

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7601852号
(P7601852)

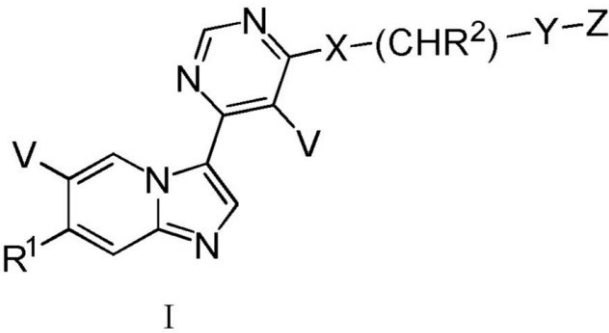
(45)発行日 令和6年12月17日(2024.12.17)

(24)登録日 令和6年12月9日(2024.12.9)

(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 Q	
A 6 1 K 31/506(2006.01)	C 0 7 D 471/04	C S P	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/506		
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00		
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00		
請求項の数 17 (全247頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2022-504198(P2022-504198)	(73)特許権者	591032596
(86)(22)出願日	令和2年7月22日(2020.7.22)		メルク パテント ゲゼルシャフト ミット
(65)公表番号	特表2022-542072(P2022-542072 A)		ベシュレンクテル ハフツング
(43)公表日	令和4年9月29日(2022.9.29)		Merck Patent Gesell
(86)国際出願番号	PCT/EP2020/070616		schaft mit beschræ
(87)国際公開番号	WO2021/013864		nkter Haftung
(87)国際公開日	令和3年1月28日(2021.1.28)		ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
審査請求日	令和5年7月21日(2023.7.21)		ルムシュタット フランクフルター シュ
(31)優先権主張番号	19188031.9		トラーセ 250
(32)優先日	令和1年7月24日(2019.7.24)		Frankfurter Str. 25
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		0, D-64293 Darmstad
		(74)代理人	t, Federal Republic
			of Germany
			110003971
			弁理士法人葛和国際特許事務所
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -ピリミジン誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】
式I
【化1】



式中
R¹は、H、Hal、CF₃、NO₂、A、[C(R³)₂]_nN(R³)₂、[C(R³)₂]_nHet¹、OR³、O[C(R³)₂]_nN(R³)₂、O[C(R³)₂]_nS(O)_mR³、O[C(R³)₂]_nCOOR³、O[C(R³)₂]_nCOON(R³)₂、O[C(R³)₂]_nHet¹、O[C(R³)₂]_nN(R³)Het¹、O[C(R³)₂]_nPh、またはO[C(R³)₂]_nCycを示し、
R²は、HまたはCH₃を示し、

R^3 は、HまたはAを示し、

Vは、独立してHまたはHalを示し、

Xは、Oまたは $N(R^3)$ を示し、

Yは、フェニレン、ピリジン-ジイル、チオフェン-ジイル、1,3-チアゾール-ジイル、またはピラゾール-ジイルを示すが、これらの各々は、非置換であるか、あるいはHalおよび/またはAによって単置換、二置換、または三置換されており、

Zは、 $CON(R^3)_2$ 、フェニル、Het⁴、または-O-Aを示し、

Het¹は、1~4個のN原子、O原子、および/またはS原子を有する、4~7員の単環式の芳香族の、不飽和の、または飽和のヘテロ環を示すが、これらは、非置換であっても、あるいはA、Hal、CN、 OR^3 、 $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_nSO_2R^3$ 、Het²、オキセタニル、 $=NR^3$ 、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、ここでN原子は酸化されていてもよく、

10

あるいは、Het¹は、1~4個のN原子、O原子、および/またはS原子を有する、6~10員の二環式の、またはスピロ環状の芳香族の、不飽和の、もしくは飽和のヘテロ環を示すが、これらは、非置換であっても、あるいはA、Hal、CN、 OR^3 、 $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_nSO_2R^3$ 、Het²、オキセタニル、 $=NR^3$ 、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、ここでN原子は酸化されていてもよく、

Het²は、1~4個のN原子、O原子、および/またはS原子を有する、5~6員の単環式の芳香族のまたは不飽和のヘテロ環を示すが、これらは、非置換であっても、あるいはAおよび/またはHalによって単-または二置換されていてもよく、

20

あるいは、Het²は、1~4個のN原子、O原子、および/またはS原子を有する、7~10員の二環式の芳香族のまたは不飽和のヘテロ環を示すが、これらは、非置換であっても、あるいはAおよび/またはHalによって単-または二置換されていてもよく、

Het³は、1~4個のN原子および/またはO原子を有する、4~7員の単環式の飽和のヘテロ環を示すが、これらは、非置換であっても、あるいはA、Hal、 OR^3 、および/または=Oによって単-または二置換されていてもよく、

Het⁴は、1~4個のN原子および/またはO原子を有する、4~7員の単環式の芳香族の、不飽和の、または飽和のヘテロ環を示すが、これらは、非置換であっても、あるいはA、Hal、 OR^3 、 $[C(R^3)_2]_nHet^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、

30

あるいは、Het⁴は、1~4個のN原子および/またはO原子を有する、6~10員の二環式の芳香族の、不飽和の、または飽和のヘテロ環を示すが、これらは、非置換であっても、あるいはA、Hal、 OR^3 、 $[C(R^3)_2]_nHet^3$ 、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、

Aは、C原子が1~10個の、非分枝のまたは分枝のアルキルを示すが、ここで1~3個の非隣接CH基および/またはCH₂基は、O原子またはNHによって置き換えられていてもよく、かつここで1~7個のH原子は、 R^5 によって置き換えられていてもよく、

あるいは、Aは、 $(CH_2)_nCyc$ を示し、

Cycは、3~7個のC原子を有する環状アルキルを示し、

R^5 は、F、Cl、CN、またはOHを示し、

40

Phは、フェニルを示すが、これは、非置換であっても、あるいはA、 OR^3 、および/またはHalによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、

Halは、F、Cl、Br、またはIを示し、

mは、0、1、または2を示し、

nは、0、1、2、3、または4を示す、

で表される化合物、および/または、その薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および/または立体異性体。

【請求項2】

Het¹が、モルホリニル、テトラヒドロ-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-フラン-3-イル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-

50

3-イル、ピリジニル、ピリダジニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、イミダゾリル、アゼチジニル、3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、1ラムダ6-チオモルホリニル、1[4]-チオモルホリニル、1,3-ジヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピリジニル、3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、2[4]-チア-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル、[1,4]オキサゼパニル、ヘキサヒドロ-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル、5,6-ジヒドロ-8H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-イル、5,6-ジヒドロ-8H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル、6-オキサ-1-アザ-スピロ[3.3]ヘプタン-1-イル、ヘキサヒドロ-フロ[3,2-b]ピリジン-4-イル、ヘキサヒドロ-ピラノ[3,4-b][1,4]オキサジン-1-イル、ピラゾリル、1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル、1,2,4-オキサジアゾリル、6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル、6,7-ジヒドロ-4H-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル、3,4-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル、1,4-ジアゼパニル、トリアゾリル、またはオキセタニルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、あるいはA、Hal、CN、OR³、[C(R³)₂]_nN(R³)₂、[C(R³)₂]_nSO₂R³、Het²、オキセタニル、=NR³、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、ここでN原子が酸化されていてもよい、

請求項1に記載の化合物、および/または、その薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および/または立体異性体。

【請求項3】

Het²が、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、1,3-ベンゾジアゾリル、1,3-ベンゾジオキサソリル、インドリル、イソインドリル、またはインダゾリルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、あるいはAおよび/またはHalによって単-または二置換されていてもよい、

請求項1または2に記載の化合物、および/または、その薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および/または立体異性体。

【請求項4】

Het³が、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキセタニル、またはアゼチジニルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、あるいはA、Hal、OR³、および/または=Oによって単-または二置換されていてもよい、

請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、および/または、その薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および/または立体異性体。

【請求項5】

Het⁴が、ピロリジニル、3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、ピラゾリル、ピリジニル、イミダゾリル、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル、トリアゾリル、4H,5H,6H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-イル、オキサジアゾリル、1,3-ベンゾジアゾリル、ピリミジニル、テトラゾリル、8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、ピリダジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、あるいはA、Hal、OR³、[C(R³)₂]_nHet³、-N(R³)₂、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよい、

請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、および/または、その薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および/または立体異性体。

【請求項6】

R¹が、H、F、OCH₂CH₂OCH₃、OCH₃、CF₃、O[C(R³)₂]_nN(R³)₂、O[C(R³)₂]_nHet¹、O[C(R³)₂]_nN(R³)Het¹、OCH(CH₂OCH₃)₂、O[C(R³)₂]_nCyc、OCH₂C(CH₃)₂OH、CH₃、O[C(R³)₂]_nPh、NO₂、Cl、OH、OCH₂C(CH₃)₂NH₂、NHCH₂C(CH₃)₂OH、[C(R³)₂]_nHet¹、OCH₂CH₂OH、OCH₂CH₂CH₂OH、O[C(R³)₂]_nS(O)_mR³、またはOCH₂CH₂OCH₂CH₂OHを示す、

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物、ならびにその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および/または立体異性体。

【請求項 7】

R^1 が、H、F、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 OCH_3 、 CF_3 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)\text{Het}^1$ 、 $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Cyc}$ 、 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 CH_3 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Ph}$ 、 NO_2 、Cl、OH、 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}^3$ 、または $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ を示し、

R^2 が、Hまたは CH_3 を示し、

R^3 が、HまたはAを示し、

Vが、独立してHまたはHalを示し、

Xが、Oまたは $\text{N}(\text{R}^3)$ を示し、

Yが、フェニレン、ピリジン-ジイル、チオフェン-ジイル、1,3-チアゾール-ジイル、またはピラゾール-ジイルを示すが、これらの各々は、非置換であるか、あるいはHalおよび/またはAによって単置換、二置換、または三置換されており、

Zが、 $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ 、フェニル、 Het^4 、または-O-Aを示し、

Het^1 が、モルホリニル、テトラヒドロ-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-フラン-3-イル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル、ピリジニル、ピリダジニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、イミダゾリル、アゼチジニル、3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、1ラムダ6-チオモルホリニル、1,4-チオモルホリニル、1,3-ジヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピリジニル、3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、2,4-チア-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル、[1,4]オキサゼパニル、ヘキサヒドロ-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル、5,6-ジヒドロ-8H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-イル、5,6-ジヒドロ-8H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル、6-オキサ-1-アザ-スピロ[3.3]ヘプタン-1-イル、ヘキサヒドロ-フロ[3,2-b]ピリジン-4-イル、ヘキサヒドロ-ピラノ[3,4-b][1,4]オキサジン-1-イル、ピラゾリル、1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル、1,2,4-オキサジアゾリル、6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル、6,7-ジヒドロ-4H-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル、3,4-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル、1,4-ジアゼパニル、トリアゾリル、またはオキセタニルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、あるいはA、Hal、CN、 OR^3 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 Het^2 、オキセタニル、 $=\text{NR}^3$ 、および/または $=\text{O}$ によって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、ここでN原子は酸化されていてもよく、

Het^2 が、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、1,3-ベンゾジアゾリル、1,3-ベンゾジオキサソリル、インドリル、イソインドリル、またはインダゾリルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、あるいはAおよび/またはHalによって単-または二置換されていてもよく、

Het^3 が、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキセタニル、またはアゼチジニルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、あるいはA、Hal、 OR^3 および/または $=\text{O}$ によって単-または二置換されていてもよく、

Het^4 が、ピロリジニル、3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、ピラゾリル、ピリジニル、イミダゾリル、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル、トリアゾリル、4H,5H,6H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-イル、オキサジアゾリル、1,3-ベンゾジアゾリル、ピリミジニル、テトラゾリル、8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、ピリダジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、あるいはA、Hal、 OR^3 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^3$ 、および/または $=\text{O}$ によって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、

Aが、C原子が1~10個の、非分枝のまたは分枝のアルキルを示すが、ここで1~3個の非隣接CH基および/または CH_2 基は、O原子またはNHによって置き換えられていてもよく、かつここで1~7個のH原子は、 R^5 によって置き換えられていてもよく、

10

20

30

40

50

あるいは、Aが、 $(\text{CH}_2)_n\text{Cyc}$ を示し、
Cycが、3～7個のC原子を有する環状アルキルを示し、
 R^5 が、F、Cl、CN、またはOHを示し、
Phが、フェニルを示すが、これは、非置換であっても、あるいはA、 OR^3 、および/またはHalによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、
Halが、F、Cl、Br、またはIを示し、
mが、0、1、または2を示し、
nが、0、1、2、3、または4を示す、
請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、および/または、その薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および/または立体異性体。

10

【請求項8】

R^1 が、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)\text{Het}^1$ 、または $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ を示し、
 R^2 が、Hを示し、
 R^3 が、HまたはAを示し、
Vが、Hを示し、
Xが、NHを示し、
Yが、フェニレンを示すが、これは、非置換であるか、あるいはHalおよび/またはAによって単置換、二置換、または三置換されており、
Zが、 Het^4 または-O-Aを示し、
 Het^1 が、テトラヒドロフラン-3-イル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、イミダゾリル、6,7-ジヒドロ-4H-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル、1,4-ジアゼパニル、トリアゾリル、またはオキセタニルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、あるいはA、Hal、オキセタニル、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、ここでN原子は酸化されていてもよく、
 Het^4 が、ピラゾリル、トリアゾリル、またはオキサゾリルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、またはAによって単置換、二置換、もしくは三置換されていてもよく、
Aが、C原子が1～10個の、非分枝のまたは分枝のアルキルを示すが、ここで1～3個の非隣接CH基および/または CH_2 基は、O原子またはNHによって置き換えられていてもよく、かつここで1～7個のH原子は、 R^5 によって置き換えられていてもよく、
あるいは、Aは、 $(\text{CH}_2)_n\text{Cyc}$ を示し、
Cycが、3～7個のC原子を有する環状アルキルを示し、
 R^5 が、F、Cl、またはOHを示し、
Halが、FまたはClを示し、
nが、0、1、2、3、または4を示す、
請求項1に記載の化合物、および/または、その薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および/または立体異性体。

20

30

【請求項9】

群

40

50

【表 1】

番号	名称
「H1」	6-[7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「H2」	6-[7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「H4」	6-[7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「H6」	6-[7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1,3-オキサゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A1」	[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A2」	N-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-6-[7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン
「A3」	N-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-6-[7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン
「A4」	6-[7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A5」	6-[7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(ピリジン-3-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A6」	6-[7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(ピリジン-3-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A7」	6-[7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A8」	(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-(4-イミダゾール-1-イル-ベンジル)-アミン
「A9」	(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-(4-ピラゾール-1-イル-ベンジル)-アミン
「A10」	N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-[7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン

10

20

30

40

50

【表 2】

「A11」	6-[7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A12」	1-(4-[[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル)ピペリジン-2-オン
「A13」	4-[[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]-N,N-ジメチルベンズアミド
「A14」	(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンジル]-アミン
「A15」	[4-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-ベンジル]-(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-アミン
「A16」	6-[7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A17」	6-[7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(4H,5H,6H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A18」	6-[7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A19」	{4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンジル}-[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A20」	[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A21」	[4-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A22」	[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-{4-[1-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンジル}-アミン
「A23」	[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A24」	[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-{4-[1-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンジル}-アミン
「A25」	[4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン

10

20

30

40

50

【表 3】

「A26」	6-[7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(5-メチル-1,2,4-オキサジ アゾール-3-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A27」	N-[[4-(1H-1,3-ベンゾジアゾール-1-イル)フェニル]メチル]-6-[7-メトキシイミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン
「A28」	[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[3-(1-メチ ル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A29」	N-[[3-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-[7-メ トキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン
「A30」	2-[4-(4-[[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イルアミ ノ]-メチル)-フェニル]-ピラゾール-1-イル]-エタノール
「A31」	[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(1-メチ ル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A32」	[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(2-メチ ル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A33」	6-[7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-([4-[1-(オキセタン-3-イル)- 1H-ピラゾール-4-イル]フェニル]メチル)ピリミジン-4-アミン
「A34」	6-[7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(4-メトキシピリミジン-2-イ ル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A35」	[4-(3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-メトキシイミ ダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A36」	6-[7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[5-(1-メチル-1H-ピラゾール -4-イル)チオフェン-2-イル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A37」	6-[7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(2-メチル-2H-1,2,3,4-テ トラゾール-5-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A38」	[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(8-オキ サ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-ベンジル]-アミン
「A39」	6-[7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-イミダゾー ル-5-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A40」	6-[7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(6-メチルピリダジン-3-イ ル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン

10

20

30

40

50

【表 4】

「A41」	6-[7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(2-メチルピリミジン-5-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A42」	6-[7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A43」	5-(4-[[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ]メチル)フェニル)-2-メチルピリミジン-4-アミン
「A44」	[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[5-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルメチル]-アミン
「A45」	[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[6-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミン
「A46」	N-([4-(2-(2-メトキシエチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メチル)-6-[7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン
「A47」	6-[7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A48」	[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(2-メチル-オキサゾール-5-イル)-ベンジル]-アミン
「A49」	[4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A50」	N-[[4-(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-[7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン
「A51」	[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-オキサゾール-4-イル-ベンジル]-アミン
「A52」	[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(3-メチル-イソオキサゾール-5-イル)-ベンジル]-アミン
「A53」	[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(5-メチル-オキサゾール-2-イル)-ベンジル]-アミン
「A54」	{6-[7-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A55」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン

10

20

30

40

50

【表 5】

「A56」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A57」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A58」	6-[7-(シクロプロピルメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A59」	6-[7-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A60」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A61」	(6-[7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A62」	{6-[7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A63」	{6-[7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A64」	2-メチル-1-(3-[6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-プロパン-2-オール
「A65」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-[2-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A66」	[6-(7-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A67」	(6-[7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-(4-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-ベンジル)-アミン
「A68」	{6-[7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-ベンジル]-アミン
「A69」	[6-(6-フルオロ-7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A70」	{6-[7-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-ベンジル]-アミン

10

20

30

40

50

【表 6】

「A71」	{6-[7-(2-メトキシ-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A72」	6-[7-(ベンジルオキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A73」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン
「A74」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン
「A75」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン
「A76」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン
「A77」	6-{7-[2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A78」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン
「A79」	{6-[7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A80」	{6-[7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-ベンジル]-アミン
「A81」	N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-[7-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン
「A82」	6-[7-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A83」	{6-[7-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-ベンジル]-アミン
「A84」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン

10

20

30

40

50

【表 7】

「A85」	2-メチル-1-(3-{6-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-プロパン-2-オール
「A86」	7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルオキシ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン
「A87」	3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルオキシ]-ピリミジン-4-イル}-7-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン
「A88」	4-[3-({3-[6-({4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル}メチル}アミノ)ピリミジン-4-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}オキシ)プロピル]モルホリン-3-オン
「A89」	6-{7-[2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-([4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル)ピリミジン-4-アミン
「A90」	7-[2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-エトキシ]-3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルオキシ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン
「A91」	{6-[7-(2,2-ジメチル-3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A92」	4-[2-({3-[6-({4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル}メチル}アミノ)ピリミジン-4-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}オキシ)エチル]モルホリン-3-オン
「A93」	1-メチル-4-[2-({3-[6-({4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル}メチル}アミノ)ピリミジン-4-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}オキシ)エチル]ピペラジン-2-オン
「A94」	N-([4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル)-6-{7-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン
「A95」	1-[2-({3-[6-({4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル}メチル}アミノ)ピリミジン-4-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}オキシ)エチル]-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-2-オン
「A96」	N-([4-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メチル)-6-{7-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン

10

20

30

40

50

【表 8】

「A97」	5-フルオロ-6-[7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A98」	(6-[7-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A99」	6-{7-[2-(アゼチジン-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A100」	6-{7-[2-(アゼチジン-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A101」	6-{7-[3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A102」	6-{7-[3-(アゼチジン-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A103」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-[7-[2-(6-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-アミン
「A104」	{6-[7-(2-アミノ-2-メチル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A105」	(6-[7-[2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A106」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-[7-(ピリジン-2-イル)メトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル)-アミン
「A107」	{6-[7-(2-メチル-2-ホルホルン-4-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A108」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-[7-[2-(2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-アミン

10

20

30

40

50

【表 9】

「A109」	{6-[7-(2-メチル-2-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A110」	{6-[7-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル-メトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A111」	{6-[7-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A112」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(ピリジン-3-イル-メトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン
「A113」	{6-[7-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル-メトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A114」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-[2-(2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン
「A115」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-[2-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン
「A116」	{6-[7-[2-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A117」	{6-[7-((R)-4-メチル-モルホリン-2-イル-メトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A118」	{6-[7-((S)-4-メチル-モルホリン-2-イル-メトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A119」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-[2-(1-オキサ-タン-3-イル-ピロリジン-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン
「A120」	{6-[7-(3-アゼチジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A121」	{6-[7-((R)-4-メチル-モルホリン-2-イル-メトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン

10

20

30

40

50

【表 10】

「A122」	{6-[7-((S)-4-メチル-モルホリン-2-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	10
「A123」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-[2-(1-オキセタン-3-イル-ピロリジン-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン	
「A124」	N-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}-6-(7-[(3R)-4-メチルモルホリン-3-イル]メトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン	
「A125」	N-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}-6-(7-[(3S)-4-メチルモルホリン-3-イル]メトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン	
「A126」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(2-ピリジン-3-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン	20
「A127」	(6-[7-[2-(3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A128」	(6-[7-[2-(3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A129」	(6-[7-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A130」	(6-[7-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	30
「A131」	3-(3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-プロパン-1-オール	
「A132」	{6-[7-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	

10

20

30

40

50

【表 1 1】

「A133」	(6-{7-[2-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A134」	3-(3-{6-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-プロパン-1-オール	
「A135」	{6-[7-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A136」	6-{7-[2-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン	10
「A137」	6-{7-[3-(ジエチルアミノ)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン	
「A138」	4-{2-[(3-{6-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]アミノ]ピリミジン-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}オキシ)エチル]-1ラムダ6-チオモルホリン-1,1-ジオン	
「A139」	6-{7-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン	20
「A140」	6-{7-[2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン	
「A141」	4-メチル-1-[2-[(3-{6-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]アミノ]ピリミジン-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}オキシ)エチル]ピペラジン-2-オン	
「A142」	6-{7-[3-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン	
「A143」	{6-[7-(3-メタンスルホニル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	30
「A144」	N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-{7-[(1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン	

10

20

30

40

50

【表 1 2】

「A145」	1-[3-((3-[6-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)オキシ)プロピル]ピロリジン-2-オン	
「A146」	6-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-({6-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}メチル)ピリミジン-4-アミン	
「A147」	(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン	
「A148」	N-({6-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}メチル)-6-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン	10
「A149」	[6-(3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-アミン	
「A150」	[6-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-アミン	
「A151」	6-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-({6-[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}メチル)ピリミジン-4-アミン	
「A152」	(4-フルオロ-6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イルメチル)-(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-アミン	
「A153」	N-({6-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}メチル)-6-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン	20
「A154」	(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-(4-メチル-6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン	
「A155」	[6-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-4-メチル-ピリジン-3-イルメチル]-(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-アミン	
「A156」	[6-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-4-メチル-ピリジン-3-イルメチル]-(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-アミン	
「A157」	(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-[4-(1H-イミダゾール-2-イル)-ベンジル]-アミン	
「A158」	7-メトキシ-3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルオキシ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン	30
「A159」	N-[(4-[1-[(アゼチジン-3-イル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル)メチル]-6-[7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン	

10

20

30

40

50

【表 13】

「A160」	3-[6-([4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル)アミノ]ピリミジン-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-オール
「A161」	[4-(4-[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル)-フェニル]-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-メタノール
「A162」	6-[7-アミノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-([4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル)ピリミジン-4-アミン
「A163」	2-メチル-2-(3-[6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルアミノ)-プロパン-1-オール
「A164」	N-([4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル)-6-[7-(ピペリジン-4-イルオキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン
「A165」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A166」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A167」	6-[7-[(アゼチジン-3-イル)メトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-([4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル)ピリミジン-4-アミン
「A168」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A169」	(6-[7-[2-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-エチル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A170」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-[2-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A171」	7-メトキシ-3-(6-[1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エトキシ]-ピリミジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン
「A172」	2-([3-[6-([4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル)アミノ]ピリミジン-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)オキシ)エタン-1-オール
「A173」	2-([3-[6-([4-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メチル)アミノ]ピリミジン-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)オキシ)エタン-1-オール

10

20

30

40

50

【表 1 4】

「A174」	[5-(4-[[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル]-フェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]-メタノール	
「A175」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(2-ピロリジン-3-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン	
「A176」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(2-ピロリジン-3-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン	
「A177」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-ピロリジン-1-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン	
「A178」	2-[1-(3-[6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-ピロリジン-3-イル]-エタノール	10
「A179」	2-[1-(3-[6-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-ピロリジン-3-イル]-エタノール	
「A180」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-モルホリン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン	
「A181」	{6-[7-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A182」	N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-(7-[[1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル]オキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン	20
「A183」	N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-(7-[[1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル]メトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン	
「A184」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-[3-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン	
「A185」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-[3-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン	30
「A186」	{6-[7-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イル)メトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	

10

20

30

40

50

【表 15】

「A187」	{6-[7-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A188」	[4-(3-[6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシメチル)-ピペリジン-1-イル]-アセトニトリル
「A189」	[4-(3-[6-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシメチル)-ピペリジン-1-イル]-アセトニトリル
「A190」	[4-(3-[6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシメチル)-ピペリジン-1-イル]-アセトニトリル
「A191」	(6-[7-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピペリジン-4-イルメトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A192」	(6-[7-[1-(2,2-ジフルオロ-エチル)-ピペリジン-4-イルメトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A193」	(6-[7-[1-(2,2-ジフルオロ-エチル)-ピペリジン-4-イルメトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A194」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-[7-[2-(1-オキソ-1H-チオモルホリン-4-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-アミン
「A195」	(6-[7-[2-(1,3-ジヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A196」	(6-[7-[2-(4-フルオロ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A197」	(6-[7-[2-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン

10

20

30

40

50

【表 16】

「A198」	(6-[7-[2-(3-メチル-3,8-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	10
「A199」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-[7-[2-(2-オキソ-2H-チア-5-アザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル)-アミン	
「A200」	(6-[7-[2-(6,6-ジフルオロ-[1,4]オキサゼパン-4-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A201」	(6-[7-[2-(ヘキサヒドロ-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A202」	(6-[7-[2-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	20
「A203」	(6-[7-[2-(5,6-ジヒドロ-8H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A204」	(6-[7-[2-(2-メチル-5,6-ジヒドロ-8H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A205」	{メチル-[2-(3-[6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-エチル]-アミノ}-アセトニトリル	
「A206」	[3-メチル-1-[2-(3-[6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-エチル]-アゼチジン-3-カルボニトリル	30
「A207」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-[7-[2-(6-オキサ-1-アザ-スピロ[3.3]ヘプタ-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル)-アミン	

10

20

30

40

50

【表 17】

「A208」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-[2-[メチル-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アミノ]-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル)-アミン	
「A209」	(6-[7-[2-((3S,4R)-3,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A210」	(6-[7-[(3aS,7aS)-2-(ヘキサヒドロ-フロ[3,2-b]ピリジン-4-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	10
「A211」	(6-[7-[(4aS,8aS)-2-(ヘキサヒドロ-ピラノ[3,4-b][1,4]オキサジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A212」	(6-[7-[2-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-4-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A213」	[6-(7-[2-[3-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-アゼチジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	20
「A214」	(6-[7-[2-(2,2-ジフルオロ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A215」	(6-[7-[2-(3-メタンスルホニル-アゼチジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A216」	(6-[7-[2-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A217」	(6-[7-[2-(6,7-ジヒドロ-4H-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	30

10

20

30

40

50

【表 18】

「A218」	(6-[7-[2-(3,4-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)-エトキシ]-イミダゾ [1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イ ル)-ベンジル]-アミン
「A219」	4-メチル-1-[2-(3-[6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]- ピリミジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-エチル]-[1,4]ジア ゼパン-5-オン
「A220」	(6-[7-[2-(4-メトキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピ リジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベン ジル]-アミン
「A221」	(6-[7-[2-(3-メチル-5,6-ジヒドロ-8H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-イル)- エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル- 1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A222」	4-メチル-1-[2-(3-[6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]- ピリミジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-エチル]-ピペリジン -4-カルボニトリル
「A223」	{6-[7-(3-アミノ-3-メチル-ブトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジ ン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A224」	{6-[7-(2-メタンスルホニル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジ ン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A225」	{6-[7-(4-アゼチジン-1-イル-ブトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミ ジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A226」	6-[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N- {[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン
「A227」	{6-[7-(2-メチル-3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3- イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベン ジル]-アミン
「A228」	1-[3-({3-[6-({[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}アミノ)ピリ ミジン-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-1-イ ウム-1-オラート
「A229」	1-[3-アミノ-4-(4-([6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン- 4-イルアミノ]-メチル)-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-2-メチル-プロパン-2-オ ール

10

20

30

40

50

【表 19】

「A230」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(4-オキセタン-3-イル- -ピペラジン-1-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミ ン	
「A231」	{6-[7-(3-メタンスルホニル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミ ジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A232」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-ピロリジン-1- イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン	
「A233」	(6-[7-[2-(3-アミノ-オキセタン-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イ ル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジ ル]-アミン	10
「A234」	2-[2-(3-[6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン- 4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-エトキシ]-エタノール	
「A235」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(2-メチル-3-ピロリジ ン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-ア ミン	
「A236」	2-(3-[6-[4-(2-メチル-オキサゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イ ル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-エタノール	
「A237」	N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-[7-[3-(ピペリジン -1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン	20
「A238」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-[3-(2-オキサ-6-アザ -スピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリ ミジン-4-イル]-アミン	
「A239」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-[3-(2-オキサ- 6-アザ-スピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イ ル]-ピリミジン-4-イル]-アミン	
「A240」	(6-[7-[3-(3-フルオロ-アゼチジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジ ル]-アミン	
「A241」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-[3-(1-オキソ-1H-チ オモルホリン-4-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン- 4-イル]-アミン	30
「A242」	[4-(2-メチル-オキサゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(3-ピロリジン-1-イル- プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン	

10

20

30

40

50

【表 20】

「A243」	(6-[7-[3-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A244」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A245」	1-(3-[6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-ピロリジン-3-オール
「A246」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A247」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタ-6-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A248」	7-メチル-2-[2-(3-[6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-エチル]-5-オキサ-2,7-ジアザ-スピロ[3.4]オクタ-6-オン
「A249」	[6-[7-(3-アゼチジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-[1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エチル]-アミン
「A250」	[1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エチル]-[6-[7-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A251」	2-[3-[6-(4-オキサゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-エタノール
「A252」	(4-オキサゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A253」	(6-[7-[3-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A254」	N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-(7-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル]メトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン

10

20

30

40

50

【表 2 1】

「A255」	N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-[7-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン	
「A256」	6-[7-[(3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン	
「A257」	N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-[7-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン	
「A258」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-[3-(オキセタン-3-イル)アミノ]-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン	10
「A259」	N-[[4-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-[7-[3-[(オキセタン-3-イル)アミノ]プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン	
「A260」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-[3-[(R)-(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ]-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン	
「A261」	4-メチル-1-[2-[(3-[6-[[4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)フェニル]メチル]アミノ]ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)オキシ]エチル]-1,4-ジアゼパン-5-オン	20
「A262」	(6-[7-[3-(4-フルオロ-4-メチルピペリジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A263」	6-[7-[3-(4-フルオロ-4-メチルピペリジン-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1,3-オキサゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン	
「A264」	N-[[4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-[7-(2-{4H,5H,6H,7H-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル}エトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン	
「A265」	6-[7-(2-{4H,5H,6H,7H-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル}エトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン	30

【表 2 2】

「A266」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン	
「A267」	{6-[7-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	40
「A268」	{6-[7-(3-メチルアミノアゼチジン-1-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	

から選択される、請求項1に記載の化合物、ならびにこれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および立体異性体。

【請求項 1 0】

化合物が

【表 2 3】

「A75」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
-------	---

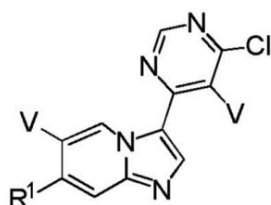
である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および/または立体異性体。

【請求項 1 1】

請求項1～10のいずれか一項に記載の式Iで表される化合物、および/またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および立体異性体の調製のためのプロセスであって、

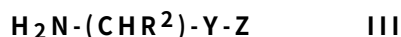
a) 式I(式中Xは、N(R³)を示す)で表される化合物の調製のため、式II

【化 2】



II

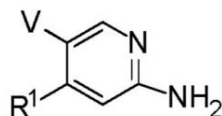
(式中R¹およびVは、請求項1～8のいずれか一項に指し示された意味を有する)で表される化合物が、式III



(式中R²、Y、およびZは、請求項1～8のいずれか一項に指し示された意味を有する)で表される化合物と反応させられること、

または、b) 式Iで表される化合物の調製のため、式IV

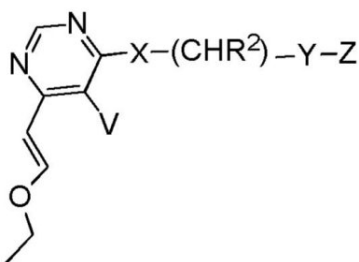
【化 3】



IV

(式中R¹およびVは、請求項1～8のいずれか一項に指し示された意味を有する)で表される化合物が、式V

【化 4】

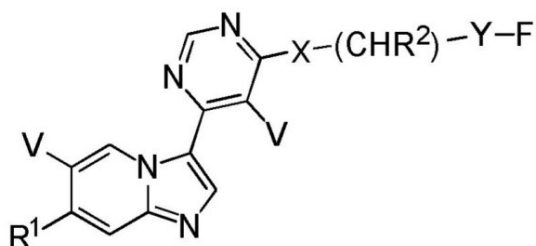


V

(式中R²、V、X、Y、およびZは、請求項1～8のいずれか一項に指し示された意味を有する)で表される化合物と反応させられること、

または、c) 式Iで表される化合物の調製のため、式I(式中R¹は、Fを示す)で表される化合物を変換することによって、別の式I(式中R¹は、O[C(R³)₂]_nN(R³)₂、O[C(R³)₂]_nN(R

- 3) Het¹、もしくはO[C(R³)₂]_nHet¹を示す)で表される化合物にされること、
 または、d) 式I(式中Zは、Het⁴を示す)で表される化合物の調製のため、式VI
 【化5】



VI

10

(式中R¹、R²、V、X、およびYは、請求項1～8のいずれか一項に指し示された意味を有する)で表される化合物が、式VII



(式中Zは、Het⁴を示す)で表される化合物と反応させられること、
 および/または、式Iで表される塩基または酸が変換されることで、その塩の1つになること
 を特徴とする、前記プロセス。

【請求項12】

20

請求項1～10のいずれか一項に記載の式Iで表される少なくとも1の化合物、および/または、その薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および/または立体異性体と、任意に、薬学的に許容し得る担体、賦形剤、またはビヒクルを含む、医薬。

【請求項13】

がんの処置および/または予防における使用のための、請求項1～10のいずれか一項に記載の式Iで表される化合物、および/または、その薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および/または立体異性体。

【請求項14】

がんが、消化管間質腫瘍である、請求項13に記載のがんの処置および/または予防における使用のための、化合物。

30

【請求項15】

請求項1～10のいずれか一項に記載の式Iで表される少なくとも1の化合物、および/または、その薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および/または立体異性体と、少なくとも1の薬学的に活性のあるさらなる成分を含む、医薬。

【請求項16】

(a)有効量の、請求項1～10のいずれか一項に記載の式Iで表される化合物、および/または、その薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および/または立体異性体、
 ならびに

(b)有効量の、薬学的に活性のあるさらなる成分
 の別々のパックからなる、セット(キット)。

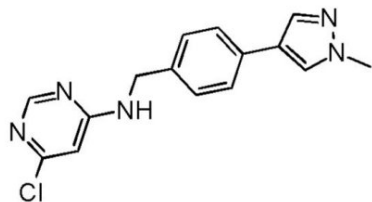
40

【請求項17】

群
 6-クロロ-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-メチル]-ピリミジン-4-アミン

50

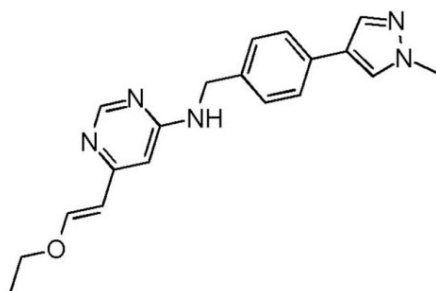
【化 6】



6-[(E)-2-エトキシエテニル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}
ピリミジン-4-アミン

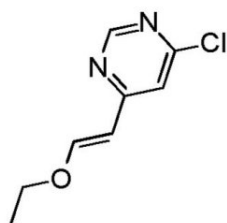
10

【化 7】



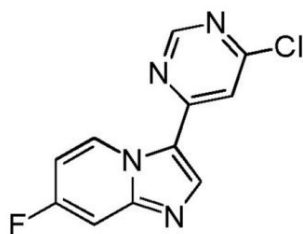
20

4-クロロ-6-[(E)-2-エトキシエテニル]ピリミジン
【化 8】



30

4-クロロ-6-{7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン
【化 9】



40

から選択される、中間体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の背景

本発明は、貴重な特性を有する新規化合物、とりわけ医薬の調製のために使用され得る新規化合物を見出すという目的を有していた。

50

【0002】

本発明は、GIST(消化管間質腫瘍)のペイシエント(patients)において発生する(arise)こともあるc-KITキナーゼの広範な突然変異および2次突然変異(エキソン13中V654Aの2次耐性突然変異)にわたってc-KITを阻害する4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリジン誘導体に関する。したがって本発明の化合物は、がんなどの疾患を処置するのに有用である。本発明はまた、これらの化合物を調製するための方法、これらの化合物を含む医薬組成物、疾患の処置のための使用のための化合物、およびこれらの化合物を含む医薬組成物を利用して疾患を処置する方法も提供する。消化管間質腫瘍(GIST)は、胃腸(GI)管の最も一般的な間葉腫瘍である。

【0003】

C-KITはIII型受容体チロシンキナーゼであって、がんの発生(occurrence)において重要な役割を果たす。受容体チロシンキナーゼc-KITの突然変異形態は、GIST、SM(全身性肥満細胞症)、ある種類のAML、および黒色腫などの数種のがんにおける駆動体(drivers)であり、したがって治療にとって格好の標的である。KITの機能獲得型突然変異は、胃腸腫瘍(GIST)の病因において重要な役割を果たす。

【0004】

GISTは、c-KIT(CD117、幹細胞因子受容体)陽性の間葉系紡錘細胞または類上皮の新生物として定義される。GISTは一般的に、KIT遺伝子の1次活性化突然変異(90%)を有しており、これによって受容体チロシンキナーゼc-KITの、リガンドに依存しない活性化へ繋がり、腫瘍が発がん性のKIT活性に依存するようになる。

【0005】

KITキナーゼ活性のインヒビター(イマニチブなど)の、とくにGISTにおける使用から利益が得られるとしても、1次耐性が、ある発がん性の突然変異を併発する。さらにまた、耐性は、2次突然変異に起因して頻繁に生じる(L.K.Ashman & R.Griffith(2013)Expert Opinion on Investigational Drugs,22:1,103-115)。1次突然変異をもつGISTのイマニチブ処置は、~70%の初期応答率を有するが、40~50%の症例において平均2年で獲得耐性が発生することが報告されている。エキソン13中の2次突然変異V654Aは、イマニチブ後に最も頻出する耐性突然変異である。

【0006】

L.L.Chenらは、「A Missense Mutation in KIT kinase domain 1 correlates with imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors」をCancer res.2004;64:5913-5919において記載する。K.G.Robertsらは、「Resistance to c-KIT kinase inhibitors conferred by V654A mutation」をMol.CancerTher.2007;6:1159-1166において記載する。

KIT V654A耐性突然変異に対する安全かつ特異的なインヒビターの開発には、満たされない大きな医療ニーズがある。

【0007】

本発明に従う化合物およびそれらの塩は、十分に忍容性でありながら、極めて貴重な薬理学的特性を有することが見出された。

本発明は具体的に言うと、c-KITキナーゼ、好ましくはc-KITキナーゼの突然変異体V654Aを阻害する、式Iで表される化合物に関する。

【0008】

その上、式Iで表される化合物は、PDGFR α (V651D)を阻害する。PDGFR α の機能獲得型の突然変異は、KIT突然変異がないGISTの発症において重要な役割を果たすように見える(S.Hirota et al.,Gastroenterology 2003;125:660-667)。

【0009】

宿主またはペイシエントは、いずれの哺乳動物種、例えば、霊長目の動物、具体的にヒト;マウス、ラット、およびハムスターを包含する齧歯類の動物;ウサギ;ウマ、ウシ、イヌ、ネコ等々に属し得る。動物モデルは、実験的調査にとっての対象であって、ヒト疾患の処置のためのモデルを提供する。

10

20

30

40

50

【0010】

本発明に従う化合物での処置に対する具体的な細胞の感受性は、*in vitro*試験によって決定され得る。典型的には、細胞の培養物を、抗IgMなどの活性剤が表面マーカーの発現などの細胞応答を誘導できるのに十分な期間(大抵、約1時間と1週間との間)、様々な濃度での本発明に従う化合物と組み合わせる。*In vitro*試験は、血液または生検試料から培養された細胞を使用して実行され得る。発現された表面マーカーの量は、マーカーを認識する特定の抗体を使用するフローサイトメトリーによって査定される。

【0011】

用量は、使用される特定の化合物、特定の疾患、ペイシェントの状態等々に応じて変動する。治療的用量は典型的には、ペイシェントの生存率を維持しつつ、標的組織中の望ましくない細胞集団を低減させるのに相当に十分なものである。処置は一般に、相当な低減、例えば、細胞負荷において少なくとも約50%の低減が生じるまで継続され、望ましくない細胞が身体から本質的に検出されなくなるまで継続されてもよい。

【0012】

先行技術

WO 2010/009155は、他の縮合された複素環式の化合物を、ヒストンデアセチラーゼおよび/またはサイクリン依存性キナーゼのインヒビターとして開示する。WO 2011/076419は、イミダゾピリジンを、JAKキナーゼのインヒビターとして開示する。

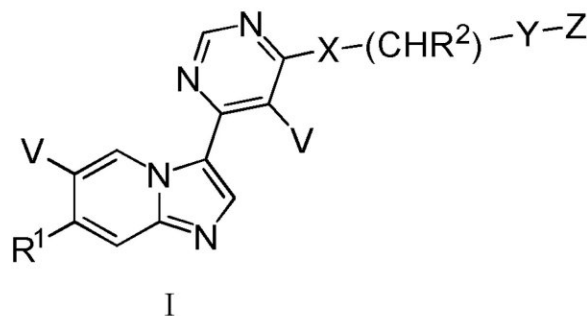
【発明の概要】

【0013】

本発明の概要

本発明は、式I

【化1】



式中

R^1 は、H、Hal、 CF_3 、 NO_2 、A、 $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_nHet^1$ 、 OR^3 、 $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_nS(O)_mR^3$ 、 $O[C(R^3)_2]_nCOOR^3$ 、 $O[C(R^3)_2]_nCOON(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ 、 $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)Het^1$ 、 $O[C(R^3)_2]_nPh$ 、または $O[C(R^3)_2]_nCyc$ を示し(denotes)、

R^2 は、Hまたは CH_3 を示し、

R^3 は、HまたはAを示し、

Vは、HまたはHalを示し、

Xは、Oまたは $N(R^3)$ を示し、

Yは、フェニレン、ピリジン-ジイル、チオフェン-ジイル、1,3-チアゾール-ジイル、またはピラゾール-ジイルを示すが、これらの各々は、非置換であるか、あるいはHalおよび/またはAによって単置換、二置換、または三置換されており、

Zは、 $CON(R^3)_2$ 、フェニル、 Het^4 、または-O-Aを示し、

Het^1 は、1個、2個、3個、もしくは4個のN原子、O原子、および/またはS原子を有する、4員、5員、6員、もしくは7員の単環式の芳香族の、不飽和の、または飽和のヘテロ

環を示すが、これらは、非置換であっても、あるいはA、Hal、CN、OR³、[C(R³)₂]_nN(R³)₂、[C(R³)₂]_nSO₂R³、Het²、オキセタニル、=NR³、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、ここでN原子は酸化されていてもよく、

あるいは、Het¹は、1個、2個、3個、もしくは4個のN原子、O原子、および/またはS原子を有する、6員、7員、8員、9員、もしくは10員の二環式の、またはスピロ環状の芳香族の、不飽和の、もしくは飽和のヘテロ環を示すが、これらは、非置換であっても、あるいはA、Hal、CN、OR³、[C(R³)₂]_nN(R³)₂、[C(R³)₂]_nSO₂R³、Het²、オキセタニル、=NR³、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、ここでN原子は酸化されていてもよく、

Het²は、1個、2個、3個、もしくは4個のN原子、O原子、および/またはS原子を有する、5～6員の単環式の芳香族のまたは不飽和のヘテロ環を示すが、これらは、非置換であっても、あるいはAおよび/またはHalによって単-または二置換されていてもよく、

あるいは、Het²は、1個、2個、3個、もしくは4個のN原子、O原子、および/またはS原子を有する、7員、8員、9員、もしくは10員の二環式の芳香族のまたは不飽和のヘテロ環を示すが、これらは、非置換であっても、あるいはAおよび/またはHalによって単-または二置換されていてもよく、

Het³は、1個、2個、3個、もしくは4個のN原子および/またはO原子を有する、4員、5員、6員、もしくは7員の単環式の飽和のヘテロ環を示すが、これらは、非置換であっても、あるいはA、Hal、OR³、および/または=Oによって単-または二置換されていてもよく、

Het⁴は、1個、2個、3個、もしくは4個のN原子および/またはO原子を有する、4員、5員、6員、もしくは7員の単環式の芳香族の、不飽和の、または飽和のヘテロ環を示すが、これらは、非置換であっても、あるいはA、Hal、OR³、[C(R³)₂]_nHet³、-N(R³)₂、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、

あるいは、Het⁴は、1個、2個、3個、もしくは4個のN原子および/またはO原子を有する、6員、7員、8員、9員、もしくは10員の二環式の芳香族の、不飽和の、または飽和のヘテロ環を示すが、これらは、非置換であっても、あるいはA、Hal、OR³、[C(R³)₂]_nHet³、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、

Aは、C原子が1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、もしくは10個の、非分枝のまたは分枝のアルキルを示すが、ここで1個、2個、もしくは3個の非隣接CH基および/またはCH₂基は、O原子またはNHによって置き換えられていてもよく、かつここで1個、2個、3個、4個、5個、6個、または7個のH原子は、R⁵によって置き換えられていてもよく、

あるいは、Aは、(CH₂)_nCycを示し、

Cycは、3個、4個、5個、6個、または7個のC原子を有する環状アルキルを示し、

R⁵は、F、Cl、CN、またはOHを示し、

Phは、フェニルを示すが、これは、非置換であっても、あるいはA、OR³、および/またはHalによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、

Halは、F、Cl、Br、またはIを示し、

mは、0、1、または2を示し、

nは、0、1、2、3、または4を示す、

で表される化合物、および/または、その薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および/または立体異性体に関する。

【0014】

一態様において、本発明は、式I

10

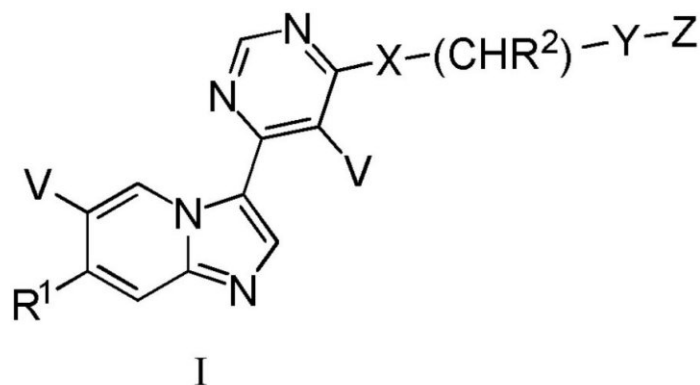
20

30

40

50

【化2】



式中

R^1 は、H、Hal、 CF_3 、 NO_2 、A、 $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_nHet^1$ 、 OR^3 、 $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_nS(O)_mR^3$ 、 $O[C(R^3)_2]_nCOOR^3$ 、 $O[C(R^3)_2]_nCOON(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ 、 $O[C(R^3)_2]_nPh$ 、または $O[C(R^3)_2]_nCyc$ を示し、

R^2 は、Hまたは CH_3 を示し、

R^3 は、HまたはAを示し、

Vは、HまたはHalを示し、

Xは、Oまたは $N(R^3)$ を示し、

Yは、フェニレン、ピリジン-ジイル、チオフェン-ジイル、1,3-チアゾール-ジイル、またはピラゾール-ジイルを示すが、これらの各々は、非置換であるか、あるいはHalおよび/またはAによって単置換、二置換、または三置換されており、

Zは、 $CON(R^3)_2$ 、フェニル、または Het^4 を示し、

Het^1 は、1～4個のN原子、O原子、および/またはS原子を有する、4～7員の単環式の芳香族の、不飽和の、または飽和のヘテロ環を示すが、これらは、非置換であっても、あるいはA、Hal、CN、 OR^3 、 $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_nSO_2R^3$ 、 Het^2 、オキセタニル、 $=NR^3$ 、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、ここでN原子は酸化されていてもよく、

あるいは、 Het^1 は、1～4個のN原子、O原子、および/またはS原子を有する、7～10員の二環式の、またはスピロ環状の芳香族の、不飽和の、もしくは飽和のヘテロ環を示すが、これらは、非置換であっても、あるいはA、Hal、CN、 OR^3 、 $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_nSO_2R^3$ 、 Het^2 、オキセタニル、 $=NR^3$ 、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、ここでN原子は酸化されていてもよく、

Het^2 は、1～4個のN原子、O原子、および/またはS原子を有する、5～6員の単環式の芳香族のまたは不飽和のヘテロ環を示すが、これらは、非置換であっても、あるいはAおよび/またはHalによって単-または二置換されていてもよく、

あるいは、 Het^2 は、1～4個のN原子、O原子、および/またはS原子を有する、7～10員の二環式の芳香族のまたは不飽和のヘテロ環を示すが、これらは、非置換であっても、あるいはAおよび/またはHalによって単-または二置換されていてもよく、

Het^3 は、1～4個のN原子および/またはO原子を有する、4～7員の単環式の飽和のヘテロ環を示すが、これらは、非置換であっても、あるいはA、Hal、 OR^3 、および/または=Oによって単-または二置換されていてもよく、

Het^4 は、1～4個のN原子および/またはO原子を有する、4～7員の単環式の芳香族の、不飽和の、または飽和のヘテロ環を示すが、これらは、非置換であっても、あるいはA、Hal、 OR^3 、 $[C(R^3)_2]_nHet^3$ 、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、

あるいは、 Het^4 は、1～4個のN原子および/またはO原子を有する、6～10員の二環式の芳香族の、不飽和の、または飽和のヘテロ環を示すが、これらは、非置換であっても、

あるいはA、Hal、OR³、[C(R³)₂]_nHet³、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、

Aは、C原子が1～10個の、非分枝のまたは分枝のアルキルを示すが、ここで1～3個の非隣接CH基および/またはCH₂基は、O原子またはNHによって置き換えられていてもよく、かつここで1～7個のH原子は、R⁵によって置き換えられていてもよく、

あるいは、Aは、(CH₂)_nCycを示し、

Cycは、3～7個のC原子を有する環状アルキルを示し、

R⁵は、F、Cl、CN、またはOHを示し、

Phは、フェニルを示すが、これは、非置換であっても、あるいはA、OR³、および/またはHalによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、

Halは、F、Cl、Br、またはIを示し、

mは、0、1、または2を示し、

nは、0、1、2、3、または4を示す、

で表される化合物、ならびにこれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物に関する。

【0015】

本発明はまた、これら化合物の光学活性形態(立体異性体)、鏡像異性体、ラセミ化合物(ラセミ混合物)、ジアステレオマー、互変異性体、および溶媒和物、ならびにこれらを作製するプロセスも網羅する。化合物またはその塩へのいずれの言及も、その溶媒和物を網羅するとして理解されるものとする。

【0016】

化合物の溶媒和物という用語は、化合物上への不活性溶媒分子の付加体(adductions)(これらは、それら相互の(mutual)引力のせいで形成される)を意味するものと解される。溶媒和物は、例えば、水和物であって、一もしくは二水和物、またはアルコキシドを包含する。

本発明はまた、塩の溶媒和物も網羅するものとすることが理解される。

【0017】

本発明はまた、式Iで表される化合物の混合物、例えば、比率1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100、または1:1000における、例えば、2種のジアステレオマーの混合物にも関する。

これらは、具体的に好ましくは、立体異性化合物の混合物である。

【0018】

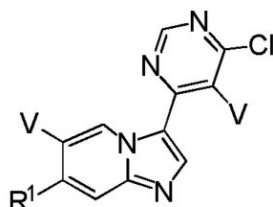
「互変異性体」は、互いに平衡状態にある化合物の異性体の形態を指す。異性体の形態の濃度は、化合物が見出される環境に依存し、例えば、化合物が固体であるかまたは有機溶液中もしくは水溶液中にあるかに依存して、異なってもよい。

【0019】

本発明は、式Iで表される化合物、ならびにそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および立体異性体と、式Iで表される化合物、ならびにそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および立体異性体の調製のためのプロセスとに関し、以下を特徴とする：

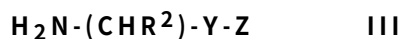
a) 式I(式中Xは、N(R³)を示す)で表される化合物の調製のため、式II

【化3】



II

(式中 R^1 および V は夫々、上および下に、請求項1～8のいずれかに示された意味を有する)で表される化合物が、式III

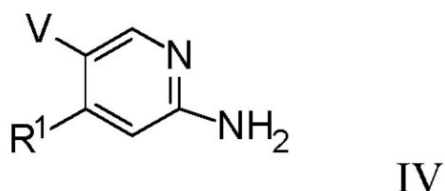


(式中 R^2 、 Y 、および Z は夫々、上および下に、請求項1～8のいずれかに示された意味を有する)で表される化合物と反応させられるか、

または

b) 式Iで表される化合物の調製のため、式IV

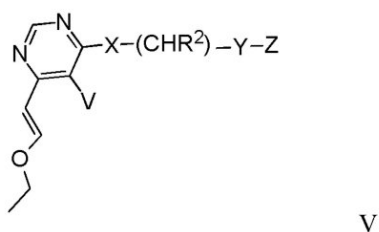
【化4】



10

(式中 R^1 および V は夫々、上および下に、請求項1～8のいずれかに示された意味を有する)で表される化合物が、式V

【化5】



20

30

(式中 R^2 、 V 、 X 、 Y 、および Z は夫々、上および下に、請求項1～8のいずれかに示された意味を有する)で表される化合物と反応させられるか、

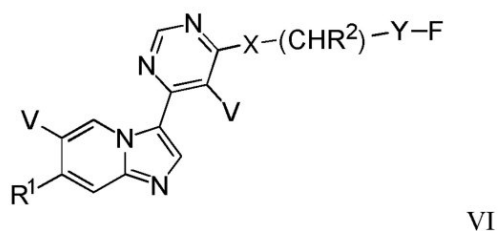
または

c) 式Iで表される化合物の調製のため、式I(式中 R^1 は、 F を示す)で表される化合物を変換することによって、別の式(式中 R^1 は、 $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)Het^1$ 、もしくは $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ を示すが、ここで R^3 および Het^1 は夫々、上および下に、請求項1～8のいずれかに示された意味を有する)で表される化合物にするか、

または

d) 式I(式中 Z は、 Het^4 を示す)で表される化合物の調製のため、式VI

【化6】



40

50

(式中 R^1 、 R^2 、 V 、 X 、および Y は夫々、上および下に、請求項1～8のいずれかに示された意味を有する)で表される化合物が、式VII



(式中 Z は、 Het^4 を示す)で表される化合物と反応させられるか、
および/または

式Iで表される塩基もしくは酸、すなわち、式Iで表される化合物(これは塩基もしくは酸として反応してもよい)が、その塩の1つに変換させられる。

【0020】

例えば R^3 など、1度より多く出現するすべてのラジカルについて、それらの意味は、相互には無関係である。上および下におけるラジカル R^1 、 R^2 、 V 、 X 、 Y 、および Z は、別様に明示的に規定されていない限り、式Iについて示された意味を有する。同じことは、変数 n および m 、ならびに前述の意味によって設計されてもよいラジカルにも適用される。

【0021】

本発明の化合物と関連付けられる本明細書に開示のラジカルおよび変数の例示の態様は、それらを調製するための上のプロセスにも等しく適用可能である。

【0022】

「A」は、非分枝または分枝であって、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、または10個のC原子を有するアルキルを示す。上に記されたとおり、1～3個の非隣接CH基および/または CH_2 基は、O原子もしくはNHによって置き換えられていてもよく、かつ1～7個のH原子は、 R^5 によって置き換えられていてもよく、または「A」は、 $(\text{CH}_2)_n$ Cycを示す。「A」は、実例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチルを示し、さらにまたペンチル、1-、2-または3-メチルブチル、1,1-、1,2-または2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-、2-、3-または4-メチルペンチル、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-または3,3-ジメチルブチル、1-または2-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、1,1,2-または1,2,2-トリメチルプロピルも示し、さらにより好ましくはトリフルオロメチルを示してもよい。

【0023】

好ましい態様において、「A」は、1個、2個、3個、4個、5個、または6個のC原子を有するアルキルを示すが、これは非置換であってもまたは置換されていてもよく、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、または1,1,1-トリフルオロエチルである。Cycは好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを示す。他の好ましい態様において、「A」は、 CH_2OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ 、または $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ を示す。

【0024】

例示の態様において:

R^1 は好ましくは、H、F、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 OCH_3 、 CF_3 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)\text{Het}^1$ 、 $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Cyc}$ 、 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 CH_3 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Ph}$ 、 NO_2 、Cl、OH、 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}^3$ 、または $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ を示す。

R^3 は好ましくは、HまたはA、最も好ましくはHまたは CH_3 を示す。

V は好ましくは、HまたはF、最も好ましくはHを示す。

X は好ましくは、OまたはNH、最も好ましくはNHを示す。

Y は好ましくは、1,4-フェニレン、1,3-フェニレン、ピリジン-3,6-ジイル、4-メチル-ピリジン-3,6-ジイル、4-フルオロ-ピリジン-3,6-ジイル、3-フルオロ-1,4-フェニレン、チオフェン-2,5-ジイル、またはピリジン-2,5-ジイルを示す。

【0025】

二環式の化合物はまた、スピロ化合物も包含する。

【0026】

さらなる置換に関係なく、Het¹は、例えば、2-もしくは3-フリル、2-もしくは3-チエニル、1-、2-もしくは3-ピロリル、1-、2-、4-もしくは5-イミダゾリル、1-、3-、4-もしくは5-ピラゾリル、2-、4-もしくは5-オキサゾリル、3-、4-もしくは5-イソオキサゾリル、2-、4-もしくは5-チアゾリル、3-、4-もしくは5-イソチアゾリル、2-、3-もしくは4-ピリジル、2-、4-、5-もしくは6-ピリミジニル、さらにより好ましくは、1,2,3-トリアゾール-1-、-4-もしくは5-イル、1,2,4-トリアゾール-1-、-3-もしくは5-イル、1-もしくは5-テトラゾリル、1,2,3-オキサジアゾール-4-もしくは5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-もしくは5-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-もしくは5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-もしくは5-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-もしくは5-イル、3-もしくは4-ピリダジニル、ピラジニル、1-、2-、3-、4-、5-、6-もしくは7-インドリル、4-もしくは5-イソインドリル、インダゾリル、1-、2-、4-もしくは5-ベンズイミダゾリル、1-、3-、4-、5-、6-もしくは7-ベンゾピラゾリル、2-、4-、5-、6-もしくは7-ベンズオキサゾリル、3-、4-、5-、6-もしくは7-ベンズイソオキサゾリル、2-、4-、5-、6-もしくは7-ベンゾチアゾリル、2-、4-、5-、6-もしくは7-ベンズイソチアゾリル、4-、5-、6-もしくは7-ベンズ-2,1,3-オキサジアゾリル、2-、3-、4-、5-、6-、7-もしくは8-キノリル、1-、3-、4-、5-、6-、7-もしくは8-イソキノリル、3-、4-、5-、6-、7-もしくは8-シンノリニル、2-、4-、5-、6-、7-もしくは8-キナゾリニル、5-もしくは6-キノキサリニル、2-、3-、5-、6-、7-もしくは8-2H-ベンゾ-1,4-オキサジニル、ピロロピリジニル、プリニル、さらに好ましくは、1,3-ベンゾジオキサ-5-イル、1,4-ベンゾジオキサ-6-イル、2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-もしくは5-イル、2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル、アザビシクロ[3.2.1]-オクチル、またはジベンゾフラニルを示す。複素環式のラジカルはまた、部分的または全体的に水素化されていてもよい。さらなる置換に関係なく、このようにしてHet¹はまた、例えば、2,3-ジヒドロ-2-、-3-、-4-もしくは5-フリル、2,5-ジヒドロ-2-、-3-、-4-もしくは5-フリル、テトラヒドロ-2-もしくは3-フリル、1,3-ジオキソラン-4-イル、テトラヒドロ-2-もしくは3-チエニル、2,3-ジヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-もしくは5-ピロリル、2,5-ジヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-もしくは5-ピロリル、1-、2-もしくは3-ピロリジニル、テトラヒドロ-1-、-2-もしくは4-イミダゾリル、2,3-ジヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-もしくは5-ピラゾリル、テトラヒドロ-1-、-3-もしくは4-ピラゾリル、1,4-ジヒドロ-1-、-2-、-3-もしくは4-ピリジル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-、-5-もしくは6-ピリジル、1-、2-、3-もしくは4-ピペリジニル、2-、3-もしくは4-モルホリニル、テトラヒドロ-2-、-3-もしくは4-ピラニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサ-2-、-4-もしくは5-イル、ヘキサヒドロ-1-、-3-もしくは4-ピリダジニル、ヘキサヒドロ-1-、-2-、-4-もしくは5-ピリミジニル、1-、2-もしくは3-ピペラジニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-もしくは8-キノリル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-もしくは8-イソキノリル、2-、3-、5-、6-、7-もしくは8-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ-1,4-オキサジニルも、さらにまた、2,3-メチレンジオキシフェニル、3,4-メチレンジオキシフェニル、2,3-エチレンジオキシフェニル、3,4-エチレンジオキシフェニル、3,4-(ジフルオロメチレンジオキシ)フェニル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-もしくは6-イル、2,3-(2-オキソメチレンジオキシ)フェニルも、あるいはまた、3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピン-6-または7-イルも、さらにまた、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、2,3-ジヒドロ-2-オキソフラニル、3,4-ジヒドロ-2-オキソ-1H-キナゾリニル、2,3-ジヒドロベンズオキサゾリル、2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズオキサゾリル、2,3-ジヒドロベンズイミダゾリル、1,3-ジヒドロインドール、2-オキソ-1,3-ジヒドロインドール、または2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾリルも示し得る。

【0027】

Het¹は好ましくは、モルホリニル、テトラヒドロ-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-フラン-3-イル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル、ピリジニル、ピリダジニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-

10

20

30

40

50

6-イル、イミダゾリル、アゼチジニル、3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、1ラムダ6-チオモルホリニル、1,4-チオモルホリニル、1,3-ジヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピリジニル、3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、2,4-チア-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル、[1,4]オキサゼパニル、ヘキサヒドロ-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル、5,6-ジヒドロ-8H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-イル、5,6-ジヒドロ-8H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル、6-オキサ-1-アザ-スピロ[3.3]ヘプタン-1-イル、ヘキサヒドロ-フロ[3,2-b]ピリジン-4-イル、ヘキサヒドロ-ピラノ[3,4-b][1,4]オキサジン-1-イル、ピラゾリル、1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル、1,2,4-オキサジアゾリル、6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル、6,7-ジヒドロ-4H-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル、3,4-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル、1,4-ジアゼパニル、トリアゾリル、またはオキセタニルを示すが、

これらの各々は、非置換であっても、あるいはA、Hal、CN、OR³、[C(R³)₂]_nN(R³)₂、[C(R³)₂]_nSO₂R³、Het²、オキセタニル、=NR³、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、

かつ、ここでN原子は酸化されていてもよい。

【0028】

さらなる置換に関係なく、Het²は、例えば、2-もしくは3-フリル、2-もしくは3-チエニル、1-、2-もしくは3-ピロリル、1-、2、4-もしくは5-イミダゾリル、1-、3-、4-もしくは5-ピラゾリル、2-、4-もしくは5-オキサゾリル、3-、4-もしくは5-イソオキサゾリル、2-、4-もしくは5-チアゾリル、3-、4-もしくは5-イソチアゾリル、2-、3-もしくは4-ピリジル、2-、4-、5-もしくは6-ピリミジニル、さらにより好ましくは、1,2,3-トリアゾール-1-、-4-もしくは5-イル、1,2,4-トリアゾール-1-、-3-もしくは5-イル、1-もしくは5-テトラゾリル、1,2,3-オキサジアゾール-4-もしくは5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-もしくは5-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-もしくは5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-もしくは5-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-もしくは5-イル、3-もしくは4-ピリダジニル、ピラジニル、1-、2-、3-、4-、5-、6-もしくは7-インドリル、4-もしくは5-イソインドリル、インダゾリル、1-、2-、4-もしくは5-ベンズイミダゾリル、1-、3-、4-、5-、6-もしくは7-ベンゾピラゾリル、2-、4-、5-、6-もしくは7-ベンズオキサゾリル、3-、4-、5-、6-もしくは7-ベンズイソオキサゾリル、2-、4-、5-、6-もしくは7-ベンゾチアゾリル、2-、4-、5-、6-もしくは7-ベンズイソチアゾリル、4-、5-、6-もしくは7-ベンズ-2,1,3-オキサジアゾリル、2-、3-、4-、5-、6-、7-もしくは8-キノリル、1-、3-、4-、5-、6-、7-もしくは8-イソキノリル、3-、4-、5-、6-、7-もしくは8-シンノリニル、2-、4-、5-、6-、7-もしくは8-キナゾリニル、5-もしくは6-キノキサリニル、2-、3-、5-、6-、7-もしくは8-2H-ベンゾ-1,4-オキサジニル、ピロロピリジニル、プリニル、さらに好ましくは、1,3-ベンゾジオキサソール-5-イル、1,4-ベンゾジオキサn-6-イル、2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-もしくは5-イル、2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル、アザビシクロ[3.2.1]-オクチル、またはジベンゾフラニルを示してもよい。

【0029】

Het²は好ましくは、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、1,3-ベンゾジアゾリル、1,3-ベンゾジオキサソリル、インドリル、イソインドリル、またはインダゾリルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、あるいはAおよび/またはHalによって単-または二置換されていてもよい。

【0030】

Het³は好ましくは、モルホリニル、ピロリジニル、ピベリジニル、オキセタニル、またはアゼチジニルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、あるいはA、Hal、OR³、および/または=Oによって単-または二置換されていてもよい。

【0031】

さらなる置換に関係なく、Het⁴は、例えば、2-もしくは3-フリル、2-もしくは3-チエ

ニル、1-、2-もしくは3-ピロリル、1-、2、4-もしくは5-イミダゾリル、1-、3-、4-もしくは5-ピラゾリル、2-、4-もしくは5-オキサゾリル、3-、4-もしくは5-イソオキサゾリル、2-、4-もしくは5-チアゾリル、3-、4-もしくは5-イソチアゾリル、2-、3-もしくは4-ピリジル、2-、4-、5-もしくは6-ピリミジニル、さらに好ましくは、1,2,3-トリアゾール-1-、-4-もしくは5-イル、1,2,4-トリアゾール-1-、-3-もしくは5-イル、1-もしくは5-テトラゾリル、1,2,3-オキサジアゾール-4-もしくは5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-もしくは5-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-もしくは5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-もしくは5-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-もしくは5-イル、3-もしくは4-ピリダジニル、ピラジニル、1-、2-、3-、4-、5-、6-もしくは7-インドリル、4-もしくは5-イソインドリル、インダゾリル、1-、2-、4-もしくは5-ベンズイミダゾリル、1-、3-、4-、5-、6-もしくは7-ベンゾピラゾリル、2-、4-、5-、6-もしくは7-ベンズオキサゾリル、3-、4-、5-、6-もしくは7-ベンズイソオキサゾリル、2-、4-、5-、6-もしくは7-ベンゾチアゾリル、2-、4-、5-、6-もしくは7-ベンズイソチアゾリル、4-、5-、6-もしくは7-ベンズ-2,1,3-オキサジアゾリル、2-、3-、4-、5-、6-、7-もしくは8-キノリル、1-、3-、4-、5-、6-、7-もしくは8-イソキノリル、3-、4-、5-、6-、7-もしくは8-シンノリニル、2-、4-、5-、6-、7-もしくは8-キナゾリニル、5-もしくは6-キノキサリニル、2-、3-、5-、6-、7-もしくは8-2H-ベンゾ-1,4-オキサジニル、ピロロピリジニル、プリニル、さらに好ましくは、1,3-ベンゾジオキサソール-5-イル、1,4-ベンゾジオキサn-6-イル、2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-もしくは5-イル、2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル、アザビシクロ[3.2.1]-オクチル、またはジベンゾフラニルを示してもよい。複素環式のラジカルはまた、部分的または全体的に水素化されていてもよい。さらなる置換に関係なく、このようにしてHet⁴はまた、例えば、2,3-ジヒドロ-2-、-3-、-4-もしくは5-フリル、2,5-ジヒドロ-2-、-3-、-4-もしくは5-フリル、テトラヒドロ-2-もしくは3-フリル、1,3-ジオキサラン-4-イル、テトラヒドロ-2-もしくは3-チエニル、2,3-ジヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-もしくは5-ピロリル、2,5-ジヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-もしくは5-ピロリル、1-、2-もしくは3-ピロリジニル、テトラヒドロ-1-、-2-もしくは4-イミダゾリル、2,3-ジヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-もしくは5-ピラゾリル、テトラヒドロ-1-、-3-もしくは4-ピラゾリル、1,4-ジヒドロ-1-、-2-、-3-もしくは4-ピリジル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-、-5-もしくは6-ピリジル、1-、2-、3-もしくは4-ピペリジニル、2-、3-もしくは4-モルホリニル、テトラヒドロ-2-、-3-もしくは4-ピラニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサn-2-、-4-もしくは5-イル、ヘキサヒドロ-1-、-3-もしくは4-ピリダジニル、ヘキサヒドロ-1-、-2-、-4-もしくは5-ピリミジニル、1-、2-もしくは3-ピペラジニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-もしくは8-キノリル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-もしくは8-イソキノリル、2-、3-、5-、6-、7-もしくは8-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ-1,4-オキサジニルも、さらにまた、2,3-メチレンジオキシフェニル、3,4-メチレンジオキシフェニル、2,3-エチレンジオキシフェニル、3,4-エチレンジオキシフェニル、3,4-(ジフルオロメチレンジオキシ)フェニル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-もしくは6-イル、2,3-(2-オキソメチレンジオキシ)フェニルも、あるいはまた、3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピン-6-もしくは7-イルも、さらにまた、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、2,3-ジヒドロ-2-オキソフラニル、3,4-ジヒドロ-2-オキソ-1H-キナゾリニル、2,3-ジヒドロベンズオキサゾリル、2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズオキサゾリル、2,3-ジヒドロベンズイミダゾリル、1,3-ジヒドロインドール、2-オキソ-1,3-ジヒドロインドール、または2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾリルも示し得る。

【0032】

Het⁴は好ましくは、ピロリジニル、3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、ピラゾリル、ピリジニル、イミダゾリル、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル、トリアゾリル、4H, 5H, 6H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-イル、オキサジアゾリル、1,3-ベンゾジアゾリル、ピリミジニル、テトラゾリル、8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、ピリダジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリルを示すが、これらの各々は、非置換であって

10

20

30

40

50

も、あるいはA、Hal、OR³、[C(R³)₂]_nHet³、-N(R³)₂、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよい。

【0033】

既に上に言及されたとおり、本発明を通してずっと、1度より多く出現するすべてのラジカルは、同一であっても、または異なってもよい、すなわち相互に無関係である。

式Iで表される化合物は、1以上のキラル中心を有していてもよく、したがって様々な立体異性体の形態で存在し得る。式Iは、これらすべての形態を網羅する。

【0034】

結果的に、本発明はとりわけ、該ラジカル少なくとも1つが上に示された好ましい意味の1つを有する式Iで表される化合物に関する。化合物のいくつかの好ましい群は、以下の下位式Ia~Iwによって表現されてもよいが、これらは式Iに適合するものであって、式中のより詳細には指定されていないラジカルは、式Iについて示された意味を有するが、ここで、

【0035】

Iaにおいて、R¹は、H、F、OCH₂CH₂OCH₃、OCH₃、CF₃、O[C(R³)₂]_nN(R³)₂、O[C(R³)₂]_nHet¹、O[C(R³)₂]_nN(R³)Het¹、OCH(CH₂OCH₃)₂、O[C(R³)₂]_nCyc、OCH₂C(CH₃)₂OH、CH₃、O[C(R³)₂]_nPh、NO₂、Cl、OH、OCH₂C(CH₃)₂NH₂、NHCH₂C(CH₃)₂OH、[C(R³)₂]_nHet¹、OCH₂CH₂OH、OCH₂CH₂CH₂OH、O[C(R³)₂]_nS(O)_mR³、またはOCH₂CH₂OCH₂CH₂OHを示し、

Ibにおいて、R³は、HまたはAを示す；

Icにおいて、R³は、HまたはCH₃を示す；

Idにおいて、Xは、OまたはNHを示す；

Ieにおいて、Yは、1,4-フェニレン、1,3-フェニレン、ピリジン-3,6-ジイル、4-メチル-ピリジン-3,6-ジイル、4-フルオロ-ピリジン-3,6-ジイル、3-フルオロ-1,4-フェニレン、チオフェン-2,5-ジイル、またはピリジン-2,5-ジイルを示す；

【0036】

Ifにおいて、Het¹は、モルホリニル、テトラヒドロ-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-フラン-3-イル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル、ピリジニル、ピリダジニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、イミダゾリル、アゼチジニル、3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、1ラムダ6-チオモルホリニル、1,4-チオモルホリニル、1,3-ジヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピリジニル、3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、2,4-チア-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル、[1,4]オキサゼパニル、ヘキサヒドロ-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル、5,6-ジヒドロ-8H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-イル、5,6-ジヒドロ-8H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル、6-オキサ-1-アザ-スピロ[3.3]ヘプタン-1-イル、ヘキサヒドロ-フロ[3,2-b]ピリジン-4-イル、ヘキサヒドロ-ピラノ[3,4-b][1,4]オキサジン-1-イル、ピラゾリル、1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル、1,2,4-オキサジアゾリル、6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル、6,7-ジヒドロ-4H-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル、3,4-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル、1,4-ジアゼパニル、トリアゾリル、またはオキセタニルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、あるいはA、Hal、CN、OR³、[C(R³)₂]_nN(R³)₂、[C(R³)₂]_nSO₂R³、Het²、オキセタニル、=NR³、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、かつここでN原子は酸化されていてもよい；

【0037】

Igにおいて、Het²は、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、1,3-ベンゾジアゾリル、1,3-ベンゾジオキサリル、インドリル、イソインドリル、またはインダゾリルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、あるいはAおよび/またはHalによって単-または二置換されていてもよい；

【0038】

1hにおいて、Het³は、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキセタニル、またはアゼチジニルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、あるいはA、Hal、OR³、および/または=Oによって単-または二置換されていてもよい;

liにおいて、Het⁴は、ピロリジニル、3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、ピラゾリル、ピリジニル、イミダゾリル、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル、トリアゾリル、4H,5H,6H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-イル、オキサジアゾリル、1,3-ベンゾジアゾリル、ピリミジニル、テトラゾリル、8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、ピリダジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、あるいはA、Hal、OR³、[C(R³)₂]_nHet³、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよい;

【0039】

ljにおいて、R¹は、H、Hal、CF₃、NO₂、A、[C(R³)₂]_nN(R³)₂、[C(R³)₂]_nHet¹、OR³、O[C(R³)₂]_nN(R³)₂、O[C(R³)₂]_nS(O)_mR³、O[C(R³)₂]_nCOOR³、O[C(R³)₂]_nCOON(R³)₂、O[C(R³)₂]_nHet¹、O[C(R³)₂]_nPh、またはO[C(R³)₂]_nCycを示し、

R²は、HまたはCH₃を示し、

R³は、HまたはAを示し、

Vは、HまたはHalを示し、

Xは、OまたはN(R³)を示し、

Yは、フェニレン、ピリジン-ジイル、チオフェン-ジイル、1,3-チアゾール-ジイル、またはピラゾール-ジイルを示すが、これらの各々は、非置換であるか、あるいはHalおよび/またはAによって単置換、二置換、または三置換されており、

Zは、CON(R³)₂、フェニル、Het⁴、または-OAを示し、

Het¹は、モルホリニル、テトラヒドロ-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-フラン-3-イル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル、ピリジニル、ピリダジニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、イミダゾリル、アゼチジニル、3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、1ラムダ6-チオモルホリニル、1,4-チオモルホリニル、1,3-ジヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピリジニル、3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、2,4-チア-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル、[1,4]オキサゼパニル、ヘキサヒドロ-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル、5,6-ジヒドロ-8H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-イル、5,6-ジヒドロ-8H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル、6-オキサ-1-アザ-スピロ[3.3]ヘプタン-1-イル、ヘキサヒドロ-フロ[3,2-b]ピリジン-4-イル、ヘキサヒドロ-ピラノ[3,4-b][1,4]オキサジン-1-イル、ピラゾリル、1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル、1,2,4-オキサジアゾリル、6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル、6,7-ジヒドロ-4H-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル、3,4-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル、1,4-ジアゼパニル、トリアゾリル、またはオキセタニルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、あるいはA、Hal、CN、OR³、[C(R³)₂]_nN(R³)₂、[C(R³)₂]_nSO₂R³、Het²、オキセタニル、=NR³、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、かつここでN原子は酸化されていてもよく、

Het²は、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、1,3-ベンゾジアゾリル、1,3-ベンゾジオキサソリル、インドリル、イソインドリル、またはインダゾリルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、あるいはAおよび/またはHalによって単-または二置換されていてもよく、

Het³は、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキセタニル、またはアゼチジニルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、あるいはA、Hal、OR³、および/または=Oによって単-または二置換されていてもよく、

Het⁴は、ピロリジニル、3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、ピラゾリル、ピリ

10

20

30

40

50

ジニル、イミダゾリル、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル、トリアゾリル、4H,5H,6H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-イル、オキサジアゾリル、1,3-ベンゾジアゾリル、ピリミジニル、テトラゾリル、8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、ピリダジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、あるいはA、Hal、OR³、[C(R³)₂]_nHet³、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、

Aは、1~10個のC原子をもつ、非分枝のまたは分枝のアルキルを示すが、ここで1~3個の非隣接CH基および/またはCH₂基は、O原子またはNHによって置き換えられていてもよく、かつここで1~7個のH原子は、R⁵によって置き換えられていてもよく、

あるいはAは、(CH₂)_nCycを示し、

Cycは、3~7個のC原子を有する環状アルキルを示し、

R⁵は、F、Cl、CN、またはOHを示し、

Phは、非置換であってもよいフェニル、あるいはA、OR³、および/またはHalによって単置換、二置換、もしくは三置換されていてもよいフェニルを示し、

Halは、F、Cl、Br、またはIを示し、

mは、0、1、または2を示し、

nは、0、1、2、3、または4を示す；

[0 0 4 0]

Ikにおいて、R¹は、H、F、OCH₂CH₂OCH₃、OCH₃、CF₃、O[C(R³)₂]_nN(R³)₂、O[C(R³)₂]_nHet¹、O[C(R³)₂]_nN(R³)Het¹、OCH(CH₂OCH₃)₂、O[C(R³)₂]_nCyc、OCH₂C(CH₃)₂OH、CH₃、O[C(R³)₂]_nPh、NO₂、Cl、OH、OCH₂C(CH₃)₂NH₂、NHCH₂C(CH₃)₂OH、[C(R³)₂]_nHet¹、OCH₂CH₂OH、OCH₂CH₂CH₂OH、O[C(R³)₂]_nS(O)_mR³、またはOCH₂CH₂OCH₂CH₂OHを示し、および

R²、R³、V、X、Y、Z、Het¹、Het²、Het³、Het⁴、A、Cyc、R⁵、Ph、Hal、m、およびnは、下位式Ijにあるとおりの意味を有し、

[0 0 4 1]

Imにおいて：R¹は、O[C(R³)₂]_nHet¹、O[C(R³)₂]_nN(R³)Het¹、または[C(R³)₂]_nHet¹を示し、

Inにおいて：R²は、Hを示し、

Ioにおいて：R³は、HまたはAを示し、

Ipにおいて：Vは、Hを示し、

Iqにおいて：Xは、NHを示し、

Irにおいて：Yは、非置換フェニレン、あるいはHalおよび/またはAによって単置換、二置換、または三置換されているフェニレンを示し、

Isにおいて：Zは、Het⁴または-OAを示し、

[0 0 4 2]

Itにおいて：Het¹は、テトラヒドロ-フラン-3-イル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、イミダゾリル、6,7-ジヒドロ-4H-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル、1,4-ジアゼパニル、トリアゾリル、またはオキセタニルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、あるいはA、Hal、オキセタニル、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、かつここでN原子は酸化されていてもよく、

Iuにおいて：Het⁴は、ピラゾリル、トリアゾリル、またはオキサゾリルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、あるいはAによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、および/または

Ivにおいて：R⁵は、F、Cl、またはOHを示し、

Iwにおいて：Halは、FまたはClを示し、

また各下位式についても、それらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を包含する。

[0 0 4 3]

10

20

30

40

50

よって、ある好ましい態様において、
 R^1 は、 $O[C(R^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)\text{Het}^1$ 、もしくは $[C(R^3)_2]_n\text{Het}^1$ を示し、
 および/または
 R^2 は、Hを示し、および/または
 R^3 は、HもしくはAを示し、および/または
 V は、Hを示し、および/または
 X は、NHを示し、および/または
 Y は、非置換フェニレン、あるいはHalおよび/またはAによって単置換、二置換、または三置換されているフェニレンを示し、および/または
 Z は、 Het^4 もしくは-OAを示し、および/または
 Het^1 は、テトラヒドロ-フラン-3-イル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、イミダゾリル、6,7-ジヒドロ-4H-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル、1,4-ジアゼパニル、トリアゾリル、もしくはオキセタニルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、あるいはA、Hal、オキセタニル、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、かつここでN原子は酸化されていてもよく、および/または
 Het^4 は、ピラゾリル、トリアゾリル、もしくはオキサゾリルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、またはAによって単置換、二置換、もしくは三置換されていてもよく、および/または
 A は、1~10個のC原子をもつ、非分枝または分枝のアルキルを示すが、ここで1~3個の非隣接CH基および/または CH_2 基は、O原子またはNHによって置き換えられていてもよく、かつここで1~7個のH原子は、 R^5 によって置き換えられていてもよく、
 あるいはAは、 $(\text{CH}_2)_n\text{Cyc}$ を示し、および/または
 Cyc は、3~7個のC原子を有する環状アルキルを示し、および/または
 R^5 は、F、Cl、もしくはOHを示し、および/または
 Hal は、FもしくはClを示し、および/または
 n は、0、1、2、3、もしくは4を示し、
 いずれのさらなるラジカルおよび変数も、式Iまたは上の下位式のいずれかにあるとおりに定義される。

【0044】

本発明に従う式Iで表される化合物のある好ましい態様において、
 R^1 は、 $O[C(R^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)\text{Het}^1$ 、 $[C(R^3)_2]_n\text{Het}^1$ を示し、
 R^2 は、Hを示し、
 R^3 は、HまたはAを示し、
 V は、Hを示し、
 X は、NHを示し、
 Y は、非置換フェニレン、あるいはHalおよび/またはAによって単置換、二置換、または三置換されているフェニレンを示し、
 Z は、 Het^4 または-OAを示し、
 Het^1 は、テトラヒドロ-フラン-3-イル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、イミダゾリル、6,7-ジヒドロ-4H-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル、1,4-ジアゼパニル、トリアゾリル、またはオキセタニルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、あるいはA、Hal、オキセタニル、および/または=Oによって単置換、二置換、または三置換されていてもよく、かつここでN原子は酸化されていてもよく、
 Het^4 は、ピラゾリル、トリアゾリル、またはオキサゾリルを示すが、これらの各々は、非置換であっても、またはAによって単置換、二置換、もしくは三置換されていてもよく、
 A は、1~10個のC原子をもつ、非分枝または分枝のアルキルを示すが、ここで1~3個の非隣接CH基および/または CH_2 基は、O原子またはNHによって置き換えられていてもよく、かつここで1~7個のH原子は、 R^5 によって置き換えられていてもよく、
 あるいはAは、 $(\text{CH}_2)_n\text{Cyc}$ を示し、

Cycは、3～7個のC原子を有する環状アルキルを示し、

R⁵は、F、Cl、またはOHを示し、

Halは、FまたはClを示し、

nは、0、1、2、3、または4を示し、

これは、それらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および/または立体異性体も等しく指す。

【0045】

本発明に従う化合物の例示の態様は、下の表1に記されており、またそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、およびラセミ混合物、ならびに溶媒和物も包含するものとする。

表1

【表1-1】

番号	名称
「H1」	6-[7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「H2」	6-[7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「H4」	6-[7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「H6」	6-[7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1,3-オキサゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A1」	6-[7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A2」	N-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-6-[7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン
「A3」	N-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-6-[7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン
「A4」	6-[7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A5」	6-[7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]2,3-イリジン-3-イル]-N-[[4-(2,3-イリジン-3-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A6」	6-[7-メトキシイミダゾ[1,2-a]2,3-イリジン-3-イル]-N-[[4-(2,3-イリジン-3-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A7」	6-[7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A8」	(6-イミダゾ[1,2-a]2,3-イリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-(4-イミダゾール-1-イル-ベンジル)-アミン
「A9」	(6-イミダゾ[1,2-a]2,3-イリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-(4-ピラゾール-1-イル-ベンジル)-アミン
「A10」	N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-[7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン

【0046】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

番号	名称
「A11」	6-[7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A12」	1-(4-[[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]24 イリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル)ピペリジン-2-オン
「A13」	4-[[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]-N,N-ジメチルベンズアミド
「A14」	(6-イミダゾ[1,2-a]24 イリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンジル]-アミン
「A15」	[4-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-ベンジル]-(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-アミン
「A16」	6-[7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A17」	6-[7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(4H,5H,6H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A18」	6-[7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A19」	[4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンジル]-[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A20」	[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]24 イリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A21」	[4-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A22」	[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-[1-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンジル]-アミン
「A23」	[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]24 イリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A24」	[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-[1-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンジル]-アミン

10

20

30

【 0 0 4 7 】

40

50

【表 1 - 3】

番号	名称
「A25」	[4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]25 イリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A26」	6-[7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A27」	N-[[4-(1H-1,3-ベンゾジアゾール-1-イル)フェニル]メチル]-6-[7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン
「A28」	[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]25 イリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A29」	N-[[3-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-[7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン
「A30」	2-[4-(4-[[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]25 イリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル]-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-エタノール
「A31」	[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]25 イリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(1-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A32」	[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]25 イリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A33」	6-[7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-((4-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル)メチル)ピリミジン-4-アミン
「A34」	6-[7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(4-メトキシピリミジン-2-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A35」	[4-(3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]25 イリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A36」	6-[7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-イル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A37」	6-[7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(2-メチル-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A38」	[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]25 イリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-ベンジル]-アミン

10

20

30

【 0 0 4 8 】

40

50

【表 1 - 4】

番号	名称
「A39」	6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A40」	6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(6-メチルピリダジン-3-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A41」	6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(2-メチルピリミジン-5-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A42」	6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A43」	5-(4-[[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]26 イリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ]メチル)フェニル)-2-メチルピリミジン-4-アミン
「A44」	[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]26 イリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[5-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルメチル]-アミン
「A45」	[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]26 イリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[6-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミン
「A46」	N-([4-[2-(2-メトキシエチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]フェニル]メチル)-6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン
「A47」	6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A48」	[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]26 イリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(2-メチル-オキサゾール-5-イル)-ベンジル]-アミン
「A49」	[4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]26 イリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A50」	N-[[4-(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン
「A51」	[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]26 イリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(オキサゾール-4-イル-ベンジル)-アミン
「A52」	[6-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]26 イリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(3-メチル-イソオキサゾール-5-イル)-ベンジル]-アミン

【 0 0 4 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

番号	名称
「A53」	[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]27 イリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(5-メチル-オキサゾール-2-イル)-ベンジル]-アミン
「A54」	[6-[7-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A55」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A56」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A57」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A58」	6-[7-(シクロプロピルメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A59」	6-[7-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A60」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A61」	(6-[7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A62」	[6-[7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A63」	[6-[7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A64」	2-メチル-1-(3-[6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]27 イリジン-7-イルオキシ)-プロパン-2-オール(3:留意:親鎖を選択する際、接頭辞のアルファベット順は無視する)
「A65」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-[2-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A66」	[6-(7-メチル-イミダゾ[1,2-a]27 イリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン

【 0 0 5 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

番号	名称
「A67」	(6-[7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-(4-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-ベンジル)-アミン
「A68」	{6-[7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-(4-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-ベンジル)-アミン
「A69」	[6-(6-フルオロ-7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]28 イリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A70」	{6-[7-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-(4-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-ベンジル)-アミン
「A71」	{6-[7-(2-メトキシ-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-(4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル)-アミン
「A72」	6-[7-(ベンジルオキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A73」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン
「A74」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン
「A75」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン
「A76」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン
「A77」	6-[7-[2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A78」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン
「A79」	{6-[7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A80」	{6-[7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-(4-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-ベンジル)-アミン

10

20

30

【 0 0 5 1 】

40

50

【表 1 - 7】

番号	名称
「A81」	N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-(7-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン
「A82」	6-(7-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A83」	{6-[7-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-(4-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-ベンジル)-アミン
「A84」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(3-ピロリジン-1-イル-プロボキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン
「A85」	2-メチル-1-(3-{6-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]29 イリジン-7-イルオキシ)-プロパン-2-オール (3:留意: 親鎖を選択する際、接頭辞のアルファベット順は無視する)
「A86」	7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルオキシ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン
「A87」	3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルオキシ]-ピリミジン-4-イル}-7-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン
「A88」	4-[3-({3-[6-({[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}アミノ)ピリミジン-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}オキシ)プロピル]モルホリン-3-オン
「A89」	6-[7-[2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A90」	7-[2-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-エトキシ]-3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルオキシ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン
「A91」	{6-[7-(2,2-ジメチル-3-ピロリジン-1-イル-プロボキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A92」	4-[2-({3-[6-({[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}アミノ)ピリミジン-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}オキシ)エチル]モルホリン-3-オン
「A93」	1-メチル-4-[2-({3-[6-({[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}アミノ)ピリミジン-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}オキシ)エチル]ピペラジン-2-オン

10

20

30

【 0 0 5 2 】

40

50

【表 1 - 8】

番号	名称
「A94」	N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-[7-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン
「A95」	1-[2-((3-[6-([4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メチル]アミノ)ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)オキシ)エチル]-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-2-オン
「A96」	N-[[4-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-[7-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン
「A97」	5-フルオロ-6-[7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A98」	(6-[7-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A99」	6-[7-[2-(アゼチジン-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A100」	6-[7-[2-(アゼチジン-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A101」	6-[7-[3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
A102	{6-[7-(3-アゼチジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A103」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-[7-[2-(6-オキサ-3-アザ-ピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-アミン
「A104」	{6-[7-(2-アミノ-2-メチル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A105」	(6-[7-[2-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A106」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-[7-(ピリジン-2-イル)メトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-アミン

【 0 0 5 3 】

【表 1 - 9】

番号	名称
「A107」	{6-[7-(2-メチル-2-モルホリン-4-イル-プロボキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A108」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-[7-[2-(2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-アミン
「A109」	{6-[7-(2-メチル-2-モルホリン-4-イル-プロボキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A110」	{6-[7-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル-メトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A111」	(6-[7-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A112」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-[7-(ピリジン-3-イル-メトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-アミン
「A113」	{6-[7-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル-メトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A114」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-[7-[2-(2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-アミン
「A115」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-[7-[2-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-アミン
「A116」	(6-[7-[2-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A117」	{6-[7-((R)-4-メチル-モルホリン-2-イル-メトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A118」	{6-[7-((S)-4-メチル-モルホリン-2-イル-メトキシ)-イミダゾ[1,2-a]31 イリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A119」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-[7-[2-(1-オキセタン-3-イル-ピロリジン-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-アミン
「A120」	{6-[7-(3-アゼチジン-1-イル-プロボキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン

【 0 0 5 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

番号	名称
「A121」	{6-[7-((R)-4-メチル-モルホリン-2-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A122」	{6-[7-((S)-4-メチル-モルホリン-2-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]32 イリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A123」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-[2-(1-オキセタン-3-イル-ピロリジン-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン
「A124」	N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-(7-[[{(3R)-4-メチルモルホリン-3-イル]メトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン
「A125」	N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-(7-[[{(3S)-4-メチルモルホリン-3-イル]メトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン
「A126」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(2-ピリジン-3-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン
「A127」	{6-[7-[2-(3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A128」	{6-[7-[2-(3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A129」	{6-[7-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A130」	{6-[7-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A131」	3-(3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-プロパン-1-オール
「A132」	{6-[7-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A133」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン
「A134」	3-(3-{6-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-プロパン-1-オール

【 0 0 5 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

番号	名称
「A135」	{6-[7-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]33 イリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A136」	6-{7-[2-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A137」	6-{7-[3-(ジエチルアミノ)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A138」	4-[2-((3-[6-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メチル)アミノ]ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)オキシ)エチル]-1 ラムダ 6-チオモルホリン-1,1-ジオン
「A139」	6-{7-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A140」	6-{7-[2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A141」	4-メチル-1-[2-((3-[6-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メチル)アミノ]ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)オキシ)エチル]ピペラジン-2-オン
「A142」	6-{7-[3-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A143」	{6-[7-(3-メタンスルホニル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A144」	N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-{7-[(1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン
「A145」	1-[3-((3-[6-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メチル)アミノ]ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)オキシ)プロピル]ピロリジン-2-オン
「A146」	6-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-((6-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]ピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-4-アミン
「A147」	(6-イミダゾ[1,2-a]33 イリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン

10

20

30

【 0 0 5 6】

40

50

【表 1 - 1 2】

番号	名称
「A148」	N-((6-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]ピリジン-3-イル)メチル)-6-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン
「A149」	[6-(3-アザ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-アミン
「A150」	[6-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-アミン
「A151」	6-{イミダゾ[1,2-a]34 イリジン-3-イル}-N-((6-[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]34 イリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-4-アミン
「A152」	(4-フルオロ-6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イルメチル)-(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-アミン
「A153」	N-((6-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]ピリジン-3-イル)メチル)-6-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン
「A154」	(6-イミダゾ[1,2-a]34 イリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-(4-メチル-6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン
「A155」	[6-((S)-3-フルオロ-ピロリジン-1-イル)-4-メチル-ピリジン-3-イルメチル]-(6-イミダゾ[1,2-a]34 イリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-アミン
「A156」	[6-((R)-3-フルオロ-ピロリジン-1-イル)-4-メチル-ピリジン-3-イルメチル]-(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-アミン
「A157」	(6-イミダゾ[1,2-a]34 イリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-[4-(1H-イミダゾール-2-イル)-ベンジル]-アミン
「A158」	7-メトキシ-3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルオキシ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン
「A159」	N-[(4-{1-[(アゼチジン-3-イル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}フェニル)メチル]-6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン
「A160」	3-[6-([4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル)アミノ]ピリミジン-4-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-オール
「A161」	[4-(4-[[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]34 イリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル]-フェニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-メタノール

10

20

30

【 0 0 5 7 】

40

50

【表 1 - 13】

番号	名称
「A162」	6-[7-アミノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A163」	2-メチル-2-(3-[6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]35 イリジン-7-イルアミノ)-プロパン-1-オール
「A164」	N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-[7-(ピペリジン-4-イルオキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン
「A165」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A166」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A167」	6-[7-[(アゼチジン-3-イル)メトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A168」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A169」	(6-[7-[2-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-エチル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A170」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-[2-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A171」	7-メトキシ-3-(6-[1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-エトキシ]ピリミジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン
「A172」	2-((3-[6-([4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル)アミノ]ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)オキシ)エタン-1-オール
「A173」	2-((3-[6-([4-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メチル)アミノ]ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)オキシ)エタン-1-オール
「A174」	[5-(4-([6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル)-フェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]-メタノール
「A175」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(2-ピロリジン-3-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン

【0058】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

番号	名称
「A176」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(2-ピロリジン-3-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A177」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-ピロリジン-1-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A178」	2-[1-(3-[6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-ピロリジン-3-イル]-エタノール
「A179」	2-[1-(3-[6-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-ピロリジン-3-イル]-エタノール
「A180」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-モルホリン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]3,6 イリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A181」	[6-[7-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A182」	N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-(7-[[1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル]オキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン
「A183」	N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-(7-[[1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル]メトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン
「A184」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-[3-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-アミン
「A185」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-[3-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-アミン
「A186」	[6-[7-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イル)メトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A187」	[6-[7-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イル)メトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A188」	[4-(3-[6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)オキシメチル)-ピペリジン-1-イル]-アセトニトリル
「A189」	[4-(3-[6-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)オキシメチル)-ピペリジン-1-イル]-アセトニトリル

【 0 0 5 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 15】

番号	名称
「A190」	(6-{7-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピペリジン-4-イルメトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A191」	(6-{7-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピペリジン-4-イルメトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A192」	(6-{7-[1-(2,2-ジフルオロ-エチル)-ピペリジン-4-イルメトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A193」	(6-{7-[1-(2,2-ジフルオロ-エチル)-ピペリジン-4-イルメトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A194」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-{7-[2-(1-オキソ-1H-チオモルホリン-4-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-アミン
「A195」	(6-{7-[2-(1,3-ジヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A196」	(6-{7-[2-(4-フルオロ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A197」	(6-{7-[2-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A198」	(6-{7-[2-(3-メチル-3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A199」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-{7-[2-(2-オキソ-2H-チア-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-アミン
「A200」	(6-{7-[2-(6,6-ジフルオロ-[1,4]オキサゼパン-4-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A201」	(6-{7-[2-(ヘキサヒドロ-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A202」	(6-{7-[2-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A203」	(6-{7-[2-(5,6-ジヒドロ-8H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン

【0060】

10

20

30

40

50

【表 1 - 16】

番号	名称
「A204」	(6-{7-[2-(2-メチル-5,6-ジヒドロ-8H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A205」	{メチル-[2-(3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-エチル]-アミノ}-アセトニトリル
「A206」	3-メチル-1-[2-(3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-エチル]-アゼチジン-3-カルボニトリル
「A207」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-{7-[2-(6-オキサ-1-アザ-スピロ[3.3]ヘプタ-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-アミン
「A208」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-[2-{メチル-(2,2,2-トリフルオロエチル)-アミノ}-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A209」	(6-{7-[2-((3S,4R)-3,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A210」	(6-{7-[(3aS,7aS)-2-(ヘキサヒドロ-フロ[3,2-b]ピリジン-4-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A211」	(6-{7-[(4aS,8aS)-2-(ヘキサヒドロ-ピラノ[3,4-b][1,4]オキサジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A212」	(6-{7-[2-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-4-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A213」	[6-(7-[2-[3-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-アゼチジン-1-イル]-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A214」	(6-{7-[2-(2,2-ジフルオロ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A215」	(6-{7-[2-(3-メタンスルホニル-アゼチジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A216」	(6-{7-[2-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン

【0061】

10

20

30

40

50

【表 1 - 17】

番号	名称	
「A217」	(6-[7-[2-(6,7-ジヒドロ-4H-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A218」	(6-[7-[2-(3,4-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A219」	4-メチル-1-[2-(3-[6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-エチル]-[1,4]ジアゼパネン-5-オン	10
「A220」	(6-[7-[2-(4-メトキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A221」	(6-[7-[2-(3-メチル-5,6-ジヒドロ-8H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A222」	4-メチル-1-[2-(3-[6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-エチル]-ピペリジン-4-カルボニトリル	20
「A223」	{6-[7-(3-アミノ-3-メチル-ブトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A224」	{6-[7-(2-メタンスルホニル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A225」	{6-[7-(4-アゼチジン-1-イル-ブトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	
「A226」	6-[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン	
「A227」	{6-[7-(2-メチル-3-ピロリジン-1-イル-プロボキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン	30
「A228」	1-[3-((3-[6-([4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)オキシ)プロピル]ピロリジン-1-イウム-1-オラート	
「A229」	1-[3-アミノ-4-(4-[[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]3,9-イリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル]フェニル)-ピラゾール-1-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール(3: 留意: 親鎖を選択する際、接頭辞のアルファベット順は無視する)	

【0062】

【表 1 - 18】

番号	名称
「A230」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A231」	{6-[7-(3-メタンスルホニル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A232」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-ピロリジン-1-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A233」	{6-[7-[2-(3-アミノ-オキセタン-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A234」	2-[2-(3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-エトキシ]-エタノール
「A235」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(2-メチル-3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A236」	2-(3-{6-[4-(2-メチル-オキサゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-エタノール
「A237」	N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-[7-[3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン
「A238」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-[3-(2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A239」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-[3-(2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A240」	{6-[7-[3-(3-フルオロ-アゼチジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A241」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-[3-(1-オキソ-1H-チオモルホリン-4-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A242」	[4-(2-メチル-オキサゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A243」	{6-[7-[3-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン

【0063】

10

20

30

40

50

【表 1 - 19】

番号	名称
「A244」	[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A245」	1-(3-[6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-ピロリジン-3-オール
「A246」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A247」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-[7-(2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタ-6-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A248」	7-メチル-2-[2-(3-[6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-エチル]-5-オキサ-2,7-ジアザ-スピロ[3.4]オクタ-6-オン
「A249」	{6-[7-(3-アゼチジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-{1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エチル}-アミン
「A250」	{1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エチル}-{6-[7-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン
「A251」	2-[3-[6-(4-オキサゾール-4-イル-ベンジルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ]-エタノール
「A252」	(4-オキサゾール-4-イル-ベンジル)-[6-[7-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A253」	(6-[7-[3-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A254」	N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-(7-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル]メトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン
「A255」	N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-(7-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン
「A256」	6-[7-[(3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A257」	N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-(7-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン

【0064】

10

20

30

40

50

【表 1 - 20】

番号	名称
「A258」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-[3-(オキセタン-3-イルアミノ)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A259」	N-[[4-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-(7-[3-(オキセタン-3-イル)アミノ]プロポキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン
「A260」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-[3-[(R)-(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ]-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A261」	4-メチル-1-[2-({3-[6-({4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)フェニル}メチル)アミノ]ピリミジン-4-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)オキシ)エチル]-1,4-ジアゼパン-5-オン
「A262」	(6-(7-[3-(4-フルオロ-4-メチルピペリジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A263」	6-(7-[3-(4-フルオロ-4-メチルピペリジン-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-[[4-(1,3-オキサゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A264」	N-[[4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-(7-(2-{4H,5H,6H,7H-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル}エトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン
「A265」	6-(7-(2-{4H,5H,6H,7H-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル}エトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン
「A266」	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン
「A267」	{6-(7-(4-メチルイミダゾール-1-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン
「A268」	{6-(7-(3-メチルアミノ-アゼチジン-1-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン

10

20

30

【0065】

例A75、A185、A217、およびA258～268は、具体的に好ましい。また好ましいのは、さらに下に記載されるとおり良好な可溶性を有することが見出されたそれら化合物、および表3中に挙げられたものもある。

40

それら例示の態様の調製および特性は、さらに下に考察されるであろう。

【0066】

式Iで表される化合物は、またそれらの調製のための出発物質もまた、加えて、文献(例えば、Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgartなどの標準的な学術書)に記載されるとおり、それ自体公知の方法によって、正確には、知られている反応条件下であって該反応に好適な反応条件下で、調製される。それ自体知られているが本明細書に詳細には言及されない変法の使用もまた、なされ得る。

50

【0067】

式I(式中Xは、 $N(R^3)$ を示す)で表される化合物は、好ましくは、式IIで表される化合物を式IIIで表される化合物と反応させることによって得られ得る。

【0068】

式IIおよびIIIで表される出発化合物は、一般に知られている。しかしながら、それらが新規である場合、それらは、それ自体知られている方法によって調製され得る。反応は一般に、アルカリもしくはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩、またはアルカリもしくはアルカリ土類金属の(好ましくは、カリウム、ナトリウム、カルシウム、もしくはセシウムの)弱酸の別の塩の存在下で、あるいはジイソプロピルアミン(DIPEA)などの有機塩基の存在下で、実行される。好ましくは、反応は、 K_2CO_3 および/またはKIなどの化合物の存在下で実行される。

10

【0069】

使用される条件に応じ、反応時間は数分間とおよび14日間との間にあり、反応温度は約 -30° と 140° との間、通常 60° と 130° との間、とりわけ約 80° と約 110° との間にある。好適な不活性溶媒の例は、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン、もしくはキシレンなどの、炭化水素;トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルム、もしくはジクロロメタンなどの、塩素化炭化水素;メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノール、もしくはtert-ブタノールなどの、アルコール;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、もしくはジオキサンなどの、エーテル;エチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル(ジグリム)などの、グリコールエーテル;アセトンもしくはブタノンなどの、ケトン;アセトアミド、ジメチルアセトアミド、1-メチルピロリジン-2-オン、もしくはジメチルホルムアミド(DMF)などの、アミド;アセトニトリルなどのニトリル;ジメチルスルホキシド(DMSO)などのスルホキシド;二硫化炭素;ギ酸もしくは酢酸などの、カルボン酸;ニトロメタンもしくはニトロベンゼンなどの、ニトロ化合物;酢酸エチルなどのエステル、または該溶媒の混合物である。具体的に好ましいのは、DMSOである。

20

【0070】

式で表される化合物は、好ましくは、式IVで表される化合物を式Vで表される化合物と反応させることによって得られ得る。式IVおよびVで表される出発化合物は、一般に知られている。しかしながら、それらが新規である場合、それらは、それ自体知られている方法によって調製され得る。好ましくは、反応は、N-ブromoコハク酸イミド(NBS)などの化合物の存在下で実行される。使用される条件に応じ、反応時間は数分間とおよび14日間との間にあり、反応温度は約 -30° と 120° との間、通常 -10° と 80° との間、とりわけ約 -5° と約 70° との間にある。好適な不活性溶媒の例は、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン、もしくはキシレンなどの、炭化水素;トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルム、もしくはジクロロメタンなどの、塩素化炭化水素;メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノール、もしくはtert-ブタノールなどの、アルコール;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、もしくはジオキサンなどの、エーテル;エチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル(ジグリム)などの、グリコールエーテル;アセトンもしくはブタノンなどの、ケトン;アセトアミド、ジメチルアセトアミド、1-メチルピロリジン-2-オン、もしくはジメチルホルムアミド(DMF)などの、アミド;アセトニトリルなどのニトリル;ジメチルスルホキシド(DMSO)などのスルホキシド;二硫化炭素;ギ酸もしくは酢酸などの、カルボン酸;ニトロメタンもしくはニトロベンゼンなどの、ニトロ化合物;酢酸エチルなどのエステル、または該溶媒の混合物である。具体的に好ましいのは、1,4-ジオキサンおよび/または水である。

30

40

【0071】

式Iで表される化合物は、好ましくは、式I(式中 R^1 は、Fを示す)で表される化合物を、式(式中 R^1 は、 $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ または $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ を示す)で表される別の化合物へ

50

変換することによって得られ得る。

【0072】

式I(式中 R^1 は、Fを示す)で表される化合物は、アルコール $HO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ (式中 R^3 および n は、上に与えられたとおりの意味、もしくは請求項1～8のいずれかにおける意味を有する)とか、またはアルコール $HO[C(R^3)_2]_nHet^1$ (式中 R^3 、 Het^1 および n は、上に与えられたとおりの意味、もしくは請求項1～8のいずれかにおける意味を有する)と反応させられる。

【0073】

好ましくは、反応は、カリウムtert-ブタノラート(KO^tBu)などの化合物の存在下で実行される。使用される条件に応じ、反応時間は数分間とおおよび14日間との間にあり、反応温度は約 -10° と 140° との間、通常 0° と 120° との間、とりわけ約 20° と約 110° との間にある。好適な不活性溶媒の例は、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン、もしくはキシレンなどの、炭化水素;トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルム、もしくはジクロロメタンなどの、塩素化炭化水素;メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノール、もしくはtert-ブタノールなどの、アルコール;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、もしくはジオキサンなどの、エーテル;エチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル(ジグリム)などの、グリコールエーテル;アセトンもしくはブタノンなどの、ケトン;アセトアミド、ジメチルアセトアミド、1-メチルピロリジン-2-オン、もしくはジメチルホルムアミド(DMF)などの、アミド;アセトニトリルなどのニトリル;ジメチルスルホキシド(DMSO)などのスルホキシド;二硫化炭素;ギ酸もしくは酢酸などの、カルボン酸;ニトロメタンもしくはニトロベンゼンなどの、ニトロ化合物;酢酸エチルなどのエステル、または該溶媒の混合物である。具体的に好ましいは、1,4-ジオキサンである。

【0074】

式I(式中 Z は、 Het^4 を示す)で表される化合物は、好ましくは、式VIで表される化合物を式VIIで表される化合物と反応させることによって得られ得る。

【0075】

式VIおよびVIIで表される出発化合物は、一般に知られている。しかしながら、それらが新規である場合、それらは、それ自体知られている方法によって調製され得る。反応は一般に、アルカリもしくはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩、またはアルカリもしくはアルカリ土類金属の(好ましくは、カリウム、ナトリウム、カルシウム、もしくはセシウムの)弱酸の別の塩の存在下で実行される。好ましくは、反応は、 K_2CO_3 などの化合物の存在下で実行される。使用される条件に応じ、反応時間は数分間とおおよび14日間との間にあり、反応温度は約 -30° と 140° との間、通常 60° と 130° との間、とりわけ約 80° と約 110° との間にある。好適な不活性溶媒の例は、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン、もしくはキシレンなどの、炭化水素;トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルム、もしくはジクロロメタンなどの、塩素化炭化水素;メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノール、もしくはtert-ブタノールなどの、アルコール;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、もしくはジオキサンなどの、エーテル;エチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル(ジグリム)などの、グリコールエーテル;アセトンもしくはブタノンなどの、ケトン;アセトアミド、ジメチルアセトアミド、1-メチルピロリジン-2-オン、もしくはジメチルホルムアミド(DMF)などの、アミド;アセトニトリルなどのニトリル;ジメチルスルホキシド(DMSO)などのスルホキシド;二硫化炭素;ギ酸もしくは酢酸などの、カルボン酸;ニトロメタンもしくはニトロベンゼンなどの、ニトロ化合物;酢酸エチルなどのエステル、または該溶媒の混合物である。

具体的に好ましいは、アセトニトリルである。

【0076】

薬学的塩および他の形態

本発明に従う化合物は、それらの最終的な非塩形態、すなわち遊離形態で使用され得る。他方、本発明はまた、これらの化合物を、当該分野分野において知られている手順によって、様々な有機および無機の酸および塩基に由来し得る、それらの薬学的に許容し得る塩の形態で使用することも網羅する。式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る塩の形態は、大部分が、従来の方法によって調製される。式Iで表される化合物が、カルボキシル基を含有する場合、その好適な塩の1つは、化合物を好適な塩基と反応させることで、対応する塩基付加塩を与えることによって形成され得る。かかる塩基は、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、および水酸化リチウムを包含する、アルカリ金属水酸化物;水酸化バリウムおよび水酸化カルシウムなどの、アルカリ土類金属水酸化物;アルカリ金属アルコキシド、例えば、カリウムエトキシドおよびナトリウムプロポキシド;ならびに、ピペリジン、ジエタノールアミン、およびN-メチルグルタミンなどの、様々な有機塩基である。式Iで表される化合物のアルミニウム塩も同じく包含される。式Iで表されるある化合物のケースにおいて、酸付加塩は、これらの化合物を、薬学的に許容し得る有機酸および無機酸、例えば、ハロゲン化水素(塩化水素、臭化水素、またはヨウ化水素など)、他の鉱酸およびそれらの対応する塩(硫酸塩、硝酸塩、またはリン酸塩等)、ならびにアルキルルホン酸塩およびモノアリアルスルホン酸塩(エタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、およびベンゼンスルホン酸塩など)、ならびに他の有機酸およびそれらの対応する塩、例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩(クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩等)で処置することによって形成され得る。結果的に、式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る酸付加塩は、以下:酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギニン酸塩(arginate)、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ギ酸塩、ガラクトール酸塩(ムチン酸から)、ガラクトン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミコハク酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、フタル酸塩を包含するが、これは制限に相当するものではない。

【0077】

さらにまた、本発明に従う化合物の塩基性塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄(III)、鉄(II)、リチウム、マグネシウム、マンガン(III)、マンガン(II)、カリウム、ナトリウム、および亜鉛の塩を包含するが、これは制限に相当することを意図しない。上述の塩のうち、好ましいのは、アンモニウム、アルカリ金属塩(ナトリウムおよびカリウム)、ならびにアルカリ土類金属塩(カルシウムおよびマグネシウム)である。薬学的に許容し得る有機非毒性塩基に由来する式Iで表される化合物の塩は、一級、二級、および三級のアミンの塩、置換アミンの塩を包含し、また天然に存在する置換アミン、環状アミン類、ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ペタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン(ベンザチン)、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン(hydrabamine)、イソプロピルアミン、リドカイン、リシン、メグルミン、N-メチル-D-グルカミン、モルホリン、ペペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミ

ン、およびトリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン(トロメタミン)の塩も包含するが、これは制限に相当することを意図しない。

【0078】

塩基性窒素含有基を含有する本発明の化合物は、(C₁~C₄)アルキルハロゲン化物、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、およびtert-ブチルの塩化物、臭化物、およびヨウ化物;ジ(C₁~C₄)アルキル硫酸塩、例えば、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、および硫酸ジアミル;(C₁₀~C₁₈)アルキルハロゲン化物、例えば、デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリルの塩化物、臭化物、およびヨウ化物;ならびに、アリール(C₁~C₄)アルキルハロゲン化物、例えば、塩化ベンジルおよび臭化フェネチルなどの剤を使用して四級化され得る。水および油に可溶性の本発明に従う化合物の両方とも、かかる塩を使用して調製され得る。

10

【0079】

好ましい上述の薬学的塩は、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ベシル酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ヘミコハク酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、イセチオン酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、ホスホン酸塩、ピバリン酸塩、リン酸ナトリウム、ステアリン酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、チオリンゴ酸塩、トシル酸塩およびトロメタミンを包含するが、これは制限に相当することを意図しない。

【0080】

具体的に好ましいのは、塩酸塩、二塩酸塩、臭化水素酸塩、マレイン酸塩、メシラート、リン酸塩、硫酸塩、およびコハク酸塩である。

20

【0081】

式Iで表される塩基性化合物の酸付加塩は、従来のやり方において、遊離塩基形態を充分な量の所望の酸と接触させて塩の形成を引き起こすことによって調製される。遊離塩基は、従来のやり方において、塩形態を塩基と接触させて遊離塩基を単離することによって、再生され得る。遊離塩基形態はある観点において、極性溶媒における可溶性などのある物理的特性に関し、対応するその塩形態とは異なる;しかしながら本発明の目的上、塩はその他の点で、その夫々の遊離塩基形態に対応する。

【0082】

述べられたとおり、式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る塩基付加塩は、アルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミンなどの、金属またはアミンで形成される。好ましい金属は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、およびカルシウムである。好ましい有機アミンは、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチル-D-グルカミン、およびプロカインである。

30

【0083】

本発明に従う酸性化合物の塩基付加塩は、従来のやり方において、遊離酸形態を充分な量の所望の塩基と接触させて塩の形成を引き起こすことによって調製される。遊離酸は、従来のやり方において、塩形態を酸と接触させて遊離酸を単離することによって再生され得る。遊離酸形態はある観点において、極性溶媒における可溶性などのある物理的特性に関し、対応するその塩形態とは異なる;しかしながら本発明の目的上、塩はその他の点で、その夫々の遊離酸形態に対応する。

40

【0084】

本発明に従う化合物が、このタイプの薬学的に許容し得る塩を形成することが可能な1つより多い基を含有する場合、本発明はまた、多重塩も網羅する。典型的な多重塩形態は、例えば、重酒石酸塩、二酢酸塩、二フマル酸塩、ジメグルミン、二リン酸塩、二ナトリウム、および三塩酸塩を包含するが、これは制限に相当することを意図しない。

【0085】

上に規定されたものに関し、本文脈における「薬学的に許容し得る塩」という表現は、式Iで表される化合物をその塩の1つの形態で含む活性成分を意味するものと解釈されることが分かるが、とりわけ、この塩形態が、活性成分に対し、前に使用されていた活性成分

50

の遊離形態または活性成分のいずれの他の塩形態と比較して、改善された薬物動態特性を付与する場合は、そうである。活性成分の薬学的に許容し得る塩形態はまた、この活性成分に、前には有していなかった所望の薬物動態特性を初めて付与することもでき、この活性成分の、身体におけるその治療的な効き目に関する薬力学に対し、肯定的な影響を及ぼすことすら可能である。

【0086】

同位体

さらにまた、式Iで表される化合物は、同位体標識されたその形態を包含することを意図する。式Iで表される化合物の同位体標識された形態は、この化合物と、以下の事実とは別にして同一である:化合物の1個以上の原子が、天然に存在する大抵の原子の原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子(単数)または原子(複数)によって置き換えられているという事実。商業的に容易に入手可能であって、周知の方法によって式Iで表される化合物中へ組み込まれ得る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl を夫々包含する。上述の同位体および/または他の原子の他の同位体の1以上を含有する、式Iで表される化合物、そのプロドラッグ、またはそのいずれかの薬学的に許容し得る塩は、本発明の一部であることを意図する。同位体標識された式Iで表される化合物は、数多の有益な手段(ways)において使用され得る。例えば、 ^3H または ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれている同位体標識された式Iで表される化合物は、医薬および/または基質組織分布アッセイに好適である。これらの放射性同位体、すなわチトリウム(^3H)および炭素14(^{14}C)は、単純な調製および優れた可検出性のため、特に好ましい。より重い同位体(例えば、重水素(^2H))の式Iで表される化合物中への組み込みは、同位体標識されたこの化合物のより高い代謝安定性のため、治療的利点を有する。より高い代謝安定性は直接、増大したin vivo半減期またはより低い投薬量に言い換えられるが、このことはほとんどの状況下で本発明の好ましい態様を表すであろう。同位体標識された式Iで表される化合物は大抵、本文中の合成スキームおよびその関連記載に、例の部に、ならびに調製の部に開示された手順を実行して、同位体標識されていない反応物を、容易に入手可能な同位体標識された反応体によって置き換えることによって調製され得る。

【0087】

重水素(^2H)はまた、一次反応速度論的同位体効果(primary kinetic isotope effect)によって化合物の酸化的代謝を操るために、目的とする式Iで表される化合物中へも組み込まれ得る。一次反応速度論的同位体効果は、同位体核の交換に起因する化学反応の速度変化であって、これは、この同位体交換後に共有結合形成に必要な基底状態エネルギーの変化の次に引き起こされる。より重い同位体の交換は大抵、化学結合のための基底状態エネルギーの低下をもたらす、ひいては律速的な結合破壊における速度の低減を引き起こす。結合破壊が、複数生成物(multi-product)反応の座標に沿った鞍点領域においてまたはその付近において生じる場合、生成物分布比は実質的に変更され得る。説明のため:重水素が、炭素原子へ交換不能な位置にて結合されている場合、 $k_M/k_D=2\sim7$ の速度差が典型的である。この速度差が、酸化を起こしやすい式Iで表される化合物へ首尾よく適用された場合、この化合物のin vivoプロフィールは劇的に改変され、改善された薬物動態特性をもたらす得る。

【0088】

治療剤を発見、開発するとき、当業者は、所望のin vitro特性を保持しつつ、薬物動態パラメータを最適化することを試みる。薬物動態プロフィールの乏しい多くの化合物が、酸化的代謝を起こしやすいものと推測することは、合理的である。目下入手可能なin vitro肝臓ミクロソームアッセイは、このタイプの酸化的代謝の経過についての貴重な情報を提供するが、これによって次に、かかる酸化的代謝への耐性を通して改善された安定性をもつ式Iで表される重水素化合物の合理的な設計が可能になる。式Iで表される化合物の薬物動態プロフィールにおける有意な改善が、それによって得られ、in vivo半減期($t_{1/2}$)、最大治療効果での濃度(C_{max})、用量反応曲線下面積(AUC)、およびFの増大の観点から;

ならびに低下したクリアランス、用量、および材料費の観点から、定量的に表現され得る。

【0089】

以下は、上に記載されたものを説明することを意図する:酸化代謝に対する複数の潜在的攻撃部位(例えば、ベンジル型水素原子および窒素原子へ結合した水素原子)を有する式Iで表される化合物は、様々な組み合わせの水素原子が重水素原子によって(これらの水素原子のいくつか、ほとんど、またはすべてが、重水素原子によって置き換えられ得るように)置き換えられている一連の類似体として調製される。半減期の決定は、酸化代謝への耐性の改善についてどの程度まで改善されたかの、好ましくかつ正確な決定をできるようにする。このように、親化合物の半減期は、このタイプの重水素-水素交換の結果として、最大100%まで延長され得ることが決定される。

10

【0090】

式Iで表される化合物における重水素-水素交換はまた、望ましくない有毒な代謝体を減少または消失させるために、出発化合物の代謝体範囲の好ましい改変を達成するためにも使用され得る。例えば、有毒な代謝体が、酸化炭素-水素(C-H)結合切断を通して生じる場合、重水素化類似体が、具体的な酸化が律速ステップにない場合であっても、不要な代謝体の生成を大幅に減少または消失させるであろうことは、合理的に推測され得る。重水素-水素交換に関する技術水準のさらなる情報は、例えば、Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990、Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987、Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985、Gillette et al., Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994、およびJarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993に見出されることもある。

20

【0091】

本発明はさらにまた、式Iで表される少なくとも1つの化合物、および/またはそれらの薬学的に許容し得る誘導体、溶媒和物、立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物と、任意に、賦形剤および/またはアジュバントとを含む医薬に関する。もちろん、これは、化合物および塩の溶媒和物も包含するものとして理解させるものとする。

【0092】

医薬製剤は、投薬量単位あたり予め決められた量の活性成分を含む投薬量単位の形態で、投与され得る。かかる単位は、処置される状態、投与の方法、ならびに患者の年齢、体重、および疾病に応じて、例えば、0.5mg~1g、好ましくは1mg~700mg、具体的に好ましくは5mg~100mgの本発明に従う化合物を含み得るか、または医薬製剤は、投薬量単位あたり予め決められた量の活性成分を含む投薬量単位の形態で投与され得る。好ましい投薬量単位製剤は、上に示されるとおりの1日用量もしくは部分用量、または活性成分のその対応する画分を含むものである。さらにまた、このタイプの医薬製剤は、薬学分野において一般に知られているプロセスを使用して調製され得る。

30

【0093】

医薬製剤は、所望されるいずれの好適な方法を介する投与、例えば、経口(口腔内もしくは舌下を包含する)、経直腸、経鼻、局所(口腔内、舌下、もしくは経皮を包含する)、腔内、または非経口(皮下、筋肉内、静脈内、もしくは皮内を包含する)による投与に適合させられ得る。かかる製剤は、薬学分野において知られているすべてのプロセスを使用して、例えば、活性成分を賦形剤(単数もしくは複数)またはアジュバント(単数もしくは複数)と組み合わせることによって、調製され得る。

40

【0094】

経口投与に適合した医薬製剤は、例えば、カプセルまたは錠剤;粉末または顆粒;水性もしくは非水性液体中の溶液または懸濁液;食用発泡体(edible foams)または発泡体食品(foam foods);あるいは水中油型液体エマルジョンまたは油中水型液体エマルジョンなどの、別々の単位として投与され得る。

【0095】

よって、例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与のケースにおいて、活性成分要素は、例えば、エタノール、グリセロール、水等の、経口の、非毒性の、かつ薬学的に許容し得る不活性賦形剤と組み合わせられ得る。粉末は、化合物を好適な微細なサイズに

50

粉碎し、これを同様のやり方で粉碎された薬学的賦形剤(例えば、食用炭水化物など(例えば、デンプンまたはマンニトールなど))と混合することによって調製される。フレーバー、保存料、分散剤、および染料も、同じく存在していてもよい。

【0096】

カプセルは、上に記載のと通りの粉末混合物を調製し、これを成形されたゼラチン殻に充填することによって生成される。例えば、固体形態で高度に分散性のケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、またはポリエチレングリコールなどの、流動促進剤および潤滑剤が、充填操作前に粉末混合物へ加えられ得る。例えば、寒天(agar-agar)、炭酸カルシウム、または炭酸ナトリウムなどの、崩壊剤または可溶化剤も同じく、カプセルが摂取された後の医薬の利用可能性を改善するために、加えられてもよい。

10

【0097】

加えて、所望により、または所要に応じて、好適な結合剤、潤滑剤、および崩壊剤、ならびに染料も同じく、混合物中へ組み込まれ得る。好適な結合剤は、デンプン、ゼラチン、天然糖類(例えば、グルコースまたはベータ-ラクトースなど)、トウモロコシから作られた甘味料、天然ゴムおよび合成ゴム(例えば、アカシア、トラガカント、またはアルギン酸ナトリウムなど)、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、蠟等を包含する。これらの剤形で使用される潤滑剤は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等を包含する。崩壊剤は、これらに制限されずに、デンプン、メチルセルロース、寒天(agar)、ベントナイト、キサンタンゴム等を包含する。錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、混合物を顆粒化または乾燥圧縮し、潤滑剤および崩壊剤を加え、混合物全体を圧縮することで錠剤が与えられることによって製剤化される。粉末混合物は、好適なやり方で粉末状にされた化合物を、希釈剤または塩基とともに、ならびに任意に、結合剤(例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、もしくはポリビニルピロリドンなど)、溶解遅延剤(例えば、パラフィンなど)、吸収促進剤(例えば、第四級塩など)、および/またはアブソルバン(absorbant)(例えば、ベントナイト、カオリン、もしくはリン酸二カルシウムなど)とともに、上に記載のとおり混合することによって調製される。粉末混合物は、これを結合剤(例えば、シロップ、デンプンペースト、アラビアゴム粘液、またはセルロースもしくはポリマー材料の溶液など)で湿潤させ、それをふるいに通し圧縮することによって顆粒化され得る。顆粒化への代替として、粉末混合物は、打錠機に通過させると不均一な形状の塊が与えられるが、これを砕くことで顆粒が形成され得る。顆粒は、錠剤鑄型への粘着を防止するために、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、または鉱油を加えることによって潤滑化され得る。次いで、潤滑化された混合物は、圧縮されて、錠剤が与えられる。本発明に従う化合物はまた、顆粒化ステップも乾燥圧縮ステップも実行せずに、流動性の良い不活性賦形剤と組み合わせられ、次いで直接圧縮されることでも錠剤が与えられる。セラック密封層、糖もしくはポリマー材料の層、および蠟の光沢層からなる透明または不透明な保護層が存在していてもよい。染料は、種々の投薬量単位同士を区別することができるようにするために、これらのコーティングへ加えられ得る。

20

30

【0098】

例えば、溶液、シロップ、およびエリキシル剤などの、経口液体は、所定分量が予め特定された量の化合物を含むように、投薬量単位の形態で調製され得る。シロップは、化合物を好適なフレーバーとともに水溶液に溶解することによって調製され得るが、一方、エリキシル剤は、非毒性のアルコール性ビヒクルを使用して調製される。懸濁液は、化合物を非毒性のビヒクルに分散させることによって製剤化され得る。可溶化剤および乳化剤(例えば、エトキシ化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなど)、保存料、フレーバー添加剤(例えば、ペパーミント油、または天然甘味剤もしくはサッカリン、または他の人工甘味料等)も同じく、加えられ得る。

40

【0099】

経口投与のための投薬量単位製剤は、所望により、マイクロカプセルにカプセル化され

50

得る。製剤はまた、放出が延長または遅延されるように、例えば、微粒子材料をポリマー、蠟等で被覆するかまたはこれに包埋することによっても、調製され得る。

【0100】

式Iで表される化合物、ならびにそれらの薬学的塩、互変異性体、および立体異性体はまた、リポソーム送達系の形態(例えば、小さい単層(unilamellar)ベシクル、大きい単層ベシクル、および多層(multilamellar)ベシクルなど)でも投与され得る。リポソームは、例えば、コレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリンなどの、様々なリン脂質から形成され得る。

【0101】

式Iで表される化合物、ならびにそれらの塩、互変異性体、および立体異性体はまた、化合物分子がカップリングされる個々の担体としてモノクローナル抗体を使用しても送達され得る。化合物はまた、標的化医薬担体としての可溶性ポリマーへもカップリングされ得る。かかるポリマーは、パルミトイルラジカルによって置換された、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパラミドフェノール(polyhydroxyethylaspartamidophenol)、またはポリエチレンオキシドポリリジンを網羅してもよい。化合物はさらにまた、医薬の制御放出を達成するのに好適な生分解性ポリマーの類、例えば、ポリ乳酸、ポリ-ε-ピロリドン-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロキシピラン、ポリシアノアクリレート、および架橋または両親媒性のヒドロゲルのブロックコポリマーへカップリングされていてもよい。

【0102】

経皮投与に適合された医薬製剤は、レシピエントの表皮との長期間の密着のための独立した膏薬として投与され得る。よって、例えば、活性成分は、Pharmaceutical Research, 3(6), 318(1986)において一般用語で記載されるとおりイオン泳動によって膏薬から送達され得る。

【0103】

局所投与に適合された医薬化合物は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾル、または油として製剤化され得る。

【0104】

目または他の外部組織、例えば、口および皮膚の処置のため、製剤は、好ましくは、局所用の軟膏またはクリームとして適用される。軟膏を与えるための製剤のケースにおいて、活性成分は、パラフィン系のまたは水混和性のクリーム基剤のいずれかとともに採用され得る。代替的に、活性成分は、水中油型クリーム基剤または油中水型の基剤をもつクリームを与えるために製剤化され得る。

【0105】

目への局所適用に適合された医薬製剤は点眼薬を包含するが、点眼薬中の活性成分は、好適な担体、とりわけ水性溶媒に溶解または懸濁させられている。口における局所適用に適合された医薬製剤は、ロゼンジ、トローチ、およびマウスウォッシュを網羅する。

【0106】

直腸投与に適合された医薬製剤は、坐薬または浣腸剤の形態で投与され得る。担体物質が固体である、経鼻投与に適合された医薬製剤は、例えば20~500ミクロンの範囲内の粒子サイズを有する粗粉末を含むが、嗅ぎタバコを摂取するやり方で、すなわち鼻に近づけた粉末含有容器からの鼻道を介する迅速な吸入によって、投与される。担体物質としての液体をもつ鼻腔用スプレーまたは点鼻薬としての投与に好適な製剤は、水中または油中の活性成分溶液を網羅する。吸入による投与に適合された医薬製剤は、微細粒子状細粉またはミストを網羅するが、これらは、エアロゾル、噴霧器、または吸入器をもつ様々なタイプの加圧ディスペンサによって生成され得る。膣内投与に適合された医薬製剤は、膣坐剤、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、発泡体、またはスプレー製剤として投与され得る。

【0107】

非経口投与に適合された医薬製剤は、抗酸化剤、緩衝剤(buffers)、静菌剤、および溶質を含む、水性および非水性の滅菌注射溶液(これらを用いると製剤は、処置されるべきレシピエントの血液と等張になる);ならびに、水性および非水性の滅菌懸濁液(これらは、懸濁媒体および増粘剤を含んでいてもよい)を包含する。製剤は、単回用量または複数回用量の容器(例えば、密封されたアンプルおよびバイアル)において施され、使用直前に滅菌担体液体(例えば、注射用水)の添加しか必要とならないようにフリーズドライ(freeze-dried)(凍結乾燥(lyophilised))状態で貯蔵され得る。処方箋(recipe)に従って調製される注射溶液および懸濁液は、滅菌された粉末、顆粒、および錠剤から調製され得る。

【0108】

上に具体的に述べられた構成物質に加え、製剤はまた、製剤の具体的なタイプに関し、当該技術分野においては通例である他の剤をも含んでいてよいことは、言うまでもない;よって、例えば、経口投与に好適な製剤は、フレーバーを含んでいてもよい。

10

【0109】

式Iで表される化合物の治療的に有効な量は、例えば、動物の齢(age)および重量、処置を要する正確な疾病およびその重症度、製剤の性質および投与の方法を包含する、数多の因子に依存しており、結局は、処置する医師または獣医師によって決定される。しかしながら、本発明に従う化合物の有効量は、一般に、1日あたり0.1~100mg/レシピエント(哺乳動物)の体重1kgの範囲内にあり、具体的に典型的には1日あたり1~10mg/体重1kgの範囲内にある。よって、重さが70kgの成体哺乳動物につき1日あたりの実際量は、大抵、70mgと700mgとの間であり、ここでこの量は、1日あたりの単回用量として、または大抵、1日総用量が同じであるように1日あたり一組の部分用量(例えば、2回分、3回分、4回分、5回分、もしくは6回分)で、投与され得る。有効量のその塩もしくは溶媒和物、または有効量の生理学的に機能的な誘導体は、有効量の本発明に従う化合物自体の比(fracti on)として決定され得る。同様の用量が、上に言及された他の疾病の処置に好適であることは、推測され得る。

20

【0110】

このタイプの併用処置は、処置の個々の構成要素の、同時の、連続的な、または別々の調剤を活用することで達成され得る。このタイプの併用製品は、本発明に従う化合物を採用する。

【0111】

本発明はさらにまた、式Iで表される化合物、および/またはそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物の少なくとも1つと、少なくとも1つの薬学的に活性のあるさらなる成分(医薬活性成分と同義である)とを含む医薬に関する。

30

【0112】

本発明はまた、
(a)有効量の、式Iで表される化合物、および/またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物、ならびに
(b)有効量の、薬学的に活性のあるさらなる成分
の別々のパックからなるセット(キット)にも関する。

40

【0113】

キットは、箱、個々の瓶、袋、またはアンプルなどの、好適な容器を含む。キットは、例えば、別々のアンプルを含んでいてもよいが、各々は、有効量の、式Iで表される化合物、および/またはそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物と、有効量の、溶解または凍結乾燥された形態でのさらなる医薬活性成分とを含有する。

【0114】

「処置(すること)」は、本明細書に使用するとき、障害もしくは疾患に関連する症状の全体的または部分的な緩和、あるいはそれらの症状のさらなる進行もしくは悪化の遅延または停止、あるいは疾患もしくは障害を発症するリスクのある対象における疾患または障

50

害の予防(prevention)または予防法(prophylaxis)を意味する。

【0115】

式Iで表される化合物に関係する用語「有効量」は、障害もしくは疾患に関連する症状を全体的または部分的に緩和するか、あるいはそれらの症状のさらなる進行もしくは悪化を遅延または停止するか、あるいは本明細書に開示の疾患(炎症性の疾病、免疫学的な疾病、がん、もしくは代謝の疾病など)を有するかまたはこれを発症するリスクがある対象における疾患または障害を予防するかまたは予防法を提供することが可能な量を意味し得る。

【0116】

表現「有効量」は、組織、系、動物、もしくはヒトにおいて、例えば研究者または医師によって追求または所望される生物学的または医学的な応答を引き起こす医薬の量または医薬活性成分の量を示す。加えて、表現「治療的に有効な量」は、この量を探っていない対応する対象と比較して、以下の因果関係:疾患、症候群、疾病、愁訴、障害、もしくは副作用の、改善された処置、治癒、予防、または消失、あるいはまた疾患、愁訴、または障害より前に低減も有する量を示す。

【0117】

表現「治療的に有効な量」はまた、正常な生理学的機能を増大させるのに有効な量も網羅する。

【0118】

一態様において、有効量の式Iで表される化合物は、例えば、in vitroまたはin vivoなど、細胞中のc-KITキナーゼを阻害する量である。いくつかの態様において、有効量の式Iで表される化合物は、非処置細胞中のc-KITキナーゼの活性と比較して、c-Kitを細胞中10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または99%まで阻害する。有効量の式Iで表される化合物は、例えば医薬組成物中、所望の効果を発揮するであろうレベル;例えば、経口投与と非経口投与との両方につき単位投薬量で約0.005mg/kg(対象の体重の)~約10mg/kg(対象の体重の)にあってもよい。

【0119】

使用

本化合物は、消化管間質腫瘍などのがんの処置における医薬活性成分として、哺乳動物に、とくにヒトに好適である。

本発明は、がんの処置または予防のための(好ましくは消化管間質腫瘍の処置のための)医薬の調製のための、式Iで表される化合物、および/またはそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体、および立体異性体の使用を網羅する。

【0120】

好ましくは、本発明は、疾患を処置するための方法に関し、ここで疾患は、がん、好ましくは消化管間質腫瘍である。

具体的に好ましくは、本発明は方法に関し、ここで疾患はがんであって、ここで投与は、少なくとも1の他の活性薬物剤の投与と、同時、逐次的、または交互に行う。

【0121】

開示された式Iで表される化合物は、抗がん剤を包含する他の知られている治療剤と組み合わせて投与され得る。本明細書に使用されるとき、用語「抗がん剤」は、がんを処置する目的でがん患者へ投与されるいずれの剤にも関する。

【0122】

上に定義される抗がん処置は、単剤治療として適用されてもよく、または本明細書に開示の式Iで表される化合物に加えて、従来の外科手術または放射線治療または薬物治療(medicinal therapy)を伴ってもよい。かかる薬物治療(例として、化学治療または標的治療)は、以下の抗腫瘍剤のうち1種以上を包含していてもよいが、好ましくはそのうち1種を包含していてもよい:

【0123】

アルキル化剤

アルトレタミン、ベンダムスチン、ブスルファン、カルムスチン、クロラムブシル、クロ

10

20

30

40

50

ルメチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、イホスファミド、インプロスルファン、トシラート(tosilate)、ロムスチン、メルファラン、ミトブロニトール、ミトラクトール、ニムスチン、ラニムスチン、テモゾロミド、チオテパ、トレオスルファン、メクロレタミン、カルボコン;

アパジコン、ホテムスチン、グルホスファミド、パリホスファミド、ピボプロマン、トロホスファミド、ウラムスチン、TH-302⁴、VAL-083⁴など;

【0124】

白金化合物

カルボプラチン、シスプラチン、エプタプラチン(eptaplatin)、ミリプラチン水和物、オキサリプラチン、ロバプラチン、ネダプラチン、ピコプラチン、サトラプラチン;

10

ロバプラチン、ネダプラチン、ピコプラチン、サトラプラチンなど;

DNA改変剤

アムルビシン、ビスアントレン、デシタビン、ミトキサントロン、プロカルバジン、トラベクテジン、クロファラビン;

アムサクリン、ブロスタリシン、ピクサントロン、ラロムスチン^{1,3}など;

【0125】

トポイソメラーゼインヒビター

エトポシド、イリノテカン、ラゾキサン、ソブゾキサン、テニボシド、トポテカン;アモナファイド、ベロテカン、エリブチニウムアセタート、ボレロキシンなど;

20

微小管修飾因子:

カバジタキセル、ドセタキセル、エリブリン、イクサベピロン、パクリタキセル、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ビンデシン、ビンフルニン;

フォスブレタブリン、テセタキセル(tesetaxel)など;

【0126】

抗代謝生成物

アスパラギナーゼ³、アザシチジン、レボホリナート カルシウム、カペシタビン、クラドリビン、シタラビン、エノシタビン、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ネララビン、ペメトレキセド、プララトレキサート、アザチオプリン、チオグアニン、カルモフル;

ドキシフルリジン、エラシタビン、ラルチトレキセド、セパシタビン、テガフル^{2,3}、トリメトトレキサートなど;

30

【0127】

抗がん抗生物質

ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、レバミソール、ミルテホシン、マイトマイシンC、ロミデプシン、ステレプトゾシン、バルルビシン、ジノスタチン、ゾルビシン、ダウノルビシン、プリカマイシン;

アクリルビシン、ペプロマイシン、ピラルビシンなど;

【0128】

ホルモン/アンタゴニスト

アバレリックス、アビラテロン、ビカルタミド、ブセレリン、カルステロン、クロロトニアニセン、デガレリクス、デキサメタゾン、エストラジオール、フルトコルトロン、フルオキシメステロン、フルタミド、フルベストラント、ゴセレリン、ヒストレリン、リユープロレリン、メゲステロール、ミトタン、ナファレリン、ナンドロロン、ニルタミド、オクトレオチド、ブレドニゾロン、ラロキシフェン、タモキシフェン、サイロトロピンアルファ、トレミフェン、トリロスタン、トリプトレリン、ジエチルスチルベステロール;

40

アコルビフェン、ダナゾール、デスロレリン、エピチオスタノール、オルテロネル、エンザルタミド^{1,3}など;

【0129】

アロマターゼインヒビター

アミノグルテチミド、アナストロゾール、エキセメスタン、ファドロゾール、レトロゾー

50

ル、テストラクトン;
ホルメスタンなど;

【0130】

小分子キナーゼインヒビター

クリゾチニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、ベムラフェニブ、ボスチニブ、ゲフィチニブ、アキシチニブ;
アファチニブ、アリセルチブ、ダブラフェニブ、ダコミチニブ、ディナシクリブ、ドビチニブ、エンザスタウリン、ニンテダニブ、レンバチニブ、リニファニブ、リンシチニブ、マシチニブ、ミドスタウリン、モテサニブ、ネラチニブ、オランチニブ、ペリフォシン、ポナチニブ、ラドチニブ、リゴサチブ、ティピファニブ、チバンチニブ、チボザニブ、トラメチニブ、ピマセルチブ、ブリバニブアラニナート、セジラニブ、アパチニブ⁴、カボザンチニブS-マラート^{1,3}、イブルチニブ^{1,3}、イコチニブ⁴、ブパルリシブ²、シパチニブ(cipatinib)⁴、コビメチニブ^{1,3}、イデラリシブ^{1,3}、フェドラチニブ¹、XL-647⁴など;

【0131】

光増感剤

メトキサレン³;
ポリフィマーナトリウム、タラポルフィン、テモポルフィンなど;

抗体

アレムツズマブ、ベシレソマブ、ブレンツキシマブ ベドチン、セツキシマブ、デノスマブ、イピリムマブ、オファツムマブ、パニツムマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ、ベルツズマブ^{2,3};
カツマキソマブ、エロツズマブ、エブラツズマブ、ファーレツズマブ、モガムリズマブ、ネシツムマブ、ニモツズマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オレゴボマブ、ラムシルマブ、リロツツムマブ、シルツキシマブ、トシリズマブ、ザルツムマブ、ザノリムマブ、マツズマブ、ダロツズマブ^{1,2,3}、オナルツズマブ^{1,3}、ラコツモマブ(racotumomab)¹、タバルマブ^{1,3}、EMD-525797⁴、ニボルマブ^{1,3}など;

【0132】

サイトカイン

アルデスロイキン、インターフェロン アルファ²、インターフェロン アルファ2a³、インターフェロン アルファ2b^{2,3};セルモロイキン、タソネルミン、テセロイキン、オペレルベキン^{1,3}、組み換えインターフェロン ベータ-1a⁴など;

薬物コンジュゲート

デニロイキンジフチトクス、イブリツモマブ チウキセタン、ヨーベングアン(iobenguan e)I123、ブレドニムスチン、トラスツズマブ エムタンシン、エストラムスチン、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、アフリベルセプト;
シントレデキン ベスドトクス、エドトレオチド、イノツズマブ オゾガマイシン、ナブツモマブ エスタフェナトクス、オポルツズマブ モナトクス、テクニチウム(99mTc)アルシツモマブ^{1,3}、ピンタフォリド^{1,3}など;

【0133】

ワクチン

シプリューセル³;ビテスペン³、エメペピムト-S³、オンコボックス(oncoVAX)⁴、リンドペピムト³、トロボックス(troVax)⁴、MGN-1601⁴、MGN-1703⁴など;

その他

アリトレチノイン、ベキサロテン、ボルテゾミブ、エベロリムス、イバンドロン酸、イミキモド、レナリドミド、レンチナン、メチロシン、ミファムルチド、パミドロロン酸、ペグアスパルガーゼ、ペントスタチン、シプリューセル³、シゾフィラン、タミバロテン、テムシロリムス、サリドマイド、トレチノイン、ビスモデギブ、ゾレドロロン酸、ポリノスタット;

セレコキシブ、シレンジタイド、エンチノスタット、エタニダゾール、ガネテスピブ、イ

10

20

30

40

50

ドロノキシル、イニパリブ、イキサゾミブ、ロニダミン、ニモラゾール、パラビノスタット、ペレチノイン、プリチデブシン、ポマリドミド、プロコダゾール(procodazol)、リダフォロリムス、タスキニモド、テロトリスタット、サイマルファシン、チラパザミン、トセドスタット、トラベデルセン、ウベニメクス、バルスポダール、ゲンディシン⁴、ピシバニール⁴、レオライシン⁴、レタスピマイシン塩酸塩^{1,3}、トレバナニブ^{2,3}、ビルルジン⁴、カーフィルゾミブ^{1,3}、エンドスタチン⁴、イムノコテル(immucothel)⁴、ベリノスタット³、MGN-1703⁴;

【0134】

¹ Prop.INN(提案された国際一般名)

² Rec.INN(推奨された国際一般名)

³ USAN(米国一般名)

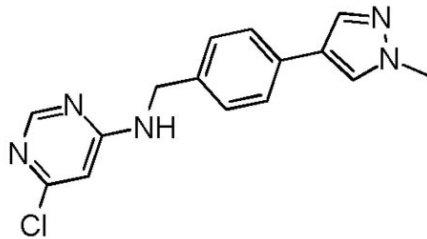
⁴ INNなし。

【0135】

その上、本発明は、以下:

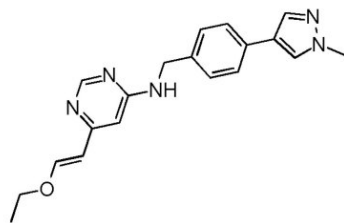
6-クロロ-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-メチル]-ピリミジン-4-アミン

【化7】



6-[1-2-エトキシエテニル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン

【化8】



4-クロロ-6-[(E)-2-エトキシエテニル]ピリミジン

10

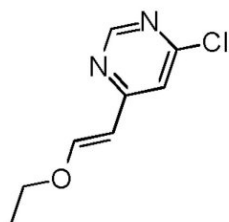
20

30

40

50

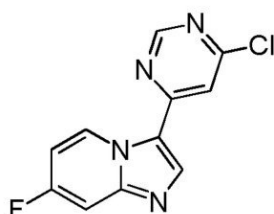
【化 9】



10

4-クロロ-6-{7-フルオロイミダゾ[1,2*a*]イリジンジン-3-イル}ピリミジン

【化 10】



20

から選択される中間体に関する。

【0136】

以下の略語は、本明細書を通してずっと使用される：

aq(水性)、h(時間)、g(グラム)、L(リットル)、mg(ミリグラム)、MHz(メガヘルツ)、min.(分)、mm(ミリメートル)、mmol(ミリモル)、mM(ミリモル)、m.p.(融点)、eq(当量)、ml(ミリリットル)、μl(マイクロリットル)、ACN(アセトニトリル)、AcOH(酢酸)、CDCl₃(重水素化クロロホルム)、CD₃OD(重水素化メタノール)、CH₃CN(アセトニトリル)、c-hex(シクロヘキサン)、DCC(ジシクロヘキシルカルボジイミド)、DCM(ジクロロメタン)、DIC(ジイソプロピルカルボジイミド)、DIPEA(ジイソプロピルエチル-アミン)、DMF(ジメチルホルムアミド)、DMSO(ジメチルスルホキシド)、DMSO-d₆(重水素化ジメチルスルホキシド)、EDC(1-(3-ジメチル-アミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド)、ESI(エレクトロスプレーイオン化)、EtOAc(酢酸エチル)、Et₂O(ジエチルエーテル)、EtOH(エタノール)、HATU(ジメチルアミノ-([1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)-メチレン]-ジメチル-アンモニウムヘキサフルオロホスフェート)、HPLC(高速液体クロマトグラフィー)、i-PrOH(2-プロパノール)、K₂CO₃(炭酸カリウム)、LC(液体クロマトグラフィー)、MeOH(メタノール)、MgSO₄(硫酸マグネシウム)、MS(質量分析)、MTBE(メチル tert-ブチルエーテル)、NaHCO₃(重炭酸ナトリウム)、NaBH₄(水素化ホウ素ナトリウム)、NMM(N-メチルモルホリン)、NMR(核磁気共鳴)、PyBOP(ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)、RT(室温)、Rt(保持時間)、SPE(固相抽出)、TBTU(2-(1-H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート)、TEA(トリエチルアミン)、TFA(トリフルオロ酢酸)、THF(テトラヒドロフラン)、TLC(薄層クロマトグラフィー)、UPLC(超高性能(Ultra Performance)液体クロマトグラフィー)、UV(紫外線)。

30

40

以上および以下では、すべての温度を℃で示す。

【0137】

¹H NMRを、内部基準として重水素化溶媒の残留シグナルを使用し、Bruker DPX-300、DRX-400、AVII-400、または500MHz分光計上に記録した。化学シフト(δ)を、残留溶

50

媒シグナル(DMSO-d₆での¹H NMRに対し $\delta = 2.49$ ppm)と比べてppmで報告する。¹H NMRデータを以下のとおりに報告する:化学シフト(多重度、結合定数、および水素数)。多重度を以下のように略す:s(一重項)、d(二重項)、t(三重項)、q(四重項)、m(多重項)、br(ブロード)、bs(ブロードの一重項)、p(五重項)。

【0138】

HPLC/MS条件A:

HPLC/MS:Agilent 1200/6100

溶離液A:水+0.05%ギ酸

溶離液B:アセトニトリル+0.04%ギ酸

カラム:Chromolith HR RP-18e;50-4.6mm

流速:3.3ml/min

勾配:0%→100%B:0.0→2.0min | 100%B:2.0→2.5min

UV検出:220nm

MS検出:65-800amuポジティブ

【0139】

HPLC/MS条件B:

HPLC/MS:Agilent 1200/6100

溶離液A:水+0.05%ギ酸

溶離液B:アセトニトリル+0.04%ギ酸+1%H₂O

カラム:Kinetex XB-C18;2.6 μ m;50-4.6mm

流速:3.3ml/min

カラム温度:40°C

勾配:1%→99%B:0.0→0.8min | 99%B:0.8→1.1min

UV検出:220nm

MS検出:65~800amuポジティブ

【0140】

UPLC/MS条件:

UPLC/MS:Waters Acquity/SQD

溶離液A:水+0.05%ギ酸

溶離液B:アセトニトリル+0.04%ギ酸+1%H₂O

カラム:Kinetex XB-C18;1.7 μ m;50-2.1mm

流速:0.9ml/min

勾配:1%→99%B:0.0→1.0min | 99%B:1.0→1.3min

カラム温度:40°C

UV検出:220nm

MS検出:61~800amuポジティブ+46~1000amuネガティブ

【0141】

アッセイおよび測定

c-Kit(V654A)アッセイ:

c-Kit(V654A)(N末にGSTがタグ付けされた組換えヒトc-Kitであって、アミノ酸544~末にV654A突然変異を含有する)を、8mM MOPS(pH7.0)、0.2mM EDTA、250 μ M GGMEDIYEFMGGKKK、10mM 酢酸Mg、および[ガンマ-33P-ATP](比放射能(specific activity)およそ500cpm/pmol、濃度200 μ M)とともにインキュベートする。反応をMgATPミックスの添加によって開始する。室温にて40分間インキュベート後、反応を3%リン酸溶液の添加によって停止する。次いで10 μ Lの反応物でP30フィルターマット上に斑点を付け(spotted)、乾燥およびシンチレーション計数に先立ち75mMリン酸中5分間3回およびメタノール中1度洗浄する

【0142】

cKIT突然変異体インヒビターの細胞試験のためのアッセイ原理

構成的に活性なcKIT受容体チロシンキナーゼ(Δ 560~576欠失)を発現するGIST430細

10

20

30

40

50

胞株、および構成的に活性な突然変異cKIT受容体チロシンキナーゼ(Δ560～576欠失およびV654A点突然変異)を発現するイマニチブ耐性GIST430/654細胞株を、化合物の細胞への効能を査定するのに採用した。突然変異体cKITの細胞への活性を、Luminexをベースとしたビーズアッセイを使用しチロシン307でのcKIT自己リン酸化度によって決定した。GIST430細胞を100 μl培地(85%IMDM/15%FCS)中96ウェルプレートの1ウェルあたり22,000細胞で播種し、GIST430/654細胞を100 μl培地(100nMイマニチブで補充された85%IMDM/15%FCS)中96ウェルプレートの1ウェルあたり25,000細胞で播種した。翌日に化合物を45分間、段階希釈で加えた。次いで細胞を、90 μlリリース(lysis)緩衝剤(20mM Hepes(pH7.5)、200mM NaCl、1.5mM MgCl₂×6H₂O、0.4mM EDTA、1%Triton-X-100、1%ホスファターゼ-インヒビター(Phosphatase-Inhibitor)II、20mM β-Glycerolphosphat、0.1%プロテアーゼ-インヒビターカクテル(Protease-Inhibitor Cocktail)III、0.01%Benzonase)でライスし(lysed)、ライセート(lysates)を96ウェルフィルタープレート(0.65 μm)に通す遠心分離によって澄ませた。試料を、緩やかな攪拌の下、抗全長(total)cKIT抗体とカップリングさせたLuminex-ビーズとともに4℃にて終夜インキュベートした。ホスホ-Y307-cKITの検出のため、ホスホ特異抗体および種特異的PE標識二次抗体を加えた。ホスホ-Y307-cKITの量を、60秒以内に1ウェルあたり100事象を測定するLuminex 200器械において測定した。

【0143】

化合物で処置された試料からの総数(Counts)を、溶媒(0.3%DMSO)で処置された試料からの対照のパーセントとして算出した。用量応答曲線を適合し、IC₅₀値を、Genedata Screenerソフトウェアを使用して決定した。

【0144】

Caco-2細胞における流出比率(ER)の決定

試験化合物の流出比率を、見掛けの透過率(P_{app})の算出を使用し、Caco-2ヒト上皮結腸直腸腺癌細胞株(TC7クローン)において決定した。細胞単層を実験前の14日間、in vitroで分化させた。続いて試験化合物(HBSS(pH7.4)中1 μM最終濃度にて)をドナー側に適用しつつ、HBSS緩衝剤(pH7.4)をレシーバーウェルへ加えた。インキュベーションでの最終DMSO濃度は1%を超えなかった。次いでプレートを5%CO₂インキュベーター(37℃、100%湿度)中でインキュベートした。2時間のインキュベーション期の終了時、50 μL試料をドナーウェルとレシーバーウェルとの両方から除去し、LC-MS/MS分析のため等体積のアセトニトリルで1:1希釈した。LC-MS/MS分析は、等体積のアセトニトリル(試験試料と一致する)で1:1希釈された1 μM標準溶液からの1点較正方法を使用した。

【0145】

データを使用し化合物の見掛けの透過率を、頂端(apical)～側底(P_{app,AB})方向と側底～頂端(P_{app,BA})方向との両方において1 μM濃度にて二通りに算出した。P_{app}値を、ドナー区画およびレシーバー区画中の濃度から以下の式を使用し算出した:

【数1】

$$P_{app} = \frac{\Delta C_{rec}}{\Delta t} \cdot \frac{V_{rec}}{A \cdot C_0} \cdot 10^6$$

流出比率を以下の式に従って算出した:

【数2】

10

20

30

40

50

$$ER = \frac{P_{app,BA}}{P_{app,AB}}$$

P_{app} =細胞単層を通る見掛けの透過率(10^{-6} cm/s)

$\Delta c_{rec}/\Delta t$ =レシーバーウェル中の経時的濃度変化(nM/s)

V_{don} 、 V_{rec} =ドナーウェル/レシーバーウェルの体積=0.25mL(頂端)または0.75mL(側底)

c_{don} 、 c_{acc} =実験終了時のドナーウェル/レシーバーウェルの濃度(nM)

$c_{t0,don}$ =実験開始時のドナーウェルの濃度(nM)

A =ウェル膜の表面積=0.33cm²

【0146】

可溶化度の決定

96ウェル濾過プレート中、2μLの10mM溶液のDMSO中試験化合物を、98μLの20mM Sorensenリン酸緩衝液(pH7.4)へ加える。混合物を、250rpmにてかき混ぜながら室温にて120minインキュベートし、これに続き2500rpmにて3min遠心分離する。2の倍数で希釈した後、試験化合物の濃度を、対応する標準化合物と比較して好適な波長にて検出するHPLC/UPLCを使用し決定する。

【0147】

例

下の例に描かれ記載されるとおり、ある例示態様において、化合物を以下の一般手順に従って調製する。一般的方法が本発明のある化合物の合成を描くが、以下の一般的方法および当業者に知られている他の方法も、本明細書に記載のとおりすべての化合物ならびにこれら化合物各々のサブクラスおよび種へ適用され得ることが解されるであろう。

【0148】

以下のデータは、上に記載のアッセイによって決定され下の表2および3に記されるが、cKit(V654A)のGIST430/654夫々の阻害の観点から本発明の態様の効能を解説する。表から明らかとなっており、化合物は優れたIC₅₀値を有し、その多くが低ナノモル濃度範囲にある。加えて、化合物は選択的であり、とりわけ近縁種キナーゼFLT3(「fms様チロシンキナーゼ3」と比較してそうである。より広範なキナーゼ一団(JAKを包含する)に対して試験された態様は、それらのキナーゼよりも極めて良好な選択性を見せる(show)ことが見出されている。

【0149】

優れた阻害効能に加えて、本発明のある好ましい態様は、可溶化度および流出によって実験的に決定されたとおりの有望な薬物動態特性(バイオアベイラビリティを包含する)と、hERGカリウムチャネルの望ましくない閉塞(blockage)に関する許容値～優良値との均衡を有することが見出されている。実験的流出測定の結果を下の表4に与える。

【0150】

例示の態様A8、A12、A15、A60、A73、A75、A83、A84、A99、A100、A102、A120、A149、A153、A154、A156、A168、A170、A212、A242、およびA252を、少なくとも25μMという好ましい溶解度を有するものとして決定した。

【0151】

薬理学データ

表2 式Iで表される化合物のc-KIT(V654A)およびGIST430/654の阻害(IC₅₀)

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

化合物 番号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]	化合物 番号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]
「H1」	1,2E-08	2,4E-07	「A135」	2,0E-09	2,1E-07
「A1」	8,6E-09	5,5E-08	「A136」	1,0E-08	1,5E-07
「A2」	4,6E-09	1,6E-07	「A137」	5,6E-09	4,5E-08
「A3」	5,5E-09	2,6E-06	「A138」	6,9E-09	6,4E-08
「A4」	7,3E-09	4,8E-08	「A139」	9,6E-09	1,6E-07
「A5」	8,2E-09	1,7E-07	「A140」	1,1E-08	2,6E-08
「A6」	6,4E-09	3,5E-07	「A141」	1,5E-08	8,5E-08
「A7」	4,7E-09	3,0E-07	「A142」	7,3E-09	6,5E-08
「A8」	2,3E-08	5,0E-07	「A143」	2,1E-08	3,8E-07
「A9」	2,2E-09	1,9E-07	「A144」	5,1E-09	6,1E-08
「A10」	1,3E-08	1,0E-06	「A145」	4,1E-08	2,5E-07
「A11」	1,5E-08	1,7E-07	「A146」	7,0E-09	3,4E-07
「A12」	8,7E-08	1,1E-06	「A147」	5,4E-09	4,3E-07
「A13」	1,0E-07	2,3E-06	「A148」	4,9E-09	2,2E-07
「A14」	5,5E-09	2,0E-07	「A149」	6,2E-09	2,7E-07
「A15」	3,2E-07		「A150」	8,9E-09	1,4E-07
「A16」	6,3E-09	1,3E-07	「A151」	1,5E-08	3,0E-07

【 0 1 5 2 】

【表 2 - 2】

化合物 番号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]	化合物 番号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]
「A17」	9,7E-09	1,1E-07	「A152」	3,8E-09	3,7E-07
「A18」	1,3E-08	2,0E-07	「A153」	6,4E-09	1,2E-07
「A19」	9,4E-09	7,1E-08	「A154」	1,8E-07	
「A20」	5,5E-08	6,5E-07	「A155」	9,2E-08	3,0E-05
「A21」	4,8E-09	5,8E-08	「A156」	1,8E-07	
「A22」	1,1E-07		「A157」	3,3E-08	1,5E-06
「A23」	6,2E-09	6,6E-08	「A158」	1,3E-08	1,4E-07
「A24」	1,6E-07		「A159」	8,8E-08	
「A25」	2,6E-08	2,1E-07	「A160」	3,8E-08	1,0E-06
「A26」	8,6E-09	1,3E-07	「A161」	2,2E-08	1,8E-07
「A27」	6,3E-08		「A162」	7,4E-09	1,8E-07
「A28」	3,5E-08	1,4E-06	「A163」	8,5E-08	1,9E-06
「A29」	1,5E-08	1,2E-07	「A164」	9,0E-09	2,6E-07
「A30」	2,7E-08	1,8E-07	「A165」	2,0E-09	5,7E-08
「A31」	4,9E-08	8,1E-07	「A166」	4,0E-09	1,2E-07
「A32」	4,4E-09	7,8E-08	「A167」	7,5E-09	5,0E-07
「A33」	1,6E-08	1,2E-07	「A168」	2,7E-08	6,3E-07
「A34」	5,2E-08	7,4E-07	「A169」	3,2E-08	3,0E-07
「A35」	7,1E-08	8,9E-07	「A170」	3,3E-08	3,3E-07
「A36」	4,2E-09	1,4E-07	「A171」	5,8E-08	
「A37」	1,5E-08	2,2E-07	「A172」	6,3E-09	7,5E-08
「A38」	5,5E-08	7,1E-07	「A173」	3,7E-09	5,7E-08
「A39」	2,7E-08	6,4E-07	「A174」	2,6E-07	
「A40」	3,6E-08	1,1E-06	「A175」	9,8E-09	4,8E-07

【 0 1 5 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

化合物 番号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]	化合物 番号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]
「A41」	4,6E-08	1,6E-06	「A176」	3,2E-09	8,4E-08
「A42」	1,3E-09	5,9E-08	「A177」	1,7E-08	3,4E-08
「A43」	2,6E-07		「A178」	1,9E-08	4,7E-08
「A44」	2,7E-08	5,1E-07	「A179」	3,1E-09	2,4E-08
「A45」	1,3E-07		「A180」	7,8E-09	7,7E-08
「A46」	6,4E-09	9,5E-08	「A181」	1,5E-08	1,1E-07
「A47」	1,0E-08	1,9E-07	「A182」	1,1E-08	9,2E-08
「A48」	2,5E-08	4,7E-07	「A183」	7,7E-09	2,7E-08
「A49」	7,3E-09	8,9E-08	「A184」	2,0E-08	7,6E-08
「A50」	2,5E-08	4,9E-07	「A185」	6,7E-09	5,9E-08
「A51」	1,6E-09	5,3E-08	「A186」	7,0E-09	8,0E-08
「A52」	5,7E-09	1,5E-07	「A187」	7,5E-09	3,8E-07
「A53」	6,3E-09	3,4E-07	「A188」	9,5E-09	1,9E-07
「A54」	1,2E-07		「A189」	9,8E-09	1,6E-07
「A55」	2,2E-08	6,5E-07	「A190」	3,8E-09	1,7E-07
「A56」	7,3E-09	5,0E-08	「A191」	2,2E-09	3,9E-08
「A57」	1,1E-08	2,7E-07	「A192」	2,8E-08	6,7E-08
「A58」	1,9E-08	1,5E-07	「A193」	1,9E-08	2,6E-08
「A59」	1,1E-08	8,2E-08	「A194」	6,1E-09	9,2E-08
「A60」	8,0E-09	7,0E-08	「A195」	9,7E-09	7,2E-08
「A61」	6,5E-09	3,4E-08	「A196」	1,4E-08	1,4E-07
「A62」	4,1E-09	3,2E-08	「A197」	1,2E-08	1,5E-07
「A63」	1,2E-08	8,4E-08	「A198」	1,0E-08	1,2E-07
「A64」	6,7E-09	8,4E-08	「A199」	9,7E-09	1,0E-07
「A65」	1,1E-08	4,6E-08	「A200」	2,7E-08	1,9E-07

【 0 1 5 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

化合物 番号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]	化合物 番号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]
「A66」	7,8E-09	1,9E-07	「A201」	1,3E-08	9,9E-08
「A67」	4,8E-09	6,5E-08	「A202」	1,7E-08	2,0E-07
「A68」	5,7E-09	6,3E-08	「A203」	9,8E-09	4,2E-07
「A69」	1,3E-08	2,4E-07	「A204」	1,2E-08	1,7E-07
「A70」	2,1E-08	2,3E-07	「A205」	1,0E-08	1,1E-07
「A71」	4,6E-09	4,5E-08	「A206」	7,1E-09	1,0E-07
「A72」	7,2E-08	5,4E-07	「A207」	8,7E-09	
「A73」	4,0E-09	9,8E-08	「A208」	3,8E-08	2,3E-07
「A74」	4,8E-09	4,9E-08	「A209」	9,5E-09	7,8E-08
「A75」	8,5E-09	5,9E-08	「A210」	6,5E-09	1,0E-07
「A76」	7,8E-09	5,2E-08	「A211」	1,0E-08	8,5E-08
「A77」	1,4E-08	4,0E-08	「A212」	7,3E-09	2,1E-07
「A78」	9,1E-09	7,9E-08	「A213」	1,6E-08	1,8E-07
「A79」	1,5E-09	2,8E-08	「A214」	2,1E-08	1,8E-07
「A80」	3,4E-09	3,8E-08	「A215」	1,0E-08	1,2E-07
「A81」	2,7E-08	9,7E-07	「A216」	8,2E-09	1,3E-07
「A82」	9,2E-09	2,7E-07	「A217」	7,8E-09	7,6E-08
「A83」	2,5E-08	3,1E-07	「A218」	1,1E-08	2,0E-07
「A84」	2,8E-09	4,5E-08	「A219」	1,1E-08	1,0E-07
「A85」	6,5E-09	6,5E-08	「A220」	1,1E-08	1,4E-07
「A86」	5,0E-09	1,1E-07	「A221」	1,4E-08	4,0E-07
「A87」	1,1E-08	5,0E-07	「A222」	1,7E-08	9,3E-08
「A88」	1,2E-08	8,9E-08	「A223」	1,1E-08	1,9E-07
「A89」	8,6E-09	8,2E-08	「A224」	6,5E-09	9,9E-08
「A90」	1,0E-08	2,6E-07	「A225」	1,5E-08	5,7E-08
「A91」	8,6E-09	7,6E-08	「A226」	4,2E-09	5,1E-08

【 0 1 5 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

化合物 番号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]	化合物 番号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]
「A92」	8,2E-09	8,7E-08	「A227」	3,3E-09	4,8E-08
「A93」	1,3E-08	1,1E-07	「A228」	1,1E-08	4,4E-08
「A94」	6,8E-09	6,4E-08	「A229」	8,7E-08	6,6E-07
「A95」	9,8E-09	2,1E-07	「A230」	2,4E-08	6,3E-08
「A96」	2,9E-09	3,1E-08	「A231」	1,5E-08	2,5E-07
「A97」	6,6E-09	2,3E-07	「A232」	2,3E-08	1,7E-07
「A98」	8,3E-09	9,8E-08	「A233」	8,7E-09	1,3E-07
「A99」	8,2E-09	6,2E-08	「A234」	8,5E-09	7,0E-08
「A100」	9,2E-09	3,8E-08	「A235」	4,3E-09	8,7E-08
「A101」	2,2E-08	1,5E-07	「A236」	1,5E-09	7,4E-08
A102	9,8E-09	4,6E-08	「A237」	4,3E-09	3,5E-08
「A103」	9,5E-09	1,2E-07	「A238」	6,4E-09	6,2E-08
「A104」	7,0E-09	1,7E-07	「A239」	3,2E-09	9,4E-08
「A105」	9,5E-09	1,2E-07	「A240」	7,3E-09	
「A106」	9,5E-09	3,7E-07	「A241」	6,5E-09	
「A107」	1,3E-08	1,2E-07	「A242」	1,1E-09	1,0E-05
「A108」	3,3E-09	4,0E-08	「A243」	6,7E-09	4,0E-08
「A109」	7,5E-09	7,9E-08	「A244」	2,1E-08	
「A110」	1,1E-07		「A245」	1,3E-08	8,4E-08
「A111」	7,9E-09	6,3E-08	「A246」	8,0E-09	3,8E-08
「A112」	4,0E-08	2,6E-07	「A247」	7,8E-09	6,2E-08
「A113」	1,4E-08	6,2E-07	「A248」	2,1E-08	1,6E-07
「A114」	9,4E-09	8,6E-08	「A249」	8,7E-08	4,4E-07
「A115」	3,7E-09	4,9E-08	「A250」	1,1E-07	4,1E-07
「A116」	1,6E-09	4,8E-08	「A251」	2,0E-09	4,4E-08
「A117」	6,0E-09	3,0E-08	「A252」	2,2E-09	4,7E-08

【 0 1 5 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

化合物 番号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]	化合物 番号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]
「A118」	4,7E-09	4,0E-08	「A253」	6,5E-09	
「A119」	3,4E-09	6,2E-08	「A254」	2,4E-08	
「A120」	2,9E-09	5,2E-08	「A255」	1,5E-08	1,0E-07
「A121」	3,6E-09	3,4E-08	「A256」	1,2E-08	
「A122」	2,6E-08	2,6E-07	「A257」	1,6E-08	1,3E-07
「A123」	5,8E-09	5,6E-08	「A258」	5,1E-09	5,6E-08
「A124」	7,4E-09	5,3E-08	「A259」	3,8E-09	3,3E-08
「A125」	2,3E-08	2,1E-07	「A260」	6,0E-09	4,3E-08
「A126」	1,6E-08	1,4E-07	「A261」	2,1E-09	5,4E-08
「A127」	6,7E-09	1,0E-07	「A262」	5,0E-09	7,3E-08
「A128」	9,9E-09	1,3E-07	「A263」	2,3E-09	6,6E-08
「A129」	6,1E-09	6,2E-08	「A264」	1,6E-09	3,6E-08
「A130」	3,5E-09	4,0E-08	「A265」	6,8E-09	7,8E-08
「A131」	7,5E-09	6,9E-08	「A266」	7,9E-09	1,3E-07
「A132」	5,0E-09	4,3E-08	「A267」	4,4E-09	6,3E-08
「A133」	2,6E-09	3,0E-08	「A268」	1,1E-08	1,4E-07
「A134」	4,6E-09	5,2E-08			

【 0 1 5 7 】

表3 式Iで表される化合物のGIST430の阻害(IC₅₀)

10

20

30

40

50

【表 3】

化合物 番号	GIST 430 IC ₅₀ [M]	化合物 番号	GIST 430 IC ₅₀ [M]	化合物 番号	GIST 430 IC ₅₀ [M]	化合物 番号	GIST 430 IC ₅₀ [M]
「A1」	3.2E-09	「A60」	4.9E-09	「A146」	4.8E-08	「A217」	4.4E-09
「A2」	7.7E-09	「A62」	3.7E-09	「A147」	7.3E-09	「A258」	2.7E-09
「A4」	4.8E-09	「A75」	2.9E-09	「A148」	7.3E-09	「A259」	1.8E-09
「A5」	5.3E-09	「A76」	2.1E-09	「A150」	1.2E-08	「A260」	1.9E-09
「A6」	2.0E-08	「A78」	3.6E-09	「A151」	9.9E-09	「A261」	1.4E-09
「A7」	6.1E-09	「A79」	4.1E-09	「A153」	6.4E-09	「A262」	4.4E-09
「A9」	2.4E-09	「A84」	2.4E-09	「A155」	5.1E-08	「A263」	4.3E-09
「A11」	7.0E-09	「A85」	3.3E-09	「A172」	2.7E-09	「A264」	1.1E-09
「A16」	4.2E-09	「A97」	8.8E-09	「A173」	2.2E-08	「A265」	3.3E-09
「A18」	7.2E-09	A102	3.0E-09	「A177」	1.5E-08	「A266」	5.1E-09
「A42」	1.8E-09	「A108」	1.5E-09	「A178」	3.8E-09	「A267」	1.7E-09
「A56」	3.9E-09	「A120」	2.3E-09	「A185」	1.3E-09	「A268」	1.0E-08

説明:1,4E-06は 1.4×10^{-6} を意味する。よって「E」は「10の何乗倍」を表す。

【 0 1 5 8 】

表 4

【表 4 - 1】

番号	流出 比率	番号	流出 比率	番号	流出 比率	番号	流出 比率
「A1」	A	「A85」	A	「A184」	A	「A225」	B
「A2」	A	「A91」	A	「A185」	A	「A226」	A
「A4」	A	「A99」	B	「A186」	A	「A230」	A
「A8」	A	「A100」	A	「A189」	A	「A231」	B
「A16」	A	A102	B	「A192」	A	「A233」	C
「A17」	A	「A104」	B	「A194」	C	「A234」	A
「A18」	A	「A108」	A	「A195」	A	「A236」	A
「A19」	A	「A114」	B	「A196」	A	「A242」	A

【 0 1 5 9 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

番号	流出 比率	番号	流出 比率	番号	流出 比率	番号	流出 比率
「A21」	A	「A120」	A	「A197」	A	「A243」	A
「A26」	A	「A131」	A	「A198」	B	「A245」	C
「A32」	A	「A133」	A	「A199」	C	「A246」	A
「A36」	A	「A140」	A	「A200」	A	「A247」	A
「A42」	A	「A141」	C	「A201」	A	「A248」	C
「A46」	A	「A144」	C	「A202」	A	「A249」	C
「A51」	A	「A146」	A	「A203」	C	「A250」	C
「A56」	A	「A147」	A	「A204」	B	「A251」	A
「A60」	A	「A148」	A	「A205」	A	「A252」	A
「A61」	A	「A150」	A	「A206」	A	「A255」	A
「A62」	A	「A151」	A	「A208」	A	「A257」	A
「A63」	A	「A153」	A	「A211」	A	"A258"	A
「A64」	A	「A158」	A	「A212」	C	"A259"	A
「A65」	A	「A165」	C	「A213」	A	"A260"	B
「A67」	C	「A166」	C	「A214」	A	"A261"	A
「A71」	A	「A167」	C	「A215」	C	"A262"	A
「A73」	A	「A168」	A	「A216」	A	"A263"	A
「A74」	A	「A172」	A	「A217」	B	"A264"	B
「A75」	A	「A173」	A	「A218」	A	"A265"	A
「A76」	A	「A175」	C	「A219」	B	"A266"	A
「A77」	A	「A176」	C	「A220」	A	"A267"	A
「A78」	A	「A177」	A	「A221」	C	"A268"	A
「A79」	A	「A178」	A	「A222」	A		
「A80」	C	「A179」	C	「A223」	C		
「A84」	A	「A183」	A	「A224」	B		

A: ≤ 15 ; B: $> 15 \sim 50$; C: > 50

【 0 1 6 0 】

中間体の合成

アリールメチルアミン

1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-メタンアミン(D1)の合成

10

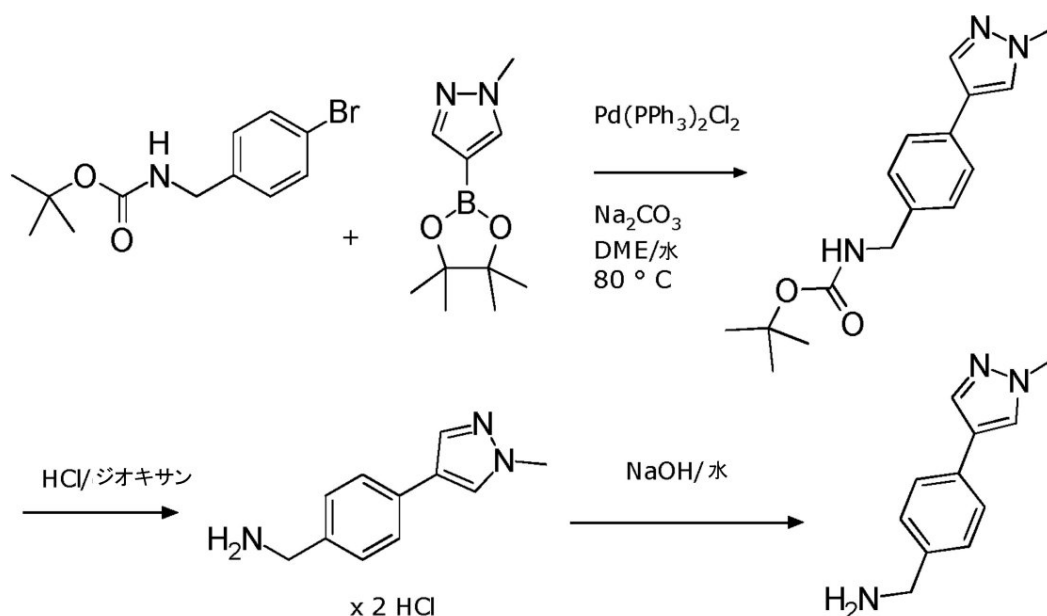
20

30

40

50

【化 1 1】



1,2-ジメトキシエタン(275ml)中のN-Boc-4-ブromoベンジルアミン(29.4g、103mmol)の溶液へ、1-メチル-1H-ピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル(25.5g、122.6mmol)、水(105ml)、および炭酸ナトリウム(16.3g、154mmol)を加え、結果として生じる懸濁液をアルゴンでフラッシュする。アルゴン下ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)塩化物(2.9g、4.13mmol)を加える。混合物を 80°C まで加熱し、この温度にて2日間攪拌する。反応混合物が室温に達したら、水および酢酸エチルで処置する。有機相を分離し、水相を酢酸エチルで2回抽出する。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させて蒸発させる。残渣を、シクロヘキサン/酢酸エチルを溶離液として用いシリカゲルカラム上でクロマトグラフをする(chromatographed)ことで、tert-ブチルN-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]カルバマートが淡黄色結晶固体として供与される;UPLC/MS 0.709min、 $[\text{M}+\text{H}]^+288$ 。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.07(s,1H),7.81(s,1H),7.49(d,J=8.0Hz,2H),7.33(t,J=6.3Hz,1H),7.20(d,J=8.1Hz,2H),4.09(d,J=6.2Hz,2H),3.85(s,3H),1.39(s,9H)。

【0161】

1,4-ジオキサン(170ml)中のtert-ブチルN-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]カルバマート(24.7g、85.6mmol)の溶液へ、ジオキサン中の塩化水素の4N溶液を加え、混合物を室温にて18時間攪拌する。結果として生じる沈殿物を濾別し、tert-ブチル-メチルエーテルで洗浄して真空下で乾燥させることで、1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-メタンアミン二塩酸塩が淡黄色粉末として供与される;UPLC/MS 0.286min、 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+171$ 。

【0162】

水(500ml)中の1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-メタンアミン二塩酸塩(22.4g、86.0mmol)の溶液へ、水性2N水酸化ナトリウム(129ml)を攪拌しながら滴加する。結果として生じる沈殿物を濾別して水で洗浄し、真空下 50°C にて3日間乾燥させることで、1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタンアミンが薄茶色粉末として供与される;UPLC/MS 0.286min、 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+171$ 。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.08(d,J=0.8Hz,1H),7.82(d,J=0.8Hz,1H),7.48(d,J=8.2Hz,2H),7.29(d,J=8.2Hz,2H),3.85(s,3H),3.68(s,2H),1.76(s,2H)。

【0163】

10

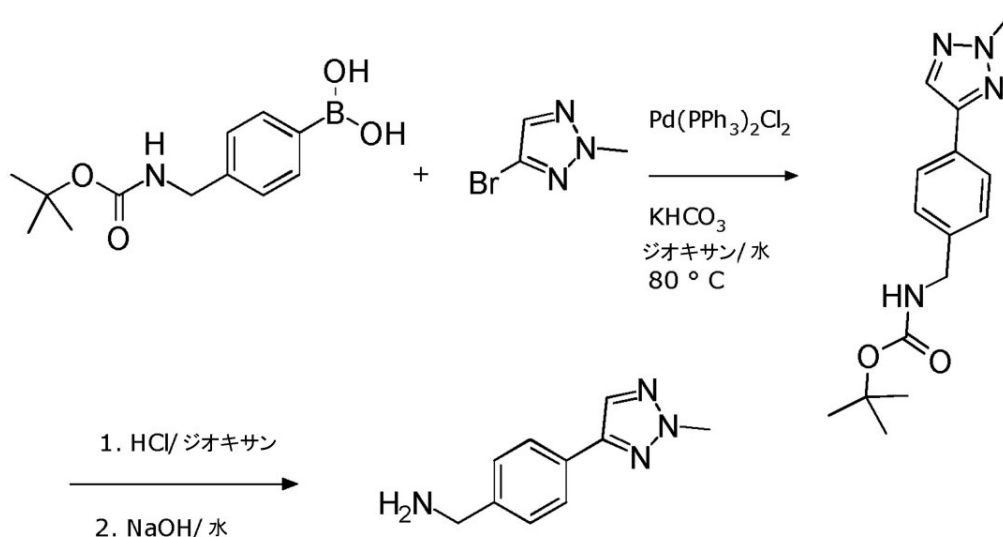
20

30

40

50

1-[4-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メタンアミン(D2)の合成
【化12】



1,4-ジオキサン(40ml)中の4-ブromo-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール(3.23g、19.9 mmol)の溶液へ、4-N-(Boc)アミノメチルフェニルボロン酸(5.24g、20.9mmol)、水(4.0ml)、および炭酸水素カリウム(4.0g、40.0mmol)を加え、結果として生じる懸濁液をアルゴンでフラッシュする。アルゴン下ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)塩化物(710mg、1.01mmol)を加える。混合物を80℃まで加熱し、この温度にて18時間攪拌する。反応混合物が室温に達したら、水およびジクロロメタンで処置する。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで2回抽出する。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させて蒸発させる。残渣を、シクロヘキサン/酢酸エチルを溶離液として用いシリカゲルカラム上でクロマトグラフをすることで、tert-ブチルN-[[4-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メチル]カルバマートが白色結晶固体として供与される;UPLC/MS 0.739min、[M-BocNH₂]⁺172。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.17(s,1H),7.77(d,J=8.1Hz,2H),7.38(t,J=6.2Hz,1H),7.31(d,J=8.0Hz,2H),4.18(s,3H),4.15(d,J=6.2Hz,2H),1.40(s,9H)。

【0164】

tert-ブチルN-[[4-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メチル]カルバマート(3.2g、11.1mmol)を、ジオキサン(75ml)中の塩化水素の4N溶液に溶解し、混合物を室温にて18時間攪拌する。結果として生じる沈殿物を濾別し、ジクロロメタンで洗浄する。残渣を、14という塩基性のpH値に達するまで水性1N水酸化ナトリウムで処置する。固体を濾別し、水で洗浄する。残渣をアセトニトリルに取り込ませて濾過する。濾過物を蒸発させて真空中で乾燥させることで、1-[4-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メタンアミンが白色結晶固体として供与される;UPLC/MS 0.302min、[M-NH₂]⁺172。

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.16(s,1H),7.75(d,J=8.2Hz,2H),7.51-7.02(m,2H),4.18(s,3H),3.72(s,2H)、NH₂ピークは可視化しない。

【0165】

4-(5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-イル)-ベンジルアミン(D3)

10

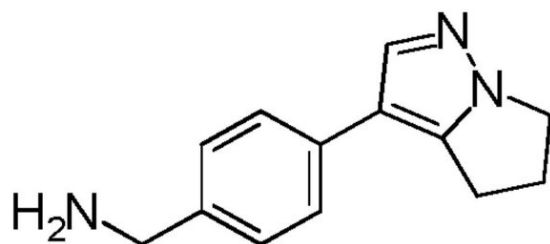
20

30

40

50

【化 1 3】



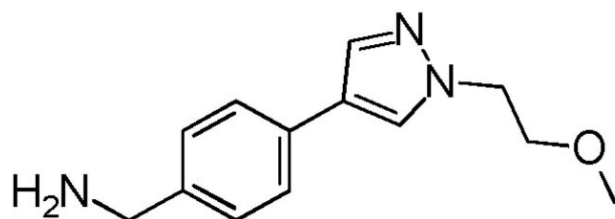
10

この化合物をD1と同様に調製する;灰白色固体;HPLC/MS(A) 0.93min、 $[M+H]^+$ 214。

【0166】

1-{4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル}メタンアミン(D4)

【化 1 4】



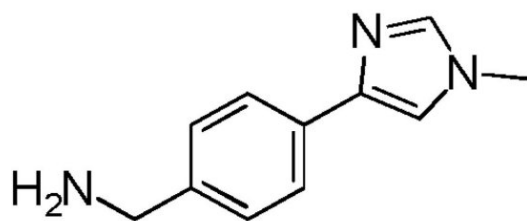
20

この化合物をD2と同様に調製する;黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 215。

【0167】

1-[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]メタンアミン(D5)

【化 1 5】



30

この化合物をD2と同様に調製する;黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 188。

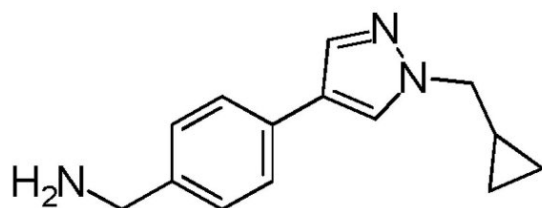
【0168】

1-{4-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル}メタンアミン(D6)

40

50

【化 1 6】



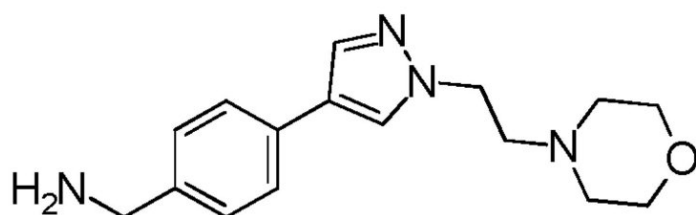
10

この化合物をD2と同様に調製する;黄色固体;HPLC/MS[M+H]⁺228。

【0169】

1-(4-{1-[2-(benzylamino)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}phenyl)ethan-1-ol (D7)

【化 1 7】



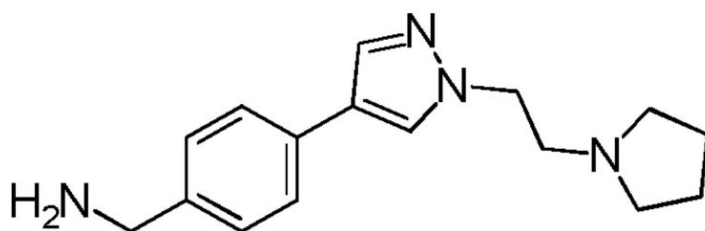
20

この化合物をD2と同様に調製する;黄色固体;HPLC/MS[M+H]⁺287。

【0170】

1-(4-{1-[2-(benzylamino)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}phenyl)ethan-1-ol (D8)

【化 1 8】



40

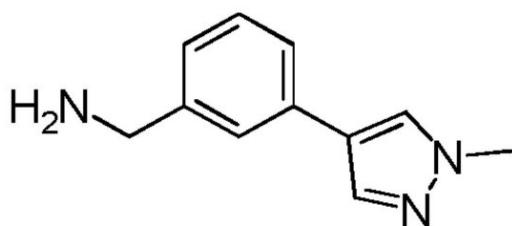
この化合物をD2と同様に調製する;黄色固体;HPLC/MS[M+H]⁺271。

【0171】

1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]methanamine (D9)

50

【化 1 9】



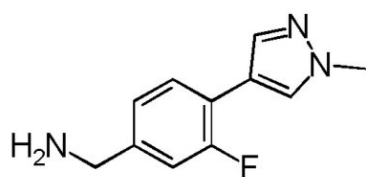
10

この化合物をD2と同様に調製する;黄色固体;HPLC/MS[M+H]⁺188。

【 0 1 7 2】

1-[3-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタンアミン(D10)

【化 2 0】



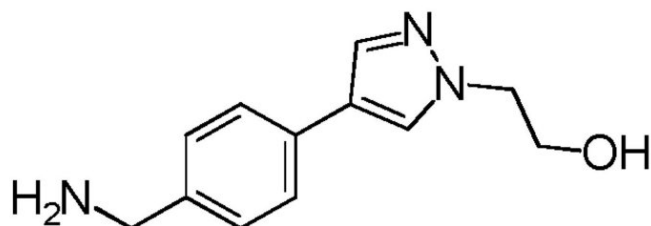
20

この化合物をD1と同様に調製する;灰白色固体;UPLC/MS 0.315min、[M-NH₂]⁺189。

【 0 1 7 3】

2-{4-[4-(アミノメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}エタン-1-オール(D11)

【化 2 1】



30

この化合物をD2と同様に調製する;黄色固体;HPLC/MS[M-NH₂]⁺201。

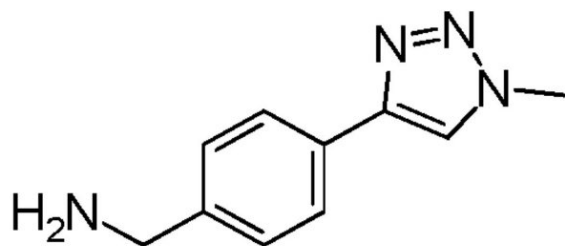
【 0 1 7 4】

1-[4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メタンアミン(D12)

40

50

【化 2 2】

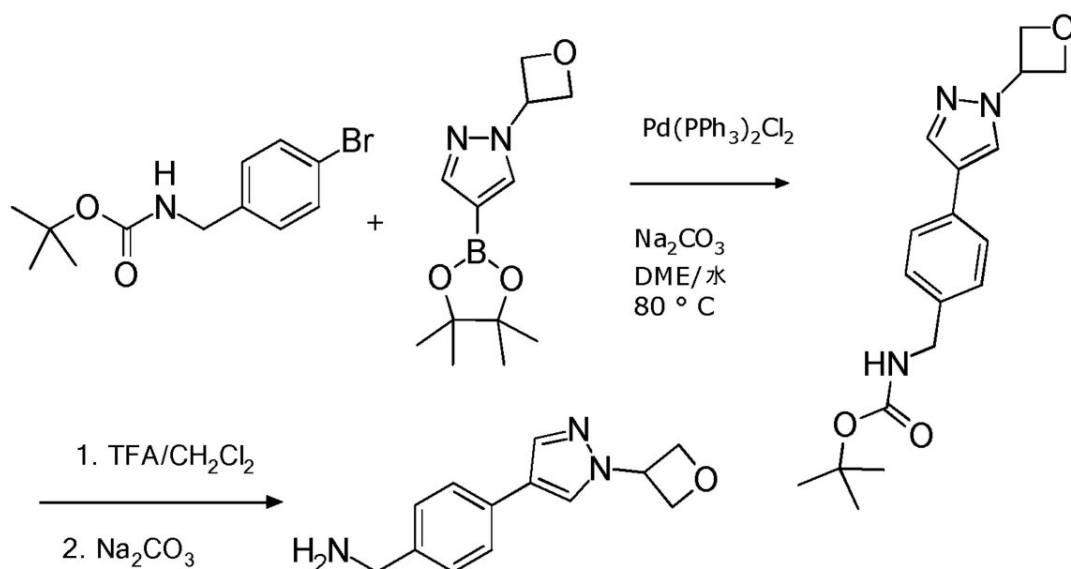


10

この化合物をD2と同様に調製する;黄色固体;HPLC/MS[M+H]⁺189。

【0175】

1-{4-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル}メタンアミン(D13)の合成
【化 2 3】



20

30

中間体D1に係る最初の反応ステップと同様に調製するtert-ブチルN-({4-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル}メチル)カルバマート(168mg、0.51mmol)のジクロロメタン(5ml)中の溶液へ、トリフルオロ酢酸(393μl、5.1mmol)を加え、混合物を室温にて3時間攪拌する。反応混合物は、飽和炭酸ナトリウム水溶液で処置する。有機相を分離し蒸発させることで、1-{4-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル}メタンアミンが淡黄色固体として供与される;UPLC/MS 0.307min、[M-NH₂]⁺213。

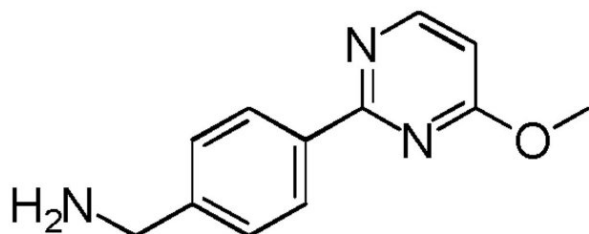
【0176】

40

1-[4-(4-メトキシピリミジン-2-イル)フェニル]メタンアミン(D14)

50

【化 2 4】



10

この化合物をD2と同様に調製する;灰白色結晶固体;HPLC/MS(A) 0.89 min、 $[M+H]^+216$ 。

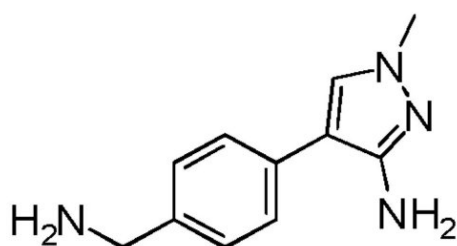
^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.63(d,J=5.2Hz,1H),8.14(d,J=8.3Hz,2H),7.68(d,J=5.2Hz,1H),7.50(d,J=8.1Hz,2H),3.99(s,3H),3.79(s,2H),1.90(bs,2H)。

【0177】

4-[4-(アミノメチル)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン(D15)

【化 2 5】

20



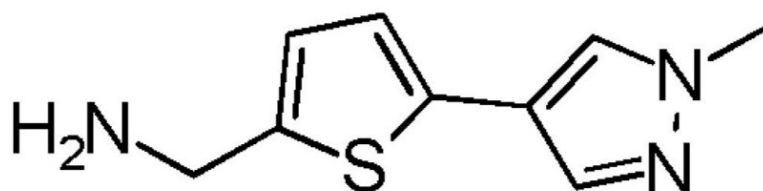
この化合物をD2と同様に調製する;黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+203$ 。

【0178】

6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-イル]メチル}ピリミジン-4-アミン(D16)

【化 2 6】

30



40

この化合物をD1と同様に調製する;灰白色固体;HPLC/MS(A) 0.84 min、 $[M-NH_2]^+177$ 。

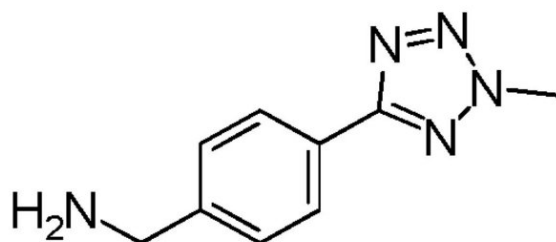
^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.92(d,J=0.7Hz,1H),7.62(d,J=0.8Hz,1H),6.94(d,J=3.5Hz,1H),6.80(dt,J=3.5,1.0Hz,1H),3.84(d,J=1.1Hz,2H),3.83(s,3H),1.89(bs,2H)。

【0179】

1-[4-(2-メチル-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)フェニル]メタンアミン(D17)

50

【化 2 7】



10

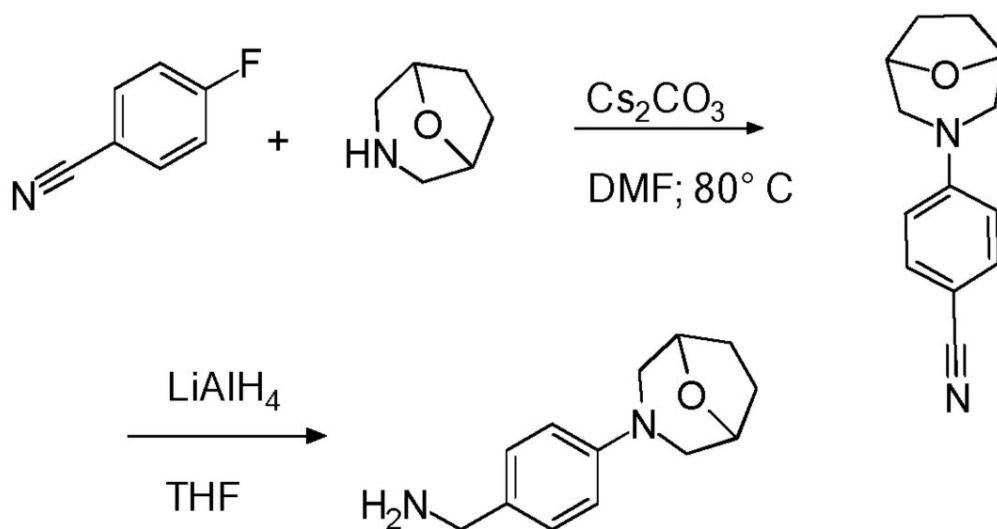
この化合物をD2と同様に調製する;黄色固体;UPLC/MS 0.294min、 $[M-NH_2-N_2]^+145$

。

【0180】

1-(4-{8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}フェニル)メタンアミン(D18)の合成

【化 2 8】



20

30

DMF(8mL)中の4-フルオロベンズニトリル(474mg、3.92mmol)および8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(443mg、3.92mmol)の攪拌溶液へ、炭酸セシウム(2.55g、7.84mmol)を加える。その結果得られる混合物を80℃にて16h攪拌する。その結果得られる混合物を濾過し、濾過ケーキをメタノールで洗浄して濾過物を減圧下で濃縮する。残渣を、PE/EtOAc(1:1)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、4-[8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ベンズニトリルが白色固体として供与される;HPLC/MS $[M+H]^+215$ 。

40

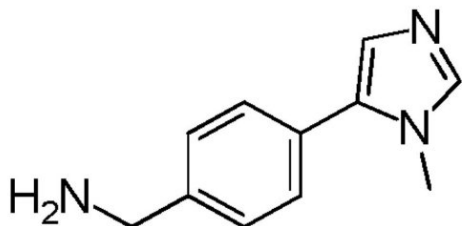
【0181】

THF(8mL)中の4-[8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ベンズニトリル(165mg、0.77mmol)の攪拌溶液へ、水素化アルミニウムリチウム(116mg、3.06mmol)を窒素雰囲気下0℃にて加える。その結果得られる混合物を窒素雰囲気下25℃にて3時間攪拌する。反応を水(10mL)の添加によって0℃にてクエンチする。水層を酢酸エチル(3×10mL)で抽出する。有機相を減圧下で蒸発させることで、1-(4-[8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]フェニル)メタンアミンが白色固体として供与される;HPLC/MS $[M-NH_2]^+202$ 。

【0182】

50

1-[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]メタンアミン(D19)
【化29】



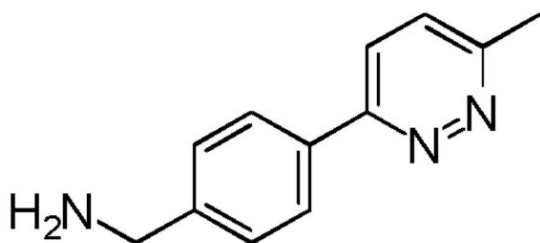
10

この化合物をD1と同様に調製する;オレンジ～赤色樹脂;UPLC/MS 0.113min、 $[M+H]^+$ 188。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 7.67(d, $J=1.3\text{Hz}$,1H),7.41(s,4H),7.00(d, $J=1.2\text{Hz}$,1H),3.75(s,2H),3.66(s,3H)、 NH_2 ピークは可視化しない。

【0183】

1-[4-(6-メチルピリダジン-3-イル)フェニル]メタンアミン(D20)
【化30】

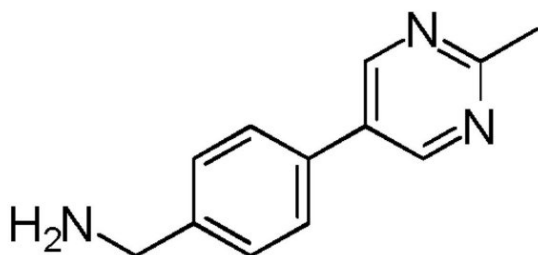


20

この化合物をD2と同様に調製する;灰白色固体;UPLC/MS 0.288min、 $[M+H]^+$ 200。

【0184】

1-[4-(6-メチルピリダジン-3-イル)フェニル]メタンアミン(D21)
【化31】



40

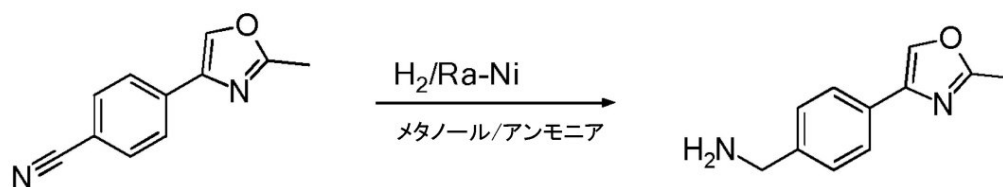
この化合物をD2と同様に調製する;灰白色粉末;UPLC/MS 0.299min、 $[M-NH_2]^+$ 183。

【0185】

1-[4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)フェニル]メタンアミン(D22)の合成

50

【化 3 2】

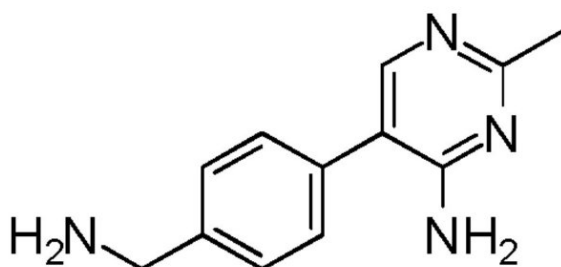


メタノール(15ml)中の4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)ベンゾニトリル(369mg、2.00mmol)の溶液へ、アンモニアのメタノール(15ml)中の20%溶液および湿った(wet)ラネー-ニッケル(300mg)を加える。混合物を5バールの圧力および60℃にて水素化する。触媒を濾別し、濾過物を蒸発させる。残渣をtert-ブチルメチルエーテルとともに粉碎することで、1-[4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)フェニル]メタンアミンが灰白色粉末として供与される;UPLC/MS 0.319min、 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+202$ 。

【0186】

5-[4-(アミノメチル)フェニル]-2-メチルピリミジン-4-アミン(D23)

【化 3 3】

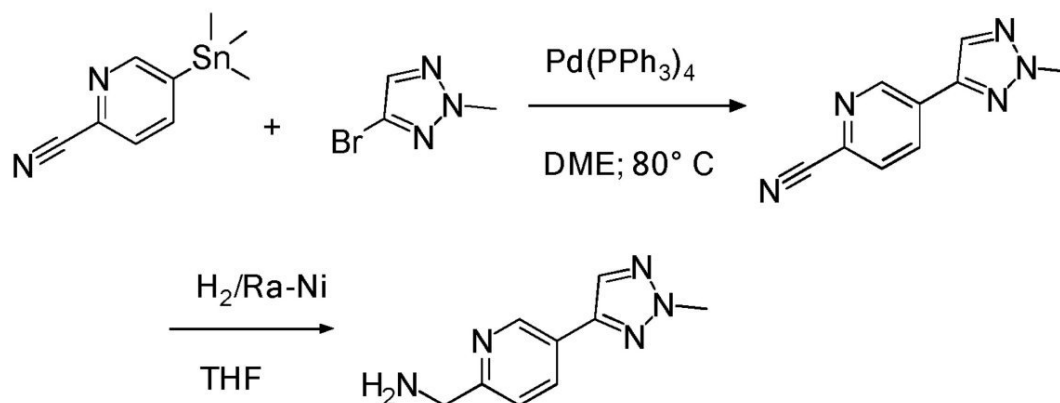


この化合物をD2と同様に調製する;灰白色固体;UPLC/MS 0.118min、 $[\text{M}+\text{H}]^+215$ 。

【0187】

1-[5-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-2-イル]メタンアミン(D24)の合成

【化 3 4】



黄色固体;HPLC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+186$ 。

【0188】

1-[6-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル]メタンアミン(D25)

10

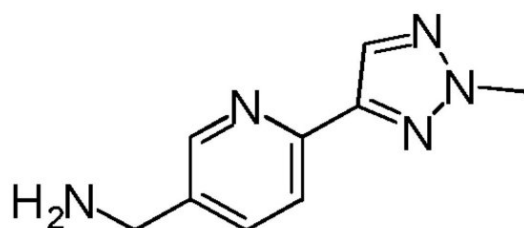
20

30

40

50

【化 3 5】



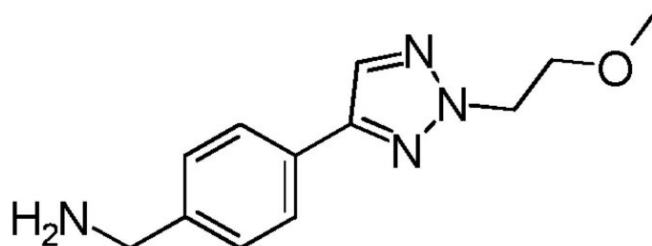
10

この化合物をD24と同様に調製する;白色固体;HPLC/MS[M+H]⁺190。

【0189】

1-{4-[2-(2-(2-(aminomethyl)pyridin-4-yl)-1,2,3-triazol-4-yl)フェニル]メタンアミン(D26)}

【化 3 6】



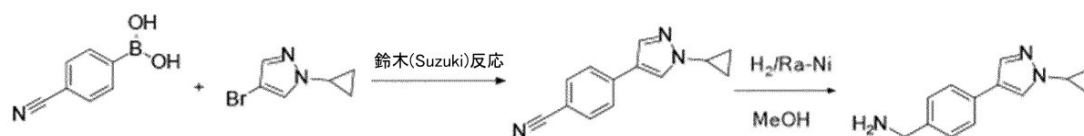
20

この化合物をD2と同様に調製する;白色固体;UPLC/MS 0.311min、[M+H]⁺233。

【0190】

1-[4-(1-(シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタンアミン(D27)の合成

【化 3 7】



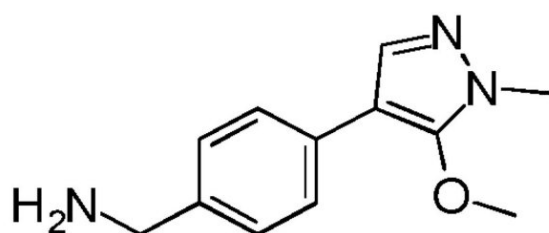
30

薄黄色油;HPLC/MS[M+H]⁺214。

【0191】

1-[4-(3-(3-(aminomethyl)pyridin-4-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-イル)フェニル]メタンアミン(D28)

【化 3 8】



40

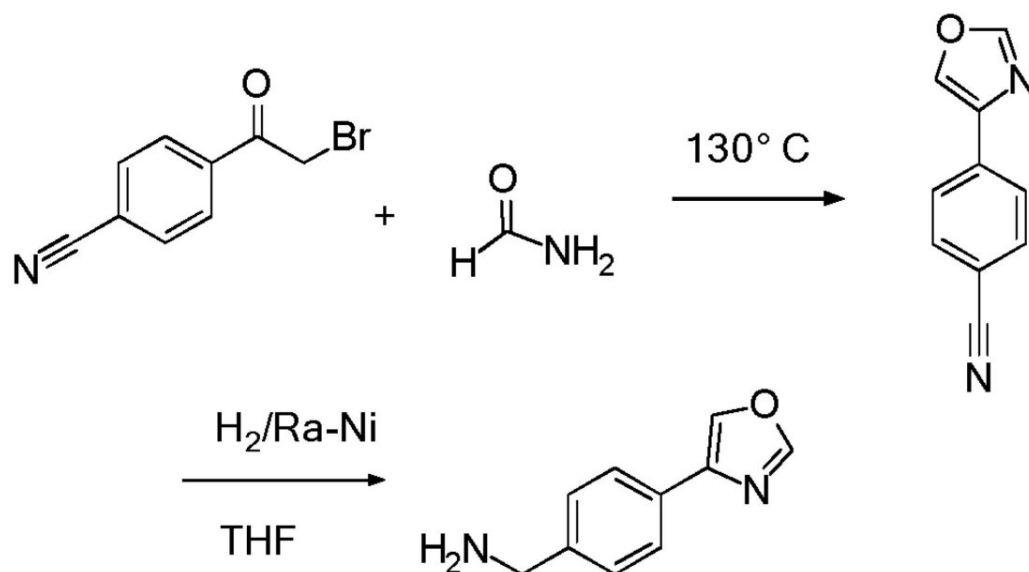
50

この化合物をD2と同様に調製する;淡黄色油;HPLC/MS(B) 0.601min、 $[M+H]^+218$ 。
 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$ δ 7.92(s, 1H), 7.51(d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.31-7.18(m, 2H), 3.88(s, 3H), 3.71(s, 3H), 3.67(s, 2H), 2.00(bs, 2H).

【0192】

1-[4-(1,3-オキサゾール-4-イル)フェニル]メタンアミン(D29)の合成

【化39】

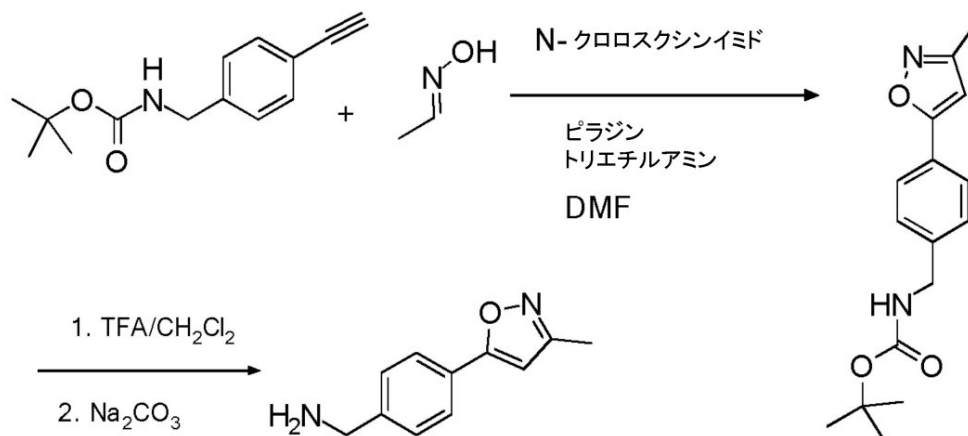


黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+171$ 。

【0193】

1-[4-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)フェニル]メタンアミン(D30)の合成

【化40】



黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+189$ 。

【0194】

1-[4-(5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル]メタンアミン(D31)の合成

10

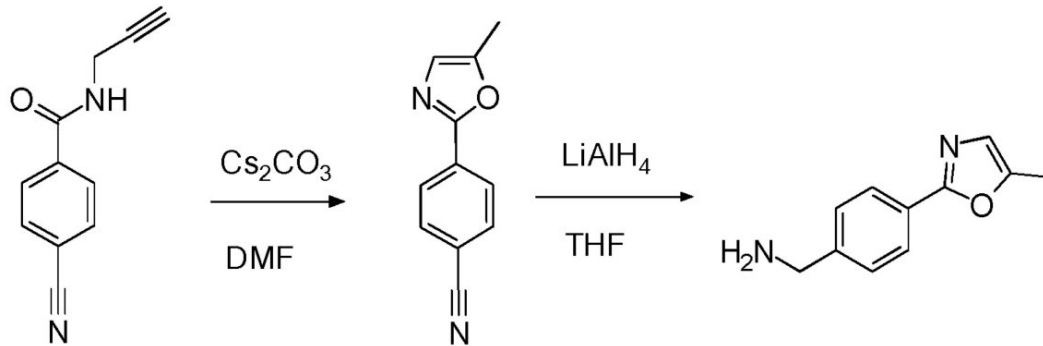
20

30

40

50

【化 4 1】



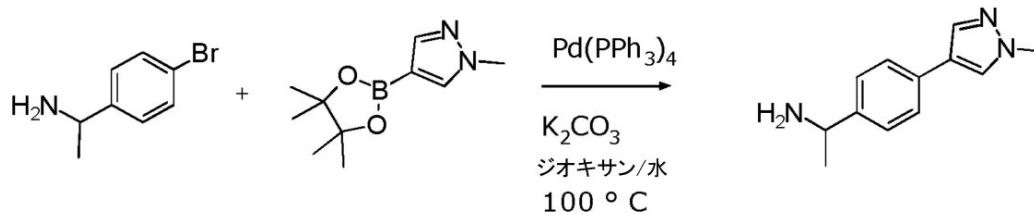
10

黄色固体;HPLC/MS[M+H]⁺189。

【0195】

1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]エタン-1-アミン(D32)の合成

【化 4 2】



20

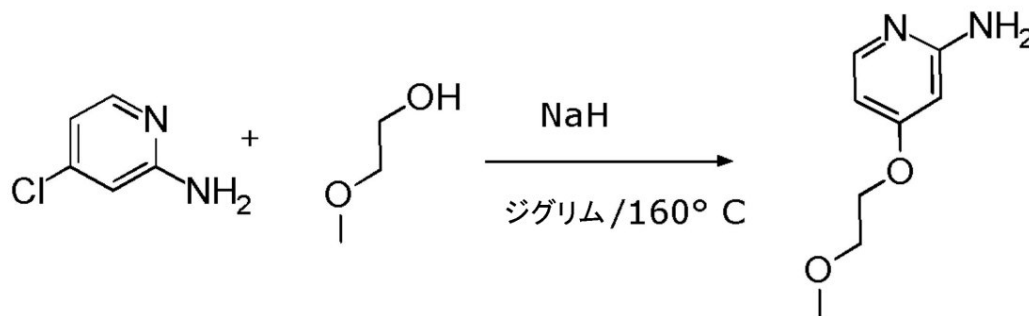
茶色固体;HPLC/MS[M+H]⁺185。

【0196】

アルコキシ-ピリジルアミン

4-(2-メトキシ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミン(E1)の合成

【化 4 3】



30

窒素下、反応フラスコにジエチレングリコールジメチルエーテル(20ml)および水素化ナトリウム(パラフィン油中60%懸濁液、915mg、23.0mmol)を入れる。ジエチレングリコールジメチルエーテル(10ml)中のエチレングリコールモノメチルエーテル(1.16g、15.3mmol)の溶液を室温にてゆっくり加える。混合物を40℃まで加熱し、この温度にて1時間攪拌する。2-アミノ-4-クロロピリジン(980mg、7.62mmol)を加える。混合物を160℃まで加熱し、この温度にて20時間攪拌する。反応混合物が室温に達したら、真空下で体積を低減させる。残渣を水およびジクロロメタンで処置する。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで数回抽出する。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させて蒸発させる。残渣を、酢酸エチル/メタノールを溶離液として用いシリカゲルカラム上でクロマトグラフをすることで、4-(2-メトキシ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミンが茶色固体として供

40

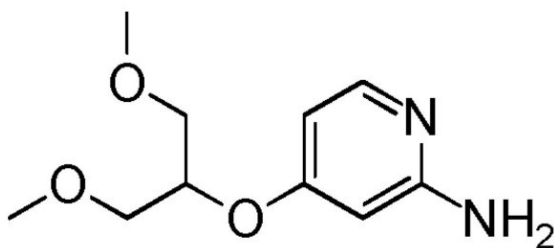
50

与される;HPLC/MS(A)0.79min、 $[M+H]^+261$ 。

【0197】

4-[(1,3-ジメトキシプロパン-2-イル)オキシ]ピリジン-2-アミン(E2)

【化44】



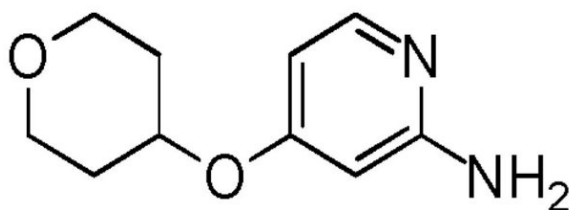
10

化合物をE1と同様に調製する;茶色油;HPLC/MS $[M+H]^+213$ 。

【0198】

4-(オキサン-4-イルオキシ)ピリジン-2-アミン(E3)

【化45】



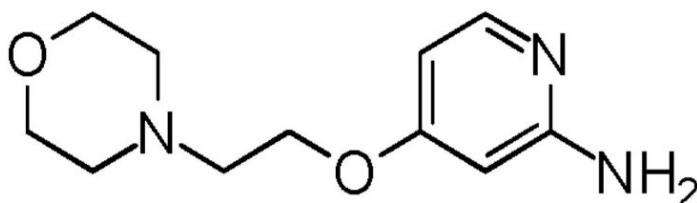
20

化合物をE1と同様に調製する;茶色油;HPLC/MS $[M+H]^+195$ 。

【0199】

4-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]ピリジン-2-アミン(E4)

【化46】



40

化合物をE1と同様に調製する;灰白色結晶;HPLC/MS(A)0.273min、 $[M+H]^+224$ 。

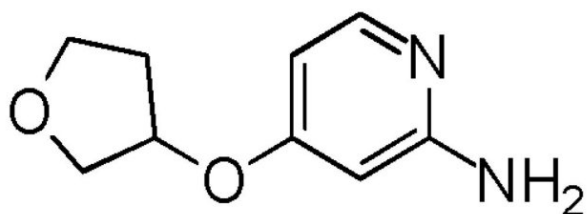
$^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6) δ 7.70(d, $J=5.8$ Hz,1H),6.12(dd, $J=5.8,2.3$ Hz,1H),5.95(d, $J=2.3$ Hz,1H),5.75(s,2H),4.03(t, $J=5.8$ Hz,2H),3.60-3.53(m,4H),2.66(t, $J=5.8$ Hz,2H),2.48-2.40(m,4H).

【0200】

4-(オキソラン-3-イルオキシ)ピリジン-2-アミン(E5)

50

【化 4 7】



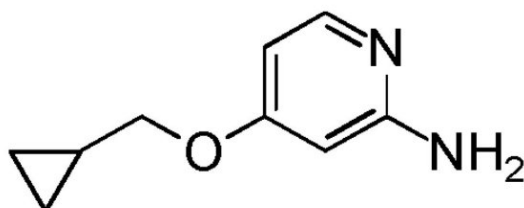
10

化合物をE1と同様に調製する;茶色油;HPLC/MS[M+H]⁺181。

【0201】

4-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-2-アミン(E6)

【化 4 8】



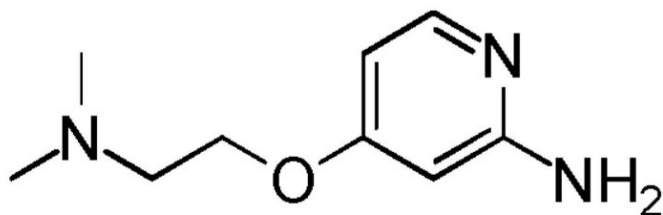
20

化合物をE1と同様に調製する;白色固体;HPLC/MS[M+H]⁺165。

【0202】

4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ピリジン-2-アミン(E7)

【化 4 9】



30

化合物をE1と同様に調製する;黄色固体;HPLC/MS[M+H]⁺182。

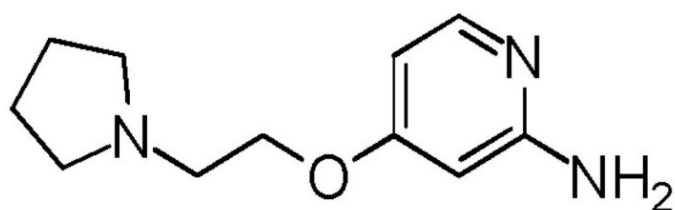
【0203】

4-[2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ]ピリジン-2-アミン(E8)

40

50

【化 5 0】



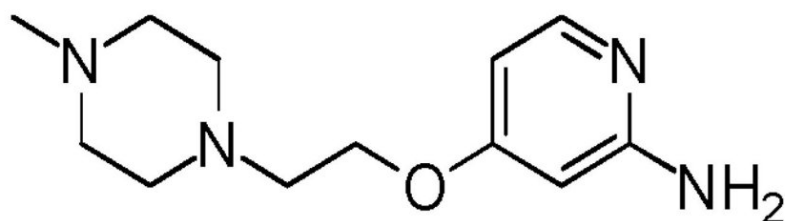
10

化合物をE1と同様に調製する;淡オレンジ色固体;UPLC/MS 0.113min、 $[M+H]^+$ 208。
 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.70(d,J=5.8Hz,1H),6.11(dd,J=5.8,2.3Hz,1H),5.94(d,J=2.3Hz,1H),5.76(s,2H),4.00(t,J=5.9Hz,2H),2.74(t,J=5.9Hz,2H),2.48(m,4H),1.73-1.61(m,4H).

【 0 2 0 4】

4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]ピリジン-2-アミン(E9)

【化 5 1】



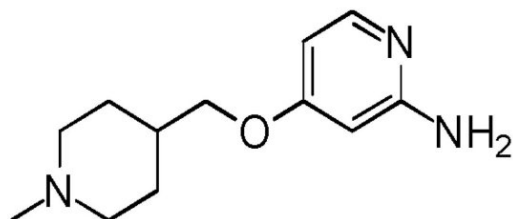
20

化合物をE1と同様に調製する;薄茶色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 237。

【 0 2 0 5】

4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ]ピリジン-2-アミン(E10)

【化 5 2】



40

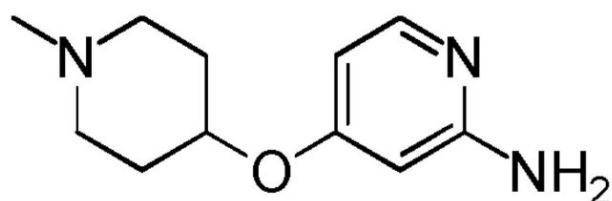
化合物をE1と同様に調製する;白色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 222。

【 0 2 0 6】

4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]ピリジン-2-アミン(E11)

50

【化53】



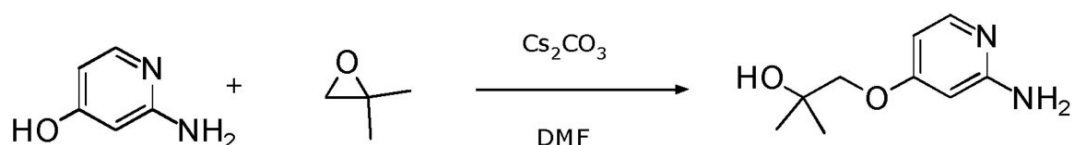
10

化合物をE1と同様に調製する;白色固体;HPLC/MS[M+H]⁺208。

【0207】

1-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2-メチルプロパン-2-オール(E12)の合成

【化54】



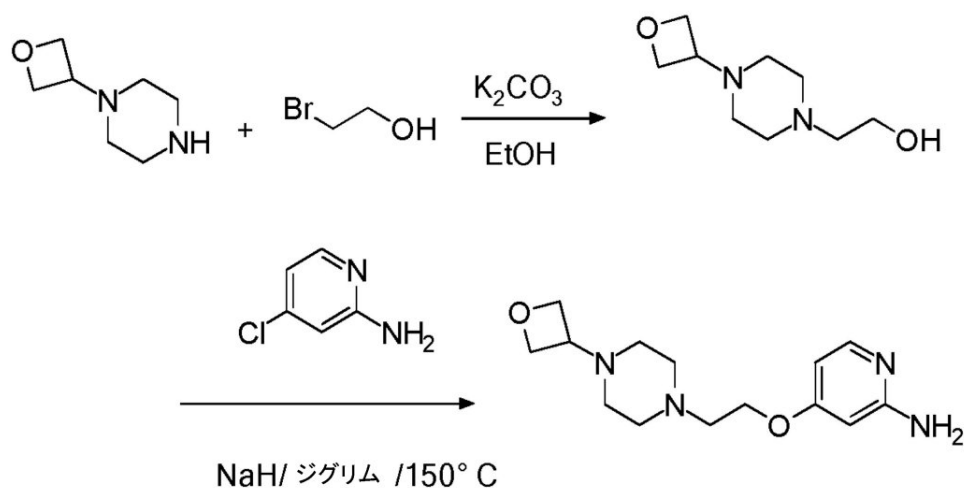
20

DMF(5ml)中の2-アミノピリジン-4-オール(200mg、1.73mmol)の溶液へ、2,2-ジメチルオキシラン(393mg、5.18mmol)および炭酸セシウム(1.13g、3.46mmol)を加え、結果として生じるスラリーを40℃にて18時間攪拌する。固体を濾別し、ジクロロメタンで洗浄する。濾過物を蒸発させ、ジクロロメタン/メタノールを溶離液として用いシリカゲルカラム上でクロマトグラフをすることで、1-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2-メチルプロパン-2-オールが白色固体として供与;HPLC/MS[M+H]⁺183。

【0208】

2-[4-(オキシタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]エタン-1-オール(E13)の合成

【化55】



40

エタノール(5ml)中の1-(オキシタン-3-イル)ピペラジン(284mg、1.73mmol)の溶液へ、炭酸カリウム(554mg、3.98mmol)および2-ブロモエタン-1-オール(524mg、3.98mmol)を加え、結果として生じるスラリーを40℃にて18時間攪拌する。固体を濾別し、ジ

50

クロロメタンで洗浄する。濾過物を蒸発させることで、2-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]エタン-1-オールが白色固体として供与される;HPLC/MS[M+H]⁺187。

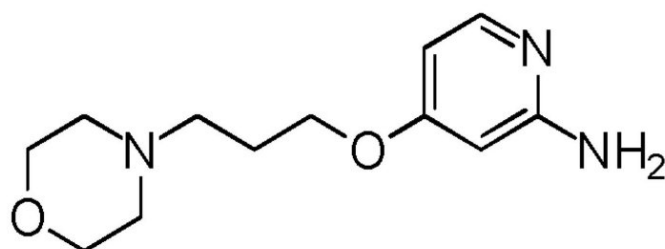
【0209】

これに続く合成ステップをE1の合成と同様に実施することで、4-{2-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]エトキシ}ピリジン-2-アミンが黄色油として供与される;HPLC/MS[M+H]⁺279。

【0210】

4-[3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]ピリジン-2-アミン(E14)

【化56】

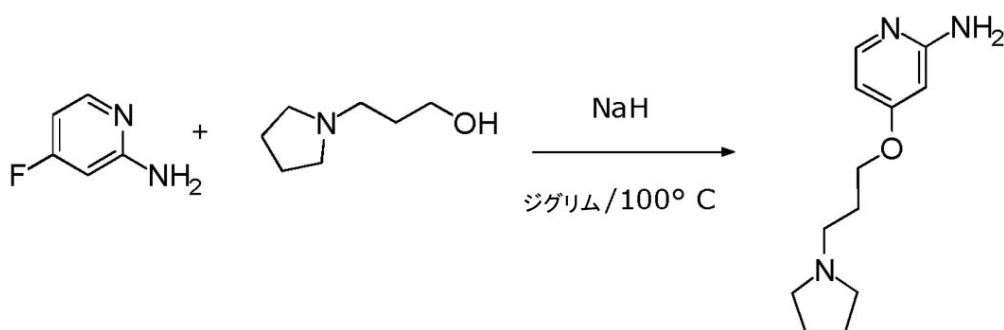


化合物をE1と同様に調製する;黄色固体;HPLC/MS[M+H]⁺238。

【0211】

4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]ピリジン-2-アミン(E15)の合成

【化57】



窒素下、反応フラスコにジエチレングリコールジメチルエーテル(75ml)および水素化ナトリウム(パラフィン油中60%懸濁液、6.15g、154mmol)を入れる。3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オール(10.2g、79.1mmol)をゆっくり加え、混合物を室温にて1時間攪拌する。ジエチレングリコールジメチルエーテル(60ml)中の2-アミノ-4-フルオロピリジン(8.87g、79.1mmol)の溶液を滴加する。混合物を100℃まで加熱し、この温度にて18時間攪拌する。反応混合物が室温まで冷却したら、真空下で体積を低減させる。残渣をアセトニトリルに取り込ませる。固体を濾別し、濾過物を蒸発させる。残渣を酢酸エチルに取り込ませ、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。硫酸ナトリウムを濾別し、濾過物を0℃まで冷却させる。続いて形成された結晶固体を濾別し、冷酢酸エチルで洗浄して真空下で乾燥させることで、4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]ピリジン-2-アミンがベージュ色固体として供与される;UPLC/MS 0.116min、[M+H]⁺222。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.70(d,J=5.8Hz,1H),6.10(dd,J=5.9,2.3Hz,1H),5.95(d,J=2.2Hz,1H),5.72(s,2H),3.96(t,J=6.5Hz,2H),2.54-2.46(m,3H),2.48-2.36(m,4H),1.85(p,J=6.8Hz,2H),1.75-1.61(m,4H)。

【0212】

tert-ブチル4-{[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-1-カルボキシラー

10

20

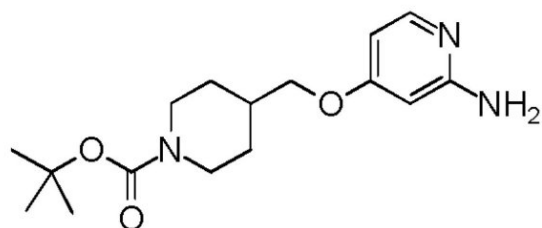
30

40

50

ト(E16)

【化58】



10

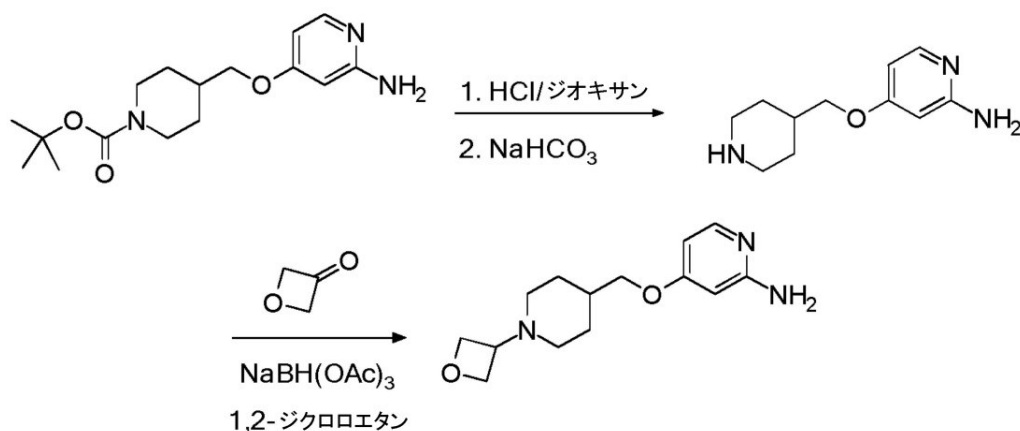
化合物をE15と同様に調製する;淡黄色固体;HPLC/MS(A)1.24min、 $[M+H]^+308$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 7.69(d,J=5.8Hz,1H),6.10(dd,J=5.8,2.2Hz,1H),5.93(d,J=2.2Hz,1H),5.76(s,2H),4.10-3.92(m,4H),3.78(d,J=6.4Hz,2H),2.72(bs,4H),2.00-1.81(m,1H),1.71(dd,J=13.4,3.4Hz,4H),1.12(qd,J=12.5,4.3Hz,4H)。

【0213】

4-[[1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ]ピリジン-2-アミン(E17)の合成【化59】

20



30

tert-ブチル4-[[1-(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート(E16)(1.80g、4.98mmol)を、ジオキサン(15ml)中の塩化水素の4N溶液に溶解し、室温にて2時間攪拌する。水および飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えることで中性のpH値にさせる。混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を蒸発させることで、4-[[1-(ピペリジン-4-イル)メトキシ]ピリジン-2-アミンが黄色固体として供与される;HPLC/MS $[M+H]^+208$ 。

【0214】

1,2-ジクロロエタン(5ml)中の4-[[1-(ピペリジン-4-イル)メトキシ]ピリジン-2-アミン(1.00g、4.68mmol)およびオキセタン-3-オン(355mg、4.68mmol)の溶液を室温にて2時間攪拌する。3.96g(18.7mmol)トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加え、結果として生じる混合物を室温にて16時間攪拌する。反応混合物を水およびジクロロメタンで処置する。有機相を分離して蒸発させる。残渣を、ジクロロメタン/メタノールを溶離液として用いシリカゲルカラム上でクロマトグラフをすることで、4-[[1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ]ピリジン-2-アミンが黄色固体として供与される;HPLC/MS $[M+H]^+264$ 。

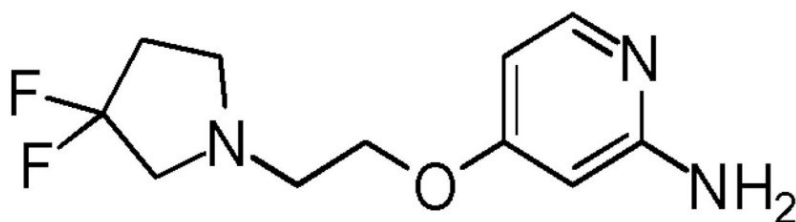
40

【0215】

4-[2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)エトキシ]ピリジン-2-アミン(E18)

50

【化 6 0】



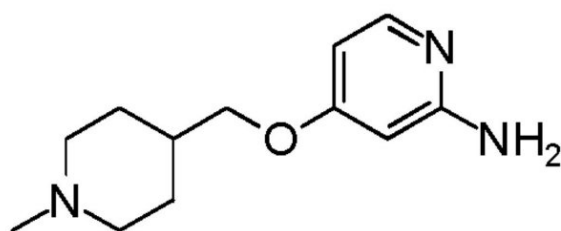
10

化合物をE1と同様に調製する;オレンジ色樹脂;UPLC/MS 0.164min、 $[M+H]^+$ 244。
 ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 7.71(d,J=5.9Hz,1H),6.12(dd,J=5.9,2.3Hz,1H),5.95(d,J=2.3Hz,1H),5.74(s,2H),4.02(t,J=5.6Hz,2H),2.96(t,J=13.5Hz,2H),2.87-2.72(m,4H),2.22(tt,J=15.3,7.0Hz,2H).

【 0 2 1 6】

4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ]ピリジン-2-アミン(E19)

【化 6 1】



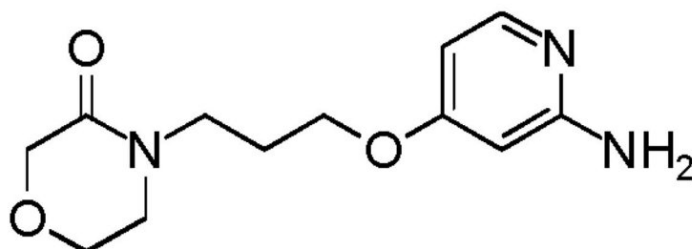
20

化合物をE15と同様に調製する;黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 222。

【 0 2 1 7】

4-{3-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]プロピル}モルホリン-3-オン(E20)

【化 6 2】



40

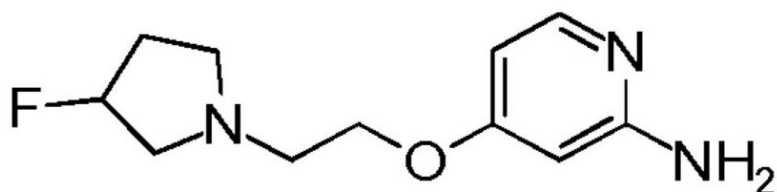
化合物をE15と同様に調製する;無色樹脂;UPLC/MS 0.288min、 $[M+H]^+$ 252。
 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.70(d,J=5.9Hz,1H),6.10(dd,J=5.9,2.3Hz,1H),5.92(d,J=2.3Hz,1H),5.78(s,2H),4.01(s,2H),3.93(t,J=6.3Hz,2H),3.82(dd,J=5.9,4.3Hz,2H),3.44(t,J=7.0Hz,2H),3.38-3.34(m,2H),1.93(p,J=6.6Hz,2H).

【 0 2 1 8】

4-[2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)エトキシ]ピリジン-2-アミン(E21)

50

【化 6 3】



10

化合物をE15と同様に調製する;無色樹脂;UPLC/MS 0.112min、 $[M+H]^+$ 226。

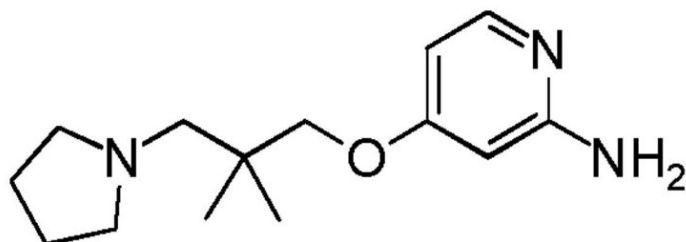
^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.70(d,J=5.9Hz,1H),6.12(dd,J=5.9,2.2Hz,1H),5.94(d,J=2.2Hz,1H),5.77(s,2H),5.18(dt,J=56.1,6.3Hz,1H),4.02(t,J=5.8Hz,2H),2.97-2.80(m,2H),2.78(t,J=5.8Hz,2H),2.65(ddd,J=31.7,11.6,5.1Hz,1H),2.37(q,J=8.0Hz,1H),2.11(ddq,J=27.8,14.0,7.0Hz,1H),1.85(ddt,J=29.4,14.3,7.2Hz,1H).

【0 2 1 9】

4-[2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)エトキシ]ピリジン-2-アミン(E22)

【化 6 4】

20



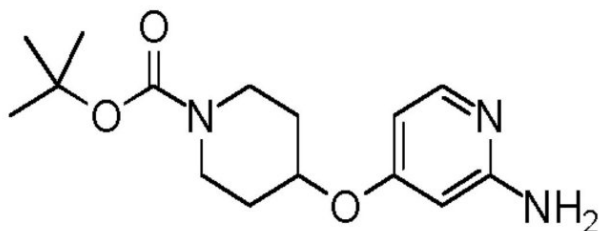
化合物をE15と同様に調製する;黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 250。

【0 2 2 0】

tert-ブチル4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート(E23)

【化 6 5】

30



40

化合物をE15と同様に調製する;灰白色固体;HPLC/MS(A)1.17min、 $[M+H]^+$ 294。

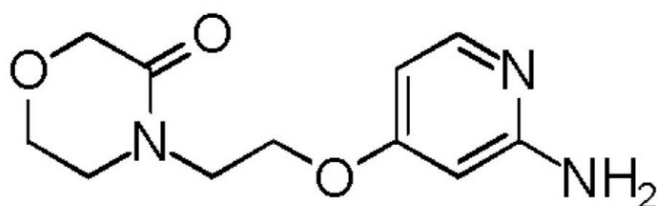
^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 7.71(d,J=5.9Hz,1H),6.14(dd,J=5.9,2.3Hz,1H),5.98(d,J=2.2Hz,1H),5.71(s,2H),4.51(tt,J=7.9,3.7Hz,1H),3.64(ddd,J=13.4,6.6,4.3Hz,2H),3.23-3.01(m,2H),1.95-1.83(m,1H),1.50(ddt,J=17.1,8.6,3.9Hz,2H),1.40(s,9H).

【0 2 2 1】

4-{2-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]エチル}モルホリン-3-オン(E24)

50

【化 6 6】



10

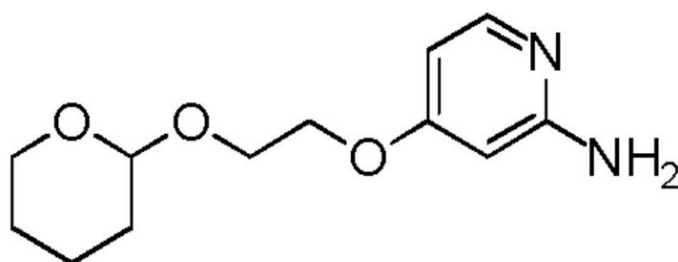
化合物をE15と同様に調製する;灰白色固体;HPLC/MS(A)0.76min、 $[M+H]^+$ 238。

^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 7.72(d,J=5.9Hz,1H),6.13(dd,J=5.8,2.3Hz,1H),5.96(d,J=2.3Hz,1H),5.75(s,2H),4.09(t,J=5.6Hz,2H),4.03(s,2H),3.87-3.74(m,2H),3.66(t,J=5.6Hz,2H),3.50-3.41(m,2H).

【0 2 2 2】

4-[2-(オキサン-2-イルオキシ)エトキシ]ピリジン-2-アミン(E25)

【化 6 7】



20

化合物をE1と同様に調製する;茶色油;HPLC/MS(A)1.82min、 $[M+H]^+$ 239。

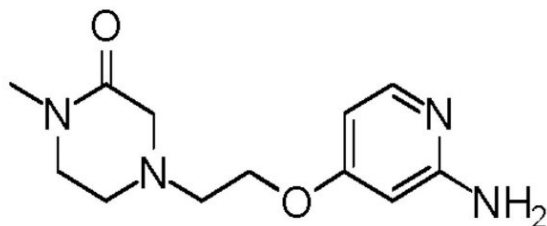
^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 7.71(d,J=5.9Hz,1H),6.12(dd,J=5.9,2.3Hz,1H),5.95(d,J=2.3Hz,1H),5.72(s,2H),4.63(dd,J=4.4,3.1Hz,1H),4.07(td,J=4.1,1.9Hz,1H),3.93-3.83(m,1H),3.80-3.73(m,1H),3.73-3.66(m,1H),3.48-3.38(m,1H),1.81-1.66(m,1H),1.62(tdd,J=9.9,4.8,2.7Hz,1H),1.53-1.38(m,5H).

30

【0 2 2 3】

4-{2-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]エチル}-1-メチルピペラジン-2-オン(E26)

【化 6 8】



40

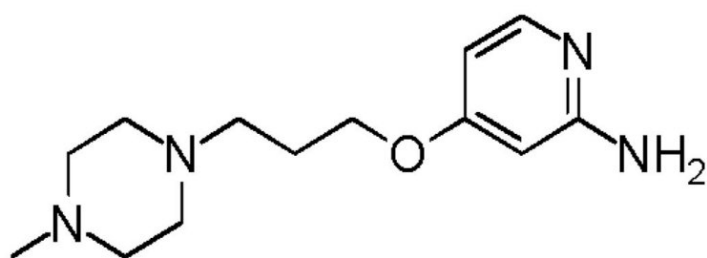
化合物をE15と同様に調製する;茶色樹脂;UPLC/MS 0.196min、 $[M+H]^+$ 251。

【0 2 2 4】

4-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ]ピリジン-2-アミン(E27)

50

【化 6 9】



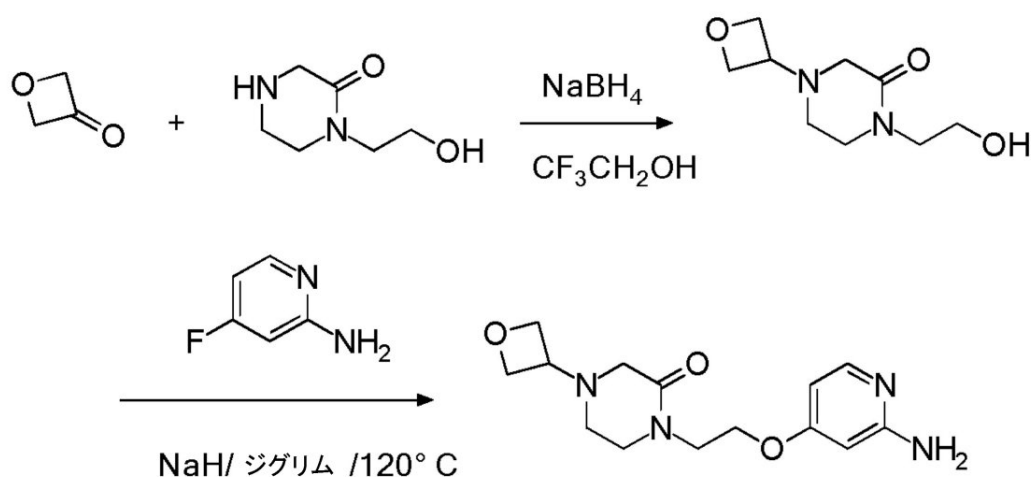
10

化合物をE15と同様に調製する;白色固体;UPLC/MS 0.115min、 $[M+H]^+$ 251。

【0225】

1-{2-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]エチル}-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-2-オン(E28)の合成

【化 7 0】



20

30

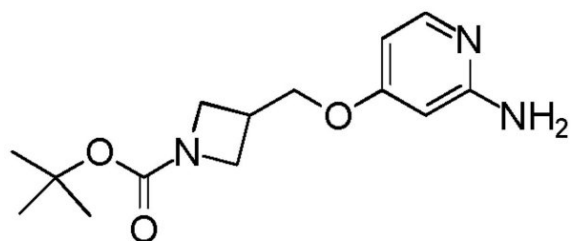
淡オレンジ色蠟;HPLC/MS(A)0.772min、 $[M+H]^+$ 293。

^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 7.72(d, J =5.8Hz,1H),6.13(dd, J =5.8,2.2Hz,1H),5.95(d, J =2.3Hz,1H),5.73(s,2H),4.53(t, J =6.6Hz,2H),4.44(t, J =6.1Hz,2H),4.07(t, J =5.6Hz,2H),3.63(t, J =5.6Hz,2H),3.56-3.47(m,1H),3.44-3.40(m,2H),2.95(s,2H),2.65-2.53(m,2H).

【0226】

tert-ブチル3-{[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]メチル}アゼチジン-1-カルボキシレート(E29)

【化 7 1】



40

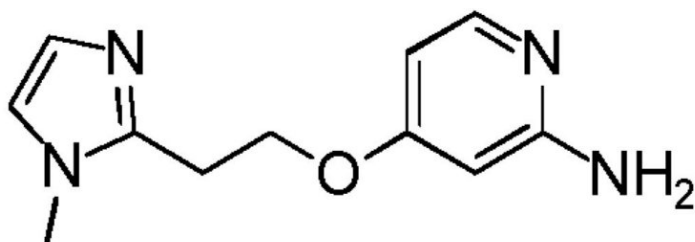
50

化合物をE15と同様に調製する;灰白色粉末;UPLC/MS 0.407min、 $[M+H]^+280$ 。

【0227】

4-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ]ピリジン-2-アミン(E30)

【化72】



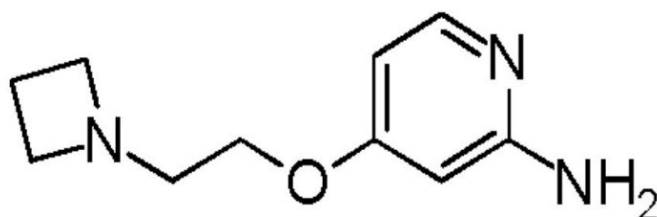
10

化合物をE15と同様に調製する;黄色油;HPLC/MS $[M+H]^+219$ 。

【0228】

4-[2-(アゼチジン-1-イル)エトキシ]ピリジン-2-アミン(E31)

【化73】



20

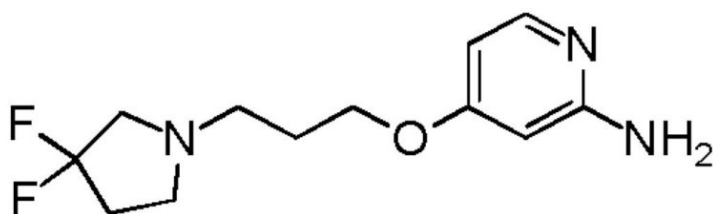
化合物をE15と同様に調製する;黄色粉末;UPLC/S 0.109min、 $[M+2H]^{++}/297.5$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 7.70(d,J=5.8Hz,1H),6.08(dd,J=5.9,2.3Hz,1H),5.92(d,J=2.2Hz,1H),5.72(s,2H),3.85(t,J=5.7Hz,2H),3.16(t,J=6.9Hz,4H),2.66(t,J=5.7Hz,2H),1.96(p,J=6.9Hz,2H).

【0229】

4-[3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)プロポキシ]ピリジン-2-アミン(E32)

【化74】



40

化合物をE15と同様に調製する;ベージュ色固体;HPLC/MS(B)0.165min、 $[M+H]^+258$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 7.69(d,J=5.8Hz,1H),6.09(dd,J=5.9,2.2Hz,1H),5.94(d,J=2.2Hz,1H),5.72(s,2H),3.95(t,J=6.4Hz,2H),2.87(t,J=13.5Hz,2H),2.69(t,J=7.0Hz,2H),2.53(t,J=7.1Hz,2H),2.22(tt,J=15.4,7.0Hz,2H),1.84(p,J=6.7Hz,2H).

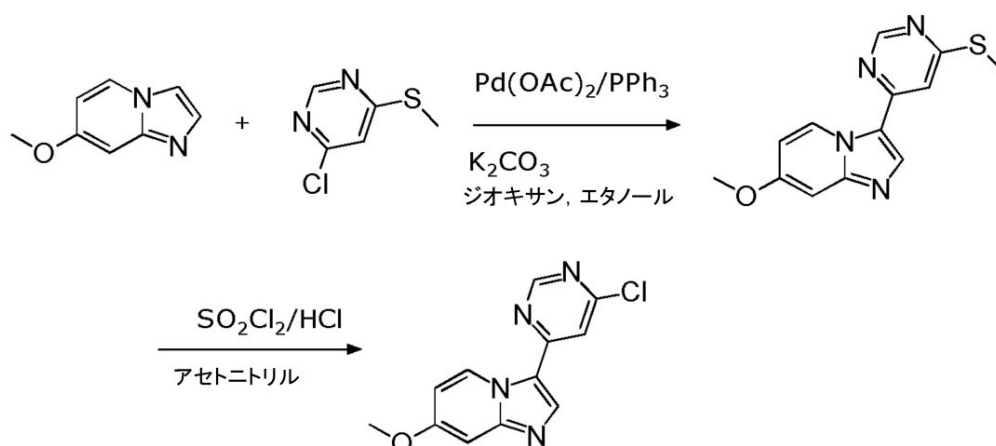
50

【0230】

クロロ-イミダゾピリジン-ピリミジン

3-(6-クロロ-ピリミジン-4-イル)-7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(F1)の合成

【化75】



10

1,4-ジオキサン(34ml)とエタノール(17ml)との混合物中の7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン(3.70g、25mmol)および4-クロロ-6-メチルチオピリミジン(6.02g、37.5mmol)の溶液へ、炭酸カリウム(6.91g、50.0mmol)およびトリフェニルホスフィン(2.1g、8.0mmol)を加える。懸濁液をアルゴンでフラッシュし、酢酸パラジウム(II)(898mg、4.00mmol)を加える。混合物を、閉じたフラスコ中100℃にて18時間攪拌する。反応混合物が室温に達したら150ml水を加える。結果として生じる沈殿物を濾別し、水で洗浄し乾燥させる。残渣を、メタノール/ジクロロメタンを溶離液として用いシリカゲルカラム上でクロマトグラフをすることで、7-メトキシ-3-(6-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジンが薄茶色固体として供与される;HPLC/MS(A)1.17min、[M+H]⁺273。

20

【0231】

アセトニトリル(31ml)中の7-メトキシ-3-(6-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(3.23g、11.9mmol)の懸濁液へ、37%塩酸を加え、即時に塩化スルフリル(4.33ml、53.4mmol)の添加をこれに続ける。反応混合物を室温にて20分間攪拌し、次いで氷水(150ml)中へ注ぐ。混合物を室温にて45分間攪拌する。10~11のpH値に達するまで飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加える。結果として生じる沈殿物を濾別して水で洗浄する。残渣をメタノールから結晶化することで、3-(6-クロロ-ピリミジン-4-イル)-7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジンが灰白色固体として供与される;HPLC/MS(A)1.13min、[M+H]⁺261。

30

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.74(dd,J=7.7,0.7Hz,1H),8.97(d,J=1.1Hz,1H),8.67(s,1H),8.20(d,J=1.1Hz,1H),7.21(dd,J=2.7,0.6Hz,1H),6.95(dd,J=7.7,2.7Hz,1H),3.91(s,3H)。

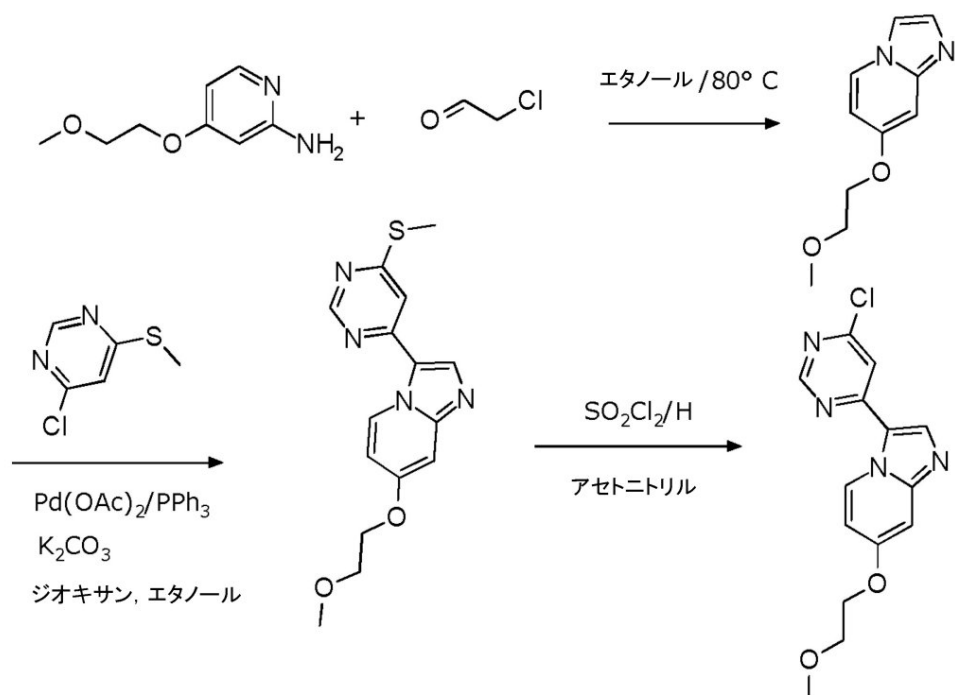
40

【0232】

3-(6-クロロ-ピリミジン-4-イル)-7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(F2)の合成

50

【化 7 6】



10

20

エタノール(20ml)中の4-(2-メトキシ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミン(879mg、5.23mmol)の溶液へ、クロロアセトアルデヒド(水中約(ca.)50%溶液、903mg、5.75mmol)を加える。混合物を80℃まで加熱し、この温度にて18時間攪拌する。反応混合物の体積を真空下で低減させ、残渣を水および炭酸水素ナトリウム溶液で処置する。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで2度抽出する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させて蒸発させる。残渣を、ジクロロメタン/メタノールを溶離液として用いシリカゲルカラム上でクロマトグラフをすることで、7-(2-(2-メトキシ-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジンが茶色固体として供与される;

30

UPLC-MS系:

Waters Acquity H Class-SQD

方法:極型MS pos;極型MS neg.

カラム:カラム:BEH C-18 2,1-50 1,7 μm;カラム温度:40℃

溶離液A:水+0,1% HCOOH

溶離液B:アセトニトリル+0,08% HCOOH

流れ:0,9ml/min

勾配:0分 4%B、1分間で最大100%Bまで

1.3分までに100%B

1.4分までに4%Bへ

2分までに4%B

Rt=0.556min、[M+H]⁺193。

【0 2 3 3】

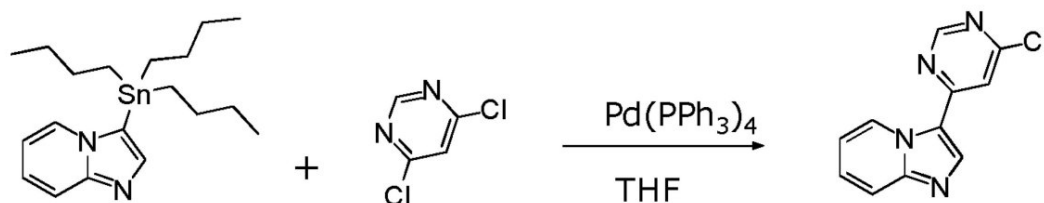
残存するステップを、3-(6-クロロ-ピリミジン-4-イル)-7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(F1)の合成と類似して実施する;薄茶色固体;HPLC/MS(A)1.14min、[M+H]⁺305。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.75(d,J=7.7Hz,1H),8.98(s,1H),8.67(s,1H),8.21(s,1H),7.22(d,J=2.6Hz,1H),6.97(dd,J=7.6,2.7Hz,1H),4.36-4.16(m,2H),3.83-3.55(m,2H),3.33(s,3H)。

【0 2 3 4】

40

50

4-クロロ-6-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン(F3)の合成
【化77】



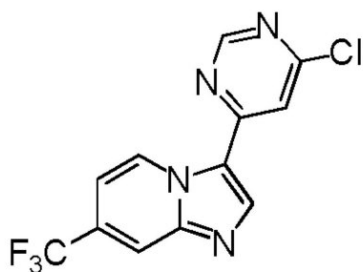
10

窒素下、DMF(25ml)中の3-(トリブチルstannyl)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(11.0g、20.3mmol)および4,6-ジクロロピリミジン(4.80g、30.6mmol)の溶液へ、テトラキス(トリフェニルホスファン)パラジウム(1.64g、1.42mmol)を加える。反応混合物を110℃にて16時間攪拌する。反応混合物が室温に達したら真空下で濃縮する。残渣を、ジクロロメタン/メタノールを溶離液として用いシリカゲルカラム上でクロマトグラフをすることで、4-クロロ-6-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジンが灰白色固体として供与される;HPLC/MS[M+H]⁺231。

【0235】

3-(6-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-7-トリフルオロメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(F4)
【化78】

20



30

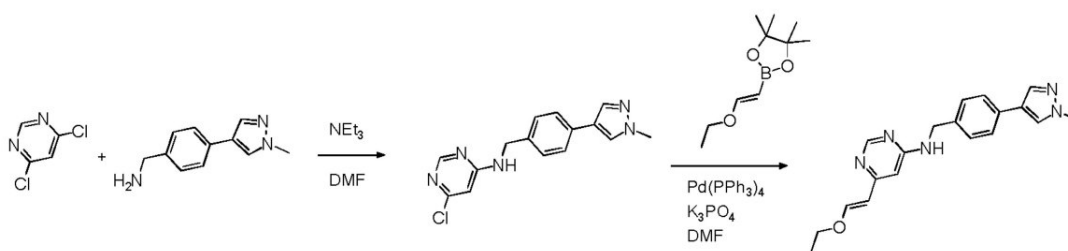
この化合物をF1と同様に調製する;灰白色固体;HPLC/MS(A)1.66min、[M+H]⁺299。

【0236】

エトキシ-エテニル-ピリミジン

6-[(E)-2-エトキシエテニル]-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(G1)

【化79】



40

DMF(80ml)中の1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタンアミン(10.8g、54.6mmol)(D1)および4,6-ジクロロピリミジン(8.95g、60.1mmol)の懸濁液ヘトリメチルアミン(9.09ml、65.6mmol)を加え、反応混合物を30℃にて2時間攪拌する。固体を濾別してDMFで洗浄する。濾過物を真空下で蒸発させ、残渣を水で処置し、室温にて15

50

分間攪拌する。沈殿物を濾別し、水で洗浄して真空下で乾燥させる。残渣をtert-ブチルメチルエーテル中スラリー化させて(slurried)10分間攪拌する。固体を濾別し、tert-ブチルメチルエーテルで洗浄して真空下で乾燥させることで、6-クロロ-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-メチル}-ピリミジン-4-アミンがベージュ色固体として供与される;HPLC/MS(B)0.682min、 $[M+H]^+300$ 。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6) δ 8.28(s,1H),8.15(s,1H),8.08(d,J=0.8Hz,1H),7.81(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.29(d,J=8.0Hz,2H),6.58(s,1H),4.52(s,2H),3.85(s,3H)。

【0237】

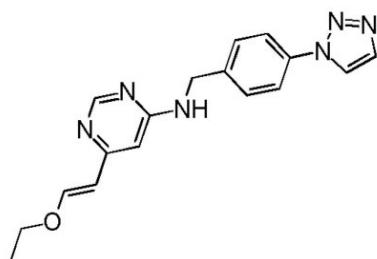
DMF中の6-クロロ-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-メチル}-ピリミジン-4-アミン(5.15g、17.2mmol)、(E)-1-エトキシエテン-2-ボロン酸ピナコールエステル(5.11g、25.8mmol)、および三リン酸三カリウム(tripotassium triphosphate)(7.30g、34.4mmol)の懸濁液をアルゴンでフラッシュする。テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(994mg、0.86mmol)を加える。反応混合物を100℃まで加熱し、この温度にて16時間攪拌する。反応混合物が室温に達したら水で処置する。沈殿物を濾別して乾燥させる。濾過物をジクロロメタンで数回抽出する。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥、蒸発させる。残渣を先に得られた沈殿物と合わせ、ジクロロメタン/メタノールを溶離液として用いシリカゲルカラム上でクロマトグラフをする。画分を含有する産物を合わせ蒸発させる。残渣をtert-ブチルメチルエーテルとともに粉碎することで、6-[(E)-2-エトキシエテニル]-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミンがベージュ色結晶固体として供与される;HPLC/MS(B)0.696min、 $[M+H]^+336$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 8.21(d,J=1.0Hz,1H),8.07(d,J=0.8Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.72-7.57(m,2H),7.49(d,J=8.2Hz,2H),7.27(d,J=8.2Hz,2H),6.19(d,J=1.2Hz,1H),5.65(d,J=12.4Hz,1H),4.46(d,J=5.9Hz,2H),3.93(q,J=7.0Hz,2H),3.85(s,3H),1.25(t,J=7.0Hz,3H)。

【0238】

6-[(E)-2-エトキシエテニル]-N-{[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(G2)

【化80】



化合物をG1と同様に調製する;黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+323$ 。

【0239】

6-[(E)-2-エトキシエテニル]-N-{[4-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(G3)

10

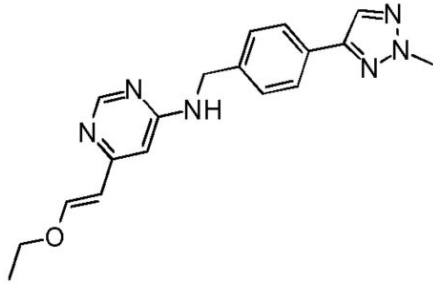
20

30

40

50

【化 8 1】



10

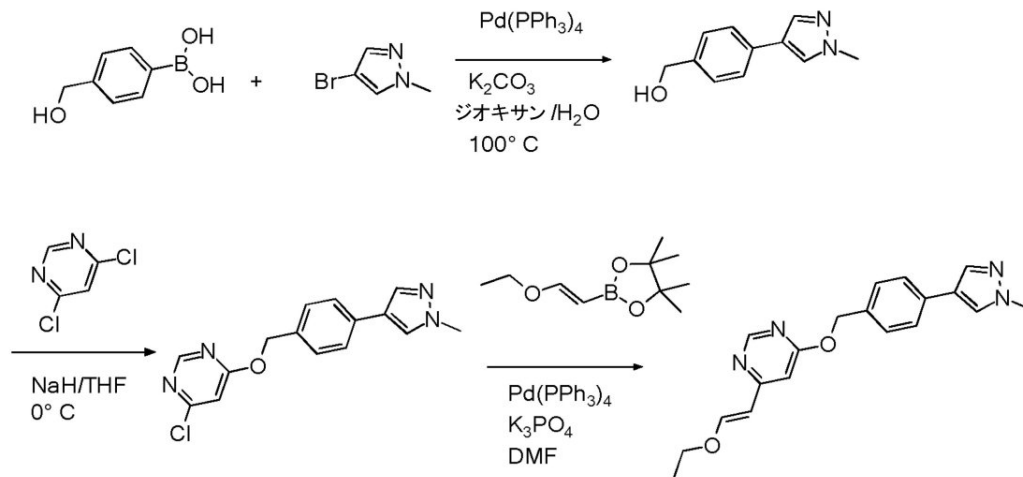
化合物をG1と同様に調製する;灰白色結晶固体;HPLC/MS(B)0.708min、 $[M+H]^+$ 337。
 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.21(s,1H),8.16(s,1H),7.77(d,J=8.3Hz,2H),7.69(t,J=6.2Hz,1H),7.64(d,J=12.4Hz,1H),7.37(d,J=8.2Hz,2H),6.20(s,1H),5.66(d,J=12.4Hz,1H),4.51(d,J=6.0Hz,2H),4.18(s,3H),3.93(q,J=7.0Hz,2H),1.25(t,J=7.0Hz,3H)。

【 0 2 4 0】

4-[(E)-2-エトキシエテニル]-6-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メトキシ}ピリミジン(G4)

【化 8 2】

20



30

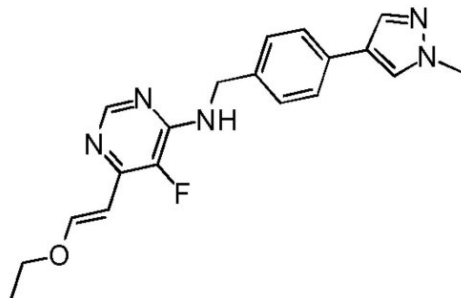
茶色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 337。

【 0 2 4 1】

6-[(E)-2-エトキシエテニル]-5-フルオロ-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(G5)

【化 8 3】

40



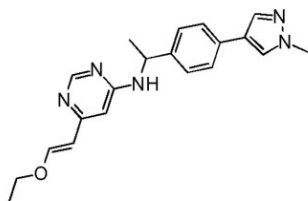
50

化合物をG1と同様に調製する;灰白色粉末;UPLC/MS 0.635min、 $[M+H]^+354$ 。

【0242】

6-[(E)-2-エトキシエテニル]-N-{1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]エチル}ピリミジン-4-アミン(G6)

【化84】



10

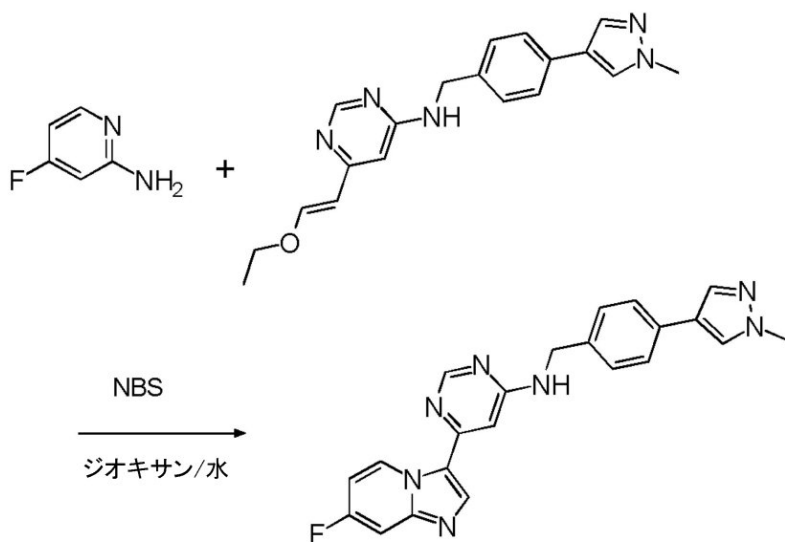
化合物をG1と同様にD32から調製する;茶色油;HPLC/MS $[M+H]^+350$ 。

【0243】

フルオロイミダゾピリジン

6-{7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(H1)

【化85】



30

1,4-ジオキサン(4.5ml)と水(1.5ml)との混合物中の6-[(E)-2-エトキシエテニル]-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(G1)(335mg、1.00mmol)の懸濁液を0℃まで冷却し、N-ブロモスクシンイミド(196mg、1.10mmol)を15分間にわたり分けて(in portions)加える。最後の添加後、反応混合物を0℃にて20分間攪拌する。2-アミノ-4-フルオロピリジン(118mg、1.00mmol)を加える。反応溶液を60℃まで加熱し、この温度にて2時間攪拌する。反応混合物が室温に達したら、1N NaOH水溶液(25ml)中へ注ぐ。結果として生じる混合物を数時間攪拌する。結果として生じる固体材料を濾別し、水で洗浄して乾燥させ、ジクロロメタン/メタノールを溶離液として用いシリカゲルカラム上でクロマトグラフをすることで、6-{7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミンが淡黄色結晶固体として供与される;HPLC/MS(B)0.794min、 $[M+H]^+400$ 。

40

$^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6) δ 9.94-9.85(m,1H),8.55(s,1H),8.28(s,1H),8.07(s,1

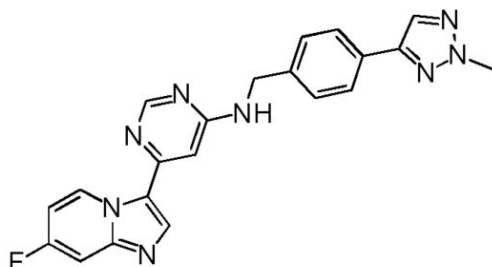
50

H), 7.91 (t, J=6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=9.8, 2.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.15 (td, J=7.6, 2.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J=1.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H).

【0244】

6-{7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(H2)

【化86】



10

化合物をH1と同様に調製する;灰白色粉末;UPLC/MS 0.574 min、[M+H]⁺401。

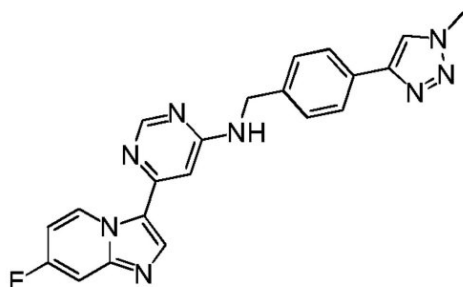
¹H NMR(700 MHz, DMSO-d₆) δ 9.90 (t, J=6.9 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (t, J=6.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.56 (dd, J=9.8, 2.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.15 (td, J=7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J=1.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.17 (s, 3H).

20

【0245】

6-{7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(H3)

【化87】



30

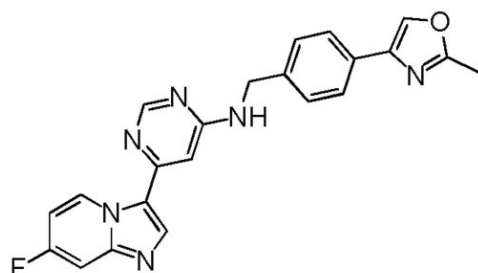
化合物をH1と類似して調製する;茶色固体;HPLC/MS[M+H]⁺401。

【0246】

6-{7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(H4)

40

【化88】



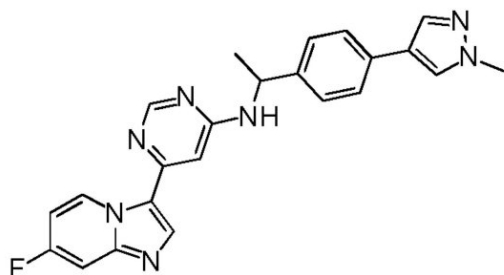
50

化合物を、H1の代替合成と類似して中間体D22から調製する;黄色固体;HPLC/MS[M+H]⁺401。

【0247】

6-{7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]エチル}ピリミジン-4-アミン(H5)

【化89】



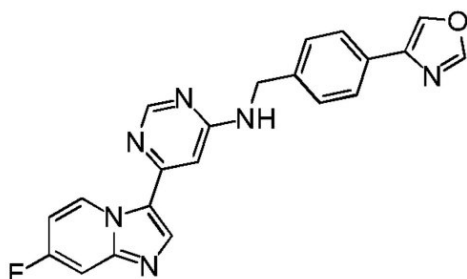
10

化合物をH1と類似してG6から調製する;茶色油;HPLC/MS[M+H]⁺414。

【0248】

6-{7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(1,3-オキサゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(H6)

【化90】



20

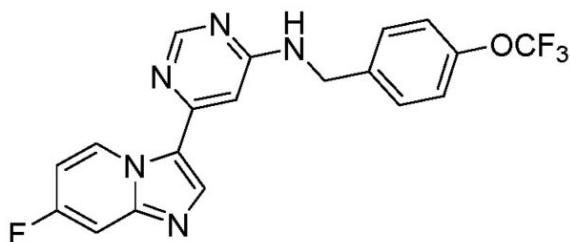
30

化合物を、H1の代替合成と類似して中間体D29から調製する;茶色固体;HPLC/MS[M+H]⁺387。

【0249】

6-{7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(H7)

【化91】



40

化合物を、H1の代替合成と類似して[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メタンアミンから調製する;茶色固体;HPLC/MS[M+H]⁺404。

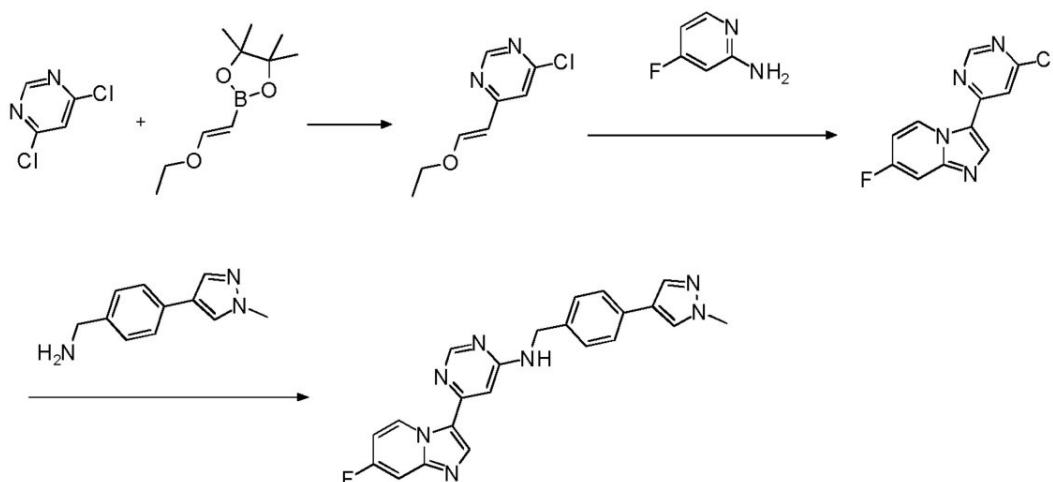
【0250】

50

フルオロイミダゾピリジンの代替合成

6-{7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「H1」)

【化92】



10

ジオキサン(90ml)中の4,6-ジクロロピリミジン(9.87g、66.3mmol)および2-[(E)-2-エトキシエテニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(12.5g、63.1mmol)の溶液へ、水(10ml)およびリン酸三カリウム(26.8g、126mmol)を加える。アルゴンを混合物へ通気させ、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(3.65g、3.16mmol)を加える。混合物を80℃まで加熱し、この温度にてアルゴン雰囲気下3時間攪拌する。反応混合物が室温に達したら真空下で濃縮する。残渣を水とジクロロメタンとの間で分配する。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥、蒸発させる。残渣を、シクロヘキサン/酢酸エチルを溶離液として用いシリカゲルカラム上でクロマトグラフをすることで、4-クロロ-6-[(E)-2-エトキシエテニル]ピリミジンが灰白色結晶固体として供与される;UPLC/MS 0.645min、 $[M+H]^+$ 185。

20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 8.73(d,J=1.0Hz,1H),7.97(d,J=12.5Hz,1H),7.48(d,J=1.0Hz,1H),5.89(d,J=12.5Hz,1H),4.05(q,J=7.0Hz,3H),1.29(t,J=7.0Hz,4H)。

30

【0251】

ジオキサン(375ml)中の4-クロロ-6-[(E)-2-エトキシエテニル]ピリミジン(9.70g、52.5mmol)の溶液へ、水(125ml)およびN-ブロモスクシンイミド(8.88g、49.9mmol)を加える。混合物を室温にて1時間攪拌する。次いで4-フルオロピリジン-2-アミン(7.07g、63.1mmol)を加える。反応混合物を60℃まで加熱し、この温度にて2時間攪拌する。反応混合物が室温に達したら、炭酸ナトリウム飽和溶液を加えてpH値を9にする。混合物を真空下で濃縮する。固体を濾別して水で洗浄し、真空下で乾燥させる。残渣を少量のアセトニトリルおよび少量のtert-ブチルメチルエーテルとともに粉碎することで、4-クロロ-6-{7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジンが茶色粉末として供与される;UPLC/MS 0.577min、 $[M+H]^+$ 249。

40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 9.96(ddd,J=7.8,6.0,0.8Hz,1H),9.05(d,J=1.1Hz,1H),8.81(s,1H),8.32(d,J=1.2Hz,1H),7.73(ddd,J=9.7,2.8,0.7Hz,1H),7.32(td,J=7.6,2.8Hz,1H)。

【0252】

N,N-ジメチルアセトアミド(4ml)中の4-クロロ-6-{7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン(497mg、2.00mmol)および1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタンアミン(D1、497mg、2.00mmol)の溶液へ炭酸カリウム(553mg、4.00mmol)を加え、結果として生じる混合物を80℃にて16時間加熱する。反応混合物が室温に達したら水を加える。結果として生じる沈殿物を濾別して水で洗浄し、真空下で乾燥さ

50

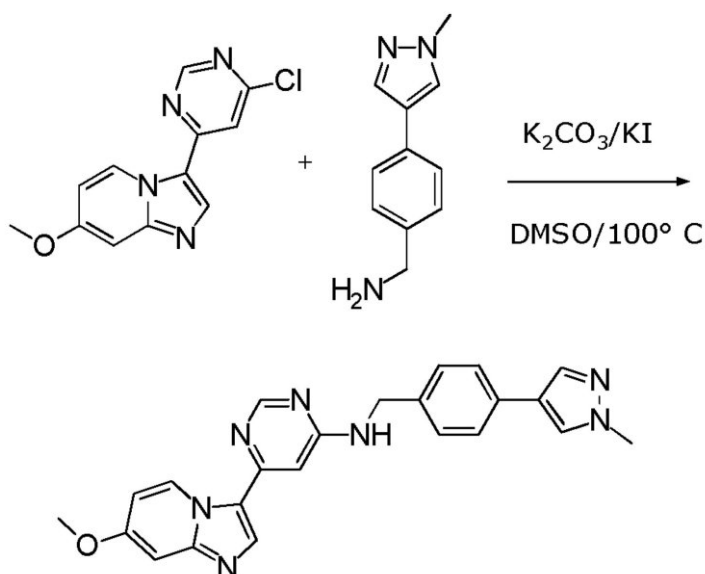
せる。残渣を、ジクロロメタン/メタノールを溶離液として用いシリカゲルカラム上でクロマトグラフをすることで、6-[7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミンが淡黄色結晶固体として供与される;HPLC/MS(B)0.794min、 $[M+H]^+$ 400。

【0253】

例1

[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A1」)の合成

【化93】



ジメチルスルホキシド(1.3ml)中の4-クロロ-6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン(F1)(75.6mg、0.29mmol)および1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタンアミン(D1)(56mg、0.30mmol)の溶液へ、炭酸カリウム(81mg、0.59mmol)およびヨウ化カリウム(5.0mg、30μmol)を加える。混合物を100℃まで加熱し、この温度にて18時間攪拌する;反応混合物が室温に達したら、過剰の水で処置する。結果として生じる沈殿物を濾別し、水で洗浄する。残渣を、メタノール/ジクロロメタンを溶離液として用いシリカゲルカラム上でクロマトグラフをすることで、[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミンが淡黄色粉末として供与される;HPLC/MS(A)1.23min、 $[M+H]^+$ 412。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(s,1H),8.07(s,1H),7.84(t,J=6.4Hz,1H),7.81(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=8.0Hz,2H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.3Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.7Hz,1H),4.54(d,J=6.1Hz,2H),3.87(s,3H),3.84(s,3H)。

【0254】

以下の化合物を類似して調製する:

N-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-6-[7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン(「A2」)

10

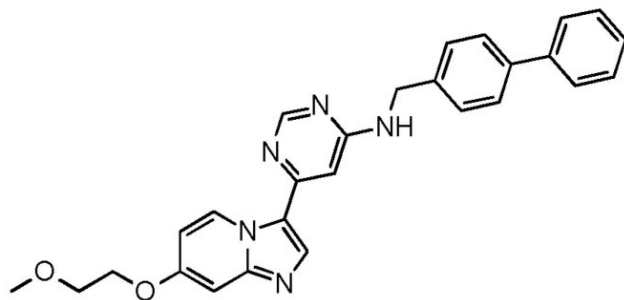
20

30

40

50

【化 9 4】



10

F2から;薄茶色粉末;HPLC/MS(A)1.99min、 $[M+H]^+$ 452。

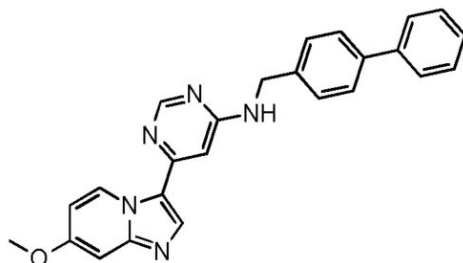
^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.71(d,J=7.7Hz,1H),8.53(s,1H),8.17(s,1H),7.94(t,J=6.2Hz,1H),7.69-7.56(m,4H),7.45(t,J=7.7Hz,4H),7.40-7.31(m,1H),7.10(d,J=2.6Hz,1H),6.92(d,J=1.3Hz,1H),6.83(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.62(s,2H),4.28-4.19(m,2H),3.78-3.68(m,2H),3.33(s,3H)。

【 0 2 5 5】

N-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン(「A3」)

【化 9 5】

20



30

F1から;灰白色結晶;HPLC/MS(A)1.55min、 $[M+H]^+$ 408。

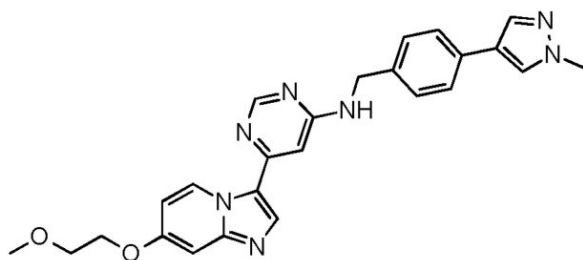
^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.52(s,1H),8.16(s,1H),7.91(t,J=6.2Hz,1H),7.69-7.61(m,5H),7.52-7.40(m,7H),7.40-7.28(m,2H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),6.91(d,J=1.2Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.7Hz,1H),4.61(d,J=6.0Hz,2H),3.87(s,3H)。

【 0 2 5 6】

6-[7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A4」)

【化 9 6】

40

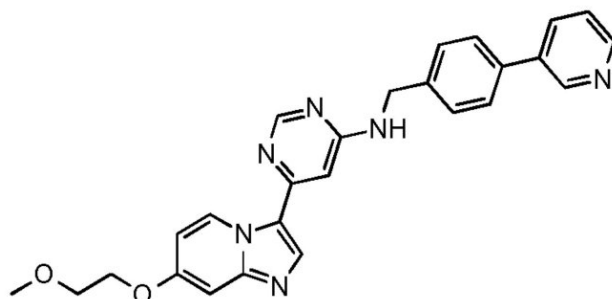


D1およびF2から;淡黄色固体;HPLC/MS(A)1.30min、 $[M+H]^+$ 456。

50

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(s,1H),8.07(d,J=0.8Hz,1H),7.84(t,J=6.3Hz,1H),7.81(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.9Hz,2H),7.09(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.82(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.54(d,J=6.0Hz,2H),4.29-4.17(m,2H),3.84(s,3H),3.73-3.67(m,2H),3.32(s,3H).
【0257】

6-[7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-{[4-(ピリジン-3-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A5」)
【化97】



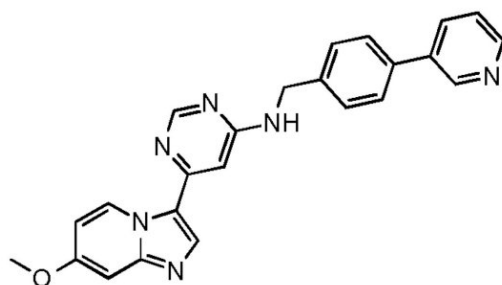
10

F2から;淡黄色固体;HPLC/MS(A)1.15min、 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/2$ 227。

^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.87(dd,J=2.5,0.9Hz,1H),8.55(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.52(s,1H),8.16(s,1H),8.07-8.01(m,1H),7.93(t,J=6.2Hz,1H),7.70(d,J=8.2Hz,2H),7.54-7.44(m,3H),7.09(d,J=2.6Hz,1H),6.92(d,J=1.3Hz,1H),6.82(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.62(d,J=6.0Hz,2H),4.26-4.12(m,2H),3.80-3.67(m,2H),3.33(s,3H).
【0258】

20

6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(ピリジン-3-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A6」)
【化98】



30

F1から;灰白色固体;HPLC/MS(A)1.06min、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409。

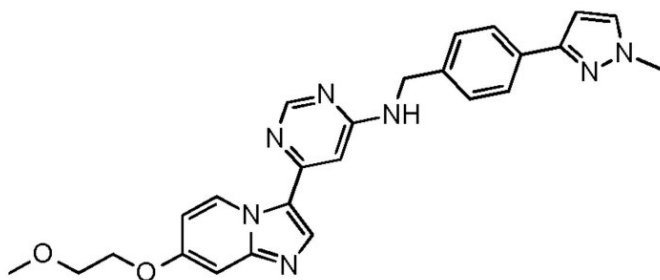
^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.87(dd,J=2.5,0.9Hz,1H),8.55(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.52(s,1H),8.16(s,1H),8.05(ddd,J=7.9,2.5,1.7Hz,1H),7.93(t,J=6.2Hz,1H),7.70(d,J=8.2Hz,2H),7.56-7.43(m,3H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),6.92(d,J=1.2Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.62(d,J=5.9Hz,2H),3.87(s,3H).
【0259】

40

6-[7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A7」)

50

【化 9 9】



10

(F2から); 淡黄色固体; HPLC/MS(A) 1.06 min、 $[M+H]^+$ 456。

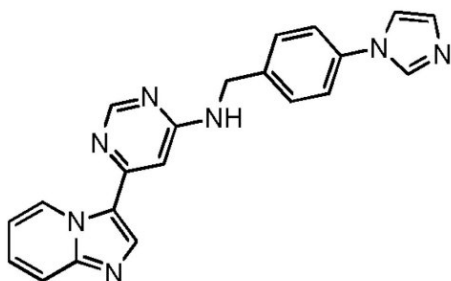
^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.76-9.63(m, 1H), 8.51(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.87(t, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.74(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.69(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.37(d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.14-7.08(m, 1H), 6.90(d, $J=1.3$ Hz, 1H), 6.82(dd, $J=7.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.64(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.57(d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.32-4.16(m, 2H), 3.86(s, 3H), 3.77-3.64(m, 2H), 3.33(s, 3H)。

【0260】

(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-(4-イミダゾール-1-イル-ベンジル)-アミン(「A8」)

【化100】

20



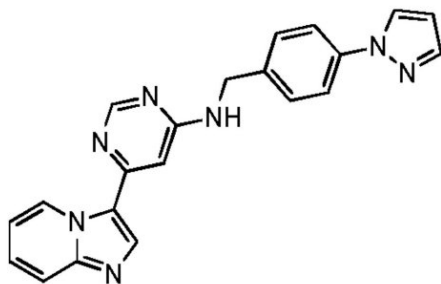
30

F3から; 灰白色固体; HPLC/MS $[M+H]^+$ 368。

【0261】

(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-(4-ピラゾール-1-イル-ベンジル)-アミン(「A9」)

【化101】



40

F3から; 灰白色固体; m.p. 217~219°C; HPLC/MS $[M+H]^+$ 368。

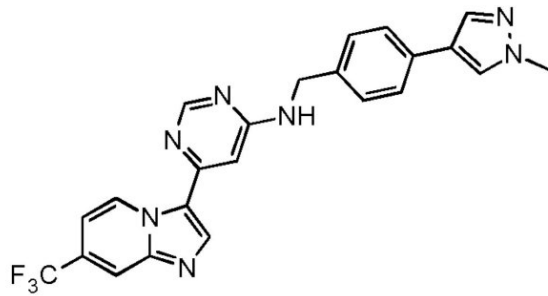
^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.86(d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.57(s, 1H), 8.46(d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 8.01(m, 1H), 7.85-7.77(m, 2H), 7.75-7.68(m, 2H), 7.49(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.42(m, 1H), 7.10(m, 1H), 7.00(d, $J=1.3$ Hz, 1H), 6.53(m, 1H), 4.62(s, 2H)。

【0262】

50

N-{{4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル}メチル}-6-[7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン(「A10」)

【化102】



10

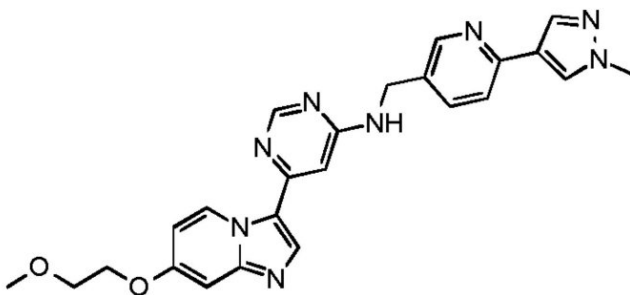
F4およびD1から;白色固体;HPLC/MS(A)1.64min、[M+H]⁺450。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.01(d,J=7.4Hz,1H),8.60(s,1H),8.49(s,1H),8.19(s,1H),8.08(s,1H),8.02(t,J=6.1Hz,1H),7.81(s,1H),7.52(d,J=8.2Hz,2H),7.41-7.32(m,3H),7.05(d,J=1.3Hz,1H),4.60-4.52(m,2H),3.85(s,3H).

【0263】

6-[7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-{{6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-4-アミン(「A11」)

【化103】



30

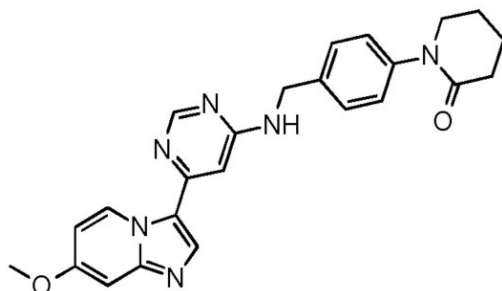
F2から;灰白色粉末;HPLC/MS(A)1.02min、[M+H]⁺457。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.71(d,J=7.8Hz,1H),8.56-8.49(m,2H),8.22(s,1H),8.19(s,1H),7.94(d,J=0.7Hz,1H),7.88(t,J=6.1Hz,1H),7.73(dd,J=8.2,2.2Hz,1H),7.59(dd,J=8.1,0.9Hz,1H),7.10(d,J=2.6Hz,1H),6.91(d,J=1.3Hz,1H),6.83(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.55(d,J=6.0Hz,2H),4.28-4.16(m,2H),3.87(s,3H),3.78-3.64(m,2H).

【0264】

1-(4-{{[(6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル}フェニル)ピペリジン-2-オン(「A12」)

【化104】



40

50

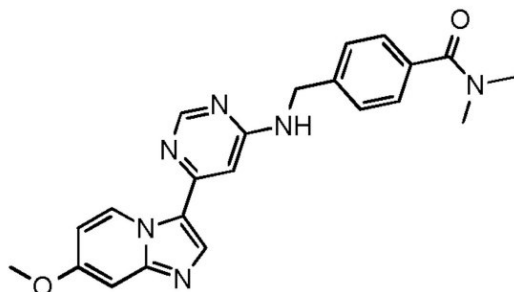
F1から;薄茶色粉末;HPLC/MS(A)1.18min、 $[M+H]^+429$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(s,1H),7.87(t,J=6.1Hz,1H),7.35(d,J=8.1Hz,2H),7.27-7.16(m,2H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),6.90(d,J=1.3Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.61-4.46(m,2H),3.87(s,3H),3.63-3.49(m,2H),2.36(t,J=6.3Hz,2H),1.89-1.77(m,4H)。

【0265】

4-{[(6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル}-N,N-ジメチルベンズアミド(「A13」)

【化105】



10

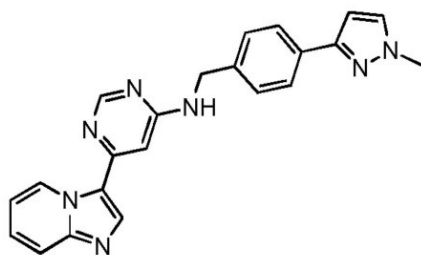
F1から;灰白色固体;HPLC/MS(A)1.19min、 $[M+H]^+403$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 9.79(d,J=7.6Hz,1H),8.59(s,1H),8.20(t,J=6.2Hz,1H),7.45-7.31(m,4H),7.26(d,J=2.6Hz,1H),7.15(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),7.00(s,1H),4.63(s,2H),3.98(s,3H),2.96(s,3H),2.90(s,3H)。

【0266】

(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンジル]-アミン(「A14」)

【化106】



30

F3から;白色固体;m.p.165~166°C;HPLC/MS $[M+H]^+382$ 。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz,DMSO- d_6) δ 9.83(d,J=7.0Hz,1H),8.54(s,1H),8.28(s,1H),7.99-7.92(m,1H),7.86-7.66(m,5H),7.37(dd,J=7.5,5.0Hz,2H),7.07(t,J=6.8Hz,1H),6.96(d,J=1.3Hz,1H),6.63(d,J=2.3Hz,1H),4.57(s,2H),3.84(s,3H)。

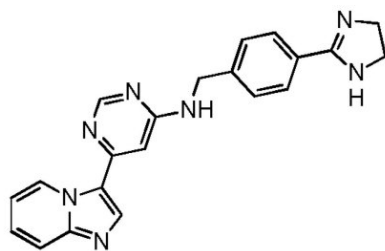
【0267】

[4-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-ベンジル]-(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-アミン(「A15」)

40

50

【化 1 0 7】



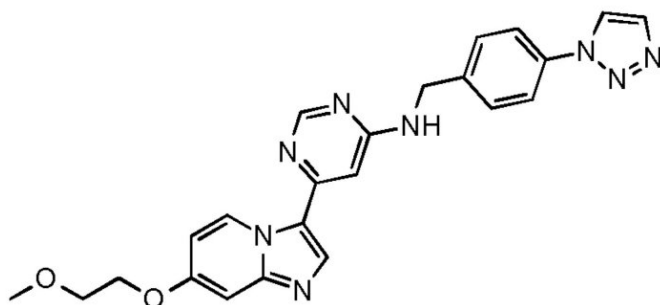
10

F3から;白色固体;HPLC/MS[M+H]⁺370。

【 0 2 6 8】

6-[7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-{[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A16」)

【化 1 0 8】



20

F2から;淡黄色固体;HPLC/MS(A)1.17min、[M+H]⁺443。

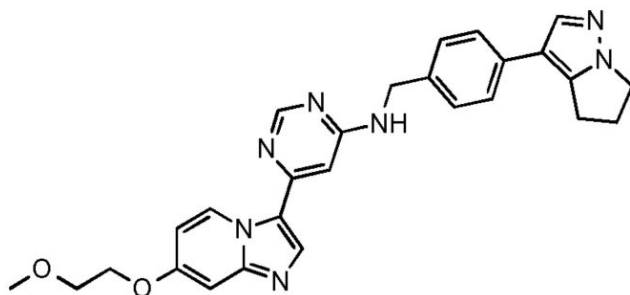
¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.71(d,J=7.7Hz,1H),8.79(d,J=1.3Hz,1H),8.52(s,1H),8.18(s,1H),8.00(t,J=6.2Hz,1H),7.96(d,J=1.1Hz,1H),7.92-7.70(m,2H),7.66-7.51(m,2H),7.10(d,J=2.6Hz,1H),6.93(d,J=1.3Hz,1H),6.83(dd,J=7.8,2.6Hz,1H),4.64(d,J=5.9Hz,2H),4.32-4.14(m,2H),3.87-3.51(m,2H),3.32(s,3H).

30

【 0 2 6 9】

6-[7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[(4-{4H,5H,6H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-イル}フェニル)メチル]ピリミジン-4-アミン(「A17」)

【化 1 0 9】



40

F2およびD3から;淡黄色固体;HPLC/MS(A)1.29min、[M+H]⁺482。

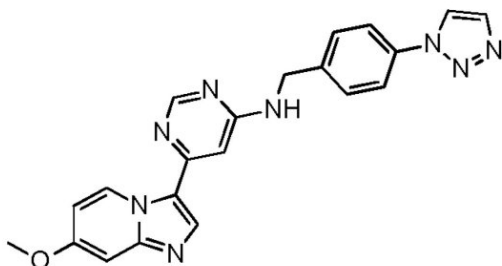
¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.16(s,1H),7.89(t,J=6.2Hz,1H),7.84(s,1H),7.52-7.43(m,2H),7.35(d,J=7.8Hz,2H),7.10(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.3Hz,1H),6.83(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.54(s,2H),4.24-4.18(m,2H),4.07(t,J=7.3Hz,2H),3.76-3.61(m,2H),3.32(s,3H),3.04(t,J=7.3Hz,2H).

50

【0270】

6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A18」)

【化110】



10

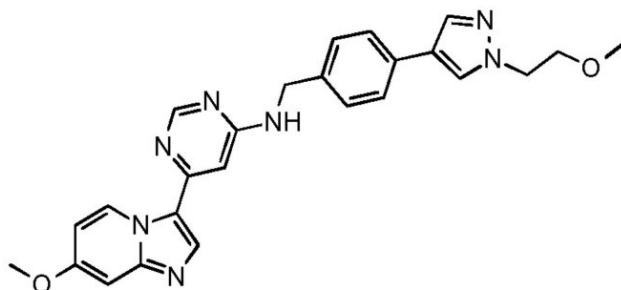
F1から;薄茶色固体;HPLC/MS(A)1.18min、 $[M+H]^+$ 399。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.79(d,J=1.2Hz,1H),8.52(s,1H),8.18(s,1H),8.00(t,J=6.3Hz,1H),7.96(d,J=1.2Hz,1H),7.87(d,J=8.5Hz,2H),7.58(d,J=8.1Hz,2H),7.09(d,J=2.6Hz,1H),6.93(d,J=1.3Hz,1H),6.81(dd,J=7.7,2.7Hz,1H),4.65(s,2H),3.87(s,3H)。

【0271】

{4-[1-(2-メトキシ-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンジル}-[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン(「A19」)

【化111】



20

30

F1およびD4から;灰白色固体;m.p.212~213°C;HPLC/MS $[M+H]^+$ 456。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 9.70(d,J=7.8Hz,1H),8.51(s,1H),8.12(s,1H),7.86(s,1H),7.92-7.82(m,2H),7.53(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=8.0Hz,2H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.80(d,J=2.7Hz,1H),4.54(s,2H),4.25(t,J=5.3Hz,2H),3.87(s,3H),3.70(t,J=5.3Hz,2H),3.24(s,3H)。

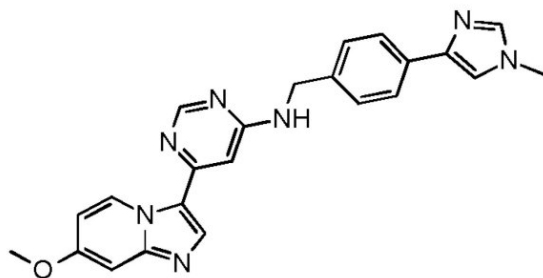
【0272】

[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A20」)

40

50

【化 1 1 2】



10

F1およびD5から;淡黄色固体;m.p.234~235℃;HPLC/MS[M+H]⁺412。

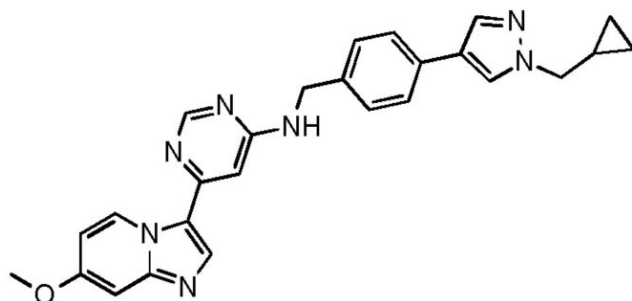
¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1 H),8.51(s,1 H),8.15(s,1 H),7.87(t,J=5.6Hz,1 H),7.69(d,J=8.4Hz,2 H),7.60(s,1 H),7.55(s,1 H),7.33(d,J=8.4Hz,2 H),7.08(d,J=2.4Hz,1 H),6.89(s,1 H),6.80(dd,J=7.6,2.4Hz,1 H),4.55(s,2 H),3.87(s,3 H),3.67(s,3 H).

【 0 2 7 3】

[4-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン(「A21」)

【化 1 1 3】

20



30

F1およびD6から;白色固体;m.p.248~249℃;HPLC/MS[M+H]⁺452。

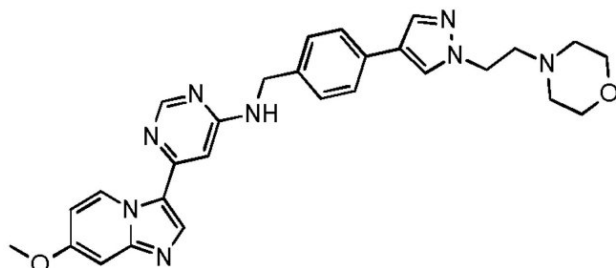
¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.70(d,J=7.6Hz,1 H),8.51(s,1 H),8.16(s,2 H),7.88(t,J=6.1Hz,1 H),7.83(s,1 H),7.53(d,J=8.4Hz,2 H),7.35(d,J=7.6Hz,2 H),7.08(d,J=2.4Hz,1 H),6.90(d,J=0.8Hz,1 H),6.80(dd,J=6.4,2.8Hz,1 H),4.54(s,2 H),3.96(d,J=7.2Hz,2 H),3.87(s,3 H),1.29-1.21(m,1 H),0.55-0.51(m,2 H),0.37-0.34(m,2 H).

【 0 2 7 4】

[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-{4-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンジル}-アミン(「A22」)

【化 1 1 4】

40

F1およびD7から;白色固体;m.p.217~218℃;HPLC/MS[M+H]⁺511。

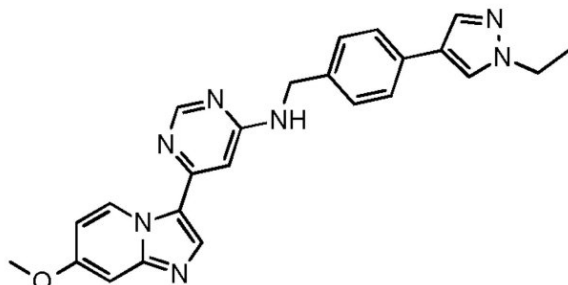
50

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(d,J=0.8Hz,1H),7.87(t,J=6.1Hz,1H),7.83(d,J=0.8Hz,1H),7.52(d,J=8.2Hz,2H),7.35(d,J=7.8Hz,2H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.7Hz,1H),4.54(s,2H),4.22(t,J=6.6Hz,2H),3.87(s,3H),3.57-3.50(m,4H),2.72(t,J=6.6Hz,2H),2.40(t,J=4.6Hz,4H).

【0275】

[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン(「A23」)

【化115】



10

F1から;淡黄色固体;m.p.251~252°C;HPLC/MS[M+H] $^+$ 426。

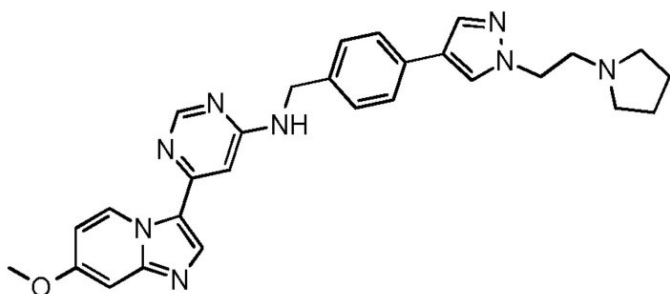
20

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.52(s,1H),8.15(d,J=0.8Hz,2H),7.89(t,J=6.1Hz,1H),7.83(d,J=0.8Hz,1H),7.58-7.47(m,2H),7.35(d,J=7.8Hz,2H),7.09(d,J=2.6Hz,1H),6.90(d,J=1.2Hz,1H),6.85-6.77(m,1H),4.64-4.52(m,2H),4.18-4.08(m,2H),3.88(s,3H),1.39(t,J=7.3Hz,3H).

【0276】

[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-{4-[1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンジル}-アミン(「A24」)

【化116】



30

F1およびD8から;白色固体;m.p.203~205°C;HPLC/MS[M+H] $^+$ 495。

40

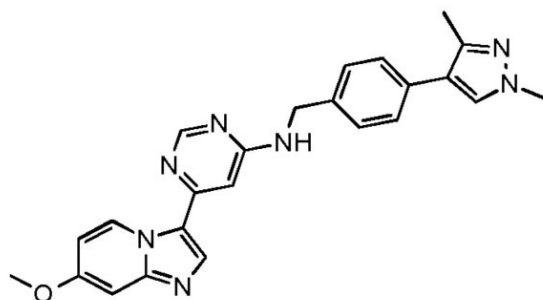
^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(d,J=0.9Hz,2H),7.88(t,J=6.2Hz,1H),7.83(d,J=0.8Hz,1H),7.55-7.49(m,2H),7.35-7.33(m,2H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.7Hz,1H),4.54(s,2H),4.20(t,J=6.6Hz,2H),3.87(s,3H),2.83(t,J=6.6Hz,2H),2.50-2.45(m,4H),1.66-1.62(m,4H).

【0277】

[4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン(「A25」)

50

【化 1 1 7】



10

F1から;白色固体;m.p.264~265℃;HPLC/MS[M+H]⁺426。

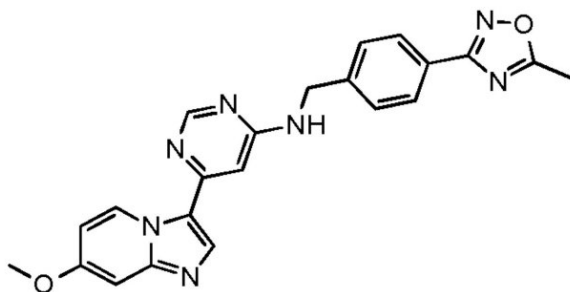
¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.52(s,1H),8.15(s,1H),7.90(t,J=6.1Hz,1H),7.84(s,1H),7.37(s,4H),7.09(d,J=2.7Hz,1H),6.90(d,J=1.2Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.56(s,2H),3.87(s,3H),3.76(s,3H),2.26(s,3H).

【0 2 7 8】

6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A26」)

【化 1 1 8】

20

F1から;灰白色固体;HPLC/MS(A)1.28min、[M+H]⁺414。

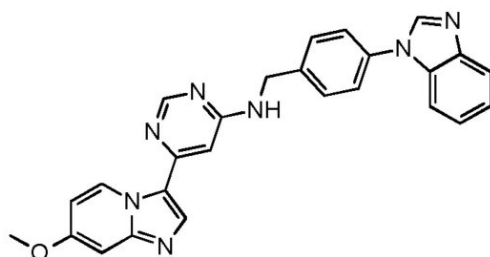
¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.52(d,J=1.1Hz,1H),8.16(s,1H),8.04-7.90(m,3H),7.53(d,J=7.9Hz,2H),7.08(d,J=2.7Hz,1H),6.92(d,J=1.2Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.65(d,J=6.1Hz,2H),3.87(s,3H),2.65(s,3H).

【0 2 7 9】

N-{[4-(1H-1,3-ベンゾジアゾール-1-イル)フェニル]メチル}-6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン(「A27」)

【化 1 1 9】

30



40

F1から;灰白色固体;HPLC/MS(A)1.21min、[M+H]⁺448。

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.54(s,1H),8.52(s,1H),8.18(s,1H),7.99(t,J=6.2Hz,1H),7.79-7.72(m,1H),7.69-7.53(m,5H),7.37-7.25(m,2H),7.

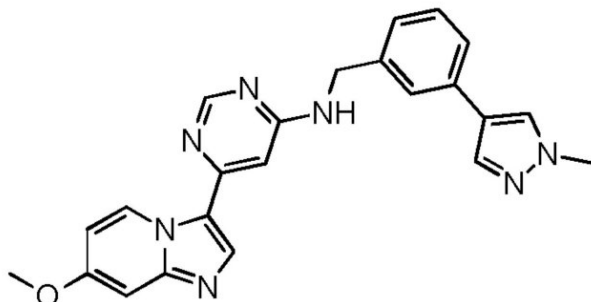
50

08(d, J=2.6 Hz, 1H), 6.95(d, J=1.2 Hz, 1H), 6.81(dd, J=7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.68(d, J=5.7 Hz, 2H), 3.88(s, 3H).

【0280】

[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A28」)

【化120】



10

F1およびD9から; 淡黄色固体; m.p. 258~259°C; HPLC/MS [M+H]⁺ 412。

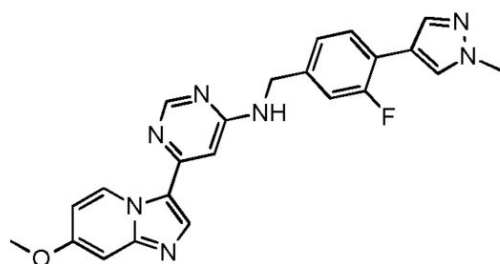
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70(d, J=7.7 Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.18-8.13(m, 1H), 8.11(s, 1H), 7.90(t, J=6.1 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.44(d, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.32(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.20-7.17(m, 1H), 7.09(d, J=2.6 Hz, 1H), 6.92(d, J=1.2 Hz, 1H), 6.81(dd, J=7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.60-4.52(m, 2H), 3.89-3.83(m, 6H).

20

【0281】

N-[[3-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン(「A29」)

【化121】



30

F1およびD10から; 灰白色粉末; UPLC/MS 0.799 min、[M+H]⁺ 430。

¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70(d, J=7.7 Hz, 1H), 8.52(d, J=1.1 Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 8.08(d, J=2.2 Hz, 1H), 7.89(t, J=6.2 Hz, 1H), 7.84(dd, J=1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.65(t, J=8.2 Hz, 1H), 7.25-7.17(m, 2H), 7.08(d, J=2.6 Hz, 1H), 6.91(d, J=1.2 Hz, 1H), 6.80(dd, J=7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.57(d, J=5.9 Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 3.30(s, 3H).

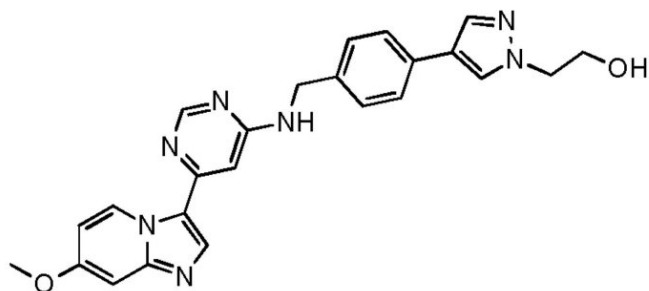
40

【0282】

2-[4-(4-{[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-エタノール(「A30」)

50

【化 1 2 2】



10

F1およびD11から;灰白色固体;m.p.257~258°C;HPLC/MS[M+H]⁺442。

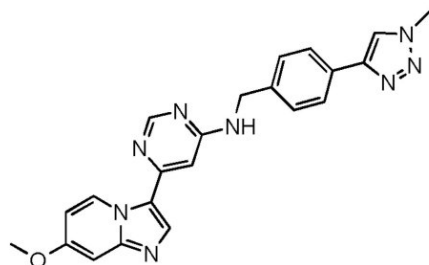
¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.17-8.12(m,1H),8.10(s,1H),7.91-7.82(m,2H),7.53(d,J=8.4Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),6.90(d,J=1.3Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.91(t,J=5.3Hz,1H),4.54(s,2H),4.14(t,J=5.7Hz,2H),3.87(s,3H),3.81-3.71(m,2H)。

【 0 2 8 3】

[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(1-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A31」)

【化 1 2 3】

20



30

F1およびD12から;白色固体;m.p.254~255°C;HPLC/MS[M+H]⁺413。

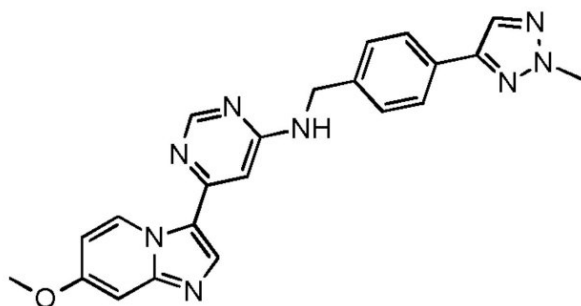
¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.52(s,1H),8.47(s,1H),8.16(s,1H),7.92(t,J=6.2Hz,1H),7.83-7.76(m,2H),7.43(d,J=7.8Hz,2H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),6.93-6.91-6.90(m,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.59(s,2H),4.08(s,3H),3.87(s,3H)。

【 0 2 8 4】

[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A32」)

【化 1 2 4】

40



(F1およびD2から);白色固体;m.p.253~254°C;HPLC/MS[M+H]⁺413。

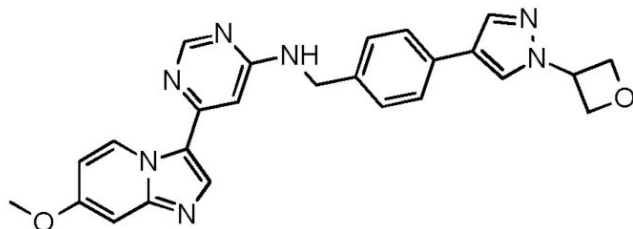
50

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.52(s,1H),8.18-8.17(m,2H),7.93(t,J=6.2Hz,1H),7.83-7.76(m,2H),7.44(d,J=7.8Hz,2H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),6.93-6.88(m,1H),6.80(dd,J=7.7,2.7Hz,1H),4.60(s,2H),4.18(s,3H),3.87(s,3H).

【0285】

6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-({4-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル}メチル)ピリミジン-4-アミン(「A33」)

【化125】



10

F1およびD13から;淡黄色粉末;UPLC/MS 0.478min、 $[\text{M}+\text{H}]^+454$ 。

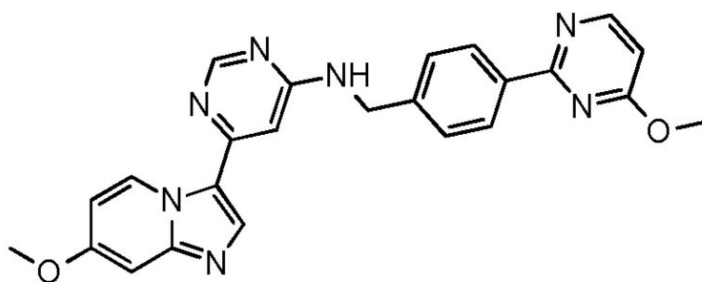
^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.31(d,J=0.8Hz,1H),8.15(s,1H),7.98(d,J=0.8Hz,1H),7.85(t,J=6.1Hz,1H),7.56(d,J=8.3Hz,2H),7.36(d,J=7.8Hz,2H),7.08(d,J=2.7Hz,1H),6.89(d,J=1.3Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),5.62-5.50(m,1H),4.97-4.81(m,4H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),3.87(s,3H).

20

【0286】

6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{{4-(4-メトキシピリミジン-2-イル)フェニル}メチル}ピリミジン-4-アミン(「A34」)

【化126】



30

F1およびD14から;淡黄色固体;UPLC/MS 0.500min、 $[\text{M}+\text{H}]^+441$ 。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.64(d,J=5.2Hz,1H),8.52(d,J=1.1Hz,1H),8.16(d,J=8.4Hz,2H),7.95(t,J=6.2Hz,1H),7.67(d,J=5.3Hz,1H),7.52(d,J=8.0Hz,2H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),6.92(d,J=1.3Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.65(d,J=6.0Hz,2H),3.98(s,4H),3.87(s,3H).

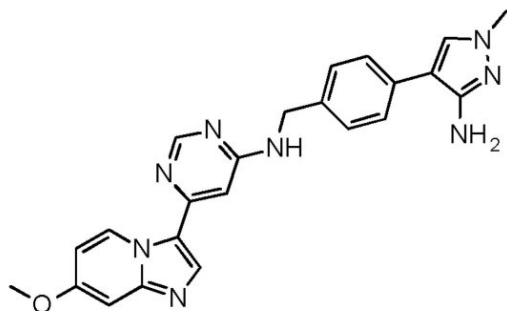
40

【0287】

[4-(3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン(「A35」)

50

【化 1 2 7】



10

F1およびD15から;白色固体;m.p.271~272°C;HPLC/MS[M+H]⁺427。

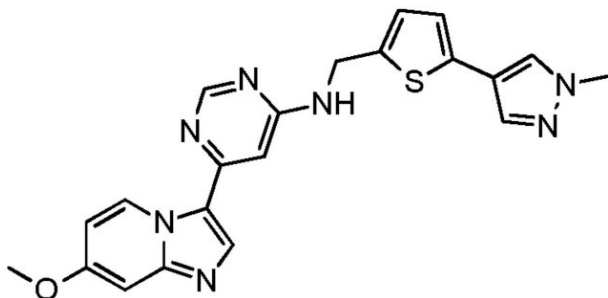
¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.50(s,1H),8.17-8.13(m,1H),7.88(t,J=6.2Hz,1H),7.65(s,1H),7.42(d,J=8.0Hz,2H),7.34-7.28(m,2H),7.07(d,J=2.6Hz,1H),6.91-6.86(m,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.59(s,2H),4.52(s,2H),3.87(s,3H),3.60(s,3H).

【 0 2 8 8】

6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-イル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A36」)

【化 1 2 8】

20



30

F1およびD16から;淡黄色固体;HPLC/MS(A)1.24min、[M+H]⁺418。

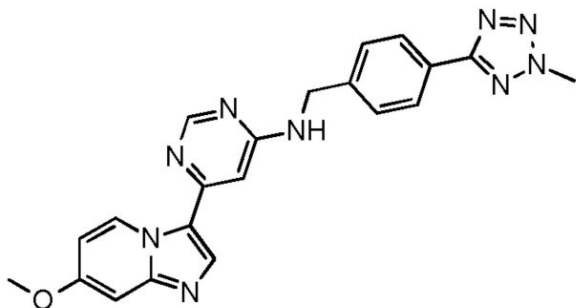
¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.56(s,1H),8.16(s,1H),7.93(d,J=0.7Hz,1H),7.88(t,J=6.1Hz,1H),7.62(d,J=0.8Hz,1H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),7.01-6.94(m,4H),6.91(s,1H),6.81(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.69(d,J=6.0Hz,2H),3.88(s,3H),3.81(s,3H).

【 0 2 8 9】

6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(2-メチル-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン(「A37」)

【化 1 2 9】

40

F1およびD17から;黄色粉末;UPLC/MS 0.476min、[M+H]⁺414。

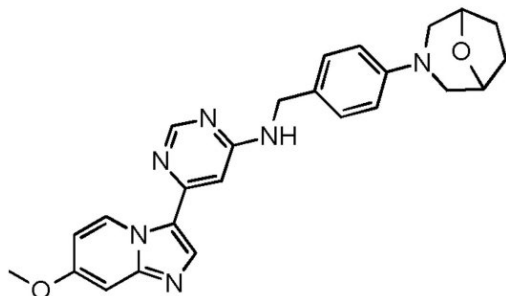
50

^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.52(d,J=1.2Hz,1H),8.16(s,1H),8.02(d,J=8.2Hz,2H),7.93(t,J=6.2Hz,1H),7.54(d,J=7.9Hz,2H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),6.92(d,J=1.2Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.65(d,J=6.1Hz,2H),4.41(s,3H),3.88(s,3H).

【0290】

[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-ベンジル]-アミン(「A38」)

【化130】



10

F1およびD18から;黄色固体;m.p.201~202°C;HPLC/MS[M+H]⁺443。

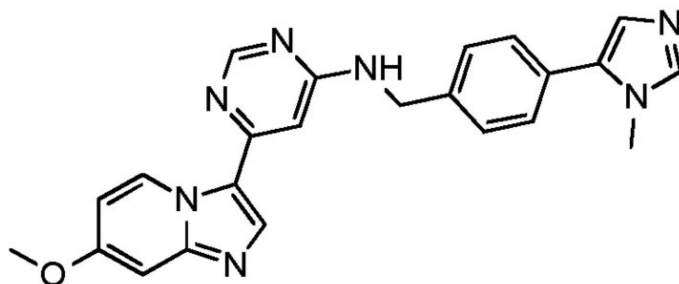
^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 9.68(d,J=7.8Hz,1H),8.49(s,1H),8.23-8.02(m,1H),7.77(t,J=6.2Hz,1H),7.29-7.16(m,2H),7.08(s,1H),6.92-6.66(m,4H),4.51-4.27(m,4H),3.87(s,3H),3.43-3.35(m,1H),3.32-3.26(m,1H),2.79-2.69(m,2H),1.93-1.71(m,4H).

20

【0291】

6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A39」)

【化131】



30

F1およびD19から;黄色粉末;UPLC/MS 0.342min、([M+2H]²⁺)/2 206.5。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.80(s,1H),9.14(s,1H),8.60(s,1H),8.28(s,1H),7.83(d,J=1.5Hz,1H),7.67-7.43(m,5H),7.28(d,J=2.6Hz,1H),7.26-7.12(m,1H),7.03(s,1H),4.68(s,2H),3.98(s,3H),3.82(s,3H).

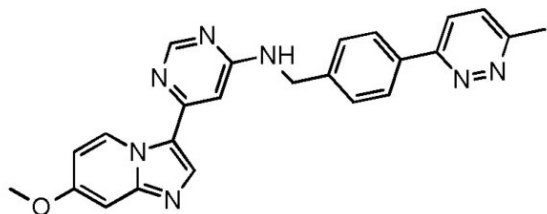
40

【0292】

6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(6-メチルピリダジン-3-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A40」)

50

【化 1 3 2】



10

F1およびD20から;灰白色樹脂;UPLC/MS 0.452min、 $[M+H]^+$ 424。

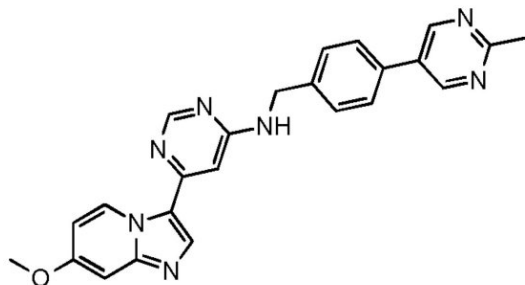
$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 8.73(s,1H),8.63(s,1H),8.37(t,J=6.2Hz,1H),8.14(d,J=8.8Hz,1H),8.11(d,J=8.3Hz,2H),7.69(d,J=8.8Hz,1H),7.52(d,J=7.8Hz,2H),7.32(d,J=2.6Hz,1H),7.26(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),7.05(s,1H),4.70(bs,2H),4.02(s,3H),2.66(s,3H).

【 0 2 9 3】

6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(2-メチルピリミジン-5-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A41」)

【化 1 3 3】

20



30

F1およびD21から;淡黄色粉末;UPLC/MS 0.456min、 $[M+H]^+$ 424。

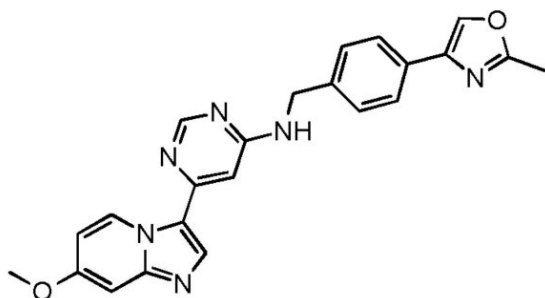
$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 9.73(s,1H),9.00(s,2H),8.52(s,1H),8.23(s,1H),7.98(t,J=6.2Hz,1H),7.82-7.69(m,2H),7.51(d,J=7.8Hz,2H),7.09(s,1H),6.92(s,1H),6.81(d,J=7.7Hz,1H),4.62(s,2H),3.87(s,3H),2.65(s,3H).

【 0 2 9 4】

6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A42」)

【化 1 3 4】

40



F1およびD22から;灰白色粉末;UPLC/MS 0.495min、 $[M+H]^+$ 495。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6) δ 8.51(s,1H),8.40(s,1H),8.14(s,1H),7.86(t,J=6.1Hz,

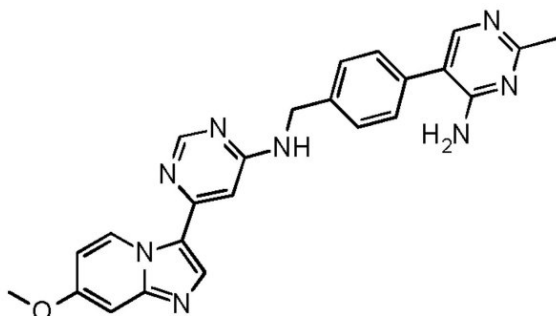
50

1H), 7.70(d, J=7.9 Hz, 2H), 7.40(d, J=7.9 Hz, 2H), 7.07(d, J=2.6 Hz, 1H), 6.90(s, 1H), 6.80(dd, J=7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58(d, J=6.1 Hz, 2H), 3.87(s, 2H), 2.45(s, 3H).

【0295】

5-(4-{[(6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル}フェニル)-2-メチルピリミジン-4-アミン(「A43」)

【化135】



10

F1およびD23から;灰白色固体;HPLC/MS(A)0.95min、[M+H]⁺439。

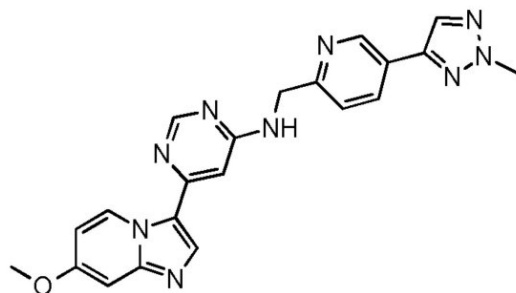
¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d, J=7.7 Hz, 1H), 8.52(d, J=1.1 Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.91(t, J=6.5 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.45(d, J=7.9 Hz, 2H), 7.38(s, 1H), 7.36(d, J=4.8 Hz, 1H), 7.09-7.06(m, 1H), 6.91(d, J=1.2 Hz, 1H), 6.80(dd, J=7.7, 2.6 Hz, 1H), 6.42(s, 3H), 4.61(d, J=5.9 Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 2.35(s, 3H).

20

【0296】

[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[5-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルメチル]-アミン(「A44」)

【化136】



30

F1およびD24から;白色固体;m.p.254~256°C;HPLC/MS[M+H]⁺414。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.70(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.99(d, J=2.1 Hz, 1H), 8.51(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.15(d, J=7.9 Hz, 2H), 7.96(s, 1H), 7.44(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.09(d, J=2.6 Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 6.81(dd, J=7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.70(d, J=6.0 Hz, 2H), 4.21(s, 3H), 3.87(s, 3H).

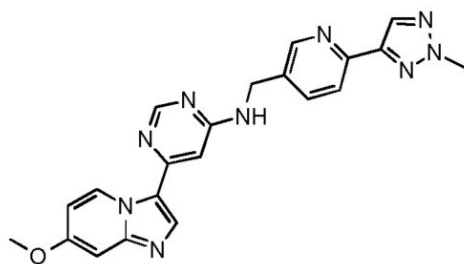
40

【0297】

[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[6-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミン(「A45」)

50

【化 1 3 7】



10

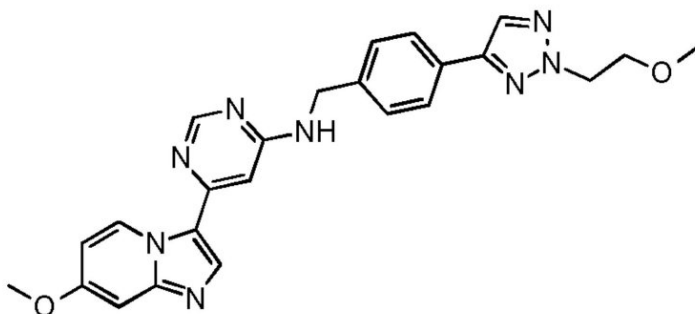
F1およびD25から;黄色固体;m.p.260~261°C;HPLC/MS[M+H]⁺414。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.27(s,1H),8.86(s,1H),8.79(s,3H),8.59(s,1H),8.40(d,J=8.4Hz,1H),7.43(d,J=2.6Hz,2H),7.28(dd,J=7.7,2.7Hz,1H),4.94(s,2H),4.27(s,3H),3.98(s,3H).

【 0 2 9 8】

N-({4-[2-(2-メトキシエチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]フェニル}メチル)-6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン(「A46」)

【化 1 3 8】



20

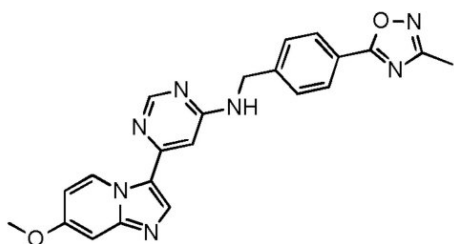
F1およびD26から;薄茶色固体;UPLC/MS 0.491min、[M+H]⁺457。

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.74-9.68(m,1H),8.52(d,J=1.2Hz,1H),8.19(s,1H),8.16(s,1H),7.95-7.86(m,1H),7.80(d,J=8.2Hz,2H),7.46(d,J=7.9Hz,2H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),6.92(d,J=1.3Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.7Hz,1H),4.67-4.53(m,5H),3.88(s,3H),3.85(t,J=5.3Hz,2H),3.23(s,3H).

【 0 2 9 9】

6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{{4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル}メチル}ピリミジン-4-アミン(「A47」)

【化 1 3 9】



40

F1から;ベージュ色粉末;UPLC/MS 0.488min、[M+H]⁺414。

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(d,J=1.1Hz,1H),8.16(s,1

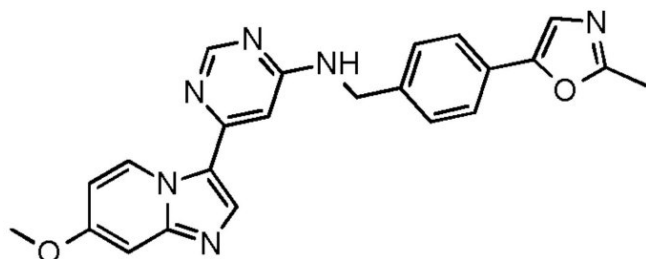
50

H), 8.06(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.98(t, J=6.2 Hz, 1H), 7.59(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.08(d, J=2.6 Hz, 1H), 6.93(s, 1H), 6.80(dd, J=7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.68(d, J=6.1 Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 2.40(s, 3H).

【0300】

[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(2-メチル-オキサゾール-5-イル)-ベンジル]-アミン(「A48」)

【化140】



10

F1から;白色固体;m.p.225~226°C;HPLC/MS[M+H]⁺413。

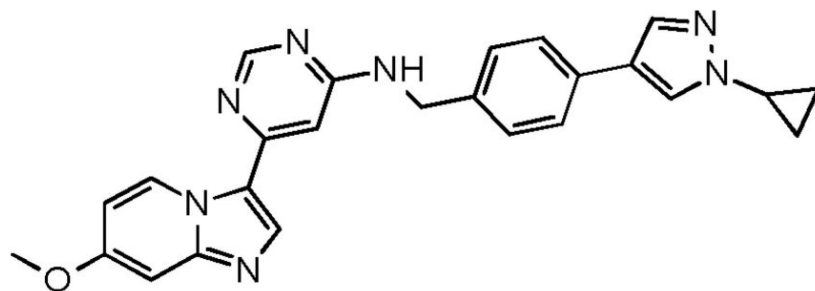
¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d, J=7.7 Hz, 1H), 8.51(s, 1H), 8.25-8.13(m, 1H), 7.91(t, J=6.3 Hz, 1H), 7.66-7.60(m, 2H), 7.49-7.40(m, 3H), 7.08(d, J=2.6 Hz, 1H), 6.90(s, 1H), 6.80(dd, J=7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.63-4.54(m, 2H), 3.87(s, 3H), 2.46(s, 3H).

20

【0301】

[4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン(「A49」)

【化141】



30

F1およびD27から;白色固体;m.p.261~262°C;HPLC/MS[M+H]⁺438。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.51(s, 1H), 8.20-8.09(m, 2H), 7.89-7.78(m, 2H), 7.56-7.50(m, 2H), 7.34(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.08(d, J=2.7 Hz, 1H), 6.89(d, J=1.3 Hz, 1H), 6.80(dd, J=7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.61-4.51(m, 2H), 3.87(s, 3H), 3.72(tt, J=7.3, 3.8 Hz, 1H), 1.10-1.00(m, 2H), 0.96(ddd, J=7.7, 6.4, 4.4 Hz, 2H).

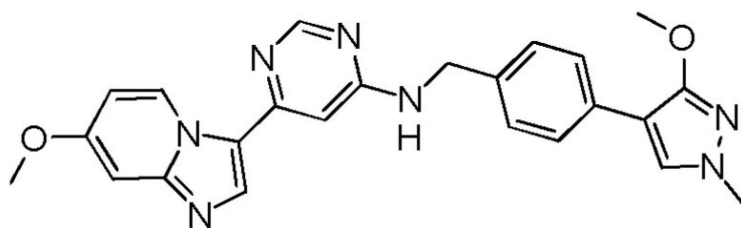
40

【0302】

N-[[4-(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン(「A50」)

50

【化 1 4 2】



10

F1およびD28から;灰白色固体;HPLC/MS(B)0.753min、 $[M+H]^+$ 442。

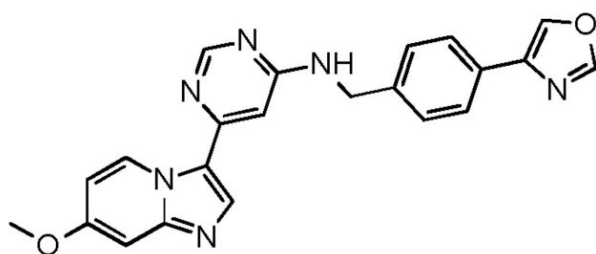
^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.13(s,1H),7.92(s,1H),7.81(t,J=6.1Hz,1H),7.54(d,J=8.3Hz,2H),7.31(d,J=7.9Hz,2H),7.07(d,J=2.6Hz,1H),6.88(d,J=1.2Hz,1H),6.79(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.52(d,J=6.0Hz,2H),3.87(s,6H),3.70(s,3H).

【0 3 0 3】

[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-(4-オキサゾール-4-イル-ベンジル)-アミン(「A51」)

【化 1 4 3】

20



30

F1およびD29から;淡黄色固体;m.p.268~269°C;HPLC/MS $[M+H]^+$ 399。

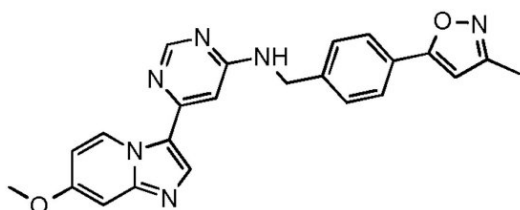
^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 9.68(d,J=7.7Hz,1H),8.57(d,J=1.0Hz,1H),8.50(d,J=1.1Hz,1H),8.42(d,J=1.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.90(t,J=6.1Hz,1H),7.79-7.70(m,2H),7.41(d,J=7.9Hz,2H),7.06(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.3Hz,1H),6.78(dd,J=7.7,2.7Hz,1H),4.57(d,J=5.9Hz,2H),3.85(s,3H).

【0 3 0 4】

[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-(4-(3-メチル-イソオキサゾール-5-イル)-ベンジル)-アミン(「A52」)

【化 1 4 4】

40

F1およびD30から;淡黄色固体;m.p.198~199°C;HPLC/MS $[M+H]^+$ 413。

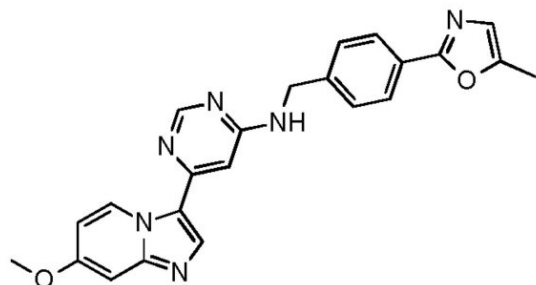
50

^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.20-8.14(m,1H),7.95(t,J=6.2Hz,1H),7.79(d,J=8.1Hz,2H),7.49(d,J=7.9Hz,2H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),6.91(s,1H),6.85-6.75(m,2H),4.66-4.58(m,2H),3.87(s,3H),2.27(s,3H).

【0305】

[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(5-メチル-オキサゾール-2-イル)-ベンジル]-アミン(「A53」)

【化145】



10

F1およびD31から;黄色固体;m.p.281~282°C;HPLC/MS[M+H]⁺413。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.52(d,J=1.1Hz,1H),8.19-8.14(m,1H),7.95(t,J=6.2Hz,1H),7.92-7.86(m,2H),7.48(d,J=7.9Hz,2H),7.08(d,J=2.7Hz,1H),6.99-6.89(m,2H),6.80(dd,J=7.7,2.7Hz,1H),4.69-4.55(m,2H),3.87(s,3H),2.37(s,3H).

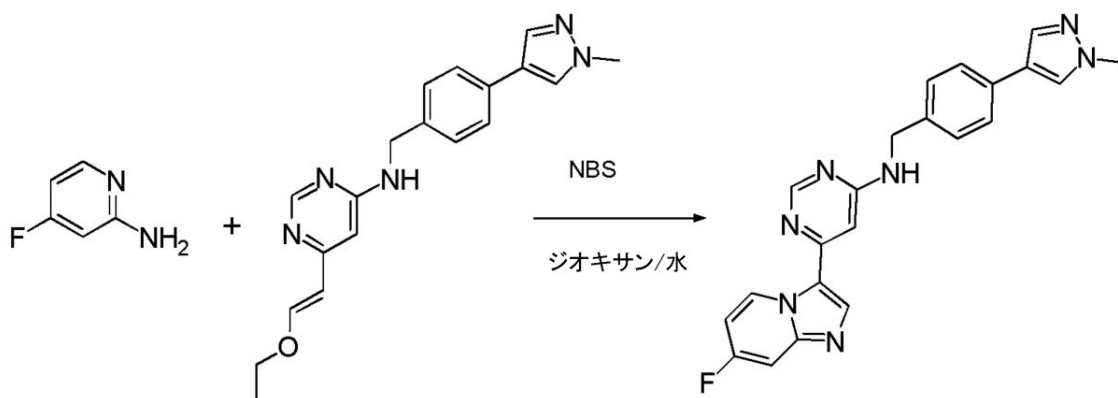
20

【0306】

例2

6-{7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「H1」)の合成

【化146】



30

40

1,4-ジオキサン(4.5ml)と水(1.5ml)との混合物中の6-[(E)-2-エトキシエテニル]-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(G1)(335mg、1.00mmol)の懸濁液を0°Cまで冷却し、N-ブロモスクシンイミド(196mg、1.10mmol)を15分間にわたり分けて加える。最後の添加後、t反応混合物を0°Cにて20分間攪拌する。2-アミノ-4-フルオロピリジン(118mg、1.00mmol)を加える。反応溶液を60°Cまで加熱し、この温度にて2時間攪拌する。反応混合物が室温に達したら、1N NaOH水溶液(25ml)中へ注ぐ。結果として生じる混合物を数時間攪拌する。結果として生じる固体材料を

50

濾別して水で洗浄し乾燥させて、ジクロロメタン/メタノールを溶離液として用いシリカゲルカラム上でクロマトグラフをすることで、6-[7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミンが淡黄色結晶固体として供与される;HPLC/MS(B) 0.794min、 $[M+H]^+400$ 。

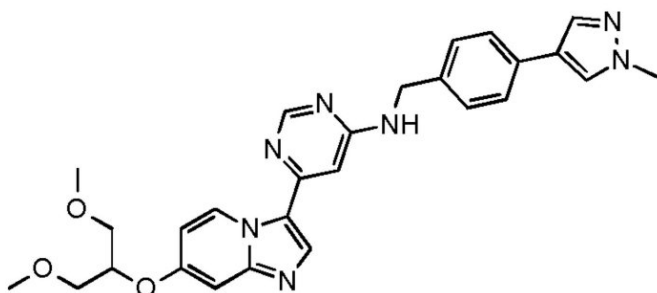
$^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6) δ 9.94-9.85(m,1H),8.55(s,1H),8.28(s,1H),8.07(s,1H),7.91(t,J=6.1Hz,1H),7.80(d,J=0.9Hz,1H),7.57(dd,J=9.8,2.7Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.15(td,J=7.6,2.8Hz,1H),6.96(d,J=1.2Hz,1H),4.55(d,J=5.8Hz,2H),3.84(s,3H)。

【0307】

以下の化合物を類似して調製する:

{6-[7-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A54」)

【化147】



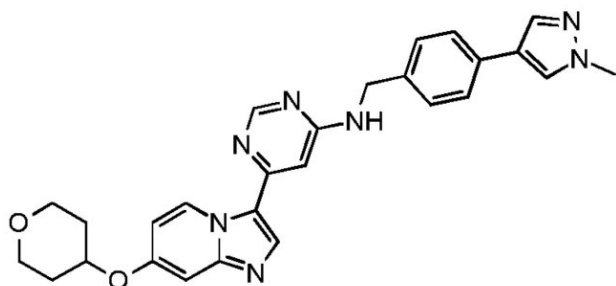
G1およびE2から;黄色固体;m.p.52~53°C;HPLC/MS $[M+H]^+452$ 。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz,DMSO- d_6) δ 9.80(s,1H),8.71(s,1H),8.60(s,1H),8.31(s,1H),8.08(s,1H),7.82(s,1H),7.55-7.44(m,3H),7.38-7.23(m,3H),7.02(s,1H),5.02(t,J=4.9Hz,1H),4.63-4.48(m,2H),3.85(s,3H),3.73-3.51(m,4H),3.27(s,6H)。

【0308】

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A55」)

【化148】



G1およびE3から;白色固体;m.p.215~216°C;HPLC/MS $[M+H]^+482$ 。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.8Hz,1H),8.59-8.41(m,1H),8.41-8.02(m,2H),7.95-7.85(m,1H),7.80(s,1H),7.50(d,J=7.9Hz,2H),7.30(m,2H),7.20(s,1H),6.97-6.71(m,2H),4.79-4.77(m,1H),4.62-4.48(m,2H),3.94-3.80(m,5H),3.52(t,J=10.4Hz,2H),2.15-1.92(m,2H),1.71-1.51(m,2H)。

【0309】

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A56」)

10

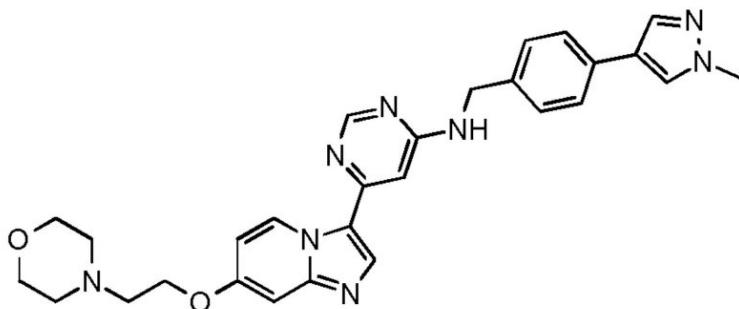
20

30

40

50

【化 1 4 9】



10

G1およびE4から;灰白色固体;m.p.220~221°C;HPLC/MS[M+H]⁺511。

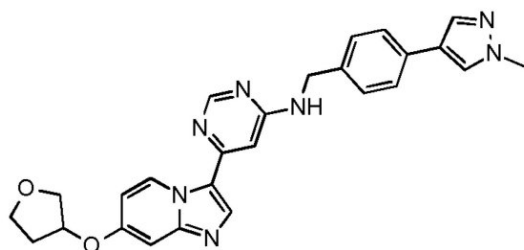
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.68(d,J=7.6Hz,1H),8.49(s,1H),8.14(s,1H),8.07(s,1H),7.86(t,J=6.1Hz,1H),7.80(s,1H),7.50(d,J=7.9Hz,2H),7.32(d,J=7.9Hz,2H),7.09(d,J=2.6Hz,1H),6.87(s,1H),6.84-6.75(m,1H),4.52(s,2H),4.19(t,J=5.5Hz,2H),3.83(s,3H),3.57(t,J=4.7Hz,4H),2.72(t,J=5.5Hz,2H),2.51-2.42(s,4H)。

【0 3 1 0】

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A57」)

【化 1 5 0】

20



30

G1およびE5から;灰白色固体;m.p.283~294°C;HPLC/MS[M+H]⁺468。

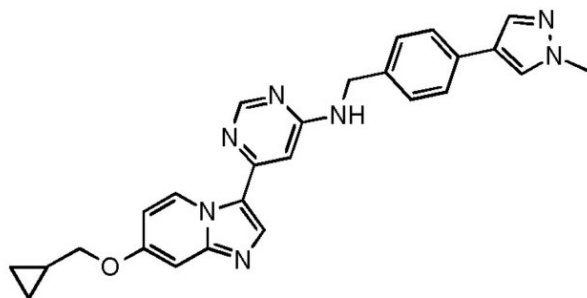
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.50(s,1H),8.15(s,1H),8.07(s,1H),7.87(t,J=6.0Hz,1H),7.80(s,1H),7.50(d,J=8.1Hz,2H),7.32(d,J=7.8Hz,2H),7.07(d,J=2.6Hz,1H),6.88(s,1H),6.85-6.67(m,1H),5.22-5.15(m,1H),4.62-4.51(m,2H),3.96-3.72(m,7H),2.39-2.21(m,1H),2.06-1.96(m,1H)。

【0 3 1 1】

6-[7-(シクロプロピルメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A58」)

【化 1 5 1】

40

G1およびE6から;淡黄色固体;m.p.236~237°C;HPLC/MS[M+H]⁺452。

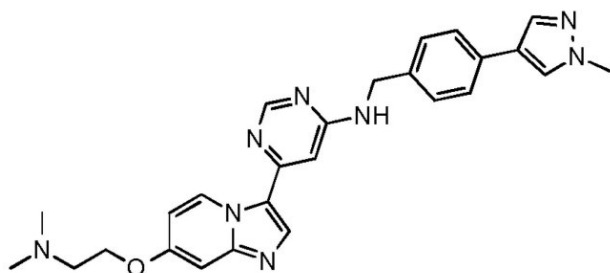
50

^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 9.68(d,J=7.7Hz,1H),8.49(s,1H),8.12(s,1H),8.07(s,1H),7.86(t,J=6.1Hz,1H),7.80(s,1H),7.54-7.46(m,2H),7.32(d,J=7.9Hz,2H),7.00(d,J=2.6Hz,1H),6.87(d,J=1.2Hz,1H),6.81(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.52(d,2H),3.92(d,J=7.1Hz,2H),3.83(s,3H),1.31-1.19(m,1H),0.65-0.50(m,2H),0.42-0.28(m,2H).

【0312】

6-{7-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A59」)

【化152】



10

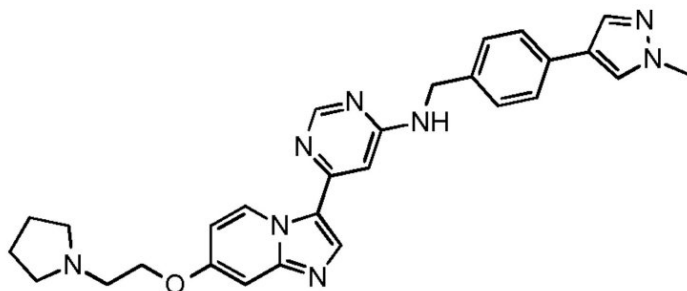
G1およびE7から;灰白色固体;m.p.235~236°C;HPLC/MS[M+H]⁺469。

^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 9.68(d,J=7.7Hz,1H),8.49(s,1H),8.14(s,1H),8.07(s,1H),7.86(t,J=6.1Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.50(d,J=8.2Hz,2H),7.32(d,J=7.9Hz,2H),7.09(d,J=2.6Hz,1H),6.87(d,J=1.2Hz,1H),6.79(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.57-4.49(m,2H),4.14(t,J=5.7Hz,2H),3.83(s,3H),2.65(t,J=5.6Hz,2H),2.21(s,6H).

【0313】

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A60」)

【化153】



30

G1およびE8から;灰白色固体;UPLC/MS 0.376min、[M+H]⁺495。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(s,1H),8.07(s,1H),7.84(t,J=6.2Hz,1H),7.81(s,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.09(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.81(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.54(d,J=4.8Hz,2H),4.19(t,J=5.5Hz,2H),3.84(s,3H),2.87(bs,2H),2.57(bs,4H),1.71(bs,4H).

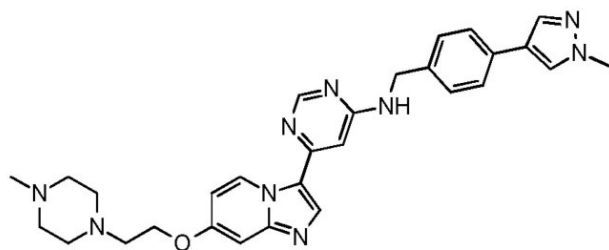
【0314】

(6-{7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A61」)

40

50

【化 1 5 4】



10

G1およびE9から;白色固体;m.p.200~201°C;HPLC/MS[M+H]⁺524。

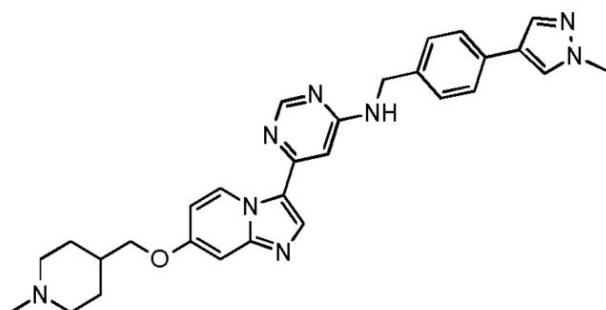
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.68(d,J=7.7Hz,1H),8.49(s,1H),8.14(s,1H),8.07(s,1H),7.86(t,J=6.1Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.50(d,J=8.2Hz,2H),7.32(d,J=7.9Hz,2H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),6.87(d,J=1.2Hz,1H),6.79(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.59-4.47(m,2H),4.16(t,J=5.6Hz,2H),3.83(s,3H),2.71(t,J=5.6Hz,2H),2.57(s,2H),2.44(s,2H),2.30(s,4H),2.13(s,3H)。

【 0 3 1 5】

{6-[7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A62」)

20

【化 1 5 5】



30

G1およびE10から;白色固体;m.p.238~239°C;HPLC/MS[M+H]⁺509。

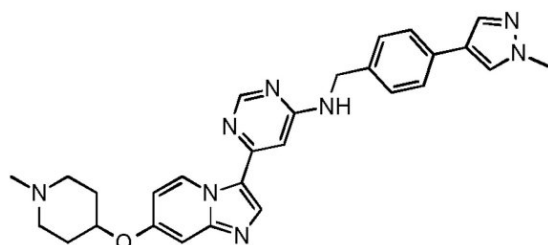
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.68(d,J=7.7Hz,1H),8.49(s,1H),8.13(s,1H),8.07(s,1H),7.86(t,J=6.0Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.50(d,J=8.2Hz,2H),7.32(d,J=7.9Hz,2H),7.05(d,J=2.5Hz,1H),6.87(d,J=1.2Hz,1H),6.78(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.55-4.49(m,2H),3.93(d,J=5.9Hz,2H),3.83(s,3H),2.77(d,J=11.0Hz,2H),2.14(s,3H),1.86(t,J=11.5Hz,2H),1.73(d,J=11.7Hz,3H),1.40-1.25(m,2H)。

【 0 3 1 6】

{6-[7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A63」)

40

【化 1 5 6】



50

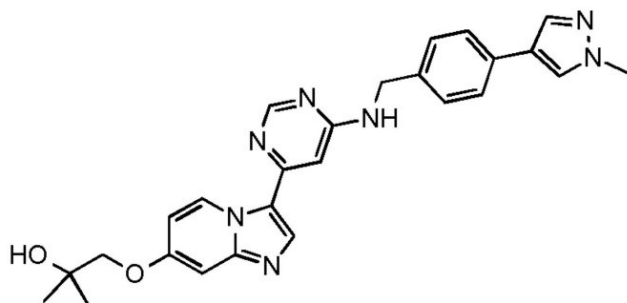
G1およびE11から;灰白色固体;m.p.224~225°C;HPLC/MS[M+H]⁺495。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.68(d,J=7.7Hz,1H),8.49(s,1H),8.13(s,1H),8.07(s,1H),7.86(t,J=6.1Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.50(d,J=8.2Hz,2H),7.32(d,J=7.8Hz,2H),7.12(d,J=2.6Hz,1H),6.87(d,J=1.2Hz,1H),6.77(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.70-4.46(m,3H),3.83(s,3H),2.65-2.54(m,2H),2.31-2.12(m,5H),2.08-1.88(m,2H),1.83-1.59(m,2H)。

【0317】

2-メチル-1-(3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-プロパン-2-オール(「A64」)

【化157】



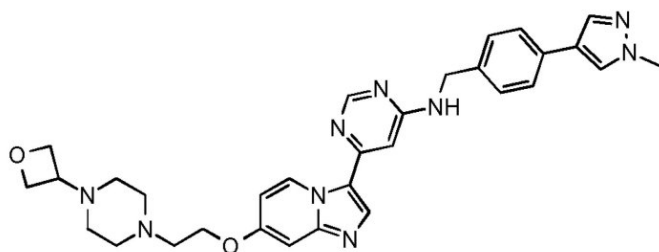
G1およびE12から;灰白色固体;m.p.229~230°C;HPLC/MS[M+H]⁺480。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.50(s,1H),8.19-8.03(m,2H),7.91-7.77(m,2H),7.50(d,J=7.8Hz,2H),7.32(d,J=7.8Hz,2H),7.07-7.01(m,1H),6.88(s,1H),6.85-6.76(m,1H),4.71(s,1H),4.60-4.42(m,2H),3.83(s,5H),1.21(s,6H)。

【0318】

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-{7-[2-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-アミン(「A65」)

【化158】



G1およびE13から;黄色固体;m.p.209~210°C;HPLC/MS[M+H]⁺566。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.68(d,J=7.6Hz,1H),8.49(s,1H),8.16-8.05(m,2H),7.93-7.85(m,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.50(d,J=8.1Hz,2H),7.32(d,J=7.9Hz,2H),7.09(d,J=2.6Hz,1H),6.87(s,1H),6.79(dd,J=7.8,2.6Hz,1H),4.50(t,J=6.5Hz,4H)。

【0319】

[6-(7-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A66」)

10

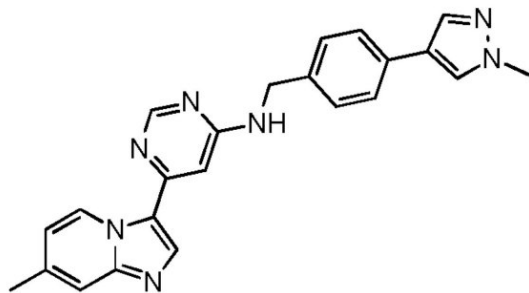
20

30

40

50

【化 1 5 9】



10

G1から;灰白色固体;m.p.229~230°C;HPLC/MS[M+H]⁺396。

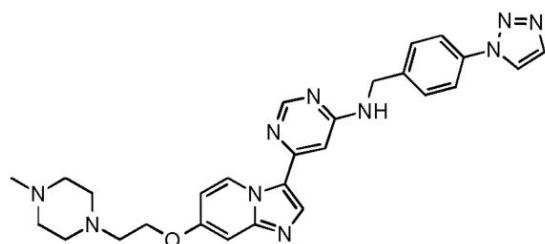
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.71(d,J=7.2Hz,1H),8.52(s,1H),8.20(s,1H),8.07(s,1H),7.90(t,J=6.1Hz,1H),7.80(s,1H),7.55-7.44(m,3H),7.33(d,J=7.8Hz,2H),6.98-6.88(m,2H),4.59-4.46(m,2H),3.83(s,3H),2.38(s,3H).

【 0 3 2 0】

(6-{7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-(4-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-ベンジル)-アミン(「A67」)

【化 1 6 0】

20

G2およびE9から)白色固体;m.p.233~234°C;HPLC/MS[M+H]⁺511。

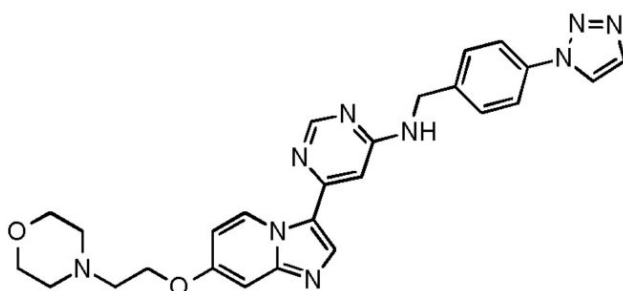
¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ 9.72(d,J=7.7Hz,1H),8.53(d,J=8.0,1.2Hz,2H),8.07(s,1H),7.90(s,1H),7.88-7.82(m,2H),7.62(d,J=8.3Hz,2H),7.00(d,J=2.6Hz,1H),6.90(s,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.74(s,2H),4.27(t,J=5.4Hz,2H),2.90(t,J=5.4Hz,2H),2.72-2.67(m,4H),2.57-2.53(m,4H),2.31(s,3H).

【 0 3 2 1】

{6-[7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル)-(4-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-ベンジル)-アミン(「A68」)

【化 1 6 1】

40

G2およびE4から;白色固体;m.p.234~235°C;HPLC/MS[M+H]⁺498。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.77(s,1H),8.52(s,1H),8.18(s

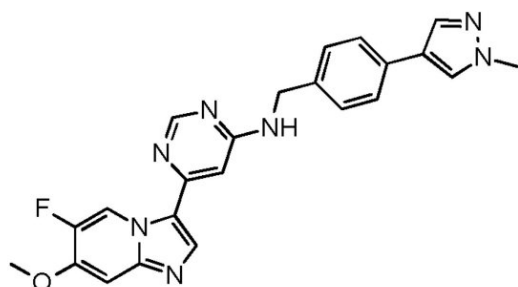
50

, 1H), 8.02-7.93 (m, 2H), 7.86 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.81 (dd, J=7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.67-4.61 (m, 2H), 4.20 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.58 (t, J=4.6 Hz, 4H), 2.73 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.50-2.45 (m, 4H).

【0322】

{6-[6-(6-フルオロ-7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A69」)}

【化162】



10

(G1から;黄色固体;m.p.299~300°C;HPLC/MS[M+H]⁺430。

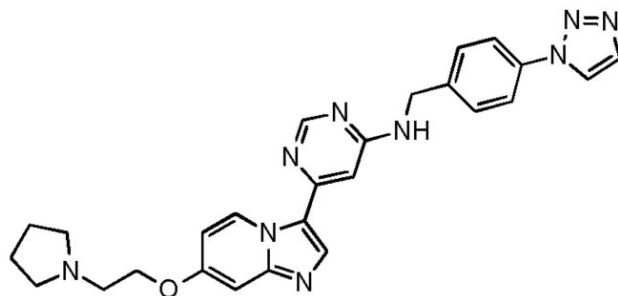
¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.58(d,J=2.8Hz,1H),8.44(s,1H),8.27(s,1H),8.23-8.13(m,1H),8.08(s,1H),7.81(s,1H),7.74-7.65(m,2H),7.51(d,J=7.8Hz,2H),7.37-7.26(m,2H),4.60-4.48(m,2H),3.95(s,3H),3.84(s,3H).

20

【0323】

{6-[7-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-ベンジル]-アミン(「A70」)

【化163】



30

G2およびE8から;白色固体;m.p.250~251°C;HPLC/MS[M+H]⁺482。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.78(s,1H),8.52(s,1H),8.18(s,1H),8.02-7.93(m,2H),7.90-7.83(m,2H),7.57(d,J=8.1Hz,2H),7.09(d,J=2.6Hz,1H),6.92(s,1H),6.81(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.64(d,J=5.3Hz,2H),4.18(t,J=5.7Hz,2H),2.83(t,J=5.7Hz,2H),2.57-2.51(m,4H),1.75-1.65(m,4H).

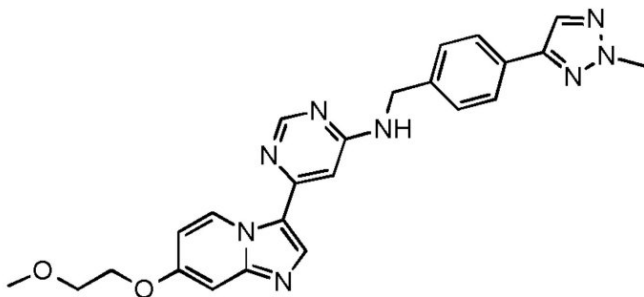
40

【0324】

{6-[7-(2-メトキシ-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A71」)

50

【化 1 6 4】



10

G3およびE1から;白色固体;m.p.240~241℃;HPLC/MS[M+H]⁺457。

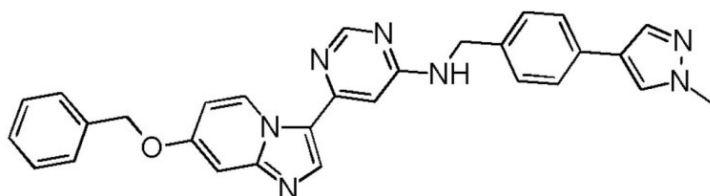
¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.71(d,J=7.8Hz,1H),8.52(s,1H),8.24-8.12(m,2H),7.94(t,J=6.2Hz,1H),7.80(d,J=8.1Hz,2H),7.49-7.40(m,2H),7.10(d,J=2.6Hz,1H),6.91(s,1H),6.83(dd,J=7.8,2.7Hz,1H),4.66-4.55(m,2H),4.26-4.20(m,2H),4.18(s,3H),3.74-3.68(m,2H),3.31(s,3H)。

【 0 3 2 5】

6-[7-(ベンジルオキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A72」)

【化 1 6 5】

20



30

G1から;白色固体;HPLC/MS(A)1.43min、[M+H]⁺488。

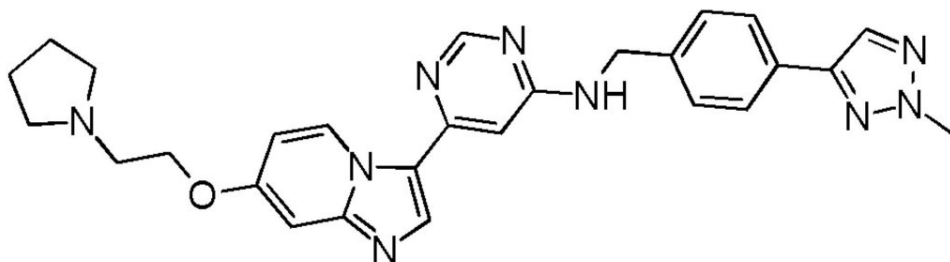
¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.71(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.15(s,1H),8.07(s,1H),7.84(t,J=6.1Hz,1H),7.81(s,1H),7.54-7.46(m,4H),7.46-7.38(m,2H),7.40-7.31(m,3H),7.17(d,J=2.6Hz,1H),6.89(s,1H),6.87(dd,J=7.7,2.7Hz,1H),5.23(s,2H),4.54(bs,2H),3.84(s,3H)。

【 0 3 2 6】

4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A73」)

【化 1 6 6】

40

G3およびE8から;白色固体;m.p.235~236℃;HPLC/MS[M+H]⁺496。

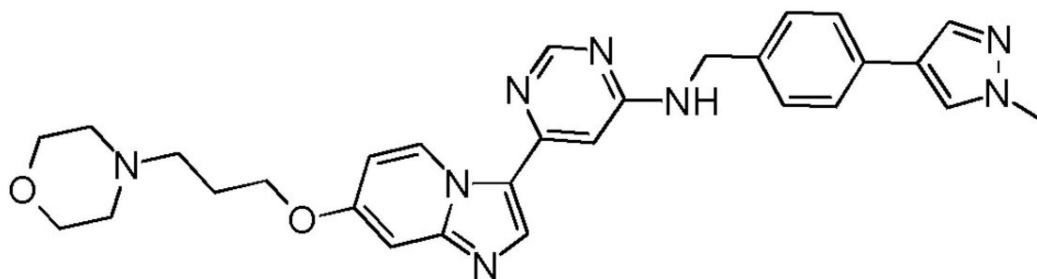
50

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.52(s,1H),8.21-8.16(m,1H),7.94(t,1H),7.85-7.75(m,2H),7.45(d,J=7.8Hz,2H),7.10(d,J=2.6Hz,1H),6.94-6.89(m,1H),6.82(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.68-4.55(m,2H),4.35-4.06(m,5H),2.83(t,J=5.7Hz,2H),2.56-2.52(m,4H),1.81-1.59(m,4H).

【0327】

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A74」)

【化167】



10

G1およびE14から;白色固体;m.p.213~214°C;HPLC/MS[M+H] $^+$ 496。

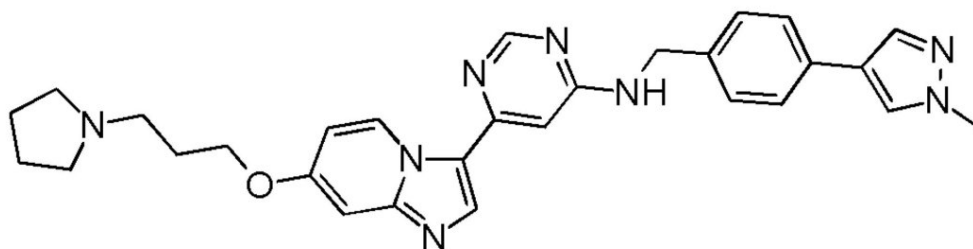
20

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.17-8.12(m,1H),8.08(s,1H),7.87(t,J=6.2Hz,1H),7.84(s,1H),7.55-7.48(m,2H),7.37-7.31(m,2H),7.07(d,J=2.6Hz,1H),6.86(s,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.55-4.48(m,2H),4.13(t,J=6.3Hz,2H),3.84(s,3H),3.58(t,J=4.6Hz,4H),2.44(t,J=7.2Hz,2H),2.40-2.35(m,4H),1.92(p,J=6.6Hz,2H).

【0328】

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A75」)

【化168】



30

G1およびE15から;灰白色固体;m.p.213°C;UPLC/MS 0.377min [M+H] $^+$ 509。

40

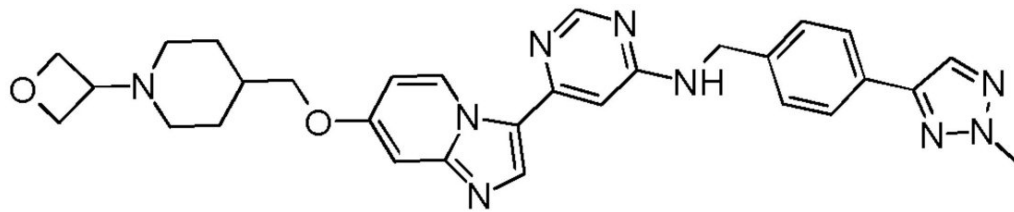
^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.52(s,1H),8.14(s,1H),8.08(s,1H),7.83(t,J=6.2Hz,1H),7.81(d,J=0.8Hz,1H),7.52(d,J=8.2Hz,2H),7.35(d,J=7.8Hz,2H),7.06(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.3Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.54(d,J=5.9Hz,2H),4.14(t,J=6.3Hz,2H),3.85(s,3H),2.55(t,J=7.2Hz,2H),2.49-2.41(m,4H),1.93(p,J=6.7Hz,2H),1.75-1.63(m,4H).

【0329】

[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A76」)

50

【化169】

G3およびE17から)黄色固体;m.p.181~182℃;HPLC/MS[M+H]⁺552。

10

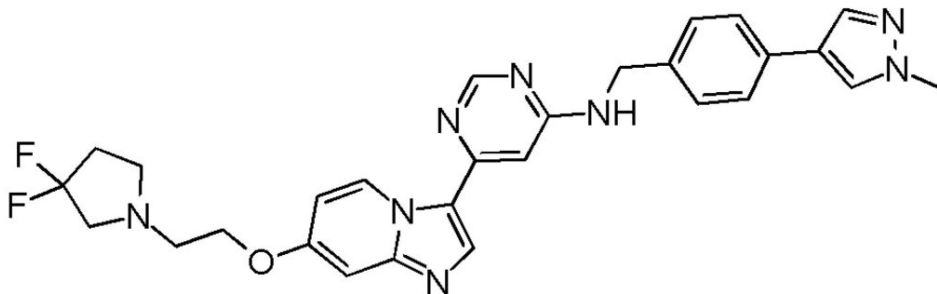
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.68(d,J=7.7Hz,1H),8.50(s,1H),8.20-8.07(m,2H),7.92(t,J=6.1Hz,1H),7.82-7.73(m,2H),7.42(d,J=7.9Hz,2H),7.05(d,J=2.6Hz,1H),6.89(s,1H),6.79(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.70-4.47(m,4H),4.40(t,J=6.0Hz,2H),4.16(s,3H),3.94(d,J=5.8Hz,2H),3.40-3.33(m,1H),2.78-2.62(m,2H),1.87-1.62(m,5H),1.43-1.22(m,2H).

【0330】

6-{7-[2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A77」)

【化170】

20



30

G1およびE18から;淡オレンジ色固体;UPLC/MS 0.439min、[M+H]⁺531。

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(s,1H),8.07(s,1H),7.83(t,J=6.2Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.3Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.10(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.81(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.54(d,J=5.3Hz,2H),4.20(t,J=5.5Hz,2H),3.84(s,3H),3.00(t,J=13.5Hz,2H),2.88(t,J=5.5Hz,2H),2.82(t,J=7.0Hz,2H),2.24(tt,J=15.3,7.0Hz,2H).

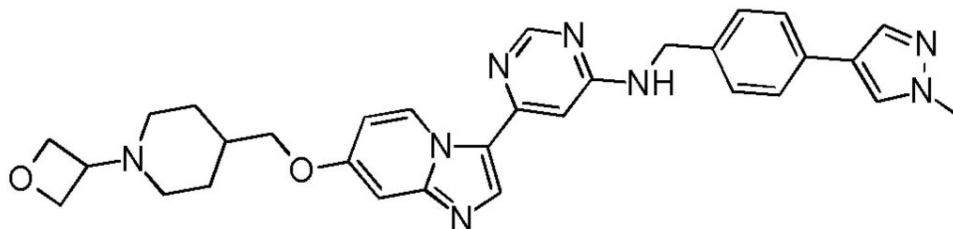
【0331】

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A78」)

40

50

【化 1 7 1】



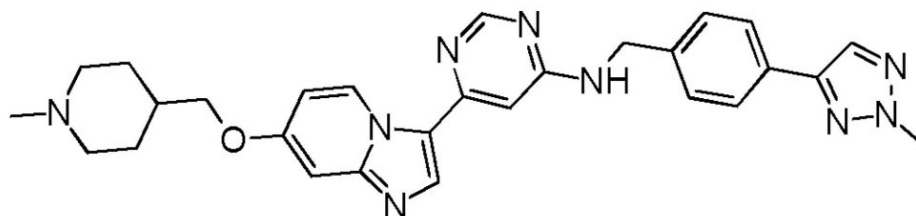
G1およびE17から;白色固体;m.p.241~242℃;HPLC/MS[M+H]⁺551。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.22-8.06(m,2H),7.91-7.80(m,2H),7.55-7.48(m,2H),7.37-7.27(m,2H),7.09-7.04(m,1H),6.89(s,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.59-4.37(m,6H),3.96(d,J=5.9Hz,2H),3.84(s,3H),3.42-3.36(m,1H),2.75-2.68(m,2H),1.84-1.68(m,5H),1.41-1.27(m,2H)。

【 0 3 3 2】

{6-[7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A79」)

【化 1 7 2】



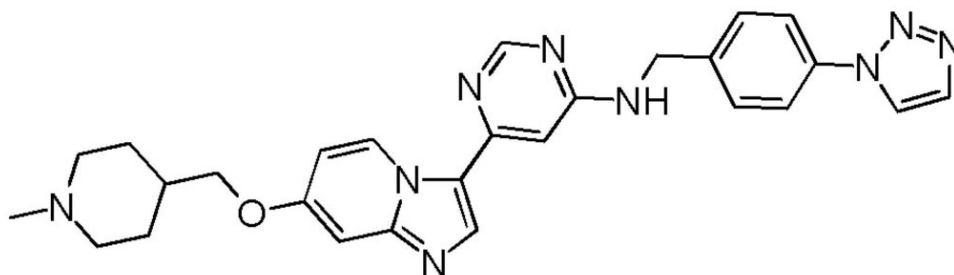
G3およびE19から;白色固体;m.p.240~241℃;HPLC/MS[M+H]⁺510。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 9.70(d,J=7.8Hz,1H),8.51(s,1H),8.24-8.09(m,2H),7.93(t,J=6.2Hz,1H),7.79(d,J=8.2Hz,2H),7.51-7.39(m,2H),7.09-7.04(m,1H),6.90(s,1H),6.80(dd,J=7.8,2.6Hz,1H),4.66-4.51(m,2H),4.18(s,3H),3.94(d,J=5.8Hz,2H),2.78(d,J=11.0Hz,2H),2.15(s,3H),1.85(t,2H),1.78-1.67(m,3H),1.39-1.25(m,2H)。

【 0 3 3 3】

{6-[7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-(4-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-ベンジル)-アミン(「A80」)

【化 1 7 3】



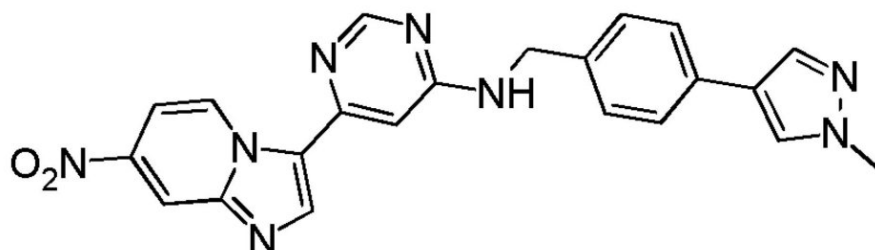
G2およびE19から;白色固体;m.p.221~222℃;HPLC/MS[M+H]⁺496。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.79(s,1H),8.52(s,1H),8.23-8.11(m,1H),8.03-7.93(m,2H),7.91-7.83(m,2H),7.57(d,J=8.1Hz,2H),7.07(d,J=2.6Hz,1H),6.92(d,J=1.3Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.69-4.59(m,2H),3.95(d,J=5.9Hz,2H),2.80(d,J=11.0Hz,2H),2.17(s,3H),1.98-1.70(m,2H),1.75(d,J=11.5Hz,3H),1.39-1.22(m,2H).

【0334】

N-{{4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル}メチル}-6-{7-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン(「A81」)

【化174】



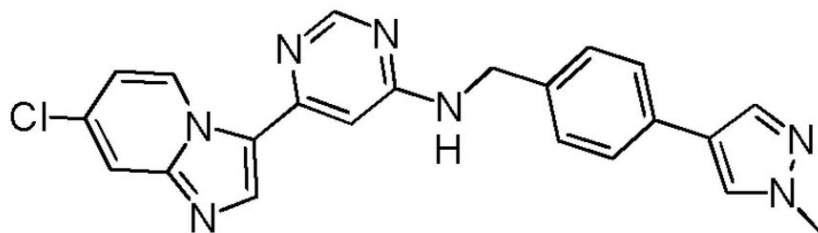
G1から;黄色粉末;UPLC/MS 0.740min、 $[\text{M}+\text{H}]^+427$ 。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.99(d,J=7.8Hz,1H),8.73-8.53(m,3H),8.08(d,J=5.0Hz,2H),7.85(dd,J=7.7,2.5Hz,1H),7.81(d,J=0.8Hz,1H),7.66-7.47(m,2H),7.35(d,J=7.8Hz,2H),7.10(d,J=1.2Hz,1H),4.58(s,2H),3.84(s,3H).

【0335】

6-{7-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{{4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル}メチル}ピリミジン-4-アミン(「A82」)

【化175】



G1から;灰白色固体;UPLC/MS 0.645min、 $[\text{M}+\text{H}]^+416$ 。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.85(d,J=7.5Hz,1H),8.56(s,1H),8.32(s,1H),8.07(s,1H),7.95(t,J=6.1Hz,1H),7.88(dd,J=2.2,0.8Hz,1H),7.81(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.7Hz,2H),7.18(dd,J=7.5,2.3Hz,1H),6.98(d,J=1.2Hz,1H),4.55(s,2H),3.84(s,3H).

【0336】

{6-[7-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-(4-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-ベンジル)-アミン(「A83」)

10

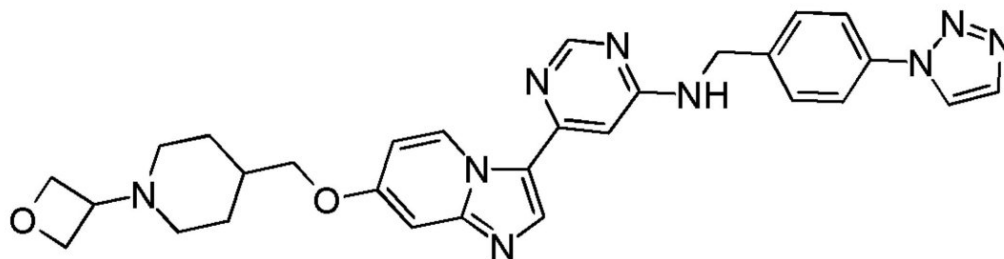
20

30

40

50

【化 1 7 6】



10

G2およびE17から;灰白色固体;m.p.272~273°C;HPLC/MS[M+H]⁺538。

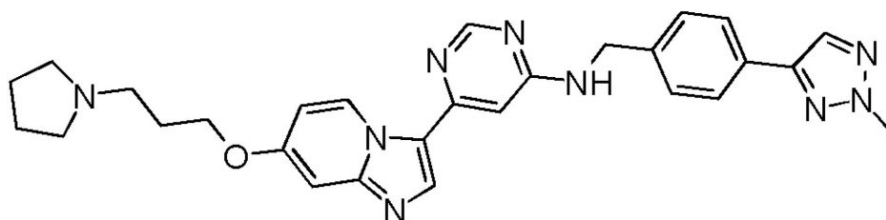
¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.81-8.76(m,1H),8.52(s,1H),8.18(s,1H),8.03-7.93(m,2H),7.87(d,J=8.5Hz,2H),7.57(d,J=8.2Hz,2H),7.07(d,J=2.6Hz,1H),6.95-6.90(m,1H),6.81(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.64(s,2H),4.52(t,J=6.4Hz,2H),4.42(t,J=6.1Hz,2H),3.96(d,J=5.8Hz,2H),2.75-2.68(m,2H),2.72(d,J=8.2Hz,2H),1.77(t,J=10.1Hz,5H),1.35(t,J=12.2Hz,2H)。

【 0 3 3 7】

4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A84」)

20

【化 1 7 7】



30

G3およびE15から;黄色固体;m.p.251~242°C;HPLC/MS[M+H]⁺510。

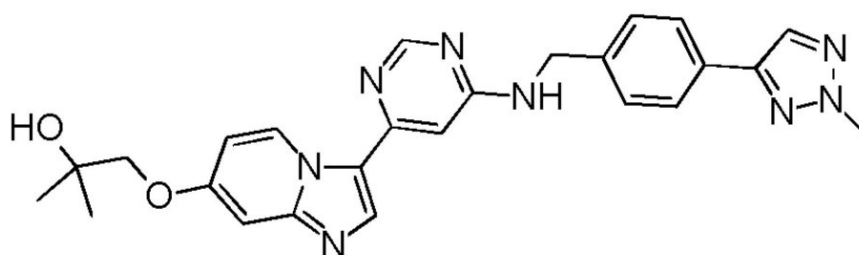
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.8Hz,1H),8.51(s,1H),8.22-8.11(m,2H),7.93(t,J=6.1Hz,1H),7.79(d,J=8.2Hz,2H),7.44(d,J=7.8Hz,2H),7.06(d,J=2.6Hz,1H),6.90(s,1H),6.80(dd,J=7.8,2.6Hz,1H),4.68-4.52(m,2H),4.17(s,3H),4.12(t,J=6.3Hz,2H),2.60-2.53(m,2H),2.47-2.41(m,3H),1.92(p,J=6.7Hz,2H),1.77-1.60(m,4H)。

【 0 3 3 8】

2-メチル-1-(3-{6-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-プロパン-2-オール(「A85」)

【化 1 7 8】

40



50

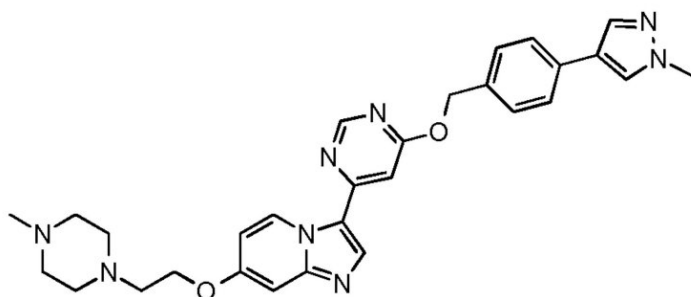
G3およびE12から;白色固体;m.p.195~196°C;HPLC/MS[M+H]⁺471。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.53(s,1H),8.22-8.10(m,2H),7.94(t,J=6.2Hz,1H),7.80(d,J=8.2Hz,2H),7.45(d,J=7.8Hz,2H),7.06(d,J=2.6Hz,1H),6.91(d,J=1.2Hz,1H),6.83(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.73(s,1H),4.60(s,2H),4.18(s,3H),3.84(s,2H),1.23(s,6H)。

【0339】

7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルオキシ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(「A86」)

【化179】



10

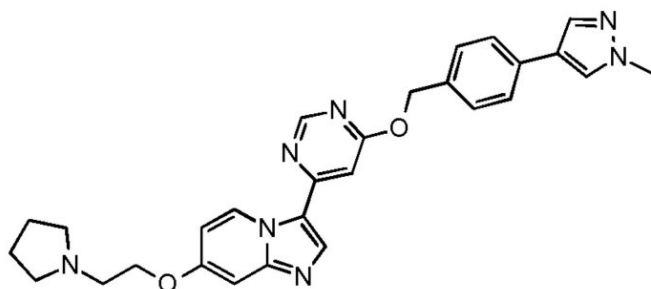
G4およびE9から;薄茶色固体;m.p.210~211°C;HPLC/MS[M+H]⁺525。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.75(d,J=7.7Hz,1H),8.83(d,J=1.1Hz,1H),8.48(s,1H),8.13(s,1H),7.85(d,J=0.8Hz,1H),7.63-7.52(m,2H),7.47(d,J=1.2Hz,1H),7.45(d,J=8.1Hz,2H),7.15(d,J=2.6Hz,1H),6.87(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),5.42(s,2H),4.18(t,J=5.6Hz,2H),3.84(s,4H),2.71(t,J=5.5Hz,2H),2.55-2.23(m,8H),2.14(s,3H)。

【0340】

3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルオキシ]-ピリミジン-4-イル}-7-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(「A87」)

【化180】



30

G4およびE8から;白色固体;m.p.177~178°C;HPLC/MS[M+H]⁺496。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.75(d,J=7.7Hz,1H),8.83(d,J=1.0Hz,1H),8.48(s,1H),8.13(s,1H),7.85(s,1H),7.57(d,J=8.2Hz,2H),7.49-7.42(m,3H),7.14(d,J=2.6Hz,1H),6.87(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),5.42(s,2H),4.17(t,J=5.6Hz,2H),3.84(s,3H),2.81(t,J=5.7Hz,2H),2.55-2.46(m,4H),1.67(p,J=3.0Hz,4H)。

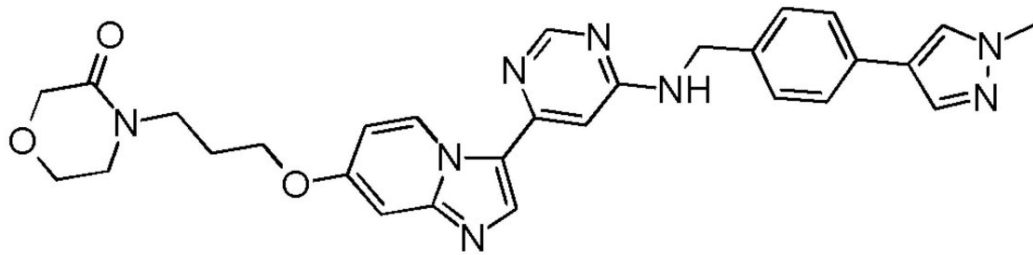
【0341】

4-[3-({6-([4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル)アミノ}ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)オキシ]プロピル]モルホリン-3-オン(「A88」)

40

50

【化 1 8 1】



10

G1およびE20から;灰白色固体;UPLC/MS 0.478min、 $[M+H]^+$ 539。

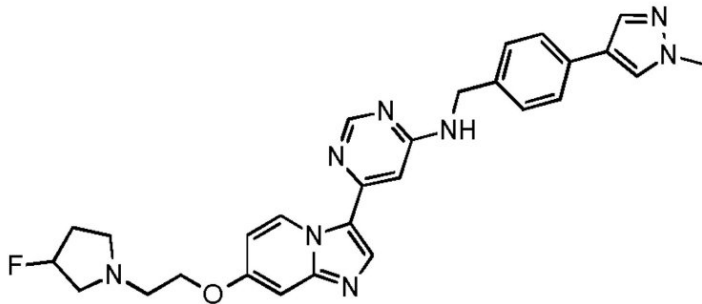
^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(s,1H),8.07(d,J=0.8Hz,1H),7.83(t,J=6.1Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.9Hz,2H),7.05(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.54(d,J=5.9Hz,2H),4.11(t,J=6.2Hz,2H),4.01(s,2H),3.84(s,3H),3.84-3.81(m,3H),3.50(t,J=7.1Hz,2H),3.38(dd,J=5.9,4.4Hz,2H),2.02(p,J=6.5Hz,2H).

【 0 3 4 2】

6-{7-[2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A89」)

20

【化 1 8 2】



30

G1およびE21から;灰白色固体;UPLC/MS 0.382min、 $[M+H]^+$ 513。

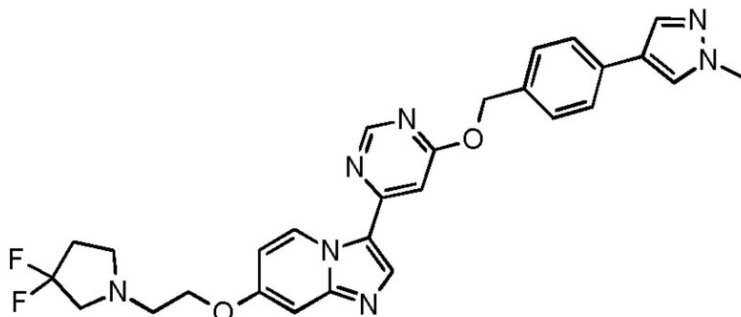
^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.75(d,J=7.7Hz,1H),8.53(s,1H),8.24(s,1H),8.07(d,J=0.9Hz,1H),7.92(t,J=6.1Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.22(d,J=2.6Hz,1H),5.46(d,J=53.8Hz,1H),4.55(d,J=5.9Hz,2H),4.49(t,J=5.0Hz,2H),3.84(s,3H),3.9-3.1(m,6H),2.22(bs,2H).

【 0 3 4 3】

7-[2-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-エトキシ]-3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルオキシ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(「A90」)

40

【化 1 8 3】



50

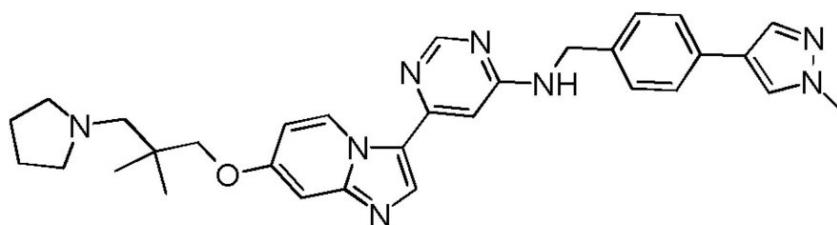
G4およびE18から;白色固体;m.p.178~179°C;HPLC/MS[M+H]⁺532。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.76(d,J=7.7Hz,1H),8.84(d,J=1.1Hz,1H),8.49(s,1H),8.13(s,1H),7.86(s,1H),7.57(d,J=8.2Hz,2H),7.47(d,J=1.1Hz,1H),7.45(d,J=8.2Hz,2H),7.16(d,J=2.7Hz,1H),6.89(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),5.42(s,2H),4.20(t,J=5.5Hz,2H),3.84(s,3H),2.99(t,J=13.5Hz,2H),2.87(t,J=5.4Hz,2H),2.80(t,J=7.0Hz,2H),2.23(tt,J=15.0,7.0Hz,2H)。

【0344】

{6-[7-(2,2-ジメチル-3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A91」)

【化184】



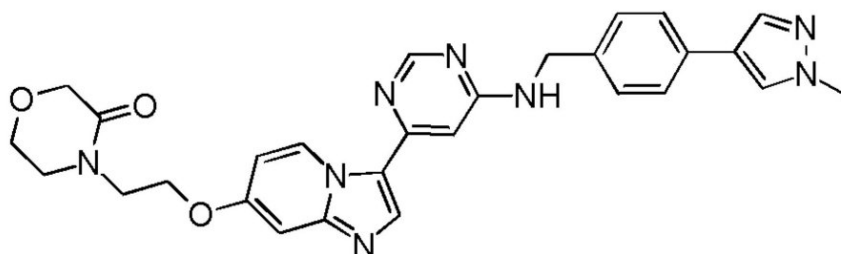
G1およびE22から;白色固体;m.p.251~252°C;HPLC/MS[M+H]⁺537。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.68(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(s,1H),8.08(d,J=0.8Hz,1H),7.87(t,J=6.1Hz,1H),7.81(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.9Hz,2H),7.05(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.81(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.54(s,2H),3.84(s,3H),3.82(s,2H),2.57-2.51(m,4H),2.45(s,2H),1.63(p,J=3.0Hz,4H),0.98(s,6H)。

【0345】

4-[2-({3-[6-({[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}アミノ)ピリミジン-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}オキシ)エチル]モルホリン-3-オン(「A92」)

【化185】



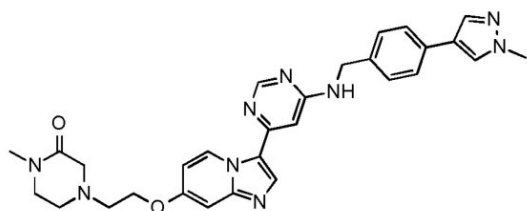
G1およびE24から;灰白色固体;HPLC/MS(A)1.19min、[M+H]⁺525。

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(s,1H),8.07(d,J=0.8Hz,1H),7.83(t,J=6.1Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.13(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.54(d,J=5.7Hz,2H),4.27(t,J=5.6Hz,2H),4.05(s,2H),3.84(s,3H),3.84-3.81(m,2H),3.75(t,J=5.6Hz,2H),3.54-3.48(m,2H)。

【0346】

1-メチル-4-[2-({3-[6-({[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}アミノ)ピリミジン-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}オキシ)エチル]ピペラジン-2-オン(

「A93」)
【化186】



10

G1およびE26から;淡黄色樹脂;UPLC/MS 0.424min、 $[M+H]^+$ 538。

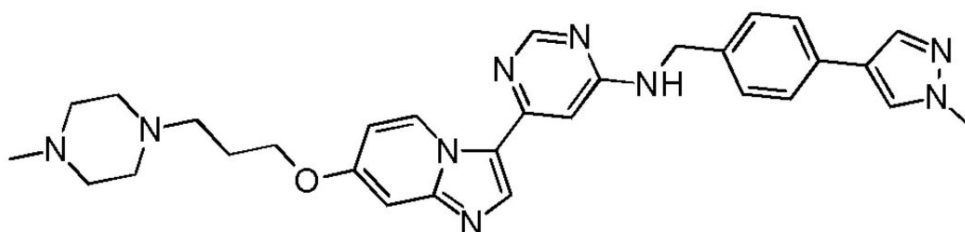
^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.83(s,1H),8.60(s,1H),8.17(t,J=6.2Hz,1H),8.07(s,1H),7.81(d,J=0.8Hz,1H),7.58-7.47(m,2H),7.37-7.30(m,3H),7.24-7.14(m,1H),7.01(s,1H),4.57(s,2H),4.50(t,J=5.0Hz,2H),3.85(s,3H),3.64(s,2H),3.52-3.41(m,4H),3.42-3.19(m,4H),2.87(s,3H).

【0347】

N-{{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}-6-{7-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン(「A94」)

20

【化187】



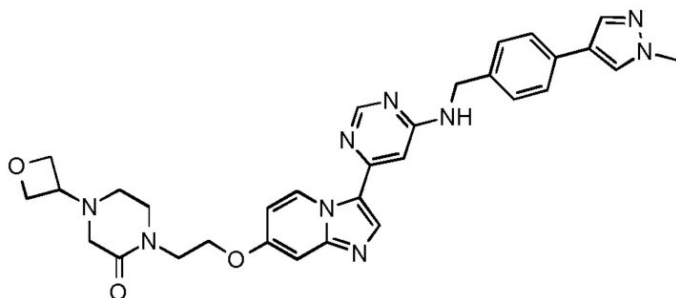
30

G1およびE27から;黄色樹脂;UPLC/MS 0.376min、 $[M+H]^+$ 538。

【0348】

1-[2-({3-[6-({[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}アミノ)ピリミジン-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}オキシ)エチル]-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-2-オン(「A95」)

【化188】



40

G1およびE28から;灰白色針状結晶(needles);HPLC/MS(A)1.16min、 $[M+H]^+$ 580。

^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(s,1H),8.07(d,J=0.8Hz,1H),7.83(t,J=6.1Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.13(d,J=2.7Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H)

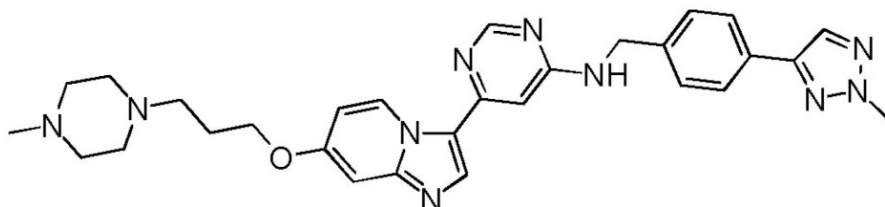
50

, 4.54 (t, J=6.6 Hz, 2H), 4.44 (t, J=6.1 Hz, 2H), 4.25 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.52 (p, J=6.2 Hz, 1H), 3.47 (dd, J=6.1, 4.8 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.58 (dd, J=6.2, 4.7 Hz, 2H).

【0349】

N-[[4-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-{7-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン(「A96」)

【化189】



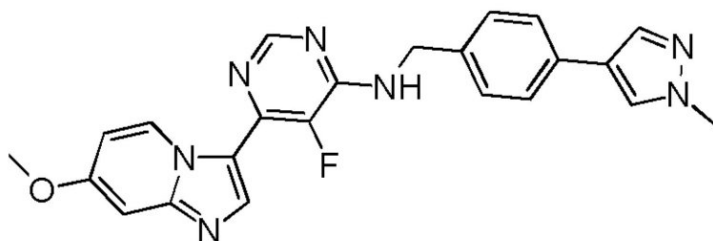
10

G3およびE27から;淡黄色固体;UPLC/MS 0.367min、[M+H]⁺539。

【0350】

5-フルオロ-6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン(「A97」)

【化190】



30

G5から;灰白色粉末;UPLC/MS 0.519min、[M+H]⁺430。

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.77(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.37(d, J=2.2 Hz, 1H), 8.28(t, J=6.2 Hz, 1H), 8.14(d, J=3.9 Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.81(d, J=0.6 Hz, 1H), 7.51(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.34(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.15(d, J=2.6 Hz, 1H), 6.85(dd, J=7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.65(d, J=6.1 Hz, 2H), 3.91(s, 3H).

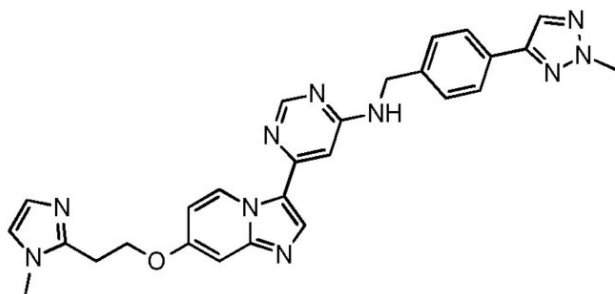
【0351】

(6-{7-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A98」)

40

50

【化 1 9 1】



10

G3およびE30から;白色固体 m.p.240~241℃;HPLC/MS[M+H]⁺507。

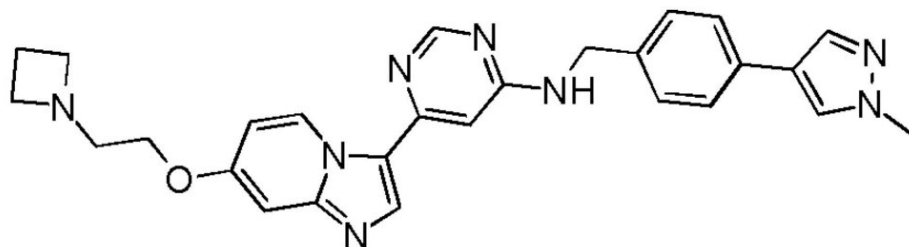
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.23(s,1H),8.78(d,J=19.4Hz,2H),8.18(s,1H),8.12(s,2H),7.79(d,J=7.9Hz,2H),7.63(dd,J=17.3,1.9Hz,2H),7.48(d,J=2.5Hz,3H),7.40-7.26(m,2H),4.75(s,2H),4.66(t,J=5.6Hz,2H),4.14(s,3H),3.86(s,3H),3.58(s,2H).

【 0 3 5 2】

6-{7-[2-(アゼチジン-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A99」)

【化 1 9 2】

20

G1およびE31から;白色粉末;UPLC/MS 0.362min、[M+H]⁺481。

30

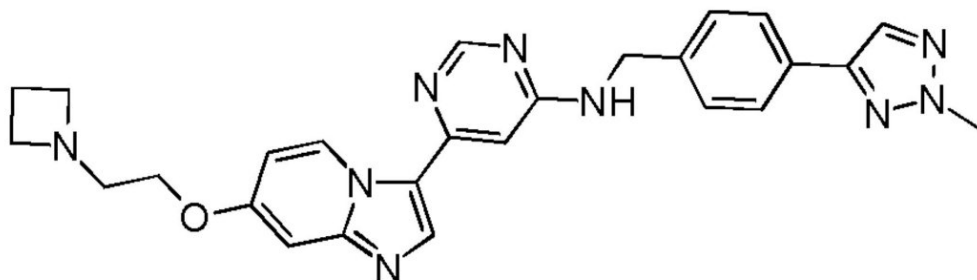
¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.52(s,1H),8.14(s,1H),8.08(s,1H),7.83(t,J=6.2Hz,1H),7.81(d,J=0.8Hz,1H),7.52(d,J=8.3Hz,2H),7.35(d,J=7.8Hz,2H),7.05(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.3Hz,1H),6.78(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.55(d,J=6.0Hz,2H),4.03(t,J=5.5Hz,2H),3.85(s,3H),3.20(t,J=6.9Hz,4H),2.74(t,J=5.5Hz,2H),1.98(p,J=6.9Hz,2H).

【 0 3 5 3】

6-{7-[2-(アゼチジン-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A100」)

【化 1 9 3】

40

G3およびE31から;灰白色粉末;UPLC/MS 0.364min、[M+H]⁺482。

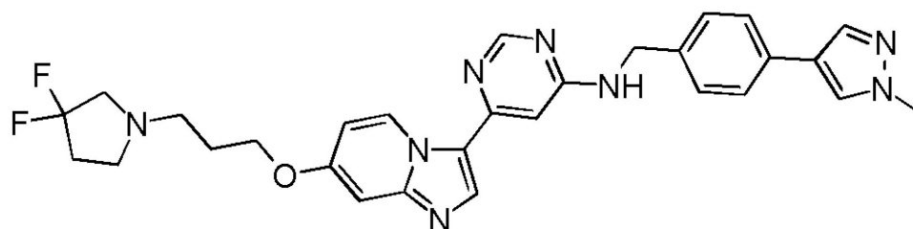
50

^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.52(s,1H),8.17(s,1H),8.15(s,1H),7.89(t,J=6.2Hz,1H),7.80(d,J=8.3Hz,2H),7.45(d,J=7.8Hz,2H),7.05(d,J=2.6Hz,1H),6.91(d,J=1.2Hz,1H),6.78(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.60(d,J=6.0Hz,2H),4.03(t,J=5.5Hz,2H),3.20(t,J=6.9Hz,4H),2.75(t,J=5.5Hz,2H),1.98(p,J=6.9Hz,2H).

【0354】

6-{7-[3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A101」)トリフルオロアセタート

【化194】



10

G1およびE32から;灰白色粉末;UPLC/MS 0.408min、 $[M+H]^+$ 545。

20

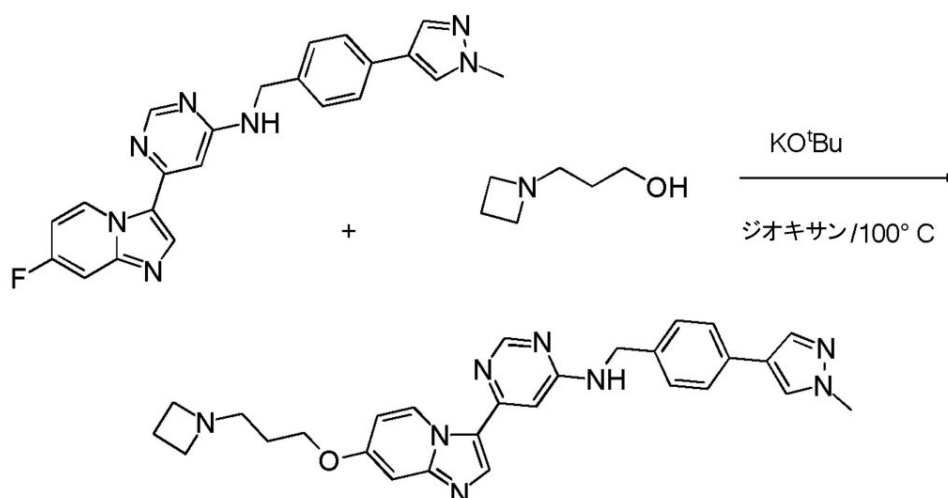
^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.83(s,1H),8.60(s,1H),8.16(t,J=6.1Hz,1H),8.07(d,J=0.8Hz,1H),7.81(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.9Hz,2H),7.28(d,J=2.6Hz,1H),7.14(d,J=7.7Hz,1H),7.00(s,1H),4.57(s,2H),4.28(t,J=6.0Hz,2H),3.85(s,3H),2.15(p,J=5.9Hz,3H),4.0-3.0(ブロードシグナル)。

【0355】

例3

6-{7-[3-(アゼチジン-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A102」)の合成

【化195】



30

40

ジオキサン(48ml)中の6-{7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(H1)の懸濁液へ、3-(アゼチジン-1-イル)プロパン-1-オール(415mg、3.60mmol)を加え、混合物をアルゴンでフラッシュする。カリウムtert-ブタノレート(1.01g、9.01mmol)を分けて加える。混合物を100℃まで加熱し、この温度にて18時間攪拌する。反応混合物が室温に達したら、メ

50

タノールで処置して蒸発させる。残渣を水に取り込ませる。固体を濾別し、水で洗浄して乾燥させる。残渣を、ジクロロメタン/メタノールを溶離液として用いシリカゲルカラム上でクロマトグラフをすることで、6-{7-[3-(アゼチジン-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミンが灰白色固体として供与される;HPLC/MS(B)0.639min、 $[M+H]^+495$ 。

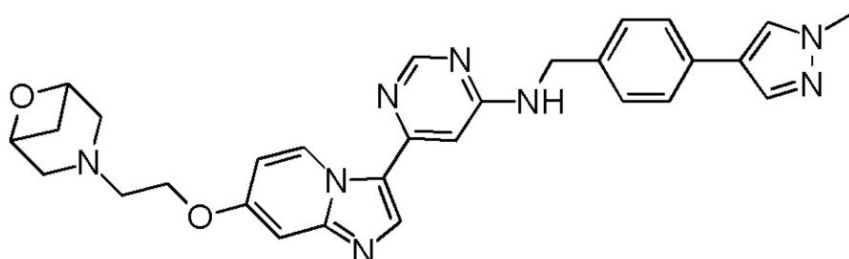
^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.51(s,1H),8.13(s,1H),8.07(d,J=0.8Hz,1H),7.82(t,J=6.1Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.03(d,J=2.5Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.78(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.54(d,J=6.0Hz,2H),4.09(t,J=6.4Hz,2H),3.84(s,3H),3.17(s,1H),3.09(t,J=6.9Hz,4H),2.46(t,J=6.9Hz,2H),1.94(p,J=6.9Hz,2H),1.73(p,J=6.6Hz,2H).

【0356】

以下の化合物を類似して調製する:

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-{7-[2-(6-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-アミン(「A103」)

【化196】



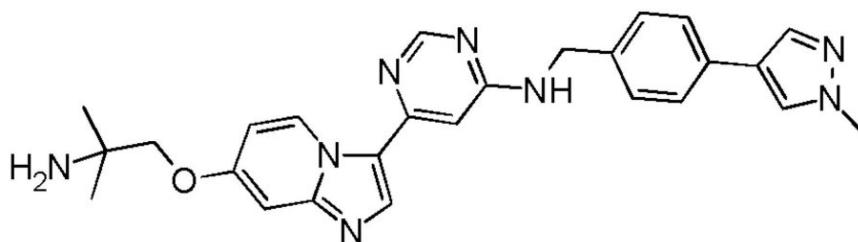
H1から;白色固体;m.p.185~187°C;HPLC/MS $[M+H]^+523$ 。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.70(d,J=7.6Hz,1H),8.52(s,1H),8.22-8.14(m,1H),8.10(s,1H),7.89(t,J=6.1Hz,1H),7.82(s,1H),7.52(d,J=8.1Hz,2H),7.39-7.28(m,2H),7.14(d,J=2.6Hz,1H),6.90(s,1H),6.83(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.58-4.49(m,2H),4.44(d,J=6.2Hz,2H),4.26(t,J=5.7Hz,2H),3.85(s,3H),3.17-3.09(m,2H),3.05-2.96(m,2H),2.88-2.82(m,1H),2.81-2.74(m,2H),2.22-2.16(m,1H).

【0357】

{6-[7-(2-アミノ-2-メチル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A104」)

【化197】



H1から;白色固体;m.p.224~225°C;HPLC/MS $[M+H]^+469$ 。

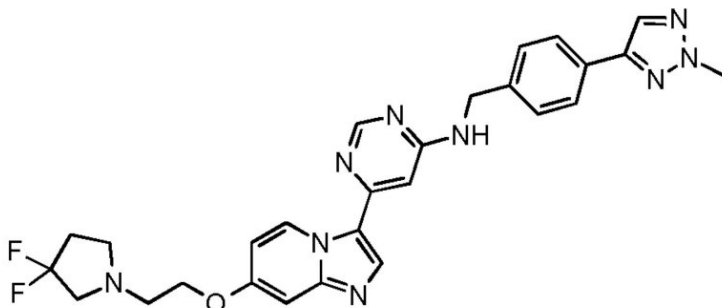
^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.15(s,1H),8.09(s,1H),7.88(t,J=6.1Hz,1H),7.82(s,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.9Hz,2H),7.

03(d, J=2.6 Hz, 1H), 6.89(d, J=1.2 Hz, 1H), 6.83(dd, J=7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54(s, 2H), 3.84(s, 3H), 3.77(s, 2H), 1.23(s, 2H), 1.12(s, 6H).

【0358】

(6-{7-[2-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A105」)

【化198】



10

H2から;白色固体;m.p.257~258°C;HPLC/MS[M+H]⁺532。

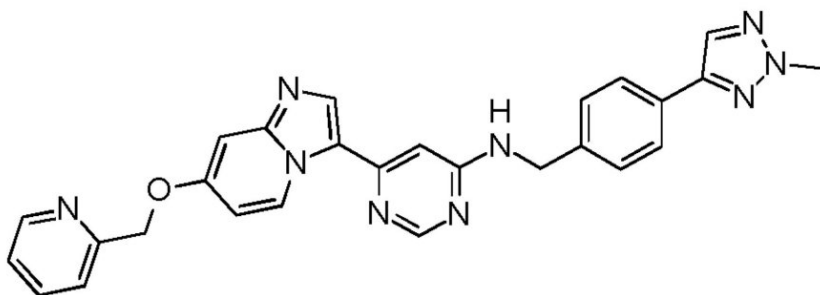
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.93(t, J=6.1 Hz, 1H), 7.78(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.42(d, J=7.9 Hz, 2H), 7.10(s, 1H), 6.89(s, 1H), 6.81(dd, J=7.7, 2.3 Hz, 1H), 4.58(s, 2H), 4.28-3.98(m, 5H), 2.99(t, J=13.5 Hz, 2H), 2.86(t, J=5.3 Hz, 2H), 2.79(t, J=7.0 Hz, 2H), 2.23(tt, J=15.2, 6.9 Hz, 2H).

20

【0359】

[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(ピリジン-2-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A106」)

【化199】



30

H2から;白色固体;m.p.240~241°C;HPLC/MS[M+H]⁺490。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.72(d, J=7.7 Hz, 1H), 8.59(dt, J=4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.92(t, J=6.1 Hz, 1H), 7.85(td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.78(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.57(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.42(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.36(ddd, J=7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.16(d, J=2.6 Hz, 1H), 6.93-6.88(m, 2H), 5.28(s, 2H), 4.58(d, J=5.8 Hz, 2H), 4.16(s, 3H).

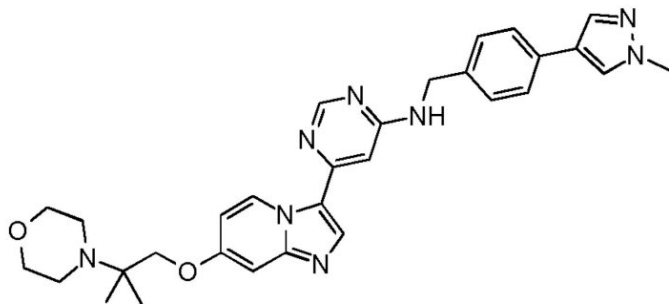
40

【0360】

{6-[7-(2-メチル-2-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A107」)

50

【化 2 0 0】



10

H1から;白色固体;m.p.233~234°C;HPLC/MS[M+H]⁺539。

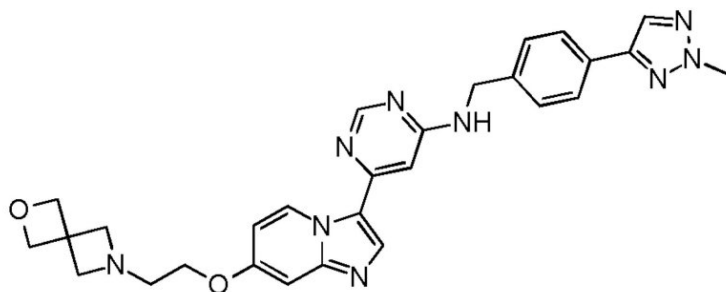
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.52(s,1H),8.15(s,1H),8.08(s,1H),7.87(t,J=6.1Hz,1H),7.81(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.9Hz,2H),7.13(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.82(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.53(d,J=5.9Hz,2H),3.96(s,2H),3.84(s,3H),3.55(t,J=4.5Hz,4H),2.61(t,J=4.5Hz,4H),1.12(s,6H).

【 0 3 6 1】

[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-{7-[2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-アミン(「A108」)

20

【化 2 0 1】



30

H2から;白色固体;m.p.245~246°C;HPLC/MS[M+H]⁺524。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.67(d,J=7.7Hz,1H),8.50(s,1H),8.16(s,1H),8.14(s,1H),7.91(t,J=6.1Hz,1H),7.77(d,J=8.2Hz,2H),7.42(d,J=7.9Hz,2H),7.03(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.76(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.62-4.54(m,6H),4.16(s,3H),4.00(t,J=5.4Hz,2H),3.30(s,4H),2.70(t,J=5.3Hz,2H).

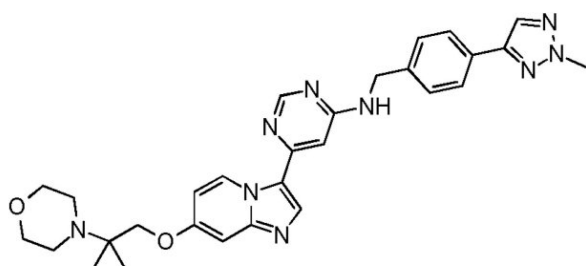
【 0 3 6 2】

{6-[7-(2-メチル-2-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A109」)

40

50

【化 2 0 2】



10

H2から;白色固体;m.p.220~221°C;HPLC/MS[M+H]⁺540。

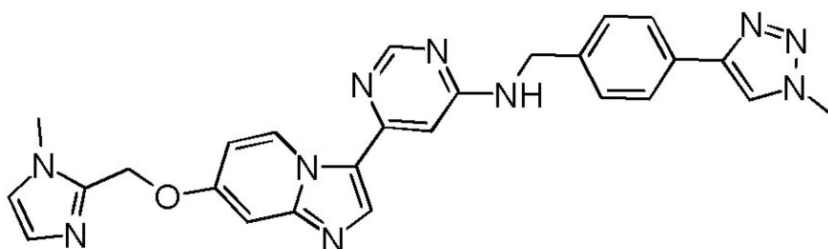
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.67(d,J=7.7Hz,1H),8.50(s,1H),8.15(d,J=6.9Hz,2H),7.91(t,J=6.2Hz,1H),7.77(d,J=8.2Hz,2H),7.42(d,J=7.9Hz,2H),7.12(d,J=2.6Hz,1H),6.92-6.78(m,2H),4.58(s,2H),4.16(s,3H),3.95(s,2H),3.54(t,J=4.5Hz,4H),2.60(d,J=4.9Hz,4H),1.11(s,6H)。

【 0 3 6 3】

{6-[7-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A110」)

20

【化 2 0 3】



30

H3から;白色固体;m.p.255~256°C;HPLC/MS[M+H]⁺493。

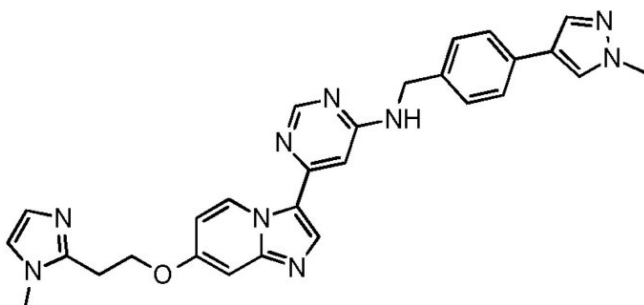
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.70(d,J=7.4Hz,1H),8.48(d,J=15.2Hz,2H),7.78(d,J=7.8Hz,2H),7.43(s,2H),7.34(s,1H),7.20(s,1H),6.86(d,J=21.4Hz,3H),5.25(s,2H),4.06(s,3H),3.68(s,3H)。

【 0 3 6 4】

(6-{7-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A111」)

【化 2 0 4】

40



50

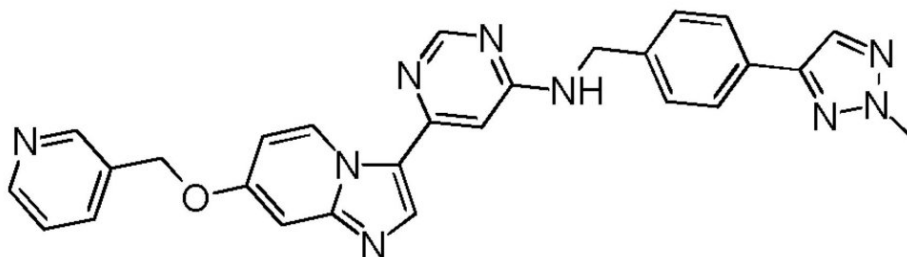
H1から;白色固体;m.p.215~216°C;HPLC/MS[M+H]⁺506。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.8Hz,1H),8.51(s,1H),8.21-8.12(m,1H),8.08(s,1H),7.87(t,J=6.1Hz,1H),7.81(s,1H),7.51(d,J=8.1Hz,2H),7.34(d,J=7.9Hz,2H),7.07(dd,J=12.6,1.9Hz,2H),6.89(d,J=1.3Hz,1H),6.83-6.74(m,2H),4.53(s,2H),4.42(t,J=6.5Hz,2H),3.84(s,3H),3.63(s,3H),3.15(t,J=6.5Hz,2H)。

【0365】

[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(ピリジン-3-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A112」)

【化205】



10

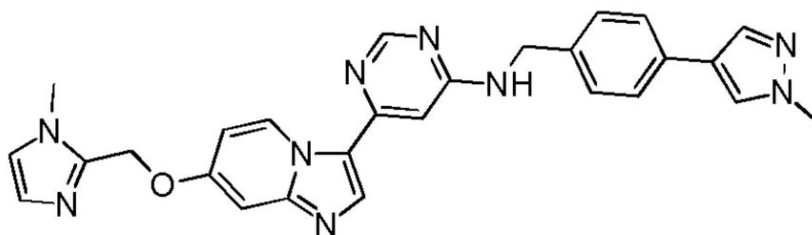
H2から;白色固体;m.p.280~281°C;HPLC/MS[M+H]⁺490。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.71(d,J=7.7Hz,1H),8.71(d,J=2.2Hz,1H),8.60-8.47(m,2H),8.16(s,2H),7.98-7.85(m,2H),7.78(d,J=8.2Hz,2H),7.52-7.36(m,3H),7.22(d,J=2.6Hz,1H),6.93-6.82(m,2H),5.27(s,2H),4.58(s,2H),4.16(s,3H)。

【0366】

{6-[7-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A113」)

【化206】



30

H1から;白色固体;m.p.271~272°C;HPLC/MS[M+H]⁺492。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.49(s,1H),8.23-8.12(m,1H),8.07(s,1H),7.87(t,J=6.1Hz,1H),7.80(s,1H),7.54-7.46(m,2H),7.42-7.28(m,3H),7.20(s,1H),6.92-6.75(m,3H),5.25(s,2H),4.55-4.49(m,2H),3.83(s,3H),3.68(s,3H)。

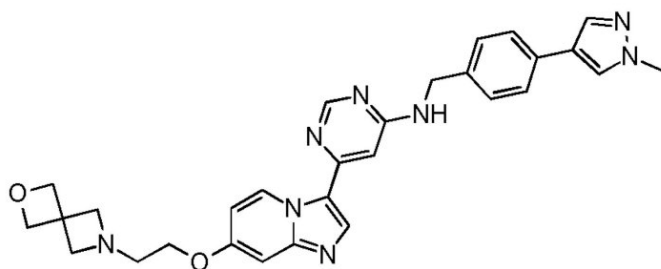
【0367】

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-[2-(2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A114」)

40

50

【化 2 0 7】



10

H1から;黄色固体;m.p.234~235°C;HPLC/MS[M+H]⁺523。

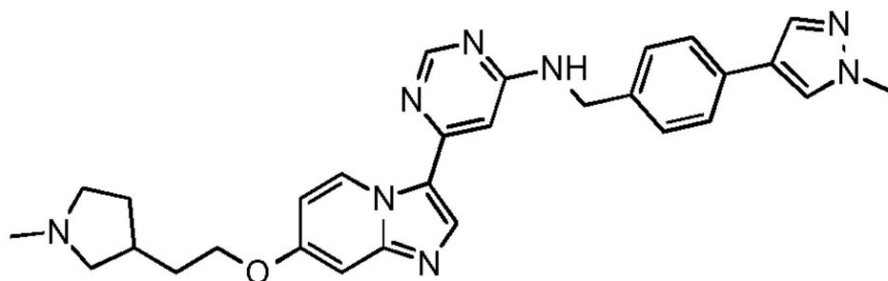
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.67(d,J=7.7Hz,1H),8.49(s,1H),8.19-8.10(m,1H),8.07(s,1H),7.86(t,J=6.1Hz,1H),7.80(s,1H),7.54-7.45(m,2H),7.36-7.25(m,2H),7.03(d,J=2.6Hz,1H),6.87(d,J=1.2Hz,1H),6.76(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.58(s,4H),4.55-4.45(m,2H),4.00(t,J=5.3Hz,2H),3.34(s,4H),2.70(t,J=5.3Hz,2H)。

【 0 3 6 8】

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-{7-[2-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-アミン(「A115」)

【化 2 0 8】

20



30

H1から;白色固体;m.p.219~220°C;HPLC/MS[M+H]⁺509。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.52(s,1H),8.25-8.05(m,2H),7.88(t,J=6.2Hz,1H),7.82(s,1H),7.57-7.49(m,2H),7.35(d,J=7.8Hz,2H),7.07(d,J=2.6Hz,1H),6.89(s,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.62-4.45(m,2H),4.08(t,J=6.6Hz,2H),3.85(s,3H),3.49-3.31(m,1H),2.68(t,J=8.9,7.3Hz,1H),2.45-2.34(m,1H),2.34-2.21(m,4H),2.18-2.09(m,1H),2.04-1.91(m,1H),1.91-1.75(m,2H),1.44(ddt,J=12.3,8.3,6.1Hz)。

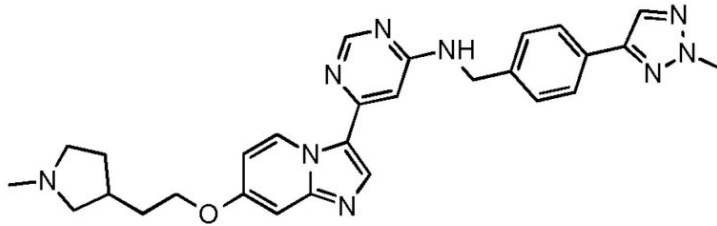
【 0 3 6 9】

(6-{7-[2-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A116」)

40

50

【化 2 0 9】



10

H2から;白色固体;m.p.220~221°C;HPLC/MS[M+H]⁺510。

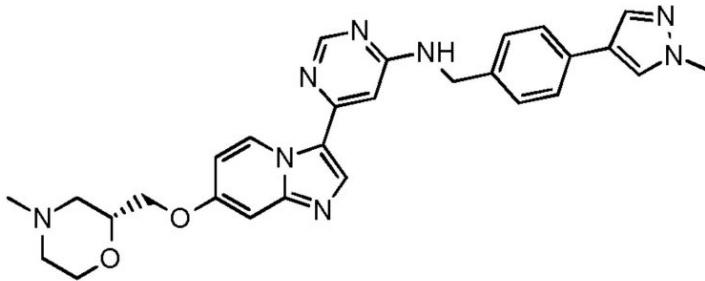
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.67(d,J=7.7Hz,1H),8.50(s,1H),8.15(d,J=7.5Hz,2H),7.90(t,J=6.2Hz,1H),7.81-7.74(m,2H),7.42(d,J=7.9Hz,2H),7.05(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.77(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.58(d,J=6.0Hz,2H),4.16(s,3H),4.06(t,J=6.6Hz,2H),2.64(dd,J=8.7,7.3Hz,1H),2.45-2.29(m,2H),2.20(s,4H),2.09(dd,J=8.8,6.6Hz,1H),2.01-1.89(m,1H),1.85-1.73(m,2H),1.46-1.34(m,1H).

【 0 3 7 0】

{6-[7-((R)-4-メチル-モルホリン-2-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A117」)

20

【化 2 1 0】



30

H1から;白色固体;m.p.221~222°C;HPLC/MS[M+H]⁺511。

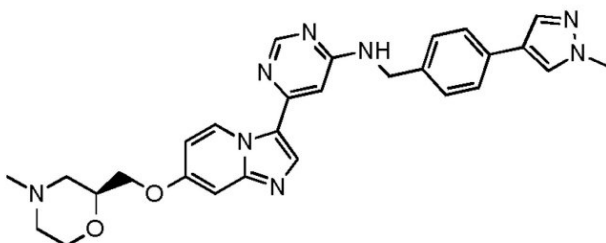
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.25-8.12(m,1H),8.08(s,1H),7.87(t,J=6.1Hz,1H),7.81(s,1H),7.56-7.47(m,2H),7.38-7.29(m,2H),7.09(d,J=2.6Hz,1H),6.89(s,1H),6.82(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.64-4.49(m,2H),4.09(d,J=5.0Hz,2H),3.84(s,4H),3.83-3.78(m,1H),3.60-3.48(m,1H),2.82(d,J=10.5Hz,1H),2.64(d,J=11.1Hz,1H),2.29-2.20(m,3H),2.09-1.89(m,2H).

【 0 3 7 1】

{6-[7-((S)-4-メチル-モルホリン-2-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A118」)

40

【化 2 1 1】



50

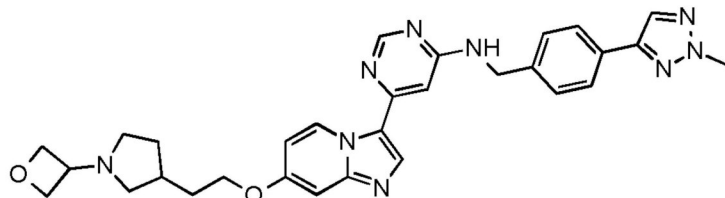
H1から;白色固体;m.p.224~225°C;HPLC/MS[M+H]⁺511。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.22-8.12(m,1H),8.08(s,1H),7.87(t,J=6.2Hz,1H),7.81(s,1H),7.56-7.47(m,2H),7.38-7.29(m,2H),7.09(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.82(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.60-4.46(m,2H),4.09(d,J=5.0Hz,2H),3.84(s,4H),3.82-3.78(m,1H),3.62-3.49(m,1H),2.81(d,J=11.2Hz,1H),2.63(d,J=11.3Hz,1H),2.29-2.17(m,3H),2.06-1.87(m,2H)。

【0372】

[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-{7-[2-(1-オキセタン-3-イル-ピロリジン-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-アミン(「A119」)

【化212】



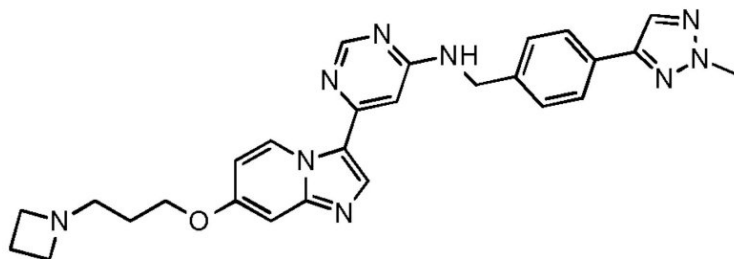
H2から;白色固体;m.p.224~225°C;HPLC/MS[M+H]⁺552。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.67(d,J=7.7Hz,1H),8.50(s,1H),8.15(d,J=7.5Hz,2H),7.91(t,J=6.1Hz,1H),7.82-7.71(m,2H),7.42(d,J=7.8Hz,2H),7.06(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.77(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.53(td,J=6.5,1.8Hz,4H),4.42(td,J=6.0,1.5Hz,2H),4.16(s,3H),4.07(t,J=6.5Hz,2H),3.53(t,J=6.2Hz,1H),2.70(t,J=7.9Hz,1H),2.39(q,J=8.2Hz,1H),2.25(q,J=7.8Hz,1H),2.15-2.04(m,1H),2.03-1.08(m,1H),1.81(q,J=6.7Hz,2H),1.51-1.36(m,1H)。

【0373】

{6-[7-(3-アゼチジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A120」)

【化213】



H2から;白色固体;UPLC/MS 0.372min、[M+H]⁺496。

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.52(s,1H),8.17(s,1H),8.15(s,1H),7.89(t,J=6.2Hz,1H),7.80(d,J=8.3Hz,2H),7.45(d,J=7.8Hz,2H),7.05(d,J=2.6Hz,1H),6.91(d,J=1.3Hz,1H),6.79(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.61(d,J=5.9Hz,2H),4.18(s,3H),4.10(t,J=6.4Hz,2H),3.10(t,J=6.9Hz,4H),2.47(t,J=7.0Hz,2H),1.95(p,J=6.9Hz,2H),1.74(p,J=6.7Hz,2H)。

【0374】

{6-[7-((R)-4-メチル-モルホリン-2-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A121」)

10

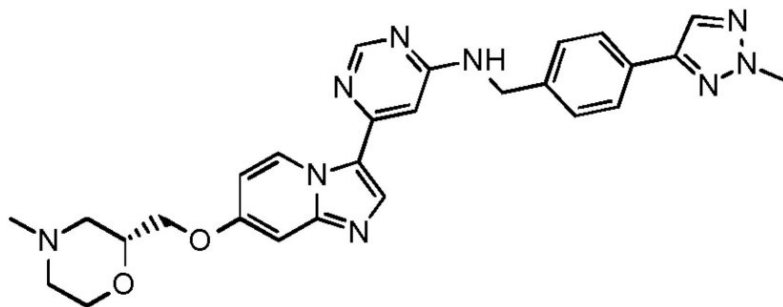
20

30

40

50

【化 2 1 4】



10

H2から;白色固体;m.p.225~226°C;HPLC/MS[M+H]⁺512。

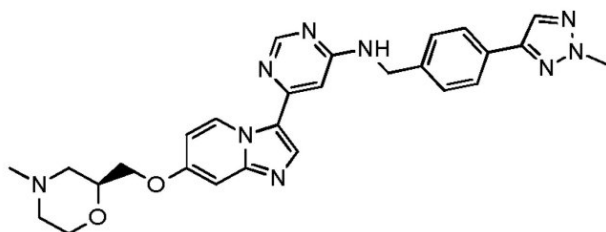
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.68(d,J=7.7Hz,1H),8.50(d,J=1.1Hz,1H),8.16(s,2H),7.91(t,J=6.1Hz,1H),7.82-7.73(m,2H),7.42(d,J=7.9Hz,2H),7.07(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.81(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.58(d,J=6.1Hz,2H),4.16(s,3H),4.07(d,J=5.0Hz,2H),3.85-3.75(m,2H),3.53(td,J=11.2,2.4Hz,1H),2.77(d,J=11.2Hz,1H),2.59(d,J=11.8Hz,1H),2.18(s,3H),2.04-1.81(m,2H)。

【 0 3 7 5】

{6-[7-((S)-4-メチル-モルホリン-2-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A122」)

20

【化 2 1 5】



30

H2から;白色固体;m.p.200~201°C;HPLC/MS[M+H]⁺512。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.68(d,J=7.7Hz,1H),8.50(s,1H),8.16(s,2H),7.91(t,J=6.1Hz,1H),7.82-7.73(m,2H),7.42(d,J=7.9Hz,2H),7.07(d,J=2.7Hz,1H),6.89(d,J=1.3Hz,1H),6.81(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.58(d,J=6.0Hz,2H),4.16(s,3H),4.07(d,J=5.0Hz,2H),3.85-3.75(m,2H),3.59-3.47(m,1H),2.77(d,J=11.0Hz,1H),2.59(d,J=11.5Hz,1H),2.19(s,3H),1.99(td,J=11.4,3.4Hz,1H),1.88(t,J=10.6Hz,1H)。

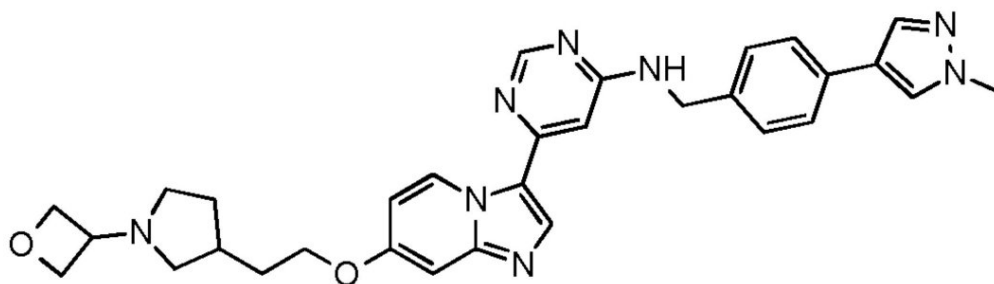
【 0 3 7 6】

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-{7-[2-(1-オキセタン-3-イル-ピロリジン-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-アミン(「A123」)

40

50

【化 2 1 6】



10

H1から;白色固体;m.p.231~232°C;HPLC/MS[M+H]⁺551。

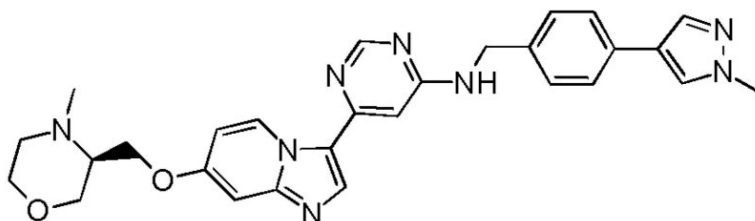
¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.52(s,1H),8.23-8.13(m,1H),8.09(s,1H),7.88(t,J=6.2Hz,1H),7.82(s,1H),7.56-7.49(m,2H),7.35(d,J=7.8Hz,2H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.56(td,J=6.4,2.4Hz,4H),4.45(td,J=5.9,1.9Hz,2H),4.10(t,J=6.6Hz,2H),3.85(s,3H),3.61-3.50(m,1H),2.77-2.68(m,1H),2.57-2.52(m,1H),2.41(td,J=8.6,5.5Hz,1H),2.34-2.21(m,1H),2.12(dd,J=8.8,7.0Hz,1H),2.05-1.92(m,1H),1.84(q,J=6.9Hz,2H),1.45(ddt,J=12.6,8.3,6.3Hz,1H)。

【 0 3 7 7】

20

N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-(7-[[[(3R)-4-メチルモルホリン-3-イル]メトキシ}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン(「A124」)

【化 2 1 7】



30

H1から;灰白色粉末;HPLC/MS(A)1.034min、[M+H]⁺511。

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(s,1H),8.07(d,J=0.8Hz,1H),7.83(t,J=6.1Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.13(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.54(d,J=5.8Hz,2H),4.22(dd,J=10.4,4.2Hz,1H),4.02(dd,J=10.4,6.0Hz,1H),3.89-3.85(m,1H),3.70(dt,J=11.0,3.1Hz,1H),3.56-3.48(m,1H),3.38(dd,J=11.2,9.3Hz,1H),2.69(dt,J=11.8,2.7Hz,1H),2.50-2.43(m,1H),2.25(ddd,J=11.8,10.3,3.3Hz,1H)。

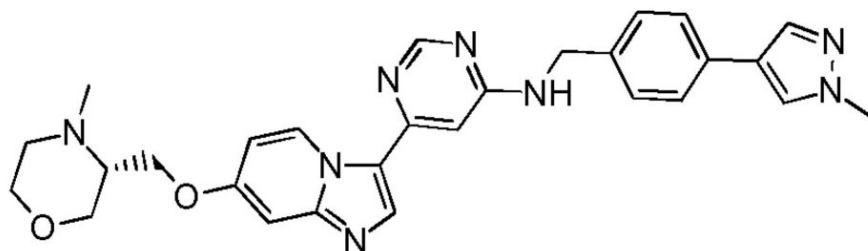
40

【 0 3 7 8】

N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-(7-[[[(3S)-4-メチルモルホリン-3-イル]メトキシ}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン(「A125」)

50

【化 2 1 8】



10

(H1から); 灰白色粉末; HPLC/MS(A) 1.034 min、 $[M+H]^+$ 511。

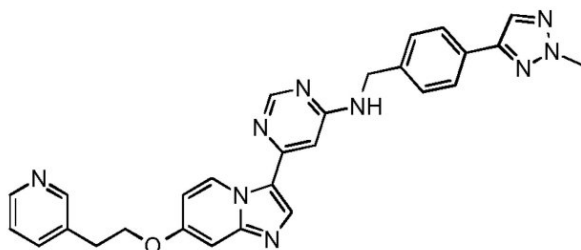
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J=7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.22 (dd, $J=10.4, 4.2$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J=10.4, 6.0$ Hz, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.70 (dt, $J=11.0, 3.1$ Hz, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.38 (dd, $J=11.2, 9.3$ Hz, 1H), 2.69 (dt, $J=11.8, 2.7$ Hz, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.25 (ddd, $J=11.8, 10.3, 3.3$ Hz, 1H).

【 0 3 7 9】

20

[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(2-ピリジン-3-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A126」)

【化 2 1 9】



30

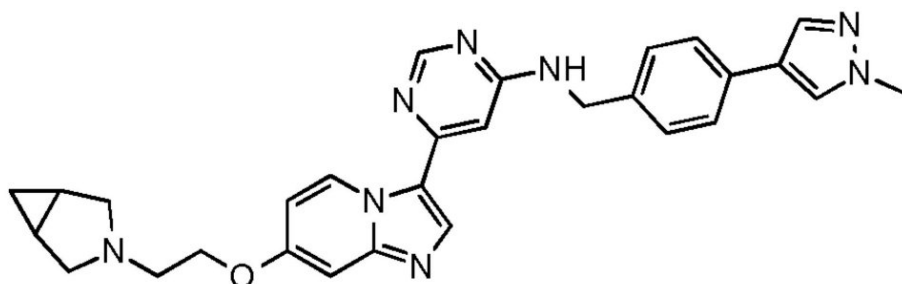
H2から; HPLC/MS $[M+H]^+$ 504。

【 0 3 8 0】

(6-{7-[2-(3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A127」)

【化 2 2 0】

40

H1から; 白色固体; m.p. 219~220°C; HPLC/MS $[M+H]^+$ 507。

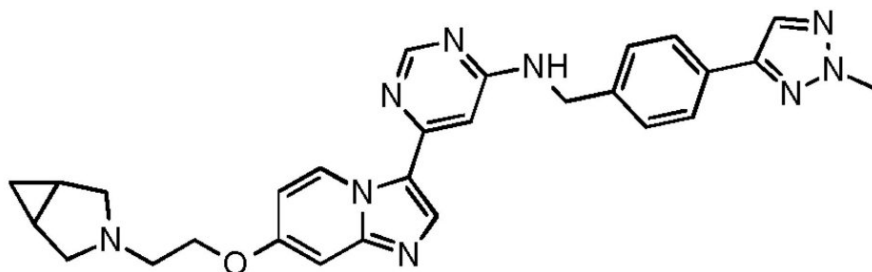
50

^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.22-8.12(m,1H),8.08(s,1H),7.87(t,J=6.1Hz,1H),7.81(s,1H),7.56-7.47(m,2H),7.38-7.29(m,2H),7.11-7.05(m,1H),6.89(d,J=1.3Hz,1H),6.79(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.58-4.49(m,2H),4.21-4.07(m,2H),3.84(s,3H),3.01(d,J=8.6Hz,2H),2.91-2.76(m,2H),2.42-2.33(m,2H),1.42-1.31(m,2H),0.58(d,J=3.9Hz,1H),0.37-0.24(m,1H).

【0381】

(6-{7-[2-(3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A128」)

【化221】



10

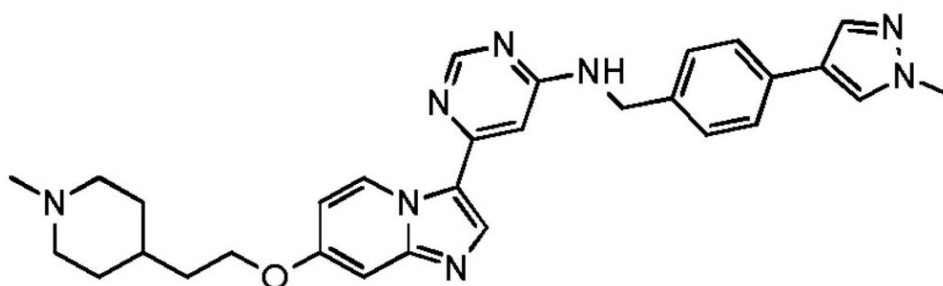
H2から;白色固体;m.p.220~221°C;HPLC/MS[M+H] $^+$ 508。

^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 9.67(d,J=7.7Hz,1H),8.50(s,1H),8.16(s,2H),7.94-7.75(m,3H),7.43(d,J=8.0Hz,2H),7.06(s,1H),6.90-6.75(m,2H),4.58(s,2H),4.13(d,J=16.6Hz,5H),3.00(d,J=8.5Hz,2H),2.80(s,2H),2.36(d,J=8.5Hz,2H),1.34(s,2H),0.57(s,1H),0.28(s,1H).

【0382】

(6-{7-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A129」)

【化222】



30

H1から;白色固体;m.p.261~262°C;HPLC/MS[M+H] $^+$ 523。

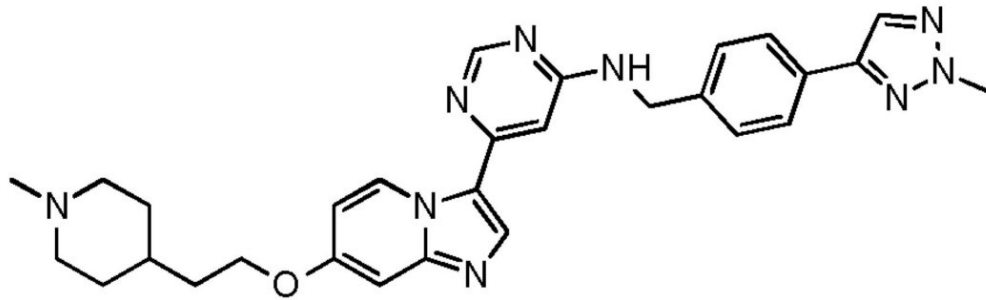
【0383】

(6-{7-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A130」)

40

50

【化 2 2 3】



10

H2から;白色固体;m.p.230~231°C;HPLC/MS[M+H]⁺524。

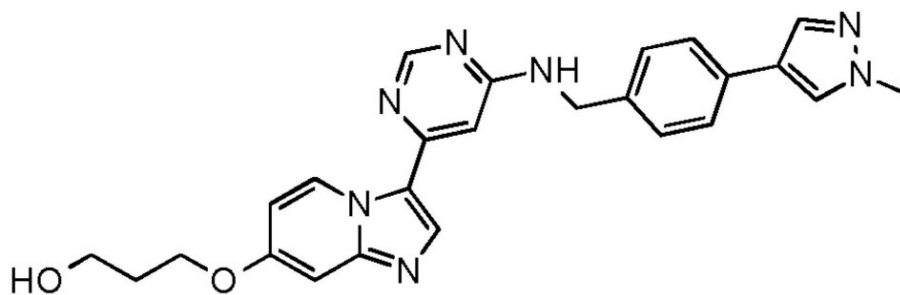
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.67(d,J=7.7Hz,1H),8.50(s,1H),8.15(d,J=8.0Hz,2H),7.91(t,J=6.1Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,2H),7.42(d,J=7.9Hz,2H),7.07(d,J=2.6Hz,1H),6.89(s,1H),6.77(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.58(d,J=6.0Hz,2H),4.16(s,3H),4.10(t,J=6.6Hz,2H),2.71(d,J=11.1Hz,2H),2.11(s,3H),1.80(t,J=11.3Hz,2H),1.72-1.61(m,4H),1.40(s,1H),1.22(t,J=12.3Hz,2H)

【 0 3 8 4】

3-(3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-プロパン-1-オール(「A131」)

20

【化 2 2 4】



30

H1から;黄色固体;m.p.216~217°C;HPLC/MS[M+H]⁺456。

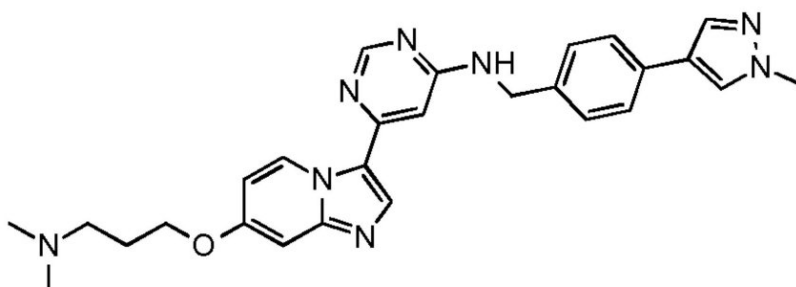
¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(s,1H),8.08(s,1H),7.86(t,J=6.2Hz,1H),7.81(s,1H),7.51(d,J=7.8Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.06(d,J=2.7Hz,1H),6.89(s,1H),6.79(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.58(t,J=5.2Hz,1H),4.56-4.45(m,2H),4.15(t,J=6.3Hz,2H),3.84(s,3H),3.58(q,J=5.9Hz,2H),1.91(p,J=6.3Hz,2H).

【 0 3 8 5】

{6-[7-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A132」)

40

【化 2 2 5】



50

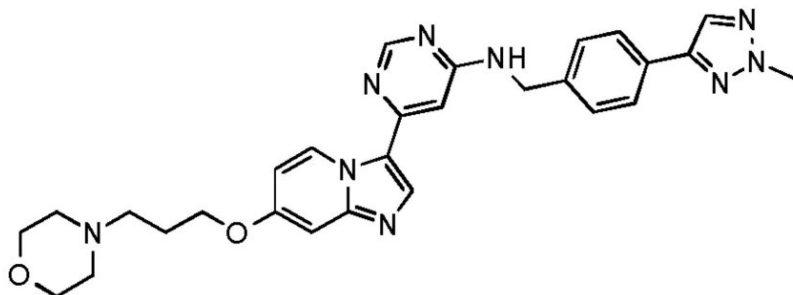
H1から;白色固体;m.p.232~233℃;HPLC/MS[M+H]⁺483。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.19-8.10(m,1H),8.08(s,1H),7.86(t,J=6.1Hz,1H),7.81(s,1H),7.51(d,J=8.1Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.05(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.79(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.60-4.48(m,2H),4.11(t,J=6.3Hz,2H),3.84(s,3H),2.37(t,J=7.1Hz,2H),2.15(s,6H),1.89(p,J=6.7Hz,2H).

【0386】

(6-{7-[2-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A133」)

【化226】

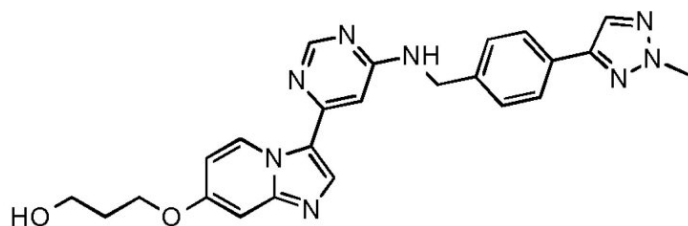


H2から;白色固体;HPLC/MS[M+H]⁺526。

【0387】

3-(3-{6-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-プロパン-1-オール(「A134」)

【化227】



H2から;白色固体;m.p.240~241℃;HPLC/MS[M+H]⁺457。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.68(d,J=7.8Hz,1H),8.53-8.47(m,1H),8.16(s,2H),7.90(t,J=6.3Hz,1H),7.82-7.73(m,2H),7.42(d,J=7.9Hz,2H),7.04(d,J=2.7Hz,1H),6.89(d,J=1.3Hz,1H),6.78(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.57(t,J=5.1Hz,3H),4.15(d,J=7.7Hz,5H),3.56(q,J=5.9Hz,2H),1.89(p,J=6.1Hz,2H).

【0388】

{6-[7-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A135」)

10

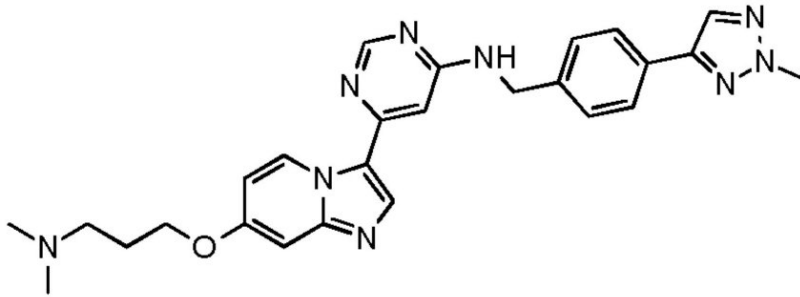
20

30

40

50

【化 2 2 8】



10

H2から;淡黄色固体;m.p.250~251℃;HPLC/MS[M+H]⁺484。

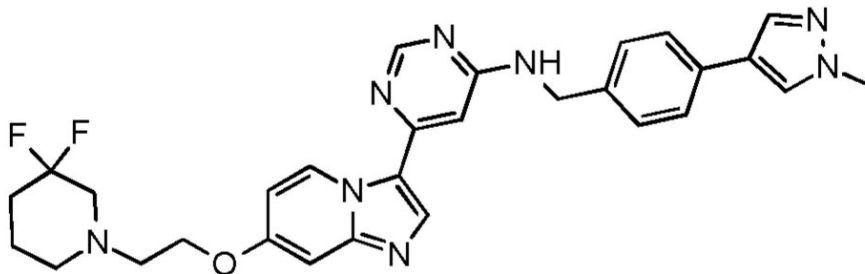
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.68(d,J=7.7Hz,1H),8.50(s,1H),8.15(d,J=7.2Hz,2H),7.90(t,J=6.2Hz,1H),7.82-7.73(m,2H),7.42(d,J=7.9Hz,2H),7.03(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.3Hz,1H),6.78(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.58(d,J=6.1Hz,2H),4.16(s,3H),4.09(t,J=6.4Hz,2H),2.35(t,J=7.2Hz,2H),2.14(s,6H),1.87(p,J=6.6Hz,2H).

【0389】

6-{7-[2-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A136」)

20

【化 2 2 9】



30

H1から;灰白色固体;HPLC/MS(B)0.695min、[M+H]⁺545。

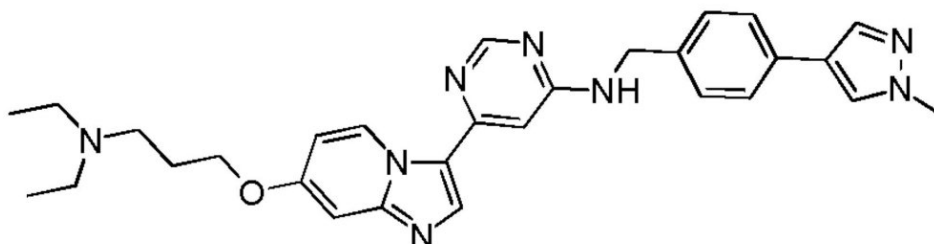
¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(s,1H),8.07(d,J=0.8Hz,1H),7.82(t,J=6.2Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.13-7.08(m,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.54(d,J=6.0Hz,2H),4.21(t,J=5.6Hz,2H),3.84(s,3H),2.86(t,J=5.6Hz,2H),2.79(t,J=11.7Hz,2H),2.55(t,J=5.4Hz,2H),1.87(tt,J=13.9,6.4Hz,2H),1.71-1.57(m,2H).

【0390】

6-{7-[3-(ジエチルアミノ)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A137」)

40

【化 2 3 0】



50

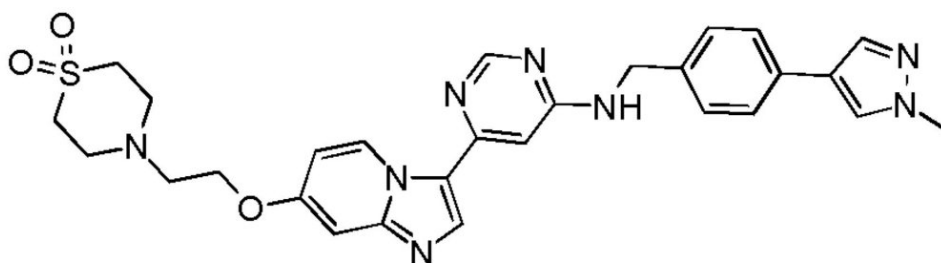
H1から;灰白色固体;UPLC/MS 0.395min、 $[M+H]^+$ 511。

^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.68(d,J=7.7Hz,1H),8.52-8.46(m,1H),8.13(s,1H),8.07(d,J=0.8Hz,1H),7.82(t,J=6.2Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.04(d,J=2.7Hz,1H),6.89(d,J=1.3Hz,1H),6.78(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.54(d,J=6.0Hz,2H),4.12(t,J=6.3Hz,2H),3.84(s,3H),2.53(t,J=7.0Hz,2H),2.46(q,J=7.1Hz,4H),1.85(p,J=6.6Hz,2H),0.95(t,J=7.1Hz,6H)。

【0391】

4-[2-({3-[6-({[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}アミノ)ピリミジン-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}オキシ)エチル]-1ラムダ6-チオモルホリン-1,1-ジオン(「A138」)

【化231】



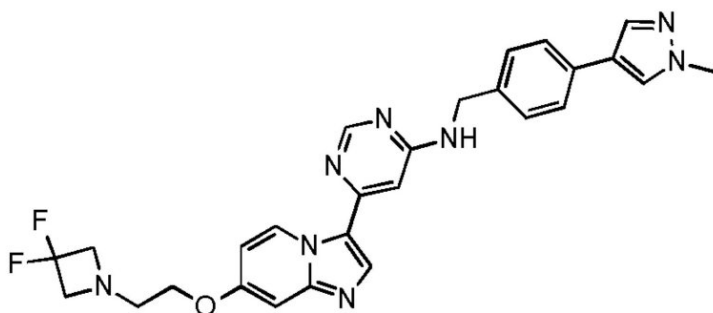
H1から;灰白色固体;UPLC/MS 0.467min、 $[M+H]^+$ 559。

^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(s,1H),8.07(d,J=0.8Hz,1H),7.83(t,J=6.1Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.11(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.79(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.54(d,J=6.0Hz,2H),4.21(t,J=5.5Hz,2H),3.84(s,3H),3.16-3.02(m,8H),2.97(t,J=5.5Hz,2H)。

【0392】

6-{7-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A139」)

【化232】



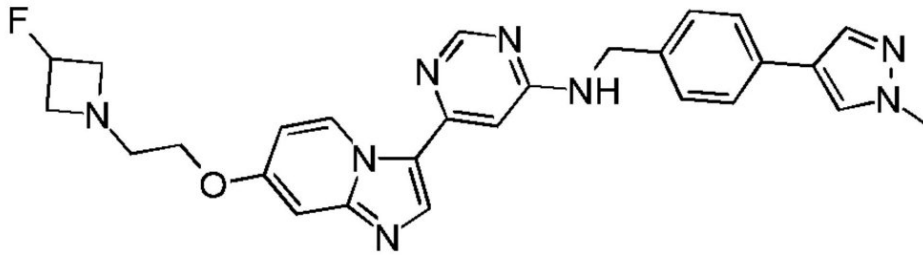
H1から;灰白色固体;UPLC/MS 0.443min、 $[M+H]^+$ 517。

^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(s,1H),8.07(d,J=0.8Hz,1H),7.83(t,J=6.1Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.07(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.54(d,J=6.0Hz,2H),4.12(t,J=5.3Hz,2H),3.84(s,3H),3.69(t,J=12.4Hz,4H),2.96(t,J=5.3Hz,2H)。

【0393】

6-{7-[2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A140」)
【化233】



10

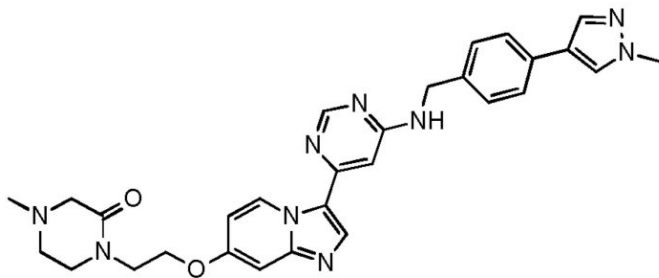
H1から;灰白色固体;UPLC/MS 0.372min、 $[M+H]^+$ 499。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.13(s,1H),8.07(d,J=0.8Hz,1H),7.83(t,J=6.2Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.05(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.78(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),5.15(dddd,J=57.9,10.2,5.6,4.6Hz,1H),4.69-4.45(m,2H),4.07(t,J=5.3Hz,2H),3.84(s,3H),3.64(dddd,J=15.3,7.6,5.6,2.0Hz,2H),3.21(dddd,J=23.9,7.5,4.6,2.1Hz,2H),2.86(t,J=5.3Hz,2H)。

【0394】

20

4-メチル-1-[2-({3-[6-({4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル}メチル}アミノ)ピリミジン-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}オキシ)エチル]ピペラジン-2-オン(「A141」)
【化234】



30

H1から;灰白色固体;UPLC/MS 0.380min、 $[M+H]^+$ 538。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(s,1H),8.07(d,J=0.7Hz,1H),7.83(t,J=6.1Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.12(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.3Hz,1H),6.79(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.54(d,J=6.0Hz,2H),4.24(t,J=5.7Hz,2H),3.84(s,3H),3.70(t,J=5.6Hz,2H),3.44(d,d,J=6.1,4.9Hz,2H),2.94(s,2H),2.68-2.54(m,2H),2.20(s,3H)。

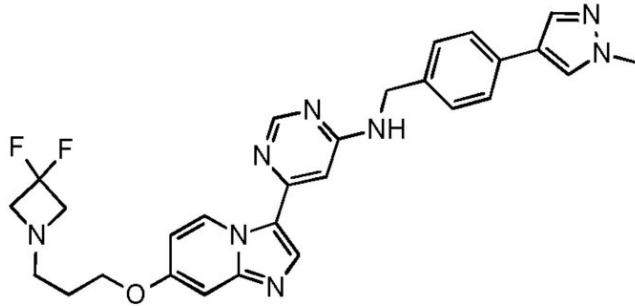
【0395】

40

6-{7-[3-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{{4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル}メチル}ピリミジン-4-アミン(「A142」)

50

【化 2 3 5】



10

H1から;灰白色固体;UPLC/MS 0.413min、[M+2H]/2 266。

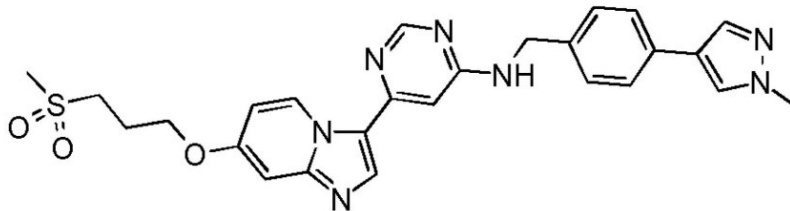
¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.13(s,1H),8.07(d,J=0.8Hz,1H),7.82(t,J=6.2Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.05(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.78(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.54(d,J=5.9Hz,2H),4.11(t,J=6.3Hz,2H),3.84(s,3H),3.58(t,J=12.5Hz,4H),2.72-2.66(m,2H),1.81(p,J=6.6Hz,2H).

【 0 3 9 6】

{6-[7-(3-メタンスルホニル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A143」)

20

【化 2 3 6】



30

H1から;白色固体;m.p.300℃;HPLC/MS[M+H]⁺518。

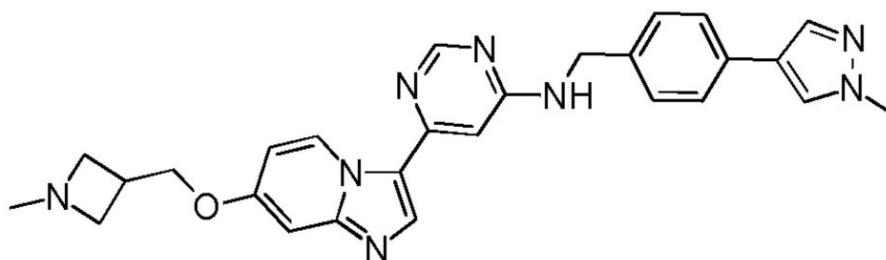
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.50(s,1H),8.10(d,J=23.3Hz,2H),7.91-7.75(m,2H),7.54-7.45(m,2H),7.32(d,J=7.8Hz,2H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),6.88(d,J=1.2Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.52(d,J=5.8Hz,2H),4.20(t,J=6.2Hz,2H),3.83(s,3H),3.30-3.19(m,2H),3.02(s,3H),2.26-2.10(m,2H).

【 0 3 9 7】

N-{{4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル}メチル}-6-{7-[(1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン(「A144」)

【化 2 3 7】

40



50

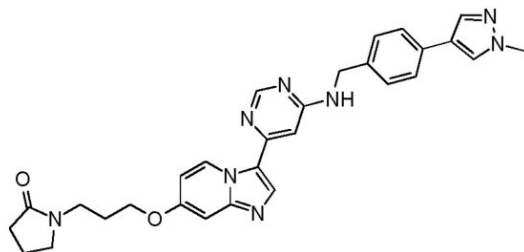
H1から;灰白色固体;UPLC/MS 0.365min、[M+2H]/2 241。

^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.52(s,1H),8.14(s,1H),8.08(s,1H),7.83(t,J=6.2Hz,1H),7.81(s,1H),7.52(d,J=8.2Hz,2H),7.35(d,J=7.8Hz,2H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),6.90(d,J=1.2Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.54(d,J=5.8Hz,2H),4.21(d,J=6.9Hz,2H),3.85(s,3H),3.32-3.27(m,2H),2.98(dd,J=7.0,5.6Hz,2H),2.79(tt,J=7.4,5.8Hz,1H),2.22(s,3H)。

【0398】

1-[3-({3-[6-({[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}アミノ)ピリミジン-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-オン(「A145」)

【化238】



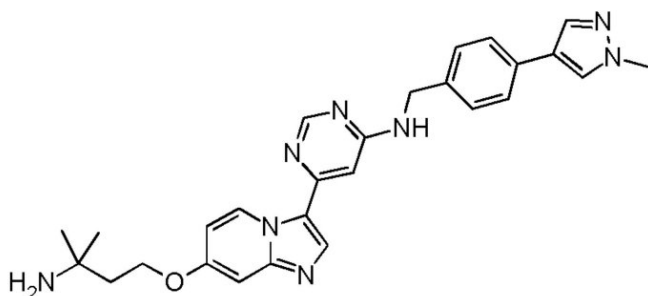
H1から;灰白色固体;HPLC/MS(B)0.734min、[M+H]⁺518。

^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(s,1H),8.07(s,1H),7.83(t,J=6.2Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.04(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.79(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.54(d,J=5.5Hz,2H),4.08(t,J=6.2Hz,2H),3.84(s,3H),3.36(dt,J=9.2,7.0Hz,4H),2.21(t,J=8.1Hz,2H),2.04-1.77(m,4H)。

【0399】

{6-[7-(3-アミノ-3-メチル-ブトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A223」)

【化239】



H1から;白色固体;m.p.252~253°C;HPLC/MS[M+H]⁺483。

^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 9.67(d,J=7.7Hz,1H),8.49(s,1H),8.13(s,1H),8.06(s,1H),7.82(d,J=16.2Hz,2H),7.54-7.45(m,2H),7.32(d,J=7.8Hz,2H),7.09(d,J=2.6Hz,1H),6.87(d,J=1.2Hz,1H),6.75(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.52(d,J=5.9Hz,2H),4.18(t,J=7.2Hz,2H),3.83(s,3H),1.80(t,J=7.2Hz,2H),1.09(s,6H)。

【0400】

{6-[7-(2-メタンスルホニル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A224」)

10

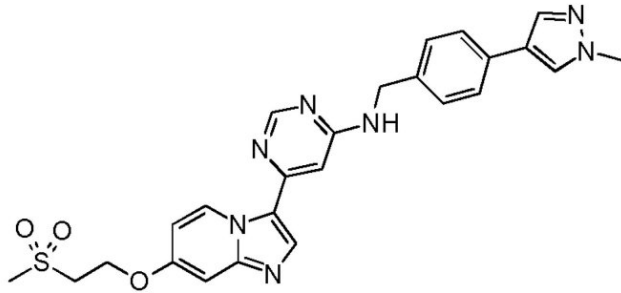
20

30

40

50

【化 2 4 0】



10

H1から;白色固体;HPLC/MS[M+H]⁺504。

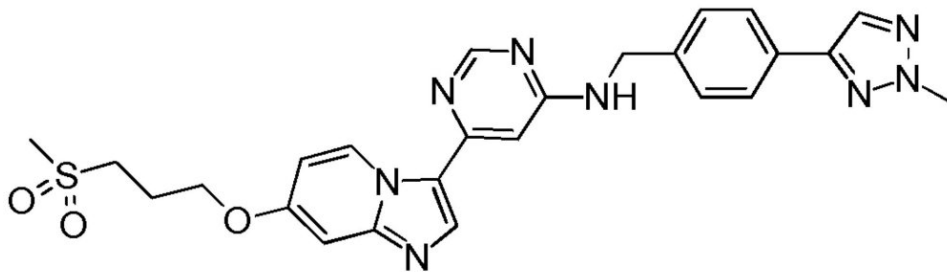
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.50(s,1H),8.16(s,1H),8.07(s,1H),7.87(t,J=6.1Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.54-7.45(m,2H),7.32(d,J=7.9Hz,2H),7.19(d,J=2.6Hz,1H),6.88(d,J=1.2Hz,1H),6.82(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.49(dt,J=11.4,5.6Hz,4H),3.82(s,3H),3.67(t,J=5.6Hz,2H),3.08(s,3H).

【 0 4 0 1】

{6-[7-(3-メタンスルホニル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A231」)

【化 2 4 1】

20



30

H2から;白色固体;m.p.300°C;HPLC/MS[M+H]⁺519。

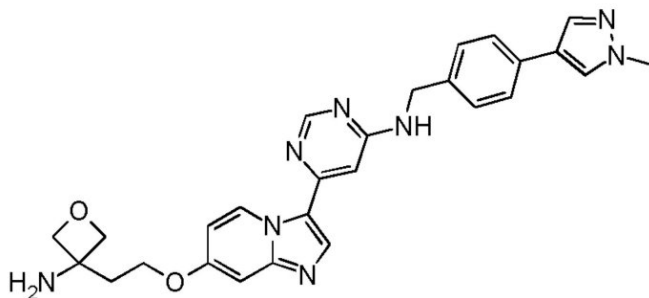
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.50(s,1H),8.16(s,2H),7.91(t,J=6.2Hz,1H),7.77(d,J=8.1Hz,2H),7.42(d,J=7.8Hz,2H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),6.90(s,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.58(s,2H),4.21(d,J=6.1Hz,2H),4.16(s,3H),3.26(s,2H),3.02(s,3H),2.18(t,J=7.9Hz,2H).

【 0 4 0 2】

(6-{7-[2-(3-アミノ-オキセタン-3-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A233」)

【化 2 4 2】

40



50

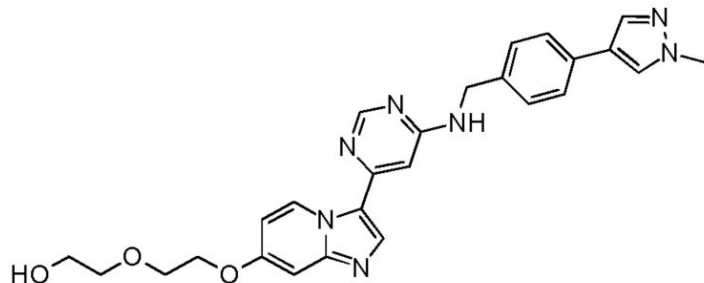
H1から;白色固体;m.p.240~241°C;HPLC/MS[M+H]⁺497。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.73-9.63(m,1H),8.49(s,1H),8.10(d,J=19.3Hz,2H),7.92-7.82(m,1H),7.80(s,1H),7.50(d,J=8.0Hz,2H),7.32(d,J=7.9Hz,2H),7.10-7.02(m,1H),6.91-6.74(m,2H),4.52(s,2H),4.42(d,J=5.7Hz,1H),4.31(d,J=5.8Hz,1H),4.21(t,J=6.6Hz,1H),3.98(s,1H),3.82(s,4H),3.55(dd,J=79.3,8.5Hz,1H),2.17(t,J=6.7Hz,2H),2.00-1.88(m,1H),1.72(dt,J=11.7,5.7Hz,1H)

【0403】

2-[2-(3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-エトキシ]-エタノール(「A234」)

【化243】



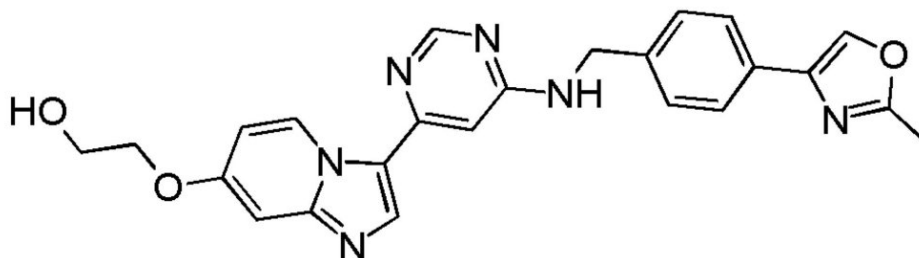
H1から;白色固体;m.p.240~241°C;HPLC/MS[M+H]⁺486。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) 9.68(d,J=7.7Hz,1H),8.49(s,1H),8.14(s,1H),8.07(s,1H),7.86(t,J=6.2Hz,1H),7.80(s,1H),7.50(d,J=8.1Hz,2H),7.32(d,J=7.9Hz,2H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),6.87(d,J=1.3Hz,1H),6.81(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.66-4.60(m,1H),4.52(s,2H),4.19(dd,J=5.9,3.2Hz,2H),3.82(s,3H),3.77(dd,J=5.5,3.4Hz,2H),3.50(dt,J=8.1,3.9Hz,4H).

【0404】

2-(3-{6-[4-(2-メチル-オキサゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-エタノール(「A236」)

【化244】



H4から;白色固体;m.p.266~267°C;HPLC/MS[M+H]⁺443。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.71(d,J=7.6Hz,1H),8.51(s,1H),8.42(s,1H),8.17-8.13(m,1H),7.93-7.87(m,1H),7.71(d,J=8.1Hz,2H),7.40(d,J=7.7Hz,2H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),6.90(s,1H),6.81(dd,J=7.7,2.7Hz,1H),4.95(t,J=5.6Hz,1H),4.63-4.52(m,2H),4.10(t,J=4.7Hz,2H),3.80-3.72(m,2H),2.45(s,3H).

【0405】

N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-{7-[3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン(「A237」)

10

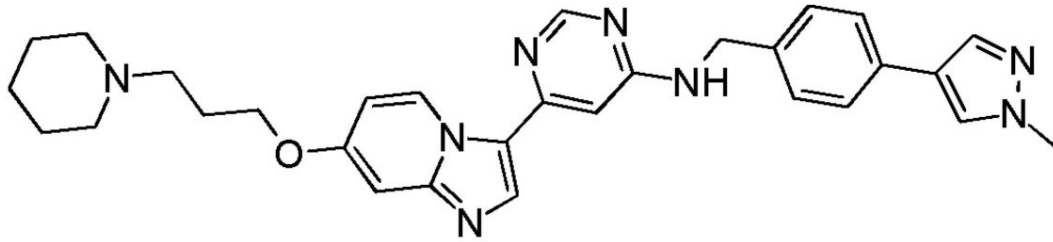
20

30

40

50

【化 2 4 5】



10

H1から;白色固体;UPLC/MS 0.396min、 $[M+H]^+$ 523。

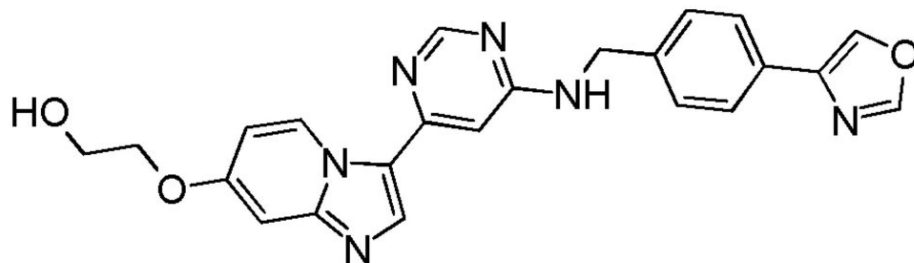
^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.68(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.13(s,1H),8.07(d,J=0.7Hz,1H),7.82(t,J=6.2Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.05(d,J=2.6Hz,1H),6.88(d,J=1.3Hz,1H),6.78(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.54(d,J=5.9Hz,2H),4.11(t,J=6.4Hz,2H),3.84(s,3H),2.39(t,J=7.2Hz,2H),2.37-2.31(m,4H),1.90(p,J=6.7Hz,2H),1.50(p,J=5.5Hz,4H),1.42-1.33(m,2H).

【 0 4 0 6】

2-{3-[6-(4-オキサゾール-4-イル-ベンジルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ}-エタノール(「A251」)

20

【化 2 4 6】



30

H6から;灰白色固体;m.p.244~245°C;HPLC/MS $[M+H]^+$ 429。

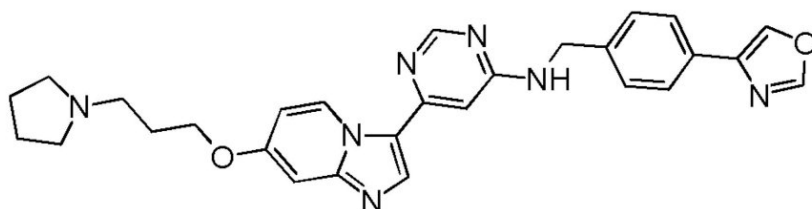
^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.58(s,1H),8.50(s,1H),8.43(s,1H),8.14(s,1H),7.91(t,J=6.1Hz,1H),7.74(d,J=8.0Hz,2H),7.41(d,J=8.0Hz,2H),7.06(d,J=2.6Hz,1H),6.88(s,1H),6.80(dd,J=7.8,2.6Hz,1H),4.94(t,J=5.4Hz,1H),4.57(s,2H),4.09(t,J=4.7Hz,2H),3.80-3.71(m,2H).

【 0 4 0 7】

(4-オキサゾール-4-イル-ベンジル)-{6-[7-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A252」)

【化 2 4 7】

40



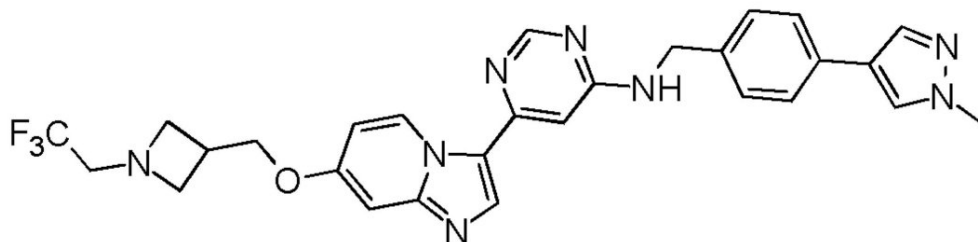
50

白色固体;HPLC/MS[M+H]⁺496。

【0408】

N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-(7-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル]メトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン(「A254」)

【化248】



10

H1から)白色結晶固体;HPLC/MS(B)0.717min、[M+H]⁺549。

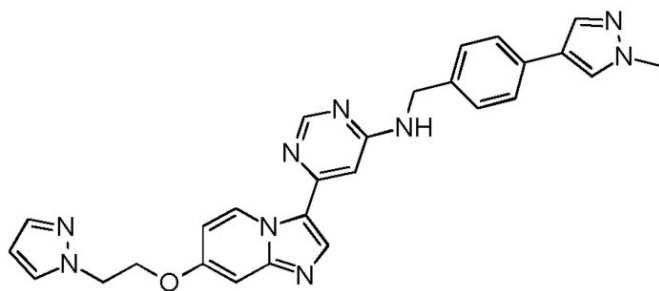
¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(s,1H),8.07(d,J=0.8Hz,1H),7.83(t,J=6.2Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.09(d,J=2.6Hz,2H),6.89(d,J=1.3Hz,1H),6.81(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.54(d,J=6.1Hz,2H),4.23(d,J=6.8Hz,2H),3.84(s,3H),3.53(t,J=7.4Hz,2H),3.26-3.17(m,4H),2.93(hept,J=6.9Hz,1H).

20

【0409】

N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-{7-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン(「A255」)

【化249】



30

H1から)白色結晶固体;HPLC/MS(B)1.345min、[M+H]⁺492。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.68(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.15(s,1H),8.08(d,J=0.8Hz,1H),7.88(t,J=6.1Hz,1H),7.81(dd,J=3.0,0.8Hz,2H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.47(dd,J=1.9,0.7Hz,1H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.12(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.3Hz,1H),6.75(dd,J=7.8,2.7Hz,1H),6.25(t,J=2.1Hz,1H),4.64-4.50(m,4H),4.47(t,J=4.9Hz,2H),3.84(s,3H).

40

【0410】

6-{7-[(3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン(「A256」)

50

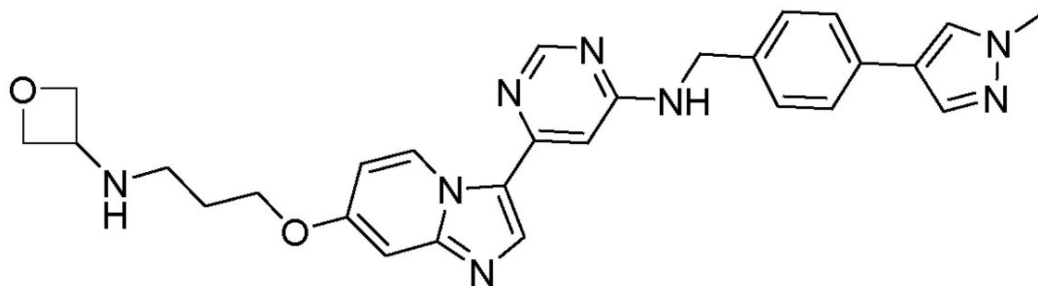
CN1C=CC=C(C1)C2=CC=CC=C2CNCC3=CN=CN=C3c4c5c(c6c4ncn6)ccc(OCC7(CCN7)F)cc5

20

Cc1ccnnc1-c2ccc(cc2)CNc3cc4ncncc4c3-c5c6cnc7cc(OCCCN8C=CC=C8)ccc6n5

40

【化 2 5 2】



10

H1から;白色固体;HPLC/MS[M+H]⁺511。

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.52(s,1H),8.15(s,1H),8.08(d,J=0.8Hz,1H),7.86(t,J=6.2Hz,1H),7.82(d,J=0.8Hz,1H),7.55-7.49(m,2H),7.35(d,J=7.8Hz,2H),7.07(d,J=2.7Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.67-4.61(m,2H),4.54(s,2H),4.33(t,J=6.1Hz,2H),4.14(t,J=6.4Hz,2H),3.91-3.82(m,1H),3.85(s,3H),2.60(t,J=6.8Hz,2H),1.85(p,J=6.6Hz,2H)。

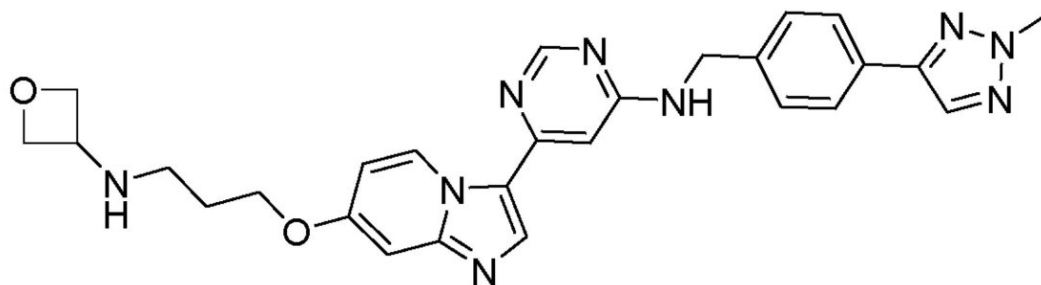
前記化合物はまた、[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-{7-[3-(オキセタン-3-イルアミノ)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-アミンとも称されることがある。

【0 4 1 3】

20

N-[[4-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-(7-{3-[(オキセタン-3-イル)アミノ]プロポキシ}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン(「A259」)

【化 2 5 3】



30

H2から;白色固体;HPLC/MS[M+H]⁺512。

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.52(s,1H),8.18(s,1H),8.16(s,1H),7.92(t,J=6.2Hz,1H),7.82-7.78(m,2H),7.44(d,J=7.5Hz,2H),7.07(d,J=2.8Hz,1H),6.91(s,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.63(t,J=6.6Hz,2H),4.60(s,2H),4.33(t,J=6.2Hz,2H),4.18(s,3H),4.14(t,J=6.4Hz,2H),3.86(p,J=6.7Hz,1H),2.60(t,J=6.7Hz,2H),1.85(p,J=6.6Hz,2H)。

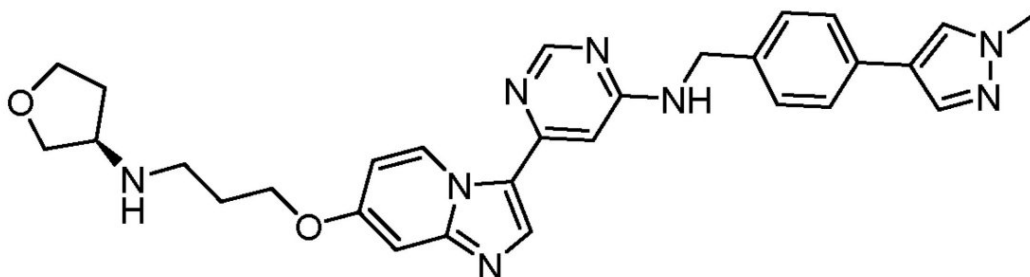
40

【0 4 1 4】

N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-[7-(3-[(3R)-オキサラン-3-イル]アミノ]プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン(「A260」)

50

【化 2 5 4】



H1から;白色固体;HPLC/MS[M+H]⁺524。

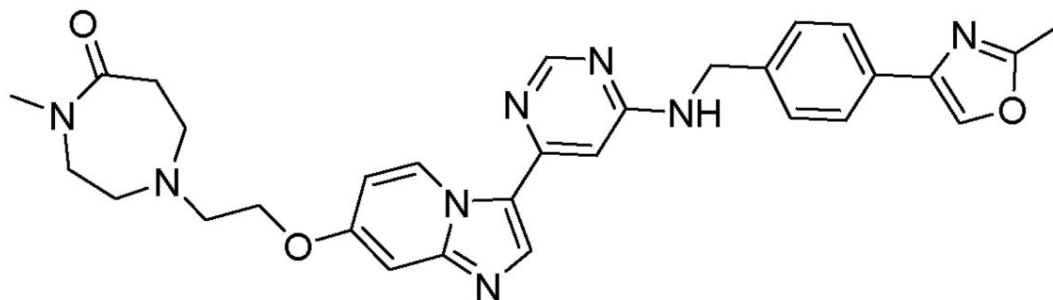
¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.72(d,J=7.7Hz,1H),8.52(s,1H),8.16(s,1H),8.09(d,J=0.8Hz,1H),7.89(t,J=6.2Hz,1H),7.82(d,J=0.8Hz,1H),7.55-7.49(m,2H),7.35(d,J=7.8Hz,2H),7.11(d,J=2.6Hz,1H),6.91(d,J=1.2Hz,1H),6.82(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.54(s,2H),4.21(t,J=6.2Hz,2H),3.96-3.81(m,5H),3.78(dd,J=9.6,5.8Hz,1H),3.67(t,d,J=8.2,6.3Hz,1H),3.07(q,J=8.6,6.9Hz,2H),2.21(dtd,J=13.9,8.0,6.0Hz,1H),2.14(q,J=6.9Hz,2H),2.05-1.96(m,1H)。

前記化合物はまた、[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-{3-[(R)-(テトラヒドロ-フラン-3-イル)アミノ]-プロポキシ}-イミダゾ[1,2-b]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミンとも称されることがある。

【0 4 1 5】

4-メチル-1-[2-({3-[6-({[4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)フェニル]メチル}アミノ)ピリミジン-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}オキシ)エチル]-1,4-ジアゼパン-5-オン(「A261」)

【化 2 5 5】



H4から;白色固体;HPLC/MS[M+H]⁺553。

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.40(s,1H),8.14(s,1H),7.86(t,J=6.2Hz,1H),7.70(d,J=7.9Hz,2H),7.40(d,J=7.8Hz,2H),7.09(d,J=2.6Hz,1H),6.89(s,1H),6.79(dd,J=7.6,2.6Hz,1H),4.57(d,J=6.1Hz,2H),4.20(t,J=5.6Hz,2H),3.45-3.40(m,2H),2.86(d,J=13.7Hz,5H),2.71-2.61(m,4H),2.56-2.50(m,2H),2.44(s,3H)。

【0 4 1 6】

6-{7-[3-(4-フルオロ-4-メチルピペリジン-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A262」)}

10

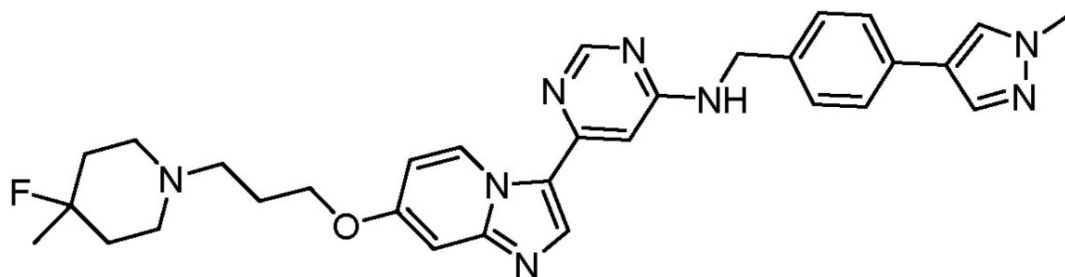
20

30

40

50

【化 2 5 6】



10

H1から;白色固体;HPLC/MS[M+H]⁺555。

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(s,1H),8.08(d,J=0.8Hz,1H),7.86(t,J=6.1Hz,1H),7.81(d,J=0.8Hz,1H),7.54-7.48(m,2H),7.34(d,J=7.7Hz,2H),7.07(s,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.79(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.54(s,2H),4.13(s,2H),3.84(s,3H),2.60(s,1H),2.49(s,2H),2.23(s,2H),1.93(s,2H),1.73(s,4H),1.32(d,J=21.5Hz,3H)。

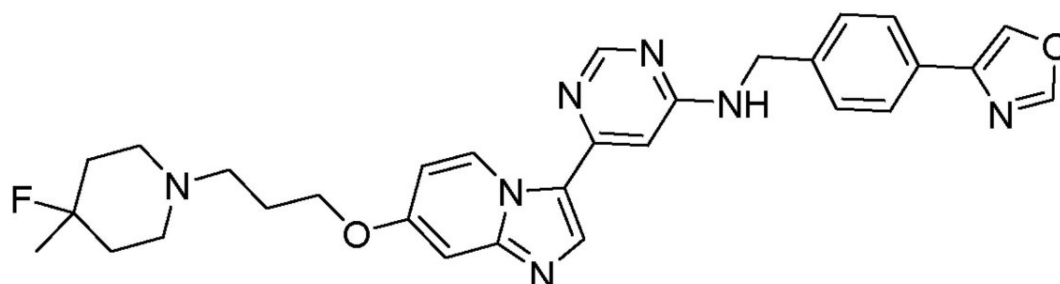
前記化合物はまた、(6-{7-[3-(4-フルオロ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリジン-3-イル}-ピリジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミンとも称されることがある。

【0 4 1 7】

20

6-{7-[3-(4-フルオロ-4-メチルピペリジン-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-[[4-(1,3-オキサゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン(「A263」)

【化 2 5 7】



30

H6から;白色固体;HPLC/MS[M+H]⁺543。

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.58(d,J=1.0Hz,1H),8.51(s,1H),8.43(d,J=1.0Hz,1H),8.15(s,1H),7.89(t,J=6.2Hz,1H),7.79-7.72(m,2H),7.43(d,J=7.9Hz,2H),7.06(d,J=2.6Hz,1H),6.90(d,J=1.2Hz,1H),6.79(dd,J=7.7,2.7Hz,1H),4.58(s,2H),4.12(t,J=6.3Hz,2H),3.28(s,3H),2.63-2.57(m,1H),2.46(t,J=7.1Hz,2H),2.22(t,J=10.6Hz,2H),1.92(p,J=6.6Hz,2H),1.71(dd,J=13.5,9.3Hz,2H),1.69-1.57(m,1H),1.30(d,J=21.5Hz,3H)。

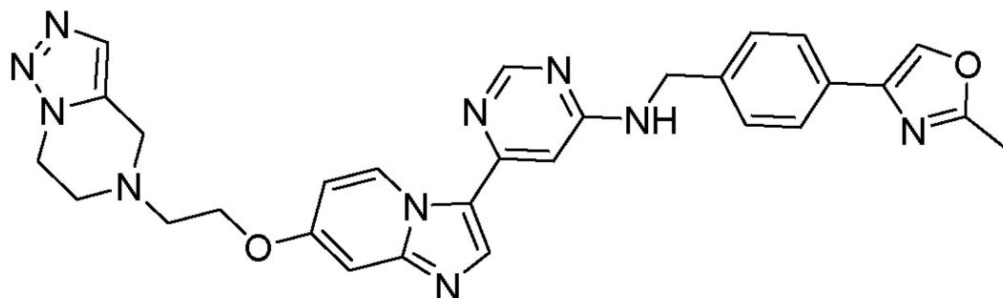
40

【0 4 1 8】

N-[[4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-[7-(2-{4H,5H,6H,7H-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル}エトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン(「A264」)

50

【化 2 5 8】



10

H4から;白色固体;HPLC/MS[M+H]⁺543。

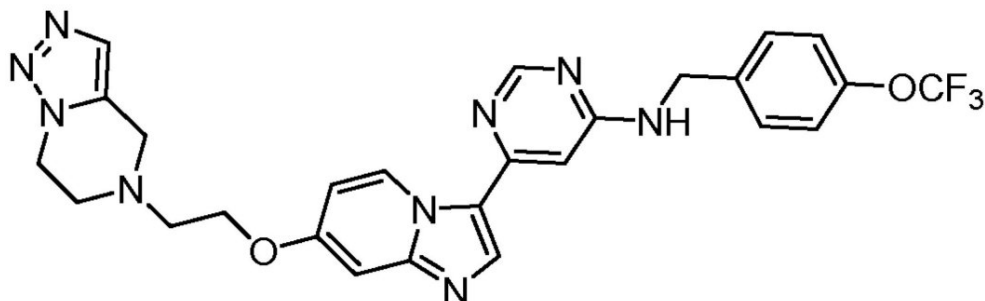
¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.41(s,1H),8.15(s,1H),7.88(t,J=6.1Hz,1H),7.74-7.67(m,2H),7.53(s,1H),7.40(d,J=7.9Hz,2H),7.14(d,J=2.6Hz,1H),6.90(d,J=1.3Hz,1H),6.82(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.59-4.54(m,1H),4.37(t,J=5.6Hz,2H),4.30(t,J=5.5Hz,2H),3.88(s,2H),3.09(t,J=5.6Hz,2H),3.03(t,J=5.4Hz,2H),2.45(s,3H).

【 0 4 1 9】

6-[7-(2-{4H,5H,6H,7H-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル}エトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A265」)

20

【化 2 5 9】



30

H7から;白色固体;HPLC/MS[M+H]⁺552。

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.52-8.51(m,1H),8.19-8.14(m,1H),7.91(t,J=6.2Hz,1H),7.54-7.53(m,1H),7.50-7.46(m,2H),7.35-7.31(m,2H),7.15-7.13(m,1H),6.90(d,J=1.2Hz,1H),6.82(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.62-4.57(m,2H),4.39-4.35(m,2H),4.30(t,J=5.5Hz,2H),3.89-3.88(m,2H),3.11-3.08(m,2H),3.03(t,J=5.5Hz,2H).

【 0 4 2 0】

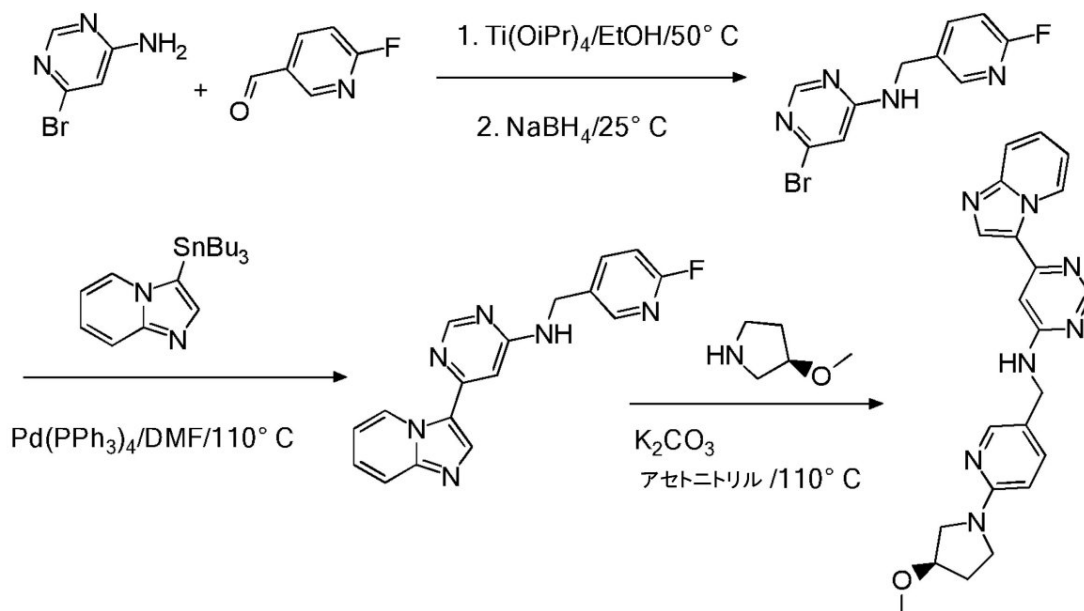
例 4

40

6-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-({6-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}メチル)ピリミジン-4-アミン(「A146」)の合成

50

【化 2 6 0】



灰白色固体; m.p. 161~163°C; HPLC/MS $[M+H]^+$ 402。

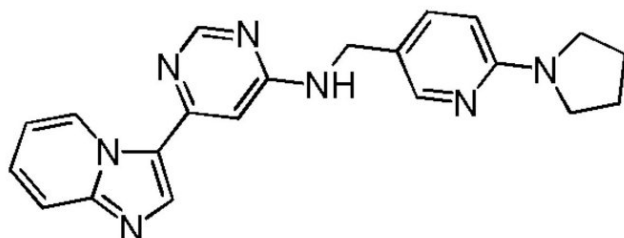
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.71 (dt, $J=8.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.41 (ddd, $J=9.2, 6.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.10 (td, $J=6.9, 1.3$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.43 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.44 (d, $J=3.7$ Hz, 3H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.03 (td, $J=8.1, 4.4$ Hz, 2H)。

【0 4 2 1】

以下の化合物を類似して調製する:

(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン(「A147」)

【化 2 6 1】



黄色固体; m.p. 176~177°C; HPLC/MS $[M+H]^+$ 372。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.71 (dt, $J=9.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.41 (m, $J=9.0, 6.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.10 (td, $J=6.9, 1.3$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.42 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.35-3.32 (m, 4H), 1.94-1.90 (m, 4H)。

【0 4 2 2】

N-({6-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}メチル)-6-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン(「A148」)

10

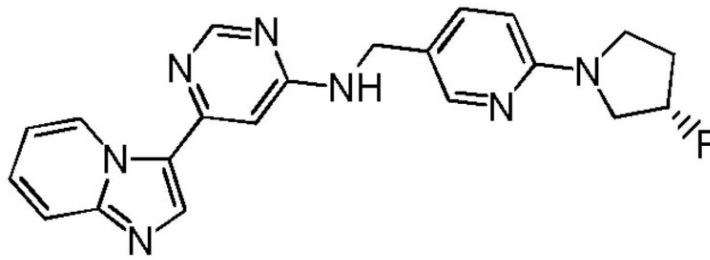
20

30

40

50

【化 2 6 2】



10

灰白色固体; m.p. 190~192°C; HPLC/MS [M+H]⁺ 390。

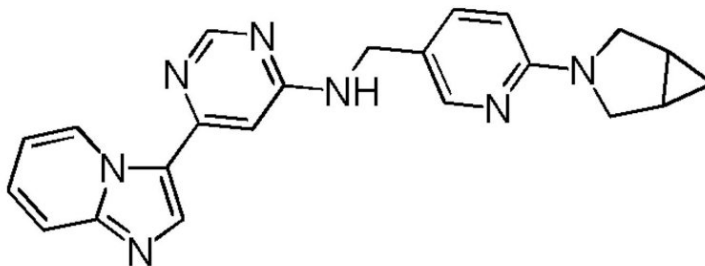
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.85 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.71 (dt, J=9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.42 (ddd, J=9.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (td, J=6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.49 (dd, J=8.6, 0.8 Hz, 1H), 5.43 (d, J=53.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.74-3.48 (m, 3H), 3.44-3.37 (m, 1H), 2.28-2.07 (m, 2H)。

【0 4 2 3】

[6-(3-アザ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-アミン (「A149」)

20

【化 2 6 3】



30

白色固体; m.p. 185~187°C; HPLC/MS [M+H]⁺ 384。

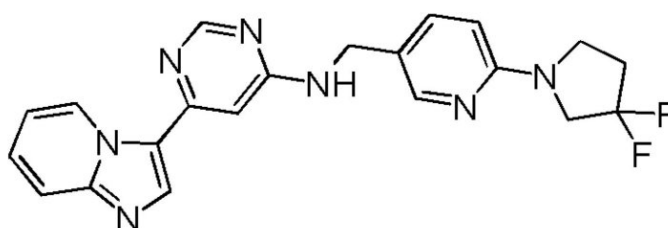
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.85 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.71 (dt, J=9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J=9.1, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.10 (td, J=6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.42 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.60 (d, J=10.1 Hz, 2H), 3.29 (dt, J=10.1, 1.9 Hz, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H), 0.70 (td, J=7.8, 4.4 Hz, 1H), 0.15 (q, J=4.1 Hz, 1H)。

【0 4 2 4】

[6-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-アミン (「A150」)

40

【化 2 6 4】



50

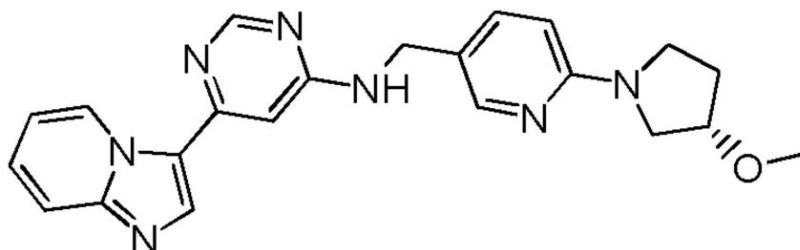
白色固体; m.p. 192~194°C; HPLC/MS [M+H]⁺ 408。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.85 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.71 (dt, J=9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J=9.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (td, J=6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.54 (dd, J=8.6, 0.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.80 (t, J=13.4 Hz, 2H), 3.58 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.47 (d, J=7.3 Hz, 1H).

【0425】

6-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-({6-[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}メチル)ピリミジン-4-アミン(「A151」)

【化265】



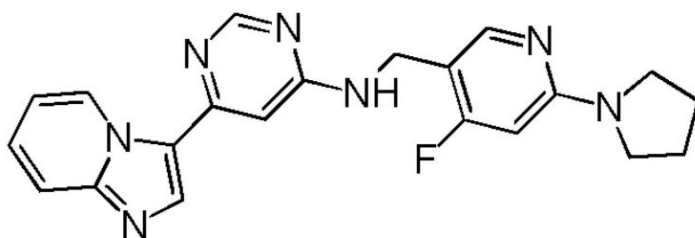
白色固体; m.p. 159~161°C; HPLC/MS [M+H]⁺ 402。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.85 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.71 (dt, J=9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.41 (ddd, J=9.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.09 (td, J=6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.47-6.38 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.04 (p, J=3.6 Hz, 1H), 3.47-3.38 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.31 (td, J=9.9, 9.4, 7.6 Hz, 1H), 2.02 (td, J=8.6, 8.2, 4.5 Hz, 2H).

【0426】

(4-フルオロ-6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イルメチル)-(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-アミン(「A152」)

【化266】



灰白色固体; m.p. 239~241°C; HPLC/MS [M+H]⁺ 390。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.85 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71 (dt, J=9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J=9.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (td, J=6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.27 (d, J=13.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.35 (d, J=2.7 Hz, 4H), 1.98-1.88 (m, 4H).

【0427】

N-({6-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}メチル)-6-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン(「A153」)

10

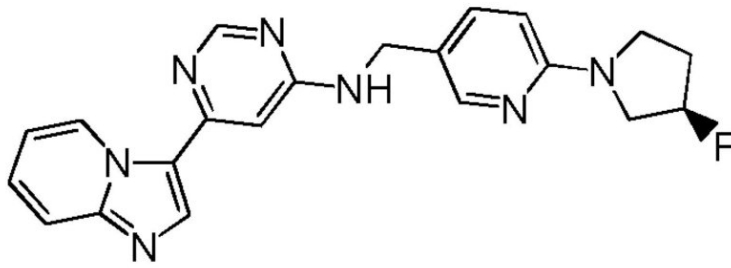
20

30

40

50

【化 2 6 7】



10

白色固体; m.p. 188~190°C; HPLC/MS[M+H]⁺ 390。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.85(d, J=7.0Hz, 1H), 8.56(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.84(t, J=6.0Hz, 1H), 7.71(dt, J=9.0, 1.2Hz, 1H), 7.62-7.51(m, 1H), 7.41(ddd, J=9.0, 6.7, 1.3Hz, 1H), 7.10(td, J=6.9, 1.3Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 6.48(d, J=8.5Hz, 1H), 5.52-5.31(m, 1H), 4.42(s, 2H), 3.75-3.46(m, 3H), 3.39(dd, J=10.4, 6.9Hz, 1H), 2.28-2.05(m, 2H)。

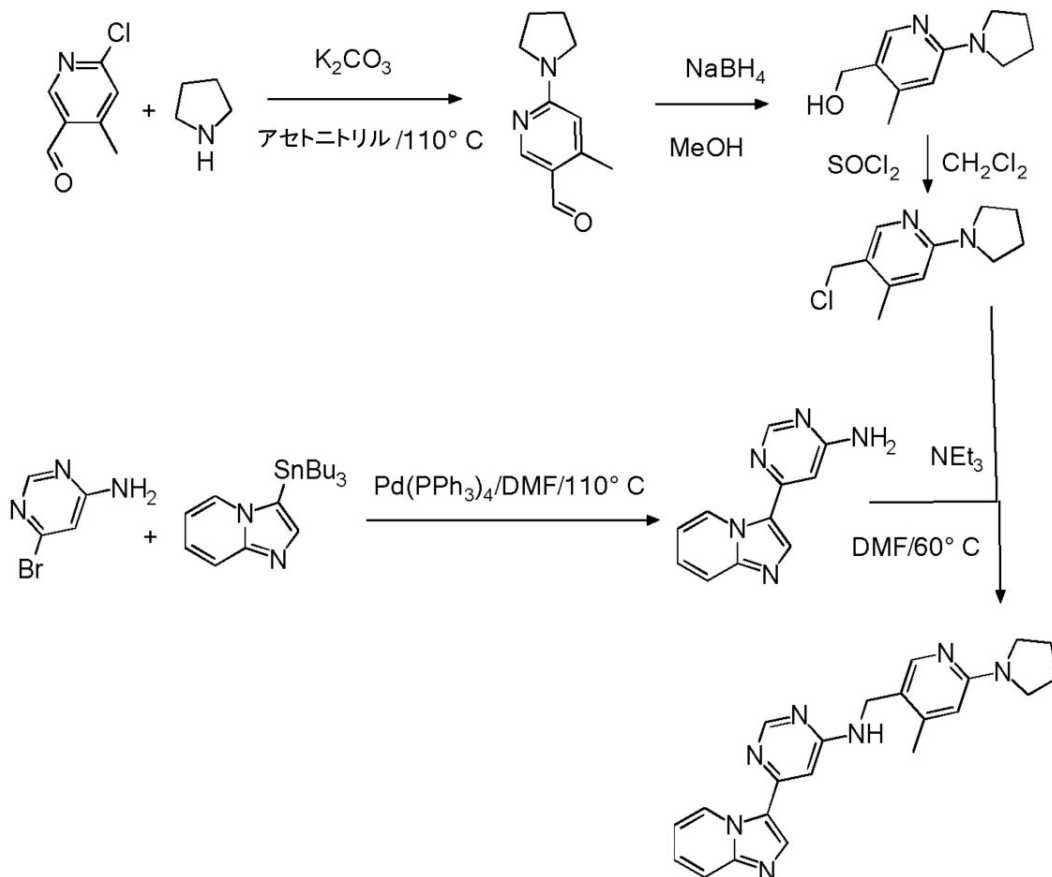
【0 4 2 8】

例 5

(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-(4-メチル-6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン(「A154」)の合成

20

【化 2 6 8】



30

40

灰白色固体; m.p. 195~197°C。

50

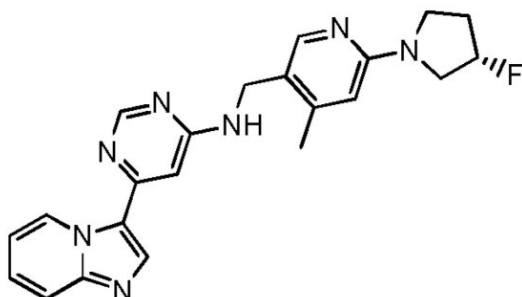
^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.85(d,J=7.0Hz,1H),8.58(s,1H),7.98(s,1H),7.71(dd,J=9.0,1.2Hz,1H),7.63(t,J=5.4Hz,1H),7.46-7.37(m,1H),7.10(td,J=6.9,1.3Hz,1H),6.94(s,1H),6.29(s,1H),4.41(s,2H),3.38-3.35(m,4H),2.27(s,3H),1.97-1.87(m,4H).

【0429】

以下の化合物を類似して調製する:

[6-((S)-3-フルオロ-ピロリジン-1-イル)-4-メチル-ピリジン-3-イルメチル]-(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-アミン(「A155」)

【化269】



10

白色固体;m.p.187~190°C;HPLC/MS[M+H]⁺404。

20

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.85(d,J=6.9Hz,1H),8.58(s,1H),8.28(d,J=8.4Hz,1H),8.01(s,1H),7.75-7.67(m,1H),7.65(t,J=5.5Hz,1H),7.46-7.37(m,1H),7.15-7.06(m,1H),6.95(s,1H),6.37(s,1H),5.42(d,J=53.8Hz,1H),4.49-4.38(m,2H),3.75-3.47(m,4H),2.29(s,3H),2.24-2.04(m,2H).

【0430】

[6-((R)-3-フルオロ-ピロリジン-1-イル)-4-メチル-ピリジン-3-イルメチル]-(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-アミン(「A156」)

白色固体;m.p.184~197°C;HPLC/MS[M+H]⁺404。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.85(d,J=7.0Hz,1H),8.58(s,1H),8.35-8.13(m,1H),8.01(s,1H),7.71(dd,J=9.0,1.2Hz,1H),7.65(t,J=5.5Hz,1H),7.45-7.38(m,1H),7.15-7.06(m,1H),6.95(s,1H),6.37(s,1H),5.52-5.32(m,1H),4.44(s,2H),3.75-3.40(m,4H),2.29(s,3H),2.25-2.06(m,2H).

30

【0431】

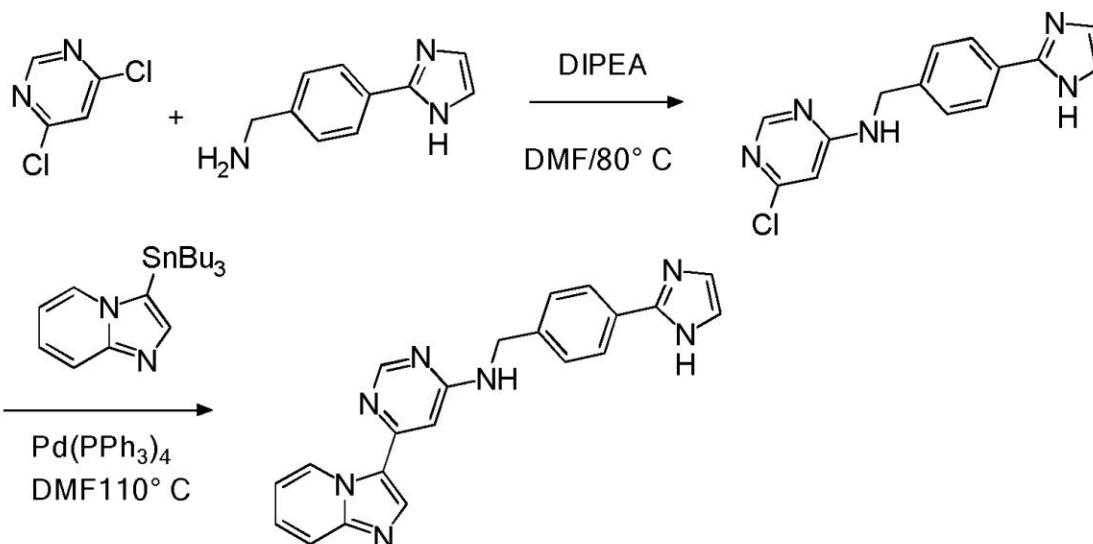
例6

(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-ピリミジン-4-イル)-[4-(1H-イミダゾール-2-イル)-ベンジル]-アミン(「A157」)の合成

40

50

【化 2 7 0】



10

白色固体;m.p.300°C;HPLC/MS[M+H]⁺368。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.44(s,1H),9.85(d,J=7.0Hz,1H),8.57(s,1H),8.30(s,1H),7.97(t,J=6.1Hz,1H),7.92-7.86(m,2H),7.71(m,1H),7.46-7.37(m,3H),7.21(s,1H),7.09(m,1H),6.99(d,J=1.6Hz,2H),4.61(s,2H)。

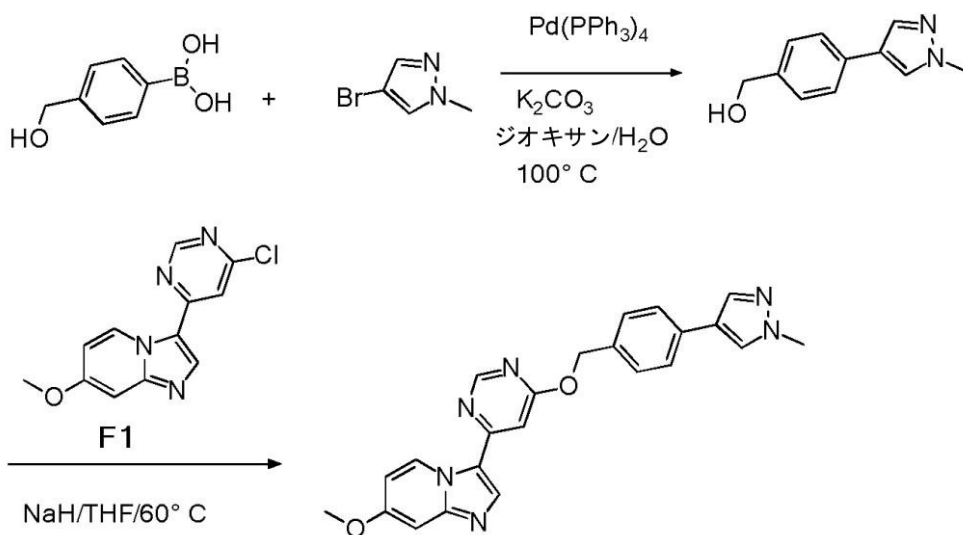
20

【 0 4 3 2】

例 7

7-メトキシ-3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルオキシ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(「A158」)の合成

【化 2 7 1】



30

40

白色固体;m.p.216~218°C;HPLC/MS[M+H]⁺413。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.77(d,J=8Hz,1H),8.85(d,J=1.1Hz,1H),8.50(s,1H),8.15(s,1H),7.87(d,J=0.8Hz,1H),7.63-7.55(m,2H),7.51-7.43(m,3H),7.15(d,J=2.4Hz,1H),6.88(dd,J=7.7,2.7Hz,1H),5.44(s,2H),3.89-3.83(m,6H)。

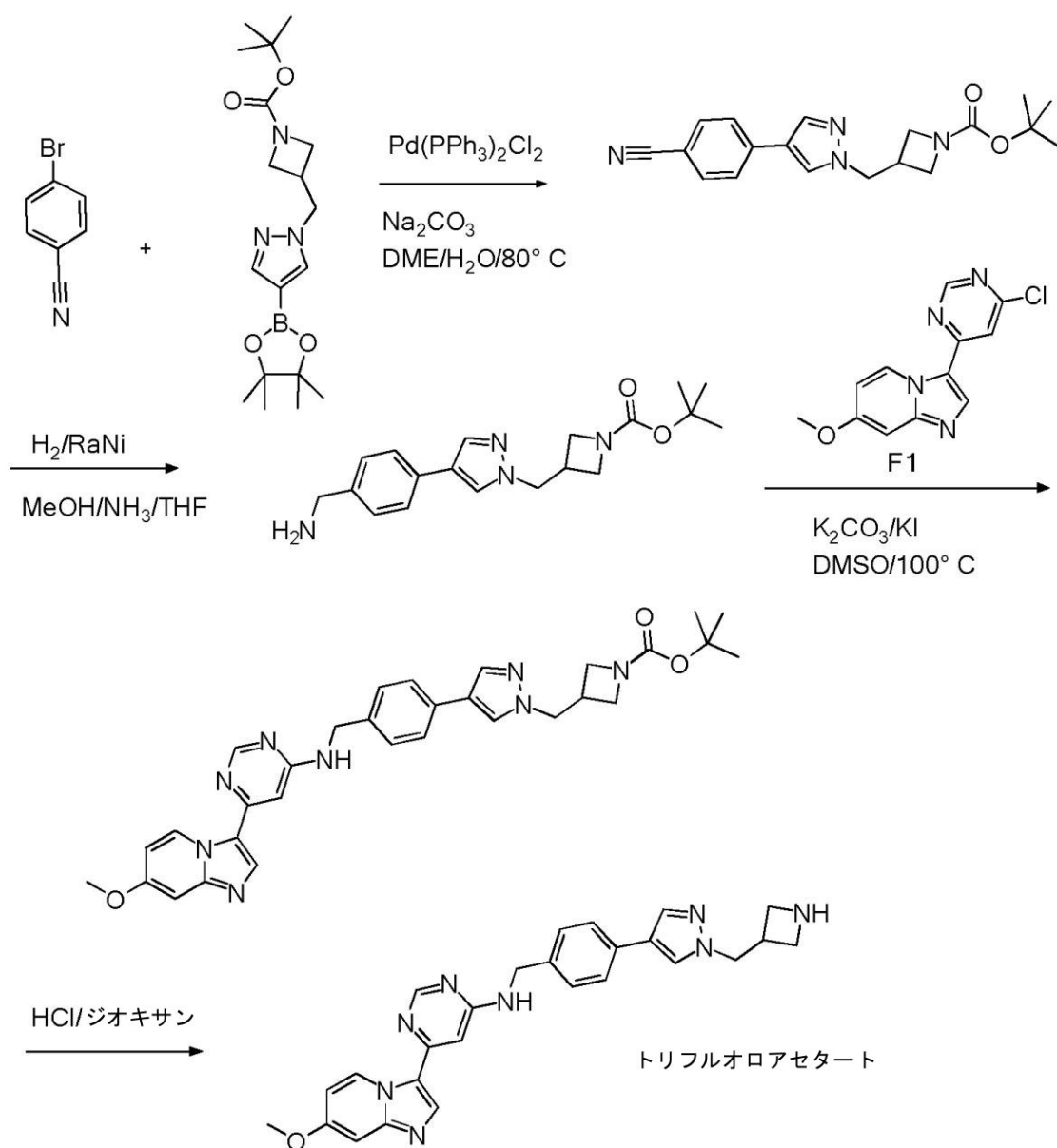
【 0 4 3 3】

例 8

N-[(4-{1-[(アゼチジン-3-イル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}フェニル)メチル]-6-{7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン(「A159」)トリフルオロ

50

アセタートの合成
【化 2 7 2】



黄色樹脂;HPLC/MS(B)1.017min、 $[\text{M}+\text{H}]^+467$ 。

【 0 4 3 4 】

例 9

3-[6-([4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル]
イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-オール(「A160」)の合成

10

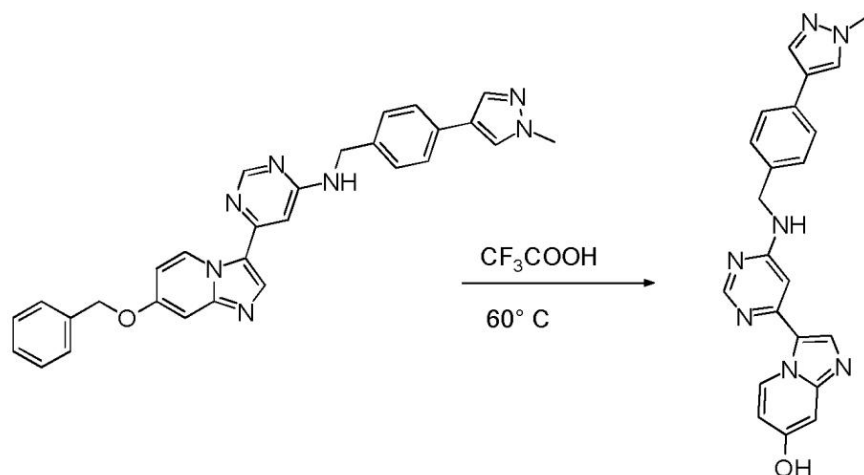
20

30

40

50

【化 2 7 3】



10

「A72」から;薄茶色粉末;UPLC/MS 0.450min、 $[\text{M}+\text{H}]^+398$ 。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 10.52(s,1H),9.68(d,J=7.6Hz,1H),8.50(s,1H),8.25-8.02(m,3H),7.84(t,J=6.3Hz,1H),7.82(s,1H),7.52(d,J=8.3Hz,2H),7.34(d,J=7.9Hz,2H),6.86(d,J=1.3Hz,1H),6.81(d,J=2.4Hz,1H),6.72(dd,J=7.6,2.6Hz,1H),4.53(s,2H),3.84(s,3H).

20

【0435】

例10

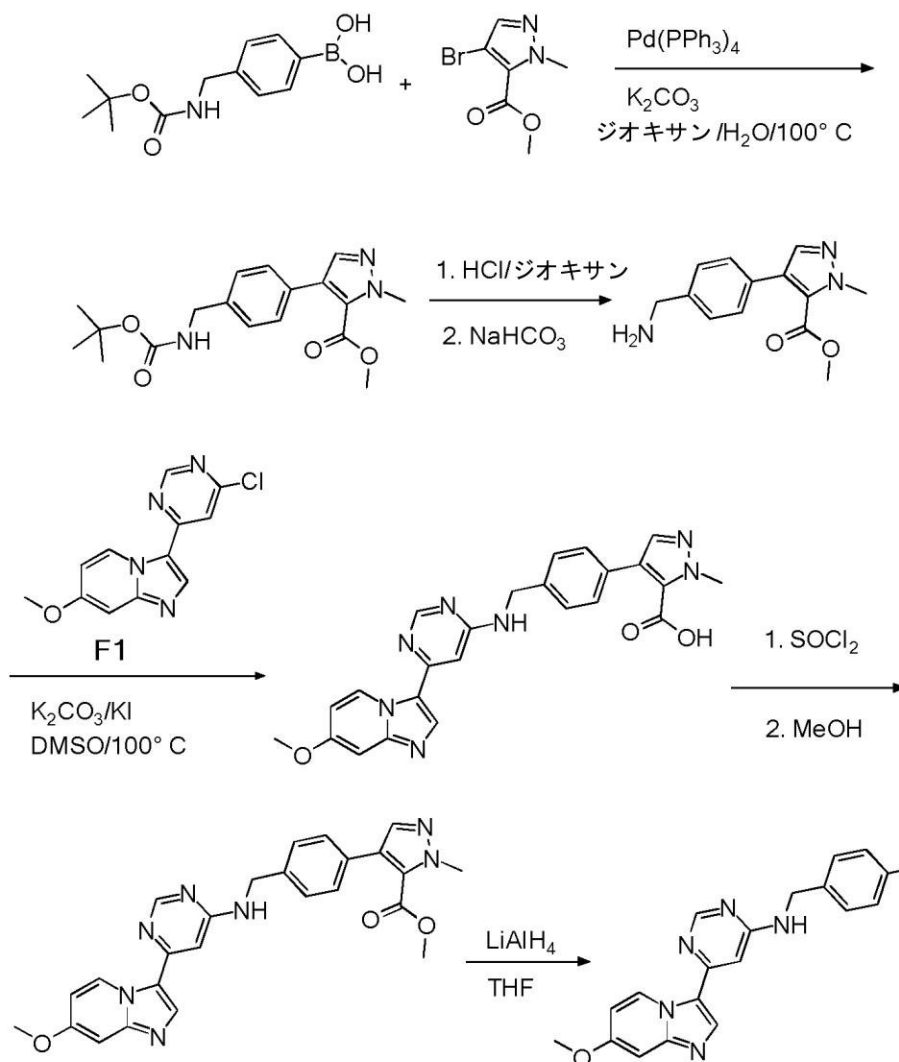
[4-(4-{[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}-フェニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-メタノール(「A161」)の合成

30

40

50

【化 2 7 4】



灰白色固体; m.p. $263 \sim 264^\circ\text{C}$; HPLC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+ 442$.

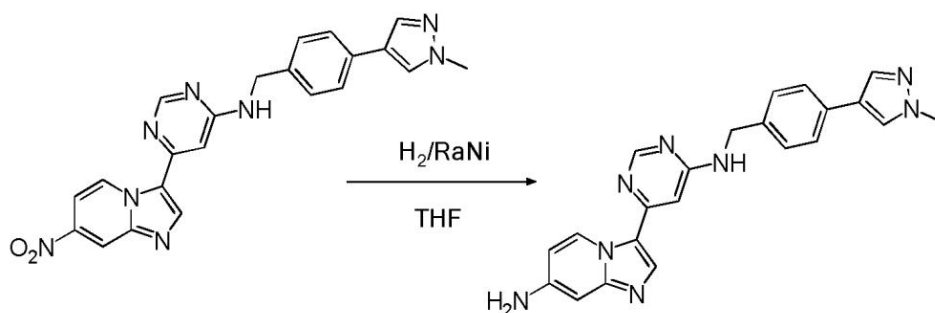
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.70 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49-7.33 (m, 5H), 7.09 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 6.82 (dd, $J=7.9, 2.6\text{ Hz}$, 1H), 5.36 (t, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.52 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

【 0 4 3 6】

例 11

6-{7-アミノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A162」)の合成

【化 2 7 5】



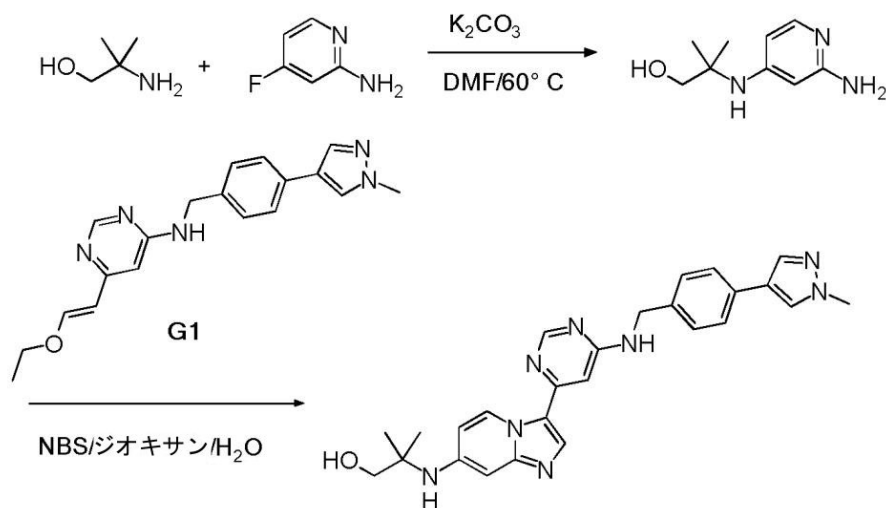
「A81」から;薄茶色粉末;UPLC/MS 0.446min、 $[M+H]^+$ 397。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.49(d,J=7.5Hz,1H),8.45(s,1H),8.09(s,1H),7.96(s,1H),7.82(s,1H),7.74(t,J=6.1Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.33(d,J=7.9Hz,2H),6.78(d,J=1.2Hz,1H),6.52(dd,J=7.6,2.3Hz,1H),6.46(d,J=2.2Hz,1H),5.94(s,2H),4.55-4.48(m,2H),3.84(s,3H)。

【0437】

例12

2-メチル-2-(3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルアミノ)-プロパン-1-オール(「A163」)の合成
【化276】



白色固体;m.p.228~229°C;HPLC/MS $[M+H]^+$ 469。

^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 9.42(d,J=7.7Hz,1H),8.45(s,1H),8.09(s,1H),7.96(s,1H),7.81(s,1H),7.74(t,J=6.0Hz,1H),7.51(d,J=8.1Hz,2H),7.33(d,J=7.9Hz,2H),6.78(s,1H),6.63(dd,J=7.8,2.2Hz,1H),6.51(d,J=2.3Hz,1H),5.94(s,1H),4.91(t,J=5.7Hz,1H),4.51(d,J=5.7Hz,2H),3.84(s,2H),3.45(d,J=5.7Hz,2H),1.29(s,6H)。

【0438】

例13

N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}-6-[7-(ピペリジン-4-イルオキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン(「A164」)の合成

10

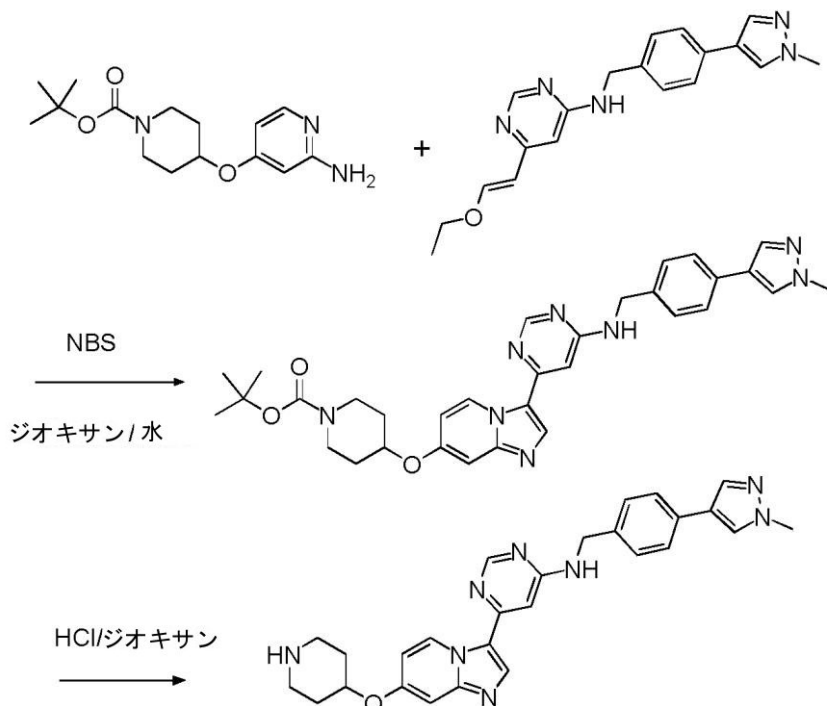
20

30

40

50

【化 2 7 7】



10

20

1,4-ジオキサン(1.5ml)と水(0.5ml)との混合物中の6-[(E)-2-エトキシエテニル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(G1)(168mg、0.50mmol)の懸濁液を0℃まで冷却し、N-ブロモスクシンイミド(98mg、0.55mmol)を加え、反応混合物を0℃にて20分間攪拌する。tert-ブチル4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボキシラート(E23)(147mg、0.50mmol)を加える。反応溶液を60℃まで加熱し、この温度にて5時間攪拌する。反応混合物が室温に達したら、1N NaOH水溶液(13ml)中へ注ぐ。結果として生じる沈殿物を濾別し、水で洗浄し乾燥させて、ジクロロメタン/メタノールを溶離液として用いシリカゲルカラム上でクロマトグラフをすることで、tert-ブチル4-[(3-[6-([4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}アミノ)ピリミジン-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]オキシ]ピペリジン-1-カルボキシラートの淡ベージュ色固体が供与される;HPLC/MS(A)1.50min、 $[M+H]^+$ 581。
 $^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(s,1H),8.07(d,J=0.8Hz,1H),7.83(t,J=6.2Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.19(d,J=2.6Hz,1H),6.88(d,J=1.2Hz,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.75(tt,J=8.0,3.7Hz,1H),4.54(d,J=6.0Hz,2H),3.84(s,3H),3.69(dt,J=13.1,4.8Hz,2H),3.25-3.18(m,2H),2.04-1.92(m,2H),1.57(dtd,J=12.9,8.8,3.7Hz,2H),1.41(s,9H).

30

【0 4 3 9】

ジオキサン中の塩酸の4N溶液中のtert-ブチル4-[(3-[6-([4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}アミノ)ピリミジン-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]オキシ]ピペリジン-1-カルボキシラートの懸濁液を室温にて1.5時間攪拌する。反応混合物を減圧下で蒸発させ、残渣をtert-ブチルメチルエーテルとともに粉碎することで、N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-[7-(ピペリジン-4-イルオキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン塩酸塩がベージュ色固体として供与される;HPLC/MS(A)1.06min、 $[M+H]^+$ 481。

40

$^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6) δ 9.83(s,1H),9.02(s,2H),8.70(s,1H),8.61(s,1H),8.28(s,1H),8.08(d,J=0.8Hz,1H),7.81(d,J=0.9Hz,1H),7.52(d,J=8.2Hz,2H),7.45(d,J=2.6Hz,1H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.27(dd,J=7.7,2.5Hz,1H),7.05(s,1H),5.03(p,J=3.8Hz,1H),4.58(s,2H),3.85(s,3H),3.40-3.22(m,2H),3.21-3.09(m,2H),2.32-2.08(m

50

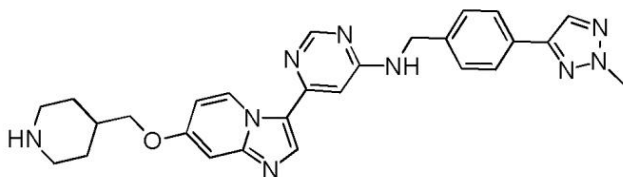
, 2H), 2.04-1.85 (m, 2H).

【0440】

以下の化合物を類似して調製する:

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A165」)

【化278】



10

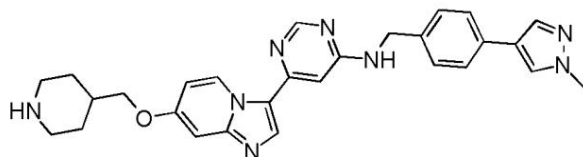
黄色固体; m.p. 224~225°C; HPLC/MS [M+H]⁺ 496。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (t, J=6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.93 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.99 (d, J=11.9 Hz, 2H), 2.01-1.82 (m, 1H), 1.72 (d, J=11.9 Hz, 2H), 1.32-1.11 (m, 2H).

【0441】

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A166」)

【化279】



20

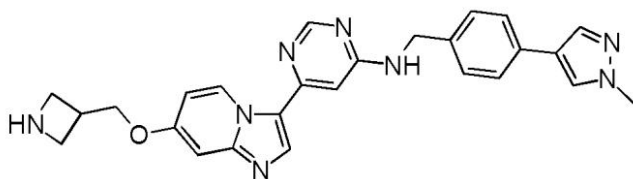
(G1およびE16から); 白色固体; m.p. 211~212°C; HPLC/MS [M+H]⁺ 495。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 (t, J=6.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.00 (d, J=11.9 Hz, 2H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.73 (d, J=12.7 Hz, 2H), 1.33-1.17 (m, 2H).

【0442】

6-{7-[(アゼチジン-3-イル)メトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A167」)

【化280】



40

(G1およびE29から); 灰白色粉末; UPLC/MS 0.358 min、[M+H]⁺ 467。

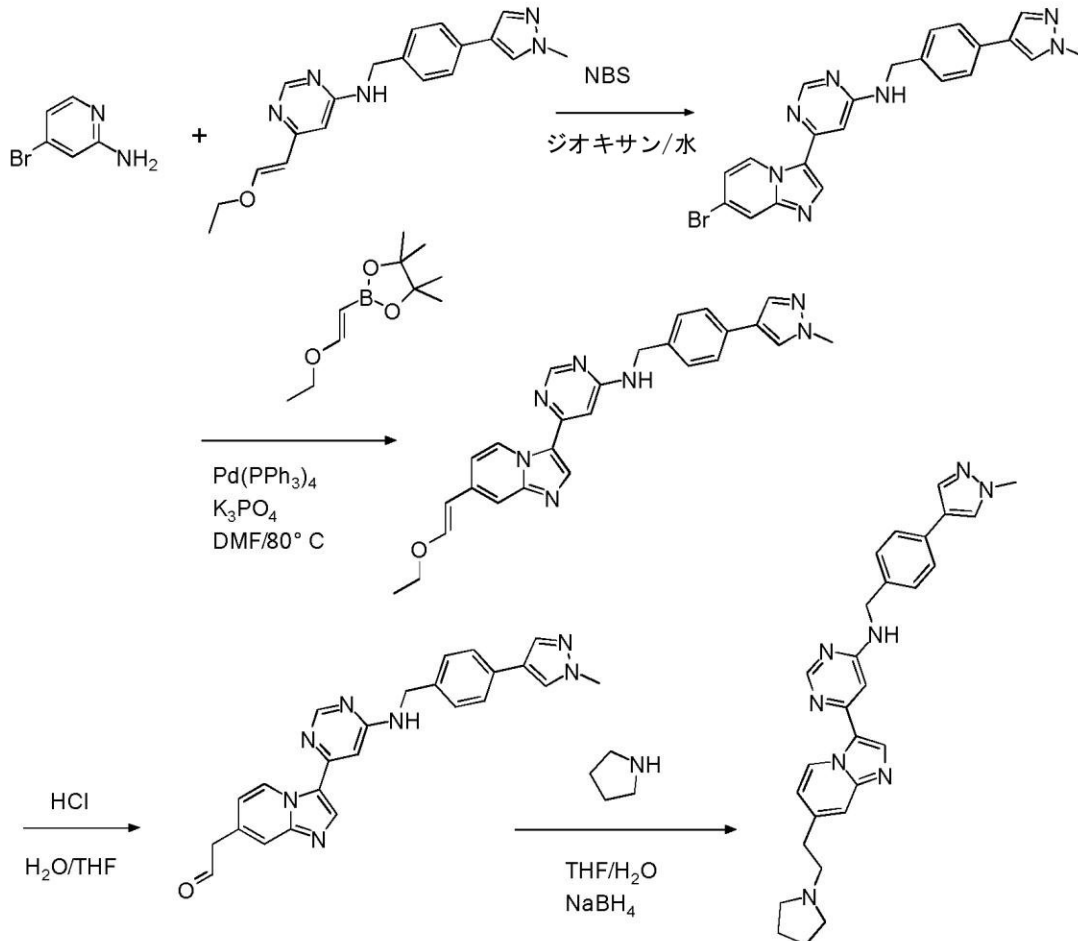
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (t, J=6.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.09 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (dd, J=7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J=6.1 Hz, 2H), 4.32-4.12 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (t, J=7.7 Hz, 1H), 3.64-3.51 (m, 1H), 3.46-3.30 (m, 2H), 3.09-2.92 (m, 1H), 2.75-2.66 (m, 1H).

50

【 0 4 4 3 】

例 14

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A168」)の合成
【化 2 8 1】



白色固体;m.p.214~215°C;HPLC/MS[M+H]⁺479。

¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 9.77(d,J=7.2Hz,1H),8.56(d,J=1.2Hz,1H),8.15(s,1H),7.95(s,1H),7.81(d,J=0.8Hz,1H),7.59-7.49(m,3H),7.43-7.36(m,2H),7.03(dd,J=7.2,1.7Hz,1H),6.91(s,1H),4.66-4.57(m,2H),3.93(s,3H),3.03-2.96(m,2H),2.92-2.85(m,2H),2.76-2.66(m,4H),1.94-1.80(m,4H)。

【 0 4 4 4 】

以下の化合物を類似して調製する:

(6-{7-[2-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-エチル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A169」)

10

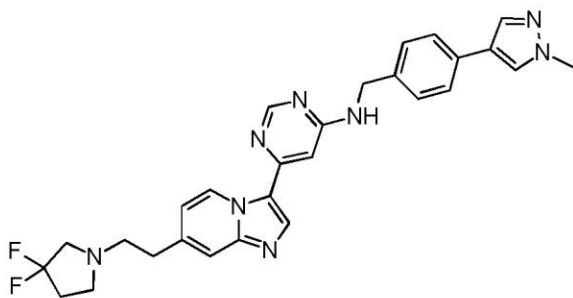
20

30

40

50

【化 2 8 2】



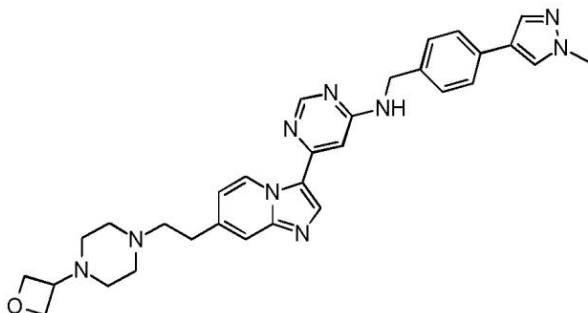
黄色固体; m.p. 205~206°C; HPLC/MS [M+H]⁺ 515。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.73 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (t, J=6.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.03 (dd, J=7.2, 1.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J=1.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.96 (t, J=13.5 Hz, 2H), 2.85 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.81-2.71 (m, 4H), 2.23 (tt, J=14.9, 6.9 Hz, 2H).

【 0 4 4 5】

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-{7-[2-(4-オキセタン-3-イル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル)-アミン(「A170」)

【化 2 8 3】



白色固体; m.p. 220~221°C; HPLC/MS [M+H]⁺ 550。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.72 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (t, J=6.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63-7.46 (m, 3H), 7.35 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.02 (dd, J=7.3, 1.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J=1.2 Hz, 1H), 4.62-4.47 (m, 4H), 4.42 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.84 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.62 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.26 (bs, 4H).

【 0 4 4 6】

例15

7-メトキシ-3-(6-{1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エトキシ}-ピリミジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(「A171」)の合成

10

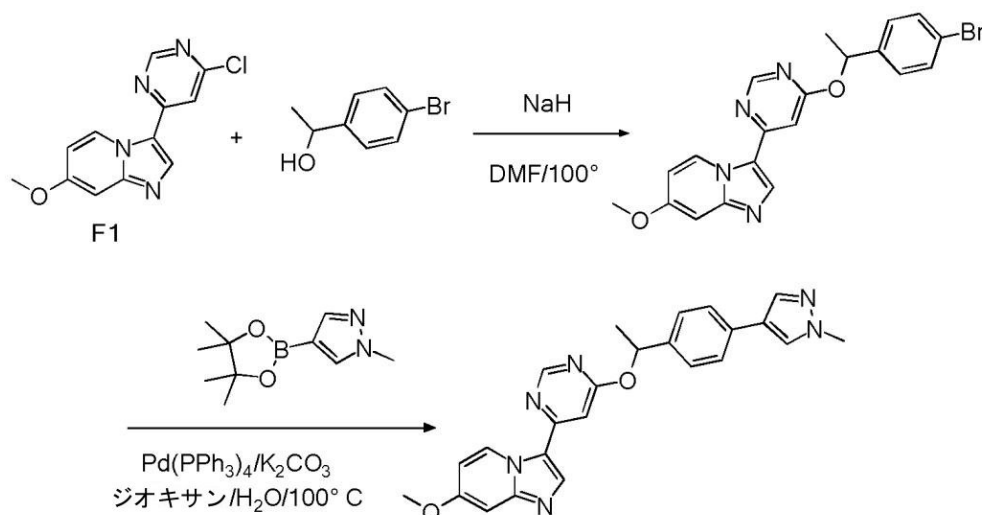
20

30

40

50

【化 2 8 4】



白色固体;m.p.195~196°C;HPLC/MS[M+H]⁺427.

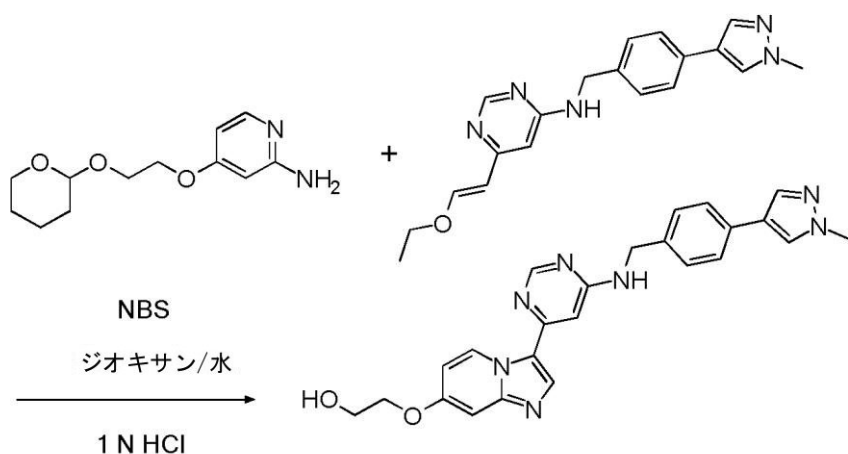
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.73(d,J=7.7Hz,1H),8.77(d,J=1.1Hz,1H),8.49(s,1H),8.10(s,1H),7.82(d,J=0.8Hz,1H),7.54(d,J=8.3Hz,2H),7.46(d,J=1.2Hz,1H),7.43(d,J=8.3Hz,2H),7.14(d,J=2.6Hz,1H),6.86(dd,J=7.7,2.7Hz,1H),6.27(q,J=6.5Hz,1H),3.88(s,3H),3.85(s,3H),1.63(d,J=6.5Hz,3H).

【 0 4 4 7】

例 16

2-({3-[6-({[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}アミノ)ピリミジン-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}オキシ)エタン-1-オール(「A172」)の合成

【化 2 8 5】



G1およびE25から。合成は、例2と類似して実行する。後処理(work-up)の前に、反応混合物を水性1N塩酸で処置し、室温にて3時間攪拌する;白色固体;HPLC/MS(B)0.686min、[M+H]⁺442。

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(s,1H),8.07(d,J=0.7Hz,1H),7.83(t,J=6.1Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.07(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.81(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.90(t,J=5.5Hz,1H),4.60-4.51(m,2H),4.11(t,J=4.8Hz,2H),3.84(s,3H),3.76(q,J=5.1Hz,2H).

【 0 4 4 8】

以下の化合物を類似して調製する:

10

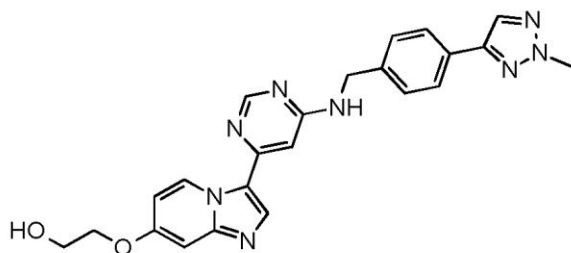
20

30

40

50

2-({3-[6-({[4-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メチル}アミノ)ピリミジン-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}オキシ)エタン-1-オール(「A173」)
【化286】



10

G3およびE25から;灰白色粉末;UPLC/MS 0.443min、 $[M+H]^+$ 443。

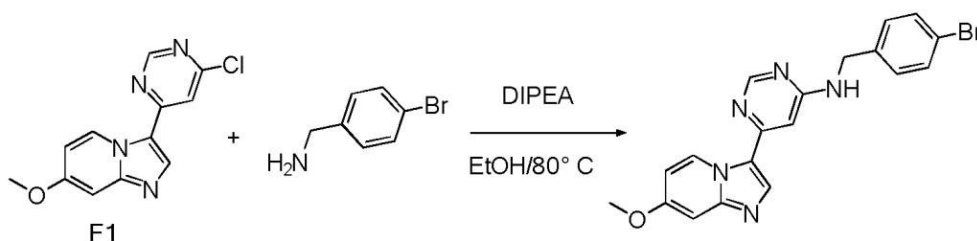
^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.51(d,J=1.2Hz,1H),8.16(s,1H),8.15(s,1H),7.88(t,J=6.2Hz,1H),7.79(d,J=8.3Hz,2H),7.44(d,J=7.9Hz,2H),7.07(d,J=2.6Hz,1H),6.90(d,J=1.2Hz,1H),6.81(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.90(t,J=5.4Hz,1H),4.64-4.38(m,2H),4.17(s,4H),4.11(t,J=4.8Hz,2H),3.76(q,J=5.0Hz,2H).

【0449】

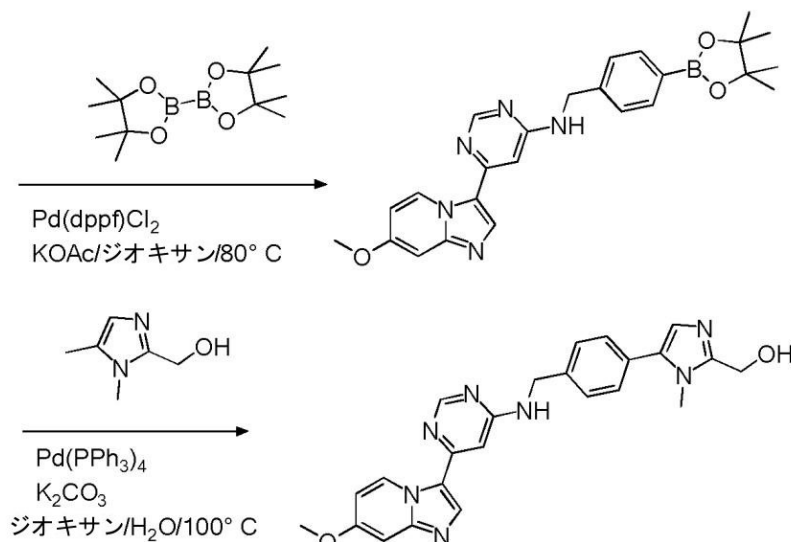
例17

[5-(4-({6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イルアミノ}-メチル)-フェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]-メタノール(「A174」)の合成
【化287】

20



30



40

黄色固体;m.p.255~256°C;HPLC/MS $[M+H]^+$ 442。

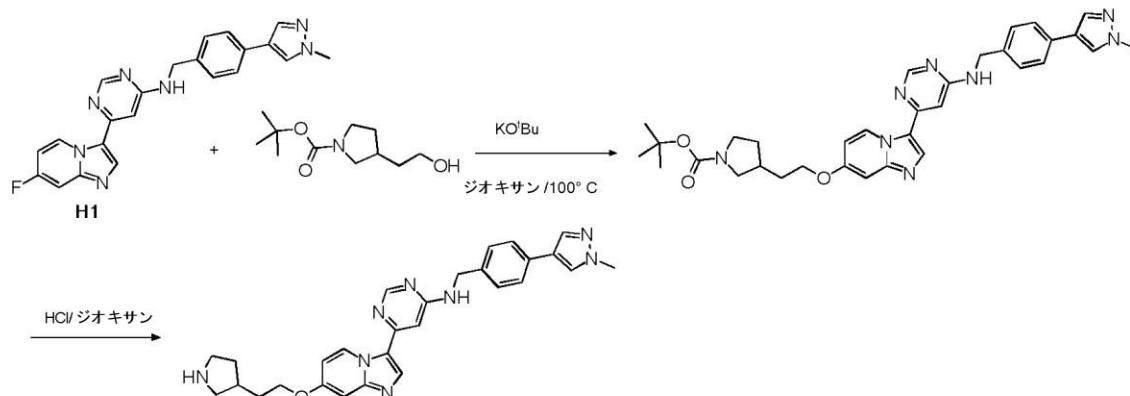
^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.71(d,J=7.7Hz,1H),8.53(s,1H),8.18(s,1H),7.96(t,J=6.2Hz,1H),7.56-7.38(m,4H),7.10(d,J=2.6Hz,1H),6.93(d,J=1.2Hz,1H),6.91(s,1H),6.81(dd,J=7.7,2.7Hz,1H),5.32(t,J=5.5Hz,1H),4.62(s,2H),4.53(d,J=5.5Hz,2H),3.88(s,3H),3.63(s,3H).

【0450】

50

例18

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(2-ピロリジン-3-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A175」)の合成
【化288】



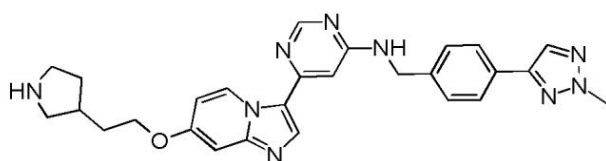
白色固体;m.p.278~279°C;HPLC/MS[M+H]⁺495。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.40(s,1H),8.25-8.12(m,1H),8.08(s,1H),7.89(t,J=6.1Hz,1H),7.81(s,1H),7.58-7.47(m,2H),7.34(d,J=7.9Hz,2H),7.10(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.3Hz,1H),6.79(dd,J=7.8,2.5Hz,1H),4.67-4.48(m,2H),4.13(t,J=6.4Hz,2H),3.32-3.21(m,1H),3.21-3.08(m,1H),3.08-2.93(m,1H),2.77-2.66(m,1H),2.38-2.23(m,1H),2.11-2.01(m,1H),1.87(d,J=7.1Hz,2H),1.62-1.43(m,1H).

【0451】

以下の化合物を類似して調製する:

[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(2-ピロリジン-3-イル-エトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A176」)
【化289】



H2から;白色固体;HPLC/MS[M+H]⁺496。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.5Hz,1H),8.50(s,1H),8.17(s,2H),7.96(s,1H),7.78(d,J=7.9Hz,2H),7.42(d,J=7.9Hz,2H),7.06-6.75(m,3H),4.58(s,2H),4.14(d,J=14.5Hz,5H),2.71(s,1H),2.30(s,2H),1.95(d,J=55.5Hz,3H),1.52(s,1H).

【0452】

例19

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-ピロリジン-1-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン(「A177」)の合成

10

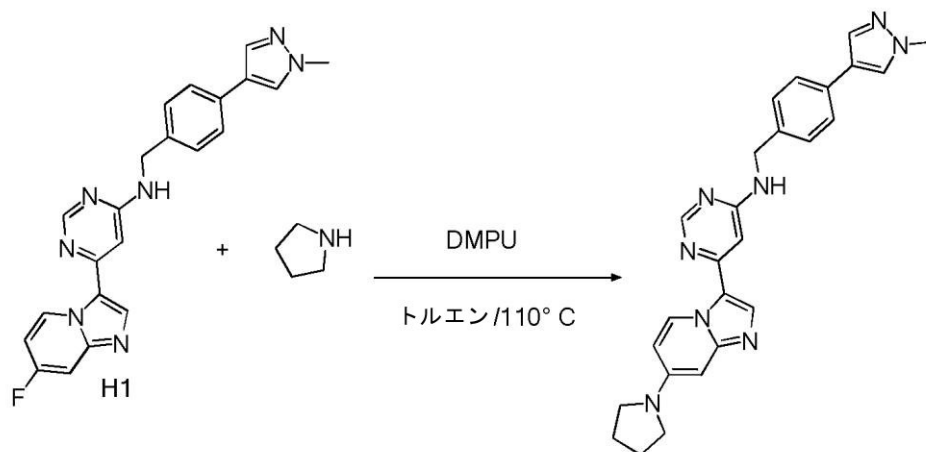
20

30

40

50

【化 2 9 0】



10

トルエン(3ml)中の6-{7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(H1)(79.9mg、0.20mmol)の懸濁液へ、ピロリジン(21.3mg、0.30mmol)および1,3-ジメチル-1,3-ジアジナン-2-オン(ジメチルプロピレン尿素、DMPU、77mg、0.60mmol)を加え、反応混合物を110℃にて16時間撹拌する。反応混合物が室温に達したら真空中で蒸発させる。残渣を、ジクロロメタン/メタノールを溶離液として用いシリカゲルカラム上でクロマトグラフをすることで、N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}-6-[7-(ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミンが黄色固体として供与される;m.p.241~242℃;HPLC/MS[M+H]⁺451。

20

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.59(d,J=7.8Hz,1H),8.48(s,1H),8.08(s,1H),7.81(s,1H),7.78(t,J=6.1Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.9Hz,2H),6.82(d,J=1.2Hz,1H),6.71(dd,J=7.8,2.5Hz,1H),6.38(d,J=2.4Hz,1H),4.52(d,J=5.9Hz,2H),3.84(s,3H),3.42-3.31(m,4H),2.06-1.91(m,4H)。

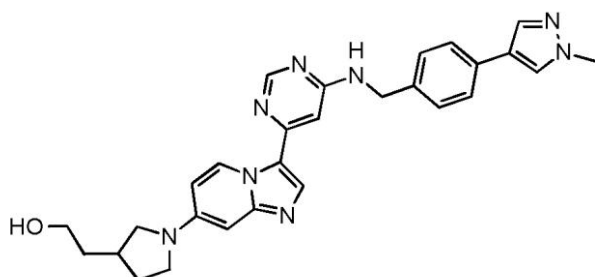
【 0 4 5 3】

以下の化合物を類似して調製する:

2-[1-(3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-ピロリジン-3-イル)-エタノール(「A178」)

30

【化 2 9 1】



40

H1から;白色固体;m.p.251~252℃;HPLC/MS(B)0.720min、[M+H]⁺495。

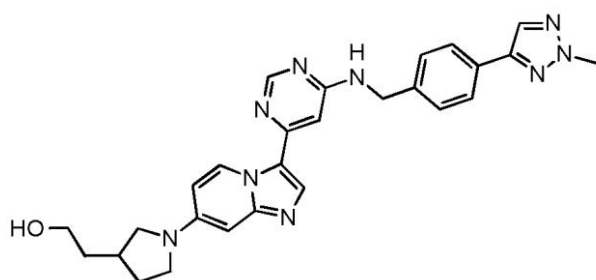
¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.58(d,J=7.7Hz,1H),8.46(d,J=1.1Hz,1H),8.07(s,1H),8.00(s,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.69(t,J=6.1Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),6.79(s,1H),6.65(dd,J=7.8,2.5Hz,1H),6.35(d,J=2.4Hz,1H),4.52(d,J=6.1Hz,2H),4.45(t,J=5.1Hz,1H),3.84(s,3H),3.59-3.47(m,3H),3.43(td,J=9.2,8.3,3.0Hz,1H),3.32(dd,J=9.6,7.4Hz,1H),3.00-2.94(m,1H),2.43-2.32(m,1H),2.23-2.08(m,1H),1.72-1.53(m,3H)。

【 0 4 5 4】

2-[1-(3-{6-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン

50

-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-ピロリジン-3-イル]-エタノール(「A179」)
【化292】



10

H2から;薄茶色固体;m.p.200~201°C;HPLC/MS[M+H]⁺496。

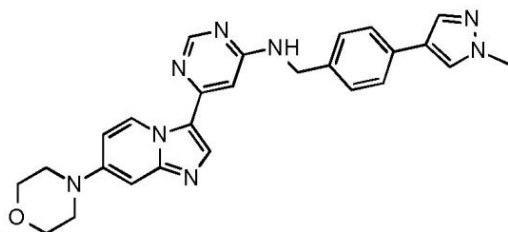
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.57(d,J=7.8Hz,1H),8.45(s,1H),8.16(s,1H),8.01(s,1H),7.77(d,J=8.1Hz,3H),7.42(d,J=8.1Hz,2H),6.79(s,1H),6.64(d,J=6.3Hz,1H),6.34(s,1H),4.61-4.44(m,3H),4.16(s,3H),3.48(q,J=6.7Hz,4H),2.99-2.91(m,1H),1.58(d,J=6.9Hz,3H).

【0455】

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-モルホリン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン(「A180」)

【化293】

20



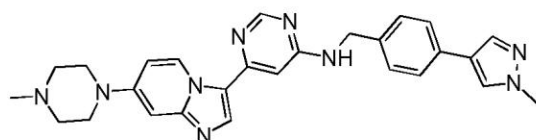
H1から;黄色固体;m.p.241~242°C;HPLC/MS[M+H]⁺467。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.61(d,J=7.8Hz,1H),8.49(s,1H),8.12-8.05(m,3H),7.83-7.75(m,3H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.9Hz,2H),7.01(dd,J=7.9,2.6Hz,1H),6.88-6.80(m,2H),4.53(s,2H),3.84(s,3H),3.76(t,J=4.8Hz,4H),3.26(t,J=5.0Hz,4H).

【0456】

{6-[7-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A181」)

【化294】



40

H1から;白色固体;m.p.252~253°C;HPLC/MS[M+H]⁺480。

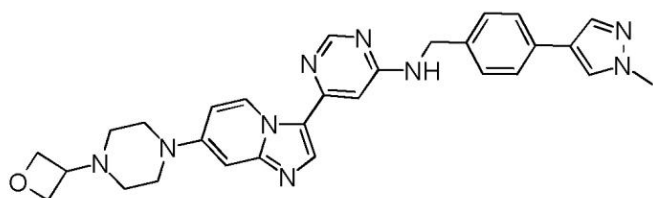
¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.58(d,J=7.8Hz,1H),8.49(s,1H),8.08(s,2H),7.83-7.75(m,2H),7.51(d,J=8.1Hz,2H),7.34(d,J=7.9Hz,2H),7.00(dd,J=8.0,2.6Hz,1H),6.86-6.77(m,2H),4.57-4.48(m,2H),3.84(s,3H),3.30-3.25(m,4H),2.48-2.45(m,4H),2.24(s,3H).

【0457】

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジ

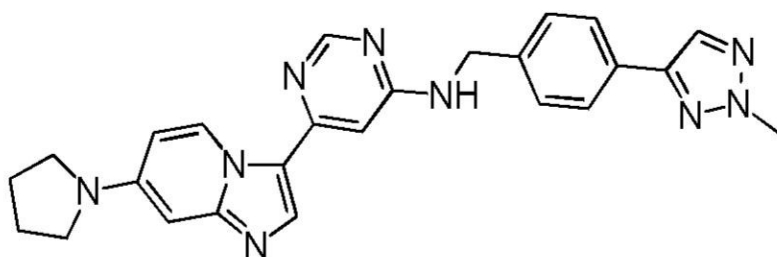
50

ン-1-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A230」)
【化295】



【0458】

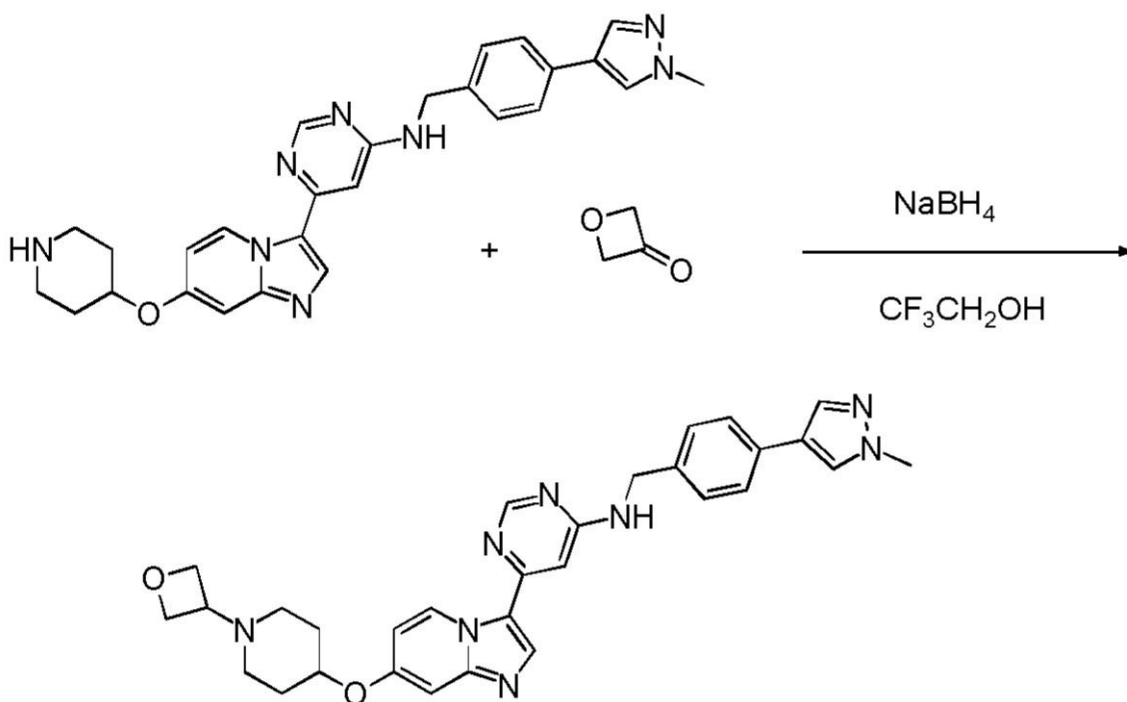
[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-ピロリジン-1-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン(「A232」)
【化296】



【0459】

例20

N-{{4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル}メチル}-6-(7-{[1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル]オキシ}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン(「A182」)の合成
【化297】



「A164」から;灰白色固体;HPLC/MS(B)0.635min、 $[M+H]^+537$ 。

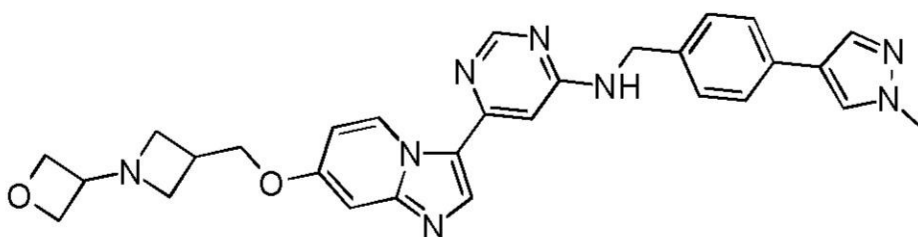
^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.13(s,1H),8.07(d,J=0.8Hz,1H),7.82(t,J=6.1Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.13(d,J=2.6Hz,1H),6.88(d,J=1.2Hz,1H),6.79(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.60(tt,J=7.9,3.9Hz,1H),4.54(t,J=6.5Hz,4H),4.43(t,J=6.1Hz,2H),3.84(s,3H),3.43(p,J=6.4Hz,1H),2.58-2.51(m,2H),2.19-2.12(m,2H),2.06-1.97(m,2H),1.70(dtt,J=12.3,8.6,3.5Hz,2H)。

【0460】

以下の化合物を類似して調製する:

N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-(7-[[1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル]メトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン(「A183」)

【化298】



「A167」から;灰白色粉末;UPLC/MS0.367min、 $[M+H]^+523$ 。

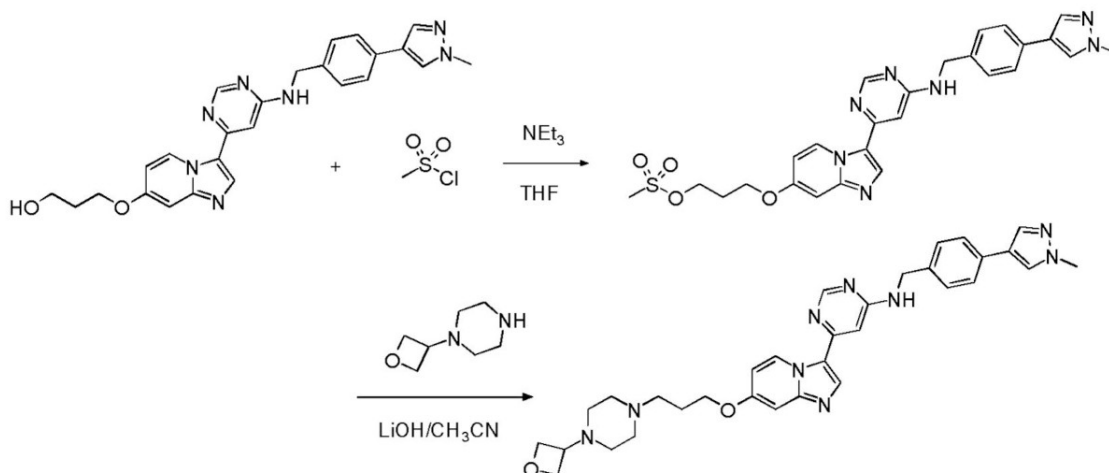
^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.52(s,1H),8.15(s,1H),8.08(s,1H),7.84(t,J=6.1Hz,1H),7.81(d,J=0.8Hz,1H),7.52(d,J=8.2Hz,2H),7.35(d,J=7.8Hz,2H),7.10(d,J=2.6Hz,1H),6.90(d,J=1.3Hz,1H),6.81(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.62-4.51(m,5H),4.39(dd,J=6.4,5.3Hz,2H),4.25(d,J=6.8Hz,2H),3.85(s,3H),3.72(tt,J=6.8,5.2Hz,1H),3.39(t,J=7.4Hz,2H),3.10(dd,J=7.1,5.8Hz,2H),2.89(tt,J=7.6,6.0Hz,1H)。

【0461】

例21

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-{7-[3-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-アミン(「A184」)の合成

【化299】



「A131」から;黄色固体;m.p.300~301°C;HPLC/MS $[M+H]^+580$ 。

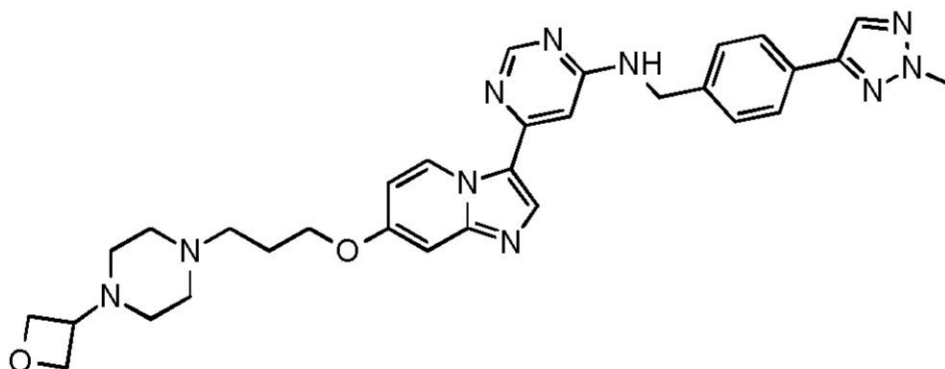
^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(s,1H),8.08(s,1H),7.85(t,J=6.1Hz,1H),7.81(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.9Hz,2H),7.05(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.79(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.59-4.47(m,4H),4.41(t,J=6.1Hz,2H),4.12(t,J=6.3Hz,2H),3.84(s,3H),3.38(p,J=6.3Hz,1H),2.49-2.39(m,6H),2.27(bs,4H),1.91(p,J=6.6Hz,2H).

【0462】

以下の化合物を類似して調製する:

[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-{7-[3-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-アミン(「A185」)

【化300】



「A134」から;白色固体;m.p.225~226℃;HPLC/MS[M+H]⁺581。

^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 9.67(d,J=7.8Hz,1H),8.50(s,1H),8.15(d,J=7.2Hz,2H),7.89(t,J=6.2Hz,1H),7.77(d,J=8.1Hz,2H),7.42(d,J=8.0Hz,2H),7.04(d,J=2.7Hz,1H),6.89(d,J=1.3Hz,1H),6.77(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.58(d,J=6.2Hz,2H),4.50(t,J=6.5Hz,2H),4.39(t,J=6.0Hz,2H),4.16(s,3H),4.10(t,J=6.3Hz,2H),3.37(q,J=6.4Hz,1H),2.47-2.38(m,6H),2.25(s,4H),1.89(t,J=6.7Hz,2H).

【0463】

例22

{6-[7-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A186」)の合成

10

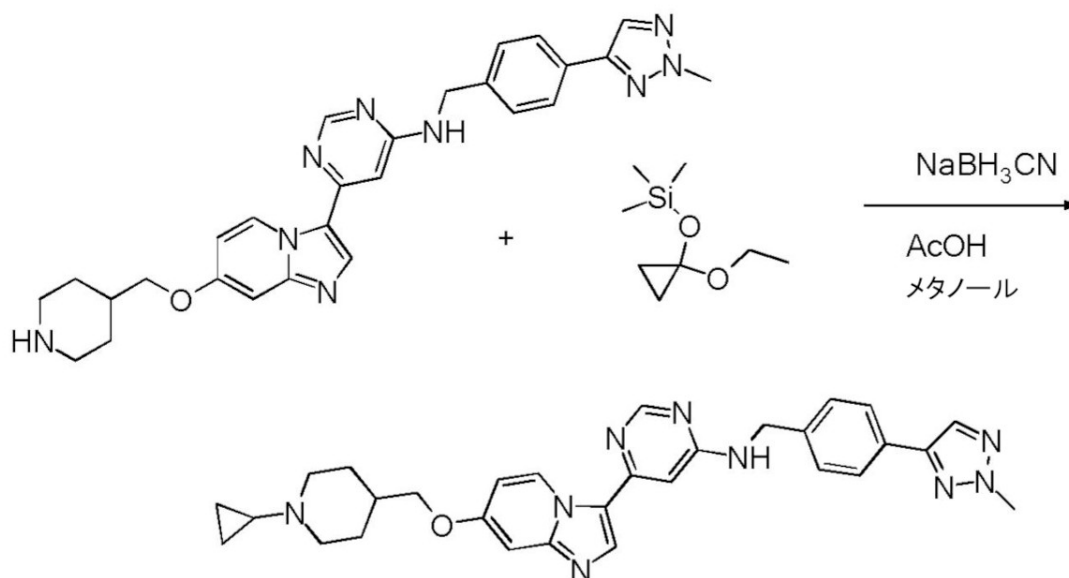
20

30

40

50

【化 3 0 1】



10

20

「A165」から;白色固体;m.p.238~240°C;HPLC/MS[M+H]⁺536。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆ ppm)9.73-9.63(m,1H),8.51(s,1H),8.20-8.09(m,2H),7.92-7.88(m,1H),7.82-7.75(m,2H),7.47-7.39(m,2H),7.06-7.02(m,1H),6.90(s,1H),6.83-6.75(m,1H),4.63-4.54(m,2H),4.17(s,3H),3.97-3.89(m,2H),3.00-2.90(m,2H),2.22-2.10(m,2H),1.84-1.69(m,3H),1.61-1.55(m,1H),1.26(s,1H),1.24-1.17(m,2H),0.43-0.36(m,2H),0.31-0.24(m,2H)。

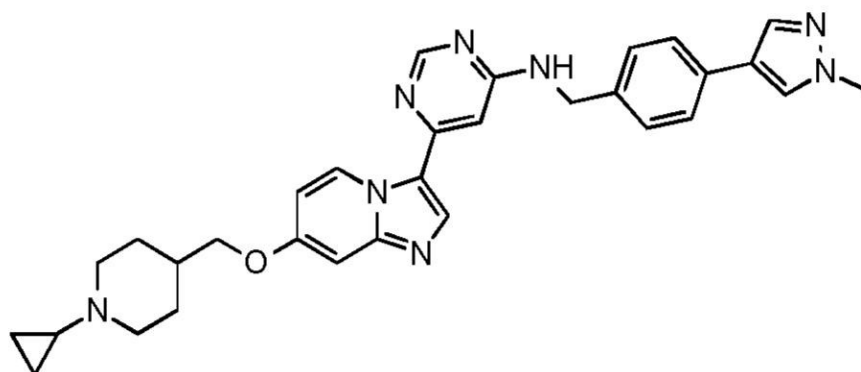
【 0 4 6 4】

以下の化合物を同様に調製する:

{6-[7-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A187」)

30

【化 3 0 2】



40

「A166」から;白色固体;m.p.236~238°C;HPLC/MS[M+H]⁺535。

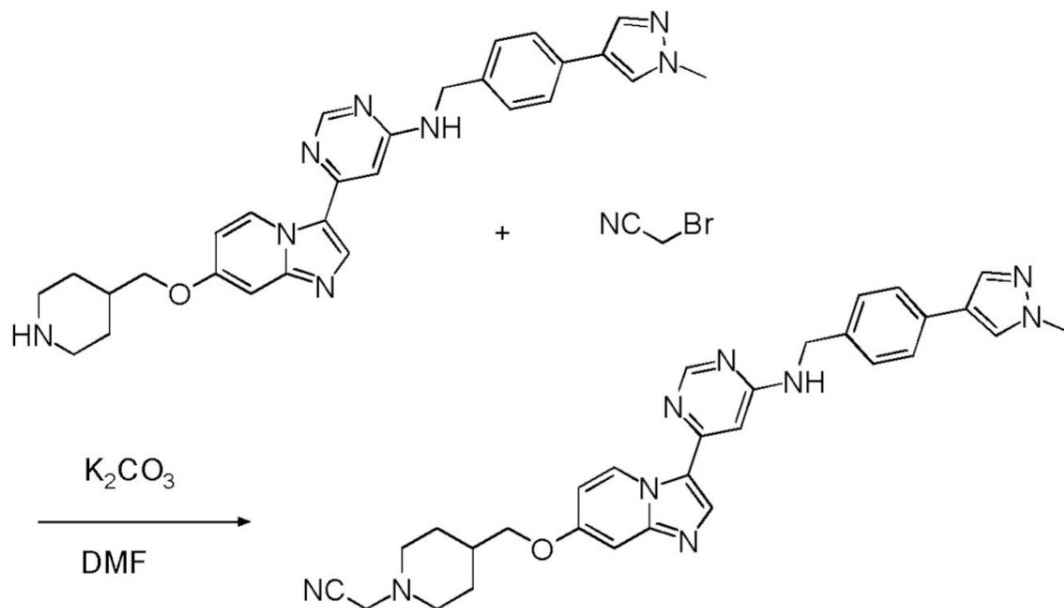
¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.70-9.66(m,1H),8.51(s,1H),8.17-8.05(m,2H),7.89-7.78(m,2H),7.53-7.45(m,2H),7.38-7.29(m,2H),7.06-7.02(m,1H),6.90-6.85(m,1H),6.83-6.76(m,1H),4.59-4.44(m,2H),3.97-3.89(m,2H),3.84(s,3H),3.00-2.89(m,2H),2.21-2.10(m,2H),1.84-1.70(m,3H),1.61-1.53(m,1H),1.27-1.18(m,2H),0.44-0.36(m,2H),0.29-0.23(m,2H)。

【 0 4 6 5】

50

例23

[4-(3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシメチル)-ピペリジン-1-イル]-アセトニトリル(「A188」)の合成
【化303】



「A166」から;白色固体;m.p.211~212℃;HPLC/MS[M+H]⁺534。

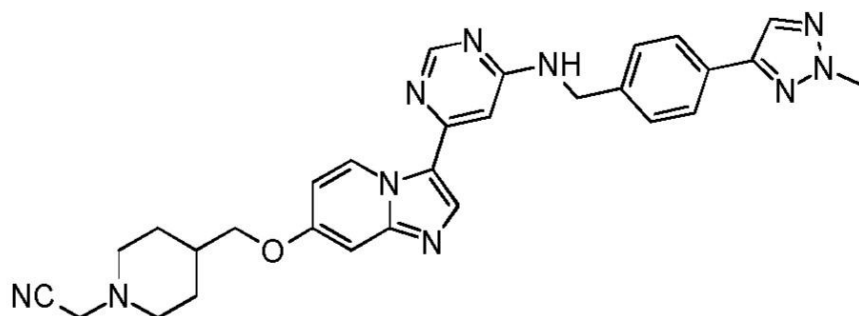
¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.19-8.12(m,1H),8.08(s,1H),7.85(t,J=6.1Hz,1H),7.81(s,1H),7.51(d,J=8.1Hz,2H),7.34(d,J=8.0Hz,2H),7.07(d,J=2.6Hz,1H),6.89(s,1H),6.80(dd,J=7.8,2.6Hz,1H),4.61-4.50(m,2H),3.96(d,J=5.8Hz,2H),3.84(s,3H),3.71(s,2H),2.83(d,J=10.8Hz,2H),2.19(t,J=11.2Hz,2H),1.82(d,J=12.7Hz,3H),1.36(d,J=13.0Hz,2H)。

【0466】

以下の化合物を同様に調製する:

[4-(3-{6-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシメチル)-ピペリジン-1-イル]-アセトニトリル(「A189」)

【化304】



「A165」から;白色固体;m.p.265~266℃;HPLC/MS[M+H]⁺535。

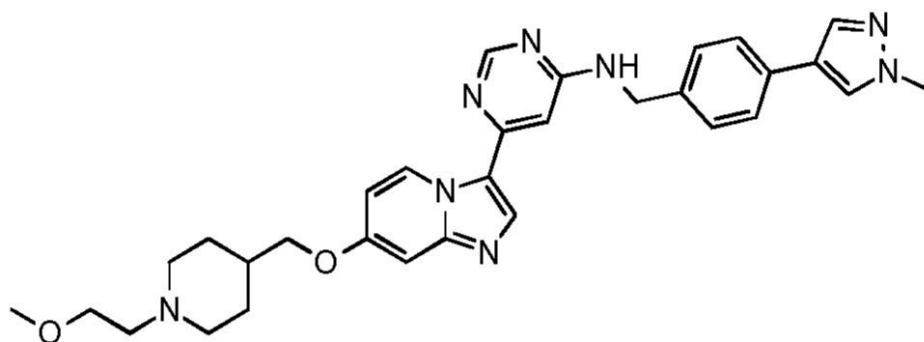
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.68(d,J=7.7Hz,1H),8.50(s,1H),8.15(d,J=6.9Hz,2

H), 7.90 (t, J=6.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (dd, J=7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.94 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.82 (d, J=10.8 Hz, 2H), 2.17 (t, J=11.1 Hz, 2H), 1.80 (d, J=12.3 Hz, 3H), 1.34 (d, J=12.9 Hz, 2H)

【0467】

[4-(3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシメチル)-ピペリジン-1-イル]-アセトニトリル(「A190」)

【化305】



10

20

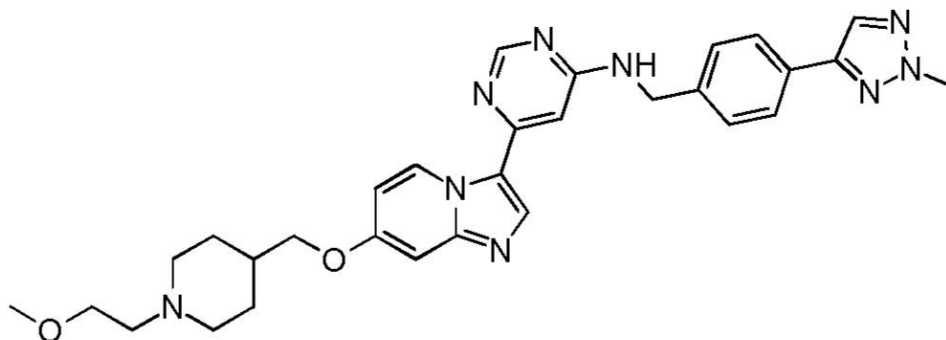
「A166」および1-ブromo-2-メトキシエタンから;白色固体;m.p.255~256°C;HPLC/MS [M+H]⁺553。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.26-8.11(m,1H),8.08(s,1H),7.85(t,J=6.1Hz,1H),7.81(s,1H),7.51(d,J=7.9Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.05(d,J=2.6Hz,1H),6.89(s,1H),6.79(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.66-4.48(m,2H),3.94(d,J=5.9Hz,2H),3.84(s,3H),3.42(t,J=5.9Hz,2H),2.89(d,J=11.0Hz,2H),2.45(t,J=6.0Hz,2H),1.96(t,J=11.3Hz,2H),1.74(d,J=11.6Hz,3H),1.41-1.25(m,2H).

【0468】

(6-{7-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピペリジン-4-イルメトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A191」)

【化306】



40

「A165」および1-ブromo-2-メトキシエタンから;白色固体;m.p.270~271°C;HPLC/MS [M+H]⁺554。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.68(d,J=7.7Hz,1H),8.50(s,1H),8.15(d,J=7.9Hz,2H),7.89(t,J=6.1Hz,1H),7.77(d,J=8.2Hz,2H),7.42(d,J=7.9Hz,2H),7.04(d,J=2.6Hz,1H),6.89(s,1H),6.78(dd,J=7.8,2.6Hz,1H),4.58(d,J=5.9Hz,2H),4.16(s,3H),3.93(d

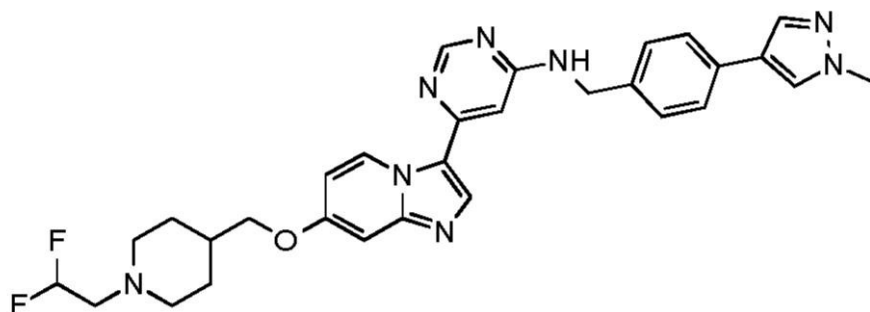
50

,J=5.9 Hz,2H),3.41(t,J=5.9 Hz,2H),2.89(d,J=10.9 Hz,2H),2.45(s,2H),1.97(t,J=11.6 Hz,2H),1.73(d,J=11.0 Hz,3H),1.30(d,J=11.9 Hz,2H)

【0469】

(6-{7-[1-(2,2-ジフルオロ-エチル)-ピペリジン-4-イルメトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A192」)

【化307】



10

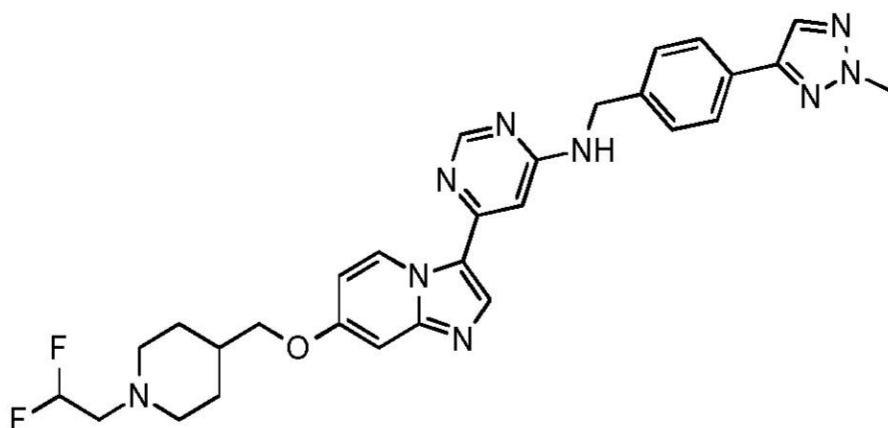
「A166」および1,1-ジフルオロ-2-ヨードエタンから;白色固体;m.p.215~216°C;HPLC/MS[M+H]⁺559。

¹H NMR(300 MHz,DMSO-d₆) δ 9.67(d,J=7.7 Hz,1H),8.49(s,1H),8.09(d,J=18.3 Hz,2H),7.89-7.76(m,2H),7.50(d,J=8.1 Hz,2H),7.32(d,J=7.9 Hz,2H),7.04(d,J=2.7 Hz,1H),6.87(d,J=1.3 Hz,1H),6.78(dd,J=7.7,2.6 Hz,1H),6.11(t,J=4.3 Hz,1H),4.52(s,2H),3.93(d,J=5.9 Hz,2H),3.83(s,3H),2.91(d,J=11.0 Hz,2H),2.75-2.62(m,2H),2.15(t,J=11.4 Hz,2H),1.73(d,J=12.3 Hz,3H),1.32(q,J=11.3 Hz,2H).

【0470】

(6-{7-[1-(2,2-ジフルオロ-エチル)-ピペリジン-4-イルメトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A193」)

【化308】



20

30

40

「A165」および1,1-ジフルオロ-2-ヨードエタンから;白色固体;m.p.255~256°C;HPLC/MS[M+H]⁺560。

¹H NMR(300 MHz,DMSO-d₆) δ 9.68(d,J=7.7 Hz,1H),8.50(s,1H),8.15(d,J=7.6 Hz,2H),7.90(t,J=6.2 Hz,1H),7.77(d,J=8.1 Hz,2H),7.42(d,J=7.9 Hz,2H),7.04(d,J=2.6 Hz,1H),6.89(d,J=1.2 Hz,1H),6.78(dd,J=7.7,2.6 Hz,1H),6.14-5.88(m,1H),4.58(d,J=5.9 Hz,2H),4.16(s,3H),3.93(d,J=5.9 Hz,2H),2.91(d,J=11.0 Hz,2H),2.69(td,J=15.6,4.3 Hz,2H),2.21-2.10(m,2H),1.73(d,J=11.4 Hz,3H),1.40-1.27(m,2H)

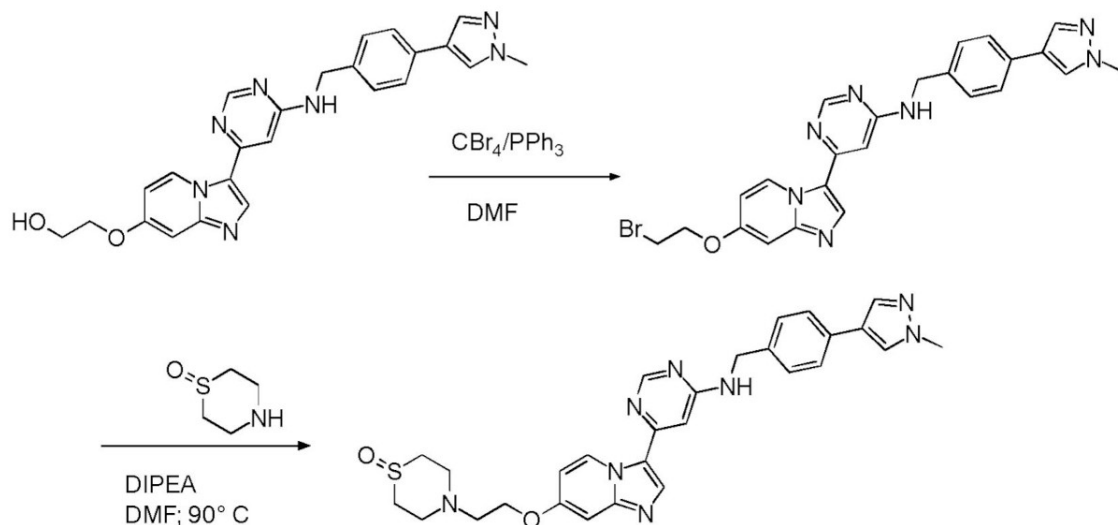
50

【0471】

例24

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-{7-[2-(1-オキソ-1,4-チオモルホリン-4-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-アミン(「A194」)の合成

【化309】



「A172」から;DMF(150ml)中の2-({3-[6-({4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル}メチル}アミノ)ピリミジン-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]オキシ)エタン-1-オール(10.0g、22.6mmol)の懸濁液ヘトリフェニルホスフィン(8.91g、34.0mmol)を加える。次いで混合物を冷水浴中で冷却しながら、四臭化炭素(11.27g、34.0mmol)を20minの間中攪拌しながら少しずつ(portionwise)加える。反応混合物を室温にて18時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去する。残渣をジエチルエーテルおよび酢酸エチルとともに粉碎する。結果として生じる固体を、メタノール/クロロホルムを溶離液として用いシリカゲルカラム上でクロマトグラフをすることで、6-[7-(2-ブロモエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-{{4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル}メチル}ピリミジン-4-アミンが白色固体として供与される。

【0472】

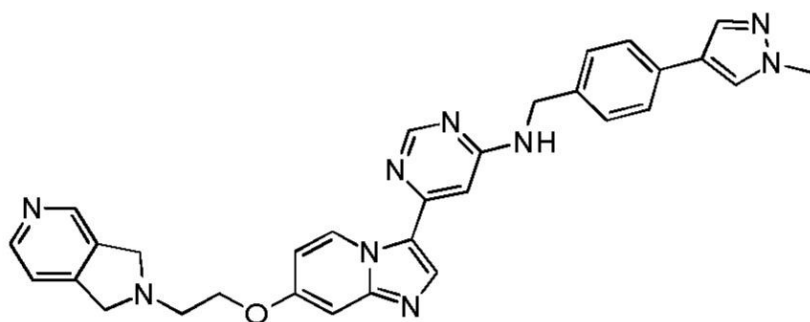
反応バイアルに、6-[7-(2-ブロモエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-{{4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル}メチル}ピリミジン-4-アミン(50.0mg、0.1mmol)、対応するアミン(0.2mmol)、およびDMF(0.3ml)を入れ、混合物を90℃にて18時間加熱する。反応混合物が室温に達したら蒸発させる。残渣を、メタノール/水性アンモニアを溶離液として用いる分取HPLCによって精製する。

【0473】

以下の化合物を類似して調製する:

(6-{7-[2-(1,3-ジヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A195」)

【化 3 1 0】

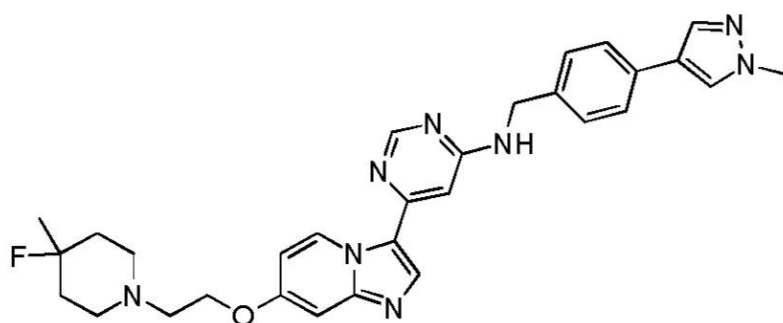


10

【 0 4 7 4】

(6-{7-[2-(4-フルオロ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A196」)

【化 3 1 1】

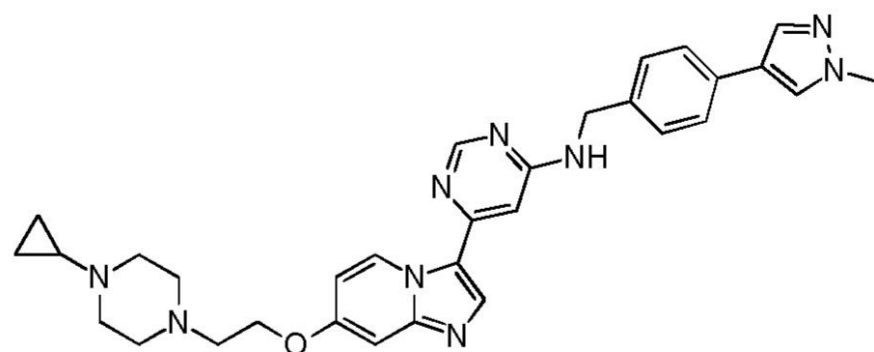


20

【 0 4 7 5】

(6-{7-[2-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A197」)

【化 3 1 2】



40

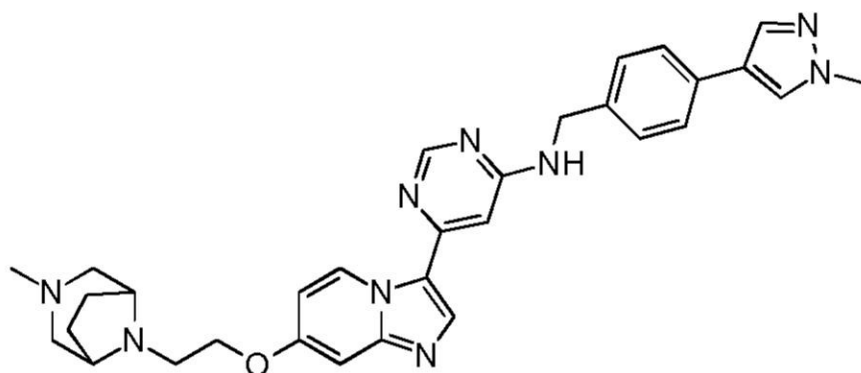
【 0 4 7 6】

(6-{7-[2-(3-メチル-3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2

50

-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A198」)

【化 3 1 3】

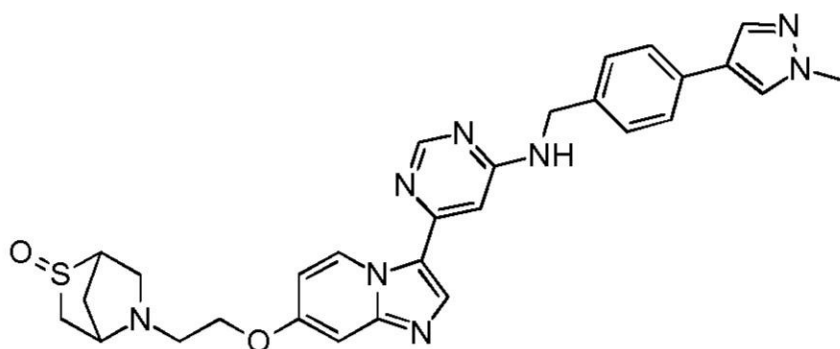


10

【 0 4 7 7】

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-{7-[2-(2-オキソ-2,4-チア-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-アミン(「A199」)

【化 3 1 4】



20

30

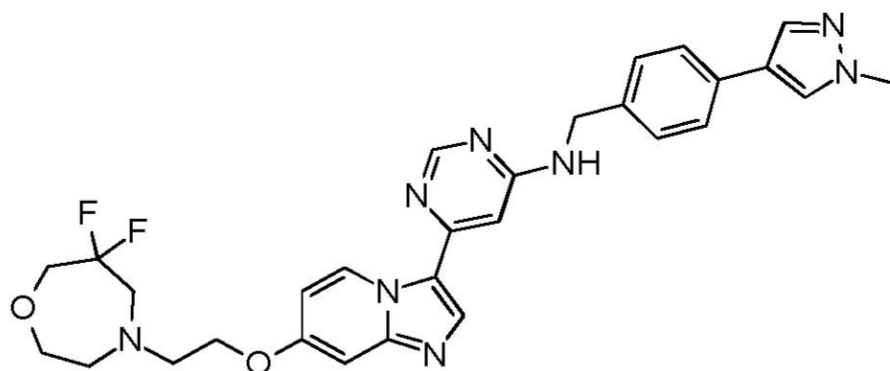
【 0 4 7 8】

(6-{7-[2-(6,6-ジフルオロ-[1,4]オキサゼパン-4-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A200」)

40

50

【化 3 1 5】



10

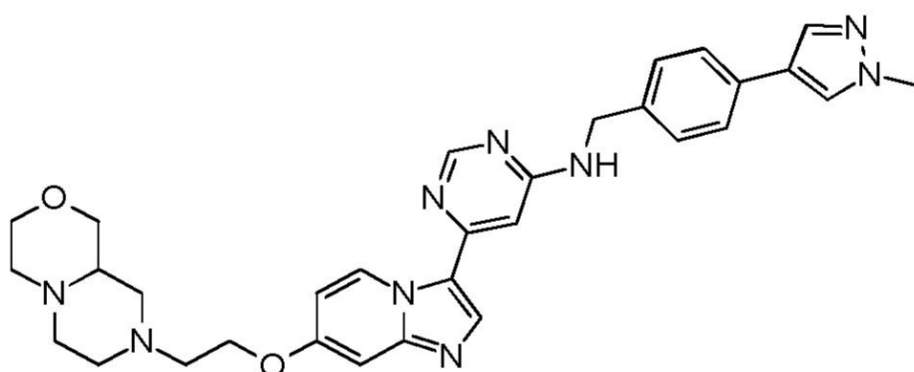
;

【 0 4 7 9】

(6-{7-[2-(ヘキサヒドロ-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A201」)

20

【化 3 1 6】



30

;

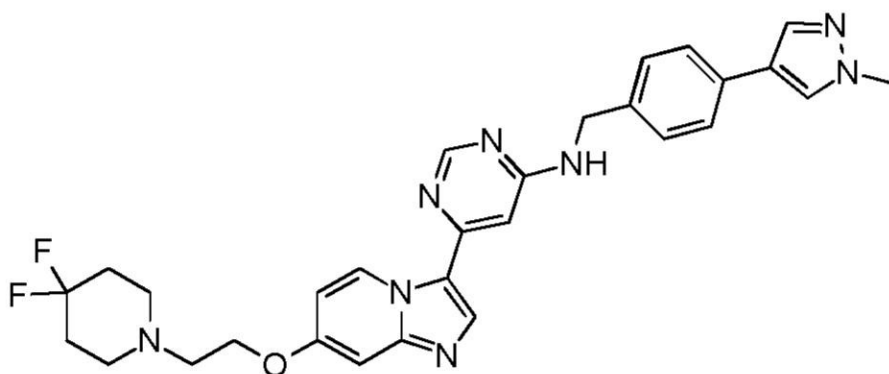
【 0 4 8 0】

(6-{7-[2-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A202」)

40

50

【化 3 1 7】



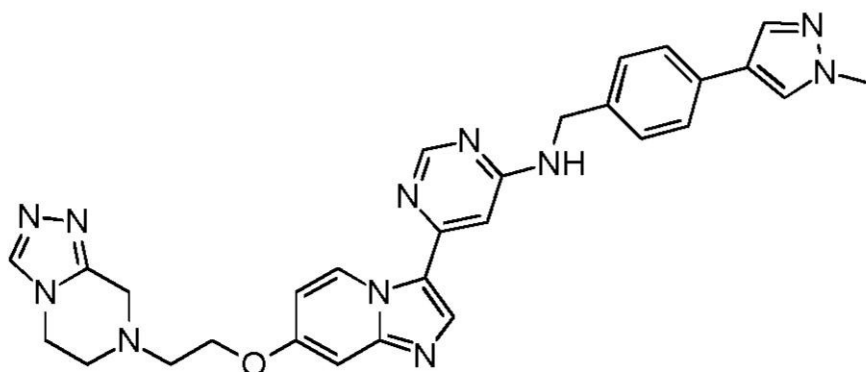
10

【 0 4 8 1】

(6-{7-[2-(5,6-ジヒドロ-8H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-イル)-エトキシ]-イミ
 ダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)
 -ベンジル]-アミン(「A203」)

【化 3 1 8】

20



30

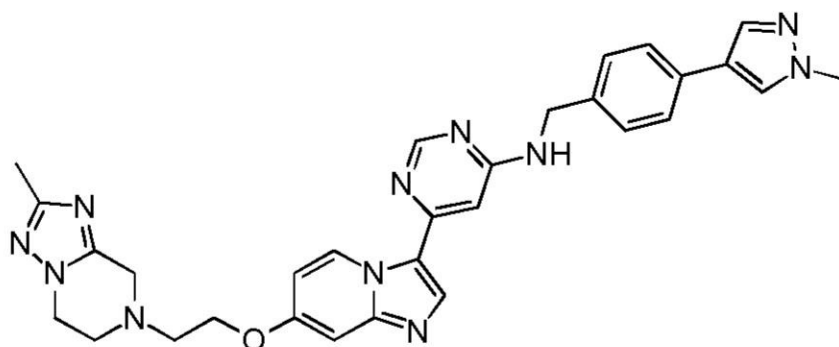
【 0 4 8 2】

(6-{7-[2-(2-メチル-5,6-ジヒドロ-8H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル)-エト
 キシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾー
 ル-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A204」)

40

50

【化 3 1 9】



10

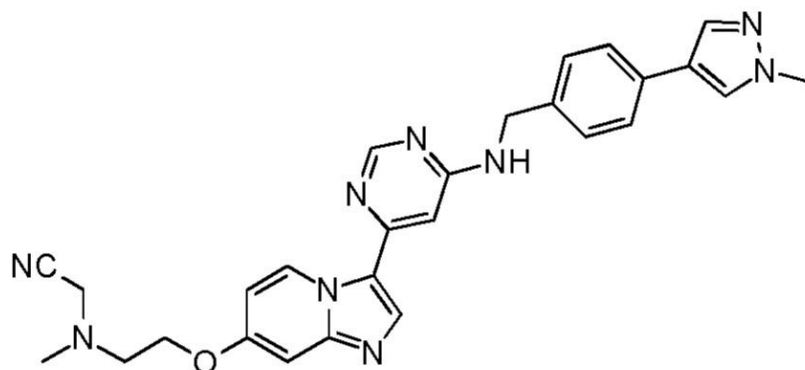
;

【 0 4 8 3】

{メチル-[2-(3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-エチル]-アミノ}-アセトニトリル(「A205」)

【化 3 2 0】

20



30

;

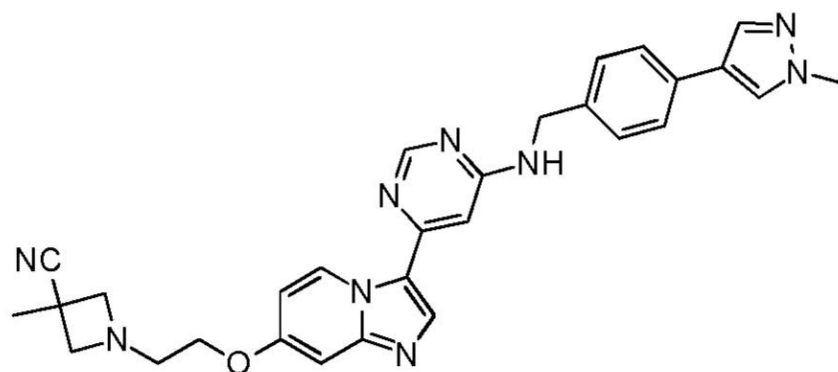
【 0 4 8 4】

[3-メチル-1-[2-(3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-エチル]-アゼチジン-3-カルボニトリル(「A206」)]

40

50

【化 3 2 1】



10

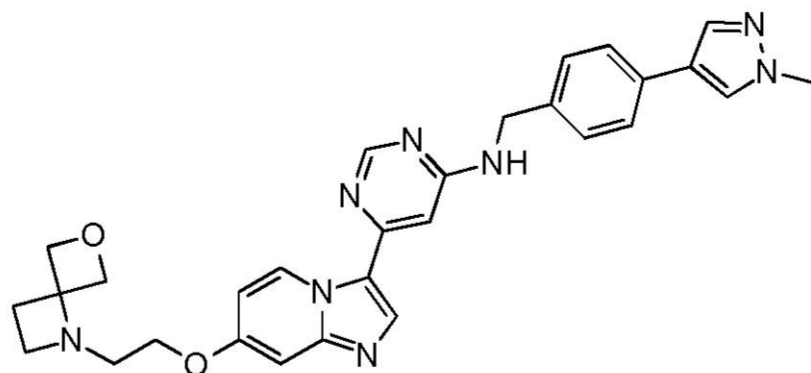
;

【 0 4 8 5】

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-{7-[2-(6-オキサ-1-アザ-スピロ[3.3]ヘプタ-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-アミン(「A207」)

【化 3 2 2】

20



30

;

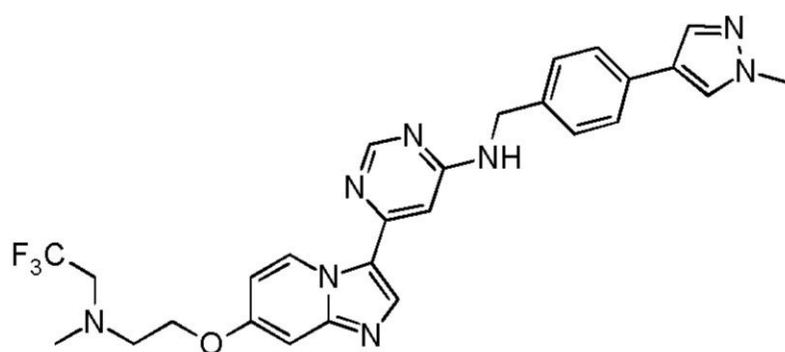
【 0 4 8 6】

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-{2-[メチル-(2,2,2-トリフルオロエチル)-アミノ]-エトキシ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル)-アミン(「A208」)

40

50

【化 3 2 3】



10

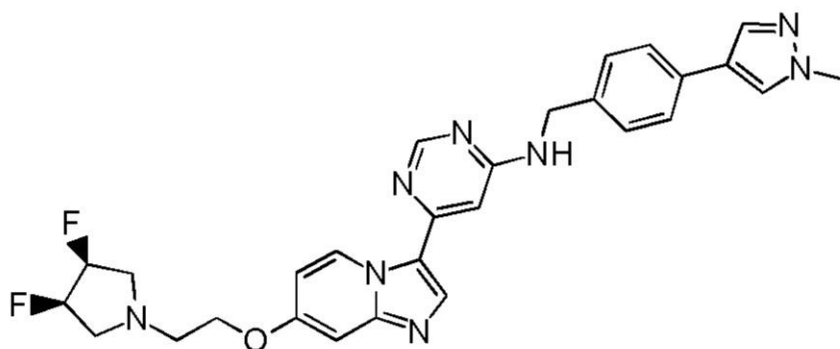
;

【 0 4 8 7】

(6-{7-[2-((3S,4R)-3,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A209」)

【化 3 2 4】

20



30

;

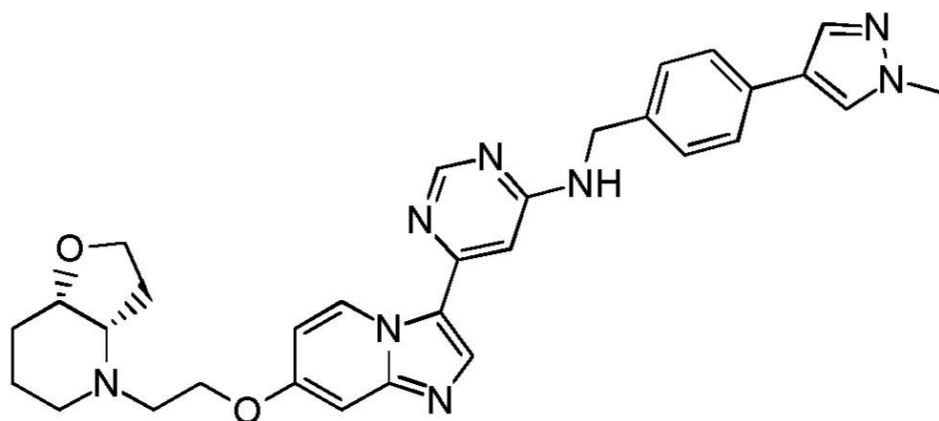
【 0 4 8 8】

(6-{7-[(3aS,7aS)-2-(ヘキサヒドロ-フロ[3,2-b]ピリジン-4-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A210」)

40

50

【化 3 2 5】



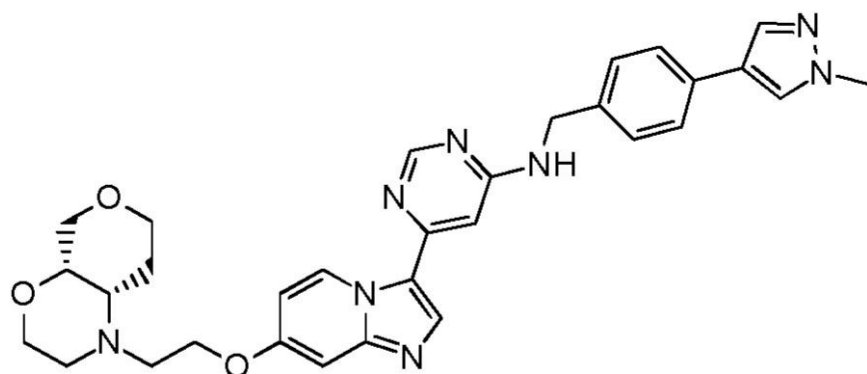
10

【 0 4 8 9】

(6-{7-[(4aS,8aS)-2-(ヘキサヒドロ-ピラノ[3,4-b][1,4]オキサジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A211」)

20

【化 3 2 6】



30

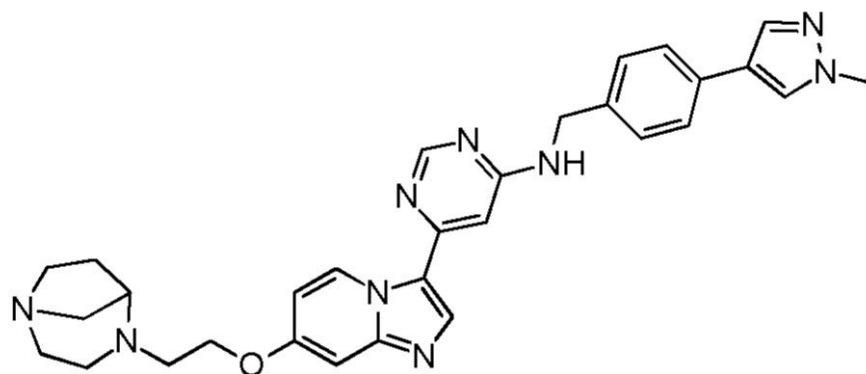
【 0 4 9 0】

(6-{7-[2-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-4-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A212」)

40

50

【化 3 2 7】



10

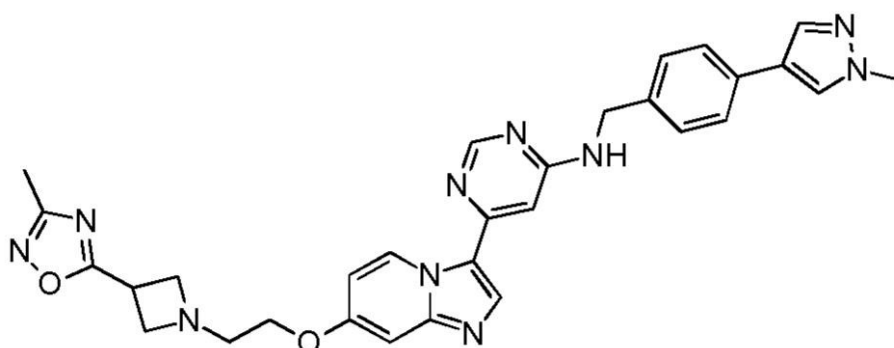
;

【 0 4 9 1】

[6-(7-{2-[3-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-アゼチジン-1-イル]-エトキシ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A213」)

【化 3 2 8】

20



30

;

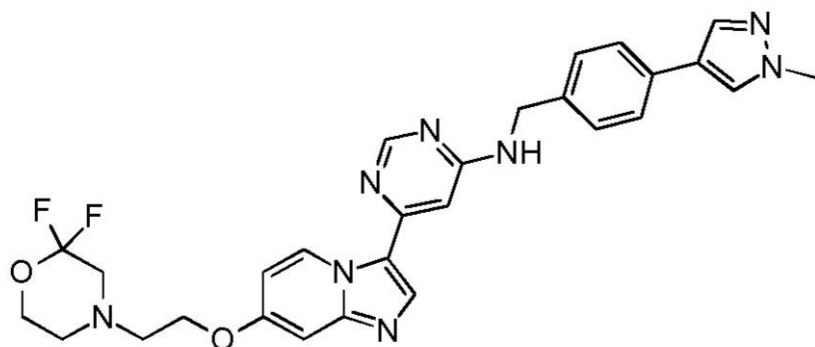
【 0 4 9 2】

(6-{7-[2-(2,2-ジフルオロ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A214」)

40

50

【化 3 2 9】



10

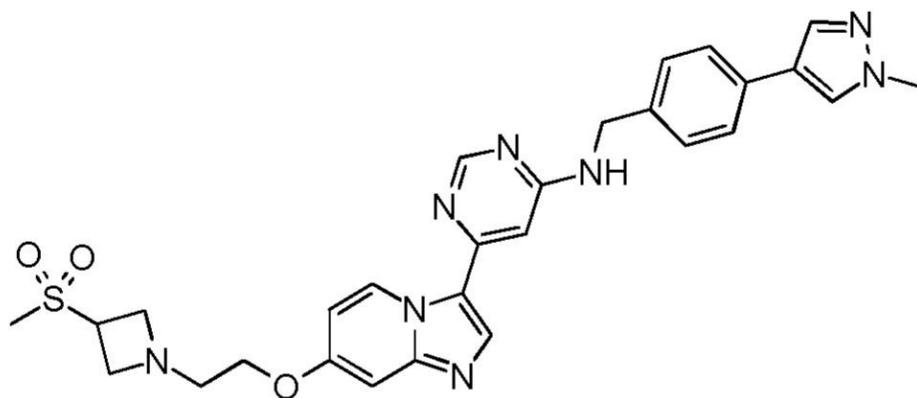
;

【 0 4 9 3】

(6-{7-[2-(3-メタンスルホニル-アゼチジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A215」)

【化 3 3 0】

20



30

;

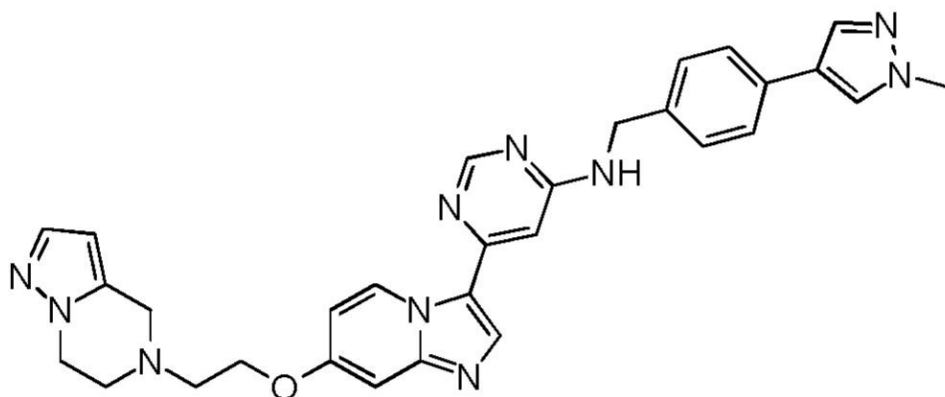
【 0 4 9 4】

(6-{7-[2-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A216」)

40

50

【化 3 3 1】



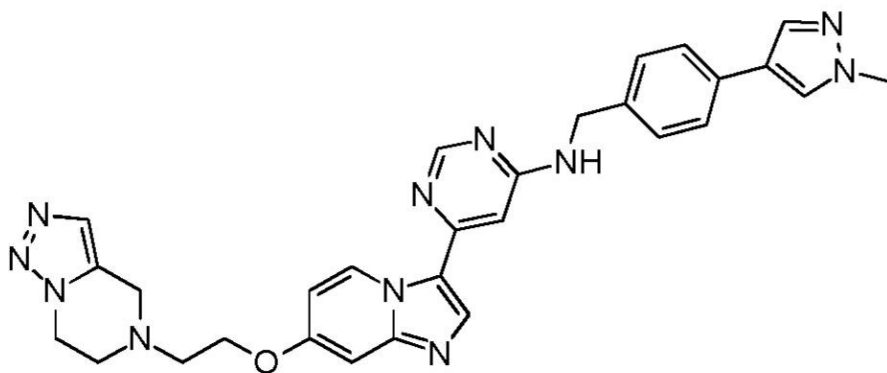
10

【 0 4 9 5】

(6-{7-[2-(6,7-ジヒドロ-4H-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A217」)

【化 3 3 2】

20



30

薄茶色固体;HPLC/MS(B):1.18min[M+H]⁺=548。

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.73-9.65(m,1H),8.50(s,1H),8.15(s,1H),8.08(s,1H),7.86(t,J=6.1Hz,1H),7.81(d,J=0.8Hz,1H),7.56-7.48(m,3H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.14(d,J=2.7Hz,1H),6.92-6.87(m,1H),6.82(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.52(s,2H),4.37(t,J=5.6Hz,2H),4.30(t,J=5.5Hz,2H),3.88(s,2H),3.84(s,3H),3.09(dd,J=6.2,5.0Hz,2H),3.03(t,J=5.5Hz,2H)。

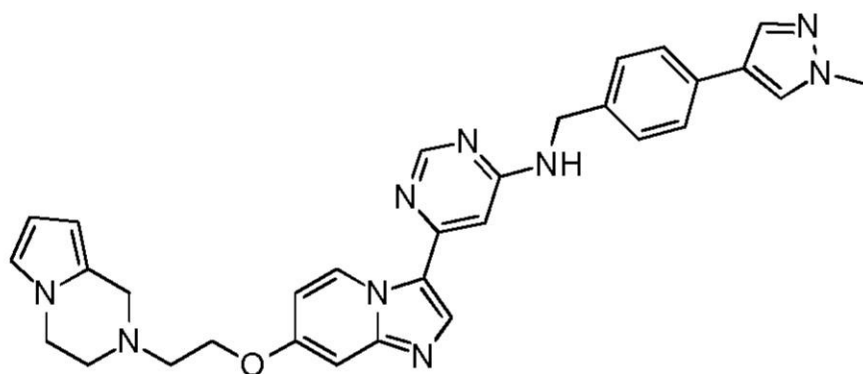
40

【 0 4 9 6】

(6-{7-[2-(3,4-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A218」)

50

【化 3 3 3】



10

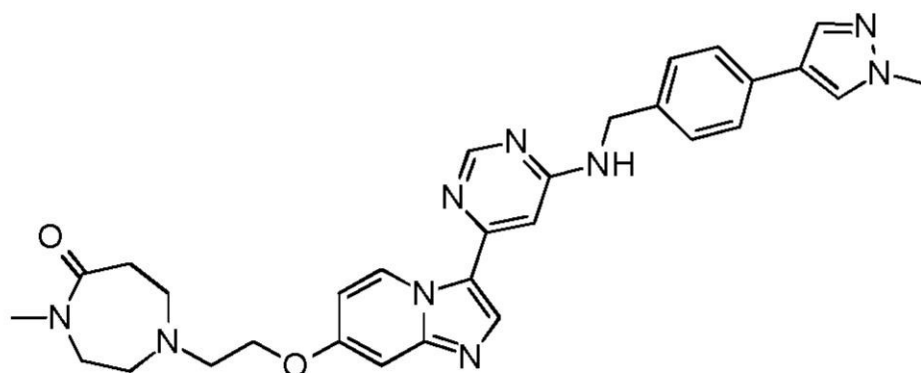
;

【 0 4 9 7】

4-メチル-1-[2-(3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-エチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン(「A 219」)

【化 3 3 4】

20



30

;

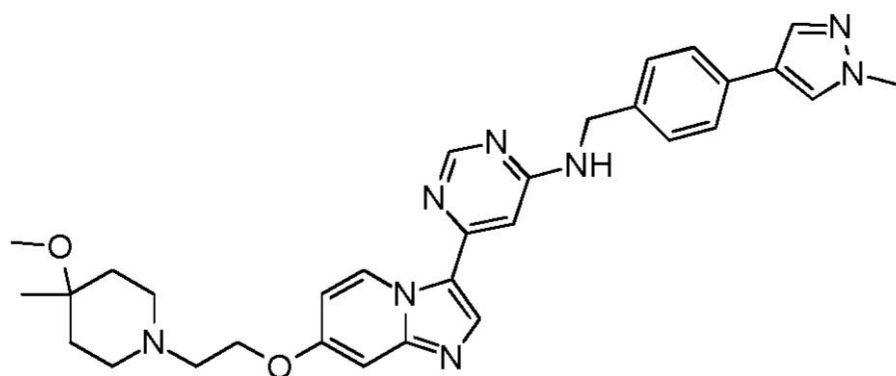
【 0 4 9 8】

(6-{7-[2-(4-メトキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A 220」)

40

50

【化 3 3 5】



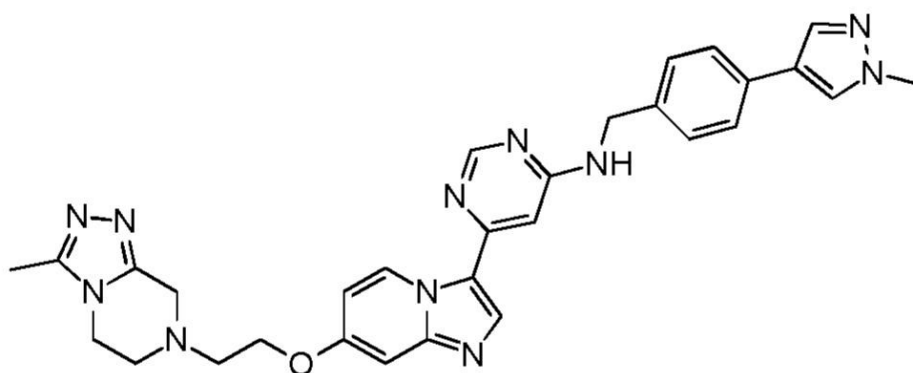
10

【 0 4 9 9】

(6-{7-[2-(3-メチル-5,6-ジヒドロ-8H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A221」)

【化 3 3 6】

20



30

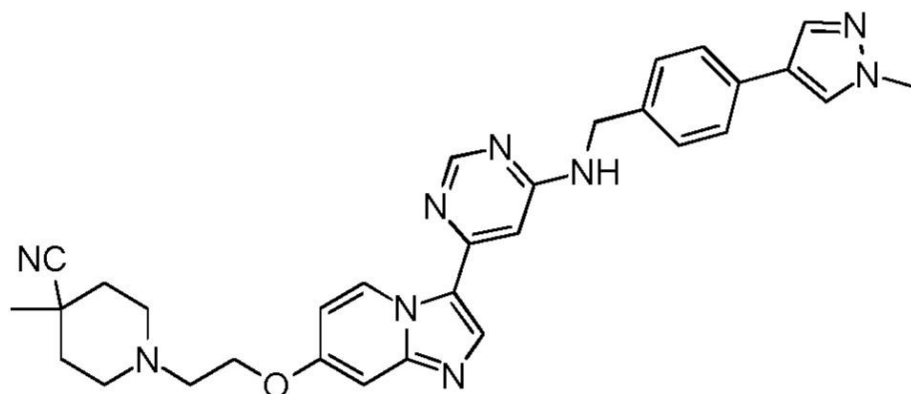
【 0 5 0 0】

4-メチル-1-[2-(3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-エチル]-ピペリジン-4-カルボニトリル(「A222」)

40

50

【化 3 3 7】



10

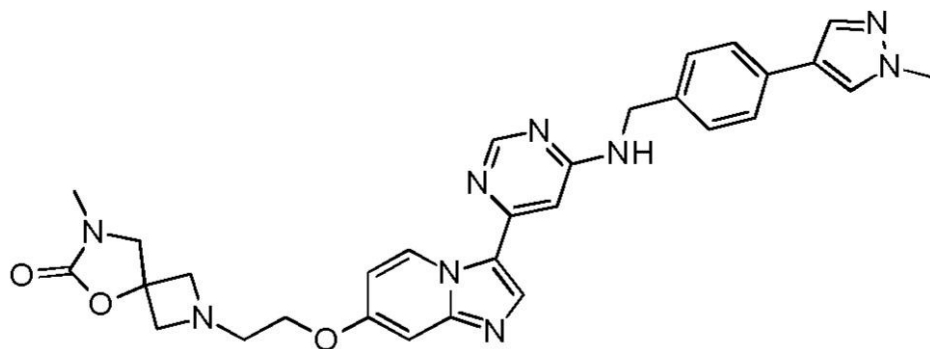
;

【 0 5 0 1】

7-メチル-2-[2-(3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-エチル]-5-オキサ-2,7-ジアザ-スピロ[3.4]オクタン-6-オン(「A248」)

【化 3 3 8】

20



30

.

【 0 5 0 2】

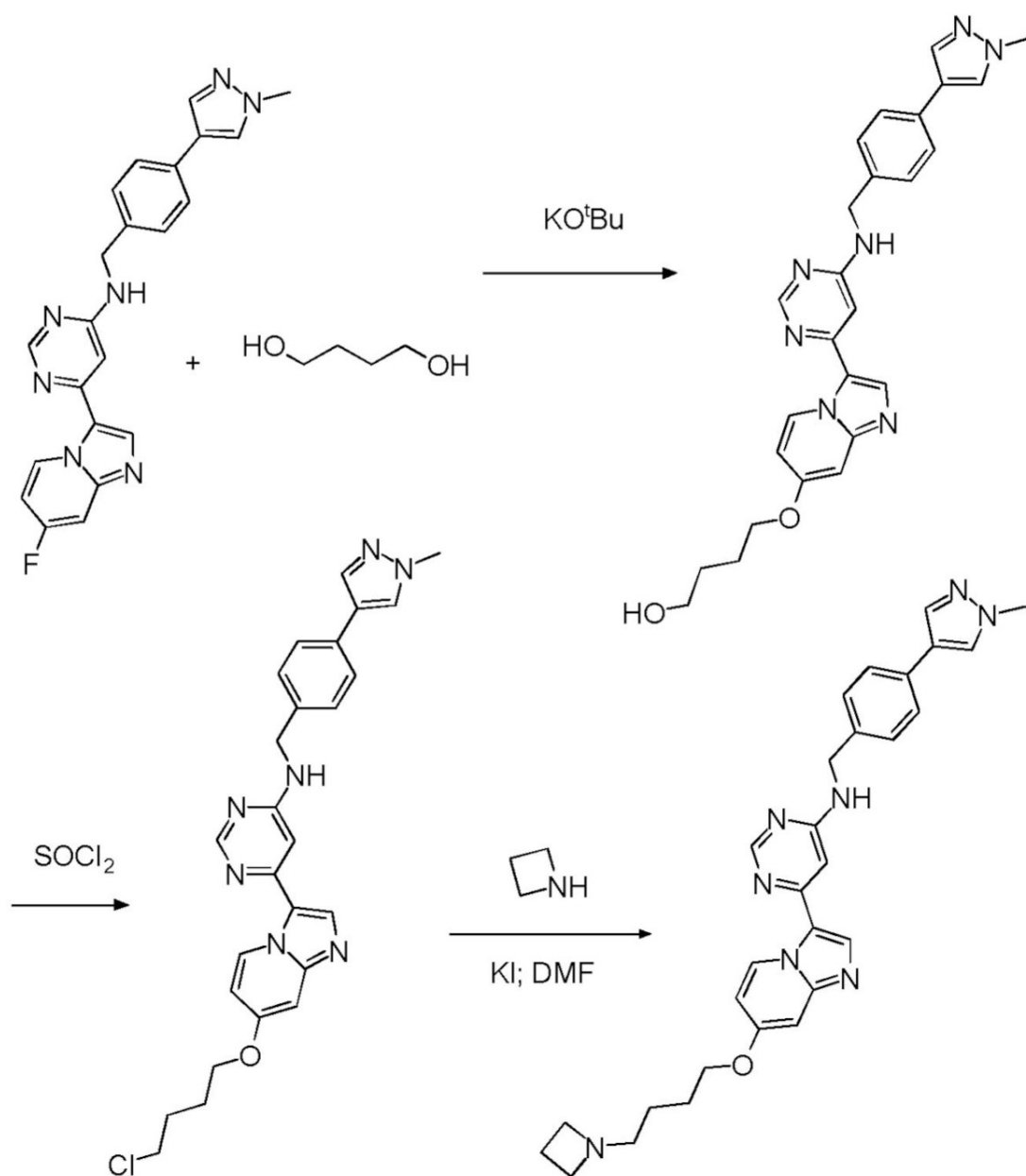
例25

{6-[7-(4-アゼチジン-1-イル-ブトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A225」)の合成

40

50

【化 3 3 9】



白色固体; m.p. 187~195°C; HPLC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+ 509$ 。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.67 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, $J=17.9\text{ Hz}$, 2H), 7.83 (d, $J=19.4\text{ Hz}$, 2H), 7.50 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.32 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.77 (dd, $J=7.7, 2.6\text{ Hz}$, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.05 (t, $J=6.5\text{ Hz}$, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.06 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 4H), 2.36 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 1.92 (p, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 1.73 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 1.40 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)。

【0503】

例 26

6-[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}ピリミジン-4-アミン(「A226」)の合成

10

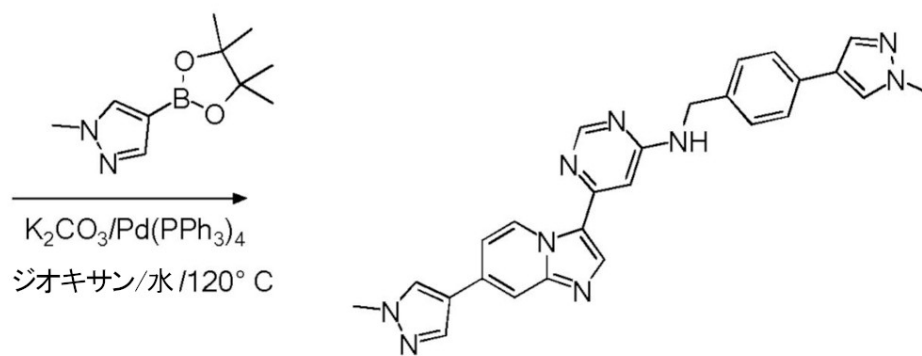
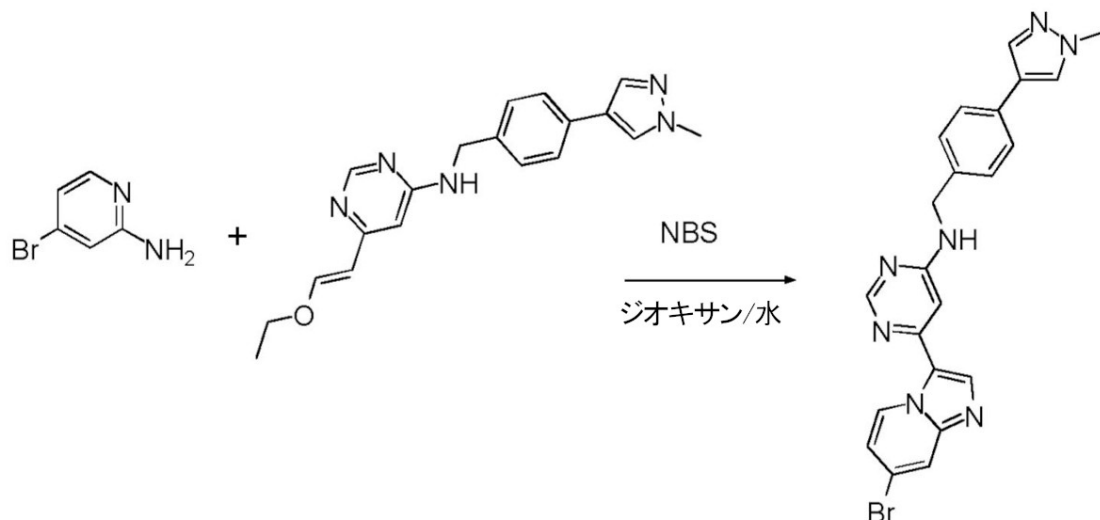
20

30

40

50

【化 3 4 0】



黄色固体;HPLC/MS(B)0.741min、 $[M+H]^+$ 462。

^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.77(dd,J=7.3,0.9Hz,1H),8.55(s,1H),8.35(s,1H),8.24(s,1H),8.07(d,J=0.8Hz,2H),7.89-7.85(m,2H),7.80(d,J=0.9Hz,1H),7.55-7.49(m,3H),7.38-7.30(m,4H),6.94(d,J=1.2Hz,1H),4.55(d,J=5.9Hz,2H),3.89(s,3H),3.84(s,3H).

【 0 5 0 4】

例 27

{6-[7-(2-メチル-3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A 227」)の合成

10

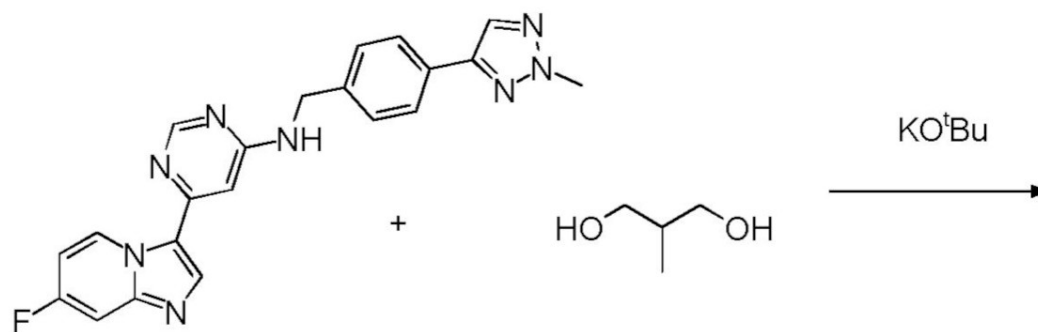
20

30

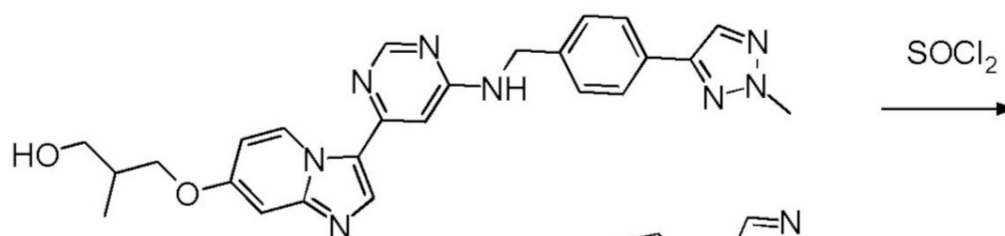
40

50

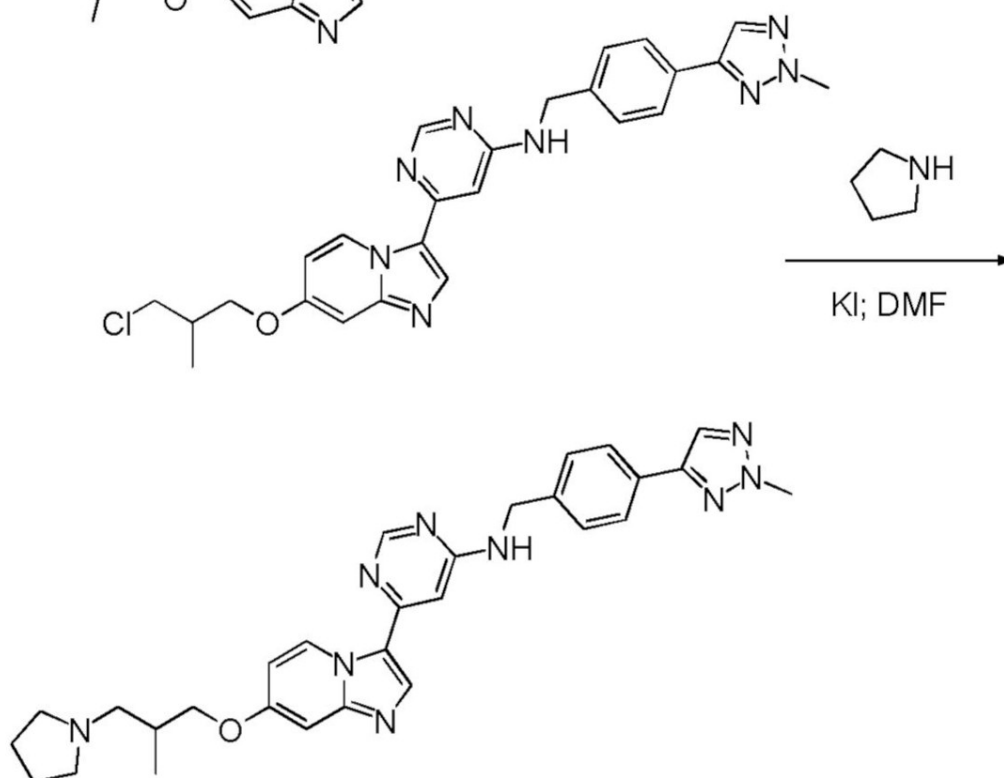
【化 3 4 1】



10



20



30

白色固体; m.p. 230~231°C; HPLC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+ 524$ 。

40

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.90 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.42 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J=7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.04 (dd, $J=9.7, 4.7$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.69 (s, 4H), 1.02 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

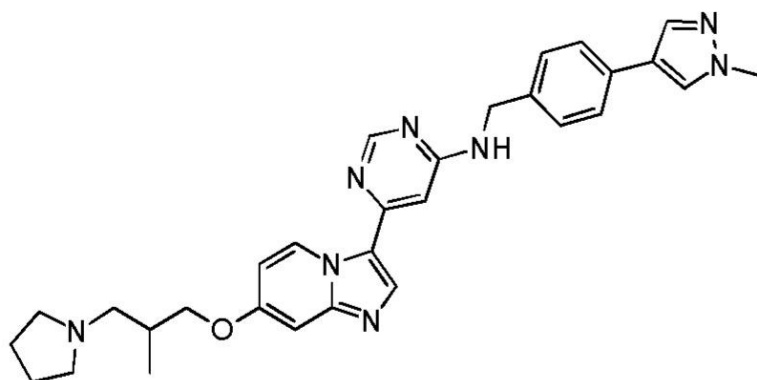
【0 5 0 5】

以下の化合物を類似して調製する:

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(2-メチル-3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A235」)

50

【化 3 4 2】



10

白色固体;m.p.217~220°C;HPLC/MS[M+H]⁺523。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.67(d,J=7.7Hz,1H),8.49(s,1H),8.10(d,J=19.0Hz,2H),7.82(d,J=15.6Hz,2H),7.50(d,J=8.1Hz,2H),7.32(d,J=7.9Hz,2H),7.03(d,J=2.5Hz,1H),6.87(d,J=1.2Hz,1H),6.78(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.52(d,J=5.9Hz,2H),4.04(dd,J=9.6,4.7Hz,1H),3.92(dd,J=9.6,6.2Hz,1H),3.83(s,3H),2.53(s,1H),2.43(s,4H),2.29(dd,J=11.9,7.3Hz,1H),2.16-2.04(m,1H),1.66(d,J=6.8Hz,4H),1.01(d,J=6.6Hz,3H).

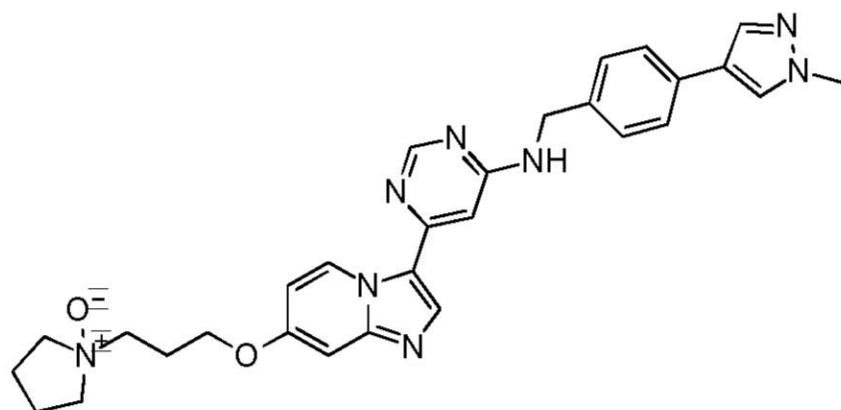
20

【0 5 0 6】

例 28

1-[3-({3-[6-({[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル}アミノ)ピリミジン-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-1-イウム-1-オラート(「A228」)の合成

【化 3 4 3】



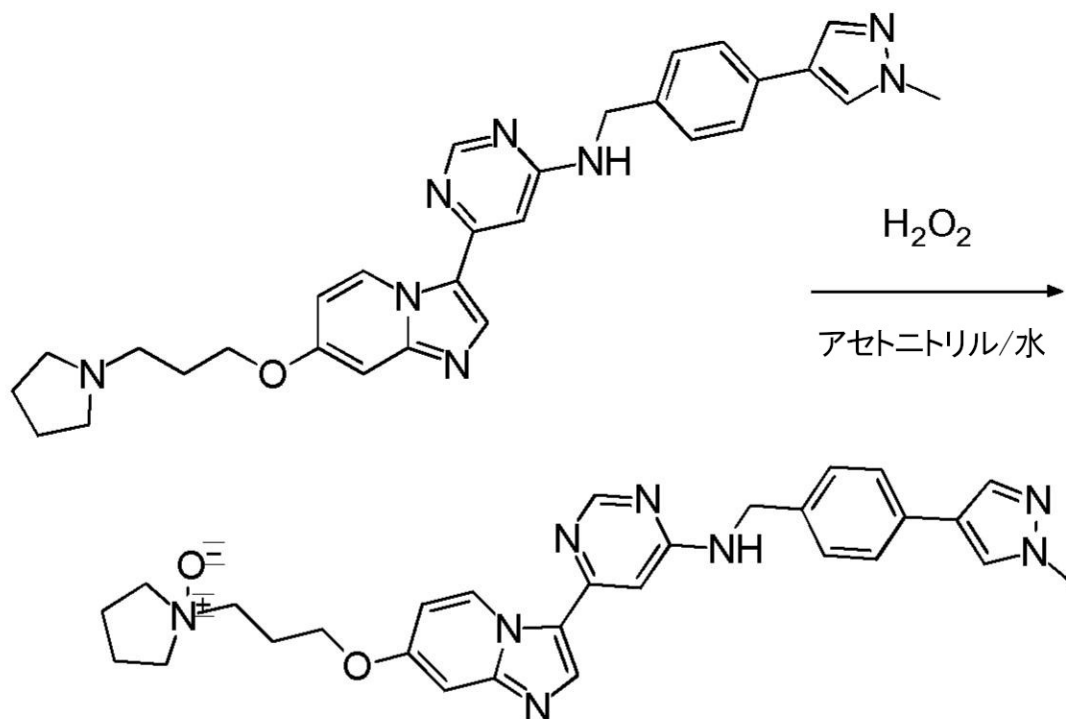
30

「A75」から

40

50

【化 3 4 4】



灰白色固体;HPLC/MS(B)0.651min、 $[M+2H]^{2+}/2$ 263。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6) δ 9.70(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.14(s,1H),8.07(d,J=0.8Hz,1H),7.85(t,J=6.1Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=7.7Hz,2H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.3Hz,1H),6.79(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.54(d,J=6.0Hz,2H),4.25(t,J=6.3Hz,2H),3.84(s,3H),3.39-3.34(m,2H),3.34-3.29(m,2H),3.15-3.07(m,2H),2.41-2.32(m,2H),2.25-2.11(m,2H),1.90-1.78(m,2H).

【 0 5 0 7】

例 29

1-[3-アミノ-4-(4-{[6-(7-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール(「A229」)の合成

10

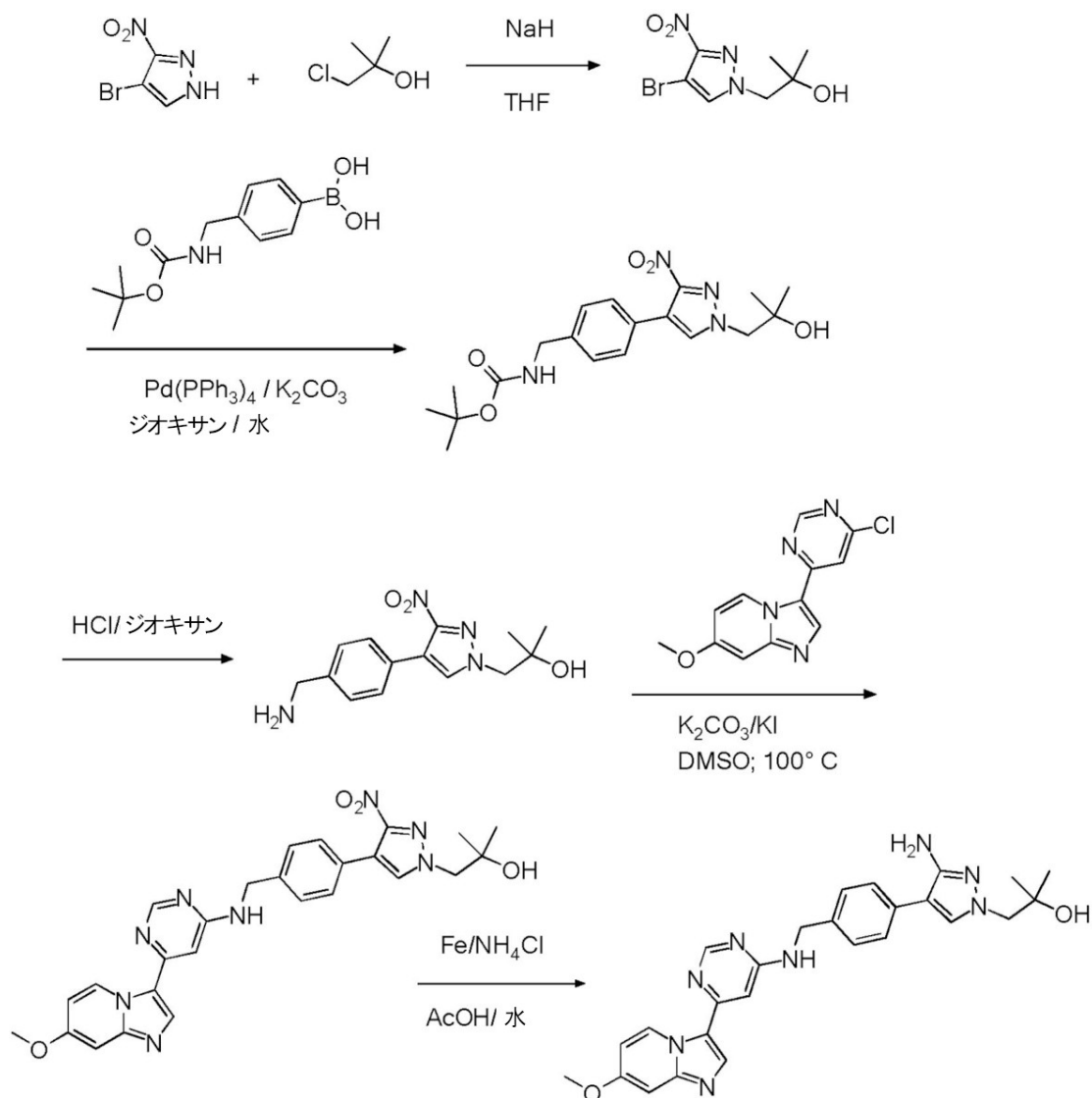
20

30

40

50

【化 3 4 5】



白色固体; m.p. 298~299°C; HPLC/MS [M+H]⁺ 485。

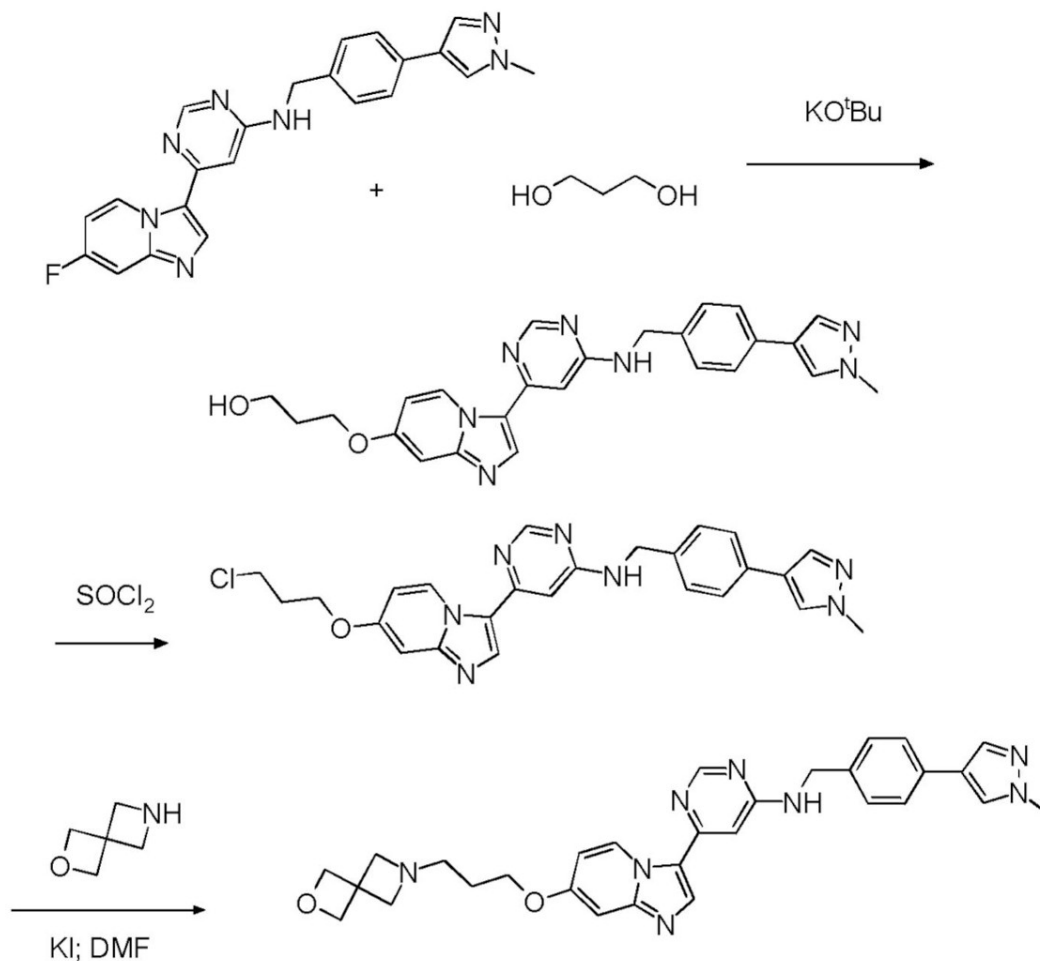
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (t, J=6.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.32 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 1.14 (s, 1H), 1.06 (s, 6H)。

【 0 5 0 8 】

例 30

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-{7-[3-(2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)-プロボキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-アミン(「A238」)の合成

【化 3 4 6】



白色固体;m.p.175~180°C;HPLC/MS[M+H]⁺537。

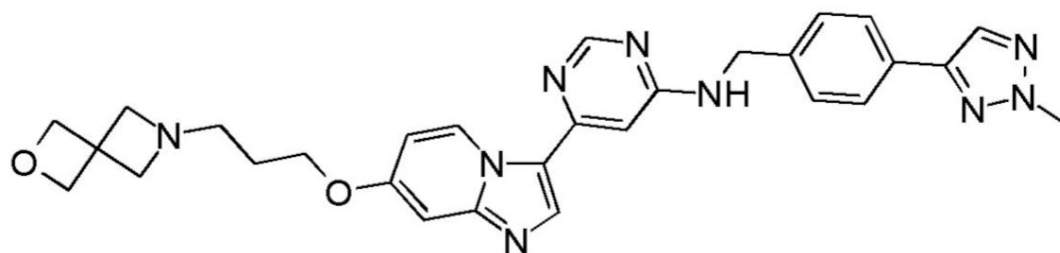
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.67(d,J=7.7Hz,1H),8.49(s,1H),8.10(d,J=18.1Hz,2H),7.87(t,J=6.1Hz,1H),7.80(s,1H),7.50(d,J=8.1Hz,2H),7.32(d,J=7.8Hz,2H),7.03(d,J=2.6Hz,1H),6.87(d,J=1.2Hz,1H),6.76(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.58(s,6H),4.05(t,J=6.3Hz,2H),3.83(s,3H),1.72(t,J=6.6Hz,2H)。

【0509】

以下の化合物を類似して調製する:

[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-{7-[3-(2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-アミン(「A239」)

【化 3 4 7】



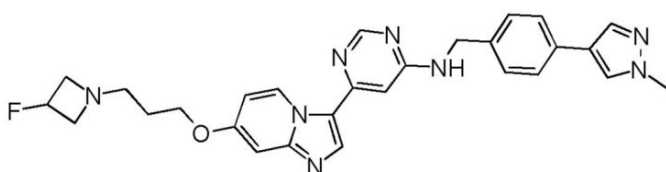
白色固体;m.p.230~231°C;HPLC/MS[M+H]⁺538。

^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 9.67(d,J=7.7Hz,1H),8.49(s,1H),8.15(d,J=8.1Hz,2H),7.90(t,J=6.1Hz,1H),7.82-7.73(m,2H),7.42(d,J=7.9Hz,2H),7.02(d,J=2.6Hz,1H),6.88(d,J=1.2Hz,1H),6.76(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.57(s,6H),4.16(s,3H),4.05(t,J=6.3Hz,2H),2.42(t,J=6.9Hz,2H),1.75-1.63(m,2H).

【0510】

(6-{7-[3-(3-フルオロ-アゼチジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A240」)

【化348】



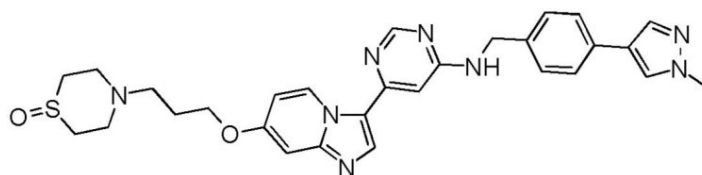
白色固体;m.p.190~195°C;HPLC/MS[M+H]⁺513。

^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 9.67(d,J=7.7Hz,1H),8.49(s,1H),8.10(d,J=18.3Hz,2H),7.91-7.77(m,2H),7.50(d,J=8.1Hz,2H),7.32(d,J=7.9Hz,2H),7.03(d,J=2.6Hz,1H),6.87(d,J=1.2Hz,1H),6.77(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),5.22-5.00(m,1H),4.52(s,2H),4.07(t,J=6.3Hz,2H),3.82(s,3H),3.63-3.47(m,2H),3.14-2.95(m,2H),2.57(t,J=6.9Hz,2H),1.75(t,J=6.6Hz,2H).

【0511】

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-{7-[3-(1-オキソ-1,4-チオモルホリン-4-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-アミン(「A241」)

【化349】



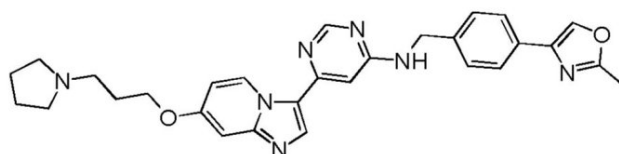
白色固体;m.p.211~215°C;HPLC/MS[M+H]⁺557。

^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 9.68(d,J=7.7Hz,1H),8.49(s,1H),8.10(d,J=19.6Hz,2H),7.87(t,J=6.2Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.50(d,J=8.1Hz,2H),7.32(d,J=7.8Hz,2H),7.06(d,J=2.6Hz,1H),6.87(d,J=1.2Hz,1H),6.78(dd,J=7.8,2.6Hz,1H),4.52(s,2H),4.11(t,J=6.3Hz,2H),3.82(s,3H),2.86(d,J=9.2Hz,4H),2.76-2.58(m,4H),2.53(d,J=7.0Hz,2H),1.91(t,J=6.8Hz,2H),1.21(s,1H).

【0512】

[4-(2-メチル-オキサゾール-4-イル)-ベンジル]-(6-{7-[3-(ピロリジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-アミン(「A242」)

【化350】



中間体H4から;白色固体;m.p.288~289°C;HPLC/MS[M+H]⁺510。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(d,J=7.7Hz,1H),8.51(s,1H),8.42(s,1H),8.19-8

10

20

30

40

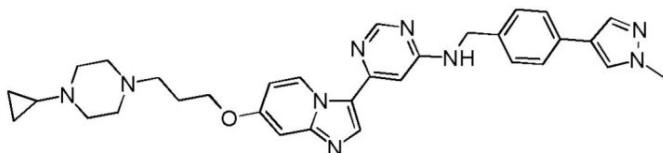
50

.10(m,1H),7.90(t,J=6.2Hz,1H),7.76-7.67(m,2H),7.40(d,J=7.6Hz,2H),7.06(d,J=2.7Hz,1H),6.89(s,1H),6.80(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.57(s,2H),4.12(t,J=6.3Hz,2H),2.58-2.52(m,2H),2.49-2.39(m,7H),1.98-1.88(m,2H),1.74-1.62(m,4H).

【0513】

(6-{7-[3-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A243」)

【化351】



10

淡黄色固体;m.p.215~219°C;HPLC/MS[M+H]⁺564。

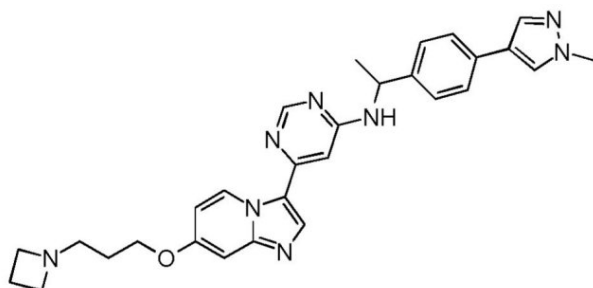
¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.67(d,J=7.7Hz,1H),8.49(s,1H),8.10(d,J=19.4Hz,2H),7.86(t,J=6.2Hz,1H),7.80(d,J=0.8Hz,1H),7.54-7.45(m,2H),7.32(d,J=7.8Hz,2H),7.04(d,J=2.6Hz,1H),6.87(d,J=1.2Hz,1H),6.77(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.52(d,J=5.8Hz,2H),4.09(t,J=6.3Hz,2H),3.82(s,3H),2.38(dd,J=17.6,10.4Hz,6H),1.89(q,J=6.7Hz,2H),1.55(dq,J=6.7,3.3Hz,1H),0.36(dt,J=6.0,2.9Hz,2H),0.28-0.19(m,2H).

20

【0514】

{6-[7-(3-アゼチジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-{1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エチル}-アミン(「A249」)

【化352】



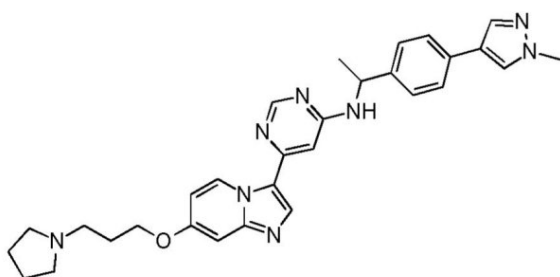
30

H5から;白色固体;HPLC/MS[M+H]⁺509。

【0515】

{1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エチル}-{6-[7-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A250」)

【化353】



40

H5から;白色固体;HPLC/MS[M+H]⁺523。

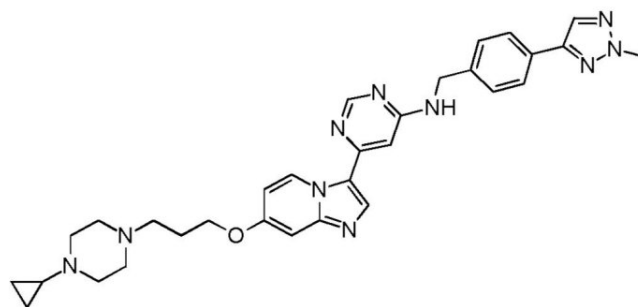
【0516】

(6-{7-[3-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-

50

3-イル}-ピリミジン-4-イル)-[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-アミン(「A253」)

【化354】



10

H2から;淡黄色固体;m.p.225~226°C;HPLC/MS[M+H]⁺565。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.67(d,J=7.7Hz,1H),8.50(s,1H),8.16(s,2H),7.91(t,J=6.2Hz,1H),7.82-7.73(m,2H),7.42(d,J=7.8Hz,2H),7.04(d,J=2.6Hz,1H),6.89(d,J=1.3Hz,1H),6.77(dd,J=7.7,2.6Hz,1H),4.57(d,J=6.0Hz,2H),4.16(s,3H),4.09(t,J=6.3Hz,2H),2.38(dd,J=17.3,10.2Hz,6H),1.88(t,J=6.9Hz,2H),1.55(tt,J=6.5,3.5Hz,1H),0.36(dt,J=6.1,2.8Hz,2H),0.33-0.19(m,2H)。

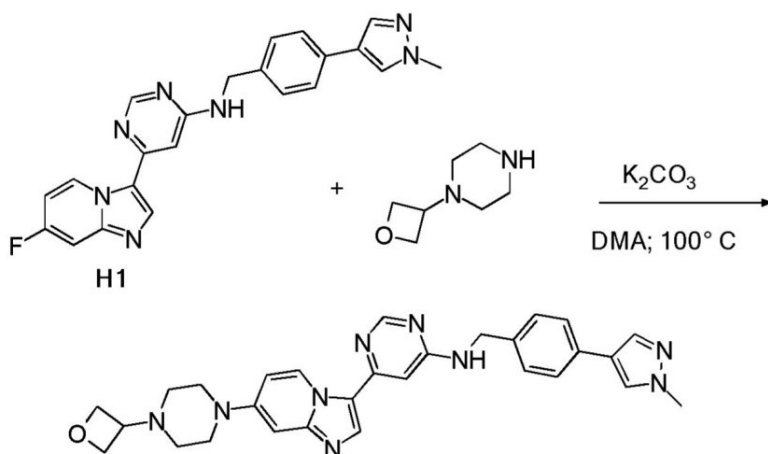
【0517】

20

例31

[4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A244」)の合成

【化355】



30

白色固体;m.p.300°C;HPLC/MS[M+H]⁺523。

¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.58(d,J=7.8Hz,1H),8.48(s,1H),8.16(s,1H),8.08(s,1H),7.85(t,J=6.1Hz,1H),7.77(d,J=8.1Hz,2H),7.42(d,J=7.9Hz,2H),7.00(dd,J=7.9,2.5Hz,1H),6.87-6.76(m,2H),4.56(t,J=6.4Hz,4H),4.46(t,J=6.0Hz,2H),4.16(s,3H),3.44(t,J=6.2Hz,1H),2.40(d,J=5.4Hz,4H)

【0518】

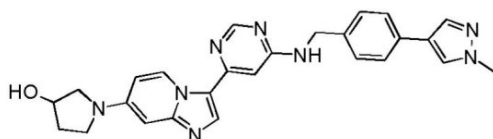
40

以下の化合物を類似して調製する:

1-(3-{6-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-ピロリジン-3-オール(「A245」)

50

【化 3 5 6】



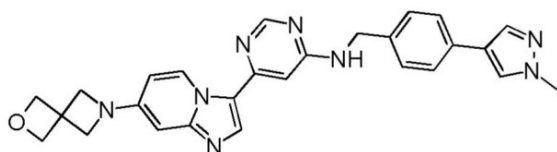
白色固体;m.p.282~283°C;HPLC/MS[M+H]⁺467。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.59(d,J=7.8Hz,1H),8.46(s,1H),8.08(s,1H),8.05-7.96(m,1H),7.81(s,1H),7.75(t,J=6.2Hz,1H),7.51(d,J=8.0Hz,2H),7.33(d,J=7.8Hz,2H),6.80(s,1H),6.66(dd,J=7.8,2.5Hz,1H),6.36(d,J=2.4Hz,1H),5.04(d,J=3.7Hz,1H),4.57-4.47(m,2H),4.45-4.40(m,1H),3.84(s,3H),3.49(dd,J=10.6,4.7Hz,1H),3.46-3.37(m,2H),3.20(d,J=10.0Hz,1H),2.13-2.00(m,1H),1.95-1.91(m,1H).

【 0 5 1 9】

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A246」)

【化 3 5 7】



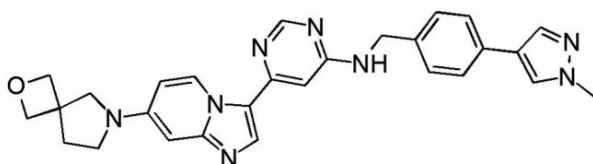
白色固体;m.p.292~293°C;HPLC/MS[M+H]⁺479。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.61(d,J=7.6Hz,1H),8.47(s,1H),8.09-8.02(m,2H),7.83-7.74(m,2H),7.54-7.48(m,2H),7.33(d,J=7.9Hz,2H),6.81(s,1H),6.47(dd,J=7.6,2.4Hz,1H),6.35(d,J=2.4Hz,1H),4.73(s,4H),4.56-4.47(m,2H),4.12(s,4H),3.84(s,3H).

【 0 5 2 0】

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタ-6-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(「A247」)

【化 3 5 8】



白色固体;m.p.284~285°C;HPLC/MS[M+H]⁺493。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.61(d,J=7.7Hz,1H),8.48(s,1H),8.09(s,1H),8.07-7.99(m,1H),7.82(s,1H),7.77(t,J=6.1Hz,1H),7.52(d,J=8.1Hz,2H),7.39-7.29(m,2H),6.81(s,1H),6.68(dd,J=7.9,2.5Hz,1H),6.40(d,J=2.4Hz,1H),4.61(d,J=6.0Hz,2H),4.58-4.43(m,4H),3.85(s,3H),3.63(s,2H),3.40-3.35(m,2H),2.30(t,J=6.9Hz,2H).

【 0 5 2 1】

N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-[7-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン(「A266」)

10

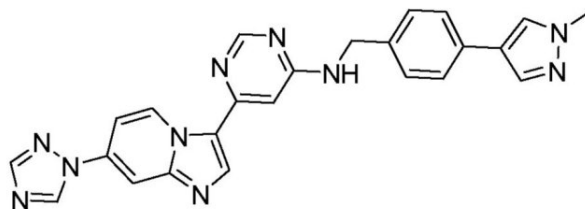
20

30

40

50

【化 3 5 9】



H1から;白色固体;m.p.272~273°C;HPLC/MS[M+H]⁺449。

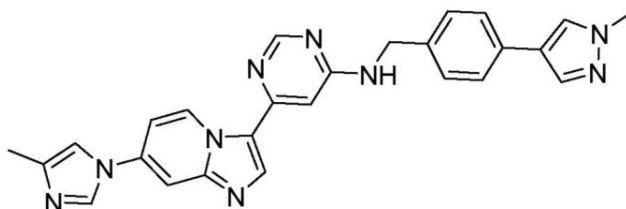
¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.93(d,J=7.7Hz,1H),9.48(s,1H),8.55(s,1H),8.40-8.28(m,2H),8.20(dd,J=2.3,0.8Hz,1H),8.05(s,1H),7.95(t,J=6.1Hz,1H),7.79(d,J=0.8Hz,1H),7.66(dd,J=7.7,2.3Hz,1H),7.53-7.46(m,2H),7.33(d,J=7.9Hz,2H),6.97(d,J=1.3Hz,1H),4.53(s,2H),3.82(s,3H)。

前記化合物はまた、[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-[6-(7-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミンとも称されることがある。

【0 5 2 2】

6-[7-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]ピリミジン-4-アミン(「A267」)

【化 3 6 0】



H1から;白色固体;m.p.268~269°C;HPLC/MS[M+H]⁺462。

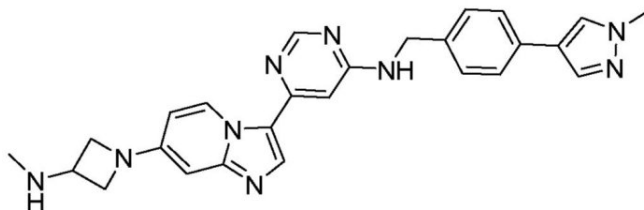
¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.89(d,J=7.7Hz,1H),8.57(s,1H),8.39(s,1H),8.-5-8.30(m,1H),8.08(s,1H),8.00(d,J=2.3Hz,1H),7.95(t,J=6.2Hz,1H),7.82(s,1H),7.67(s,1H),7.-5-7.48(m,3H),7.35(d,J=7.9Hz,2H),6.97(s,1H),4.56(s,2H),3.85(s,3H),2.19(s,3H)。

前記化合物はまた、{6-[7-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミンとも称されることがある。

【0 5 2 3】

N-[[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メチル]-6-{7-[3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-アミン(「A268」)

【化 3 6 1】



H1から;白色固体;m.p.243~244°C;HPLC/MS[M+H]⁺466。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.60(d,J=7.6Hz,1H),8.48(s,1H),8.07(s,1H),8.05-8.02(m,1H),7.81(s,1H),7.77(t,J=6.1Hz,1H),7.51(d,J=7.9Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),6.82(s,1H),6.45(dd,J=7.6,2.3Hz,1H),6.30(d,J=2.4Hz,1H),4.55-4.50(m,2H),4.

13-4.04(m,2H),3.84(s,3H),3.64-3.56(m,3H),2.25(s,3H).

前記化合物はまた、{6-[7-(3-メチルアミノ-アゼチジン-1-イル)-イミダゾ[1,2-d]イリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-アミンとも称されることがある。

【0524】

例32

「A75」の塩:

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミンマレアート

2-プロパノール(2.5ml)を、[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(25mg、49 μ mol)へ加え、懸濁液を50℃まで加熱する。マレイン酸(6.0mg、52 μ mol)を懸濁液へ加え、混合物を50℃にて30min攪拌する。混合物をゆっくり5℃まで冷却する。固体/液体分離を遠心分離(5min、14000rpm)によって実施し、結果として生じる塩を室温にて1日乾燥させることで、[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミンマレアートが白色粉末として供与される。

【0525】

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン塩酸塩

THF(2ml)を、[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(25mg、49 μ mol)へ加え、懸濁液を50℃まで加熱する。塩酸の水溶液(1M溶液の53 μ l、53 μ mol)を懸濁液へ加え、混合物を0℃にて30min攪拌する。混合物をゆっくり5℃まで冷却する。固体/液体分離を遠心分離(5min、14000rpm)によって実施し、結果として生じる塩を室温にて1日乾燥させることで、[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミンが塩酸塩白色粉末として供与される。

【0526】

[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミンホスファート

THF(2ml)を、[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(25mg、49 μ mol)へ加え、懸濁液を50℃まで加熱する。リン酸の水溶液(1.4M溶液の37 μ l、53 μ mol)を懸濁液へ加え、混合物を50℃にて30min攪拌する。混合物をゆっくり5℃まで冷却する。固体/液体分離を遠心分離(5min、14000rpm)によって実施し、結果として生じる塩を室温にて1日乾燥させることで、[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-{6-[7-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミンホスファートが白色粉末として供与される。

【0527】

A75塩酸塩:

IC50[M]c-Kit(V654A)=5.8E-09

IC50[M]GIST=2.1E-09。

【0528】

以下の例は医薬に関する:

例A:注射バイアル

3lの2回蒸留水中の、100gの式Iで表される活性成分および5gのリン酸水素二ナトリウムの溶液を、2N塩酸を使用してpH 6.5に調整し、滅菌濾過し、注射バイアル中へ移し、滅菌条件下で凍結乾燥させ、滅菌条件下で密封する。各注射バイアルは5mgの活性成分を含有する。

10

20

30

40

50

【0529】

例B:座薬

20gの式Iで表される活性成分の、100gの大豆レシチンと1400gのココアバターとの混合物を、溶融して型中へ注ぎ、放冷する。各座薬は20mgの活性成分を含有する。

【0530】

例C:溶液

940mlの2回蒸留水中、1gの式Iで表される活性成分、9.38gの $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48gの $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、および0.1gの塩化ベンザルコニウムから、溶液を調製する。pHを6.8に調整し、溶液を1lまでとして、照射によって滅菌する。この溶液は点眼薬の形態で使用され得る。

【0531】

例D:軟膏

500mgの式Iで表される活性成分を無菌条件下99.5gのワセリンと混合する。

【0532】

例E:錠剤

1kgの式Iで表される活性成分、4kgのラクトース、1.2kgのジャガイモデンプン、0.2kgのタルク、および0.1kgのステアリン酸マグネシウムの混合物を従来のやり方で圧縮することで錠剤が与えられるが、各錠剤は10mgの活性成分を含有するようにする。

【0533】

例F:糖衣錠

例Eと類似して錠剤を圧縮し、続いて、従来のやり方で、スクロース、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカント、および染料のコーティングで被覆する。

【0534】

例G:カプセル

2kgの式Iで表される活性成分を、従来のやり方で硬質ゼラチンカプセル中へ導入するが、各カプセルが20mgの活性成分を含有するようにする。

【0535】

例H:アンプル

60lの2回蒸留水中の1kgの式Iで表される活性成分の溶液を、滅菌濾過してアンプル中へ移し、滅菌条件下で凍結乾燥させ、滅菌条件下で密封する。各アンプルは10mgの活性成分を含有する。

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 31/5377(2006.01)

C 0 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 31/541(2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/551(2006.01)

C 0 7 D 519/00 3 0 1

A 6 1 K 31/553(2006.01)

A 6 1 K 31/541

A 6 1 K 31/5383(2006.01)

A 6 1 K 31/551

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/553

C 0 7 D 239/30 (2006.01)

A 6 1 K 31/5383

C 0 7 D 403/12

C 0 7 D 239/30

(72)発明者 ドルシュ, ディーター

ドイツ連邦共和国 6 4 3 7 2 オーバーラムシュタット、ケーニヒスベルガー シュトラッセ
1 7 エー

(72)発明者 ブルム, アンドレアス

ドイツ連邦共和国 6 4 6 2 5 ベンスハイム、アム ビルトシュトック 2 3

(72)発明者 ブクスタラー, ハンスピーター

ドイツ連邦共和国 6 4 3 4 7 グリースハイム、ネッカーシュトラッセ 6

審査官 宮田 透

(56)参考文献 特表 2 0 0 6 - 5 2 2 1 4 3 (J P, A)

特表 2 0 1 1 - 5 2 8 0 4 0 (J P, A)

特表 2 0 1 6 - 5 2 9 2 9 2 (J P, A)

国際公開第 2 0 0 8 / 0 8 1 9 1 4 (W O, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D、A 6 1 K、A 6 1 P

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