

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6267231号
(P6267231)

(45) 発行日 平成30年1月24日(2018.1.24)

(24) 登録日 平成30年1月5日(2018.1.5)

(51) Int. Cl.

F 1

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4	(2 0 0 6 . 0 1)	C O 7 D 4 8 7 / 0 4	1 4 4
C 0 7 D 5 1 9 / 0 0	(2 0 0 6 . 0 1)	C O 7 D 5 1 9 / 0 0	3 1 1
A 6 1 K 3 1 / 5 0 2 5	(2 0 0 6 . 0 1)	C O 7 D 5 1 9 / 0 0	C S P
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 K 3 1 / 5 0 2 5	
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7	

請求項の数 16 (全 301 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-549756 (P2015-549756)
(86) (22) 出願日	平成25年12月20日 (2013.12.20)
(65) 公表番号	特表2016-507502 (P2016-507502A)
(43) 公表日	平成28年3月10日 (2016.3.10)
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/076795
(87) 国際公開番号	W02014/100533
(87) 国際公開日	平成26年6月26日 (2014.6.26)
審査請求日	平成28年11月18日 (2016.11.18)
(31) 優先権主張番号	61/740,564
(32) 優先日	平成24年12月21日 (2012.12.21)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

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

最終頁に続く

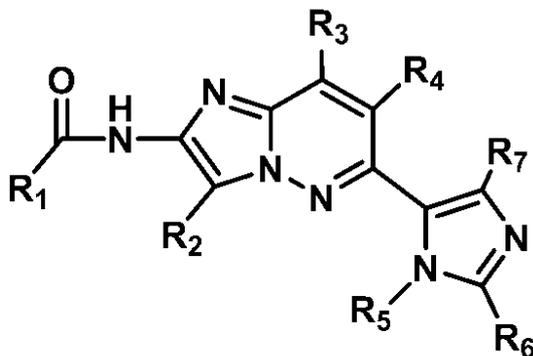
(54) 【発明の名称】 カゼインキナーゼ1 δ/ϵ 阻害剤としての新規な置換イミダゾール

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



(I)

[式中:]

R₁は、NR_aR_a、C₁₋₄アルキル(OH、CNまたはアリールで置換されてもよいアルキル)、C₂₋₄アルケニル(OH、CNまたはアリールで置換されてもよいアルケニル)、-(CR_dR_d)_r-カルボサイクリル(0-5個のR₁₁で置換されるカルボサイクリル)、または-(CR_dR_d)_r-ヘテロサイクリル(炭素原子と、N、O、

Sより選択される1~3個のヘテロ原子とを含み、環上の炭素原子は0-5個の R_{11} で置換され、環上の窒素原子は R_{12} で置換されてもよいヘテロサイクリル)より選択され

;

R_2 は、H、 C_{1-4} アルキル、F、Cl、BrまたはCNより選択され;

R_3 は、Hまたは C_{1-4} アルキルより選択され;

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

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

10

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

R_5 と R_6 は、それらが個々に結合する窒素原子およびその隣接する炭素原子と一緒にあって、0-5個の R_9 で置換されるヘテロ環式環を形成し;

R_7 は0-3個の R_e で置換されるアリールであり;

R_8 は、H、 C_{1-4} アルキル(0-3個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)-$
 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_2NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$ 、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ カルボサイクリル(0-3個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル(0-3個の R_e で置換されるヘテロサイクリル)より選択され;

20

R_9 は、 C_{1-4} アルキル(0-3個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $S(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ カルボサイクリル(0-3個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル(0-3個の R_e で置換されるヘテロサイクリル)より選択され;

30

R_{11} は、各々、H、F、Cl、Br、=O、CN、 NO_2 、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_2NR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_2NR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_2R_c$ 、 C_{1-6} アルキル(0-5個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CR_dR_d)_r-C_{3-6}$ カルボサイクリル(0-5個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CR_dR_d)_r$ -ヘテロサイクリル(0-5個の R_e で置換されるヘテロサイクリル)より独立して選択され;

40

R_{12} は、H、 $-C(=O)R_b$ 、 C_{1-6} アルキル(0-5個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ カルボサイクリル(0-5個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル(0-5個の R_e で置換されるヘテロサイクリル)より選択され;

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

50

；あるいは R_a と R_a は、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5個の R_e で置換されるヘテロ環式環を形成し；

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

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

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

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

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

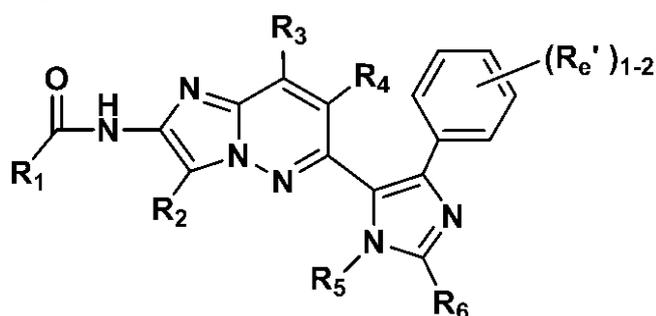
p は、各々、0、1または2より独立して選択され；および

r は、各々、0、1、2、3または4より独立して選択される]で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

式(II)：

【化2】



(II)

[式中：

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

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

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

R_5 と R_6 は、それらが個々に結合する窒素原子およびその隣接する炭素原子と一緒にあって、0 - 4個の R_9 で置換されるヘテロ環式環を形成し；および

10

20

30

40

50

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

で示される、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

10

【請求項 3】

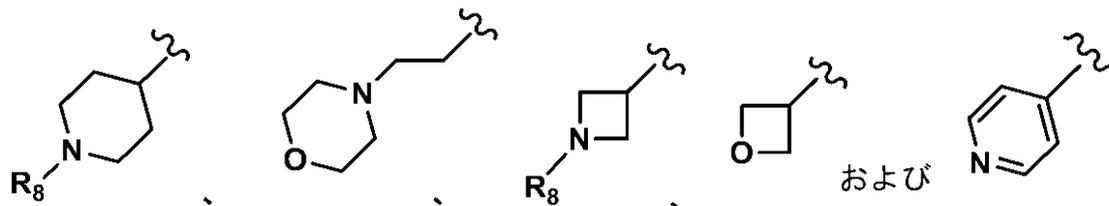
R_5 が、H、 C_{1-4} アルキル (0 - 1 個の R_e で置換されるアルキル)、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_6 アリール、または $-(CH_2)_r -$ ヘテロサイクリル (ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、インダゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、イソチアゾリル、アゼチニル、ピロリジニル、ピベリジニル、ピペラジニル、およびモルホリニルからなる群より選択されるヘテロサイクリル) より選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_5 が、H、

20

【化 3】



からなる群より選択され；

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

30

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

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

40

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

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

R_f が、各々、H、 C_{1-5} アルキル、またはフェニルより独立して選択されるか、あ

50

るいは R_f と R_f が、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環式環を形成する、請求項 2 に記載の化合物。

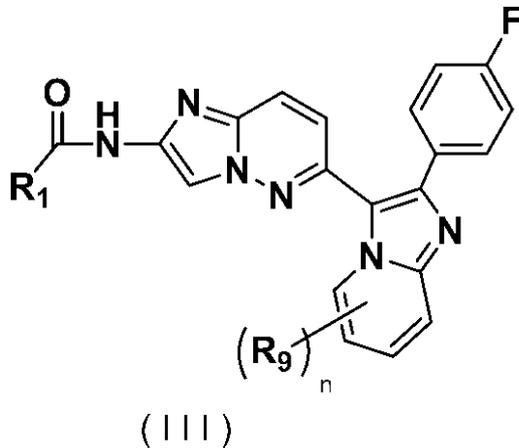
【請求項 5】

R_5 および R_6 が、それらが個々に結合する窒素原子およびその隣接する炭素原子と一緒にあって、N、O、S より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有し、0 - 3 個の R_9 で置換されるヘテロ環式環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

式 (III) :

【化 4】



10

20

[式中 :

R_9 は、 NR_aR_a 、 SR_c 、または $-(CH_2)_r-$ -ヘテロサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より選択され ;

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

R_c は 0 - 5 個の R_e で置換される C_{1-4} アルキルであり ;

R_e は、各々、 C_{1-6} アルキル、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 CO_2H 、または OH より独立して選択され ;

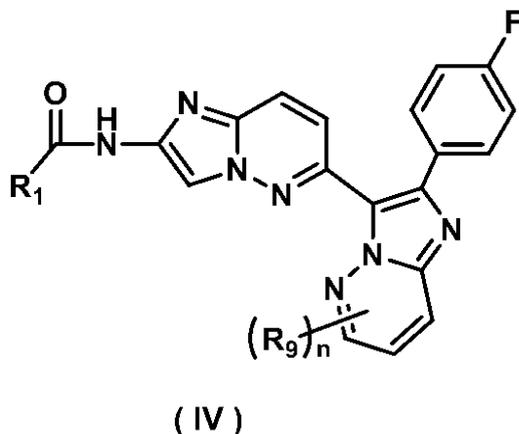
n は、各々、0、1 または 2 より独立して選択される]

で示される、請求項 5 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 7】

式 (IV) :

【化 5】



40

[式中 :

50

R_9 は、 NR_aR_a 、 SR_c 、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より選択され；

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

R_c は 0 - 5 個の R_e で置換される C_{1-4} アルキルであり；

R_e は、各々、 C_{1-6} アルキル、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、または OH より独立して選択され；

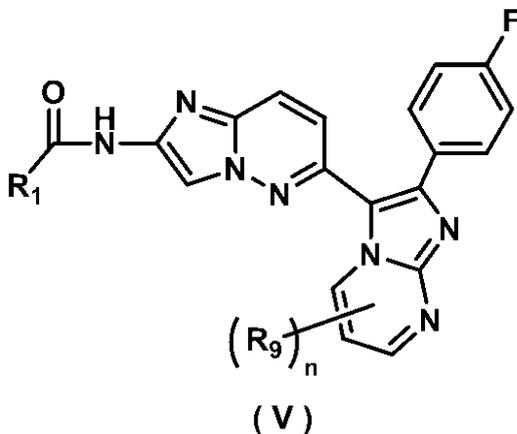
n は、各々、0、1 または 2 より独立して選択される]

で示される、請求項 5 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

式 (V)：

【化 6】



[式中：

R_9 は、 NR_aR_a 、 SR_c 、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より選択され；

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

R_c は 0 - 5 個の R_e で置換される C_{1-4} アルキルであり；

R_e は、各々、 C_{1-6} アルキル、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、または OH より独立して選択され；

n は、各々、0、1 または 2 より独立して選択される]

で示される、請求項 5 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

R_1 が、 C_{1-4} アルキル (OH または CN で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r$ - アリール (0 - 4 個の R_{11} で置換されるアリール)、 $-(CH_2)_r$ - シクロアルキル (0 - 4 個の R_{11} で置換されるシクロアルキル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (炭素原子と、 N 、 O 、 S より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とを含み、環上の炭素原子は 0 - 4 個の R_{11} で置換され、環上の窒素原子は R_{12} で置換されてもよいヘテロサイクリル) より選択され；

R_{11} が、各々、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 $=O$ 、 CN 、 NO_2 、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_p$
 R_c 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_a$
 R_a 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_a$

10

20

30

40

50

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

R_{12} が、H、 $-C(=O)R_b$ 、 C_{1-6} アルキル（0-5個の R_e で置換されるアルキル）、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ カルボサイクリル（0-5個の R_e で置換されるカルボサイクリル）、または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル（0-5個の R_e で置換されるヘテロサイクリル）より独立して選択され；

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

10

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

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

20

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

【請求項10】

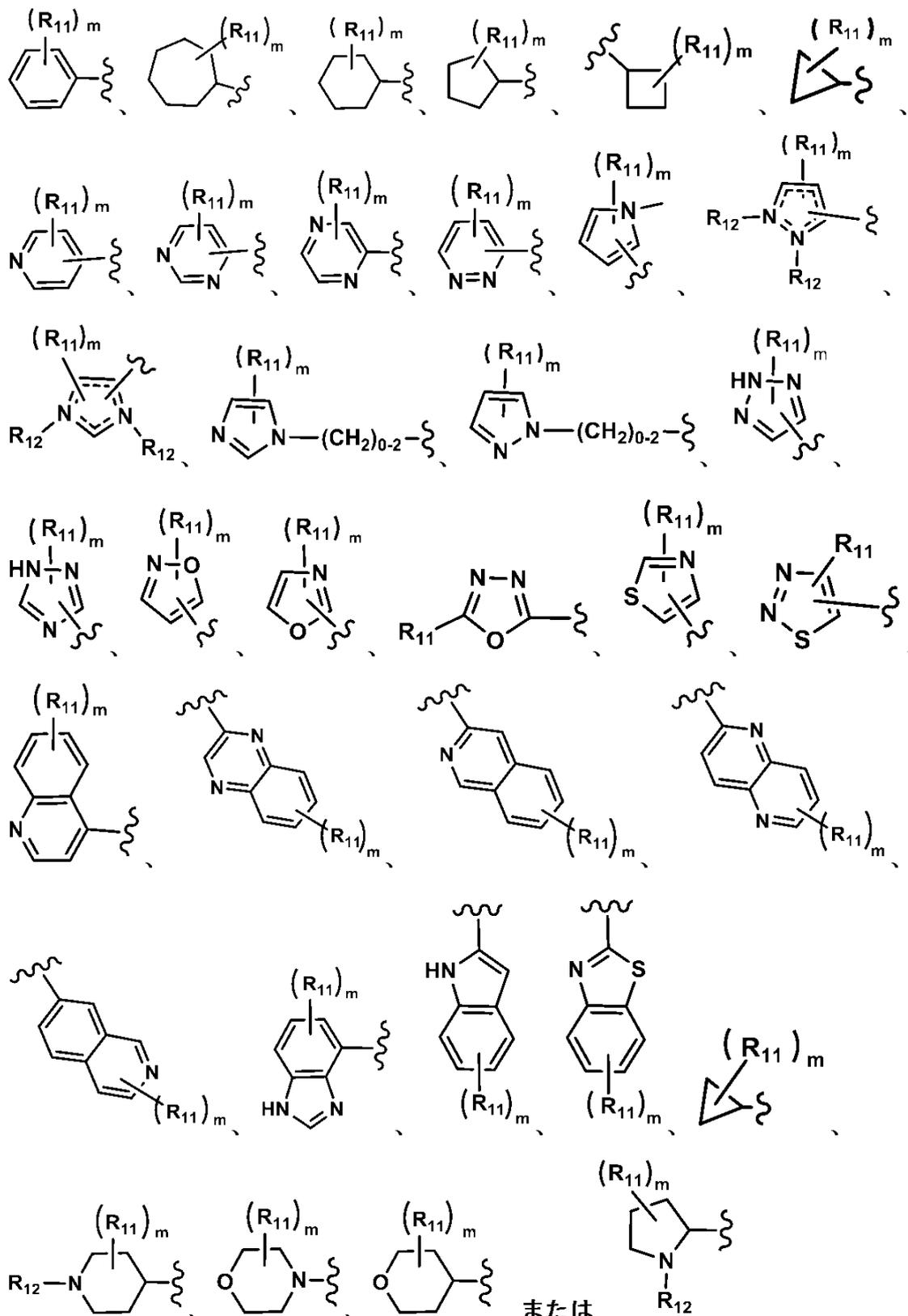
R_1 が、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリニル、キノキサリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロピラニル、イソキノリニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサジニル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、インダゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサン、1,5-ナフチリジニル、イミダゾピリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルより選択されるヘテロサイクリルである、請求項9に記載の化合物。

30

【請求項11】

R_1 が

【化7】



より選択され;

【化8】

が任意の結合を表し;

R_{11} が、各々、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 $=O$ 、 CN 、 $-OR_b$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)R$

10

20

30

40

50

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

R_{12} が、各々、 H 、 $-C(=O)R_b$ 、 C_{1-6} アルキル(0-5個の R_e で置換されるアルキル)より独立して選択され;

m が、各々、0、1または2より独立して選択される、請求項9に記載の化合物。

【請求項12】

R_1 がアリール(0-4個の R_{11} で置換されるアリール)、シクロアルキル(0-4個の R_{11} で置換されるシクロアルキル)、または $-(CH_2)_r - 5 \sim 10$ 員のヘテロサイクリル(炭素原子と、 N 、 O 、 S より選択される1~3個のヘテロ原子を含み、環上の炭素原子は0-4個の R_{11} で置換され、環上の窒素原子は R_{12} で置換されてもよいヘテロサイクリル)より選択され;

10

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

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

20

R_5 と R_6 が、それらが個々に結合する窒素原子およびその隣接する炭素原子と一緒にあって、0-4個の R_9 で置換されるヘテロ環式環を形成し;

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

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

30

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

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

40

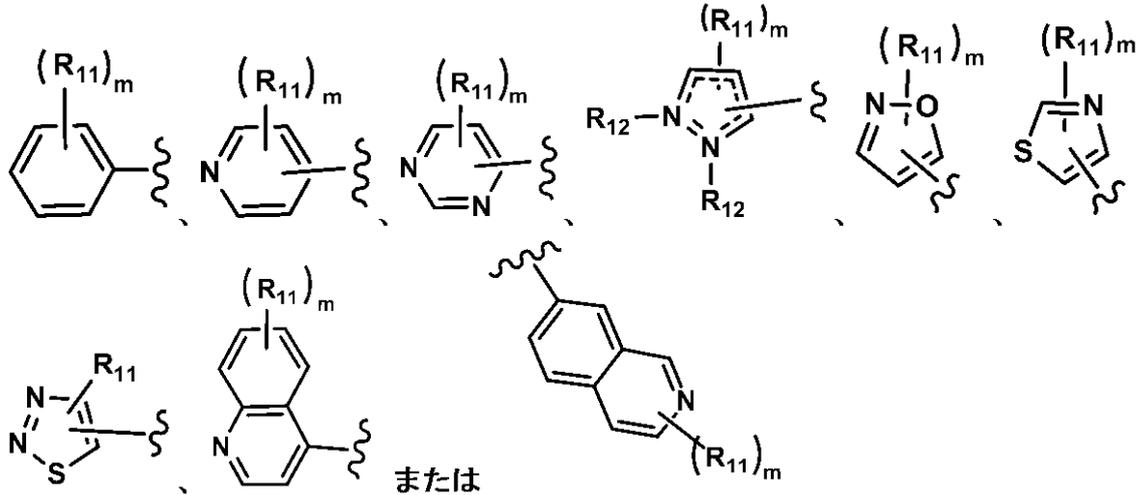
R_e が、各々、 C_{1-6} アルキル(0-5個の R_f で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ シクロアルキル、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 $-(CH_2)_r OC_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_r OH$ 、 SH 、または $-(CH_2)_r NR_f R_f$ より独立して選択され;

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

【請求項13】

R_1 が

【化 9】

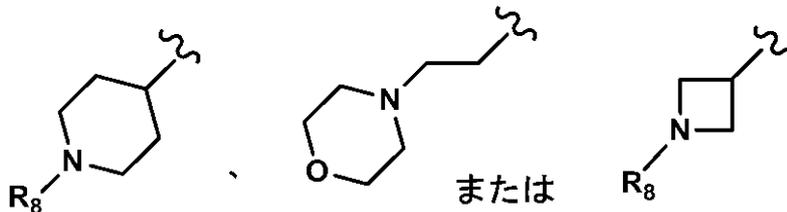


10

より選択され；

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

【化 10】



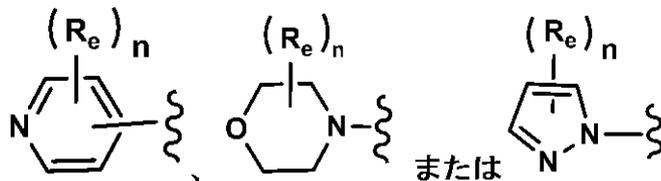
20

より選択され；

 R_6 が、H、 C_{1-4} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルより選択されるか；あるいは R_5 と R_6 が、それらが個々に結合する窒素原子およびその隣接する炭素原子と一緒に、炭素原子と、1 ~ 3 個の窒素原子とを含むヘテロ環式環を形成し； R_{11} が、各々、F、Cl、CN、 $-NR_aR_a$ 、 $-NH C(=O)R_b$ 、 C_{1-4} アルキル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル）、

30

【化 11】



より独立して選択され；

 R_{12} が、各々、H または C_{1-4} アルキルより独立して選択され； R_a が、各々、H、 C_{1-4} アルキル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル）より独立して選択され；

40

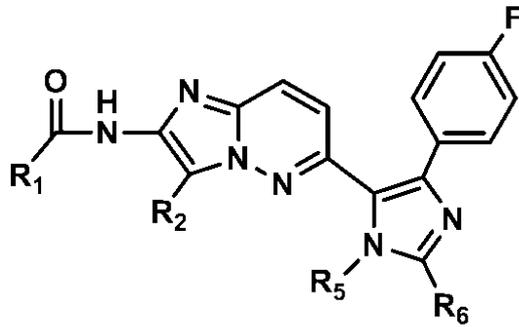
 R_b が、各々、H、 C_{1-4} アルキル（0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル）より独立して選択され； R_e が、各々、 C_{1-6} アルキル（0 - 5 個の R_f で置換されるアルキル）、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOH$ 、SH、または NH_2 より独立して選択され； m が、各々、0、1 または 2 より独立して選択され； n が、各々、0 または 1 より独立して選択され； r が、各々、0、1 または 2 より独立して選択される、請求項 12 に記載の化合物。

50

【請求項 14】

式 (VI) :

【化 12】



(VI)

[式中 :

R_1 は、アリール (0 - 4 個の $R_{1,1}$ で置換されるアリール)、シクロアルキル (0 - 4 個の $R_{1,1}$ で置換されるシクロアルキル)、または - (CH₂)_r - 5 ~ 10 員のヘテロサイクリル (炭素原子と、N、O、S より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、環上の炭素原子は 0 - 4 個の $R_{1,1}$ で置換され、環上の窒素原子は $R_{1,2}$ で置換されてもよいヘテロサイクリル) より選択され ;

R_2 は、H、C_{1 - 4} アルキル、F、Cl、Br または CN より選択され ;

R_5 は H、C_{1 - 4} アルキル (0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル)、- (CH₂)_r - C_{3 - 6} カルボサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または - (CH₂)_r - ヘテロサイクリル (炭素原子と、N、O、S より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、環上の炭素原子は 0 - 3 個の R_e で置換され、環上の窒素原子は R_8 で置換されてもよいヘテロサイクリル) より選択され ;

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

R_8 は、H、C_{1 - 4} アルキル (0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル)、- (CH₂)_r OR_b、- (CH₂)_r S(O)_p R_c、- (CH₂)_r C(=O) R_b、- (CH₂)_r NR_a R_a、- (CH₂)_r C(=O) NR_a R_a、- (CH₂)_r C(=O) - (CH₂)_r NR_a R_a、- (CH₂)_r NR_a C(=O) R_b、- (CH₂)_r NR_a C(=O) OR_b、- (CH₂)_r OC(=O) NR_a R_a、- (CH₂)_r NR_a C(=O) NR_a R_a、- (CH₂)_r C(=O) OR_b、- (CH₂)_r S(O)₂ NR_a R_a、- (CH₂)_r NR_a S(O)₂ R_c、- (CH₂)_r - C_{3 - 6} カルボサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または - (CH₂)_r - ヘテロサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より選択される]

で示される、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 15】

請求項 1 - 14 のいずれか一項に記載の 1 または複数の化合物、および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 1 - 14 のいずれか一項に記載の 1 または複数の化合物またはその塩を活性成分として含む、カゼインキナーゼ I / の活性化に関連する病態を伴う疾患の治療剤であって、該疾患が、睡眠障害を含む概日リズム障害、神経変性疾患、または癌より選択されるところの治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

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

10

20

30

40

50

らびに該化合物を含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

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

10

【0003】

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

【0004】

20

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

【0005】

カゼインキナーゼ1 (CK1) は、セリン/スレオニンキナーゼファミリーに属する。哺乳類にて、該酵素は、7種のアイソザイム型： 、 、 1、 2、 3、 および で存在する。異なる基質タンパク質をリン酸化することで、これらのアイソフォームは、タンパク質の機能を活性化、不活性化、安定化および不安定化することができ、種々の型の異なる有機体の機能を制御しうる。例えば、腫瘍抑制因子である p 5 3、および癌遺伝子である m d m 2 は、共に、細胞の異常増殖を制御するための重要なタンパク質であり、カゼインキナーゼ1の基質である。

30

【0006】

哺乳類性カゼインキナーゼ1 およびカゼインキナーゼ1 は、ウイント (W n t) シグナル伝達、DNA修復および概日リズムを含む、多種多様な細胞増殖および生存プロセスにおける重要な調節物質である。それらは一のキナーゼドメインを有し、それは他のアイソフォームのキナーゼドメインと類似する。しかしながら、そのN-末端およびC-末端ドメインは他のアイソフォームのドメインとは異なる。そのC-末端ドメインは複数の自己リン酸化部位を有し、自己酵素活性の制御に関連していると考えられる。カゼインキナーゼ1 またはカゼインキナーゼ1 による p 5 3 のリン酸化は、p 5 3 と m d m 2 の間の相互作用において結果的に変化をもたらす。カゼインキナーゼ1 またはカゼインキナーゼ1 は細胞分裂の間に中心小体としてのスピンドルの形成に参与する調節タンパク質に含まれ、カゼインキナーゼ1 またはカゼインキナーゼ1 がトレイル (T R A I L (腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導因子)) および F a s の介在するアポトーシスに参与することも知られている。さらには、非選択的カゼインキナーゼ1阻害性化合物 I C 2 6 1 によるカゼインキナーゼ1 またはカゼインキナーゼ1 の阻害が、インビトロおよびインビボにて膵臓腫瘍細胞増殖を減少させることが報告されている (Brockschmidtら、Gut, 57(6): 799-806 (2008))。かくして、カゼインキナーゼ1 またはカゼインキナー

40

50

ゼ 1 の機能を阻害する医薬は、医薬の開発および疾患、特に癌において、広く、各々、重要な表現型作用および治療作用を発揮すると考えられる。

【 0 0 0 7 】

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

【 発明の概要 】

【 0 0 0 8 】

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

【 0 0 0 9 】

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

【 0 0 1 0 】

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

【 0 0 1 1 】

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

【 0 0 1 2 】

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

【 0 0 1 3 】

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

【 0 0 1 4 】

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

【 0 0 1 5 】

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

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 6 】

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

【 0 0 1 7 】

本発明によれば、式 (I) :

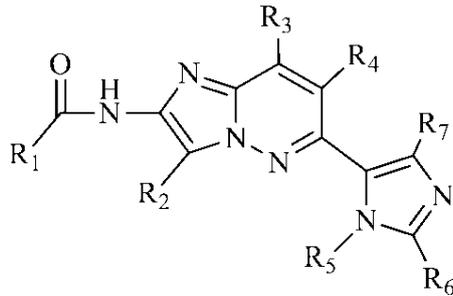
10

20

30

40

【化1】



(I)

10

[式中:]

R_1 は、 $NR_a R_a$ 、 C_{1-4} アルキル (所望により OH 、 CN またはアリールで置換されてもよいアルキル)、 C_{2-4} アルケニル (所望により OH 、 CN またはアリールで置換されてもよいアルケニル)、 $-(CR_d R_d)_r$ - カルボサイクリル ($0-5$ 個の R_{11} で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CR_d R_d)_r$ - ヘテロサイクリル (炭素原子と、 N 、 NR_{12} 、 O 、 S より選択される $1-3$ 個のヘテロ原子とを含み、 $0-5$ 個の R_{11} で置換されるヘテロサイクリル) より選択され;

R_2 は、 H 、 C_{1-4} アルキル、 F 、 Cl 、 Br または CN より選択され;

R_3 は、 H または C_{1-4} アルキル より選択され;

20

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

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

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

R_5 と R_6 は、それらが個々に結合する窒素原子およびその隣接する炭素原子と一緒に なって、 $0-5$ 個の R_9 で置換されるヘテロ環式環を形成し;

30

R_7 は $0-3$ 個の R_e で置換されるアリールであり;

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

40

R_9 は、 C_{1-4} アルキル ($0-3$ 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ カルボサイクリル ($0-3$ 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル ($0-3$ 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より選択され;

R_{11} は、各々、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 $=O$ 、 CN 、 NO_2 、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-(CR_d R_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CR_d R_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)R_b$ 、 $-NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)N$

50

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

R_{12} は、 H 、 $-C(=O)R_b$ 、 C_{1-6} アルキル(0-5個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ カルボサイクリル(0-5個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r -$ ヘテロサイクリル(0-5個の R_e で置換されるヘテロサイクリル)より選択され;

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

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

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

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

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

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

p は、各々、0、1または2より独立して選択され;および

r は、各々、0、1、2、3または4より独立して選択される]

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

【0018】

別の態様において、式(II):

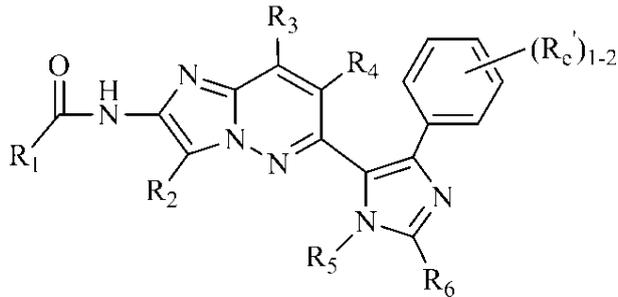
10

20

30

40

【化2】



(I I)

10

[式中 :

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

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

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

20

R_5 と R_6 は、それらが個々に結合する窒素原子およびその隣接する炭素原子と一緒にあって、0 - 4 個の R_9 で置換されるヘテロ環式環を形成し ;

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

30

他の可変基は上記した式 (I) にて定義されるとおりである]

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

【0019】

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

40

あって、ここで :

R_5 が、H、 C_{1-4} アルキル (0 - 1 個の R_e で置換されるアルキル)、 C_{3-6} シクロアルキル、アリアル、または $-(CH_2)_r -$ ヘテロサイクリル (ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、イソチアゾリル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびモルホリニルからなる群より選択されるヘテロサイクリル) より選択され ;

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

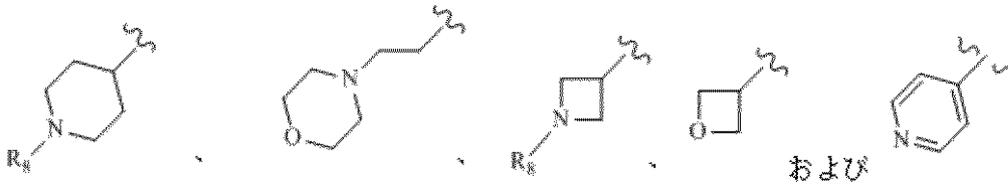
【0020】

50

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

R_5 が、H、

【化 3】



10

からなる群より選択され；

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

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

20

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

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

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

30

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

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

【0021】

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

40

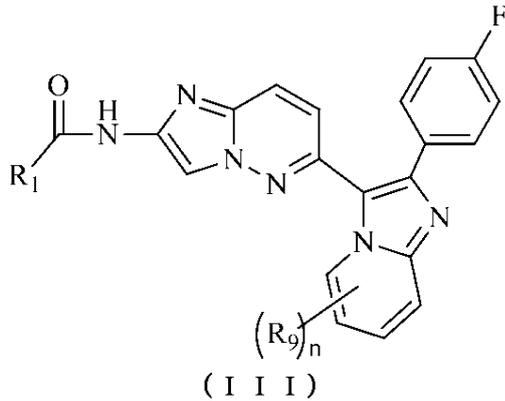
R_5 および R_6 が、それらが個々に結合する窒素原子およびその隣接する炭素原子と一緒にあって、N、O、S より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有し、0 - 3 個の R_9 で置換されるヘテロ環式環を形成し；

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

【0022】

別の実施態様において、式 (I I I) :

【化4】



10

[式中：

R_9 は、 NR_aR_a 、 SR_c 、または $-(CH_2)_r-$ -ヘテロサイクリル (0 - 3個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より選択され；

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

20

R_c は0 - 5個の R_e で置換される C_{1-4} アルキルであり；

R_e は、各々、 C_{1-6} アルキル、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、または OH より独立して選択され；

n は、各々、0、1または2より独立して選択され；

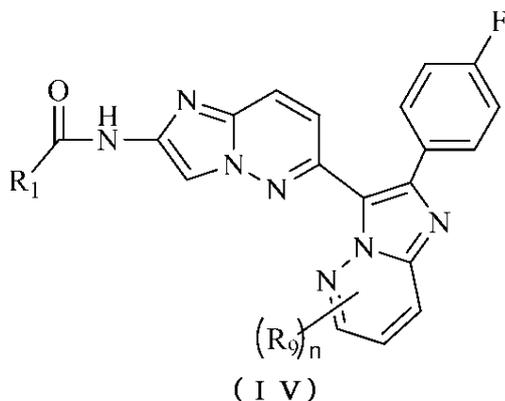
他の可変基は上記した式 (I) にて定義されるとおりである]

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

【0023】

別の実施態様において、式 (IV)：

【化5】



30

40

[式中：

R_9 は、 NR_aR_a 、 SR_c 、または $-(CH_2)_r-$ -ヘテロサイクリル (0 - 3個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より選択され；

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

R_c は0 - 5個の R_e で置換される C_{1-4} アルキルであり；

50

R_e は、各々、 C_{1-6} アルキル、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 CO_2H 、またはOHより独立して選択され；

n は、各々、0、1または2より独立して選択され；

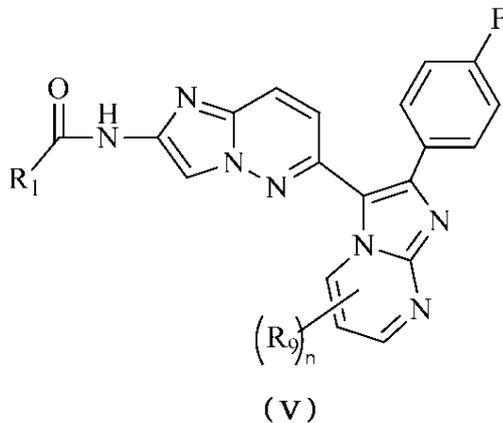
他の可変基は上記した式 (I) にて定義されるとおりである]

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

【0024】

別の実施態様において、式 (V) :

【化6】



10

20

[式中 :

R_9 は、 NR_aR_a 、 SR_c 、または $-(CH_2)_r-$ ヘテロサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より選択され；

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

R_c は 0 - 5 個の R_e で置換される C_{1-4} アルキルであり；

R_e は、各々、 C_{1-6} アルキル、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 CO_2H 、またはOHより独立して選択され；

n は、各々、0、1または2より独立して選択され；および

他の可変基は上記した式 (I) にて定義されるとおりである]

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

【0025】

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

R_1 が、 C_{1-4} アルキル (OHまたはCNで置換されるアルキル)、 $-CH=CH-$ (CH_2) $_r$ -アリール (0 - 4 個の R_{11} で置換されるアリール)、 $-(CH_2)_r$ -アリール (0 - 4 個の R_{11} で置換されるアリール)、 $-(CH_2)_r$ -シクロアルキル (0 - 4 個の R_{11} で置換されるシクロアルキル)、または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル (炭素原子と、N、 NR_{12} 、O、Sより選択される1~4個のヘテロ原子を含み、0 - 4 個の R_{11} で置換されるヘテロサイクリル) より選択され；

R_{11} が、各々、H、F、Cl、Br、=O、CN、 NO_2 、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_p$ 、 R_c 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 C_{1-6} アルキル

30

40

50

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

R_{12} が、H、 $-C(=O)R_b$ 、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r -$ ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より独立して選択され;

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

10

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

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

20

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

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

【0026】

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

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

30

式における他の可変基が上記にて定義されるとおりである、化合物が開示される。

【0027】

40

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

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

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

50

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

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

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

10

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

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

R_e が、各々、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_f で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 $-(CH_2)_r OC_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_r OH$ 、 $S(O)_2 C_{1-4}$ アルキル、または $-(CH_2)_r NR_f R_f$ より独立して選択され;

20

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

r が、各々、0、1、2、3または4より独立して選択される、化合物が開示される。

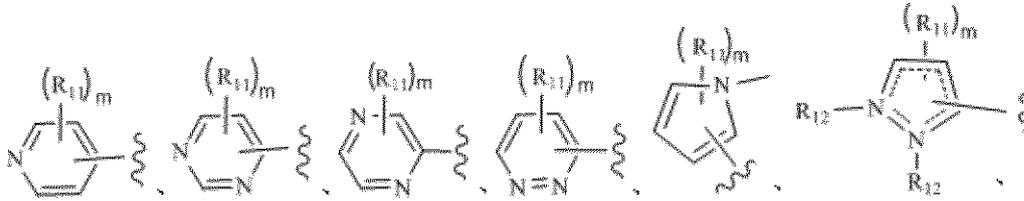
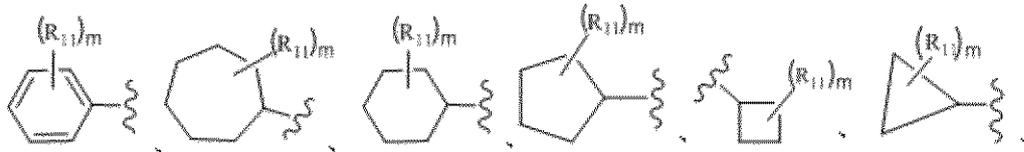
【0028】

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

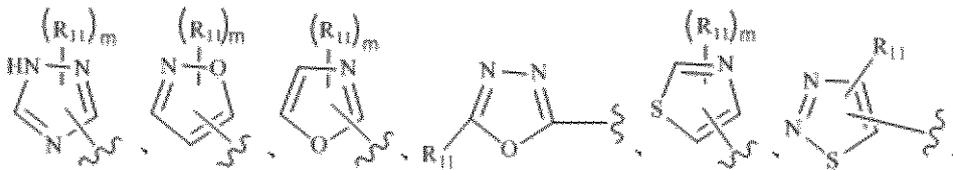
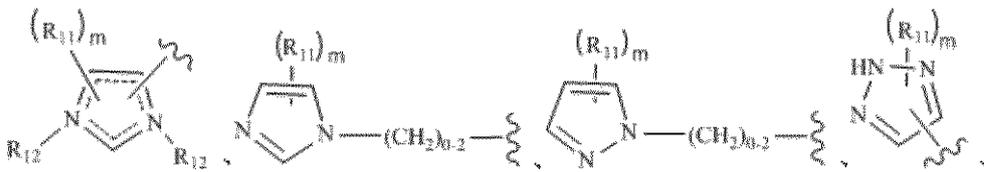
30

R_1 が

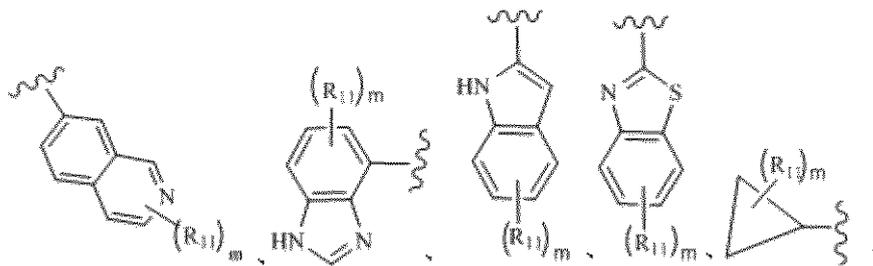
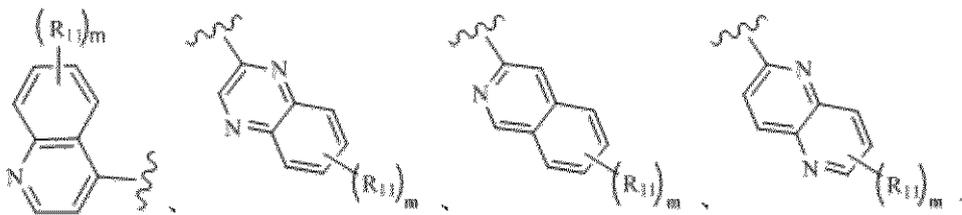
【化7】



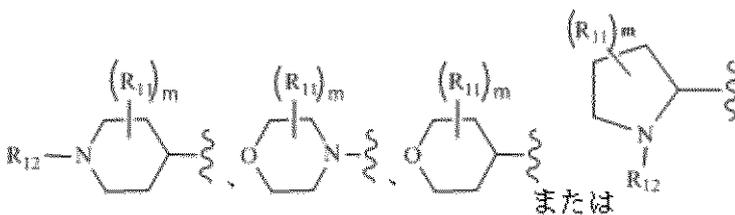
10



20



30



40

より選択され；

【化8】

が任意の結合を表し；

R_{11} が、各々、H、F、Cl、Br、=O、CN、 $-OR_b$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 C_{1-6} アルキル(0-5個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ カルボサイクリル(0-5個の R_e で置換される

50

カルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル(0-5個の R_e で置換されるヘテロサイクリル)より独立して選択され;

R_{12} が、各々、H、 $-C(=O)R_b$ 、 C_{1-6} アルキル(0-5個の R_e で置換されるアルキル)より独立して選択され;

m が、各々、0、1または2より独立して選択され;および

式における他の可変基が上記にて定義されるとおりである、化合物が開示される。

【0029】

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

R_1 が $-CH=CH-(CH_2)_r$ -アリール、0-4個の R_{11} で置換されるアリール、0-4個の R_{11} で置換されるシクロアルキル、または $-(CH_2)_r$ -5~10員のヘテロサイクリル(炭素原子と、N、 NR_{12} 、O、Sより選択される1~4個のヘテロ原子を含み、0-4個の R_{11} で置換されるヘテロサイクリル)より選択され;

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

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

R_5 と R_6 が、それらが個々に結合する窒素原子およびその隣接する炭素原子と一緒にあって、0-5個の R_9 で置換されるヘテロ環式環を形成し;

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

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

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

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

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

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

【0030】

別の態様において、式(II)の化合物(そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互

10

20

30

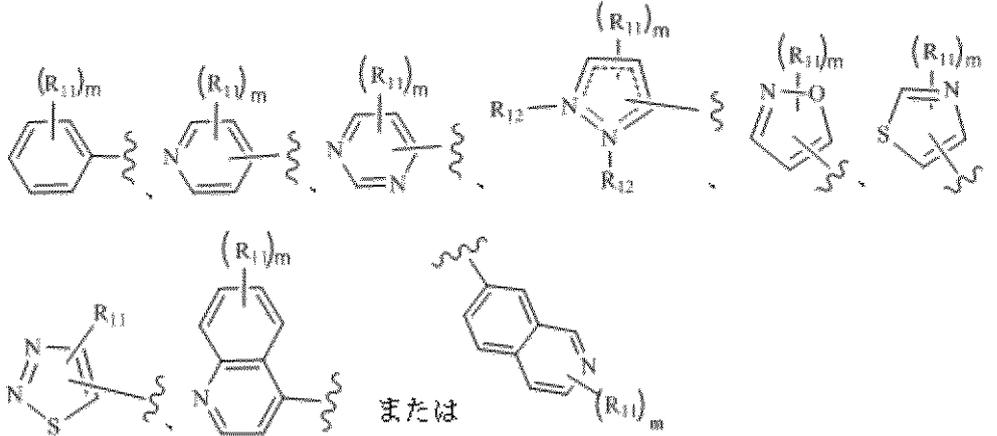
40

50

変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグ、水和物または溶媒和物を含む)であって、ここで：

R₁が

【化9】

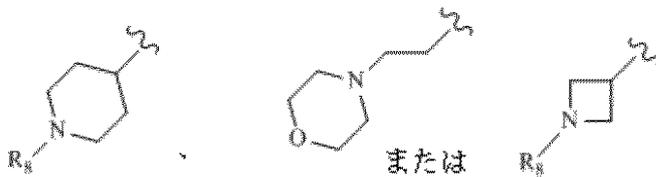


10

より選択され；

R₅が、H、C₁₋₄アルキル(0-3個のR_eで置換されるアルキル)、

【化10】



20

より選択され；

R₆が、H、C₁₋₄アルキルまたはC₃₋₆シクロアルキルより選択されるか；あるいは

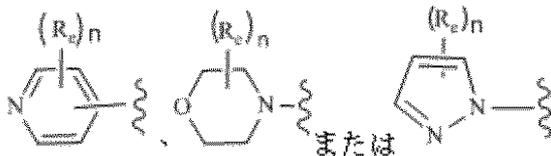
R₅とR₆が、それらが個々に結合する窒素原子およびその隣接する炭素原子と一緒に、炭素原子と、1~3個の窒素原子を含むヘテロ環式環を形成し；

30

R₈が、H、C₁₋₄アルキル、-(CH₂)_rCN、-(CH₂)_rOH、-(CH₂)_rC(=O)NH₂、-C(=O)CH₂NH₂、-C(=O)CH₂CN、-C(=O)CH₂CF₃、-C(=O)CH₂OH、またはC(=O)イソキサゾリルより選択され；

R₁₁が、各々、F、Cl、CN、-NR_aR_a、-NH₂C(=O)R_b、C₁₋₄アルキル(0-5個のR_eで置換されるアルキル)、

【化11】



40

より独立して選択され；

R₁₂が、各々、HまたはC₁₋₄アルキルより独立して選択され；

R_aが、各々、H、C₁₋₄アルキル(0-5個のR_eで置換されるアルキル)より独立して選択され；

R_bが、各々、H、C₁₋₄アルキル(0-5個のR_eで置換されるアルキル)より独立して選択され；

R_eが、各々、C₁₋₆アルキル(0-5個のR_fで置換されるアルキル)、-(CH₂)_r-C₃₋₆シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、-

50

(CH₂)_rOC₁₋₅アルキル、-(CH₂)_rOH、SH、またはNH₂より独立して選択され；

mが、各々、0、1または2より独立して選択され；

nが、各々、0または1より独立して選択され；

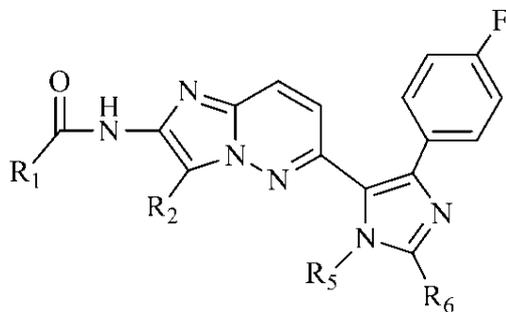
rが、各々、0、1または2より独立して選択され；および

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

【0031】

別の実施態様において、式(VI)：

【化12】



(VI)

[式中：

R₁は、0-4個のR₁₁で置換されるアリール、0-4個のR₁₁で置換されるシクロアルキル、または-(CH₂)_{r-5~10}員のヘテロサイクリル(炭素原子と、N、NR₁₂、O、Sより選択される1-4個のヘテロ原子を含み、0-4個のR₁₁で置換されるヘテロサイクリル)より選択され；

R₂は、H、C₁₋₄アルキル、F、Cl、BrまたはCNより選択され；

R₅はH、C₁₋₄アルキル(0-3個のR_eで置換されるアルキル)、-(CH₂)_{r-C₃₋₆}カルボサイクリル(0-3個のR_eで置換されるカルボサイクリル)、または-(CH₂)_r-ヘテロサイクリル(炭素原子と、N、NR₈、O、Sより選択される1-3個のヘテロ原子を含み、0-3個のR_eで置換されるヘテロサイクリル)より選択され；

R₆は、H、C₁₋₆アルキル(0-2個のR_eで置換されるアルキル)、またはC₃₋₆シクロアルキル(0-2個のR_eで置換されるシクロアルキル)より選択され；

R₈は、H、C₁₋₄アルキル(0-3個のR_eで置換されるアルキル)、-(CH₂)_rCN、-(CH₂)_rOR_b、-(CH₂)_rS(O)_pR_c、-(CH₂)_rC(=O)R_b、-(CH₂)_rNR_aR_a、-(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a、-(CH₂)_rC(=O)-(CH₂)_rNR_aR_a、-(CH₂)_rNR_aC(=O)R_d、-(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b、-(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a、-(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a、-(CH₂)_rC(=O)OR_b、-(CH₂)_rS(O)₂NR_aR_a、-(CH₂)_rNR_aS(O)₂R_c、-(CH₂)_r-C₃₋₆カルボサイクリル(0-3個のR_eで置換されるカルボサイクリル)、または-(CH₂)_r-ヘテロサイクリル(0-3個のR_eで置換されるヘテロサイクリル)より選択され；および

該式における他の可変基は式(I)にて定義されるとおりである]

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

【0032】

式(I)および(II)で示される化合物のもう一つ別の実施態様において、R₁はピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニ

10

20

30

40

50

ル、ベンズチアゾリル、ベンゾキサジニル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサソラニル、またはベンゾジオキササンより選択されるヘテロサイクリルであり、その各々は0 - 4個の R_{11} で置換される。

【0033】

さらに別の実施態様において、 R_1 は C_{1-4} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキル(0 - 4個の R_{11} で置換される)である。

【0034】

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

10

【0035】

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

20

【0036】

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

R_1 が、 $-(CR_dR_d)_r$ -カルボサイクリル(0 - 5個の R_{11} で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CR_dR_d)_r$ -ヘテロサイクリル(炭素原子と、N、NR₁₂、O、Sより選択される1 ~ 4個のヘテロ原子を含む、0 - 5個の R_{11} で置換されるヘテロサイクリル)より選択され；

R_2 がHであり；

R_3 がHであり；

R_4 がHであり；

30

R_5 が、H、 C_{1-4} アルキル(0 - 4個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r$ - C_{3-6} カルボサイクリル(0 - 4個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル(炭素原子と、N、NR₈、O、Sより選択される1 ~ 3個のヘテロ原子を含み、0 - 4個の R_e で置換されるヘテロサイクリル)より選択され；

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

R_5 と R_6 が、それらが個々に結合する窒素原子およびその隣接する炭素原子と一緒にあって、0 - 5個の R_9 で置換されるヘテロ環式環を形成し；

40

R_7 が0 - 3個の R_e で置換されるアリールであり；

R_8 が、H、 C_{1-4} アルキル(0 - 3個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r$ CN、 $-(CH_2)_r$ OR_b、 $-(CH_2)_r$ S(O)_pR_c、 $-(CH_2)_r$ C(=O)R_b、 $-(CH_2)_r$ NR_aR_a、 $-(CH_2)_r$ C(=O)NR_aR_a、 $-(CH_2)_r$ C(=O)- C_{1-4} アルキル(0 - 3個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r$ NR_aC(=O)R_b、 $-(CH_2)_r$ NR_aC(=O)OR_b、 $-(CH_2)_r$ OC(=O)NR_aR_a、 $-(CH_2)_r$ NR_aC(=O)NR_aR_a、 $-(CH_2)_r$ C(=O)OR_b、 $-(CH_2)_r$ S(O)₂NR_aR_a、 $-(CH_2)_r$ NR_aS(O)₂NR_aR_a、 $-(CH_2)_r$ NR_aS(O)₂R_c、 $-(CH_2)_r$ -カルボサ

50

イクリル(0 - 3個のR_eで置換されるカルボサイクリル)、または-(CH₂)_r-ヘテロサイクリル(0 - 3個のR_eで置換されるヘテロサイクリル)より選択され;

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

10

R₁₂が、H、-C(=O)R_b、C₁₋₆アルキル(0 - 5個のR_eで置換されるアルキル)、-(CH₂)_r-C₃₋₆カルボサイクリル(0 - 5個のR_eで置換されるカルボサイクリル)、または-(CH₂)_r-ヘテロサイクリル(0 - 5個のR_eで置換されるヘテロサイクリル)より選択され;

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

20

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

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

30

R_dが、各々、Hまたは0 - 5個のR_eで置換されるC₁₋₄アルキルより独立して選択され;

R_eが、各々、C₁₋₆アルキル(0 - 5個のR_fで置換されるアルキル)、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、-(CH₂)_r-C₃₋₆シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、-(CH₂)_rOR_f、S(O)_pR_f、または-(CH₂)_rNR_fR_fより独立して選択され;

R_fが、各々、H、C₁₋₅アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択されるか、あるいはR_fとR_fが、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、C₁₋₄アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し;

40

pは、各々、0、1または2より独立して選択され;および

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

【0037】

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

R₁が、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリニル、キノキサリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロピラニル、イソキノリニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサジニル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、

50

1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、イソチアジアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサソラニル、ベンゾジオキサン、1, 5 - ナフチリジニル、イミダゾピリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルより選択されるヘテロサイクリルであり、その各ヘテロサイクリルが 0 - 5 個の R_{11} で置換され；

R_2 が H であり；

R_3 が H であり；

R_4 が H であり；

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

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

R_5 と R_6 が、それらが個々に結合する窒素原子およびその隣接する炭素原子と一緒にあって、0 - 5 個の R_9 で置換されるヘテロ環式環を形成し；

R_7 が 0 - 2 個の R_e で置換されるアリールであり；

R_{12} が、H、 $-C(=O)R_b$ 、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CH_2)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より選択され；

R_{11} が、各々、H、F、Cl、Br、=O、CN、 NO_2 、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_p$ 、 R_c 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_2NR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_2NR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_2R_c$ 、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、 $-(CR_dR_d)_r-C_{3-6}$ カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または $-(CR_dR_d)_r$ - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より独立して選択され；

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

は - (CH₂)_rNR_fR_f より独立して選択され；

R_f が、各々、H、C₁₋₅ アルキル、C₃₋₆ シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択されるか、あるいはR_f と R_f が、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、C₁₋₄ アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

p が、各々、0、1または2より独立して選択され；および

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

【0038】

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

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

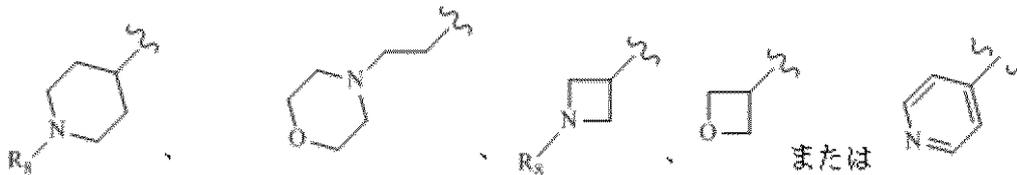
R₂ がHであり；

R₃ がHであり；

R₄ がHであり；

R₅ がH、

【化13】



であり；

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

R₇ が0-3個のR_eで置換されるアリールであり；

R₈ が、H、C₁₋₄ アルキル(0-3個のR_eで置換されるアルキル)、-(CH₂)_rCN、-(CH₂)_rOR_b、-(CH₂)_rS(O)_pR_c、-(CH₂)_rC(=O)R_b、-(CH₂)_rNR_aR_a、-(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a、-(CH₂)_rC(=O)-C₁₋₄ アルキル(0-3個のR_eで置換されるアルキル)、-(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b、-(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b、-(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a、-(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a、-(CH₂)_rC(=O)OR_b、-(CH₂)_rS(O)₂NR_aR_a、-(CH₂)_rNR_aS(O)₂NR_aR_a、-(CH₂)_rNR_aS(O)₂R_c、-(CH₂)_r-カルボサイクリル(0-3個のR_eで置換されるか)、または-(CH₂)_r-ヘテロサイクリル(0-3個のR_eで置換されるヘテロサイクリル)より選択され；

R₁₁ が、各々、H、F、Cl、Br、=O、CN、NO₂、-OR_b、-S(O)_pR_c、-C(=O)R_b、-(CR_dR_d)_rNR_aR_a、-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a、-NR_aC(=O)R_b、-NR_aC(=O)OR_b、-OC(=O)NR_aR_a、-NR_aC(=O)NR_aR_a、-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b、-S(O)₂NR_aR_a、-NR_aS(O)₂NR_aR_a、-NR_aS(O)₂R_c、C₁₋₆ アルキル(0-5個のR_eで置換されるアルキル)、-(CR_dR_d)_r-C₃₋₆ カ

10

20

30

40

50

ルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または - ($CR_d R_d$)_r - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より独立して選択され;

R_{12} が、H、- C (= O) R_b 、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、- (CH_2)_r - C_{3-6} カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または - (CH_2)_r - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より選択され;

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

10

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

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

20

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

R_e が、各々、 C_{1-6} アルキル (0 - 5 個の R_f で置換されるアルキル)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、- (CH_2)_r - C_{3-6} シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、NO₂、= O、CO₂H、- (CH_2)_r OR_f、S(O)_p R_f、または - (CH_2)_r NR_f R_f より独立して選択され;

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

30

p が、各々、0、1 または 2 より独立して選択され; および

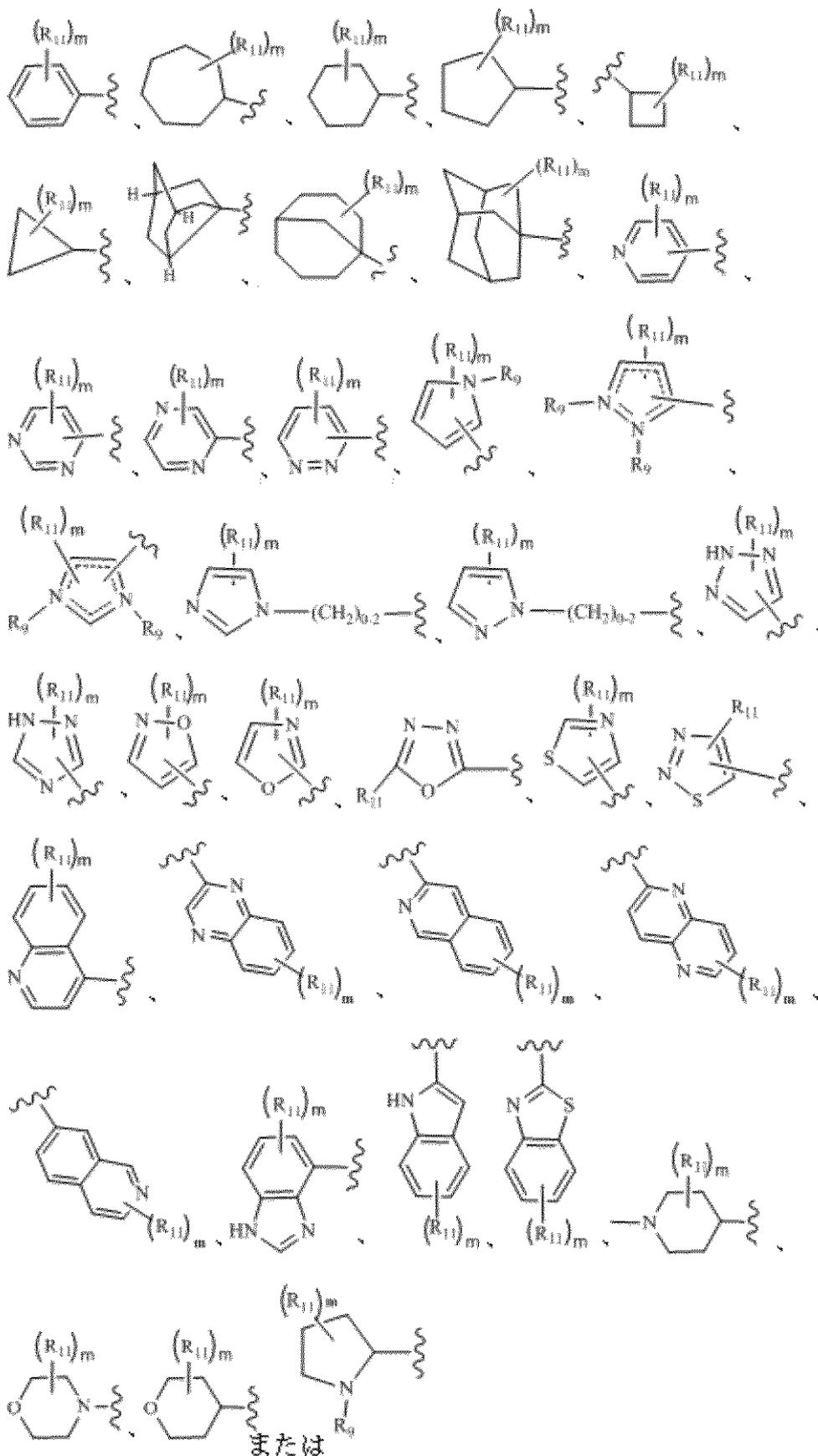
r が、各々、0、1、2、3 または 4 より独立して選択される、化合物を包含する。

【0039】

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

R_1 が、

【化14】



より選択され;

【化15】

が任意の結合を表し；

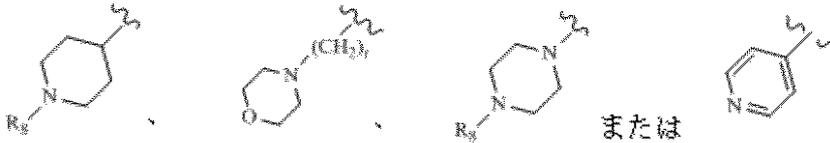
R₂ が H であり；

R₃ が H であり；

R₄ が H であり；

R₅ が H、

【化 16】



10

より選択され；

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

R₈ が、H、C₁₋₄ アルキル (0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル)、- (CH₂)_r CN、- (CH₂)_r OR_b、- (CH₂)_r S (O)_p R_c、- (CH₂)_r C (=O) R_b、- (CH₂)_r NR_a R_a、- (CH₂)_r C (=O) NR_a R_a、- (CH₂)_r C (=O) - C₁₋₄ アルキル (0 - 3 個の R_e で置換されるアルキル)、- (CH₂)_r NR_a C (=O) R_b、- (CH₂)_r NR_a C (=O) OR_b、- (CH₂)_r OC (=O) NR_a R_a、- (CH₂)_r NR_a C (=O) NR_a R_a、- (CH₂)_r C (=O) OR_b、- (CH₂)_r S (O)₂ NR_a R_a、- (CH₂)_r NR_a S (O)₂ NR_a R_a、- (CH₂)_r NR_a S (O)₂ R_c、- (CH₂)_r - カルボサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または - (CH₂)_r - ヘテロサイクリル (0 - 3 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より選択され；

20

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

30

R₁₂ が、H、- C (=O) R_b、C₁₋₆ アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、- (CH₂)_r - C₃₋₆ カルボサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるカルボサイクリル)、または - (CH₂)_r - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R_e で置換されるヘテロサイクリル) より選択され；

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

40

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

R_c が、各々、C₁₋₆ アルキル (0 - 5 個の R_e で置換されるアルキル)、C₂₋₆

50

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

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

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

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

p が、各々、0、1 または 2 より独立して選択され; および

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

【0040】

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

【0041】

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

【0042】

さらには、両性イオン (「内塩」) が形成されてもよい。

【0043】

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

【0044】

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

10

20

30

40

50

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

【0045】

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

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

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

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

【0046】

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

【0047】

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

【0048】

定義

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

【0049】

当該分野にて使用される慣習によれば、

【化17】

〰—

10

20

30

40

50

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

【0050】

2つの文字または記号の間がないダッシュ記号「-」は、一の置換基の結合点を示すのに使用される。例えば、-CONH₂は炭素原子を通して結合する。

【0051】

本明細書で用いるように、「アルキル」または「アルキレン」なる語は、特定される数の炭素原子を有する分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を包含することを意図とする。例えば、「C₁₋₁₀アルキル」(またはアルキレン)は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉およびC₁₀アルキル基を含むことを意図とする。また、例えば、「C₁₋₆アルキル」は1ないし6個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキル基は、置換されていないか、あるいはその複数の水素が別の化学基で置き換えられるように置換され得る。アルキル基の例として、以下に限定されないが、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル)、ペンチル(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)等が挙げられる。

【0052】

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

【0053】

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

【0054】

「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」は、酸素架橋を介して結合した所定数の炭素原子を有する、上記のハロアルキル基を意味する。例えば、「C₁₋₆ハロアルコキシ」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅またはC₆ハロアルコキシ基を包含することを意図とする。ハロアルコキシの例として、以下に限定されないが、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ等が挙げられる。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」は、硫黄架橋を介して結合した所定数の炭素原子を有する、上記のハロアルキル基；例えば、トリフルオロメチル-S-、ペンタフルオロエチル-S-等を意味する。

【0055】

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

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

【0056】

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

10

【0057】

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

20

【0058】

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

【0059】

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

30

【0060】

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

【0061】

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

40

50

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

【0062】

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

【0063】

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

【0064】

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

10

20

30

40

50

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

【 0 0 6 5 】

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

10

【 0 0 6 6 】

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

20

【 0 0 6 7 】

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

30

【 0 0 6 8 】

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

【 0 0 6 9 】

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

40

【 0 0 7 0 】

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

【 0 0 7 1 】

「ヘテロ原子」なる語は、酸素、硫黄または窒素を含む。

【 0 0 7 2 】

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

50

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

【0073】

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

10

【0074】

有用性

本発明の化合物は、キナーゼ活性を調整するのに使用されてもよい。

【0075】

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

20

【0076】

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

【0077】

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

30

【0078】

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

40

【0079】

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

50

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

【 0 0 8 0 】

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

【 0 0 8 1 】

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

【 0 0 8 2 】

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

【 0 0 8 3 】

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

【 0 0 8 4 】

「抗癌」剤なる語は、癌の治療の有用である、次の薬物：17 - エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、ドロモスタノロン・プロピオン酸塩、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾン、メチル・テストステロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゾラデックス（登録商標）；マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤；VEGF阻害剤（抗VEGF抗体（アバスチン（登録商標）など））および小分子（ZD6474およびSU6668など）；パタラニブ、BAY - 43 - 9006、SU11248、CP - 547632、およびCEP - 7055；HERR1およびHER2阻害剤（抗HER2抗体（ハーセプチン（登録商標）を含む））；EGFR阻害剤（ゲフィチニブ、エルロチニブ、ABX - EGF、EMD72000、11F8およびセツキシマブを含む）；Eg5阻害剤（SB - 715992、SB - 743921およびMKI - 833など）；pan - Her阻害剤、例えばカネルチニブ、EKB - 569、CI - 1033、AEE - 788、XL - 647、mAb2C4およびGW - 572016；Src阻害剤、例えば、GLEEVEC（登録商標）およびダサチニブ；カゾデックス（登録商標）（ピカルタミド、アストラ・ゼネカ）、タモキシフェン；MEK - 1キナーゼ阻害剤、MAPKキナーゼ阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤；PDGF阻害剤、例えばイマチニブ；抗血管形成剤および抗血管性剤（血液の固形腫瘍への流れを遮断し、癌細胞への栄養補給を除去することで癌細胞を静止させる剤）；性腺摘除（アンドロゲン依存性癌を非増殖性とする）；非受容体および受容体チロシンキナーゼの阻害剤；インテグリンシグナル伝達の阻害剤；チュブリン作動化剤、例えばピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、ピンフルニン、パクリタキセル、ドセタキセル、7 - O - メチルチオメチルパクリタキセル、4 - デスアセチル - 4 - メチルカルボナートパクリタキセル、3' - tert - ブチル - 3' - N - tert

10

20

30

40

50

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

10

【 0085 】

20

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

【 0086 】

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

30

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

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

40

(iii) 内科的腫瘍学において使用される、抗増殖性/抗悪性腫瘍性薬物およびその組み合わせ、例えば、代謝拮抗剤（例えば、葉酸代謝拮抗薬、例、メトトレキサート、フルオロピリミジン、例、5 - フルオロウラシル、プリンおよびアデノシンアナログ、シト

50

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

10

【0087】

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

- 前立腺癌、膵管腺癌、乳癌、直腸癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌および甲状腺癌を含む、癌 ;
- 神経芽細胞腫、グリア芽腫、および髄芽細胞腫を含む、中枢および末梢神経系の腫瘍 ; および
- メラノーマおよび多発性骨髄腫を含む、他の腫瘍

20

を含め (限定されるものではなく)、種々の癌の治療にて有用である。

【0088】

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

【0089】

30

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

【0090】

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

40

【0091】

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

【0092】

「医薬的に許容される担体」とは、生物学的に活性な剤を、動物、特に哺乳動物にデリバリーするのに、当該分野にて一般的に許容される媒体をいう。医薬的に許容される担体は、十分に当業者の権限の範囲内にある多数の要因に従って処方される。これらの要因として、限定されるものではないが、処方される活性剤の型および特性 ; 該活性剤含有の組

50

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

【0093】

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

10

【0094】

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

20

【0095】

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

【0096】

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

30

【0097】

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

【0098】

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

40

50

てもよい。該化合物は即時放出または持続放出に適する形態にて投与されてもよい。即時放出または持続放出は、適当な医薬組成物で達成されてもよく、あるいは特に持続放出の場合には、皮下インプラントまたは浸透圧ポンプなどの装置で達成され得る。

【0099】

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

【0100】

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

【0101】

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

【0102】

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

【0103】

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

【0104】

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

10

20

30

40

50

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

【0105】

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

10

【0106】

生物学的アッセイ

CK1 およびCK1 キナーゼアッセイ

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

20

30

【0107】

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

【表 1 - 1】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
1	0.000943	0.000064
2	0.002456	0.002540
3	0.000298	0.000306
4	0.002248	0.000302
5	0.001418	0.000379
6	0.001173	0.000264
7	0.001774	0.000284
8	0.000225	0.000195
9	0.000681	0.000920
10	0.002268	0.000847
11	0.000654	0.000847
12	0.000283	0.000847
13	0.000610	0.000214
14	0.003905	0.000624
15	0.014150	0.000215
16	0.003055	0.000295
17	0.021770	0.002141
18	0.000599	0.000259
19	-	0.000611
20	0.001775	0.000280
21	0.005559	0.000170
22	0.001293	0.000101
23	0.000675	0.000183
24	0.000183	0.000165
25	-	0.000532
26	0.002229	0.000449
27	0.001133	0.000265
28	0.001273	0.000207
29	0.000676	0.000226

10

20

30

40

【表 1 - 2】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
30	0.001998	0.000295
31	0.011170	0.000742
32	0.010650	0.000602
33	0.001896	0.000378
34	0.012390	0.000136
35	0.007218	0.000527
36	0.001577	0.000197
37	0.001273	0.000296
38	0.000305	0.000292
39	0.002217	0.001926
40	0.000984	0.000085
41	0.001009	0.000128
42	0.002934	0.002792
43	0.000952	0.000234
44	0.001232	0.000295
45	0.016420	0.001975
46	0.000743	0.000198
47	0.001097	0.000225
48	0.001450	0.000220
49	0.007331	0.001059
50	0.001105	0.000278
51	0.002576	0.000240
52	0.001438	0.000347
53	0.001562	0.000191
54	0.003091	0.000446
55	0.001047	0.000178
56	0.000297	0.000130
57	0.003420	0.000321
58	0.000457	0.000233

10

20

30

40

【表 1 - 3】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
59	0.001974	0.000579
60	0.000545	0.000213
61	0.001261	0.000186
62	0.000256	0.000313
63	0.000391	0.000239
64	0.000798	0.000361
65	0.001371	0.000256
66	0.007198	0.000928
67	0.000233	0.000116
68	0.000811	0.000193
69	-	-
70	0.000493	0.000143
71	0.000676	0.000172
72	0.000559	0.000183
73	0.000608	0.000354
74	0.001520	0.000675
75	0.003486	0.001402
76	0.001805	0.000251
77	0.014000	0.000744
78	0.002228	0.000295
79	0.001914	0.000376
80	0.000809	0.000171
81	0.001634	0.000311
82	0.001590	0.000247
83	0.000461	0.000142
84	0.000967	0.000179
85	0.002342	0.000309
86	0.000851	0.000286
87	0.001053	0.000402

10

20

30

40

【表 1 - 4】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
88	0.002558	0.000380
89	0.001095	0.000146
90	0.005683	0.000650
91	0.000796	0.000296
92	0.007876	0.001446
93	0.002473	0.000393
94	0.001267	0.000338
95	0.000170	0.000060
96	0.000966	-
97	0.000095	0.000034
98	0.003879	0.000268
99	0.001261	0.000329
100	0.000128	0.000091
101	0.001242	0.000334
102	0.000484	0.000243
103	0.000356	0.000267
104	0.001223	0.000847
105	0.000096	-
106	0.003125	0.000732
107	0.001918	0.000467
108	0.003303	0.000306
109	0.001025	0.000557
110	0.003267	0.000650
111	0.000564	0.000233
112	0.000886	0.000494
113	0.001510	0.000438
115	0.003884	0.000159
116	0.000372	0.000173
117	0.000424	0.000175

10

20

30

40

【表 1 - 5】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
118	0.000182	0.000194
119	0.008269	0.001211
120	0.016650	0.001516
121	0.010810	0.000489
122	0.002861	0.000446
123	0.016690	0.002865
124	0.027070	0.003724
125	0.006034	0.000950
126	0.009024	0.001662
127	0.010050	0.001752
128	0.006412	0.000301
129	0.019140	0.002281
130	0.053280	0.003323
131	0.020690	0.001966
132	0.014180	0.001699
133	0.013110	0.000907
134	0.007825	0.000542
135	0.002603	0.000745
136	0.008897	0.000514
137	0.005783	0.000203
138	0.011020	0.001564
139	-	-
140	0.022200	0.002285
141	0.016000	0.001027
142	0.002548	0.000414
143	0.000656	0.000112
144	0.001555	0.000254
145	0.009510	0.000962
146	0.024750	0.002241

10

20

30

40

【表 1 - 6】

表 A

実施例番号	CK1e (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
147	0.004905	0.000529
148	0.009872	0.000608
149	0.002836	0.002193
150	0.003806	0.000034
151	-	-
152	0.003072	-
153	0.005295	0.000204
154	0.008642	0.000915
155	0.007483	0.000451
156	0.000976	0.000249
157	0.009934	0.000587
158	0.002732	0.000854
159	0.005598	0.001314
160	0.003211	0.000306
161	0.002505	0.000415
162	0.002418	0.000311
163	0.000936	0.000242
164	0.067300	0.004366
165	0.053570	0.004645
166	0.001304	0.000192
167	0.000687	0.000104
168	0.001727	0.000110
169	0.005237	0.000492
170	0.008429	0.000743
171	0.007676	0.001977
172	-	-
173	0.003482	0.000315
174	0.607100	0.073680
175	0.019350	0.003934

10

20

30

40

【表 1 - 7】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
176	0.047410	0.005684
177	0.024170	0.006798
178	1.520000	0.199600
179	0.002932	0.000206
180	0.012120	0.001601
181	0.010800	0.004012
182	0.006134	0.000530
183	0.003821	0.000207
184	0.077220	0.007527
185	0.010200	0.003799
186	0.011360	0.010340
187	0.030270	0.010480
188	0.009803	0.003565
189	0.032090	0.017080
190	0.006054	0.004771
191	0.003020	0.002111
192	0.001056	0.000096
193	0.001277	0.000111
194	0.013780	0.000715
195	0.004874	0.000603
196	0.005907	0.003648
197	0.008982	0.002995
198	0.034570	0.003875
199	0.016260	0.003237
200	0.004609	0.001780
201	0.003044	0.001214
202	0.028110	0.009839
203	0.003676	0.000447
204	0.001826	0.002094

10

20

30

40

【表 1 - 8】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
205	0.004349	0.002038
206	-	-
207	0.018090	0.002352
208	0.017010	0.001593
209	0.029500	0.001828
210	0.075150	0.017600
211	0.006774	0.001959
212	0.005979	0.000640
213	0.017240	0.001615
214	0.022330	0.002195
215	0.017130	0.001673
216	0.026710	0.002950
217	0.012230	0.000833
218	0.178200	0.060660
219	0.001224	0.001148
220	0.011370	0.000734
221	0.042160	0.004057
222	0.043640	0.030740
223	0.010100	0.006845
224	0.002814	0.000694
225	0.010410	0.002817
226	0.010120	0.004939
227	0.036940	0.012470
228	0.001817	0.002073
229	0.002572	0.000474
230	0.003376	0.000452
231	0.002905	0.000417
232	0.001536	0.000322
233	0.001173	0.000306

10

20

30

40

【表 1 - 9】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
234	0.002310	0.000456
235	0.002820	0.000295
236	0.001147	0.000266
237	0.001350	0.000365
238	0.000412	0.000223
239	0.005180	0.000547
240	0.005891	0.000694
241	0.001399	0.000362
242	0.011980	0.002156
243	0.005964	0.000652
244	-	0.000204
245	0.007430	0.000899
246	0.005959	0.000769
247	0.459500	0.061390
248	0.034310	0.001805
249	0.001105	0.000371
250	0.008383	0.000292
251	0.005375	0.000385
252	0.002513	0.000347
253	0.018000	0.001151
254	0.018670	0.001115
255	0.002447	0.000386
256	0.230400	0.010220
257	0.002287	0.000325
258	0.006564	0.000393
259	0.003171	0.000314
260	0.005525	0.000403
261	0.014780	0.000403
262	0.003476	0.000331

10

20

30

40

【表 1 - 10】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
263	0.005403	0.000436
264	0.156300	0.041530
265	0.000719	0.000147
266	0.014110	0.000416
267	0.001773	0.000287
268	0.007571	0.000419
269	0.009393	0.001080
270	0.072530	0.009454
271	0.005973	0.000897
272	0.016590	0.001650
273	0.001008	0.000257
274	0.008985	0.000635
275	0.004233	0.000545
276	0.035900	0.003878
277	0.003817	0.000238
278	0.005432	0.000444
279	0.000887	0.000169
280	0.002493	0.000520
281	0.007786	0.001809
282	0.013180	0.000766
283	0.007616	0.000545
284	0.002022	0.000384
285	0.001222	0.000245
286	0.006778	0.000727
287	0.009169	0.000776
288	0.000222	0.000110
289	0.001269	0.000613
290	0.001886	0.000412
291	0.002640	0.000388

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
292	0.001806	0.000208
293	0.001283	0.000109
294	0.004031	0.000208
295	0.005950	0.000126
296	0.010170	0.000519
297	0.002264	0.000354
298	0.005295	0.000714
299	0.000760	0.000186
300	0.034310	0.001805
301	0.005293	0.000413
302	0.0326	0.0072
303	0.0044	0.0039
304	0.048480	0.003441
305	-	-
306	0.006467	0.003167
307	0.003682	0.001362
308	0.005262	0.000322
309	0.013660	0.000964
310	0.008372	0.001033
311	0.046870	0.033890
312	0.019580	0.008379
313	0.001886	0.000691
314	0.003103	0.000479
315	0.375300	0.019750
316	0.039360	0.003091
317	-	0.001207
318	0.024250	0.002968
319	0.012080	0.001733
320	0.001858	0.000274

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
321	0.001968	0.000152
322	0.004762	0.000473
323	0.002684	0.000401
324	0.001906	0.000344
325	0.001442	0.000323
326	0.012330	0.002678
327	0.006081	0.000676
328	0.002132	0.000335
329	0.018530	0.003466
330	0.003345	0.000373
331	0.001448	0.000249
332	0.006862	0.000870
333	0.003282	0.001327
334	0.000966	0.000824
335	0.002572	0.000476
336	0.002200	0.000507
337	0.002582	0.000271
338	0.000768	0.000368
339	0.001613	0.000187
340	0.006275	0.000400
341	0.008846	0.001322
342	0.004894	0.001408
343	0.002172	0.000921
344	0.113200	0.014460
345	0.016260	0.005798
346	0.008299	0.001763
347	0.001191	0.000379
348	0.005766	0.001619
349	0.006894	0.000698

10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
350	0.002318	0.000343
351	0.002010	0.000534
352	0.003242	0.000593
353	0.074220	0.004944
354	0.010620	0.001417
355	0.038710	0.003798
356	0.001909	0.000513
357	0.017640	0.001488
358	0.003919	0.000534
359	0.003168	0.000599
360	0.005379	0.000520
361	1.261000	0.074810
362	0.087530	0.006338
363	0.026160	0.002363
364	0.004013	0.000566
365	1.106000	0.103400
366	0.025080	0.001723
367	0.049670	0.003652
368	0.048390	0.004860
369	0.008745	0.001408
370	0.016200	0.001124
371	0.019810	0.002505
372	0.028290	0.002194
373	0.176500	0.018470
374	0.003954	0.000399
375	0.016340	0.001911
376	0.078060	0.008875
377	0.004044	0.000656
378	0.059970	0.006193

10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
379	0.004938	0.000569
380	0.036100	0.005226
381	0.003738	0.000754
382	0.102600	0.021850
383	0.017280	0.006341
384	0.029060	0.008514
385	0.002520	0.001757
386	0.055080	0.010500
387	0.011890	0.006780
388	0.019420	0.007116
389	0.270500	0.035200
390	0.032560	0.007198
391	0.010490	0.004453
392	0.054500	0.016720
393	-	-
394	0.015300	0.006813
395	0.010620	0.005460
396	0.004412	0.003881
397	0.006648	0.002744
398	0.002702	0.000660
399	0.005288	0.002127
400	0.023260	0.006757
401	0.034210	0.012990
402	0.007474	0.000463
403	0.001615	0.000582
404	0.004213	0.001038
405	0.004213	0.001038
406	0.002943	0.000349
407	0.059840	0.034940

10

20

30

40

【表 1 - 15】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
408	0.295700	0.012950
409	0.030790	0.058030
410	0.151200	0.007571
411	0.019380	0.001613
412	0.026610	0.002249
413	0.019640	0.001140
414	0.004346	0.000438
415	0.008710	0.001210
416	0.0574	0.0025
417	0.0116	0.0014
418	0.0792	0.0064
419	0.0352	0.0031
420	0.0185	0.0036
421	0.0122	0.0012
422	0.0117	0.0010
423	0.0180	0.0011
424	0.0136	0.0010
425	0.0110	0.0011
426	0.0104	0.0009
427	0.0065	0.0007
428	0.0091	0.0009
429	0.0068	0.0008
430	0.0123	0.0011
431	0.0011	0.0002
432	0.0008	0.0002
433	0.0012	0.0002
434	0.0018	0.0003
435	0.0014	0.0002
436	0.0020	0.0004

10

20

30

40

【表 1 - 16】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
437	0.0024	0.0004
438	0.0021	0.0003
439	0.0033	0.0013
440	0.0013	0.0004
441	0.0054	0.0008
442	0.0025	0.0004
443	0.0027	0.0004
444	0.0024	0.0002
445	0.0047	0.0004
446	0.0018	0.0003
447	0.0058	0.0004
448	0.0036	0.0004
449	0.0090	0.0007
450	0.0069	0.0007
451	0.0046	0.0004
452	0.0015	0.0003
453	0.0015	0.0003
454	-	-
455	0.0048	0.0007
456	0.0070	0.0009
457	0.0085	0.0005
458	0.0037	0.0003
459	0.0026	0.0003
460	0.0037	0.0006
461	0.0026	0.0006
462	0.0065	0.0012
463	0.0038	0.0005
464	0.0023	0.0001
465	0.0050	0.0006

10

20

30

40

【表 1 - 17】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC ₅₀ , μM)	CK1δ (IC ₅₀ , μM)
466	0.0015	0.0002
467	0.0061	0.0008
468	0.0039	0.0005
469	0.0129	0.0023
470	0.0081	0.0011
471	0.0035	0.0005
472	0.0045	0.0006
473	0.0029	0.0005
474	0.0093	0.0010
475	0.0081	0.0007
476	0.0025	0.0003
477	0.0078	0.0006
478	0.0023	0.0004
479	0.0080	0.0008
480	0.0104	0.0005
481	0.0054	0.0006
482	0.0119	0.0011
483	0.0039	0.0004
484	0.0067	0.0006
485	0.0045	0.0005
486	0.0064	0.0007
487	0.0051	0.0004

10

20

30

【0108】

調製方法

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

40

【0109】

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

50

The Structure, Reactions, Synthesis and Uses, of Heterocyclic Compounds, First Edition, Pergamon Press, New York (1984)、およびKatritzky, A.R.ら編、Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A Review of the Literature 1982-1995: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses, of Heterocyclic Compounds, Pergamon Press, New York (1996)に見ることができる。

【 0 1 1 0 】

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

【 0 1 1 1 】

照合を容易にするために、本明細書にて以下の略語を用いる：

10

【表 2 - 1】

Ac	アセチル	
AcCl	塩化アセチル	
AcOH	酢酸	
NH ₄ OAc	酢酸アンモニウム	
NH ₄ OH	水酸化アンモニウム	
(Boc) ₂ O	ジ ^o 炭酸ジ ^o t-ブ ^o チル	
CH ₂ Cl ₂ またはDCM	ジ ^o クロロメタン	
CHCl ₃	クロロホルム	
CH ₃ CNまたはMeCN	アセトニトリル	20
DIBAL-H	水素化ジ ^o イソブ ^o チルアルミニウム	
DIPEAまたはヒューニッヒ塩基	ジ ^o イソブ ^o ロピ ^o ルエチルアミン	
DMA	ジ ^o メチルアセトアミド ^o	
DMAP	ジ ^o メチルアミノピ ^o リシジン	
DME	ジ ^o メトキシエタン	
DMF	ジ ^o メチルホルムアミド ^o	
DMSO	ジ ^o メチルスルホキシド ^o	
Et ₂ O	ジ ^o エチルエーテル	
EtOAc	酢酸エチル	30
EtOH	エタノール	
Et ₃ NまたはTEA	トリエチルアミン	
HATU	2-(1H-7-アザ ^o ベンゾ ^o トリアゾ ^o ール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート	
HCl	塩酸	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
KOAc	酢酸カリウム	
K ₃ PO ₄	三塩基性リン酸カリウム	
MeLi	メチルリチウム	
MeOH	メタノール	
MsCl	塩化メタンサルホニル	40
MTBE	メチルtert-ブ ^o チルエーテル	
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム	
NaH	水素化ナトリウム	

【表 2 - 2】

NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム	
NaHMDS	ナトリウムヘキサメチルジシランジト	
NBS	N-ブroomsuccinimide	
NCS	N-chlorosuccinimide	
NMP	N-methyl-2-pyrrolidone	
NaOH	水酸化ナトリウム	
OXONE(登録商標)	カリウムペルオキシモノサルファート	
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II)dichloromethane	10
PdCl ₂ (dppf)CH ₂ Cl ₂	[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II)dichloromethane ・アタラクツ	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TMS-Cl	塩化トリメチルシラン	
TosMIC	イソシアヌートシルメチル	
h	時間	
min	分	
L	リットル	
mL	ミリリットル	
μL	マイクロリットル	20
g	グラム	
mg	ミリグラム	
mmol	ミリモル	
rt	室温	
ret time	HPLC保持時間	
satd	飽和	
aq.	水性	
HPLC	高性能液体クロマトグラフィー	
Prep HPLC	プレパラティブ逆相HPLC	
LC/MS	液体クロマトグラフィー/質量分析	30
MS	質量分析	
NMR	核磁気共鳴	

【0112】

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

【0113】

方法A：PHENOMENEX（登録商標）Luna 2.0 × 50 mm、3 μmカラム；流速0.8 mL/分；グラジエント時間4分；100%溶媒Aから100%溶媒Bとし、100%溶媒Bで1.0分保持し；220 nmでモニター観察する（溶媒A：10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA；溶媒B：90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA）

【0114】

方法B：Waters BEH C18 2.0 × 50 mm 1.7 μmカラム；流速1.0 mL/分；220 nmでモニター観察する；溶媒A：5：95 CH₃CN：H₂O + 10 mM NH₄OAc；溶媒B：95：5 CH₃CN：H₂O + 10 mM NH₄OAc；グラジエント：0%Bで0.5分間保持し、4分間にわたって0% - 100%Bとする

【0115】

方法C：Waters BEH C18 2.0 × 50 mm 1.7 μmカラム；流速1.0 mL/分；220 nmでモニター観察する；溶媒A：5：95 MeOH：H₂O + 10 mM NH₄OAc；溶媒B：95：5 MeOH：H₂O + 10 mM NH₄OAc；グラジエント：0%Bで0.5分間保持し、4分間にわたって0% - 100%Bとする

【 0 1 1 6 】

方法 D : PHENOMENEX (登録商標) Luna C 1 8、2.0 × 3 0 mm、3 μ m カラム ; 流速 1.0 m L / 分 ; グラジエント時間 2.0 分 ; 1 0 0 % 溶媒 A から 1 0 0 % 溶媒 B とし、1 0 0 % 溶媒 B で 1 分間保持する ; 2 2 0 n m でモニター観察する (溶媒 A : 5 % M e O H、9 5 % H₂ O、1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 溶媒 B : 9 5 % M e O H、5 % H₂ O、1 0 m M 酢酸アンモニウム)

【 0 1 1 7 】

方法 E : PHENOMENEX (登録商標) Luna 2.0 × 3 0 mm、3 μ m カラム ; 流速 1.0 m L / 分 ; グラジエント時間 2.0 分 ; 1 0 0 % 溶媒 A から 1 0 0 % 溶媒 B とし、1 0 0 % 溶媒 B で 1 分間保持する ; 2 2 0 n m でモニター観察する (溶媒 A : 1 0 % M e O H、9 0 % H₂ O、0.1 % T F A ; 溶媒 B : 9 0 % M e O H、1 0 % H₂ O、0.1 % T F A)

10

【 0 1 1 8 】

方法 F : PHENOMENEX (登録商標) Luna C 1 8、2.0 × 5 0 mm、3 μ m カラム ; 流速 0.8 m L / 分 ; グラジエント時間 4.0 分 ; 1 0 0 % 溶媒 A から 1 0 0 % 溶媒 B とし、1 0 0 % 溶媒 B で 1 分間保持する ; 2 2 0 n m でモニター観察する (溶媒 A : 5 % M e O H、9 5 % H₂ O、1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 溶媒 B : 9 5 % M e O H、5 % H₂ O、1 0 m M 酢酸アンモニウム)

【 0 1 1 9 】

方法 G : Waters Acquity UPLC BEH C 1 8、2.1 × 5 0 mm、1.7 μ m カラム ; 流速 0.8 m L / 分 ; グラジエント時間 2.2 0 分 ; 1 0 0 % 溶媒 A から 1 0 0 % 溶媒 B とし、1 0 0 % 溶媒 B で 1 分間保持する ; 2 2 0 n m でモニター観察する (溶媒 A : 1 0 0 % H₂ O + 0.0 5 % T F A ; 溶媒 B : 1 0 0 % C H₃ C N + 0.0 5 % T F A)

20

【 0 1 2 0 】

方法 H : PHENOMENEX (登録商標) Luna C 1 8、2.0 × 5 0 mm、3 μ m カラム ; 流速 0.8 m L / 分 ; グラジエント時間 4.0 分 ; 1 0 0 % 溶媒 A から 1 0 0 % 溶媒 B とし、1 0 0 % 溶媒 B で 1 分間保持する ; 2 2 0 n m でモニター観察する (溶媒 A : 5 % M e O H、9 5 % H₂ O、1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 溶媒 B : 9 5 % M e O H、5 % H₂ O、1 0 m M 酢酸アンモニウム)

【 0 1 2 1 】

方法 I : SUPELCO (登録商標) Ascentis Express 4.6 × 5 0 mm 2.7 μ m C 1 8 カラム ; 流速 4.0 m L / 分、グラジエント時間 4.0 分 ; 1 0 0 % 溶媒 A から 1 0 0 % 溶媒 B とし、1 0 0 % 溶媒 B で 1 分間保持する ; 2 2 0 n m でモニター観察する (溶媒 A : 5 % アセトニトリル、9 5 % H₂ O、1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 溶媒 B : 9 5 % アセトニトリル、5 % H₂ O、1 0 m M 酢酸アンモニウム)

30

【 0 1 2 2 】

方法 J : Waters Acquity UPLC BEH C 1 8、2.1 × 5 0 mm、1.7 μ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 温度 : 5 0 ; グラジエント : 3 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とし、次に 1 0 0 % B で 0.7 5 分間保持する ; 流速 : 1.1 1 m L / 分

40

【 0 1 2 3 】

方法 K : SunFire C 1 8 4.6 mm × 1 5 0 mm、3.5 μ カラム ; 流速 1 m L / 分 ; グラジエント時間 1 5 分 ; 1 0 % 溶媒 B から 1 0 0 % 溶媒 B とし ; 2 5 4 n m および 2 2 0 n m でモニター観察する (溶媒 A : 5 % アセトニトリル、9 5 % 水、0.0 5 % T F A ; 溶媒 B : 9 5 % アセトニトリル、5 % 水、0.0 5 % T F A)

【 0 1 2 4 】

方法 L : XBridge Phenyl 4.6 mm × 1 5 0 mm、3.5 μ カラム ; 流速 1 m L / 分 ; グラジエント時間 1 5 分 ; 1 0 % 溶媒 B から 1 0 0 % 溶媒 B とし ; 2 5 4 n m および 2 2 0 n m でモニター観察する (溶媒 A : 5 % アセトニトリル、9 5 % 水、0.0 5 % T F A ; 溶媒 B : 9 5 % アセトニトリル、5 % 水、0.0 5 % T F A)

50

【0125】

方法M：SunFire C8 4.6 mm x 150 mm、3.5 μカラム；流速1 mL / 分；グラジエント時間23分；100%溶媒Aから100%溶媒Bとし、100%溶媒Bで5分間保持する。254 nmおよび220 nmでモニター観察する（溶媒A：5%アセトニトリル、95%水、0.05% TFA；溶媒B：95%アセトニトリル、5%水、0.05% TFA）

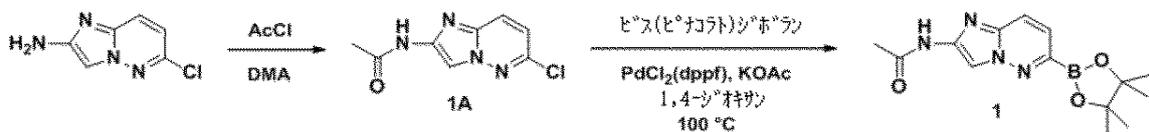
【0126】

方法N：XBridge Phenyl 4.6 mm x 150 mm、3.5 μカラム；流速1 mL / 分；グラジエント時間23分；100%移動相Aから100%移動相Bとし、100%溶媒Bで5分間保持する。254 nmおよび220 nmでモニター観察する（溶媒A：5%アセトニトリル、95%水、0.05% TFA；溶媒B：95%アセトニトリル、5%水、0.05% TFA）

【0127】

【化18】

スキーム1



10

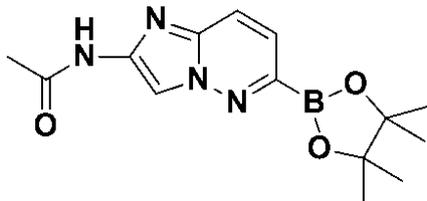
20

【0128】

中間体1

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

【化19】

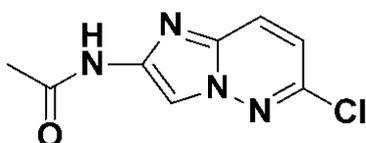


30

【0129】

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

【化20】



40

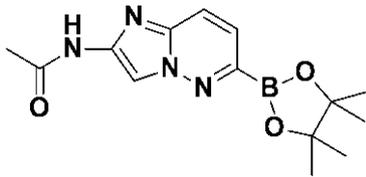
6 - クロロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - アミン (12.0 g、71.2ミリモル) の DMA (119 mL) 中溶液に、塩化アセチル (5.57 mL、78ミリモル) を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。それを NaHCO₃ 飽和水溶液で pH を約8にクエンチした。得られた沈殿物を濾過し、濾過ケーキを水で洗浄した。該粗生成物を風乾させ、つづいて高真空下で乾燥させ、中間体1A (14 g、93%) を黄褐色固形物として得た。HPLC保持時間 (方法A) : 2.68分；MS (ES) : m / z = 211.07 [M + H]⁺

【0130】

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

50

【化21】

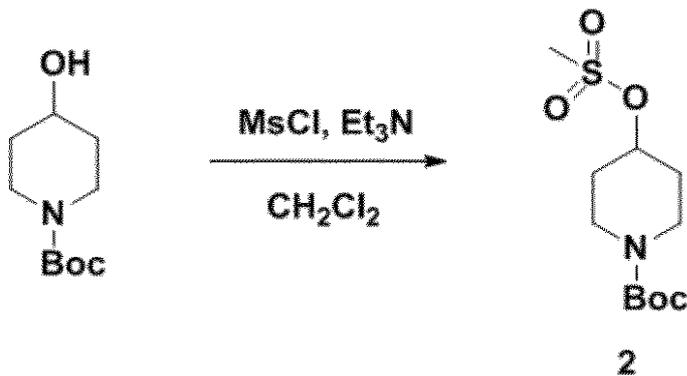


中間体1A (8.68 g、41.2ミリモル)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (12.69 g、49.5ミリモル) および酢酸カリウム (10.11 g、103ミリモル) の脱気した1,4-ジオキサン (137 mL) 中懸濁液に、PdCl₂(dppf) (3.02 g、4.12ミリモル) を添加した。反応混合物を5分間再び脱気した。還流冷却器を丸底フラスコに取り付け、反応物を油浴中100℃で16時間加熱した。次にそれを室温に冷却し、セライト(登録商標)に通した。該濾過ケーキを大量のMeOHで洗浄した。濾液を合わせ、それに活性炭を加え、その溶液を再びセライト(登録商標)に通した。濾液を減圧下でほぼ乾固するまで蒸発させて残留物を得、それにヘキサン:Et₂O(1:1)の混合液を加えて固体を沈殿させ、それを濾過した。次にこの固体を最小量のCH₂Cl₂に懸濁させ、該懸濁液を濾過して中間体1を白色固形物として得た。HPLC保持時間(方法A): 1.44分; MS(ES): m/z = 221.10 [M+H]⁺(対応するボロン酸); ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) ppm 10.96(s, 1H)、8.30(s, 1H)、7.92(d, J = 9.3 Hz, 1H)、7.35(d, J = 9.0 Hz, 1H)、2.11(s, 3H)、1.35(s, 12H)

【0131】

【化22】

スキーム2

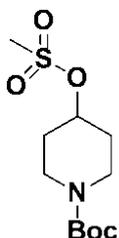


【0132】

中間体2

tert-ブチル 4-(メチルスルホニル)オキシピペリジン-1-カルボキシレート 40

【化23】



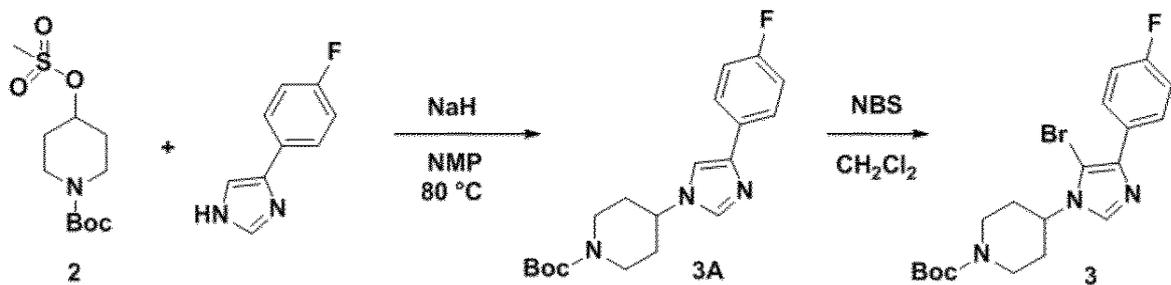
tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (50.0 g、 50

248ミリモル)の CH_2Cl_2 (500mL)中溶液に、Et₃N(41.6mL、298ミリモル)を加え、つづいてメタンシルホニルクロリド(21.30mL、273ミリモル)を0で滴下して加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次に NaHCO_3 飽和水溶液(200mL)でクエンチした。2層を分離し、有機層を水(3×100mL)および食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して中間体2(67.3g、収率97%)を淡黄色固形物として得た。HPLC保持時間: 3.23分(方法A); MS(ES): $m/z = 302.1$ [$\text{M} + \text{Na}$]⁺; ¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 4.88(dt, J=7.7、4.0Hz, 1H)、3.70(ddd, J=13.4、7.2、4.0Hz, 2H)、3.30(ddd, J=13.6、8.2、3.8Hz, 2H)、3.04(s, 3H)、2.02-1.91(m, 2H)、1.82(ddd, J=12.7、8.7、4.0Hz, 2H)、1.46(s, 9H)

【0133】

【化24】

スキーム3

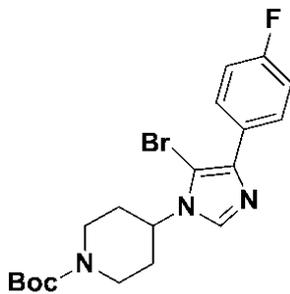


【0134】

中間体3

tert-ブチル 4-(5-ブromo-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

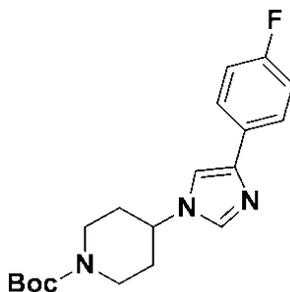
【化25】



【0135】

中間体3A: tert-ブチル 4-(4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化26】



10

20

30

40

50

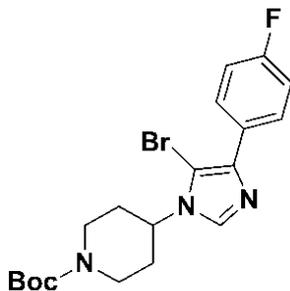
PCT公開番号WO2010/091409 (PCT/US2010/023637) に記載の操作に従って、中間体3Aを合成した。4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール(10.0g、61.7ミリモル)のNMP(154mL)中溶液に、NaH(鉱油中60%懸濁液、10.61g、265ミリモル)を加え、該反応混合物を室温で45分間攪拌した。これに、中間体2(79g、284ミリモル)のNMP(150mL)中溶液を20分にわたって滴下して加えた。得られた混合物を油浴中80で16時間加熱した。次にそれを室温に冷却し、約1Lの水で希釈し、EtOAc(4×200mL)で抽出した。有機液を合わせ、水(5×100mL)および食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(300g トムソン(Thomson)BIOTAGE(登録商標)カラム、未反応の中間体2を単離するためにCH₂Cl₂中5%EtOAcで溶出し、ついでCH₂Cl₂中5%MeOHで溶出する)に付して精製し、所望の中間体3A(19.5g、収率92%)を淡黄色固形物として得た。HPLC保持時間(方法A):3.06分;MS(ES):m/z = 346.14 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d)

ppm 8.02(s, 1H)、7.83-7.72(m, 2H)、7.23(d, J=1.5Hz, 1H)、7.15-7.04(m, 2H)、4.44-4.20(m, 3H)、3.93-3.80(m, 1H)、3.03(ddd, J=13.4、9.9、3.3Hz, 1H)、2.96-2.80(m, 2H)、2.15(d, J=12.3Hz, 2H)、1.89(qd, J=12.4、4.3Hz, 2H)、1.55-1.48(m, 9H)

【0136】

中間体3: tert-ブチル 4-(5-ブromo-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化27】

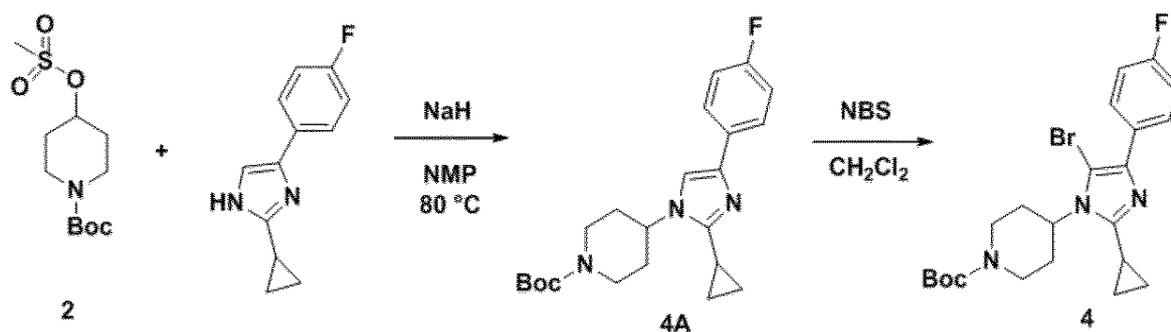


中間体3A(10.47g、30.3ミリモル)のCH₂Cl₂(152mL)中溶液に、N-プロモコハク酸イミド(5.93g、33.3ミリモル)を加え、該反応物を室温で40分間攪拌し、その後で溶媒を減圧下で蒸発させた。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー(300g トムソンBIOTAGE(登録商標)カラム、CH₂Cl₂中50%EtOAcで溶出する)に付して精製し、中間体3(8.12g、収率63.2%)を白色固形物として得た。HPLC保持時間(方法A):3.62分;MS(ES):m/z = 424.0 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 8.04(s, 1H)、7.99-7.90(m, 2H)、7.20-7.09(m, 2H)、4.37(br.s., 1H)、4.28(tt, J=12.0、3.8Hz, 2H)、2.91(br.s., 2H)、2.18(d, J=12.8Hz, 2H)、1.89(qd, J=12.5、4.5Hz, 2H)、1.55-1.46(m, 9H)

【0137】

【化 2 8】

スキーム 4



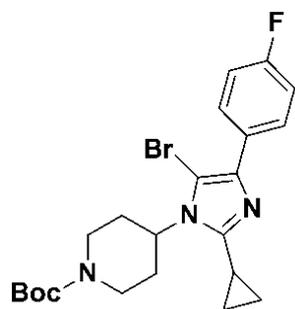
10

【 0 1 3 8】

中間体 4

tert - ブチル 4 - (5 - ブロモ - 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【化 2 9】

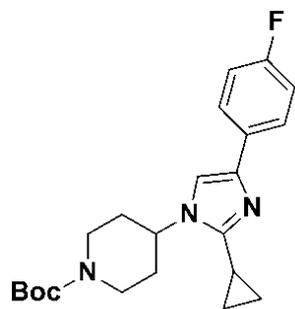


20

【 0 1 3 9】

中間体 4 A : tert - ブチル 4 - (2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【化 3 0】



30

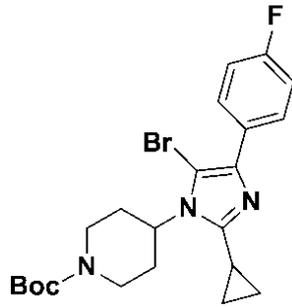
2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾールを中間体 2 と反応させることで、中間体 3 A と同様にして中間体 4 A を合成した。HPLC 保持時間 (方法 A) : 3.29 分 ; MS (ES) : m/z = 386.22 [M+H]⁺

40

【 0 1 4 0】

中間体 4 : tert - ブチル 4 - (5 - ブロモ - 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【化31】

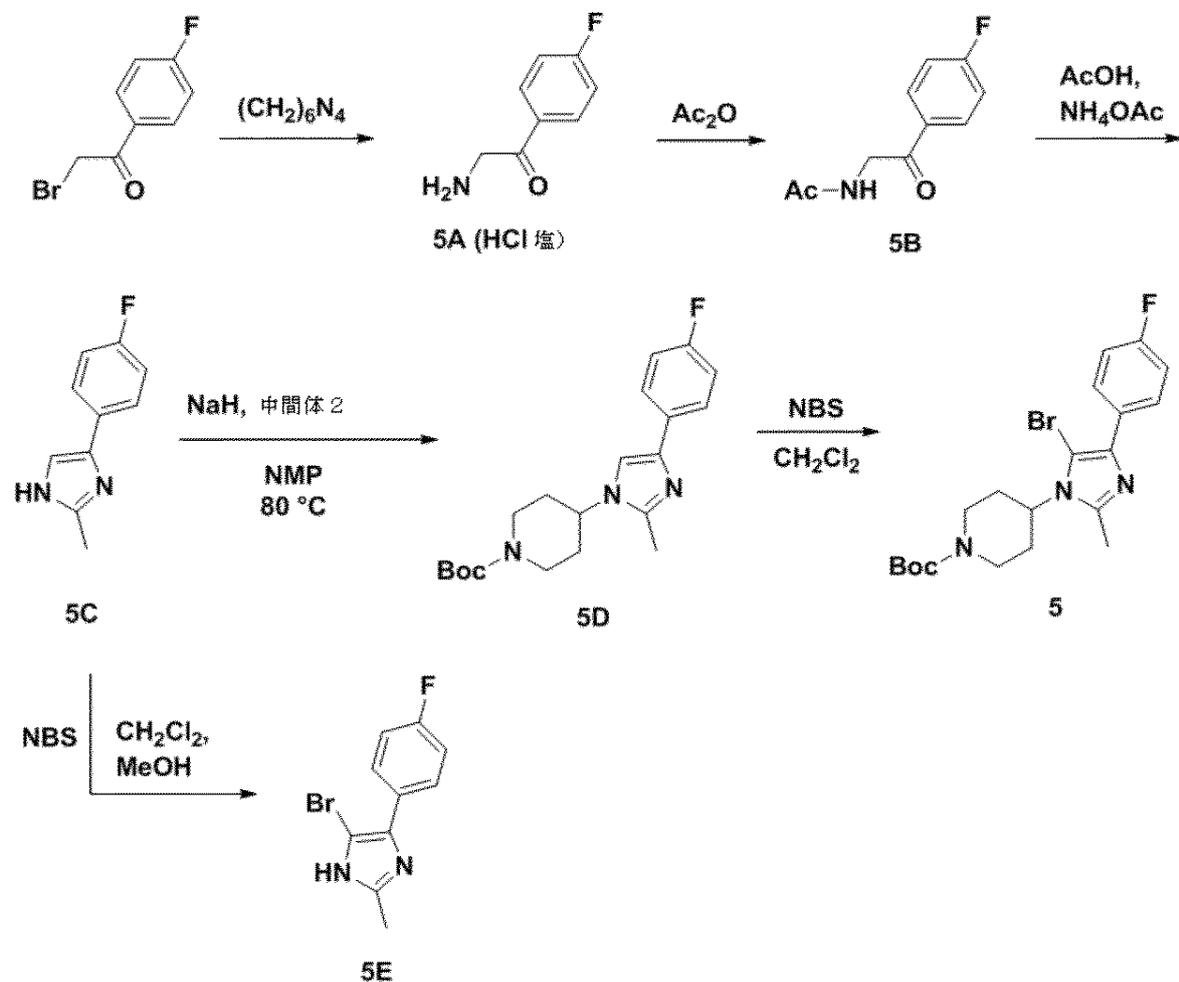


中間体4AをN-プロモコハク酸イミドと反応させることで中間体3と同様にして中間体4を合成した。HPLC保持時間(方法A): 3.63分; MS(ES): $m/z = 464.0$ $[M+H]^+$; 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) ppm 7.90-7.79(m, 2H)、7.32-7.19(m, 2H)、4.68(br.s., 1H)、4.13(d, $J = 10.3$ Hz, 2H)、2.93(br.s., 2H)、2.45-2.26(m, 2H)、2.22-2.06(m, 1H)、1.89(d, $J = 10.0$ Hz, 2H)、1.48-1.39(m, 9H)、1.02-0.95(m, 3H)

【0141】

【化32】

スキーム5



【0142】

中間体5

tert-ブチル 4-(5-プロモ-4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

10

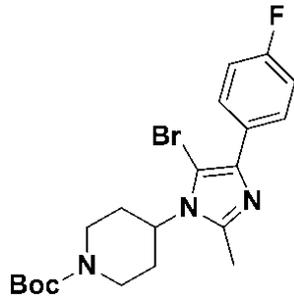
20

30

40

50

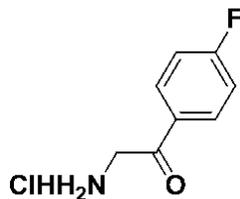
【化33】



【0143】

中間体5A：2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)エタノン・HCl

【化34】

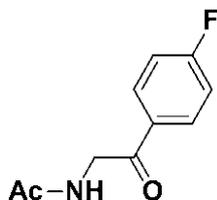


PCT公開番号WO2009/137081(PCT/US2009/002845)に記載の操作に従って、中間体5Aを合成した。2-ブromo-1-(4-フルオロフェニル)エタノン(6.57g、30.3ミリモル)のCHCl₃(65.5mL)中溶液に、ヘキサメチレンテトラミン(4.37g、30.8ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次に濾過して取り出した。このように集めた白色固形物をMeOH(130mL)に懸濁させ、そこに濃HCl(約8.6mL)を加えた。この均質な反応混合物を4時間還流した。冷却した後、無機物を濾過して取り出し、その濾過ケーキをMeOH(約30mL)で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で濃縮して固体を得、それを高真空下で2時間乾燥させた。次にそれをシリカゲルクロマトグラフィー(トムソンBIOTAGE(登録商標)カラム、CH₂Cl₂中5%ないし20%のグラジエントのMeOH溶液で溶出する)に付して精製し、所望の生成物を紅色固形物として得た。この固体を最小量のCH₂Cl₂に懸濁させ、濾過して中間体5Aを無色固形物(5.44g、収率95%)として得た。HPLC保持時間(方法D)：0.90分；MS(ES)：m/z = 136.05 [M+H]⁺

【0144】

中間体5B：N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル)アセトアミド

【化35】



PCT公開番号WO2009/137081(PCT/US2009/002845)に記載の操作に従って、中間体5Bを合成した。2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)エタノン・HClである中間体5A(5.442g、28.7ミリモル)のTHF(115mL)中懸濁液に、TEA(8.00mL、57.4ミリモル)を、つづいてAc₂O(4.52mL、47.9ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次に濾過して無機物を除去した。濾液を分離漏斗に入れ、水(x3)および食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して中間体5Bを固形物(4.25g、収率76%)として得た。HPLC保持時間(方法A)：1.63分；MS(ES)：m/z = 218.07 [M+Na]⁺

10

20

30

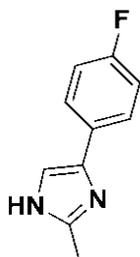
40

50

【0145】

中間体5C：4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール

【化36】



10

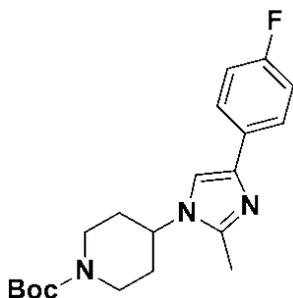
PCT公開番号WO2009/137081(PCT/US2009/002845)に記載の操作に従って、中間体5Cを合成した。中間体5B(4.254g、21.79ミリモル)、AcONH₄(10.73g、139ミリモル)およびAcOH(20.48mL、358ミリモル)のキシレン(325mL)中懸濁液をディーン・アンド・スターク条件下で14時間還流させ、水を共沸的に蒸留させた。次に反応混合物を減圧下で濃縮乾燥させた。得られた粗油状物をNaHCO₃飽和水溶液でクエンチした。その水層をEtOAc(x3)で抽出し、有機物を合わせ、水および食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(240g トムソンBIOTAGE(登録商標)カラム、CH₂Cl₂中1%ないし5%のグラジエントのMeOH溶液で溶出する)に付して精製し、中間体5C(2.7g、収率70.3%)を固形物として得た。HPLC保持時間(方法A):2.18分;MS(ES):m/z=177.11 [M+H]⁺

20

【0146】

中間体5D：tert-ブチル 4-(4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化37】



30

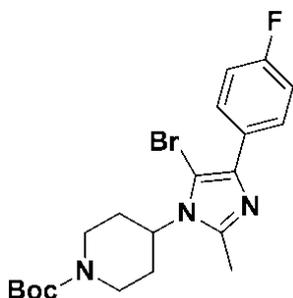
中間体5Cを中間体2と反応させることにより中間体3Aと同様にして中間体5Dを合成した。HPLC保持時間(方法A):3.048分;MS(ES):m/z=360.14 [M+H]⁺

【0147】

中間体5：tert-ブチル 4-(5-ブロモ-4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化38】



中間体5DをN-ブロモコハク酸イミドと反応させることにより中間体3と同様にして

50

中間体 5 を合成した。HPLC 保持時間 (方法 A) : 3.331 分 ; MS (ES) : $m/z = 439.97$ [M+H]⁺

【0148】

中間体 5 E : 5 - ブロモ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール

【化 39】



10

中間体 5 C を N - プロモコハク酸イミドと反応させることにより中間体 3 と同様にして中間体 5 E を合成した。HPLC 保持時間 (方法 A) : 2.68 分 ; MS (ES) : $m/z = 257.04$ [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

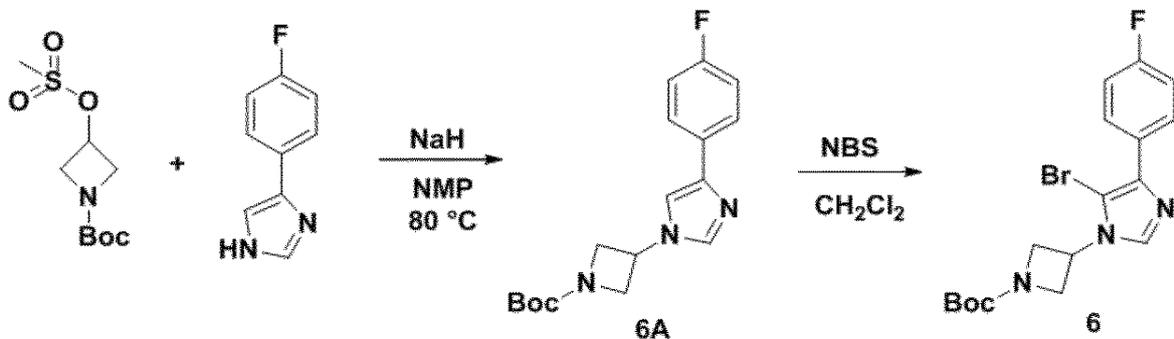
ppm 12.51 (br. s, 1H)、7.73 (dd, J = 8.2、5.6 Hz, 2H)、7.32 (t, J = 8.9 Hz, 2H)、2.31 (s, 3H)

【0149】

【化 40】

20

スキーム 6



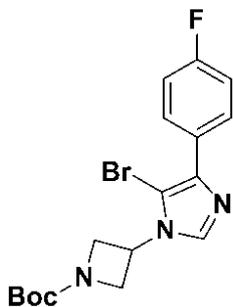
30

【0150】

中間体 6

tert - ブチル 3 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

【化 41】

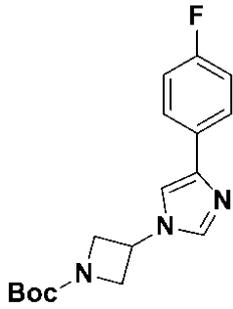


40

【0151】

中間体 6 A : tert - ブチル 3 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

【化42】



4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾールを市販品として入手可能な tert - ブチル 3 - ((メチルスルホニル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボキシレートと反応させることにより中間体 3 A と同様にして中間体 6 A を合成した。HPLC 保持時間 (方法 A) : 3.00 分 ; MS (ES) : $m/z = 318.22$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 8.24 (s, 1H)、7.87 - 7.74 (m, 2H)、7.47 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H)、7.17 - 7.06 (m, 2H)、5.15 (s, 1H)、4.52 (dd, $J = 9.7$ 、8.2 Hz, 2H)、4.14 (dd, $J = 9.9$ 、4.6 Hz, 2H)、1.54 - 1.46 (m, 10H)

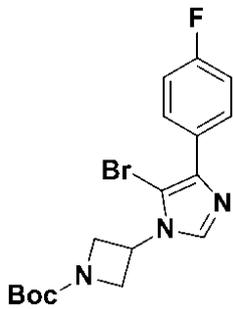
10

【0152】

中間体 6 : tert - ブチル 3 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

20

【化43】



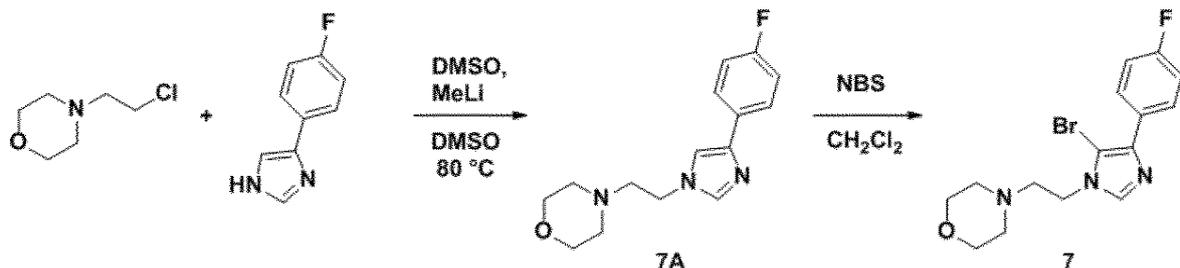
中間体 6 A を N - ブロモコハク酸イミドと反応させることにより中間体 3 と同様にして中間体 6 を合成した。HPLC 保持時間 (方法 A) : 3.73 分 ; MS (ES) : $m/z = 398.13$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 8.24 (s, 1H)、7.98 - 7.87 (m, 2H)、7.20 - 7.09 (m, 2H)、5.17 - 5.03 (m, 1H)、4.60 - 4.48 (m, 2H)、4.29 (dd, $J = 9.7$ 、5.4 Hz, 2H)、1.56 - 1.45 (m, 9H)

30

【0153】

【化44】

スキーム7



40

【0154】

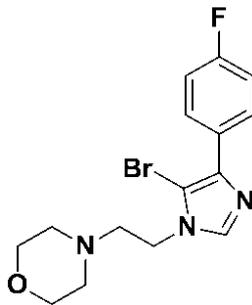
中間体 7

4 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イ

50

ル) エチル) モルホリン

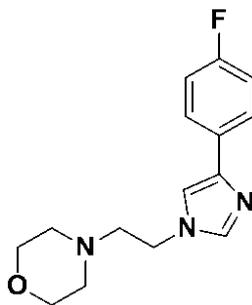
【化45】



【0155】

中間体7A: 4-(2-(4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)モルホリン

【化46】



【0156】

PCT公開番号WO2009/152825(PCT/DK2009/050134)に記載の操作に従って、中間体7Aを合成した。250mLの丸底フラスコに、DMSO(83mL、1172ミリモル)を窒素下で充填した。そこに、メチルリチウム(8.48mL、13.57ミリモル)を滴下様式で添加した。ジムシル(dimethyl)アニオンを生じるように、この混合物を室温で40分間攪拌した。同時に、別の丸底フラスコで、4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール(2.0g、12.33ミリモル)および4-(2-クロロエチル)モルホリン(2.214g、14.80ミリモル)のDMSO(24.67mL)中溶液を調製した。後者の溶液を生成したジムシルアニオンに室温で滴下して加えた。得られた反応混合物を80℃で16時間加熱した。次にそれを室温に冷却し、約1Lの水で希釈し、EtOAc(3x150mL)で抽出した。有機液を合わせ、水(5x100mL)および食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(240g トムソンBIOTAGE(登録商標)カラム、CH₂Cl₂中20%EtOAcで溶出して未反応の4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾールを単離し、次に100%EtOAcで溶出する)に付して精製し、中間体7A(1.763g、収率51.9%)を褐色固形物として得た。HPLC保持時間(方法A): 1.48分; MS(ES): m/z = 276.16 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 7.87(s, 1H)、7.81-7.72(m, 2H)、7.33-7.23(m, 1H)、7.15-7.03(m, 2H)、4.15(t, J = 6.3 Hz, 2H)、3.80-3.69(m, 4H)、2.79(t, J = 6.1 Hz, 2H)、2.60-2.49(m, 4H)

【0156】

中間体7: 4-(2-(5-プロモ-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)モルホリン

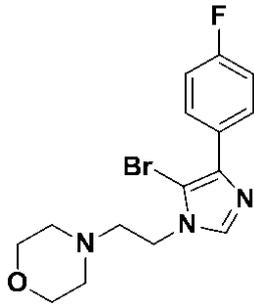
10

20

30

40

【化47】

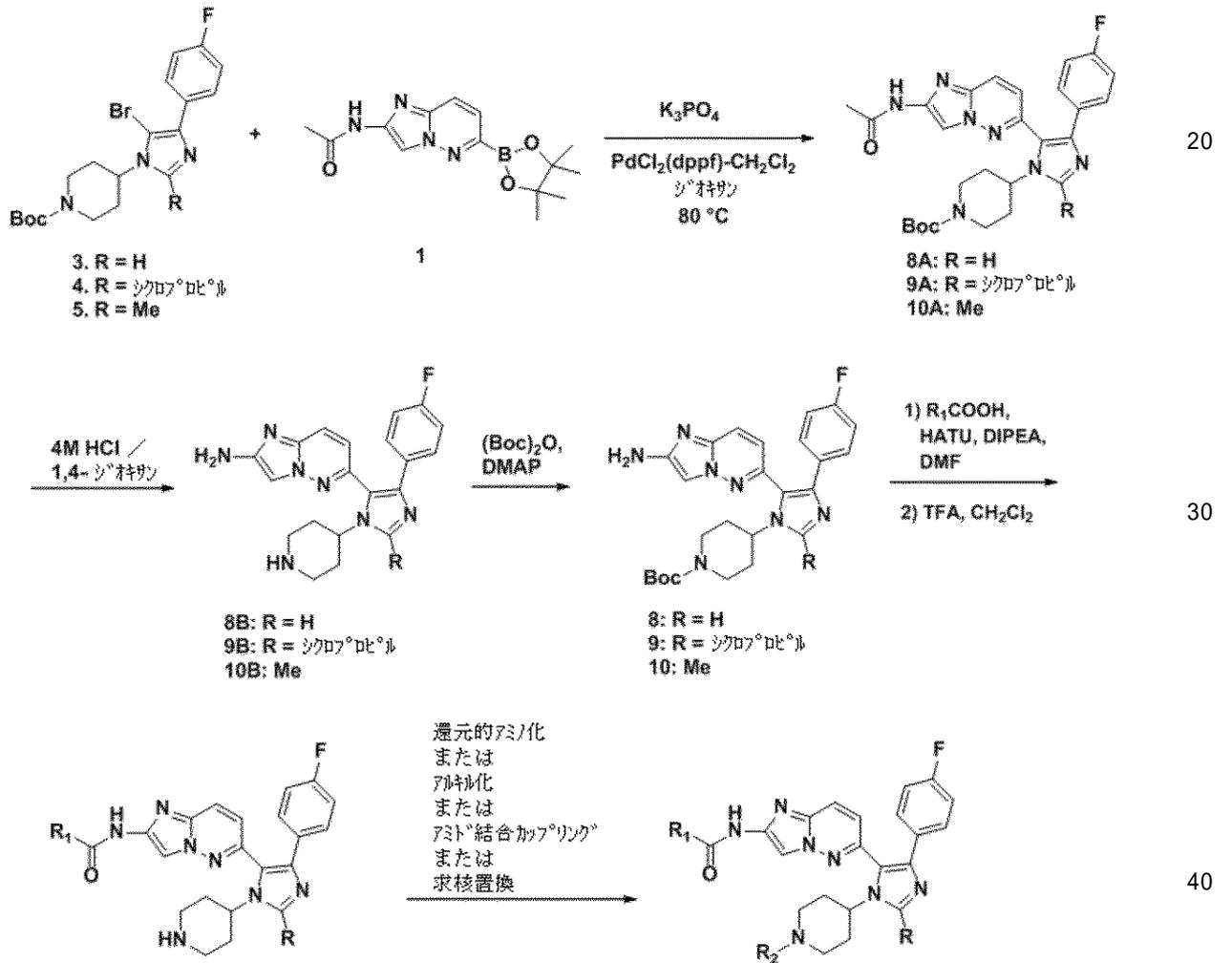


中間体7AをN-ブロモコハク酸イミドと反応させることにより中間体3と同様にして
中間体7を合成した。HPLC保持時間(方法A): 2.40分; MS(ES): m/z
= 355.99 [M+H]⁺

【0157】

【化48】

スキーム8

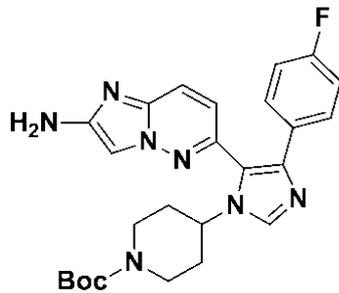


【0158】

中間体8

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

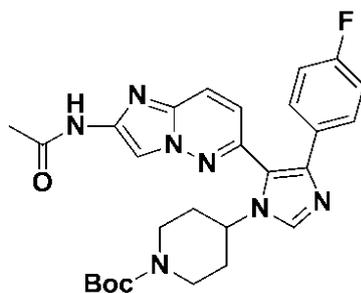
【化49】



【0159】

中間体8A：tert-ブチル 4-(5-(2-アセトアミドイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

【化50】

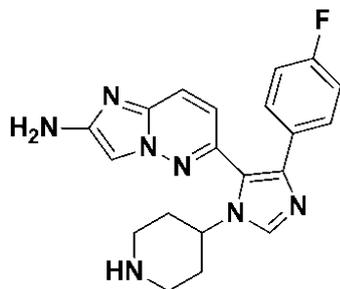


中間体3 (5.75 g、13.55ミリモル)、中間体1 (7.37 g、24.39ミリモル) および K_3PO_4 の2M水溶液 (20.33 mL、40.7ミリモル) の脱気した1,4-ジオキサン (108 mL) 中混合物に、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ アダクツ (0.553 g、0.678ミリモル) を添加した。該反応混合物を再び5分間脱気した。還流冷却器を丸底フラスコに取り付け、反応物を油浴中に80 で16時間加熱した。該反応物を室温に冷却し、無機物を濾過した。濾過ケーキを1,4-ジオキサンおよび CH_2Cl_2 中5% MeOH溶液で洗浄した。濾液を集め、減圧下で略乾燥するまで濃縮した。得られた残留物を水で希釈し、 CH_2Cl_2 中5% MeOH溶液 (3×60 mL) で抽出した。有機液を合わせ、食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (300 g トムソンBIOTAGE (登録商標) カラム、 CH_2Cl_2 中5% MeOH溶液で溶出する) に付して精製し、褐色固形物を得た。それを最小量の CH_2Cl_2 でトリチュレートし、中間体8A (2.90 g、収率41.2%) を白色固形物として得た。HPLC保持時間 (方法A) : 3.28分; MS (ES) : $m/z = 520.19 [M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) ppm 11.01 (s, 1H)、8.36 (s, 1H)、8.19 (s, 1H)、8.01 (dd, $J = 9.3, 0.8$ Hz, 1H)、7.53 - 7.37 (m, 2H)、7.18 - 7.02 (m, 3H)、4.32 - 4.19 (m, 1H)、4.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)、3.18 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H)、2.13 (s, 3H)、2.03 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H)、1.95 - 1.79 (m, 2H)、1.48 - 1.36 (m, 10H)

【0160】

中間体8B：6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン

【化51】



中間体 8 A (2 . 9 6 g、5 . 6 9 ミリモル) の Me O H (5 6 . 9 m L) 中溶液に、塩
 化水素 (1 , 4 - ジオキサン中 4 M 溶液、4 2 . 7 m L、1 7 1 ミリモル) を加え、該反
 応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。揮発物を減圧下で蒸発させ、残渣を Na H C O ₃ 飽
 和水溶液で約 8 の pH まで注意してクエンチした。水層を C H ₂ C l ₂ 中 5 % Me O H 溶
 液 (2 x 5 0 m L) で抽出し、有機液を合わせ、食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸マ
 グネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、中間体 8 B (1 . 9 9 g、9 3 %) を黄色がか
 った褐色固形物として得た。H P L C 保持時間 (方法 A) : 2 . 0 0 分 ; M S (E S) : m
 / z = 3 7 8 . 1 3 [M + H] ⁺

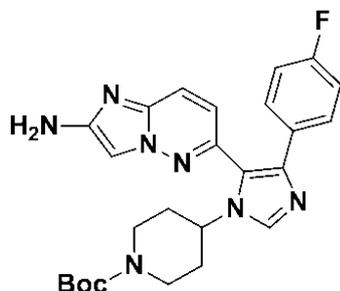
10

【0161】

中間体 8 : tert - ブチル 4 - (5 - (2 - アミノイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジ
 ン - 6 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピペ
 リジン - 1 - カルボキシラート

20

【化52】



中間体 8 B (1 . 9 9 g、5 . 2 7 ミリモル) の C H ₂ C l ₂ (5 2 . 7 m L) 中溶液に
 、 (B o c) ₂ O (1 . 1 5 g、5 . 2 7 ミリモル) および D M A P (0 . 0 6 4 g、0 . 5
 2 7 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 4 5 分間攪拌し、Na H C O ₃ 飽和水溶
 液でクエンチした。2 層を分離し、水層を C H ₂ C l ₂ 中 5 % Me O H 溶液 (3 x 3 0 m
 L) で逆抽出した。有機液を合わせ、食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウム
 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して中間体 8 (2 . 4 0 g、収率 9 5 %) を黄色がか
 った褐色固形物として得た。H P L C 保持時間 (方法 A) : 2 . 9 9 分 ; M S (E S) : m
 / z = 4 7 8 . 1 3 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z、D M S O - d ₆)

30

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

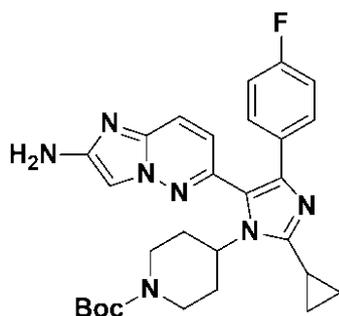
40

【0162】

中間体 9

tert - ブチル 4 - (5 - (2 - アミノイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イ
 ル) - 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 -
 イル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【化53】

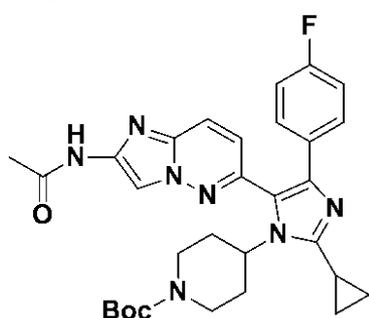


10

【0163】

中間体9A: tert-ブチル 4-(5-(2-アセトアミドイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

【化54】



20

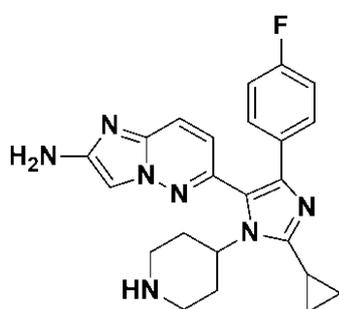
中間体1を中間体4と反応させることにより中間体8Aと同様にして中間体9Aを合成した。HPLC保持時間(方法A): 3.22分; MS(ES): $m/z = 560.18$ [M+H]⁺

【0164】

中間体9B: 6-(2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン

30

【化55】



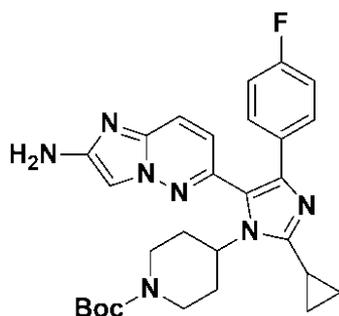
40

中間体9Aを塩化水素(1,4-ジオキサン中4M溶液)と反応させることにより中間体8Bと同様にして中間体9Bを合成した。HPLC保持時間(方法A): 2.03分; MS(ES): $m/z = 418.17$ [M+H]⁺

【0165】

中間体9: tert-ブチル 4-(5-(2-アミノイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

【化56】



10

中間体9Bを(Boc)₂Oと反応させることにより中間体8と同様にして中間体9を合成した。HPLC保持時間(方法P): 3.77分; MS(ES): m/z = 518.40 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 7.73 - 7.64 (m, 1H)、7.38 (s, 1H)、7.33 - 7.23 (m, 2H)、7.10 - 6.99 (m, 2H)、6.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、5.78 (s, 1H)、5.67 (s, 2H)、4.43 (br. s., 1H)、2.75 (br. s., 2H)、2.19 - 2.07 (m, 1H)、1.90 (br. s., 4H)、1.34 - 1.23 (m, 9H)、1.10 - 0.94 (m, 4H)

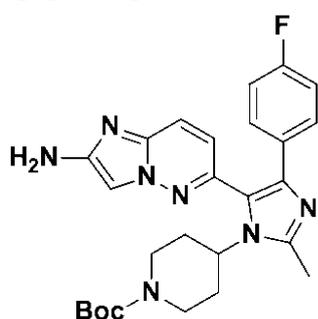
【0166】

中間体10

20

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

【化57】

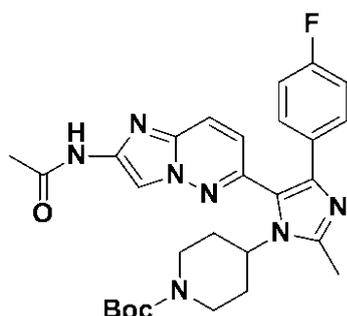


30

【0167】

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

【化58】



40

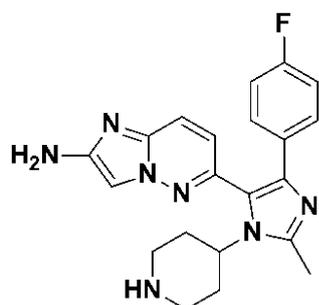
中間体1を中間体5と反応させることにより中間体8Aと同様にして中間体10Aを合成した。HPLC保持時間(方法A): 3.04分; MS(ES): m/z = 534.16 [M+H]⁺

50

【0168】

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

【化59】



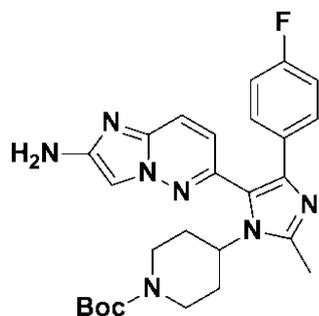
10

中間体10Aを塩化水素(1,4-ジオキサン中4M溶液)と反応させることにより中間体8Bと同様にして中間体10Bを合成した。HPLC保持時間(方法A)：1.90分；MS(ES)： $m/z = 392.12$ [M+H]⁺

【0169】

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

【化60】



20

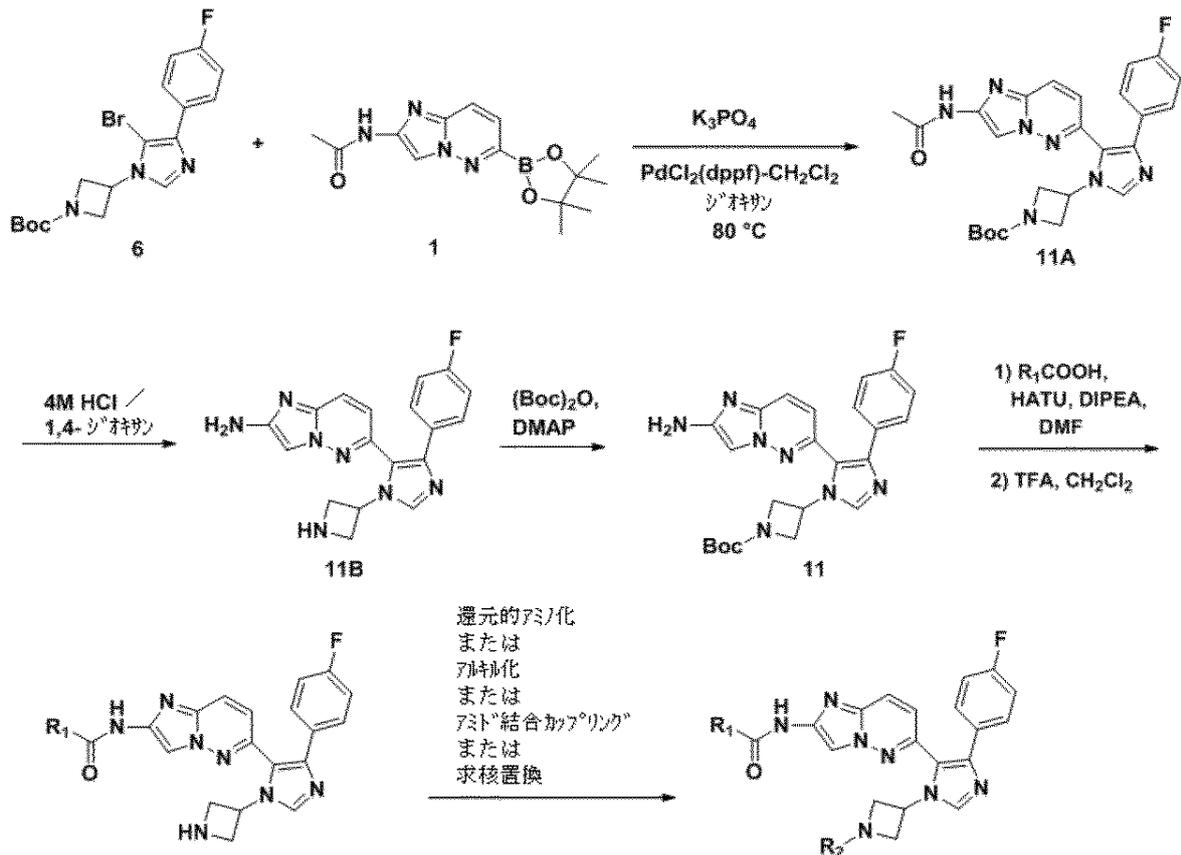
30

中間体10Bを(Boc)₂Oと反応させることにより中間体8と同様にして中間体10を合成した。HPLC保持時間(方法A)：2.58分；MS(ES)： $m/z = 492.18$ [M+H]⁺

【0170】

【化61】

スキーム9



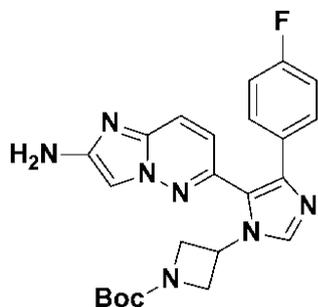
【0171】

中間体11

tert-ブチル 3-(5-(2-アミノイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

30

【化62】

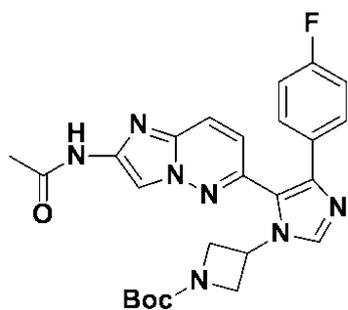


40

【0172】

中間体11A: tert-ブチル 3-(5-(2-アセトアミドイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【化63】



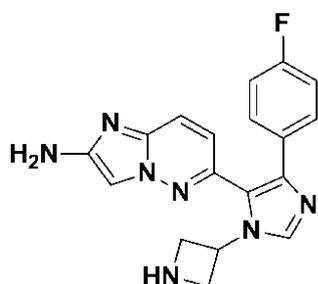
中間体1を中間体6と反応させることにより中間体8Aと同様にして中間体11Aを合成した。HPLC保持時間(方法A): 3.26分; MS(ES): $m/z = 392.24$ [M+H]⁺

10

【0173】

中間体11B: 6-(1-(アゼチジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン

【化64】



中間体11Aを塩化水素(1,4-ジオキササン中4M溶液)と反応させることにより中間体8Bと同様にして中間体11Bを合成した。HPLC保持時間(方法A): 2.09分; MS(ES): $m/z = 350.20$ [M+H]⁺

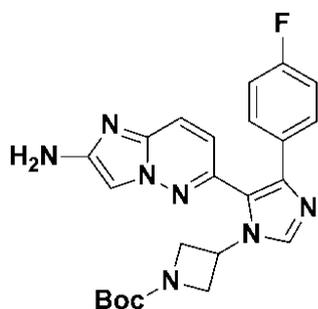
20

【0174】

中間体11: tert-ブチル 3-(5-(2-アミノイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

30

【化65】



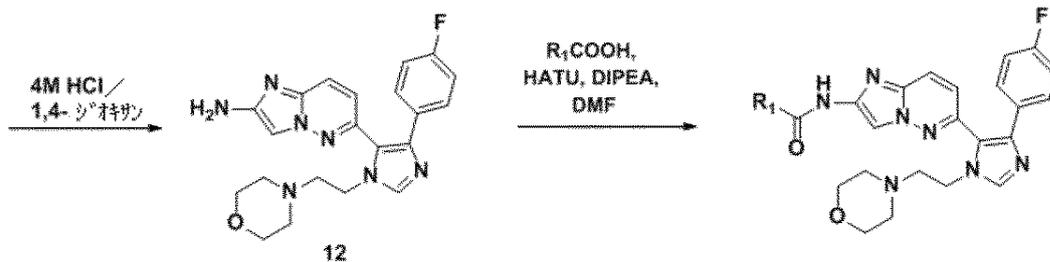
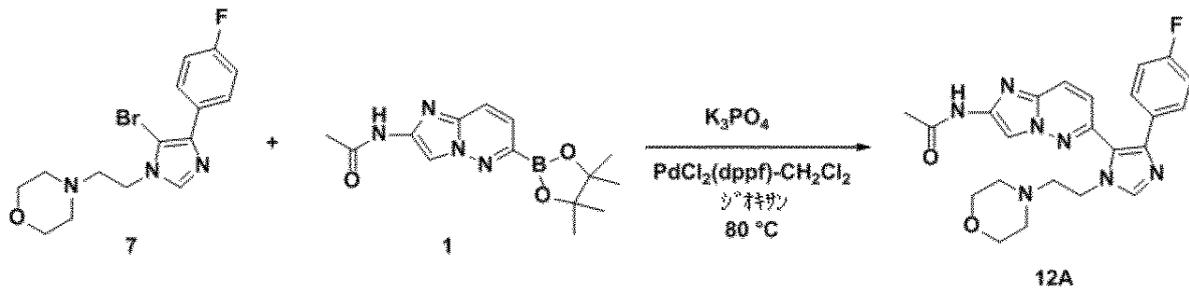
中間体11Bを(Boc)₂Oと反応させることにより中間体8と同様にして中間体11を合成した。HPLC保持時間(方法A): 2.80分; MS(ES): $m/z = 450.24$ [M+H]⁺

40

【0175】

【化66】

スキーム10

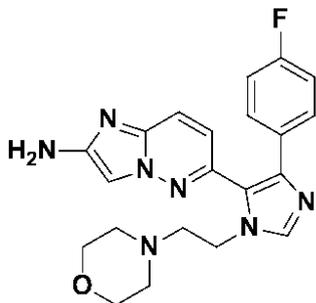


【0176】

中間体12

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

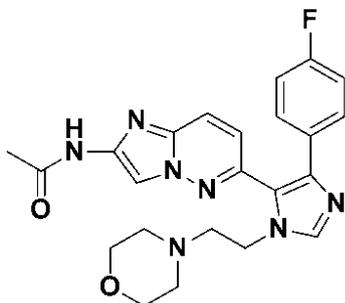
【化67】



【0177】

中間体12A: N-(6-(4-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(2-モルホリノエチル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド

【化68】



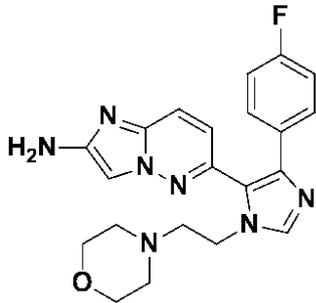
中間体1を中間体7と反応させることにより中間体8Aと同様にして中間体12Aを合成した。HPLC保持時間(方法A): 2.53分; MS(ES): m/z = 450.11

[M+H]⁺

【0178】

50

中間体 12 : 6 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - アミン
【化 6 9】



10

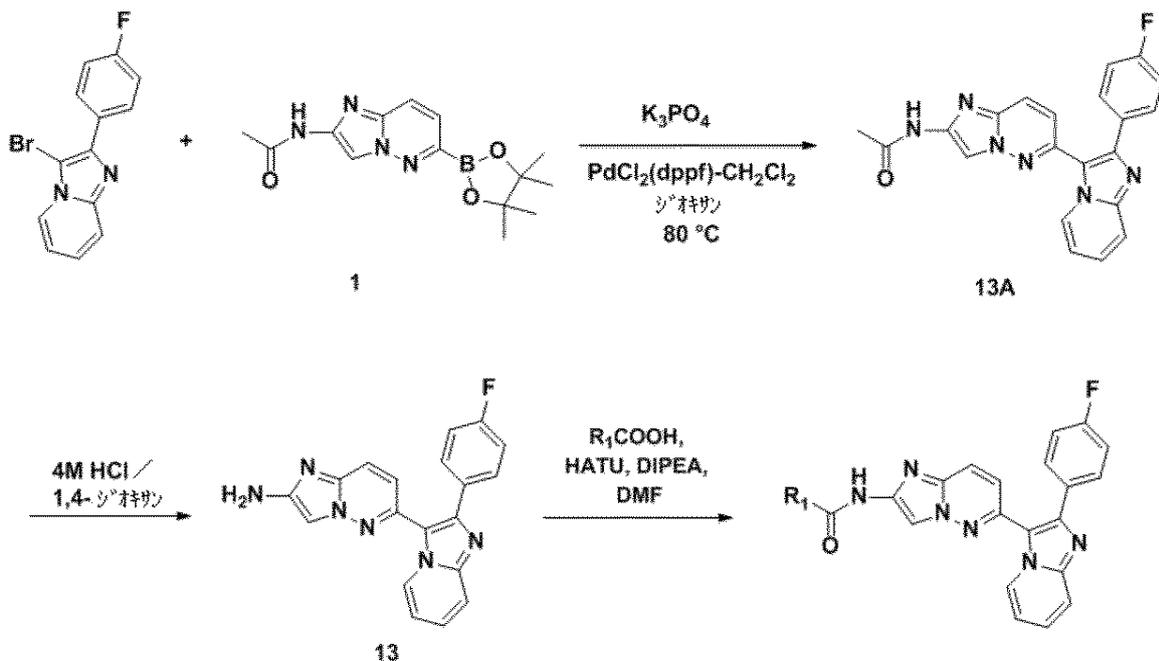
中間体 12 A (0 . 6 g 、 1 . 3 3 5 ミリモル) の MeOH (1 3 . 3 5 mL) 中溶液に、塩化水素 (ジオキサン中 4 M 溶液、 1 0 . 0 1 mL 、 4 0 . 0 ミリモル) を加え、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。揮発物を減圧下で蒸発させ、残渣を NaHCO₃ 飽和水溶液でクエンチした。水層を CH₂Cl₂ 中 1 0 % MeOH 溶液 (3 x 3 0 mL) で抽出した。有機液を合わせ、食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、中間体 12 を褐色固形物 (0 . 5 1 7 g 、 収率 9 5 %) として得た。HPLC 保持時間 (方法 A) : 2 . 0 2 分 ; MS (ES) : m / z = 4 0 8 . 0 8 [M + H]⁺ ; ¹H NMR (4 0 0 MHz 、 DMSO - d₆) ppm 7 . 9 4 (s , 1 H)、7 . 6 8 (d , J = 9 . 0 Hz , 1 H)、7 . 5 1 - 7 . 3 7 (m , 3 H)、7 . 1 2 (t , J = 9 . 0 Hz , 2 H)、6 . 8 6 (d , J = 9 . 0 Hz , 1 H)、5 . 6 6 (s , 2 H)、4 . 1 4 (t , J = 6 . 4 Hz , 2 H)、3 . 4 4 (t , J = 4 . 5 Hz , 4 H)、2 . 2 8 (br . s . , 4 H)

20

【 0 1 7 9 】

【化 7 0】

スキーム 11



30

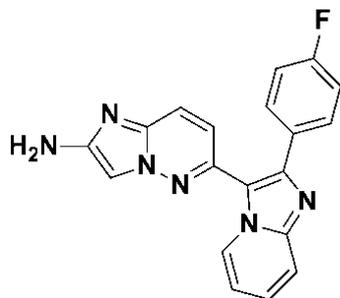
40

【 0 1 8 0 】

中間体 13

6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - アミン

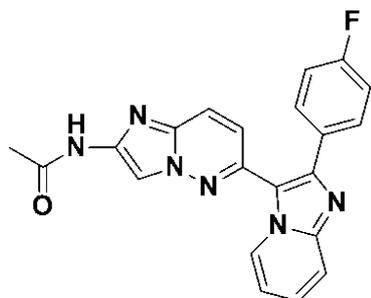
【化71】



【0181】

中間体13A：N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド

【化72】

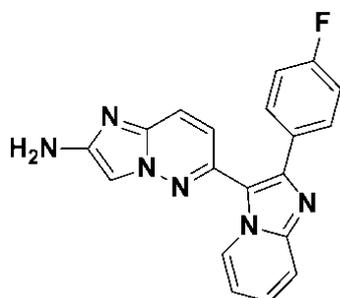


中間体1を市販品として入手可能な3-プロモ-2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンと反応させることにより中間体8Aと同様にして中間体13Aを合成した。HPLC保持時間(方法A)：2.76分；MS(ES)：m/z = 387.14 [M+H]⁺

【0182】

中間体13：6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン

【化73】



中間体13Aを塩化水素(1,4-ジオキサン中4M溶液)と反応させることにより中間体12と同様にして中間体13を合成した。HPLC保持時間(方法A)：2.205分；MS(ES)：m/z = 345.16 [M+H]⁺

【0183】

10

20

30

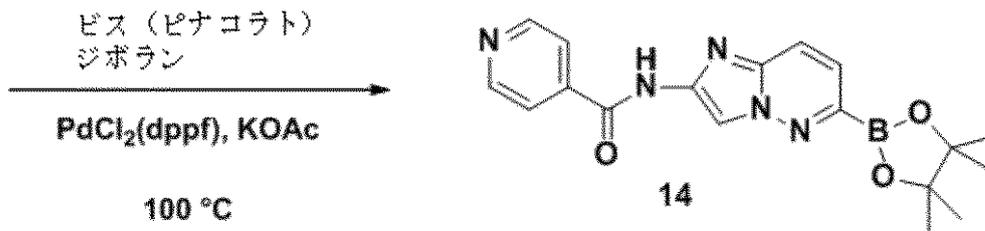
40

【化74】

スキーム12



10



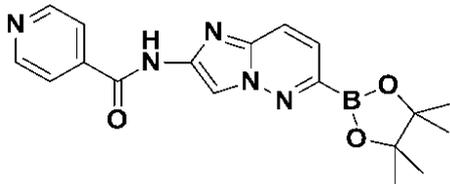
20

【0184】

中間体14

(2-(イソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ボロン酸

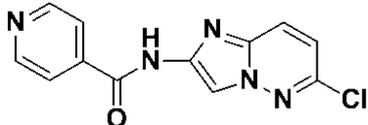
【化75】



【0185】

中間体14A: N-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド

【化76】



30

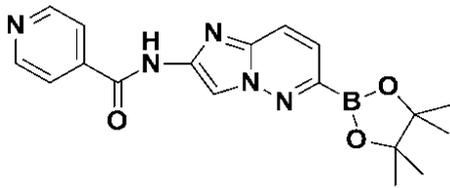
6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン(1.0 g、5.75ミリモル)のDMF(16.44 mL)中溶液に、イソニコチン酸(1.417 g、11.51ミリモル)、HATU(4.38 g、11.51ミリモル)およびヒューニツヒ塩基(4.02 mL、23.02ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次に水(200 mL)で希釈した。生成した沈殿物を濾過し、大量の水で洗浄し、次に高真空下で乾燥し、所望の生成物14A(1.49 g、収率95%)を黄色がかった固形物として得た。HPLC保持時間(方法A): 2.552分; MS(ES): m/z = 274.11 [M+H]⁺

40

【0186】

中間体14: (2-(イソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ボロン酸

【化77】



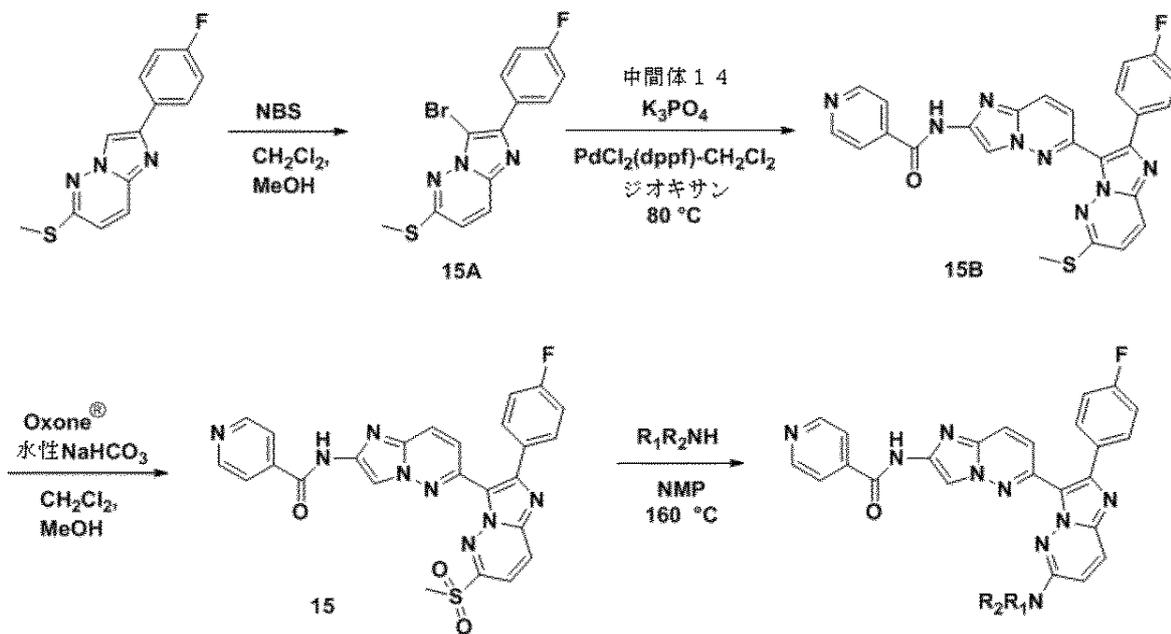
中間体14A (1.49 g、5.44ミリモル)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (2.074 g、8.17ミリモル) および酢酸カリウム (1.336 g、13.61ミリモル) の脱気した1,4-ジオキサン (36.3 mL) 中懸濁液に、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ アダクツ (0.445 g、0.544ミリモル) を添加した。反応混合物を再び5分間脱気した。還流冷却器を丸底フラスコに取り付け、反応物を油浴中100 で16時間加熱した。次に該反応混合物を室温に冷却し、何ら後処理することなく、スズキカップリング工程に用いた。HPLC保持時間(方法A) : 0.45分 ; MS(ES) : m/z = 284.12 [M+H]⁺

10

【0187】

【化78】

スキーム13



20

30

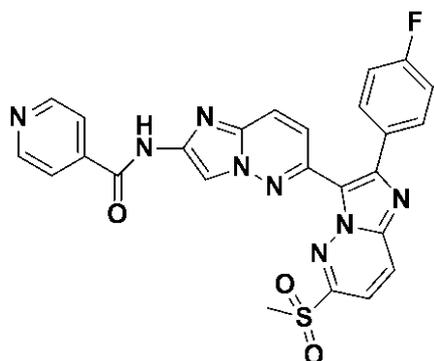
【0188】

中間体15

N-(2-(4-フルオロフェニル)-6-(メチルスルホニル)-[3,6'-ピイミダゾ[1,2-b]ピリダジン]-2'-イル)イソニコチンアミド

40

【化79】

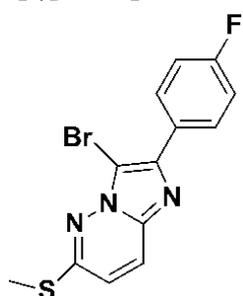


10

【0189】

中間体15A：3-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-6-(メチルチオ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化80】



20

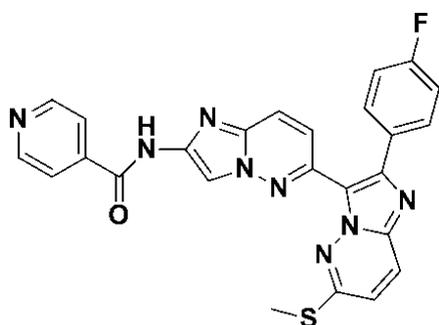
市販品として入手可能な2-(4-フルオロフェニル)-6-(メチルチオ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンをN-ブromoコハク酸イミドと反応させることにより中間体3と同様にして中間体15Aを合成した。HPLC保持時間(方法A)：4.216分；MS(ES)：m/z = 338.06 [M+H]⁺

【0190】

中間体15B：N-(2-(4-フルオロフェニル)-6-(メチルチオ)-[3,6'-bipyridazo[1,2-b]ピリダジン]-2'-イル)イソニコチンアミド

30

【化81】



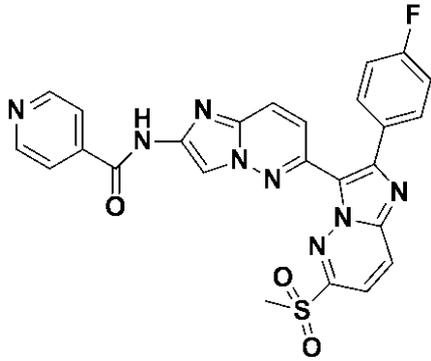
40

中間体15Aを中間体14と反応させることにより中間体8Aと同様にして中間体15Bを合成した。HPLC保持時間(方法A)：3.596分；MS(ES)：m/z = 497.20 [M+H]⁺

【0191】

中間体15：N-(2-(4-フルオロフェニル)-6-(メチルスルホニル)-[3,6'-bipyridazo[1,2-b]ピリダジン]-2'-イル)イソニコチンアミド

【化82】



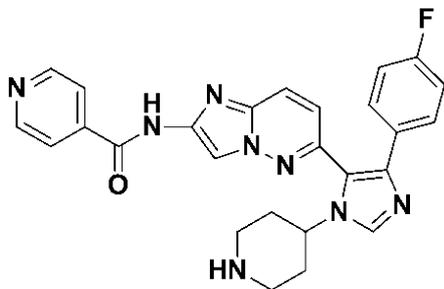
中間体15B(0.27g、0.544ミリモル)の CH_2Cl_2 (15mL)および MeOH (15mL)中溶液に、 NaHCO_3 飽和水溶液(6.75mL、0.544ミリモル)およびオキソン(OXONE)(登録商標)(1.504g、2.447ミリモル)を連続して添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、接ぎイン分離漏斗に移した。2層を分離し、水層を CH_2Cl_2 で3回抽出した。有機液を合わせ、食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、中間体15(0.282g、収率98%)を褐色固形物として得た。HPLC保持時間(方法H):3.396分;MS(ES): $m/z = 529.20$ [M+H]⁺

【0192】

化合物1

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

【化83】



中間体8(0.425g、0.890ミリモル)、イソニコチン酸(0.219g、1.780ミリモル)およびHATU(0.677g、1.780ミリモル)のDMF(8.90mL)中溶液に、ヒューニツヒ塩基(0.622mL、3.56ミリモル)を加え、該反応物を室温で16時間攪拌した。次にそれを NaHCO_3 飽和水溶液でクエンチし、生成した沈殿物を濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、次に風乾させて中間体のアミドを得た。

【0193】

このアミドの CH_2Cl_2 (4mL)中溶液に、TFA(1mL)を添加し、該反応物を室温で30分間攪拌した。揮発物を減圧下で蒸発させ、残渣をDMFに溶かし、その物質をプレパラティブLC/MSを介して以下の条件:カラム:Waters XBridge C18、19x150mm、5 μm 粒子;ガードカラム:Waters XBridge C18、19x10mm、5 μm 粒子;移動相A:水+20mM酢酸アンモニウム;移動相B:95:5メタノール:水+20mM酢酸アンモニウム;グラジエント:30分かけて5-100%Bとし、ついで100%Bで5分間保持する;流速:20mL/分で精製し、所望の生成物を含むフラクション(0.095g、収率21%)を合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させた。HPLC保持時間(方法BおよびC):各々、1.94分および3.31分;MS(ES): $m/z = 483.40$ [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 12.12(s,1H)、9.26(s,1H)、9.0

10

20

30

40

50

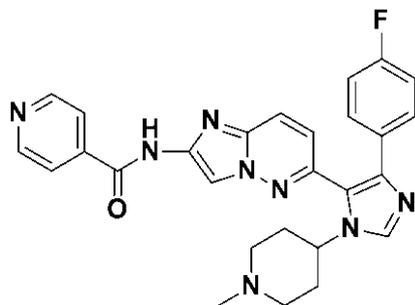
1 - 8.88 (m, 3H)、8.75 (s, 1H)、8.62 (d, J = 10.0 Hz, 1H)、8.25 - 8.11 (m, 3H)、7.60 - 7.45 (m, 2H)、7.38 - 7.23 (m, 2H)、7.14 (d, J = 9.3 Hz, 1H)、4.81 - 4.63 (m, 1H)、3.47 (br. s., 1H)、3.14 - 2.96 (m, 2H)、2.38 (d, J = 12.0 Hz, 2H)、2.30 - 2.13 (m, 2H)

【0194】

化合物2

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

【化84】



化合物1 (0.033 g、0.068ミリモル) およびホルムアルデヒド (37%水溶液 20
、0.031 mL、0.410ミリモル) の MeOH (0.68 mL) および CH₂Cl₂
(0.68 mL) 中溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.036 g、0.547ミ
リモル) および酢酸 (3.92 μL、0.068ミリモル) を添加した。反応混合物を室温
で16時間攪拌し、揮発物を減圧下で蒸発させた。残渣をDMFに溶かし、プレパラティ
ブルC/M Sを介し、次の条件：カラム：Waters XBridge C18、19 x 200 mm、
5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18、19 x 10 mm、5 μm 粒子；移
動相A：水 + 20 mM 酢酸アンモニウム；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水 + 2
0 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20分かけて10 - 100% Bとし、次に10
0% Bで4分間保持する；流速：25 mL / 分で精製し、所望の生成物を含むフラク
ション (0.0245 g、収率72.1%) を合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ
た。HPLC保持時間 (方法BおよびC)：各々、1.80分および3.87分；MS (E
S)：m/z = 497.27 [M + H]⁺；¹H NMR (500 MHz、DMSO -
d₆) ppm 8.82 (d, J = 5.8 Hz, 2H)、8.60 (s, 1H)、8.
18 (s, 1H)、8.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、8.02 (d, J = 6.1 Hz
, 2H)、7.97 (s, 1H)、7.46 (dd, J = 8.5、5.5 Hz, 2H)、7.
18 - 7.08 (m, 3H)、4.14 - 4.02 (m, 1H)、2.91 (s, 2H)、2
.85 (d, J = 11.9 Hz, 2H)、2.75 (s, 2H)、2.17 (s, 3H)

【0195】

化合物1を対応するアルデヒドと反応させることにより化合物2と同様にして表1に記
載の化合物を合成した。

【0196】

10

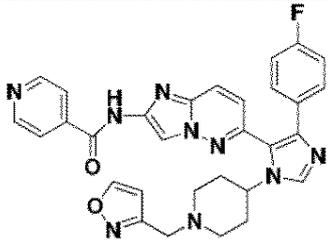
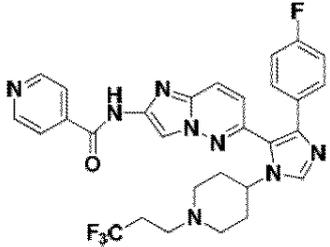
20

30

40

【表 3】

表 1

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
3		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(イソキサゾール-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イニコチンアミド	564.3	2.30, 3.72	B, C
4		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イニコチンアミド	579.3	2.41, 3.89	B, C

10

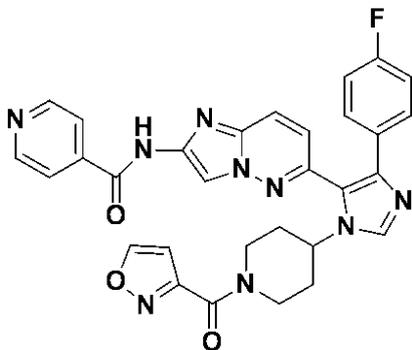
【0197】

20

化合物 5

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

【化 8 5】



30

化合物 1 (0.035 g、0.073 ミリモル)、イソキサゾール-3-カルボン酸 (0.016 g、0.145 ミリモル) および HATU (0.055 g、0.145 ミリモル) の DMF (1.451 mL) 中溶液に、ヒューニツヒ塩基 (0.051 mL、0.290 ミリモル) を加え、該反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。それをプレパラティブ LC/MS を介して次の条件：カラム：Waters XBridge C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18、19 x 10 mm、5 μm 粒子；移動相 A：水 + 20 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95 : 5 メタノール：水 + 20 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分かけて 45 - 85 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持し；流速：2.0 mL / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクション (0.0128 g、収率 30.6 %) を合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させた。HPLC 保持時間 (方法 B および C)：各々、2.16 分および 3.55 分；MS (ES)：m/z = 578.20 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) ppm 11.86 (br. s, 1H)、9.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.88 - 8.78 (m, 2H)、8.64 (s, 1H)、8.24 (s, 1H)、8.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、8.06 - 7.98 (m, 2H)、7.52 - 7.41 (m, 2H)、

40

50

7.21 - 7.10 (m, 3H)、6.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、4.63 (d, J = 13.1 Hz, 1H)、4.53 - 4.39 (m, 1H)、4.03 (d, J = 14.6 Hz, 1H)、3.92 (s, 1H)、3.30 - 3.16 (m, 1H)、2.95 - 2.84 (m, 1H)、2.21 (d, J = 11.3 Hz, 1H)、2.18 - 2.11 (m, 1H)、2.11 - 1.96 (m, 2H)

【0198】

化合物1を対応するカルボン酸と反応させることにより化合物5と同様にして表2に記載の化合物を合成した。

【表4】

表2

化合物番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC方法
6		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	593.2	2.25, 3.59	B, C

10

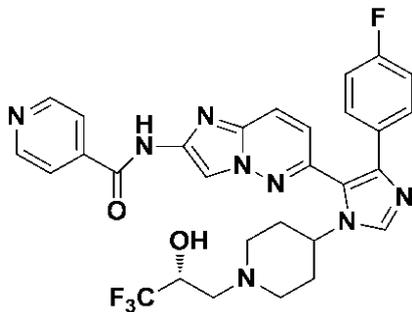
20

【0199】

化合物7

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

【化86】



30

化合物1 (0.035 g、0.073ミリモル) および (R)-2-(トリフルオロメチル)オキシラン (0.041 g、0.363ミリモル) のDMF (1.451 mL) 中溶液を室温で16時間攪拌した。それをプレパラティブLC/MSを介し、次の条件：カラム：Waters XBridge C18、19 x 200 mm、5 μm粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18、19 x 10 mm、5 μm粒子；移動相A：水 + 20 mM 酢酸アンモニウム；移動相B：95 : 5 メタノール：水 + 20 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20分かけて45 - 85% Bとし、次に100% Bで5分間保持する；流速：20 mL / 分で精製し、所望の生成物を含むフラクション (0.018 g、収率41.7%) を合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させた。HPLC保持時間 (方法C)：3.77分；MS (ES)：m/z = 595.20 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.86 - 8.78 (m, 2H)、8.60 (s, 1H)、8.19 (s, 1H)、8.14 - 8.05 (m, 1H)、8.05 - 7.96 (m, 2H)、7.47 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 2H)、7.19 - 7.09 (m, 3H)、4.17 - 4.04 (m, 2H)、3.92 (s, 1H)、3.01 (t, J = 9.9 Hz, 2H)、

40

50

2.20 - 1.98 (m, 6H)、1.90 (s, 2H)

【0200】

化合物1を対応するエポキシドと反応させることにより化合物7と同様にして表3に記載の化合物を合成した。

【表5】

表3

化合物番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC方法
8		(S)-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	593.0	2.25, 1.75	B, C

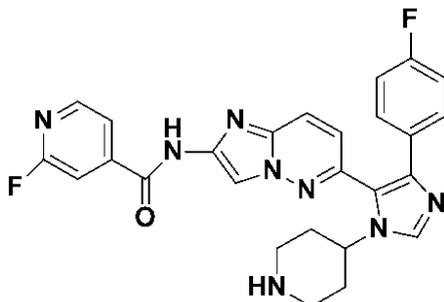
10

【0201】

化合物9

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

【化87】



20

30

中間体8を2-フルオロイソニコチン酸と反応させ、つづいてBoc基をTFAで脱保護することにより化合物1と同様にして化合物9を合成した。HPLC保持時間(方法BおよびC): 各々、1.96分および3.40分; MS(ES): m/z = 501.40

[M+H]⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) ppm 8.59 (s, 1H)、8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、8.19 - 8.06 (m, 2H)、7.98 (d, J = 4.9 Hz, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.51 - 7.39 (m, 2H)、7.20 - 7.07 (m, 3H)、4.15 (tt, J = 11.8、3.7 Hz, 1H)、3.01 (d, J = 12.2 Hz, 2H)、2.46 (t, J = 11.4 Hz, 2H)、1.96 (d, J = 9.5 Hz, 2H)、1.92 - 1.78 (m, 3H)

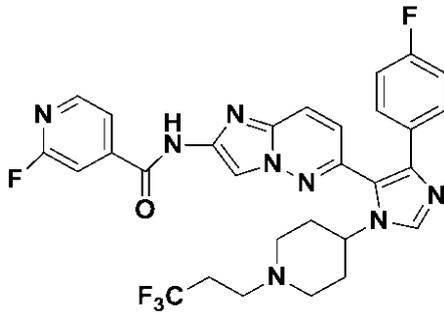
40

【0202】

化合物10

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

【化 8 8】



10

化合物 9 を 3, 3, 3 - トリフルオロプロパノールと反応させることにより化合物 2 と同様に化合物 10 を合成した。HPLC 保持時間 (方法 B および C) : 各々、2.65 分、4.10 分; MS (ES) : $m/z = 597.42$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 12.02 (s, 1H)、8.75 - 8.62 (m, 2H)、8.50 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H)、8.21 - 8.09 (m, 1H)、7.99 (dt, $J = 5.3, 1.5$ Hz, 1H)、7.83 (s, 1H)、7.58 - 7.42 (m, 2H)、7.24 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H)、7.13 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H)、4.60 (br. s., 1H)、3.70 (br. s., 1H)、3.37 (br. s., 1H)、3.16 (br. s., 1H)、2.97 - 2.78 (m, 2H)、2.42 (br. s., 1H)、2.30 (br. s., 1H)

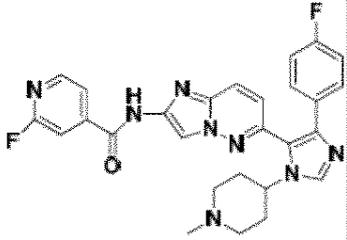
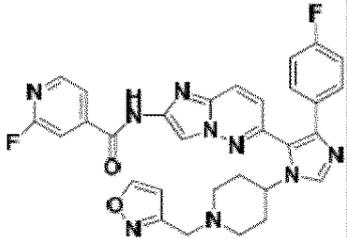
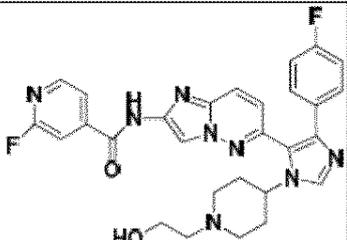
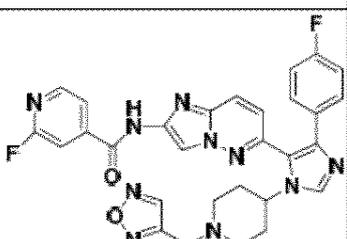
20

【0203】

化合物 9 を対応するアルデヒドと反応させることにより化合物 10 と同様に表 4 に示される化合物を合成した。

【表 6 - 1】

表 4

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
11		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(2-フルオロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール [1, 2-b]ピリダジノン-2-イル)イソニコチンアミド	515.4	2.19, 3.75	B, C
12		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(イソキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール [1, 2-b]ピリダジノン-2-イル)イソニコチンアミド	582.40	2.56, 3.89	B, C
13		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(2-ヒドキシエチル)ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール [1, 2-b]ピリダジノン-2-イル)イソニコチンアミド	545.30	2.12, 3.65	B, C
14		N-(6-(1-(1-(1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)ピリジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール [1, 2-b]ピリダジノン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	597.30	2.11, 3.42	B, C

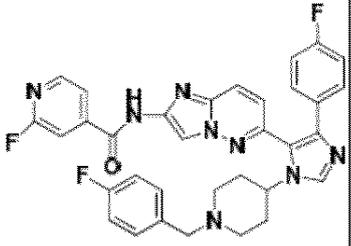
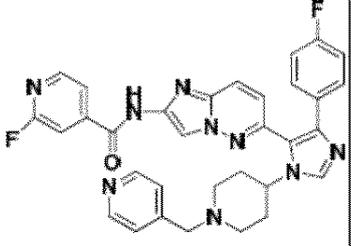
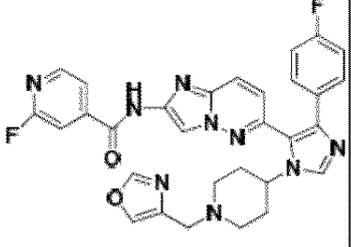
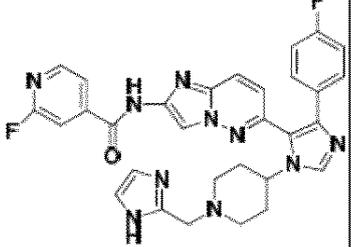
10

20

30

【表 6 - 2】

表 4

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
15		2-フルオロ-N-(6-(1-(1-(4-フルオロベン ジル)ピペリジン-4-イル)-4-(4-フルオ ロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミ ダゾ [1,2-b]ピリダジン-2-イル)イニコ チンアミド	609.28	2.73	B
16		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)- 1-(1-(ピペリジン-4-イル)ピペリジン)ピペリ ジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イ ミダゾ [1,2-b]ピリダジン-2-イル)イニ コチンアミド	592.30	2.36	B
17		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)- 1-(1-(オキサゾール-4-イル)ピペリジン)ピペリ ジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イ ミダゾ [1,2-b]ピリダジン-2-イル)イ ニコチンアミド	582.29	3.84	C
18		N-(6-(1-(1-(1H-イミダゾール-2-イ ル)ピペリジン)ピペリジン-4-イル)-4-(4-フル オロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イ ミダゾ [1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2- フルオロイニコチンアミド	581.30	2.10	B

10

20

30

【表 6 - 3】

表 4

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
19		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-((チトラヒト'D-2H-ピ'ラゾ-4-イル)メチル)ピ'ペリジン-4-イル)-1H-イミダゾ'ル-5-イル)イミダゾ'ル [1,2-b]ピ'リダジ'ン-2-イル)イソニコチンアミド'	599.31	4.01	C
20		N-(6-(1-(1-((1H-ピ'ラゾ'ル-5-イル)メチル)ピ'ペリジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ'ル-5-イル)イミダゾ'ル [1,2-b]ピ'リダジ'ン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド'	581.27	3.83	C
21		N-(6-(1-(1-((1H-ピ'ラゾ'ル-5-イル)メチル)ピ'ペリジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ'ル-5-イル)イミダゾ'ル [1,2-b]ピ'リダジ'ン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド'	609.31	3.90	C
22		N-(6-(1-(1-((1,3-ジ'メチル-1H-ピ'ラゾ'ル-4-イル)メチル)ピ'ペリジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ'ル-5-イル)イミダゾ'ル [1,2-b]ピ'リダジ'ン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド'	581.55	1.94	B

10

20

30

【表 6 - 4】

表 4

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
23		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)- 1-(1-(2-メチルイミダゾール-5-イル)ピ リジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミ ダゾール[1,2-b]ピリジン-2-イル)イソチンア ミド	614.36	2.08	B
24		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)- 1-(1-(5-メチルイミダゾール-3-イル)イ ミダゾール)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾ ール-5-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリジン -2-イル)イソチンアミド	581.30	2.11	B
25		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)- 1-(1-(1-メチルイミダゾール-2-イル)イ ミダゾール)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾ ール-5-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリジン -2-イル)イソチンアミド	612.32	3.69	C
26		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)- 1-(1-(3-(メチルチオ)プロピル)イミ ダゾール)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾ ール-5-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリジン-2-イル)イ ソチンアミド	589.01	4.02	C

10

20

30

【表 6 - 5】

表 4

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
27		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)- 1-(1-((1-((6-(7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テ トラヒドロキノリン-2-イル)イミダゾール-5-イル)イ ミダゾール-2-イル)ピリジン-4-イル)-1H-イミダ ゾール-5-イル)イミダゾール [1, 2-b]ピリ ジン-2-イル)イニコチンアミド	595.26	3.88	C
28		N-(6-(1-(1-(シクロプロピル)イミダゾール)ピ リジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)- 1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール [1, 2- b]ピリジン-2-イル)-2-フルオロイニコチ ンアミド	555.31	3.94	C
29		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)- 1-(1-(オキサゾール)イミダゾール)ピ リジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イ ミダゾール [1, 2-b]ピリジン-2-イル)イ ニコチンアミド	582.29	2.31	B
30		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)- 1-(1-((6-ヒドロキシ)イミダゾール-3-イル)イ ミダゾール)ピリジン-4-イル)-1H-イミダ ゾール-5-イル)イミダゾール [1, 2-b]ピ リジン-2-イル)イニコチンアミド	608.19	2.09	B

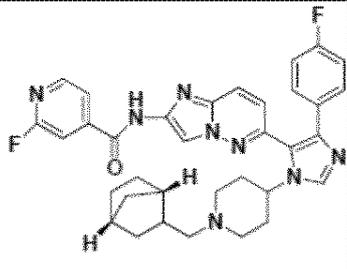
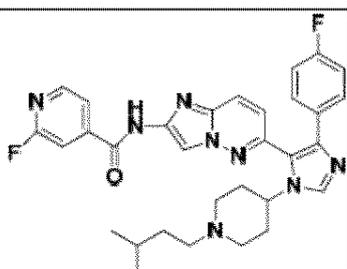
10

20

30

【表 6 - 6】

表 4

化合物番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC方法
31		N-(6-(1-(1-((1S, 4R)-7-フルオロ[2,2,1]ヘキサヒドロ-2-イルイデン)エチル)ピリジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロピロリジン-3-イル)イソニコチンアミド	609.36	4.52	C
32		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(1-((1S, 4R)-7-フルオロ[2,2,1]ヘキサヒドロ-2-イルイデン)エチル)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	571.29	2.54, 4.17	B, C

10

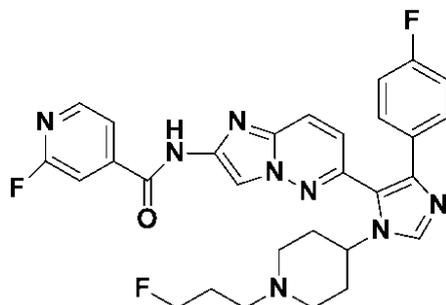
20

【 0 2 0 4】

化合物 3 3

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

【化 8 9】



30

化合物 9 (0 . 0 3 5 g 、 0 . 0 7 0 ミリモル) および 1 - フルオロ - 3 - ヨードプロパン (0 . 0 6 6 g 、 0 . 3 5 0 ミリモル) の DMF (1 . 4 0 m L) 中溶液に、ヒューニツヒ塩基 (0 . 0 7 3 m L 0 . 4 2 0 ミリモル) を加え、該反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。それをプレパラティブ LC / MS を介して次の条件：カラム：Waters XBridge C 1 8、1 9 x 2 0 0 mm、5 μ m 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C 1 8、1 9 x 1 0 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：水 + 2 0 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：9 5 : 5 アセトニトリル：水 + 2 0 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：2 0 分かけて 4 0 - 1 0 0 % B とし、次に 1 0 0 % B で 4 分間保持する；流速：2 5 m L / 分で精製し、所望の生成物を含むフラクション (0 . 0 1 2 g 、 収率 2 8 . 7 %) を合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させた。HPLC 保持時間 (方法 B および C)：各々、2 . 1 9 分、3 . 9 1 分；MS (ES)：m / z = 5 6 1 . 3 0 [M + H] ⁺；¹H NMR (5 0 0 M Hz、DMSO - d ₆) ppm 8 . 5 9 (s , 1 H)、8 . 4 8 (d , J = 4 . 9 Hz , 1 H)、8 . 1 9 (s , 1 H)、8 . 1 0 (d , J = 9 . 2 Hz , 1 H)、7 . 9 8 (d , J = 5 . 2 Hz , 1 H)、7 . 8 2 (s , 1 H)、7 . 4 7 (dd , J = 8 . 5、5 . 8

40

50

Hz, 2H)、7.21 - 7.08 (m, 3H)、4.53 (t, J = 6.1 Hz, 1H)、4.43 (t, J = 6.0 Hz, 1H)、4.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、2.95 (d, J = 10.7 Hz, 2H)、2.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.08 - 1.89 (m, 6H)、1.89 - 1.72 (m, 3H)

【0205】

化合物9を対応するアルキルハライドと反応させることにより化合物33と同様にして表5に記載の化合物を合成した。

【表7】

表5

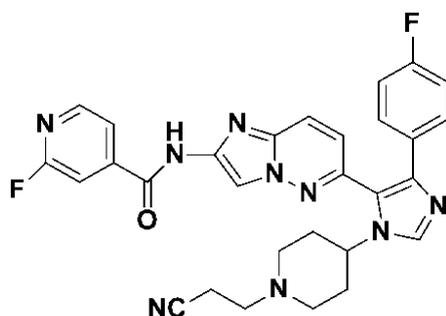
化合物番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC方法
34		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(2-メチルエチル)ピペリジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	559.40	2.09, 3.81	B, C
35		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	583.20	2.84, 4.10	B, C

【0206】

化合物36

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

【化90】



化合物9 (0.018 g, 0.036ミリモル)のEtOH (0.719 ml)中溶液に、アクリロニトリル (9.82 μL, 0.144ミリモル)およびヒューニツヒ塩基 (0.038 mL, 0.216ミリモル)を加えた。反応混合物を油浴中60で16時間加熱した。生成した沈殿物を濾過し、濾過ケーキをプレパラティブLC/MSを介し、次の条件：カラム：Waters XBridge C18、19 x 200 mm、5 μm粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18、19 x 10 mm、5 μm粒子；移動相A：水 + 20 mM 酢酸アンモニウム；移動相B：95 : 5 メタノール：水 + 20 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：13分かけて50 - 100% Bとし、次に100% Bで4分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物 (0.01 g、収率48.2%)を含有するフラクシ

ヨンを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させた。HPLC保持時間(方法BおよびC):各々、2.32分、3.77分;MS(ES): $m/z = 554.28$ [M+H]⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) ppm 8.59(s, 1H)、8.48(d, J=5.2Hz, 1H)、8.21(s, 1H)、8.09(d, J=9.5Hz, 1H)、8.04-7.94(m, 1H)、7.82(s, 1H)、7.55-7.41(m, 2H)、7.18-7.07(m, 3H)、4.10(br.s., 1H)、2.99(d, J=5.8Hz, 2H)、2.91(s, 1H)、2.75(s, 1H)、2.67(t, J=6.4Hz, 2H)、2.59(t, J=6.6Hz, 2H)、2.11-1.94(m, 6H)

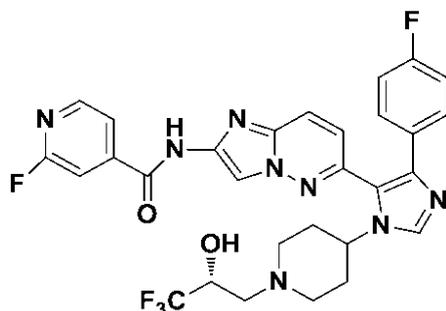
【0207】

10

化合物37

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

【化91】



20

化合物9(0.035g、0.070ミリモル)のDMF中溶液に、(R)-2-(トリフルオロメチル)オキシラン(0.039g、0.350ミリモル)を添加し、該反応混合物を室温で3時間攪拌した。粗物質をプレパラティブLC/MSを介して次の条件:カラム:Waters XBridge C18、19x200mm、5μm粒子;ガードカラム:Waters XBridge C18、19x10mm、5μm粒子;移動相A:水+20mM酢酸アンモニウム;移動相B:95:5アセトニトリル:水+20mM酢酸アンモニウム;グラジエント:12分かけて40-80%Bとし、次に100%Bで5分間保持する;流速:20mL/分で精製し、所望の生成物(0.011g、収率24.51%)を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させた。HPLC保持時間(方法BおよびC):各々、2.49分、3.98分;MS(ES): $m/z = 613.20$ [M+H]⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) ppm 8.60(s, 1H)、8.48(d, J=5.2Hz, 1H)、8.19(s, 1H)、8.09(d, J=9.5Hz, 1H)、8.04-7.94(m, 1H)、7.82(s, 1H)、7.47(dd, J=8.7、5.6Hz, 2H)、7.21-7.08(m, 3H)、6.15(br.s., 1H)、4.11(d, J=7.3Hz, 2H)、3.01(t, J=9.8Hz, 2H)、2.19-1.97(m, 6H)

30

40

【0208】

化合物9を対応するエポキシドと反応させることにより化合物37と同様にして表6に記載の化合物を合成した。

【表 8】

表 6

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
38		(S)-2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(イソキサゾール-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	613.20	2.60, 3.98	B, C

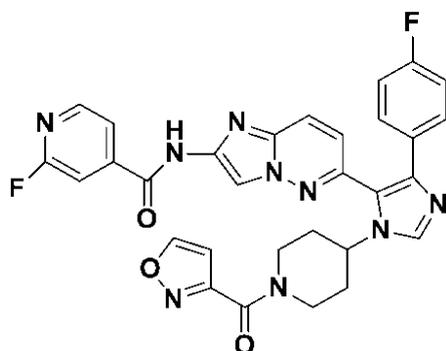
10

【0209】

化合物 39

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

【化92】



20

化合物 9 をイソキサゾール 3-カルボン酸と反応させることにより化合物 5 と同様にして化合物 39 を合成した。HPLC 保持時間 (方法 B および C) : 各々、2.39 分、3.76 分; MS (ES) : m/z = 596.20 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) ppm 9.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.64 (s, 1H)、8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、8.24 (s, 1H)、8.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.83 (s, 1H)、7.53 - 7.40 (m, 2H)、7.21 - 7.07 (m, 3H)、6.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、4.63 (d, J = 13.1 Hz, 1H)、4.54 - 4.41 (m, 1H)、4.03 (d, J = 13.7 Hz, 1H)、3.29 - 3.14 (m, 1H)、2.96 - 2.83 (m, 1H)、2.21 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、2.14 (d, J = 11.3 Hz, 1H)、2.10 - 1.96 (m, 2H)

30

【0210】

化合物 9 を対応するカルボン酸と反応させることにより化合物 39 と同様にして表 7 に記載の化合物を合成した。

40

【表 9 - 1】

表 7

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
40		N-(6-(1-(1-(2-(7- フッ素キノリン-4-イル)-4-(4- フルオロフェニル)- 1H-イミダゾ[5,1-b]ピリ ジン-2-イル)アミノ)エチル)アミノ) ピリジン-4-イル)-4-(4- フルオロフェニル)- 1H-イミダゾ[5,1-b]ピリ ジン-2-イル)イソニコチンアミド	558.40	1.95, 3.49	B, C
41		2-フルオロ-N-(6-(4-(4- フルオロフェニル)- 1-(1-(1-(2-ヒトクシ アセチル)ヒペリ ジン-4-イル)-1H-イミ ダゾ[5,1-b]ピリジン- 2-イル)イソニコチン アミド	557.30	2.19, 3.59	B, C
42		2-フルオロ-N-(6-(4-(4- フルオロフェニル)- 1-(1-(1-(3,3,3-トリ フルオロエチル)ア ミノ)エチル)アミノ) ピリジン-4-イル)-1H- イミダゾ[5,1-b]ピリ ジン-2-イル)イソニコ チンアミド	611.20	2.50, 3.79	B, C
43		2-フルオロ-N-(6-(4-(4- フルオロフェニル)- 1-(1-(1-(4-フルオ ロフェニル)-1H-イミ ダゾ[5,1-b]ピリジン- 2-イル)アミノ)エチ ル)アミノ)ピリジン- 4-イル)-1H-イミダ ゾ[5,1-b]ピリジン-2- イル)イソニコチンア ミド	596.20	2.27, 3.69	B, C

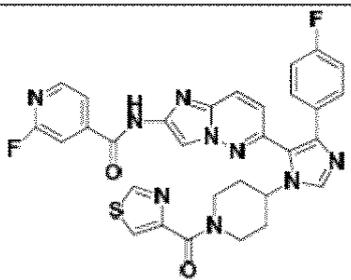
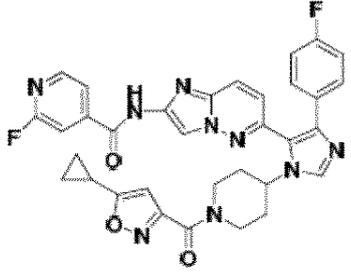
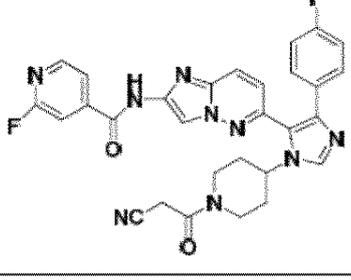
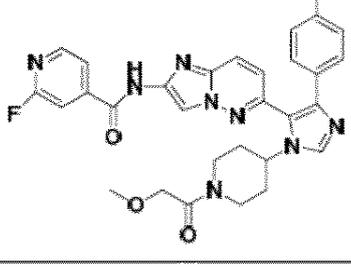
10

20

30

【表 9 - 2】

表 7

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
44		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(2-フルオロフェニル)-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	612.20	2.31, 3.75	B, C
45		N-(6-(1-(1-(5-シクロプロピルイソキサゾール-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	636.20	2.66, 4.02	B, C
46		N-(6-(1-(1-(2-シアノエチル)ピペリジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	568.50	2.38, 3.57	B, C
47		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	573.50	2.32, 3.65	B, C

10

20

30

【表 9 - 3】

表 7

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
48		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(1-(イキサゾール-5-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソコチンアミド	596.30	2.00, 3.48	B, C
49		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソコチンアミド	651.30	2.77, 4.12	B, C
50		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(1-(イソチアゾール-5-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソコチンアミド	612.20	2.43, 3.82	B, C
51		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(5-メチルイソキサゾール-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソコチンアミド	610.26	2.52	B

10

20

30

【表 9 - 5】

表 7

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
56		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-イゾチアゾリルピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソチチンアミド	606.02	3.65	C
57		N-(6-(1-(1-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソチチンアミド	624.03	3.74	C
58		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(2-(チオスルホニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソチチンアミド	621.19	2.22	B
59		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(4,4,4-トリフルオロブチル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソチチンアミド	624.99	2.63	B

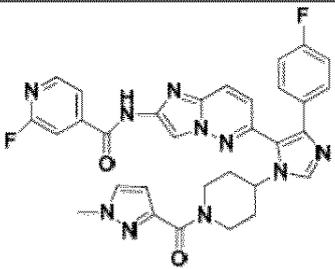
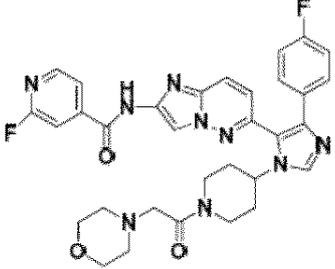
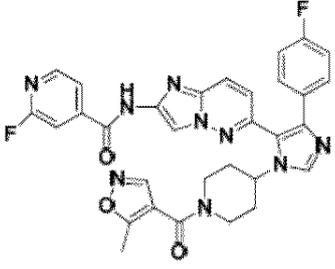
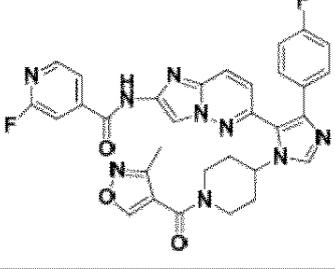
10

20

30

【表 9 - 6】

表 7

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
60		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(1-メチル-1H-ヒマジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール [1, 2-b])ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	609.01	2.32	B
61		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(2-メチルイソキサゾール)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール [1, 2-b])ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	628.33	3.74	C
62		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(5-メチルイソキサゾール-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール [1, 2-b])ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	610.26	3.76	C
63		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(3-メチルイソキサゾール-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール [1, 2-b])ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	610.23	2.39	B

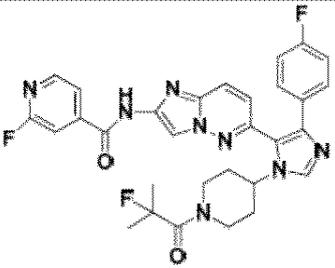
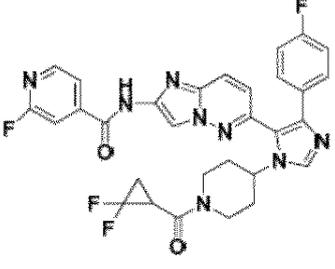
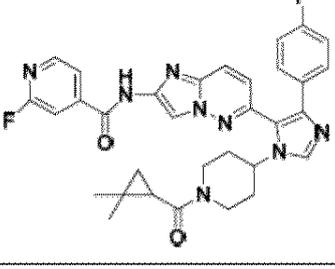
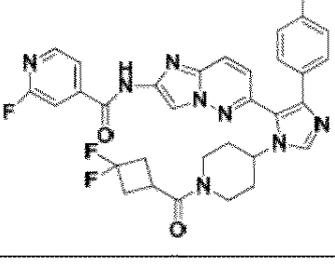
10

20

30

【表 9 - 7】

表 7

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
64		2-フルオロ-N-(6-(1-(1-(2-フルオロ-2-チロプ ロハ /イハ)ピペリジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	589.01	2.58	B
65		N-(6-(1-(1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	605.26	3.85	C
66		N-(6-(1-(1-(2,2-ジメチルプロピル)ピペリジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	597.3	2.62	C
67		N-(6-(1-(1-(3,3-ジフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	619.02	3.82	C

10

20

30

【表 9 - 8】

表 7

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
68		<p>N-(6-(1-(1-(2-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリジン-2-イル)-2-ピペリジン環イソチオアミド</p>	583.28	2.53	B
69		<p>2-フルオロ-N-(6-(1-(1-(2-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリジン-2-イル)イソチオアミド</p>	626.09	2.07	B
70		<p>N-(6-(1-(1-(3-クロロプロピル)ピリジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリジン-2-イル)-2-ピペリジン環イソチオアミド</p>	590.99	2.46	B
71		<p>N-(6-(1-(1-(1-シアロエチル)ピリジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリジン-2-イル)-2-ピペリジン環イソチオアミド</p>	594.29	2.43	B

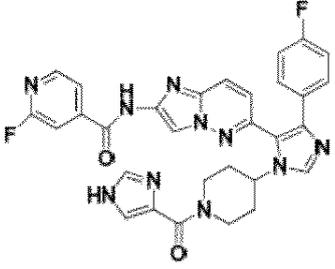
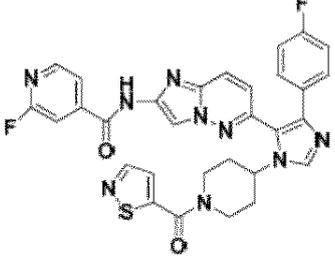
10

20

30

【表 9 - 9】

表 7

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
72		N-(6-(1-(1-(1H-イミダゾール-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	595.21	2.16	B
73		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(イミダゾール-5-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ニコチンアミド	611.95	3.73	C

10

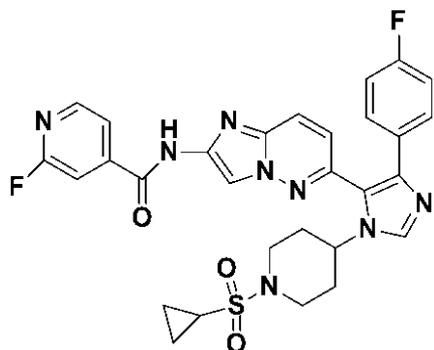
20

【0211】

化合物 7 4

N-(6-(1-(1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド

【化 9 3】



30

化合物 9 (0.035 g、0.070 ミリモル) およびシクロプロピルスルホニルクロリド (0.020 g、0.140 ミリモル) の DMF (1.40 mL) 中溶液に、ヒューニツヒ塩基 (0.037 mL、0.210 ミリモル) を加え、該反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。それをプレパラティブ LC/MS を介し、次の条件：カラム：Waters XBridge C 18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C 18、19 x 10 mm、5 μm 粒子；移動相 A：水 + 20 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95 : 5 アセトニトリル：水 + 20 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：12 分かけて 30 - 70% B とし、次に 100% B で 5 分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物 (0.014 g、収率 29.5%) を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させた。HPLC 保持時間 (方法 B および C)：各々、2.49 分、3.79 分；MS (ES)：m/z = 605.20 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) ppm 11.96 (br. s, 1H)、8.63 (s, 1H)、8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、8.25 (s, 1H)、8.11 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、8.04 - 7.93 (m, 1H)、7.83 (s, 1H)、7.46

40

50

(dd , J = 8.9、5.5 Hz , 2 H)、7.22 - 7.06 (m , 3 H)、4.38 - 4.19 (m , 1 H)、3.71 (d , J = 12.2 Hz , 2 H)、3.02 - 2.87 (m , 3 H)、2.67 - 2.54 (m , 2 H)、2.23 - 2.02 (m , 4 H)、1.06 - 0.85 (m , 4 H)

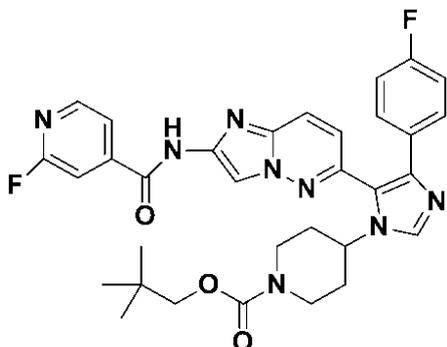
【 0 2 1 2 】

化合物 7 5

ネオペンチル 4 - (5 - (2 - (2 - フルオロイソニコチンアミド) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 化 9 4 】

10



20

化合物 9 (0.035 g、0.070 ミリモル) およびネオペンチルカルボノクロリダー
ト (0.032 g、0.210 ミリモル) の DMF (1.40 mL) 中溶液に、ヒューニツ
ヒ塩基 (0.049 mL、0.280 ミリモル) を添加し、該反応混合物を室温で 3 時間攪
拌した。それをプレパラティブ LC / MS を介し、次の条件：カラム：Waters XBridge
C 18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C 18、19
x 10 mm、5 μm 粒子；移動相 A：水；移動相 B：メタノール；バッファー：20 mM
酢酸アンモニウム；グラジエント：19.5 分かけて 30 - 95 % B とし、次に 95 % B
で 14.0 分保持する；流速：2.0 mL / 分で精製した。所望の生成物 (0.0105 g、
収率 24.43 %) を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥さ
せた。HPLC 保持時間 (方法 B および C)：各々、2.97 分、4.30 分；MS (E
S)：m / z = 615.30 [M + H]⁺；¹H NMR (500 MHz、DMSO -
d₆) ppm 11.96 (br. s , 1 H)、8.63 (s , 1 H)、8.49 (d , J = 4.9 Hz , 1 H)、8.21 (s , 1 H)、8.10 (d , J = 9.5 Hz , 1 H)、8.04 - 7.90 (m , 1 H)、7.82 (s , 1 H)、7.46 (dd , J = 8.9、5.5 Hz , 2 H)、7.21 - 7.06 (m , 3 H)、4.44 - 4.27 (m , 1 H)、4.12 (d , J = 13.4 Hz , 2 H)、3.71 (br. s . , 2 H)、2.90 (s , 2 H)、2.84 (br. s . , 1 H)、2.75 (s , 1 H)、2.08 (d , J = 11.0 Hz , 2 H)、2.02 - 1.85 (m , 2 H)、0.92 (s , 9 H)

30

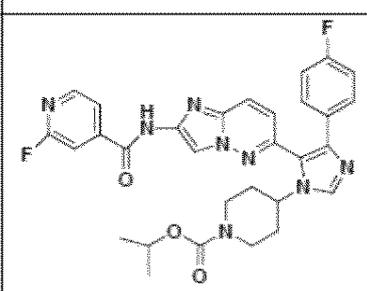
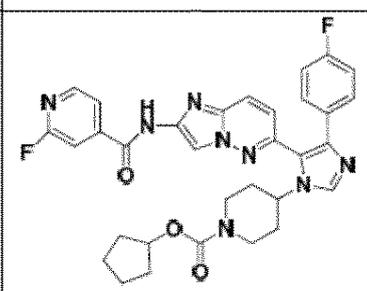
【 0 2 1 3 】

化合物 5 を対応するクロロホルマートと反応させることにより化合物 7 と同様にして表
8 に記載の化合物を合成した。

40

【表 10】

表 8

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
76		イゾブチル 4-(5-(2-(2-フルオロイソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート	587.0	2.77, 2.65	B, C
77		シクロペンチル 4-(5-(2-(2-フルオロイソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート	613.30	2.86, 4.24	B, C

10

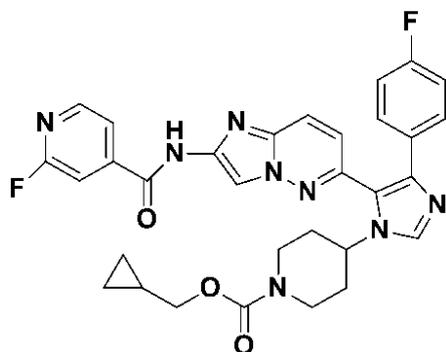
20

【0214】

化合物 78

シクロプロピルメチル 4-(5-(2-(2-フルオロイソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 95】



30

シクロプロピルメタノール (8.29 μL, 0.105 ミリモル) の THF (1.40 mL) 中溶液に、ヒューニツヒ塩基 (0.037 mL, 0.210 ミリモル) および 4-ニトロフェニルカルボクロリダート (0.022 g, 0.105 ミリモル) を連続して加え、反応物を室温で 16 時間攪拌した。ついでこの溶液に、化合物 9 (0.035 g, 0.070 ミリモル) の DMF (1 mL) 中溶液を添加した。得られた反応混合物を 90 分間攪拌し、次にプレパラティブ LC/MS を介して以下の条件：カラム：Waters XBridge C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18、19 x 10 mm、5 μm 粒子；移動相 A：水 + 20 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95 : 5 アセトニトリル：水 + 20 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分かけて 30 - 100 % B とし、次に 100 % B で 4 分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物 (14.3 mg、収率 34.2 %) を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させた。HPLC 保持時間 (方法 B および C)：各々、2.76 分、4.16 分；MS (ES)：m/z = 599.20 [M+H]⁺

40

50

【 0 2 1 5 】

化合物 9 を、4 - ニトロフェニルカルボクロリダートを対応するアルコールと反応させることで系内で生成される対応するクロロホルマートを反応させることによって、化合物 7 9 と同様にして、表 9 に記載の化合物が合成された。

【 表 1 1 - 1 】

表 9

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
79		イソプロパノール 4-(5-(2-(2-フルオロイニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシルト	601.21	2.90, 4.24	B, C
80		オキタン-3-イル 4-(5-(2-(2-フルオロイニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシルト	601.14	2.36, 3.77	B, C
81		テトラヒド-2H-ピラン-4-イル 4-(5-(2-(2-フルオロイニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシルト	629.17	2.52, 3.94	B, C
82		(2,2-ジフルオロエチル) 4-(5-(2-(2-フルオロイニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシルト	635.15	2.76, 4.07	B, C

10

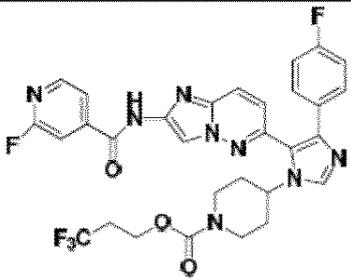
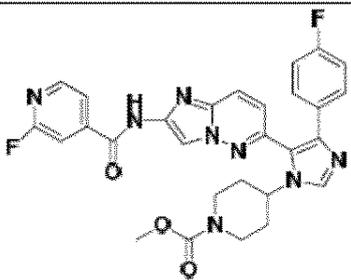
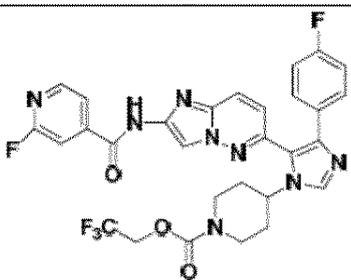
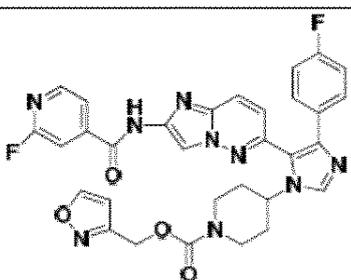
20

30

40

【表 1 1 - 2】

表 9

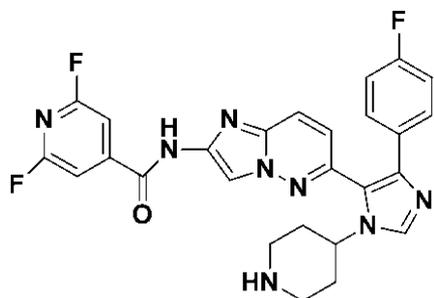
化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
83		3,3,3-トリフルオロプロピル 4-(5-(2-(2-フルオロイソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート	641.12	2.78, 4.09	B, C
84		メチル 4-(5-(2-(2-フルオロイソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート	559.22	2.20, 3.24	B, C
85		2,2,2-トリフルオロエチル 4-(5-(2-(2-フルオロイソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート	627.11	2.72, 4.00	B, C
86		イソキサゾール-3-イルメチル 4-(5-(2-(2-フルオロイソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート	626.20	2.53, 3.83	B, C

【0216】

化合物 87

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

【化96】



10

20

30

40

50

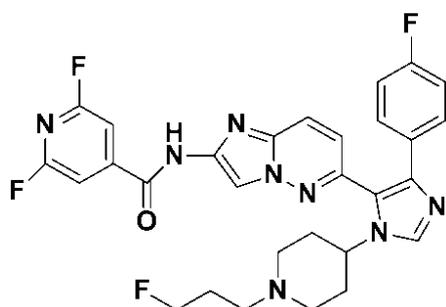
中間体 8 を 2, 6 - ジフルオロイソニコチン酸と反応させ、つづいて Boc 基を TFA で脱保護することにより、化合物 1 と同様にして化合物 87 を合成した。HPLC 保持時間 (方法 A) : 3.18 分; MS (ES) : $m/z = 519.21$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 12.07 (s, 1H)、8.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、8.68 (s, 1H)、8.49 - 8.31 (m, 1H)、8.20 - 8.04 (m, 1H)、7.88 - 7.76 (m, 2H)、7.55 - 7.42 (m, 2H)、7.25 - 7.09 (m, 3H)、4.65 - 4.49 (m, 1H)、3.43 (br. s., 1H)、3.03 (q, $J = 12.0$ Hz, 2H)、2.31 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H)、2.24 - 2.06 (m, 2H)

【0217】

化合物 88

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

【化97】



化合物 87 を 1 - フルオロ - 3 - ヨードプロパンと反応させることにより化合物 88 と同様にして化合物 88 を合成した。HPLC 保持時間 (方法 B および C) : 各々、2.53 分、4.13 分; MS (ES) : $m/z = 579.30$ $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 12.02 (br. s., 1H)、8.59 (s, 1H)、8.23 - 8.14 (m, 1H)、8.11 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.82 (s, 2H)、7.52 - 7.40 (m, 2H)、7.20 - 7.08 (m, 3H)、4.53 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H)、4.43 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H)、4.10 (dt, $J = 15.3, 7.9$ Hz, 1H)、3.02 - 2.87 (m, 2H)、2.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H)、2.10 - 1.88 (m, 8H)、1.87 - 1.71 (m, 2H)

【0218】

化合物 87 を対応するハロゲン化アルキルと反応させることにより化合物 88 と同様にして表 10 に記載の化合物を合成した。

【表12】

表 10

化合物番号	構造式	名称	$[M+H]^+$	保持時間	HPLC 方法
89		N-(6-(1-(1-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-2-イル)フルオロイソニコチンアミド	576.4	2.34, 3.91	B, C

【0219】

化合物 90

10

20

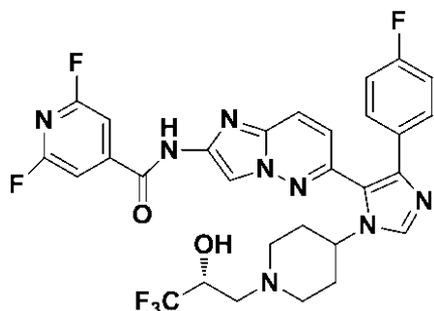
30

40

50

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

【化98】



10

化合物87を(R)-2-(トリフルオロメチル)オキシランと反応させることにより化合物7と同様にして化合物90を合成した。HPLC保持時間(方法BおよびC):各々、2.73分、4.17分;MS(ES): $m/z = 631.20$ [M+H]⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) ppm 8.59(s, 1H)、8.19(s, 1H)、8.11(d, J=9.2Hz, 1H)、7.82(s, 2H)、7.52-7.41(m, 2H)、7.24-7.06(m, 3H)、6.14(d, J=6.1Hz, 1H)、4.11(br.s, 2H)、3.01(t, J=9.9Hz, 2H)、2.60-2.53(m, 1H)、2.19-1.97(m, 6H)

20

【0220】

化合物87を対応するエポキシドと反応させることにより化合物90と同様にして表1に記載の化合物を合成した。

【表13】

表11

化合物番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC方法
91		(S)-2,6-ジフルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	631.0	2.77, 2.41	B, C

30

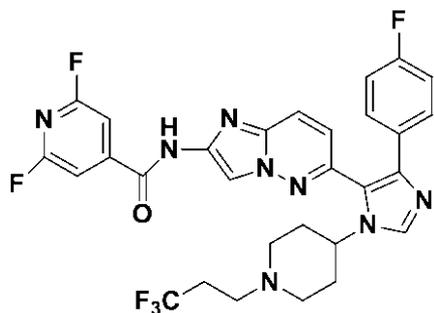
【0221】

化合物92

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

40

【化99】



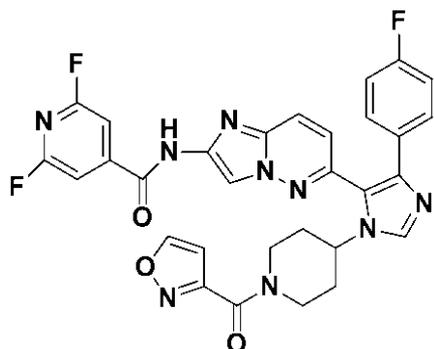
化合物87を3,3,3-トリフルオロプロパノールと反応させることにより化合物2同様にして化合物92を合成した。HPLC保持時間(方法BおよびC):各々、2.91分、4.29分;MS(ES): $m/z = 615.30$ $[M+H]^+$; 1H NMR(500MHz、DMSO- d_6) ppm 12.03(br.s, 1H)、8.59(s, 1H)、8.20(s, 1H)、8.11(d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.97(s, 1H)、7.82(s, 2H)、7.56-7.40(m, 2H)、7.23-7.05(m, 3H)、4.11(br.s., 1H)、3.07-2.94(m, 2H)、2.90(s, 4H)、2.75(s, 3H)、2.50-2.37(m, 3H)、2.02(d, $J = 6.7$ Hz, 7H)

【0222】

化合物93

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

【化100】



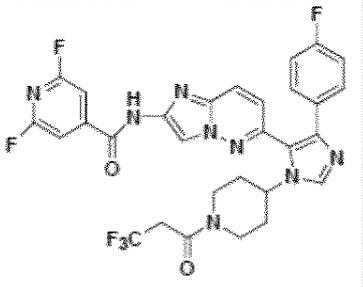
化合物87をイソキサゾール3-カルボン酸と反応させることにより化合物5と同様にして化合物93を合成した。HPLC保持時間(方法BおよびC):各々、2.61分、3.67分;MS(ES): $m/z = 614.20$ $[M+H]^+$; 1H NMR(500MHz、DMSO- d_6) ppm 12.02(s, 1H)、9.12(d, $J = 1.5$ Hz, 1H)、8.64(s, 1H)、8.24(s, 1H)、8.12(d, $J = 9.5$ Hz, 1H)、7.82(s, 2H)、7.47(dd, $J = 8.9$ 、 5.5 Hz, 2H)、7.18-7.08(m, 4H)、6.86(d, $J = 1.5$ Hz, 1H)、4.63(d, $J = 13.1$ Hz, 1H)、4.56-4.42(m, 1H)、4.03(d, $J = 13.4$ Hz, 1H)、3.24(t, $J = 12.1$ Hz, 1H)、2.95-2.83(m, 1H)、2.21(d, $J = 11.6$ Hz, 1H)、2.14(d, $J = 10.4$ Hz, 1H)、2.11-1.95(m, 2H)

【0223】

化合物87を対応するカルボン酸と反応させることにより化合物93と同様にして表12に記載の化合物を合成した。

【表 1 4】

表 1 2

化合物番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC方法
94		2,6-ジフルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-メチル-2-(ピリジン-3-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	629.20	2.70/3.99	B, C

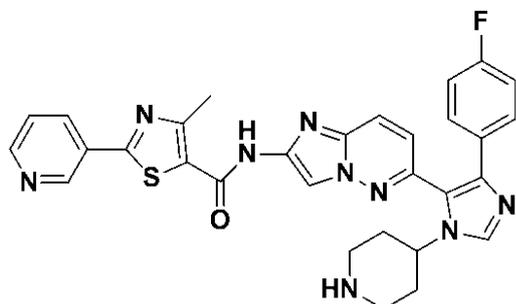
10

【0224】

化合物 95

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

【化101】



20

中間体 8 を 4-メチル-2-(ピリジン-3-イル)チアゾール-5-カルボン酸と反応させ、つづいて Boc 基を TFA で脱保護することにより化合物 1 と同様にして化合物 95 を合成した。HPLC 保持時間 (方法 A) : 3.20 分; MS (ES) : m/z = 580.20 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.71 (s, 1H)、9.22 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H)、8.91 (s, 1H)、8.86 - 8.74 (m, 2H)、8.65 (s, 1H)、8.49 - 8.37 (m, 1H)、8.19 - 8.08 (m, 1H)、7.66 (ddd, J = 8.0, 4.9, 0.9 Hz, 1H)、7.55 - 7.42 (m, 2H)、7.30 - 7.21 (m, 2H)、7.12 (d, J = 9.3 Hz, 1H)、4.73 - 4.55 (m, 1H)、3.44 (d, J = 11.8 Hz, 2H)、3.05 (d, J = 10.8 Hz, 2H)、2.75 (s, 3H)、2.35 (d, J = 11.3 Hz, 2H)、2.25 - 2.08 (m, 2H)

30

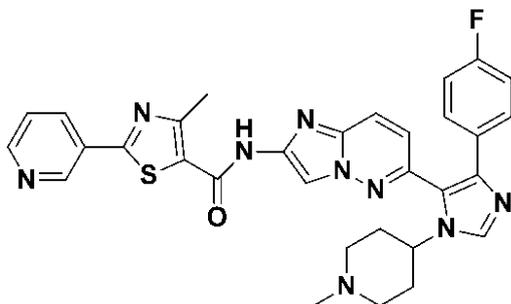
【0225】

化合物 96

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

40

【化102】



化合物95をホルムアルデヒド(37%水溶液)と反応させることにより化合物2と同様に化合物96を合成した。HPLC保持時間(方法BおよびC):各々、2.29分、4.0分;MS(ES): $m/z = 594.50$ $[M+H]^+$; 1H NMR(500 MHz、DMSO- d_6) ppm 9.19(d, $J = 2.1$ Hz, 1H)、8.75(dd, $J = 4.7$ 、1.4 Hz, 1H)、8.53(s, 1H)、8.37(dt, $J = 7.9$ 、2.0 Hz, 1H)、8.17(s, 1H)、8.08(d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.61(dd, $J = 7.9$ 、4.9 Hz, 1H)、7.46(dd, $J = 8.7$ 、5.6 Hz, 2H)、7.21-7.04(m, 3H)、4.14-4.00(m, 1H)、2.85(d, $J = 11.6$ Hz, 2H)、2.74(s, 3H)、2.17(s, 3H)、2.11-1.97(m, 4H)、1.97-1.86(m, 3H)

【0226】

化合物95を対応するアルデヒドと反応させることにより化合物96と同様に表13に記載の化合物を合成した。

【表15】

表13

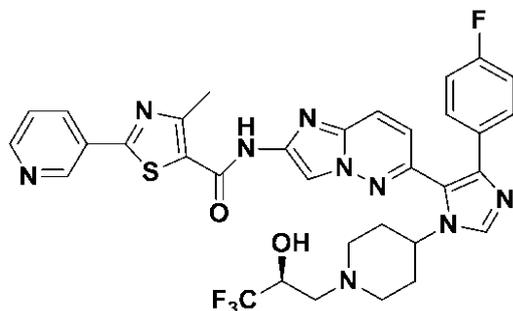
化合物番号	構造式	名称	$[M+H]^+$	保持時間	HPLC方法
97		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-メチル-2-(ピリジン-3-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	624.42	2.08/3.88	B、C
98		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-メチル-2-(ピリジン-3-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	676.51	2.73/4.24	B、C

【0227】

化合物99

(S)-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-メチル-2-(ピリジン-3-イル)チアゾール-5-カルボキサミド

【化103】



化合物95を(S)-2-(トリフルオロメチル)オキシランと反応させることにより化合物7と同様にして化合物99を合成した。HPLC保持時間(方法BおよびC):各々、2.55分、4.10分;MS(ES): $m/z = 692.30$ $[M+H]^+$; 1H NMR(500MHz、DMSO- d_6) ppm 9.28-9.17(m, 1H)、8.77(d, $J = 4.6$ Hz, 1H)、8.57(s, 1H)、8.41(d, $J = 7.9$ Hz, 1H)、8.20(s, 1H)、8.08(d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.65(dd, $J = 7.9$ 、4.9 Hz, 2H)、7.50(dd, $J = 8.4$ 、5.6 Hz, 3H)、7.27-7.06(m, 4H)、4.15(d, $J = 7.6$ Hz, 3H)、3.64(br.s., 2H)、3.05(t, $J = 10.7$ Hz, 3H)、2.78(s, 4H)、2.25-2.09(m, 3H)、2.06(d, $J = 5.2$ Hz, 5H)

【0228】

化合物95を対応するハロゲン化アルキルと反応させることにより化合物99と同様にして表14に記載の化合物を合成した。

【表16】

表14

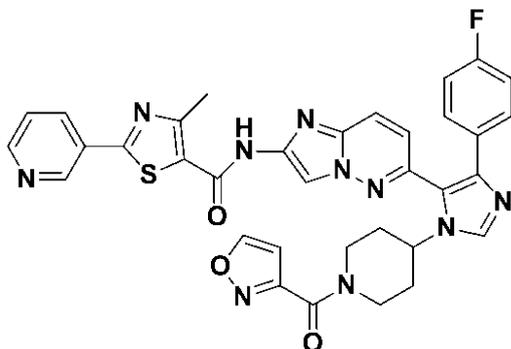
化合物番号	構造式	名称	$[M+H]^+$	保持時間	HPLC方法
100		N-(6-(1-(1-(2-アミノ-2-チアゾール)ピリジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)イミダゾール-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-メチル-2-(ピリジン-3-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	637.50	2.46/3.94	B, C

【0229】

化合物101

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

【化104】



化合物95をイソキサゾール3-カルボン酸と反応させることにより化合物5と同様にして化合物101を合成した。HPLC保持時間(方法BおよびC):各々、2.43分、3.90分;MS(ES): $m/z = 675.30$ $[M+H]^+$; 1H NMR(500 MHz、DMSO- d_6) ppm 11.61(br.s, 1H)、9.19(d, $J = 2.1$ Hz, 1H)、9.12(d, $J = 1.8$ Hz, 1H)、8.75(dd, $J = 4.7$ 、 1.4 Hz, 1H)、8.58(s, 1H)、8.37(dt, $J = 7.9$ 、 2.0 Hz, 1H)、8.23(s, 1H)、8.08(d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.61(dd, $J = 7.9$ 、 4.9 Hz, 1H)、7.54-7.40(m, 2H)、7.22-7.08(m, 3H)、6.86(d, $J = 1.8$ Hz, 1H)、4.63(d, $J = 13.7$ Hz, 1H)、4.55-4.41(m, 1H)、4.03(d, $J = 13.4$ Hz, 1H)、3.24(t, $J = 12.1$ Hz, 1H)、2.91(t, $J = 11.7$ Hz, 1H)、2.74(s, 3H)、2.21(d, $J = 11.9$ Hz, 1H)、2.14(d, $J = 11.6$ Hz, 1H)、2.10-1.96(m, 2H)

【0230】

化合物95を対応するカルボン酸と反応させることにより化合物101と同様にして表15に記載の化合物を合成した。

【表17】

表15

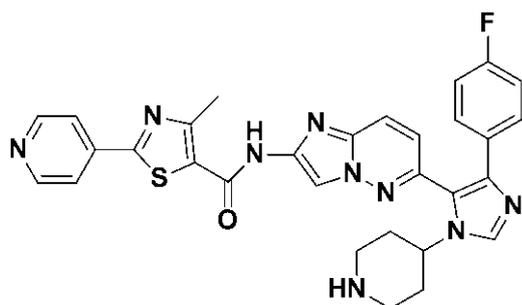
化合物番号	構造式	名称	$[M+H]^+$	保持時間	HPLC方法
102		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-メチル-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	690.30	2.53/3.91	B, C

【0231】

化合物103

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

【化105】



中間体 8 を 4 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) チアゾール - 5 - カルボン酸と反応させ、つづいて Boc 基を TFA で脱保護することにより化合物 1 と同様に化合物 103 を合成した。HPLC 保持時間 (方法 A) : 2.89 分; MS (ES) : $m/z = 580.30$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11.75 (s, 1H)、8.90 - 8.75 (m, 3H)、8.63 (s, 1H)、8.42 (s, 1H)、8.18 - 8.07 (m, 1H)、8.07 - 7.97 (m, 3H)、7.56 - 7.43 (m, 2H)、7.20 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H)、7.12 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H)、3.84 - 3.72 (m, 1H)、3.42 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H)、3.04 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H)、2.81 - 2.71 (m, 4H)、2.39 - 2.25 (m, 2H)、2.23 - 2.08 (m, 1H)

10

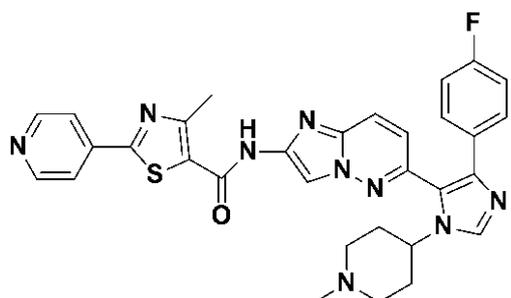
【0232】

化合物 104

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

20

【化106】



化合物 103 をホルムアルデヒド (37% 水溶液) と反応させることにより化合物 2 と同様に化合物 104 を合成した。HPLC 保持時間 (方法 B および C) : 各々、2.29 分、4.0 分; MS (ES) : $m/z = 594.50$ $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.82 - 8.71 (m, 2H)、8.54 (s, 1H)、8.17 (s, 1H)、8.08 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)、8.00 - 7.91 (m, 2H)、7.51 - 7.41 (m, 2H)、7.19 - 7.06 (m, 3H)、4.15 - 4.01 (m, 1H)、3.92 (s, 2H)、2.85 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H)、2.17 (s, 3H)、2.08 - 1.97 (m, 4H)、1.97 - 1.86 (m, 4H)

30

40

【0233】

化合物 103 を対応するアルデヒドと反応させることにより化合物 104 と同様に表 16 に記載の化合物を合成した。

2と同様にして化合物107を合成した。HPLC保持時間(方法BおよびC):各々、2.47分、3.79分;MS(ES): $m/z = 664.22$ [M+H]⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) ppm 11.72(br.s, 1H)、9.12(d, J=1.8Hz, 1H)、8.62(s, 1H)、8.32(d, J=5.2Hz, 1H)、8.23(s, 1H)、8.08(d, J=9.5Hz, 1H)、7.54(s, 1H)、7.47(dd, J=8.9、5.5Hz, 3H)、7.26(d, J=5.2Hz, 1H)、7.19-7.07(m, 4H)、6.86(d, J=1.8Hz, 1H)、4.61(br.s., 1H)、4.47(br.s., 1H)、4.02(br.s., 1H)、3.83-3.72(m, 5H)、3.64-3.54(m, 5H)、3.24(s, 1H)、2.91(s, 2H)、2.19(br.s., 1H)、2.13(br.s., 1H)、2.04(dt, J=11.7、5.7Hz, 3H)

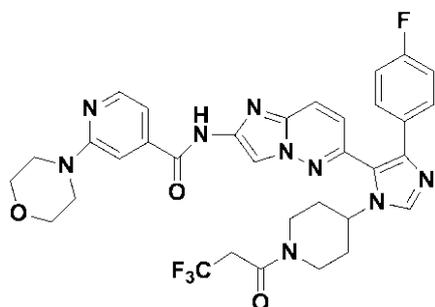
10

【0236】

化合物108

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

【化109】



20

化合物106を3,3,3-トリフルオロプロパン酸と反応させることにより化合物5と同様にして化合物108を合成した。HPLC保持時間(方法BおよびC):各々、2.56分、2.58分;MS(ES): $m/z = 678.10$ [M+H]⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) ppm 11.73(br.s, 1H)、8.61(s, 1H)、8.32(d, J=4.9Hz, 1H)、8.17(s, 1H)、8.08(d, J=9.5Hz, 1H)、7.54(s, 1H)、7.51-7.40(m, 3H)、7.26(dd, J=5.0、1.1Hz, 1H)、7.21-7.07(m, 4H)、4.52(d, J=13.1Hz, 1H)、4.46-4.32(m, 1H)、4.00-3.86(m, 3H)、3.83-3.61(m, 8H)、3.61-3.52(m, 6H)、3.10(t, J=12.1Hz, 1H)、2.65(t, J=11.9Hz, 1H)、2.10(br.s., 3H)、2.05-1.86(m, 3H)

30

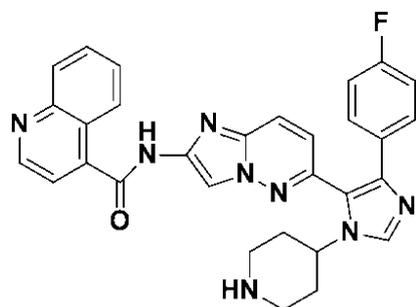
【0237】

化合物109

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

40

【化110】



50

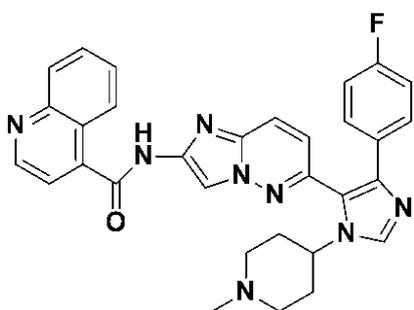
中間体 8 をキノリン - 4 - カルボン酸と反応させ、つづいて Boc 基を TFA で脱保護することにより化合物 1 と同様に化合物 109 を合成した。HPLC 保持時間 (方法 B および C) : 各々、1.96 分、3.52 分; MS (ES) : $m/z = 533.39$ [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.08 (d, J = 4.3 Hz, 1H)、8.67 (s, 1H)、8.25 - 8.07 (m, 4H)、7.88 (td, J = 7.6、1.2 Hz, 1H)、7.82 - 7.69 (m, 2H)、7.53 - 7.42 (m, 2H)、7.25 - 7.04 (m, 3H)、4.21 - 4.10 (m, 1H)、3.03 (d, J = 12.2 Hz, 2H)、2.47 (s, 1H)、2.02 - 1.93 (m, 2H)、1.92 - 1.80 (m, 4H)

【0238】

化合物 110

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

【化111】



化合物 109 をホルムアルデヒド (37% 水溶液) と反応させることにより化合物 2 と同様に化合物 110 を合成した。HPLC 保持時間 (方法 B および C) : 各々、2.08 分、3.71 分; MS (ES) : $m/z = 547.30$ [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.08 (d, J = 4.3 Hz, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.28 - 8.06 (m, 4H)、7.88 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、7.80 - 7.69 (m, 2H)、7.47 (dd, J = 8.7、5.6 Hz, 2H)、7.21 - 7.09 (m, 3H)、3.92 (s, 1H)、2.86 (d, J = 11.0 Hz, 2H)、2.18 (s, 3H)、2.08 - 1.99 (m, 4H)、1.99 - 1.89 (m, 2H)、1.82 (s, 2H)

【0239】

化合物 109 を対応するアルデヒドと反応させることにより化合物 110 と同様に化合物 111 を合成した。

【表19】

表 17

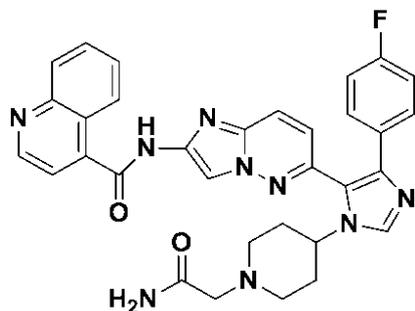
化合物番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC方法
111		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)キノリン-4-カルボキサミド	577.4	2.06/3.65	B, C

【0240】

化合物 112

N-(6-(1-(1-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)-4

- (4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)キノリン-4-カルボキサミド
【化112】



10

化合物109を2-プロモアセトアミドと反応させることにより化合物33と同様にして化合物112を合成した。HPLC保持時間(方法BおよびC):各々、2.18分、3.70分;MS(ES): $m/z = 590.40$ $[M+H]^+$; 1H NMR(500 MHz、DMSO- d_6) ppm 9.08(d, $J = 4.3$ Hz, 1H)、8.67(s, 1H)、8.21(d, $J = 8.2$ Hz, 1H)、8.18-8.06(m, 3H)、7.88(t, $J = 7.2$ Hz, 1H)、7.82-7.68(m, 2H)、7.47(dd, $J = 8.9$ 、5.5 Hz, 2H)、7.23(br. s., 1H)、7.15(dt, $J = 9.2$ 、4.3 Hz, 4H)、4.16-4.06(m, 1H)、3.92(s, 1H)、2.96-2.86(m, 4H)、2.25-2.06(m, 4H)、2.06-1.97(m, 2H)、1.77(s, 1H)

20

【0241】

化合物109を対応するアルケンと反応させることにより化合物112と同様にして表18に記載の化合物を合成した。

【表20】

表18

化合物番号	構造式	名称	$[M+H]^+$	保持時間	HPLC方法
113		N-(6-(1-(1-(2-シアノエチル)ピペリジン-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)キノリン-4-カルボキサミド	586.40	2.38/3.75	B, C

30

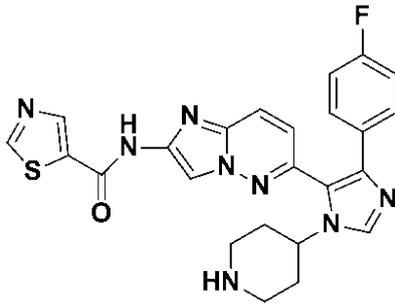
【0242】

化合物114

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

40

【化 1 1 3】



中間体 8 をチアゾール - 5 - カルボン酸と反応させ、つづいて B o c 基を T F A で脱保護することにより化合物 1 と同様にして化合物 1 1 4 を合成した。H P L C 保持時間（方法 A）：2.83 分；MS（E S）：m / z = 489.09 [M + H]⁺

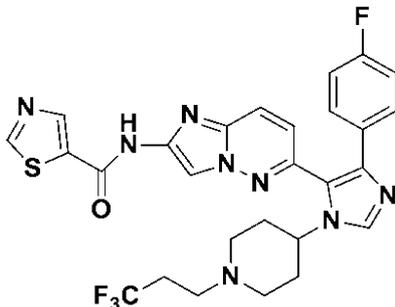
10

【0 2 4 3】

化合物 1 1 5

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

【化 1 1 4】



20

化合物 1 1 4 を 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパノールと反応させることにより化合物 2 と同様にして化合物 1 1 5 を合成した。H P L C 保持時間（方法 B および C）：各々、2.42 分、3.90 分；MS（E S）：m / z = 585.20 [M + H]⁺；¹H NMR（500 MHz、DMSO - d₆）ppm 11.93（s, 1H）、9.36（s, 1H）、8.93（s, 1H）、8.49（s, 1H）、8.19（s, 1H）、8.08（d, J = 9.2 Hz, 1H）、7.55 - 7.41（m, 3H）、7.20 - 7.06（m, 4H）、4.10（br. s., 1H）、2.97（d, J = 4.6 Hz, 2H）、2.50 - 2.33（m, 3H）、2.10 - 1.94（m, 7H）

30

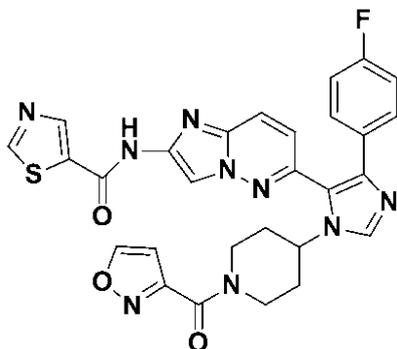
【0 2 4 4】

化合物 1 1 6

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

40

【化 1 1 5】



10

化合物 114 をイソキサゾール 3 - カルボン酸と反応させることにより化合物 5 と同様にして化合物 116 を合成した。HPLC 保持時間 (方法 B および C) : 各々、2.27 分、2.20 分; MS (ES) : $m/z = 583.90 [M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 11.91 (br. s, 1H)、9.36 (s, 1H)、9.12 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H)、8.93 (s, 1H)、8.54 (s, 1H)、8.23 (s, 1H)、8.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.51 - 7.43 (m, 2H)、7.22 - 7.08 (m, 3H)、6.86 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H)、4.62 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H)、4.55 - 4.40 (m, 1H)、4.03 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H)、3.23 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H)、2.96 - 2.84 (m, 1H)、2.20 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H)、2.17 - 2.10 (m, 1H)、2.10 - 1.96 (m, 2H)、1.23 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)

20

【0245】

化合物 114 を対応するカルボン酸と反応させることにより化合物 116 と同様にして表 19 に記載の化合物を合成した。

【表 2 1】

表 19

化合物番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
117		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	599.00	2.35/2.28	B, C

30

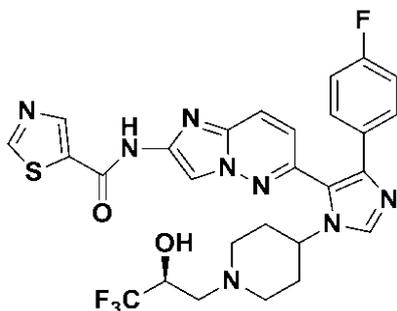
【0246】

化合物 118

(S)-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)チアゾール-5-カルボキサミド

40

【化 1 1 6】



10

化合物 1 1 4 を (S) - 2 - (トリフルオロメチル) オキシランと反応させることにより化合物 7 と同様にして化合物 1 1 8 を合成した。HPLC 保持時間 (方法 B および C) : 各々、2.32 分、2.0 分 ; MS (ES) : $m/z = 601.0$ [$M+H$] ⁺ ; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) ppm 11.93 (br. s. , 1 H)、9.36 (s , 1 H)、8.93 (s , 1 H)、8.50 (s , 1 H)、8.19 (s , 1 H)、8.08 (d , J = 9.5 Hz , 1 H)、7.46 (dd , J = 8.7、5.6 Hz , 2 H)、7.22 - 7.06 (m , 3 H)、6.14 (d , J = 6.7 Hz , 1 H)、4.11 (dd , J = 10.7、5.5 Hz , 2 H)、3.01 (t , J = 9.8 Hz , 2 H)、2.19 - 1.98 (m , 6 H)

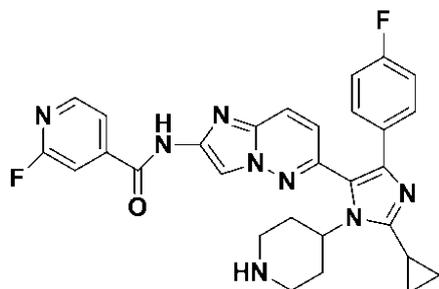
【 0 2 4 7 】

20

化合物 1 1 9

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

【化 1 1 7】



30

中間体 9 を 2 - フルオロイソニコチン酸と反応させ、つづいて Boc 基を TFA で脱保護することにより化合物 1 と同様にして化合物 1 1 9 を合成した。HPLC 保持時間 (方法 B および C) : 各々、2.12 分、3.59 分 ; MS (ES) : $m/z = 541.42$ [$M+H$] ⁺ ; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) ppm 8.59 (s , 1 H)、8.49 (d , J = 5.2 Hz , 1 H)、8.11 (d , J = 9.5 Hz , 1 H)、7.98 (d , J = 5.2 Hz , 1 H)、7.82 (s , 1 H)、7.33 (dd , J = 8.7、5.6 Hz , 2 H)、7.19 (d , J = 9.2 Hz , 1 H)、7.07 (t , J = 8.9 Hz , 2 H)、4.27 (t , J = 11.7 Hz , 1 H)、2.99 (d , J = 12.2 Hz , 2 H)、2.46 (t , J = 11.3 Hz , 3 H)、2.28 - 2.19 (m , 1 H)、2.13 - 1.96 (m , 2 H)、1.88 (s , 6 H)、1.13 - 0.98 (m , 4 H)

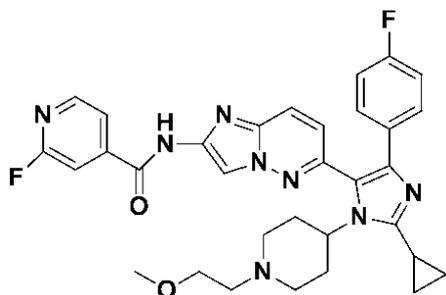
40

【 0 2 4 8 】

化合物 1 2 0

N - (6 - (2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (1 - (2 - メトキシエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - フルオロイソニコチンアミド

【化 1 1 8】



化合物 1 1 9 を 1 - ブロモ - 2 - メトキシエタンと反応させることにより化合物 3 3 と同様にして化合物 1 2 0 を合成した。HPLC 保持時間 (方法 B および C) : 各々、2.45 分、4.0 分; MS (ES) : $m/z = 599.50$ $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) ppm 8.59 (s, 1H)、8.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、8.12 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.98 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.33 (dd, $J = 8.9$ 、5.5 Hz, 2H)、7.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.07 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H)、4.18 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H)、3.19 (s, 3H)、2.95 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H)、2.43 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H)、2.24 - 2.09 (m, 3H)、2.09 - 1.96 (m, 2H)、1.96 - 1.84 (m, 3H)、1.12 - 1.00 (m, 5H)

【 0 2 4 9】

化合物 1 1 9 を適切な反応体と反応させることにより化合物 1 2 0 と同様にして表 2 0 に記載の化合物を合成した。

【表 2 2】

表 2 0

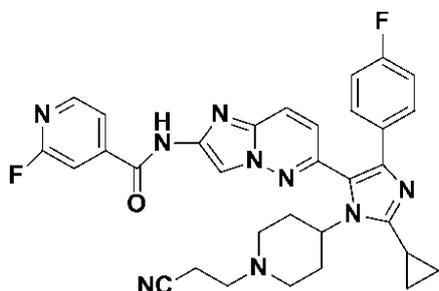
化合物番号	構造式	名称	$[M+H]^+$	保持時間	HPLC 方法
121		N-(6-(1-(1-(2-アミノ-2-チロキシル)ピペリジン-4-イル)-2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	598.32	2.42/3.86	B, C

【 0 2 5 0】

化合物 1 2 2

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

【化 1 1 9】



10

20

30

40

50

化合物 119 をアクリロニトリルと反応させることにより化合物 37 と同様にして化合物 122 を合成した。HPLC 保持時間 (方法 B および C) : 各々、2.65 分、3.95 分; MS (ES) : $m/z = 594.40$ $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) ppm 8.59 (s, 1H)、8.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、8.12 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.97 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.40 - 7.28 (m, 2H)、7.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.07 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H)、4.27 - 4.12 (m, 1H)、3.92 (s, 1H)、2.95 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H)、2.68 - 2.53 (m, 4H)、2.26 - 2.12 (m, 3H)、2.12 - 2.02 (m, 2H)、1.95 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H)、1.12 - 0.99 (m, 4H)

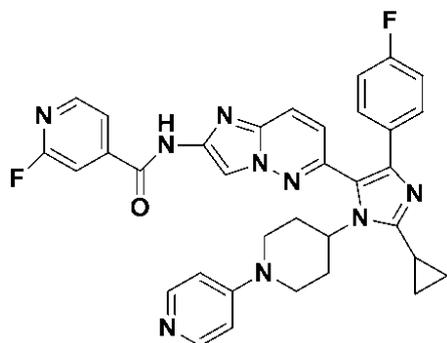
10

【0251】

化合物 123

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

【化 120】



20

化合物 119 (0.023 g、0.043 ミリモル) の NMP (0.85 mL) 中溶液に、4 - クロロピリジン・HCl (0.032 g、0.213 ミリモル) を添加し、つづいてヒューニツヒ塩基 (0.059 mL、0.340 ミリモル) を加えた。反応混合物を密封した管中で油浴にて 100 で 16 時間加熱した。その物質をプレパラティブ LC / MS を介して次の条件: カラム: Waters XBridge Phenyl、19 x 200 mm、5 μ m 粒子; ガードカラム: Waters XBridge C18、19 x 10 mm、5 μ m 粒子; 移動相 A: 水; 移動相 B: アセトニトリル; バッファー: 20 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント: 20.5 分にわたり 20 - 95% B とし、次に 95% B で 7.0 分間保持する; 流速: 25 mL / 分で精製した。所望の生成物を含むフラクション (0.004 g、収率 15.34%) を合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させた。HPLC 保持時間 (方法 B および C) : 各々、2.31 分、3.75 分; MS (ES) : $m/z = 618.35$ $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) ppm 8.48 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H)、8.38 (s, 1H)、8.07 - 7.94 (m, 4H)、7.82 (s, 1H)、7.32 (dd, $J = 8.5$ 、5.5 Hz, 2H)、7.15 - 7.00 (m, 3H)、6.70 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H)、4.01 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H)、2.95 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H)、2.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H)、1.97 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H)、1.82 (s, 3H)、1.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H)、1.03 - 0.91 (m, 2H)

30

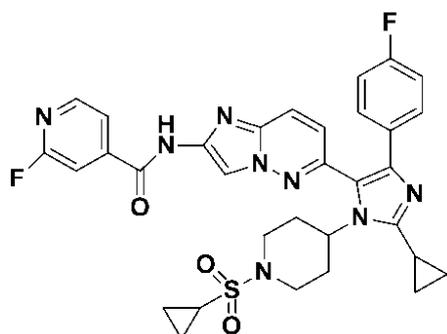
40

【0252】

化合物 124

N - (6 - (2 - シクロプロピル - 1 - (1 - (シクロプロピルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - フルオロイソニコチンアミド

【化121】



化合物119 (0.023 g、0.043ミリモル)の CH_2Cl_2 (0.85 mL)中溶液に、シクロプロパンスルホニルクロリド (8.97 mg、0.064ミリモル)を加え、つづいてヒューニッヒ塩基 (0.015 mL、0.085ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、ついで溶媒を減圧下で蒸発させた。粗物質をプレパラティブLC/MSを介し、次の条件：カラム：Waters XBridge C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18、19 x 10 mm、5 μm 粒子；移動相A：水 + 20 mM 酢酸アンモニウム；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水 + 20 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：14分にわたり40 - 100% Bとし、次に100% Bで4分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含むフラクション (0.01 g、収率35%)を合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させた。

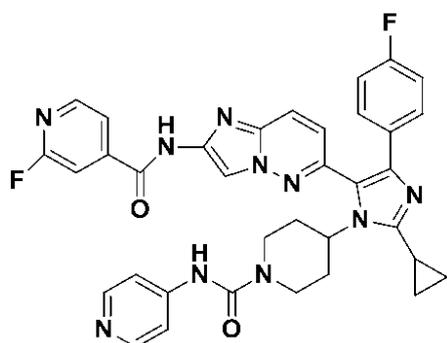
。HPLC保持時間 (方法BおよびC)：各々、2.77分、3.95分；MS (ES)： $m/z = 645.29$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ ； ^1H NMR (500 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) ppm 11.98 (s, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、8.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.98 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.32 (dd, $J = 8.7, 5.6$ Hz, 2H)、7.20 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)、7.08 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H)、4.44 (br. s., 1H)、3.92 (s, 1H)、3.70 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H)、3.18 (s, 1H)、2.96 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H)、2.32 - 2.14 (m, 3H)、2.08 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H)、1.13 - 0.99 (m, 4H)、0.92 - 0.76 (m, 4H)

【0253】

化合物125

N - (6 - (2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (1 - (ピリジン - 4 - イルカルバモイル)ピペリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル)イミダゾ [1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル) - 2 - フルオロイソニコチンアミド

【化122】



化合物119 (0.022 g、0.041ミリモル)の CH_2Cl_2 (0.74 mL)およびDMF (0.074 mL)中溶液に、4 - イソシアナトピリジン (0.0073 g、0.061ミリモル)を、つづいてTEA (0.014 mL、0.102ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次に揮発物を減圧下で蒸発させた。粗物質をプレパラティブLC/MSを介し、次の条件：カラム：Waters XBridge C18、19 x 2

0.0 mm、5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18、1.9 × 1.0 mm、5 μm 粒子；移動相 A：水 + 20 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95 : 5 アセトニトリル：水 + 20 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：12 分にわたり 40 - 80 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクション（0.008 g、収率 27.7 %）を合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させた。HPLC 保持時間（方法 B および C）：各々、2.40 分、3.81 分；MS (ES) : m/z = 661.43 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) ppm 11.90 (br. s, 1H)、8.92 (s, 1H)、8.61 - 8.43 (m, 2H)、8.20 (d, J = 6.1 Hz, 2H)、8.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、7.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.41 - 7.27 (m, 5H)、7.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.07 (t, J = 9.0 Hz, 2H)、4.19 (d, J = 13.1 Hz, 2H)、2.97 - 2.84 (m, 2H)、2.30 - 2.16 (m, 1H)、2.12 (d, J = 13.4 Hz, 2H)、2.00 (d, J = 9.8 Hz, 2H)、1.92 (s, 2H)、1.15 - 0.98 (m, 5H)

10

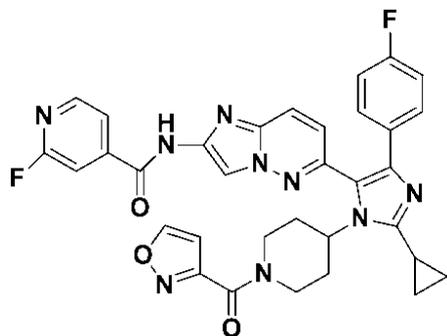
【0254】

化合物 126

N - (6 - (2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (1 - (イソキサゾール - 3 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - フルオロイソニコチンアミド

20

【化 123】



30

化合物 119 をイソキサゾール 3 - カルボン酸と反応させることにより化合物 5 と同様にして化合物 126 を合成した。HPLC 保持時間（方法 B および C）：各々、2.68 分、3.90 分；MS (ES) : m/z = 636.30 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) ppm 11.95 (br. s, 1H)、9.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.57 (s, 1H)、8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、8.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.34 (dd, J = 8.9、5.5 Hz, 2H)、7.19 - 7.03 (m, 3H)、6.81 - 6.68 (m, 1H)、4.65 (br. s, 1H)、4.58 (d, J = 11.6 Hz, 1H)、4.01 (d, J = 13.7 Hz, 1H)、3.92 (s, 1H)、3.24 (t, J = 12.4 Hz, 1H)、2.98 - 2.84 (m, 1H)、2.30 - 2.16 (m, 3H)、2.16 - 2.09 (m, 1H)、2.05 (d, J = 11.3 Hz, 1H)、1.17 - 0.98 (m, 4H)

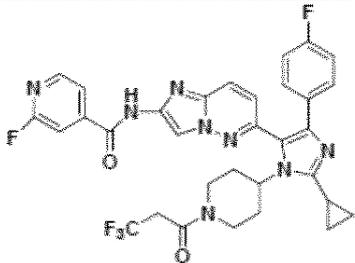
40

【0255】

化合物 119 を対応するカルボン酸と反応させることにより化合物 126 と同様にして表 21 に記載の化合物を合成した。

【表 2 3】

表 2 1

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
127		N-(6-(2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	651.50	2.56/3.90	B, C

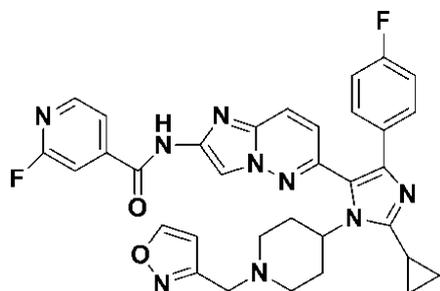
10

【0256】

化合物 1 2 8

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

【化 1 2 4】



20

化合物 1 1 9 をイソキサゾール-3-カルバルデヒドと反応させることにより化合物 2 と同様にして化合物 1 2 8 を合成した。HPLC 保持時間 (方法 B および C) : 各々、2.70 分、4.04 分; MS (ES) : m/z = 622.40 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.60 (s, 1H)、8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、8.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.83 (s, 1H)、7.38 - 7.27 (m, 2H)、7.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.07 (t, J = 8.9 Hz, 2H)、6.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、4.21 (t, J = 12.4 Hz, 1H)、3.92 (s, 1H)、3.57 (s, 2H)、2.88 (d, J = 11.0 Hz, 2H)、2.26 - 2.14 (m, 3H)、2.14 - 2.03 (m, 2H)、1.94 (d, J = 9.8 Hz, 2H)、1.11 - 1.00 (m, 4H)

30

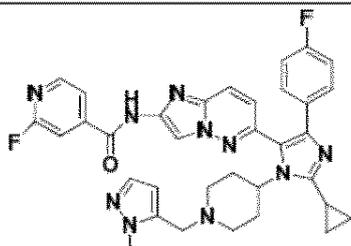
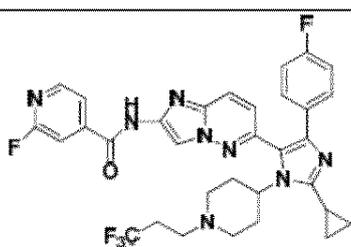
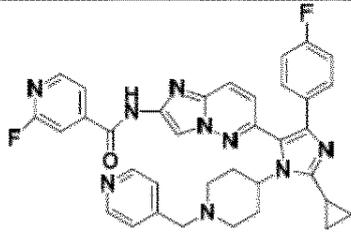
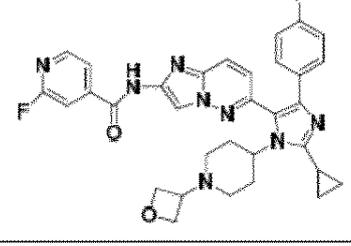
【0257】

化合物 1 1 9 を対応するアルデヒドまたはケトンと反応させることにより化合物 1 2 8 と同様にして表 2 2 に記載の化合物を合成した。

40

【表 2 4 - 1】

表 2 2

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
129		N-(6-(2-(3-フルオロフェニル)エチル)-4-(4-フルオロピリジン-5-イル)ピリジン)ピペリジン-1H-イミダゾール-5-イルイミダゾール [1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロピリジン-3-イルメチルメチルアミン	635.40	2.71/4.13	B, C
130		N-(6-(2-(3-フルオロフェニル)エチル)-4-(4-フルオロピリジン-5-イル)ピリジン)ピペリジン-1H-イミダゾール-5-イルイミダゾール [1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロピリジン-3-イルメチルメチルアミン	637.50	3.04/4.22	B, C
131		N-(6-(2-(3-フルオロフェニル)エチル)-4-(4-フルオロピリジン-5-イル)ピリジン)ピペリジン-1H-イミダゾール-5-イルイミダゾール [1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロピリジン-3-イルメチルメチルアミン	632.37	2.69/4.11	B, C
132		N-(6-(2-(3-フルオロフェニル)エチル)-4-(4-フルオロピリジン-5-イル)ピリジン)ピペリジン-1H-イミダゾール-5-イルイミダゾール [1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロピリジン-3-イルメチルメチルアミン	597.35	2.47/3.90	B, C

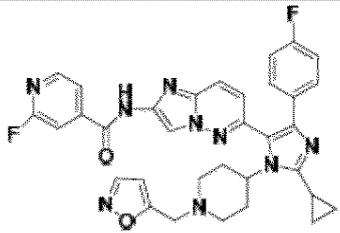
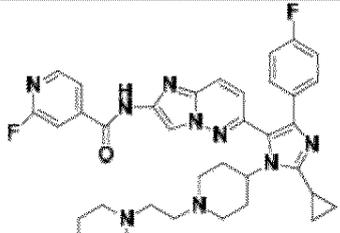
10

20

30

【表 2 4 - 2】

表 2 2

化合物番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC方法
133		N-(6-(2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(2-イミダゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロベンズアミド	622.39	2.67/3.98	B, C
134		N-(6-(2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(2-モルホリノエチル)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロベンズアミド	654.50	2.37/3.95	B, C

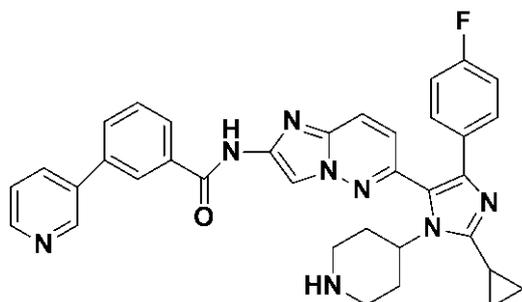
10

【0258】

化合物 135

N-(6-(2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-3-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド

【化125】



中間体 9 を 3-(ピリジン-3-イル)安息香酸と反応させ、つづいて Boc 基を TFA で脱保護することにより化合物 1 と同様にして化合物 135 を合成した。HPLC 保持時間(方法 B および C): 各々、2.33 分、3.79 分; MS(ES): m/z = 599.40 [M+H]⁺; ¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) ppm 9.10(d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.65(dd, J = 4.7、1.4 Hz, 1H)、8.61(s, 1H)、8.56(s, 1H)、8.28(d, J = 7.9 Hz, 1H)、8.20-8.06(m, 2H)、8.02(d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.71(t, J = 7.8 Hz, 1H)、7.58(dd, J = 7.9、4.6 Hz, 1H)、7.33(dd, J = 8.7、5.6 Hz, 2H)、7.18(d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.07(t, J = 9.0 Hz, 2H)、4.27(s, 1H)、3.00(d, J = 11.0 Hz, 2H)、2.46(t, J = 11.6 Hz, 2H)、2.24(s, 1H)、2.06(d, J = 9.8 Hz, 2H)、1.94-1.83(m, 4H)、1.14-0.98(m, 4H)

30

40

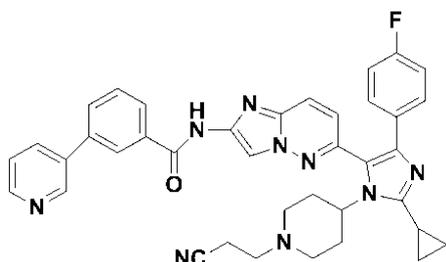
【0259】

化合物 136

N-(6-(1-(1-(2-シアノエチル)ピペリジン-4-イル)-2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-3-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド

50

【化126】



化合物135をアクリロニトリルと反応させることにより化合物36と同様にして化合物136を合成した。HPLC保持時間(方法BおよびC):各々、2.76分、4.03分;MS(ES): $m/z = 652.50$ [M+H]⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) ppm 11.76(s, 1H)、9.10(d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.65(dd, J = 4.9、1.5 Hz, 1H)、8.61(s, 1H)、8.55(s, 1H)、8.28(dt, J = 7.9、2.0 Hz, 1H)、8.20 - 8.06(m, 2H)、8.02(d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.71(t, J = 7.8 Hz, 1H)、7.58(dd, J = 7.9、4.9 Hz, 1H)、7.39 - 7.26(m, 2H)、7.19(d, J = 9.5 Hz, 1H)、7.08(t, J = 8.9 Hz, 2H)、4.20(t, J = 12.1 Hz, 1H)、3.92(s, 2H)、2.96(d, J = 11.3 Hz, 2H)、2.70 - 2.53(m, 5H)、2.27 - 2.13(m, 4H)、2.13 - 2.01(m, 2H)、1.96(d, J = 9.8 Hz, 2H)、1.89(s, 1H)、1.11 - 1.00(m, 5H)

10

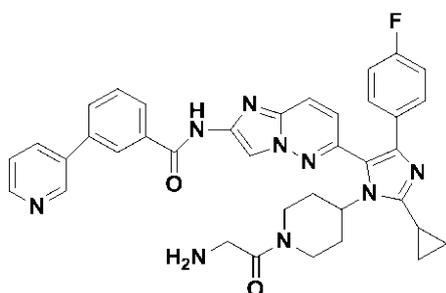
20

【0260】

化合物137

N-(6-(1-(1-(2-アミノアセチル)ピペリジン-4-イル)-2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-3-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド

【化127】



化合物135を2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ酢酸と反応させ、つづいてBoc基をTFAで脱保護することにより化合物5と同様にして化合物137を合成した。HPLC保持時間(方法BおよびC):各々、2.33分、3.82分;MS(ES): $m/z = 656.50$ [M+H]⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) ppm 9.10(d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.65(dd, J = 4.9、1.5 Hz, 1H)、8.60(s, 1H)、8.56(s, 1H)、8.35 - 8.23(m, 1H)、8.17 - 7.98(m, 3H)、7.71(t, J = 7.8 Hz, 1H)、7.58(dd, J = 7.8、4.7 Hz, 1H)、7.35(dd, J = 8.9、5.8 Hz, 2H)、7.17 - 6.99(m, 3H)、4.60 - 4.39(m, 2H)、3.92(s, 1H)、3.84(d, J = 11.3 Hz, 2H)、3.03(t, J = 12.8 Hz, 2H)、2.26 - 2.12(m, 2H)、2.00(br. s., 3H)、1.91(s, 4H)、1.14 - 0.96(m, 5H)

30

40

【0261】

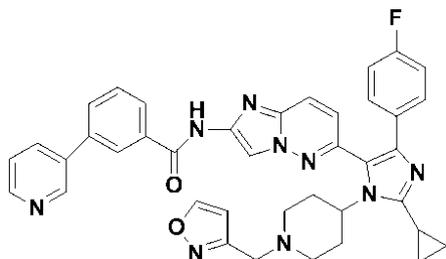
化合物138

N-(6-(2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(イソキ

50

サゾール - 3 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド

【化 1 2 8】



10

化合物 1 3 5 をイソキサゾール - 3 - カルバルデヒドと反応させることにより化合物 2 と同様にして化合物 1 3 8 を合成した。H P L C 保持時間 (方法 C) : 4.1 分 ; M S (E S) : m / z = 6 8 0.5 0 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 1 1.7 7 (b r . s , 1 H) , 9.1 1 (d , J = 2.1 H z , 2 H) , 8.8 3 (d , J = 1.2 H z , 2 H) , 8.7 5 - 8.5 9 (m , 3 H) , 8.5 6 (s , 2 H) , 8.2 8 (d t , J = 7.9 , 1.8 H z , 2 H) , 8.2 1 - 8.0 6 (m , 3 H) , 8.0 2 (d , J = 7.9 H z , 2 H) , 7.7 1 (t , J = 7.8 H z , 2 H) , 7.5 8 (d d , J = 8.1 , 4.7 H z , 2 H) , 7.3 9 - 7.2 5 (m , 3 H) , 7.1 7 (d , J = 9.2 H z , 2 H) , 7.0 8 (t , J = 8.9 H z , 3 H) , 6.4 9 (d , J = 1.5 H z , 2 H) , 4.2 2 (t , J = 11.7 H z , 1 H) , 2.9 7 - 2.7 9 (m , 3 H) , 2.3 1 - 2.1 4 (m , 5 H) , 2.1 4 - 2.0 2 (m , 3 H) , 1.9 5 (d , J = 10.7 H z , 3 H) , 1.8 5 (s , 4 H) , 1.1 2 - 1.0 0 (m , 6 H)

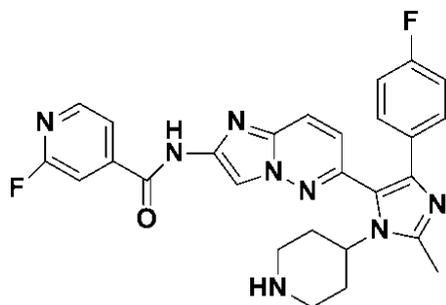
20

【 0 2 6 2 】

化合物 1 3 9

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

【化 1 2 9】



30

中間体 1 1 を 2 - フルオロイソニコチン酸と反応させ、つづいて B o c 基を T F A で脱保護することにより化合物 1 と同様にして化合物 1 3 9 を合成した。H P L C 保持時間 (方法 A) : 2.7 5 分 ; M S (E S) : m / z = 5 1 5.2 2

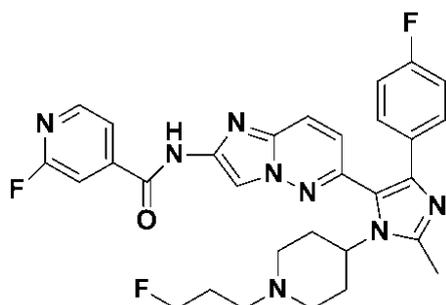
40

【 0 2 6 3 】

化合物 1 4 0

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

【化130】



化合物139を1-フルオロ-3-ヨードプロパンと反応させることにより化合物33と同様にして化合物140を合成した。HPLC保持時間(方法BおよびC):各々、2.15分、3.91分;MS(ES): $m/z = 575.18$ $[M+H]^+$; 1H NMR(500MHz、DMSO- d_6) ppm 11.96(br.s, 1H)、8.59(s, 1H)、8.49(d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、8.13(d, $J = 9.5$ Hz, 1H)、7.98(d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、7.82(s, 1H)、7.42-7.31(m, 3H)、7.19(d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.14-7.01(m, 3H)、4.45(t, $J = 6.0$ Hz, 1H)、4.36(t, $J = 6.0$ Hz, 1H)、4.03(td, $J = 11.6, 3.7$ Hz, 1H)、2.89(d, $J = 9.5$ Hz, 2H)、2.60-2.53(m, 4H)、2.32(t, $J = 7.2$ Hz, 3H)、2.05-1.82(m, 8H)、1.82-1.64(m, 3H)

10

20

【0264】

化合物139を対応するハロゲン化アルキルと反応させることにより化合物140と同様にして表23に記載の化合物を合成した。

【表25】

表23

化合物番号	構造式	名称	$[M+H]^+$	保持時間	HPLC方法
141		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(2-トリフルオロヒペリジン-4-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	573.22	2.26/3.79	B、C

30

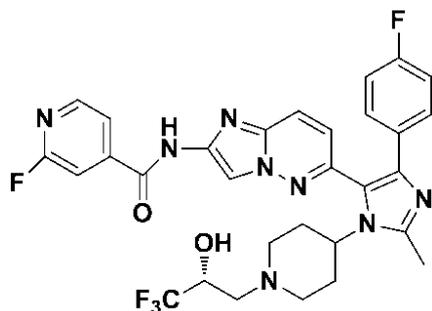
【0265】

化合物142

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

40

【化131】



10

化合物139をアクリロニトリルと反応させることにより化合物7と同様にして化合物142を合成した。HPLC保持時間(方法BおよびC):各々、2.53分、3.96分;MS(ES): $m/z = 627.18$ $[M+H]^+$; 1H NMR(500MHz、DMSO- d_6) ppm 8.59(s, 1H)、8.49(d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、8.13(d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.98(d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、7.82(s, 1H)、7.41-7.29(m, 2H)、7.21(d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.08(t, $J = 8.9$ Hz, 2H)、6.06(d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、4.14-3.96(m, 2H)、2.96(br. s., 2H)、2.56(s, 3H)、2.48-2.36(m, 2H)、2.20-2.04(m, 2H)、2.04-1.94(m, 2H)、1.94-1.81(m, 2H)

20

【0266】

化合物139を対応するエポキシドと反応させることにより化合物142と同様にして表24に記載の化合物を合成した。

【表26】

表24

化合物番号	構造式	名称	$[M+H]^+$	保持時間	HPLC方法
143		(S)-2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1-(1-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ニコチンアミド	627.26	2.56/3.85	B, C

30

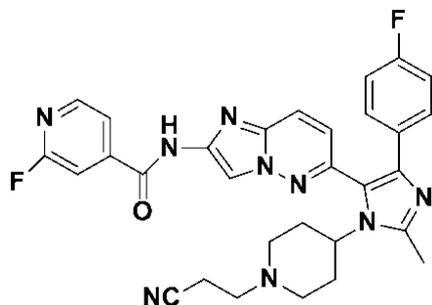
【0267】

化合物144

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

40

【化132】



50

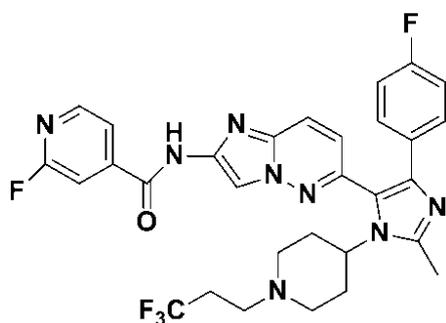
化合物 139 をアクリロニトリルと反応させることにより化合物 36 と同様にして化合物 144 を合成した。HPLC 保持時間 (方法 B および C) : 各々、2.43 分、3.66 分; MS (ES) : $m/z = 568.28$ $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) ppm 11.97 (s, 1H)、8.59 (s, 1H)、8.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、8.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.97 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.41 - 7.29 (m, 2H)、7.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.08 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H)、3.00 - 2.85 (m, 2H)、2.63 - 2.53 (m, 6H)、2.06 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H)、1.98 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H)、1.94 - 1.80 (m, 2H)

【0268】

化合物 145

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

【化133】



化合物 139 を 3,3,3-トリフルオロプロパノールと反応させることにより化合物 2 と同様にして化合物 145 を合成した。HPLC 保持時間 (方法 B および C) : 各々、2.72 分、4.12 分; MS (ES) : $m/z = 611.20$ $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) ppm 11.98 (br. s, 1H)、8.59 (s, 1H)、8.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、8.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.97 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.41 - 7.27 (m, 2H)、7.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.15 - 7.00 (m, 2H)、4.05 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H)、2.91 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H)、2.55 (s, 3H)、2.43 - 2.30 (m, 2H)、2.05 - 1.82 (m, 7H)

【0269】

化合物 139 を対応するアルデヒドと反応させることにより化合物 145 と同様にして表 25 に記載の化合物を合成した。

【表27】

表 25

化合物番号	構造式	名称	$[M+H]^+$	保持時間	HPLC 方法
146		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1-(1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	625.23	2.59/4.17	B, C

【0270】

化合物 147

10

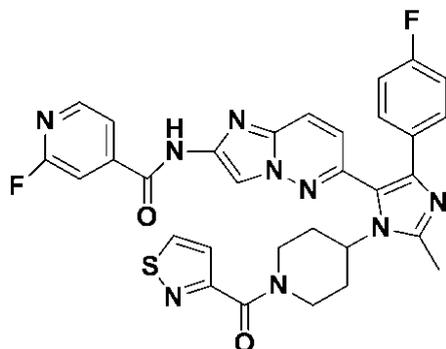
20

30

40

50

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



10

化合物 1 3 9 をイソチアゾール - 3 - カルボン酸と反応させることにより化合物 5 と同様に化合物 1 4 7 を合成した。HPLC 保持時間 (方法 B および C) : 各々、2.45 分、3.76 分; MS (ES) : $m/z = 626.13$ $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) ppm 9.18 - 9.05 (m , 1 H)、8.56 (s , 1 H)、8.49 (d , $J = 5.2$ Hz , 1 H)、8.10 (d , $J = 9.2$ Hz , 1 H)、7.98 (d , $J = 5.2$ Hz , 1 H)、7.82 (s , 1 H)、7.44 - 7.30 (m , 3 H)、7.19 - 7.02 (m , 3 H)、4.61 - 4.39 (m , 2 H)、4.05 (d , $J = 14.6$ Hz , 1 H)、3.26 - 3.11 (m , 1 H)、2.94 - 2.79 (m , 1 H)、2.57 (s , 3 H)、2.10 - 1.90 (m , 4 H)、1.29 - 1.17 (m , 2 H)

20

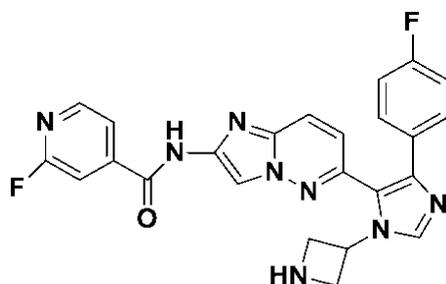
【 0 2 7 1】

化合物 1 4 8

N - (6 - (1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - フルオロイソニコチンアミド

【化 1 3 5】

30



中間体 1 1 を 2 - フルオロイソニコチン酸と反応させ、つづいて Boc 基を TFA で脱保護することにより化合物 1 と同様に化合物 1 4 8 を合成した。HPLC 保持時間 (方法 A) : 3.02 分; MS (ES) : $m/z = 473.21$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz、DMSO - d_6) ppm 12.00 (s , 1 H)、8.76 (s , 1 H)、8.68 (s , 1 H)、8.49 (d , $J = 5.0$ Hz , 1 H)、8.10 (d , $J = 9.5$ Hz , 1 H)、7.99 (d , $J = 5.0$ Hz , 1 H)、7.83 (s , 1 H)、7.55 (dd , $J = 8.5$ 、5.5 Hz , 2 H)、7.24 (t , $J = 8.9$ Hz , 2 H)、7.04 (d , $J = 9.3$ Hz , 1 H)、5.42 (d , $J = 7.5$ Hz , 1 H)、4.56 (d , $J = 6.5$ Hz , 2 H)、4.41 (d , $J = 7.5$ Hz , 2 H)

40

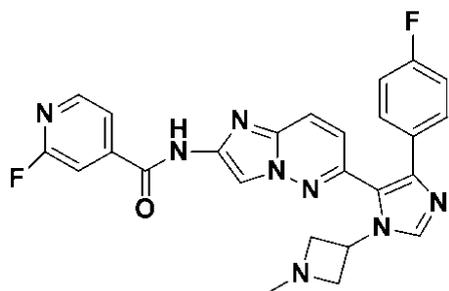
【 0 2 7 2】

化合物 1 4 9

2 - フルオロ - N - (6 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (1 - メチルアゼチジ

50

ン - 3 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド
【化 1 3 6】



化合物 1 4 8 をホルムアルデヒド (3 7 % 水溶液) と反応させることにより化合物 2 と同様にして化合物 1 4 9 を合成した。HPLC 保持時間 (方法 B および C) : 各々、2.05 分、3.65 分; MS (ES) : $m/z = 487.40$ [$M+H$] $^+$; 1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) ppm 11.95 (br. s, 1H)、8.60 (s, 1H)、8.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、8.28 (s, 1H)、8.07 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.98 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.56 - 7.45 (m, 2H)、7.16 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H)、7.08 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、4.85 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H)、3.66 - 3.51 (m, 2H)、2.29 (s, 3H)

【 0 2 7 3】

化合物 1 4 8 を対応するアルデヒドと反応させることにより化合物 1 4 9 と同様にして表 2 6 に記載の化合物を合成した。

【表 2 8】

表 2 6

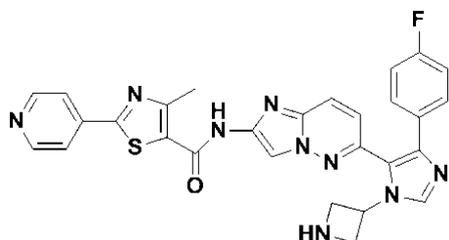
化合物番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
150		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	517.4	2.16/3.63	B, C

【 0 2 7 4】

化合物 1 5 1

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

【化 1 3 7】



中間体 1 1 を 2 - (ピリジン - 4 - イル) チアゾール - 5 - カルボン酸と反応させ、つ

10

20

30

40

50

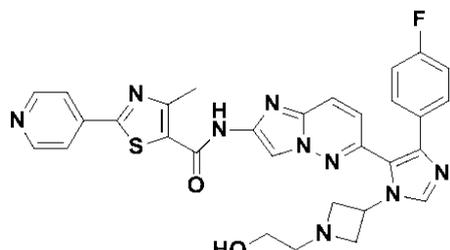
づいてBoc基をTFAで脱保護することにより化合物1と同様にして化合物151を合成した。HPLC保持時間(方法F): 3.74分; MS(ES): $m/z = 552.30$ [M+H]⁺

【0275】

化合物152

N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(2-ヒドロキシエチル)アゼチジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-メチル-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド

【化138】



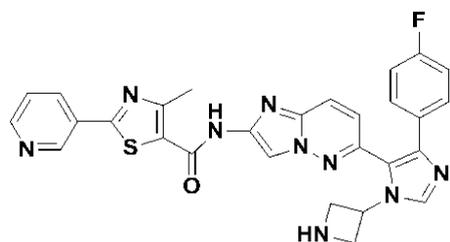
化合物151を2-ヒドロキシアセトアルデヒドと反応させることにより化合物2と同様にして化合物152を合成した。HPLC保持時間(方法BおよびC): 各々、2.12分、3.84分; MS(ES): $m/z = 596.50$ [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.83 - 8.73 (m, 2H)、8.54 (s, 1H)、8.28 (s, 1H)、8.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、8.00 - 7.89 (m, 2H)、7.59 - 7.46 (m, 2H)、7.16 (t, J = 8.9 Hz, 2H)、7.07 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、4.88 (t, J = 6.6 Hz, 1H)、4.44 (br. s., 1H)、3.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、2.91 (s, 1H)、2.78 - 2.72 (m, 4H)、1.89 (s, 1H)

【0276】

化合物153

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

【化139】



中間体11を2-(ピリジン-3-イル)チアゾール-5-カルボン酸と反応させ、づいてBoc基をTFAで脱保護することにより化合物1と同様にして化合物153を合成した。HPLC保持時間(方法BおよびC): 各々、2.0分、3.66分; MS(ES): $m/z = 552.35$ [M+H]⁺

【0277】

化合物154

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

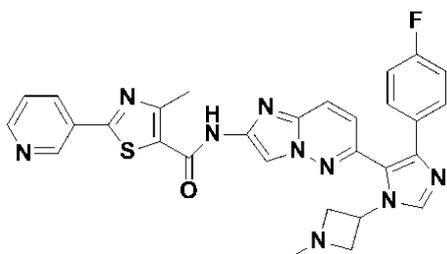
10

20

30

40

【化140】



化合物153をホルムアルデヒド(37%水溶液)と反応させることにより化合物2と同様にして化合物154を合成した。HPLC保持時間(方法BおよびC):各々、2.34分、3.94分;MS(ES): $m/z = 566.40$ $[M+H]^+$; 1H NMR(500MHz、DMSO- d_6) ppm 9.19(d, $J = 2.1$ Hz, 1H)、8.75(dd, $J = 4.7$ 、 1.4 Hz, 1H)、8.54(s, 1H)、8.37(d, $J = 7.9$ Hz, 1H)、8.31(s, 1H)、8.05(d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.61(dd, $J = 7.9$ 、 4.9 Hz, 1H)、7.51(dd, $J = 8.7$ 、 5.6 Hz, 2H)、7.16(t, $J = 8.9$ Hz, 2H)、7.07(d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、5.09(s, 1H)、3.83(t, $J = 7.8$ Hz, 2H)、3.70(t, $J = 8.1$ Hz, 2H)、2.74(s, 3H)、1.89(s, 2H)

10

【0278】

化合物153を対応するアルデヒドと反応させることにより化合物154と同様にして表27に記載の化合物を合成した。

20

【表29】

表27

化合物番号	構造式	名称	$[M+H]^+$	保持時間	HPLC方法
155		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-(2-tert-ブチルイミダゾール-5-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-メチル-2-(ピリジン-3-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	596.40	2.35/3.96	B、C

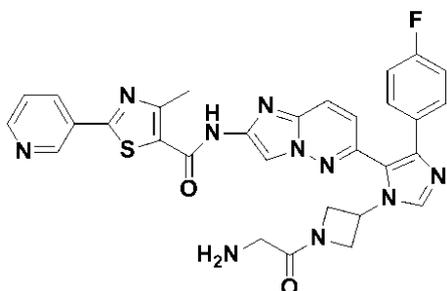
30

【0279】

化合物156

N-(6-(1-(1-(2-アミノアセチル)アゼチジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-メチル-2-(ピリジン-3-イル)チアゾール-5-カルボキサミド

【化141】



化合物153を2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)酢酸と反応させ、つづいてTFAでBoc基の脱保護に供することにより化合物5と同様にして化合物156

40

50

を合成した。HPLC保持時間(方法BおよびC):各々、1.99分、3.63分;MS(ES): $m/z = 609.37$ [M+H]⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) ppm 9.19(d, J=2.4Hz, 1H)、8.75(dd, J=4.9、1.5Hz, 1H)、8.59(s, 1H)、8.43(s, 1H)、8.37(d t, J=8.1、1.9Hz, 1H)、8.05(d, J=9.2Hz, 1H)、7.61(dd, J=7.9、4.9Hz, 1H)、7.56-7.46(m, 2H)、7.18(t, J=8.9Hz, 2H)、7.06(d, J=9.2Hz, 1H)、5.27(s, 1H)、4.58-4.51(m, 1H)、4.48(d, J=5.8Hz, 1H)、4.35-4.23(m, 2H)、3.19-3.12(m, 3H)、2.74(s, 4H)、1.91(s, 1H)

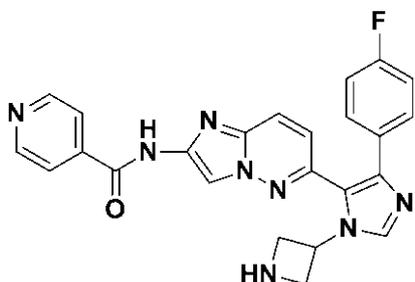
10

【0280】

化合物157

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

【化142】



20

中間体11をイソニコチン酸と反応させ、つづいてBoc基をTFAで脱保護することにより化合物1と同様にして化合物157を合成した。HPLC保持時間(方法A):2.51分;MS(ES): $m/z = 455.17$ [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 12.01(s, 1H)、8.95-8.86(m, 4H)、8.83(s, 1H)、8.70(s, 1H)、8.19-8.05(m, 5H)、7.59-7.49(m, 7H)、7.32-7.20(m, 6H)、7.04(d, J=9.5Hz, 2H)、5.44(s, 1H)、4.57(d, J=7.0Hz, 3H)、4.49-4.31(m, 2H)

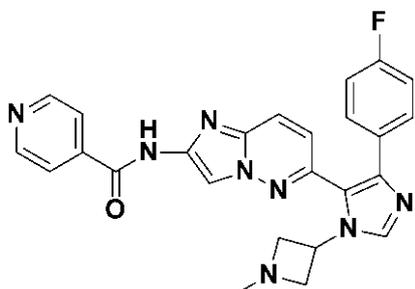
30

【0281】

化合物158

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

【化143】



40

化合物157をホルムアルデヒド(37%水溶液)と反応させることにより化合物2と同様にして化合物158を合成した。HPLC保持時間(方法BおよびC):各々、1.78分、3.48分;MS(ES): $m/z = 469.37$ [M+H]⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) ppm 8.86-8.78(m, 2H)、8.

50

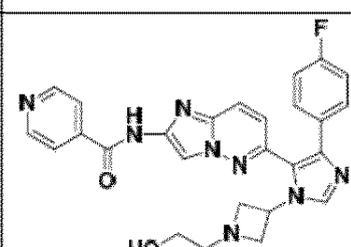
6.0 (s, 1H)、8.29 (s, 1H)、8.11 - 7.98 (m, 3H)、7.56 - 7.45 (m, 2H)、7.16 (t, J = 8.9 Hz, 2H)、7.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、4.85 (t, J = 6.7 Hz, 1H)、3.60 (t, J = 7.5 Hz, 2H)、3.18 (s, 3H)、2.29 (s, 3H)、1.89 (s, 2H)

【0282】

化合物157を対応するアルデヒドと反応させることにより化合物158と同様にして表28に記載の化合物を合成した。

【表30】

表28

化合物番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC方法
159		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(2-モルホリノエチル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	499.35	1.77/3.40	B, C

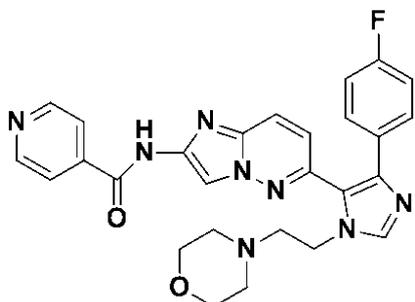
10

【0283】

化合物160

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

【化144】



20

30

中間体12 (0.03 g, 0.074ミリモル)、イソニコチン酸 (0.018 g, 0.147ミリモル) および HATU (0.056 g, 0.147ミリモル) の DMF (0.491 mL) 中溶液に、ヒューニツヒ塩基 (0.051 mL, 0.295ミリモル) を加え、反応物を室温で16時間攪拌した。それをプレパラティブ LC/MS を介し、次の条件：カラム：Waters XBridge C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18、19 x 10 mm、5 μm 粒子；移動相 A：水 + 20 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95 : 5 メタノール：水 + 20 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分かけて 40 - 100 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物 (0.013 g、収率 31.7 %) を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させた。HPLC 保持時間 (方法 B および C)：各々、2.02 分、3.50 分；MS (ES)：m/z = 513.30 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.85 (br. s, 1H)、8.89 - 8.76 (m, 2H)、8.60 (s, 1H)、8.08 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、8.05 - 7.98 (m, 4H)、7.50 (dd, J = 8.9、5.5 Hz, 3H)、7.22 - 7.03 (m, 4H)、4.27 (t, J = 6.1 Hz, 2H)、3.92 (s, 1H)、3.43 (t, J = 4.3 Hz, 5H)、2.57 (t, J = 6.3 Hz

40

50

z, 2H)、2.31 (br. s, 4H)

【0284】

中間体12を対応するカルボン酸と反応させることにより化合物160と同様にして表29に記載の化合物を合成した。

【表31-1】

表29

化合物番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC方法
161		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(2-メチルイミダゾール)-5-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ピロリジン	531.30	2.25/3.69	B, C
162		2,6-ジフルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(2-メチルイミダゾール)-5-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ピロリジン	549.30	2.50/3.93	B, C
163		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(2-メチルイミダゾール)-5-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-メチル-2-(1H-イミダゾール-3-イル)エチルピロリジン	610.26	2.37/3.93	B, C
164		2-シアノ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(2-メチルイミダゾール)-5-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ピロリジン	473.29	1.88/3.20	B, C

10

20

30

【表 3 1 - 2】

表 2 9

化合物番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC方法
165		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(2-メチルイミダゾル)-1H-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-ピペリジン-2-イル)イソニコチンアミド	466.27	1.72/3.14	B, C
166		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(2-メチルイミダゾル)-1H-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ピリジン-4-カルボキザミド	563.27	2.25/3.78	B, C
167		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(2-メチルイミダゾル)-1H-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-3-ピリジン-3-イル)ベンズアミド	589.30	2.48/3.93	B, C
168		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(2-メチルイミダゾル)-1H-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-2-イル)イソニコチンアミド	598.40	2.31/3.88	B, C

10

20

30

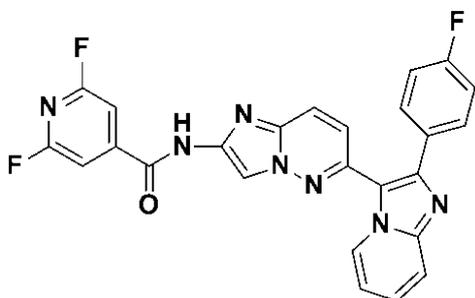
【 0 2 8 5】

化合物 1 6 9

2, 6 - ジフルオロ - N - (6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

40

【 化 1 4 5】



中間体 1 3 を 2 , 6 - ジフルオロイソニコチン酸と反応させることにより化合物 1 6 0

50

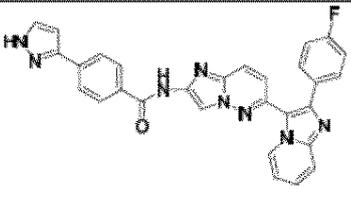
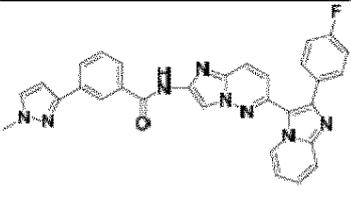
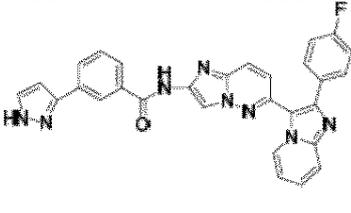
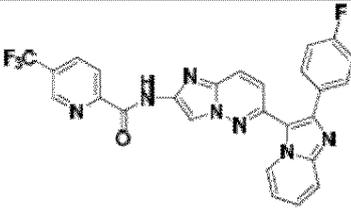
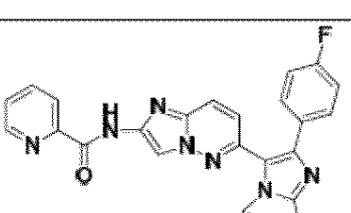
と同様にして化合物 169 を合成した。HPLC 保持時間 (方法 A) : 3.43 分 ; MS (ES) : $m/z = 486.04$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 12.05 (s, 1H)、9.26 - 9.15 (m, 1H)、8.70 (s, 1H)、8.14 (dd, $J = 9.3, 0.5$ Hz, 1H)、7.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H)、7.83 (s, 2H)、7.79 - 7.69 (m, 4H)、7.42 - 7.26 (m, 3H)、7.13 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)

【0286】

中間体 13 を対応するカルボン酸と反応させることにより化合物 169 と同様にして表 30 に記載の化合物を合成した。

【表 32 - 1】

表 30

化合物番号	構造式	名称	$[M+H]^+$	保持時間	HPLC 方法
170		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)-4-(1H- イミダゾール-4-3-イル)ベンズアミド	515.30	2.58, 3.98	B, C
171		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)-3-(1- H-イミダゾール-4-3-イル)ベンズアミド	529.26	2.73, 4.07	B, C
172		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)-3-(1H- イミダゾール-4-3-イル)ベンズアミド	515.23	2.53, 3.97	B, C
173		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)-6-(トリフル オロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド	518.10	2.86, 4.10	B, C
174		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)-2-ピリ ジニル)ベンズアミド	450.15	3.38	C

10

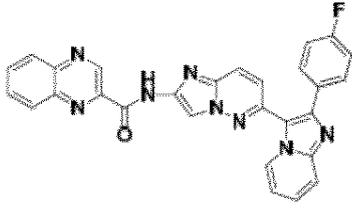
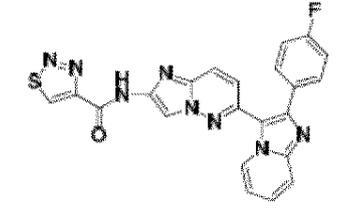
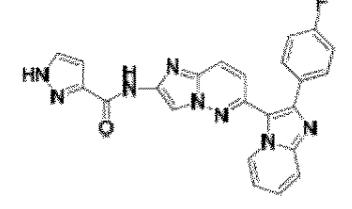
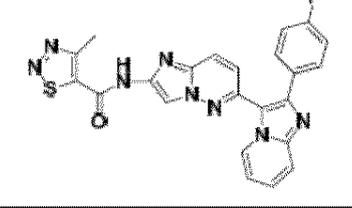
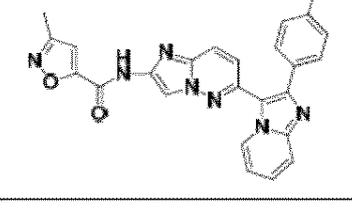
20

30

40

【表 3 2 - 2】

表 3 0

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
175		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-キナザリ ンカルボキサミド	501.65	2.92	B
176		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリダジン-2-イル)-1,2,3-チ アゾピリ-ル-4-カルボキサミド	456.91	2.41	B
177		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリダジン-2-イル)-1H-ピラ ゾール-ル-3-カルボキサミド	439.30	3.74	C
178		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-メチル- 1,2,3-チアゾピリ-ル-5-カルボキサミド	471.18	3.48	C
179		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリダジン-2-イル)-3-メチル- 5-イソキサゾール-ル-6-カルボキサミド	454.15	3.89	C

10

20

30

【表 3 2 - 3】

表 3 0

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
180		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリジン-2-イル)-1-ベン 1H-ビラゾール-5-カルボキサミド	453.15	3.91	C
181		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリジン-2-イル)-1-ベン 1H-ビラゾール-3-カルボキサミド	453.17	3.82	C
182		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリジン-2-イル)-5-ピリ ジンカルボキサミド	451.23	2.19	B
183		6-(7-シアノ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミ ダゾ [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリジン-2-イル)ニコチンアミド	475.37	3.90	C
184		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリジン-2-イル)-1,3-ベン ゾキサゾール-2-カルボキサミド	506.18	4.50	C

10

20

30

【表 3 2 - 4】

表 3 0

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
185		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン 2-カルボキザミド	413.19	3.08	A
186		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリジン-2-イル)ニコチンアミ ド	450.20	2.74	A
187		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリジン-2-イル)-2-(ピリ ジン-4-イル)チアゾール-4-カルボキザミド	533.30	3.00	P
188		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリジン-2-イル)-2-(ピリ ジン-3-イル)チアゾール-4-カルボキザミド	533.18	3.23	A

10

20

30

【表 3 2 - 5】

表 3 0

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
189		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)-2-(4-メ チルフェニル)ピリジン-4-カルボ キシルアミド、3 HCl	562.08	0.95	G
190		2-(4-シアノフェニル)-N-(6-(2-(4-フルオロ フェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イ ル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イ ル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-5-カルボ キシルアミド	625.22	3.49	A
191		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)ベンズアミ ド	449.20	3.29	A
192		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)-2-tert-ブ ルアミドイソチンアミド	549.40	2.72, 4.18	B, C
193		2-(2-メチルピリジン-5-イル)-N-(6-(2-(4-フルオロ フェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イ ル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)イ ソチンアミド	493.30	2.70, 4.12	B, C

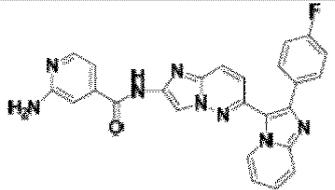
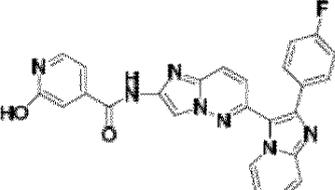
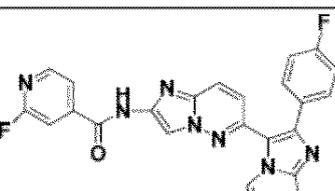
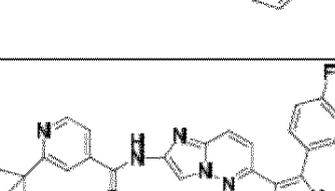
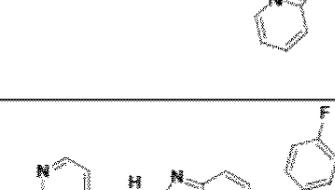
10

20

30

【表 3 2 - 6】

表 3 0

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
194		2-アミノ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール[1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリジン-2-イル)イソニコチンアミド	465.04	2.57	A
195		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール[1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシイソニコチンアミド	466.13	2.16, 3.68	B, C
196		2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール[1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリジン-2-イル)イソニコチンアミド	468.15	3.24	A
197		2-(tert-ブチル)-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール[1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリジン-2-イル)イソニコチンアミド	506.32	3.05, 4.42	B, C
198		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール[1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリジン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミド	518.03	2.83	B

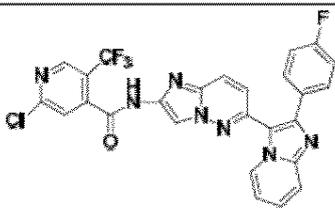
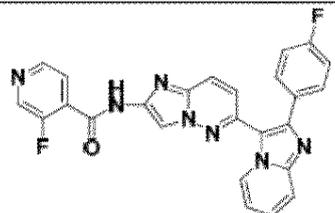
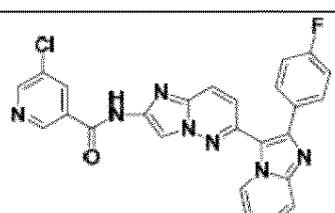
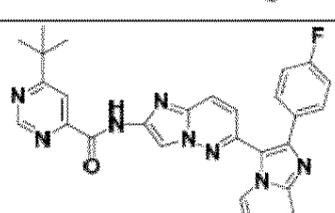
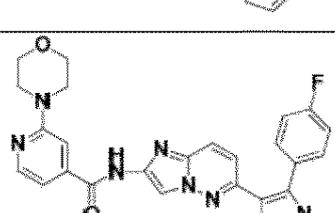
10

20

30

【表 3 2 - 7】

表 3 0

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
199		2-クロロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)イニコチンアミド	552.12	2.86, 4.22	B, C
200		3-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)イニコチンアミド	468.22	3.13	A
201		5-クロロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)ニコチンアミド	484.18	2.71, 4.21	B, C
202		6-(tert-ブチル)-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)ピリジン-4-カルボキザミド	507.20	3.20, 4.57	B, C
203		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)-2-モルホリノイニコチンアミド	535.26	2.76, 4.16	B, C

10

20

30

【表 3 2 - 8】

表 3 0

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
204		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)-3-(ピリ ジン-3-イル)ベンズアミド	526.30	2.76, 4.16	B, C
205		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)-3-(ピリ ジン-5-イル)ベンズアミド	527.15	2.64, 4.06	B, C
206		5-(4-シアノフェニル)-N-(6-(2-(4-フルオロ フェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イ ル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル) ニコチンアミド	551.25	3.45	A
207		3'-シアノ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イ ミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダ ゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)- [1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド	550.25	3.22, 4.38	B, C

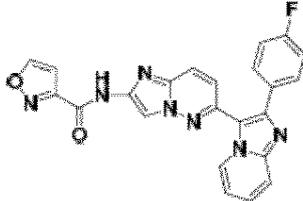
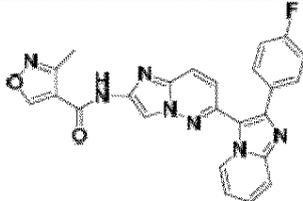
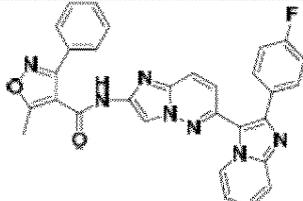
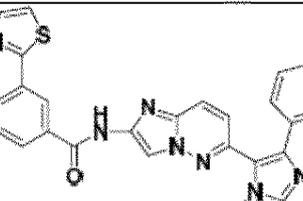
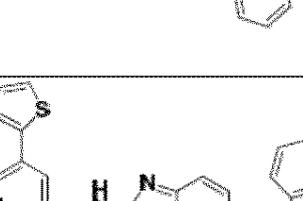
10

20

30

【表 3 2 - 9】

表 3 0

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
208		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)イソキサゾール- 3-カルボキサミド	440.10	2.53, 3.86	B, C
209		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)-3-フェニルイ ソキサゾール-4-カルボキサミド	454.10	2.58, 3.99	B, C
210		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)-5-フェニル- 3-フェニルイソキサゾール-4-カルボキサミド	530.26	3.48	A
211		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)-3-(フェニル -4-2-イル)ベンゾアミド	532.20	2.94, 4.29	B, C
212		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)-5-(フェニル -2-イル)ニコチンアミド	532.30	2.88, 4.32	B, C

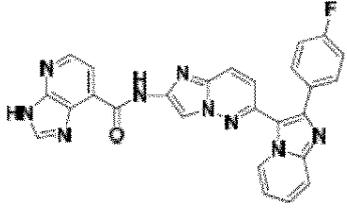
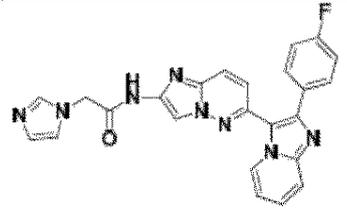
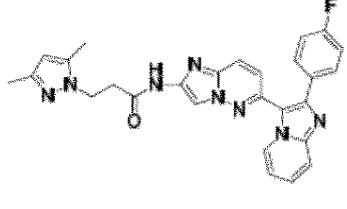
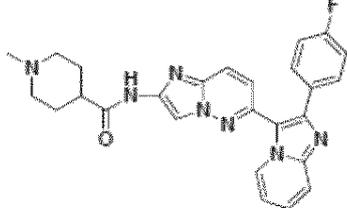
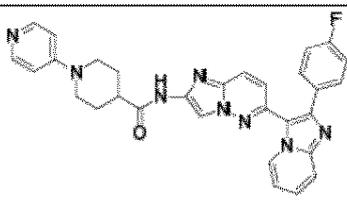
10

20

30

【表 3 2 - 1 0】

表 3 0

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
213		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)-3H-イミダ ゾール [4,5-b]ピリジン-7-カルボキザミド	490.02	2.43, 4.00	B, C
214		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)-2-(1H-イ ミダゾール-5-1-イル)ピロリジン	453.06	2.04, 3.56	B, C
215		3-(3,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-1-イ ル)-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)プロピオンア ミド	495.30	2.47, 4.10	B, C
216		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)-1-メチルピ ペリジン-4-カルボキザミド	470.30	1.94, 3.36	B, C
217		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリジン-2-イル)-1-(ピリ ジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキザミド	533.30	2.00, 3.54	B, C

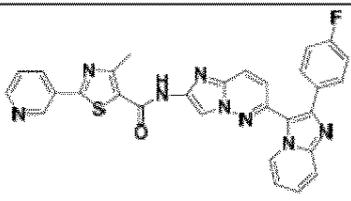
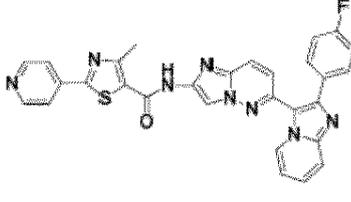
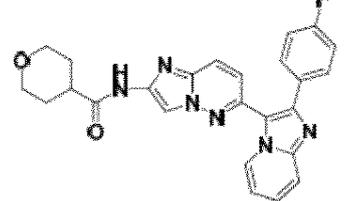
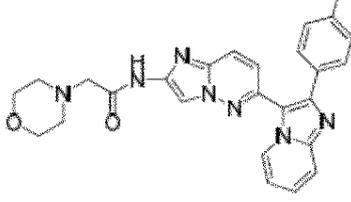
10

20

30

【表 3 2 - 1 1】

表 3 0

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
218		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリジン-2-イル)-4-メチル 2-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-5-カルボキ アミド	547.21	2.93	A
219		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリジン-2-イル)-4-メチル 2-(ピリジン-4-イル)ピロリジン-5-カルボキ アミド	547.27	3.14	A
220		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-ロ- 2H-エタン-4-カルボキサミド	457.20	2.24, 3.82	B, C
221		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリジン-2-イル)-2-ピペリリ ンアミド	472.20	2.23, 3.81	B, C

10

20

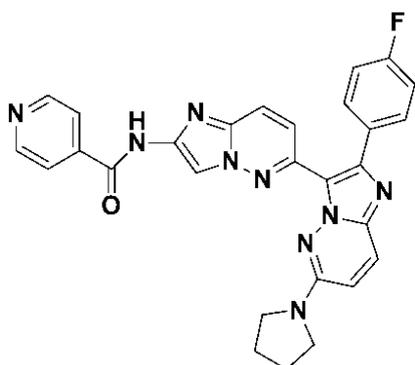
30

【 0 2 8 7】

化合物 2 2 2

N-(2-(4-フルオロフェニル)-6-(ピロリジン-1-イル)-[3,6'-ピ
イミダゾ[1,2-b]ピリダジン]-2'-イル)イソニコチンアミド

【化 1 4 6】



40

中間体 15 (0.035 g、0.066 ミリモル) およびピロリジン (0.047 g、0.662 ミリモル) の NMP (0.662 mL) 中溶液を、マイクロ波オーブン中、160
で 12 時間加熱した。粗物質をプレパラティブ LC / MS を介して次の条件：カラム：
Waters XBridge C18、1.9 x 150 mm、5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge

50

e C 18、19 × 10 mm、5 μm 粒子；移動相 A：水 + 20 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95 : 5 メタノール：水 + 20 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：30 分かけて 40 - 100 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物 (0.0034 g、収率 9.29 %) を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させた。HPLC 保持時間 (方法 B および C)：各々、2.65 分および 4.06 分；MS (ES)：m/z = 520.30 [M + H]⁺；¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) ppm 11.85 (s, 1H)、8.82 (d, J = 6.1 Hz, 2H)、8.46 (s, 1H)、8.22 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、8.07 - 7.95 (m, 3H)、7.82 - 7.70 (m, 3H)、7.22 (t, J = 8.9 Hz, 2H)、7.06 (d, J = 10.1 Hz, 1H)、1.95 (t, J = 6.4 Hz, 5H)

10

【0288】

中間体 15 を対応するアミンと反応させることにより化合物 222 と同様にして表 31 に記載の化合物を合成した。

【表 3 3 - 1】

表 3 1

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
223		N-(2-(4-フルオロフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-[3,6'-ビピリジン]-2'-イル)ニコチンアミド	549.34	3.83	C
224		N-(6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-[3,6'-ビピリジン]-2'-イル)ニコチンアミド	466.21	2.02, 3.57	B, C
225		N-(2-(4-フルオロフェニル)-6-(メチルアミノ)-[3,6'-ビピリジン]-2'-イル)ニコチンアミド	480.30	2.27, 3.76	B, C
226		N-(2-(4-フルオロフェニル)-6-モルホリノ-[3,6'-ビピリジン]-2'-イル)ニコチンアミド	536.31	2.36, 3.86	B, C

【表 3 3 - 2】

表 3 1

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
227		N-(6-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-フルオロフェニル)-[3,6'-ビピリジン]-2'-イル)ニコチンアミド	520.30	2.49, 4.06	B, C

10

20

30

40

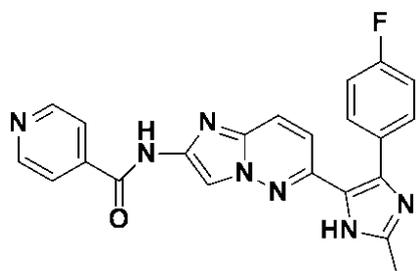
50

【 0 2 8 9 】

化合物 2 2 8

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

【 化 1 4 7 】



10

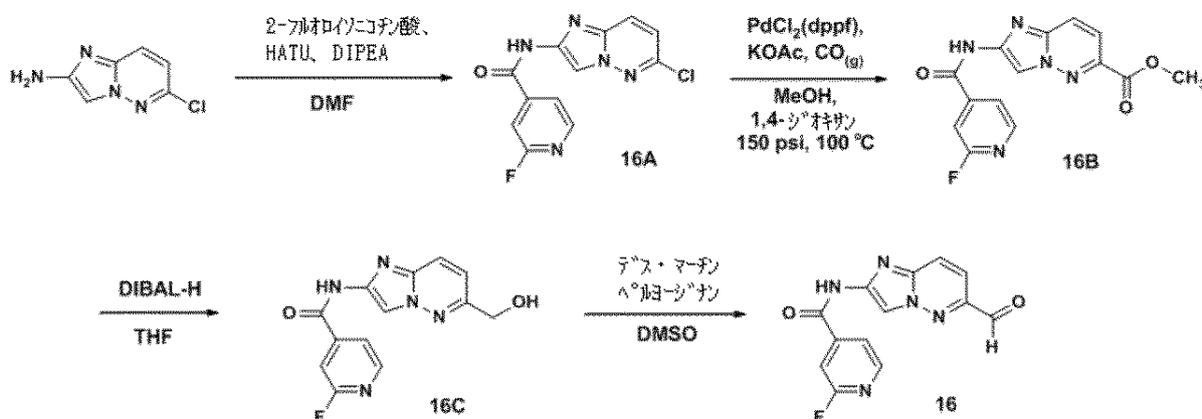
中間体 5 E (1 . 3 5 g 、 5 . 2 9 ミリモル) および K_3PO_4 の 1 M 水溶液 (7 . 9 4 mL 、 1 5 . 8 8 ミリモル) を中間体 1 4 の粗反応混合物に添加した。該懸濁液を 2 、 3 分間脱気し、次に $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ アダクツ (0 . 4 3 2 g 、 0 . 5 2 9 ミリモル) をそれに添加した。得られた混合物を再び 5 分間脱気した。還流冷却器を丸底フラスコに取り付け、該反応物を油浴中 8 0 で 1 6 時間加熱した。次にそれを室温に冷却し、無機物を濾過した。濾過ケーキを 1 , 4 - ジオキサンおよび CH_2Cl_2 中 5 % MeOH 溶液で洗浄した。合した濾液を減圧下で略乾燥状態となるまで濃縮した。得られた残渣を水で希釈し、 CH_2Cl_2 中 5 % MeOH 溶液 (3 x 6 0 mL) で洗浄した。合した有機液を食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (2 4 0 g トムソンBIOTAGE (登録商標) カラム、 CH_2Cl_2 中 5 - 2 0 % のグラジエントの MeOH で溶出する) に付して精製し、所望の生成物 (0 . 1 5 g 、 収率 6 . 7 2 %) を褐色固形物として得た。HPLC 保持時間 (方法 H) : 2 . 1 9 2 分 ; MS (ES) : $m/z = 414.20$ [M + H] ⁺

20

【 0 2 9 0 】

【 化 1 4 8 】

スキーム 1 4



30

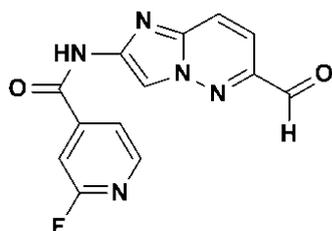
40

【 0 2 9 1 】

中間体 1 6

2 - フルオロ - N - (6 - ホルミルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

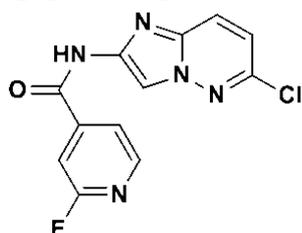
【化149】



【0292】

中間体16A：N-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド 10

【化150】

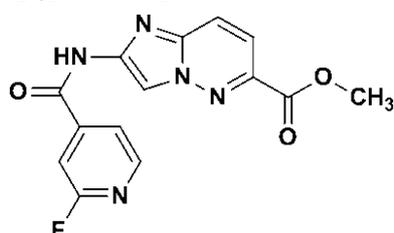


DMF(90mL)およびDIPEA(6.22mL、35.6ミリモル)を6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン(3.00g、17.80ミリモル)および2-フルオロイソニコチン酸(2.76g、19.57ミリモル)の混合物に添加した。HATU(7.78g、20.46ミリモル)を加え、該反応物を室温で4.5時間攪拌した。該反応物を水で希釈して総容量を1Lとし、得られた固形物を濾過し、加温した真空オーブン中で乾燥させ、16A(5.31g、100%)を得た。MS(ES)：m/z = 292.1 [M+H]⁺；HPLC保持時間(方法D)：1.842分；¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 11.93(s, 1H)、8.53(s, 1H)、8.47(d, J = 5.0Hz, 1H)、8.18(dd, J = 9.5、0.5Hz, 1H)、7.95(dt, J = 5.1、1.6Hz, 1H)、7.80(s, 1H)、7.43(d, J = 9.3Hz, 1H) 30

【0293】

中間体16B：2-フルオロ-N-(6-ホルミルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド

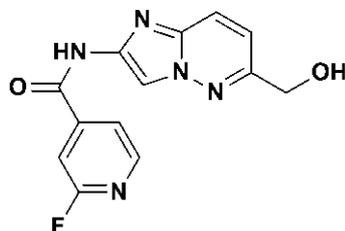
【化151】



スチール製のパール圧反応器にて、ジオキサン(170mL)およびMeOH(30mL)を、16A(5.00g、17.14ミリモル)、KOAc(6.73g、68.6ミリモル)およびPdCl₂(dppf)(2.509g、3.43ミリモル)の混合物に添加した。該反応器を一酸化炭素で150psiにまで加圧し、攪拌しながら100℃で終夜加熱した。該反応物を室温に冷却し、該反応器を減圧した。反応物をメタノールで希釈し、総容量を600mLとして濾過した。濾液を減圧中で濃縮し、残渣をDCM/ヘキサン(4：1)でトリチュレートした。固体を濾過し、次に水に懸濁させて再び濾過した。固形物を乾燥させて16B(3.90g、72%)を得た。MS(ES)：m/z = 316.1 [M+H]⁺；HPLC保持時間(方法D)：1.670分；¹H NMR(400 50

MHz、DMSO- d_6) 12.02 (br. s., 1H)、8.63 (s, 1H)、8.48 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H)、8.22 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H)、7.97 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)、7.84 - 7.76 (m, 2H)、3.98 (s, 3H)
【0294】

中間体16C: 2-フルオロ-N-(6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド
【化152】



10

16B (3.58 g、11.36ミリモル)のTHF (120 mL)中懸濁液をドライアイス/アセトニトリル浴中で冷却した。DIBAL-H (1.0 M / CH_2Cl_2) (39.7 mL、39.7ミリモル)をゆっくりと加え、反応物を冷却しながら30分間攪拌し、次に3時間にわたって室温に加温した。反応物をドライアイス/アセトニトリル浴中で再び冷却し、1N NaOH (15 mL)をゆっくりと加えることでクエンチした。水 (300 mL)およびEtOAc (300 mL)を添加した。該混合物をセライト (登録商標)を通して濾過した。濾液の層を分離し、水層をさらなるEtOAc (300 mL)で抽出した。合した有機物を食塩水 (500 mL)で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$)し、濾過し、減圧中で濃縮して16C (2.82 g、86%)を得た。MS (ES): $m/z = 288.1$ [M+H]⁺; HPLC保持時間 (方法D): 1.447分; ¹H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 11.83 (br. s., 1H)、8.47 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H)、8.43 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H)、8.06 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H)、7.96 (dt, $J = 5.1$ 、1.7 Hz, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.36 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H)、5.72 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H)、4.63 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H)

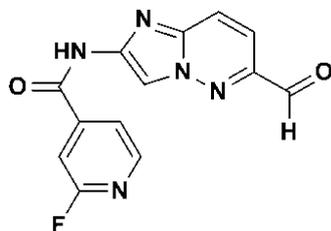
20

【0295】

30

中間体16: 2-フルオロ-N-(6-ホルミルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド

【化153】



40

デス・マーチン・ペルヨージナン (4.98 g、11.74ミリモル)を16C (2.81 g、9.78ミリモル)のDMSO (70 mL)中溶液に添加した。1時間後、該反応物を水 (1 L)で希釈した。固体を濾過し、加温した真空オーブン中で乾燥し、次にエタノールでトリチュレートし、中間体16 (2.29 g、82%)を得た。MS (ES): $m/z = 284.2$ [M-H]⁻; HPLC保持時間 (方法D): 1.570分; ¹H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 12.03 (s, 1H)、10.00 (s, 1H)、8.67 (s, 1H)、8.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、8.24 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H)、7.96 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.68 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H)

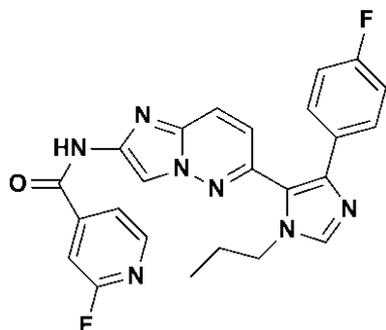
【0296】

50

化合物 2 2 9

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

【化 1 5 4】



10

DMF (6 0 0 μ l) を中間体 1 6 (4 0 m g 、 0 . 1 4 0 ミリモル) およびプロパン - 1 - アミン (1 1 . 0 5 m g 、 0 . 1 8 7 ミリモル) に添加した。反応液を室温で終夜攪拌し、次に 1 - フルオロ - 4 - (イソシアノ (トシル) メチル) ベンゼン (2 7 . 0 m g 、 0 . 0 9 3 ミリモル) および K_2CO_3 (1 6 . 8 0 m g 、 0 . 1 2 2 ミリモル) を加えた。反応物を終夜攪拌し、次に DMF (1 . 4 m L) で希釈して濾過した。反応混合物をプレパラティブ HPLC に付して精製し、化合物 2 2 9 (1 7 . 3 m g 、 3 7 . 9 %) を得た。MS (ES) : $m/z = 460.3$ [$M+H$] $^+$; HPLC 保持時間 (方法 B) : 2 . 5 4 分 ; 1H NMR (5 0 0 MHz 、 DMSO - d_6) 1 1 . 9 5 (br . s . , 1 H) 、 8 . 5 9 (s , 1 H) 、 8 . 4 9 (d , $J = 4.9$ Hz , 1 H) 、 8 . 0 9 (d , $J = 9.5$ Hz , 1 H) 、 8 . 0 0 (s , 1 H) 、 7 . 9 8 (d , $J = 5.2$ Hz , 1 H) 、 7 . 8 2 (s , 1 H) 、 7 . 5 3 - 7 . 4 6 (m , 2 H) 、 7 . 1 9 - 7 . 1 0 (m , 3 H) 、 4 . 1 0 (t , $J = 7.2$ Hz , 2 H) 、 1 . 6 2 (s x t , $J = 7.3$ Hz , 2 H) 、 0 . 7 9 (t , $J = 7.3$ Hz , 3 H)

20

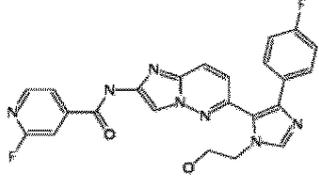
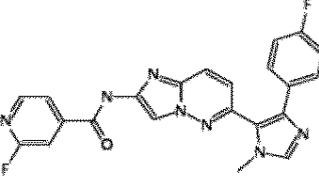
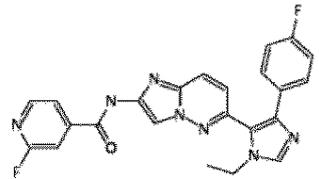
【 0 2 9 7 】

中間体 1 6 と、対応するアミンおよび TosMIC 試薬を用い、化合物 2 2 9 の調製について記載される操作により表 3 2 に列挙される次の化合物を調製した。

30

【表 3 4 - 1】

表 3 2

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
230		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フル ロロフェニル)-1-(2-ヒ ドロキシエチル)-1H-イミ ダゾール-5-イル)イミダゾ [1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル) イソニコチンアミド	462.3	3.55	B
231		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フル ロロフェニル)-1-メチル -1H-イミダゾール-5-イル) イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジ ン-2-イル)イソニコチンア ミド	432.1	2.31	B
232		N-(6-(1-エチル-4-(4-フル ロロフェニル)-1H-イミダ ゾール-5-イル)イミダゾ [1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イ ル)-2-フルオロイソニコチ ンアミド	446.2	2.42	B

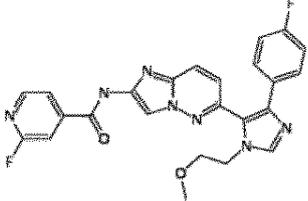
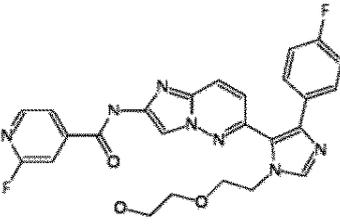
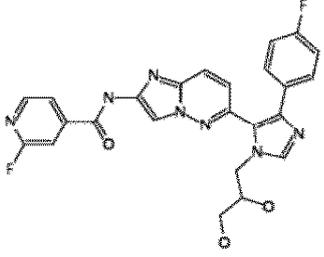
10

20

30

【表 3 4 - 2】

表 3 2

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
233		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フル ロロフェニル)-1-(2-メ トキシエチル)-1H-イミダ ゾール-5-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-2-イル) イソニコチンアミド	476.3	2.37	B
234		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フ ロロフェニル)-1-(2-(2- ヒドロキシエトキシ)エチ ル)-1H-イミダゾール-5-イ ル)イミダゾ[1,2-b]ピリダ ジン-2-イル)イソニコチン アミド	506.3	2.16	B
235		N-(6-(1-(2,3-ジヒドロキシ プロピル)-4-(4-フルオロ フェニル)-1H-イミダゾー ル-5-イル)イミダゾ[1,2-b] ピリダジン-2-イル)-2-フ ルオロイソニコチンアミ ドジメチルホルムアミド	492.2	2.04	B

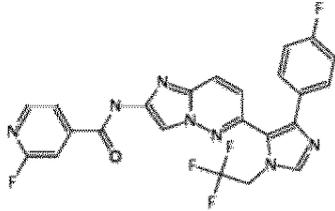
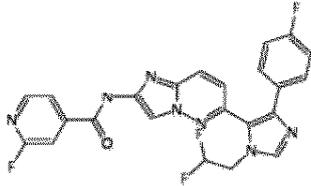
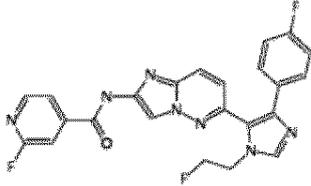
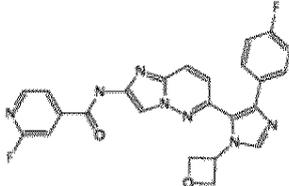
10

20

30

【表 3 4 - 3】

表 3 2

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
236		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フル ロロフェニル)-1-(2,2,2- トリフルオロエチル)-1H- イミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2- イル)イソニコチンアミド	500.3	2.54	B
237		N-(6-(1-(2,2-ジフルオロエ チル)-4-(4-フルオロフェ ニル)-1H-イミダゾール-5- イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリ ダジン-2-イル)-2-フルオ ロイソニコチンアミド	482.2	2.43	B
238		2-フルオロ-N-(6-(1-(2-フ ロロエチル)-4-(4-フル オロフェニル)-1H-イミダ ゾール-5-イル)イミダゾ [1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル) イソニコチンアミド	463.1	2.30	B
239		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フ ロロフェニル)-1-(オキ セタン-3-イル)-1H-イミダ ゾール-5-イル)イミダゾ [1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル) イソニコチンアミド	474.2	2.23	B

10

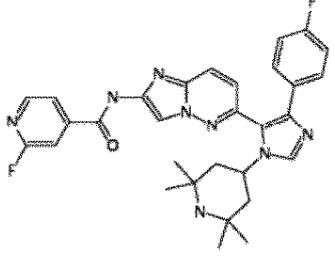
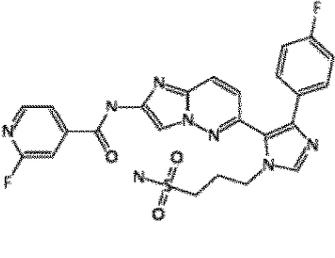
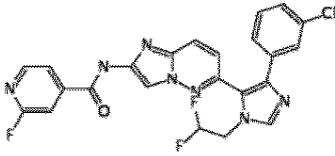
20

30

40

【表 3 4 - 4】

表 3 2

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
240		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	556.3	2.01	B
241		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(3-スルファモイルプロピル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	539.4	2.26	B
242		N-(6-(4-(3-クロロフェニル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	498.3, 500.3	2.73	B

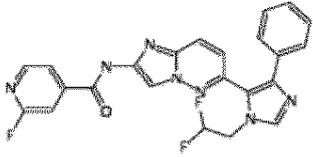
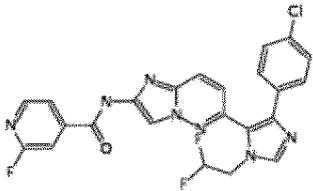
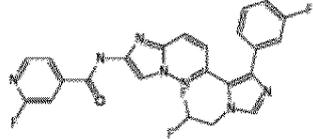
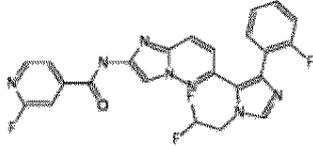
10

20

30

【表 3 4 - 5】

表 3 2

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
243		<i>N</i> -(6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-フェニル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	464.4	2.41	B
244		<i>N</i> -(6-(4-(4-クロロフェニル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	498.3, 500.3	3.07	B
245		<i>N</i> -(6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-(3-フルオロフェニル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	482.2	2.39	B
246		<i>N</i> -(6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-(2-フルオロフェニル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	482.3	2.27	B

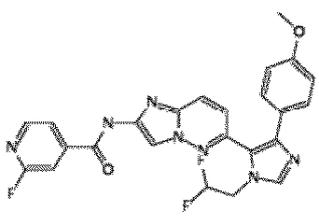
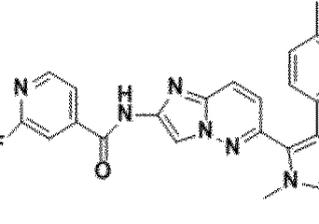
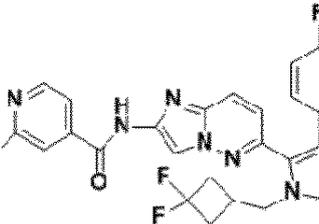
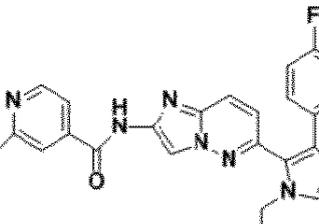
10

20

30

40

【表 3 4 - 6】

247		N-(6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	494.4	2.33	B
248		N-(6-(1,2-ジメチル-4-(p-トリル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	442.30	2.34	B
249		N-(6-(1-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	522.40	3.84	C
250		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(2-オキソ-2-(1-ピロリジニル)エチル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	529.30	3.23	C

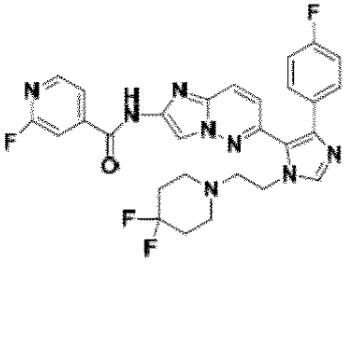
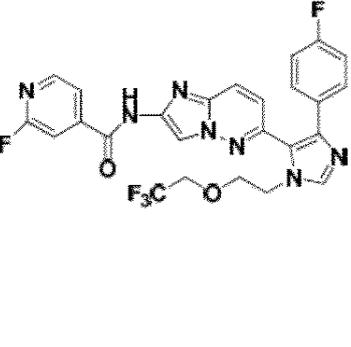
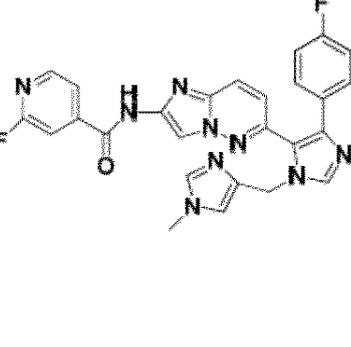
10

20

30

【表 3 4 - 7】

表 3 2

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
251		N-(6-(1-(2-(4,4-ジフルオロ -1-ピペリジニル)エチル)- 4-(4-フルオロフェニル)- 1H-イミダゾール-5-イル) イミダゾ[1,2-b]ピリダジ ン-2-イル)-2-フルオロイ ソニコチンアミド	565.30	3.97	C
252		2-フルオロ-N-(6-(4(4フ ルオロフェニル)-1-(2- (2,2,2-トリフルオロエト キシ)エチル)-1H-イミダ ゾール-5-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-2-イル) イソニコチンアミド	544.30	3.85	C
253		2-フルオロ-N-(6-(4(4フ ルオロフェニル)-1-(1-メ チル-1H-イミダゾール-4 イル)メチル)-1H-イミダ ゾール-5-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-2-イル) イソニコチンアミド	512.30	3.56	C

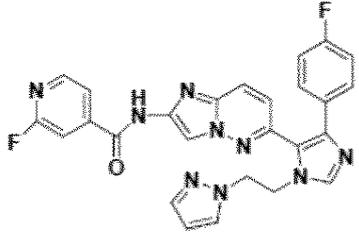
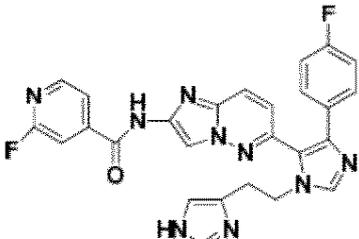
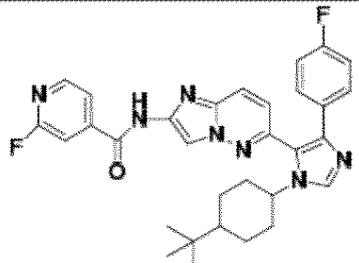
10

20

30

【表 3 4 - 8】

表 3 2

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
254		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	512.30	2.38	B
255		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	512.30	3.53	C
256		N-(6-(1-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	556.50	4.56	C

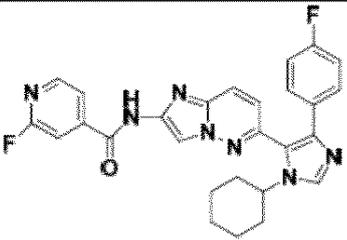
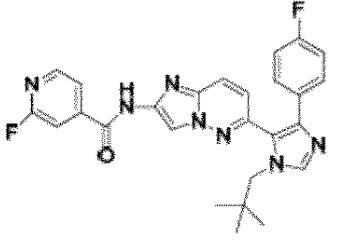
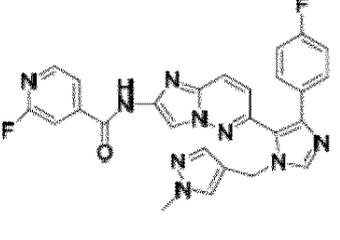
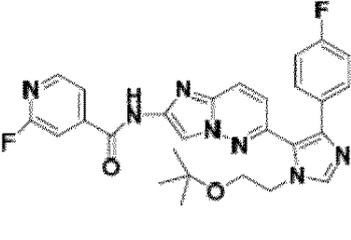
10

20

30

【表 3 4 - 9】

表 3 2

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
257		N-(6-(1-シクロヘキシル-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	500.40	2.84	B
258		N-(6-(1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	488.40	2.84	B
259		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	512.20	3.60	C
260		N-(6-(1-(2-tert-ブトキシエチル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	518.30	2.79	B

10

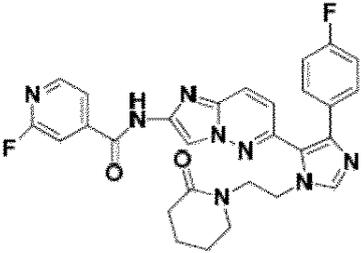
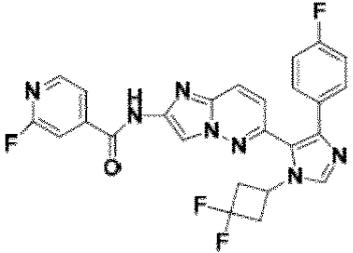
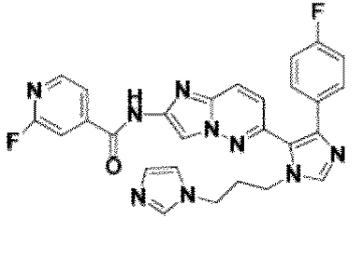
20

30

40

【表 3 4 - 1 0】

表 3 2

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
261		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(2-(2-オキソピペリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	543.40	2.26	B
262		N-(6-(1-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	508.20	2.60	B
263		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	526.30	2.15	B

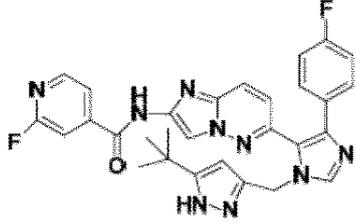
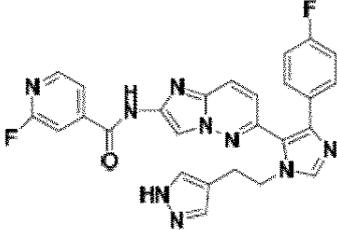
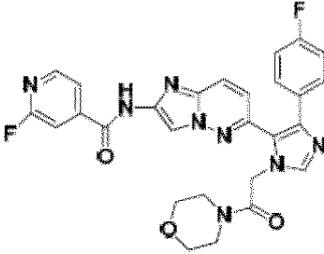
10

20

30

【表 3 4 - 1 1】

表 3 2

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
264		N-(6-(1-((5-tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	554.30	3.95	C
265		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(2-(1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	512.2	3.59	C
266		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(2-(4-モルホリニル)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	545.30	2.10	B

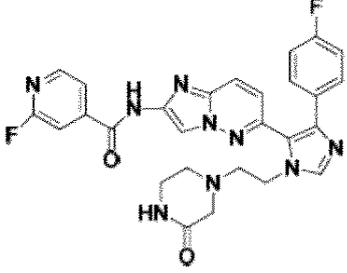
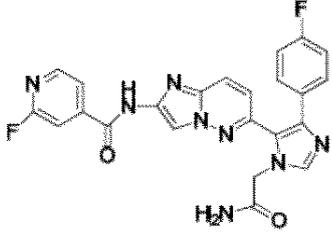
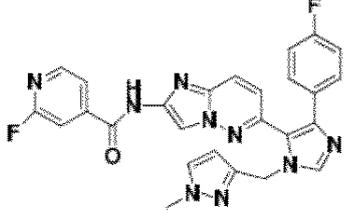
10

20

30

【表 3 4 - 1 2】

表 3 2

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
267		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フル ロロフェニル)-1-(2-(3- オキソ-1-ピペラジニル)エ チル)-1H-イミダゾール-5- イル)イミダゾ[1,2-b]ピリ ダジン-2-イル)イソニコチ ンアミド	544.30	3.49	C
268		N-(6-(1-(2-アミノ-2-オキ ソエチル)-4-(4-フルオロ フェニル)-1H-イミダゾー ル-5-イル)イミダゾ[1,2-b] ピリダジン-2-イル)-2-フ ロロイソニコチンアミ ド	475.20	2.07	B
269		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フ ロロフェニル)-1-((1-メ チル-1H-ピラゾール-3-イ ル)メチル)-1H-イミダゾ ール-5-イル)イミダゾ[1,2- b]ピリダジン-2-イル)イソ ニコチンアミド	512.20	2.29	B

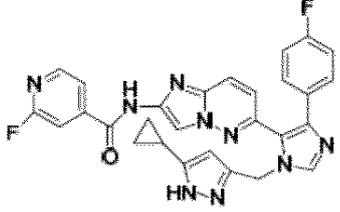
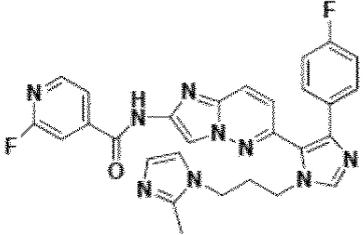
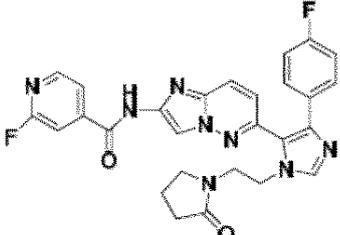
10

20

30

【表 3 4 - 1 3】

表 3 2

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
270		N-(6-(1-((5-シクロプロピ ル-1H-ピラゾール-3-イル) メチル)-4-(4-フルオロフ ェニル)-1H-イミダゾール -5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピ リダジン-2-イル)-2-フル オロイソニコチンアミド	538.20	3.80	C
271		2-フルオロ-N-(6-(4-(4フ ルオロフェニル)-1-(3-(2- メチル-1H-イミダゾール- 1-イル)プロピル)-1H-イミ ダゾール-5-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-2-イル) イソニコチンアミド	540.20	3.60	C
272		2-フルオロ-N-(6-(4-(4フ ルオロフェニル)-1-(2-(2- オキソ-1-ピロリジニル)エ チル)-1H-イミダゾール-5- イル)イミダゾ[1,2-b]ピリ ダジン-2-イル)イソニコチ ンアミド	529.20	3.56	B

10

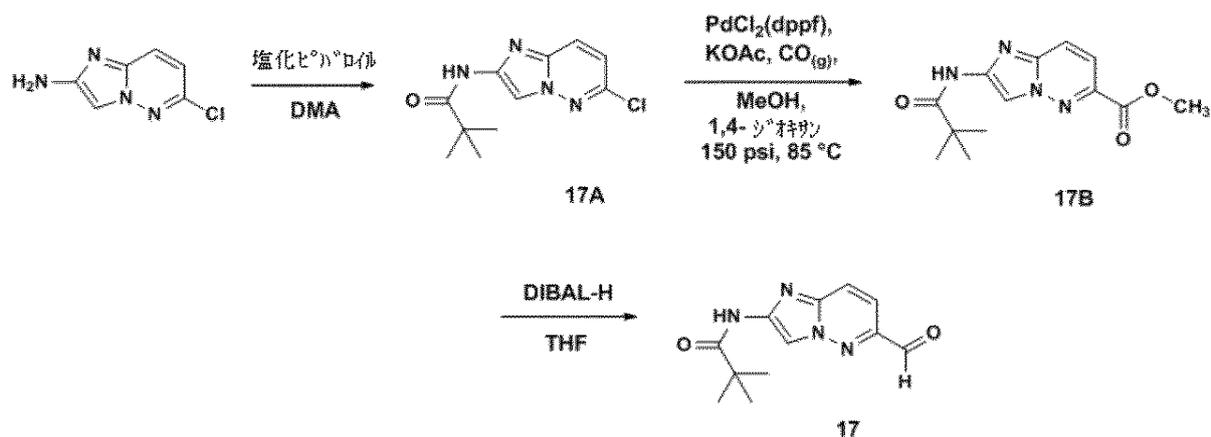
20

30

【 0 2 9 8】

【化155】

スキーム15



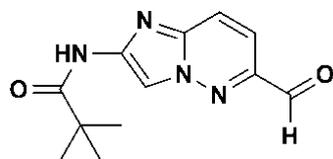
10

【0299】

中間体17

N - (6 - ホルミルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) ピバラミド

【化156】

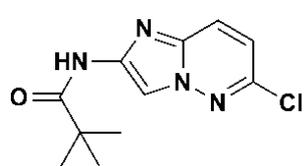


20

【0300】

中間体17A : N - (6 - クロロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) ピバラミド

【化157】



30

6 - クロロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - アミン (5 . 0 0 g 、 2 9 . 7 ミリモル) を DMA (5 0 mL) に溶かした。塩化ピバロイル (4 . 3 8 mL 、 3 5 . 6 ミリモル) を加え、該反応物を室温で終夜攪拌した。反応物を水 (7 0 0 mL) で希釈し、激しく攪拌し、固形物を濾過し、加温した真空オープン中で乾燥させ、中間体17A (6 . 4 4 g 、 8 6 %) を得た。MS (ES) : m / z = 2 5 3 、 2 5 5 [M + H] ⁺ ; HPLC 保持時間 (方法 D) : 1 . 8 4 5 分 ; ¹ H NMR (4 0 0 MHz 、 DMSO - d ₆)

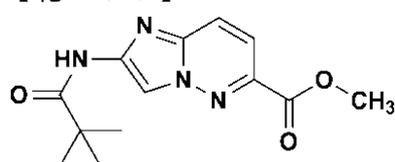
1 0 . 5 8 (s , 1 H) 、 8 . 3 3 (s , 1 H) 、 8 . 0 7 (d d , J = 9 . 3 、 0 . 5 Hz , 1 H) 、 7 . 3 5 (d , J = 9 . 3 Hz , 1 H) 、 1 . 2 5 (s , 9 H)

40

【0301】

中間体17B : メチル 2 - ピバルアミドイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキシレート

【化158】



50

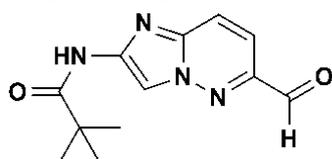
スチール製の圧力反応器にて、中間体 17 A (2.00 g、7.91 ミリモル)、PdCl₂(dppf) (1.158 g、1.583 ミリモル)、KOAc (3.11 g、31.7 ミリモル)、ジオキサン (60 mL) および MeOH (12 mL、297 ミリモル) を合わせた。該反応器に、約 150 psi の一酸化炭素を充填し、次に 85 で終夜加熱した。反応物を室温に冷却し、圧力を抜き、MeOH で希釈し、セライト (登録商標) を通して濾過した。残渣をエーテルでトリチュレートした。固形物を濾過し、水 (約 200 mL) 中で激しく振盪して濾過した。固形物を加温した真空オープン中で終夜乾燥させ、中間体 17 B (1.34 g、61%) を得た。MS (ES) : m/z = 277 [M+H]⁺; HPLC 保持時間 (方法 D) : 1.695 分; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 10.69 (s, 1H)、8.12 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、7.74 (d, J = 9.3 Hz, 1H)、3.96 (s, 3H)、1.27 (s, 9H)

10

【0302】

中間体 17 : N - (6 - ホルミルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) ピバラミド

【化 159】



20

中間体 17 B (1.32 g、4.78 ミリモル) の THF (50 mL) 中溶液をドライアイス/アセトン浴中で冷却した。DIBAL-H (1.0 M / ジクロロメタン) (23.89 mL、23.89 ミリモル) を 20 分かけてゆっくりと加えた。反応液を冷却しながら 8 時間攪拌した。MeOH (11 mL) をゆっくりと加え、該反応物を室温にまでゆっくりと加温しながら終夜攪拌した。該混合物を水 (250 mL) および EtOAc (250 mL) で希釈し、激しく震盪し、セライト (登録商標) を通して濾過した。濾液の層を分離し、水層を EtOAc (200 mL) でさらに抽出した。有機液を合わせ、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、減圧中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 35% EtOAc / ヘキサン) に付し、中間体 17 (583 mg、49%) を得た。MS (ES) : m/z = 245 [M-H]⁻; HPLC 保持時間 (方法 D) : 1.613 分; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 10.74 (s, 1H)、9.98 (d, J = 0.8 Hz, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、7.64 (d, J = 9.3 Hz, 1H)、1.27 (s, 9H)

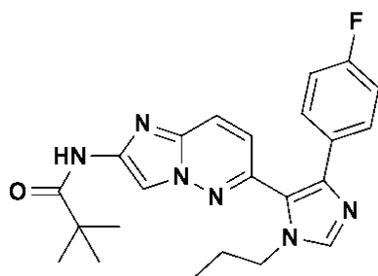
30

【0303】

化合物 273

N - (6 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) ピバラミド

【化 160】



40

中間体 17 (50 mg、0.162 ミリモル) およびプロパン - 1 - アミン (12.80 mg、0.217 ミリモル) の DMF (600 μL) 中溶液を室温で 30 分間攪拌した。1 - フルオロ - 4 - (イソシアノ (トシル) メチル) ベンゼン (31.3 mg、0.108 ミリモル) および K₂CO₃ (19.46 mg、0.141 ミリモル) を加え、反応物を室

50

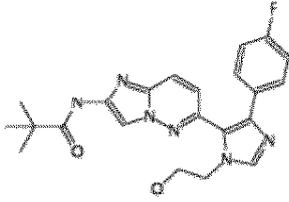
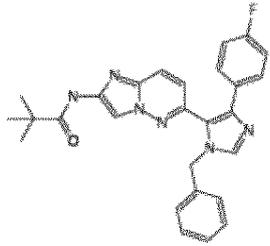
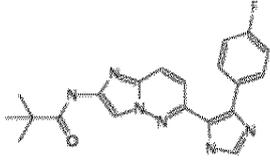
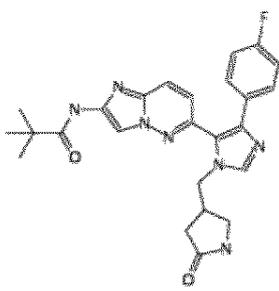
温で終夜攪拌した。反応物をDMF (1.4 mL) で希釈し、濾過した。反応混合物をプレパラティブHPLCに付して精製し、化合物273 (37.8 mg、83%) を得た。MS (ES) : $m/z = 421.3$ [M+H]⁺; HPLC保持時間(方法B) : 2.65分; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 10.59 (s, 1H)、8.39 (s, 1H)、8.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.48 (dd, J = 8.7、5.6 Hz, 1H)、7.14 (t, J = 8.9 Hz, 1H)、7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、4.06 (t, J = 7.0 Hz, 1H)、1.59 (sxt, J = 7.3 Hz, 1H)、1.27 (s, 5H)、0.78 (t, J = 7.5 Hz, 1H)

【0304】

中間体17と、対応するアミンおよびTosMIC試薬を用い、化合物273の調製について記載される操作により表33に列挙される次の化合物を調製した。

【表 3 5 - 1】

表 3 3

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時 間	HPLC 方法
274		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1-(2-ヒドロキシエ チル)-1 <i>H</i> -イミダゾール- 5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>] ピリダジン-2-イル)ピバ ラミド	423.1	2.16	B
275		<i>N</i> -(6-(1-ベンジル-4(4フ ルオロフェニル)-1 <i>H</i> -イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン- 2-イル)ピバラミド	469.3	2.82	B
276		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1 <i>H</i> -イミダゾール- 5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>] ピリダジン-2-イル)ピバ ラミド	379.2	2.28	B
277		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1-(5-オキソピロ リジン-3-イル)メチル)- 1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イ ル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリ ダジン-2-イル)ピバラミ ド	476.2	2.22	B

10

20

30

40

【表 3 5 - 2】

表 3 3

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時 間	HPLC 方法
278		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1-((5-メチルイソ キサゾール-3-イル)メチ ル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-5- イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピ リダジン-2-イル)ピバラ ミド	474.2	2.53	B
279		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1-(フラン-3-イル メチル)-1 <i>H</i> -イミダゾー ル-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)ピ バラミド	459.4	2.66	B
280		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1-(2-メトキシエチ ル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-5- イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピ リダジン-2-イル)ピバラ ミド	437.2	2.48	B
281		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1-(ピリジン-3-イ ルメチル)-1 <i>H</i> -イミダゾ ール-5-イル)イミダゾ [1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イ ル)ピバラミド	470.1	2.35	B

10

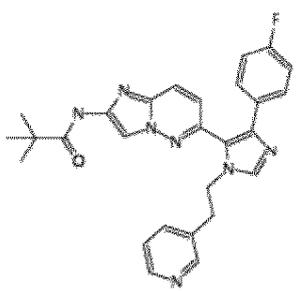
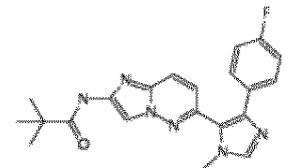
20

30

40

【表 3 5 - 3】

表 3 3

化合物番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC方法
282		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ピバラミド	484.2	2.39	B
283		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ピバラミド	393.1	2.36	B

10

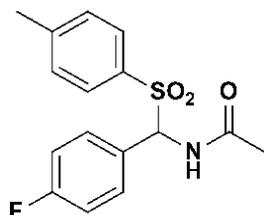
20

【 0 3 0 5 】

中間体 1 8

N - ((4 - フルオロフェニル) (トシル) メチル) アセトアミド

【 化 1 6 1 】



30

参考文献：WO 2 0 1 1 / 0 5 1 8 5 8

4 - フルオロベンズアルデヒド (1 . 5 g 、 1 2 . 0 9 ミリモル) 、 アセトアミド (1 . 7 8 5 g 、 3 0 . 2 ミリモル) および TMS - Cl (1 . 6 9 9 mL 、 1 3 . 2 9 ミリモル) の MeCN (6 mL) およびトルエン (6 . 0 0 mL) 中溶液を 5 0 で 1 時間加熱した。さらなるアセトアミド (6 0 7 mg) および TMS - Cl (0 . 5 7 4 mL) を添加した。反応物をさらに 1 . 5 時間加熱し、その後で 4 - メチルベンゼンスルフィン酸 (2 . 8 3 g 、 1 8 . 1 3 ミリモル) を加えた。反応物を 5 0 でさらに 1 8 時間加熱し、その後で MTBE (1 5 mL) を加えた。5 分間攪拌した後、水 (8 0 mL) を添加し、該混合物を氷 / 水浴中で 1 時間冷却した。白色の固形物を濾過し、加温した真空オーブン中で乾燥させて中間体 1 8 (1 . 7 4 g 、 8 2 %) を得た。MS (ES) : m / z = 1 5 7 . 0 ; HPLC 保持時間 (方法 D) : 1 . 0 2 3 分 ; ¹H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d₆) 9 . 3 9 (d , J = 1 0 . 5 Hz , 1 H) 、 7 . 7 5 - 7 . 7 0 (m , 2 H) 、 7 . 6 9 - 7 . 6 2 (m , 2 H) 、 7 . 4 5 (d , J = 7 . 8 Hz , 2 H) 、 7 . 3 4 - 7 . 2 5 (m , 2 H) 、 6 . 3 5 (d , J = 1 0 . 5 Hz , 1 H) 、 2 . 4 3 (s , 1 H) 、 1 . 7 9 (s , 1 H)

40

【 0 3 0 6 】

対応する置換ベンズアルデヒドおよび対応する第一アミドを用い、中間体 1 9 の調製について記載される操作により表 3 4 に列挙される次の中間体を調製した。

50

【表 3 6】

表 3 4

中間体 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC 方法
19		N-((4-フルオロフェニル)(チオール)アミノ)アセトアミド	157.0	1.035	D
20		N-((4-フルオロフェニル)(チオール)アミノ)シクロプロパンアセトアミド	157.0	1.037	D
21		N-((4-フルオロフェニル)(チオール)アミノ)イソブチラミド	157.0	1.015	D
22		N-((3,4-ジフルオロフェニル)(チオール)アミノ)アセトアミド	157.0	1.073	D
23		N-(p-トリル(チオール)アミノ)アセトアミド	157.0	1.053	D
24		N-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)(チオール)アミノ)アセトアミド	157.0	1.002	D
25		N-((4-クロロフェニル)(チオール)アミノ)アセトアミド	157.0	1.053	D

10

20

30

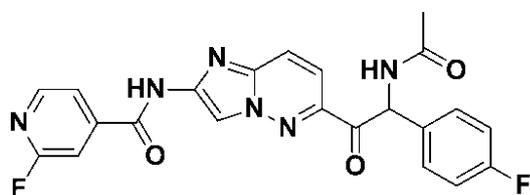
【 0 3 0 7 】

中間体 2 6

N - (6 - (2 - アセトアミド - 2 - (4 - フルオロフェニル) アセチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - フルオロイソニコチンアミド

【 化 1 6 2 】

40



中間体 1 8 (5 0 0 m g 、 1 . 5 5 6 ミリモル) 、 中間体 1 6 (4 8 8 m g 、 1 . 7 1 1 ミリモル) および 3 , 4 - ジメチル - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) チアゾリウムヨウダイド (4 4 4 m g 、 1 . 5 5 6 ミリモル) を 2 0 m L の反応容器中で合わせた。ジクロロ

50

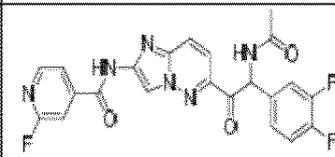
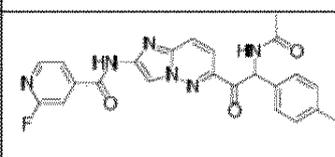
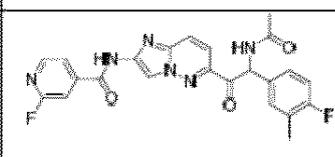
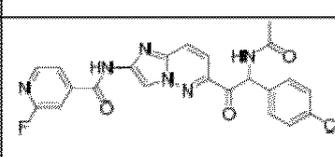
メタン(4 mL)、NMP(4 mL)およびEt₃N(3.25 mL、23.34ミリモル)を加えた。該溶液を35℃で45分間加熱した。反応物をEtOAc(150 mL)で希釈し、水(3×150 mL)および食塩水(150 mL)で洗浄した。有機物を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧中で濃縮した。残渣をエーテルでトリチュレートし、中間体26(540 mg、74%)を得た。MS(ES): m/z = 451.2 [M+H]⁺; HPLC保持時間(方法D): 1.880分

【0308】

中間体16と、表34からの対応する中間体を用い、中間体26の調製について記載される操作により表35に列挙される次の化合物を調製した。

【表37】

表35

中間体番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間	HPLC方法
27		N-(6-(2-アセトアミド-2-(3,4-ジフルオロフェニル)アセチル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	467.3	1.945	D
28		N-(6-(2-アセトアミド-2-(<i>p</i> -トリル)アセチル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	447.3	1.922	D
29		N-(6-(2-アセトアミド-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)アセチル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	465.1	1.953	D
30		N-(6-(2-アセトアミド-2-(4-クロロフェニル)アセチル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	467.1	2.010	D

【0309】

化合物284

N-(6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-

10

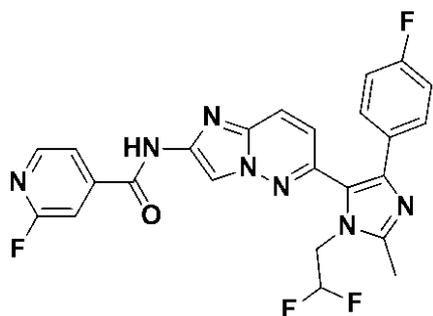
20

30

40

50

メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - フルオロイソニコチンアミド
【化 1 6 3】



10

20 mL の反応容器にて、 CH_2Cl_2 (4 mL) を中間体 18 (250 mg、0.778 ミリモル) および 3,4-ジメチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムヨードライド (44.4 mg、0.156 ミリモル) の混合物に加え、つづいて中間体 16 (244 mg、0.856 ミリモル) および Et₃N (1.626 mL、11.67 ミリモル) を添加した。該混合物を 35 - 40 °C で 5 時間加熱した。NMP (1 mL) と、さらなる 3,4-ジメチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムヨードライド (200 mg、1.26 ミリモル) を加えた。反応液を室温で終夜攪拌し、次に反応物を水 (100 mL) と EtOAc (100 mL) との間に分配した。層を分離し、水層をさらなる EtOAc (100 mL) で抽出した。有機液を合わせ、水 (2 x 75 mL) および食塩水 (75 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、減圧中で濃縮した。2,2-ジフルオロエタナミン (145 mg、1.789 ミリモル) の EtOH (4 mL) 中溶液を該残渣に加え、つづいて AcOH (0.218 mL、3.81 ミリモル) を添加した。該反応物を 90 °C で 1.5 時間、次に 105 °C で終夜加熱した。該反応物を減圧中で濃縮し、残渣をプレパラティブ HPLC に付して精製し、化合物 284 (31 mg、8%) を得た。MS (ES): $m/z = 496.2$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺; HPLC 保持時間 (方法 D): 2.010 分; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-*d*₆) 11.90 (br. s., 1 H)、8.64 (s, 1 H)、8.47 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H)、8.02 (dd, *J* = 9.3、0.6 Hz, 1 H)、7.97 (dt, *J* = 5.1、1.6 Hz, 1 H)、7.81 (s, 1 H)、7.50 - 7.45 (m, 2 H)、7.19 - 7.12 (m, 2 H)、6.99 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H)、6.56 - 6.30 (m, 1 H)、4.75 - 4.64 (m, 2 H)

20

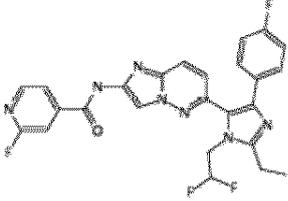
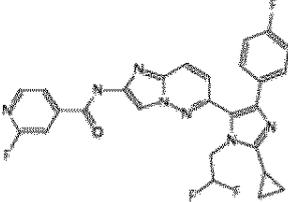
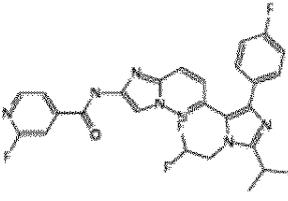
30

【0310】

中間体 16 と、対応するアミンおよび表 3 4 からの中間体を用い、化合物 284 の調製について記載される操作により表 3 6 に列挙される次の化合物を調製した。

【表 3 8】

表 3 6

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
285		<i>N</i> -(6-(2-シクロプロピル-1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-(4-フルオロフェニル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	522.4	2.80	B
286		<i>N</i> -(6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-エチル-4-(4-フルオロフェニル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	510.5	2.66	B
287		<i>N</i> -(6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	524.4	2.83	B

10

20

30

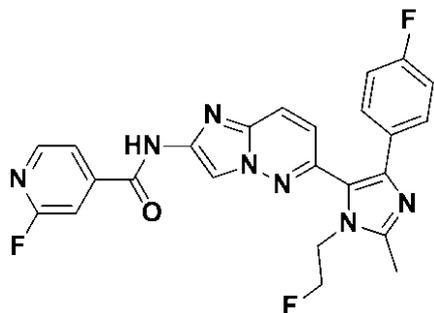
【 0 3 1 1 】

化合物 2 8 8

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

40

【化 1 6 4】



10

マイクロ波バイアルにて、中間体 1 8 (4 5 m g 、 0 . 1 0 0 ミリモル) 、 2 - フルオ
 ロエタナミン・H C l (2 9 . 8 m g 、 0 . 3 0 0 ミリモル) 、 トリフルオロ酢酸 (0 . 0
 2 3 m L 、 0 . 3 0 0 ミリモル) およびブタンニトリル (0 . 5 m L) の混合物を 1 4 0
 で 3 0 分間加熱した。少量のメタノールを加え、沈殿した固形物を溶かした。該溶液を E
 t O A c (2 5 m L) で希釈し、次に水 (2 × 2 5 m L) および食塩水 (2 5 m L) で洗
 浄した。有機液を乾燥 (M g S O ₄) し、濾過し、減圧中で濃縮した。残渣をプレパラテ
 ィブ H P L C に付して精製し、化合物 2 8 8 (1 9 m g 、 9 %) を得た。M S (E S) :
 m / z = 4 7 8 . 5 [M + H] ⁺ ; H P L C 保持時間 (方法 C) : 2 . 3 8 分 ; ¹ H N
 M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 1 . 9 0 (b r . s . , 1 H) 、 8 . 5 8
 (s , 1 H) 、 8 . 4 7 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H) 、 8 . 0 2 (d , J = 9 . 2 H z , 1
 H) 、 7 . 9 6 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) 、 7 . 8 0 (s , 1 H) 、 7 . 4 6 (d d , J
 = 8 . 9 、 5 . 5 H z , 2 H) 、 7 . 1 3 (t , J = 8 . 9 H z , 2 H) 、 7 . 0 2 (d , J
 = 9 . 2 H z , 1 H) 、 4 . 7 7 - 4 . 6 0 (m , 2 H) 、 4 . 5 1 - 4 . 3 9 (m , 2 H)
 、 2 . 4 8 (s , 3 H)

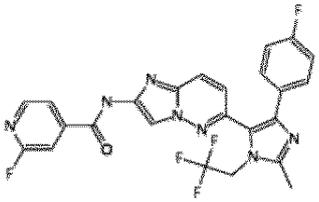
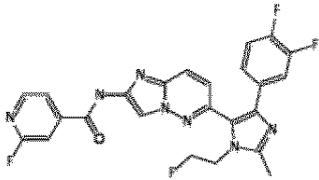
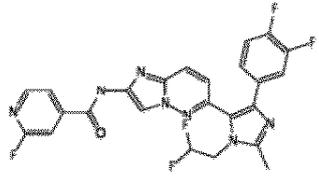
20

【 0 3 1 2】

対応するアミンおよび表 3 5 からの対応する中間体を用い、化合物 2 8 8 の調製につい
 て記載される操作により表 3 7 に列挙される次の化合物を調製した。

【表 3 9 - 1】

表 3 7

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
289		2-フルオロ- <i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	514.5	2.55	B
290		<i>N</i> -(6-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-フルオロエチル)-2-メチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	496.5	2.46	B
291		<i>N</i> -(6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	514.5	2.55	B

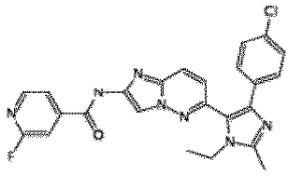
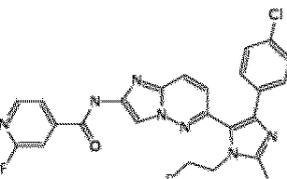
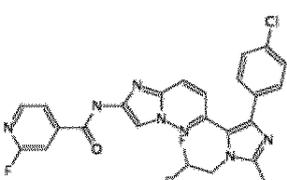
10

20

30

【表 3 9 - 2】

表 3 7

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
292		<i>N</i> -(6-(4-(4-クロロフェニル)-1-エチル-2-メチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	476.3	2.56	B
293		<i>N</i> -(6-(4-(4-クロロフェニル)-1-(2-フルオロエチル)-2-メチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	494.4	2.52	B
294		<i>N</i> -(6-(4-(4-クロロフェニル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	512.4	2.61	B

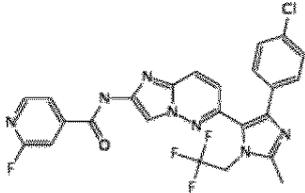
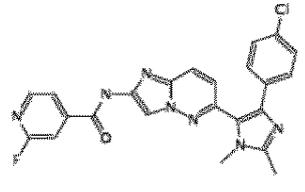
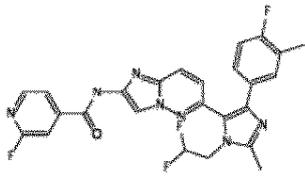
10

20

30

【表 3 9 - 3】

表 3 7

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
295		<i>N</i> -(6-(4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	530.4	2.71	B
296		<i>N</i> -(6-(4-(4-クロロフェニル)-1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	462.4	2.42	B
297		<i>N</i> -(6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-メチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	510.3	2.72	B

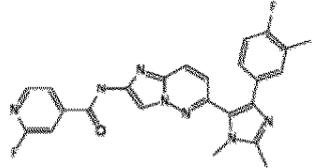
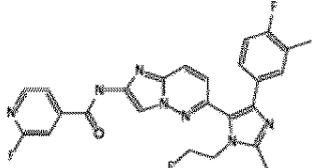
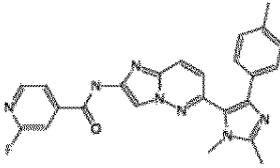
10

20

30

【表 3 9 - 4】

表 3 7

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
298		2-フルオロ- <i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	460.4	2.52	B
299		2-フルオロ- <i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1-(2-フルオロエチル)-2-メチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	492.4	2.59	B
300		<i>N</i> -(6-(1,2-ジメチル-4-(<i>p</i> -トリル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	442.3	2.34	B

10

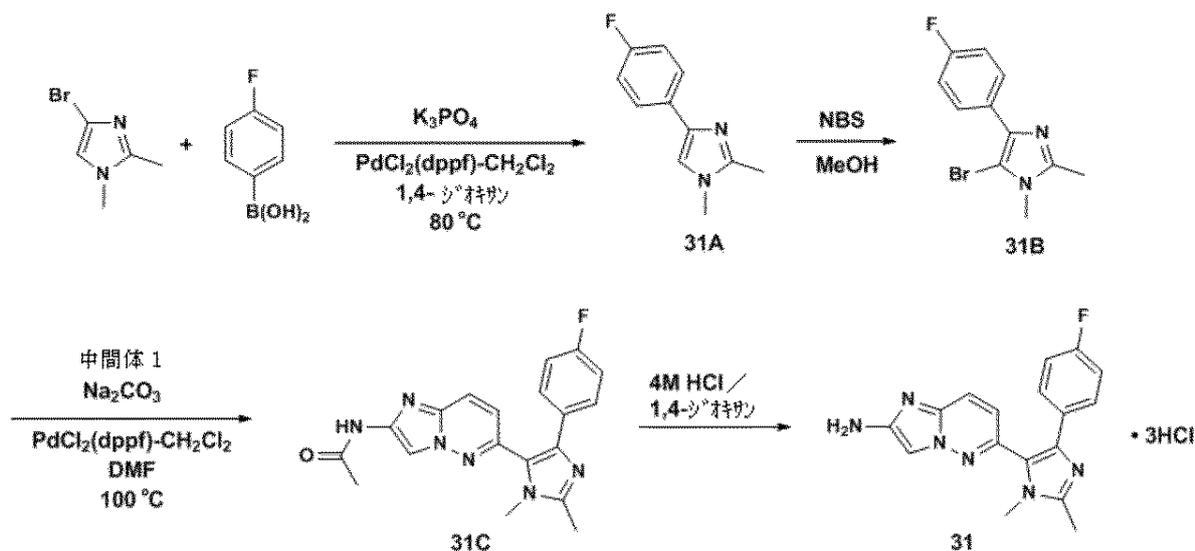
20

30

【 0 3 1 3 】

【化165】

スキーム16

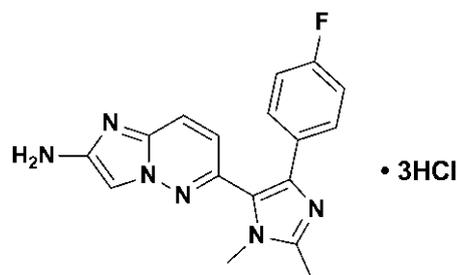


【0314】

中間体31

6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン・3HCl

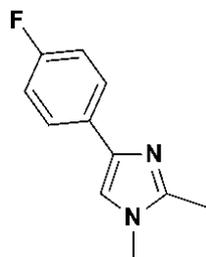
【化166】



【0315】

中間体31A: 4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール

【化167】



密封式試験管において、ジオキサソラン(200 mL)および2 M K_3PO_4 (81 mL、162ミリモル)を、4-ブromo-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール(9.43 g、53.9ミリモル)、(4-フルオロフェニル)ボロン酸(9.80 g、70.0ミリモル)および $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ アダクツ(2.200 g、2.69ミリモル)の混合物に添加した。窒素を該混合物に数分間にわたって通気し、次に該容器に栓をし、80 で5時間加熱した。反応物をEtOAc(250 mL)で希釈し、水(2 x 250 mL)および食塩水(150 mL)で洗浄した。有機液を乾燥($MgSO_4$)し、濾過し、減圧中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~30% 90

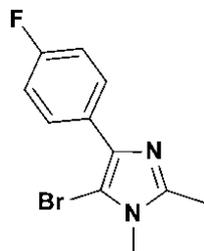
50

: 10 : 1 [CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH] / CH₂Cl₂) に付して精製し、粗製 31A (10.04 g、純度 70%、収率 68%) を得、それをさらに精製することなく次の工程に持ち越した。MS (ES) : m / z = 191.1 [M + H]⁺ ; HPLC 保持時間 (方法 D) : 1.637 分

【 0316 】

中間体 31B : 5 - ブロモ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール

【 化 168 】



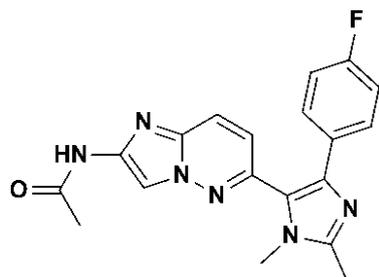
10

4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール (10.20 g、37.5 ミリモル) を MeOH (175 mL) に溶かした。NBS (7.35 g、41.3 ミリモル) を加え、該反応物を室温で終夜攪拌した。反応物を EtOAc (400 mL) で希釈し、チオ硫酸ナトリウム飽和水溶液 (300 mL)、水 (300 mL) および食塩水 (300 mL) で洗浄した。有機液を乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、減圧中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (20 ないし 80% EtOAc / ヘキサン) を通して精製し、31B (8.61 g、85%) を得た。MS (ES) : m / z = 268.95、270.95 [M + H]⁺ ; HPLC 保持時間 (方法 E) : 1.600 分

20

【 0317 】

中間体 31C : N - (6 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) アセトアミド
【 化 169 】



30

密封式試験管にて、窒素を中間体 1 (4.17 g、13.80 ミリモル)、中間体 31B (2.97 g、11.04 ミリモル)、PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ アダクト (0.451 g、0.552 ミリモル)、DMF (50 mL) および 2 M Na₂CO₃ (16.56 mL、33.1 ミリモル) の混合物に通気した。該溶液に栓をし、100 で終夜加熱した。水 (1 L) を該反応液に注ぎ、該混合物を DCM (2 x 500 mL) および EtOAc (2 x 500 mL) で抽出した。有機液を合わせ、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、減圧中で約 500 mL に濃縮し、次に水 (500 mL) および食塩水 (500 mL) で洗浄し、再び (MgSO₄) 乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ないし 30% 90 : 10 : 1 [CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH] / CH₂Cl₂) に付して精製し、中間体 31C (1.63 g、40%) を得た。MS (ES) : m / z = 365.3 [M + H]⁺ ; HPLC 保持時間 (方法 D) : 1.798 分 ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 10.81 (s、1 H)、7.87 (dd、J = 9.5、0.8 Hz、1 H)、7.78 (s、1 H)、7.59 (d、J = 9.5 Hz、1 H)、7.56 - 7.49 (m、2 H)、7.40 - 7.32 (m、2 H)、3.40 (s、3 H)、2.45 (s、3 H)、2.07 (s、3 H)

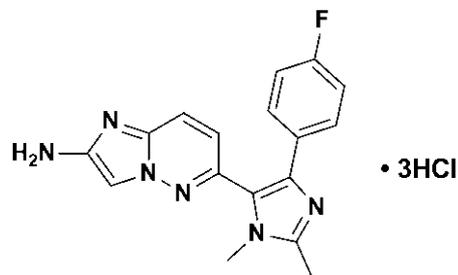
40

50

【0318】

中間体31：6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン・3HCl

【化170】



10

メタノール(15 mL)およびHCl(4 M/ジオキサン)(15 mL、60.0ミリモル)を、中間体31C(1.82 g、4.99ミリモル)に添加した。反応液を室温で終夜攪拌した。該反応物を減圧中で濃縮し、わずかに不純物の混ざった中間体31(2.19 g、102%)を得た。MS(ES)：m/z = 323.2 [M+H]⁺；HPLC保持時間(方法D)：1.690分；¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆)

8.03(d, J = 9.0 Hz, 1H)、7.65(s, 1H)、7.62 - 7.54(m, 2H)、7.36 - 7.28(m, 2H)、7.20(d, J = 9.3 Hz, 1H)、3.71(s, 3H)、2.77(s, 3H)

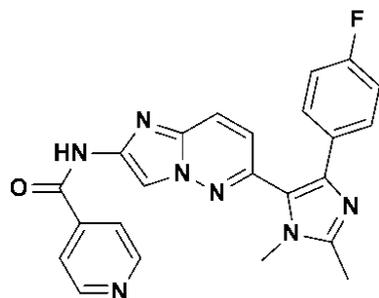
20

【0319】

化合物301

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

【化171】



30

中間体31(200 mg、0.463ミリモル)およびイソニコチン酸(86 mg、0.695ミリモル)をDMF(8 mL)に溶かした。DIPEA(0.566 mL、3.24ミリモル)およびHATU(211 mg、0.556ミリモル)を加え、該反応物を室温で終夜攪拌した。反応物をDMFで希釈し、プレパラティブHPLCに付して精製し、化合物301(85.4 mg、42.3%)を得た。MS(ES)：m/z = 428.1 [M+H]⁺；HPLC保持時間(方法D)：1.877分

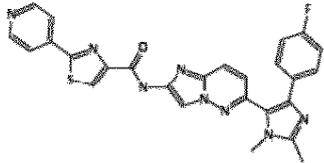
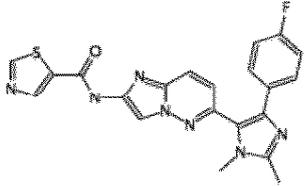
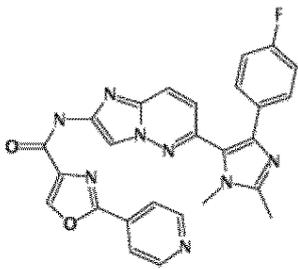
【0320】

40

対応するカルボン酸を用い、化合物302の調製について記載される操作に従って、表38に列挙される次の化合物を調製した。

【表 40 - 1】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
302		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2- イル)-2-(ピリジン-4-イ ル)チアゾール-4-カルボ キシアミド	509.3	2.045	D
303		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2- イル)チアゾール-5-カル ボキシアミド	434.2	2.235	D
304		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2- イル)-2-(ピリジン-4-イ ル)オキサゾール-4-カル ボキシアミド	495.3	2.102	D

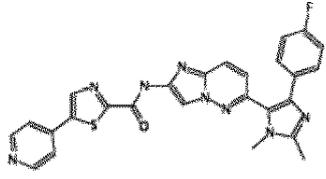
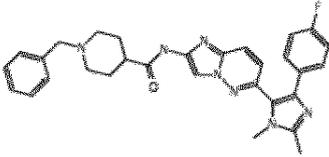
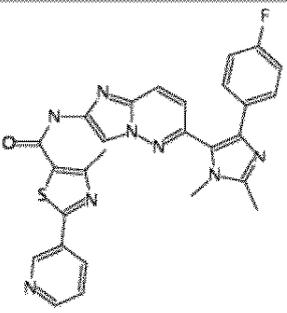
10

20

30

【表 40 - 2】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
305		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-5-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-カルボキシアミド	509.3	2.130	D
306		1-ベンジル- <i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシアミド	522.4	2.095	D
307		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-4-メチル-2-(ピリジン-3-イル)チアゾール-5-カルボキシアミド	523.3	2.132	D

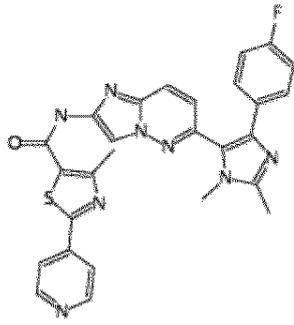
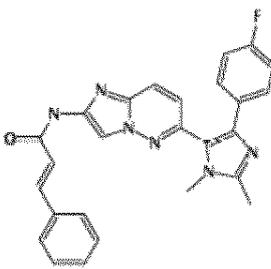
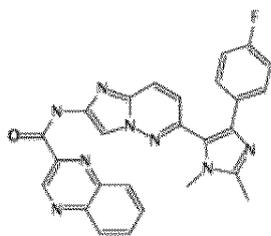
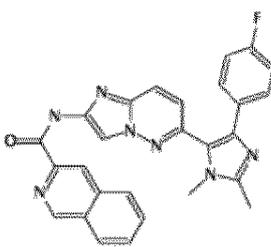
10

20

30

【表 40 - 3】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
308		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-4メチル-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキシアミド	525.2	2.102	D
309		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)シンナムアミド	451.3	2.140	D
310		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)キノキサリン-2-カルボキシアミド	479.2	2.163	D
311		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)イソキノリン-3-カルボキシアミド	478.2	2.207	D

10

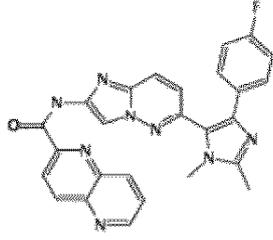
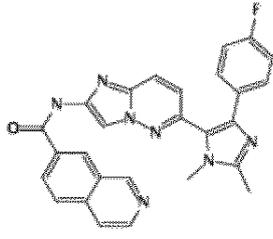
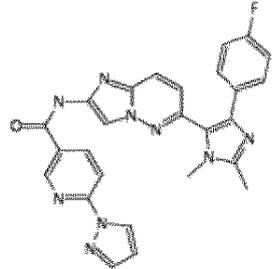
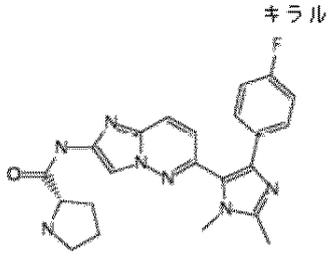
20

30

40

【表 40 - 4】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
312		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-1,5-ナフチリジン-2-カルボキシアミド	479.2	2.065	D
313		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)イソキノリン-7-カルボキシアミド	478.2	2.27	B
314		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-6-(1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド	494.2	2.44	B
315	 キラル	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド	420.3	1.65	B

10

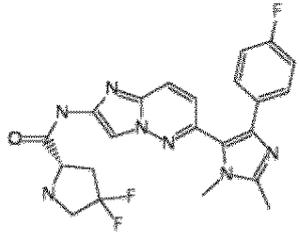
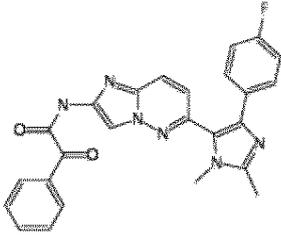
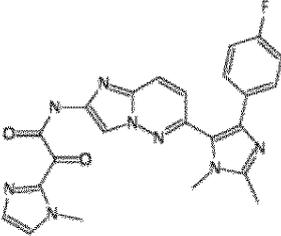
20

30

40

【表 40 - 5】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
316	 <p style="text-align: center;">キラル</p>	(S)-4,4-ジフルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド	456.2	2.15	B
317		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-オキソ-2-フェニルアセトアミド	455.180	2.61	B
318		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-オキソアセトアミド	458.2	2.50	B

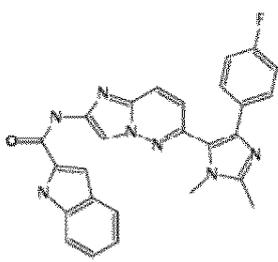
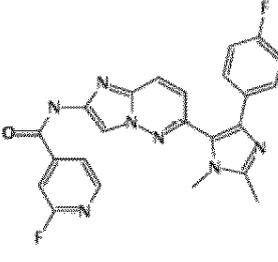
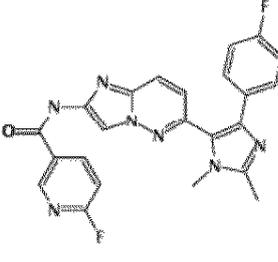
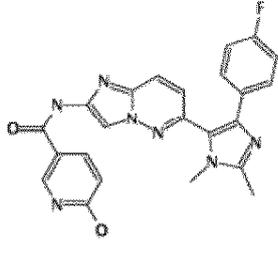
10

20

30

【表 40 - 6】

表 3 8

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
319		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-1 <i>H</i> -インドール-2-カルボキシアミド	466.2	2.61	B
320		2-フルオロ- <i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	446.2	2.28	B
321		6-フルオロ- <i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)ニコチンアミド	446.0	2.19	B
322		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-6-ヒドロキシニコチンアミド	444.4	1.79	B

10

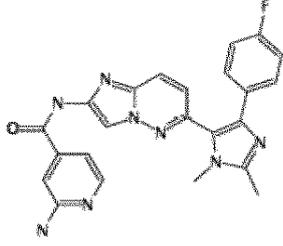
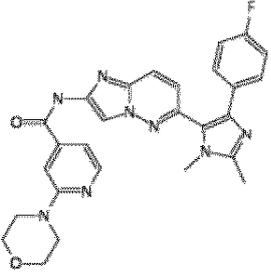
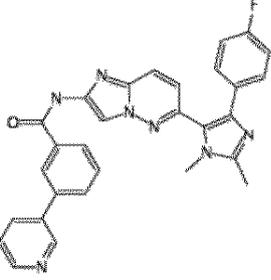
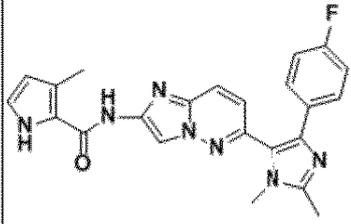
20

30

40

【表 40 - 7】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
323		2-アミノ-N-(6-(4-(4-フル オロフェニル)-1,2-ジメ チル-1H-イミダゾール-5- イル)イミダゾ[1,2-b]ピリ ダジン-2-イル)イソニコ チンアミド	443.3	2.07	B
324		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-2-モルホリノイソ ニコチンアミド	513.4	2.41	B
325		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-3-(ピリジン-3-イ ル)ベンズアミド	504.3	2.54	B
326		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-3-メチル-1H-ピロ ール-2-カルボキシアミド	430.18	3.85	C

10

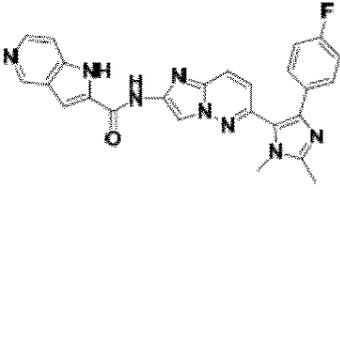
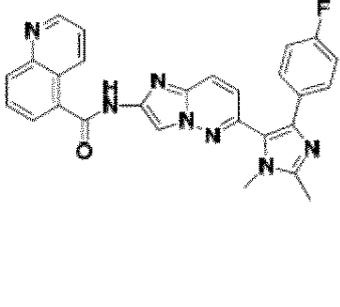
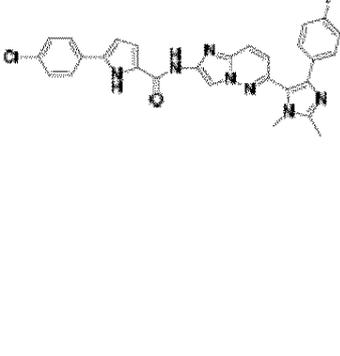
20

30

40

【表 40 - 8】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
327		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピ リジン-2-カルボキシアミ ド	467.20	2.02	B
328		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-5-キノリンカルボ キシアミド	478.20	3.74	C
329		5-(4-クロロフェニル)-N- (6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イ ル)-1H-ピロール-2-カル ボキシアミド	526.16	3.09	B

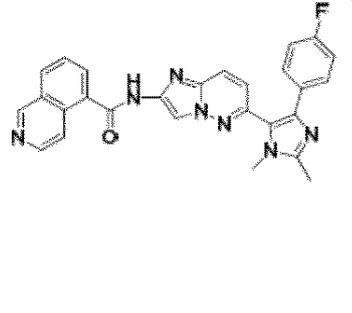
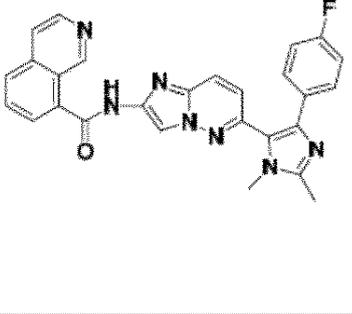
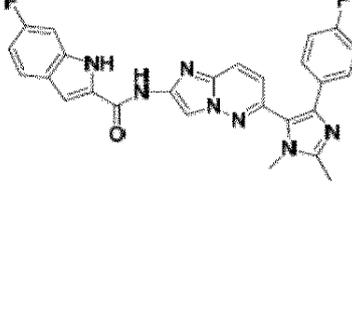
10

20

30

【表 40 - 9】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
330		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-5-イソキノリンカ ルボキシアミド	478.22	3.70	B
331		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-8-イソキノリンカ ルボキシアミド	478.22	3.69	C
332		6-フルオロ-N-(6-(4-(4-フ ルオロフェニル)-1,2-ジ メチル-1H-イミダゾール -5-イル)イミダゾ[1,2-b] ピリダジン-2-イル)-1H- インドール-2-カルボキシ アミド	484.25	2.76	B

10

20

30

【表 40 - 10】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
333		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-5-フェニル-1H-ピ ロール-2-カルボキシアミ ド	492.21	2.83	B
334		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピ リジン-3-カルボキシアミ ド	467.22	3.44	C
335		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-5-イソチアゾール カルボキシアミド	434.12	3.75	C

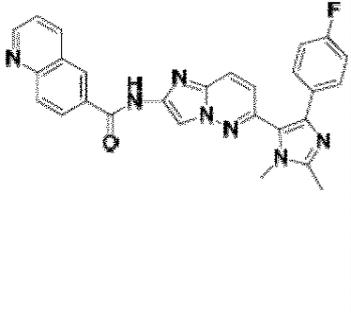
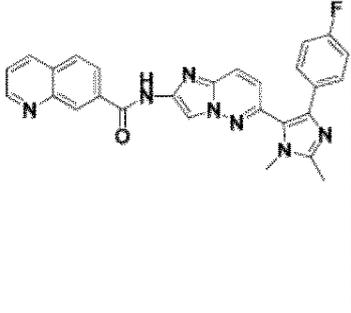
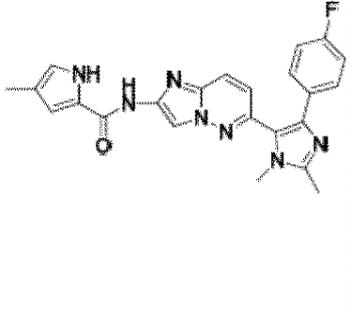
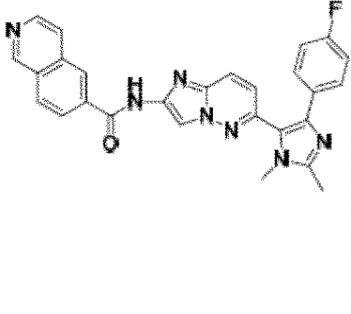
10

20

30

【表 40 - 11】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
336		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-6-キノリンカルボキシアミド	478.20	3.82	C
337		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-7-キノリンカルボキシアミド	478.21	3.85	C
338		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4メチル-1H-ピロール-2-カルボキシアミド	430.22	2.43	B
339		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソキノリン-6-カルボキシアミド	478.22	3.85	C

10

20

30

40

【表 40 - 12】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
340		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-4-フェニル-1,2,3-チ アゾール-5-カルボキシ アミド	511.17	2.76	B
341		4-フルオロ-N-(6-(4(4-フ ルオロフェニル)-1,2-ジ メチル-1H-イミダゾール -5-イル)イミダゾ[1,2-b] ピリダジン-2-イル)-1H- インドール-2-カルボキシ アミド	484.18	4.09	C
342		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-1H-インドール-3- カルボキシアミド	466.21	2.48	B

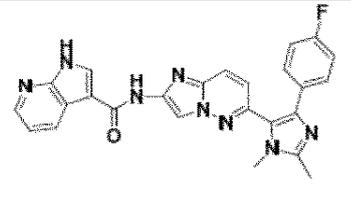
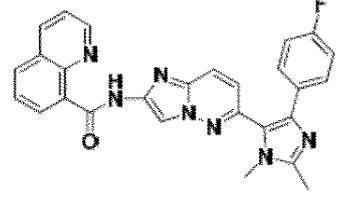
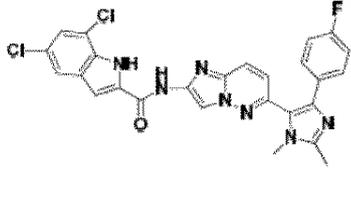
10

20

30

【表 40 - 13】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
343		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピ リジン-3-カルボキシアミ ド	467.20	3.71	C
344		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-8-キノリンカルボ キシアミド	478.49	4.16	C
345		4,6-ジクロロ-N-(6-(4-(4- フルオロフェニル)-1,2- ジメチル-1H-イミダゾー ル-5-イル)イミダゾ[1,2- b]ピリダジン-2-イル)- 1H-インドール-2-カルボ キシアミド	534.40	4.52	C

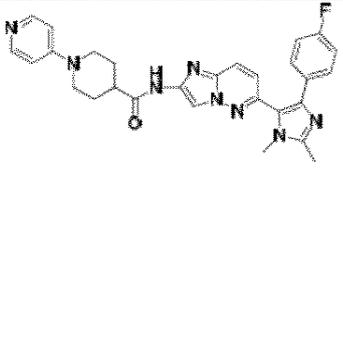
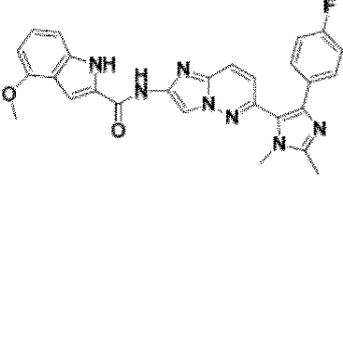
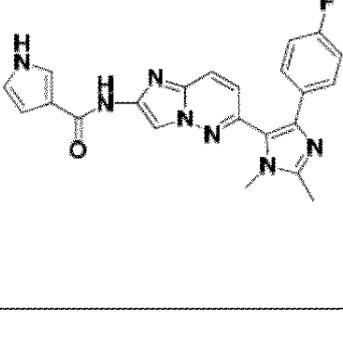
10

20

30

【表 40 - 14】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
346		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-1-(4-ピリジンイ ル)-4-ピペリジンカルボ キシアミド	510.30	3.17	C
347		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-4-メトキシ-1H-イ ンドール-2-カルボキシア ミド	496.22	2.67	B
348		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-1H-ピロール-3-カ ルボキシアミド	416.25	3.35	C

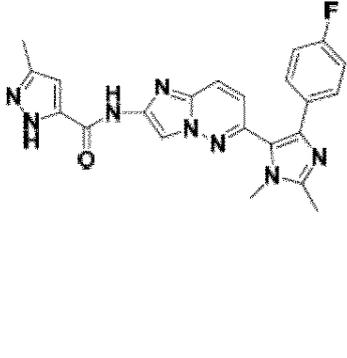
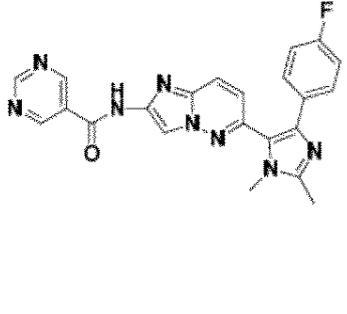
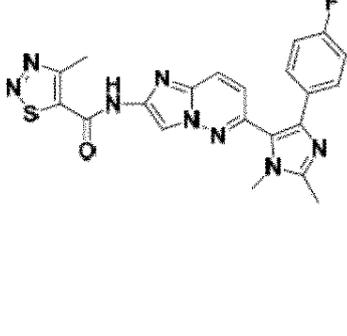
10

20

30

【表 40 - 15】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
349		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-5-メチル-1H-ピラ ゾール-3-カルボキシアミ ド	431.30	2.13	B
350		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-5-ピリミジンカル ボキシアミド	429.21	3.44	C
351		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-4-メチル-1,2,3-チア ジアゾール-5-カルボキシ アミド	449.21	2.30	B

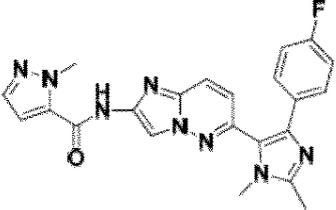
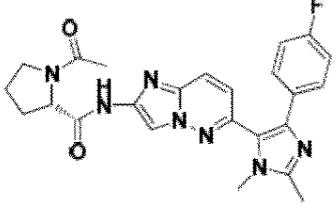
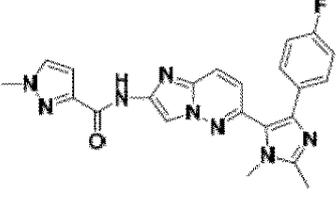
10

20

30

【表 40 - 16】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
352		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-1-メチル-1H-ピラ ゾール-5-カルボキシアミ ド	431.23	3.66	C
353		1-アセチル-N-(6-(4-(4-フ ルオロフェニル)-1,2-ジ メチル-1H-イミダゾール -5-イル)イミダゾ[1,2-b] ピリダジン-2-イル)-L-プ ロリナミド	462.29	1.98	B
354		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-1-メチル-1H-ピラ ゾール-3-カルボキシアミ ド	431.23	2.16	B

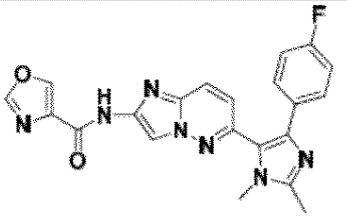
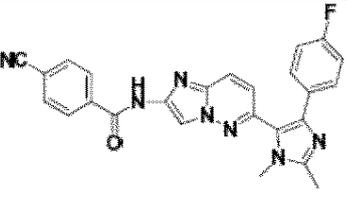
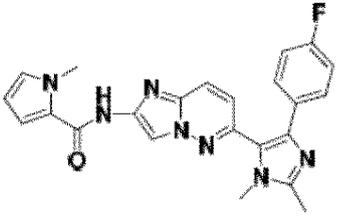
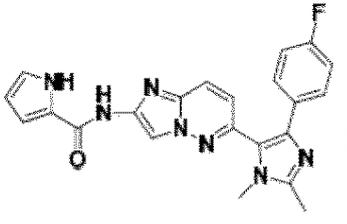
10

20

30

【表 40 - 17】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
355		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-1,3-オキサゾール- 4-カルボキシアミド	418.21	3.46	C
356		4-シアノ-N-(6-(4-(4-フル オロフェニル)-1,2-ジメ チル-1H-イミダゾール-5- イル)イミダゾ[1,2-b]ピリ ダジン-2-イル)ベンズア ミド	452.25	2.44	B
357		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-1-メチル-1H-ピロ ール-2-カルボキシアミド	430.26	2.46	B
358		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-1H-ピロール-2-カ ルボキシアミド	416.22	3.58	C

10

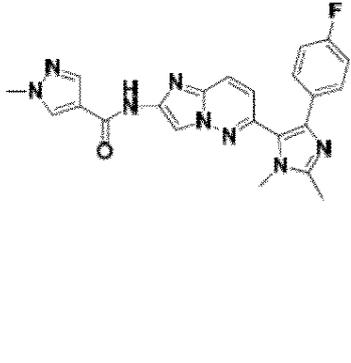
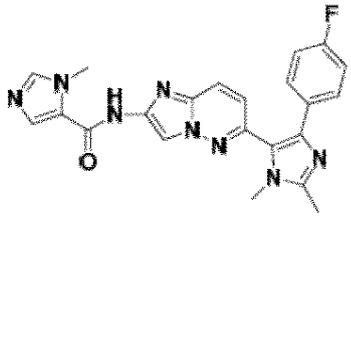
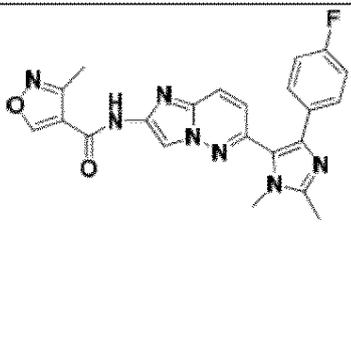
20

30

40

【表 40 - 18】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
359		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-1-メチル-1H-ピラ ゾール-4-カルボキシアミ ド	431.25	2.01	B
360		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-1-メチル-1H-イミ ダゾール-5-カルボキシア ミド	431.24	3.46	C
361		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-3-メチル-4-イソキ サゾールカルボキシアミ ド	432.25	3.16	C

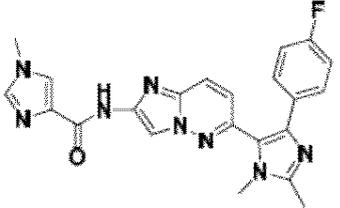
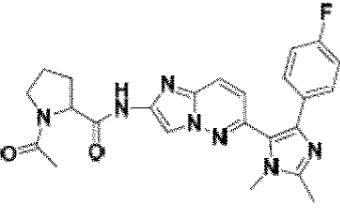
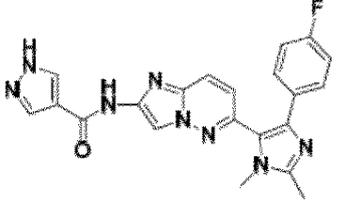
10

20

30

【表 40 - 19】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
362		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-1-メチル-1H-イミ ダゾール-4-カルボキシア ミド	431.25	1.99	C
363		1-アセチル-N-(6-(4-(4-フ ルオロフェニル)-1,2-ジ メチル-1H-イミダゾール -5-イル)イミダゾ[1,2-b] ピリダジン-2-イル)プロ リナミド	462.28	3.31	C
364		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-1H-ピラゾール-4- カルボキシアミド	417.24	3.31	C

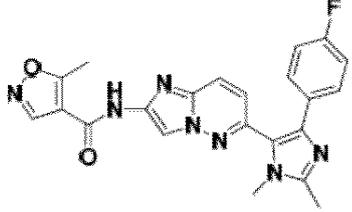
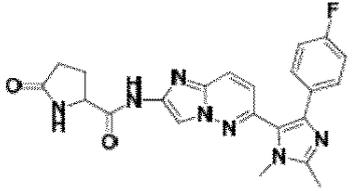
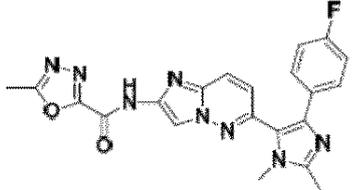
10

20

30

【表 40 - 20】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
365		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-5-メチル-4-イソキ サゾールカルボキシアミ ド	432.25	3.16	C
366		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-5-オキソプロリナ ミド	434.29	1.78	B
367		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-5-メチル-1,3,4-オキ サジアゾール-2-カルボキ シアミド	433.24	3.36	C

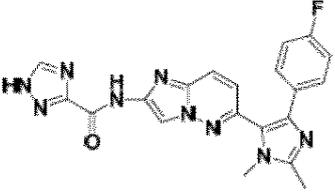
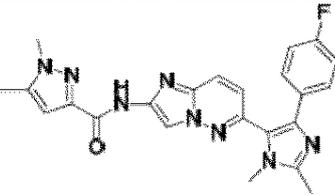
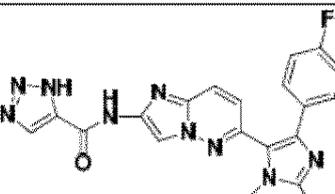
10

20

30

【表 40 - 21】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
368		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-1H-1,2,4-トリアゾ ール-3-カルボキシアミド	418.23	3.19	C
369		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-1,5-ジメチル-1H-ピ ラゾール-3-カルボキシア ミド	445.30	2.27	B
370		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-1H-1,2,3-トリアゾ ール-4-カルボキシアミド	418.24	3.22	C

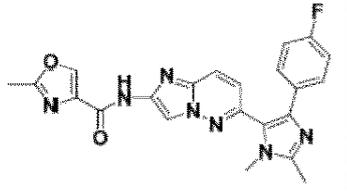
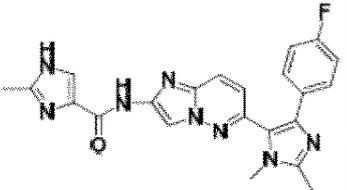
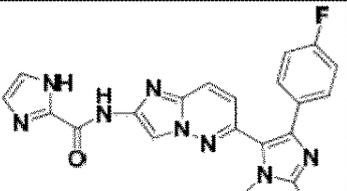
10

20

30

【表 40 - 22】

表 38

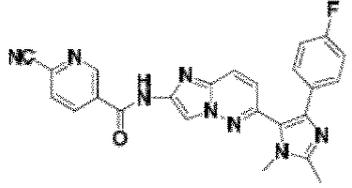
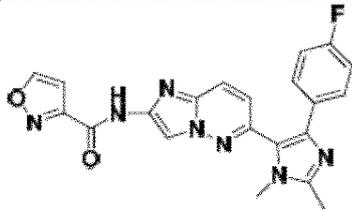
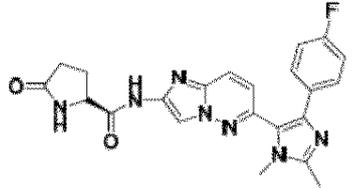
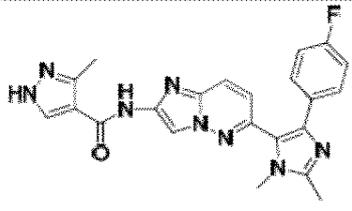
化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
371		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-2-メチル-1,3-オキ サゾール-4-カルボキシア ミド	432.24	3.67	C
372		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-2-メチル-1H-イミ ダゾール-4-カルボキシア ミド	431.26	3.46	C
373		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-1H-イミダゾール- 2-カルボキシアミド	417.25	3.45	C

10

20

30

【表 40 - 23】

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
374		6-シアノ-N-(6-(4-(4-フル オロフェニル)-1,2-ジメ チル-1H-イミダゾール-5- イル)イミダゾ[1,2-b]ピリ ダジン-2-イル)ニコチン アミド	453.25	3.65	C
375		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-3-イソキサゾール カルボキシアミド	418.22	3.57	C
376		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-5-オキソ-L-プロリ ナミド	434.26	3.10	C
377		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-3-メチル-1H-ピラ ゾール-4-カルボキシアミ ド	431.27	3.41	C

10

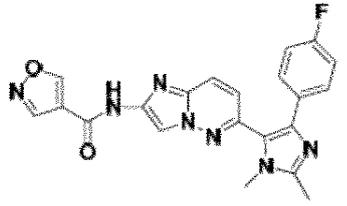
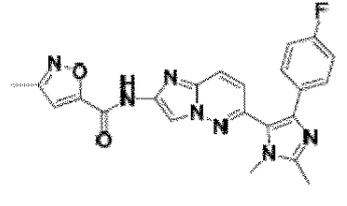
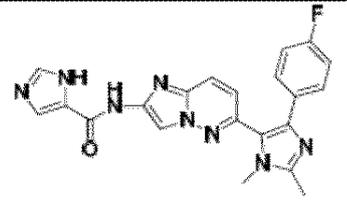
20

30

40

【表 40 - 24】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
378		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-4-イソキサゾール カルボキシアミド	417.99	1.75	B
379		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-3-メチル-5-イソキ サゾールカルボキシアミ ド	432.20	3.58	C
380		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-1H-イミダゾール- 5-カルボキシアミド	417.23	3.27	C

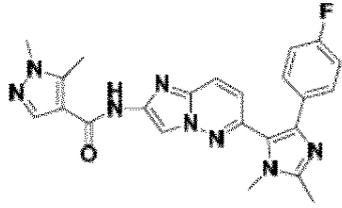
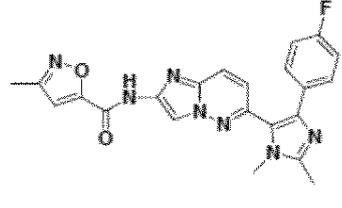
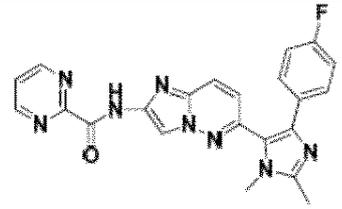
10

20

30

【表 40 - 25】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
381		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-1,5-ジメチル-1H-ピ ラゾール-4-カルボキシア ミド	445.28	2.08	B
382		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-3-メチル-5-イソキ サゾールカルボキシアミ ド	432.19	3.20	C
383		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)ピリミジン-2-カル ボキシアミド	429.15	1.70	I

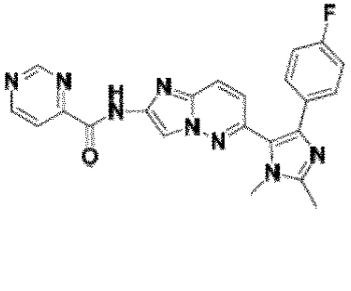
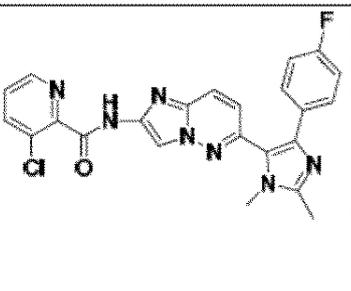
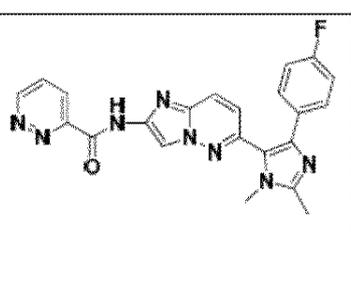
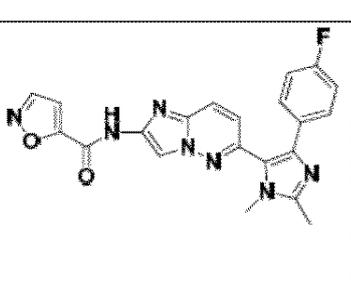
10

20

30

【表 40 - 26】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
384		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)ピリミジン-4-カル ボキシアミド	429.15	1.56	I
385		3-クロロ-N-(6-(4-(4-フル オロフェニル)-1,2-ジメ チル-1H-イミダゾール-5- イル)イミダゾ[1,2-b]ピリ ダジン-2-イル)ピコリナ ミド	462.88	1.66	I
386		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)ピリダジン-3-カル ボキシアミド	429.16	1.59	J
387		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)イソキサゾール-5- カルボキシアミド	418.40	1.70	I

10

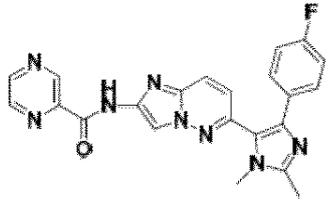
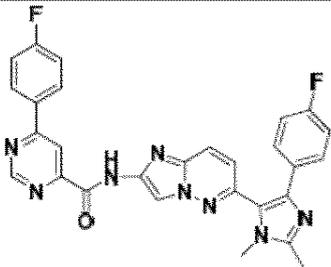
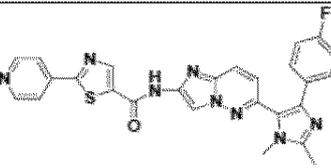
20

30

40

【表 40 - 27】

表 38

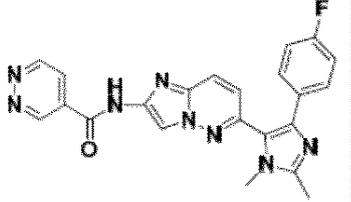
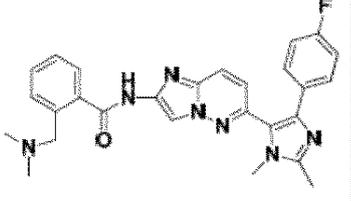
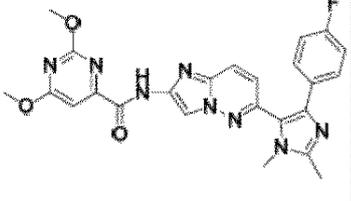
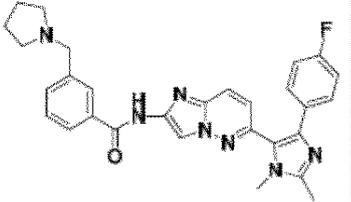
化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
388		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)ピラジン-2-カルボ キシアミド	429.42	1.94	G
389		6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)ピリミジン-4-カル ボキシアミド	523.51	1.14	G
390		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-2-(ピリジン-4イ ル)チアゾール-5-カルボ キシアミド	511.55	1.31	G

10

20

30

【表 40 - 28】

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
391		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)ピリダジン-4カル ボキシアミド	429.43	1.31	J
392		2-((ジメチルアミノ)メチ ル)-N-(6-(4-(4-フルオロ フェニル)-1,2-ジメチル- 1H-イミダゾール-5-イル) イミダゾ[1,2-b]ピリダジ ン-2-イル)ベンズアミド	484.54	1.70	J
393		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-2,6-ジメトキシピ リミジン-4-カルボキシア ミド	489.47	1.33	J
394		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1,2-ジメチル-1H-イ ミダゾール-5-イル)イミ ダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-3-(ピロリジン-1-イ ルメチル)ベンズアミド	510.58	1.36	G

10

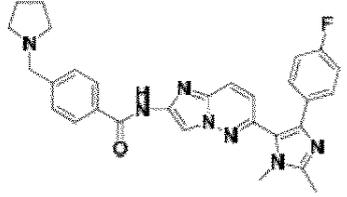
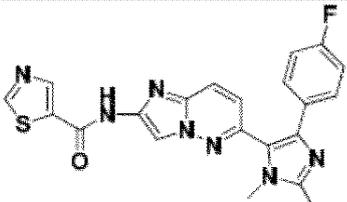
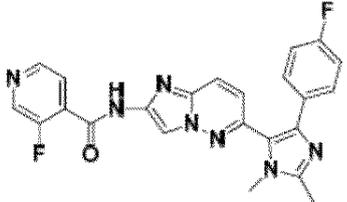
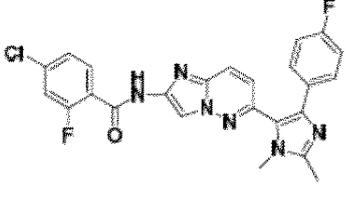
20

30

40

【表 40 - 29】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
395		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンズアミド	510.23	1.29	J
396		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)チアゾール-5-カルボキシアミド	434.11	1.38	G
397		3-フルオロ-N-(6-(4(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	446.15	2.08	I
398		4-クロロ-2-フルオロ-N-(6-(4(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ベンズアミド	479.11	1.08	G

10

20

30

40

【表 40 - 30】

表 38

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
399		2-フルオロ-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ベンズアミド	445.15	2.08	I
400		6-(tert-ブチル)-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド	485.21	1.31	J
401		N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	431.17	2.54	I

10

20

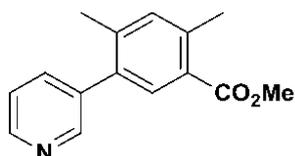
30

【 0 3 2 1 】

中間体 32

メチル 2, 4 - ジメチル - 5 - (ピリジン - 3 - イル) ベンゾアート

【 化 1 7 2 】



40

窒素をピリジン - 3 - イルボロン酸 (132 mg、1.077ミリモル)、メチル 5 - ヨード - 2, 4 - ジメチルベンゾアート (250 mg、0.862ミリモル)、PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ アダクツ (35.2 mg、0.043ミリモル)、2 M Na₂CO₃ (1.293 mL、2.59ミリモル) および DME (7 mL) の混合物に通気した。該反応物を 100 で 2.5 時間加熱し、次に室温に冷却した。反応物を EtOAc (75 mL) で希釈し、水 (75 mL) および食塩水 (75 mL) で洗浄した。有機液乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、減圧中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ - (0 ないし 40 % EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、中間体 32 (183 mg

50

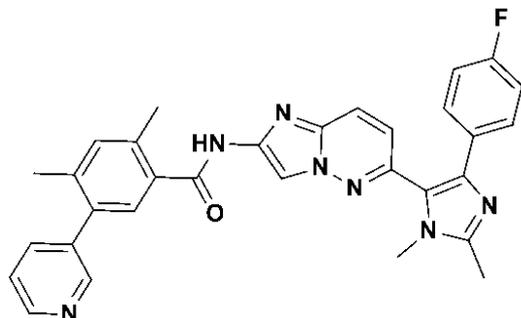
、88%)を得た。MS(ES): $m/z = 242.2$ $[M+H]^+$; HPLC保持時間(方法D): 2.023分; 1H NMR(400MHz、クロロホルム-d) 8.63(br.s., 1H)、7.88-7.71(m, 1H)、7.49(br.s., 1H)、7.22(s, 1H)、3.93-3.85(m, 3H)、2.64(s, 3H)、2.30(s, 3H)

【0322】

化合物402

N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2,4-ジメチル-5-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド

【化173】



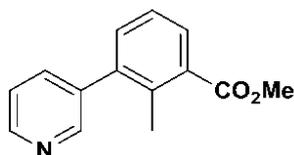
THF(1mL)およびNaHMDS(THF中1M、0.371mL、0.371ミリモル)を中間体31(40mg、0.093ミリモル)に添加した。約5分後に、その中身を中間体32(67.1mg、0.278ミリモル)を含有するバイアルに移した。その反応物を室温で終夜攪拌した。反応物を水(30mL)で希釈し、EtOAc(2x30mL)で抽出した。抽出液を合わせ、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧中で濃縮した。残渣をプレパラティブHPLCに付して精製し、化合物402(10.2mg、20%)を得た。MS(ES): $m/z = 532.3$ $[M+H]^+$; HPLC保持時間(方法B): 2.64分; 1H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 11.43(s, 1H)、8.72(d, J=1.8Hz, 1H)、8.62(dd, J=4.7、1.7Hz, 1H)、8.54(s, 1H)、8.02(d, J=9.2Hz, 1H)、7.93(dt, J=7.9、2.0Hz, 1H)、7.55-7.50(m, 2H)、7.49-7.44(m, 2H)、7.32(s, 1H)、7.16-7.09(m, 2H)、7.07(d, J=9.5Hz, 1H)、3.59(s, 3H)、2.49(s, 3H)、2.46(s, 3H)、2.31(s, 3H)

【0323】

中間体33

メチル 2-メチル-3-(ピリジン-3-イル)ベンゾアート

【化174】



窒素をピリジン-3-イルボロン酸(168mg、1.364ミリモル)、メチル3-プロモ-2-メチルベンゾアート(250mg、1.091ミリモル)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂アダクト(44.6mg、0.055ミリモル)、2M Na₂CO₃(1.637mL、3.27ミリモル)およびDME(7mL)の混合物に通気した。該反応物を100で2.5時間加熱し、次に室温に冷却した。反応物をEtOAc(75mL)で希釈し、水(75mL)および食塩水(75mL)で洗浄した。有機液を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(

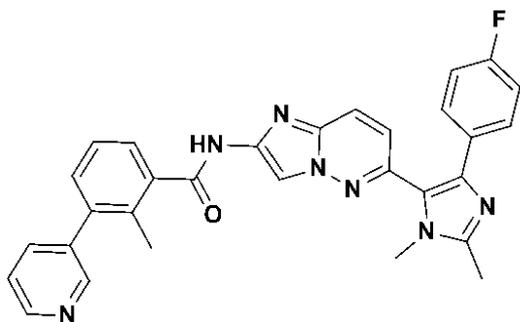
0ないし40% EtOAc/ヘキサン、10倍より多くのカラム容量)に付して精製し、中間体33(227mg、92%)を得た。MS(ES): $m/z = 228.1$ [M+H]⁺; HPLC保持時間(方法D):1.910分; ¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) 8.66(dd, J=4.9、1.4Hz, 1H)、8.60(d, J=1.8Hz, 1H)、7.95-7.85(m, 1H)、7.77(dt, J=7.8、1.8Hz, 1H)、7.50(dd, J=7.7、4.9Hz, 1H)、7.40-7.33(m, 2H)、3.94(s, 3H)、2.43(s, 3H)

【0324】

化合物403

N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-メチル-3-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド

【化175】



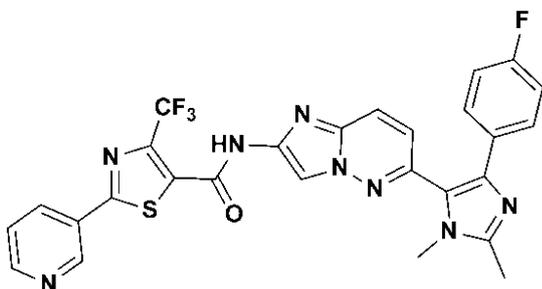
THF(1.5mL)およびNaHMDS(1M/THF)(0.371mL、0.371ミリモル)を中間体31(40mg、0.093ミリモル)に添加した。2、3分後に、該反応物を中間体33(105mg、0.462ミリモル)を含有するバイアルに移した。その反応液を室温で終夜攪拌した。反応物を水(30mL)で希釈し、EtOAc(2x30mL)で抽出した。抽出液を合わせ、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧中で濃縮した。残渣をプレパラティブHPLCに付して精製し、化合物403(5.6mg、11%)を得た。MS(ES): $m/z = 518.230$ [M+H]⁺; HPLC保持時間(方法B):2.41分; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 11.48(s, 1H)、8.64(dd, J=4.9、1.5Hz, 1H)、8.60(d, J=1.8Hz, 1H)、8.55(s, 1H)、8.04(d, J=9.5Hz, 1H)、7.84(dt, J=7.9、2.0Hz, 1H)、7.58-7.51(m, 2H)、7.50-7.37(m, 4H)、7.18-7.05(m, 3H)、3.59(s, 3H)、2.46(s, 3H)、2.28(s, 3H)

【0325】

化合物404

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

【化176】



THF(0.5mL)を中間体31(40mg、0.093ミリモル)に加え、つづいて

NaHMDS (1 M / THF) (0.371 mL、0.371ミリモル) およびエチル 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - カルボキシレート (84 mg、0.278ミリモル) (WO2010/129497の記載に従って調製) の THF (0.5 mL) 中溶液を添加した。反応液を室温で終夜攪拌した。該反応物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 30 mL) で抽出した。有機液を合わせ、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、減圧中で濃縮した。残渣をプレパラティブ HPLC に付して精製し、化合物 404 (5.6 mg、11%) を得た。MS (ES): m/z = 579.2 [M + H]⁺; HPLC 保持時間 (方法 B): 2.61 分; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 12.23 (br. s., 1H)、9.24 (br. s., 1H)、8.81 (d, J = 3.4 Hz, 1H)、8.52 (s, 1H)、8.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.69 - 7.60 (m, 1H)、7.47 (br. s., 2H)、7.18 - 7.05 (m, 3H)、3.61 (s, 3H)、2.46 (s, 3H)

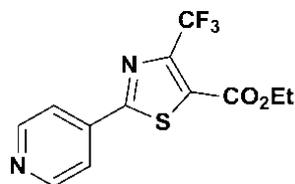
10

【0326】

中間体 34

エチル 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - カルボキシレート

【化177】



20

EtOH (15 mL)、エチル 2 - クロロ - 4,4,4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタノアート (1748 mg、8.00ミリモル) およびピリジン - 4 - カルボチオアミド (553 mg、4ミリモル) の混合物を、マイクロ波反応器中、150 で10分間加熱した。冷却後、Et3N (1.673 mL、12.00ミリモル) を加え、その反応物を130 で1分間マイクロ波処理に付した。該反応物を減圧中で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0ないし60% EtOAc / ヘキサン) に、つづいてプレパラティブ HPLC に付して精製し、中間体 34 (449 mg、37%) を得た。

30

MS (ES): m/z = 303.1 [M + H]⁺; HPLC 保持時間 (方法 D): 2.035 分; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 8.85 - 8.78 (m, 2H)、8.05 - 7.98 (m, 2H)、4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

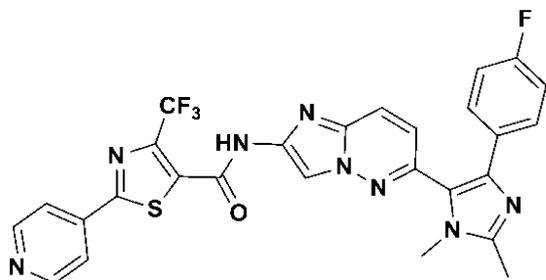
【0327】

化合物 405

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

【化178】

40



THF (1 mL) および NaHMDS (1 M / THF) (0.371 mL、0.371ミリモル) を中間体 31 (40 mg、0.093ミリモル) に加え、つづいて中間体 34 (

50

84 mg、0.278ミリモル)を添加した。反応液を室温で終夜攪拌した。反応物を水(30 mL)で希釈し、EtOAc(2×30 mL)で抽出した。有機液を合わせ、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧中で濃縮した。残渣をプレパラティブHPLCに付して精製し、化合物405(6.6 mg、12%)を得た。MS(ES): m/z = 579.170 [M+H]⁺; HPLC保持時間(方法B): 2.60分; ¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 12.24(br.s., 1H)、8.85-8.81(m, 2H)、8.52(s, 1H)、8.07(d, J=9.2 Hz, 1H)、8.04-7.99(m, 2H)、7.51-7.44(m, 2H)、7.16-7.08(m, 3H)、3.61(s, 3H)、2.46(s, 3H)

【0328】

中間体35

エチル 6'-フルオロ-[3,3'-ピピリジン]-5-カルボキシラート

【化179】



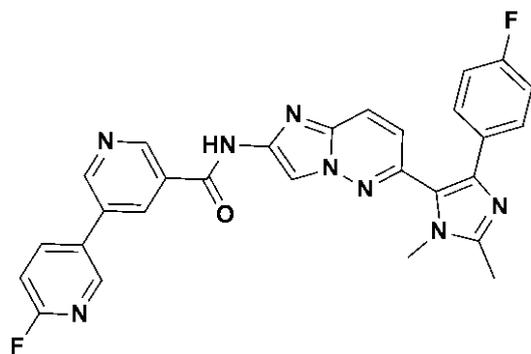
窒素を(6-フルオロピリジン-3-イル)ポロン酸(250 mg、1.774ミリモル)、エチル 5-ブロモニコチナート(272 mg、1.183ミリモル)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂アダクト(48.3 mg、0.059ミリモル)、2M Na₂CO₃(1.774 mL、3.55ミリモル)およびDME(7 mL)の混合物に通気した。反応器に栓をし、100 で12時間加熱し、次にEtOAc(100 mL)で希釈し、水(100 mL)および食塩水(100 mL)で洗浄した。有機液を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0ないし100% EtOAc/ヘキサン)に付して精製し、中間体35(117 mg、40%)を得た。MS(ES): m/z = 247.11 [M+H]⁺; HPLC保持時間(方法E): 1.768分; ¹H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) 9.28(s, 1H)、9.01(br.s., 1H)、8.53(d, J=17.1 Hz, 2H)、8.11-8.01(m, 1H)、7.13(dd, J=8.4、2.9 Hz, 1H)、4.49(q, J=7.3 Hz, 2H)、1.46(t, J=7.2 Hz, 3H)

【0329】

化合物406

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

【化180】



THF(1.5 mL)およびNaHMDS(1M/THF)(0.371 mL、0.371ミリモル)を中間体31(40 mg、0.093ミリモル)に加えた。2、3分後に、中間体35(68.4 mg、0.278ミリモル)を加えた。反応液を室温で終夜攪拌した

10

20

30

40

50

。該反応物を水(30 mL)で希釈し、EtOAc(2×30 mL)で抽出した。有機液を合わせ、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧中で濃縮した。残渣をプレパラティブHPLCに付して精製し、化合物406(14 mg、28%)を得た。MS(ES): m/z = 523.2 [M+H]⁺; HPLC保持時間(方法B): 2.34分; ¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 11.85(br.s., 1H)、9.21(dd, J = 17.1、2.1 Hz, 2H)、8.88(t, J = 2.1 Hz, 1H)、8.82(d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.60(s, 1H)、8.55(td, J = 8.1、2.7 Hz, 1H)、8.07(d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.52-7.45(m, 2H)、7.43(dd, J = 8.5、2.7 Hz, 1H)、7.19-7.07(m, 3H)、3.61(s, 3H)、2.46(s, 3H)

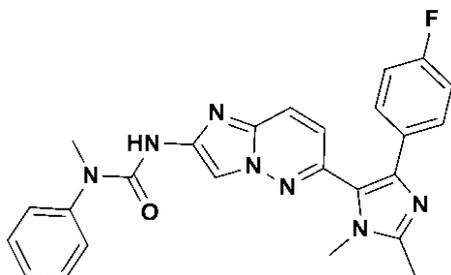
10

【0330】

化合物407

3-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-1-メチル-1-フェニル尿素

【化181】



20

トリホスゲン(0.1 M/ジクロロメタン)(0.324 mL、0.032ミリモル)を中間体31(40 mg、0.093ミリモル)、N-メチルアニリン(9.93 mg、0.093ミリモル)、DIPEA(0.065 mL、0.371ミリモル)およびDCM(1.5 mL)の溶液にゆっくりと添加した。反応液を室温で終夜攪拌した。少量のメタノールを加え、該反応物を減圧中で濃縮した。残渣をプレパラティブHPLCに付して精製し、化合物407(14 mg、28%)を得た。MS(ES): m/z = 456.2 [M+H]⁺; HPLC保持時間(方法B): 2.46分; ¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 8.91(s, 1H)、8.21(s, 1H)、7.90(d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.50-7.42(m, 4H)、7.41-7.36(m, 2H)、7.35-7.30(m, 1H)、7.11(t, J = 9.0 Hz, 2H)、7.02(d, J = 9.2 Hz, 1H)、3.56(s, 3H)、2.44(s, 3H)、1.90(s, 3H)

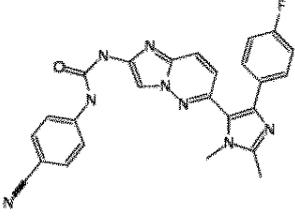
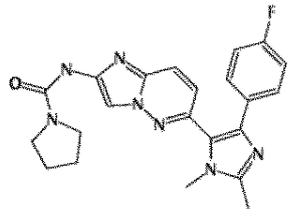
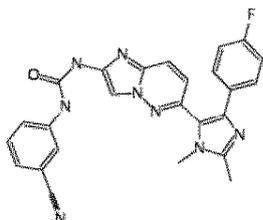
30

【0331】

対応するアミンを用い、化合物407の調製について記載される操作により表39に列挙される次の化合物を調製した。

【表 4 1】

表 3 9

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持 時間	HPLC 方法
408		1-(4-シアノフェニル)-3-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)尿素	467.1	2.44	B
409		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシアミド	420.2	2.09	B
410		1-(3-シアノフェニル)-3-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)尿素	467.3	2.46	B

10

20

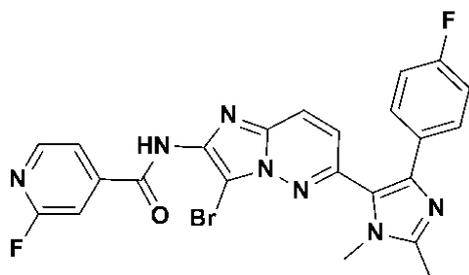
30

【 0 3 3 2】

化合物 4 1 1

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

【化 1 8 2】



40

NBS (17.58 mg、0.099ミリモル)を化合物 3 2 1 (40 mg、0.090ミリモル)のDMF (500 μL)中溶液に添加した。反応液を室温で15分間攪拌した。残渣をプレパラティブHPLCに付して精製し、化合物 4 1 1 (24.6 mg、50%)を得た。MS (ES) : *m/z* = 524.6 [M+H]⁺; HPLC保持時間(方法B) : 2.40分; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-*d*₆) 11.22 (b

50

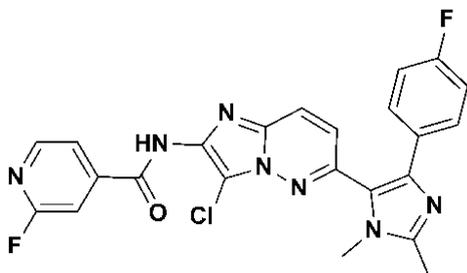
r . s . , 1 H)、 8 . 5 2 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H)、 8 . 1 4 (d , J = 9 . 5 H z , 1 H)、 7 . 9 3 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H)、 7 . 7 5 (s , 1 H)、 7 . 5 7 - 7 . 5 1 (m , 2 H)、 7 . 1 9 - 7 . 1 2 (m , 3 H)、 3 . 7 0 (s , 3 H)、 2 . 4 8 (s , 3 H)

【 0 3 3 3 】

化合物 4 1 2

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

【 化 1 8 3 】



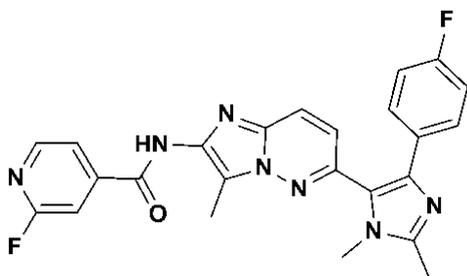
NCS (1 3 . 1 9 m g、 0 . 0 9 9 ミリモル) を化合物 3 2 1 (4 0 m g、 0 . 0 9 0 ミリモル) の DMF (5 0 0 μ L) 中溶液に終夜にわたって添加した。残渣をプレパラティブ HPLC に付して精製し、化合物 4 1 2 (3 1 . 3 m g、 7 2 . 6 %) を得た。MS (ES) : m / z = 4 8 0 . 1、 4 8 2 . 2 [M + H] ⁺ ; HPLC 保持時間 (方法 B) : 2 . 2 6 分 ; ¹ H NMR (5 0 0 M H z、 DMSO - d ₆) 1 1 . 3 0 (b r . s . , 1 H)、 8 . 5 1 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H)、 8 . 1 6 (d , J = 9 . 5 H z , 1 H)、 7 . 9 4 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H)、 7 . 7 6 (s , 1 H)、 7 . 5 3 (d d , J = 8 . 7、 5 . 6 H z , 2 H)、 7 . 1 9 - 7 . 1 0 (m , 3 H)、 3 . 6 8 (s , 3 H)、 2 . 4 8 (s , 3 H)

【 0 3 3 4 】

化合物 4 1 3

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

【 化 1 8 4 】



化合物 4 1 1 (5 0 m g、 0 . 0 9 5 ミリモル) および Pd (Ph ₃ P) ₄ (1 1 . 0 2 m g、 9 . 5 4 マイクロモル) を DMF (8 0 0 μ L) に溶かした。テトラメチルスズ (1 5 . 8 5 μ L、 0 . 1 1 4 ミリモル) を加え、該反応物をマイクロ波反応器中 1 2 0 で 2 0 分間加熱した。さらにテトラメチルスズ (2 0 μ L、 0 . 1 4 4 ミリモル) を加え、該反応物をマイクロ波にて 1 5 0 で 2 0 分間再び加熱し、つづいてさらに 1 5 0 で 3 0 分間加熱した。マイクロ波にて 1 5 0 で 3 0 分間再び加熱した。残渣をプレパラティブ HPLC に付して精製し、化合物 4 1 3 (1 5 . 8 m g、 3 4 . 6 %) を得た。MS (ES) : m / z = 4 6 0 . 2 [M + H] ⁺ ; HPLC 保持時間 (方法 B) : 2 . 2 6 分 ; ¹ H NMR (5 0 0 M H z、 DMSO - d ₆) 1 1 . 1 1 (b r . s . , 1 H)、

10

20

30

40

50

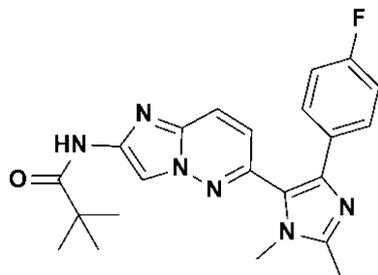
8.48 (d, J = 4.9 Hz, 1H)、8.03 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、7.91 (br. s., 1H)、7.73 (s, 1H)、7.52 - 7.42 (m, 2H)、7.13 (t, J = 8.9 Hz, 3H)、7.03 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、3.63 (s, 3H)、2.48 (s, 3H)、2.46 (s, 3H)

【0335】

化合物414

N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ピバラミド

【化185】



10

THF (1.00 mL) を中間体31 (40 mg、0.093ミリモル) に加え、ついでDIPEA (0.081 mL、0.463ミリモル) および塩化ピバロイル (13.96 mg、0.116ミリモル) を添加した。反応液を室温で終夜攪拌した。反応物をEtOAc (10 mL) で希釈し、次に水 (10 mL) および食塩水 (10 mL) で洗浄した。有機液を乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、窒素流の下で風乾させた。残渣をプレパラティブHPLCに付して精製し、化合物414 (30.0 mg、79.0%) を得た。MS (ES): m/z = 407.5 [M+H]⁺; HPLC保持時間 (方法B): 2.42分; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 10.56 (s, 1H)、8.37 (s, 1H)、7.99 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、7.48 - 7.42 (m, 2H)、7.15 - 7.08 (m, 2H)、7.06 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、3.57 (s, 3H)、2.45 (s, 3H)、1.27 (s, 9H)

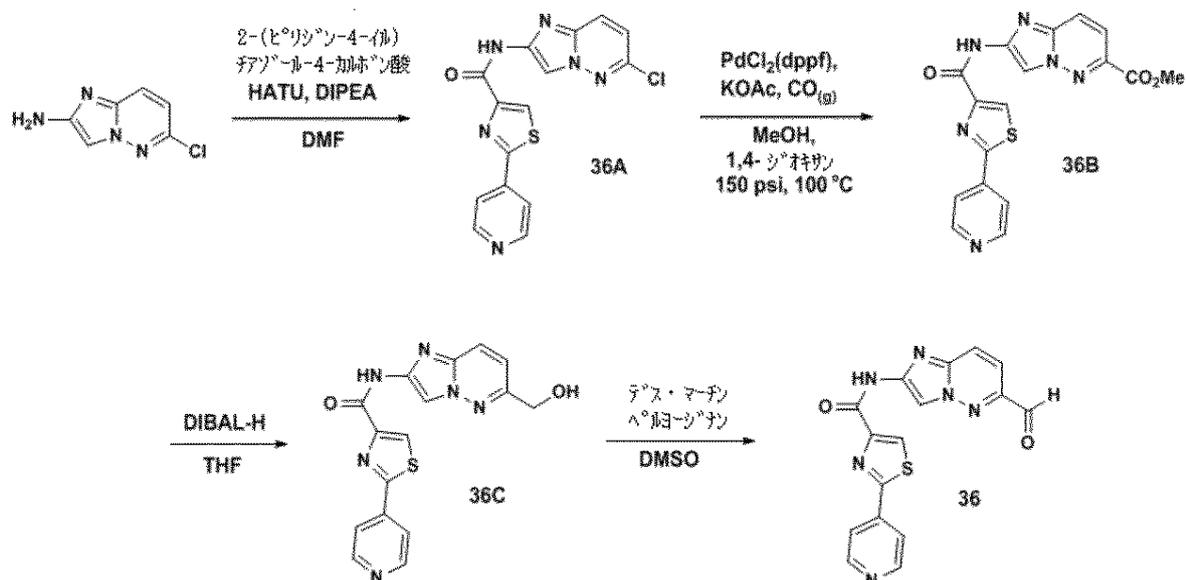
20

【0336】

【化186】

30

スキーム17



40

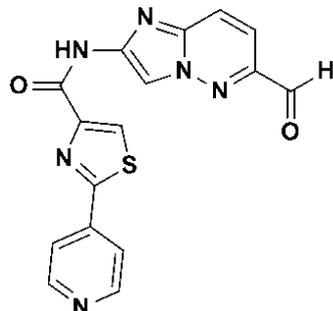
【0337】

50

中間体 3 6

N - (6 - ホルミルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) チアゾール - 5 - カルボキサミド

【化 1 8 7】

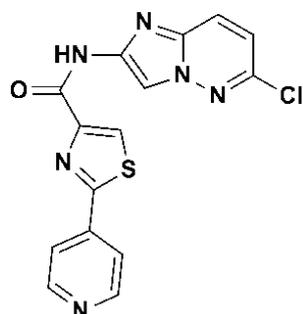


10

【 0 3 3 8 】

中間体 3 6 A : N - (6 - クロロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 8 8】



20

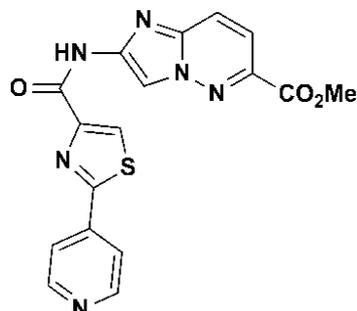
DMF (9 0 m L) および DIPEA (6 . 2 2 m L 、 3 5 . 6 ミリモル) を 6 - クロロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - アミン (3 . 0 0 g 、 1 7 . 8 0 ミリモル) および 2 - (ピリジン - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボン酸 (4 . 0 4 g 、 1 9 . 5 7 ミリモル) の混合物に加えた。HATU (7 . 7 8 g 、 2 0 . 4 6 ミリモル) を加え、該反応物を室温で終夜攪拌した。反応物を水 (1 L) で希釈し、得られた固形物を濾過し、加温した真空オープン中で乾燥させ、中間体 3 6 A (6 . 3 6 g 、 1 0 0 %) を得た。MS (ES) : m / z = 3 5 5 . 1 [M - H] ⁻ ; HPLC 保持時間 (方法 D) : 2 . 0 3 8 分 ; ¹H NMR (4 0 0 MHz 、 DMSO - d₆) 1 1 . 3 2 (s , 1 H) 、 8 . 8 2 - 8 . 7 7 (m , 2 H) 、 8 . 7 5 (s , 1 H) 、 8 . 5 3 (s , 1 H) 、 8 . 2 0 - 8 . 1 5 (m , 3 H) 、 7 . 4 2 (d , J = 9 . 5 Hz , 1 H)

30

【 0 3 3 9 】

中間体 3 6 B : メチル 2 - (2 - (ピリジン - 4 - イル) チアゾール - 5 - カルボキサミド) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキシラート

【化 1 8 9】



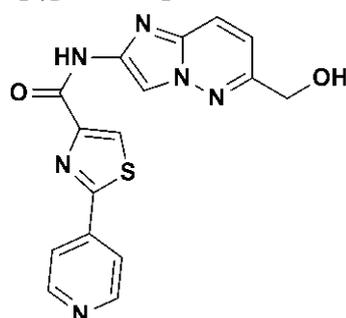
40

スチール製の圧力反応器にて、ジオキサン (1 0 0 m L) および MeOH (2 0 m L 、

50

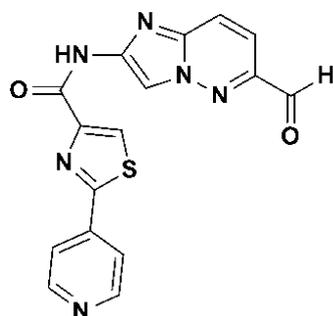
494ミリモル)を中間体36A(3.00g、8.41ミリモル)、PdCl₂(dppf)(1.230g、1.682ミリモル)およびKOA c(3.30g、33.6ミリモル)の混合物に加えた。該反応器に150psiの一酸化炭素を充填し、攪拌しながら100に終夜加熱した。室温に冷却して、該反応混合物をセライト(登録商標)を通して濾過し、メタノールで濯いだ。固形物をその混合物より濾過して取り出し、メタノールで濯ぎ、乾燥し、ついで1:1 DCM/MeOHと共にかき混ぜた。上記の混合物からの濾液を減圧中で固形物に濃縮した。これら2つの固形物を合わせ、中間体36B(1.93g、60%)を得た。MS(ES): m/z = 379.1 [M+H]⁺; HPLC保持時間(方法D): 1.410分; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 11.42(s, 1H)、8.82-8.76(m, 3H)、8.64(s, 1H)、8.26-8.15(m, 3H)、7.80(d, J = 9.3Hz, 1H)、3.98(s, 3H) 【0340】

中間体36C: N-(6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド
【化190】



THF(13mL)を中間体36B(485mg、1.275ミリモル)に加えた。その淡黄色懸濁液をドライアイス/アセトニトリル浴にて冷却した。DIBAL-H(1M/DCM)(4.46mL、4.46ミリモル)を加え、約15分経過した後、その懸濁液を冷却浴より取り出し、室温で2.5日間攪拌させた。さらにDIBAL-H(1M/DCM)(4.46mL、4.46ミリモル)を加えた。反応液を室温で2.75時間攪拌し、次に1N NaOH(15mL)を加えた。数分経過した後、水(150mL)およびEtOAc(150mL)を添加した。該混合物を激しく攪拌し、次にセライト(登録商標)を通して濾過した。濾液の層を分離し、水層をさらなるEtOAc(150mL)で抽出した。有機液を合わせ、食塩水(150mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧中で濃縮して粗中間体36C(251mg、純度76%、収率42.5%)を得、それをさらに精製することなく次工程にて使用した。MS(ES): m/z = 353.1 [M+H]⁺; HPLC保持時間(方法D): 1.665分

【0341】
中間体36: N-(6-ホルミルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド
【化191】



DMSO(5mL)およびデス・マーチン・ペルヨージナン(274mg、0.647

10

20

30

40

50

ミリモル)を不純物の混入した中間体36C(250mg、0.539ミリモル)に添加した。反応液を室温で40分間攪拌した。反応物を水(100mL)で希釈し、濾過して乾燥させた。該固形物をEtOHでトリチュレートし、次に濾過し、乾燥して不純物の混入した中間体36(89mg、純度65%、収率30%)を得た。該物質をさらに精製することなく次工程にて使用した。MS(ES): $m/z = 349.2$ $[M-H]^-$; HPLC保持時間(方法D): 1.760分

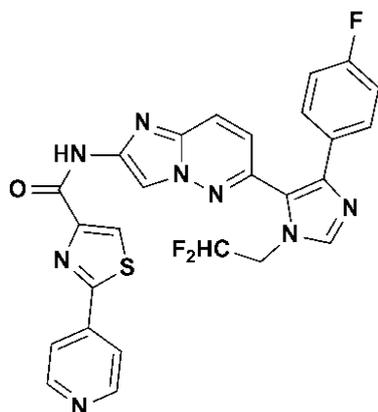
【0342】

化合物415

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

10

【化192】



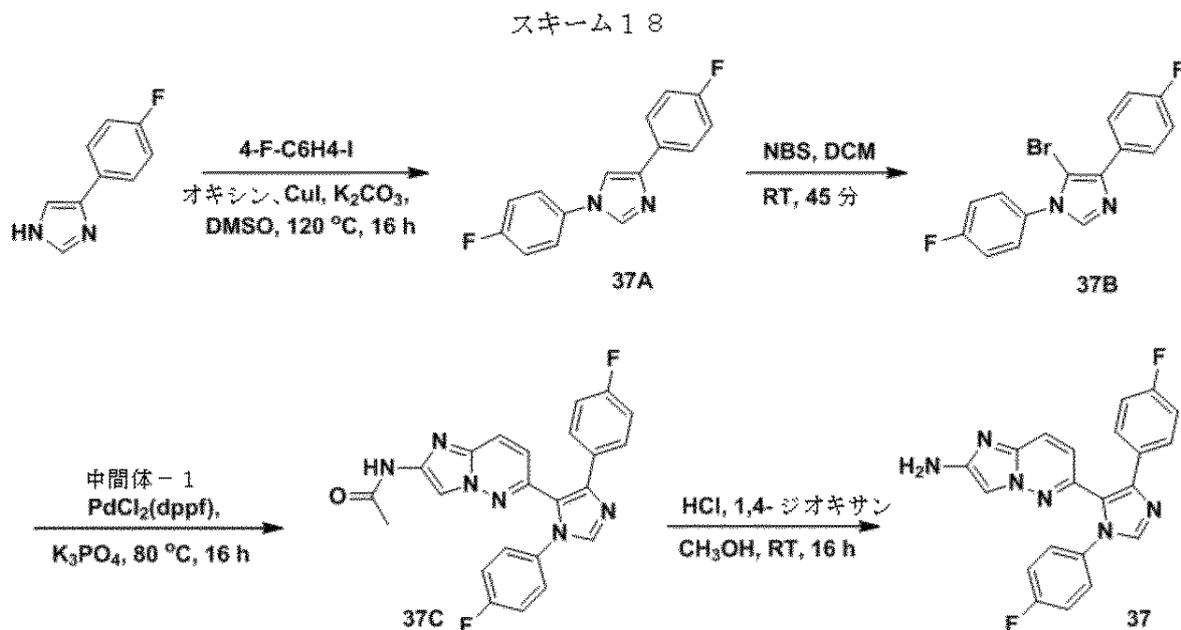
20

2,2-ジフルオロエタナミン(11.03mg、0.136ミリモル)のDMF(600 μ L)中溶液を粗中間体36(55mg、0.102ミリモル)に添加した。反応液を室温で終夜攪拌した。1-フルオロ-4-(イソシアノ(トシル)メチル)ベンゼン(19.68mg、0.068ミリモル)および K_2CO_3 (12.22mg、0.088ミリモル)を加えた。反応液を室温で3日間攪拌した。該反応物をDMFで希釈し、ついでプレパラティブHPLCに付して精製し、化合物415(7.2mg、18.8%)を得た。MS(ES): $m/z = 547.4$ $[M+H]^+$; HPLC保持時間(方法B): 3.13分; 1H NMR(500MHz、DMSO- d_6) 11.22(br.s., 1H)、8.77(d, $J = 5.5$ Hz, 2H)、8.72(s, 1H)、8.61(s, 1H)、8.15(d, $J = 5.5$ Hz, 2H)、8.06-7.98(m, 2H)、7.50(dd, $J = 8.2, 5.8$ Hz, 2H)、7.17(t, $J = 8.9$ Hz, 2H)、7.02(d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、6.54-6.23(m, 1H)、4.81-4.68(m, 2H)

30

【0343】

【化193】



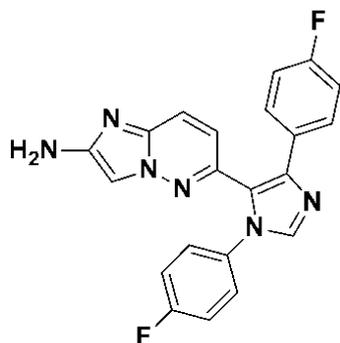
10

【0344】

中間体37

6-(1,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン

【化194】

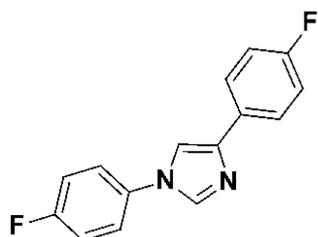


30

【0345】

中間体37A: 1,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール

【化195】



40

4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール(4.38 g、27.0ミリモル)のDMSO(10.0 mL)中攪拌溶液に、1-フルオロ-4-ヨードベンゼン(5.0 g、22.52ミリモル)、オキシジン(0.327 g、2.252ミリモル)、CuI(0.214 g、1.126ミリモル)、K₂CO₃(7.78 g、56.3ミリモル)を加え、得られた反応混合物を120 °Cで16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水(50 mL)を加え、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(120 g REDISEP(登録商標)カラム、ヘキサン中30%酢酸エチルで溶出する)に付して

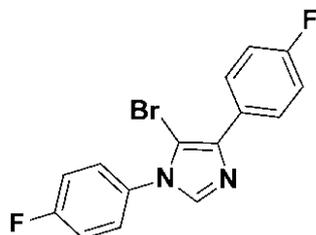
50

精製した。集めたフラクションを一緒に濃縮し、中間体 37A (4.1 g、71%) を黄褐色固形物として得た。MS (ES) : $m/z = 257$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.30 (d, J = 1.26 Hz, 1H)、8.26 (s, 1H)、7.85 - 7.94 (m, 2H)、7.73 - 7.81 (m, 2H)、7.39 - 7.47 (m, 2H)、7.20 - 7.29 (m, 2H)

【0346】

中間体 37B : 5 - ブロモ - 1 , 4 - ビス (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール

【化196】



10

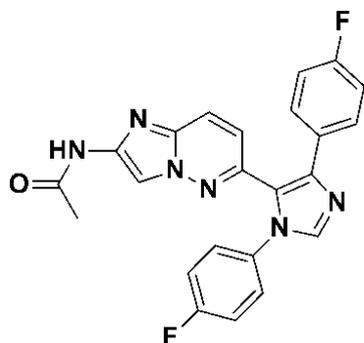
中間体 37A (0.65 g、2.54 ミリモル) の DCM (10.0 mL) 中攪拌溶液に、NBS (0.474 g、2.66 ミリモル) を 0 で添加した。反応混合物を室温に加熱し、45 分間攪拌した。該反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g REDISEP (登録商標) カラム、ヘキサン中 25% EtOAc で溶出する) に付して精製した。フラクションを集め、一緒に濃縮し、中間体 37B (0.6 g、70%) を淡黄色固形物として得た。MS (ES) : $m/z = 337$ [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.18 (s, 1H) 7.94 - 8.03 (m, 2H)、7.57 - 7.66 (m, 2H)、7.42 - 7.51 (m, 2H)、7.26 - 7.37 (m, 2H)

20

【0347】

中間体 37C : N - (6 - (1 , 4 - ビス (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) アセトアミド

【化197】



30

中間体 37B (0.55 g、1.641 ミリモル) の DMF (5.0 mL) 中攪拌溶液に、中間体 - 1 (1.735 g、5.74 ミリモル)、K₃PO₄ (2.462 mL、4.92 ミリモル) を添加した。反応混合物を窒素で脱気し、PdCl₂ (dppf) · DCM 複合体 (0.134 g、0.164 ミリモル) を添加し、80 で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、セライト (登録商標) を通して濾過した。濾液を水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g REDISEP (登録商標) カラム、クロロホルム中 2% メタノールで溶出する) に付して精製した。フラクションを集めて一緒に濃縮し、中間体 37C (0.27 g、38%) を褐色固形物として得た。MS (ES) : $m/z = 431$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 10.93 (s, 1H)、8.19 (s, 1H)、8.14 (s, 1H)、7.92 (d, J = 9.79 Hz, 1H)、7.

40

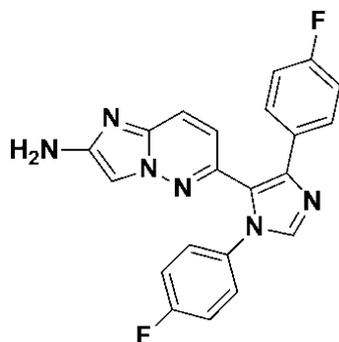
50

5.5 - 7.62 (m, 2H) 7.37 - 7.45 (m, 2H)、7.24 - 7.32 (m, 2H)、7.12 - 7.20 (m, 2H)、7.01 (d, J = 9.29 Hz, 1H)、2.09 (s, 3H)

【0348】

中間体37: 6-(1,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン

【化198】



10

中間体37C (0.26 g、0.604ミリモル)のメタノール(5.00 mL)中攪拌溶液に、HCl / ジオキサン(8.0 mL、32.0ミリモル)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を酢酸エチルに溶かし、炭酸水素ナトリウム、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体37 (0.175 g、74%)を褐色固形物として得た。MS (ES): m/z = 389 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.15 (s, 1H)、7.52 - 7.63 (m, 3H)、7.34 - 7.42 (m, 2H)、7.23 - 7.31 (m, 3H)、7.10 - 7.20 (m, 2H)、6.81 (d, J = 9.03 Hz, 1H)、5.62 (br. s., 2H)

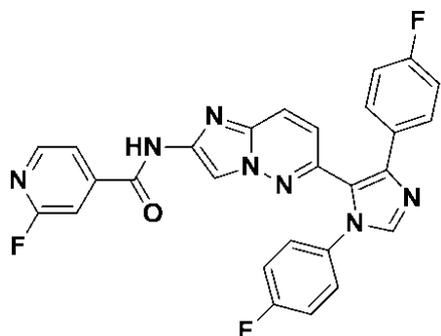
20

【0349】

化合物416

N-(6-(1,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド

【化199】



30

2-フルオロイソニコチン酸(0.022 g、0.154ミリモル)のDMF(1.5 mL)中攪拌溶液に、HATU(0.059 g、0.154ミリモル)、DIPEA(0.054 mL、0.309ミリモル)、中間体37(0.030 g、0.077ミリモル)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮してDMFを除去し、酢酸エチルで希釈し、水および食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗化合物を逆相HPLC精製操作に付して精製し、化合物416(0.012 g、30%)を淡黄色固形物として得た。MS (ES): m/z = 512 [M+H]⁺; HPLC保持時間(HPLC方法KおよびL): 各々、9.66分および8.66分; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 7.09 (s, 1H)、7.15 - 7.22 (m, 2H)、7.26 - 7.34 (m, 2H)、7.39 - 7.48 (m, 2H)、7.57 - 7.64 (m, 2H)、7.78 (s, 1H)、7.94 (d, J = 5.0

40

50

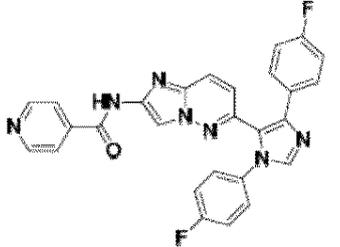
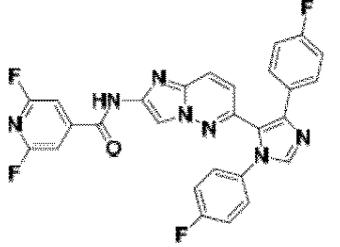
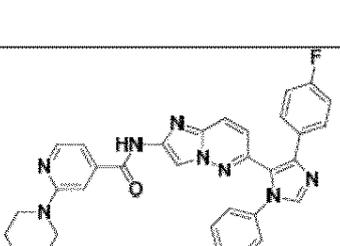
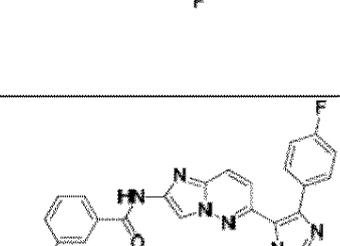
2 Hz, 1 H)、8.03 (d, J = 9.29 Hz, 1 H)、8.22 (s, 1 H)、8.39 (s, 1 H)、8.46 (d, J = 5.02 Hz, 1 H)、11.89 (s, 1 H)

【0350】

中間体37と、対応する酸を用い、化合物416の調製について記載される操作により表40に列挙される次の化合物を調製した。

【表42】

表40

化合物番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
417		<i>N</i> -(6-(1,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ [1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	492	6.59 6.73	K L
418		<i>N</i> -(6-(1,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ [1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2,6-ジフルオロイソニコチンアミド	530	10.08 9.67	K L
419		<i>N</i> -(6-(1,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ [1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-モルホリノイソニコチンアミド	579	6.80 7.31	K L
420		<i>N</i> -(6-(1,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ [1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-3-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド	570	7.48 7.10	K L

【0351】

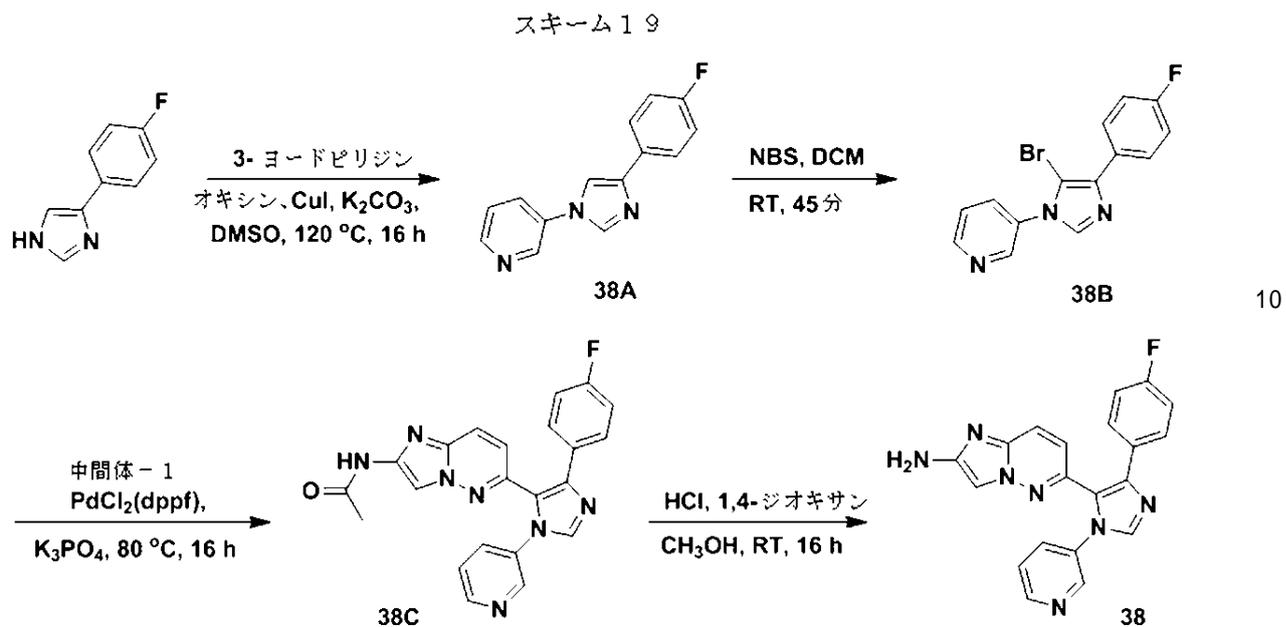
10

20

30

40

【化200】



【0352】

中間体38

6-(4-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン

【化201】



【0353】

中間体38A: 3-(4-(4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン

【化202】



4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール(2.85g、17.56ミリモル)のDMSO(15.0mL)中攪拌溶液に、3-ヨードピリジン(3.0g、14.63ミリモル)、オキシジン(0.327g、2.252ミリモル)、CuI(0.214g、1.126ミリモル)、K₂CO₃(7.78g、56.3ミリモル)を添加し、得られた反応混合物を120で10時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水(50mL)を添

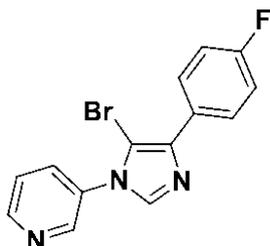
50

加して酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (120 g REDISEP (登録商標) カラム、クロロホルム中5%メタノールで溶出する) に付して精製し、フラクションを集めて一緒に濃縮し、中間体38A (2.46 g、70%) を得た。MS (ES): $m/z = 240$ $[\text{M} + \text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) ppm 9.03 (d, $J = 2.51$ Hz, 1H)、8.55 - 8.65 (m, 1H)、8.35 - 8.47 (m, 2H)、8.12 - 8.24 (m, 1H)、7.81 - 7.97 (m, 2H)、7.61 (dd, $J = 8.03$ 、4.52 Hz, 1H)、7.12 - 7.37 (m, 2H)

【0354】

中間体38B: 3-(5-プロモ-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン

【化203】

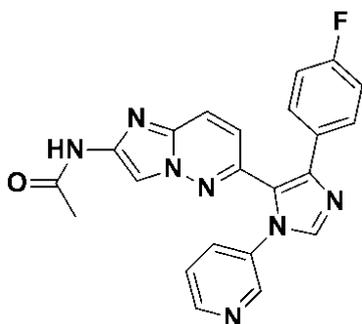


中間体38A (0.5 g、2.09ミリモル) のDCM (10.0 mL) 中攪拌溶液に、NBS (0.517 g、2.29ミリモル) を0 で添加した。反応混合物を室温にまで加温し、45分間攪拌した。反応混合物をDCM (10 mL) で希釈し、水、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g REDISEP (登録商標) カラム、2%メタノール/クロロホルムで溶出する) に付して精製した。フラクションを集めて一緒に濃縮し、中間体38B (0.42 g、63%) を淡黄色固形物として得た。MS (ES): $m/z = 318$ $[\text{M} + \text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) ppm 8.73 - 8.82 (m, 2H)、8.28 (s, 1H)、8.07 (ddd, $J = 8.03$ 、2.51、1.51 Hz, 1H)、7.96 - 8.03 (m, 2H)、7.62 - 7.71 (m, 1H)、7.23 - 7.39 (m, 2H)

【0355】

中間体38C: N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド

【化204】



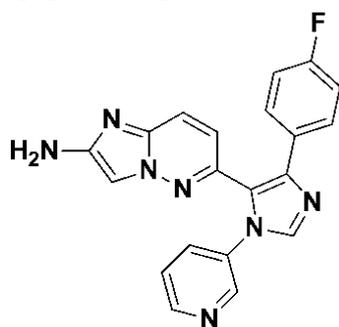
中間体38B (0.41 g、1.28ミリモル) のDMF (5.0 mL) 中攪拌溶液に、中間体1 (0.973 g、3.22ミリモル)、 K_3PO_4 (0.644、1.289ミリモル) を添加した。反応混合物を窒素を用いて脱気し、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ 複合体 (0.063 g、0.077ミリモル) を添加し、80 で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、セライト (登録商標) を通して濾過した。濾液を水

、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（40 g REDISEP（登録商標）カラム、クロロホルム中3.5%メタノールで溶出する）に付して精製した。フラクションを集めて一緒に濃縮し、中間体38C（0.24 g、45%）を褐色固形物として得た。MS（ES）： $m/z = 414$ [M+H]⁺；¹H NMR（300 MHz、DMSO-d₆） ppm 10.95（s，1H）、8.53 - 8.63（m，2H）、8.31（s，1H）、8.09（s，1H）、7.91 - 8.00（m，1H）、7.78 - 7.83（m，1H）、7.56 - 7.64（m，2H）、7.44 - 7.52（m，1H）、7.11 - 7.23（m，2H）、7.04（d，J = 9.07 Hz，1H）、2.09（s，3H）

【0356】

中間体38：6 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) イミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 2 - アミン

【化205】



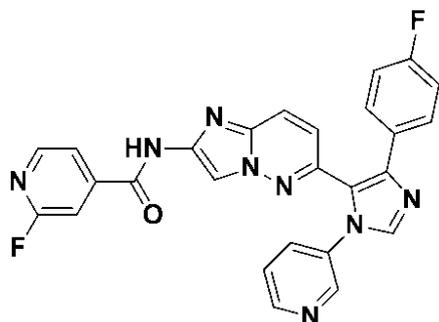
中間体38C（0.18 g、0.435ミリモル）のメタノール（5.00 mL）中攪拌溶液に、ジオキサン中4 M HCl（5.0 mL、45.9ミリモル）を添加し、室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。該粗生成物を酢酸エチルに溶かし、炭酸水素ナトリウム、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体38（0.12 g、74%）を褐色固形物として得た。MS（ES）： $m/z = 372$ [M+H]⁺；¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） ppm 8.51 - 8.62（m，2H）、8.26（s，1H）、7.75（ddd，J = 8.16、2.64、1.51 Hz，1H）、7.53 - 7.63（m，3H）、7.47（dd，J = 8.28、4.77 Hz，1H）、7.12 - 7.26（m，3H）、6.86（s，1H）、5.63（s，2H）

【0357】

化合物421

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

【化206】



2 - フルオロイソニコチン酸（0.023 g、0.162ミリモル）のDMF（1.5 mL）中攪拌溶液に、HATU（0.061 g、0.162ミリモル）、DIPEA（0.056 mL、0.323ミリモル）を、つづいて中間体38（0.03 g、0.081ミリモ

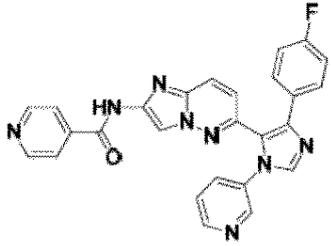
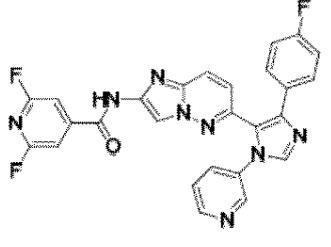
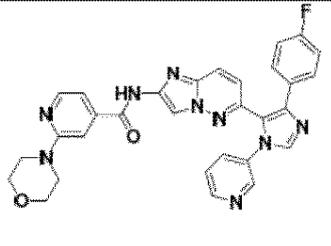
ル)を添加し、室温で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水および食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗化合物を逆相精製操作に付して精製し、化合物421(0.0165g、40%)を淡黄色固形物として得た。MS(ES): $m/z = 493$ [$M+H$]⁺; HPLC保持時間(HPLC方法KおよびL):各々、分;¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 11.91(s, 1H)、8.58-8.66(m, 2H)、8.46(d, J = 5.02 Hz, 1H)、8.32-8.36(m, 2H)、8.04(dd, J = 9.29、0.75 Hz, 1H)、7.93(d, J = 5.27 Hz, 1H)、7.76-7.86(m, 2H)、7.63(dd, J = 8.78、5.52 Hz, 2H)、7.45-7.53(m, 1H)、7.20(t, J = 8.91 Hz, 2H)、7.13(s, 1H)

【0358】

対応するアミンを用い、実施例38から化合物421を調製することについて記載される操作により表41に列挙される次の化合物を調製した。

【表43-1】

表41

化合物番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間(分)	HPLC方法
422		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-4-イル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	475	5.57 5.96	K L
423		2,6-ジフルオロ- <i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	511	8.84 8.61	K L
424		<i>N</i> -(6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-モルホリノイソニコチンアミド	561	6.09 6.69	K L

10

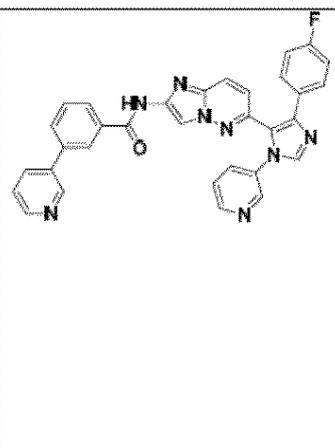
20

30

40

【表 4 3 - 2】

表 4 1

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
425		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1-(ピリジン-3-イ ル)-1H-イミダゾール-5- イル)イミダゾ[1,2-b]ピ リダジン-2-イル)-3-(ピ リジン-3-イル)ベンズア ミド	552	5.77 6.51	K L

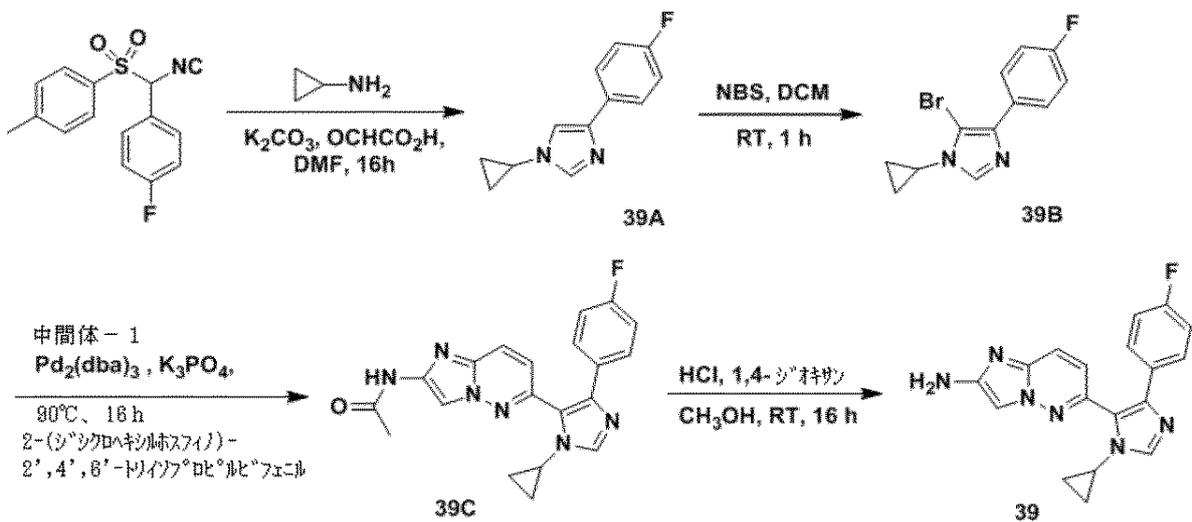
10

【 0 3 5 9】

【化 2 0 7】

20

スキーム 2 0



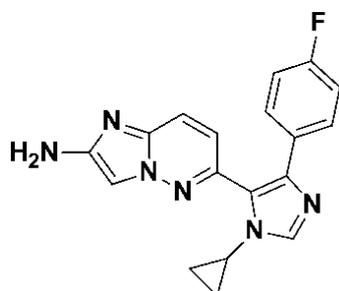
30

【 0 3 6 0】

中間体 3 9

6-(1-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン

【化 2 0 8】

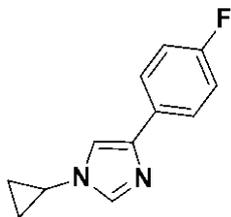


【 0 3 6 1】

50

中間体 39A : 1 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール

【化 209】

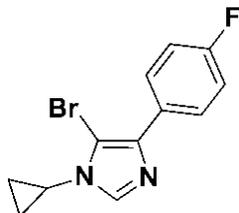


シクロプロパンアミン (0.5 g、8.76 ミリモル) の DMF (15 mL) 中溶液に、
 グリオキシル酸 (0.390 mL、7.01 ミリモル) および炭酸カリウム (3.03 g、
 21.89 ミリモル) を加え、得られた反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。次に 1 - フ
 ルオロ - 4 - (イソシアノ (トシル) メチル) ベンゼン (2.027 g、7.01 ミリモル)
) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc (3 x 100
 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減
 圧下で濃縮して所望の生成物を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g RE
 DISEP (登録商標) カラム、クロロホルム中 3 % MeOH で溶出する) に付して精製し、
 純粋な中間体 39A (0.9 g、50 %) を淡黄色油状物として得た。MS (ES) : m
 / z = 203 [M + H] ⁺ ; ¹H NMR (400 MHz、CHCl₃) ppm
 7.67 - 7.74 (m、2 H)、7.57 (d、J = 1.07 Hz、1 H)、7.20 (20
 d、J = 1.32 Hz、1 H)、7.00 - 7.09 (m、2 H)、3.33 - 3.42 (m
 , 1 H)、0.99 - 1.04 (m、4 H)

【0362】

中間体 39B : 5 - ブロモ - 1 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H
 - イミダゾール

【化 210】

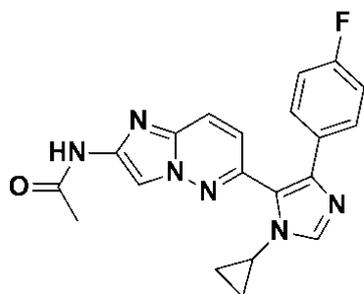


中間体 39A (1 g、4.94 ミリモル) の乾燥 DCM (15 mL) 中溶液に、NBS
 (0.968 g、5.44 ミリモル) を 0 でゆっくりと加え、反応温度をゆっくりと室温
 にまで上げ、1 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCM (3 x 40 mL) で抽出
 した。合わせた有機層を水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した
 。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g REDISEP (登録商標) カラム、ヘキサ
 ン中 25 % EtOAc で溶出する) に付して精製した。フラクションを集めて一緒に濃縮
 し、中間体 39B (1.0 g、79 %) を黄色固形物として得た。MS (ES) : m / z
 = 283 [M + H] ⁺ ; ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm
 7.84 - 7.91 (m、3 H)、7.06 - 7.15 (m、2 H)、3.21 (tt、
 J = 7.18、3.80 Hz、1 H)、1.15 - 1.21 (m、2 H)、1.04 - 1.11
 (m、2 H)

【0363】

中間体 39C : N - (6 - (1 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H
 - イミダゾール - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) アセトアミ
 ド

【化 2 1 1】



中間体 39B (1 g、3.56 ミリモル)、中間体 1 (2.69 g、8.89 ミリモル)、 K_3PO_4 (1.452 g、10.67 ミリモル) の脱気した 1,4-ジオキサン (10 mL) および水 (1 mL) 中溶液に、 $Pd_2(dba)_3$ (0.228 g、0.249 ミリモル) および 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル (0.237 g、0.498 ミリモル) を加えた。該反応混合物に窒素を 10-15 分間パージし、90 で 16 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、セライト (登録商標) を通して濾過し、EtOAc (3 x 80 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (120 g REDISEP (登録商標) カラム、クロロホルム中 3% メタノールで溶出する) に付して精製した。フラクションを集めて一緒に濃縮し、中間体 39C (0.8 g、59%) を黄色固形物として得た。MS (ES): $m/z = 377$ [M+H]⁺; この生成物をさらに精製することなく次工程にて適用した。

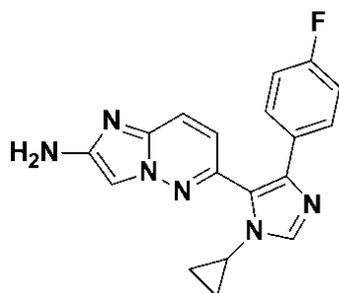
10

20

【0364】

中間体 39: 6-(1-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン

【化 2 1 2】



中間体 39C (0.8 g、2.125 ミリモル) のメタノール (4 mL) 中溶液に、ジオキサン中 4M HCl (6 mL、24.00 ミリモル) を 0 で添加し、該反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、10% 炭酸水素ナトリウムでクエンチし、クロロホルム (3 x 80 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体 39 (0.7 g、93%) を褐色のガム状の固形物として得た。MS (ES): $m/z = 335$ [M+H]⁺; その粗生成物をさらに精製することなく次工程にて適用した。

30

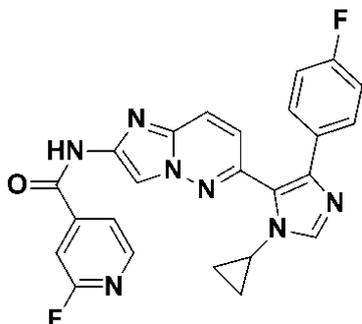
40

【0365】

化合物 426

N-(6-(1-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド

【化 2 1 3】



10

中間体 39 (0.07 g、0.209 ミリモル)、HATU (0.159 g、0.419 ミリモル) および DIPEA (0.128 mL、0.733 ミリモル) の DMF (1 mL) 中溶液に、2-フルオロイソニコチン酸 (0.059 g、0.419 ミリモル) を加え、該反応物を室温で 16 時間攪拌した。DMF を高真空下で除去し、10% 炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、クロロホルム (3 × 80 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得た。該粗生成物をプレパラティブ HPLC 精製操作に付して精製し、化合物 426 (0.05 g、50%) を淡黄色固形物として得た。MS (ES) : $m/z = 458$ $[M+H]^+$; HPLC 保持時間 (HPLC 方法 A および B) : 各々、6.36 分および 6.80 分; 1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) ppm 11.92 (br. s., 1H)、8.57 (d, J = 0.56 Hz, 1H)、8.47 (d, J = 5.15 Hz, 1H)、8.13 (dd, J = 9.32、0.66 Hz, 1H)、7.95 - 7.99 (m, 2H)、7.81 (s, 1H)、7.48 - 7.54 (m, 2H)、7.28 (d, J = 9.29 Hz, 1H)、7.10 - 7.17 (m, 2H)、3.52 - 3.60 (m, 1H)、0.81 - 0.94 (m, 4H)

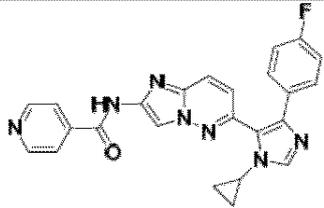
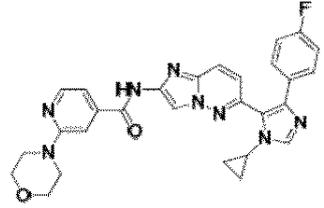
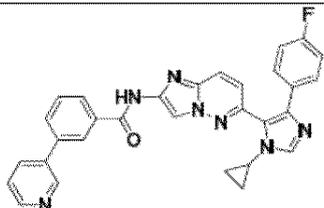
20

【0366】

対応する酸を用い、中間体 39 からの化合物 426 の調製について記載される操作により表 4 2 に列挙される次の化合物を調製した。

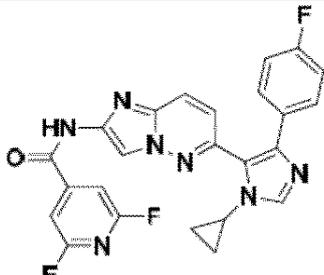
【表 4 4 - 1】

表 4 2

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
427		<i>N</i> -(6-(1-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	440	9.03 9.08	M N
428		<i>N</i> -(6-(1-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-モルホリノイソニコチンアミド	525	5.47 9.88	L M
429		<i>N</i> -(6-(1-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-3-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド	518	5.58 9.94	L M

【表 4 4 - 2】

表 4 2

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
430		<i>N</i> -(6-(1-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2,6-ジフルオロイソニコチンアミド	477	7.52 8.18	K L

10

20

30

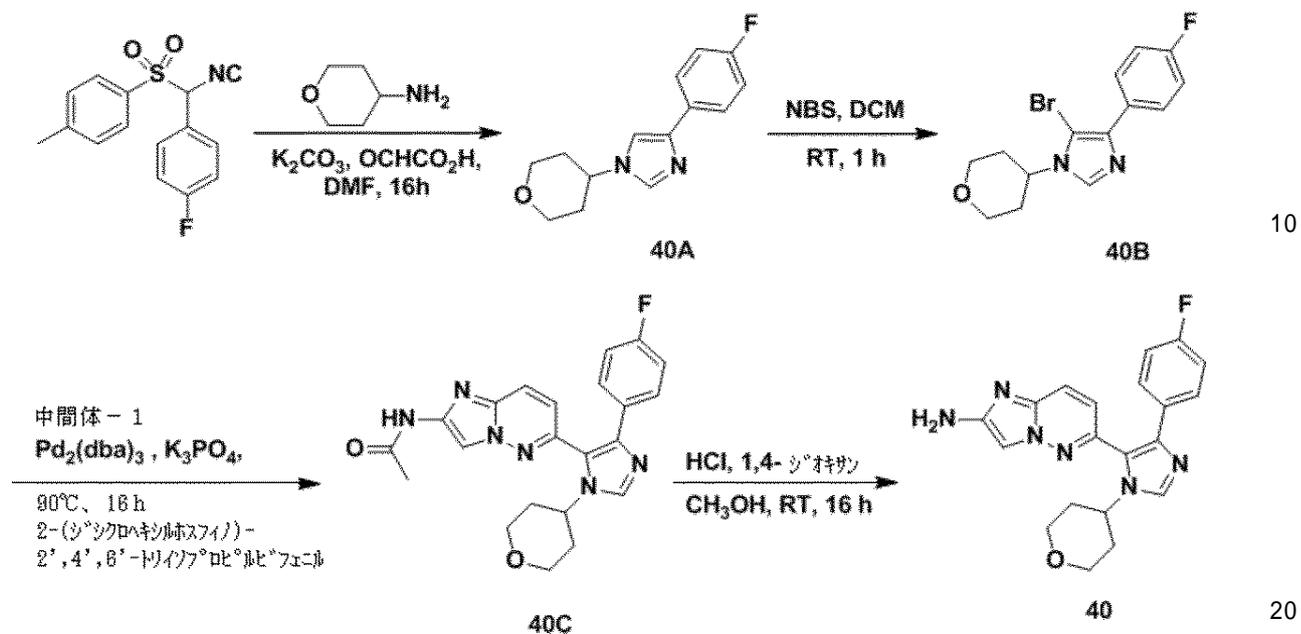
40

50

【 0 3 6 7 】

【 化 2 1 4 】

スキーム 2 1

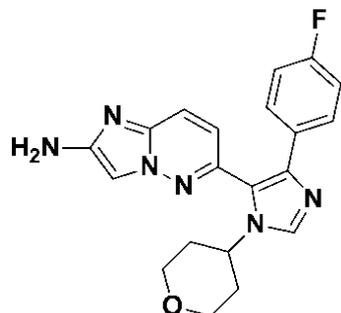


【 0 3 6 8 】

中間体 4 0

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

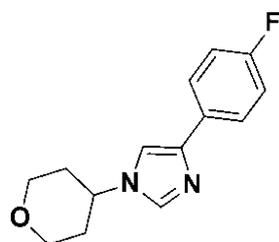
【 化 2 1 5 】



【 0 3 6 9 】

中間体 4 0 A : 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール

【 化 2 1 6 】



テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - アミン (1 . 0 g 、 9 . 8 9 ミリモル) の DMF (1 0 mL) 中攪拌溶液に、グリオキシル酸および K_2CO_3 (2 . 7 3 g 、 1 9 . 7 7 ミリモル) を加え、得られた反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。次に 1 - フルオロ - 4 - (イソシアノ (トシル) メチル) ベンゼン (2 . 8 6 g 、 9 . 8 9 ミリモル) を加え、室温で 1

50

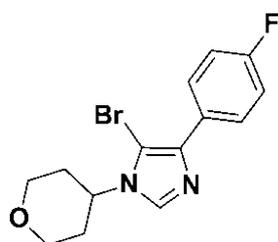
6時間攪拌した。該反応混合物を水で希釈し、EtOAc (3 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して所望の生成物を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g REDISEP (登録商標) カラム、クロロホルム中3% MeOHで溶出する) に付してさらに精製し、純粋な中間体40A (0.6 g、26%) を淡黄色油状物として得た。MS (ES) : $m/z = 247$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) ppm 7.69 - 7.75 (m, 2H)、7.58 (d, J = 1.50 Hz, 1H)、7.21 (d, J = 1.50 Hz, 1H)、7.06 (t, J = 8.75 Hz, 2H)、4.09 - 4.18 (m, 3H)、3.49 - 3.60 (m, 2H)、2.07 (dd, J = 9.76、3.75 Hz, 4H)

10

【0370】

中間体40B : 5 - ブロモ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール

【化217】



20

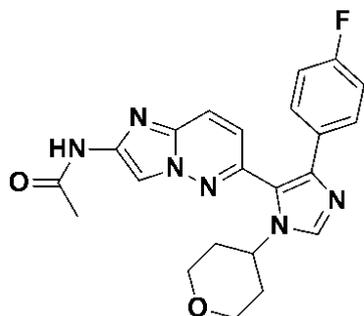
40A (0.600 g、2.436ミリモル) の乾燥DCM (10 mL) 中溶液に、NBS (0.455 g、2.56ミリモル) を0 でゆっくりと添加し、反応温度を室温にまでゆっくりと上げ、1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCM (3 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g REDISEP (登録商標) カラム、ヘキサン中25% EtOAcで溶出する) に付して精製した。フラクションを集め、一緒に濃縮し、中間体40B (0.35 g、50%) を黄色固形物として得た。MS (ES) : $m/z = 327$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) ppm 7.88 - 7.94 (m, 2H)、7.72 (s, 1H)、7.06 - 7.13 (m, 2H)、4.25 - 4.36 (m, 1H)、4.11 - 4.19 (m, 2H)、3.58 (td, J = 11.82、2.38 Hz, 2H)、2.77 (s, 2H)、1.98 - 2.14 (m, 4H)

30

【0371】

中間体40C : N - (6 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) アセトアミド

【化218】



40

中間体40B (0.800 g、2.460ミリモル) の脱気したDMF (10 mL) および水 (1 mL) 中溶液に、中間体 - 1 (2.230 g、7.38ミリモル)、Cs₂CO₃ (2.405 g、7.38ミリモル) およびPdCl₂ (dppf) (0.108 g、0.1

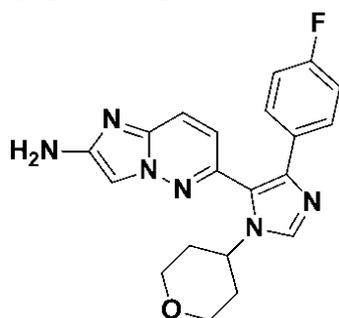
50

48ミリモル)を添加した。反応混合物に窒素を10分間パージし、80℃で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、セライト(登録商標)を通して濾過し、EtOAc(3×50mL)で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(40g REDISEP(登録商標)カラム、クロロホルム中3%メタノールで溶出する)に付して精製した。フラクションを集め、一緒に濃縮し、中間体40C(0.45g、45%)を黄色固形物として得た。MS(ES): m/z = 421 [M+H]⁺。この生成物をさらに精製することなく次工程にて適用した。

【0372】

中間体40: 6-(4-(4-フルオロフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン

【化219】



中間体40C(170mg、0.404ミリモル)のMeOH(2mL)中溶液に、ジオキサン中4M HCl(2mL、0.80ミリモル)を0℃で添加し、反応物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、10%炭酸水素ナトリウムでクエンチし、クロロホルム(3×20mL)で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体40(0.11g、72%)を褐色ガム状固形物として得た。MS(ES): m/z = 379 [M+H]⁺。該粗生成物をさらに精製することなく次工程にて適用した。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)

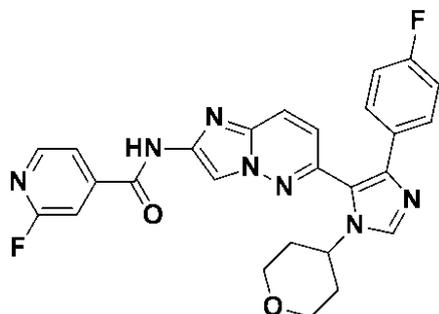
ppm 8.11(s, 1H)、7.66-7.72(m, 1H)、7.48-7.56(m, 1H)、7.36-7.46(m, 3H)、7.05-7.14(m, 2H)、6.89(d, J = 8.97 Hz, 2H)、4.07-4.25(m, 2H)、3.90(dd, J = 11.05、4.34 Hz, 2H)、3.35(br. s., 2H)、1.87-2.01(m, 5H)

【0373】

化合物431

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

【化220】



中間体40(50mg、0.132ミリモル)、HATU(100mg、0.264ミリ

10

20

30

40

50

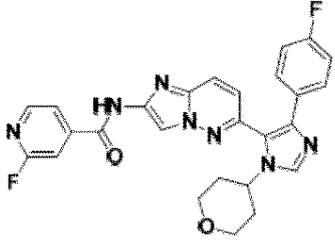
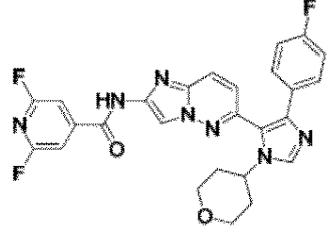
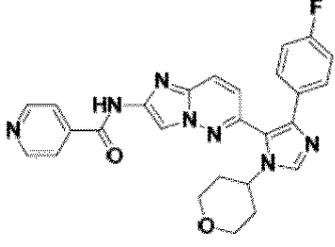
モル)およびDIPEA(0.069 mL、0.396ミリモル)のDMF(2 mL)中溶液に、2-フルオロイソニコチン酸(37.3 mg、0.264ミリモル)を添加し、反応物を室温で16時間攪拌した。DMFを高真空下で除去し、10%炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、クロロホルム(3 x 80 mL)で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得た。該粗生成物をプレパラティブHPLC精製操作に付して精製し、化合物431(0.011 g、17%)を淡黄色固形物として得た。MS(ES): m/z = 500 [M-H]⁺; 保持時間(HPLC方法KおよびL): 各々、6.20分および7.08分; ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) ppm 11.74 - 12.05 (m, 1H)、8.61 (s, 1H)、8.46 (d, J = 5.02 Hz, 1H)、8.20 (s, 1H)、8.07 (d, J = 9.29 Hz, 1H)、7.94 - 8.00 (m, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.75 - 7.86 (m, 1H)、7.42 - 7.49 (m, 2H)、7.09 - 7.17 (m, 3H)、4.30 - 4.41 (m, 1H)、3.94 (d, J = 10.79 Hz, 2H)、3.36 - 3.43 (m, 2H)、1.97 - 2.08 (m, 4H)

【0374】

対応する酸を用い、中間体40から由来する化合物431の調製について記載される操作により表43に列挙される次の化合物を調製した。

【表 4 5 - 1】

表 4 3

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
432		2-フルオロ-N-(6-(4-(4- フルオロフェニル)-1- (テトラヒドロ-2H-ピラ ン-4-イル)-1H-イミダゾ ール-5-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-2-イ ル)イソニコチンアミド	500	6.21 7.09	K L
433		2,6-ジフルオロ-N-(6-(4- (4-フルオロフェニル)- 1-(テトラヒドロ-2H-ピ ラン-4-イル)-1H-イミダ ゾール-5-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-2-イ ル)イソニコチンアミド	520	7.27 8.03	K L
434		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1-(テトラヒドロ- 2H-ピラン-4-イル)-1H- イミダゾール-5-イル)イ ミダゾ[1,2-b]ピリダジ ン-2-イル)イソニコチン アミド	484	5.17 9.42	L M

10

20

30

【表 4 5 - 2】

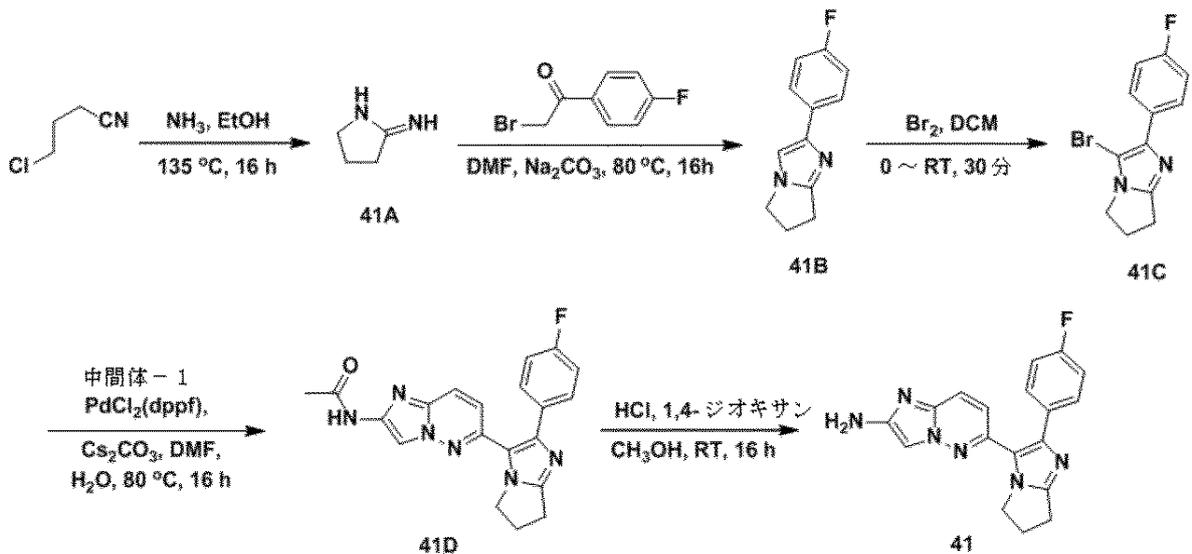
表 4 3

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
435		N-(6-(4-(4-フルオロフェ ニル)-1-(テトラヒドロ 2H-ピラン-4-イル)-1H- イミダゾール-5-イル)イ ミダゾ[1,2-b]ピリダジ ン-2-イル)-3-(ピリジン 3-イル)ベンズアミド	558	5.14 5.46	K L

【 0 3 7 5】

【 化 2 2 1】

スキーム 2 2

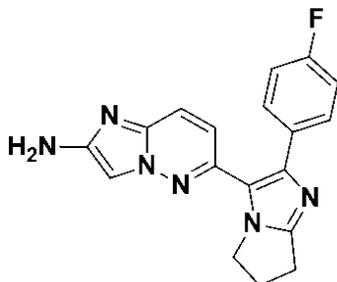


【 0 3 7 6】

中間体 4 1

6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [1 , 2 - a]
イミダゾール - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - アミン

【 化 2 2 2】



【 0 3 7 7】

中間体 4 1 A : ピロリジン - 2 - イミン

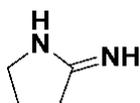
10

20

30

40

【化223】



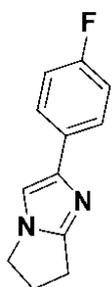
4 - クロロブタンニトリル (9 g、 87 ミリモル) のエタノール (10 mL) 中溶液に、エタノール中アンモニア飽和液 (50 mL、 2311 ミリモル) を添加した。該反応物をオートクレーブ反応器中で 16 時間 135 で加熱した。反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた固形物をエタノールおよびジエチルエーテルより再結晶し、中間体 41A (7 g、 66 %) を白色固形物として得た。

^1H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 9.24 - 9.63 (m, 1 H)、8.81 (br. s., 1 H)、3.67 (t, J = 7.15 Hz, 2 H)、2.97 (t, J = 8.03 Hz, 2 H)、2.19 (dt, J = 15.12、7.62 Hz, 2 H)

【0378】

中間体 41B : 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [1 , 2 - a] イミダゾール

【化224】



2 - ブロモ - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノン (3.6 g、 16.59 ミリモル) の乾燥 DMF 中溶液に、中間体 41A (6.00 g、 49.8 ミリモル)、炭酸ナトリウム (7.03 g、 66.3 ミリモル) を加え、該反応混合物を 80 で約 16 時間加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (24 g REDISEP (登録商標) カラム、クロロホルム中 3 % MeOH で溶出する) に付して精製し、純粋な中間体 41B (1.6 g、 47 %) を淡黄色固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 7.66 - 7.74 (m, 2 H)、7.11 (s, 1 H)、7.00 - 7.06 (m, 2 H)、3.98 - 4.03 (m, 2 H)、2.87 - 2.97 (m, 2 H)、2.57 - 2.66 (m, 2 H)

【0379】

中間体 41C : 3 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [1 , 2 - a] イミダゾール

【化225】



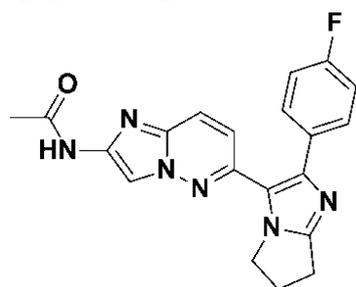
中間体 41B (1.5 g、 7.42 ミリモル) の乾燥 DCM (10 mL) 中攪拌溶液に、臭素 (0.420 mL、 8.16 ミリモル) を 0 でゆっくりと添加し、該反応物をゆっく

りと室温に加温し、30分間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCM(3×40mL)で抽出した。合わせた有機層を水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(40g REDISEP(登録商標)カラム、ヘキサン中30%EtOAcで溶出する)に付して精製した。フラクションを集め、一緒に濃縮し、中間体41C(1g、48%)を黄色固形物として得た。MS(ES): m/z = 283 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 7.86 - 7.94(m, 2H)、7.04 - 7.11(m, 2H)、3.94 - 4.01(m, 2H)、2.95 - 3.03(m, 2H)、2.59 - 2.68(m, 2H)

【0380】

中間体41D: N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド

【化226】

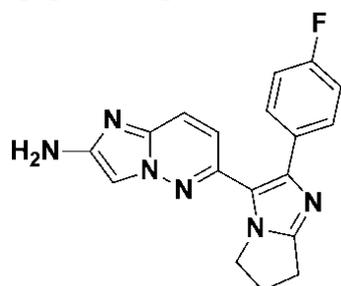


中間体41C(1g、3.56ミリモル)、中間体1(2.69g、8.89ミリモル)、炭酸セシウム(3.48g、10.67ミリモル)の脱気したDMF(10mL)および水(1mL)中溶液に、PdCl₂(dppf)・DCMアダクト(0.145g、0.178ミリモル)を加え、該反応混合物に窒素を10分間パージし、80℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、セライト(登録商標)を通して濾過した。濾液を水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(40g REDISEP(登録商標)カラム、クロロホルム中2%メタノールで溶出する)に付して精製した。フラクションを集め、一緒に濃縮し、中間体41D(0.6g、44%)を淡黄色固形物として得た。この生成物をさらに精製することなく次工程にて適用した。MS(ES): m/z = 377 [M+H]⁺

【0381】

中間体41: 6-(2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン

【化227】



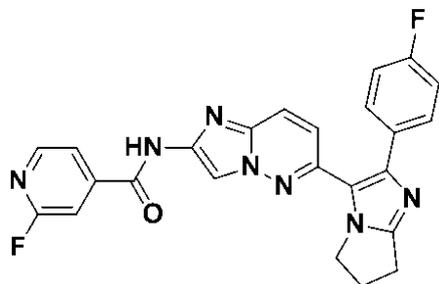
中間体41D(0.11g、0.292ミリモル)のメタノール(1mL)中溶液に、ジオキサン中4M HCl(3mL、12.00ミリモル)を0℃で加え、該反応物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を高真空下で濃縮し、10%炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、クロロホルム(3×40mL)で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して中間体41(0.085g、87%)を褐色のガム状固形物として得た。MS(ES): m/z = 335 [M+H]⁺; この生成物をさらに精製することなく次工程にて適用した。

【 0 3 8 2 】

化合物 4 3 6

2 - フルオロ - N - (6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H -
ピロロ [1 , 2 - a] イミダゾール - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2
- イル) イソニコチンアミド

【 化 2 2 8 】



10

中間体 4 1 (0 . 0 8 g 、 0 . 2 3 9 ミリモル) の乾燥 DMF (1 mL) 中溶液に、H A
T U (0 . 1 8 2 g 、 0 . 4 7 9 ミリモル) 、 D I P E A (0 . 1 2 5 mL 、 0 . 7 1 8 ミリ
モル) 、 2 - フルオロイソニコチン酸 (0 . 0 6 8 g 、 0 . 4 7 9 ミリモル) を添加し、室
温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を高真空下で濃縮し、10%炭酸水素ナトリウム溶液
で希釈し、クロロホルム (3 x 8 0 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗
浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。粗生成物をプレパラティブ H P L C 精製操作
に付して精製し、化合物 4 3 6 (0 . 0 2 3 g 、 2 3 %) を淡黄色固形物として得た。M
S (E S) : m / z = 4 5 8 [M + H] ; H P L C 保持時間 (方法 A および B) : 各々
、 5 . 8 2 分および 6 . 6 9 分 ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) p
p m 8 . 5 3 (s , 1 H) 、 8 . 4 4 (d , J = 5 . 2 1 H z , 1 H) 、 7 . 9 2 - 7 . 9
9 (m , 2 H) 、 7 . 7 9 (s , 1 H) 、 7 . 5 5 - 7 . 6 2 (m , 2 H) 、 7 . 2 1 (t ,
J = 8 . 9 1 H z , 2 H) 、 7 . 0 1 (d , J = 9 . 4 7 H z , 1 H) 、 4 . 2 7 (t , J =
7 . 2 2 H z , 2 H) 、 2 . 8 7 - 2 . 9 3 (m , 2 H) 、 2 . 6 1 (t , J = 7 . 2 5 H z
、 2 H)

20

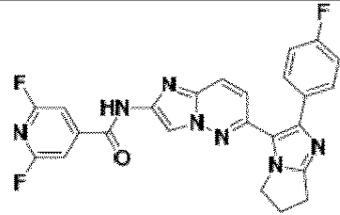
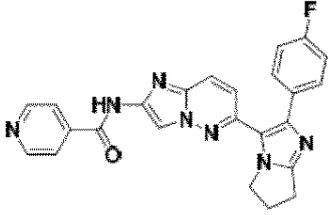
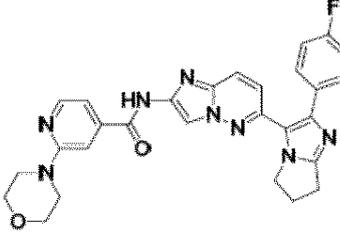
【 0 3 8 3 】

対応する酸を用い、中間体 4 1 より由来の化合物 4 3 6 の調製について記載される操作
により表 4 4 に列挙される次の化合物を調製した。

30

【表 4 6 - 1】

表 4 4

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
437		2,6-ジフルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	474	6.59 7.67	K L
438		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	440	9.01 8.53	L M
439		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-モルホリノイソニコチンアミド	523[M- H]	9.25 5.34	K L

10

20

30

【表 4 6 - 2】

表 4 4

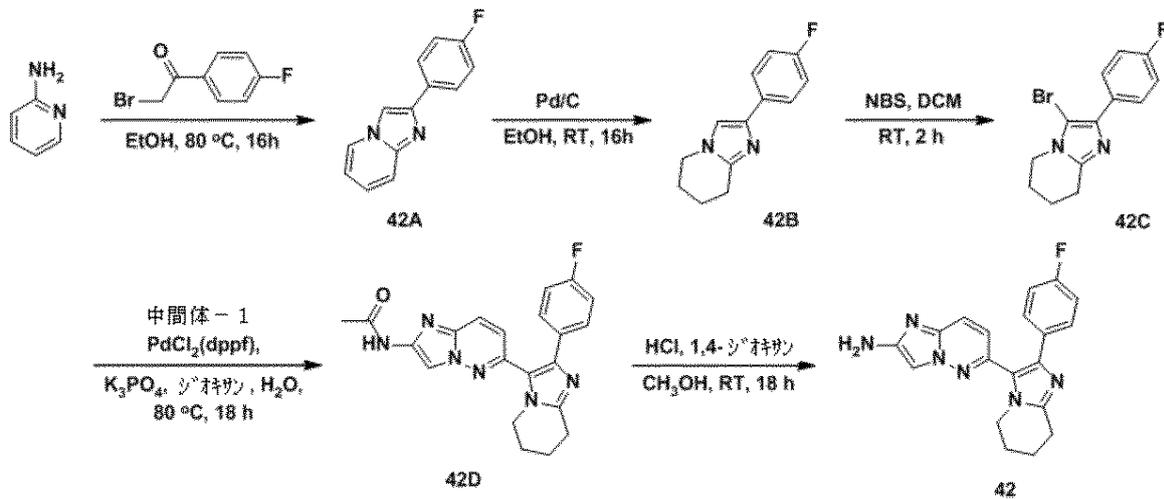
化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
440		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-3-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド	514[M-H]	5.49 9.39	L M

10

【 0 3 8 4】

【 化 2 2 9】

スキーム 23



20

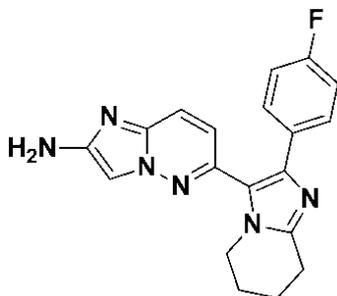
30

【 0 3 8 5】

中間体 4 2

6-(2-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン

【 化 2 3 0】



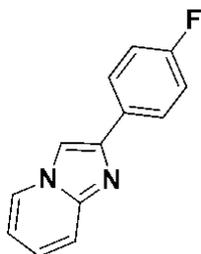
40

【 0 3 8 6】

中間体 4 2 A : 2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

50

【化231】

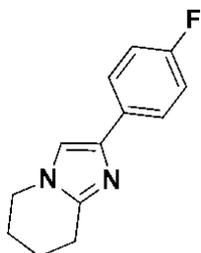


2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)エタノン(5g、23.04ミリモル)のエタノール(50mL)中溶液に、ピリジン-2-アミン(2.168g、23.04ミリモル)を添加し、16時間加熱して還流した。反応混合物を濃縮して黄色の残留物を得、それを3:1ヘキサン/EtOAcでトリチュレートした。得られた固形物を濾過し、ヘキサンで洗浄し、減圧下で乾燥して中間体42A(5.5g、67%)を得た。MS(ES): $m/z = 213$ [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 8.53(dt, J=6.78、1.13Hz, 1H)、8.39(s, 1H)、7.97-8.07(m, 2H)、7.58(dd, J=9.16、0.88Hz, 1H)、7.20-7.32(m, 3H)、6.91(td, J=6.71、1.13Hz, 1H)

【0387】

中間体42B: 2-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

【化232】

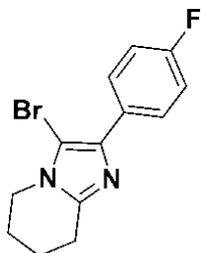


中間体42A(300mg、1.414ミリモル)のエタノール(10mL)中溶液に、Pd/C(451mg、0.424ミリモル)を窒素下に加え、3.5バールの水素圧の下、室温で16時間水素添加した。反応混合物をセライト(登録商標)パッドを通して濾過し、濾液を濃縮し、粗生成物をオフホワイト色固形物として得た。該固形物をヘキサンでトリチュレートし、中間体42B(0.2g、59%)を白色固形物として得た。MS(ES): $m/z = 217$ [M+H]⁺; ¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) ppm 7.66-7.77(m, 2H)、7.43(s, 1H)、7.08-7.22(m, 2H)、3.95(t, J=5.67Hz, 2H)、2.75(t, J=6.14Hz, 2H)、1.78-1.97(m, 4H)

【0388】

中間体42C: 3-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

【化233】



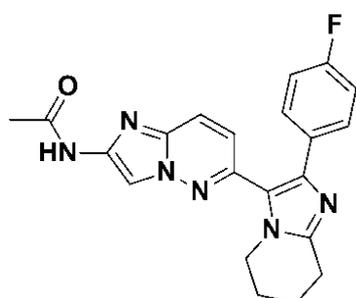
中間体42B(2.5g、11.56ミリモル)のDCM(3mL)中溶液に、NBS(

2.160 g、12.14ミリモル)を添加し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を焼結したガラス漏斗を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を桃色固形物として得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(40g REDISEP(登録商標)カラム、ヘキサン中30% EtOAcで溶出する)に付して精製した。フラクションを集めて一緒に濃縮し、中間体42C(2.5g、72%)を淡黄色固形物として得た。MS(ES): m/z = 295 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 7.85-7.96(m, 2H)、6.96-7.14(m, 2H)、3.82-3.94(m, 2H)、2.91(t, J = 6.38 Hz, 2H)、1.88-2.14(m, 4H)

【0389】

中間体42D: N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド

【化234】

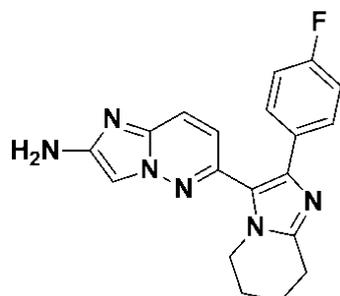


中間体42C(0.5g、1.694ミリモル)、中間体(1.536g、5.08ミリモル)のジオキサソ(15mL)中溶液に、K₃PO₄(2.54mL、5.08ミリモル、H₂O中2M)を添加し、窒素で10分間パージした。それに、PdCl₂(dppf)(0.074g、0.102ミリモル)を加え、80 で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、その残渣に水を加え、EtOAc(3x10mL)で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して粗化合物を黄色固形物として得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(24g REDISEP(登録商標)カラム、クロロホルム中2%メタノールで溶出する)に付して精製した。フラクションを集めて一緒に濃縮し、中間体42D(0.25g、40%)を淡黄色固形物として得た。MS(ES): m/z = 391 [M+H]⁺;粗生成物をさらに精製することなく次工程にて適用した。

【0390】

中間体42: 6-(2-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン

【化235】



中間体42D(200mg、0.512ミリモル)の0 でのMeOH(5mL)中溶液に、1,4-ジオキサソ中4M HCl(6.40mL、25.6ミリモル)を添加し、該反応混合物を室温で18時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮し、NaHCO₃飽和溶液で中和し、EtOAc(3x5mL)で抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗

10

20

30

40

50

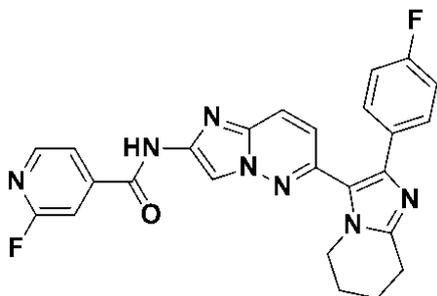
浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して粗化合物を黄色固形物として得た。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（24 g REDISEP（登録商標）カラム、クロロホルム中2%メタノールで溶出する）に付して精製した。フラクションを集めて一緒に濃縮し、中間体42（0.15 g、76%）を淡黄色固形物として得た。MS（ES）： $m/z = 349$ [M+H]⁺；この生成物をさらに精製することなく次工程にて適用した。

【0391】

化合物441

2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド

【化236】



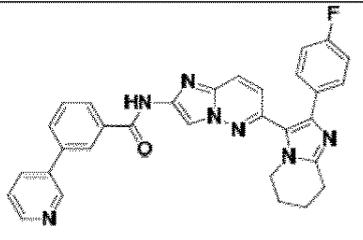
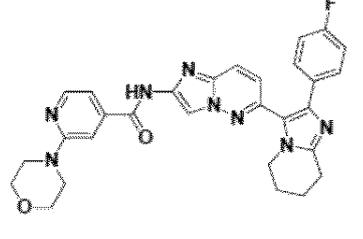
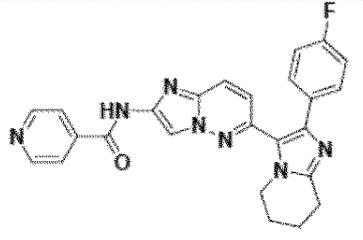
2-フルオロイソニコチン酸（35.6 mg、0.253ミリモル）、HATU（96 mg、0.253ミリモル）およびDIPEA（0.120 mL、0.689ミリモル）の攪拌したDMF（2 mL）中溶液に、中間体42（40 mg、0.115ミリモル）を添加し、室温で18時間攪拌した。反応混合物を水（5 mL）で希釈し、EtOAc（3×5 mL）で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して粗化合物を暗褐色残留物として得た。残渣を逆相HPLCを介してさらに精製し、化合物441（0.01 g、18%）を淡黄色固形物として得た。MS（ES）： $m/z = 472$ [M+H]⁺；HPLC保持時間（HPLC方法AおよびB）：6.07分および7.20分；¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） ppm 11.90（s, 1H）、8.56（s, 1H）、8.47（d, J = 5.27 Hz, 1H）、8.04（d, J = 9.29 Hz, 1H）、7.97（dt, J = 5.14、1.69 Hz, 1H）、7.81（s, 1H）、7.47 - 7.53（m, 2H）、7.15（t, J = 8.91 Hz, 2H）、7.09（d, J = 9.29 Hz, 1H）、4.04（t, J = 5.27 Hz, 2H）、2.88 - 2.94（m, 2H）、1.94（br. s., 4H）

【0392】

対応する酸を用い、中間体42より由来の化合物441の調製について記載される操作により表45に列挙される次の化合物を調製した。

【表 4 7 - 1】

表 4 5

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
442		N-(6-(2-(4-フルオロフェ ニル)-5,6,7,8-テトラヒ ドロイミダゾ[1,2-a]ピ リジン-3-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-2-イ ル)-3-(ピリジン-3-イル) ベンズアミド	530	5.93 9.85	L M
443		N-(6-(2-(4-フルオロフェ ニル)-5,6,7,8-テトラヒ ドロイミダゾ[1,2-a]ピ リジン-3-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-2-イ ル)-2-モルホリノイソニ コチンアミド	539	5.81 9.77	L M
444		N-(6-(2-(4-フルオロフェ ニル)-5,6,7,8-テトラヒ ドロイミダゾ[1,2-a]ピ リジン-3-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-2-イ ル)イソニコチンアミド	454	5.30 9.39	L M

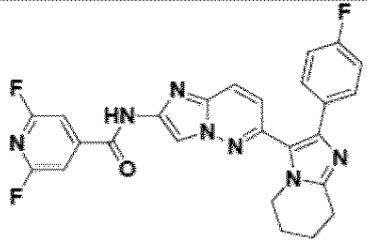
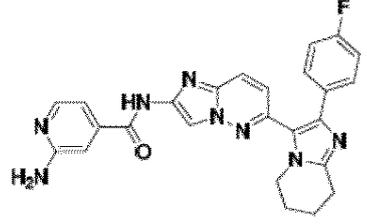
10

20

30

【表 4 7 - 2】

表 4 5

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
445		2,6-ジフルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	490	6.75 8.18	K L
446		2-アミノ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	468	7.93 9.58	M N

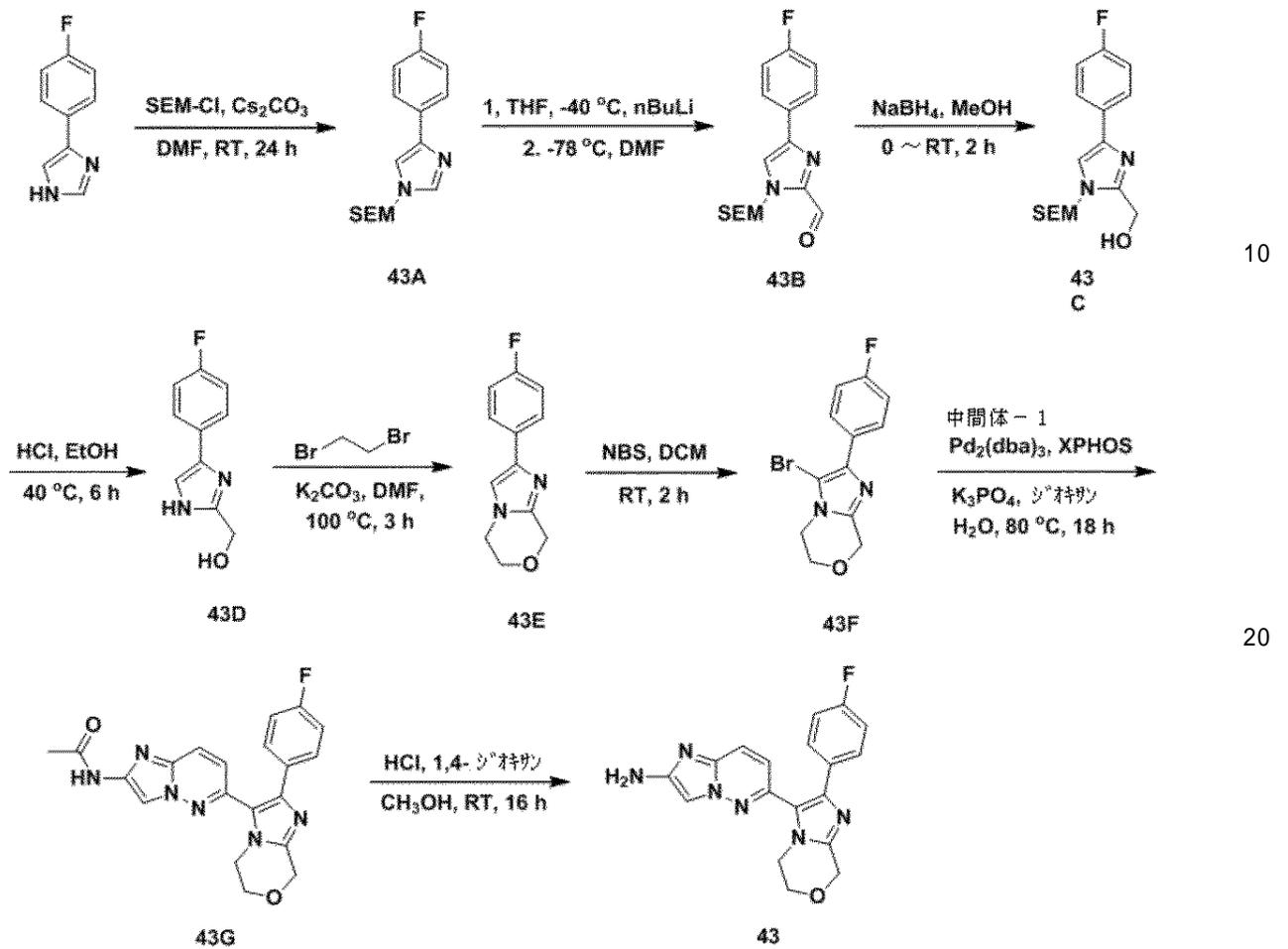
10

20

【 0 3 9 3 】

【化 2 3 7】

スキーム 2 4

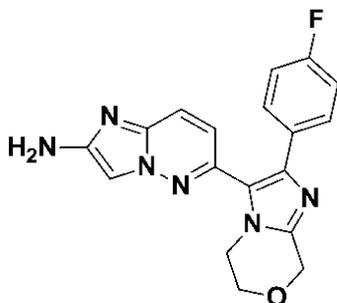


【 0 3 9 4】

中間体 4 3

6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - アミン

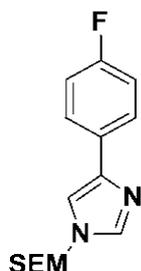
【化 2 3 8】



【 0 3 9 5】

中間体 4 3 A : 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール

【化239】



4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール (1 g、6.17 ミリモル) およ
 び Cs_2CO_3 (5.02 g、15.42 ミリモル) の DMF (10 mL) 中溶液を SEM
 - Cl (1.20 mL、6.78 ミリモル) に加え、得られた褐色懸濁液を室温で 24 時間
 攪拌した。DMF を反応混合物より減圧下で除去した。得られた残渣を氷冷水で希釈し、
 酢酸エチル (3 x 15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4
 で乾燥し、濾過し、濃縮して粗生成物を黄色固形物として得た。残渣をシリカゲル
 クロマトグラフィー (24 g REDISEP (登録商標) カラム、ヘキサン中 50% EtOAc
 で溶出する) に付して精製した。フラクションを集めて一緒に濃縮し、中間体 43A (0.8 g、42%)
 をオフホワイト色固形物として得た。MS (ES) : $m/z = 293$
 [$\text{M} + \text{H}$]⁺; ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 7.
 72 - 7.80 (m, 2 H)、7.61 (d, $J = 1.25$ Hz, 1 H)、7.26 (s, 1
 H)、7.02 - 7.11 (m, 2 H)、5.29 (s, 2 H)、3.49 - 3.56 (m,
 2 H)、0.93 (dd, $J = 8.66$ 、7.65 Hz, 2 H)、- 0.04 - 0.01 (m,
 9 H)

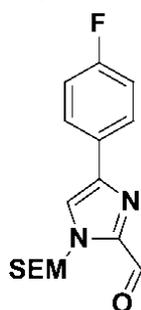
10

20

【0396】

中間体 43B : 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エト
 キシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド

【化240】



中間体 43A (0.8 g、2.74 ミリモル) の - 40 での乾燥 THF (10 mL) 中
 溶液に、*n*-ブチルリチウム (1.313 mL、3.28 ミリモル) を 1 時間にわたって滴
 下して加えた。反応混合物をさらに - 78 に冷却し、DMF (1.059 mL、13.6
 8 ミリモル) を添加し、その同じ温度で 30 分間攪拌し、室温にまでゆっくりと加温した
 。該反応混合物を NH_4Cl 飽和溶液でクエンチし、酢酸エチル (3 x 15 mL) で抽出
 した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して
 中間体 43B (0.8 g、60%) を褐色の半固形物として得、それをさらに精製するこ
 となく次工程にて適用した。MS (ES) : $m/z = 321$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺; ¹H NMR
 (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 9.87 (s, 1 H)、7.72 -
 7.80 (m, 2 H)、7.61 (d, $J = 1.25$ Hz, 1 H)、7.02 - 7.11 (m,
 2 H)、5.29 (s, 2 H)、3.49 - 3.56 (m, 2 H)、0.93 (dd, $J =$
 8.66、7.65 Hz, 2 H)、- 0.04 - 0.01 (m, 9 H)

30

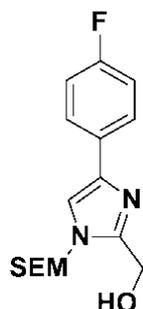
40

【0397】

中間体 43C : (4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エ
 トキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メタノール

50

【化241】



次に、中間体43B(0.56g、1.748ミリモル)の0 でのMeOH(10mL)中溶液に、NaBH₄(0.079g、2.097ミリモル)を添加し、室温で2時間攪拌した。反応混合物をNH₄Cl飽和溶液でクエンチし、水層を酢酸エチル(3×10mL)で逆抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して粗化合物を褐色の半固形物として得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(24g REDISEP(登録商標)カラム、ヘキサン中50%EtOAcで溶出する)に付して精製した。フラクションを集めて一緒に濃縮し、中間体43C(0.8g、42%)を淡黄色固形物として得た。MS(ES): m/z = 323 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 7.67-7.75(m, 2H)、7.21(s, 1H)、7.03-7.10(m, 2H)、5.33(s, 2H)、4.77-4.82(m, 2H)、3.53-3.60(m, 2H)、3.02(br. s., 1H)、0.90-0.97(m, 2H)、-0.01-0.01(m, 9H)

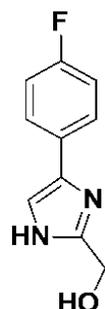
10

20

【0398】

中間体43D: (4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メタノール

【化242】



中間体43C(0.5g、1.551ミリモル)のエタノール(5mL)中溶液に、HCl(2.5mL、27.5ミリモル)を添加し、得られた溶液を40 で6時間攪拌した。EtOHを該反応混合物より除去し、10%NaOHを添加してpHを約8.0に調整し、水層を酢酸エチル(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して粗生成物を褐色固形物として得た。残渣をジエチルエーテル(2×5mL)でトリチュレートし、濾過し、ヘキサンで濯ぎ、中間体43D(0.2g、66%)をオフホワイト色固形物として得た。MS(ES): m/z = 193 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 12.00(s, 1H)、7.75-7.80(m, 2H)、7.50(d, J = 2.07Hz, 1H)、7.12-7.18(m, 2H)、5.37(t, J = 5.71Hz, 1H)、4.49(d, J = 5.77Hz, 2H)

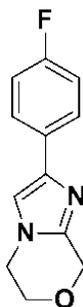
30

40

【0399】

中間体43E: 2-(4-フルオロフェニル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン

【化243】



中間体43D (2.3 g、11.97ミリモル)、1,2-ジブロモエタン (2.063 mL、23.93ミリモル) のDMF (0.5 mL) 中溶液に、 K_2CO_3 (4.96 g、35.9ミリモル) を添加し、褐色溶液を得た。反応混合物を100 で3時間攪拌した。DMFを減圧下で該反応混合物より除去し、残渣に水を加え、酢酸エチル (3 x 2 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して粗生成物を褐色固形物として得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g REDISEP (登録商標) カラム、ヘキサン中30% - 50% EtOAcで溶出する) に付して精製した。フラクションを集めて一緒に濃縮し、中間体43E (0.4 g、15%) を淡黄色固形物として得た。MS (ES) : $m/z = 219$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) ppm 8.16 (s, 1H)、7.79 - 7.85 (m, 2H)、7.18 - 7.24 (m, 2H)、5.45 - 5.55 (m, 2H)、4.59 (d, $J = 5.76$ Hz, 2H)、4.45 - 4.52 (m, 2H)

【0400】

中間体43F : 3-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [2,1-c] [1,4] オキサジン

【化244】

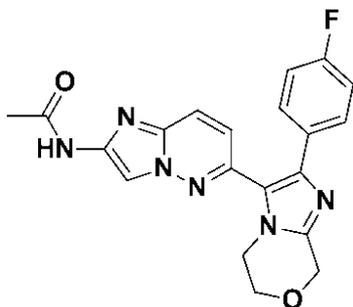


中間体43E (350 mg、1.604ミリモル) のDCM (15 mL) 中溶液に、NBS (285 mg、1.604ミリモル) を添加し、室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) を通して濾過し、濾液を蒸発させて中間体43F (0.45 g、66%) をオフホワイト色固形物として得、それを精製することなく次工程にて使用した。MS (ES) : $m/z = 298$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) ppm 7.79 - 7.85 (m, 2H)、7.18 - 7.24 (m, 2H)、5.45 - 5.55 (m, 2H)、4.59 (d, $J = 5.76$ Hz, 2H)、4.45 - 4.52 (m, 2H)

【0401】

中間体43G : N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [2,1-c] [1,4] オキサジン-3-イル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) アセトアミド

【化245】



中間体43F (350 mg、1.178ミリモル)、中間体1 (1068 mg、3.53
 ミリモル)、X-PHOS (112 mg、0.236ミリモル) および K_3PO_4 (1.7
 67 mL、3.53ミリモル、 H_2O 中2M) の1,4-ジオキサン (10 mL) 中溶液
 を10分間脱気した。この溶液に、 $Pd_2(dba)_3$ (108 mg、0.118ミリモ
 ル) を添加し、80 で18時間攪拌した。該反応混合物をセライト (登録商標) パッド
 を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣に水を加え、EtOAc (3 x 20 mL
) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮
 して粗化合物を黄色固形物として得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (24 g
 REDISEP (登録商標) カラム、クロロホルム中2%メタノールで溶出する) に付して精製
 し、フラクションを集めて一緒に濃縮し、中間体43G (0.18 g、37%) であるオ
 フホワイト色固形物を得た。MS (ES) : $m/z = 393 [M+H]^+$; 1H NM
 R (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 10.94 (s, 1H)、8.31 (s, 1H)、7.95 (dd, $J = 9.35, 0.66$ Hz, 1H)、7.47 - 7.59 (m, 2H)、7.11 - 7.23 (m, 2H)、7.02 (d, $J = 9.35$ Hz, 1H)、4.88 (s, 2H)、4.03 - 4.17 (m, 4H)、2.12 (s, 3H)

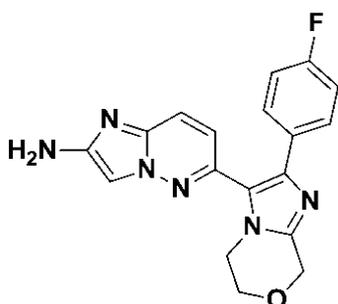
10

20

【0402】

中間体43 : 6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ
 [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 3 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン -
 2 - アミン

【化246】



中間体43G (40 mg、0.102ミリモル) のMeOH (2 mL) 中溶液に、0
 で1,4-ジオキサン中4M HCl (0.382 mL、1.529ミリモル) を添加した
 。該反応混合物を室温にゆっくりと加温し、4時間攪拌した。MeOHを該反応混合物よ
 り除去し、10% $NaHCO_3$ を添加し、酢酸エチル (3 x 5 mL) で抽出した。有機層
 を合わせ、10% $NaHCO_3$ 、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮
 して中間体43 (0.03 g、79%) を黄色固形物として得、それを精製することなく
 次工程にて適用した。MS (ES) : $m/z = 351 [M+H]^+$

30

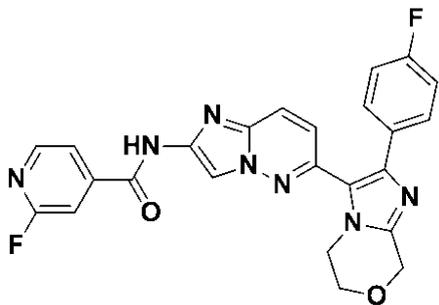
40

【0403】

化合物447

2 - フルオロ - N - (6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H -
 イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 3 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリ
 ダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

【化 2 4 7】



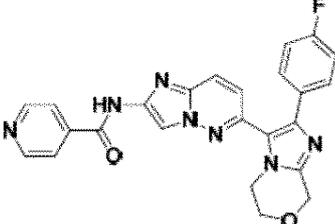
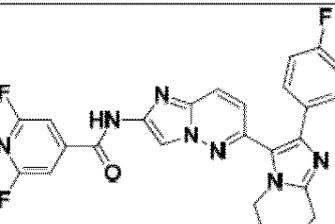
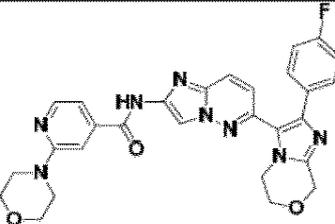
2-フルオロイソニコチン酸 (30.2 mg、0.214ミリモル) のDMF (2 mL) 10
 中溶液に、HATU (81 mg、0.214ミリモル)、DIPEA (0.090 mL、0.
 514ミリモル) を添加し、室温で15分間攪拌した。中間体43 (30 mg、0.08
 6ミリモル) を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を水 (5 mL) で希釈し、E
 tOAc (3 x 5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、Na₂SO
 4で乾燥し、濾過し、濃縮して粗化合物を暗褐色残渣として得た。残渣を逆相HPLCを
 介して精製し、化合物447 (0.006 g、14%) をオフホワイト色固形物として得
 た。MS (ES) : m/z = 472 [M - H] ; HPLC保持時間 (HPLC方法Aお
 よびB) : 6.73分および7.24分 ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆)
 ppm 11.90 (bs, 1H)、8.57 (s, 1H)、8.47 (d, J = 5.
 02 Hz, 1H)、8.04 (d, J = 9.54 Hz, 1H)、7.98 (dt, J = 3.3
 9、1.57 Hz, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.51 - 7.57 (m, 2H)、7.
 14 - 7.21 (m, 2H)、7.10 (d, J = 9.54 Hz, 1H)、4.90 (s, 2
 H)、4.15 - 4.21 (m, 2H)、4.03 - 4.10 (m, 2H) 20

【0404】

対応する酸を用い、中間体43より由来の化合物447の調製について記載される操作
 により表46に列挙される次の化合物を調製した。

【表 4 8 - 1】

表 4 6

化合物 番号	構造式	名称	[M-H] ⁺	保持時 間 (分)	HPLC 方法
448		<i>N</i> -(6-(2-(4-フルオロフェニル)-6,8-ジヒドロ-5 <i>H</i> -イミダゾ[2,1- <i>c</i>][1,4]オキサジン-3-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	454	5.08 9.29	L M
449		2,6-ジフルオロ- <i>N</i> -(6-(2-(4-フルオロフェニル)-6,8-ジヒドロ-5 <i>H</i> -イミダゾ[2,1- <i>c</i>][1,4]オキサジン-3-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	490	7.56 7.92	K L
450		<i>N</i> -(6-(2-(4-フルオロフェニル)-6,8-ジヒドロ-5 <i>H</i> -イミダゾ[2,1- <i>c</i>][1,4]オキサジン-3-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-モルホリノイソニコチンアミド	539	5.10 5.58	K L

10

20

30

【表 4 8 - 2】

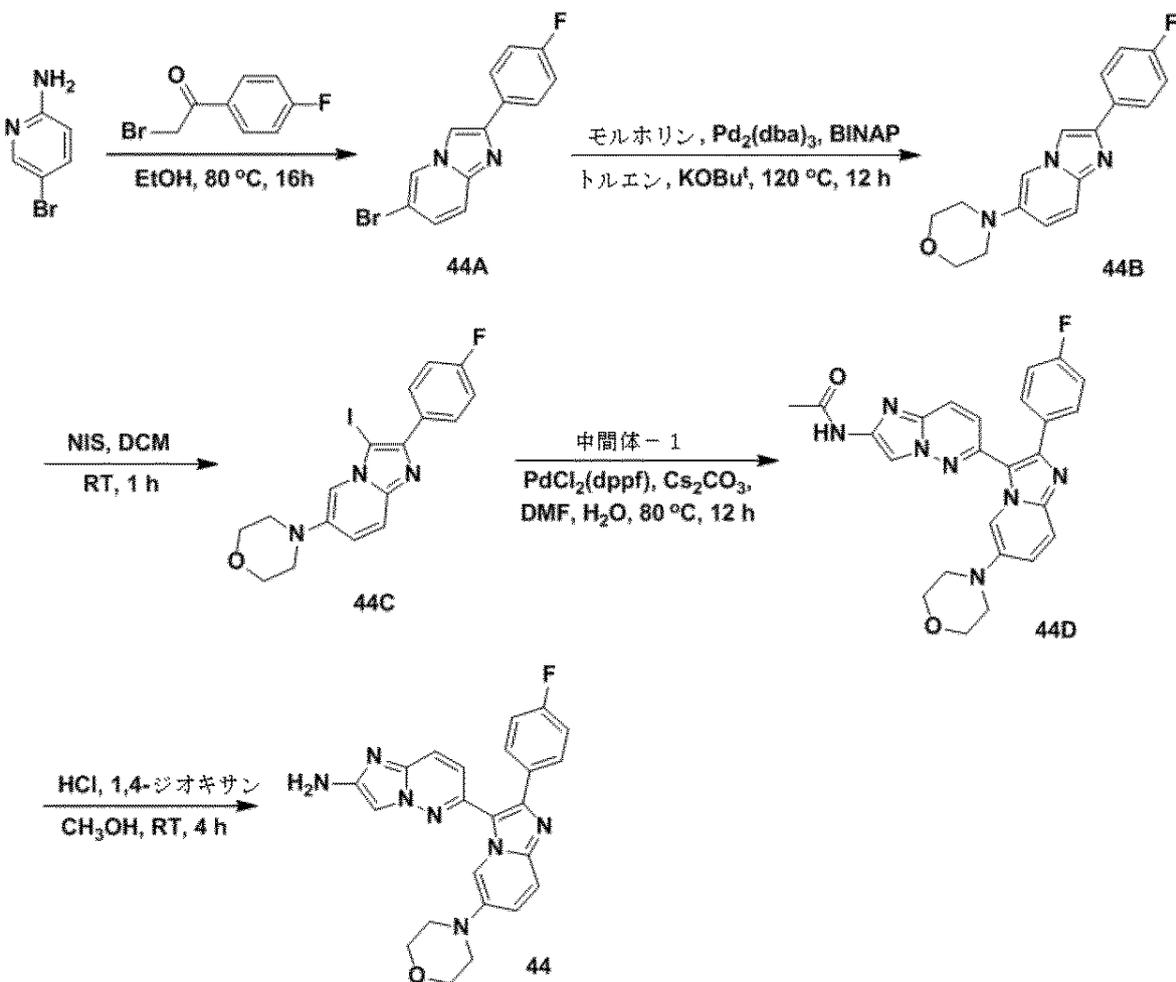
表 4 6

化合物 番号	構造式	名称	[M-H] ⁺	保持時 間 (分)	HPLC 方法
451		<i>N</i> -(6-(2-(4-フルオロフェニル)-6,8-ジヒドロ-5 <i>H</i> -イミダゾ[2,1- <i>c</i>][1,4]オキサジン-3-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-3-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド	530	5.08 5.72	K L

【 0 4 0 5】

【化 2 4 8】

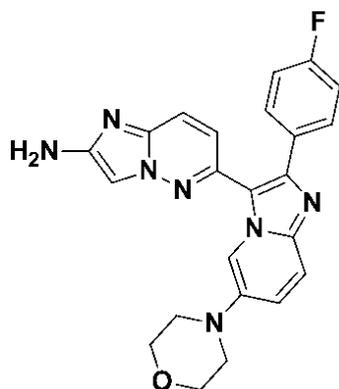
スキーム 2 5



【 0 4 0 6】

中間体 4 4

6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - モルホリノイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン
- 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - アミン
【化 2 4 9】

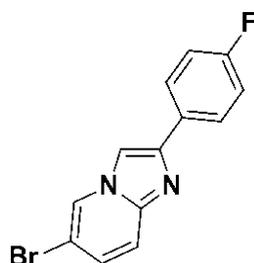


10

【 0 4 0 7 】

中間体 4 4 A : 6 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン

【化 2 5 0】



20

5 - ブロモピリジン - 2 - アミン (5 . 0 g 、 2 8 . 9 ミリモル) および 2 - ブロモ - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノン (6 . 2 7 g 、 2 8 . 9 ミリモル) の乾燥エタノール (1 0 0 m L) 中溶液に、炭酸水素ナトリウム (7 . 2 8 g 、 8 7 ミリモル) を添加し、80 で 2 4 時間加熱した。エタノールを減圧下で蒸留により取り出した。残渣を水で希釈し、酢酸エチル (3 x 1 0 0 m L) で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (1 2 0 g REDISEP (登録商標) カラム、ヘキサン中 1 5 % E t O A c で溶出する) に付して精製した。フラクションを集めて一緒に濃縮し、中間体 4 4 A (5 g 、 5 9 %) を淡黄色固形物として得た。MS (ES) : m / z = 2 9 3 [M + H] ⁺ ; ¹H NMR (4 0 0 MHz 、 DMSO - d₆) ppm 8 . 9 0 (dd , J = 1 . 8 8 、 0 . 7 5 Hz , 1 H) 、 8 . 3 6 (s , 1 H) 、 7 . 9 8 - 8 . 0 5 (m , 2 H) 、 7 . 5 8 (d , J = 9 . 5 4 Hz , 1 H) 、 7 . 3 8 (dd , J = 9 . 5 4 、 1 . 9 5 Hz , 1 H) 、 7 . 2 6 - 7 . 3 3 (m , 2 H)

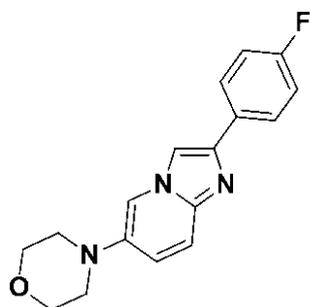
30

【 0 4 0 8 】

中間体 4 4 B : 4 - (2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) モルホリン

40

【化 2 5 1】



50

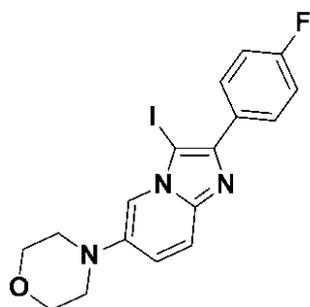
中間体 44A (1.5 g、5.15 ミリモル)、モルホリン (0.898 mL、10.31 ミリモル) およびナトリウム *tert*-ブトキシド (0.990 g、10.31 ミリモル) の脱気したトルエン (12 mL) 中溶液に、BINAP (0.225 g、0.361 ミリモル) および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.094 g、0.103 ミリモル) を添加した。反応混合物に窒素をパージし、110 で12時間攪拌した。該反応混合物を室温に冷却し、セライト (登録商標) パッドを通して濾過した。該セライト (登録商標) パッドを酢酸エチルで洗浄した。有機層を合わせて濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (24 g REDISEP (登録商標) カラム、ヘキサン中50% EtOAcで溶出する) に付して精製した。フラクションを集めて一緒に濃縮し、中間体 44B (0.9 g、58%) を淡黄色固形物として得た。MS (ES) : $m/z = 298$ [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz、クロロホルム-*d*) ppm 7.87 - 7.96 (m, 2H)、7.75 (s, 1H)、7.49 - 7.59 (m, 2H)、7.04 - 7.18 (m, 3H)、3.88 - 3.96 (m, 4H)、3.02 - 3.15 (m, 4H)

10

【0409】

中間体 44C : 4 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヨードイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル) モルホリン

【化252】



20

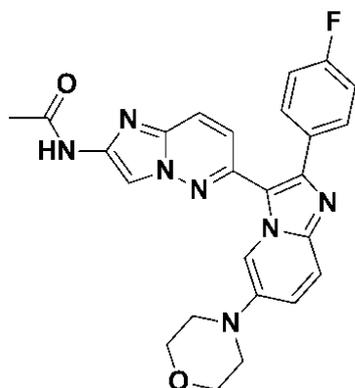
中間体 44B (1.0 g、3.36 ミリモル) の DCM (15 mL) 中溶液に、NIS (0.757 g、3.36 ミリモル) を添加し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、20% チオ硫酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で洗浄し、濾過し、濃縮して中間体 44C (1.3 g、91%) を黄色固形物として得た。MS (ES) : $m/z = 424$ [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz、DMSO-*d*₆) ppm 8.03 - 8.14 (m, 2H)、7.51 - 7.63 (m, 2H)、7.29 - 7.45 (m, 3H)、3.74 - 3.86 (m, 4H)、3.08 - 3.19 (m, 4H)

30

【0410】

中間体 44D : N - (6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - モルホリノイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) アセトアミド

【化253】



40

中間体 44C (1.3 g、3.07 ミリモル)、中間体 1 (2.320 g、7.68 ミリモ

50

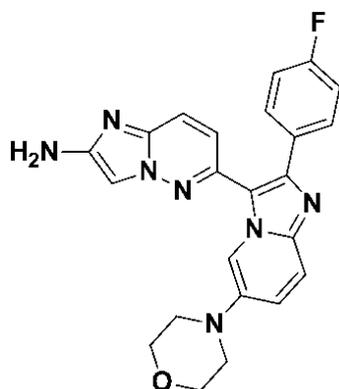
ル)および炭酸セシウム(2.502g、7.68ミリモル)の脱気したDMF(10mL)および水(1mL)中溶液に、PdCl₂(dppf)・DCM複合体(0.201g、0.246ミリモル)を添加した。反応混合物に窒素をパージし、80 で12時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。有機層を合わせ、水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(24g REDISEP(登録商標)カラム、クロロホルム中1%メタノールで溶出する)に付して精製した。フラクションを集め、一緒に濃縮し、中間体44D(0.85g、58%)を褐色固形物として得た。MS(ES): m/z = 472 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 10.96(s, 1H)、8.40(s, 1H)、8.26(d, J=1.69Hz, 1H)、7.98(dd, J=9.35、0.63Hz, 1H)、7.62-7.70(m, 3H)、7.49(dd, J=9.79、2.26Hz, 1H)、7.19-7.28(m, 2H)、7.03(d, J=9.35Hz, 1H)、3.73-3.82(m, 4H)、3.03-3.13(m, 4H)、2.14(s, 3H)

10

【0411】

中間体44: 6-(2-(4-フルオロフェニル)-6-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン

【化254】



20

中間体44D(200mg、0.424ミリモル)のMeOH(2.5mL)中溶液に、HCl/ジオキサン(2.121mL、8.48ミリモル、4M)を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮してジオキサンを除去した。粗生成物を水に溶かし、飽和NaHCO₃で塩基性にし、DCM(3×20mL)で抽出した。有機層を合わせ、水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して中間体44(0.18g、99%)を褐色固形物として得た。MS(ES): m/z = 430 [M+H]⁺; 該粗生成物をさらに精製することなく次工程に適用した。

30

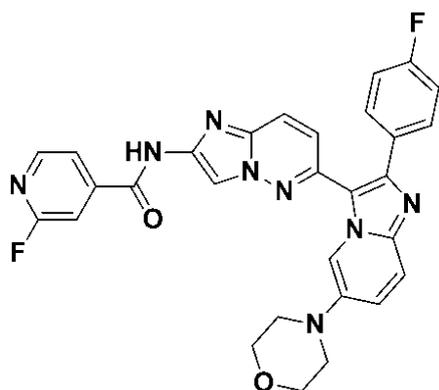
【0412】

化合物452

2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-6-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド

40

【化255】



10

中間体44(25mg、0.058ミリモル)および2-フルオロイソニコチン酸(16.43mg、0.116ミリモル)の窒素雰囲気下でのDMF(1mL)中溶液に、HATU(44.3mg、0.116ミリモル)を、つづいてDIPEA(0.041mL、0.233ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。該反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(2x15mL)で抽出した。有機層を合わせ、水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残渣を逆相HPLCを介して精製し、中間体452(0.09g、27%)を淡黄色固形物として得た。MS(ES): m/z = 553 [M+H]⁺; HPLC保持時間(HPLC方法AおよびB): 各々、6.73分および7.39分; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 11.92(s, 1H)、8.67(s, 1H)、8.49(d, J = 5.27Hz, 1H)、8.33(d, J = 1.63Hz, 1H)、8.04 - 8.10(m, 1H)、7.96 - 8.01(m, 1H)、7.83(s, 1H)、7.65 - 7.72(m, 3H)、7.51(dd, J = 9.79、2.32Hz, 1H)、7.21 - 7.30(m, 2H)、7.10(d, J = 9.41Hz, 1H)、3.74 - 3.81(m, 4H)、3.06 - 3.15(m, 4H)

20

【0413】

対応する酸を用い、中間体44より由来の化合物452の調製について記載される操作により表47に列挙される次の化合物を調製した。

【表49】

30

表47

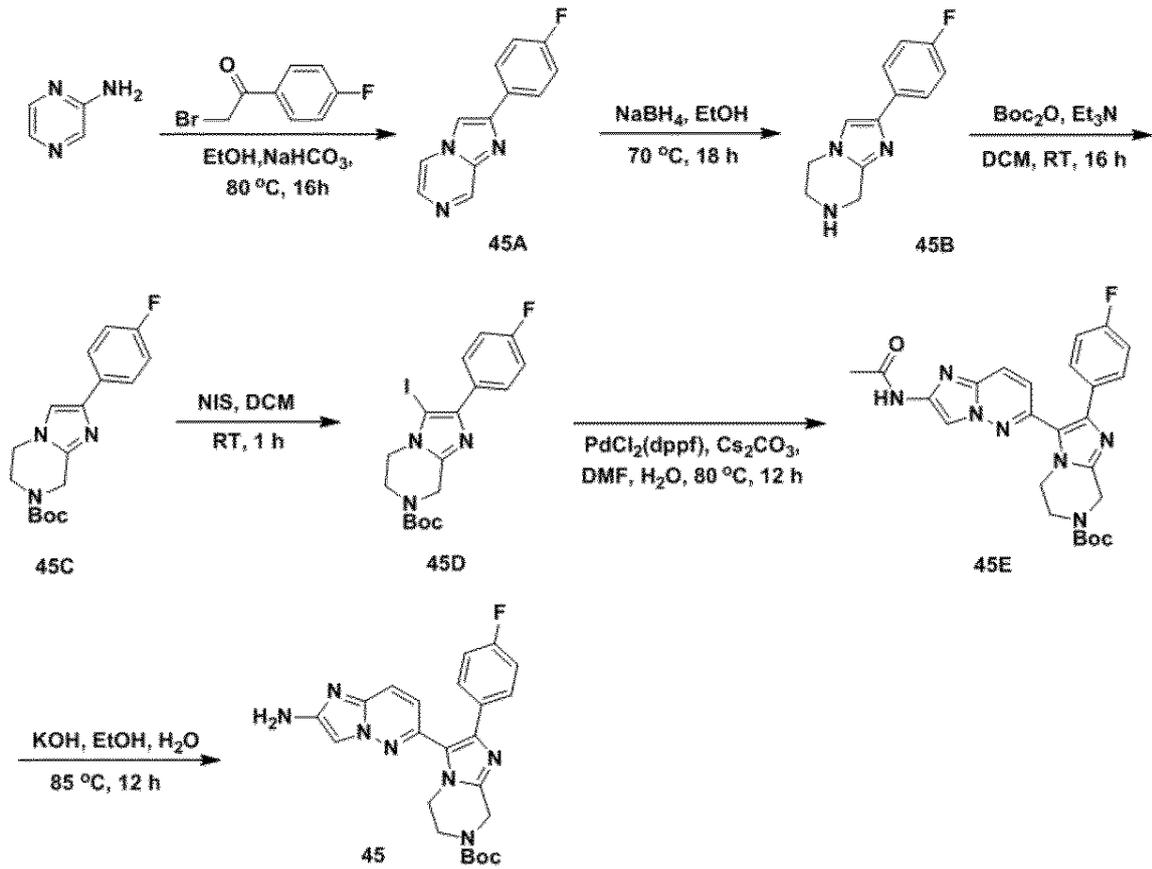
化合物番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間(分)	HPLC方法
453		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-6-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)イニコチンアミド	535	5.24 5.76	K L
454		2,6-ジフルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-6-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)イニコチンアミド	571	7.51 8.03	K L

40

【0414】

【化256】

スキーム26



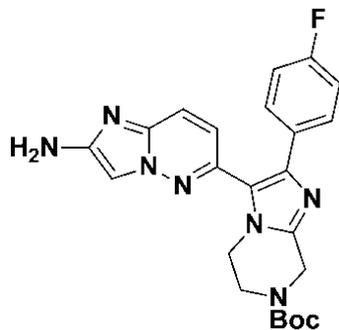
【0415】

中間体45

tert-ブチル 3-(2-アミノイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-
2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7
(8H)-カルボキシレート

30

【化257】

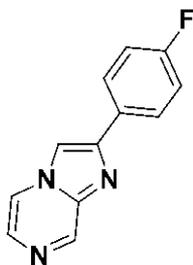


40

【0416】

中間体45A: 2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン

【化258】



ピラジン - 2 - アミン (10 g、105 ミリモル) の乾燥エタノール (250 mL) 中溶液に、2 - ブロモ - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノン (22.82 g、105 ミリモル)、炭酸水素ナトリウム (26.5 g、315 ミリモル) を添加し、70 で24時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) を通して濾過し、減圧下で濃縮し、エタノールを除去した。残渣を EtOAc (3 x 150 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (80 g REDISEP (登録商標) 中性アルミナカラム、ヘキサン中30% EtOAc で溶出する) に付して精製し、中間体 45 A (2 g、9%) を白色固形物として得た。MS (ES) : m / z = 214 [M + H] ⁺ ; ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 9.10 (d , J = 0.75 Hz , 1 H)、8.07 (dd , J = 4.52、1.51 Hz , 1 H)、7.86 - 8.00 (m , 4 H)、7.16 (t , J = 8.78 Hz , 2 H)

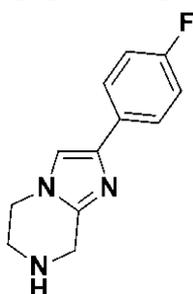
10

20

【0417】

中間体 45 B : 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン

【化259】



中間体 45 A (3 g、14.07 ミリモル) の攪拌した EtOH (50 mL) 中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (5.32 g、141 ミリモル) を添加し、反応混合物を70で18時間攪拌した。反応終了後、過剰量のエタノールを減圧下で除去した。水を加え、酢酸エチル (3 x 250 mL) で抽出した。有機液を合わせ、水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して中間体 45 B (3 g、98%) を白色固形物として得た。MS (ES) : m / z = 218 [M + H] ⁺ ; ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 7.64 - 7.72 (m , 2 H)、6.98 - 7.08 (m , 3 H)、4.13 (s , 2 H)、3.97 (t , J = 5.63 Hz , 2 H)、3.26 (t , J = 5.50 Hz , 2 H)、1.78 (br . s . , 1 H)

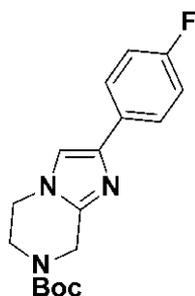
30

40

【0418】

中間体 45 C : tert - ブチル 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - カルボキシラート

【化260】



中間体45B(3g、13.81ミリモル)の乾燥DCM(50mL)中溶液に、BOC無水物(6.41mL、27.6ミリモル)、トリエチルアミン(5.77mL、41.4ミリモル)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をDCMおよび水で希釈し、DCM(3x100mL)で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(40g REDISEP(登録商標)カラム、ヘキサン中30%EtOAcで溶出する)に付して精製し、中間体45C(3.2g、73%)を白色固形物として得た。MS(ES): m/z = 318 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 7.64 - 7.75(m, 2H)、7.00 - 7.11(m, 3H)、4.75(s, 2H)、3.99 - 4.07(m, 2H)、3.85 - 3.92(m, 2H)、1.50(s, 9H)

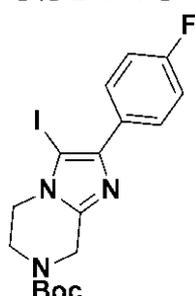
10

20

【0419】

中間体45D: tert-ブチル 2-(4-フルオロフェニル)-3-ヨード-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート

【化261】



中間体45C(6g、18.91ミリモル)のDCM(100mL)中溶液に、NIS(5.53g、24.58ミリモル)を添加し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCM(3x100mL)で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(120g REDISEP(登録商標)カラム、ヘキサン中20%EtOAcで溶出する)に付して精製し、中間体45D(7g、84%)を淡黄色固形物として得た。MS(ES): m/z = 444 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 7.88 - 7.84(m, 2H)、7.09(m, 2H)、4.75(s, 2H)、3.90(s, 4H)、1.49(s, 9H)

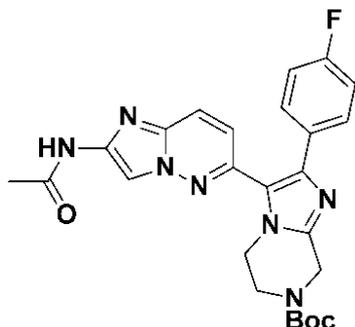
30

40

【0420】

中間体45E: tert-ブチル 3-(2-アセトアミドイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート

【化262】



10

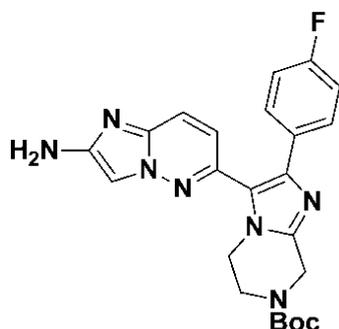
中間体45D (3g、6.77ミリモル)の脱気したDMF (30mL)および水 (3mL)中溶液に、中間体1 (5.11g、16.92ミリモル)、 K_3PO_4 (3.54g、20.30ミリモル)、 $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ 複合体 (0.387g、0.474ミリモル)を添加した。反応混合物に窒素を10 - 15分間パージし、80 で1 - 4時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、セライト (登録商標)を通して濾過し、EtOAc (3 x 100mL)で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (120g RE DISEP (登録商標)カラム、クロロホルム中3%メタノールで溶出する)に付して精製し、中間体45E (2.8g、84%)を淡黄色固形物として得た。MS (ES) : $m/z = 492 [M+H]^+$; 1H NMR (400MHz、クロロホルム-d) ppm 8.44 (s, 1H)、8.20 (s, 1H)、7.64 (d, $J = 9.38$ Hz, 1H)、7.47 (m, 2H)、7.03 (m, 2H)、6.89 (d, $J = 9.38$ Hz, 1H)、4.84 (s, 2H)、4.25 (t, $J = 5.41$ Hz, 2H)、3.90 (t, $J = 5.38$ Hz, 2H)、2.26 (s, 3H)、1.59 (s, 9H)

20

【0421】

中間体45 : tert - ブチル 3 - (2 - アミノイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 7 (8H) - カルボキシラート

【化263】



30

中間体45E (2g、4.07ミリモル)のEtOH (20mL)中溶液に、KOH (1.141g、20.35ミリモル) / 水 (10mL)を加え、該反応混合物を85 で12時間攪拌した。エタノールを減圧下で除去した。残渣を酢酸エチルおよび水で復元した。有機層をEtOAc (3 x 25mL)で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して中間体45 (1.8g、98%)を淡黄色固形物として得た。MS (ES) : $m/z = 450 [M+H]^+$; 1H NMR (300MHz、DMSO-d₆) ppm 7.66 (dd, $J = 9.06$ 、0.57 Hz, 1H)、7.44 - 7.53 (m, 2H)、7.38 (s, 1H)、7.08 - 7.18 (m, 2H)、6.88 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H)、5.61 (bs, 2H)、4.68 (s, 2H)、3.99 (dd, $J = 12.51$ 、6.47 Hz, 2H)、3.80 (d, $J = 5.29$ Hz, 2H)、1.46 (s, 9H)

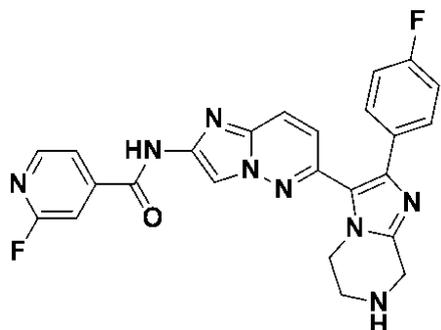
40

【0422】

50

化合物 455

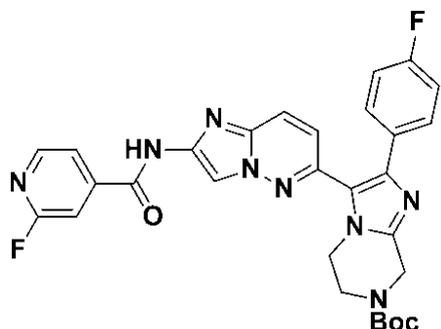
2 - フルオロ - N - (6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド
【化 2 6 4】



10

【 0 4 2 3 】

中間体 455A : tert - ブチル 3 - (2 - (2 - フルオロイソニコチンアミド) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - カルボキシラート
【化 2 6 5】



20

中間体 45 (0.035 g、0.078 ミリモル) の乾燥 DMF (1 mL) 中溶液に、HATU (0.059 g、0.156 ミリモル)、DIPEA (0.041 mL、0.234 ミリモル) および 2 - フルオロイソニコチン酸 (0.022 g、0.156 ミリモル) を添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。高真空下で DMF を除去し、残渣を 10 % 炭酸水素ナトリウムで希釈し、クロロホルム (3 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して中間体 455A (0.04 g、90 %) を褐色固形物として得た。MS (ES) : m / z = 573 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm 11.89 (s、1 H)、8.57 (s、1 H)、8.47 (d、J = 5.02 Hz、1 H)、8.05 (d、J = 9.29 Hz、1 H)、7.93 - 8.00 (m、1 H)、7.81 (s、1 H)、7.50 - 7.57 (m、2 H)、7.07 - 7.20 (m、3 H)、4.71 (s、2 H)、4.13 (t、J = 5.27 Hz、2 H)、3.83 (d、J = 5.27 Hz、2 H)、1.47 (s、9 H)

30

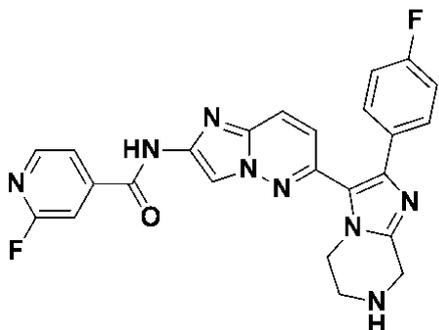
40

【 0 4 2 4 】

化合物 455

2 - フルオロ - N - (6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

【化 2 6 6】



10

中間体 455A (0.04 g、0.070 ミリモル) の DCM (1 mL) 中溶液に、TFA (1 mL、12.98 ミリモル) を加え、反応物を 2 時間攪拌した。過剰量の TFA を高真空下で除去し、10% 炭酸水素ナトリウムでクエンチし、DCM (3 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して生成物を得た。該粗生成物を逆相プレパラティブ HPLC 精製操作に付して精製し、中間体 455 (0.012 g、36%) を白色固形物として得た。MS (ES) : m/z = 471 [M+H]⁺; HPLC 保持時間 (HPLC 方法 K および L) : 5.70 分 および 5.44 分; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 11.90 (s, 1H)、8.58 (s, 1H)、8.41 (d, J = 5.02 Hz, 1H)、7.93 - 8.02 (m, 2H)、7.77 (s, 1H) 7.52 (dd, J = 8.78、5.52 Hz, 2H)、7.15 (t, J = 8.91 Hz, 2H)、7.01 (d, J = 9.29 Hz, 1H)、3.99 (br. s., 3H)、3.10 (br. s., 2H)、2.79 (br. s., 1H)

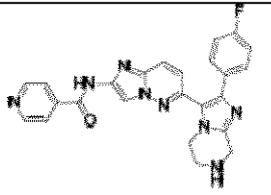
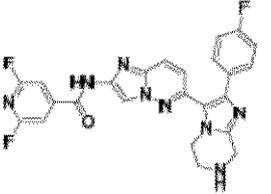
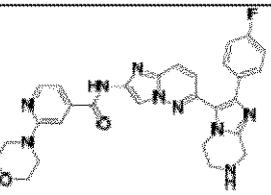
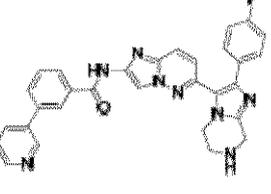
20

【0425】

対応する酸を用い、中間体 45 より由来の化合物 455A および 455 の調製について記載される操作により表 48 に列挙される次の化合物を調製した。

【表 5 0】

表 4 8

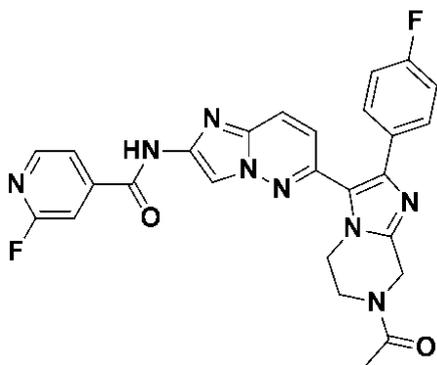
化合物番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
456		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	455	8.51 9.29	M N
457		2,6-ジフルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	491	6.30 7.24	K L
458		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド	540	8.92 9.27	M N
459		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-3-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド	531	9.44 10.64	M N

【 0 4 2 6】

化合物 4 6 0

N-(6-(7-アセチル-2-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド

【化 2 6 7】



化合物 4 5 5 (0.025 g、0.053 ミリモル) の攪拌した DMF (1.0 mL) 中溶液に、酢酸 (6.06 μL、0.106 ミリモル)、DIPEA (0.037 mL、0.212 ミリモル) を、つづいて HATU (0.040 g、0.106 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。該反応混合物を濃縮した。それを酢酸エチルで希釈し

10

20

30

40

50

、水および食塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相プレパラティブHPLC精製操作に付して精製し、化合物460(9mg、33%)を黄色固形物として得た。MS(ES): $m/z = 514.7$ [M+H]⁺; HPLC保持時間(HPLC方法KおよびL):6.19分および6.48分; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 11.92(br.s, 1H)、8.56-8.59(m, 1H)、8.48(d, J=5.02Hz, 1H)、8.06(d, J=9.04Hz, 1H)、7.98(d, J=5.02Hz, 1H)、7.82(s, 1H)、7.50-7.59(m, 2H)、7.15-7.22(m, 2H)、7.10(d, J=9.54Hz, 1H)、4.79-4.92(m, 2H)、3.91-4.25(m, 4H)、2.18(s, 3H)

【0427】

対応する酸を用い、中間体455より由来の化合物460の調製について記載される操作により表49に列挙される次の化合物を調製した。

【表51-1】

表49

化合物番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間(分)	HPLC方法
461		2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-7-(3,3,3-トリフルオロプロパノイル)-5,6,7,8-テトラヒドイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)エチンアミド	582	7.75 8.15	K L
462		2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-7-(4,4,4-トリフルオロブチル)-5,6,7,8-テトラヒドイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)エチンアミド	596	7.93 8.41	K L
463		2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-7-イソプロピル-5,6,7,8-テトラヒドイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)エチンアミド	542	6.54 6.75	K L
464		2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-7-tert-ブチル-5,6,7,8-テトラヒドイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)エチンアミド	556	7.81 7.90	K L

10

20

30

40

【表 5 1 - 2】

表 4 9

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
465		2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-7-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノイル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾール[1,2-a]ピラジン-3-イル)イミダゾール[1,2-b]ピラジン-2-イル)イニコチンアミド	609[M-H]	8.67 8.95	K L
466		N-(6-(7-(2,2-ジフルオロシクロプロパンカルボニル)-2-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾール[1,2-a]ピラジン-3-イル)イミダゾール[1,2-b]ピラジン-2-イル)-2-フルオロイニコチンアミド	577	7.78 8.20	K L
467		2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-7-(1-(トリフルオロメチル)シクロブタンカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾール[1,2-a]ピラジン-3-イル)イミダゾール[1,2-b]ピラジン-2-イル)イニコチンアミド	621	8.90 9.13	K L
468		2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-7-(3-フルオロテトラヒドロフラン-3-カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾール[1,2-a]ピラジン-3-イル)イミダゾール[1,2-b]ピラジン-2-イル)イニコチンアミド	569	7.07 7.14	K L

10

20

30

【表 5 1 - 3】

表 4 9

化合物番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
469		N-(6-(7-(シクロプロピル)ピナゾール)-2-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドピミダゾール [1,2-a]ピラジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソチンアミド	541	7.04 7.60	K L
470		2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-7-(2-ヒドロキシ-2-メチルピロピラゾール)-5,6,7,8-テトラヒドピミダゾール [1,2-a]ピラジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソチンアミド	559	6.67 7.26	K L
471		N-(6-(7-(1-シアノピロピラゾール)ピナゾール)-2-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドピミダゾール [1,2-a]ピラジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソチンアミド	566	8.17 7.83	K L
472		2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-7-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピナゾール)-5,6,7,8-テトラヒドピミダゾール [1,2-a]ピラジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソチンアミド	609	8.48 8.71	K L

【表 5 1 - 4】

表 4 9

化合物番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
473		N-(6-(7-(2,2-ジメチルシクロプロピル)ピナゾール)-2-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドピミダゾール [1,2-a]ピラジン-3-イル)イミダゾール [1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソチンアミド	569	8.08 8.49	K L

10

20

30

40

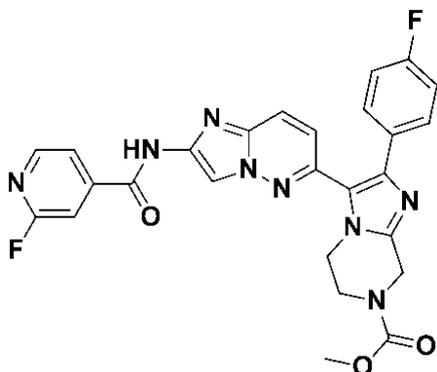
50

【0428】

化合物474

メチル 3 - (2 - (2 - フルオロイソニコチンアミド) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - カルボキシラート

【化268】



10

化合物455 (0.025 g、0.053ミリモル) の攪拌したDCM (3.0 mL) 中溶液に、DIPEA (0.028 mL、0.159ミリモル) を、つづいてクロロギ酸メチル (0.015 g、0.159ミリモル) を加え、得られた反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。該粗生成物を逆相プレパラティブHPLC精製操作に付して精製し、化合物474 (15 mg、53%) を黄色固形物として得た。MS (ES) : m / z = 531.2 [M + H] ⁺ ; HPLC保持時間 (HPLC方法KおよびL) : 7.04分および7.40分 ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm 11.82 (s、1 H)、8.57 (s、1 H)、8.48 (d、J = 5.02 Hz、1 H)、8.06 (d、J = 8.53 Hz、1 H)、7.96 - 8.00 (m、1 H)、7.82 (s、1 H)、7.50 - 7.56 (m、2 H)、7.15 - 7.20 (m、2 H)、7.11 (s、1 H)、4.76 (s、2 H)、4.15 (d、J = 5.52 Hz、2 H)、3.88 (d、J = 5.02 Hz、2 H)、3.71 (s、3 H)

20

【0429】

対応する試薬を用い、化合物455より由来の化合物474の調製について記載される操作により表50に列挙される次の化合物を調製した。

30

【表52】

表50

化合物番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC方法
475		イゾプロピル 3 - (2 - (2 - フルオロイソニコチンアミド) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - カルボキシラート	557 [M-H]	8.03 8.32	K L

40

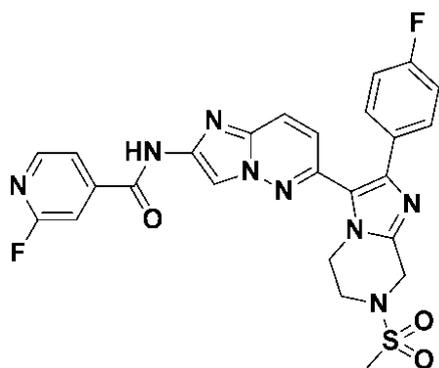
【0430】

化合物476

2 - フルオロ - N - (6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (メチルスルホニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル) イミダゾ

50

[1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド
【化 2 6 9】



化合物 4 5 5 (0 . 0 2 5 g 、 0 . 0 5 3 ミリモル) の攪拌した D C M (3 . 0 m L) および DMF (0 . 5 m L) 中溶液に、D I P E A (0 . 0 2 8 m L 、 0 . 1 5 9 ミリモル) を、つづいて塩化メタンスルホニル (0 . 0 1 8 g 、 0 . 1 5 9 ミリモル) を添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を D C M で希釈し、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。該粗生成物を逆相プレパラティブ H P L C 精製操作に付して精製し、化合物 4 7 6 (1 0 m g 、 3 4 %) を黄色固形物として得た。MS (E S) : m / z = 5 5 1 . 1 [M + H] ⁺ ; H P L C 保持時間 (H P L C 方法 K および L) : 7 . 7 9 分および 7 . 8 9 分 ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆)

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

【 0 4 3 1】

対応する塩化スルホニルを用い、化合物 4 5 5 より由来の化合物 4 7 6 の調製について記載される操作により表 5 1 に列挙される次の化合物を調製した。

【表 5 3】

表 5 1

化合物番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
477		N-(6-(7-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-2-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	575	8.17 8.39	K L

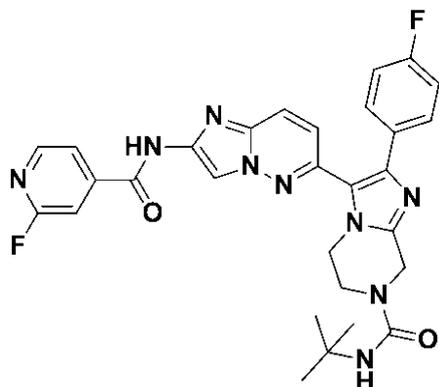
【 0 4 3 2】

化合物 4 7 8

2 - フルオロ - N - (6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

化合物 481

N - (tert - ブチル) - 3 - (2 - (2 - フルオロイソニコチンアミド) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - カルボキサミド
【化 271】



10

化合物 455 (0.020 g、0.042 ミリモル) の攪拌した DMF (2.0 mL) 中溶液に、tert - ブチル イソシアネート (6.29 mg、0.063 ミリモル) を添加し、室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗生成物を逆相プレパラタイプ HPLC 精製操作に付して精製し、化合物 481 (7.2 mg、29%) を黄色固形物として得た。MS (ES) : m / z = 571.7 [M + H] ⁺ ; HPLC 保持時間 (HPLC 方法 K および L) : 7.68 分および 8.14 分 ; ¹ H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm 11.90 (s、1 H)、8.57 (s、1 H)、8.48 (d、J = 5.15 Hz、1 H)、8.05 (dd、J = 9.41、0.56 Hz、1 H)、7.98 (dt、J = 5.11、1.65 Hz、1 H)、7.82 (s、1 H)、7.44 - 7.56 (m、2 H)、7.14 - 7.24 (m、2 H)、7.10 (d、J = 9.35 Hz、1 H)、6.22 (s、1 H)、4.69 (s、2 H)、4.06 - 4.12 (m、2 H)、3.76 - 3.83 (m、2 H)、1.31 (s、9 H)

20

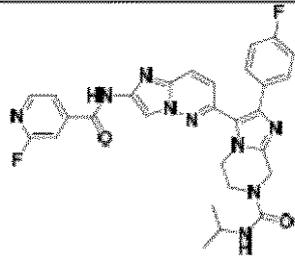
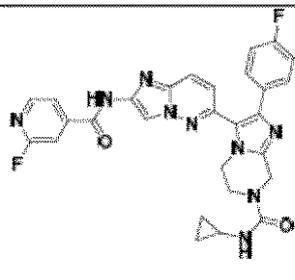
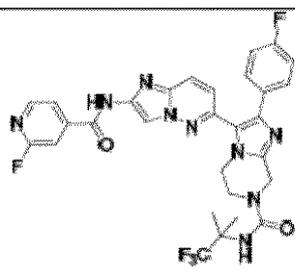
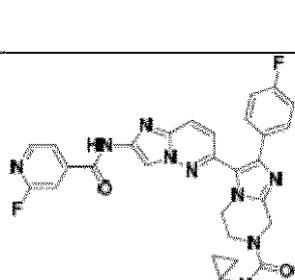
【 0435】

対応するイソシアネートを用い、化合物 455 より由来の化合物 481 の調製について記載される操作により表 53 に列挙される次の化合物を調製した。

30

【表 5 5 - 1】

表 5 3

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
482		3-(2-(2-フルオロフェニル)ピリジン-5-イミダゾール-4-カルボキシミド)-2-(4-フルオロフェニル)-N-(1,1-ジメチル-2-(2-フルオロフェニル)プロパン-2-イル)ピロリジン-7(8H)-カルボキサミド	558	6.80 7.42	K L
483		N-シクロプロピル-2-(2-(2-フルオロフェニル)ピリジン-5-イミダゾール-4-カルボキシミド)-2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロイミダゾール[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキサミド	556	6.53 7.42	K L
484		3-(2-(2-フルオロフェニル)ピリジン-5-イミダゾール-4-カルボキシミド)-2-(4-フルオロフェニル)-N-(1,1,1-トリフルオロ-2-(2-フルオロフェニル)プロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾール[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキサミド	626	7.89 8.96	K L
485		3-(2-(2-フルオロフェニル)ピリジン-5-イミダゾール-4-カルボキシミド)-2-(4-フルオロフェニル)-N-(1-(シクロプロピルメチル)ピロリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾール[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキサミド	570	6.83 7.49	K L

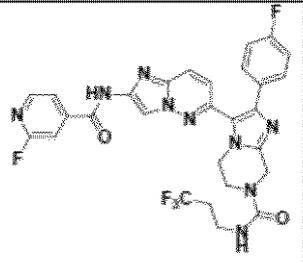
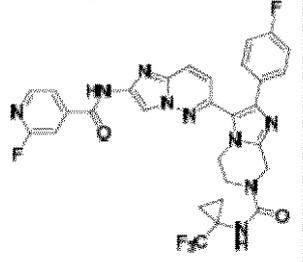
10

20

30

【表 5 5 - 2】

表 5 3

化合物 番号	構造式	名称	[M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
486		3-(2-(2-フルオロフェニルニコチンアミド)イミ ダゾール [1,2-b]ピリダジン-6-イ ル)-2-(4-フルオロフェニル)-N- (3,3,3-トリフルオロプロピル)-5,6- ジヒドロイミダゾール [1,2-a]ピラジン -7(8H)-カルボキサミド	612	8.16 7.60	K L
487		3-(2-(2-フルオロフェニルニコチンアミド)イミ ダゾール [1,2-b]ピリダジン-6-イ ル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-(1-(ト リフルオロメチル)シクロプロピル)-5,6- ジヒドロイミダゾール [1,2-a]ピラジン -7(8H)-カルボキサミド	622	7.50 8.10	K L

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/5383 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/5383
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/20
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
		A 6 1 P	35/00

- (72)発明者 アップンダー・ベラパルチ
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリistol - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 チェタン・バドマカル・ダルネ
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリistol - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ダームバル・エス・ドッド
アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンズ・ライン・ロード、ブリistol - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 アンソニー・ジェイ・サンボグナロ
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリistol - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 マーク・ディ・ウィットマン
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリistol - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 セルヴァクマル・クマラヴェル
インド560099カルナタカ、バンガロール、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・フォース・フェイズ、ピオコン・パーク、プロット・ナンバーズ2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
- (72)発明者 ディバカル・ムリック
インド7114411ウエスト・ベンガル、ホウラー・ディストリクト、ドミュル・ピーエス、ケシャププール・ポスト - 7114411
- (72)発明者 チャンドラセカル・レディ・アール
インド560099カルナタカ、バンガロール、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・フォース・フェイズ、ピオコン・パーク、プロット・ナンバーズ2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
- (72)発明者 ペイイン・リウ
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリistol - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 福山 則明

- (56)参考文献 国際公開第2008/016131(WO, A1)
特表2010-533686(JP, A)
特表2012-512852(JP, A)
国際公開第2004/005264(WO, A2)
国際公開第2009/005675(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 487/04

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