

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7101683号

(P7101683)

(45)発行日 令和4年7月15日(2022.7.15)

(24)登録日 令和4年7月7日(2022.7.7)

(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 6 A

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 1 4 4

C 0 7 F 9/12 (2006.01)

C 0 7 F 9/12 C S P

A 6 1 K 31/4985(2006.01)

C 0 7 D 487/04 1 4 2

A 6 1 K 31/519(2006.01)

A 6 1 K 31/4985

請求項の数 21 (全83頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-538130(P2019-538130)

(86)(22)出願日 平成30年1月15日(2018.1.15)

(65)公表番号 特表2020-506172(P2020-506172
A)

(43)公表日 令和2年2月27日(2020.2.27)

(86)国際出願番号 PCT/GB2018/050101

(87)国際公開番号 WO2018/130853

(87)国際公開日 平成30年7月19日(2018.7.19)

審査請求日 令和2年12月23日(2020.12.23)

(31)優先権主張番号 1700692.5

(32)優先日 平成29年1月16日(2017.1.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)

(73)特許権者 591032596

メルク パテント ゲゼルシャフト ミット

ベシュレンクテル ハフツング

Merck Patent Gesell

schaft mit beschrä

nkter Haftung

ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ

ルムシュタット フランクフルター シュ

トラーセ 250

Frankfurter Str. 25

0, D-64293 Darmstad

t, Federal Republic

of Germany

(74)代理人 100091982

弁理士 永井 浩之

最終頁に続く

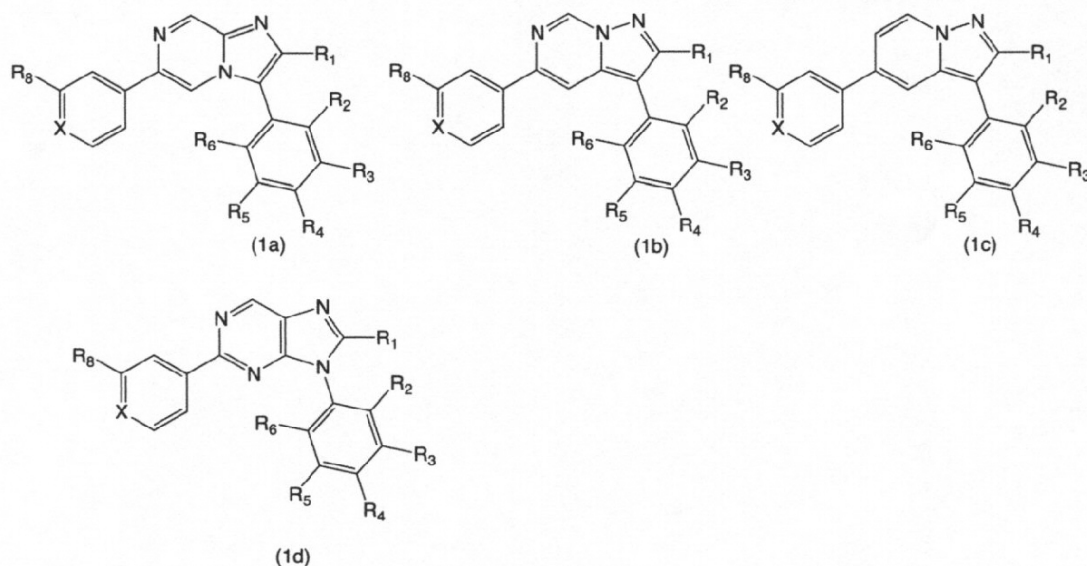
(54)【発明の名称】 化合物及び住血吸虫症の治療におけるそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1a)、(1b)、(1c)、もしくは(1d)の化合物、またはその薬学的に許容
される塩もしくは溶媒和化合物であって、

【化 1】



式中、

R_1 が、最大 5 個の F 原子で所望により置換された $C_1 - C_4$ アルキル、1 個のメチル基で所望により置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または $C_4 - C_7$ シクロアルキルメチルであり、

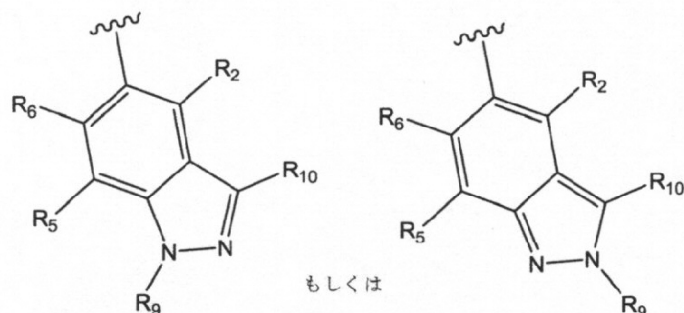
R_2 が、H、F、Cl、または OMe であり、

R_3 が、H、OH、OMe、OPO(OH)OH、または $OCH_2OPO(OH)OH$ であり、

R_4 が、H、OH、OMe、OPO(OH)OH、または $OCH_2OPO(OH)OH$ であり、

但し、 R_3 及び R_4 が両方とも H であってはいないか、または R_3 及び R_4 が、それらが結合するフェニル環と一緒に合わさって、以下に示されるインダゾール基を形成することを条件とし、

【化 2】



R_5 が、H、F、Cl、または OMe であり、

R_6 が、H、F、Cl、または OMe であり、

X が、N または $C - R_7$ であり、式中、 R_7 が、H または F であり、 R_8 が、 SF_5 、Br、最大 7 個の F 原子で所望により置換された $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_3 - C_4$ シクロアルキル、 $OCH_2C \equiv CH$ 、または最大 7 個の F 原子で所望により置換された $OC_1 - C_3$ アルキルであり、

R_9 が、H であり、

R_{10} が、H、F、または Me である、化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物。

【請求項 2】

R₁が、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、1個のメチル基で所望により置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、CHF₂、CF₃、またはCH₂CF₃である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R₁が、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、CF₃、またはCH₂CF₃である、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R₂が、H、F、またはClである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

R₂が、FまたはClである、請求項4に記載の化合物。

10

【請求項6】

R₃が、H、OH、OMe、またはOPO(OH)OHである、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

R₃が、Hである、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

R₄が、H、OH、OMe、またはOPO(OH)OHである、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

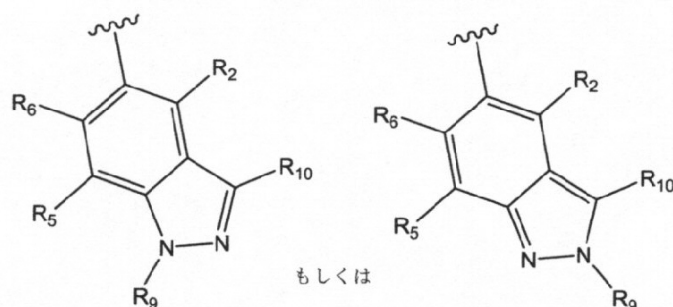
R₄が、OHである、請求項8に記載の化合物。

20

【請求項10】

置換基R₃及びR₄が、それらが結合するフェニル環と一緒に合わさって、以下に示されるインダゾール基を形成し、

【化3】



30

式中、R₉及びR₁₀が両方ともHである、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

R₅が、HまたはOMeである、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

R₅が、Hである、請求項11に記載の化合物。

40

【請求項13】

R₆が、HまたはFである、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】

Xが、C-R₇であり、式中、R₇が、HまたはFである、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項15】

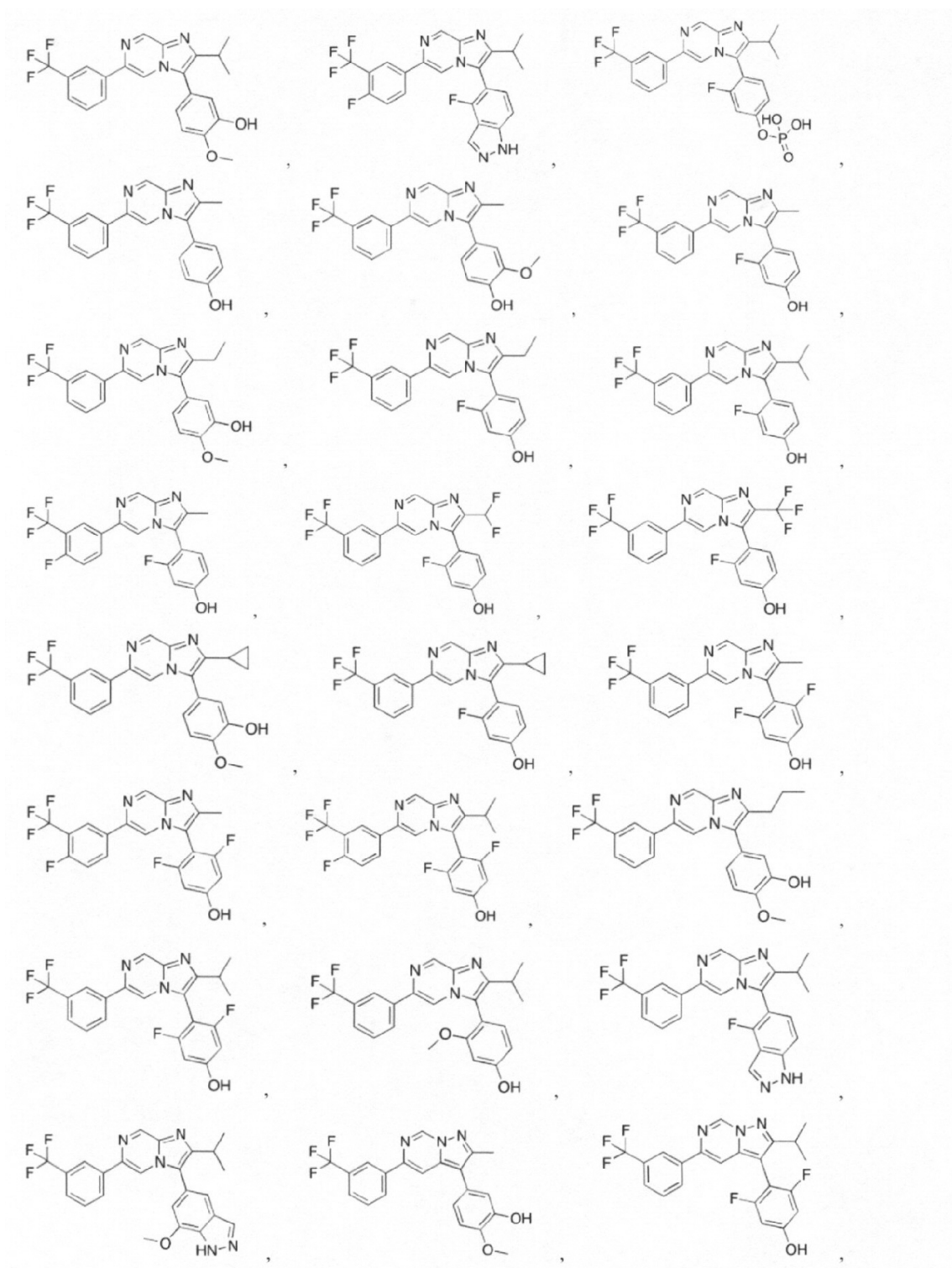
R₈が、CF₃、CF₂CF₃、CH₂CF₃、CH(CH₃)₂、OCF₃、OCH(CH₃)₂、シクロプロピル、シクロブチル、またはSF₅である、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

50

前記化合物が、以下である、請求項 1 に記載の化合物。

【化 4 - 1】



10

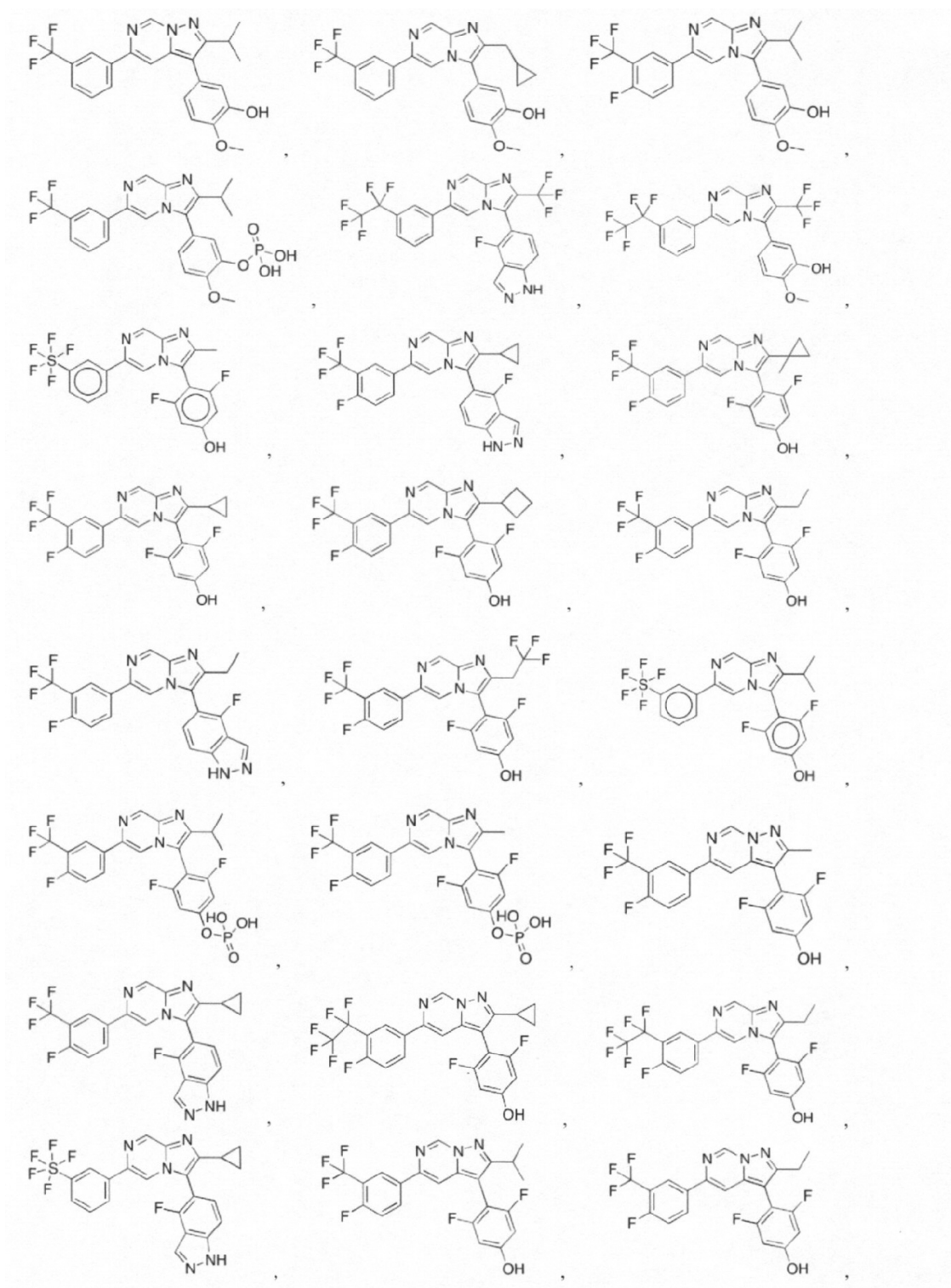
20

30

40

50

【化 4 - 2】



10

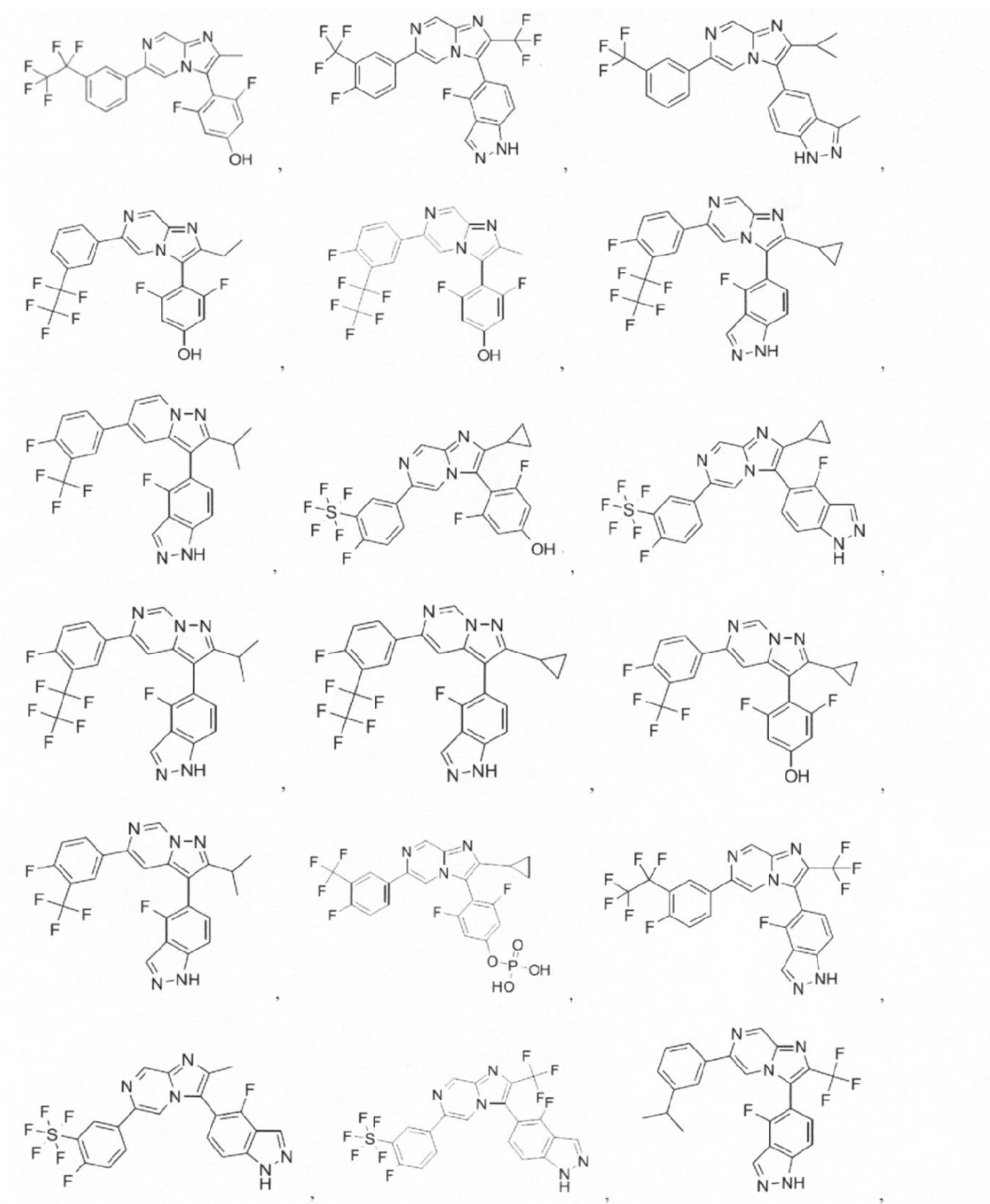
20

30

40

50

【化 4 - 3】



10

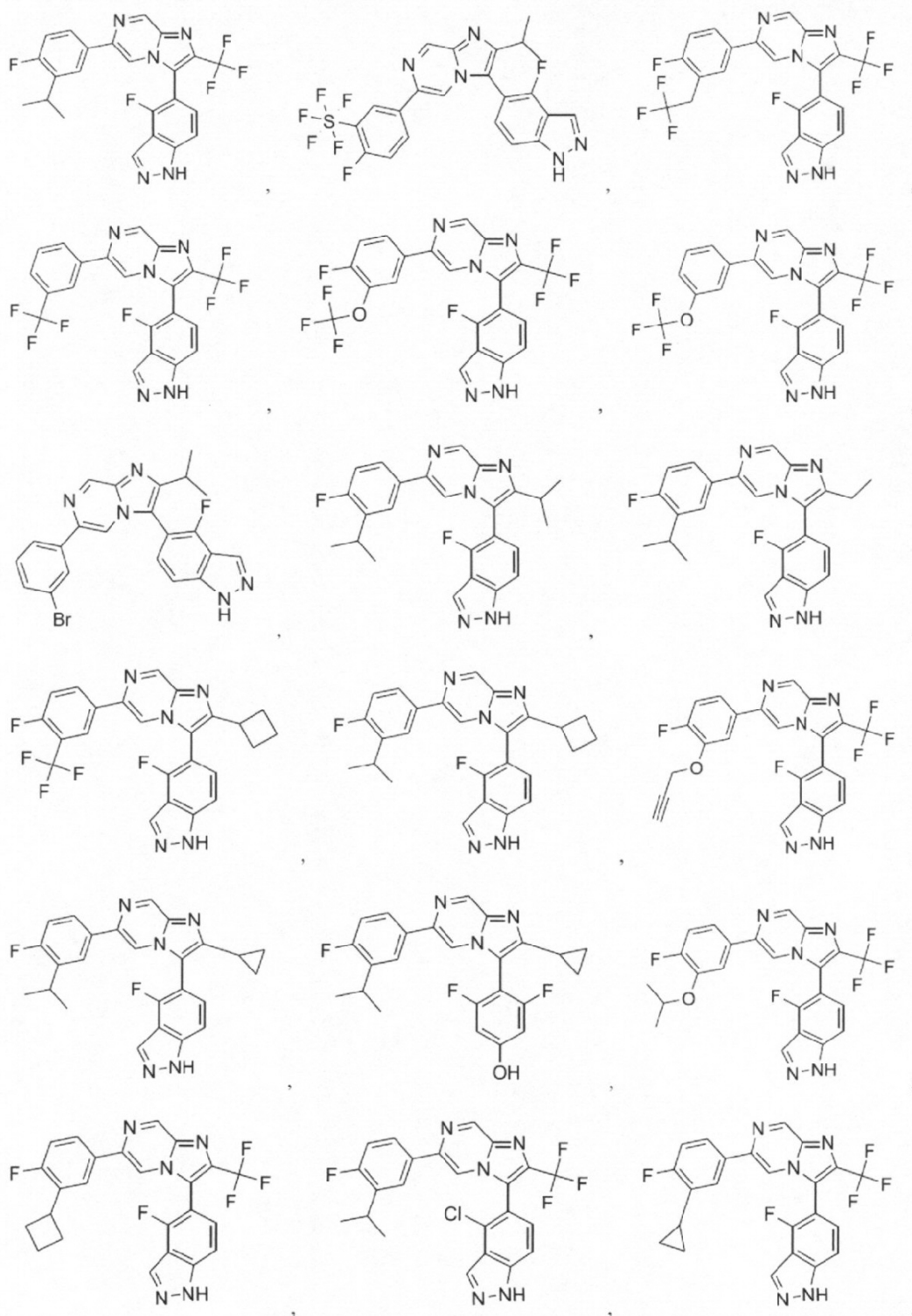
20

30

40

50

【化 4 - 4】



10

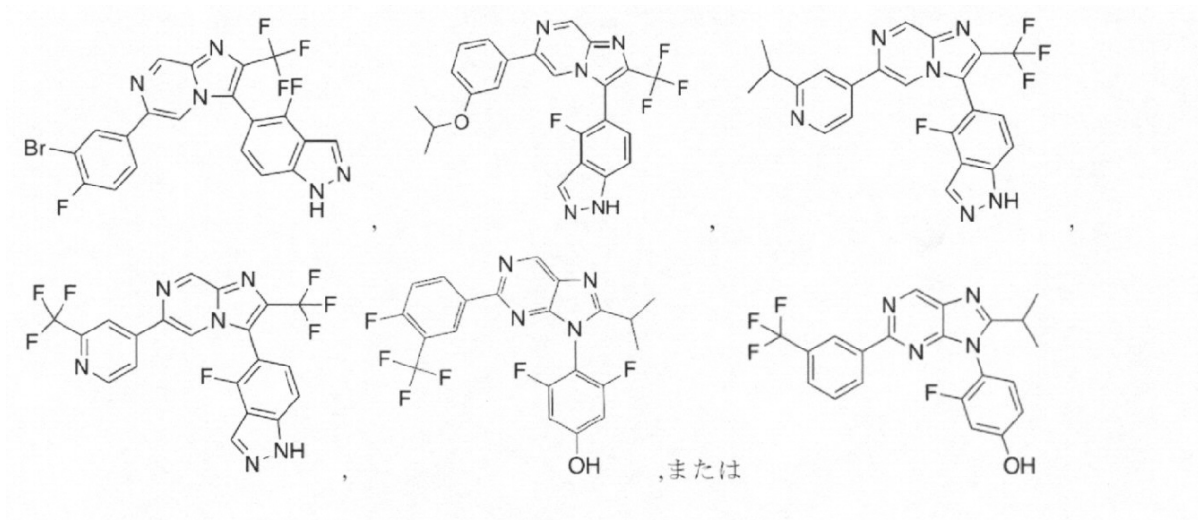
20

30

40

50

【化 4 - 5】



10

【請求項 17】

前記化合物が、以下である、請求項 16 に記載の化合物。

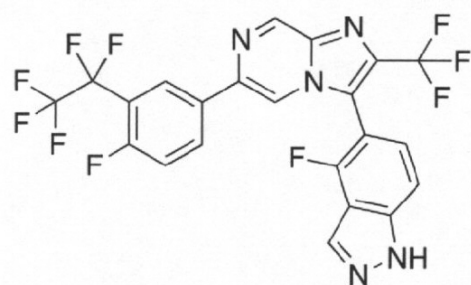
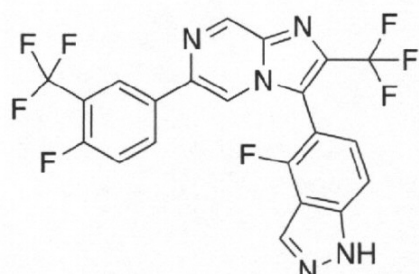
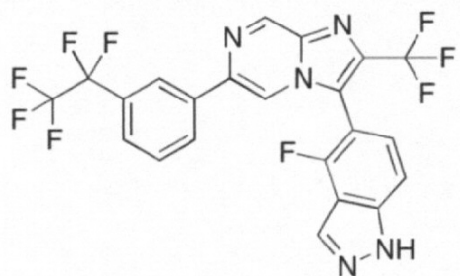
20

30

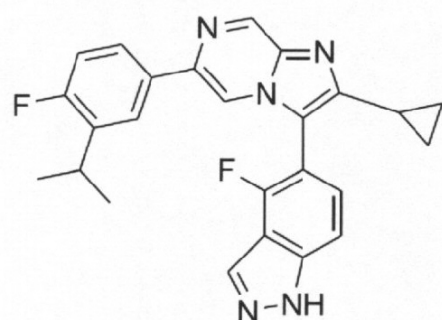
40

50

【化 5】



,または



【請求項 18】

治療法において使用するための、請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に定義される式 (1 a)、(1 b)、(1 c)、もしくは (1 d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物。

【請求項 19】

住血吸虫症の治療において使用するための、請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に定義される式 (1 a)、(1 b)、(1 c)、もしくは (1 d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物。

【請求項 20】

住血吸虫症の治療のための医薬品を製造するための、請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に定義される式 (1 a)、(1 b)、(1 c)、もしくは (1 d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物の使用。

【請求項 21】

(i) 治療有効量の、請求項 1～17 のいずれか 1 項に定義される式 (1a)、(1b)、(1c)、もしくは (1d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物と、(ii) 薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、住血吸虫の成長阻害剤としての活性を有する、式 (1a)、(1b)、(1c)、及び (1d) の化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩または溶媒和化合物に関する。本発明はまた、そのような化合物を含む薬学的組成物、塩、または溶媒和化合物、及び特にビルハルツ住血吸虫症としても知られる住血吸虫症の治療または予防における医薬品としてのそのような化合物の使用にも関する。

10

【背景技術】

【0002】

住血吸虫症は、サハラ砂漠以南のアフリカ、中東、及び南米にわたって 2 億人以上が罹患している、主要な顧みられない疾患のうちの 1 つである。それは、*S. mansoni*、*S. haematobium*、及び *S. japonicum* などの住血吸虫属の扁形動物によって引き起こされる寄生虫症である。感染症は、これらの住血吸虫の幼虫段階によるものであり、これはその後、幼若虫段階を通して成虫へと発達する。

【0003】

2 つの薬物、プラジカンテル及びオキサムニキンが、住血吸虫症の治療に承認されている。オキサムニキンは、狭い活性スペクトル (*S. mansoni* のみ) を有する。プラジカンテルは、これら全ての住血吸虫種に対して世界的に使用されているが、幼若虫に対する有効性を欠くことが知られている。アルテメテルもまた反復用量で試験した場合にヒトにおける住血吸虫に対する活性を示すが、それはマラリア治療のためのアルテメシン (*artemesin*) 系併用療法において広範囲に使用されているため、それは住血吸虫症治療及び制御のための実行可能な化合物とは見なされていないが、これは蠕虫感染症に対するその使用が薬剤耐性マラリア寄生虫を生成し得るためである (Keiser J, Utzinger J. *Curr Opin Infect Dis*. 2007 Dec; 20 (6): 605-12)。

20

【0004】

新規の抗住血吸虫薬への研究の現状は、*Future Medicinal Chemistry* (2015 年、7 巻、6 号) の版の主題であった。既存の薬物分子及び既存のヒト薬物機構の適用を別の目的で使用して、住血吸虫症の新たな治療を発見する多くの例が存在する。前者には、Abdulla, M. H., et al. (2009) “Drug discovery for schistosomiasis: hit and lead compounds identified in a library of known drugs by medium-throughput phenotypic screening.” *PLoS Negl Trop Dis* 3 (7): e478、Disso, C. and C. G. Greveling (2011) “Piggy-backing the concept of cancer drugs for schistosomiasis treatment: a tangible perspective?” *Trends Parasitol* 27 (2): 59-66、及び Neves B. J. “The antidepressant drug paroxetine as a new lead candidate in schistosome drug discovery” *Medicinal Chemistry Communications*, 2016, 7, 1176 が含まれる。

30

40

【0005】

当該技術分野における既知のヒト薬物標的の適用には、Kuntz, A. N., et al. (2007). “Thioredoxin glutathione reductase from *Schistosoma mansoni*: an essential

50

parasite enzyme and a key drug target. ” PLoS Med 4 (6) : e206、Long, T. , et al. (2010) . “ Schistosoma mansoni Polo-like kinase 1: A mitotic kinase with key functions in parasite reproduction. ” Int J Parasitol 40 (9) : 1075–1086、Rojo-Arreola, L. , et al. (2014) . “ Chemical and genetic validation of the statin drug target to treat the helminth disease, schistosomiasis PLoS One 9 (1) : e87594、Jacques, S. A. , et al. (2015) . “ Discovery of Potent Inhibitors of Schistosoma mansoni NAD(+) Catabolizing Enzyme. ” Journal of Medicinal Chemistry 2015 58 (8) : 3582–3592、Mader, P. , et al. (2016) . “ Biarylalkyl Carboxylic Acid Derivatives as Novel Antischistosomal Agents . ” ChemMedChem 2016, 11, 1–11、Heimburg, T. , et al. (2016) . “ Structure-Based Design and Synthesis of Novel Inhibitors Targeting HDAC8 from Schistosoma mansoni for the Treatment of Schistosomiasis. ” J Chem Inf Model 2014 54 (10) : 3005–3019及びJournal of Medicinal Chemistry 2016 59 (6) : 2423–2435が含まれる。

【0006】

インタクトな住血吸虫に対する大規模な試験は、利用可能な技術によって制限されている。Ramirez B, B. Q et al (2007) “ Schistosomes : challenges in compound screening. ” Expert Opinion on Drug Discovery 2 : S53–361、Sayed, A. A. , et al. (2008) “ Identification of oxadiazoles as new drug leads for the control of schistosomiasis. ” Nat Med 14 (4) : 407–412。我々は最近、幼虫段階の住血吸虫を使用するハイスループットスクリーニングのための新規の方法について記載し、その後この方法論を使用して、一組のヒット分子を特定した。Paveley, R. A. , et al. (2012) “ Whole organism high-content screening by label-free, image-based Bayesian classification for parasitic diseases. ” PLoS Negl Trop Dis 6 (7) : e1762及びMansour, N. R. , et al. (2016) “ High Throughput Screening Identifies Novel Lead Compounds with Activity against Larval, Juvenile and Adult Schistosoma mansoni PLoS Negl Trop Dis 10 (4) : e0004659。後者の論文は、幼虫、幼若虫、及び成虫段階のS. mansoniに対して4.9～6.7 μ Mの比較的弱い活性を有する、イミダゾピラジン誘導体 (LSHTM-1945) を開示した。

【0007】

WO2014078813A1は、寄生虫症、主にマラリア、リーシュマニア症、及びトリパノソーマ症を治療するためのイミダゾピラジンの調製物を開示している。WO2012080232A1は、過剰増殖障害の治療において有用なMps-1阻害剤及びTKK阻害剤としての置換イミダゾピラジンの調製物を開示している。WO2007096764A2は、カンナビノイド受容体修飾薬としての二環式ヘテロアリアル誘導体の調製物を開示している。加えて、Kayagil, I. and S. Demirayak (201

1) . “ Synthesis of some 2, 3, 6, 8 - tetraaryl imidazo [1, 2 - a] pyrazine derivatives by using either reflux or microwave irradiation method, and investigation their anticancer activities. ” Turk. J. Chem. 35 (1) : 13 - 24. WO2016133935は、様々ながんの治療のためのキナーゼ阻害剤としての一連のピラゾロ [1, 5 - c] ピリミジンを開示している。

【0008】

当該技術分野において、3つ全ての主要な感染性住血吸虫種、ならびに幼若虫及び成虫の両方に対する十分な活性と組み合わせて、良好な薬物動態特性を有する抗住血吸虫薬として活性な更なる化合物に対する必要性が依然として存在する。

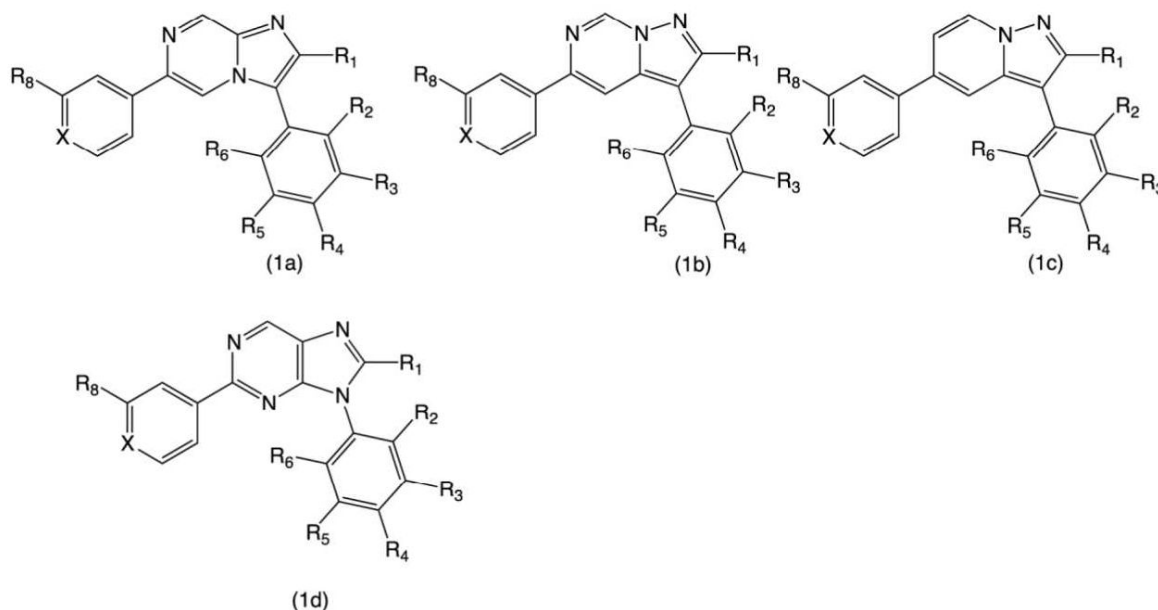
10

【発明の概要】

【0009】

第1の実施形態において、本発明は、式(1a)、(1b)、(1c)、もしくは(1d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物であって、

【化1】



20

30

式中、

R₁が、最大5個のF原子で所望により置換されたC₁ - C₄アルキル、1個のメチル基で所望により置換されたC₃ - C₆シクロアルキル、またはC₄ - C₇シクロアルキルメチルであり、

R₂が、H、F、Cl、またはOMeであり、

R₃が、H、OH、OMe、OPO(OH)OH、またはOCH₂OPO(OH)OHであり、

40

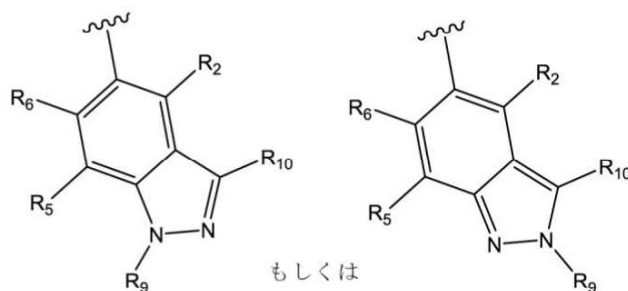
R₄が、H、OH、OMe、OPO(OH)OH、またはOCH₂OPO(OH)OHであり、

但し、R₃及びR₄が両方ともHであってはならないか、または

R₃及びR₄が、それらが結合するフェニル環と一緒に合わさって、以下に示されるインダゾール基を形成することを条件とし、

50

【化 2】



R₅が、H、F、Cl、またはOMeであり、
 R₆が、H、F、Cl、またはOMeであり、
 Xが、NまたはC-R₇であり、
 R₇（存在する場合）が、HまたはFであり、
 R₈が、SF₅、Br、最大7個のF原子で所望により置換されたC₁-C₃アルキル、
 C₃-C₄シクロアルキル、OCH₂C≡CH、または最大7個のF原子で所望により置換されたOC₁-C₃アルキルであり、
 R₉が、Hであり、
 R₁₀が、H、F、またはMeである、化合物を提供する。

【0010】

第2の実施形態において、本発明は、治療法において使用するための、上記に定義される式(1a)、(1b)、(1c)、もしくは(1d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物を提供する。

【0011】

第3の実施形態において、本発明は、住血吸虫症の治療において使用するための、上記に定義される式(1a)、(1b)、(1c)、もしくは(1d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物を提供する。

【0012】

第4の実施形態において、本発明は、住血吸虫症の治療のための医薬品を製造するための、上記に定義される式(1a)、(1b)、(1c)、もしくは(1d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物の使用を提供する。

【0013】

第5の実施形態において、本発明は、住血吸虫症を治療するための方法であって、治療有効量の、上記に定義される式(1a)、(1b)、(1c)、もしくは(1d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物を、住血吸虫症の治療を必要とする患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0014】

第6の実施形態において、本発明は、(i)治療有効量の、上記に定義される式(1a)、(1b)、(1c)、もしくは(1d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物と、(ii)薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0015】

A. 定義

以下の定義は、別段特定の例において制限されない限り、本明細書全体を通して使用される用語に対して適用される。

【0016】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、直鎖及び分岐鎖飽和炭化水素基の両方を意味する。アルキル基の例には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、i-ブチル基、及びsec-ブチル基が含ま

れる。

【0017】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、環状飽和炭化水素基を意味する。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが含まれる。

【0018】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキルメチル」という用語は、メチレン架橋を介して残りの分子に連結した環状飽和炭化水素基を意味する。シクロアルキルメチル基の例には、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、及びシクロヘキシルメチルが含まれる。

【0019】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。フッ素、塩素、及び臭素が特に好ましい。

【0020】

「薬学的に許容される塩」は、塩形成についての標準的な文献（例えば、P. Stahl, et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (VCHA/Wiley-VCH, 2002)、またはS. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts" (1977) Journal of Pharmaceutical Sciences, 66, 1-19を参照されたい）に記載されるものなどの塩を意味する。本発明に従う好適な塩には、有機または無機の酸または塩基で形成されるものが含まれる。特に、本発明に従う酸で形成される好適な塩には、鉱酸、強有機カルボン酸（アミノ酸などのヒドロキシカルボン酸などの飽和もしくは非飽和ジカルボン酸などの、例えば、ハロゲンによって置換されていないか、もしくは置換されている、1～4個の炭素原子のアルカンカルボン酸など）で形成されるもの、または有機スルホン酸（例えば、ハロゲンによって置換されていないか、もしくは置換されている、C₁～C₄アルキルスルホン酸もしくはアリールスルホン酸など）で形成されるものが含まれる。薬学的に許容される酸付加塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、クエン酸、酒石酸、酢酸、リン酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、コハク酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、オキサロ酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、イセチオン酸、アスコルビン酸、リンゴ酸、フタル酸、アスパラギン酸、及びグルタミン酸、リジン、ならびにアルギニンから形成されるものが含まれる。それら自体が薬学的に許容されても薬学的に許容されなくてもよい他の酸が、本発明の化合物及びそれらの薬学的に許容される酸付加塩を得る上で中間体として有用であり得る。

【0021】

薬学的に許容される塩基塩には、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えば、カリウム及びナトリウムのもの）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム及びマグネシウムのもの）、ならびに有機塩基を有する塩（例えば、ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルコミン、モルホリン、チオモルホリン、ペペリジン、ピロリジン、モノ-、ジ-、もしくはトリ-低級アルキルアミン（例えば、エチル-、tert-ブチル-、ジエチル-、ジイソプロピル-、トリエチル-、トリブチル-、もしくはジメチル-プロピルアミン）、またはモノ-、ジ-、もしくはトリ-ヒドロキシ低級アルキルアミン（例えば、モノ-、ジ-、もしくはトリ-エタノールアミン）が含まれる。対応する内部塩が更に形成されてもよい。

【0022】

「薬学的に許容される溶媒和化合物」は、本発明の化合物と、1つ以上の薬学的に許容される溶媒分子（例えば、水またはエタノール）を含む分子複合体を意味する。有機化学の当業者であれば、多くの有機化合物が、それらが反応するか、またはそれらが沈殿もしくは結晶化される溶媒とともに、複合体を形成し得ることを理解するだろう。それらの複

10

20

30

40

50

合体は、「溶媒和化合物」として知られている。例えば、水との複合体は、「水和物」として知られている。水和物などの溶媒和化合物は、原薬が水などの溶媒を化学量論量または非化学量論量のいずれかで結晶格子内に組み込むときに存在する。水和物は、薬物製造プロセスのいずれの段階でも、または原薬もしくは剤形の保管時にも遭遇され得るため、原薬は、水和物の存在について慣例的にスクリーニングされる。溶媒和化合物は、参照により本明細書に組み込まれる、S. Byrn et al., *Pharmaceutical Research*, 1995, 12 (7): p. 954-954、及び *Water-Insoluble Drug Formulation*, 2nd ed. R. Liu, CRC Press, page 553 に記載されている。

【0023】

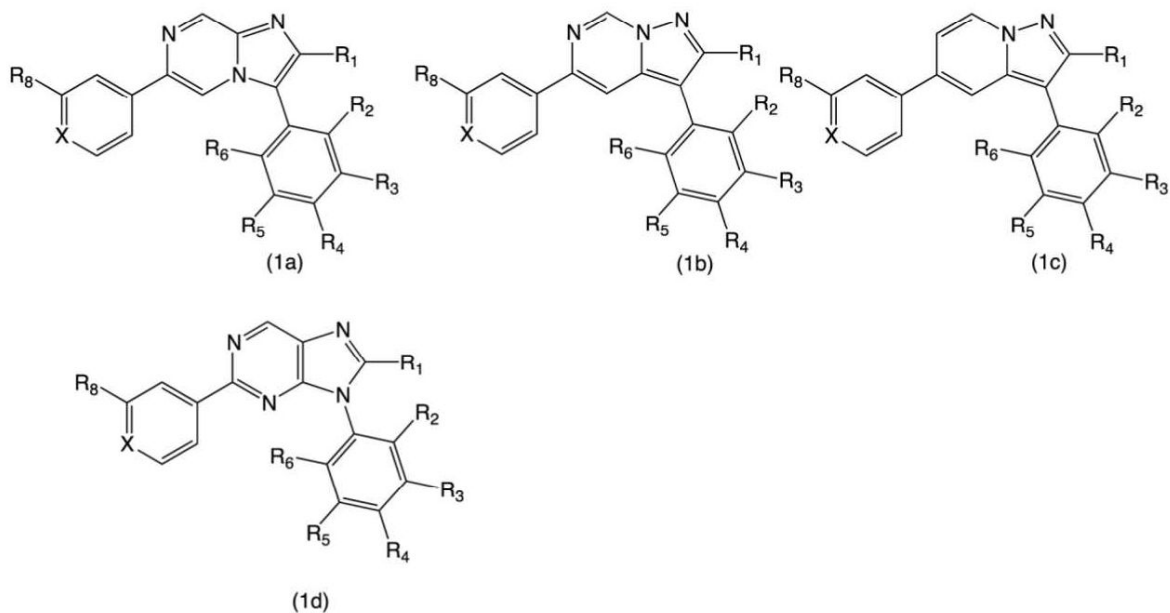
「治療法」、「治療」、及び「治療すること」は、ある病態、疾患、または障害の予防的及び治療的治療の両方を含む。それはまた、ある病態、疾患、または障害の進行の減速、中断、制御、または停止も含む。それはまた、ある病態、疾患、または障害の症状の予防、治療、減速、中断、制御、または停止も含む。

【0024】

B. 化合物

本発明は、上記に定義される式(1a)、(1b)、(1c)、もしくは(1d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物を提供する。

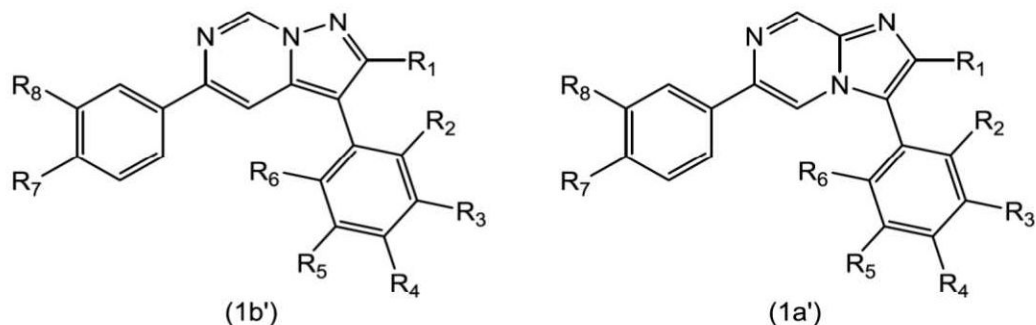
【化3】



【0025】

本発明はまた、式(1a')もしくは(1b')の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物であって、

【化4】



式中、

R₁が、最大5個のF原子で所望により置換されたC₁－C₄アルキル、1個のメチル基で所望により置換されたC₃－C₆シクロアルキル、またはC₄－C₇シクロアルキルメチルであり、

R₂が、H、F、Cl、またはOMeであり、

R₃が、H、OH、OMe、OPO(OH)OH、またはOCH₂OPO(OH)OHであり、

R₄が、H、OH、OMe、OPO(OH)OH、またはOCH₂OPO(OH)OHであり、

但し、R₃及びR₄が両方ともHであってはならないか、または

R₃及びR₄が、それらが結合するフェニル環と一緒に合わさって、以下に示されるインダゾール基を形成することを条件とし、

【化5】



R₅が、H、F、Cl、またはOMeであり、

R₆が、H、F、Cl、またはOMeであり、

R₇が、HまたはFであり、

R₈が、SF₅または3～7個のF原子で置換されたC₁－C₃アルキルであり、

R₉が、Hであり、

R₁₀が、H、F、またはMeである、化合物も提供する。

【0026】

B0. コア構造

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、上記に定義される式(1a)のものである。

【0027】

他の実施形態において、本発明の化合物は、上記に定義される式(1b)のものである。

【0028】

他の実施形態において、本発明の化合物は、上記に定義される式(1c)のものである。

【0029】

他の実施形態において、本発明の化合物は、上記に定義される式(1d)のものである。

【0030】

他の実施形態において、本発明の化合物は、上記に定義される式(1a')のものである。

【0031】

他の実施形態において、本発明の化合物は、上記に定義される式(1b')のものである。

【0032】

B1. 置換基 R₁

R₁は、最大5個のF原子で所望により置換されたC₁－C₄アルキル、1個のメチル基で所望により置換されたC₃－C₆シクロアルキル、またはC₄－C₇シクロアルキルメチルからなる群から選択される。

【0033】

R₁は好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、1個のメチル基で所

望により置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、 CHF_2 、 CF_3 、または CH_2CF_3 からなる群から選択される。

【0034】

R_1 はより好ましくは、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、 CF_3 、及び CH_2CF_3 からなる群から選択される。

【0035】

B2. 置換基 R_2

R_2 は、H、F、Cl、及びOMeからなる群から選択される。

【0036】

R_2 は好ましくは、H、F、及びClからなる群から選択される。

10

【0037】

R_2 はより好ましくは、FまたはClである。

【0038】

R_2 は最も好ましくは、Fである。

【0039】

B3. 置換基 R_3

R_3 は、H、OH、OMe、 $\text{OPO}(\text{OH})\text{OH}$ 、及び $\text{OCH}_2\text{OPO}(\text{OH})\text{OH}$ からなる群から選択される。

【0040】

R_3 は好ましくは、H、OH、OMe、及び $\text{OPO}(\text{OH})\text{OH}$ からなる群から選択される。

20

【0041】

R_3 はより好ましくは、Hである。

【0042】

B4. 置換基 R_4

R_4 は、H、OH、OMe、 $\text{OPO}(\text{OH})\text{OH}$ 、及び $\text{OCH}_2\text{OPO}(\text{OH})\text{OH}$ からなる群から選択される。

【0043】

R_4 は好ましくは、H、OH、OMe、及び $\text{OPO}(\text{OH})\text{OH}$ からなる群から選択される。

30

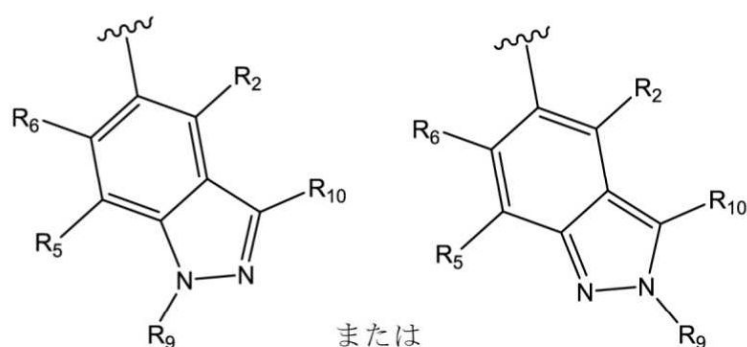
【0044】

R_4 はより好ましくは、OHである。

【0045】

あるいは、かつ好ましくは、置換基 R_3 及び R_4 は、それらが結合するフェニル環と一緒に合わさって、以下に示されるインダゾール基を形成してもよく、

【化6】



40

式中、

R_9 が、Hであり、

R_{10} が、H、F、及びMeからなる群から選択される。

【0046】

50

インダゾールの好ましい一実施形態において、 R_{10} は、H及びMeからなる群から選択される。

【0047】

インダゾールのより好ましい一実施形態において、置換基 R_9 及び R_{10} は、両方ともHである。

【0048】

B5. 置換基 R_5

R_5 は、H、F、Cl、及びOMeからなる群から選択される。

【0049】

R_5 は好ましくは、H及びOMeからなる群から選択される。

10

【0050】

R_5 はより好ましくは、Hである。

【0051】

B6. 置換基 R_6

R_6 は、H、F、Cl、及びOMeからなる群から選択される。

【0052】

R_6 は好ましくは、H及びFからなる群から選択される。

【0053】

B7. 置換基X

Xは、NまたはC-R7であり、式中、 R_7 は、H及びFからなる群から選択される。

20

【0054】

一実施形態において、Xは、C-R7である。

【0055】

B8. 置換基 R_8

R_8 は、 SF_5 、Br、最大7個のF原子で所望により置換された C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、 $OCH_2C\equiv CH$ 、または最大7個のF原子で所望により置換された OC_1-C_3 アルキルからなる群から選択される。

【0056】

あるいは、 R_8 は、 SF_5 及びまたは3～7個のF原子で置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される。

30

【0057】

R_8 は好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、イソプロピル、 CH_2CF_3 、 OCF_3 、 $OiPr$ 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、及び SF_5 からなる群から選択される。

【0058】

あるいは、 R_8 は好ましくは、 CF_3 、 CF_2CF_3 、及び SF_5 からなる群から選択される。

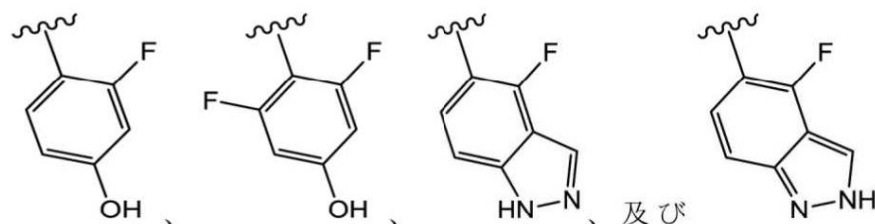
【0059】

B9. 置換基 $R_2 \sim R_6$ の組み合わせ

置換基 $R_2 \sim R_6$ の好ましい組み合わせには、

【化07】

40



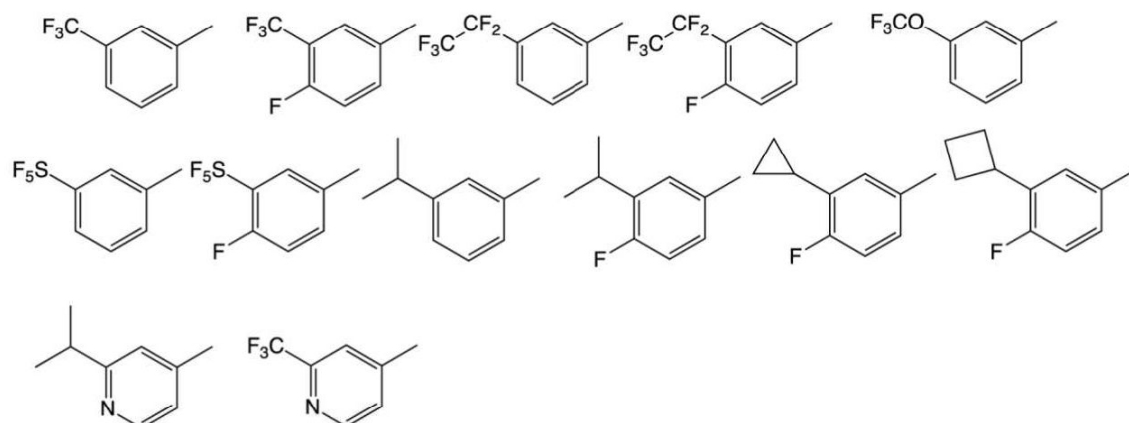
が含まれる。

【0060】

50

B 1 0 . 置換基 X 及び R₈ の組み合わせ

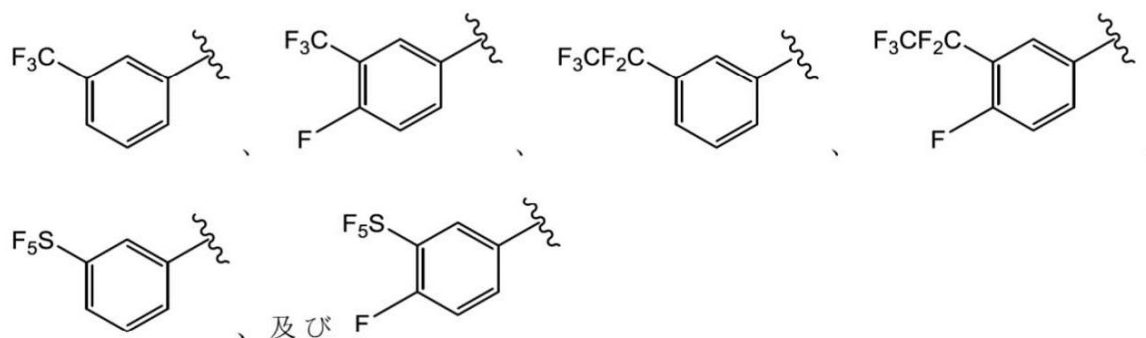
置換基 X 及び R₈ の好ましい組み合わせには、以下が含まれる。

【化 8】

10

【0061】

置換基 X 及び R₈ の代替的な好ましい組み合わせには、

【化 9】

20

が含まれる。

30

【0062】

B 1 1 . 式 (1 a)、(1 b)、(1 c)、及び (1 d) の化合物の特定の実施形態
置換基 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、X、R₇、R₈、R₉、及び R₁₀ の様々な実施形態が、上記の B 1 ~ B 1 0 に考察されている。これらの「置換基」の実施形態は、上記の B 0 に考察される「コア構造」の実施形態のいずれかと合わさって、式 (1 a)、(1 a')、(1 b)、(1 b')、(1 c)、及び (1 d) の化合物の更なる実施形態を形成してもよい。上記に考察される「置換基」の実施形態と「コア構造」の実施形態とを組み合わせることによって形成される、式 (1 a)、(1 a')、(1 b)、(1 b')、(1 c)、及び (1 d) の化合物の全ての実施形態は、本発明の範囲内であり、式 (1 a)、(1 a')、(1 b)、(1 b')、(1 c)、及び (1 d) の化合物のいくつかの更に好ましい実施形態が、以下に提供される。

40

【0063】

第 1 の実施形態の好ましい一態様において、本発明は、式 (1 a)、(1 a')、(1 b)、(1 b')、(1 c)、もしくは (1 d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物であって、

式中、

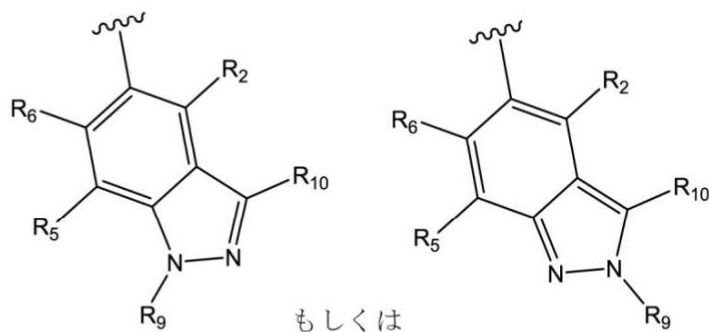
R₁ が、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、1 個のメチル基で所望により置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、CHF₂、CF₃、または CH₂CF₃ であり、

R₂ が、H、F、もしくは OMe であるか、または R₂ が、H、F、もしくは Cl であり、

50

R₃が、H、OH、OMe、またはOPO(OH)OHであり、
 R₄が、H、OH、OMe、またはOPO(OH)OHであり、
 但し、R₃及びR₄が両方ともHであってはならないか、
 またはR₃及びR₄が、それらが結合するフェニル環と一緒に合わさって、以下に示されるインダゾール基を形成することを条件とし、

【化10】



10

R₅が、HまたはOMeであり、
 R₆が、HまたはFであり、
 Xが、NまたはC-R₇であり、式中、R₇が、HもしくはFであるか、またはXが、C-R₇であり、式中、R₇が、HもしくはFであり、
 R₈が、CF₃、CF₂CF₃、CH₂CF₃、CH(CH₃)₂、OCF₃、OCH(CH₃)₂、シクロプロピル、シコル(cycol)ブチル、もしくはSF₅であるか、
 またはR₈が、CF₃、CF₂CF₃、もしくはSF₅であり、
 R₉が、Hであり、
 R₁₀が、Hである、化合物を提供する。

20

【0064】

第1の実施形態のより好ましい一態様において、本発明は、式(1a)、(1a')、(1b)、(1b')、もしくは(1c)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物であって、

式中、

R₁が、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、CF₃、もしくはCH₂CF₃であるか、またはR₁が、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、CF₃、もしくはCH₂CF₃であり、

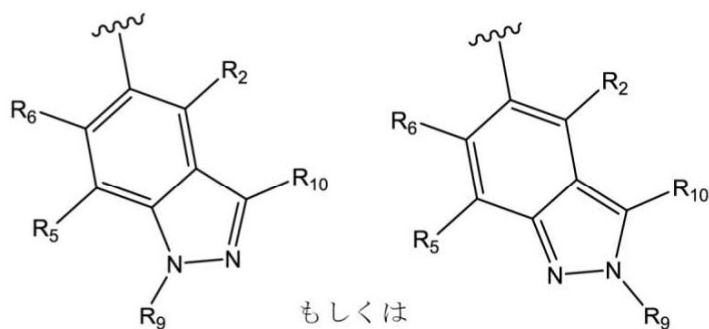
R₂が、Fであり、

R₃が、Hであり、

R₄が、OHであるか、

またはR₃及びR₄が、それらが結合するフェニル環と一緒に合わさって、以下に示されるインダゾール基を形成し、

【化11】



40

R₅が、Hであり、

50

R₆が、HまたはFであり、

Xが、C-R₇であり、式中、R₇が、HまたはFであり、

R₈が、CF₃、CF₂CF₃、CH(CH₃)₂、もしくはSF₅であるか、またはR₈が、CF₃、CF₂CF₃、もしくはSF₅であり、

R₉が、Hであり、

R₁₀が、Hである、化合物を提供する。

【0065】

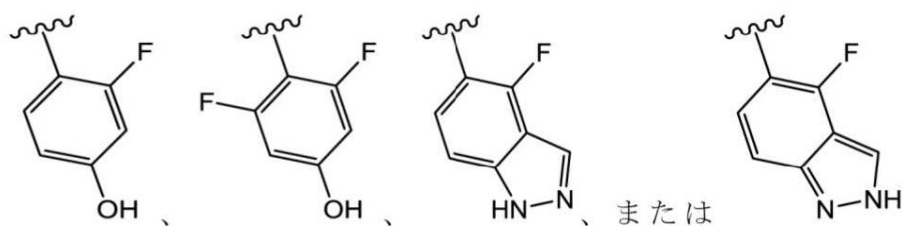
第1の実施形態の更により好ましい一態様において、本発明は、式(1a)、(1a')、(1b)、(1b')、(1c)、もしくは(1d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物であって、

式中、

R₁が、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、CF₃、またはCH₂CF₃であり、

R₂～R₆が、以下の構造、

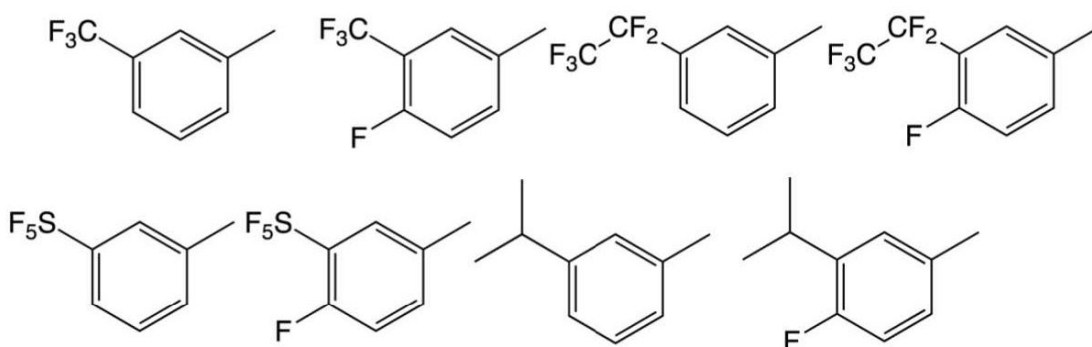
【化12】



を提供するように選択され、

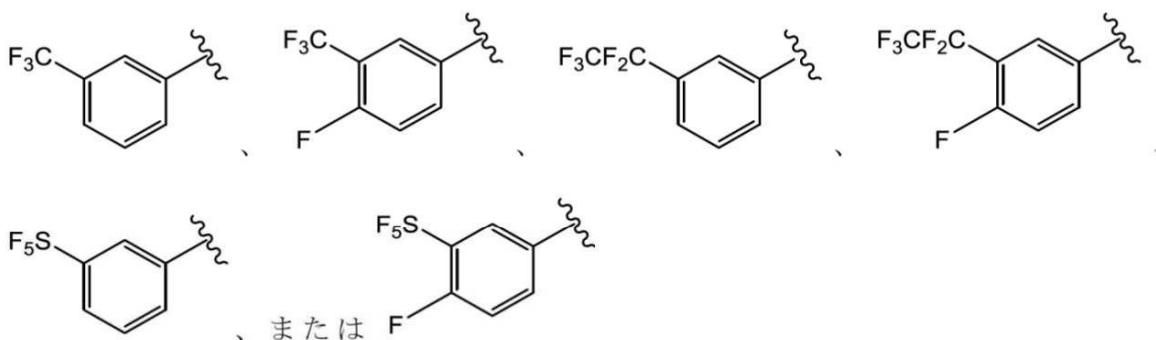
R₇及びR₈が、以下の構造を提供するように選択されるか、

【化13】



またはR₇及びR₈が、以下の構造、

【化14】



を提供するように選択される、化合物を提供する。

【0066】

以下の化合物は、本発明の特定の実施形態を表す。

- 実施例 1 : 2-メトキシ-5-[2-(プロパン-2-イル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]フェノール
- 実施例 2 : 4-フルオロ-5-{6-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(プロパン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル}-1H-インダゾール
- 実施例 3 : 3-フルオロ-4-[2-(プロパン-2-イル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]フェノキシホスホン酸
- 実施例 4 : 4-[2-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]フェノール
- 実施例 5 : 2-メトキシ-4-(2-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)
- 実施例 6 : 3-フルオロ-4-[2-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]フェノール
- 実施例 7 : 2-メトキシ-5-[2-エチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]フェノール
- 実施例 8 : 3-フルオロ-4-[2-エチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]フェノール
- 実施例 9 : 3-フルオロ-4-[2-(プロパン-2-イル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]フェノール
- 実施例 10 : 3-フルオロ-4-[2-メチル-6-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]フェノール
- 実施例 11 : 3-フルオロ-4-[2-ジフルオロメチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]フェノール
- 実施例 12 : 3-フルオロ-4-[2-トリフルオロメチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]フェノール
- 実施例 13 : 2-メトキシ-5-[2-シクロプロピル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]フェノール
- 実施例 14 : 3-フルオロ-4-[2-シクロプロピル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]フェノール
- 実施例 15 : 3, 5-ジフルオロ-4-[2-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]フェノール
- 実施例 16 : 3, 5-ジフルオロ-4-[2-メチル-6-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]フェノール
- 実施例 17 : 3, 5-ジフルオロ-4-[2-(プロパン-2-イル)-6-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]フェノール
- 実施例 18 : 2-メトキシ-5-[2-(プロパン-1-イル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]フェノール
- 実施例 19 : 3, 5-ジフルオロ-4-[2-(プロパン-2-イル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]フェノール
- 実施例 20 : 4-(2-イソプロピル-6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-3-メトキシフェノール
- 実施例 21 : 4-フルオロ-5-{2-プロパン-2-イル-6-[3-トリフルオロメチルフェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル}-1H-インダゾール
- 実施例 22 : 7-メトキシ-5-{2-(プロパン-2-イル)-6-[3-トリフルオロメチルフェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル}-1H-インダゾール
- 実施例 23 : 2-メトキシ-5-(2-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5-c]ピリミジン-3-イル)フェノール
- 実施例 24 : 3, 5-ジフルオロ-4-(2-イソプロピル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5-c]ピリミジン-3-イル)フェノール

10

20

30

40

50

実施例 25 : 5 - (2 - イソプロピル - 5 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピラゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 3 - イル) - 2 - メトキシフェノール

実施例 26 : 2 - メトキシ - 5 - [2 - (シクロプロピルメチル) - 6 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル] フェノール

実施例 27 : 2 - メトキシ - 5 - [2 - (プロパン - 2 - イル) - 6 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル] フェノール

実施例 28 : 2 - メトキシ - 5 - [2 - (プロパン - 2 - イル) - 6 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル] フェノキシホスホン酸

10

実施例 29 : 4 - フルオロ - 5 - {2 - トリフルオロメチル - 6 - [3 - (ペンタフルオロエチル) フェニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル} - 1 H - インダゾール

実施例 30 : 2 - メトキシ - 5 - [2 - (トリフルオロメチル) - 6 - [3 - (ペンタフルオロエチル) フェニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル] フェノール

実施例 31 : 3, 5 - ジフルオロ - 4 - [2 - メチル - 6 - [3 - (ペンタフルオロスルファニル) フェニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル] フェノール

実施例 32 : 4 - フルオロ - 5 - {2 - シクロプロピル - 6 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル} - 1 H - インダゾール

実施例 33 : 3, 5 - ジフルオロ - 4 - [2 - (1 - メチル - シクロプロパ - 1 - イル) - 6 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル] フェノール

20

実施例 34 : 4 - (2 - シクロプロピル - 6 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 3, 5 - ジフルオロフェノール

実施例 35 : 4 - (2 - シクロブチル - 6 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 3, 5 - ジフルオロフェノール

実施例 36 : 3, 5 - ジフルオロ - 4 - [2 - エチル - 6 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル] フェノール

30

実施例 37 : 4 - フルオロ - 5 - {2 - エチル - 6 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル} - 1 H - インダゾール

実施例 38 : 3, 5 - ジフルオロ - 4 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) フェノール

実施例 39 : 3, 5 - ジフルオロ - 4 - [2 - (プロパン - 2 - イル) - 6 - [3 - (ペンタフルオロスルファニル) フェニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル] フェノール

実施例 40 : 3, 5 - ジフルオロ - 4 - {6 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - (プロパン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル} フェノキシホスホン酸

40

実施例 41 : 3, 5 - ジフルオロ - 4 - {6 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル} フェノキシホスホン酸

実施例 42 : 3, 5 - ジフルオロ - 4 - (5 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - メチルピラゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 3 - イル) フェノール

実施例 43 : 2 - シクロプロピル - 3 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン

実施例 44 : 4 - [2 - シクロプロピル - 6 - (4 - フルオロ - 3 - ペンタフルオロエチ

50

ルーフェニル) - イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] - 3, 5-ジフルオロ-フェノール

実施例 45: 4- {2-エチル-6- [4-フルオロ-3- (1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル) フェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル} - 3, 5-ジフルオロフェノール

実施例 46: 2-シクロプロピル-3- (4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル) - 6- (3- (ペンタフルオロ-λ 6-スルファネイル (s u l f a n e y l)) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 47: 3, 5-ジフルオロ-4- (5- (4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) - 2-イソプロピルピラゾロ [1, 5-c] ピリミジン-3-イル) フェノール

10

実施例 48: 4- (2-エチル-5- (4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) ピラゾロ [1, 5-c] ピリミジン-3-イル) - 3, 5-ジフルオロフェノール

実施例 49: 3, 5-ジフルオロ-4- [2-メチル-6- [3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] フェノール

実施例 50: 3- (4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル) - 6- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル) - 2-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 51: 2-イソプロピル-3- (3-メチル-1H-インダゾール-5-イル) - 6- (3-トリフルオロメチル-フェニル) - イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

20

実施例 52: 4- [2-エチル-6- (3-ペンタフルオロエチル-フェニル) - イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] - 3, 5-ジフルオロ-フェノール

実施例 53: 3, 5-ジフルオロ-4- [6- (4-フルオロ-3-ペンタフルオロエチル-フェニル) - 2-メチル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] - フェノール

実施例 54: 5- {2-シクロプロピル-6- [4-フルオロ-3- (1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル) フェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル} - 4-フルオロ-1H-インダゾール

実施例 55: 4-フルオロ-5- [5- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル) - 2-イソプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル] - 1H-インダゾール

30

実施例 56: 4- [2-シクロプロピル-6- (4-フルオロ-3-ペンタフルオロスルファニル-フェニル) - イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] - 3, 5-ジフルオロ-フェノール

実施例 57: 2-シクロプロピル-3- (4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル) - 6- (4-フルオロ-3-ペンタフルオロスルファニル-フェニル) - イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 58: 3- (4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル) - 5- (4-フルオロ-3-ペンタフルオロエチル-フェニル) - 2-イソプロピル-ピラゾロ [1, 5-c] ピリミジン

実施例 59: 2-シクロプロピル-3- (4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル) - 5- (4-フルオロ-3-ペンタフルオロエチル-フェニル) - ピラゾロ [1, 5-c] ピリミジン

40

実施例 60: 4- [2-シクロプロピル-5- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル) - ピラゾロ [1, 5-c] ピリミジン-3-イル] - 3, 5-ジフルオロ-フェノール

実施例 61: 3- (4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル) - 5- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル) - 2-イソプロピル-ピラゾロ [1, 5-c] ピリミジン

実施例 62: リン酸モノ- {4- [2-シクロプロピル-6- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル) - イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] - 3, 5-

50

ジフルオロ-フェニル} エステル

実施例 63: 3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(4-フルオロ-3-ペンタフルオロエチル-フェニル)-2-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 64: 3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(4-フルオロ-3-ペンタフルオロスルファニル-フェニル)-2-メチル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 65: 3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(4-フルオロ-3-ペンタフルオロスルファニル-フェニル)-2-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 66: 3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(3-イソプロピル-フェニル)-2-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 67: 3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(4-フルオロ-3-イソプロピル-フェニル)-2-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 68: 3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(4-フルオロ-3-ペンタフルオロスルファニル-フェニル)-2-イソプロピル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 69: 3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-[4-フルオロ-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-フェニル]-2-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 70: 3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-トリフルオロメチル-6-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 71: 3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(4-フルオロ-3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-2-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 72: 3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-2-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 73: 6-(3-ブromo-フェニル)-3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-イソプロピル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 74: 3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(4-フルオロ-3-イソプロピル-フェニル)-2-イソプロピル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 75: 2-エチル-3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(4-フルオロ-3-イソプロピル-フェニル)-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 76: 2-シクロブチル-3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 77: 2-シクロブチル-3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(4-フルオロ-3-イソプロピル-フェニル)-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 78: 3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(4-フルオロ-3-プロパ-2-イニルオキシ-フェニル)-2-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 79: 2-シクロプロピル-3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(4-フルオロ-3-イソプロピル-フェニル)-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 80: 4-[2-シクロプロピル-6-(4-フルオロ-3-イソプロピル-フェニル)-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル]-3, 5-ジフルオロ-フェノール

実施例 81: 3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(4-フルオロ-3-イソプロポキシ-フェニル)-2-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

10

20

30

40

50

実施例 82: 6-(3-シクロブチル-4-フルオロ-フェニル)-3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 83: 3-(4-クロロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(4-フルオロ-3-イソプロピル-フェニル)-2-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 84: 6-(3-シクロプロピル-4-フルオロ-フェニル)-3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 85: 6-(3-ブromo-4-フルオロ-フェニル)-3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン 10

実施例 86: 3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(3-イソプロポキシ-フェニル)-2-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 87: 3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(2-イソプロピル-ピリジン-4-イル)-2-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 88: 3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-トリフルオロメチル-6-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

実施例 89: 3, 5-ジフルオロ-4-[2-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-8-イソプロピル-プリン-9-イル]-フェノール 20

実施例 90: 3-フルオロ-4-[8-(プロパン-2-イル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-9H-プリン-9-イル]フェノール

【0067】

C. 組成物

薬学的用途のために意図される本発明の化合物は、単独で投与されても、1つ以上の本発明の他の化合物と組み合わせて、または1つ以上の他の薬物と組み合わせて（またはそれらの任意の組み合わせとして）投与されてもよい。一般に、それらは1つ以上の薬学的に許容される賦形剤に付随した製剤として投与されるだろう。したがって、本発明はまた、
(i) 治療有効量の、上記に定義される式(1a)、(1b)、(1c)、もしくは(1d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物と、(ii) 薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物も対象とする。 30

【0068】

本発明の化合物の送達に好適な薬学的組成物及びそれらの調製方法は、当業者にとって容易に明らかになるだろう。そのような組成物及びそれらの調製方法は、例えば、“Remington's Pharmaceutical Sciences”, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)に見出すことができる。

【0069】

D. 使用方法

本発明はまた、治療法において使用するための、特に住血吸虫症の治療のための、上記に定義される式(1a)、(1b)、(1c)、及び(1d)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物も対象とする。

【0070】

本発明はまた、住血吸虫症の治療のための医薬品の製造における、上記に定義される式(1a)、(1b)、(1c)、及び(1d)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物の使用も対象とする。

【0071】

本発明はまた、住血吸虫症を治療するための方法であって、治療有効量の、上記に定義される式(1a)、(1b)、(1c)、もしくは(1d)の化合物、またはその薬学的に 50

許容される塩もしくは溶媒和化合物を、住血吸虫症の治療を必要とする患者に投与することを含む、方法も対象とする。

【0072】

治療効果を達成するのに必要とされる活性成分の量は、当然ながら特定の化合物、投与経路、治療される対象（対象の種類、種、年齢、体重、性別、及び医学的状态、ならびに対象の腎臓及び肝臓機能を含む）、ならびに治療される特定の障害または疾患及びその重症度とともに変動するだろう。当業者である医師、獣医師、または臨床医師であれば、病態の進行を予防、対抗、または停止するのに必要とされる薬物の有効量を容易に決定し、処方することができる。

【0073】

E. 一般的な合成方法論

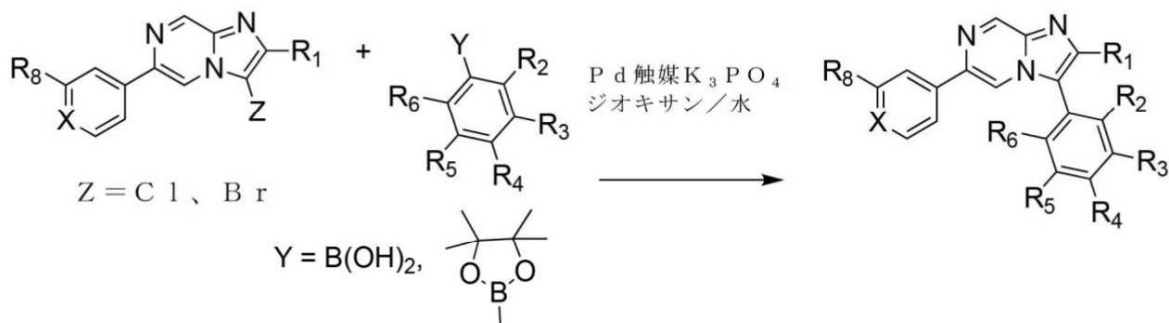
本発明の化合物の合成に使用される方法を、以下の図式によって図示する。これらの化合物の調製に使用される出発材料及び試薬は、商業的供給業者から入手可能であるか、または当業者にとって明白な方法によって調製することができる。

【0074】

一般的方法 1 A

本発明はまた、住血吸虫成長阻害剤を調製するためのプロセスも提供し、式中、 $R_1 \sim R_6$ 及び X は、本発明に従って定義され、 R_8 は、 CF_3 、 CF_2CF_3 、または $CH(CH_3)_2$ である。このプロセスは、鈴木条件下、パラジウム触媒の存在下で、適切な 3-クロロまたは 3-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジンを、適切なアリールボロン酸またはアリールピナコールボランと反応させることを伴う。

【化 15】

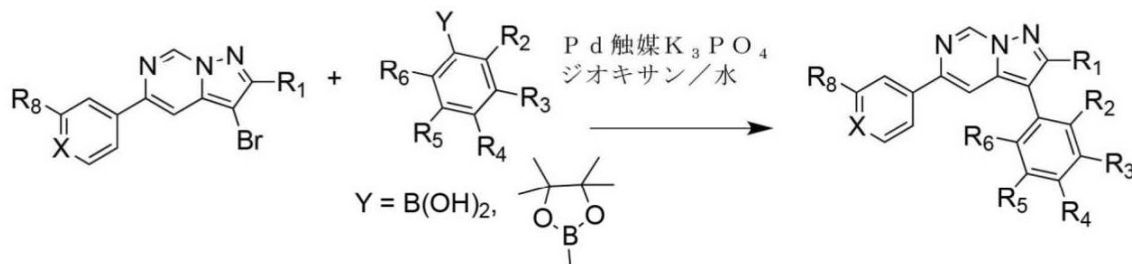


【0075】

一般的方法 1 B

本発明はまた、住血吸虫成長阻害剤を調製するためのプロセスも提供し、式中、 $R_1 \sim R_6$ 及び X は、本発明に従って定義され、 R_8 は、 CF_3 または CF_2CF_3 である。このプロセスは、鈴木条件下、パラジウム触媒の存在下で、適切な 3-ブロモピラゾロ[1,5-c]ピリミジンを、適切なアリールボロン酸またはアリールピナコールボランと反応させることを伴う。

【化 16】

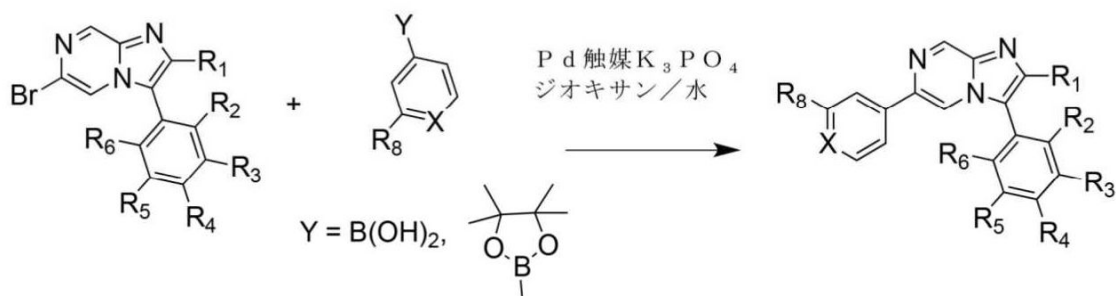


【0076】

一般的方法 2

本発明はまた、住血吸虫成長阻害剤を調製するためのプロセスも提供し、式中、 $R_1 \sim R_6$ 及び X は、本発明に従って定義され、 R_8 は、 CF_2CF_3 または SF_5 である。このプロセスは、鈴木条件下、パラジウム触媒の存在下で、適切な 6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジンを、適切なアリールボロン酸またはアリールピナコールボランと反応させることを伴う。

【化 17】



10

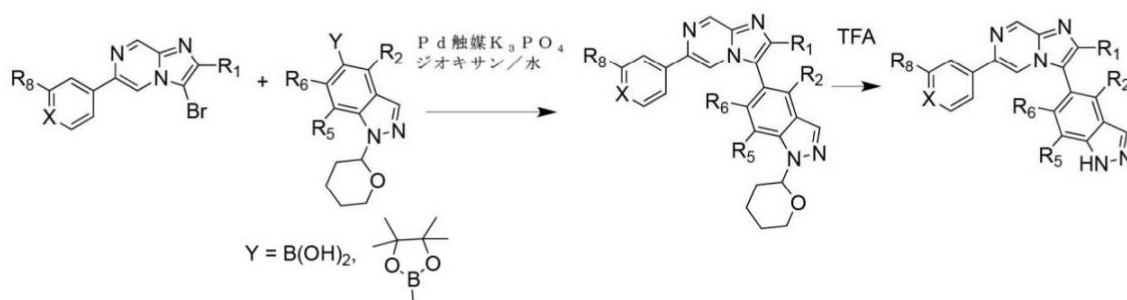
【0077】

一般的方法 3 A

本発明はまた、住血吸虫成長阻害剤を調製するためのプロセスも提供し、式中、 $R_1 \sim R_6$ 及び X は、本発明に従って定義され、 R_8 は、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2CF_3 、 OCF_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCH_2C \equiv CH$ 、 cPr 、 cBu 、または SF_5 である。このプロセスは、鈴木条件下、パラジウム触媒の存在下で、適切な 3-ブロモまたは 3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピラジンを、適切な THP 保護インダゾールピナコールボランと反応させることを伴う。THP 基は、酸性条件下で、例えば、アルコール性溶媒中の TFA または HCl によって除去され得る。

20

【化 18】



30

【0078】

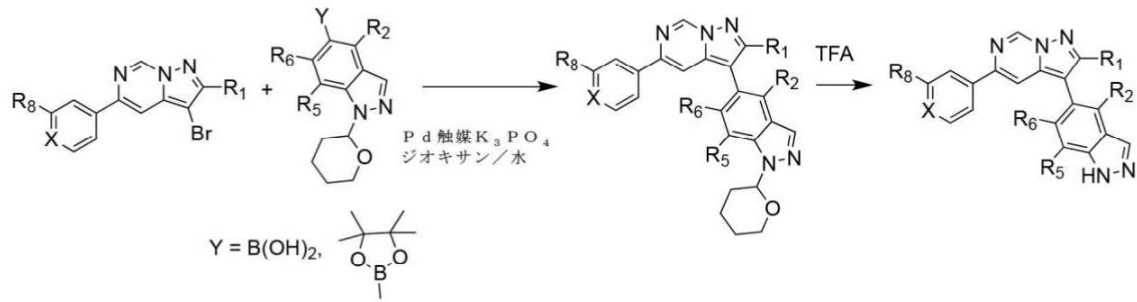
一般的方法 3 B

本発明はまた、住血吸虫成長阻害剤を調製するためのプロセスも提供し、式中、 $R_1 \sim R_6$ 及び X は、本発明に従って定義され、 R_8 は、 CF_3 または CF_2CF_3 である。このプロセスは、鈴木条件下、パラジウム触媒の存在下で、適切な 3-ブロモピラゾロ[1,5-c]ピリミジンを、適切な THP 保護インダゾールピナコールボランと反応させることを伴う。THP 基は、酸性条件下で、例えば、アルコール性溶媒中の TFA または HCl によって除去され得る。

40

50

【化 19】



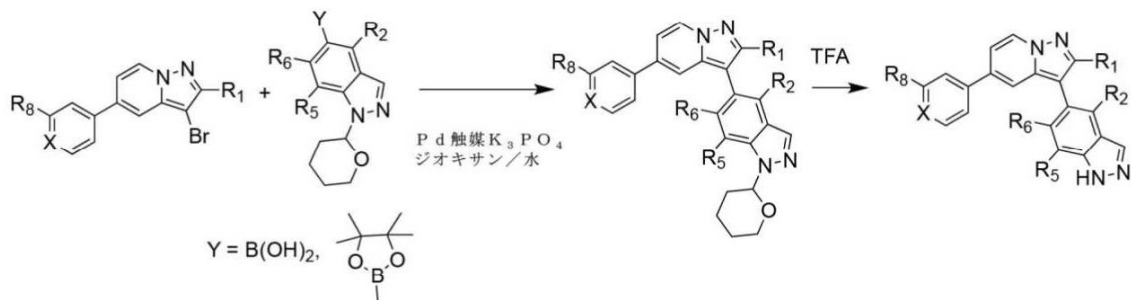
10

【0079】

一般的方法 3 C

本発明はまた、住血吸虫成長阻害剤を調製するためのプロセスも提供し、式中、R₁～R₈及びXは、本発明に従って定義される。このプロセスは、鈴木条件下、パラジウム触媒の存在下で、適切な3-ブロモピラゾロ[1,5-c]ピリジンを、適切なTHP保護インダゾールピナコールボランと反応させることを伴う。THP基は、酸性条件下で、例えば、アルコール性溶媒中のTFAまたはHClによって除去され得る。

【化 20】



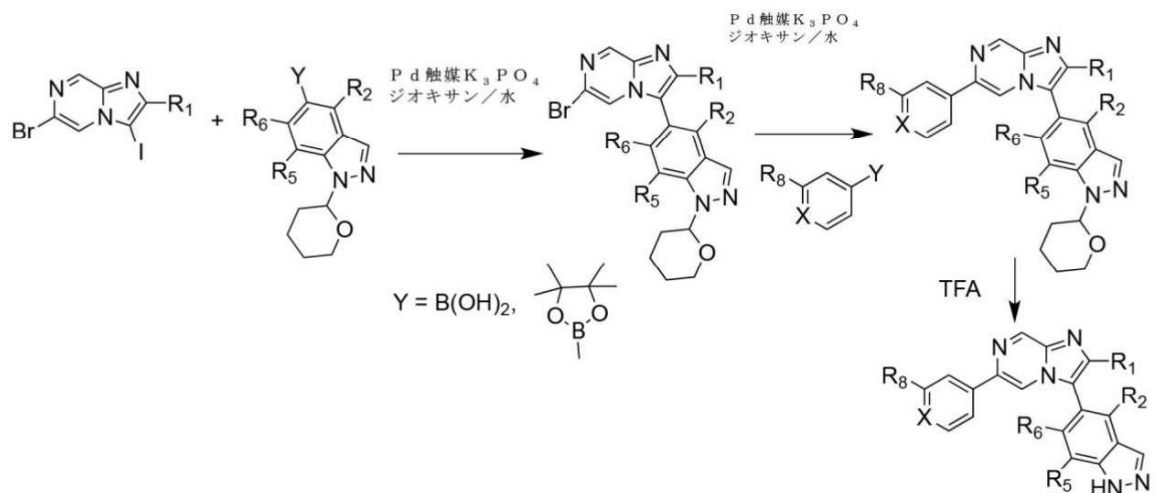
20

【0080】

一般的方法 3 D

本発明はまた、住血吸虫成長阻害剤を調製するためのプロセスも提供し、式中、R₁～R₈及びXは、本発明に従って定義される。このプロセスは、鈴木条件下、パラジウム触媒の存在下で、適切な3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジンを、適切なTHP保護インダゾールピナコールボランと反応させることを伴う。THP基は、酸性条件下で、例えば、アルコール性溶媒中のTFAまたはHClによって除去され得る。

【化 21】



40

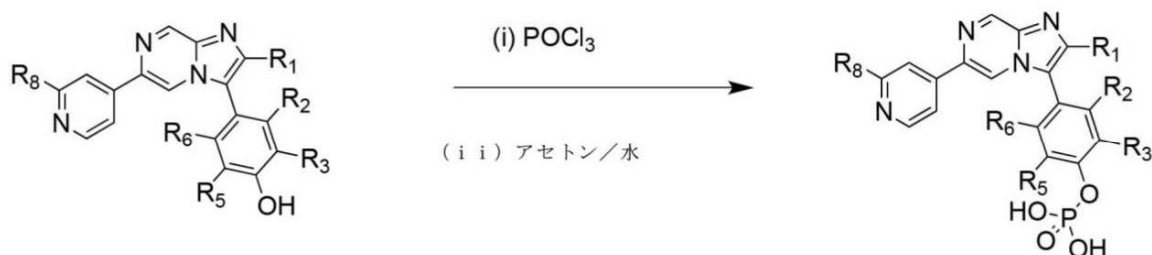
【0081】

50

一般的方法 4

本発明はまた、住血吸虫成長阻害剤を調製するためのプロセスも提供し、式中、 R_1 、 R_2 、及び $R_5 \sim R_8$ ならびに X は、本発明に従って定義され、 R_3 または R_4 は、 $OPO(OH)OH$ である。このプロセスは、適切なヒドロキシフェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジンを、ピリジン中、オキシ塩化リンと反応させ、その後粗生成物をアセトン／水で処理することを伴う。

【化22】



10

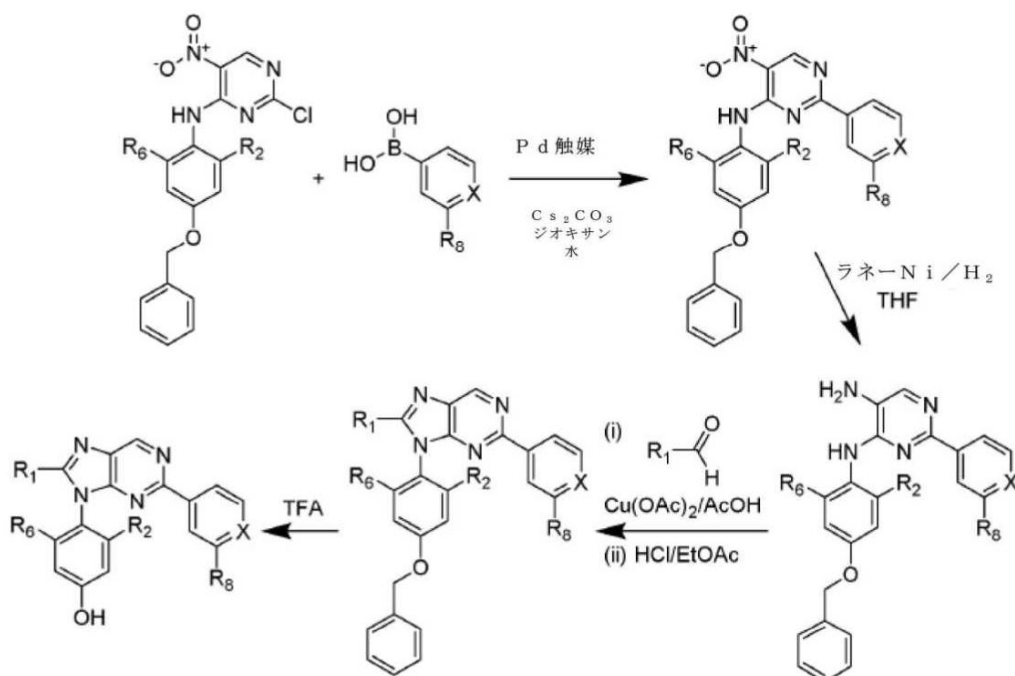
【0082】

一般的方法 5

本発明はまた、住血吸虫成長阻害剤を調製するためのプロセスも提供し、式中、 R_1 、 R_2 、 R_6 、 R_8 、及び X は、本発明に従って定義される。このプロセスは、適切なクロロピリミジン及びアリールボロン酸をカップリングさせて中間体を得、これをラネーNiで還元することを伴う。結果として得られるジアミンをアルキルアルデヒドと反応させて中間体を得、これをプリン誘導体に芳香環化し、最後に酸性条件下で脱保護する。

20

【化23】



30

40

【0083】

F. 例示的な化合物の合成

一般的な実験詳細

LC-MS

塩基性条件下での精製を必要とする化合物を、YMC Actus Triart C18 $5\mu m$ ($20 \times 250 mm$) カラムまたはGemini NX $5\mu m$ C18 ($100 \times 30 mm$) カラムを備えたLC-MSシステムで、20mMの重炭酸アンモニウムを含有する水中のアセトニトリルの勾配溶出(30分間にわたって10~45%、その後2分間

50

にわたって95%のアセトニトリル)を使用して精製した。

【0084】

UPLC

方法A:ギ酸/酢酸アンモニウム(3分間の実行時間のUPLC)(3分間)

カラム-Restek Ultra AQ C18(30×2.1mm、3μ)、(移動相:98%の[水中0.05%の修飾因子]及び2%の[CH₃CN]を0.75分間保持し、その後1.0分以内に90%の[水中0.05%の修飾因子]及び10%の[CH₃CN]にし、更に2.0分以内に2%の[水中0.05%の修飾因子]及び98%の[CH₃CN]にし、この移動相組成を最大2.25分間保持し、最後に3.0分以内に初期条件に戻した)。流量=1.5ml/分

10

【0085】

方法E:(一般-5分間)

カラム-Zorbax C18(50×4.6mm、5μ、130Å)、(移動相:1.5分以内に90%の[水中10mMのNH₄OAc]及び10%の[CH₃CN]から70%の[水中10mMのNH₄OAc]及び30%の[CH₃CN]にし、更に3.0分以内に10%の[水中10mMのNH₄OAc]及び90%の[CH₃CN]にし、この移動相組成を最大4.0分間保持し、最後に5.0分以内に初期条件に戻した)。流量=1.2ml/分。

【0086】

NMR

別段明記されない限り室温で、¹H NMR及び¹³Cスペクトルをそれぞれ400MHz及び101MHzの機器で記録し、残渣溶媒シグナルに対して参照した。データを以下のように提示する:化学シフトはppm、統合、多重度(br=幅広線、app=見かけ、s=一重線、d=二重線、t=三重線、q=四重線、p=五重線、m=多重線)、及びカップリング定数はHz。

20

【0087】

出発材料の調製

中間体及び例示的な化合物を作製するための出発材料の全てを、商業的供給源から、または以下の化合物を除いて文献の方法を使用して得た。

【0088】

出発材料1

4-フルオロ-1-(オキサン-2-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール

5-ブromo-4-フルオロ-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール(800mg、2.7mmol)の攪拌ジオキサン溶液(20mL)に、封管内でビス(ピナコラト)ジボロン(1.36g、5.3mmol)及び酢酸カリウム(787mg、8.0mmol)を添加し、結果として得られる混合物を攪拌し、アルゴンガスを使用することによって5分間脱気した。その後、Pd(dppf)Cl₂·DCM(218mg、0.27mmol)を添加し、結果として得られる混合物を110℃で6時間還流した。完了後、反応混合物を減圧下で蒸発させた。残渣を水中に懸濁させ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。ヘキサン中0~10%のEtOAcで溶出したシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって粗化合物を精製して、標題の化合物を黄色油として得た(900mg、97%)。UPLC 室温 1.9分間 MH⁺347。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.09(s, 1H)、7.67(dd, 1H)、7.31(d, 1H)、5.69(dd, 1H)、4.01(d, 1H)、3.73(t, 1H)、2.53(m, 1H)、2.12(m, 1H)、2.05(m, 1H)、1.75(m, 2H)、1.68(m, 1H)、1.40(s, 12H)。

40

【0089】

出発材料2

50

2-(4-フルオロ-3-ペンタフルオロエチル-フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン

4-ブロモ-1-フルオロ-2-ペンタフルオロエチル-ベンゼン (1 g、3.4 mmol) の攪拌 1,4-ジオキサン溶液 (25 mL) に、ビスピナコラトジボラン (1.7 g、6.8 mmol) を添加し、その後酢酸カリウム (1 g、10.2 mmol) を添加した。反応混合物をアルゴンで脱酸素化し、その後反応混合物に、ジクロロメタン (0.28 g、0.34 mmol) と錯化した [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] 塩化パラジウム (II) を添加し、反応混合物を窒素下、90℃で16時間攪拌させた。(TLCによって監視して) 出発材料の完全な消費後、セライト床を通して反応混合物を濾過して触媒を除去し、母液を減圧下で蒸発させ、残渣を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで連続的に洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、生成物を得、これを更に精製することなく使用した。

【0090】

出発材料3

4-フルオロ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール

ステップ1

4-ブロモ-3-フルオロ-2-メチル-フェニルアミン

3-フルオロ-2-メチルアニリン (15.0 g、120 mmol) の攪拌 ACN 溶液 (300.0 mL) に、N-ブロモサクシニミド (23 g、132 mmol) を 10℃で少量ずつ添加した。反応混合物を環境温度で3時間攪拌し、減圧下で蒸発させた。反応混合物を 10℃の飽和 Na₂S₂O₃ (100.0 mL) で希釈し、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、褐色固体としての標題の化合物 (15 g、61%) の所望の粗分を得、これをカラムクロマトグラフィー (100~200メッシュのシリカゲル、溶出剤：ヘキサン中15%の酢酸エチル) によって精製した。LCMS 室温 3.27分間 MH+204。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.09 (t, J=8.2, 1H)、6.40 (d, J=8.52, 1H)、1.98 (s, 3H)。

【0091】

ステップ2

4-ブロモ-3-フルオロ-2-メチル-フェニルアミン

4-ブロモ-3-フルオロ-2-メチル-フェニルアミン (15.0 g、73.5 mmol) の攪拌酢酸溶液 (200 mL) に、亜硝酸ナトリウム (10 g、147 mmol) を 10℃で少量ずつ添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。完了時、pHが約7~8になるまで、激しく攪拌しながら水性 NaOH (50%) を反応混合物に -10℃で滴下した。その後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗化合物を得、これをシリカゲル (ヘキサン中0~40%の EtOAc) 上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題の化合物を白色固体として得た (10 g、63%)。LCMS 室温 3.03分間 MH+214。1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.44 (brs, 1H)、8.14 (s, 1H)、7.49-7.45 (m, 1H)、7.19 (d, J=8.76, 1H)。

【0092】

ステップ3

5-ブロモ-4-フルオロ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール

5-ブロモ-4-フルオロ-1H-インダゾール (10.0 g、46 mmol) の攪拌ジクロロメタン溶液 (300.0 mL) に、3,4-ジヒドロピラン (11.7 g、139 mmol) を添加し、その後 PTSA (800 mg、4.6 mmol) を添加し、反応混合物を窒素下、環境温度で12時間攪拌した。完了後、反応混合物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液及びブラインで連続的に洗浄し、合わせた有機層を無水 Na₂SO₄

10

20

30

40

50

で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュのシリカゲル、溶出剤：ヘキサン中５％の酢酸エチル）によって精製して、標題の化合物を灰白色固体として得た（８ｇ、５７％）。

L C M S 室温 ３．８３分間 M H + 2 9 9。1 H N M R (4 0 0 M H z, C D C l 3) δ 8. 0 5 (s, 1 H)、7. 4 6 – 7. 4 3 (m, 1 H)、7. 2 8 (d, J = 8. 8 4, 1 H)、5. 6 9 – 5. 6 7 (m, 1 H)、3. 9 9 – 3. 8 6 (m, 1 H)、3. 7 4 – 3. 7 0 (m, 1 H)、2. 5 3 – 2. 4 5 (m, 1 H)、2. 1 3 – 2. 0 9 (m, 2 H)、1. 8 6 – 1. 7 1 (m, 4 H)。

【0093】

ステップ４

４－フルオロ－１－（テトラヒドロ－ピラン－２－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－〔１，３，２〕ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール

５－ブロモ－４－フルオロ－１－（テトラヒドロ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール（８ｇ、２６．７mmol）の攪拌１，４－ジオキサン溶液（２００mL）に、ビスピナコラトジボラン（１３．６ｇ、５３．５mmol）を添加し、その後酢酸カリウム（７．８ｇ、８０．３mmol）を添加した。反応混合物をアルゴンで脱酸素化し、その後反応混合物に、ジクロロメタン（２．２ｇ、２．６７mmol）と錯化した〔１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕塩化パラジウム（II）を添加し、反応混合物を窒素下、９０℃で１６時間攪拌させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を酢酸エチルで希釈し、セライト床で濾過した。その後、濾液を水及びブラインで連続的に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュのシリカゲル、溶出剤：ヘキサン中５％の酢酸エチル）によって精製して、標題の化合物を白色固体として得た（６ｇ、６４％）。1 H N M R (4 0 0 M H z, C D C l 3) δ 8. 0 8 (s, 1 H)、7. 6 8 – 7. 6 5 (m, 1 H)、7. 3 1 (d, J = 8. 5 6, 1 H)、5. 7 0 – 5. 6 7 (m, 1 H)、4. 0 2 – 3. 9 9 (m, 1 H)、3. 7 6 – 3. 7 0 (m, 1 H)、2. 5 4 – 2. 5 2 (m, 1 H)、2. 1 6 – 2. 0 3 (m, 2 H)、1. 7 7 – 1. 6 5 (m, 4 H)、1. 3 6 (s, 1 2 H)。

【0094】

中間体１－６１の調製

中間体１

３－ブロモ－２－（プロパン－２－イル）－６－〔３－（トリフルオロメチル）フェニル〕イミダゾ〔１，２－a〕ピラジン

ステップ１

６－ブロモ－２－（プロパン－２－イル）イミダゾ〔１，２－a〕ピラジン

２－アミノ－５－ブロモピラジン（１０ｇ、５７mmol）及び１－ブロモ－３－メチル－ブタン－２－オン（２０mL）をアセトニトリル（５０mL）中に溶解させ、封管内、１００℃で３日間加熱した。重炭酸ナトリウム溶液で反応を停止させ、濾過し、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、褐色液体を得、これをカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュのシリカゲル、溶出剤；DCM中５０％の酢酸エチル）によって精製して、標題の化合物を褐色半固体として得た（３．５ｇ、２５％）。U P L C 室温 ２．７分間 M H + 2 4 2。1 H N M R (4 0 0 M H z, D M S O - d 6) δ 8. 7 9 (s, 1 H)、8. 1 8 (s, 1 H)、7. 4 5 (s, 1 H)、3. 1 5 (h, 1 H)、1. 3 6 (d, 6 H)。

【0095】

ステップ２

２－（プロパン－２－イル）－６－〔３－（トリフルオロメチル）フェニル〕イミダゾ〔１，２－a〕ピラジン

６－ブロモ－２－（プロパン－２－イル）イミダゾ〔１，２－a〕ピラジン（２．０ｇ、８．３mmol）と

10

20

30

40

50

3-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(1.9 g、10 mmol)との混合物をジオキサン:H₂O(3:1、20 mL)中に溶解させ、K₃PO₄(5.3 g、25 mmol)で処理した。混合物を20~30分間脱気し、Pd-dppf-DCM錯体(2.0 g、2.5 mmol)で処理し、90℃で16時間加熱した。完了後、水で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィー(100~200メッシュのシリカゲル、溶出剤:DCM中10%の酢酸エチル)によって精製して、標題の化合物を得た(2.3 g、90%)。UPLC 室温 3.4分間 MH⁺306。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12(s, 1H)、8.43(s, 1H)、8.19(s, 1H)、8.10(d, 1H)、7.65(d, 1H)、7.59(t, 1H)、7.54(s, 1H)、3.21(h, 1H)、1.40(d, 6H)。

10

【0096】

ステップ3

3-ブロモ-2-(プロパン-2-イル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン

2-(プロパン-2-イル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン(2.3 g、7.5 mmol)をDCE(25 mL)中に溶解させ、N-ブロモサクシニミド(1.6 g、9.1 mmol)で処理し、混合物を85~90℃で8時間加熱した。反応混合物を濃縮し、粗分をCombiflashクロマトグラフィーによって精製して、標題の化合物を褐色固体として得た(1.5 g、52%)。UPLC 室温 4.0分間 MH⁺386。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07(s, 1H)、8.38(s, 1H)、8.25(s, 1H)、8.15(d, 1H)、7.68(d, 1H)、7.62(t, 1H)、3.30(h, 1H)、1.40(d, 6H)。

20

【0097】

中間体37

3-クロロ-6-(4-フルオロ-3-ペンタフルオロエチルフェニル)-2-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン

ステップ1:

6-ブロモ-2-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン

30

2-アミノ-5-ブロモピラジン(2 g、11.5 mmol)の攪拌イソプロパノール溶液(60 mL)に、3-ブロモ-1,1,1-トリフルオロアセトン(3 g、3 mmol)を添加し、混合物を90℃で72時間攪拌させた。(TLC及びLCMSの両方によって監視して)出発材料の完全な消費後、溶媒を減圧下で蒸発させ、飽和重炭酸溶液で塩基性化した酢酸エチルで残渣を希釈し、セライト床で濾過した。水性部分を破棄し、有機部分を飽和重炭酸ナトリウム溶液及びブラインで連続的に洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィー(100~200メッシュのシリカゲル、溶出剤:DCM中20%の酢酸エチル)によって精製して、標題の化合物を褐色固体として得た(1 g、32.7%)。LCMS 室温 2.87分間 MH⁺266。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13(s, 1H) 8.99(s, 1H)、8.64(s, 1H)。

40

【0098】

ステップ2:

6-ブロモ-3-クロロ-2-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン

6-ブロモ-2-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン(1 g、3.75 mmol)の攪拌乾燥DMF溶液(25 mL)に、N-クロロサクシニミド(753 mg、5.63 mmol)を添加し、反応混合物を90℃で24時間攪拌させた。(TLC及びLCMSの両方によって監視して)出発材料の完全な消費後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで連続的に洗浄した。有機部分を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィー(100~20

50

0メッシュのシリカゲル、溶出剤：DCM中10%の酢酸エチル）によって精製して、標題の化合物を明褐色固体として得た（900mg、79.7%）。

LCMS 室温 3.16分間 MH+301.1H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 9.17（s, 1H）8.94（s, 1H）。

【0099】

ステップ3：

3-クロロ-6-（4-フルオロ-3-ペンタフルオロエチルフェニル）-2-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン

6-ブromo-3-クロロ-2-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン（800mg、2.67mmol）と2-（4-フルオロ-3-ペンタフルオロエチルフェニル）-4,4,5,5-テトラメチル- [1,3,2] ジオキサボロラン（1g、2.93mmol）との混合物を1,4-ジオキサン：H₂O（4：1、15mL）中に溶解させ、K₃PO₄（1.7g、8mmol）で処理した。混合物を20～30分間脱気し、ジクロロメタン（217mg、0.27mmol）と錯化したビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン] 塩化パラジウム（II）で処理し、90℃で16時間加熱した。

完了後、水で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィー（100～200メッシュのシリカゲル、溶出剤：DCM中10%の酢酸エチル）によって精製して、標題の化合物を得た（700mg、60.5%）。LCMS 室温 4分間 MH+434.1H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 9.40（s, 1H）、9.26（s, 1H）、8.63（br. s, 1H）、8.53（d, J=5.08Hz, 1H）、7.75-7.70（m, 1H）。

完了後、水で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィー（100～200メッシュのシリカゲル、溶出剤：DCM中10%の酢酸エチル）によって精製して、標題の化合物を得た（700mg、60.5%）。LCMS 室温 4分間 MH+434.1H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 9.40（s, 1H）、9.26（s, 1H）、8.63（br. s, 1H）、8.53（d, J=5.08Hz, 1H）、7.75-7.70（m, 1H）。

完了後、水で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィー（100～200メッシュのシリカゲル、溶出剤：DCM中10%の酢酸エチル）によって精製して、標題の化合物を得た（700mg、60.5%）。LCMS 室温 4分間 MH+434.1H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 9.40（s, 1H）、9.26（s, 1H）、8.63（br. s, 1H）、8.53（d, J=5.08Hz, 1H）、7.75-7.70（m, 1H）。

【0100】

中間体2～4、6～9、12～14、16～20、23～24、28～29、30～31、33、38～61

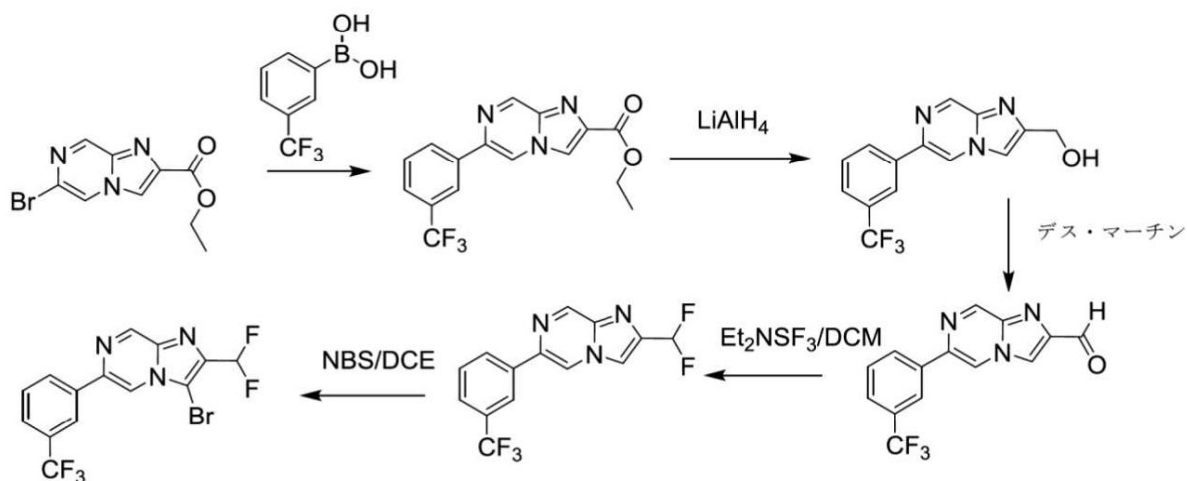
適切なハロケトン及びボロン酸またはボロネートから、中間体1または37に類似した方法を使用して調製した。

【0101】

中間体5

以下のスキームを使用して、上記の中間体の経路を修正することによって調製した。

【化24】



【0102】

中間体15、21、及び25

以下の方法を使用して、適切な3-ヨドイミダゾ[1,2-a]ピラジンから調製した。

【0103】

中間体15

4- {6-ブロモ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル} -3, 5-ジフルオロフェノール

ステップ 1

6-ブロモ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン

2-アミノ-5-ブロモピラジン (10 g、57 mmol) 及び 1-ブロモ-2, 2-ジメトキシプロパン (15 g) を IPA (30 mL) 中に溶解させ、封管内、100℃で3日間加熱した。重炭酸ナトリウム溶液で反応を停止させ、濾過し、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、褐色固体を得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。

【0104】

ステップ 2

6-ブロモ-3-ヨード-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン

6-ブロモ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン (3 g、14.15 mmol) のよく攪拌した乾燥 DMF 溶液 (15 mL) に、N-ヨードサクシニミド (3.82 g、16.98 mmol) を添加し、反応混合物を窒素下、80℃で12時間攪拌させた。(LCMSによって監視して) 出発材料の完全な消費後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで連続的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィー (100~200メッシュのシリカゲル、溶出剤; ヘキサン中20%の酢酸エチル) によって精製して、標題の化合物を黄色様固体として得た [1.5 g、31% (2ステップ後)]。LCMS 室温 2.89分間 MH+338. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H)、8.49 (s, 1H)、2.44 (s, 3H)。

【0105】

ステップ 3

4- {6-ブロモ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル} -3, 5-ジフルオロフェノール

6-ブロモ-3-ヨード-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン (120 mg、0.355 mmol) と 2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニルボロン酸 (61.8 mg、0.355 mmol) との混合物を THF : H₂O (3 : 1, 4 mL) 中に溶解させ、KF (62 mg、1.065 mmol) で処理した。混合物を20~30分間脱気し、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (18 mg、0.036 mmol) で処理し、マイクロ波照射 (200ワット) 下、120℃で1時間加熱した。完了後、水で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗化合物を得、これを更に精製することなく実施例31の調製に使用した。

【0106】

中間体 11

3-ブロモ-2-(プロパン-2-イル)-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ [1, 5-c] ピリミジン

ステップ 1

[4-ブロモ-3-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]メタノールエチル4-ブロモ-3-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (400 mg、1.5 mmol) の攪拌 THF 溶液 (4 mL) に、2.5 M の LAH (水素化アルミニウムリチウム) の THF 溶液 (THF 中 2.5 M、87 µL、2.3 mmol) を 0℃ で添加し、3時間攪拌した。その後、Na₂SO₄ の飽和溶液によって反応を停止させ、セライトで濾過し、減圧下で蒸発させて、標題の化合物を得た (290 mg、86%)。UPLC 室温 3.1分間 MH+261. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.79 (s, 1H)、4.95 (br. s, 1H)、4.37 (s, 2H)、2.94 (m, 1H)、1.21 (d, 6H)。

【0107】

ステップ 2

4-ブロモ-5-(プロモメチル)-3-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール
氷冷 [4-ブロモ-3-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル] メタノール (280 mg、1.28 mmol) に SOBr_2 (7 mL) を添加し、混合物を 40 °C で 2 時間加熱した。揮発物を真空下で除去し、残渣をヘキサンで粉碎して、標題の化合物を薄黄色の固形 HBr 塩として得た (300 mg、83%)。UPLC 室温 2.5 分間 $\text{MH}^+ 283$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.53 (s, 2H)、2.98 (m, 1H)、1.22 (d, 6H)。

【0108】

ステップ 3

3-ブロモ-2-(プロパン-2-イル)-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ [1, 5-c]ピリミジン

-10 °C の 4-ブロモ-5-(プロモメチル)-3-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール (100 mg、0.36 mmol) の DCM 溶液 (2 mL) に 1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-トシルメチルイソシアニド (120 mg、0.36 mmol) 及び塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (16 mg、0.07 mmol) を添加し、その後 30% の NaOH (2 mL) の水溶液に滴加した。結果として得られる反応混合物を -10 °C で 3 時間維持した。混合物を DCM に抽出し、有機層を乾燥させ、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。ヘキサン中 3% の EtOAc を使用するシリカゲルカラム上で粗分をクロマトグラフして、標題の化合物を無色固体として得た (30 mg、22%)。UPLC 室温 2.7 分間 $\text{MH}^+ 384$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.59 (s, 1H)、8.57 (s, 1H)、8.54 (d, 1H)、8.27 (s, 1H)、7.82 (d, 1H)、7.75 (t, 1H)、3.25 (h, 1H)、1.36 (d, 6H)。

【0109】

中間体 10、22、26、27、及び 34~36

適切なピラゾール誘導体及びトシルイソシアニドから調製した。1-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-トシルメチルイソシアニドを、(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)メチルイソシアニド及びフッ化トシルから調製した。1-(4-フルオロ-3-ペンタフルオロエチルフェニル)-1-トシルメチルイソシアニドを、(4-フルオロ-3-ペンタフルオロエチルフェニル)メチルイソシアニド及びフッ化トシルからから調製した。

【0110】

中間体 32

3-ブロモ-2-(プロパン-2-イル)-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ [1, 5-a]ピリジン

10

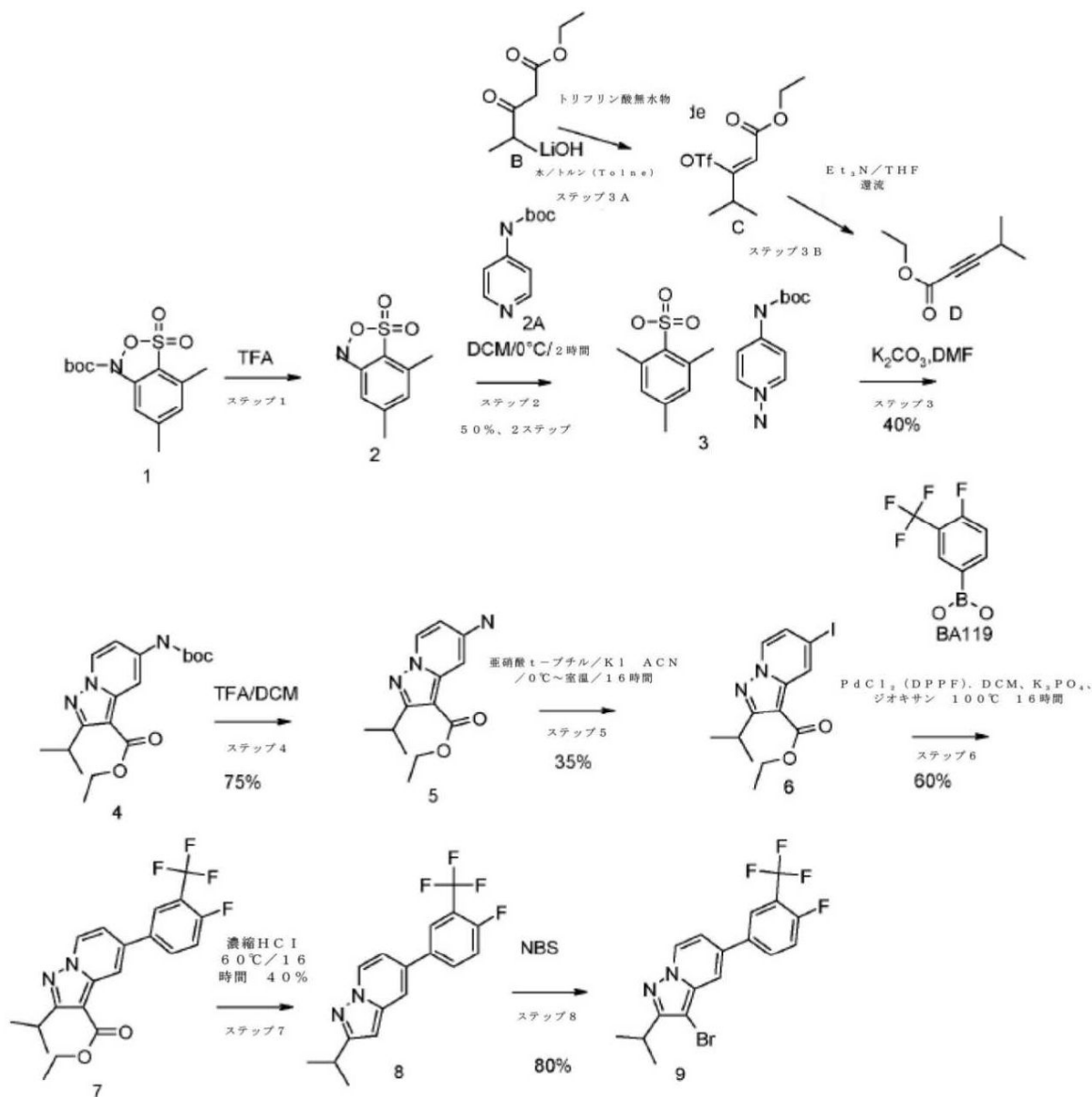
20

30

40

50

【化 2 5】



【0111】

ステップ 1

2-[(アミノオキシ)スルホニル]-1,3,5-トリメチルベンゼン

TFA (160 mL) を tert-ブチル [(メチルスルホニル)オキシ]カルバメート 1 (40 g、126.98 mmol) に 0°C で滴加し、反応混合物をこの温度で 1 時間攪拌させた。反応混合物を氷水中に緩徐に注いだ。形成された沈殿物を濾過し、水で完全に洗浄して微量の TFA を除去して、2-[(アミノオキシ)スルホニル]-1,3,5-トリメチルベンゼンを得た。固体を DCM (200 mL) 中に溶解させ、溶液を更に分析することなく次のステップで即座に使用した。

【0112】

ステップ 2

tert-ブチル N-(1-アミノ{4}-ピリジン-4-イル)カルバメート。2,4,6-トリメチルベンゼン-1-スルホン酸

【0113】

ピリジン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (2.30 g、11.06 mmol) の DCM 溶液 (30 mL) に、化合物 2-[(アミノオキシ)スルホニル]-1,3,5-トリメチルベンゼンの DCM 溶液 (30 mL) を 0~5°C で滴加し、この温

度で2時間攪拌を継続した。反応混合物を減圧下で濃縮して、標的化合物を褐色ゴムとして得た(2g、2ステップで50%)。これを更に精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.93(1H, br. s)、8.54(2H, d, J=6.9Hz)、7.85(2H, d, J=6.8Hz s)、6.73(2H, s)、2.16(3H, s)、1.51(9H, s) [SO₃HプロトンはNMRでは見られなかった可能性がある]。

【0114】

ステップ3A

エチル4-メチル-2-[(トリフルオロメタン)スルホニルオキシ]ペンター2-エノエート

エチルイソブチリルアセテート(5g、31mmol)を丸底フラスコに添加し、トルエン(150mL)中に溶解させた。溶液を氷浴で5~10℃(内部温度)まで冷却し、その後LiOH(50mL、240mmol)の飽和水溶液を一度に添加した。結果として得られる二相性混合物を5~10℃で約5分間激しく攪拌し、その後5~15℃の内部温度を維持するような速度で、トリフルイン酸無水物(13mL、79mmol)を滴下した。(TLCによって判断して)反応の完了(典型的には10分未満)時、二相性溶液を水で希釈し、層を分離させた。水性層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、標題の化合物を無色液体として得た(6.2g、67%)。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 6.09(1H, s)、4.19-4.13(2H, m)、2.57-2.53(1H, m)、1.24-1.14(9H, m)

【0115】

ステップ3B

エチル-4-メチルペンター2-イノエート

エチルエチル4-メチル-2-[(トリフルオロメタン)スルホニルオキシ]ペンター2-エノエート(6.1g、21mmol)の攪拌乾燥THF溶液(40mL)に、トリエチルアミン(4mL、29mmol)を添加し、反応混合物を窒素下、80℃で16時間攪拌させた。その後、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で蒸発させて、標題の化合物を黄色油として得た(2.5g、84.2%)。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 4.16-4.10(1H, m)、3.09-3.06(2H, m)、d 1.24-1.14(9H, m)。

【0116】

ステップ3

エチル-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-2-(プロパン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレート

tert-ブチルN-(1-アミノ{4}-ピリジン-4-イルカルバメート2,4,6-トリメチルベンゼン-1-スルホン酸(4.5g、11mmol)の攪拌乾燥DMF溶液(12mL)に、エチル-4-メチルペンター2-イノエート(1.5g、11mmol)を添加し、その後炭酸カリウム(3g、22mmol)を添加し、反応混合物を窒素下、室温で16時間攪拌させた。(LCMSによって監視して)出発材料の完全な消費後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで連続的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィー(100~200メッシュのシリカゲル、溶出剤;ヘキサン中20%の酢酸エチル)によって精製して、標題の化合物を褐色固体として得た(1.6g、44%)。LCMS 室温 4.20分間 MH⁺348。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.93(s, 1H)、8.61(d, 1H, J=7.44Hz)、8.29(s, 1H)、7.08(d, 1H, J=7.44Hz) 4.28-4.24(m, 2H)、3.68-3.65(m, 1H)、1.38-1.15(m, 18H)。

【0117】

ステップ4

エチル-5-アミノ-2-(プロパン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレート

エチル-5-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-2-(プロパン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレート(1.7g、4.8mmol)の攪拌乾燥DCM溶液(12ml)に、トリフルオロ酢酸(3.6ml)を0℃で添加し、反応混合物を窒素下、室温で1時間攪拌させた。(LCMSによって監視して)出発材料の完全な消費後、揮発物を減圧下で蒸発させて、粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィー(100~200メッシュのシリカゲル、溶出剤;ヘキサン中30%の酢酸エチル)によって精製して、標題の化合物を灰白色固体として得た(0.9g、75%)。LCMS 室温 3.34分間 MH⁺248。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.30(d, 1H, J=7.32Hz)、6.90(s, 1H)、6.41(d, 1H, J=7.44Hz)、6.18(brs, 2H)、4.23-4.18(m, 2H)、3.63-3.56(m, 1H)、1.32-1.18(m, 9H)。

【0118】

ステップ5

エチル-5-ヨード-2-(プロパン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレート

0℃のエチル-5-アミノ-2-(プロパン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレート(800mg、3.23mmol)の攪拌乾燥アセトニトリル溶液(20ml)に、亜硝酸tert-ブチル(0.8ml、6.47mmol)を添加し、その後ヨウ化カリウム(1.1g、6.47mmol)を添加し、反応混合物を窒素下、70℃で16時間攪拌させた。(LCMSによって監視して)出発材料の完全な消費後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで連続的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗化合物を得、これをシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー(100~200メッシュのシリカゲル、溶出剤;ヘキサン中10%の酢酸エチル)によって精製して、標題の化合物を白色固体として得た(550mg、47.41%)。LCMS 室温 2.78分間 MH⁺359(非極性方法)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.59(d, 1H, J=7.28Hz)、8.39(s, 1H)、7.33(d, 1H, J=5.08Hz) 4.31-4.30(m, 2H)、3.72-3.69(m, 1H)、1.35-1.29(m, 9H)。

【0119】

ステップ6

エチル-5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(プロパン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレート

エチル-5-ヨード-2-(プロパン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレート(0.25g、0.69mmol)及び4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルボロン酸(0.21g、1.03mmol)をジオキサン/水(4:1、5mL)中に溶解させ、K₃PO₄(0.44g、2.07mmol)で処理した。溶液を20~30分間脱気してから、PdCl₂(dppf)・DCM触媒(57mg、0.07mmol)を添加した。反応混合物を90℃まで16時間にわたって加熱し、室温まで冷却し、酢酸エチルと水とに分けた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(100~200メッシュのシリカゲル、ヘキサン中10%の酢酸エチルでの溶出による)によって精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で蒸発させて、標題の化合物を得た(240mg、85%)。UPLC 室温 1.94分間 MH⁺395(3分間の実行)。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.91(d, J=7.36Hz, 1H)、8.26(s, 1H) 8.20-8.19(m, 1H)、8.13(d, J=6.64Hz, 1H)、7.70(t, J=10.16Hz, 1H)、7.52(dd, J=7.2Hz, 1.02Hz, 1H)、4.36-4.30(m, 2H)、3.77-3.74(m, 1H)、1.38-1.32(m, 9H)。

【0120】

ステップ7

5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(プロパン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

エチル-5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(プロパン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレート(0.25g、0.63mmol)を濃縮HCl(60ml)中に取り込ませ、反応集塊物を加熱して、16時間還流した。(LCMSによって監視して)出発材料の完全な消費後、反応混合物を0℃まで冷却し、それに2NのNaOHをpH8になるまで滴下した。その後、それを酢酸エチルで抽出し、水及びブラインで連続的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗化合物を得、これをシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー(100~200メッシュのシリカゲル、溶出剤;ヘキサン中10%の酢酸エチル)によって精製して、標題の化合物を白色固体として得た(90mg、44%)。UPLC 室温 1.87分間(3分間の実行)MH+323。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ. 8.66(d, J=7.04Hz, 1H)、8.16-8.10(m, 2H) 8.01(s, 1H)、7.65(t, J=9.64Hz, 1H)、7.21(d, J=7.08Hz, 1H) 6.49(s, 1H)、3.12-3.09(m, 1H)、1.34-1.30(m, 6H)。

【0121】

ステップ8

3-ブromo-5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(プロパン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

0℃の5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(プロパン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(86mg、0.26mmol)の攪拌乾燥アセトニトリル溶液(5ml)に、N-ブromoサクシニミド(57mg、0.32mmol)を添加し、反応混合物を窒素下、70℃で1時間攪拌させた。(LCMSによって監視して)出発材料の完全な消費後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで連続的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、89mgの標題の化合物を褐色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。

【0122】

中間体62

9-[4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジフルオロフェニル]-8-(プロパン-2-イル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-9H-プリン

を、以下のスキームに従って、2,4,6-トリフルオロニトロベンゼンから開始して、実施例89ステップ6の生成物に類似した経路によって調製した。

10

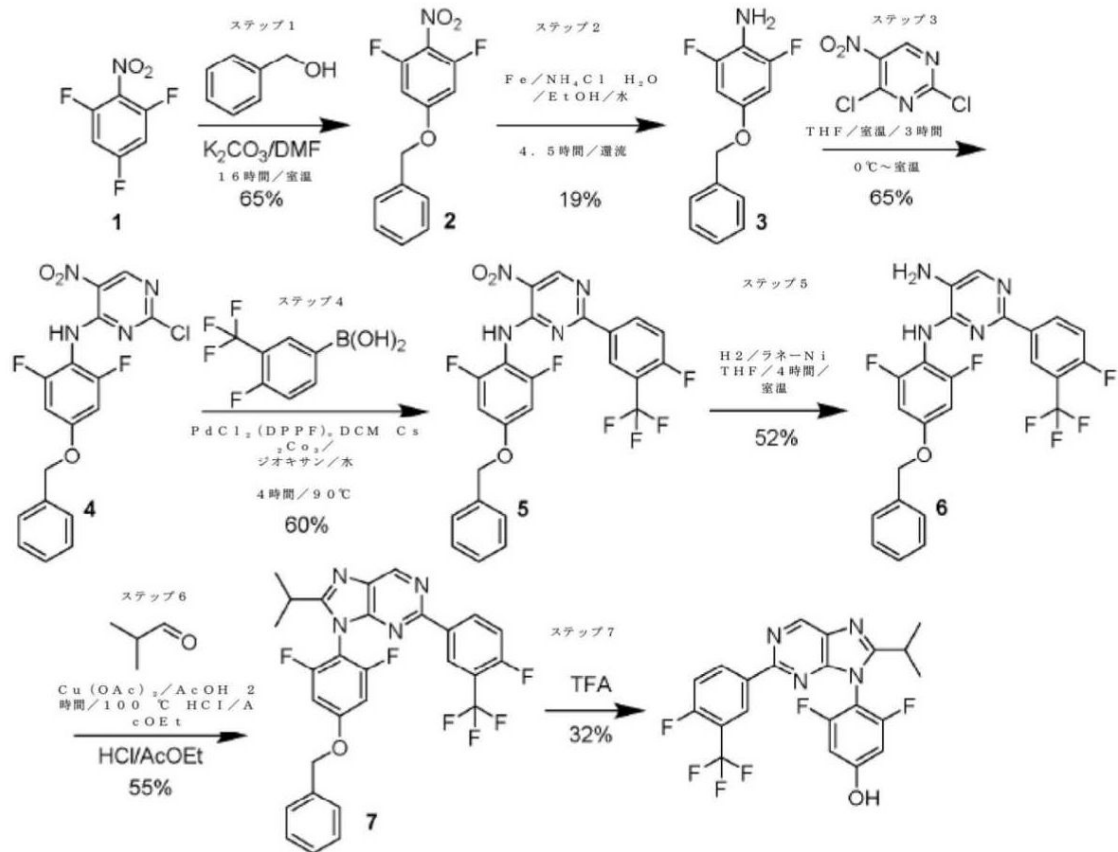
20

30

40

50

【化 2 6】

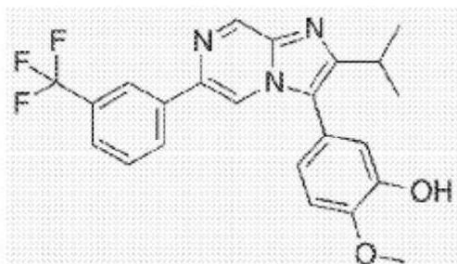


【 0 1 2 3】

実施例 1 ～ 90 の調製

実施例 1

【化 2 7】



2-メトキシ-5-[2-(プロパン-2-イル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]フェノール
 3-ブロモ-2-(プロパン-2-イル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン (1.5 g、3.9 mmol) 及び 2-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェノール (1.46 g、5.9 mmol) を、ジオキサラン/水 (4:1、30 mL) 中に溶解させ、 K_3PO_4 (2.48 g、11.7 mmol) で処理した。溶液を 20～30 分間脱気してから、Pd-118 触媒 (0.25 g、0.39 mmol) を添加した。反応混合物を 90℃ まで 16 時間にわたって加熱し、室温まで冷却し、酢酸エチルと水に分けた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (100～200 メッシュのシリカゲル、DCM 中 20% の酢酸エチルでの溶出による) によって精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で蒸発

させた。生成物をメタノールから結晶化させて、標題の化合物を得た（600mg、36%）。UPLC 室温 1.9分間 $MH^+ 428$ 。

^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.37 (s, 1H)、9.15 (s, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.36 (s, 1H)、8.27 (d, 1H)、7.75 (d, 1H)、7.70 (d, 1H)、7.16 (d, 1H)、7.03 (d, 1H)、6.96 (s, 1H)、3.87 (s, 3H)、3.17 (h, 1H)、1.28 (d, 6H)。

【0124】

実施例4～9

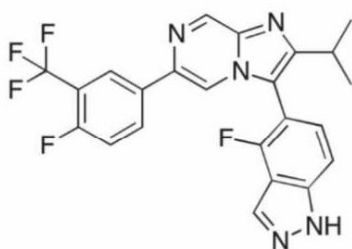
対応する3-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピラジンから、類似した条件を使用して調製した

10

【0125】

実施例2

【化28】



20

4-フルオロ-5- {6- [4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -2- (プロパン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル} -1H-インダゾール

ステップ1

3-ブromo-2- (プロパン-2-イル) -6- [4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 2-a] ピラジン (500mg、1.24mmol) 及び4-フルオロ-1- (オキサン-2-イル) -5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-インダゾール (861mg、2.49mmol) を、ジオキサン/水 (4:1、15mL) 中に溶解させ、 K_3PO_4 (791mg、3.73mmol) で処理した。溶液をアルゴンで5分間脱気してから、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 触媒 (143mg、0.12mmol) を添加した。反応容器を密封し、混合物を100℃まで3時間にわたって加熱し、室温まで冷却し、セライト床で濾過して、固体を除去し、その後酢酸エチルと水とに分けた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (100～200メッシュのシリカゲル、DCM中20%の酢酸エチルでの溶出による) によって精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、その後エーテル及びペンタンで粉砕して、標題の化合物4-フルオロ-5- {6- [4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -2- (プロパン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル} -1- (オキサン-2-イル) -1H-インダゾールを得た (600mg、89%)。UPLC 室温 4.27分間 $MH^+ 542$ 。

30

40

【0126】

ステップ2

4-フルオロ-5- {6- [4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -2- (プロパン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル} -1- (オキサン-2-イル) -1H-インダゾール (600mg、1.1mmol) を30%のTFAのDCM溶液 (4mL) 中に溶解させ、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、その後粗反応混合物をジクロロメタンで希釈し、重炭酸ナトリウム溶液、水、及びブラインで連続的に洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物

50

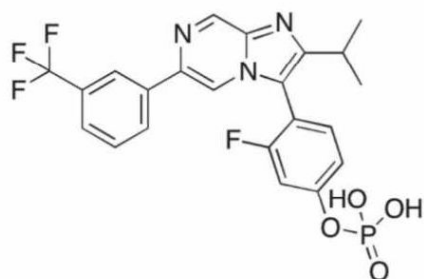
を得、これを逆相 *prep*-HPLC によって精製して、標題の化合物を得た (125 mg、25%)。UPLC 室温 3.5 分間 $MH^+ 458$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.85 (s, 1H)、9.20 (s, 1H)、8.76 (s, 1H)、8.41 (d, 2H)、8.35 (s, 1H)、7.61 (t, 1H)、7.54 (t, 1H)、7.50 (t, 1H)、3.05 (h, 1H)、1.27 (dd 6H)。

【0127】

実施例 3

【化 29】



3-フルオロ-4-[2-(プロパン-2-イル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]フェノキシホスホン酸

3-フルオロ-4-[2-(プロパン-2-イル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]フェノール (実施例 9, 600 mg、1.45 mmol) の DCM 溶液 (10 mL) を 0°C まで冷却し、ピリジン (4 mL) で処理し、その後オキシ塩化リン (4 mL) の DCM 溶液 (10 mL) を滴下した。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。ピリジン及び $POCl_3$ の 2 つの更なる充填物を 0°C で添加して、反応を完了するように 3 日間にわたって促進した。(1:1) アセトン: 水 (100 mL) を滴下することによって、反応を停止させた。その後、揮発性溶媒を減圧下で除去した。結果として得られる油を DMF 中に溶解させ、逆相 *prep*-HPLC によって精製して、標題の化合物を得た (104 mg、15%)。

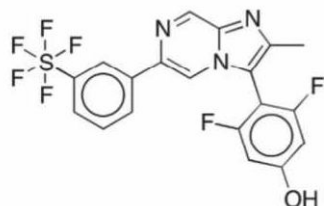
UPLC 室温 2.6 分間 $MH^+ 496$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (s, 1H)、8.61 (s, 1H)、8.39 (s, 1H)、8.30 (d, 1H)、7.72 (d, 1H)、7.67 (t, 1H)、7.44 (t, 1H)、7.32 (d, 1H)、7.16 (d, 1H)、3.17 (h, 1H)、1.25 (d, 6H)。

【0128】

実施例 31

【化 30】



3,5-ジフルオロ-4-[2-メチル-6-[3-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]フェノール

4-{6-ブromo-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-3,5-ジフルオロフェノール (40 mg、0.118 mmol) と 3-(ペンタフルオロスルファニル)ベンゼンボロン酸、ピナコールエステル (58 mg、0.176 mmol) との混合物をジオキサン/水 (4:1、5 mL) 中に溶解させ、 K_3PO_4 (49.8 mg、

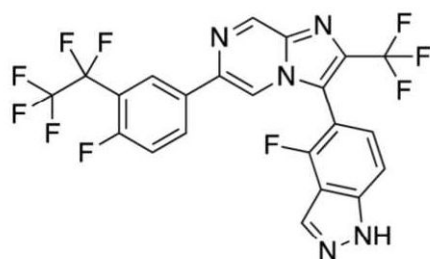
0.235 mmol) で処理した。溶液を 20～30 分間脱気してから、ジクロロメタン (19 mg、0.024 mmol) と錯化した [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] 塩化パラジウム (II) を添加した。反応混合物を 90℃まで 16 時間にわたって加熱した。溶媒を減圧下で除去し、その後粗反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水及びブラインで連続的に洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを逆相 prep-HPLC によって精製して、標題の化合物を得た (4 mg、7%)。

UPLC 室温 3.02 分間 MH+464。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H)、9.20 (s, 1H)、8.33 (s, 1H)、7.98 (m, 2H)、7.77 (d, 1H)、7.56 (t, 1H)、6.68 (d, 1H)、6.41 (m, 1H)、2.47。 (s, 3H)

【0129】

実施例 63

【化 31】



ステップ 1

6- (4-フルオロ-3-ペンタフルオロエチル-フェニル) -3- [4-フルオロ-1- (テトラヒドロ-ピラン-2-イル) -1H-インダゾール-5-イル] -2-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

3-クロロ-6- (4-フルオロ-3-ペンタフルオロエチル-フェニル) -2-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン (620 mg、1.43 mmol) と 4-フルオロ-1- (テトラヒドロ-ピラン-2-イル) -5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル) -1H-インダゾール (1 g、2.9 mmol) との混合物を 1, 4-ジオキサン : H₂O (4 : 1、15 mL) 中に溶解させ、K₃PO₄ (0.91 g、4.3 mmol) で処理した。混合物を 20～30 分間脱気し、パラジウム-テトラキス (トリフェニルホスフィン) (331 mg、0.28 mmol) で処理し、90℃で 16 時間にわたって加熱した。完了後、水で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィー (100～200 メッシュのシリカゲル、溶出剤 : DCM 中 10% の酢酸エチル) によって精製して、標題の化合物を得た (480 mg、54.3%)。LCMS 室温 4.33 分間 MH+618。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.47 (s, 1H)、8.92-8.86 (m, 1H)、8.44-8.41 (m, 3H)、7.87-7.84 (m, 1H)、7.66-7.59 (m, 2H)、6.02 (d, J=8.84 Hz, 1H)、3.96-3.80 (m, 1H)、2.08-1.62 (m, 5H)。

【0130】

ステップ 2

3- (4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル) -6- (4-フルオロ-3-ペンタフルオロエチル-フェニル) -2-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

6- (4-フルオロ-3-ペンタフルオロエチル-フェニル) -3- [4-フルオロ-1- (テトラヒドロ-ピラン-2-イル) -1H-インダゾール-5-イル] -2-トリフ

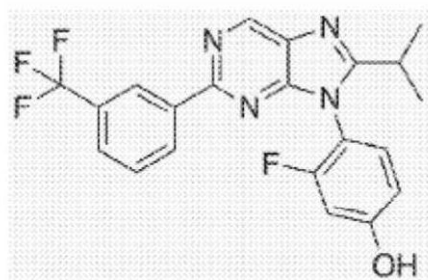
ルオロメチルーイミダゾ [1, 2-a] ピラジン (480mg、0.78mmol) の攪拌溶液に、DCM中20mlの30%のTFAを0℃で添加し、反応混合物を窒素下、室温で1時間攪拌させた。(TLC及びLCMSの両方によって監視して) 出発材料の完全な消費後、揮発物を減圧下で蒸発させ、粗化合物をジクロロメタンで希釈し、重炭酸ナトリウム溶液及びブラインで連続的に洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗分を得、これを逆相prep-HPLCによって精製して、150mgの標題の化合物を得た(150mg、36.2%)。UPLC 室温 1.96分間(3分間の実行) MH+534。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.73 (s, 1H)、9.47 (s, 1H) 8.44–8.38 (m, 3H)、7.64–7.53 (m, 3H)。

10

【0131】

実施例90

【化32】



20

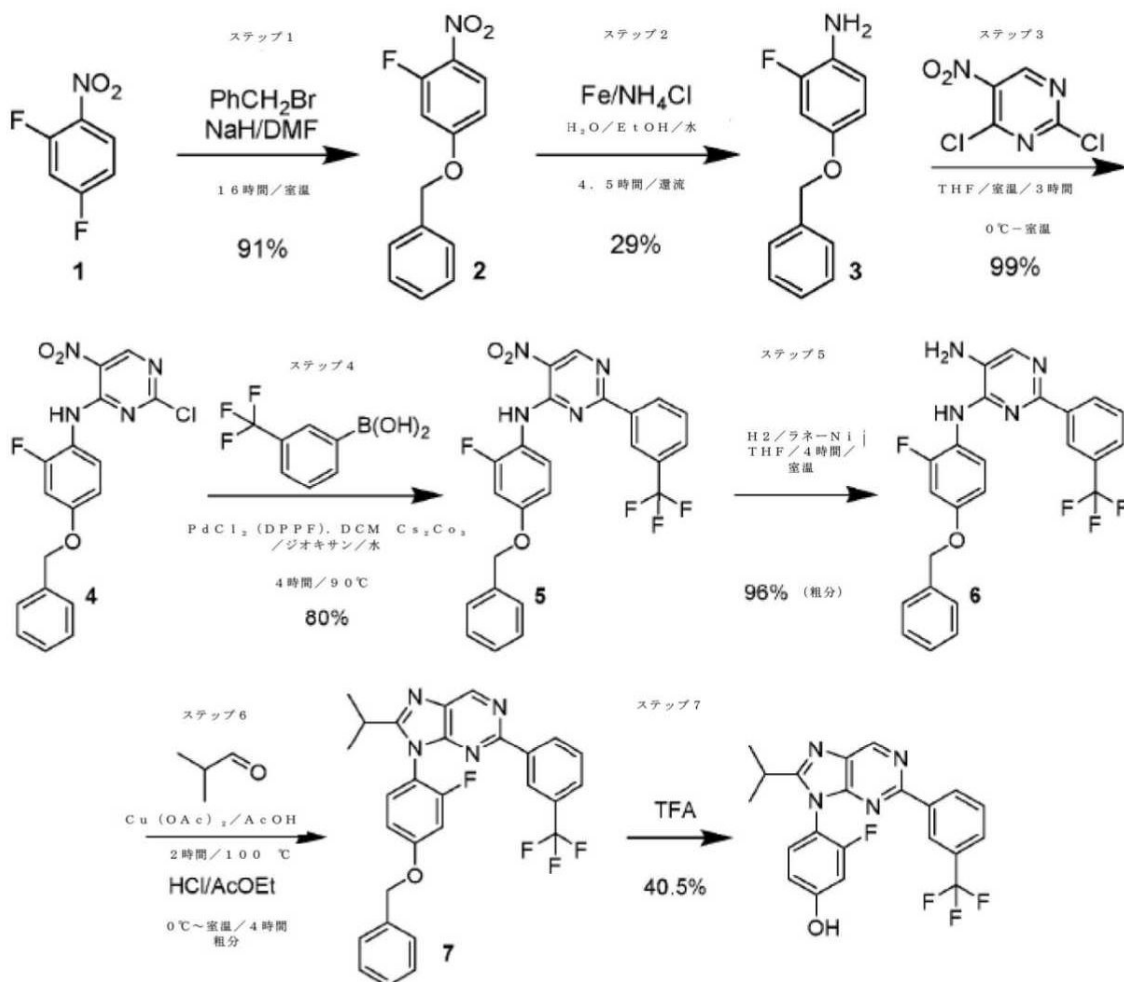
合成スキーム：

30

40

50

【化 3 3】



【0132】

ステップ1

4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン (2)

3-フルオロ-4-ニトロフェノール (3.8 g、24.2 mmol) の攪拌 DMF 溶液 (30 mL) に、水素化ナトリウム (1.74 g、72.6 mmol) をアルゴン下、0℃で少量ずつ添加し、反応集塊物を同じ温度で30分間攪拌した後、臭化ベンジル (3.18 mL、26.6 mmol) を反応集塊物に0℃で滴下し、反応混合物を室温で更に4時間攪拌させた。出発材料の完全な消費後、反応混合物を碎水中に注いで、固体を沈殿させ、これを濾過によって回収して、5.5 g (91%) の標題の化合物を黄色固体として得た。LCMS 室温 3.52分間 MH-245.1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10-7.97 (m, 1H)、7.46-7.32 (m, 5H)、6.82-6.78 (m, 1H)、6.64-6.56 (m, 1H)、5.19-5.08 (m, 2H)。

【0133】

ステップ2

4-ベンジルオキシ-2-フルオロフェニルアミン (3)

エタノール (150 mL) 及び水 (30 mL) 中の4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン (2) (5.5 g、22.26 mmol) の攪拌溶液に、鉄粉末 (4.98 g、89.07 mmol) を添加し、その後塩化アンモニウム (9.44 g、178.2 mmol) を添加し、反応混合物を70℃で4時間攪拌させた。出発材料の完全な消費後、反応集塊物を、セライト床を通して濾過し、母液を蒸発させ、その後粗反応集塊物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで連続的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥さ

せ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー（100～200メッシュのシリカゲル、溶出剤：ヘキサン中30%の酢酸エチル）によって精製して、1.4g（28.9%）の標題の化合物を褐色液体として得た。LCMS 室温 3.32分間 MH+218。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 7.38–7.29（m, 5H）、6.72–6.59（m, 3H）、5.03（s, 2H）、3.43（br. s, 2H）。

【0134】

ステップ3

N-〔4-（ベンジルオキシ）-2-フルオロフェニル〕-2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-アミン（4）

4-ベンジルオキシ-2-フルオロフェニルアミン（3）（1.4g、6.45mmol）の攪拌THF溶液（25mL）に、2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン（1.5g、7.74mmol）をアルゴン下、0℃で添加し、反応混合物を室温で4時間攪拌させた。出発材料の完全な消費後、反応集塊物を碎氷中に注いで、沈殿物を得、これを濾過によって回収して、2.4g（99.2%）の標題の化合物を赤色固体として得た。LCMS 室温 3.65分間 MH+375。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 10.10（br s, 1H）、9.16（s, 1H）、7.93–7.89（m, 1H）、7.43–7.34（m, 6H）、6.85–6.82（m, 2H）、5.07（s, 2H）。

【0135】

ステップ4

N-〔4-（ベンジルオキシ）-2-フルオロフェニル〕-5-ニトロ-2-〔3-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリミジン-4-アミン（5）

N-〔4-（ベンジルオキシ）-2-フルオロフェニル〕-2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-アミン（4）（2.4g、6.41mmol）及び3-トリフルオロメチルフェニルボロン酸（1.81g、9.62mmol）を、ジオキサン／水（4：1、40mL）中に溶解させ、Cs₂CO₃（4.17g、12.83mmol）で処理した。溶液を20～30分間脱気してから、PdCl₂（dppf）・DCM触媒（524mg、0.64mmol）を添加した。反応混合物を90℃まで16時間にわたって加熱し、室温まで冷却し、酢酸エチルと水とに分けた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（100～200メッシュのシリカゲル、ヘキサン中20%の酢酸エチルでの溶出による）によって精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で蒸発させて、標題の化合物を橙色固体として得た（2.5g、80.4%）。LCMS 室温 4.3分間 MH+483

¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 9.98（s, 1H）、9.4（s, 1H）、8.64（s, 1H）、8.52–8.51（m, 1H）7.89–7.57（m, 3H）、7.47–7.37（m, 5H）、6.9–6.71（m, 3H）、5.11（s, 2H）。

【0136】

ステップ5

4-N-〔4-（ベンジルオキシ）-2-フルオロフェニル〕-2-〔3-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリミジン-4,5-ジアミン（6）

4-N-〔4-（ベンジルオキシ）-2-フルオロフェニル〕-5-ニトロ-2-〔3-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリミジン-4-アミン（5）（220mg、0.455mmol）の攪拌THF溶液（10mL）に、ラネーニッケル（100mg）を添加した。反応容器に水素を充填し、反応混合物を1気圧の水素圧で1時間攪拌させた。（TLCによって監視して）出発材料の完全な消費後、反応集塊物を、セライト床を通して濾過し、母液を蒸発させて、200mg（96.8%）の標題の化合物を粗分として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。LCMS 室温 3.75分間 MH+353。

【0137】

ステップ6

9-[4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル]-8-(プロパン-2-イル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-9H-プリン
4-N-[4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4,5-ジアミン(6)(200mg、0.441mmol)の攪拌酢酸溶液(20mL)に、イソブチルアルデヒド(44μL、0.485mmol)を添加し、その後酢酸銅(80mg、0.441mmol)を添加し、反応混合物を窒素下、100℃で2時間攪拌させた。(TLCによって監視して)出発材料の完全な消費後、反応混合物をDCMで希釈し、重炭酸ナトリウム及びブラインで連続的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、標題の粗化合物を得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。LCMS 室温 4.50分間 MH+507。

10

【0138】

ステップ7

3-フルオロ-4-[8-(プロパン-2-イル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-9H-プリン-9-イル]フェノール
9-[4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル]-8-(プロパン-2-イル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-9H-プリン(7)(150mg、0.29mmol)の攪拌1,2-ジクロロエタン溶液(7mL)に、トリフルオロ酢酸(4.5mL)を添加し、反応混合物を90℃で16時間攪拌させた。(TLC及びLCMSの両方によって監視して)出発材料の完全な消費後、揮発物を減圧下で蒸発させ、粗化合物をジクロロメタンで希釈し、重炭酸ナトリウム溶液及びブラインで連続的に洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗分を得、これを逆相pre-HPLCによって精製して、50mgの標題の化合物(40.5%)を灰白色固体として得た。UPLC 室温 3.23分間 MH+417。1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.61(s, 1H)、9.21(s, 1H) 8.58-8.54(m, 2H)、7.85-7.57(m, 3H)、6.96-6.87(m, 2H)、3.04-3.01(m, 1H)、1.31-1.22(m, 6H)。

20

30

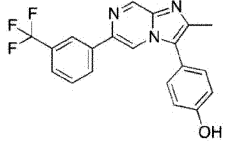
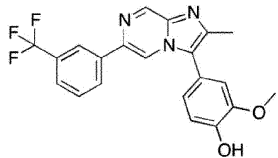
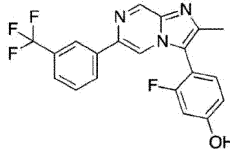
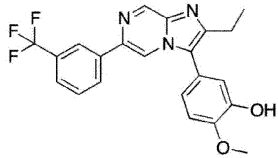
【0139】

以下の化合物を類似した方法によって作製した。

40

50

【化 3 4 - 1】

実施 例 番 号	構造	一 般 的 方 法	中 間 体 番 号	収 率	特性評価
4	 4 - [2 - メチル - 6 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル] フェノール	1 A	2	2 4 m g 、 2 9 %	U P L C 室温 2 . 9 2 分間、MH + 3 7 0
5	 2 - メトキシ - 4 - (2 - メチル - 6 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル) フェノール	1 A	2	2 2 m g 、 2 5 %	U P L C 室温 3 . 0 8 分間、MH + 4 0 0
6	 3 - フルオロ - 4 - [2 - メチル - 6 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル] フェノール	1 A	2	1 0 m g 、 1 1 %	U P L C 2 . 9 8 室 温分間、MH + 3 8 8
7	 2 - メトキシ - 5 - [2 - エチル - 6 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル] フェノール	1 A	3	3 7 m g 、 3 4 %	U P L C 室温 3 . 0 4 分間、MH + 4 1 4

10

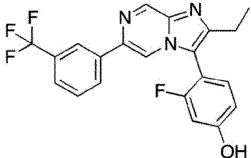
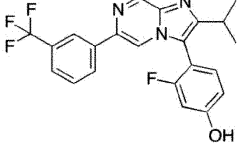
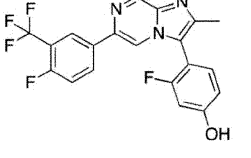
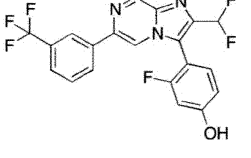
20

30

40

50

【化 3 4 - 2】

8	 3-フルオロ-4-[2-エチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]フェノール	1 A	3	8 m g、1 1 %	U P L C 室温 1.8 4 分間(3 分 間の実行)M H ⁺ 4 0 2
9	 3-フルオロ-4-[2-(プロパン-2-イル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]フェノール	1 A	1	5 m g、 7 %	U P L C 室温 3.1 1 分間、MH + 4 1 6
1 0	 3-フルオロ-4-[2-メチル-6-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]フェノール	1 B	4	5 m g、1 5 %	U P L C 室温 2.9 2 分間、MH + 4 0 6
1 1	 3-フルオロ-4-[2-ジフルオロメチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]フェノール	1 B	5	5 m g、1 1 %	U P L C 室温 1.6 2 分間(3 分 間の実行)M H ⁺ 4 2 4

10

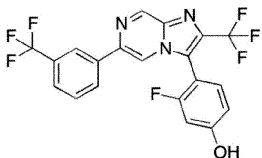
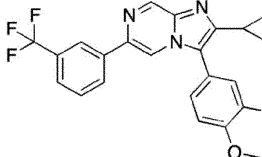
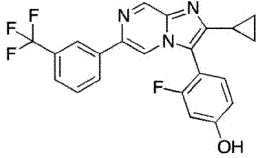
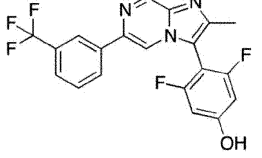
20

30

40

50

【化 3 4 - 3】

	ール				
1 2	 3-フルオロ-4-〔2-トリフルオロメチル-6-〔3-(トリフルオロメチル)フェニル〕イミダゾ〔1,2-a〕ピラジシン-3-イル〕フェノール	1 B	6	2.5 mg、20%	U P L C 室温 1.6 5 分間 (3 分間の実行) M H ⁺ 4.42
1 3	 2-メトキシ-5-〔2-シクロプロピル-6-〔3-(トリフルオロメチル)フェニル〕イミダゾ〔1,2-a〕ピラジシン-3-イル〕フェノール	1 B	7	2.5 mg、37%	U P L C 室温 1.6 9 分間 (3 分間の実行) M H ⁺ 4.26
1 4	 3-フルオロ-4-〔2-シクロプロピル-6-〔3-(トリフルオロメチル)フェニル〕イミダゾ〔1,2-a〕ピラジシン-3-イル〕フェノール	1 B	7	3.0 mg、23%	U P L C 室温 1.6 7 分間 (3 分間の実行) M H ⁺ 4.14
1 5	 3,5-ジフルオロ-4-〔2-メチル-6-〔3-(トリフルオロメチル)フェニル〕イミダゾ〔1,2-a〕ピラジシン-3-イル〕フェノール	1 B	1	2.5 mg、22%	U P L C 室温 1.6 0 分間 (3 分間の実行) M H ⁺ 4.06

10

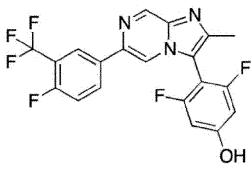
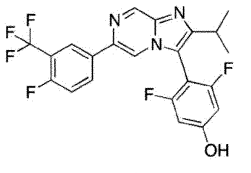
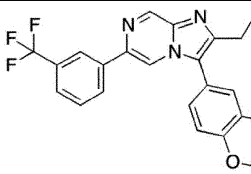
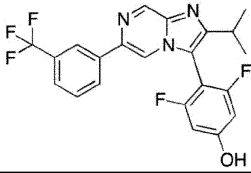
20

30

40

50

【化 3 4 - 4】

	ニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル] フェノ ール				
1 6	 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - [2 - メチル - 6 - [4 - フ ルオロ - 3 - (トリフルオロ メチル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル] フェノール	1 B	4	1 2 m g 、 1 1 %	U P L C 室温 1 . 8 5 分間 (3 分 間の実行) M H ⁺ 4 2 4
1 7	 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - [2 - (プロパン - 2 - イ ル) - 6 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル] フェノール	1 B	8	1 4 m g 、 1 2 . 5 %	U P L C 室温 2 . 6 0 分間、MH ⁺ 4 5 2
1 8	 2 - メトキシ - 5 - [2 - (プロパン - 1 - イル) - 6 - [3 - (トリフルオロメチ ル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イ ル] フェノール	1 B	9	1 0 m g 、 1 4 %	U P L C 室温 1 . 8 9 分間 (3 分 間の実行) M H ⁺ 4 2 8
1 9		1 B	1	7 m g 、 5 %	U P L C 室温 2 . 6 2 分間、MH ⁺ 4 3 2

10

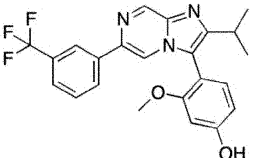
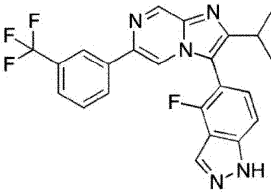
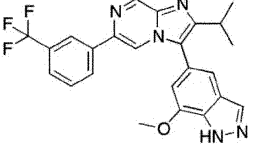
20

30

40

50

【化 3 4 - 5】

	3, 5-ジフルオロ-4-[2-(プロパン-2-イル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]フェノール				
20	 4-(2-イソプロピル-6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-3-メトキシフェノール	1 B	1	12 mg、15 %	U P L C 室温 3.1 3 分間、MH + 4 2 8
21	 4-フルオロ-5-{2-プロパン-2-イル-6-[3-トリフルオロメチルフェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル}-1H-インダゾール	2	1	5 mg、62 %	U P L C 室温 3.2 0 分間、MH + 4 4 0
22	 7-メトキシ-5-{2-(プロパン-2-イル)-6-[3-トリフルオロメチルフェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル}-1H-インダゾール	2	1	12 mg、51 %	U P L C 室温 1.8 9 分間(3 分間の実行)M H + 4 5 2

10

20

30

40

50

【化 3 4 - 6】

2 3	 2-メトキシ-5-(2-メ チル-5-(3-(トリフル オロメチル)フェニル)ピラ ゾロ[1,5-c]ピリミジ ン-3-イル)フェノール	1 B	1 0	6 0 mg、 5 4 %	U P L C 室温 1.9 2 分間(3 分 間の実行)M H ⁺ 4 0 0
2 4	 3,5-ジフルオロ-4- (2-イソプロピル-5- (3-(トリフルオロメチ ル)フェニル)ピラゾロ[1, 5-c]ピリミジン-3-イ ル)フェノール	1 B	1 1	3 6 mg、 4 0 %	U P L C 室温 2.1 9 分間(3 分 間の実行)M H ⁺ 4 3 4
2 5	 5-(2-イソプロピル-5- (3-(トリフルオロメチ ル)フェニル)ピラゾロ[1, 5-c]ピリミジン-3-イ ル)-2-メトキシフェノー ル	1 B	1 1	3 7 mg、 4 2 %	U P L C 室温 3.4 6 分間、MH + 4 2 8
2 6	 2-メトキシ-5-[2- (シクロプロピルメチル)- 6-[3-(トリフルオロメ チル)フェニル]イミダゾ [1,2-a]ピラジン-3- イル]フェノール	1 B	1 2	2 0 mg、 2 5 %	U P L C 室温 3.1 7 分間、MH + 4 4 0

10

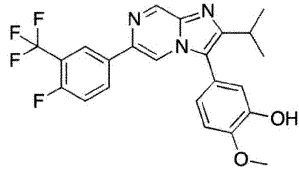
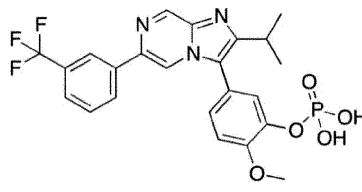
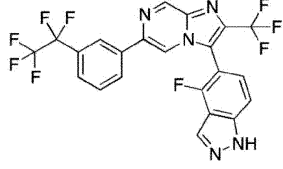
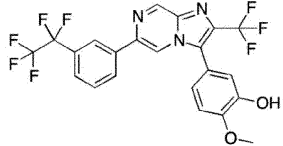
20

30

40

50

【化 3 4 - 7】

27	 2-メトキシ-5-[2-((プロパン-2-イル)-6 -[4-フルオロ-3-(ト リフルオロメチル)フェニ ル]イミダゾ[1,2-a] ピラジシ-3-イル]フェノ ール	1 B	8	40 mg、 30%	U P L C 室温 1.9 3分間(3分 間の実行)M H ⁺ 4.46
28	 2-メトキシ-5-[2-((プロパン-2-イル)-6 -[3-(トリフルオロメチ ル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジシ-3-イル]フェノキシホスホン酸	3	実 施 例 1	50 mg、 20%	U P L C 室温 2.1 0分間、MH ⁺ 5.08
29	 4-フルオロ-5-{2-ト リフルオロメチル-6-[3 -(ペンタフルオロエチル) フェニル]イミダゾ[1,2 -a]ピラジシ-3-イル} -1H-インダゾール	2	13	20 mg、 55%	U P L C 室温 2.6 2分間、MH ⁺ 5.16
30	 2-メトキシ-5-[2-((トリフルオロメチル)-6	1 B	14	30 mg、 47%	U P L C 室温 3.3 8分間、MH ⁺ 5.02

10

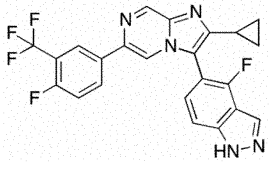
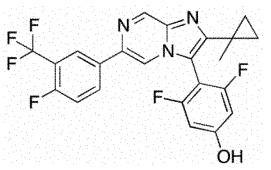
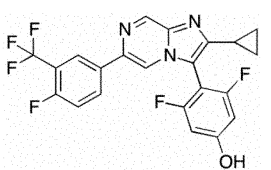
20

30

40

50

【化 3 4 - 8】

	ー [3 - (ペンタフルオロエチル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル] フェノール				
3 2	 4 - フルオロ - 5 - { 2 - シクロプロピル - 6 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 1 H - インダゾール	2	1 7	1 2 5 m g 、 2 1 %	U P L C 室温 3 . 0 9 分間、MH + 4 5 6
3 3	 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - [2 - (1 - メチル - シクロプロパー 1 - イル) - 6 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル] フェノール	1 B	1 6	3 m g 、 1 0 %	U P L C 室温 3 . 3 6 分間、MH + 4 6 4
3 4	 4 - (2 - シクロプロピル - 6 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 3 , 5 - ジフルオロフェノール	1 A	1 7	1 6 5 m g 、 3 0 %	U P L C 室温 3 . 1 4 分間、MH + 4 5 0

10

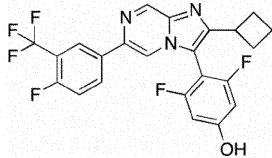
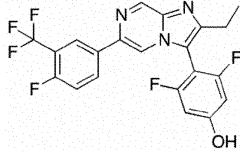
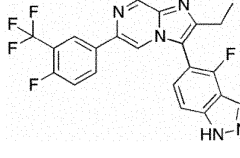
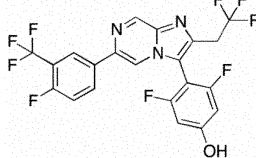
20

30

40

50

【化 3 4 - 9】

3 5	 4 - (2 - シクロブチル - 6 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 3 , 5 - ジフルオロフェノール	1 B	1 8	7 2 mg、 6 4 %	U P L C 室温 3 . 3 7 分間、MH + 4 6 4
3 6	 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - [2 - エチル - 6 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル] フェノール	1 B	1 9	2 0 mg、 1 7 %	U P L C 室温 3 . 0 9 分間、MH + 4 3 8
3 7	 4 - フルオロ - 5 - { 2 - エチル - 6 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 1 H - インダゾール	2	1 9	1 2 mg、 6 5 %	U P L C 室温 3 . 0 2 分間、MH + 4 4 4
3 8	 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - (2 , 2 , 2 -	1 B	2 0	5 m g、1 2 %	U P L C 室温 2 . 5 4 分間、MH + 4 9 2

10

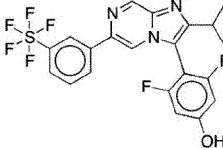
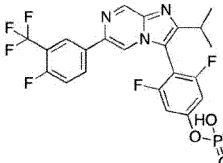
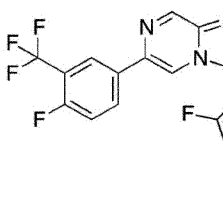
20

30

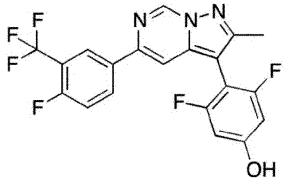
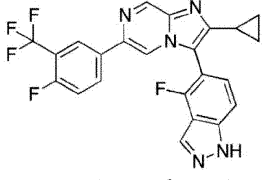
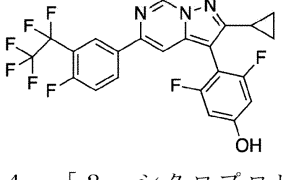
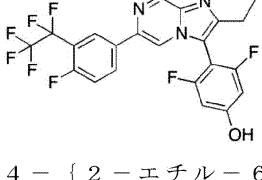
40

50

50

	トリフルオロエチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジシン - 3 - イル) フェノール				
3 9	 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - [2 - (プロパン - 2 - イル) - 6 - [3 - (ペンタフルオロスルファニル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジシン - 3 - イル] フェノール	4	2 1	1 4 m g 、 1 5 %	U P L C 室温 3 . 3 6 分間、MH + 4 9 2
4 0	 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - { 6 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - (プロパン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジシン - 3 - イル } フェノキシホスホン酸	3	実 施 例 1 7	1 3 m g 、 2 8 %	U P L C 室温 2 . 2 7 分間、MH + 5 3 2
4 1	 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - { 6 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジシン - 3 - イル } フェノキシホスホン酸	3	実 施 例 1 6	2 6 m g 、 5 8 %	U P L C 室温 2 . 1 9 分間、MH + 5 0 4

【化 3 4 - 1 1】

4 2	 3, 5 - ジフルオロ - 4 - (5 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェ ニル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 3 - イル) フェノール	1 B	2 2	4 0 m g 、 5 6 %	U P L C 室温 3 . 3 7 分間、MH + 4 2 4
4 3	 2 - シクロプロピル - 3 - (4 - フルオロ - 1 H - イ ンダゾール - 5 - イル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - (ト リフルオロメチル) フェニ ル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン	2	1 7	5 m g 、 5 5 %	U P L C 室温 2 . 7 3 分間、MH + 4 5 6
4 4	 4 - [2 - シクロプロピル - 6 - (4 - フルオロ - 3 - ペ ンタフルオロエチル - フェ ニル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル] - 3 , 5 - ジフルオロ - フェノ ール	2	2 3	7 m g 、 1 4 %	U P L C 室温 2 . 6 6 分間、MH + 5 0 0
4 5	 4 - { 2 - エチル - 6 - [4	1 B	2 4	6 m g 、 9 %	U P L C 室温 3 . 3 7 分間、MH + 4 8 8

10

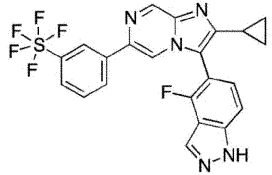
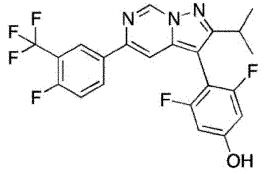
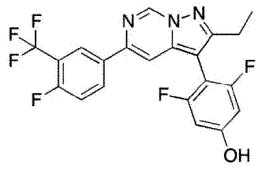
20

30

40

50

【化 3 4 - 1 2】

	ーフルオロ-3-(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル}-3, 5-ジフルオロフェノール				
4 6	 2-シクロプロピル-3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(3-(ペンタフルオロλ6-スルファニル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン	4 B	2 5	9 m g、5 5 %	U P L C 室温 3.1 6 分間、MH + 4 9 4
4 7	 3, 5-ジフルオロ-4-(5-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(プロパン-2-イル)-ピラゾロ[1, 5-c]ピリミジン-3-イル)フェノール	1 B	2 6	1 0 m g、 1 7 %	U P L C 室温 3.5 7 分間、[M -H] ⁻ 4 5 0
4 8	 4-(2-エチル-5-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5-c]ピリミジン-3-イル)-3, 5-ジフルオロフェノール	1 B	2 7	7 m g、1 2 %	U P L C 室温 3.4 3 分間、MH + 4 3 8

10

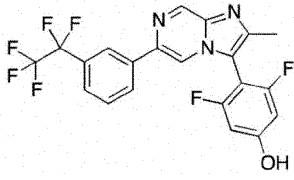
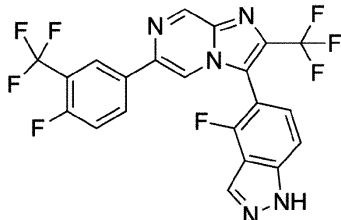
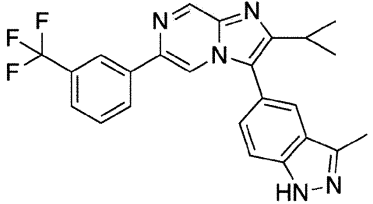
20

30

40

50

【化 3 4 - 1 3】

4 9	 3, 5 - ジフルオロ - 4 - [2 - メチル - 6 - [3 - (ペンタフルオロエチル) フ ェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジシン - 3 - イル] フ ェノール	1 B	2 8	2 0 m g 、 2 4 %	U P L C 室温 3 . 1 7 分間、MH + 4 5 6
5 0	 3 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - ト リフルオロメチルフェニル) - 2 - トリフルオロメチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピ ラジン	2	2 9	8 1 m g 、 2 7 %	U P L C 室温 3 . 2 2 分間、[M - H] - 4 8 2
5 1	 2 - イソプロピル - 3 - (3 - メチル - 1 H - インダゾ ール - 5 - イル) - 6 - (3 - トリフルオロメチル - フ ェニル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン	3 A	1	3 3 m g 、 3 9 %	U P L C 室温 2 . 0 2 分間 (3 分 間の実行) M H + 4 3 6

10

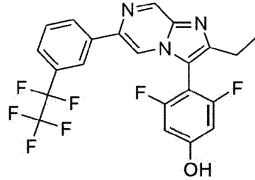
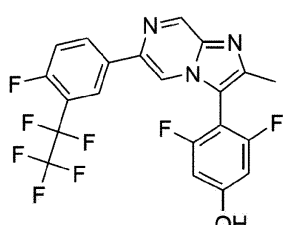
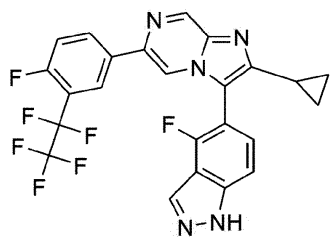
20

30

40

50

【化 3 4 - 1 4】

5 2	 4 - [2 - エチル - 6 - (3 - ペンタフルオロエチルフェニル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル] - 3 , 5 - ジフルオロフェノール	1 A	3 0	7 5 m g 、 6 7 %	H P L C 室 温 1 1 . 4 9 分 間、MH ⁻ 4 6 8
5 3	 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - [6 - (4 - フルオロ - 3 - ペンタフルオロエチルフェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル] - フェノール	2	3 1	7 m g 、 1 0 . 6 %	U P L C 3 . 1 6 室 温 分 間、MH + 4 7 4
5 4	 2 - シクロプロピル - 3 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - ペンタフルオロエチルフェニル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン	3 A	2 3	5 m g 、 6 %	U P L C 室 温 3 . 2 3 分 間、MH + 5 0 6

10

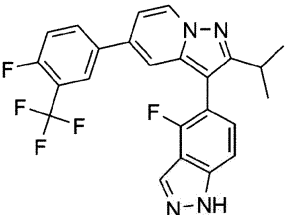
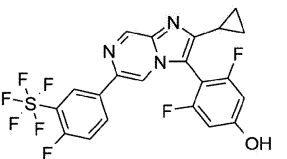
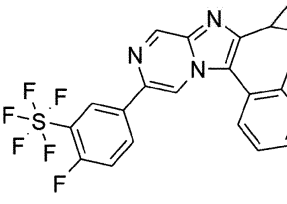
20

30

40

50

【化 3 4 - 1 5】

5 5	 4-フルオロ-5-[5-(4-フルオロ-3-トリフルオロ メチル-フェニル)-2-イ ソプロピルピラゾロ[1,5 -a]ピリジン-3-イル] -1H-インダゾール	3 C	3 2	1 5 mg、 17. 7 5 %	U P L C 室温 3.3 2 分間、MH - 4 5 5
5 6	 4-[2-シクロプロピル- 6-(4-フルオロ-3-ペ ンタフルオロスルファニル -フェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル] -3,5-ジフルオロー フェノール	2	3 3	3 m g、 2.8 1 %	U P L C 室温 1.8 2 分間(3 分 間の実行)、 MH ⁺ 5 0 8
5 7	 2-シクロプロピル-3- (4-フルオロ-1H-イ ンダゾール-5-イル)-6 -(4-フルオロ-3-ペ ンタフルオロスルファニル -フェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピラジン	3 A	3 3	1 1 mg、 16. 5 4 %	U P L C 室温 3.2 7 分間、MH ⁺ 5 1 4

10

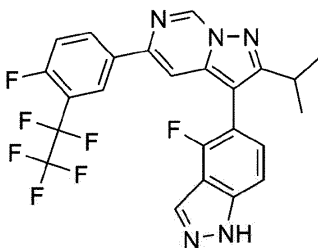
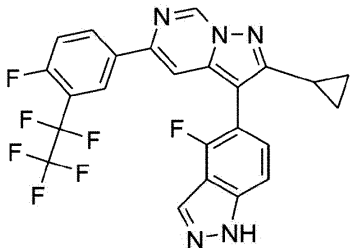
20

30

40

50

【化 3 4 - 1 6】

5 8	 3 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 5 - (4 - フルオロ - 3 - ペンタフルオロエチル - フェニル) - 2 - イソプロピル - ピラゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン	3 B	3 4	2 2 m g 、 6 5 . 0 5 %	U P L C 室温 1 . 9 2 分間 (3 分 間の実行) 、 M H ⁺ 5 0 8
5 9	 2 - シクロプロピル - 3 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 5 - (4 - フルオロ - 3 - ペンタフルオロエチル - フェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン	3 B	3 5	1 7 m g 、 2 3 . 0 7 %	U P L C 室温 1 . 9 2 分間 (3 分 間の実行) 、 M H ⁻ 5 0 4

10

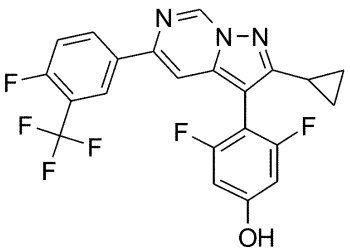
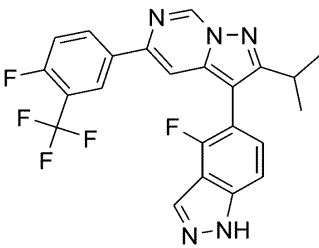
20

30

40

50

【化 3 4 - 1 7】

6 0	 4 - [2 - シクロプロピル - 5 - (4 - フルオロ - 3 - ト リフルオロメチル - フェニ ル) - ピラゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 3 - イル] - 3 , 5 - ジフルオロ - フェノ ール	1 B	3 5	3 4 m g 、 4 3 . 2 4 %	U P L C 室温 3 . 5 7 分間、MH - 4 4 8
6 1	 3 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 5 - (4 - フルオロ - 3 - ト リフルオロメチル - フェニ ル) - 2 - イソプロピル - ピ ラゾロ [1 , 5 - c] ピリミ ジン	3 B	3 6	3 3 m g 、 3 9 . 0 3 %	U P L C 室温 3 . 5 8 分間、MH - 4 5 6

10

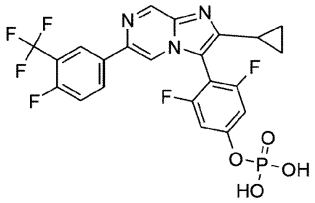
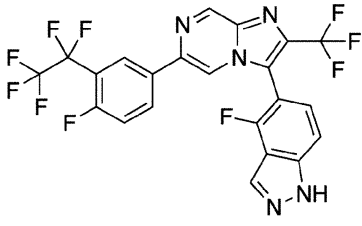
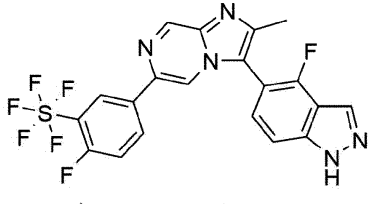
20

30

40

50

【化 3 4 - 1 8】

6 2	 リン酸モノー { 4 - [2 - シクロプロピル - 6 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル] - 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル } エステル	4	実施 例 3 4	3 2 mg、 1 8 ~ 2 2 %	U P L C 室温 2 . 0 8 分間、MH + 5 3 0
6 3	 3 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - ペンタフルオロエチル - フェニル) - 2 - トリフルオロメチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン	3 A	3 7	1 5 0 m g、3 5 ~ 4 0 %	U P L C 室温 1 . 9 7 分間 (3 分 間の実行)、 MH + 5 3 4
6 4	 3 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - ペンタフルオロスルファニル - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン	3 D	3 8	1 2 mg、 1 0 . 8 1 %	U P L C 室温 3 . 0 3 分間、MH - 4 8 6

10

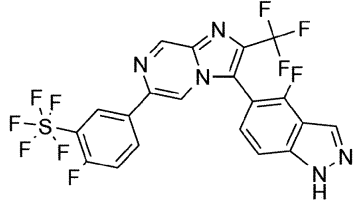
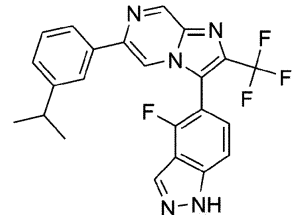
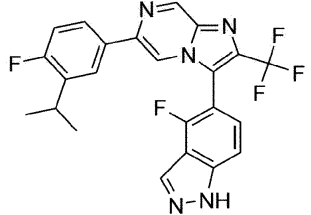
20

30

40

50

【化 3 4 - 1 9】

6 5	 3 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - ペンタフルオロスルファニル - フェニル) - 2 - トリフルオロメチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン	3 A	3 9	1 0 m g 、 6 . 7 9 %	U P L C 室温 3 . 2 6 分間、MH - 5 4 0
6 6	 3 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - (3 - イソプロピル - フェニル) - 2 - トリフルオロメチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン	3 A	4 0	4 6 m g 、 4 5 . 6 3 %	U P L C 室温 2 . 5 9 分間、MH + 4 4 0
6 7	 3 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - イソプロピル - フェニル) - 2 - トリフルオロメチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン	3 A	4 1	5 0 m g 、 2 5 ~ 3 0 %	U P L C 室温 2 . 1 0 分間 (3 分 間の実行) 、 MH + 4 5 8

10

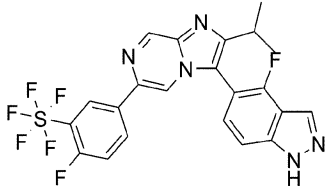
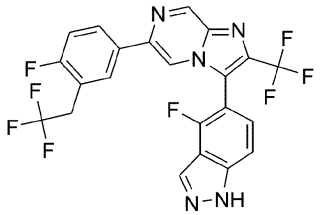
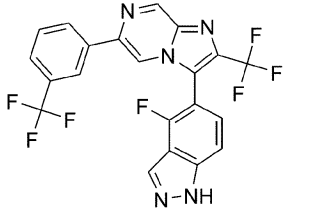
20

30

40

50

【化 3 4 - 2 0】

6 8	 3 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - ペンタフルオロ <u>スルファニル</u> - フェニル) - 2 - イソプロピル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン	3 D	4 2	3 5 m g 、 2 1 . 5 4 %	U P L C 室温 2 . 6 6 分間、MH + 5 1 6
6 9	 3 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - [4 - フルオロ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - フェニル] - 2 - トリフルオロメチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン	3 A	4 3	3 m g 、 2 . 3 4 %	U P L C 室温 1 . 7 5 分間 (3 分 間の実行) 、 MH + 4 9 8
7 0	 3 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - トリフルオロメチル - 6 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン	3 A	4 4	3 5 m g 、 4 7 . 4 8 %	U P L C 室温 1 . 7 6 分間 (3 分 間の実行) 、 MH + 4 6 6

10

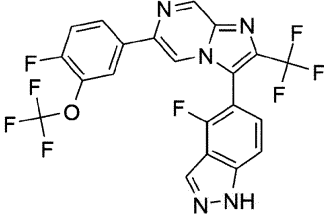
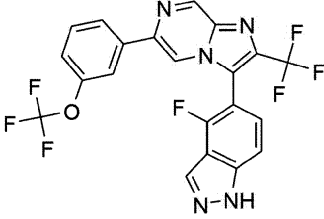
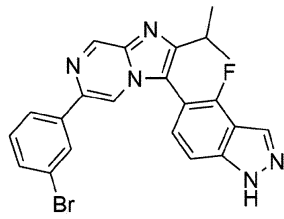
20

30

40

50

【化 3 4 - 2 1】

7 1	 3 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - トリフルオロメチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン	3 A	4 5	3 5 mg、 25. 5 4 %	U P L C 室温 1.7 9 分間 (3 分 間の実行)、 M H ⁺ 5 0 0
7 2	 3 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - トリフルオロメチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン	3 A	4 6	8 0 mg、 37. 5 6 %	U P L C 室温 1.7 8 分間 (3 分 間の実行)、 M H ⁺ 4 8 2
7 3	 6 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - イソプロピル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン	3 D	4 7	1 0 mg、 14. 8 2 %	U P L C 室温 1.8 2 分間 (3 分 間の実行)、 M H ⁺ 4 5 0

10

20

30

40

50

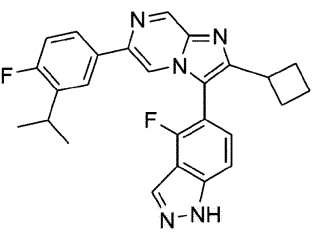
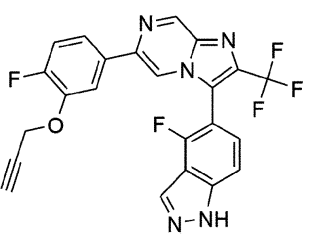
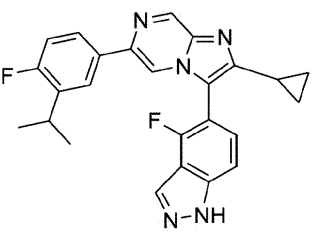
10

20

30

40

【化 3 4 - 2 3】

7 7	 2-シクロプロチル-3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(4-フルオロ-3-イソプロピル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピラジン	3 A	5 1	2 3 mg、 27. 3 3 %	H P L C 室温 8.6 8 分間、MH + 4 4 4
7 8	 3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(4-フルオロ-3-プロパ-2-イニルオキシ-フェニル)-2-トリフルオロメチル-イミダゾ[1,2-a]ピラジン	3 A	5 2	1 0 mg、 5.8 9 %	U P L C 室温 1.8 1 分間 (3 分 間の実行)、 MH + 4 7 0
7 9	 2-シクロプロピル-3-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(4-フルオロ-3-イソプロピル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピラジン	3 A	5 3	2 5 mg、 19. 9 1 %	U P L C 室温 1.9 4 分間 (3 分 間の実行)、 MH + 4 3 0

10

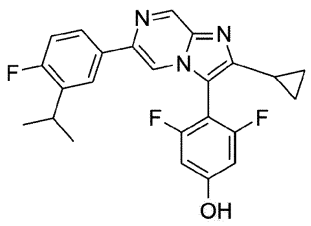
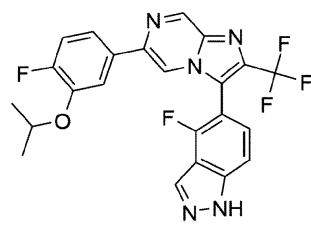
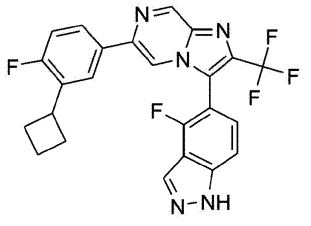
20

30

40

50

【化 3 4 - 2 4】

8 0	 4 - [2 - シクロプロピル - 6 - (4 - フルオロ - 3 - イソプロピル - フェニル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル] - 3 , 5 - ジフルオロ - フェノール	1 A	5 3	3 m g 、 4 . 3 2 %	U P L C 室温 2 . 7 8 分間、MH + 4 2 4
8 1	 3 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - イソプロポキシ - フェニル) - 2 - トリフルオロメチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン	3 A	5 4	8 0 m g 、 4 0 . 9 6 %	U P L C 室温 2 . 7 5 分間、MH + 4 7 4
8 2	 6 - (3 - シクロブチル - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - トリフルオロメチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン	3 A	5 5	2 5 m g 、 1 8 . 4 2 %	U P L C 室温 1 . 9 9 分間 (3 分間の実行) 、 M H + 4 7 0

10

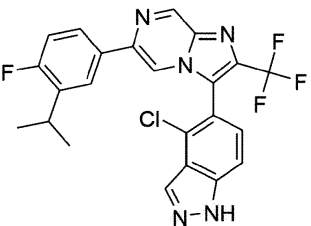
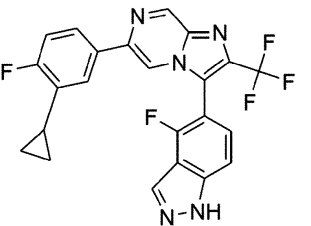
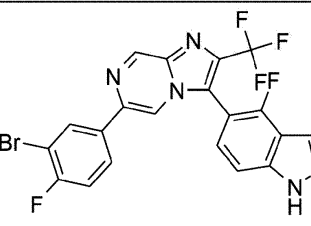
20

30

40

50

【化 3 4 - 2 5】

8 3	 3 - (4 - クロロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - イソプロピル - フェニル) - 2 - トリフルオロメチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン	3 A	5 6	1 3 mg、 3 5 . 1 7 %	U P L C 室温 1 . 9 7 分間 (3 分 間の実行) 、 M H ⁺ 4 7 4
8 4	 6 - (3 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - トリフルオロメチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン	3 A	5 7	2 5 mg、 2 4 . 6 8 %	U P L C 室温 1 . 9 0 分間 (3 分 間の実行) 、 M H ⁺ 4 5 6
8 5	 6 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - トリフルオロメチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン	3 D	5 8	1 0 mg、 9 . 7 5 %	U P L C 室温 1 . 9 1 分間 (3 分 間の実行) 、 M H ⁺ 4 9 4

10

20

30

40

50

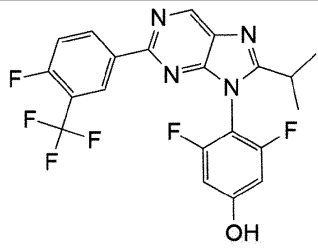
10

20

30

40

【化 3 4 - 2 7】

8 9	 3, 5 - ジフルオロ - 4 - [2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフ フルオロメチル - フェニル) - 8 - イソプロピル - プリン - 9 - イル] - フェノール	5	6 2	3 0 m g 、 5 2 . 8 2 %	U P L C 室温 2 . 6 3 分間、MH + 4 5 3
-----	---	---	-----	-----------------------------------	---

10

【 0 1 4 0 】

インビトロ試験

成虫または幼若虫を使用する慣例的な生物学的アッセイ、ならびに MRC - 5 細胞を使用する細胞毒性アッセイが、Mansour, N. R., et al. (2016). "High Throughput Screening Identifies Novel Lead Compounds with Activity against Larval, Juvenile and Schistosoma mansoni" PLoS Negl Trop Dis 10 (4) : e0004659 に以前に開示されている。Hep G 2 細胞株を使用する細胞毒性アッセイを、Molecular Diversity (2015) 19, 251 - 261 に記載されるように実行した。

20

- (a) S. mansoni の成虫
- (b) S. mansoni の幼若虫
- (c) S. haematobium の成虫
- (d) ヒト MRC - 5 細胞株に対する細胞毒性
- (e) ヒト Hep G 2 細胞株に対する細胞毒性

30

【 0 1 4 1 】

実施例 1 ~ 90 の化合物は、PLoS Negl Trop Dis 10 (4) : e0004659 に開示される化合物と比較して、以下の 1 つ以上を呈する。

40

50

【化 3 5 - 1】

実施例 番号	(a) 成虫 (μ M)	(b) 幼若虫 (μ M)	(c) S. h a e m o t o b i u m (μ M)	(d) 細胞 毒 性 M R C - 5 (μ M)	(e) 細胞 毒 性 H e p G 2 (μ M)
L S H T M - 1 9 4 5	4 . 9	5 . 7		4 0 . 1	
1	0 . 0 5 8	0 . 0 1 3	< 0 . 1 9 5	2 1 . 8	> 1 1 . 1
2	0 . 0 4 7	0 . 0 1 9			1 0 . 4
3	< 0 . 0 4 9	0 . 1 3			9 . 2
4	0 . 4 9	1 . 4 2			
5	0 . 5 2	1 . 2 7			
6	0 . 2 9	0 . 4 8		1 5 . 8	
7	0 . 0 9	0 . 0 8 2		> 5 0	> 3 0
8	0 . 1 0 0	0 . 0 8 6	< 1 . 5 6	1 7 . 3	1 8 . 7
9	0 . 0 7 6	0 . 0 7 9		1 3 . 7	9
1 0	< 0 . 7 8	0 . 5 3		1 4 . 4	> 1 1 . 1
1 1		0 . 4 9			
1 2	< 0 . 0 4 9	0 . 2 5			
1 3	0 . 0 7 2	0 . 0 6 3			
1 4		0 . 2 3			
1 5		0 . 1 7			8 . 4
1 6	0 . 1 2	0 . 2 2	0 . 0 4		7 . 6
1 7	0 . 0 4 4	0 . 0 2 6	0 . 0 2 3		7 . 1
1 8		0 . 2 9			
1 9	0 . 0 4 2	0 . 0 9 0			7 . 5
2 0	0 . 9 2	1 . 0 4			
2 1	0 . 0 3 7	0 . 0 5 1			1 5 . 1
2 2	0 . 4 3	0 . 5 3	0 . 1 5		
2 3		0 . 7 9			
2 4	0 . 0 2 2	< 0 . 0 1 2			8 . 4
2 5		0 . 1 1			
2 6		0 . 2 2			
2 7	< 0 . 0 4 9	0 . 1 4 9			
2 8		0 . 1 8 3			1 9 . 2
2 9	0 . 0 3 0	0 . 0 2 8			8 . 9

10

20

30

40

50

【化 3 5 - 2】

3 0	0 . 0 2 1	< 0 . 0 1 2			1 1 . 1
3 1		0 . 1 0			
3 2	0 . 0 6 3				1 6 . 1
3 3	0 . 0 5 6	0 . 0 8 0			7 . 9
3 4	0 . 0 6 9	0 . 0 8 8			8 . 9
3 5	0 . 0 5 9	0 . 0 7 3			5 . 7
3 6	0 . 0 5 3	0 . 0 5 1			8 . 3
3 7		0 . 1 1			1 3 . 1
3 8		0 . 1 4			
3 9	0 . 0 2 4	< 0 . 0 1 2			6 . 6
4 0	0 . 0 2 7	0 . 0 2 5			6 . 5
4 1		0 . 1 0			6 . 8
4 2		0 . 1 1			
4 3		0 . 1 1			
4 4	0 . 0 1 0	0 . 0 2 4			9 . 4
4 5		0 . 0 2 1			
4 6		0 . 0 3 6			2 0 . 7
4 7	0 . 0 2 2	0 . 0 2 7			8 . 9
4 8	0 . 0 1 1	0 . 0 3 2			9 . 8
4 9	0 . 0 3 4	0 . 0 3 5			9 . 3
5 0		0 . 0 6 0			
5 1		0 . 8 3			1 0 . 3
5 2	< 0 . 0 1 2	0 . 0 1 0			8 . 0
5 3	0 . 0 1 9	0 . 0 2 0			8 . 8
5 4	0 . 0 2 3	0 . 0 3 7			
5 5	0 . 0 2 8	0 . 0 2 2			1 1 . 1
5 6	0 . 0 1 9	0 . 0 2 0			1 0 . 1
5 7	0 . 0 1 7	0 . 0 3 0			1 4 . 8
5 8	0 . 0 3 1	0 . 0 2			1 0 . 8
5 9	0 . 0 6 6	0 . 0 3 6			
6 0	0 . 0 1 7	0 . 0 2 1			
6 1	0 . 0 3 7	0 . 0 6 0			
6 2		0 . 0 0 3 7			1 4 . 8
6 3	0 . 0 1 1	0 . 0 1 0	< 0 . 0 0 6		1 1 . 7
6 4	0 . 0 2 6	0 . 0 7 7			
6 5	0 . 0 4 4	0 . 0 1 1			1 1 . 1
6 6	0 . 0 0 5 2	0 . 0 0 5 2			1 2 . 9
6 7	0 . 0 0 2	0 . 0 0 2			1 7 . 0
6 8	0 . 0 1 1	0 . 0 1 0			
6 9	0 . 0 1 2	0 . 0 1 0			5 . 3

10

20

30

40

50

【化 3 5 - 3】

7 0	0 . 0 2 5	0 . 0 4 1			
7 1	0 . 0 1 4	0 . 0 2 1			1 2 . 2
7 2	0 . 0 2 1	0 . 0 2 3			9 . 7
7 3	0 . 0 3 6	0 . 0 2 7			
7 4	0 . 0 0 4	0 . 0 0 5			1 1 . 0
7 5	0 . 0 0 4	0 . 0 0 5			1 1 . 3
7 6	0 . 0 3 7	0 . 0 3 6			
7 7	0 . 0 0 7	0 . 0 0 4			1 0 . 8
7 8	0 . 0 1 0	0 . 0 2 1			
7 9	0 . 0 0 5	0 . 0 0 5			1 5 . 7
8 0	0 . 0 0 4	0 . 0 0 5			
8 1	0 . 0 1 1	0 . 0 1 2			9 . 2
8 2	0 . 0 4 5	0 . 0 5 9			6 . 1
8 3	< 0 . 0 1 2	0 . 0 1 5			6 . 6
8 4	0 . 0 1 2	0 . 0 1 9			1 0 . 5
8 5	0 . 0 4 8	0 . 0 0 7			
8 6	0 . 0 1 7	0 . 0 2 6			1 3 . 2
8 7	0 . 0 3 7	0 . 0 9 1			9 . 5
8 8	0 . 1 1 6	0 . 1 4 0			7 . 0
8 9	0 . 0 7 1	0 . 1 2 8			4 . 8

【0 1 4 2】

本発明の好ましい化合物は、検査によって、上記に示される I C 5 0 範囲内のより低い濃度で住血吸虫を殺滅または有意に損傷すると思われるものである。例えば、成虫及び幼若虫の両方に対して 0 . 5 μ M 未満の I C 5 0 を有する化合物が好ましく、より好ましい化合物は、成虫及び幼若虫の両方に対して 0 . 1 μ M 未満の I C 5 0 を有するものである。

【0 1 4 3】

インビボ試験

マウスの感染及び住血吸虫の回収

マウスの皮下感染及びその後の住血吸虫の回収のための方法は、感染は 1 5 0 匹の c e r c a r i a e で行い、灌流培地がクエン酸食塩水（0 . 9 % の塩化ナトリウム、1 . 5 % のクエン酸三ナトリウム）であったことを除いて、M a n s o u r ら（2 0 1 6）に記載されたものであった。灌流を処理の 8 日後（成虫感染）または 1 5 日後（幼若虫感染）に実行した。灌流液を 3 0 m L の汎用管内に回収した。灌流液を 1 0 分間沈降させ、上清のほとんどを除去し、1 0 m L の灌流培地で上記のように一度洗浄することによって、R B C（赤血球）を除去した。一滴の希釈サポニン水溶液を添加して、いかなる残りの R B C も溶解させ、住血吸虫の懸濁液を格子標識が付いた小さなペトリ皿内に注いだ。管をペトリ皿内に濯ぎ出し、あらゆる残りの住血吸虫について検査した。解剖顕微鏡を使用して住血吸虫を計数した。灌流後に除去したマウスの肝臓を 2 枚の厚いガラスプレート間で押し潰し、目視検査し、あらゆる残りの住血吸虫を上記の計数したものに加えた。

【0 1 4 4】

薬物治療

幼若虫に対する有効性の試験では、感染の 2 5 日後に治療を行い、成虫に対する有効性の試験では、感染の 4 2 日後に治療を行った。7 % の T w e e n - 8 0 / 3 % のエタノール

／再蒸留水中に薬物を懸濁させ、かつボルテックスし、超音波処理水浴を使用することによって薬物分散を促進した（製剤F1）。あるいは、まず薬物をDMSO中に溶解または懸濁させ、その後DMSO溶液／懸濁液を水溶液に添加することによって、0.5%のTween-80を有する50mMのNa₂HPO₄を含有する10%のDMSO、90%の再蒸留水中に薬物を懸濁させた（製剤F2）。更なる一連の条件において、薬物をまずDMSO中に溶解させ、その後トウモロコシ油で希釈して、5%のDMSO＋薬物溶液／懸濁液（製剤F3）を得た。

【0145】

経口胃管栄養法によって、10ml/kgの比率で薬物溶液／懸濁液を与えた。各実験において、陽性対照（幼若虫にはアーテメータ及び成虫にはプラジカンテル）を使用した。400mg/kgの単回用量の経口アーテメータは、成虫*S. mansoni*と比較して、幼若虫に対してマウスにおいて同等にまたはより効果的であるため（Am J Trop Med Hyg. 2010 Jan; 82 (1): 112-4. Activity of artemether and mefloquine against juvenile and adult *Schistosoma mansoni* in athymic and immunocompetent NMRI mice. Keiser J1, Vargas M, Doenhoff MJ）、マウスのスクリーニングにおいて幼若虫段階に対する薬物試験の有用な陽性対照である。

成虫及び幼若虫に感染したインビボマウスモデルの結果

10

20

30

40

50

【化 3 6 - 1】

感 染 年 齢 (住 血 吸 虫)	化 合 物 実 施 例 番 号 (製 剤)	経 口 用 量	平 均 住 血 吸 虫 回 収	住 血 吸 虫 低 減 パ ー セ ン ト	P 値
成 虫	陰 性 対 照	該 当 せ ず	3 8 . 8 ± 5 . 4	該 当 せ ず	該 当 せ ず
	陽 性 対 照 プ ラ ジ カ ン テ ル (F 1)	4 0 0 m g / k g	2 . 3 ± 1 . 7	9 4	< 0 . 0 0 0 1
	1 7 (F 1)	2 0 0 m g / k g	0 . 3 ± 0 . 8	9 9	< 0 . 0 0 0 1
成 虫	陰 性 対 照	該 当 せ ず	3 3 . 8 ± 4 . 1	該 当 せ ず	
	陽 性 対 照 プ ラ ジ カ ン テ ル (F 1)	5 0 m g / k g	2 9 . 8 ± 8 . 4	1 3	0 . 3
	陽 性 対 照 プ ラ ジ カ ン テ ル (F 1)	1 0 0 m g / k g	1 2 . 2 ± 6 . 3	6 4	0 . 0 0 0 2
	陽 性 対 照 プ ラ ジ カ ン テ ル (F 1)	4 0 0 m g / k g	2 . 6 ± 1 . 5	9 2	< 0 . 0 0 0 1
	5 0 (F 1)	1 2 . 5 m g / k g	0 . 2	9 9	< 0 . 0 0 0 1
	5 0 (F 1)	6 . 2 5 m g / k g	7 . 4 ± 8 . 1	7 8	0 . 0 0 0 2
幼 若 虫	陰 性 対 照		3 3 . 0 ± 7 . 2	—	
	陽 性 対 照、 ア ー テ メ ー タ (F 1)	4 0 0 m g / k g	8 . 2 ± 4 . 1	7 5	0 . 0 0 0 2
	1 7 (F 1)	2 0 0 m g / k g	5 . 2 ± 3 . 1	8 4	< 0 . 0 0 0 1
	1 7 (F 1)	5 0 m g / k g	2 0 . 6 ± 8 . 5	3 8	0 . 0 3 8
	3 4 (F 1)	5 0 m g / k g	2 4 . 8 ± 7 . 4	2 5	0 . 1 1
	2 (F 1)	5 0 m g / k g	4 . 0 ± 4 . 1	8 8	< 0 . 0 0 0 1
	3 2 (F 1)	5 0 m g / k g	2 9 . 0 ± 7 . 9	1 2	0 . 4 3

10

20

30

40

50

【化 3 6 - 2】

幼若虫	陰性対照	該当せず	33.2 ± 9.09	該当せず	該当せず
	陽性対照、 アーテメー タ (F 1)	400 mg / kg	8.6 ± 4.16	74	0.0006
	P Z Q (F 1)	50 mg / kg	26.2 ± 9.44	21	0.2667
	29 (F 2)	25 mg / kg	4 ± 1.41	88	0.0001
	29 (F 2)	5 mg / kg	14.8 ± 6.61	55	0.0064
	2 (F 1)	25 mg / kg	7.2 ± 3.9	78	0.0004
	2 (F 2)	25 mg / kg	4.4 ± 3.91	87	0.0002
	45 (F 1)	25 mg / kg	31.8 ± 5.76	4	0.7786
	50 (F 1)	25 mg / kg	0.8 ± 0.84	98	< 0.0001
幼若虫	陰性対照		32.6 ± 10.6	該当せず	
	50 (F 3)	6.25 mg / kg	17.6 ± 12.0	46	0.689
	29 (F 3)	6.25 mg / kg	2.0 ± 2.6	94	0.0002
	63 (F 3)	6.25 mg / kg	0.6 ± 1.0	98	0.0001
幼若虫	陰性対照		32.8 ± 1.4		
	67 (F 3)	50 mg / kg	0	100	0.0008

【0146】

好ましい化合物は、検査によって、上記のマウス感染モデルに経口投与したときに、少なくとも50%の住血吸虫数の統計学的に有意な(<0.05のP値)低減を示すものである。例えば、化合物2、17、29、50、63、及び67である。

【0147】

より好ましい化合物は、25 mg / kg 以下の単回用量で上記のマウス感染モデルに経口投与したときに、少なくとも50%の住血吸虫数の統計学的に有意な(<0.05のP値)低減を示すものである。例えば、化合物2、29、50、及び63である。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/437 (2006.01)
A 6 1 P 33/12 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/437
A 6 1 P 33/12

(74)代理人 100091487

弁理士 中村 行孝

(74)代理人 100105153

弁理士 朝倉 悟

(74)代理人 100187159

弁理士 前川 英明

(74)代理人 100206265

弁理士 遠藤 逸子

(72)発明者 ジョン、マーク、フランシス、ガードナー

イギリス国ケント、サンドウィック、ラムスゲイト、ロード、ディスカバリー、パーク、サルベ
 シス

(72)発明者 アンドリュー、サイモン、ベル

イギリス国ケント、サンドウィック、ラムスゲイト、ロード、ディスカバリー、パーク、サルベ
 シス

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表 2014-514293 (JP, A)

特開 2011-144169 (JP, A)

特表 2007-517043 (JP, A)

特表 2016-500073 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 07 D 471/04

C 07 D 487/04

A 61 K 31/4985

A 61 K 31/519

A 61 K 31/437

A 61 P 33/12

C 07 F 9/12

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