

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6259824号
(P6259824)

(45) 発行日 平成30年1月10日(2018.1.10)

(24) 登録日 平成29年12月15日(2017.12.15)

(51) Int.Cl.		F I	
C07D 487/04	(2006.01)	C07D 487/04	144
A61K 31/4985	(2006.01)	C07D 487/04	CSP
A61K 31/506	(2006.01)	A61K 31/4985	
A61K 31/551	(2006.01)	A61K 31/506	
A61K 31/5377	(2006.01)	A61K 31/551	

請求項の数 17 (全 122 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-520937 (P2015-520937)
 (86) (22) 出願日 平成25年7月5日(2013.7.5)
 (65) 公表番号 特表2015-525752 (P2015-525752A)
 (43) 公表日 平成27年9月7日(2015.9.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/064332
 (87) 国際公開番号 W02014/009296
 (87) 国際公開日 平成26年1月16日(2014.1.16)
 審査請求日 平成28年6月28日(2016.6.28)
 (31) 優先権主張番号 1212513.4
 (32) 優先日 平成24年7月13日(2012.7.13)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 514232085
 ユーシービー バイオファルマ エスピー
 アールエル
 ベルギー国 1070 ブリュッセル ア
 レ デ ラ レシエルシエ 60
 (74) 代理人 110000855
 特許業務法人浅村特許事務所
 (72) 発明者 ベントリー、ジョナサン マーク
 イギリス国、オックスフォードシャー、ア
 ビンドン、ミルトン パーク、イノウエイ
 ション ドライブ 114、エヴォテック
 (ユークイ) リミテッド 気付

最終頁に続く

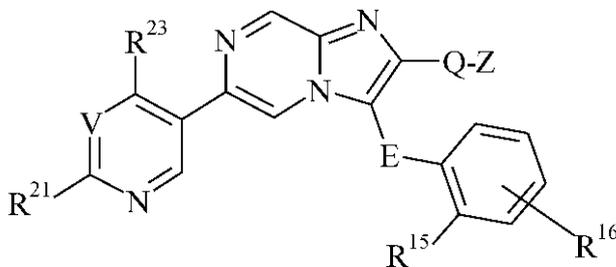
(54) 【発明の名称】 TNF活性の調節物質としてのイミダゾピラジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (IIB)

【化1】



(IIB)

(式中、

Eは、-CH₂-、-CH(OH)-、-CH(OCH₃)-、-CH(CH₃)- 又は -C(CH₃)(OH)- を表し；

Qは、-CH₂-、-CH₂O-、-CH₂S- 又は -CH₂OCH₂- を表し；

Zは、水素、フルオロ、トリフルオロメチル、メチル、エチル、n-プロピル、イソブ

ロピル、イソブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、オキソ-シクロヘキシル、フェニル、プロモフェニル、シアノフェニル、ニトロフェニル、メトキシフェニル、ジフルオロ-メトキシフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、メチレンジオキシフェニル、メチルスルホニルフェニル、ジメチルアミノフェニル、アセチルアミノフェニル、メチルスルホニルアミノフェニル、カルボキシフェニル、アミノカルボニルフェニル、メチルアミノカルボニルフェニル、ジメチルアミノカルボニルフェニル、アミノカルボニルアミノフェニル、テトラヒドロフランニル、オキソピロリジニル、ジメチルアミノ-ピロリジニル、tert-ブトキシカルボニルピロリジニル、インドリニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、エチルピペリジニル、tert-ブトキシカルボニルピペリジニル、アミノカルボニルピペリジニル、2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリニル、モルホリニル、アゾカニル、オキソチアゾリニル、フリル、ヒドロキシメチルフリル、チエニル、メチルピラゾリル、ジメチルピラゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、メチルイソオキサゾリル、ジメチルイソオキサゾリル、メチルチアゾリル、アミノチアゾリル、ベンゾチアゾリル、メチルベンゾチアゾリル、アミノベンゾチアゾリル、イミダゾリル、メチルイミダゾリル、メチル-ベンゾイミダゾリル、ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジニル、ジメチルアミノエチルテトラゾリル、ピリジニル、フルオロピリジニル、クロロピリジニル、シアノピリジニル、メチルピリジニル、(シアノ)-(メチル)ピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、オキソピリジニル、メトキシピリジニル、ジメチル-アミノメチルピリジニル、アセチルアミノピリジニル、カルボキシピリジニル、メトキシカルボニル-ピリジニル、アミノカルボニルピリジニル、(アミノカルボニル)(フルオロ)ピリジニル、メチルアミノ-カルボニルピリジニル、ジメチルアミノカルボニルピリジニル、ヒドラジノカルボニルピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、(メチル)(オキソ)フタラジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキソピロリジニルフェニル、ジオキソピロリジニルフェニル、(ヒドロキシ)(オキソ)ピロリジニルフェニル、(アミノ)(オキソ)ピロリジニルフェニル、(オキソ)オキサゾリジニルフェニル、オキソイミダゾリジニルフェニル、イミダゾリニルフェニル、メチルチアゾリルフェニル、ホルミルチアゾリルフェニル、イミダゾリルフェニル、テトラゾリルフェニル、フェニルピロリジニル、ヒドロキシフェニルピペラジニル、(メチル)(フェニル)-ピラゾリル、オキソイミダゾリジニルチアゾリル、ヒドロキシフェニルトリアゾリル、モルホリニルテトラゾリル、オキソピロリジニルピリジニル、(オキソ)オキサゾリジニルピリジニル、オキソイミダゾリジニルピリジニル、ピリジニルチアゾリル、ピリジニルテトラゾリル又はモルホリニルカルボニルフェニルを表し；

VはC-R²又はNを表し；

R¹⁵及びR¹⁶は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノ、アリーールアミノ、C₂₋₆アルキルカルボニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、C₂₋₆アルキルカルボニル、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル、C₃₋₆ヘテロシクロアルキルカルボニル、カルボキシ、C₂₋₆アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、C₁₋₆アルキルアミノスルホニル又はジ(C₁₋₆)アルキルアミノスルホニルを表し；

R²¹は、水素、ハロゲン、ハロ(C₁₋₆)アルキル、シアノ、C₁₋₆アルキル、トリフルオロ-メチル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₆アルキルスルホニル、アミノ、アミノ(C₁₋₆)アルキル、C₁₋₆アルキルアミノ、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノ、(C₁₋₆)アルコキシ(C₁₋₆)アルキルアミノ、N-[(C₁₋₆)ア

10

20

30

40

50

ルキル] - N - [ヒドロキシ (C₁₋₆) アルキル] アミノ、(C₃₋₇) ヘテロシクロアルキルアミノ、C₂₋₆ アルキルカルボニルアミノ、(C₂₋₆) アルキルカルボニルアミノ (C₁₋₆) アルキル、C₂₋₆ アルコキシカルボニルアミノ、C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ、(C₁₋₆) アルキルスルホニルアミノ (C₁₋₆) アルキル、ホルミル、C₂₋₆ アルキルカルボニル、カルボキシ、C₂₋₆ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₆ アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁₋₆) アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、C₁₋₆ アルキルアミノスルホニル又はジ (C₁₋₆) アルキルアミノスルホニルを表し、; 又は R^{2 1} は、(C₃₋₇) シクロアルキル、(C₄₋₇) シクロアルケニル、(C₃₋₇) ヘテロシクロアルキル、(C₃₋₇) ヘテロシクロアルケニル、(C₄₋₉) ヘテロビシクロアルキル又は (C₄₋₉) スピロヘテロシクロアルキルを表し、これらの基のいずれも、ハロゲン、シアノ、シアノ (C₁₋₆) アルキル、C₁₋₆ アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、C₂₋₆ アルケニル、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、C₁₋₆ アルキルチオ、C₁₋₆ アルキルスルホニル、(C₁₋₆) アルキルスルホニル (C₁₋₆) アルキル、オキソ、アミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ、ジ (C₁₋₆) アルキルアミノ、C₂₋₆ アルキルカルボニルアミノ、C₂₋₆ アルコキシカルボニルアミノ、C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、C₂₋₆ アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ (C₁₋₆) アルキル、C₂₋₆ アルコキシカルボニル、C₂₋₆ アルコキシカルボニル (C₁₋₆) アルキル、テトラゾリル、アミノカルボニル、C₁₋₆ アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁₋₆) アルキルアミノカルボニル、C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノカルボニル、アミノスルホニル、C₁₋₆ アルキルアミノスルホニル、ジ (C₁₋₆) アルキルアミノスルホニル、テトラゾリル (C₁₋₆) アルキル及びアミノカルボニル (C₁₋₆) アルキルから独立に選択される 1 つ、2 つ若しくは 3 つの置換基により場合によって置換されていてよく;

R^{2 2} は、水素、ハロゲン、シアノ又は C₁₋₆ アルキルを表し; そして

R^{2 3} は、水素又は C₁₋₆ アルキルを表す)

によって表される化合物若しくはその N - オキシド又は医薬として許容できるその塩若しくは溶媒和物。

【請求項 2】

R^{2 1} がヒドロキシ (C₁₋₆) アルキルを表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^{2 1} が 2 - ヒドロキシプロパ - 2 - イルを表す、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

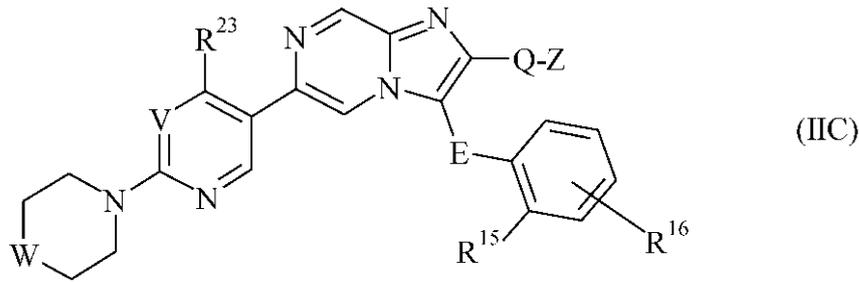
式 (I I C)、(I I D) 又は (I I E)

10

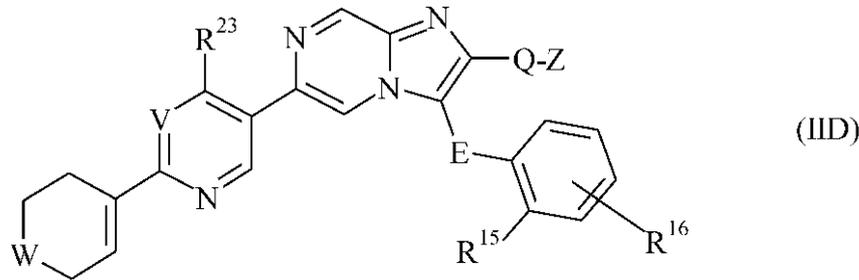
20

30

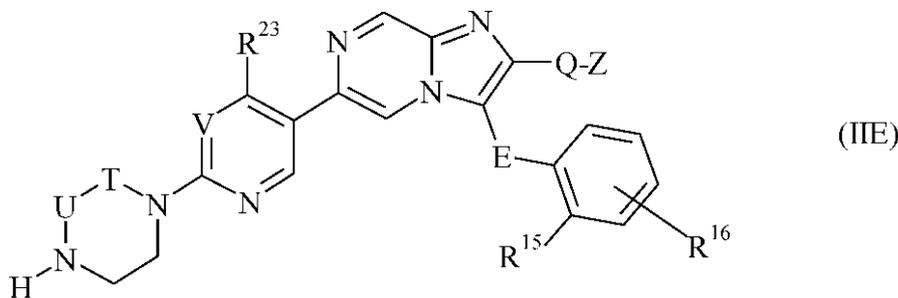
【化2】



10



20



30

(式中、

Tは、 $-CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2-$ を表し；Uは、 $C(O)$ 又は $S(O)_2$ を表し；Wは、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $N(R^{31})$ 又は $C(R^{32})(R^{33})$ を表し；

R^{31} は、水素、シアノ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、(C_{1-6})アルキルスルホニル(C_{1-6})アルキル、ホルミル、 C_{2-6} アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ(C_{1-6})アルキル、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、 C_{2-6} アルコキシカルボニル(C_{1-6})アルキル、テトラゾリル(C_{1-6})アルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニル(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、ジ(C_{1-6})アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル又はジ(C_{1-6})アルキルアミノスルホニルを表し；

40

R^{32} は、ハロゲン、(C_{1-6})アルコキシ、カルボキシ、カルボキシ(C_{1-6})アルキル、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、 C_{2-6} アルコキシカルボニル(C_{1-6})アルキル、テトラゾリル又はアミノカルボニルを表し；

R^{33} は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ又はアミノを表し；そしてE、Q、Z、 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{23} は、請求項1において定義した通りである

によって表される、請求項1に記載の化合物若しくはそのN-オキド又は医薬として許

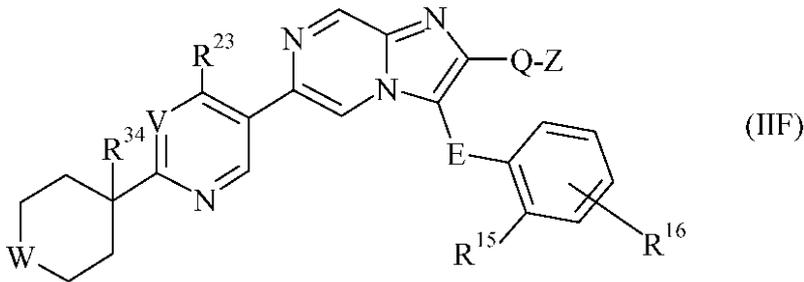
50

容できるその塩若しくは溶媒和物。

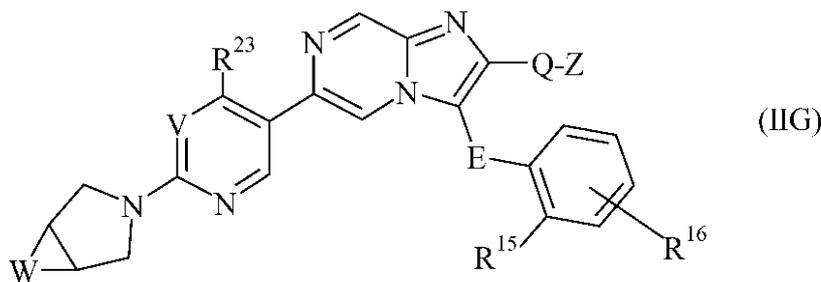
【請求項 5】

式 (I I F) 又は (I I G)

【化 3】



10



20

(式中、

$R^{3,4}$ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ又はジ(C_{1-6}) アルキルアミノを表し；

E 、 Q 、 Z 、 V 、 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{23} は、請求項 1 において定義した通りであり；そして

W は、請求項 4 において定義した通りである)

によって表される、請求項 1 に記載の化合物若しくはその N - オキシド、又は医薬として許容できるその塩若しくは溶媒和物。

【請求項 6】

$R^{3,4}$ が、水素又はヒドロキシを表す、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

E が、 $-CH_2-$ 又は $-CH(CH_3)-$ を表す、請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

Q が、 $-CH_2-$ を表す、請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

Z が、水素を表す、請求項 1 から 8 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^{15} が、ジフルオロメトキシを表す、請求項 1 から 9 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

以下から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

5 - [3 - (2 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

[2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] [6 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル] メタノール；

50

5 - { 3 - [2 - (ジフルオロメトキシ)ベンジル] - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル } - 2 - メトキシ - ピリジン ;

5 - { 3 - [2 - (ジフルオロメトキシ)ベンジル] - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル } - 2 - (ピペラジン - 1 - イル)ピリミジン ;

5 - { 3 - [2 - (ジフルオロメトキシ)ベンジル] - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル }ピリジン - 2 (1 H) - オン ;

4 - (5 - { 3 - [2 - (ジフルオロメトキシ)ベンジル] - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル }ピリミジン - 2 - イル)ピペラジン - 2 - オン ;

1 - (5 - { 3 - [2 - (ジフルオロメトキシ)ベンジル] - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル }ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - オン ;

4 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリジン - 2 - イル]モルホリン ;

5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - 2 - [4 - (メタンスルホニル)ピペラジン - 1 - イル]ピリミジン ;

2 - { 4 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - イル }酢酸 ;

2 - { 4 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - イル }アセトアミド ;

[2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] { 2 - メチル - 6 - [6 - (ピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル]イミダゾ [1 , 2 - a] - ピラジン - 3 - イル }メタノール ;

5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - N - (オキソラン - 3 - イル)ピリミジン - 2 - アミン ;

5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - 2 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル)ピリミジン ;

6 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3]ヘプタン ;

4 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - 2 , 6 - ジメチルモルホリン ;

1 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

(1 R , 5 S , 6 r) - 3 - (5 - { 3 - [2 - (ジフルオロメトキシ)ベンジル] - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル } - ピリミジン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0]ヘキサン - 6 - カルボン酸 ;

エチル 1 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル)ピリミジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシラート ;

1 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - 2 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル)ピリミジン ;

5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - 2 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル)ピリミジン ;

5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - 2 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル)ピリミジン ;

5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - 2 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル)ピリミジン ;

5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - 2 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル)ピリミジン ;

5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - 2 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル)ピリミジン ;

5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - 2 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル)ピリミジン ;

10

20

30

40

50

1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - 2 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル)ピリミジン;

2 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - 2 - アザスピロ [3.3]ヘプタン - 6 - カルボン酸;

1 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸;

(3S) - 1 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル)ピリミジン - 2 - イル]ピペリジン - 3 - カルボン酸;

5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - 2 - [4 - (1H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 5 - イルメチル)ピペラジン - 1 - イル]ピリミジンホルマート;

(3R) - 1 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル)ピリミジン - 2 - イル]ピペリジン - 3 - カルボン酸;

1 - [5 - (3 - { 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - ヒドロキシエチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] - ピラジン - 6 - イル)ピリミジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - カルボン酸;

1 - [5 - (3 - { 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]エチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - カルボン酸ホルマート;

1 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] (メトキシ)メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] - ピラジン - 6 - イル)ピリミジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - カルボン酸;

1 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] (メトキシ)メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] - ピラジン - 6 - イル)ピリミジン - 2 - イル] - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - オン;

1 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イル]ピロリジン - 3 - カルボン酸;

2 - { 4 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - イル}プロパン酸;

4 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] (ヒドロキシ)メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル)ピリミジン - 2 - イル]ピペラジン - 2 - オン;

3 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - 3, 6 - ジアザピシクロ [3.2.2]ノナン - 7 - オン;

1 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリジン - 2 - イル]ピペラジン;

4 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - 4 - メチルピリジン - 2 - イル]ピペラジン - 2 - オン;

1 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - カルボン酸;

カリウム 1 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メ

10

20

30

40

50

チルイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - イル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシラート ;

3 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - 3 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタン - 6 - カルボン酸 ;

2 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] プロパン - 2 - オール ;

(1 R , 4 R) - 4 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イル] シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 ;

5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - イル) - ピリジン - 2 - カルボニトリル ;

5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - イル) - ピリジン - 3 - カルボニトリル ; 及び

エチル (1 R , 5 S , 6 r) - 3 - (5 - { 3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - イル } ピリミジン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - カルボキシラート。

【請求項 1 2】

T N F 機能の調節物質の投与が適応とされている障害の治療及び / 又は予防において使用するための、請求項 1 に記載の式 (I I B) の化合物若しくはその N - オキシド、又は医薬として許容できるその塩若しくは溶媒和物。

【請求項 1 3】

炎症性若しくは自己免疫性障害 ; 神経学的若しくは神経変性障害 ; 疼痛若しくは侵害性障害 ; 心血管系障害 ; 代謝障害 ; 眼障害 ; 又は腫瘍学的障害の治療及び / 又は予防において使用するための、請求項 1 に記載の式 (I I B) の化合物若しくはその N - オキシド又は医薬として許容できるその塩若しくは溶媒和物。

【請求項 1 4】

請求項 1 に記載の式 (I I B) の化合物若しくはその N - オキシド又はその医薬的に許容できる塩若しくは溶媒和物を、医薬として許容できる担体と共に含む医薬組成物。

【請求項 1 5】

更なる医薬として活性な成分を更に含む、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

有効量の、請求項 1 に記載の式 (I I B) の化合物若しくはその N - オキシド、又は医薬として許容できるその塩若しくは溶媒和物を含む、T N F 機能の調節物質の投与が適応とされている障害の治療及び / 又は予防のための医薬組成物。

【請求項 1 7】

有効量の、請求項 1 に記載の式 (I I B) の化合物若しくはその N - オキシド、又は医薬として許容できるその塩若しくは溶媒和物を含む、炎症性若しくは自己免疫性障害、神経学的若しくは神経変性障害、疼痛若しくは侵害性障害、心血管系障害、代謝障害、眼障害又は腫瘍学的障害の治療及び / 又は予防のための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一連の縮合イミダゾール誘導体及び治療におけるその使用に関する。より詳しくは、本発明は、薬理的に活性な置換イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン誘導体に関する。これらの化合物は、T N F シグナル伝達の調節物質であり、したがって医薬品として、とりわけ有害な炎症性及び自己免疫性障害、神経学的及び神経変性障害、疼痛及び侵害性障害、心血管系障害、代謝障害、眼障害並びに腫瘍学的障害の治療における医薬品として有益である。

10

20

30

40

50

【背景技術】

【0002】

TNF は、細胞生存及び細胞死を調節する基本的機能を分担する腫瘍壊死因子 (TNF) スーパーファミリーのタンパク質のプロトタイプメンバーである。全ての知られているTNFスーパーファミリーのメンバーに共通の1つの構造的特徴は、特定のTNFスーパーファミリー受容体に結合し、これを活性化する三量体複合体の形成である。例として、TNF は、可溶性で膜貫通性の形態で存在し、明確な機能的エンドポイントを有する、TNFR1及びTNFR2として知られる、2つの受容体を通じて、シグナル伝達する。

【0003】

TNF 活性を調節することが可能な種々の製品が、既に市販されている。全てのものが、関節リウマチ及びクローン病などの炎症性及び自己免疫性障害の治療向けに承認されている。現在承認されている全ての製品は、高分子であり、ヒトTNF のその受容体への結合を阻害することによって作用する。典型的な高分子TNF 阻害剤には、抗TNF 抗体；及び可溶性TNF 受容体融合タンパク質が含まれる。市販の抗TNF 抗体の例には、アダリムマブ (Humira (登録商標)) 及びゴリムマブ (Simponi (登録商標)) などの全ヒト抗体、インフリキシマブ (Remicade (登録商標)) などのキメラ抗体、並びにセルトリズマブペゴール (Cimzia (登録商標)) などのペグ化した (pegylated) Fab' フラグメントが含まれる。市販の可溶性TNF 受容体融合タンパク質の例は、エタネルセプト (Enbrel (登録商標)) である。

【0004】

TNF それ自体を含む、TNFスーパーファミリーのメンバーは、著しく医学的に重要な状態の範囲において役割を果たしていると考えられる様々な生理学的及び病理学的機能に関係している (例えば、M. G. Tansey & D. E. Szymkowski, Drug Discovery Today, 2009, 14, 1082 ~ 1088 ; 及び F. S. Carneiroら, J. Sexual Medicine, 2010, 7, 3823 ~ 3834 を参照されたい)。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明に従う化合物は、ヒトTNF 活性の有効な調節物質であり、したがって様々なヒトの病気の治療及び/又は予防において有益である。これらには、自己免疫性及び炎症性障害；神経学的及び神経変性障害；疼痛及び侵害性障害；心血管系障害；代謝障害；眼障害；並びに腫瘍学的障害が含まれる。

【0006】

更に、本発明に従う化合物は、新たな生物学的試験の開発において、また新たな薬理的薬剤の研究において使用するための、薬理的基準として有益とすることができる。したがって、一実施形態において、本発明の化合物は、薬理的活性化合物を検出するアッセイにおける放射性リガンドとして有用とすることができる。代替的实施形態において、本発明の或る化合物は、薬理的活性化合物を検出するアッセイ (例えば、蛍光偏光アッセイ) において活用することができる蛍光共役体を提供するため、蛍光体にカップリングするのに有用である可能性がある。

【0007】

本発明に従う化合物は、市販の、HEK-Blue (商標) CD40Lとして知られるHEK-293由来レポーター細胞系におけるTNF の活性を強く中和する。この細胞系は、5つのNF- κ B結合部位に融合したINF ミニマルプロモーターの制御のもとにSEAP (アルカリホスファート分泌物) を発現する安定な形質移入体である。これらの細胞によるSEAPの分泌は、濃度依存性にTNF によって刺激される。HEK-293バイオアッセイにおいて試験される場合、本発明の化合物は、50 μ M以下、一般に20 μ M以下、通常5 μ M以下、典型的には1 μ M以下、適切には500 nM以下、理想

10

20

30

40

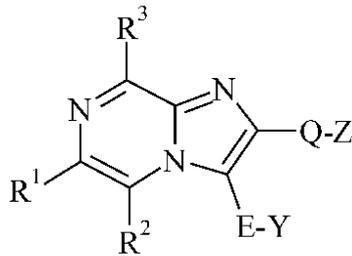
50

的には100 nM以下、また好ましくは20 nM以下の IC_{50} 値を示す(当業者は、より低い IC_{50} 数値が、より活性な化合物を表すことを理解するであろう)。

【0008】

本発明は、式(I)：

【化1】



(I)

10

(式中、

Eは共有結合を表し；又はEは、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-若しくは-N(R⁴)-を表し；又はEは、場合によって置換されている直鎖若しくは分枝C₁₋₄アルキレン鎖を表し；

Qは共有結合を表し；又はQは、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R⁵)-、-C(O)N(R⁵)-、-N(R⁵)C(O)-、-S(O)₂N(R⁵)-若しくは-N(R⁵)S(O)₂-を表し；又はQは、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R⁵)-、-C(O)N(R⁵)-、-N(R⁵)C(O)-、-S(O)₂N(R⁵)-及び-N(R⁵)S(O)₂-から独立に選択される1つ、2つ若しくは3つのヘテロ原子含有連鎖を場合によって含む、場合によって置換されている直鎖若しくは分枝C₁₋₆アルキレン鎖を表し；

20

Yは、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、C₃₋₇ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリールを表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよく、

Zは水素、ハロゲン若しくはトリフルオロメチルを表し；又はZは、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、C₃₋₇ヘテロシクロアルキル、C₃₋₇ヘテロシクロアルケニル若しくはヘテロアリールを表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよく；又はZは、-Z¹-Z²若しくは-Z¹-C(O)-Z²を表し、これらの部分のどちらも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよく；

30

Z¹は、アリール、C₃₋₇ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール基に由来する2価基を表し；

Z²は、アリール、C₃₋₇ヘテロシクロアルキル、C₃₋₇ヘテロシクロアルケニル又はヘテロアリールを表し；

R¹、R²及びR³は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、-OR^a、-SR^a、-SOR^a、-SO₂R^a、-SF₅、-NR^bR^c、-NR^cCOR^d、-NR^cCO₂R^d、-NHCONR^bR^c、-NR^cSO₂R^e、-N(SO₂R^e)₂、-NH₂SO₂NR^bR^c、-COR^d、-CO₂R^d、-CONR^bR^c、-CON(OR^a)R^b又は-SO₂NR^bR^c；又はC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₄₋₇シクロアルケニル、C₃₋₇シクロアルキル(C₁₋₆)アルキル、アリール、アリール(C₁₋₆)アルキル、C₃₋₇ヘテロシクロアルキル、C₃₋₇ヘテロシクロアルキル(C₁₋₆)アルキル、C₃₋₇ヘテロシクロアルケニル、C₄₋₉ヘテロシクロアルキル、C₄₋₉ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)ヘテロシクロアルキル(C₁₋₆)アルキ

40

50

ル - アリール - 、ヘテロアリール (C₃ - 7) ヘテロシクロアルキル - 、(C₃ - 7) シクロアルキル - ヘテロアリール - 、(C₄ - 7) シクロアルケニル - ヘテロアリール - 、(C₃ - 7) ヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - 、(C₃ - 7) ヘテロシクロアルキル (C₁ - 6) アルキル - ヘテロアリール - 、(C₃ - 7) ヘテロシクロアルケニル - ヘテロアリール - 、(C₄ - 9) ヘテロビシクロアルキル - ヘテロアリール - 又は (C₄ - 9) スピロヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - を表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてもよく；

R^d 及び R^e は、独立に、水素又は C₁ - 6 アルキルを表し；

R^a は、C₁ - 6 アルキル、アリール、アリール (C₁ - 6) アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール (C₁ - 6) アルキルを表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてもよく；

R^b 及び R^c は、独立に、水素若しくはトリフルオロメチル；又は C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、C₃ - 7 シクロアルキル (C₁ - 6) アルキル、アリール、アリール (C₁ - 6) アルキル、C₃ - 7 ヘテロシクロアルキル、C₃ - 7 ヘテロシクロアルキル (C₁ - 6) アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール (C₁ - 6) アルキルを表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてもよく；又は

R^b 及び R^c は、それら両方が結合している窒素原子と一緒にした場合、アゼチジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、オキサゾリジン - 3 - イル、イソキサゾリジン - 2 - イル、チアゾリジン - 3 - イル、イソチアゾリジン - 2 - イル、ピペリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、チオモルホリン - 4 - イル、ピペラジン - 1 - イル、ホモピペリジン - 1 - イル、ホモモルホリン - 4 - イル又はホモピペラジン - 1 - イルを表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてもよく；

R^d は、水素；又は C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、アリール、C₃ - 7 ヘテロシクロアルキル若しくはヘテロアリールを表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてもよく；

R^e は、C₁ - 6 アルキル、アリール又はヘテロアリールを表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてもよい)

の化合物若しくはその N - オキシド又は医薬として許容できるその塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体或いはその共結晶を提供する。

【0009】

本発明はまた、TNF 機能の調節物質の投与が適応とされている障害の治療及び/又は予防において使用するための、上記において定義した式 (I) の化合物若しくはその N - オキシド、又は医薬として許容できるその塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、或いはその共結晶を提供する。

【0010】

他の態様において、本発明は、炎症性若しくは自己免疫性障害、神経学的若しくは神経変性障害、疼痛若しくは侵害性障害、心血管系障害、代謝障害、眼障害又は腫瘍学的障害の治療及び/又は予防において使用するための、上記において定義した式 (I) の化合物若しくはその N - オキシド、又は医薬として許容できるその塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体或いはその共結晶を提供する。

【0011】

本発明はまた、そのために TNF 機能の調節物質の投与が適応とされている障害の治療及び/又は予防方法であって、このような治療を必要とする患者に、有効な量の、上記において定義した式 (I) の化合物若しくはその N - オキシド、又は医薬として許容できるその塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体或いはその共結晶を投与するステップを含む上記方法も提供する。

【0012】

他の態様において、本発明は、炎症性若しくは自己免疫性障害、神経学的若しくは神経

10

20

30

40

50

変性障害、疼痛若しくは侵害性障害、心血管系障害、代謝障害、眼障害又は腫瘍学的障害の治療及び/又は予防方法であって、このような治療を必要とする患者に、有効な量の、上記において定義した式(I)の化合物若しくはそのN-オキシド、又は医薬として許容できるその塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体或いはその共結晶を投与するステップを含む上記方法を提供する。

【0013】

上記の式(I)の化合物中の任意の基が場合によって置換されていると記述されている場合、この基は、非置換であっても、又は1種若しくは複数の置換基によって置換されていてもよい。典型的には、このような基は、非置換であるか、又は1種若しくは2種の置換基によって置換されているであろう。

【発明を実施するための形態】

【0014】

医薬において使用するため、式(I)の化合物の塩は、医薬として許容できる塩であろう。しかし、他の塩が、本発明において使用する化合物、又はそれらの医薬として許容できる塩の調製において有用である可能性がある。本発明において使用する化合物の適切な医薬として許容できる塩は、酸付加塩を含み、これらは、例えば、本発明において使用する化合物の溶液を、医薬として許容できる酸例えば塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸又はリン酸などの溶液と混合するステップによって形成することができる。更に、本発明において使用する化合物が、酸性部分、例えばカルボキシを有する場合、それらの適切な医薬として許容できる塩は、アルカリ金属塩例えばナトリウム若しくはカリウム塩；アルカリ土類金属塩例えばカルシウム若しくはマグネシウム塩；アンモニウム塩；及び、適切な有機リガンドにより形成される塩例えば第四級アンモニウム塩を含むことができる。

【0015】

本発明は、その範囲内に、上記の式(I)の化合物の溶媒和物を含む。このような溶媒和物は、一般的な有機溶媒、例えば、ベンゼン若しくはトルエンなどの炭化水素溶媒；クロロホルム若しくはジクロロメタンなどの塩素化溶媒；メタノール、エタノール若しくはイソプロパノールなどのアルコール性溶媒；ジエチルエーテル若しくはテトラヒドロフランなどのエーテル溶媒；又は酢酸エチルなどのエステル溶媒により形成できる。別法として、式(I)の化合物の溶媒和物は、水により形成でき、その場合それらは水和物であろう。

【0016】

本発明はまた、その範囲内に共結晶も含む。技術的用語「共結晶」は、一定の化学量論的比率で中性分子成分が結晶性化合物内に存在する状況を記述するのに使用される。医薬的共結晶の調製は、活性医薬成分の結晶形態への改質が行われることを可能とし、これにより、次に、その意図される生物学的活性を傷つけずに、その物理化学的特性を変更することができる(「医薬的塩及び共結晶(Pharmaceutical Salts and Co-crystals)」、J. Wouters & L. Quere編、RSC Publishing、2012を参照されたい)。活性医薬成分と一緒に共結晶中に存在できる共結晶形成剤の典型的な例には、L-アスコルビン酸、クエン酸、グルタル酸、尿素及びニコチンアミドが含まれる。

【0017】

本発明は、その範囲内に、上記式(I)の化合物のプロドラッグを含む。一般に、このようなプロドラッグは、生体内において必要とされる式(I)の化合物に容易に変換される式(I)の化合物の官能性誘導体であろう。適切なプロドラッグ誘導体を選択及び調製するための従来の手順は、例えば、Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されている。

【0018】

本発明において使用される化合物上に存在できる適切なアルキル基は、直鎖及び分枝C₁-₆アルキル基、例えばC₁-₄アルキル基を含む。典型的な例には、メチル及びエチ

10

20

30

40

50

ル基、並びに直鎖若しくは分枝プロピル、ブチル及びペンチル基が含まれる。特定のアルキル基には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、2,2-ジメチルプロピル、及び3-メチルブチルが含まれる。それに応じて、これに由来する表現例えば「C₁₋₆アルコキシ」、「C₁₋₆アルキルチオ」、「C₁₋₆アルキルスルホニル」及び「C₁₋₆アルキルアミノ」などを解釈すべきである。

【0019】

表現「C₁₋₄アルキレン鎖」は、炭素原子1~4個を含有する2価の直鎖若しくは分枝アルキレン鎖を指す。典型的な例には、メチレン、エチレン、メチルメチレン、エチルメチレン及びジメチルメチレンが含まれる。

10

【0020】

適切なC₂₋₆アルケニル基には、ビニル及びアリルが含まれる。

【0021】

適切なC₂₋₆アルキニル基には、エチニル及びプロパルギルが含まれる。

【0022】

適切なC₃₋₇シクロアルキル基には、そのベンゾ縮合類似体を含むことができ、シクロプロピル、シクロブチル、ベンゾシクロブテニル、シクロペンチル、インダニル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルが含まれる。

【0023】

適切なC₄₋₇シクロアルケニル基には、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル及びシクロヘプテニルが含まれる。

20

【0024】

適切なアリール基には、フェニル及びナフチル、好ましくはフェニルが含まれる。

【0025】

適切なアリール(C₁₋₆)アルキル基には、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル及びナフチルメチルが含まれる。

【0026】

本明細書において使用される用語「C₃₋₇ヘテロシクロアルキル」は、炭素原子3~7個と、酸素、硫黄及び窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子とを含有する飽和単環状環を指し、又はそのベンゾ縮合類似体を含むことができる。適切なヘテロシクロアルキル基には、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ピロリジニル、インドリニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロピラニル、クロマニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、ピペラジニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、ベンゾキサジニル、チオモルホリニル、ジアゼパニル、チアジアゼパニル及びアソカニルが含まれる。更なる意味としては、オキセタニル、ジヒドロベンゾチエニル、イソインドリニル及びイソチアゾリジニルが挙げられる。

30

【0027】

本明細書において使用される用語「C₃₋₇ヘテロシクロアルケニル」は、炭素原子3~7個と、酸素、硫黄及び窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子とを含有する単不飽和若しくは多不飽和単環状環を指し、又はそのベンゾ縮合類似体を含むことができる。適切なヘテロシクロアルケニル基には、チアゾリニル、イミダゾリニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチオピラニル及び1,2,3,6-テトラヒドロピリジニルが含まれる。

40

【0028】

典型的なヘテロピシクロアルキル基には、3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、キヌクリジニル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.2]オクタニル、8-アザピシクロ[3.2.1]オクタニル、3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタニル及び3,9-ジアザピシクロ

50

[4 . 2 . 1] ノナニルが含まれる。更なる意味としては、6 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタニル、3 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタニル、3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタニル及び 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 2] ノナニルが挙げられる。
【 0 0 2 9 】

典型的なヘテロビシクロアルケニル基には、8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクテニルが含まれる。

【 0 0 3 0 】

適切なスピロヘテロシクロアルキル基には、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 5] ノナニル及び 2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナニルが含まれる。更なる意味としては、2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニル、5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタニル及び 7 - オキサ - 2 - アザスピロ [3 . 5] ノナニルが挙げられる。

【 0 0 3 1 】

適切なヘテロアリアル基には、フリル、ベンゾフリル、ジベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、ジベンゾチエニル、ピロリル、インドリル、ピロロ [2 , 3 - b] プリジニル、ピロロ [3 , 2 - c] プリジニル、ピラゾリル、ピラゾロ [1 , 5 - a] プリジニル、ピラゾロ [3 , 4 - d] プリミジニル、インダゾリル、4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロインダゾリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ [1 , 2 - a] プリジニル、イミダゾ [4 , 5 - b] プリジニル、プリニル、イミダゾ [1 , 2 - a] プリミジニル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、[1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] プリミジニル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾリル、プリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、ピラジニル、シンノリニル、フタラジニル、プリミジニル、キナゾリニル、ピラジニル、キノキサリニル、プテリジニル、トリアジニル及びクロメニル基が含まれる。更なる意味としては、チエノ [2 , 3 - c] ピラゾリル、チエノ [3 , 4 - b] [1 , 4] ジオキシニル、ピロロ [3 , 4 - b] プリジニル及びイミダゾ [2 , 1 - b] チアゾリルが挙げられる。

【 0 0 3 2 】

本明細書において使用される用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子、典型的にはフッ素、塩素又は臭素を含むことを意図している。

【 0 0 3 3 】

式 (I) の化合物が、1つ又は複数の不斉中心を有する場合、そのため、それらは鏡像異性体として存在できる。本発明において使用される化合物が、2つ以上の不斉中心を有する場合、それらは更に、ジアステレオマーとして存在できる。本発明は、全てのこのような鏡像異性体及びジアステレオマーの使用、並びに、ラセミ体を含む、任意の比率におけるそれらの混合物の使用まで広がることを理解されたい。式 (I) 及び本明細書において以後示される式は、特にそれ以外に言及され若しくは示されない限り、全ての個々の立体異性体及び全ての可能なそれらの混合物を表すことを意図している。更に、式 (I) の化合物は、互変異性体、例えば、ケト ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) エノール ($\text{CH}=\text{CHOH}$) 互変異性体又はアミド ($\text{NHC}=\text{O}$) ヒドロキシイミン ($\text{N}=\text{COH}$) 互変異性体として存在できる。式 (I) 及び本明細書において以後示される式は、特にそれ以外に言及され若しくは示されない限り、全ての個々の互変異性体及び全ての可能なそれらの混合物を表すことを意図している。

【 0 0 3 4 】

式 (I) 及び本明細書において以後示される式中に存在するそれぞれの個々の原子は、実際に、任意のその天然に産出する同位体の形態で存在でき、最も豊富な同位体 (単数又は複数) が好ましい点を理解されたい。したがって、例として、式 (I) 及び本明細書において以後示される式中に存在する個々の水素原子は、 ^1H 、 ^2H (重水素) 又は ^3H (トリチウム) 原子、好ましくは ^1H として存在できる。同様に、例として、式 (I) 及び

10

20

30

40

50

本明細書において以後示される式中に存在する個々の炭素原子は、 ^{12}C 、 ^{13}C 又は ^{14}C 原子、好ましくは ^{12}C として存在できる。

【0035】

一態様において、本発明は、上記に示した式(I)の化合物若しくはそのN-オキシド、又は医薬として許容できるその塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体或いはその共結晶であって、

Qが、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^5)-$ 若しくは $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_2-$ を表し；又はQが、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^5)-$ 及び $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_2-$ から独立に選択される1つ、2つ若しくは3つのヘテロ原子含有連鎖を場合によって含む、場合によって置換されている直鎖若しくは分枝 C_{1-6} アルキレン鎖を表し；

Zが、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} シヘテロシクロアルケニル若しくはヘテロアリールを表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよく；又はZが、 $-\text{Z}^1-\text{Z}^2$ 若しくは $-\text{Z}^1-\text{C}(\text{O})-\text{Z}^2$ を表し、これらの部分のどちらも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよく；

E、Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 Z^1 及び Z^2 が、上記において定義した通りである上記化合物若しくはそのN-オキシド、又は医薬として許容できるその塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体或いはその共結晶を提供する。

【0036】

他の態様において、本発明は、上記に示した式(I)の化合物若しくはそのN-オキシド、又は医薬として許容できるその塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体或いはその共結晶であって、

R^1 が、ハロゲン若しくはシアノ；又は C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、 C_{3-7} シクロアルキル(C_{1-6})アルキル、アリール、アリール(C_{1-6})アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル(C_{1-6})アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルケニル、 C_{4-9} ヘテロビシクロアルキル、 C_{4-9} ヘテロビシクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C_{1-6})アルキル、(C_{3-7})ヘテロシクロアルキル(C_{1-6})アルキル-アリール-、ヘテロアリール(C_{3-7})ヘテロシクロアルキル-、(C_{3-7})シクロアルキル-ヘテロアリール-、(C_{4-7})シクロアルケニル-ヘテロアリール-、(C_{3-7})ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-、(C_{3-7})ヘテロシクロアルキル(C_{1-6})アルキル-ヘテロアリール-、(C_{3-7})ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール-、(C_{4-9})ヘテロビシクロアルキル-ヘテロアリール-又は(C_{4-9})スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-を表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよく、また

E、Q、Y、Z、 R^2 及び R^3 が、上記において定義した通りである上記化合物若しくはそのN-オキシド、又はその医薬的に許容できる塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体或いはその共結晶を提供する。

【0037】

他の態様において、本発明は、上記に示した式(I)の化合物若しくはそのN-オキシド、又は医薬として許容できるその塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体或いはその共結晶であって、

R^1 が、ハロゲン若しくはシアノ；又は C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、 C_{3-7} シクロアルキル(C_{1-6})アルキル、アリール、アリール(C_{1-6})アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル(C_{1-6})アルキル、 C_{3-7} ヘ

テロシクロアルケニル、 C_{4-9} ヘテロビシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C_{1-6})アルキル、(C_{3-7})ヘテロシクロアルキル(C_{1-6})アルキル-アリール-、ヘテロアリール(C_{3-7})ヘテロシクロアルキル-、(C_{4-7})シクロアルケニル-ヘテロアリール-、(C_{3-7})ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-、(C_{3-7})ヘテロシクロアルキル(C_{1-6})アルキル-ヘテロアリール-、(C_{3-7})ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール-、(C_{4-9})ヘテロビシクロアルキル-ヘテロアリール-若しくは(C_{4-9})スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-(これらの基のいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されている)を表し;

E、Q、Y、Z、 R^2 及び R^3 が、上記において定義した通りである
上記化合物若しくはそのN-オキソ、又は医薬として許容できるその塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体或いはその共結晶を提供する。

【0038】

本発明に従う化合物が、場合によって置換されている直鎖若しくは分枝アルキレン鎖を含む場合、典型的なその意味には、メチレン(- CH_2 -)、(メチル)メチレン、エチレン(- CH_2CH_2 -)、(エチル)メチレン、(ジメチル)メチレン、(メチル)エチレン、プロピレン(- $CH_2CH_2CH_2$ -)、(プロピル)メチレン及び(ジメチル)エチレンが含まれ、任意のこれらの分子鎖が、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されている。適切には、このような分子鎖は、非置換、一置換若しくは二置換である。典型的には、このような分子鎖は、非置換若しくは一置換である。一実施形態において、このような分子鎖は、非置換である。他の実施形態において、このような分子鎖は、一置換されている。更なる実施形態において、このような分子鎖は、二置換されている。

【0039】

本発明に従う化合物中に存在できるアルキレン鎖上の典型的な置換基の例には、ハロゲン、トリフルオロメチル、オキソ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6})アルキルアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、及びジ(C_{1-6})アルキルアミノカルボニルが含まれる。

【0040】

本発明による化合物中に存在し得るアルキレン鎖の適切な置換基の例としては、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、カルボキシ及びテトラゾリル、特にヒドロキシ又は C_{1-6} アルコキシが挙げられる。

【0041】

本発明に従う化合物中に存在できるアルキレン鎖上の適切な置換基の特定の例には、フルオロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、カルボキシ及びテトラゾリル、特にヒドロキシ又はメトキシが含まれる。

【0042】

第1の実施形態において、Eは共有結合を表し、その際完全体Yは、イミダゾ[1,2-a]ピラジン核に直接結合されている。

【0043】

第2の実施形態において、Eは-O-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-又は-N(R⁴)-を表す。その実施形態の第1の態様において、Eは-O-を表す。その実施形態の第2の態様において、Eは-S-を表す。その実施形態の第3の態様において、Eは-S(O)-を表す。その実施形態の第4の態様において、Eは-S(O)₂-を表す。その実施形態の第5の態様において、Eは-N(R⁴)-を表す。

【0044】

第3の実施形態において、Eは、場合によって置換されている直鎖又は分枝 C_{1-4} アルキレン鎖を表す。その実施形態の第1の態様において、Eは、場合によって置換されているメチレン(- CH_2 -)結合を表す。その実施形態の第2の態様において、Eは、場

10

20

30

40

50

合によって置換されている（メチル）メチレン結合を表す。その実施形態の第3の態様において、Eは、場合によって置換されている（エチル）メチレン結合を表す。

【0045】

一般に、Eは共有結合を表すか；又はEは $-N(R^4)-$ を表すか；又はEは、場合によって置換されている直鎖若しくは分枝 C_{1-4} アルキレン鎖を表す。

【0046】

典型的には、Eは $-N(R^4)-$ を表すか；又はEは、場合によって置換されている直鎖若しくは分枝 C_{1-4} アルキレン鎖を表す。

【0047】

適切には、Eは共有結合を表すか；又はEは $-N(R^4)-$ を表すか；又はEは、メチレン $(-CH_2-)$ 、（メチル）メチレン若しくは（エチル）メチレン（これらの基はいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい）を表す。

10

【0048】

Eによって表される結合の典型的な置換基の選択された例としては、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノ、カルボキシ及びテトラゾリル、特にヒドロキシ又は C_{1-6} アルコキシが挙げられる。

【0049】

Eによって表される結合の典型的な置換基の特定の例としては、フルオロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、カルボキシ及びテトラゾリル、特にヒドロキシ又はメトキシが挙げられる。

20

【0050】

Eの典型的な置換基の特定の例は、ヒドロキシである。E上の典型的な置換基の他の例は、メトキシである。

【0051】

Eの典型的な意味としては、 $-N(R^4)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 及び $-CH(CH_2CH_3)-$ が挙げられ；又はEは共有結合を表すことができる。Eの更なる意味には、 $-CH(OCH_3)-$ 及び $-C(CH_3)(OH)-$ が含まれる。

【0052】

Eの適切な意味には、 $-CH_2-$ 及び $-CH(OH)-$ が含まれる。更なる意味には、 $-CH(OCH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 及び $-C(CH_3)(OH)-$ が含まれる。

30

【0053】

第1の実施形態において、Eは $-CH_2-$ を表す。

【0054】

第2の実施形態において、Eは $-CH(OH)-$ を表す。

【0055】

第3の実施形態において、Eは $-CH(OCH_3)-$ を表す。

【0056】

第4の実施形態において、Eは $-CH(CH_3)-$ を表す。その実施形態の特定の態様において、Eによって表される $-CH(CH_3)-$ 連鎖は、(S)立体化学的配置にある。

40

【0057】

第5の実施形態において、Eは $-C(CH_3)(OH)-$ を表す。

【0058】

第1の実施形態において、Qは共有結合を表し、その際完全体Zは、イミダゾ[1,2-a]ピラジン核に直接結合される。

【0059】

第2の実施形態において、Qは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R$

50

⁵) - 又は - N (R ⁵) S (O) ₂ - を表す。その実施形態の第 1 の態様において、Q は - O - を表す。その実施形態の第 2 の態様において、Q は - S - を表す。その実施形態の第 3 の態様において、Q は - S (O) - を表す。その実施形態の第 4 の態様において、Q は - S (O) ₂ - を表す。その実施形態の第 5 の態様において、Q は - N (R ⁵) - を表す。その実施形態の第 6 の態様において、Q は - C (O) N (R ⁵) - を表す。その実施形態の第 7 の態様において、Q は - N (R ⁵) C (O) - を表す。その実施形態の第 8 の態様において、Q は - S (O) ₂ N (R ⁵) - を表す。その実施形態の第 9 の態様において、Q は - N (R ⁵) S (O) ₂ - を表す。

【 0 0 6 0 】

第 3 の実施形態において、Q は、 - O - 、 - S - 、 - S (O) - 、 - S (O) ₂ - 、 - N (R ⁵) - 、 - C (O) N (R ⁵) - 、 - N (R ⁵) C (O) - 、 - S (O) ₂ N (R ⁵) - 及び - N (R ⁵) S (O) ₂ - から独立に選択される 1 つ、2 つ若しくは 3 つのヘテロ原子含有連鎖を場合によって含む、場合によって置換されている直鎖若しくは分枝 C ₁ - ₆ アルキレン鎖を表す。その実施形態の第 1 の態様において、Q は、場合によって置換されている直鎖若しくは分枝 C ₁ - ₆ アルキレン鎖を表す。その実施形態の第 2 の態様において、Q は、 - O - 、 - S - 、 - S (O) - 、 - S (O) ₂ - 、 - N (R ⁵) - 、 - C (O) N (R ⁵) - 、 - N (R ⁵) C (O) - 、 - S (O) ₂ N (R ⁵) - 及び - N (R ⁵) S (O) ₂ - から独立に選択される 1 つのヘテロ原子含有連鎖を含む、場合によって置換されている直鎖若しくは分枝 C ₁ - ₆ アルキレン鎖を表す。その実施形態の第 3 の態様において、Q は、 - O - 、 - S - 、 - S (O) - 、 - S (O) ₂ - 、 - N (R ⁵) - 、 - C (O) N (R ⁵) - 、 - N (R ⁵) C (O) - 、 - S (O) ₂ N (R ⁵) - 及び - N (R ⁵) S (O) ₂ - から独立に選択される 2 つのヘテロ原子含有連鎖を含む、場合によって置換されている直鎖若しくは分枝 C ₁ - ₆ アルキレン鎖を表す。その実施形態の第 4 の態様において、Q は、 - O - 、 - S - 、 - S (O) - 、 - S (O) ₂ - 、 - N (R ⁵) - 、 - C (O) N (R ⁵) - 、 - N (R ⁵) C (O) - 、 - S (O) ₂ N (R ⁵) - 及び - N (R ⁵) S (O) ₂ - から独立に選択される 3 つのヘテロ原子含有連鎖を含む、場合によって置換されている直鎖若しくは分枝 C ₁ - ₆ アルキレン鎖を表す。その実施形態の第 5 の態様において、Q は、 - O - 、 - S - 、 - N (R ⁵) - 、 - C (O) N (R ⁵) - 及び - N (R ⁵) C (O) - から独立に選択される 1 つ、2 つ若しくは 3 つのヘテロ原子含有連鎖を含む、場合によって置換されている直鎖若しくは分枝 C ₁ - ₆ アルキレン鎖を表す。

【 0 0 6 1 】

典型的には、Q は共有結合を表し；又は Q は、 - S (O) - 若しくは - S (O) ₂ - を表し；又は Q は、 - O - 、 - S - 、 - N (R ⁵) - 、 - C (O) N (R ⁵) - 及び - N (R ⁵) C (O) - から選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子含有連鎖を場合によって含む、場合によって置換されている直鎖若しくは分枝 C ₁ - ₆ アルキレン鎖を表す。

【 0 0 6 2 】

Q によって表される連鎖上の典型的な置換基の選択された例には、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C ₁ - ₆ アルコキシ及びアミノが含まれる。

【 0 0 6 3 】

Q によって表される連鎖上の典型的な置換基の特定の例には、フルオロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ及びアミノが含まれる。

【 0 0 6 4 】

適切には、Q は共有結合を表し；又は Q は、 - S (O) - 若しくは - S (O) ₂ - を表し；又は Q は、 - CH ₂ - 、 - CH (F) - 、 - CF ₂ - 、 - CH (CH ₃) - 、 - CH (OH) - 、 - CH (OCH ₃) - 、 - CH (NH ₂) - 、 - CH ₂ CH ₂ - 、 - CH (OH) CH ₂ - 、 - CH (OH) CF ₂ - 、 - CH (OCH ₃) CH ₂ - 、 - CH ₂ O - 、 - CH (CH ₃) O - 、 - C (CH ₃) ₂ O - 、 - CH (CH ₂ CH ₃) O - 、 - CH (CF ₃) O - 、 - CH ₂ S - 、 - CH ₂ N (R ⁵) - 、 - CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 、 - CH (OH) CH ₂ CH ₂ - 、 - CH (OCH ₃) CH ₂ CH ₂ - 、 - CH ₂ CH ₂ O - 、

10

20

30

40

50

-CH₂OCH₂-、-CH₂OCH(F)-、-CH₂OCF₂-、-CH₂OCH(CH₃)-、-CH(CH₃)OCH₂-、-CH₂OC(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂OCH₂-、-CH₂SCH₂-、-CH₂CH₂N(R⁵)-、-CH₂N(R⁵)CH₂-、-CH₂CH₂OCH₂-、-CH₂CH₂N(R⁵)C(O)-、-CH₂OCH₂CH₂-、-CH₂OCH₂CF₂-、-CH₂OCH₂CH(CH₃)-、-CH₂OCH(CH₃)CH₂-、-CH₂OC(CH₃)₂CH₂-、-CH₂OCH₂CH(CH₃)CH₂-、-CH₂OCH₂CH₂O-、-CH₂OCH₂C(O)N(R⁵)-又は-CH₂OCH₂CH₂OCH₂-を表す。更なる意味には、-N(R⁵)-、-CH(CH₂OH)-、-CH₂S(O)-、-CH₂S(O)₂-、CH₂S(O)CH₂-、CH₂S(O)₂CH₂-及び-CH₂N(R⁵)C(O)-が含まれる。

10

【0065】

Qの特定の意味には、-CH₂-、-CH₂O-、-CH₂S-及び-CH₂OCH₂-が含まれる。第1の実施形態においてQは-CH₂-を表す。第2の実施形態において、Qは-CH₂O-を表す。第3の実施形態において、Qは-CH₂S-を表す。第4の実施形態において、Qは-CH₂OCH₂-を表す。

【0066】

一般に、YはC₃-7シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

【0067】

典型的には、Yは、アリール又はヘテロアリールを表し、これらの基のどちらも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

20

【0068】

第1の実施形態において、Yは、場合によって置換されているC₃-7シクロアルキルを表す。その実施形態の一態様において、Yは非置換のC₃-7シクロアルキルを表す。その実施形態の他の態様において、Yは一置換されているC₃-7シクロアルキルを表す。その実施形態の更なる態様において、Yは二置換されているC₃-7シクロアルキルを表す。

【0069】

第2の実施形態において、Yは、場合によって置換されているアリールを表す。その実施形態の一態様において、Yは非置換のアリールを表す。その実施形態の他の態様において、Yは一置換されているアリールを表す。その実施形態の更なる態様において、Yは二置換されているアリールを表す。

30

【0070】

第3の実施形態において、Yは場合によって置換されているC₃-7ヘテロシクロアルキルを表す。その実施形態の一態様において、Yは非置換のC₃-7ヘテロシクロアルキルを表す。その実施形態の他の態様において、Yは一置換されているC₃-7ヘテロシクロアルキルを表す。その実施形態の更なる態様において、Yは二置換されているC₃-7ヘテロシクロアルキルを表す。

【0071】

第4の実施形態において、Yは、場合によって置換されているヘテロアリールを表す。その実施形態の一態様において、Yは非置換のヘテロアリールを表す。その実施形態の他の態様において、Yは一置換されているヘテロアリールを表す。その実施形態の更なる態様において、Yは二置換されているヘテロアリールを表す。

40

【0072】

適切には、Yは、ベンゾシクロブテニル、フェニル、チエニル、チアゾリル又はピリジニルを表し、これらの基はいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

【0073】

きわめて適切には、Yは、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよ

50

いフェニルを表す。

【0074】

部分Y上に存在できる、場合による置換基の例には、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁ - 6アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C₁ - 6アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、C₁ - 6アルキルチオ、C₁ - 6アルキルスルフィニル、C₁ - 6アルキルスルホニル、アミノ、C₁ - 6アルキルアミノ、ジ(C₁ - 6)アルキル - アミノ、アリールアミノ、C₂ - 6アルキルカルボニルアミノ、C₁ - 6アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、C₂ - 6アルキルカルボニル、C₃ - 6シクロアルキルカルボニル、C₃ - 6ヘテロシクロアルキルカルボニル、カルボキシ、C₂ - 6アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁ - 6アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁ - 6)アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、C₁ - 6アルキルアミノスルホニル及びジ(C₁ - 6)アルキルアミノスルホニルから独立に選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基が含まれる。

10

【0075】

部分Y上の場合による置換基の典型的な例には、ハロゲン及びジフルオロメトキシが含まれる。

【0076】

部分Y上の特定の置換基の例には、フルオロ、クロロ、プロモ、シアノ、ニトロ、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、アミノ、メチルアミノ、tert - ブチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニルアミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ホルミル、アセチル、シクロプロピルカルボニル、アゼチジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、ピペリジニル - カルボニル、ピペラジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル及びジメチルアミノスルホニルが含まれる。

20

【0077】

部分Y上の特定の置換基の典型的な例には、クロロ及びジフルオロメトキシが含まれる。

【0078】

Yの典型的な意味には、ベンゾシクロブテニル、フェニル、フルオロフェニル(2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル及び4 - フルオロフェニルを含む)、クロロフェニル(2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル及び4 - クロロフェニルを含む)、ジフルオロフェニル(2, 6 - ジフルオロフェニルを含む)、(クロロ)(フルオロ)フェニル(5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル及び2 - クロロ - 5 - フルオロフェニルを含む)、ジクロロフェニル(2, 5 - ジクロロフェニル及び2, 6 - ジクロロフェニルを含む)、メチルフェニル(4 - メチルフェニルを含む)、ジメチルフェニル(2, 5 - ジメチルフェニル及び2, 6 - ジメチルフェニルを含む)、(トリフルオロメチル)フェニル[2 - (トリフルオロメチル)フェニルを含む]、(クロロ)(トリフルオロメチル)フェニル[5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニルを含む]、(メチル) - (トリフルオロメチル)フェニル[2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)フェニルを含む]、ビス(トリフルオロメチル)フェニル[2, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニルを含む]、メトキシフェニル(2 - メトキシフェニルを含む)、(ジフルオロメトキシ)フェニル[2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル及び3 - (ジフルオロメトキシ)フェニルを含む]、(ジフルオロメトキシ)(フルオロ)フェニル[2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェニル及び5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニルを含む]、(クロロ) - (ジフルオロメトキシ)フェニル[5 - クロロ - 2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル及び6 - クロロ - 2 - (ジフルオロメトキシ)フェニルを含む]、(トリフルオロメトキシ)フェニル[2 - (トリフルオロメトキシ)フェニルを含む]、(アミノ)(クロロ)フェニル(5 - アミノ - 2 - クロロフェニルを含む)、メチルチエニル(

30

40

50

3 - メチルチエン - 2 - イルを含む)、メチルチアゾリル(2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イルを含む)、(クロロ)(メチル)チアゾリル(5 - クロロ - 2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イルを含む)ジメチル - チアゾリル(2, 4 - ジメチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イルを含む)、及びピリジニル(ピリジン - 3 - イル及びピリジン - 4 - イルを含む)が含まれる。

【0079】

Yの適切な意味としては、ジクロロフェニル及びジメチルフェニル(ジフルオロメトキシ)フェニルが挙げられる。

【0080】

一実施形態において、Yは2, 5 - ジクロロフェニルを表す。

10

【0081】

特定の実施形態において、Yは、2 - (ジフルオロメトキシ)フェニルを表す。

【0082】

一実施形態において、Zは水素を表す。

【0083】

他の実施形態において、Zは水素以外である。

【0084】

選択された実施形態において、Zは水素を表し；又はZは、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルケニル若しくはヘテロアリールを表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよく；又はZは、 $-Z^1 - Z^2$ 若しくは $-Z^1 - C(O) - Z^2$ を表し、これらの部分のどちらも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

20

【0085】

更なる実施形態において、Zは、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} シヘテロシクロアルケニル若しくはヘテロアリールを表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよく；又はZは、 $-Z^1 - Z^2$ 若しくは $-Z^1 - C(O) - Z^2$ を表し、これらの部分のどちらも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

30

【0086】

典型的には、Zは水素、フルオロ若しくはトリフルオロメチルを表し；又はZは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、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、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、インドリニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、モルホリニル、アゾカニル、チアゾリニル、フリル、チエニル、ピラゾリル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-*a*] - ピリミジニル、テトラゾリル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよく；又はZは、 $-Z^1 - Z^2$ 若しくは $-Z^1 - C(O) - Z^2$ を表し、これらの部分のどちらも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

40

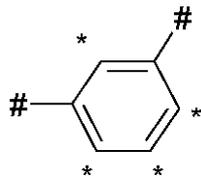
【0087】

部分 Z^1 は、アリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル若しくはヘテロアリール基に由来する2価基を表し、これらの基のいずれも1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。典型的には、部分 Z^1 は、フェニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル若しくはピリジニル基に由来する2価基を表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によ

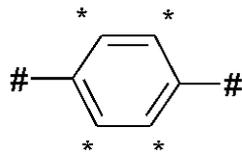
50

て置換されていてよい。部分 Z¹ の典型的な意味には、式 (Z a)、(Z b)、(Z c)、(Z d)、(Z e)、(Z f)、(Z g)、(Z h) 及び (Z j) の基が含まれる：

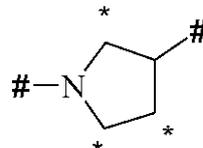
【化 2】



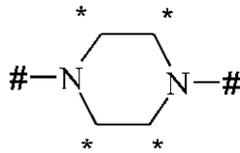
(Za)



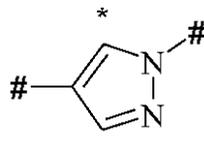
(Zb)



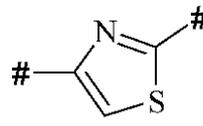
(Zc)



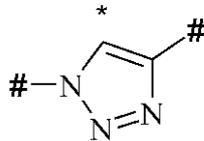
(Zd)



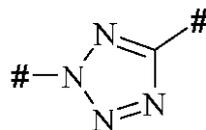
(Ze)



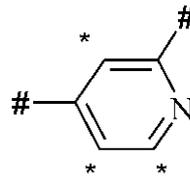
(Zf)



(Zg)



(Zh)



(Zj)

(式中、

記号 # は、分子の残部への部分 Z¹ の結合点を表し、また星印 (*) は、場合による置換基の結合部位を表す)。

【0088】

部分 Z¹ の特定の意味には、上記において示した式 (Z a)、(Z c)、(Z e)、(Z f)、(Z g)、(Z h) 及び (Z j) の基が含まれる。

【0089】

部分 Z² は、アリアル、C₃-₇ヘテロシクロアルキル、C₃-₇ヘテロシクロアルケニル若しくはヘテロアリアルを表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。典型的には、Z² は、フェニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、イミダゾリニル、チアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル若しくはピリジニルを表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

【0090】

部分 Z、Z¹ 若しくは Z² 上に存在できる場合による置換基の例には、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁-₆アルキル、トリフルオロメチル、オキソ、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁-₆)アルキル、C₁-₆アルコキシ、ジフルオロ-メトキシ、トリフルオロメトキシ、C₁-₃アルキレンジオキシ、C₁-₆アルキルチオ、C₁-₆アルキルスルフィニル、C₁-₆アルキルスルホニル、アミノ、C₁-₆アルキルアミノ、ジ(C₁-₆)アルキルアミノ、ジ(C₁-₆)アルキルアミノ(C₁-₆)アルキル、C₂-₆アルキルカルボニルアミノ、C₁-₆アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、C₂-₆アルキルカルボニル、カルボキシ、C₂-₆アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁-₆アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁-₆)アルキルアミノ-カルボニル、アミノスルホニル、C₁-₆アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁-₆)アルキルアミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ及びヒドラジノカルボニルから独立に選択される1つ、2つ若し

10

20

30

40

50

くは3つの置換基が含まれる。

【0091】

部分Z、Z¹若しくはZ²上の場合による置換基の例には、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁~6アルキル、トリフルオロメチル、オキソ、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁~6)アルキル、C₁~6アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、C₁~3アルキレンジオキシ、C₁~6アルキルスルホニル、アミノ、ジ(C₁~6)アルキルアミノ、ジ(C₁~6)アルキルアミノ(C₁~6)アルキル、C₂~6アルキルカルボニルアミノ、C₁~6アルキル-スルホニルアミノ、ホルミル、カルボキシ、C₂~6アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁~6アルキルアミノ-カルボニル、ジ(C₁~6)アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ及びヒドラジノカルボニルが含まれる。

10

【0092】

部分Z、Z¹若しくはZ²上の特定の置換基の例には、フルオロ、クロロ、ブromo、シアノ、ニトロ、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、オキソ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、アミノ、メチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、アセチルアミノ、メチルスルホニル-アミノ、ホルミル、アセチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ及びヒドラジノカルボニルが含まれる。

20

【0093】

部分Z、Z¹若しくはZ²上の特定の置換基の典型的な例には、フルオロ、クロロ、ブromo、シアノ、ニトロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、オキソ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシ、メチルスルホニル、アミノ、ジメチルアミノ、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ホルミル、カルボキシ、メトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ及びヒドラジノカルボニルが含まれる。

30

【0094】

Z²の典型的な意味には、フェニル、ヒドロキシフェニル、オキソピロリジニル、ジオキソピロリジニル、(ヒドロキシ)(オキソ)ピロリジニル、(アミノ)(オキソ)ピロリジニル、(オキソ)オキサゾリジニル、オキソイミダゾリジニル、モルホリニル、イミダゾリニル、メチルチアゾリル、ホルミルチアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル及びピリジニルが含まれる。

【0095】

Z²の選択された意味には、オキソピロリジニル及び(オキソ)オキサゾリジニルが含まれる。一実施形態において、Z²は、オキソピロリジニルを表す。他の実施形態において、Z²は、(オキソ)オキサゾリジニルを表す。

40

【0096】

Zの典型的な意味には水素、フルオロ、トリフルオロメチル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、オキソ-シクロヘキシル、フェニル、ブromoフェニル、シアノフェニル、ニトロフェニル、メトキシフェニル、ジフルオロ-メトキシフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、メチレンジオキシフェニル、メチルスルホニルフェニル、ジメチルアミノフェニル、アセチルアミノフェニル、メチルスルホニルアミノフェニル、カルボキシフェニル、アミノカルボニルフェニル、メチルアミノカルボニルフェニル、ジメチルアミノカルボニルフェニル、アミノカルボニルアミノフェニル、テトラヒドロフラニル、オ

50

キソピロリジニル、ジメチルアミノ - ピロリジニル、tert - ブトキシカルボニルピロリジニル、インドリニル、テトラヒドロピラニル、ペペリジニル、エチルペペリジニル、tert - ブトキシカルボニルペペリジニル、アミノカルボニルペペリジニル、2 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキノリニル、モルホリニル、アゾカニル、オキソチアゾリニル、フリル、ヒドロキシメチルフリル、チエニル、メチルピラゾリル、ジメチルピラゾリル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、メチルイソオキサゾリル、ジメチルイソオキサゾリル、メチルチアゾリル、アミノチアゾリル、ベンゾチアゾリル、メチルベンゾチアゾリル、アミノベンゾチアゾリル、イミダゾリル、メチルイミダゾリル、メチル - ベンゾイミダゾリル、ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a]

10
 10
 20
 20
 40
 40

ピリミジニル、ジメチルアミノエチルテトラゾリル、ピリジニル、フルオロピリジニル、クロロピリジニル、シアノピリジニル、メチルピリジニル、(シアノ) - (メチル)ピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、オキソピリジニル、メトキシピリジニル、ジメチル - アミノメチルピリジニル、アセチルアミノピリジニル、カルボキシピリジニル、メトキシカルボニル - ピリジニル、アミノカルボニルピリジニル、(アミノカルボニル) (フルオロ)ピリジニル、メチルアミノ - カルボニルピリジニル、ジメチルアミノカルボニルピリジニル、ヒドラジノカルボニルピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、(メチル) (オキソ) フタラジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキソピロリジニルフェニル、ジオキソピロリジニルフェニル、(ヒドロキシ) (オキソ) ピロリジニルフェニル、(アミノ) (オキソ) ピロリジニルフェニル、(オキソ) オキサゾリジニルフェニル、オキソイミダゾリジニルフェニル、イミダゾリニルフェニル、メチルチアゾリルフェニル、ホルミルチアゾリルフェニル、イミダゾリルフェニル、テトラゾリルフェニル、フェニルピロリジニル、ヒドロキシフェニルペペラジニル、(メチル) (フェニル) - ピラゾリル、オキソイミダゾリジニルチアゾリル、ヒドロキシフェニルトリアゾリル、モルホリニルテトラゾリル、オキソピロリジニルピリジニル、(オキソ) オキサゾリジニルピリジニル、オキソイミダゾリジニルピリジニル、ピリジニルチアゾリル、ピリジニルテトラゾリル及びモルホリニルカルボニルフェニルが含まれる。

【 0 0 9 7 】

Z の特定の意味には、水素、メチル、メチルスルホニルフェニル、ピリジニル、オキソピロリジニルフェニル、(ヒドロキシ) (オキソ) ピロリジニルフェニル及び(オキソ) オキサゾリジニルフェニルが含まれる。第 1 の実施形態において、Z は水素を表す。第 2

30
 30
 40
 40

実施形態において、Z はメチルを表す。第 3 の実施形態において、Z はメチルスルホニルフェニルを表す。その実施形態の一態様において、Z は 3 - (メチルスルホニル) フェニルを表す。第 4 の実施形態において、Z はピリジニルを表す。その実施形態の一態様において、Z はピリジン - 4 - イルを表す。第 5 の実施形態において、Z はオキソピロリジニルフェニルを表す。その実施形態の一態様において、Z は 3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニルを表す。第 6 の実施形態において、Z は(ヒドロキシ) (オキソ) ピロリジニルフェニルを表す。その実施形態の一態様において、Z は 3 - (3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニルを表す。その実施形態の他の態様において、Z は 3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニルを表す。第 7 の実施形態において、Z は(オキソ) オキサゾリジニルフェニルを表す。その実施形態の一態様において、Z は 3 - (2 - オキソオキサゾリジニル - 3 - イル) フェニルを表す。

【 0 0 9 8 】

一般に、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^cCOR^d$ 、 $-NR^cCO_2R^d$ 、 $-NHCONR^bR^c$ 、 $-NR^cSO_2R^e$ 、 $-N(SO_2R^e)_2$ 、 $-NH(SO_2R^e)NR^bR^c$ 、 $-COR^d$ 、 $-CO_2R^d$ 、 $-CONR^bR^c$ 、 $-CON(OR^a)R^b$ 又は $-SO_2NR^bR^c$; 又は C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、C

50

C_{3-7} ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルケニル、 C_{4-9} ヘテロビシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキル、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル - アリール -、ヘテロアリール (C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル -、(C_{4-7}) シクロアルケニル - ヘテロアリール -、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール -、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル - ヘテロアリール -、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルケニル - ヘテロアリール -、(C_{4-9}) ヘテロビシクロアルキル - ヘテロアリール - 又は (C_{4-9}) スピロヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - を表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

【0099】

典型的には、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ又は $-CO_2R^d$ ；又は C_{1-6} アルキル、アリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル - アリール -、ヘテロアリール (C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル -、(C_{4-7}) シクロアルケニル - ヘテロアリール -、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール -、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル - (C_{1-6}) アルキル - ヘテロアリール -、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルケニル - ヘテロアリール -、(C_{4-9}) ヘテロビシクロアルキル - ヘテロアリール - 又は (C_{4-9}) スピロヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - を表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。更に、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、独立に、 C_{4-9} ヘテロビシクロアルケニル又は (C_{3-7}) シクロアルキル - ヘテロアリール - を表すことができ、これらの基のどちらも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

【0100】

R^1 、 R^2 又は R^3 に存在し得る場合による置換基の例としては、ハロゲン、シアノ、シアノ (C_{1-6}) アルキル、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 C_{2-6} アルケニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6}) アルキル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、(C_{1-6}) アルキルスルホニル (C_{1-6}) アルキル、オキソ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノ、(C_{1-6}) アルコキシ (C_{1-6}) アルキルアミノ、 N - [(C_{1-6}) アルキル] - N - [ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル] アミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、 C_{2-6} アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ (C_{1-6}) アルキル、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、 C_{2-6} アルコキシカルボニル (C_{1-6}) アルキル、テトラゾリル、アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル - アミノカルボニル、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル及びジ (C_{1-6}) アルキルアミノスルホニルから独立して選択される1個、2個又は3個の置換基が挙げられる。更なる例には、ハロ (C_{1-6}) - アルキル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、アミノ (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキルアミノ、[(C_{1-6}) アルコキシ] (ヒドロキシ) (C_{1-6}) アルキルアミノ、[(C_{1-6}) アルキルチオ] (ヒドロキシ) (C_{1-6}) アルキルアミノ、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノ (C_{1-6}) アルキルアミノ、 N - [ジ (C_{1-6}) アルキルアミノ (C_{1-6}) アルキル] - N - [ヒドロキシ (C_{1-6}) - アルキル] アミノ、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル (C_{3-7}) シクロアルキルアミノ、(ヒドロキシ) [(C_{3-7}) シクロアルキル (C_{1-6}) - アルキル] アミノ、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキルアミノ、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキルアミノ、オキソ (C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル - アミノ、(C_{1-6}) アルキルヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキルアミ

10

20

30

40

50

ノ、(C₁ - 6)アルキルヘテロアリール(C₁ - 6) - アルキルアミノ、N - [(C₁ - 6)アルキル] - N - [(C₂ - 6)アルキルカルボニル]アミノ、(C₂ - 6)アルキルカルボニルアミノ(C₁ - 6)アルキル、C₃ - 6アルケニルカルボニルアミノ、ビス[(C₃ - 6)アルケニルカルボニル]アミノ、N - [(C₁ - 6)アルキル] - N - [(C₃ - 7)シクロアルキルカルボニル]アミノ、N - [カルボキシ(C₁ - 6)アルキル] - N - [(C₁ - 6)アルキル]アミノ、C₂ - 6アルコキシカルボニル(C₁ - 6)アルキルアミノ、N - [(C₁ - 6) - アルキル] - N - [(C₁ - 6)アルキルスルホニル]アミノ、(C₁ - 6)アルキルスルホニルアミノ(C₁ - 6)アルキル、(C₃ - 7)シクロアルキルカルボニル、フェニルカルボニル、テトラゾリル(C₁ - 6)アルキル、アミノカルボニル(C₁ - 6)アルキル及びヒドロキシ(C₁ - 6)アルキルアミノカルボニルが含まれる。

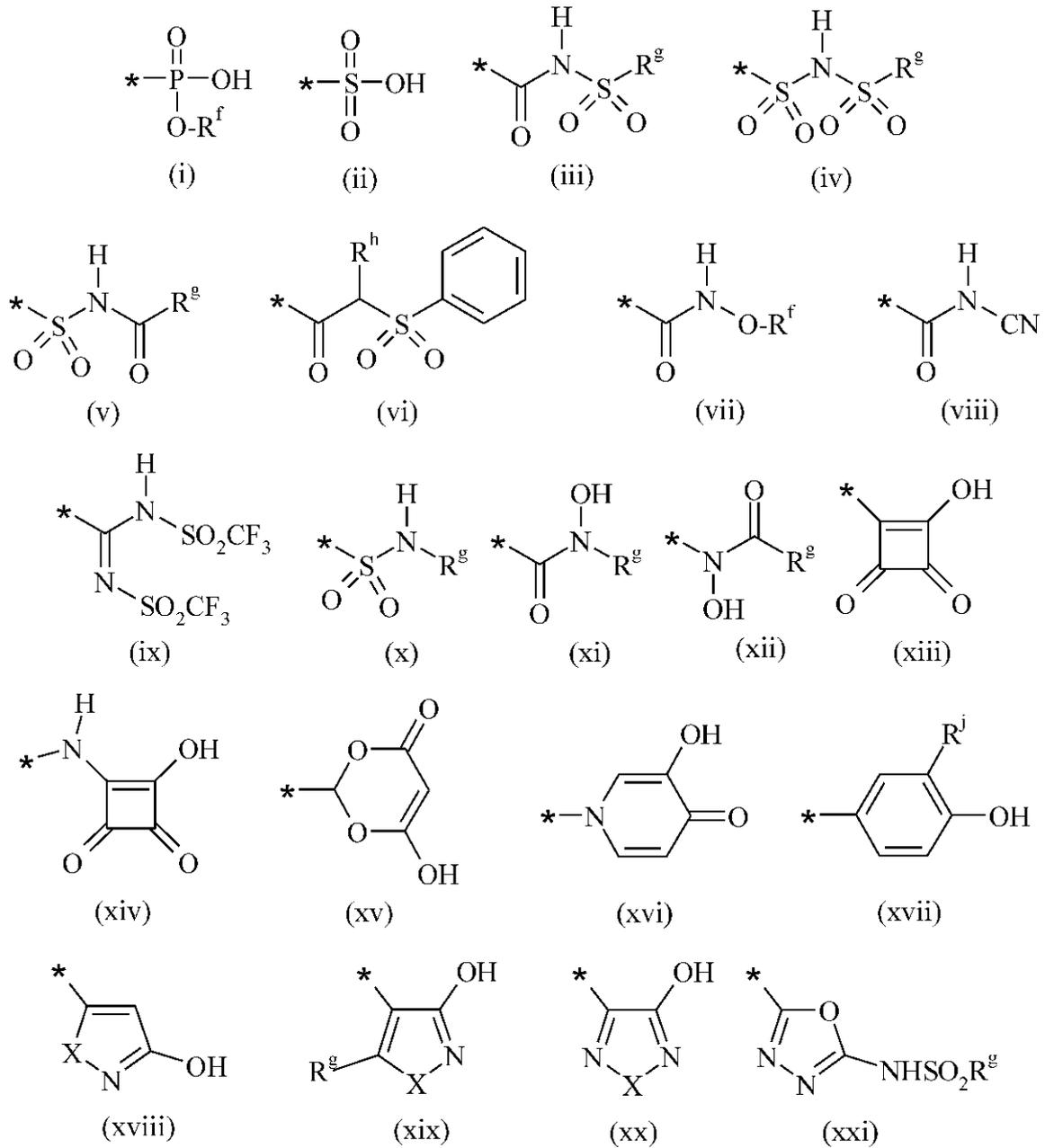
10

【0101】

特に、R¹、R²又はR³は、カルボン酸アイソスター又はプロドラッグ部分によって置換されていてよい。表現「カルボン酸アイソスター若しくはプロドラッグ部分」とは、生体系によってカルボン酸部分と同一であると認識され、したがってカルボン酸部分を模倣することが可能である、又は生体内において生体系によってカルボン酸部分に変換される、構造的にカルボン酸部分と異なる任意の官能基を意味する。いくつかの一般的カルボン酸アイソスターの概要が、J. Med. Chem.、2011、54、2529~2591においてN. A. Meanwellによって提示されている(特に図25及び図26を参照されたい)。適切なカルボン酸アイソスター若しくはプロドラッグ部分の典型的な例には、下記の式(i)~(xli)の官能基が含まれる：

20

【化 3 - 1】

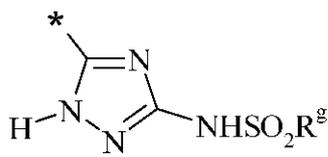


10

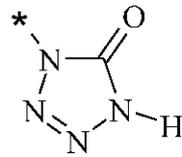
20

30

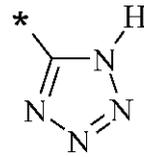
【化3-2】



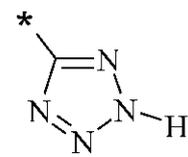
(xxii)



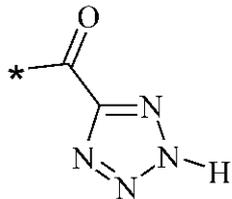
(xxiii)



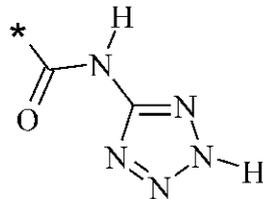
(xxiv)



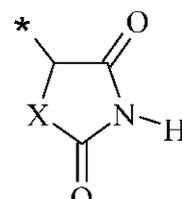
(xxv)



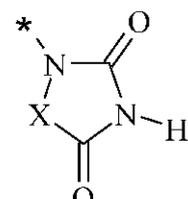
(xxvi)



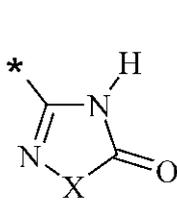
(xxvii)



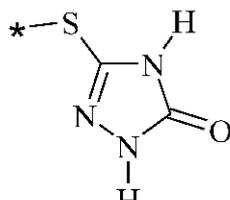
(xxviii)



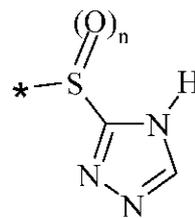
(xxix)



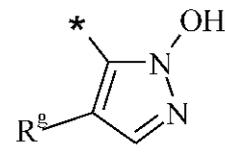
(xxx)



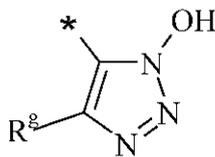
(xxxi)



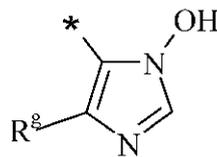
(xxxii)



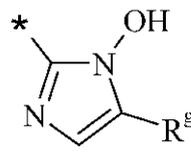
(xxxiii)



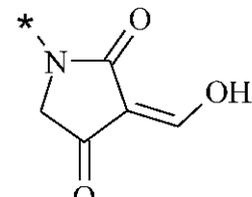
(xxxiv)



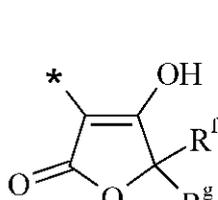
(xxxv)



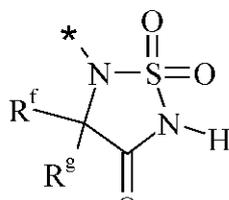
(xxxvi)



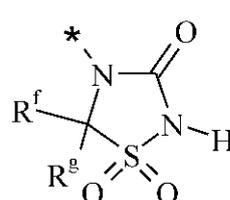
(xxxvii)



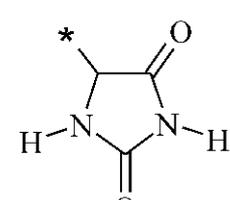
(xxxviii)



(xxxix)



(xl)



(xli)

(式中、

星印(*)は、分子の残部への結合部位を表し；

nはゼロ、1又は2であり；

Xは、酸素又は硫黄を表し；

R^fは、水素、C₁-₆アルキル又は-CH₂CH(OH)CH₂OHを表し；R^gは、C₁-₆アルキル、トリフルオロメチル、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、又はCF₂CF₃を表し；R^hは、水素、シアノ又は-CO₂R^dを表し、ただしR^dは上記において定義した通りであり；R^jは、水素又はハロゲンを表す)。

【0102】

一実施形態において、nはゼロである。他の実施形態において、nは1である。更なる

10

20

30

40

50

実施形態において、 n は 2 である。

【0103】

一実施形態において、 X は酸素を表す。他の実施形態において、 X は硫黄を表す。

【0104】

一実施形態において、 R^f は水素を表す。他の実施形態において、 R^f は、 C_{1-6} アルキル、とりわけメチルを表す。更なる実施形態において、 R^f は、 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ である。

【0105】

一実施形態において、 R^g は、 C_{1-6} アルキル、とりわけメチルを表す。他の実施形態において、 R^g は、トリフルオロメチル、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、又は $-CF_2CF_3$ を表す。その実施形態の第 1 の態様において、 R^g は、トリフルオロメチルを表す。その実施形態の第 2 の態様において、 R^g は、 $-CH_2CH_2F$ を表す。その実施形態の第 3 の態様において、 R^g は、 $-CH_2CHF_2$ を表す。その実施形態の第 4 の態様において、 R^g は、 $-CH_2CF_3$ を表す。その実施形態の第 5 の態様において、 R^g は、 $-CF_2CF_3$ を表す。

10

【0106】

一実施形態において、 R^h は水素である。他の実施形態において、 R^h は、シアノを表す。更なる実施形態において、 R^h は、 $-CO_2R^d$ 、とりわけメトキシカルボニルを表す。

【0107】

一実施形態において、 R^j は水素を表す。他の実施形態において、 R^j は、ハロゲン、とりわけクロロを表す。

20

【0108】

選択された実施形態において、 --- は、テトラゾリルを、とりわけ、上記に示した式 (x x i v) 若しくは (x x v) の C -結合テトラゾリル部分、詳細には上記に示した式 (x x i v) の基を表す。

【0109】

他の実施形態において、 --- は、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノカルボニルを、すなわち上記に示した式 (i i i) (式中、 R^g は C_{1-6} アルキルを表す) の部分を表す。

【0110】

他の実施形態において、 --- は、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルを、すなわち上記に示した式 (x) (式中、 R^g は (C_{1-6}) アルキルを表す) の部分を表す。

30

【0111】

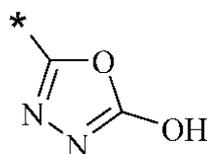
更なる実施形態において、 --- は、(C_{1-6}) アルキルカルボニルアミノスルホニルを、すなわち上記に示した式 (v) (式中、 R^g は (C_{1-6}) アルキルを表す) の部分を表す。

【0112】

によって表される適切なカルボン酸アイソスター又はプロドラッグ部分の更なる例としては、式 (x l i i)

【化 4】

40



(xlii)

(式中、星印 (*) は、分子の残部への結合部位を表す) の官能基が挙げられる。

50

【0113】

R¹、R² 又は R³ に存在し得る場合による置換基の適切な例としては、ハロゲン、シアノ、C₁ - 6 アルキル、ヒドロキシ、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アルキルスルホニル、オキソ、C₂ - 6 アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ (C₁ - 6) アルキル、C₂ - 6 アルコキシカルボニル及びアミノスルホニルから独立して選択される1個、2個又は3個の置換基が挙げられる。更なる例には、ヒドロキシ (C₁ - 6) アルキル、(C₃ - 7) ヘテロシクロアルキルアミノ、テトラゾリル (C₁ - 6) アルキル及びアミノカルボニル (C₁ - 6) アルキルが含まれる。

【0114】

R¹、R² 又は R³ 上の特定の置換基の例には、フルオロ、クロロ、プロモ、シアノ、
 シアノエチル、ニトロ、メチル、エチル、tert - ブチル、トリフルオロメチル、トリ
 フルオロエチル、エテニル、ヒドロキシ、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキ
 シ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキ
 シ、メトキシメチル、メチルチオ、メチルスルホニル、メチルスルホニルエチル、オキソ
 、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシエチルアミノ、N - (ヒドロキシエ
 チル) - N - (メチル) アミノ、アセチルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシ
 カルボニルアミノ、エチルアミノカルボニルアミノ、ブチルアミノカルボニルアミノ、メ
 チルスルホニルアミノ、ホルミル、アセチル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキ
 シエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル、
 エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、テトラゾリル、アミノカルボニ
 ル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メチルスルホニルアミノカル
 ボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル及びジメチルアミノスルホニルが含
 まれる。更なる例には、イソプロピル、イソブチル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチ
 ル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシイソプロピル、メトキシエチル、
 メチルスルフィニル、エチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、ヒドロキシプロピルアミ
 ノ、(ヒドロキシ)(メチル)プロピルアミノ、(ヒドロキシ) - (メトキシ)(メチル
)プロピルアミノ、(ヒドロキシ)(メチルチオ)ブチルアミノ、ジメチルアミノエチル
 - アミノ、(ジメチルアミノ)(メチル)プロピルアミノ、N - (ジメチルアミノエチル
) - N - (ヒドロキシエチル) - アミノ、ヒドロキシメチルシクロペンチルアミノ、ヒド
 ロキシシクロブチルメチルアミノ、(シクロプロピル) - (ヒドロキシ)プロピルアミノ
 、テトラヒドロフランアミノ、モルホリニルエチルアミノ、オキソピロリジニルメチル
 アミノ、エチル - オキサジアゾリルアミノ、メチルチアジアゾリルアミノ、チアゾリルメ
 チルアミノ、チアゾリルエチルアミノ、ピリミジニルメチルアミノ、メチルピラゾリルメ
 チルアミノ、N - アセチル - N - メチルアミノ、N - イソプロピルカルボニル - N - メチ
 ルアミノ、エテニルカルボニルアミノ、ピス(エテニルカルボニル)アミノ、N - シクロ
 プロピルカルボニル - N - メチルアミノ、N - (カルボキシメチル) - N - メチルアミノ
 、N - (カルボキシエチル) - N - メチルアミノ、tert - ブトキシカルボニルアミノ
 、メトキシカルボニルエチルアミノ、N - メチル - N - (メチルスルホニル)アミノ、イ
 ソプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、フェニルカルボニル、テトラゾリルメ
 チル、アミノカルボニルメチル及びヒドロキシエチルアミノカルボニルが含まれる。

【0115】

R¹、R² 又は R³ の特定の置換基の適切な例としては、フルオロ、シアノ、メチル、
 ヒドロキシ、メトキシ、メチルスルホニル、オキソ、アセチル、カルボキシ、カルボキシ
 メチル、カルボキシエチル、エトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル及びア
 ミノスルホニルが挙げられる。更なる例としては、ヒドロキシイソプロピル、テトラヒド
 ロフランアミノ、テトラゾリルメチル及びアミノカルボニルメチルが挙げられる。

【0116】

典型的には、R¹ は、水素、ハロゲン、シアノ若しくは - CO₂R^d ; 又は C₁ - 6 ア
 ルキル、アリール、C₃ - 7 ヘテロシクロアルキル、C₃ - 7 ヘテロシクロアルケニル、
 ヘテロアリール、(C₃ - 7) ヘテロシクロアルキル (C₁ - 6) アルキル - アリール -

10

20

30

40

50

、ヘテロアリール (C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル -、 (C_{4-7}) シクロアルケニル - ヘテロアリール -、 (C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール -、 (C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル - ヘテロアリール -、 (C_{3-7}) ヘテロシクロアルケニル - ヘテロアリール -、 (C_{4-9}) ヘテロビシクロアルキル - ヘテロアリール - 若しくは (C_{4-9}) スピロヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - を表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。更に、 R^1 は、(C_{4-9}) ヘテロビシクロアルケニル - 又は (C_{3-7}) シクロアルキル - ヘテロアリール を表すことができ、これらの基のどちらも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

【0117】

適切には、 R^1 は、ハロゲン、シアノ若しくは $-CO_2R^d$; 又は C_{1-6} アルキル、アリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル - アリール -、ヘテロアリール (C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル -、(C_{4-7}) シクロアルケニル - ヘテロアリール -、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール -、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル - ヘテロアリール -、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルケニル - ヘテロアリール -、(C_{4-9}) ヘテロビシクロアルキル - ヘテロアリール - 若しくは (C_{4-9}) スピロヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - を表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。更に、 R^1 は、(C_{4-9}) ヘテロビシクロアルケニル - 又は (C_{3-7}) シクロアルキル - ヘテロアリール - を表すことができ、これらの基のどちらも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

【0118】

一般に、 R^1 は、ハロゲン若しくはシアノ ; 又は C_{1-6} アルキル、アリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル - アリール -、ヘテロアリール (C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル -、(C_{4-7}) シクロアルケニル - ヘテロアリール -、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール -、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル - ヘテロアリール -、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルケニル - ヘテロアリール -、(C_{4-9}) ヘテロビシクロアルキル - ヘテロアリール - 若しくは (C_{4-9}) スピロヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - を表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。更に、 R^1 は、(C_{4-9}) ヘテロビシクロアルケニル - 又は (C_{3-7}) シクロアルキル - ヘテロアリール - を表すことができ、これらの基のどちらも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

【0119】

より一般に、 R^1 は、ハロゲン若しくはシアノ ; 又は C_{1-6} アルキル、アリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル - アリール -、ヘテロアリール (C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル -、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール -、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル - ヘテロアリール -、(C_{4-9}) ヘテロビシクロアルキル - ヘテロアリール - 若しくは (C_{4-9}) スピロヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - を表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。更に、 R^1 は、(C_{4-9}) ヘテロビシクロアルケニル - 又は (C_{3-7}) シクロアルキル - ヘテロアリール を表すことができ、これらの基のどちらも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

【0120】

更に一般的には、 R^1 は、ハロゲン ; 又はアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルケニル、(C_{4-9}) ヘテロビシクロアルケニル -、ヘテロア

10

20

30

40

50

リール、(C₃ - 7)シクロアルキル - ヘテロアリール - 、(C₃ - 7)ヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - 、(C₄ - 9)ヘテロビシクロアルキル - ヘテロアリール - 又は(C₄ - 9)スピロヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - (これらの基はいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい)を表す。

【0121】

更により一般に、R¹は、ヘテロアリール又は(C₃ - 7)ヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - を表し、これらの基のどちらも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい。更に、R¹は、アリール、C₃ - 7ヘテロシクロアルキル、C₃ - 7ヘテロシクロアルケニル、(C₄ - 9)ヘテロビシクロアルキル - ヘテロアリール - 又は(C₄ - 9)スピロヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - を表すことができ、これらの基のいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい。更に、R¹は、ハロゲンを表すことができる。

10

【0122】

第1の実施形態において、R¹は、水素を表す。

【0123】

第2の実施形態において、R¹は、ハロゲンを表す。その実施形態の一態様において、R¹はプロモを表す。

【0124】

第3の実施形態において、R¹は、シアノを表す。

【0125】

第4の実施形態において、R¹は、-CO₂R^dを表す。

20

【0126】

第5の実施形態において、R¹は、場合によって置換されているC₁ - 6アルキルを表す。その実施形態の一態様において、R¹は、場合によって置換されているエチルを表す。

【0127】

第6の実施形態において、R¹は、場合によって置換されているアリールを表す。その実施形態の一態様において、R¹は場合によって置換されているフェニルを表す。

【0128】

第7の実施形態において、R¹は、場合によって置換されているC₃ - 7ヘテロシクロアルキルを表す。その実施形態の一態様において、R¹は、場合によって置換されているピペリジニルを表す。

30

【0129】

第8の実施形態において、R¹は、場合によって置換されているC₃ - 7ヘテロシクロアルケニルを表す。その実施形態の第1の態様において、R¹は、場合によって置換されているジヒドロピラニルを表す。その実施形態の第2の態様において、R¹は、場合によって置換されているジヒドロチオピラニルを表す。その実施形態の第3の態様において、R¹は、場合によって置換されている1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニルを表す。

【0130】

第9の実施形態において、R¹は、場合によって置換されている(C₄ - 9) - ヘテロビシクロアルケニル - を表す。その実施形態の一態様において、R¹は、場合によって置換されている8 - アザビシクロ[3.2.1]オクテニルを表す。

40

【0131】

第10の実施形態において、R¹は、場合によって置換されているヘテロアリールを表す。その実施形態の選択された態様において、R¹は、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、インダゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

【0132】

第11の実施形態において、R¹は、場合によって置換されている(C₃ - 7)ヘテロ

50

シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル - アリール - を表す。その実施形態の第 1 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されているピロリジニルメチルフェニル - を表す。その実施形態の第 2 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されているピペラジニルメチルフェニル - を表す。

【0133】

第 12 の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換されているヘテロアリール (C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル - を表す。その実施形態の一態様において、 R^1 は、場合によって置換されているピリジニルピペラジニル - を表す。

【0134】

第 13 の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換されている (C_{3-7}) シクロアルキル - ヘテロアリール - を表す。その実施形態の一態様において、 R^1 は、場合によって置換されているシクロヘキシルピリミジニル - を表す。

10

【0135】

第 14 の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換されている (C_{4-7}) シクロアルケニル - ヘテロアリール - を表す。

【0136】

第 15 の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換されている (C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - を表す。その実施形態の第 1 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されているモルホリニルチアゾリル - を表す。その実施形態の第 2 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されているピロリジニルピリジニル - を表す。その実施形態の第 3 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されているピペリジニルピリジニル - を表す。その実施形態の第 4 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されているピペラジニルピリジニル - を表す。その実施形態の第 5 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されているモルホリニルピリジニル - を表す。その実施形態の第 6 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されているチオモルホリニルピリジニル - を表す。その実施形態の第 7 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されているジアゼパニルピリジニル - を表す。その実施形態の第 8 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されているピロリジニルピリミジニル - を表す。その実施形態の第 9 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されているピペリジニルピリミジニル - を表す。その実施形態の第 10 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されているピペラジニルピリミジニル - を表す。その実施形態の第 11 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されているモルホリニルピリミジニル - を表す。その実施形態の第 12 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されているチオモルホリニルピリミジニル - を表す。その実施形態の第 13 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されているジアゼパニルピリミジニル - を表す。その実施形態の第 14 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されているチアジゼパニルピリミジニル - を表す。

20

30

【0137】

第 16 の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換されている (C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル - ヘテロアリール - を表す。その実施形態の第 1 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されているモルホリニルメチルチエニル - を表す。その実施形態の第 2 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されているモルホリニルエチルピラゾリル - を表す。

40

【0138】

第 17 の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換されている (C_{3-7}) ヘテロシクロアルケニル - ヘテロアリール - を表す。

【0139】

第 18 の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換されている (C_{4-9}) ヘテロピシクロアルキル - ヘテロアリール - を表す。

【0140】

第 19 の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換されている (C_{4-9}) スピロ

50

ヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - を表す。

【0141】

きわめて適切には、 R^1 は、水素、ブromo、シアノ若しくは $-CO_2R^d$; 又はエチル、フェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、インダゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリジニルメチルフェニル、ピペラジニルメチルフェニル、ピリジニル - ピペラジニル、ピロリジニルピリジニル、ピペリジニルピリジニル、ピペラジニルピリジニル、モルホリニルピリジニル、チオモルホリニル - ピリジニル、ジアゼパニルピリジニル、ピロリジニルピリミジニル、ピペラジニルピリミジニル、モルホリニルピリミジニル、チオモルホリニルピリミジニル、ジアゼパニルピリミジニル、チアジアゼパニルピリミジニル、モルホリニルメチルチエニル、モルホリニルエチルピラゾリル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニルピリミジニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニルピリミジニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタニルピリミジニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 5] ノナニルピリミジニル又は2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナニルピリミジニルを表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。更に、 R^1 は、クロロ、トリフルオロメチル、 $-OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 若しくは $-CONR^bR^c$; 又はメチル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチオピラニル、8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクテニル、ジヒドロチエノ [3 , 4 - b] [1 , 4] ジオキシニル、ジヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピリジニル、イミダゾリルメチル、トリアゾリルメチル、ピリジニルメチル、モルホリニルメチルフェニル、シクロプロピルピリミジニル、シクロブチルピリミジニル、シクロペンチルピリミジニル、シクロヘキシルピリミジニル、シクロヘキセニルピリミジニル、モルホリニルチアゾリル、アゼチジニルピリジニル、イソチアゾリジニルピリジニル、イミダゾリジニルピリジニル、オキセタニルピリミジニル、アゼチジニルピリミジニル、テトラヒドロフラニルピリミジニル、イソチアゾリジニルピリミジニル、テトラヒドロピラニルピリミジニル、アゼチジニルメチルピリジニル、ピペラジニルメチルピリジニル、モルホリニルメチルピリジニル、チオモルホリニルメチルピリジニル、モルホリニルメチルピリミジニル、3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサニルピリミジニル、3 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタニルピリミジニル、3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタニルピリミジニル、3, 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 2] ノナニルピリミジニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタニルピリジニル、2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニルピリミジニル、5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタニルピリミジニル若しくは7 - オキサ - 2 - アザスピロ [3 . 5] ノナニルピリミジニル (これらの基のいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい) を表すことができる。

【0142】

限定的には、 R^1 は、ブromo ; 又はフェニル、ピペリジニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチオピラニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクテニル、インドリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロヘキシルピリミジニル、モルホリニルチアゾリル、ピペリジニルピリジニル、ピペラジニルピリジニル、モルホリニルピリジニル、ピロリジニルピリミジニル、ピペリジニルピリミジニル、ピペラジニルピリミジニル、モルホリニルピリミジニル、ジアゼパニルピリミジニル、3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサニルピリミジニル、3 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタニルピリミジニル、3, 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 2] ノナニルピリミジニル、2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニルピリミジニル若しくは2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニルピリミジニル (これらの基のいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい) を表す。

【0143】

例示的に、 R^1 は、ピリジニル、ピペラジニルピリミジニル又はジアゼパニルピリミジニル (これらの基はいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていて

10

20

30

40

50

よい)を表す。

【0144】

R¹の場合による置換基の典型的な例としては、ハロゲン、シアノ、シアノ(C₁₋₆)アルキル、C₁₋₆アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、C₂₋₆アルケニル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、トリフルオロエトキシ、C₁₋₆アルキルスルホニル、(C₁₋₆)アルキルスルホニル(C₁₋₆)アルキル、オキソ、アミノ、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノ、(C₁₋₆)アルコキシ(C₁₋₆)アルキルアミノ、N-[(C₁₋₆)アルキル] - N - [ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル]アミノ、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₂₋₆アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ(C₁₋₆)アルキル、C₂₋₆アルコキシ-カルボニル、C₂₋₆アルコキシカルボニル(C₁₋₆)アルキル、テトラゾリル、アミノカルボニル及びC₁₋₆アルキル-スルホニルアミノカルボニルが挙げられる。更なる例としては、ハロ(C₁₋₆)アルキル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル、C₁₋₆アルコキシ(C₁₋₆)アルキル、C₁₋₆アルキルスルフィニル、アミノ(C₁₋₆)アルキル、C₁₋₆アルキルアミノ、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキルアミノ、[(C₁₋₆)アルコキシ] (ヒドロキシ) (C₁₋₆)アルキルアミノ、[(C₁₋₆)アルキルチオ] (ヒドロキシ) (C₁₋₆)アルキルアミノ、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノ(C₁₋₆)アルキルアミノ、N - [ジ(C₁₋₆)アルキルアミノ(C₁₋₆)アルキル] - N - [ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル]アミノ、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキルアミノ、(ヒドロキシ) [(C₃₋₇)シクロアルキル(C₁₋₆)アルキル]アミノ、(C₃₋₇)-ヘテロシクロアルキルアミノ、(C₃₋₇)ヘテロシクロアルキル(C₁₋₆)アルキルアミノ、オキソ(C₃₋₇)-ヘテロシクロアルキル(C₁₋₆)アルキルアミノ、(C₁₋₆)アルキルヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール(C₁₋₆)アルキルアミノ、(C₁₋₆)アルキルヘテロアリール(C₁₋₆)アルキルアミノ、C₂₋₆アルキルカルボニルアミノ、(C₂₋₆)アルキルカルボニルアミノ-(C₁₋₆)アルキル、N - [(C₁₋₆)アルキル] - N - [(C₂₋₆)アルキルカルボニル]アミノ、C₃₋₆アルケニルカルボニルアミノ、ビス[(C₃₋₆)アルケニルカルボニル]アミノ、N - [(C₁₋₆)アルキル] - N - [(C₃₋₇)シクロアルキルカルボニル] - アミノ、N - [カルボキシ(C₁₋₆)アルキル] - N - [(C₁₋₆)アルキル]アミノ、C₂₋₆アルコキシカルボニルアミノ、C₂₋₆アルコキシカルボニル(C₁₋₆)アルキルアミノ、N - [(C₁₋₆)アルキル] - N - [(C₁₋₆)アルキルスルホニル]アミノ、(C₁₋₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁₋₆)アルキル、ホルミル、(C₃₋₇)シクロアルキルカルボニル、フェニルカルボニル、テトラゾリル(C₁₋₆)アルキル、アミノカルボニル(C₁₋₆)アルキル、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノカルボニル及びアミノスルホニルが挙げられる。

【0145】

R¹上の場合による置換基の選択された例には、ハロゲン、シアノ、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルスルホニル、オキソ、C₂₋₆アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ(C₁₋₆)アルキル及びC₂₋₆アルコキシカルボニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基が含まれる。更なる例には、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)ヘテロシクロアルキルアミノ、テトラゾリル(C₁₋₆)アルキル、アミノカルボニル(C₁₋₆)アルキル及びアミノスルホニルが含まれる。

【0146】

R¹の場合による置換基の適切な例としては、C₁₋₆アルコキシ及びオキソから独立して選択される1個、2個又は3個の置換基が挙げられる。

【0147】

R¹上の特定の置換基の典型的な例には、フルオロ、クロロ、シアノ、シアノエチル、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、エテニル、ヒドロキシ、メトキシ、

10

20

30

40

50

イソプロポキシ、トリフルオロエトキシ、メチルスルホニル、メチルスルホニルエチル、オキソ、アミノ、ジメチルアミノ、メトキシエチルアミノ、N - (ヒドロキシエチル) - N - (メチル)アミノ、メチルスルホニルアミノ、アセチル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、テトラゾリル、アミノカルボニル及びメチルスルホニル - アミノカルボニルから独立に選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基が含まれる。更なる例としては、エチル、イソプロピル、イソブチル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシイソプロピル、メトキシメチル、メトキシ - エチル、メチルスルフィニル、エチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、ヒドロキシプロピルアミノ、(ヒドロキシ) - (メチル)プロピルアミノ、(ヒドロキシ)(メトキシ)(メチル)プロピルアミノ、(ヒドロキシ)(メチルチオ) - ブチルアミノ、ジメチルアミノエチルアミノ、(ジメチルアミノ)(メチル)プロピルアミノ、N - (ジメチルアミノエチル) - N - (ヒドロキシエチル)アミノ、ヒドロキシメチルシクロペンチルアミノ、ヒドロキシシクロブチルメチルアミノ、(シクロプロピル)(ヒドロキシ)プロピルアミノ、テトラヒドロフラン - アミノ、モルホリニルエチルアミノ、オキソピロリジニルメチルアミノ、エチルオキサジアゾリルアミノ、メチルチアジアゾリルアミノ、チアゾリルメチルアミノ、チアゾリルエチルアミノ、ピリミジニルメチル - アミノ、メチルピラゾリルメチルアミノ、アセチルアミノ、N - アセチル - N - メチルアミノ、N - イソプロピル - カルボニル - N - メチルアミノ、エテニルカルボニルアミノ、ビス(エテニルカルボニル)アミノ、N - シクロプロピルカルボニル - N - メチルアミノ、N - (カルボキシメチル) - N - メチルアミノ、N - (カルボキシエチル) - N - メチルアミノ、tert - ブトキシカルボニルアミノ、メトキシカルボニルエチルアミノ、N - メチル - N - (メチルスルホニル)アミノ、ホルミル、イソプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、フェニルカルボニル、テトラゾリルメチル、アミノカルボニルメチル、メチルアミノカルボニル、ヒドロキシエチルアミノ - カルボニル、ジメチルアミノカルボニル及びアミノスルホニルが挙げられる。

【0148】

R¹の特定の置換基の選択された例としては、フルオロ、シアノ、メチル、ヒドロキシ、メトキシ、メチルスルホニル、オキソ、アセチル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、エトキシカルボニル及びtert - ブトキシカルボニルから独立して選択される1個、2個又は3個の置換基が挙げられる。更なる例としては、ヒドロキシイソプロピル、テトラヒドロフランアミノ、テトラゾリルメチル、アミノカルボニルメチル及びアミノスルホニルが挙げられる。

【0149】

R¹の特定の置換基の適切な例としては、メトキシ及びオキソから独立して選択される1個、2個又は3個の置換基が挙げられる。

【0150】

R¹の選択された意味には、水素、プロモ、シアノ、-CO₂R^d、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル、クロロフェニル、ヒドロキシフェニル、アセチルフェニル、アミノカルボニルフェニル、オキソペリジニル、メチルスルホニルピペラジニル、モルホリニル、tert - ブトキシカルボニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジニル、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、メチルピラゾリル、ジメチルピラゾリル、メチルインダゾリル、ジメチルイソキサゾリル、メチルイミダゾリル、ピリジニル、フルオロピリジニル、シアノピリジニル、メチルピリジニル、(シアノ)(メチル)ピリジニル、ジメチルピリジニル、トリフルオロ - メチルピリジニル、エテニルピリジニル、メトキシピリジニル、(メトキシ)(メチル)ピリジニル、イソプロポキシピリジニル、トリフルオロエトキシピリジニル、(メチル)(トリフルオロエトキシ)ピリジニル、オキソピリジニル、(メチル)(オキソ)ピリジニル、(ジメチル)(オキソ)ピリジニル、アミノピリジニル、ジメチルアミノピリジニル、メトキシエチルアミノピリジニル、N - (ヒドロキシエチル) - N - (メチル) - アミノピリジニル、メチル

10

20

30

40

50

スルホニルアミノピリジニル、カルボキシピリジニル、キノリニル、ヒドロキシピリダジ
 ニル、ピリミジニル、メトキシピリミジニル、オキソピリミジニル、アミノピリミジニル
 、ジメチルアミノピリミジニル、メトキシエチルアミノピリミジニル、ヒドロキシピラジ
 ニル、ピロリジニルメチルフェニル、ピペラジニルメチルフェニル、ピリジニルピペラジ
 ニル、ピロリジニルピリジニル、ヒドロキシ - ピロリジニルピリジニル、ピペリジニルピ
 リジニル、アセチルピペリジニルピリジニル、ピペラジニル - ピリジニル、(メチル)(
 ピペラジニル)ピリジニル、シアノエチルピペラジニルピリジニル、トリフルオロエチル
 - ピペラジニルピリジニル、メチルスルホニルピペラジニルピリジニル、メチルスルホニ
 ルエチル - ピペラジニルピリジニル、オキソピペラジニルピリジニル、アセチルピペラジ
 ニルピリジニル、(tert - ブトキシ - カルボニルピペラジニル)(メチル)ピリジニル
 、カルボキシメチルピペラジニルピリジニル、カルボキシ - エチルピペラジニルピリジ
 ニル、エトキシカルボニルメチルピペラジニルピリジニル、エトキシカルボニル - エチル
 ピペラジニルピリジニル、モルホリニルピリジニル、チオモルホリニルピリジニル、オキ
 ソチオモルホリニルピリジニル、ジオキソチオモルホリニルピリジニル、オキソジアゼパ
 ニルピリジニル、ヒドロキシピロリジニルピリミジニル、カルボキシピペリジニルピリミ
 ジニル、ピペラジニルピリミジニル、メチルスルホニルピペラジニル - ピリミジニル、オ
 キソピペラジニルピリミジニル、tert - ブトキシカルボニルピペラジニルピリミジニ
 ル、モルホリニルピリミジニル、チオモルホリニルピリミジニル、ジオキソチオモルホリ
 ニルピリミジニル、オキソジアゼパニルピリミジニル、ジオキソチアジアゼパニルピリミ
 ジニル、モルホリニルメチルチエニル、モルホリニルエチルピラゾリル、2 - オキサ - 5
 - アザビジクロ[2.2.1]ヘプタニルピリミジニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ[3.4]オクタニル
 ピリミジニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ[3.5]ノナニルピリミジニル及び2 - オ
 キサ - 7 - アザスピロ[3.5]ノナニルピリミジニルが含まれる。更なる意味としては
 、以下が挙げられる：クロロ、トリフルオロメチル、-OR^a、-SO₂R^a、-CON
 R^bR^c、N - イソプロピル - カルボニル - N - メチルアミノメチル、N - シクロプロピ
 ルカルボニル - N - メチルアミノメチル、メチルスルフィニルフェニル、メチルスルホニ
 ルフェニル、(メチル)(メチルスルホニル)フェニル、エテニルカルボニルアミノフェ
 ニル、tert - ブトキシカルボニルアミノフェニル、フェニルカルボニルフェニル、ア
 ミノスルホニルフェニル、メチルスルホニルピペリジニル、アセチルピペリジニル、イソ
 プロピル - カルボニルピペリジニル、シクロブチルカルボニルピペリジニル、メトキシカ
 ルボニルピペリジニル、tert - ブトキシカルボニルピペリジニル、ジヒドロピラニル
 、ジヒドロチオピラニル、メチルスルホニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル
 、アセチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、メチルスルホニル - 8 - アザビ
 シクロ[3.2.1]オクテニル、tert - ブトキシカルボニル - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクテニル、
 メチルチエニル、ジヒドロチエノ[3,4-b][1,4]ジ
 オキシニル、オキソインドリル、オキソジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジニル、ヒド
 ロキシイソプロピルピリジニル、メチルスルホニルピリジニル、(ジフルオロメチル)(
 オキソ)ピリジニル、(オキソ)(トリフルオロメチル)ピリジニル、(メトキシ)(オ
 キソ)ピリジニル、アセチルアミノピリジニル、ビス(エテニルカルボニル)アミノピリ
 ジニル、N - メチル - N - (メチルスルホニル)アミノピリジニル、ホルミルピリジニル
 、アミノカルボニルピリジニル、(アミノカルボニル)(メチル)ピリジニル、メチルア
 ミノカルボニルピリジニル、ヒドロキシエチルアミノカルボニルピリジニル、ジメチルア
 ミノ - カルボニルピリジニル、(イソプロピル)(メチル)ピリミジニル、(イソブチル
)(メチル)ピリミジニル、ヒドロキシイソプロピルピリミジニル、(メトキシメチル)
 (メチル)ピリミジニル、(メトキシエチル) - (メチル)ピリミジニル、メチルスルホ
 ニルピリミジニル、ジオキソピリミジニル、エチルアミノ - ピリミジニル、ヒドロキシエ
 チルアミノピリミジニル、ヒドロキシプロピルアミノピリミジニル、(ヒドロキシ)(メ
 チル)プロピルアミノピリミジニル、(ヒドロキシ)(メトキシ)(メチル)プロピルア
 ミノ - ピリミジニル、(ヒドロキシ)(メチルチオ)ブチルアミノピリミジニル、ジメチ

10

20

30

40

50

ルアミノエチルアミノ - ピリミジニル、(ジメチルアミノ)(メチル)プロピルアミノピ
 リミジニル、N - (ジメチルアミノエチル) - N - (ヒドロキシエチル)アミノピリミジ
 ニル、ヒドロキシメチルシクロペンチルアミノピリミジニル、ヒドロキシシクロブチルメ
 チルアミノピリミジニル、(シクロプロピル)(ヒドロキシ)プロピルアミノ - ピリミジ
 ニル、テトラヒドロフランアミノピリミジニル、モルホリニルエチルアミノピリミジニ
 ル、オキソピロリジニルメチルアミノピリミジニル、エチルオキサジアゾリルアミノピリ
 ミジニル、メチル - チアゾリアゾリルアミノピリミジニル、チアゾリルメチルアミノピリミ
 ジニル、チアゾリルエチルアミノ - ピリミジニル、ピリミジニルメチルアミノピリミジニ
 ル、メチルピラゾリルメチルアミノ - ピリミジニル、アセチルアミノピリミジニル、N -
 アセチル - N - メチルアミノピリミジニル、N - (カルボキシメチル) - N - メチルアミ
 ノピリミジニル、N - (カルボキシエチル) - N - メチルアミノ - ピリミジニル、メトキ
 シカルボニルエチルアミノピリミジニル、N - メチル - N - (メチルスルホニル) - アミ
 ノピリミジニル、ピラジニル、メチルイミダゾリルメチル、トリアゾリルメチル、メチル
 ピリジニル - メチル、メトキシピリジニルメチル、モルホリニルメチルフェニル、(シク
 ロプロピル)(メチル) - ピリミジニル、ヒドロキシシクロブチルピリミジニル、(シク
 ロペンチル)(メチル)ピリミジニル、カルボキシ - シクロヘキシルピリミジニル、カル
 ボキシシクロヘキセニルピリミジニル、モルホリニルチアゾリル、オキソピロリジニルピ
 リジニル、ジオキソイソチアゾリジニルピリジニル、オキソイミダゾリジニルピリジニル
 、(ヒドロキシ)(メチル)ピペリジニルピリジニル、カルボキシピペリジニルピリジニル
 、(カルボキシ)(メチル) - ピペリジニルピリジニル、(クロロ)(ピペラジニル)
 ピリジニル、ジフルオロエチルピペラジニルピリジニル、(メチル)(オキソピペラジニ
 ル)ピリジニル、(メチル)(モルホリニル)ピリジニル、オキソモルホリニル - ピリジ
 ニル、(メチル)(チオモルホリニル)ピリジニル、(メチル)(オキソチオモルホリニ
 ル)ピリジニル、ヒドロキシオキセタニルピリミジニル、ヒドロキシアゼチジニルピリミ
 ジニル、ヒドロキシメチルアゼチジニル - ピリミジニル、(tert - ブトキシカルボニ
 ル)(ヒドロキシ)アゼチジニルピリミジニル、(メチル) - (テトラヒドロフラン)
 ピリミジニル、ヒドロキシメチルピロリジニルピリミジニル、メトキシ - ピロリジニルピ
 リミジニル、メトキシメチルピロリジニルピリミジニル、オキソピロリジニル - ピリミジ
 ニル、(メチル)(オキソ)ピロリジニルピリミジニル、ジメチルアミノピロリジニル -
 ピリミジニル、カルボキシピロリジニルピリミジニル、ジオキソイソチアゾリジニルピリ
 ミジニル、ヒドロキシテトラヒドロピラニルピリミジニル、ジフルオロピペリジニルピリ
 ミジニル、ヒドロキシピペリジニルピリミジニル、ヒドロキシメチルピペリジニルピリミ
 ジニル、メトキシ - ピペリジニルピリミジニル、オキソピペリジニルピリミジニル、(カル
 ボキシ)(メチル)ピペリジニル - ピリミジニル、(カルボキシ)(ヒドロキシ)ピペ
 リジニルピリミジニル、(アミノ)(カルボキシ)ピペリジニル - ピリミジニル、(エト
 キシカルボニル)(メチル)ピペリジニルピリミジニル、アミノカルボニルピペリジニル
 - ピリミジニル、ヒドロキシエチルピペラジニルピリミジニル、(メチル)(オキソピペ
 ラジニル)ピリミジニル、カルボキシメチルピペラジニルピリミジニル、カルボキシエチ
 ルピペラジニルピリミジニル、テトラゾリル - メチルピペラジニルピリミジニル、アミノ
 カルボニルメチルピペラジニルピリミジニル、メチル - モルホリニルピリミジニル、ジメ
 チルモルホリニルピリミジニル、オキソモルホリニルピリミジニル、ヒドロキシメチルア
 ゼチジニルカルボニルピリジニル、ピペラジニルカルボニルピリジニル、メチル - ピペラ
 ジニルカルボニルピリジニル、モルホリニルカルボニルピリジニル、チオモルホリニルカ
 ルボニル - ピリジニル、ジオキソチオモルホリニルカルボニルピリジニル、(メチル)(
 モルホリニルメチル) - ピリミジニル、カルボキシ - 3 - アザピシクロ[3.1.0]ヘ
 キサニルピリミジニル、エトキシカルボニル - 3 - アザピシクロ[3.1.0]ヘキサニ
 ルピリミジニル、カルボキシ - 3 - アザピシクロ[4.1.0]ヘプタニルピリミジニル
 、カルボキシ - 3 - アザピシクロ[3.2.1]オクタニルピリミジニル、メトキシカル
 ボニル - 3 - アザピシクロ[3.2.1] - オクタニルピリミジニル、オキソ - 3, 6 -
 ジアザピシクロ[3.2.2]ノナニルピリミジニル、オキソ - 2 - オキサ - 6 - アザス

10

20

30

40

50

ピロ[3.4]オクタニルピリジニル、ジフルオロ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタニルピリミジニル、カルボキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタニルピリミジニル及び7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナニルピリミジニル。

【0151】

R¹の限定的な意味としては、以下が挙げられる：tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、メチルピラゾリル、シアノピリジニル、メトキシピリジニル、オキソピリジニル、ピペラジニルピリジニル、モルホリニルピリジニル、カルボキシピペリジニルピリミジニル、ピペラジニル-ピリミジニル、メチルスルホニルピペラジニルピリミジニル、オキソピペラジニルピリミジニル、オキソジアゼパニルピリミジニル及び2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニルピリミジニル。更なる意味としては、以下が挙げられる：アミノスルホニルフェニル、メチルスルホニルピペリジニル、アセチルピペリジニル、tert-ブトキシカルボニルピペリジニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチオピラニル、メチルスルホニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、アセチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、メチルスルホニル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクテニル、tert-ブトキシカルボニル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクテニル、オキソインドリル、ヒドロキシイソプロピルピリミジニル、テトラヒドロフラニルアミノピリミジニル、カルボキシシクロヘキシル-ピリミジニル、モルホリニルチアゾリル、カルボキシピペリジニルピリジニル、(カルボキシ)(メチル)-ピペリジニルピリジニル、(メチル)(オキソピペラジニル)ピリジニル、メトキシピロリジニルピリミジニル、カルボキシピロリジニルピリミジニル、ジフルオロピペリジニルピリミジニル、(カルボキシ)(メチル)-ピペリジニルピリミジニル、(カルボキシ)(ヒドロキシ)ピペリジニルピリミジニル、(エトキシカルボニル)-(メチル)ピペリジニルピリミジニル、カルボキシメチルピペラジニルピリミジニル、カルボキシエチル-ピペラジニルピリミジニル、テトラゾリルメチルピペラジニルピリミジニル、アミノカルボニルメチル-ピペラジニルピリミジニル、ジメチルモルホリニルピリミジニル、カルボキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]-ヘキサニルピリミジニル、エトキシカルボニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニルピリミジニル、カルボキシ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニルピリミジニル、オキソ-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナニルピリミジニル及びカルボキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタニルピリミジニル。

【0152】

R¹の例示的な意味としては、以下が挙げられる：メトキシピリジニル、オキソピリジニル、ピペラジニルピリミジニル、オキソピペラジニルピリミジニル及びオキソジアゼパニルピリミジニル。

【0153】

典型的には、R²は、水素、ハロゲン、又は場合によって置換されているC₁-₆アルキルを表す。

【0154】

R²上の場合による置換基の典型的な例には、C₂-₆アルコキシカルボニルが含まれる。

【0155】

R²上の特定の置換基の典型的な例には、エトキシカルボニルが含まれる。

【0156】

第1の実施形態において、R²は水素を表す。第2の実施形態において、R²はハロゲンを表す。その実施形態の一態様において、R²はフルオロを表す。第3の実施形態において、R²は、場合によって置換されているC₁-₆アルキルを表す。その実施形態の一態様において、R²は一置換されているメチル又は一置換されているエチルを表す。

【0157】

R²の選択された意味には、水素、フルオロ及びエトキシカルボニルエチルが含まれる。

。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 8 】

特定の実施形態において、 R^3 は水素を表す。

【 0 1 5 9 】

適切には、 R^4 は、水素又はメチルを表す。

【 0 1 6 0 】

第1の実施形態において、 R^4 は水素を表す。第2の実施形態において、 R^4 は C_{1-6} アルキル、特にメチルを表す。

【 0 1 6 1 】

適切には、 R^5 は水素、メチル又はエチルを表す。

【 0 1 6 2 】

第1の実施形態において、 R^5 は水素を表す。第2の実施形態において、 R^5 は C_{1-6} アルキル、とりわけメチル又はエチルを表す。その実施形態の一態様において、 R^5 はメチルを表す。その実施形態の他の態様において、 R^5 はエチルを表す。

10

【 0 1 6 3 】

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 若しくは R^e 上の、若しくはヘテロ環状部分 - NR^bR^c 上の適切な置換基の典型的な例には、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6}) アルキル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、アミノ (C_{1-6}) アルキル、シアノ、トリフルオロメチル、オキソ、 C_{2-6} アルキルカルボニル、カルボキシ、 C_{2-6} アル

20

【 0 1 6 4 】

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 若しくは R^e 上の、又はヘテロ環状部分 - NR^bR^c 上の特定の置換基の典型的な例には、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、イソプロピル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメ

30

【 0 1 6 5 】

適切には、 R^a は、 C_{1-6} アルキル、アリール (C_{1-6}) アルキル又はヘテロアリール (C_{1-6}) アルキルを表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

40

【 0 1 6 6 】

R^a の選択された意味には、メチル、エチル、ベンジル及びイソインドリルプロピルが含まれ、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

【 0 1 6 7 】

R^a 上の適切な置換基の選択された例には、 C_{1-6} アルコキシ及びオキソが含まれる。

【 0 1 6 8 】

R^a 上の特定の置換基の選択された例には、メトキシ及びオキソが含まれる。

50

【0169】

一実施形態において、 R^a は、場合によって置換されている C_{1-6} アルキルを表す。その実施形態の一態様において、 R^a は、理想的には非置換の C_{1-6} アルキル、とりわけメチルを表す。その実施形態の他の態様において、 R^a は、理想的には置換されている C_{1-6} アルキル、例えばメトキシエチルを表す。他の実施形態において、 R^a は、場合によって置換されているアリールを表す。その実施形態の一態様において、 R^a は、非置換のアリール、とりわけフェニルを表す。その実施形態の他の態様において、 R^a は、一置換されているアリール、とりわけメチルフェニルを表す。他の実施形態において、 R^a は、場合によって置換されているアリール(C_{1-6})アルキル、理想的には非置換のアリール(C_{1-6})アルキル、とりわけベンジルを表す。更なる実施形態において、 R^a は、場合によって置換されているヘテロアリールを表す。更なる実施形態において、 R^a は、場合によって置換されているヘテロアリール(C_{1-6})アルキル、例えば、ジオキソイソインドリルプロピルを表す。

10

【0170】

R^a の特定の意味には、メチル、メトキシエチル、ベンジル及びジオキソイソインドリルプロピルが含まれる。

【0171】

特定の態様において、 R^b は、水素若しくはトリフルオロメチル；又は C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル(C_{1-6})アルキル、アリール、アリール(C_{1-6})アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル(C_{1-6})アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール(C_{1-6})アルキルを表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

20

【0172】

R^b の選択された意味には、水素；又は C_{1-6} アルキル、アリール(C_{1-6})アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル若しくは C_{3-7} ヘテロシクロアルキル(C_{1-6})アルキルが含まれ、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

【0173】

R^b の典型的な意味には、水素及び C_{1-6} アルキルが含まれる。

30

【0174】

例示的に、 R^b は、水素若しくはトリフルオロメチル；又はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、2-メチルプロピル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、アゼチジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、モルホリニル、アゼチジニルメチル、テトラヒドロフリルメチル、ピロリジニルメチル、ピロリジニルエチル、ピロリジニルプロピル、チアゾリジニルメチル、イミダゾリジニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペリジニルエチル、テトラヒドロキノリニルメチル、ピペラジニルプロピル、モルホリニルメチル、モルホリニルエチル、モルホリニルプロピル、ピリジニル、インドリルメチル、ピラゾリルメチル、ピラゾリルエチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、ベンゾイミダゾリルメチル、トリアゾリルメチル、ピリジニルメチル又はピリジニルエチルを表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

40

【0175】

R^b の代表的な意味には、水素；又はメチル、エチル、 n -プロピル、ベンジル、ピロリジニル若しくはモルホリニルプロピルが含まれ、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

【0176】

50

R^b上の適切な置換基の選択された例には、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アルキルチオ、C₁ - 6 アルキルスルフィニル、C₁ - 6 アルキルスルホニル、ヒドロキシ、シアノ、C₂ - 6 アルコキシカルボニル、ジ(C₁ - 6)アルキルアミノ及びC₂ - 6 アルコキシカルボニルアミノが含まれる。

【0177】

R^b上の特定の置換基の選択された例には、メトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、ヒドロキシ、シアノ、tert - ブトキシカルボニル、ジメチルアミノ及びtert - ブトキシカルボニルが含まれる。

【0178】

R^bの特定の意味には、水素、メチル、メトキシエチル、メチルチオエチル、メチルスルフィニルエチル、メチルスルホニルエチル、ヒドロキシエチル、シアノエチル、ジメチルアミノエチル、tert - ブトキシカルボニルアミノエチル、ジヒドロキシプロピル、ベンジル、ピロリジニル、tert - ブトキシカルボニルピロリジニル及びモルホリニルプロピルが含まれる。

【0179】

一実施形態において、R^bは、水素を表す。他の実施形態において、R^bは、C₁ - 6 アルキル、とりわけメチルを表す。

【0180】

R^cの選択された意味には、水素；又はC₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル若しくはC₃ - 7 ヘテロシクロアルキルが含まれ、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

【0181】

特定の態様において、R^cは、水素、C₁ - 6 アルキル又はC₃ - 7 シクロアルキルを表す。

【0182】

R^cの代表的な意味には、水素；又はメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルが含まれ、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

【0183】

R^c上の適切な置換基の選択された例には、C₂ - 6 アルキルカルボニル及びC₂ - 6 アルコキシカルボニルが含まれる。

【0184】

R^c上の特定の置換基の選択された例には、アセチル及びtert - ブトキシカルボニルが含まれる。

【0185】

R^cの特定の意味には、水素、メチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル、アセチルピペリジニル及びtert - ブトキシカルボニルピペリジニルが含まれる。

【0186】

適切には、R^cは、水素又はC₁ - 6 アルキルを表す。一実施形態において、R^cは、水素である。他の実施形態において、R^cは、C₁ - 6 アルキル、とりわけメチル若しくはエチル、詳細にはメチルを表す。更なる実施形態において、R^cは、C₃ - 7 シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルを表す。

【0187】

別法として、部分 - NR^bR^cは、適切にアゼチジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、オキサゾリジン - 3 - イル、イソキサゾリジン - 2 - イル、チアゾリジン - 3 - イル、イソチアゾリジン - 2 - イル、ピペリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、チオモルホリン - 4 - イル、ピペラジン - 1 - イル、ホモピペリジン - 1 - イル、ホモモルホリン - 4 - イル又はホモピペラジン - 1 - イルを表すことができ、これらの基のいずれも、

10

20

30

40

50

1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

【0188】

ヘテロ環状部分 - NR^bR^c 上の適切な置換基の選択された例には、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルスルホニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁₋₆) アルキル、アミノ(C₁₋₆) アルキル、シアノ、オキソ、C₂₋₆ アルキルカルボニル、カルボキシ、C₂₋₆ アルコキシカルボニル、アミノ、C₂₋₆ アルキルカルボニルアミノ、C₂₋₆ アルキルカルボニルアミノ(C₁₋₆) アルキル、C₂₋₆ アルコキシカルボニルアミノ、C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ及びアミノカルボニルが含まれる。

【0189】

ヘテロ環状部分 - NR^bR^c 上の特定の置換基の選択された例には、メチル、メチルスルホニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、アミノメチル、シアノ、オキソ、アセチル、カルボキシ、エトキシカルボニル、アミノ、アセチルアミノ、アセチルアミノメチル、tert-ブトキシカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ及びアミノカルボニルが含まれる。

10

【0190】

部分 - NR^bR^c の特定の意味には、アゼチジン - 1 - イル、ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル、ヒドロキシメチルアゼチジン - 1 - イル、(ヒドロキシ)(ヒドロキシメチル)アゼチジン - 1 - イル、アミノメチル - アゼチジン - 1 - イル、シアノアゼチジン - 1 - イル、カルボキシアゼチジン - 1 - イル、アミノアゼチジン - 1 - イル、アミノカルボニルアゼチジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、アミノメチルピロリジン - 1 - イル、オキソピロリジン - 1 - イル、アセチルアミノメチルピロリジン - 1 - イル、tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン - 1 - イル、オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル、ヒドロキシイソオキサゾリジン - 2 - イル、チアゾリジン - 3 - イル、オキソチアゾリジン - 3 - イル、ジオキソ - イソチアゾリジン - 2 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ヒドロキシピペリジン - 1 - イル、ヒドロキシメチルピペリジン - 1 - イル、アミノピペリジン - 1 - イル、アセチルアミノピペリジン - 1 - イル、tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン - 1 - イル、メチルスルホニルアミノピペリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、ピペラジン - 1 - イル、メチルピペラジン - 1 - イル、メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル、オキソピペラジン - 1 - イル、アセチルピペラジン - 1 - イル、エトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル及びオキソホモピペラジン - 1 - イルが含まれる。

20

30

【0191】

適切には、R^d は、水素；又はC₁₋₆ アルキル、アリール若しくはヘテロアリールを表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

【0192】

R^d についての適切な意味の選択された例には、水素、メチル、エチル、イソプロピル、2 - メチルプロピル、tert - ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、フェニル、チアゾリジニル、チエニル、イミダゾリル及びチアゾリルが含まれ、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

40

【0193】

R^d 上の適切な置換基の選択された例には、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、オキソ、C₂₋₆ アルキルカルボニルオキシ及びジ(C₁₋₆) アルキルアミノが含まれる。

【0194】

R^d 上の特定の置換基の選択された例には、フルオロ、メチル、メトキシ、オキソ、アセトキシ及びジメチルアミノが含まれる。

【0195】

一実施形態において、R^d は水素を表す。他の実施形態において、R^d は、場合によって置換されているC₁₋₆ アルキルを表す。その実施形態の一態様において、R^d は理想

50

的には、非置換の C_{1-6} アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、2-メチルプロピル又は *tert*-ブチル、とりわけメチルを表す。その実施形態の他の態様において、 R^d は理想的には、置換されている C_{1-6} アルキル、例えば、アセトキシメチル、ジメチルアミノメチル及びトリフルオロエチルを含む、置換されているメチル若しくは置換されているエチルを表す。他の実施形態において、 R^d は、場合によって置換されているアリールを表す。その実施形態の一態様において、 R^d は非置換のアリール、とりわけフェニルを表す。その実施形態の他の態様において、 R^d は一置換されているアリール、とりわけメチルフェニルを表す。その実施形態の更なる態様において、 R^d は二置換されているアリール、例えばジメトキシフェニルを表す。更なる実施形態において、 R^d は、場合によって置換されているヘテロアリール、例えば、チエニル、クロロチエニル、メチルチエニル、メチルイミダゾール若しくはチアゾリルを表す。他の実施形態において、 R^d は、場合によって置換されている C_{3-7} シクロアルキル、例えばシクロプロピル若しくはシクロブチルを表す。更なる実施形態において、 R^d は、場合によって置換されている C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、例えばチアゾリジニル若しくはオキソチアゾリジニルを表す。

10

【0196】

R^d についての適切な意味の選択された例には、水素、メチル、アセトキシメチル、ジメチルアミノメチル、エチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、2-メチルプロピル、*tert*-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、フェニル、ジメトキシフェニル、チアゾリジニル、オキソチアゾリジニル、チエニル、クロロチエニル、メチルチエニル、メチルイミダゾール及びチアゾリルが含まれる。

20

【0197】

適切には、 R^e は、 C_{1-6} アルキル又はアリールを表し、これらの基のどちらも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

【0198】

R^e 上の適切な置換基の選択された例には、 C_{1-6} アルキル、とりわけメチルが含まれる。

【0199】

一実施形態において、 R^e は、場合によって置換されている C_{1-6} アルキル、理想的には非置換の C_{1-6} アルキル、例えば、メチル若しくはプロピル、とりわけメチルを表す。他の実施形態において、 R^e は、場合によって置換されているアリールを表す。その実施形態の一態様において、 R^e は、非置換のアリール、とりわけフェニルを表す。その実施形態の他の態様において、 R^e は、一置換されているアリール、とりわけメチルフェニルを表す。更なる実施形態において、 R^e は、場合によって置換されているヘテロアリールを表す。

30

【0200】

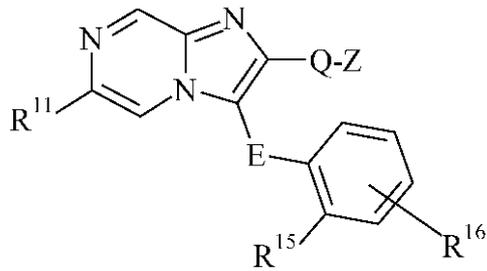
R^e の選択された意味には、メチル、プロピル及びメチルフェニルが含まれる。

【0201】

本発明による化合物の1つのサブクラス(下位分類のものは、式(IIA)の化合物及びそのN-オキド、並びにその医薬として許容できる塩及び溶媒和物、及びそのグルクロニド誘導体、及びその共結晶：

40

【化5】



(IIA)

10

(式中、

R^{11} は、ハロゲン若しくはシアノ；又は C_{1-6} アルキル、アリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルケニル、(C_{4-9}) ヘテロビシクロアルケニル、ヘテロアリール、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル-アリール-、ヘテロアリール- (C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル-、(C_{3-7}) シクロアルキル-ヘテロアリール-、(C_{4-7}) シクロアルケニル-ヘテロアリール-、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル-ヘテロアリール-、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール-、(C_{4-9}) ヘテロビシクロアルキル-ヘテロアリール-若しくは (C_{4-9}) スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-を表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよく；

20

R^{15} 及び R^{16} は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノ、アリアルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、 C_{2-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{3-6} ヘテロシクロアルキルカルボニル、カルボキシ、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル又はジ (C_{1-6}) アルキルアミノスルホニルを表し；

30

E、Q及びZは、上記において定義した通りである) によって表される。

【0202】

適切には、 R^{11} が、ハロゲン若しくはシアノ；又は C_{1-6} アルキル、アリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル-アリール-、ヘテロアリール (C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル-、(C_{4-7}) シクロアルケニル-ヘテロアリール-、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル-ヘテロアリール-、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール-、(C_{4-9}) ヘテロビシクロアルキル-ヘテロアリール-若しくは (C_{4-9}) スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-を表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

40

【0203】

適切には、 R^{11} が、ハロゲン若しくはシアノ；又は C_{1-6} アルキル、アリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル-アリール-、ヘテロアリール- (C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル-、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル-ヘテロアリール-、(C_{3-7})

50

C₄₋₉)ヘテロビシクロアルキル-ヘテロアリール-若しくは(C₄₋₉)スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-を表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。更に、R¹¹は、(C₄₋₉)ヘテロビシクロアルケニル又は(C₃₋₇)シクロアルキル-ヘテロアリール-を表すことができ、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

【0204】

R¹¹上に存在できる場合による置換基の例にはハロゲン、シアノ、シアノ(C₁₋₆)アルキル、ニトロ、C₁₋₆アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、C₂₋₆アルケニル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、C₁₋₃アルキレンジオキシ、C₁₋₆アルコキシ(C₁₋₆)アルキル、C₁₋₆アルキル-チオ、C₁₋₆アルキルスルホニル、(C₁₋₆)アルキルスルホニル(C₁₋₆)アルキル、オキソ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノ、(C₁₋₆)アルコキシ(C₁₋₆)アルキルアミノ、N-[(C₁₋₆)アルキル] - N-[ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル] - アミノ、C₂₋₆アルキルカルボニルアミノ、C₂₋₆アルコキシカルボニルアミノ、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル-アミノ、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、C₂₋₆アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ(C₁₋₆)アルキル、C₂₋₆アルコキシカルボニル、C₂₋₆アルコキシカルボニル(C₁₋₆)アルキル、テトラゾリル、アミノカルボニル、C₁₋₆アルキルアミノ-カルボニル、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノカルボニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノカルボニル、アミノスルホニル、C₁₋₆アルキルアミノスルホニル及びジ(C₁₋₆)アルキルアミノスルホニルから独立に選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基が含まれる。更なる例には、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル、C₁₋₆アルキルスルフィニル、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキルアミノ、[(C₁₋₆)アルコキシ] (ヒドロキシ)(C₁₋₆)アルキルアミノ、[(C₁₋₆)アルキルチオ] (ヒドロキシ)(C₁₋₆)アルキルアミノ、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノ(C₁₋₆)アルキルアミノ、N-[ジ(C₁₋₆)アルキルアミノ(C₁₋₆)アルキル] - N-[ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル] アミノ、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル(C₃₋₇)シクロアルキルアミノ、(ヒドロキシ)[(C₃₋₇)シクロアルキル(C₁₋₆)アルキル] アミノ、(C₃₋₇)ヘテロシクロアルキルアミノ、(C₃₋₇)ヘテロシクロアルキル(C₁₋₆)アルキルアミノ、オキソ(C₃₋₇)ヘテロシクロアルキル(C₁₋₆)アルキルアミノ、(C₁₋₆)アルキルヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール(C₁₋₆)アルキルアミノ、(C₁₋₆)アルキルヘテロアリール(C₁₋₆)アルキルアミノ、N-[(C₁₋₆)アルキル] - N-[(C₂₋₆)アルキルカルボニル] アミノ、C₃₋₆アルケニルカルボニルアミノ、ビス[(C₃₋₆)アルケニルカルボニル] アミノ、N-[(C₁₋₆)アルキル] - N-[(C₃₋₇)シクロアルキルカルボニル] アミノ、N-[カルボキシ(C₁₋₆)アルキル] - N-[(C₁₋₆)アルキル] アミノ、C₂₋₆アルコキシカルボニル(C₁₋₆)アルキルアミノ、N-[(C₁₋₆)アルキル] - N-[(C₁₋₆)アルキルスルホニル] アミノ、(C₃₋₇)シクロアルキルカルボニル、フェニルカルボニル、テトラゾリル(C₁₋₆)アルキル、アミノカルボニル(C₁₋₆)アルキル及びヒドロキシ(C₁₋₆)アルキルアミノカルボニルが含まれる。

【0205】

R¹¹上に存在できる場合による置換基の適切な例には、ハロゲン、シアノ、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルスルホニル、オキソ、C₂₋₆アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ(C₁₋₆)アルキル、C₂₋₆アルコキシカルボニル及びアミノスルホニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基が含まれる。更なる例には、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)ヘテロシクロアルキルアミノ、テトラゾリル(C₁₋₆)アルキル及びアミノカルボニル(C₁₋₆)アルキルが含まれる。

10

20

30

40

50

【0206】

R¹¹上の特定の置換基の例には、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、シアノエチル、ニトロ、メチル、エチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、エテニル、ヒドロキシ、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、メトキシメチル、メチルチオ、メチルスルホニル、メチル-スルホニルエチル、オキソ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシエチルアミノ、N-(ヒドロキシエチル)-N-(メチル)アミノ、アセチルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、エチルアミノカルボニルアミノ、ブチルアミノカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ホルミル、アセチル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、テトラゾリル、アミノカルボニル、メチル-アミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル及びジメチルアミノスルホニルが含まれる。更なる例には、イソプロピル、イソブチル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシイソプロピル、メトキシエチル、メチルスルフィニル、エチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、ヒドロキシプロピルアミノ、(ヒドロキシ)(メチル)プロピルアミノ、(ヒドロキシ)-(メトキシ)(メチル)プロピルアミノ、(ヒドロキシ)(メチルチオ)ブチルアミノ、ジメチルアミノエチル-アミノ、(ジメチルアミノ)(メチル)プロピルアミノ、N-(ジメチルアミノエチル)-N-(ヒドロキシエチル)-アミノ、ヒドロキシメチルシクロペンチルアミノ、ヒドロキシシクロブチルメチルアミノ、(シクロプロピル)-(ヒドロキシ)プロピルアミノ、テトラヒドロフランアミノ、モルホリニルエチルアミノ、オキソピロリジニルメチルアミノ、エチル-オキサジアゾリルアミノ、メチルチアジアゾリルアミノ、チアゾリルメチルアミノ、チアゾリエチルアミノ、ピリミジニルメチルアミノ、メチルピラゾリルメチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、N-イソプロピルカルボニル-N-メチルアミノ、エテニルカルボニルアミノ、ビス(エテニルカルボニル)アミノ、N-シクロプロピルカルボニル-N-メチルアミノ、N-(カルボキシメチル)-N-メチルアミノ、N-(カルボキシエチル)-N-メチルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、メトキシカルボニルエチルアミノ、N-メチル-N-(メチルスルホニル)アミノ、イソプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、フェニルカルボニル、テトラゾリルメチル、アミノカルボニルメチル及びヒドロキシエチルアミノカルボニルが含まれる。

10

20

30

【0207】

R¹¹上の特定の置換基の適切な例には、フルオロ、シアノ、メチル、ヒドロキシ、メトキシ、メチルスルホニル、オキソ、アセチル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル及びアミノスルホニルが含まれる。更なる例には、ヒドロキシイソプロピル、テトラヒドロフランアミノ、テトラゾリルメチル及びアミノカルボニルメチルが含まれる。

【0208】

一般に、R¹¹は、C₁₋₆アルキル、アリール、C₃₋₇ヘテロシクロアルキル、C₃₋₇ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、(C₃₋₇)ヘテロシクロアルキル(C₁₋₆)アルキル-アリール-、ヘテロアリール(C₃₋₇)ヘテロシクロアルキル-、(C₄₋₇)シクロアルケニル-ヘテロアリール-、(C₃₋₇)ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-、(C₃₋₇)ヘテロシクロアルキル(C₁₋₆)アルキル-ヘテロアリール-、(C₃₋₇)ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール-、(C₄₋₉)ヘテロビシクロアルキル-ヘテロアリール-又は(C₄₋₉)スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-(これらの基はいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい)を表す。更に、R¹¹は、(C₄₋₉)ヘテロビシクロアルケニル-又は(C₃₋₇)シクロアルキル-ヘテロアリール-(これらの基はいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい)を表すことができる。更に、

40

50

R^{11} は、ハロゲンを表すことができる。

【0209】

より一般的には、 R^{11} は、 C_{1-6} アルキル、アリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル - アリール -、ヘテロアリール (C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル -、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル - ヘテロアリール -、(C_{4-9}) ヘテロビシクロアルキル - ヘテロアリール - 又は (C_{4-9}) スピロヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - を表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。更に、 R^{11} は、(C_{4-9}) ヘテロビシクロアルケニル - 又は (C_{3-7}) シクロアルキル - ヘテロアリール - (これらの基はいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい) を表すことができる。更に、 R^{11} は、ハロゲンを表すことができる。

10

【0210】

更に一般的には、 R^{11} は、ハロゲン；又はアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルケニル、(C_{4-9}) ヘテロビシクロアルケニル -、ヘテロアリール、(C_{3-7}) シクロアルキル - ヘテロアリール -、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール -、(C_{4-9}) ヘテロビシクロアルキル - ヘテロアリール - 又は (C_{4-9}) スピロヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - (これらの基はいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい) を表す。

20

【0211】

更に一般的には、 R^{11} は、ヘテロアリール又は (C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - (これらの基はいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい) を表す。更に、 R^{11} は、アリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルケニル、(C_{4-9}) ヘテロビシクロアルキル - ヘテロアリール - 又は (C_{4-9}) スピロヘテロシクロアルキル - ヘテロアリール - を表すことができ、これらの基のいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい。更に、 R^{11} は、ハロゲンを表すことができる。

【0212】

第1の実施形態において、 R^{11} は、ハロゲンを表す。その実施形態の一態様において、 R^{11} は、プロモを表す。

30

【0213】

第2の実施形態において、 R^{11} は、シアノを表す。

【0214】

第3の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換されている C_{1-6} アルキルを表す。その実施形態の一態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているエチルを表す。

【0215】

第4の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換されているアリールを表す。その実施形態の一態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているフェニルを表す。

40

【0216】

第5の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換されている C_{3-7} ヘテロシクロアルキルを表す。その実施形態の一態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているピペリジニルを表す。

【0217】

第6の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換されている C_{3-7} ヘテロシクロアルケニルを表す。その実施形態の第1の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているジヒドロピラニルを表す。その実施形態の第2の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているジヒドロチオピラニル - を表す。その実施形態の第3の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されている 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニ

50

ルを表す。

【0218】

第7の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換されている(C_{4-9})ヘテロピシクロアルケニル-を表す。その実施形態の一態様において、 R^{11} は、場合によって置換されている8-アザピシクロ[3.2.1]オクテニルを表す。

【0219】

第8の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換されているヘテロアリアルを表す。その実施形態の選択された態様において、 R^{11} は、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、インダゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、ピリダジニル、ピリミジニル、又はピラジニルを表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

10

【0220】

第9の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換されている(C_{3-7})ヘテロシクロアルキル(C_{1-6})アルキル-アリアル-を表す。その実施形態の第1の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているピロリジニルメチルフェニル-を表す。その実施形態の第2の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているピペラジニルメチルフェニル-を表す。

【0221】

第10の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換されているヘテロアリアル-(C_{3-7})ヘテロシクロアルキル-を表す。その実施形態の一態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているピリジニル-ピペラジニル-を表す。

20

【0222】

第11の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換されている(C_{3-7})シクロアルキル-ヘテロアリアル-を表す。その実施形態の一態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているシクロヘキシルピリミジニル-を表す。

【0223】

第12の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換されている(C_{4-7})シクロアルケニル-ヘテロアリアル-を表す。

【0224】

第13の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換されている(C_{3-7})ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリアル-を表す。その実施形態の第1の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているモルホリニルチアゾリル-を表す。その実施形態の第2の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているピロリジニルピリジニル-を表す。その実施形態の第3の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているピペリジニルピリジニル-を表す。その実施形態の第4の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているピペラジニルピリジニル-を表す。その実施形態の第5の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているモルホリニルピリジニル-を表す。その実施形態の第6の態様において、 R^{11} は場合によって置換されているチオモルホリニルピリジニル-を表す。その実施形態の第7の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているジアゼパニルピリジニル-を表す。その実施形態の第8の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているピロリジニルピリミジニル-を表す。その実施形態の第9の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているピペリジニルピリミジニル-を表す。その実施形態の第10の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているピペラジニルピリミジニル-を表す。その実施形態の第11の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているモルホリニルピリミジニル-を表す。その実施形態の第12の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているチオモルホリニルピリミジニル-を表す。その実施形態の第13の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているジアゼパニルピリミジニル-を表す。その実施形態の第14の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているチアジアゼパニルピリミジニル-を表す。

30

40

【0225】

50

第14の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換されている(C_{3-7})ヘテロシクロアルキル(C_{1-6})アルキル-ヘテロアリール-を表す。その実施形態の第1の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているモルホリニルメチルチエニル-を表す。その実施形態の第2の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されているモルホリニルエチルピラゾリル-を表す。

【0226】

第15の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換されている(C_{3-7})ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール-を表す。

【0227】

第16の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換されている(C_{4-9})ヘテロピシクロアルキル-ヘテロアリール-を表す。

【0228】

第17の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換されている(C_{4-9})スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-を表す。

【0229】

きわめて適切には、 R^{11} は、プロモ若しくはシアノ；又はエチル、フェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、インダゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリジニルメチルフェニル、ピペラジニルメチルフェニル、ピリジニル-ピペラジニル、ピロリジニルピリジニル、ピペリジニルピリジニル、ピペラジニルピリジニル、モルホリニルピリジニル、チオモルホリニルピリジニル、ジアゼパニルピリジニル、ピロリジニルピリミジニル、ピペリジニルピリミジニル、ピペラジニルピリミジニル、モルホリニルピリミジニル、チオモルホリニルピリミジニル、ジアゼパニルピリミジニル、チアジアゼパニルピリミジニル、モルホリニルメチルチエニル、モルホリニルエチルピラゾリル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニルピリミジニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニルピリミジニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタニルピリミジニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナニルピリミジニル又は2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナニルピリミジニルを表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。更に、 R^{11} は、クロロ、トリフルオロメチル、 $-OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 又は $-CONR^bR^c$ ；又はメチル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチオピラニル、8-アザピシクロ[3.2.1]オクテニル、ジヒドロチエノ[3,4-b][1,4]ジオキシニル、ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジニル、イミダゾリルメチル、トリアゾリルメチル、ピリジニルメチル、モルホリニルメチルフェニル、シクロプロピルピリミジニル、シクロブチルピリミジニル、シクロペンチルピリミジニル、シクロヘキシルピリミジニル、シクロヘキセニル-ピリミジニル、モルホリニルチアゾリル、アゼチジニルピリジニル、イソチアゾリジニルピリジニル、イミダゾリジニルピリジニル、オキセタニルピリミジニル、アゼチジニルピリミジニル、テトラヒドロフラニル-ピリミジニル、イソチアゾリジニルピリミジニル、テトラヒドロピラニルピリミジニル、アゼチジニルメチル-ピリジニル、ピペラジニルメチルピリジニル、モルホリニルメチルピリジニル、チオモルホリニル-メチルピリジニル、モルホリニルメチルピリミジニル、3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサニルピリミジニル、3-アザピシクロ[4.1.0]ヘプタニルピリミジニル、3-アザピシクロ[3.2.1]オクタニルピリミジニル、3,6-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナニルピリミジニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタニルピリジニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニルピリミジニル、5-アザスピロ[2.4]ヘプタニルピリミジニル又は7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナニルピリミジニル(これらの基はいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい)を表すことができる。

【0230】

10

20

30

40

50

限定的には、 R^{11} は、プロモ；又はフェニル、ピペリジニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチオピラニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクテニル、インドリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロヘキシルピリミジニル、モルホリニルチアゾリル、ピペリジニルピリジニル、ピペラジニルピリジニル、モルホリニルピリジニル、ピロリジニルピリミジニル、ピペリジニルピリミジニル、ピペラジニルピリミジニル、モルホリニルピリミジニル、ジアゼパニルピリミジニル、3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサニルピリミジニル、3 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタニルピリミジニル、3, 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 2] ノナニルピリミジニル、2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニルピリミジニル、又は2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニルピリミジニル（これらの基はいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい）を表すことができる。

10

【 0 2 3 1 】

例示的に、 R^{11} は、ピリジニル、ピペラジニルピリミジニル又はジアゼパニルピリミジニル（これらの基はいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい）を表す。

【 0 2 3 2 】

R^{11} の場合による置換基の典型的な例としては、ハロゲン、シアノ、シアノ (C_{1-6}) アルキル、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 C_{2-6} アルケニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、トリフルオロエトキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、(C_{1-6}) アルキルスルホニル (C_{1-6}) アルキル、オキソ、アミノ、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノ、(C_{1-6}) アルコキシ (C_{1-6}) アルキルアミノ、N - [(C_{1-6}) アルキル] - N - [ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル] アミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ (C_{1-6}) アルキル、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、 C_{2-6} アルコキシカルボニル (C_{1-6}) アルキル、テトラゾリル、アミノカルボニル及び C_{1-6} アルキルスルホニルアミノカルボニルから独立して選択される1個、2個又は3個の置換基が挙げられる。更なる例としてはジフルオロメチル、ジフルオロエチル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6}) アルキル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキルアミノ、[(C_{1-6}) アルコキシ] (ヒドロキシ) (C_{1-6}) アルキルアミノ、[(C_{1-6}) アルキルチオ] - (ヒドロキシ) (C_{1-6}) アルキルアミノ、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノ (C_{1-6}) アルキルアミノ、N - [ジ (C_{1-6}) アルキルアミノ - (C_{1-6}) アルキル] - N - [ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル] アミノ、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル (C_{3-7}) シクロアルキルアミノ、(ヒドロキシ) [(C_{3-7}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル] アミノ、(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキルアミノ、(C_{3-7}) - ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキルアミノ、オキソ (C_{3-7}) ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキルアミノ、(C_{1-6}) アルキル - ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキルアミノ、(C_{1-6}) アルキルヘテロアリール (C_{1-6}) アルキルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、N - [(C_{1-6}) アルキル] - N - [(C_{2-6}) アルキルカルボニル] アミノ、 C_{3-6} アルケニルカルボニル - アミノ、ビス [(C_{3-6}) アルケニルカルボニル] アミノ、N - [(C_{1-6}) アルキル] - N - [(C_{3-7}) シクロアルキルカルボニル] - アミノ、N - [カルボキシ (C_{1-6}) アルキル] - N - [(C_{1-6}) アルキル] アミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニル (C_{1-6}) アルキルアミノ、N - [(C_{1-6}) アルキル] - N - [(C_{1-6}) アルキルスルホニル] アミノ、ホルミル、(C_{3-7}) シクロアルキルカルボニル、フェニルカルボニル、テトラゾリル (C_{1-6}) アルキル、アミノカルボニル (C_{1-6}) アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル及びアミノスルホニルが挙げられる。

20

30

40

【 0 2 3 3 】

50

R¹¹の場合による置換基の選択された例としては、ハロゲン、シアノ、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルスルホニル、オキソ、C₂₋₆アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ(C₁₋₆)アルキル及びC₂₋₆アルコキシカルボニルが挙げられる。更なる例には、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)ヘテロシクロアルキルアミノ、テトラゾリル(C₁₋₆)アルキル、アミノカルボニル(C₁₋₆)アルキル及びアミノスルホニルが含まれる。

【0234】

R¹¹の場合による置換基の適切な例としては、C₁₋₆アルコキシ及びオキソから独立して選択される1個、2個又は3個の置換基が挙げられる。

【0235】

R¹¹上の特定の置換基の典型的な例には、フルオロ、クロロ、シアノ、シアノエチル、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、エテニル、ヒドロキシ、メトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロエトキシ、メチルスルホニル、メチルスルホニルエチル、オキソ、アミノ、ジメチルアミノ、メトキシエチルアミノ、N-(ヒドロキシエチル)-N-(メチル)アミノ、メチルスルホニルアミノ、アセチル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、テトラゾリル、アミノカルボニル及びメチルスルホニル-アミノカルボニルから独立に選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基が含まれる。更なる例としては、エチル、イソプロピル、イソブチル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシイソプロピル、メトキシメチル、メトキシ-エチル、メチルスルフィニル、エチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、ヒドロキシプロピルアミノ、(ヒドロキシ)-(メチル)プロピルアミノ、(ヒドロキシ)(メトキシ)(メチル)プロピルアミノ、(ヒドロキシ)(メチルチオ)-ブチルアミノ、ジメチルアミノエチルアミノ、(ジメチルアミノ)(メチル)プロピルアミノ、N-(ジメチルアミノエチル)-N-(ヒドロキシエチル)アミノ、ヒドロキシメチルシクロペンチルアミノ、ヒドロキシシクロブチルメチルアミノ、(シクロプロピル)(ヒドロキシ)プロピルアミノ、テトラヒドロフラン-アミノ、モルホリニルエチルアミノ、オキソピロリジニルメチルアミノ、エチルオキサジアゾリルアミノ、メチルチアゾリアゾリルアミノ、チアゾリルメチルアミノ、チアゾリルエチルアミノ、ピリミジニルメチル-アミノ、メチルピラゾリルメチルアミノ、アセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、N-イソプロピル-カルボニル-N-メチルアミノ、エテニルカルボニルアミノ、ビス(エテニルカルボニル)アミノ、N-シクロプロピルカルボニル-N-メチルアミノ、N-(カルボキシメチル)-N-メチルアミノ、N-(カルボキシエチル)-N-メチルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、メトキシカルボニルエチルアミノ、N-メチル-N-(メチルスルホニル)アミノ、ホルミル、イソプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、フェニルカルボニル、テトラゾリルメチル、アミノカルボニルメチル、メチルアミノカルボニル、ヒドロキシエチルアミノ-カルボニル、ジメチルアミノカルボニル及びアミノスルホニルが挙げられる。

【0236】

R¹¹上の特定の置換基の選択された例には、フルオロ、シアノ、メチル、ヒドロキシ、メトキシ、メチルスルホニル、オキソ、アセチル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、エトキシカルボニル及びtert-ブトキシカルボニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基が含まれる。更なる例には、ヒドロキシイソプロピル、テトラヒドロフランアミノ、テトラゾリルメチル、アミノカルボニルメチル及びアミノスルホニルが含まれる。

【0237】

R¹¹上の特定の置換基の適切な例には、メトキシ及びオキソから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基が含まれる。

【0238】

R¹¹の選択された意味には、プロモ、シアノ、メトキシカルボニルエチル、エトキシ

10

20

30

40

50

カルボニルエチル、クロロフェニル、ヒドロキシフェニル、アセチルフェニル、アミノカルボニルフェニル、オキソピペリジニル、メチルスルホニル - ピペラジニル、モルホリニル、tert - ブトキシカルボニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、メチルピラゾリル、ジメチルピラゾリル、メチルインダゾリル、ジメチルイソオキサゾリル、メチルイミダゾリル、ピリジニル、フルオロピリジニル、シアノピリジニル、メチルピリジニル、(シアノ)(メチル)ピリジニル、ジメチルピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、エテニルピリジニル、メトキシピリジニル、(メトキシ)(メチル)ピリジニル、イソプロポキシピリジニル、トリフルオロエトキシピリジニル、(メチル)(トリフルオロエトキシ)ピリジニル、オキソピリジニル、(メチル) - (オキソ)ピリジニル、(ジメチル)(オキソ)ピリジニル、アミノピリジニル、ジメチルアミノピリジニル、メトキシエチルアミノピリジニル、N - (ヒドロキシエチル) - N - (メチル)アミノピリジニル、メチルスルホニルアミノピリジニル、カルボキシ - ピリジニル、キノリニル、ヒドロキシピリダジニル、ピリミジニル、メトキシピリミジニル、オキソ - ピリミジニル、アミノピリミジニル、ジメチルアミノピリミジニル、メトキシエチルアミノ - ピリミジニル、ヒドロキシピラジニル、ピロリジニルメチルフェニル、ピペラジニルメチルフェニル、ピリジニルピペラジニル、ピロリジニルピリジニル、ヒドロキシピロリジニルピリジニル、ピペリジニル - ピリジニル、アセチルピペリジニルピリジニル、ピペラジニルピリジニル、(メチル)(ピペラジニル) - ピリジニル、シアノエチルピペラジニルピリジニル、トリフルオロエチルピペラジニルピリジニル、メチルスルホニルピペラジニルピリジニル、メチルスルホニルエチルピペラジニルピリジニル、オキソピペラジニルピリジニル、アセチルピペラジニルピリジニル、(tert - ブトキシカルボニルピペラジニル) - (メチル)ピリジニル、カルボキシメチルピペラジニルピリジニル、カルボキシエチルピペラジニルピリジニル、エトキシカルボニルメチルピペラジニルピリジニル、エトキシカルボニルエチルピペラジニルピリジニル、モルホリニルピリジニル、チオモルホリニルピリジニル、オキソチオモルホリニルピリジニル、ジオキソ - チオモルホリニルピリジニル、オキソジアゼパニルピリジニル、ヒドロキシピロリジニルピリミジニル、カルボキシピペリジニルピリミジニル、ピペラジニルピリミジニル、メチルスルホニルピペラジニルピリミジニル、オキソピペラジニル - ピリミジニル、tert - ブトキシカルボニルピペラジニルピリミジニル、モルホリニルピリミジニル、チオモルホリニルピリミジニル、ジオキソチオモルホリニルピリミジニル、オキソジアゼパニル - ピリミジニル、ジオキソチアジアゼパニルピリミジニル、モルホリニルメチルチエニル、モルホリニルエチルピラゾリル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニルピリミジニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニルピリミジニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタニルピリミジニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 5] ノナニルピリミジニル及び 2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナニルピリミジニルが含まれる。更なる意味としては、以下が挙げられる：クロロ、N - イソプロピルカルボニル - N - メチルアミノメチル、N - シクロプロピルカルボニル - N - メチルアミノメチル、メチルスルフィニルフェニル、メチルスルホニルフェニル、(メチル) - (メチルスルホニル)フェニル、エテニルカルボニルアミノフェニル、tert - ブトキシカルボニルアミノ - フェニル、フェニルカルボニルフェニル、アミノスルホニルフェニル、メチルスルホニルピペリジニル、アセチルピペリジニル、イソプロピルカルボニルピペリジニル、シクロブチルカルボニルピペリジニル、メトキシカルボニルピペリジニル、tert - ブトキシカルボニルピペリジニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチオピラニル、メチルスルホニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、アセチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、メチルスルホニル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクテニル、tert - ブトキシカルボニル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクテニル、メチルチエニル、ジヒドロチエノ [3, 4 - b] [1, 4] ジオキシニル、オキソインドリル、オキソジヒドロピロロ [3, 4 - b] ピリジニル、ヒドロキシイソプロピルピリジニル、メチルスルホニル - ピリジニル、(ジフルオロメチル)(オキソ)ピリジニル、(オキソ)(トリフルオロメチル)ピリジニル、(メトキシ) - (

10

20

30

40

50

オキソ)ピリジニル、アセチルアミノピリジニル、ビス(エテニルカルボニル)アミノピ
 リジニル、N-メチル-N-(メチルスルホニル)アミノピリジニル、ホルミルピリジニ
 ル、アミノカルボニルピリジニル、(アミノカルボニル)(メチル)ピリジニル、メチル
 アミノカルボニルピリジニル、ヒドロキシエチルアミノ-カルボニルピリジニル、ジメチ
 ルアミノカルボニルピリジニル、(イソプロピル)(メチル)ピリミジニル、(イソブチ
 ル)(メチル)ピリミジニル、ヒドロキシイソプロピルピリミジニル、(メトキシメチル
)(メチル)-ピリミジニル、(メトキシエチル)(メチル)ピリミジニル、メチルスル
 ホニルピリミジニル、ジオキソピリミジニル、エチルアミノピリミジニル、ヒドロキシエ
 チルアミノピリミジニル、ヒドロキシプロピルアミノピリミジニル、(ヒドロキシ)(メ
 チル)プロピルアミノピリミジニル、(ヒドロキシ)-(メトキシ)(メチル)プロピル
 アミノピリミジニル、(ヒドロキシ)(メチルチオ)ブチルアミノ-ピリミジニル、ジメ
 チルアミノエチルアミノピリミジニル、(ジメチルアミノ)(メチル)プロピル-アミノ
 ピリミジニル、N-(ジメチルアミノエチル)-N-(ヒドロキシエチル)アミノピリミ
 ジニル、ヒドロキシメチルシクロペンチルアミノピリミジニル、ヒドロキシシクロブチル
 メチルアミノ-ピリミジニル、(シクロプロピル)(ヒドロキシ)プロピルアミノピリミ
 ジニル、テトラヒドロフランアミノ-ピリミジニル、モルホリニルエチルアミノピリミ
 ジニル、オキソピロリジニルメチルアミノ-ピリミジニル、エチルオキサジアゾリルアミ
 ノピリミジニル、メチルチアゾラゾリルアミノピリミジニル、チアゾリルメチルアミノピ
 リミジニル、チアゾリルエチルアミノピリミジニル、ピリミジニルメチル-アミノピリミ
 ジニル、メチルピラゾリルメチルアミノピリミジニル、アセチルアミノピリミジニル、N
 -アセチル-N-メチルアミノピリミジニル、N-(カルボキシメチル)-N-メチルア
 ミノピリミジニル、N-(カルボキシエチル)-N-メチルアミノピリミジニル、メトキ
 シカルボニルエチルアミノピリミジニル、N-メチル-N-(メチルスルホニル)アミノ
 ピリミジニル、ピラジニル、メチルイミダゾリルメチル、トリアゾリルメチル、メチルピ
 リジニルメチル、メトキシピリジニルメチル、モルホリニルメチル-フェニル、(シクロ
 プロピル)(メチル)ピリミジニル、ヒドロキシシクロブチルピリミジニル、(シクロペ
 ンチル)-(メチル)ピリミジニル、カルボキシシクロヘキシルピリミジニル、カルボキ
 シシクロヘキセニルピリミジニル、モルホリニルチアゾリル、オキソピロリジニルピリジ
 ニル、ジオキソイソチアゾリジニルピリジニル、オキソイミダゾリジニルピリジニル、
 (ヒドロキシ)(メチル)ピペリジニルピリジニル、カルボキシピペリジニル-ピリジニル
 、(カルボキシ)(メチル)ピペリジニルピリジニル、(クロロ)(ピペラジニル)ピリ
 ジニル、ジフルオロエチルピペラジニルピリジニル、(メチル)(オキソピペラジニル)
 ピリジニル、(メチル)-(モルホリニル)ピリジニル、オキソモルホリニルピリジニル
 、(メチル)(チオモルホリニル)ピリジニル、(メチル)(オキソチオモルホリニル)
 ピリジニル、ヒドロキシオキセタニルピリミジニル、ヒドロキシアゼチジニル-ピリミジ
 ニル、ヒドロキシメチルアゼチジニルピリミジニル、(tert-ブトキシカルボニル)
 (ヒドロキシ)-アゼチジニルピリミジニル、(メチル)(テトラヒドロフラン)ピリ
 ミジニル、ヒドロキシメチル-ピロリジニルピリミジニル、メトキシピロリジニルピリミ
 ジニル、メトキシメチルピロリジニル-ピリミジニル、オキソピロリジニルピリミジニル
 、(メチル)(オキソ)ピロリジニルピリミジニル、ジメチルアミノピロリジニルピリミ
 ジニル、カルボキシピロリジニルピリミジニル、ジオキソイソチアゾリジニルピリミジニ
 ル、ヒドロキシテトラヒドロピラニルピリミジニル、ジフルオロ-ピペリジニルピリミジ
 ニル、ヒドロキシピペリジニルピリミジニル、ヒドロキシメチルピペリジニル-ピリミジ
 ニル、メトキシピペリジニルピリミジニル、オキソピペリジニルピリミジニル、(カルボ
 キシ)-(メチル)ピペリジニルピリミジニル、(カルボキシ)(ヒドロキシ)ピペリジ
 ニルピリミジニル、(アミノ)-(カルボキシ)ピペリジニルピリミジニル、(エトキシ
 カルボニル)(メチル)ピペリジニルピリミジニル、アミノカルボニルピペリジニルピリ
 ミジニル、ヒドロキシエチルピペラジニルピリミジニル、(メチル)-(オキソピペラジ
 ニル)ピリミジニル、カルボキシメチルピペラジニルピリミジニル、カルボキシエチル-
 ピペラジニルピリミジニル、テトラゾリルメチルピペラジニルピリミジニル、アミノカル

10

20

30

40

50

ボニルメチル - ピペラジニルピリミジニル、メチルモルホリニルピリミジニル、ジメチルモルホリニルピリミジニル、オキソモルホリニルピリミジニル、ヒドロキシメチルアゼチジニルカルボニルピリジニル、ピペラジニル - カルボニルピリジニル、メチルピペラジニルカルボニルピリジニル、モルホリニルカルボニルピリジニル、チオモルホリニルカルボニルピリジニル、ジオキソチオモルホリニルカルボニルピリジニル、(メチル) - (モルホリニルメチル)ピリミジニル、カルボキシ - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0]ヘキサニルピリミジニル、エトキシカルボニル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0]ヘキサニルピリミジニル、カルボキシ - 3 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] - ヘプタニルピリミジニル、カルボキシ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1]オクタニルピリミジニル、メトキシカルボニル - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1]オクタニルピリミジニル、オキソ - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 2]ノナニルピリミジニル、オキソ - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 4]オクタニルピリジニル、ジフルオロ - 5 - アザスピロ [2 . 4]ヘプタニルピリミジニル、カルボキシ - 2 - アザスピロ [3 . 3]ヘプタニルピリミジニル及び7 - オキサ - 2 - アザスピロ [3 . 5]ノナニル - ピリミジニル。

【 0 2 3 9 】

R^{1 1}の限定的な意味としては、以下が挙げられる：プロモ、tert - ブトキシカルボニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジニル、メチルピラゾリル、シアノピリジニル、メトキシピリジニル、オキソピリジニル、ピペラジニルピリジニル、モルホリニルピリジニル、カルボキシピペリジニルピリミジニル、ピペラジニルピリミジニル、メチルスルホニルピペラジニルピリミジニル、オキソピペラジニルピリミジニル、オキソジアゼパニルピリミジニル及び2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3]ヘプタニルピリミジニル。

更なる意味としては、以下が挙げられる：アミノスルホニルフェニル、メチルスルホニルピペリジニル、アセチルピペリジニル、tert - ブトキシカルボニルピペリジニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチオピラニル、メチルスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジニル、アセチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジニル、メチルスルホニル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1]オクテニル、tert - ブトキシカルボニル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1]オクテニル、オキソインドリル、ヒドロキシイソプロピルピリミジニル、テトラヒドロフラニルアミノピリミジニル、カルボキシシクロヘキシル - ピリミジニル、モルホリニルチアゾリル、カルボキシピペリジニルピリジニル、(カルボキシ)(メチル) - ピペリジニルピリジニル、(メチル)(オキソピペラジニル)ピリジニル、メトキシピロリジニルピリミジニル、カルボキシピロリジニルピリミジニル、ジフルオロピペリジニルピリミジニル、(カルボキシ)(メチル) - ピペリジニルピリミジニル、(カルボキシ)(ヒドロキシ)ピペリジニルピリミジニル、(エトキシカルボニル) - (メチル)ピペリジニルピリミジニル、カルボキシメチルピペラジニルピリミジニル、カルボキシエチル - ピペラジニルピリミジニル、テトラゾリルメチルピペラジニルピリミジニル、アミノカルボニルメチル - ピペラジニルピリミジニル、ジメチルモルホリニルピリミジニル、カルボキシ - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] - ヘキサニルピリミジニル、エトキシカルボニル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0]ヘキサニルピリミジニル、カルボキシ - 3 - アザビシクロ [4 . 1 . 0]ヘプタニルピリミジニル、オキソ - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 2]ノナニルピリミジニル及びカルボキシ - 2 - アザスピロ [3 . 3]ヘプタニルピリミジニル。

【 0 2 4 0 】

R^{1 1}の例示的な意味には、メトキシピリジニル、オキソピリジニル、ピペラジニルピリミジニル、オキソピペラジニルピリミジニル及びオキソジアゼパニルピリミジニルが含まれる。

【 0 2 4 1 】

典型的には、R^{1 5}及びR^{1 6}は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、シアノ、ニトロ、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、アミノ、メチルアミノ、tert - ブチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニルアミ

10

20

30

40

50

ノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ホルミル、アセチル、シクロプロピルカルボニル、アゼチジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル及びジメチルアミノスルホニルを表すことができる。

【0242】

R¹⁵の典型的な意味には、水素、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、トリフルオロメチル、C₁₋₆アルコキシ、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシが含まれる。

【0243】

R¹⁵の例示的な意味としては、ハロゲン及びジフルオロメトキシが挙げられる。

10

【0244】

第1の実施形態において、R¹⁵は、水素を表す。第2の実施形態において、R¹⁵は、ハロゲンを表す。その実施形態の第1の態様において、R¹⁵はフルオロを表す。その実施形態の第2の態様において、R¹⁵はクロロを表す。第3の実施形態において、R¹⁵は、C₁₋₆アルキルを表す。その実施形態の一態様において、R¹⁵はメチルを表す。第4の実施形態において、R¹⁵は、トリフルオロメチルを表す。第5の実施形態において、R¹⁵は、C₁₋₆アルコキシを表す。その実施形態の一態様において、R¹⁵はメトキシを表す。第6の実施形態において、R¹⁵は、ジフルオロメトキシを表す。第7の実施形態において、R¹⁵は、トリフルオロメトキシを表す。

【0245】

R¹⁵の選択された意味には、水素、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシが含まれる。

20

【0246】

R¹⁵の適切な意味としては、クロロ及びジフルオロメトキシが挙げられる。

【0247】

R¹⁶の典型的な意味には、水素、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ及びアミノが含まれる。

【0248】

R¹⁶の例示的な意味としては、水素及びハロゲンが挙げられる。

【0249】

第1の実施形態において、R¹⁶は、水素を表す。第2の実施形態において、R¹⁶は、ハロゲンを表す。その実施形態の第1の態様において、R¹⁶はフルオロを表す。その実施形態の第2の態様において、R¹⁶はクロロを表す。第3の実施形態において、R¹⁶は、C₁₋₆アルキルを表す。その実施形態の一態様において、R¹⁶はメチルを表す。第4の実施形態において、R¹⁶は、トリフルオロメチルを表す。第5の実施形態において、R¹⁶は、ジフルオロメトキシを表す。第7の実施形態において、R¹⁶は、アミノを表す。

30

【0250】

R¹⁶の選択された意味には、水素、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ及びアミノが含まれる。

40

【0251】

R¹⁶の適切な意味としては、水素及びクロロが挙げられる。

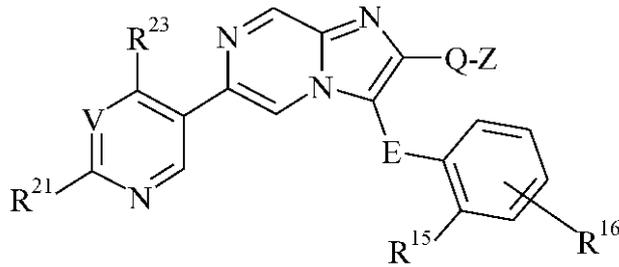
【0252】

特定の実施形態において、R¹⁶は、完全体R¹⁵に対してフェニル環のパラ位に結合される。

【0253】

上記式(IIA)の化合物の特定のサブグループ(下位グループ)は、式(II B)の化合物及びそのN-オキッド、並びにその医薬として許容できる塩及び溶媒和物、及びそのグルクロニド誘導体、及びその共結晶:

【化6】



(IIB)

10

(式中、

VはC - R²²又はNを表し；

R²¹は、水素、ハロゲン、ハロ(C₁₋₆)アルキル、シアノ、C₁₋₆アルキル、トリフルオロメチル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₆アルキルスルホニル、アミノ、アミノ(C₁₋₆)アルキル、C₁₋₆アルキルアミノ、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノ、(C₁₋₆)アルコキシ(C₁₋₆)アルキルアミノ、N - [(C₁₋₆)アルキル] - N - [ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル]アミノ、(C₃₋₇)ヘテロシクロアルキルアミノ、C₂₋₆アルキルカルボニルアミノ、(C₂₋₆)アルキルカルボニルアミノ(C₁₋₆)アルキル、C₂₋₆アルコキシカルボニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、(C₁₋₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁₋₆)アルキル、ホルミル、C₂₋₆アルキルカルボニル、カルボキシ、C₂₋₆アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、C₁₋₆アルキルアミノスルホニル又はジ(C₁₋₆)アルキルアミノスルホニルを表し；又はR²¹は、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₄₋₇)シクロアルケニル、(C₃₋₇)ヘテロシクロアルキル、(C₃₋₇)ヘテロシクロアルケニル、(C₄₋₉)ヘテロビスシクロアルキル又は(C₄₋₉)スピロヘテロシクロアルキルを表し、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換

20

30

されていく；

R²²は、水素、ハロゲン、シアノ又はC₁₋₆アルキルを表し；R²³は、水素又はC₁₋₆アルキルを表し；E、Q、Z、R¹⁵及びR¹⁶は、上記において定義した通りである)によって表される。

【0254】

一実施形態において、Vは、C - R²²を表す。他の実施形態において、Vは、Nを表す。

【0255】

一般に、R²¹は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁₋₆アルキル、トリフルオロメチル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₆アルキルスルホニル、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノ、(C₁₋₆)アルコキシ(C₁₋₆)アルキルアミノ、N - [(C₁₋₆)アルキル] - N - [ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル]アミノ、C₂₋₆アルキルカルボニルアミノ、C₂₋₆アルコキシカルボニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、C₂₋₆アルキルカルボニル、カルボキシ、C₂₋₆アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、C₁₋₆アルキルアミノスルホニル若しくはジ(C₁₋

40

50

6) アルキルアミノスルホニルを表すか; 又は $R^{2,1}$ は、(C₄₋₇)シクロアルケニル、(C₃₋₇)ヘテロシクロアルキル、(C₃₋₇)ヘテロシクロアルケニル、(C₄₋₉)ヘテロビシクロアルキル若しくは(C₄₋₉)スピロヘテロシクロアルキルを表し、これらの基のいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

【0256】

理想的には、 $R^{2,1}$ は、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル、C₁₋₆アルコキシ若しくは(C₃₋₇)ヘテロシクロアルキルアミノを表すか; 又は $R^{2,1}$ は、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₃₋₇)ヘテロシクロアルキル、(C₄₋₉)ヘテロビシクロアルキル若しくは(C₄₋₉)スピロヘテロシクロアルキルを表し、これらの基のいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

10

【0257】

典型的には、 $R^{2,1}$ は水素、ハロゲン、シアノ、C₁₋₆アルキル、トリフルオロメチル、C₂₋₆アルケニル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、トリフルオロエトキシ、アミノ、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノ、(C₁₋₆)アルコキシ(C₁₋₆)アルキルアミノ、N-[(C₁₋₆)アルキル] - N - [ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル] アミノ、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ若しくはカルボキシを表すか; 又は $R^{2,1}$ は、(C₃₋₇)ヘテロシクロアルキル、(C₄₋₉)ヘテロビシクロアルキル若しくは(C₄₋₉)スピロヘテロシクロアルキル(これらの基はいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい)を表す。更に、 $R^{2,1}$ は、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル若しくは(C₃₋₇)ヘテロシクロアルキルアミノを表すことができ; 又は $R^{2,1}$ は、場合によって置換されている(C₃₋₇)シクロアルキルを表すことができる。

20

【0258】

適切には、 $R^{2,1}$ は、ヒドロキシ若しくはC₁₋₆アルコキシを表すか; 又は $R^{2,1}$ は、(C₃₋₇)ヘテロシクロアルキル若しくは(C₄₋₉)ヘテロビシクロアルキル(これらの基はいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい)を表す。更に、 $R^{2,1}$ は、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル若しくは(C₃₋₇)ヘテロシクロアルキルアミノを表すことができ; 又は $R^{2,1}$ は、(C₃₋₇)シクロアルキル若しくは(C₄₋₉)スピロヘテロシクロアルキルを表すことができ、これらの基のどちらも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

30

【0259】

$R^{2,1}$ が、場合によって置換されている(C₃₋₇)シクロアルキル基を表す場合、典型的な意味にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルが含まれ、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

【0260】

$R^{2,1}$ が、場合によって置換されている(C₄₋₇)シクロアルケニル基を表す場合、典型的な意味には、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル及びシクロヘプテニルが含まれ、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

【0261】

$R^{2,1}$ が、場合によって置換されている(C₃₋₇)ヘテロシクロアルキル基を表す場合、典型的な意味としては、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジアゼパニル及びチアジアゼパニル(これらの基はいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい)が挙げられる。更なる意味としては、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、イソチアゾリジニル、イミダゾリジニル及びテトラヒドロピラニル(これらの基はいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい)が挙げられる。

40

【0262】

$R^{2,1}$ が、場合によって置換されている(C₃₋₇)ヘテロシクロアルケニル基を表す場合、典型的な意味は、場合によって置換されている1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリ

50

ジニルである。更なる意味には、ジヒドロピラニル及びジヒドロチオピラニルが含まれ、これらの基のどちらも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい。

【0263】

$R^{2,1}$ が、場合によって置換されている(C_{4-9})ヘテロシクロアルキル基を表す場合、典型的な意味には、3-アザシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-オキサ-5-アザシクロ[2.2.1]ヘプタニル、キヌクリジニル、2-オキサ-5-アザシクロ[2.2.2]オクタニル、8-アザシクロ[3.2.1]オクタニル、3,8-ジアザシクロ[3.2.1]オクタニル及び3,9-ジアザシクロ[4.2.1]ノナニルが含まれ、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。更なる意味としては、3-アザシクロ[4.1.0]ヘプタニル、3-アザシクロ[3.2.1]オクタニル及び3,6-ジアザシクロ[3.2.2]オクタニル(これらの基はいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい)が挙げられる。

10

【0264】

$R^{2,1}$ が、場合によって置換されている(C_{4-9})スピロヘテロシクロアルキル基を表す場合、典型的な意味には、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナニル及び2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナニルが含まれ、これらの基のいずれも、1種若しくは複数の置換基により場合によって置換されていてよい。更なる意味としては、5-アザスピロ[2.4]ヘプタニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル及び7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナニル(これらの基はいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい)が挙げられる。

20

【0265】

$R^{2,1}$ 上に存在できる場合による置換基の例には、ハロゲン、シアノ、シアノ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 C_{2-6} アルケニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、(C_{1-6})アルキルスルホニル(C_{1-6})アルキル、オキソ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6})アルキルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、 C_{2-6} アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ(C_{1-6})アルキル、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、 C_{2-6} アルコキシカルボニル(C_{1-6})アルキル、テトラゾリル、アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、ジ(C_{1-6})アルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノカルボニル、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル及びジ(C_{1-6})アルキルアミノスルホニルから独立に選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基が含まれる。更なる例には、テトラゾリル(C_{1-6})アルキル及びアミノカルボニル(C_{1-6})アルキルが含まれる。

30

【0266】

$R^{2,1}$ 上の場合による置換基の適切な例には、フルオロ、クロロ、プロモ、シアノ、シアノメチル、メチル、エチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、エテニル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ジフルオロ-メトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、メチル-スルホニルメチル、オキソ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、メトキシ-カルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ホルミル、アセチル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、テトラゾリル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル及びジメチルアミノスルホニルが含まれる。更なる例としては、テトラゾリルメチル及びアミノカルボニルメチルが挙げられる。

40

50

【0267】

R^{2 1}上に存在できる場合による置換基の限定的な例には、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルスルホニル、オキソ、カルボキシ、カルボキシ(C₁₋₆)アルキル及びC₂₋₆アルコキシカルボニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基が含まれる。更なる例には、テトラゾリル(C₁₋₆)アルキル及びアミノカルボニル(C₁₋₆)アルキルが含まれる。

【0268】

R^{2 1}の場合による置換基の選択された例としては、シアノ(C₁₋₆)アルキル、トリフルオロエチル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキルスルホニル、(C₁₋₆)アルキルスルホニル(C₁₋₆)アルキル、オキソ、C₂₋₆アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ(C₁₋₆)アルキル、C₂₋₆アルコキシカルボニル、C₂₋₆アルコキシカルボニル(C₁₋₆)アルキル、テトラゾリル及びC₁₋₆アルキルスルホニルアミノカルボニルから独立して選択される1個、2個又は3個の置換基が挙げられる。

10

【0269】

R^{2 1}上の特定の置換基の選択された例には、フルオロ、メチル、ヒドロキシ、メトキシ、メチルスルホニル、オキソ、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル及びエトキシカルボニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基が含まれる。更なる例には、テトラゾリルメチル及びアミノカルボニルメチルが含まれる。

【0270】

R^{2 1}の特定の置換基の例としては、シアノエチル、トリフルオロエチル、ヒドロキシ、メチルスルホニル、メチルスルホニルエチル、オキソ、アセチル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、tert-ブトキシカルボニル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、テトラゾリル及びメチルスルホニルアミノカルボニルから独立して選択される1個、2個又は3個の置換基が挙げられる。

20

【0271】

適切には、R^{2 1}は、オキソによって置換されていてよい。

【0272】

典型的には、R^{2 1}は、水素、フルオロ、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、エチニル、ヒドロキシ、メトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロエトキシ、アミノ、ジメチルアミノ、メトキシエチルアミノ、N-(ヒドロキシエチル)-N-(メチル)アミノ、カルボキシ、ピロリジニル、ヒドロキシピロリジニル、ピペリジニル、アセチルピペリジニル、カルボキシピペリジニル、ピペラジニル、シアノエチルピペラジニル、トリフルオロエチルピペラジニル、メチルスルホニルピペラジニル、メチルスルホニルエチルピペラジニル、オキソピペラジニル、アセチルピペラジニル、tert-ブトキシカルボニルピペラジニル、カルボキシメチルピペラジニル、カルボキシエチルピペラジニル、エトキシカルボニルメチルピペラジニル、エトキシカルボニルエチルピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキソチオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、オキソジアゼパニル、ジオキソチアジアゼパニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナニル又は2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナニルを表す。更に、R^{2 1}は、ヒドロキシイソプロピル、テトラヒドロフランアミノ、カルボキシシクロヘキシル、メトキシピロリジニル、カルボキシピロリジニル、ジフルオロピペリジニル、(カルボキシ)(メチル)ピペリジニル、(カルボキシ)(ヒドロキシ)ピペリジニル、(エトキシカルボニル)(メチル)ピペリジニル、テトラゾリルメチルピペラジニル、アミノカルボニルメチルピペラジニル、ジメチルモルホリニル、カルボキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、エトキシカルボニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、カルボキシ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、オキソ-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナニル又はカルボキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタニルを表すことができる。

30

40

【0273】

50

R^{21} の選択される意味としては、シアノ、メトキシ、カルボキシピペリジニル、ピペラジニル、メチルスルホニルピペラジニル、オキソピペラジニル、カルボキシメチルピペラジニル、カルボキシエチル - ピペラジニル、モルホリニル、オキソジアゼパニル及び2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニル。追加の意味としては、ヒドロキシイソプロピル、テトラヒドロフランアミノ、カルボキシシクロヘキシル、メトキシ - ピロリジニル、カルボキシピロリジニル、ジフルオロピペリジニル、(カルボキシ)(メチル)ピペリジニル、(カルボキシ)(ヒドロキシ)ピペリジニル、(エトキシカルボニル)(メチル)ピペリジニル、テトラゾリルメチル - ピペラジニル、アミノカルボニルメチルピペラジニル、ジメチルモルホリニル、カルボキシ - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサニル、エトキシカルボニル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサニル、カルボキシ - 3 - アザピシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタニル、オキソ - 3 , 6 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナニル及びカルボキシ - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニルが挙げられる。
【 0 2 7 4 】

10

R^{21} の例示的な意味としては、ヒドロキシ、メトキシ、ピペラジニル、オキソピペラジニル及びオキソジアゼパニルが挙げられる。

【 0 2 7 5 】

特定の実施形態において、 R^{21} は、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキルを表す。その実施形態の一態様において、 R^{21} はヒドロキシイソプロピル、とりわけ2 - ヒドロキシプロパ - 2 - イルを表す。

【 0 2 7 6 】

20

一般に、 R^{22} は、水素又は C_{1-6} アルキルを表す。

【 0 2 7 7 】

適切には、 R^{22} は、水素、クロロ、シアノ又はメチルを表す。

【 0 2 7 8 】

適切には、 R^{22} は、水素又はシアノを表す。

【 0 2 7 9 】

典型的には、 R^{22} は、水素又はメチルを表す。

【 0 2 8 0 】

一実施形態において、 R^{22} は、水素を表す。他の実施形態において、 R^{22} は、 C_{1-6} アルキル、とりわけメチルを表す。更なる実施形態において、 R^{22} は、シアノを表す。更なる実施形態において、 R^{22} は、ハロゲン、特にクロロを表す。

30

【 0 2 8 1 】

典型的には、 R^{23} は、水素又はメチルを表す。

【 0 2 8 2 】

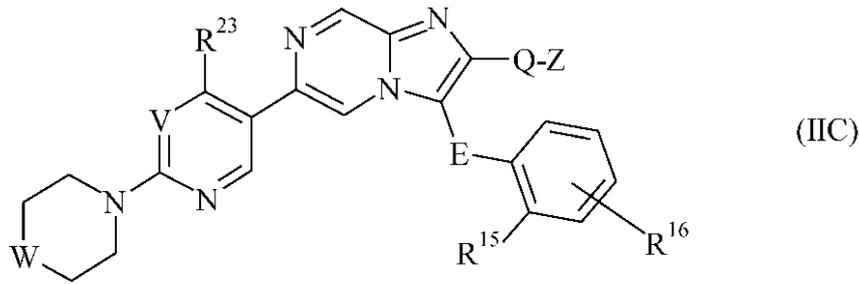
一実施形態において、 R^{23} は、水素を表す。他の実施形態において、 R^{23} は、 C_{1-6} アルキル、とりわけメチルを表す。

【 0 2 8 3 】

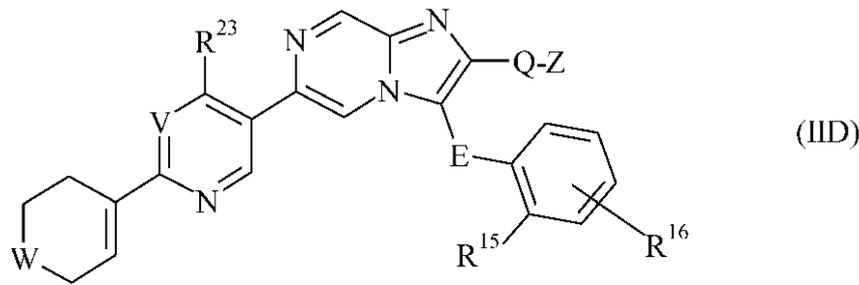
上記の式 (I I B) の化合物の特定のサブグループは、式 (I I C)、(I I D) 及び (I I E) の化合物及びそれらのN - オキシド、並びにそれらの医薬として許容できる塩及び溶媒和物、及びそれらのグルクロニド誘導体、及びそれらの共結晶：

40

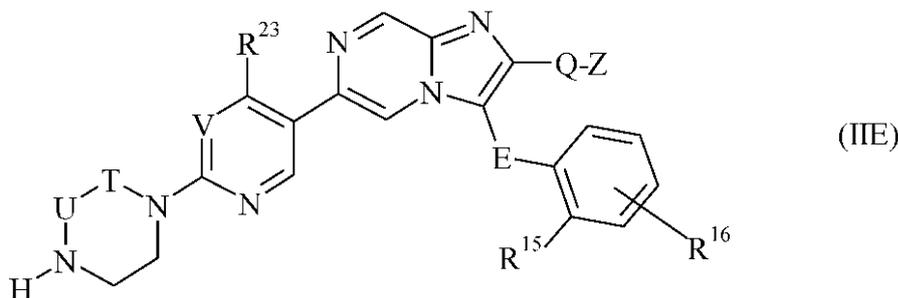
【化7】



10



20



30

(式中、

Tは、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を表し；Uは、 $\text{C}(\text{O})$ 又は $\text{S}(\text{O})_2$ を表し；Wは、 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{31})$ 又は $\text{C}(\text{R}^{32})(\text{R}^{33})$ を表し；

R^{31} は、水素、シアノ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、(C_{1-6})アルキルスルホニル(C_{1-6})アルキル、ホルミル、 C_{2-6} アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ(C_{1-6})アルキル、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、 C_{2-6} アルコキシカルボニル(C_{1-6})アルキル、テトラゾリル(C_{1-6})アルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニル(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、ジ(C_{1-6})アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル又はジ(C_{1-6})アルキルアミノスルホニルを表し；

40

R^{32} は、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、カルボキシ(C_{1-6})アルキル、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、 C_{2-6} アルコキシカルボニル(C_{1-6})アルキル、テトラゾリル又はアミノカルボニルを表し；

 R^{33} は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ又はアミノを表し；

V、E、Q、Z、 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{23} は、上記において定義した通りである)によって表される。

50

【0284】

第1の実施形態において、Tは、 $-CH_2-$ を表す。第2の実施形態において、Tは、 $-CH_2CH_2-$ を表す。

【0285】

第1の実施形態において、UはC(O)を表す。第2の実施形態において、UはS(O)₂を表す。

【0286】

一般に、Wは、O、S、S(O)、S(O)₂、N(R^{3 1})、CF₂、CH(CO₂H)又はCH(テトラゾリル)を表す。

【0287】

きわめて適切には、Wは、O、N(R^{3 1})又はC(R^{3 2})(R^{3 3})を表す。

【0288】

適切には、Wは、O、S、S(O)、S(O)₂、N(R^{3 1})又はCH(CO₂H)を表す。

【0289】

典型的には、Wは、O、S(O)₂、N(R^{3 1})又はCH(CO₂H)を表す。

【0290】

第1の実施形態において、Wは、Oを表す。第2の実施形態において、Wは、Sを表す。第3の実施形態において、Wは、S(O)を表す。第4の実施形態において、Wは、S(O)₂を表す。第5の実施形態において、Wは、N(R^{3 1})を表す。第6の実施形態において、Wは、C(R^{3 2})(R^{3 3})を表す。第6の実施形態の第1の態様において、WはCF₂を表す。第6の実施形態の第2の態様において、WはCH(CO₂H)を表す。第6の実施形態の第3の態様において、WはCH(テトラゾリル)を表す。

【0291】

一般に、R^{3 1}は、水素、シアノ(C₁₋₆)アルキル、C₁₋₆アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、C₁₋₆アルキルスルホニル、(C₁₋₆)アルキルスルホニル(C₁₋₆)アルキル、ホルミル、C₂₋₆アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ(C₁₋₆)アルキル、C₂₋₆アルコキシカルボニル、C₂₋₆アルコキシカルボニル(C₁₋₆)アルキル、アミノカルボニル、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、C₁₋₆アルキルアミノスルホニル又はジ(C₁₋₆)アルキルアミノスルホニルを表す。

【0292】

適切には、R^{3 1}は、水素、シアノ(C₁₋₆)アルキル、トリフルオロエチル、C₁₋₆アルキルスルホニル、(C₁₋₆)アルキルスルホニル(C₁₋₆)アルキル、C₂₋₆アルキルカルボニル、カルボキシ(C₁₋₆)アルキル、C₂₋₆アルコキシカルボニル又はC₂₋₆アルコキシカルボニル(C₁₋₆)アルキルを表す。更に、R^{3 1}は、テトラゾリル(C₁₋₆)アルキル又はアミノカルボニル(C₁₋₆)アルキルを表すことができる。

【0293】

限定的には、R^{3 1}は、水素、C₁₋₆アルキルスルホニル又はカルボキシ(C₁₋₆)アルキルを表す。更に、R^{3 1}は、テトラゾリル(C₁₋₆)アルキル又はアミノカルボニル(C₁₋₆)アルキルを表すことができる。

【0294】

R^{3 1}の典型的な意味には、水素、シアノエチル、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルエチル、ホルミル、アセチル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル及びジメチルアミノスルホニルが含まれる。更なる意味には、テトラゾリルメチル及びアミノカルボニルメチルが

10

20

30

40

50

含まれる。

【0295】

R^{3 1}の選択された意味には、水素、シアノエチル、トリフルオロエチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルエチル、アセチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、tert-ブトキシカルボニル、エトキシカルボニルメチル及びエトキシカルボニルエチルが含まれる。更なる意味には、テトラゾリルメチル及びアミノカルボニルメチルが含まれる。

【0296】

R^{3 1}の限定的な意味には、水素、メチルスルホニル、カルボキシメチル及びカルボキシエチルが含まれる。更なる意味には、テトラゾリルメチル及びアミノカルボニルメチルが含まれる。

10

【0297】

R^{3 1}の特定の意味は、水素である。

【0298】

適切には、R^{3 2}は、ハロゲン、C₁₋₆アルコキシ、カルボキシ、カルボキシ(C₁₋₆)アルキル、C₂₋₆アルコキシカルボニル、C₂₋₆アルコキシカルボニル(C₁₋₆)アルキル又はテトラゾリルを表す。

【0299】

典型的には、R^{3 2}は、ハロゲン、カルボキシ又はC₂₋₆アルコキシカルボニルを表す。

20

【0300】

R^{3 2}の典型的な意味には、フルオロ、メトキシ、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、テトラゾリル及びアミノカルボニルが含まれる。

【0301】

R^{3 2}の特定の意味には、フルオロ、カルボキシ及びエトキシカルボニルが含まれる。

【0302】

選択された実施形態において、R^{3 2}は、カルボキシを表す。

【0303】

適切には、R^{3 3}は、水素、ハロゲン、C₁₋₆アルキル又はヒドロキシを表す。

30

【0304】

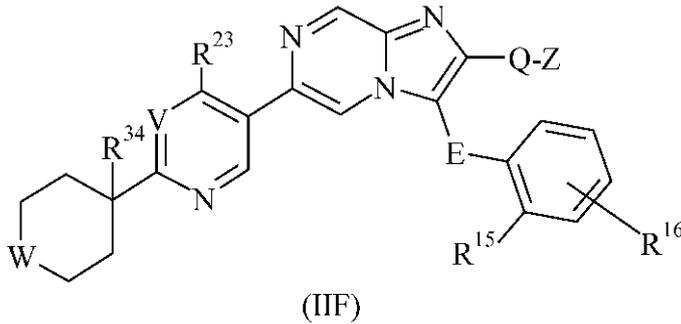
第1の実施形態において、R^{3 3}は、水素を表す。第2の実施形態において、R^{3 3}は、ハロゲンを表す。その実施形態の一態様において、R^{3 3}は、フルオロを表す。第3の実施形態において、R^{3 3}は、C₁₋₆アルキルを表す。その実施形態の一態様において、R^{3 3}は、メチルを表す。第4の実施形態において、R^{3 3}はヒドロキシを表す。第5の実施形態において、R^{3 3}はアミノを表す。

【0305】

上記の式(II B)の化合物の他のサブグループは、式(II F)の化合物及びそのN-オキシド、並びにその医薬として許容できる塩及び溶媒和物、及びそのグルクロニド誘導体、及びその共結晶：

40

【化 8】



10

(式中、

R^{34} は、水素、ハロゲン、ハロ (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノ、(C_{2-6}) アルキルカルボニルアミノ、(C_{2-6}) アルキルカルボニルアミノ (C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) アルキル-スルホニルアミノ又は (C_{1-6}) アルキルスルホニルアミノ (C_{1-6}) アルキルを表し；

E、Q、Z、V、W、 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{23} は、上記において定義した通りである) によって表される。

20

【0306】

第1の実施形態において、 R^{34} は、水素を表す。第2の実施形態において、 R^{34} は、ハロゲンを表す。その実施形態の一態様において、 R^{34} は、フルオロを表す。第3の実施形態において、 R^{34} はハロ (C_{1-6}) アルキルを表す。その実施形態の一態様において、 R^{34} はフルオロメチルを表す。第4の実施形態において、 R^{34} は、ヒドロキシを表す。第5の実施形態において、 R^{34} は、 C_{1-6} アルコキシ、とりわけメトキシを表す。第6の実施形態において、 R^{34} は、 C_{1-6} アルキルチオ、とりわけメチルチオを表す。第7の実施形態において、 R^{34} は、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、とりわけメチルスルフィニルを表す。第8の実施形態において、 R^{34} は、 C_{1-6} アルキルスルホニル、とりわけメチルスルホニルを表す。第9の実施形態において、 R^{34} は、アミノを表す。第10の実施形態において、 R^{34} は、 C_{1-6} アルキルアミノ、とりわけメチルアミノを表す。第11の実施形態において、 R^{34} は、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノ、とりわけジメチルアミノを表す。第12の実施形態において、 R^{34} は、(C_{2-6}) アルキルカルボニルアミノ、とりわけアセチルアミノを表す。第13の実施形態において、 R^{34} は、(C_{2-6}) アルキルカルボニルアミノ (C_{1-6}) アルキル、とりわけアセチルアミノメチルを表す。第14の実施形態において、 R^{34} は、(C_{1-6}) アルキルスルホニルアミノ、とりわけメチルスルホニルアミノを表す。第15の実施形態において、 R^{34} は、(C_{1-6}) アルキルスルホニルアミノ (C_{1-6}) アルキル、とりわけメチルスルホニルアミノメチルを表す。

30

40

【0307】

典型的には、 R^{34} は、水素、ハロゲン、ハロ (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ又は (C_{2-6}) アルキルカルボニルアミノ (C_{1-6}) アルキルを表す。

【0308】

R^{34} の選択される意味としては、水素、フルオロ、フルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ及びアセチルアミノメチルが挙げられる。

【0309】

R^{34} の特定の意味としては、水素、フルオロ、フルオロメチル、ヒドロキシ及びアセチルアミノメチルが挙げられる。

50

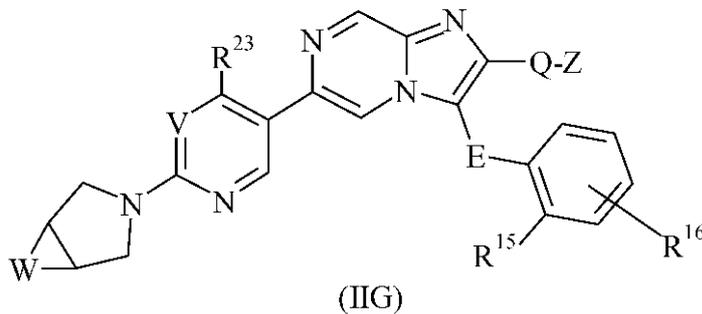
【0310】

適切には、 $R^{3,4}$ は、水素又はヒドロキシを表す。

【0311】

上記式 (IIB) の化合物の更なるサブグループは、式 (IIG) の化合物及びその N - オキシド、並びに医薬として許容できるその塩及び溶媒和物、並びにそのグルクロニド誘導体、並びにその共結晶：

【化9】



10

(式中、E、Q、Z、V、W、 R^{15} 、 R^{16} 及び $R^{2,3}$ は、上記において定義した通りである) によって表される。

【0312】

20

本発明に従う独特の新規な化合物には、それらの調製が、添付する実施例において記述されるそれぞれの化合物、並びにその医薬として許容できる塩及び溶媒和物が含まれる。

【0313】

本発明に従う化合物は、様々なヒトの病気の治療及び/又は予防において有益である。これらには、自己免疫性及び炎症性障害；神経学的及び神経変性障害；疼痛及び侵害性障害；心血管系障害；代謝障害；眼障害；並びに腫瘍学的障害が含まれる。

【0314】

炎症性及び自己免疫性障害には、全身性自己免疫性障害、自己免疫性内分泌障害及び臓器特異的自己免疫性障害が含まれる。全身性自己免疫性障害には、全身性エリテマトーデス (SLE)、乾癬、乾癬性関節症、血管炎、多発性筋炎、強皮症、多発性硬化症、全身性硬化症、強直性脊椎炎、関節リウマチ、非特異性炎症性関節炎、若年性炎症性関節炎、若年性特異性関節炎 (その少関節及び多関節形態を含む)、慢性疾患による貧血 (ACD)、スチル病 (若年及び/又は成人発症)、ベーチェット病及びシェーグレン症候群が含まれる。自己免疫性内分泌障害には、甲状腺炎が含まれる。臓器特異的自己免疫性障害には、アディソン病、溶血性若しくは悪性貧血、急性腎臓損傷 (AKI；シスプラチン誘発性 AKI を含む)、糖尿病性腎症 (DN)、閉塞性尿路疾患 (シスプラチン誘発性閉塞性尿路疾患を含む)、糸球体腎炎 (グッドパスチャー症候群、免疫複合体媒介糸球体腎炎及び抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連性糸球体腎炎を含む)、ループス腎炎 (LN)、微小変化型疾患、グレーブ病、特発性血小板減少性紫斑病、炎症性腸疾患 (クローン病、潰瘍性大腸炎、不定大腸炎及び嚢炎を含む)、天疱瘡、アトピー性皮膚炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性間質性肺炎、自己免疫性心炎、重症性筋無力症、自然不妊、骨粗鬆症、骨減少症、糜爛性骨疾患、軟骨炎、軟骨変性及び/若しくは破壊、線維化性疾患 (種々の形態の肝臓性及び肺臓性線維症を含む)、喘息、鼻炎、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、呼吸困難症候群、敗血症、発熱、筋ジストロフィー (デュシェンヌ筋ジストロフィーを含む) 並びに臓器移植拒絶反応 (腎移植拒絶反応を含む) が含まれる。

30

40

【0315】

神経学的及び神経変性障害には、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、虚血、脳卒中、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、頭部外傷、発作及び癲癇が含まれる。

【0316】

心血管系障害には、血栓症、心臓肥大、高血圧症、心臓の不整収縮 (例えば、心不全の

50

間)、及び性障害(勃起不全及び女性性機能不全を含む)が含まれる。TNF 機能の調節物質はまた、心筋梗塞の治療及び/又は予防においても有用である可能性がある(J. Wuら、JAMA、2013、309、2043~2044を参照されたい)。

【0317】

代謝障害には、糖尿病(インスリン依存性真性糖尿病及び若年性糖尿病を含む)、異脂血症及び代謝性症候群が含まれる。

【0318】

眼障害には、網膜疾患(糖尿病性網膜症、増殖性網膜疾患、非増殖性網膜疾患及び未熟児網膜症を含む)、黄斑浮腫(糖尿病性黄斑浮腫を含む)、老化関連黄斑変性(ARMD)、血管新生(角膜血管新生及び新生血管形成を含む)、網膜静脈閉塞、並びに種々の形態の虹彩毛様体脈絡膜炎及び角膜炎が含まれる。

10

【0319】

腫瘍学的障害には、これらは急性又は慢性である可能性があり、増殖性障害、特に癌、及び癌関連の合併症(骨格性合併症、悪液質及び貧血症を含む)が含まれる。癌の特定の範疇には、血液学的悪性疾患(白血病及びリンパ腫を含む)及び非血液学的悪性疾患(固形腫瘍癌、肉腫、髄膜腫、多形グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、黒色腫、胃癌及び腎細胞癌を含む)が含まれる。慢性白血病は、骨髄性又はリンパ系である可能性がある。種々の白血病には、リンパ芽球性T細胞白血病、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性リンパ球性/リンパ系白血病(CLL)、毛様細胞性白血病、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄形成異常性症候群、慢性好中球性白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、プラズマ細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、外套細胞白血病、多発性骨髄腫、急性巨核芽球性白血病、急性骨髄巨核球性白血病、前骨髄性白血病及び赤白血病が含まれる。種々のリンパ腫には、悪性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、MALT1リンパ腫及び周縁帯リンパ腫が含まれる。種々の非血液学的悪性疾患には、前立腺、肺臓、乳房、直腸、大腸、リンパ節、膀胱、腎臓、膵臓、肝臓、卵巣、子宮、頸部、脳、皮膚、骨、胃及び筋肉の癌が含まれる。TNF 機能の調節物質は、TNFの効力のある抗癌効果の安全性を増大させるためにも使用できる(F. V. Hauwermeirenら、J. Clin. Invest.、2013、123、2590~2603を参照されたい)。

20

30

【0320】

本発明はまた、上述した本発明に従う化合物又は医薬として許容できるその塩若しくは溶媒和物を含む医薬組成物も、1種又は複数の医薬として許容できる担体と共に提供する。

【0321】

本発明による医薬組成物は、経口、頬側、非経口、経鼻、局所、眼若しくは直腸投与に適した形態、又は吸入剤若しくは吹入剤による投与に適した形態をとることができる。

【0322】

経口投与のため、本医薬組成物は、医薬として許容できる賦形剤、例えば、結合剤(例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース)、充填剤(例えば、ラクトース、微結晶セルロース又はリン酸水素カルシウム)、滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク又はシリカ)、崩壊剤(例えば、ジャガイモデンプン又はグリコール酸ナトリウム)若しくは湿潤剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)などと一緒従来手段によって調製した、例えば、錠剤、舌下錠剤(lozenges)又はカプセル剤の形態をとることができる。錠剤は、当技術分野においてよく知られている方法によって被覆できる。経口投与向け液体製剤は、例えば、溶液、シロップ剤若しくは懸濁液の形態をとることができ、又は、使用前に水若しくは他の適切な媒体により構成するための乾式製品として提供できる。このような液体製剤は、懸濁剤、乳化剤、非水性媒体又は防腐剤などの医薬として許容できる添加剤と一緒に従来手段によって調製することができる。これらの製剤はまた、適正な緩衝塩、芳香剤、

40

50

着色剤又は甘味料を含有することもできる。

【0323】

経口投与向け製剤は、活性化合物の制御放出をもたらすように、適切に製剤できる。

【0324】

頬側投与のため、本組成物は、従来の方法で製剤した錠剤若しくは舌下錠剤の形態をとることができる。

【0325】

式(I)の化合物は、例えばボラス注射又は注入による、注射による非経口投与のために製剤できる。注射用製剤は、例えばガラスアンプル中の単位剤形で、又は、多数回投与容器、例えばガラスバイアルで提供できる。注射用組成物は、油性若しくは水性媒体中の懸濁液、溶液若しくはエマルションなどの形態をとることができ、また懸濁剤、安定化剤、防腐剤及び/若しくは分散剤などの配合剤を含有できる。別法として、活性成分は、使用前に、適切な媒体、例えば無菌の発熱物質を含まない水により構成するための粉末の形態とすることができる。

10

【0326】

上述の製剤のほかに、式(I)化合物は、デポ製剤として製剤することもできる。このような長期作用製剤は、皮下注入によって若しくは筋肉内注射によって投与できる。

【0327】

経鼻投与若しくは吸入による投与のため、本発明による化合物は、加圧パック向けエアロゾル噴霧組成物の形態で、或いは、適切な噴霧剤、例えばジクロロジフルオロメタン、フルオロトリクロロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適切なガス若しくはガス混合物の使用による噴霧製剤の形態で好都合に送達できる。

20

【0328】

これらの組成物は、所望される場合、活性成分を含有する1個若しくは複数の単位剤形を入れることができるパック若しくはディスペンサー装置で提供できる。このパック若しくはディスペンサー装置は、投与用説明書を付属させることができる。

【0329】

局所投与のため、本発明で使用される化合物は、1種若しくは複数の医薬として許容できる担体中に懸濁若しくは溶解させた、活性成分を含有する適切な軟膏として好都合に製剤できる。特定の担体には、例えば、鉱油、流動石油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン、乳化ワックス及び水が含まれる。別法として、本発明で使用される化合物は、1種若しくは複数の医薬として許容できる担体中に懸濁若しくは溶解させた、活性成分を含有する適切なローションとして製剤できる。特定の担体には、例えば、鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルバート60、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、ベンジルアルコール、2-オクチルドデカノール及び水が含まれる。

30

【0330】

眼投与のため、本発明で使用される化合物は、殺菌剤若しくは殺カビ剤、例えば硝酸フェニル水銀、ベンジルアルコニウムクロリド又はクロロヘキシジンアセタートなどの防腐剤を含め又は含まず、等張性pH調節無菌生理食塩水中の超微粉化懸濁液として好都合に製剤できる。別法として、眼投与のため化合物は、ワセリン剤などの軟膏として製剤できる。

40

【0331】

直腸投与のため、本発明で使用される化合物は、坐薬として好都合に製剤できる。これらは、活性成分を、室温では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって直腸内で融解して活性成分を放出する、適切な非刺激性賦形剤と混合するステップにより調製することができる。このような材料には、例えば、ココアバター、みつろう及びポリエチレングリコールが含まれる。

【0332】

特定の状態の予防若しくは治療に要する本発明で使用される化合物の量は、選択される

50

化合物及び治療される患者の状態に応じて変動するであろう。しかし、一般に一日投与量は、経口若しくは頬側投与について約 $10 \text{ ng/kg} \sim 1000 \text{ mg/kg}$ 、典型的には $100 \text{ ng/kg} \sim 100 \text{ mg/kg}$ 、例えば、約 $0.01 \text{ mg/kg} \sim 40 \text{ mg/kg}$ 体重、非経口投与について約 $10 \text{ ng/kg} \sim 50 \text{ mg/kg}$ 体重、経鼻投与又は、吸入剤若しくは吹入剤による投与について約 $0.05 \text{ mg} \sim 1000 \text{ mg}$ 、例えば、約 $0.5 \text{ mg} \sim 1000 \text{ mg}$ の範囲とすることができる。

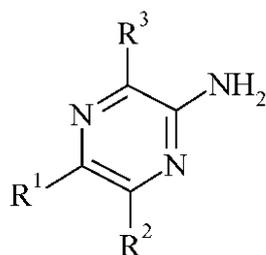
【0333】

所望される場合、本発明に従う化合物は、他の医薬活性剤、例えば、メトトレキサート若しくはプレドニソロンなどの抗炎症性分子と同時投与できる。

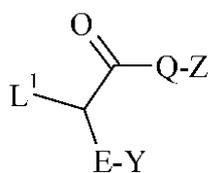
【0334】

上記式 (I) の化合物は、式 (III) の化合物を式 (IV) の化合物と反応させるステップを含む方法によって調製できる：

【化10】



(III)



(IV)

(式中、E、Q、Y、Z、 R^1 、 R^2 及び R^3 は上記において定義した通りであり、 L^1 は適切な脱離基を表す)。

【0335】

脱離基 L^1 は、典型的にはハロゲン原子、例えば、プロモである。

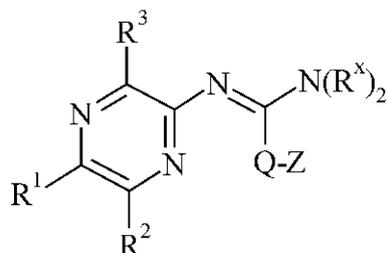
【0336】

反応は、高温において適切な溶媒、例えば、 $C_1 \sim 4$ アルカノール、例えば、エタノール又は環状エーテル、例えば、1,4-ジオキサン中で好都合に行われる。

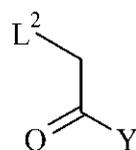
【0337】

上記式 (I) (式中、E は $-\text{C}(\text{O})-$ を表す) の化合物は、式 (V) の化合物を式 (VI) の化合物と反応させるステップを含む方法によって調製できる：

【化11】



(V)



(VI)

(式中、Q、Y、Z、 R^1 、 R^2 及び R^3 は上記において定義した通りであり、 R^x は $C_1 \sim 4$ アルキル基、例えば、メチルを表し、 L^2 は、適切な脱離基を表す)。

【0338】

脱離基 L^2 は、典型的にはハロゲン原子、例えば、プロモである。

【0339】

反応は、周囲温度又は高温において適切な溶媒、例えば、双極性非プロトン溶媒、例え

10

20

30

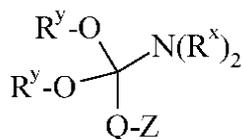
40

50

ば、N, N - ジメチルホルムアミド、炭化水素溶媒、例えば、トルエン又は C₁ - 4 アルカノール、例えば、エタノール中で好都合に行われる。

【0340】

上記式 (V) の中間体は、上記において定義した式 (III) の化合物を式 (VI) 【化12】



10

(VII)

(式中、Q、Z及びR^xは上記において定義した通りであり、R^yはC₁ - 4 アルキル基、例えば、メチルを表す)

の化合物と反応させることによって調製できる。

【0341】

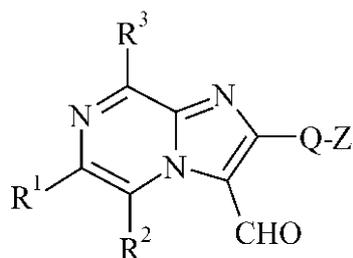
反応は、高温において適切な溶媒、例えば、炭化水素溶媒、例えば、トルエン又は C₁ - 4 アルカノール、例えば、メタノール中で好都合に行われる。

20

【0342】

上記式 (I) (式中、Eは - CH(OH) - を表す) の化合物は、式 Y - MgHal の化合物を式 (VII) 【化13】

【化13】



30

(VIII)

(式中、Q、Y、Z、R¹、R²及びR³は上記において定義した通りであり、Halはハロゲン原子を表す)

の化合物と反応させるステップを含む方法によって調製できる。

【0343】

ハロゲン原子Halは、典型的にはブromoである。

【0344】

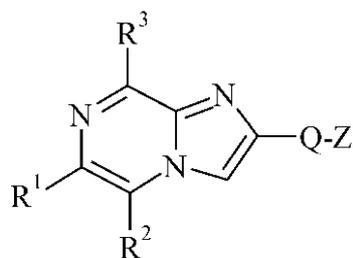
反応は、周囲温度において適切な溶媒、例えば、環状エーテル、例えば、テトラヒドロフラン中で好都合に行われる。

40

【0345】

上記式 (VII) の中間体は、式 (IX)

【化 1 4】



(IX)

10

(式中、Q、Z、 R^1 、 R^2 及び R^3 は上記において定義した通りである)
 の化合物を(クロロメチレン)ジメチルイミニウムクロリド(Vilsmeier 試薬)
 で処理することによって調製できる。

【0346】

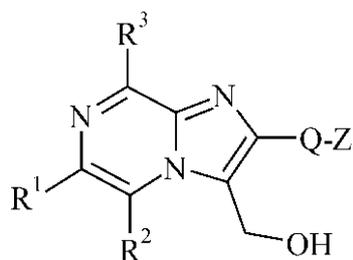
反応は、高温において適切な溶媒、例えば、双極性非プロトン溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド中で好都合に行われる。

【0347】

式(I)(式中、Eは、 $-CH_2-$ を表し、Yは、場合によって置換されているアリール又はヘテロアリールを表す)の化合物は、スルホン酸誘導体の存在下で式 Y^1-H の化合物を式(X)

20

【化 1 5】



(X)

30

(式中、Q、Z、 R^1 、 R^2 及び R^3 は上記において定義した通りであり、 Y^1 は、アリール又はヘテロアリール(これらの基はいずれも、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてよい)を表す)

の化合物と反応させるステップを含む方法によって調製できる。

【0348】

前述の反応に使用するスルホン酸誘導体は、適切には有機スルホン酸誘導体、例えば、メタンスルホン酸である。反応は、高温において適切な溶媒、例えば、水中で好都合に行われる。

40

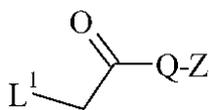
【0349】

上記式(X)の中間体は、上記において定義した式(IX)の化合物をホルムアルデヒドで処理することによって調製できる。反応は、高温において適切な溶媒、例えば、水中で好都合に行われる。

【0350】

上記式(IX)の中間体は、上記において定義した式(III)の化合物と式(XI)

【化 1 6】



(XI)

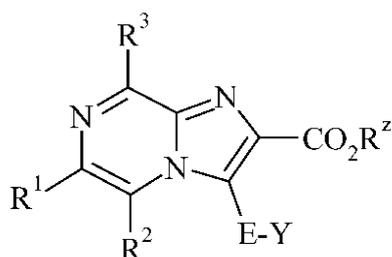
(式中、Q、Z及びL¹は上記において定義した通りである)
 の化合物とを、化合物(III)と化合物(IV)との反応に関して前述したのと同様な
 条件下で反応させることによって調製できる。

10

【0351】

上記式(I)(式中、-Q-Zは-CH₂OHを表す)の化合物は、式(XII)

【化 1 7】



(XII)

20

(式中、E、Y、R¹、R²及びR³は上記において定義した通りであり、R^zは、C₁
 ~₄アルキル基、例えば、メチルを表す)
 の化合物を還元剤で処理するステップを含む方法によって調製できる。

【0352】

前述の反応に使用する還元剤は、適切にはアルカリ金属ホウ水素化物、例えば、水素化
 ホウ素リチウムである。反応は、周囲温度において適切な溶媒、例えば、環状エーテル、
 例えば、テトラヒドロフラン若しくはC₁~₄アルカノール、例えば、メタノール又はそ
 れらの混合物中で好都合に行われる。

30

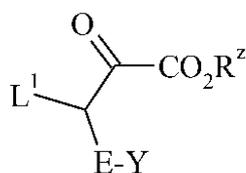
【0353】

別法として、前述の反応に使用する還元剤は、適切には水素化ジイソブチルアルミニウ
 ムであり得る。反応は、約0の温度において適切な溶媒、例えば、環状エーテル、例え
 ば、テトラヒドロフラン中で好都合に行われる。

【0354】

上記式(XII)の中間体は、上記において定義した式(III)の化合物と式(XI
 II)

【化 1 8】



(XIII)

40

(式中、E、Y、R^z及びL¹は上記において定義した通りである)

50

の化合物とを、化合物 (I I I) と化合物 (I V) との反応に関して前述したのと同様な条件下で反応させることによって調製できる。

【 0 3 5 5 】

上記式 (I) (式中、 E は - N (H) - を表す) の化合物は、遷移金属触媒の存在下で、上記において定義した式 (I I I) の化合物を式 Y - N C のイソシアニド誘導体及び式 O H C - Q - Z のアルデヒド誘導体と反応させるステップを含む方法によって調製できる。

【 0 3 5 6 】

前述の反応に使用する遷移金属触媒は、適切にはジルコニウム誘導体、例えば、ハロゲン化ジルコニウム、例えば、塩化ジルコニウム (I V) である。反応は、高温において適切な溶媒、例えば、C₁ - 4 アルカノール、例えば、n - ブタノール中で好都合に行われる。

10

【 0 3 5 7 】

それらが市販されていない場合、式 (I I I) 、 (I V) 、 (V I) 、 (V I I) 、 (X I) 及び (X I I I) の出発材料は、添付する実施例中に記載するのと同様の方法によって、又は当技術分野からのよく知られている標準的方法によって調製できる。

【 0 3 5 8 】

上記のいずれの方法から最初に得られる式 (I) の化合物も、適正な場合、その後当技術分野からの知られている技術によって、更なる式 (I) の化合物に入念に仕上げる点ができる点が理解されるであろう。一例として、式 (I) (式中、 E は - C (O) - を表す) の化合物は、還元剤、例えば、水素化ホウ素ナトリウムで処理することによって、E が - C H (O H) - を表す対応する化合物に変換できる。

20

【 0 3 5 9 】

式 (I) (式中、 E は - C H (O H) - を表す) の化合物は、酢酸中で元素状ヨウ素及びホスフィン酸と共に加熱することによって；又はトリエチルシラン及び酸、例えば、有機酸、例えば、トリフルオロ酢酸若しくはルイス酸、例えば、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラートで処理することによって；又は (i) 臭化チオニルを処理するステップと、(i i) それによって得られた生成物を、ジエチル 1, 4 - ジヒドロ - 2, 6 - ジメチル - 3, 5 - ピリジンジカルボキシラート (H a n t z s c h エステル) 及び塩基、例えば、有機塩基、例えば、N, N - ジイソプロピルエチルアミンの存在下において遷移金属触媒、例えば、(2, 2' - ビピリジン) ジクロロルテニウム (I I) 水和物で処理するステップとを含む 2 ステップ手順によって、E が - C H₂ - を表す対応する化合物に変換できる。

30

【 0 3 6 0 】

ヒドロキシ基を含有する式 (I) の化合物は、塩基、例えば、水素化ナトリウム又は酸化銀などの存在における、適正なハロゲン化アルキルによる処理によってアルキル化できる。式 (I) の化合物 (式中、 - Q - Z は - C H₂ O H を表す) は、(i) 臭化チオニルによる処理、及び (i i) それにより得られるクロロ誘導体の、適正なアリール若しくはヘテロアリールヒドロキシドによる処理を含む 2 ステップ手順でアリール化できる。式 (I) の化合物 (式中、 - Q - Z は - C H₂ O H を表す) は、(i) 臭化チオニルによる処理、及び (i i) それにより得られるクロロ誘導体の、典型的には塩基、例えば、炭酸カリウムなどの無機塩基の存在における、式 Z - S H の化合物による処理を含む 2 ステップ手順を介して、対応する式 (I) の化合物 (式中、 - Q - Z は - C H₂ S - Z を表す) に変換できる。ヒドロキシを含有する式 (I) の化合物は、ジエチルアミノイオウトリフルオリド (D A S T) で処理することによって、対応するフルオロ置換化合物に変換できる。ヒドロキシを含有する式 (I) の化合物は、(i) 酸化剤、例えば二酸化マンガンによる処理、及び (i i) それにより得られるカルボニル含有化合物の、D A S T による処理を含む、2 ステップ手順を介して、対応するジフルオロ置換化合物に変換できる。

40

【 0 3 6 1 】

N - H 部分を含有する式 (I) の化合物は、適正なハロゲン化アルキルによる処理によ

50

って、典型的には高温においてアセトニトリルなどの有機溶媒中で、アルキル化し得る。別法として、この反応は周囲温度で、有機溶媒、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド中、塩基、例えば、炭酸セシウム又は炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下で行うことができる。別法として、N - H部分を含む式 (I) の化合物は、塩基、例えば、水素化ナトリウムなどの無機塩基、又は1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデセ - 7 - エン (DBU) の存在下において、適正なアルキルトシラートによる処理によってアルキル化できる。

【 0 3 6 2 】

N - H部分を含む式 (I) の化合物は、典型的には周囲温度で塩基、例えば、トリエチルアミンなどの有機塩基の存在下において、適正なアシル無水物、例えば、無水酢酸で処理することによって、窒素原子がC₂ - 6アルキルカルボニル、例えば、アセチルで置換されている、対応する化合物に変換できる。

10

【 0 3 6 3 】

N - H部分を含む式 (I) の化合物は、典型的には周囲温度において塩基、例えば、有機塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下で、適切なC₁ - 6アルキルスルホニルハロゲン化物、例えば、C₁ - 6アルキルスルホニル塩化物、例えば、塩化メタンスルホニルで、又は適切なC₁ - 6アルキルスルホン酸無水物、例えばメタンスルホン酸無水物で処理することによって、窒素原子がC₁ - 6アルキルスルホニル、例えば、メチルスルホニルで置換されている対応する化合物に変換できる。

【 0 3 6 4 】

部分 - S - を含有する式 (I) の化合物は、3 - クロロペルオキシ安息香酸による処理によって、部分 - S (O) - を含有する、対応する化合物に変換できる。同様に、部分 - S (O) - を含有する式 (I) の化合物は、3 - クロロペルオキシ安息香酸による処理によって、部分 - S (O)₂ - を含有する、対応する化合物に変換できる。

20

【 0 3 6 5 】

芳香族窒素原子を含有する式 (I) の化合物は、3 - クロロペルオキシ安息香酸による処理によって、対応するN - オキシド誘導体に変換できる。

【 0 3 6 6 】

式 (I) のプロモフェニル誘導体は、ピロリジン - 2 - オン若しくはオキサゾリジン - 2 - オン、又は適正に置換されているその類似体による処理によって、対応する、場合によって置換されている2 - オキソピロリジン - 1 - イルフェニル若しくは2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イルフェニル誘導体に変換できる。この反応は、高温でヨウ化銅 (I) 、 trans - N , N ' - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン及び、炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下において好都合に行われる。

30

【 0 3 6 7 】

式 (I) の化合物 (式中、R¹ は、ハロゲン、例えばプロモを表す) は、適正に置換されているアリアル若しくはヘテロアリアルホウ素酸、又は有機ジオール、例えば、ピナコール、1, 3 - プロパンジオール若しくはネオペンチルグリコールにより形成される、その環状エステルによる処理によって、対応する化合物 (式中、R¹ は、場合によって置換されているアリアル若しくはヘテロアリアル部分を表す) に変換できる。反応は典型的には、遷移金属触媒、例えば、[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィン) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 又はビス [3 - (ジフェニルホスファニル) シクロペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - イル] 鉄 - ジクロロパラジウム - ジクロロメタン錯体及び塩基、例えば、無機塩基、例えば、炭酸ナトリウム若しくは炭酸カリウム又はリン酸カリウムの存在下で行う。

40

【 0 3 6 8 】

式 (I) (式中、R¹ はハロゲン、例えば、プロモを表す) の化合物は、(i) ビス (ピナコラト) ジボロン又はビス (ネオペンチルグリコラト) ジボロンと反応させるステップと、(ii) それによって得られた化合物を、適正に官能化された、ハロ - 又はトシルオキシ置換されているアリアル、ヘテロアリアル又はヘテロシクロアルケニル誘導体と反

50

応させるステップを含む2ステップ手順によって、 R^1 が場合によって置換されているアリアル、ヘテロアリアル又はヘテロシクロアルケニル部分を表す対応する化合物に変換し得る。ステップ(i)は、遷移金属触媒、例えば、[1, 1'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)又はビス[3-(ジフェニルホスファニル)シクロペンタ-2, 4-ジエン-1-イル]鉄-ジクロロパラジウム-ジクロロメタン錯体の存在下で好都合に行われる。ステップ(ii)は、遷移金属触媒、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)又はビス[3-(ジフェニルホスファニル)シクロペンタ-2, 4-ジエン-1-イル]鉄-ジクロロパラジウム-ジクロロメタン錯体及び塩基、例えば、無機塩基、例えば、炭酸ナトリウム若しくは炭酸カリウムの存在下で好都合に行われる。

10

【0369】

式(I)の化合物(式中、 R^1 は、ハロゲン、例えばブロモを表す)は、典型的には酢酸銅(II)及び有機塩基例えばN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)などの存在における、適正に置換されているイミダゾール誘導体による処理によって、対応する化合物(式中、 R^1 は、場合によって置換されているイミダゾール-1-イル部分を表す)に変換できる。

【0370】

式(I)の化合物(式中、 R^1 は、ハロゲン、例えばブロモを表す)は、(i)アクリル酸メチルとの反応、及び(ii)それにより得られるアルケニル誘導体の、典型的には水素化触媒、例えば水素ガス雰囲気下の木炭上のパラジウムによる処理による接触水素化、を含む2ステップ手順を介して、対応する化合物(式中、 R^1 は、2-(メトキシカルボニル)エチルを表す)に変換できる。ステップ(i)は、典型的には、遷移金属触媒、例えば酢酸パラジウム(II)又はビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、及びトリ(ortho-トリル)ホスフィンなどの試薬の存在下において行われる。

20

【0371】

式(I)(式中、 R^1 は6-メトキシピリジン-3-イルを表す)の化合物は、ピリジン塩酸塩で処理することによって又は鉍酸、例えば、塩酸と共に加熱することによって、 R^1 が2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イルを表す対応する化合物に変換し得る。同様な方法を利用することによって、式(I)(式中、 R^1 は6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イルを表す)の化合物は、 R^1 が4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イルを表す対応する化合物に変換し得、式(I)(式中、 R^1 は6-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イルを表す)の化合物は、 R^1 が3-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イルを表す対応する化合物に変換し得る。

30

【0372】

式(I)の化合物(式中、 R^1 は、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イルを表す)は、典型的には、酸化白金(IV)などの水素化触媒の存在におけるガス状水素による処理による、接触水素化によって、対応する化合物(式中、 R^1 は、2-オキソピペリジン-5-イルを表す)に変換できる。

【0373】

より一般に、炭素-炭素二重結合を含む化合物(I)は、接触水素化によって、典型的には、水素化触媒、例えば、木炭担持パラジウムの存在下においてガス状水素で処理することによって、炭素-炭素単結合を含む対応する化合物に変換できる。

40

【0374】

エステル部分、例えば、 $C_2 - 6$ アルコキシカルボニル基例えばメトキシカルボニル若しくはエトキシカルボニルなどを含有する式(I)の化合物は、酸、例えば、塩酸などの鉍酸による処理によって、カルボキシ(-CO₂H)部分を含有する対応する化合物に変換できる。別法として、この変換は、塩基、典型的には無機塩基、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化ナトリウム若しくは水酸化リチウム、又は有機塩基、例えば、ナトリウムメトキシド若しくはナトリウムエトキシドで処理することによって行うことが

50

できる。

【0375】

N - (t e r t - ブトキシカルボニル) 部分を含有する式 (I) の化合物は、酸、例えば、塩酸などの鉱酸、又はトリフルオロ酢酸などの有機酸による処理によって、N - H 部分を含有する対応する化合物に変換できる。

【0376】

式 (I) の化合物 (式中、 R^1 は、窒素原子を介して分子の残部に結合している、窒素原子少なくとも1個を含有する置換基を表す) は、式 (I) の化合物 (式中、 R^1 は、ハロゲン、例えばブromoを表す) を、適正な、式 $R^1 - H$ の化合物 [例えば1 - (ピリジン - 3 - イル) ピペラジン] と反応させるステップによって調製できる。反応は、遷移金属触媒、例えば、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) の助けにより、アミノ化リガンド、例えば、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 (X P h o s) 及び塩基、例えば、無機塩基、例えば、ナトリウム t e r t - ブトキシドの存在下で行う。

10

【0377】

式 (I I B) の化合物 (式中、 $R^{2,1}$ は、エチニルを表す) は、式 (I I B) の化合物 (式中、 $R^{2,1}$ は、ハロゲン例えばクロロを表す) を、ビニルトリフルオロホウ酸カリウムと反応させるステップによって調製できる。この反応は、典型的には、遷移金属触媒、例えば、[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) 及び塩基、例えばトリエチルアミンなどの有機塩基の存在下において行われる。

20

【0378】

式 (I I B) (式中、 $R^{2,1}$ は、窒素原子を介して分子の残部に結合している、少なくとも1個の窒素原子を含有する置換基を表す) の化合物は、式 (I I B) (式中、 $R^{2,1}$ はハロゲン、例えば、クロロを表す) の化合物と、式 $R^{2,1} - H$ の適正な化合物 [例えば、2 - メトキシエチルアミン、ピロリジン - 3 - オール、ピペラジン、1 - (メチルスルホニル) ピペラジン、ピペラジン - 2 - オン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン 1, 1 - ジオキシド、1, 4 - ジアゼパン - 5 - オン、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン又は適正に置換されているアザスピロアルカン] とを、場合によって塩基、例えば、有機塩基、例えば、トリエチルアミン若しくは1 - メチル - 2 - ピロリジノンの存在下で、反応させることによって調製し得る。

30

【0379】

本発明による化合物を調製するために、上述のいずれかの方法から生成物の混合物が得られる場合、所望の生成物は、適正な段階で従来の方法例えば分取 H P L C ; 又はカラムクロマトグラフィーなどによって、例えば、適正な溶媒系と連結して、シリカ及び/若しくはアルミナを利用し、混合物から分離することができる。

【0380】

本発明による化合物を調製するための上述の方法が、立体異性体の混合物を生じる場合、これらの異性体は、従来の技術によって分離できる。特に、式 (I) の化合物の特定の鏡像異性体を得ることが所望される場合、鏡像異性体を分割する任意の適切な従来の手順を使用して、対応する鏡像異性体の混合物からこれを生成できる。したがって、例えば、ジアステレオマー誘導体、例えば塩が、式 (I) の鏡像異性体の混合物、例えばラセミ体、及び適正なキラル化合物、例えばキラル塩基の反応によって生成され得る。次いでジアステレオマーが、任意の従来の手段、例えば結晶化によって分離され、所望の鏡像異性体は、例えば、ジアステレオマーが塩である例では、酸による処理によって回収される。他の分割方法では、式 (I) のラセミ体は、キラル H P L C を使用して分離できる。更に、所望される場合、上述の方法の1つにおいて適正なキラル中間体を使用することによって特定の鏡像異性体を得ることができる。別法として、特定の鏡像異性体は、鏡像異性体特異的な酵素的生体内変換、例えば、エステラーゼを使用したエステル加水分解を行い、次いで、未反応のエステル鏡像体から鏡像異性体として純粋な加水分解酸だけを精製するステップによって得ることができる。本発明の特定の幾何異性体を得ることが所望される場

40

50

合、中間体又は最終生成物についてクロマトグラフィー、再結晶及び他の従来 of 分離手順を使用することもできる。

【0381】

いずれかの上述の合成シーケンスの間、関連の任意の分子上の高感度若しくは反応性基を保護することが必要、且つ/又は望ましいであろう。このことは、「有機化学における保護基 (Protective Groups in Organic Chemistry)」、J. F. W. McOmie 編、Plenum Press、1973; 及び T. W. Greene & P. G. M. Wuts、*「有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」*、John Wiley & Sons、第3版、1999中に記述されるものなどの、従来の保護基によって達成することができる。これらの保護基は、任意の好都合なその後の段階で、当技術分野からの知られている方法を利用して除去できる。

10

【0382】

下記の実施例は、本発明による化合物の調製を例示している。

【0383】

本発明に従う化合物は、下記のアッセイにおいて、TNF 誘発によるNF- κ B 活性化を強く阻害する。

【0384】

TNF 誘発によるNF- κ B 活性化の阻害

TNF によるHEK-293細胞の刺激は、NF- κ B 経路の活性化をもたらす。TNF 活性を測定するために使用したレポーター細胞系は、InvivoGenから購入した。HEK-Blue (商標) CD40Lは、NF- κ B 結合部位5か所に融合されたIFN ミニマルプロモーターの制御下で、SEAP (アルカリホスファターゼ分泌物) を発現する安定な形質移入体である。これらの細胞によるSEAPの分泌が、TNF (0.5 ng/mL) によって用量依存的な形で刺激される。化合物は、10 mM DMSOストック (最終アッセイ濃度0.3%) から10点3倍連続希釈曲線 (30,000 nM ~ 2 nM 最終濃度) を作成するため希釈した。それらを、384ウェルのマイクロタイタープレート (微量検定板) 内で細胞及び刺激リガンドと混合し、18時間インキュベートした。SEAP活性は、比色基質QUANTIFI-Blue (商標) (InvivoGen) を使用して上澄み液において測定した。化合物希釈物についての阻害百分率を、DMSO対照と最大阻害物 (過剰の対照化合物) の間で計算し、活性基準でXLFIT (商標) (4パラメータロジスティックモデル) を使用して、IC₅₀ を計算した。

20

30

【0385】

上記のアッセイで試験した場合、添付実施例の化合物は、全て50 μ M若しくはより良好なIC₅₀ 値を示すことが見出された。

【実施例】

【0386】

略語

DCM: ジクロロメタン

EtOAc: 酢酸エチル

DMF: N, N - ジメチルホルムアミド

MeOH: メタノール

DMSO: ジメチルスルホキシド

TFA: トリフルオロ酢酸

THF: テトラヒドロフラン

DIPEA: N, N - ジイソプロピルエチルアミン

MeCN: アセトニトリル

EtOH: エタノール

SiO₂: シリカ

h: 時間

40

50

r . t . : 室温

R T : 保持時間

b r : 幅広

M : 質量

F C C : フラッシュカラムクロマトグラフィー

H P L C : 高速液体クロマトグラフィー

L C M S : 液体クロマトグラフィー質量分析

E S + : エレクトロスプレー陽イオン化

P d (P P h ₃) ₄ : テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)

P d (d p p f) C l ₂ : [1 , 1 ' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム(II)

H a n t z s c h エステル : 1 , 4 - ジヒドロ - 2 , 6 - ジメチル - 3 , 5 - ピリジンジカルボン酸ジエチル

【0387】

命名法

A C D / N a m e B a t c h (N e t w o r k) バージョン 1 1 . 0 1 及び / 又は A c c e l r y s D r a w 4 . 0 を用いて化合物を命名した。

【0388】

分析条件

全てのNMRスペクトルは、250MHz又は500MHzのいずれかで得た。

【0389】

分析的HPLC

方法A

カラム : W a t e r s A t l a n t i s d C 1 8 (2 . 1 × 1 0 0 m m 、 3 μ m カラム)

流速 : 0 . 6 m L / 分

溶媒A : 0 . 1 % ギ酸 / 水

溶媒B : 0 . 1 % ギ酸 / アセトニトリル

注入容量 : 3 μ L

カラム温度 : 4 0

UV検出波長 : 2 1 5 n m

溶出液 : 0 . 0 0 ~ 5 . 0 0 分、95%溶媒A + 5%溶媒Bから100%溶媒Bの一定の濃度勾配 ; 5 . 0 0 ~ 5 . 4 0 分、100%溶媒B ; 5 . 4 0 ~ 5 . 4 2 分、100%溶媒Bから95%溶媒A + 5%溶媒Bの一定の濃度勾配 ; 5 . 4 2 ~ 7 . 0 0 分、95%溶媒A + 5%溶媒B。

【0390】

方法B

カラム : W a t e r s A t l a n t i s d C 1 8 (2 . 1 × 5 0 m m 、 3 μ m カラム)

流速 : 1 . 0 m L / 分

溶媒A : 0 . 1 % ギ酸 / 水

溶媒B : 0 . 1 % ギ酸 / アセトニトリル

注入容量 : 3 μ L

UV検出波長 : 2 1 5 n m

溶出液 : 0 . 0 0 ~ 2 . 5 0 分、95%溶媒A + 5%溶媒Bから100%溶媒Bの一定の濃度勾配 ; 2 . 5 0 ~ 2 . 7 0 分、100%溶媒B ; 2 . 7 1 ~ 3 . 0 0 分、95%溶媒A + 5%溶媒B。

【0391】

方法C

カラム : W a t e r s A t l a n t i s d C 1 8 (2 . 1 × 3 0 m m 、 3 μ m カラム

)

流速：1.0 mL / 分

溶媒A：0.1% ギ酸 / 水

溶媒B：0.1% ギ酸 / アセトニトリル

注入容量：3 μ L

UV 検出波長：215 nm

溶出液：0.00 ~ 1.50分、95% 溶媒A + 5% 溶媒B から100% 溶媒B の一定の濃度勾配；1.50 ~ 1.60分、100% 溶媒B；1.60 ~ 1.61分、100% 溶媒B から95% 溶媒A + 5% 溶媒B の一定の濃度勾配；1.61 ~ 2.00分、95% 溶媒A + 5% 溶媒B。

Waters LCT若しくはLCT Premier又はZQ若しくはZMDを用いるMS 検出。

Waters 2996光ダイオードアレイ又はWaters 2787 UV若しくはWaters 2788 UVを用いるUV 検出。

【0392】

方法D (uPLC)

カラム：Phenomenex、Kinetex - XB C18 (2.1mm x 100mm、1.7 μ mカラム)

流速：0.6 mL / 分

溶媒A：0.1% ギ酸 / 水

溶媒B：0.1% ギ酸 / アセトニトリル

注入容量：3 μ L

カラム温度：40

UV 検出波長：215 nm

溶出液：0.00 ~ 5.30分、95% 溶媒A + 5% 溶媒B から100% 溶媒B の一定の濃度勾配；5.30 ~ 5.80分、100% 溶媒B；5.80 ~ 5.82分、100% 溶媒B から95% 溶媒A + 5% 溶媒B の一定の濃度勾配。

Waters LCT若しくはLCT Premier又はZQ若しくはZMDを用いるMS 検出。

Waters 2996光ダイオードアレイ又はWaters 2787 UV若しくはWaters 2788 UVを用いるUV 検出。

【0393】

方法E (高pH)

カラム：Phenomenex、Gemini C18 (2.0mm x 100mm、3 μ mカラム)

流速：0.5 mL / 分

溶媒A：水中2 nM炭酸水素アンモニウム

溶媒B：アセトニトリル

注入容量：3 μ L

カラム温度：50

UV 検出波長：215 nm

溶出液：0.00 ~ 5.50分、95% 溶媒A + 5% 溶媒B から100% 溶媒B の一定の濃度勾配；5.50 ~ 5.90分、100% 溶媒B。

Waters LCT若しくはLCT Premier又はZQ若しくはZMDを用いるMS 検出。

Waters 2996光ダイオードアレイ又はWaters 2787 UV若しくはWaters 2788 UVを用いるUV 検出。

【0394】

分取HPLC

分取方法A

10

20

30

40

50

流速：40 mL / 分

移動相 A：0.1%ギ酸を含む水

移動相 B：0.1%ギ酸を含むアセトニトリル

カラム：Waters Sunfire、C18、30mm x 100mm

粒径：10 μm

実行時間：25.5分

注入方法：LC7_40ml_7030_tubes.w60

濃度勾配方法：時間(分)	% A	% B
0.00	75	25
2.00	75	25
2.50	70	30
18.50	0	100
21.50	0	100
22.50	99	1
23.00	99	1

10

A C D 流速：実行中 2 mL / 分 (0.1%ギ酸を含むアセトニトリル)。

初期の波長 (コレクション)：215 nm

装置：819バルブを有する Gilson 215 Liquid Handler、Gilson 307ポンプ (カラム希釈で)、Waters 2487検出器 (プレッセル)、Waters FCII (廃棄物コレクション)、Knauer脱気装置、Waters 600ポンプ/コントローラ (No. 3ポンプヘッド)。

20

ソフトウェア：Masslynx v4.0 sp4

【0395】

分取方法 B

流速：40 mL / 分

移動相 A：0.1%ギ酸を含む水

移動相 B：0.1%ギ酸を含むアセトニトリル

カラム：Waters Sunfire、C18、30mm x 100mm

粒径：10 μm

実行時間：25.5分

注入方法：LC7_40ml_9010_tubes.w60

濃度勾配方法：時間(分)	% A	% B
0.00	95	5
2.00	95	5
2.50	90	10
18.50	0	100
21.50	0	100
22.50	95	5
23.00	95	5

30

A C D 流速：実行中 2 mL / 分 (0.1%ギ酸を含むアセトニトリル)。

40

初期の波長 (コレクション)：215 nm

装置：819バルブを有する Gilson 215 Liquid Handler、Gilson 307ポンプ (カラム希釈で)、Waters 2487検出器 (プレッセル)、Waters FCII (廃棄物コレクション)、Knauer脱気装置、Waters 600ポンプ/コントローラ (No. 3ポンプヘッド)。

ソフトウェア：Masslynx v4.0 sp4

【0396】

分取方法 C

流速：20 mL / 分

移動相 A：水

50

移動相 B : アセトニトリル

カラム : Waters Sunfire、C18、30mm x 100mm

粒径 : 5 μm

実行時間 : 19分

濃度勾配方法 : 時間 (分)	% A	% B
0.00	95	5
2.00	95	5
2.50	90	10
14.50	0	100
16.50	0	100
17.00	95	5
19.00	95	5

10

初期の波長 (コレクション) : 215 nm

第2の波長 : 254 nm

装置 : Gilson 215 Liquid Handler、Gilson 321
ポンプ、Gilson 151 UV/Vis 検出器。

ソフトウェア : Gilson Unipoint V5.11

【0397】

分取方法 D (高 pH)

流速 : 40 mL / 分

20

移動相 A : アセトニトリル + 0.2% 水酸化アンモニウム

移動相 B : アセトニトリル + 0.2% 水酸化アンモニウム

カラム : Waters Sunfire、C18、30mm x 100mm

粒径 : 5 μm

実行時間 : 15.5分

濃度勾配方法 (定組成) : 時間 (分)	% A	% B
0.00	95	5
2.00	85	15
12.00	70	30
12.50	5	95
15.00	5	95
15.50	95	5

30

初期の波長 (コレクション) : 215 nm

第2の波長 : 254 nm

【0398】

中間体 1

1 - [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]エタン - 1 - オン

水酸化カリウム (105 g、1872 mmol) を、アセトニトリル (200 mL) 及び水 (200 mL) の混合物に懸濁し、約 -20 に冷却した。1 - (2 - ヒドロキシフェニル)エタノン (11.28 mL、93.7 mmol) を、続いてジエチル [プロモ (ジフルオロ)メチル]ホスホナート (33.27 mL、187.3 mmol) を15分かけて滴下添加した。次いで混合物を室温に1時間かけて加温した。混合物を酢酸エチル (3 x 200 mL) で抽出し、次いで合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、真空下に濃縮した。混合物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (16.0 g、92%) を無色油状物として得た。方法 B HPLC - MS : MH + m/z 187、RT 1.77分。

40

【0399】

中間体 2

2 - プロモ - 1 - [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]エタン - 1 - オン

臭素 (1.25 mL、24.44 mmol) の氷酢酸 (20 mL) 中溶液を、暗所中 6

50

0分かけて中間体1(4.6g、24.4mmol)の水酢酸(20mL)中攪拌溶液に滴下添加した。添加が完了した時点で、反応物をDCM(200mL)で希釈し、水(200mL)で洗浄した。次いで水層をDCM(50mL)で抽出した。合わせた有機層に、飽和炭酸ナトリウム水溶液(100mL)を加え、混合物が中和されるまで、更に固体の炭酸ナトリウムを激しく攪拌しながら少しずつ加えた。有機相を分離し、水層をDCM(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空下に濃縮して、標題化合物(6.48g、82%)を薄黄色油状物として得た。 ^1H (500MHz, CDCl_3) 7.83 (m, 1H), 7.58 (td, J 8.3, 1.7Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.20 (d, J 8.3Hz, 1H), 6.64 (t, J 72.9Hz, 1H), 4.53 (s, 2H). 方法C HPLC-MS: MH+m/z 265/267, RT 1.32分.

【0400】

中間体3

(E)-N'-(5-プロモピラジン-2-イル)-N,N-ジメチルエチンイミドアミド

2アミノ-5-プロモピラジン(10g、57.5mmol)を、トルエン(250mL)中で懸濁させた。1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルエチルアミン(12.6mL、86.2mmol)を加え、反応混合物を80℃で16時間攪拌した。反応混合物を真空下に濃縮し、酢酸エチル(60mL)で希釈した。得られた物質を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(40mL)、水(3×40mL)及びブライン(40mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空下に濃縮して、茶褐色油状物を得た。ヘプタン:EtOAc 1:0から2:8で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物(11.61g、83%)を灰白色固体として得た。 ^1H (250MHz, CDCl_3) 8.29 (d, J 1.4Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 3.11 (s, 6H), 2.06 (s, 3H). 方法A HPLC-MS: MH+m/z 243/245、溶媒先端に溶出。

【0401】

中間体4

6-プロモ-3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルボニル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン

中間体3(17.9g、70.1mmol)及び中間体2(11.5g、41.2mmol)を無水DMF(100mL)に溶解し、室温で60分間攪拌し、次いで60~70℃で合計2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、酢酸エチル(350mL)と水(100mL)との間で分配した。次いで、有機相を5重量/容量%クエン酸水溶液(4×60mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(40mL)及びブライン(40mL)で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで脱水し、真空下に濃縮して、茶褐色固体を得た。この物質を、ヘプタン中5%EtOAc(40mL)、次いでヘプタン(3×20mL)で濯ぎ、次いで真空乾固して、薄茶褐色固体を得た。この物質を酢酸エチル/ヘプタンで2回摩砕して、標題化合物(15.75g、53%)を薄茶褐色固体として得た。 ^1H (500MHz, CDCl_3) 9.74 (d, J 1.3Hz, 1H), 8.99 (d, J 1.2Hz, 1H), 7.60 (ddd, J 8.3, 7.2, 2.1Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.35 (d, J 8.2Hz, 1H), 6.50 (t, J 73.1Hz, 1H), 2.13 (s, 3H). 方法A HPLC-MS: MH+m/z 382/384、RT 1.33分。

【0402】

中間体5

(6-プロモ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メタノール

中間体4(2.64g、6.9mmol)を2:1THF/MeOH(15mL)に溶解し、0℃に冷却した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム(261mg、6.9mmol)

10

20

30

40

50

)を加え、反応混合物を窒素下30分間攪拌した。反応混合物を、水(20 mL)を加えることによりクエンチし、次いで濾過した。得られた茶褐色沈殿物を、水(2×5 mL)、次いで冷MeOH(3×3 mL)で洗浄した。得られた物質を高真空で乾固して、標題化合物(2.65 g、84%)を灰白色固体として得た。 ^1H (250 MHz, CDCl_3) 8.79 (d, J 1.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J 1.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J 7.4 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J 16.4, 8.2, 6.7 Hz, 2H), 7.11 (d, J 8.0 Hz, 1H), 6.52 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.45 (s, 3H). 方法A HPLC-MS: MH+m/z 384/386、RT 1.15分。

【0403】

10

中間体6

6-プロモ-3-[2-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン

中間体5(4.1 g、10.7 mmol)をDCM(50 mL)中で懸濁させ、窒素下0に冷却した。臭化チオニル(1.08 mL、13.9 mmol)を滴下添加し、反応混合物を室温に加温し、1時間攪拌した。反応混合物を真空下に濃縮して茶褐色泡状物を得、次いで、これを無水DMF(30 mL)に溶解した。DIPEA(5.8 mL、33.1 mmol)を、続いて(2,2'-ピピリジン)ジクロロルテニウム(II)水和物(200 mg、0.267 mmol)及びHantzschエステル(2.97 g、11.7 mmol)を加えた。反応混合物を、約5分間窒素を吹き込んで発泡させることにより脱気した。次いで、反応物を密封し、11ワットの蛍光ランプから約8~10 cmに置き、約1時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル(100 mL)と水(100 mL)との間で分配した。層を分離し、水層を酢酸エチル(2×30 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空下に濃縮して、黄色固体を得た。得られた物質を、ヘプタン:酢酸エチルの1:0から9:1から、7:3から4:6の濃度勾配で溶出する、シリカ上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物(2.4 g)を灰白色固体として得た。混合画分を合わせ、真空下に濃縮することによって、更に生成物を得た。得られた混合物を酢酸エチル(5 mL)中で懸濁させ、次いで超音波処理した。微細な沈殿物が生成した。母液を分離し、沈殿物を酢酸エチル(2×2 mL)で洗浄した。次いで、沈殿物を真空乾固して、薄茶褐色固体(485 mg)を得た。総合収量=2.9 g(74%)。 ^1H (500 MHz, CDCl_3) 8.80 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.89 (d, J 7.2 Hz, 1H), 6.62 (t, J 7.3.4 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.54 (s, 3H). 方法A HPLC-MS: MH+m/z 368/370、RT 1.31分。

20

30

【0404】

中間体7

2-プロモ-1-(2,5-ジクロロフェニル)エタノン

2,5-ジクロロアセトフェノン(20.9 g、0.11 mol)をジエチルエーテル(300 mL)に溶解し、反応混合物を0に冷却した。臭素(5.66 mL、0.11 mol)をゆっくり滴下添加し、反応混合物を20分かけて室温に加温した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液(250 mL)で処理した。有機層を分離し、 MgSO_4 で脱水し、真空で濃縮して、標題化合物(20.0 g、68%)を黄色油状物として得た。 ^1H (d_6 -DMSO) 7.94 (dd, J 2.2, 0.3 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 4.88 (s, 2H).

40

【0405】

中間体8

(6-プロモ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)(2,5-ジクロロフェニル)メタノン

中間体3(5.02 g、20.65 mmol)をエタノール(10 mL)に溶解し、中

50

間体7 (7.17 g、26.85 mmol)を加えた。反応混合物を80 で終夜加熱した。反応混合物を真空で濃縮し、残留物をEtOAc (100 mL)に再度溶解し、飽和NaHCO₃水溶液 (100 mL)で分配した。有機層を抽出し、MgSO₄で脱水し、真空で濃縮した。残留物をメタノールで摩砕して、標題化合物 (1.0 g、12%)を茶褐色固体として得た。LCMS (ES⁺) 386.0 (M+H)⁺。

【0406】

中間体9

5-[3-(2,5-ジクロロベンゾイル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル]-1H-ピリジン-2-オン

中間体8 (1.00 g、2.68 mmol)を1,4-ジオキサソ (4 mL)及び水 (1 mL)の混合物に溶解し、マイクロ波バイアルに加えた。[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチル-ホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (84 mg、0.13 mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン (592 mg、2.68 mmol)及び2 M炭酸ナトリウム水溶液 (1 mL)を加えた。反応混合物を、マイクロ波照射下100 で1時間加熱した。反応混合物を水 (5 mL)でクエンチし、DCM (10 mL)で分配した。有機層を抽出し、MgSO₄で脱水し、真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~100% EtOAc/ヘキサン)により精製して、標題化合物 (125 mg、12%)を黄色固体として得た。¹H (d₆-DMSO) 11.98 (s, 1H), 9.67 (d, J 1.4 Hz, 1H), 9.31 (d, J 1.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J 2.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, J 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.75 (m, 3H), 6.52 (d, J 9.6 Hz, 1H) 2.00 (s, 3H)。LCMS (ES⁺) 400.0 (M+H)⁺。

【0407】

中間体10

5-{3-[(2,5-ジクロロフェニル) (ヒドロキシ)メチル]-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル}-1H-ピリジン-2-オン

中間体9 (120 mg、0.30 mmol)をエタノール (2 mL)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (11 mg、0.30 mmol)を加えた。反応混合物を室温で20分間攪拌し、次いで飽和NH₄Cl水溶液 (5 mL)でクエンチした。沈殿物を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄し、吸引下に乾燥して、標題化合物 (144 mg、95%)をクリーム色固体として得た。¹H (d₆-DMSO) 12.15 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.23 (d, J 9.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.49 (d, J 9.3 Hz, 1H) 1.88 (s, 3H)。LCMS (ES⁺) 401.0 (M+H)⁺。

【0408】

中間体11

5-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピラジン-2-アミン

2-アミノ-5-プロモピラジン (5.00 g、28.7 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物 (0.48 g、0.58 mmol)及び6-メトキシピリジン-3-イルボロン酸 (5.27 g、34.5 mmol)を、窒素雰囲気下1,4-ジオキサソ (100 mL)に溶解し、2 M炭酸カリウム水溶液 (16 mL、32 mmol)を加えた。反応混合物を90 で4時間加熱し、次いで室温に冷却し、水 (200 mL)とEtOAc (300 mL)との間で分配した。有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、真空で濃縮した。茶褐色残留物をアセトニトリル (50 mL)で摩砕して、標題化合物 (3.52 g、61%)を茶褐色固体として得た。¹H (d₆-DMSO) 8.69 (d, J 2.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J 1.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, J 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J 1.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J 8.7 Hz, 1

H), 6.54 (s, 2H), 3.89 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 203.0 (M+H)⁺.

【0409】

中間体12

N'-[5-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル]-N,N-ジメチルアセトアミジン

中間体11(1.0g、4.9mmol)をメタノール(5mL)中で懸濁させ、N,N-ジメチルアセトアミドジメチルアセタール(3.7g、4.1mL、25mmol)を加えた。反応混合物を80℃で終夜加熱した。反応混合物を真空で濃縮し、次いで残留物をEtOAc(20mL)に溶解し、飽和NaHCO₃水溶液(50mL)で分配した。有機層を抽出し、MgSO₄で脱水し、真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、0~100%EtOAc/ヘキサン)により精製して、標題化合物(0.91g、68%)を黄色固体として得た。¹H (d₆-DMSO) 8.82 (m, 2H), 8.31 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.08 (s, 6H), 2.07 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 272.0 (M+H)⁺.

10

【0410】

中間体13

[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル][6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]メタノン

中間体12(0.91g、3.38mmol)及び中間体2(0.895g、3.38mmol)をエタノール(5mL)に溶解し、18時間加熱還流した。反応混合物を真空で濃縮し、残留物をNaHCO₃飽和水溶液(20mL)とEtOAc(50mL)との間で分配した。有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、0~100%EtOAc/ヘキサン)により精製して、標題化合物(0.18g、13%)をオレンジ色油状物として得た。¹H (CDCl₃) 9.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 411.0 (M+H)⁺.

20

30

【0411】

中間体14

tert-ブチル4-(5-{3-[2-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル}ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート

中間体6(100mg、0.27mmol)及びtert-ブチル4-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート(88mg、0.225mmol)を1,4-ジオキサン(4mL)に溶解し、2M炭酸カリウム水溶液(475μL)を加えた。反応混合物を窒素で5分間脱気し、次いで、ビス[3-(ジフェニルホスファニル)シクロペンタ-2,4-ジエン-1-イル]鉄;ジクロロメタン;ジクロロ-パラジウム(11.1mg、0.01mmol)を加えた。反応物を密封管中窒素下90℃で8.5時間加熱した。混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、水(15mL)で洗浄した。水相を水(15mL)で希釈し、EtOAc(20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、真空下に濃縮した。粗生成物を、ヘプタン:酢酸エチル 1:0から1:1で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物(81mg、50%)を得た。¹H (250MHz, CDCl₃) 9.07 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.94 (m, 1H),

40

50

6.64 (t, J 2.9 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.51 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 1.49 (s, 9H). 方法A HPLC-MS: MH+m/z 552、RT 5.01分。

【0412】

中間体15

[2-(3-オキソピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]ボロン酸 (2-クロロピリミジン-5-イル)ボロン酸 (1.0g、6.32mmol) 及びピペラジン-2-オン (1.6g、16.0mmol) を1,4-ジオキサン (10mL) に懸濁し、混合物をマイクロ波照射下100 で45分間加熱した。上澄み液を懸濁液からデカント除去し、残留物をメタノール及びジエチルエーテルで摩砕した。得られた固体を濾別し、真空下に乾燥して、標題化合物 (706mg、30%) を淡ピンク色固体として得た。LCMS: MH+223。

10

【0413】

中間体16

[2-(5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリミジン-5-イル]ボロン酸 (2-クロロピリミジン-5-イル)ボロン酸 (200mg、1.26mmol) 及び1,4-ジアゼパン-5-オン (288mg、2.53mmol) を1,4-ジオキサン (3mL) に懸濁し、混合物をマイクロ波照射下100 で45分間加熱した。得られたスラリー液を真空下に濃縮し、MeOHで摩砕して、標題化合物をクリーム色沈殿物として得、これを更には精製せずに使用した。LCMS: MH+237。

20

【0414】

中間体17

tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボキシレート
tert-ブチル4-[(トリフルオロメタン)スルホニルオキシ]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボキシレート (500mg、1.51mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (460mg、1.81mmol)、1,1'-ビス(ジフェニル-ホスファニル)フェロセン (25mg、0.05mmol) 及び酢酸カリウム (444mg、4.53mmol) を1,4-ジオキサン (10mL) に溶解し、5分間脱気した。ビス[3-(ジフェニル-ホスファニル)シクロペンタ-2,4-ジエン-1-イル]鉄ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体 (37mg、0.05mmol) を加え、混合物を80 で3時間加熱した。混合物をセライトを通して濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をFCC (ヘプタン中EtOAcで溶出) により精製して、標題化合物 (332mg、71%) を白色固体として得た。 ^1H (500MHz, CDCl₃) 6.46 (s, 1H), 3.95 (q, J 2.8 Hz, 2H), 3.43 (t, J 5.6 Hz, 2H), 2.22 (dq, J 5.5, 2.8 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (s, 12H)。

30

【0415】

中間体18

2-クロロ-5-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)ピリジン
中間体6 (200mg、0.54mmol)、(6-クロロピリジン-3-イル)ボロン酸 (90mg、0.57mmol) 及び2M炭酸カリウム水溶液 (0.95mL) を、1,4-ジオキサン (8mL) 中で合わせ、ビス[3-(ジフェニルホスファニル)シクロペンタ-2,4-ジエン-1-イル]鉄ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体 (22mg、0.03mmol) を加えた。混合物を90 で8.5時間加熱した。混合物をEtOAc (20mL) と水 (15mL) との間で分配し、相を分離した。水相を水 (約15mL) で希釈し、EtOAc (20mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、次いで真空下に濃縮した。残留物を、へ

40

50

ブタン中0～100% EtOAcで溶出するFCCにより精製して、標題化合物(92.6 mg、38%)を灰白色固体として得た。粗製物を更には精製せずに使用した。方法C
HPLC-MS: MH+m/z 401、RT 1.30分。

【0416】

中間体19

tert-ブチル3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボキシラート

tert-ブチル3-[(トリフルオロメタン)スルホニルオキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボキシラート(100 mg、0.28 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(85 mg、0.36 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニル-ホスファニル)フェロセン(5 mg、0.01 mmol)及び酢酸カリウム(82 mg、0.84 mmol)を、1,4-ジオキササン(2 mL)に溶解し、5分間脱気した。ビス[3-(ジフェニル-ホスファニル)シクロペンタ-2,4-ジエン-1-イル]鉄ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体(7 mg、0.01 mmol)を加え、混合物を80℃で合計3時間加熱した。反応混合物を冷却し、セライト上で濾過した。固体をEtOAc(2×10 mL)で洗浄し、合わせた濾液を真空下に濃縮した。粗生成物を、ヘブタン中0～50% EtOAcの濃度勾配で溶出するFCCを用いて精製して、標題化合物(86.8 mg、89%)を無色油状物として得た。¹H(500 MHz, CDCl₃) 6.76 (s, 1H), 4.33 (d, J 29.8 Hz, 2H), 2.79 (d, J 17.5 Hz, 1H), 2.12 (dd, J 13.3, 7.3 Hz, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.46 (d, J 7.1 Hz, 9H), 1.26 (d, J 6.3 Hz, 12H).

【0417】

中間体20

メチル2-{4-[5-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}アセタート

例4の塩酸塩(200 mg、0.41 mmol)をDMF(4 mL)に溶解し、炭酸セシウム(401 mg、1.23 mmol)を加えた。得られた混合物を窒素下5分間攪拌し、次いでプロモ酢酸メチル(35 μL、0.37 mmol)を加え、反応混合物を窒素下2.5時間攪拌した。反応混合物を水(10 mL)で希釈し、EtOAc(20 mL)で抽出した。有機層をブライン(2×10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮乾固した。残留物をDCMで摩砕して、標題化合物(118 mg、55%)を得た。

¹H(500 MHz, CD₃OD) 8.92 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 6.93 (t, J 73.9 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.97-3.91 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.71-2.65 (m, 4H), 2.47 (s, 3H).

【0418】

中間体21

tert-ブチル4-[5-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル](ヒドロキシ)メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル4-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル]-ピペラジン-1-カルボキシラート(101 mg、0.26 mmol)及び中間体5(100 mg、0.26 mmol)を、密封管中の脱気した1,4-ジオキササン(1.5 mL)に加えた。脱気した1 M炭酸ナトリウム水溶液(0.781 mL、0.781 mmol)を、続いてビス(トリフェニルホスフィ

10

20

30

40

50

ン)パラジウム(II)ジクロリド(9 mg、0.013 mmol)を加え、反応混合物を窒素下100℃で8時間加熱した。反応混合物をEtOAc(15 mL)で希釈し、有機層を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(6 mL)で、続いてブライン(6 mL)で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を、DCM中0~2.5%(MeOH中7M NH₃)の濃度勾配で溶出するFCCにより精製して、標題化合物(117 mg、77%)を薄茶褐色ガラスとして得た。¹H(500 MHz, CDCl₃) 8.80(m, 1H), 8.39(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.35(m, 1H), 7.91(m, 2H), 7.33(m, 2H), 7.04(m, 1H), 6.63(d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.38(m, 2H), 5.50(s, 1H), 3.53(m, 8H), 2.28(s, 3H), 1.47(s, 9H).

10

【0419】

中間体22

1-[5-(ジヒドロキシボラニル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボン酸

(2-クロロピリミジン-5-イル)ボロン酸(1 g、6.32 mmol)をEtOH(15 mL)に溶解し、ピペリジン-4-カルボン酸(816 mg、6.32 mmol)を、続いてトリエチルアミン(881 μL、6.32 mmol)を加えた。反応混合物を80℃で合計4時間加熱した。反応混合物を濃縮乾固し、10 mLの水を加えた。得られた懸濁液を0℃に30分間冷却し、次いで濾過し、固体を最少量の水で洗浄した。微量の沈殿物のみを単離し、これを濾液と再度合わせ、濃縮乾固して、標題化合物を得た。粗生成物を精製せずに使用した。方法C HPLC-MS: MH+m/z 252、RT 0.70分。

20

【0420】

中間体23

{2-[(1R, 5S, 6r)-6-(エトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ピリミジン-5-イル}-ボロン酸
(2-クロロピリミジン-5-イル)ボロン酸(250 mg、1.58 mmol)、エチル(1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシラート塩酸塩(303 mg、1.58 mmol)及びトリエチル-アミン(0.22 mL、1.58 mmol)を、エタノール(8 mL)に溶解し、80℃で終夜撹拌した。反応混合物を冷却し、真空下に濃縮した。水(30 mL)を加え、固体を濾過し、乾燥して、標題化合物(253 mg、58%)を淡茶褐色固体として得た。方法B HPLC-MS: MH+m/z 278、RT 1.35分。

30

【0421】

中間体24

{2-[4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]ピリミジン-5-イル}ボロン酸

(2-クロロピリミジン-5-イル)ボロン酸(2 g、12.63 mmol)及びエチルピペリジン-4-カルボキシラート(1.94 mL、12.63 mmol)を、1,4-ジオキサン(20 mL)に溶解し、マイクロ波照射下60℃で1時間加熱した。反応混合物を濃縮乾固し、EtOAcと水との間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮乾固して、標題化合物(1.79 g、51%)を黄色ゴム状物として得た。方法C HPLC-MS: MH+m/z 280、RT 0.94分。

40

【0422】

中間体25

エチル(1R, 5S, 6r)-3-[5-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]-ピラジン-6-イル)ピリミジン-2-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシラート

中間体6(120 mg、0.32 mmol)、中間体23(117 mg、0.42 mmol)及び2M炭酸カリウム水溶液(0.51 mL)を、1,4-ジオキサン(5 mL)

50

中で攪拌した。混合物を良く脱気した後、ビス[3-(ジフェニルホスファニル)-シクロペンタ-2,4-ジエン-1-イル]鉄ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体(13 mg、0.01 mmol)を加えた。混合物を100 で15時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc(10 mL)を加えた。溶液を水(2×10 mL)及びブライン(10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、次いで真空下に濃縮した。残留物を、DCM中0~7% MeOHの濃度勾配で溶出するFCCにより精製して、標題化合物(122 mg、72%)を淡橙色油状物として得た。 ^1H (500 MHz, CDCl₃) 9.04 (s, 1H), 8.74 (d, J 5.7 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.17 (d, J 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J 7.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J 7.6 Hz, 1H), 6.63 (t, J 73.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.14 (q, J 7.1 Hz, 2H), 4.03 (d, J 11.5 Hz, 2H), 3.70-3.64 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.29-2.22 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.26 (t, J 7.3 Hz, 3H)。方法D HPLC-MS: MH+m/z 520、RT 3.32分。

【0423】

中間体26

{2-[4-(エトキシカルボニル)-4-メチルピペリジン-1-イル]ピリミジン-5-イル}ボロン酸

(2-クロロピリミジン-5-イル)ボロン酸(321 mg、2.03 mmol)及びエチル4-メチル-ピペリジン-4-カルボキシレート(347 mg、2.03 mmol)を、1,4-ジオキサン(6 mL)中で攪拌し、混合物を窒素で5分間脱気した。管を密封し、マイクロ波照射下65 で30分間加熱した。更に(2-クロロピリミジン-5-イル)ボロン酸(36 mg、0.23 mmol)を加え、混合物をマイクロ波照射下65 で30分間加熱した。混合物を濃縮して標題化合物を得、これを更には精製せずに使用した。方法C HPLC-MS: MH+m/z 294、RT 1.09分。

【0424】

中間体27

{2-[4-ヒドロキシ-4-(メトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]ピリミジン-5-イル}ボロン酸

(2-クロロピリミジン-5-イル)ボロン酸(0.25 g、1.579 mmol)及びメチル4-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキシレート(0.528 g、3.315 mmol)をDMSO(5 mL)に溶解し、マイクロ波照射下70 で50分間加熱した。混合物をEtOAc(45 mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(3×6 mL)、水(6 mL)及びブライン(10 mL)で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、標題化合物(230 mg、48%)を茶褐色ゴム状物として得た。方法C HPLC-MS: MH+m/z 282、RT 0.70分。

【0425】

中間体28

1-{6-ブromo-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エタノール

中間体4(924 mg、2.42 mmol)をTHF(10 mL)に溶解し、窒素下0 に冷却した。THF/トルエン中の臭化メチルマグネシウム(3.11 mLの1.4 M溶液)を窒素下0 で加え、反応混合物を窒素下0 で1時間攪拌した。更にTHF/トルエン中の臭化メチルマグネシウム(1.55 mLの1.4 M溶液)を窒素下0 で加え、反応混合物を窒素下0 で10分間攪拌した。反応混合物を、0 の飽和塩化アンモニウム水溶液(15 mL)を加えることによって慎重にクエンチし、EtOAc(25 mL)中に抽出した。有機層を分離し、ブライン(15 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮乾固した。残留物をDCM(5 mL)で摩砕して、灰白色固体を得た。濾液を、ヘプタン中20~100% EtOAcで溶出するFCCにより精製して、標題化合物(

10

20

30

40

50

360 mg、37%)を黄色ゴム状物として得た。 ^1H (500 MHz, CD_3OD) 8.65 (s, 1H), 8.35 (d, J 1.3 Hz, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.71 - 6.37 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). 方法C HPLC-MS: $\text{MH} + \text{m/z}$ 398 / 400、RT 1.19分。

【0426】

中間体29

エチル1-[5-(3-{1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-ヒドロキシエチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキシラート

中間体28(180 mg、0.45 mmol)、中間体24(189.24 mg、0.68 mmol)及び2M炭酸カリウム水溶液(0.9 mL)を、1,4-ジオキサン(10 mL)中で懸濁させた。混合物を窒素で5分間パージし、次いでビス[3-(ジフェニル-ホスファニル)シクロペンタ-2,4-ジエン-1-イル]鉄ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体(18 mg、0.02 mmol)を加え、混合物を100 で4時間加熱した。混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、標題化合物(85 mg、34%)を淡黄色固体として得た。

^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.94 (d, J 1.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.27 (d, J 1.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.25 (m, 2H), 7.15 - 6.70 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.55 (d, J 13.4 Hz, 2H), 4.08 (q, J 7.1 Hz, 2H), 3.26 - 2.98 (m, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.90 (d, J 10.2 Hz, 2H), 1.50 (q, J 11.1 Hz, 2H), 1.19 (t, J 7.1 Hz, 3H). 方法B HPLC-MS: $\text{MH} + \text{m/z}$ 553、RT 1.95分。

【0427】

中間体30

エチル1-[5-(3-{1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキシラート

中間体29(80 mg、0.14 mmol)及び4-メチルベンゼンスルホン酸一水和物(6 mg、0.03 mmol)をトルエン(3 mL)に溶解し、混合物を80 で4時間、次いで120 で2時間加熱した。混合物を減圧下に濃縮し、分取HPLCにより精製して、標題化合物(25 mg、32%)を灰白色固体として得た。

^1H (500 MHz, CDCl_3) 9.03 (d, J 14.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.14 (d, J 8.3 Hz, 1H), 6.18 (t, J 73.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.69 (dt, J 13.5, 3.5 Hz, 2H), 4.15 (q, J 7.1 Hz, 2H), 3.17 - 3.00 (m, 2H), 2.58 (tt, J 11.0, 3.9 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.99 (dd, J 13.5, 3.3 Hz, 2H), 1.71 (qd, J 11.4, 4.1 Hz, 2H), 1.26 (t, J 7.1 Hz, 3H). 方法B HPLC-MS: $\text{MH} + \text{m/z}$ 535、RT 2.35分。

【0428】

中間体31

エチル1-[5-(3-{1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキシラート

中間体30(25 mg、0.05 mmol)をエタノール(50 mL)に溶解し、次いで炭素担持パラジウム(10重量/重量%、5 mg)を加えた。懸濁液を真空/窒素を用

10

20

30

40

50

いて脱気し、混合物を水素下室温で14時間攪拌した。次いで、反応混合物を真空/窒素を用いて脱気し、セライトを通して濾過し、MeOH(15mL)で洗浄した。溶媒を減圧下に除去して、標題化合物(25mg)を淡黄色粘着性固体として得た。LCMSは、転化が完結していないことを示し、粗生成物を精製せずに使用した。方法B HPLC-MS: MH+m/z 537、RT 2.25分。

【0429】

中間体32

6-プロモ-3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル](メトキシ)メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン

中間体5(1.44g、3.75mmol)を窒素下無水DCM(50mL)中で攪拌し、混合物を氷浴で冷却した。臭化チオニル(0.38mL、4.87mmol)をゆっくり加え、次いで混合物を室温に加温し、1時間攪拌した。次いで、混合物を氷浴で冷却し、無水MeOH(15.43mL、0.38mol)をゆっくり加えた。混合物を30分間攪拌した。混合物を真空下に減量乾固し、フラスコを窒素でフラッシュした。無水DCM(50mL)を加え、混合物を冷却し、臭化チオニル(0.1mL、1.3mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、MeOHでクエンチし、真空下に濃縮して、標題化合物(1.06g、71%)を得た。方法C HPLC-MS: MH+m/z 398/400、RT 1.35分。

【0430】

中間体33

(2-{7-オキソ-3,6-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル}ピリミジン-5-イル)ボロン酸トリエチル-アザニウムクロリド

(2-クロロピリミジン-5-イル)ボロン酸(1.13g、7.14mmol)及び(1S,5R)-3,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.2]ノナン-7-オン(1.00g、7.13mmol)を、エタノール(15mL)中で一緒に混合し、トリエチルアミン(1.00mL、7.10mmol)を加えた。混合物を80°Cに3日間加熱した。混合物を真空で濃縮して、標題化合物(2.70g、UV純度94.7%)を灰白色固体として得、これを更には精製せずに引き続くカップリング反応に使用した。 ^1H (300MHz, DMSO-d₆) 10.54-9.53(br s, 2H), 8.08(s, 2H), 4.88-4.74(m, 2H), 3.65-3.53(m, 1H), 3.48-3.39(m, 1H), 3.24-3.11(m, 2H), 3.03(q, J = 7.3 Hz, 6H), 2.59-2.52(m, 1H), 1.78-1.53(m, 4H), 1.19(t, J = 7.3 Hz, 9H)。

【0431】

中間体34

tert-ブチル4-[5-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート

中間体6(100mg、0.27mmol)及びtert-ブチル4-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート(159mg、0.41mmol)を、1,4-ジオキサン(7mL)中で合わせ、混合物を脱気した後、2M炭酸カリウム水溶液(0.473mL)及びビス[3-(ジフェニルホスファニル)-シクロペンタ-2,4-ジエン-1-イル]鉄ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体(11mg、0.014mmol)を加えた。混合物を密封管中90°Cで4時間加熱し、次いで室温で4日間静置した。混合物を90°Cで2時間、次いで100°Cで合計8時間加熱した。混合物をEtOAc(20mL)と水(15mL)との間で分配した。水層を水(約15mL)で希釈し、EtOAc(20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、真空下に濃縮した。残留物を、ヘプタン中0~100% EtOAcで溶出するFCCにより精製した。次いで、残留物を、DCM中MeOHの混合物で溶

10

20

30

40

50

出するFCCにより2回精製して、標題化合物(35mg、22%)を白色固体として得た。方法B HPLC-MS: MH+m/z 551、RT 2.10分。

【0432】

中間体35

4-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-ピペリジン塩酸塩

例9(700mg、1.48mmol)を、1,4-ジオキサン中4M HCl(3.7mL)中で懸濁させ、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、真空乾固して、標題化合物(595mg、98%)を粘性性ベージュ色固体として得た。方法B HPLC-MS: MH+m/z 373、RT 1.21分。

10

【0433】

中間体36

3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-6-(6-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピラジン

中間体6(600mg、1.63mmol)及び(6-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸(375mg、2.42mmol)を、1,4-ジオキサン(3mL)及び2M炭酸カリウム水溶液(2.5mL)の混合物に溶解した。混合物を窒素でフラッシュし、次いで、ビス[3-(ジフェニルホスファニル)シクロペンタ-2,4-ジエン-1-イル]鉄ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体(100mg、0.12mmol)を加え、混合物を90°Cで15時間加熱した。混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、次いで水(2x10mL)及びブライン(10mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、真空下に濃縮した。得られた暗茶褐色固体を、ヘプタン中70~100%EtOAc、続いてDCM中0~10%MeOHで溶出するFCCにより精製して、標題化合物(422mg、65%)を薄ピンク色固体として得た。¹H(500MHz, CD₃OD) 8.95(d, J = 1.2Hz, 1H), 8.33(d, J = 1.2Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.35-7.28(m, 1H), 7.23-7.14(m, 3H), 7.06(s, 1H), 6.86(t, J = 74.0Hz, 1H), 4.44(s, 2H), 2.48(s, 3H), 2.36(s, 3H)。方法D HPLC-MS: MH+m/z 399、RT 3.29分。

20

【0434】

中間体37

5-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-2-フルオロピリジン

中間体6(50mg、0.14mmol)、(6-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸(29mg、0.2mmol)及び2M炭酸ナトリウム水溶液(0.10mL)のアセトニトリル(1.0mL)中混合物を、窒素で5分間パーズした。ビス[3-(ジフェニル-ホスファニル)シクロペンタ-2,4-ジエン-1-イル]鉄ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体(3mg、2.5mol%)を加え、次いで、反応混合物をマイクロ波照射下150°Cで30分間加熱した。反応混合物をEtOAc(5mL)と水(3mL)との間で分配した。水層を分離し、EtOAc(5mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(5mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させた。残留物を、ヘプタン中20~100%EtOAcで溶出するFCCにより精製して、標題化合物(41mg、79%)を黄色固体として得た。¹H(500MHz, CD₃OD) 8.97(d, J = 1.2Hz, 1H), 8.76(d, J = 2.4Hz, 1H), 8.70(d, J = 1.4Hz, 1H), 8.53-8.44(m, 1H), 7.37-7.28(m, 1H), 7.26-7.15(m, 4H), 7.07-6.69(m, 1H), 4.48(s, 2H), 2.46(s, 3H)。方法B HPLC-MS: MH+m/z 385、RT 1.94分。

40

【0435】

中間体38

50

エチル 1 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - イル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキシラート

中間体 37 (38 mg、0.1 mmol) 及びエチルピペリジン - 4 - カルボキシラート (30.5 μ L、0.2 mmol) のピリジン (0.5 mL) 中混合物を、マイクロ波照射下 180 で合計 3 時間加熱した。反応混合物を蒸発させ、残留物を、ヘプタン中 50 ~ 100 % EtOAc で溶出する FCC により精製して、標題化合物 (38 mg、74 %) を灰白色固体として得た。 ^1H (500 MHz, CD_3OD) 8.90 (d, J 1.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J 2.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J 1.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, J 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 1H), 7.19 (td, J 8.0, 6.2 Hz, 3H), 7.11 - 6.67 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.28 (dt, J 13.4, 3.6 Hz, 2H), 4.15 (q, J 7.1 Hz, 2H), 3.12 - 3.01 (m, 2H), 2.64 (tt, J 11.0, 3.9 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.72 (qd, J 11.3, 4.0 Hz, 2H), 1.27 (t, J 7.1 Hz, 3H). 方法 B HPLC - MS : MH + m / z 522、RT 1.87 分。

【 0436 】

中間体 39

エチル 1 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - イル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシラート

中間体 37 (200 mg、0.52 mmol) 及びエチル 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシラート塩酸塩 (216 mg、1.04 mmol) のピリジン (0.5 mL) 中混合物を、マイクロ波照射下 180 で 4 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残留物を、ヘプタン中 20 ~ 100 % EtOAc で溶出する FCC により精製して、標題化合物 (131 mg、47 %) を灰白色固体として得た。 ^1H (500 MHz, CD_3OD) 8.88 (d, J 1.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J 2.3 Hz, 1H), 8.37 (d, J 1.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J 8.6, 6.8, 2.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 3H), 7.08 - 6.71 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.19 (q, J 7.1 Hz, 2H), 4.01 (dt, J 13.7, 4.2 Hz, 2H), 3.18 (ddd, J 13.6, 10.7, 2.9 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.17 (d, J 13.6 Hz, 2H), 1.51 (ddd, J 14.1, 10.7, 4.0 Hz, 2H), 1.27 (t, J 7.1 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H). 方法 B HPLC - MS : MH + m / z 536、RT 1.96 分。

【 0437 】

中間体 40

(2,5 - ジクロロフェニル) [2 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル] - メタノン

1,4 - ジオキササン (4 mL) 及び水 (1 mL) 中の中間体 8 (1 g、2.68 mmol) に、1 - メチル - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボラン - 2 - イル) ピラゾール (556 mg、2.68 mmol)、ジクロロ [1,1' - ビス (ジ - tert - ブチルホスフィノ)] フェロセンパラジウム (II) (84 mg、0.13 mmol) 及び炭酸ナトリウム水溶液 (2 M、1 mL) を加え、反応混合物をマイクロ波照射下 100 で 1 時間加熱した。冷却した反応混合物を水と DCM との間で分配し、次いで有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、真空で濃縮した。粗製の残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、EtOAc : DCM、0 から 100 %) により精製して、標題化合物 (254 mg、25 %) をクリーム色固体として得た。 ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.63 (d, J 1.5 Hz, 1H), 9.29 (d, J 1.5 Hz, 1H), 8.88 (d, J 1.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J 2.3 Hz, 1H), 8.37 (d, J 1.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J 8.6, 6.8, 2.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 3H), 7.08 - 6.71 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.19 (q, J 7.1 Hz, 2H), 4.01 (dt, J 13.7, 4.2 Hz, 2H), 3.18 (ddd, J 13.6, 10.7, 2.9 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.17 (d, J 13.6 Hz, 2H), 1.51 (ddd, J 14.1, 10.7, 4.0 Hz, 2H), 1.27 (t, J 7.1 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H). 方法 B HPLC - MS : MH + m / z 536、RT 1.96 分。

10

20

30

40

50

4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.03 (d, J 0.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.79 (m, 1H), 7.73 (d, J 1.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.99 (s, 3H). HPLC-MS: MH+m/z 386.0, RT 2.22分。

【0438】

中間体41

(2,5-ジクロロフェニル)[2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-メタノール

エタノール(5 mL)及びDCM(2 mL)中の中間体40(254 mg、0.66 mmol)に、水素化ホウ素ナトリウム(25 mg、0.66 mmol)を加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液及びDCMを反応混合物に加えた。有機層を相セパレーターに通すことにより分離し、次いで濃縮して、標題化合物(183 mg、71%)を白色固体として得、これを更には精製せずに使用した。物質を分取HPLCにより更に精製することも可能である。 ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.93 (d, J 1.2 Hz, 1H), 8.85 (d, J 1.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.48 (d, J 1.3 Hz, 2H), 6.61 (d, J 3.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). HPLC-MS: MH+m/z 388.6, RT 1.99分。

【0439】

中間体42

エチル3-アザピシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-カルボキシラート塩酸塩

HClの1,4-ジオキサン中4 M溶液(2.07 mL、8 mmol)を、3-(tert-ブチル)6-エチル3-アザピシクロ[4.1.0]ヘプタン-3,6-ジカルボキシラート(1 g、4 mmol)のエタノール(10 mL)中溶液に室温に加えた。混合物を室温で2.5時間攪拌した。追加の一定分量のエタノール(10 mL)及びHClの1,4-ジオキサン中4 M溶液(4.14 mL、16 mmol)を加え、混合物を50で1.5時間加熱した。反応混合物を冷却し、真空下に蒸発させた。2番目の反応バッチを以下のように調製した: HClのジオキサン中4 M溶液(10.4 mL、4 mmol)を3-(tert-ブチル)6-エチル3-アザピシクロ[4.1.0]ヘプタン-3,6-ジカルボキシラート(1 g、4 mmol)のエタノール(40 mL)中溶液に加え、反応混合物を75に加熱し、次いでこの温度で終夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで最初のバッチと組み合わせて真空下に濃縮して、標題化合物(3.1 g)を淡黄色固体として得た。 ^1H (250 MHz, DMSO-d₆) 9.07 (d, J 37.9 Hz, 2H), 4.05 (q, J 7.1 Hz, 2H), 3.08 (d, J 13.1 Hz, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.61 (dt, J 13.7, 6.5 Hz, 1H), 2.00 - 1.81 (m, 1H), 1.71 (q, J 7.0 Hz, 1H), 1.36 - 1.22 (m, 2H), 1.18 (q, J 7.1, 6.4 Hz, 3H)。

【0440】

中間体43

エチル3-[5-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)ピリミジン-2-イル]-3-アザピシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-カルボキシラート

(2-クロロピリミジン-5-イル)ボロン酸(231 mg、1.46 mmol)及び中間体42(300 mg、1.46 mmol)をDMF(5 mL)に溶解し、炭酸カリウム(302 mg、2.19 mmol)を加えた。混合物を密封管中80で3.5時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで、中間体6(347 mg、0.94 mmol)、炭酸カリウムの水中2 M溶液(1.39 mL)及び1,4-ジオキサン(6 mL)を加えた。混合物を窒素で脱気し、次いでPd(dppf)Cl₂・DCM(39 mg、0.048 mmol)を加えた。混合物を密封管中80で3時間加熱した。反応混合物を

10

20

30

40

50

室温まで冷却し、真空下に濃縮した。得られた茶褐色残留物をEtOAc (5 mL)と水 (3 mL)との間で分配した。有機相を水 (3 × 3 mL)で洗浄し、次いで水性洗液を合わせ、EtOAc (3 × 3 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、蒸発させた。得られた粗製の茶褐色油状物をFCC (SiO₂、ヘプタン : EtOAc 7.5 : 2.5 から 2 : 8)により精製して固体を得、これをジエチルエーテル中で摩砕することにより更に精製し、次いでDMSO及び水の混合物に溶解した。溶液から沈殿した固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物 (55 mg、11%)を得た。方法C HPLC-MS : MH+m/z 535、RT 1.46分。

【0441】

中間体44

10

エチル4-[5-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)ピリミジン-2-イル]シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシラート

中間体6 (0.3 g、0.815 mmol)、エチル4-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-イル]シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシラート (0.38 g、1.0 mmol)及び炭酸カリウムの水中2 M溶液 (1.22 mL、2.0 mmol)の、DMF (5 mL)及び1,4-ジオキサン (5 mL)中混合物を、混合物に窒素を30分間吹き込んで発泡させることにより脱気した。Pd(dppf)Cl₂のジクロロメタンとの錯体 (0.03 g、0.04 mmol)を加え、混合物を圧力管中80 で4時間加熱した。混合物を冷却し、冷凍庫中に7日間貯蔵した。反応混合物をEtOAc (20 mL)で希釈し、次いで水 (3 × 10 mL)で洗浄した。水性洗液を合わせ、EtOAc (10 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空下に濃縮した。得られた粗製の残留物をFCC (ヘプタン : EtOAc 7.5 : 2.5 から 2.5 : 7.5)により精製して、標題化合物 (339 mg、80%)を灰白色固体として得た。 ¹H (500 MHz, CDCl₃) 9.14 (d, J 6.9 Hz, 3H), 8.17 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 7.01 (d, J 7.5 Hz, 1H), 6.66 (t, J 73.5 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.20 (qd, J 7.1, 1.6 Hz, 2H), 2.92 (d, J 17.0 Hz, 1H), 2.72 - 2.51 (m, 7H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.31 (t, J 7.1 Hz, 3H)。方法B HPLC-MS : MH+m/z 520、RT 2.27分。

20

30

【0442】

中間体45

エチル4-[5-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)ピリミジン-2-イル]シクロヘキサ-1-カルボキシラート

中間体44 (165 mg、0.32 mmol)をエタノール (5 mL)に溶解し、次いで、EtOAc (5 mL)及びトリエチルアミン (0.047 mL、0.349 mmol)を加えた。炭素担持パラジウム (10重量/重量%、67.6 mg、0.063 mmol)を加えた。反応混合物を窒素 (3回)及び水素 (3回)でフラッシュし、次いで、水素下で6時間50分、窒素下で2日間、水素下で6時間、窒素下で終夜、及び水素下で3時間、順次撈拌した。反応混合物をKieselguhrを通して濾過し、EtOAcで良く洗浄し、次いで濾液を濃縮した。得られた黄色ゴム状物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM中0~3% MeOH)により精製して、標題化合物 (158 mg、98%)をシス : トランス異性体 (65 : 35)の混合物として黄色/橙色ゴム状物として得た。方法D HPLC-MS : MH+m/z 522、RT 3.78及び3.73分。

40

【0443】

中間体46

4-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[

50

1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン塩酸塩

例 8 (700 mg、1.49 mmol) を 1, 4 - ジオキサン中 4 M HCl (3.72 mL) 中で懸濁させ、室温で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、真空乾固して、標題化合物 (600 mg、99%) を灰白色固体として得た。方法 B HPLC - MS : MH + m/z 371、RT 1.29 分。

【0444】

中間体 47

3 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1]オクタ - 2 - エン塩酸塩

例 13 (270 mg、0.54 mmol) を、塩化水素の 1, 4 - ジオキサン中 4 M 溶液 (2 mL、8.15 mmol) に溶解した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を真空下に濃縮して、標題化合物 (220 mg、75%) を黄色粉体として得た。方法 B HPLC - MS : MH + m/z 397、RT 0.89 分。

【0445】

(例 1)

5 - [3 - (2, 5 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル] - 1H - ピリジン - 2 - オン

中間体 10 (189 mg、0.47 mmol) を酢酸 (2 mL) に溶解した。ヨウ素 (119 mg、0.47 mmol) 及びホスフィン酸 (0.1 mL) を加えた。反応混合物を 100 で 2 時間加熱した。反応混合物を 2 M NaOH 水溶液 (5 mL) でクエンチし、DCM で分配した。有機層を抽出し、MgSO₄ で脱水し、真空で濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製し、標題化合物 (6 mg、3%) を白色固体として得た。¹H (d₆ - DMSO) 11.83 (s, 1H), 8.96 (d, J 1.1 Hz, 1H), 8.78 (d, J 1.0 Hz, 1H), 8.14 (dd, J 9.6, 2.7 Hz, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.39 (dd, J 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J 2.4 Hz, 1H), 6.48 (d, J 9.5 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.24 (s, 3H)。LCMS (ES⁺) 386.0 (M + H)⁺。

【0446】

(例 2)

[2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] [6 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 3 - イル]メタノール

中間体 13 (0.18 g、0.44 mmol) 及び水素化ホウ素ナトリウム (0.016 g、0.44 mmol) をエタノール (5 mL) に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。2 M NaOH 水溶液 (5 mL) を反応混合物に加え、混合物を DCM (20 mL) で抽出した。有機層を分離し、MgSO₄ で脱水し、真空で濃縮した。残留物を DCM で摩砕し、沈殿物を濾別し、DCM / MeOH で洗浄し、真空乾固して、標題化合物 (0.100 g、55%) を白色固体として得た。¹H (d₆ - DMSO) 9.01 (d, J 1.3 Hz, 1H), 8.88 (d, J 1.4 Hz, 1H), 8.76 (d, J 2.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J 5.7, 3.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J 5.9, 3.4 Hz, 2H), 7.13 (dd, J 5.7, 3.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.57 (d, J 4.2 Hz, 1H), 6.34 (d, J 4.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。LCMS (ES⁺) 413.0 (M + H)⁺。

【0447】

(例 3)

5 - {3 - [2 - (ジフルオロメトキシ)ベンジル] - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル} - 2 - メトキシ - ピリジン

10

20

30

40

50

中間体 6 (100 mg、0.272 mmol) 及び 6 - メトキシピリジン - 3 - イルボン酸 (62 mg、0.41 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (7 mL) に溶解し、炭酸カリウムの水中 2 M 溶液 (0.5 mL) を加えた。反応混合物を窒素で 5 分間脱気し、次いで、ビス [3 - (ジフェニルホスファニル) シクロペンタ - 2, 4 - ジエン - 1 - イル] 鉄; ジクロロ - メタン; ジクロロパラジウム (11 mg、0.014 mmol) を加えた。混合物を密封管中 90 で 5 時間加熱した。混合物を EtOAc (20 mL) 及び水 (15 mL) で希釈し、次いで、有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、真空下に濃縮した。粗生成物を、ヘプタン中 EtOAc (0 ~ 100%) で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (44 mg、40%) を灰白色固体として得た。 ^1H (250 MHz, CDCl_3) 9.04 (d, J 1.3 Hz, 1H), 8.60 - 8.43 (m, 1H), 8.12 - 7.92 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 2H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.77 (dd, J 8.7, 0.7 Hz, 1H), 6.58 (t, J 29.4 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.52 (s, 3H). 方法 C HPLC - MS: MH + m/z 397、RT 1.24 分。

【0448】

(例 4)

5 - {3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - イル} - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) プリミジン

中間体 14 (93%、81 mg、136 μmol) を DCM (0.2 mL) に溶解した。TFA (0.2 mL) を加え、反応混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を真空下に濃縮した。粗生成物を SCX - 2 カートリッジ上に装填し、MeOH で洗浄した。次いで、生成物を MeOH 中 7 M アンモニアで溶出し、真空下に濃縮した。粗生成物を、DCM: (MeOH 中 7 M アンモニア) 1:0 から 95:5 で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (46 mg、73%) を淡ピンク色固体として得た。 ^1H (250 MHz, CDCl_3) 8.93 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 7.84 (d, J 1.3 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.57 (t, J 29 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.81 (m, 4H), 2.89 (m, 4H), 2.49 (s, 3H). 方法 A HPLC - MS: MH + m/z 452、RT 2.98 分。

【0449】

(例 5)

5 - {3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - イル} プリジン - 2 (1H) - オン

例 3 (44 mg、0.06 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (1 mL) に溶解し、水中 6 M HCl (0.18 mL) を加えた。混合物を 70 で 9 時間加熱還流した。混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、1 M NaOH 水溶液で中和した。水 (10 mL) を加え、有機層を分離し、水層を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、DCM 中 0 ~ 10% MeOH で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、灰白色固体を得た。この物質を最少量の DCM 中で懸濁させ、濾過して、標題化合物 (15 mg、35%) を白色固体として得た。方法 A HPLC - MS: MH + m/z 383、RT 3.37 分。

【0450】

(例 6)

4 - (5 - {3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - イル} プリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 2 - オン

中間体 6 (256 mg、0.69 mmol) 及び中間体 15 (386 mg、1.04 mmol) の、2 M K_2CO_3 水溶液 (1.1 mL) 及び 1, 4 - ジオキサン (7 mL) 中溶液を、窒素下に脱気した。Pd (dppf) Cl_2 の DCM との錯体 (28.4 mg、0.03 mmol) を加え、混合物を 100 で 4 時間加熱した。混合物を水 (15 m

10

20

30

40

50

L)で希釈し、1:1クロロホルム/イソプロパノール(2×20mL)で、続いて1:5メタノール/DCMで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで脱水し、真空下に濃縮した。粗生成物をメタノール(20mL)で摩砕し、残った固体を濾別し、ジエチルエーテル(20mL)で洗浄し、真空乾固して、標題化合物(186mg、57%)を灰白色固体として得た。 ^1H (500MHz, MeOD) 8.93 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.32 (t, J 7.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 3H), 6.91 (t, J 74.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.14 - 4.07 (m, 2H), 3.45 (t, J 5.3 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H). HPLC-MS: MH+m/z 466

10

【0451】

(例7)

1-(5-{3-[2-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル}ピリミジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-5-オン
中間体16(133mg、0.56mmol)及び中間体6(207mg、0.56mmol)の1,4-ジオキサン(4mL)及びDMSO(0.5mL)中溶液を、窒素下に脱気した。この溶液に、窒素脱気した K_2CO_3 の2M水溶液(986 μL)を、続いてPd(dppf) Cl_2 のDCMとの錯体(23mg、0.03mmol)を加えた。反応混合物を窒素下に密封し、120 で16時間撹拌した。EtOAc(10mL)及び水(5mL)を加え、有機相を分離し、次いで水層をEtOAc(2×10mL)で更に抽出した。合わせた有機抽出物を水(10mL)及びブライン(10mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、真空下に濃縮した。粗生成物を、ヘプタン中0~100% EtOAcで、続いてDCM中0~10%(MeOH中7% NH_3)で溶出するBiotage(SNAP10gカートリッジ)により精製して、茶褐色固体を得た。この物質をMeOHで摩砕して、標題化合物(47mg、18%)を白色沈殿物として得た。 ^1H (250MHz, CDCl_3) 9.16 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.01 (d, J 1.4 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.96 (d, J 10.5 Hz, 1H), 6.65 (t, J 29 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.12 (m, 4H), 3.39 (d, J 5.5 Hz, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.61 (s, 3H). LCMS: MH+ 480/481.

20

30

【0452】

(例8)

tert-ブチル4-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボキシラート

中間体6(100mg、0.27mmol)、中間体17(126mg、0.41mmol)及び炭酸カリウム水溶液(2M、0.54mL)の1,4-ジオキサン(4mL)中混合物を、窒素で5分間パージし、次いで、ビス[3-(ジフェニルホスファニル)ジクロペンタ-2,4-ジエン-1-イル]鉄ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体(11mg、0.01mmol)を加え、混合物を90 で2時間加熱した。混合物をセライトを通して濾過し、減圧下に濃縮し、分取HPLCにより精製して、標題化合物(67.4mg、53%)をベージュ色固体として得た。 ^1H (500MHz, CDCl_3) 8.91 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.28 (d, J 7.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.10 (t, J 7.5 Hz, 1H), 6.91 (t, J 8.4 Hz, 1H), 6.78 - 6.43 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.41 (s, 2H), 1.47 (s, 9H). 方法D HPLC-MS: MH+m/z 471、RT 3.52分。

40

【0453】

50

(例9)

tert-ブチル4-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

例8(900mg、1.91mmol)をエタノール(50mL)に溶解し、次いで炭素担持パラジウム(10重量/重量%、204mg)を加えた。懸濁液を真空/窒素を用いて脱気し、反応混合物を水素下周囲温度及び周囲圧力で14時間撹拌した。次いで、反応混合物を真空/窒素を用いて脱気し、セライトを通して濾過し、MeOH(15mL)で洗浄した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を、MeOH中10~15%DCMで溶出するFCCにより精製して、標題化合物(571mg、63%)を淡黄色油状物として得た。
 ^1H (500MHz, CDCl_3) 9.09 (br s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32 (t, J 7.2 Hz, 1H), 7.15 (t, J 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J 7.4 Hz, 1H), 6.62 (t, J 73.5 Hz, 1H), 4.28 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.92 (d, J 12.3 Hz, 2H), 1.72 - 1.56 (m, 3H), 1.47 (s, 9H). 方法D HPLC-MS: MH+m/z 474、RT 3.22分。

10

【0454】

(例10)

4-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-ベンゼン-1-スルホンアミド

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (16mg、0.01mmol)を、2M炭酸ナトリウム水溶液(0.44mL)及び1,2-ジメトキシエタン(2.2mL)中の中間体6(50mg、0.14mmol)及び(4-スルファモイルフェニル)ボロン酸(41mg、0.2mmol)の良く脱気した混合物に加えた。混合物を密封管中窒素下90で2時間加熱した。更に(4-スルファモイルフェニル)ボロン酸(41mg、0.2mmol)及び2M炭酸ナトリウム水溶液(0.44mL)を加え、混合物を90で更に2時間加熱した。反応混合物を冷却し、DCM(10mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)で、続いてブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで脱水し、真空下に濃縮した。粗製の残留物を最少量のクロロホルムで摩砕して、標題化合物(12mg、19%)を淡黄色固体として得た。
 ^1H (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.06 - 9.00 (m, 2H), 8.28 - 8.22 (m, 2H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.48 - 7.10 (m, 7H), 4.48 (s, 2H), 2.34 (s, 3H). 方法D HPLC-MS: MH+m/z 445、RT 2.59分。

20

30

【0455】

(例11)

4-[5-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-ピリジン-2-イル]モルホリン

中間体18(純度90%、92.6mg、0.21mmol)及びモルホリン(60mg、0.69mmol)を、マイクロ波管中の1-メチル-2-ピロリジノン(2mL)中で撹拌した。反応混合物をマイクロ波照射下200に合計2.5時間加熱した。混合物をSCXカートリッジ上に装填し、これをMeOHで、続いてMeOH中7Mアンモニアで洗浄した。アンモニアのフラクションを真空下に濃縮し、DCM中0~10%(MeOH中7Mアンモニア)で溶出するFCCにより精製した。粗製物を、ヘプタン中50~100%EtOAcで溶出するFCCにより更に精製して、標題化合物(29.6mg、30%)を灰白色固体として得た。
 ^1H (250MHz, CDCl_3) 9.02 (d, J 1.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J 2.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J 1.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 2H), 6.95 - 6.34 (m, 3H), 4.32 (s, 2H), 3.86 - 3.81 (m, 4H), 3.61 - 3.55 (m, 4H), 2.56 (s, 3H). 方法A HPLC-MS: MH+m/z 452、RT 3.43分。

40

50

【0456】

(例12)

5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - 2 - [4 - (メタンスルホニル)ピペラジン - 1 - イル]ピリミジン

(2 - クロロピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (100 mg、0.63 mmol) 及び 1 - (メチルスルホニル)ピペラジン (311 mg、1.89 mmol) の混合物を、マイクロ波照射下 100 で 1 時間加熱した。中間体 6 (153 mg、0.42 mmol)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (1.52 mL) 及び 1, 2 - ジメトキシエタン (4 mL) を加えた。混合物を窒素で良く脱気し、次いで Pd (PPh₃)₄ (73 mg、0.06 mmol) を加えた。混合物を、密封管中窒素雰囲気下 90 で 2 時間加熱し、次いで冷却し、DCM (20 mL) 及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) で希釈した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空下に濃縮した。粗生成物を 1 : 9 DMSO / アセトニトリル (20 mL) で摩砕し、濾過した。固体残留物をアセトニトリル (10 mL) で洗浄して、標題化合物 (76 mg、21%) を白色固体として得た。

¹H (250 MHz, CDCl₃) 9.06 (d, J 1.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.99 (d, J 1.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 2H), 6.99 - 6.32 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.09 - 3.95 (m, 4H), 3.35 - 3.22 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.57 (s, 3H). 方法 D HPLC - MS : MH + m / z 530、RT 2.91 分。

【0457】

(例13)

tert - ブチル 3 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタ - 2 - エン - 8 - カルボキシラート

中間体 6 (50 mg、0.136 mmol)、中間体 19 (68 mg、0.20 mmol) 及び 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.43 mL) を、1, 2 - ジメトキシエタン (2.2 mL) 中で合わせ、窒素下に良く脱気した。Pd (PPh₃)₄ (16 mg、0.01 mol) を加え、混合物を密封管中 90 で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで DCM (10 mL) で希釈した。混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 x 5 mL) 及びブライン (10 mL) を用いて洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、真空下に濃縮した。粗製の残留物を、ヘプタン中 0 ~ 100% EtOAc の濃度勾配で溶出する FCC により精製した。物質を分取 HPLC により更に精製し、標題化合物 (14.4 mg、21%) を白色固体として得た。¹H (500 MHz, CDCl₃) 8.94 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.28 (dd, J 13.0, 5.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.11 (t, J 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J 7.6 Hz, 1H), 6.63 (t, J 73.5 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.15 (d, J 48.4 Hz, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 3H), 1.66 - 1.61 (m, 1H), 1.42 (s, 9H). 方法 A HPLC - MS : MH + m / z 497、RT 4.64 分。

【0458】

(例14)

2 - {4 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - イル}酢酸、ギ酸塩

中間体 20 (118 mg、0.23 mmol) を THF (2 mL) 中で懸濁させ、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (59 µL) を加えた。反応混合物を 1 時間攪拌した。MeOH (1 mL) を加え、混合物を、溶液が得られるまでヒートガンで穏やかに加熱した。得ら

10

20

30

40

50

れた混合物を45分間攪拌した。更に4M水酸化ナトリウム水溶液(30 μ L)を加え、反応混合物を50 $^{\circ}$ Cで1時間加熱した。更に4M水酸化ナトリウム水溶液(30 μ L)を加え、反応混合物を50 $^{\circ}$ Cで30分間加熱し、次いで終夜室温に維持した。反応混合物を4M HClでpH約6に中和し、濃縮乾固した。残留物をMeOHに溶解し、SAXカラム上に装填した。カラムを、MeOHで、次いで1M HCl水溶液/MeOHの1:9混合物でフラッシュした。全てのフラクションは生成物及び不純物を含有していたので、全ての物質を再度合わせ、濃縮乾固した。残留物を分取HPLCにより精製して、標題化合物(23.4mg、19%)を得た。 1 H NMR(δ , DMSO- d_6) 8.98(s, 1H), 8.96(s, 2H), 8.79(s, 1H), 7.42-7.06(m, 5H), 4.42(s, 2H), 3.88-3.81(m, 4H), 3.26(s, 2H), 2.72-2.63(m, 4H), 2.33(s, 3H). 方法D HPLC-MS: MH+m/z 509、RT 1.91分。

【0459】

(例15)

2-{4-[5-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}アセトアミド

例4の塩酸塩(126mg、0.26mmol)をDMF(3mL)に溶解し、次いで、炭酸セシウム(252mg、0.77mmol)及び2-プロモアセトアミド(37mg、0.27mmol)を加え、反応混合物を合計20時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、水(3mL)で摩砕して、標題化合物(111.6mg、85%)を灰白色固体として得た。 1 H NMR(δ , DMSO- d_6) 8.98(s, 1H), 8.95(s, 2H), 8.79(s, 1H), 7.42-7.12(m, 7H), 4.42(s, 2H), 3.90-3.80(m, 4H), 2.92(s, 2H), 2.55-2.50(m, 4H), 2.33(s, 3H). 方法D HPLC-MS: MH+m/z 508、RT 1.68分。

【0460】

(例16)

[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]{2-メチル-6-[6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]イミダゾ[1,2-a]-ピラジン-3-イル}メタノール

中間体21(117mg、0.207mmol)をDCM(5mL)及びトリフルオロ酢酸(1mL)の混合物に溶解し、室温で終夜攪拌した。反応混合物を真空下に濃縮し、DCM(20mL)に再度溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2 \times 10mL)で、続いてブライン(10mL)で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで脱水し、真空下に濃縮した。残留物を、DCM中0~2.5%(MeOH中7M NH₃)の濃度勾配で溶出するFCCにより精製した。得られた物質を分取HPLCにより更に精製した。生成物フラクションを合わせ、DCM(4 \times 10mL)で抽出した。有機層をブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空下に濃縮して、標題化合物(50mg、52%)を白色固体として得た。 1 H NMR(δ , CDCl₃) 8.85(d, J 1.1Hz, 1H), 8.66(dd, J 4.1, 1.9Hz, 2H), 8.15(m, 1H), 8.05(dd, J 8.9, 2.4Hz, 1H), 7.40(m, 2H), 7.16(d, J 8.6Hz, 1H), 6.80(m, 3H), 3.54(m, 4H), 2.87(m, 4H), 2.34(s, 3H). 方法D HPLC-MS: MH+m/z 467、RT 1.43分。

【0461】

(例17)

5-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-N-(オキソラン-3-イル)ピリミジン-2-アミン

(2-クロロピリミジン-5-イル)ボロン酸(50mg、0.32mmol)を1,4

10

20

30

40

50

- ジオキサン (1 mL) に溶解し、テトラヒドロフラン - 3 - アミン塩酸塩 (117 mg、0.95 mmol) を、続いて炭酸ナトリウム (117.13 mg、1.11 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波照射下 100 で 1 時間加熱した。反応混合物を圧力管に移し、1, 2 - ジメトキシエタン (2 mL) で希釈した。中間体 6 (58 mg、0.16 mmol) を、続いて 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.76 mL) を加え、反応混合物を窒素で 5 分間脱気した。Pd (PPh₃)₄ (36 mg、0.03 mmol) を加え、混合物を 90 で 2 時間加熱した。反応混合物を EtOAc (15 mL) で希釈し、水 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮乾固した。残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (22 mg、15%) を白色固体として得た。 ¹H (500 MHz, CD₃OD) 8.91 (s, 1H), 8.80 (d, J 4.1 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.32 (t, J 7.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 3H), 6.91 (t, J 73.9 Hz, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.72 (dd, J 9.1, 3.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 1.98 (m, J 4.9 Hz, 1H). 方法 D HPLC - MS: MH + m/z 453、RT 2.51 分。

10

【0462】

(例 18)

5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - 2 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル)ピリミジン

20

(2 - クロロピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (200 mg、1.26 mmol) 及び 4, 4 - ジフルオロ - ピペリジン塩酸塩 (239 mg、1.52 mmol) を、1, 4 - ジオキサン (3 mL) 中で懸濁させ、マイクロ波照射下 100 で 1 時間加熱した。混合物を濾過し、真空下に濃縮した。中間体 6 (200 mg、0.54 mmol) 及び 1, 4 - ジオキサン (4 mL) を加え、混合物を 5 分間脱気した。脱気した 2 M 炭酸カリウム水溶液 (0.81 mL) 及びビス [3 - (ジフェニルホスファニル)シクロペンタ - 2, 4 - ジエン - 1 - イル] 鉄ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体 (31 mg、0.04 mmol) を加え、混合物を 100 で 16 時間加熱した。混合物を EtOAc (30 mL) と水 (20 mL) との間で分配し、水相を更に EtOAc (20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、真空下に濃縮した。残留物を、DCM 中 0 ~ 5% アンモニア / MeOH の濃度勾配で溶出する FCC により精製した。次いで、物質を加熱 MeOH 中で摩砕し、固体を濾過して、標題化合物 (124 mg、47%) を淡桃色固体として得た。 ¹H (250 MHz, CDCl₃) 9.16 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.30 (d, J 8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J 12.3, 7.4 Hz, 2H), 7.01 - 6.34 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.03 (tt, J 13.6, 5.8 Hz, 4H). 方法 A HPLC - MS: MH + m/z 487、RT 4.55 分。

30

40

【0463】

(例 19)

6 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3]ヘプタン

(2 - クロロピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (150 mg、0.95 mmol) 及び 2 - オキサ - 6 - アザスピロ - [3.3]ヘプタンオキサレート (239 mg、1.26 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (6 mL) 中で懸濁させ、トリエチルアミン (0.18 mL、1.26 mmol) を加えた。混合物をマイクロ波照射下 100 で 1 時間加熱した。混合物を MeOH (20 mL) で希釈し、次いで濃縮した。得られた橙色油状物に、中

50

間体 6 (228 mg、0.62 mmol)、2 M 炭酸カリウム水溶液 (1.4 mL) 及び 1,4-ジオキサン (5 mL) を加えた。混合物を良く脱気した後、ビス[3-(ジフェニルホスファニル)-シクロペンタ-2,4-ジエン-1-イル]鉄ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体 (36 mg、0.04 mmol) を加え、次いで混合物を 100 で 15 時間加熱した。EtOAc (10 mL) を加え、次いで混合物を水 (2 × 10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、真空下に濃縮した。粗製の残留物を、DCM 中 0 ~ 7% MeOH の濃度勾配で溶出する FCC により精製した。得られた物質を分取 HPLC により更に精製して、標題化合物 (21.2 mg、5%) を白色固体として得た。 ^1H (500 MHz, CDCl₃) 9.04 (d, J 4.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.28 (t, J 7.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J 8.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J 7.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J 7.6 Hz, 1H), 6.63 (t, J 73.5 Hz, 1H), 4.87 (s, 4H), 4.35 (s, 4H), 4.32 (s, 2H), 2.57 (s, 3H)。方法 A HPLC-MS: MH + m/z 465、RT 3.59 分。

10

【0464】

(例 20)

4-[5-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-ピリミジン-2-イル]-2,6-ジメチルモルホリン

20

(2-クロロピリミジン-5-イル)ボロン酸 (50 mg、0.32 mmol) を 1,4-ジオキサン (1 mL) に溶解し、2,6-ジメチルモルホリン (117 µL、0.95 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波照射下 100 で 1 時間加熱した。反応混合物を圧力管に移し、1,2-ジメトキシエタン (2 mL) で希釈した。中間体 6 (77 mg、0.21 mmol) を、続いて 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.76 mL) を加え、反応物を窒素で 5 分間脱気した。Pd(PPh₃)₄ (36 mg、0.03 mmol) を加え、混合物を 90 で 100 分間加熱した。反応混合物を EtOAc (15 mL) で希釈し、水 (10 mL) で、続いてブライン (10 mL) で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮乾固した。残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (17.6 mg、12%) を白色固体として得た。 ^1H (500 MHz, CD₃OD) 8.90 (d, J 1.3 Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.50 (d, J 1.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 3H), 6.91 (t, J 74.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J 11.8 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 2.62 (dd, J 13.3, 10.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.24 (d, J 6.1 Hz, 6H)。方法 D HPLC-MS: MH + m/z 481、RT 3.42 分。

30

【0465】

(例 21)

1-[5-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボン酸

40

中間体 6 (120 mg、0.326 mmol) 及び中間体 22 (164 mg、0.424 mmol) を、1,4-ジオキサン (1 mL) 及び 1,2-ジメトキシエタン (1 mL) と共に密封管に入れ、混合物を脱気した。炭酸ナトリウム水溶液 (2 M、0.815 mL、1.63 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (19 mg、0.016 mmol) を加え、混合物を窒素下 90 で 3 時間撹拌した。更に中間体 22 (164 mg、0.424 mmol) 及び 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.815 mL、1.63 mmol) を加え、混合物を脱気し、Pd(PPh₃)₄ (19 mg、0.016 mmol) を加えた。次いで、混合物を窒素下 90 で 4 時間撹拌した。混合物を水 (10 mL) 及び DCM (10 mL) で希釈した。有機相を分離し、水相を DCM (2 × 5 mL) で抽出し、次いで合

50

わせた有機層を廃棄した。水層を、0.5 N HCl (10 mL) を加えることにより、pH 1 に調整した。得られた白色懸濁液を濾過し、フィルターパッドを水 (2 × 4 mL) 及び MeOH (4 mL) で洗浄した。得られた固体を MeOH (20 mL) 中で懸濁させ、加熱還流し、次いで室温に冷却した後、濾過して、標題化合物 (50 mg、31%) を白色固体として得た。 ^1H (500 MHz, CD_3OD) 8.90 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 3H), 6.89 (t, J 74.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J 13.5 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.19 - 3.09 (m, 2H), 2.63 (tt, J 10.9, 3.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.71 - 1.56 (m, 2H). 方法 D HPLC - MS: MH + m/z 495、RT 2.73 分。

10

【0466】

(例22)

(1R, 5S, 6r) - 3 - (5 - {3 - [2 - (ジフルオロメトキシ)ベンジル] - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル} - ピリミジン - 2 - イル) - 3 - アザピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 6 - カルボン酸

中間体 25 (100 mg、0.19 mmol) を THF (2 mL) に溶解し、次いで 2 M NaOH 水溶液 (0.29 mL) を加え、混合物を 50 で終夜撹拌した。更に 2 M NaOH 水溶液 (0.5 mL) を加え、混合物を 80 で 6 時間、次いで終夜加熱した。反応混合物を濃縮し、1 M HCl 水溶液を用いて pH 5 に調整した。水層を 1 : 1 イソプロパノール/クロロホルム (2 × 10 mL) で抽出し、次いで有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。得られた固体を MeCN / MeOH / DMSO 中で懸濁させ、濾過して、標題化合物 (7.7 mg、8%) を白色固体として得た。 ^1H (500 MHz, DMSO - d_6) 12.27 (s, 1H), 8.97 (d, J 1.0 Hz, 1H), 8.92 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 7.41 - 7.11 (t, J 75.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.17 (dd, J 18.5, 7.6 Hz, 3H), 4.41 (s, 2H), 3.91 (d, J 11.6 Hz, 2H), 3.60 (d, J 10.9 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (d, J 15.4 Hz, 2H), 1.40 (t, J 3.0 Hz, 1H). 方法 D HPLC - MS: MH + m/z 493、RT 2.52 分。

20

30

【0467】

(例23)

エチル 1 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル)ピリミジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシラート

中間体 6 (150 mg、0.41 mmol) 及び中間体 26 (純度 80%、164.21 mg、0.45 mmol) を 1, 4 - ジオキサソ (2 mL) に溶解し、2 M 炭酸カリウム水溶液 (713 μL 、1.426 mmol) を加えた。反応混合物を窒素で 5 分間脱気し、次いで、ビス [3 - (ジフェニルホスファニル)シクロペンタ - 2, 4 - ジエン - 1 - イル]鉄ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体 (17 mg、0.02 mmol) を加えた。反応混合物を密封管中窒素下 90 で 18 時間加熱した。更に中間体 26 (50 mg)、2 M 炭酸カリウム水溶液 (240 μL) 及びビス [3 - (ジフェニルホスファニル)シクロペンタ - 2, 4 - ジエン - 1 - イル]鉄ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体 (5 mg) を加え、混合物を更に 2 時間加熱した。更に中間体 26 (50 mg)、2 M 炭酸カリウム水溶液 (240 μL) 及びビス [3 - (ジフェニルホスファニル)シクロペンタ - 2, 4 - ジエン - 1 - イル]鉄ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体 (5 mg) を加え、混合物を更に 3 時間加熱した。混合物を水 (5 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、真空下に濃縮した。残留物を、ヘプタン中 0 ~ 100% EtOAc で、続いて DC M 中 0 ~ 30% MeOH で溶出する FCC により精製して、標題化合物 (170 mg、7

40

50

8%)を得た。 ^1H (250 MHz, CDCl_3) 9.15 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.96 (d, J 1.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J 8.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J 13.4, 7.2 Hz, 2H), 6.99 - 6.35 (m, 2H), 4.42 (d, J 13.9 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.20 (q, J 7.1 Hz, 2H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.20 (d, J 13.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.40 (m, 2H), 1.32 - 1.25 (m, 6H). 方法D HPLC-MS: MH+m/z 537、RT 3.91分。

【0468】

(例24)

1 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸

例23 (160 mg、0.30 mmol)をTHF (7 mL)中で攪拌し、2 M NaOH水溶液 (1.49 mL)を加え、混合物を80 で3時間加熱した。水酸化リチウム一水和物 (25 mg、0.60 mmol)を加え、混合物を更に1.5時間加熱した。次いで、温度を110 に上昇させ、混合物を19時間攪拌した。更に水酸化リチウム一水和物 (25 mg、0.60 mmol)を加え、混合物を110 で6.5時間加熱した。反応混合物を濃縮し、水 (10 mL)に溶解し、pH1において白色沈殿物が生成するまで、6 M HClを滴下添加することにより酸性化した。沈殿物を濾過し、乾燥して、標

【0469】

(例25)

5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - 2 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル)ピリミジン

(2 - クロロピリミジン - 5 - イル)ボロン酸 (100 mg、0.632 mmol)及び3 - メトキシ - ピロリジン (64 mg、0.63 mmol)を1, 4 - ジオキサン (3 mL)中で懸濁させ、トリエチルアミン (0.09 mL、0.632 mmol)を加え、混合物をマイクロ波照射下60 で45分間加熱した。反応混合物を真空下に濃縮し、DCM (20 mL)に溶解し、水 (2 x 10 mL)で洗浄した。水層を真空下に濃縮した。得られた灰白色固体に、中間体6 (173 mg、0.47 mmol)、2 M炭酸カリウム水溶液 (1.09 mL)及び1, 4 - ジオキサン (5 mL)を加えた。混合物を良く脱気した後、ビス [3 - (ジフェニルホスファニル)シクロペンタ - 2, 4 - ジエン - 1 - イル]鉄ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体 (27 mg、0.034 mmol)を加えた。混合物を100 で終夜加熱した。Pd (PPh₃)₄ (0.034 mmol)を加え、混合物を100 で終夜加熱した。EtOAc (10 mL)を加え、混合物を水 (2 x 10 mL)及びブライン (10 mL)で洗浄した。有機フラクションを硫酸ナトリウムで脱水し、真空下に濃縮した。粗製の残留物を、DCM中0 ~ 7% MeOHで溶出するFCCにより精製した。次いで、物質を分取HPLCにより更に精製して、標題化合物 (7.3 mg、2%)を黄色固体として得た。 ^1H (500 MHz, CDCl_3) 9.06 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.29 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.12 (t, J 7.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J 7.7 Hz, 1H), 6.81 - 6.45 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 2H

10

20

30

40

50

), 3.74 - 3.62 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.10 (m, 1H). 方法D HPLC-MS: MH+m/z 466、RT 2.77分。

【0470】

(例26)

2-[5-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-ピリミジン-2-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボン酸

(2-クロロピリミジン-5-イル)ボロン酸(100mg、0.63mmol)及び2-アザスピロ[3.3]-ヘプタン-6-カルボン酸塩酸塩(113mg、0.64mmol)をDMF(2mL)に溶解し、次いで炭酸カリウム(131mg、0.95mmol)を加えた。混合物を密封管中80℃で2時間加熱した。混合物に、中間体6(150mg、0.41mmol)、2M炭酸カリウム水溶液(0.6mL)及び1,4-ジオキサン(3mL)を加えた。混合物を窒素で脱気し、次いで、ビス[3-(ジフェニルホスファニル)シクロペンタ-2,4-ジエン-1-イル]鉄ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体(17mg、0.02mmol)を加えた。混合物を密封管中80℃で4時間加熱した。混合物をDCM(20mL)で希釈し、水(10mL)で、続いて2M炭酸カリウム水溶液(10mL)で抽出した。合わせた水層を、6M塩酸を加えることによりpH4に酸性化した。混合物を10分間静置し、得られた沈殿物を濾取した。固体を水(5mL)及びDCM(5mL)で洗浄し、真空乾固して、標題化合物(50.9mg、25%)を淡ピンク色固体として得た。¹H(500MHz, CD₃OD) 8.92 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 3H), 6.90 (t, J = 73.9 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.06 - 3.01 (m, 1H), 2.56 - 2.47 (m, 4H), 2.45 (s, 3H). 方法D HPLC-MS: MH+m/z 507、RT 2.51分。

【0471】

(例27)

1-[5-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-ピリミジン-2-イル]-4-ヒドロキシペリジン-4-カルボン酸

中間体6(120mg、0.326mmol)及び中間体27(164mg、0.424mmol)を、1,4-ジオキサン(1mL)及び1,2-ジメトキシエタン(1mL)と共に密封管に入れ、脱気した。炭酸ナトリウム水溶液(2M、0.815mL、1.63mmol)を、続いてPd(PPh₃)₄(19mg、0.016mmol)を加えた。混合物を90℃で3時間撹拌した。更に中間体27(164mg、0.424mmol)を加え、混合物を脱気し、次いで、更にPd(PPh₃)₄(19mg、0.016mmol)を加え、反応混合物を窒素下90℃で3時間撹拌した。混合物を水(10mL)で希釈し、DCM(2×5mL)で洗浄し、次いで、水層を、1M HCl水溶液を加えることによりpH1~2に酸性化した。水層をDCM(3×10mL)で抽出した。茶褐色残留物はいずれの層にも溶解せず、これを収集し、分取HPLCにより精製して、標題化合物(25mg、20%)を白色固体として得た。¹H(500MHz, CD₃OD) 8.94 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 3H), 6.93 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.77 (d, J = 13.2 Hz, 2H). 方法D HPLC-MS: MH+m/z 511、RT 2.41分。

【0472】

(例28)

10

20

30

40

50

(3S) - 1 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イル] ピペリジン - 3 - カルボン酸

(2 - クロロピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (65 mg、0.41 mmol)、(3S) - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (56 mg、0.431 mmol) 及び炭酸カリウム (57 mg、0.41 mmol) を、窒素下 DMF (2 mL) と共に密封管に入れた。反応混合物を 80 で 60 分間攪拌した。混合物に、中間体 6 (100 mg、0.271 mmol)、1, 4 - ジオキサン (2 mL) 及び 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.16 mL、1.231 mmol) を加えた。混合物を脱気し、ピス [3 - (ジフェニルホスファニル) シクロペンタ - 2, 4 - ジエン - 1 - イル] 鉄ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体 (17 mg、0.021 mmol) を加え、混合物を窒素下 80 で 6 時間攪拌した。混合物を DCM (20 mL) と水 (10 mL) との間で分配し、水性フラクションを DCM (10 mL) で洗浄した。水層を pH 1 に酸性化し、次いで DCM (3 x 15 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (30 mg、15%) を薄茶褐色固体として得た。 ^1H (500 MHz, DMSO - d_6) 8.98 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 7.44 - 7.10 (m, 5H), 4.78 - 4.70 (m, 1H), 4.52 (d, J 13.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 3.05 (t, J 11.0 Hz, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.01 (d, J 9.4 Hz, 1H), 1.79 - 1.59 (m, 2H), 1.44 (q, J 11.9 Hz, 1H) . 方法 D HPLC - MS : MH + m / z 495、RT 2.84 分。

【 0473 】

(例 29)

5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - イル) - 2 - [4 - (1H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 5 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] ピリミジンホルマート

例 4 (132 mg、0.29 mmol) 及び炭酸カリウム (40 mg、0.29 mmol) を DMF (2 mL) 中で 10 分間攪拌した後、5 - (クロロメチル) - 1H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール (35 mg、0.29 mmol) を、30 分間隔で 2 回に分けて加えた。混合物を室温で 6 時間攪拌し、次いで週末にかけて静置した。混合物を EtOAc で希釈し、水で、続いてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。残留物を、DCM 中 10 ~ 50% MeOH で溶出する FCC により精製した。得られた物質を分取 HPLC により更に精製して、標題化合物 (20.9 mg、13%) を得た。 ^1H (250 MHz, DMSO - d_6) 8.97 (d, J 6.2 Hz, 3H), 8.79 (s, 1H), 7.57 - 6.95 (m, 6H), 4.42 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.84 (s, 4H), 2.58 (s, 4H), 2.33 (s, 3H) . 方法 D HPLC - MS : MH + m / z 534、RT 2.02 分。

【 0474 】

(例 30)

(3R) - 1 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イル] ピペリジン - 3 - カルボン酸

(2 - クロロピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (100 mg、0.63 mmol) 及び (3R) - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (82 mg、0.63 mmol) を、DMF (2 mL) 中で懸濁させ、80 で 2 時間攪拌した。混合物に、中間体 6 (120 mg、0.32 mmol)、2 M 炭酸カリウム水溶液 (0.48 mL) 及び 1, 4 - ジオキサン (3 mL) を加えた。混合物を窒素で脱気し、次いで、ピス [3 - (ジフェニルホスファニル) シクロペンタ - 2, 4 - ジエン - 1 - イル] 鉄ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体 (13 mg、0.016 mmol) を加えた。混合物を密封管中 80 で 15 時間加熱した

。混合物をDCM(20 mL)で希釈し、水(10 mL)で、続いて2 M炭酸カリウム水溶液(10 mL)で抽出した。合わせた水層を、6 M塩酸を加えることによりpH4に酸性化した。混合物を10分間静置し、得られた沈殿物を濾取した。固体を水(5 mL)で洗浄し、真空乾固して、標題化合物(50.6 mg、31%)を茶褐色固体として得た。

^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 12.33 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 7.41 - 7.12 (t, J 74.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J 6.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 3H), 4.72 (d, J 10.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J 12.9 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.17 (t, J 11.8 Hz, 1H), 3.07 (t, J 11.0 Hz, 1H), 2.41 (t, J 10.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.01 (d, J 9.8 Hz, 1H), 1.68 (dt, J 23.0, 12.2 Hz, 2H), 1.44 (d, J 12.2 Hz, 1H). 方法D HPLC-MS: MH+m/z 495、RT 2.84分。

【0475】

(例31)

1-[5-(3-{1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-ヒドロキシエチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]-ピラジン-6-イル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボン酸

中間体29(85 mg、0.15 mmol)をTHF(3 mL)中で懸濁させ、次いで2 M NaOH水溶液(0.77 mL)を加え、混合物を80 °Cで7時間加熱した。混合物を減圧下に濃縮し、1 N HCl水溶液でpH4~5に酸性化した。混合物を1:1イソプロパノール/クロロホルム(2×25 mL)で抽出し、有機層を水(2×10 mL)で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して、標題化合物(68 mg、76%)をベージュ色固体として得た。 ^1H (500 MHz, CD₃OD) 9.47 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.86 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (t, J 7.4 Hz, 1H), 8.00 (td, J 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J 8.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J 73.9 Hz, 1H), 5.34 - 5.20 (m, 2H), 3.83 - 3.67 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.25 (tt, J 11.0, 3.9 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.60 (dd, J 13.4, 3.2 Hz, 2H), 2.25 (q, J 10.9 Hz, 2H), 1.90 (s, 1H). 方法D HPLC-MS: MH+m/z 524、RT 2.50分。

【0476】

(例32)

1-[5-(3-{1-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボン酸ホルマート

中間体31(純度47%、25 mg、0.02 mmol)をTHF(5 mL)中で懸濁させ、次いで2 M NaOH水溶液(0.11 mL)を加え、混合物を80 °Cで2時間加熱した。混合物を減圧下に濃縮し、1 N HCl水溶液でpH3~4に酸性化した。混合物を1:1イソプロパノール/クロロホルム(2×25 mL)で抽出し、減圧下に濃縮し、分取HPLCにより精製して、標題化合物(5.2 mg、47%)を灰白色固体として得た。 ^1H (500 MHz, CD₃OD) 8.96 - 8.86 (m, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 7.16 (d, J 7.7 Hz, 1H), 6.73 (t, J 74.0 Hz, 1H), 5.08 (q, J 7.3 Hz, 1H), 4.73 (d, J 13.4 Hz, 2H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.84 (d, J 7.4 Hz, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 2H). 方法D HPLC-MS: MH+m/z 509、RT 2.83分。

10

20

30

40

50

【0477】

(例33)

1 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] (メトキシ) メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] - ピラジン - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボン酸

中間体32 (63 mg、0.158 mmol) 及び中間体22 (79 mg、0.208 mmol) を、1, 4 - ジオキサン (1 mL) 及び1, 2 - ジメトキシエタン (1 mL) と共に密封管に入れ、混合物を脱気した。脱気した2 M炭酸ナトリウム水溶液 (0.395 mL、0.791 mmol) 及びPd (PPh₃)₄ (9 mg、0.01 mmol) を加え、反応混合物を窒素下90 で3時間撹拌した。更に中間体22 (79 mg、0.208 mmol) を加え、混合物を脱気した。次いで、脱気した2 M炭酸ナトリウム水溶液 (0.395 mL、0.791 mmol) 及びPd (PPh₃)₄ (9 mg、0.01 mmol) を加え、反応混合物を窒素下90 で3時間撹拌した。更に中間体22 (79 mg、0.208 mmol) を加え、混合物を脱気した。次いで、脱気した2 M炭酸ナトリウム水溶液 (0.395 mL、0.791 mmol) 及びPd (PPh₃)₄ (9 mg、0.01 mmol) を加え、反応物を窒素下90 で3時間撹拌した。混合物をDCM (15 mL) 及び水 (10 mL) で希釈し、有機層を分離し、水層をDCM (10 mL) で洗浄した。水層を、0.5 M HCl水溶液 (10 mL) を加えることによりpH 1~2に調整し、次いでDCM (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空下に濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、標題化合物 (20 mg、24%) を灰白色固体として得た。 ¹H (500 MHz, CDCl₃) 9.05 (d, J 1.1 Hz, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.32 (d, J 1.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, J 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.08 (d, J 7.6 Hz, 1H), 6.44 (t, J 7.3.7 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.71 (d, J 13.5 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.23 - 3.11 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.85 - 1.70 (m, 2H). 方法D HPLC - MS : MH + m / z 525、RT 3.0分。

【0478】

(例34)

1 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] (メトキシ) メチル } - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] - ピラジン - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イル] - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - オン

中間体16 (純度90%、120 mg、0.46 mmol) 及び中間体32 (200 mg、0.5 mmol) の混合物を、1, 4 - ジオキサン (4 mL) 及びDMSO (0.5 mL) 中で撹拌し、混合物を窒素で脱気した。炭酸カリウム水溶液 (2 M、800 μL) を、続いてビス [3 - (ジフェニルホスファニル) シクロペンタ - 2, 4 - ジエン - 1 - イル] 鉄ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体 (19 mg、0.02 mmol) を加え、反応混合物を100 で4時間加熱した。EtOAc (10 mL) 及び水 (5 mL) を加え、溶液を5分間激しく撹拌した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物を水 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。水相をDCM (3 × 20 mL) で更に抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、真空下に濃縮した。粗製の残留物を、DCM中0~6% (MeOH中7M NH₃) で溶出するFCCにより精製して、標題化合物 (107 mg、46%) をクリーム色固体として得た。 ¹H (500 MHz, CDCl₃) 9.13 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.75 (d, J 7.3 Hz, 1H), 7.37 (dq, J 15.0, 7.3, 6.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J 7.7 Hz, 1H), 6.46 (t, J 7.3.6 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.13 (d, J 5.6 Hz, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.38 (t, J 6.5 Hz, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.59 (s, 3H). 方法D HPLC - MS : MH

+ m / z 510、RT 2.61分。

【0479】

(例35)

1 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イル]ピロリジン - 3 - カルボン酸

(2 - クロロピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (100 mg、0.63 mmol) 及び 3 - カルボキシピロリジン - 1 - イウムトリフルオロアセテート (200 mg、0.87 mmol) の混合物を、マイクロ波照射下 100 で 1 時間加熱した。中間体 6 (150 mg、0.41 mmol)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.65 mL) 及び 1, 2 - ジメトキシエタン (4 mL) を加えた。混合物を良く脱気し、次いで Pd (PPh₃)₄ (50 mg、0.04 mmol) を加えた。混合物を密封管中窒素下 90 で 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、次いで DCM (20 mL) 及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) で希釈した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空下に濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (8.9 mg、5%) を黄褐色固体として得た。¹H (250 MHz, DMSO - d₆) 8.93 (d, J 1.2 Hz, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 7.53 - 6.93 (m, 5H), 4.38 (s, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 3.55 (q, J 6.9 Hz, 2H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.21 - 2.09 (m, 2H). 方法 D HPLC - MS: MH + m / z 481、RT 2.44 分。

10

20

【0480】

(例36)

2 - {4 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - イル}プロパン酸

(2 - クロロピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (100 mg、0.63 mmol) 及び 2 - (ピペラジン - 1 - イル)プロパン酸 (100 mg、0.63 mmol) を DMF (2 mL) に溶解し、炭酸カリウム (131 mg、0.95 mmol) を加えた。混合物を密封管中 80 で 6 時間加熱した。混合物に、中間体 6 (150 mg、0.41 mmol)、2 M 炭酸カリウム水溶液 (0.6 mL) 及び 1, 4 - ジオキサン (3 mL) を加えた。混合物を窒素で脱気し、次いで、ビス [3 - (ジフェニルホスファニル)シクロペンタ - 2, 4 - ジエン - 1 - イル] - 鉄ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体 (25 mg、0.03 mmol) を加えた。混合物を密封管中 80 で 4 時間加熱した。混合物を DCM (20 mL) で希釈し、水 (10 mL) で、続いて 2 M 炭酸カリウム水溶液 (10 mL) で抽出した。合わせた水層を 1 : 1 イソプロパノール / クロロホルム (20 mL) で抽出し、次いで有機層を分離し、真空下に濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (43.8 mg、21%) を得た。¹H (500 MHz, DMSO - d₆) 8.97 (d, J 1.1 Hz, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.26 (t, J 15 Hz, 1H), 7.18 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J 6.2 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.79 (dt, J 14.1, 6.9 Hz, 4H), 3.24 (q, J 7.0 Hz, 1H), 2.65 (dt, J 16.1, 4.3 Hz, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.19 (d, J 7.0 Hz, 3H). 方法 A HPLC - MS: MH + m / z 524、RT 3.15 分。

30

40

【0481】

(例37)

4 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] (ヒドロキシ)メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル)ピリミジン - 2 - イル]ピペラジン - 2 - オン

50

(2-クロロピリミジン-5-イル)ボロン酸(100 mg、0.63 mmol)及びピペラジン-2-オン(63 mg、0.632 mmol)の混合物を、1,4-ジオキサソ(2 mL)中マイクロ波照射下100 で1時間加熱した。中間体5(160 mg、0.417 mmol)、2 M炭酸ナトリウム水溶液(1.516 mL、3.03 mmol)及び1,2-ジメトキシエタン(1 mL)を加えた。混合物を良く脱気し、次いでPd(PPh₃)₄(73 mg、0.06 mmol)を加えた。混合物を密封管中窒素下90 で8時間加熱した。混合物をEtOAc(20 mL)及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液(10 mL)で希釈した。有機相を分離し、ブライン(10 mL)で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで脱水し、真空下に濃縮した。残留物を加熱DMSO(2 mL)中で懸濁させ、冷却し、濾過した。固体をMeOH(2×2 mL)で洗浄し、合わせた濾液を分取HPLCにより精製して、標題化合物(10 mg、3%)を白色固体として得た。 ¹H(500 MHz, DMSO-d₆) 8.98(m, 3H), 8.91-8.85(m, 1H), 8.15(s, 1H), 8.04(dd, J 5.7, 3.7 Hz, 1H), 7.38(dt, J 7.4, 3.7 Hz, 2H), 7.23-6.88(m, 2H), 6.55(d, J 4.1 Hz, 1H), 6.34(d, J 4.2 Hz, 1H), 4.25(s, 2H), 4.05-3.90(m, 2H), 3.31(t, J 6.5 Hz, 2H), 2.19(s, 3H). 方法D HPLC-MS: MH+m/z 482、RT 2.05分。

【0482】

(例38)

3-[5-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-ピリミジン-2-イル]-3,6-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナン-7-オン

中間体33(0.33 g、0.815 mmol)の溶液に、中間体6(0.3 g、0.81 mmol)、2 M炭酸カリウム水溶液(4.07 mL)及び1,4-ジオキサソ(20 mL)を加えた。混合物を窒素で15分間脱気し、次いで、ビス[3-(ジフェニルホスファニル)シクロペンタ-2,4-ジエン-1-イル]鉄ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体(34 mg、0.04 mmol)を加えた。混合物を80 で18時間加熱した。室温に冷却して、混合物を蒸発乾固し、残留物を、DCM中0~100% MeOHの濃度勾配で溶出するFCCにより精製した。粗製の残留物を加熱MeOHで摩砕し、次いで、得られた沈殿物を濾過し、乾燥して、標題化合物(47.3 mg、10%)を灰白色固体として得た。 ¹H(500 MHz, DMSO-d₆) 8.97(d, J 1.3 Hz, 1H), 8.94(s, 2H), 8.78(d, J 1.3 Hz, 1H), 8.10(d, J 5.7 Hz, 1H), 7.42-7.09(m, 5H), 4.89-4.81(m, 2H), 4.41(s, 2H), 3.68-3.61(m, 1H), 3.29(d, J 14.1 Hz, 1H), 3.22-3.16(m, 1H), 2.61-2.55(m, 1H), 2.32(s, 3H), 1.81-1.57(m, 4H). 方法D HPLC-MS: MH+m/z 506、RT 2.51分。

【0483】

(例39)

1-[5-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-ピリミジン-2-イル]ピペラジン

中間体34(35 mg、0.06 mmol)をDCM(0.2 mL)中で攪拌し、トリフルオロ酢酸(0.2 mL)を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した後、SCXカートリッジを用いて精製して、標題化合物(26.2 mg、90%)を淡黄色ガラス状固体として得た。 ¹H(250 MHz, CDCl₃) 8.99(s, 1H), 8.54(d, J 2.3 Hz, 1H), 8.03-7.92(m, 2H), 7.26(m, 1H), 7.19-7.05(m, 2H), 6.94-6.33(m, 3H), 4.31(s, 2H), 3.62(s, 4H), 3.03(s, 4H), 2.54(s, 3H). 方法D HPLC-MS: MH+m/z 451、RT 1.62分。

【0484】

10

20

30

40

50

(例40)

3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 6 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン

中間体6 (200 mg、0.54 mmol) 及び 2 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (170 mg、0.81 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (5 mL) に溶解し、水中 2 M 炭酸カリウム (0.8 mL) を加えた。混合物を窒素でフラッシュし、ビス [3 - (ジフェニルホスファニル)シクロペンタ - 2, 4 - ジエン - 1 - イル] 鉄ジクロロ - パラジウムジクロロメタン錯体 (20 mg、0.02 mmol) を加えた。混合物を 90 で 16 時間加熱した。混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、次いで水 (2 x 10 mL) 及びブライ
10
イン (10 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、真空下に濃縮した。得られた暗橙色固体を、ヘプタン中 0 ~ 100 % EtOAc で、続いて EtOAc 中 0 ~ 100 % MeOH で溶出する FCC により精製して、標題化合物 (159 mg、79%) を桃色固体として得た。 ^1H (250 MHz, CDCl₃) 8.87 (d, J 1.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.17 - 7.01 (m, 3H), 6.93 - 6.29 (m, 3H), 4.32 (q, J 2.5 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.88 (t, J 5.5 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.43 - 2.32 (m, 2H). 方法 A HPLC - MS: MH + m/z 372、RT 3.74 分。

【0485】

(例41)

1 - [4 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミ
20
ダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] エタン - 1 - オン

中間体35 (100 mg、0.24 mmol) を DCM (5 mL) に溶解し、次いで、
トリエチルアミン (0.07 mL、0.49 mmol) 及び無水酢酸 (23.12 µL、
0.24 mmol) を室温に加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで減圧下に濃縮
し、分取 HPLC により精製して、標題化合物 (56 mg、55%) を茶褐色粘着性固体
として得た。 ^1H (500 MHz, CDCl₃) 9.04 (s, 1H), 7.60 (s,
1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.22 - 7.08 (m, 2H), 6.93
(d, J 7.4 Hz, 1H), 6.62 (t, J 73.6 Hz, 1H), 4.78 (t,
30
t, J 13.4 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.94 (d, J 13.6 Hz,
1H), 3.80 - 3.60 (m, 1H), 3.18 (td, J 13.3, 2.5
Hz, 1H), 2.65 (td, J 13.1, 2.6 Hz, 1H), 2.56 (s, 3
H), 2.12 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.92 (d, J 1
3.0 Hz, 1H), 1.67 (dtd, J 25.5, 12.6, 6.2 Hz, 2H). 方法 D HPLC - MS: MH + m/z 415、RT 2.10 分。

【0486】

(例42)

4 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミ
40
ダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - イル) - 4 - メチルピリジン - 2 - イル] ピペラジン
- 2 - オン

中間体36 (100 mg、0.25 mmol) を、マイクロ波管中の 1 - メチル - 2 -
ピロリジノン (2.5 mL) 中ピペラジン - 2 - オン (75 mg、0.75 mmol) に
加えた。混合物を、マイクロ波照射下 200 で 1.5 時間、次いで 220 で 1 時間攪
拌した。混合物を、SCX カートリッジを用いて精製し、次いで分取 HPLC により更に
精製して、標題化合物 (61.2 mg、51%) を灰白色固体として得た。 ^1H (250
MHz, CDCl₃) 9.01 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.69 (d, J
1.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 6.
91 - 6.26 (m, 3H), 4.29 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.90
(t, J 5.1 Hz, 2H), 3.49 (br s, 2H), 2.54 (s, 3H),
2.28 (s, 3H). 方法 A HPLC - MS: MH + m/z 479、RT 3.02 分
50

。

【0487】

(例43)

6 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 2 - オン
 中間体6 (300 mg、0.81 mmol)、(2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル)ボロン酸 (216.29 mg、1.22 mmol) 及び2 M炭酸カリウム水溶液 (1.63 mL) の1, 4 - ジオキサン (10 mL) 中混合物を窒素で5分間パージし、次いで、ピス [3 - (ジフェニルホスファニル)シクロペンタ - 2, 4 - ジエン - 1 - イル] 鉄ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体 (33 mg、0.04 mmol) を加え、混合物を100 で3時間加熱した。混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をFCCにより精製し、次いでMeOHから再結晶化して、標題化合物 (39 mg、10%) をベージュ色固体として得た。 ^1H (500 MHz, DMSO - d_6) 10.54 (s, 1H), 8.98 (d, J 1.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J 1.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.08 (m, 4H), 4.45 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.34 (s, 3H). 方法D HPLC - MS: MH + m/z 421、RT 2.48分。

10

【0488】

(例44)

1 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - カルボン酸

20

中間体38 (38 mg、0.07 mmol) をエタノール (1.5 mL) に溶解し、2 M水酸化カリウム水溶液 (36.5 μ L) を加えた。反応混合物を80 で5時間加熱し、次いで終夜加熱を続けた。冷却した反応混合物を濾過した。固体を収集し、これをエタノール (10 mL) で洗浄し、真空乾固して、灰白色固体を得た。濾液を蒸発させて灰白色固体を得た。この物質を加熱EtOAcで摩砕して、灰白色固体を得た。全ての固体及び濾液を合わせ、分取HPLCにより精製して、標題化合物 (8.5 mg、23%) を白色固体として得た。 ^1H (500 MHz, DMSO - d_6) 8.95 (s, 1H), 8.73 (d, J 2.3 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.10 (dd, J 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.07 (m, 5H), 6.94 (d, J 9.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.26 (d, J 13.3 Hz, 2H), 2.99 (t, J 11.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.87 (d, J 10.7 Hz, 2H), 1.53 (q, J 11.2 Hz, 2H), プラス1シグナルはDMSOピークにより覆い隠されている。方法D HPLC - MS: MH + m/z 494、RT 2.10分。

30

【0489】

(例45)

カリウム1 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル)ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシラート

40

中間体39 (65 mg、0.08 mmol) をエタノール (3 mL) に溶解し、2 M水酸化カリウム水溶液 (61 μ L) を加えた。反応混合物を80 で2時間加熱した。更に2 M水酸化カリウム水溶液 (0.24 mL) を加え、反応混合物を80 で1.5時間加熱した。更に2 M水酸化カリウム水溶液 (0.30 mL) を加え、反応混合物を80 で2時間加熱した。冷却した反応混合物を、2 M塩酸でpH 2に酸性化した。混合物を1:10 イソプロパノール/クロロホルム (6 mL) と水 (3 mL) との間で分配した。水層を分離し、1:10 イソプロパノール/クロロホルム (2 x 6 mL) 中に更に抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (6 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させ

50

て、黄色固体 (55 mg) を得た。中間体 39 の第 2 の分量 (45 mg、0.12 mmol) を、前記手順を用いて加水分解して、黄色固体 (32 mg) を得た。バッチを 1 : 10 イソプロパノール/クロロホルム (3 mL) に溶解し、合わせ、蒸発させた。得られた黄色固体 (82 mg) をエタノール (5 mL) に溶解し、次いで 2 M 水酸化カリウム水溶液 (79 μ L) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、50 で 2 時間、次いで 80 で 2 時間加熱した。反応混合物は懸濁液のままであった。冷却した混合物を蒸発させ、得られた固体を、ヒートガンで加温することによりイソプロパノール (7 mL) 及び水 (3 mL) の混合物に溶解した。得られた溶液を室温で 20 分間攪拌し、次いで蒸発させて、標題化合物 (80 mg、71%) を黄色固体として得た。 ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 8.93 (d, J 1.3 Hz, 1H), 8.70 (d, J 2.5 Hz, 1H), 8.64 (d, J 1.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.06 (m, 5H), 6.89 (d, J 9.1 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.19 - 3.15 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.00 (d, J 13.2 Hz, 2H), 1.30 - 1.21 (m, 2H), 1.07 (s, 3H). 方法 D HPLC-MS: MH+m/z 508、RT 2.27 分。

【0490】

(例 46)

3 - [(2, 5 - ジクロロフェニル)メチル] - 2 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル)イミダゾ [1, 2 - a] - ピラジン

中間体 41 (183 mg、0.47 mmol)、ヨウ素 (119 mg、0.47 mmol)、ホスフィン酸 (0.1 mL) 及び酢酸 (2 mL) の混合物を、100 で 2 時間加熱した。冷却した反応混合物に、NaOH 水溶液 (2 M) 及び DCM を加え、次いで、有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc : ヘキサン、0 から 100%、次いで MeOH : EtOAc、0 から 20%) により精製し、次いで分取 HPLC により更に精製して、標題化合物 (17 mg、10%) を白色固体として得た。 ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 8.94 (d, J 0.9 Hz, 1H), 8.64 (d, J 0.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.56 (d, J 8.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J 2.4 Hz, 1H), 4.47 (2H, s), 3.89 (3H, s), 2.25 (3H, s). HPLC-MS: MH+m/z 372、RT 2.15 分。

【0491】

(例 47)

3 - [5 - (3 - {[2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - 3 - アザビシクロ [4.1.0]ヘプタン - 6 - カルボン酸

中間体 43 の溶液 (55.5 mg、0.104 mmol) に、水酸化カリウムの水中 2 M 溶液 (0.052 mL、0.104 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 60 で 24 時間攪拌し、室温で 48 時間静置した。更に水酸化カリウムの水中 2 M 溶液 (0.052 mL、0.104 mmol) を加え、反応混合物を 60 で更に 24 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、混合物を約 2 mL に濃縮し、次いで、得られた固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した。固体を、超音波処理及び加熱により水/DMSO (約 6 mL) に溶解した。沈殿した固体を廃棄し、濾液を真空下に濃縮して固体を得、これを DMSO/水中で摩砕した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、廃棄した。新たな濾液をジエチルエーテル (2 x 2 mL) で洗浄した。水性抽出物を、HCl の 1 M 水溶液を用いて pH 5 に酸性化し、次いでジエチルエーテル (1 x 2 mL) 及びイソプロパノール : クロロホルム (2 x 2 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、蒸発させた。得られた固体を、EtOAc 中で摩砕することにより更に精製して、標題化合物 (11 mg、19%) をベージュ色固体として得た。 ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 12.28 (s,

1 H), 8.97 (d, J 1.2 Hz, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.76 (d, J 1.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.10 (m, 5H), 4.41 (s, 2H), 4.26 (dd, J 13.7, 2.3 Hz, 1H), 3.91 (dd, J 13.7, 4.7 Hz, 1H), 3.78 (dt, J 12.1, 5.8 Hz, 1H), 3.39 (ddd, J 13.6, 8.5, 5.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.86 - 1.71 (m, 2H), 1.28 (dd, J 9.1, 4.2 Hz, 1H), 0.78 - 0.70 (m, 1H). 方法D HPLC-MS: MH+m/z 507、RT 2.80分。

【0492】

(例48)

2-[5-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)ピリミジン-2-イル]プロパン-2-オール

中間体6(0.5g、1.36mmol)、2-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-イル]プロパン-2-オール(0.5g、1.89mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニル-ホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(30mg、0.037mmol)及び2M炭酸ナトリウム水溶液(3mL)の、1,4-ジオキサン(12mL)中混合物を脱気し、110で2時間撹拌した。冷却した反応混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮した。粗製の残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、EtOAc:ヘキサン、80から100%)により精製した。得られた物質をジエチルエーテル中で摩砕し、濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、標題化合物(64mg、10%)をベージュ色固体として得た。¹H(400MHz, DMSO-d₆) 9.37 (s, 2H), 9.09 (m, 2H), 7.26 (m, 5H), 5.15 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.55 (m, 6H). HPLC-MS: MH+m/z 426、RT 1.99分。

【0493】

(例49)

(1R,4R)-4-[5-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)ピリミジン-2-イル]シクロヘキサン-1-カルボン酸

中間体45(158mg、0.3mmol)をエタノール(5mL)に溶解し、ナトリウムエトキシド(62mg、0.91mmol)を加え、反応混合物を70で18時間加熱した。水(4mL)を加え、混合物を70で22時間撹拌した。水酸化ナトリウムの6M水溶液(0.25mL)を加え、反応物を2時間撹拌した。反応混合物を冷却し、次いで水酸化ナトリウムの1M水溶液(10mL)で希釈し、EtOAc(20mL)で洗浄した。有機相を廃棄した。水相を、6M塩化水素水溶液を用いてpH5に酸性化して、濁った溶液を得、これを2-プロパノール/クロロホルムの混合物(3×20mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。粗製の残留物を分取HPLCにより精製した。得られた物質(30mg)を、1,4-ジオキサン(3mL)及び水(3mL)に溶解した。水酸化カリウムの1M水溶液(70μL)を加え、混合物を、溶液が得られるまで超音波処理した。溶液を濃縮乾固し、水(1mL)を加え、溶液を乾燥して、標題化合物(29mg、88%)を白色固体として得た。¹H(500MHz, DMSO-d₆) 9.28 (s, 2H), 9.05 (s, 2H), 7.43 - 7.08 (m, 5H), 4.45 (s, 2H), 2.76 (tt, J 12.0, 3.5 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 4H), 1.79 - 1.70 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.40 - 1.28 (m, 2H). 方法A HPLC-MS: MH+m/z 494、RT 2.82分。

【0494】

10

20

30

40

50

(例50)

5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリジン - 2 - カルボニトリル

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (16 mg、0.01 mmol)を、2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.22 mL)及び1, 2 - ジメトキシエタン(1.1 mL)中の、中間体6 (50 mg、0.14 mmol)及び5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン - 2 - カルボニトリル(47 mg、0.2 mmol)の良く脱気した混合物に加えた。混合物を密封管中窒素雰囲気下90 で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、DCM(10 mL)で希釈した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(10 mL)及びブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで脱水し、真空下に濃縮した。残留物を、DCM中メタノールの0 ~ 2 %濃度勾配で溶出するFCCにより精製した。粗生成物を分取HPLCにより更に精製して、標題化合物(24 mg、45%)を灰白色固体として得た。 ^1H (250 MHz, CDCl_3) 9.18 - 9.05 (m, 2H), 8.40 (dd, J 8.2, 2.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J 1.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 2H), 7.01 (dd, J 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.66 (t, J 73.5 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.61 (s, 3H). 方法D HPLC - MS: MH + m/z 392、RT 3.13分。

10

【0495】

20

(例51)

5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - ピリジン - 3 - カルボニトリル

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (31.4 mg、0.03 mmol)を、水(0.65 mL)及び1, 2 - ジメトキシエタン(3.3 mL)中の炭酸ナトリウムの2 M溶液中の、中間体6 (100 mg、0.27 mmol)及び(5 - シアノノ - ピリジン - 3 - イル)ボロン酸(60.27 mg、0.41 mmol)の良く脱気した混合物に加えた。混合物を密封管中窒素雰囲気下90 で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン(20 mL)で希釈した。混合物を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液(20 mL)及びブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。得られた粗製の混合物を分取HPLCにより精製して、標題化合物(8 mg、6%)を淡黄色固体として得た。 ^1H (250 MHz, CDCl_3) 9.21 (d, J 2.2 Hz, 1H), 9.06 (d, J 1.4 Hz, 1H), 8.86 (d, J 2.0 Hz, 1H), 8.54 (t, J 2.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J 1.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 2H), 7.04 - 6.35 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.59 (s, 3H). 方法D HPLC - MS: MH + m/z 392、RT 2.98分。

30

【0496】

(例52)

1 - [4 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル]エタン - 1 - オン

トリエチルアミン(0.07 mL、0.49 mmol)及び無水酢酸(23.23 μL 、0.25 mmol)を、中間体46 (100 mg、0.25 mmol)のジクロロメタン(5 mL)中懸濁液に室温に加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで減圧下に濃縮した。粗製の残留物を分取HPLC(方法C)により精製して、標題化合物(55.5 mg、55%)を茶褐色油状物として得た。 ^1H (500 MHz, CDCl_3) 8.96 (s, 1H), 7.69 (d, J 10.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J 14.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 2H), 6.94 (t, J 8.5 Hz, 1H), 6.82 - 6.42 (m, 2H), 4.28 (d, J 5.8 Hz, 3H), 4.1

40

50

8 (d, J 2.8 Hz, 1H), 3.82 (t, J 5.7 Hz, 1H), 3.66 (t, J 5.7 Hz, 1H), 2.56 (d, J 1.8 Hz, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.15 (d, J 19.0 Hz, 3H). 方法D HPLC-MS: MH+m/z 413、RT 2.31分。

【0497】

(例53)

4 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1 - (メタンスルホニル)ピペリジン

中間体35 (100 mg、0.24 mmol)を室温のジクロロメタン (3 mL) 中で懸濁させ、トリエチルアミン (0.07 mL、0.49 mmol)を、続いてメタンスルホン酸無水物 (42.6 mg、0.24 mmol)を加えた。混合物を2時間攪拌し、次いで減圧下に濃縮した。残留物をHPLC (方法C)により精製して、標題化合物 (83 mg、75%)をベージュ色固体として得た。¹H (500 MHz, CDCl₃) 9.04 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.31 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J 16.7, 8.2 Hz, 2H), 6.95 (d, J 7.5 Hz, 1H), 6.63 (t, J 73.6 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.94 (d, J 12.0 Hz, 2H), 3.85 - 3.56 (m, 1H), 2.82 (d, J 6.0 Hz, 5H), 2.57 (s, 3H), 2.08 (d, J 12.3 Hz, 2H), 1.81 (qd, J 12.5, 4.0 Hz, 2H). 方法D HPLC-MS: MH+m/z 451、RT 2.35分。

10

20

【0498】

(例54)

3 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - 8 - (メタンスルホニル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1]オクタ - 2 - エン

中間体47 (純度80%、110 mg、0.2 mmol)をジクロロメタン (5 mL) 中で攪拌し、トリエチルアミン (42 μL、0.3 mmol)を加えた。0°Cに冷却した後、メタンスルホニルクロリド (47 μL、0.61 mmol)をゆっくり加えた。反応混合物を室温にゆっくり加温し、2時間攪拌した。反応混合物を、水 (5 mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。粗製の黄色油状物を、ジクロロメタン中10%メタノール溶液中の0から50%ジクロロメタンで溶出するシリカ上でのクロマトグラフィー (Biota g e、10 gカートリッジ)により精製して、標題化合物 (62 mg、64%)を暗橙色油状物として得た。¹H (500 MHz, CDCl₃) 8.90 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.28 (dd, J 13.9, 6.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J 8.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J 5.5 Hz, 1H), 6.64 (t, J 73.6 Hz, 1H), 4.52 (q, J 6.3 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.97 (dd, J 16.7, 4.0 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.17 (ddd, J 17.8, 11.8, 6.3 Hz, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 1H). 方法D HPLC-MS: MH+m/z 475、RT 2.73分。

30

40

【0499】

(例55)

4 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル]モルホリン

中間体6 (150 mg、0.41 mmol)及び4 - [5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル]モルホリン (180 mg、0.61 mmol)を1, 4 - ジオキサン (3 mL)に溶解し、炭酸カリウムの水中2 M溶液 (0.6 mL)を加えた。混合物を窒素でフラッシュし、

50

次いでPd(dppf)Cl₂のジクロロメタンとの錯体(30mg、0.04mmol)を加えた。混合物を90で16時間、次いで100で4時間加熱した。混合物を酢酸エチル(20mL)で希釈し、次いで水(2×10mL)及びブライン(10mL)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、真空下に濃縮した。得られた暗緑色粗製固体を、ヘプタン中0から100%酢酸エチル及び酢酸エチル中0から10%メタノールで溶出するシリカ上でのクロマトグラフィーにより、次いで分取HPLC(方法A)により順次精製して、標題化合物(45mg、24%)を灰白色固体として得た。¹H(250MHz, CDCl₃) 8.90(d, J 1.3Hz, 1H), 7.91(d, J 1.3Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.26(s, 1H), 7.19-7.06(m, 2H), 6.98-6.33(m, 2H), 4.28(s, 2H), 3.89-3.74(m, 4H), 3.58-3.44(m, 4H), 2.53(s, 3H). 方法A HPLC-MS: MH+m/z 458、RT 3.81分。

【0500】

(例56)

3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-6-(3,6-ジヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピラジン

中間体6(50mg、0.136mmol)、2-(3,6-ジヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(46.07mg、0.2mmol)及び重炭酸ナトリウムの水中2M溶液(0.43mL)を、1,2-ジメトキシエタン(2.2mL)中で合わせ、混合物を窒素下に良く脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0)(16mg、0.014mmol)を加え、混合物を密封管中90で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン(10mL)を用いて希釈した。混合物を、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液(2×5mL)及びブライン(10mL)を用いて洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、真空で濃縮した。粗製の橙色油状物を、ヘプタン中0から100%酢酸エチルで溶出するシリカ上でのクロマトグラフィー(Biotage、10gカートリッジ)により精製して、標題化合物(23.5mg、45%)を黄色固体として得た。¹H(500MHz, CDCl₃) 8.94(s, 1H), 7.74-7.66(m, 1H), 7.32-7.27(m, 1H), 7.16(d, J 8.1Hz, 1H), 7.11(t, J 7.5Hz, 1H), 6.93-6.89(m, 1H), 6.88(t, J 4.4Hz, 1H), 6.63(t, J 73.6Hz, 1H), 4.28(s, 2H), 3.39(dd, J 12.7, 10.5Hz, 2H), 2.88(t, J 5.8Hz, 2H), 2.69-2.61(m, 2H), 2.55(s, 3H). 方法D HPLC-MS: MH+m/z 388、RT 3.06分。

【0501】

(例57)

6-プロモ-3-[2-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン

中間体6を参照されたい。

【0502】

(例58及び59)

1-[5-(3-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル](メトキシ)メチル}-2-メチルイミダゾ[1,2-a]-ピラジン-6-イル)ピリミジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-5-オン(異性体A及びB)

12%イソプロパノール:88%CO₂で溶出するキラルセルOD-H上のSFCを用いて、例34(96mg)をその構成要素である鏡像異性体に分離して、異性体A(40.5mg)を淡色固体として、異性体B(37.9mg)を淡色固体として得た。

異性体A(例58): ¹H(250MHz, CDCl₃) 9.06(s, 1H), 8.77(s, 2H), 8.36(s, 1H), 7.74(m, 1H), 7.35(m, 2H), 7.09(d, J 8.7Hz, 1H), 6.46(t, J 73.6Hz, 1H),

10

20

30

40

50

6.25 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.13 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.39 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.57 (s, 3H).

異性体B (例59): ^1H (250 MHz, CDCl_3) 9.06 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.12 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.57 (s, 3H).

【0503】

(例60及び61)

4 - [5 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] (ヒドロキシ)メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イル] ピペラジン - 2 - オン (異性体A及びB)

MeOH + 0.1% ジエチルアミンで溶出するキラルセルOD - H 25 cm上のHPLCを用いて、例37 (130 mg) をその構成要素である鏡像異性体に分離して、異性体A (10 mg) を薄茶褐色固体として、異性体B (12 mg) を薄茶褐色固体として得た。

異性体A (例60): ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.98 (m, 3H), 8.89 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 5.6, 3.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.23 - 6.91 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.19 (s, 3H).

異性体B (例61): ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.98 (m, 3H), 8.89 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 5.7, 3.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.22 - 6.90 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.19 (s, 3H).

【0504】

(例62)

[2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] {2 - メチル - 6 - [6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] イミダゾ [1, 2 - a] - ピラジン - 3 - イル} メタノール (異性体B)

15% EtOH : 85% ヘプタン + 0.1% ジエチルアミンで溶出するキラルセルOD - H 25 cm上のHPLCを用いて、例16 (150 mg) をその構成要素である鏡像異性体に分離して、標題化合物 (36 mg) を薄茶褐色固体として得た。 ^1H (500 MHz, アセトン - d_6) 8.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 10.2, 1.8 Hz, 2H), 8.15 (dd, J = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.41 (ddt, J = 10.6, 7.3, 3.3 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.71 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 4H), 2.93 - 2.84 (m, 4H + 水), 2.34 (s, 3H).

【0505】

(例63)

エチル (1R, 5S, 6r) - 3 - (5 - {3 - [2 - (ジフルオロメトキシ)ベンジル] - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - イル} ピリミジン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - カルボキシラート

中間体25を参照されたい。

【0506】

(例64)

4 - (3 - { [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル} - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 - (メタンシルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テト

10

20

30

40

50

ラヒドロピリジン

中間体 46 (100 mg、0.25 mmol) を室温の DCM (3 mL) 中で懸濁させ、次いで、トリエチルアミン (0.07 mL、0.49 mmol) を、続いてメタンスルホン酸無水物 (43 mg、0.25 mmol) を加えた。混合物を 2 時間攪拌し、次いで減圧下に濃縮し、HPLC (方法 C) により精製して、標題化合物 (52 mg、47%) を灰白色固体として得た。 ^1H (250 MHz, CDCl_3) 8.93 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 2H), 6.94 (d, J 7.6 Hz, 1H), 6.82 - 6.40 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.00 (d, J 2.9 Hz, 2H), 3.52 (t, J 5.7 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.60 - 2.56 (m, 2H), 2.55 (s, 3H). 方法 D HPLC - MS: MH + m/z 449、RT 2.60 分。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 519/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	C 0 7 D	519/00 3 0 1
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	C 0 7 D	519/00 3 1 1
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P 29/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/02
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	27/02
		A 6 1 P	35/00
		A 6 1 P	43/00 1 1 1
		A 6 1 P	43/00 1 2 1

- (72)発明者 ブルッキングス、ダニエル クリストファー
イギリス国、パークシャー、スラウ、パス ロード 208、ユセベ セルテック、アイピーデー
ー 気付
- (72)発明者 ブラウン、ジュリアン アリステア
イギリス国、パークシャー、スラウ、パス ロード 208、ユセベ セルテック、アイピーデー
ー 気付
- (72)発明者 カイン、トーマス ボール
イギリス国、オックスフォードシャー、アビンドン、ミルトン パーク、イノベーション ドラ
イブ 114、エヴォテック (ユーケイ) リミテッド 気付
- (72)発明者 グリーブ、ローラ ジェイン
イギリス国、オックスフォードシャー、アビンドン、ミルトン パーク、イノベーション ドラ
イブ 114、エヴォテック (ユーケイ) リミテッド 気付
- (72)発明者 ハイフェッツ、アレクサンダー
イギリス国、オックスフォードシャー、アビンドン、ミルトン パーク、イノベーション ドラ
イブ 114、エヴォテック (ユーケイ) リミテッド 気付
- (72)発明者 ジャクソン、ヴィクトリア エリザベス
イギリス国、パークシャー、スラウ、パス ロード 208、ユセベ セルテック、アイピーデー
ー 気付
- (72)発明者 ジョンストン、クレイグ
イギリス国、オックスフォードシャー、アビンドン、ミルトン パーク、イノベーション ドラ
イブ 114、エヴォテック (ユーケイ) リミテッド 気付
- (72)発明者 リー、デボラ
イギリス国、オックスフォードシャー、アビンドン、ミルトン パーク、イノベーション ドラ
イブ 114、エヴォテック (ユーケイ) リミテッド 気付
- (72)発明者 マッデン、ジェイムズ
イギリス国、オックスフォードシャー、アビンドン、ミルトン パーク、イノベーション ドラ
イブ 114、エヴォテック (ユーケイ) リミテッド 気付
- (72)発明者 ボーター、ジョン ロバート
イギリス国、パークシャー、スラウ、パス ロード 208、ユセベ セルテック、アイピーデー
ー 気付
- (72)発明者 セルビー、マシュー ダンカン

イギリス国、パークシャー、スラウ、バスロード 208、ユセベセルテック、アイピーディー
 ー 気付
 (72)発明者 チュー、チャオニン
 イギリス国、パークシャー、スラウ、バスロード 208、ユセベセルテック、アイピーディー
 ー 気付

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 特表2003-525291(JP, A)
 国際公開第2011/100502(WO, A1)
 国際公開第2011/022439(WO, A1)
 米国特許出願公開第2005/0009832(US, A1)
 米国特許出願公開第2004/0220189(US, A1)
 特表2009-515888(JP, A)
 国際公開第2012/080236(WO, A1)
 特開平08-059686(JP, A)
 特表2011-528560(JP, A)
 国際公開第2010/088518(WO, A2)
 特表2011-514371(JP, A)
 特表2004-532792(JP, A)
 国際公開第2013/034048(WO, A1)
 MATTHEWS THOMAS P, DESIGN AND EVALUATION OF 3,6-DI (HETERO) ARYL IMIDAZO [1,2-] PYRAZINES AS INHIBITORS 以下備考, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, 2010年 7月15日, V20 N14, P4045-4049, OF CHECKPOINT AND OTHER KINASES
 MICHAEL A. LYON, GLYOXYLIC ACID AND MP-GLYOXYLATE: EFFICIENT FORMALDEHYDE EQUIVALENTS 以下備考, ORGANIC LETTERS, 2004年12月 1日, V6 N26, P4989-4992, IN THE 3-CC OF 2-AMINOAZINES, ALDEHYDES, AND ISONITRILES
 M. MACCOSS, SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF NUCLEOSIDES CONTAINING 8-AMINO-IMIDAZO [1,2-] 以下備考, JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, 1993年10月 1日, V30 N5, P1213-1220, PYRAZINE AS AN ISOSTERIC REPLACEMENT FOR ADENINE
 MYADARABOINA, S. et al, European Journal of Medicinal Chemistry, 2010年, 45(11), 5208-5216
 CABALLERO, JULIO, DOCKING AND QUANTITATIVE STRUCTURE- ACTIVITY RELATIONSHIP STUDIED 以下備考, MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH, 2012年, V21 N8, P1912-1920, FOR IMIDAZO [1,2-] PYRAZINES AS INHIBITORS OF CHECKPOINT KINASE-1
 SANKAR K. GUCHHAIT, C-H BOND FUNCTIONALIZATION UNDER METALATION - DEPROTONATION PROCESSES: 以下備考, THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 2012年 9月21日, V77 N18, P8321-8328, REGIOSELECTIVE DIRECT ARYLATION OF 3- AMINOIMIDAZO [1,2-] PYRAZINE

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D
 A61K
 A61P
 Caplus / REGISTRY (STN)