

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6283688号
(P6283688)

(45) 発行日 平成30年2月21日 (2018. 2. 21)

(24) 登録日 平成30年2月2日 (2018. 2. 2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 4

A 6 1 K 31/5025 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5025

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506

請求項の数 15 (全 144 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-549758 (P2015-549758)
 (86) (22) 出願日 平成25年12月20日 (2013. 12. 20)
 (65) 公表番号 特表2016-508135 (P2016-508135A)
 (43) 公表日 平成28年3月17日 (2016. 3. 17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/076806
 (87) 国際公開番号 W02014/100540
 (87) 国際公開日 平成26年6月26日 (2014. 6. 26)
 審査請求日 平成28年11月18日 (2016. 11. 18)
 (31) 優先権主張番号 61/740, 552
 (32) 優先日 平成24年12月21日 (2012. 12. 21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国08543 ニュージャージ
 ー州 プリンストン、ルート206 アンド
 ・プロビンス・ライン・ロード
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100162695
 弁理士 釜平 双美

最終頁に続く

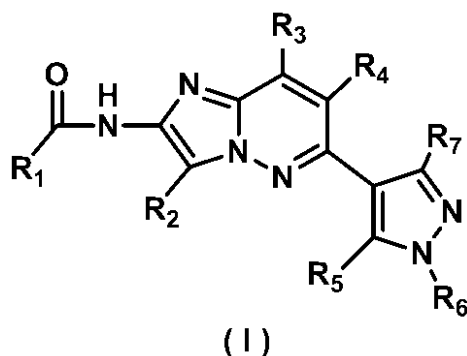
(54) 【発明の名称】 カゼインキナーゼ 1 D/E 阻害剤としての新規なピラゾール置換のイミダゾピラジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

[式中 :

R₁ は、C₁ - 4 アルキル (F、Cl、Br、OH、CN または NR_a R_a で置換されてもよいアルキル)、- (CR_d R_d)_r - カルボサイクリル (0 - 5 個の R₁₁ で置換されるカルボサイクリル)、または - (CR_d R_d)_r - ヘテロサイクリル (炭素原子と、N、O、S より選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子とを含み、環上の炭素原子は 0 - 5 個の R₁₁ で置換され、環上の窒素原子は R₉ で置換されてもよいヘテロサイクリル) より

選択され；

R_2 は、H、 C_{1-4} アルキル、F、Cl、Br、CN、アリール、またはヘテロアリールより選択され；

R_3 は、Hまたは C_{1-4} アルキルより選択され；

R_4 は、H、 C_{1-4} アルキル、F、Cl、Br、またはCNより選択され；

R_5 は、H、 C_{1-4} アルキル（0 - 4 個の R_e で置換されるアルキル）、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ カルボサイクリル（0 - 4 個の R_e で置換されるカルボサイクリル）、または $-(CH_2)_r -$ ヘテロサイクリル（炭素原子と、N、O、S より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とを含み、環上の炭素原子は 0 - 4 個の R_e で置換され、環上の窒素原子は R_8 で置換されてもよいヘテロサイクリル）より選択され；

10

R_6 は、H、 C_{1-6} アルキル（0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル）、または C_{3-6} カルボサイクリル（0 - 3 個の R_e で置換されるカルボサイクリル）より選択され；

R_7 は 0 - 3 個の R_e で置換されるアリールであり；

R_8 は、H、 C_{1-4} アルキル（0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル）、 $-(CH_2)_r$ CN、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O) - C_{1-4}$ アルキル（0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル）、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_2 R_c$ 、 $-(CH_2)_r -$ カルボサイクリル（0 - 3 個の R_e で置換されるカルボサイクリル）、または $-(CH_2)_r -$ ヘテロサイクリル（0 - 3 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル）より選択され；

20

R_9 は、H、 $-C(=O)R_b$ 、 C_{1-6} アルキル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル）、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ カルボサイクリル（0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル）、または $-(CH_2)_r -$ ヘテロサイクリル（0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル）より選択され；

R_{11} は、各々、H、F、Cl、Br、=O、CN、 NO_2 、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-(CR_d R_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CR_d R_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)R_b$ 、 $-NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CR_d R_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-NR_a S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-NR_a S(O)_2 R_c$ 、 C_{1-6} アルキル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル）、 $-(CR_d R_d)_r - C_{3-6}$ カルボサイクリル（0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル）、または $-(CR_d R_d)_r -$ ヘテロサイクリル（0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル）より独立して選択され；

30

R_a は、各々、H、CN、 C_{1-6} アルキル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル）、 C_{2-6} アルケニル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルケニル）、 C_{2-6} アルキニル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルキニル）、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボサイクリル（0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル）、または $-(CH_2)_r -$ ヘテロサイクリル（0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル）より独立して選択されるか；あるいは R_a と R_a は、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロ環式環を形成し；

40

R_b は、各々、H、 C_{1-6} アルキル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル）、 C_{2-6} アルケニル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルケニル）、 C_{2-6} アルキニル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルキニル）、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボサイクリル（0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル）、または $-(CH_2)_r -$ ヘテロサイクリル（0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル）より独立して選択され；

R_c は、各々、 C_{1-6} アルキル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル）、 C_{2-6} アルケニル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルケニル）、 C_{2-6} アルキニル（0 - 5 個

50

の R_e で置換されるアルキニル)、 C_{3-6} カルボサイクリル、またはヘテロサイクリルより独立して選択され；

R_d は、各々、H または C_{1-4} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル) より独立して選択され；

R_e は、各々、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_f で置換されるアルキル)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 $-(CH_2)_r OR_f$ 、 SR_f 、または $-(CH_2)_r NR_f R_f$ より独立して選択され；

R_f は、各々、H、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択されるか、あるいは R_f と R_f は、その両方が結合する窒素原子と一緒にな

10

って、 C_{1-4} アルキルで置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

p は、各々、0、1 または 2 より独立して選択され；および

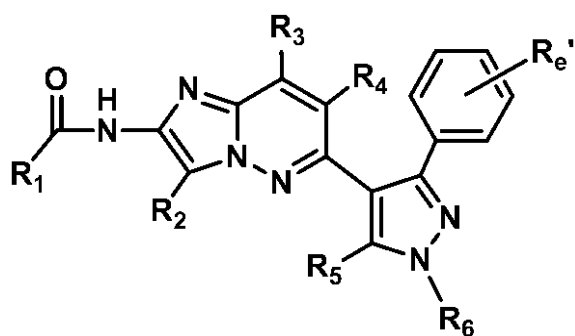
r は、各々、0、1、2、3 または 4 より独立して選択される]

で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

式 (II)：

【化 2】



(II)

20

[式中：

R_e' は、F、Cl、Br または C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_f で置換されるアルキル) より選択され；

30

R_5 は、H、 C_{1-4} アルキル (0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ カルボサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (炭素原子と、N、O、S より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とを含み、環上の炭素原子は 0 - 3 個の R_e で置換され、環上の窒素原子は R_8 で置換されてもよいヘテロサイクリル) より選択され；

R_6 は、H、 C_{1-6} アルキル (0 - 2 個の R_e で置換されるアルキル)、または C_{3-6} シクロアルキル (0 - 2 個の R_e で置換されるシクロアルキル) より選択され；

R_8 は、H、 C_{1-4} アルキル (0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_2 R_c$ 、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ カルボサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より選択される]

40

で示される請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

R_5 が H、 C_{1-4} アルキル (0 - 1 個の R_e で置換されるアルキル)、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_6 アリール、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (ピリジル、ピリ

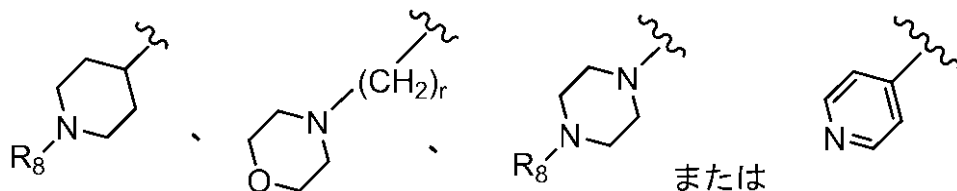
50

ミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、インダゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、イソチアゾリル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルより選択されるヘテロサイクリル)より選択される、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R_5 が H、

【化3】



10

より選択され；

R_8 が H、 C_{1-4} アルキル (0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_r (C=O)CH_2NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル)より選択され；

20

R_a が、各々、H、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル)より独立して選択されるか；あるいは R_a と R_a が、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロ環式環を形成し；

R_b が、各々、H、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル)より独立して選択され；

30

R_c が、各々、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 C_{3-6} カルボサイクリル、またはヘテロサイクリルより独立して選択され；

R_e が、各々、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_f で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、 $-(CH_2)_r OC_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_r OH$ 、SH、または $-(CH_2)_r NR_fR_f$ より独立して選択され；

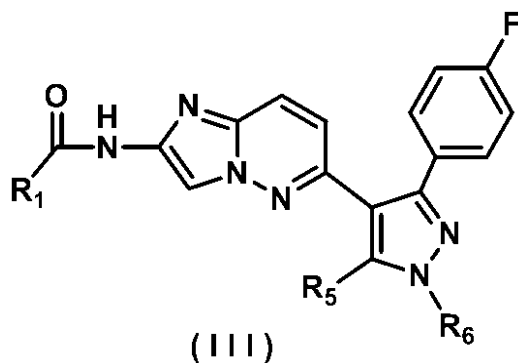
R_f が、各々、H、 C_{1-5} アルキル、またはフェニルより独立して選択されるか、あるいは R_f と R_f が、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環式環を形成しする、請求項2に記載の化合物。

【請求項5】

40

式 (III)：

【化 4】



10

[式中：

R_1 は、 C_{1-4} アルキル (F、Cl、Br、OH、CN または $NR_a R_a$ で置換されてもよい)、 $-(CH_2)_r$ -カルボサイクリル (0 - 4 個の R_{11} で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル (炭素原子と、N、O、S より選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子とを含み、環上の炭素原子は 0 - 4 個の R_{11} で置換され、環上の窒素原子は R_9 で置換されてもよいヘテロサイクリル) より選択され；

R_{11} は、各々、H、F、Cl、Br、=O、CN、 NO_2 、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_p$ 、 R_c 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)R_b$ 、 $-NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r$ - C_{3-6} カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より独立して選択され；

20

R_a は、各々、H、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より独立して選択されるか；あるいは R_a と R_a は、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロ環式環を形成し；

R_b は、各々、H、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より独立して選択され；

30

R_e は、各々、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_f で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r$ - C_{3-6} シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 CO_2H 、 $-(CH_2)_r OC_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_r OH$ 、SH、または $-(CH_2)_r NR_f R_f$ より独立して選択され；および

R_f は、各々、H、 C_{1-5} アルキル、またはフェニルより独立して選択されるか、あるいは R_f と R_f は、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環式環を形成する、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

40

【請求項 6】

R_1 が、アリール、シクロアルキル、あるいはピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリニル、キノキサリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロピラニル、イソキノリニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサジニル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサソラニル、ベンゾジオキサソニル、1, 5-ナフチリジニル、イミダゾピリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニ

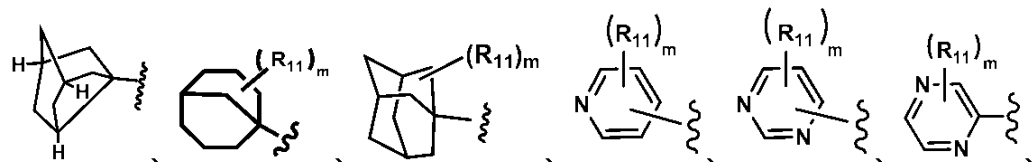
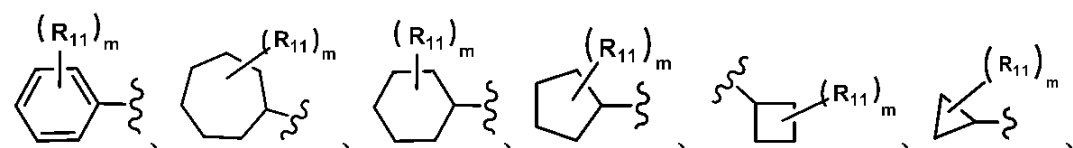
50

ルより選択されるヘテロサイクリルである、請求項 5 に記載の化合物。

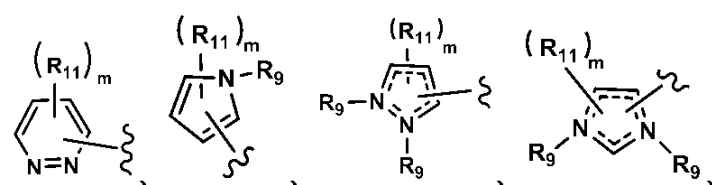
【請求項 7】

R₁ が

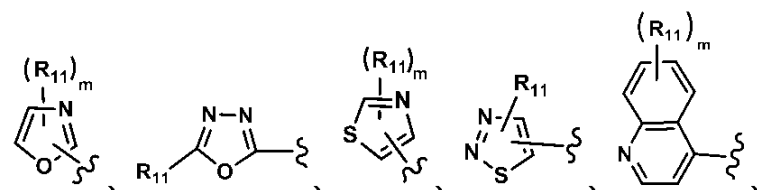
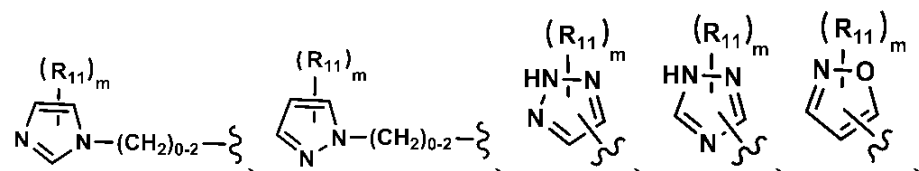
【化 5】



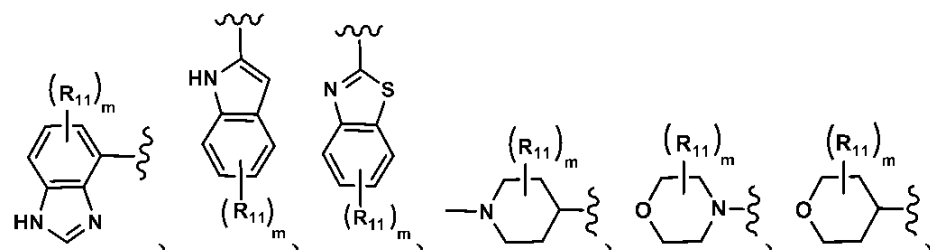
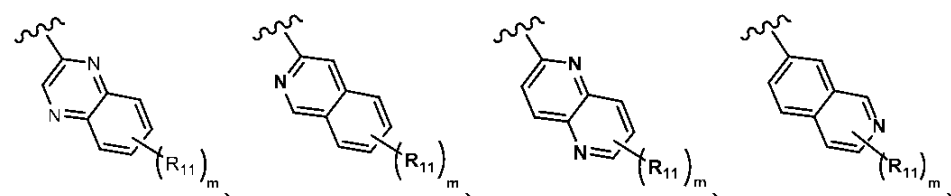
10



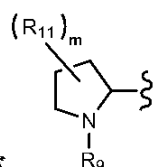
20



30



40



および

からなる群より選択され；

50

【化 6】

が任意の結合手を示し；

R_{11} が、各々、H、F、Cl、Br、=O、CN、 $-OR_b$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より独立して選択され；

R_9 が、各々、H、 $-C(=O)R_b$ 、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル) より独立して選択され；

m が、各々、0、1 または 2 より独立して選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

R_1 が、0 - 4 個の R_{11} で置換されるカルボサイクリル、または $-(CH_2)_r-5$ ないし 10 員のヘテロサイクリル (炭素原子と、N、O、S より選択される 1 ないし 4 個のヘテロ原子とを含み、環上の炭素原子は 0 - 4 個の R_{11} で置換され、環上の窒素原子は R_9 で置換されてもよいヘテロサイクリル) より選択され；

R_5 が H、 C_{1-4} アルキル (0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (炭素原子と、N、O、S より選択される 1 ないし 3 個のヘテロ原子とを含み、環上の炭素原子は 0 - 3 個の R_e で置換され、環上の窒素原子は R_8 で置換されてもよいヘテロサイクリル) より選択され；

R_6 が H、 C_{1-6} アルキル (0 - 2 個の R_e で置換されるアルキル)、または C_{3-6} シクロアルキル (0 - 2 個の R_e で置換されるシクロアルキル) より選択され；

R_8 が H、 C_{1-4} アルキル (0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より選択され；

R_{11} が、各々、H、F、Cl、CN、 $-OR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル) または $-(CH_2)_r-5 \sim 10$ 員のヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より独立して選択され；

R_a が、各々、H、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より独立して選択されるか；あるいは R_a と R_a が、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロ環式環を形成し；

R_b が、各々、H、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より独立して選択され；

R_e が、各々、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_f で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 CO_2H 、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOH$ 、または $-(CH_2)_rNR_fR_f$ より独立して選択され；

R_f が、各々、H、 C_{1-5} アルキル、またはフェニルより独立して選択されるか、あるいは R_f と R_f が、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環式環を形成し；

r が、各々、0、1、2、3 または 4 より独立して選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 9】

10

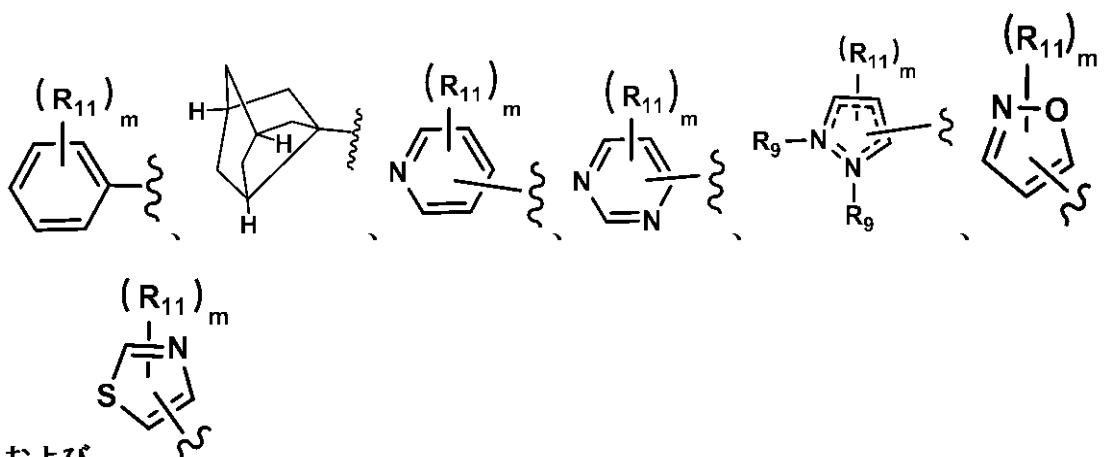
20

30

40

50

R_1 が
【化 7】



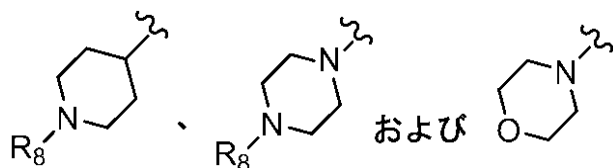
10

および

からなる群より選択され；

R_5 が、H、 C_{1-4} アルキル（0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル）、

【化 8】



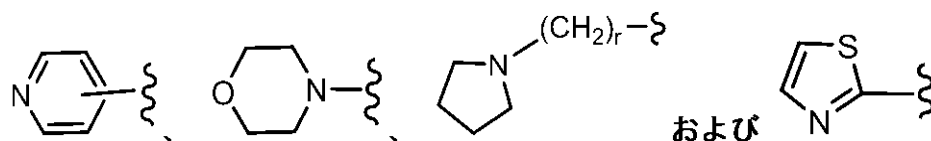
20

からなる群より選択され；

R_6 が H、 C_{1-4} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルより選択され；

R_{11} が、各々、F、Cl、CN、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、OH、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル）、

【化 10】



30

からなる群より独立して選択され；

R_9 が、各々、Hまたは C_{1-4} アルキルより独立して選択され；

R_a が、各々、Hまたは C_{1-4} アルキル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル）より独立して選択され；

R_e が、各々、 C_{1-6} アルキル、F、Cl、Br、CNまたは NH_2 より独立して選択され；

m が、各々、0、1または2より独立して選択され；

r が、各々、0、1または2より独立して選択される、請求項 8 に記載の化合物。

40

【請求項 10】

請求項 1 - 9 のいずれか一項に記載の 1 または複数の化合物、および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 - 9 のいずれか一項に記載の 1 または複数の化合物を含む、カゼインキナーゼ I / 活性の阻害剤。

【請求項 12】

請求項 1 - 9 のいずれか一項に記載の 1 または複数の化合物またはその塩を活性成分として含む、カゼインキナーゼ I / の活性化に関連する病態を伴う疾患の治療剤。

【請求項 13】

50

疾患が睡眠障害を含む概日リズム障害である、請求項 1 2 に記載の治療剤。

【請求項 1 4】

疾患が神経変性疾患である、請求項 1 2 に記載の治療剤。

【請求項 1 5】

疾患が癌である、請求項 1 2 に記載の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はタンパク質キナーゼ阻害剤として有用な新規な置換ピラゾールに関する。本発明はまた、増殖性疾患および他の型の疾患の治療において該化合物を用いる方法に、なら

10

【背景技術】

【0002】

本発明は、タンパク質キナーゼ酵素を阻害する置換ピラゾール化合物に、タンパク質キナーゼを阻害する化合物を含有する組成物に、およびタンパク質キナーゼの過剰発現またはアップレギュレーションにより特徴付けられる疾患を治療するためにタンパク質キナーゼ酵素の阻害剤を使用する方法に関する。タンパク質キナーゼは、シグナル伝達経路に関わるヌクレオシド・トリホスファートからタンパク質アクセプターへのホスホリル転移に影響を及ぼすことにより、細胞内シグナル伝達に参与する。細胞外刺激および他の刺激が、それを介して、またはそこを通過して細胞内で種々の細胞応答を生じさせる多数のキナーゼおよび経路が存在する。細胞外刺激は、細胞の成長、遊走、分化、ホルモンの分泌、転写因子の活性化、筋肉収縮、グルコース代謝、タンパク質合成の制御、および細胞周期の調整と関連付けられる、1または複数の細胞応答に影響を及ぼしうる。

20

【0003】

多くの疾患が、タンパク質キナーゼ介在事象により誘因される異常な細胞応答と関連付けられる。これらの疾患として、自己免疫疾患、炎症疾患、神経系および神経変性疾患、癌、循環器疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病またはホルモン関連性疾患が挙げられる。従って、医薬品化学の分野において、治療剤として効果的であるタンパク質キナーゼ阻害剤を見つけようと多大な努力がなされてきた。

【0004】

30

セリン/スレオニンキナーゼは、薬物標的の中で、これからの小分子阻害剤を開発するのに最も有望である、一連のタンパク質キナーゼである。セリン/スレオニンキナーゼの阻害は、癌、糖尿病および種々の炎症性障害の治療に関連している可能性がある。グリーベック (GLEEVEC) (登録商標) の B c r / A b l タンパク質キナーゼ阻害剤としての開発における成功は、タンパク質キナーゼが癌治療の可能性に対して効果的な薬物標的であるとのさらなる証拠を提供するものである。

【0005】

カゼインキナーゼ 1 (C K 1) は、セリン/スレオニンキナーゼファミリーに属する。哺乳類にて、該酵素は、7 種のアイソザイム型： 、 、 1、 2、 3、 および で存在する。異なる基質タンパク質をリン酸化することで、これらのアイソフォームは、タンパク質の機能を活性化、不活性化、安定化および不安定化することができ、種々の型の異なる有機体の機能を制御しうる。例えば、腫瘍抑制因子である p 5 3、および癌遺伝子である m d m 2 は、共に、細胞の異常増殖を制御するための重要なタンパク質であり、カゼインキナーゼ 1 の基質である。

40

【0006】

哺乳類性カゼインキナーゼ 1 およびカゼインキナーゼ 1 は、ウィント (W n t) シグナル伝達、D N A 修復および概日リズムを含む、多種多様な細胞増殖および生存プロセスにおける重要な調節物質である。それらは一のキナーゼドメインを有し、それは他のアイソフォームのキナーゼドメインと類似する。しかしながら、その N - 末端および C - 末端ドメインは他のアイソフォームのドメインとは異なる。その C - 末端ドメインは複数の

50

自己リン酸化部位を有し、自己酵素活性の制御に関連していると考えられる。カゼインキナーゼ1 またはカゼインキナーゼ1 によるp 5 3のリン酸化は、p 5 3とmdm2の間の相互作用において結果的に変化をもたらす。カゼインキナーゼ1 またはカゼインキナーゼ1 は細胞分裂の間に中心小体としてのスピンドルの形成に参与する調節タンパク質に含まれ、カゼインキナーゼ1 またはカゼインキナーゼ1 がトレイル (T R A I L (腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導因子)) およびF a sの介在するアポトーシスに参与することも知られている。さらには、非選択的カゼインキナーゼ1阻害性化合物IC 2 6 1によるカゼインキナーゼ1 またはカゼインキナーゼ1 の阻害が、インビトロおよびインビボにて腫瘍細胞増殖を減少させることが報告されている (Brockschmidtら、Gut, 57(6): 799-806 (2008))。かくして、カゼインキナーゼ1 またはカゼインキナーゼ1 の機能を阻害する医薬は、医薬の開発および疾患、特に癌において、広く、各々、重要な表現型作用および治療作用を発揮すると考えられる。

10

【 0 0 0 7 】

本発明は、カゼインキナーゼ1 またはカゼインキナーゼ1 を阻害するのに効果的であることが判明した新規な一連の置換イミダゾールに関する。これらの新規な化合物は、その薬物利用能 (drugability) を判断する上で重要である、所望の安定性、バイオアベイラビリティ、治療指数および毒性値を有する医薬品として有用なものとして提供される。

【 発明の概要 】**【 0 0 0 8 】**

20

本発明は、タンパク質キナーゼ酵素、特に癌の治療用のタンパク質キナーゼC K 1を阻害する、式 (I) - (I I I) の置換ピラゾール化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを対象とする。

【 0 0 0 9 】

本発明は、本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを製造するための方法および中間体も提供する。

【 0 0 1 0 】

本発明は、医薬的に許容される担体、および本発明の少なくとも1つの化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを含む医薬組成物も提供する。

30

【 0 0 1 1 】

本発明はまた、タンパク質キナーゼC K 1の活性を阻害する方法であって、かかる治療を必要とする宿主に、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 1 2 】

本発明はまた、癌を治療する方法であって、かかる治療を必要とする宿主に、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与することを含む方法を提供する。

40

【 0 0 1 3 】

本発明はまた、療法にて用いるための、本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【 0 0 1 4 】

本発明はまた、ヒト患者において癌を治療するための、特にC K 1酵素の阻害を通して治療を受け入れることが可能な癌を治療するための医薬の調製における、本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグの使用を提供する。

【 0 0 1 5 】

本発明のこれらの、および他の特徴は、開示が続く限り、展開された形態 (expanded form) にて記載される。

50

【発明を実施するための形態】

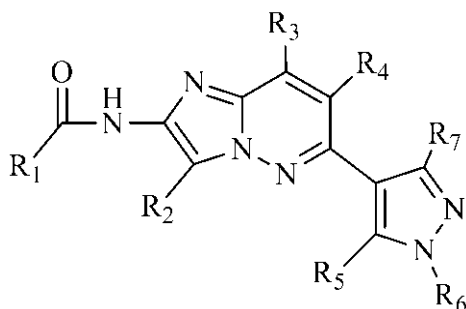
【0016】

本発明は、治療剤として有用な新規な置換イミダゾール化合物、かかる新規な化合物を利用する医薬組成物、およびかかる化合物を用いる方法を提供する。

【0017】

本発明によれば、式(I)：

【化1】



(I)

[式中：

R_1 は、 C_{1-4} アルキル（所望により、F、Cl、Br、OH、CNまたは NR_a R_a で置換されてもよいアルキル）、 $-(CR_d R_d)_r$ -カルボサイクリル（0 - 5 個の R_{11} で置換されるカルボサイクリル）、または $-(CR_d R_d)_r$ -ヘテロサイクリル（炭素原子、およびN、 NR_9 、O、Sより選択される1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、0 - 5 個の R_{11} で置換されるヘテロサイクリル）より選択され；

R_2 は、H、 C_{1-4} アルキル、F、Cl、Br、CN、アリーール、またはヘテロアリーールより選択され；

R_3 は、Hまたは C_{1-4} アルキルより選択され；

R_4 は、H、 C_{1-4} アルキル、F、Cl、Br、またはCNより選択され；

R_5 は、H、 C_{1-4} アルキル（0 - 4 個の R_e で置換されるアルキル）、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ カルボサイクリル（0 - 4 個の R_e で置換されるカルボサイクリル）、または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル（炭素原子、およびN、 NR_8 、O、Sより選択される1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、0 - 4 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル）より選択され；

R_6 は、H、 C_{1-6} アルキル（0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル）、または C_{3-6} カルボサイクリル（0 - 3 個の R_e で置換されるカルボサイクリル）より選択され；

R_7 はアリーール（0 - 3 個の R_e で置換されるアリーール）であり；

R_8 は、H、 C_{1-4} アルキル（0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル）、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O) - C_{1-4}$ アルキル（0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル）、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_2 R_c$ 、 $-(CH_2)_r$ -カルボサイクリル（0 - 3 個の R_e で置換されるカルボサイクリル）、または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル（0 - 3 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル）より選択され；

R_9 は、H、 $-C(=O)R_b$ 、 C_{1-6} アルキル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル）、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ カルボサイクリル（0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル）、または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル（0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル）より選択され；

R_{11} は、各々、H、F、Cl、Br、=O、CN、 NO_2 、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_p$

10

20

30

40

50

R_c 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_2NR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_2NR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_2R_c$ 、 C_{1-6} アルキル(0-5個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CR_dR_d)_r-C_{3-6}$ カルボサイクリル(0-5個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CR_dR_d)_r$ -ヘテロサイクリル(0-5個の R_e で置換されるヘテロサイクリル)より独立して選択され;

R_a は、各々、H、CN、 C_{1-6} アルキル(0-5個の R_e で置換されるアルキル)、 C_{2-6} アルケニル(0-5個の R_e で置換されるアルケニル)、 C_{2-6} アルキニル(0-5個の R_e で置換されるアルキニル)、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボサイクリル(0-5個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル(0-5個の R_e で置換されるヘテロサイクリル)より独立して選択されるか;あるいは R_a と R_a は、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、0-5個の R_e で置換されるヘテロ環式環を形成し;

10

R_b は、各々、H、 C_{1-6} アルキル(0-5個の R_e で置換されるアルキル)、 C_{2-6} アルケニル(0-5個の R_e で置換されるアルケニル)、 C_{2-6} アルキニル(0-5個の R_e で置換されるアルキニル)、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボサイクリル(0-5個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル(0-5個の R_e で置換されるヘテロサイクリル)より独立して選択され;

20

R_c は、各々、 C_{1-6} アルキル(0-5個の R_e で置換されるアルキル)、 C_{2-6} アルケニル(0-5個の R_e で置換されるアルケニル)、 C_{2-6} アルキニル(0-5個の R_e で置換されるアルキニル)、 C_{3-6} カルボサイクリル、またはヘテロサイクリルより独立して選択され;

R_d は、各々、Hまたは C_{1-4} アルキル(0-5個の R_e で置換されるアルキル)より独立して選択され;

R_e は、各々、 C_{1-6} アルキル(0-5個の R_f で置換されるアルキル)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、または $-(CH_2)_rNR_fR_f$ より独立して選択され;

30

R_f は、各々、H、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択されるか、あるいは R_f と R_f は、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 C_{1-4} アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し;

pは、各々、0、1または2より独立して選択され;および

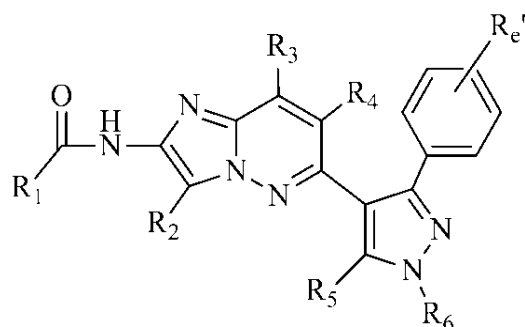
rは、各々、0、1、2、3または4より独立して選択される]

で示される化合物(そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグ、水和物または溶媒和物を含む)が開示される。

【0018】

別の態様において、式(II):

【化 2】



(I I)

[式中：

R_e' は、F、Cl、Br または C_{1-6} アルキル（0 - 5 個の R_f で置換されるアルキル）より選択され；

R_5 は、H、 C_{1-4} アルキル（0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル）、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ カルボサイクリル（0 - 3 個の R_e で置換されるカルボサイクリル）、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル（炭素原子および N、 NR_8 、O、S より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、0 - 3 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル）より選択され；

R_6 は、H、 C_{1-6} アルキル（0 - 2 個の R_e で置換されるアルキル）、または C_{3-6} シクロアルキル（0 - 2 個の R_e で置換されるシクロアルキル）より選択され；

R_8 は、H、 C_{1-4} アルキル（0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル）、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O) - (CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_d$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_2 R_c$ 、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ カルボサイクリル（0 - 3 個の R_e で置換されるカルボサイクリル）、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル（0 - 3 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル）より選択され；および

他の可変基は上記した式（I）にて定義されるとおりである]

で示される化合物（そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグ、水和物または溶媒和物を含む）が開示される。

【0019】

別の実施態様において、式（II）で示される化合物（そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグ、水和物または溶媒和物を含む）であって、 R_5 が H、 C_{1-4} アルキル（0 - 1 個の R_e で置換されるアルキル）、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル（ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、イソチアゾリル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニルより選択されるヘテロサイクリル）より選択され；他の可変基が上記した式（I）にて定義されるとおりである、化合物が開示される。

【0020】

別の実施態様において、式（II）で示される化合物（そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグ、水和物または溶媒和物を

10

20

30

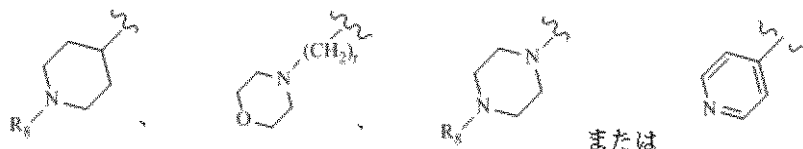
40

50

含む)であって、ここで

R_5 が H、

【化 3】



より選択され；

R_8 が H、 C_{1-4} アルキル (0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r (C=O)CH_2 NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より選択され；

R_a が、各々、H、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より独立して選択されるか；あるいは R_a と R_a が、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロ環式環を形成し；

R_b が、各々、H、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より独立して選択され；

R_c が、各々、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 C_{3-6} カルボサイクリル、またはヘテロサイクリルより独立して選択され；

R_e が、各々、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_f で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 CO_2H 、 $-(CH_2)_r OC_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_r OH$ 、SH、または $-(CH_2)_r NR_f R_f$ より独立して選択され；

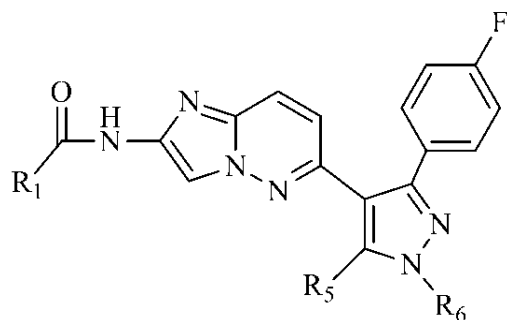
R_f が、各々、H、 C_{1-5} アルキル、またはフェニルより独立して選択されるか、あるいは R_f と R_f が、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環式環を形成し；

他の可変基が上記した式 (I) にて定義されるとおりである、化合物が開示される。

【0021】

別の実施態様において、式 (III)：

【化 4】



(III)

[式中：

R_1 は、 C_{1-4} アルキル (所望により F、Cl、Br、OH、CN または $NR_a R_a$ で置換されてもよい)、 $-(CH_2)_r$ - カルボサイクリル (0 - 4 個の R_{11} で置換さ

10

20

30

40

50

れるカルボサイクリル)または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル(炭素原子と、N、N、R_g、O、Sより選択される1~4個のヘテロ原子を含み、0~4個のR₁₁で置換されるヘテロサイクリル)より選択され;

R₁₁は、各々、H、F、Cl、Br、=O、CN、NO₂、-OR_b、-S(O)_pR_c、-C(=O)R_b、 $-(CH_2)_r$ NR_aR_a、 $-(CH_2)_r$ C(=O)NR_aR_a、-NR_aC(=O)R_b、-NR_aC(=O)OR_b、-OC(=O)NR_aR_a、-NR_aC(=O)NR_aR_a、 $-(CH_2)_r$ C(=O)OR_b、C₁₋₆アルキル(0~5個のR_eで置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r$ -C₃₋₆カルボサイクリル(0~5個のR_eで置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル(0~5個のR_eで置換されるヘテロサイクリル)より独立して選択され;

10

R_aは、各々、H、C₁₋₆アルキル(0~5個のR_eで置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r$ -C₃₋₁₀カルボサイクリル(0~5個のR_eで置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル(0~5個のR_eで置換されるヘテロサイクリル)より独立して選択されるか;あるいはR_aとR_aは、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、0~5個のR_eで置換されるヘテロ環式環を形成し;

R_bは、各々、H、C₁₋₆アルキル(0~5個のR_eで置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r$ -C₃₋₁₀カルボサイクリル(0~5個のR_eで置換されるカルボサイクリル)または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル(0~5個のR_eで置換されるヘテロサイクリル)より独立して選択され;

R_eは、各々、C₁₋₆アルキル(0~5個のR_fで置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r$ -C₃₋₆シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、 $-(CH_2)_r$ OC₁₋₅アルキル、 $-(CH_2)_r$ OH、SH、または $-(CH_2)_r$ NR_fR_fより独立して選択され;

20

R_fは、各々、H、C₁₋₅アルキル、またはフェニルより独立して選択されるか、あるいはR_fとR_fは、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環式環を形成し;および

他の可変基は上記した式(I)にて定義されるとおりである]

で示される化合物(そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグ、水和物または溶媒和物を含む)が開示される。

【0022】

30

別の態様において、式(III)で示される化合物(そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグ、水和物または溶媒和物を含む)であって、ここで

R₁が、アリール、シクロアルキル、またはヘテロサイクリル(ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリニル、キノキサリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロピラニル、イソキノリニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサジニル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサン、1,5-ナフチリジニル、イミダゾピリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニルより選択されるヘテロサイクリルである、化合物が開示される。

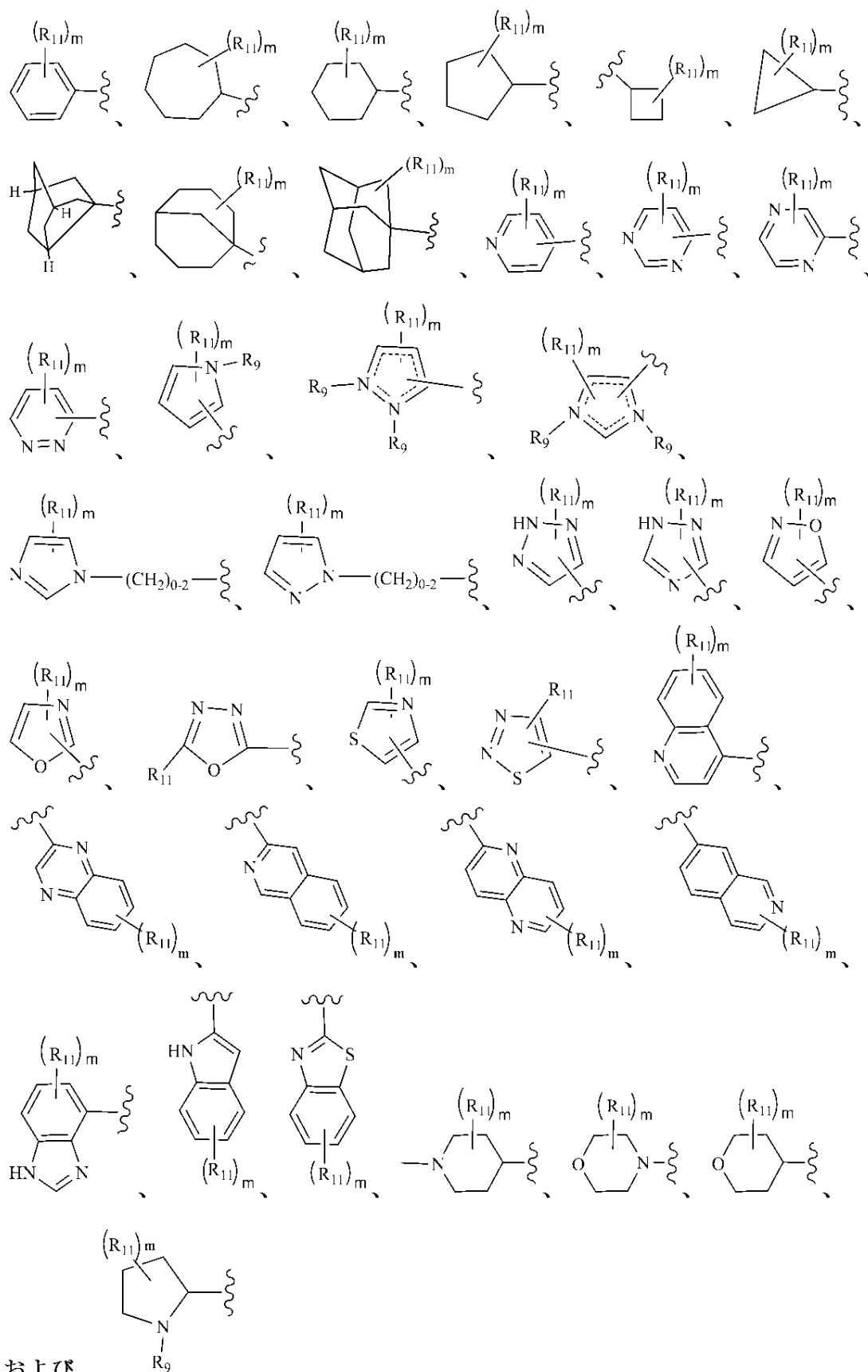
40

【0023】

別の実施態様において、式(III)で示される化合物(そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグ、水和物または溶媒和物を含む)であって:ここで

R₁が

【化 5】



からなる群より選択され；

【化 6】

10

20

30

40

が任意の結合手を示し；

R_{11} が、各々、H、F、Cl、Br、=O、CN、 $-OR_b$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より独立して選択され；

R_9 が、各々、H、 $-C(=O)R_b$ 、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル) より独立して選択され；

m が、各々、0、1 または 2 より独立して選択され；および

他の可変基が上記した式 (I) にて定義されるとおりである、化合物が開示される。

10

【0024】

別の実施態様において、式 (II) で示される化合物 (そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグ、水和物または溶媒和物を含む) であって、ここで

R_1 がカルボサイクリル (0 - 4 個の R_{11} で置換されるカルボサイクリル) または $-(CH_2)_r-5$ ないし 10 員のヘテロサイクリル (炭素原子と、N、 NR_9 、O、S より選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、0 - 4 個の R_{11} で置換されるヘテロサイクリル) より選択され；

R_5 が H、 C_{1-4} アルキル (0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル) または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (炭素原子と、N、 NR_8 、O、S より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、0 - 3 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より選択され；

20

R_6 が H、 C_{1-6} アルキル (0 - 2 個の R_e で置換されるアルキル) または C_{3-6} シクロアルキル (0 - 3 個の R_e で置換されるシクロアルキル) より選択され；

R_8 が H、 C_{1-4} アルキル (0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より選択され；

R_{11} が、各々、H、F、Cl、CN、 $-OR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル) または $-(CH_2)_r-5 \sim 10$ 員のヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より独立して選択され；

30

R_a が、各々、H、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より独立して選択されるか；あるいは R_a と R_a が、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロ環式環を形成し；

R_b が、各々、H、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より独立して選択され；

40

R_e が、各々、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_f で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 CO_2H 、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、または $-(CH_2)_rNR_fR_f$ より独立して選択され；

R_f が、各々、H、 C_{1-5} アルキル、またはフェニルより独立して選択されるか、あるいは R_f と R_f が、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環式環を形成し；

r が、各々、0、1、2、3 または 4 より独立して選択され；および

他の可変基が上記した式 (I) にて定義されるとおりである、化合物が開示される。

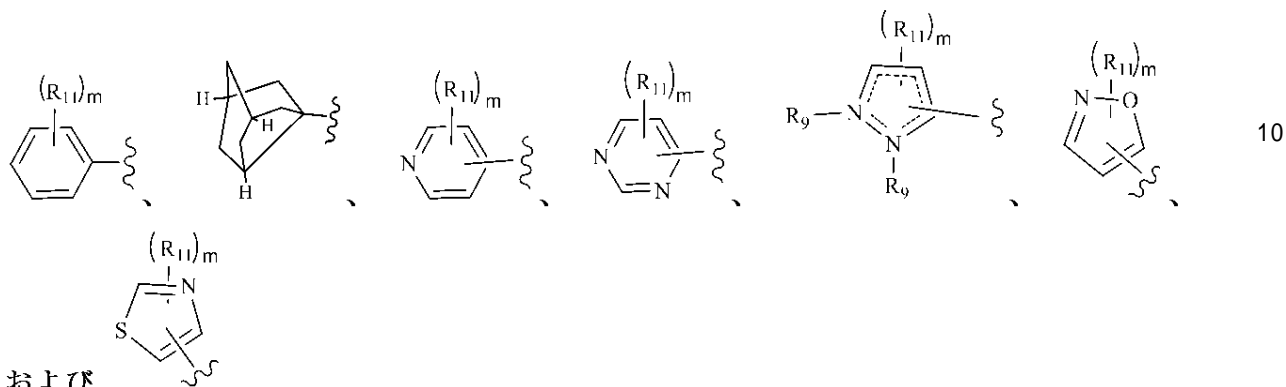
50

【 0 0 2 5 】

別の実施態様において、式 (I I) で示される化合物 (そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグ、水和物または溶媒和物を含む) であって、ここで：

R_1 が

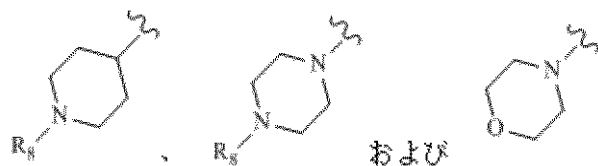
【 化 7 】



からなる群より選択され；

R_5 が、H、0 - 3 個の R_e で置換される C_{1-4} アルキル、

【 化 8 】

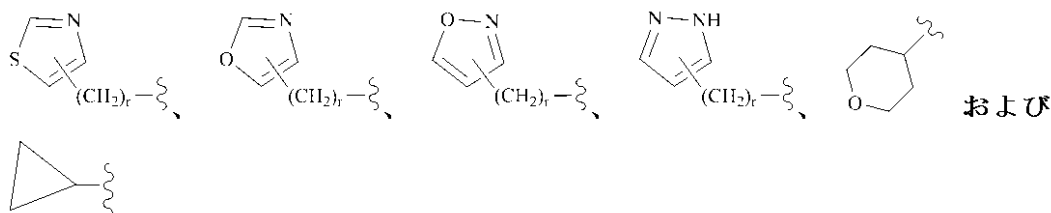


からなる群より選択され；

R_6 が H、 C_{1-4} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルより選択され；

R_8 が H、 C_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_r CF_3$ 、 $-(CH_2)_r CH_2 F$ 、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_r OH$ 、 $-CH_2 CH(OH) CF_3$ 、 $-(CH_2)_r C(=O) NH_2$ 、 $-C(=O) CH_2 NH_2$ 、 $-C(=O) CH_2 CN$ 、 $-C(=O) CH_2 CF_3$ 、 $C(=O) CH_2 OH$ 、 $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル)、 $-C(=O)$ ヘテロサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より選択され、ここで該ヘテロサイクリルは

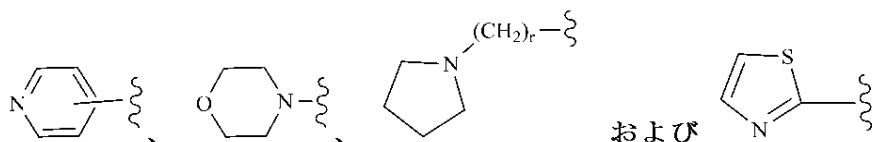
【 化 9 】



からなる群より選択され；

R_{11} が、各々、F、Cl、CN、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、OH、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、

【 化 10 】



からなる群より独立して選択され；

R_9 が、各々、H または C_{1-4} アルキルより独立して選択され；

R_a が、各々、H または C_{1-4} アルキル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル）より独立して選択され；

R_e が、各々、 C_{1-6} アルキル、F、Cl、Br、CN または NH_2 より独立して選択され；

m が、各々、0、1 または 2 より独立して選択され；

r が、各々、0、1 または 2 より独立して選択され；および

他の可変基が上記した式 (I) にて定義されるとおりである、化合物が開示される。

【0026】

式 (I) および (II) の化合物の別の実施態様において、 R_1 がヘテロサイクリルであって、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、ベンゾキサジニル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、およびベンゾジオキサンからなる群より選択され、その各々が 0 - 4 個の R_{11} で置換される、化合物である。

【0027】

さらに別の実施態様において、 R_1 は 0 - 4 個の R_{11} で置換される C_{3-6} シクロアルキルである。

【0028】

別の実施態様において、 R_1 は、0 - 4 個の R_{11} で置換され、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニルまたはテトラヒドロイソキノリニルより選択されるヘテロアリールである。

【0029】

個々の可変基の定義を含む、あらゆる態様の化合物は、他の態様と組み合わせられ、さらなる化合物を形成してもよい。例えば、式 (I) の一の実施態様において、 R_1 はヘテロアリールで、 R_5 は水素である。別の実施態様において、 R_1 は C_{3-6} シクロアルキルで、 R_5 は水素である。さらに別の実施態様において、 R_1 はヘテロアリールで、 R_5 はヘテロサイクリルである。

【0030】

ある実施態様において、本発明は、式 (I) の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグであって、ここで：

R_1 が $-(CR_dR_d)_r$ - カルボサイクリル（0 - 5 個の R_{11} で置換されるカルボサイクリル）、または $-(CR_dR_d)_r$ - ヘテロサイクリル（炭素原子と、N、 NR_9 、O、S より選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子とを含み、0 - 5 個の R_{11} で置換されるヘテロサイクリル）より選択され；

R_2 が H であり；

R_3 が H であり；

R_4 が H であり；

R_5 が H、 C_{1-4} アルキル（0 - 4 個の R_e で置換されるアルキル）、 $-(CH_2)_r$ - C_{3-6} カルボサイクリル（0 - 4 個の R_e で置換されるカルボサイクリル）、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル（炭素原子と、N、 NR_8 、O、S より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、0 - 4 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル）より選択され；

R_6 が H、 C_{1-6} アルキル（0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル）、または C_{3-6}

10

20

30

40

50

R_6 カルボサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるカルボサイクリル) より選択され ;

R_7 がアリール (0 - 2 個の R_e で置換されるアリール) であり ;

R_8 が H、 C_{1-4} アルキル (0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)-C_{1-4}$ アルキル (0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_2 R_c$ 、 $-(CH_2)_r$ - カルボサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より選択され ;

R_9 が H、 $-C(=O)R_b$ 、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より選択され ;

R_{11} が、各々、H、F、Cl、Br、 $=O$ 、 CN 、 NO_2 、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-(CR_d R_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CR_d R_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)R_b$ 、 $-NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CR_d R_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-NR_a S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-NR_a S(O)_2 R_c$ 、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CR_d R_d)_r - C_{3-6}$ カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CR_d R_d)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より独立して選択され ;

R_a が、各々、H、 CN 、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 C_{2-6} アルケニル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルケニル)、 C_{2-6} アルキニル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキニル)、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より独立して選択されるか ; あるいは R_a と R_a は、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロ環式環を形成し ;

R_b が、各々、H、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 C_{2-6} アルケニル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルケニル)、 C_{2-6} アルキニル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキニル)、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より独立して選択され ;

R_c が、各々、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 C_{2-6} アルケニル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルケニル)、 C_{2-6} アルキニル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキニル)、 C_{3-6} カルボサイクリル、またはヘテロサイクリルより独立して選択され ;

R_d が、各々、H または C_{1-4} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル) より独立して選択され ;

R_e が、各々、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_f で置換されるアルキル)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ シクロアルキル、F、Cl、Br、 CN 、 NO_2 、 $=O$ 、 $CO_2 H$ 、 $-(CH_2)_r OR_f$ 、 $S(O)_p R_f$ 、または $-(CH_2)_r NR_f R_f$ より独立して選択され ;

R_f が、各々、H、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択されるか、あるいは R_f と R_f は、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 C_{1-4} アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し ;

10

20

30

40

50

p が、各々、0、1、または2より独立して選択され；および

r が、各々、0、1、2、3または4より独立して選択される、化合物を包含する。

【0031】

ある実施態様において、本発明は、式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグであって、ここで：

R₁ が、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリニル、キノキサリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロピラニル、イソキノリニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサジニル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサン、1, 5 - ナフチリジニル、イミダゾピリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニルより選択されるヘテロサイクリルであって、各ヘテロサイクリルが0 - 5個のR₁₁で置換され；

R₂ がHであり；

R₃ がHであり；

R₄ がHであり；

R₅ がHであり；

R₆ がH、C₁₋₆ アルキル(0 - 3個のR_eで置換されるアルキル)、またはC₃₋₆ カルボサイクリル(0 - 3個のR_eで置換されるカルボサイクリル)より選択され；

R₇ が0 - 2個のR_eで置換されるアリールであり；

R₉ がH、- C(=O)R_b、C₁₋₆ アルキル(0 - 5個のR_eで置換されるアルキル)、- (CH₂)_r - C₃₋₆ カルボサイクリル(0 - 5個のR_eで置換されるカルボサイクリル)、または- (CH₂)_r - ヘテロサイクリル(0 - 5個のR_eで置換されるヘテロサイクリル)より選択され；

R₁₁ が、各々、H、F、Cl、Br、=O、CN、NO₂、- OR_b、- S(O)_pR_c、- C(=O)R_b、- (CR_dR_d)_rNR_aR_a、- (CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a、- NR_aC(=O)R_b、- NR_aC(=O)OR_b、- OC(=O)NR_aR_a、- NR_aC(=O)NR_aR_a、- (CR_dR_d)_rC(=O)OR_b、- S(O)₂NR_aR_a、- NR_aS(O)₂NR_aR_a、- NR_aS(O)₂R_c、C₁₋₆ アルキル(0 - 5個のR_eで置換されるアルキル)、- (CR_dR_d)_r - C₃₋₆ カルボサイクリル(0 - 5個のR_eで置換されるカルボサイクリル)、または- (CR_dR_d)_r - ヘテロサイクリル(0 - 5個のR_eで置換されるヘテロサイクリル)より独立して選択され；

R_a が、各々、H、CN、C₁₋₆ アルキル(0 - 5個のR_eで置換されるアルキル)、C₂₋₆ アルケニル(0 - 5個のR_eで置換されるアルケニル)、C₂₋₆ アルキニル(0 - 5個のR_eで置換されるアルキニル)、- (CH₂)_r - C₃₋₁₀ カルボサイクリル(0 - 5個のR_eで置換されるカルボサイクリル)、または- (CH₂)_r - ヘテロサイクリル(0 - 5個のR_eで置換されるヘテロサイクリル)より独立して選択されるか；あるいはR_aとR_aが、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5個のR_eで置換されるヘテロ環式環を形成し；

R_b が、各々、H、C₁₋₆ アルキル(0 - 5個のR_eで置換されるアルキル)、C₂₋₆ アルケニル(0 - 5個のR_eで置換されるアルケニル)、C₂₋₆ アルキニル(0 - 5個のR_eで置換されるアルキニル)、- (CH₂)_r - C₃₋₁₀ カルボサイクリル(0 - 5個のR_eで置換されるカルボサイクリル)、または- (CH₂)_r - ヘテロサイクリル(0 - 5個のR_eで置換されるヘテロサイクリル)より独立して選択され；

R_c が、各々、C₁₋₆ アルキル(0 - 5個のR_eで置換されるアルキル)、C₂₋₆ アルケニル(0 - 5個のR_eで置換されるアルケニル)、C₂₋₆ アルキニル(0 - 5個のR_eで置換されるアルキニル)、C₃₋₆ カルボサイクリル、またはヘテロサイクリル

より独立して選択され；

R_d が、各々、Hまたは C_{1-4} アルキル（0 - 5個の R_e で置換されるアルキル）より独立して選択され；

R_e が、各々、 C_{1-6} アルキル（0 - 5個の R_f で置換されるアルキル）、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、または $-(CH_2)_rNR_fR_f$ より独立して選択され；

R_f が、各々、H、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択されるか、あるいは R_f と R_f が、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 C_{1-4} アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

p が、各々、0、1または2より独立して選択され；および

r が、各々、0、1、2、3または4より独立して選択される、化合物を包含する。

【0032】

ある実施態様において、本発明は、式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグであって、ここで：

R_1 が、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリニル、キノキサリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロピラニル、イソキノリニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサジニル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサン、1,5-ナフチリジニル、イミダゾピリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピベリジニル、またはモルホリニルより選択されるヘテロサイクリルであり、各ヘテロサイクリルが0 - 5個の R_{11} で置換され；

R_2 がHであり；

R_3 がHであり；

R_4 がHであり；

R_5 が、炭素原子と、N、 NR_8 、O、Sより選択される1 - 3個のヘテロ原子を含み、0 - 4個の R_e で置換されるヘテロサイクリルであり；

R_6 がH、 C_{1-6} アルキル（0 - 3個の R_e で置換されるアルキル）、または C_{3-6} カルボサイクリル（0 - 3個の R_e で置換されるカルボサイクリル）より選択され；

R_7 が0 - 2個の R_e で置換されるアリールであり；

R_8 がH、 C_{1-4} アルキル（0 - 3個の R_e で置換されるアルキル）、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)-C_{1-4}$ アルキル（0 - 3個の R_e で置換されるアルキル）、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_2NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$ 、 $-(CH_2)_r$ -カルボサイクリル（0 - 3個の R_e で置換されるカルボサイクリル）、または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル（0 - 3個の R_e で置換されるヘテロサイクリル）より選択され；

R_9 がH、 $-C(=O)R_b$ 、 C_{1-6} アルキル（0 - 5個の R_e で置換されるアルキル）、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ カルボサイクリル（0 - 5個の R_e で置換されるカルボサイクリル）、または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル（0 - 5個の R_e で置換されるヘテロサイクリル）より選択され；

R_{11} が、各々、H、F、Cl、Br、 $=O$ 、CN、 NO_2 、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)N$

10

20

30

40

50

R_a 、 R_a 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_2NR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_2NR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_2R_c$ 、 C_{1-6} アルキル(0-5個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CR_dR_d)_r-C_{3-6}$ カルボサイクリル(0-5個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CR_dR_d)_r$ -ヘテロサイクリル(0-5個の R_e で置換されるヘテロサイクリル)より独立して選択され;

R_a が、各々、H、CN、 C_{1-6} アルキル(0-5個の R_e で置換されるアルキル)、 C_{2-6} アルケニル(0-5個の R_e で置換されるアルケニル)、 C_{2-6} アルキニル(0-5個の R_e で置換されるアルキニル)、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボサイクリル(0-5個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル(0-5個の R_e で置換されるヘテロサイクリル)より独立して選択されるか;あるいは R_a と R_a が、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、0-5個の R_e で置換されるヘテロ環式環を形成し;

R_b が、各々、H、 C_{1-6} アルキル(0-5個の R_e で置換されるアルキル)、 C_{2-6} アルケニル(0-5個の R_e で置換されるアルケニル)、 C_{2-6} アルキニル(0-5個の R_e で置換されるアルキニル)、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボサイクリル(0-5個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル(0-5個の R_e で置換されるヘテロサイクリル)より独立して選択され;

R_c が、各々、 C_{1-6} アルキル(0-5個の R_e で置換されるアルキル)、 C_{2-6} アルケニル(0-5個の R_e で置換されるアルケニル)、 C_{2-6} アルキニル(0-5個の R_e で置換されるアルキニル)、 C_{3-6} カルボサイクリル、またはヘテロサイクリルより独立して選択され;

R_d が、各々、Hまたは C_{1-4} アルキル(0-5個の R_e で置換されるアルキル)より独立して選択され;

R_e が、各々、 C_{1-6} アルキル(0-5個の R_f で置換されるアルキル)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、または $-(CH_2)_rNR_fR_f$ より独立して選択され;

R_f が、各々、H、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択されるか、あるいは R_f と R_f が、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 C_{1-4} アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し;

pが、各々、0、1、または2より独立して選択され;および

rが、各々、0、1、2、3または4より独立して選択される、化合物を包含する。

【0033】

ある実施態様において、本発明は、式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグであって、ここで:

R_1 が、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリニル、キノキサリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロピラニル、イソキノリニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサジニル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサン、1,5-ナフチリジニル、イミダゾピリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピベリジニル、ピベラジニル、またはモルホリニルより選択されるヘテロサイクリルであり、各ヘテロサイクリルが0-5個の R_{11} で置換されており;

R_2 がHであり;

R_3 がHであり;

R_4 がHであり;

R_5 が、炭素原子と、N、 NR_8 、O、Sより選択され、0-4個の R_e で置換される

10

20

30

40

50

1 ~ 3 個のヘテロ原子を含むヘテロサイクリルであり；

R_6 が H、 C_{1-6} アルキル (0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル)、または C_{3-6} カルボサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるカルボサイクリル) より選択され；

R_7 が 0 - 2 個の R_e で置換されるアリールであり；

R_8 が H、 C_{1-4} アルキル (0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r$ CN、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)-C_{1-4}$ アルキル (0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_2 R_c$ 、 $-(CH_2)_r$ - カルボサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より選択され；

R_9 が、H、 $-C(=O)R_b$ 、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r$ - C_{3-6} カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より選択され；

R_{11} が、各々、H、F、Cl、Br、 $=O$ 、CN、 NO_2 、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-(CR_d R_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CR_d R_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)R_b$ 、 $-NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CR_d R_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-NR_a S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-NR_a S(O)_2 R_c$ 、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CR_d R_d)_r$ - C_{3-6} カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CR_d R_d)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より独立して選択され；

R_a が、各々、H、CN、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 C_{2-6} アルケニル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルケニル)、 C_{2-6} アルキニル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキニル)、 $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より独立して選択されるか；あるいは R_a と R_a が、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロ環式環を形成し；

R_b が、各々、H、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 C_{2-6} アルケニル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルケニル)、 C_{2-6} アルキニル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキニル)、 $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より独立して選択され；

R_c が、各々、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 C_{2-6} アルケニル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルケニル)、 C_{2-6} アルキニル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキニル)、 C_{3-6} カルボサイクリル、またはヘテロサイクリルより独立して選択され；

R_d が、各々、H または C_{1-4} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル) より独立して選択され；

R_e が、各々、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_f で置換されるアルキル)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r$ - C_{3-6} シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $CO_2 H$ 、 $-(CH_2)_r OR_f$ 、 $S(O)_p R_f$ 、または $-(CH_2)_r NR_f R_f$ より独立して選択され；

R_f が、各々、H、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより

10

20

30

40

50

独立して選択されるか、あるいは R_f と R_f が、その両方が結合する窒素原子と一緒にな
って、 C_{1-4} アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

p が、各々、0、1または2より独立して選択され；および

r が、各々、0、1、2、3または4より独立して選択される、化合物を包含する。

【0034】

別の実施態様において、本発明は、式(III)の化合物、あるいはその立体異性体、
互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグであって、ここで：

R_1 が

40

が任意の結合手を示し；

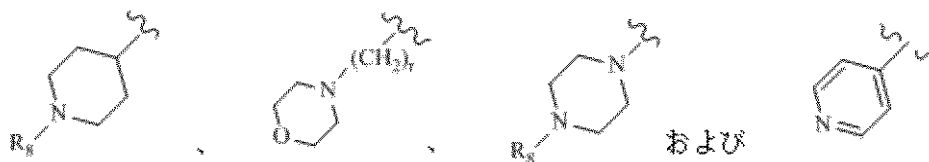
R_2 が H であり；

R_3 が H であり；

R_4 が H であり；

R_5 が H、

【化 13】



10

からなる群より選択され；

R_6 が、H、 C_{1-6} アルキル（0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル）、または C_{3-6} カルボサイクリル（0 - 3 個の R_e で置換されるカルボサイクリル）より選択され；

R_8 が、H、 C_{1-4} アルキル（0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル）、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)-C_{1-4}$ アルキル（0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル）、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_2 R_c$ 、 $-(CH_2)_r$ - カルボサイクリル（0 - 3 個の R_e で置換されるカルボサイクリル）、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル（0 - 3 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル）より選択され；

20

R_9 が、H、 $-C(=O)R_b$ 、 C_{1-6} アルキル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル）、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ カルボサイクリル（0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル）、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル（0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル）より選択され；

R_{11} が、各々、H、F、Cl、Br、 $=O$ 、CN、 NO_2 、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-(CR_d R_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CR_d R_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)R_b$ 、 $-NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CR_d R_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-NR_a S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-NR_a S(O)_2 R_c$ 、 C_{1-6} アルキル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル）、 $-(CR_d R_d)_r - C_{3-6}$ カルボサイクリル（0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル）、または $-(CR_d R_d)_r$ - ヘテロサイクリル（0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル）より独立して選択され；

30

R_a が、各々、H、CN、 C_{1-6} アルキル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル）、 C_{2-6} アルケニル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルケニル）、 C_{2-6} アルキニル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルキニル）、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボサイクリル（0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル）、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル（0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル）より独立して選択されるか；あるいは R_a と R_a が、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロ環式環を形成し；

40

R_b が、各々、H、 C_{1-6} アルキル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル）、 C_{2-6} アルケニル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルケニル）、 C_{2-6} アルキニル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルキニル）、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボサイクリル（0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル）、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル（0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル）より独立して選択され；

R_c が、各々、 C_{1-6} アルキル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル）、 C_{2-6}

50

アルケニル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルケニル)、 C_{2-6} アルキニル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキニル)、 C_{3-6} カルボサイクリル、またはヘテロサイクリルより独立して選択され；

R_d が、各々、H または C_{1-4} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル) より独立して選択され；

R_e が、各々、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_f で置換されるアルキル)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、または $-(CH_2)_rNR_fR_f$ より独立して選択され；

R_f が、各々、H、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択されるか、あるいは R_f と R_f が、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 C_{1-4} アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

p が、各々、0、1 または 2 より独立して選択され；および

r が、各々、0、1、2、3 または 4 より独立して選択される、化合物を包含する。

【0035】

式 (I) - (III) の化合物は、ナトリウム、カリウムまたはリチウムなどのアルカリ金属との、カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との、ジシクロヘキシルアミン、トリブチルアミン、ピリジンなどの有機塩基との、およびアルギニン、リジン等などのアミノ酸との塩を形成してもよい。かかる塩は当業者に公知のように形成され得る。

【0036】

式 (I) - (III) の化合物は、種々の有機および無機酸との塩を形成してもよい。かかる塩は、塩化水素、臭化水素、メタンスルホン酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、マレイン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸で形成される塩、および他の様々な塩 (例えば、硝酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、サリチル酸塩等) を包含する。かかる塩は当業者に公知のように形成され得る。

【0037】

さらには、両性イオン (「内塩」) が形成されてもよい。

【0038】

本発明はまた、本発明の化合物に存する原子のすべての同位体も含むことを意図とする。同位体は、原子番号が同じであるが、質量数の異なる、それらの原子を包含する。限定されるものではなく、一般的な例として、水素の同位体は、重水素およびトリチウムを包含する。炭素の同位体として、 ^{13}C および ^{14}C が挙げられる。同位体標識された本発明の化合物は、一般には、当業者に公知の一般的方法により、あるいは適宜同位体標識された試薬を、特に特定されなければ利用される標識されていない試薬の代わりに用いて、本明細書に記載の方法と同様の方法により、調製され得る。

【0039】

式 (I) - (III) の化合物はまた、プロドラッグの形態であってもよい。プロドラッグは、医薬の多くの望ましい特性 (例えば、溶解性、バイオアベイラビリティ、製造性等) を強化することが分かっているため、本発明の化合物はプロドラッグの形態で送達されてもよい。かくして、本発明は、本願の特許請求の範囲に記載の化合物のプロドラッグ、そのプロドラッグを送達する方法、およびそのプロドラッグを含有する組成物にまで及ぶものである。「プロドラッグ」は、かかるプロドラッグが哺乳動物の対象に投与される場合に、インビボにて本発明の活性な親薬物を放出する、共有結合したいずれの担体も含むものとする。本発明のプロドラッグは、修飾手段が、慣用的な操作にて、またはインビボにて外れて、親化合物になるように、化合物中に存在する官能基を修飾することにより調製される。プロドラッグとして、本発明のプロドラッグが哺乳動物の対象に投与される場合に、外れて遊離ヒドロキシル基、遊離アミノ基または遊離スルフヒドリル基を形成するいずれかの基に、ヒドロキシ、アミノまたはスルフヒドリル基が、各々、結合する化合

10

20

30

40

50

物が挙げられる。プロドラッグの例として、以下に限定されないが、本発明の化合物に存在するアルコールおよびアミン官能基のアセタート、ホルマート、およびベンゾアート誘導体が挙げられる。

【 0 0 4 0 】

種々の形態のプロドラッグが当該分野にて周知である。かかるプロドラッグ誘導体の例については、以下の文献：

a) Bundgaard, H. 編、Design of Prodrugs, Elsevier (1985)、およびWidder, K. ら編、Methods in Enzymology, 112 : 309-396, Academic Press (1985) ；

b) Bundgaard, H., Chapter 5, 「Design and Application of Prodrugs」, Krosgaard-Larsen, P. ら 編、A Textbook of Drug Design and Development, pp.113-191, Harwood Academic Publishers (1991) ；および

c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv Rev., 8 : 1-38 (1992)
を参照のこと。

【 0 0 4 1 】

さらに、式 (I) - (I I I) の化合物の溶媒和物 (例えば、水和物) も本発明の範囲内にあることを認識すべきである。溶媒和化する方法は当該分野にて周知である。本発明の化合物は遊離形態または水和物の形態のいずれであってもよい。

【 0 0 4 2 】

本発明の化合物は 1 または複数の不斉中心を有してもよい。特に断りがなければ、本発明の化合物のキラル体 (エナンチオマーおよびジアステレオマー) およびラセミ体はすべて本発明に含まれる。オレフィン、C = N の二重結合等の多くの幾何異性体も本発明の化合物に含めることができ、そのような安定した異性体も本発明の範囲内にあると考えられる。本発明の化合物のシス - およびトランス - 幾何異性体が記載されており、それらの異性体の混合物として、あるいは分離した異性体として単離されてもよい。本発明の化合物は光学活性な形態またはラセミ体にて単離され得る。ラセミ体の分割または光学活性な出発物質からの合成によるなどの、光学活性な形態の調製の仕方は当該分野にて周知である。特定の立体化学または異性体の形態が特に限定されない限り、すべてのキラル体 (エナンチオマーおよびジアステレオマー) およびラセミ体ならびにすべての幾何異性体の形態も意味するものとする。化合物の配置 (シス、トランスあるいは R または S) について、(または不斉炭素について) 具体的に言及されていない場合、その場合にはその異性体のいずれか一つ、あるいは複数の異性体の混合物が意図されるものである。製造方法は、出発物質として、ラセミ体、エナンチオマーまたはジアステレオマーを使用しうる。本発明の化合物および本明細書中で製造される中間体を製造するのに使用される方法はすべて本発明の一部を構成するものと考えられる。エナンチオマーまたはジアステレオマーの生成物が調製される場合、それらは、従来の方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶化により分離され得る。本発明の化合物およびその塩は、水素原子がその分子の他の部分に転置され、その結果、該分子の原子間の化学結合が再構成される、複数の互変異性体の形態にて存在してもよい。互変異性体が存在する限り、そのあらゆる互変異性体の形態は本発明の範囲内に含まれると認識すべきである。

【 0 0 4 3 】

定義

以下の記載は本明細書および添付した特許請求の範囲にて使用される用語の定義である。本明細書にて一の基または用語に付与される最初の定義は、特記されない限り、該明細書および特許請求の範囲を通して、個々に、または他の基の一部として、その基または用語に適用するものとする。

【 0 0 4 4 】

当該分野にて使用される慣習によれば、

【 化 1 4 】

〰〰〰

10

20

30

40

50

は、部分または置換基のコアまたは骨格構造への結合点である結合を示すように本明細書の構造式にて使用される。

【0045】

2つの文字または記号の間でないダッシュ記号「-」は、一の置換基の結合点を示すのに使用される。例えば、 $-CONH_2$ は炭素原子を通して結合する。

【0046】

本明細書で用いるように、「アルキル」または「アルキレン」なる語は、特定される数の炭素原子を有する分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を包含することを意図とする。例えば、「 C_{1-10} アルキル」(またはアルキレン)は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 および C_{10} アルキル基を含むことを意図とする。また、例えば、「 C_1-C_6 アルキル」は1ないし6個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキル基は、置換されていないか、あるいはその複数の水素が別の化学基で置き換えられるように置換され得る。アルキル基の例として、以下に限定されないが、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル)、ペンチル(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)等が挙げられる。

【0047】

「ハロアルキル」は、特定される数の炭素原子を有し、1または複数のハロゲンで置換される、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を包含することを意図とする。ハロアルキルの例として、以下に限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピルまたはヘプタクロロプロピルが挙げられる。ハロアルキルの例はまた、特定される数の炭素原子を有し、1または複数のフッ素原子で置換される、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を包含することを意図とする、「フルオロアルキル」を包含する。

【0048】

「ハロゲン」または「ハロ」なる語は、フッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)またはヨウ素をいう。

【0049】

「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」は、酸素架橋を介して結合した所定数の炭素原子を有する、上記のハロアルキル基を意味する。例えば、「 C_{1-6} ハロアルコキシ」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 または C_6 ハロアルコキシ基を包含することを意図とする。ハロアルコキシの例として、以下に限定されないが、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ等が挙げられる。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」は、硫黄架橋を介して結合した所定数の炭素原子を有する、上記のハロアルキル基；例えば、トリフルオロメチル-S-、ペンタフルオロエチル-S-等を意味する。

【0050】

本明細書で用いるように、「炭素環」、「炭素環残基」または「カルボサイクリル」は、安定した3、4、5、6または7員の単環式または二環式炭化水素環、あるいは7、8、9、10、11、12または13員の二環式または三環式炭化水素環を意味し、そのいずれも飽和していても、部分的に不飽和であっても、不飽和であっても、または芳香族であってもよい。かかる炭素環の例として、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘブテニル、シクロヘブチル、シクロヘブテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニル、またはテトラヒドロナフチル(テトラリン)が挙げられる。上記されるように、架橋環(例えば、[2.2.2]ビシクロオクタン)も炭素環の定義に含まれる。好ましい炭素環は、特に断り

がなければ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、およびインダニルである。「炭素環」、「炭素環残基」または「カルボサイクリル」なる語が用いられる場合、それは「アリール」を含むことを意図とする。1または複数の炭素原子が2個の隣接しない炭素原子と連結する場合に、架橋環が生じる。好ましい架橋は1または2個の炭素原子である。架橋は常に単環式環を三環式環に変換することに留意する。環が架橋すると、その環で記載される置換基はまた、架橋上に存在してもよい。

【0051】

「アリール」なる語は、フェニル、ナフチル、ビフェニルおよびジフェニル基などの環部分にて6ないし15個の炭素原子がある単環式、二環式、三環式芳香族炭化水素基をいい、その各々は置換されてもよい。二環または三環であるアリール基は、少なくとも1つの全体として芳香族である環を含む必要があるが、他の縮合環は芳香族でも、非芳香族でもよい。アリールが別のヘテロ環式環で置換される場合、該環は炭素原子またはヘテロ原子を通してアリールと結合してもよく、該環は、その原子価が許す範囲で、順次、1または2個の置換基で所望により置換されてもよい。

【0052】

「アリールオキシ」、「アリールアミノ」、「アリールアルキルアミノ」、「アリールチオ」、「アリールアルカノイルアミノ」、「アリールスルホニル」、「アリールアルコキシ」、「アリールスルフィニル」、「アリールヘテロアリール」、「アリールアルキルチオ」、「アリールカルボニル」、「アリールアルケニル」または「アリールアルキルスルホニル」なる語は、各々、酸素；アミノ；アルキルアミノ；チオ；アルカノイルアミノ；スルホニル；アルコキシ；スルフィニル；ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール；アルキルチオ；カルボニル；アルケニル；またはアルキルスルホニルに結合したアリールまたは置換アリールをいう。

【0053】

「アルケニル」なる語は、2～20個の炭素原子を、好ましくは2～15個の炭素原子を、最も好ましくは2～8個の炭素原子を有し、1ないし4個の二重結合を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基をいう。

【0054】

「アルキニル」なる語は、2～20個の炭素原子を、好ましくは2～15個の炭素原子を、最も好ましくは2～8個の炭素原子を有し、1ないし4個の三重結合を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基をいう。

【0055】

「シクロアルキル」なる語は、好ましくは1ないし3個の環で、環当たり3ないし7個の炭素を含有する、所望により置換されてもよい飽和環式炭化水素環系をいう。かかる基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロドデシルまたはアダマンチルが挙げられる。置換基の例として、上記される1または複数のアルキル基、あるいはアルキルの置換基として上記される1または複数の基が挙げられる。

【0056】

本明細書で用いるように、「ヘテロ環」、「ヘテロサイクリル」、「ヘテロ環式環」または「ヘテロ環基」なる語は、飽和の、一部が不飽和または完全に不飽和の、あるいは芳香族であり、炭素原子と、N、OまたはSより独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなる安定した4員、5員、6員または7員の単環式または二環式の、あるいは7員、8員、9員、10員、11員、12員、13員または14員の二環式のヘテロ環式環を意味することを意図とし、上記のヘテロ環式環のいずれかがベンゼン環と縮合しているいずれの二環式基をも包含する。窒素および硫黄のヘテロ原子は所望により酸化されてもよい(すなわち、N-OおよびS(O)_p)。窒素原子は置換されていても、されていなくてもよい(すなわち、NまたはNRであり、Rは水素であるか、定義されているならば、別の置換基である)。ヘテロ環式環は、安定した構造をもたらしヘテロ原子または炭素原子のいずれかでそのペンダント基に結合してもよい。本明細書に記載のヘテ

10

20

30

40

50

口環式環は、得られる化合物が安定するならば、炭素原子または窒素原子上で置換されてもよい。ヘテロ環の窒素原子は所望により四級化されてもよい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1よりも大きい場合、これらのヘテロ原子は互いに隣接しないことが好ましい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数は1を越えないことが好ましい。「ヘテロ環」、「ヘテロサイクリル」、「ヘテロ環式環」または「ヘテロ環基」なる語が用いられる場合、それはヘテロアリアルを含むことを意図とする。

【0057】

ヘテロ環の例として、以下に限定されないが、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H-, 6H-, 1-, 5-, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソキサゾリル、イソキサゾロピリジニル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1-, 2-, 3-オキサジアゾリル、1-, 2-, 4-オキサジアゾリル、1-, 2-, 5-オキサジアゾリル、1-, 3-, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキシインドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2-ピロリドニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H-, 1-, 2-, 5-チアジニル、1-, 2-, 3-チアジアゾリル、1-, 2-, 4-チアジアゾリル、1-, 2-, 5-チアジアゾリル、1-, 3-, 4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1-, 2-, 3-トリアゾリル、1-, 2-, 4-トリアゾリル、1-, 2-, 5-トリアゾリル、1-, 3-, 4-トリアゾリル、およびキサンテニルが挙げられる。例えば、上記したヘテロ環を含有する縮合環またはスピロ化合物も含まれる。

【0058】

好ましい5ないし10員のヘテロ環として、以下に限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、1H-インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズテトラゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、オキサインドリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、イサチノイル、イソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキサゾロピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、イミダゾロピリジニルまたはピラゾロピリジニルが挙げられる。

【0059】

好ましい6ないし6員のヘテロ環として、以下に限定されないが、ピリジニル、フラニ

10

20

30

40

50

ル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニルまたはトリアゾリルが挙げられる。例えば、上記したヘテロ環を含有する縮合環またはスピロ化合物も含まれる。

【0060】

架橋環もヘテロ環の定義に含まれる。架橋環は、1または複数の原子（すなわち、C、O、NまたはS）が2個の隣接しない炭素または窒素原子と連結する場合に、得られる。好ましい架橋として、以下に限定されないが、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2個の窒素原子、および1個の炭素-窒素基の架橋が挙げられる。架橋は単環式環を三環式環に常に変更することに留意する。環が架橋される場合に、その環について記載される置換基はまた、架橋上にあってもよい。

10

【0061】

「ヘテロアリアル」なる語は、少なくとも1つの環に少なくとも1個のヘテロ原子（O、SまたはN）があり、そのヘテロ原子を含有する環が、O、SまたはNより選択される1、2または3個のヘテロ原子を有することが好ましい、置換または置換されていない芳香族の5員または6員の単環基、9員または10員の二環基、および11ないし14員の三環基をいう。ヘテロ原子を含有するヘテロアリアル基の各環は、1または2個の酸素または硫黄原子、および/または1ないし4個の窒素原子を含有することができるが、各環のヘテロ原子の総数は4以下であり、各環は少なくとも1個の炭素原子を有するものとする。ヘテロアリアル基は置換されても、されないとしてもできる。窒素原子は置換されていても、されていなくてもよい（すなわち、NまたはNRであり、Rは水素であるか、定義されているならば、別の置換基である）。窒素または硫黄のヘテロ原子は所望により酸化されてもよく（すなわち、N=O；またはS(O)_p）、窒素原子は所望により四級化されてもよい。

20

【0062】

二環または三環基であるヘテロアリアル基は、少なくとも1つの完全に芳香族である環を含む必要があるが、他の縮合環は芳香族であっても、芳香族以外の基であってもよい。ヘテロアリアル基は、いずれかの環のいずれか利用可能な窒素または炭素原子で結合してもよい。ヘテロアリアル環系は0、1、2または3個の置換基を含有してもよい。

30

【0063】

単環式のヘテロアリアル基として、例えば、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル等が挙げられる。

【0064】

二環式のヘテロアリアル基として、例えば、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾキサジニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジル、ジヒドロイソインドリル等が挙げられる。

40

【0065】

三環式のヘテロアリアル基の例として、カルバゾリル、ベンゾインドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニル等が挙げられる。

【0066】

「ヘテロ原子」なる語は、酸素、硫黄または窒素を含む。

【0067】

本明細書にて言及されるように、「置換」なる語は、1または複数の水素原子が水素以外の基で置き換えられるが、正常な原子価が維持され、その置換が化合物の安定をもたら

50

すことを意味する。置換基がケト（すなわち、 $=O$ ）である場合、その場合、その原子上の2個の水素が置き換えられる。ケト置換基は芳香族の基の部分には存在しない。環系（例えば、炭素環またはヘテロ環）がカルボニル基または二重結合で置換されるとした場合に、それはカルボニル基または二重結合が該環の一部である（すなわち、環に含まれる）ことを意図とする。本明細書で使用されるように、環二重結合は、2個の隣接する環原子の間で形成される二重結合（例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ または $N=N$ ）である。

【0068】

一の化合物におけるいずれかの構成要素にてまたは式中に可変基がある場合、その定義は、各々、他のあらゆる場合の定義から独立したものである。すなわち、例えば、一の基が0 - 3個の R_e で置換される場合、それは該基が所望により3個までの R_e 基で置換されてもよく、 R_e が、各々、 R_e の定義より独立して選択されることを意味する。また、置換基および可変基の組み合わせは、かかる組み合わせが化合物の安定をもたらす場合にのみ可能となる。

【0069】

有用性

本発明の化合物は、キナーゼ活性を調整するのに使用されてもよい。

【0070】

本発明者らは、式(I) - (III)の化合物が、セリン/スレオニンキナーゼ活性の調整、特にカゼインキナーゼ1またはカゼインキナーゼ1の調整に付随する症状の治療にて特定の有用性のあることを見出した。カゼインキナーゼ1またはカゼインキナーゼ1の活性化機構が関与する病的状態を伴う疾患は限定されない。かかる疾患の例として、概日リズム障害（睡眠障害を含む）、神経変性疾患および増殖性障害（癌）が挙げられる。

【0071】

本明細書にて、概日リズム障害の型は限定されない。概日リズム障害は、気分障害および睡眠障害を包含する。かかる睡眠障害は概日リズム睡眠障害であり、概日リズム睡眠障害は、交代勤務睡眠障害、時差ぼけ症候群、睡眠相前進症候群、および睡眠相後退症候群からなる群より選択される疾患を包含する。

【0072】

その上、睡眠障害は、不眠症、睡眠時呼吸障害、中枢性過眠症、錯睡眠、および睡眠時運動障害からなる群より選択疾患を包含する。さらには、上記した気分障害は、抑鬱障害または双極性障害のいずれかより選択され、該抑鬱障害は大鬱病障害である。さらには、気分障害は抑鬱障害または双極性障害のいずれかより選択され、その双極性障害は双極性I型障害または双極性II型障害からなる群より選択される。その上さらには、本発明における疾患の例として、不眠症、睡眠時呼吸障害、中枢性過眠症、概日リズム睡眠障害、錯睡眠、睡眠時運動障害、および他の理由により引き起こされる睡眠障害が挙げられる。

【0073】

本明細書にて、不眠症は、ストレス等により引き起こされる精神生理学的不眠症、医学的疾患等により引き起こされる不眠症を包含する。睡眠時呼吸障害は、中枢性睡眠時無呼吸症候群、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、睡眠時呼吸低下/低酸素血症症候群等を包含する。中枢性過眠症はナルコレプシー、突発性過眠症、再発性過眠症等を包含する。概日リズム睡眠障害は、交代勤務睡眠障害、時差ぼけ症候群、睡眠相前進症候群、睡眠相後退症候群等を包含する。錯睡眠は夢遊病、レム睡眠行動異常等を包含する。睡眠時行動障害はレストレスレッグス症候群、周期性四肢運動障害等を包含する。

【0074】

本明細書にて、神経変性疾患の型は限定されない。中枢性神経変性疾患の例として、アルツハイマー病、パーキンソン病またはダウン症候群によって引き起こされる神経変性疾患；身体の神経損傷（脳挫傷などの脳組織損傷、頭部障害により惹起される神経損傷等）により引き起こされる神経変性；および虚血または虚血性再灌流後に生じる神経損傷により引き起こされる神経変性が挙げられ、脳卒中、脳梗塞、脳出血、脳虚血、くも膜下出血

10

20

30

40

50

、動脈瘤出血、心筋梗塞、低酸素症、無酸素症および大発作／脳虚血により惹起される神経障害を包含する。

【 0 0 7 5 】

本発明の化合物は、キナーゼの異常活性に伴う増殖性障害の治療に用いることができる。本明細書で用いるように、「治療する」および「治療」なる語は、応答的および予防的手段のいずれかまたはその両方であって、疾患または障害の発症を阻害または遅延させるように、症状または病態を完全にまたは部分的に軽減するように、および／または疾患または障害および／またはその症状を緩和、改善、和らげるまたは治癒するように設計される手段を包含する。

【 0 0 7 6 】

従って、本発明の一の態様は、ヒトなどの温血動物において抗増殖性作用を生じさせるのに有用な医薬の製造における式 (I) - (I I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用である。

【 0 0 7 7 】

本発明のさらなる特徴によれば、ヒトなどの温血動物において抗増殖性作用を生じさせる方法であって、かかる処理を必要とする動物に、有効量の上記される式 (I) - (I I I) の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。

【 0 0 7 8 】

上記される抗増殖性治療は、単独の治療剤として投与されてもよく、あるいは本発明の化合物に加えて、1または複数の他の物質および／または治療剤を含んでもよい。かかる治療は、個々の治療成分を同時に、連続して、または別々に投与することで達成されてもよい。本発明の化合物は既知の抗癌剤および細胞毒性剤および放射線照射を含む処置と組み合わせても有用であるかもしれない。併用製剤が適切でない場合、式 (I) - (I I I) の化合物は、既知の抗癌剤および細胞毒性剤および放射線照射を含む処置と連続して使用されてもよい。

【 0 0 7 9 】

「抗癌」剤なる語は、癌の治療の有用である、次の薬物：17 - エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、ドロモスタノロン・プロピオン酸塩、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾン、メチル - テストステロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゾラデックス（登録商標）；マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤；VEGF阻害剤（抗VEGF抗体（アバスチン（登録商標）など））および小分子（ZD6474およびSU6668など）；パタラニブ、BAY - 43 - 9006、SU11248、CP - 547632、およびCEP - 7055；HERR1およびHER2阻害剤（抗HER2抗体（ハーセプチン（登録商標）を含む））；EGFR阻害剤（ゲフィチニブ、エルロチニブ、ABX - EGF、EMD72000、11F8およびセツキシマブを含む）；Eg5阻害剤（SB - 715992、SB - 743921およびMKI - 833など）；pan - Her阻害剤、例えばカネルチニブ、EKB - 569、CI - 1033、AEE - 788、XL - 647、mAb2C4およびGW - 572016；Src阻害剤、例えば、GLEEVEC（登録商標）およびダサチニブ；カソデックス（登録商標）（ピカルタミド、アストラ・ゼネカ）、タモキシフェン；MEK - 1キナーゼ阻害剤、MAPKキナーゼ阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤；PDGF阻害剤、例えばイマチニブ；抗血管形成剤および抗血管性剤（血液の固形腫瘍への流れを遮断し、癌細胞への栄養補給を除去することで癌細胞を静止させる剤）；性腺摘除（アンドロゲン依存性癌を非増殖性とする）；非受容体および受容体チロシンキナーゼの阻害剤；インテグリンシグナル伝達の阻害剤；チュブリン作動化剤、例えばピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、ピンフルニン、パクリタキセル、ドセタキセル、7 - O - メチルチオメチルパクリタキセル、4 - デスアセチル -

10

20

30

40

50

4 - メチルカルボナートパクリタキセル、3' - tert - ブチル - 3' - N - tert - ブチルオキシカルボニル - 4 - デアセチル - 3' - デフェニル - 3' - N - デベンゾイル - 4 - O - メトキシカルボニル - パクリタキセル、C - 4メチルカルボナートパクリタキセル、エポシロンA、エポシロンB、エポシロンC、エポシロンD、[1 S - [1 R^{*}, 3 R^{*} (E), 7 R^{*}, 10 S^{*}, 11 R^{*}, 12 R^{*}, 16 S^{*}]] - 7 - 11 - ジヒドロキシ - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 3 - [1 - メチル - 2 - (2 - メチル - 4 - チアゾリル) エテニル] - 4 - アザ - 17 - オキサビシクロ [14.1.0] ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン (イキサベピロン)、[1 S - [1 R^{*}, 3 R^{*} (E), 7 R^{*}, 10 S^{*}, 11 R^{*}, 12 R^{*}, 16 S^{*}]] - 3 - [2 - [2 - (アミノメチル) - 4 - チアゾリル] - 1 - メチルエテニル] - 7, 11 - ジヒドロキシ - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 4 - 17 - ジオキサビシクロ [14.1.0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン、およびその誘導体；他のCDK阻害剤、抗増殖性細胞周期阻害剤、エピドフィロトキシシン、エトボシド、VM - 26；抗悪性腫瘍性酵素、例えば、トポイソメラーゼI阻害剤、カンプトテシン、トポテカン、SN - 38；プロカルバジン；ミトキサントロン；白金配位錯体、例えばシスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラスチン；生物学的応答調節物質；成長阻害剤；抗ホルモン性治療薬；ロイコボリン；テガフル；代謝拮抗剤、例えばプリンアンタゴニスト（例えば、6 - チオグアニンおよび6 - メルカプトプリン；グルタミンアンタゴニスト、例えば、DON (AT - 125；d - オキソ - ノルロイシン)；リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤；mTOR阻害剤；および造血成長因子を含有する既知の薬物を含む。

10

20

【0080】

さらなる細胞毒性剤として、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ダウノルビシン、ミトキサントロン、メルファラン、ヘキサメチルメラミン、チオテパ、シタラビン、エダトレキサート、トリメトレキサート、ダカルバジン、L - アスパラギナーゼ、ピカルタミド、ロイプロリド、ピリドベンゾインドール誘導体、インターフェロン、およびインターロイキンが挙げられる。

【0081】

内科的腫瘍学の分野において、各々の癌患者を治療するために、異なる形態の治療を組み合わせる用いることが常道である。内科的腫瘍学において、本明細書にて特定される抗増殖性治療とは別に、癌患者を治療する他のコンポーネントが、手術、放射線療法または化学療法である。かかる化学療法は3種の主たるカテゴリー：

30

(i) 本明細書にて上記される作用機序とは異なる機構で作用する血管形成阻害剤（例えば、リノマイド、インテグリン v 3 機能の阻害剤、アンジオスタチン、ラゾキサン）；

(i i) 細胞分裂停止剤、例えば抗エストロゲン剤（例、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、イドキシフェン）、プロゲストゲン（例、酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール、エキセメスタン）、アンチホルモン、アンチプロゲストゲン、アンチアンドロゲン（例、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、酢酸シプロテロン）、LHRHアゴニストおよびアンタゴニスト（例、酢酸ゴセレリン、ロイプロリド）、テストステロン5 - ジヒドロレダクターゼの阻害剤（例、フィナステリド）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、抗侵襲剤（例、マリマスタットなどのメタロプロテイナーゼ阻害剤、およびウロキナーゼプラスミノーゲンアクチベーター受容体機能の阻害剤）および成長因子機能の阻害剤（かかる成長因子は、例えば、EGF、FGF、血小板由来成長因子および肝細胞成長因子を包含し、かかる阻害剤は、成長因子抗体、成長因子受容体抗体、例えばアバスタチン（登録商標）（ペバシズマブ）およびエルビタックス（登録商標）（セツキシマブ）；チロシンキナーゼ阻害剤およびセリン / スレオニンキナーゼ阻害剤を包含する）；および

40

(i i i) 内科的腫瘍学において使用される、抗増殖性 / 抗悪性腫瘍性薬物およびその組み合わせ、例えば、代謝拮抗剤（例えば、葉酸代謝拮抗薬、例、メトトレキサート、フ

50

ルオロピリミジン、例、5 - フルオロウラシル、プリンおよびアデノシンアナログ、シトシンアラビノシド) ; 介入性 (intercalating) 抗腫瘍抗生物質 (例えば、アントラサイクリン、例、ドキソルピシン、ダウノマイシン、エピルピシンおよびイダルピシン、マイトマイシン - C、ダクチノマイシン、ミトラマイシン) ; 白金誘導体 (例えば、シスプラチン、カルボプラチン) ; アルキル化剤 (例えば、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロランブシル、ブスルファン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソ尿素、チオテパ; 有糸分裂阻害剤 (例えば、ビンクリスチン、ビンレルビン、ビンブラスチンおよびビンフルニンのようなピンカアルカロイド) およびタキソイド系、例えばタキソール (登録商標) (パクリタキセル)、タキソテル (ドセタキセル) および新規な微小管剤、例、エポシロンアナログ (イキサベピロン)、ディスコデルモリドアナログおよびエリュテロピンアナログ; トポイソメラーゼ阻害剤 (例えば、エピドフィロトキシン、例、エトボシドおよびテニボシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン) ; 細胞周期阻害剤 (例えば、フラボピリドール) ; 生物学的応答調節物質およびプロテアソーム阻害剤、例、ベルケード (登録商標) (ボルテゾミブ) に属する治療薬を含み得る。

【0082】

上記されるように、本発明の式 (I) - (III) の化合物はその抗増殖性作用に利点がある。さらに具体的には、式 (I) - (III) の化合物は、以下の:

- 前立腺癌、膵管腺癌、乳癌、直腸癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌および甲状腺癌を含む、癌;
 - 神経芽細胞腫、グリア芽腫、および髄芽細胞腫を含む、中枢および末梢神経系の腫瘍; および
 - メラノーマおよび多発性骨髄腫を含む、他の腫瘍
- を含め (限定されるものではなく)、種々の癌の治療にて有用である。

【0083】

一般に、細胞増殖の制御におけるキナーゼの重要な役割に起因して、阻害剤は、異常な細胞増殖を特色とする疾患の経過、例えば良性前立腺肥厚化、家族性大腸ポリープ症、神経線維腫症、肺線維症、関節炎、乾癬、糸球体腎炎、血管形成術または血管手術後の再狭窄、肥大型瘢痕形成および炎症性腸疾患の治療に有用である可能性のある可逆的細胞分裂停止剤として作用しうる。

【0084】

式 (I) - (III) の化合物は、セリン / スレオニンキナーゼ活性の発生率の高い腫瘍、例えば前立腺、結腸、肺、脳、甲状腺および膵臓腫瘍の治療にて特に有用である。また、本発明の化合物は、肉腫および小児肉腫の治療にて有用であり得る。本発明の化合物の組成物 (または併用薬) を投与することで、哺乳動物の宿主における腫瘍の発症が減少する。

【0085】

式 (I) - (III) の化合物はまた、DYRK1a、CDKおよびGSK3 などのキナーゼを介して作用するシグナル伝達経路と関与しうる他の癌疾患 (急性骨髄性白血病など) の治療に有用であり得る。本発明の組成物は上記される他の治療薬を含有してもよく、製剤処方の分野にて周知の技法などの方法に従って、従前の固体または液体ベヒクルまたは希釈剤、ならびに所望とする投与方法に適する型の医薬用添加剤 (例えば、賦形剤、結合剤、保存剤、安定化剤、矯味矯臭等) を用いることで処方されてもよい。

【0086】

従って、本発明は、さらには、式 (I) - (III) の1または複数の化合物、および医薬的に許容される担体を含む組成物を包含する。

【0087】

「医薬的に許容される担体」とは、生物学的に活性な剤を、動物、特に哺乳動物にデリバリーするのに、当該分野にて一般的に許容される媒体をいう。医薬的に許容される担体は、十分に当業者の権限の範囲内にある多数の要因に従って処方される。これらの要因と

10

20

30

40

50

して、限定されるものではないが、処方される活性剤の型および特性；該活性剤含有の組成物を投与する予定の対象；該組成物の意図する投与経路；および標的とする治療指数が挙げられる。医薬的に許容される担体として、水性および非水性の両方の液体媒体、ならびに固体および半固体の種々の剤形が挙げられる。かかる担体は、活性剤の他に、多種多様な成分および添加剤を包含でき、そのようなさらなる成分は様々な理由で、例えば、活性剤、結合剤の安定化等のために製剤に配合され、それらの理由は当業者に周知である。適切な医薬的に許容される担体、およびその選択に関与する要因は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985) に記載されており、その内容をそのまま本明細書に組み込むものとする。

【0088】

10

活性成分を含有する本発明の医薬組成物は、経口的使用に適する形態、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性または油性懸濁液、分散性散剤または顆粒剤、乳濁液、ハードまたはソフトカプセル、あるいはシロップまたはエリキシルなどの形態であってもよい。経口的使用のための組成物は、医薬組成物の製造に関する分野にて知られる方法に従って調製されてもよく、かかる組成物は、薬学的に優れ、かつ口に合う製剤を提供するために甘味剤、香料、着色剤および保存剤からなる群より選択される1または複数の剤を含有してもよい。

【0089】

経口的使用のための製剤はまた、活性成分を不活性な固形希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合するハードゼラチンカプセルとして、あるいは活性成分をポリエチレングリコールなどの水可溶性担体、または油性媒体、例えば落花生油、流動パラフィンもしくはオリーブ油と混合するソフトゼラチンカプセルとして提供されてもよい。

20

【0090】

医薬組成物は滅菌注射水溶液の形態であってもよい。許容されるベヒクルおよび溶媒の中で、利用可能なものは水、リンガー溶液および等張塩化ナトリウム液である。滅菌注射製剤はまた、活性成分が油相に溶けている滅菌注射水中油型マイクロエマルジョンであってもよい。例えば、活性成分をまず大豆油とレシチンの混合液に溶かしてもよい。次にその油性溶液を水とグリセロールの混合液に導入し、加工処理してマイクロエマルジョンを形成してもよい。

30

【0091】

注射用溶液またはマイクロエマルジョンは、局所ボーラス注射により患者の血流に導入されてもよい。あるいは、本発明の化合物の血中濃度を一定に維持するために、その溶液またはマイクロエマルジョンを投与することが有利である。かかる一定した濃度を維持するために、持続静脈内送達装置を用いてもよい。そのような装置の一例が、Deltec CADD-PLUS（登録商標）モデル5400静脈内ポンプである。

【0092】

医薬組成物は筋肉内および皮下投与用の滅菌注射水性または油性懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、上記されるそれらの適当な分散剤または湿潤剤および沈殿防止剤を用い、既知の方法に従って処方されてもよい。

40

【0093】

式(I)-(III)の化合物は、部位特異的治療の必要性、あるいは送達されるべき薬物の量に応じて、治療されるべき症状に適する手段によって投与されてもよい。別の送達方法も検討されるが、皮膚関連の疾患では、一般には局所投与が好ましく、癌性または前癌性症状では全身的治療が好ましい。例えば、該化合物は、錠剤、カプセル、顆粒、散剤、またはシロップを含む液体製剤などの形態にて経口的に；溶液、懸濁液、ゲルまたは軟膏剤の形態にて局所的に；舌下的に；パッカルのに；皮下、静脈内、筋肉内または胸骨内注射または注入手段（例えば、滅菌注射水性または非水性溶液または懸濁液）によるなどで非経口的に；吸入スプレーによるなどで経鼻的に；クリームまたは軟膏などの形態にて局所的に；坐剤などの形態にて経直腸的に；あるいはリポソームを用いて送達されても

50

よい。非毒性の医薬的に許容されるベヒクルまたは希釈剤を含有する投与単位製剤を投与してもよい。該化合物は即時放出または持続放出に適する形態にて投与されてもよい。即時放出または持続放出は、適当な医薬組成物で達成されてもよく、あるいは特に持続放出の場合には、皮下インプラントまたは浸透圧ポンプなどの装置で達成され得る。

【0094】

局所投与用の典型的な組成物は、プラスチックベース（ポリエチレンでゲル化された鉱油）などの局所用担体を含む。

【0095】

経口投与用の典型的な組成物として、例えば、嵩を付与するための微結晶セルロース、沈殿防止剤としてのアルギン酸またはアルギン酸ナトリウム、増粘剤としてのメチルセルロース、あるいは甘味剤または香料（当該分野にて公知である添加剤等）を含有してもよい懸濁液；および、例えば、微結晶セルロース、二リン酸カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよび／または乳糖および／または他の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤および滑沢剤（当該分野にて公知である添加剤等）を含有してもよい即時放出性錠剤が挙げられる。本発明の化合物はまた、例えば、成型、圧縮または凍結乾燥された錠剤の形態で、舌下的に、および／またはバツカル投与により経口的に送達されてもよい。典型的な組成物は、マンニトール、乳糖、ショ糖および／またはシクロデキストリンなどの速溶性希釈剤を含んでもよい。かかる製剤にはまた、セルロース（AVICEL（登録商標））またはポリエチレングリコール（PEG）などの高分子量の賦形剤；ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（SCMC）および／または無水マレイン酸コポリマー（例えば、ガントレッツ（Gantrez）などの粘膜付着を補助する賦形剤；およびポリアクリル酸コポリマー（例えば、カルボポール934）などの放出を制御する剤が含まれてもよい。成型および使用を容易にするために、滑沢剤、流動促進剤、矯味矯臭剤、着色剤および安定化剤が添加されてもよい。

【0096】

経鼻エアロゾルまたは吸入投与用の典型的な組成物として、例えば、当該分野にて公知である添加物などの、ベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤、吸収および／またはバイオアベイラビリティを強化するための吸収促進剤、および／または他の可溶化剤または分散剤を含有してもよい溶液が挙げられる。

【0097】

非経口投与用の典型的な組成物として、例えば、適切な非毒性の非経口的に許容される、マンニトール、1,3-ブタンジオール、水、リンガー溶液、等張塩化ナトリウム溶液などの希釈液または溶媒を、あるいは合成モノ-またはジ-グリセリド、または脂肪酸（例、オレイン酸）を含む、他の適切な分散、湿潤または沈殿防止剤を含有してもよい、注射溶液または懸濁液が挙げられる。

【0098】

経直腸投与用の典型的な組成物として、例えば適切な非刺激性の、カカオ脂、合成グリセリドエステルまたはポリエチレングリコールなどの賦形剤を含有してもよく、常温では固形物であるが、直腸腔で液化し、および／または溶け、薬物を放出する、坐剤が挙げられる。

【0099】

本発明に係る化合物がヒト対象に投与される場合、その一日の用量は、通常は、処方医師が決定するが、その用量は一般には個々の患者の年齢、体重、性別および応答、ならびに患者の症状の重篤度に応じて変化する。哺乳動物では、その典型的な投与量は、一日に付き、体重1kg当たり約0.05～1000mg；1-1000mg；1-50mg；5-250mg；250-1000mgの活性な化合物であり、かかる量が単回用量で、あるいは一日に付き1ないし4回などの個々に分割された用量の形態にて投与されてもよい。特定の対象に対する具体的な用量レベルおよび投与頻度は変化してもよく、それらは、使用される特定の化合物の活性、該化合物の代謝安定性および作用時間、対象の種族、

10

20

30

40

50

年齢、体重、一般的な健康状態、性別およびダイエット、投与方法および時間、排泄割合、薬物の組み合わせ、ならびに特定の症状の重篤度を含む、種々の要素に依存していることが分かるであろう。治療に好ましい対象は、動物、最も好ましくはヒト、およびイヌ、ネコ、ウマ等の人になれた動物などの哺乳類を包含する。かくして、「患者」なる語が本明細書で使用される場合、この用語は、タンパク質キナーゼ酵素レベルを調停することで影響を受ける、すべての対象、最も好ましくは哺乳動物を含むものである。

【0100】

固定用量で処方する場合、併用製品は、例えば、式(I)-(III)の化合物の投与量を上記される用量範囲内で、および他の抗癌剤/治療薬の投与量にかかる既知の抗癌剤/治療薬について承認されている用量範囲内で利用し得る。併用製品が適切でない場合、式(I)-(III)の化合物および他の抗癌剤/治療薬は、例えば、同時にまたは連続して投与され得る。連続して投与する場合に、本発明は投与のいずれか特定の順序に限定するものではない。例えば、式(I)-(III)の化合物は、既知の抗癌剤または治療薬の投与の前に、または後に投与され得る。

【0101】

生物学的アッセイ

CK1 およびCK1 キナーゼアッセイ

該キナーゼアッセイを384ウェルのV底プレートにて行った。最終のアッセイ容量は、アッセイバッファー(20mM HEPES pH7.4、30mM MgCl₂、0.015% Brij 35および4mM DTT)にて、15μlの酵素、基質(蛍光標識されたペプチドFL-AHA-KRRRAL-PSER-VASLPGL-OHおよびATP)および試験化合物を添加して調製した30μlであった。反応物を室温で22時間インキュベートし、35mM EDTA(45μl)を各サンプルに添加することで反応を終了させた。反応混合物を、カリパー(Caliper)LABCHIP(登録商標)3000(Caliper, Hopkinton, MA)で、リン酸化されていない基質と、リン酸化された生成物を電気泳動による分離に付すことで分析した。阻害データを、100%阻害の非酵素コントロール反応(no enzyme control reaction)と、0%阻害のベヒクルだけの反応とを比較することで算定した。該アッセイにおける試薬の最終濃度は、CK1 またはCK1 については200pM、ATPについては50μM、FL-AHA-KRRRAL-PSER-VASLPGL-OHについては1.5μM、およびDMSOについては1.6%であった。用量応答曲線を作成し、50%のキナーゼ活性を阻害するのに必要な濃度(IC₅₀)を測定した。化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)に10mMで溶かし、11個の濃度で評価した。IC₅₀値を非線形回帰分析により誘導した。

【0102】

以下の化合物は、上記したアッセイにて測定された場合に、表Aに記載のIC₅₀を有することが判明した。

【表 1 - 1】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
1	0.0074	0.0052
2	0.0192	0.0013
3	0.0154	0.0011
4	0.0137	0.0037
5	0.0178	0.0012
6	0.0173	0.0043
7	0.0341	0.0083
8	0.0314	0.0054
9	-	-
10	0.1041	0.0077
11	0.8986	0.0246
12	0.0288	0.0073
13	0.0229	0.0026
14	0.0234	0.0046
15	0.0081	0.0017
16	0.0233	0.0017
17	0.0269	0.0005
18	0.0239	0.0004
19	0.0220	0.0010
20	0.0092	0.0043
21	0.0726	0.0095
22	0.0152	0.0037
23	0.0086	0.0026
24	0.0162	0.0063
25	0.0145	0.0074
26	0.0200	0.0038
27	0.0769	0.0078
28	0.0066	0.0031
29	0.0481	0.0160

10

20

30

40

【表 1 - 2】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
30	0.0079	0.0058
31	0.0063	0.0039
32	0.0983	0.0101
33	0.4541	0.0304
34	0.0187	0.0036
35	0.0091	0.0028
36	0.0137	0.0073
37	0.1155	0.0305
38	0.0434	0.0107
39	0.0757	0.0102
40	0.0180	0.0054
41	0.0115	0.0040
42	0.0137	0.0023
43	0.0158	0.0048
44	0.0212	0.0056
45	0.0068	0.0019
46	0.0102	0.0041
47	0.0199	0.0052
48	0.0234	0.0057
49	0.0136	0.0061
50	0.0999	0.0204
51	0.0229	0.0063
52	0.0178	0.0076
53	0.0214	0.0058
54	0.0140	0.0045
55	0.0121	0.0041
56	0.0449	0.0144
57	0.0223	0.0089
58	0.0409	0.0069

10

20

30

40

【表 1 - 3】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
59	0.0221	0.0078
60	0.0131	0.0055
61	0.0187	0.0057
62	0.0281	0.0072
63	0.0348	0.0080
64	0.0385	0.0071
65	0.1575	0.0247
66	0.0066	0.0028
67	0.0133	0.0142
68	0.0281	0.0044
69	0.0048	0.0023
70	0.0047	0.0020
71	0.0173	0.0038
72	0.0278	0.0100
73	0.0064	0.0026
74	0.2323	0.0346
75	0.3630	0.0410
76	0.0640	0.0119
77	0.0602	0.0106
78	0.0110	0.0033
79	-	-
80	-	-
81	0.0056	0.0054
82	0.0715	0.0033
83	0.0083	0.0019
84	1.0210	0.4350
85	0.0501	0.0070
86	0.0157	0.0056
87	0.0113	0.0051

10

20

30

40

【表 1 - 4】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
88	0.0105	0.0042
89	0.0258	0.0071
90	0.1349	0.0239
91	0.0138	0.0074
92	0.0105	0.0055
93	0.0060	0.0041
94	0.0344	0.0083
95	0.0172	0.0065
96	0.0420	0.0118
97	0.0101	0.0064
98	0.0061	0.0026
99	0.0473	0.0103
100	0.0288	0.0094
101	0.1702	0.0281
102	0.0099	0.0030
103	0.0749	0.0085
104	0.0152	0.0032
105	0.0465	0.0048
106	0.0140	0.0035
107	0.0452	0.0031
108	0.0326	0.0020
109	0.0123	0.0025
110	0.0288	0.0055
111	0.0350	0.0062
112	0.0635	0.0060
113	0.0023	0.0006
114	0.0316	0.0033
115	0.0039	0.0004
116	0.0093	0.0007

10

20

30

40

【表 1 - 5】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
117	0.0018	0.0001
118	0.0036	0.0008
119	0.0101	0.0003
120	0.0186	0.00073
121	0.0144	0.0012
122	-	0.0005
123	0.0002	0.0001
124	0.0013	0.0002
125	0.0046	0.0006
126	0.1240	0.0029
127	0.0062	0.0010
128	0.0106	0.0015
129	0.0033	0.0009
130	0.0235	0.0014
131	0.0031	0.0003
132	0.0067	0.0006
133	0.0081	0.0010
134	0.0018	0.0008
135	0.0350	0.0016
136	0.0120	0.0008
137	0.0101	0.0010
138	0.0093	0.0016
139	0.0093	0.0014
140	0.0024	0.0025
141	0.0320	0.0025
142	0.0022	0.0003
143	-	0.0020
144	0.0037	0.00074
145	0.0228	0.0014

10

20

30

40

【表 1 - 6】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
146	0.0049	0.0005
147	0.0079	0.0007
148	0.0026	0.0021
149	0.0105	0.0007
150	0.0010	0.0011
151	0.0057	0.0005
152	0.0027	0.0003
153	0.0022	0.0003
154	0.0003	0.0003
155	0.0074	0.0004
156	0.0026	0.0004
157	0.0013	0.0003
158	0.0003	0.0002
159	0.0014	0.0004
160	0.0010	0.0015
161	0.0229	0.0017
162	0.0175	0.0005
163	0.0006	0.0004
164	0.0033	0.0009
165	0.0050	0.00270
166	0.0019	0.0014
167	0.0077	0.0024
168	0.0015	0.0013
169	0.0008	0.0014
170	0.0074	0.0026
171	0.0117	0.0036
172	0.0104	0.0045
173	0.0064	0.0015
174	0.0018	0.0025

10

20

30

40

【表 1 - 7】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
175	0.0040	0.0030
176	0.0004	0.0010
177	0.0122	0.0007
178	0.0013	0.0002
179	0.0015	0.0014
180	0.0071	0.0021
181	0.0143	0.0011
182	0.0009	0.0017
183	0.0024	0.0004
184	0.0012	0.0003
185	0.0480	0.0160
186	0.1140	0.0146
187	>2.0000	0.0515
188	>2.0000	0.8710
189	0.2570	0.0388
190	0.0145	0.0042
191	0.1530	0.0245
192	0.0233	0.0056
193	0.1020	0.0170
194	0.5540	0.0970
195	0.1370	0.0540
196	0.0020	0.0002
197	0.0018	0.0003
198	0.0048	0.0005
199	0.0019	0.0002
200	0.0030	0.0003
201	0.0023	0.0003
202	0.0081	0.0005
203	0.0079	0.0009

10

20

30

40

【表 1 - 8】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
204	0.0032	0.0004
205	0.0098	0.0009

【0103】

10

調製方法

本発明の化合物は、下記のスキームに示される方法などの方法により調製されてもよい。溶媒、温度、圧力および他の反応条件は当業者が容易に決定しうる。出発物質は市販品として入手可能であるか、当業者が容易に調製しうる。これらのスキームは、例示であって、本明細書に開示される化合物を製造するのに当業者が用いる可能性のある方法を限定することを意味とするものではない。異なる方法は当業者に明らかである。また、その合成における様々な工程が、代替となるシーケンスまたは順序でなされ、所望の化合物を得てもよい。本明細書にて引用される文献はすべて出典を明示することでその内容がそのまま本明細書に組み込まれる。

【0104】

20

一般に、反応操作を完了するのに要する時間は、好ましくは、HPLCまたはTLCなどの方法によって反応をモニター観察することにより得られる情報を用いて、該操作を行う者が判断するであろう。反応は、本発明に有用であるように、終了に向かわせるには及ばない。本発明に使用される種々のヘテロサイクリルを調製する方法は、標準的な有機化学の引用文献、例えば、Katritzky, A.R.ら編、Comprehensive Heterocyclic Chemistry, The Structure, Reactions, Synthesis and Uses, of Heterocyclic Compounds, First Edition, Pergamon Press, New York (1984)、およびKatritzky, A.R.ら編、Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A Review of the Literature 1982-1995: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses, of Heterocyclic Compounds, Pergamon Press, New York (1996)に見ることができる。

30

【0105】

特に断りがなければ、該化合物の種々の置換基は、本発明の式(I)の化合物と同じように定義される。

【0106】

照合を容易にするために、本明細書にて以下の略語を用いる：

【表 2 - 1】

AcOH	酢酸
AcCl	塩化アセチル
Boc ₂ O	ジ ^テ 炭酸ジ ^テ ブ ^チ ル
CDI	カルボニルジイミダゾール
CH ₂ Cl ₂ またはDCM	ジクロロメタン
CHCl ₃	クロロホルム
DMAP	ジメチルアミノピリジン
DME	ジメトキシエタン
DIEAまたはヒューニッヒ塩基	ジイソプロピルエチルアミン
DMA	ジメチルアセトアミド
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩

40

50

【表 2 - 2】

Et	エチル
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
Et ₃ NまたはTEA	トリエチルアミン
HATU	2-(1H-7-アザヘンゾ[1,2-b]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート
HCl	塩酸
iPr	イソプロピル
iPrOH	イソプロパノール
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
Me	メチル
MeI	ヨウ化メチル
MeOH	メタノール
MS	モレキュラーシーフ
NaH	水素化ナトリウム
NBS	N-ブロモスクシニミド
n-BuLi	n-ブチリチウム
NaOMe	ナトリウムメキシト
NaOH	水酸化ナトリウム
Pd(Ph ₃ P) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
PdCl ₂ (dppf)	ビス(ジフェニルホスフィン)フェレン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン
CH ₂ Cl ₂	アタラク
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
h	時間
min	分
L	リットル
mL	ミリリットル
μL	マイクロリットル
g	グラム
mg	ミリグラム
mol	モル
mmol	ミリモル
rt	室温
ret time	HPLC保持時間
satまたはsat' d	飽和
aq.	水性
TLC	薄層クロマトグラフィー
HPLC	高性能液体クロマトグラフィー
Prep HPLC	プレパラティブ逆相HPLC
LC/MS	液体クロマトグラフィー/質量分析
MS	質量分析
NMR	核磁気共鳴

【0107】

実施例および中間体の各々にて報告されている分析HPLC/LC-MSの保持時間は、次の一般的な分析HPLC/LC-MS方法の一つを用いる：

10

20

30

40

50

【 0 1 0 8 】

方法 A : PHENOMENEX (登録商標) Luna C 1 8、5 0 × 2 m m、3 μ カラム ; 流速 0 . 8 m L / 分 ; グラジエント時間 4 分 ; 1 0 0 % 溶媒 A から 1 0 0 % 溶媒 B とし、1 0 0 % 溶媒 B で 1 分間保持する ; 2 5 0 n m でモニター観察 (溶媒 A : 5 % M e O H、9 5 % H₂ O、1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 溶媒 B : 9 5 % M e O H、5 % H₂ O、1 0 m M 酢酸アンモニウム)

【 0 1 0 9 】

方法 B : PHENOMENEX (登録商標) Luna 2 . 0 × 5 0 m m 3 μ カラム ; 流速 0 . 8 m L / 分 ; グラジエント時間 4 分 ; 1 0 0 % 溶媒 A から 1 0 0 % 溶媒 B へとし、1 0 0 % 溶媒 B で 1 分間保持する ; 2 2 0 n m でモニター観察する (溶媒 A : 1 0 % M e O H、9 0 % H₂ O、0 . 1 % T F A ; 溶媒 B : 9 0 % M e O H、1 0 % H₂ O、0 . 1 % T F A)

10

【 0 1 1 0 】

方法 C : Waters BEH C 1 8、2 . 0 × 5 0 m m、1 . 7 μ m 粒子カラム ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 温度 : 4 0 ; グラジエント : 0 % B で 0 . 5 分間保持し、4 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とし、次に 1 0 0 % B で 0 . 5 分間保持する ; 流速 : 1 m L / 分

【 0 1 1 1 】

方法 D : カラム : Waters BEH C 1 8、2 . 0 × 5 0 m m、1 . 7 μ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 メタノール : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 9 5 : 5 メタノール : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 温度 : 4 0 ; グラジエント : 0 % B で 0 . 5 分間保持し、4 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とし、次に 1 0 0 % B で 0 . 5 分間保持する ; 流速 : 0 . 5 m L / 分

20

【 0 1 1 2 】

方法 E : SUPELCO (登録商標) Ascentis Express、4 . 6 × 5 0 m m 2 . 7 μ m C 1 8 ; 流速 4 m L / 分、グラジエント時間 4 分 ; 1 0 0 % 溶媒 A から 1 0 0 % 溶媒 B とし、1 0 0 % 溶媒 B で 1 分間保持する ; 2 2 0 n m でモニター観察 (溶媒 A : 5 % アセトニトリル、9 5 % H₂ O、1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 溶媒 B : 9 5 % アセトニトリル、5 % H₂ O、1 0 m M 酢酸アンモニウム)

【 0 1 1 3 】

方法 F : SUPELCO (登録商標) Ascentis Express、4 . 6 × 5 0 m m 2 . 7 μ m C 1 8 ; 流速 4 m L、グラジエント時間 4 分 ; 1 0 0 % 溶媒 A から 1 0 0 % 溶媒 B とし、1 0 0 % 溶媒 B で 1 分間保持する ; 2 2 0 n m でモニター観察する (溶媒 A : 5 % アセトニトリル、9 5 % H₂ O、0 . 1 % T F A ; 溶媒 B : 9 5 % アセトニトリル、5 % H₂ O、0 . 1 % T F A)

30

【 0 1 1 4 】

方法 G : Waters Acquity UPLC BEH C 1 8、2 . 1 × 5 0 m m、1 . 7 μ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 温度 : 5 0 ; グラジエント : 3 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とし、次に 1 0 0 % B で 0 . 7 5 分間保持する ; 流速 : 1 . 1 1 m L / 分

40

【 0 1 1 5 】

方法 H : Waters Acquity UPLC BEH C 1 8、2 . 1 × 5 0 m m、1 . 7 μ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 0 . 0 5 % T F A ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 0 . 0 5 % T F A ; 温度 : 5 0 ; グラジエント : 3 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とし、次に 1 0 0 % B で 0 . 7 5 分間保持する ; 流速 : 1 . 1 1 m L / 分

【 0 1 1 6 】

方法 I : SunFire 4 . 6 m m × 5 0 m m、5 μ m 粒径 ; 流速 4 m L / 分 ; グラジエント時間 4 分 ; 1 0 0 % 溶媒 A から 1 0 0 % 溶媒 B とし、1 0 0 % 溶媒 B で 1 分間保持する ; 2 2 0 n m でモニター観察 (溶媒 A : 1 0 % M e O H、9 0 % H₂ O、0 . 1 % T F A ;

50

溶媒 B : 90 % MeOH、10 % H₂O、0.1 % TFA)

【0117】

方法 J : SunFire C18、4.6 mm x 150 mm、3.5 μm カラム ; 流速 1 mL / 分 ;
グラジエント時間 15 分 ; 10 % 溶媒 B から 100 % 溶媒 B とする ; 254 nm および 220 nm でモニター観察する (溶媒 A : 5 % アセトニトリル、95 % 水、0.05 % TFA ; 溶媒 B : 95 % アセトニトリル、5 % 水、0.05 % TFA)

【0118】

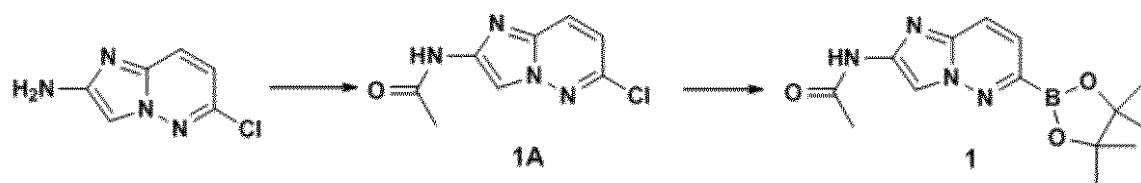
方法 K : XBridge Phenyl、4.6 mm x 150 mm、3.5 μm カラム ; 流速 1 mL / 分 ;
グラジエント時間 15 分 ; 10 % 溶媒 B から 100 % 溶媒 B とし ; 254 nm および 220 nm でモニター観察する (溶媒 A : 5 % アセトニトリル、95 % 水、0.05 % TFA ; 溶媒 B : 95 % アセトニトリル、5 % 水、0.05 % TFA)

10

【0119】

【化15】

スキーム 1



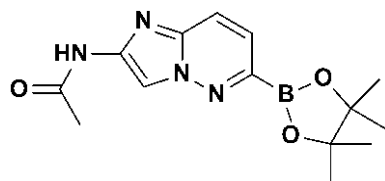
20

【0120】

中間体 1

N - (6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)
イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) アセトアミド

【化16】

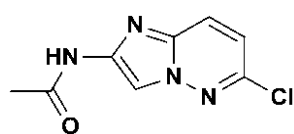


30

【0121】

中間体 1A : N - (6 - クロロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) アセトアミド

【化17】



40

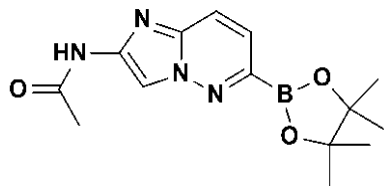
6 - クロロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - アミン (5.09 g、30.2 ミリ
モル) の DMA (25 mL) 中溶液に、AcCl (2.58 mL、36.2 ミリモル) を添
加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。約 30 分経過した後、該反応混合物は懸濁
液に変化した。該反応混合物を炭酸水素ナトリウム (飽和) および水で注意してクエンチ
した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させ、中間体 1A (5.5 g、86
%) を白色粉末として得た。MS (ES) : m / z = 211.10 / 213.10 [M +
H]⁺ ; HPLC 保持時間 (方法 B) : 2.68 分 ; ¹H NMR (400 MHz、DM
SO - d₆) 10.99 (s , NH , 1 H)、8.27 (s , 1 H)、8.08 (d
d , J = 9.4、0.6 Hz , 1 H)、7.35 (d , J = 9.5 Hz , 1 H)、2.11 (s , 3 H)

50

【0122】

中間体1：N - (6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) アセトアミド

【化18】

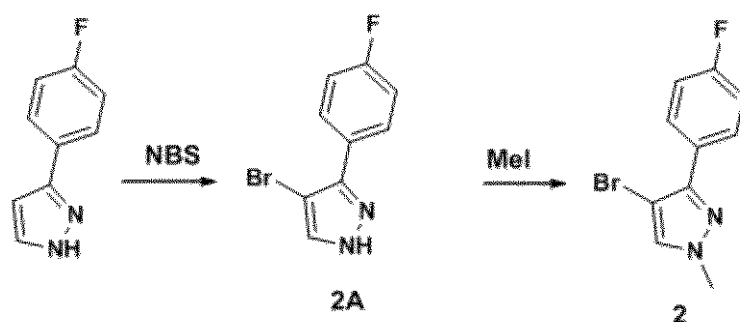


圧力容器に、N - (6 - クロロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) アセト
アミド、中間体1A (5.5 g、26.1ミリモル)、4,4,4',4',5,5,5',
5' - オクタメチル - 2,2' - ビ (1,3,2 - ジオキサボロラン) (8 g、31.
3ミリモル)、酢酸カリウム (6.5 g、66.3ミリモル)、PdCl₂ (dppf) -
CH₂Cl₂ アダクツ (1.06 g、2.31ミリモル)、およびジオキサン (100 mL)
を添加した。反応混合物に窒素を2分間通気し、次に100℃で10時間加熱した。該
反応混合物を室温に冷却し、セライト (登録商標) 床を通し、セライト (登録商標) ケー
キをMeOHで洗浄した。その濾液に、チャコールを加え、5分間攪拌した。暗色混合物
を再び濾過した。濾液を濃縮し、EtOAc / MeOHで希釈し、チャコールで再び処理
して濾過した。反応混合物が明褐色溶液になるまで、この操作を3回繰り返した。濾液を
濃縮し、残渣をEtOAcでトリチュレートした。固形物を濾過により回収し、EtOAc
で洗浄し、空気で風乾し、中間体1 (7.8 g、収率89%) を黄褐色粉末として得た。
¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 10.61 (s , NH , 1 H)
、8.17 (s , 1 H)、7.51 (d , J = 9.3 Hz , 1 H)、7.12 (d , J = 9.
0 Hz , 1 H)、2.08 (s , 3 H)、1.01 (s , 12 H)

【0123】

【化19】

スキーム2

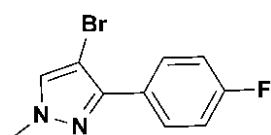


【0124】

中間体2

4 - ブロモ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール

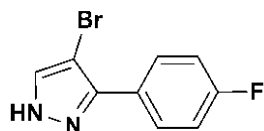
【化20】



【0125】

中間体2A：4 - ブロモ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール

【化 2 1】



3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール (10 g、61.7ミリモル) の D M F (50 m l) 中溶液に、N B S (11 g、61.7ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、水でクエンチし、E t O A c で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物の中間体 2 A (14.47 g、99%) を白色固形物として得た。M S (E S) : $m/z = 240.89 / 242.89$ [$M + H$] $^{+}$; H P L C 保持時間 (方法 B) : 3.56 分 ; 1H N M R (400 M H z、クロロホルム - d) 7.86 - 7.74 (m、2 H)、7.66 (s、1 H)、7.20 - 7.11 (m、2 H)

10

【 0 1 2 6 】

4 - プロモ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール (14.47 g、60.0ミリモル) の D M F (100 m l) 中溶液に、鉱油中 60% N a H 分散液 (2.88 g、72.0ミリモル) を窒素下の 0 $^{\circ}$ で少しずつ添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。該反応混合物を 0 $^{\circ}$ に冷却し、M e I (4.88 m l、78ミリモル) をゆっくりと加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、E t O A c および水で希釈した。相を分離した。水層を E t O A c (2 x 40 m l) で抽出した。有機層を合わせ、水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を B I O T A G E (登録商標) (300 g トムソン (Thomson)、50% C H $_2$ C l $_2$ / ヘキサン平衡液、50 - 80% C H $_2$ C l $_2$ / ヘキサン (3 L)、つづいて 80 - 85% (0.7 L)) に付して精製し、中間体 2 (8.4 g、54.9%) を白色固形物として得た。M S (E S) : $m/z = 254.88 / 256.88$ [$M + H$] $^{+}$; H P L C 保持時間 (方法 B) : 3.68 分 ; 1H N M R (400 M H z、クロロホルム - d) 7.92 - 7.82 (m、2 H)、7.47 (s、1 H)、7.13 (t、J = 8.8 H z、2 H)、3.94 (s、3 H)

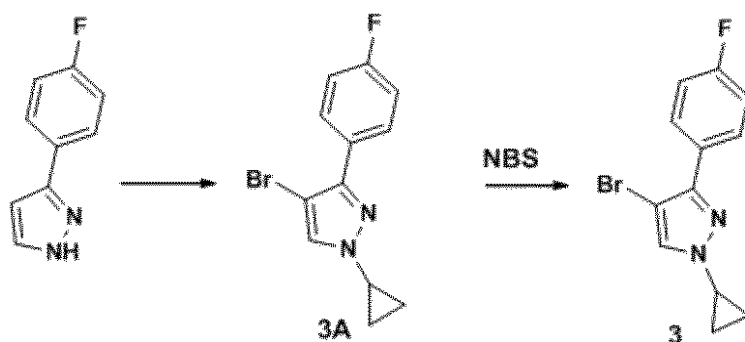
20

【 0 1 2 7 】

【化 2 2】

30

スキーム 3



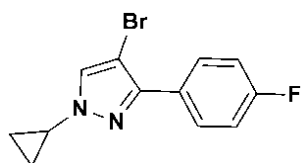
40

【 0 1 2 8 】

中間体 3

4 - プロモ - 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール

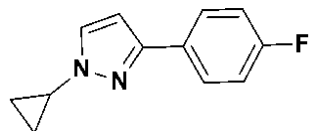
【化 2 3】



【 0 1 2 9】

中間体 3 A : 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール

【化 2 4】



10

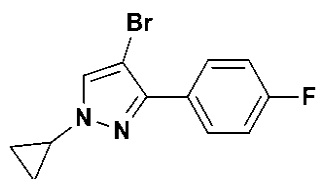
中間体 3 A を、Org. Lett., 1653-1655 (2008) に記載の操作に従って調製した。3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール (6.5 g、40.1 ミリモル) のジオキサン (80 mL) 中溶液に、シクロプロピルボロン酸 (7.26 g、85 ミリモル)、DMAP (14.7 g、120 ミリモル)、ジアセトキシ銅 (7.28 g、40.1 ミリモル) およびピリジン (3.24 mL、40.1 ミリモル) を添加した。反応混合物を 100 で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を BIOTAGE (登録商標) (90 g トムソン、0 - 40 % EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、中間体 3 A (3.2 g、39.5 %) を黄褐色油状物として得た。MS (ES) : $m/z = 203.13$ [$M+H$]⁺; HPLC 保持時間 (方法 B) : 3.52 分; ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 7.84 - 7.72 (m, 2 H)、7.13 - 7.01 (m, 2 H)、6.46 (d, J = 2.3 Hz, 1 H)、3.63 (dt, J = 7.2、3.5 Hz, 1 H)、1.21 - 1.11 (m, 2 H)、1.11 - 0.90 (m, 2 H)

20

【 0 1 3 0】

中間体 3 : 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール

【化 2 5】



30

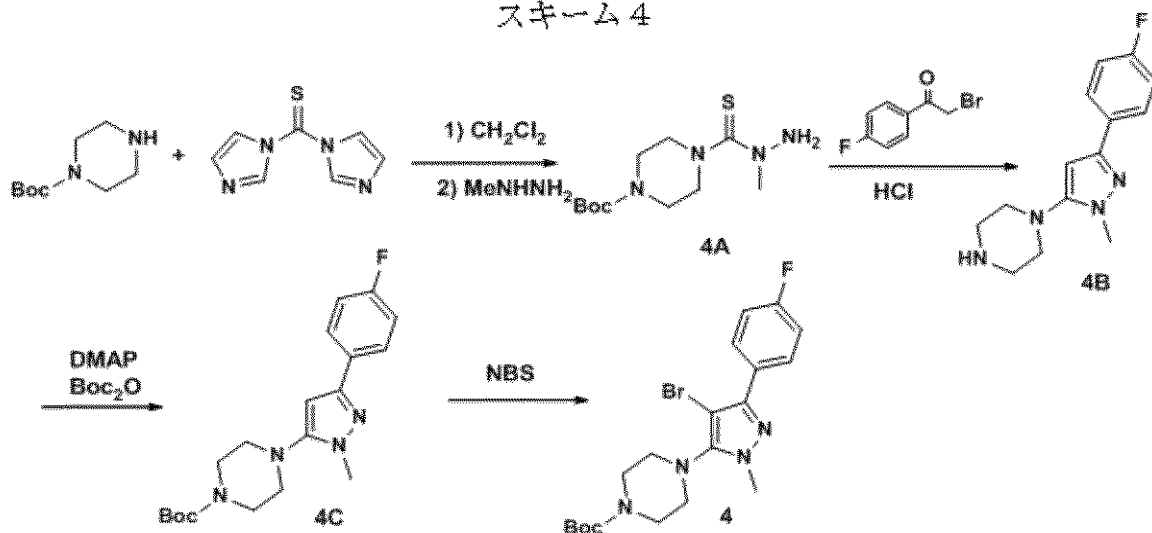
1 - シクロプロピル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾールである中間体 3 A (3.2 g、15.82 ミリモル) の DMF (40 mL) 中溶液に、NBS (2.76 g、15.51 ミリモル) を 30 分かけて室温で少しずつ添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を BIOTAGE (登録商標) (90 g トムソン、0 - 30 % EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、中間体 3 (4 g、90 %) を黄褐色油状物として得た。MS (ES) : $m/z = 281.0 / 283.0$ [$M+H$]⁺; HPLC 保持時間 (方法 B) : 3.89 分; ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 7.97 - 7.80 (m, 2 H)、7.56 (s, 1 H)、7.19 - 7.03 (m, 2 H)、3.64 (dt, J = 7.3、3.6 Hz, 1 H)、1.24 - 1.03 (m, 4 H)

40

【 0 1 3 1】

【化 2 6】

スキーム 4



10

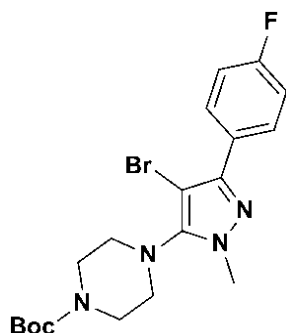
【 0 1 3 2】

中間体 4

tert-ブチル 4-(4-ブロモ-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

20

【化 2 7】

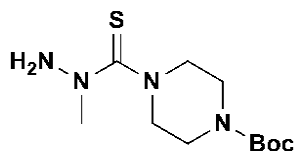


30

【 0 1 3 3】

中間体 4A: tert-ブチル 4-(1-メチルヒドラジンカルボノチオイル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化 2 8】



ジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタンチオン(6.1 g、34.2ミリモル)の攪拌したジクロロメタン(100 mL)中溶液に、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート(6.38 g、34.2ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌させた。次にメチルヒドラジン(1.892 g、41.1ミリモル)を該反応混合物に加え、それを室温で6時間攪拌して濃縮した。残渣をエーテルで希釈した。そのエーテル溶液を0.1 N HCl溶液、水および食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質(黄褐色油状物)をエーテル/ヘキサンに懸濁させた。濾過して、中間体 4A(6.8 g、2工程で72.6%)を白色固形物として得た。¹H NMR(500 MHz、クロロホルム-d) 3.43(s, 8H)、3.21(s, 3H)、1.42-1.48(s, 9H); MS(ES): m/z = 273.2 [M-1]⁺; HPLC 保持時間(方法A): 2.43分

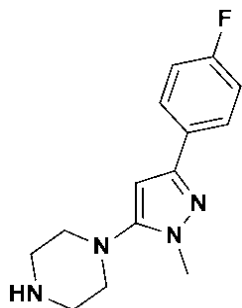
40

【 0 1 3 4】

50

中間体 4 B : 1 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピペラジン

【化 2 9】



10

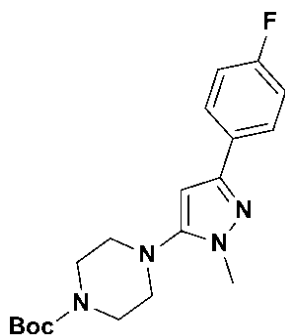
tert - ブチル 4 - (1 - メチルヒドラジンカルボノチオイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートである中間体 4 A (5 . 7 g 、 2 0 . 7 7 ミリモル) のエタノール (6 0 mL) 中溶液に、2 - プロモ - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノン (4 . 3 g 、 1 9 . 8 1 ミリモル) を 0 で添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。次に、HCl (ジオキサン中 4 . 0 M 溶液) (1 0 mL 、 4 0 . 0 ミリモル) を該反応混合物に加え、それを 8 0 で終夜攪拌した。次に、反応混合物を濃縮し、残渣を 2 0 % MeOH / CH₂Cl₂ に溶かし、炭酸水素ナトリウム、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗生成物をBIOTAGE (登録商標) (8 0 - 1 0 0 % B / CH₂Cl₂ 、 B : 1 0 % MeOH / CH₂Cl₂) に付して精製し、中間体 4 B (3 g 、 5 5 . 5 %) を褐色油状物として得た。¹H NMR (5 0 0 MHz 、 クロロホルム - d) 7 . 7 1 (dd , J = 8 . 9 、 5 . 4 Hz , 2 H) 、 7 . 0 5 (t , J = 8 . 8 Hz , 2 H) 、 6 . 0 6 (s , 1 H) 、 3 . 7 5 (s , 3 H) 、 3 . 0 7 - 2 . 9 7 (m , 4 H) 、 2 . 9 5 - 2 . 8 6 (m , 4 H) ; MS (ES) : m / z = 2 6 1 . 1 [M + H] ⁺ ; HPLC 保持時間 (方法 B) : 2 . 4 3 分

20

【 0 1 3 5 】

中間体 4 C : tert - ブチル 4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化 3 0】



30

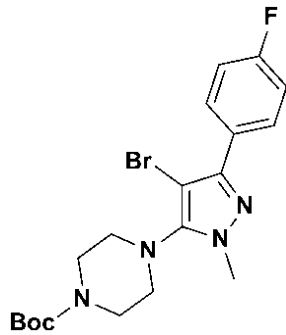
1 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピペラジンである中間体 4 B (3 g 、 1 1 . 5 2 ミリモル) および DMAP (0 . 1 4 1 g 、 1 . 1 5 2 ミリモル) の CH₂Cl₂ (5 0 mL) 中溶液に、(Boc)₂O (2 . 6 8 mL 、 1 1 . 5 2 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウムでクエンチし、層を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗生成物をさらに精製することなく次工程にて使用した。MS (ES) : m / z = 3 6 1 . 2 [M + H] ⁺ ; HPLC 保持時間 (方法 B) : 4 . 1 8 分

40

【 0 1 3 6 】

中間体 4 : tert - ブチル 4 - (4 - プロモ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化 3 1】

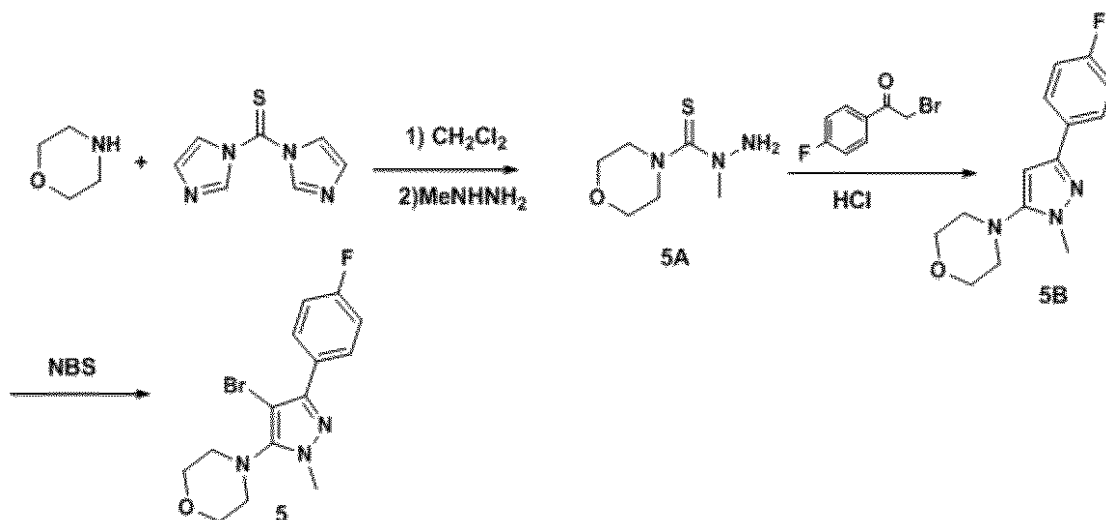


粗物質のtert-ブチル 4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートである中間体4B(11.52ミリモル)のCH₂Cl₂(40ml)中溶液に、NBS(2.26g、12.67ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗生成物をBIOTAGE(登録商標)(10-60%ヘキサン/EtOAc、1.2L)に付して精製し、中間体4(3.4g、2工程で合わせた収率67.2%)を白色固形物として得た。MS(ES): m/z = 439.1/441.1 [M+H]⁺; HPLC保持時間(方法B): 4.3243分; ¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) 7.80(dd, J = 8.9、5.4 Hz, 2H)、7.12(t, J = 8.8 Hz, 2H)、3.81(s, 3H)、3.58(br.s., 4H)、3.22(t, J = 4.9 Hz, 4H)、1.52(s, 9H)

【0137】

【化 3 2】

スキーム 5

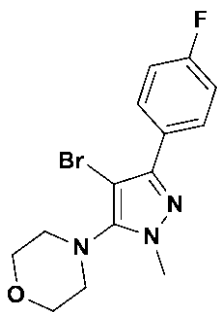


【0138】

中間体 5

4-(4-ブromo-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)モルホリン

【化 3 3】

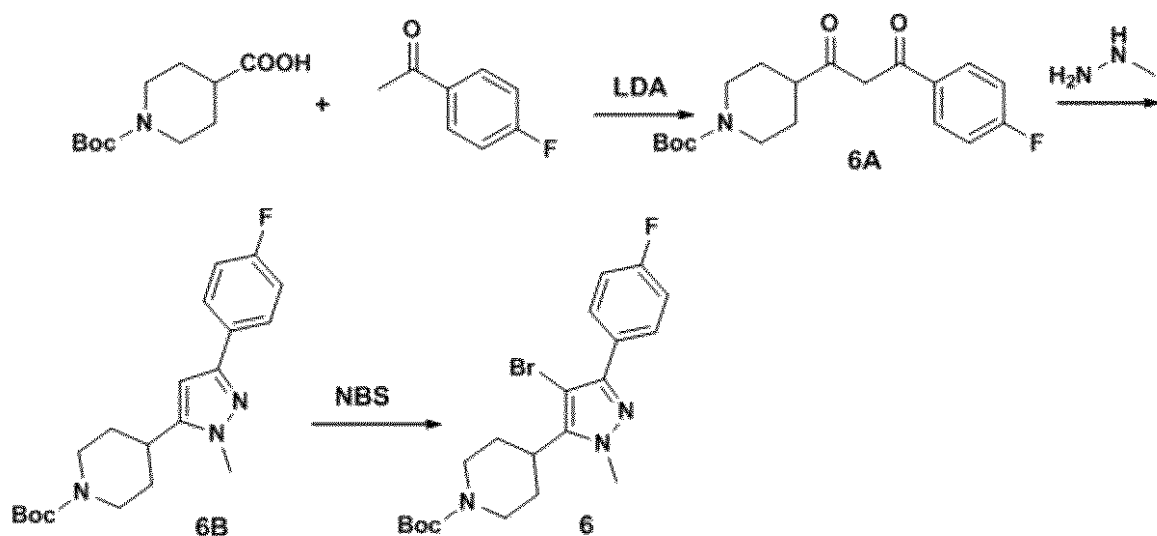


モルホリンを用い、中間体 4 A および 4 B の調製について記載される操作に従って、中間体 5 を調製した。MS (ES) : $m/z = 340.1 / 342.1$ $[M+H]^+$; HPLC 保持時間 (方法 A) : 3.89 分; 1H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 7.80 (dd, $J = 9.0, 5.5$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 7H), 3.34 - 3.21 (m, 4H)

【0139】

【化 3 4】

スキーム 6

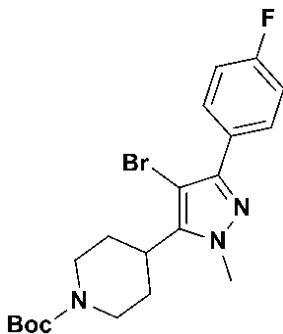


【0140】

中間体 6

tert - ブチル 4 - (4 - ブロモ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

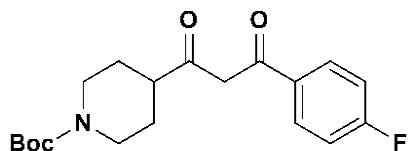
【化 3 5】



【0141】

中間体 6 A : tert - ブチル 4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソプロパノイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 3 6】



中間体 6 A を、J. Med. Chem., 47: 3693 (2004) に記載の操作に従って調製した。1 - (4 - フルオロフェニル) エタノン (9 . 0 4 g 、 6 5 . 4 ミリモル) の T H F (8 0 m l) 中溶液に、L D A (3 6 . 0 m L 、 7 2 . 0 ミリモル) を窒素下の - 7 8 で添加した。得られた黄色溶液を - 7 8 で 3 0 分間攪拌した。別のフラスコで、1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (1 5 g 、 6 5 . 4 ミリモル) の T H F (6 0 m L) 中溶液に、C D I (1 0 . 6 1 g 、 6 5 . 4 ミリモル) を少しずつ添加した。反応混合物を室温で 4 0 分間攪拌した。得られた溶液を、第 1 の反応混合物に、窒素下の - 7 8 で 3 0 分間において滴下して加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、6 0 m L の 1 0 % クエン酸でクエンチした。得られた溶液を E t O A c に溶かし、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を BIOTAGE (登録商標) (3 0 - 5 0 % ヘキサン / E t O A c) に付して精製し、中間体 6 A (1 8 g 、 7 9 %) を白色固形物として得た。M S (E S) : m / z = 2 5 0 . 0 9 [M + H] ⁺ ; H P L C 保持時間 (方法 B) : 4 . 3 2 分

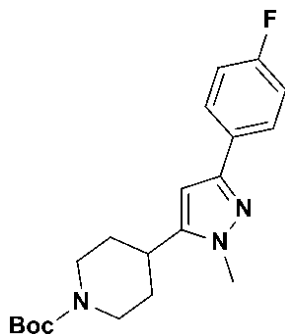
10

【 0 1 4 2 】

中間体 6 B : t e r t - ブチル 4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

20

【化 3 7】



30

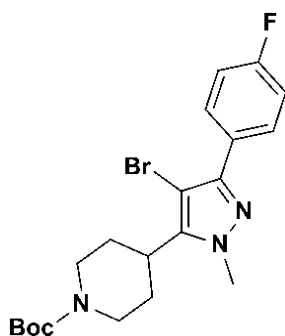
t e r t - ブチル 4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソプロパノイル) ピペリジン - 1 - カルボキシラートである中間体 6 A (1 8 g 、 5 1 . 5 ミリモル) の M e O H (8 0 m L) 中溶液に、メチルヒドラジン (2 . 3 7 3 g 、 5 1 . 5 ミリモル) を添加した。反応混合物を 5 0 で 2 時間加熱し、減圧下で濃縮した。残渣を精製することなく次工程にて使用した。M S (E S) : m / z = 3 6 0 . 1 3 [M + H] ⁺ ; H P L C 保持時間 (方法 B) : 4 . 4 7 分

【 0 1 4 3 】

中間体 6 : t e r t - ブチル 4 - (4 - ブロモ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

40

【化 3 8】



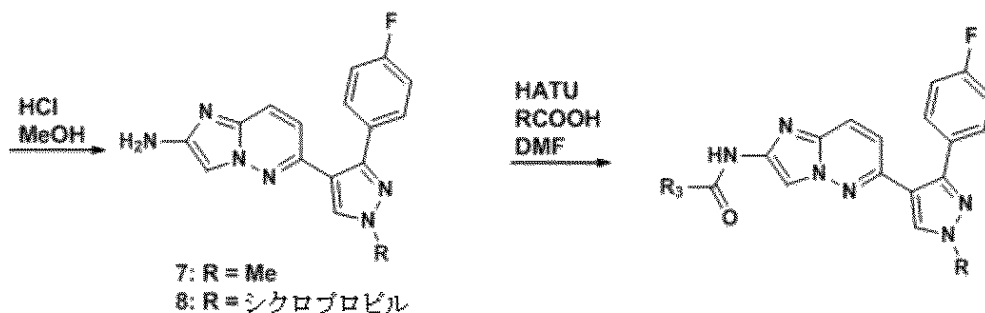
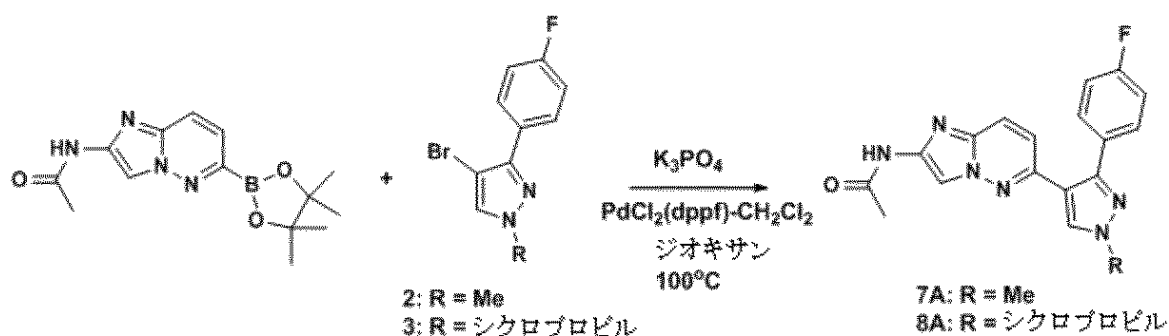
50

粗製の *tert*-ブチル 4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートである中間体 6 B (51.5 ミリモル) の CH_2Cl_2 (60 mL) 中溶液に、NBS (9.17 g、51.5 ミリモル) を少しずつ添加した。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。該反応混合物を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗生成物を BIOTAGE (登録商標) (10-60%ヘキサン/*EtOAc*) に付して精製し、中間体 6 (8 g、2 工程を合わせた収率 35.4%) を白色固形物として得た。所望の位置異性体は極性の高いスポットである。望ましくない位置異性体 (TLC で極性の低いスポット) は単離されなかった。MS (ES): $m/z = 438.02 / 440.02$ [$M+H$]⁺; HPLC 保持時間 (方法 B): 4.37 分; ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-*d*) 7.87-7.74 (m, 2H)、7.20-7.04 (m, 2H)、4.31 (br. s., 1H)、3.95 (s, 3H)、3.12-2.94 (m, 1H)、2.81 (br. s., 2H)、2.19 (qd, $J = 12.8, 4.3$ Hz, 2H)、1.75 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H)、1.62 (br. s., 1H)、1.54-1.46 (m, 9H)

【0144】

【化39】

スキーム 7

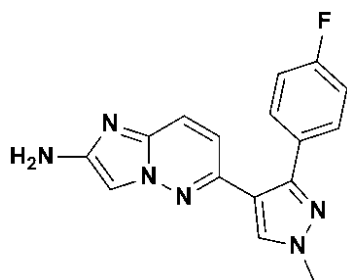


【0145】

中間体 7

6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-2-アミン

【化40】



10

20

30

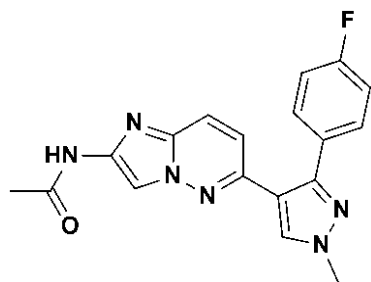
40

50

【 0 1 4 6 】

中間体 7 A : N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) アセトアミド

【 化 4 1 】



10

圧力容器に、4 - ブロモ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールである中間体 2 (2.95 g、11.8 ミリモル)、N - (6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) アセトアミドである中間体 1 (3.5 g、11.8 ミリモル)、三塩基性リン酸カリウム (2.0 M 水溶液、17.4 mL、34.8 ミリモル)、PdCl₂ (dp pf) - CH₂Cl₂ アダクツ (0.95 g、1.16 ミリモル) およびジオキサン (60 mL) を入れた。反応混合物に窒素を 2 分間通気し、栓をし、100 °C で終夜加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、CH₂Cl₂ で希釈し、水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をBIOTAGE (登録商標) (90 g トムソン、20 - 60 % B / CH₂Cl₂、B : 10 % MeOH / CH₂Cl₂) に付して精製し、中間体 7 A (1.6 g、39.4 %) を褐色泡沫体として得た。MS (ES) : m / z = 351.2 [M + H]⁺ ; HPLC 保持時間 (方法 B) : 3.19 分 ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 10.87 (s, NH, 1 H)、8.31 (s, 1 H)、8.10 (s, 1 H)、7.90 (d, J = 8.9 Hz, 1 H)、7.62 - 7.49 (m, 2 H)、7.30 - 7.20 (m, 2 H)、7.05 (d, J = 9.4 Hz, 1 H)、3.96 (s, 3 H)、2.10 (s, 3 H)

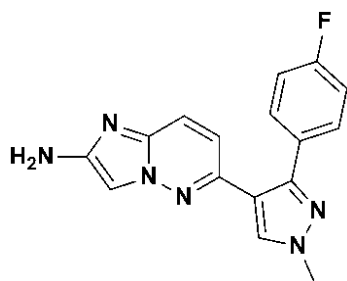
20

【 0 1 4 7 】

中間体 7 : 6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - アミン

30

【 化 4 2 】



40

N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) アセトアミドである中間体 7 A (1.6 g、4.57 ミリモル) の MeOH (25 mL) 中溶液に、塩化水素 (8 mL、過剰量、ジオキサン中 4.0 M 溶液) を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌して濃縮した。残渣を 20 % MeOH / CHCl₃ (120 mL) に溶かし、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗生成物をBIOTAGE (登録商標) (90 g トムソン、50 - 100 % B / CH₂Cl₂、B : 10 % MeOH / CH₂Cl₂) に付して精製し、中間体 7 (1.2 g、85 %) を褐色泡沫体として得た。MS (ES) : m / z = 309.2 [M + H]⁺ ; HPLC 保持時間 (方法 A) : 3.00 分 ; ¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) 7. 50

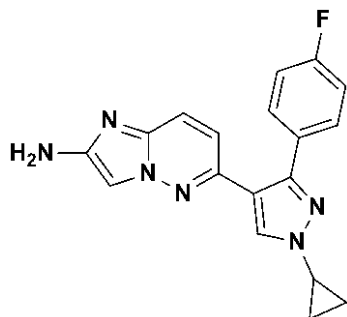
9.4 (s, 1H)、7.60 (s, NH₂を含む4H)、7.53 - 7.41 (m, 2H)、7.08 (t, J = 8.7 Hz, 2H)、6.80 (d, J = 9.4 Hz, 1H)、4.00 (s, 3H)

【0148】

中間体 8

6 - (1 - シクロプロピル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - アミン

【化43】

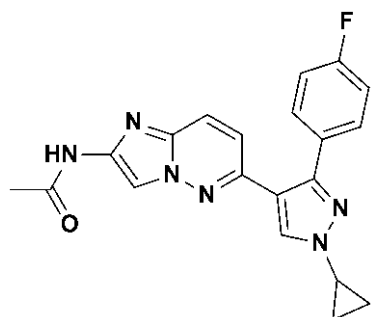


10

【0149】

中間体 8A : N - (6 - (1 - シクロプロピル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル) アセトアミド

【化44】



20

30

圧力容器に、4 - ブロモ - 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾールである中間体 3 (2.9 g、10.32ミリモル)、N - (6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル) アセトアミドである中間体 1 (4.7 g、15.48ミリモル)、三塩基性リン酸カリウム (2.0 M 水溶液、15 mL、30.9ミリモル)、および PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ アダクト (0.84 g、1.03ミリモル) / ジオキサ (60 mL) を加えた。反応混合物に窒素を2分間通気し、栓をし、100 で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、CH₂Cl₂ で希釈し、水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をBIOTAGE (登録商標) (90 g トムソン、20 - 60 % B / CH₂Cl₂、B : 10 % MeOH / CH₂Cl₂) に付して精製し、中間体 8A (2.8 g、54.8 %) を黄褐色固形物として得た。MS (ES) : m/z = 377.24 [M + H]⁺; HPLC 保持時間 (方法 B) : 3.45 分; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 10.90 (s, NH, 1H)、8.42 (s, 1H)、8.09 (s, 1H)、7.92 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、7.68 - 7.49 (m, 2H)、7.23 (t, J = 8.7 Hz, 2H)、7.12 (d, J = 9.3 Hz, 1H)、3.98 - 3.77 (m, 1H)、2.10 (s, 3H)、1.19 (br. s., 2H)、1.05 (d, J = 5.8 Hz, 2H)

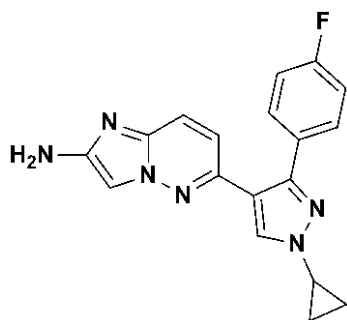
40

【0150】

中間体 8 : 6 - (1 - シクロプロピル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - アミン

50

【化 4 5】

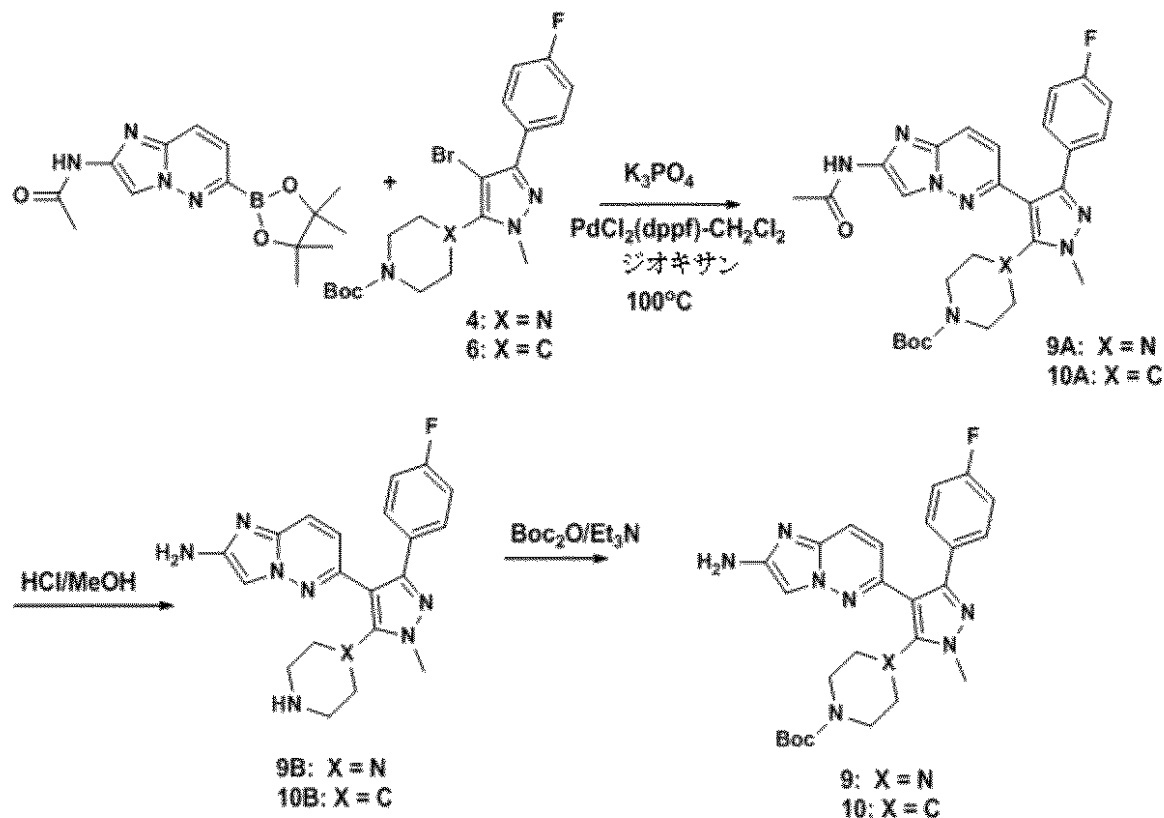


N - (6 - (1 - シクロプロピル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) アセトアミドである中間体 8 A (2 g 、 5.31 ミリモル) の MeOH (25 mL) 中溶液に、塩化水素 (8 mL 、 過剰量、ジオキサン中 4.0 M 溶液) を添加した。該反応混合物を室温で終夜攪拌して濃縮した。残渣を 20 % MeOH / CHCl₃ (120 mL) に溶かし、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物 (1.8 g 、 49.6 %) をさらに精製することなく次工程にて使用した。少量の粗生成物をプレパラティブ HPLC に付して精製し、該生成物に関する分析データを得た。MS (ES) : m / z = 335.21 [M + H]⁺ ; HPLC 保持時間 (方法 B) : 2.91 分 ; ¹H NMR (400 MHz 、 DMSO - d₆) 8.42 (s , NH , 1 H) 、 7.92 (d , J = 9.3 Hz , 1 H) 、 7.56 (dd , J = 8.9 、 5.6 Hz , 2 H) 、 7.36 (s , 1 H) 、 7.29 - 7.09 (m , 3 H) 、 3.88 (td , J = 7.3 、 3.6 Hz , H) 、 1.28 - 1.13 (m , 2 H) 、 1.13 - 0.92 (m , 2 H)

【 0 1 5 1 】

【化 4 6】

スキーム 8

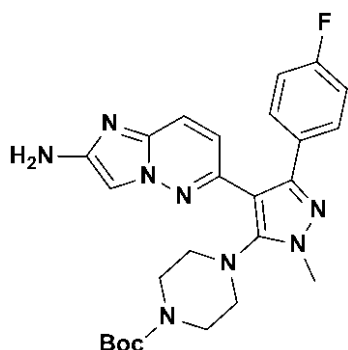


【 0 1 5 2 】

中間体 9

tert-ブチル 4-(4-(2-アミノイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート

【 化 4 7 】

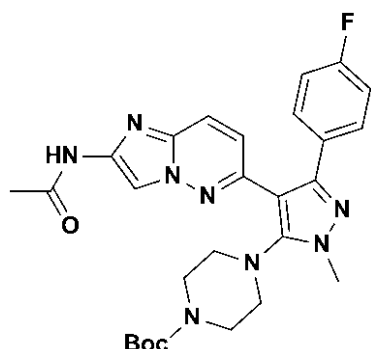


10

【 0 1 5 3 】

中間体 9A: *tert*-ブチル 4-(4-(2-アセトアミドイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート

【 化 4 8 】



20

圧力容器に、*tert*-ブチル 4-(4-ブromo-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートである中間体 4 (1.3 g、2.96ミリモル)、N-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-2-イル)アセトアミドである中間体 1 (1.34 g、4.4ミリモル)、三塩基性リン酸カリウム (2.0 M水溶液、4.54 mL、8.88ミリモル)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂アダクト (0.25 g、0.3ミリモル)/ジオキサン (40 mL) を添加した。反応混合物に窒素を2分間通気し、栓をし、100℃で終夜加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、CH₂Cl₂で希釈し、水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗生成物をBIOTAGE (登録商標) (90 g トムソン、20-60% B/CH₂Cl₂、B: 10% MeOH/CH₂Cl₂) に付して精製し、中間体 9A (1 g、37.9%) を黄褐色油状物として得た。MS (ES): *m/z* = 533.3 [M-H]⁺; HPLC 保持時間 (方法 A): 3.96 分

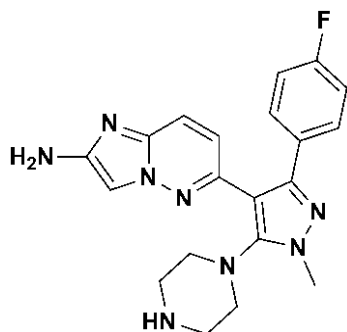
30

40

【 0 1 5 4 】

中間体 9B: *tert*-ブチル 4-(4-(2-アセトアミドイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート

【化 4 9】



10

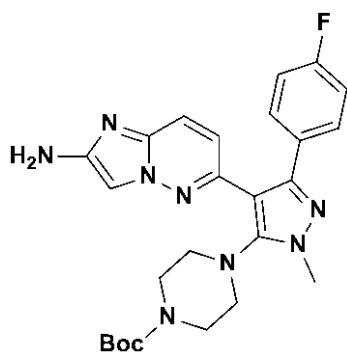
tert - ブチル 4 - (4 - (2 - アセトアミドイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラートである中間体 9 A (1 g、1.87 ミリモル) の MeOH (25 mL) 中溶液に、塩化水素のジオキサン中 4 M 溶液 (8 mL) を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌して濃縮した。残渣を 20 % MeOH / CHCl₃ (120 mL) に溶かし、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗生成物をさらに精製することなく次工程にて使用した。MS (ES) : m / z = 393.09 [M + H]⁺ ; HPLC 保持時間 (方法 A) : 2.28 分

【 0 1 5 5】

20

中間体 9 : tert - ブチル 4 - (4 - (2 - アミノイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

【化 5 0】



30

6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - アミンである中間体 9 B (550 mg、0.841 ミリモル) およびヒューニツヒ塩基 (0.176 mL、1.009 ミリモル) の CH₂Cl₂ (40 mL) 中溶液に、Boc₂O (0.156 mL、0.673 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。該粗生成物を BIOTAGE (登録商標) (40 - 80 % B / CH₂Cl₂、B : 10 % MeOH / CH₂Cl₂) に付して精製し、中間体 9 (280 mg、67.6 %) を黄褐色油状物として得た。MS (ES) : m / z = 493.2 [M + H]⁺ ; HPLC 保持時間 (方法 A) : 3.82 分

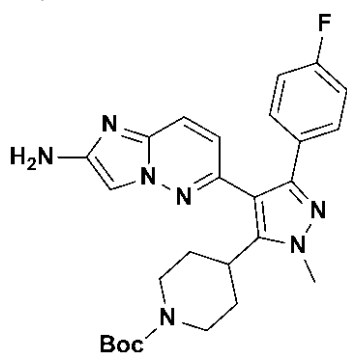
40

【 0 1 5 6】

中間体 10

tert - ブチル 4 - (4 - (2 - アミノイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

【化 5 1】

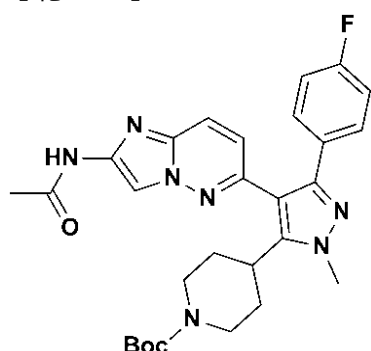


10

【0157】

中間体 10 A : tert - ブチル 4 - (4 - (2 - アセトアミドイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 5 2】



20

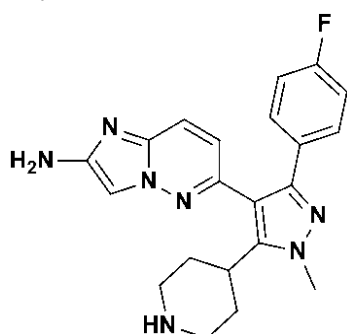
中間体 1 および 6 を使い、中間体 9 A の調製について記載される操作に従って、中間体 10 A を調製した。MS (ES) : $m/z = 534.56$ [$M+H$] $^{+}$; HPLC 保持時間 (方法 A) : 3.73 分 ; 1H NMR (400 MHz、DMSO - d_6) 10.93 (s , NH , 1 H)、8.23 (s , 1 H)、7.99 - 7.85 (m , 1 H)、7.39 - 7.26 (m , 2 H)、7.21 - 7.05 (m , 2 H)、6.92 (d , $J = 9.0$ Hz , 1 H)、4.05 - 3.76 (m , 2 H)、3.97 (s , 3 H)、3.24 - 3.06 (m , 1 H)、2.75 (m , 2 H)、2.11 (s , 3 H)、1.72 (d , $J = 11.3$ Hz , 2 H)、1.50 (m , 2 H)、1.25 (s , 9 H)

30

【0158】

中間体 10 B : 6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - アミン

【化 5 3】



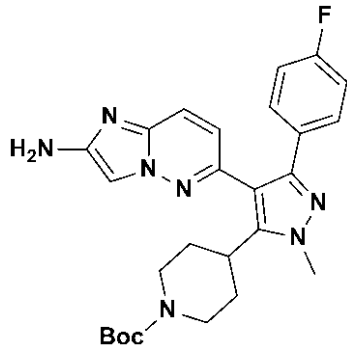
40

中間体 10 A を使い、中間体 9 B の調製について記載される操作に従って、中間体 10 B を調製した。MS (ES) : $m/z = 392.23$ [$M+H$] $^{+}$; HPLC 保持時間 (方法 B) : 2.36 分

【0159】

50

中間体 10 : tert - ブチル 4 - (4 - (2 - アミノイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート
【化 5 4】



10

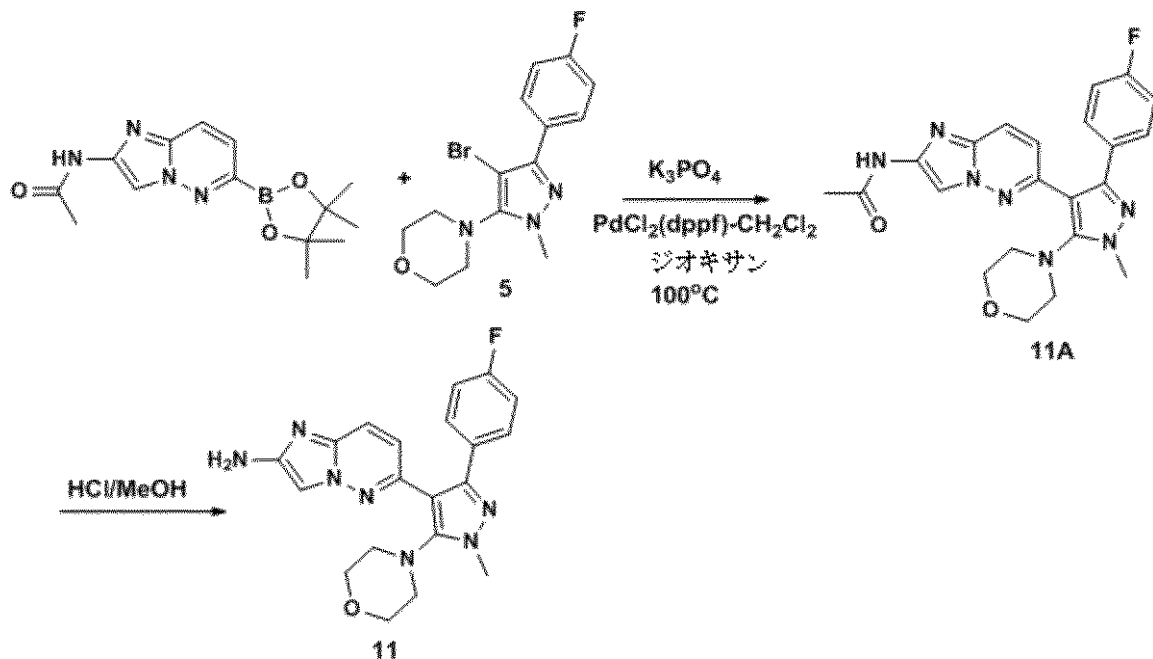
中間体 10 B を用い、中間体 9 の調製について記載される操作に従って、中間体 10 を調製した。MS (ES) : m / z = 492.29 [M - Boc]⁺ ; HPLC 保持時間 (方法 B) : 3.17 分

【 0 1 6 0 】

【化 5 5】

スキーム 9

20



30

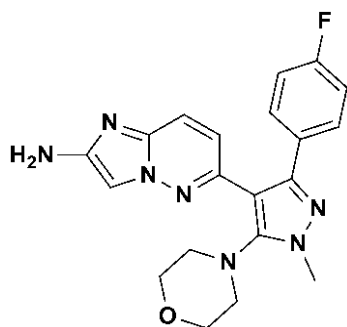
【 0 1 6 1 】

40

中間体 11

6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - モルホリノ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - アミン

【化 5 6】

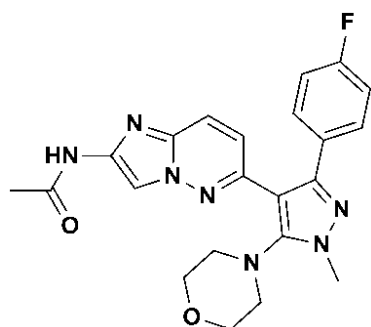


10

【0162】

中間体 11A : N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - モルホリノ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) アセトアミド

【化 5 7】



20

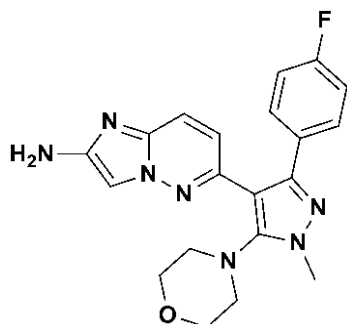
中間体 1 および 5 を用い、中間体 9 の調製について記載される操作に従って、中間体 11A を調製した。MS (ES) : $m/z = 436.2$ [M + H]⁺ ; HPLC 保持時間 (方法 A) : 3.35 分 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.97 (s, 1H)、8.28 (s, 1H)、7.93 (dd, J = 9.3、0.8 Hz, 1H)、7.38 (dd, J = 9.0、5.5 Hz, 2H)、7.15 (t, J = 9.0 Hz, 2H)、6.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H)、3.82 (s, 3H)、3.69 - 3.55 (m, 4H)、3.00 - 2.86 (m, 4H)、2.13 (s, 3H)

30

【0163】

中間体 11 : 6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - モルホリノ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - アミン

【化 5 8】



40

中間体 11A を用い、中間体 8 の調製について記載される操作に従って、中間体 11 を調製した。MS (ES) : $m/z = 394.2$ [M + H]⁺ ; HPLC 保持時間 (方法 A) : 3.13 分

【0164】

実施例

本発明を次の実施例でさらに説明する。これらの実施例は単に例示として示されるもの

50

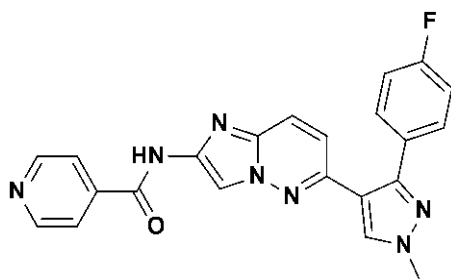
と理解すべきである。上記した説明およびこれらの実施例から、当業者は本発明の本質的特徴を確かめることができ、その精神および範囲から逸脱することなく、本発明を種々の用途および条件に適合させるのに、種々の変形および修飾を本発明に加えることができる。その結果、本発明は後記される例示としての実施例に限定されるものではなく、むしろ添付される特許請求の範囲により規定されるものである。

【 0 1 6 5 】

化合物 1

N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

【 化 5 9 】



6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - アミンである中間体 7 (5 0 m g 、 0 . 1 6 2 ミリモル) の DMF (1 m L) 中溶液に、イソニコチン酸 (4 0 m g 、 0 . 3 2 5 ミリモル) 、 H A T U (1 2 5 m g 、 0 . 3 2 5 ミリモル) およびヒューニツヒ塩基 (8 5 m g 、 0 . 6 5 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、プレパラティブ H P L C に付して精製し、化合物 1 (2 8 m g 、 4 2 %) を黄褐色粉末として得た。MS (ES) : m / z = 4 1 4 . 3 [M + H] ⁺ ; H P L C 保持時間 (方法 E) : 3 . 4 9 分 ; ¹ H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 1 . 8 4 (s , N H , 1 H) 、 8 . 9 9 - 8 . 7 8 (m , 2 H) 、 8 . 3 6 (d , J = 2 . 5 H z , 2 H) 、 8 . 0 8 (d d , J = 4 . 6 、 1 . 6 H z , 2 H) 、 8 . 0 1 (d d , J = 9 . 4 、 0 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 7 0 - 7 . 5 3 (m , 2 H) 、 7 . 3 4 - 7 . 1 9 (m , 2 H) 、 7 . 1 4 (d , J = 9 . 5 H z , 1 H) 、 3 . 9 8 (s , 3 H)

【 0 1 6 6 】

中間体 7 および対応する酸を用い、化合物 1 の調製について記載される操作に従って、表 1 に示される次の化合物を調製した。

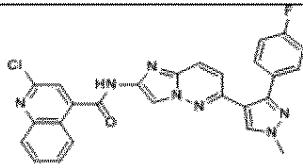
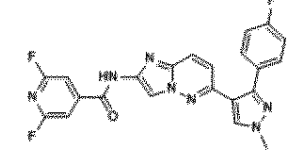
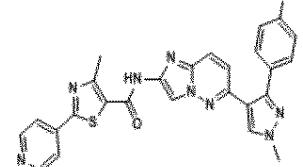
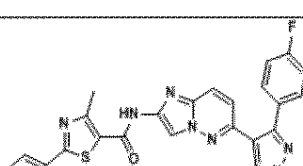
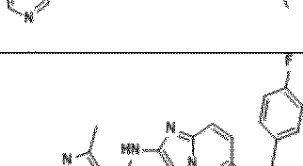
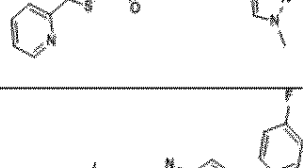
10

20

30

【表 3 - 1】

表 1

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
2		2-クロロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)キリノール-4-カルボキサミド	498.07	4.08	B
3		2,6-ジフルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)インコチンアミド	449.12	2.86/4.02	C/D
4		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-4-メチル-2-(4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド	511.24	3.54	B
5		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-4-メチル-2-(4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド	510.14	2.51/3.76	C/D
6		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-4-メチル-2-(4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド	511.2	4.01	A
7		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド	510.3	4.18	A

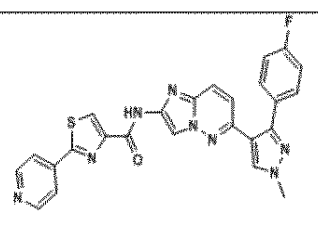
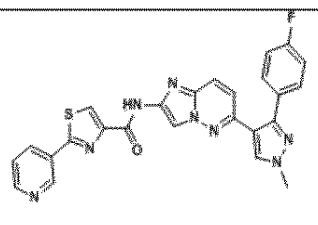
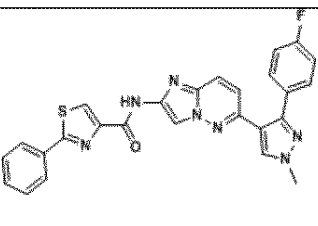
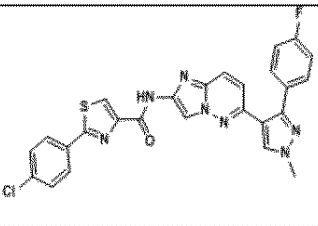
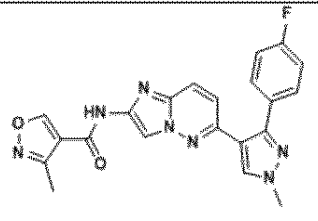
10

20

30

【表 3 - 2】

表 1

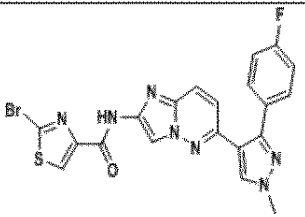
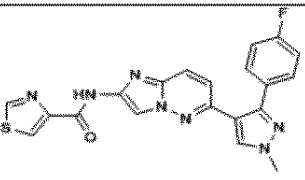
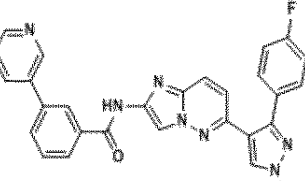
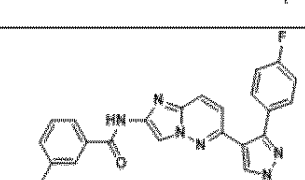
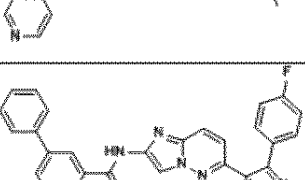
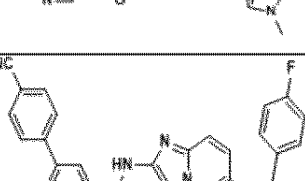
化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
8		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1- メチル-1H-ヒミダゾール-4-イル)イミ ダゾール[1,2-b]ヒミダゾシン-2-イ ル)-2-(ヒミダゾシン-4-イル)チアゾ ール-4-カルボキサミド	497.16	3.44	B
9		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1- メチル-1H-ヒミダゾール-4-イル)イミ ダゾール[1,2-b]ヒミダゾシン-2-イ ル)-2-(ヒミダゾシン-3-イル)チアゾ ール-4-カルボキサミド	497.16	3.54	B
10		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1- メチル-1H-ヒミダゾール-4-イル)イミ ダゾール[1,2-b]ヒミダゾシン-2-イ ル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボキ サミド	495.13	3.08/4.39	C/D
11		2-(4-クロロフェニル)-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H- ヒミダゾール-4-イル)イミダゾ ール[1,2-b]ヒミダゾシン-2-イル)チア ゾール-4-カルボキサミド	530.13	4.36	B
12		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1- メチル-1H-ヒミダゾール-4-イル)イミ ダゾール[1,2-b]ヒミダゾシン-2-イ ル)-3-メチルイソキサゾール-4-カルボ キサミド	418.18	3.59	B

10

20

30

表 1

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
13		2-ブ ^ロ モ-N-(6-(3-(4-フルオロフ ェニル)-1-メチル-1H-ヒ ^ラ ゾ ^ピ -ル- 4-イル)イミタ ^ピ ゾ ^ピ [1,2-b]ヒ ^ラ タ ^ピ ジ ^ピ ソ ^ピ -2-イル)チアゾ ^ピ -ル-4-カルボ ^ピ キサミ ^ピ	498.07/ 500.07	3.94	B
14		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1- メチル-1H-ヒ ^ラ ゾ ^ピ -ル-4-イル)イミ タ ^ピ ゾ ^ピ [1,2-b]ヒ ^ラ タ ^ピ ジ ^ピ ソ ^ピ -2-イ ル)チアゾ ^ピ -ル-4-カルボ ^ピ キサミ ^ピ	419.10	2.15/3.41	C/D
15		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1- メチル-1H-ヒ ^ラ ゾ ^ピ -ル-4-イル)イミ タ ^ピ ゾ ^ピ [1,2-b]ヒ ^ラ タ ^ピ ジ ^ピ ソ ^ピ -2-イ ル)-3-(ヒ ^ラ ジ ^ピ ソ ^ピ -3-イル)ス ^ピ ン ス ^ピ アミ ^ピ	489.17	2.67/3.97	C/D
16		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1- メチル-1H-ヒ ^ラ ゾ ^ピ -ル-4-イル)イミ タ ^ピ ゾ ^ピ [1,2-b]ヒ ^ラ タ ^ピ ジ ^ピ ソ ^ピ -2-イ ル)-3-(ヒ ^ラ ジ ^ピ ソ ^ピ -4-イル)ス ^ピ ン ス ^ピ アミ ^ピ	489.17	2.71/4.00	C/D
17		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1- メチル-1H-ヒ ^ラ ゾ ^ピ -ル-4-イル)イミ タ ^ピ ゾ ^ピ [1,2-b]ヒ ^ラ タ ^ピ ジ ^ピ ソ ^ピ -2-イ ル)-5-フェニルニコチンアミ ^ピ	489.17	2.89/4.23	C/D
18		5-(4-シアノフェニル)-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H- ヒ ^ラ ゾ ^ピ -ル-4-イル)イミタ ^ピ ゾ ^ピ [1,2-b]ヒ ^ラ タ ^ピ ジ ^ピ ソ ^ピ -2-イル)ニコ チンアミ ^ピ	514.17	2.76/4.01	C/D

【表 3 - 4】

表 1

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
19		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-3-メチルフェニルスルホンアミド	497.20	2.55/3.92	C/D
20		2-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)ベンルスルホンアミド	431.15	2.37	F
21		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)4-メチルフェニルスルホンアミド	415.15	2.01	F
22		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)5-メチルフェニルスルホンアミド	404.16	1.95	F
23		3-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)ベンルスルホンアミド	431.13	2.41	F
24		4-クロロ-2-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)ベンルスルホンアミド	465.08	2.62	F
25		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)4-メチルフェニルスルホンアミド	415.16	1.77	F

10

20

30

【表 3 - 5】

表 1

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
26		3-((ジメチルアミノ)メチル)-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾール[1,2-b]ヒリダジーン-2-イル)ベンズアミド	470.19	1.85	F
27		2-((ジメチルアミノ)メチル)-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾール[1,2-b]ヒリダジーン-2-イル)ベンズアミド	470.20	2.20	F
28		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾール[1,2-b]ヒリダジーン-2-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	420.04	1.86	F
29		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾール[1,2-b]ヒリダジーン-2-イル)ピリミジン-2-カルボキサミド	415.19	1.78	F
30		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾール[1,2-b]ヒリダジーン-2-イル)-4-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンズアミド	496.19	1.79	F
31		4-((ジエチルアミノ)メチル)-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾール[1,2-b]ヒリダジーン-2-イル)ベンズアミド	498.22	1.91	F

10

20

30

【表 3 - 6】

表 1

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
32		6-(tert-ブチル)-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒ°ラゾール-4-イル)イミタ°ゾ° [1,2-b]ヒ°リタ°ジ°ン-2-イル)ヒ° リミジ°ン-4-カルホ°キサミト°	471.18	2.85	F
33		6-(4-フルオロフェニル)-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒ°ラゾール-4-イル)イミタ°ゾ° [1,2-b]ヒ°リタ°ジ°ン-2-イル)ヒ° リミジ°ン-4-カルホ°キサミト°	509.12	2.91	F
34		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒ°ラゾール-4-イル)イミ タ°ゾ° [1,2-b]ヒ°リタ°ジ°ン-2-イ ル)-4-メチル-1H-ヒ°ラゾール-3-カ ルホ°キサミト°	417.17	1.95	F
35		3-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフ ェニル)-1-メチル-1H-ヒ°ラゾール- 4-イル)イミタ°ゾ° [1,2-b]ヒ°リタ° ジ°ン-2-イル)イソニコチンアミト°	432.14	1.96	F
36		3-クロロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェ ニル)-1-メチル-1H-ヒ°ラゾール-4- イル)イミタ°ゾ° [1,2-b]ヒ°リタ°ジ° ン-2-イル)ヒ°コリンアミト°	448.10	1.99	F
37		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メ チル-1H-ヒ°ラゾール-4-イル)イミ タ°ゾ° [1,2-b]ヒ°リタ°ジ°ン-2-イ ル)チアゾール-2-カルホ°キサミト°	420.12	1.93	F

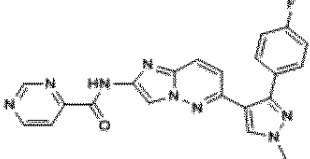
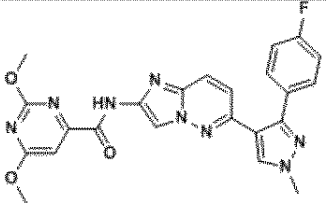
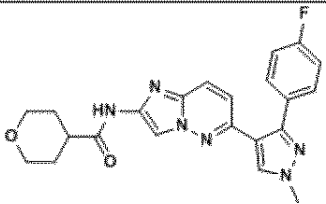
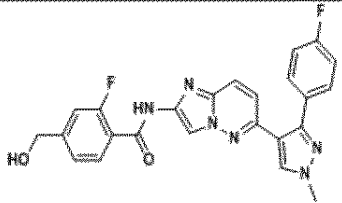
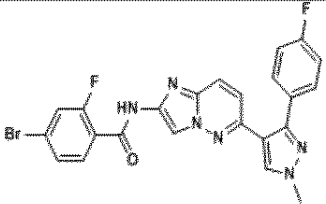
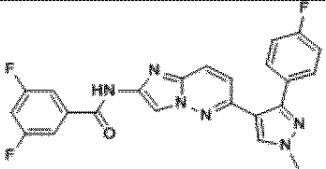
10

20

30

【表 3 - 7】

表 1

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
38		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)ヒ°リミジン-4-カルボキサミド°	415.16	2.00	F
39		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-2,6-ジメトキシ°リミジン-4-カルボキサミド°	475.1	2.54	F
40		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)テトラヒト°ロ-2H-ベンゾ°ラジ-4-カルボキサミド°	421.1	1.31	G
41		2-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-4-(ヒト°ロキメチル)°ペンス°アミド°	461.15	1.98	F
42		4-フ°ロモ-2-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)°ペンス°アミド°	509.09	2.60	F
43		3,5-ジ°フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)°ペンス°アミド°	448.93	1.82/1.80	G/H

10

20

30

【表 3 - 8】

表 1

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
44		2-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジシン-2-イル)-5-メキシベンズアミト [°]	460.95	1.76/1.73	G/H
45		3-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジシン-2-イル)-5-メキシベンズアミト [°]	460.98	1.81/1.78	G/H
46		5-クロロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジシン-2-イル)ニコチンアミト [°]	447.91	1.61/1.58	G/H
47		5-クロロ-2-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジシン-2-イル)ヘンズアミト [°]	464.91	1.88/1.86	G/H
48		4-シアノ-3-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジシン-2-イル)ヘンズアミト [°]	455.95	1.72/1.71	G/H
49		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジシン-2-イル)-2-メキシピリジンコチンアミト [°]	443.96	1.59/1.55	G/H

10

20

30

【表 3 - 9】

表 1

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
50		2-(tert-ブチル)-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒ°ラゾール-4-イル)イミタ°ソ°[1,2-b]ヒ°リタ°ジ°ン-2-イル)イノニコチンアミト°	470.01	1.88/1.47	G/H
51		2,5-ジ°フル°和-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒ°ラゾール-4-イル)イミタ°ソ°[1,2-b]ヒ°リタ°ジ°ン-2-イル)ベン°ス°アミト°	448.94	1.75/1.73	G/H
52		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒ°ラゾール-4-イル)イミタ°ソ°[1,2-b]ヒ°リタ°ジ°ン-2-イル)-2-メチルイノニコチンアミト°	427.99	1.43/1.11	G/H
53		6-シアノ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒ°ラゾール-4-イル)イミタ°ソ°[1,2-b]ヒ°リタ°ジ°ン-2-イル)ニコチンアミト°	438.96	1.50/1.49	G/H
54		2-フル°オ°-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒ°ラゾール-4-イル)イミタ°ソ°[1,2-b]ヒ°リタ°ジ°ン-2-イル)イノニコチンアミト°	431.93	1.53/1.52	G/H
55		5-シアノ-2-フル°オ°-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒ°ラゾール-4-イル)イミタ°ソ°[1,2-b]ヒ°リタ°ジ°ン-2-イル)ベン°ス°アミト°	455.94	1.61/1.60	G/H

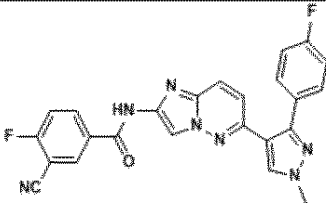
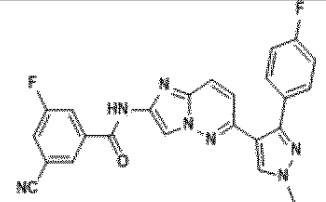
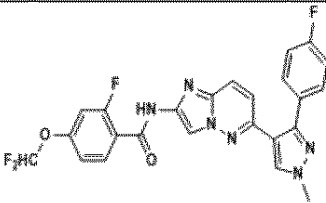
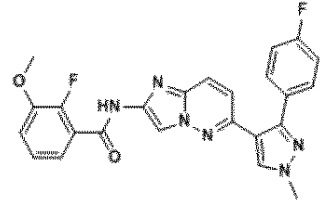
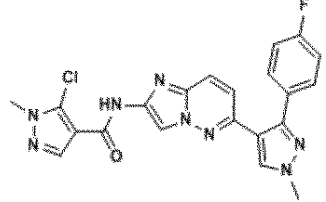
10

20

30

【表 3 - 10】

表 1

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
56		3-シアノ-4-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジーン-2-イル)ベンズアミド	455.93	1.70/1.68	G/H
57		3-シアノ-5-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジーン-2-イル)ベンズアミド	455.94	1.73/1.71	G/H
58		4-(2-フルオロフェニル)-2-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジーン-2-イル)ベンズアミド	496.95	1.83/1.81	G/H
59		2-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジーン-2-イル)-3-メチルベンズアミド	460.96	1.69/1.67	G/H
60		5-クロロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジーン-2-イル)-1-メチル-1H-ヒラゾール-4-カルボキサミド	450.94	1.45/1.42	G/H

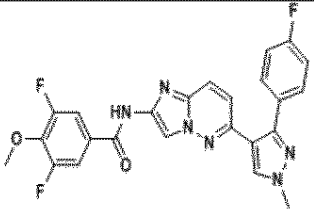
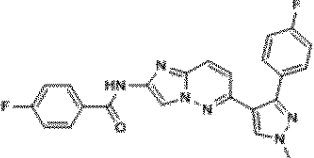
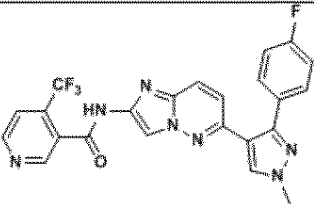
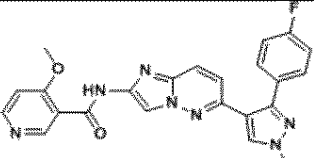
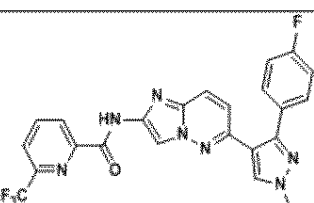
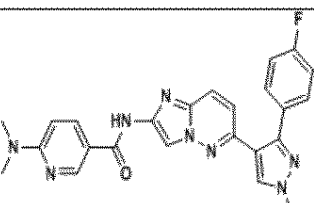
10

20

30

【表 3 - 1 1】

表 1

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
61		3,5-ジフルオロ-N-(6-(3-(4-フル ロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ トリアゾール-4-イル)イミダゾ ピリダジン-2-イル)-4-メトキシベン ズアミド	478.95	1.78/1.76	G/H
62		4-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフ ェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ トリアゾール-4-イル)イミダゾ ピリダジン-2-イル)ベンズアミド	490.95	1.70/1.66	G/H
63		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1- メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミ ダゾピリダジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ニコチンアミ ド	481.94	1.54/1.54	G/H
64		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1- メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミ ダゾピリダジン-2-イル)-4-メチルニコチンアミ ド	444.12	1.40/1.10	G/H
65		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1- メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミ ダゾピリダジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミ ド	482.10	1.91/1.88	G/H
66		6-(ジメチルアミノ)-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H- ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ ピリダジン-2-イル)ニコ チンアミド	457.16	1.57/1.14	G/H

10

20

30

【表 3 - 1 2】

表 1

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
67		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-6-メトキシニコチンアミド	444.11	1.82/1.78	G/H
68		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド	512.11	1.89/1.88	G/H
69		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-2-モルホリノニコチンアミド	499.17	1.58/1.24	G/H
70		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-5-ヒドロキシニコチンアミド	430.11	1.26/1.13	G/H
71		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-6-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ニコチンアミド	480.13	1.69/1.66	G/H
72		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-6-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル)ニコチンアミド	511.18	1.28/1.17	G/H

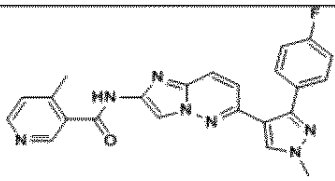
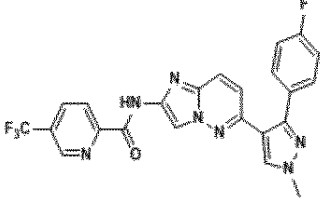
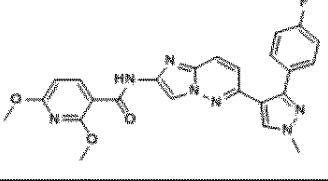
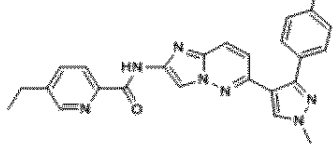
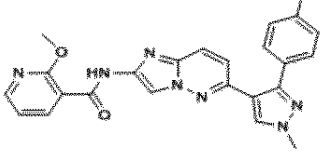
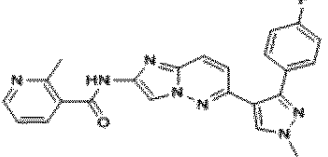
10

20

30

【表 3 - 1 3】

表 1

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
73		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-4-メチルニコチンアミド	428.13	1.40/1.13	G/H
74		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド	482.09	1.94/1.91	G/H
75		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-2,6-ジメチキシニコチンアミド	474.13	1.91/1.87	G/H
76		5-エチル-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)ニコチンアミド	442.14	1.91/1.86	G/H
77		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-2-メチキシニコチンアミド	444.12	1.70/1.67	G/H
78		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-2-メチルニコチンアミド	428.13	1.35/1.08	G/H

10

20

30

表 7

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
79		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-5-(ピコリジン-1-イル)ピコリナムイト	483.15	1.96/1.80	G/H
80		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-6-ヒドロキソピコリナムイト	430.10	1.75/1.74	G/H
81		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)ベンズナムイト	412.80	2.233/2.187	E/F
82		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-5-(ピコリジン-2-イル)チアゾール-2-カルボキサミト	497.09	1.801	C
83		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチナムイト	483.08	1.71	C
84		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-2-メトキシピリジン-5-カルボキサミト	445.11	1.40	C

20

30

【表 3 - 15】

表 1

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
85		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)シクロプロパノールカルボキサミト	377.16	1.35	C
86		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)シクロペンタンカルボキサミト	405.16	1.66	C
87		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)シクロヘキサンカルボキサミト	419.18	1.72	C
88		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)シクロオクタノールカルボキサミト	433.19	1.84	C
89		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)シクロブタンカルボキサミト	391.18	1.53	C
90		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミト	434.18	1.12	C

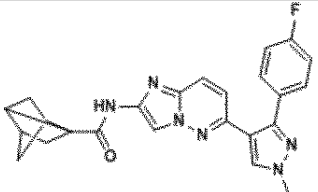
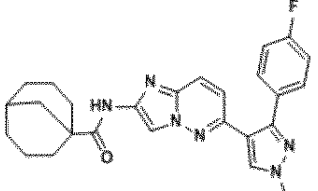
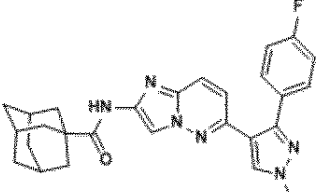
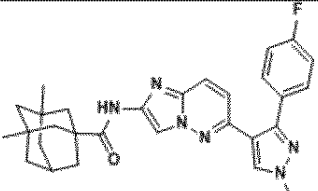
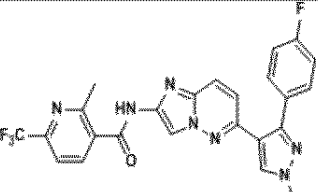
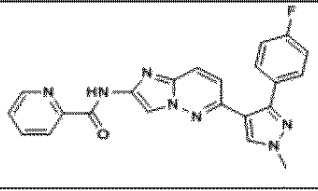
10

20

30

【表 3 - 1 6】

表 1

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
91		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾール[1,2-b]ヒリタジーン-2-イル)トリシクロ[3.2.0.0 ^{3,6}]ヘプタン-5-カルボキサミド	457.18	1.99	C
92		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾール[1,2-b]ヒリタジーン-2-イル)ヒシクロ[3.3.1]ノナン-1-カルボキサミド	459.21	2.08	C
93		(3,5,7)-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾール[1,2-b]ヒリタジーン-2-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド	471.21	2.11	C
94		(1,3,5,8)-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾール[1,2-b]ヒリタジーン-2-イル)-3,5-ジメチルアダマンタン-1-カルボキサミド	499.29	2.38	C
95		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾール[1,2-b]ヒリタジーン-2-イル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド	495.88	1.82	C
96		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾール[1,2-b]ヒリタジーン-2-イル)ヒコリンアミド	414.00	3.55	I

10

20

30

【表 3 - 17】

表 1

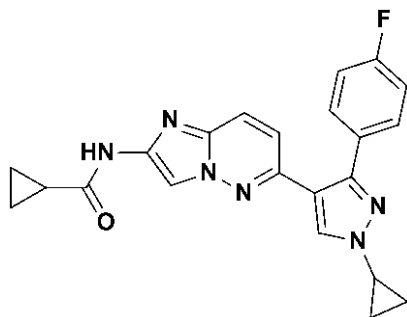
化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
97		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ニコチンアミド	414.86	2.85	I
98		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキسامイド	417.00	0.77	F
99		3,3,3-トリフルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)プロパノアミド	419.12	1.69	G/H
100		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-カルボキسامイド	431.07	1.21	C

【0167】

化合物 101

N-(6-(1-シクロプロピル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【化60】



6-(1-シクロプロピル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミンである中間体 8 (50 mg、0.15 ミリモル) の DMA (1 mL) 中溶液に、塩化シクロプロパンカルボニル (30 mg、0.3 ミリモル) を添加した。反応混合物を MeOH で希釈し、プレパラティブ HPLC に付して精製し、化合物 101 (44.8 mg、45.6%) を黄褐色固形物 (2 TFA 塩) として得た。MS (ES): m/z = 403.21 [M+H]⁺; HPLC 保持時間 (方法 B): 3.65 分; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 11.15 (s, 1H)、8.40 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.91 (dd, J =

10

20

30

40

50

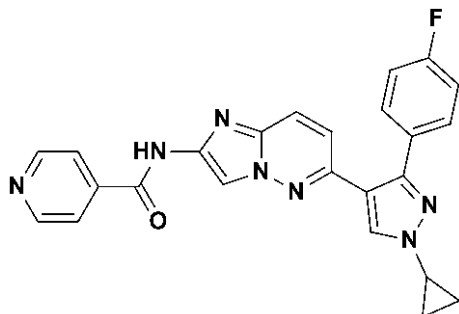
9.5、0.6 Hz, 1 H)、7.72 - 7.49 (m, 2 H)、7.33 - 7.16 (m, 2 H)、7.11 (d, J = 9.3 Hz, 1 H)、3.85 (dt, J = 7.3、3.7 Hz, 1 H)、2.12 - 1.90 (m, 1 H)、1.33 - 1.11 (m, 2 H)、1.11 - 0.98 (m, 2 H)、0.93 - 0.72 (m, 4 H)

【0168】

化合物102

N - (6 - (1 - シクロプロピル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

【化61】



10

6 - (1 - シクロプロピル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - アミンである中間体8 (40 mg、0.12ミリモル) のDMA (1 mL) 中溶液に、塩化イソニコチノイル・HCl (42.6 mg、0.24ミリモル) およびピリジン (0.04 mL、0.48ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、MeOHで希釈し、プレパラティブHPLCに付して精製し、化合物102 (38.8 mg、47.1%) を黄褐色固形物 (2 TFA塩) として得た。MS (ES) : m/z = 440.19 [M + H]⁺; HPLC保持時間 (方法B) : 3.42分; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 11.83 (s, 1 H)、8.96 - 8.79 (m, 2 H)、8.46 (s, 1 H)、8.34 (s, 1 H)、8.11 - 7.88 (m, 3 H)、7.59 (dd, J = 8.9、5.6 Hz, 2 H)、7.33 - 7.07 (m, 3 H)、3.88 (s, 1 H)、1.31 - 1.14 (m, 2 H)、1.06 (dd, J = 7.4、2.4 Hz, 2 H)

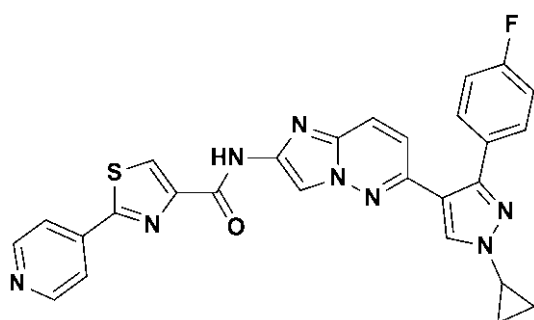
30

【0169】

化合物103

N - (6 - (1 - シクロプロピル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミド

【化62】



40

6 - (1 - シクロプロピル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - アミンである中間体8 (50 mg、0.15ミリモル) のDMF (1 mL) 中溶液に、2 - (ピリジン - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボン酸 (67.6 mg、0.299モル)、HATU (114 mg、0.299ミリモル) およびヒューニツヒ塩基 (0.104 mL、0.589ミリモル) を添加した。反

50

応混合物を室温で終夜攪拌し、MeOHで希釈し、プレパラティブHPLCに付して精製し、化合物103(45.8mg、35.1%)を白色固形物(3TFA塩)として得た。
 MS(ES): $m/z = 523.24$ $[M+H]^+$; HPLC保持時間(方法B): 3.60分; 1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) 11.31(s, NH, 1H)、9.10-8.85(m, 2H)、8.81(s, 1H)、8.53-8.37(m, 3H)、8.34(s, 1H)、8.01(dd, $J = 9.4, 0.6$ Hz, 1H)、7.60(dd, $J = 8.9, 5.6$ Hz, 2H)、7.39-7.17(m, 3H)、3.89(m, 1H)、1.33-1.14(m, 2H)、1.14-0.98(m, 2H)
 【0170】

中間体8および対応する酸を用い、化合物1の調製について記載される操作に従って、表2に示される次の化合物を調製した。

【表4-1】

表2

化合物 番号	構造式	名称	$[M+H]^+$	保持時間	HPLC 方法
104		N-(6-(1-シクロプロピル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ヒリタジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	458.2	3.87	A
105		N-(6-(1-シクロプロピル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ヒリタジン-2-イル)-2,6-ジフルオロイソニコチンアミド	476.3	4.08	A
106		N-(6-(1-シクロプロピル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ヒリタジン-2-イル)-3-フルオロイソニコチンアミド	458.17	3.73	B
107		N-(6-(1-シクロプロピル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ヒリタジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド	508.3	4.06	A
108		N-(6-(1-シクロプロピル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ヒリタジン-2-イル)-3-(ヒリジン-3-イル)ベンズアミド	516.3	4.29	A

10

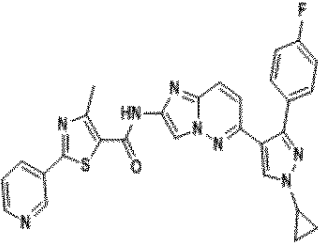
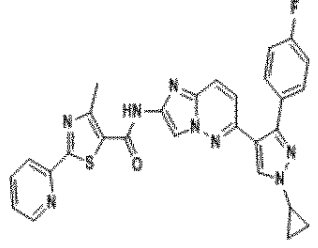
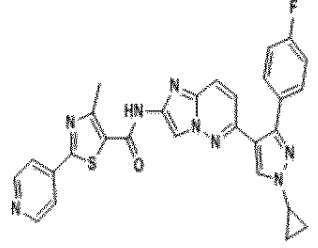
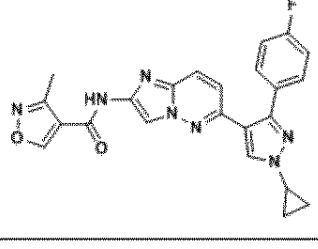
20

30

40

【表 4 - 2】

表 2

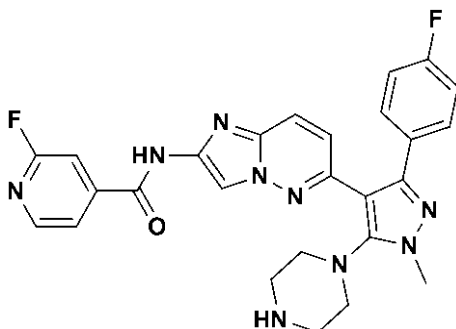
化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
109		N-(6-(1-シクロプロピル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを-2-イル)-4-メチル-2-(ヒリジン-3-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	537.2	4.08	A
110		N-(6-(1-シクロプロピル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを-2-イル)-4-メチル-2-(ヒリジン-2-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	537.2	4.18	A
111		N-(6-(1-シクロプロピル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを-4-イル)-4-メチル-2-(ヒリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	535.3 (M-H) ⁺	4.10	A
112		N-(6-(1-シクロプロピル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ヒラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを-2-イル)-3-メチルイキサゾール-4-カルボキサミド	440.20	3.84	B

【 0 1 7 1】

化合物 1 1 3

tert - ブチル 4 - (4 - (2 - (2 - フルオロイソニコチンアミド) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化 6 3】



【 0 1 7 2】

10

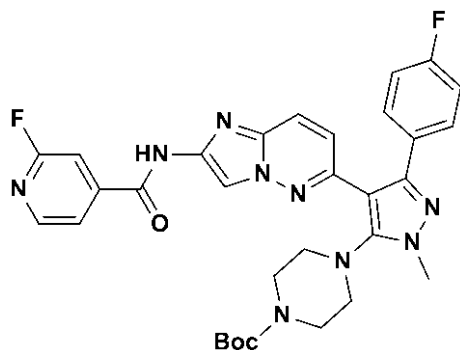
20

30

40

50

化合物 113A : *tert*-ブチル 4-(4-(2-(2-フルオロイソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート
【化64】



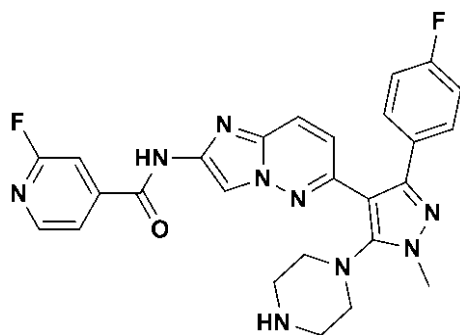
10

2-フルオロイソニコチン酸(160mg、1.137ミリモル)および*tert*-ブチル 4-(4-(2-アミノイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートである中間体9(280mg、0.568ミリモル)のDMF(5mL)中溶液に、ヒューニツヒ塩基(0.397mL、2.274ミリモル)およびHATU(432mg、1.137ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、水でクエンチし、沈殿物を濾過で集めた。中間体9Aを黄褐色粉末(250mg、71.4%)として得、それをさらに精製することなく次工程にて使用した。MS(ES): m/z = 614.3 [$M-H$]⁺; HPLC保持時間(方法A): 4.27分

20

【0173】

化合物 113 : *tert*-ブチル 4-(4-(2-(2-フルオロイソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート
【化65】



30

tert-ブチル 4-(4-(2-(2-フルオロイソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートである化合物 113A(250mg、0.406ミリモル)のCH₂Cl₂(10mL)中溶液に、TFA(2mL)を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌して濃縮した。残渣を20%MeOH/CHCl₃に溶かし、炭酸水素ナトリウム、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をBIOTAGE(登録商標)(80-100%B/CH₂Cl₂、B:10%MeOH/CH₂Cl₂)に付して精製し、化合物113(144mg、69%)を褐色油状物として得た。MS(ES): m/z = 516.09 [$M+H$]⁺; HPLC保持時間(方法B): 3.26分; ¹H NMR(400MHz、DMSO-*d*₆) 11.95(s, NH, 1H)、8.78-8.60(m, NHを含む3H)、8.49(d, *J* = 5.0Hz, 1H)、8.12-7.90(m, 2H)、7.82(s, 1H)、7.46-7.33(m, 2H)、7.23-7.09(m, 2H)、6.96(d, *J* = 9.3Hz, 1H)、3.85(s, 3H)、3.26-3.07(m, 8H)

40

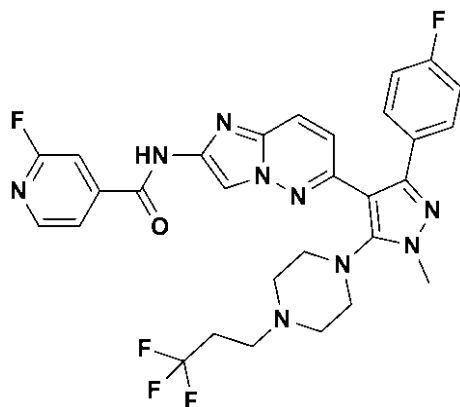
50

【 0 1 7 4 】

化合物 1 1 4

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

【 化 6 6 】



10

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミドである化合物 1 1 3 (3 0 m g 、 0 . 0 5 8 ミリモル) および 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパナール (1 3 m g 、 0 . 1 1 6 ミリモル) の M e O H 中溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 1 8 m L 、 0 . 1 8 ミリモル、T H F 中 1 M 溶液) を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を D M F に溶かし、プレパラティブ H P L C に付して精製し、化合物 1 1 4 (1 1 . 5 m g 、 2 4 %) を得た。M S (E S) : m / z = 6 7 8 . 3 2 [M + H] ⁺ ; H P L C 保持時間 (方法 B) : 3 . 0 8 分 ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 1 . 6 8 (s , N H , 1 H) 、 8 . 4 9 (s , 1 H) 、 8 . 3 1 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H) 、 8 . 0 0 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) 、 7 . 5 1 (s , 1 H) 、 7 . 3 8 - 7 . 2 9 (m , 2 H) 、 7 . 2 5 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H) 、 7 . 1 2 (t , J = 9 . 0 H z , 2 H) 、 7 . 0 4 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) 、 3 . 9 7 (s , 3 H) 、 3 . 8 2 - 3 . 7 0 (m , 4 H) 、 3 . 6 6 - 3 . 5 0 (m , 4 H) 、 2 . 1 1 - 1 . 9 4 (m , 2 H) 、 1 . 8 4 - 1 . 7 1 (m , 2 H)

20

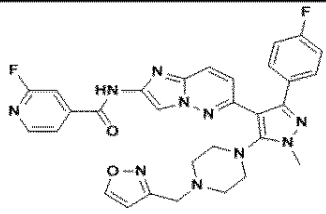
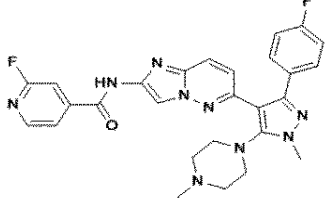
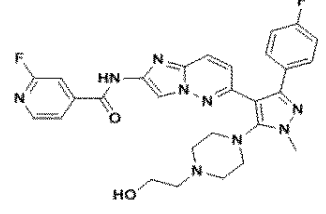
30

【 0 1 7 5 】

化合物 1 1 3 および対応するアルデヒドを用い、化合物 1 1 4 の調製について記載される操作に従って、表 3 に示される次の化合物を調製した。

【表 5】

表 3

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
115		2-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(イソキサゾール-3-イルメチル)ピラゾール-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	596.2	2.68/3.90	C/D
116		2-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(4-メチルピラゾール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	530.12	3.24	B
117		2-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピラゾール-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	559.23	2.19/3.70	C/D

10

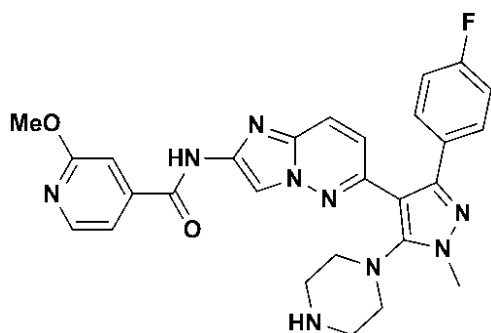
20

【0176】

化合物 118

N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-メトキシイソニコチンアミド

【化 67】



30

2-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミドである化合物 113 (30 mg、0.058 mmol) の MeOH (5 mL) 中溶液に、HCl (1 mL、過剰量、ジオキサン中 4.0 M 溶液) を添加した。反応混合物を濃縮し、プレパラティブ HPLC に付して精製し、化合物 118 (14 mg、45.9%) を黄褐色粉末として得た。MS (ES): m/z = 527.22 M⁺; HPLC 保持時間 (方法 D): 3.53 分; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 8.52 (s, 1H)、8.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.68 - 7.52 (m, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.43 - 7.34 (m, 2H)、7.15 (t, J = 8.9 Hz, 2H)、7.06 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、3.94 (s, 3H)、3.80 (s, 3H)、2.88 - 2.79 (m, 4H)、2.79 - 2.69 (m, 4H)

40

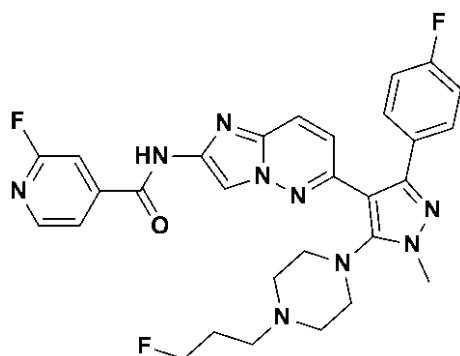
50

【 0 1 7 7 】

化合物 1 1 9

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - (3 - フルオロプロピル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

【 化 6 8 】



10

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミドである化合物 1 1 3 (3 0 m g 、 0 . 0 5 8 ミリモル) の E t O H (5 m L) 中溶液に、1 - ブロモ - 3 - フルオロプロパン (3 2 . 6 m g 、 0 . 2 3 3 ミリモル) および E t 3 N (0 . 1 m L 、 0 . 2 9 ミリモル) を添加した。反応混合物を 7 0 ° で終夜加熱して濃縮した。残渣をプレパラティブ H P L C に付して精製し、化合物 1 1 9 (1 9 . 5 m g 、 5 8 . 5 %) を得た。MS (E S) : m / z = 5 7 5 . 2 4 M ⁺ ; H P L C 保持時間 (方法 D) : 3 . 9 9 分 ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 5 7 - 8 . 3 9 (m , 2 H) 、 8 . 0 3 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) 、 7 . 9 7 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H) 、 7 . 8 1 (s , 1 H) 、 7 . 4 6 - 7 . 3 3 (m , 2 H) 、 7 . 1 5 (t , J = 8 . 9 H z , 2 H) 、 7 . 0 8 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) 、 4 . 4 9 (t , J = 6 . 0 H z , 1 H) 、 4 . 3 9 (t , J = 6 . 0 H z , 1 H) 、 3 . 8 0 (s , 3 H) 、 2 . 9 4 (m , 4 H) 、 2 . 4 5 (m , 4 H) 、 2 . 3 8 (m , 2 H) 、 1 . 8 7 - 1 . 6 8 (m , 2 H)

20

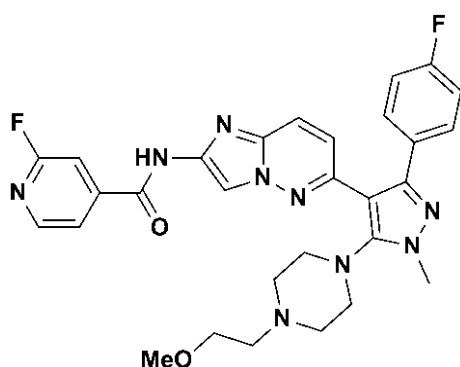
30

【 0 1 7 8 】

化合物 1 2 0

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

【 化 6 9 】



40

化合物 1 1 3 および 1 - ブロモ - 2 - メトキシエタンを用い、化合物 1 1 9 の調製について記載される操作に従って、化合物 1 2 0 を調製した。MS (E S) : m / z = 5 7 3 . 2 4 M ⁺ ; H P L C 保持時間 (方法 D) : 3 . 9 3 分 ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 5 5 - 8 . 4 5 (m , 2 H) 、 8 . 0 3 (d , J = 9 . 5 H z ,

50

1 H)、7.97 (d, J = 4.9 Hz, 1 H)、7.81 (s, 1 H)、7.39 (dd, J = 8.9、5.5 Hz, 2 H)、7.15 (t, J = 9.0 Hz, 2 H)、7.08 (d, J = 9.2 Hz, 2 H)、3.80 (s, 3 H)、3.47 - 3.39 (m, 2 H)、3.25 - 3.17 (m, 2 H)、2.97 - 2.87 (m, 4 H)、2.50 - 2.39 (m, 4 H)

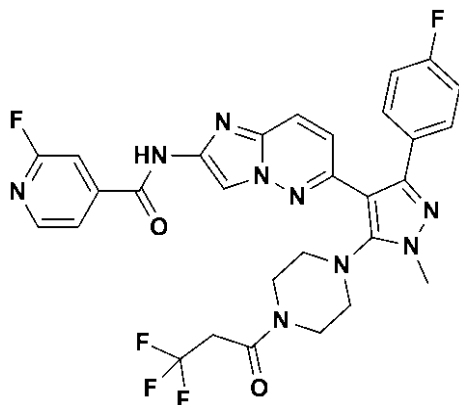
【0179】

化合物121

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

10

【化70】



20

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミドである化合物113 (30 mg、0.058ミリモル) のDMF中溶液に、3, 3, 3 - トリフルオロプロパン酸 (15 mg、0.116ミリモル)、HATU (60 mg、0.116ミリモル) およびヒューニツヒ塩基 (0.1 mL、0.232ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、プレパラティブHPLCに付して精製し、化合物121を得た。MS (ES) : m/z = 625.20 M⁺ ; HPLC保持時間 (方法C) : 2.65分および (方法D) : 3.80分; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.59 - 8.43 (m, 2 H)、8.06 - 7.92 (m, 2 H)、7.80 (s, 1 H)、7.39 (dd, J = 8.5、5.5 Hz, 2 H)、7.16 (t, J = 8.9 Hz, 2 H)、7.04 (d, J = 9.2 Hz, 1 H)、3.85 (s, 3 H)、3.65 - 3.51 (m, 6 H)、3.07 - 2.92 (m, 4 H)

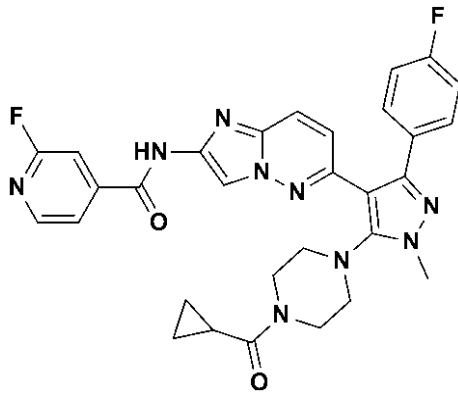
30

【0180】

化合物122

N - (6 - (5 - (4 - (シクロプロパンカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - フルオロイソニコチンアミド

【化 7 1】



10

化合物 1 2 1 およびシクロプロパンカルボン酸を用い、化合物 1 2 1 の調製について記載される操作に従って、化合物 1 2 2 を調製した。MS (ES) : $m/z = 584.17$ ($M+H$)⁺ ; HPLC 保持時間 (方法 D) : 3.77 分 ; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-*d*₆) 11.91 (s, NH, 1H)、8.62 - 8.43 (m, 2H)、8.08 - 7.92 (m, 2H)、7.81 (s, 1H)、7.56 - 7.32 (m, 2H)、7.28 - 7.09 (m, 2H)、7.03 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H)、3.76 (br. s., 3H)、3.55 - 2.91 (m, 8H)、2.05 - 1.81 (m, 1H)、0.79 - 0.54 (m, 4H)

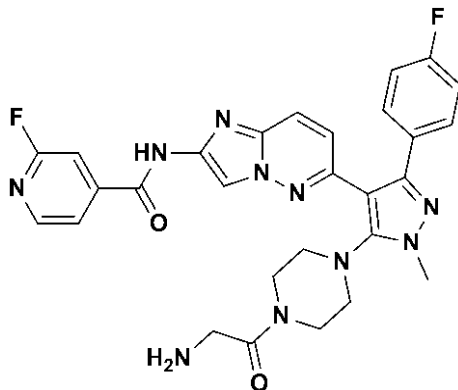
20

【0181】

化合物 1 2 3

N - (6 - (5 - (4 - (2 - アミノアセチル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - フルオロイソニコチンアミド

【化 7 2】



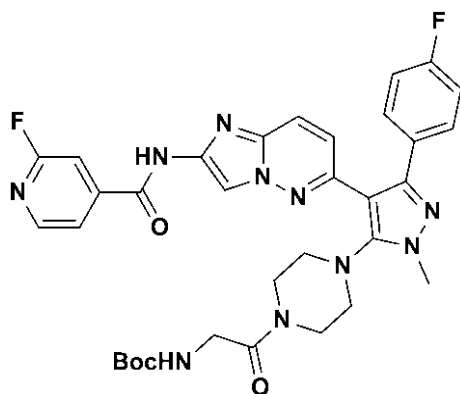
30

【0182】

化合物 1 2 3 A : tert - ブチル (2 - (4 - (4 - (2 - (2 - フルオロイソニコチンアミド) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) カルバマート

40

【化 7 3】



10

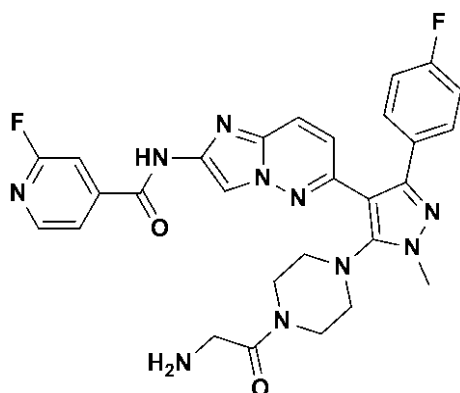
化合物 1 1 3 および 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) 酢酸を用い、化合物 1 2 1 の調製について記載される操作に従って、化合物 1 2 3 A を調製した。MS (ES) : $m/z = 673.15$ ($M + H$) $^{+}$; HPLC 保持時間 (方法 B) : 3.95 分

【 0 1 8 3 】

化合物 1 2 3 : N - (6 - (5 - (4 - (2 - アミノアセチル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - フルオロイソニコチンアミド

【化 7 4】

20



30

t e r t - ブチル (2 - (4 - (4 - (2 - (2 - フルオロイソニコチンアミド) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) カルバマートである化合物 1 2 3 A (0.058 ミリモル) の CH_2Cl_2 (5 mL) 中溶液に、TFA (1 mL、過剰量) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌して濃縮した。残渣を DMF に溶かし、プレパラティブ HPLC に付して精製し、化合物 1 2 3 (11 mg、33% 2 工程) を黄褐色粉末として得た。MS (ES) : $m/z = 572.22$ M^{+} ; HPLC 保持時間 (方法 C) : 2.06 分、および (方法 D) : 3.54 分 ; 1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) 8.56 - 8.42 (m , 2 H)、8.07 - 7.90 (m , 2 H)、7.80 (s , 1 H)、7.39 (dd , $J = 8.7$ 、5.6 Hz , 2 H)、7.16 (t , $J = 8.9$ Hz , 2 H)、7.03 (d , $J = 9.2$ Hz , 1 H)、3.85 (s , 3 H)、3.55 - 3.31 (m , 6 H)、2.94 (m , 4 H)

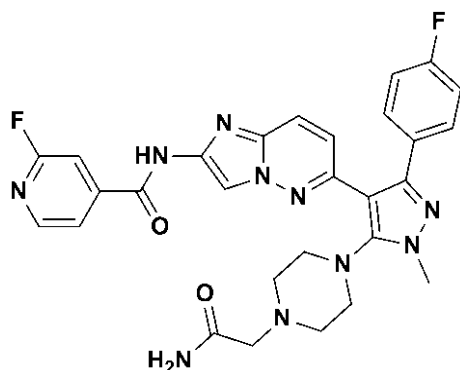
40

【 0 1 8 4 】

化合物 1 2 4

N - (6 - (5 - (4 - (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - フルオロイソニコチンアミド

【化 7 5】



10

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミドである化合物 1 1 3 (3 5 m g 、 0 . 0 6 8 ミリモル) の D M F (1 m L) 中溶液に、2 - ブロモアセトアミド (1 8 . 7 m g 、 0 . 1 3 6 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、プレパラティブ H P L C に付して精製し、化合物 1 2 4 (2 0 . 4 m g 、 5 2 . 4 %) を黄褐色粉末として得た。M S (E S) : $m/z = 572.22$ M^+ ; H P L C 保持時間 (方法 C) : 2 . 3 1 分、および (方法 D) : 3 . 7 7 分 ; 1H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 4 9 (s , N H , 1 H) 、 8 . 5 6 - 8 . 4 2 (m , H) 、 8 . 0 7 - 7 . 9 0 (m , 3 H) 、 7 . 8 0 (s , 1 H) 、 7 . 3 9 (d d , J = 8 . 7 、 5 . 6 H z , 2 H) 、 7 . 1 6 (t , J = 8 . 9 H z , 2 H) 、 7 . 0 3 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) 、 3 . 8 5 (s , 3 H) 、 3 . 5 5 - 3 . 3 1 (m , 6 H) 、 2 . 9 4 (m , 4 H)

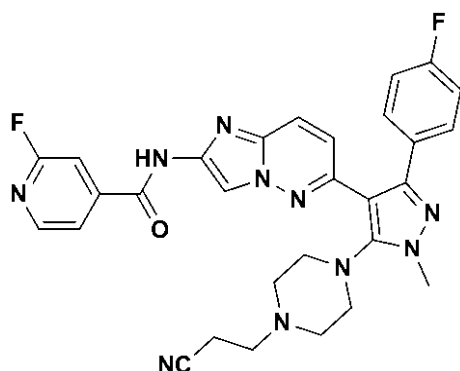
20

【 0 1 8 5 】

化合物 1 2 5

N - (6 - (5 - (4 - (2 - シアノエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - フルオロイソニコチンアミド

【化 7 6】



30

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミドである化合物 1 1 3 (3 5 m g 、 0 . 0 6 8 ミリモル) の D M F (1 m L) 中溶液に、アクリロニトリル (1 0 m g 、 0 . 1 7 5 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、プレパラティブ H P L C に付して化合物 1 2 5 (2 2 . 1 m g 、 6 7 . 7 %) を黄褐色粉末として得た。M S (E S) : $m/z = 568.23$ M^+ ; H P L C 保持時間 (方法 C) : 2 . 5 8 分、および (方法 D) : 3 . 8 3 分

40

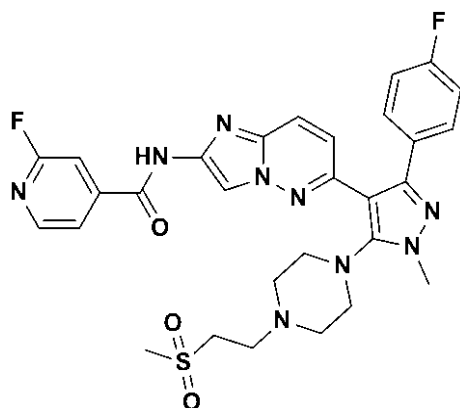
【 0 1 8 6 】

化合物 1 2 6

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (4 - (2 - (メチルスルホニル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イ

50

ル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド
【化77】



10

2-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミドである化合物113(25mg、0.048ミリモル)のDMF(1mL)中溶液に、(メチルスルホニル)エタン(10mg、0.097ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、プレパラティブHPLCに付して精製し、化合物126(18.5mg、61.6%)を黄褐色粉末として得た。MS(ES): $m/z = 621.21$ M^+ ; HPLC保持時間(方法C): 2.41分、および(方法D): 3.69分

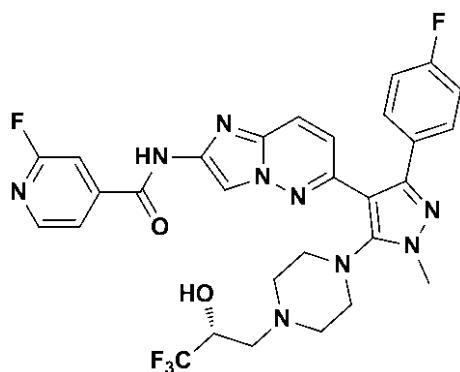
20

【0187】

化合物127

(R)-2-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド

【化78】



30

2-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミドである化合物113(30mg、0.058ミリモル)のジクロロエチレン(1mL)中溶液に、(R)-2-(トリフルオロメチル)オキシラン(65.2mg、0.582ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、濃縮して残渣をDMFに溶かし、プレパラティブHPLCに付して精製し、化合物127(10.8mg、19.1%)を黄褐色粉末として得た。MS(ES): $m/z = 627.21$ M^+ ; HPLC保持時間(方法C): 2.80分、および(方法D): 4.04分

40

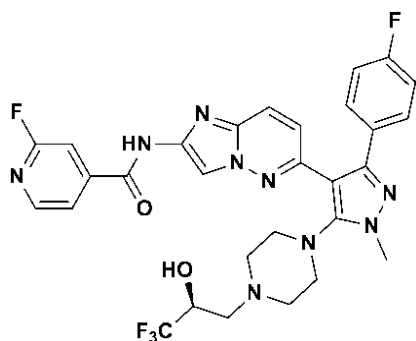
【0188】

化合物128

(S)-2-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド

50

- 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド
【化 7 9】



10

化合物 1 1 3 および (S) - 2 - (トリフルオロメチル) オキシランを用い、化合物 1 2 8 の調製について記載される操作に従って、化合物 1 2 8 を調製した。MS (ES) : $m/z = 627.21$ M^+ ; HPLC 保持時間 (方法 C) : 2.78 分、および (方法 D) : 4.02 分

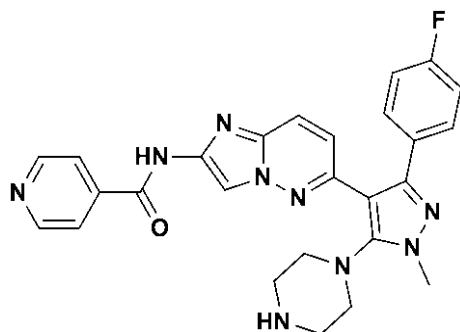
【 0 1 8 9 】

化合物 1 2 9

N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

20

【化 8 0】



30

中間体 9 およびイソニコチン酸を用い、化合物 1 1 3 および 1 - ブロモ - 2 - メトキシエタンを用い、化合物 1 1 3 A および化合物 1 1 3 の調製について記載される操作に従って、化合物 1 2 9 を調製した。MS (ES) : $m/z = 497.21$ M^+ ; HPLC 保持時間 (方法 C) : 1.85 分、および (方法 D) : 3.21 分 ; 1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) 8.88 - 8.77 (m , 2 H)、8.53 (s , 1 H)、8.06 - 7.93 (m , 3 H)、7.50 - 7.35 (m , 2 H)、7.15 (t , J = 8.9 Hz , 2 H)、7.06 (d , J = 9.2 Hz , 1 H)、3.80 (s , 3 H)、2.89 - 2.79 (m , 4 H)、2.79 - 2.69 (m , 4 H)

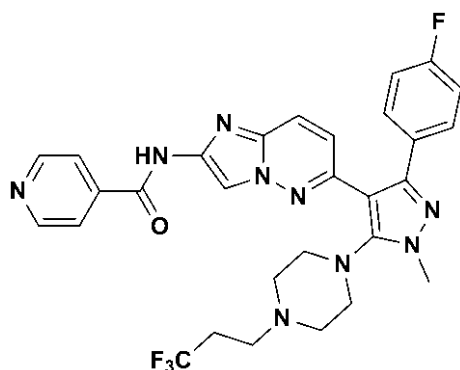
【 0 1 9 0 】

化合物 1 3 0

N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

40

【化 8 1】



10

化合物 129 および 3, 3, 3 - トリフルオロプロパノールを用い、化合物 114 の調製について記載される操作に従って、化合物 130 を調製した。MS (ES) : m/z = 593.23 M^+ ; HPLC 保持時間 (方法 C) : 2.74 分、および (方法 D) : 4.03 分 ; 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 11.83 (br. s., NH, 1H)、8.89 - 8.70 (m, 2H)、8.51 (s, 1H)、8.15 - 7.95 (m, 3H)、7.48 - 7.34 (m, 2H)、7.15 (t, J = 9.0 Hz, 2H)、7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、3.80 (s, 3H)、2.93 (m, 4H)、2.54 (br. s., 1H)、2.50 - 2.27 (m, 8H)

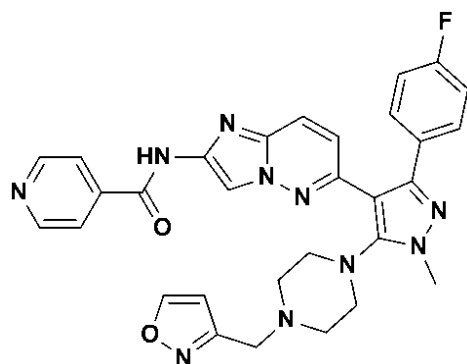
【0191】

20

化合物 131

N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - (イソキサゾール - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

【化 8 2】



30

化合物 129 および イソキサゾール - 3 - カルバルデヒドを用い、化合物 114 の調製について記載される操作に従って、化合物 131 を調製した。MS (ES) : m/z = 578.23 M^+ ; HPLC 保持時間 (方法 C) : 2.43 分、および (方法 D) : 3.75 分 ; 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 8.88 - 8.77 (m, 3H)、8.52 (s, 1H)、8.05 - 7.92 (m, 3H)、7.43 - 7.33 (m, 2H)、7.15 (t, J = 8.9 Hz, 2H)、7.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、6.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、3.79 (s, 3H)、3.62 (s, 2H)、2.95 (t, J = 4.6 Hz, 4H)、2.49 (m, 4H)

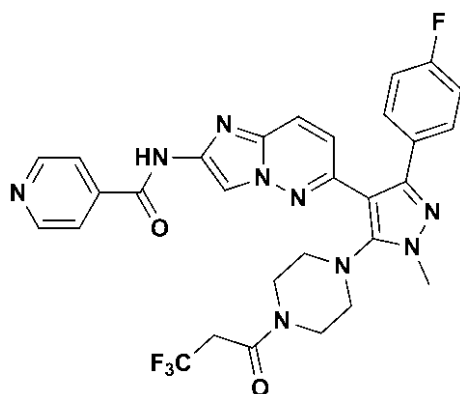
40

【0192】

化合物 132

N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

【化 8 3】



10

化合物 129 および 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン酸を用い、化合物 121 の調製について記載される操作に従って、化合物 132 を調製した。

MS (ES) : $m/z = 607.21$ M^+ ; HPLC 保持時間 (方法 C) : 2.39 分、および (方法 D) : 3.63 分 ; 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6)

8.87 - 8.76 (m, 2H)、8.50 (s, 1H)、8.07 - 7.92 (m, 3H)、7.47 - 7.29 (m, 2H)、7.25 - 7.09 (m, 2H)、7.03 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)、3.85 (s, 3H)、3.65 (q, $J = 11.2$ Hz, 2H)、3.57 (br. s., 2H)、3.54 - 3.45 (m, 2H)、3.04 - 2.91 (m, 4H)

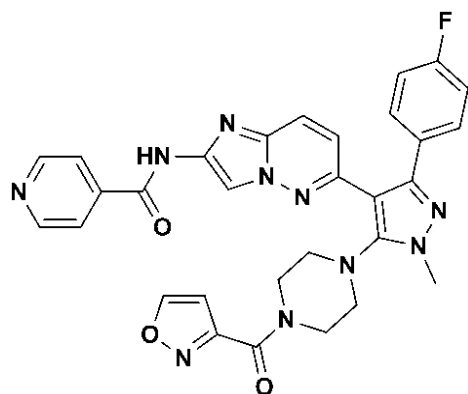
20

【0193】

化合物 133

N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - (イソキサゾール - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

【化 8 4】



30

化合物 129 およびイソキサゾール - 3 - カルボン酸を用い、化合物 121 の調製について記載される操作に従って、化合物 133 を調製した。MS (ES) : $m/z = 592$

40

.21 M^+ ; HPLC 保持時間 (方法 C) : 2.34 分、および (方法 D) : 3.65 分 ; 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6)

9.08 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H)、8.86 - 8.75 (m, 2H)、8.50 (s, 1H)、8.07 - 7.94 (m, 3H)、7.48 - 7.36 (m, 2H)、7.24 - 7.09 (m, 2H)、7.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、6.81 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)、3.87 (s, 3H)、3.76 - 3.60 (m, 4H)、3.04 (m, 4H)

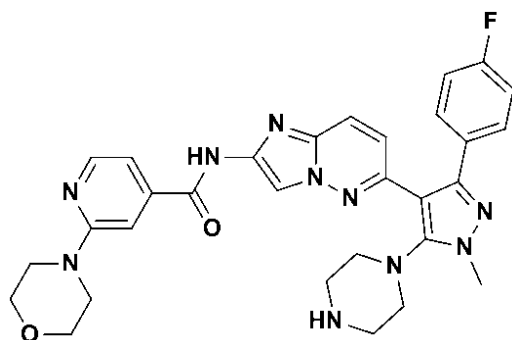
【0194】

化合物 134

N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2

50

- モルホリノイソニコチンアミド
【化 8 5】



10

中間体 9 および 2 - モルホリノイソニコチン酸を用い、化合物 1 1 3 A および 1 1 3 の調製について記載される操作に従って、化合物 1 3 4 を調製した。MS (ES) : m/z = 583.15 $[M+H]^+$; HPLC 保持時間 (方法 B) : 3.06 分; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.80 - 8.61 (m, 1H)、8.30 - 8.12 (m, 1H)、7.98 - 7.77 (m, 2H)、7.54 - 7.30 (m, 3H)、7.10 (t, J = 8.8 Hz, 2H)、6.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H)、3.98 - 3.88 (m, 8H)、3.94 (s, 3H)、3.46 - 3.28 (m, 8H)

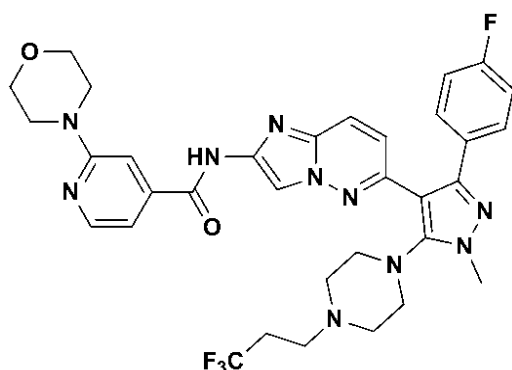
【0195】

化合物 1 3 5

20

N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) ピペラジン - 1 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - モルホリノイソニコチンアミド

【化 8 6】



30

化合物 1 3 4 および 3, 3, 3 - トリフルオロプロパノールを用い、化合物 1 1 4 の調製について記載される操作に従って、化合物 1 3 5 を調製した。MS (ES) : m/z = 678.28 M^+ ; HPLC 保持時間 (方法 C) : 3.08 分、および (方法 D) : 4.23 分; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 11.68 (s, NH, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.31 (d, J = 4.9 Hz, 1H)、8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.52 (s, 1H)、7.39 (dd, J = 8.5、5.5 Hz, 2H)、7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.15 (t, J = 8.9 Hz, 2H)、7.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、3.80 (s, 3H)、3.86 - 3.69 (m, 4H)、3.64 - 3.51 (m, 4H)、3.03 - 2.85 (m, 4H)、2.58 - 2.34 (m, 12H)

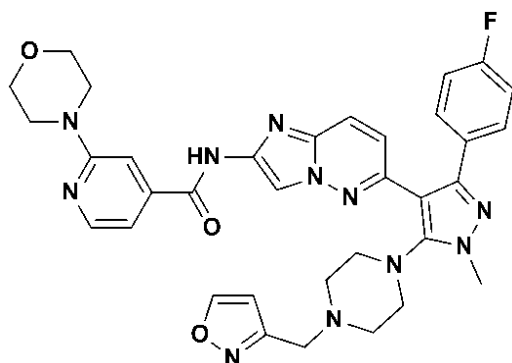
40

【0196】

化合物 1 3 6

N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - (イソキサゾール - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - モルホリノイソニコチンアミド

【化 8 7】



10

化合物 134 およびイソキサゾール - 3 - カルバルデヒドを用い、化合物 114 の調製について記載される操作に従って、化合物 136 を調製した。MS (ES) : $m/z = 663.28$ M^+ ; HPLC 保持時間 (方法 C) : 2.65 分、および (方法 D) : 4.01 分 ; 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 11.66 (s, NH, 1H)、8.83 (s, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.31 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、8.12 - 7.92 (m, 1H)、7.52 (s, 1H)、7.39 (dd, $J = 8.7$ 、5.6 Hz, 2H)、7.25 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、7.14 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H)、7.05 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)、6.51 (s, 1H)、3.79 (s, 3H)、3.82 - 3.70 (m, 4H)、3.67 - 3.52 (m, 6H)、3.02 - 2.91 (m, 4H)、2.44 - 2.49 (m, 4H)

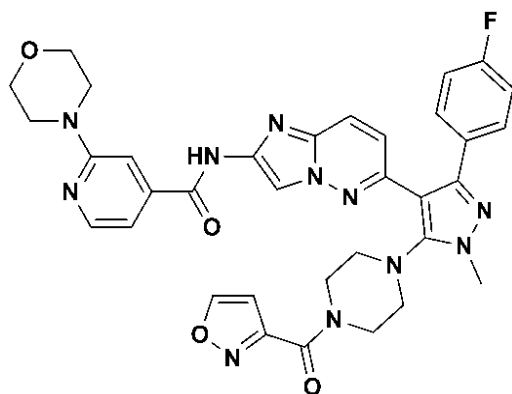
20

【0197】

化合物 137

N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - (イソキサゾール - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - モルホリノイソニコチンアミド

【化 8 8】



30

化合物 134 およびイソキサゾール - 3 - カルボン酸を用い、化合物 121 の調製について記載される操作に従って、化合物 137 を調製した。MS (ES) : $m/z = 677.26$ M^+ ; HPLC 保持時間 (方法 C) : 2.64 分、および (方法 D) : 3.88 分 ; 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 11.64 (s, NH, 1H)、9.07 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.30 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、7.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.41 (dd, $J = 8.5$ 、5.8 Hz, 2H)、7.25 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、7.16 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H)、7.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、6.81 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H)、3.87 (s, 3H)、3.81 - 3.47 (m, 12H)、3.04 (m, 4H)

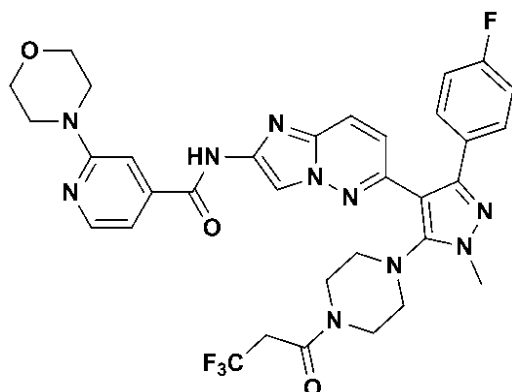
40

【0198】

化合物 138

50

N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - モルホリノイソニコチンアミド
【化 8 9】



10

化合物 1 3 4 および 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン酸を用い、化合物 1 2 1 の調製について記載される操作に従って、化合物 1 3 8 を調製した。MS (ES) : $m/z = 692.26$ M^+ ; HPLC 保持時間 (方法 C) : 2.63 分、および (方法 D) : 3.86 分 ; 1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) 11.66 (s , 1 H)、8.49 (s , 1 H)、8.31 (d , $J = 4.9$ Hz , 1 H)、7.98 (d , $J = 9.2$ Hz , 1 H)、7.51 (s , 1 H)、7.47 - 7.31 (m , 2 H)、7.31 - 7.20 (m , 1 H)、7.16 (t , $J = 9.0$ Hz , 2 H)、7.03 (d , $J = 9.2$ Hz , 1 H)、3.85 (s , 3 H)、3.77 - 3.72 (m , 4 H)、3.72 - 3.53 (m , 8 H)、3.53 - 3.45 (m , 2 H)、2.99 - 2.91 (m , 4 H)

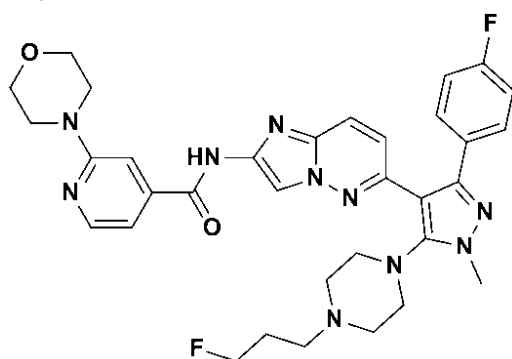
20

【 0 1 9 9 】

化合物 1 3 9

N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - (3 - フルオロプロピル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - モルホリノイソニコチンアミド
【化 9 0】

30



40

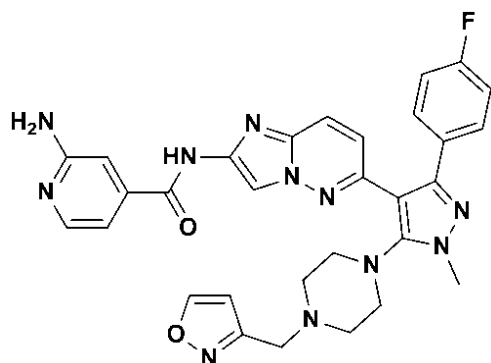
化合物 1 3 4 および 1 - フルオロ - 3 - ヨードプロパンを用い、化合物 1 1 9 の調製について記載される操作に従って、化合物 1 3 9 を調製した。MS (ES) : $m/z = 642.30$ M^+ ; HPLC 保持時間 (方法 L) : 2.41 分、および (方法 K) : 3.69 分

【 0 2 0 0 】

化合物 1 4 0

2 - アミノ - N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

【化 9 3】



10

化合物 140 およびイソキサゾール - 3 - カルバルデヒドを用い、化合物 114 の調製について記載される操作に従って、化合物 142 を調製した。MS (ES) : $m/z = 593.24$ M^+ ; HPLC 保持時間 (方法 C) : 2.35 分、および (方法 D) : 3.66 分 ; 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 11.50 (s, NH, 1 H)、8.84 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H)、8.48 (s, 1 H)、8.07 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H)、7.99 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H)、7.48 - 7.32 (m, 2 H)、7.17 - 6.97 (m, 5 H)、6.52 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H)、6.24 (s, NH₂, 2 H)、3.79 (s, 3 H)、3.62 (s, 2 H)、3.00 - 2.80 (m, 4 H)、2.53 - 2.44 (m, 4 H)

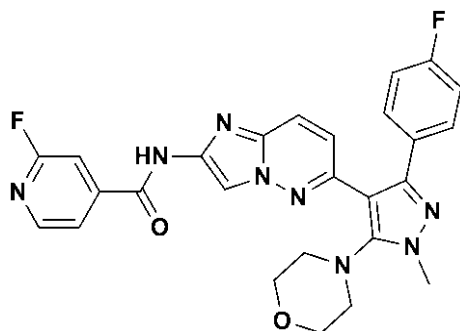
20

【0203】

化合物 143

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - モルホリノ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

【化 9 4】



30

中間体 11 および 2 - フルオロイソニコチン酸を用い、化合物 1 の調製について記載される操作に従って、化合物 143 を調製した。MS (ES) : $m/z = 516.18$ M^+ ; HPLC 保持時間 (方法 C) : 2.45 分、および (方法 D) : 3.88 分 ; 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 8.54 (s, 1 H)、8.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H)、8.07 - 7.92 (m, 2 H)、7.81 (s, 1 H)、7.40 (dd, $J = 8.7$ 、5.6 Hz, 2 H)、7.16 (t, $J = 8.9$ Hz, 2 H)、7.04 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H)、3.84 (s, 3 H)、3.73 - 3.61 (m, 4 H)、3.00 - 2.91 (m, 4 H)

40

【0204】

中間体 11 および対応する酸を用い、化合物 1 の調製について記載される操作に従って、表 4 に示される次の化合物を調製した。

【表 6】

表 4

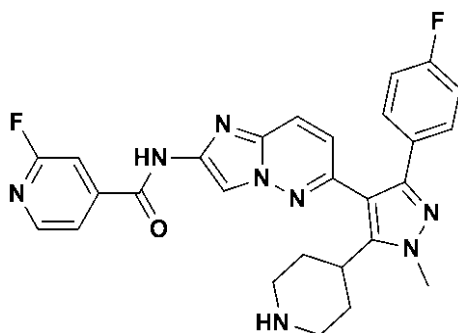
化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
144		2-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-モルホリノ-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	499.3	3.59	A
145		2,6-ジフルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-モルホリノ-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	535.2	3.96	A
146		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-モルホリノ-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-メチル-2-(ピリジン-3-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	596.3	3.94	A
147		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-モルホリノ-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-メチル-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	596.3	3.99	A

【0205】

化合物 148

2-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド

【化95】



【0206】

化合物 148A: tert-ブチル 4-(4-(2-(2-フルオロイソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

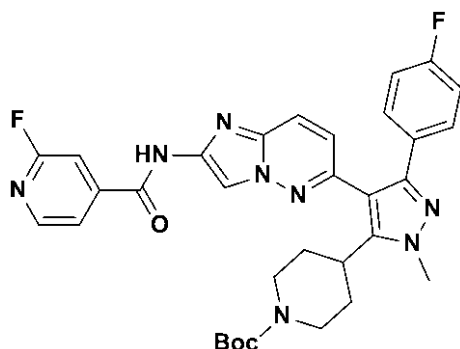
10

20

30

40

【化 9 6】

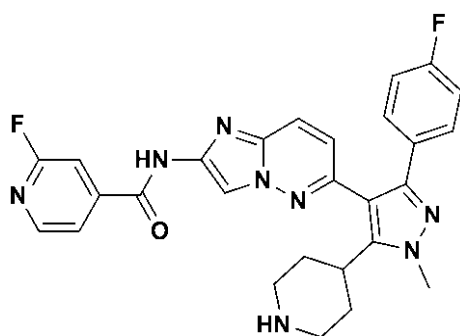


10

中間体 10 および 2 - フルオロイソニコチン酸を用い、化合物 113A の調製について記載される操作に従って、化合物 148A を調製した。MS (ES) : $m/z = 394.2$ $[M+H]^+$; HPLC 保持時間 (方法 A) : 3.13 分

【0207】

【化 9 7】



20

化合物 148A を用い、化合物 113 の調製について記載される操作に従って、化合物 148 を調製した。MS (ES) : $m/z = 514.20$ M^+ ; HPLC 保持時間 (方法 C) : 2.12 分、および (方法 D) : 3.47 分

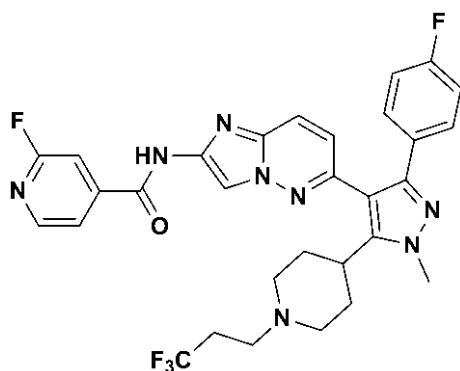
【0208】

化合物 149

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) ピペラジン - 1 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

30

【化 9 8】



40

化合物 148 および 3, 3, 3 - トリフルオロプロパノールを用い、化合物 114 の調製について記載される操作に従って、化合物 149 を調製した。MS (ES) : $m/z = 610.22$ M^+ ; HPLC 保持時間 (方法 C) : 2.82 分、および (方法 D) : 4.06 分; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) : 11.91 (br. s., NH, 1H)、8.59 - 8.43 (m, 2H)、8.03 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.96 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.33 (dd, $J = 8.7, 5.6$ Hz, 2H)、7.13 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H)、7.05 (d, $J = 9.$

50

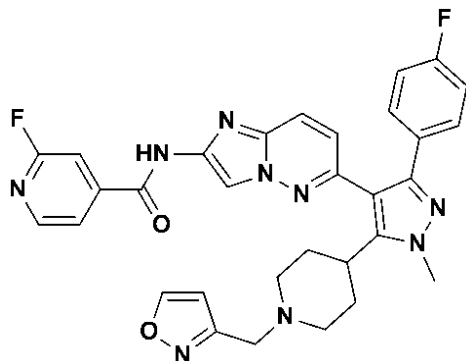
2 H z , 1 H) 、 3 . 9 7 (s , 3 H) 、 2 . 9 4 - 2 . 7 9 (m , 3 H) 、 2 . 5 1 - 2 . 2 7 (m , 4 H) 、 2 . 0 0 (t , J = 1 1 . 0 H z , 2 H) 、 1 . 7 8 - 1 . 7 2 (m , 2 H) 、 1 . 7 2 - 1 . 5 6 (m , 2 H)

【 0 2 0 9 】

化合物 1 5 0

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - (イソキサゾール - 3 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

【 化 9 9 】



10

化合物 1 4 8 およびイソキサゾール - 3 - カルバルデヒドを用い、化合物 1 1 4 の調製について記載される操作に従って、化合物 1 5 0 を調製した。MS (ES) : m / z = 5 9 5 . 2 3 M⁺ ; HPLC 保持時間 (方法 A) : 2 . 6 5 分、および (方法 B) : 3 . 8 9 分 ; ¹H NMR (5 0 0 MHz 、 DMSO - d₆) 8 . 8 3 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) 、 8 . 6 1 - 8 . 4 2 (m , 2 H) 、 8 . 1 0 - 7 . 8 9 (m , 2 H) 、 7 . 8 2 (s , 1 H) 、 7 . 4 3 - 7 . 2 4 (m , 2 H) 、 7 . 1 3 (t , J = 9 . 0 H z , 2 H) 、 7 . 0 2 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) 、 6 . 4 7 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) 、 3 . 9 6 (s , 3 H) 、 3 . 5 6 (s , 2 H) 、 3 . 0 0 - 2 . 8 6 (m , 2 H) 、 2 . 8 2 (d , J = 1 1 . 3 H z , 2 H) 、 2 . 0 8 (t d , J = 1 1 . 2 、 3 . 5 H z , 2 H) 、 1 . 8 9 - 1 . 6 7 (m , 3 H)

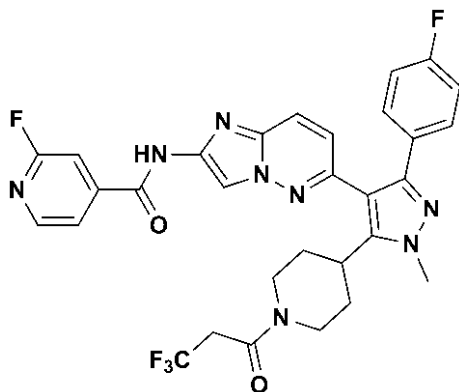
20

【 0 2 1 0 】

化合物 1 5 1

2 - フルオロ - N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (1 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

【 化 1 0 0 】



40

化合物 1 4 8 および 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン酸を用い、化合物 1 2 1 の調製について記載される操作に従って、化合物 1 5 1 を調製した。MS (ES) : m / z = 6 2 4 . 2 0 M⁺ ; HPLC 保持時間 (方法 C) : 2 . 5 5 分、および (方法 D) : 3 . 6 9 分 ; ¹H NMR (5 0 0 MHz 、 DMSO - d₆) 1 1 . 8 8 (b r . s . ,

50

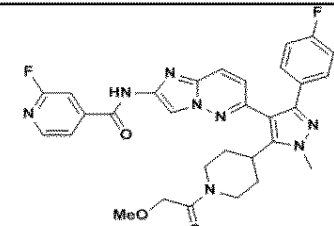
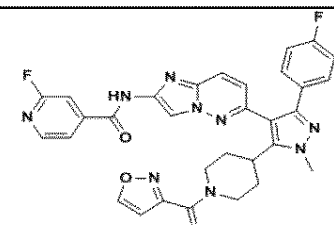
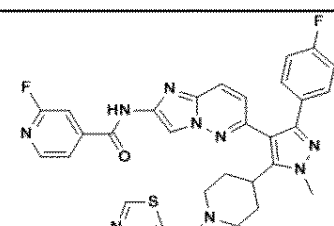
NH, 1H)、8.64 - 8.41 (m, 2H)、8.02 - 7.94 (m, 2H)、7.80 (s, 1H)、7.34 (dd, J = 8.7、5.6 Hz, 2H)、7.14 (t, J = 8.9 Hz, 2H)、6.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、4.42 (d, J = 12.2 Hz, 1H)、3.99 (s, 3H)、3.92 - 3.84 (m, 1H)、3.67 - 3.45 (m, 2H)、3.29 - 3.17 (m, 1H)、3.09 (t, J = 12.1 Hz, 1H)、2.62 (t, J = 11.9 Hz, 1H)、1.82 (d, J = 12.5 Hz, 2H)、1.72 (dd, J = 12.4、3.8 Hz, 1H)、1.51 (dd, J = 12.8、4.0 Hz, 1H)

【0211】

化合物50および対応する酸を用い、化合物21の調製について記載される操作に従って、表1に示される次の化合物を調製した。

【表7】

表5

化合物 番号	構造式	名称	M ⁺	保持時間	HPLC 方法
152		2-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-(2-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソキノチンアミド	586.23	2.32/3.91	C/D
153		2-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソキノチンアミド	609.20	2.51/3.72	C/D
154		2-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソキノチンアミド	625.18	2.40/2.76	C/D

【0212】

化合物155

2-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-(3-フルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド

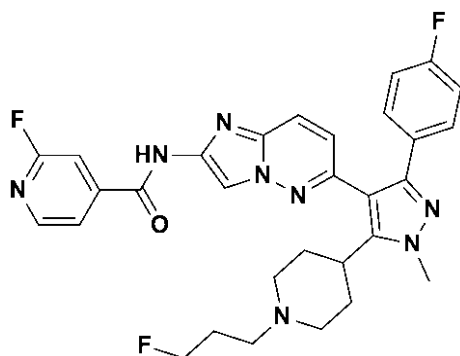
10

20

30

40

【化 1 0 1】



10

N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - モルホリノイソニコチンアミドである化合物 1 4 8 (3 0 m g 、 0 . 0 5 2 ミリモル) の E t O H 中溶液に、 1 - フルオロ - 3 - ヨードプロパン (2 9 . 1 m g 、 0 . 1 5 5 ミリモル) および E t 3 N (2 8 . 8 μ L 、 0 . 2 0 6 ミリモル) を添加した。反応混合物を 5 0 で 5 時間加熱し、冷却し、濃縮して残渣をプレパラティブ H P L C に付して精製し、化合物 1 5 5 を得た。MS (E S) : m / z = 6 4 1 . 3 0 M ⁺ ; H P L C 保持時間 (方法 C) : 2 . 2 1 分、および (方法 D) : 3 . 8 3 分 ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 5 1 (s , 1 H) 、 8 . 3 3 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) 、 8 . 0 1 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) 、 7 . 5 2 (s , 1 H) 、 7 . 3 6 (d d , J = 8 . 4 、 5 . 6 H z , 2 H) 、 7 . 2 6 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) 、 7 . 1 4 (t , J = 8 . 9 H z , 2 H) 、 7 . 0 4 (d , J = 9 . 5 H z , 1 H) 、 4 . 4 7 (t , J = 6 . 0 H z , 1 H) 、 4 . 3 8 (t , J = 5 . 8 H z , 1 H) 、 3 . 9 9 (s , 3 H) 、 3 . 0 0 - 2 . 8 2 (m , 3 H) 、 2 . 3 4 (t , J = 7 . 2 H z , 2 H) 、 2 . 0 4 - 1 . 6 1 (m , 8 H)

20

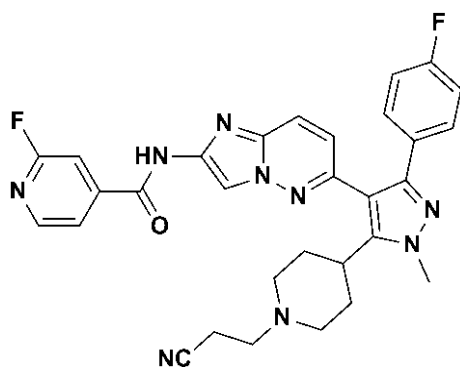
【 0 2 1 3 】

化合物 1 5 6

N - (6 - (5 - (1 - (2 - シアノエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - フルオロイソニコチンアミド

30

【化 1 0 2】



40

化合物 1 4 8 およびアクリロニトリルを用い、化合物 1 2 5 の調製について記載される操作に従って、化合物 1 5 6 を調製した。MS (E S) : m / z = 5 6 7 . 2 3 M ⁺ ; H P L C 保持時間 (方法 C) : 2 . 5 0 分、および (方法 D) : 2 . 7 0 分 ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 1 . 9 0 (b r . s . , N H , 1 H) 、 8 . 5 2 - 8 . 4 6 (m , 2 H) 、 8 . 0 3 (d , J = 9 . 5 H z , 1 H) 、 7 . 9 6 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) 、 7 . 8 0 (s , 1 H) 、 7 . 4 0 - 7 . 2 3 (m , 2 H) 、 7 . 1 3 (t , J = 9 . 0 H z , 2 H) 、 7 . 0 6 (d , J = 9 . 5 H z , 1 H) 、 3 . 9 7 (s , 3 H) 、 3 . 0 0 - 2 . 8 4 (m , 3 H) 、 2 . 6 7 - 2 . 4 8 (m , 4 H) 、 2 . 0 6 (t , J = 1 0 . 8 H z , 2 H) 、 1 . 8 4 - 1 . 7 2 (m , 2 H) 、 1 . 7 2 - 1 . 5 2 (m , 2 H)

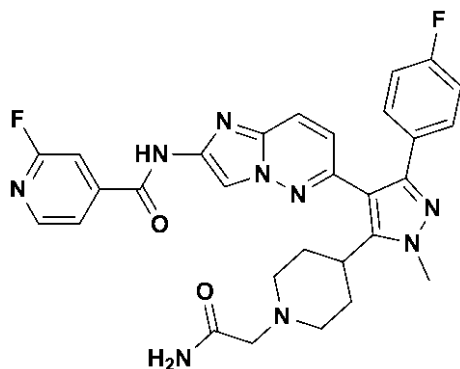
50

【 0 2 1 4 】

化合物 1 5 7

N - (6 - (5 - (1 - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - フルオロイソニコチンアミド

【 化 1 0 3 】



10

化合物 1 4 8 およびプロモアセトアミドを用い、化合物 1 2 4 の調製について記載される操作に従って、化合物 1 5 7 を調製した。MS (ES) : $m/z = 571.23 \text{ } M^+$; HPLC 保持時間 (方法 C) : 2.28 分、および (方法 D) : 3.66 分 ; ^1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) 11.90 (br. s. , NH , 1 H)、8.54 - 8.45 (m , 2 H)、8.04 - 7.95 (m , 2 H)、7.81 (s , 1 H)、7.35 (dd , $J = 8.5$ 、 5.5 Hz , 2 H)、7.20 - 6.96 (m , NH_2 を含む 5 H)、4.00 (s , 3 H)、3.00 - 2.77 (m , 3 H)、2.82 (s , 2 H)、2.12 (t , $J = 10.8 \text{ Hz}$, 2 H)、1.92 - 1.77 (m , 2 H)、1.77 - 1.68 (m , 2 H)

20

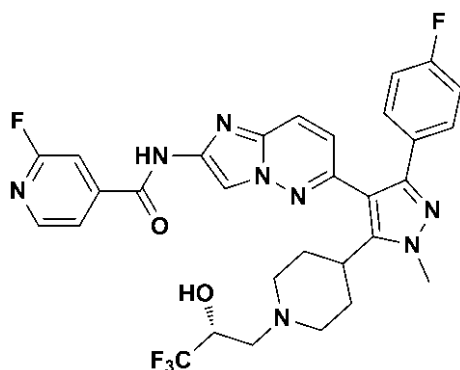
【 0 2 1 5 】

化合物 1 5 8

(R) - 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (1 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

30

【 化 1 0 4 】



40

化合物 1 4 8 および (R) - 2 - (トリフルオロメチル) オキシランを用い、化合物 1 2 7 の調製について記載される操作に従って、化合物 1 5 8 を調製した。MS (ES) : $m/z = 626.22 \text{ } M^+$; HPLC 保持時間 (方法 C) : 2.55 分、および (方法 D) : 2.68 分 ; ^1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) 8.57 - 8.43 (m , 2 H)、8.03 (d , $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1 H)、7.96 (d , $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1 H)、7.81 (s , 1 H)、7.40 - 7.29 (m , 2 H)、7.17 - 7.00 (m , 3 H)、4.07 (m , 1 H)、3.97 (s , 3 H)、2.98 - 2.82 (m , 3 H)、2.48 - 2.37 (m , 2 H)、2.21 - 2.01 (m , 2 H)、1.79 - 1.71 (

50

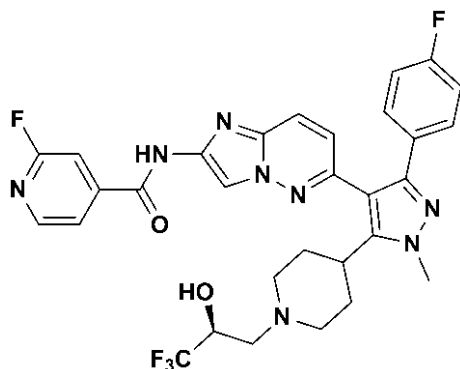
m, 2 H)、1.71 - 1.58 (m, 2 H)

【0216】

化合物159

(S)-2-フルオロ-N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(1-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド

【化105】



10

化合物148および(S)-2-(トリフルオロメチル)オキシランを用い、化合物127の調製について記載される操作により化合物159を調製した。MS(ES): m/z = 626.22 M⁺; HPLC保持時間(方法C): 2.52分、および(方法D): 2.65分; ¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 11.91(br.s, NH, 1H)、8.53 - 8.46(m, 2H)、8.04(d, J = 9.2 Hz, 1H)、8.00 - 7.90(m, 1H)、7.81(s, 1H)、7.33(dd, J = 8.9、5.5 Hz, 2H)、7.22 - 6.99(m, 3H)、4.07(m, 1H)、3.97(s, 3H)、3.00 - 2.84(m, 4H)、2.48 - 2.31(m, 1H)、2.18 - 1.98(m, 2H)、1.81 - 1.71(m, 2H)、1.71 - 1.58(m, 2H)

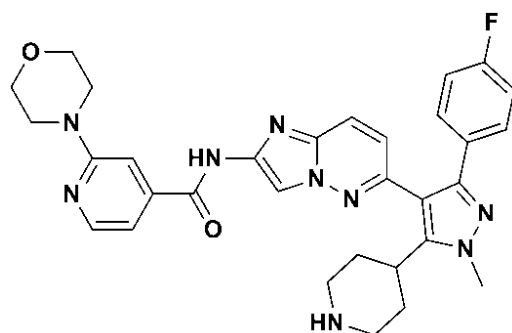
20

【0217】

化合物160

N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-モルホリノイソニコチンアミド

【化106】



30

40

中間体11および2-モルホリノイソニコチン酸を用い、化合物113Aおよび化合物113の調製について記載される操作に従って、化合物160を調製した。MS(ES): m/z = 581.27 M⁺; HPLC保持時間(方法C): 2.17分、および(方法D): 3.58分; ¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 8.50(s, NH, 1H)、8.31(d, J = 4.9 Hz, 1H)、7.99(d, J = 9.5 Hz, 1H)、7.52(s, 1H)、7.34(dd, J = 8.7、5.6 Hz, 3H)、7.25(d, J = 4.9 Hz, 1H)、7.13(t, J = 8.9 Hz, 3H)、7.01(d, J

50

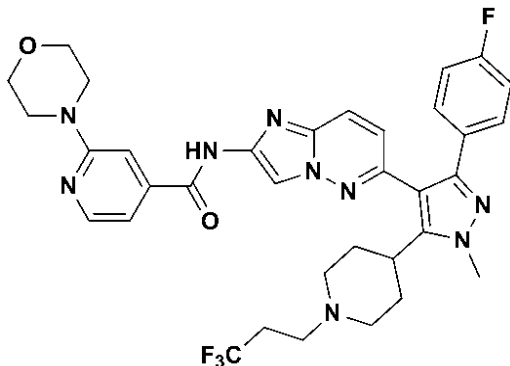
= 9.2 Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.81 - 3.68 (m, 4 H), 3.65 - 3.56 (m, 2 H), 3.08 - 2.85 (m, 3 H), 2.61 - 2.53 (m, 2 H), 1.74 - 1.65 (m, 3 H), 1.65 - 1.51 (m, 3 H)

【0218】

化合物 161

N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (1 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - モルホリノイソニコチンアミド

【化107】



10

化合物 160 および 3, 3, 3 - トリフルオロプロパナールを用い、化合物 114 の調製について記載される操作に従って、化合物 161 を調製した。MS (ES): m/z = 677.28 M^+ ; HPLC 保持時間 (方法 C): 2.80 分、および (方法 D): 4.18 分; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 11.68 (s, NH, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.43 - 7.29 (m, 2 H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.12 (t, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.04 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.82 - 3.70 (m, 4 H), 3.66 - 3.49 (m, 4 H), 2.99 - 2.81 (m, 3 H), 2.52 - 2.29 (m, 4 H), 2.07 - 1.95 (m, 2 H), 1.83 - 1.71 (m, 2 H), 1.71 - 1.59 (m, 2 H)

20

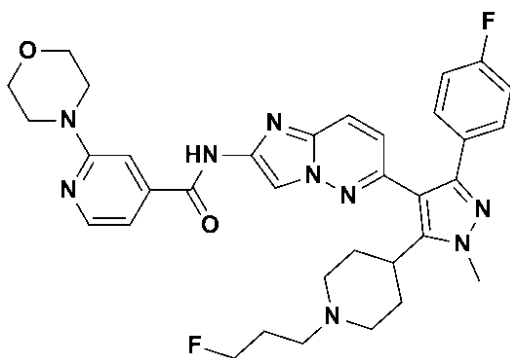
30

【0219】

化合物 162

N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - (3 - フルオロプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - モルホリノイソニコチンアミド

【化108】



40

化合物 160 および 1 - フルオロ - 3 - ヨードプロパンを用い、化合物 119 の調製について記載される操作に従って、化合物 162 を調製した。MS (ES): m/z = 641.30 M^+ ; HPLC 保持時間 (方法 C): 2.21 分、および (方法 D): 3.83 分; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 11.68 (s, NH, 1 H

50

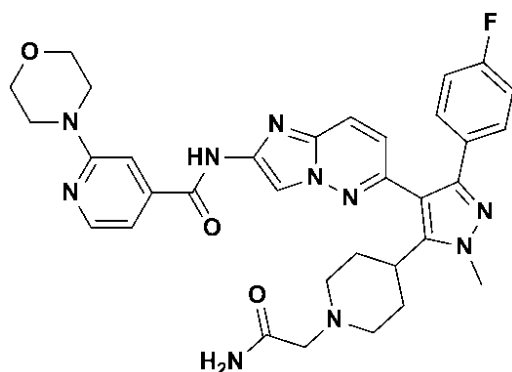
)、8.49 (s, 1H)、8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.52 (s, 1H)、7.34 (dd, J = 8.7、5.6 Hz, 2H)、7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.13 (t, J = 8.9 Hz, 2H)、7.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、4.45 (t, J = 6.0 Hz, 1H)、4.36 (t, J = 6.0 Hz, 1H)、3.97 (s, 3H)、3.84 - 3.70 (m, 4H)、3.66 - 3.48 (m, 4H)、2.87 (d, J = 11.3 Hz, 3H)、2.32 (t, J = 7.3 Hz, 2H)、1.99 - 1.87 (m, 2H)、1.85 - 1.61 (m, 6H)

【0220】

化合物163

N - (6 - (5 - (1 - (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル) - 2 - モルホリノイソニコチンアミド

【化109】



化合物160および2 - ブロモアセトアミドを用い、化合物124の調製について記載される操作に従って、化合物163を調製した。MS (ES) : m/z = 638.29

M⁺; HPLC 保持時間 (方法L) : 2.26分、および (方法K) : 3.77分; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆)

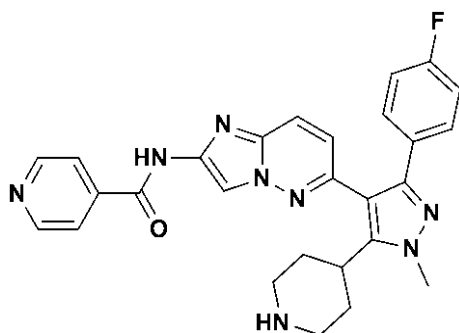
11.67 (s, NH, 1H)、8.49 (s, 1H)、8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.52 (s, 1H)、7.35 (dd, J = 8.9、5.5 Hz, 2H)、7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.20 - 7.09 (m, 2H)、7.09 - 6.96 (m, 1H)、4.00 (s, 3H)、3.84 - 3.69 (m, 4H)、3.64 - 3.51 (m, 4H)、2.92 (s, 2H)、2.97 - 2.76 (m, 3H)、2.12 (t, J = 10.8 Hz, 2H)、1.86 - 1.77 (m, 2H)、1.77 - 1.64 (m, 2H)

【0221】

化合物164

N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

【化110】



中間体11およびイソニコチン酸を用い、化合物113Aおよび113の調製について記載される操作に従って、化合物164を調製した。MS (ES) : m/z = 496.2

1 M^+ ; HPLC 保持時間 (方法 C): 1.70 分、および (方法 D): 2.98 分; ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 8.88 - 8.79 (m, 2H)、8.59 - 8.47 (m, 1H)、8.05 - 7.92 (m, 3H)、7.40 - 7.28 (m, 2H)、7.17 - 7.07 (m, 2H)、7.02 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H)、3.98 (s, 3H)、3.08 - 2.92 (m, 5H)、2.90 (s, 3H)、1.72 - 1.65 (m, 2H)、1.65 - 1.51 (m, 2H)

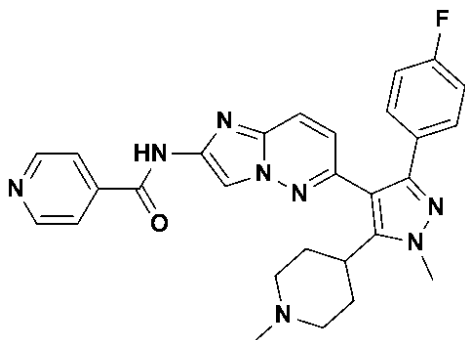
【0222】

化合物 165

N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド

10

【化111】



20

化合物 164 およびホルムアルデヒドを用い、化合物 114 の調製について記載される操作に従って、化合物 165 を調製した。MS (ES): $m/z = 510.23 \text{ M}^+$; HPLC 保持時間 (方法 C): 7.5 分、および (方法 D): 3.06 分; ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 8.87 - 8.77 (m, 2H)、8.51 (s, 1H)、8.06 - 7.95 (m, 3H)、7.39 - 7.30 (m, 2H)、7.18 - 7.07 (m, 2H)、7.03 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1H)、3.96 (s, 3H)、2.88 - 2.80 (m, 1H)、2.80 - 2.68 (m, 2H)、2.10 (s, 3H)、1.66 - 1.91 (m, 6H)

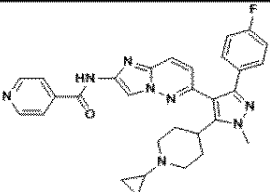
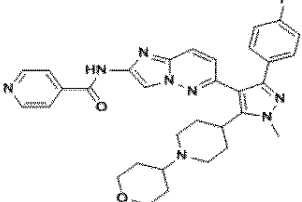
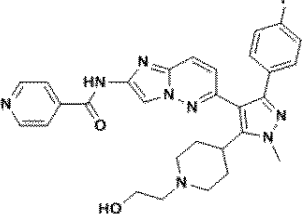
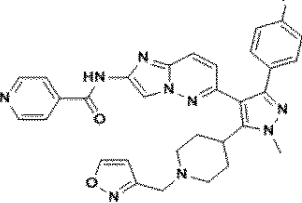
【0223】

30

化合物 164 および対応するアルデヒドを用い、化合物 114 の調製について記載される操作に従って、表 6 に示される次の化合物を調製した。

【表 8 - 1】

表 6

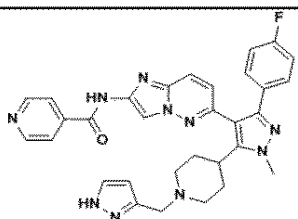
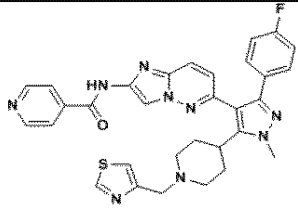
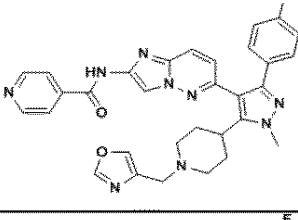
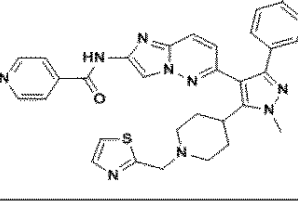
化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
166		N-(6-(5-(1-(シクロプロピルメチル)-4-イール)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ビラゾール-4-イール)イミタゾ[1,2-b]ピリタジシン-2-イール)イソニコチンアミド	537.40	2.06/3.60	C/D
167		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イール)-5-(1-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ビラゾール-4-イール)イミタゾ[1,2-b]ピリタジシン-2-イール)イソニコチンアミド	581.40	1.78/3.23	C/D
168		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-(2-ヒドロキシエチル)-5-(1-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ビラゾール-4-イール)イミタゾ[1,2-b]ピリタジシン-2-イール)イソニコチンアミド	541.31	2.90	A
169		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-(イソキサゾール-3-イールメチル)-5-(1-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ビラゾール-4-イール)イミタゾ[1,2-b]ピリタジシン-2-イール)イソニコチンアミド	578.30	2.14/3.46	C/D

10

20

【表 8 - 2】

表 6

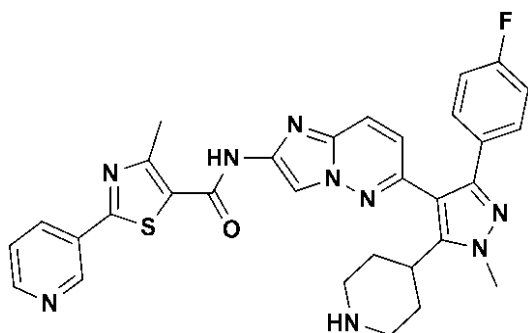
化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
170		N-(6-(5-(1-((1H-ピラゾール-3-イル)メチル)ヒ°°リジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	577.40	2.02/3.56	C/D
171		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(1-(チアゾール-4-イルメチル)ヒ°°リジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	594.30	2.16/3.70	C/D
172		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(1-(オキサゾール-4-イルメチル)ヒ°°リジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	578.40	2.14/3.64	C/D
173		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(1-(チアゾール-2-イルメチル)ヒ°°リジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	594.40	2.46/3.87	C/D

【 0 2 2 4】

化合物 1 7 4

N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - (ピリジン - 3 - イル) チアゾール - 5 - カルボキサミド

【化 1 1 2】



中間体 1 1 および 4 - メチル - 2 - (ピリジン - 3 - イル) チアゾール - 5 - カルボン酸を用い、化合物 1 1 3 A および 1 1 3 の調製について記載される操作に従って、化合物 1 7 4 を調製した。MS (ES) : m / z = 5 9 3 . 2 1 M⁺ ; HPLC 保持時間 (方法 C) : 2 . 2 7 分、および (方法 D) : 3 . 7 2 分 ; ¹ H NMR (5 0 0 M H z 、 DMSO - d₆) 9 . 1 9 (d , J = 2 . 1 H z , 1 H) 、 8 . 7 4 (d , J = 4 . 6 H z , 1 H) 、 8 . 4 6 (s , 1 H) 、 8 . 3 7 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) 、 8 . 0 4 - 7 .

10

20

30

40

50

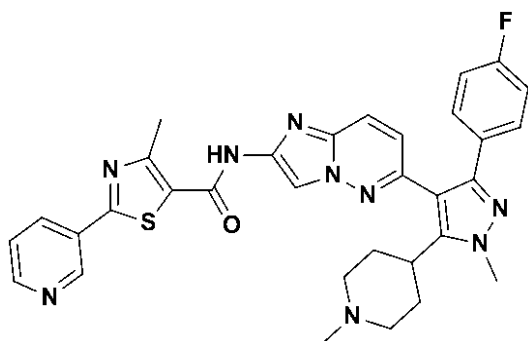
9.0 (m, 2H)、7.61 (dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz, 1H)、7.34 (dd, $J = 8.5, 5.5$ Hz, 2H)、7.13 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H)、7.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、3.98 (s, 3H)、3.06 - 2.93 (m, 3H)、2.91 (s, 3H)、2.66 - 2.45 (m, 2H)、1.71 (m, 2H)、1.66 - 1.52 (m, 2H)

【0225】

化合物175

N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - (ピリジン - 3 - イル)チアゾール - 5 - カルボキサミド
【化113】

10



20

化合物174およびホルムアルデヒドを用い、化合物114の調製について記載される操作に従って、化合物175を調製した。MS (ES): $m/z = 607.23$ M^+ ; HPLC 保持時間 (方法C): 2.24分、および (方法D): 3.81分; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 9.19 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H)、8.75 (dd, $J = 4.7, 1.4$ Hz, 1H)、8.45 (s, 1H)、8.37 (dt, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H)、8.09 - 7.91 (m, 2H)、7.61 (dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz, 1H)、7.44 - 7.30 (m, 2H)、7.13 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H)、7.02 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)、3.97 (s, 3H)、2.91 (s, 3H)、2.88 - 2.77 (m, 5H)、2.75 (s, 3H)、1.82 - 1.60 (m, 4H)

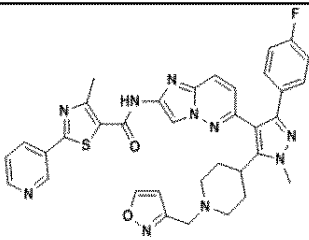
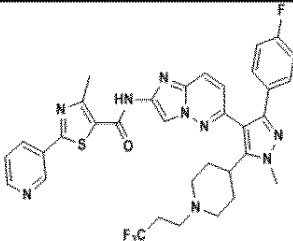
30

【0226】

化合物174および対応するアルデヒドを用い、化合物114の調製について記載される操作に従って、表7に示される次の化合物を調製した。

【表 9】

表 7

化合物 番号	構造式	名称	M ⁺	保持時間	HPLC 方法
176		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-(イミダゾール-3-イルメチル)ヒ°ヘリジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-メチル-2-(ヒ°リジン-3-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	675.50	2.71/4.07	C/D
177		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ヒ°ヘリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-メチル-2-(ヒ°リジン-3-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	690.51	2.90/4.26	C/D

10

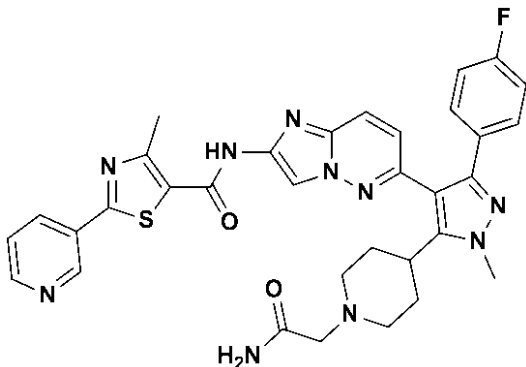
【0227】

20

化合物 178

N-(6-(5-(1-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-メチル-2-(ピリジン-3-イル)チアゾール-5-カルボキサミド

【化114】



30

化合物 174 および 2-プロモアセトアミドを用い、化合物 124 の調製について記載される操作に従って、化合物 178 を調製した。MS (ES): m/z = 650.23

M⁺; HPLC 保持時間 (方法 C): 2.35 分、および (方法 D): 3.93 分; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.74 (dd, J = 4.9、1.5 Hz, 1H)、8.45 (s, 1H)、8.37 (dt, J = 8.1、1.9 Hz, 1H)、8.09 - 7.89 (m, 1H)、7.60 (dd, J = 7.8、5.0 Hz, 1H)、7.45 - 7.30 (m, 2H)、7.23 - 7.09 (m, 3H)、7.09 - 6.95 (m, 2H)、4.00 (s, 3H)、2.98 - 2.79 (m, 3H)、2.83 (s, 2H)、2.74 (s, 3H)、2.79 - 1.65 (m, 6H)

40

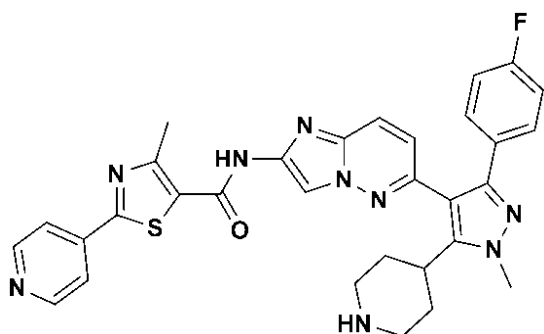
【0228】

化合物 179

N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-メチル-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド

50

【化 1 1 5】



10

中間体 1 1 および 4 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) チアゾール - 5 - カルボン酸を用い、化合物 1 1 3 A および 1 1 3 の調製について記載される操作に従って、化合物 1 7 9 を調製した。MS (ES) : $m/z = 593.21$ M^+ ; HPLC 保持時間 (方法 C) : 2.23 分、および (方法 D) : 3.73 分 ; 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 8.83 - 8.73 (m , 2 H)、8.47 (s , 1 H)、8.05 - 7.88 (m , 3 H)、7.34 (dd , $J = 8.7$ 、5.6 Hz , 2 H)、7.19 - 7.07 (m , 2 H)、7.01 (d , $J = 9.2$ Hz , 1 H)、3.98 (s , 3 H)、3.02 - 2.97 (m , 3 H)、2.91 (s , 3 H)、1.79 - 1.51 (m , 6 H)

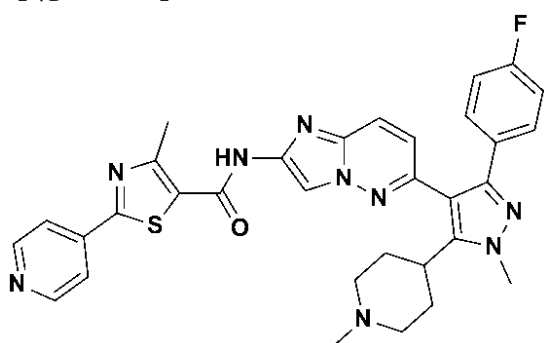
【 0 2 2 9 】

化合物 1 8 0

20

N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) チアゾール - 5 - カルボキサミド

【化 1 1 6】



30

化合物 1 7 9 およびホルムアルデヒドを用い、化合物 1 1 4 の調製について記載される操作に従って、化合物 1 8 0 を調製した。MS (ES) : $m/z = 607.23$ M^+ ; HPLC 保持時間 (方法 C) : 2.24 分、および (方法 D) : 3.81 分 ; 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 8.83 - 8.72 (m , 2 H)、8.45 (s , 1 H)、8.04 - 7.93 (m , 4 H)、7.42 - 7.30 (m , 2 H)、7.21 - 7.07 (m , 2 H)、7.07 - 6.91 (m , 1 H)、3.97 (s , 3 H)、2.91 (s , 3 H)、2.85 - 2.76 (m , 3 H)、2.11 - 1.59 (m , 6 H)

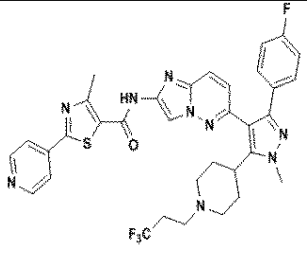
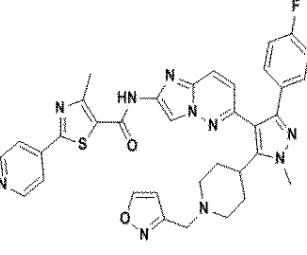
40

【 0 2 3 0 】

化合物 1 7 9 および対応するアルデヒドを用い、化合物 1 1 4 の調製について記載される操作に従って、表 8 に示される次の化合物を調製した。

【表 10】

表 8

化合物 番号	構造式	名称	M ⁺	保持時間	HPLC 方法
181		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(1-(3,3,3-トリフルオロエチル)ヒ°ピラゾール-4-イル)イミダゾ°[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-メチル-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	690.46	2.91/4.28	C/D
182		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-(イソキサゾール-3-イルメチル)ヒ°ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ°[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-メチル-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	675.40	2.73/4.10	C/D

10

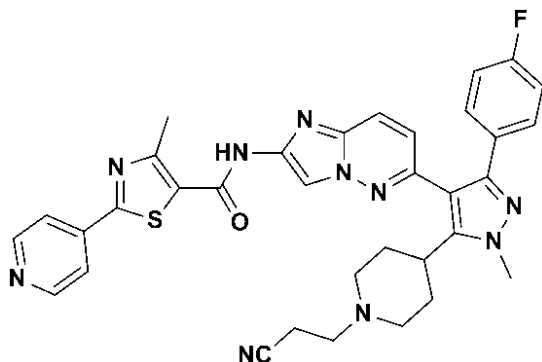
【0231】

20

化合物 183

N-(6-(5-(1-(2-シアノエチル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ°[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-メチル-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド

【化 117】



30

化合物 179 および アクリロニトリル を用い、化合物 125 の調製について記載される操作に従って、化合物 183 を調製した。MS (ES): m/z = 647.47 M⁺; HPLC 保持時間 (方法 C): 2.25 分、および (方法 D): 3.97 分; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 8.77 (d, J = 6.1 Hz, 2H)、8.45 (s, 1H)、8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.97 - 7.90 (m, 2H)、7.34 (dd, J = 8.7、5.6 Hz, 2H)、7.13 (t, J = 8.9 Hz, 2H)、7.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、3.97 (s, 3H)、2.91 (s, 3H)、2.98 - 2.84 (m, 1H)、2.65 - 2.49 (m, 6H)、2.06 (t, J = 10.8 Hz, 2H)、1.84 - 1.71 (m, 2H)、1.71 - 1.58 (m, 2H)

40

【0232】

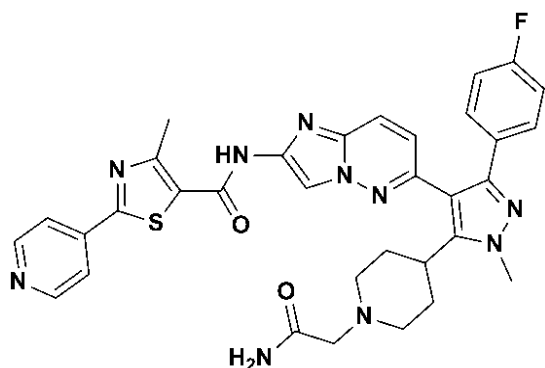
化合物 184

N-(6-(5-(1-(2-アミノ-2-オキシエチル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ°[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-メチル-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド

50

ル - 5 - カルボキサミド

【化 1 1 8】



10

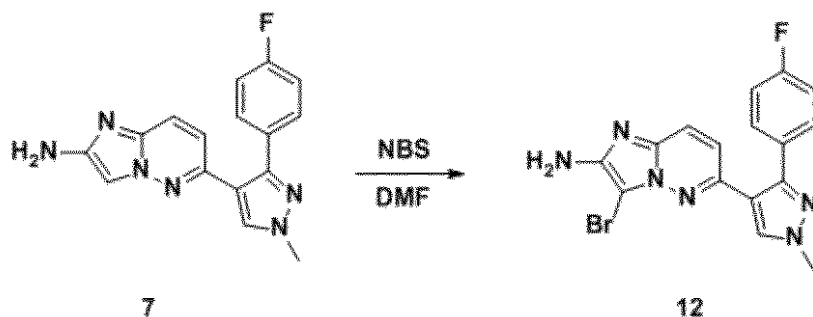
化合物 1 7 9 および 2 - プロモアセトアミドを用い、化合物 1 2 4 の調製について記載される操作に従って、化合物 1 8 4 を調製した。MS (ES) : $m/z = 650.23$ M^+ ; HPLC 保持時間 (方法 C) : 2.35 分、および (方法 D) : 3.96 分

【0 2 3 3】

【化 1 1 9】

スキーム 1 0

20



7

12

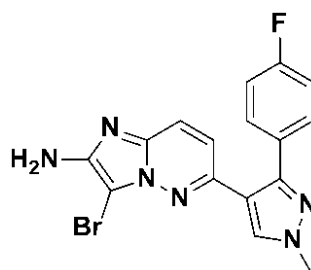
【0 2 3 4】

30

中間体 1 2

3 - プロモ - 6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - アミン

【化 1 2 0】



40

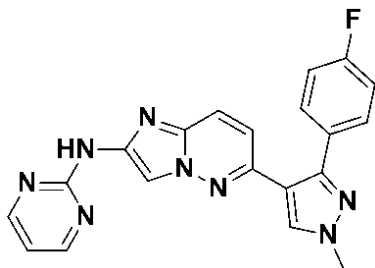
中間体 7 (0.085 g、0.276 ミリモル) の DMF (1.5 mL) 中溶液に、NBS (0.049 g、0.276 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、水で希釈した。固体を濾過して取り出し、中間体 1 2 (5.5 mg、収率 22 %) を黄色がかった固形物として得た。 1H NMR (400 MHz、メタノール - d_4) δ ppm 8.11 (s , 1 H)、7.67 - 7.56 (m , 2 H)、7.51 (d , $J = 9.0$ Hz , 1 H)、7.19 - 7.07 (m , 2 H)、7.00 (d , $J = 9.0$ Hz , 1 H)、4.00 (s , 3 H)

【0 2 3 5】

50

化合物 185

6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N
 - (ピリミジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - アミン
 【化 121】



10

中間体 7 (0.019 g、0.062 ミリモル)、2 - ブロモピリミジン (0.020 g、0.123 ミリモル)、Pd₂(dba)₃ (0.0056 g、6.16 マイクロモル) および BINAP (0.012 g、0.018 ミリモル) の脱気したトルエン (0.62 mL) 中混合物に、LiHMDS (0.185 mL、0.185 ミリモル) を添加した。該反応物を再び脱気し、100 で 30 分間加熱した。それを水でクエンチし、揮発物を減圧下で蒸発させた。粗物質をプレパラティブ LC / MS を介して次の条件 : カラム : Waters XBridge C18、19 x 150 mm、5 μm 粒子 ; ガードカラム : Waters XBridge C18、19 x 10 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; グラジエント : 15 分間にわたって 5 - 100 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持する ; 流速 : 20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、化合物 185 (0.0016 g、収率 15 %) を得た。HPLC 保持時間 (方法 G および H) : 各々、1.00 分および 1.23 分 ; MS (ES) : m/z = 387 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) ppm 8.55 (d, J = 4.5 Hz, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.02 (s, 1H)、7.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、7.60 (s, 2H)、7.56 - 7.49 (m, 2H)、7.16 - 7.07 (m, 2H)、6.94 (d, J = 9.4 Hz, 1H)、6.89 (t, J = 5.0 Hz, 1H)、4.04 (s, 3H)

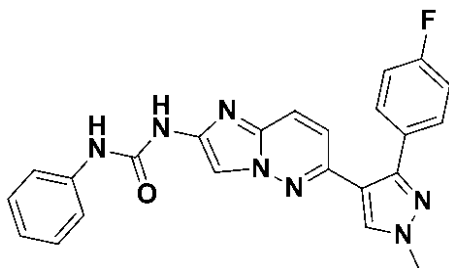
20

30

【0236】

化合物 186

1 - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 3 - フェニル尿素
 【化 122】



40

中間体 7 (0.017 g、0.055 ミリモル) の CH₂Cl₂ (0.28 mL) 中溶液に、イソシアン酸フェニル (0.013 g、0.113 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、つづいて 40 で 1 時間加熱した。揮発物を減圧下で蒸発させ、粗物質をプレパラティブ LC / MS を介して次の条件 : カラム : Waters XBridge C18、19 x 150 mm、5 μm 粒子 ; ガードカラム : Waters XBridge C18、19 x 10 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; グラジエ

50

ント：15分かけて5 - 100% Bとし、ついで100% Bで5分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、化合物186 (0.018 g、収率60%)を得た。HPLC保持時間 (方法GおよびH)：各々、2.232分および2.152分；MS (ES)：m/z = 428 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz、メタノール-d₄) ppm 8.11 - 8.08 (m, 1H)、8.02 (s, 1H)、7.63 (d, J = 9.4 Hz, 1H)、7.51 (dd, J = 8.4、5.4 Hz, 2H)、7.47 (d, J = 7.4 Hz, 2H)、7.35 - 7.28 (m, 2H)、7.14 - 7.03 (m, 3H)、6.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、4.02 (s, 3H)

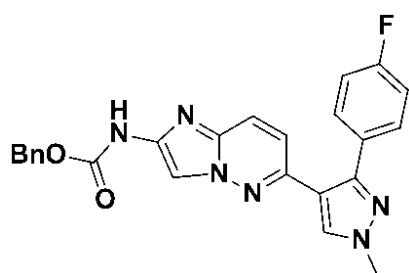
【0237】

10

化合物187

ベンジル6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イルカルバマート

【化123】



20

中間体7のCH₂Cl₂ (0.28 mL) 中溶液に、ベンジルカルボノクロリダート (0.0094 g、0.055ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、つづいて40℃で1時間加熱した。ついで揮発物を減圧下で蒸発させ、粗物質をプレパラティブLC/MSを介して次の条件：カラム：Waters XBridge C18、19 x 150 mm、5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18、19 x 10 mm、5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：15分かけて5 - 100% Bとし、ついで100% Bで5分間保持し；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、化合物187 (0.0021 g、収率6.1%)を得た。HPLC保持時間 (方法GおよびH)：各々、2.40分および2.35分；MS (ES)：m/z = 443 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) ppm 10.69 - 10.54 (m, 1H)、8.31 (s, 1H)、7.96 - 7.84 (m, 2H)、7.56 (dd, J = 8.9、5.4 Hz, 2H)、7.48 - 7.32 (m, 5H)、7.22 (t, J = 8.9 Hz, 2H)、7.04 (d, J = 9.4 Hz, 1H)、5.21 (s, 2H)、3.96 (s, 3H)

30

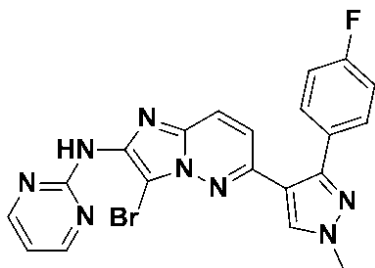
【0238】

化合物188

40

3 - プロモ - 6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (ピリミジン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - アミン

【化 1 2 4】



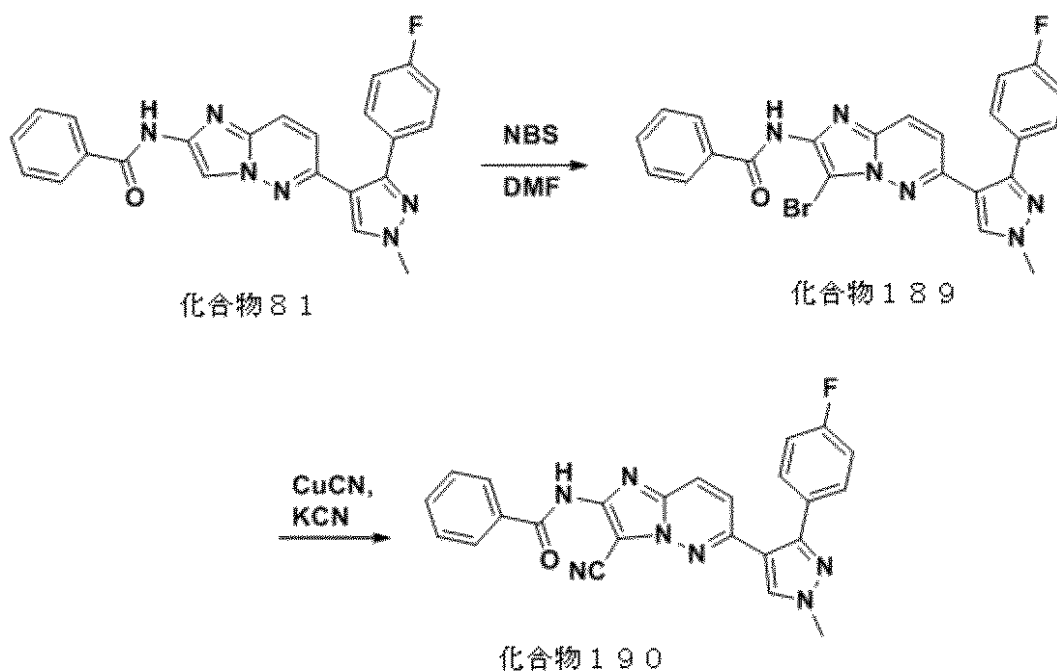
中間体 1 2 (0 . 0 1 1 g、0 . 0 2 8 ミリモル) の DMF (1 m L) 中溶液に、NaH (鉱油中 6 0 % 分散液、0 . 0 0 3 4 g、0 . 1 4 2 ミリモル) を加え、該反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、つづいて 2 - ブロモピリミジン (0 . 0 0 9 g、0 . 0 5 7 ミリモル) を添加した。得られた混合物を室温で 4 0 分間攪拌し、ついで水および DMSO (1 m L) で希釈し、プレパラティブ LC / MS を介して次の条件：カラム：Waters XBridge C 1 8、1 9 x 1 5 0 mm、5 μ m 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C 1 8、1 9 x 1 0 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：9 5 アセトニトリル：水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；移動相 B：9 5：5 アセトニトリル：水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；グラジエント：1 5 分にわたって 5 - 1 0 0 % B とし、ついで 1 0 0 % B で 5 分間保持し；流速：2 0 m L / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、化合物 1 8 8 (0 . 0 0 1 3 g、収率 1 0 %) を得た。HP

LC 保持時間 (方法 G および H)：各々、1 . 8 5 分および 1 . 7 3 分；MS (ES)：m / z = 4 6 6 [M + H] ⁺；¹H NMR (5 0 0 M H z、メタノール - d₄) p p m 8 . 4 5 (d、J = 4 . 5 H z、2 H)、8 . 1 3 (s、1 H)、7 . 7 7 (d、J = 9 . 4 H z、1 H)、7 . 6 3 - 7 . 5 7 (m、4 H)、7 . 1 6 - 7 . 0 7 (m、3 H)、4 . 0 5 (s、3 H)

【 0 2 3 9】

【化 1 2 5】

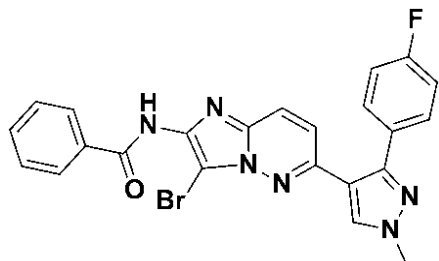
スキーム 1 1



【 0 2 4 0】

化合物 1 8 9

N - (3 - ブロモ - 6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) ベンズアミド
【化 1 2 6】

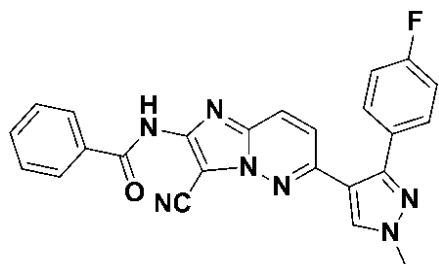


化合物 8 1 (0 . 3 5 7 g 、 0 . 8 6 6 ミリモル) の D M F (3 m L) 中溶液に、N B S (0 . 1 6 2 g 、 0 . 9 0 9 ミリモル) を加え、該反応物を室温で 1 5 分間攪拌した。該反応物を水 (4 0 m L) で希釈し、得られた沈殿物を濾過して取り出した。それをシリカゲルクロマトグラフィー (1 2 g I S C O カラム、C H ₂ C l ₂ 中 1 0 % M e O H 溶液で溶出する) に付して精製し、化合物 1 8 9 (0 . 4 1 g 、 収率 9 6 %) を淡黄色固形物として得た。H P L C 保持時間 (方法 G) : 1 . 6 0 分 ; M S (E S) : m / z = 4 9 1 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) p p m 1 0 . 6 9 (s , 1 H) 、 8 . 4 4 (s , 1 H) 、 8 . 0 9 (d , J = 9 . 4 H z , 1 H) 、 8 . 0 6 - 8 . 0 1 (m , 2 H) 、 7 . 9 6 (s , 1 H) 、 7 . 7 6 - 7 . 6 9 (m , 2 H) 、 7 . 6 7 - 7 . 6 1 (m , 1 H) 、 7 . 5 9 - 7 . 5 3 (m , 2 H) 、 7 . 2 9 (d , J = 9 . 4 H z , 1 H) 、 7 . 2 7 - 7 . 2 1 (m , 2 H) 、 3 . 9 9 (s , 3 H) 、 2 . 7 4 (s , 2 H)

【 0 2 4 1 】

化合物 1 9 0

N - (3 - シアノ - 6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) ベンズアミド
【化 1 2 7】

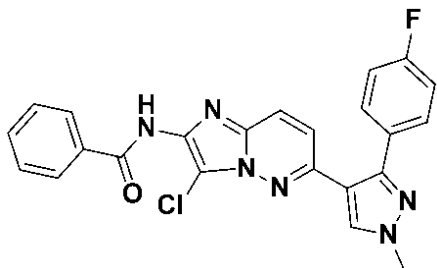


化合物 1 8 9 (0 . 0 4 g 、 0 . 0 8 1 ミリモル) 、 C u C N (0 . 0 1 1 g 、 0 . 1 2 2 ミリモル) および K C N (0 . 0 1 1 g 、 0 . 1 6 3 ミリモル) を含有するバイアルに窒素をパージし、それに D M F (0 . 4 m L) を加え、反応混合物を 1 2 0 ° で 2 0 時間加熱した。それをプレパラティブ L C / M S を介して次の条件 : カラム : Waters XBridge C 1 8 、 1 9 x 1 5 0 m m 、 5 μ m 粒子 ; ガードカラム : Waters XBridge C 1 8 、 1 9 x 1 0 m m 、 5 μ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; グラジエント : 1 5 分かけて 5 - 1 0 0 % B とし、ついで 1 0 0 % B で 5 分間保持する ; 流速 : 2 0 m L / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、化合物 1 9 0 (0 . 0 1 g 、 収率 2 7 . 8 %) を得た。H P L C 保持時間 (方法 G) : 1 . 5 9 分 ; M S (E S) : m / z = 4 3 8 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 メタノール - d ₄) p p m 8 . 2 2 (s , 1 H) 、 8 . 0 4 (d , J = 7 . 4 H z , 2 H) 、 7 . 8 4 (d , J = 9 . 4 H z , 1 H) 、 7 . 6 7 (s , 1 H) 、 7 . 6 6 - 7 . 6 0 (m , 3 H) 、 7 . 5 8 - 7 . 5 1 (m , 2 H) 、 7 . 2 8 (d , J = 9 . 4 H z , 1 H) 、 7 . 1 5 (t , J = 8 . 7 H z , 2 H) 、 4 . 0 4 (s , 3 H)

【 0 2 4 2 】

化合物 191

N - (3 - クロロ - 6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) ベンズアミド
【化 128】



10

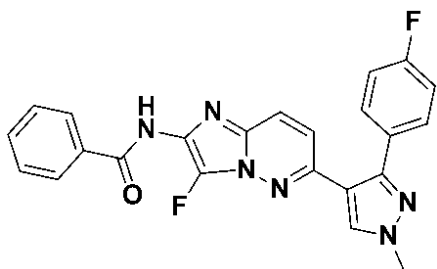
化合物 81 を NCS と反応させることで、化合物 189 と同様にして化合物 191 を調製した。それをプレパラティブ LC / MS を介して次の条件：カラム：Waters XBridge C18、19 x 250 mm、5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18、19 x 10 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 0.05 % TFA；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 0.05 % TFA；グラジエント：25 分かけて 5 - 100 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、化合物 191 (0.0054 g、収率 25 %) を得た。HPLC 保持時間 (方法 G)：1.62 分；MS (ES)：m/z = 447 [M + H]⁺

20

【0243】

化合物 192

N - (3 - フルオロ - 6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) ベンズアミド
【化 129】



30

化合物 81 (0.02 g、0.048 ミリモル) の CH₃CN (0.24 mL) 中溶液に、SELECTFLUOR (登録商標) (0.017 g、0.048 ミリモル) を加え、反応物を室温で 15 分間攪拌した。それを水 (0.2 mL) でクエンチし、プレパラティブ LC / MS を介して次の条件：カラム：Waters XBridge C18、19 x 150 mm、5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18、19 x 10 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：15 分かけて 5 - 100 % B とし、ついで 100 % B で 5 分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、化合物 192 (0.0037 g、収率 14 %) を得た。HPLC 保持時間 (方法 G および H)：各々、2.14 分および 2.13 分；MS (ES)：m/z = 431 [M + H]⁺；¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) ppm 8.12 (s, 1H)、8.02 (d, J = 7.4 Hz, 2H)、7.69 (dd, J = 9.7、1.2 Hz, 1H)、7.61 (s, 2H)、7.57 - 7.50 (m, 4H)、7.16 - 7.09 (m, 2H)、6.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H)、4.03 (s, 3H)

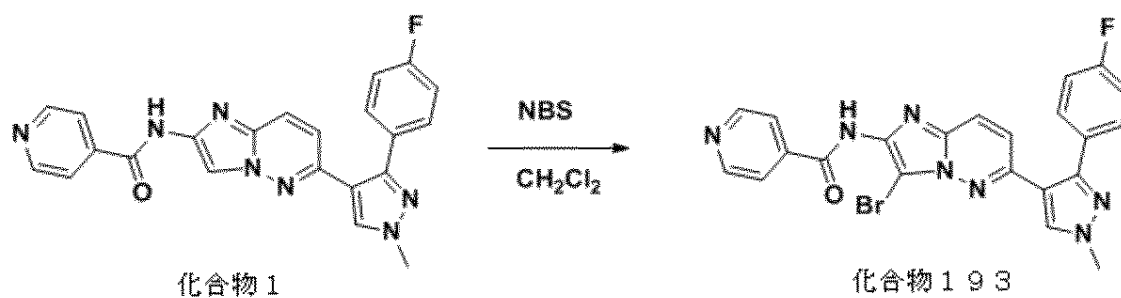
40

【0244】

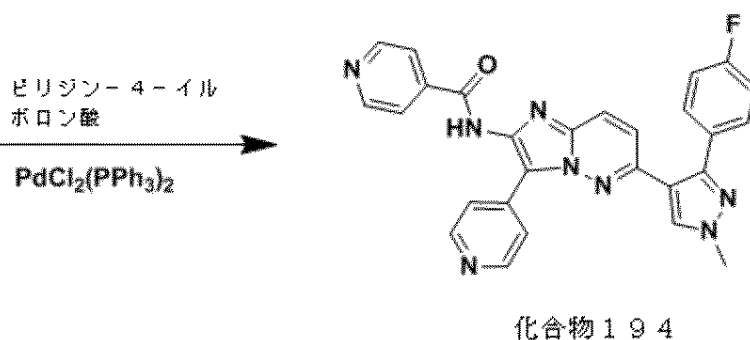
50

【化 1 3 0】

スキーム 1 2



10



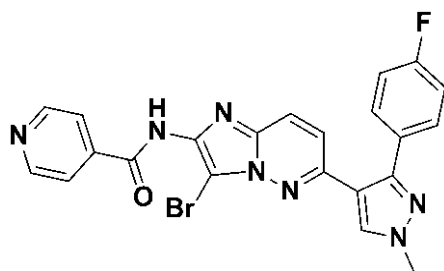
20

【 0 2 4 5】

化合物 1 9 3

N - (3 - ブロモ - 6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

【化 1 3 1】



30

化合物 1 を N - ブロモコハク酸イミドと反応させることで、化合物 1 8 9 と同様にして化合物 1 9 3 を合成した。H P L C 保持時間 (方法 G および H) : 各々、1.31 分および 1.12 分 ; M S (E S) : m / z = 493.9 [M + H] ⁺

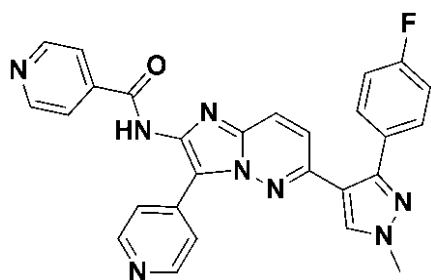
【 0 2 4 6】

化合物 1 9 4

N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド・2 T F A

40

【化 1 3 2】

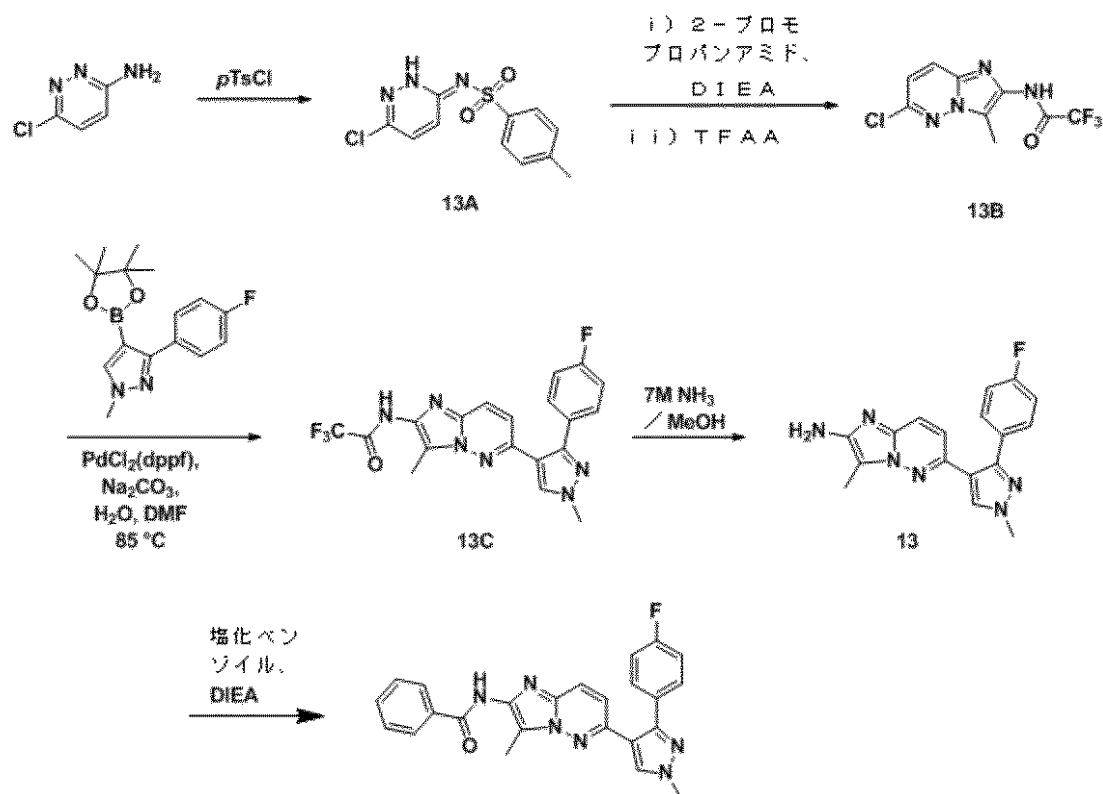


マイクロ波反応バイアルに、化合物 193 (0.02 g、0.041 ミリモル)、ピリジン - 4 - イルボロン酸 (0.0075 g、0.061 ミリモル)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.0143 g、0.020 ミリモル) および Na_2CO_3 (0.0129 g、0.122 ミリモル) を添加した。該バイアルに栓をし、窒素をパージし、つづいて DME (0.5 mL) および水 (0.01 mL) を添加した。該バイアルに窒素をパージし (×3)、マイクロ波オープン中、120 で 2 時間マイクロ波を照射した。反応混合物を減圧下で濃縮し、プレパラティブ HPLC を介して次の条件：グラジエント 30 - 90 % MeOH / 水、溶媒 A (90 % 水、10 % メタノール、0.1 % TFA)、溶媒 B (10 % 水、90 % メタノール、0.1 % TFA)、グラジエント時間 10 分、ランタイム 15 分 (25 mL / 分) を用いて精製した。所望のフラクションを減圧下で濃縮し、化合物 194 (ジ TFA 塩、0.0010 g、収率 3.4 %) を白色固形物として得た。HPLC 保持時間 (方法 K および J) : 各々 : 1.96 分および 8.41 分 ; ^1H NMR (400 MHz、メタノール - d_4) ppm 8.87 - 8.81 (m, 2H)、8.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H)、8.38 (s, 1H)、8.20 - 8.12 (m, 3H)、8.05 - 7.99 (m, 2H)、7.71 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)、7.59 - 7.51 (m, 2H)、7.14 - 7.04 (m, 2H)、4.06 (s, 3H)

【0247】

【化 1 3 3】

スキーム 1 3

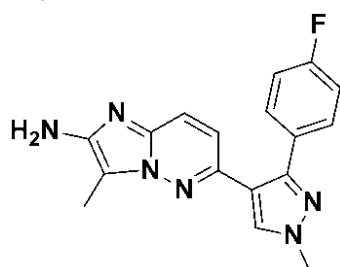


【 0 2 4 8】

中間体 1 3

6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 -
- メチルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - アミン・ 2 T F A

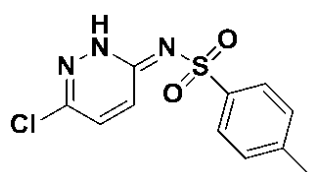
【化 1 3 4】



【 0 2 4 9】

中間体 1 3 A : (E) - N - (6 - クロロピリダジン - 3 (2 H) - イリデン) - 4 - メ
チルベンゼンスルホンアミド

【化 1 3 5】



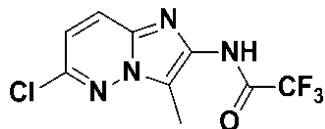
6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (4 . 0 0 g 、 3 0 . 9 ミリモル) および p T s C l
(8 . 5 4 g 、 4 4 . 8 ミリモル) のピリジン (1 0 3 m L 、 3 0 . 9 ミリモル) 中溶液を
室温で 2 時間攪拌した。次にそれを水 (3 0 0 m L) で希釈し、E t O A c (3 x 1 5 0
m L) で抽出した。有機液を合わせ、水性 N a H C O ₃ および食塩水で洗浄した。有機相

を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ISCOカラム、ヘプタン中5 - 60%のグラジエントのEtOAc溶液で溶出する）を介して精製し、中間体13A（7.1 g、収率81%）を黄色がかった固形物として得た。MS（ES）： $m/z = 284$ [M + H]⁺

【0250】

中間体13B：N - （6 - クロロ - 3 - メチルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル） - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド

【化136】



10

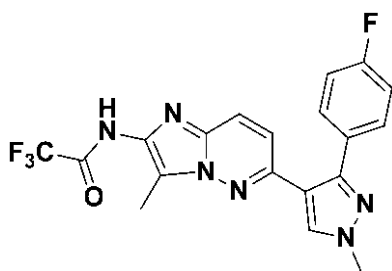
中間体13A（1.00 g、3.52ミリモル）のDMF（2.5 mL）中溶液に、2 - プロモプロパンアミド（0.589 g、3.88ミリモル）およびヒューニツヒ塩基（0.74 mL、4.23ミリモル）を添加した。反応物を60 で24時間加熱した。それを水およびEt₂O（100 mL）で希釈し、30分間攪拌し、つづいて濾過して黄褐色固形物を取り出した。濾過ケーキをEt₂Oで洗浄した。上記した固体（0.7 g）のCH₂Cl₂中溶液に、TFAA（11.75 mL、3.52ミリモル）を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。それをNaHCO₃飽和水溶液でクエンチし、EtOAc（3 × 100 mL）で抽出した。有機液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（24 g ISCOカラム、CH₂Cl₂中0 - 10%グラジエントのMeOH溶液で溶出する）に付して精製し、中間体13B（0.775 g、収率79%）を黄褐色固形物として得た。MS（ES）： $m/z = 279$ [M + H]⁺

20

【0251】

中間体13C：2, 2, 2 - トリフルオロ - N - （6 - （3 - （4 - フルオロフェニル） - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル） - 3 - メチルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル）アセトアミド

【化137】



30

中間体13B（0.105 g、0.377ミリモル）、3 - （4 - フルオロフェニル） - 1 - メチル - 4 - （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 - ピラゾール（0.120 g、0.396ミリモル）およびPdCl₂（dppf）（0.014 g、0.019ミリモル）のパージした混合物に、DMF（2.5 mL）およびNa₂CO₃の2 M水溶液（0.565 mL、1.13ミリモル）を添加した。反応混合物を再びパージし、85 で12時間加熱した。それを次に水（10 mL）で希釈し、EtOAc（3 × 10 mL）で抽出した。有機液を合わせ、無水ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（12 g ISCOカラム、CH₂Cl₂中0 - 10%グラジエントのMeOH溶液で溶出する）に付して精製し、中間体13C（0.164 g、収率61%）を褐色油状物として得た。HPLC保持時間（方法GおよびH）：各々、2.09分および2.05分；MS（ES）： $m/z = 533$ [M + H]⁺；¹H NMR（500 MHz、メタノール - d₄）ppm 8.10（s, 1H）、7.74（d, J = 9.4 Hz, 1H）、7.61（s, 1H）、7.58 - 7.

40

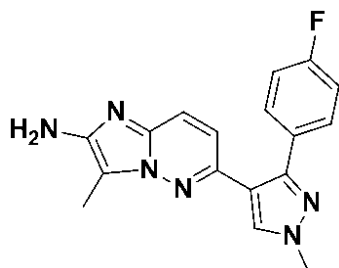
50

5.1 (m, 2H)、7.16 - 7.02 (m, 3H)、4.03 (s, 3H)、2.37 (s, 3H)

【0252】

中間体13: 6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン・2TFA

【化138】



10

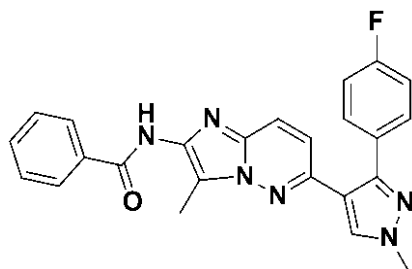
中間体13C (0.140g、0.335ミリモル)のアンモニア (MeOH中7M溶液、1.5mL、69.3ミリモル)中溶液に、マイクロ波オーブン中、80℃で40分間マイクロ波を照射した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (12g ISCOカラム、CH₂Cl₂中0-10%グラジエントのMeOH溶液で溶出する)に付して精製し、中間体13 (ジTFA塩、0.160g、収率86%)を黄褐色固形物として得た。HPLC保持時間 (方法GおよびH): 各々、1.66分および1.43分; MS (ES): m/z = 323 [M+H]⁺

20

【0253】

化合物195

N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ベンズアミド・2TFA
【化139】



30

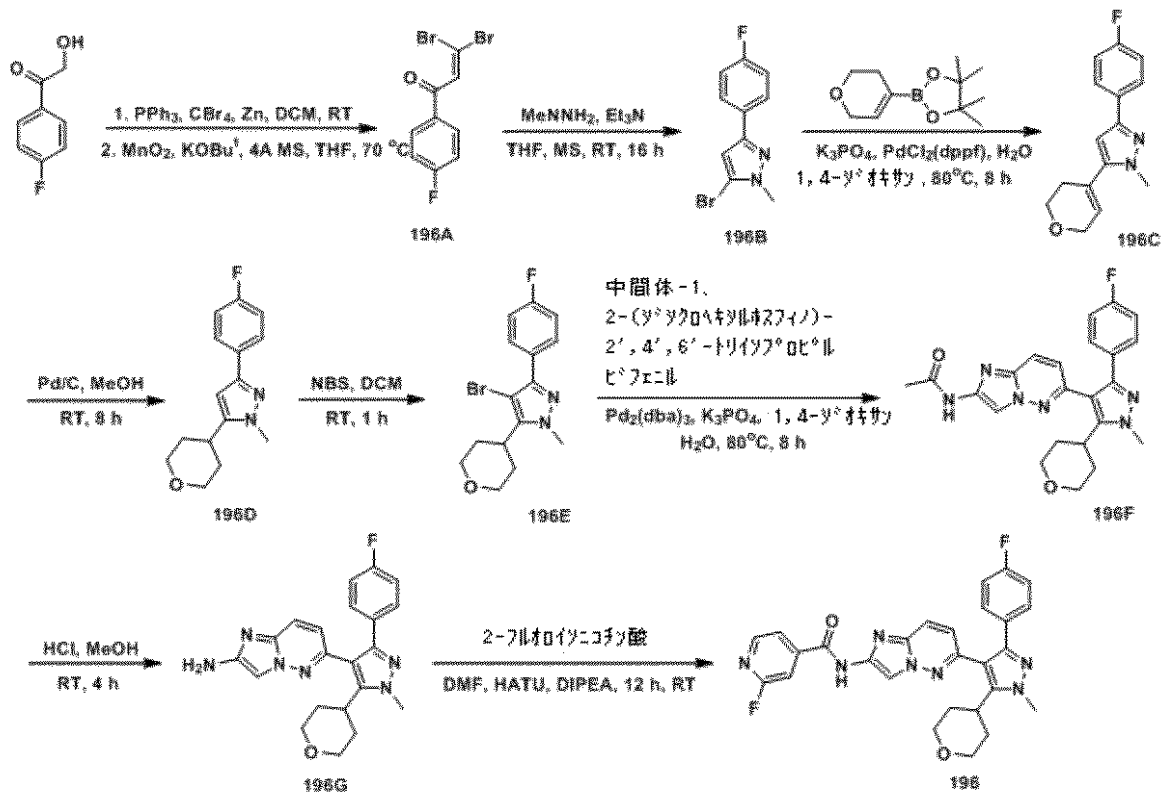
中間体13C (0.015g、0.047ミリモル)のCH₂Cl₂ (3mL)中溶液に、塩化ベンゾイル (0.0065g、0.047ミリモル)、ヒューニツヒ塩基 (0.033mL、0.186ミリモル)およびDMAP (0.057mg、0.465マイクロモル)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、ついで減圧下で濃縮した。残渣をプレパラティブHPLCを介して以下の条件: 30-90%グラジエントのMeOH/水、溶媒A (90%水、10%メタノール、0.1%TFA)、溶媒B (10%水、90%メタノール、0.1%TFA)、グラジエント時間10分、ランタイム15分 (25mL/分)を用いて精製し、化合物195 (ジTFA塩、0.009g、収率34%)を白色固形物として得た。HPLC保持時間 (方法KおよびJ): 各々、3.076分および10.099分; MS (ES): m/z = 427 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) ppm 10.61 (s, 1H)、8.42 (s, 1H)、8.07 - 8.03 (m, 2H)、8.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、7.68 - 7.58 (m, 3H)、7.57 - 7.50 (m, 2H)、7.29 - 7.17 (m, 3H)、3.98 (s, 3H)、2.27 (s, 3H)

40

【0254】

【化 1 4 0】

スキーム 1 4



10

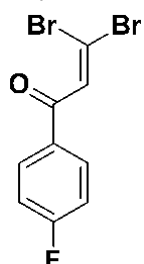
20

【 0 2 5 5】

中間体 1 9 6 A

3, 3 - ジブロモ - 1 - (4 - フルオロフェニル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【化 1 4 1】



30

トリフェニルホスフィン (6 0 g 、 2 2 9 ミリモル) の乾燥 DCM (6 0 0 m L) 中溶液に、四臭化炭素 (7 6 g 、 2 2 9 ミリモル) および亜鉛 (1 4 . 9 6 g 、 2 2 9 ミリモル) を室温で添加し、30 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗ジブロモメチレントリフェニルホスホラン (7 3 . 8 g 、 1 7 1 ミリモル) を得、それを乾燥 THF (1 2 0 0 m L) に溶かし、二酸化マンガン (3 3 . 8 g 、 3 8 9 ミリモル) および活性化 4 - モレキュラ・シープス (2 g) 、カリウム *tert* - ブトキシド (1 9 . 2 2 g 、 1 7 1 ミリモル) を、つづいて 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエタノン (1 2 g 、 7 8 ミリモル) を乾燥 THF 中溶液 (3 0 0 m L) として加え、得られた反応混合物を 8 時間還流した。該反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライト (登録商標) パッドを介して濾過した。該セライト (登録商標) パッドを酢酸エチルで洗浄し、有機層を合わせ、濃縮して粗生成物を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (4 0 g REDISEP (登録商標) カラム、ヘキサン中 5 % EtOAc で溶出する) に付して精製した。フラクションを集めて一緒に濃縮し、中間体 1 9 6 A (6 . 5 g 、 2 7 %) を黄色油状物として得た。 MS (ES) : $m/z = 309$ $[\text{M} + \text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M

40

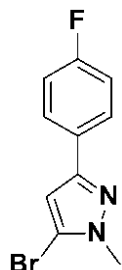
50

H z、C D C l ₃) p p m 7.95 - 8.05 (m , 2 H) 7.81 (s , 1 H)
7.14 - 7.24 (m , 2 H)

【 0 2 5 6 】

中間体 196B : 5 - ブロモ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラ
ゾール

【 化 1 4 2 】



10

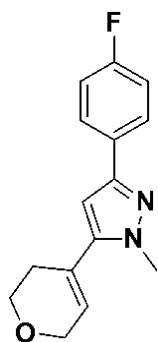
中間体 196A (1 g、3.25 ミリモル)、4 モレキュラ・シーブス (0.1 g) の
乾燥 T H F (10 m L) 中溶液に、T H F (10 m L) 中のメチルヒドラジン (0.29
9 g、6.49 ミリモル) を、つづいてトリエチルアミン (0.905 m L、6.49 ミリ
モル) を添加し、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) を通して
濾過し、セライト (登録商標) パッドを酢酸エチルで洗浄した。有機層を合わせ、減圧下
で濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g REDISE
P (登録商標) カラム、ヘキサン中 5 % E t O A c で溶出する) に付して精製した。集め
たフラクションを一緒に濃縮し、中間体 196B (0.69 g、83 %) をオフホワイト
色固形物として得た。M S (E S) : m / z = 257 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (3
00 M H z、C D C l ₃) p p m 7.62 - 7.78 (m , 2 H)、7.01 - 7.
14 (m , 2 H)、6.53 (s , 1 H)、3.92 (s , 3 H)

20

【 0 2 5 7 】

中間体 196C : 5 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - (4 - フル
オロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール

【 化 1 4 3 】



30

中間体 196B (1.0 g、3.92 ミリモル)、2 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラ
ン - 4 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (1.
071 g、5.10 ミリモル)、K ₃ P O ₄ (4.90 m L、9.80 ミリモル、水中 2 M
) および P d C l ₂ (d p p f) (0.172 g、0.235 ミリモル) のジオキサン (1
5 m L) 中溶液に、窒素を 10 分間パージし、80 で 8 時間攪拌した。反応混合物を濃
縮し、ジオキサンを除去し、得られた粗生成物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。水
層を酢酸エチル (2 x 30 m L) で逆抽出し、有機層を合わせ、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ
、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g REDISEP (登録商
標) カラム、クロロホルム中 1 % メタノールで溶出する) に付して精製した。集めたフラ
クションを一緒に濃縮し、中間体 196C (0.9 g、89 %) をオフホワイト色固形物
として得た。M S (E S) : m / z = 259 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (400 M H
z、C D C l ₃) p p m 7.67 - 7.80 (m , 2 H)、7.00 - 7.15 (m

40

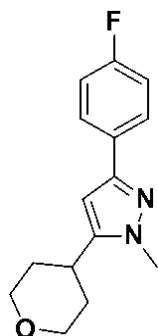
50

, 2 H)、6.39 (s, 1 H)、5.92 - 6.04 (m, 1 H)、4.34 (q, J = 2.75 Hz, 2 H)、3.98 (m, 2 H)、3.95 (s, 3 H)、2.46 (m, 2 H)

【0258】

中間体196D: 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール

【化144】



10

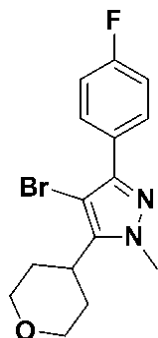
中間体196C (1 g、3.87ミリモル)のMeOH (10 mL)中溶液に、窒素をパージし、Pd/C (0.206 g、1.936ミリモル)を加えた。反応混合物をバリューン (bladder) 圧の水素下で8時間水素添加した。水素気体を放出し、反応混合物をセライト (登録商標) パッドを介して濾過した。該パッドをメタノールで洗浄し、そのメタノール溶液を合わせ、濃縮して中間体196D (1 g、99%)を白色固形物として得、それをさらに精製することなく次工程に用いた。MS (ES): m/z = 261 [M + H]⁺

20

【0259】

中間体196E: 4-ブromo-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール

【化145】



30

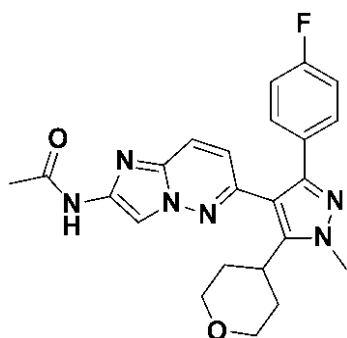
中間体196D (1 g、3.84ミリモル)のDCM (2 mL)中溶液に、NBS (0.684 g、3.84ミリモル)を添加し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して中間体196E (0.11 g、84%)を淡黄色固形物として得、それをさらに精製することなく次工程にて用いた。MS (ES): m/z = 340 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ppm 7.75 - 7.82 (m, 2 H)、7.07 - 7.14 (m, 2 H)、4.13 (dd, J = 11.54、4.52 Hz, 2 H)、3.95 (s, 3 H)、3.53 (td, J = 11.92、2.01 Hz, 2 H)、3.08 - 3.20 (m, 1 H)、2.37 (qd, J = 12.80、4.52 Hz, 2 H)、1.58 - 1.71 (m, 2 H)

40

【0260】

中間体196F: N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド

【化 1 4 6】



10

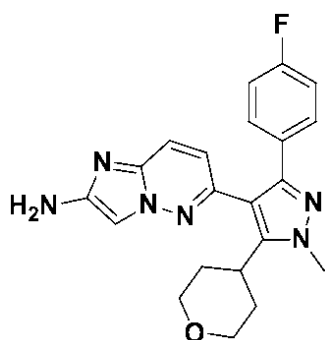
中間体 196 E (8 0 0 m g 、 2 . 3 6 ミリモル) 、 中間体 - 1 (2 1 3 8 m g 、 7 . 0 8 ミリモル) および K_3PO_4 (2 . 9 5 m L 、 5 . 9 0 ミリモル、 H_2O 中 2 M) のジオキサン (1 0 m L) 中溶液に、窒素をパージした。この混合物に、2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルピフェニル (1 3 5 m g 、 0 . 2 8 3 ミリモル) 、 $Pd_2(dba)_3$ (1 3 0 m g 、 0 . 1 4 2 ミリモル) を加え、該反応混合物を 8 0 ° で 8 時間攪拌した。該反応混合物を室温に冷却し、濃縮して揮発物を除去した。次に粗生成物をジクロロメタンに溶かし、水、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (4 0 g REDISEP (登録商標) カラム、クロロホルム中 1 % メタノールで溶出する) に付して精製した。集めたフラクションを一緒に濃縮し、中間体 196 F (0 . 4 g 、 粗製物) を褐色固形物として得、それをさらに精製することなく次工程に用いた。MS (ES) : $m/z = 435$ [$M + H$] ⁺

20

【 0 2 6 1】

中間体 196 G : 6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - アミン

【化 1 4 7】



30

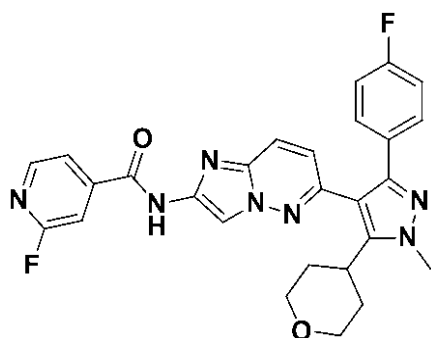
中間体 196 F (3 6 0 m g 、 0 . 8 2 9 ミリモル) のメタノール (4 m L) 中溶液に、ジオキサン中 4 M HCl (4 . 1 4 m L 、 1 6 . 5 7 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、濃縮した。残渣を水に溶かし、 $NaHCO_3$ 飽和溶液で塩基性にし、酢酸エチル (3 x 2 0 m L) で逆抽出した。有機層を合わせ、水 (2 x 5 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して中間体 196 G (0 . 3 g) を得た。MS (ES) : $m/z = 393$ [$M + H$] ⁺ ; 該粗生成物をさらに精製することなく次工程に用いた。

40

【 0 2 6 2】

化合物 196 : 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

【化 1 4 8】



10

中間体 196G (50 mg、0.127 ミリモル) および 2 - フルオロイソニコチン酸 (36.0 mg、0.255 ミリモル) の DMF (1 mL) 中溶液に、HATU (121 mg、0.319 ミリモル) を、つづいて DIPEA (0.067 mL、0.382 ミリモル) を添加し、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を NaHCO_3 飽和溶液で希釈し、水層を酢酸エチル (3 x 10 mL) で逆抽出した。有機層を合わせ、水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を逆相プレパラティブ HPLC に付して精製し、化合物 196 (0.015 g、21%) をオフホワイト色固形物として得た。MS (ES): $m/z = 514$ $[\text{M} - \text{H}]^+$; HPLC 保持時間 (HPLC 方法 J および K): 9.43 分および 8.86 分; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) ppm 8.52 (s, 1H)、8.47 (d, $J = 5.21$ Hz, 1H)、8.02 (d, $J = 9.22$ Hz, 1H)、7.96 (dt, $J = 5.11$ 、1.65 Hz, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.29 - 7.39 (m, 2H)、7.09 - 7.18 (m, 2H)、7.02 (d, $J = 9.22$ Hz, 1H)、3.99 (s, 3H)、3.79 - 3.88 (m, 2H)、3.35 - 3.44 (m, 2H)、3.14 - 3.24 (m, 1H)、1.63 - 1.79 (m, 4H)

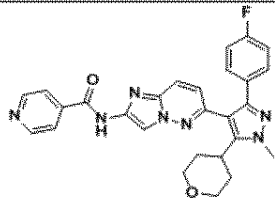
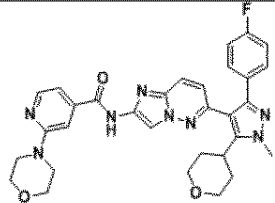
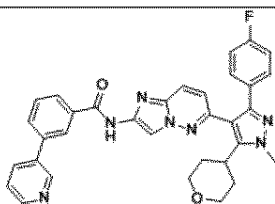
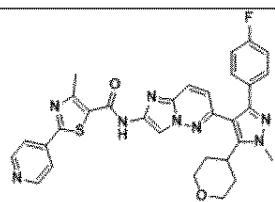
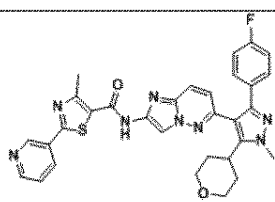
20

【0263】

化合物 196G および対応する酸を用い、化合物 196 の調製について記載される操作に従って、表 9 に示される次の化合物を調製した。

【表 1 1】

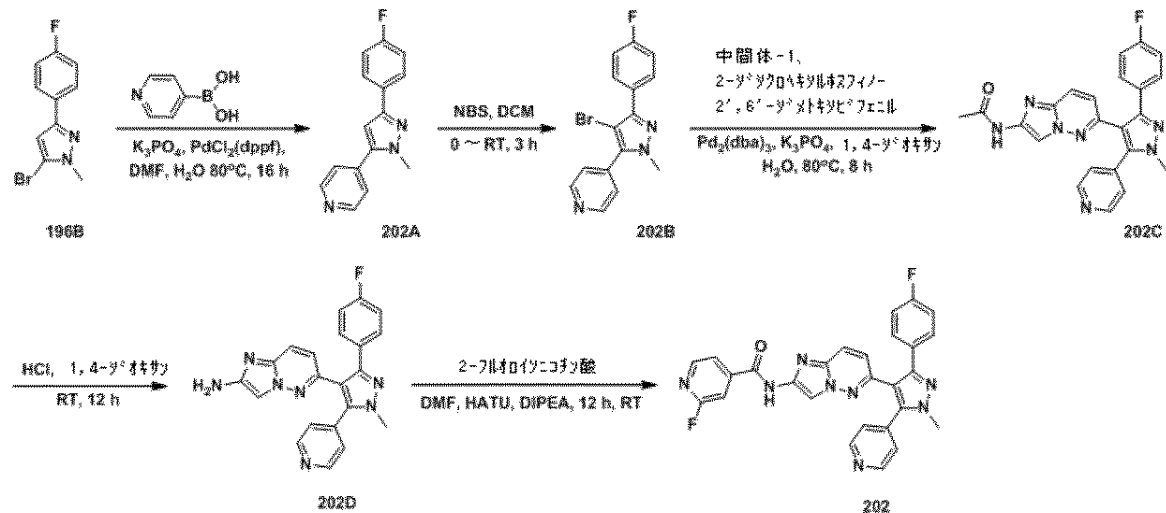
表 9

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
197		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)イソニコチンアミド	496	6.71 7.00	J K
198		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-2-イルイソニコチンアミド	581	6.95 7.21	J K
199		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-3-(ピペリジン-3-イル)ヘンズアミド	574	6.68 7.29	J K
200		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-4-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	593	6.15 6.25	J K
201		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-4-メチル-2-(ピペリジン-3-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	593	12.13 10.99	J K

【 0 2 6 4 】

【化 1 4 9】

スキーム 15



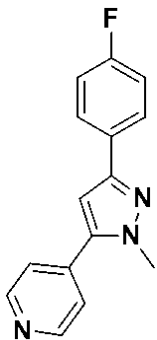
10

【 0 2 6 5】

中間体 202A : 4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン

20

【化 1 5 0】



30

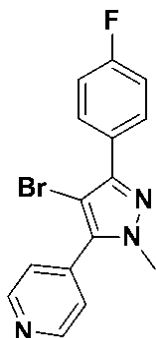
中間体 196B (0.69 g、2.70 ミリモル)、4 - ピリジルボロン酸 (0.499 g、4.06 ミリモル) およびリン酸カリウム (1.413 g、8.11 ミリモル) の DMF (7 mL) および水 (0.7 mL) 中溶液に、PdCl₂(dppf) - DCM アダクト (0.110 g、0.135 ミリモル) を加え、窒素ガスで 10 分間パージし、80 で 16 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび水中に懸濁させ、層を分離し、水層を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー (40 g REDISEP (登録商標) カラム、ヘキサン中 25 % EtOAc で溶出する) に付して精製した。集めたフラクションを一緒に濃縮し、中間体 202A (0.41 g、59 %) をオフホワイト色固形物として得た。MS (ES) : m/z = 255 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ppm 8.68 - 8.81 (m, 2 H)、7.74 - 7.89 (m, 2 H)、7.36 - 7.44 (m, 2 H)、7.06 - 7.15 (m, 2 H)、6.67 (s, 1 H)、3.99 (s, 3 H)

40

【 0 2 6 6】

中間体 202B : 4 - (4 - ブロモ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン

【化 1 5 1】



10

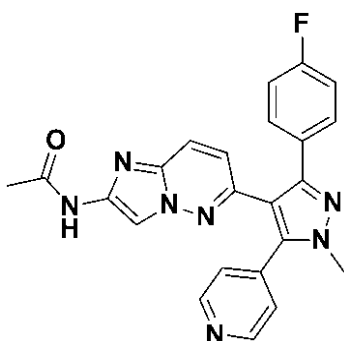
中間体 202A (0.4 g、1.579ミリモル) の乾燥 DCM (10 mL) 中溶液に、NBS (0.309 g、1.737ミリモル) を 0 で少しずつ加え、1時間攪拌した。次に温度を室温にまで上げ、さらに2時間攪拌した。残渣を酢酸エチルおよび水に懸濁させ、層を分離し、水層を EtOAc (3 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、中間体 202B (0.4 g、76%) を淡黄色固形物として得た。MS (ES): $m/z = 332$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ppm 8.77 - 8.86 (m, 2H)、7.83 - 7.97 (m, 2H)、7.36 - 7.46 (m, 2H)、7.09 - 7.19 (m, 2H)、3.90 (s, 3H)

【0 2 6 7】

20

中間体 202C: N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド

【化 1 5 2】



30

中間体 202B (0.3 g、0.903ミリモル)、中間体 1 (0.819 g、2.71ミリモル) およびリン酸カリウム (0.472 g、2.71ミリモル) の脱気した 1,4-ジオキサン (1 mL) および水 (0.1 mL) 中溶液に、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (0.074 g、0.181ミリモル) および Pd₂(dba)₃ (0.083 g、0.090ミリモル) を加え、反応物に窒素ガスを10分間パージした。該反応物を 90 に加熱し、16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、セライト (登録商標) パッドを通して濾過し、EtOAc (3 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g REDISEP (登録商標) カラム、クロロホルム中5%メタノールで溶出する) に付して精製した。集めたフラクションを一緒に濃縮し、中間体 202C (0.16 g、41%) をオフホワイト色固形物として得た。MS (ES): $m/z = 428$ [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) ppm 10.88 (s, 1H)、8.61 - 8.70 (m, 2H)、8.09 (s, 1H)、7.84 (dd, J = 9.25、0.57 Hz, 1H)、7.45 - 7.54 (m, 4H)、7.19 (t, J = 8.92 Hz, 2H)、6.82 (d, J = 9.25 Hz, 1H)、3.90 (s, 3H)、2.08 (s, 3H)

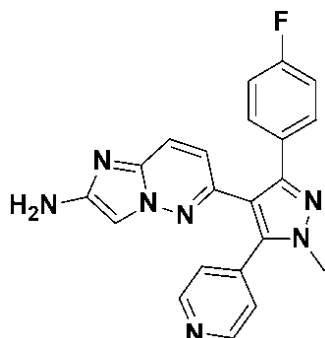
40

【0 2 6 8】

50

中間体 202D : 6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - アミン

【化 153】



10

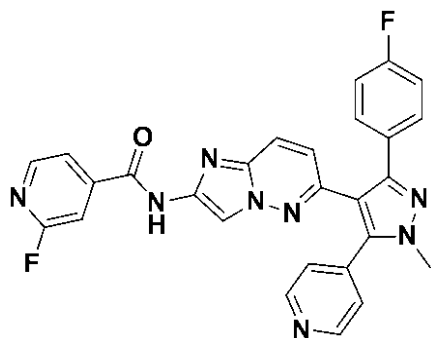
中間体 202C (0.16 g、0.374 ミリモル) のメタノール (1 mL) 中溶液に、ジオキサン中 4 M HCl (3 mL、12.00 ミリモル) を加え、該反応物を室温で 12 時間攪拌した。過剰量の HCl / ジオキサンを高真空下で除去した。反応混合物を 10 % 炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、クロロホルム (3 x 80 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して中間体 202D (0.12 g、83 %) を褐色固形物を得た。MS (ES) : $m/z = 386$ [$M+H$]⁺; ¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) ppm 8.5 8 - 8.70 (m, 2 H)、7.38 - 7.56 (m, 5 H)、7.10 - 7.24 (m, 3 H)、6.62 (d, J = 8.97 Hz, 1 H)、5.50 (s, 2 H)、3.90 (s, 3 H)

20

【0269】

化合物 202 : 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

【化 154】



30

中間体 202D (0.06 g、0.156 ミリモル)、HATU (0.118 g、0.311 ミリモル) および DIPEA (0.095 mL、0.545 ミリモル) の DMF (1 mL) 中溶液に、2 - フルオロイソニコチン酸 (0.044 g、0.311 ミリモル) を加え、該反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。DMF を高真空下で除去し、残渣に 10 % 炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) を添加し、クロロホルム (3 x 80 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。粗生成物を逆相プレパラティブ HPLC に付して精製し、化合物 202 (0.012 g、14 %) を白色固形物として得た。MS (ES) : $m/z = 509$ [$M+H$]⁺; HPLC 保持時間 (方法 J および K) : 各々、6.63 分および 7.17 分; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm 11.90 (bs, 1 H)、8.64 - 8.70 (m, 2 H)、8.46 (d, J = 5.15 Hz, 1 H)、8.34 (d, J = 0.56 Hz, 1 H)、7.90 - 7.98 (m, 2 H)、7.77 (s, 1 H)、7.49 - 7.55 (m, 4 H)、7.21 (t, J = 8.97 Hz, 2 H)、6.89 (d, J = 9.29 Hz

40

50

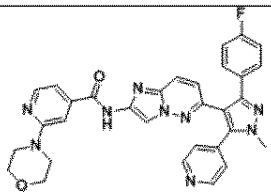
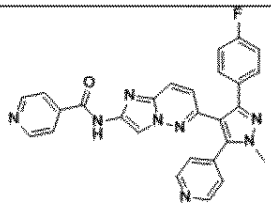
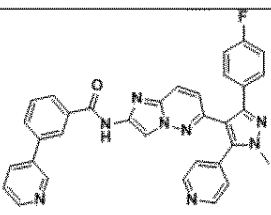
, 1 H)、3.92 (s, 3 H)

【0270】

化合物202Dおよび対応する酸を用い、化合物202の調製について記載される操作に従って表10に示される次の化合物を調製した。

【表12】

表10

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
203		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(ヒ°リゾ°ン-4-イル)-1H-ヒ°ラゾ°-ル-4-イル)イミタ°ゾ°[1,2-b]ヒ°リタ°シ°ン-2-イル)-2-モルホリノイズニコチンアミト°	576	5.63 6.24	J K
204		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(ヒ°リゾ°ン-4-イル)-1H-ヒ°ラゾ°-ル-4-イル)イミタ°ゾ°[1,2-b]ヒ°リタ°シ°ン-2-イル)イソニコチンアミト°	491	5.98 5.85	J K
205		N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(ヒ°リゾ°ン-4-イル)-1H-ヒ°ラゾ°-ル-4-イル)イミタ°ゾ°[1,2-b]ヒ°リタ°シ°ン-2-イル)-3-(ヒ°リゾ°ン-3-イル)ベンズ°アミト°	567	5.53 6.31	J K

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/28	
		A 6 1 P 35/00	

- (72)発明者 アップンダー・ベラパルチ
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 チェタン・バドマカル・ダルネ
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ダームバル・エス・ドッド
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ペイイン・リウ
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 クリストファー・ピー・マッサリ
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 マーク・ディ・ウィットマン
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 セルヴァクマル・クマラヴェル
インド 5 6 0 0 9 9 カルナタカ、パンガロール、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・フォース・フェイズ、ピオコン・パーク、プロット・ナンバーズ 2 アンド 3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
- (72)発明者 ディバカル・ムリック
インド 7 1 1 4 4 1 1 ウエスト・ベンガル、ホウラー・ディストリクト、ドムコル・ピーエス、ケシャププール・ポスト - 7 1 1 4 4 1 1

審査官 福山 則明

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 8 / 0 1 6 1 3 1 (W O , A 1)
特表 2 0 1 0 - 5 3 3 6 8 6 (J P , A)
特表 2 0 1 2 - 5 1 2 8 5 2 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 2 / 0 8 5 7 2 1 (W O , A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 D 4 8 7 / 0 4
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)