

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7609790号
(P7609790)

(45)発行日 令和7年1月7日(2025.1.7)

(24)登録日 令和6年12月23日(2024.12.23)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04 1 0 8 A
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	C 0 7 D	471/04 C S P
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
請求項の数 28 (全111頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-549327(P2021-549327)	(73)特許権者	520116713
(86)(22)出願日	令和2年2月21日(2020.2.21)		ファースト・バイオセラピューティクス
(65)公表番号	特表2022-521536(P2022-521536		・インコーポレイテッド
	A)		1 S T B I O T H E R A P E U T I C
(43)公表日	令和4年4月8日(2022.4.8)		S , I N C .
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/051469		大韓民国 キョンギド ヨンインシ スジゲ
(87)国際公開番号	WO2020/170205		カンキョウミニュブ カンキョチュンア
(87)国際公開日	令和2年8月27日(2020.8.27)		ンロ 3 3 8
審査請求日	令和5年2月20日(2023.2.20)	(74)代理人	110001508
(31)優先権主張番号	62/809,230		弁理士法人 津国
(32)優先日	平成31年2月22日(2019.2.22)	(72)発明者	イ, ジンファ
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		大韓民国、1 6 8 7 6 キョンギ - ド、
			ヨンイン - シ、スジ - グ、チュクチョン
			- ロ 2 6 7、8 0 2 - 1 5 0 1
		(72)発明者	チョ, スヨン
			最終頁に続く

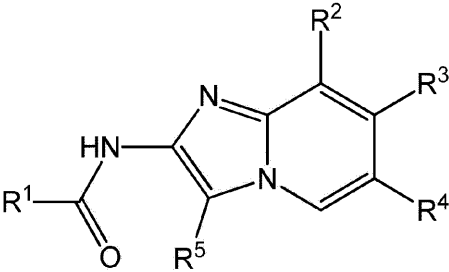
(54)【発明の名称】 イミダゾピリジニル化合物及び神経変性障害の処置のためのその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

【化1】



式 I

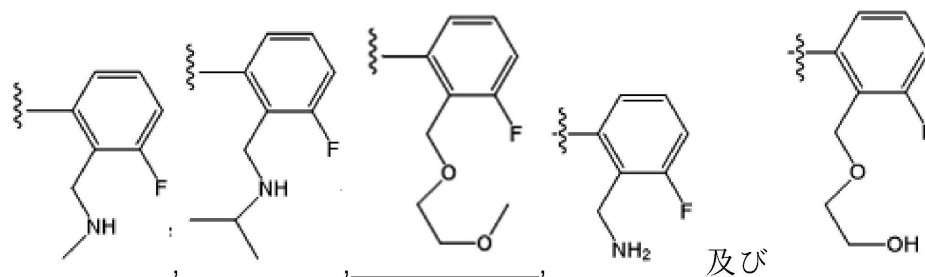
[式中、

R¹ は、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びモノアルキルアミノアルキルからなる群より選択される1つ以上の基により置換されているシクロプロピルであり、

R² 及び R³ は、独立して、 - H、ハロ、アルキル、アルコキシ、 - C F₃、 - C H F₂

、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 又は $-\text{OCF}_3$ であり、

R^4 は、6員アリール、ピリジル、ピリミジル、ピラニル、ピリダジニル、ピラジニル、
【化2】



10

からなる群から選択され、ここで前記6員アリール、前記ピリジル、前記ピリミジル、前記ピラニル、前記ピリダジニル又は前記ピラジニルは、

ハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、トリメチルシリルエトキシメチル、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{=O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{=O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{=O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{OR}_a$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{R}_a$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{SR}_a$ 、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、フラニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ペリジニル、ペラジニル、モルホリニル及びチオモルホリニルからなる群より選択される1つ以上の基により場合により置換されており、

20

R_a 及び R_b は、独立して、 $-\text{H}$ 、ハロ、アミノ、アルキル又はハロアルキルであり、

R^5 は、 H 、ハロ又はアルキルである]

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項2】

R^1 が、ハロ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ ヒドロキシアルキル及び $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ ハロアルキルからなる群より選択される1つ以上の基により置換されているシクロプロピルであり、

30

R^2 及び R^3 が、独立して、 $-\text{H}$ 、ハロ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 又は $-\text{OCF}_3$ であり、

R^4 が、6員アリール、ピリジル、ピリミジル、ピラニル、ピリダジニル又はピラジニルであり、ここで前記6員アリール、前記ピリジル、前記ピリミジル、前記ピラニル、前記ピリダジニル又は前記ピラジニルは、

ハロ、ヒドロキシル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_3$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_3$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_4$ シクロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ ハロアルキル、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{=O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{=O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{=O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{OR}_a$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{R}_a$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{SR}_a$ 、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、フラニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ペリジニル、ペラジニル、モルホリニル及びチオモルホリニルからなる群より選択される1つ以上の基により場合により置換されており、

40

R_a 及び R_b が、独立して、 $-\text{H}$ 、ハロ、アミノ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ ハロアルキルであり、そして

50

R^5 が、H、F -、Cl -、Br - 又はメチルである、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 3】

R^1 が、フルオロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル及び $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキルからなる群より選択される 1 つ以上により置換されているシクロプロピルであり、

R^2 及び R^3 が、独立して、- H、- F、- Br、- Cl、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は - CF_3 であり、

R^4 が、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルであり、ここで、前記フェニル、前記ピリジニル、前記ピリミジニル又は前記ピラジニルが、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、- NR_aR_b 、- OR_a 、- CN、- C(=O) R_a 、- C(=O) OR_a 、- OC(=O) R_a 、- OC(=O) OR_a 、- SR_a 、フラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びピロリルからなる群より選択される 1 つ以上の基により場合により置換されており、そして

R_a 及び R_b が、独立して、- H、ハロ、アミノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4】

R^1 が、フルオロ、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル及びメチルアミノメチルからなる群より選択される 1 つ以上の基により置換されているシクロプロピルである、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 5】

R^1 が、フルオロシクロプロピル、ヒドロキシメチルシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、又はメチルアミノメチルシクロプロピルであり、

R^2 及び R^3 が、独立して、- H、メチル又はフルオロである、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 6】

R^4 が、フルオロ - メチルフェニル、フルオロ - ヒドロキシメチルフェニル、クロロ - メチルフェニル、ジメチルフェニル、アセトアミド - メチルフェニル、ヒドロキシ - メチルフェニル、ヒドロキシプロパニル - メチルフェニル、メチル - プロペニルフェニル、エチニル - メチル - ピリジニルフェニル、メチル - ピロリルフェニル、メチル - チアゾリルフェニル、イミダゾリル - メチルフェニル、シアノ - メチルフェニル、メチル - ピラゾリルフェニル、エチニル - メチルフェニル、メチルピリジニル、フルオロ - メチル - メチルアミノフェニル、ジメチルピリジニル、フルオロ - メチルピリジニル、フルオロメチル - メチルピリジニル、シアノピリジニル、トリフルオロメチル - メチルピリジニル、ヒドロキシメチルピリジニル、ヒドロキシメチル - メチルピリジニル、ヒドロキシエチル - メチルピリジニル、クロロ - メチルピリジニル、アミノピリジニル、アセチル - メチルピリジニル、アミノ - ジメチルピリジニル、ヒドロキシエチル - メチルピリジニル、メチルピリミジニル、ジメチルピリミジニル、又はトリフルオロメチルピリミジニルである、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 7】

R^4 が、フルオロ - メチルフェニル、フルオロ - ヒドロキシメチルフェニル、クロロ - メチルフェニル、ジメチルフェニル、アセトアミド - メチルフェニル、ヒドロキシ - メチルフェニル、メチル - プロペニルフェニル、エチニル - メチルフェニル、フルオロ - メチル - メチルアミノフェニル、フルオロ - ヒドロキシ - メチルフェニル、メチル - メチルアミノフェニル、メチル - ピロリルフェニル、メチル - チアゾリルフェニル、シアノ - メチルフェニル、イミダゾリル - メチルフェニル、メチルピリジニル、クロロ - メチルピリジニル、フルオロ - メチルピリジニル、フルオロメチル - メチルピリジニル、ジメチルピリジニル、アミノピリジニル、アミノ - ジメチルピリジニル、メトキシピリジニル、アセチル - メチルピリジニル、ヒドロキシメチルピリジニル、ヒドロキシメチル - メチルピリジ

10

20

30

40

50

ニル、ヒドロキシエチル - メチルピリジニル、シアノピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、メチルピリミジニル又はジメチルピリミジニルである、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 8】

R⁴ が、フェニル、ピリジニル及びピリミジニルからなる群より選択され、ここで、前記フェニル、前記ピリジニル又は前記ピリミジニルが、ハロ、アルキル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、アミノ、シアノ、アセチル、ヒドロキシ及びハロアルキルからなる群より選択される 1 つ以上の基により場合により置換されている、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 9】

R⁴ が、下記：

10

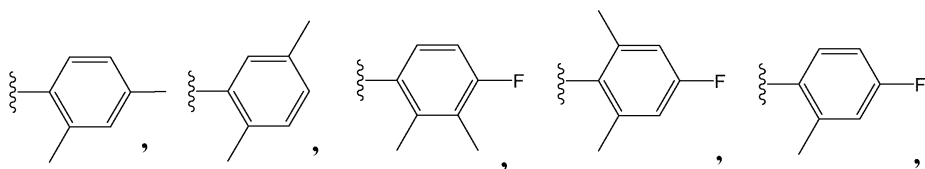
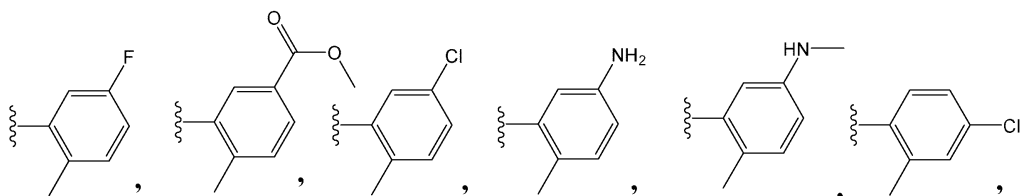
20

30

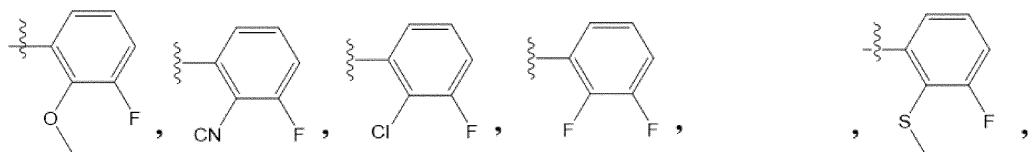
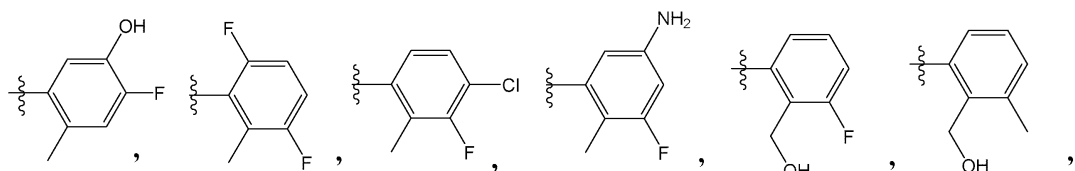
40

50

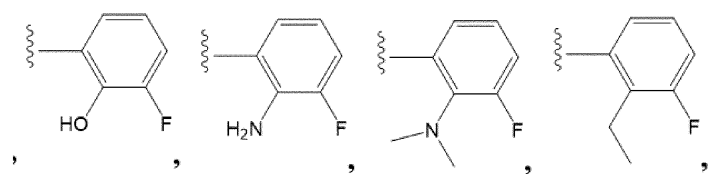
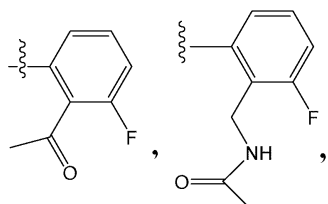
【化 3】



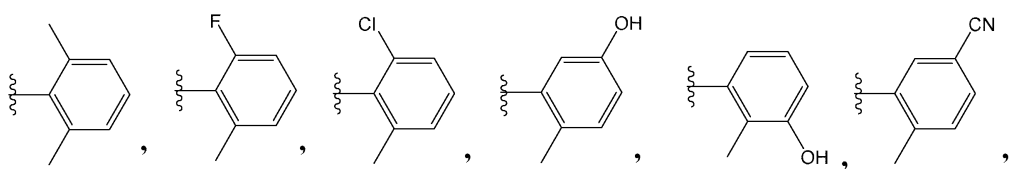
10



20

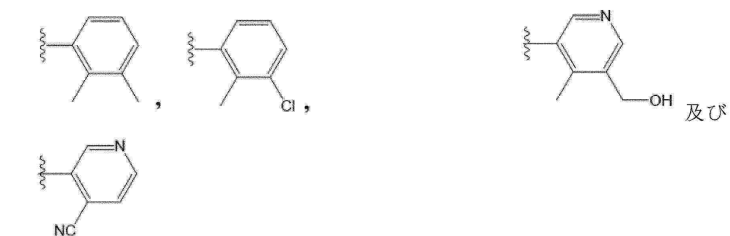
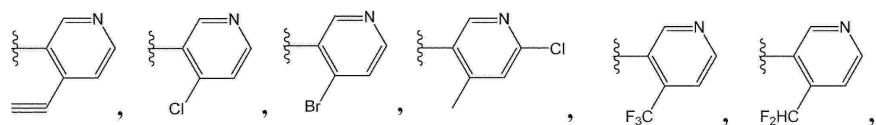
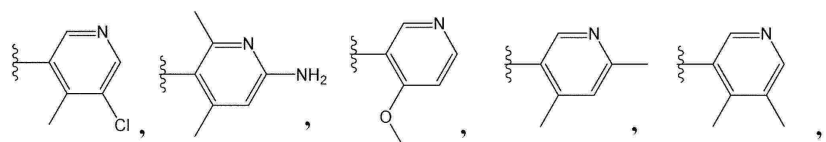
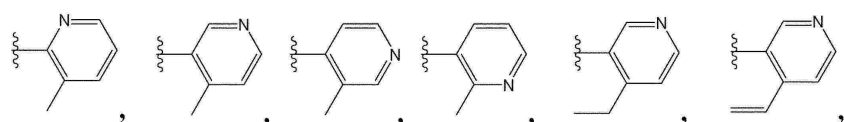
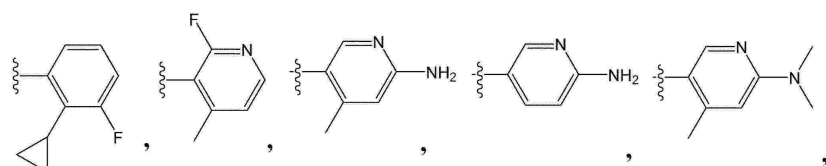
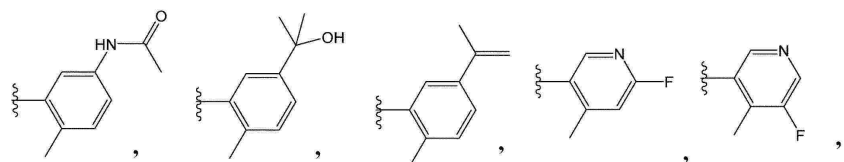
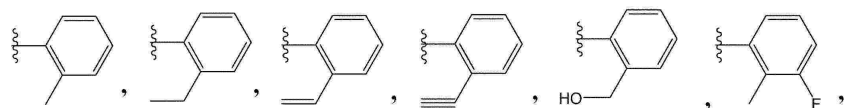
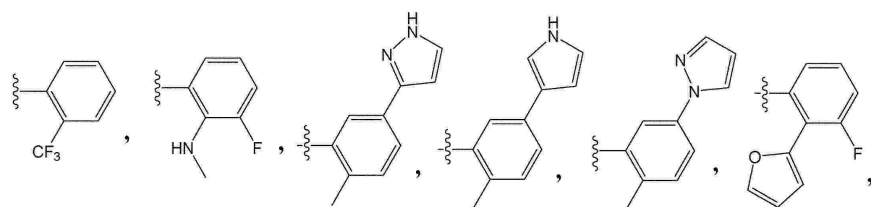


30



40

50



からなる群より選択される、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 10】

R¹ が、フルオロシクロプロピルである、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 11】

R² 及び R³ が、-H であり、

R⁴ が、フェニル又はピリジニルであり、ここで、前記フェニル又は前記ピリジニルが、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、-NR_aR_b、-NR_aC(=O)R_b、-OR_a、-SR_a、-CN、-C(=O)R

10

20

30

40

50

a 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、フラニル又はピロリルからなる群より選択される 1 つ以上の基により場合により置換されており、

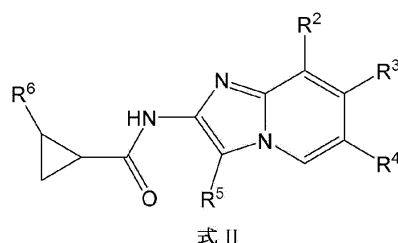
R_a 及び R_b が、独立して、 $-H$ 、ハロ、アミノ、アルキル又はハロアルキルであり、そして

R^5 が、 $-H$ 、ハロ又はメチルである、請求項 10 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 12】

式 II：

【化 4】



10

[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は請求項 1 の定義と同じであり、そして

R^6 が、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群より選択される]

20

で示される化合物である、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 13】

R^2 及び R^3 が、 $-H$ であり、

R^4 が、フェニル又はピリジニルであり、ここで、前記フェニル又は前記ピリジニルが、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-SR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、フラニル又はピロリルからなる群より選択される 1 つ以上の基により場合により置換されており、 R_a 及び R_b が、独立して、 $-H$ 、ハロ、アミノ、アルキル又はハロアルキルであり、そして R^5 が、 $-H$ 、ハロ又はアルキルである、請求項 12 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

30

【請求項 14】

下記：

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

2 - フルオロ - N - (6 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

N - (3 - クロロ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

N - (3 - クロロ - 6 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

40

2 - フルオロ - N - (3 - メチル - 6 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

2 - フルオロ - N - (6 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

N - (3 - クロロ - 6 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

2 - フルオロ - N - (6 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) - 3 - メチルイミダゾ

50

- [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 - メチ
 ルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a
] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 -
 a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 メチル 3 - (2 - (2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド) イミダゾ [1 ,
 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 4 - メチルベンゾアート ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [10
 1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (3 - クロロ - 6 - (5 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1
 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (6 - (5 - シアノ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 -
 イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 -
 a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (6 - (4 - クロロピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イ
 ル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (6 - (2 , 3 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) 20
 - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (6 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 -
 イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (メチルアミノ) フェニル) イミダゾ [1
 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (6 - (5 - アセトアミド - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン
 - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (6 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 -
 イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (6 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - 30
 イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (6 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 -
 イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾ
 [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (6 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル)
 - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (3 - フルオロ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダ
 ザ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (6 - (2 , 5 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) 40
 - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (6 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イ
 ル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - フルオロ - 2 , 3 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 ,
 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - フルオロ - 2 , 6 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 ,
 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a
] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (1 H - ピロール - 3 - イル) フェニル) 50

- イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 N-(6-(2, 6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;
 2-フルオロ-N-(6-(4-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 N-(6-(3, 4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;
 N-(6-(3, 6-ジフルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;
 N-(6-(4-クロロ-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;
 2-フルオロ-N-(6-(2-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 2-フルオロ-N-(6-(4-メトキシピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 N-(6-(6-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;
 N-(6-(5-アミノ-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;
 N-(6-(2-クロロ-6-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;
 N-(6-(6-アミノピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;
 2-フルオロ-N-(6-(2-メチル-5-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 N-(3-プロモ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;
 2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド;
 N-(6-(2-シアノ-3-フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド;
 N-(6-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド;
 N-(6-(2, 3-ジフルオロフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド;
 2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-(メトキシメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド;
 2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-(フラン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド;
 2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-(メチルチオ)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド;
 2-フルオロ-N-(6-(6-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド;
 N-(6-(2-アセチル-3-フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド;
 N-(6-(6-(ジメチルアミノ)-4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド;
 2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]

50

N - (8 - (ジフルオロメチル) - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ
 [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミ
 ド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (フルオロメチ
 ル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (8 - フルオロ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダ
 ゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (7 - フルオロ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダ
 ゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (トリフルオロ
 メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサ
 ミド ;

N - (8 - (ジフルオロメチル) - 6 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ
 [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミ
 ド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (フルオロメチ
 ル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (8 - フルオロ - 6 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダ
 ゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (7 - フルオロ - 6 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダ
 ゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (トリフルオロ
 メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサ
 ミド ;

N - (8 - (ジフルオロメチル) - 6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ
 [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミ
 ド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (フルオロメチ
 ル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (8 - フルオロ - 6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダ
 ゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (7 - フルオロ - 6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダ
 ゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) - 8 - (トリフルオロ
 メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサ
 ミド ;

N - (8 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) イミダゾ
 [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミ
 ド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) - 8 - (フルオロメチ
 ル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (8 - フルオロ - 6 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) イミダ
 ゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ; 及び

2 - フルオロ - N - (7 - フルオロ - 6 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) イミダ
 ゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド

からなる群より選択される、化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 15】

下記：

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a
] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

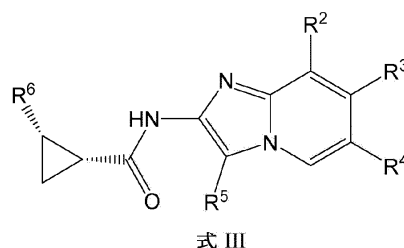
2 - フルオロ - N - (6 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a]
 ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (3 - クロロ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a]
 ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (3 - クロロ - 6 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a]
 ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 3 - メチルイミダゾ
 [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) - 3 - メチルイミダゾ
 [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a]
 ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 -
 a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 -
 a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (6 - (2 , 3 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル)
 - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (メチルアミノ) フェニル) イミダゾ [1
 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (6 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル)
 - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (3 - フルオロ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダ
 ザゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (6 - (2 , 5 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル)
 - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (1 H - ピロール - 3 - イル) フェニル)
 イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (6 - (2 , 6 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル)
 - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) イミ
 ダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (3 - プロモ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a]
 ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ; 及び
 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a]
 ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

からなる群より選択される、化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 16】

式 III :

【化 5】



[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は請求項 1 の定義と同じであり、そして
 R^6 が、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル及び $C_1 \sim C_3$ ハロア

ルキルからなる群より選択される]

で示される化合物である、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 17】

R^2 及び R^3 が、-H であり、

R^4 が、フェニル又はピリジニルであり、ここで、前記フェニル又は前記ピリジニルが、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、- NR_aR_b 、- $NR_aC(=O)R_b$ 、- OR_a 、- SR_a 、-CN、- $C(=O)R_a$ 、- $C(=O)OR_a$ 、- $C(=O)NR_aR_b$ 、- $OC(=O)R_a$ 、フラニル又はピロリルからなる群より選択される 1 つ以上の基により場合により置換されており、

R_a 及び R_b が、独立して、-H、ハロ、アミノ、アルキル又はハロアルキルであり、 R^5 が、-H、ハロ又はアルキルである、請求項 16 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

10

【請求項 18】

下記：

(1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1S, 2S) - N - (3 - クロロ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

20

(1S, 2S) - N - (3 - クロロ - 6 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (3 - メチル - 6 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1S, 2S) - N - (3 - クロロ - 6 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

30

(1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 3 - メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) - 3 - メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 - メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

40

(1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

メチル 3 - ((1S, 2S) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 6 - イル) - 4 - メチルベンゾアート；

(1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1S, 2S) - N - (3 - クロロ - 6 - (5 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 -

50

カルボキサミド；

(1 S , 2 S) - N - (6 - (5 - シアノ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1 S , 2 S) - N - (6 - (4 - クロロピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 , 3 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1 S , 2 S) - N - (6 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

10

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (メチルアミノ) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1 S , 2 S) - N - (6 - (5 - アセトアミド - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1 S , 2 S) - N - (6 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 -

カルボキサミド；

20

(1 S , 2 S) - N - (6 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1 S , 2 S) - N - (6 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (3 - フルオロ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

30

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 , 5 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1 S , 2 S) - N - (6 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - フルオロ - 2 , 3 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - フルオロ - 2 , 6 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

40

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (1 H - ピロール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - メチルチオフェン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 , 6 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチ

50

ルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;

(1S,2S)-N-(6-(3,4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;

(1S,2S)-N-(6-(3,6-ジフルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;

(1S,2S)-N-(6-(4-クロロ-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;

(1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;

10

(1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(4-メトキシピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;

(1S,2S)-N-(6-(6-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;

(1S,2S)-N-(6-(5-アミノ-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;

(1S,2S)-N-(6-(2-クロロ-6-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;

20

(1S,2S)-N-(6-(6-アミノピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;

(1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-メチル-5-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;

(1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;

(1S,2S)-N-(3-ブromo-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;

30

(1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

(1S,2S)-N-(6-(2-シアノ-3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド;

(1S,2S)-N-(6-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド;

(1S,2S)-N-(6-(2,3-ジフルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド;

40

(1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-(メトキシメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

(1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-(フラン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

(1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-(メチルチオ)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

(1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(6-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

(1S,2S)-N-(6-(2-アセチル-3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド;

50

(1 S , 2 S) - N - (6 - (6 - (ジメチルアミノ) - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 - (アセトアミドメチル) - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - ((メチルアミノ) メチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

10

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - ((イソプロピルアミノ) メチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - ((2 - メトキシエトキシ) メチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - ((2 - ヒドロキシエトキシ) メチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

20

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (o - トリル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 - (ジメチルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;

30

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 - エチル - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 - シクロプロピル - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - (メチルアミノ) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

40

及び

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - イソプロピルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

からなる群より選択される、化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 19】

下記：

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

50

(1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;
 (1S, 2S) - N - (6 - (4 - クロロピリジン - 3 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド;
 (1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (メチルアミノ)フェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;
 (1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - メチルチオフェン - 2 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド; 及び
 (1S, 2S) - N - (6 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド
 からなる群より選択される、化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

10

【請求項 20】

該塩が、塩酸塩、酒石酸塩、リン酸塩又はマレイン酸塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 21】

下記:

2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 1H - インドール - 4 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;
 N - (6 - (1H - ピラゾール - 3 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド;
 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;
 N - (6 - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド;
 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (1H - ピラゾール - 3 - イル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;
 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - オキシインドリン - 6 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;
 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - メチルチオフェン - 2 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;
 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 2 - オキシインドリン - 4 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;
 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - メチル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;
 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - オキシ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;
 N - (6 - (3, 5 - ジメチル - 1H - インドール - 4 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド;
 N - (6 - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド;
 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - メチル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミド;
 N - (6 - (4 - クロロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド;
 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 1H - インドール - 6 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミド;
 2 - フルオロ - N - (6 - (6 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミド;
 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 6 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミド;

20

30

40

50

2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) イミダゾ
 [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル)
 イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (6 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) イミダゾ [1,
 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 4 - イル) イミダゾ
 [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) イミダゾ [1,
 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (7 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) イミダゾ [1,
 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (フラン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 -
 イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (チオフェン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン -
 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (チアゾール - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン -
 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 -
 a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチルチアゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - a]
 ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 2 - オキソインドリン - 4 - イル) イミダゾ [1,
 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

10

20

及び

N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2
 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

からなる群から選択される化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 22】

下記：

30

(1 S , 2 S) - N - (6 - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) イミダ
 ゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサ
 ミド ;
 (1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - オキソインドリン - 6 - イル) イミダ
 ゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 (1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 2 - オキソインドリン - 4 -
 イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミ
 ド ;
 (1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - メチル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b]
 ピリジン - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1
 - カルボキサミド ;
 (1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d]
 チアゾール - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン
 - 1 - カルボキサミド ;
 (1 S , 2 S) - N - (6 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - インドール - 4 - イル) イミダ
 ゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;
 (1 S , 2 S) - N - (6 - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) イミダ
 ゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;
 (1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - メチル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b]
 ピリジン - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカル

40

50

ボキサミド；

(1 S , 2 S) - N - (6 - (4 - クロロ - 1 H - ピロロ [2、3 - b] ピリジン - 5 - イル) イミダゾ [1 $\perp$ 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド；

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) イミダゾ [1 $\perp$ 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド；

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (6 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) イミダゾ [1 $\perp$ 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド；

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) イミダゾ [1 $\perp$ 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド；

10

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) イミダゾ [1 $\perp$ 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド；

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 $\perp$ 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (6 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) イミダゾ [1 $\perp$ 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド；

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 $\perp$ 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド；

20

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) イミダゾ [1 $\perp$ 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド；

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (7 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) イミダゾ [1 $\perp$ 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド；

及び

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) イミダゾ [1 $\perp$ 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド

からなる群から選択される化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2 3】

治療上有効量の請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩と、少なくとも 1 種の薬学的に許容し得る担体とを含む、医薬組成物。

30

【請求項 2 4】

神経変性疾患を処置するのに有用な 1 種以上の有効成分をさらに含む、請求項 2 3 記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

対象における神経変性疾患を処置するための請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

神経変性疾患が、 α - シヌクレイン症、パ - キンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症 (M S A)、アルツハイマー病及び筋萎縮性側索硬化症 (A L S) からなる群より選択される、請求項 2 5 記載の医薬組成物。

40

【請求項 2 7】

対象が、ヒトである、請求項 2 6 記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

対象における神経変性疾患を処置するための医薬の調製における、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

50

関連出願の相互参照

本願は、2019年2月22日に出願されたUS第62/809,230号に対する利益及び優先権を主張する。この段落において特定された出願の開示全体は、参照により明細書に組み入れられる。

【0002】

分野

本開示は、一般的には、酵素阻害活性を有する化合物、該化合物を含む医薬組成物及び疾患を処置するための該化合物を使用する方法に関する。

【0003】

背景

α -シヌクレインは、 β -及び γ -シヌクレイン及びシノレチンを含むタンパク質の大きなファミリーの一部である。 α -シヌクレインは、シナプスに関連する正常状態で発現し、神経可塑性、学習及び記憶において役割を果たすと考えられる。幾つかの研究から、 α -シヌクレインがパーキンソン病の病因において中心的役割を果たしている。タンパク質のミスフォールディング及び凝集を増大させる α -シヌクレインタンパク質の分子変化は、疾患の病因に直接的な役割を果たす。 α -シヌクレインの凝集は、パーキンソン病及び α -シヌクレイン症の病理学的特徴であるレビー小体及び神経突起の形成に寄与する。チロシンキナゼc-ablの活性化は、 α -シヌクレイン誘引神経変性に寄与する。

【0004】

チロシンキナゼであるc-ablは、成長、生存及びストレス応答(Nat Rev Mol Cell Biol, 2004, 5:33-44)を含む広い範囲の細胞プロセスに関与する厳密にレギュレーションされた非レセプタータンパク質チロシンキナゼであり、c-ablは、幾つかの細胞プロセスのレギュレーションに関与し、神経発生を制御することにより中枢神経系の発達に関与している。さらに近年では、種々の実験モデル系からのエビデンスが増えていることから、c-ablが、神経変性疾患、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ニーマン-ピックC型疾患及びタウオパシーにおいて活性化されることも明らかになっている(Human Molecular Genetics, 2014, Vol. 23, No.11)。

【0005】

ストレスシグナル伝達性の非レセプターチロシンキナゼc-ablは、チロシンリン酸化を介して、散発型のパーキンソン病と結びついている。c-ablによるパ-キンのチロシンリン酸化は、散発性パーキンソン病においてパ-キン機能の喪失及び疾患の進行をもたらす主な翻訳後修飾である。c-ablの阻害は、パーキンソン病の進行を阻止する新たな治療機会を提供する(The Journal of Neuroscience, 2011, 31(1):157-163)。筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、運動ニューロンの進行性死を特徴とする致命的な神経変性疾患である。低分子干渉RNA(silRNA)によるc-ablのノックダウンによっても、ALS運動ニューロン変性が救済された(Imamura et al., Sci. Transl. Med. 9, 2017)。多系統萎縮症(MSA)は、現在処置が一切存在しない、稀で急速に進行する神経変性疾患である。MSAでは、黒質、線条体、オリブ橋小脳構造及び脊髄のニューロン及びオリゴデンドロサイトに α -シヌクレインの蓄積が認められる(J Neural Trans Vienna Austria 1996. 2016;123(6))。

【0006】

チロシンキナーゼ阻害剤であるニロチニブの投与により、c-abl活性が低下し、トランスジェニック及びレンチウイルス遺伝子導入モデルにおける α -シヌクレインのオートファジークリアランスが改善される。マウス前脳におけるc-ablの活性化により、海馬及び線条体における神経変性が誘引される。したがって、リン酸化を介したc-abl活性の上昇は、パーキンソン病及び他の神経変性疾患において検出される α -シヌクレイン病理に関連している場合がある(Hum Mol Genet. 2013 Aug 15)。

【0007】

c-ablは、 α -シヌクレイン症、パーキンソン病、アルツハイマー病、ALS、レビー小体型認知症及びMSAのための有望な治療ターゲットである。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 8 】

ロイシンリッチリピートキナーゼ 2 (L R R K 2) 遺伝子における突然変異は、常染色体優性遺伝を伴う家族性パーキンソン病の最も一般的な原因である。L R R K 2 は、アポトーシスシグナルレギュレーションキナーゼ 1 を T h r 8 3 2 部位において直接リン酸化し、キナーゼ活性を活性化することにより、ニュー - ロンの死に重要な役割を果たした。L R R K 2 G 2 0 1 9 S 突然変異により、ドパミンレセプター D 1 の内在化が損なわれ、シグナル伝達の変化がもたらされる。パーキンソン病関連 L R R K 2 突然変異により、ミトコンドリアカルシウム輸送体であるミトコンドリアカルシウム単輸送体の発現がアップレギュレーションされ、ついで、皮質ニュー - ロン及び家族性パーキンソン病患者線維芽細胞における樹状突起及びミトコンドリアカルシウムの取り込みが促進される (Frontiers i n aging Neuroscience, 2018 April (10))。したがって、L R R K 2 は、パーキンソン病における疾患改変のための有望な治療ターゲットとして表われてきた。

10

【 0 0 0 9 】

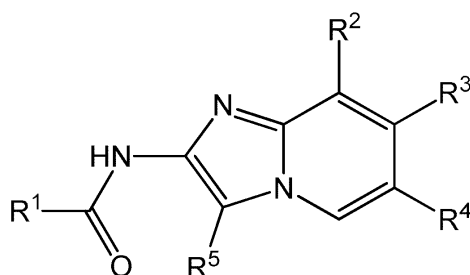
概要

本開示は、c - a b l 及び L R R K 2 キナーゼ阻害活性を有する化合物、該化合物を含む組成物及び神経変性疾患を処置するのに有用な方法を提供する。

【 0 0 1 0 】

実施態様において、式 (I)

【 化 1 】



式 I

20

[式中、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は、以下で定義されるとおりである]
で示される化合物及びその薬学的に許容し得る塩が提供される。

30

【 0 0 1 1 】

別の実施態様では、本開示は、治療上有効量の本明細書に記載された化合物と、薬学的に許容し得る担体とを含む、医薬組成物を提供する。

【 0 0 1 2 】

さらに別の実施態様では、本開示は、神経変性疾患を阻害し又は治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療上有効量の本明細書に記載された 1 つ以上の化合物を投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 1 3 】

詳細な説明

下記説明は、本質的には例示のみであり、本開示、用途又は使用を制限すること意図するものではない。

【 0 0 1 4 】

定義

本開示で使用される一般的な用語は、明確にするために、本明細書で定義される。

【 0 0 1 5 】

本明細書では、「置換基」、「基 (radical)」、「基 (group)」、「部分」及び「フラグメント」という用語を互換的に使用する。

【 0 0 1 6 】

本明細書で使用する場合、「アルケニル」という用語は、少なくとも 1 つの不飽和部位

40

50

、すなわち、炭素 - 炭素 sp^2 二重結合を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素基を指す。実施態様において、アルケニルは、2 ~ 12 個の炭素原子を有する。一部の実施態様では、アルケニルは、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル基又は $C_2 \sim C_6$ アルケニル基である。アルケニル基の例は、エチレン又はビニル ($-CH=CH_2$)、アリル ($-CH_2CH=CH_2$)、シクロペンテニル ($-C_5H_7$) 及び 5 - ヘキセニル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$) を含むが、これらに限定されない。

【0017】

本明細書で使用する場合、「アルコキシ」という用語は、 $RO-$ であり、ここで、R は、アルキルである。アルコキシ基の非限定的な例は、メトキシ、エトキシ及びプロポキシを含む。

10

【0018】

本明細書で使用する場合、「アルコキシアルキル」という用語は、アルコキシ基により置換されているアルキル部分を指す。アルコキシアルキル基の例は、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル及びエトキシエチルを含む。

【0019】

本明細書で使用する場合、「アルコキシカルボニル」という用語は、 $ROC(O)-$ であり、ここで、R は、本明細書で定義されたアルキル基である。種々の実施態様では、R は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である。

【0020】

本明細書で使用する場合、「アルキル」という用語は、直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を指す。実施態様において、アルキルは、1 ~ 12 個の炭素原子を有する。一部の実施態様では、アルキルは、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル及びデシルを含むが、これらに限定されない。「低級アルキル」は、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルを意味する。

20

【0021】

本明細書で使用する場合、「アルキルアミノ」という用語は、1 つ以上のアルキル基により置換されているアミノ基を指す。「 $N-(\text{アルキル})\text{アミノ}$ 」は、 $RNH-$ であり、「 $N,N-(\text{アルキル})_2\text{アミノ}$ 」は、 R_2N- であり、ここで、R 基は、本明細書で定義されたアルキルであり、同じか又は異なる。種々の実施態様では、R は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である。アルキルアミノ基の例は、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ及びメチルエチルアミノを含む。

30

【0022】

本明細書で使用する場合、「アルキルアミノアルキル」という用語は、アルキルアミノ基により置換されているアルキル部分を指す。ここで、アルキルアミノは、本明細書で定義されたとおりである。アルキルアミノアルキル基の例は、メチルアミノメチル及びエチルアミノメチルを含む。

【0023】

本明細書で使用する場合、「アルキニル」という用語は、少なくとも 1 つの不飽和部位、すなわち、炭素 - 炭素 sp 三重結合を有する直鎖又は分枝鎖の炭素鎖基を指す。実施態様において、アルキニルは、2 ~ 12 個の炭素原子を有する。一部の実施態様では、アルキニルは、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル基又は $C_2 \sim C_6$ アルキニル基である。アルキニル基の例は、アセチレン ($-C \equiv CH$) 及びプロパルギル ($-CH_2C \equiv CH$) を含む。

40

【0024】

本明細書で使用する場合、「アリール」という用語は、各環において最大 7 個の原子の任意の単環式又は二環式炭素環を指す。ここで、少なくとも 1 つの環は、芳香族であるか又は 5 員もしくは 6 員のシクロアルキル基と融合した炭素環式芳香族基を含む 5 ~ 14 個の炭素原子の芳香環系である。アリール基の代表的な例は、フェニル、トリル、キシリル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズ

50

レニル及びインダニルを含むが、これらに限定されない。炭素環式芳香族基は、非置換であることができ又は場合により置換されていることができる。

【 0 0 2 5 】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」という用語は、1つの飽和環構造を含有し、環炭素を介して結合したヒドロカルビル基である。種々の実施態様では、シクロアルキルは、飽和 $C_3 \sim C_{12}$ 環部分を指す。その例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルを含む。「シクロアルキルオキシ」は、 $RO-$ であり、ここで、 R は、シクロアルキルである。

【 0 0 2 6 】

本明細書で使用する場合、「ハロゲン」及び「ハロ」という用語は、クロロ ($-Cl$)、
10 ブロモ ($-Br$)、フルオロ ($-F$) 又はヨード ($-I$) を指す。「ハロアルコキシ」は、1つ以上のハロ基により置換されているアルコキシ基を指す。ハロアルコキシ基の例は、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 及び $-OCH_2F$ を含むが、これらに限定されない。「ハロアルコシアルキル」は、ハロアルコキシ基により置換されているアルキル部分を指し、ここで、ハロアルコキシは、本明細書で定義されたとおりである。ハロアルコシアルキル基の例は、トリフルオロメトキシメチル、トリフルオロエトキシメチル及びトリフルオロメトキシエチルを含む。「ハロアルキル」は、1つ以上のハロ基により置換されているアルキル部分を指す。ハロアルキル基の例は、 $-CF_3$ 及び $-CHF_2$ を含む。

【 0 0 2 7 】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアルキル」という用語は、鎖中に 2 ~ 14 個の炭素
20 (一部の実施態様では、2 ~ 10 個の炭素) を有し、該炭素のうちの1つ以上が S 、 O 、 P 及び N から選択されるヘテロ原子により置換されている直鎖又は分岐鎖のアルキル基を指す。例示的なヘテロアルキルは、アルキルエーテル、第二級及び第三級アルキルアミン、アミド、アルキルスルフィド等を含む。

【 0 0 2 8 】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクリル」という用語は、以下で定義されるヘテロ
アリールを含み、2 ~ 14 個の環炭素原子と、環炭素原子に加えて、 P 、 N 、 O 及び S から
選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子との飽和又は部分不飽和で単環式、二環式又は三環式
基を指す。種々の実施態様では、複素環基は、炭素又はヘテロ原子を介して別の部分に結
合し、炭素又はヘテロ原子において場合により置換されている。ヘテロシクリルの例は、
30 アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾ
リル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフエニル、ベンゾキサゾリル、カルバゾリル、カ
ルボリニル、シノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インド
ラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチ
アゾリル、イソキサゾリル、ナフタピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキ
サゾリン、イソキサゾリン、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダ
ジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリ
ニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、
テトラヒドロイソキノリニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チ
アゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1, 4 - ジオキサニル、ヘキサヒド
40 ロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジン - 2 - オニル、ピロリジニル、モ
ルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル
、ジヒドロベンゾチオフエニル、ジヒドロベンゾキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒド
ロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリ
ル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロ
ピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロ
キノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジ
ヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベン
ゾイル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロチエニル並びにそれらの N - オキシドを
含む。「ヘテロシクリルオキシ」は、 $RO-$ であり、ここで、 R は、ヘテロシクリルであ
50

る。「ヘテロシクリルチオ」は、RS-であり、ここで、Rは、ヘテロシクリルである。

【0029】

本明細書で使用する場合、「3員又は4員のヘテロシクリル」という用語は、3個又は4個の環原子を有する単環を指し、ここで、少なくとも1つの環原子は、N、O及びSからなる群より選択されるヘテロ原子である。3員又は4員のヘテロシクリルの非限定的な例は、アジリジニル、2H-アジリニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、2,3-ジヒドロアゼチル、アゼチル、1,3-ジアゼチジニル、オキセタニル、2H-オキセチル、チエタニル及び2H-チエチルを含む。

【0030】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」という用語は、各環に最大7個の原子を有する単環式、二環式又は三環式環を指し、ここで、少なくとも1つの環は、芳香族であり、環中にN、O及びSからなる群より選択される1~4個のヘテロ原子を含有する。ヘテロアリールの非限定的な例は、ピリジル、チエニル、フラニル、ピリミジル、イミダゾリル、ピラニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、ピリダジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、イソインドリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、チアナフテニル及びピラジニルを含む。ヘテロアリールの結合は、芳香環を介して又はヘテロアリールが二環式もしくは三環式であり、環のうちの1つが芳香族でないかもしくはヘテロ原子を含有しない場合、非芳香環もしくはヘテロ原子を含有しない環を介して起こる場合がある。また、「ヘテロアリール」は、任意の窒素含有ヘテロアリールのN-オキシド誘導体を含むとも理解される。「ヘテロアリールオキシ」は、RO-であり、ここで、Rは、ヘテロアリールである。

【0031】

本明細書で使用する場合、「ヒドロキシアルコキシ」という用語は、ヒドロキシル基(-OH)により置換されているアルコキシ基を指し、ここで、アルコキシは、本明細書で定義されたとおりである。ヒドロキシアルコキシの例は、ヒドロキシエトキシである。

【0032】

本明細書で使用する場合、「ヒドロキシアルキル」という用語は、少なくとも1つのヒドロキシ基により置換されている直鎖又は分岐鎖で一価のC₁~C₁₀炭化水素基を指す。ヒドロキシアルキル基の例は、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル及びヒドロキシブチルを含むが、これらに限定されない。

【0033】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容し得る」という用語は、そのような使用について一般的に安全であると考えられ、そのような使用について国又は州政府の規制当局により公式に承認され又は動物、とりわけ、ヒトでの使用について米国薬局方もしくは他の一般的に認識されている薬局方に列挙されている、医薬製剤での使用に適していることを意味する。

【0034】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容し得る担体」という用語は、薬学的に許容可能であり、本発明の化合物と共に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤もしくは担体又は他の成分を指す。

【0035】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容し得る塩」という用語は、所望の薬理活性を増強することができる塩を指す。薬学的に許容し得る塩の例は、無機酸又は有機酸と共に形成される酸付加塩、金属塩及びアミン塩を含む。無機酸と共に形成される酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸及びリン酸との塩を含む。有機酸と共に形成される酸付加塩の例は、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサノ酸、ヘプタン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、o-(4-ヒドロキシ-ベンゾイル)

10

20

30

40

50

- 安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2 - エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシエタン - スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - クロロベンゼンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4 - メチル - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 2 - エン - 1 - カルボン酸、グルコ - ヘプトン酸、4 , 4 ' - メチレンビス (3 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ) 酸、3 - フェニルプロピオン酸、トリメチル - 酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシ - ナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸及びムコン酸との塩を含む。金属塩の例は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、鉄及び亜鉛イオンとの塩を含む。アミン塩の例は、アンモニア及びカルボン酸と塩を形成するのに十分な強さの有機窒素塩基との塩を含む。

10

【 0 0 3 6 】

本明細書で使用する場合、「治療上有効量」という用語は、本発明の化合物に適用される場合、障害もしくは疾患状態又は障害もしくは疾患の症状を改善し、緩和し、安定化し、逆転させ、これらの進行を遅らせ又は遅延させるのに十分な化合物の量を意味することを意図する。実施態様において、本発明の方法は、化合物の組み合わせの投与を提供する。このような場合、「治療上有効量」は、意図される生物学的効果を引き起こすのに十分な、組み合わせ中の本発明の化合物の量である。

【 0 0 3 7 】

本明細書で使用する場合、「処置」又は「処置する」という用語は、本明細書で使用する場合、疾患もしくは障害の進行もしくは重症度を改善もしくは逆転させること又はこのような疾患もしくは障害の1つ以上の症状もしくは副作用を改善もしくは逆転させることを意味する。本明細書で使用する場合、「処置」又は「処置する」は、遅延、停止、抑制、妨害又は遮断のように、疾患もしくは障害の全身状態もしくは状態の進行を阻害もしくは阻止することも意味する。本発明の目的で、「処置」又は「処置する」は、さらに、有益な又は所望の臨床結果を得るためのアプローチを意味する。この場合、「有益な又は所望の臨床結果」は、症状の軽減、障害又は疾患の程度の減少、安定化された（すなわち、悪化していない）疾患又は障害状態、疾患又は障害状態の遅延又は遅れ、疾患又は障害状態の改善又は緩和及び部分的であるか又は全体的であるかに関わらず、疾患又は障害の寛解を含むが、これらに限定されない。

20

【 0 0 3 8 】

別の実施態様では、式 (I) で示される化合物は、プロテインキナーゼである c - a b l の活性をモデュレーションするのに使用される。

30

【 0 0 3 9 】

本明細書で使用する場合、「モデュレーションする」又は「モデュレーション」という用語は、プロテインキナーゼの触媒活性の変化を指す。特に、モデュレーションするは、プロテインキナーゼが曝露される化合物もしくは塩の濃度又はより好ましくは、プロテインキナーゼの触媒活性の阻害に応じた、プロテインキナーゼの触媒活性の活性化又は阻害を指す。本明細書で使用する場合、「触媒活性」という用語は、プロテインキナーゼの直接的又は間接的な影響下でのチロシン、セリン又はスレオニンのリン酸化速度を指す。

【 0 0 4 0 】

キナーゼ活性の薬理的阻害剤が分類される3つの主要なクラスは、(1) A T P 結合部位において A T P と直接競合するタイプ I 又は「D F G - i n」A T P 競合阻害剤（すなわち、S r c 及び A b l 阻害剤であるダサチニブ）、(2) A T P 結合部位との結合に加えて、キナーゼが不活性化構成にある（すなわち、活性化ループが基質結合を阻止するであろうコンホーメーションに配向している）場合にのみアクセス可能な隣接する疎水性結合部位とも係合するタイプ II 又は「D F G - o u t」A T P 競合阻害剤（すなわち、イマチニブ、ニロチニブ）及び(3) キナーゼの活性に影響を及ぼす A T P 結合部位の外側の部位に結合する非 A T P 競合阻害剤（すなわち、G N F - 2）である。

40

【 0 0 4 1 】

本明細書で使用する場合、「本開示の化合物」という表現は、式 (I) で示される任意

50

の化合物及びクラスレート、水和物、溶媒和物又はそれらの多形体を含む。「本開示の化合物」という用語が、その薬学的に許容し得る塩に言及していなくても、この用語は、その塩を含む。一実施態様では、本開示の化合物は、立体化学的に純粋な化合物、例えば、他の立体異性体を実質的に含まない（例えば、85%ee超、90%ee超、95%ee超、97%ee超又は99%ee超の）化合物を含む。すなわち、本開示の式（I）で示される化合物又はその塩が、互変異性体及び／又は立体異性体（例えば、幾何異性体及び立体配座異性体）である場合、このような単離された異性体及びそれらの混合物も、本開示の範囲に含まれる。本開示の化合物又はその塩が、それらの構造中に不斉炭素を有する場合、それらの活性光学異性体及びそれらのラセミ混合物も、本開示の範囲に含まれる。

【0042】

本明細書で使用する場合、「多形体」という用語は、本開示の化合物又はその錯体の固体結晶形態を指す。同じ化合物の異なる多形体は、異なる物理的、化学的及び／又は分光学的性質を示す場合がある。異なる物理的性質は、安定性（例えば、熱又は光に対する）、圧縮率及び密度（製剤及び製品製造に重要）並びに溶解速度（生物学的利用能に影響を及ぼす場合がある）を含むが、それらに限定されない。安定性の違いは、化学反応性（例えば、酸化の差、その結果、剤形が、別の多形体から構成される場合より、1つの多形体から構成される場合の方が急速に変色する）又は機械的特性（例えば、動力学的に有利な多形体が熱力学的により安定な多形体に転換するため、貯蔵時に崩壊する錠剤）又はその両方（例えば、1つの多形体の錠剤が高湿度でより崩壊しやすい）の変化により生じる場合がある。多形体の異なる物理的特性は、それらの加工に影響を及ぼす場合がある。例えば、その粒子の形状又はサイズ分布のために、1つの多形体は、別の多形体より、溶媒和物を形成する可能性が高い場合があり又は不純物をろ過もしくは洗い流すのが困難である場合がある。

【0043】

本明細書で使用する場合、「溶媒和物」という用語は、非共有分子間力により結合された化学量論的又は非化学量論的量の溶媒をさらに含む、本開示の化合物又はその塩を意味する。好ましい溶媒は、揮発性で、非毒性でかつ／又は微量でのヒトへの投与に許容し得るものである。

【0044】

本明細書で使用する場合、「水和物」という用語は、非共有分子間力により結合された化学量論的又は非化学量論的量の水をさらに含む、本開示の化合物又はその塩を意味する。

【0045】

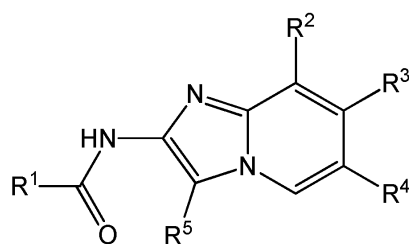
本明細書で使用する場合、「クラスレート」という用語は、内部に捕捉されたゲスト分子（例えば、溶媒又は水）を有する空間（例えば、チャネル）を含む結晶格子の形態にある化合物又はその塩を意味する。

【0046】

本開示の化合物

本開示は、式（I）：

【化2】



式 I

[式中、

R¹ は、シクロプロピル、シクロブチル又は4員のヘテロシクリルであり、ここで、R¹

は、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びモノアルキルアミノアルキルからなる群より選択される1つ以上の基により場合により置換されており、

R^2 及び R^3 は、独立して、 $-H$ 、ハロ、アルキル、アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 又は $-OCF_3$ であり、

R^4 は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアルキルであり、ここで、 R^4 は、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、トリメチルシリルエトキシメチル、 $-CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-SR_a$ 、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、フラニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル及びチオモルホリニルからなる群より選択される1つ以上の基により場合により置換されており、

R_a 及び R_b は、独立して、 $-H$ 、ハロ、アミノ、アルキル又はハロアルキルであり、

R^5 は、 H 、ハロ又はアルキルである]

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0047】

一部の実施態様では、 R^1 は、シクロプロピル又はシクロブチルであり、ここで、 R^1 は、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群より選択される1つ以上の基により場合により置換されており、 R^2 及び R^3 は、独立して、 $-H$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 又は $-OCF_3$ であり、 R^4 は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、ここで、 R^4 は、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_3$ アルケニル、 $C_2 \sim C_3$ アルキニル、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、モノ- $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノ、 $-NO_2$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-SR_a$ 、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、フラニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル及びチオモルホリニルからなる群より選択される1つ以上の基により場合により置換されており、 R_a 及び R_b は、独立して、 $-H$ 、ハロ、アミノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルであり、 R^5 は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 又はメチルである。

【0048】

種々の実施態様では、 R^1 は、シクロプロピル又はシクロブチルであり、ここで、 R^1 は、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群より選択される1つ以上の基により場合により置換されている。特定の実施態様では、 R^1 は、シクロプロピル、フルオロシクロプロピル、ヒドロキシシクロプロピル、ヒドロキシメチルシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、メチルアミノメチルシクロプロピル、シクロブチル、フルオロシクロブチル又はジフルオロシクロブチルである。他の特定の実施態様では、 R^1 は、シクロプロピル、フルオロシクロプロピル、シクロブチル又はフルオロシクロブチルである。

【0049】

10

20

30

40

50

一部の他の実施態様では、 R^1 は、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群より選択される 1 つ以上の基により場合により置換されている 4 員のヘテロシクリルである。特定の実施態様では、4 員のヘテロシクリルは、アジリジニル、2 H - アジリニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、2, 3 - ジヒドロアゼチル、アゼチル、1, 3 - ジアゼチジニル、オキセタニル、2 H - オキセチル、チエタニル及び 2 H - チエチルからなる群より選択される。

【0050】

一部の実施態様では、 R^2 及び R^3 は、独立して、- H、メチル又はフルオロである。

【0051】

一部の実施態様では、 R^4 は、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、インドリニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキシインドリニル、ピロロピリジニル、ピラゾリル、ピラゾロピリジニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、オキソジヒドロベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、チオフェニル、ピロロピリジニル又はイソチアゾリルであり、ここで、 R^4 は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、アミノ、シアノ、アセチル、ヒドロキシ及びハロアルキルからなる群より選択される 1 つ以上の基により場合により置換されている。特定の実施態様では、 R^4 は、フルオロ - メチルフェニル、フルオロ - ヒドロキシメチルフェニル、クロロ - ヒドロキシメチルフェニル、メチル - ヒドロキシメチルフェニル、ジフルオロ - ヒドロキシメチルフェニル、クロロ - フルオロ - ヒドロキシメチルフェニル、フルオロ - メチル - ヒドロキシメチルフェニル、クロロ - メチルフェニル、ジメチルフェニル、アセトアミド - メチルフェニル、ヒドロキシ - メチルフェニル、ヒドロキシプロパニル - メチルフェニル、メチル - プロペニルフェニル、メチル - ピリジニルエチニルフェニル、メチル - ピロリルフェニル、メチル - チアゾリルフェニル、イミダゾリル - メチルフェニル、シアノ - メチルフェニル、メチル - ピラゾリルフェニル、エチニル - メチルフェニル、メチルピリジニル、フルオロ - メチル - メチルアミノフェニル、ジメチルピリジニル、フルオロ - メチルピリジニル、フルオロメチル - メチルピリジニル、シアノピリジニル、トリフルオロメチル - メチルピリジニル、ヒドロキシメチルピリジニル、ヒドロキシメチル - メチルピリジニル、ヒドロキシエチル - メチルピリジニル、クロロ - メチルピリジニル、アミノピリジニル、アセチル - メチルピリジニル、アミノ - ジメチルピリジニル、ヒドロキシエチル - メチルピリジニル、メチルインドリル、メチルオキシインドリル、トリメチルシリルエトキシメチルインドリル、アセチル - メチルインドリニル、メチルピリミジニル、ジメチルピリミジニル、トリフルオロメチルピリミジニル、ピラゾリル、メチルチアゾリル、メチルオキシインドリニル、ピロロピリジニル、メチルピロロピリジニル、メチル - テトラヒドロピラニル、メチルピラゾリル、メチル - オキソジヒドロベンゾチアゾリル、ピラゾロピリジニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、メチルイソチアゾリル、クロロ - メチルイソチアゾリル、ジメチルイソチアゾリル又はフルオロ - メチルインドリルである。特定の実施態様では、 R^4 は、フルオロ - メチルフェニル、フルオロ - ヒドロキシメチルフェニル、クロロ - ヒドロキシメチルフェニル、メチル - ヒドロキシメチルフェニル、ジフルオロ - ヒドロキシメチルフェニル、クロロ - フルオロ - ヒドロキシメチルフェニル、フルオロ - メチル - ヒドロキシメチルフェニル、クロロ - メチルフェニル、ジメチルフェニル、アセトアミド - メチルフェニル、ヒドロキシ - メチルフェニル、メチル - プロペニルフェニル、エチニル - メチルフェニル、フルオロ - メチル - メチルアミノフェニル、フルオロ - ヒドロキシ - メチルフェニル、メチル - メチルアミノフェニル、メチル - プロピルフェニル、メチル - チアゾリルフェニル、シアノ - メチルフェニル、イミダゾリル - メチルフェニル、メチルピリジニル、クロロ - メチルピリジニル、フルオロ - メチルピリジニル、フルオロメチル - メチルピリジニル、ビメチルピリジニル、アミノピリジニル、アミノ - ジメチルピリジニル、メトキシピリジニル、アセチル - メチルピリジニル、ヒドロキシメチルピリジニル、ヒドロキシメチル - メチルピリジニル、ヒドロキシエチル - メチルピリジニル、シアノピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、メチルチオフェニル、メチルインドリニル、メチルピリミジニル、ジメチルピリミジニル、ピラゾリ

10

20

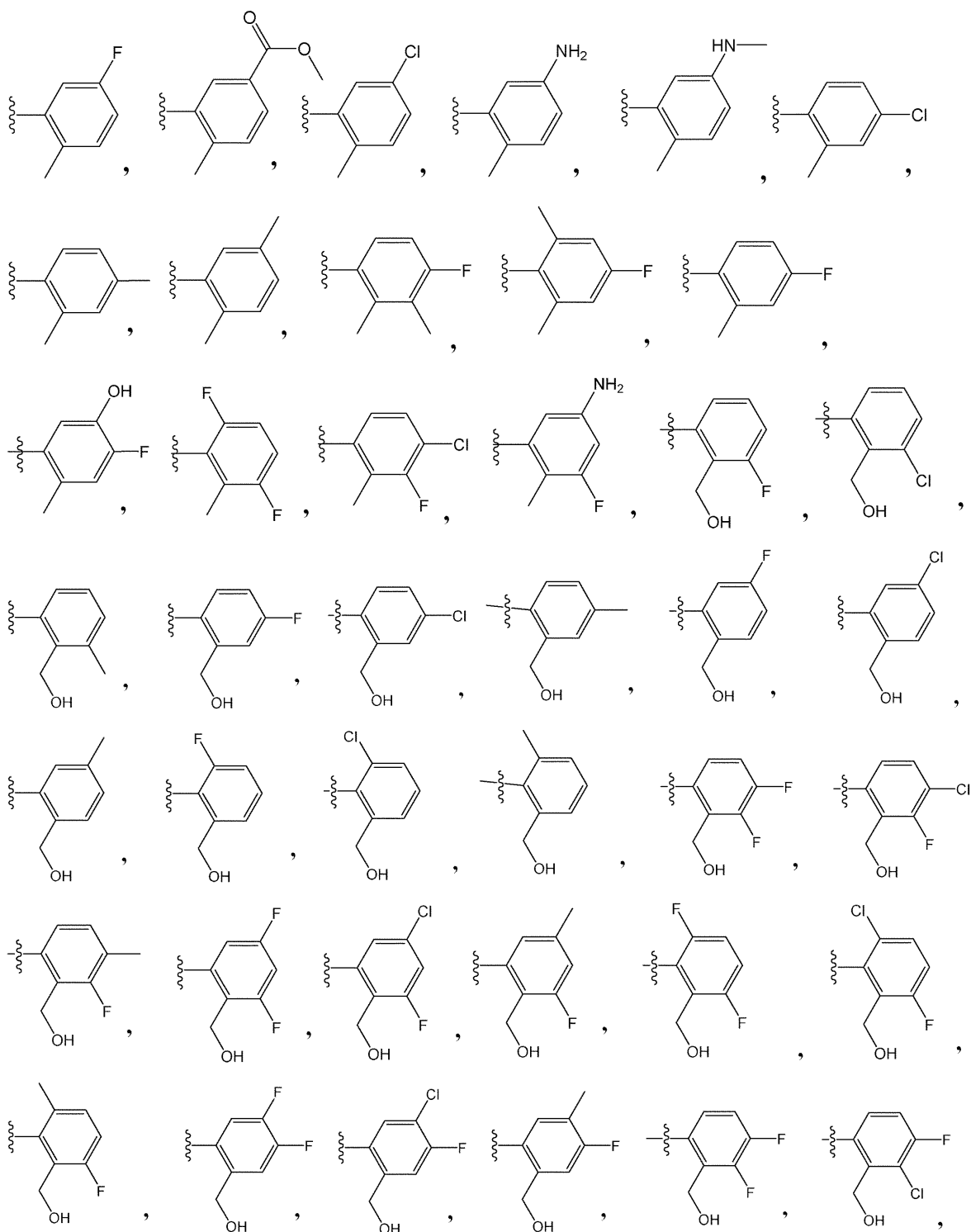
30

40

50

ル、メチルピラゾリル、メチルインドリニル、メチルオキシインドリニル、ピロロピリジニル、メチルピロロピリジニル、メチルピロリル、ピラゾロピリジニル、ジヒドロピロロピリジニル、メチルイソチアゾリル、ジメチルイソチアゾリル、メチルインダゾリル又はメチル-ベンゾチアゾリルである。特定の実施態様では、 R^4 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シアノ、アミノ、アルコキシ、アルコキシアルコキシアルキル、アルコキシアルキル及びハロアルコキシからなる群より選択される1つ以上の置換を有するピリジニル又はフェニルである。一部の特定の実施態様では、 R^4 は、下記：

【化3】



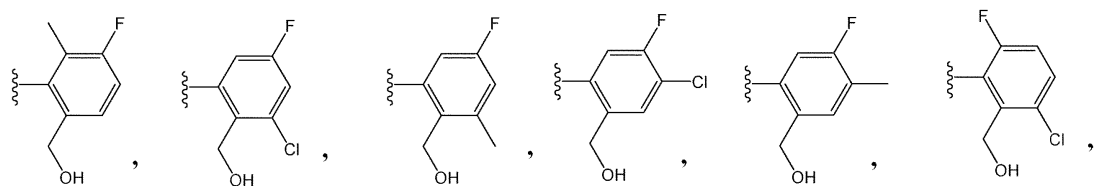
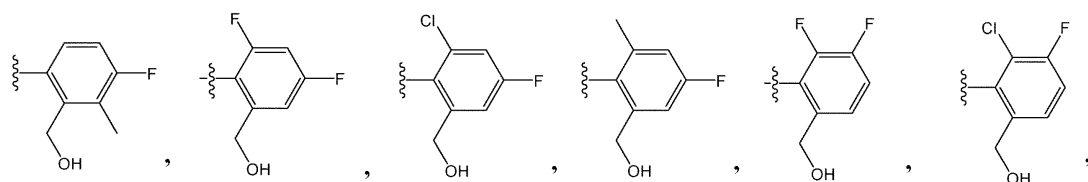
10

20

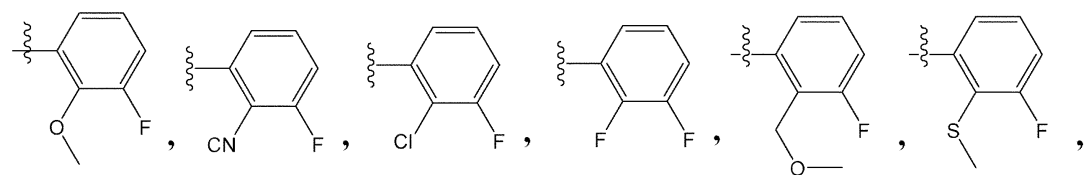
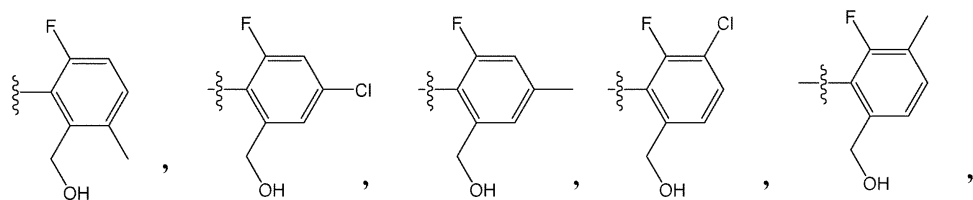
30

40

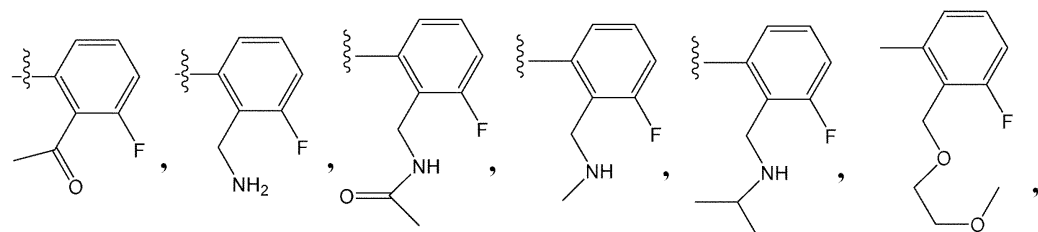
50



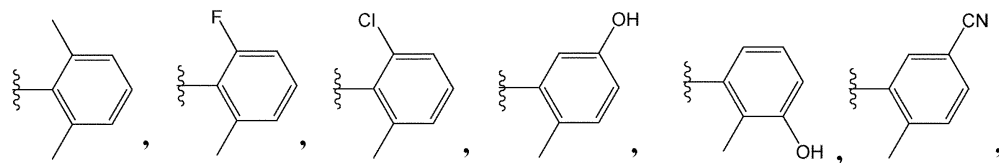
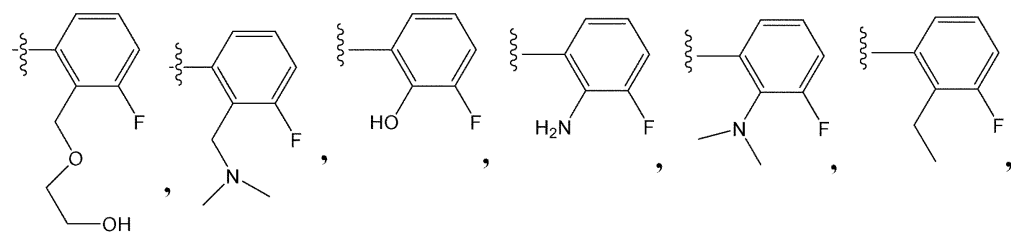
10



20

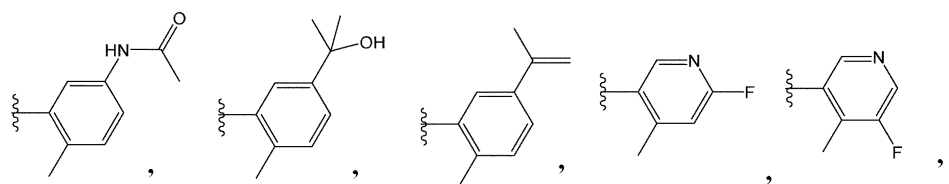


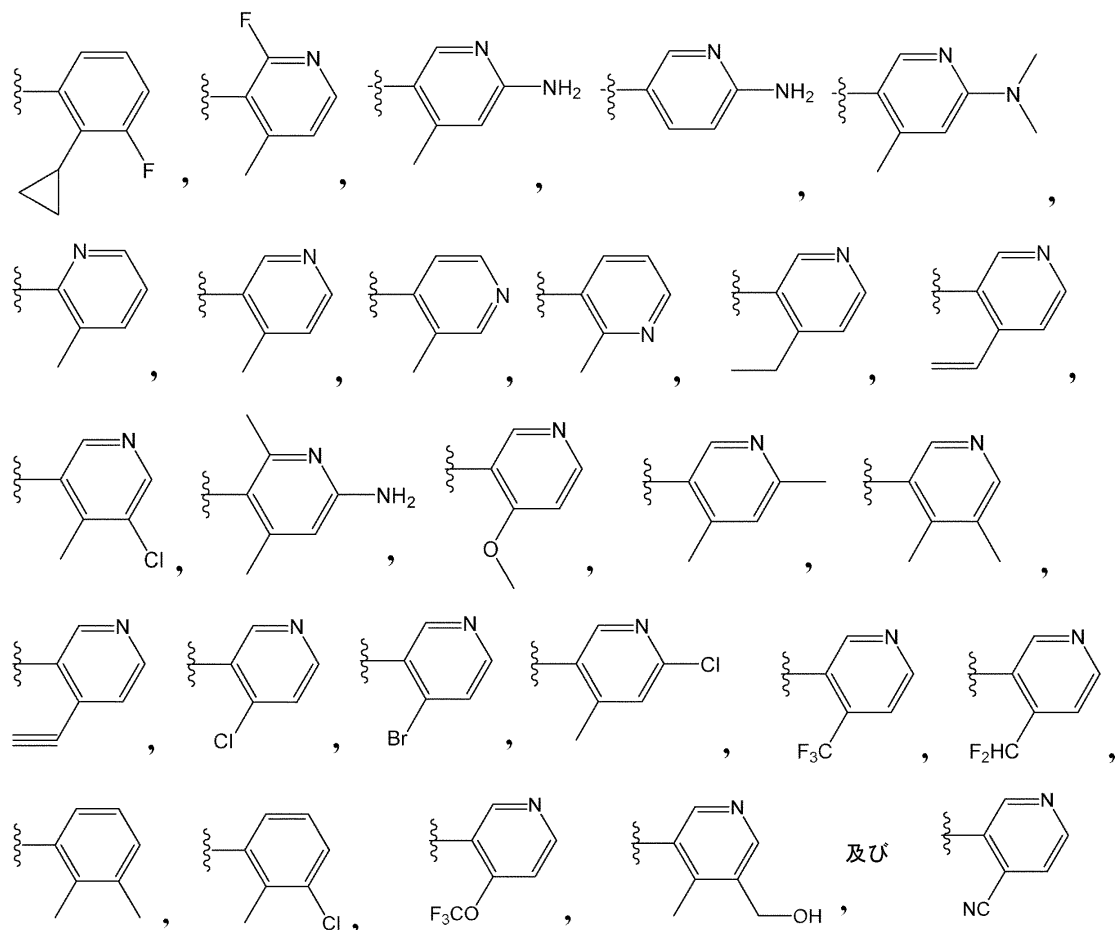
30



40

50





10

20

からなる群より選択される。

【 0 0 5 2 】

一部の実施態様では、 R^1 は、シクロプロピル、フルオロシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、シクロブチル、フルオロシクロブチル又はジフルオロシクロブチルであり、 R^2 及び R^3 は、独立して、- H、メチル又はフルオロであり、 R^4 は、フルオロ - メチルフェニル、フルオロ - ヒドロキシメチルフェニル、クロロ - メチルフェニル、ジメチルフェニル、アセトアミド - メチルフェニル、ヒドロキシ - メチルフェニル、メチル - プロピルフェニル、エチル - メチルフェニル、フルオロ - メチル - メチルアミノフェニル、メチル - ピロリルフェニル、メチル - チアゾリルフェニル、シアノ - メチルフェニル、イミダゾリル - メチルフェニル、メチルピリジニル、クロロ - メチルピリジニル、フルオロ - メチルピリジニル、フルオロメチル - メチルピリジニル、ビメチルピリジニル、アミノピリジニル、アミノ - ジメチルピリジニル、メトキシピリジニル、アセチル - メチルピリジニル、ヒドロキシメチルピリジニル、ヒドロキシメチル - メチルピリジニル、ヒドロキシエチル - メチルピリジニル、シアノピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、メチルチオフェニル、メチルインドリニル、メチルピリミジニル、ジメチルピリミジニル、ピラゾリル、メチルピラゾリル、メチルインドリニル、メチルオキシインドリニル、ピロロピリジニル、メチルピロロピリジニル、メチルピロリル、ピラゾロピリジニル、ジヒドロピロロピリジニル、メチルイソチアゾリル、ジメチルイソチアゾリル、メチルインダゾリル又はメチル - ピベンゾチアゾリルである。

30

40

【 0 0 5 3 】

本明細書に記載された化合物は、c - a b 1 阻害活性及び c - a b 1 に対する選択性を有する。該化合物は、神経変性疾患を処置するのに有効である。

【 0 0 5 4 】

実施態様において、 R^1 は、シクロプロピル、フルオロシクロプロピル、シクロブチル

50

、フルオロシクロブチル又はジフルオロシクロブチルであり、 R^2 及び R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 は、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、ピロピリジニル、インドリニル、オキソインドリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル又はチオフェニルであり、ここで、 R^4 は、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルキルアミノアルキル、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-SR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、フラニル又はピロリルからなる群より選択される 1 つ以上の基により場合により置換されており、 R_a 及び R_b は、独立して、 $-H$ 、ハロ、アミノ、アルキル又はハロアルキルであり、 R^5 は、 $-H$ 、ハロ又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

10

【 0 0 5 5 】

種々の実施態様では、 R^1 は、フルオロシクロプロピルであり、このような化合物は、下記化合物及びその塩：

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

2 - フルオロ - N - (6 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

N - (3 - クロロ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

N - (3 - クロロ - 6 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

20

2 - フルオロ - N - (3 - メチル - 6 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

2 - フルオロ - N - (6 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

N - (3 - クロロ - 6 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

2 - フルオロ - N - (6 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

30

2 - フルオロ - N - (6 - (5 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

2 - フルオロ - N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

2 - フルオロ - N - (6 - (5 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

メチル 3 - (2 - (2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 4 - メチルベンゾアート；

2 - フルオロ - N - (6 - (5 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

40

2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

N - (3 - クロロ - 6 - (5 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

N - (6 - (5 - シアノ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

N - (6 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

2 - フルオロ - N - (6 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) イミダゾ [1 ,

50

2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
2 - フルオロ - N - (6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
N - (6 - (4 - クロロピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
N - (6 - (2 , 3 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
N - (6 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (メチルアミノ) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	10
N - (6 - (5 - アセトアミド - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
N - (6 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
N - (6 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
N - (6 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	20
N - (6 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
2 - フルオロ - N - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
N - (6 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
2 - フルオロ - N - (3 - フルオロ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
N - (6 - (2 , 5 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	30
2 - フルオロ - N - (6 - (2 - オキソインドリン - 6 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
N - (6 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
2 - フルオロ - N - (6 - (4 - フルオロ - 2 , 3 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
2 - フルオロ - N - (6 - (4 - フルオロ - 2 , 6 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
2 - フルオロ - N - (6 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	40
2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (1 H - ピロール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
2 - フルオロ - N - (6 - (3 - メチルチオフェン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
N - (6 - (2 , 6 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
2 - フルオロ - N - (6 - (4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
N - (6 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジ	50

ン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
N - (6 - (3 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジ	
ン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
N - (6 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a]	
ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
2 - フルオロ - N - (6 - (2 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [	
1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
2 - フルオロ - N - (6 - (4 - メトキシピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a]	
ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
N - (6 - (6 - アミノ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリ	10
ジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
N - (6 - (5 - アミノ - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a]	
ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 2 - オキソインドリン - 4 - イル) イミダゾ [	
1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
N - (6 - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 -	
イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
2 - フルオロ - N - (6 - (3 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イ	
ル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
2 - フルオロ - N - (6 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] チアゾール - 5	20
- イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサ	
ミド ;	
N - (6 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イ	
ル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル	
) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル) イミダ	
ゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	
N - (3 - プロモ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a]	
ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;	30
2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) イミダゾ [1 , 2 -	
a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;	
N - (6 - (2 - シアノ - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2	
- イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;	
N - (6 - (2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2	
- イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;	
N - (6 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル	
) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;	
N - (6 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - インドール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a]	
ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;	40
2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - (メトキシメチル) フェニル) イミダゾ	
[1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;	
2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - (フラン - 2 - イル) フェニル) イミダ	
ゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;	
2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - (メチルチオ) フェニル) イミダゾ [1	
, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;	
2 - フルオロ - N - (6 - (6 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [	
1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;	
N - (6 - (2 - アセチル - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン -	
2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;	50

N - (6 - (6 - (ジメチルアミノ) - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;

N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

N - (6 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;

N - (6 - (2 - (アセトアミドメチル) - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;

2 , 2 - ジフルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - ((メチルアミノ) メチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - ((イソプロピルアミノ) メチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - ((2 - メトキシエトキシ) メチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - ((2 - ヒドロキシエトキシ) メチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

N - (6 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;

N - (6 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (4 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

N - (6 - (4 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (o - トリル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

N - (6 - (2 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (6 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

N - (6 - (2 - (ジメチルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾ 1 - 6 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

N - (6 - (2 - エチル - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

10

20

30

40

50

N - (6 - (2 - シクロプロピル - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - (メチルアミノ) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾ 1 - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (6 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (7 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - イソプロピルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 , 6 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (6 - (2 - エチル - 6 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド
 N - (6 - (4 - アセチル - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (6 - (2 - クロロ - 3 , 4 - ジフルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (6 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (フラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (チオフェン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (チアゾール - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチルチアゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (8 - (ジフルオロメチル) - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (フルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

[illegible]

50

[illegible]

[illegible]

[illegible]

10

20

30

40

50

ル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;

N-(6-(3-(ヒドロキシメチル)チオフェン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

2-フルオロ-N-(6-(3-(ヒドロキシメチル)チオフェン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;

N-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-2-オキソインドリン-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

2-フルオロ-N-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-2-オキソインドリン-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;

10

N-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

2-フルオロ-N-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;

N-(6-(2-(ヒドロキシメチル)-5-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

2-フルオロ-N-(6-(2-(ヒドロキシメチル)-5-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;

20

N-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-インドール-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

2-フルオロ-N-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-インドール-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;

N-(6-(4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

2-フルオロ-N-(6-(4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;

30

N-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-6-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

2-フルオロ-N-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-6-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;

N-(6-(6-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

2-フルオロ-N-(6-(6-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;

N-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾ1-6-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

40

2-フルオロ-N-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾ1-6-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;

N-(6-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

2-フルオロ-N-(6-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;

N-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾ1-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

50

2 - フルオロ - N - (6 - (5 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾ 1 - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

N - (6 - (5 - (ヒドロキシメチル) ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (5 - (ヒドロキシメチル) ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

N - (6 - (5 - (ヒドロキシメチル) ベンゾ [d] オキサゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (5 - (ヒドロキシメチル) ベンゾ [d] オキサゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

10

N - (6 - (5 - (ヒドロキシメチル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (5 - (ヒドロキシメチル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

N - (6 - (7 - (ヒドロキシメチル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (7 - (ヒドロキシメチル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

20

N - (6 - (5 - (ヒドロキシメチル) チアゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ; 及び

2 - フルオロ - N - (6 - (5 - (ヒドロキシメチル) チアゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド

を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 5 6 】

実施態様において、R¹は、フルオロシクロプロピルであり、R²及びR³は、- Hであり、R⁴は、フェニル、インドリニル、オキシインドリニル又はベンゾチアゾリルであり、ここで、R⁴は、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルキルアミノ及びピロリルからなる群より選択される1つ以上の基により場合により置換されており、R⁵は、- H、ハロ又はC₁ ~ C₃アルキルである。種々の実施態様では、このような化合物は、下記化合物及びその塩：

30

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

N - (3 - クロロ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

N - (3 - クロロ - 6 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

40

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (5 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

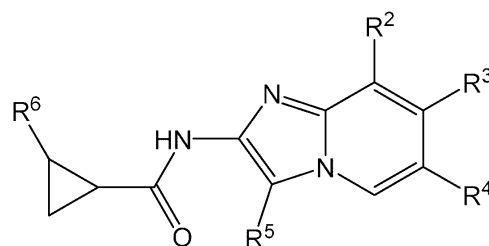
50

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (6 - (2 , 3 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (メチルアミノ) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (6 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (3 - フルオロ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (6 - (2 , 5 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - オキソインドリン - 6 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (1 H - ピロール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (6 - (2 , 6 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 2 - オキソインドリン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (3 - プロモ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (6 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - インドール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;
 2 - フルオロ - N - (6 - (6 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ; 及び
 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド
 を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 5 7 】

一実施態様では、式 (I) で示される化合物は、式 (II) :

【 化 4 】



式 II

[式中、 R^6 は、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシルアルキル及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群より選択され、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、上記定義されたとおりである]

で示される化合物及びその薬学的に許容し得る塩から選択される。

【 0 0 5 8 】

一実施態様では、式 (I) で示される化合物は、 R^1 がシクロプロピルである化合物である。実施態様において、式 (I) で示される化合物は、N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド又はその塩である。

【 0 0 5 9 】

別の実施態様では、式 (I) で示される化合物は、 R^1 がハロ、アルキル、ヒドロキシルアルキル、ハロアルキル及びモノアルキルアミノアルキルからなる群より選択される 1 つ以上の基により場合により置換されているシクロブチルであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 が上記定義されたとおりである化合物である。種々の実施態様では、式 (I) で示される化合物は、下記化合物及びその塩：

N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロブタンカルボキサミド、

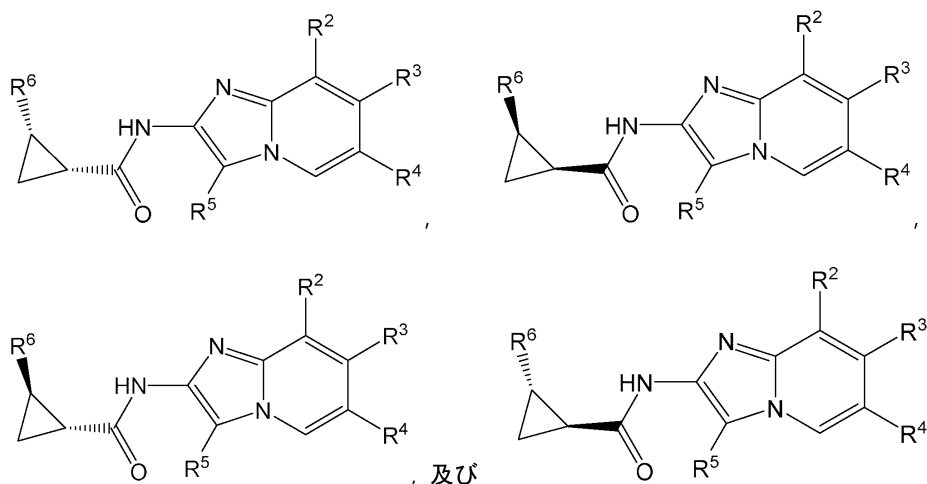
3 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロブタンカルボキサミド；及び

3 , 3 - ジフルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロブタンカルボキサミド
からなる群より選択される。

【 0 0 6 0 】

本開示の化合物は、本明細書に記載された化合物の立体異性体を含む。一部の実施態様では、該化合物は、立体化学的に純粋な化合物、例えば、他の立体異性体を実質的に含まない (例えば、85 % ee 超、90 % ee 超、95 % ee 超、97 % ee 超又は 99 % ee 超の) 化合物である。このような立体異性体の例は、下記：

【 化 5 】



[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、上記定義されたとおりである]
を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 6 1 】

一実施態様では、式 (I) で示される化合物は、式 (I I I)：

10

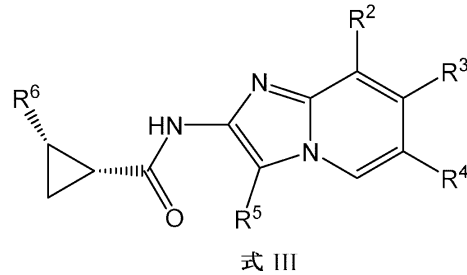
20

30

40

50

【化 6】



10

[式中、 R^6 は、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群より選択され、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、上記定義されたとおりである]

で示される化合物及びその薬学的に許容し得る塩から選択される。表 1 に、式 (III) の立体化学を有する例示的な化合物を示す。式 (III) で示される化合物の例は、下記化合物及びその塩：

(1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

20

(1S, 2S) - N - (3 - クロロ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1S, 2S) - N - (3 - クロロ - 6 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (3 - メチル - 6 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

30

(1S, 2S) - N - (3 - クロロ - 6 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 3 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) - 3 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

40

(1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

メチル 3 - (2 - ((1S, 2S) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 4 - メチルベンゾアート；

(1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

50

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 (1 S , 2 S) - N - (3 - クロロ - 6 - (5 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - N - (6 - (5 - シアノ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - N - (6 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

10

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - N - (6 - (4 - クロロピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 , 3 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - N - (6 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (メチルアミノ) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

20

(1 S , 2 S) - N - (6 - (5 - アセトアミド - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - N - (6 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - N - (6 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

30

(1 S , 2 S) - N - (6 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - N - (6 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

40

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (3 - フルオロ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 , 5 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - オキソインドリン - 6 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - N - (6 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - フルオロ - 2 , 3 - ジメチルフェニル

50

)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(4-フルオロ-2, 6-ジメチルフェニル)
)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)イミ
 ダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-メチル-5-(1H-ピロール-3-
 イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カル
 ボキサミド;
 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-メチルチオフェン-2-イル)イミダ
 ザ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (1S, 2S)-N-(6-(2, 6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリ
 ジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(4-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-メチ
 ルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボ
 キキサミド;
 (1S, 2S)-N-(6-(3, 4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1
 , 2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (1S, 2S)-N-(6-(3, 6-ジフルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1
 , 2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (1S, 2S)-N-(6-(4-クロロ-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダ
 ザ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサ
 ミド;
 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-フルオロ-4-メチルピリジン-3-
 イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミ
 ド;
 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(4-メトキシピリジン-3-イル)イミダ
 ザ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (1S, 2S)-N-(6-(6-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1
 , 2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (1S, 2S)-N-(6-(5-アミノ-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダ
 ザ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサ
 ミド;
 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(5-メチル-2-オキソインドリン-4-
 イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミ
 ド;
 (1S, 2S)-N-(6-(2-クロロ-6-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a
]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]
 ピリジン-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1
 -カルボキサミド;
 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ[d
]チアゾール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン
 -1-カルボキサミド;
 (1S, 2S)-N-(6-(6-アミノピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]
 ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-メチル-5-(1H-ピラゾール-1
 -イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-
 カルボキサミド;
 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)
 フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキ

10

20

30

40

50

サミド；

(1 S , 2 S) - N - (3 - ブロモ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド；

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド；

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 - シアノ - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド；

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド；

10

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド；

(1 S , 2 S) - N - (6 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - インドール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド；

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - (メトキシメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド；

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - (フラン - 2 - イル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド；

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - (メチルチオ) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド；

20

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (6 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド；

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 - アセチル - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド；

(1 S , 2 S) - N - (6 - (6 - (ジメチルアミノ) - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド；

N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド；

30

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 - (アセトアミドメチル) - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド；

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - ((メチルアミノ) メチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド；

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - ((イソプロピルアミノ) メチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド；

40

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - ((2 - メトキシエトキシ) メチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド；

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - ((2 - ヒドロキシエトキシ) メチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド；

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド；

(1 S , 2 S) - N - (6 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) イミダ

50

ゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;
 (1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]
 ピリジン - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカル
 ボキサミド ;

(1 S , 2 S) - N - (6 - (4 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 -
 イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカル
 ボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (o - トリル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリ
 ジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル)
 イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ; 10

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 -
 a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル)
 イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (6 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル)
 イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 - (ジメチルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) イミダ
 ゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾ
 1 - 6 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサ
 ミド ; 20

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 - エチル - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 -
 a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)
 フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミ
 ド ;

(1 S , 2 S) - N - (6 - (2 - シクロプロピル - 3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 ,
 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - (メチルアミノ) フェ
 ニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ; 30

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 6
 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾ
 1 - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カル
 ボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (6 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 -
 イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 4
 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ; 40

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 -
 イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (7 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 -
 イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ; 及び

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - イソプロピルフェニル)
 イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 6 2 】

特定の実施態様では、式 (I) で示される化合物は、下記化合物及びその塩：

(1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミ 50

ダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 (1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミ
 ダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 (1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) イ
 ミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 (1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル)
 イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 (1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (メチルアミノ) フェニ
 ル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 (1 S , 2 S) - N - (6 - (2 , 5 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリ
 ジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
 (1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (1 H - ピロール - 3 -
 イル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カ
 ルボキサミド ;
 (1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチ
 ルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボ
 キサミド ;
 (1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (6 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル)
 イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ; 及び
 (1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 -
 イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド
 からなる群より選択される。

10

20

【 0 0 6 3 】

本開示は、上記された化合物の薬学的に許容し得る塩を提供する。薬学的に許容し得る
 塩は、定義セクションにおいて上記定義されたとおりである。一部の実施態様では、該塩
 は、塩酸塩、酒石酸塩、リン酸塩又はマレイン酸塩である。

【 0 0 6 4 】

処置方法

本開示は、さらに、治療上有効量の上記された 1 つ以上の化合物を対象に投与すること
 により、神経変性疾患又は障害を有するか又は有しやすい対象における神経変性疾患又は
 障害を処置するための方法を提供する。一実施態様では、処置は、予防的処置である。別
 の実施態様では、処置は、緩和処置である。別の実施態様では、処置は、回復処置である。

30

【 0 0 6 5 】

1 . 疾患又は状態

c - a b 1 及び / 又は L R R K 2 活性を阻害するための本開示の化合物は、神経変性疾
 患又は障害の治療又は予防に有用である。該化合物は、c - a b 1 及び / もしくは L R R
 K 2 キナーゼ活性を阻害し又は妨害しかつ神経変性疾患もしくは障害を処置し又はこのよ
 うな疾患の悪化を予防するのに使用することができる。このため、本開示は、細胞中の c
 - a b 1 及び / 又は L R R K 活性を阻害し又は妨害するための方法であって、細胞を有効
 量の本開示の化合物と接触させる、方法を提供する。一実施態様では、このような細胞は
 、対象 (例えば、アルツハイマー患者) に存在する。別の実施態様では、本開示の化合物
 を使用して、対象における神経変性疾患又は障害を治療し又は予防するための医療的使用
 が提供される。本開示の方法は、治療上又は予防上有効量の c - a b 1 及び / 又は L R R
 K 2 阻害剤を含有する医薬組成物を、神経変性疾患又は障害の治療又は予防を必要とする
 対象に投与することを含む。神経変性疾患又は障害は、 α - シヌクレイン症、パ - キンソ
 ン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症 (M S A)、アルツハイマー病又は筋萎縮性側
 索硬化症 (A L S) を含むが、これらに限定されない。また、本開示の医療的使用は、炎
 症性疾患、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、接触性皮膚
 炎又は遅延型過敏反応も含む。

40

【 0 0 6 6 】

50

2. 対象

本開示に従って処置されるのに適した対象は、ほ乳類対象を含む。本開示のほ乳類は、ヒト、イヌ、ネコ、ウシ、ヤギ、ウマ、ヒツジ、ブタ、齧歯類、ウサギ、霊長類等を含むが、これらに限定されず、子宮内のほ乳類を包含する。対象は、性別及び発達の任意の段階のいずれのものでもよい。一実施態様では、本開示に従って処置されるのに適した対象は、ヒトである。

【0067】

3. 投与及び用量

本開示の化合物は、一般的には、治療上有効量で投与される。本開示の化合物は、任意の適切な経路により、このような経路に適合した医薬組成物の形態でかつ意図される処置に有効な用量で投与することができる。有効用量は、典型的には、単回又は分割用量で、約0.001～約100 mg/kg 体重/日、好ましくは、約0.01～約50 mg/kg/日の範囲にある。年齢、種及び処置される疾患又は状態に応じて、この範囲の下限未満の用量レベルが適切である場合がある。他の場合には、有害な副作用なしに、さらに多い用量を使用することができる。また、より多い用量を少量ずつ数回に分けて、1日中投与する場合もある。適切な用量を決定するための方法は、本開示が属する技術分野において周知である。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., 20th ed., 2000を使用することができる。

【0068】

医薬組成物、剤形及び投与経路

上記言及された疾患又は状態の処置のために、本明細書に記載された化合物又はその薬学的に許容し得る塩を以下のように投与することができる。

【0069】

経口投与

本開示の化合物を該化合物が胃腸管に入るように嚥下によるのを含む経口投与することができる又は口から直接血流に吸収させることができる（例えば、頬側投与又は舌下投与）。

【0070】

経口投与に適した組成物は、固体、液体、ゲル又は粉末製剤を含み、錠剤、ロゼンジ剤、カプセル剤、顆粒剤又は散剤等の剤形を有する。

【0071】

経口投与のための組成物を即時放出又は調節放出（遅延放出又は持続放出を含む）として、場合により腸溶コーティングと共に製剤化することができる。

【0072】

液体製剤は、軟カプセル剤又は硬カプセル剤に使用することができる、液剤、シロップ剤及び懸濁剤を含むことができる。このような製剤は、薬学的に許容し得る担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、セルロース又は油を含むことができる。また、該製剤は、1種以上の乳化剤及び/又は懸濁化剤も含むことができる。

【0073】

錠剤の剤形において、存在する薬剤の量は、剤形の約0.05重量%～約95重量%、より典型的には、約2重量%～約50重量%であることができる。加えて、錠剤は、剤形の約0.5重量%～約35重量%、より典型的には、約2重量%～約25重量%を含む崩壊剤を含有することができる。崩壊剤の例は、ラクトース、デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、マルトデキストリン又はそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

【0074】

錠剤に使用するのに適した滑沢剤は、約0.1重量%～約5重量%の量で存在することができ、タルク、二酸化ケイ素、ステアリン酸、カルシウム、亜鉛又はマグネシウムステアラート、ナトリウムステアリルフマレート等を含むが、これらに限定されない。

【0075】

錠剤に使用するのに適したバインダーは、ゼラチン、ポリエチレングリコール、糖、ガ

10

20

30

40

50

ム、デンプン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等を含むが、これらに限定されない。錠剤に使用するのに適した希釈剤は、マンニトール、キシリトール、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微結晶セルロース及びデンプンを含むが、これらに限定されない。

【 0 0 7 6 】

錠剤に使用するのに適した可溶化剤は、約 0 . 1 重量 % ~ 約 3 重量 % の量で存在することができ、ポリソルベート、ラウリル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、プロピレンカーボナート、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコール（天然又は水添）ヒマシ油、HCOR（商標）（Nikkol）、オレイルエステル、Gelucire（商標）、カプリル酸ノカプリル酸モノノジグリセリド、ソルビタン脂肪酸エステル及びSolutol HS（商標）を含むが、これらに限定されない。

10

【 0 0 7 7 】

非経口投与

本開示の化合物を血流、筋肉又は内臓に直接投与することができる。非経口投与に適した手段は、静脈内、筋肉内、皮下、動脈内、腹腔内、髄腔内、頭蓋内等を含む。非経口投与に適した装置は、注射器（針及び無針注射器を含む）及び注入法を含む。

【 0 0 7 8 】

非経口投与のための組成物を即時放出又は調節放出（遅延放出又は持続放出を含む）として製剤化することができる。ほとんどの非経口製剤は、塩、緩衝剤及び等張剤を含む賦形剤を含有する水溶液である。また、非経口製剤を脱水形態（例えば、凍結乾燥により）で又は滅菌非水溶液として調製することもできる。これらの製剤は、適切な媒体、例えば、滅菌水と共に使用することができる。溶解性増強剤も、非経口液剤の調製に使用することができる。

20

【 0 0 7 9 】

経皮投与

本開示の化合物を皮膚に対して局所的に又は経皮的に投与することができる。この局所投与のための製剤は、ローション剤、液剤、クリーム剤、ゲル剤、ヒドロゲル剤、軟膏剤、泡剤、インプラント、パッチ等を含むことができる。局所投与製剤のための薬学的に許容し得る担体は、水、アルコール、鉱油、グリセリン、ポリエチレングリコール等を含むことができる。また、局所又は経皮投与をエレクトロポレーション、イオントフォレーション、泳動等により行うこともできる。

30

【 0 0 8 0 】

局所投与のための組成物を即時放出又は調節放出（遅延放出又は持続放出を含む）として製剤化することができる。

【 0 0 8 1 】

併用療法

本開示の医薬組成物は、例えば、効力を向上させるか又は副作用を低減するために、1 種以上の追加の治療剤を含有することができる。したがって、一部の実施態様では、医薬組成物は、c - a b 1 及び / 又は L R R K 2 キナーゼにより直接的又は間接的に媒介される疾患を治療し又は阻害するのに有用な有効成分から選択される 1 種以上の追加の治療剤をさらに含有する。このような有効成分の例は、神経変性疾患又は障害を処置するための薬剤、例えば、D N L 1 5 1 及び D N L 2 0 1 であるが、これらに限定されない。

40

【 0 0 8 2 】

医薬組成物を調製するための参考文献

疾患又は状態を治療し又は予防するための医薬組成物を調製するための方法は、本開示が属する技術分野において周知である。例えば、Handbook of Pharmaceutical Excipients (7th ed.)、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.)、Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (3rd ed.)又はSustained and Controlled Release Drug Delivery Systems (1978)に基づいて、薬学的に許容し得る賦形剤、担体、添加剤等を選択し、ついで、医薬組成物を調製するために、本開示の化合物と

50

混合させることができる。

【 0 0 8 3 】

本開示は、c - a b 1 及び / 又は L R R K 2 活性を阻害することにより種々の薬理的効果を有する化合物、該化合物を有効な薬剤として有する医薬組成物、特に、神経変性疾患又は障害を処置するための化合物の医学的使用並びにこのような治療又は予防を必要とする対象に該化合物を投与することを含む治療方法又は予防方法を提供する。本開示の化合物及びその薬学的に許容し得る塩は、良好な安全性及び c - a b 1 及び / 又は L R R K 2 についての高い選択性を有するため、薬剤として優れた特性を示す。

【 0 0 8 4 】

実施例

以下に、当業者が本開示を理解するのに役立てるために、本開示を実施例によりかなり詳細に説明する。ただし、下記実施例は、例証として提供され、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。本発明の精神及び範囲から逸脱することなく又はその重要な利点の全てを犠牲にすることなく、種々の変更を行うことができることは明らかである。

【 0 0 8 5 】

式 (I) で示される化合物の合成

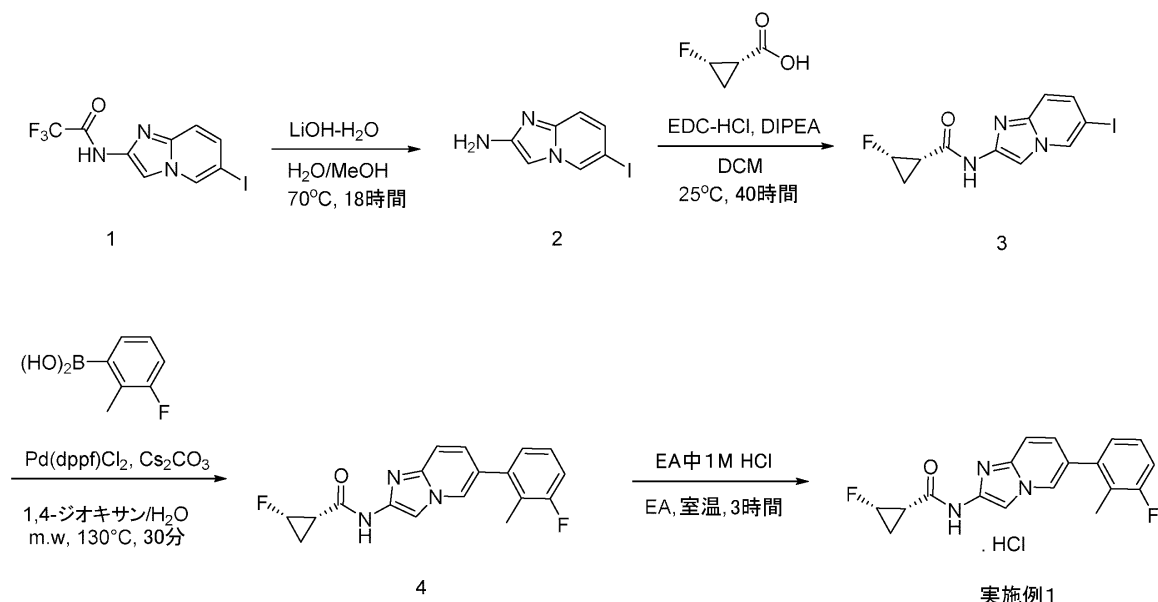
合成法 A ~ N を使用して、下記化合物を調製した。以下に、本開示の幾つかの化合物の例示的な合成例を記載し、他の化合物を、異なる出発物質又は反応物質を使用して、以下に記載する方法と同様の方法により調製することができる。

【 0 0 8 6 】

合成法 A

実施例 1 . (1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド塩酸塩

【 化 7 】



工程 1) 6 - ヨードイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - アミン

水 (1 0 0 mL) / メタノール (3 0 0 mL) 中の化合物 1 (1 0 . 0 0 0 g , 2 8 . 1 6 4 mmol) と水酸化リチウム水和物 (4 . 7 2 7 g , 1 1 2 . 6 5 7 mmol) との混合物を、還流で 1 8 時間加熱し、室温まで冷やし、減圧下で濃縮し、そして酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、分離し、無水 M g S O 4 で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン (3 0 mL) 及びヘキサン (2 0 0 mL) で希釈し、周囲温度で攪拌した。得られた沈殿物を濾過により収集し、ヘキサンにより洗浄し、乾燥して、化合物 2 を褐色の固体とし

10

20

30

40

50

て与えた (5 . 8 9 0 g、8 0 . 7 %)。

【 0 0 8 7 】

工程 2) (1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - ヨードイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド

ジクロロメタン (1 0 0 mL) 中の化合物 2 (5 . 8 9 0 g、2 2 . 7 3 7 mmol)、(1 S , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボン酸 (3 . 0 7 6 g、2 9 . 5 5 8 mmol) 及び 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (E D C - H C l、6 . 5 3 8 g、3 4 . 1 0 5 mmol) の混合物を、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 . 3 7 6 mL、1 3 . 6 4 2 mmol) を用いて室温で処理し、同じ温度で 4 0 時間撹拌した。沈殿物を濾過により収集し、ジクロロメタンにより洗浄し、乾燥して、化合物 3 をベージュ色の固体として与えた (3 . 8 7 0 g、4 9 . 3 %)。1H NMR (4 0 0 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 2H), 4.97 - 4.77 (m, 1H), 2.09 - 2.07 (m, 1H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.16 - 1.09 (m, 1H)。

10

【 0 0 8 8 】

工程 3) (1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド

テトラヒドロフラン (1 2 mL) / 水 (3 mL) 中の化合物 3 (1 . 0 0 0 g、2 . 8 9 8 mmol)、(3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ボロン酸 (0 . 5 3 5 g、3 . 4 7 7 mmol)、[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (P d (d p p f) C l₂、0 . 2 1 2 g、0 . 2 9 0 mmol) 及び炭酸セシウム (1 . 4 1 6 g、4 . 3 4 6 mmol) を、室温で混合し、次にマイクロ波下、1 0 0 ° で 3 0 分間加熱し、室温まで冷やし、セライトパッドで濾過して固体を除去し、そして酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、分離し、乾燥し (無水 M g S O₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー (S i O₂、4 5 g カートリッジ ; 酢酸エチル / ヘキサン = 7 0 % ~ 1 0 0 %) に付して粗生成物を与え、ジエチルエーテル (5 mL) を用いて室温で結晶化した。得られた沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルにより洗浄し、乾燥して、化合物 4 を白色の固体として与えた (0 . 7 0 0 g、7 3 . 8 %)

20

【 0 0 8 9 】

工程 4) (1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド塩酸塩

酢酸エチル (1 0 0 mL) 中の化合物 4 (0 . 6 0 0 g、1 . 8 3 3 mmol) の溶液を、室温で塩酸 (E t O A c 中 1 . 0 0 M 溶液、1 . 9 2 5 mL、1 . 9 2 5 mmol) と混合した。反応混合物を同じ温度で 3 時間撹拌した。沈殿物を濾過により収集し、ジエチルエーテルにより洗浄し、乾燥して、実施例 1 を白色の固体として与えた (0 . 6 6 5 g、9 9 . 7 %)。

30

1H NMR (4 0 0 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.23 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.05 - 4.85 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 4 H), 1.69 - 1.63 (m, 1H), 1.21 - 1.18 (m, 1H)。

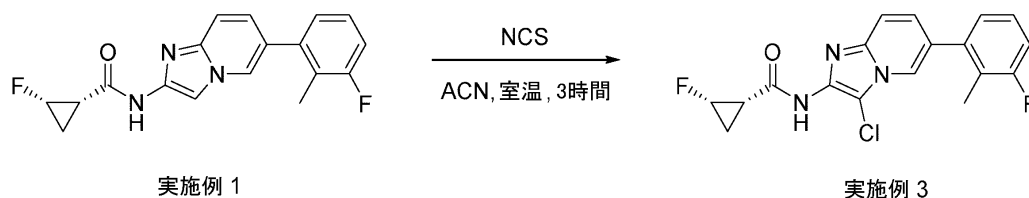
40

【 0 0 9 0 】

合成法 B

実施例 3 . (1 S , 2 S) - N - (3 - クロロ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド

【化 8】



工程 1) (1S, 2S)-N-(3-クロロ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド

10

アセトニトリル(8 mL)中の実施例 1(0.060 g、0.183 mmol)の溶液を、1-クロロピリジン-2,5-ジオン(NCS、0.027 g、0.202 mmol)と室温で混合し、同じ温度で3時間攪拌し、そして酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、分離し、乾燥し(無水MgSO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー(SiO₂、12 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=70%~100%)に付して粗生成物を与え、これをジエチルエーテル(5 mL)を用いて室温で結晶化した。得られた沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルにより洗浄し、乾燥して、実施例 3を白色の固体として与えた(0.015 g、22.6%)。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 5.01 - 4.83 (m, 1H), 2.15 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.06 - 2.03 (m, 1H), 1.64 - 1.56 (m, 1H), 1.15 - 1.08 (m, 1H)。

【0091】

合成法 C

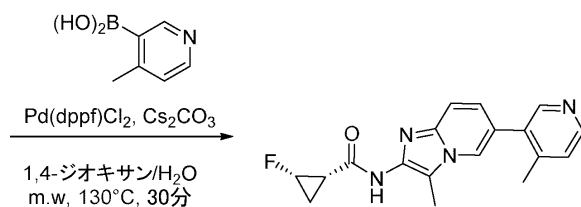
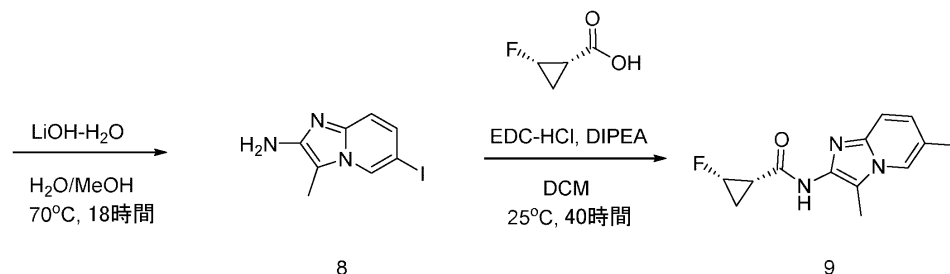
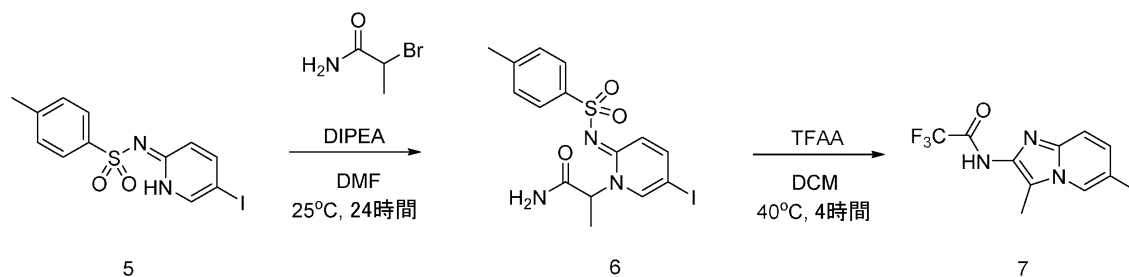
実施例 5. (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(3-メチル-6-(4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

30

40

50

【化 9】



実施例5

工程 1) (E)-2-(5-ヨード-2-(トシルイミノ)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド

N,N-ジメチルホルムアミド(40 mL)中の化合物 5 と 2-ブロモプロパンアミド(4.549 g、29.931 mmol)との混合物を、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.213 mL、29.931 mmol)を用いて室温で処理し、同じ温度で 24 時間撹拌した。反応混合物を水(500 mL)で希釈し、周囲温度で撹拌した。得られた沈殿物を濾過により収集し、水により洗浄し、乾燥して粗生成物を与え、これを酢酸エチル(100 mL)及びジエチルエーテル(300 mL)に再溶解し、そして周囲温度で撹拌した。得られた沈殿物を濾過により収集し、ジエチルエーテルにより洗浄し、乾燥して、化合物 6 を微ピンク色の固体として与えた(4.220 g、35.5%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.63 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0092】

工程 2) 2,2,2-トリフルオロ-N-(6-ヨード-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド

ジクロロメタン(50 mL)中の化合物 6 (4.220 g、9.477 mmol)の撹拌したスラリーを、室温でトリフルオロ酢酸無水物(8.032 mL、56.863 mmol)と混合した。反応混合物を還流で 4 時間加熱し、室温まで冷やし、そして減圧下で濃縮した。残留物をジエチルエーテル(300 mL)で希釈し、周囲温度で撹拌した。得られた沈殿物を濾過により収集し、ジエチルエーテルにより洗浄し、そして乾燥して粗生成物を与え

、これを水 (3 0 0 mL) に再溶解し、周囲温度で撹拌した。得られた沈殿物を濾過により収集し、水により洗浄し、乾燥して、化合物 7 をベージュ色の固体として与えた (3 . 0 9 8 g、8 8 . 6 %)。

【 0 0 9 3 】

工程 3) 6 - ヨード - 3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - アミン

水 (1 5 mL) / エタノール (3 0 mL) 中の化合物 7 (3 . 0 9 8 g、8 . 3 9 4 mmol) 及び水酸化リチウム水和物 (1 . 0 5 7 g、2 5 . 1 8 1 mmol) を、室温で混合し、次にマイクロ波下、1 4 0 ° で 3 0 分間加熱し、室温まで冷やし、そして減圧下で濃縮した。残留物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 0 mL) で希釈し、周囲温度で撹拌した。得られた沈殿物を濾過により収集し、水により洗浄し、乾燥して、化合物 8 を淡黄色の固体として与えた (1 . 4 0 0 g、6 1 . 1 %)。

10

【 0 0 9 4 】

工程 4) (1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - ヨード - 3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド

N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 mL) 中の化合物 8 (1 . 4 0 0 g、5 . 1 2 7 mmol)、(1 S , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボン酸 (0 . 6 4 0 g、6 . 1 5 2 mmol) 及び 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシド ヘキサフルオロホスファート (H A T U、2 . 9 2 4 g、7 . 6 9 0 mmol) の混合物を、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 . 6 7 9 mL、1 5 . 3 8 0 mmol) を用いて室温で処理し、6 0 ° で 4 8 時間撹拌し、室温まで冷やし、そして減圧下で濃縮した。残留物を水 (1 0 0 mL) で希釈し、周囲温度で撹拌した。得られた沈殿物を濾過により収集し、水により洗浄し、そして乾燥して粗生成物を与え、これを酢酸エチル (5 0 mL) に再溶解し、周囲温度で撹拌した。得られた沈殿物を濾過により収集し、酢酸エチルにより洗浄し、乾燥して、化合物 9 を白色の固体として与えた (1 . 0 7 0 g、5 8 . 1 %)。

20

¹H NMR (4 0 0 MHz, DMSO-d₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.97 - 4.80 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.60 - 1.53 (m, 1H), 1.11 - 1.06 (m, 1H)。

【 0 0 9 5 】

工程 5) (1 S , 2 S) - 2 - フルオロ - N - (3 - メチル - 6 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド

30

水 (3 mL) / テトラヒドロフラン (1 2 mL) 中の化合物 9 (0 . 2 0 0 g、0 . 5 5 7 mmol)、(4 - メチルピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (0 . 0 9 9 g、0 . 7 2 4 mmol)、[1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (P d (d p p f) C l₂、0 . 0 4 1 g、0 . 0 5 6 mmol) 及び炭酸カリウム (0 . 2 3 1 g、1 . 6 7 1 mmol) を、室温で混合し、次にマイクロ波下、1 2 0 ° で 1 時間加熱し、室温まで冷やし、そして酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、分離し、乾燥し (無水 M g S O₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー (S i O₂、1 0 g カートリッジ ; テトラヒドロフラン / 酢酸エチル = 0 % ~ 1 0 %) に付して粗生成物与え、これをジエチルエーテル (5 mL) 及びヘキサン (2 0 mL) に溶解し、周囲温度で撹拌した。得られた沈殿物を濾過により収集し、ヘキサンにより洗浄し、乾燥して、実施例 5 をベージュ色の固体として与えた (0 . 1 0 0 g、5 5 . 4 %)。

40

¹H NMR (4 0 0 MHz, DMSO-d₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.99 - 4.81 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.07 - 2.03 (m, 1H), 1.63 - 1.56 (m, 1H), 1.15 - 1.05 (m, 1H)。

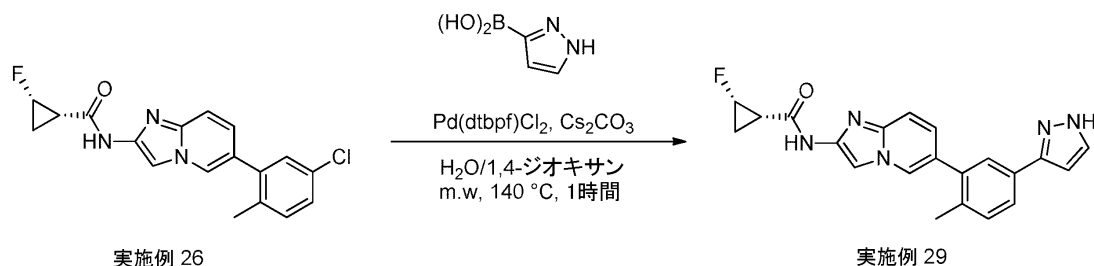
【 0 0 9 6 】

合成法 D

50

実施例 29 . (1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (1H - ピラゾール - 3 - イル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド

【化 10】



10

工程 1) (1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (1H - ピラゾール - 3 - イル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド

1, 4 - ジオキサン (12 mL) / 水 (3 mL) 中の実施例 26 (0.100 g、0.291 mmol)、(1H - ピラゾール - 3 - イル) ボロン酸 (0.042 g、0.378 mmol)、[1, 1' - ビス(ジ - tert - ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (Pd(dtbpf)Cl₂、0.019 g、0.029 mmol) 及び炭酸セシウム (0.284 g、0.873 mmol) を、室温で混合し、次にマイクロ波下、140

で 1 時間加熱し、室温まで冷やし、そして酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、分離し、乾燥し(無水 MgSO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー(SiO₂、10 g カートリッジ; テトラヒドロフラン / 酢酸エチル = 0% ~ 20%) に付して粗生成物を与え、これをジクロロメタン (3 mL) 及びヘキサン (20 mL) に溶解し、そして周囲温度で撹拌した。得られた沈殿物を濾過により収集し、ジエチルエーテルにより洗浄し、乾燥して、実施例 29 をベージュ色の固体として与えた (0.005 g、4.6%)。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 2H), 7.46 - 7.23 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 4.97 - 4.80 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 1H), 1.13 - 1.08 (m, 1H)。

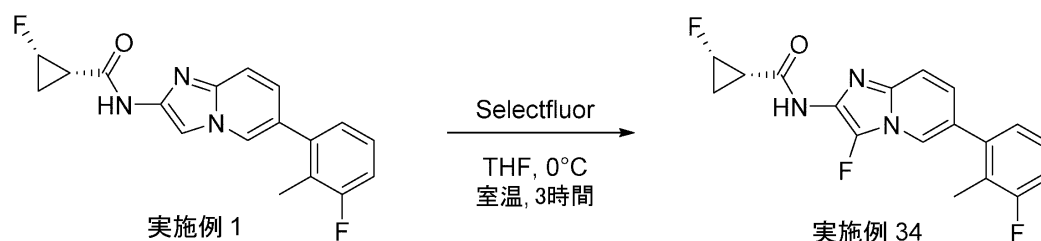
30

【0097】

合成法 E

実施例 34 . (1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (3 - フルオロ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミド

【化 11】



40

工程 1) (1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (3 - フルオロ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミド

テトラヒドロフラン (4 mL) 中の実施例 1 (0.1 g、0.3055 mmol) の溶液を、1 - (クロロメチル) - 4 - フルオロ - 1, 4 - ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン ジテトラフルオロボラート (Selectfluor (登録商標)、0.162 g、0.45

50

8.2 mmol) と 0 で混合し、室温で 3 時間攪拌し、そしてジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、分離し、乾燥し(無水 Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー(SiO_2 、12 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン = 0% ~ 30%) に付して、実施例 34 を黄色の固体として与えた(0.021 g、15%)。

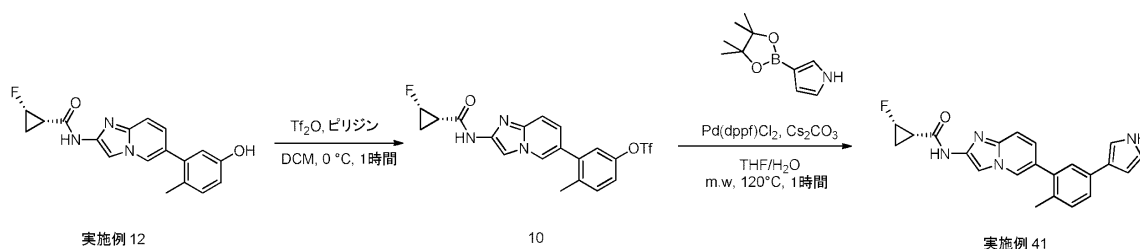
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 3H), 5.01 - 4.81 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.05 - 2.05 (m, 1H), 1.63 - 1.56 (m, 1H), 1.17 - 1.09 (m, 1H)。

【0098】

合成法 F

実施例 41. (1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (1H - ピロール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド

【化 12】



工程 1) 3 - (2 - ((1S, 2S) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル トリフルオロメタンスルホナート

ジクロロメタン(100 mL)中の実施例 12(0.842 g、2.588 mmol)とピリジン(0.313 mL、3.882 mmol)との混合物を、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.479 mL、2.847 mmol)を用いて 0 で処理し、同じ温度で 1 時間攪拌し、そしてジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、分離し、乾燥し(無水 MgSO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー(SiO_2 、10 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン = 80% ~ 100%) に付して、化合物 10 を紫色の固体として与えた(0.056 g、4.7%)。

【0099】

工程 2) (1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (1H - ピロール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド

水(3 mL)/テトラヒドロフラン(12 mL)中の化合物 10(0.056 g、0.122 mmol)、3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボラン - 2 - イル) - 1H - ピロール(0.031 g、0.159 mmol)、[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(Pd(dppf)Cl_2 、0.009 g、0.012 mmol)及び炭酸カリウム(0.051 g、0.367 mmol)を、室温で混合し、次にマイクロ波下、120 で 30 分間加熱し、室温まで冷やし、そして酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、分離し、乾燥し(無水 MgSO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー(SiO_2 、10 g カートリッジ; テトラヒドロフラン/酢酸エチル = 0% ~ 10%) に付して粗生成物を与え、これをジエチルエーテル(5 mL)及びヘキサン(5 mL)に溶解し、そして周囲温度で攪拌した。得られた沈殿物を濾過により収集し、ジエチルエーテルにより洗浄し、乾燥して、実施例 41 を白色の固体として与えた(0.005 g、10.9%)。

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 10.86 (bs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 3H), 7.23 - 7.19 (m, 3H), 6.74 (dd, J = 4.4, 2.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 4.4, 2.8 Hz, 1H), 4.97 - 4.79 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 1H), 1.15 - 1.10 (m, 1H)。

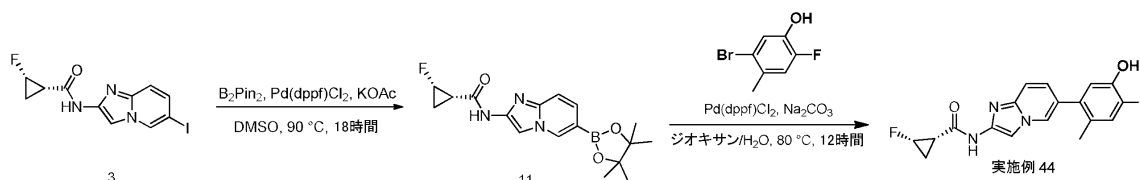
【0100】

合成法 G

実施例 44 . (1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

【化13】

10



工程 1) (1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド

化合物 3 (0.800 g、2.318 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - 20
オクタメチル - 2, 2' - ビ(1, 3, 2 - ジオキサボロラン、1.177 g、4.636
mmol)、[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(I)
(Pd(dppf)Cl₂、0.169 g、0.231 mmol) 及び酢酸カリウム (0.
.796 g、8.113 mmol) を、室温で DMSO (20 mL) 中で混合し、次に 90
で 24 時間攪拌し、室温まで冷やし、セライトパッドで濾過して固体を除去し、そして酢
酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、分離し、無水 M
gSO₄ で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー (S
iO₂、12 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン = 0% ~ 100%) に付して、化
合物 11 を褐色の固体として与えた (0.560 g、69.9%)。

【0101】

30

工程 2) (1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

ジオキサン (2 mL) / 水 (0.5 mL) 中の化合物 11 (0.080 g、0.231 m
mol)、5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェノール (0.056 g、0.277
mmol)、[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(I)
(Pd(dppf)Cl₂、0.017 g、0.023 mmol) 及び Na₂CO₃ (0.
.049 g、0.462 mmol) を、室温で混合し、次に混合物を脱気し、そして N₂ で 1
分間バージし、その後、混合物を N₂ 雰囲気下、80 で 12 時間攪拌した。反応混合物
を濃縮して残留物を与えた。残留物を精製した。残留物を、クロマトグラフィー (S
iO₂、12 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン = 80% ~ 100%) に付して、実施例
44 を白色の固体として与えた (0.031 g、39.8%)。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.75 (bs, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.
05 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J
= 12.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.98 - 4.78 (m, 1H), 2.14 - 2.07 (m,
4H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.16 - 1.07 (m, 1H)。

【0102】

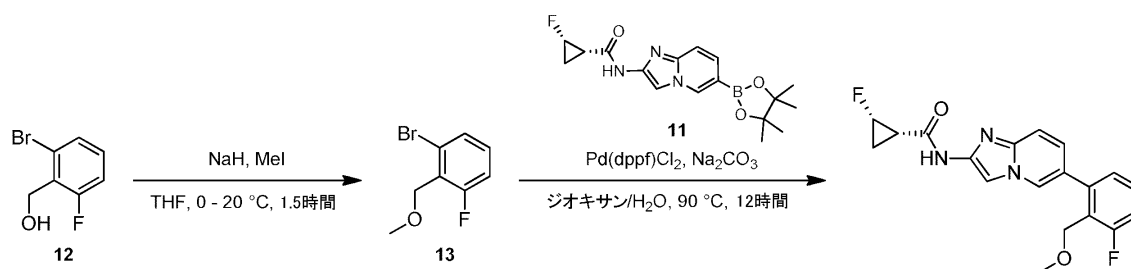
合成法 H

実施例 66 . (1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - (メトキシメチル) フェニル) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカ

50

ルボキサミド

【化 1 4】



実施例 66

10

工程 1) 1 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - (メトキシメチル) ベンゼン

THF (10 mL) 中の化合物 12 (500 mg、2.44 mmol、1 当量) の溶液に、N₂ 下、0 で NaH (146.31 mg、3.66 mmol、純度 60%、1.5 当量) を数回に分けて加え、反応混合物を N₂ 下、0 で 0.5 時間攪拌し、その後、MeI (692.30 mg、4.88 mmol、303.64 μ L、2 当量) を滴下し、次に混合物を N₂ 下、20 で更に 1 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl 水溶液 (30 mL) を反応混合物に加え、次に混合物を酢酸エチル (20 mL * 2) で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して残留物を与えた。化合物 13 (510 mg、粗) を黄色の油状物として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.18 (dt, J=5.9, 8.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 1H), 4.64 (d, J=2.3 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H)。

【0103】

工程 2) (1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - (メトキシメチル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

ジオキサン (2 mL) 及び H₂O (0.4 mL) 中の化合物 13 (80 mg、365.21 μ mol、1 当量) 及び化合物 11 (151.27 mg、438.25 μ mol、1.2 当量) の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (26.72 mg、36.52 μ mol、0.1 当量) 及び Na₂CO₃ (77.42 mg、730.42 μ mol、2 当量) を加え、次に混合物を N₂ 下、90 で 12 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (300 mL) で希釈し、次に混合物をシリカゲルで濾過し、そして濾液を濃縮して残留物を与えた。残留物を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 40 mm * 15 μ m; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 17% ~ 47%、10 分) により精製した。実施例 66 (91.3 mg、193.69 μ mol、収率 53.03%、純度 100%、TFA) を白色の固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.25 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.52 (dt, J=6.0, 7.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 5.11 - 4.76 (m, 1H), 4.30 (br d, J=1.3 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.23 - 2.08 (m, 1H), 1.76 - 1.59 (m, 1H), 1.20 (tdd, J=6.3, 9.1, 12.4 Hz, 1H)。

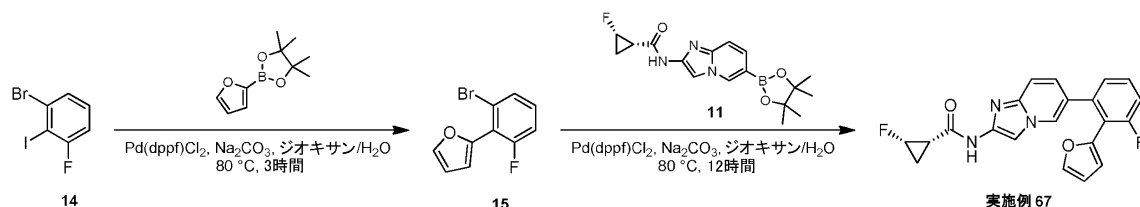
40

【0104】

合成法 I

実施例 67. (1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - (フラン - 2 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

【化 1 5】



工程 1) 2 - (2 - ブロモ - 6 - フルオロフェニル) フラン

ジオキサン (3 mL) 及び H₂O (0.6 mL) 中の化合物 14 (511.74 mg、1.70 mmol、1.1 当量) 及び 2 - (フラン - 2 - イル) - 4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン (300 mg、1.55 mmol、1 当量) の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (113.13 mg、154.61 μmol、0.1 当量) 及び Na₂CO₃ (491.61 mg、4.64 mmol、3 当量) を加え、次に反応混合物を N₂ 下、80 °C で 3 時間撹拌した。反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ、次に混合物を酢酸エチル (50 mL * 2) で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して残留物を与えた。残留物を、分取 TLC (SiO₂、石油エーテル : 酢酸エチル = 3 : 1) により精製した。残留物を、分取 TLC (SiO₂、石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 0) により精製した。化合物 15 (70 mg、290.39 μmol、収率 18.78 %) を黄色の油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (dd, J = 0.8, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (td, J = 1.1, 8.0 Hz, 1H), 7.21 (dt, J = 5.8, 8.1 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 6.70 (td, J = 0.9, 3.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H)。

【 0 1 0 5】

工程 2) (1 S, 2 S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - (フラン - 2 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

ジオキサン (1 mL) 及び H₂O (0.2 mL) 中の化合物 15 (70 mg、290.39 μmol、1 当量) 及び化合物 11 (110.26 mg、319.43 μmol、1.1 当量) の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (21.25 mg、29.04 μmol、0.1 当量) 及び Na₂CO₃ (92.33 mg、871.17 μmol、3 当量) を加え、次に反応混合物を N₂ 下、80 °C で 12 時間撹拌した。反応混合物をブライン (10 mL) に注ぎ、次に混合物を酢酸エチル (10 mL * 2) で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して残留物を与えた。残留物を、メタノール : ジクロロメタン (1 : 10、100 mL) で溶解し、次に混合物をシリカゲルで濾過し、そして濾液を濃縮して残留物を与えた。残留物を、分取 HPLC (カラム : Phenomenex Synergi C18 150 * 25 * 10 μm ; 移動相 : [水 (0.1 % TFA) - ACN] ; B % : 34 % ~ 54 %、9 分) により精製した。実施例 67 (38.3 mg、77.63 μmol、収率 26.73 %、純度 100 %、TFA) を白色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 0.9, 1.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 1.3, 9.3 Hz, 1H), 6.56 - 6.48 (m, 2H), 5.05 - 4.83 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.75 - 1.59 (m, 1H), 1.19 (tdd, J = 6.3, 9.1, 12.4 Hz, 1H)。

【 0 1 0 6】

合成法 J

実施例 72. N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

10

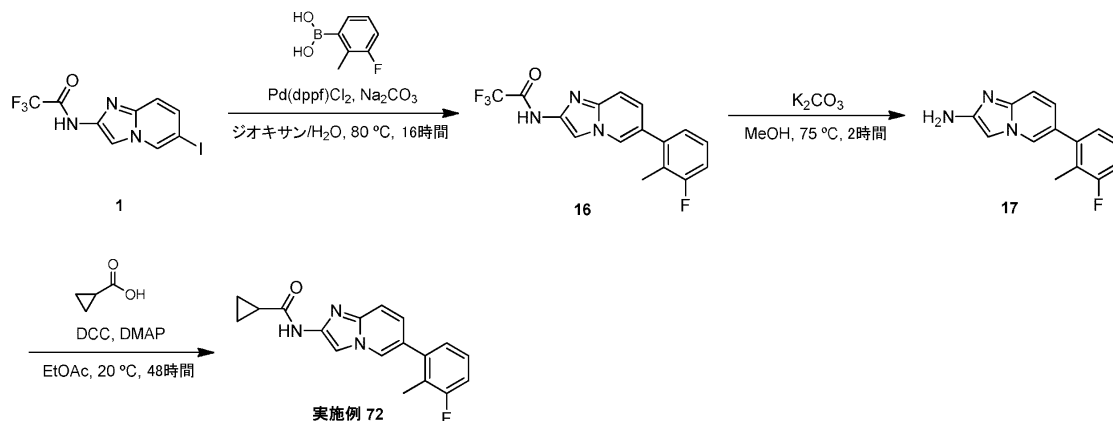
20

30

40

50

【化 16】



10

工程 1) 2,2,2-トリフルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド

ジオキサン(10 mL)及びH₂O(1 mL)中の化合物 1(1 g、2.82 mmol、1 当量)の溶液に、化合物 2(520.30 mg、3.38 mmol、1.2 当量)、Pd(dppf)Cl₂(206.08 mg、281.65 μmol、0.1 当量)及びNa₂CO₃(298.52 mg、2.82 mmol、1 当量)を加えた。混合物をN₂雰囲気下、80 で 16 時間撹拌した。反応混合物を水(30 mL)で希釈し、酢酸エチル(30 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮して残留物を与えた。残留物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル：酢酸エチル=20：1~5：1)により精製した。化合物 16(500 mg、1.48 mmol、収率 52.64%)を白色の固体として得た。

20

【0107】

工程 2) 6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-アミン

MeOH(10 mL)及びH₂O(10 mL)中の化合物 16(500 mg、1.48 mmol、1 当量)の溶液に、K₂CO₃(1.02 g、7.41 mmol、5 当量)を加えた。混合物を 75 で 2 時間撹拌した。反応混合物に水(50 mL)を加え、酢酸エチル(50 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮して残留物を与えた。化合物 17(300 mg、1.24 mmol、収率 83.88%)を黄色の固体として得た。

30

【0108】

工程 3) N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

EtOAc(2 mL)中の化合物 17(100 mg、414.49 μmol、1 当量)の溶液に、シクロプロパンカルボン酸(53.52 mg、621.73 μmol、49.10 μL、1.5 当量)及びDCC(85.52 mg、414.49 μmol、83.84 μL、1 当量)を加えた。混合物を 20 で 32 時間撹拌した。次に、DMAP(5.06 mg、41.45 μmol、0.1 当量)を混合物に加え、20 で 16 時間撹拌した。反応混合物を水(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(20 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮して残留物を与えた。残留物を、分取HPLC(カラム：Phenomenex Luna C18 150×25 mm×10 μm；移動相：[水(0.1% TFA)-ACN]；B%：22%~52%、10 分)により精製した。実施例 72(45.9 mg、106.25 μmol、収率 25.63%、純度 98%、TFA)をピンク色の固体として得た。

40

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.40 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.5 Hz, 1H), 2.18 (d, J=2.3 Hz, 3H), 1.94 (quin, J=6.2

50

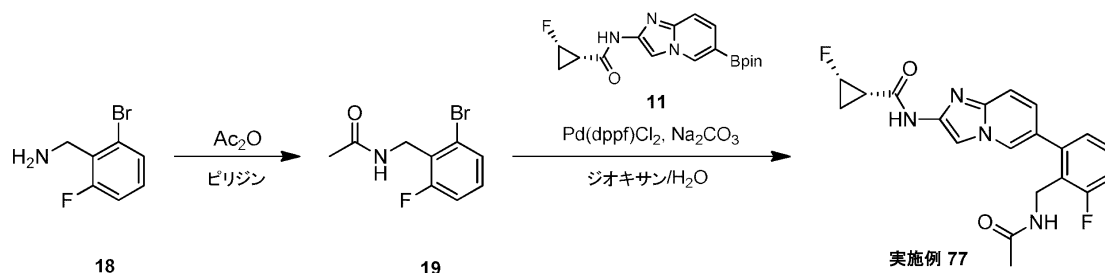
Hz, 1H), 0.85 (d, J=6.1 Hz, 4H)。

【0109】

合成法 K

実施例 77. (1S, 2S) - N - (6 - (2 - (アセトアミドメチル) - 3 - フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド

【化17】



10

工程 1) N - (2 - ブロモ - 6 - フルオロベンジル) アセトアミド

Py (5 mL) 中の化合物 18 (200 mg、695.94 μmol、1 当量) の溶液に、Ac₂O (85.26 mg、835.13 μmol、78.22 μL、1.2 当量) を加えた。混合物を 25 °C で 3 時間撹拌した。所望の MS を LC - MS により検出した。混合物を減圧下で濃縮して残留物を与えた。残留物を HCl で pH = 6 に調整し、EA (30 mL × 3) で抽出した。有機相を減圧下で濃縮して残留物を与えた。化合物 19 (130 mg、412.07 μmol、収率 59.21%、純度 78%) を淡黄色の固体として得た。

20

【0110】

工程 2) (1S, 2S) - N - (6 - (2 - (アセトアミドメチル) - 3 - フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパンカルボキサミド

水 (1 mL) 及びジオキサン (4 mL) 中の化合物 19 (100 mg、361.68 μmol、1 当量)、化合物 11 (122.35 mg、354.44 μmol、0.98 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (26.46 mg、36.17 μmol、0.1 当量) 及び Na₂CO₃ (76.67 mg、723.35 μmol、2 当量) の混合物を脱気し、N₂ で 3 回パージし、次に混合物を N₂ 雰囲気下、80 °C で 16 時間撹拌した。所望の MS を LC - MS により検出した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残留物を与えた。残留物を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 250 × 50 mm × 10 μm; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 10% ~ 40%、9 分) により精製した。実施例 77 (15.3 mg、29.84 μmol、収率 8.25%、純度 97.2%、TFA) を白色の固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.67 (s, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.49 - 7.47 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 5.04 - 5.01 (m, 0.5H), 4.87 - 4.85 (m, 0.5H), 4.38 (s, 2H), 2.16 - 2.12 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.31 - 1.28 (m, 1H)。

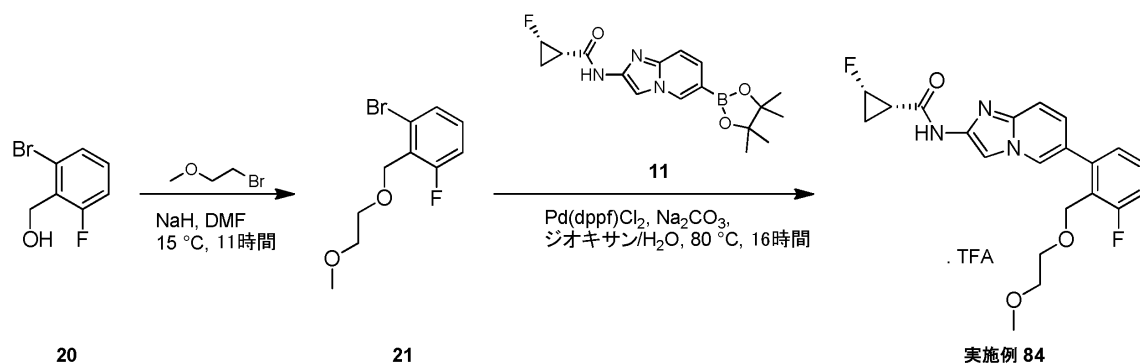
40

【0111】

合成法 L

実施例 84. (1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - ((2 - メトキシエトキシ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミド・TFA 塩

【化 18】



10

工程 1) 1 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ((2 - メトキシエトキシ) メチル) ベンゼン
化合物 20 (445.00 mg、2.17 mmol、1 当量) を DMF (15 mL) に溶解し、これに NaH (130.22 mg、3.26 mmol、純度 60%、1.5 当量) を 0 で数回に分けて加えた。次に、得られた混合物を N₂ 雰囲気下で 30 分間攪拌し、その後、1 - ブロモ - 2 - メトキシ - エタン (362.01 mg、2.60 mmol、244.60 μ L、1.2 当量) を 0 で加えた。次に、混合物を N₂ 雰囲気下、15 で更に 11.5 時間攪拌した。混合物を EtOH (5 mL) でクエンチし、水 (20 mL) で希釈し、そして EA (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (純粋な PE ~ PE / EA = 4 / 1) により精製して、化合物 21 (178 mg、676.54 μ mol、収率 31.17%) を淡黄色の油状物として与えた。

20

【 0112】

工程 2) (1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - ((2 - メトキシエトキシ) メチル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド・TFA 塩

化合物 21 (178 mg、676.54 μ mol、1 当量) と化合物 11 (210.17 mg、608.89 μ mol、0.9 当量) との混合物を、ジオキサン (10 mL) 及び H₂O (2 mL) に溶解し、これに Pd (dppf) Cl₂ (99.01 mg、135.31 μ mol、0.2 当量) 及び Na₂CO₃ (215.12 mg、2.03 mmol、3 当量) を数回に分けて加えた。次に、得られた混合物を N₂ 雰囲気下、80 で 16 時間攪拌した。所望の m/z を LC - MS により検出した。混合物を濾過し、濾液を水 (20 mL) で希釈し、そして EA (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (PE / EA = 10 / 1 ~ 1 / 1)、次に分取 HPLC (カラム : Phenomenex Gemini-NX C18 75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μ m ; 移動相 : [水 (0.1% TFA) - ACN] ; B% : 18% ~ 48%、7 分) により精製し、凍結乾燥して、実施例 84 (32.2 mg、62.10 μ mol、収率 9.18%、純度 99.4%、TFA) をオフホワイトの固体として与えた。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.23 - 11.19 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 3H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 5.04 - 4.84 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.47 - 3.44 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 1.70 - 1.64 (m, 1H), 1.21 - 1.16 (m, 1H)。

40

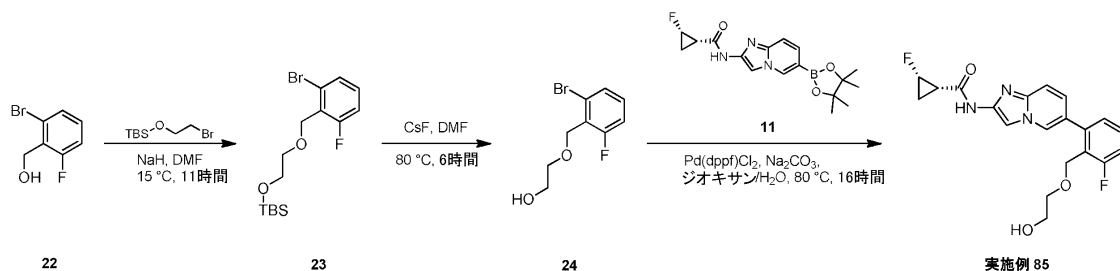
【 0113】

合成法 M

実施例 85. (1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - ((2 - ヒドロキシエトキシ) メチル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

50

【化 19】



10

工程 1) (2 - ((2 - ブロモ - 6 - フルオロベンジル) オキシ) エトキシ) (tert - ブチル) ジメチルシラン

化合物 22 (1 g、4.88 mmol、1 当量) を DMF (50 mL) に溶解し、NaH (292.65 mg、7.32 mmol、純度 60%、1.5 当量) を 0 で数回に分けて加えた。次に、得られた混合物を N₂ 雰囲気下で 30 分間攪拌し、その後、2 - ブロモエトキシ - tert - ブチル - ジメチル - シラン (1.40 g、5.85 mmol、109.93 μ L、1.2 当量) を 0 で加えた。次に、混合物を N₂ 雰囲気下、15 で更に 11.5 時間攪拌した。新しいスポットは、TLC (PE/EA = 4/1) の結果に従って形成された。混合物を EtOH (5 mL) でクエンチし、水 (20 mL) で希釈し、そして EA (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (純粋な PE ~ PE/EA = 4/1) により前のバッチとともに精製して、化合物 23 (372 mg、1.02 mmol、収率 20.99%) を白色の固体として与えた。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.37 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 4.61 - 4.60 (m, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 0.835 (s, 9H), 0.02 (s, 6H)。

【0114】

工程 2) 2 - ((2 - ブロモ - 6 - フルオロベンジル) オキシ) エタノール

化合物 23 (352 mg、968.80 μ mol、1 当量) を DMF (10 mL) に溶解し、CsF (147.16 mg、968.80 μ mol、35.72 μ L、1 当量) を加えた。次に、得られた混合物を 80 で 12 時間攪拌した。出発物質は、TLC (PE/EA = 4/1) の結果に従って消費された。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (PE ~ PE/EA = 5/1) により精製して、化合物 24 (120 mg、481.78 μ mol、収率 49.73%) をオフホワイトの固体として与えた。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 4.60 - 4.59 (m, 2H), 3.52 - 3.47 (m, 4H)。

【0115】

工程 3 (1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - ((2 - ヒドロキシエトキシ) メチル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

40

化合物 24 (120 mg、481.78 μ mol、1 当量) と化合物 11 (149.67 mg、433.60 μ mol、0.9 当量) との混合物を、ジオキサン (10 mL) と H₂O (2 mL) との混合物に溶解し、Pd(dppf)Cl₂ (35.25 mg、48.18 μ mol、0.1 当量) 及び Na₂CO₃ (153.19 mg、1.45 mmol、3 当量) を数回に分けて加えた。次に、得られた混合物を N₂ 雰囲気下、80 で 12 時間攪拌した。所望の m/z を LC-MS により検出した。混合物を濾過し、濾液を水 (20 mL) で希釈し、そして EA (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA = 2/1 ~ EA/MeOH = 10/1) により、次に分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX C18 75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μ m

50

；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B%：12%～42%、9分)により精製し、凍結乾燥して、実施例85(74.1mg、143.65μmol、収率29.82%、純度97.2%、TFA)をオフホワイトの固体として与えた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 3H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 5.05 - 4.85 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.55 - 3.52 (m, 2H), 3.47 - 3.45 (m, 2H), 2.16 - 2.13 (m, 1H), 1.71 - 1.69 (m, 1H), 1.65 - 1.64 (m, 1H)。

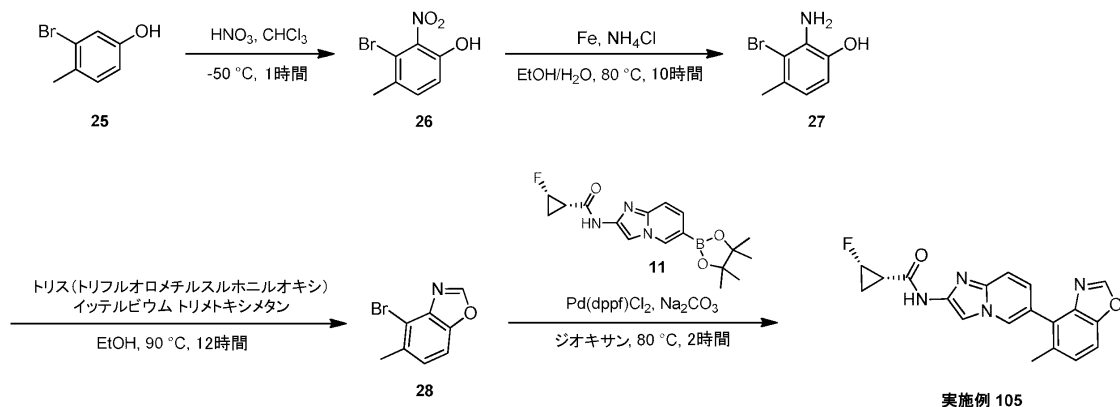
【0116】

合成法N

実施例105. (1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - メチル - 5 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド

10

【化20】



20

工程1) 3 - ブロモ - 4 - メチル - 2 - ニトロフェノール

CHCl₃ (50 mL) 中の化合物 25 (5 g、26.73 mmol、1 当量) の溶液に、HNO₃ (2.85 g、29.41 mmol、2.04 mL、1.1 当量) を - 50 で滴下し、次に反応混合物を - 50 で 1 時間撹拌した。反応混合物を氷水 (200 mL) にゆっくりと注ぎ、次に混合物をジクロロメタン (100 mL * 2) で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を与えた。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 100 / 1) により精製した。化合物 26 (550 mg、2.37 mmol、収率 8.87%) を黄色の油状物として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 - 8.20 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H)。

【0117】

工程2) 2 - アミノ - 3 - ブロモ - 4 - メチルフェノール

EtOH (5 mL) 及び H₂O (5 mL) 中の化合物 26 (450 mg、1.94 mmol、1 当量) の溶液に、Fe (649.83 mg、11.64 mmol、6 当量) 及び NH₄Cl (622.44 mg、11.64 mmol、6 当量) を加えた。懸濁液を N₂ で 3 回パージした。反応混合物を N₂ 下、80 で 2 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、フィルターケーキをメタノール (50 mL * 3) で洗浄し、そして濾液を減圧下で濃縮して残留物を与えた。残留物を水 (50 mL) に注ぎ、次に混合物を酢酸エチル (50 mL * 2) で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して残留物を与えた。残留物を、逆相(reverse phase) (MeCN / H₂O、CF₃COOH) により精製し、次に混合物を濃縮して MeCN を除去し、その後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を用いることにより混合物の pH を pH = 7 に調整し、次に混合物を酢酸エチル (100 mL * 2) で抽出し、合わせた有機層を飽和硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して残留物を与えた。化合物 27 (210 mg、1.02 mmol、収率 52.52%、純

40

50

度 98%) を黄色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.64 - 6.59 (m, 1H), 6.54 - 6.50 (m, 1H), 2.30 (s, 3H)。

【0118】

工程 3) 4 - ブロモ - 5 - メチルベンゾ[d]オキサゾール

EtOH (3 mL) 中の化合物 27 (210 mg、1.02 mmol、1 当量) 及びトリメトキシメタン (162.14 mg、1.53 mmol、167.50 μL 、1.5 当量) の溶液に、トリス(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)イッテルビウム (14.19 mg、22.87 μmol 、2.25 e-2 当量) を加え、次に反応混合物を 90 で 12 時間撹拌した。LCMS は、化合物 3 の 19% を残し、所望の質量の 81% を検出したことを示した。トリメトキシメタン (108.09 mg、1.02 mmol、111.66 μL 、1 当量) を反応混合物に加え、次に反応混合物を 90 で更に 2 時間撹拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮して溶媒を除去した。飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL) を残留物に加え、次に混合物を酢酸エチル (30 mL * 3) で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して残留物を与えた。

10

【0119】

化合物 28 (160 mg、粗) を褐色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H)。

【0120】

工程 4) (1S, 2S) - 2 - フルオロ - N - (6 - (5 - メチルベンゾ[d]オキサゾール - 4 - イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミド

20

ジオキサン (2 mL) 及び H_2O (0.4 mL) 中の化合物 28 (130 mg、613.08 μmol 、1 当量) 及び化合物 11 (253.95 mg、735.70 μmol 、1.2 当量) の溶液に、Pd(dppf) Cl_2 (44.86 mg、61.31 μmol 、0.1 当量) 及び Na_2CO_3 (194.94 mg、1.84 mmol、3 当量) を加え、次に反応混合物を N_2 下、90 で 12 時間撹拌した。反応混合物をブライン (30 mL) に注ぎ、次に混合物を酢酸エチル (30 mL * 2) で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して残留物を与えた。残留物をメタノール: ジクロロメタン (1: 10、100 mL) で溶解し、次に混合物をシリカゲルで濾過し、そして濾液を濃縮して残留物を与えた。残留物を、分取 HPLC (カラム: Xtimate C18 150 * 4.0 mm * 10 μm ; 移動相: [水 (0.05% 水酸化アンモニア v/v) - ACN]; B%: 25% ~ 55%、10 分) により精製した。実施例 105 (118.4 mg、333.33 μmol 、収率 54.37%、純度 98.633%) を白色の固体として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 5.05 - 4.81 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.17 (tdd, J = 6.2, 9.1, 12.2 Hz, 1H)。

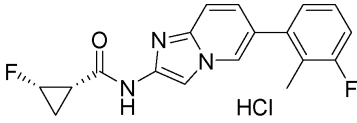
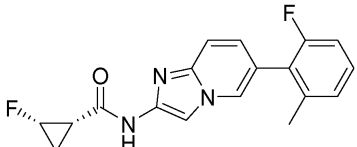
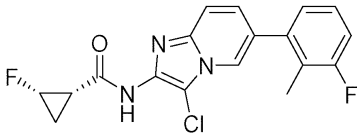
【0121】

下記の表 1 は、化合物及び特徴付けデータを作成するために使用される一般的合成法とともに実施例の化合物を示す。

40

【表 1】

表 1. 実施例の化合物

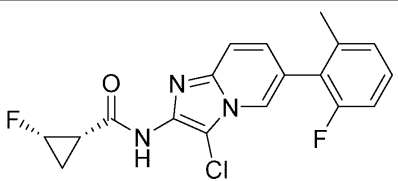
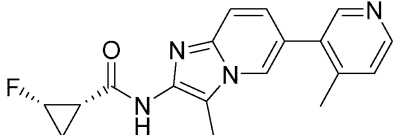
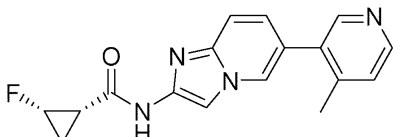
実施例 番号	構造／名称	¹ H NMR/MS (M+1)	合成法
1	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド・1 HCl塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.67 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.23 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.05 – 4.85 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 4H), 1.69 – 1.63 (m, 1H), 1.21 – 1.18 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 327.88 (M+H) ⁺ .	A
2	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.17 – 7.09 (m, 3H), 4.98 – 4.78 (m, 1H), 2.16 – 2.09 (m, 4H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.16 – 1.08 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 327.96 (M+H) ⁺ .	A
3	 (1S, 2S)-N-(3-クロロ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆); δ 10.44 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 5.01 – 4.83 (m, 1H), 2.15 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.06 – 2.03 (m, 1H), 1.64 – 1.56 (m, 1H), 1.15 – 1.08 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 361.95 (M+H) ⁺ .	B

10

20

30

40

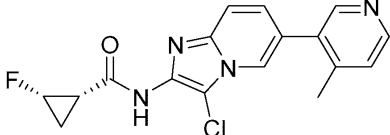
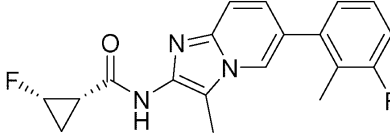
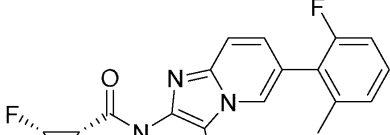
4	 (1S, 2S)-N-(3-クロロ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 10.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 5.01 – 4.83 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.12 – 2.05 (m, 1H), 1.63 – 1.56 (m, 1H), 1.20 – 1.10 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 361.95 (M+H)⁺.	B
5	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(3-メチル-6-(4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 10.25 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.99 – 4.81 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.07 – 2.03 (m, 1H), 1.63 – 1.56 (m, 1H), 1.15 – 1.05 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 324.95 (M+H)⁺.	C
6	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 11.01 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44 – 8.42 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 4.99 – 4.78 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.15 – 2.08 (m, 1H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.15 – 1.12 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 311.00 (M+H)⁺.	A

10

20

30

40

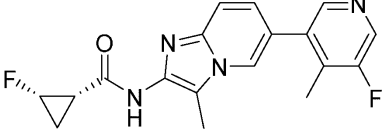
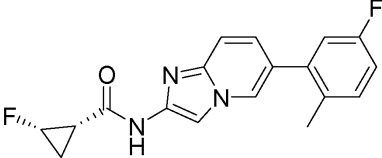
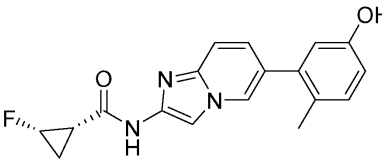
7	 (1S, 2S)-N-(3-クロロ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 10.46 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.01 – 4.83 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.08 – 2.01 (m, 1H), 1.63 – 1.56 (m, 1H), 1.20 – 1.05 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 344.91 (M+H)⁺.	B
8	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 10.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 3H), 4.99 – 4.81 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.07 – 2.03 (m, 1H), 1.63 – 1.56 (m, 1H), 1.12 – 1.05 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 341.99 (M+H)⁺.	C
9	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹H NMR (400 MHz, DMSO); δ 10.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 14.2, 7.8 Hz, 1H), 7.18 – 7.08 (m, 3H), 4.99 – 4.81 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.64 – 1.56 (m, 1H), 1.12 – 1.05 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 341.99 (M+H)⁺.	C

10

20

30

40

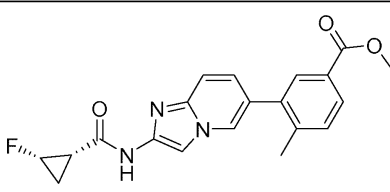
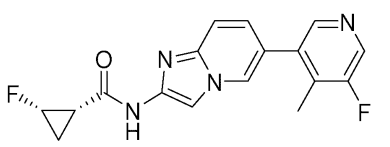
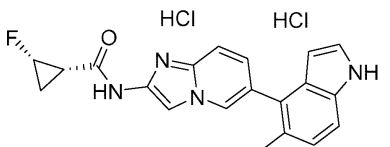
10	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.27 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.4, 1.4 Hz, 1H), 4.99 – 4.81 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.07 – 2.04 (m, 1H), 1.63 – 1.56 (m, 1H), 1.10 – 1.09 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 342.96 (M+H) ⁺ .	C
11	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.12 – 7.09 (m, 2H), 4.99 – 4.78 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.11 – 2.10 (m, 1H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.17 – 1.12 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 327.92 (M+H) ⁺ .	A
12	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 9.4, 1.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69 – 6.64 (m, 2H), 4.98 – 4.78 (m, 1H), 2.12 – 2.07 (m, 4H), 1.66 – 1.58 (m, 1H), 1.16 – 1.09 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 325.90 (M+H) ⁺ .	A

10

20

30

40

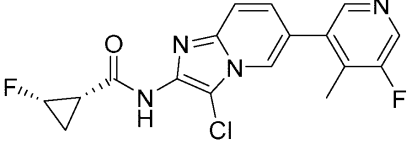
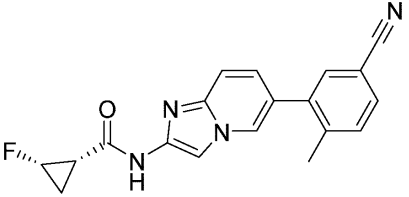
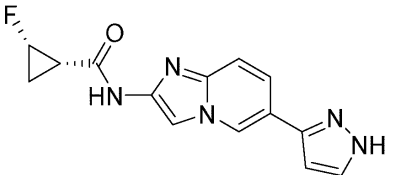
13	 メチル 3-(2-((1S,2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-メチルベンゾアート	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 4.99 – 4.78 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.12 – 2.11 (m, 1H), 1.65 – 1.59 (m, 1H), 1.15 – 1.10 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 367.98 (M+H)⁺.	A
14	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 4.99 – 4.79 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.12 – 2.11 (m, 1H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.16 – 1.10 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 328.96 (M+H)⁺.	A
15	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(5-メチル-1H-インドール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド・2 HCl塩	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.68 (bs, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.07 – 4.87 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.71 – 1.65 (m, 1H), 1.25 – 1.19 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 349.04 (M+H)⁺.	A

10

20

30

40

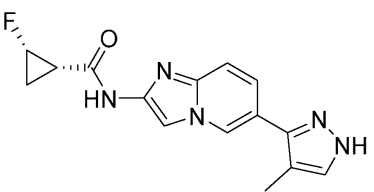
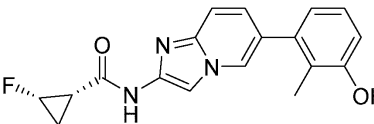
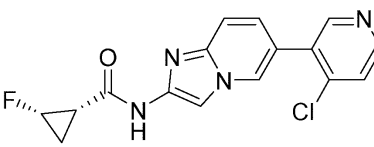
16	 (1S, 2S)-N-(3-クロロ-6-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.66 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 5.01 – 4.83 (m, 1H), 2.22 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 1.63 – 1.56 (m, 1H), 1.14 – 1.11 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 362.92 (M+H)+.	B
17	 (1S, 2S)-N-(6-(5-シアノ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 – 7.74 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 4.99 – 4.78 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.14 – 2.08 (m, 1H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.17 – 1.03 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 335.01 (M+H)+.	A
18	 (1S, 2S)-N-(6-(1H-ピラゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.90 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.98 – 4.78 (m, 1H), 2.11 – 2.09 (m, 1H), 1.65 – 1.59 (m, 1H), 1.51 – 1.09 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 285.93 (M+H)+.	A

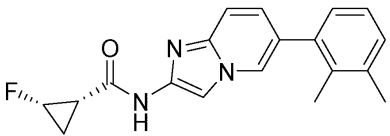
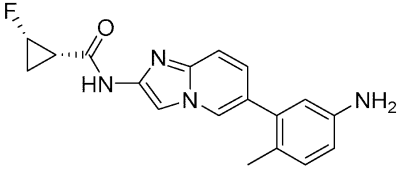
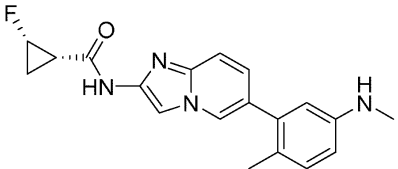
10

20

30

40

19	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(4- メチル-1H-ピラゾール-3-イル) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.50 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.53 – 7.39 (m, 3H), 4.93 – 4.76 (m, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 4H), 1.69 – 1.62 (m, 1H), 1.15 – 1.07 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 299.96 (M+H) ⁺	A	10
20	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(3- ヒドロキシ-2-メチルフェニル) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.98 – 4.79 (m, 1H), 2.13 – 2.09 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.65 – 1.58 (m, 1H), 1.14 – 1.09 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 326.00 (M+H) ⁺	A	20
21	 (1S, 2S)-N-(6-(4-クロロピリジン- 3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン- 2-イル)-2-フルオロシクロ プロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 4.99 – 4.79 (m, 1H), 2.11 – 2.10 (m, 1H), 1.65 – 1.59 (m, 1H), 1.17 – 1.10 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 330.88 (M+H) ⁺	A	30 40

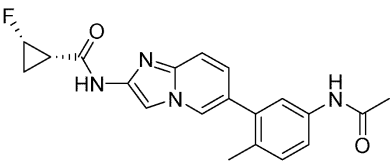
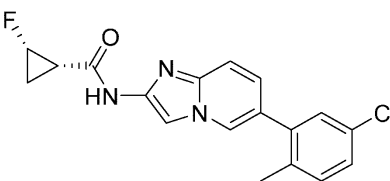
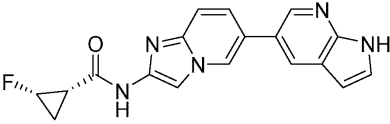
22	 (1S, 2S)-N-(6-(2,3-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 – 7.06 (m, 4H), 4.98 – 4.78 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.21 – 2.11 (m, 4H), 1.66 – 1.58 (m, 1H), 1.16 – 1.11 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 323.83 (M+H) ⁺ .	A
23	 (1S, 2S)-N-(6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 – 6.46 (m, 2H), 4.98 – 4.78 (m, 3H), 2.12 – 2.09 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.66 – 1.58 (m, 1H), 1.14 – 1.11 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 324.95 (M+H) ⁺ .	A
24	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-メチル-5-(メチルアミノ)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.96 – 4.80 (m, 1H), 2.63 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.10 – 2.07 (m, 4H), 1.64 – 1.59 (m, 1H), 1.12 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 338.99 (M+H) ⁺ .	A

10

20

30

40

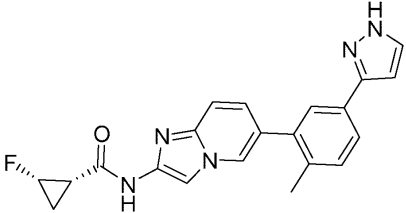
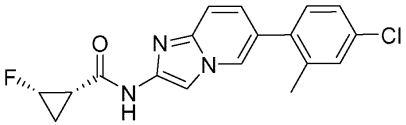
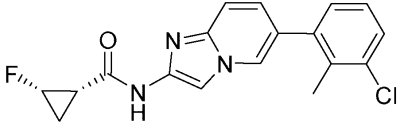
25	 (1S, 2S)-N-(6-(5-アセトアミド-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.99 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 4.99 – 4.78 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.13 – 2.11 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.66 – 1.58 (m, 1H), 1.15 – 1.10 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 366.98 (M+H) ⁺ .	A
26	 (1S, 2S)-N-(6-(5-クロロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 4.99 – 4.78 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.12 – 2.10 (m, 1H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.13 – 1.07 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 343.94 (M+H) ⁺ .	A
27	 (1S, 2S)-N-(6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.71 (s, 1 H), 10.99 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.50 – 7.47 (m, 2 H), 4.99 – 4.79 (m, 1 H), 2.12 – 2.11 (m, 1 H), 1.67 – 1.59 (m, 1 H), 1.17 – 1.09 (m, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 335.91 (M+H) ⁺ .	A

10

20

30

40

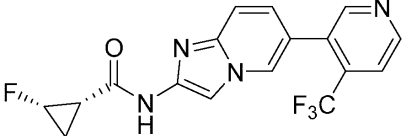
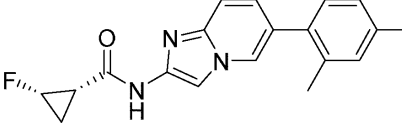
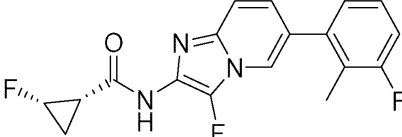
28	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-メチル-5-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 – 7.69 (m, 2H), 7.46 – 7.23 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 4.97 – 4.80 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.14 – 2.09 (m, 1H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.13 – 1.08 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 376.00 (M+H) ⁺ .	D
29	 (1S, 2S)-N-(6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 4.98 – 4.78 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.66 – 1.58 (m, 1H), 1.13 – 1.09 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 343.94 (M+H) ⁺ .	A
30	 (1S, 2S)-N-(6-(3-クロロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 4.98 – 4.79 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.65 – 1.58 (m, 1H), 1.15 – 1.10 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 343.94 (M+H) ⁺ .	A

10

20

30

40

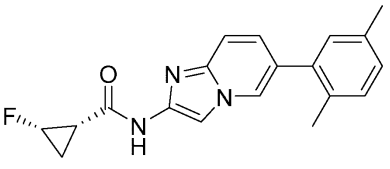
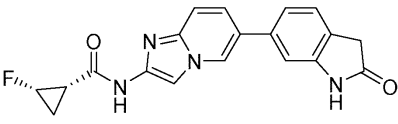
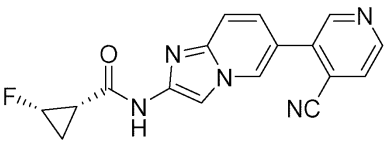
31	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.89 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.99 – 4.79 (m, 1H), 2.13 – 2.10 (m, 1H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.16 – 1.11 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 364.86 (M+H)⁺.	A
32	 (1S, 2S)-N-(6-(2,4-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 4H), 4.97 – 4.79 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.14 – 2.10 (m, 1H), 1.65 – 1.58 (m, 1H), 1.16 – 1.05 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 323.75 (M+H)⁺.	A
33	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(3-フルオロ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.56 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 3H), 5.01 – 4.81 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.05 – 2.05 (m, 1H), 1.63 – 1.56 (m, 1H), 1.17 – 1.09 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 345.96 (M+H)⁺.	E

10

20

30

40

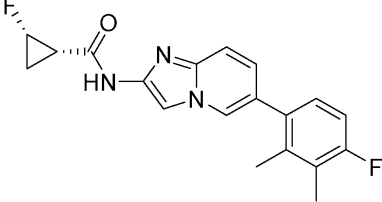
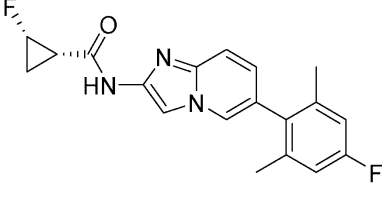
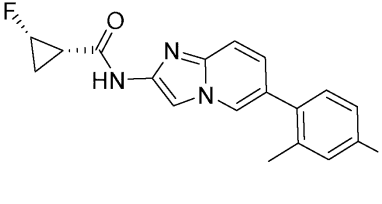
34	 (1S, 2S)-N-(6-(2,5-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.98 – 4.78 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.11 – 2.11 (m, 1H), 1.65 – 1.58 (m, 1H), 1.15 – 1.09 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 323.68 (M+H) ⁺ .	A
35	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-オキソインドリン-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.98 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.83 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.99 – 4.78 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.12 – 2.09 (m, 1H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.15 – 1.10 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 350.99 (M+H) ⁺ .	A
36	 (1S, 2S)-N-(6-(4-シアノピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 5.00 – 4.79 (m, 1H), 2.14 – 2.10 (m, 1H), 1.67 – 1.60 (m, 1H), 1.18 – 1.10 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 321.95 (M+H) ⁺ .	A

10

20

30

40

37	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(4-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.14 – 7.09 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 4.98 – 4.78 (m, 1H), 2.18 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.14 – 2.08 (m, 4H), 1.65 – 1.58 (m, 1H), 1.15 – 1.09 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 341.99 (M+H) ⁺ .	A
38	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 3H), 4.97 – 4.79 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.66 – 1.58 (m, 1H), 1.13 – 1.11 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 341.84 (M+H) ⁺ .	A
39	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 2H), 7.08 (dt, J = 14.4, 4.2 Hz, 1H), 4.98 – 4.78 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.11 – 2.09 (m, 1H), 1.66 – 1.58 (m, 1H), 1.16 – 1.08 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 328.10 (M+H) ⁺ .	A

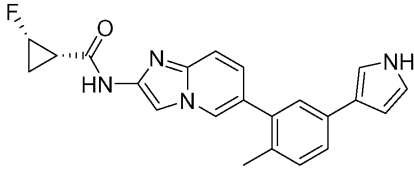
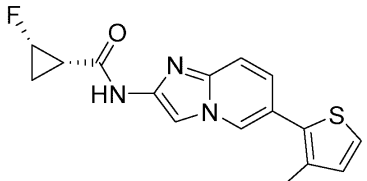
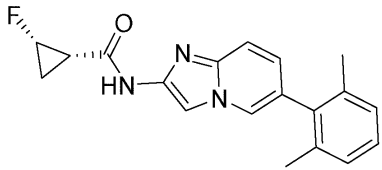
10

20

30

40

50

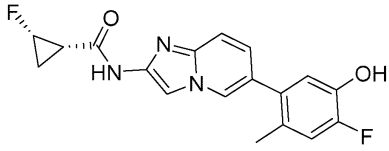
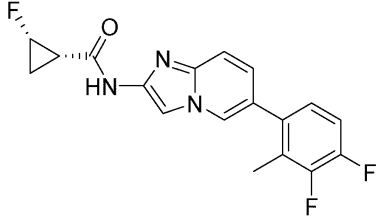
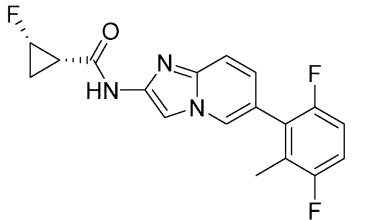
40	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(2- メチル-5-(1H-ピロール-3-イル) フェニル)イミダゾ[1,2-a] ピリジン-2-イル)シクロプロパン- 1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.97 (s, 1H), 10.86 (bs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 3H), 7.23 – 7.19 (m, 3H), 6.74 (dd, J = 4.4, 2.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 4.4, 2.8 Hz, 1H), 4.97 – 4.79 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.15 – 1.10 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 375.10 (M+H) ⁺ .	F
41	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(3- メチルチオフェン-2-イル) イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.66 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.47 – 7.44 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.99 – 4.78 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.15 – 1.10 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 316.10 (M+H) ⁺ .	A
42	 (1S, 2S)-N-(6-(2,6-ジメチル フェニル)イミダゾ[1,2-a] ピリジン-2-イル)-2-フルオロ シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 3H), 6.97 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 4.98 – 4.78 (m, 1H), 2.11 – 2.10 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.64 – 1.58 (m, 1H), 1.44 – 1.10 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 325.00 (M+H) ⁺ .	A

10

20

30

40

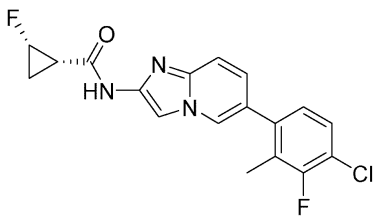
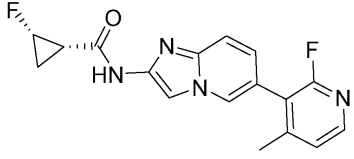
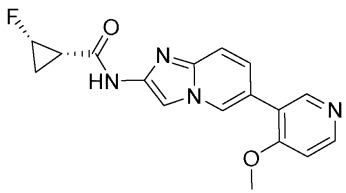
43	 (1S, 2S)-N-(6-(4-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.75 (bs, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.98 – 4.78 (m, 1H), 2.14 – 2.07 (m, 4H), 1.65 – 1.58 (m, 1H), 1.16 – 1.07 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 343.90 (M+H) ⁺ .	G
44	 (1S, 2S)-N-(6-(3,4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 4.99 – 4.78 (m, 1H), 2.19 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.66 – 1.58 (m, 1H), 1.15 – 1.10 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 346.00 (M+H) ⁺ .	G
45	 (1S, 2S)-N-(6-(3,6-ジフルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 9.0, 1.0 Hz, 1H), 4.99 – 4.78 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.06 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.15 – 1.10 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 345.96 (M+H) ⁺ .	G

10

20

30

40

46	 (1S, 2S)-N-(6-(4-クロロ-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 2H), 4.98 – 4.79 (m, 1H), 2.19 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.65 – 1.59 (m, 1H), 1.15 – 1.10 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 362.00 (M+H) ⁺ .	G
47	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.99 – 4.78 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.17 – 1.11 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 329.01 (M+H) ⁺ .	A
48	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(4-メトキシピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 11.00 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.38 (m, 1H), 7.31 – 7.30 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 4.99 – 4.78 (m, 1H), 2.13 – 2.09 (m, 4H), 1.71 – 1.58 (m, 1H), 1.15 – 1.10 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 343.94 (M+H) ⁺ .	A

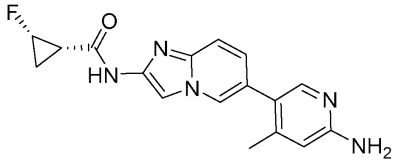
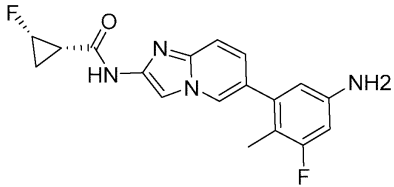
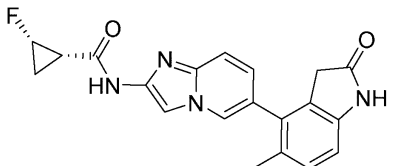
10

20

30

40

50

49	 (1S, 2S)-N-(6-(6-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (bs, 2H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.99 – 4.79 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 1.65 – 1.58 (m, 1H), 1.16 – 1.05 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 325.70 (M+H) ⁺ .	A
50	 (1S, 2S)-N-(6-(5-アミノ-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.35 – 6.31 (m, 2H), 5.26 (bs, 2H), 4.97 – 4.78 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.93 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.65 – 1.58 (m, 1H), 1.15 – 1.09 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 343.10 (M+H) ⁺ .	G
51	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(5-メチル-2-オキソインドリン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.97 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 2H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.98 – 4.78 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.11 – 2.09 (m, 4H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.16 – 1.11 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 365.02 (M+H) ⁺ .	G

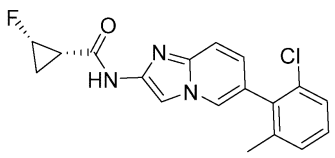
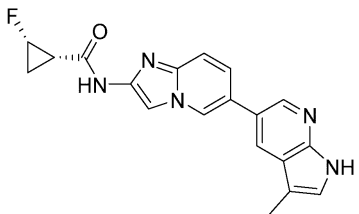
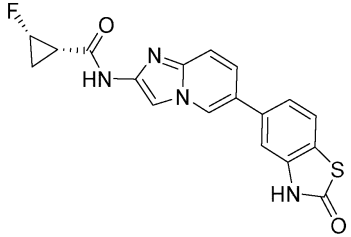
10

20

30

40

50

52	 (1S, 2S)-N-(6-(2-クロロ-6-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.38 (m, 1H), 7.31 – 7.30 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 4.99 – 4.78 (m, 1H), 2.13 – 2.09 (m, 4H), 1.71 – 1.58 (m, 1H), 1.15 – 1.10 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 343.94 (M+H) ⁺ .	A
53	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.35 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.91 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.99 – 4.49 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.66 – 1.60 (m, 1H), 1.16 – 1.10 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 350.17 (M+H) ⁺ .	G
54	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.39 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.99 – 4.78 (m, 1H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 1.67 – 1.59 (m, 1H), 1.17 – 1.08 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 369.00 (M+H) ⁺ .	G

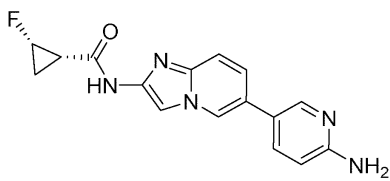
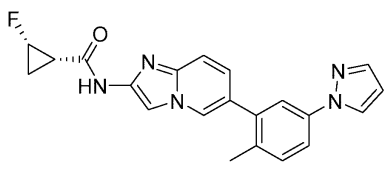
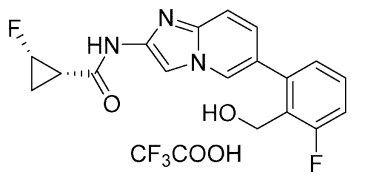
10

20

30

40

50

55	 (1S, 2S)-N-(6-(6-アミノピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.98 – 4.78 (m, 1H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 1.66 – 1.58 (m, 1H), 1.16 – 1.58 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 311.67 (M+H) ⁺ .	G
56	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-メチル-5-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.62 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.77 – 7.74 (m, 2H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.99 – 4.78 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.13 – 2.09 (m, 4H), 1.66 – 1.58 (m, 1H), 1.15 – 1.09 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 376.13 (M+H) ⁺ .	D
57	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. 1 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.34 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 2H), 7.46 (dt, J=5.9, 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 5.09 – 4.84 (m, 1H), 4.41 (d, J=1.4 Hz, 2H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 1.76 – 1.61 (m, 1H), 1.29 – 1.13 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 344.40 (M+H) ⁺ .	G

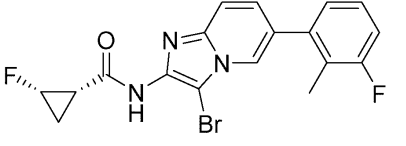
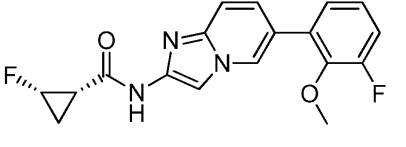
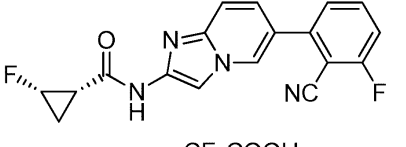
10

20

30

40

50

58	 (1S, 2S)-N-(3-ブロモ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 10.42 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 5.03 – 4.86 (m, 1H), 2.17 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.10 – 2.05 (m, 1H), 1.66 – 1.58 (m, 1H), 1.15 – 1.08 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 408.00 (M+H)⁺.	B (NBS試薬)
59	 CF₃COOH (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド. 1 TFA塩	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.31 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.35 – 7.22 (m, 3H), 5.11 – 4.82 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.72 – 1.65 (m, 1H), 1.23 – 1.13 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 344.1 (M+H)⁺.	G
60	 CF₃COOH (1S, 2S)-N-(6-(2-シアノ-3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド. 1 TFA塩	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 – 7.88 (m, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 5.12 – 4.79 (m, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 1.76 – 1.56 (m, 1H), 1.32 – 1.08 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 339.1 (M+H)⁺.	G

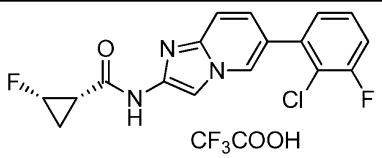
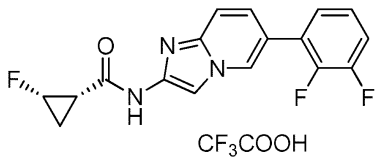
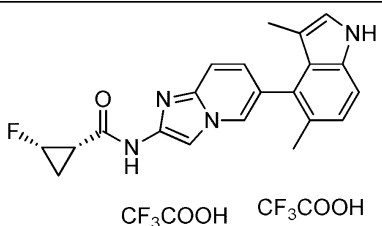
10

20

30

40

50

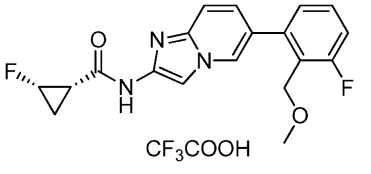
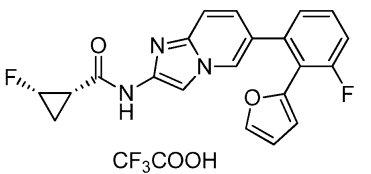
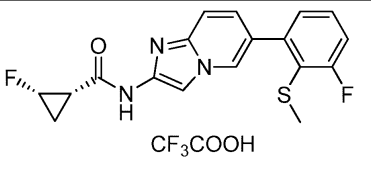
61	 (1S, 2S)-N-(6-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド. 1 TFA塩	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 3H), 7.40 – 7.39 (m, 2H), 5.11 – 4.78 (m, 1H), 2.17 – 2.12 (m, 1H), 1.70 – 1.63 (m, 1H), 1.21 – 1.15 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 348.0 (M+H)+.	G
62	 (1S, 2S)-N-(6-(2,3-ジフルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド. 1 TFA塩	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 3H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 5.09 – 4.85 (m, 1H), 2.17 – 2.13 (m, 1H), 1.78 – 1.63 (m, 1H), 1.21 – 1.16 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 332.1 (M+H)+.	G
63	 (1S, 2S)-N-(6-(3,5-ジメチル-1H-インドール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド. 2 TFA塩	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.20 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.05 – 6.99 (m, 2H), 5.05 – 4.85 (m, 1H), 2.19 – 2.16 (m, 1H), 2.14 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 1.73 – 1.66 (m, 1H), 1.63 (dd, J = 0.7, 4.4 Hz, 3H), 1.25 – 1.12 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 363.2 (M+H)+.	G

10

20

30

40

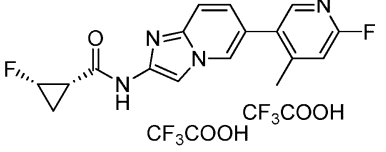
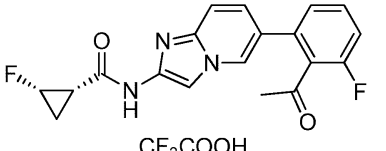
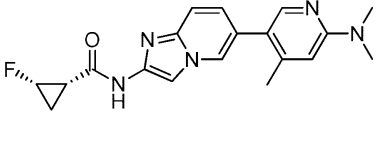
64	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-(メトキシメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド. 1 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.25 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (dt, J = 6.0, 7.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 5.11 – 4.76 (m, 1H), 4.30 (br d, J = 1.3 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.23 – 2.08 (m, 1H), 1.76 – 1.59 (m, 1H), 1.20 (tdd, J = 6.3, 9.1, 12.4 Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 358.5 (M+H) ⁺ .	H
65	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-(フラン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド. 1 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 0.9, 1.6 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 1.3, 9.3 Hz, 1H), 6.56 – 6.48 (m, 2H), 5.05 – 4.83 (m, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.75 – 1.59 (m, 1H), 1.19 (tdd, J = 6.3, 9.1, 12.4 Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 380.5 (M+H) ⁺ .	I
66	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-(メチルチオ)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド. 1 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 1.0, 7.6 Hz, 1H), 5.05 – 4.82 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 1.77 – 1.59 (m, 1H), 1.26 – 1.11 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 360.1 (M+H) ⁺ .	G

10

20

30

40

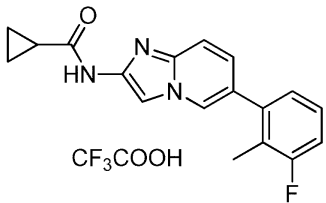
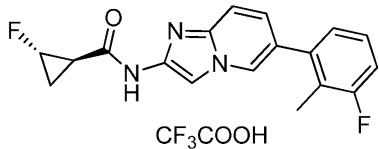
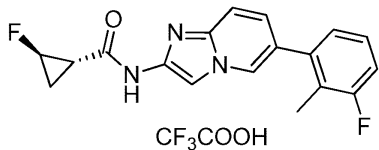
67	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(6-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド・2 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 5.06 – 5.03 (m, 1H), 4.89 – 4.86 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 1.76 – 1.59 (m, 1H), 1.26 – 1.13 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 329.1 (M+H) ⁺ .	G
68	 (1S, 2S)-N-(6-(2-アセチル-3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド・1 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.18 (s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 1H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 0.7, 7.7 Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 5.03 (td, J = 3.1, 6.2 Hz, 1H), 4.88 – 4.85 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 1.74 – 1.60 (m, 1H), 1.25 – 1.12 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 356.1 (M+H) ⁺ .	G
69	 (1S, 2S)-N-(6-(6-(ジメチルアミノ)-4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.01 – 4.82 (m, 1H), 3.05 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.73 – 1.58 (m, 1H), 1.22 – 1.08 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 354.2 (M+H) ⁺ .	G

10

20

30

40

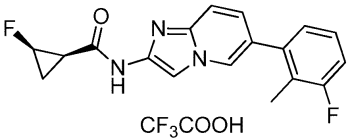
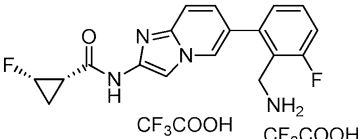
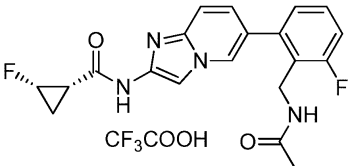
70	 N-(6-(3-フルオロ-2- メチルフェニル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン カルボキサミド. 1 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.22 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.94 (quin, J=6.2 Hz, 1H), 0.85 (d, J = 6.1 Hz, 4H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 310.1 (M+H) ⁺ .	J
71	 (1R,2S)-2-フルオロ-N-(6-(3- フルオロ-2-メチルフェニル) イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド. 1 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.34 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.03 – 4.80 (m, 1H), 2.53 – 2.42 (m, 1H), 2.18 (d, J=2.2 Hz, 3H), 1.62 – 1.49 (m, 1H), 1.27 (qd, J = 6.5, 13.1 Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 328.1 (M+H) ⁺ .	J
72	 (1S,2R)-2-フルオロ-N-(6-(3- フルオロ-2-メチルフェニル) イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド. 1 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.31 (s, 1H), 8.64 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.03 – 4.81 (m, 1H), 2.54 – 2.42 (m, 1H), 2.18 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.62 – 1.49 (m, 1H), 1.26 (qd, J = 6.5, 13.1 Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 328.5 (M+H) ⁺ .	J

10

20

30

40

73	 (1R, 2R)-2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド. 1 TFA塩	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.27 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.07 – 4.85 (m, 1H), 2.18 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.16 – 2.12 (m, 1H), 1.74 – 1.61 (m, 1H), 1.20 (tdd, J = 6.2, 9.1, 12.5 Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 328.1 (M+H)+.	J
74	 (1S, 2S)-N-(6-(2-(アミノメチル)-3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド. 2 TFA塩	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.13 – 8.10 (m, 2H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.46 – 7.43 (m, 1H), 7.31 – 7.29 (m, 2H), 5.05 – 5.01 (m, 0.5H), 4.88 – 4.86 (m, 0.5H), 4.06 – 4.04 (m, 2H), 2.18 – 2.14 (m, 1H), 1.69 – 1.63 (m, 1H), 1.21 – 1.16 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 343.2 (M+H)+.	G
75	 (1S, 2S)-N-(6-(2-(アセトアミドメチル)-3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド. 1 TFA塩	¹H NMR (400MHz, CD3OD) δ = 8.67 (s, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 2H), 7.49 – 7.47 (m, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 5.04 – 5.01 (m, 0.5H), 4.87 – 4.85 (m, 0.5H), 4.38 (s, 2H), 2.16 – 2.12 (m, 1H), 1.90 – 1.84 (m, 1H), 1.31 – 1.28 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 385.1 (M+H)+.	K

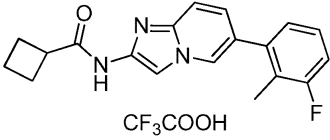
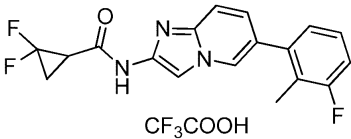
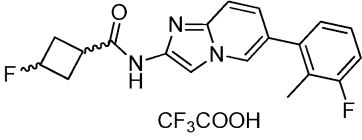
10

20

30

40

50

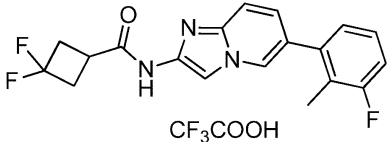
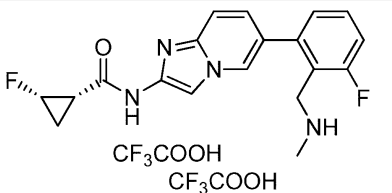
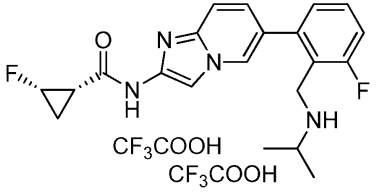
76	 N-(6-(3-フルオロ-2- メチルフェニル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-2-イル)シクロブタン カルボキサミド。1 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.80 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 1.5, 9.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.35 (quin, J = 8.3 Hz, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 2H), 2.18 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.17 – 2.07 (m, 2H), 2.02 – 1.90 (m, 1H), 1.88 – 1.77 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 324.5 (M+H) ⁺ .	J
77	 2,2-ジフルオロ-N-(6-(3-フルオロ- 2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-2-イル)シクロプロパン カルボキサミド。1 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.35 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J=8.3, 10.7, 13.5 Hz, 1H), 2.18 (d, J=2.3 Hz, 3H), 2.11 – 1.96 (m, 2H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 364.4 (M+H) ⁺ .	J
78	 3-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2- メチルフェニル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-2-イル)シクロブタン カルボキサミド。1 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 2H), 8.68 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 2.0, 9.1 Hz, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.37 – 5.15 (m, 1H), 5.14 – 4.92 (m, 1H), 3.41 – 3.29 (m, 1H), 2.88 – 2.76 (m, 1H), 2.61 – 2.52 (m, 4H), 2.49 – 2.26 (m, 4H), 2.18 (d, J = 2.1 Hz, 6H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 342.5 (M+H) ⁺ .	J

10

20

30

40

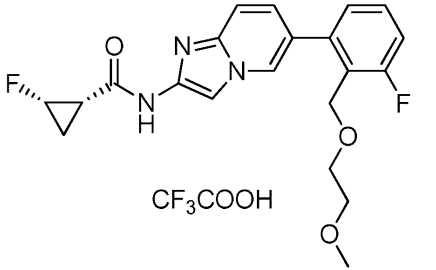
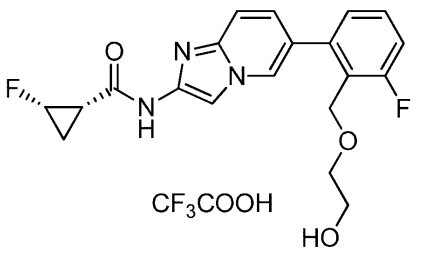
79	 3,3-ジフルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロブタンカルボキサミド. 1 TFA塩	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.23 (dquin, J = 3.3, 8.4 Hz, 1H), 2.88 – 2.75 (m, 4H), 2.18 (d, J = 2.3 Hz, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 360.5 (M+H)+.	J
80	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-((メチルアミノ)メチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド. 2 TFA塩	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (s, 1H), 8.75 (br s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 2H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 5.05 – 5.03 (m, 0.5H), 4.88 – 4.84 (m, 0.5H), 4.19 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.18 – 2.14 (m, 1H), 1.70 – 1.63 (m, 1H), 1.22 – 1.16 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 357.2 (M+H)+.	G
81	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-((イソプロピルアミノ)メチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド. 2 TFA塩	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.60 (br s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.62 – 7.59 (m, 2H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 7.33 – 7.30 (m, 2H), 5.05 – 5.03 (m, 0.5H), 4.87 – 4.86 (m, 0.5H), 4.18 (m, 2H), 3.31 – 3.25 (m, 1H), 2.18 – 2.15 (m, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 1H), 1.21 – 1.16 (m, 1H), 1.12 (d, J=6.8 Hz, 6 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 385.2 (M+H)+.	G

10

20

30

40

82	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-((2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド. 1 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.23 – 11.19 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 3H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 5.04 – 4.84 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.47 – 3.44 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.16 – 2.11 (m, 1H), 1.70 – 1.64 (m, 1H), 1.21 – 1.16 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 402.0 (M+H) ⁺ .	L
83	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-((2-ヒドロキシエトキシ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド. 1 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 3H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 5.05 – 4.85 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.55 – 3.52 (m, 2H), 3.47 – 3.45 (m, 2H), 2.16 – 2.13 (m, 1H), 1.71 – 1.69 (m, 1H), 1.65 – 1.64 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 387.9 (M+H) ⁺ .	M

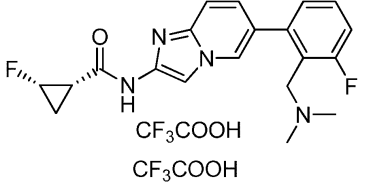
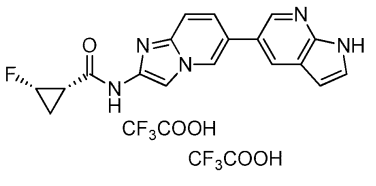
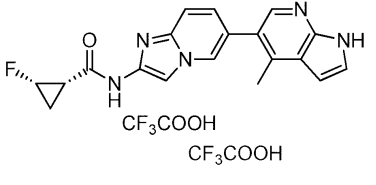
10

20

30

40

50

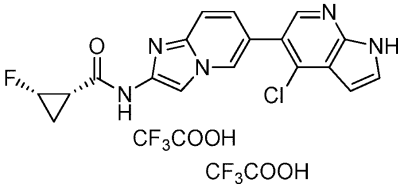
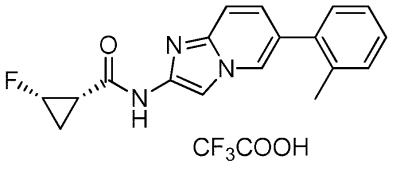
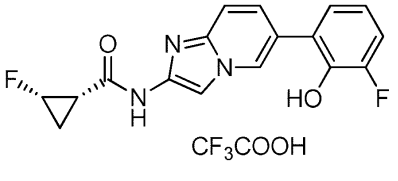
84	 (1S, 2S)-N-(6-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド. 2 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 8.65 (s, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 5.05 – 5.00 (m, 0.5H), 4.86 – 4.84 (m, 0.5H), 4.53 (s, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.16 (br s, 1H), 1.87 – 1.81 (m, 1H), 1.31 – 1.25 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 371.2 (M+H) ⁺ .	G
85	 (1S, 2S)-N-(6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド. 2 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.86 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 1H), 7.75 – 7.65 (m, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 6.60 – 6.53 (m, 1H), 5.10 – 4.87 (m, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 1.78 – 1.63 (m, 1H), 1.30 – 1.16 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 336.1 (M+H) ⁺ .	G
86	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(4-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド. 2 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.94 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 – 8.14 (m, 1H), 7.77 – 7.65 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 6.72 – 6.59 (m, 1H), 5.11 – 4.80 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.25 – 2.08 (m, 1H), 1.80 – 1.58 (m, 1H), 1.34 – 1.11 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 350.1 (M+H) ⁺ .	G

10

20

30

40

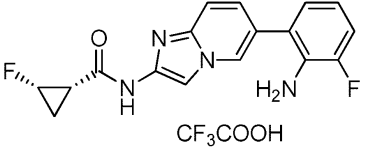
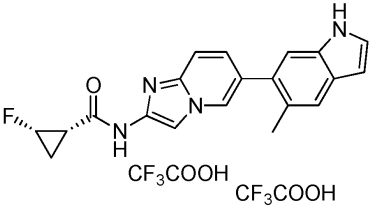
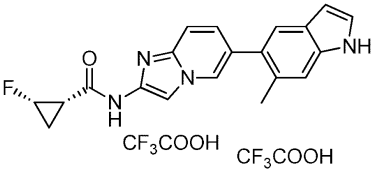
87	 (1S,2S)-N-(6-(4-クロロ-1H- ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)- イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)- 2-フルオロシクロプロパン カルボキサミド. 2 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.18 (s, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 6.59 (dd, J = 1.9, 3.4 Hz, 1H), 5.10 – 4.84 (m, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 1.78 – 1.59 (m, 1H), 1.31 – 1.09 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 370.1 (M+H) ⁺ .	G
88	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(o- トリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 2-イル)シクロプロパン カルボキサミド. 1 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.26 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 4H), 5.08 – 4.84 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.74 – 1.62 (m, 1H), 1.25 – 1.16 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 310.1 (M+H) ⁺ .	G
89	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(3- フルオロ-2-ヒドロキシフェニル) イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド. 1 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.22 (s, 1H), 9.94 – 9.83 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.24 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (dt, J = 5.3, 7.9 Hz, 1H), 5.08 – 4.83 (m, 1H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 1.76 – 1.60 (m, 1H), 1.27 – 1.12 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 329.8 (M+H) ⁺ .	G

10

20

30

40

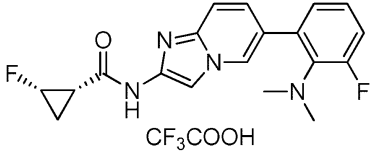
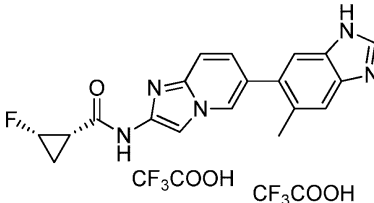
90	 (1S, 2S)-N-(6-(2-アミノ-3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド. 1 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.31 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 1.4, 8.1, 11.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (dt, J = 5.3, 7.9 Hz, 1H), 5.11 – 4.81 (m, 1H), 2.23 – 2.05 (m, 1H), 1.79 – 1.59 (m, 1H), 1.34 – 1.11 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 328.8 (M+H) ⁺ .	G
91	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(5-メチル-1H-インドール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド. 2 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 1.27 (br s, 1H), 11.08 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.58 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.45 (br s, 2H), 7.36 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.39 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.19 – 4.74 (m, 1H), 5.35 – 4.58 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 1.75 – 1.63 (m, 1H), 1.26 – 1.15 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 348.9 (M+H) ⁺ .	G
92	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(6-メチル-1H-インドール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド. 2 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.28 – 11.20 (m, 1H), 11.05 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.55 (br d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 6.44 – 6.39 (m, 1H), 5.09 – 4.79 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.77 – 1.56 (m, 1H), 1.29 – 1.07 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 348.8 (M+H) ⁺ .	G

10

20

30

40

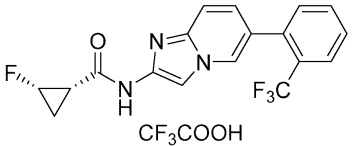
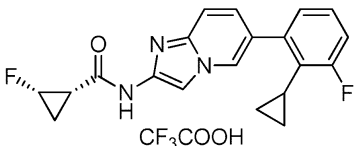
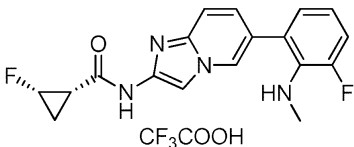
93  (1S, 2S)-N-(6-(2-(ジメチル アミノ)-3-フルオロフェニル) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)- 2-フルオロシクロプロパン カルボキサミド. 1 TFA塩		¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.30 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 2H), 7.27 – 7.16 (m, 3H), 5.07 – 4.86 (m, 2H), 2.63 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 1.75 – 1.62 (m, 1H), 1.26 – 1.14 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 357.5 (M+H)⁺.	G
94  (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(5- メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール- 6-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン- 2-イル)シクロプロパン カルボキサミド. 2 TFA塩		¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 1.6, 9.3 Hz, 1H), 5.14 – 4.79 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (td, J = 7.1, 14.0 Hz, 1H), 1.74 – 1.60 (m, 1H), 1.27 – 1.08 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 349.9 (M+H)⁺.	G
95  (1S, 2S)-N-(6-(2-エチル-3- フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2- a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロ シクロプロパンカルボキサミド. 1 TFA塩		¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.13 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 5.08 – 4.79 (m, 1H), 2.61 – 2.53 (m, 2H), 2.23 – 2.09 (m, 1H), 1.75 – 1.57 (m, 1H), 1.25 – 1.12 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 342.1 (M+H)⁺.	G

10

20

30

40

96	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド. 1 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.20 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.06 – 4.83 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 1H), 1.28 – 1.10 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 364.0 (M+H) ⁺ .	G
97	 (1S, 2S)-N-(6-(2-シクロプロピル-3-フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド. 1 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.16 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.57 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 5.11 – 4.76 (m, 1H), 2.23 – 2.07 (m, 1H), 1.99 – 1.85 (m, 1H), 1.77 – 1.56 (m, 1H), 1.31 – 1.05 (m, 1H), 0.80 – 0.69 (m, 2H), 0.44 – 0.30 (m, 2H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 353.9 (M+H) ⁺ .	G
98	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-(メチルアミノ)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド. 1 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.25 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.57 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 1.3, 8.1, 13.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (dt, J = 5.0, 7.8 Hz, 1H), 5.06 – 4.85 (m, 1H), 2.66 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.74 – 1.60 (m, 1H), 1.20 (ddd, J = 2.8, 6.2, 12.2 Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 343.3.00 (M+H) ⁺ .	G

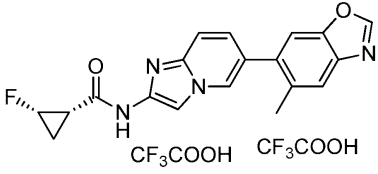
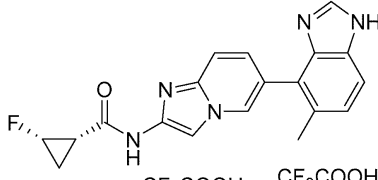
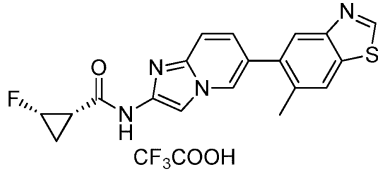
10

20

30

40

50

99	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(5- メチルベンゾ[d]オキサゾール- 6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 2-イル)シクロプロパン カルボキサミド。 2 TFA塩	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 0.9, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 1.8, 9.2 Hz, 1H), 5.04 – 4.82 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.71 – 1.59 (m, 1H), 1.16 (tdd, J = 6.2, 9.1, 12.3 Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 351.5 (M+H)+.	G
100	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(5- メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール- 4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 2-イル)シクロプロパン-1- カルボキサミド。 2 TFA塩	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.13 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 – 7.51 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 1.6, 9.0 Hz, 1H), 5.11 – 4.80 (m, 1H), 2.39 – 2.37 (s, 3H), 2.19 – 2.14 (m, 1H), 1.74 – 1.60 (m, 1H), 1.23 – 1.12 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 350.2 (M+H)+.	G
101	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(6- メチルベンゾ[d]チアゾール-5- イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 2-イル)シクロプロパン カルボキサミド。 1 TFA塩	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.27 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.08 – 8.05 (m, 2H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 5.06 – 4.86 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.18 – 2.15 (m, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 1H), 1.23 – 1.17 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 367.2 (M+H)+.	G

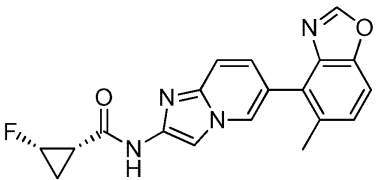
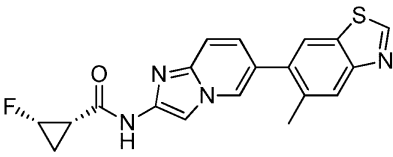
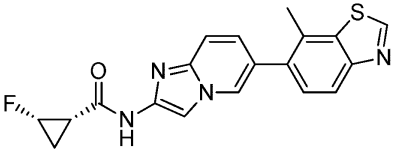
10

20

30

40

50

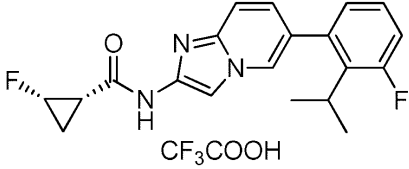
102	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(5- メチルベンゾ[d]オキサゾール-4- イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 2-イル)シクロプロパン カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 5.05 – 4.81 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.73 – 1.59 (m, 1H), 1.17 (tdd, J = 6.2, 9.1, 12.2 Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 351.2 (M+H) ⁺ .	N
103	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(5- メチルベンゾ[d]チアゾール-6- イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 2-イル)シクロプロパン カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.07 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.64 (dd, J = 0.9, 1.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 1.8, 9.2 Hz, 1H), 5.05 – 4.82 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 1H), 1.24 – 1.12 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 367.5 (M+H) ⁺ .	G
104	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(7- メチルベンゾ[d]チアゾール-6- イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 2-イル)シクロプロパン カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.07 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.67 – 8.61 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.2, 8.7 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 1.8, 9.2 Hz, 1H), 5.05 – 4.80 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 1H), 1.24 – 1.11 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 367.5 (M+H) ⁺ .	G

10

20

30

40

105	 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-イソプロピルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド. 1 TFA塩	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.12 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.51 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.12 – 4.78 (m, 1H), 3.07 – 2.82 (m, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 1.74 – 1.58 (m, 1H), 1.25 (br d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.20 – 1.13 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 355.9 (M+H) ⁺ .	G
-----	--	---	---

【 0 1 2 2 】

化合物の評価

c - a b l キナーゼアッセイ

ADP-GloアッセイキットをPromegaから購入した。塩化マグネシウム (M g C l₂)、ウシ血清アルブミン (B S A)、エチレングリコール - ビス (β - アミノエチルエーテル) - N, N, N', N' - 四酢酸 (E G T A)、triton X-100、1, 4 - ジチオスレイトール (D T T) 及びジメチルスルホキシド (D M S O) をSigma-Aldrichから購入した。H E P E S バッファーをGibcoから購入した。A B L 1 キナーゼ及びAbltideをSignalchemから購入した。

【 0 1 2 3 】

c - A b l キナーゼ活性をPromegaのADP-Glo (商標) アッセイにより測定した。このアッセイでは、H i s タグ付きリコンビナントヒトA B L 1 (0.25 ng/μl) をバッファー (50 mM H E P E S、7.5 ; 10 mM M g C l₂ ; 1 mM E G T A ; 0.05 % B S A ; 0.01 % Triton X-100 ; 2 mM D T T) 中の化合物 (0.5 % D M S O) 5 μL、Abltide (0.01 μg/μl) 5 μL及びA T P (25 μM) 5 μLとインキュベーションする。アッセイを、反応混合物を96ウェルプレートにおいて、30 で30分間インキュベーションすることにより開始した。インキュベーション後、ADP-Glo試薬 25 μLを加え、反応を室温で40分間インキュベーションして、反応を停止させ、残留A T Pを分解した。ついで、A D P生成物を、検出試薬をウェル当たり50 μL加えることにより、A T Pに変換した。発光を、Molecular device 13Xプレートリーダーを使用して、室温で30分間インキュベーションした後に検出した。I C₅₀値を、GraphPad Prism 7ソフトウェア及びSigma Plot 13.0に実装されているソフトウェアルーチンを使用して、一定範囲の阻害剤濃度で測定した一連の%阻害値から計算した。

【 0 1 2 4 】

L R R K 2 及び L R R K 2 G 2 0 1 9 S キナーゼアッセイ

L R R K 2 及び L R R K 2 G 2 0 1 9 S キナーゼアッセイを、ThermoFisher ScientificのAdapta (商標) 技術を使用して行った。この実験を供給者のプロトコルに従って行った。簡潔に、アッセイ条件を以下のとおりとした。基質 (LRRKtide) と各キナーゼとの混合物を、50 mM T r i s pH 8.5、0.01 % B R I J - 35、10 mM M g C l₂、1 mM E G T A、0.02 % N a N₃中で調製した。アッセイをL R R K 2 及び L R R K 2 G 2 0 1 9 Sそれぞれにおいて、70 μM A T P及び100 μM A T P (K m A T P) の存在下で行った。反応を室温で1時間進行させた。キナーゼ反応が完了した際

に、Detection Mix 5 μ Lを加え、60分のインキュベーション時間後、665/615 nmの発光比を計算した。

【0125】

表2に、>1000 nMについて+、101~1000 nMについて++、10~100 nMについて+++、<10 nMについて++++を表わす本発明化合物のIC₅₀値を示す。

【0126】

【表2】

表2. In vitro 活性

実施例	c-Abl IC ₅₀ (nM)	LRRK2 (WT) IC ₅₀ (nM)	LRRK2_G2019S IC ₅₀ (nM)
1	++++	+++	+++
2	++++	++	+++
3	+++	++	++
4	+++	+	++
5	++	+	+
6	+++	++	++
7	++	+	+
8	+++	++	++
9	+++	++	++
10	++	+	+
11	++++	+++	+++
12	++++	+++	+++
13	++++	+	+
14	++++	++	++
15	++++	++++	++++
16	++	+	+
17	++++	++	++
18	++	++	++
19	+++	++	++
20	++++	++++	+++
21	+++	++	++
22	++++	++	++
23	++++	++	+++
24	++++	++	+++
25	+++	+	++
26	++++	++	++
27	++++	++	+++
28	++++	++	++
29	++++	++	++

10

20

30

40

50

30	++++	++	++
31	++	+	++
32	++++	++	++
33	++++	++	++
34	++++	++	++
35	+++	+	+
36	++	+	++
37	++++	++	++
38	++++	++	++
39	++++	++	+++
40	++++	++	+++
41	++++	+++	+++
42	++++	++	++
43	++++	++	+++
44	++++	++	+++
45	++++	++	+++
46	++++	++	++
47	+++	++	+++
48	++++	+++	+++
49	++++	+	+
50	++++	+++	+++
51	++++	+	+
52	++++	++	+++
53	++++	++	+++
54	+++	+	++
55	+++	++	++
56	++++	++	++
57	++++	+	+
58	+++	試験せず	試験せず
59	++++	+++	+++
60	+++	+++	+++
61	++++	+++	+++
62	++++	+++	+++

10

20

30

40

50

63	++++	++	+++
64	++++	+	++
65	+++	+	+
66	++++	++	+++
67	+++	+++	+++
68	+++	+	+
69	++	+	+
70	++++	+++	+++
71	++++	++	+++
72	++++	+++	+++
73	++++	++	+++
74	+	+	+
75	++	+	+
76	+++	+++	+++
77	++++	++	+++
78	+++	++	+++
79	+++	++	++
80	+	+	+
81	+	+	+
82	+++	+	++
83	++	++	+
84	+	+	+
85	++++	試験せず	試験せず
86	++++	試験せず	試験せず
87	++++	試験せず	試験せず
88	++++	試験せず	試験せず
89	++++	試験せず	試験せず
90	++++	試験せず	試験せず
91	++++	試験せず	試験せず
92	++++	試験せず	試験せず
93	+++	試験せず	試験せず

10

20

30

40

50

94	++++	試験せず	試験せず
95	++++	試験せず	試験せず
96	+++	試験せず	試験せず
97	++++	試験せず	試験せず
98	++++	試験せず	試験せず
99	++++	試験せず	試験せず
100	+++	試験せず	試験せず
101	++++	試験せず	試験せず
102	++++	試験せず	試験せず
103	++++	試験せず	試験せず
104	++++	試験せず	試験せず
105	++	試験せず	試験せず

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/437(2006.01)

A 6 1 P 25/16

A 6 1 K 31/444(2006.01)

A 6 1 K 31/437

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/444

C 0 7 D 519/00 3 1 1

大韓民国、1 6 8 3 2 キョンギ - ド、ヨンイン - シ、スジ - グ、プンドクチョン - ロ・1 7 1・
ボン - ギル、9、1 0 1 - 1 2 0 3

(72)発明者 イム, キョンスン

大韓民国、1 6 7 1 2 キョンギ - ド、スウォン - シ、ヨントン - グ、ヨントン - ロ・5 1 4 ボン
- ギル、5 3、1 1 0 - 8 0 1

(72)発明者 バク, アヨン

大韓民国、1 3 5 0 2 キョンギ - ド、ソンナム - シ、ブンダン - グ、チャンミ - ロ 1 7 3、4 0
5

(72)発明者 キム, ジェウン

大韓民国、1 6 8 2 2 キョンギ - ド、ヨンイン - シ、スジ - グ、トンチョン - ロ・1 5 3・ボン
- ギル - 6、1 4 0 8 - 6 0 1

(72)発明者 キム, ミスン

大韓民国、1 3 5 3 2 キョンギ - ド、ソンナム - シ、ブンダン - グ、パンギョヨク - ロ 9 8、7
0 6 - 1 0 0 3

(72)発明者 イム, スンムク

大韓民国、1 2 9 7 9 キョンギ - ド、ハナム - シ、ヨンマル - ロ・2 4 ボン - ギル、3 4

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献

国際公開第2 0 1 5 / 1 3 4 1 7 1 (WO, A 1)

特表2 0 0 9 - 5 3 0 2 3 3 (JP, A)

国際公開第2 0 1 8 / 0 1 7 4 3 5 (WO, A 1)

特表2 0 1 0 - 5 3 6 7 9 6 (JP, A)

国際公開第2 0 1 8 / 2 3 7 3 7 0 (WO, A 1)

特表2 0 1 3 - 5 0 2 4 2 3 (JP, A)

特表2 0 1 4 - 5 0 2 6 0 1 (JP, A)

特表2 0 1 2 - 5 3 0 0 7 1 (JP, A)

特表2 0 2 2 - 5 2 1 5 3 7 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 4 3 7

A 6 1 K 3 1 / 4 4 4

C 0 7 D 5 1 9 / 0 0

CAplus / REGISTRY (STN)