

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7254246号
(P7254246)

(45)発行日 令和5年4月7日(2023.4.7)

(24)登録日 令和5年3月30日(2023.3.30)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/04 (2006.01) C 0 7 D 487/04 1 4 0
 A 6 1 P 3/04 (2006.01) A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/00 (2006.01) A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 9/00 (2006.01) A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 3/10 (2006.01) A 6 1 P 3/10

請求項の数 36 (全188頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-529556(P2022-529556)
 (86)(22)出願日 令和2年11月24日(2020.11.24)
 (65)公表番号 特表2022-549739(P2022-549739
 A)

(43)公表日 令和4年11月28日(2022.11.28)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/062020

(87)国際公開番号 WO2021/108408

(87)国際公開日 令和3年6月3日(2021.6.3)

審査請求日 令和4年11月11日(2022.11.11)

(31)優先権主張番号 62/939,821

(32)優先日 令和1年11月25日(2019.11.25)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

早期審査対象出願

(73)特許権者 500049716
 アムジェン・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1
 3 2 0, サウザンド オークス, ワン ア
 ムジェン センター ドライブ

(74)代理人 110001173

弁理士法人川口国際特許事務所

(72)発明者 アレン, ジェニファー・アール
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1
 3 2 0-1 7 9 9、サウザンド・オーク
 ス、エム・エス・2 8-5-エイ、ロー
 ・デパートメント・パテント・オペレー
 ションズ、ワン・アムジェン・センター
 ・ドライブ

(72)発明者 ベルトラーニ, ミケーラ

最終頁に続く

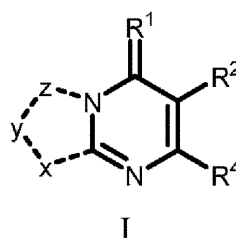
(54)【発明の名称】 デルター-5 デサチュラーゼ阻害剤としての複素環式化合物及び使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

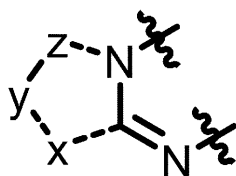
式 I の化合物

【化1】



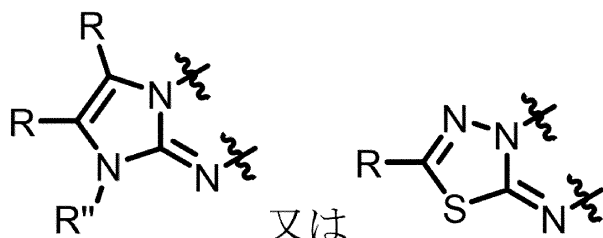
若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩であって、式中、

【化 2】



は、

【化 3】



又は

であり、

Rは、それぞれ、H、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-S(O)_n$ ($C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-COOH$ 、 $-COO$ ($C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-CO$ (ジ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ)、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $-NH$ ($CO C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim 4$ アルキル) $C(=O)F$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-(CH_2)_m$ ($C_3 \sim 5$ シクロアルキル)、 $-CH_2$ ($C_3 \sim 5$ ヘテロシクロアルキル)、 $C_1 \sim 4$ 重水素アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 4$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ 重水素アルコキシ、5員環ヘテロアリール、及び6員環ヘテロアリールから独立して選択され；

前記 $C_1 \sim 4$ アルキル基は、1～4個のF原子で任意選択的に置換されるか、又は $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、及び $-S(O)_n$ ($C_1 \sim 4$ アルキル)から選択される置換基で任意選択的に置換され；

前記 $C_1 \sim 4$ アルコキシ基は、1～4個の独立して選択されるハロゲンで任意選択的に置換されるか、又は $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、及び $-S(O)_n$ ($C_1 \sim 4$ アルキル)から選択される置換基で任意選択的に置換され；

前記 $-CH_2$ ($C_3 \sim 5$ シクロアルキル)、 $C_3 \sim 4$ ヘテロシクロアルキル、5員環ヘテロアリール、及び6員環ヘテロアリール基は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、及び $-S(O)_n$ ($C_1 \sim 4$ アルキル)から独立して選択される1～4個の置換基で任意選択的に置換され；並びに

存在する場合、第1のCR基のR、及び第2のCR基のRは、それらが結合された原子と共に $C_3 \sim 5$ 炭素環を形成し得；

各R'は、存在する場合、H、 $-OH$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-S(O)_n$ ($C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-COO$ ($C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ ($C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-CO$ (ジ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ)、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-(CH_2)_m$ ($C_3 \sim 5$ シクロアルキル)、 $-CH_2$ ($C_3 \sim 5$ ヘテロシクロアルキル)、 $C_1 \sim 4$ 重水素アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 4$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、5員環ヘテロアリール、及び6員環ヘテロアリールから独立して選択され；

10

20

30

40

50

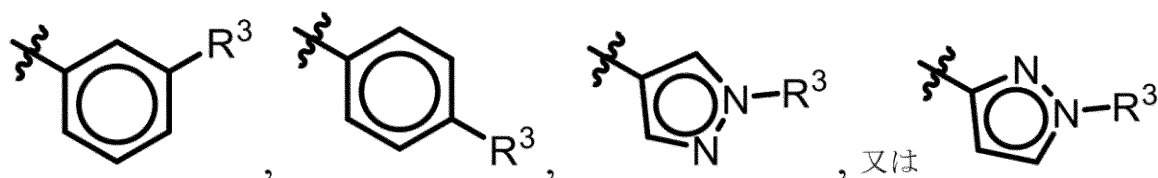
前記 $C_1 \sim 4$ アルキル基は、1～4個のF原子で任意選択的に置換されるか、又は-OH、-CN、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、-NH₂、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、及び-S(O)_n($C_1 \sim 4$ アルキル)から選択される置換基で任意選択的に置換され；並びに

前記-(CH₂)_m($C_3 \sim 5$ シクロアルキル)、 $C_3 \sim 4$ ヘテロシクロアルキル、5員環ヘテロアリール、又は6員環ヘテロアリール基は、ハロゲン、-OH、-CN、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、-NH₂、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、及び-S(O)_n($C_1 \sim 4$ アルキル)から独立して選択される1～4個の置換基で任意選択的に置換され；

R¹は、O、S、又はNHであり；

R²は、

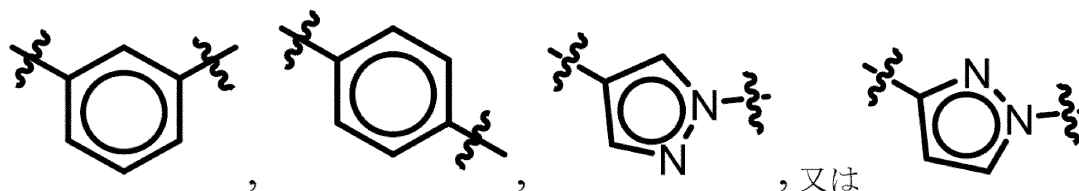
【化4】



であり；

式中、R²の部分

【化5】



は更に、1個又は2個の独立して選択される置換基R^{3'}で任意選択的に置換され；

R³は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、-S(O)_n($C_1 \sim 6$ アルキル)、-CH₂($C_3 \sim 5$ シクロアルキル)、-OCH₂($C_3 \sim 5$ シクロアルキル)、-NHCH₂($C_3 \sim 5$ シクロアルキル)、-S(O)_nCH₂($C_3 \sim 5$ シクロアルキル)、-CH₂($C_3 \sim 5$ ヘテロシクロアルキル)、又はフェニルであり；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、-S(O)_n($C_1 \sim 6$ アルキル)、-CH₂($C_3 \sim 5$ シクロアルキル)、-OCH₂($C_3 \sim 5$ シクロアルキル)、-NHCH₂($C_3 \sim 5$ シクロアルキル)、及び-S(O)_nCH₂($C_3 \sim 5$ シクロアルキル)基は、1～9個のハロゲン原子で任意選択的に置換され、且つ-CNで任意選択的に置換され、前記フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、及び $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシから選択される1～3個の置換基で任意選択的に置換され；

R^{3'}は、存在する場合、独立してハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、又は $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり；

R⁴は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、又は $C_3 \sim 5$ シクロハロアルキルであり；

nは、0、1又は2であり；及び

mは、1又は2である、

化合物若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項2】

各Rが、H、ハロゲン、-COO($C_1 \sim 4$ アルキル)、 $C_1 \sim 4$ アルキル、-(CH₂

10

20

30

40

50

) m ($C_3 \sim 5$ シクロアルキル)、 $-CH_2$ ($C_3 \sim 5$ ヘテロシクロアルキル)、 $C_1 \sim 4$ 重水素アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 4$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、5員環ヘテロアリール、及び6員環ヘテロアリールから独立して選択され；

前記 $C_1 \sim 4$ アルキル基が、1～4個のF原子で任意選択的に置換されるか、又は $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、及びジ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノから選択される置換基で任意選択的に置換され；並びに

前記 $-(CH_2)_m$ ($C_3 \sim 5$ シクロアルキル)、5員環ヘテロアリール、及び6員環ヘテロアリール基が、ハロゲン、 $-OH$ 、及び $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択される1～4個の置換基で任意選択的に置換される、請求項1に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩。

10

【請求項3】

各Rが、H、ハロゲン、 $-COO$ ($C_1 \sim 4$ アルキル)、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-(CH_2)_m$ ($C_3 \sim 5$ シクロアルキル)、 $-CH_2$ ($C_3 \sim 5$ ヘテロシクロアルキル)、 $C_1 \sim 4$ 重水素アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 4$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、5員環ヘテロアリール、及び6員環ヘテロアリールから独立して選択され；

前記 $C_1 \sim 4$ アルキル基が、1～4個のF原子で任意選択的に置換されるか、又は $-OH$ 、 $-CN$ 、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択される置換基で任意選択的に置換される、請求項1に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩。

20

【請求項4】

各Rが、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ 重水素アルキル、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから独立して選択され；前記 $C_1 \sim 4$ アルキル基は、 $-OH$ 及び $-CN$ から選択される置換基で任意選択的に置換される、請求項1に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項5】

各Rが、H及びメチルから独立して選択される、請求項1に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項6】

存在する場合、各R'が、H、 $-COO$ ($C_1 \sim 4$ アルキル)、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-(CH_2)_m$ ($C_3 \sim 5$ シクロアルキル)、 $-CH_2$ ($C_3 \sim 5$ ヘテロシクロアルキル)、 $C_1 \sim 4$ 重水素アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 4$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、5員環ヘテロアリール、及び6員環ヘテロアリールから独立して選択され；

前記 $C_1 \sim 4$ アルキル基が、1～4個のFで任意選択的に置換されるか、又は $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、及びジ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノから選択される置換基で任意選択的に置換され；並びに

前記 $-(CH_2)_m$ ($C_3 \sim 5$ シクロアルキル)、5員環ヘテロアリール、及び6員環ヘテロアリール基が、ハロゲン、 $-OH$ 、及び $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択される1～4個の置換基で任意選択的に置換される、請求項1に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩。

30

40

【請求項7】

各R'が、H、 $-COOMe$ 、メチル、エチル、イソプロピル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、 $-CH_2CN$ 、2-ヒドロキシプロピル、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、ジメチルアミノメチル、2-(ジメチルアミノ)エチル、シクロプロピルメチル、(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)メチル、(3, 3-ジフルオロシクロプロピル)メチル、(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチル、 $-CD_3$ 、シクロプロピル、(オキセタン-3-イル)メチル、オキセタン-3-イル、プロパー-2-イン-1-イル、ピラゾリル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、6-メチルピリジ

50

ン-2-イル、及び6-クロロピリジン-2-イルから独立して選択される、請求項1に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩。

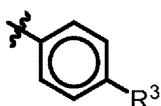
【請求項8】

R^1 が、Oである、請求項1に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項9】

R^2 が、

【化6】



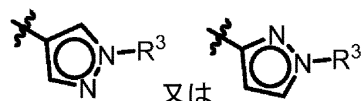
10

である、請求項1に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項10】

R^2 が、

【化7】



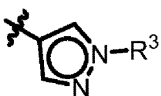
20

である、請求項1に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項11】

R^2 が、

【化8】



30

である、請求項1に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項12】

R^3 が、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルコキシ、 $-CH_2$ ($C_3\sim 5$ シクロアルキル)、 $-OCH_2$ ($C_3\sim 5$ シクロアルキル)、 $-CH_2$ ($C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキル)、又はフェニルであり；前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルコキシ、 $-CH_2$ ($C_3\sim 5$ シクロアルキル)、及び $-OCH_2$ ($C_3\sim 5$ シクロアルキル)基が、1～9個のハロゲン原子で任意選択的に置換され、且つ $-CN$ で任意選択的に置換され、前記フェニルが、1個のハロゲン置換基で任意選択的に置換される、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩。

40

【請求項13】

R^3 が、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、2, 2-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル、 $-OCH_2CN$ 、 $-OC(CH_3)_2CN$ 、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 $-OCH(CN)CH_3$ 、2-フルオロエトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2-ジフルオロプロポキシ、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフル

50

オロプロボキシ、シクロプロピルメチル、(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)メチル、(3, 3-ジフルオロシクロプロピル)メチル、シクロプロピルメトキシ、(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ、(オキセタン-3-イル)メチル、フェニル、3-フルオロフェニル、又は4-フルオロフェニルである、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項14】

R³が、C₁～6アルキル、C₂～6アルコキシ、-CH₂(C₃～5シクロアルキル)、又は-CH₂(C₃～5ヘテロシクロアルキル)であり；前記C₁～6アルキル、C₂～6アルコキシ、及び-CH₂(C₃～5シクロアルキル)基が、2～5個のハロゲン原子で置換される、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項15】

R⁴が、C₁～3アルキル、C₁～4ハロアルキル、C₁～4アルコキシ、又はC₃～5シクロアルキルである、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項16】

R⁴が、C₁～4ハロアルキルである、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項17】

R⁴が、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、又はシクロプロピルである、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項18】

前記化合物が、

1-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；

3-クロロ-1-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；

2-クロロ-1-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；

2-クロロ-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；

2-シクロプロピル-1-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；

2-クロロ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；

1, 2-ジメチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；

1, 2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピ

10

20

30

40

50

リミジン-5-オン；

1, 2-ジメチル-6-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；
2-(メトキシメチル)-1-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；

1-エチル-2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；

1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；

2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-(プロパン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；

6-{1-[(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；

6-{1-[(3, 3-ジフルオロシクロブチル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；

6-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1, 2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；

1-(シクロプロピルメチル)-2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；

2-(メトキシメチル)-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；

1-(2-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；

1, 2-ジメチル-6-{1-[(オキセタン-3-イル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；

1-(シクロプロピルメチル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；

1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；

1-(シクロプロピルメチル)-2-メチル-6-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；

1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-メチル-6-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；

1, 2-ジメチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1,

10

20

30

40

50

2-a] ピリミジン-5-オン；
 2-メトキシ-1-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；
 2-メトキシ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；
 2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；
 2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；
 2-メチル-6-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；
 6-{1-[(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；
 1-(²H₃)メチル-2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；
 1-(²H₃)メチル-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；
 1-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；
 メチル-2-メチル-5-オキソ-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-1-カルボキシレート；
 1-[(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)メチル]-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；
 1-[(3, 3-ジフルオロシクロブチル)メチル]-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；
 1-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；
 1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；
 2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-(プロパー-2-イン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；
 2-{2-メチル-5-オキソ-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-1-イル}アセトニトリル；
 2-[2-メチル-5-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ [1

10

20

30

40

50

, 2-a] ピリミジン-1-イル] アセトニトリル;
 1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 1-[2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチル]-2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2-メチル-1-[(オキセタン-3-イル)メチル]-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 1, 2-ジメチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-チオン;
 2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-(ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2-メチル-1-(ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-(ピラジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2-メチル-1-(6-メチルピリジン-2-イル)-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2-メチル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-(ピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 1-(6-クロロピリジン-2-イル)-2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-(ピリジン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-(1H-ピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 6-(1-{[(1R)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル]メチル}-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 6-(1-{[(1S)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル]メチル}-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 6-(1-{[(1R)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル]メチル}-1H-ピラゾ

10

20

30

40

50

ールー４－イル）－１，２－ジメチル－７－（トリフルオロメチル）－１Ｈ，５Ｈ－イミ
ダゾ〔１，２－ａ〕ピリミジン－５－オン；

６－（１－〔（１Ｓ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル〕メチル）－１Ｈ－ピラゾ
ールー４－イル）－１，２－ジメチル－７－（トリフルオロメチル）－１Ｈ，５Ｈ－イミ
ダゾ〔１，２－ａ〕ピリミジン－５－オン；

１－〔（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル〕メチル〕－２－メチル－７－（
トリフルオロメチル）－６－〔１－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１Ｈ－ピラ
ゾールー４－イル〕－１Ｈ，５Ｈ－イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリミジン－５－オン；又は
１－〔（１Ｓ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル〕メチル〕－２－メチル－７－（
トリフルオロメチル）－６－〔１－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１Ｈ－ピラ
ゾールー４－イル〕－１Ｈ，５Ｈ－イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリミジン－５－オンである
、請求項１に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変
異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項１９】

前記化合物が、

２－メチル－６－〔１－（２，２，３，３，３－ペンタフルオロプロピル）－１Ｈ－ピラ
ゾールー４－イル〕－７－（トリフルオロメチル）－５Ｈ－〔１，３，４〕チアジアゾ
ロ〔３，２－ａ〕ピリミジン－５－オン；

２－（メトキシメチル）－７－（トリフルオロメチル）－６－〔１－（３，３，３－トリ
フルオロプロピル）－１Ｈ－ピラゾールー４－イル〕－５Ｈ－〔１，３，４〕チアジアゾ
ロ〔３，２－ａ〕ピリミジン－５－オン；

２－シクロプロピル－６－〔１－（２，２，３，３，３－ペンタフルオロプロピル）－１
Ｈ－ピラゾールー４－イル〕－７－（トリフルオロメチル）－５Ｈ－〔１，３，４〕チア
ジアゾロ〔３，２－ａ〕ピリミジン－５－オン；

２－シクロプロピル－７－（トリフルオロメチル）－６－〔１－（３，３，３－トリフル
オロプロピル）－１Ｈ－ピラゾールー４－イル〕－５Ｈ－〔１，３，４〕チアジアゾロ〔
３，２－ａ〕ピリミジン－５－オン；

７－エチル－２－メチル－６－〔１－（２，２，３，３，３－ペンタフルオロプロピル）
－１Ｈ－ピラゾールー４－イル〕－５Ｈ－〔１，３，４〕チアジアゾロ〔３，２－ａ〕ピ
リミジン－５－オン；

２－メチル－７－（トリフルオロメチル）－６－〔１－（３，３，３－トリフルオロプロ
ピル）－１Ｈ－ピラゾールー４－イル〕－５Ｈ－〔１，３，４〕チアジアゾロ〔３，２－
ａ〕ピリミジン－５－オン；

６－〔１－〔（２，２－ジフルオロシクロプロピル）メチル〕－１Ｈ－ピラゾールー４－
イル〕－２－メチル－７－（トリフルオロメチル）－５Ｈ－〔１，３，４〕チアジアゾロ
〔３，２－ａ〕ピリミジン－５－オン；

６－〔１－〔（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル〕－１Ｈ－ピラゾールー４－イ
ル〕－２－メチル－７－（トリフルオロメチル）－５Ｈ－〔１，３，４〕チアジアゾロ〔
３，２－ａ〕ピリミジン－５－オン；

２－メチル－６－〔１－〔（オキセタン－３－イル）メチル〕－１Ｈ－ピラゾールー４－
イル〕－７－（トリフルオロメチル）－５Ｈ－〔１，３，４〕チアジアゾロ〔３，２－
ａ〕ピリミジン－５－オン；

２－メチル－６－〔１－（２，２，３，３，３－ペンタフルオロプロピル）－１Ｈ－ピラ
ゾールー３－イル〕－７－（トリフルオロメチル）－５Ｈ－〔１，３，４〕チアジアゾロ
〔３，２－ａ〕ピリミジン－５－オン；

２－メチル－６－〔４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェニル〕－７－（トリ
フルオロメチル）－５Ｈ－〔１，３，４〕チアジアゾロ〔３，２－ａ〕ピリミジン－５－
オン；

７－エトキシ－２－メチル－６－〔１－（２，２，３，３，３－ペンタフルオロプロピル）
－１Ｈ－ピラゾールー４－イル〕－５Ｈ－〔１，３，４〕チアジアゾロ〔３，２－
ａ〕

10

20

30

40

50

ピリミジン-5-オン；

2-(メトキシメチル)-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン；

2-メトキシ-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン；

2-(ヒドロキシメチル)-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン；

2-(ヒドロキシメチル)-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン；

2-(フルオロメチル)-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン；

2-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン；

6-(1-{[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル}-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン；又は

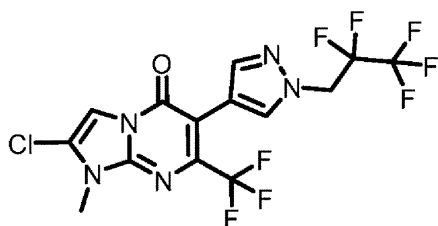
6-(1-{[(1S)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル}-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オンである、

請求項1に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項20】

前記化合物が、

【化9】

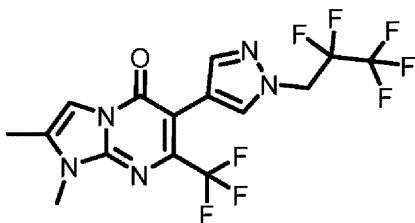


である、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項21】

前記化合物が、

【化10】



10

20

30

40

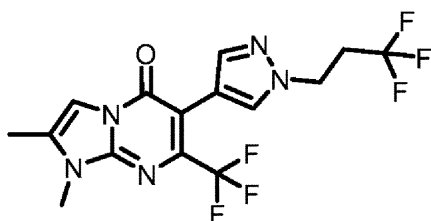
50

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

前記化合物が、

【化 1 1】



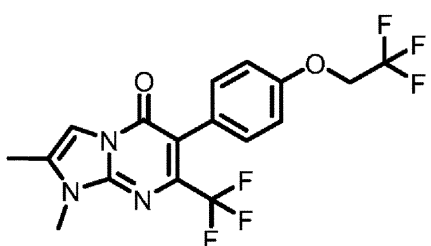
10

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

前記化合物が、

【化 1 2】



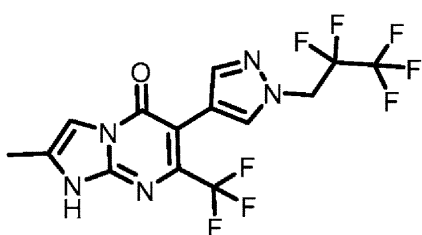
20

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

前記化合物が、

【化 1 3】



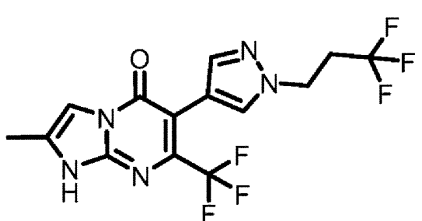
30

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 5】

前記化合物が、

【化 1 4】



40

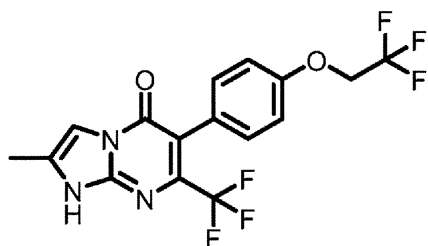
である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 6】

前記化合物が、

50

【化 1 5】



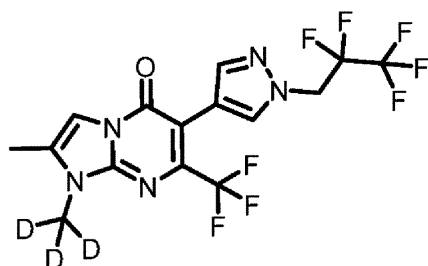
である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 2 7】

前記化合物が、

【化 1 6】



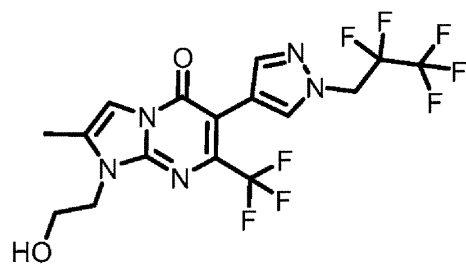
20

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 8】

前記化合物が、

【化 1 7】



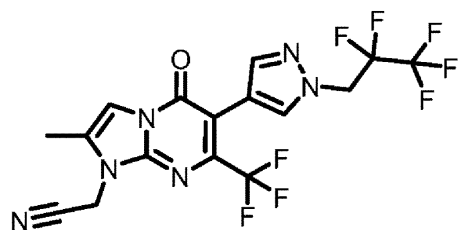
30

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 9】

前記化合物が、

【化 1 8】



40

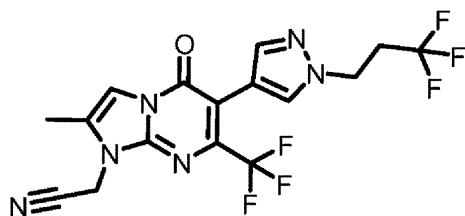
である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 0】

前記化合物が、

50

【化 1 9】



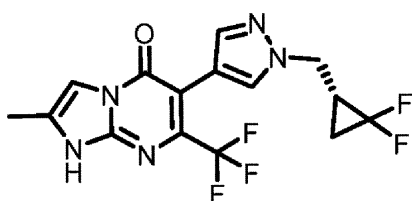
である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 1】

10

前記化合物が、

【化 2 0】



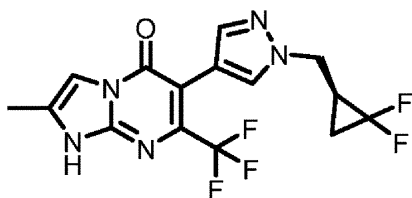
である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 3 2】

前記化合物が、

【化 2 1】



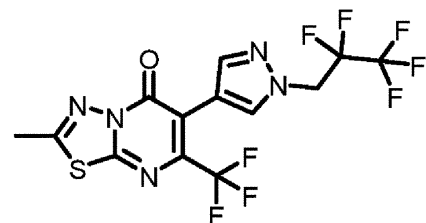
30

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 3】

前記化合物が、

【化 2 2】



40

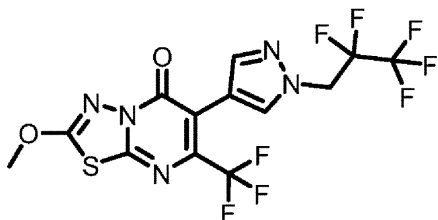
である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 4】

前記化合物が、

50

【化 2 3】



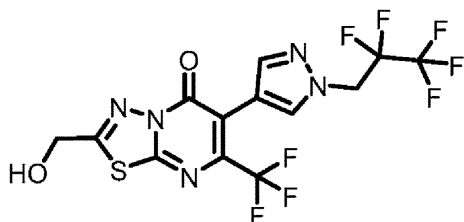
である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 3 5】

前記化合物が、

【化 2 4】



20

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 6】

請求項 1 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

30

本出願は、2019年11月25日に提出された米国仮特許出願第62／939,821号明細書の利益を主張するものであり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、デルター 5 デサチュラーゼ（「D5D」）の阻害に有用な化合物を提供する。本開示はまた、化合物を含む医薬組成物、化合物の使用、及び、例えば代謝疾患又は心臓血管疾患を治療するための組成物を提供する。更に、本開示は式 I の化合物の合成に有用な中間体を提供する。

【背景技術】

【0003】

多価不飽和脂肪酸（「PUFA」）は、ヒトの体内で重要な生理機能を及ぼしている。Kroeger J and Schulze MB, 2012, page 4。PUFA は、エネルギー源及び細胞膜の構成成分として機能する。同上。また、PUFA は遺伝子を調節し、エイコサノイド及び内因性カンナビノイドなどの他の生理学的に関連する生体分子の生合成前駆体となる。同上。Di Marzo V and Matias I, 2005, page 585。

40

【0004】

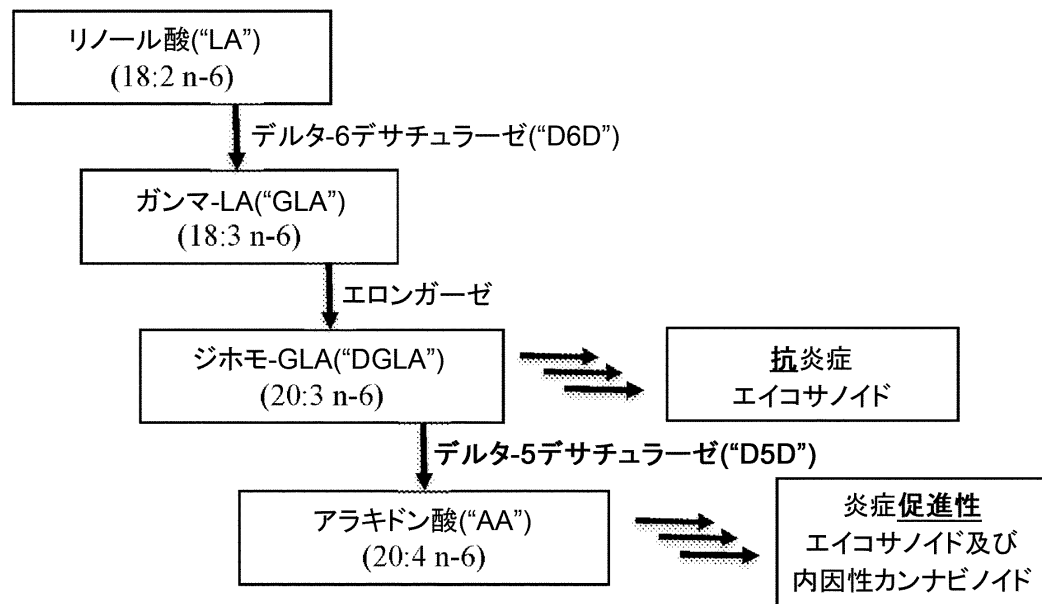
エイコサノイドは、複数の機能を有するシグナル伝達分子であり、とりわけヒトの炎症反応を調節するものである。Harizi H et al., 2008。内因性カンナビノイド（N-アラキドノイルエタノールアミン（アナンダミド）、及び2-アラキドノイルグリセロール（2-AG）は、食物摂取及びエネルギー収支における役割があることが

50

確定しているカンナビノイド受容体の内因性リガンドである。Di Marzo V and Matias I, 2005, page 585。

【0005】

【表1】



【0006】

Yashiro H et al., 2016, page 2/18。Obukowicz MG et al., 1998, page 158。Di Marzo V and Matias I, 2005, page 585。

【0007】

とりわけ、抗炎症及び炎症促進性のエイコサノイド及び内因性カンナビノイドの形成をもたらす特定のPUFA、リノール酸(「LA」)の代謝経路の関連する一部分が、上記のスキームに示されている。

【0008】

AAにおけるLAの転換の際の特定のステップを触媒するデサチュラーゼ酵素は、デルター6デサチュラーゼ(「D6D」；脂肪酸デサチュラーゼ2(「FADS2」)遺伝子によってコードされる)及びデルター5デサチュラーゼ(「D5D」；脂肪酸デサチュラーゼ1(「FADS1」)遺伝子によってコードされる)である。Yashiro H et al., 2016, page 2/18。D5D活性を選択的に阻害することによって、DGLAの量が増加する一方で、生成されるAAの量が減少する。このような薬理的介入によって、例えば、炎症促進性のエイコサノイド及び内因性カンナビノイドの下流の生成を低減し、且つ抗炎症エイコサノイドの増強がもたらされることになり、その両方によって炎症に関連する症状を全体的に好転させることができ、エネルギー収支を向上させることができる。Yashiro H et al., 2016, page 3/18。Di Marzo V and Matias I, 2005, page 585。このことは、LAを多く摂取する対象、例えば西洋風の食物に晒されているヒトに特に関係するものである。Yashiro H et al., 2016, page 3/18。

【0009】

FADS1～3遺伝子座は、空腹時のグルコース、血漿脂質、及び体重を含む、ヒトゲノムワイド関連解析における多くの代謝的特性と関連付けられてきた。Fumagalli M et al., 2015。Willer CJ et al., 2013。Dupuis J et al., 2010。それぞれの代謝的特性の増加又は上昇は、FADS1～3遺伝子座に関連付けられており、AA:DGLA比によって推定されるようなD5D

の活性の増加にも関連付けられている。Fumagalli M et al., 2015。
Merino DM et al., 2011。

【0010】

代謝疾患におけるFADS1/D5Dの役割を裏付けるヒト遺伝子のエビデンスに加えて、FADS1ノックアウト（「KO」）マウスも同様に、低い体脂肪含有量、血糖コントロールの改善、及び循環血液中の脂質レベルの低下を含む、食餌誘発性の肥満症から保護された表現型を示している。Powell DR et al., 2016, page 197。加えて、FADS1 KOマウスは、動脈性の粥腫性プラークの発症に対して抵抗性がある。同上。

【0011】

デサチュラーゼ酵素活性は、様々な疾患、特に肥満症、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝炎（「NASH」）、脂質異常症、及び冠動脈疾患などの代謝疾患及び心臓血管疾患に結び付けられている。Tosi F et al., 2014; Kroeger J and Schulze MB, 2012; 及びMerino DM et al., 2010。従って、D5Dの薬理的阻害は、代謝、心臓血管、及び他の疾患を治療するための目的となる標的である。Powell DR et al., 2016, page 197。

【0012】

小分子治療の分野においては若干の進展があるものの（例えば、Miyahisa I et al., 2016; Yashiro H et al., 2016; 及びBaugh SD et al., 2015）、例えば、代謝疾患及び心臓血管疾患によって引き起こされる重大で継続的な社会的負担を考慮すると（例えば、Haidar YM and Cosman BC, 2011; Mendis S et al., 2007; Chopra M et al., 2002; 及びMonteiro CA et al., 2004）、治療薬として使用するのに好適であり得るD5Dの阻害剤に対するニーズが依然として存在する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0013】

【文献】Kroeger J and Schulze MB, 2012, page 4
Di Marzo V and Matias I, 2005, page 585
Harizi H et al., 2008
Yashiro H et al., 2016, page 2/18、3/18
Obukowicz MG et al., 1998, page 158
Fumagalli M et al., 2015
Willer CJ et al., 2013
Dupuis J et al., 2010
Merino DM et al., 2011
Powell DR et al., 2016, page 197
Tosi F et al., 2014
Merino DM et al., 2010
Miyahisa I et al., 2016
Baugh SD et al., 2015
Haidar YM and Cosman BC, 2011
Mendis S et al., 2007
Chopra M et al., 2002
Monteiro CA et al., 2004

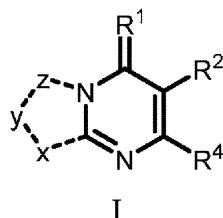
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0014】

第1に、本明細書では、式Iの化合物

【化 1】



若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩であって、式中、

【化 2】



基は、N原子及びそれが結合されたC原子と共に5員環を形成し、環は、不飽和、部分的飽和、又は飽和した芳香族であり；

x、y及びzは、CR、CRR'、N、NR''、O、S(≡O)、C=O、C=S、及びC=NHから独立して選択され；

R及びR'はそれぞれ、H、ハロゲン、-OH、-CN、-CO(C₁~4アルキル)、-S(O)_n(C₁~4アルキル)、-COOH、-COO(C₁~4アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁~4アルキル)、-CO(ジC₁~4アルキルアミノ)、-NH₂、C₁~4アルキルアミノ、ジC₁~4アルキルアミノ、-NH(COC₁~4アルキル)、-N(C₁~4アルキル)C(=O)F、C₁~4アルキル、-(CH₂)_m(C₃~5シクロアルキル)、-CH₂(C₃~5ヘテロシクロアルキル)、C₁~4重水素アルキル、C₃~5シクロアルキル、C₃~4ヘテロシクロアルキル、C₂~4アルケニル、C₂~4アルキニル、C₁~4アルコキシ、C₁~4重水素アルコキシ、フェニル、5員環ヘテロアリール、及び6員環ヘテロアリールから独立して選択され；

C₁~4アルキル基は、1~4個のFで任意選択的に置換されるか、又は-OH、-CN、C₁~4アルコキシ、-NH₂、C₁~4アルキルアミノ、ジC₁~4アルキルアミノ、及び-S(O)_n(C₁~4アルキル)から選択される置換基で任意選択的に置換され；

C₁~4アルコキシ基は、1~4個の独立して選択されるハロゲンで任意選択的に置換されるか、又は-OH、-CN、C₁~4アルコキシ、-NH₂、C₁~4アルキルアミノ、ジC₁~4アルキルアミノ、及び-S(O)_n(C₁~4アルキル)から選択される置換基で任意選択的に置換され；

-CH₂(C₃~5シクロアルキル)、C₃~4ヘテロシクロアルキル、フェニル、5員環ヘテロアリール、及び6員環ヘテロアリール基は、ハロゲン、-OH、-CN、C₁~4アルコキシ、C₁~4アルキル、-NH₂、C₁~4アルキルアミノ、ジC₁~4アルキルアミノ、及び-S(O)_n(C₁~4アルキル)から独立して選択される1~4個の置換基で任意選択的に置換され；並びに

存在する場合、第1のCR又はCRR'基のR、及び第2のCR又はCRR'基のRは、それらが結合された原子と共にC₃~5炭素環を形成し；

各R''は、H、-OH、-CO(C₁~4アルキル)、-S(O)_n(C₁~4アルキル)、-COO(C₁~4アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁~4アルキル)、-CO(ジC₁~4アルキルアミノ)、C₁~4アルキル、-(CH₂)_m(C₃~5シクロアルキル)、-CH₂(C₃~5ヘテロシクロアルキル)、C₁~4重水素アルキル、C₃~5シクロアルキル、C₃~4ヘテロシクロアルキル、C₂~4アルケニル、C₂~4アルキニル、フェニル、5員環ヘテロアリール、及び6員環ヘテロアリールから独立して選択され；

10

20

30

40

50

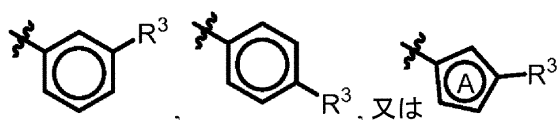
C₁~4 アルキル基は、1~4 個の F で任意選択的に置換されるか、又は -OH、-CN、C₁~4 アルコキシ、-NH₂、C₁~4 アルキルアミノ、ジ C₁~4 アルキルアミノ、及び -S(O)_n (C₁~4 アルキル) から選択される置換基で任意選択的に置換され；並びに

- (CH₂)_m (C₃~5 シクロアルキル)、C₃~4 ヘテロシクロアルキル、フェニル、5 員環ヘテロアリール、及び 6 員環ヘテロアリール基は、ハロゲン、-OH、-CN、C₁~4 アルコキシ、C₁~4 アルキル、-NH₂、C₁~4 アルキルアミノ、ジ C₁~4 アルキルアミノ、及び -S(O)_n (C₁~4 アルキル) から独立して選択される 1~4 個の置換基で任意選択的に置換され；

R¹ は、O、S、又は NH であり；

R² は、

【化 3】



であり、式中、

環 A は、N、S、及び O から選択される 1 個のヘテロ原子、並びに任意選択により 1 個又は 2 個の更なる N 原子を含有する 5 員環ヘテロアリールであって、5 員環ヘテロアリールの残りの環原子が炭素であり、

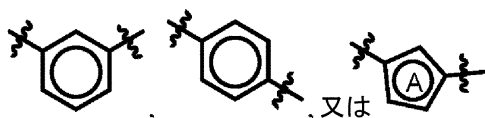
i) 環 A は、C 原子を介して二環式コアに結合され、R³ は、N 原子を介して結合されるか；又は

i i) 環 A は、N 原子を介して二環式コアに結合され、R³ は、C 原子を介して結合されるか；又は

i i i) 環 A は、C 原子を介して二環式コアに結合され、R³ は、C 原子を介して結合され；

並びに、式中、R² の部分

【化 4】



は更に、1 個又は 2 個の独立して選択される置換基 R³ で任意選択的に置換され；

R³ は、C₁~6 アルキル、C₃~5 シクロアルキル、C₂~6 アルコキシ、C₁~6 アルキルアミノ、ジ C₁~6 アルキルアミノ、-S(O)_n (C₁~6 アルキル)、-CH₂ (C₃~5 シクロアルキル)、-OCH₂ (C₃~5 シクロアルキル)、-NHCH₂ (C₃~5 シクロアルキル)、-S(O)_nCH₂ (C₃~5 シクロアルキル)、-CH₂ (C₃~5 ヘテロシクロアルキル)、又はフェニルであり；C₁~6 アルキル、C₃~5 シクロアルキル、C₂~6 アルコキシ、C₁~6 アルキルアミノ、ジ C₁~6 アルキルアミノ、-S(O)_n (C₁~6 アルキル)、-CH₂ (C₃~5 シクロアルキル)、-OCH₂ (C₃~5 シクロアルキル)、-NHCH₂ (C₃~5 シクロアルキル)、及び -S(O)_nCH₂ (C₃~5 シクロアルキル) 基は、1~9 個のハロゲン原子で任意選択的に置換され、且つ -CN で任意選択的に置換され、フェニルは、ハロゲン、C₁~4 アルキル、C₁~4 ハロアルキル、C₁~4 アルコキシ、及び C₁~4 ハロアルコキシから選択される 1~3 個の置換基で任意選択的に置換され；

R^{3'} は、独立してハロゲン、C₁~4 アルキル、C₁~4 ハロアルキル、C₁~4 アルコキシ、又は C₁~4 ハロアルコキシであり；

R⁴ は、C₁~3 アルキル、C₁~4 ハロアルキル、C₁~4 アルコキシ、C₁~4 ハロアル

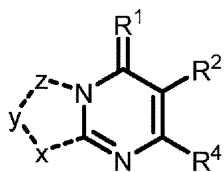
コキシ、C₃～5シクロアルキル、又はC₃～5シクロハロアルキルであり；

nは、0、1又は2であり；及び

mは、1又は2であり；ただし、

(1)

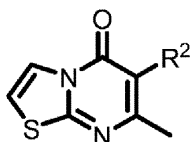
【化5】



10

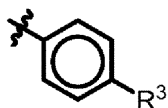
が、

【化6】



の場合、R²は、

【化7】

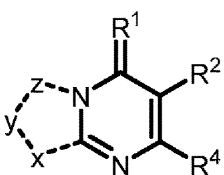


20

でなく；

(2)

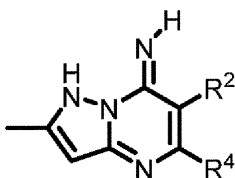
【化8】



30

が、

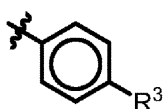
【化9】



40

の場合、R²は、

【化10】

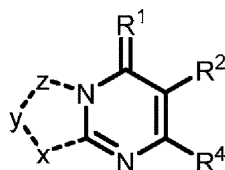


50

でなく；

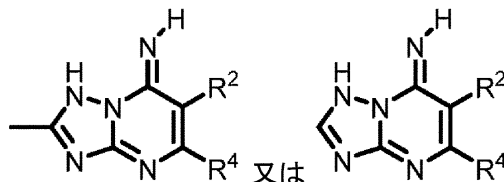
(3)

【化11】



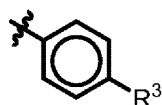
が、

【化12】



の場合、 R^2 は、

【化13】



でなく；並びに

(4) R 、 R' 、又は R'' のいずれかがフェニルである場合³は非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルでなく、 R^3 は $C_{1\sim2}$ アルコキシでない、式Iの化合物若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供される。

【0015】

第2に、本明細書では、式Iの化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【0016】

第3に、本明細書では、対象の体重を減少させるのに使用するための、又は対象の肥満度指数を減少させるのに使用するための、本明細書で上述したような式Iの化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は医薬組成物が提供される。

【0017】

第4に、本明細書では、代謝疾患の治療に使用するための、又は心臓血管疾患の治療に使用するための、本明細書で上述したような式Iの化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は医薬組成物が提供される。

【0018】

第5に、本明細書では、代謝疾患の治療に使用するための、又は糖尿病、肥満症、脂質異常症、又は非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の治療に使用するための、本明細書で上述したような式Iの化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は医薬組成物が提供される。

【0019】

ここから、本開示の実施形態について詳細に言及する。本開示の特定の実施形態を記載するが、本開示の実施形態がそれらの記載された実施形態に限定されることを意図するも

10

20

30

40

50

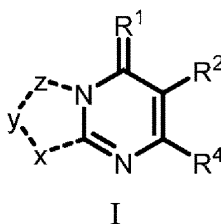
のではないことは理解されるであろう。反対に、本開示の実施形態に対する言及は、添付の特許請求の範囲によって定義されるとおりの本開示の実施形態の趣旨及び範囲内に包含され得るような代替形態、修正形態、及び均等物を包含することが意図される。

【発明を実施するための形態】

【0020】

実施形態1として、本明細書では、式Iの化合物

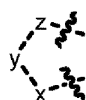
【化14】



10

若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩であって、式中、

【化15】



20

基は、N原子及びそれが結合されたC原子と共に5員環を形成し、環は、不飽和、部分的飽和、又は飽和した芳香族であり；

x、y及びzは、CR、CRR'、N、NR'、O、S(R)C=O、C=S、及びC=NHから独立して選択され；

R及びR'はそれぞれ、H、ハロゲン、-OH、-CN、-CO(C₁~4アルキル)、-S(O)_n(C₁~4アルキル)、-COOH、-COO(C₁~4アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁~4アルキル)、-CO(ジC₁~4アルキルアミノ)、-NH₂、C₁~4アルキルアミノ、ジC₁~4アルキルアミノ、-NH(COC₁~4アルキル)、-N(C₁~4アルキル)C(=O)F、C₁~4アルキル、-(CH₂)_m(C₃~5シクロアルキル)、-CH₂(C₃~5ヘテロシクロアルキル)、C₁~4重水素アルキル、C₃~5シクロアルキル、C₃~4ヘテロシクロアルキル、C₂~4アルケニル、C₂~4アルキニル、C₁~4アルコキシ、C₁~4重水素アルコキシ、フェニル、5員環ヘテロアリール、及び6員環ヘテロアリールから独立して選択され；

30

C₁~4アルキル基は、1~4個のFで任意選択的に置換されるか、又は-OH、-CN、C₁~4アルコキシ、-NH₂、C₁~4アルキルアミノ、ジC₁~4アルキルアミノ、及び-S(O)_n(C₁~4アルキル)から選択される置換基で任意選択的に置換され；

C₁~4アルコキシ基は、1~4個の独立して選択されるハロゲンで任意選択的に置換されるか、又は-OH、-CN、C₁~4アルコキシ、-NH₂、C₁~4アルキルアミノ、ジC₁~4アルキルアミノ、及び-S(O)_n(C₁~4アルキル)から選択される置換基で任意選択的に置換され；

40

-CH₂(C₃~5シクロアルキル)、C₃~4ヘテロシクロアルキル、フェニル、5員環ヘテロアリール、及び6員環ヘテロアリール基は、ハロゲン、-OH、-CN、C₁~4アルコキシ、C₁~4アルキル、-NH₂、C₁~4アルキルアミノ、ジC₁~4アルキルアミノ、及び-S(O)_n(C₁~4アルキル)から独立して選択される1~4個の置換基で任意選択的に置換され；並びに

存在する場合、第1のCR又はCRR'基のR、及び第2のCR又はCRR'基のRは、それらが結合された原子と共にC₃~5炭素環を形成し；

各R'は、H、-OH、-CO(C₁~4アルキル)、-S(O)_n(C₁~4アルキル)、-COO(C₁~4アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁~4アルキル)、-C

50

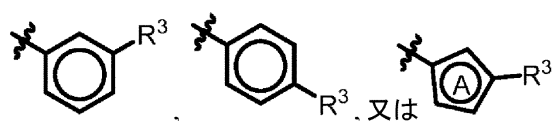
O (ジC₁~4アルキルアミノ)、C₁~4アルキル、-(CH₂)_m (C₃~5シクロアルキル)、-CH₂ (C₃~5ヘテロシクロアルキル)、C₁~4重水素アルキル、C₃~5シクロアルキル、C₃~4ヘテロシクロアルキル、C₂~4アルケニル、C₂~4アルキニル、フェニル、5員環ヘテロアリール、及び6員環ヘテロアリールから独立して選択され；C₁~4アルキル基は、1~4個のFで任意選択的に置換されるか、又は-OH、-CN、C₁~4アルコキシ、-NH₂、C₁~4アルキルアミノ、ジC₁~4アルキルアミノ、及び-S(O)_n (C₁~4アルキル)から選択される置換基で任意選択的に置換され；並びに

-(CH₂)_m (C₃~5シクロアルキル)、C₃~4ヘテロシクロアルキル、フェニル、5員環ヘテロアリール、及び6員環ヘテロアリール基は、ハロゲン、-OH、-CN、C₁~4アルコキシ、C₁~4アルキル、-NH₂、C₁~4アルキルアミノ、ジC₁~4アルキルアミノ、及び-S(O)_n (C₁~4アルキル)から独立して選択される1~4個の置換基で任意選択的に置換され；

R¹は、O、S、又はNHであり；

R²は、

【化16】



であり、式中、

環Aは、N、S、及びOから選択される1個のヘテロ原子、並びに任意選択により1個又は2個の更なるN原子を含有する5員環ヘテロアリールであって、5員環ヘテロアリールの残りの環原子が炭素であり、

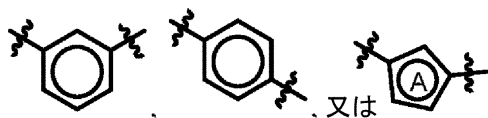
i) 環Aは、C原子を介して二環式コアに結合され、R³は、N原子を介して結合されるか；又は

ii) 環Aは、N原子を介して二環式コアに結合され、R³は、C原子を介して結合されるか；又は

iii) 環Aは、C原子を介して二環式コアに結合され、R³は、C原子を介して結合され；

並びに、式中、R²の部分

【化17】



は更に、1個又は2個の独立して選択される置換基R³で任意選択的に置換され；

R³は、C₁~6アルキル、C₃~5シクロアルキル、C₂~6アルコキシ、C₁~6アルキルアミノ、ジC₁~6アルキルアミノ、-S(O)_n (C₁~6アルキル)、-CH₂ (C₃~5シクロアルキル)、-OCH₂ (C₃~5シクロアルキル)、-NHCH₂ (C₃~5シクロアルキル)、-S(O)_nCH₂ (C₃~5シクロアルキル)、-CH₂ (C₃~5ヘテロシクロアルキル)、又はフェニルであり；C₁~6アルキル、C₃~5シクロアルキル、C₂~6アルコキシ、C₁~6アルキルアミノ、ジC₁~6アルキルアミノ、-S(O)_n (C₁~6アルキル)、-CH₂ (C₃~5シクロアルキル)、-OCH₂ (C₃~5シクロアルキル)、-NHCH₂ (C₃~5シクロアルキル)、及び-S(O)_nCH₂ (C₃~5シクロアルキル)基は、1~9個のハロゲン原子で任意選択的に置換され、且つ-CNで任意選択的に置換され、フェニルは、ハロゲン、C₁~4アルキル、C₁~4ハロアルキル、C₁~4アルコキシ、及びC₁~4ハロアルコキシから選択される1~3個の置換基

で任意選択的に置換され；

R^3 は、独立してハロゲン、 $G_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、又は $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり；

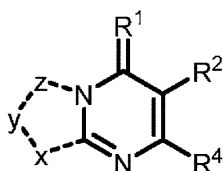
R^4 は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、又は $C_3 \sim 5$ シクロハロアルキルであり；

n は、0、1又は2であり；及び

m は、1又は2であり；ただし、

(1)

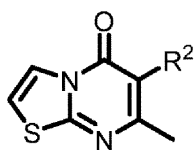
【化18】



10

が、

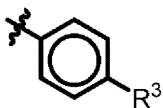
【化19】



20

の場合、 R^2 は、

【化20】

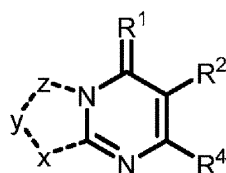


30

でなく；

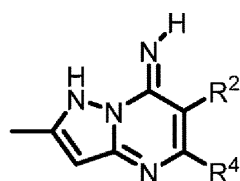
(2)

【化21】



が、

【化22】

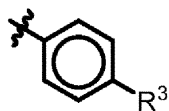


40

の場合、 R^2 は、

50

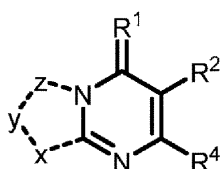
【化 2 3】



でなく；

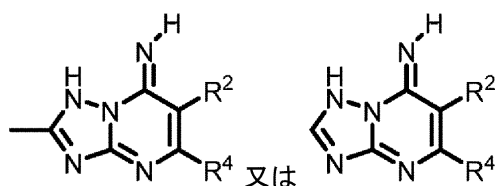
(3)

【化 2 4】

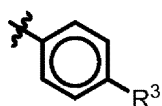


が、

【化 2 5】

の場合、 R^2 は、

【化 2 6】



でなく；並びに

(4) R 、 R' 、又は R'' のいずれかがフェニルである場合³は非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルでなく、 R^3 は $C_{1\sim2}$ アルコキシでない、式 I の化合物若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供される。

【0021】

実施形態 2 として、本明細書では、実施形態 1 に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、化合物は、

1, 3, 3-トリメチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 2H, 3H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2, 5-ジオン；

2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-(ピリミジン-5-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン；又は

2-[(メチルアミノ)メチル]-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オンではない。

【0022】

実施形態 3 として、本明細書では、実施形態 1 又は実施形態 2 に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提

10

20

30

40

50

供され、ここで、

x、y 及び z は、C R、N、及び N R' ' から独立して選択される。

【0023】

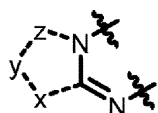
実施形態 4 として、本明細書では、実施形態 1 又は実施形態 2 に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

x、y 及び z は、C R、N、及び S から独立して選択される。

【0024】

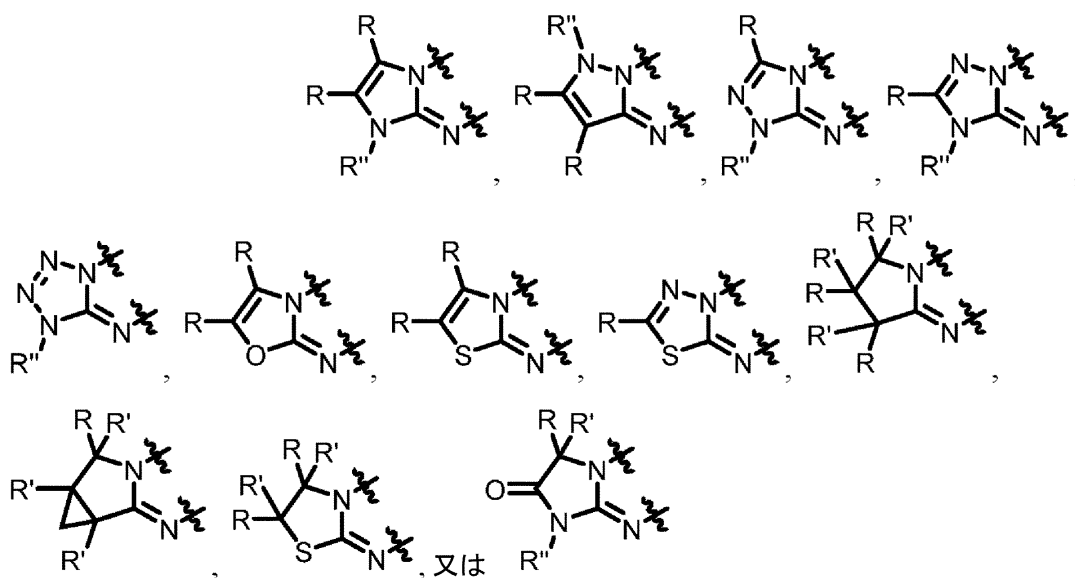
実施形態 5 として、本明細書では、実施形態 1 又は実施形態 2 に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

【化 2 7】



は、

【化 2 8】

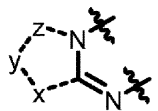


である。

【0025】

実施形態 6 として、本明細書では、実施形態 1 又は実施形態 2 に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

【化 2 9】



は、

10

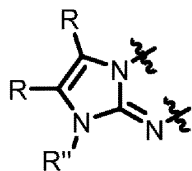
20

30

40

50

【化 3 0】



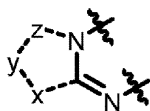
である。

【0026】

実施形態 7 として、本明細書では、実施形態 1 又は実施形態 2 に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

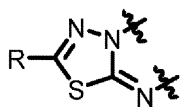
10

【化 3 1】



は、

【化 3 2】



20

である。

【0027】

実施形態 8 として、本明細書では、実施形態 1 ～ 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

存在する場合、R 及び R' はそれぞれ、H、ハロゲン、 $-\text{COO}$ ($\text{G}_1 \sim 4$ アルキル)、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m$ ($\text{C}_3 \sim 5$ シクロアルキル)、 $-\text{CH}_2$ ($\text{C}_3 \sim 5$ ヘテロシクロアルキル)、 $\text{C}_1 \sim 4$ 重水素アルキル、 $\text{C}_3 \sim 5$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 4$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_2 \sim 4$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、フェニル、5 員環ヘテロアリール、及び 6 員環ヘテロアリールから独立して選択され；

30

$\text{C}_1 \sim 4$ アルキル基は、1 ～ 4 個の F で任意選択的に置換されるか、又は $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルアミノ、及び $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルアミノから選択される置換基で任意選択的に置換され；並びに

$-(\text{CH}_2)_m$ ($\text{C}_3 \sim 5$ シクロアルキル)、5 員環ヘテロアリール、及び 6 員環ヘテロアリール基は、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、及び $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択される 1 ～ 4 個の置換基で任意選択的に置換される。

【0028】

40

実施形態 9 として、本明細書では、実施形態 1 ～ 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

存在する場合、R 及び R' はそれぞれ、H、ハロゲン、 $\text{G}_1 \sim 4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 4$ 重水素アルキル、及び $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシから独立して選択され； $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル基は、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{CN}$ から選択される置換基で任意選択的に置換される。

【0029】

実施形態 10 として、本明細書では、実施形態 1 ～ 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

50

存在する場合、R 及び R' はそれぞれ、H 及び $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択される。

【0030】

実施形態 11 として、本明細書では、実施形態 1～7 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

存在する場合、R 及び R' はそれぞれ、H、F、Cl、 $-COOMe$ 、メチル、エチル、イソプロピル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、 $-CH_2OH$ 、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、 $-CH_2CN$ 、2-ヒドロキシプロピル、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-(ジメチルアミノ)エチル、シクロプロピルメチル、(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)メチル、(3, 3-ジフルオロシクロプロピル)メチル、(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチル、 $-CD_3$ 、シクロプロピル、(オキセタン-3-イル)メチル、オキセタン-3-イル、プロパ-2-イン-1-イル、メトキシ、フェニル、ピラゾリル、1-メチルピラゾール-4-イル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、6-メチルピリジン-2-イル、及び 6-クロロピリジン-2-イルから独立して選択される。

10

【0031】

実施形態 12 として、本明細書では、実施形態 1～7 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

存在する場合、R 及び R' はそれぞれ、H、Cl、メチル、 $-CH_2OH$ 、2-ヒドロキシエチル、 $-CH_2CN$ 、 $-CD_3$ 、及びメトキシから独立して選択される。

20

【0032】

実施形態 13 として、本明細書では、実施形態 1～7 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

存在する場合、R 及び R' はそれぞれ、H 及びメチルから独立して選択される。

【0033】

実施形態 14 として、本明細書では、実施形態 1～13 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

30

存在する場合、各 R' は、H、 $-COO(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-(CH_2)_m(C_3 \sim 5 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-CH_2(C_3 \sim 5 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、 $C_1 \sim 4$ 重水素アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 4$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、フェニル、5 員環ヘテロアリール、及び 6 員環ヘテロアリールから独立して選択され；

$C_1 \sim 4$ アルキル基は、1～4 個の F で任意選択的に置換されるか、又は $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、及び $C_1 \sim 4$ アルキルアミノから選択される置換基で任意選択的に置換され；並びに

$-(CH_2)_m(C_3 \sim 5 \text{ シクロアルキル})$ 、5 員環ヘテロアリール、及び 6 員環ヘテロアリール基は、ハロゲン、 $-OH$ 、及び $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択される 1～4 個の置換基で任意選択的に置換される。

40

【0034】

実施形態 15 として、本明細書では、実施形態 1～13 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

存在する場合、各 R' は、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、及び $C_1 \sim 4$ 重水素アルキルから独立して選択され； $C_1 \sim 4$ アルキル基は、 $-OH$ 及び $-CN$ から選択される置換基で任意選択的に置換される。

【0035】

実施形態 16 として、本明細書では、実施形態 1～13 のいずれか 1 つに記載の化合物

50

、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、
存在する場合、各 R'' は、H 及び C_{1-4} アルキルから独立して選択される。

【0036】

実施形態 17 として、本明細書では、実施形態 1～13 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、
存在する場合、各 R'' は、H、 $-COOMe$ 、メチル、エチル、イソプロピル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、 $-CH_2CN$ 、2-ヒドロキシプロピル、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、ジメチルアミノメチル、2-(ジメチルアミノ)エチル、シクロプロピルメチル、(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)メチル、(3, 3-ジフルオロシクロプロピル)メチル、(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチル、 $-CD_3$ 、シクロプロピル、(オキセタン-3-イル)メチル、オキセタン-3-イル、プロパー-2-イン-1-イル、フェニル、ピラゾリル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、6-メチルピリジン-2-イル、及び 6-クロロピリジン-2-イルから独立して選択される。

10

【0037】

実施形態 18 として、本明細書では、実施形態 1～13 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、
存在する場合、各 R'' は、H、メチル、2-ヒドロキシエチル、 $-C\equiv CN$ 、及び $-CD_3$ から独立して選択される。

20

【0038】

実施形態 19 として、本明細書では、実施形態 1～13 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、
存在する場合、各 R'' は、H 及びメチルから独立して選択される。

【0039】

実施形態 20 として、本明細書では、実施形態 1～19 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、
存在する場合、第 1 の CR 又は CRR' 基の R 、及び第 2 の CR 又は CRR' 基の R は、それらが結合された原子と共にシクロプロピルを形成する。

30

【0040】

実施形態 21 として、本明細書では、実施形態 1～20 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、
 R^1 は、O 又は S である。

【0041】

実施形態 22 として、本明細書では、実施形態 1～20 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、
 R^1 は、O である。

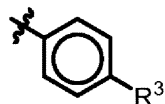
40

【0042】

実施形態 23 として、本明細書では、実施形態 1～22 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、
 R^2 は、

50

【化 3 3】



である。

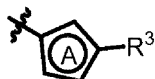
【0043】

実施形態 24 として、本明細書では、実施形態 1～22 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

10

R^2 は、

【化 3 4】



である。

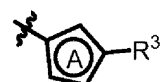
【0044】

実施形態 25 として、本明細書では、実施形態 1～22 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

20

R^2 は、

【化 3 5】



であり、A は、2 個の N 原子を含有する 5 員環ヘテロアリールである。

【0045】

30

実施形態 26 として、本明細書では、実施形態 1～22、24、及び 25 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、A は、C 原子を介して二環式コアに結合され、 R^3 は、N 原子を介して結合される。

【0046】

実施形態 27 として、本明細書では、実施形態 1～22、24、及び 25 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、A は、N 原子を介して二環式コアに結合され、 R^3 は、C 原子を介して結合される。

【0047】

40

実施形態 28 として、本明細書では、実施形態 1～22、24、及び 25 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、A は、C 原子を介して二環式コアに結合され、 R^3 は、C 原子を介して結合される。

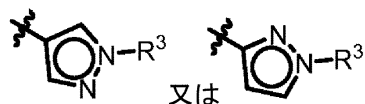
【0048】

実施形態 29 として、本明細書では、実施形態 1～22 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R^2 は、

50

【化 3 6】



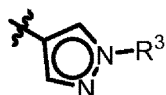
である。

【0049】

実施形態30として、本明細書では、実施形態1～22のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R²は、

【化 3 7】

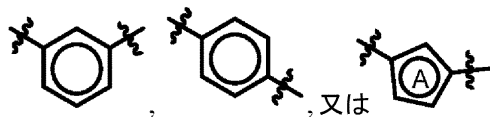


である。

【0050】

実施形態31として、本明細書では、実施形態1～30のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、R²の部分

【化 3 8】

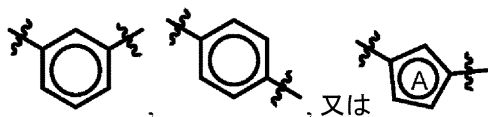


は、更に1個又は2個の独立して選択される置換基R³で任意選択的に置換されていない。

【0051】

実施形態32として、本明細書では、実施形態1～30のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、R²の部分

【化 3 9】

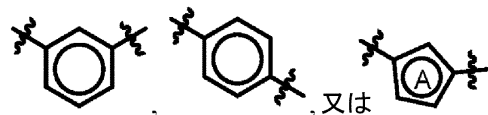


は、1個又は2個の独立して選択される置換基R³で置換される。

【0052】

実施形態33として、本明細書では、実施形態1～30のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、R²の部分

【化 4 0】



10

20

30

40

50

は、1個の置換基 R^3 で置換される。

【0053】

実施形態34として、本明細書では、実施形態1～33のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R^3 は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルコキシ、 $-CH_2$ ($C_{3\sim5}$ シクロアルキル)、 $-OCH_2$ ($C_{3\sim5}$ シクロアルキル)、 $-CH_2$ ($C_{3\sim5}$ ヘテロシクロアルキル)、又はフェニルであり； $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルコキシ、 $-CH_2$ ($C_{3\sim5}$ シクロアルキル)、及び $-OCH_2$ ($C_{3\sim5}$ シクロアルキル) 基は、1～9個のハロゲン原子で任意選択的に置換され、且つ $-CN$ で任意選択的に置換され、フェニルは、1個のハロゲン置換基で任意選択的に置換される。

10

【0054】

実施形態35として、本明細書では、実施形態1～33のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R^3 は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルコキシ、 $-CH_2$ ($C_{3\sim5}$ シクロアルキル)、又は $-CH_2$ ($C_{3\sim5}$ ヘテロシクロアルキル) であり； $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルコキシ、及び $-CH_2$ ($C_{3\sim5}$ シクロアルキル) 基は、1～9個のハロゲン原子で任意選択的に置換される。

20

【0055】

実施形態36として、本明細書では、実施形態1～33のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R^3 は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルコキシ、 $-CH_2$ ($C_{3\sim5}$ シクロアルキル)、又は $-CH_2$ ($C_{3\sim5}$ ヘテロシクロアルキル) であり； $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルコキシ、及び $-CH_2$ ($C_{3\sim5}$ シクロアルキル) 基は、2～5個のハロゲン原子で置換される。

【0056】

実施形態37として、本明細書では、実施形態1～33のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R^3 は、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、2, 2-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル、 $-OCH_2CN$ 、 $-OC(CH_3)_2CN$ 、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 $-OCH(CN)CH_3$ 、2-フルオロエトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2-ジフルオロプロポキシ、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロポキシ、シクロプロピルメチル、(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)メチル、(3, 3-ジフルオロシクロブチル)メチル、シクロプロピルメトキシ、(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ、(オキセタン-3-イル)メチル、フェニル、3-フルオロフェニル、又は4-フルオロフェニルである。

30

40

【0057】

実施形態38として、本明細書では、実施形態1～33のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R^3 は、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、又は(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)メチルである。

【0058】

実施形態39として、本明細書では、実施形態1～30及び32～38のいずれか1つ

50

に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R^3 は、独立してハロゲン又は $C_1 \sim 4$ アルキルである。

【0059】

実施形態40として、本明細書では、実施形態1～30及び32～38のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R^3 は、独立してF又はメチルである。

【0060】

実施形態41として、本明細書では、実施形態1～40のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R^4 は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキルである。

【0061】

実施形態42として、本明細書では、実施形態1～40のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R^4 は、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルである。

【0062】

実施形態43として、本明細書では、実施形態1～40のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R^4 は、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、又はシクロプロピルである。

【0063】

実施形態44として、本明細書では、実施形態1～40のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R^4 は、トリフルオロメチルである。

【0064】

実施形態45として、本明細書では、実施形態1～44のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

n は、0である。

【0065】

実施形態46として、本明細書では、実施形態1～44のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

n は、1である。

【0066】

実施形態47として、本明細書では、実施形態1～44のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

n は、2である。

【0067】

実施形態48として、本明細書では、実施形態1～47のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

m は、1である。

10

20

30

40

50

【0068】

実施形態49として、本明細書では、実施形態1～47のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、
mは、2である。

【0069】

実施形態50として、本明細書では、実施形態1に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、化合物は、

6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1, 3]チアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン；

10

2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン；

1-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 2H, 3H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2, 5-ジオン；

2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1, 3]チアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン；

20

3-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1, 3]チアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン；

6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3, 7-ビス(トリフルオロメチル)-5H-[1, 3]チアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン；

2-フルオロ-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1, 3]チアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン；

30

7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5H-[1, 3]チアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン；

2-クロロ-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1, 3]チアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン；

2-(メトキシメチル)-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5H-[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン；

2-シクロプロピル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン；

40

2-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5H-[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン；

2, 3-ジメチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)-3H, 7H-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-オン；

2, 3-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3H, 7H-[1, 2, 4]トリアゾロ

50

[1, 5-a] ピリミジン-7-オン;
 7-エチル-2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5H-[1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 1, 2-ジメチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H, 7H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン;
 1-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H, 7H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン;
 1, 3-ジメチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H, 7H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン;
 3-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-(トリフルオロメチル)-4H, 6H, 7H, 8H-ピロロ [1, 2-a] ピリミジン-4-オン;
 2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5H-[1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2-(トリフルオロメチル)-3-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4H, 6H, 7H, 8H-ピロロ [1, 2-a] ピリミジン-4-オン;
 6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-2H, 3H, 5H-[1, 3] チアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 6-{1-[(2, 2-ジフルオロシクロプロピル) メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-2H, 3H, 5H-[1, 3] チアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 8-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-9-(トリフルオロメチル)-6, 10-ジアザトリシクロ [4. 4. 0. 0², 4] デカ-1 (10), 8-ジエン-7-オン;
 6-{1-[(3, 3-ジフルオロシクロブチル) メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 1-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン-5-オン;
 3-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)-3H, 7H-[1, 2, 3, 4] テトラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン;
 2-メチル-6-{1-[(オキセタン-3-イル) メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 6-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル]-7-(トリフルオロメチ

10

20

30

40

50

ル) - 5 H - [1, 3] チアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2- (ヒドロキシメチル) - 6 - [1 - (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 5 H - [1, 3] チアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2- (ヒドロキシメチル) - 6 - [4 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 5 H - [1, 3] チアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2-クロロ-6 - [4 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 5 H - [1, 3] チアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 6 - [1 - (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 1 - (プロパン-2-イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 1 H, 2 H, 3 H, 5 H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2, 5-ジオン;
 1-メチル-6 - [1 - (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 1 H, 5 H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 3-メチル-6 - [1 - (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 3 H, 7 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン;
 2-メチル-6 - [1 - (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 5 H - [1, 3] オキサゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2-メチル-6 - [4 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 5 H - [1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 7-エトキシ-2-メチル-6 - [1 - (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 5 H - [1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2- (メトキシメチル) - 6 - [1 - (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 5 H - [1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2-メトキシ-6 - [1 - (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 5 H - [1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 3-クロロ-1-メチル-6 - [1 - (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 1 H, 5 H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2- (ヒドロキシメチル) - 6 - [1 - (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 5 H - [1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2- (ヒドロキシメチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 6 - [1 - (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 5 H - [1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 6 - [1 - (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 1 H, 2 H, 3 H, 5 H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2, 5-ジオン;
 2-クロロ-1-メチル-6 - [1 - (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 1 H, 5 H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2-クロロ-6 - [1 - (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 7 - (トリフルオロメチル) - 1 H, 5 H-イミダゾ [1, 2-a]

10

20

30

40

50

] ピリミジン-5-オン；

2-シクロプロピル-1-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；

2-クロロ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；

1, 2-ジメチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；

1, 2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；

1, 2-ジメチル-6-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；

2-(メトキシメチル)-1-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；

1-エチル-2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；

1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；

2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-(プロパン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；

6-{1-[(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；

6-{1-[(3, 3-ジフルオロシクロブチル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；

6-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1, 2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；

1-(シクロプロピルメチル)-2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；

2-(メトキシメチル)-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；

1-(2-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；

1, 2-ジメチル-6-{1-[(オキセタン-3-イル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン；

1-(シクロプロピルメチル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-

10

20

30

40

50

イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 1- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -2-メチル-7- (トリフルオロメチル) -6
 - [1- (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -1H
 , 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 1- (シクロプロピルメチル) -2-メチル-6- [4- (2, 2, 2-トリフルオロエ
 トキシ) フェニル] -7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a
] ピリミジン-5-オン ;
 1- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -2-メチル-6- [4- (2, 2, 2-トリフ
 ルオロエトキシ) フェニル] -7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イミダゾ [1
 , 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 1, 2-ジメチル-6- [1- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) -1H
 -ピラゾール-3-イル] -7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イミダゾ [1,
 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 2-メトキシ-1-メチル-6- [1- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル
) -1H-ピラゾール-4-イル] -7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イミダ
 ザ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 2-メトキシ-1-メチル-7- (トリフルオロメチル) -6- [1- (3, 3, 3-トリ
 フルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -1H, 5H-イミダゾ [1, 2
 -a] ピリミジン-5-オン ;
 2-メチル-6- [1- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) -1H-ピラ
 ザール-4-イル] -7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a
] ピリミジン-5-オン ;
 2-メチル-7- (トリフルオロメチル) -6- [1- (3, 3, 3-トリフルオロプロ
 ピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジ
 ン-5-オン ;
 2-メチル-6- [4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] -7- (トリ
 フルオロメチル) -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 6- {1- [(2, 2-ジフルオロシクロプロピル) メチル] -1H-ピラゾール-4-
 イル} -2-メチル-7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a
] ピリミジン-5-オン ;
 1- (²H₃) メチル-2-メチル-6- [1- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ
 プロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H
 -イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 1- (²H₃) メチル-2-メチル-7- (トリフルオロメチル) -6- [1- (3, 3
 , 3-トリフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -1H, 5H-イミダゾ
 [1, 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 1- (2-ヒドロキシエチル) -2-メチル-6- [1- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタ
 フルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -7- (トリフルオロメチル) -1
 H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 メチル-2-メチル-5-オキソ-6- [1- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロ
 ピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イ
 ミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-1-カルボキシレート ;
 1- [(2, 2-ジフルオロシクロプロピル) メチル] -2-メチル-7- (トリフルオ
 ロメチル) -6- [1- (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4
 -イル] -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 1- [(3, 3-ジフルオロシクロブチル) メチル] -2-メチル-7- (トリフルオ
 ロメチル) -6- [1- (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-
 イル] -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 1- (2-ヒドロキシエチル) -2-メチル-7- (トリフルオロメチル) -6- [1-
 (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -1H, 5H-

10

20

30

40

50

イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 1- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -2-メチル-6- [1- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 2-メチル-6- [1- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -1- (プロパー-2-イン-1-イル) -7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 2- {2-メチル-5-オキソ-6- [1- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-1-イル} アセトニトリル ;
 2- [2-メチル-5-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -6- [1- (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-1-イル] アセトニトリル ;
 1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -2-メチル-6- [1- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 1- [2- (1-ヒドロキシシクロプロピル) エチル] -2-メチル-6- [1- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 2-メチル-1- [(オキセタン-3-イル) メチル] -6- [1- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 2-メチル-1- (オキセタン-3-イル) -6- [1- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 1, 2-ジメチル-6- [1- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-チオン ;
 2-メチル-6- [1- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -1- (ピリジン-2-イル) -7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 2-メチル-1- (ピリジン-2-イル) -7- (トリフルオロメチル) -6- [1- (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 2-メチル-6- [1- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -1- (ピラジン-2-イル) -7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 2-メチル-1- (6-メチルピリジン-2-イル) -6- [1- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 2-メチル-1- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- [1- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 2-メチル-6- [1- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -1- (ピリジン-3-イル) -7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 2-メチル-6- [1- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -1-フェニル-7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン ;
 1- (6-クロロピリジン-2-イル) -2-メチル-6- [1- (2, 2, 3, 3, 3

10

20

30

40

50

ーペンタフルオロプロピル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー7ー(トリフルオロメチル)ー1H, 5Hーイミダゾ[1, 2ーa]ピリミジンー5ーオン;

2ーメチルー6ー[1ー(2, 2, 3, 3, 3ーペンタフルオロプロピル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー1ー(ピリジンー4ーイル)ー7ー(トリフルオロメチル)ー1H, 5Hーイミダゾ[1, 2ーa]ピリミジンー5ーオン;

2ーメチルー6ー[1ー(2, 2, 3, 3, 3ーペンタフルオロプロピル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー1ー(1Hーピラゾールー4ーイル)ー7ー(トリフルオロメチル)ー1H, 5Hーイミダゾ[1, 2ーa]ピリミジンー5ーオン;

2ー(フルオロメチル)ー6ー[1ー(2, 2, 3, 3, 3ーペンタフルオロプロピル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー7ー(トリフルオロメチル)ー5Hー[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2ーa]ピリミジンー5ーオン;

10

2ー[(ジメチルアミノ)メチル]ー6ー[1ー(2, 2, 3, 3, 3ーペンタフルオロプロピル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー7ー(トリフルオロメチル)ー5Hー[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2ーa]ピリミジンー5ーオン;

6ー(1ー{[(1R)ー2, 2ージフルオロシクロプロピル]メチル}ー1Hーピラゾールー4ーイル)ー2ーメチルー7ー(トリフルオロメチル)ー1H, 5Hーイミダゾ[1, 2ーa]ピリミジンー5ーオン;

6ー(1ー{[(1S)ー2, 2ージフルオロシクロプロピル]メチル}ー1Hーピラゾールー4ーイル)ー2ーメチルー7ー(トリフルオロメチル)ー1H, 5Hーイミダゾ[1, 2ーa]ピリミジンー5ーオン;

20

6ー(1ー{[(1R)ー2, 2ージフルオロシクロプロピル]メチル}ー1Hーピラゾールー4ーイル)ー1, 2ージメチルー7ー(トリフルオロメチル)ー1H, 5Hーイミダゾ[1, 2ーa]ピリミジンー5ーオン;

6ー(1ー{[(1S)ー2, 2ージフルオロシクロプロピル]メチル}ー1Hーピラゾールー4ーイル)ー1, 2ージメチルー7ー(トリフルオロメチル)ー1H, 5Hーイミダゾ[1, 2ーa]ピリミジンー5ーオン;

6ー(1ー{[(1R)ー2, 2ージフルオロシクロプロピル]メチル}ー1Hーピラゾールー4ーイル)ー2ーメチルー7ー(トリフルオロメチル)ー5Hー[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2ーa]ピリミジンー5ーオン;

6ー(1ー{[(1S)ー2, 2ージフルオロシクロプロピル]メチル}ー1Hーピラゾールー4ーイル)ー2ーメチルー7ー(トリフルオロメチル)ー5Hー[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2ーa]ピリミジンー5ーオン;

30

(2R)ー2ーメチルー6ー[1ー(2, 2, 3, 3, 3ーペンタフルオロプロピル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー7ー(トリフルオロメチル)ー2H, 3H, 5Hー[1, 3]チアゾロ[3, 2ーa]ピリミジンー5ーオン;

(2S)ー2ーメチルー6ー[1ー(2, 2, 3, 3, 3ーペンタフルオロプロピル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー7ー(トリフルオロメチル)ー2H, 3H, 5H, 6H, 7Hー[1, 3]チアゾロ[3, 2ーa]ピリミジンー5ーオン;

1ー{[(1R)ー2, 2ージフルオロシクロプロピル]メチル}ー2ーメチルー7ー(トリフルオロメチル)ー6ー[1ー(3, 3, 3ートリフルオロプロピル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー1H, 5Hーイミダゾ[1, 2ーa]ピリミジンー5ーオン;又は1ー{[(1S)ー2, 2ージフルオロシクロプロピル]メチル}ー2ーメチルー7ー(トリフルオロメチル)ー6ー[1ー(3, 3, 3ートリフルオロプロピル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー1H, 5Hーイミダゾ[1, 2ーa]ピリミジンー5ーオンである。

40

[0070]

実施形態51として、本明細書では、実施形態1に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、化合物は、

2ーメチルー6ー[1ー(2, 2, 3, 3, 3ーペンタフルオロプロピル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー7ー(トリフルオロメチル)ー5Hー[1, 3, 4]チアジアゾロ

50

[3, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2-メトキシ-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2-(ヒドロキシメチル)-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2-クロロ-1-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 1, 2-ジメチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 1, 2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 1, 2-ジメチル-6-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2-メチル-6-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 1-(²H₃)メチル-2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 1-(2-ヒドロキシアチル)-2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;
 2-{2-メチル-5-オキソ-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-1-イル} アセトニトリル;
 2-[2-メチル-5-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-1-イル] アセトニトリル;
 6-(1-{[(1R)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル]メチル}-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン;又は
 6-(1-{[(1S)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル]メチル}-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オンである。

[0071]

実施形態52として、本明細書では、実施形態1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供され、化合物は、

10

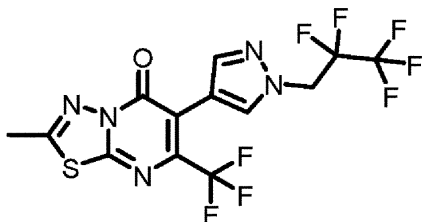
20

30

40

50

【化 4 1】



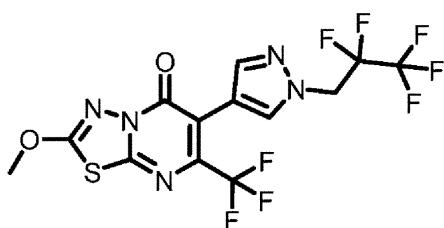
である。

10

【 0 0 7 2】

実施形態 5 3 として、本明細書では、実施形態 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供され、化合物は、

【化 4 2】



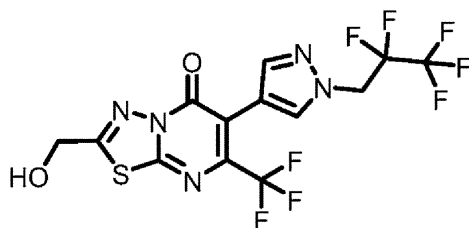
20

である。

【 0 0 7 3】

実施形態 5 4 として、本明細書では、実施形態 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供され、化合物は、

【化 4 3】



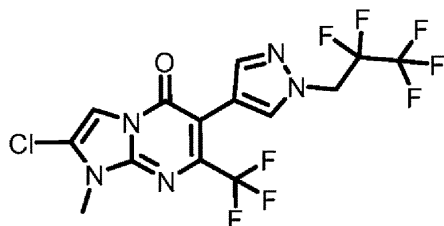
30

である。

【 0 0 7 4】

実施形態 5 5 として、本明細書では、実施形態 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供され、化合物は、

【化 4 4】



40

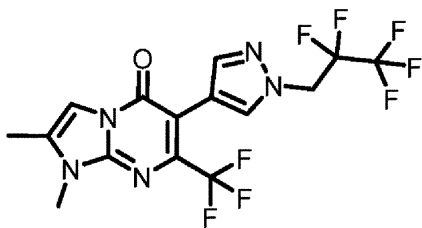
である。

【 0 0 7 5】

50

実施形態 56 として、本明細書では、実施形態 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供され、化合物は、

【化 45】



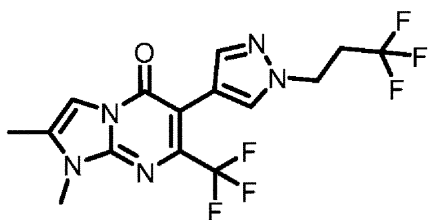
10

である。

【0076】

実施形態 57 として、本明細書では、実施形態 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供され、化合物は、

【化 46】



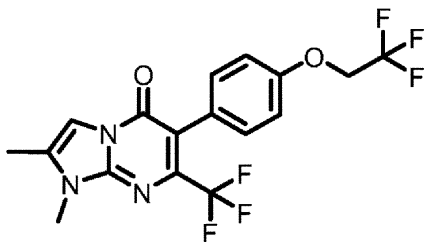
20

である。

【0077】

実施形態 58 として、本明細書では、実施形態 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供され、化合物は、

【化 47】



30

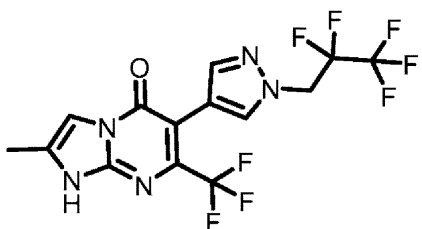
である。

【0078】

実施形態 59 として、本明細書では、実施形態 1 に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、化合物は、

40

【化 48】



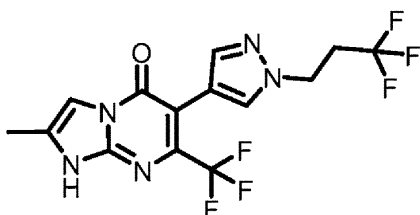
50

である。

【0079】

実施形態60として、本明細書では、実施形態1に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、化合物は、

【化49】



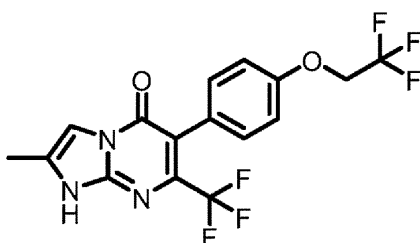
10

ある。

【0080】

実施形態61として、本明細書では、実施形態1に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、化合物は、

【化50】



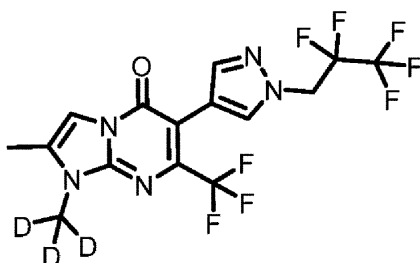
20

である。

【0081】

実施形態62として、本明細書では、実施形態1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供され、化合物は、

【化51】



40

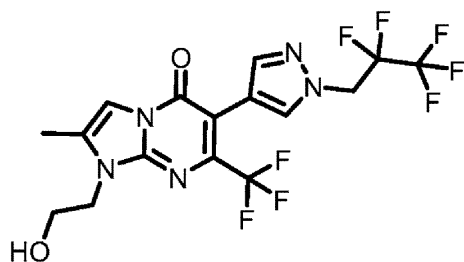
である。

【0082】

実施形態63として、本明細書では、実施形態1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供され、化合物は、

50

【化 5 2】



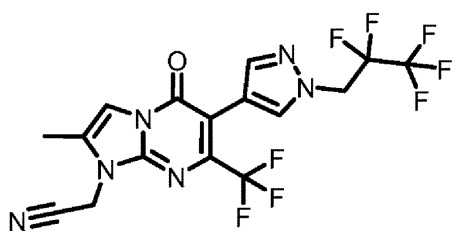
10

である。

【 0 0 8 3】

実施形態 6 4 として、本明細書では、実施形態 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供され、化合物は、

【化 5 3】



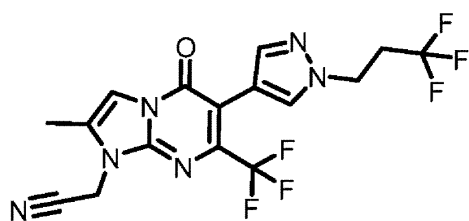
20

である。

【 0 0 8 4】

実施形態 6 5 として、本明細書では、実施形態 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供され、化合物は、

【化 5 4】



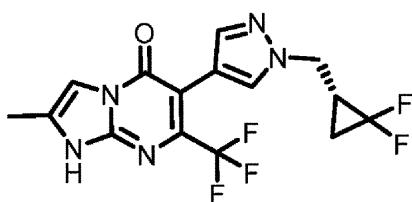
30

である。

【 0 0 8 5】

実施形態 6 6 として、本明細書では、実施形態 1 に記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、化合物は、

【化 5 5】



40

である。

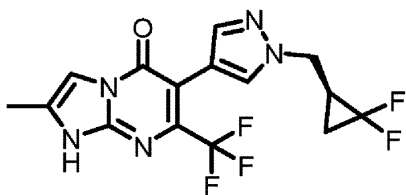
【 0 0 8 6】

実施形態 6 7 として、本明細書では、実施形態 1 に記載の化合物、若しくはその互変異

50

性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、化合物は、

【化 5 6】



である。

【0087】

前述の記載は単に本開示のある特定の態様をまとめたものであり、決して本開示を制限することを意図するものではなく、またそのように解釈されるべきではない。

【0088】

製剤、及び投与経路

記載される使用において、本明細書で開示される化合物を単独で投与することも可能であり得るが、投与される化合物は通常、医薬組成物中の活性成分として存在することになる。従って、一実施形態では、本明細書では、希釈剤、担体、アジュバント等、及び所望であれば他の活性成分などの1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせた、本明細書で開示される化合物を含む医薬組成物が提供される。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Volume I and Volume II, twenty-second edition, edited by Loyd V. Allen Jr., Philadelphia, PA, Pharmaceutical Press, 2012; Pharmaceutical Dosage Forms (Vol. 1-3), Liberman et al., Eds., Marcel Dekker, New York, NY, 1992; Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), edited by Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, 2000; Pharmaceutical Formulation; The Science and Technology of Dosage Forms (Drug Discovery), first edition, edited by GD Tovey, Royal Society of Chemistry, 2018を参照されたい。一実施形態では、医薬組成物は、治療的有效量の本明細書で開示される化合物を含む。

【0089】

本明細書で開示される化合物は、任意の好適な投与経路によって、そのような経路に適合した医薬組成物の形態及び目的の治療に有効な用量で投与され得る。本明細書に提示される化合物及び組成物は、例えば、従来の薬学的に許容される賦形剤を含有する単位剤形で、経口、粘膜、局所、経皮、直腸、肺、非経口、鼻腔内、血管内、静脈内、動脈内、腹腔内、くも膜下腔内、皮下、舌下、筋肉内、胸骨内、腔内投与してもよく、又は注入技術によって投与してもよい。

【0090】

医薬組成物は、例えば、錠剤、チュアブル錠、小型錠剤、カプレット、丸薬、ビード、硬カプセル剤、軟カプセル剤、ゼラチンカプセル剤、粒剤、粉剤、トローチ剤、パッチ、クリーム、ゲル、サッシュェ、マイクロニードルアレイ、シロップ、フレーバーシロップ、ジュース、ドロップ、注射剤、乳剤、マイクロエマルジョン、軟膏、エアロゾル、水性懸濁剤、又は油性懸濁剤の形態であってよい。医薬組成物は、典型的には、特定量の活性成分を含有する投与単位の形態で作製される。

【0091】

実施形態68として、本明細書では、実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物

、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【0092】

実施形態69として、本明細書では、薬剤として使用するための、実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は実施形態68に記載の医薬組成物が提供される。

【0093】

更に、本開示には、本明細書で開示される化合物のいずれかと、本明細書で開示される1つ以上の他の活性剤の混合物を含む医薬組成物が包含される。

【0094】

使用方法

本明細書で述べるように（「定義」と題する節を参照されたい）、本明細書に記載される化合物は、全ての立体異性体、互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容される塩若しくは前述のいずれかの溶媒和物を含むものと理解すべきである。従って、本開示において提供される方法及び使用の範囲は、このような全ての形態を用いる方法及び使用も包含するものと理解すべきである。

【0095】

ヒトの治療に有用である以外に、本明細書で提供される化合物は、哺乳類、齧歯類等を含むコンパニオンアニマル、エキゾチックアニマル及び家畜の獣医学的治療に有用であり得る。例えば、ウマ、イヌ及びネコを含む動物を本明細書に提供される化合物で治療してもよい。

【0096】

実施形態70として、本明細書では、対象の体重を減少させるのに使用するための、実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は実施形態68に記載の医薬組成物が提供される。

【0097】

実施形態71として、本明細書では、対象の肥満度指数を減少させるのに使用するための、実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は実施形態68に記載の医薬組成物が提供される。

【0098】

実施形態72として、本明細書では、代謝疾患の治療に使用するための、実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は実施形態68に記載の医薬組成物が提供される。

【0099】

実施形態73として、本明細書では、心臓血管疾患の治療に使用するための、実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は実施形態68に記載の医薬組成物が提供される。

【0100】

実施形態74として、本明細書では、糖尿病の治療に使用するための、実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は実施形態68に記載の医薬組成物が提供される。

【0101】

実施形態75として、本明細書では、肥満症の治療に使用するための、実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は実施形態68に記載の医薬組成物が提供され

10

20

30

40

50

る。

【0102】

実施形態76として、本明細書では、脂質異常症の治療に使用するための、実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は実施形態68に記載の医薬組成物が提供される。

【0103】

実施形態77として、本明細書では、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の治療に使用するための、実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は実施形態68に記載の医薬組成物が提供される。

10

【0104】

実施形態79として、本明細書では、対象の体重又は肥満度指数を減少させるための薬剤の調製における、実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は実施形態68に記載の医薬組成物の使用が提供される。

【0105】

実施形態80として、本明細書では、代謝疾患又は心臓血管疾患を治療するための薬剤の調製における、実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は実施形態68に記載の医薬組成物の使用が提供される。

20

【0106】

実施形態81として、本明細書では、糖尿病、肥満症、脂質異常症、又は非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を治療するための薬剤の調製における、実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は実施形態68に記載の医薬組成物の使用が提供される。

【0107】

実施形態82として、本明細書では、それを必要とする対象の体重又は肥満度指数を減少させる方法であって、治療的有効量の実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法が提供される。

30

【0108】

実施形態83として、本明細書では、それを必要とする対象の代謝疾患又は心臓血管疾患を治療する方法であって、治療的有効量の実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法が提供される。

【0109】

実施形態84として、本明細書では、それを必要とする対象の糖尿病、肥満症、脂質異常症、又は非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を治療する方法であって、治療的有効量の実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法が提供される。

40

【0110】

更なる実施形態として、本明細書では、それを必要とする対象のウエスト・ヒップ比（WHR）を減少させる方法であって、治療的有効量の実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法が提供される。更なる実施形態として、本明細書では、対象のウエスト・ヒップ比（WHR）を減少させるための薬剤の調製における、実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又

50

は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は実施形態 6 8 に記載の医薬組成物の使用が提供される。更なる実施形態として、本明細書では、対象のウエスト・ヒップ比（WHR）を減少させるのに使用するための、実施形態 1～6 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は実施形態 6 8 に記載の医薬組成物が提供される。

【0111】

更なる実施形態として、本明細書では、それを必要とする対象の血中グルコースを低下させる方法であって、治療的有效量の実施形態 1～6 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は実施形態 6 8 に記載の医薬組成物を投与することを含む方法が提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、血中グルコースを 10 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、血中グルコースを 15 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、血中グルコースを 20 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、血中グルコースを 25 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、食物摂取量／食欲に及ぼす影響を最小限にしながら血中グルコースを低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、食物摂取量／食欲に影響を及ぼすことなく血中グルコースを低下させる。

【0112】

更なる実施形態として、本明細書では、それを必要とする対象のインスリンを低下させる方法であって、治療的有效量の実施形態 1～6 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は実施形態 6 8 に記載の医薬組成物を投与することを含む方法が提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、インスリンを 50 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、インスリンを 60 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、インスリンを 70 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、インスリンを 80 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、血中インスリンを 85 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、インスリンを 86 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、インスリンを 87 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、インスリンを 88 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、インスリンを 89 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、インスリンを 90 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、インスリンを 91 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、食物摂取量／食欲に及ぼす影響を最小限にしながらインスリンを低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、食物摂取量／食欲に影響を及ぼすことなくインスリンを低下させる。

【0113】

更なる実施形態として、本明細書では、それを必要とする対象のコレステロールを低下させる方法であって、治療的有效量の実施形態 1～6 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は実施形態 6 8 に記載の医薬組成物を投与することを含む方法が提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、コレステロールを 10 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、コレステロールを 15 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、コレステロールを 20 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、コレステロールを 30 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、コレステロールを 31 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、コレステロールを 32 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、コレステロールを 33 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、コレステロールを 34 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、コレステロールを 35 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、血中コレステロールを 36 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、コレステロールを 37 % 以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、コレステロールを 38 % 以上低下させる。いくつかの実施形

態では、本方法は、コレステロールを39%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、食物摂取量／食欲に及ぼす影響を最小限にしながらコレステロールを低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、食物摂取量／食欲に影響を及ぼすことなくコレステロールを低下させる。

【0114】

更なる実施形態として、本明細書では、それを必要とする対象のLDLを低下させる方法であって、治療的有効量の実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は実施形態68に記載の医薬組成物を投与することを含む方法が提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、低密度リポタンパク質（LDL）を10%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、LDLを20%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、LDLを21%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、LDLを22%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、LDLを23%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、LDLを24%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、LDLを25%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、LDLを26%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、血中LDLを27%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、食物摂取量／食欲に及ぼす影響を最小限にしながらLDLを低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、食物摂取量／食欲に影響を及ぼすことなくLDLを低下させる。

【0115】

更なる実施形態として、本明細書では、それを必要とする対象のトリグリセリドを低下させる方法であって、治療的有効量の実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は実施形態68に記載の医薬組成物を投与することを含む方法が提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、トリグリセリドを30%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、トリグリセリドを40%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、トリグリセリドを50%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、トリグリセリドを51%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、トリグリセリドを52%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、トリグリセリドを53%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、トリグリセリドを54%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、トリグリセリドを55%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、血中トリグリセリドを56%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、トリグリセリドを57%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、食物摂取量／食欲に及ぼす影響を最小限にしながらトリグリセリドを低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、食物摂取量／食欲に影響を及ぼすことなくトリグリセリドを低下させる。

【0116】

更なる実施形態として、本明細書では、それを必要とする対象の体脂肪量を低下させる方法であって、治療的有効量の実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は実施形態68に記載の医薬組成物を投与することを含む方法が提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、対象の体脂肪量を30%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、対象の体脂肪量を40%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、対象の体脂肪量を45%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、対象の体脂肪量を50%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、対象の体脂肪量を55%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、対象の血中体脂肪量を60%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、対象の体脂肪量を65%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、対象の体脂肪量を70%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、対象の体脂肪量を75%以上低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、食物摂取量／食欲に及ぼす影響を最小限にしながら

ら患者の体脂肪量を低下させる。いくつかの実施形態では、本方法は、食物摂取量／食欲に影響を及ぼすことなく患者の体脂肪量を低下させる。

【0117】

更なる実施形態として、本明細書では、それを必要とする対象のアディポネクチンを上昇させる方法であって、治療的有効量の実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は実施形態68に記載の医薬組成物を投与することを含む方法が提供される。

【0118】

更なる実施形態として、本明細書では、それを必要とする対象のレプチンを低下させる方法であって、治療的有効量の実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は実施形態68に記載の医薬組成物を投与することを含む方法が提供される。

10

【0119】

更なる実施形態として、本明細書では、それを必要とする対象のレジスチンを低下させる方法であって、治療的有効量の実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、又は実施形態68に記載の医薬組成物を投与することを含む方法が提供される。

【0120】

組み合わせ

本明細書では、更なる実施形態が、実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、及び1種以上の他の活性剤を含む医薬組成物であることが提供される。いくつかの実施形態では、1種以上の活性剤としては、オメガ3脂肪酸源が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、1種以上の活性剤としては、オメガ3脂肪酸の補助栄養食品が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、1種以上の活性剤としては、オメガ3カルボン酸（例えば、Epanova（登録商標））、オメガ3脂肪酸エチルエステル（例えば、Lovaza（登録商標）若しくはOmt ryg（登録商標））、又はイコサペント酸エチル（例えば、Vascepa（登録商標））が挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0121】

更なる実施形態として、本明細書では、それを必要とする対象の糖尿病、肥満症、脂質異常症、又は非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を治療する方法であって、治療的有効量の実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩の組み合わせを、1種以上の他の活性剤と組み合わせ投与することを含む方法が提供される。いくつかの実施形態では、1種以上の活性剤としては、オメガ3脂肪酸源が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、1種以上の活性剤としては、オメガ3脂肪酸の補助栄養食品が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、1種以上の活性剤としては、オメガ3カルボン酸（例えば、Epanova（登録商標））、オメガ3脂肪酸エチルエステル（例えば、Lovaza（登録商標）若しくはOmt ryg（登録商標））、又はイコサペント酸エチル（例えば、Vascepa（登録商標））が挙げられるがこれらに限定されない。

30

40

【0122】

更なる実施形態として、本明細書では、それを必要とする対象の体重又は肥満度指数を減少させる方法であって、治療的有効量の実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩の組み合わせを、1種以上の他の活性剤と組み合わせ投与することを含む方法が提供される。いくつかの実施形態では、1種以上の活性剤としては、オメガ3脂肪酸源が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、1種以上の活性剤としては、オメガ3脂肪酸の補助栄養食品が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、1種以上の活性剤としては、オメガ3カルボン酸（例えば、Epanova

50

(登録商標))、オメガ3脂肪酸エチルエステル(例えば、L o v a z a (登録商標)若しくはO m t r y g (登録商標))、又はイコサペント酸エチル(例えば、V a s c e p a (登録商標))が挙げられるがこれらに限定されない。

【0123】

更なる実施形態として、本明細書では、それを必要とする対象の代謝疾患又は心臓血管疾患を治療する方法であって、治療的有効量の実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩の組み合わせを、1種以上の他の活性剤と組み合わせて投与することを含む方法が提供される。いくつかの実施形態では、1種以上の活性剤としては、オメガ3脂肪酸源が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、1種以上の活性剤としては、オメガ3脂肪酸の補助栄養食品が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、1種以上の活性剤としては、オメガ3カルボン酸(例えば、E p a n o v a (登録商標))、オメガ3脂肪酸エチルエステル(例えば、L o v a z a (登録商標)若しくはO m t r y g (登録商標))、又はイコサペント酸エチル(例えば、V a s c e p a (登録商標))が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0124】

更なる実施形態として、本明細書では、それを必要とする対象のウエスト・ヒップ比(W H R)を減少させる方法であって、治療的有効量の実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩の組み合わせを、1種以上の他の活性剤と組み合わせて投与することを含む方法が提供される。

20

【0125】

更なる実施形態として、本明細書では、それを必要とする対象の血中グルコースを低下させる方法であって、治療的有効量の実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩の組み合わせを、1種以上の他の活性剤と組み合わせて投与することを含む方法が提供される。

【0126】

更なる実施形態として、本明細書では、それを必要とする対象のインスリンを低下させる方法であって、治療的有効量の実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩の組み合わせを、1種以上の他の活性剤と組み合わせて投与することを含む方法が提供される。

30

【0127】

更なる実施形態として、本明細書では、それを必要とする対象のコレステロールを低下させる方法であって、治療的有効量の実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩の組み合わせを、1種以上の他の活性剤と組み合わせて投与することを含む方法が提供される。

【0128】

更なる実施形態として、本明細書では、それを必要とする対象のLDLを低下させる方法であって、治療的有効量の実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩の組み合わせを、1種以上の他の活性剤と組み合わせて投与することを含む方法が提供される。

40

【0129】

更なる実施形態として、本明細書では、それを必要とする対象のトリグリセリドを低下させる方法であって、治療的有効量の実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩の組み合わせを、1種以上の他の活性剤と組み合わせて投与することを含む方法が提供される。

50

【0130】

更なる実施形態として、本明細書では、それを必要とする対象の体脂肪量を低下させる方法であって、治療的有效量の実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩の組み合わせを、1種以上の他の活性剤と組み合わせて投与することを含む方法が提供される。

【0131】

更なる実施形態として、本明細書では、それを必要とする対象のアディポネクチンを上昇させる方法であって、治療的有效量の実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩の組み合わせを、1種以上の他の活性剤と組み合わせて投与することを含む方法が提供される。

10

【0132】

更なる実施形態として、本明細書では、それを必要とする対象のレプチンを低下させる方法であって、治療的有效量の実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩の組み合わせを、1種以上の他の活性剤と組み合わせて投与することを含む方法が提供される。

【0133】

更なる実施形態として、本明細書では、それを必要とする対象のレジスチンを低下させる方法であって、治療的有效量の実施形態1～67のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩の組み合わせを、1種以上の他の活性剤と組み合わせて投与することを含む方法が提供される。

20

【0134】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組み合わせの1種以上の活性剤、又は本明細書に記載されるこれらの組み合わせを利用した方法としては、オメガ3カルボン酸（例えば、Epanova（登録商標））、オメガ3脂肪酸エチルエステル（例えば、Lovaza（登録商標）若しくはOmt ryg（登録商標））、又はイコサペント酸エチル（例えば、Vascepa（登録商標））が挙げられるがこれらに限定されない。

【0135】

定義

30

以下の定義は、本開示の範囲の理解を促進するために提供される。

【0136】

別段の指示がない限り、明細書及び特許請求の範囲に使用される成分量、反応条件等を表す全ての数字は、全ての場合において「約」という用語によって修飾されるものとして理解すべきである。従って、そうではない旨の指示がない限り、以下の明細書及び添付の特許請求の範囲に記載される数値パラメータは、それらの各試験測定値において判明する標準偏差に応じて変動し得る近似値である。

【0137】

本明細書で使用されているように、化学式で任意の可変要素が複数回出現する場合、各出現におけるその定義は、他の全ての出現におけるその定義と無関係である。化学構造及び化学名が相反する場合、化学構造によって化合物の同一性を決定する。

40

【0138】

立体異性体

本開示の化合物は、例えば、二重結合、1つ以上の不斉炭素原子、及び回転障害を有する結合を含有してもよく、従って二重結合異性体（即ち幾何異性体（E/Z））、エナンチオマー、ジアステレオマー、及びアトロプ異性体などの立体異性体として存在してもよい。従って、本開示の範囲は、立体化学が特に特定されていない限り、立体異性体的に純粋な形態（例えば、幾何的に純粋な、鏡像異性的に純粋な、ジアステレオ異性的に純粋な、及びアトロプ異性的に純粋な）、並びに本明細書で開示される任意の化学構造（全て又は一部）の立体異性体の混合物（例えば、幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマ

50

一、及びアトロプ異性体の混合物、又は前述のいずれかの混合物)を含む、例示される化合物の可能な全ての立体異性体を包含することを理解すべきである。

【0139】

構造の立体化学又は構造の一部が、例えば太線又は破線で示されていない場合、この構造又は構造の一部は、その全ての立体異性体を包含するものとして解釈されるべきである。構造の立体化学又は構造の一部が、例えば太線又は破線で示されている場合、この構造又は構造の一部は、示された立体異性体のみを包含するものとして解釈されるべきである。波線で描かれる結合は、両方の立体異性体が包含されていることを示している。この波線は、結合に対して垂直に描かれる波線（基が分子の残部に連結される点を示している）と混同すべきではない。

10

【0140】

本明細書で使用される場合、用語「立体異性体」又は「立体異性体的に純粋な」化合物は、当該化合物の他の立体異性体を実質的に含まない、化合物の1つの立体異性体（例えば、幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー及びアトロプ異性体）を指す。例えば、1つのキラル中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の鏡像エナンチオマーを実質的に含まないことになり、且つ2つのキラル中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の他のエナンチオマー又はジアステレオマーを実質的に含まないことになる。典型的な立体異性体的に純粋な化合物は、化合物の約80重量%超の1つの立体異性体及び化合物の約20重量%以下の他の立体異性体、化合物の約90重量%超の1つの立体異性体及び化合物の約10重量%以下の他の立体異性体、化合物の約95重量%超の1つの立体異性体及び化合物の約5重量%以下の他の立体異性体、又は化合物の約97重量%超の1つの立体異性体及び化合物の約3重量%以下の他の立体異性体を含む。

20

【0141】

本開示は、本明細書で開示される任意の化合物の立体異性体的に純粋な形態を含む医薬組成物、及び立体異性体的に純粋な形態の使用も包含する。更に、本開示は、本明細書で開示される任意の化合物の立体異性体の混合物を含む医薬組成物及び前記医薬組成物又は立体異性体の混合物の使用も包含する。これらの立体異性体又はその混合物は、当該技術分野でよく知られた方法及び本明細書で開示される方法に従って合成してもよい。立体異性体の混合物は、キラルカラム又はキラル分割剤などの標準的な手法を用いて分割してもよい。例えば、Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725; Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 及び Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, page 268 (Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972) を参照されたい。

30

【0142】

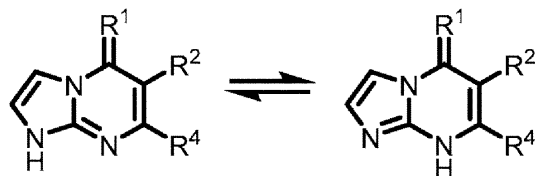
互変異性体

40

当業者に公知であるように、本明細書で開示される特定の化合物は、1つ以上の互変異性形態で存在してもよい。1つの化学構造は、1つの互変異性形態を表すためにのみ使用され得るため、便宜上、所与の構造式の化合物に対する言及は、前記構造式の他の互変異性体を含むことが理解されよう。例えば、以下のものは式Iの化合物の互変異性体を例示するものであり、式中、x、y、及びzは、それぞれN、C、及びCである。

50

【化 5 7】



【0143】

従って、本開示の範囲は、本明細書で開示される化合物の全ての互変異性形態を包含するものと理解すべきである。

【0144】

同位体標識化合物

更に、本開示の範囲には、式 I の化合物などの本明細書で開示される化合物の全ての薬学的に許容される同位体標識化合物であって、1つ以上の原子が、同じ原子番号を有するが自然界で通常見出される原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子で置換されている同位体標識化合物が含まれる。本明細書で開示される化合物に含有するのに好適な同位体の例としては、 ^2H 及び ^3H などの水素、 ^{11}C 、 ^{13}C 及び ^{14}C などの炭素、 ^{36}Cl などの塩素、 ^{18}F などのフッ素、 ^{123}I 及び ^{125}I などのヨウ素、 ^{13}N 及び ^{15}N などの窒素、 ^{15}O 、 ^{17}O 及び ^{18}O などの酸素、 ^{32}P などのリン並びに ^{35}S などの硫黄の同位体が挙げられる。式 I のある種の同位体標識化合物、例えば放射性同位体を組み込んだものは、薬物及び／又は基質の組織分布の研究に有用である。放射性同位体のトリチウム (^3H) 及び炭素-14 (^{14}C) は、組み込みが簡単であり、容易な検出手段であることを考慮すると、この目的に特に有用である。重水素 (^2H 又は D) などの同位体による置換は、代謝安定性が高まることから生じる特定の治療上の利点、例えばインビボ半減期の延長又は必要投与量の減少を得ることができるため、一部の状況では好ましい場合がある。 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及び ^{13}N などのポジトロン放出同位体による置換は、例えば、標的占有率を調べるためのポジトロン放出断層撮影 (PET) 試験において有用であり得る。本明細書で開示される化合物の同位体標識化合物は、一般に、当業者に公知の従来の手法により、又は従来用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体標識化試薬を用いる添付の一般的合成スキーム及び実施例において記載されるものと類似のプロセスにより調製することができる。

【0145】

溶媒和物

上述のとおり、本明細書で開示される化合物並びにその立体異性体、互変異性体及び同位体標識形態又は前述のいずれかの薬学的に許容される塩は、溶媒和形態又は非溶媒和形態で存在してもよい。

【0146】

本明細書で使用する場合、「溶媒和物」という用語は、本明細書で記載される化合物又はその薬学的に許容される塩、及び化学量論的又は非化学量論的な量の1つ以上の薬学的に許容される溶媒分子を含む分子複合体を指す。溶媒が水である場合、溶媒和物は、「水和物」と称される。

【0147】

従って、本開示の範囲は、本明細書で開示される化合物並びにその立体異性体、互変異性体及び同位体標識形態又は前述のいずれかの薬学的に許容される塩の全ての溶媒和物を包含するものと理解すべきである。

【0148】

種々の定義

本節では、本明細書で開示される化合物、組成物及び使用の範囲を説明するために使用される更なる用語を定義する。

【0149】

本明細書で使用する場合、「 $C_1 \sim 3$ アルキル」、「 $C_1 \sim 4$ アルキル」、「 $C_2 \sim 6$ アルキル」、及び「 $C_1 \sim 6$ アルキル」という用語は、1～3個、1～4個、2～6個、及び1～6個の炭素原子をそれぞれ含有する直鎖又は分枝鎖炭化水素を指す。 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキル、又は $C_1 \sim 6$ アルキルの代表的な例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル及びヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0150】

本明細書で使用する場合、「 $C_2 \sim 4$ アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する2～4個の炭素原子を含有する飽和炭化水素を指す。アルケニル基は、直鎖部分及び分枝鎖部分の両方を含む。 $C_2 \sim 4$ アルケニルの代表的な例としては、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、及びブテニルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0151】

本明細書で使用する場合、「 $C_2 \sim 4$ アルキニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する2～4個の炭素原子を含有する飽和炭化水素を指す。この用語は、直鎖部分及び分枝鎖部分の両方を含む。 $C_3 \sim 6$ アルキニルの代表的な例としては、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、2-ブチニル及び3-ブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0152】

本明細書で使用する場合、「 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ」又は「 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ」という用語は、 $-NHR^*$ を指し、 R^* は、本明細書で定義されるように、それぞれ $C_1 \sim 4$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ又は $C_1 \sim 6$ アルキルアミノの代表的な例としては、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、及び $-NHCH(CH_3)_2$ が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0153】

本明細書で使用する場合、「 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル」という用語は、環式骨格が3～5個の炭素を有する飽和炭素環分子を指す。 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルの代表的な例としては、シクロプロピル及びシクロブチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0154】

化学基の別の用語の接頭辞として本明細書で使用する場合、「重水素」という用語は、1個以上の水素原子が重水素（「D」又は「 ^2H 」）で置換されている化学基の修飾を指す。例えば、「 $C_1 \sim 4$ 重水素アルキル」という用語は、1個以上の水素原子がDで置換されている、本明細書で定義されるような $C_1 \sim 4$ アルキルを指す。 $C_1 \sim 4$ 重水素アルキルの代表的な例としては、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CD_3$ 、 $-CDHCD_3$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CH(CD_3)_2$ 、 $-CD(CHD_2)_2$ 、及び $-CH(CH_2D)(CD_3)$ が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0155】

本明細書で使用する場合、「ジ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ」又は「ジ $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ」という用語は、 $-NR^*R^{**}$ を指し、 R^* 及び R^{**} は、本明細書で定義されるように、それぞれ $C_1 \sim 4$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ アルキルを独立して表す。ジ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ又はジ $C_1 \sim 6$ アルキルアミノの代表的な例としては、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$ 、及び $-N(CH(CH_3)_2)_2$ が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0156】

本明細書で使用する場合、「 $C_1 \sim 4$ アルコキシ」又は「 $C_2 \sim 6$ アルコキシ」という用語は、 $-OR^\#$ を指し、 $R^\#$ は、本明細書で定義されるように、それぞれ $C_1 \sim 4$ アルキル基又は $C_2 \sim 6$ アルキル基を表す。 $C_1 \sim 4$ アルコキシの代表的な例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、及びブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。 $C_2 \sim 6$ アルコキシの代表的な例としては、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、及びブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。

50

【0157】

本明細書で使用する場合、「ハロゲン」という用語は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ を指す。

【0158】

化学基の別の用語の接頭辞として本明細書で使用する場合、「ハロ」という用語は、1個以上の水素原子が本明細書で定義されるようにハロゲンで置換されている化学基の修飾を指す。ハロゲンは、出現の度に独立して選択される。例えば、「 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル」という用語は、1個以上の水素原子がハロゲンで置換されている、本明細書で定義されるような $C_{1\sim4}$ アルキルを指す。 $C_{1\sim4}$ ハロアルキルの代表的な例としては、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHFCl$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CFHCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF(CHF_2)_2$ 、及び $-CH(CH_2F)(CF_3)$ が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0159】

本明細書で使用する場合、「5員環ヘテロアリール」又は「6員環ヘテロアリール」という用語は、1つ以上の環炭素原子の代わりに、 N 、 S 、及び O から選択される1つの環ヘテロ原子、並びに任意選択により1つ又は2つの更なる環 N 原子を含有する、2つ又は3つの二重結合を含む5又は6員炭素環を指す。5員環ヘテロアリールの代表的な例としては、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、及びオキサゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。6員環ヘテロアリールの代表的な例としては、ピリジル、ピリミジル、ピラジル、及びピリダジルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0160】

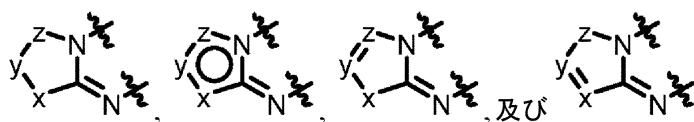
本明細書で使用する場合、「 $C_{3\sim5}$ ヘテロシクロアルキル」又は「 $C_{3\sim4}$ ヘテロシクロアルキル」という用語は、環式骨格が3～5個の炭素又は3～4個の炭素有し、1個の炭素原子が N 、 O 及び S から選択されるヘテロ原子で置換されている飽和炭素環分子を指す。 $C_{3\sim5}$ ヘテロシクロアルキルの代表的な例としては、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、及びピロリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。 $C_{3\sim4}$ ヘテロシクロアルキルの代表的な例としては、アジリジニル、アゼチジニル、及びオキセタニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0161】

本明細書で使用する場合、「環が不飽和、部分的飽和、又は飽和した芳香族である5員環」という語句は、式Iの文脈では、

30

【化58】



が挙げられるが、これらに限定されない構造を指す。

【0162】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される」という用語は、対象、特にヒトに使用することが一般的に認識されていることを指す。

40

【0163】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的に許容され、且つ親化合物の所望の薬理活性を有する化合物の塩を指す。このような塩としては、(1)塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等などの無機酸と形成される酸付加塩；若しくは酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸等などの有機酸と形成される酸付加塩；又は(2)親化合物に存在する

50

酸性プロトンが金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン若しくはアルミニウムイオンにより置き換えられる場合；又はエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン等などの有機塩基と配位させる場合に形成される塩が挙げられる。このような塩の更なる例は、Berget al., J. Pharm. Sci. 66 (1) : 1-19 (1977) において見出すことができる。また、Stahl et al., Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, 2nd Revised Edition (2011) も参照されたい。

【0164】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、医薬組成物又は製剤を調製するために本明細書で開示される化合物又は塩と組み合わせられ得る広範囲の成分を指す。典型的に、賦形剤としては、希釈剤、着色剤、ビヒクル、抗粘着剤、流動促進剤、崩壊剤、香味剤、コーティング剤、結合剤、甘味料、潤滑剤、吸着剤、保存剤が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0165】

本明細書で使用する場合、「対象」という用語は、ヒト及び動物を指し、霊長動物、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、及びマウスが含まれるが、これらに限定されない。一実施形態では、対象は、ヒトである。

【0166】

本明細書で使用する場合、「治療的有效量」という用語は、研究者、獣医、医学博士若しくは他の臨床医によって求められる、組織、系、若しくは対象の生物学的又は医学的応答を誘発する、本明細書で開示される化合物の量を指す。

20

【0167】

本明細書で使用する場合、「肥満度指数」（「BMI」）という用語は、例えば、対象の体重をキログラムで測定し、身長（メートル）の二乗で除算することによって算出することができるものである。例えば、<https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/index.html>（最終アクセスが2019年11月4日）を参照されたい。BMIは、ヒトなどの対象における体脂肪量の指標である。BMIは、対象が健康的な体重であるか、又は減量治療に応答するかどうかを特定するスクリーニング手段として使用されている。

30

【0168】

一般的合成手順

本明細書で提供される化合物は、本節及び以下の節において記載される手順に従って合成することができる。本明細書で記載される合成方法は、例示的なものに過ぎず、本明細書で開示される化合物はまた、当業者によって理解されるように、代替の合成戦略を使用する代替経路によって合成してもよい。一般的合成手順及び本明細書で提供される具体例は、事例に過ぎず、決して本開示の範囲を限定するものとして解釈すべきではないことが理解されよう。

【0169】

一般に、式Iの化合物を、以下のスキームに従って合成することができる。以下のスキームで使用される任意の変数は、別途注記のない限り、式Iについて定義される変数である。全ての出発材料は、例えば、Merck Sigma-Aldrich Inc.、Fluorochem Ltd、及びEnamine Ltd. から市販されているか、又は当該技術分野において公知であるかのいずれかであり、通常の技術を用いて公知の手順を使用することによって合成してもよい。出発材料はまた、本明細書で開示される手順を介して合成され得る。本節で述べられるスキームに関する溶媒、反応温度、及び試薬などの好適な反応条件は、本明細書に提供される実施例に見出され得る。

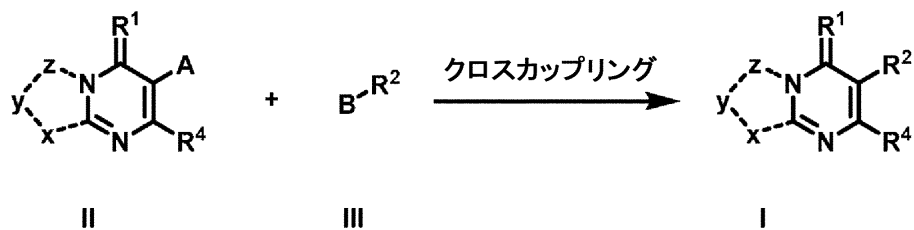
40

【0170】

50

【化 5 9】

スキーム 1



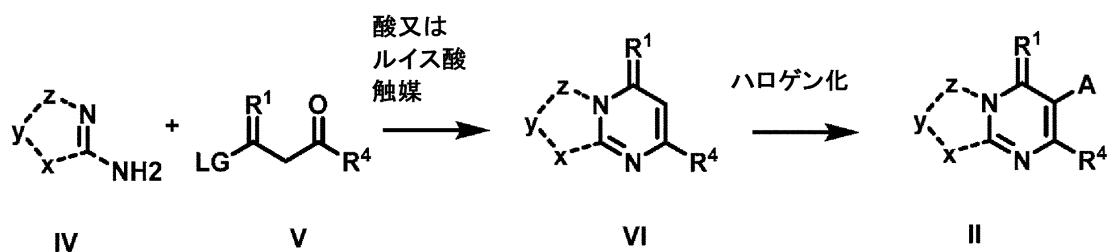
10

スキーム 1 に図示されるように、式 I の化合物は、文献に記載され、当業者に公知の方法に従って、適切な配位子と共にパラジウム又は類似の遷移金属触媒を使用するクロスカップリング反応（例えば、鈴木）において、式 I の中間体（A は好適なハロゲン原子（例えば、Br）又は類似の反応性基を表す）を式 I の中間体（B はボロン酸エステルなどの好適な反応性部分を表す）と反応させることによって調製することができる。

【0 1 7 1】

【化 6 0】

スキーム 2



20

スキーム 2 に図示されるように、本明細書で開示されるいくつかの化合物では、式 I の中間体は、式 V の中間体を N-ブロモスクシンイミドなどの好適なハロゲン化試薬と好適な溶媒中で処理することによって調製することができる。次に、式 V の中間体を、式 I の中間体又はその塩を式 V の試薬（LG はアルコキシ基などの好適な脱離基を表す）と縮合反応で反応させることによって調製することができ、この反応は、必要であれば加熱することによって、及び／又は酸又はルイス酸の存在によって補助してもよい。

【0 1 7 2】

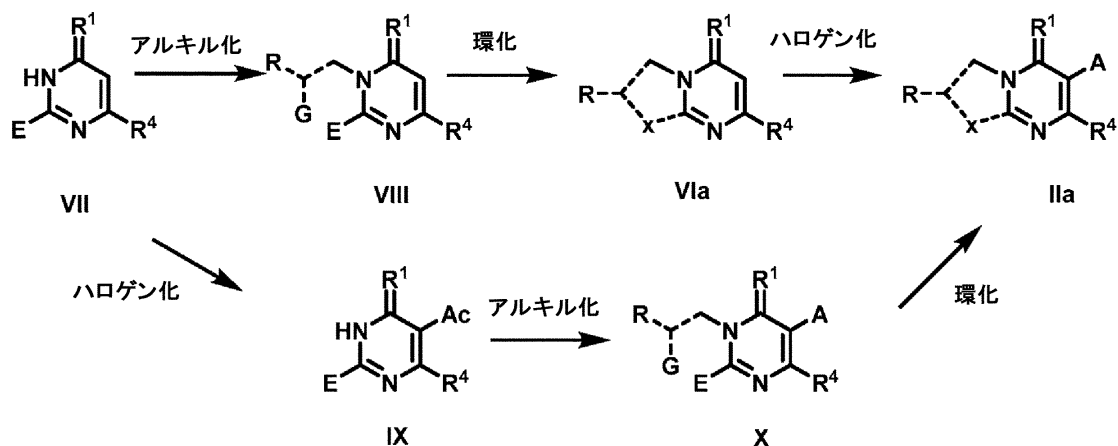
30

40

50

【化 6 1】

スキーム 3

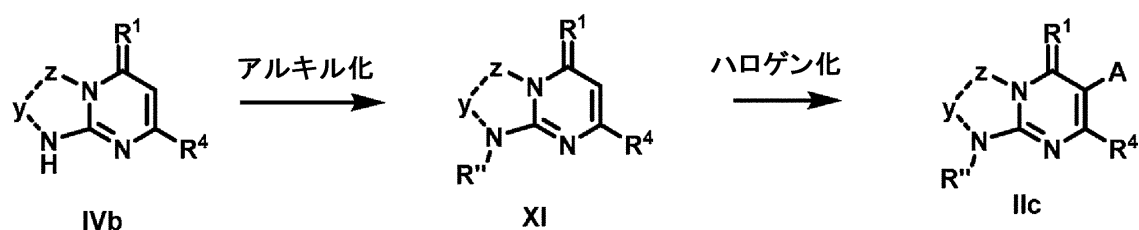


スキーム 3 に図示されるように、本明細書で開示されるいくつかの化合物では、式 I I a の中間体 (x は N、O 又は S であり、y 及び z は C である) を以下のように調製することができる。式 V I I の化合物 (E は OH、NH₂、SH、又はその互変異性体及び／若しくは塩を表す) を、好適な二官能性試薬でアルキル化した後に、E が第 2 の反応性基 G と反応して式 V I a の二環式中間体を形成する環化を生じさせることができる。式 V I a のいくつかの化合物では、環化ステップが式 V I I I の中間体を単離しなくても自然に生じる場合がある。本明細書で先に記載したようなハロゲン化によって式 I I a の中間体が得られることになる (例えば、スキーム 2 を参照されたい)。或いは、式 V I I の化合物をハロゲン化して式 I X の中間体を得、その後アルキル化して式 X の中間体を得た後に環化してもよい。上記のように、式 I I a のいくつかの化合物では、環化ステップが自然に生じる場合がある。

【 0 1 7 3 】

【化 6 2】

スキーム 4



スキーム 4 に図示されるように、本明細書で開示されるいくつかの化合物では、式 I I c の中間体 (x は N - R' ' である) を以下のように調製することができる。上記のスキーム 2 又はスキーム 3 に記載されているように調製した式 I V b の化合物を、塩基及び好適な溶媒の存在下で好適なアルキル化剤と反応させて式 X I の中間体を得、次に、これを本明細書で先に記載したようにハロゲン化して、所望の式 I I c の中間体を得ることができる。

【 0 1 7 4 】

10

20

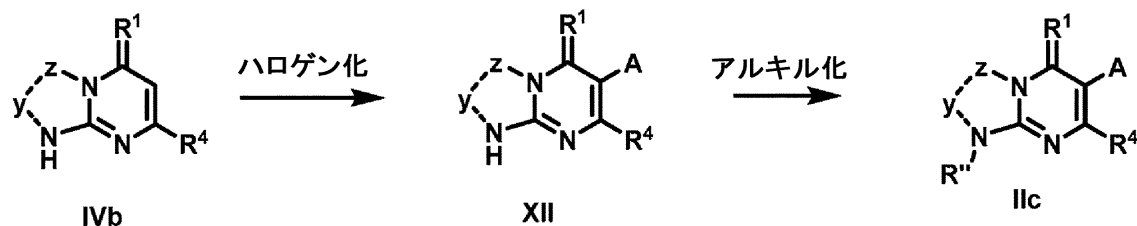
30

40

50

【化 6 3】

スキーム 5



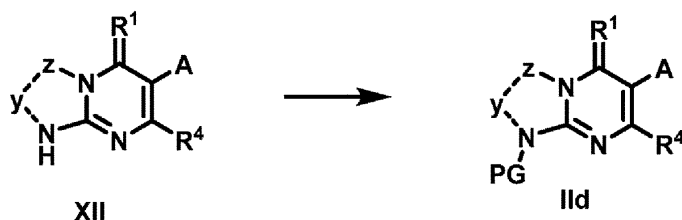
10

スキーム 5 に図示されるように、本明細書で開示されるいくつかの化合物では、式 I I c の中間体 (x は N-R' ' である) を以下のように調製することができる。上記スキーム 2 又はスキーム 3 に記載されているように調製した式 I V b の化合物を、先に記載したようにハロゲン化して式 X I I の中間体を得、それから次に塩基及び好適な溶媒の存在下で好適なアルキル化剤と反応させ、所望の式 I I c の中間体を得ることができる。

【 0 1 7 5】

【化 6 4】

スキーム 6



20

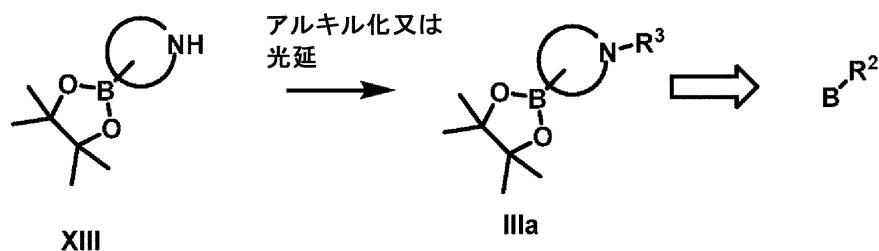
スキーム 6 に図示されるように、本明細書で開示されるいくつかの化合物では、式 I I d の中間体 (x は N であり、N 原子は好適な保護基 P G で保護されている) は、所望の中間体を得るために、上記スキーム 5 に記載されているように調製した式 X I I の中間体を、文献に記載され、当業者に公知の方法を使用して好適な試薬で処理することによって調製することができる。好適な保護基としては、とりわけ当業者に公知の t e r t -ブチルオキシカルボニル (B o c)、ベンジルオキシカルボニル (C b z)、トリフェニルメチル (トリチル)、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (S E M)、フルオレニルメトキシカルボニル (F m o c) を挙げることができる。

30

【 0 1 7 6】

【化 6 5】

スキーム 7

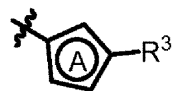


40

スキーム 7 に図示されるように、本明細書で開示されるいくつかの化合物では、式 I I a の中間体 (式中、窒素含有環系が本明細書で定義されるように

50

【化 6 6】

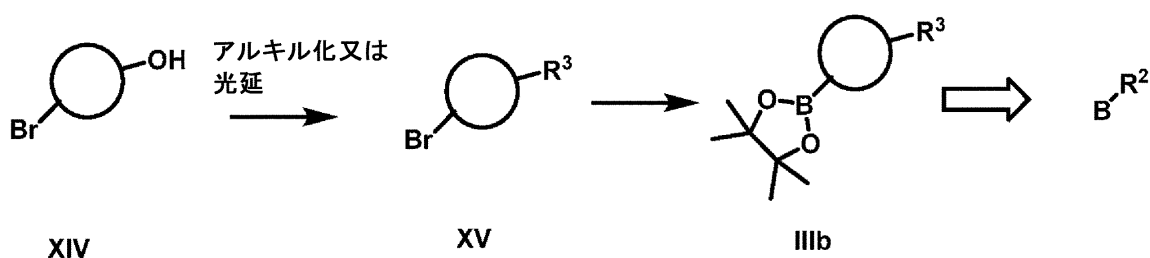


であり、窒素原子上に R^3 で置換されている）は、式 $IIIa$ の中間体を得るために、式 XII のボロン酸エステルを、好適な塩基の存在下で好適なアルキル化剤と、又は文献に記載され、当業者に公知の好適な活性化剤の存在下で好適なアルコールと反応させることによって光延型反応で調製することができる。

【0177】

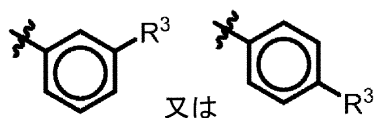
【化 6 7】

スキーム 8



スキーム 8 に図示されるように、本明細書で開示されるいくつかの化合物では、式 IIb の中間体（式中、環系が本明細書で定義されるように

【化 6 8】



である）は、式 XV の中間体を得るために、式 XIV のヒドロキシ置換ブロモベンゼンを、好適な塩基の存在下で好適なアルキル化剤と、又は文献に記載され、当業者に公知の活性化剤の存在下で好適なアルコールと反応させることによって光延型反応で調製することができる。ビス（ピナコラート）ジボロンを、好適なパラジウム触媒と共に、文献に記載され、当業者に公知の条件及び試薬を用いる宮浦型ホウ素化反応で処理することによって、式 $IIIb$ の中間体を得られることになる。

【0178】

10

20

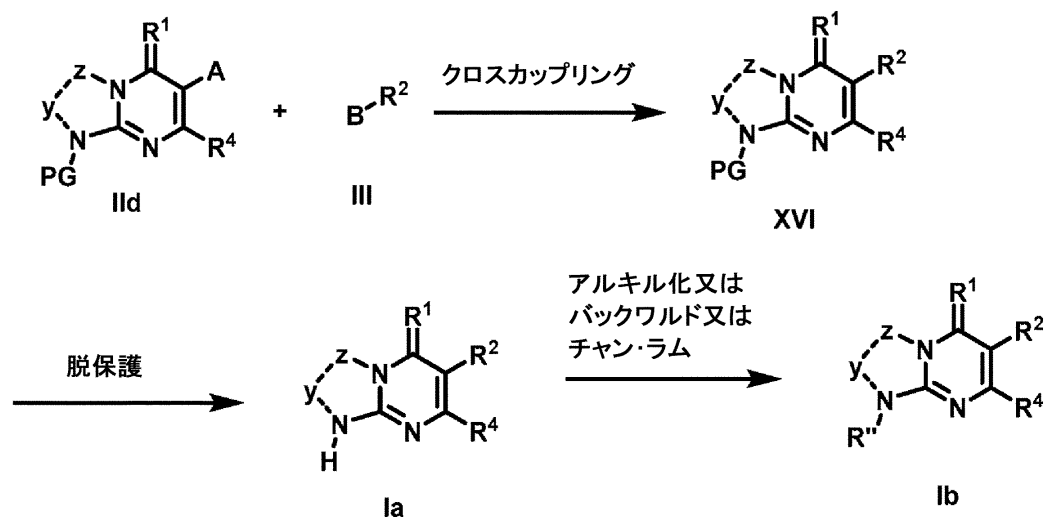
30

40

50

【化 6 9】

スキーム 9



スキーム 9 に図示されるように、本明細書で開示されるいくつかの化合物（x が N-H 又は N-R' ' である）では、上記スキーム 6 に記載されるように合成された式 I I d の中間体（P G は好適な保護基である）を、式 I I I の中間体とスキーム 1 に記載されているようなクロスカップリング反応（例えば、スキーム 7 及び 8 を参照されたい）で反応させて、式 X V I の中間体を得ることができる。次に、保護基を好適な条件下で除去すると、式 I a の生成物を得ることができる。この生成物を、任意選択により、文献に記載され、当業者に公知の条件及び試薬を使用するバックワルド・ハートウィグ、チャン・ラム又は類似の反応などの遷移金属触媒クロスカップリング反応において、塩基の存在下で好適なアルキル化試薬によって、又は好適な（ヘテロ）芳香族ボロン酸若しくはエステル、臭化物、ハロゲン化物、又は類似物によってアルキル化することによって更に置換して、式 I b の生成物を得ることができる。

【 0 1 7 9 】

当業者によって理解されるように、上記の合成スキーム及び代表例は、本出願において記載及び特許請求される化合物を合成し得るあらゆる手段の包括的な一覧を含むことを意図するものではない。更なる方法が当業者に明らかであろう。加えて、所望の化合物を得るために、上記に記載される様々な合成ステップを、代替の順番又は順序で実施してもよい。

【 0 1 8 0 】

本明細書に記載される化合物の精製方法は当該技術分野において公知であり、例えば、結晶化、クロマトグラフィー（例えば、液相及び気相）、抽出、蒸留、トリチュレーション、並びに逆相 H P L C が挙げられる。

【 0 1 8 1 】

本開示は更に、最終的な所望の化合物を得る前に単離されているか、又はその場生成されて単離されていないか否かに関わらず、記載される合成手順から生成される構造を含む「中間体」化合物を包含する。これらの中間体は、本開示の範囲に含まれる。そのような中間体化合物の例示的な実施形態を下記に記載する。

【 0 1 8 2 】

実施形態 8 4 として、本明細書では、式 I - 1 の化合物

10

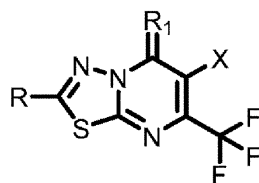
20

30

40

50

【化 70】



I-1

が提供され、

式中、

Xは、H又はBrであり；

R¹は、O、S、又はNHであり；並びに

Rは、H、F、Cl、-OH、-CN、-CO(C₁~4アルキル)、-S(O)_n(C₁~4アルキル)、-COOH、-COO(C₁~4アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁~4アルキル)、-CO(ジC₁~4アルキルアミノ)、-NH(COC₁~4アルキル)、-N(C₁~4アルキル)C(=O)F、C₁~4アルキル、-(CH₂)_m(C₃~5シクロアルキル)、-CH₂(C₃~5ヘテロシクロアルキル)、C₁~4重水素アルキル、C₃~5シクロアルキル、C₃~4ヘテロシクロアルキル、C₂~4アルケニル、C₂~4アルキニル、C₁~4アルコキシ、C₁~4重水素アルコキシ、5員環ヘテロアリール、又は6員環ヘテロアリールであり；

C₁~4アルキル基は、1~4個のFで任意選択的に置換されるか、又は-OH、-CN、C₁~4アルコキシ、-NH₂、C₁~4アルキルアミノ、ジC₁~4アルキルアミノ、及び-S(O)_n(C₁~4アルキル)から選択される置換基で任意選択的に置換され；

C₁~4アルコキシ基は、1~4個の独立して選択されるハロゲンで任意選択的に置換されるか、又は-OH、-CN、C₁~4アルコキシ、-NH₂、C₁~4アルキルアミノ、ジC₁~4アルキルアミノ、及び-S(O)_n(C₁~4アルキル)から選択される置換基で任意選択的に置換され；並びに

-CH₂(C₃~5シクロアルキル)、C₃~4ヘテロシクロアルキル、5員環ヘテロアリール、及び6員環ヘテロアリール基は、ハロゲン、-OH、-CN、C₁~4アルコキシ、C₁~4アルキル、-NH₂、C₁~4アルキルアミノ、ジC₁~4アルキルアミノ、及び-S(O)_n(C₁~4アルキル)から独立して選択される1~4個の置換基で任意選択的に置換される。

【0183】

実施形態85として、本明細書では、実施形態84の化合物が提供され、ここで、XはHである。

【0184】

実施形態86として、本明細書では、実施形態84の化合物が提供され、ここで、XはBrである。

【0185】

実施形態87として、本明細書では、実施形態84~86のいずれか1つの化合物が提供され、ここで、R¹はOである。

【0186】

実施形態88として、本明細書では、実施形態84~87のいずれか1つの化合物が提供され、ここで、Rはメチルである。

【0187】

実施形態89として、本明細書では、実施形態84~87のいずれか1つの化合物が提供され、ここで、Rはメトキシである。

【0188】

実施形態90として、本明細書では、実施形態84~87のいずれか1つの化合物が提

10

20

30

40

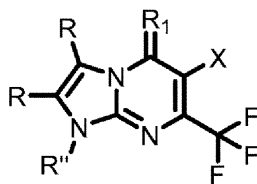
50

供され、ここで、Rはヒドロキシメチルである。

【0189】

実施形態91として、本明細書では、式I-2の化合物

【化71】



I-2

10

又はその互変異性体であり、式中、

Xは、H又はBrであり；

R¹は、O、S、又はNHであり；

Rは、H、ハロゲン、-OH、-CN、-CO(C₁~4アルキル)、-S(O)_n(C₁~4アルキル)、-COOH、-COO(C₁~4アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁~4アルキル)、-CO(ジC₁~4アルキルアミノ)、-NH₂、C₁~4アルキルアミノ、ジC₁~4アルキルアミノ、-NH(COC₁~4アルキル)、-N(C₁~4アルキル)C(=O)F、C₁~4アルキル、-(CH₂)_m(C₃~5シクロアルキル)、-CH₂(C₃~5ヘテロシクロアルキル)、C₁~4重水素アルキル、C₃~5シクロアルキル、C₃~4ヘテロシクロアルキル、C₂~4アルケニル、C₂~4アルキニル、C₁~4アルコキシ、C₁~4重水素アルコキシ、フェニル、5員環ヘテロアリール、及び6員環ヘテロアリールであり；

20

C₁~4アルキル基は、1~4個のFで任意選択的に置換されるか、又は-OH、-CN、C₁~4アルコキシ、-NH₂、C₁~4アルキルアミノ、ジC₁~4アルキルアミノ、及び-S(O)_n(C₁~4アルキル)から選択される置換基で任意選択的に置換され；

C₁~4アルコキシ基は、1~4個の独立して選択されるハロゲンで任意選択的に置換されるか、又は-OH、-CN、C₁~4アルコキシ、-NH₂、C₁~4アルキルアミノ、ジC₁~4アルキルアミノ、及び-S(O)_n(C₁~4アルキル)から選択される置換基で任意選択的に置換され；並びに

30

-CH₂(C₃~5シクロアルキル)、C₃~4ヘテロシクロアルキル、フェニル、5員環ヘテロアリール、及び6員環ヘテロアリール基は、ハロゲン、-OH、-CN、C₁~4アルコキシ、C₁~4アルキル、-NH₂、C₁~4アルキルアミノ、ジC₁~4アルキルアミノ、及び-S(O)_n(C₁~4アルキル)から独立して選択される1~4個の置換基で任意選択的に置換され；並びに

R'は、H、2-トリメチルシリルエトキシメチル、-OH、-CO(C₁~4アルキル)、-S(O)_n(C₁~4アルキル)、-COO(C₁~4アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁~4アルキル)、-CO(ジC₁~4アルキルアミノ)、C₁~4アルキル、-(CH₂)_m(C₃~5シクロアルキル)、-CH₂(C₃~5ヘテロシクロアルキル)、C₁~4重水素アルキル、C₃~5シクロアルキル、C₃~4ヘテロシクロアルキル、C₂~4アルケニル、C₂~4アルキニル、フェニル、5員環ヘテロアリール、又は6員環ヘテロアリールであり；

40

C₁~4アルキル基は、1~4個のFで任意選択的に置換されるか、又は-OH、-CN、C₁~4アルコキシ、-NH₂、C₁~4アルキルアミノ、ジC₁~4アルキルアミノ、及び-S(O)_n(C₁~4アルキル)から選択される置換基で任意選択的に置換され；並びに

-(CH₂)_m(C₃~5シクロアルキル)、C₃~4ヘテロシクロアルキル、フェニル、5員環ヘテロアリール、及び6員環ヘテロアリール基は、ハロゲン、-OH、-CN、C₁~4アルコキシ、C₁~4アルキル、-NH₂、C₁~4アルキルアミノ、ジC₁~4アル

50

キルアミノ、及び $-S(O)_n$ ($C_1 \sim 4$ アルキル) から独立して選択される 1 ～ 4 個の置換基で任意選択的に置換され；

ただし、X が H であり、 R'' が 2-トリメチルシリルエトキシメチルでない場合、R は H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、又はフェニルでない。

【0190】

実施形態 92 として、本明細書では、実施形態 91 の化合物、又はその互変異性体が提供され、ここで、X は H である。

【0191】

実施形態 93 として、本明細書では、実施形態 91 の化合物、又はその互変異性体が提供され、ここで、X は Br である。

【0192】

実施形態 94 として、本明細書では、実施形態 91 ～ 93 のいずれか 1 つの化合物、又はその互変異性体が提供され、ここで、 R^1 は O である。

【0193】

実施形態 95 として、本明細書では、実施形態 93 ～ 94 のいずれか 1 つの化合物、又はその互変異性体が提供され、ここで、R は H である。

【0194】

実施形態 96 として、本明細書では、実施形態 93 ～ 94 のいずれか 1 つの化合物、又はその互変異性体が提供され、ここで、R は Cl である。

【0195】

実施形態 97 として、本明細書では、実施形態 93 ～ 94 のいずれか 1 つの化合物、又はその互変異性体が提供され、ここで、R はヒドロキシメチルである。

【0196】

実施形態 98 として、本明細書では、実施形態 93 ～ 94 のいずれか 1 つの化合物、又はその互変異性体が提供され、ここで、R はメチルである。

【0197】

実施形態 99 として、本明細書では、実施形態 91 ～ 98 のいずれか 1 つの化合物、又はその互変異性体が提供され、ここで、 R'' は H である。

【0198】

実施形態 100 として、本明細書では、実施形態 91 ～ 98 のいずれか 1 つの化合物、又はその互変異性体が提供され、ここで、 R'' はメチルである。

【0199】

実施形態 101 として、本明細書では、実施形態 91 ～ 98 のいずれか 1 つの化合物、又はその互変異性体が提供され、ここで、 R'' は C_3D である。

【0200】

実施形態 102 として、本明細書では、実施形態 91 ～ 98 のいずれか 1 つの化合物、又はその互変異性体が提供され、ここで、 R'' は $-C_2H_2OH$ である。

【0201】

実施形態 103 として、本明細書では、実施形態 91 ～ 98 のいずれか 1 つの化合物、又はその互変異性体が提供され、ここで、 R'' は $-C_2HCN$ である。

【0202】

実施形態 104 として、本明細書では、1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾールである化合物が提供される。

【実施例】

【0203】

本節では、式 I の化合物及びその作製方法の具体例を提供する。

【0204】

略称の一覧表

【0205】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 1

AcOH	酢酸
aq 又は aq.	水
BOC 又は Boc	tert-ブチルオキシカルボニル
Cu(OTf) ₂	トリフルオロメタンスルホン酸銅
Cy	シクロヘキサン
DCE	1,2-ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DIAD	アゾジギ酸ジイソプロピル
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
Dppf, DPPF 又は dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
ESI 又は ES	エレクトロスプレーイオン化法
Et	エチル
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
g	グラム
h	時間
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー

10

20

【 0 2 0 6 】

30

40

50

【表 3】

iPr	イソプロピル
iPr ₂ NEt 又は DIPEA	N-エチルジイソプロピルアミン(ヒューニツヒ塩基)
KOAc	酢酸カリウム
LC MS, LCMS, LC-MS 又は LC/MS	液体クロマトグラフィー質量分析
m/z	電荷数で除算した質量
Me	メチル
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
μL	マイクロリットル
mg	ミリグラム
min	分
mL 又は ml	ミリリットル
MS	質量スペクトル
Ms	メタンスルホニル
MsCl	メタンスルホニルクロリド
NBS	N-ブロモスクシンイミド
NCS	N-クロロスクシンイミド
NIS	N-ヨードスクシンイミド
NMP	N-メチル-2-ピロリドン
NMR	核磁気共鳴
Pd(amphos)Cl ₂	ビス(ジ- <i>tert</i> -ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
Pd(dtbpf)Cl ₂	1,1'-ビス(ジ- <i>tert</i> -ブチルホスフィノ)フェロセン-パラジウムジクロリド
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
Ph	フェニル

【 0 2 0 7 】

10

20

30

40

50

【表 4】

PPh ₃	トリフェニルホスフィン
PPSE	ポリリン酸トリメチルシリル
RuPhos Pd G2	クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II),
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -トルエンスルホン酸
RP	逆相
RT 又は rt 又は r.t.	室温
sat. 又は satd	飽和
SEMC1	2-(クロロメトキシ)エチル-トリメチルシラン
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
SPhos	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
TBAF	テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウムフルオリド
TBAI	テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウムヨージド
TBDMSCl	tert-ブチル-クロロ-ジメチルシラン
TEA 又は Et ₃ N	トリメチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TTIP	チタン(IV)イソプロポキシド
XPhos Pd G1	(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-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)クロリド

10

20

【0208】

一般的な分析方法及び精製方法

本節では、本明細書で提供される特定の化合物を調製するために使用される一般的な分析方法及び精製方法についての説明が提供される。

30

【0209】

クロマトグラフィー：

別途指示しない限り、粗生成物を含有する残渣は、粗製物質又は濃縮物をフラッシュシリカ (SiO₂) 又は逆相フラッシュシリカ (C18) のいずれかで予め充填された Biotage の商標のシリカゲルカラムに通すことによって精製し、指示通りの溶媒勾配でカラムから溶出した。例えば、(330gのSiO₂、0～40% EtOAc / ヘキサン) という記載は、生成物が、ヘキサン中0%～40% EtOAcの溶媒勾配によって、330グラムのシリカで充填されたカラムから溶出することによって得られたことを意味する。

【0210】

分取HPLC法：

そのように指示される場合、本明細書に記載される化合物は、以下の2つのHPLCカラムのうち的一方を使用した、Waters Fractionlynxセミ分取HPLC-MSシステムによる逆相HPLCによって精製した：(a) Phenomenex Geminiカラム (5ミクロン、C18、150×30mm) 又は (b) Waters X-select CSHカラム (5ミクロン、C18、100×30mm)。

40

【0211】

機器に通過させるのに典型的なランとしては、以下が含まれる：水 (0.1%ギ酸) 中10% (v/v) ～100%のMeCN (0.1% v/vギ酸) の直線勾配で、10分かけて45mL / 分で溶出し、条件は、最適な分離を達成するために変動させることができ

50

る。

【0212】

プロトンNMRスペクトル：

別段の指示がない限り、全ての ^1H NMRスペクトルは、Bruker NMR機器において300、400又は500MHzで収集した。そのように特性決定する場合、全ての観察されるプロトンは、内部溶媒ピークを参照として使用したテトラメチルシラン（TMS）からの百万分率（ppm）の低磁場として報告される。

【0213】

質量スペクトル（MS）

別段の指示がない限り、出発材料、中間体及び／又は例示化合物に関する全ての質量スペクトルデータは、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 分子イオンを有する質量／電荷（m/z）として報告される。報告される分子イオンは、Waters Acquity UPLC/MSシステムを使用したエレクトロスプレー検出法（一般にESI MSと称される）によって得た。当業者により理解されるように、臭素等などの同位体原子を有する化合物は、通常、検出された同位体パターンに従って報告される。

【0214】

化合物の名称

本明細書に開示され、記載される化合物は、ChemAxon LtdのJChem for Excel 18.22.1.7によって提供されるIUPAC命名機能を使用して命名されている。

【0215】

具体例

本節では、本明細書で提供される化合物の具体例を合成するための手順が提供される。全ての出発材料は、別途注記のない限り、Merck Sigma-Aldrich Inc.、Fluorochem Ltd又はEnamine Ltdから市販されているものであるか、又は当該技術分野において公知のものであり、通常の技術を用いる公知の手順を使用して合成してもよい。

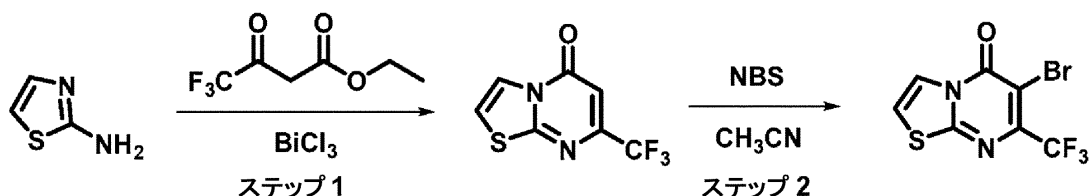
【0216】

中間体の合成：

中間体1A

6-ブロモ-7-(トリフルオロメチル)-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

【化72】



【0217】

ステップ1：7-(トリフルオロメチル)-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

2-チアゾールアミン（1.0g、9.99mmol）、4,4,4-トリフルオロアセト酢酸エチル（7.3ml、49.93mmol）及び三塩化ビスマス（III）（0.31g、1.0mmol）の反応混合物を、120℃で14時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー（C18、20～80%アセトニトリル／水中0.1%ギ酸）によって精製し、7-(トリフルオロメチル)-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

(0.53 g、2.4 mmol、収率24%)をオフホワイトの固形物として得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 221.0 [M+H]⁺.

【0218】

ステップ2: 6-ブロモ-7-(トリフルオロメチル)-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

N-ブロモスクシンイミド(420 mg、2.36 mmol)を、7-(トリフルオロメチル)-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(520 mg、2.36 mmol)のCH₃CN(16.3 mL)攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で20時間攪拌し、続いて減圧下で濃縮した。残渣をEtOAcで希釈し、NaHCO₃飽和水溶液及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、6-ブロモ-7-(トリフルオロメチル)-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(654 mg、2.19 mmol、収率93%)を淡黄色の固形物として得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 299.0/301.0 [M+H]⁺.

【0219】

下記表2に列挙される中間体1B~1Mを、上記中間体1Aのステップ1及び2について記載される手順に従って以下のように調製した。

【0220】

10

20

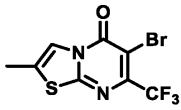
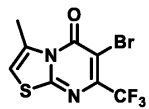
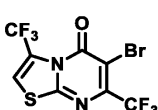
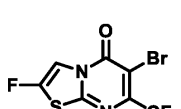
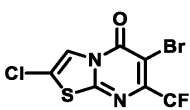
30

40

50

【表 5】

表 2

中間体 番号	化学構造	名称	LC/MS (ESI ⁺) m/z	条件	試薬
1B		6-ブロモ-2-メチ ル-7-(トリフルオ ロメチル)-[1,3] チアゾロ[3,2-a] ピリミジン-5-オ ン	ステップ 1:235.0 ステップ 2:312.9/314. 9	ステップ 1:100 °C, 15 時間 ステップ 2: 50 °C, 3 時間	ステップ 1:5-メチル -2-チアゾールアミン 及び 4,4,4-トリフル オロ-3-オキシブタン 酸エチルエステル
1C		6-ブロモ-3-メチ ル-7-(トリフルオ ロメチル)-[1,3] チアゾロ[3,2-a] ピリミジン-5-オ ン	ステップ 1:235.3 ステップ 2:313.1/315. 2	ステップ 1: 120 °C, 6 時間 ステップ 2: 50 °C, 3 時間	ステップ 1:4-メチル -2-チアゾールアミン 及び 4,4,4-トリフル オロ-3-オキシブタン 酸エチルエステル
1D		6-ブロモ-3,7-ビ ス(トリフルオロ メチル)-[1,3]チ アゾロ[3,2-a]ピ リミジン-5-オン	ステップ 1:289.0 ステップ 2:367.0/369. 0	ステップ 1:120 °C, 72 時間 ステップ 2: 90 °C, 16 時間	ステップ 1:4-(トリフ ルオロメチル)-2-チ アゾールアミン及び 4,4,4-トリフルオロ- 3-オキシブタン酸エ チルエステル
1E		6-ブロモ-2-フル オロ-7-(トリフル オロメチル)- [1,3]チアゾロ [3,2-a]ピリミジ ン-5-オン	ステップ 1:239.0 ステップ 2:317.0/319. 0	ステップ 1: 120 °C, 6 時間 ステップ 2: 80 °C, 6 時間	ステップ 1:5-フルオ ロ-1,3-チアゾール- 2-アミン及び 4,4,4- トリフルオロ-3-オキ ソブタン酸エチルエ ステル
1F		6-ブロモ-2-クロ ロ-7-(トリフルオ ロメチル)-[1,3] チアゾロ[3,2-a] ピリミジン-5-オ ン	ステップ 1:255.1 ステップ 2:333.0/335. 0/337.0	ステップ 1: 100 °C, 2 時間 ステップ 2: 50 °C, 5 時間	ステップ 1:5-クロロ- 1,3-チアゾール-2-ア ミン(Enamine)及び 4,4,4-トリフルオロ- 3-オキシブタン酸エ チルエステル

【 0 2 2 1 】

10

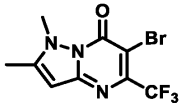
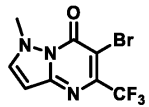
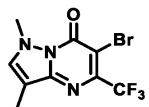
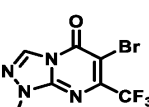
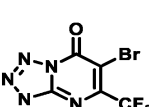
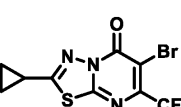
20

30

40

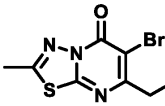
50

【表 6】

1G		6-ブロモ-1,2-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン	ステップ 1:232.0 ステップ 2:310.0/312.0	ステップ 1:120 °C, 24 時間 ステップ 2: 室温, 6 時間	ステップ 1:1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン及び 4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタン酸エチルエステル
1H		6-ブロモ-1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン	ステップ 1:218.0 ステップ 2:296.0/298.0	ステップ 1:120 °C, 24 時間 ステップ 2: 室温, 4 時間	ステップ 1:3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び 4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタン酸エチルエステル
1I		6-ブロモ-1,3-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン	ステップ 1:232.1 ステップ 2:310.2/312.2	ステップ 1:120 °C, 24 時間 ステップ 2: 室温, 2 時間	ステップ 1:1,4-ジメチルピラゾール-3-アミン(Enamine)及び 4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタン酸エチルエステル
1J		6-ブロモ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリミジン-5-オン	ステップ 1:219.1 ステップ 2:296.9/298.9	ステップ 1:100 °C, 48 時間 ステップ 2: 室温, 48 時間	ステップ 1:2-メチル-1,2,4-トリアゾル-3-アミン(Enamine)及び 4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタン酸エチルエステル
1K		6-ブロモ-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン	ステップ 1:220.0 ステップ 2:297.9/299.9	ステップ 1:100 °C, 48 時間 ステップ 2: 室温, 96 時間	ステップ 1:1-メチルテトラゾール-5-アミン及び 4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタン酸エチルエステル
1L		6-ブロモ-2-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)-[1,3,4]チアジャゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	ステップ 1:262.1 ステップ 2:340.0/342.0	ステップ 1:MW, 120 °C, 14 時間 ステップ 2: 80 °C, 20 時間	ステップ 1:5-シクロプロピル-1,3,4-チアジャゾール-2-アミン(Enamine)及び 4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタン酸エチルエステル

【 0 2 2 2 】

【表 7】

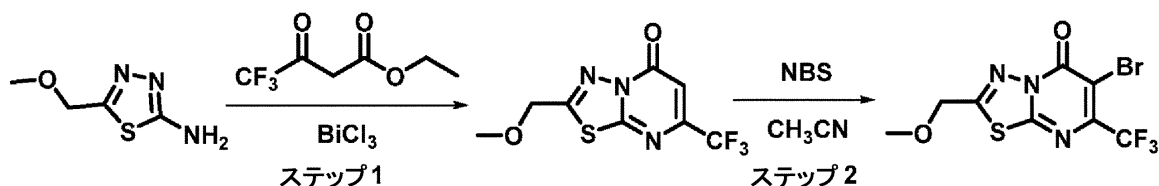
1M		6-ブロモ-7-エチル-2-メチル-[1,3,4]チアジャゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	ステップ 1:196.0 ステップ 2:274.0/276.0	ステップ 1:MW, 120 °C, 10 時間 ステップ 2: 室温, 2 時間	ステップ 1:5-メチル-1,3,4-チアジャゾール-2-アミン(Enamine)及び 3-オキソペンタン酸エチルエステル
----	---	--	--	--	---

【 0 2 2 3 】

中間体 2 A

6-ブロモ-2-(メトキシメチル)-7-(トリフルオロメチル)-[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン

【化 7 3】



10

【0 2 2 4】

ステップ1：2-(メトキシメチル)-7-(トリフルオロメチル)-[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン

5-(メトキシメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミン (1.50 g、10.33 mmol、Enamine)、4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタン酸エチルエステル (8.47 mL、51.66 mmol)、及び三塩化ビスマス (III) (190 mg、1.03 mmol) の混合物を、120℃で18時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、10~50% EtOAc/シクロヘキサン) によって精製し、2-(メトキシメチル)-7-(トリフルオロメチル)-[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン (1.04 g、3.92 mmol、収率38%) を黄色の固形物として得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 266.1 [M+H]⁺.

20

【0 2 2 5】

ステップ2：6-ブロモ-2-(メトキシメチル)-7-(トリフルオロメチル)-[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン

2-(メトキシメチル)-7-(トリフルオロメチル)-[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン (600 mg、2.24 mmol) 及びN-ブロモスクシンイミド (598 mg、3.36 mmol) のMeCN (7.2 mL) 溶液を、80℃で16時間加熱した。更にN-ブロモスクシンイミド (100 mg、0.56 mmol) を添加し、6時間加熱し続けた。反応混合物を濃縮し、EtOAc中に溶解させ、続いてNa₂S₂O₃、NaHCO₃飽和水溶液及びブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、30~60% EtOAc/シクロヘキサン) によって精製し、6-ブロモ-2-(メトキシメチル)-7-(トリフルオロメチル)-[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン (350 mg、1.02 mmol、収率45%) を黄色の固形物として得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 344.0/346.0 [M+H]⁺.

30

【0 2 2 6】

中間体 3 A

6-ブロモ-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン

40

50

ステップ 1

ステップ 2

トルエン, ジオキサン
 ステップ 1

NBS
 CH₃CN
 ステップ 2

【0230】

ステップ1：2-メトキシ-7-（トリフルオロメチル）- [1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン

5-メトキシ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミン（1.7 g、12.96 mmol、Enamine）、4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタン酸エチルエステル（9.47 mL、64.81 mmol）及びトリフルオロメタンスルホン酸インジウム（III）（728.5 mg、1.3 mmol）のトルエン（50 mL）及び1, 4-ジオキサン（5 mL）混合物を、80℃で16時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー（C18、3～100%アセトニトリル／水中0.1%ギ酸）によって精製し、2-メトキシ-7-（トリフルオロメチル）- [1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン（548 mg、2.18 mmol、収率17%）を白色固形物として得た。LC/MS（ESI⁺）m/z = 252.0 [M+H]⁺.

【0231】

ステップ2：6-ブロモ-2-メトキシ-7-（トリフルオロメチル）- [1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン

2-メトキシ-7-（トリフルオロメチル）- [1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン（548.0 mg、2.18 mmol）及びN-ブロモスクシンイミド（582.43 mg、3.27 mmol）のMeCN（10 mL）混合物を、80℃で48時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物をEtOAcで希釈し、続いてNa₂S₂O₃及びNaHCO₃飽和水溶液並びにブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、0～80% EtOAc／シクロヘキサン）によって精製し、6-ブロモ-2-メトキシ-7-（トリフルオロメチル）- [1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン（577 mg、1.75 mmol、収率80%）を白色固形物として得た。LC/MS（ESI⁺）m/z = 329.9 / 332.0 [M+H]⁺.

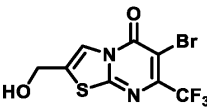
【0232】

下記表3に列挙される中間体4Bを、上記中間体4Aのステップ1及び2について記載される手順に従って以下のように調製した。

【0233】

【表8】

表3

中間体番号	化学構造	名称	LC/MS (ESI ⁺) m/z	方法変更	試薬
4B		6-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-7-(トリフルオロメチル)-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	ステップ 1:251.1 ステップ 2:329.0/331.0	ステップ 1:80℃, 48時間 ステップ 2:80℃, 48時間	ステップ1:(2-アミノ-1,3-チアゾール-5-イル)メタノール及び4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタン酸エチルエステル

【0234】

中間体5A

6-ブロモ-3-メチル-5-（トリフルオロメチル）- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン

10

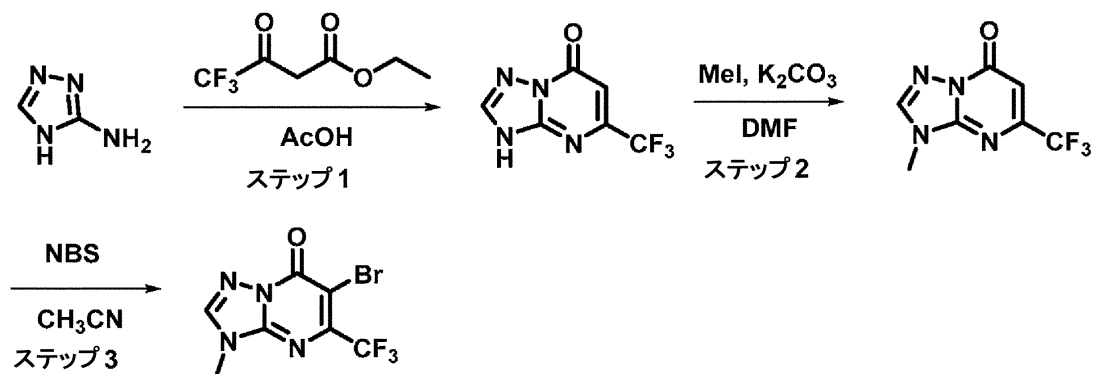
20

30

40

50

【化 7 6】



10

【0 2 3 5】

ステップ 1：5-（トリフルオロメチル）-3H-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン

4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタン酸エチルエステル（2.09 mL、14.27 mmol）を、4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-アミン（1.0 g、11.89 mmol）の酢酸（9 mL）溶液に添加した。反応混合物を4時間加熱還流させた。室温まで冷却した後、沈殿物を濾過し、Et₂Oで洗浄して乾燥させ、5-（トリフルオロメチル）-3H-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン（910 mg、4.458 mmol、収率37%）を白色固形物として得た。LC/MS（ESI⁺）m/z = 205.0 [M+H]⁺。

20

【0 2 3 6】

ステップ 2：3-メチル-5-（トリフルオロメチル）-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン

炭酸カリウム（731 mg、5.29 mmol）を、5-（トリフルオロメチル）-3H-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン（900.0 mg、4.41 mmol）のDMF（30 mL）攪拌溶液に添加し、続いて10分後にヨードメタン（0.3 mL、4.85 mmol）を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水で希釈してEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂；40～100% EtOAc/シクロヘキサン）によって精製し、3-メチル-5-（トリフルオロメチル）-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン（130 mg、0.6 mmol、収率14%）を黄色の固形物として得た。LC/MS（ESI⁺）m/z = 219.1 [M+H]⁺。

30

【0 2 3 7】

ステップ 3：6-ブロモ-3-メチル-5-（トリフルオロメチル）-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン

標題化合物を、中間体 1-A のステップ 2 について記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した：反応を、3-メチル-5-（トリフルオロメチル）-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オンを使用して行い、混合物を80℃で2時間加熱した。LC/MS（ESI⁺）m/z = 297.1 / 299.1 [M+H]⁺。

40

【0 2 3 8】

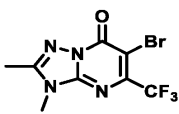
表 4 に列挙される中間体 5 B を、上記中間体 5 A のステップ 1、2 及び 3 について記載される手順に従って以下のように調製した。

【0 2 3 9】

50

【表 9】

表 4

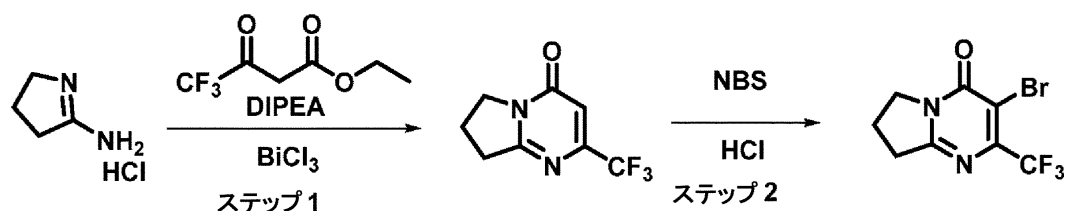
中間体 番号	化学構造	名称	LC/MS (ESI ⁺) m/z	方法変更	試薬
5B		6-ブromo-2,3-ジメ チル-5-(トリフル オロメチル)- [1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリミジン- 7-オン	ステップ 1:219.1 ステップ 2:233.3 ステップ 3:311.0/31 3.0	ステップ 2: 室温, 22 時間 ステップ 3:80 °C, 8 時間	ステップ 1:5-メチ ル-4H-1,2,4-トリ アゾル-3-アミン及 び 4,4,4-トリフル オロ-3-オキソブ タン酸エチルエス テル

【0240】

中間体 6 A

3-ブromo-2-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピロロ[1,2-a]ピリミジン-4-オン

【化77】



【0241】

ステップ1: 2-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピロロ[1,2-a]ピリミジン-4-オン

3,4-ジヒドロ-2H-ピロール-5-アミンハイドロクロライド (1.0 g、8.29 mmol)、4,4,4-トリフルオロアセト酢酸エチル (6.1 mL、41.47 mmol)、三塩化ビスマス (III) (0.26 g、0.83 mmol)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.44 mL、8.29 mmol) の反応混合物を、120 °Cで3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水で洗浄し、EtOAc (2 ×) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0~70% EtOAc/シクロヘキサン、その後C18、2~50% アセトニトリル/水中0.1%ギ酸) によって精製し、2-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピロロ[1,2-a]ピリミジン-4-オン (440 mg、2.16 mmol、収率26%) を白色固形物として得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 205.0 [M+H]⁺。

【0242】

ステップ2: 3-ブromo-2-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピロロ[1,2-a]ピリミジン-4-オン

2-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピロロ[1,2-a]ピリミジン-4-オン (375 mg、1.84 mmol) の水 (15 mL) 及びHCl (水中2 N溶液、0.92 mL、1.84 mmol) 懸濁液を、室温で1時間攪拌した。N-ブromosuccinimide (409 mg、2.3 mmol) を添加し、一晚攪拌を続けた。更にN-ブromosuccinimide (490 mg、2.75 mmol) を添加し、24時間攪拌を続けた。反応混合物を0 °Cまで冷却し、1N NaOH水溶液 (pH 8まで) で処理し、DCMで抽出した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮した。粗製

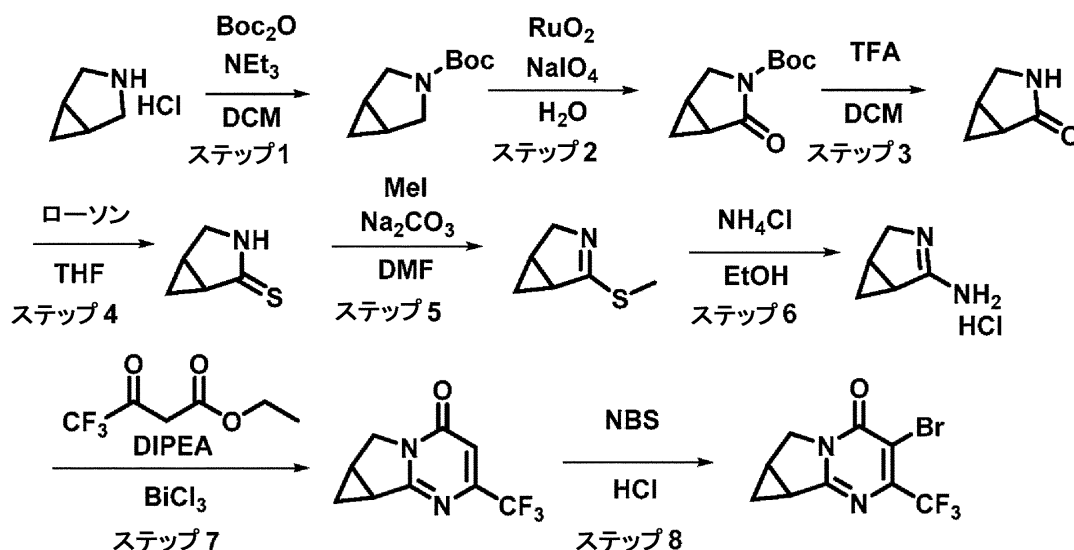
物質をフラッシュクロマトグラフィー（ SiO_2 、0～70% EtOAc ／シクロヘキサン）によって精製し、3-ブロモ-2-（トリフルオロメチル）-7,8-ジヒドロ-6H-ピロロ[1,2-a]ピリミジン-4-オン（190mg、0.67mmol、収率37%）をオフホワイトの固形物として得た。LC/MS（ESI⁺） m/z = 283.0/285.0 [M+H]⁺.

【0243】

中間体7A

3-ブロモ-2-（トリフルオロメチル）-6,6a,7,7a-テトラヒドロシクロプロロパ[1,2]ピロロ[4,5-a]ピリミジン-4-オン

【化78】



【0244】

ステップ1：tert-ブチル3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンハイドロクロライド（2.5g、20.9mmol）、トリエチルアミン（6.1mL、43.9mmol）及び二炭酸ジtert-ブチル（5g、23mmol）の無水DCM（41.7mL）混合物を、室温で3時間撹拌した。NH₄Cl飽和水溶液を添加し、2相を分離して、水相をDCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート（3.83g、20.9mmol、収率100%）を茶色の油状物として得た。LC/MS（ESI⁺） m/z = 184.0 [M+H]⁺.

【0245】

ステップ2：tert-ブチル4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

二酸化ルテニウム水和物（32.2mg、0.21mmol）を、過ヨウ素酸ナトリウム（16.8g、78.74mmol）の水（168mL）中10%溶液に添加した。室温で20分間撹拌した後、tert-ブチル3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート（3.83g、20.9mmol）のEtOAc（56mL）溶液を添加し、得られた反応混合物を室温で16時間激しく撹拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc（2×）で抽出した。合わせた有機相にイソプロピルアルコール（20mL）を添加し、混合物を室温で3時間撹拌し、その後沈殿物を濾過した。濾液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で慎重に濃縮して、tert-ブチル4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート（4.1g、20.9mmol、収率100%）を茶色の油状物として得た。LC/MS（ESI

⁺) $m/z = 198.3$ [M+H]⁺.

【0246】

ステップ3：3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4-オン

tert-ブチル4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート(4.1g、20.9mmol)及びトリフルオロ酢酸(3.81ml、49.74mmol)のDCM(15ml)溶液を、室温で1時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃飽和水溶液でクエンチし、DCM(3×)で抽出した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で慎重に濃縮して、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4-オン(1.5g、15.44mmol、収率74%)を黄色の油状物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.03(br.s., 1H), 3.37-3.32(m, 1H), 3.14(d, J=10.3Hz, 1H), 1.90(dq, J=4.4, 5.9Hz, 1H), 1.62(tddd, J=1.5, 3.1, 5.8, 8.6Hz, 1H), 1.01(dt, J=4.0, 8.0Hz, 1H), 0.45(q, J=4.0Hz, 1H).

10

【0247】

ステップ4：3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4-チオン

3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4-オン(500mg、5.15mmol)及びローソン試薬(1.25g、3.09mmol)のTHF(5.7ml)混合物を、2時間加熱還流させた。室温まで冷却した後、混合物を減圧下で濃縮し、残留物質をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~50%EtOAc/シクロヘキサン)によって精製し、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4-チオン(450mg、3.98mmol、収率77%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 0.33-0.46(m, 1H) 1.10-1.26(m, 1H) 2.04(m, 1H) 2.22-2.32(m, 1H) 3.46(d, J=12.54Hz, 1H) 3.65(dd, J=12.54, 6.16Hz, 1H) 9.40-9.63(m, 1H).

20

【0248】

ステップ5：4-メチルスルファニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン

3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4-チオン(425mg、3.76mmol)、炭酸ナトリウム(438mg、4.13mmol)及びヨードメタン(0.26ml、4.13mmol)のDMF(18.8ml)混合物を、室温で5時間攪拌した。混合物を水及びEtOAc間で分配し、EtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で慎重に濃縮して、4-メチルスルファニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン(475mg、3.76mmol、収率100%)を黄色がかった油状物として得、これを次のステップで更に精製することなく使用した。LC/MS(ESI⁺) $m/z = 127.9$ [M+H]⁺.

30

【0249】

ステップ6：3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-4-アミンハイドロクロライド

4-メチルスルファニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン(475mg、3.76mmol)及び塩化アンモニウム(221mg、4.13mmol)の無水エタノール(9ml)混合物を、6時間加熱還流した。室温まで冷却した後、反応混合物を真空下で濃縮し、粗製3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-4-アミンハイドロクロライド(500mg、3.76mmol、収率100%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 0.62-0.69(m, 1H) 1.34(m, 1H) 2.16-2.26(m, 1H) 2.34(m, 1H) 3.47-3.55(m, 1H) 3.66(m, 1H) 8.31-9.81(m, 3H).

40

【0250】

ステップ7：2-(トリフルオロメチル)-6,6a,7,7a-テトラヒドロシクロプロパ[1,2]ピロロ[4,5-a]ピリミジン-4-オン

標題化合物を、中間体6Aのステップ1について記載した手順を使用して、下記の変更

50

を加えて調製した：反応は、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-4-アミンハイドロクロライド、DIPEA及び4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタン酸エチルエステルによって行った。LC/MS (ESI⁺) m/z = 217.0 [M+H]⁺.

【0251】

ステップ8：3-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)-6,6a,7,7a-テトラヒドロシクロプロパ[1,2]ピロロ[4,5-a]ピリミジン-4-オン

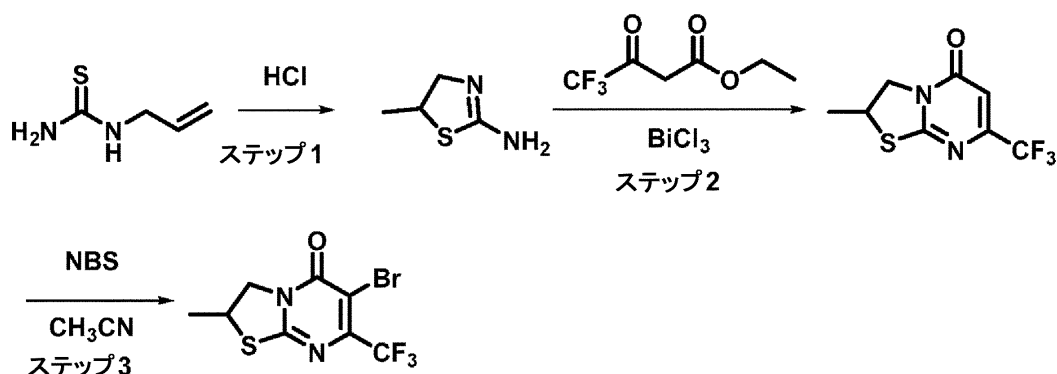
標題化合物を、中間体6Aのステップ2について記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した：反応を、2-(トリフルオロメチル)-6,6a,7,7a-テトラヒドロシクロプロパ[1,2]ピロロ[4,5-a]ピリミジン-4-オンによって行った。LC/MS (ESI⁺) m/z = 295.0 / 297.0 [M+H]⁺.

【0252】

中間体8A

6-ブロモ-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

【化79】



【0253】

ステップ1：5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-アミン

プロパー-2-エニルチオ尿素 (2.0 g、17.21 mmol) の3N HCl水溶液 (30.0 mL、103.5 mmol) を、70℃で16時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を減圧下で蒸発させた。粗製物質を強陽イオン交換クロマトグラフィーによって精製し、5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-アミン (1.67 g、14.37 mmol、収率84%) を無色の油状物として得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 116.9 [M+H]⁺.

【0254】

ステップ2：2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

標題化合物を、中間体1Aのステップ1について記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した：反応を、5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-アミン及び4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタン酸エチルエステルを使用して行い、反応混合物を100℃で24時間加熱した。LC/MS (ESI⁺) m/z = 237.0 [M+H]⁺.

【0255】

ステップ3：6-ブロモ-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

標題化合物を、中間体1Aのステップ2について記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した：反応を、2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オンによって行い、反応混合物

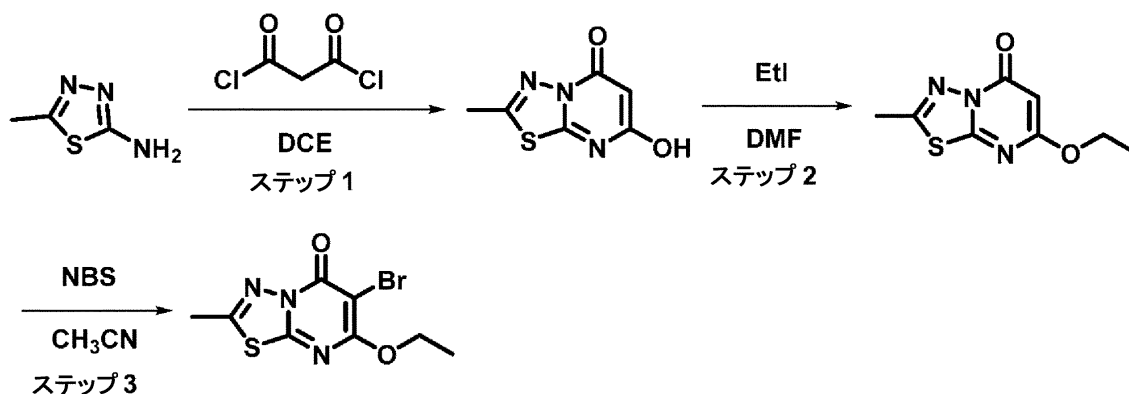
を 80℃で 20 時間加熱した。LC/MS (ESI⁺) m/z = 315.1 / 317.1 [M+H]⁺.

【0256】

中間体 9A

6-ブromo-7-エトキシ-2-メチル-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

【化80】



10

【0257】

ステップ 1: 7-ヒドロキシ-2-メチル-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

マロニルジクロリド (0.84 mL、8.68 mmol) を 5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン (1 g、8.68 mmol、Enamine) の 0℃に冷却した DCE (8.2 mL) 溶液に滴加した。反応混合物を室温にし、48 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、DCM (3×30 mL) 及び水 (2×20 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させ、7-ヒドロキシ-2-メチル-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン (950 mg、5.19 mmol、収率 60%) を得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 183.9 [M+H]⁺.

【0258】

ステップ 2: 7-エトキシ-2-メチル-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

ヨードエタン (625.79 mg、4.01 mmol) を、7-ヒドロキシ-2-メチル-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン (700.0 mg、3.82 mmol) の DMF (18.67 mL) 溶液に添加した。反応混合物を 65℃で 16 時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を減圧下で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0~10% MeOH/DCM) によって精製し、7-エトキシ-2-メチル-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン (306 mg、1.45 mmol、収率 38%) を得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 212.0 [M+H]⁺.

【0259】

ステップ 3: 6-ブromo-7-エトキシ-2-メチル-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

標題化合物を、中間体 1A のステップ 2 の合成について記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した: 反応を、7-エトキシ-2-メチル-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オンによって行った。LC/MS (ESI⁺) m/z = 289.9 / 291.9 [M+H]⁺.

【0260】

中間体 10A

6-ブromo-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジ

20

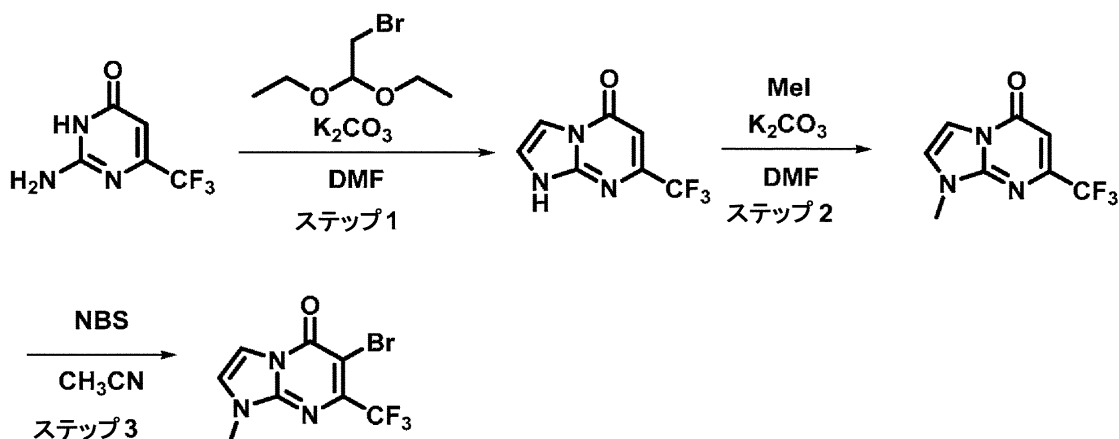
30

40

50

ン-5-オン

【化81】



10

【0261】

ステップ1：7-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

2-ブロモ-1,1-ジエトキシエタン(4.4g、22.33mmol)を、2-アミノ-6-(トリフルオロメチル)-1H-ピリミジン-4-オン(2.0g、11.17mmol)及び炭酸カリウム(3.86g、27.92mmol)のDMF(16mL)攪拌溶液に室温で添加した。反応混合物を80℃で16時間加熱し、続いて室温まで冷却し、水及びEtOAc間で分配した。有機相を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸(10.66mL、186.33mmol)中に溶解させ、120℃で1時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水で希釈してEtOAc(2×)で抽出した。有機相を、攪拌したNaHCO₃飽和水溶液にゆっくりと添加した。2相を分離し、有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~60%EtOAc/シクロヘキサン)によって精製し、7-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(580mg、2.86mmol、収率26%)を得た。LC/MS(ESI⁺)m/z=204.2[M+H]⁺。

20

30

【0262】

ステップ2：1-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

標題化合物を、中間体5Aのステップ2について記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した：反応を、7-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンを使用して行った。LC/MS(ESI⁺)m/z=218.2[M+H]⁺。

【0263】

ステップ3：6-ブロモ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

標題化合物を、中間体1A、ステップ2の合成について記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した：反応を、1-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンによって行った。LC/MS(ESI⁺)m/z=296.2/298.2[M+H]⁺。

40

【0264】

中間体11A

6-ブロモ-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

50

で30分間攪拌し、続いて2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン(0.25 mL、1.39 mmol)を添加した。室温で4時間攪拌した後、混合物を10%のNa₂CO₃水溶液で希釈し、EtOAc(2×)で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、10~30% EtOAc/シクロヘキサン)によって精製し、6-(トリフルオロメチル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリミジン-2,4-ジオン(165 mg、0.53 mmol、収率38%)を無色の油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ -0.02(s, 9H), 0.89 - 0.85(m, 2H), 3.66 - 3.61(m, 2H), 5.21(s, 2H), 6.31(d, J=2.1 Hz, 1H), 12.00 - 11.94(m, 1H)。【0269】

10

ステップ2: 3-(2-オキソプロピル)-6-(トリフルオロメチル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリミジン-2,4-ジオン

1-クロロ-2-プロパノン(0.02 mL、0.27 mmol)を、6-(トリフルオロメチル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリミジン-2,4-ジオン(70 mg、0.23 mmol)及び炭酸セシウム(148 mg、0.45 mmol)のNMP(1 mL)懸濁液に添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、続いてEtOAcで希釈してブライン(3×)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、10~30% EtOAc/シクロヘキサン)によって精製し、3-(2-オキソプロピル)-6-(トリフルオロメチル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリミジン-2,4-ジオン(74 mg、0.2 mmol、収率90%)を無色の油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ -0.02(s, 9H), 0.89 - 0.84(m, 2H), 2.22(s, 3H), 3.64 - 3.60(m, 2H), 4.75(s, 2H), 5.29(s, 2H), 6.55(s, 1H)。【0270】

20

ステップ3: 3-(2-オキソプロピル)-6-(トリフルオロメチル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

3-(2-オキソプロピル)-6-(トリフルオロメチル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリミジン-2,4-ジオン(72 mg、0.2 mmol)のTFA(0.5 mL)溶液を、室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、3-(2-オキソプロピル)-6-(トリフルオロメチル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(45 mg、0.19 mmol、収率97%)を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。LC/MS(ESI⁺) m/z = 237.1 [M+H]⁺。【0271】

30

ステップ4: 2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-[1,3]オキサゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

3-(2-オキソプロピル)-6-(トリフルオロメチル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(45 mg、0.19 mmol)のポリリン酸トリメチルシリル(2 mL)混合物を、160℃で6時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、DCM(3×)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-[1,3]オキサゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(42 mg、0.19 mmol、収率100%)を黄色の固形物として得た。LC/MS(ESI⁺) m/z = 219.1 [M+H]⁺。【0272】

40

ステップ5: 6-ブromo-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-[1,3]オキサゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

標題化合物を、中間体1Aのステップ2について記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した: 反応を、2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-[1,3]オキサゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オンを使用して行った。LC/MS(ESI⁺)

50

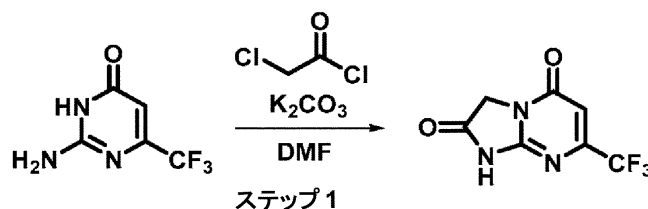
$m/z = 297.0 / 299.0 [M+H]^+$.

【0273】

中間体13A

7-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン

【化84】



10

【0274】

ステップ1: 7-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン

2-クロロアセチルクロリド (1.96 mL、24.57 mmol) を、2-アミノ-6-(トリフルオロメチル)-1H-ピリミジン-4-オン (2.0 g、11.17 mmol) のDMF (13 mL) 攪拌溶液に室温で滴加した。得られた混合物を50℃で3時間加熱し、室温で一晩攪拌した。炭酸カリウム (4.63 g、33.5 mmol) を添加し、この懸濁液を50℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を水で希釈し、HCl 1M水溶液でpH=4となるまで処理し、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0~5% MeOH/DCM) によって精製し、7-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン (1.31 g、5.98 mmol、収率54%) を得た。LC/MS (ESI⁺) $m/z = 220.2 [M+H]^+$.

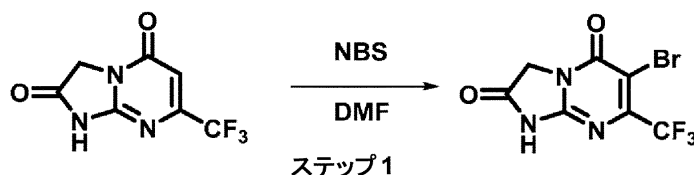
20

【0275】

中間体14A

7-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン

【化85】



30

【0276】

ステップ1: 6-ブロモ-7-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン

7-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン (中間体13A、700 mg、3.19 mmol) 及びN-ブロモスクシンイミド (682 mg、3.83 mmol) のDMF (13 mL) 混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、10% MeOH/DCM) によって精製し、6-ブロモ-7-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン (708 mg

40

50

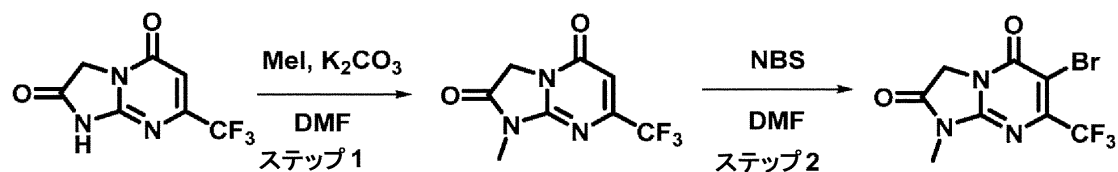
、2.38 mmol、収率59%)を得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 296.1 / 298.1 [M-H]⁻。

【0277】

中間体15A

6-ブロモ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン

【化86】



10

【0278】

ステップ1：1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン

ヨードメタン(1.79 mL、28.73 mmol)を、7-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン(中間体13A、5.3 g、23.95 mmol)及び炭酸カリウム(3.97 g、28.73 mmol)のDMF(100 mL)攪拌懸濁液に添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌し、続いて水及びEtOAc間で分配した。有機相を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~30% EtOAc/シクロヘキサン)によって精製し、1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン(3.18 g、13.64 mmol、収率57%)を得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 234.2 [M+H]⁺。

20

【0279】

ステップ2：6-ブロモ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン

標題化合物を、中間体14Aのステップ2について記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した：反応を、1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオンによって行い、混合物を50℃で1時間加熱した。LC/MS (ESI⁺) m/z = 310.1 / 312.2 [M-H]⁻。

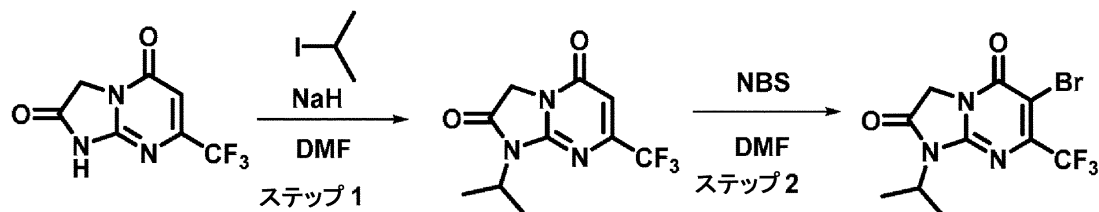
30

【0280】

中間体16A

6-ブロモ-1-プロパン-2-イル-7-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン

【化87】



40

【0281】

ステップ1：1-プロパン-2-イル-7-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン

水素化ナトリウム(鉱油中60%、54.80 mg、1.37 mmol)を、7-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジ

50

オン（中間体 13 A、300.0 mg、1.37 mmol）の無水 DMF（2.7 mL）攪拌溶液に 0℃で添加した。混合物を室温で 10 分間攪拌し、続いて 2-ヨードプロパン（0.15 mL、1.51 mmol）を添加し、この混合物を 70℃で 2 時間加熱した。反応混合物を、NH₄Cl 飽和水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機相を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、0～25% EtOAc / シクロヘキサン）によって精製し、1-プロパン-2-イル-7-（トリフルオロメチル）-3 H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2, 5-ジオン（78 mg、0.30 mmol、収率 22%）を得た。LC/MS（ESI⁺）m/z = 262.3 [M+H]⁺.

【0282】

ステップ 2：6-ブロモ-1-プロパン-2-イル-7-（トリフルオロメチル）-3 H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2, 5-ジオン

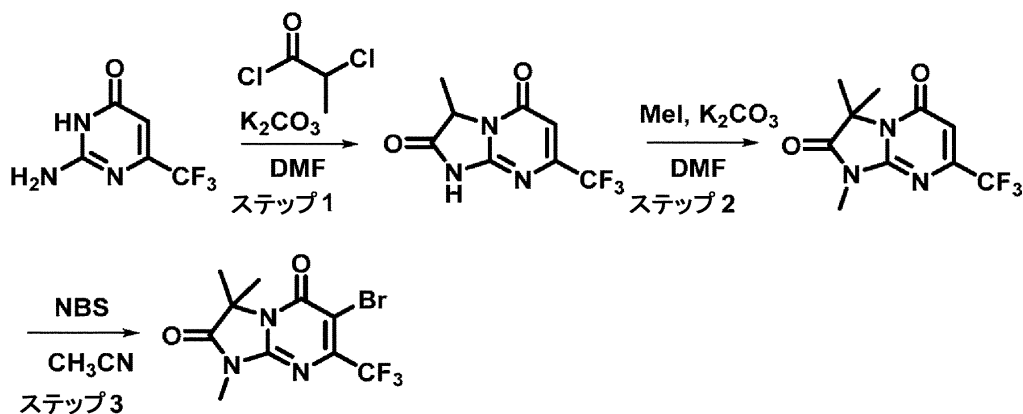
標題化合物を、中間体 14 A のステップ 2 について記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した：反応を、1-プロパン-2-イル-7-（トリフルオロメチル）-3 H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2, 5-ジオンによって行い、混合物を 50℃で 3 時間加熱した。LC/MS（ESI⁺）m/z = 338.2 / 340.1 [M-H]⁻.

【0283】

中間体 17 A

6-ブロモ-1, 3, 3-トリメチル-7-（トリフルオロメチル）イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2, 5-ジオン

【化 88】



【0284】

ステップ 1：3-メチル-7-（トリフルオロメチル）-1, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2, 5-ジオン

標題化合物を、中間体 14 A のステップ 1 について記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した：反応を、2-アミノ-6-（トリフルオロメチル）-1 H-ピリミジン-4-オン及び 2-クロロプロパノイルクロリドによって行った。LC/MS（ESI⁺）m/z = 234.2 [M+H]⁺.

【0285】

ステップ 2：1, 3, 3-トリメチル-7-（トリフルオロメチル）イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2, 5-ジオン

ヨードメタン（70 μL、1.16 mmol）を、3-メチル-7-（トリフルオロメチル）-1, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2, 5-ジオン（225.0 mg、0.970 mmol）及び炭酸カリウム（160 mg、1.16 mmol）の DMF（4 mL）攪拌懸濁液に添加した。混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、続いて水で希釈して EtOAc（2×）で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、0～40

10

20

30

40

50

% EtOAc / シクロヘキサン) によって精製し、1, 3, 3-トリメチル-7- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2, 5-ジオン (90 mg、0.35 mmol、収率36%) を得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 262.2 [M+H]⁺.

【0286】

ステップ3: 6-ブロモ-1, 3, 3-トリメチル-7- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2, 5-ジオン

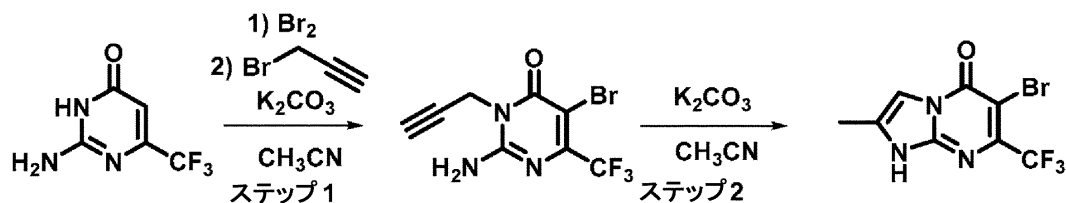
1, 3, 3-トリメチル-7- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2, 5-ジオン (90 mg、0.34 mmol) 及び N-ブロモスクシンイミド (80 mg、0.45 mmol) の MeCN (4 mL) 溶液を、80℃で2時間加熱した。更に N-ブロモスクシンイミド (80 mg、0.45 mmol) を添加し、一晩加熱し続けた。室温まで冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0~40% EtOAc / シクロヘキサン) によって精製し、6-ブロモ-1, 3, 3-トリメチル-7- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2, 5-ジオン (55 mg、0.16 mmol、収率47%) を得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 340.2 / 342.2 [M+H]⁺.

【0287】

中間体18A

6-ブロモ-2-メチル-7- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン

【化89】



【0288】

ステップ1: 2-アミノ-5-ブロモ-3-プロパー-2-イニル-6- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-オン

分子状臭素 (1.76 mL、34.28 mmol) を、2-アミノ-4-ヒドロキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリミジン (6.14 g、34.28 mmol) の MeCN (61.4 mL) 攪拌懸濁液に滴加した。添加完了後、炭酸カリウム (9.48 g、68.57 mmol) を一度に添加し、その後5分後に3-ブロモ-1-プロピン (3.05 mL、27.43 mmol) を添加した。反応混合物を80℃で3時間加熱し、続いて室温まで冷却して16時間攪拌した。更に3-ブロモ-1-プロピン (0.150 mL、0.35 mmol) を添加して、混合物を80℃で5時間加熱した。室温まで冷却した後、DCM (20 mL) を添加し、混合物を室温で2分間攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、DCM (20 mL) で洗浄して破棄した。濾液を減圧下で蒸発させ、2-アミノ-5-ブロモ-3-プロパー-2-イニル-6- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-オン (8.05 g、27.19 mmol、収率79%) を、かすかにオレンジ色の固形物として得た。これを更に精製することなく次のステップに使用した。LC/MS (ESI⁺) m/z = 295.9 [M+H]⁺.

【0289】

ステップ2: 6-ブロモ-2-メチル-7- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン

炭酸カリウム (4.9 g、35.47 mmol) を、2-アミノ-5-ブロモ-3-プロパー-2-イニル-6- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-オン (7.0 g、23.65 mmol) の MeCN (70 mL) 攪拌溶液に添加した。混合物を80℃で4時間

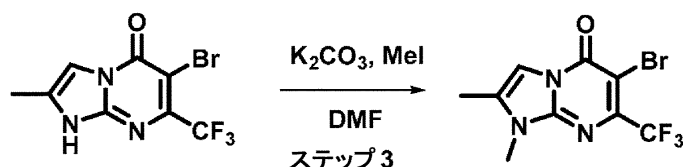
加熱し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、DCM (70 mL) を添加し、混合物を室温で15分間攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、DCM (50 mL) で洗浄した。得られた固形物をHCl (1 M水溶液、90 mL) で粉碎し、濾過してH₂O (15 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて、6-ブロモ-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン (5.95 g、20.1 mmol、収率85%) を得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 296.1 [M+H]⁺.

【0290】

中間体19A

6-ブロモ-1,2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

【化90】



【0291】

ステップ1: 6-ブロモ-1,2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

炭酸カリウム (840.4 mg、6.08 mmol) を、6-ブロモ-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン (中間体18A、1.5 g、5.07 mmol) のDMF (50 mL) 攪拌溶液に添加し、その後、10分後にヨードメタン (0.35 mL、5.57 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌し、続いてEtOAcで希釈し、氷水 (×2) 及びブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0~20% EtOAc/DCM) によって精製し、6-ブロモ-1,2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン (1.38 g、4.45 mmol、収率88%) を得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 310.0/311.9 [M+H]⁺.

【0292】

下記表5に列挙される中間体19B~19Dを、上記中間体19Aのステップ1について記載される手順に従って以下のように調製した。

【0293】

10

20

30

40

50

【表 10】

表 5

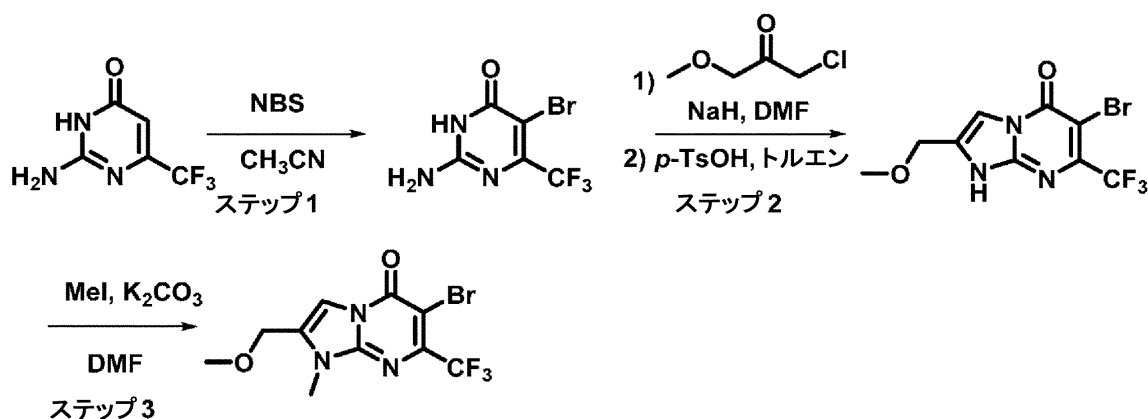
中間体 番号	化学構造	名称	LC/MS (ESI ⁺) m/z	条件 変更	試薬
19B		6-ブロモ-1-エチル- 2-メチル-7-(トリフル オロメチル)イミダゾ [1,2-a]ピリミジン-5- オン	324.0/ 325.9	室温, 16 時間	6-ブロモ-2-メチル- 7-(トリフルオロメチ ル)-1H-イミダゾ [1,2-a]ピリミジン-5- オン(中間体 18A) 及びヨードエタン
19C		6-ブロモ-1-(2-メトキ シエチル)-2-メチル- 7-(トリフルオロメチ ル)イミダゾ[1,2-a]ピリ ミジン-5-オン	353.9/ 356.0	60°C, 24 時間	6-ブロモ-2-メチル- 7-(トリフルオロメチ ル)-1H-イミダゾ [1,2-a]ピリミジン-5- オン(中間体 18A) 及び 1-ブロモ-2-メ トキシエタン
19D		6-ブロモ-2-メチル-1- プロパン-2-イル-7-(ト リフルオロメチル)イミ ダゾ[1,2-a]ピリミジン -5-オン	338.0/ 340.0	50°C, 6 時間	6-ブロモ-2-メチル- 7-(トリフルオロメチ ル)-1H-イミダゾ [1,2-a]ピリミジン-5- オン(中間体 18A) 及び 2-ヨードプロパ ン

【0294】

中間体 20A

6-ブロモ-2-(メトキシメチル)-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

【化91】



【0295】

ステップ1：2-アミノ-5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリミジン-6-オン

2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリミジン-6-オン (2.5 g、13.96 mmol) 及び N-ブロモスクシンイミド (2.61 g、14.66 mmol)

10

20

30

40

50

）のMeCN（25 mL）溶液を、室温で2時間撹拌した。混合物を真空で濃縮し、EtOAcで希釈し、水、NaHCO₃飽和水溶液、及びNa₂S₂O₃飽和水溶液で洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、2-アミノ-5-ブロモ-4-（トリフルオロメチル）-1H-ピリミジン-6-オン（1.75 g、6.78 mmol、収率49%）を黄色の固形物として得た。LC/MS（ESI⁺）m/z = 258.0/260.0 [M+H]⁺。

【0296】

ステップ2：6-ブロモ-2-（メトキシメチル）-7-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

水素化ナトリウム（鉱油中60%、151 mg、3.78 mmol）を、2-アミノ-5-ブロモ-4-（トリフルオロメチル）-1H-ピリミジン-6-オン（750 mg、2.91 mmol）の無水DMF（12 mL）溶液に添加し、その後、15分後に1-クロロ-3-メトキシプロパン-2-オン（463 mg、3.78 mmol、Enamine）を添加した。反応混合物を室温で16時間撹拌し、続いて真空で濃縮し、残渣をトルエン（10 mL）中に溶解させた。p-トルエンスルホン酸水和物（55 mg、0.29 mmol）を添加し、混合物を75℃で1時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物をNaHCO₃飽和水溶液で処理し、EtOAc（3×）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー（C18、3~45% MeCN/水中0.1%ギ酸）によって精製し、6-ブロモ-2-（メトキシメチル）-7-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン（312 mg、0.96 mmol、収率33%）を淡黄色の固形物として得た。LC/MS（ESI⁺）m/z = 326.0/328.0 [M+H]⁺。

【0297】

ステップ3：6-ブロモ-2-（メトキシメチル）-1-メチル-7-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

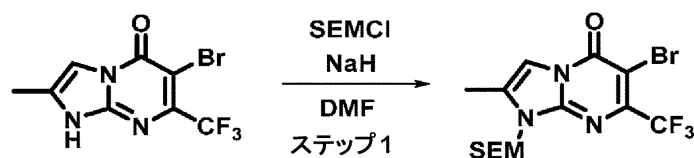
標題化合物を、中間体19Aのステップ3について記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した：反応を、6-ブロモ-2-（メトキシメチル）-7-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンによって行った。LC/MS（ESI⁺）m/z = 340.0/342.0 [M+H]⁺。

【0298】

中間体21A

6-ブロモ-2-メチル-7-（トリフルオロメチル）-1-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

【化92】



【0299】

ステップ1：6-ブロモ-2-メチル-7-（トリフルオロメチル）-1-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

水素化ナトリウム（鉱油中60%、243 mg、6.08 mmol）を、6-ブロモ-2-メチル-7-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン（中間体18A、1.5 g、5.07 mmol）の無水DMF（50.7 mL）撹拌溶液に0℃で添加した。0℃で15分後、2-（クロロメトキシ）エチルトリメチルシラン（1.17 mL、6.59 mmol）を添加し、混合物を室温で1時間撹拌した。混合物をNH₄Cl飽和水溶液で処理し、EtOAcで抽出した。有機相を氷水及びブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗

製物質をフラッシュクロマトグラフィー（ SiO_2 、0～50% EtOAc／シクロヘキサン）によって精製し、6-ブロモ-2-メチル-7-（トリフルオロメチル）-1-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン（1.8 g、4.22 mmol、収率83%）を得た。LC/MS（ESI⁺） m/z = 426.0/428.0 [M+H]⁺。

【0300】

表6に列挙される中間体21B～21Cを、上記中間体21Aのステップ1について記載される手順に従って以下のように調製した。

【0301】

【表11】

表6

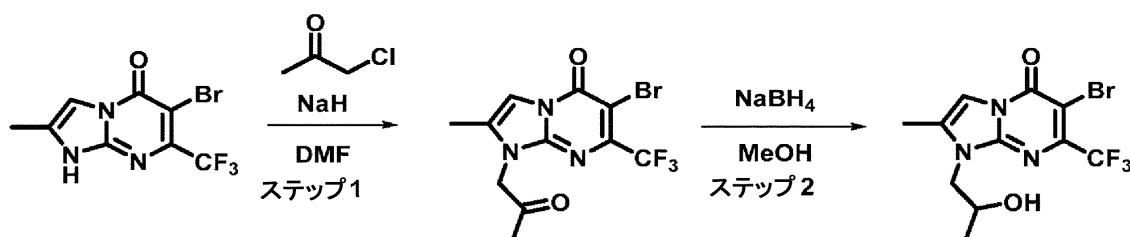
中間体番号	化学構造	名称	LC/MS (ESI ⁺) m/z	条件	試薬
21B		6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	350.0/ 352.0	80°C, 5 時間	6-ブロモ-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体18A)及び ブロモメチルシクロプロパン
21C		6-ブロモ-1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	367.2/369.2	80°C, 16 時間	6-ブロモ-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体18A)及び 2-クロロ-N,N-ジメチルエタンアミンハイドロクロライド

【0302】

中間体22A

6-ブロモ-1-（2-ヒドロキシプロピル）-2-メチル-7-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

【化93】



【0303】

ステップ1：6-ブromo-2-メチル-1-(2-オキシプロピル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

標題化合物を、中間体21Aについて記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した：反応を、6-ブromo-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン（中間体18A）及び1-クロロ-2-プロパノンによって行った。LC/MS (ESI⁺) m/z = 352.0 / 354.0 [M+H]⁺.

【0304】

ステップ2：6-ブromo-1-(2-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

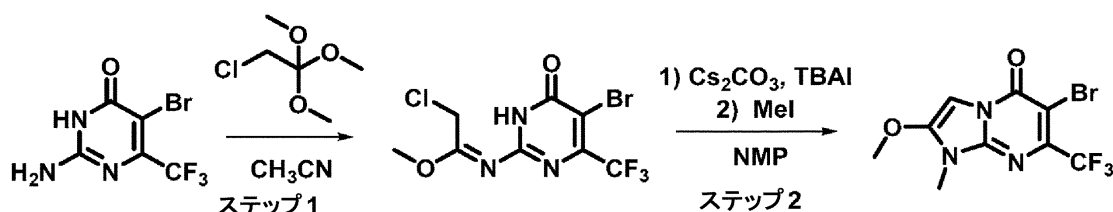
NaBH₄ (10.7 mg、0.28 mmol) を、6-ブromo-2-メチル-1-(2-オキシプロピル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン (100.0 mg、0.280 mmol) の0℃に冷却したメタノール (2.8 mL) 溶液に添加した。混合物を0℃で1時間攪拌し、続いてNH₄Cl飽和水溶液でクエンチし、EtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0~100% EtOAc/シクロヘキサン) によって精製し、6-ブromo-1-(2-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン (67 mg、0.19 mmol、収率67%) を得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 354.0 / 356.0 [M+H]⁺.

【0305】

中間体23A

6-ブromo-2-メトキシ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

【化94】



【0306】

ステップ1：メチルN-(5-ブromo-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル)-2-クロロアセトイミデート

2-アミノ-5-ブromo-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリミジン-6-オン (1 g、3.88 mmol) 及び2-クロロ-1,1,1-トリメトキシエタン (3.0 mL、22.26 mmol) のMeCN (10 mL) 混合物を、100℃で16時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を減圧下で蒸発させ、メチルN-(5-ブromo-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル)-2-クロロアセトイミデート (1.35 g、3.88 mmol) を得た。粗製物を更に精製することなく次のステップに使用した。LC/MS (ESI⁺) m/z = 348.0 / 350.0 / 351.9 [M+H]⁺.

【0307】

ステップ2：6-ブromo-2-メトキシ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

粗製メチルN-(5-ブromo-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル)-2-クロロアセトイミデート (1.35 g、3.88 mmol) をNMP (13 mL) 中に懸濁させ、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (1.43

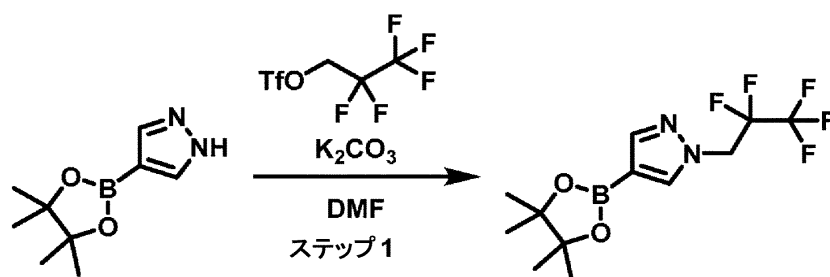
．2 mg、0.39 mmol）及び炭酸セシウム（2.53 g、7.75 mmol）を添加した。得られた混合物を100℃で1時間加熱し、続いて室温まで冷却した。MeI（0.27 mL、4.26 mmol）を添加し、反応物を40℃で16時間撹拌した。混合物をH₂Oで処理し、EtOAc（2×）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、0～60% EtOAc／シクロヘキサン）によって精製し、6-ブロモ-2-メトキシ-1-メチル-7-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンを得た。LC／MS（ESI⁺）m/z = 326.0 / 328.0 [M+H]⁺。

【0308】

中間体24A

1-（2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル）-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）ピラゾール

【化95】



【0309】

ステップ1：1-（2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル）-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）ピラゾール

再封可能なバイアルに、4-ピラゾールボロン酸ピナコールエステル（0.5 g、2.6 mmol）、炭酸カリウム（0.7 g、5 mmol）、DMF（3 mL）、及び2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネート（1.0 g、3.5 mmol、Matrix Scientific）を充填した。反応混合物を80℃で12時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水及びEtOAc間で分配した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、シリカゲルのパッドに吸着させた。フラッシュクロマトグラフィー（SiO₂；0～60% EtOAc／ヘプタン）によって精製し、1-（2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル）-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）ピラゾール（289 mg、0.9 mmol、収率34%）を得、これを更に精製することなく次の反応に移行した。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 1.32（s, 16H）4.75（t, J = 14.10 Hz, 2H）7.80（s, 1H）7.84（s, 1H）。

【0310】

中間体25A

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）-1-（3,3,3-トリフルオロプロピル）ピラゾール

10

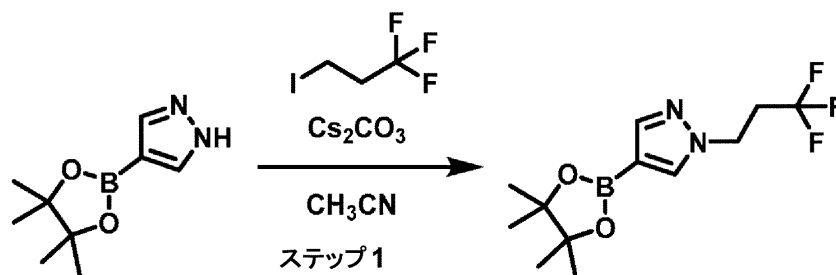
20

30

40

50

【化 9 6】



【0311】

ステップ1：4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1-（3，3，3-トリフルオロプロピル）ピラゾール

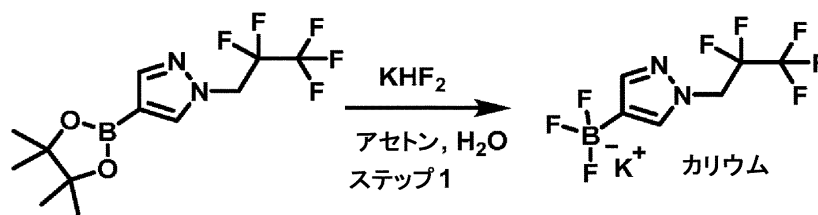
再封可能なバイアルに、4-ピラゾールボロン酸ピナコールエステル（500mg、2.6mmol）、アセトニトリル（5mL）、炭酸セシウム（1.7g、5.1mmol）、及び1，1，1-トリフルオロ-3-ヨードプロパン（604μl、5.15mmol、Oakwood）を充填した。反応混合物を80℃で12時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcと共にセライトのパッドに通して濾過した。濾液をブラインで洗浄し、有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、0～60% EtOAc／ヘプタン）によって精製し、4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1-（3，3，3-トリフルオロプロピル）-1H-ピラゾール（137mg、0.47mmol、収率18%）を得た。¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ 1.32（s，13H）2.74（dt，J=10.37，7.36Hz，2H）4.37（t，J=7.36Hz，2H）7.71（s，1H）7.81（s，1H）。

【0312】

中間体26A

カリウムトリフルオロ-〔1-（2，2，3，3，3-ペンタフルオロプロピル）ピラゾール-4-イル〕ボラヌイド

【化 9 7】



【0313】

ステップ1：カリウムトリフルオロ-〔1-（2，2，3，3，3-ペンタフルオロプロピル）ピラゾール-4-イル〕ボラヌイド

1-（2，2，3，3，3-ペンタフルオロプロピル）-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）ピラゾール（中間体24A、1.0g、3.07mmol）及びフッ化水素カリウム（0.79g、10.12mmol）のアセトン（15mL）及び水（5mL）の混合物を、室温で2時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を熱アセトン（25mL）中に懸濁させて濾過し、未溶解塩を除去した。溶媒を蒸発させ、残渣を熱アセトン中に再度溶解させ、室温まで冷却して一晩放置した。結晶化した生成物を回収し、冷アセトンで洗浄して真空下で乾燥させ、カリウムトリフルオロ-〔1-（2，2，3，3，3-ペンタフルオロプロピル）ピラゾール-4-イル〕ボラヌイド（270mg、0.88mmol、収率29%）を得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 4.98（t，J=15.30Hz，2H），7.03-

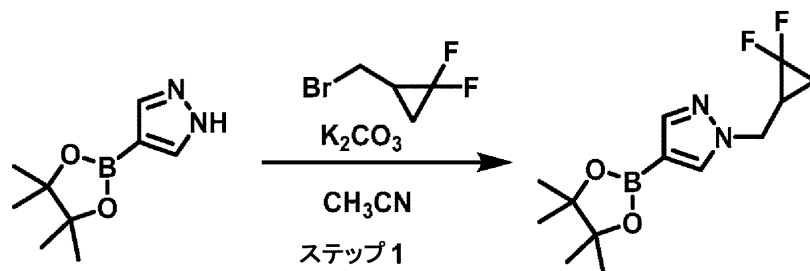
7.33 (m, 2H).

【0314】

中間体27A

1-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)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)ピラゾール

【化98】



10

【0315】

ステップ1: 1-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)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)ピラゾール

再封可能なバイアルに、4-ピラゾールボロン酸ピナコールエステル (1g、5.15 mmol)、炭酸カリウム (1.42g、10.3 mmol)、アセトニトリル (20 mL)、及び2-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロプロパン (1.06g、6.18 mmol) を充填した。反応混合物を80℃で4時間加熱し、続いて室温まで冷却して濾過し、MeCNで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0~50% EtOAc/シクロヘキサン) によって精製し、1-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)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)ピラゾール (460mg、1.62 mmol、収率31%) を無色の油状物として得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 285.2 [M+H]⁺。

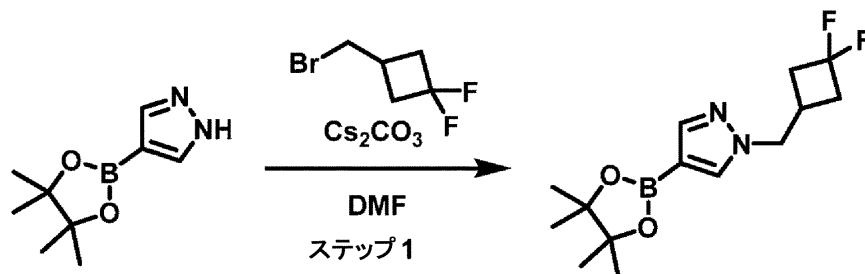
20

【0316】

中間体28A

1-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)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)ピラゾール

【化99】



30

40

【0317】

ステップ1: 1-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)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)ピラゾール

3-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロブタン (195mg、1.05 mmol) のDMF (0.6 mL) 溶液を、4-ピラゾールボロン酸ピナコールエステル (200mg、1.03 mmol) 及び炭酸セシウム (537mg、1.65 mmol) のDMF (1.4 mL) 攪拌懸濁液に0℃で添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、続いて濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液をブライン (2×) で洗浄し、Na₂SO₄

50

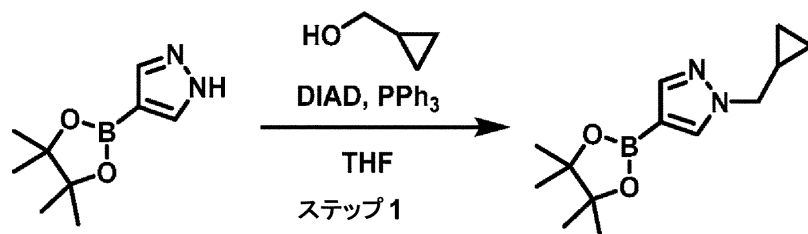
上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、1-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル]-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール(270mg、0.9mmol、収率88%)を無色の油状物として得た。LC/MS(ESI⁺)m/z=299.1[M+H]⁺。

【0318】

中間体29A

1-(シクロプロピルメチル)-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)ピラゾール

【化100】



10

【0319】

ステップ1: 1-(シクロプロピルメチル)-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)ピラゾール

20

シクロプロパンメタノール(0.89g、12.37mmol)を、4-ピラゾールボロン酸ピナコールエステル(2.0g、10.31mmol)、トリフェニルホスフィン(2.7g、10.31mmol)及びDIAD(2.0mL、10.31mmol)のTHF(30mL)攪拌溶液に、0℃の窒素雰囲気下で滴加した。反応混合物を室温まで温め、24時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、シクロヘキサンを添加して、得られた沈殿物を濾過した。濾液を蒸発させ、粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~50%EtOAc/シクロヘキサン)によって精製し、1-(シクロプロピルメチル)-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)ピラゾール(1.78g、7.17mmol、収率70%)を白色固形物として得た。LC/MS(ESI⁺)m/z=249.1[M+H]⁺。

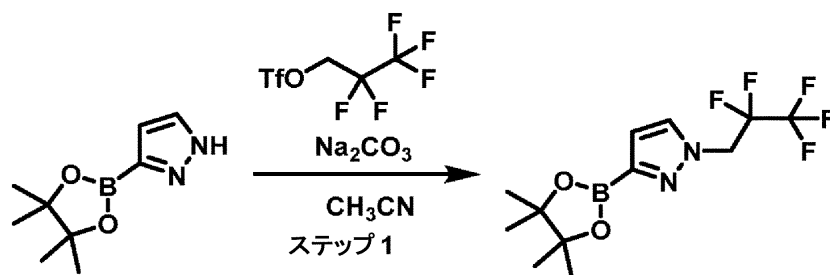
30

【0320】

中間体30A

1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール

【化101】



40

【0321】

ステップ1: 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール

再封可能なバイアルに、3-(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(1.0g、5.15mmol)、炭酸ナトリウム(1.09g、10.31mmol)、MeCN(5mL)、及び2,2,3,3,

50

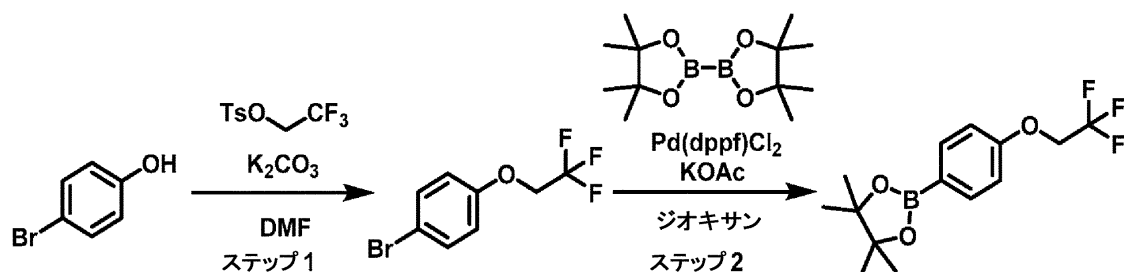
3-ペンタフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネート (1.32 mL、7.99 mmol) を充填した。混合物を 80℃ で 20 時間加熱し、続いて室温まで冷却し、水及び EtOAc 間で分配した。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (1 g、3.07 mmol、収率 60%) を得、これを更に精製することなく次の反応に移行した。LC/MS (ESI⁺) m/z = 327.2 [M+H]⁺。

【0322】

中間体 31A

4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1, 3, 2-ジオキサボロラン

【化102】



【0323】

ステップ1: 1-ブロモ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン

4-メチルベンゼンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル (14.7 g、57.9 mmol) を、4-ブロモフェノール (10 g、57.8 mmol) 及び炭酸カリウム (39.9 g、289 mmol) の DMF (80 mL) 攪拌混合物に 0℃ で添加した。反応混合物を 110℃ で 16 時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を水及び EtOAc 間で分配した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、50% EtOAc/シクロヘキサン) によって精製し、1-ブロモ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン (10.9 g、42.73 mmol、収率 74%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.78 (q, J = 8.88 Hz, 2H), 7.02–7.08 (m, 2H), 7.48–7.56 (m, 2H)。

【0324】

ステップ2: 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1, 3, 2-ジオキサボロラン

1-ブロモ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン (5.0 g、19.61 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (5.48 g、21.57 mmol)、酢酸カリウム (5.77 g、58.82 mmol)、及び [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (719 mg、0.98 mmol) の 1, 4-ジオキサン (50 mL) 混合物を窒素で 5 分間パージし、続いて 110℃ で 4 時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を EtOAc と共にセライトのパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0~3% EtOAc/シクロヘキサン) によって精製し、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1, 3, 2-ジオキサボロラン (2.76 g、9.13 mmol、収率 47%) を無色の油状物として得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 303.1 [M+H]⁺。

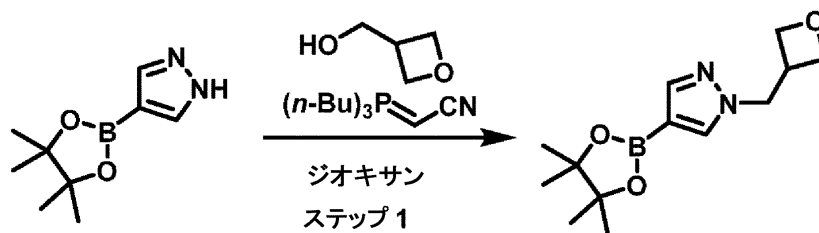
【0325】

中間体 32A

1-(オキセタン-3-イルメチル)-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)ピラゾール

【化103】



【0326】

ステップ1：1-(オキセタン-3-イルメチル)-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)ピラゾール

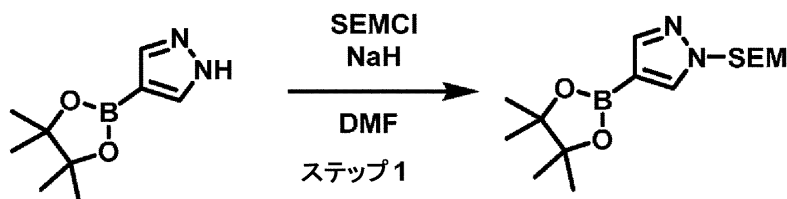
マイクロウェーブバイアルに、4-ピラゾールボロン酸ピナコールエステル(194mg、1mmol)、オキセタン-3-イルメタノール(88mg、1mmol)、2-トリブチルホスホラニリデンアセトニトリル(0.52ml、2mmol)及び1,4-ジオキサン(3mL)を充填した。得られた混合物にマイクロ波照射を150℃で45分間施した。室温まで冷却した後、混合物を水及びEtOAc間で分配した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、50~90%EtOAc/シクロヘキサン)によって精製し、1-(オキセタン-3-イルメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール(270mg、1mmol、収率100%)を茶色の油状物として得た。LC/MS(ESI⁺)m/z=265.0[M+H]⁺。

【0327】

中間体33A

トリメチル-[2-[[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)ピラゾール-1-イル]メトキシ]エチル]シラン

【化104】



【0328】

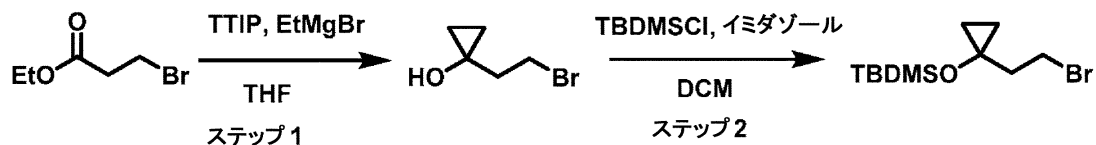
ステップ1：トリメチル-[2-[[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール-1-イル]メトキシ]エチル]シラン

水素化ナトリウム(鉱油中60%、309mg、7.73mmol)を、4-ピラゾールボロン酸ピナコールエステル(1g、5.15mmol)の無水DMF(10mL)攪拌溶液に0℃で添加した。混合物を0℃で5分間攪拌し、続いて室温で30分間攪拌した。混合物を再度0℃まで冷却し、2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン(1.19mL、6.7mmol)を添加した。反応物を室温に達するまで放置して4時間攪拌し、続いてNH₄Cl飽和水溶液に注ぎ入れ、EtOAc(2×)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~20%EtOAc/シクロヘキサン)によって精製し、トリメチル-[2-[[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)ピラゾール-1-イル]メトキシ]エチル]シラン(830mg、2.56mmol、収率50%)を無色の油状物として得た。LC/MS(ESI⁺)m/z=325.3[M+H]⁺。

【 0 3 2 9 】

中間体 3 4 A

【1-（2-ブロモエチル）シクロプロピル】オキシ-tert-ブチル-ジメチルシラン
【化105】



10

【 0 3 3 0 】

ステップ1：1-(2-ブロモエチル)シクロプロパン-1-オール

チタン (IV) イソプロポキシド (3.14 g、11.05 mmol) を、3-ブロモプロパン酸エチルエステル (2.0 g、11.05 mmol) の無水 THF (40 mL) 溶液に添加した。混合物を -5℃ まで冷却し、続いてエチルマグネシウムブロミド (THF 中 1 M 溶液、24.3 mL、24.31 mmol) を、4℃ 未満の温度を維持しながら 2 時間にわたって滴加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、続いて NH₄Cl 飽和水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0~50% EtOAc / シクロヘキサン) によって精製し、1-(2-ブロモエチル) シクロプロパン-1-オール (417 mg、2.53 mmol、収率 23%) を茶色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.61 – 0.53 (m, 2H), 0.88 – 0.81 (m, 2H), 1.99 (s, 1H), 2.15 (tt, J = 7.1, 0.6 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

20

【 0 3 3 1 】

ステップ2：[1-(2-ブロモエチル)シクロプロピル] オキシ-tert-ブチルジメチルシラン

tert-ブチルクロロジメチルシラン (685.5 mg、4.55 mmol) を、1-(2-ブロモエチル)シクロプロパン-1-オール (417 mg、2.53 mmol) 及びイミダゾール (344.0 mg、5.05 mmol) の DCM (10 mL) 混合物に 0℃ で分割添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、続いて水及び DCM 間で分配した。相を分離し、有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、100% シクロヘキサン) によって精製し、[1-(2-ブロモエチル)シクロプロピル]オキシ-tert-ブチルジメチルシラン (536 mg、1.92 mmol、収率 76%) を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0.12 (s, 6H), 0.54 - 0.48 (m, 2H), 0.80 - 0.73 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 2.06 (ddt, J=8.1, 7.5, 0.7 Hz, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 2H)。

30

【 0 3 3 2 】

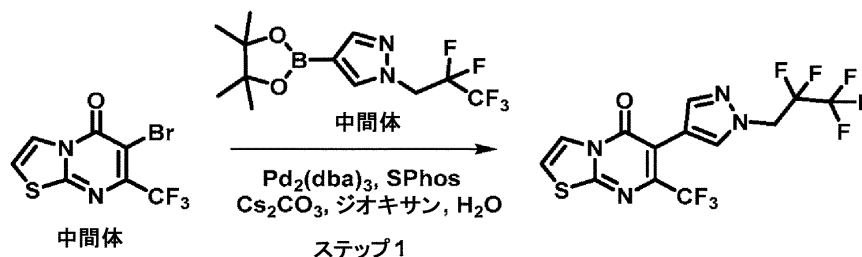
実施例の合成：

方法 1

実施例 1：6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1, 3]チアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン

40

【化106】



【0333】

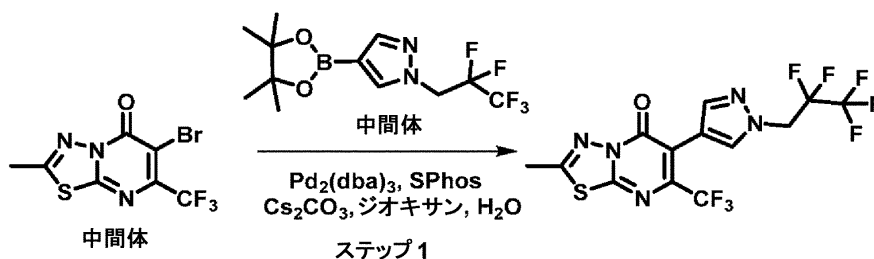
ステップ1：6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

スクリーキャップバイアルに、6-ブロモ-7-(トリフルオロメチル)-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体1A、100mg、0.33mmol)、1,4-ジオキサン(5.5mL)、水(0.55mL)、炭酸セシウム(274mg、0.84mmol)、1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体24A、142mg、0.43mmol)、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(27mg、0.07mmol)、及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(31mg、0.033mmol)を充填した。混合物を窒素で10分間パージし、続いて90℃で2時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトのパッドに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、20~100% EtOAc/シクロヘキサン)によって精製し、6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(95mg、0.23mmol、収率68%)を白色固形物として得た。LC/MS(ESI⁺) m/z=419.1 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.12(d, J=5.04Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.72(d, J=4.82Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 5.27(t, J=15.02Hz, 2H).

【0334】

実施例2：2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

【化107】



【0335】

ステップ1：2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

スクリーキャップバイアルに、6-ブロモ-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体3A、1

． 63 g、5.19 mmol)、1,4-ジオキサン (15 mL)、水 (3 mL)、炭酸セシウム (4.25 g、12.97 mmol)、1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール (中間体24A、3.38 g、10.37 mmol)、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 (639 mg、1.56 mmol)、及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (475 mg、0.52 mmol) を充填した。混合物を窒素で10分間パージし、続いて90℃で5時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (C18、3~80% MeCN / 水中0.1%ギ酸、その後SiO₂、10~90% EtOAc / シクロヘキサン) によって精製し、2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン (1.10 g、2.55 mmol、収率49%) を白色固形物として得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 434.17 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.77 (s, 3H), 5.29 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.05 (s, 1H).

【0336】

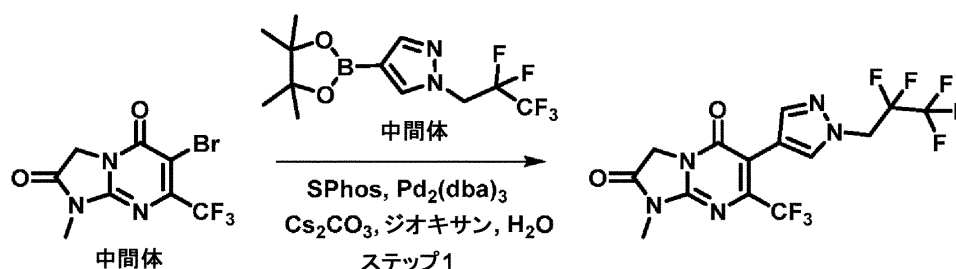
或いは、実施例2は、以下のように調製してもよい：

スクリュウキャップバイアルに、6-ブromo-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン (中間体3A、105 mg、0.33 mmol)、1,4-ジオキサン (0.8 mL)、水 (0.2 mL)、炭酸セシウム (329 mg、1.00 mmol)、1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール (中間体24A、171 mg、0.52 mmol)、及びクロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (34 mg、0.04 mmol) を充填した。混合物を窒素で10分間パージし、続いて110℃で50分間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を水及びEtOAc間で分配した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、50~100% EtOAc / シクロヘキサン) によって精製し、2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン (108 mg、0.25 mmol、収率75%) を得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 434.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.77 (s, 3H), 5.29 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.05 (s, 1H).

【0337】

実施例3：1-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,2H,3H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン

【化108】



10

20

30

40

50

【0338】

ステップ1：1-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,2H,3H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン

スクリュキャップバイアルに、6-ブロモ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン(中間体15A、1.12g、3.34mmol)、1,4-ジオキサソ(35mL)、水(3.5mL)、炭酸セシウム(2.74g、8.35mmol)、1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体24A、2.18g、6.68mmol)、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(274mg、0.67mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(306mg、0.33mmol)を充填した。混合物を窒素で10分間パージし、続いて80℃で2時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物をEtOAcと共にセライトのパッドを通して濾過した。濾液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~50%EtOAc/シクロヘキサン、その後C18、0~70%アセトニトリル/水)によって精製し、1-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,2H,3H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン(445mg、1.03mmol、収率31%)を白色固形物として得た。LC/MS(ESI⁺)m/z=432.7[M+H]⁺. ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆)δ 3.12(s, 3H), 4.55(s, 2H), 5.27(t, J=14.96Hz, 2H), 7.61(s, 1H), 8.00(s, 1H).

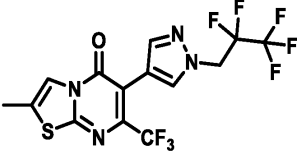
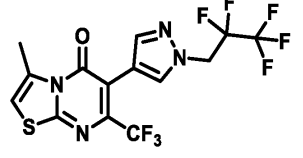
【0339】

下記表7に列挙される実施例4~36を、上記方法1のステップ1に記載される手順に従って以下のように調製した。

【0340】

【表 1 2】

表 7:

実施例 番号	化学構造	名称	条件変更	試薬
4		2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	90°Cで4時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー (SiO ₂ , Cy/DCM/EtOAc 6:2:2)で精製	6-ブromo-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 1B)及び 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体 24A)
5		3-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	90°Cで2時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー (SiO ₂ , 10~50% EtOAc/Cy)で精製	6-ブromo-3-メチル-7-(トリフルオロメチル)-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 1C)及び 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体 24A)

【0 3 4 1】

10

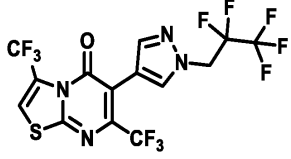
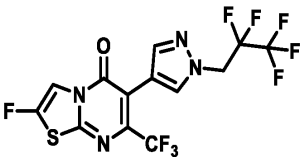
20

30

40

50

【表 1 3】

6		6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3,7-ビス(トリフルオロメチル)-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	90℃で 2 時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー (SiO ₂ , 0~20% EtOAc/Cy) で精製	6-ブロモ-3,7-ビス(トリフルオロメチル)-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 1D)及び 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体 24A)
7		2-フルオロ-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	90℃で 4 時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー (SiO ₂ , 0~50% EtOAc/Cy) で精製	6-ブロモ-2-フルオロ-7-(トリフルオロメチル)-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 1E)及び 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体 24A)

【 0 3 4 2 】

10

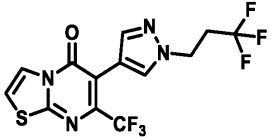
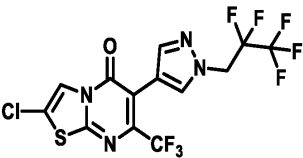
20

30

40

50

【表 1 4】

8		7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	90°Cで6時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー (SiO ₂ , 0~80% EtOAc/Cy) で精製	6-ブromo-7-(トリフルオロメチル)-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 1A)及び 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)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピラゾール(中間体 25A)
9		2-クロロ-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	90°Cで3時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー (SiO ₂ , 0~50% EtOAc/Cy、その後 RP HPLC, 40~100% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH)で精製	6-ブromo-2-クロロ-7-(トリフルオロメチル)-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 1F)及び 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体 24A)

【 0 3 4 3 】

10

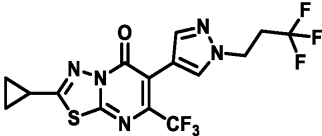
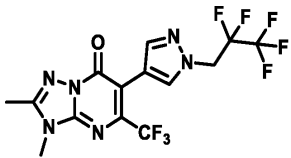
20

30

40

50

【表 1 6】

12		2-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	90°Cで1時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 5~80% EtOAc/Cy)で精製	6-ブロモ-2-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 1L)及び 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)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピラゾール(中間体 25A)
13		2,3-ジメチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)-3H,7H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン	90°Cで9時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 30~100% EtOAc/Cy、その後 C18, 5~50% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH)で精製	6-ブロモ-2,3-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン(中間体 5B)及び 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体 24A)

【 0 3 4 5 】

10

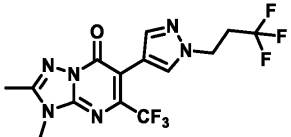
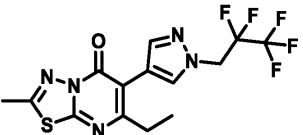
20

30

40

50

【表 1 7】

14		2,3-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3H,7H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン	90℃で 24 時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(C18, 5 ~50% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH、その後 SiO ₂ , 0 ~5% MeOH/DCM)で精製	6-ブromo-2,3-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン(中間体 5B)及び 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)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピラゾール(中間体 25A)
15		7-エチル-2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペントフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	90℃で 1 時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(C18, 5 ~100% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH、その後 SiO ₂ , 5 ~80% EtOAc/Cy)で精製	6-ブromo-7-エチル-2-メチル-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 1M)及び 1-(2,2,3,3,3-ペントフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体 24A)

【 0 3 4 6 】

10

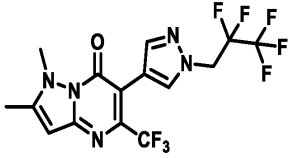
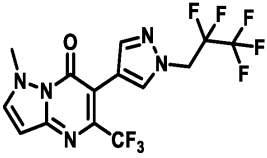
20

30

40

50

【表 18】

16		1,2-ジメチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン	80°Cで5時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー (SiO ₂ , 0~80% EtOAc/Cy、その後 C18, 0~50% MeCN/H ₂ O)で精製	6-ブromo-1,2-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン(中間体 1G)及び 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体 24A)
17		1-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン	80°Cで5時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー [SiO ₂ , 0~100% (EtOAc 中 10% MeOH)/Cy]で精製	6-ブromo-1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン(中間体 1H)及び 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体 24A)

【0347】

10

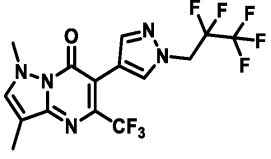
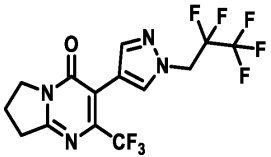
20

30

40

50

【表 19】

18		1,3-ジメチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン	80℃で6時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー [SiO ₂ , 0～100 % (EtOAc 中 10% MeOH)/Cy、その後 C18, 0～70% MeCN/H ₂ O]] で精製	6-ブromo-1,3-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン (中間体 1I) 及び 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール (中間体 24A)
19		3-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-(トリフルオロメチル)-4H,6H,7H,8H-ピロロ[1,2-a]ピリミジン-4-オン	90℃で3時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー (C18, 0～60% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH、その後 SiO ₂ , 0～40% EtOAc/Cy) で精製	3-ブromo-2-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピロロ[1,2-a]ピリミジン-4-オン (中間体 6A) 及び 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール (中間体 24A)

【0348】

10

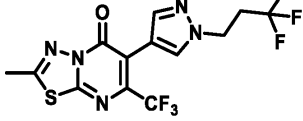
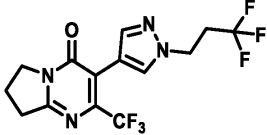
20

30

40

50

【表 20】

20		2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	90℃で5時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 10～90% EtOAc/Cy、その後C18, 5～100% MeCN/H ₂ O中0.1% HCOOH)で精製	6-ブロモ-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 3A)及び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)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピラゾール(中間体 25A)
21		2-(トリフルオロメチル)-3-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4H,6H,7H,8H-ピロロ[1,2-a]ピリミジン-4-オン	90℃で7時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(C18, 5～50% MeCN/H ₂ O中0.1% HCOOH、その後SiO ₂ , 0～50% EtOAc/Cy)で精製	3-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピロロ[1,2-a]ピリミジン-4-オン(中間体 6A)及び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)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピラゾール(中間体 25A)

【0349】

10

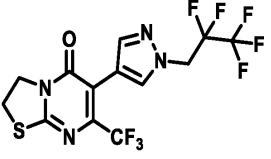
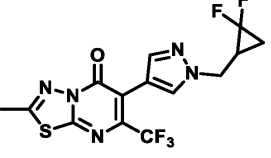
20

30

40

50

【表 2 1】

22		6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-2H,3H,5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	80°Cで5時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー (SiO ₂ , 0~80% EtOAc/Cy) で精製	6-ブロモ-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 11A)及び 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体 24A)
23		6-{1-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	90°Cで4時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー (SiO ₂ , EtOAc 中 20 %Cy) で精製	6-ブロモ-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-[1,3,4]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 3A)及び 1-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)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)ピラゾール(中間体 27A)

【 0 3 5 0 】

10

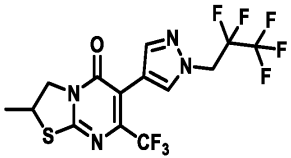
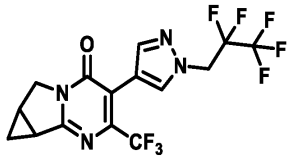
20

30

40

50

【表 2 2】

24		2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-2H,3H,5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	85°Cで3時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー (SiO ₂ , 0～100 % (EtOAc 中 10% MeOH)/Cy) で精製	6-ブromo-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン (中間体 8A) 及び 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール (中間体 24A)
25		8-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-9-(トリフルオロメチル)-6,10-ジアザトリシクロ[4.4.0.0 ^{2,4}]デカ-1(10),8-ジエン-7-オン	90°Cで3時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー (SiO ₂ , 0～50% EtOAc/Cy、その後 C18, 5～60% MeCN/H ₂ O) で精製	3-ブromo-2-(トリフルオロメチル)-6,6a,7,7a-テトラヒドロシクロプロパ[1,2]ピロロ[4,5-a]ピリミジン-4-オン (中間体 7A) 及び 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール (中間体 24A)

【0 3 5 1】

10

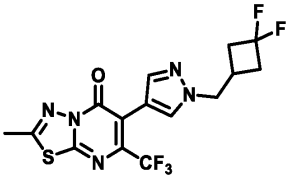
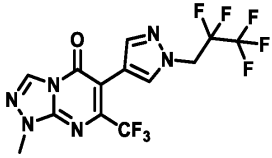
20

30

40

50

【表 2 3】

26		6-{1-[(3,3-ジフルオロシクロプロチル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	90℃で 24 時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(C18, 5 ~80% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH、その後 SiO ₂ , EtOAc 中 20%Cy)で精製	6-ブロモ-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 3A)及び 1-[(3,3-ジフルオロシクロプロチル)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)ピラゾール(中間体 28A)
27		1-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,2,4]チアゾロ[4,3-a]ピリミジン-5-オン	85℃で 1 時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 0 ~ 80% EtOAc/Cy)で精製	6-ブロモ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]チアゾロ[4,3-a]ピリミジン-5-オン(中間体 1J)及び 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体 24A)

【 0 3 5 2 】

10

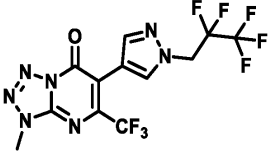
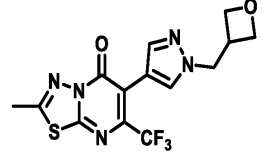
20

30

40

50

【表 2 4】

28		3-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)-3H,7H-[1,2,3,4]テトラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン	85°Cで3時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー (SiO ₂ , 0～50% EtOAc/Cy) で精製	6-ブromo-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン(中間体 1K)及び 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体 24A)
29		2-メチル-6-{1-[(オキセタン-3-イル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	90°Cで3時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー (C18, 5～60% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH、その後 SiO ₂ , 0～5% MeOH/DCM) で精製	6-ブromo-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 3A)及び 1-(オキセタン-3-イルメチル)-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)ピラゾール(中間体 32A)

【 0 3 5 3 】

10

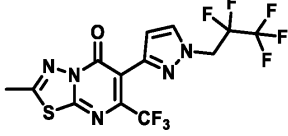
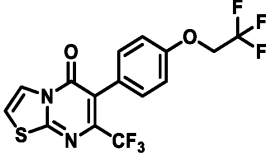
20

30

40

50

【表 2 5】

30		2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	90°Cで2時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー (SiO ₂ , 30～80% EtOAc/Cy) で精製	6-ブromo-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン (中間体 3A) 及び 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (中間体 30A)
31		6-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	90°Cで3時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー (SiO ₂ , 20～80% EtOAc/Cy、その後 C18, 40～80% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH) で精製	6-ブromo-7-(トリフルオロメチル)-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン (中間体 1A) 及び 4,4,5,5-テトラメチル-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1,3,2-ジオキサボロラン (中間体 31A)

【 0 3 5 4 】

10

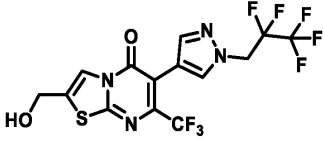
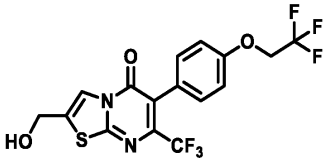
20

30

40

50

【表 2 6】

32		2-(ヒドロキシメチル)-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	90℃で2時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 20～80% EtOAc/Cy)で精製	6-ブromo-2-(ヒドロキシメチル)-7-(トリフルオロメチル)-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 4B)及び 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体 24A)
33		2-(ヒドロキシメチル)-6-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	90℃で2時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 20～100% EtOAc/Cy、その後 C18, 0～100% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH)で精製	6-ブromo-2-(ヒドロキシメチル)-7-(トリフルオロメチル)-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 4B)及び 4,4,5,5-テトラメチル-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1,3,2-ジオキサボロラン(中間体 31A)

【 0 3 5 5 】

10

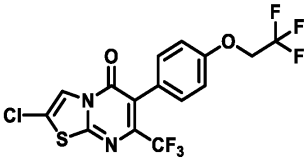
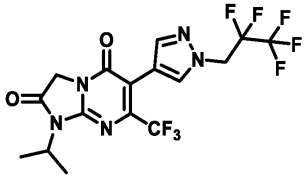
20

30

40

50

【表 2 7】

34		2-クロロ-6-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	90℃で3時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー (SiO ₂ , 0～50% EtOAc/Cy、その後 C18, 0～80% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH)で精製	6-ブromo-2-クロロ-7-(トリフルオロメチル)-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 1F)及び 4,4,5,5-テトラメチル-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1,3,2-ジオキサボロラン(中間体 31A)
35		6-[1-(2,2,3,3,3-ペントフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-(プロパン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1H,2H,3H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン	80℃で6時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー (SiO ₂ , 0～60% EtOAc/Cy、その後 C18, 0～70% MeCN/H ₂ O)で精製	6-ブromo-1-プロパン-2-イル-7-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン(中間体 16A)及び 1-(2,2,3,3,3-ペントフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体 24A)

【 0 3 5 6 】

10

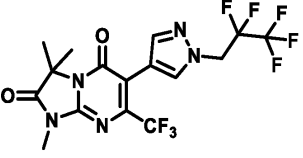
20

30

40

50

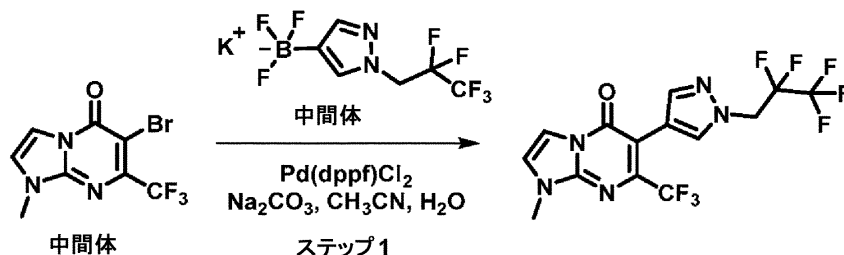
【表 28】

36		1,3,3-トリメチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,2H,3H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン	80℃で16時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 0~50% EtOAc/Cy)で精製	6-ブromo-1,3,3-トリメチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン(中間体 17A)及び1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体 24A)
----	---	--	---	--

【0357】

方法 2

実施例 37: 1-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン
【化109】



【0358】

ステップ1: 1-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

マイクロウェーブバイアルに、6-ブromo-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 10A、50mg、0.17mmol)、MeCN(2.3mL)、炭酸ナトリウム(水中1M溶液、0.42mL、0.42mmol)、カリウムトリフルオロ[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピラゾール-4-イル]ボラヌイド(中間体 26A、77.50mg、0.25mmol)、及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(12.40mg、0.02mmol)を充填した。混合物を窒素で10分間パージし、続いてマイクロ波照射を120℃で30分間施した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcと共にセライトのパッドを通して濾過した。濾液を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~100%EtOAc/シクロヘキサン、その後C18、水中0~70%MeCN)によって精製し、1-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-

，3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H，5H-イミダゾ[1，2-a]ピリミジン-5-オン(42mg、0.10mmol、収率44%)を白色固形物として得た。LC/MS(ESI⁺)m/z=416.4[M+H]⁺。 ¹H NMR(500MHz，DMSO-d₆)δ 3.74(s，3H)，5.24(t，J=14.96Hz，2H)，7.56(s，1H)，7.72-7.78(m，1H)，7.78-7.83(m，1H)，7.88(s，1H)。

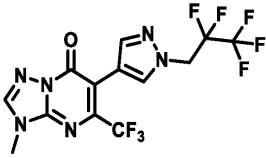
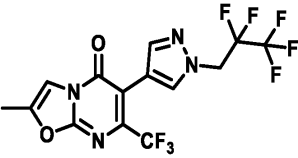
【0359】

下記表8に列挙される実施例38～39を、上記方法2のステップ1に記載される手順に従って以下のように調製した。

【0360】

【表29】

表8

実施例 番号	化学構造	名称	条件変更	試薬
38		3-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)-3H,7H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン	フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ ，2～5% MeOH/D CM、その後 RP HPLC，3～100% MeCN 中 0.1% HCOOH/H ₂ O 中 0.1% HCOOH)で精製	6-ブロモ-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン(中間体 5A) 及びカリウムトリフルオロ-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピラゾール-4-イル]ボラヌイド(中間体 26A)
39		2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3]オキサゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	120℃で1時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ ，30～60% EtOAc/Cy)で精製	6-ブロモ-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-[1,3]オキサゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 12A) 及びカリウムトリフルオロ-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピラゾール-4-イル]ボラヌイド(中間体 26A)

【0361】

方法3

実施例40：2-メチル-6-[4-(2，2，2-トリフルオロエトキシ)フェニル]

10

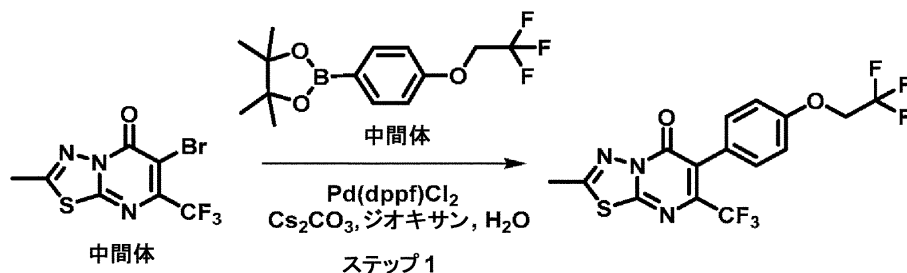
20

30

40

50

－7－（トリフルオロメチル）－5 H－[1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン－5－オン
【化110】



10

【0362】

ステップ1：2－メチル－6－[4－（2, 2, 2－トリフルオロエトキシ）フェニル]－7－（トリフルオロメチル）－5 H－[1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン－5－オン

スクリュウキャップバイアルに、6－ブromo－2－メチル－7－（トリフルオロメチル）－[1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン－5－オン（中間体3 A、200 mg、0.64 mmol）、1, 4－ジオキサン（1.8 mL）、水（0.36 mL）、炭酸セシウム（622 mg、1.91 mmol）、4, 4, 5, 5－テトラメチル－2－[4－（2, 2, 2－トリフルオロエトキシ）フェニル]－1, 3, 2－ジオキサボロラン（中間体31 A、385 mg、1.27 mmol）、及び[1, 1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（70 mg、0.10 mmol）を充填した。混合物を窒素で10分間パージし、続いて95℃で45分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcと共にセライトのパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、0～100% EtOAc／シクロヘキサン、その後C18、0～50% アセトニトリル／水中0.1%ギ酸）によって精製し、2－メチル－6－[4－（2, 2, 2－トリフルオロエトキシ）フェニル]－7－（トリフルオロメチル）－5 H－[1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン－5－オン（140 mg、0.34 mmol、収率54%）を得た。LC/MS（ESI⁺）m/z = 410.0 [M+H]⁺. ¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ 2.77（s, 3H）, 4.82（q, J = 8.9 Hz, 2H）, 7.13（d, J = 8.8 Hz, 2H）, 7.25（d, J = 8.8 Hz, 2H）.

20

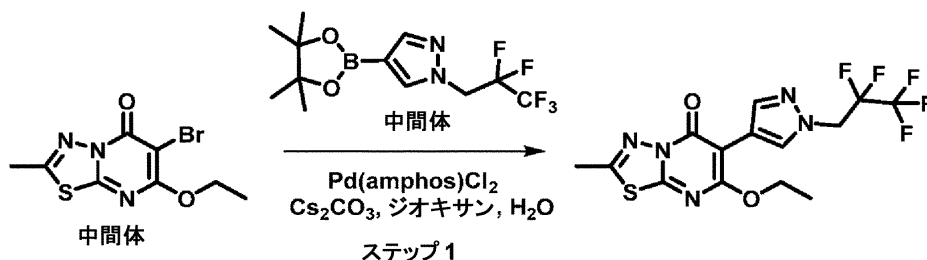
30

【0363】

方法4

実施例41：7－エトキシ－2－メチル－6－[1－（2, 2, 3, 3, 3－ペンタフルオロプロピル）－1 H－ピラゾール－4－イル]－5 H－[1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン－5－オン

【化111】



40

【0364】

ステップ1：7－エトキシ－2－メチル－6－[1－（2, 2, 3, 3, 3－ペンタフルオロプロピル）－1 H－ピラゾール－4－イル]－5 H－[1, 3, 4] チアジアゾロ [

50

3, 2-a] ピリミジン-5-オン

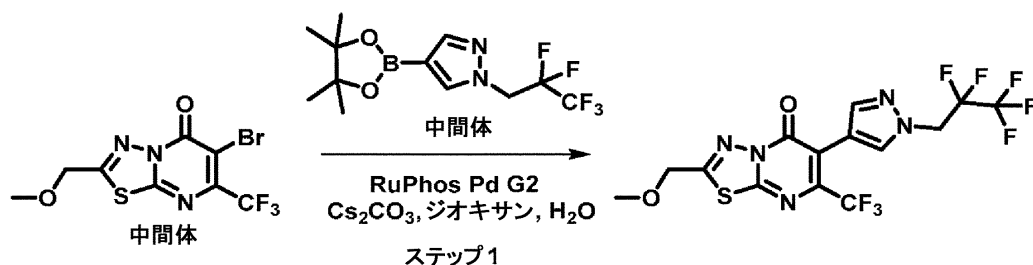
スクリュウキャップバイアルに、6-ブロモ-7-エトキシ-2-メチル-[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン(中間体9A、40.0mg、0.140mmol)、1,4-ジオキサン(1.4mL)、水(0.28mL)、炭酸セシウム(135mg、0.41mmol)、1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール(中間体24A、89.91mg、0.280mmol)、及びビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(9.8mg、0.01mmol)を充填した。混合物を窒素で10分間パージし、続いて100℃で30分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcと共にセライトのパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(C18、0~50%アセトニトリル/水中0.1%ギ酸)によって精製し、7-エトキシ-2-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5H-[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン(21mg、0.051mmol、収率37%)を得た。LC/MS(ESI⁺) m/z = 410.4 [M+H]⁺. 1H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 1.42(t, J=7.0Hz, 3H), 2.73(s, 3H), 4.50(q, J=7.0Hz, 2H), 5.28(t, J=15.1Hz, 2H), 8.23(s, 1H), 8.52(s, 1H).

【0365】

方法5

実施例42: 2-(メトキシメチル)-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン

【化112】



【0366】

ステップ1: 2-(メトキシメチル)-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン

スクリュウキャップバイアルに、6-ブロモ-2-(メトキシメチル)-7-(トリフルオロメチル)-[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン(中間体2A、295mg、0.86mmol)、1,4-ジオキサン(4.7mL)、水(1.2mL)、炭酸セシウム(843mg、2.57mmol)、1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体24A、608mg、1.71mmol)、及びクロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(100mg、0.13mmol)を充填した。混合物を窒素で10分間パージし、続いて110℃で1.5時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を水及びEtOAc間で分配し、EtOAc(2×)で抽出した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、30~80% Et

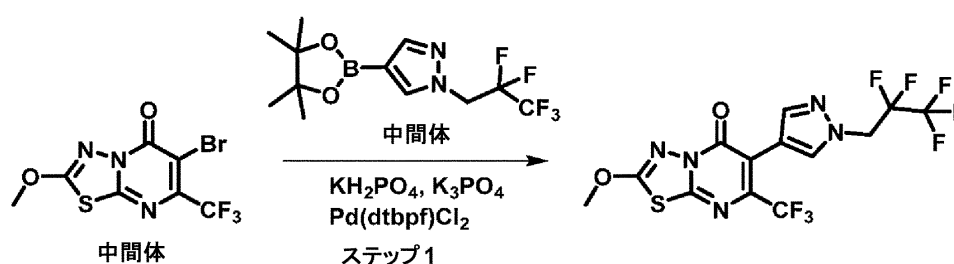
OA c / シクロヘキサン、その後 C 18、20 ~ 80 % アセトニトリル / 水中 0.1 % ギ酸) によって精製し、2-(メトキシメチル)-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン (224 mg、0.48 mmol、収率 48%) を白色固形物として得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 464.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.46 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 5.30 (t, J = 15.10 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H).

【0367】

方法 6

実施例 43: 2-メトキシ-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

【化 113】



【0368】

ステップ 1: 2-メトキシ-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

1,2-ジメトキシエタン (12.4 mL)、エタノール (7.4 mL) 及び水 (2.5 mL) の混合物を、窒素で 10 分間パージした。6-ブロモ-2-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン (中間体 4A、121 mg、0.36 mmol)、1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール (中間体 24A、176 mg、0.54 mmol)、リン酸二水素カリウム (50.5 mg、0.37 mmol)、及びリン酸三カリウム (79.4 mg、0.37 mmol) を添加し、混合物を窒素で 10 分間パージした。[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (23.5 mg、0.04 mmol) を添加し、反応混合物を 40 °C で一晩撹拌した。更に 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール (中間体 24A、176 mg、0.54 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (23.5 mg、0.04 mmol)、リン酸二水素カリウム (50.5 mg、0.37 mmol)、及びリン酸三カリウム (79.4 mg、0.37 mmol) を添加し、48 時間撹拌を続けた。反応混合物を EtOAc 及び H₂O 間で分配し、相を分離し、有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 80 % EtOAc / シクロヘキサン) によって精製し、2-メトキシ-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン (14 mg、0.031 mmol、収率 9%) を白色固形物として得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 449.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 4.23 (s, 3H)

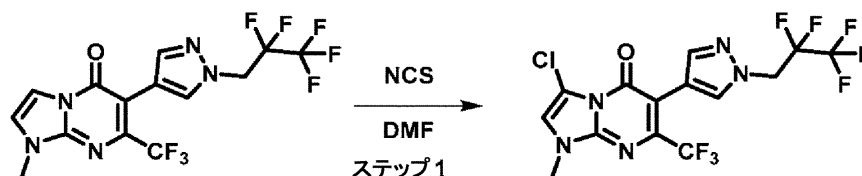
, 5.29 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.04 (s, 1H).

【0369】

方法7

実施例44：3-クロロ-1-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

【化114】



10

【0370】

ステップ1：3-クロロ-1-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

1-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン (実施例37、24.9 mg、0.06 mmol) 及びN-クロロスクシンイミド (9.6 mg、0.07 mmol) のDMF (0.6 mL) 溶液を、80℃で1時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0~50% EtOAc/シクロヘキサン) によって精製し、3-クロロ-1-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン (9.3 mg、0.021 mmol、収率34%) を得た。LC/MS (ESI⁺) m/z=450.4/452.3 [M+H]⁺. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.65 (s, 3H), 5.24 (t, J=14.82 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.90 (s, 1H).

20

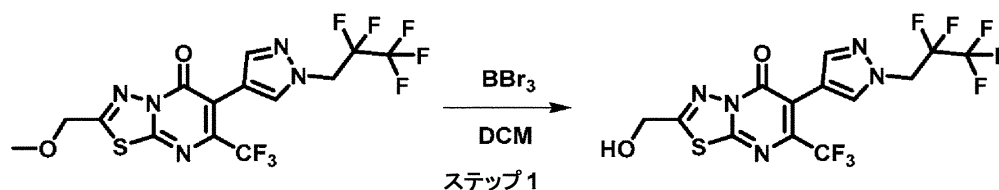
30

【0371】

方法8

実施例45：2-(ヒドロキシメチル)-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

【化115】



40

【0372】

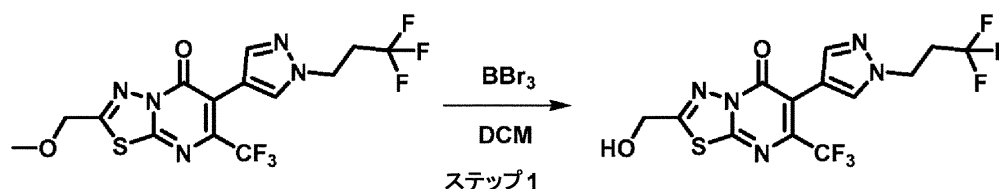
ステップ1：2-(ヒドロキシメチル)-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

50

三臭化ホウ素（DCM中1M溶液、1.9mL、1.9mmol）を、2-（メトキシメチル）-6-〔1-（2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル）-1H-ピラゾール-4-イル〕-7-（トリフルオロメチル）-5H-〔1,3,4〕チアジアゾロ〔3,2-a〕ピリミジン-5-オン（実施例42、220mg、0.47mmol）の0℃に冷却した無水DCM（43mL）攪拌溶液に滴加した。反応混合物を0℃で4時間攪拌し、続いて室温で一晩攪拌した。溶液を0℃まで冷却し、NaHCO₃飽和水溶液及びブラインで処理し、DCM（2×）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、50～70% EtOAc／シクロヘキサン、その後C18、5～50%アセトニトリル／水中0.1%ギ酸）によって精製し、2-（ヒドロキシメチル）-6-〔1-（2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル）-1H-ピラゾール-4-イル〕-7-（トリフルオロメチル）-5H-〔1,3,4〕チアジアゾロ〔3,2-a〕ピリミジン-5-オン（160mg、0.36mmol、収率75%）を白色固形物として得た。LC/MS（ESI⁺）m/z=450.4 [M+H]⁺. ¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 4.87（d, J=5.7Hz, 2H）, 5.30（t, J=15.0Hz, 2H）, 6.68（t, J=5.9Hz, 1H）, 7.67（s, 1H）, 8.06（s, 1H）.

【0373】

実施例46：2-（ヒドロキシメチル）-7-（トリフルオロメチル）-6-〔1-（3,3,3-トリフルオロプロピル）-1H-ピラゾール-4-イル〕-5H-〔1,3,4〕チアジアゾロ〔3,2-a〕ピリミジン-5-オン
【化116】



【0374】

ステップ1：2-（ヒドロキシメチル）-7-（トリフルオロメチル）-6-〔1-（3,3,3-トリフルオロプロピル）-1H-ピラゾール-4-イル〕-5H-〔1,3,4〕チアジアゾロ〔3,2-a〕ピリミジン-5-オン

標題化合物を、実施例45のステップ1について記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した：反応を、2-（メトキシメチル）-7-（トリフルオロメチル）-6-〔1-（3,3,3-トリフルオロプロピル）-1H-ピラゾール-4-イル〕-5H-〔1,3,4〕チアジアゾロ〔3,2-a〕ピリミジン-5-オン（実施例10）によって行った。生成物をフラッシュクロマトグラフィー（C18、5～40%アセトニトリル／水中0.1%ギ酸、続いてSiO₂、70% EtOAc／シクロヘキサン）によって精製した。LC/MS（ESI⁺）m/z=414.1 [M+H]⁺. ¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 2.80-3.06（m, 2H）, 4.47（t, J=6.8Hz, 2H）, 4.87（d, J=5.3Hz, 2H）, 6.67（t, J=5.6Hz, 1H）, 7.57（s, 1H）, 8.02（s, 1H）.

【0375】

方法9

実施例47：6-〔1-（2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル）-1H-ピラゾール-4-イル〕-7-（トリフルオロメチル）-1H,2H,3H,5H-イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジン-2,5-ジオン

10

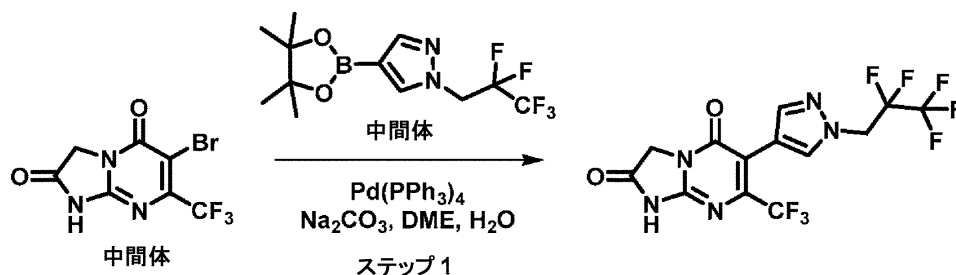
20

30

40

50

【化 1 1 7】



【0 3 7 6】

ステップ 1：6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,2H,3H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン

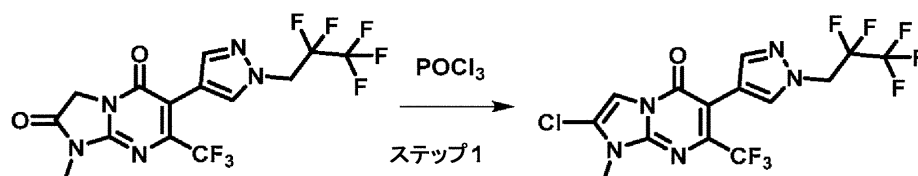
スクリュウキャップバイアルに、6-ブromo-7-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン (中間体 14 A、700 mg、1.9 mmol)、1,2-ジメトキシエタン (24 mL)、水 (3.7 mL)、1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (中間体 24 A、1.55 g、4.75 mmol)、炭酸ナトリウム (604 mg、5.7 mmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (329 mg、0.29 mmol)を充填した。反応混合物を窒素で10分間パージし、続いて100℃で6時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を水で希釈し、HCl 1M水溶液でpH=4となるまで処理し、EtOAcで抽出した。有機層をNa2SO4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (C18、0~40% MeCN/水中0.1%ギ酸)によって精製し、6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,2H,3H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン (152 mg、0.36 mmol、収率19%)を白色固形物として得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 418.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.51 (br. s., 1H), 7.97 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.26 (t, J=14.96 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H).

【0 3 7 7】

方法 1 1

実施例 48：2-クロロ-1-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

【化 1 1 8】



【0 3 7 8】

ステップ 1：2-クロロ-1-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

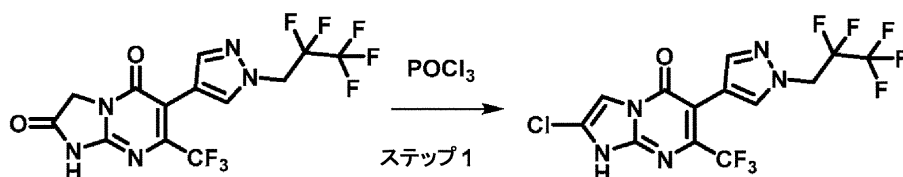
1-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピ

ラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 2H, 3H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2, 5-ジオン(実施例3、95.0mg、0.22mmol)のオキシ塩化リン(V)(2.18mL、23.35mmol)混合物を、150℃で3日間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc(2×)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~50% EtOAc/シクロヘキサン)によって精製し、2-クロロ-1-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン(19mg、0.04mmol、収率19%)を得た。LC/MS(ESI⁺) m/z = 450.3/452.3 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 3.67(s, 3H), 5.25(t, J=14.91Hz, 2H), 7.57(s, 1H), 7.90(s, 1H), 8.13(s, 1H).

【0379】

実施例49: 2-クロロ-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン

【化119】



【0380】

ステップ1: 2-クロロ-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン

標題化合物を、実施例48のステップ1について記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した: 反応を、6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 2H, 3H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2, 5-ジオン(実施例47)によって行い、混合物を90℃で5時間加熱した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(C18、0~60%アセトニトリル/水中0.1%ギ酸)によって精製した。LC/MS(ESI⁺) m/z = 436.0/438.0 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 5.23(t, J=14.9Hz, 2H), 7.55(s, 1H), 7.75-7.90(m, 2H).

【0381】

方法11

実施例50: 2-シクロプロピル-1-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン

10

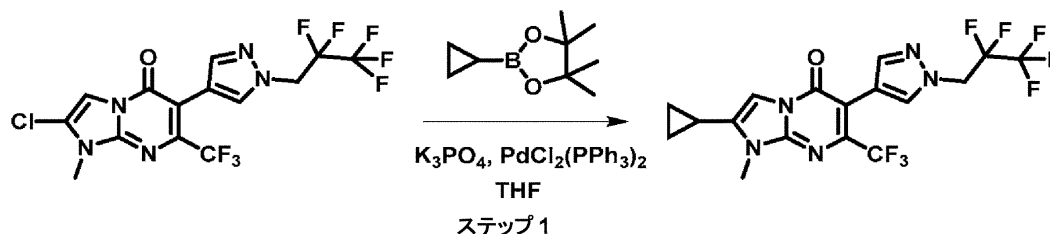
20

30

40

50

【化 1 2 0】



【0382】

ステップ 1：2-シクロプロピル-1-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

スクリュウキャップバイアルに、2-クロロ-1-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン（実施例 48、20mg、0.04mmol）、THF（2.5mL）、リン酸三カリウム（18.9mg、0.09mmol）、2-シクロプロピル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（18.7mg、0.11mmol）、及びビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（3.1mg、0.004mmol）を充填した。混合物を窒素でパージし、75℃で一晩加熱した。更に2-シクロプロピル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（18.7mg、0.11mmol）、リン酸三カリウム（18.9mg、0.09mmol）、及びビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（3.1mg、0.004mmol）を添加し、7時間加熱を続けた。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（C18、5～55%MeCN／水中0.1%ギ酸）、その後HPLC（40／60%v／v n-ヘキサン／エタノール）によって精製し、2-シクロプロピル-1-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン（1mg、0.002mmol、収率5%）を白色固形物として得た。LC/MS（ESI⁺）m/z=456.1[M+H]⁺。 ¹H NMR（500MHz, CDCl₃）δ 0.78-0.83（m, 2H）, 1.11-1.12（m, 1H）, 1.11-1.18（m, 1H）, 1.76-1.86（m, 1H）, 3.85（s, 3H）, 4.79（t, J=13.9Hz, 2H）, 7.28（d, J=1.1Hz, 1H）, 7.68-7.75（m, 2H）。

【0383】

方法 12

実施例 51：2-クロロ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

10

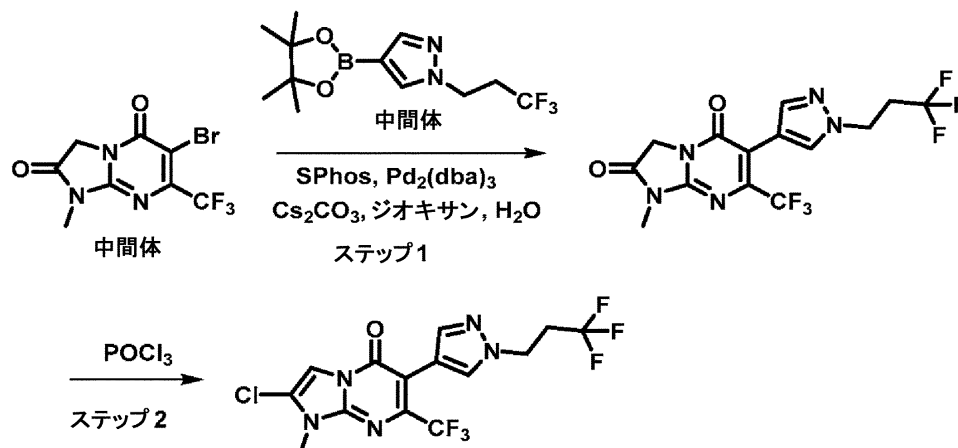
20

30

40

50

【化 1 2 1】



10

【0384】

ステップ1：1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピラゾール-4-イル]-3H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン

標題化合物を、実施例3のステップ1について記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した：反応を、6-ブromo-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオン(中間体15A)及び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)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピラゾール(中間体25A)によって行った。LC/MS (ESI⁺) m/z = 396.1 [M+H]⁺.

20

【0385】

ステップ2：2-クロロ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

標題化合物を、実施例48のステップ1について記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した：反応を、1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピラゾール-4-イル]-3H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2,5-ジオンによって行い、混合物を160℃で24時間攪拌した。生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~50% EtOAc/シクロヘキサン、その後C18、0~60% アセトニトリル/水)によって精製した。LC/MS (ESI⁺) m/z = 414.1/416.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.88 (qt, J = 11.2, 6.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.43 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.11 (s, 1H).

30

【0386】

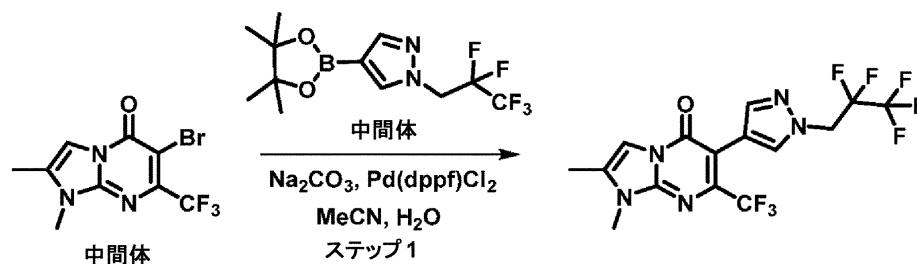
方法13

実施例52：1,2-ジメチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

40

50

【化122】



【0387】

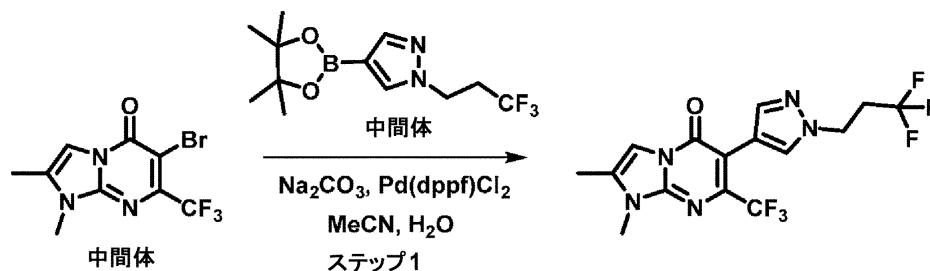
ステップ1：1，2-ジメチル-6-[1-(2，2，3，3，3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H，5H-イミダゾ[1，2-a]ピリミジン-5-オン

スクリュウキャップバイアルに、6-ブロモ-1，2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1，2-a]ピリミジン-5-オン（中間体19A、355mg、1.14mmol）、アセトニトリル（14.2mL）、水（3.6mL）、炭酸ナトリウム（303.4mg、2.86mmol）、1-(2，2，3，3，3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール（中間体24A、560mg、1.72mmol）、及び[1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（84mg、0.11mmol）を充填した。混合物を窒素で10分間パージし、続いて110℃で1時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、0～100%EtOAc／シクロヘキサン、その後C18、0～50%MeCN／水）によって精製し、1，2-ジメチル-6-[1-(2，2，3，3，3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H，5H-イミダゾ[1，2-a]ピリミジン-5-オン（155mg、0.36mmol、収率32%）を白色固形物として得た。LC/MS（ESI⁺）m/z=430.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR（500MHz，DMF-SO-d₆）δ 2.38（d，J=1.1Hz，3H），3.65（s，3H），5.24（t，J=15.0Hz，2H），7.54-7.57（m，1H），7.58-7.62（m，1H），7.88（s，1H）。

【0388】

実施例53：1，2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3，3，3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H，5H-イミダゾ[1，2-a]ピリミジン-5-オン

【化123】



【0389】

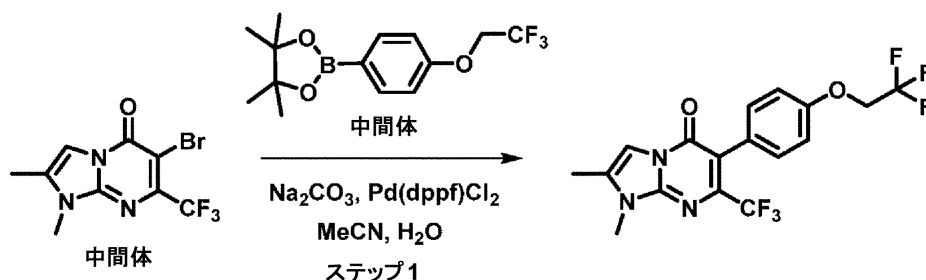
ステップ1：1，2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3，3，3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H，5H-イミダゾ[1，2-a]ピリミジン-5-オン

スクリュウキャップバイアルに、6-ブロモ-1,2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体19A、100mg、0.32mmol)、アセトニトリル(4mL)、水(1mL)、炭酸ナトリウム(85.5mg、0.81mmol)、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)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピラゾール(中間体25A、140mg、0.48mmol)、及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(23.70mg、0.03mmol)を充填した。混合物を窒素で10分間パージし、続いて110℃で6時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~100%EtOAc/シクロヘキサン、その後C18、0~50%MeCN/水)によって精製し、1,2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(30mg、0.076mmol、収率24%)を白色固形物として得た。LC/MS(ESI⁺)m/z=394.1[M+H]⁺. ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 2.37(d, J=1.1Hz, 3H), 2.88(qt, J=11.2, 6.8Hz, 2H), 3.64(s, 3H), 4.42(t, J=6.9Hz, 2H), 7.45(s, 1H), 7.58(q, J=0.8Hz, 1H), 7.84(s, 1H).

【0390】

実施例54: 1,2-ジメチル-6-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

【化124】



【0391】

ステップ1: 1,2-ジメチル-6-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

スクリュウキャップバイアルに、6-ブロモ-1,2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体19A、60mg、0.19mmol)、アセトニトリル(2.4mL)、水(0.6mL)、炭酸ナトリウム(51.3mg、0.48mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1,3,2-ジオキサボロラン(中間体31A、58.5mg、0.19mmol)、及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(14.2mg、0.02mmol)を充填した。混合物を窒素で10分間パージし、続いて110℃で1時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物をEtOAcと共にセライトのパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~10%EtOAc/シクロヘキサン、その後C18、0~50%MeCN/水中0.1%ギ酸)によって精製し、1,2-ジメチル-6-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(27

mg、0.067 mmol、収率34%)を白色固形物として得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 406.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.80 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 7.03–7.11 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 1.1 Hz, 1H).

【0392】

下記表9に列挙される実施例55～70を、上記方法13のステップ1に記載される手順に従って以下のように調製した。

【0393】

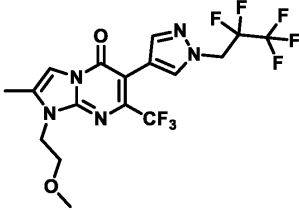
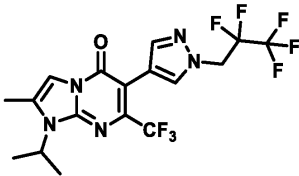
【表30】

表9

実施例番号	化学構造	名称	方法変更	試薬
55		2-(メトキシメチル)-1-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	MWを110°Cで30分間照射。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 0~25% MeCN/DCM, その後C18, 0~55% MeCN/H ₂ O中0.1% HCOOH)で精製	6-ブromo-2-(メトキシメチル)-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体20A)及び1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体24A)
56		1-エチル-2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	110°Cで1時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 0~25% MeCN/DCM)で精製	6-ブromo-1-エチル-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体19B)及び1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体24A)

【0394】

【表 3 1】

57		1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	110°C で 30 分間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 0 ~25% MeCN/DCM, その後 C18, 0 ~55% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH)で精製	6-ブromo-1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 19C)及び 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体 24A)
58		2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-(プロパン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	110°Cで 1 時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 0 ~25% MeCN/DCM)で精製	6-ブromo-2-メチル-1-プロパン-2-イル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 19D)及び 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体 24A)

【 0 3 9 5 】

10

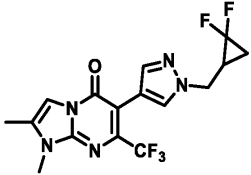
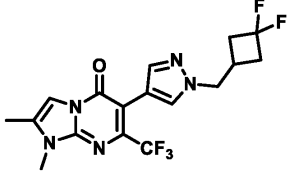
20

30

40

50

【表 3 2】

59		6-{1-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	90℃で4時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 0~5% MeOH/EtOAc)で精製	6-ブロモ-1,2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 19A)及び1-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)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)ピラゾール(中間体 27A)
60		6-{1-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	90℃で18時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 50~100% EtOAc/Cy)で精製	6-ブロモ-1,2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 19A)及び1-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)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)ピラゾール(中間体 28A)

【 0 3 9 6 】

10

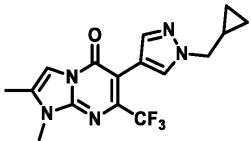
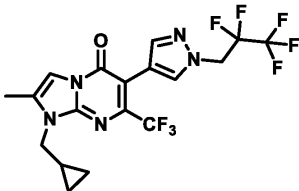
20

30

40

50

【表 3 3】

61		6-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	90℃で4時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 0~100% EtOAc/Cy)で精製	6-ブロモ-1,2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 19A)及び1-(シクロプロピルメチル)-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)ピラゾール(中間体 29A)
62		1-(シクロプロピルメチル)-2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	110℃で1時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 0~100% EtOAc/Cy、その後C18, 0~70% MeCN/H ₂ O)で精製	6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 21B)及び1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体 24A)

【0 3 9 7】

10

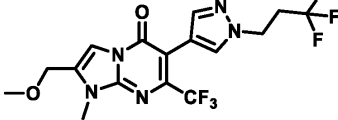
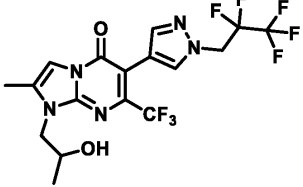
20

30

40

50

【表 3 4】

63		2-(メトキシメチル)-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	MW を 110°C で 30 分間照射。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 0 ~30% MeCN/DCM、その後 C18, 0 ~50% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH)で精製	6-ブromo-2-(メトキシメチル)-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 20A)及び 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)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピラゾール(中間体 25A)
64		1-(2-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	110°Cで3時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 0 ~100% EtOAc/Cy、その後 C18, 0 ~50% MeCN/H ₂ O)で精製	6-ブromo-1-(2-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 22A)及び 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体 24A)

【 0 3 9 8 】

10

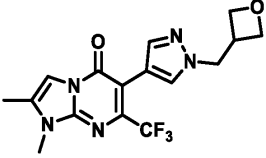
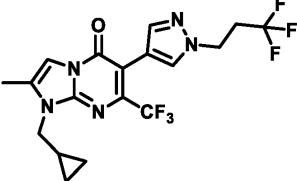
20

30

40

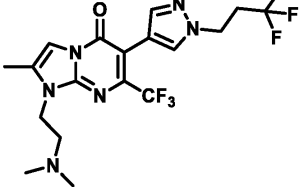
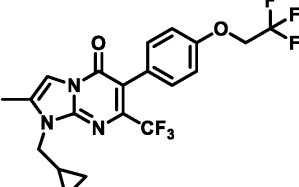
50

【表 3 5】

65		1,2-ジメチル-6-{1-[(オキセタン-3-イル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	溶媒に 1,4-ジオキサン。90℃で 24 時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(C18, 5 ~60% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH、その後 SiO ₂ , 0 ~5% MeOH/DCM)で精製	6-ブロモ-1,2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 19A)及び 1-(オキセタン-3-イルメチル)-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)ピラゾール(中間体 32A)
66		1-(シクロプロピルメチル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	溶媒に 1,4-ジオキサン。110℃で 5 時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 0 ~100% EtOAc/Cy、その後 C18, 0 ~80% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH)で精製	6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 21B)及び 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)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピラゾール(中間体 25A)

【 0 3 9 9 】

【表 3 6】

67		1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	溶媒に 1,4-ジオキサン。110℃で 2 時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 0 ~10% MeOH/DCM、その後 C18, 0 ~30% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH)で精製	6-ブロモ-1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 21C)及び 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)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピラゾール(中間体 25A)
68		1-(シクロプロピルメチル)-2-メチル-6-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	溶媒に 1,4-ジオキサン。110℃で 2 時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 0 ~70% EtOAc/Cy、その後 C18, 0 ~30% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH)で精製	6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 21B)及び 4,4,5,5-テトラメチル-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1,3,2-ジオキサボロラン(中間体 31A)

【 0 4 0 0 】

10

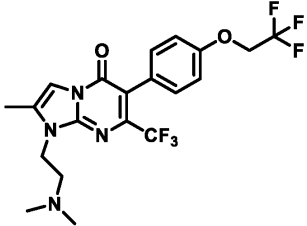
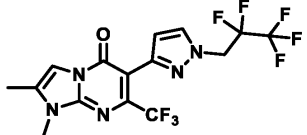
20

30

40

50

【表 3 7】

69		1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-メチル-6-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	溶媒に 1,4-ジオキサン。110℃で 2 時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 0 ~5% MeOH/DCM、その後 C18, 0 ~30% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH)で精製	6-ブromo-1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 21C)及び 4,4,5,5-テトラメチル-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1,3,2-ジオキサボロラン(中間体 31A)
70		1,2-ジメチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	溶媒に 1,4-ジオキサン。90℃で 18 時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(C18, 5 ~100% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH、その後 SiO ₂ , 70 ~100% EtOAc/Cy)で精製	6-ブromo-1,2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 19A)及び 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール(中間体 30A)

【0401】

方法 15

実施例 71：2-メトキシ-1-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

10

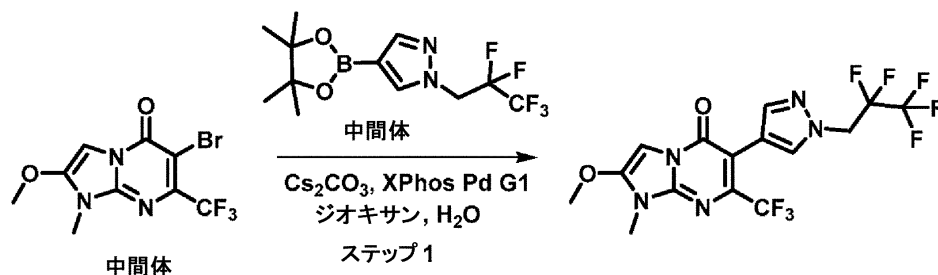
20

30

40

50

【化 1 2 5】



10

【0 4 0 2】

ステップ 1：2-メトキシ-1-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン

スクリュウキャップバイアルに、6-ブromo-2-メトキシ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 23 A、70 mg、0.21 mmol)、1, 4-ジオキサン(1.75 mL)、水(0.35 mL)、炭酸セシウム(210 mg、0.64 mmol)、1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体 24 A、140 mg、0.43 mmol)、及び(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-1, 1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)クロリド(16 mg、0.02 mmol)を充填した。混合物を窒素で10分間パージし、続いて100℃で20分間加熱した。室温まで冷却した後、混合物をEtOAcと共にセライトのパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~60% MeCN/DCM)によって精製し、2-メトキシ-1-メチル-6-[1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン(40 mg、0.09 mmol、収率42%)を白色固形物として得た。LC/MS(ESI⁺) m/z = 446.1 [M+H]⁺. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.53(s, 3H), 4.03(s, 3H), 5.24(t, J=15.0 Hz, 2H), 7.30(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.89(s, 1H).

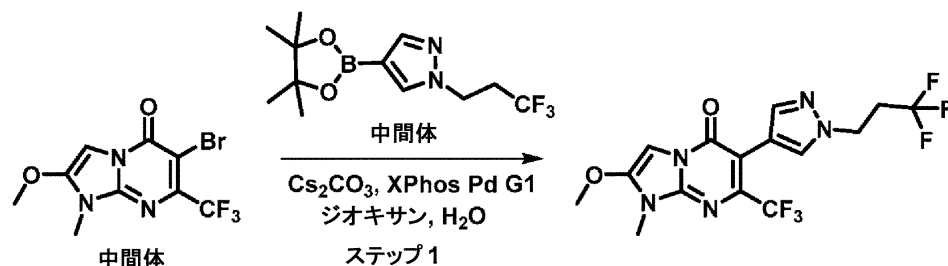
20

30

【0 4 0 3】

実施例 72：2-メトキシ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン

【化 1 2 6】



40

【0 4 0 4】

ステップ 1：2-メトキシ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-オン

50

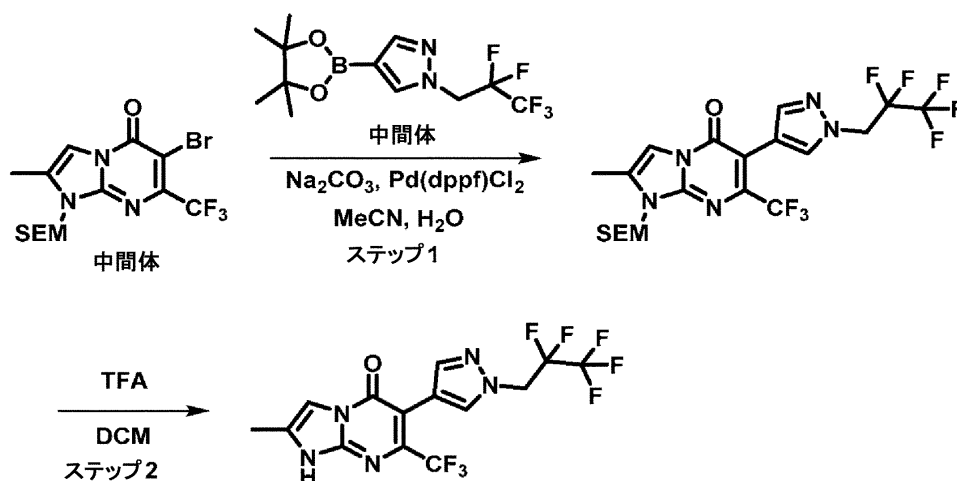
標題化合物を、実施例 7 1 のステップ 1 について記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した：反応を、6-ブロモ-2-メトキシ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 23 A)及び4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピラゾール(中間体 25 A)によって行った。フラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、0~60% MeCN/DCM、その後 SiO_2 、シクロヘキサン中20% EtOAc)によって精製した。LC/MS(ESI^+) m/z = 410.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.88 (qt, J = 11.2, 6.7 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.84 (s, 1H).

【0405】

方法 15

実施例 73: 2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

【化127】



【0406】

ステップ 1: 2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

スクリーキャップバイアルに、6-ブロモ-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体 21 A、3 g、7.04 mmol)、1,4-ジオキサン(100 mL)、炭酸ナトリウム(1 M 水溶液、21.11 mL、21.11 mmol)、1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-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)ピラゾール(中間体 24 A、4.59 g、14.07 mmol)、及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(516 mg、0.7 mmol)を充填した。混合物を窒素で10分間パージし、110℃で3時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物をEtOAcと共にセライトのパッドを通して濾過した。濾液を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。粗製材料をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、0~60% EtOAc/シクロヘキサン、その後C18、0~80% MeCN/水)によって精製し、2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(2.17 g、

3.978 mmol、収率57%)を得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 546.0 [M+H]⁺.

【0407】

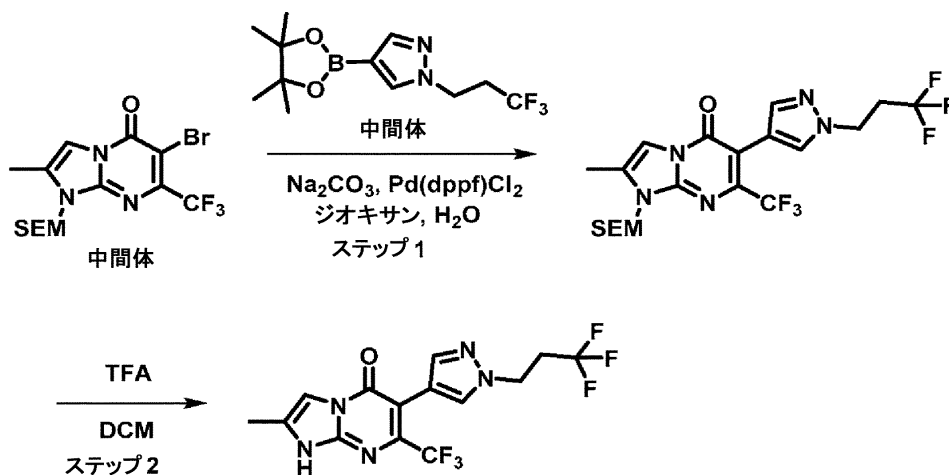
ステップ2: 2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

TFA (42 mL、3.94 mmol) を、2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン (2.17 g、3.94 mmol) の0℃に冷却したDCM (42 mL) 攪拌溶液に添加した。混合物を室温で6時間攪拌し、続いて減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc中に溶解させ、NaHCO₃飽和水溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。Et₂Oを添加し、濾過によって沈殿物を収集し、真空下で乾燥させ、2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン (1.34 g、3.23 mmol、収率82%) を白色固形物として得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 416.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.31 (d, J=1.4 Hz, 3H), 5.23 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 13.23 (br s, 1H).

【0408】

実施例74: 2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

【化128】



【0409】

ステップ1: 2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピラゾール-4-イル]-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

スクリュウキャップバイアルに、6-ブロモ-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン (中間体21A、1.11 g、2.6 mmol)、1,4-ジオキサン (20 mL)、水 (7.8 mL)、炭酸ナトリウム (827.9 mg、7.81 mmol)、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)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピラゾール (中間体25A、1.51 g、5.21 mmol)、及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジ

ウム (II) (191 mg、0.26 mmol) を充填した。混合物を窒素で10分間パージし、続いて100℃で3時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0~60% EtOAc/シクロヘキサン) によって精製し、2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピラゾール-4-イル]-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン (502 mg、0.99 mmol、収率38%) を得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 510.2 [M+H]⁺.

【0410】

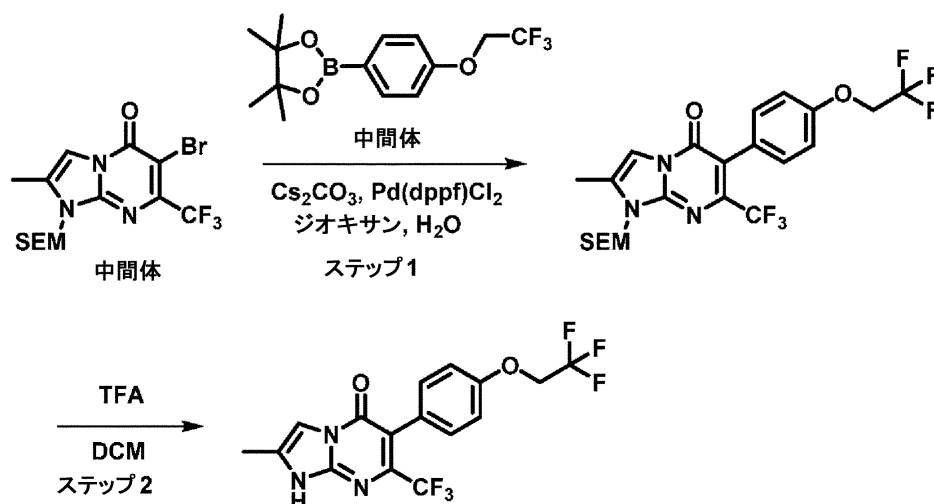
ステップ2: 2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

TFA (2.0 mL、0 mmol) を、2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピラゾール-4-イル]-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン (502 mg、0.99 mmol) の0℃に冷却したDCM (10 mL) 攪拌溶液に添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、続いてEtOAcで希釈して水及びブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0~100% EtOAc/シクロヘキサン、その後C18、0~50% MeCN/水中0.1%ギ酸) によって精製し、2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン (225 mg、0.59 mmol、収率61%) を白色固形物として得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 380.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.31 (s, 3H), 2.80-2.94 (m, 2H), 4.42 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.38-7.49 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 13.21 (br s, 1H).

【0411】

実施例75: 2-メチル-6-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

【化129】



【0412】

ステップ1: 2-メチル-6-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]

－7－（トリフルオロメチル）－1－（2－トリメチルシリルエトキシメチル）イミダゾ
[1, 2-a]ピリミジン－5－オン

スクリュウキャップバイアルに、6－ブロモ－2－メチル－7－（トリフルオロメチル）－1－（2－トリメチルシリルエトキシメチル）イミダゾ [1, 2-a]ピリミジン－5－オン（中間体21A、200mg、0.46mmol）、1, 4－ジオキサン（3.6mL）、水（2.0mL）、炭酸セシウム（449.4mg、1.38mmol）、4, 4, 5, 5－テトラメチル－2－[4－（2, 2, 2－トリフルオロエトキシ）フェニル]－1, 3, 2－ジオキサボロラン（中間体31A、278mg、0.920mmol）、及び[1, 1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（33.80mg、0.05mmol）を充填した。混合物を窒素で10分間パージし、続いて110℃で30分間加熱した。室温まで冷却した後、混合物をEtOAcと共にセライトのパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、0～50% EtOAc／シクロヘキサン）によって精製し、2－メチル－6－[4－（2, 2, 2－トリフルオロエトキシ）フェニル]－7－（トリフルオロメチル）－1－（2－トリメチルシリルエトキシメチル）イミダゾ [1, 2-a]ピリミジン－5－オン（160mg、0.31mmol、収率67%）を得た。LC/MS（ESI⁺）m/z = 522.0 [M+H]⁺.

【0413】

ステップ2：2－メチル－6－[4－（2, 2, 2－トリフルオロエトキシ）フェニル]－7－（トリフルオロメチル）－1H, 5H－イミダゾ [1, 2-a]ピリミジン－5－オン

TFA（4.2mL、54.54mmol）を、2－メチル－6－[4－（2, 2, 2－トリフルオロエトキシ）フェニル]－7－（トリフルオロメチル）－1－（2－トリメチルシリルエトキシメチル）イミダゾ [1, 2-a]ピリミジン－5－オン（165mg、0.32mmol）の0℃に冷却したDCM（3.1mL）攪拌溶液に添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、続いて減圧下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィー（C18、0～50% MeCN／水中0.1%ギ酸）によって精製し、2－メチル－6－[4－（2, 2, 2－トリフルオロエトキシ）フェニル]－7－（トリフルオロメチル）－1H, 5H－イミダゾ [1, 2-a]ピリミジン－5－オン（52mg、0.13mmol、収率42%）を白色固形物として得た。LC/MS（ESI⁺）m/z = 392.0 [M+H]⁺. ¹H NMR（500MHz, DMSO-d₆）δ 2.31（d, J=1.1Hz, 3H）, 4.80（q, J=9.1Hz, 2H）, 7.06（br d, J=8.7Hz, 2H）, 7.18（d, J=8.7Hz, 2H）, 7.46（s, 1H）, 13.13（br s, 1H）.

【0414】

実施例76：6－{1－[(2, 2－ジフルオロシクロプロピル)メチル]－1H－ピラゾール－4－イル}－2－メチル－7－（トリフルオロメチル）－1H, 5H－イミダゾ [1, 2-a]ピリミジン－5－オン

10

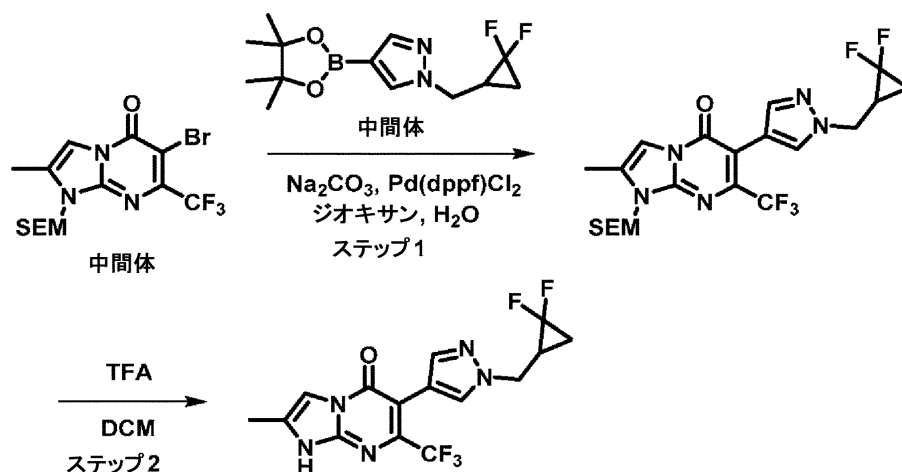
20

30

40

50

【化 1 3 0】



10

【0 4 1 5】

ステップ1：6-[1-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル]ピラゾール-4-イル]-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

スクリュウキャップバイアルに、6-ブromo-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(中間体21A、130mg、0.30mmol)、1,4-ジオキサン(5mL)、炭酸ナトリウム(1M水溶液、0.91mL、0.91mmol)、1-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)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)ピラゾール(中間体27A、173mg、0.61mmol)、及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(22mg、0.03mmol)を充填した。混合物を窒素で10分間パージし、続いて100℃で3時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物をEtOAcと共にセライトのパッドを通して濾過した。濾液を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~60%EtOAc/シクロヘキサン)によって精製し、6-[1-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル]ピラゾール-4-イル]-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(92mg、0.18mmol、収率60%)を得た。LC/MS(ESI⁺)m/z=504.1[M+H]⁺。

20

30

【0 4 1 6】

ステップ2：6-{1-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

TFA(0.5mL、31.49mmol)を、6-[1-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル]ピラゾール-4-イル]-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(92mg、0.18mmol)の0℃に冷却したDCM(2mL)攪拌溶液に添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、続いて0.1mLの水を添加し、3時間攪拌を続けた。混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~100%EtOAc/シクロヘキサン、その後C18、0~50%MeCN/水中0.1%ギ酸)によって精製し、6-{1-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(25mg、0.07mmol、収率3

40

50

7%)を白色固形物として得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 374.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.48 (dtd, J=13.5, 7.7, 7.7, 3.9 Hz, 1H), 1.68 (tdd, J=12.0, 12.0, 7.7, 4.9 Hz, 1H), 2.17–2.29 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 4.28 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 13.20 (br s, 1H).

【0417】

方法16

実施例77: 1-(²H₃)メチル-2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

【化131】



【0418】

ステップ1: 1-(²H₃)メチル-2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

水素化ナトリウム(鉱油中60%、8.7mg、0.22mmol)を、2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(実施例73、75mg、0.18mmol)の0℃に冷却した無水DMF(1.9mL)攪拌溶液に添加した。混合物を室温で15分間攪拌し、続いてトリジュウテリオ(ヨード)メタン(12μL、0.20mmol)を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。NH₄Cl飽和水溶液を添加し、混合物をEtOAcで抽出した。有機相をブライン(2×)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製材料をフラッシュクロマトグラフィー(C18、5~80%MeCN/水中0.1%ギ酸)によって精製し、1-(²H₃)メチル-2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(43mg、0.099mmol、収率55%)を白色固形物として得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 433.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (d, J=1.1 Hz, 3H), 5.23 (t, J=14.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (q, J=0.9 Hz, 1H), 7.82–7.95 (m, 1H).

【0419】

実施例78: 1-(²H₃)メチル-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

10

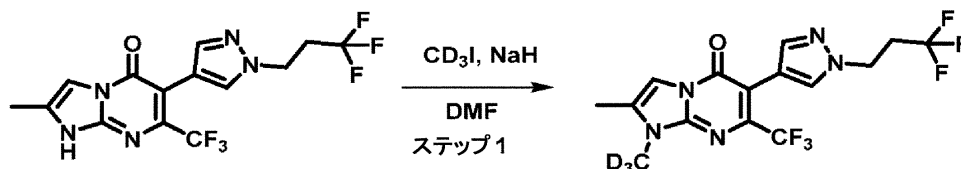
20

30

40

50

【化 1 3 2】



【0 4 2 0】

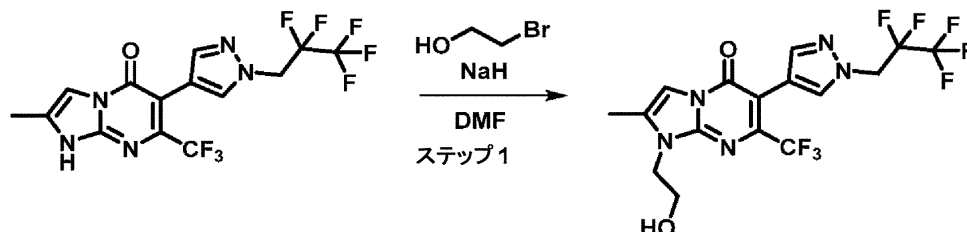
ステップ 1：1-(2 H₃)メチル-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

標題化合物を、実施例 77 のステップ 1 について記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した：反応を、2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H, 5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン（実施例 74）によって行い、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。フラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、0～100% EtOAc／シクロヘキサン）で精製した。LC/MS（ESI⁺）m/z = 397.1 [M+H]⁺. ¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ 2.37（s, 3H）, 2.80–2.99（m, 2H）, 4.43（t, J = 6.7 Hz, 2H）, 7.45（s, 1H）, 7.58（d, J = 1.4 Hz, 1H）, 7.84（s, 1H）.

【0 4 2 1】

実施例 79：1-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

【化 1 3 3】



【0 4 2 2】

ステップ 1：1-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

水素化ナトリウム（鉱油中 60%、12 mg、0.29 mmol）を、2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン（実施例 73、100 mg、0.24 mmol）の 0℃ に冷却した無水 DMF（4 mL）攪拌溶液に添加した。室温で 15 分間攪拌した後、2-ブロモエタノール（0.1 mL、1.44 mmol）を添加し、混合物を 70℃ で 16 時間加熱した。NH₄Cl 飽和水溶液を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。有機相をブライン（2×）で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、10～70% EtOAc／シクロヘキサン、その後 C18、5～80% MeCN／水中 0.1% ギ酸）によって精製し、1-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン（36 mg、0.08 mmol、収率 33%）を白色固形物

として得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 460.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 2.41 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.75 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.96 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (m, J = 1.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H).

【0423】

下記表10に列举される実施例80～85を、上記方法16のステップ1に記載される手順に従って以下のように調製した。

【0424】

【表38】

表 10:

実施例番号	化学構造	名称	方法変更	試薬
80		メチル 2-メチル-5-オキソ-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-1-カルボキシレート	室温で5時間攪拌。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 0～100% EtOAc/Cy、その後 C18, 0～50% MeCN/H ₂ O)で精製	2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(実施例 73)及びクロロ炭酸メチルエステル
81		1-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル]-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	70℃で24時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 0～100% EtOAc/Cy、その後 C18, 0～50% MeCN/H ₂ O)で精製	2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(実施例 74)及び1-ブロモメチル-2,2-ジフルオロシクロプロパン

【0425】

10

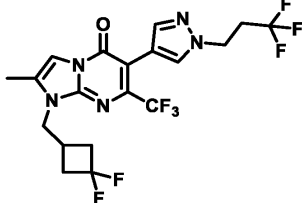
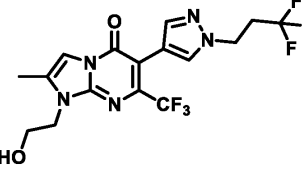
20

30

40

50

【表 3 9】

82		1-[(3,3-ジフルオロシクロプロチル)メチル]-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	70°Cで 16 時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 10～100% EtOAc/Cy、その後 SiO ₂ , 50～100% EtOAc/Cy)で精製	2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(実施例 74)及び 3-(プロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロプロタン
83		1-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	70°Cで 16 時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(C18, 5～80% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH、その後 SiO ₂ , 100%EtOAc)で精製	2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(実施例 74)及び 2-プロモエタノール

【 0 4 2 6 】

10

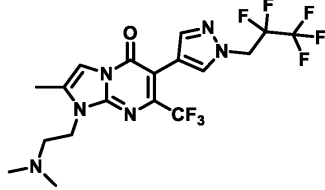
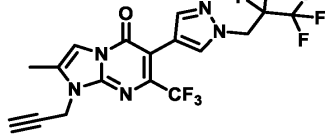
20

30

40

50

【表 40】

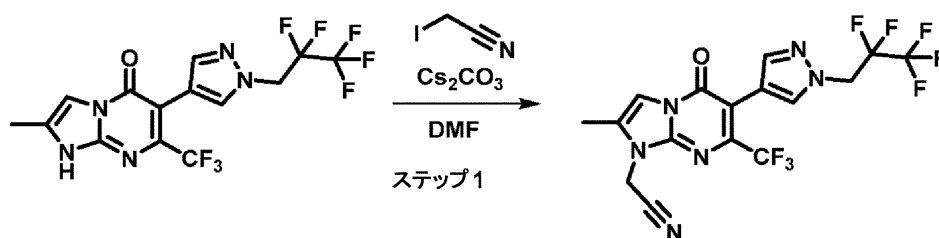
84		1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	60°Cで6時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 0~10% MeOH/DCM, その後C18, 0~20% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH)で精製	2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(実施例 73)及び2-クロロ-N,N-ジメチルエタナミンハイドロクロライド
85		2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-(プロパ-2-イン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	70°Cで24時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 0~100% EtOAc/Cy, その後C18, 0~100% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH)で精製	2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(実施例 73)及び3-プロモ-1-プロピン

【0427】

方法 17

実施例 86: 2- {2-メチル-5-オキソ-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-1-イル} アセトニトリル

【化 134】



【0428】

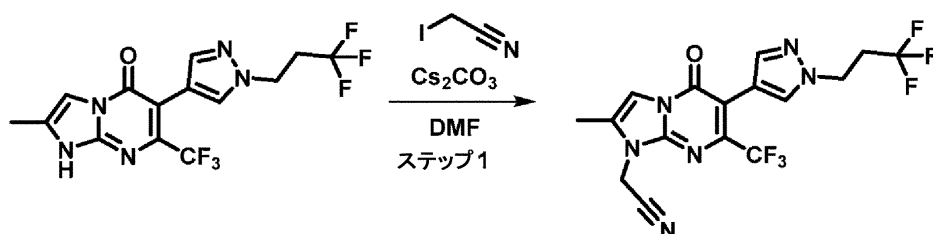
ステップ1：2- {2-メチル-5-オキソ-6- [1- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-1-イル} アセトニトリル

ヨードアセトニトリル (18 μ L、0.24 mmol) を、2-メチル-6- [1- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン (実施例73、100 mg、0.22 mmol) 及び炭酸セシウム (144 mg、0.44 mmol) の0°Cに冷却したDMF (1.85 mL) 攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、続いて氷水で希釈してEtOAc (2 $\times$) で抽出した。合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0~100% EtOAc / シクロヘキサン) によって精製し、2- {2-メチル-5-オキソ-6- [1- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -7- (トリフルオロメチル) -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-1-イル} アセトニトリル (40 mg、0.09 mmol、収率40%) を白色固形物として得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 455.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.44 (d, J=1.1 Hz, 3H), 5.25 (t, J=15.0 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.67 (q, J=1.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H).

【0429】

実施例87：2- [2-メチル-5-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -6- [1- (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-1-イル] アセトニトリル

【化135】



【0430】

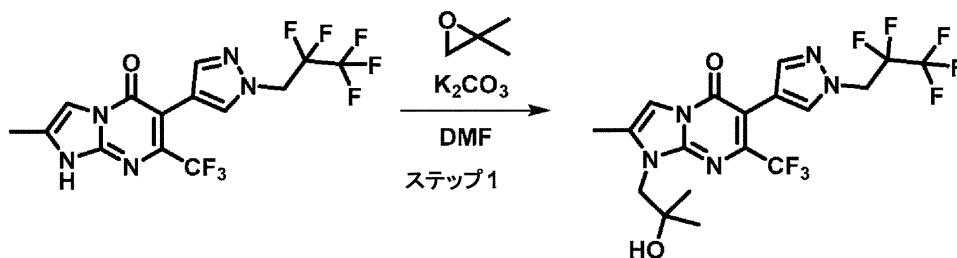
ステップ1：2- [2-メチル-5-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -6- [1- (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-1-イル] アセトニトリル

ヨードアセトニトリル (13 μ L、0.17 mmol) を、2-メチル-7- (トリフルオロメチル) -6- [1- (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-オン (実施例74、60 mg、0.16 mmol) 及び炭酸セシウム (103 mg、0.32 mmol) の0°Cに冷却したDMF (1.2 mL) 攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、続いて0.5 MのHCl水溶液でクエンチし、EtOAc (2 $\times$) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー [SiO₂、0~5% (MeCN中0.1%ギ酸) / DCM] によって精製し、2- [2-メチル-5-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -6- [1- (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル] -1H, 5H-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-1-イル] アセトニトリル (40 mg、0.096 mmol、収率60%) を白色固形物として得た。LC/MS (ESI⁺) m/z = 419.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.44 (d, J=1.4 Hz, 3H), 2.88 (qt, J=11.2, 6.7 Hz, 2H),

4.44 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.65 (q, J = 1.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H).

【0431】

実施例88：1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン
【化136】



10

【0432】

ステップ1：1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

標題化合物を、実施例86のステップ1について記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した：反応を、2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン（実施例73）、炭酸カリウム、及び2,2-ジメチルオキシランによって行い、混合物を110℃で16時間加熱した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、80~100% EtOAc / シクロヘキサン、その後C18、0~100% アセトニトリル / 水中0.1%ギ酸）によって精製した。LC/MS (ESI⁺) m/z = 488.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.18 (s, 6H), 2.44 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 5.23 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H).

20

30

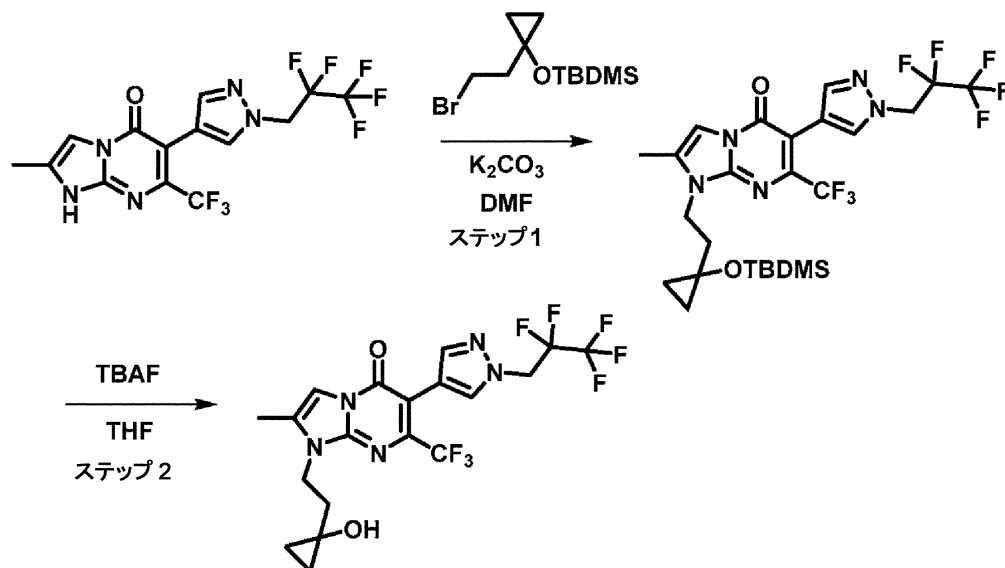
【0433】

実施例89：1-[2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチル]-2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

40

50

【化 1 3 7】



10

【0 4 3 4】

ステップ1：1-[2-[1-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシシクロプロピル]エチル]-2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

20

標題化合物を、実施例86のステップ1について記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した：反応を、2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(実施例73)、炭酸カリウム、及び[1-(2-ブromoエチル)シクロプロピル]オキシ-tert-ブチル-ジメチルシラン(中間体34A)によって行い、混合物を80℃で16時間加熱した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~40% EtOAc/シクロヘキサン)によって精製した。LC/MS(ESI⁺) m/z = 614.2 [M+H]⁺。

30

【0 4 3 5】

ステップ2：1-[2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチル]-2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

1-[2-[1-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシシクロプロピル]エチル]-2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(134mg、0.22mmol)及びフッ化テトラブチルアンモニウム(THF中1M、0.66mL、0.66mmol)の無水THF(5mL)混合物を、室温で30分間攪拌した。水を添加し、混合物をEtOAcで抽出した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、10~100% EtOAc/シクロヘキサン)によって精製し、1-[2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチル]-2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(65mg、0.13mmol、収率60%)を白色固形物として得た。LC/MS(ESI⁺) m/z = 500.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 0.21-0.28(m, 2H), 0.47-0.55(m, 2H), 1.91(t, J=6.9Hz, 2H

40

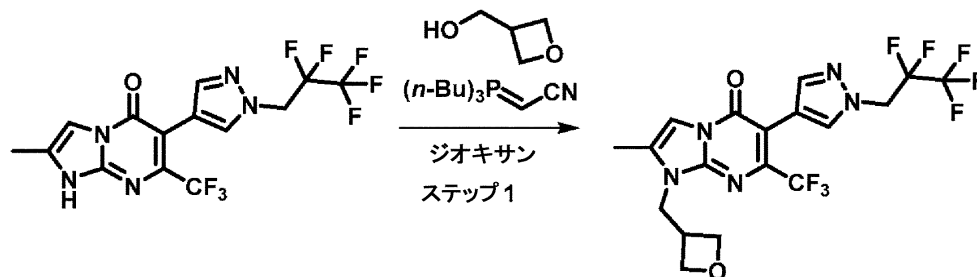
50

), 2.43 (d, J=1.4 Hz, 3H), 4.30 (t, J=6.9 Hz, 2H), 5.18–5.31 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H).

【0436】

方法18

実施例90：2-メチル-1-[(オキセタン-3-イル)メチル]-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン
【化138】



【0437】

ステップ1：2-メチル-1-[(オキセタン-3-イル)メチル]-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

マイクロウェーブバイアルに、2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(実施例73、50mg、0.12mmol)、1,4-ジオキサン(0.5mL)、オキセタン-3-イルメタノール(13mg、0.14mmol)、及び2-トリブチルホスホラニリデンアセトニトリル(58mg、0.24mmol)を充填した。溶液を窒素で5分間パージし、続いてマイクロ波照射を150℃で1時間施した。室温まで冷却した後、混合物を水で希釈し、EtOAc(2×)で抽出した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、10~40%EtOAc/シクロヘキサン、その後C18、20~100%MeCN/水中0.1%ギ酸)によって精製し、2-メチル-1-[(オキセタン-3-イル)メチル]-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(13mg、0.027mmol、収率22%)を白色固形物として得た。LC/MS(ESI⁺) m/z=486.1 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (d, J=0.9 Hz, 3H), 3.40–3.54 (m, 1H), 4.44 (d, J=7.3 Hz, 2H), 4.52 (t, J=6.2 Hz, 2H), 4.63 (dd, J=7.7, 6.3 Hz, 2H), 5.23 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (br q, J=1.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H).

【0438】

実施例91：2-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

10

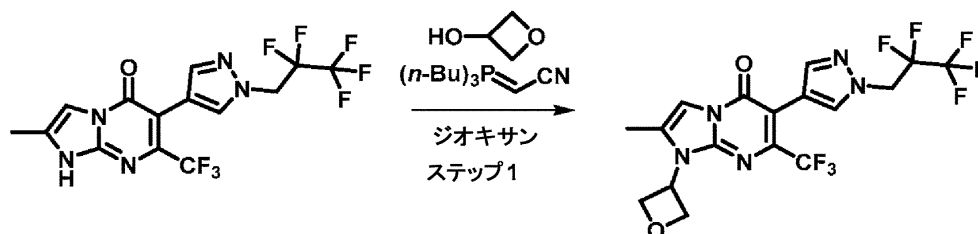
20

30

40

50

【化139】



【0439】

ステップ1：2-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

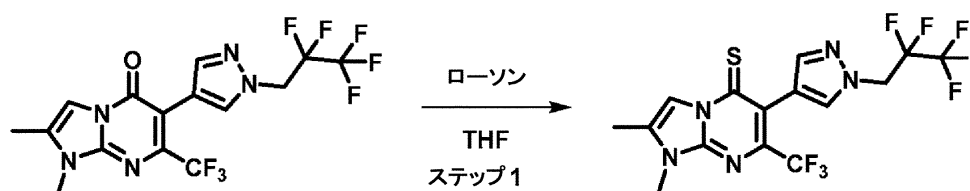
標題化合物を、実施例90のステップ1について記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した：反応を、2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン（実施例73）及び3-オキセタンオールによって行った。フラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、80～100% EtOAc／シクロヘキサン）で精製した。LC/MS（ESI⁺）m/z=472.0 [M+H]⁺. ¹H NMR（600MHz, DMSO-d₆）δ 2.41（d, J=1.0Hz, 3H）, 4.89（dd, J=8.1, 7.1Hz, 2H）, 5.24（t, J=15.0Hz, 2H）, 5.35（t, J=6.9Hz, 2H）, 5.68（quin, J=7.6Hz, 1H）, 7.58（s, 1H）, 7.62（br q, J=1.0Hz, 1H）, 7.90（s, 1H）.

【0440】

方法19

実施例92：1,2-ジメチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-チオン

【化140】



【0441】

ステップ1：1,2-ジメチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-チオン

1,2-ジメチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン（実施例52、70mg、0.16mmol）及びローソン試薬（2,4-ビス（4-メトキシフェニル）-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジチオン、78.4mg、0.2mmol）のTHF（0.58mL）混合物を、16時間加熱還流した。室温まで冷却した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（C18、0～100% MeCN／水中0.1% 酢酸、その後SiO₂、0～60% EtOAc／シクロヘキサン）によって精製し、1,2-ジメチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール

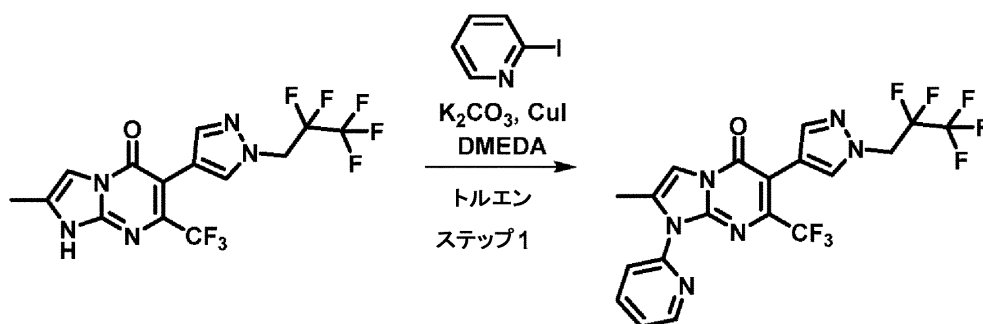
ル-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-チオン(22mg、0.05mmol、収率31%)を黄色の固形物として得た。LC/MS(ESI⁺) m/z=446.0 [M+H]⁺. ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 2.48(d, J=0.8Hz, 3H), 3.76(s, 3H), 5.24(t, J=14.7Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.81(s, 1H), 8.12-8.17(m, 1H).

【0442】

方法20

実施例93: 2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-(ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

【化141】



【0443】

ステップ1: 2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

スクリュウキャップバイアルに、2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(実施例73、200mg、0.47mmol)、トルエン(2.6mL)、炭酸カリウム(161mg、1.17mmol)、2-ヨードピリジン(75μL、0.7mmol)、ヨウ化銅(I)(22.2mg、0.12mmol)、及びN,N'-ジメチルエチレンジアミン(25.14μL、0.23mmol)を充填した。混合物を窒素フローで5分間パージし、続いて120℃で16時間加熱した。更に、2-ヨードピリジン(50μL、0.47mmol)、ヨウ化銅(I)(18mg、0.09mmol)及びN,N'-ジメチルエチレンジアミン(19μL、0.18mmol)を添加し、24時間加熱を続けた。室温まで冷却した後、混合物をEtOAcと共にセライトのパッドを通して濾過した。濾液を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、10~50%EtOAc/シクロヘキサン、その後C18、10~80%MeCN/水中0.1%ギ酸)によって精製し、2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-(ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1H, 5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(34mg、0.07mmol、収率15%)を白色固形物として得た。LC/MS(ESI⁺) m/z=493.1 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 2.36(s, 3H), 5.25(t, J=14.9Hz, 2H), 7.59-7.67(m, 2H), 7.80(d, J=1.1Hz, 1H), 7.89(d, J=7.9Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 8.18(td, J=7.8, 2.0Hz, 1H), 8.67-8.74(m, 1H).

【0444】

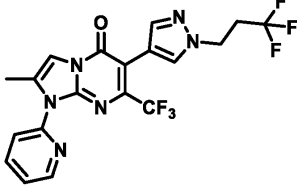
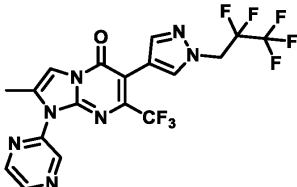
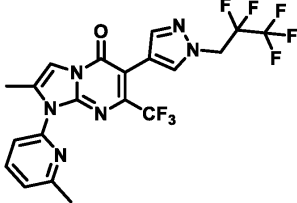
下記表11に列挙される実施例94~96を、上記方法20のステップ1に記載される

手順に従って以下のように調製した。

【 0 4 4 5 】

【表 4 1】

表 11:

実施例 番号	化学構造	名称	方法変更	試薬
94		2-メチル-1-(ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	120℃で 22 時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(C18, 0～60% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH、その後 SiO ₂ , 0～50% EtOAc/Cy)で精製	2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(実施例 74)及び 2-ヨードピリジン
95		2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-(ピラジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	120℃で 16 時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 0～20% EtOAc/Cy、その後 C18, 0～60% MeCN/ H ₂ O)で精製	2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(実施例 73)及び 2-ヨードピラジン
96		2-メチル-1-(6-メチルピリジン-2-イル)-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	120℃で 16 時間加熱。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 40～80% EtOAc/Cy)で精製	2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(実施例 73)、及び 2-ヨード-6-メチルピリジン (Combiblocks Inc.)

【 0 4 4 6 】

方法 2 1

実施例 9 7 : 2-メチル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

10

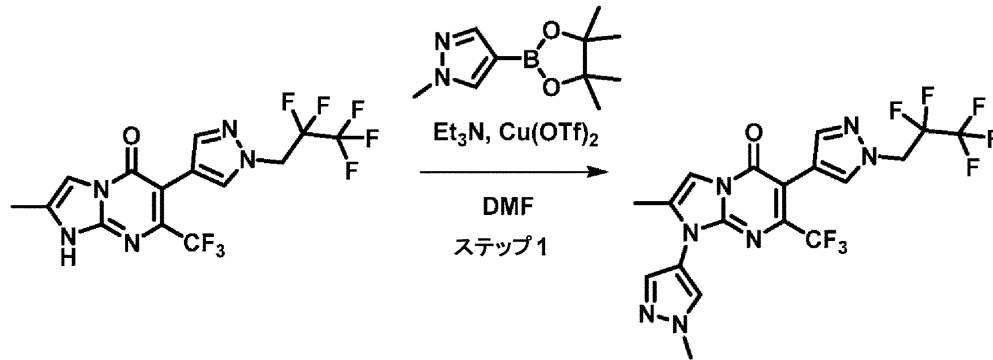
20

30

40

50

【化 1 4 2】



10

【0 4 4 7】

ステップ1：2-メチル-1-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-〔1-（2，2，3，3，3-ペンタフルオロプロピル）-1H-ピラゾール-4-イル〕-7-（トリフルオロメチル）-1H，5H-イミダゾ〔1，2-a〕ピリミジン-5-オン
 トリエチルアミン（48 μ L、0.34 mmol）、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）ピラゾール（38.7 mg、0.19 mmol）、及びトリフルオロメタンスルホン酸銅（56.0 mg、0.16 mmol）を、2-メチル-6-〔1-（2，2，3，3，3-ペンタフルオロプロピル）-1H-ピラゾール-4-イル〕-7-（トリフルオロメチル）-1H，5H-イミダゾ〔1，2-a〕ピリミジン-5-オン（実施例73、70 mg、0.16 mmol）のDMF（3.2 mL）溶液に添加した。混合物を空気の存在下、室温で16時間攪拌し、続いてEtOAcで希釈し、10%のNH₄OH水溶液及びブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、30～70% EtOAc／シクロヘキサン、その後C18、5～80% アセトニトリル／水中0.1%ギ酸）によって精製し、2-メチル-1-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-〔1-（2，2，3，3，3-ペンタフルオロプロピル）-1H-ピラゾール-4-イル〕-7-（トリフルオロメチル）-1H，5H-イミダゾ〔1，2-a〕ピリミジン-5-オン（25 mg、0.05 mmol、収率33%）を白色固形物として得た。LC/MS（ESI⁺）m/z = 496.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ 2.25（d，J = 1.0 Hz，3H），3.95（s，3H），5.24（t，J = 15.0 Hz，2H），7.58（s，1H），7.74（q，J = 1.2 Hz，1H），7.81（s，1H），7.90（s，1H），8.21（s，1H）。

20

30

【0 4 4 8】

表12に列挙される実施例98～102を、上記方法21のステップ1に記載される手順に従って以下のように調製した。

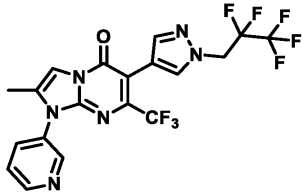
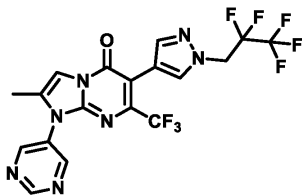
【0 4 4 9】

40

50

【表 4 2】

表 12:

実施例 番号	化学構造	名称	方法変更	試薬
98		2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-(ピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	空気の存在下、室温で5時間攪拌。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 0~100% EtOAc/Cy、その後 SiO ₂ , 0~50% MeCN/EtOAc)で精製	2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(実施例 73)及び 3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン
99		2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-(ピリミジン-5-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	空気の存在下、室温で16時間攪拌。フラッシュクロマトグラフィー(C18, 20~100% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH、その後 SiO ₂ , 50~90% EtOAc/Cy)で精製	2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(実施例 73)及び 5-ピリミジンボロン酸

【0 4 5 0】

10

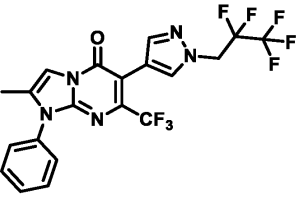
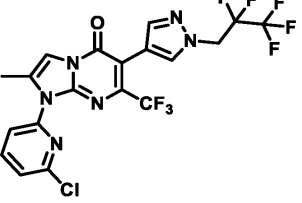
20

30

40

50

【表 4 3】

100		2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	空気の存在下、室温で16時間攪拌。フラッシュクロマトグラフィー(C18, 0～60% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH、その後 SiO ₂ , 0～80% EtOAc/Cy)で精製	2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(実施例 73)及びフェニルボロン酸
101		1-(6-クロロピリジン-2-イル)-2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	空気の存在下、室温で36時間攪拌。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 0～100% EtOAc/Cy、その後 C18, 10～100% MeCN/H ₂ O 中 0.1% HCOOH)で精製	2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(実施例 73)及び6-クロロピリジン-2-ボロン酸ピナコールエステル

【0 4 5 1】

10

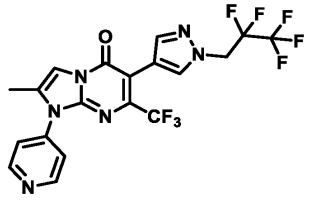
20

30

40

50

【表 4 4】

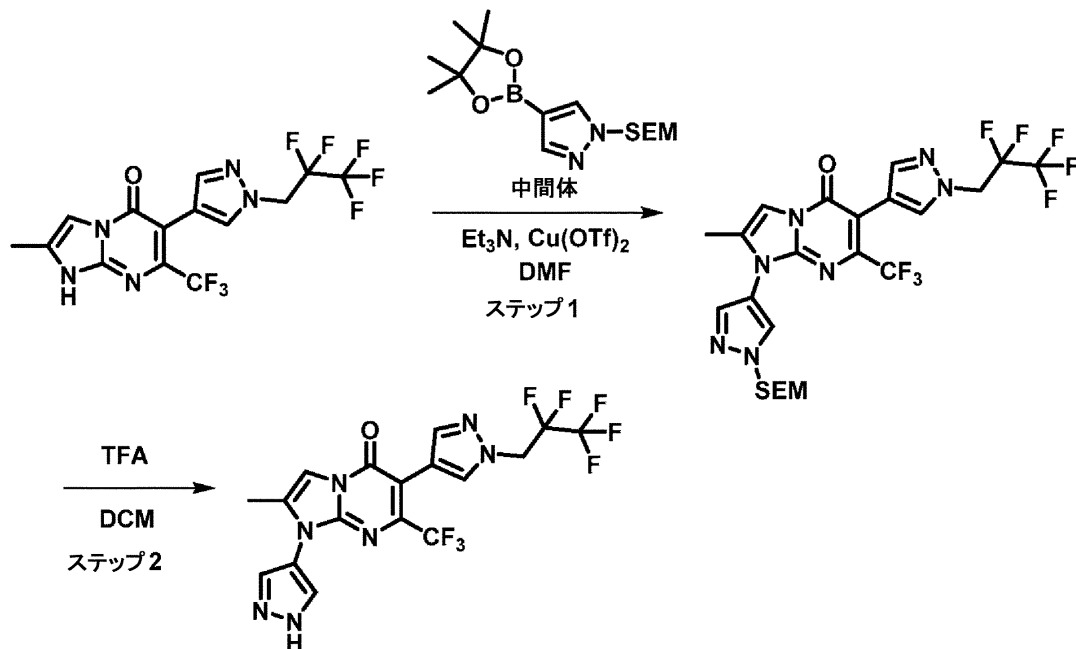
102		2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-(ピリジン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	空気の存在下、室温で40時間攪拌。フラッシュクロマトグラフィー(SiO ₂ , 50% EtOAc/Cy)で精製	2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(実施例 73)及び4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン
-----	---	---	---	---

【0 4 5 2】

方法 2 2

実施例 103：2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-(1H-ピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

【化 1 4 3】



【0 4 5 3】

ステップ 1：2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

標題化合物を、実施例 97 のステップ 1 について記載した手順を使用して、下記の変更

を加えて調製した：反応を、2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン(実施例73)及びトリメチル-[2-[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)ピラゾール-1-イル]メトキシ]エチルシラン(中間体33A)によって行い、混合物を空気の存在下、室温で16時間攪拌した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、30~70%EtOAc/シクロヘキサン)によって精製した。LC/MS(ESI⁺)m/z=612.4[M+H]⁺.

【0454】

ステップ2：2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-(1H-ピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

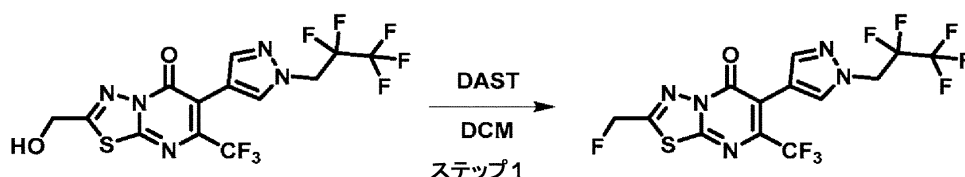
標題化合物を、実施例73のステップ2について記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した：反応を、2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-1-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンによって行い、混合物を室温で24時間攪拌した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(C18、5~80%アセトニトリル/水中0.1%アンモニア)によって精製した。LC/MS(ESI⁺)m/z=482.1[M+H]⁺. ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆)δ 2.26(d, J=1.1Hz, 3H), 5.25(t, J=15.0Hz, 2H), 7.58(s, 1H), 7.66-8.50(m, 2H), 7.75(d, J=1.4Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 13.40(br s, 1H).

【0455】

方法23

実施例104：2-(フルオロメチル)-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

【化144】



【0456】

ステップ1：2-(フルオロメチル)-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

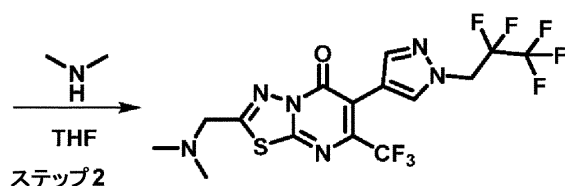
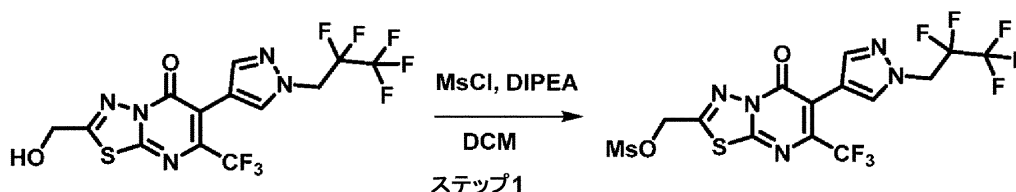
2-(ヒドロキシメチル)-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(実施例45、55.0mg、0.12mmol)を、三フッ化(ジエチルアミノ)硫黄(20μL、0.16mmol)の無水DCM(1mL)攪拌溶液に-78℃で添加した。反応混合物を10時間にわたって室温に達するまで放置し、続いてDCM及び水の間で分配した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製材料をフラッシュクロマトグラフィー(C18、40~80%アセトニトリル/水中0.1%ギ酸)によって精製し、2-(フルオロメチル)-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,

3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン (15 mg、0.033 mmol、収率27%) を白色固形物として得た。LC/MS (ESI+) $m/z = 452.1 [M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.30 (t, $J = 15.0$ Hz, 2H), 5.91 (d, $J = 45.6$ Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.08 (s, 1H).

【0457】

方法24

実施例105: 2-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン
【化145】



【0458】

ステップ1: [5-オキソ-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-2-イル]メチルメタンスルホネート

N,N-ジイソプロピルエチルアミン (87 μ L、0.50 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (16 μ L、0.20 mmol) を、2-(ヒドロキシメチル)-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン (実施例45、75.0 mg、0.17 mmol) のDCM (1.25 mL) 溶液に0℃で連続して添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、続いて10%のNaHCO₃水溶液を添加した。相を分離し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、[5-オキソ-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-2-イル]メチルメタンスルホネート (88 mg、0.17 mmol、収率100%) を得、これを更に精製することなく次のステップに移行した。LC/MS (ESI+) $m/z = 528.2 [M+H]^+$.

【0459】

ステップ2: 2-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

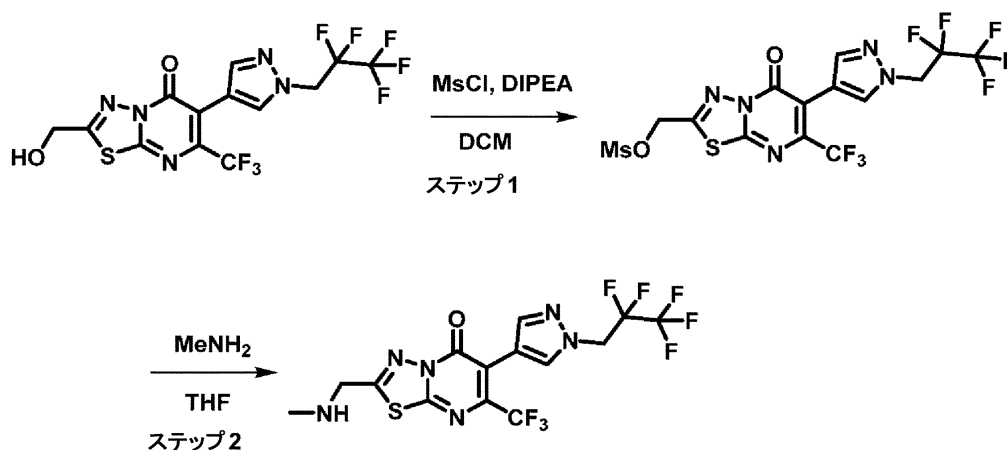
N-メチルメタンアミン (THF中2 M溶液、0.42 mL、0.83 mmol) を、[5-オキソ-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-2-イル]メチルメタンスルホネート (88.0 mg、0.17 mmol) の無水THF (0.7 mL) 攪拌溶液に室温で添加した。反応混合物を75℃で16時

間加熱し、続いて室温まで冷却し、DCMで希釈してブラインで洗浄した。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、50~80% EtOAc/シクロヘキサン、その後 SiO_2 、20~50% EtOAc/シクロヘキサン)によって精製し、2-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(20mg、0.042mmol、収率25%)を白色固形物として得た。LC/MS(ESI+) m/z = 477.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.35(s, 6H), 3.88(s, 2H), 5.30(t, J =15.0Hz, 2H), 7.66(s, 1H), 8.05(s, 1H).

10

【0460】

実施例106: 2-[(メチルアミノ)メチル]-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン
【化146】



20

【0461】

ステップ1: [5-オキソ-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-2-イル]メチルメタンスルホネート

標題化合物を、実施例105のステップ1について記載した手順を使用して調製した。LC/MS(ESI+) m/z = 528.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0462】

ステップ2: 2-[(メチルアミノ)メチル]-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

標題化合物を、実施例105のステップ2について記載した手順を使用して、下記の変更を加えて調製した: 反応を、[5-オキソ-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-2-イル]メチルメタンスルホネート及びメタンアミン(THF中2M溶液)によって行い、反応混合物を室温で48時間攪拌した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、50~100% EtOAc/シクロヘキサン、その後 SiO_2 、80~100% EtOAc/シクロヘキサン)によって精製した。LC/MS(ESI+) m/z = 463.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.83(d, J =4.7Hz, 3H), 3.77(s, 2H), 5.27(t, J =14.9Hz, 2H), 7.65(s, 1H), 7.72(s, 1

30

40

50

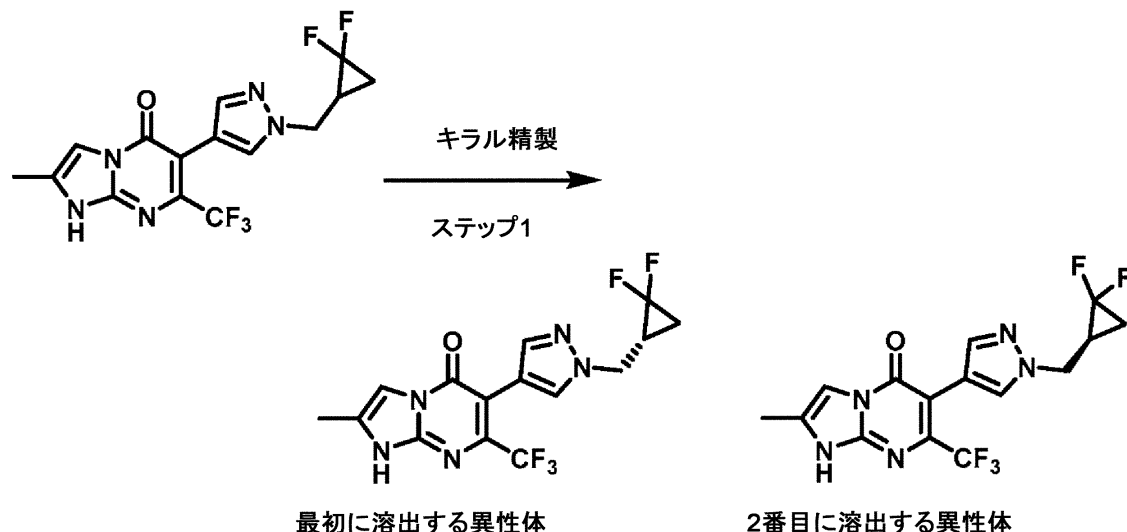
H), 8.02 (s, 1H).

【0463】

方法25

実施例107及び108：6-(1-{[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル}-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン及び6-(1-{[(1S)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル}-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

【化147】



【0464】

ステップ1：6-(1-{[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル}-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン及び6-(1-{[(1S)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル}-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン (実施例76、19mg、0.05mmol) のラセミ混合物を、キラルSFC (Chiralcel OD-Hカラム、25×0.46cm、5μm、10% (EtOH+0.1%イソプロピルアミン) / CO₂、流量2.5mL/分、120バー) によって精製すると、以下の2つのピークが得られた：最初に溶出する異性体 (5.5mg、0.015mmol)、及び2番目に溶出する異性体 (6mg、0.016mmol)。異性体の立体化学を、最初に溶出する異性体として6-(1-{[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル}-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンに、2番目に溶出する異性体として6-(1-{[(1S)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル}-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンに任意に割り当てた。最初に溶出する異性体：LC/MS (ESI⁺) m/z = 374.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500MHz, メタノール-d₄) δ 1.40 (dd, J=13.4, 7.8, 7.8, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.66 (m, 1H), 2.22 (ddq, J=13.0, 11.4, 7.5, 7.5, 7.5Hz, 1H), 2.38 (d, J=1.1Hz, 3H), 4.25-4.41 (m, 2H), 7.39

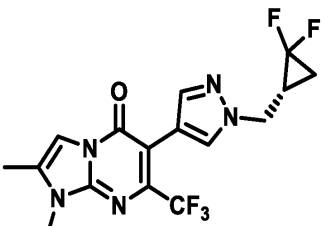
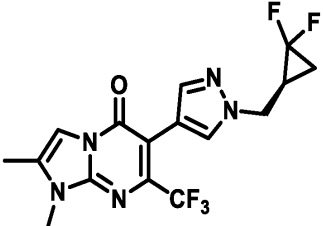
(d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.70 (s, 1H). 2 番目に溶出する異性体: LC/MS (ESI+) $m/z=374.1$ [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 1.36–1.46 (m, 1H), 1.56–1.66 (m, 1H), 2.22 (ddq, $J=13.1, 11.5, 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 4.18–4.46 (m, 2H), 7.39 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.70 (s, 1H).
【0465】

下記表 13 に列挙される実施例 109～116 を、上記方法 25 のステップ 1 に記載される手順に従って以下のように得た。

【0466】

【表 45】

表 13:

実施例 番号	化学構造	名称	ラセミ SM/分離条件
109	 最初に溶出する異性体	6-(1-{{[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル}-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	実施例59/キラル HPLC: Chiralcel OD-Hカラム, 25×0.46cm, 5 μ m, 60/40% v/v <i>n</i> -ヘキサン/(EtOH+0.1%イソプロピルアミン), 1 ml/分
110	 2 番目に溶出する異性体	6-(1-{{[(1S)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル}-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	実施例 59/キラル HPLC: Chiralcel OD-H カラム, 25×0.46cm, 5 μ m, 60/40% v/v <i>n</i> -ヘキサン/(EtOH+0.1%イソプロピルアミン), 1 ml/分

【0467】

10

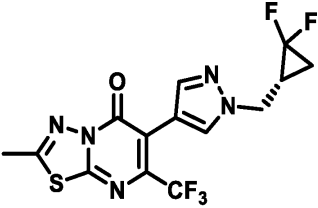
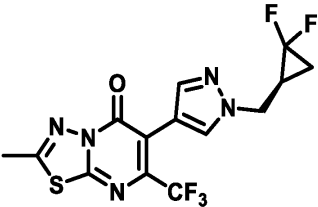
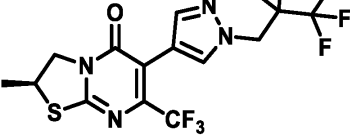
20

30

40

50

【表 4 6】

111	 最初に溶出する異性体	6-(1-{{[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル}}-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	実施例 23/キラル HPLC: Chiralpak IC カラム, 25×0.46cm, 5μm, 50/50% v/v <i>n</i> -ヘキサン/(EtOH+0.1%イソプロピルアミン), 1 ml/分
112	 2 番目に溶出する異性体	6-(1-{{[(1S)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル}}-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	実施例 23/キラル HPLC: Chiralpak IC カラム, 25×0.46cm, 5μm, 50/50% v/v <i>n</i> -ヘキサン/(EtOH+0.1%イソプロピルアミン), 1 ml/分
113	 最初に溶出する異性体	(2S)-2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-2H,3H,5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	実施例 24/キラル SFC: Chiralcel OD-H カラム, 25×0.46cm, 5μm, 20%(EtOH+0.1%イソプロピルアミン)/CO ₂ , 2.5 ml/分, 120 パール

【 0 4 6 8】

10

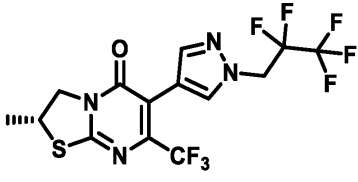
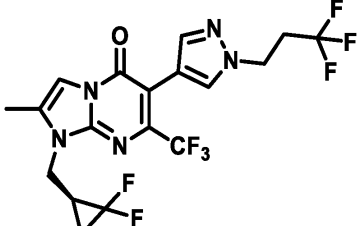
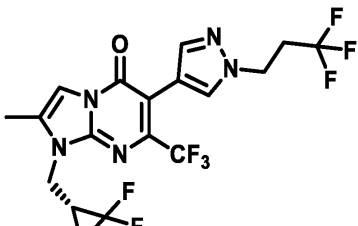
20

30

40

50

【表 4 7】

114	 2 番目に溶出する異性体	(2R)-2-メチル-6-[1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(トリフルオロメチル)-2H,3H,5H,6H,7H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン	実施例 24/キラル SFC: Chiralcel OD-H カラム, 25×0.46cm, 5μm, 20%(EtOH+0.1%イソプロピルアミン)/CO ₂ , 2.5 ml/分, 120 パール
115	 最初に溶出する異性体	1-{[(1S)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル}-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	実施例 81/キラル HPLC: Chiralpak AS-H カラム, 25×0.46cm, 5μm, 65/35% v/v <i>n</i> -ヘキサン/(2-プロパノール+0.1%イソプロピルアミン), 1 ml/分
116	 2 番目に溶出する異性体	1-{[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル}-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H,5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン	実施例 81/キラル HPLC: Chiralpak AS-H カラム, 25×0.46cm, 5μm, 65/35% v/v <i>n</i> -ヘキサン/(2-プロパノール+0.1%イソプロピルアミン), 1 ml/分

【 0 4 6 9 】

10

20

30

40

50

【表 4 8】

表14: 分析データ

実施例番号	LRMS: m/z (ESI, 陽イオン): (M+H) ⁺	NMR
4	433.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.49 (br. s., 3H), 5.28 (t, J=14.96 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.99 (q, J=1.40 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H)
5	433.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.70 (s, 3H), 5.27 (t, J=14.96 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)
6	487.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 5.29 (t, J=14.96 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)
7	437.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 4.82 (t, J=13.72 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.86 (s, 1H)
8	383.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.81 - 2.97 (m, 2H), 4.46 (t, J=6.65 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.72 (d, J=4.70 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.12 (d, J=4.70 Hz, 1H).
9	453.3/455.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 5.27 (t, J=14.92 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.44 (s, 1H)
10	428.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.90 (qt, J=11.21, 6.79 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 4.48 (t, J=6.72 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.02 (s, 1H)
11	460.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.13 - 1.19 (m, 2H), 1.30 - 1.39 (m, 2H), 2.61 (tt, J=8.24, 4.77 Hz, 1H), 5.29 (t, J=14.87 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.03 (s, 1H)
12	424.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.13 - 1.18 (m, 2H), 1.30 - 1.36 (m, 2H), 2.60 (tt, J=8.23, 4.80 Hz, 1H), 2.82 - 2.99 (m, 2H), 4.47 (t, J=6.72 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)
13	431.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.56 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 5.26 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.93 (s, 1H)
14	395.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.55 (s, 3H), 2.89 (qt, J=11.2, 6.8 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.44 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.89 (s, 1H)

【0 4 7 0】

10

20

30

40

50

【表 4 9】

15	394.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.17 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.63 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 5.26 (t, J=15.2 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)
16	430.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.46 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 5.23 (t, J=14.9 Hz, 2H), 6.53 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.88 (s, 1H)
17	416.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 4.42 (s, 3H), 4.80 (t, J=13.9 Hz, 2H), 6.54 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)
18	430.3	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 2.29 (d, J=1.1 Hz, 3H), 4.30 (s, 3H), 4.80 (t, J=13.9 Hz, 2H), 7.42 - 7.45 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)
19	403.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.19 (quin, J=7.7 Hz, 2H), 3.13 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.99 - 4.15 (m, 2H), 5.27 (t, J=15.1 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.02 (s, 1H)
20	398.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.76 (s, 3H), 2.90 (qt, J=11.2, 6.8 Hz, 2H), 4.47 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.01 (s, 1H)
21	367.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.15 - 2.22 (m, 2H), 2.88 (br d, J=11.3 Hz, 2H), 3.12 (t, J=8.1 Hz, 2H), 4.02 - 4.07 (m, 2H), 4.45 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)
22	421.0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 3.57 (t, J=7.8 Hz, 2H), 4.55 (t, J=7.7 Hz, 2H), 4.79 (t, J=13.9 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (s, 1H)
23	392.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.58 - 1.67 (m, 1H), 2.20 (tq, J=12.1, 7.5 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 4.25 - 4.37 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.86 (s, 1H)
24	435.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.63 (d, J=6.6 Hz, 3H), 4.07 - 4.16 (m, 1H), 4.16 - 4.23 (m, 1H), 4.57 (dd, J=12.9, 7.4 Hz, 1H), 4.79 (t, J=13.9 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (s, 1H)
25	415.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.88 - 0.97 (m, 1H), 1.37 (td, J=8.2, 4.7 Hz, 1H), 2.27 - 2.34 (m, 1H), 2.66 - 2.74 (m, 1H), 4.01 - 4.18 (m, 2H), 5.26 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)

【 0 4 7 1 】

10

20

30

40

50

【表 5 0】

26	406.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.38 - 2.48 (m, 2H), 2.56 - 2.67 (m, 3H), 2.76 (s, 3H), 4.32 (d, J=5.5 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)
27	417.0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 4.04 (s, 3H), 4.81 (t, J=13.9 Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 8.66 (s, 1H)
28	418.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 4.11 (s, 3H), 5.29 (t, J=14.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)
29	372.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.76 (s, 3H), 3.38 - 3.49 (m, 1H), 4.43 (t, J=6.1 Hz, 2H), 4.48 (d, J=7.3 Hz, 2H), 4.64 (dd, J=7.8, 6.0 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H)
30	434.1	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.77 (s, 3H), 5.24 (t, J=14.8 Hz, 2H), 6.48 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.3 Hz, 1H)
31	395.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4.82 (q, J=9.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J=4.8 Hz, 1H)
32	449.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 2.39 (br s, 1H), 4.81 (t, J=13.9 Hz, 2H), 4.90 (br s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.96 (t, J=1.1 Hz, 1H)
33	425.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.34 (br t, J=5.6 Hz, 1H), 4.36 - 4.40 (m, 1H), 4.40 - 4.45 (m, 1H), 4.89 (d, J=4.6 Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 2H), 7.95 (s, 1H)
34	429.0/431.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 4.82 (q, J=9.0 Hz, 2H), 7.10 - 7.15 (m, 2H), 7.21 - 7.27 (m, 2H), 8.45 (s, 1H)
35	460.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.44 (d, J=7.02 Hz, 6H), 4.32 - 4.60 (m, 3H), 5.27 (t, J=14.91 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)
36	460.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.81 (s, 6H), 3.32 (s, 3H), 4.79 (t, J=13.81 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.79 (s, 1H)
38	417.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.71 (s, 3H), 5.26 (t, J=14.96 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 9.02 (s, 1H)
39	417.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.41 (d, J=1.37 Hz, 3H), 5.27 (t, J=14.96 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.93 (d, J=1.37 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H)

10

20

30

40

【 0 4 7 2】

【表 5 1】

55	460.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.42 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.80 (t, J=13.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.72 (s, 2H)
56	444.5	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.33 (t, J=7.3 Hz, 3H), 2.41 (d, J=1.4 Hz, 3H), 4.16 (q, J=7.3 Hz, 2H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H)
57	474.0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 2.43 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.72 - 3.81 (m, 2H), 4.31 (t, J=5.1 Hz, 2H), 4.79 (t, J=13.7 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.73 (s, 2H)
58	458.5	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.60 (d, J=6.9 Hz, 6H), 2.42 (d, J=1.1 Hz, 3H), 4.74 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 5.23 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (q, J=1.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.91 (m, 1H)
59	388.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.55 - 1.66 (m, 1H), 2.12 - 2.27 (m, 1H), 2.41 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.20 - 4.29 (m, 1H), 4.29 - 4.38 (m, 1H), 7.42 (q, J=1.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.67 (s, 1H)
60	402.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 0.37 - 0.44 (m, 2H), 0.64 - 0.71 (m, 2H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 2.41 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.04 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.42 (q, J=1.1 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)
61	352.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 0.37 - 0.44 (m, 2H), 0.64 - 0.71 (m, 2H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 2.41 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.04 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.42 (q, J=1.1 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)
62	470.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.45 - 0.58 (m, 4H), 1.24 - 1.34 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 4.02 (d, J=7.1 Hz, 2H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.89 (s, 1H)
63	424.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 2.81 (qt, J=10.4, 7.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.38 - 4.45 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.67 (s, 1H)

【0 4 7 3】

10

20

30

40

50

【表 5 2】

64	474.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.15 (d, J=6.0 Hz, 3H), 2.40 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.88 - 3.97 (m, 1H), 4.03 - 4.16 (m, 2H), 5.00 (d, J=4.7 Hz, 1H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.59 (q, J=1.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H)
65	368.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.37 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.37 - 3.47 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.40 - 4.47 (m, 4H), 4.64 (dd, J=7.7, 6.0 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H)
66	434.1	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.45 - 0.56 (m, 4H), 1.21 - 1.32 (m, 1H), 2.44 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.88 (qt, J=11.2, 6.9 Hz, 2H), 4.02 (d, J=6.9 Hz, 2H), 4.43 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.59 - 7.62 (m, 1H), 7.84 (s, 1H)
67	451.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.20 (s, 6H), 2.41 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.61 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.79 - 2.98 (m, 2H), 4.21 (t, J=6.1 Hz, 2H), 4.43 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H)
68	446.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.43 - 0.60 (m, 4H), 1.19 - 1.37 (m, 1H), 2.44 (d, J=0.9 Hz, 3H), 4.03 (d, J=7.0 Hz, 2H), 4.80 (q, J=8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J=1.2 Hz, 1H)
69	463.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.21 (s, 6H), 2.42 (d, J=0.7 Hz, 3H), 2.62 (t, J=6.2 Hz, 2H), 4.22 (t, J=6.1 Hz, 2H), 4.80 (q, J=8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J=1.1 Hz, 1H)
70	430.2	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.38 (d, J=0.7 Hz, 3H), 3.66 (s, 3H), 5.19 (t, J=14.8 Hz, 2H), 6.37 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.61 (q, J=1.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J=2.3 Hz, 1H)
80	474.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.48 (d, J=1.1 Hz, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.26 (t, J=14.9 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.70 (q, J=1.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H)

【 0 4 7 4 】

10

20

30

40

50

【表 5 3】

81	470.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.52 - 1.79 (m, 2H), 2.27 - 2.40 (m, 1H), 2.42 (d, J=0.8 Hz, 3H), 2.88 (qt, J=11.2, 6.8 Hz, 2H), 4.17 - 4.37 (m, 2H), 4.43 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.61 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H)
82	484.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.42 (d, J=1.1 Hz, 3H), 2.46 - 2.64 (m, 2H), 2.67 - 2.87 (m, 5H), 4.26 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.37 - 4.45 (m, 2H), 7.42 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.66 (s, 1H)
83	424.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.40 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.76 - 3.00 (m, 2H), 3.75 (q, J=5.5 Hz, 2H), 4.16 (t, J=5.4 Hz, 2H), 4.43 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.96 (t, J=5.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.51 - 7.66 (m, 1H), 7.84 (s, 1H)
84	487.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.21 (br s, 6H), 2.42 (d, J=1.1 Hz, 3H), 2.63 (br dd, J=3.6, 1.9 Hz, 2H), 4.12 - 4.31 (m, 2H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H)
85	454.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.46 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.54 (t, J=2.5 Hz, 1H), 5.04 (d, J=2.5 Hz, 2H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.65 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H)
94	457.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.36 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.79 - 3.00 (m, 2H), 4.44 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.58 - 7.68 (m, 1H), 7.74 - 7.82 (m, 1H), 7.84 - 7.94 (m, 2H), 8.18 (td, J=7.8, 2.0 Hz, 1H), 8.70 (dd, J=4.8, 1.3 Hz, 1H)
95	494.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.41 (d, J=0.9 Hz, 3H), 5.26 (t, J=14.9 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.85 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.82 (dd, J=2.5, 1.4 Hz, 1H), 8.86 (d, J=2.4 Hz, 1H), 9.22 (d, J=1.3 Hz, 1H)
96	507.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.35 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 5.25 (br t, J=14.9 Hz, 2H), 7.48 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.05 (t, J=7.8 Hz, 1H)

10

20

30

【 0 4 7 5 】

40

50

【表 5 4】

98	493.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.24 (d, J=1.0 Hz, 3H), 5.25 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.71 (dd, J=8.2, 4.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.07 - 8.16 (m, 1H), 8.79 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.2 Hz, 1H)
99	494.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.31 (d, J=1.4 Hz, 3H), 5.26 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.86 (q, J=1.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 9.40 (s, 1H)
100	492.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.19 (d, J=1.1 Hz, 3H), 5.25 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.56 - 7.69 (m, 6H), 7.80 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.89 - 7.92 (m, 1H)
101	527.1/529.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.40 (d, J=1.1 Hz, 3H), 5.26 (t, J=14.8 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.25 (t, J=8.0 Hz, 1H)
102	493.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.29 (d, J=1.1 Hz, 3H), 5.25 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 2H), 7.81 - 7.86 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.82 - 8.92 (m, 2H)
109	388.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.30 (dtd, J=13.1, 7.8, 7.8, 3.7 Hz, 1H), 1.53 - 1.67 (m, 1H), 2.19 (ddq, J=12.9, 11.4, 7.4, 7.4, 7.4 Hz, 1H), 2.41 (d, J=1.3 Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.17 - 4.40 (m, 2H), 7.42 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.71 (m, 2H)
110	388.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.24 - 1.38 (m, 1H), 1.49 - 1.74 (m, 1H), 2.10 - 2.29 (m, 1H), 2.41 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.17 - 4.43 (m, 2H), 7.42 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.75 (m, 2H)
111	392.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.58 - 1.67 (m, 1H), 2.20 (tq, J=12.1, 7.5 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 4.25 - 4.37 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.86 (s, 1H)
112	392.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.58 - 1.67 (m, 1H), 2.20 (tq, J=12.1, 7.5 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 4.25 - 4.37 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.86 (s, 1H)

【 0 4 7 6 】

10

20

30

40

50

【表 5 5】

113	435.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.63 (d, J=6.8 Hz, 3H), 4.11 (sxt, J=6.7 Hz, 1H), 4.16 - 4.25 (m, 1H), 4.57 (dd, J=12.9, 7.2 Hz, 1H), 4.79 (t, J=13.8 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (s, 1H)
114	435.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.63 (d, J=6.6 Hz, 3H), 4.06 - 4.16 (m, 1H), 4.16 - 4.23 (m, 1H), 4.57 (dd, J=12.8, 7.3 Hz, 1H), 4.79 (t, J=13.7 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (s, 1H)
115	470.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.52 - 1.79 (m, 2H), 2.27 - 2.40 (m, 1H), 2.42 (d, J=0.8 Hz, 3H), 2.88 (qt, J=11.2, 6.8 Hz, 2H), 4.17 - 4.37 (m, 2H), 4.43 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.61 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H)
116	470.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.52 - 1.79 (m, 2H), 2.27 - 2.40 (m, 1H), 2.42 (d, J=0.8 Hz, 3H), 2.88 (qt, J=11.2, 6.8 Hz, 2H), 4.17 - 4.37 (m, 2H), 4.43 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.61 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H)

10

20

【0 4 7 7】

生物学的評価

本節では、本明細書で提供される具体例の生物学的評価が提供される。表 1 5 ～ 1 8 を参照されたい。

【0 4 7 8】

D G L A - C o A 及びアラキドノイル - C o A の質量分析アッセイを用いたデルター 5 - デサチュラーゼ阻害活性のインビトロ測定

総タンパク質濃度が 5 . 6 m g / m L の、D 5 D を過剰発現する H E K 2 9 3 6 E 細胞の膜標本を調製した。ストックの D 5 D 膜標本を、D 5 D アッセイ緩衝液（2 5 m M の 2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - プロパンジオール、p H 7 . 5、1 0 m M の M g C l₂、1 m M のオクチルグルコシド（S i g m a A l d r i c h O - 8 0 0 1）、1 m M のトリス（2 - カルボキシエチル）ホスフィンハイドロクロライド（S i g m a A l d r i c h 6 4 6 5 4 7）を含有する）中に希釈し、段階的に希釈した試験化合物を含有するアッセイプレート中で最終的な D 5 D 膜濃度が 1 0 μ g / m L となるようにした。この D 5 D 標本の 1 5 μ L に、同一の D 5 D アッセイ緩衝液中、1 5 μ L の基質溶液（0 . 2 5 m M の N A D H（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、R o c h e D i a g . 1 0 1 0 7 7 3 5 0 0 1）、0 . 2 5 m M のアデノシン三リン酸（S i g m a A l d r i c h A - 3 3 7 7）、0 . 0 5 m M の補酵素 A 水和物（S i g m a A l d r i c h C - 4 2 8 2）、及び 0 . 0 1 m M の D G L A（ジホモ - g - リノレン酸、S i g m a E - 4 5 0 4）を添加した。周囲温度で 1 時間インキュベートした後、アセトニトリル（3 0 μ L）を添加して反応をクエンチし、プレートを 3, 0 0 0 r p m で 1 0 分間遠心分離した。質量分析法は、ネガティブモード（溶媒 A = 1 0 0 % の水；溶媒 B = 1 0 0 % のアセトニトリルであり、各溶媒は 5 m M の酢酸アンモニウムを含有する）のイオン化による、C 1 8 S P E カートリッジ（G 9 2 0 3 - 8 0 1 0 5）を用いる A B S c i e x A P I 4 0 0 0 T r i p l e Q u a d r u p o l e 質量分析計に連結された R a p i d f i r e 3 6 0 S P E システムを含むものであった。D G L A - C o A 及びアラキドノイル - C o A を、m / z がそれぞれ 5 2 6 . 6 及び 5 2 5 . 6 の二価の親イオンの多重反応モニタリング（MRM）によって検出した。

30

40

【0 4 7 9】

50

阻害率（％）は、以下の式に従い、酵素の不在下で得られる最大阻害値の百分率として表した： $\% \text{阻害} = 100 - (100 * (S_x - S_c) / (S_o - S_c))$ 。 S_x は未知の試料からの値であり、 S_o は DMSO 単独からの値であり、 S_c は酵素を含有しないウェルからの値である。CRC 分析の場合、阻害率（％）は、X L f i t（I D B S、G u i l f o r d、U K）を用いて、4 パラメータロジスティックモデル又はシグモイド型用量反応モデルによって分析した。試験品目の効力は、酵素の最大反応の 50％を阻害することが可能な試験品目の濃度に相当する I C 50 n M として表した。I C 50 値は、少なくとも 2 つの独立したランによって測定された平均値であった。

【0480】

表 15 に提示される結果は、上記に記載したインビトロアッセイによって生成されたものである。本アッセイを使用して、本明細書に記載される化合物のいずれかを試験し、化合物が D5D を阻害する能力を評価及び特性決定することができる。

【0481】

【表 56】

表 15

実施例 番号	D5D IC ₅₀ (uM)
1	0.0038
2	0.0196
3	0.0257
4	0.0178
5	0.482
6	0.271
7	0.0013
8	0.0046
9	0.0064
10	0.0274
11	0.133
12	0.248

【0482】

【表 5 7】

13	0.249
14	1.43
15	1.51
16	9.41
17	0.363
18	3.63
19	0.0463
20	0.0329
21	0.235
22	0.0143
23	0.158
24	0.168
25	0.354
26	0.104
27	0.0026
28	0.0060
29	1.58
30	17.9
31	0.0023
32	0.0456
33	0.0009
34	0.0048
35	0.118
36	> 67
37	0.0115
38	0.0673
39	0.0188
40	0.224
41	0.877
42	0.0274
43	0.0340
44	3.21
45	0.0211
46	0.0361
47	4.95
48	0.0068
49	0.331
50	0.120
51	0.0368
52	0.0475
53	0.0064
54	0.0171
55	0.210
56	0.0343

10

20

30

40

【 0 4 8 3 】

50

【表 5 8】

57	0.146
58	0.0315
59	0.011
60	0.0578
61	0.0737
62	0.0029
63	0.160
64	0.239
65	0.815
66	0.0066
67	1.48
68	0.356
69	13.5
70	5.15
71	0.0328
72	0.135
73	0.0357
74	0.0047
75	0.0063
76	0.026
77	0.024
78	0.028
79	0.0117
80	0.0547
81	0.105
82	2.03
83	0.0115
84	0.193
85	0.0071
86	0.0109
87	0.0037
88	0.631
89	0.0533
90	0.105
91	0.0101
92	0.132
93	0.678
94	0.777
95	0.247
96	0.0194
97	0.0293
98	2.40
99	36.1
100	4.12

10

20

30

40

【 0 4 8 4】

50

【表 59】

101	0.397
102	8.40
103	0.301
104	0.100
105	10.5
106	61.5
107	0.0125
108	0.0120
109	0.0286
110	0.0241
111	0.452
112	0.861
113	0.0118
114	0.0494
115	0.039
116	1.17

10

【0485】

デルター5-デサチュラーゼ阻害活性のインビボ測定

食餌誘発性肥満（DIO；Jackson Laboratories 系統#3800050）マウスを使用して、試験化合物の薬力学的（PD）活性をスクリーニングした。概して、2%のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）及び1%のトウイーン80の溶媒中に配合した試験化合物を、14～24週齢のDIOマウスに投与した。PD試験のため、動物を体重に基づいて単回用量（30mg/kg）で強制経口投与した。PUFA分析のため、剖検には血漿採取が含まれた。代替マトリックス（ダルベッコリン酸緩衝食塩水中65g/lのウシ血清アルブミン）中に希釈した10μlの血漿又は標準物質を、10μlの内部標準（100μMのα-リノレン酸-d₁₄（ALA-d₁₄、Cayman Chemical））と96ウェルプレート内で混合した。100μlの2N NaOHを混合物に添加し、その後65℃で1時間鹼化させた。続いて混合物を50μlのギ酸で酸性化し、その後2回連続してヘキサンで抽出した。ヘキサン（500μl）を添加し、ボルテックス処理することによって混合物を完全に混合し、その後4,000rpmで15分間遠心分離した。ヘキサン相を新しい1mlの96ウェルプレートに移し、残った水層をヘキサンで抽出した。有機抽出物を合わせ、プレートを55℃の窒素ガス下に置くことによって溶媒を除去した。250μlの90%メタノールをプレートに添加し、その後2分間ボルテックス処理した。試料の200μlを新しい96ウェルポリプロピレンプレートに移した。内部標準としてALA-d₁₄を用いてPUFA：アラキドン酸（AA）、ジホモγ-リノレン酸（DGLA）を追跡するために、試料をLC-MS/MSで分析した。LC-MS/MS法の説明：5μlの試料を、Poroshell 120 EC-C18 3.0×50mm、1.9μm idカラムに注入した。移動相は、移動相Aに5mMの酢酸アンモニウムを含有する20%のアセトニトリル、及び移動相Bに2mMの酢酸アンモニウムを含有する99.8%のアセトニトリルであった。LC勾配は0.5mL/分の流量で11.30分の長さによる方法であり、0～2.25分で0%B～45%B、その後6.0～9.5分で45%B～71%B、その後9.5～9.6分で71%～95%Bからなり、システムは、続いて9.6分～10.10分で95%Bに維持し、本方法の終了時には10.20分～11.30分で0%Bに戻した。SCIEX Analystソフトウェアを使用して、PUFAのピーク面積を定量化した。D5D阻害の程度を測定するために、生成物/基質の比率であるAA/DGLA比を、AA含有量（保持時間8.25分）をDGLA含有量（保持時間9.31分）で除算することによって算出した。溶媒投与群に対する試験化合物投与群のAA/DGLA比の相対的な減少を算出し、D5D阻害の程度に対する指標として使用した。

20

30

40

50

【0486】

この手順を用いて、本明細書に提供される化合物が、多価不飽和脂肪酸（PUFA）を変化させることによってインビボでのD5D酵素活性を阻害したことを示した。

【0487】

上記に記載したインビボでのプロトコルにおける本明細書に記載される特定の化合物を使用して、表16に示す結果を得た。

【0488】

【表60】

表 16

実施例 番号	血漿内在性 AA/DGLA 比として表される 平均%D5D 阻害
2	66
48	68
52	74

【0489】

食餌誘発性肥満（DIO）マウスにおけるD5D阻害剤の評価

雄C57BL/6J DIOマウス（Jackson Laboratories、ストック番号：380050）に高脂肪食餌（Research Diets, Inc、D12492）を12週間与えた。全ての動物に水及び固形試料を自由に与えた。実験を開始する前の3日間、動物を経口投与に馴化させた。動物を体重、体脂肪量、除脂肪量、及び血中グルコース濃度に基づいて、1群あたり8～10匹の動物の群にランダム化した。以下のいずれかを動物に1日2回経口投与した：溶媒（水中2%のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び1%のトウイーン80）、10mg/kg又は30mg/kgの実施例2（水中2%のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び1%のトウイーン80に配合した）、3mg/kg又は10mg/kgの実施例45（水中2%のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び1%のトウイーン80に配合した）。表17及び表18に示すように、3日間の平均（実施例2）摂食量、又は毎日の平均（実施例45）摂食量を指定時間に測定した。身体組成（EchoMRI）を、実施例2では78日目に、実施例45では22日目に測定した。実施例2では、非絶食時の採血を81日目に実施した；直ちに血中グルコースを測定し、残りの血液から血漿試料を生成してDGLA及びAA濃度を測定するために使用した。84日目に4時間絶食時の採血を実施し、血液から血漿試料を生成して、コレステロール、トリグリセリド、低密度リポタンパク質（LDL）コレステロール、インスリン、及びアディポカイン（アディポネクチン、レプチン、及びレジスチン）レベルを測定するために使用した。実施例45では、4時間絶食時の血液試料を25日目に採取し、直ちに血中グルコースを測定し、残りの血液から血漿試料を生成して、コレステロール、トリグリセリド、LDLコレステロール、インスリン、DGLA及びAA濃度を測定するために使用した。試験終了時に、肝臓、精巣上体白色脂肪組織、鼠経白色脂肪組織、腸間膜（実施例2のみ）白色脂肪組織重量を記録した。GraphPad Prism v 7.04を使用してデータを分析した。全てのデータを表17及び表18に示す。

【0490】

D5D阻害剤は、溶媒対照群と比較して、実験過程にわたって用量依存的に体重を減少させるという結果となった（表17及び表18）。剖検時の鼠経、精巣上体及び腸間膜白色脂肪組織（WAT）重量が低下すると共に、体脂肪量が一様に減少した。D5D阻害剤によって、血漿コレステロール及びトリグリセリドの減少と共に、血中グルコース及び血漿インスリンレベルが両方とも減少した。血漿DGLAの増加と血漿AAの減少が観察されたことによって、標的結合のエビデンスが立証された。

【 0 4 9 1 】

【表 6 1】

表 17

用量(mg/kg)	測定日	溶媒	実施例 2 10	実施例 2 30
体重(g)	84	53.1 ± 1.1	38.1 ± 1.0*	32.3 ± 0.9*
血中グルコース(mg/dL)	81	201.6 ± 10.2	165.3 ± 4.6*	152.1 ± 6.1*
インスリン(ng/mL)	84	15.8 ± 2.3	1.8 ± 0.3*	1.4 ± 0.2*
コレステロール(mg/dL)	84	341.3 ± 17.2	224.5 ± 7.3*	207.5 ± 4.8*
LDL コレステロール (mg/dL)	84	110.2 ± 9.5	85.9 ± 3.8*	80.6 ± 3.9*
トリグリセリド(mg/dL)	84	29.9 ± 3.6	14.3 ± 1.2*	12.8 ± 1.0*
体脂肪量(g)	78	22.9 ± 0.6	11.4 ± 0.6*	5.7 ± 0.6*
除脂肪量(g)	78	29.5 ± 0.7	26.4 ± 0.6*	26.1 ± 0.4*
摂食量(g/日)	0-2	2.7 ± 0.1	2.5 ± 0.2	2.5 ± 0.2
摂食量(g/日)	70-72	2.8 ± 0.1	2.5 ± 0.1*	2.7 ± 0.1
肝臓重量(g)	84	2.7 ± 0.2	3.0 ± 0.2	3.2 ± 0.1
鼠経 WAT(g)	84	2.7 ± 0.1	1.2 ± 0.1*	0.5 ± 0.1*
精巣上体 WAT(g)	84	1.5 ± 0.2	1.2 ± 0.1	0.75 ± 0.1*
腸間膜 WAT(g)	84	1.1 ± 0.1	0.4 ± 0.0*	0.2 ± 0.0*
DGLA(μg/mL)	81	80.0 ± 4.4	167.8 ± 11.1*	137.7 ± 6.5 *
AA(μg/mL)	81	175.2 ± 7.7	14.5 ± 0.9*	10.7 ± 0.6*
アディポネクチン (ng/mL)	84	42.0 ± 23.0	48.3 ± 17.7	51.0 ± 24.4
レプチン(ng/mL)	84	21.9 ± 6.2	10.7 ± 3.6	3.2 ± 1.6
レジスチン(ng/mL)	84	1.7 ± 0.4	0.9 ± 0.2	0.7 ± 0.2

*P<0.05, 溶媒と比較, Dunnett の事後検定による一元配置分散分析

【 0 4 9 2 】

10

20

30

40

50

【表 6 2】

表 18

用量(mg/kg)	測定日	溶媒	実施例 45 3	実施例 45 10
体重(g)	27	49.8 ± 2.7	47.8 ± 2.8	43.8 ± 3.1*
血中グルコース (mg/dL)	25	203.9 ± 21.1	176.1 ± 9.4	156.1 ± 19.8*
インスリン(ng/mL)	25	11.1 ± 2.2	7.2 ± 1.8	5.2 ± 0.7*
コレステロール (mg/dL)	25	218.0 ± 29.3	160.4 ± 43.7*	162.8 ± 10.0*
LDL コレステロール (mg/dL)	25	146.5 ± 22.4	130.6 ± 25.1	129.0 ± 15.7
トリグリセリド(mg/dL)	25	43.3 ± 6.6	32.6 ± 5.2*	26.3 ± 5.5*
体脂肪量(g)	22	21.4 ± 1.6	19.7 ± 2.2	16.9 ± 2.3*
除脂肪量(g)	22	27.1 ± 1.4	27.4 ± 1.5	26.7 ± 1.1
摂食量(g/日)	0	2.6 ± 0.2	2.5 ± 0.3	2.6 ± 0.3
摂食量(g/日)	7	2.8 ± 0.3	3.0 ± 0.3	2.6 ± 0.3
摂食量(g/日)	14	3.0 ± 0.2	2.7 ± 0.3	2.4 ± 0.2*
摂食量(g/日)	21	2.9 ± 0.2	2.7 ± 0.2	2.5 ± 0.2*
摂食量(g/日)	27	2.8 ± 0.3	2.5 ± 0.2	2.4 ± 0.2
肝臓重量(g)	27	2.0 ± 0.5	2.6 ± 0.4*	2.6 ± 0.5*
鼠経 WAT(g)	27	2.7 ± 0.3	2.2 ± 0.5*	1.9 ± 0.2*
精巣上体 WAT(g)	27	1.9 ± 0.3	1.8 ± 0.3	1.7 ± 0.3
DGLA (μg/mL)	25	61.3 ± 22.4	286.9 ± 47.7*	212.6 ± 23.7*
AA (μg/mL)	25	791.6 ± 175.5	88.6 ± 18.9*	38.2 ± 3.6*

*P<0.05, 溶媒と比較, Dunnett の事後検定による一元配置分散分析

【0 4 9 3】

参考文献

Baugh SD et al., Design, synthesis, and in vivo activity of novel inhibitors of delta-5 desaturase for the treatment of metabolic syndrome, Bioorg. Med. Chem. Lett. 25 (18) : 3836-3839 (2015).

Chopra M et al., A global response to a global problem: the epidemic of overnutrition, Bull. World Health Organ. 80:952-958 (2002).

Di Marzo V and Matias I, Endocannabinoid control of food intake and energy balance, Nat. Neurosci. 8 (5) : 585-589 (2005).

Dupuis J, New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk, Nat. Genet. 42 (2) : 105-116 (2010).

Fumagalli M et al., Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation, Science 349 (6254) : 1343-1347 (2015).

10

20

30

40

50

Haidar YM and Cosman BC, Obesity epidemiology, Clin. Colon Rectal Surg. 24:205–210 (2011).

Harizi H et al., Arachidonic-acid-derived eicosanoids: roles in biology and immunopathology, Trends Mol. Med. 14(10):461–469 (2008).

Kroeger J and Schulze MB, Recent insights into the relation of delta5 desaturase and delta6 desaturase activity to the development of type 2 diabetes, Curr. Opin. Lipidol. 23(1):4–10 (2012).

10

Mendis S et al., World Health Organization (WHO) and International Society of Hypertension (ISH) risk prediction charts: assessment of cardiovascular risk for prevention and control of cardiovascular disease in low and middle-income countries, J. Hypertens. 25:1578–1582 (2007).

Merino DM et al., Genetic variation in lipid desaturases and its impact on the development of human disease, Lipids Health Dis. 9:63 (2010).

20

Merino DM et al., Polymorphisms in FADS1 and FADS2 alter desaturase activity in young Caucasian and Asian adults, Mol. Genet. Metab. 103(2):171–178 (2011).

Miyahisa I et al., T-3364366 Targets the Desaturase Domain of Delta-5 Desaturase with Nanomolar Potency and a Multihour Residence Time, ACS Med. Chem. Lett. 7(9):868–872 (2016).

30

Monteiro CA et al., Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. Bull. World Health Organ. 82:940–946 (2004).

Obukowicz MG et al., Novel, selective delta6 or delta5 fatty acid desaturase inhibitors as antiinflammatory agents in mice, J. Pharmacol. Exp. Ther. 287(1):157–166 (1998).

40

Powell DR et al., Fatty acid desaturase 1 knockout mice are lean with improved glycaemic control and decreased development of atheromatous plaque, Diabetes Metab. Syndr. Obes. 9:185–199 (2016).

Tosi F et al., Delta-5 and delta-6 desaturases: crucial enzymes in polyunsaturated fatty acid-related pathways with pleiotropic influences in health and disease, Ad

50

v. Exp. Med. Biol. 824:61-81 (2014).

Willer CJ et al., Discovery and refinement of loci associated with lipid levels, Nat. Genet. 45(11):1274-1283 (2013).

Yashiro H et al., A Novel Selective Inhibitor of Delta-5 Desaturase Lowers Insulin Resistance and Reduces Body Weight in Diet-Induced Obese C57BL/6J Mice, PLoS One 11(11):e0166198 (2016).

【0494】

本明細書で引用された全ての参考文献、例えば、科学論文又は特許出願公報は、各参考文献があらゆる目的のためにその全体が参照により組み込まれると具体的且つ個別に示されるのと同程度に、あらゆる目的のためにそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 C 0 7 D 513/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)
 C 0 7 D 498/04 (2006.01)

F I

A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 1/16
 C 0 7 D 513/04 C S P
 A 6 1 K 31/519
 C 0 7 D 513/04 3 0 1
 C 0 7 D 487/04 1 4 4
 C 0 7 D 487/04 1 4 6
 C 0 7 D 487/04 1 4 2
 C 0 7 D 498/04

イタリア国、3 7 1 3 5・ベローナ、ピア・アレッサンドロ・フレミング、4、アン・エボテック
 ・カンパニー、アプトウイト (ベローナ) エッセ・エッレ・エッレ気付

(72)発明者 ブルボー, マシュー・ピー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0-1 7 9 9、サウザンド・オークス、エム・エス・
 2 8-5-エイ、ロー・デパートメント・パテント・オペレーションズ、ワン・アムジェン・セン
 ター・ドライブ

(72)発明者 ダムヤノバ, テオドーラ・ピー

イタリア国、3 7 1 3 5・ベローナ、ピア・アレッサンドロ・フレミング、4、アン・エボテック
 ・カンパニー、アプトウイト (ベローナ) エッセ・エッレ・エッレ気付

(72)発明者 リンガード, イアン

イタリア国、3 7 1 3 5・ベローナ、ピア・アレッサンドロ・フレミング、4、アン・エボテック
 ・カンパニー、アプトウイト (ベローナ) エッセ・エッレ・エッレ気付

(72)発明者 ミナッティ, アナ・イー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0-1 7 9 9、サウザンド・オークス、エム・エス・
 2 8-5-エイ、ロー・デパートメント・パテント・オペレーションズ、ワン・アムジェン・セン
 ター・ドライブ

(72)発明者 ビンチェッティ, パオロ

イタリア国、3 7 1 3 5・ベローナ、ピア・アレッサンドロ・フレミング、4、アン・エボテック
 ・カンパニー、アプトウイト (ベローナ) エッセ・エッレ・エッレ気付

審査官 松澤 優子

(56)参考文献 特表2 0 1 2-5 1 6 3 2 1 (J P, A)

ACS Medicinal Chemistry Letters, 2016年, Vol.7, pp.868-872

PLOS ONE, 2016年, Vol.11, No.11, DOI:10.1371/journal.pone.0166198

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

A 6 1 P

A 6 1 K

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