

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6956175号
(P6956175)

(45) 発行日 令和3年11月2日(2021.11.2)

(24) 登録日 令和3年10月6日(2021.10.6)

(51) Int. Cl.	F I
C 0 7 D 4 8 7 / 0 4 (2006. 01)	C O 7 D 4 8 7 / 0 4 1 4 6
A 6 1 K 3 1 / 5 1 9 (2006. 01)	C O 7 D 4 8 7 / 0 4 1 5 3
A 6 1 K 3 1 / 5 5 1 (2006. 01)	C O 7 D 4 8 7 / 0 4 C S P
A 6 1 K 3 1 / 4 1 9 6 (2006. 01)	C O 7 D 4 8 7 / 0 4 1 3 9
A 6 1 P 2 5 / 2 8 (2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 5 1 9

請求項の数 19 (全 55 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-516113 (P2019-516113)	(73) 特許権者	591003013
(86) (22) 出願日	平成29年10月2日 (2017. 10. 2)		エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(65) 公表番号	特表2019-529464 (P2019-529464A)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(43) 公表日	令和1年10月17日 (2019. 10. 17)		E AKTIENGESELLSCHAFT
(86) 国際出願番号	PCT/EP2017/074927		T
(87) 国際公開番号	W02018/065340		スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
(87) 国際公開日	平成30年4月12日 (2018. 4. 12)		グレンツアーヘルストラッセ124
審査請求日	令和2年8月31日 (2020. 8. 31)	(74) 代理人	110001508
(31) 優先権主張番号	16192237. 2		特許業務法人 津国
(32) 優先日	平成28年10月4日 (2016. 10. 4)	(72) 発明者	バルテルス, ビョルン
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		スイス国、4070 バーゼル、グレンツ アッハーシュトラッセ 124、ツュー/ オー・エフ. ホフマン-ラ・ロシュ・アー ゲー

最終頁に続く

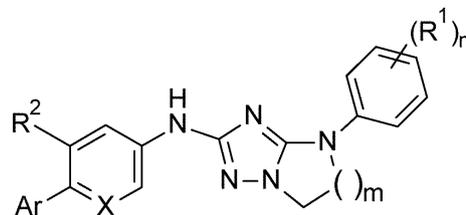
(54) 【発明の名称】 二環式ヘテロアリアル誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物

【化80】



I

10

(式中、

R¹ は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

そして、nが2又は3である場合、R¹ は異なってもよく；

R² は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、CN、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

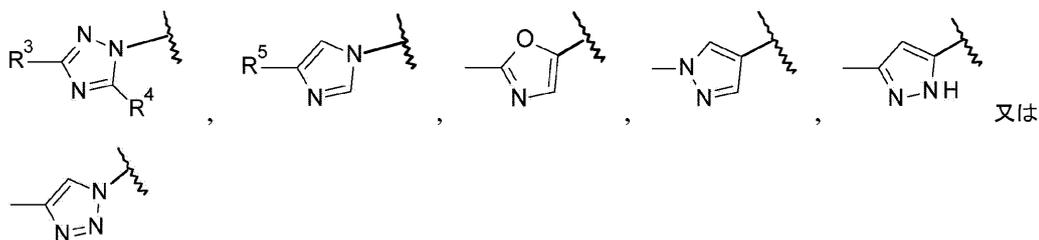
；

Xは、CH又はNであり；

20

m は、1、2 又は 3 であり；
 - ()_m - は、- (C H₂)_m - であり；
 n は、1、2 又は 3 であり；
 A r は、下式

【化 8 1】



10

(式中、

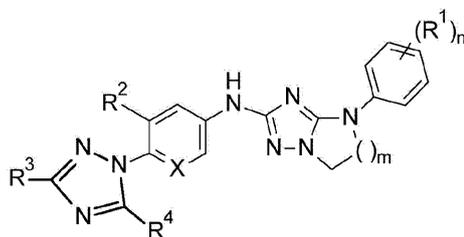
R³ は、水素、メチル又はクロロであり；
 R⁴ は、水素又はメチルであり；
 R⁵ は、F、Cl、CHF₂ 又は CF₃ である)

から選択される 5 員ヘテロアリアル基である)
 又はその薬学的に許容し得る酸付加塩。

【請求項 2】

式 I - 1 の化合物

【化 8 2】



I-1

30

(式中、

R¹ は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

そして、n が 2 又は 3 である場合、R¹ は異なってもよく；

R² は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、CN、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

X は、CH 又は N であり；

m は、1、2 又は 3 であり；

n は、1、2 又は 3 であり；

R³ は、水素、メチル又はクロロであり；

R⁴ は、水素又はメチルであり；

- ()_m - は、- (C H₂)_m - である)

又はその薬学的に許容し得る酸付加塩である、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る酸付加塩。

【請求項 3】

請求項 2 記載の式 I - 1 の化合物であって、

N - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル] - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、

50

4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、

4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] [1, 3] ジアゼピン - 2 - アミン、

4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - フルオロ - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、

N - [4 - (3 - クロロ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、

4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - フルオロ - 4 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、

4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - フルオロ - 4 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、

N - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 4 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、

N - [4 - (3 - クロロ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - フルオロ - フェニル] - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、

4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、

5 - [[4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル] アミノ] - 2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンゾニトリル、

4 - (3 - フルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、

4 - (4 - フルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、

N - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、

4 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、又は

N - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 4 - フェニル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

である化合物。

【請求項 4】

式 I - 2 の化合物

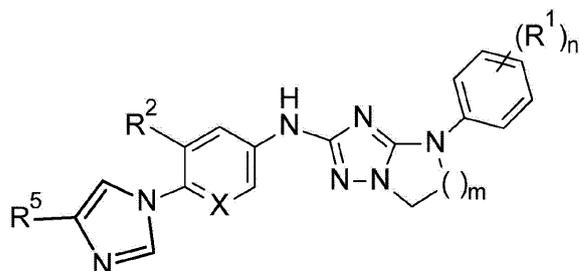
10

20

30

40

【化 8 3】



I-2

(式中、

R^1 は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

そして、 n が 2 又は 3 である場合、 R^1 は異なってもよく；

R^2 は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、CN、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

X は、CH 又は N であり；

m は、1、2 又は 3 であり；

n は、1、2 又は 3 であり；

R^5 は、F、Cl、 CHF_2 又は CF_3 であり；

- ()_m- は、- (CH₂)_m- である)

又はその薬学的に許容し得る酸付加塩である、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る酸付加塩。

【請求項 5】

請求項 4 記載の式 I - 2 の化合物であって、

4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - [4 - (トリフルオロメチル)イミダゾール - 1 - イル]フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - アミン、

N - [6 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 5 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - アミン、

N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - アミン、

N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a][1, 3]ジアゼピン - 2 - アミン、

4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - [4 - (トリフルオロメチル)イミダゾール - 1 - イル]フェニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a][1, 3]ジアゼピン - 2 - アミン、

N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - アミン、

N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - フルオロ - フェニル] - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - アミン、

N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル)フェニル] - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - アミン、

10

20

30

40

50

2 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 5 - [[4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル] アミノ] ベンゾニトリル、

2 - [4 - (ジフルオロメチル) イミダゾール - 1 - イル] - 5 - [[4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル] アミノ] ベンゾニトリル、

N - [3 - クロロ - 4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、

N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - (3 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、

N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、

2 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 5 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル] アミノ] ベンゾニトリル、

N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - フルオロ - フェニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、

N - [6 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 5 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、

4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [4 - (4 - フルオロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、

N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、

N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアゾール - 2 - アミン、

N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアゾール - 2 - アミン、又は

N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアゾール - 2 - アミン

である化合物。

【請求項6】

式 I - 3 の化合物

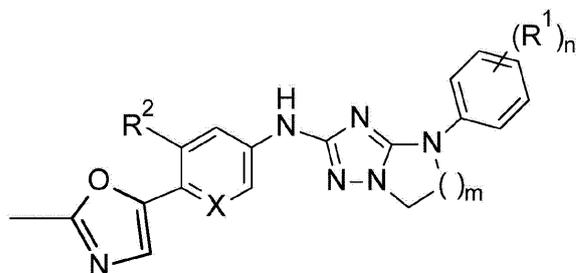
10

20

30

40

【化 8 4】



I-3

(式中、

R^1 は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

そして、 n が 2 又は 3 である場合、 R^1 は異なってもよく；

R^2 は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、CN、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

X は、CH 又は N であり；

m は、1、2 又は 3 であり；

n は、1、2 又は 3 であり；

- ()_m - は、- (CH₂)_m - である)

又はその薬学的に許容し得る酸付加塩である、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る酸付加塩。

【請求項 7】

請求項 6 記載の式 I - 3 の化合物であって、

4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、

4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] [1, 3] ジアゼピン - 2 - アミン、

N - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 4 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、

4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - フルオロ - 4 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、

4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [4 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、

5 - [[4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル] アミノ] - 2 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) ベンゾニトリル、

N - [5 - フルオロ - 6 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) - 3 - ピリジル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、又は

4 - (4 - フルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

である化合物。

10

20

30

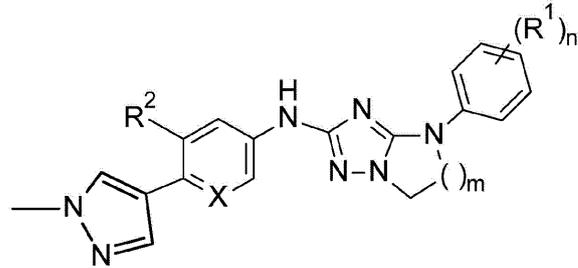
40

50

【請求項 8】

式 I - 4 の化合物

【化 8 5】



I-4

10

(式中、

R^1 は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

そして、 n が 2 又は 3 である場合、 R^1 は異なってもよく；

R^2 は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、CN、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

X は、CH 又は N であり；

m は、1、2、又は 3 であり；

n は、1、2、又は 3 であり；

- ()_m - は、- (CH₂)_m - である)

又はその薬学的に許容し得る酸付加塩である、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る酸付加塩。

20

【請求項 9】

請求項 8 記載の式 I - 4 の化合物であって、

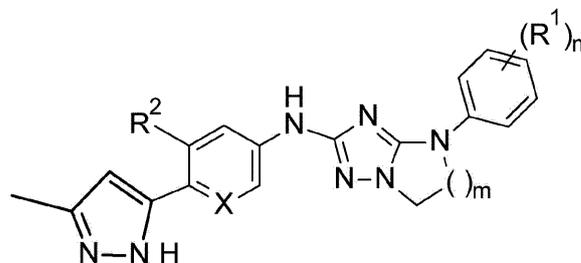
4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

である化合物。

【請求項 10】

式 I - 5 の化合物

【化 8 6】



I-5

40

(式中、

R^1 は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

そして、 n が 2 又は 3 である場合、 R^1 は異なってもよく；

R^2 は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、CN、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

；

50

X は、C H 又は N であり；

m は、1、2、又は 3 であり；

n は、1、2、又は 3 であり；

- ()_m- は、- (C H₂)_m- である）

又はその薬学的に許容し得る酸付加塩である、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る酸付加塩。

【請求項 1 1】

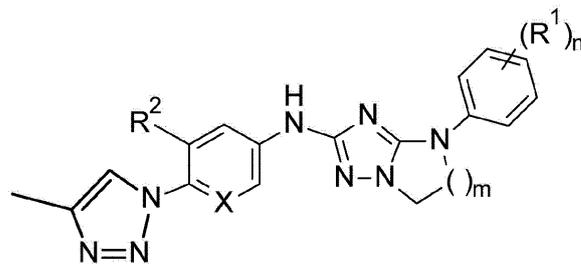
請求項 1 0 記載の式 I - 5 の化合物であって、

4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン
10
である化合物。

【請求項 1 2】

式 I - 6 の化合物

【化 8 7】



I-6

20

(式中、

R¹ は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

そして、n が 2 又は 3 である場合、R¹ は異なってもよく；

R² は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、C N、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり
30

X は、C H 又は N であり；

m は、1、2、又は 3 であり；

n は、1、2、又は 3 であり；

- ()_m- は、- (C H₂)_m- である）

又はその薬学的に許容し得る酸付加塩である、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る酸付加塩。

【請求項 1 3】

請求項 1 2 記載の式 I - 6 の化合物であって、

4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - [4 - (4 - メチルトリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン
40

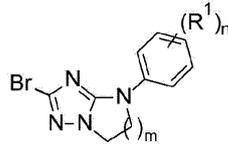
である化合物。

【請求項 1 4】

請求項 1 記載の式 I の化合物を調製するプロセスであって、

a) 式 9 の化合物

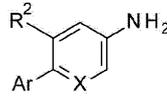
【化 8 8】



9

を、式 10 - b の化合物

【化 8 9】

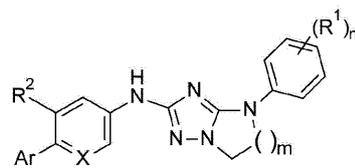


10-b

10

と反応させて式 I の化合物

【化 9 0】



I

20

(式中、 R^1 、 R^2 、 X 、 m 、 $-()_m$ 、 n 及び Ar は、請求項 1 に定義された通りである)にし、そして、

必要に応じて、得られた化合物を薬学的に許容し得る酸付加塩に変換することを含むプロセス。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項記載の 1 つ以上の化合物と薬学的に許容し得る賦形剤とを含む医薬。

【請求項 1 6】

アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、オランダ型アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血 (HCHWA - D)、多発脳梗塞性認知症、拳闘家認知症、又はダウン症候群を処置するための請求項 1 5 記載の医薬。

30

【請求項 1 7】

アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、オランダ型アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血 (HCHWA - D)、多発脳梗塞性認知症、拳闘家認知症、又はダウン症候群を処置するための医薬を製造するための請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 1 8】

治療活性物質として用いるための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 9】

アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、オランダ型アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血 (HCHWA - D)、多発脳梗塞性認知症、拳闘家認知症、又はダウン症候群を処置するための請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項記載の化合物。

40

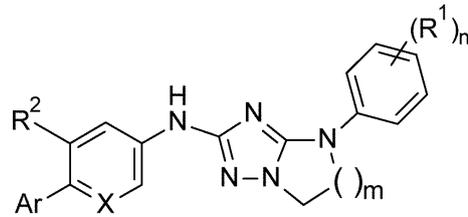
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、式 I の化合物：

【化1】



I

(式中、

R^1 は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

そして、 n が 2 又は 3 である場合、 R^1 は異なってもよく；

R^2 は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、CN、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

X は、CH又はNであり；

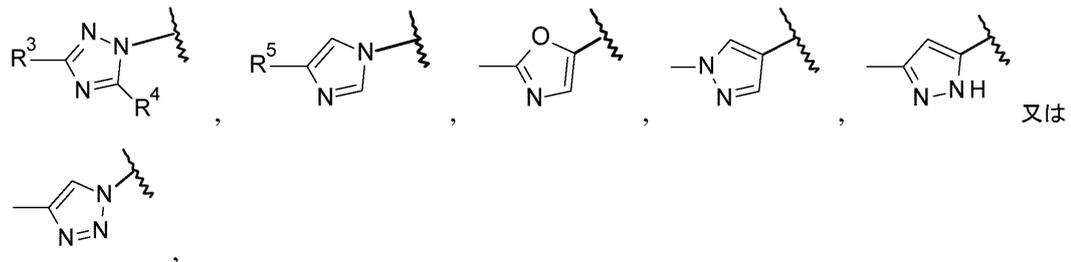
m は、1、2又は3であり；

n は、1、2又は3であり；

$-()_m$ は、 $-(CH_2)_m-$ であり；

Arは、

【化2】



又は

(式中、

R^3 は、水素、メチル又はクロロであり；

R^4 は、水素又はメチルであり；

R^5 は、F、Cl、 CHF_2 又は CF_3 である)

から選択される5員ヘテロアリアル基である)

又はその薬学的に活性のある酸付加塩に関する。

【0002】

ここに、式Iで示される本化合物は、 α -セクレターゼのモジュレーターであり、それらは、脳における β -アミロイドの沈着に関連する疾患(特に、アルツハイマー病、ならびに脳アミロイド血管症、オランダ型の遺伝性アミロイド性脳出血(HCHWA-D)、多発脳梗塞性認知症、拳闘家認知症、及びダウン症候群等のその他の疾患)を処置又は予防するために有用であり得ることが見出されている。

【0003】

アルツハイマー病(AD)は、晩年における認知症の最も一般的な原因である。病理生理学的には、ADは、細胞外斑におけるアミロイドの沈着、及び脳における細胞内神経原線維変化により特徴付けられる。アミロイド斑は、一連のタンパク質分解的切断工程によって β -アミロイド前駆体タンパク質(APP)に由来するアミロイドペプチド(A β ペプチド)で主に構成される。APPの幾つかの形態が同定されており、そのうち最も量が多いのは、695、751及び770アミノ酸長のタンパク質である。これらはすべて、

10

20

30

40

50

ディファレンシャルスプライシングを通して単一の遺伝子から生じる。A ペプチドは、APPの同じドメインに由来する。

【0004】

A ペプチドは、 β -及び γ -セクレターゼと呼ばれる2つのタンパク質分解酵素が逐次作用することを通してAPPから生成される。 β -セクレターゼは、まず、膜貫通ドメイン(TM)の直ぐ外側のAPPの細胞外ドメインを切断して、TM及び細胞質のドメインを含有するAPPのC末端断片(CTF_β)を生成する。CTF_βは、TM内の幾つかの隣接する位置を切断してA ペプチド及び細胞質断片を生成する β -セクレターゼの基質である。 β -セクレターゼによって媒介される様々なタンパク質分解的切断は、異なる鎖長のA ペプチド(例えば、A₃₈、A₄₀及びA₄₂)を生じさせる。後者は、神経毒性凝集体を形成するその強い傾向から、より病原的なアミロイドペプチドであると考えられる。

10

【0005】

β -セクレターゼは、典型的なアスパルチルプロテアーゼである。 β -セクレターゼは、4つの必須サブユニット：プレセニリン(P_{S1}及びP_{S2}を含むP_S)、ニカストリン、前咽頭欠損(anterior pharynx defective)1(A_{PH-1})、及びプレセニリンエンハンサー2(P_{EN-2})からなる高分子量複合体である。解像度3.4 Åにおけるヒト β -セクレターゼの原子構造は、既に公開されている(X. Bai, C. Yan, G. Yang, P. Lu, D. Ma, L. Sun, R. Zhou, S. H. W. Scheres, Y. Shi, Nature 2015, 525, pages 212-217)。プレセニリンは、触媒部位を有しており、そして、ポリトピックな膜タンパク質のTM内の基質を切断し、そして、ポリトピックな膜タンパク質自体である非定型アスパルチルプロテアーゼの群を表す。 β -セクレターゼの他の必須成分であるニカストリン並びにaph1及びpen-2遺伝子の産物は、基質の認識及び動員に関与していると考えられる。 β -セクレターゼの証明されている基質はAPP及びNotch受容体ファミリーのタンパク質であるが、 β -セクレターゼは緩い基質特異性を有し、そして、APP及びNotchに無関係の多くの更なる膜タンパク質が、インビトロで β -セクレターゼによって切断されると報告されている。

20

【0006】

β -セクレターゼ活性は、A ペプチドの生成に絶対必要である。これは、遺伝的手段(すなわち、プレセニリン遺伝子の除去)及び低分子量阻害性化合物の両方によって示されている。ADについてのアミロイドカスケード仮説によれば、A₄₂の生成及び沈着が疾患の第一原因である。したがって、 β -セクレターゼの選択的かつ強力な阻害は、ADの予防及び処置に有用であり得ると考えられた。

30

【0007】

別の処置様式は、 β -セクレターゼ活性を調節し、その結果、A₄₂生成を選択的に低減することである。これによって、凝集及び斑形成の能力がないか又は低く、そして、神経毒性がないか低い、A₃₈、A₃₇又はその他等のより短いA アイソフォームが増加するであろう。 β -セクレターゼ活性の調節に対してこの効果を示す化合物は、特定の非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)及び関連するアナログを含む(Weggen et al. Nature, 414 (2001) 212-16)。

40

【0008】

したがって、本発明の化合物は、脳への β -アミロイドの沈着に関連する疾患、具体的には、アルツハイマー病、並びに脳アミロイド血管症、オランダ型アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(HCHWA-D)、多発脳梗塞性認知症、拳闘家認知症、及びダウン症候群等の他の疾患の処置又は予防に有用であろう。

【0009】

多数の文献、例えば、以下の刊行物に β -セクレターゼの調節に関する現在の知見が記載されている：

【表 1】

Morihara et al, J. Neurochem., 83 (2002) 1009-12	
Jantzen et al, J. Neuroscience, 22 (2002) 226-54	
Takahashi et al, J. Biol. Chem., 278 (2003) 18644-70	
Behr et al, J. Biol. Chem. 279 (2004) 43419-26	
Lleo et al, Nature Med. 10 (2004) 1065-6	
Kukar et al, Nature Med. 11 (2005) 545-50	
Perretto et al, J. Med. Chem. 48 (2005) 5705-20	10
Clarke et al, J. Biol. Chem. 281 (2006) 31279-89	
Stock et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 (2006) 2219-2223	
Narlawar et al, J. Med. Chem. 49 (2006) 7588-91	
Ebke et al, J. Biol. Chem., 286 (2011) 37181-86	
Oehlich, Gijsen et al, J. Med. Chem., 54 (2011), 669 - 698	
Li et al., Biochemistry, 52, (2013), 3197 - 3216	
Hall et al, Progress in Med. Chem., 53 (2014) 101-145	20
Bursavich et al, J. Med. Chem., 59 (2016) DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01960	

【 0 0 1 0 】

式 I の化合物については以下の定義を使用する：

【 0 0 1 1 】

本明細書で使用するとき、用語「低級アルキル」は、1～7個の炭素原子を含有する飽和の直鎖又は分枝鎖の基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、2-ブチル、t-ブチル等を意味する。好ましいアルキル基は、1～4個の炭素原子を有する基である。

【 0 0 1 2 】

本明細書で使用するとき、用語「ハロゲンによって置換されている低級アルキル」は、少なくとも1個の水素原子がハロゲンによって置き換えられている、上に定義した通りのアルキル基、例えば、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CHF_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CH_2F 、 $CH_2C(CH_3)_2CF_3$ 、 $CH_2CF_2CF_3$ 、 $CH(CF_3)_2$ 、 CH_2CF_3 、 $(CH_2)_2CF_3$ 、 $(CH_2)_3CF_3$ 、 $CH(CH_3)CF_3$ 、 CF_2CF_3 等を意味する。好ましい基は CF_3 である。

【 0 0 1 3 】

用語「低級アルコキシ」は、O原子を介して結合している、上に定義した通りの低級アルキル基を意味する。

【 0 0 1 4 】

用語「ハロゲンにより置換されている低級アルコキシ」は、少なくとも1個の水素原子がハロゲンによって置き換えられている、上に定義した通りの低級アルコキシ基を意味する。

【 0 0 1 5 】

用語「ハロゲン」は、塩素、ヨウ素、フッ素、及び臭素を意味する。

【 0 0 1 6 】

用語「薬学的に許容し得る酸付加塩」は、無機酸及び有機酸、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタン磺酸、p-トルエン磺酸等との塩を包含する。

【 0 0 1 7 】

本発明の目的は、式 I の化合物、アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、オランダ型

10

20

30

40

50

アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血（HCHWA-D）、多発脳梗塞性認知症、拳闘家認知症、又はダウン症候群を処置するための医薬を調製するためのこのような化合物の使用、このような化合物の製造、及び本発明に係る式 I の化合物に基づく医薬である。

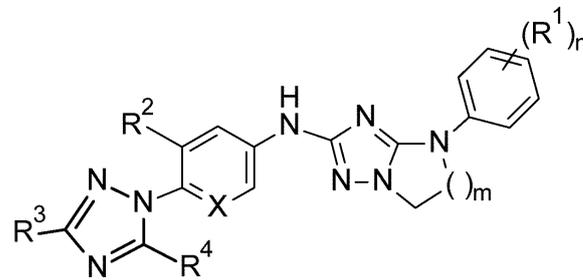
【0018】

本発明の更なる目的は、式 I の化合物の光学的に純粋な鏡像異性体、ラセミ体、又はジアステレオ混合物のすべての形態である。

【0019】

本発明の一目的は、式 I - 1 の化合物、

【化 3】



I-1,

(式中、

R^1 は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

そして、 n が 2 又は 3 である場合、 R^1 は異なってもよく；

R^2 は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、CN、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

；

X は、CH 又は N であり；

m は、1、2 又は 3 であり；

n は、1、2 又は 3 であり；

R^3 は、水素、メチル又はクロロであり；

R^4 は、水素又はメチルであり；

- () $_m$ は、- (CH₂) $_m$ - である)

又はその薬学的に活性のある酸付加塩、例えば、以下の化合物

N - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] [1, 3] ジアゼピン - 2 - アミン

4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - フルオロ - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

N - [4 - (3 - クロロ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - フルオロ - 4 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

10

20

30

40

50

4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - フルオロ - 4 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

N - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル] - 4 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

N - [4 - (3 - クロロ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - フルオロ - フェニル] - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

5 - [[4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル]アミノ] - 2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)ベンゾニトリル

4 - (3 - フルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

4 - (4 - フルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

N - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

4 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン、又は

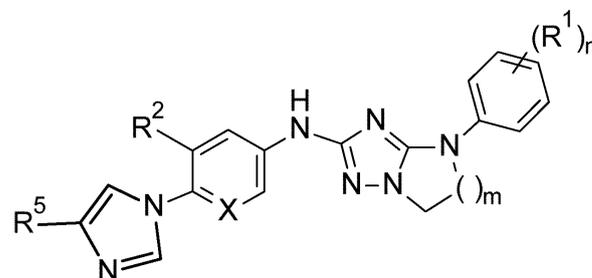
N - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル] - 4 - フェニル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

である。

【0020】

本発明の1つの更なる目的は、式 I - 2 の化合物、

【化4】



I-2,

(式中、

R¹ は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

そして、n が 2 又は 3 である場合、R¹ は異なってもよく；

R² は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、CN、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

；

10

20

30

40

50

Xは、CH又はNであり；
 mは、1、2又は3であり；
 nは、1、2又は3であり；
 R⁵は、F、Cl、CHF₂又はCF₃であり；
 - ()_mは、- (CH₂)_m-である)

又はその薬学的に活性のある酸付加塩、例えば、以下の化合物

- 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - [4 - (トリフルオロメチル)イミダゾール - 1 - イル]フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - アミン
 N - [6 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 5 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - アミン
 N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - アミン
 N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a][1, 3]ジアゼピン - 2 - アミン
 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - [4 - (トリフルオロメチル)イミダゾール - 1 - イル]フェニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a][1, 3]ジアゼピン - 2 - アミン
 N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - アミン
 N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - フルオロ - フェニル] - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - アミン
 N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル)フェニル] - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - アミン
 2 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 5 - [[4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - イル]アミノ]ベンゾニトリル
 2 - [4 - (ジフルオロメチル)イミダゾール - 1 - イル] - 5 - [[4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - イル]アミノ]ベンゾニトリル
 N - [3 - クロロ - 4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル)フェニル] - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - アミン
 N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - (3 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - アミン
 N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - アミン
 2 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 5 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - イル]アミノ]ベンゾニトリル
 N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - フルオロ - フェニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - アミン

5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

N - [6 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 5 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - [4 - (4 - フルオロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール - 2 - アミン

N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール - 2 - アミン、又は

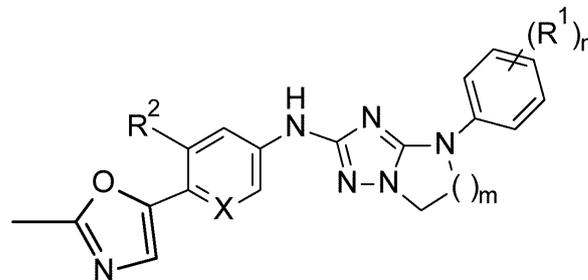
N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール - 2 - アミン

である。

【 0 0 2 1 】

本発明の一目的は、式 I - 3 の化合物、

【 化 5 】



I-3,

(式中、

R^1 は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

そして、 n が 2 又は 3 である場合、 R^1 は異なってもよく；

R^2 は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、CN、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

X は、CH 又は N であり；

m は、1、2 又は 3 であり；

n は、1、2 又は 3 であり；

- () $_m$ は、- (CH₂) $_m$ - である)

又はその薬学的に活性のある酸付加塩、例えば、以下の化合物

4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリア

ゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3] ジアゼピン - 2 - アミン

N - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 4 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ

ゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - フルオロ - 4 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]

ピリミジン - 2 - アミン

4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - [4 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]

ピリミジン - 2 - アミン

5 - [[4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル] アミノ] - 2 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル)

ベンゾニトリル

N - [5 - フルオロ - 6 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) - 3 - ピリジル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]

ピリミジン - 2 - アミン、又は

4 - (4 - フルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]

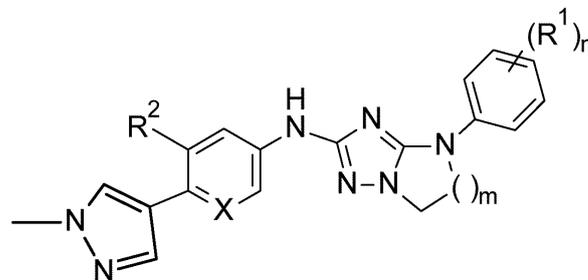
ピリミジン - 2 - アミン

である。

【 0 0 2 2 】

本発明の一目的は、式 I - 4 の化合物、

【 化 6 】



I-4,

(式中、

R¹ は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

そして、n が 2 又は 3 である場合、R¹ は異なってもよく；

R² は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、CN、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

X は、CH 又は N であり；

m は、1、2 又は 3 であり；

n は、1、2 又は 3 であり；

- ()_m は、- (CH₂)_m - である)

又はその薬学的に活性のある酸付加塩、例えば、以下の化合物

4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]

ピリミジン - 2 - アミン

である。

【 0 0 2 3 】

本発明の一目的は、式 I - 5 の化合物、

10

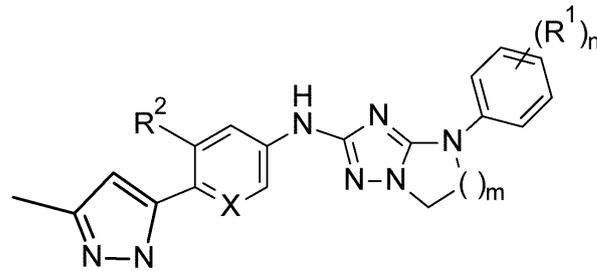
20

30

40

50

【化7】



I-5,

10

(式中、

R^1 は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

そして、 n が2又は3である場合、 R^1 は異なってもよく；

R^2 は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、CN、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

X は、CH又はNであり；

m は、1、2又は3であり；

n は、1、2又は3であり；

- () $_m$ は、- (CH₂) $_m$ - である)

20

又はその薬学的に活性のある酸付加塩、例えば、以下の化合物

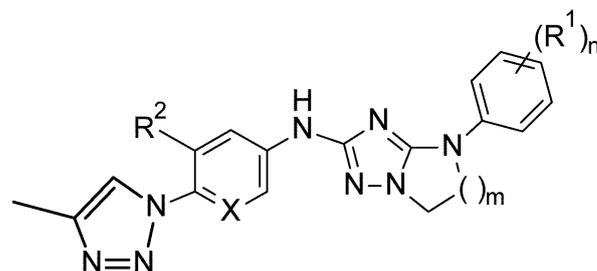
4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル)フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ [1, 5 - a]ピリミジン - 2 - アミン

である。

【0024】

本発明の一目的は、式I - 6の化合物、

【化8】



I-6,

30

(式中、

R^1 は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

そして、 n が2又は3である場合、 R^1 は異なってもよく；

R^2 は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、CN、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

X は、CH又はNであり；

m は、1、2、又は3であり；

n は、1、2、又は3であり；

- () $_m$ は、- (CH₂) $_m$ - である)

40

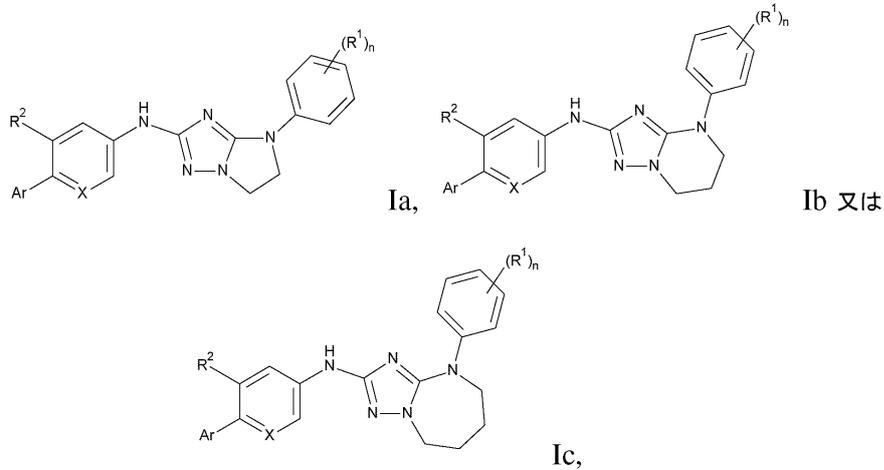
又はその薬学的に活性のある酸付加塩、例えば、以下の化合物

50

4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - [4 - (4 - メチルトリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン
である。

【 0 0 2 5 】

本発明の更なる目的は、以下の式の化合物
【化 9】



10

20

(式中、

R^1 は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

そして、 n が 2 又は 3 である場合、 R^1 は異なってもよく；

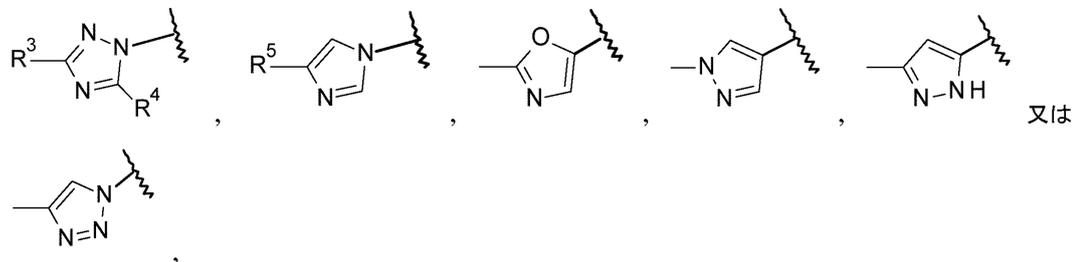
R^2 は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、CN、低級アルコキシ、又はハロゲンによって置換されている低級アルコキシであり；

X は、CH 又は N であり；

n は、1、2 又は 3 であり；

Ar は、

【化 10】



30

40

(R^3 は、水素、メチル又はクロロであり；

R^4 は、水素又はメチルであり；

R^5 は、F、Cl、 CHF_2 又は CF_3 である)

から選択される 5 員ヘテロアリアル基である)

又はその薬学的に活性のある酸付加塩である。

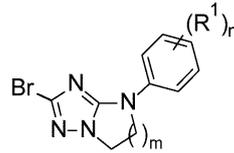
【 0 0 2 6 】

式 I の本化合物及びその薬学的に許容し得る塩は、当技術分野において公知の方法、例えば、下記プロセスによって調製することができ、該プロセスは、

a) 式 9 の化合物

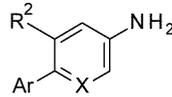
50

【化 1 1】



を、式 10 - b の化合物

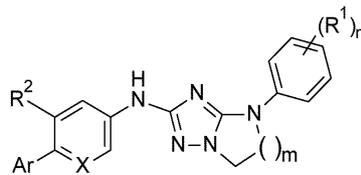
【化 1 2】



10

と反応させて、式 I の化合物

【化 1 3】



20

(式中、置換基は、上記の意味を有する)にし、そして、
必要に応じて、得られた化合物を薬学的に許容し得る酸付加塩に変換することを含む。

【0027】

より詳細には、式 I の化合物及びその中間体は、スキーム 1 ~ 3 及び 4 8 の具体例の説明によって調製することができる。

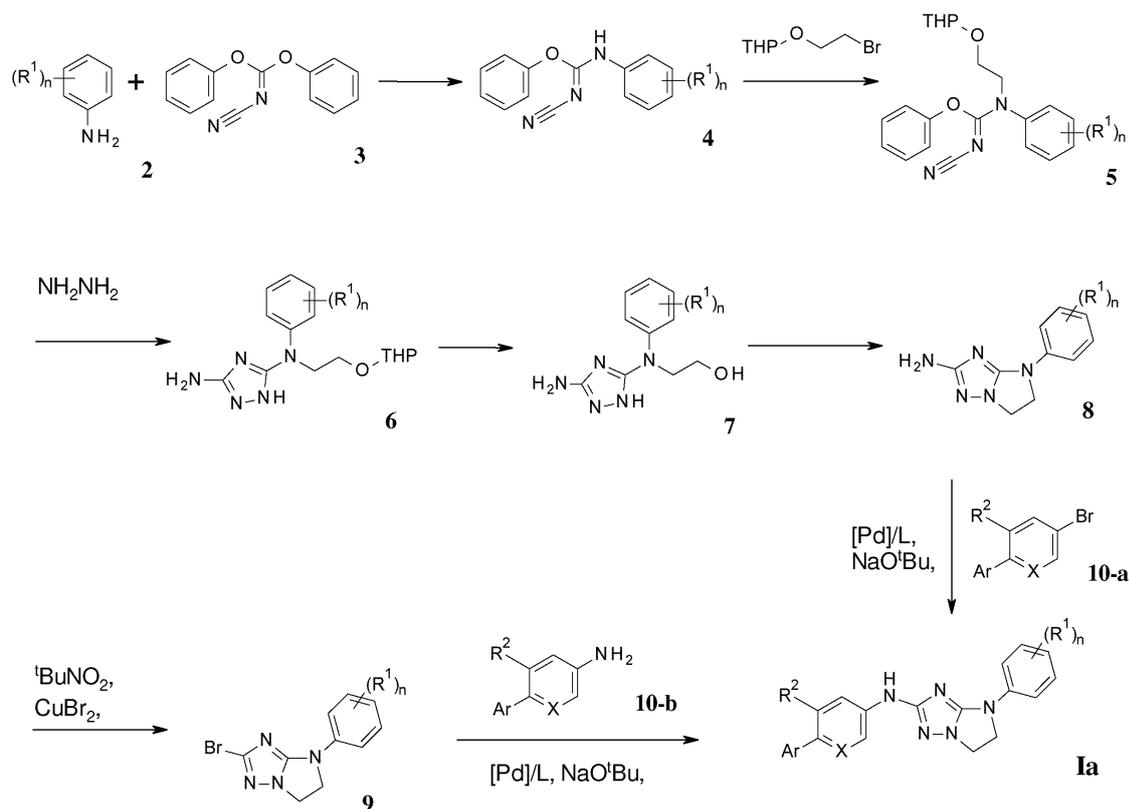
【0028】

一般的な合成スキーム

m = 1 である I a 型の誘導体の一般的な合成

【化14】

スキーム1



10

20

30

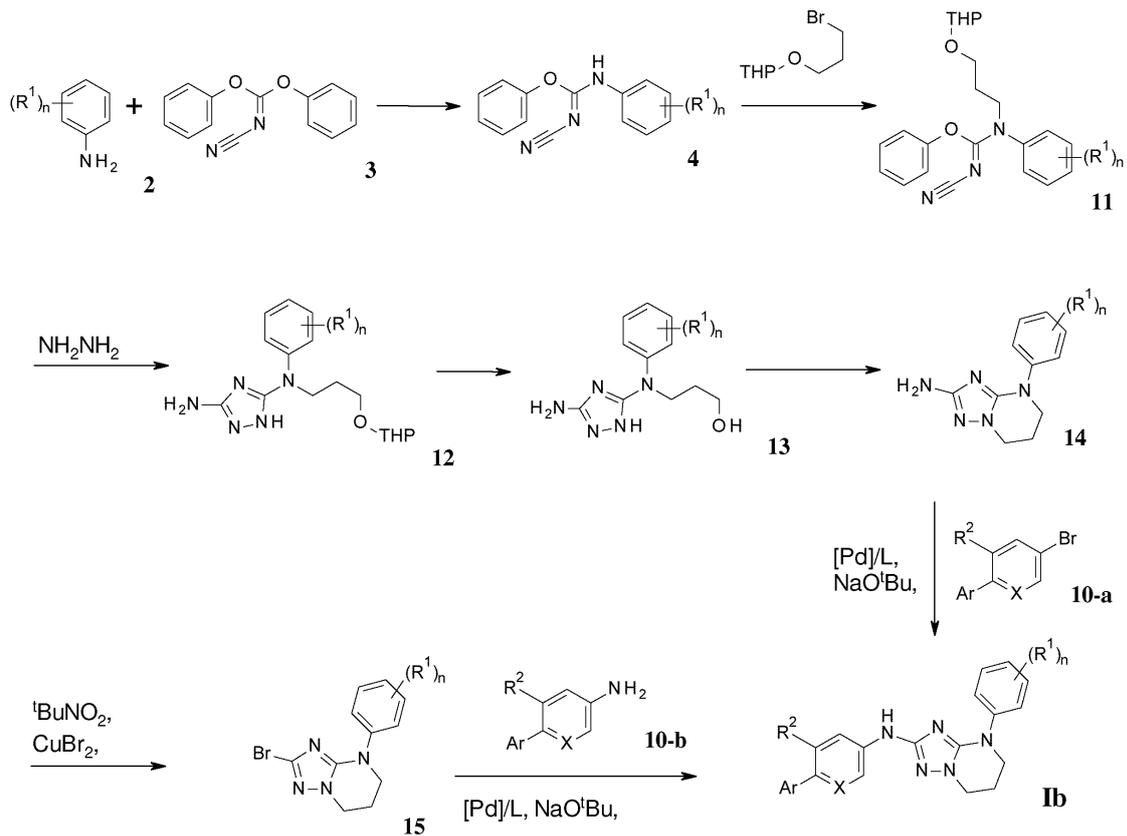
スキーム1に従って作製される一般式I a (m = 1) の誘導体の調製。市販されている置換アニリン2をジフェニルシアノカルボンイミダート3に求核付加することによって、標的化合物の合成を開始して、高い収率で中間体4を得た。保護されているアルコール部分を含有する求電子性[2-(2-プロモエトキシ)テトラヒドロピラン]でN-アルキル化して、化合物5を得た。ヒドラジンと反応させて、対応するトリアゾール6を得た。標準的な酸性条件下でテトラヒドロピラン (THP) 基によって保護されているアルコールを脱保護して、ほぼ定量的な収率で7を与えたが、これは8を形成する光延反応のためのアルコール前駆体である。8と式10-aのブロモ誘導体とのブッフバルトカップリングによって、最終化合物I aを与えた。あるいは、8とのザントマイヤー反応によって汎用中間体プロモトリアゾール9を得た。これは、様々な10-b型のアニリンと容易にブッフバルト型反応して、同様に式I aの最終生成物を与えることができる。

【0029】

m = 2であるI b型の誘導体の一般的な合成

【化 15】

スキーム 2



10

20

30

スキーム 2 に従って作製される一般式 I b ($m = 2$) の誘導体の調製。市販されている置換アニリン 2 をジフェニルシアノカルボンイミダート 3 に求核付加することによって、標的化合物の合成を開始して、高い収率で中間体 4 を得た。保護されているアルコール部分を含む求電子性 [2 - (3 - プロモプロポキシ) テトラヒドロピラン] で N - アルキル化して、化合物 11 を得た。ヒドラジンと反応させて、対応するトリアゾール 12 を得た。標準的な酸性条件下でテトラヒドロピラン (THP) 基によって保護されているアルコールを脱保護して、ほぼ定量的な収率で 13 を与えたが、これは 14 を形成する光延反応のためのアルコール前駆体である。14 と式 10 - a のプロモ誘導体とのブッフバルトカップリングによって、最終化合物 Ib を与えた。あるいは、14 のザントマイヤー反応によって汎用中間体プロモトリアゾール 15 を得た。これは、様々な 10 - b 型のアニリンと容易にブッフバルト型反応して、同様に式 Ib の最終生成物を与えることができる。

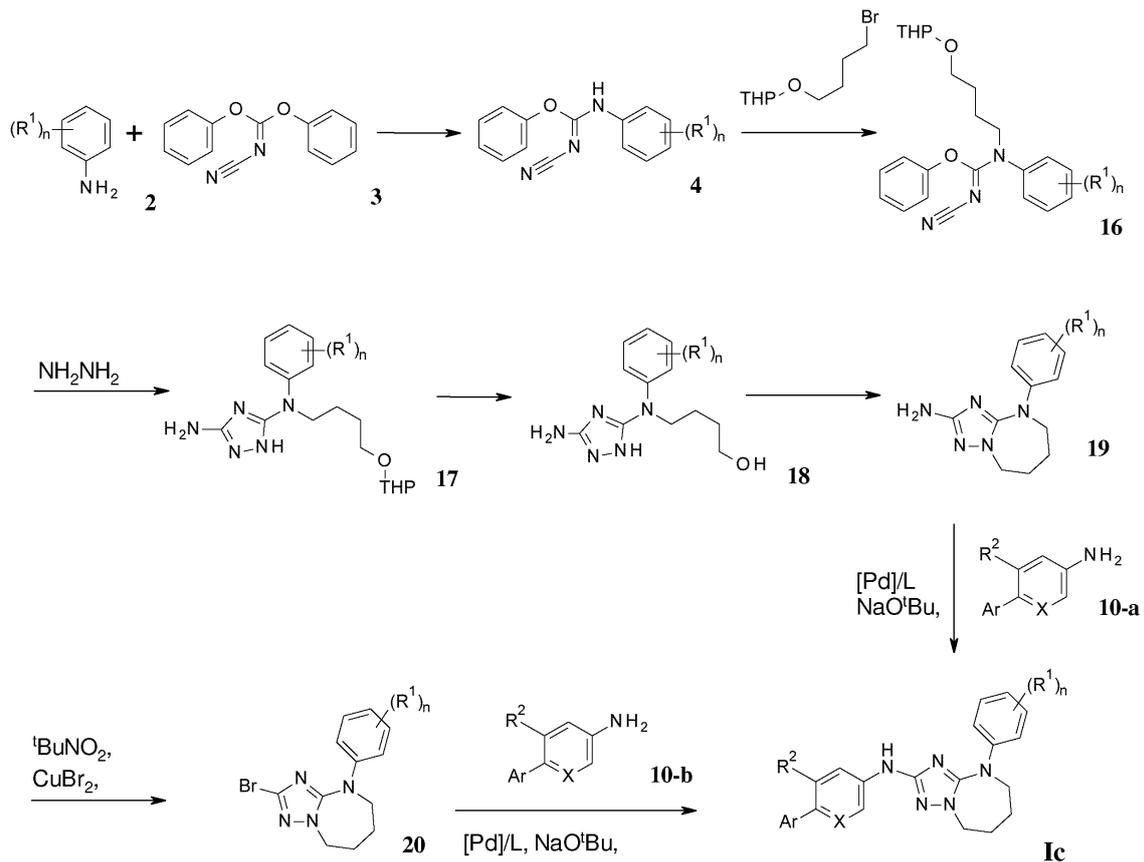
【0030】

$m = 3$ である I c 型の誘導体の一般的な合成

40

【化 1 6】

スキーム 3



10

20

スキーム 3 に従って作製される一般式 I c (m = 3) の誘導体の調製。市販されている置換アニリン 2 をジフェニルシアノカルボニミダート 3 に求核付加することによって、標的化合物の合成を開始して、高い収率で中間体 4 を得た。保護されているアルコール部分を含む求電子性 [2 - (4 - プロモブトキシ) テトラヒドロピラン] で N - アルキル化して、化合物 1 6 を得た。ヒドラジンと反応させて、対応するトリアゾール 1 7 を得た。標準的な酸性条件下でテトラヒドロピラン (T H P) 基によって保護されているアルコールを脱保護して、ほぼ定量的な収率で 1 8 を与えたが、これは 1 9 を形成する光延反応のためのアルコール前駆体である。1 9 と式 1 0 - a のプロモ誘導体とのブッフバルトカップリングによって、最終化合物 I c を与えた。あるいは、1 9 のザントマイヤー反応によって汎用中間体プロモトリアゾール 2 0 を得た。これは様々な 1 0 - b 型のアニリンと容易にブッフバルト型反応して、式 I c の最終生成物を与えることができる。

30

【 0 0 3 1 】

複素環八ロゲン化合物は、市販されているか、文献において公知であるので当技術分野において公知の方法によって調製することができるか、あるいは明細書に記載の通り調製することができる。

40

【 0 0 3 2 】

下記試験に従って化合物について調べた。

【 0 0 3 3 】

- セクレターゼアッセイの説明

細胞 - セクレターゼアッセイ

Swedish二重突然変異 (K 5 9 5 N / M 5 9 6 L) を有するヒト A P P 6 9 5 を過剰発現しているヒト神経膠腫 H 4 細胞を、9 6 ウェルプレートの 1 0 % F C S、0 . 2 mg / L ハイグロマイシン B を含有している I M D M 培地中に 3 0 , 0 0 0 細胞 / ウェル / 1 0 0 μ

50

Lでプレーティングし、そして、37、5% CO₂でインキュベートした。

【0034】

プレーティングの3~4時間後、化合物を培地で希釈し、そして、1.5倍濃縮物として50 µLを添加して最終濃度にする。24時間化合物をインキュベートする。最終用量は、典型的には、1/2対数ずつ(half-log steps)4 µMから0.0013 µMに及び、その結果、8点の用量応答曲線が得られる。

【0035】

ビヒクルのみ及び参照化合物を使用する適切な対照をこのアッセイに適用した。Me₂SOの最終濃度は0.4%であった。

【0036】

37、5% CO₂でインキュベートした後、AlphaLisaアッセイキット(Human Amyloid beta 1-42 Kit: Cat# AL203C, Perkin Elmer)を用いて、上清を分泌されたA₄₂の定量に供した。細胞培養上清20 µLをアッセイプレートに移した。次いで、AlphaLisaカップリング捕捉抗体及びビオチン化検出抗体の混合物10 µLを添加し、そして、アッセイプレートを穏やかに振盪しながら室温で3時間インキュベートした。ドナービーズ20 µLを更に添加した後、アッセイプレートを直接光に曝露することなく一定振盪しながら、室温で30分間インキュベートした。次いで、680 nmで励起し、そして、570 nmで発光する内臓プログラムを使用して、Paradigm AlphaLisa Readerでアッセイプレートを読み取った。

【0037】

次いで、測定されたシグナルを使用して、XLfit 5.3ソフトウェア(IDBS)を使用して非線形回帰当てはめ分析によって、A₄₂分泌の阻害についてのEC₅₀値を計算した。

【0038】

以下のリストに、A₄₂分泌の阻害に関するすべての化合物のデータ(µM)を記載する：

10

20

【表 2】

実施例番号	EC ₅₀ Aβ ₄₂ (uM)	実施例番号	EC ₅₀ Aβ ₄₂ (uM)
1	0.0166	26	0.0238
2	0.0142	27	0.0202
3	0.0370	28	0.1373
4	0.0143	29	0.0561
5	0.0214	30	0.0251
6	0.0083	31	0.0304
7	0.0132	32	0.0141
8	0.0358	33	0.0352
9	0.0224	34	0.0100
10	0.0619	35	0.0210
11	0.0345	36	0.0399
12	0.0298	37	0.0342
13	0.0248	38	0.0138
14	0.0899	39	0.0175
15	0.0144	40	0.0203
16	0.0329	41	0.0142
17	0.0130	42	0.0074
18	0.0225	43	0.0126
19	0.0204	44	0.0654
20	0.0289	45	0.0300
21	0.1016	46	0.0404
22	0.0198	47	0.0521
23	0.0312	48	0.0947
24	0.009		
25	0.0585		

10

20

30

【0039】

式 I の化合物及び式 I の化合物の薬学的に許容し得る塩は、医薬として、例えば、医薬製剤の形態で使用され得る。医薬製剤は、例えば錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の形態で、経口投与されることができ、しかし投与はまた、例えば坐剤の形態で直腸内に、例えば注射液の形態で非経口的に実施され得る。投与はまた、例えば経皮投与の形態で局所的に、又は点眼又は点耳液の形態で実施され得る。

40

【0040】

式 I の化合物は、医薬製剤を製造するために、薬学的に不活性な無機又は有機担体と共に加工され得る。乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等が、例えば、錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤のためのそのような担体として使用され得る。軟ゼラチンカプセル剤のための適切な担体は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体及び液体ポリオール類等である。しかし、活性物質の性質に応じて、軟ゼラチンカプセル剤の場合は、通常担体を必要としない。液剤及びシ

50

ロップ剤の製造に適切な担体は、例えば、水、ポリオール類、グリセリン、植物油等である。坐剤に適切な担体は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体又は液体のポリオール類等である。

【0041】

医薬製剤は更に、保存料、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、香味料、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、マスキング剤又は酸化防止剤を含有することができる。これらはまた、更に他の治療上価値のある物質を含有することができる。

【0042】

式Iの化合物又はその薬学的に許容し得る塩、及び治療上不活性な担体を含有する医薬はまた、1種以上の式Iの化合物及び/又は薬学的に許容し得る酸付加塩と、所望により、1種以上の他の治療上価値のある物質とを、1種以上の治療上不活性な担体と共に、ガレナス製剤投与形態にすることを含み、それらの製造のための方法と同様に、本発明の目的である。

10

【0043】

本発明によると、式Iの化合物、ならびに薬学的に許容され得るその塩は、アルツハイマー病のようなAβ42分泌の阻害に基づく疾患の制御又は防止に有用である。

【0044】

投与量は、広い範囲内で変化させることができ、そして当然ながら各特定の症例における個々の要求に適応させる必要がある。経口投与の場合には、成人の投与量は、1日に約0.01mg~約1000mgの一般式Iの化合物、又は対応する量のその薬学的に許容し得る塩と変化させることができる。1日投与量は、1回用量として又は分割用量で投与されてもよく、加えて、必要性が示される場合、上限を超えることもできる。

20

【0045】

錠剤の処方(湿式顆粒化)

項目	成分	mg / 錠剤			
		5	25	100	500
1.	式Iの化合物	5	25	100	500
2.	無水乳糖DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	微結晶性セルロース	30	30	30	150
5.	ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1
	合計	167	167	167	831

30

【0046】

製造手順

1. 項目1、2、3及び4を混合し、精製水と共に造粒する。
2. 顆粒を50で乾燥させる。
3. 顆粒を適切な粉碎装置に通す。
4. 項目5を加え、3分間混合し、適切な成形機で圧縮する。

【0047】

カプセル剤の処方

40

項目	成分	mg / カプセル剤			
		5	25	100	500
1.	式Iの化合物	5	25	100	500
2.	含水乳糖	159	123	148	- - -
3.	トウモロコシデンプン	25	35	40	70
4.	タルク	10	15	10	25
5.	ステアリン酸マグネシウム	1	2	2	5
	合計	200	200	300	600

【0048】

製造手順

50

1. 項目 1、2 及び 3 を適切なミキサーで 30 分間混合する。
2. 項目 4 及び 5 を加え、3 分間混合する。
3. 適切なカプセルに充填する。

【0049】

実験の部

以下の実施例は、本発明の例示のため提供される。これらは、本発明の範囲を限定するものではなく、単にその代表例として考慮されるべきである。

【0050】

概要

分析法

HPLC (方法 LCMS_fastgradient)

カラム: Agilent Zorbax Eclipse Plus C18、Rapid Resolution HT、2.1 × 30 mm、1.8 μm、Part.no. 959731-902

溶媒 A: 水 0.01% ギ酸; 溶媒 B: アセトニトリル (MeCN)

勾配:

【表 3】

時間 [分]	流速 [ml/分]	%A	%B
初期	0.8	97	3
0.2	1.0	97	3
1.7	1.0	3	97
2.0	1.0	3	97
2.1	1.0	97	3

【0051】

略語

以下の略語は、実験の部で使用された:

THF = テトラヒドロフラン;

TBME = メチル - tert - ブチルエーテル;

DMF = ジメチルホルムアミド;

TLC = 薄層クロマトグラフィー;

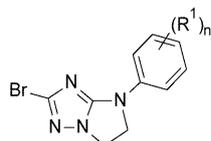
RT = 室温、20 ~ 25 。

【0052】

中間体の調製

9 型の中間体 (スキーム 1 に従って)

【化 17】

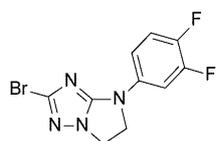


【0053】

中間体 9 - 1:

2 - ブロモ - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアゾール

【化 18】



9-1

【0054】

工程 1: 3, 4 - ジフルオロアニリン (3.00 g、23.20 mmol) 及びジフェニル

10

20

30

40

50

シアノカルボンイミダート (5.53 g、23.20 mmol) を、2-プロパノール (64.00 mL) に溶解した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。粗生成物を真空下で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (Hept:EtOAc 100:0~50:50) により精製して、(Z)-フェニル N'-シアノ-N-(3,4-ジフルオロフェニル)カルバムイミダートを白色の固体として得た (5.00 g、79%)。MS (ES+) m/z: 274.1 [M+H]⁺。

【0055】

工程2: DMF (180 mL) 中の2-(2-ブromoエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (5.74 g、4.15 mL、27.40 mmol)、(Z)-フェニル N'-シアノ-N-(3,4-ジフルオロフェニル)カルバムイミダート (5.00 g、18.30 mmol) 及び K₂CO₃ (5.06 g、36.60 mmol) の溶液を、85 で一晩加熱した。追加量の2-(2-ブromoエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (5.74 g、4.15 mL、27.40 mmol) 及び K₂CO₃ (5.06 g、36.60 mmol) を加え、反応物を100 でさらに8時間、次に75 で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷やし、飽和 NH₄Cl 水溶液に注ぎ、生成物を EtOAc で3回抽出した。有機層を合わせ、水で、次にブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして真空下で蒸発させた。次に、残留物を (Hept:EtOAc 100:0~70:30) を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、(Z)-フェニル N'-シアノ-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)カルバムイミダートを黄色の油状物として得た (1.75 g、24%)。MS (ES+) m/z: 402.2 [M+H]⁺。

【0056】

工程3: メタノール (12 mL) 中の (Z)-フェニル N'-シアノ-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)カルバムイミダート (1.75 g、4.36 mmol) の溶液に、H₂O 中の 25% ヒドラジン水和物 (873 mg、864.00 μl、4.36 mmol) を加えた。反応混合物を 35 で1時間攪拌し、次に真空下で蒸発させて、N3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N3-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3,5-ジアミン (1.79 g、91%) を与え、これをさらに精製することなく次の工程にそのまま用いた。MS (ES+) m/z: 340.2 [M+H]⁺。

【0057】

工程4: 粗 N3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N3-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3,5-ジアミン (1.79 g、5.27 mmol) を、2 M HCl 水溶液 (9 mL) とメタノール (43 mL) の混合物中に溶解した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、真空下で濃縮した。残留物を EtOAc で希釈し、NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、生成物を コンピフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂:MeOH 100:0~90:10) により精製して、2-((5-アミノ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)(3,4-ジフルオロフェニル)アミノ)エタノールを白色の固体として得た (0.39 g、29%)。MS (ES+) m/z: 256.2 [M+H]⁺。

【0058】

工程5: 2-((5-アミノ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)(3,4-ジフルオロフェニル)アミノ)エタノール (50.00 mg、196 μmol) 及び トリフェニルホスフィン (154 mg、588 μmol) の THF (4 mL) 溶液に、DEAD (70 mg、64 μl、392 μmol) を加え、反応物を室温で24時間攪拌した。反応物を 50 でさらに7時間攪拌し、次に追加量のトリフェニルホスフィン (154 mg、588 μmol)、DEAD (70 mg、64 μl、392 μmol) 及び THF (4 mL) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌するにまかせた。混合物を EtOAc で希釈し、水及びブラインで3

回洗浄した；有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして真空下で蒸発させた。粗生成物を、コンピフラッシュクロマトグラフィー（ CH_2Cl_2 : MeOH 100 : 0 ~ 90 : 10）を用いて精製して、4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - イミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアゾール - 2 - アミンを白色の固体として得た（7.2 mg、15%）。MS（ES+） m/z : 238.1 [M + H]⁺。

【0059】

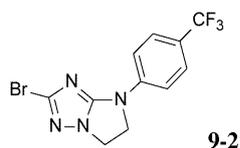
工程6：tert - ブチル ニトリル（232 mg、268 μl 、2.0 mmol）及び臭化銅（452 mg、96 μl 、2.0 mmol）を、 CH_3CN （40 mL）中で合わせ、60 で攪拌した後、 CH_3CN （40 mL）中の4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - イミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアゾール - 2 - アミン（140 mg、590 μmol ）の溶液を滴下した。反応混合物を75 で2時間攪拌し、真空下で濃縮し、1 M HCl で希釈し、そしてEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして真空下で蒸発させた。粗生成物をコンピフラッシュクロマトグラフィー（Hept : EtOAc 100 : 0 ~ 50 : 50）により精製して、2 - ブロモ - 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - イミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアゾール（0.12 g、69%）をオフホワイトの固体として得た。MS（ES+） m/z : 301.0及び303.0 [M + H]⁺。（Br同位体）。

【0060】

中間体9 - 2 :

2 - ブロモ - 4 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアゾール

【化19】



9-2

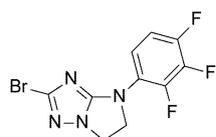
中間体9 - 1の調製と同様にし、4 - (トリフルオロメチル)アニリンから出発して、中間体2 - ブロモ - 4 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアゾール（9 - 2）0.12 gを白色の固体として調製した。MS（ES+） m/z : 333.0及び335.0 [M + H]⁺。（Br同位体）

【0061】

中間体9 - 3 :

2 - ブロモ - 4 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアゾール

【化20】



9-3

中間体9 - 1の調製と同様にし、2, 3, 4 - トリフルオロアニリンから出発して、中間体2 - ブロモ - 4 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアゾール（9 - 3）0.12 gを白色の固体として調製した。MS（ES+） m/z : 319.0及び321.0 [M + H]⁺。（Br同位体）

【0062】

10

20

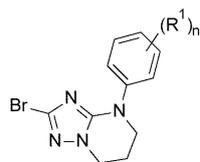
30

40

50

15型の中間体

【化21】



【0063】

中間体15-1:

2-プロモ-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン 10

【化22】



15-1

20

工程1: 3,4-ジフルオロアニリン(3.00g、23.20mmol)及びジフェニルシアノカルボンイミダート(5.53g、23.20mmol)を、2-プロパノール(64.00mL)中に溶解した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。粗生成物を真空下で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(Hept:EtOAc 100:0~50:50)により精製して、(Z)-フェニルN'-シアノ-N-(3,4-ジフルオロフェニル)カルバムイミダートを白色の固体として得た(5.00g、79%)。MS(ES+) m/z: 274.1 [M+H]⁺。

【0064】

工程2: DMF(200mL)中の(Z)-フェニルN'-シアノ-N-(3,4-ジフルオロフェニル)カルバムイミダート(17.69g、64.70mmol)、2-(3-プロモプロポキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(22.80g、17.10mL、97.10mmol)及びK₂CO₃(17.90g、129.00mmol)の溶液を、85℃で一晩加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(Hept:EtOAc 90:10~50:50)により精製して、3-シアノ-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-1-(3-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロピル)イソウレアを白色の固体として得た(26.90g、49%)。MS(ES+) m/z: 416.2 [M+H]⁺。 30

【0065】

工程3: MeOH(70mL)中の(Z)-フェニルN'-シアノ-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロピル)カルバムイミダート(10.20g、24.60mmol)の溶液に、水中の25%ヒドラジン水和物(4.92g、4.87mL、24.60mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH 99:1~92.5:7.5)により精製して、N3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N3-(3-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3,5-ジアミンを無色の泡状物として得た(8.68g、78%)。MS(ES+) m/z: 354.2 [M+H]⁺。 40

【0066】

工程4: MeOH(150mL)中のN3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N3-(3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロピル)-4H-1,2, 50

4 - トリアゾール - 3 , 5 - ジアミン (6 . 7 5 g , 1 9 . 1 0 mmol) の溶液に、続いて 2 M H C l 水溶液 (3 0 mL) を加えた。反応混合物を室温で 9 0 分間攪拌し、真空下で濃縮した。残留物を E t O A c で希釈し、Na H C O ₃ 水溶液で洗浄した。有機層を Na₂ S O₄ で乾燥させ、生成物をコンピフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、3 - (N - (5 - アミノ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 3 , 4 - ジフルオロ - アニリノ) プロパン - 1 - オールを白色の固体として得た (5 . 1 4 g , 9 5 %) 。 MS (E S +) m / z : 2 7 0 . 1 [M + H] ⁺ 。

【 0 0 6 7 】

工程 5 : - 1 5 / - 2 0 で、DMF (9 0 mL) 中の 3 - ((5 - アミノ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) (3 , 4 - ジフルオロフェニル) アミノ) プロパン - 1 - オール (4 . 5 5 g , 1 6 . 9 0 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (6 . 6 5 g , 2 5 . 3 0 mmol) を加えた。混合物を - 1 5 / - 2 0 で 1 5 分間、次に - 3 0 で攪拌し、DEAD (4 . 5 5 g , 4 . 1 0 mL , 2 5 . 3 0 mmol) を 2 0 分かけて滴下した。混合物を - 3 0 で 9 0 分間攪拌した。水を反応混合物に加え、次に真空下で濃縮し、そして生成物を E t O A c で抽出した。合わせた有機層をブラインで 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして真空下で蒸発させた。粗生成物をシリカクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ : M e O H 9 9 : 1 ~ 9 6 : 4) を用いて精製して、4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミンを白色の固体として得た (3 . 4 1 g , 8 0 %) 。 MS (E S +) m / z : 2 5 2 . 1 [M + H] ⁺ 。

【 0 0 6 8 】

工程 6 : 6 0 で、C H ₃ C N (1 5 0 mL) 中の亜硝酸 tert - ブチル (1 . 0 1 g , 1 . 1 7 mL , 8 . 8 6 mmol) 及び臭化銅 (1 . 9 8 g , 4 2 0 μ l , 8 . 8 6 mmol) の黒色の溶液に、C H ₃ C N (5 0 mL) 中の 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン (1 . 6 3 g , 5 . 9 0 mmol ,) を滴下した。添加後、反応混合物を 7 5 に加熱し、そして 3 0 分間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、1 M H C l (2 mL) で希釈し、そして E t O A c で 3 回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ : M e O H 9 9 . 5 : 0 . 5) により精製して、2 - プロモ - 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジンを淡黄色の固体として得た (1 . 8 6 g , 8 2 %) 。 MS (E S +) m / z : 3 1 5 . 0 及び 3 1 7 . 0 [M + H] ⁺ 。 (B r 同位体) 。

【 0 0 6 9 】

中間体 1 5 - 2 :

2 - プロモ - 4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

【 化 2 3 】

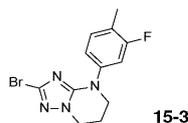


中間体 1 5 - 1 の調製と同様にし、3 , 5 - ジフルオロアニリンから出発して、中間体 2 - プロモ - 4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン 2 3 4 mg (1 5 - 2) を白色の固体として調製した。MS (E S +) m / z : 3 1 5 . 0 及び 3 1 7 . 0 [M + H] ⁺ 。 (B r 同位体) 。

【 0 0 7 0 】

中間体 15 - 3 :

2 - ブロモ - 4 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン
【化 2 4】



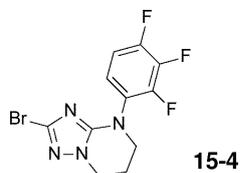
中間体 15 - 1 の調製と同様にし、3 - フルオロ - 4 - メチル - アニリンから出発して、中間体 2 - ブロモ - 4 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン 662 mg (15 - 3) を淡黄色の油状物として調製した。MS (ES +) m / z : 311 . 0 及び 313 . 0 [M + H] ⁺ 。 (Br 同位体) 。

10

【 0 0 7 1 】

中間体 15 - 4 :

2 - ブロモ - 4 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン
【化 2 5】



20

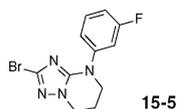
中間体 15 - 1 の調製と同様にし、2 , 3 , 4 - トリフルオロアニリンから出発して、中間体 2 - ブロモ - 4 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン 134 mg (15 - 4) を淡褐色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 333 . 0 及び 335 . 0 [M + H] ⁺ 。 (Br 同位体) 。

30

【 0 0 7 2 】

中間体 15 - 5 :

2 - ブロモ - 4 - (3 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン
【化 2 6】



40

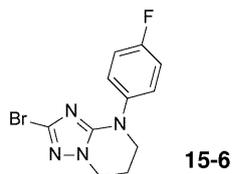
中間体 15 - 1 の調製と同様にし、3 - フルオロアニリンから出発して、中間体 2 - ブロモ - 4 - (3 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン 210 mg (15 - 5) を淡黄色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 297 . 0 及び 299 . 0 [M + H] ⁺ 。 (Br 同位体) 。

【 0 0 7 3 】

中間体 15 - 6 :

2 - ブロモ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

【化27】



中間体15-1の調製と同様にし、4-フルオロアニリンから出発して、中間体2-プロモ-4-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン1.11g(15-6)を淡黄色の固体として調製した。

10

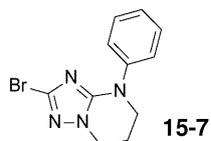
MS (ES+) m/z: 297.0及び299.0 [M+H]⁺。(Br同位体)。

【0074】

中間体15-7:

2-プロモ-4-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン

【化28】



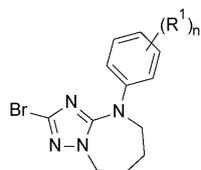
20

中間体15-1の調製と同様にし、アニリンから出発して、中間体2-プロモ-4-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン240mg(15-7)を白色の固体として調製した。MS (ES+) m/z: 279.0及び281.0 [M+H]⁺。(Br同位体)。

【0075】

20型の中問体

【化29】



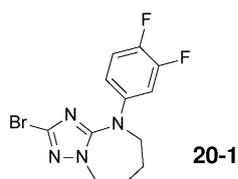
30

【0076】

中間体20-1:

2-プロモ-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン

【化30】



40

【0077】

工程1: 3,4-ジフルオロアニリン(3.00g、23.20mmol)及びジフェニルシアノカルボンイミダート(5.53g、23.20mmol)を、2-プロパノール(64.00mL)中に溶解した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。粗生成物を真空下で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(Hept:EtOAc 100:0~50:50)により精製して、(Z)-フェニルN'-シアノ-N-(3,4-ジフルオロフェニル)カルバムイミダートを白色の固体として得た(5.00g、79%)。MS (ES+)

50

m/z : 274.1 [M+H]⁺.

【0078】

工程2: DMF (350 mL)中の(Z)-フェニル N'-シアノ-N-(3,4-ジフルオロフェニル)カルバムイミダート(10.0 g、36.6 mmol)、2-(3-プロモプトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(13.30 g、54.90 mmol)及びK₂CO₃(10.10 g、73.20 mmol)の溶液を、85 °Cで一晩加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(Hept:EtOAc 90:10~50:50)により精製して、3-シアノ-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-1-(4-テトラヒドロピラン-2-イルオキシブチル)イソウレアを無色の油状物として得た(5.31 g、34%)。MS (ES+) m/z : 430.2 [M+H]⁺.

10

【0079】

工程3: MeOH (40 mL)中の3-シアノ-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-1-(4-テトラヒドロピラン-2-イルオキシブチル)イソウレア(5.29 g、12.30 mmol)の溶液に、水中の25%ヒドラジン水和物(2.47 g、2.44 mL、12.30 mmol)を加えた。反応混合物を室温で7時間攪拌し、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH 99:1~92.5:7.5)により精製して、N3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N3-(3-テトラヒドロピラン-2-イルオキシブチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3,5-ジアミンを無色の油状物として得た(3.54 g、78%)。MS (ES+) m/z : 368.2 [M+H]⁺.

20

【0080】

工程4: MeOH (85 mL)中のN3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N3-(3-テトラヒドロピラン-2-イルオキシブチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3,5-ジアミン(3.50 g、9.53 mmol)の溶液に、2 M HCl水溶液(17 mL)を加えた。反応混合物を室温で90分間攪拌し、真空下で濃縮した。残留物をEtOAcで希釈し、NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、生成物をコンピフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4-(N-(5-アミノ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-3,4-ジフルオロ-アニリノ)ブタン-1-オールを白色の固体として得た(2.51 g、93%)。MS (ES+) m/z : 284.1 [M+H]⁺.

30

【0081】

工程5: 0 °Cで、THF中の0.5 Mシアノメチレントリメチルホスホラン(8.47 mL、4.24 mmol)を、0 °CでTHF(120 mL)中の4-(5-アミノ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)(3,4-ジフルオロフェニル)アミノ)ブタン-1-オール(1.00 g、3.53 mmol)の溶液に15分以内に滴下し、室温で一晩攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、粗生成物をEtOAcで希釈し、そして水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして真空下で蒸発させた。粗生成物をシリカクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH 99:1~96:4)を用いて精製し、4-(3,4-ジフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-2-アミンを白色の固体として得た(0.2 g、21%)。MS (ES+) m/z : 266.1 [M+H]⁺.

40

【0082】

工程6: 60 °Cで、CH₃CN(15 mL)中の亜硝酸tert-ブチル(115 mg、0.13 mL、1.01 mmol)及び臭化銅(225 mg、47.7 μl、1.01 mmol)の黒色の溶液に、CH₃CN(25 mL)中の4-(3,4-ジフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-2-アミン(178 mg、0.671 mmol)を滴下した。添加後、反応混合物を75 °Cに加熱し、そして30分間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、1 M HCl(2 mL)で希釈し、そしてEtOAcで3回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。

50

粗生成物をクロマトグラフィー（ CH_2Cl_2 : MeOH 99.5 : 0.5）により精製して、2 - ブロモ - 4 - （3, 4 - ジフルオロフェニル） - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] [1, 3] ジアゼピンを淡黄色の油状物として得た（0.13 g, 58%）。MS（ES+） m/z : 329.0 及び 331.0 [M+H]⁺。（Br 同位体）。

【0083】

一般手順 1 : Buchwald カップリング反応

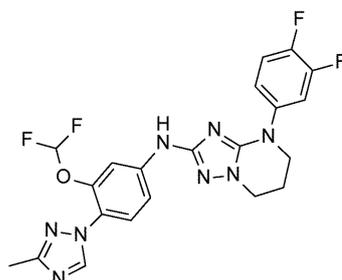
1, 4 - ジオキサンの中間体 8、9、14、15、19 又は 20 の溶液に、1.5 当量の中間体 10 を加えた。反応混合物を脱気し（degased）、Pd(OAc)₂（0.2 当量）、Xantphos（0.25 当量）及び炭酸セシウム（2.0 当量）を加えた。反応の完了（通常、0.5 と 8 時間の間）まで、反応混合物を 100 ° で加熱し、真空中で濃縮した。精製を、カラムクロマトグラフィー又は逆相分取 HPLC のいずれかにより行って、所望の生成物を与えた。

10

【0084】

実施例 1

N - [3 - （ジフルオロメトキシ） - 4 - （3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル）フェニル] - 4 - （3, 4 - ジフルオロフェニル） - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン
【化 3 1】



20

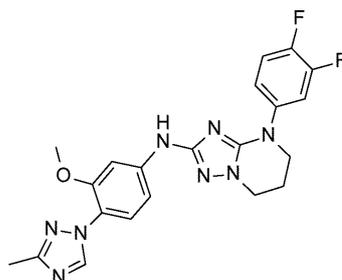
一般手順 1 を用いて、2 - ブロモ - 4 - （3, 4 - ジフルオロフェニル） - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン（15 - 1）及び 3 - （ジフルオロメトキシ） - 4 - （3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル）アニリンから、標記化合物 80 mg を淡黄色の固体として調製した。MS（ES+） m/z : 475.2 [(M+H)⁺]。

30

【0085】

実施例 2

4 - （3, 4 - ジフルオロフェニル） - N - [3 - メトキシ - 4 - （3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル）フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン
【化 3 2】



40

一般手順 1 を用いて、2 - ブロモ - 4 - （3, 4 - ジフルオロフェニル） - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン（15 - 1）及び 3

50

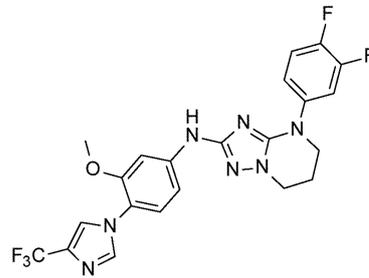
-メトキシ-4-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アニリンから、
標記化合物 61 mg を淡黄色の固体として調製した。MS (ES+) m/z : 439.2
[(M+H)⁺]。

【0086】

実施例 3

4-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[3-メトキシ-4-[4-(トリフルオロメチル)イミダゾール-1-イル]フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]
]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-アミン

【化33】



10

一般手順 1 を用いて、2-ブロモ-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジ
ヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(15-1)及び3
-メトキシ-4-[4-(トリフルオロメチル)イミダゾール-1-イル]アニリンから
、標記化合物 62 mg を白色の固体として調製した。MS (ES+) m/z : 492.2
[(M+H)⁺]。

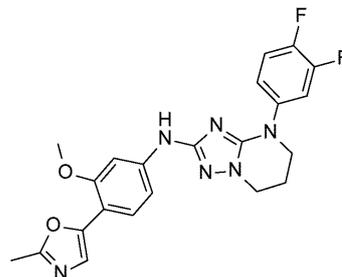
20

【0087】

実施例 4

4-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[3-メトキシ-4-(2-メチルオキサゾ
ール-5-イル)フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1
,5-a]ピリミジン-2-アミン

【化34】



30

一般手順 1 を用いて、2-ブロモ-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジ
ヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(15-1)及び3
-メトキシ-4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)アニリンから、標記化合物 35
mg を淡黄色の固体として調製した。MS (ES+) m/z : 438.4 [(M+H)
⁺]。

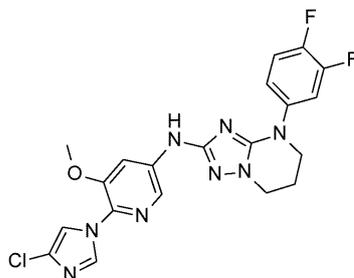
40

【0088】

実施例 5

N-[6-(4-クロロイミダゾール-1-イル)-5-メトキシ-3-ピリジル]-4
-(3,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾ
ロ[1,5-a]ピリミジン-2-アミン

【化35】



10

一般手順1を用いて、4-(3,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-アミン(15-1の前駆体として記載)及び5-ブロモ-2-(4-クロロイミダゾール-1-イル)-3-メトキシ-ピリジンから、標記化合物16mgを白色の固体として調製した。MS(ES+) m/z: 459.1 [(M+H)⁺]

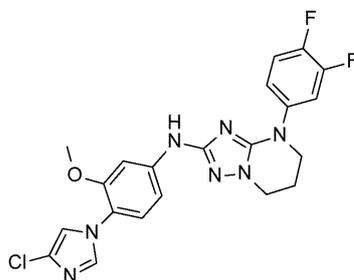
【0089】

実施例6

N-[4-(4-クロロイミダゾール-1-イル)-3-メトキシフェニル]-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-アミン

20

【化36】



30

一般手順1を用いて、2-ブロモ-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(15-1)及び4-(4-クロロイミダゾール-1-イル)-3-メトキシアニリンから、標記化合物10mgを白色の固体として調製した。MS(ES+) m/z: 458.1 [(M+H)⁺]

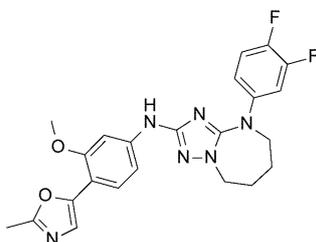
【0090】

実施例7

4-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[3-メトキシ-4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-2-アミン

40

【化37】



一般手順1を用いて、2-ブロモ-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-5,6,7

50

, 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3] ジアゼピン (20 - 1) 及び 3 - メトキシ - 4 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) アニリンから、標記化合物 7 . 5 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 453 . 2 [(M + H) ⁺]。

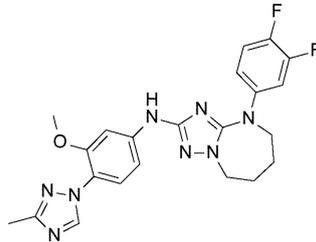
【 0091 】

実施例 8

4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3] ジアゼピン - 2 - アミン

【 化 38 】

10



一般手順 1 を用いて、2 - ブロモ - 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3] ジアゼピン (20 - 1) 及び 3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) アニリンから、標記化合物 11 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 453 . 3 [(M + H) ⁺]。

20

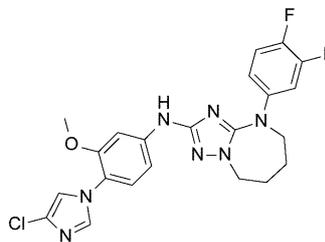
【 0092 】

実施例 9

N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3] ジアゼピン - 2 - アミン

【 化 39 】

30



一般手順 1 を用いて、2 - ブロモ - 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3] ジアゼピン (20 - 1) 及び 4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - アニリンから、標記化合物 7 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 472 . 1 [(M + H) ⁺]。

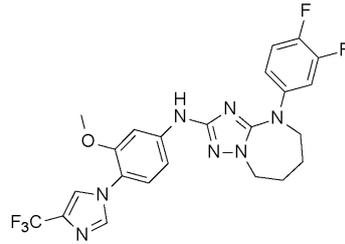
40

【 0093 】

実施例 10

4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3] ジアゼピン - 2 - アミン

【化40】



一般手順1を用いて、2-ブロモ-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン(20-1)及び3-メトキシ-4-[4-(トリフルオロメチル)イミダゾール-1-イル]アニリンから、標記化合物10mgを白色の固体として調製した。MS (ES+) m/z: 505.4 [(M+H)⁺]

10

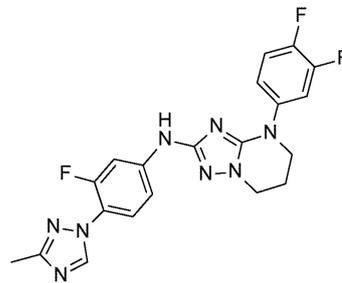
【0094】

実施例11

4-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[3-フルオロ-4-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-アミン

【化41】

20



一般手順1を用いて、2-ブロモ-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(15-1)及び3-フルオロ-4-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アニリンから、標記化合物16mgを白色の固体として調製した。MS (ES+) m/z: 427.3 [(M+H)⁺]

30

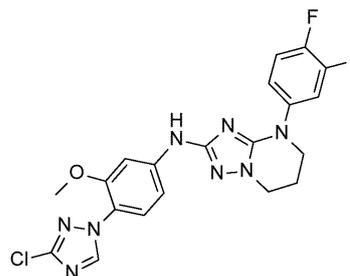
【0095】

実施例12

N-[4-(3-クロロ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-メトキシフェニル]-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-アミン

【化42】

40



一般手順1を用いて、2-ブロモ-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジ

50

ヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (15 - 1) 及び 4 - (3 - クロロ - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - アニリンから、標記化合物 9 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 459 . 1 [(M + H) ⁺] 。

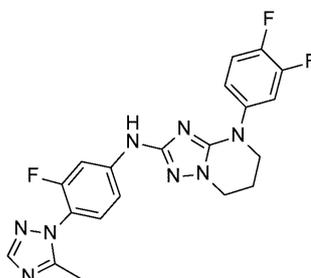
【 0096 】

実施例 13

4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - フルオロ - 4 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

【 化 43 】

10



一般手順 1 を用いて、2 - ブロモ - 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (15 - 1) 及び 3 - フルオロ - 4 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) アニリンから、標記化合物 6 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 427 . 2 [(M + H) ⁺] 。

20

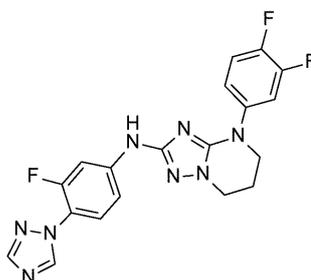
【 0097 】

実施例 14

4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - フルオロ - 4 - (1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

【 化 44 】

30



一般手順 1 を用いて、2 - ブロモ - 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (15 - 1) 及び 3 - フルオロ - 4 - (1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) アニリンから、標記化合物 4 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 413 . 1 [(M + H) ⁺] 。

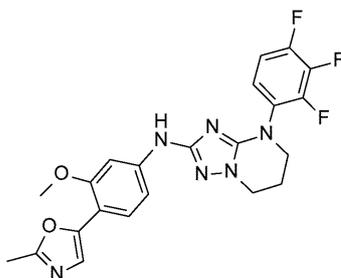
40

【 0098 】

実施例 15

N - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 4 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

【化45】



10

一般手順1を用いて、2-ブロモ-4-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(15-4)及び3-メトキシ-4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)アニリンから、標記化合物10mgを白色の固体として調製した。MS (ES+) m/z: 457.3 [(M+H)⁺]。

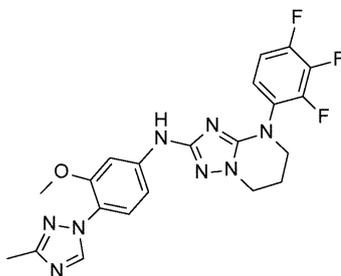
【0099】

実施例16

N-[3-(4-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-4-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-アミン

20

【化46】



30

一般手順1を用いて、2-ブロモ-4-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(15-4)及び3-メトキシ-4-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アニリンから、標記化合物10mgを白色の固体として調製した。MS (ES+) m/z: 457.2 [(M+H)⁺]。

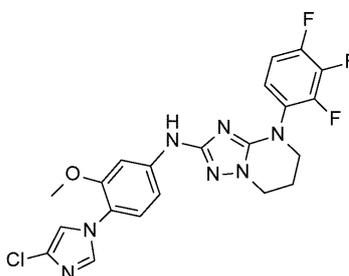
【0100】

実施例17

N-[4-(4-クロロイミダゾール-1-イル)-3-メトキシフェニル]-4-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-アミン

40

【化47】



50

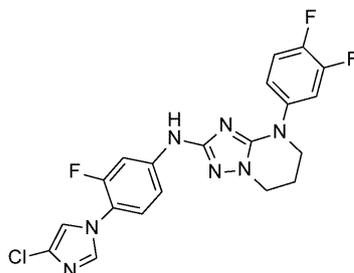
一般手順 1 を用いて、2 - ブロモ - 4 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (15 - 4) 及び 4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - アニリンから、標記化合物 7 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 476 . 1 [(M + H) ⁺]。

【 0 1 0 1 】

実施例 1 8

N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - フルオロ - フェニル] - 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

【 化 4 8 】



10

20

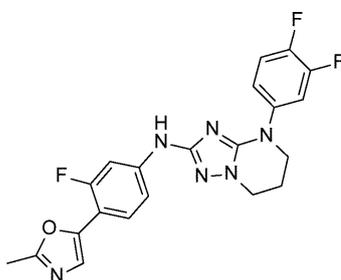
一般手順 1 を用いて、2 - ブロモ - 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (15 - 1) 及び 4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - フルオロ - アニリンから、標記化合物 1 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 446 . 1 [(M + H) ⁺]。

【 0 1 0 2 】

実施例 1 9

4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - フルオロ - 4 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

【 化 4 9 】



30

40

一般手順 1 を用いて、4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン (15 - 1 の前駆体) 及び 5 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - オキサゾールから、標記化合物 16 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 427 . 2 [(M + H) ⁺]。

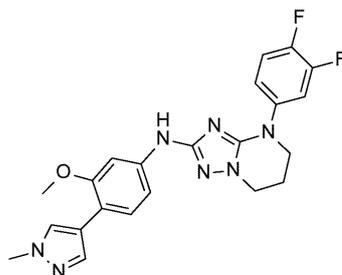
【 0 1 0 3 】

実施例 2 0

4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

50

【化50】



10

一般手順1を用いて、2-ブロモ-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(15-1)及び3-メトキシ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリンから、標記化合物11mgを白色の固体として調製した。MS (ES+) m/z: 438.2 [(M+H)⁺]

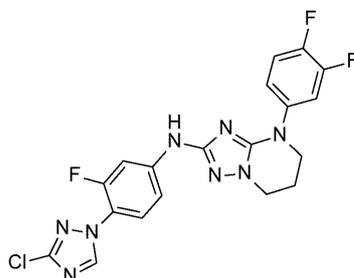
【0104】

実施例21

N-[4-(3-クロロ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-フルオロフェニル]-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-アミン

20

【化51】



30

一般手順1を用いて、2-ブロモ-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(15-1)及び4-(3-クロロ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-フルオロアニリンから、標記化合物6mgを白色の固体として調製した。MS (ES+) m/z: 447.2 [(M+H)⁺]

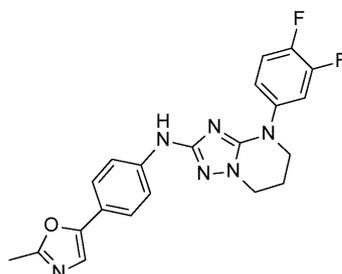
【0105】

実施例22

4-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-アミン

40

【化52】



50

一般手順 1 を用いて、2 - プロモ - 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (15 - 1) 及び 4 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) アニリンから、標記化合物 6 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 409 . 2 [(M + H) +] 。

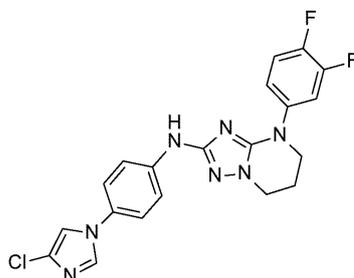
【 0106 】

実施例 23

N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

【 化 53 】

10



一般手順 1 を用いて、4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン (15 - 1 の前駆体) 及び 1 - (4 - プロモフェニル) - 4 - クロロ - イミダゾールから、標記化合物 12 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 428 . 2 [(M + H) +] 。

20

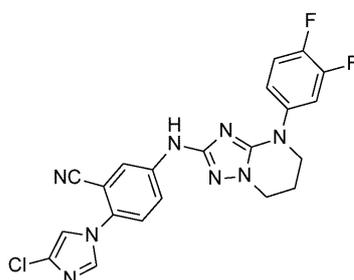
【 0107 】

実施例 24

2 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 5 - [[4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル] アミノ] ベンゾニトリル

【 化 54 】

30



一般手順 1 を用いて、4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン (15 - 1 の前駆体) 及び 5 - プロモ - 2 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) ベンゾニトリルから、標記化合物 20 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 453 . 2 [(M + H) +] 。

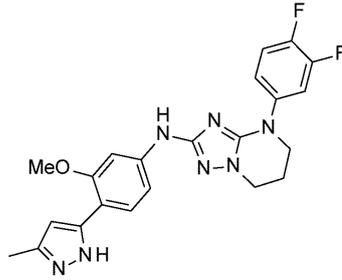
40

【 0108 】

実施例 25

4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

【化55】



10

一般手順1を用いて、4-(3,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-アミン(15-1の前駆体)及び5-(4-ブromo-2-メトキシ-フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾールから、標記化合物11mgを白色の固体として調製した。MS (ES+) m/z: 438.3 [(M+H)⁺]。

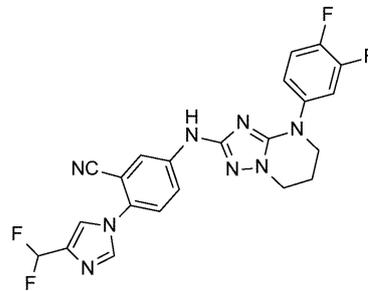
【0109】

実施例26

2-[4-(ジフルオロメチル)イミダゾール-1-イル]-5-[[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]アミノ]ベンゾニトリル

20

【化56】



30

一般手順1を用いて、4-(3,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-アミン(15-1の前駆体)及び5-ブromo-2-[4-(ジフルオロメチル)イミダゾール-1-イル]ベンゾニトリルから、標記化合物25mgを白色の固体として調製した。MS (ES+) m/z: 469.2 [(M+H)⁺]。

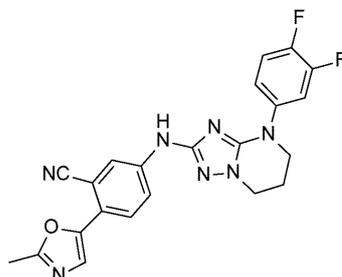
【0110】

実施例27

5-[[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル]アミノ]-2-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ベンゾニトリル

40

【化57】



50

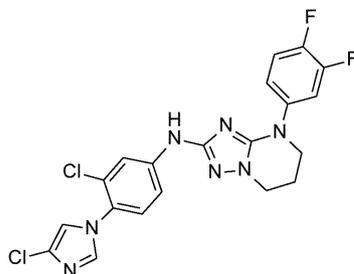
一般手順 1 を用いて、4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン (15 - 1 の前駆体) 及び 5 - ブロモ - 2 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) ベンゾニトリルから、標記化合物 4 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 434 . 2 [(M + H) ⁺] 。

【 0 1 1 1 】

実施例 2 8

N - [3 - クロロ - 4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

【 化 5 8 】



10

20

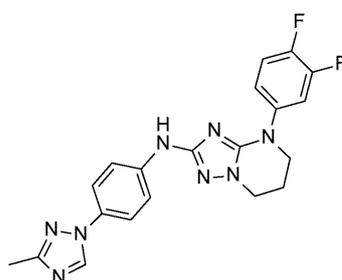
一般手順 1 を用いて、4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン (15 - 1 の前駆体) 及び 1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニル) - 4 - クロロ - イミダゾールから、標記化合物 2.3 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 462 . 3 [(M + H) ⁺] 。

【 0 1 1 2 】

実施例 2 9

4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - [4 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

【 化 5 9 】



30

40

一般手順 1 を用いて、2 - ブロモ - 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (15 - 1) 及び 4 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) アニリンから、標記化合物 8 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 409 . 2 [(M + H) ⁺] 。

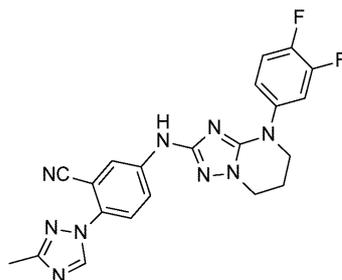
【 0 1 1 3 】

実施例 3 0

5 - [[4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル] アミノ] - 2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンゾニトリル

50

【化60】



10

一般手順1を用いて、2-プロモ-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(15-1)及び5-アミノ-2-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンゾニトリルから、標記化合物10mgを白色の固体として調製した。MS (ES+) m/z: 434.3 [(M+H)⁺]。

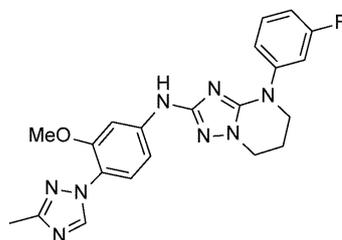
【0114】

実施例31

4-(3-フルオロフェニル)-N-[3-メトキシ-4-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-アミン

20

【化61】



一般手順1を用いて、2-プロモ-4-(3-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(15-5)及び3-メトキシ-4-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アニリンから、標記化合物23mgを白色の固体として調製した。MS (ES+) m/z: 421.2 [(M+H)⁺]。

30

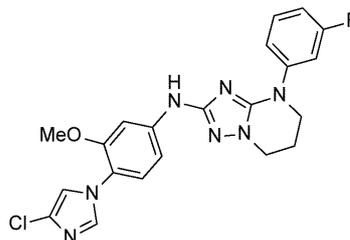
【0115】

実施例32

N-[4-(4-クロロイミダゾール-1-イル)-3-メトキシフェニル]-4-(3-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-アミン

40

【化62】



一般手順1を用いて、2-プロモ-4-(3-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(15-5)及び4-(4

50

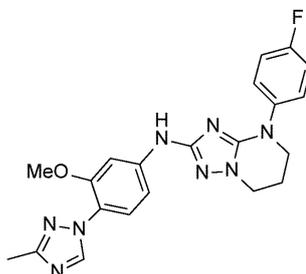
- クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - アニリンから、標記化合物 29 mgを白色の固体として調製した。MS (ES+) m/z : 440.2 [(M+H)⁺]

【0116】

実施例 33

4 - (4 - フルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - アミン

【化63】



10

一般手順 1 を用いて、2 - ブロモ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン (15 - 6) 及び 3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) アニリンから、標記化合物 21 mgを白色の固体として調製した。MS (ES+) m/z : 421.2 [(M+H)⁺]

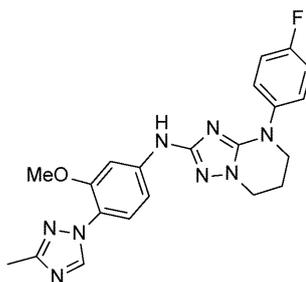
20

【0117】

実施例 33

4 - (4 - フルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - アミン

【化64】



30

一般手順 1 を用いて、2 - ブロモ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン (15 - 6) 及び 3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) アニリンから、標記化合物 21 mgを白色の固体として調製した。MS (ES+) m/z : 421.2 [(M+H)⁺]

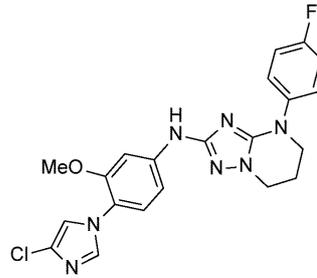
40

【0118】

実施例 34

N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - アミン

【化 6 5】



10

一般手順 1 を用いて、2 - ブロモ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (15 - 6) 及び 4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - アニリンから、標記化合物 34 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 440 . 1 [(M + H) +]。

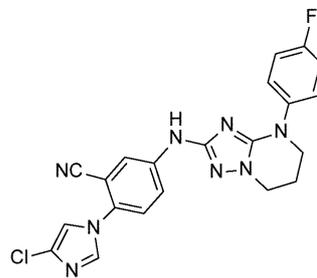
【 0 1 1 9 】

実施例 3 5

2 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 5 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル] アミノ] ベンゾニトリル

【化 6 6】

20



一般手順 1 を用いて、2 - ブロモ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (15 - 6 の前駆体) 及び 5 - ブロモ - 2 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) ベンゾニトリルから、標記化合物 36 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 435 . 2 [(M + H) +]。

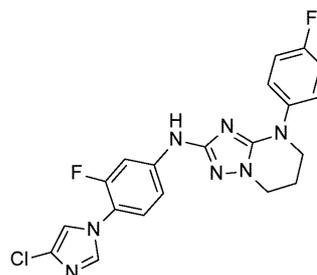
【 0 1 2 0 】

実施例 3 6

N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - フルオロ - フェニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

【化 6 7】

40



一般手順 1 を用いて、2 - ブロモ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ

50

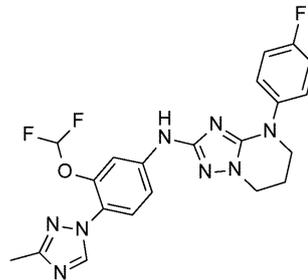
- 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (1 5 - 6) 及び 4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - フルオロ - アニリンから、標記化合物 3 6 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 4 2 8 . 2 [(M + H) +] 。

【 0 1 2 1 】

実施例 3 7

N - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

【 化 6 8 】



10

一般手順 1 を用いて、2 - ブロモ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (1 5 - 6) 及び 3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) アニリンから、標記化合物 3 0 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 4 5 7 . 2 [(M + H) +] 。

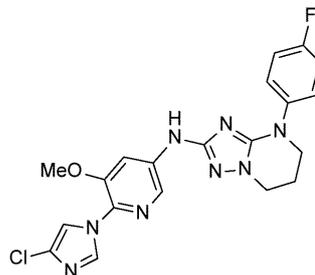
20

【 0 1 2 2 】

実施例 3 8

N - [6 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 5 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

【 化 6 9 】



30

一般手順 1 を用いて、2 - ブロモ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (1 5 - 6) 及び 6 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 5 - メトキシ - ピリジン - 3 - アミンから、標記化合物 2 3 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 4 4 1 . 2 [(M + H) +] 。

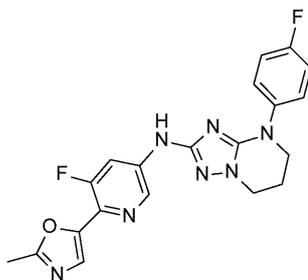
40

【 0 1 2 3 】

実施例 3 9

N - [5 - フルオロ - 6 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) - 3 - ピリジル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

【化70】



10

一般手順1を用いて、2-ブロモ-4-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(15-6の前駆体)及び5-(5-ブロモ-3-フルオロ-2-ピリジル)-2-メチル-オキサゾールから、標記化合物15mgを白色の固体として調製した。MS (ES+) m/z: 409.2 [(M+H)⁺]

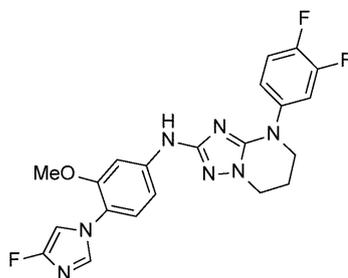
【0124】

実施例40

4-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[4-(4-フルオロイミダゾール-1-イル)-3-メトキシ-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-アミン

20

【化71】



30

一般手順1を用いて、2-ブロモ-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(15-1)及び4-(4-フルオロイミダゾール-1-イル)-3-メトキシ-アニリンから、標記化合物24mgを白色の固体として調製した。MS (ES+) m/z: 442.2 [(M+H)⁺]

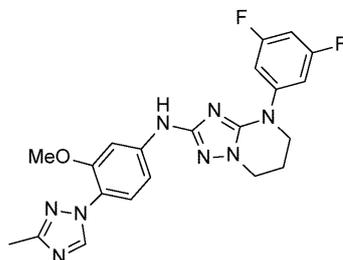
【0125】

実施例41

4-(3,5-ジフルオロフェニル)-N-[3-メトキシ-4-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-アミン

40

【化72】



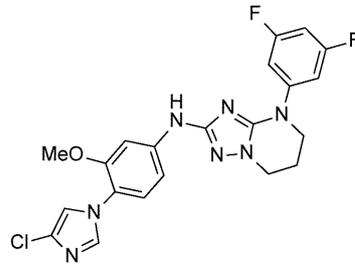
50

一般手順 1 を用いて、2 - ブロモ - 4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (15 - 2) 及び 3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) アニリンから、標記化合物 16 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 439 . 2 [(M + H) ⁺]。

【 0126 】

実施例 4 2

N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン
【 化 7 3 】



10

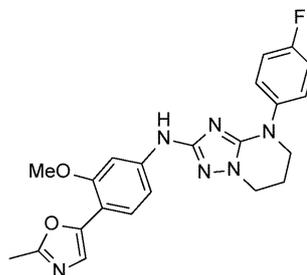
20

一般手順 1 を用いて、2 - ブロモ - 4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (15 - 2) 及び 4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - アニリンから、標記化合物 15 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 458 . 2 [(M + H) ⁺]。

【 0127 】

実施例 4 3

4 - (4 - フルオロフェニル) - N - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン
【 化 7 4 】



30

40

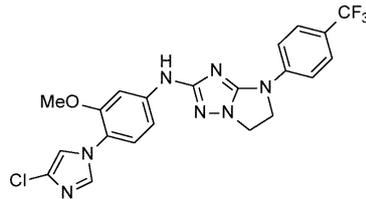
一般手順 1 を用いて、2 - ブロモ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (15 - 6) 及び 3 - メトキシ - 4 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) アニリンから、標記化合物 13 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 421 . 2 [(M + H) ⁺]。

【 0128 】

実施例 4 4

N - [4 - (4 - クロロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール - 2 - アミン

【化75】



一般手順1を用いて、2-ブロモ-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール(9-2)及び4-(4-クロロイミダゾール-1-イル)-3-メトキシ-アニリンから、標記化合物17mgを白色の固体として調製した。MS(ES+) m/z: 476.2 [(M+H)⁺]

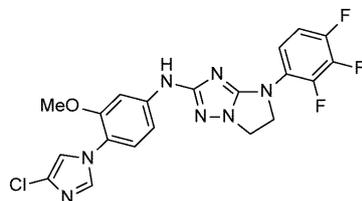
10

【0129】

実施例45

N-[4-(4-(4-クロロイミダゾール-1-イル)-3-メトキシ-フェニル)-4-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-アミン

【化76】



20

一般手順1を用いて、2-ブロモ-4-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール(9-3)及び4-(4-クロロイミダゾール-1-イル)-3-メトキシ-アニリンから、標記化合物32mgを白色の固体として調製した。MS(ES+) m/z: 462.2 [(M+H)⁺]

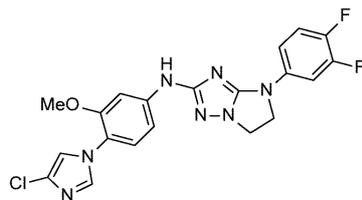
30

【0130】

実施例46

N-[4-(4-(4-クロロイミダゾール-1-イル)-3-メトキシ-フェニル)-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-アミン

【化77】



40

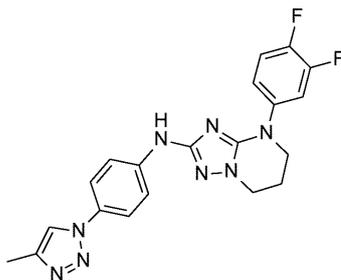
一般手順1を用いて、2-ブロモ-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール(9-1)及び4-(4-クロロイミダゾール-1-イル)-3-メトキシ-アニリンから、標記化合物11mgを白色の固体として調製した。MS(ES+) m/z: 444.2 [(M+H)⁺]

【0131】

実施例47

50

4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - [4 - (4 - メチルトリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン
【化 7 8】



10

一般手順 1 を用いて、2 - プロモ - 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (15 - 1) 及び 4 - (4 - メチルトリアゾール - 1 - イル) アニリンから、標記化合物 20 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 409.2 [(M + H) +]。

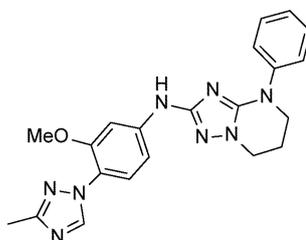
【 0 1 3 2 】

実施例 4 8

N - [3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 4 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - アミン

20

【化 7 9】



30

一般手順 1 を用いて、2 - プロモ - 4 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (15 - 7) 及び 3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) アニリンから、標記化合物 11 mg を白色の固体として調製した。MS (ES +) m / z : 403.1 [(M + H) +]。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 K 31/551
 A 6 1 K 31/4196
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 ヤーコップ・ルートネ, ローラント
 スイス国、4070 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 124、ツェーノオー・エフ・
 ホフマン・ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 リンベルク, アンニャ
 スイス国、4070 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 124、ツェーノオー・エフ・
 ホフマン・ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 ナイトハルト, ヴェルナー
 スイス国、4070 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 124、ツェーノオー・エフ・
 ホフマン・ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 ラトニ, アサヌ
 スイス国、4070 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 124、ツェーノオー・エフ・
 ホフマン・ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 レアットリンガー, ミヒヤエル
 スイス国、4070 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 124、ツェーノオー・エフ・
 ホフマン・ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 ヴァスタケイト, グレタ
 イギリス国、ロンドン エスイー13 5キューエル、マナー・レーン・テラス 7

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特表2013-518082(JP,A)
 特表2013-519701(JP,A)
 特表2014-506903(JP,A)
 Yngve, Ulrika et al., Triazolopyrimidinones as -secretase modulators: structure-acti
 vity relationship, modulator profile, and in vivo profiling, MedChemComm, 2013年01月10
 日, vol.4, no.2, p.422-431

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C07D 487/04
 A61K 31/519
 A61K 31/551
 A61K 31/4196
 CAplus/REGISTRY(STN)