で行われる。

【0134】

工程(XVII) + (IX) (XX)のための不活性溶媒は、エーテル、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジメチルエーテル；炭化水素、例えば、ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンまたは鉱油留分；ハロゲン化炭化水素、例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタン、四塩化炭素、トリクロロエチレンまたはクロロベンゼン；または他の溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素(DMPU)、N-メチルピロリドン(NMP)、ピリジンまたはアセトニトリルである。これら記載された溶媒の混合物を使用することもできる。好ましくは、アセトニトリルである。

【0135】

工程(XVII) + (IX) (XX)に適した塩基は、アルカリ金属の炭酸塩、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム；または有機アミン、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)または1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)である。好ましくは、トリエチルアミンである。

【0136】

反応(XVII) + (IX) (XX)は、一般に、-20 ~ +40 の温度範囲、好ましくは、0 ~ +20 の温度範囲で行われる。該反応は、大気圧下、高圧下または減圧下(例えば、0.5 ~ 5バール)で行われ得る。該反応は、一般に、大気圧下で行われる。

【0137】

酸化(XX) (XXI)は、好ましくは、+40 ~ +100 の温度で、元素状臭素の存在下、有機酸、例えば、ギ酸または酢酸中にて行われる。

【0138】

環化(XXI) (XXII)は、溶媒の不在下、または反応条件下で不活な溶媒中にて行われる。好適な溶媒は、例えば、炭化水素、例えば、ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンまたは鉱油留分；または他の溶媒、例えば、ジメチルホルム

10

20

30

40

50

アミド (D M F) 、ジメチルスルホキシド (D M S O) 、 N , N ' - ジメチルプロピレン尿素 (D M P U) 、 N - メチルピロリドン (N M P) 、ピリジン、スルホランまたはアセトニトリルである。好ましくは、スルホランである。

【 0 1 3 9 】

環化 (X X I) (X X I I) は、一般に、 + 5 0 ~ + 1 4 0 の温度範囲、好ましくは、 + 8 0 ~ + 1 2 0 の温度範囲で行われる。該反応は、大気圧下、高圧下または減圧下 (例えば、 0 . 5 ~ 5 バール) で行われ得る。該反応は、一般に、大気圧下で行われる。

【 0 1 4 0 】

工程 (X X I I) (X I V) は、反応条件下で不活性な溶媒、例えば、アルコール、
10 例えば、メタノール、エタノール、 n - プロパノール、イソプロパノール、 n - ブタノールまたは tert - ブタノール；エーテル、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジメチルエーテル；炭化水素、例えば、ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンまたは鉱油留分；または他の溶媒、例えば、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド (D M F) 、ジメチルスルホキシド (D M S O) 、 N , N ' - ジメチルプロピレン尿素 (D M P U) 、 N - メチルピロリドン (N M P) 、ピリジン、スルホランまたはアセトニトリル中にて、行われる。好ましくは、酢酸エチルである。

【 0 1 4 1 】

工程 (X X I I) (X I V) に適した塩基は、有機アミン、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (D B U) または 1 , 5 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 5 - エン (D B N) である。好ましくは、トリエチルアミンである。
20

【 0 1 4 2 】

反応 (X X I I) (X I V) は、一般に、 0 ~ + 6 0 の温度範囲、好ましくは、 + 1 0 ~ + 3 0 の温度範囲で行われる。

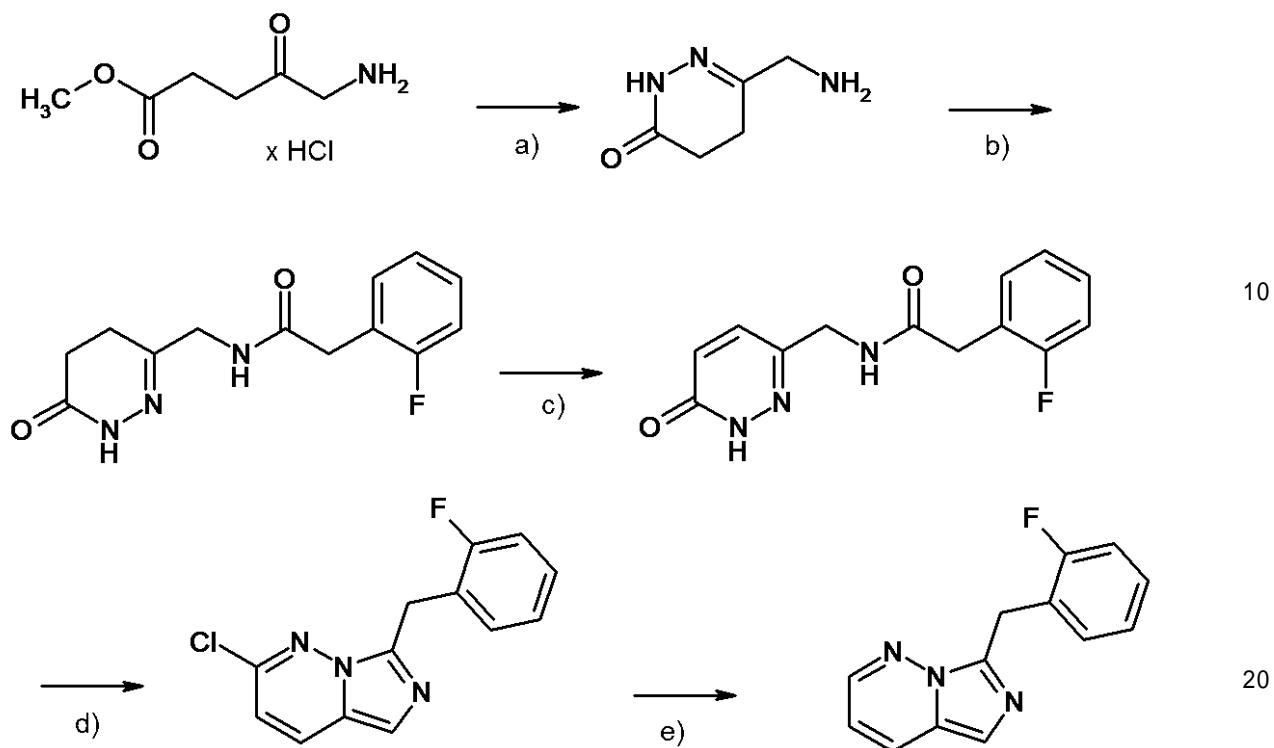
【 0 1 4 3 】

下記のスキーム (スキーム 5) は、上記の製造方法を例示的に示すものである：

【 0 1 4 4 】

【化33】

スキーム5：



[(a) : ヒドラジン・水和物、トリエチルアミン、エタノール、還流；(b) : (2-フルオロフェニル)アセチルクロリド、トリエチルアミン、アセトニトリル；(c) : 臭素、酢酸、50；(d) : オキシ塩化リン、スルホラン、100；(e) : パラジウム炭素 (Pd 5%)、トリエチルアミン、水素、酢酸エチル]

【0145】

発明の化合物には、可溶性グアニル酸シクラーゼの強力な刺激物質として作用し、そして、それらのインビボ特性、例えばそれらの薬物動態学的および薬力学的挙動および/またはそれらの用量-活性の関係および/またはそれらの安全プロファイルに関して、先行技術で公知の化合物と比較して、同一かまたは改善された治療プロファイルを有する。したがって、それらは、ヒトおよび動物の疾患の処置および/または予防に適している。

【0146】

本発明の化合物は、血管弛緩および血小板凝集の抑制を引き起こし、血圧の低下および冠血流の増加を導く。これらの効果は、可溶性グアニル酸シクラーゼの直接的な刺激および細胞内cGMP増加によってもたらされる。さらに、本発明の化合物は、cGMP濃度を増加させる物質、例えばEDRF(内皮由来血管弛緩因子)、NOドナー、プロトポルフィリンIX、アラキドン酸またはフェニルヒドラジン誘導体の作用を増強させる。

【0147】

本発明の化合物は、心血管障害、肺障害、血栓塞栓性障害および線維性障害の処置および/または予防に適している。

【0148】

したがって、本発明の化合物は、心血管障害、例えば、高血圧、急性および慢性心不全、冠動脈性心疾患、安定および不安定狭心症、末梢血管および心血管障害、不整脈、心房性および心室性不整脈ならびに伝導障害、例えば房室ブロックグレードI~III(A-BブロックI~III)、上室性頻拍性不整脈、心房細動、心房粗動、心室細動、心室粗動、心室性頻拍性不整脈、トルサード・ド・ボアン頻拍、心房性および心室性期外収縮、AV接合部期外収縮、洞不全症候群、失神、AV結節性リエントリー性頻拍、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、急性冠動脈症候群(ACS)、自己免疫性心障害(心膜炎

10

20

30

40

50

、心内膜炎、弁膜炎、大動脈炎、心筋症)、ショック、例えば心原性ショック、敗血症性ショックおよびアナフィラキシーショック、動脈瘤、ボクサー心筋症(心室期外収縮(PVC))の処置および/または予防のための医薬、血栓塞栓障害および虚血、例えば心筋虚血、心筋梗塞、脳卒中、心肥大、一過性および虚血性発作、子癇前症、炎症性心血管障害、冠状動脈および末梢動脈の痙攣、浮腫形成、例えば肺水腫、脳浮腫、腎性浮腫または心不全由来の水腫、末梢循環障害、再灌流傷害、動脈および静脈血栓症、ミクロアルブミン尿、心筋不全、内皮機能不全の処置および/または予防のための医薬、再狭窄、例えば、血栓溶解治療後、経皮経管動脈形成(PTA)後、経腔的冠動脈形成(PTCA)後、心臓移植およびバイパス形成手術後の再狭窄、および、微小血管および大血管損傷(脈管炎)、フィブリノゲンおよび低密度リポタンパク質(LDL)のレベル上昇、およびプラスミノーゲン活性化因子インヒビター-1(PAI-1)の濃度上昇の予防のための医薬、および勃起不全および女性性機能不全の処置および/または予防のための医薬において用いることができる。10

【0149】

本発明に関して、「心不全」という用語は、急性および慢性の両方の型の心不全を包含し、また、急性非代償性心不全、右心不全、左心不全、全不全、虚血性心筋症、拡張型心筋症、肥大型心筋症、特発性心筋症、先天性心疾患、心臓弁の異常に付随する心不全、僧帽弁狭窄、僧帽弁閉鎖不全症、大動脈弁狭窄、大動脈弁閉鎖不全症、三尖弁狭窄症、三尖弁閉鎖不全症、肺動脈弁狭窄、肺動脈弁不全症、複合型心臓弁障害、心筋炎症(心筋炎)、慢性心筋炎、急性心筋炎、ウイルス性心筋炎、糖尿病性心不全、アルコール性心筋症、心臓貯蔵障害、拡張期心不全および収縮期心不全、ならびに既存慢性心不全の悪化(心不全の悪化)の急性期のような、より具体的なタイプまたは関連するタイプの疾患を包含する。20

【0150】

加えて、発明の化合物は、動脈硬化、脂質代謝異常、低リポタンパク質血症、脂質異常症、高トリグリセリド血症、高脂血症、高コレステロール血症、無リポタンパク質血症、シトステロール血症、黄色腫症、タンジアー病、脂肪症、肥満症の処置および/または予防、ならびに複合型高脂血症およびメタボリックシンドロームの処置および/または予防に用いることができる。30

【0151】

さらにまた、本発明の化合物は、原発性および続発性レイノー現象、微小循環障害、跛行、末梢神経障害および自律神経障害、糖尿病性細小血管症、糖尿病網膜症、四肢の糖尿病性潰瘍、壊疽、CREST症候群、エリテマトーデス、爪真菌症、リウマチ性障害の処置および/または予防、ならびに創傷治癒の促進に用いることができる。30

【0152】

本発明の化合物は、さらにまた、泌尿器系障害、例えば良性前立腺症候群(BPS)、良性前立腺肥大(BPH)、良性前立腺肥大症(BPE)、膀胱下尿道閉塞(BOO)、下部尿路症候群(LUTS、例えばネコ泌尿器症候群(FUS))、泌尿生殖器系の障害、例えば神経性過活動膀胱(OAB)および(IC)、失禁(UI)、例えば混合型尿失禁、切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁または溢流性尿失禁(MUI、UUI、SUI、OUI)、骨盤痛、男性および女性の泌尿生殖器系器官の良性および悪性の障害の処置に適している。40

【0153】

本発明の化合物は、さらにまた、腎障害、特に急性および慢性腎機能不全、ならびに急性および慢性腎不全の処置および/または予防に適している。本発明に関して、「腎機能不全」という用語は、腎機能不全の急性および慢性の両方の症状発現、ならびに根本的な腎障害または関連する腎障害、例えば腎低灌流、透析中の低血圧(intradialytic hypotension)、閉塞性尿路疾患、糸球体症、糸球体腎炎、急性糸球体腎炎、糸球体硬化症、尿細管間質疾患、腎症性障害、例えば原発性および先天性腎疾患、腎炎、免疫学的腎障害、例えば腎移植拒絶および免疫複合体誘導性腎疾患、毒性物質によって誘発された腎症、造50

影剤によって誘発された腎症、糖尿病性および非糖尿病性腎症、腎孟腎炎、腎囊胞、腎硬化、高血圧性腎硬化、および診断上、例えば異常に低下したクレアチニンおよび／または水分排泄により特徴づけられ得るネフローゼ症候群、尿素、窒素、カリウムおよび／またはクレアチニンの異常に高い血中濃度、腎臓酵素、例えばグルタミル・シンターゼの活性変化、尿浸透圧または尿量の変化、微量アルブミン尿の増加、顕性アルブミン尿、糸球体および小動脈の損傷、尿細管拡張、高リン酸血症および／または透析の必要性を包含する。本発明は、腎機能不全の後遺症、例えば肺水腫、心不全、尿毒症、貧血症、電解質異常（例えば高カルシウム血症、低ナトリウム血症）ならびに骨および炭水化物代謝の障害の処置および／または予防のための、本発明の化合物の使用も包含する。

【0154】

10

さらにまた、本発明の化合物は、喘息性障害、肺動脈高血圧症（P A H）、ならびに左心疾患、H I V、鎌状赤血球貧血、血栓塞栓症（C T E P H）、サルコイドーシス、C O P Dもしくは肺線維症に付随する肺高血圧、または慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、急性呼吸促迫症候群（A R D S）、急性肺損傷（A L I）、アルファ1抗トリプシン欠損症（A A T D）、肺線維症、肺気腫（例えばタバコの煙によって誘発される肺気腫）および囊胞性線維症（C F））を含む他の形態の肺高血圧症（P H）の処置および／または予防にも適している。

【0155】

本発明の化合物は、また、N O / c G M P 系の障害を特徴とする中枢神経系疾患の制御に有効な化合物でもある。特に、それらは、軽度認知障害、加齢に伴う学習および記憶障害、加齢に伴う記憶喪失、血管性認知症、頭蓋脳外傷、脳卒中、脳卒中後に生じる認知症（脳卒中後認知症）、外傷後頭蓋脳外傷、一般的な集中力障害、学習および記憶障害を有する小児の集中力障害、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、ピック症候群を含む前頭葉の変性を伴う認知症、パーキンソン病、進行性核麻痺、大脳皮質基底核変性を伴う認知症、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、ハンチントン病、脱髓、多発性硬化症、視床変性、クロイツフェルト・ヤコブ型認知症、H I V 認知症、認知症を伴う統合失調症またはコルサコフ精神病のような状態／疾患／症候群の場合に特に生じるもののような認知障害後の認知、集中、学習または記憶の改善に適している。それらはまた、不安、緊張および抑鬱状態のような中枢神経系障害、C N S 関連の性機能不全および睡眠障害の処置および／または予防、ならびに食物、刺激物および嗜癖性物質の摂取の病的障害の制御にも適する。

20

【0156】

さらにまた、本発明の化合物は、脳血流の制御にも適しており、したがって、片頭痛の制御に有効な剤である。それらはまた、脳卒中のような脳梗塞（脳卒中）、脳虚血および頭蓋脳外傷の後遺症の予防および制御にも適している。本発明の化合物は、同様に、疼痛および耳鳴の状態の制御にも用いることができる。

【0157】

さらに、発明の化合物は、消炎作用を有し、したがって、抗炎症剤として、敗血症（S I R S）、多臓器不全（M O D S、M O F）、腎臓の炎症性障害、慢性腸炎症（I B D、クローン病、U C）、脾炎、腹膜炎、リウマチ様障害（rheumatoid disorder）、炎症性皮膚疾患および炎症性眼疾患の処置および／または予防に用いることができる。

40

【0158】

さらにまた、発明の化合物は、自己免疫疾患の処置および／または予防に用いることができる。

【0159】

さらにまた、本発明の化合物は、肺、心臓、腎臓、骨髄および特に肝臓のような内臓の線維性障害、ならびに皮膚線維症および眼線維性障害の処置および／または予防に適している。本発明に関して、「線維性障害」という用語には、特に、以下の用語が含まれる：肝線維症、肝硬変、肺線維症、心内膜心筋線維症、腎症、糸球体腎炎、間質性腎線維症、糖尿病由来の線維性障害、骨髄線維症および類似の線維性障害、強皮症、モルフェア、ケ

50

ロイド、肥厚性瘢痕（外科的処置後を含む）、母斑、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症および結合組織の障害（例えば、サルコイドーシス）。

【0160】

さらにまた、本発明の化合物は、術後瘢痕（例えば、縫内障手術の結果）の制御に適している。

【0161】

発明の化合物は、老化および角質化した皮膚のために美容的に用いることもできる。

【0162】

さらにまた、本発明の化合物は、肝炎、癌、骨粗鬆症、縫内障および胃不全麻痺の処置および／または予防に適している。

10

【0163】

本発明は、また、障害、特に上記の障害の処置および／または予防のための本発明の化合物の使用を提供する。

【0164】

本発明は、また、心不全、狭心症、高血圧、肺高血圧、虚血、血管障害、腎不全、血栓塞栓障害、線維性疾患および動脈硬化の処置および／または予防のための本発明の化合物の使用を提供する。

20

【0165】

本発明は、また、心不全、狭心症、高血圧、肺高血圧、虚血、血管障害、腎不全、血栓塞栓障害、線維性疾患および動脈硬化の処置および／または予防方法における使用のための本発明の化合物を提供する。

【0166】

本発明は、また、障害、特に上記障害の処置および／または予防用医薬の製造のための本発明の化合物の使用を提供する。

【0167】

本発明は、また、心不全、狭心症、高血圧、肺高血圧、虚血、血管障害、腎不全、血栓塞栓障害、線維性疾患および動脈硬化の処置および／または予防用医薬の製造のための本発明の化合物の使用を提供する。

【0168】

本発明は、また、少なくとも1つの本発明の化合物の有効量を用いる、障害、特に上記障害の処置および／または予防方法を提供する。

30

【0169】

本発明は、また、少なくとも1つの本発明の化合物の有効量を用いる、心不全、狭心症、高血圧、肺高血圧、虚血、血管障害、腎不全、血栓塞栓障害、線維性疾患および動脈硬化の処置および／または予防方法を提供する。

【0170】

本発明の化合物は、単独で、または要すれば他の活性化合物と組合せて用いることができる。本発明は、また、特に上記障害の処置および／または予防用の、少なくとも1つの本発明の化合物および1以上のさらなる活性化合物を含む医薬を提供する。適切な活性化合物の組合せの好ましい例としては下記のものが挙げられる：

40

- ・有機硝酸塩およびNO供与体、例えば、ニトロプロルシドナトリウム、ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、二硝酸イソソルビド、モルシドミンまたはSIN-1、および吸入NO；
- ・環状グアノシン一リン酸（cGMP）の分解を阻害する化合物、例えば、ホスホジエストラーゼ（PDE）1、2および／または5の阻害剤、特にシルデナフィル、バルデナフィルおよびタダラフィルのようなPDE5阻害剤；
- ・抗血栓剤、例えば、好ましくは、血小板凝集阻害剤、抗凝血剤または線維素溶解促進性物質からなる群からのもの；
- ・血圧低下活性化合物、例えば、好ましくは、カルシウムアンタゴニスト、アンジオテンシンAIIアンタゴニスト、ACE阻害剤、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害剤

50

、受容体遮断剤、受容体遮断剤、鉱質コルチコイド受容体アンタゴニストおよび利尿剤からなる群からのもの；および／または

・脂質代謝を変える有効化合物、例えば、好ましくは、甲状腺受容体アゴニスト、コレステロール合成阻害剤、例えば、好ましくは、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤またはスクアレン合成阻害剤、ACAT阻害剤、CETP阻害剤、MTP阻害剤、PPAR、PPARおよび／またはPPARアゴニスト、コレステロール吸収阻害剤、リバーゼ阻害剤、ポリマー性胆汁酸吸着剤、胆汁酸再吸収阻害剤およびリポタンパク質(a)アンタゴニストからなる群からのもの。

【0171】

抗血栓剤は、好ましくは、血小板凝集阻害剤、抗凝血剤または線維素溶解促進性物質からなる群からの化合物を意味すると解される。 10

【0172】

本発明の好ましい実施態様では、本発明の化合物は、血小板凝集阻害剤、例えば、好ましくは、アスピリン、クロビドグレル、チクロピジンまたはジピリダモールと組み合わせて投与される。

【0173】

本発明の好ましい実施態様では、本発明の化合物は、トロンビン阻害剤、例えば、好ましくは、キシメラガトラン、メラガトラン、ビバリルジンまたはクレキサンと組み合わせて投与される。

【0174】

本発明の好ましい実施態様では、本発明の化合物は、GPIIb/IIIaアンタゴニスト、例えば、好ましくは、チロフィバンまたはアブシキシマブと組み合わせて投与される。 20

【0175】

本発明の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、第Xa因子インヒビター、例えば、好ましくはリバロキサバン(BAY59-7939)、DU-176b、アピキサバン、オタミキサバン、フィデキサバン、ラザキサバン、フォンダパリヌクス、イドラパリヌクス(idraparinix)、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX9065a、DPC906、JT-V803、SSR-126512またはSSR-128428と組合せて投与される。 30

【0176】

発明の好ましい実施形態では、発明の化合物は、ヘパリンまたは低分子量(LMW)ヘパリン誘導体と組合せて投与される。

【0177】

発明の好ましい実施形態では、発明の化合物は、ビタミンKアンタゴニスト、例えば、好ましくはクマリンと組合せて投与される。

【0178】

血圧降下剤は、好ましくは、カルシウムアンタゴニスト、アンジオテンシンAIIAンタゴニスト、ACE阻害薬、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害剤、受容体遮断薬、受容体遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニストおよび利尿剤の群からの化合物を意味すると解される。 40

【0179】

発明の好ましい実施形態では、発明の化合物は、カルシウムアンタゴニスト、例えば、好ましくは、ニフェジピン、アムロジピン、ベラパミルまたはジルチアゼムと組合せて投与される。

【0180】

発明の好ましい実施形態では、発明の化合物は、1受容体遮断薬、例えば、好ましくはプラゾシンと組合せて投与される。

【0181】

発明の好ましい実施形態では、発明の化合物は、受容体遮断薬、例えば、好ましくは

10

20

30

40

50

、プロプラノロール、アテノロール、チモロール、ピンドロール、アルプレノロール、オクスプレノロール、ベンブトロール、ブプラノロール、メチプラノロール、ナドロール、メピンドロール、クラザロール (carazolol) 、ソタロール、メトプロロール、ベタキソロール、セリプロロール、ビソプロロール、カルテオロール、エスマロール、ラベタロール、カルベディロール、アダプロロール、ランジオロール、ネビボロール、エパノロールまたはプシンドロールと組合せて投与される。

【0182】

本発明の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、アンジオテンシンAIIアンタゴニスト、例えば、好ましくは、ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタンまたはエンブサルタン (embusartan) と組合せて投与される。

10

【0183】

本発明の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、ACE阻害剤、例えば、好ましくは、エナラブリル、カプトブリル、リシノブリル、ラミブリル、デラブリル、ホシノブリル、キノブリル (quinopril) 、ペリンドブリルまたはトランドブリル (trandopril) と組合せて投与される。

【0184】

本発明の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、エンドセリンアンタゴニスト、例えば、好ましくは、ボセンタン、ダルセンタン (darusentan) 、アンブリセンタンまたはシタクスセンタンと組合せて投与される。

【0185】

本発明の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、レニン阻害剤、例えば、好ましくは、アリスキレン、SPP-600またはSPP-800と組合せて投与される。

20

【0186】

本発明の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、例えば、好ましくは、スピロノラクトンまたはエプレレノンと組合せて投与される。

【0187】

発明の好ましい実施形態では、発明の化合物は、ループ利尿薬、例えばフロセミド、トラセミド、ブメタニドおよびピレタニドと組合せて、カリウム保持性利尿薬、例えばアミロライドおよびトリアムテレンと組合せて、アルドステロン拮抗薬、例えばスピロノラクトン、カンレノ酸カリウムおよびエプレレノンと組合せて、また、チアジド系利尿薬、例えばヒドロクロロチアジド、クロロサリドン、キシパミドおよびインダパミドと組合せて、投与される。

30

【0188】

脂質代謝調節化合物は、好ましくは、CETP阻害剤、甲状腺受容体作用薬、コレステロール合成阻害剤、例えばHMG-CoAレダクターゼ阻害剤またはスクアレン合成阻害剤、ACAT阻害剤、MTP阻害剤、PPAR、PPAR α および γ またはPPAR α ゴニスト、コレステロール吸収阻害剤、ポリマー性胆汁酸吸着剤、ポリマー性胆汁酸再吸収阻害剤、リバーゼ阻害剤およびリポ蛋白 (a) アンタゴニストの群からの化合物を意味すると解される；

40

【0189】

本発明の好ましい実施形態では、発明の化合物は、CETP阻害剤、例えば、好ましくは、ダルセトラピブ (dalcetrapib) 、BAY60-5521、アナセトラピブまたはCETPワクチン (CETi-1) と組合せて投与される。

【0190】

発明の好ましい実施形態では、発明の化合物は、甲状腺受容体作用薬、例えば、好ましくはD-チロキシン、3,5,3'-トリヨードチロニン (T3) 、CGS23425またはアキシチロム (axitirome) (CGS26214) と組合せて投与される。

【0191】

発明の好ましい実施形態では、発明の化合物は、スタチン類のクラスからのHMG-CoA

50

○ A 還元酵素阻害剤、例えば、好ましくはロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フラバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチンまたはピタバスタチンと組合せて投与される。

【0192】

発明の好ましい実施形態では、発明の化合物は、スクアレン合成阻害剤、例えば、好ましくは、BMS-188494またはTAK-475と組合せて投与される。

【0193】

発明の好ましい実施形態では、発明の化合物は、ACAT阻害剤、例えば、好ましくはアバシミブ(avasimibe)、メリナミド、パクチミベ(pactimibe)、エフルシミベ(eflucimibe)またはSMP-797と組み合わせて投与される。 10

【0194】

発明の好ましい実施形態では、発明の化合物は、MTP阻害剤、例えば、好ましくはインプリタピド(implitapide)、BMS-201038、R-103757またはJTT-130と組合せて投与される。

【0195】

発明の好ましい実施形態では、発明の化合物は、PPARアゴニスト、例えば、好ましくは、ピオグリタゾンまたはロシグリタゾンと組合せて投与される。

【0196】

発明の好ましい実施形態では、発明の化合物は、PPARアゴニスト、例えば、好ましくは、GW501516またはBAY68-5042と組合せて投与される。 20

【0197】

発明の好ましい実施形態では、発明の化合物は、コレステロール吸収阻害剤、例えば、好ましくは、エゼチミブ、チクエシド(tiqueside)またはパマクエシドと組合せて投与される。

【0198】

発明の好ましい実施形態では、発明の化合物は、リパーゼ阻害剤、例えば、好ましくはオルリストットと組合せて投与される。

【0199】

発明の好ましい実施形態では、発明の化合物は、ポリマー性胆汁酸吸着剤、例えば、好ましくは、コレスチラミン、コレスチポール、コレソルバム(colesolvam)、コレスタゲル(CholestaGel)またはコレスチミドと組合せて投与される。 30

【0200】

発明の好ましい実施形態では、発明の化合物は、胆汁酸逆吸収阻害剤、例えば、好ましくは、ASBT(=IBAT)阻害剤、例えばAZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435またはSC-635と組合せて投与される。

【0201】

発明の好ましい実施形態では、発明の化合物は、リポタンパク質(a)アンタゴニスト、例えば、好ましくは、ゲムカベンカルシウム(gemcabene calcium)(CI-1027)またはニコチン酸と組合せて投与される。

【0202】

本発明は、さらに、少なくとも1つの本発明の化合物を、通常、1種またはそれ以上の不活性な非毒性の医薬的に適する補助剤と共に含む医薬、および上記の目的のためのそれらの使用を提供する。 40

【0203】

本発明の化合物は、全身的および/または局所的に作用し得る。この目的で、それらを、適当な方法で、例えば、経口で、非経口で、肺に、鼻腔に、舌下に、舌に、頬側に、直腸に、皮膚に、経皮で、結膜に、耳に、または、インプラントもしくはステントとして投与され得る。

【0204】

本発明の化合物は、これらの投与経路に適する投与剤形で投与され得る。 50

【0205】

経口投与に適する投与剤形は、先行技術に準じて働き、本発明の化合物を迅速に、および／または、改変された様式で放出し、本発明の化合物を結晶形および／または不定形および／または溶解形で含むもの、例えば、錠剤（非コーティング錠またはコーティング錠、例えば、本発明の化合物の放出を制御する胃液耐性もしくは遅延溶解または不溶性コーティングを有するもの）、口腔中で迅速に崩壊する錠剤またはフィルム剤／ウエハー剤、フィルム剤／凍結乾燥剤またはカプセル剤（例えば、ハードゼラチンカプセル剤またはソフトゼラチンカプセル剤）、糖衣錠、顆粒剤、ペレット剤、散剤、乳剤、懸濁剤、エアゾール剤または液剤である。

【0206】

10

非経口投与は、吸収段階を回避するもの（例えば、静脈内経路、動脈内経路、心臓内経路、脊髄内経路または腰椎内経路による）、または、吸収を伴うもの（例えば、筋肉内経路、皮下経路、皮内経路、経皮経路または腹腔内経路による）であり得る。非経口投与に適した投与剤形としては、液剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥剤または滅菌散剤の形態の注射用製剤および持続注入用製剤である。

【0207】

20

他の投与経路に関しては、適した例としては、吸入用医薬剤形（粉末吸入器、噴霧吸入器）、鼻用の点滴薬、液剤もしくはスプレー剤、舌投与用、舌下投与用もしくは頬側投与用の錠剤、フィルム剤／ウエハー剤もしくはカプセル剤、坐剤、耳用製剤もしくは眼用製剤、腔用カプセル剤、水性懸濁剤（ローション、振盪混合物）、親油性懸濁剤、軟膏剤、クリーム剤、経皮治療システム（例えば、パッチ剤）、ミルク剤、ペースト剤、フォーム剤、スプリンクリング用散剤（sprinkling powders）、インプラントまたはステントが挙げられる。

【0208】

好ましくは、経口または非経口投与であり、特に経口投与が好ましい。

【0209】

本発明の化合物は、上記の投与剤形に変換され得る。これは、不活性な非毒性の医薬的に適する補助剤と混合することにより、自体公知の方法で行われ得る。これらの補助剤としては、担体（例えば、微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール）、溶媒（例えば、液体ポリエチレングリコール類）、乳化剤および分散剤または湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレエート）、結合剤（例えば、ポリビニルビロリドン）、合成および天然ポリマー（例えば、アルブミン）、安定化剤（例えば、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸）、着色料（例えば、無機色素、例えば酸化鉄）および矯味矯臭剤が挙げられる。

30

【0210】

一般に、非経口投与の場合、体重1kgにつき約0.001～1mg、好ましくは体重1kgにつき約0.01～0.5mgの量を投与することが、有効な結果を達成するのに有利であると判明した。経口投与の場合、投与量は、体重1kgにつき約0.001～2mg、好ましくは体重1kgにつき約0.001～1mgである。

【0211】

40

それにもかかわらず、特に体重、投与経路、活性化合物に対する個体の応答、製剤の性質および投与を行う時または間隔に応じて、上記の量から逸脱することが必要な場合がある。例えば、場合によっては、上記の最小量より少ない量で十分な場合があり、一方、他の場合には、上記の上限を超えないなければならない場合がある。比較的大量に投与する場合、これらを数個の個別の投薬に分けて1日かけて投薬することが望ましい場合がある。

【0212】

下記の実施例は、本発明を例示するものである。本発明は、これらの実施例に限定されない。

【0213】

下記の試験および実施例におけるパーセンテージは、特に明記しない限り、重量パーセ

50

ントであり；部は、重量部である。液／液溶液に関する溶媒比、希釈比および濃度データは、各々、体積を基準とする。

【実施例】

【0214】

A. 実施例

略語および頭文字

【表1】

a q.	水溶液	
c a l c.	計算値	
D C I	直接化学イオン化 (MSで)	10
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
e q.	当量	
E S I	エレクトロスプレーイオン化 (MSで)	
E t	エチル	
h	時間	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	20
H R M S	高解像度質量分析法	
c o n c.	濃縮 (濃)	
L C / M S	液体クロマトグラフィー質量分析法	
L i H M D S	リチウムヘキサメチルジシラジド	
M e	メチル	
m i n	分	
M S	質量分析法	
N M R	核磁気共鳴分析法	
P d ₂ d b a ₃	トリ(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム	
P h	フェニル	30
R T	室温	
R _t	保持時間 (HPLCで)	
T H F	テトラヒドロフラン	
U V	紫外線分光法	
v / v	体積比 (溶液の)	
X P H O S	ジシクロヘキシル(2',4',6'—トリイソプロピルビフェニル —2—イル)ホスフィン	

【0215】

L C / M S 法 :

方法1 (L C - M S) :

装置: Waters ACQUITY SQD UPLC System; カラム: Waters Acuity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 × 1 mm; 移動相A: 水 1 L + 強度 99% ギ酸 0.25 mL、移動相B: アセトニトリル 1 L + 強度 99% ギ酸 0.25 mL; 勾配: 0.0 分 90% A 1.2 分 5% A 2.0 分 5% A; オープン: 50; 流速: 0.40 mL / 分; UV検出: 210 ~ 400 nm。

【0216】

方法2 (L C - M S) :

装置: Micromass Quattro Premier with Waters UPLC Acuity; カラム: Thermo Hypersil GOLD

40

50

1.9 μ 50 \times 1 mm ; 移動相 A : 水 1 L + 強度 50 % ギ酸 0.5 ml 、移動相 B : アセトニトリル 1 L + 強度 50 % ギ酸 0.5 ml ; 勾配 : 0.0 分 97 % A 0.5 分 97 % A 3.2 分 5 % A 4.0 分 5 % A ; オープン : 50 ；流速 : 0.3 ml / 分 ; UV 検出 : 210 nm。

【0217】

方法 3 (LC-MS) :

装置 : Waters ACQUITY SQD UPLC System ; カラム : Waters Acuity UPLC HSS T3 1.8 μ 30 \times 2 mm ; 移動相 A : 水 1 L + 強度 99 % ギ酸 0.25 ml 、移動相 B : アセトニトリル 1 L + 強度 99 % ギ酸 0.25 ml ; 勾配 : 0.0 分 90 % A 1.2 分 5 % A 2.0 分 5 % A ; オープン 10 : 50 ；流速 : 0.60 ml / 分 ; UV 検出 : 208 ~ 400 nm。

【0218】

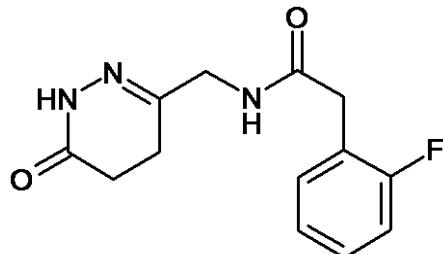
出発物質および中間体 :

【0219】

実施例 1 A

2 - (2 - フルオロフェニル) - N - [(6 - オキソ - 1,4,5,6 - テトラヒドロピリダジン - 3 - イル)メチル]アセトアミド

【化 34】



20

5 - アミノ - 4 - オキソペンタン酸メチル・塩酸塩 200.00 g (1.101 mol) をまずエタノール (3500 ml) に加え、ヒドラジン・水和物 64.28 ml (1.321 mol) を添加し、次いで、該混合物を還流下にて 45 分間加熱した。冷却後、トリエチルアミン (152 ml) を添加し、該混合物を蒸発乾固した。残留物に水 (500 ml) を添加し、該混合物を濃縮した。次いで、エタノール (500 ml) を添加し、該混合物を濃縮し、次いで、トルエン (500 ml) を 2 回添加し、毎回添加後に蒸発乾固した。残留物 (140 g) をアセトニトリル (500 ml) に溶解し、0 で、(2 - フルオロフェニル)アセチルクロリド (製造 : Journal of Organic Chemistry; 22; 1957; 879) 307.85 g (1.784 mol) およびトリエチルアミン 304.86 ml (2.202 mol) のアセトニトリル (1500 ml) 中溶液およびモレキュラーシーブにゆっくりと添加した。該混合物を 20 で 3 日間攪拌した。次いで、該混合物を濾過し、沈殿物を tert - ブチルメチルエーテルで洗浄し、次いで、乾燥させた。これにより、目的化合物 458 g (理論値の 90 %) を得た。

LC-MS (方法 1) : R_t = 0.57 分 ; MS (EIpos) : m/z = 264 [M + H]⁺。

【0220】

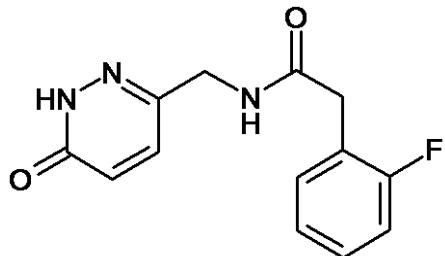
実施例 2 A

2 - (2 - フルオロフェニル) - N - [(6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル)メチル]アセトアミド

30

40

【化35】



実施例1Aで得られた化合物458g (1.740mol)をまず酢酸(2250ml)に加え、該混合物を50℃に加温した。この温度で激しく搅拌しながら、臭素98.16ml (1.914mol)を添加し、次いで、50℃で3時間搅拌し続けた。冷却後、反応混合物を濃縮乾固した。残留物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液(4800ml)と一緒に搅拌した。次いで、該混合物を濾過し、沈殿物を少量の水で洗浄した。濾液を酢酸エチルで2回抽出した。有機相を合わせ、乾燥させ、濃縮した。これにより、目的化合物117g (理論値の25%)を得た。

LC-MS(方法1) : $R_t = 0.56$ 分 ; MS(EIpos) : $m/z = 262$ [M+H]⁺。

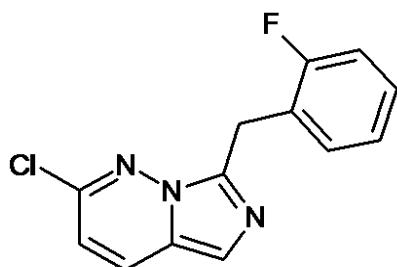
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 3.54 (s, 2H)、4.16 (d, 2H)、6.86 (d, 1H)、7.12 - 7.16 (m, 2H)、7.27 - 7.35 (m, 3H)、8.62 (t, 1H)、12.88 (s, 1H)。

【0221】

実施例3A

2-クロロ-7-(2-フルオロベンジル)イミダゾ[1,5-b]ピリダジン

【化36】



実施例2Aで得られた化合物65.00g (248.79mmol)をまずスルホラン(780ml)に加え、オキシ塩化リン185.52ml (1.990mol)を添加し、該混合物を100℃に3時間加熱した。次いで、過剰のオキシ塩化リンを高真空下で留去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液に添加した。該混合物を水で希釈し、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせ、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(移動相:ジクロロメタン/メタノール 20:1 5:1 (v/v))によって精製し、次いで、水で洗浄し、シリカゲルクロマトグラフィー(移動相:ジクロロメタン/メタノール 100:1 v/v)によって精製した。これにより、目的化合物23.6g (理論値の36%)を得た。

LC-MS(方法1) : $R_t = 1.00$ 分 ; MS(EIpos) : $m/z = 262$ [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 4.40 (s, 2H)、6.84 (d, 1H)、7.10 - 7.33 (m, 4H)、7.55 (s, 1H)、8.19 (d, 1H)。

【0222】

実施例4A

10

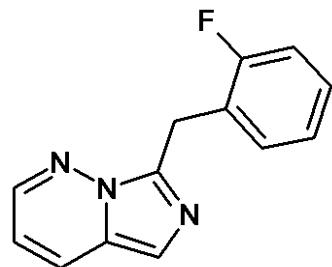
20

30

40

50

7 - (2 - フルオロベンジル)イミダゾ[1,5 - b]ピリダジン
【化37】



10

パラジウム炭素 (Pd 5%) 2.004 g をまずアルゴン下にて加え、次いで、酢酸エチル (750 ml) 中の実施例3Aで得られた化合物 20.04 g (76.58 mmol) を添加した。次いで、トリエチルアミン 21.348 ml (153.159 mmol) を添加し、反応混合物を標準的な水素圧下にて 20 で 16 時間水素添加した。次いで、上記と同量の触媒を添加し、反応混合物を標準的な水素圧下にて 20 でさらに一夜水素添加した。次いで、該混合物を Celite で濾過し、濾過ケーキをエタノールで洗浄し、濾液を濃縮し、高真空中で乾燥させた。これにより、目的化合物 22.79 g (理論値の約 100%、トリエチルアミン混入)を得た。

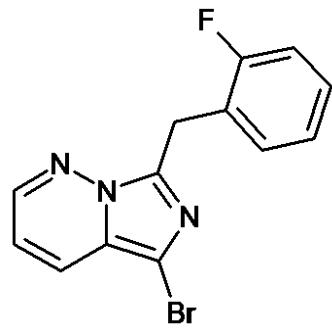
LC-MS (方法1) : $R_t = 0.77$ 分; MS (EIpos) : $m/z = 228$ [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 4.44 (s, 2H)、6.70 (dd, 1H)、7.08 - 7.31 (m, 4H)、7.45 (s, 1H)、8.09 (dd, 1H)、8.28 (dd, 1H)。

【0223】

実施例5A

5 - ブロモ - 7 - (2 - フルオロベンジル)イミダゾ[1,5 - b]ピリダジン
【化38】



30

実施例4Aで得られた化合物 22.46 g (98.837 mmol) をまずジクロロメタン (400 ml) に加え、N-ブロモスクシンイミド 17.591 g (98.837 mmol) を添加した。次いで、該混合物を 20 で 10 分間攪拌した。次いで、該反応混合物に水を添加し、相を分取し、有機相を水で洗浄した。水相をジクロロメタンで 2 回抽出し、合わせた有機相を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。これにより、目的化合物 22.78 g (理論値の 75%)を得た。

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.05$ 分; MS (EIpos) : $m/z = 306, 308$ [M+H、臭素パターン]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 4.45 (s, 2H)、6.81 (dd, 1H)、7.12 - 7.34 (m, 4H)、7.94 (dd, 1H)、8.28 (dd, 1H)。

【0224】

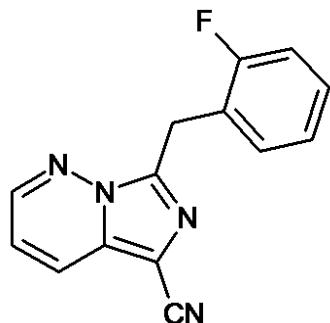
実施例6A

7 - (2 - フルオロベンジル)イミダゾ[1,5 - b]ピリダジン - 5 - カルボニトリル

40

50

【化39】



10

実施例5Aで得られた化合物1.00g(3.266mmol)をまず乾燥DMSO(25ml)に加え、シアノ化銅(I)1.170g(13.066mmol)を添加し、攪拌しながら、該混合物を170℃で3.5時間加熱した。該混合物をCelliteで濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで洗浄した。次いで、濾液を塩化アンモニウム飽和水溶液/アンモニア水(33%)の混合物(3:1、v/v)で4回抽出し、塩化ナトリウム飽和水溶液で1回洗浄した。相を分取し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を超音波浴中にてエタノールで処理し、次いで、水を添加した。生じた沈殿物を濾過し、エタノールで洗浄し、次いで、高真空中で乾燥させた。これにより、目的化合物586mg(理論値の71%)を得た。

LC-MS(方法1): $R_t = 0.95$ 分; MS(EIpos): $m/z = 253$ [M+H]⁺。 20

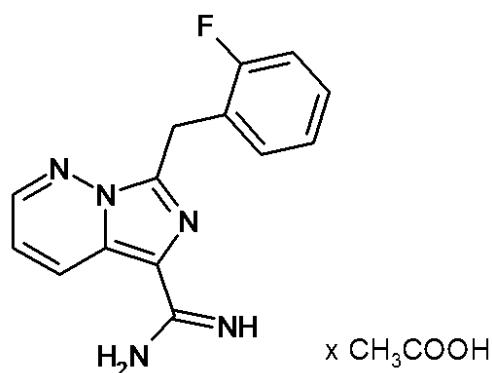
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 4.49(s, 2H)、7.13-7.35(m, 5H)、8.40(d, 1H)、8.61(d, 1H)。

【0225】

実施例7A

7-(2-フルオロベンジル)イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-5-カルボキシミドアミド・酢酸塩

【化40】



30

実施例6Aで製造された化合物584mg(2.315mmol)をメタノール(10ml)中のナトリウムメトキシド125mg(2.315mmol)に添加し、該混合物を20℃で16時間攪拌した。次いで、次いで、塩化アンモニウム148mg(2.778mmol)および酢酸(0.517ml)を添加し、該混合物を還流下にて8時間加熱した。次いで、反応混合物を濃縮乾固し、残留物を水に溶解し、酢酸エチルおよび1N水酸化ナトリウム水溶液を添加した。相を分取し、水相を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで、高真空中で乾燥させた。これにより、目的化合物543mg(理論値の71%)を得た。 40

LC-MS(方法1): $R_t = 0.63$ 分; MS(EIpos): $m/z = 270$ [M+H]⁺。

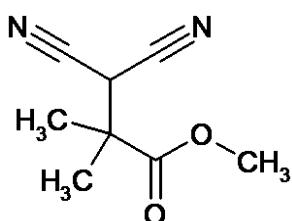
【0226】

実施例8A

50

3,3-ジシアノ-2,2-ジメチルプロパン酸メチル

【化41】



THF (91 ml) 中にて、マロノニトリル 3 g (45.411 mmol) を水素化ナトリウム (鉛油中 60%) 1.816 g (45.411 mmol) にゆっくりと添加した。次いで、2-ブロモ-2-メチルプロパン酸メチル 5.876 ml (45.411 mmol) を添加し、該混合物を 20 ℃ で 16 時間攪拌した。次いで、さらに 2-ブロモ-2-メチルプロパン酸メチル 5.876 ml (45.411 mmol) を添加し、該混合物を 50 ℃ で 16 時間加熱した。次いで、さらに 2-ブロモ-2-メチルプロパン酸メチル 1.762 ml (13.623 mmol) を添加し、該混合物を 50 ℃ にさらに 4 時間加熱した。次いで、重炭酸ナトリウム飽和水溶液を添加し、反応混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。これにより、粗製生成物 8.9 g を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (シクロヘキサン - 酢酸エチル 4 : 1) によって精製した。

収量: 6.47 g (理論値の 85%)

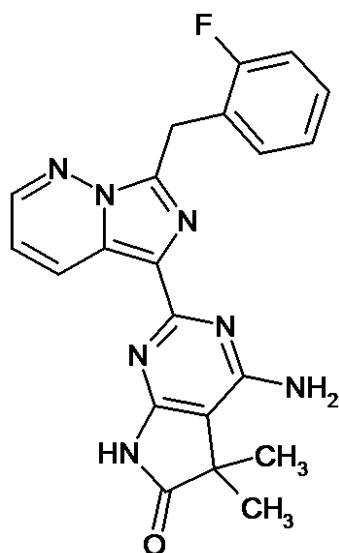
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.40 (s, 6 H)、3.74 (s, 3 H)、5.27 (s, 1 H)。

【0227】

実施例 9 A

4-アミノ-2-[7-(2-フルオロベンジル)イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-5-イル]-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン

【化42】



実施例 7 A の化合物 543 mg (1.649 mmol) をまず tert-ブタノール (30 ml) に加え、カリウム tert-ブトキシド 222 mg (1.979 mmol) を添加した。次いで、tert-ブタノール (20 ml) 中の実施例 8 A の化合物 301 mg (1.979 mmol) を滴下し、該混合物を還流下にて 2 時間加熱した。冷却後、水を添加し、該混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を濃縮し、残留物に少量の酢酸エチルおよび数滴のエタノールを添加した。次いで、ジエチルエーテルを添加した。沈殿物が生じた。この沈殿物を濾過した。高真空中で乾燥させて、目的化合物 290 mg (理論値

10

20

30

40

50

の 43%を得た。

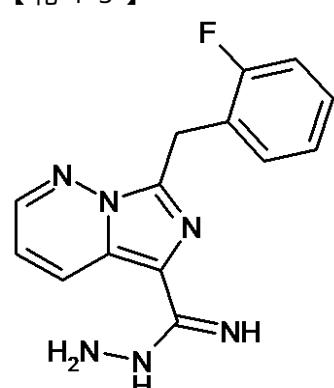
L C - M S (方法1) : $R_t = 0.85$ 分 ; M S (E I p o s) : $m/z = 404$ [M + H]⁺。

¹H N M R (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.32 (s, 6H)、4.49 (s, 2H)、6.66 (s br, 2H)、6.95 (dd, 1H)、7.12 - 7.22 (m, 2H)、7.24 - 7.33 (m, 2H)、8.41 (dd, 1H)、8.98 (dd, 1H)、10.86 (s br, 1H)。

【0228】

実施例10A

7-(2-フルオロベンジル)イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-5-カルボキシミド
ヒドラジド
【化43】



10

20

実施例7Aの化合物1.600 g (4.858 mmol)をエタノール40mlに溶解し、トリエチルアミン1.966 g (19.433 mmol)およびヒドラジン・水和物(強度80%水溶液)304 mg (4.858 mmol)を0で添加した。該混合物を室温で一夜攪拌し、次いで、濃縮した。残留物を、さらなる精製を行わずに次工程に使用した。これにより、標記化合物1.63 g (理論値の73%、純度62%)を得た。

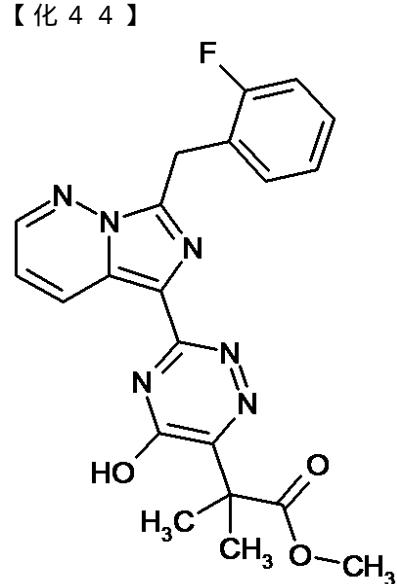
L C - M S (方法2) : $R_t = 1.43$ 分 ; M S (E S I p o s) : $m/z = 285$ (M + H)⁺

30

【0229】

実施例11A

2-{3-[7-(2-フルオロベンジル)イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-5-イル]-5-ヒドロキシ-1,2,4-トリアジン-6-イル}-2-メチルプロパン酸メチル
【化44】



40

50

2,2-ジメチル-3-オキソブタン二酸ジメチル (J. Am. Chem. Soc. 124(14), 3680-3691; 2002に記載されている) 1.010 g (5.366 mmol) をまずエタノール30 mlに加え、加熱還流した。実施例10Aで得られた化合物1.630 g (約3.577 mmol) をエタノール30 ml中懸濁液としてゆっくりと滴下した。該混合物を還流下にて一夜加熱した。濃縮後、残留物を、さらなる精製を行わずに次工程に使用した。これにより、標記化合物2.00 g (理論値の40%、純度30%)を得た。

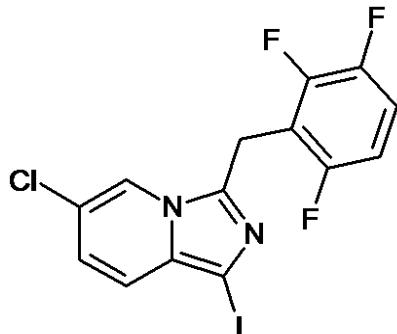
L C - M S (方法1) : $R_t = 1.01$ 分 ; M S (E S I p o s) : $m/z = 423$ ($M + H$)⁺

【0230】

実施例12A

6-クロロ-1-ヨード-3-(2,3,6-トリフルオロベンジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン

【化45】



10

20

標記化合物を、WO 2010/065275の実施例58(第46頁～第48頁)に記載の方法と同様に製造した。

L C - M S (方法1) : $R_t = 1.24$ 分 ; M S (E S I p o s) : $m/z = 423$ ($M + H$)⁺

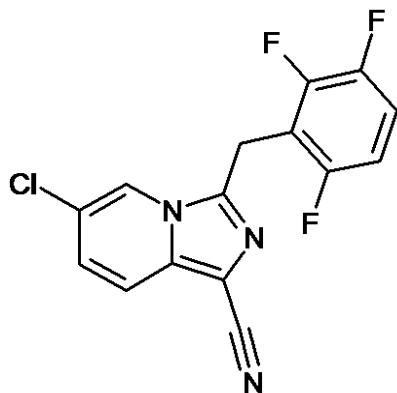
【0231】

実施例13A

6-クロロ-3-(2,3,6-トリフルオロベンジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルボニトリル

30

【化46】



40

実施例12Aの化合物10.00 g (23.664 mmol) およびシアン化銅(I)2.331 g (26.031 mmol) をDMSO中にて150℃で5時間攪拌した。該混合物をCelliteで濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄し、次いで、濾液を塩化アンモニウム飽和水溶液および濃アンモニア水(33%)の3:1混合物で4回抽出した。次いで、該混合物を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、相を分取し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を高真空中で一夜乾燥させた。これにより、標記化合物7.30 g (理論値の95%)を得た。

L C - M S (方法3) : $R_t = 1.09$ 分 ; M S (E S I p o s) : $m/z = 322$ (M

50

$+ \text{H}^+$

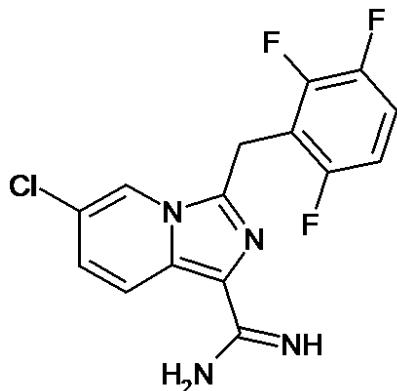
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 4.56 (s, 2H)、7.18 - 7.24 (m, 1H)、7.36 (d, 1H)、7.48 - 7.57 (m, 1H)、7.87 (d, 1H)、9.00 (s, 1H)。

【0232】

実施例14A

6-クロロ-3-(2,3,6-トリフルオロベンジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルボキシミドアミド

【化47】



10

実施例13Aの化合物3.98g (12.372mmol)をWO2010/065275の実施例58の工程H(第49頁)に記載の方法と同様に反応させた。これにより、標記化合物3.54g(理論値の84%)を得た。

LC-MS(方法1) : $R_t = 0.66$ 分; MS(ESIpos) : $m/z = 339$ ($\text{M} + \text{H}^+$)

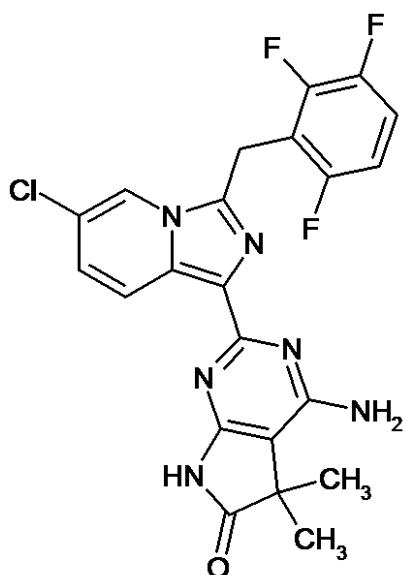
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 4.61 (s, 2H)、7.18 - 7.24 (m, 1H)、7.47 - 7.57 (m, 2H)、8.08 (d, 1H)、8.79 (br d, 3H)、9.03 (s, 1H)。

【0233】

実施例15A

4-アミノ-2-[6-クロロ-3-(2,3,6-トリフルオロベンジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル]-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン

【化48】



30

当該化合物は、WO2010/065275の実施例59(第52頁)に記載されてい

40

50

る。これにより、実施例 14 A の化合物 500 mg から標記化合物 607 mg (理論値の 86%) を得た。

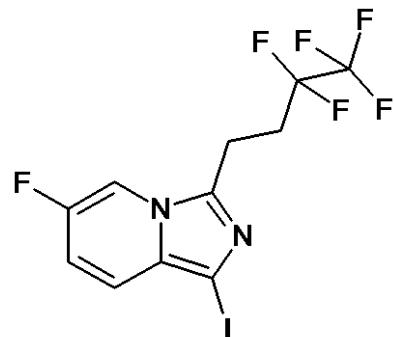
L C - M S (方法 2) : $R_t = 1.95$ 分 ; M S (E S I p o s) : $m/z = 473$ ($M + H$)⁺

【0234】

実施例 16 A

6 - フルオロ - 1 - ヨード - 3 - (3,3,4,4,4 - ペンタフルオロブチル)イミダゾ[1,5 - a]ピリジン

【化 49】



10

標記化合物を実施例 12 A の方法と同様に製造した。

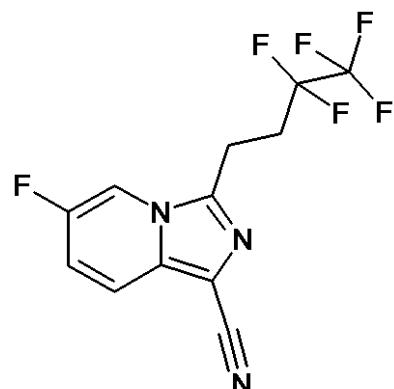
L C - M S (方法 3) : $R_t = 1.24$ 分 ; M S (E S I p o s) : $m/z = 409$ ($M + H$)⁺

【0235】

実施例 17 A

6 - フルオロ - 3 - (3,3,4,4,4 - ペンタフルオロブチル)イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1 - カルボニトリル

【化 50】



30

実施例 16 A の化合物 10.00 g (24.505 mmol) を実施例 13 A の方法と同様に反応させた。標記化合物 6.98 g を得た (理論値の 92%)。

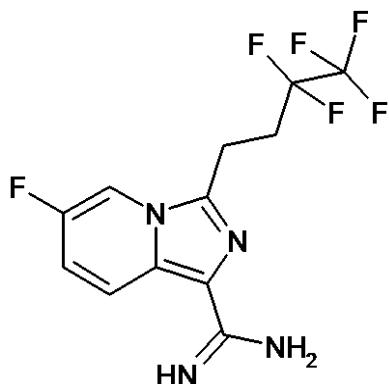
L C - M S (方法 3) : $R_t = 1.07$ 分 ; M S (E S I p o s) : $m/z = 308$ ($M + H$)⁺

【0236】

実施例 18 A

6 - フルオロ - 3 - (3,3,4,4,4 - ペンタフルオロブチル)イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1 - カルボキシimidamide

【化51】



10

実施例17Aの化合物3.810g(12.402mmol)を実施例14Aの方法と同様に反応させた。標記化合物2.95gを得た(理論値の73%)。

LC-MS(方法1): $R_t = 0.64$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 325$ ($M + H$)⁺

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 2.83 - 2.97 (m, 2H)、水のシグナル下と推測される2H、7.53 - 7.58 (m, 1H)、8.16 (dd, 1H)、8.85 (s br, 3H)、8.92 (dd, 1H)。

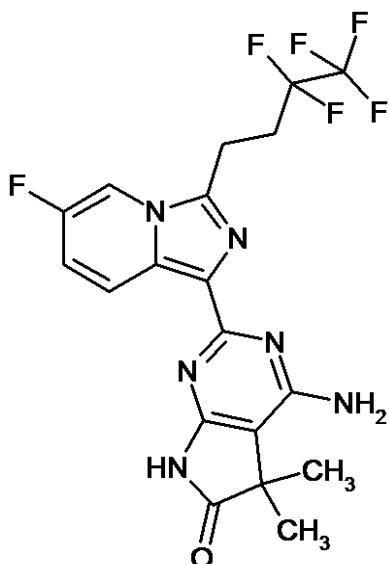
【0237】

20

実施例19A

4-アミノ-2-[6-フルオロ-3-(3,3,4,4,4-ペンタフルオロブチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル]-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン

【化52】



30

当該化合物は、WO2010/065275の実施例109(第64頁)に記載されている。実施例15Aの方法と同様に製造した。

LC-MS(方法2): $R_t = 1.92$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 459$ ($M + H$)⁺

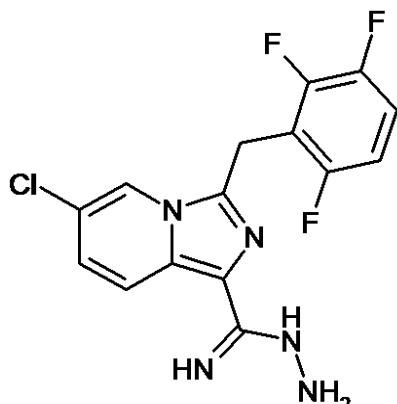
【0238】

40

実施例20A

6-クロロ-3-(2,3,6-トリフルオロベンジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルボキシミドヒドラジド

【化53】



10

実施例14Aで得た化合物1.700g(5.019mmol)をエタノール35mlに溶解し、トリエチルアミン2.031g(20.075mmol)およびヒドラジン・水和物(強度80%水溶液)0.314g(5.019mmol)を0で添加した。該混合物を室温で一夜攪拌し、次いで、ロータリーエバポレーターで濃縮した。これにより、粗製化合物(2.08g、理論値の86%、純度73%)を得、これを直接さらに反応させた。

L C - M S (方法3) : $R_t = 0.65$ 分 ; M S (E S I p o s) : $m/z = 354$ (M + H)⁺

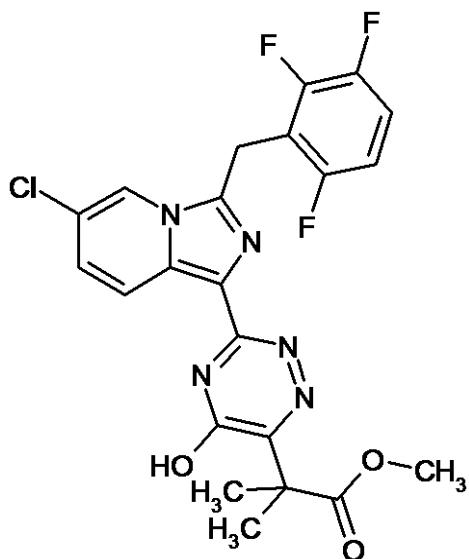
20

【0239】

実施例21A

2-[3-[6-[2,3,6-トリフルオロベンジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル]-5-ヒドロキシ-1,2,4-トリアジン-6-イル]-2-メチルプロパン酸メチル

【化54】



30

エタノール30ml中の2,2-ジメチル-3-オキソブタン二酸ジメチル(J. Am. Chem. Soc. 124(14), 3680-3691; 2002に記載されている)1.222g(6.492mmol)を加熱還流した。次いで、実施例20Aで得た粗製物質(約4.328mmol)をエタノール20mlに溶解し、滴下した。該混合物を還流下にて一夜加熱した。冷却後、固体を吸引濾過し、エタノールで洗浄し、濾液を濃縮した。攪拌しながら、残留物をジエチルエーテルで30分間処理し、生じた沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した。この固体を高真空中で一夜乾燥させた。これにより、標記化合物1.67g(理論値の55%、純度71%)を得た。

L C - M S (方法1) : $R_t = 1.07$ 分 ; M S (E S I p o s) : $m/z = 492$ (M + H)⁺

40

50

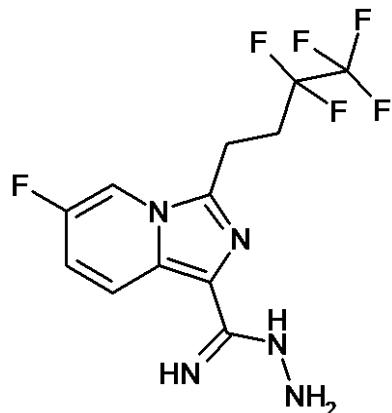
$+ \text{H}^+$

【0240】

実施例22A

6 - フルオロ - 3 - (3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ペンタフルオロブチル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - カルボキシイミドヒドラジド

【化55】



10

実施例18Aで得た化合物1.400g (4.318mmol)をエタノール30mlに溶解し、トリエチルアミン1.748g (17.272mmol)およびヒドラジン・水和物(強度80%水溶液)0.270g (4.318mmol)を0で添加した。該混合物を室温で一夜攪拌し、次いで、ロータリーエバポレーターで濃縮した。これにより、粗製化合物(1.70g、理論値の86%、純度74%)を得、これを直接さらに反応させた。

20

L C - M S (方法3) : $R_t = 0.65$ 分 ; M S (ESIpos) : $m/z = 340$ ($M + \text{H}^+$)

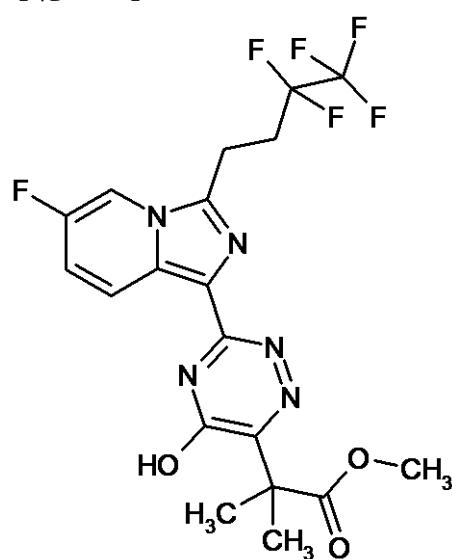
【0241】

実施例23A

2 - { 3 - [6 - フルオロ - 3 - (3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ペンタフルオロブチル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル } - 2 - メチルプロパン酸メチル

30

【化56】



40

エタノール20ml中の2,2-ジメチル-3-オキソブタン二酸ジメチル (J. Am. Chem. Soc. 124(14), 3680-3691; 2002に記載) 1.047g (5.562mmol)を加熱還流した。次いで、実施例22Aで得た粗製物質(約3.708mmol)をエタノール20mlに懸濁し、滴下した。該混合物を還流下にて一夜加熱し、冷却後、濃縮した。攪

50

拌しながら、残留物をジエチルエーテルで30分間処理し、生じた沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した。この固体を高真空中で一夜乾燥させた。これにより、標記化合物1.49g（理論値の54%、純度64%）を得た。

L C - M S (方法3) : $R_t = 1.10$ 分 ; M S (E S I p o s) : $m/z = 478$ ($M + H$)⁺

【0242】

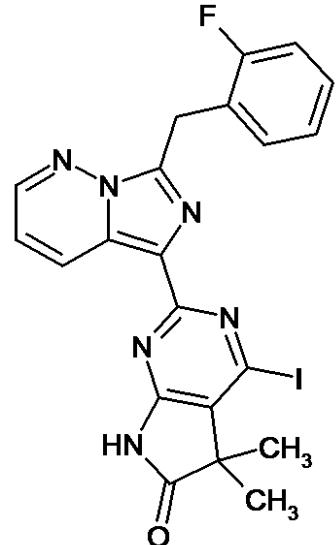
実施例

【0243】

実施例1

2-[7-[2-(2-フルオロベンジル)イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-5-イル]-4-ヨード-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン

【化57】



10

20

実施例9Aの化合物215mg（0.535mmol）をまず亜硝酸イソペンチル（1.548ml）およびジヨードメタン（4.045ml）に加え、該混合物を85℃に3時間加熱した。冷却後、反応混合物を濃縮し、残留物をHPLC（アセトニトリル：水（+0.05%ギ酸）勾配液）によって精製した。これにより、を得た目的化合物79mg（理論値の28%）および実施例2の化合物（20mg）を得た。

L C - M S (方法1) : $R_t = 1.11$ 分 ; M S (E I p o s) : $m/z = 515$ [$M + H$]⁺。

¹H N M R (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.40 (s, 6H)、4.52 (s, 2H)、6.95 (dd, 1H)、7.12 - 7.33 (m, 5H)、8.51 (dd, 1H)、8.72 (dd, 1H)、11.64 (s br, 1H)。

【0244】

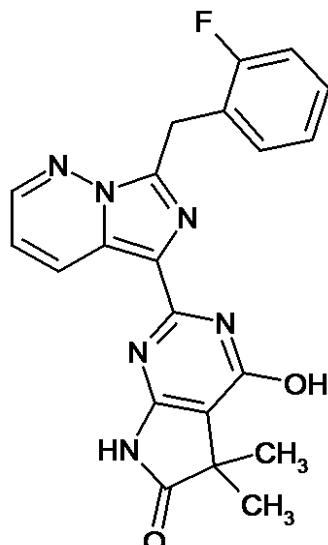
実施例2

2-[7-[2-(2-フルオロベンジル)イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-5-イル]-4-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン

30

40

【化58】



10

実施例9Aの化合物215mg(0.535mmol)をまず亜硝酸イソペンチル(1.548ml)およびジヨードメタン(4.045ml)に加え、該混合物を85℃に3時間加熱した。冷却後、反応混合物を濃縮し、残留物をHPLC(アセトニトリル：水(+0.05%ギ酸)勾配液)によって精製した。これにより、目的化合物20mg(理論値の9%)および実施例1の化合物79mgを得た。

LC-MS(方法1) : $R_t = 0.90$ 分 ; MS(EIpos) : $m/z = 405$ [M+H]⁺。

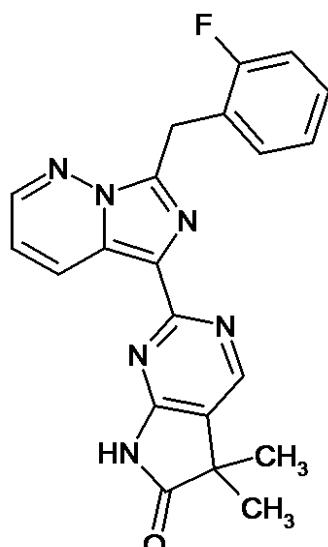
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.31(s, 6H)、4.55(s, 2H)、7.12(t, 1H)、7.18-7.23(m, 2H)、7.30-7.36(m, 2H)、8.58(dd, 1H)、8.63(d, 1H)、10.95(sbr, 1H)、11.52(sbr, 1H)。

【0245】

実施例3

2-[7-(2-フルオロベンジル)イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-5-イル]-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン

【化59】



40

パラジウム活性炭(Pd 10%)32mgをジメチルホルムアミド(10ml)中の実施例1の化合物75mg(0.146mmol)に添加し、該混合物を標準的な水素圧下にて20℃で4時間水素添加した。Celliteで濾過した後、生成物をHPLC(アセ

50

トニトリル：水（+0.05%ギ酸）勾配液）によって精製した。これにより、目的化合物30mg（理論値の53%）を得た。

L C - M S（方法1）：R_t = 0.86分；M S（E I p o s）：m/z = 389 [M + H]⁺。

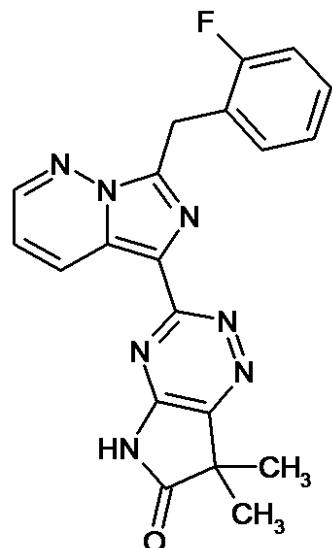
¹H N M R（400MHz, DMSO-d₆）：[ppm] = 1.35 (s, 6H)、4.51 (s, 2H)、7.04 (dd, 1H)、7.12 - 7.23 (m, 2H)、7.28 - 7.35 (m, 2H)、8.46 (dd, 1H)、8.51 (s, 1H)、8.88 (dd, 1H)、11.45 (s br, 1H)。

【0246】

実施例4

3-[7-(2-フルオロベンジル)イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-5-イル]-7,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアジン-6-オ

【化60】



塩化ホスホリル4.991mlを実施例12Aで得た化合物1.00g（0.733mmol）に加え、該混合物を室温で一夜攪拌した。該反応混合物をアセトニトリル4.8ml添加し、氷冷しながら、濃アンモニア水溶液（強度33%）30.29mlに滴下した。該混合物を室温で3日間攪拌した。次いで、該混合物を濃縮乾固した。残留物をエタノールでトリチュレートし、吸引濾過し、エタノールで洗浄した。次いで、濾液を濃縮乾固した。残留物を水および酢酸エチルに溶解し、相を分取した。有機相を水で4回洗浄し、次いで、塩化ナトリウム飽和水溶液で1回洗浄し、次いで、濃縮した。次いで、残留物をHPLC（アセトニトリル：水（+0.05%ギ酸）勾配液）によって精製した。これにより、目的化合物153mg（理論値の51%）を得た。

L C - M S（方法3）：R_t = 0.90分；M S（E I p o s）：m/z = 390 [M + H]⁺。

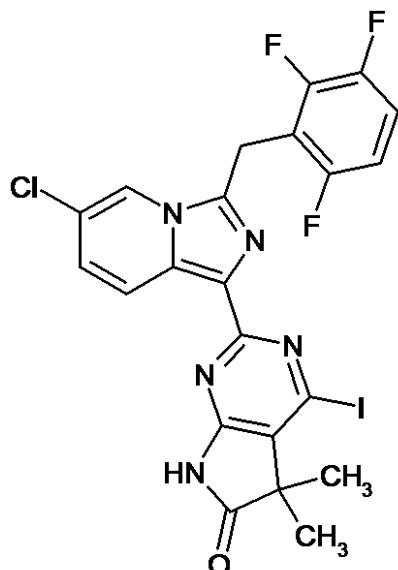
¹H N M R（400MHz, DMSO-d₆）：[ppm] = 1.43 (s, 6H)、4.54 (s, 2H)、7.09 - 7.23 (m, 3H)、7.26 - 7.35 (m, 2H)、8.52 (dd, 1H)、8.78 (dd, 1H)、12.04 (s br, 1H)。

【0247】

実施例5

2-[6-クロロ-3-(2,3,6-トリフルオロベンジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル]-4-ヨード-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オ

【化 6 1】



10

実施例 15 A の化合物 556 mg (1.176 mmol) をまず 1,2-ジメトキシエタン (14 ml) に加え、ヨウ化セシウム 305 mg (1.176 mmol)、ヨウ素 149 mg (0.588 mmol) およびヨウ化銅(I) 67 mg (0.353 mmol) を室温で添加した。次いで、亜硝酸イソペンチル (0.933 ml) を添加し、該混合物を 60

20

で一夜加熱した。翌日、さらにヨウ化セシウム 305 mg (1.176 mmol)、ヨウ素 149 mg (0.588 mmol)、ヨウ化銅(I) 67 mg (0.353 mmol) および亜硝酸イソペンチル (0.933 ml) を添加し、該混合物を 60 で 3 日間加熱した。冷却後、該混合物を、より少量のバッヂ (実施例 15 A の化合物 50 mg で開始) と合わせた。該混合物を酢酸エチルおよびチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液で抽出し、相を分取した。有機相をチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液でさらに 2 回抽出した。次いで、有機相を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、残留物を HPLC (アセトニトリル：水 (+ 0.05% ギ酸) 匀配液) によって精製した。

これにより、標記化合物 236 mg (理論値の 31%) を得た。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.28$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 584$ ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.37 (s, 6 H)、4.57 (s, 2 H)、7.19 - 7.25 (m, 1 H)、7.30 (dd, 1 H)、7.48 - 7.56 (m, 1 H)、8.43 (d, 1 H)、8.87 (s, 1 H)、11.58 (s, 1 H)。

【0248】

標記化合物に加えて、2-[6-クロロ-3-(2,3,6-トリフルオロベンジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル]-4-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6 H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン (実施例 6) 27 mg (理論値の 5%、純度 90%) も得た。

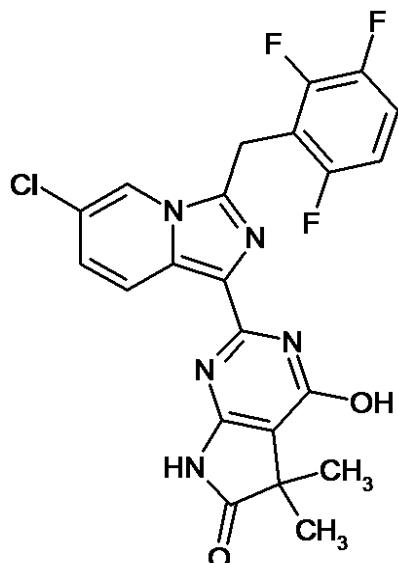
40

【0249】

実施例 6

2-[6-クロロ-3-(2,3,6-トリフルオロベンジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル]-4-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6 H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン

【化62】



10

実施例5において副生成物として得た。収量：27mg（理論値の5%、純度90%）

。

L C - M S (方法1) : $R_t = 0.97$ 分 ; M S (E S I p o s) : $m/z = 474$ (M + H)⁺

20

¹H N M R (400MHz, D M S O - d₆) : [ppm] = 1.28 (s, 6H)、4.59 (s, 2H)、7.18 - 7.20 (m, 1H)、7.41 (d, 1H)、7.48 - 7.55 (m, 1H)、8.31 (d, 1H)、8.95 (s, 1H)、10.93 (s, 1H)、11.04 (s, 1H)。

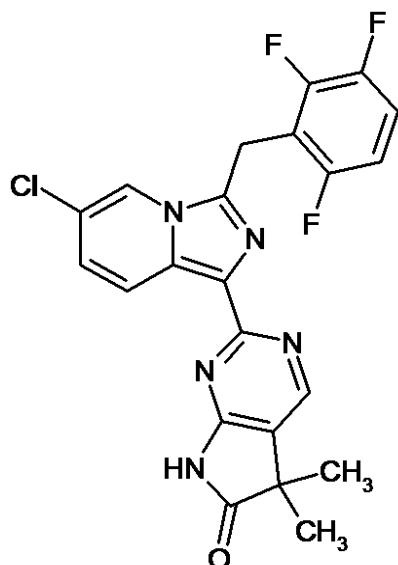
【0250】

実施例7

2-[6-クロロ-3-(2,3,6-トリフルオロベンジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル]-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン

【化63】

30



40

D M F (9ml)に溶解した実施例5の化合物100mg (0.171mmol)をD M F (1ml)中のパラジウム炭素 (Pd 10%) 41.1mgに添加し、該混合物を標準的な水素圧下にて一夜水素添加した。次いで、該混合物をCeliteで濾過し、濾過ケーキをD M Fで洗浄し、濾液を濃縮乾固した。残留物をH P L C (アセトニトリル：水 (+0.05% ギ酸) 勾配液) によって精製した。これにより、標記化合物27mg (理

50

論値の 3.4 %、純度 9.6 %)を得た。

L C - M S (方法 2) : $R_t = 2.17$ 分; M S (E S I p o s) : $m/z = 458$ ($M + H$)⁺

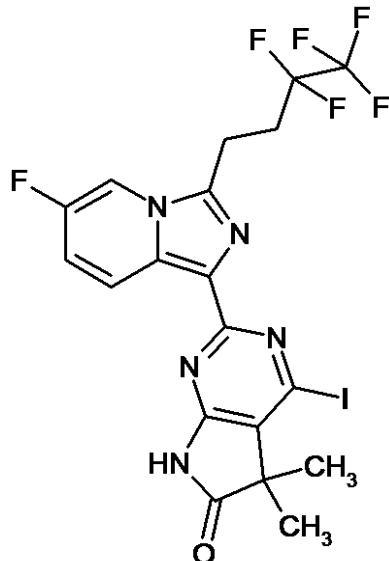
¹H N M R (400 MHz, D M S O - d₆) : [ppm] = 1.33 (s, 6 H)、4.56 (s, 2 H)、7.17 - 7.25 (m, 2 H)、7.48 - 7.56 (m, 1 H)、8.46 (s, 1 H)、8.51 (d d, 1 H)、8.83 (s, 1 H)、11.38 (s, 1 H)。

【0251】

実施例 8

2 - [6 - フルオロ - 3 - (3,3,4,4,4 - ペンタフルオロブチル)イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1 - イル] - 4 - ヨード - 5,5 - ジメチル - 5,7 - ジヒドロ - 6 H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 6 - オン

【化 64】



10

20

実施例 19 A の化合物 5.85 mg (1.276 mmol) を実施例 5 の方法と同様に反応させた。分取 H P L C (アセトニトリル : 水 (+ 0.05 % ギ酸) 勾配液) によって精製した後、これにより、標記化合物 2.09 mg (理論値の 28 %) を得た。

30

L C - M S (方法 1) : $R_t = 1.22$ 分; M S (E S I p o s) : $m/z = 570$ ($M + H$)⁺

¹H N M R (400 MHz, D M S O - d₆) : [ppm] = 1.40 (s, 6 H)、2.80 - 2.96 (m, 2 H)、水のシグナル下と推測される 2 H、7.34 (t, 1 H)、8.46 (d d, 1 H)、8.73 (d, 1 H)、11.62 (s, 1 H)。

【0252】

標記化合物に加えて、2 - [6 - フルオロ - 3 - (3,3,4,4,4 - ペンタフルオロブチル)イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1 - イル] - 4 - ヒドロキシ - 5,5 - ジメチル - 5,7 - ジヒドロ - 6 H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 6 - オン (実施例 9) 8.9 mg (理論値の 15 %、純度 87 %) も得た。

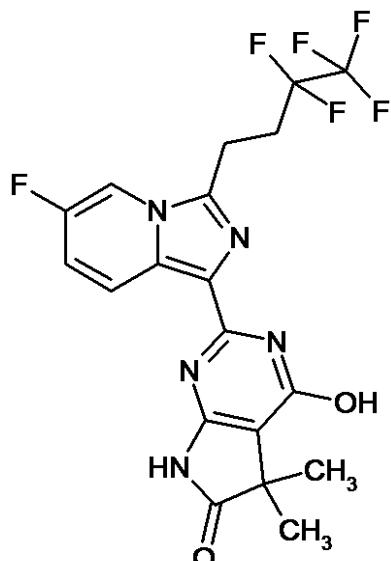
40

【0253】

実施例 9

2 - [6 - フルオロ - 3 - (3,3,4,4,4 - ペンタフルオロブチル)イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1 - イル] - 4 - ヒドロキシ - 5,5 - ジメチル - 5,7 - ジヒドロ - 6 H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 6 - オン

【化 6 5】



10

実施例 8 において副生成物として得た。収量 : 8.9 mg (理論値の 15%、純度 87%)。

L C - M S (方法 1) : $R_t = 0.96$ 分 ; M S (E S I p o s) : $m/z = 460$ (M + H)⁺

20

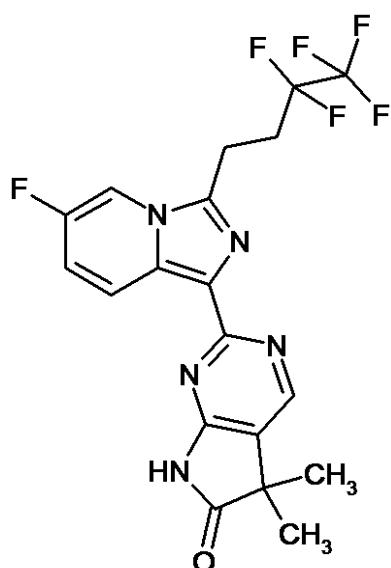
¹H N M R (400 MHz, D M S O - d₆) : [ppm] = 1.31 (s, 6 H)、2.88 - 3.07 (m, 2 H)、水のシグナル下と推測される 2 H、7.45 (t, 1 H)、8.32 (dd, 1 H)、8.81 (d, 1 H)、10.91 (s, 1 H)、11.56 (s, 1 H)。

【0254】

実施例 10

2 - [6 - フルオロ - 3 - (3,3,4,4,4 - ペンタフルオロブチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン - 1 - イル] - 5,5 - ジメチル - 5,7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 6 - オン

【化 6 6】



30

40

実施例 8 の化合物 100 mg (0.176 mmol) を実施例 7 の方法と同様に水素添加した。これにより、標記化合物 24 mg (理論値の 30%) を得た。

L C - M S (方法 3) : $R_t = 0.95$ 分 ; M S (E S I p o s) : $m/z = 444$ (M + H)⁺

¹H N M R (400 MHz, D M S O - d₆) : [ppm] = 1.36 (s, 6 H)、

50

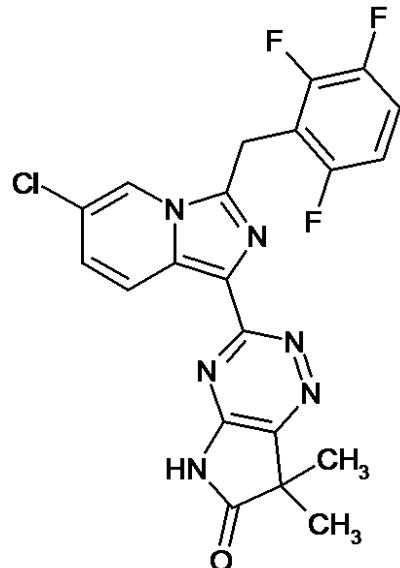
2.84 - 2.95 (m, 2H)、水のシグナル下と推測される2H、7.20 - 7.25 (m, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.55 (dd, 1H)、8.68 (dd, 1H)、11.43 (s, 1H)。

【0255】

実施例11

3-[6-クロロ-3-(2,3,6-トリフルオロベンジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル]-7,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアジン-6-オン

【化67】



10

20

塩化ホスホリル16m1を実施例21Aで得た化合物1.665g(約2.407mmol、純度71%)に添加し、該混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物をアセトニトリル160m1に溶解し、氷冷しながら、アンモニア水溶液(強度33%)100m1中に攪拌した。該混合物を室温で3日間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮した。残留物を水およびエタノールに溶解し、室温で1時間攪拌した。生じた沈殿物を吸引濾過し、水および少量のエタノールで洗浄した。高真空中で乾燥させた後、これにより、標記化合物89.9mg(理論値の63%、純度78%)を得た。この生成物700mgをHPLC(アセトニトリル:水(+0.05%ギ酸)勾配液)によって精製した。これにより、標記化合物212mg(理論値の19%)を得た。

30

LC-MS(方法3): $R_t = 1.03$ 分; MS(EIpos): $m/z = 459$ [M+H]⁺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.40 (s, 6H)、4.58 (s, 2H)、7.20 - 7.29 (m, 2H)、7.48 - 7.56 (m, 1H)、8.47 (d, 1H)、8.88 (s, 1H)、11.96 (br s, 1H)。

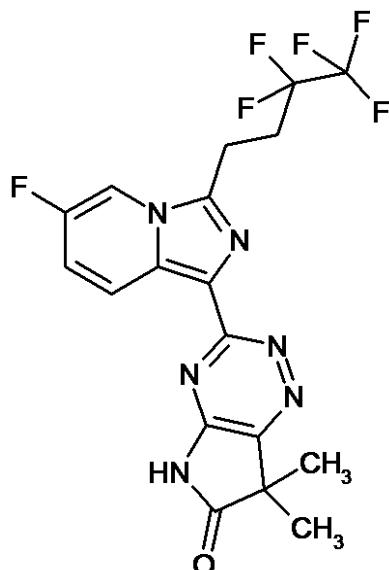
【0256】

実施例12

40

3-[6-フルオロ-3-(3,3,4,4,4-ペンタフルオロブチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル]-7,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアジン-6-オン

【化68】



10

塩化ホスホリル 1.3 m l を実施例 2.3 A で得た化合物 1.490 g (約 2.026 mm o 1 、純度 65 %) に添加し、該混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物をアセトニトリル 1.30 m l に溶解し、氷冷しながら、濃アンモニア水溶液 (強度 33 %) 8.5 m l 中に攪拌した。該混合物を室温で 3 日間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮した。残留物を水およびエタノールに溶解し、室温で 1 時間攪拌した。生じた沈殿物を吸引濾過し、水および少量のエタノールで洗浄した。高真空下で乾燥させた後、これにより、標記化合物 8.39 mg (理論値の 62 % 、純度 67 %) を得た。この生成物 2.00 mg を HPLC (アセトニトリル : 水 (+ 0.05 % ギ酸) 勾配液) によって精製した。これにより、標記化合物 7.1 mg (理論値の 7 %) を得た。

20

LC - MS (方法 1) : $R_t = 0.95$ 分 ; MS (EI pos) : $m/z = 445 [M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 1.43 (s , 6 H) 、 2.83 - 2.96 (m , 2 H) 、 水のシグナル下と推測される 2 H 、 7.29 - 7.34 (m , 1 H) 、 8.51 (dd , 1 H) 、 8.74 (dd , 1 H) 、 12.01 (br s , 1 H) 。

30

【0257】

B . 薬理効果の評価

本発明の化合物の薬理効果は、以下のアッセイにより明らかにされ得る :

【0258】

B - 1 . インビトロでの血管弛緩効果

ウサギを首への強打により気絶させ、失血させた。大動脈を取り出し、付着する組織を取り除き、幅 1.5 mm の輪に切り分ける。この輪を個別に 37 の Krebs-Henseleit 液が入っている 5 m l オーガンバス中にて初張力下に置く (この Krebs-Henseleit 液は、カルボジエンでガス処理されており、以下の組成 (それぞれ mM) を有する : 塩化ナトリウム : 119 ; 塩化カリウム : 4.8 ; 塩化カルシウム・二水和物 : 1 ; 硫酸マグネシウム・七水和物 : 1.4 ; リン酸二水素カリウム : 1.2 ; 重炭酸ナトリウム : 2.5 ; グルコース : 10) 。 Statham U C 2 セルを用いて収縮力を測定し、A / D 変換器 (DAS - 1802 HC, Keithley Instruments, Munich) を用いて増幅およびデジタル化し、並行してリニアレコーダーで記録する。収縮を得るために、該オーガンバスにフェニルエフリンを、濃度を増加させながら累積的に加えた。幾つかの対照サイクル後に、調査する物質を、ケースごとに投薬量を増加させながらそれぞの更なる試行において加え、達成された収縮の高さを、直前の試行で達成された収縮の高さと比較する。これを用いて、対照値の大きさを 50 % 下げるのに必要な濃度 (IC₅₀ 値) を算出する。この標準投与量は 5 μ l であり、該オーガンバス溶液中の DMSO 含有率は 0.1 % に相当する。

40

50

【0259】

本発明の化合物の代表的な IC_{50} 値を下記の表（表1）に示す：

【表2】

表1：

実施例番号	IC_{50} [nM]
3	72
4	42
11	30
12	276

10

【0260】

B-2. 組換えグアニル酸シクラーゼレポーター細胞株に対する効果

F. Wunder et al., Anal. Biochem. 339, 104-112 (2005) に記載されるように、組換えグアニル酸シクラーゼレポーター細胞株を用いて本発明の化合物の細胞活性を決定する。

【0261】

本発明の化合物の代表的な値（MEC = 最小有効濃度）を下記の表（表2）に示す：

【表3】

表2：

実施例番号	MEC[μ M]
1	0.1
3	0.03
4	0.03
7	0.01
11	0.03
12	1.0

20

【0262】

B-3. 有意識自然発症高血圧ラットにおける血圧のラジオテレメトリー測定

30

DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, USA から商業的に入手可能なテレメトリー・システムを、下記の有意識ラットにおける血圧測定に用いた。

このシステムは、3つの主たる部品から成る：

- 植込み型送信機（Physiotel（登録商標）テレメトリー送信機）
- 受信機（Physiotel（登録商標）受信機）、マルチプレクサ（DSI Data Exchange Matrix）を介して下記コンピュータに連結される
- データ収集コンピューター。

【0263】

このテレメトリー・システムは、通常の生息環境での有意識動物の血圧、心拍数および体動を連続的に記録することを可能にする。

40

【0264】

動物材料

この調査は、体重 > 200 g の成体雌性自然発症高血圧ラット（SHR Okamoto）で実施する。SHR/NCr1は、Okamoto Kyoto School of Medicine により、1963年に、非常に血圧の高い雄性Wistar京都ラットと、僅かに血圧の高い雌性ラットの交雑種であり、F13で米国立衛生研究所に譲渡された。

送信機を埋め込んだ後、実験動物を個別にType 3 Macrolonケージで飼育する。それらは、標準的な食餌と水に自由に接近できる。

実験室の昼夜リズムを、午前6:00および午後7:00に、室内照明により変更する。

50

【0265】

送信機の埋め込み

最初の試験使用の少なくとも14日前に、無菌条件下で、使用するテレメトリー送信機TA11PA-C40を外科手術により実験動物に埋め込む。この装置装着動物は、傷が治癒し、埋め込みが安定した後、繰り返し使用できる。

埋め込みのために、絶食中の動物をペントバルビタール(Nembutal, Sanofi: 50mg/kg i.p.)で麻酔し、毛を剃り、腹側の広い領域を消毒する。白線に沿って腹腔を開いた後、このシステムの液体入り測定カテーテルを、下行大動脈の分岐部で頭蓋方向へ挿入し、組織接着剤(Vet Bond TM, 3M)で固定する。送信機筐体を腹腔内で腹壁筋に固定し、傷を層ごとに閉じる。

手術後に、感染予防のために抗生物質(Tardomyocel COMP, Bayer, 1ml/kg s.c.)を投与する。

【0266】

物質および溶液

特記しない限り、試験物質をケースごとに動物の群(n=6)に胃管により経口投与する。体重1kgにつき5mlの投与量に対応して、試験物質を適する溶媒混合物に溶解するか、または、強度0.5%Tyleseに懸濁する。

溶媒処置群の動物を対照として使用する。

【0267】

試験の手順

このテレメトリー測定ユニットを動物24匹用に設定する。各実験を1つの実験番号(V年月日)で記録する。

この設定の中で生きている、装置装着ラットの各々に個別受信アンテナ(1010 Receiver, DSI)を割り当てる。

埋め込まれた送信機は、内蔵の磁気スイッチにより、外部から作動させることができ、試験の準備段階に送信に切り換える。発信されたシグナルは、データ取得システム(Dataquest TM A.R.T. for WINDOWS, DSI)によりオンラインで検出でき、必要に応じて加工できる。データをこのために作成された、実験番号を付けたファイルにケースごとに保存する。

【0268】

標準的な方法で、以下のものをケースごとに10秒間測定する。

収縮期血圧(SBP)

拡張期血圧(DBP)

平均動脈圧(MAP)

心拍数(HR)

活動(ACT)

【0269】

測定値の収集は、コンピューター制御下で、5分間隔で繰り返す。絶対値として得られた原始データを、図中で、現在測定された気圧(Ambient Pressure Reference Monitor; APR-1)により補正し、個別データとして保存する。さらなる技術的な詳細は、製造業者(DSI)による詳細な書類の中に見出すことができる。

特記しない限り、試験物質を試験日の午前9:00に投与する。投与後に、上記のパラメーターを24時間にわたって測定する。

【0270】

評価

試験終了時に、収集した個別のデータを分析ソフトウェア(Dataquest TM A.R.T. TM Analysis)で分類する。投与の2時間前をブランク値とし、選択されたデータのセットが、試験日の午前7:00から翌日の午前9:00までを包含するようにする。

10

20

30

40

50

データを平均値（15分平均）の決定により予め設定できる時間にわたり平滑化し、テキストファイルとして保存媒体に移す。このようにして予め分類され圧縮された測定値を、Excelテンプレートに移し、表を作成する。得られたデータを、試験日ごとに、実験番号を付けた専用ファイルに保存する。結果および試験プロトコールを番号により分類された紙の形態でファイルする。

【0271】

文献

Klaus Witte, Kai Hu, Johanna Swiatek, Claudia Muessig, Georg Ertl and Bjoern Lemmer: Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial beta-adrenergic signaling. *Cardiovasc Res* 47 (2): 203-4 10 05, 2000 ; Kozo Okamoto: Spontaneous hypertension in rats. *Int Rev Exp Pathol* 7: 227-270, 1969 ; Maarten van den Buuse: Circadian Rhythms of Blood Pressure, Heart Rate, and Locomotor Activity in Spontaneously Hypertensive Rats as Measured With Radio-Telemetry. *Physiology & Behavior* 55(4): 783-787, 1994

【0272】

B - 4 . 静脈内投与および経口投与後の薬物速度論パラメーターの決定：

本発明の式（I）で示される化合物の薬物速度論パラメーターは、雄性Wistarラットで測定される。投与量は、5 ml / kgである。静脈内投与は、種特異的血漿 / DMSO製剤（99 / 1）によって行われる。ラットからの採血は、物質投与前に右外頸静脈にシリコーンカテーテルを挿入することによって簡易化される。この外科的処置は、イソフルラン麻酔薬を用いた実験および鎮痛剤（アトロピン / リマディ（3 / 1）0.1 ml s.c.）投与の1日前に行う。物質投与は静脈ボーラスとして行う。ラットからの血液の取り出しが、0.033時間後、0.083時間後、0.17時間後、0.5時間後、1時間後、2時間後、3時間後、4時間後、6時間後、8時間後、24時間後および27時間後に行う。血液は、ヘパリン処理チューブに取り出す。次いで、血漿を遠心分離によって取得し、必要に応じて、更なる処理を行うまで - 20 で保存することができる。

【0273】

内部標準（ZK228859）を、本発明の式（I）で示される化合物の試料、校正試料およびQCに加え、過剰のアセトニトリルを用いてタンパク質を沈殿させる。酢酸アンモニウム緩衝液（0.01 M、pH 6.8）の添加およびそれに続くボルテックスの後、該混合物を1000 gで遠心分離し、上清を、LC - MS / MS（API4000、AB Sciex）によって試験する。クロマトグラフィーによる分取をAgilent 1100 - HPLCにより行う。注入量は20 μLである。使用した分取カラムは、40 の温度に調整されているPhenomenex Gemini 5 μ C18 110 A 50 × 3 mmである。500 μL / 分の二成分移動相を使用する（A：0.01 M酢酸アンモニウム緩衝液 pH 6.8；B：アセトニトリル中0.1%ギ酸）：0分（90% A）、1分（90% A）、3分（10% A）、4分（10% A）、4.50分（90% A）、6分（90% A）。Turbo Vイオン供給源の温度は、400 である。以下のMS装置のパラメーターを使用する：カーテンガス15ユニット、イオンスプレー電圧4.8 kV、ガス1 50ユニット、ガス2 40ユニット、CADガス8ユニット。物質は、特定のMRM実験の抽出イオンクロマトグラムを使用してピークの高さまたは面積により定量される。

【0274】

決定された血漿濃度 / 時間プロットは、有効な薬物速度算出プログラムKineX（Vers.3）を用いて、薬物速度論パラメーター、例えばAUC、C_{max}、t_{1/2}（終末相半減期）、MRT（平均滞留時間）およびCL（クリアランス）を算出するのに用いられる。

【0275】

物質の定量が血漿中で行われるので、それに応じて薬物速度論的パラメーターの調整を可能にするために物質の血液 / 血漿分布を決定することが必要である。この目的で、規定

10

20

30

40

50

量の物質を、当該種のヘパリン処理全血中でロッキングローラーミキサーにて20分間インキュベートした。1000gで遠心分離した後、血漿濃度を測定し(上記参照)、 $C_{\text{血漿}} / C_{\text{全血}}$ 値の割合を算出することによって決定する。

【0276】

本発明の代表的な化合物0.3mg/kgを静脈内投与した後、表3に記載するデータを得た。

【表4】

表3:

実施例	11	12
CL _{血液} [L/時/kg]	0.03	0.16
終末相半減期 [時]	7.2	5.2
平均滞留時間 [時]	9.4	4.6

10

【0277】

B-5.代謝研究

本発明の化合物の代謝プロフィールを決定するために、当該化合物を組換えヒトチトクロムP450(CYP)酵素、肝ミクロソームまたは種々の動物種(例えば、ラット、イヌ)由来の新鮮初代培養肝細胞およびヒト起源のものと一般にインキュベートし、実質的に完全な肝臓代謝第I相および第II相、ならびに代謝に関与する酵素についての情報を得、それを比較するためにした。

20

【0278】

約0.1~10μMの濃度を有する本発明の化合物をインキュベートした。この目的を達成するために、アセトニトリル中0.01~1mMの濃度を有する本発明の化合物の貯蔵液を調製し、次いで、1:100希釈となるようにピペットでインキュベーション混合物に加えた。1mM NADP⁺、10mMグルコース-6-リン酸および1単位グルコース-6-リン酸脱水素酵素からなるNADPH産生系を含むかまたは含まない50mMリン酸カリウム緩衝液pH7.4中にて37で肝ミクロソームおよび組換え酵素をインキュベートした。初代培養肝細胞をW111iams E培地中懸濁液にて同様に37でインキュベートした。0~4時間のインキュベーション時間の後、アセトニトリル(最終濃度約30%)を用いてインキュベーション反応を停止させ、タンパク質を、約15000×gで遠心分離した。このようにして停止した試料を直接分析するか、または分析するまで-20で貯蔵した。

30

【0279】

当該分析は、高速液体クロマトグラフィーならびに紫外線および質量分析検出法(HPLC-UV-MS/MS)によって行われる。この目的を達成するために、インキュベーション試料の上清を、適したC18逆相カラムならびにアセトニトリルおよび10mMギ酸アンモニウム水溶液または0.05%ギ酸の可変移動相混合物を用いてクロマトグラフィー処理する。質量分析データと合わせたUVクロマトグラムは、代謝物の同定、構造解明および定量、ならびにインキュベーション混合物中の本発明の化合物の定量的代謝許容に役立つ。

40

【0280】

C.医薬組成物の実施例

本発明の化合物は、以下の方法で医薬製剤に変換できる:

【0281】

錠剤:

組成:

本発明の化合物100mg、ラクトース(一水和物)50mg、トウモロコシデンプン(天然)50mg、ポリビニルピロリドン(PVP25)(德国LudwigshafenのBASFより)10mgおよびステアリン酸マグネシウム2mg。

50

錠剤重量 212 m g、直径 8 m m、曲率半径 12 m m。

調製：

本発明の化合物、ラクトースおよびデンプンの混合物を、5% P V P 水溶液 (w / w) で造粒する。顆粒を乾燥させ、次いで、ステアリン酸マグネシウムと5分間混合する。この混合物を慣用の打錠機で打錠する (錠剤寸法については、上記参照)。打錠に使用するガイドライン値は、打錠力 15 k N である。

【0282】

経口投与用懸濁剤：

組成：

本発明の化合物 1000 m g、エタノール (96%) 1000 m g、Rhodigel (登録商標) (米国PennsylvaniaのFMCからのキサンタンガム) 400 m g および水 99 g。

本発明の化合物 100 m g の単回用量は、経口懸濁剤 10 m l に相当する。

調製：

Rhodigel をエタノールに懸濁し、該懸濁液に本発明の化合物を添加する。攪拌しながら水を添加する。Rhodigel の膨潤が完了するまで約 6 時間混合物を攪拌する。

【0283】

経口投与用液剤：

組成：

本発明の化合物 500 m g、ポリソルベート 2.5 g およびポリエチレングリコール 400 97 g。本発明の化合物 100 m g の単回用量は、経口液剤 20 g に相当する。

調製：

本発明の化合物をポリエチレングリコールおよびポリソルベートの混合物に攪拌しながら懸濁させる。本発明の化合物が完全に溶解するまで、攪拌操作を継続する。

【0284】

i.v.液剤：

本発明の化合物を、生理的に耐容される溶媒 (例えば、等張塩水、グルコース溶液 5% および / または PEG 400 溶液 30%) に飽和溶解度より低い濃度で溶解する。該溶液を濾過滅菌し、無菌のパイロジエンフリー注射容器に入れる。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
			A 6 1 P	7/02
			A 6 1 P	9/10
				1 0 1

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 マルクス・フォルマン

ドイツ5 0 8 5 9ケルン、ロスマリンヴェーク2 8番

(72)発明者 ヨハネス・ペーター・シュタッシュ

ドイツ4 2 6 5 1ゾーリンゲン、アルフレート・ノーベル・シュトラーセ1 0 9番

(72)発明者 ゴーデン・レドリッヒ

ドイツ4 4 7 9 9ボーフム、シャードーシュトラーセ5 0番

(72)発明者 ニルス・グリーベノウ

ドイツ4 1 5 4 1ドルマゲン、クアフェルステンシュトラーセ3 9番

(72)発明者 ディーター・ラング

ドイツ4 2 5 5 3フェルベルト、ヴィンメルスベルガー・シュトラーセ6 0番

(72)発明者 フランク・ヴァンダー

ドイツ4 2 1 1 7ヴァッパータール、シュヴァルツァー・ヴェーク2 5 1番

(72)発明者 フォルクハルト・ミン・イアン・リ

ドイツ4 2 5 5 3フェルベルト、イム・ヴィーゼングルント4 0番

審査官 松本 淳

(56)参考文献 國際公開第2 0 1 1 / 1 4 9 9 2 1 (WO , A 1)

國際公開第2 0 1 2 / 0 2 8 6 4 7 (WO , A 1)

特表2 0 1 0 - 5 0 3 6 2 7 (JP , A)

國際公開第2 0 1 0 / 0 6 5 2 7 5 (WO , A 1)

國際公開第2 0 0 9 / 1 2 4 6 9 2 (WO , A 1)

獨國特許出願公開第1 9 8 3 4 0 4 4 (DE , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D 4 9 8 / 0 0 - 4 9 8 / 2 2

C 0 7 D 5 1 3 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)