

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5774982号
(P5774982)

(45) 発行日 平成27年9月9日(2015.9.9)

(24) 登録日 平成27年7月10日(2015.7.10)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	108K
A61K 31/437	(2006.01)	C07D 471/04	C S P
C07D 519/00	(2006.01)	A61K 31/437	
C07D 487/04	(2006.01)	C07D 519/00	311
A61K 31/5025	(2006.01)	C07D 519/00	301

請求項の数 11 (全 125 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-510650 (P2011-510650)
 (86) (22) 出願日 平成21年5月19日 (2009.5.19)
 (65) 公表番号 特表2011-523945 (P2011-523945A)
 (43) 公表日 平成23年8月25日 (2011.8.25)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2009/044525
 (87) 國際公開番号 WO2009/143156
 (87) 國際公開日 平成21年11月26日 (2009.11.26)
 審査請求日 平成24年5月18日 (2012.5.18)
 (31) 優先権主張番号 61/054,432
 (32) 優先日 平成20年5月19日 (2008.5.19)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 61/054,437
 (32) 優先日 平成20年5月19日 (2008.5.19)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 500114922
 サノビオン ファーマシューティカルズ
 インク
 Sunovion Pharmaceuticals Inc.
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 0
 1752、マールバロ、ウォーターフォー
 ド ドライブ 84番地
 (74) 代理人 100090251
 弁理士 森田 憲一
 (74) 代理人 100139594
 弁理士 山口 健次郎

最終頁に続く

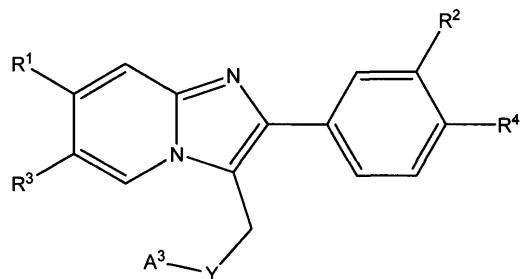
(54) 【発明の名称】イミダゾ[1, 2-a]ピリジン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造:

【化 1】



10

(式中:

R¹、R²、R³ 及び R⁴ はそれぞれ、H、D、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ジアルキルアミノ基、シアノ基、スルホニアミド基、アシリル基、置換されたアルキル基、置換された又は置換されていないアルコキシ基、置換された又は置換されていないヘテロシクロアルキル基、置換された又は置換されていないアリール基、及び置換された又は置換されていないヘテロアリール基から独立して選択される構成員であり；前記の置換されたアルキル基、置換されたアルコキシ基、置換されたヘテロシクロアルキル基、置換されたアリール基、及び置換されたヘテロアリール基の置換基は、-OR'、=O、=NR'、-N

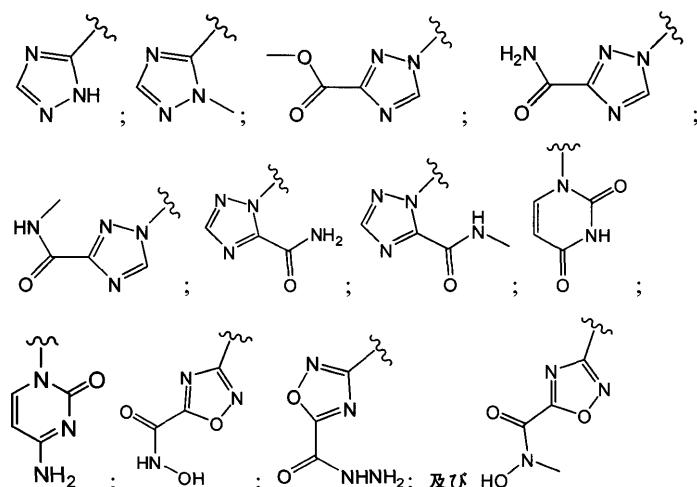
20

R' 、 R'' 、-SR'、-ハロゲン原子、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-NR" C(O)R'、-NR'-C(O)NR" R''、-S(O)R'、-S(O)R'、-S(O)R'、-S(O)R'、-NR₂SO₂R'、-CN、及び-NO₂から選択され；R、R'、R''、及びR'''は、独立して、水素原子、アルキル基、及びアリール基から選択され；前記の置換されたアリール基、及び置換されたヘテロアリール基の置換基は、更に、アルキル基であることがある；

Yは、単結合、NH、ND、S、及びOから選択される構成員であり；そして、

A³は：

【化2】



10

20

から選択される)

を有する、化合物。

【請求項2】

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が、H、D、ハロゲン原子、置換されたアルキル基、及び置換された又は置換されていないアルコキシ基から独立して選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

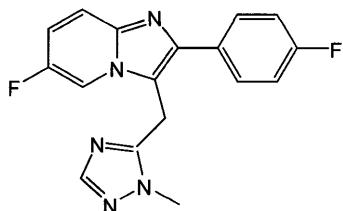
R^1 及び R^2 がHであり、 R^3 及び R^4 は、塩素原子、フッ素原子、臭素原子及び水素原子から選択される、請求項2に記載の化合物。

30

【請求項4】

式：

【化3】



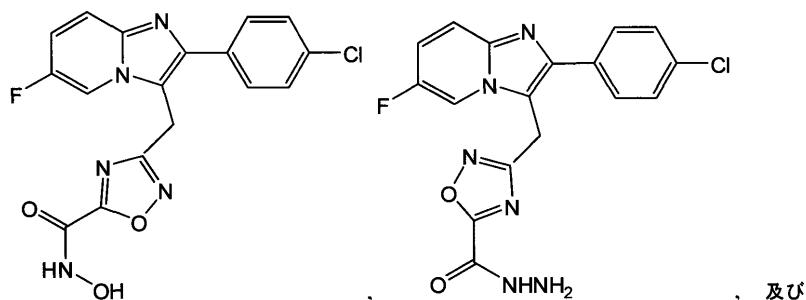
40

を有する、請求項2に記載の化合物。

【請求項5】

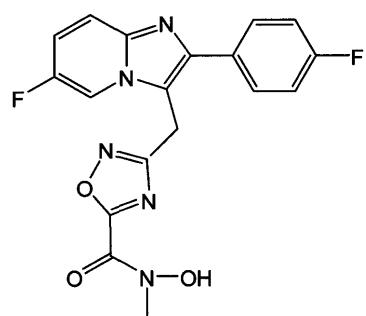
式：

【化4】



, 及び

10



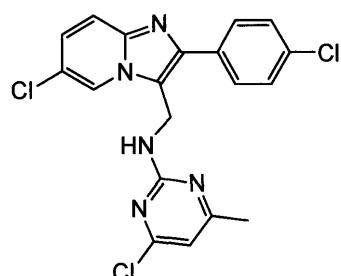
を有する化合物から選択される、請求項2に記載の化合物。

【請求項6】

20

式:

【化5】



30

を有する、化合物。

【請求項7】

薬学的に許容可能な塩としての請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物及び薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物。

【請求項9】

請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物を含む、GABA_A受容体サブタイプを調節するための医薬。

【請求項10】

40

請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物を含む、ベンゾジアゼピン受容体を阻害するための医薬。

【請求項11】

請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物を含む、不安障害、精神障害、痙攣性疾患、攻撃的行動、筋痙攣又は緊張、抑鬱性又は双極性障害、認知障害、睡眠障害、神経変性眼疾患、神経変性、痛み、統合失調症、嘔吐及び摂食障害からなる群から選択される疾患又は病態を治療又は予防するための医薬。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

50

《関連出願に対する相互参照》

この出願は、米国特許法第119条(е)項の下で、米国特許仮出願第61/054,432号(2008年5月19日出願)及び米国特許仮出願第61/054,437号(2008年5月19日出願)の優先権を主張する。前記両出願の開示は、すべての目的のためにその全体が参照することにより本明細書に組み込まれる。

【 0 0 0 2 】

《発明の分野》

本発明は、イミダゾ[1,2-a]ピリジン類並びに不安を含む種々の病態の治療及び予防における当該化合物の使用に関する。

〔 0 0 0 3 〕

《発明の背景》

2 1 と考えられている。いくつかの治療薬は、この受容体複合体を調節することによりその効果を発揮するが、副作用、特に鎮静作用が多く見られる。副作用は、一つには、サブユニット選択性が乏しい結果である。多数の異なる GABA - A 受容体の存在はサブユニットの不均一性から生じるが、このことは、副作用の少ない CNS 障害治療用のより選択性的な医薬を開発するための優れた見通しが存在することを示唆している。今までのところ、確認されたリガンドの大多数は、古典的なベンゾジアゼピン類に敏感な サブユニット、すなわち 1、2、3 及び 5 に結合する。例外なく、これらのリガンドは、オルソステリック (orthosteric) (GABA) 部位を占めることによるよりもむしろ、受容体にアロステリックに結合して、作動薬、拮抗薬、部分的作動薬、及び逆作動薬を含む種々の薬理活性を発揮することができる。

〔 0 0 0 4 〕

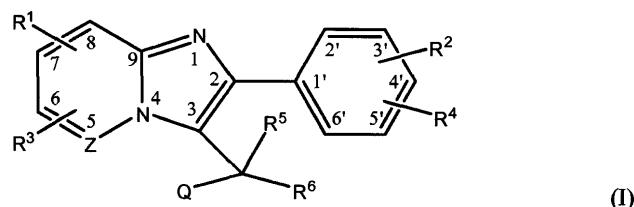
ベンゾジアゼピン受容体のようなGABA_A受容体複合体上の調節部位と結合又は相互作用をする薬剤は、GABAの作用に対する増強効果、すなわち受容体の正の調節効果（作動薬、部分的作動薬）、又はGABAの作用に対する軽減効果、すなわち受容体の負の調節効果（逆作動薬、部分的逆作動薬）のいずれかを有することができる。あるいは前記薬剤は、競合的遮断により作動薬及び逆作動薬の両方の効果を遮断することができる（拮抗薬又は固有活性のないリガンド）。

〔 0 0 0 5 〕

《発明の要約》

種々の実施態様においては、本発明は、式(1)：

【化 1】



の構造を有する化合物を提供する。

式 Iにおいては、R¹、R²、R³及びR⁴はそれぞれ、H、D、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ジアルキルアミノ基、シアノ基、スルホンアミド基、アシル基、置換された又は置換されていないアルキル基、置換された又は置換されていないアルコキシ基、置換された又は置換されていないヘテロシクロアルキル基、置換された又は置換されていないヘテロアリール基及び置換された又は置換されていないヘテロアリール基から独立して選択される。記号R⁵及びR⁶は、H；F；ヒドロキシル基；置換された又は置換されていないアルコキシ基及び低級アルキル基から独立して選択される構成員を表す。Oは：

【化2】



から選択される。

環系基 A は、N、O 及び S から独立して選択されるヘテロ原子を 0、1、2、3 又は 4 個含む、場合により置換されていることのある 4、5、6 又は 7 員の単環式環基あるいは 8、9、10、11 又は 12 員の二環式環基である。記号 X は、O、S 又は NR⁷ を表す。R⁷ は、H；置換された又は置換されていないアルキル基；置換された又は置換されていないヘテロアルキル基；置換された又は置換されていないシクロアルキル基；置換された又は置換されていないヘテロシクロアルキル基；置換された又は置換されていないアリール基及び置換された又は置換されていないヘテロアリール基から選択される。Y は、単結合、(CR⁸R⁹)_n、O、S、NR¹⁰R¹¹、S(O)、S(O)₂、S(O)pN R¹⁰R¹¹、(CR⁸R⁹)_nG(CR⁸R⁹)_m から選択される構成員である。G は、単結合及び O から選択される構成員である。添え字 m 及び n は、0～4 から独立して選択される整数である。R⁸、R⁹ 及び R¹⁰ はそれぞれ、H、D、置換された又は置換されていないアルキル基、アシル基、SO₂R^{8a}、OR^{8a}、COOR^{8a}、及び CON R^{8a}R^{8b} から独立して選択される。R^{8a} 及び R^{8b} は、H、D、置換された又は置換されていないアルキル基、置換された又は置換されていないヘテロアルキル基、置換された又は置換されていないシクロアルキル基、置換された又は置換されていないヘテロシクロアルキル基、置換された又は置換されていないアリール基及び置換された又は置換されていないヘテロアリール基から独立して選択される。R⁸ 及び R⁹、R^{8a} 及び R^{8b} 並びにその組み合わせから選択される構成員は、場合により結合して環を形成する。添え字 n は、整数 0、1、2、3 又は 4 である。R⁸、R⁹ 及び R¹⁰ は独立して、H、D、置換された又は置換されていないアルキル基、アシル基、SO₂R^{8a}、OR^{8a}、COOR^{8a}、又は CON R^{8a}R^{8b} である。記号 R^{8a} 及び R^{8b} は独立して、H、D、置換された又は置換されていないアルキル基、置換された又は置換されていないヘテロアルキル基、置換された又は置換されていないシクロアルキル基、置換された又は置換されていないアリール基あるいは置換された又は置換されていないヘテロアリール基を表す。R¹¹ は、単結合又は NH である。Z は、CR¹² 又は N である。R¹² は、H；置換された又は置換されていないアルキル基；置換された又は置換されていないヘテロアルキル基；置換された又は置換されていないシクロアルキル基；置換された又は置換されていないヘテロシクロアルキル基；置換された又は置換されていないアリール基あるいは置換された又は置換されていないヘテロアリール基である。本発明の化合物は、ベンゾジアゼピン受容体を調節することができる。種々の実施態様においては、本発明の化合物は、GABA_A受容体サブタイプを調節することができる。いくつかの実施態様においては、本発明の化合物は、GABA_A受容体サブタイプを選択的に調節することができる。

【0006】

種々の実施態様においては、本発明はまた、式 I で表される化合物の塩（薬学的に許容可能な塩を含む）、前記塩を含む医薬製剤、並びに前記塩及び前記塩を含む医薬製剤を用いて種々の疾患、症候群、及び病態を治療、改善及び予防する方法も提供する。

【0007】

種々の実施態様においては、本発明はまた、薬学的に許容可能な担体及び本明細書に記載される任意の化合物を含む医薬組成物も提供する。

【0008】

本発明はまた、疾患又は病態を治療又は予防する方法も提供する。模範的な病態としては、不安障害、精神障害 (psychiatric disorders)、痙攣性疾患 (convulsive disorders)、攻撃的行動、筋痙攣又は緊張、抑鬱性又は双極性障害、認知障害、睡眠障害、神経

10

20

30

40

50

変性眼疾患、神経変性、痛み、統合失調症、嘔吐、及び摂食障害が挙げられるがこれらに限定されるものではない。前記方法は、本明細書に記載される任意の化合物の治療的有効量を患者に投与することを含む。

【0009】

本発明のその他の実施態様、目的及び利点は、以下に続く詳細な説明で示される。

【0010】

《発明の詳細な説明》

I. 定義

置換基が左から右へ書かれる従来の化学式により指定される場合、置換基は場合により構造を右から左へ書くことから生じる置換基を包含し、例えば、-CH₂O-はまた、場合により-OCH₂-をも列挙する。

10

【0011】

記号「H」は、水素原子並びに、場合により、ジュウテリウム原子及びトリチウム原子を表す。Hが化学式の構成要素である場合、それは、ジュウテリウム原子及びトリチウム原子をも表す。水素原子をそれのより重い同位元素で置き換えることは、十分に当業者の能力の範囲内にある。

【0012】

用語「アルキル基」は、単独で又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、直鎖基又は分岐鎖基、あるいは環状炭化水素基、あるいはその組み合わせを意味し、完全に飽和したもの、一価不飽和のもの又は多価不飽和のものであることができ、一価基、二価基、及び多価基を含むことができ、指定された炭素原子数を有することができる（すなわち、C₁～C₁₀は、1～10個の炭素原子を意味する）。飽和炭化水素基の例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、シクロヘキシル基、（シクロヘキシル）メチル基、シクロプロピルメチル基、並びに、例えば、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基などの同族体及び異性体の基が挙げられるがこれらに限定されるものではない。不飽和アルキル基は、1以上の二重結合又は三重結合を有するアルキル基である。不飽和アルキル基の例としては、ビニル基、2-プロペニル基、クロチル基、2-イソペンテニル基、2-(ブタジエニル)基、2,4-ペンタジエニル基、3-(1,4-ペンタジエニル)基、エチニル基、1-及び3-プロピニル基、3-ブチニル基、並びにその高級同族体及び異性体が挙げられるがこれらに限定されるものではない。炭化水素基に限定されるアルキル基は、「ホモアルキル基」と呼ばれる。「低級アルキル基」は、1、2、3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を有するアルキル基を指す。低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、並びにs-及びt-ブチル基などが挙げられるがこれらに限定されるものではない。

20

【0013】

用語「アルケニル基」は、単独で又は別の置換基の一部として、従来どおりの意味で使用され、アルケンに由来する基を指す。アルケニル基は、置換された又は置換されていないビニル基及び置換された又は置換されていないプロペニル基により例示されるがこれらに限定されるものではない。典型的に、アルケニル基は、1～24個の炭素原子を有するものであり、1～10個の炭素原子を有する基が一般に好ましい。

30

【0014】

用語「アルキレン基」は、単独で又は別の置換基の一部として、アルカン基に由来する二価の基を意味し、-CH₂CH₂CH₂CH₂-により例示されるがこれらに限定されるものではなく、更に「ヘテロアルキレン基」として下に記載される基を含む。典型的には、アルキル（又はアルキルレン）基は、1～24個の炭素原子を有するものであり、10個以下の炭素原子を有するような基が本発明では好ましい。「低級アルキレン基」は、一般に、例えば、1、2、3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を有する短鎖基である。

40

【0015】

50

用語「アルコキシ基」「アルキルアミノ基」及び「アルキルチオ基」(又はチオアルコキシ基)は、従来どおりの意味で使用され、それぞれ酸素原子、窒素原子、又は硫黄原子を介して分子の残部に結合されるアルキル基を指す。

【0016】

用語「ヘテロアルキル基」は、単独で又は別の用語と組み合わせて、特に明記しない限り、規定数の炭素原子並びにO、N、S i、P、B、及びSからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子からなる、安定な直鎖基もしくは分岐鎖基、又は環状炭化水素基、あるいはその組み合わせを意味し、ここで、窒素原子、リン原子及び硫黄原子は場合により酸化することができ、窒素ヘテロ原子は場合により四級化することができる。ヘテロ原子(单数又は複数)O、N及びS並びにS iは、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に、又はアルキル基が分子の残部にそこで結合する位置に、置くことができる。ヘテロアルキル基の例としては、-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂、-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-OCH₃、及び-CH=CH-N(CH₃)-CH₃が挙げられるがこれらに限定されるものではない。例えば、-CH₂-NH-OCH₃及び-CH₂-O-Si(CH₃)₃のように、2個以下のヘテロ原子が連続することができる。同様に、用語「ヘテロアルキレン基」は、単独で又は別の置換基の一部として、ヘテロアルキル基に由来する二価の基を意味し、-CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂及び-CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-により例示されるがこれらに限定されるものではない。ヘテロアルキレン基の場合、ヘテロ原子はまた、鎖の両末端のいずれか又は両方を占めることもできる(例えば、アルキレンオキシ基、アルキレンジオキシ基、アルキレンアミノ基、及びアルキレンジアミノ基など)。なお、更に、アルキレン及びヘテロアルキレン連結基の場合、連結基の方向は、連結基の式が書かれる方向を意味しない。例えば、式-CO₂R'は、-C(O)OR'及び-O-C(O)R'の両方を表す。

【0017】

用語「シクロアルキル基」及び「ヘテロシクロアルキル基」は、単独で又は他の用語と組み合わせて、特に明記しない限り、それぞれ、「アルキル基」及び「ヘテロアルキル基」の環状バージョンを表す。加えて、ヘテロシクロアルキル基の場合、ヘテロ原子は、複素環が分子の残部にそこで結合する位置を占めることができる。「シクロアルキル基」又は「ヘテロシクロアルキル基」置換基は、分子の残部に直接に又はリンカーを介して結合することができ、ここで、リンカーは、好ましくはアルキレン基である。シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基は、シクロアルキル環基又はヘテロシクロアルキル環基の一部を形成する原子への結合を介して、あるいはシクロアルキル環基又はヘテロシクロアルキル環基の置換基への結合を介して、分子の残部に結合することができる。シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、1-シクロヘキセニル基、3-シクロヘキセニル基、及びシクロヘプチル基などが挙げられるがこれらに限定されるものではない。ヘテロシクロアルキル基の例としては、1-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジル)基、1-ピペリジニル基、2-ピペリジニル基、3-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、3-モルホリニル基、テトラヒドロフラン-2-イル基、テトラヒドロフラン-3-イル基、テトラヒドロチエン-2-イル基、テトラヒドロチエン-3-イル基、1-ピペラジニル基、及び2-ピペラジニル基などが挙げられるがこれらに限定されるものではない。

【0018】

用語「ハロ基」又は「ハロゲン原子」は、単独で又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を意味する。加えて、「ハロアルキル基」のような用語は、モノハロアルキル基、ポリハロアルキル基及びペルハロアルキル基を含むことを意味する。例えば、用語「ハロ(C₁~C₄)アルキル基」は、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、4-クロロブチル基、

10

20

30

40

50

及び 3 - プロモプロピル基などを含むがこれらに限定されるものではないことを意味する。

【 0 0 1 9 】

用語「アリール基」は、特に明記しない限り、例えば、1、2又は3環基の単環基又は多環基であることができる多価不飽和の芳香族置換基を意味し、ここで、前記多環基は、一緒に縮合している多環基、共有結合で結合している多環基又はその組み合わせである。用語「ヘテロアリール基」は、N、O、S、Si及びBから選択されるヘテロ原子を1、2、3、4、5又は6個含有するアリール基を指し、ここで、窒素原子及び硫黄原子は、場合により酸化され、窒素原子（単数又は複数）は、場合により四級化される。ヘテロアリール基は、ヘテロ原子を介して分子の残部に結合することができる。アリール基又はヘテロアリール基は、アリール環基又はヘテロアリール環基の一部を形成する原子への結合を介して、あるいはアリール環基又はヘテロアリール環基の置換基への結合を介して、分子の残部に結合することができる。アリール基及びヘテロアリール基の非限定的な例としては、フェニル基、1 - ナフチル基、2 - ナフチル基、4 - ビフェニル基、1 - ピロリル基、2 - ピロリル基、3 - ピロリル基、3 - ピラゾリル基、2 - イミダゾリル基、4 - イミダゾリル基、ピラジニル基、2 - オキサゾリル基、4 - オキサゾリル基、2 - フェニル - 4 - オキサゾリル基、5 - オキサゾリル基、3 - イソオキサゾリル基、4 - イソオキサゾリル基、5 - イソオキサゾリル基、2 - チアゾリル基、4 - チアゾリル基、5 - チアゾリル基、2 - フリル基、3 - フリル基、2 - チエニル基、3 - チエニル基、2 - ピリジル基、3 - ピリジル基、4 - ピリジル基、2 - ピリミジル基、4 - ピリミジル基、5 - ベンゾチアゾリル基、ブリニル基、2 - ベンゾイミダゾリル基、5 - インドリル基、1 - イソキノリル基、5 - イソキノリル基、2 - キノキサリニル基、5 - キノキサリニル基、3 - キノリル基、及び6 - キノリル基が挙げられる。上記アリール及びヘテロアリール環系基のそれぞれに対する置換基は、下記の許容可能な置換基の群から選択される。

【 0 0 2 0 】

簡潔にするために、用語「アリール基」は、他の用語と組み合わせて使用するとき（例えば、アリールオキシ基、アリールチオキシ基、アリールアルキル基）には、場合により、上に定義されるアリール環基及びヘテロアリール環基の両方を含む。従って、用語「アリールアルキル基」は、場合により、アリール基がアルキル基に結合している基（例えば、ベンジル基、フェネチル基、及びピリジルメチル基など）を含み、炭素原子（例えば、メチレン基）がそこで、例えば、酸素原子により置き換えられたアルキル基を含むものである（例えば、フェノキシメチル基、2 - ピリジルオキシメチル基、及び3 - (1 - ナフチルオキシ)プロピル基など）。

【 0 0 2 1 】

本明細書に使用される「環基」又は「環系基」は、置換された又は置換されていないシクロアルキル基、置換された又は置換されていないヘテロシクロアルキル基、置換された又は置換されていないアリール基、あるいは置換された又は置換されていないヘテロアリール基を意味する。環基は、縮合環部分を含むことができる。環の原子数は、典型的には、環の構成員数により定義される。例えば、「5 ~ 8員環基」は、5、6、7又は8個の原子が環状配置（encircling arrangement）に存在することを意味する。環基は、場合により、少なくとも1個のヘテロ原子を含む。従って、用語「5 ~ 8員環基」は、ヘテロシクロアルキル系基及びヘテロアリール系基、例えば、ピリジニル基及びピペリジニル基を含む。用語「環基」は、更に、1を超える「環基」を含む環系基を含み、ここで、それぞれの「環基」は、独立して上のように定義される。

【 0 0 2 2 】

上の用語のそれぞれ（例えば、「アルキル基」、「ヘテロアルキル基」、「アリール基」、「アリールアルキル基」、「ヘテロアリール基」、「ヘテロアリールアルキル基」）は、指示された基の置換された形態及び置換されていない形態を両方ともに含む。それぞれの型の基に対する模範的な置換基は、下に与えられる。「置換」、「置換された」又は「で置換された」は、そのような置換が、置換された原子と置換基との許された原子価と

10

20

30

40

50

合致しており、その置換が結果的に安定な化合物を生じる、例えば、自発的に転位、環化、及び脱離などによるような変換を受けない安定な化合物を生じるという暗黙の但し書きを含むことは理解されるであろう。

【0023】

アルキル基及びヘテロアルキル基に対する置換基（多くの場合アルキレン基、アルケニル基、ヘテロアルキレン基、ヘテロアルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルケニル基、及びヘテロシクロアルケニル基と呼ばれる基を含む）は、総称的に「アルキル基置換基」と呼ばれ、それらは、以下に限定されるものではないが、以下の基から選択される1以上の種々の基であることができる：置換された又は置換されていないアリール基、置換された又は置換されていないヘテロアリール基、置換された又は置換されていないヘテロシクロアルキル基、-OR'、=O、=NR'、=N-OR'、-NR'R''、-SR'、-ハロゲン原子、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'-C(O)NR''R'''、-NR''C(O)₂R'、-NR-C(NR'R''R''')=NR'''、-NR-C(NR'R'')=NR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NRSO₂R'、-CN及び-NO₂から選択され、その数はゼロから(2m'+1)までの範囲にわたり、ここで、m'は当該基の炭素原子の総数である。R'、R''、R'''及びR'''はそれぞれ、好ましくは、独立して、水素原子、置換された又は置換されていないヘテロアルキル基、置換された又は置換されていないアリール基（例えば、1～3個のハロゲン原子で置換されたアリール基）、置換された又は置換されていないアルキル基、アルコキシ基又はチオアルコキシ基、あるいはアリールアルキル基を指す。本発明の化合物が1を超えるR基を含む場合、例えば、それぞれのR基は、独立して、それぞれR'、R''、R'''及びR'''基のうちの1を超える基が存在するときに、それぞれR'、R''、R'''及びR'''基であるように選択される。R'及びR'''が同じ窒素原子に結合している場合、それらは窒素原子と一緒にになって、5、6、又は7員環を形成することができる。例えば、-NR'R''は、1-ピロリジニル基及び4-モルホリニル基を含むがこれらに限定されるものではないことを意味する。置換基についての上記の議論から、用語「アルキル基」が、ハロアルキル基（例えば、-CF₃及び-CH₂CF₃）及びアシル基（例えば、-C(O)CH₃、-C(O)CF₃、及び-C(O)CH₂OCH₃など）のように、水素原子基以外の基に結合する炭素原子を含む基が含まれることを意味するということを、当業者は理解するであろう。

【0024】

アルキル基に対して記載した置換基と同様に、アリール基及びヘテロアリール基に対する置換基は、総称的に、「アリール基置換基」と呼ばれる。置換基は、例えば、以下の基から選択される：置換された又は置換されていないアルキル基、置換された又は置換されていないアリール基、置換された又は置換されていないヘテロアリール基、置換された又は置換されていないヘテロシクロアルキル基、-OR'、=O、=NR'、=N-OR'、-NR'R''、-SR'、-ハロゲン原子、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'-C(O)NR''R'''、-NR''C(O)₂R'、-NR-C(NR'R''R''')=NR'''、-NR-C(NR'R'')=NR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NRSO₂R'、-CN及び-NO₂、-R'、-N₃、-CH(Ph)₂、フルオロ(C₁～C₄)アルコキシ基、及びフルオロ(C₁～C₄)アルキル基から選択され、その数はゼロから芳香族環系基上の開放原子価の総数までの範囲にわたり；且つここで、R'、R''、R'''及びR'''は、好ましくは、水素原子、置換された又は置換されていないアルキル基、置換された又は置換されていないヘテロアルキル基、置換された又は置換されていないアリール基及び置換された又は置換されていないヘテロアリール基から独立して選択される。本発明の化合物が1を超えるR基を含む場合、例えば、それぞれのR基は、独立して、それぞれR'、R'''

10

20

30

40

50

、R'、"及びR"基のうちの1を超える基が存在するときに、それぞれR'、R"、R'、"及びR"基であるように選択される。

【0025】

用語「ペルフルオロ低級アルキル基」は、炭素原子に直接結合する水素原子がすべてフル素原子により置き換えられている、低級アルキルフルオロカーボン基を指す。

【0026】

用語「低級アルキルスルホンアミド基」は、式(低級アルキル-SO₂NR-)で表される残基を指し、ここで、Rは、水素原子又はC₁~C₂₀炭化水素基であり、且つ結合点はNを介している。

【0027】

アリール環基又はヘテロアリール環基の隣接原子上の2つの置換基は、場合により、式-T-C(O)- (CRR')_q-U-で表される置換基で置き換えることができ、ここで、T及びUは、独立して、-NR-、-O-、-CRR'-又は単結合であり、且つqは、0~3の整数である。あるいは、アリール環基又はヘテロアリール環基の隣接原子上の2つの置換基は、場合により、式-A- (CH₂)_r-B-、で表される置換基で置き換えることができ、ここで、A及びBは、独立して、-CRR'-、-O-、-NR-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'-又は単結合であり、且つrは、1~4の整数である。そのようにして形成される新たな環の単結合のうちの1つは、場合により、二重結合で置き換えることができる。あるいは、アリール環基又はヘテロアリール環基の隣接原子上の置換基のうちの2つは、場合により、式-(CRR')_s-X-(CR"R')_d-で表される置換基で置き換えることができ、ここで、s及びdは、独立して、0~3の整数であり、且つXは、-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、又は-S(O)₂NR'-である。置換基R、R'、R"及びR'、"は、好ましくは、水素原子あるいは置換された又は置換されていない(C₁~C₆)アルキル基から独立して選択される。

10

20

30

【0028】

本明細書に使用される用語「アシル基」は、カルボニル残基C(O)Rを含有する置換基を記述する。Rに対する模範的な種としては、H、D、ハロゲン原子、置換された又は置換されていないアルキル基、置換された又は置換されていないアリール基、置換された又は置換されていないヘテロアリール基、及び置換された又は置換されていないヘテロシクロアルキル基が挙げられる。

30

【0029】

本明細書に使用される用語「縮合環系基」は、それぞれの環が別の環と少なくとも2原子を共有する、少なくとも2つの環基を意味する。「縮合環系基」は、芳香環基並びに非芳香族環基を含むことができる。「縮合環系基」の例は、ナフタレン類、インドール類、キノリン類、及びクロメン類などである。

【0030】

本明細書に使用される用語「ヘテロ原子」は、酸素原子(O)、窒素原子(N)、硫黄原子(S)及びケイ素原子(Si)、ホウ素原子(B)及びリン原子(P)を含む。

40

【0031】

記号「R」は、置換基、例えば、置換された又は置換されていないアルキル基、置換された又は置換されていないヘテロアルキル基、置換された又は置換されていないアリール基、置換された又は置換されていないヘテロアリール基、及び置換された又は置換されていないヘテロシクロアルキル基から選択される置換基を表す一般的略語である。R'、及びR'、"などの上付きの変形形態が同様に使用される。

【0032】

本発明の特定の化合物は、溶媒和していない形態並びに溶媒和した形態、例えば水和した形態で存在することができる。本発明の特定の化合物は、複合結晶(multiple crystal line)又は無定形形態(amorphous forms)(「多形相」)で存在することができる。一般には、すべての物理的形態は、本発明が意図した方法において有用であり、本発明の範

50

囲内にあることを意味する。「化合物あるいは化合物の薬学的に許容可能な塩、水和物、多形相又は溶媒和物」は、1を超える規定の基準を満足する物質が含まれるという点で、例えば、塩及び溶媒和物の両方である物質が包含されるという点で、「又は」について包括的意味を意図する。

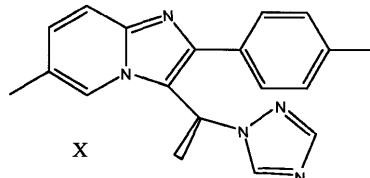
【0033】

本明細書に記載される化合物の多くは、1以上の不斉中心を含有し、従って、絶対立体化学の観点から(R)-又は(S)-と定義することのできる鏡像異性体、ジアステロマー、及びその他の立体異性体形態を生じることができる。本発明は、すべてのそのような可能な異性体、並びにそれらのラセミ体及び光学的に純粋な形態を含むことを意味する。光学的に活性な(R)-及び(S)-異性体は、キラルシントン又はキラル試薬を用いて製造することができ、あるいは従来技術を用いて分割することができる。本明細書に記載される化合物がオレフィンの二重結合又は他の幾何学的不斉中心を含有する場合で、別に指定のない限り、化合物は、E及びZ幾何異性体を両方とも含むことを意味する。同様に、すべての互変異性体形態も含まれることを意味する。

【0034】

本明細書に使用されるラセミ体化合物、アンビスケールミック(ambiscalemic)化合物及びスケールミック(scalemic)化合物又は鏡像異性的に純粋な化合物の図式的表示は、Maehr, J. Chem. Ed. 62, 114-120 (1985)から引用している：楔形の実線及び破線は、キラルな元素の絶対配置を示すために使用され；実線及び破線の太線は、ラセミ体の性格を示すほかは図示されている相対配置を示す幾何学的記述子であり；楔形の輪郭線及び点線又は破線は、不定の絶対配置の鏡像異性的に純粋な化合物を示す。従って、式Xは、その一対の純粋な鏡像異性体を両方ともに包含する：

【化3】



【0035】

前述の親の属及びそれらの亜属の範囲内にある化合物は、神経伝達物質-アミノ酸(GABA)の阻害剤として有用であることができる。

【0036】

本発明の化合物が放射能標識された形で存在し得ること、すなわち本化合物が、通常自然に見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を含有する1以上の原子を含有し得ることは認識されるであろう。水素、炭素、リン、フッ素、塩素、及びヨウ素の放射性同位体としては、それぞれ、³H、D、¹⁴C、³⁵S、¹⁸F、³⁶C1、及び¹²⁵Iが挙げられる。前記放射性同位体及び/又は他の原子の他の放射性同位体を含有する化合物は、本発明の範囲内にある。トリチウム化された、すなわち³H放射性同位体、D放射性同位体、及び炭素¹⁴、すなわち¹⁴C放射性同位体は、その調製容易性と検出能のために特に好ましい。本発明の放射能標識された化合物は一般に、当業者によく知られた方法により製造することができる。便利には、そのような放射能標識された化合物は、放射能標識されていない試薬の代わりに容易に入手可能な放射能標識された試薬を用いて、実施例に開示された方法を実施することにより製造することができる。GABA受容体に対する親和性が高いために、放射能標識された本発明の化合物は、GABAアセトアセイに有用である。

【0037】

本発明で使用される「治療的有効量」は、動物の少なくとも1の亜母集団細胞中のDAA阻害により、そしてそれにより処理した細胞中のその経路の生物学的帰結を遮断することにより、任意の医療に適用可能な合理的なリスク対効果比率で、いくつかの所望の治療効果を与えるのに有効な本発明の化合物を含む化合物、物質、又は組成物の量を意味す

10

20

30

40

50

る。

【0038】

本明細書に使用される用語「予防 (preventing)」は、発作を未然に防ぐか又は緩和するため事前に薬物を投与することを指す。医術の当業者（そのために本方法クレームが向けられている）は、用語「予防する (prevent)」が絶対的用語ではないことを認識している。医術においては、病態の可能性又は重症度を実質的に少なくするための医薬の予防的 (prophylactic) 投与を指すことは理解されるし、これが、本明細書において意図する意味である。

【0039】

種々の実施態様においては、本発明の化合物はまた、本明細書で述べた構造で表される薬学的に許容可能な塩も含む。用語「薬学的に許容可能な塩」は、本明細書に記載される化合物上に見出される特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸又は塩基を用いて調製される活性化合物の塩を含む。本発明の化合物が比較的酸性の官能基を含有する場合、塩基付加塩は、そのような化合物の中性形態を十分な量の所望の塩基と、そのままで又は適切な不活性溶媒中のいずれかで、接触させることにより得ることができる。薬学的に許容可能な塩基付加塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、又はマグネシウム塩、あるいは類似の塩が挙げられる。本発明の化合物が比較的塩基性の官能基を含有する場合、酸付加塩は、そのような化合物の中性形態を十分な量の所望の酸と、そのままで又は適切な不活性溶媒中のいずれかで、接触させることにより得ることができる。薬学的に許容可能な酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、10 炭酸、一水素炭酸 (monohydrogencarbonic)、リン酸、一水素リン酸 (monohydrogenphosphoric)、二水素リン酸 (dihydrogenphosphoric)、硫酸、一水素硫酸 (monohydrogensulfuric)、ヨウ化水素酸、又は亜リン酸などの無機酸に由来する塩、並びに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スペリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、及びメタンスルホン酸などの比較的非毒性の有機酸に由来する塩が挙げられる。更に、アルギン酸塩などのアミノ酸の塩、及びグルコン酸又はガラクトロン酸などの有機酸の塩も挙げられる（例えば、Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1-19(1977)を参照のこと）。本発明のある特定の化合物は、化合物を塩基付加塩又は酸付加塩のいずれにも変換するのを可能にする、塩基性官能基及び酸性官能基を両方ともに含有する。

【0040】

残基が「O⁻」と定義されるとき、そのとき式は、場合により、有機又は無機の陽イオン性対イオンを含むことを意味する。好ましくは、化合物の得られた塩形態は、薬学的に許容可能なものである。基-COOH、D、SO₃Hは、酸のプロトン化形態と塩形態を両方ともに含む。

【0041】

化合物の中性形態は、場合により、その塩を塩基又は酸と接触させてから、従来の方法で親化合物を単離することにより再生される。化合物の親形態は、特定の物理的特性、例えば極性溶媒への溶解度に関して、種々の塩形態と異なることがある。本発明の模範的化合物の場合、その塩は、その一般的治療有用性の点で、化合物の親形態と等価である。

【0042】

用語「神経障害」は、哺乳動物の中枢又は末梢神経系の任意の病態を指す。用語「神経障害」は、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病及び筋萎縮性側索硬化症）、神経精神疾患（例えば、統合失調症及び不安、例えば全般性不安障害）を含む。模範的な神経障害としては、M L S（小脳性運動失調）、ハンチントン病、ダウン症候群、多発脳梗塞性認知症、癲癇重積持続状態、打撲性損傷（例えば、脊髄損傷及び頭部外傷）、ウイルス感染誘発性神経変性（例えば、A I D S、脳障害）、癲癇、良性健忘症、閉鎖性頭部外傷、睡眠障害、鬱病（例えば、双極性障害）、認知症、運動障害、精神病、アルコール症、及び心的外傷後ストレス障害などが挙げられる。「神経障害」にはまた、

10

20

30

40

50

その障害と関連する任意の病態も含まれる。例えば、神経変性障害を治療する方法には、神経変性障害と関連する記憶喪失及び／又は認知喪失を治療する方法が含まれる。そのような方法にはまた、神経変性障害に特徴的な神経機能喪失の治療又は予防も含まれる。

【 0 0 4 3 】

「痛み」とは、不快な感覚及び情動の経験である。痛みの分類は、持続時間、病因学又は病態生理学、機構、強度、及び症状に基づいている。本明細書に使用される用語「痛み」は、刺激又は神経応答の観点から記載される痛み、例えば体性痛（侵害刺激に対する正常な神経応答）及び神経障害性の痛み（損傷又は変化した感覚経路の異常応答、多くの場合明かな侵害入力（noxious input）を伴わない）；時間的に分類される痛み、例えば、慢性の痛み及び急性の痛み；その重症度の観点から分類される痛み、例えば、軽度、中等度、又は重度；並びに症状である痛みあるいは疾患状態又は症候群の結果である痛み、例えば、炎症性の痛み、癌の痛み、A I D S の痛み、関節症、片頭痛、三叉神経痛、心虚血、及び糖尿病性抹消神経障害性の痛みを含む、痛みの全範疇を指す（例えば、Harrison's Principles of Internal Medicine,pp.93-98(Wilson et al.,eds.,12th ed.1991);Williams et al.,J.of Med.Chem.42:1481-1485(1999)を参照のこと。それぞれそれらの全体が参考することにより本明細書に組み込まれる）。「痛み」はまた、混合した病因の痛み（mixed etiology pain）、二重機構の痛み、異痛症、カウザルギー、中枢痛、知覚過敏、ヒペルパシー、知覚不全、及び痛覚過敏を含むことも意味する。

【 0 0 4 4 】

上記の「体性」痛は、損傷又は疾病、例えば、外傷、熱傷、感染、炎症、又は癌などの疾患過程のような侵害刺激に対する正常な神経応答を指し、皮膚の痛み（例えば、皮膚、筋肉又は関節由来）及び内蔵の痛み（例えば、器官由来）を両方ともに含む。

【 0 0 4 5 】

「神経障害性の痛み」とは、神経系への損傷に起因する神経学的病態の異種の（heterogeneous）群である。上記の「神経障害性の」痛みは、末梢及び／又は中枢感覚経路に対する損傷又は末梢及び／又は中枢感覚経路の機能不全、並びに神経系の機能不全、に起因する痛みを指し、ここで、痛みは多くの場合、明らかな侵害入力なしに起こるか又は持続する。これには、末梢神経障害に関連する痛み及び中枢神経障害性の痛みが含まれる。普通の型の末梢神経障害性の痛みとしては、糖尿病性神経障害（糖尿病性末梢神経障害性の痛み、あるいはD N、D P N、又はD P N Pとも呼ばれる）、ヘルペス後神経痛（P H N）、及び三叉神経痛（T G N）が挙げられる。脳又は脊髄に対する損傷を含む、中枢神経障害性の痛みは、脳卒中、脊髄損傷に続いて起こることがあり、多発性硬化症の結果として起こることがある。神経障害性の痛みの定義に含まれることを意図する他の型の痛みとしては、脊髄損傷からの痛み、神経障害性の癌の痛み、H I V / A I D S 誘発性の痛み、幻肢痛、及び複合局所疼痛症候群が挙げられる。好ましい実施態様においては、本発明の化合物は、神経障害性の痛みを治療するのに有用である。この実施態様で有用な模範的化合物は、式Iにおいて、R¹ - R³のそれぞれが水素原子であり、R⁴は化合物が遊離酸又はその塩であるように選択される、式Iで表される化合物である。

【 0 0 4 6 】

神経障害性の痛みの一般的な臨床的特徴としては、感覚喪失、異痛症（非侵害刺激が痛みを生じる）、痛覚過敏及びヒペルパシー（知覚遅延、加重、及び有痛性の残感覚）が挙げられる。痛みは多くの場合、侵害受容型及び神経障害型の組み合わせ、例えば、機械的脊椎痛及び神経根障害又はミエロパシーの組み合わせである。

【 0 0 4 7 】

「急性の痛み」は、典型的には侵襲性の処置、外傷及び疾患と関連する侵害性の化学的、熱的又は機械的刺激に対する、正常な予測される生理的応答である。それは、一般に時間が限られており、組織損傷の前兆を示す刺激及び／又は組織損傷を生じる刺激に対する適切な応答と見なされ得る。上記の「急性の痛み」は、短い持続時間又は突然の発症により特徴づけられる痛みを指す。

【 0 0 4 8 】

10

20

30

40

50

「慢性の痛み」は、広範囲の障害、例えば、外傷、悪性疾患及び慢性炎症性疾患（例えば関節リウマチ）で起こる。慢性の痛みは、通常約6ヶ月を超えて持続する。加えて、慢性の痛みの強度は、侵害刺激又は基礎にある過程（underlying process）の強度と不釣合いであることがある。上記の「慢性の痛み」は、慢性の障害と関連する痛み、あるいは基礎にある障害（underlying disorder）の消散又は損傷の治癒を過ぎても持続し、且つ多くの場合、基礎にある過程から予測されるものよりも激しい痛み、を指す。それは、頻繁な再発を受けやすいものであり得る。

【0049】

「炎症性の痛み」とは、組織損傷及びその結果生じる炎症性過程に対する応答の痛みである。炎症性の痛みは、それが、治癒を促進する生理的応答を引き出すという点で適応的である。しかしながら、炎症はまた、神経機能にも影響を及ぼし得る。PGE₂（COX2酵素により誘導される）、ブラジキニン類、及びその他の物質を含む炎症性メディエーターは、痛覚伝達ニューロン上の受容体に結合して、その機能を変化させ、その興奮性を増加させることにより、痛みの感覚を増加させる。慢性の痛みは、炎症性の構成要素を有するものが多い。上記の「炎症性の痛み」は、炎症又は免疫系障害の症状又は結果として生じる痛みを指す。

10

【0050】

上記の「内蔵の痛み」は、内部器官に位置する痛みを指す。

【0051】

上記の「混合した病因の」痛みは、炎症性及び神経障害性の構成要素を両方ともに含有する痛みを指す。

20

【0052】

上記の「二重機構の」痛みは、末梢及び中枢の感作の両方により増幅及び維持される痛みを指す。

【0053】

上記の「カウザルギー」は、多くの場合血管運動及び発汗促進の機能不全並びに後での栄養性変化と組み合わされた、持続性の灼熱痛、異痛症、及び外傷性神経病変後のヒペルパシーの症候群を指す。

【0054】

上記の「中枢」痛は、中枢神経系における原発性病変又は機能不全により開始される痛みを指す。

30

【0055】

上記の「知覚過敏」は、特殊感覚を除いた刺激に対する感受性の増加を指す。

【0056】

上記の「ヒペルパシー」は、刺激、特に反復刺激に対する異常に有痛性の反応、並びに閾値の増加により特徴づけられる有痛性症候群を指す。それは、異痛症、知覚過敏、痛覚過敏、又は知覚不全とともに起こることがある。

【0057】

上記の「知覚不全」は、自発的であろうと誘発されたものであろうと、不快な異常感覚を指す。知覚不全の特別の事例としては、痛覚過敏及び異痛症が挙げられる。

40

【0058】

上記の「痛覚過敏」は、正常には有痛性である刺激に対する応答の増加を指す。それは、閾値上（suprathreshold）刺激に対する痛みの増加を反映する。

【0059】

上記の「異痛症」は、正常には痛みを誘発しない刺激による痛みを指す。

【0060】

用語「糖尿病性末梢神経障害性の痛み」（DNP；糖尿病性神経障害、DN又は糖尿病性末梢神経障害とも呼ばれる）は、真性糖尿病と関連する神経障害により引き起こされる慢性の痛みを指す。DNPの典型的提示は、「灼熱痛」又は「激痛」としてだけでなく激しく痛む痛みとしても言い表すことができる足の痛み又は刺痛である。一般的ではな

50

いが、患者は、その痛みを、痒い、引き裂くような、又は歯痛のようなと言ひ表すことがある。その痛みは、異痛症及び痛覚過敏を伴うことがあり、しひれのように、症状が無いことがある。

【0061】

用語「ヘルペス後神経痛 (Post-Herpetic Neuralgia)」は、「ヘルペス後神経痛 (Postherpetic Neuralgia)」(PHN)とも呼ばれ、神経線維及び皮膚に影響を及ぼす有痛性病態である。それは、最初に水痘を引き起こす水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) の第2の発生である帯状疱疹の合併症である。

【0062】

用語「神経障害性の癌の痛み」は、癌の結果としての末梢神経障害性の痛みを指し、腫瘍による神経の浸潤又は圧迫により直接に引き起こされるか、あるいは放射線治療及び化学療法 (化学療法誘発性神経障害)などの癌治療により間接に引き起こされることがある。

【0063】

用語「HIV/AIDS末梢神経障害」又は「HIV/AIDS関連神経障害」は、急性又は慢性の炎症性脱髓性神経障害 (それぞれ、AIDP及びCIDP) などのHIV/AIDSにより引き起こされる末梢神経障害、並びにHIV/AIDSの治療に使用される医薬の副作用として生じる末梢神経障害を指す。

【0064】

用語「幻肢痛」は、切断した肢が以前あった場所から来るように思われる痛みを指す。幻肢痛はまた、麻痺の後に四肢で起こることもある。それは、通常は本質的に慢性のものである。それは、脊髄損傷の後に麻痺を伴う患者により経験される肢の痛みと本質的によく似ている。

【0065】

用語「三叉神経痛」(TN)は、神経の枝が分布している顔領域 (唇、目、鼻、頭皮、額、上顎、及び下顎)において激しい、突き刺すような、電気ショックのような痛みのエピソードを引き起こす第5脳 (三叉) 神経の障害を指す。それはまた、「自殺疾患」としても知られている。

【0066】

用語「複合局所疼痛症候群 (CRPS)」は、以前は反復性交感神経性ジストロフィー (RSD) として知られており、慢性の痛みの病態である。CRPSの主要な症状は、損傷の重症度とは不釣合いな連続する激しい痛みであり、時間が経てば良くなるよりもむしろ悪化する。CRPSは、末梢神経以外の組織損傷により引き起こされる病態を含む1型、及び症候群が主要な神経損傷により誘発され時にはカウザルギーと呼ばれる2型に分類される。

【0067】

用語「線維筋痛症」は、疲労及び種々の他の症状に加えて広範性の又は特異的な筋肉、関節、又は骨の痛みを特徴とする慢性の病態を指す。以前は、線維筋痛症は、結合組織炎、慢性の筋肉痛症候群、心因性リウマチ及び緊張性筋痛などの他の名前で知られていた。

【0068】

用語「痙攣」は、CNS障害を指し、「発作」と交換可能に使用される；多くの型の発作が存在し、その一部は、痙攣の代わりに微妙な又は軽度の症状を有する。すべての型の発作は、脳内の混乱した且つ突然の電気的活動により引き起こされることがある。痙攣は、急速な抑えが利かない震えである。痙攣中、筋肉は、繰り返し収縮及び弛緩する。

【0069】

用語「痛みを治療する方法」は、本明細書に与えられる痛みの記載を含む、痛みの症状からの一定の軽減又は痛みの予防を、対象者に与える方法を意味する。更なる例としては、片頭痛、慢性の背痛、幻肢痛、神経障害性の痛み (例えば糖尿病性神経障害)、及びヘルペス後神経障害が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

【0070】

10

20

30

40

50

本明細書に使用される用語「不安障害を治療する方法」は、不安症状からの一定の軽減を対象者に与える方法、又は不安を予防する方法を意味する。不安障害としては、広場恐怖症を伴う又は伴わないパニック障害、パニック障害の病歴を伴わない広場恐怖症、動物恐怖症又はその他の恐怖症（例えば社会恐怖）、強迫障害、ストレス障害（例えば外傷後急性ストレス障害）、状況不安、全般性不安障害及び薬物誘発性不安障害が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

【0071】

本明細書に使用される用語「精神病性障害を治療する方法」は、精神病性障害の症状からの一定の軽減を対象者に与える方法、又は精神病性障害を予防する方法を意味する。精神病性障害としては、統合失調症、統合失調症様障害、統合失調性感情障害、妄想性障害、短期精神病性障害、共有の精神病性障害、一般身体疾患（general medical condition）による精神病性障害、薬物誘発性精神病性障害、又は別に特定されない精神病性障害が挙げられるがこれらに限定されるものではない（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (Ed.4th) American Psychiatric Association, Washington, D.C. (1994)）。

10

【0072】

用語「痙攣性疾患を治療する方法」は、痙攣性疾患（例えば癲癇）の症状からの一定の軽減を対象者に与える方法、又は痙攣性疾患を予防する方法を意味する。痙攣性疾患としては、意識変容、運動活性の変化（altered motor activity）、自律神経応答、不適当行動パターン発作（例えば四肢の強直性又は間代性痙攣）、情動ストレス、恐怖感、不安感、緊張感、頭痛、疲労、幻聴、攻撃的爆発、急性骨格筋痙攣、及び痙縮が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

20

【0073】

本明細書に使用される用語「抑鬱性又は双極性障害を治療する方法」は、抑鬱性障害の症状からの一定の軽減を対象者に与える方法、又は抑鬱性障害を予防する方法を意味する。抑鬱性障害としては、単一エピソード又は再発性の大鬱病性障害、季節性情動障害（SAD）、気分変調性障害、双極I型及び双極II型躁病性障害、及び循環気質障害が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

【0074】

用語「認知障害を治療する方法」は、認知障害の症状からの一定の軽減を対象者に与える方法、又は認知障害を予防する方法を意味する。認知障害としては、譫妄、認知症、健忘症障害、並びに認知欠損、記憶欠損（例えば加齢性記憶欠損）、及び外傷性損傷・脳卒中・パーキンソン病・注意欠陥障害及びダウン症候群による欠損、が挙げられるがこれらに限定されるものではない。認知障害はまた、薬物乱用又は使用中止に原因があることもある。認知症の例としては、早期又は晩期発症型を含むアルツハイマー型認知症、及び血管性認知症（前記いずれも、併発症を伴わないことがあるか、あるいは譫妄、妄想又は抑鬱気分を伴うことがある）；並びにHIVウイルス・頭部外傷・パーキンソン病又はクロイツフェルト・ヤコブ病による認知症が挙げられる。

30

【0075】

本明細書に使用される用語「睡眠障害を治療する方法」は、睡眠障害又は対象者の睡眠能力に影響を及ぼす状態の症状からの一定の軽減を対象者に与える方法、又は睡眠障害又は対象者の睡眠能力に影響を及ぼす状態を予防する方法を意味する。睡眠障害又は対象者の睡眠能力に影響を及ぼす状態としては、不眠症、睡眠時無呼吸、REM睡眠中断、錯眠、時差ぼけ症候群、過眠症、交代勤務従業員睡眠障害、睡眠不全（dysomnias）、夜驚症、ナルコレプシー、睡眠パターン障害、生体リズム又は概日リズム障害、神経学的障害・神経障害性の痛み・下肢静止不能症候群のような疾患と関連する睡眠妨害が挙げられるがこれらに限定されるものではない。あるいは、前記用語は、外科手術前あるいは混乱した又は不安な状態において睡眠誘導を与える方法を意味する。

40

【0076】

本明細書に使用される用語「神経変性眼疾患を治療する方法」は、神経変性眼疾患の症

50

状の一定の軽減を対象者に与える方法、又は神経変性眼疾患を予防する方法を意味する。神経変性眼疾患としては、網膜分離症、網膜の血管疾患、静脈及び/又は動脈閉塞により引き起こされる疾患、黄斑変性症、外傷性網膜変化（例えば目の打撲、穿孔性眼外傷、鉄沈着症/ヘミドーシス（hemidosis）、銅症、熱傷（bums）、外傷性網膜症及び/又は光による網膜の損傷）、脈絡膜の疾患、視神経の疾患、前部虚血性視神経障害、視神経萎縮、緑内障、単性緑内障、続発性緑内障及び/又は高眼圧症が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

【0077】

用語「嘔吐を治療する方法」は、嘔吐の症状からの一定の軽減を対象者に与える方法、又は嘔吐を予防する方法を意味する。嘔吐としては、急性・遅発性・先行性の嘔吐、乗物酔いだけでなく化学療法又は放射線により誘発される嘔吐、並びに手術後の吐き気及び嘔吐が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

【0078】

用語「摂食障害を治療する方法」は、摂食障害の症状からの軽減又は摂食障害の予防を意味する。摂食障害としては、神経性食思不振症、神経性大食症、肥満症、禁煙後の体重増加、スナッキング及び過食症が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

【0079】

本明細書に使用される用語「ベンゾジアゼピン受容体」は、ベンゾジアゼピン受容体/GABA受容体/塩素チャネル複合体（ベンゾジアゼピン受容体複合体）及びその受容体複合体にある又はその近くにあるベンゾジアゼピン受容体-作動薬結合部位を含む。中枢神経系（「中枢」）及び末梢ベンゾジアゼピン受容体（「末梢」）の両方が、この用語の使用により包含される。

【0080】

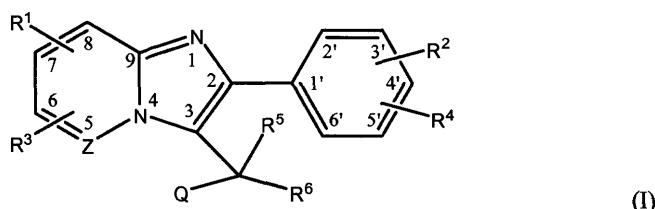
用語「IC₅₀」は、対照物質の特異的結合の50%阻害を引き起こす濃度を指す。

【0081】

I I . 化合物

種々の実施態様において、本発明は、式I：

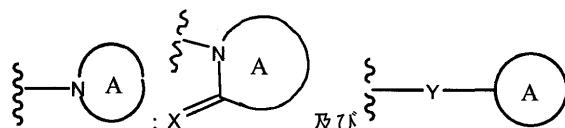
【化4】



の構造を有する化合物を提供する。

式Iにおいて、R¹、R²、R³及びR⁴は、それぞれH、D、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ジアルキルアミノ基、シアノ基、スルホンアミド基、アシル基、置換された又は置換されていないアルキル基、置換された又は置換されていないアルコキシ基、置換された又は置換されていないヘテロシクロアルキル基、置換された又は置換されていないアリール基、及び置換された又は置換されていないヘテロアリール基から独立して選択される。記号R⁵及びR⁶は、H；F；ヒドロキシル基；置換された又は置換されていないアルコキシ基及び低級アルキル基から独立して選択される構成員を表す。Qは：

【化5】



から選択される。

環系基Aは、N、O及びSから独立して選択されるヘテロ原子を0、1、2、3又は4個含む、場合により置換されていることのある4、5、6又は7員の単環式環基、あるいは

10

20

30

40

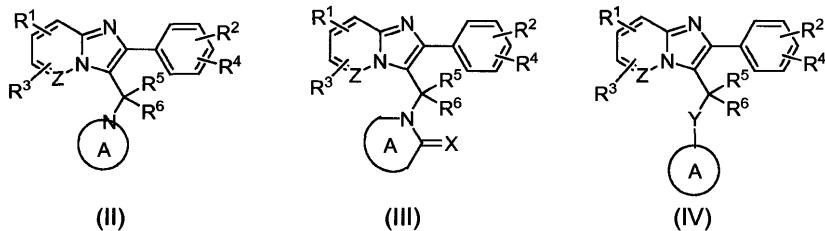
50

、 8 、 9 、 10 、 11 又は 12 員の二環式環基である。記号 X は、 O 、 S 又は NR⁷ を表す。 R⁷ は、 H ；置換された又は置換されていないアルキル基；置換された又は置換されていないヘテロアルキル基；置換された又は置換されていないシクロアルキル基；置換された又は置換されていないアリール基及び置換された又は置換されていないヘテロアリール基から選択される。 Y は、単結合、 (CR⁸R⁹)_n 、 O 、 S 、 NR¹⁰R¹¹ 、 S(O) 、 S(O)₂ 、 S(O)pNR¹⁰R¹¹ 、 (CR⁸R⁹)_nG(CR⁸R⁹)_m から選択される構成員である。 G は、単結合及び O から選択される構成員である。添え字 m 及び n は、整数 0 ~ 4 から独立して選択される。 R⁸ 、 R⁹ 及び R¹⁰ のそれぞれは、 H 、 D 、置換された又は置換されていないアルキル基、アシル基、 SO₂R^{8a} 、 OR^{8a} 、 COOR^{8a} 、及び CONR^{8a}R^{8b} から独立して選択される。 R^{8a} 及び R^{8b} は、 H 、 D 、置換された又は置換されていないアルキル基、置換された又は置換されていないヘテロアルキル基、置換された又は置換されていないシクロアルキル基、置換された又は置換されていないヘテロシクロアルキル基、置換された又は置換されていないアリール基及び置換された又は置換されていないヘテロアリール基から独立して選択される。 R⁸ 及び R⁹ 、 R^{8a} 及び R^{8b} は、場合により結合して環（単数）を形成するか、あるいは、複数の基からなるこれらのペアの両方が場合により結合して環（複数）を形成する。添え字 n は、整数 0 、 1 、 2 、 3 又は 4 である。 R⁸ 、 R⁹ 及び R¹⁰ は、独立して、 H 、 D 、置換された又は置換されていないアルキル基、アシル基、 SO₂R^{8a} 、 OR^{8a} 、 COOR^{8a} 、又は CONR^{8a}R^{8b} である。記号 R^{8a} 及び R^{8b} は、 H 、 D 、置換された又は置換されていないアルキル基、置換された又は置換されていないヘテロアルキル基、置換された又は置換されていないシクロアルキル基、置換された又は置換されていないヘテロシクロアルキル基、置換された又は置換されていないアリール基及び置換された又は置換されていないヘテロアリール基を独立して表す。 R¹¹ は、単結合及び NR^{11a} から選択される。 R^{11a} は、 H 、 D 、置換された又は置換されていないアルキル基、置換された又は置換されていないヘテロアルキル基、置換された又は置換されていないシクロアルキル基、置換された又は置換されていないアリール基及び置換された又は置換されていないヘテロアリール基から選択される。 Z は、 CR¹² 又は N である。 R¹² は、 H 、 D 、ハロゲン原子、置換された又は置換されていないアルキル基；置換された又は置換されていないヘテロアルキル基；置換された又は置換されていないシクロアルキル基；置換された又は置換されていないヘテロシクロアルキル基；置換された又は置換されていないアリール基又は置換された又は置換されていないヘテロアリール基である。

【 0 0 8 2 】

式 I の模範的な化合物は、好都合なことに、Q の同一性 (identity) に基づく亜属へ分けることができる。これらの模範的な亜属の構造を以下に示す（ここで、置換基は、式 I の説明中に記載されているものと同じである）。

【化 6】



【 0 0 8 3 】

模範的な実施態様では、Aは、少なくとも2個の環内窒素原子を含む。模範的な実施態様では、Aは、2又は3個の環内窒素原子を含む。種々の実施態様では、Aは、2個の環内窒素原子を有する6員環系基、2個の環内窒素原子を有する5員環系基、2個の環内窒素原子及び1個の環内酸素原子を有する5員環基、又は3個の環内窒素原子を有する5員環系基である。

【0084】

式Iの種々の実施態様では、環系基Aは、置換された又は置換されていないチアジアゾリル基；置換された又は置換されていないピリダジニル基；置換された又は置換されていないオキサジアゾリル基；置換された又は置換されていないトリアジニル基；置換された又は置換されていないピラゾリル基；置換された又は置換されていないピリミジニル基；置換された又は置換されていないトリアゾリル基；置換された又は置換されていないベンゾイミダゾリル基；置換された又は置換されていないインドリニル基；置換された又は置換されていないフロピロリル基；置換された又は置換されていないインドリル基；置換された又は置換されていないベンゾトリアゾリル基；置換された又は置換されていないベンゾオキサゾリル基；置換された又は置換されていないピリジニル基；置換された又は置換されていないテトラゾリル基；置換された又は置換されていないチアゾリル基；置換された又は置換されていないインダゾリル基；置換された又は置換されていないジアゾリル基；置換された又は置換されていないブリニル基；置換された又は置換されていないピラジニル基；置換された又は置換されていないイミダゾピリジニル基；置換された又は置換されていないベンゾオキサジニル基；置換された又は置換されていないオキサゾリル基；置換された又は置換されていないベンジル基；置換された又は置換されていないベンゾチアジアゾニル基；置換された又は置換されていないチオフェネイル基；置換された又は置換されていないキノリニル基；置換された又は置換されていないキナゾリニル基；置換された又は置換されていないオキサゾリジニル基；置換された又は置換されていないイミダゾリジニル基及び置換された又は置換されていないアゼチジニル基から選択される。 10 20

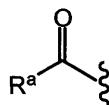
【0085】

模範的な実施態様において、環系基Aは、OCH₃；CH₂CH₃；NHCH₃；CH₃；H；=O；Cl；C=OOCCH₂CH₃；-CN；Br；F；CF₃；NH₂；SC₂H₃；S=OCH₃；CHCH₂；NCH₃CH₃；OCH₂CH₂NCH₃CH₃；NHCH₂CH₂NCH₃CH₃；C(H)(OCH₃)(OCH₃)；OCH₂CH₃；OCH₂CH₂NHCH₃；CH₂NCH₃CH₃；NHC=OCH₃；4-メチルピペラジニル基；1-(t-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-オキシ基；アゼチジン-3-オキシ基；ピロリジンアミニル基；NHNCH₃CH₃；CH₂SC₂H₃；(S)-(N-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ基；(N-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ基；CH₂OH；NHNH₂；N-メチルピペリジニルオキシ基；NNH₂CH₃；CH₂C=ONHCH₃；N(C=OCH₃)(NHC=OCH₃)；ピペリジン-4-オール-1-イル基；(N-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ基；OCHCH₃CH₂NCH₃CH₃；ピペリジン-4-オキシ基；N-メチルピロリジン-3-イル基；CH₂NHCH₂CH₃；CH₂NCH₃CH₂CH₃；1-t-ブトキシカルボニルピロリジン-2-イル基；ピロリジン-2-イル基；ピロリジニルメチル基；S-2-ヒドロキシメチルピロリジニル基；3-ヒドロキシピロリジニル基；R-N-ピロリジン-3-イルオキシ基；S-N-ピロリジン-3-イルオキシ基；4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジニル基；=S；CH₂C=OOCCH₃；CH₂CH₂NCH₃CH₃；C=OOCCH₃；C=OCH₂CH₃；フェニル基；C=ONCH₃CH₃；CHCH₃CH₃；C=OH；C=OOCCHCH₃；C=ONHCH₃；C=ONH₂；3-メチル-1,2,4-ジアゾール-5-イル基；C=ONHCH₂CH₂NCH₃CH₃；C=OCH₂；2-ピリジニル基；=NH；2-フラニル基；3-ピリジニル基；p-メチルベニル基；C=OOH；=ONCH₃OCH₃；C=OOC(H)(CH₃)(CH₃)；C(OH)(CH₃)(CH₃)；CH₃OH；C=OCH₃；C=OOCCH₃CH₃CH₃；C=OOCCH₃CH₃CH₃；COOCH₃；CH₂NHCH₃；=ONHC₂CH₂NCH₃CH₃；NCH₃CH₂CH₂OH；NHNHCH₃；3-ピロリジンオキシ基；1,2,4-トリアゾリル基；ピロリジニル基及びNHC₂CH₃から選択される少なくとも1つの置換基を含む。 30 40

【0086】

種々の実施態様において、Aは、式：

【化7】



を有する部分で置換されている。

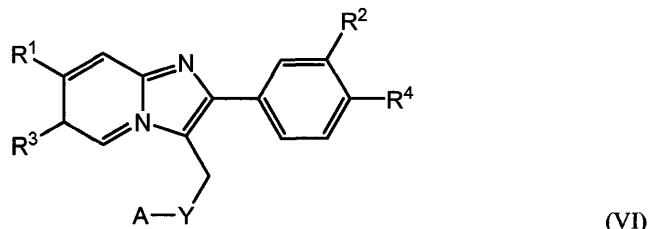
前記式において、R^aは、OR^b、NR^bR^c、又はNHNH₂であり、ここでR^bは、H、D、あるいは置換された又は置換されていないアルキル基である。記号R^cは、H、D、OR^dあるいは置換された又は置換されていないアルキル基を表す。R^dは、Hあるいは置換された又は置換されていないアルキル基である。種々の実施態様において、R^a及びR^bの少なくとも1つはH以外のものである。

10

【0087】

式Iの特定の実施態様において、本発明は、式VII：

【化8】



の構造を有する化合物を提供する。

20

R¹、R²、R³及びR⁴の各々は、H、D、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ジアルキルアミノ基、シアノ基、スルホンアミド基、アシリル基、置換された又は置換されていないアルキル基、置換された又は置換されていないアルコキシ基、置換された又は置換されていないヘテロシクロアルキル基、置換された又は置換されていないアリール基及び置換された又は置換されていないヘテロアリール基から独立して選択される構成員である。記号Yは、単結合、NH、D、S、及びOを表し、ここでは、Yが単結合である場合には、環から釣り下がっているメチレン成分へAを直接結合させる。記号Aは、前述の通りである。

【0088】

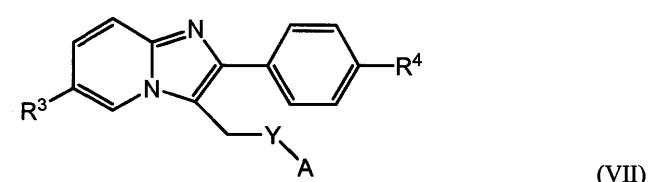
特定の実施態様では、式VIIによると、R²は、H、Dであり、そして、R⁴は、H、D、置換された又は置換されていないアルキル基あるいはハロゲン原子である。種々の実施態様では、R¹は、H、Dであり、そして、R³は、H、D、置換された又は置換されていないアルキル基あるいはハロゲン原子である。模範的な実施態様によると、R⁴は、ハロゲン原子であり、そして、R³は、H、D、メチル基又はハロゲン原子である。

30

【0089】

式Iの種々の実施態様において、本発明は、式VIII：

【化9】



40

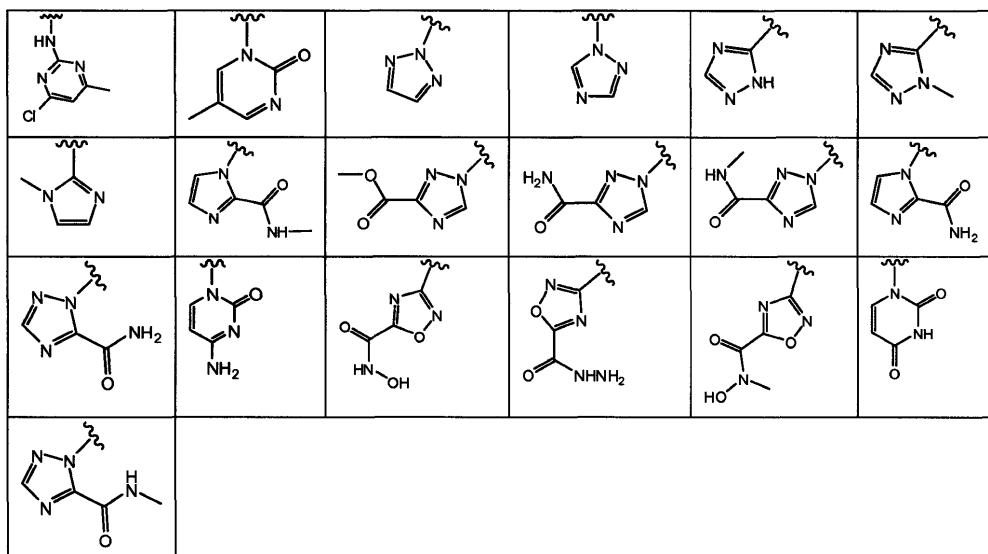
(ここで、置換基は、式VIIに記載されるものと同じものである)

の構造を有する化合物を提供する。

【0090】

式Iの模範的な実施態様において、式VII及びVIIIの化合物では、Y-Aが、表1：

【表1】



10

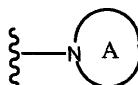
から選択される式を有する。

【0091】

式Iで表される模範的な化合物において、R⁵及びR⁶は、水素原子である。Qは、

【化10】

20



であり、Aは、イミダゾール-1-イル基、2-メチルイミダゾール-1-イル基、2-エチルイミダゾール-1-イル基、2-イソプロピルイミダゾール-1-イル基、2-フェニルイミダゾール-1-イル基、2-(N,N-ジメチル)アミノカルボニルイミダゾール-1-イル基、2-メトキシカルボニルイミダゾール-1-イル基、2-エトキシカルボニルイミダゾール-1-イル基、4,5-ジクロロイミダゾール-1-イル基、ピラゾール-1-イル基、3,5-ジメチルピラゾール-1-イル基、1,2,3-トリアゾール-1-イル基、1,2,3-トリアゾール-2-イル基、1,2,4-トリアゾール-1-イル基、3-メトキシカルボニル-1,2,4-トリアゾール-1-イル基、5-イソプロピルオキシカルボニル-1,2,4-トリアゾール-1-イル基、5-ヒドロキシカルボニル-1,2,4-トリアゾール-1-イル基、5-メチルアミノカルボニル-1,2,4-トリアゾール-1-イル基、5-メチル(メトキシ)アミノカルボニル-1,2,4-トリアゾール-1-イル基、5-ジメチルアミノカルボニル-1,2,4-トリアゾール-1-イル基、5-メチルテトラゾール-1-イル基、5-メチルテトラゾール-2-イル基、6-(N,N-ジメチルアミノ)-プリン-9-イル基、2-メチルベンゾイミダゾール-1-イル基、ベンゾトリアゾール-2-イル基、イミダゾピリジン-1-イル基、アゼチジン-2-オン-1-イル基、ピロリジン-2-オン-1-イル基、3-エチル-4-メチル-ピロール-2(5H)-オン-1-イル基、1,2-ジヒドロ-5-メチルピラゾール-3-オン-2-イル基、オキサゾリジン-2-オン-3-イル基、ピペリジン-2-オン-1-イル基、4,5-ジメチルピリダジン-3-オン-2-イル基、ピリジン-2-オン-1-イル基、3-メチル-2-ピリジン-2-オン-1-イル基、6-メチルピリジン-2-オン-1-イル基、5-クロロピリジン-2-オン-1-イル基、6-メチルピリダジン-3-オン-2-イル基、ピリミジン-2-オン-1-イル基、ピリミジン-4-オン-3-イル基、ピリミジン-2-チオン-1-イル基、5,5-ジメチルオキサゾリジン-2,4-ジオン-3-イル基、1-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン-3-イル基、チアゾール-2-オン-3-イル基、4

30

40

50

, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - オン - 3 - イル基、3 - (メチルチオ) - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - オン - 4 - イル基、イソインドリン - 1 , 3 - ジオン - 2 - イルオキシ基、ベンゾ [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イルオキシ基、ピリミジン - 2 - イルアミノ基、4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イルアミノ基、4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - イルアミノ基、5 - プロモピリミジン - 2 - イルアミノ基、4 - メチルピリミジン - 2 - イルアミノ基、ピラジン - 2 - イルアミノ基、1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ基、1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 - イルアミノ基、ピリジン - 2 - イルアミノ基、3 - クロロピリジン - 6 - イルアミノ基、3 , 5 - ジクロロピリジン - 2 - イルアミノ基、1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルアミノ基、チアゾール - 2 イルアミノ基、3 - メチル - チアゾール - 5 イルアミノ基、3 - メチルイソチアゾール - 5 - イルアミノ基、イソオキサゾール - 3 イルアミノ基、1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イルアミノ基、イミダゾリン - 2 - イルアミノ基、4 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ基、2 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジゾール - 5 - イルチオ基、1 , 3 , 4 - チアジゾール - 2 - イルチオ基、4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イルチオ基、1 - メチルベンゾイミダゾール - 2 - イルチオ基、オキサゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イルチオ基、1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ基又はフェニルチオ基である。
10

【0092】

式 I の模範的な種々の化合物において、R⁴ は水素原子であり、そして、R² は4' - 位に存在して、そして、メチル基、クロロ基、フルオロ基、プロモ基又はH からなる群から選択される。
20

【0093】

式 I の模範的な種々の化合物において、R¹ は、H - イミダゾール [1 , 2 - a] ピリジン環の6 - 位にあり、そして、メチル基、クロロ基、フルオロ基、プロモ基又はH からなる群から選択される。模範的な実施態様では、Z はCH である。

【0094】

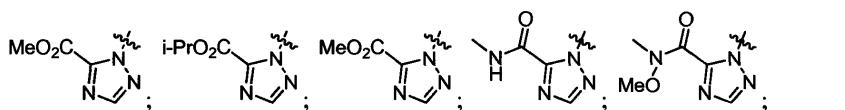
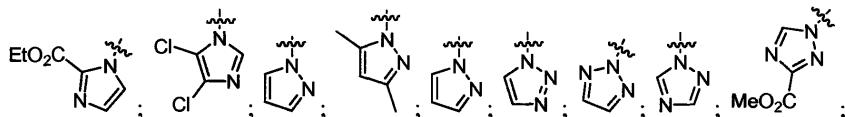
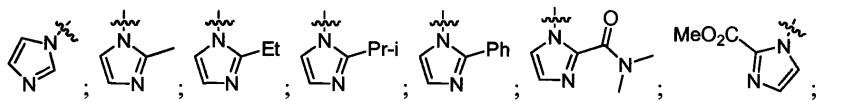
式 I のいくつかの実施態様では、R³ は、H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン環の8 - 位にあり、そして、クロロ基；フルオロ基及びH からなる群から選択される。模範的な実施態様では、Z はCH である。

【0095】

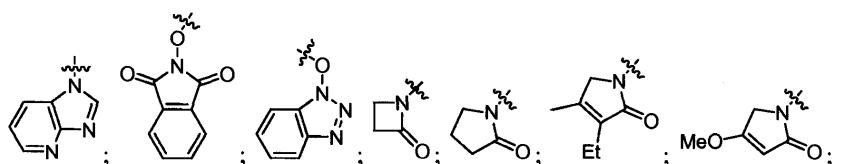
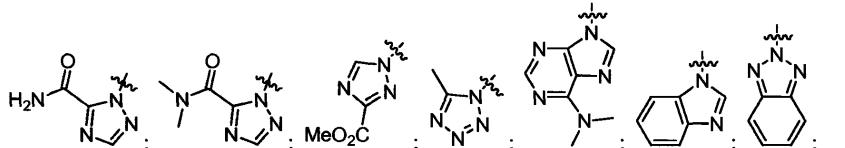
式 I の種々の実施態様において、化合物が提供され、前記化合物では、Q が：

30

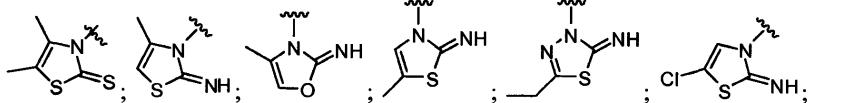
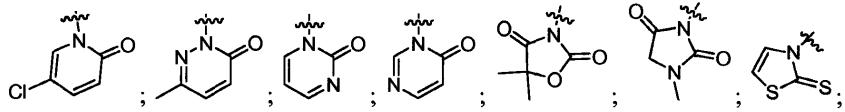
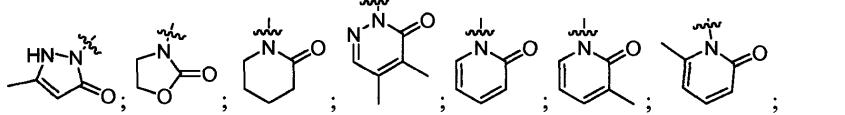
【化 11】



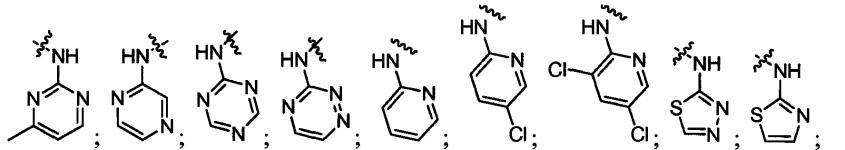
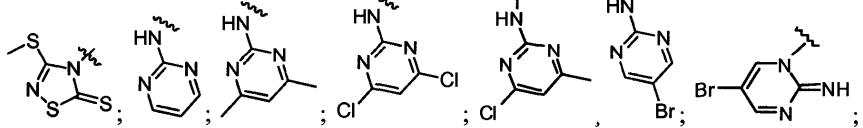
10



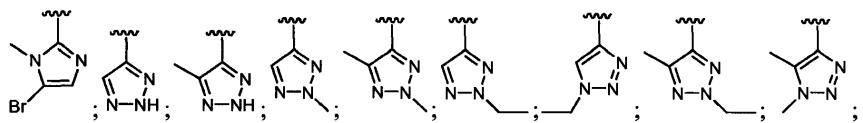
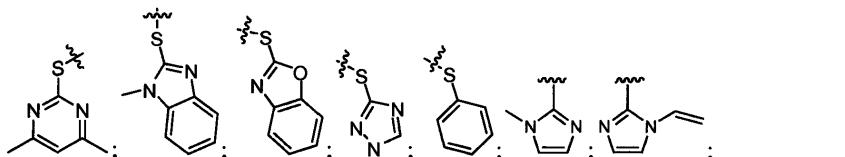
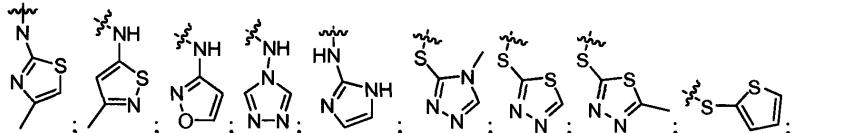
20

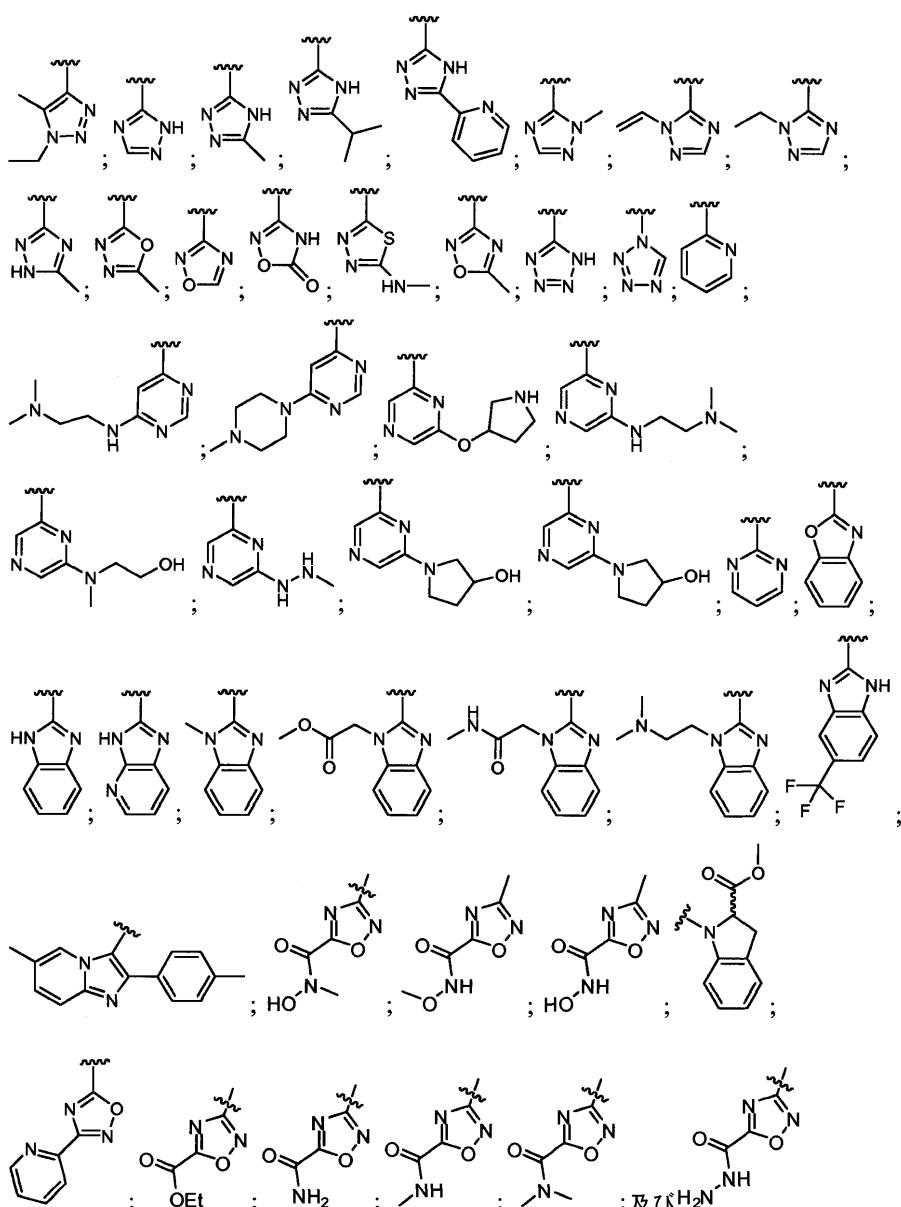


30



40



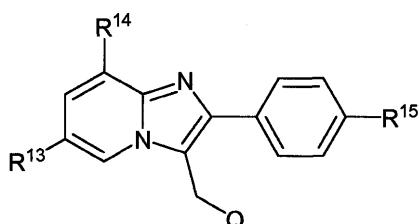


から選択される構成員である。

【0096】

式Iの種々の実施態様において、本発明は、構造：

【化12】



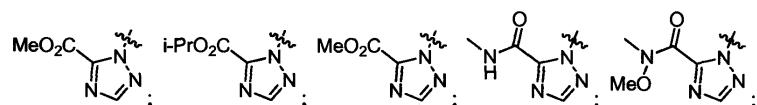
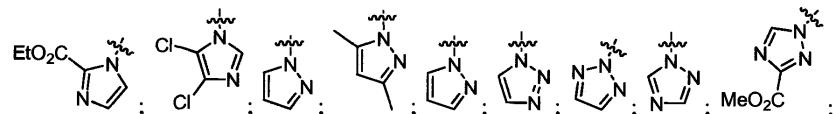
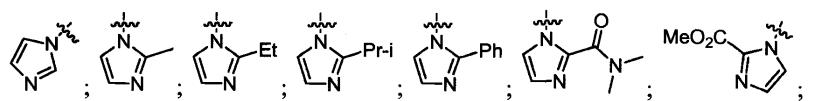
(ここで、R¹³、R¹⁴及びR¹⁵は、メチル基；塩素原子；フッ素原子；臭素原子及び水素原子から独立して選択される構成員であり、そして、Qは、上記に記載のとおりである。)

を有する化合物を提供する。

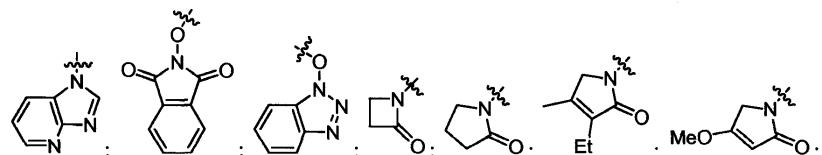
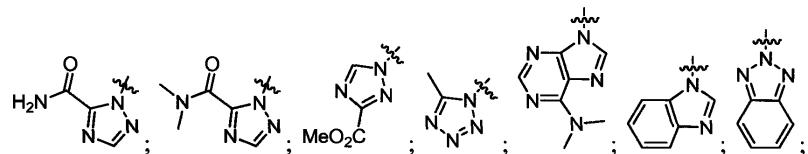
【0097】

この式の種々の実施態様において、Qは：

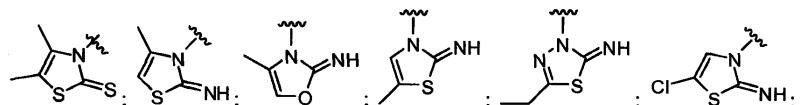
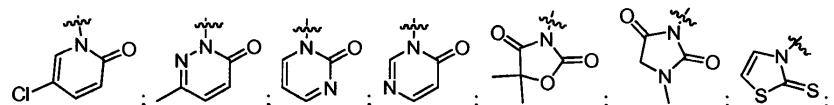
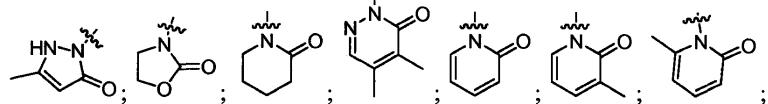
【化 1 3】



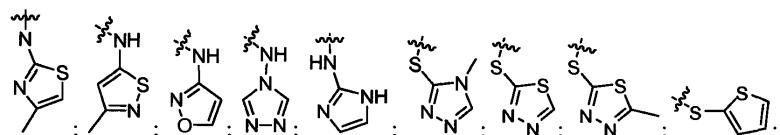
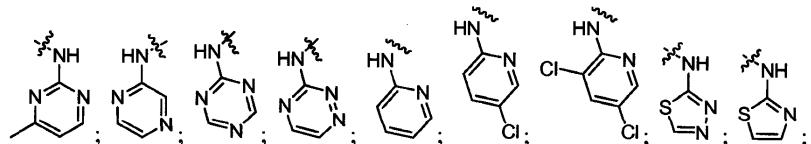
10



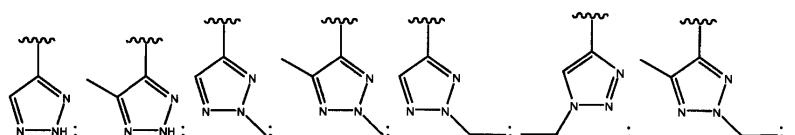
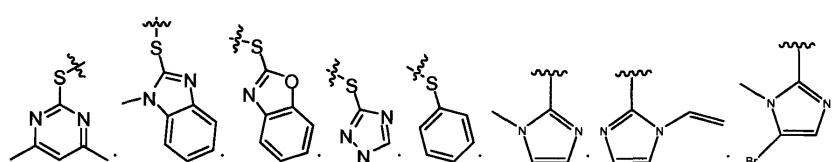
20

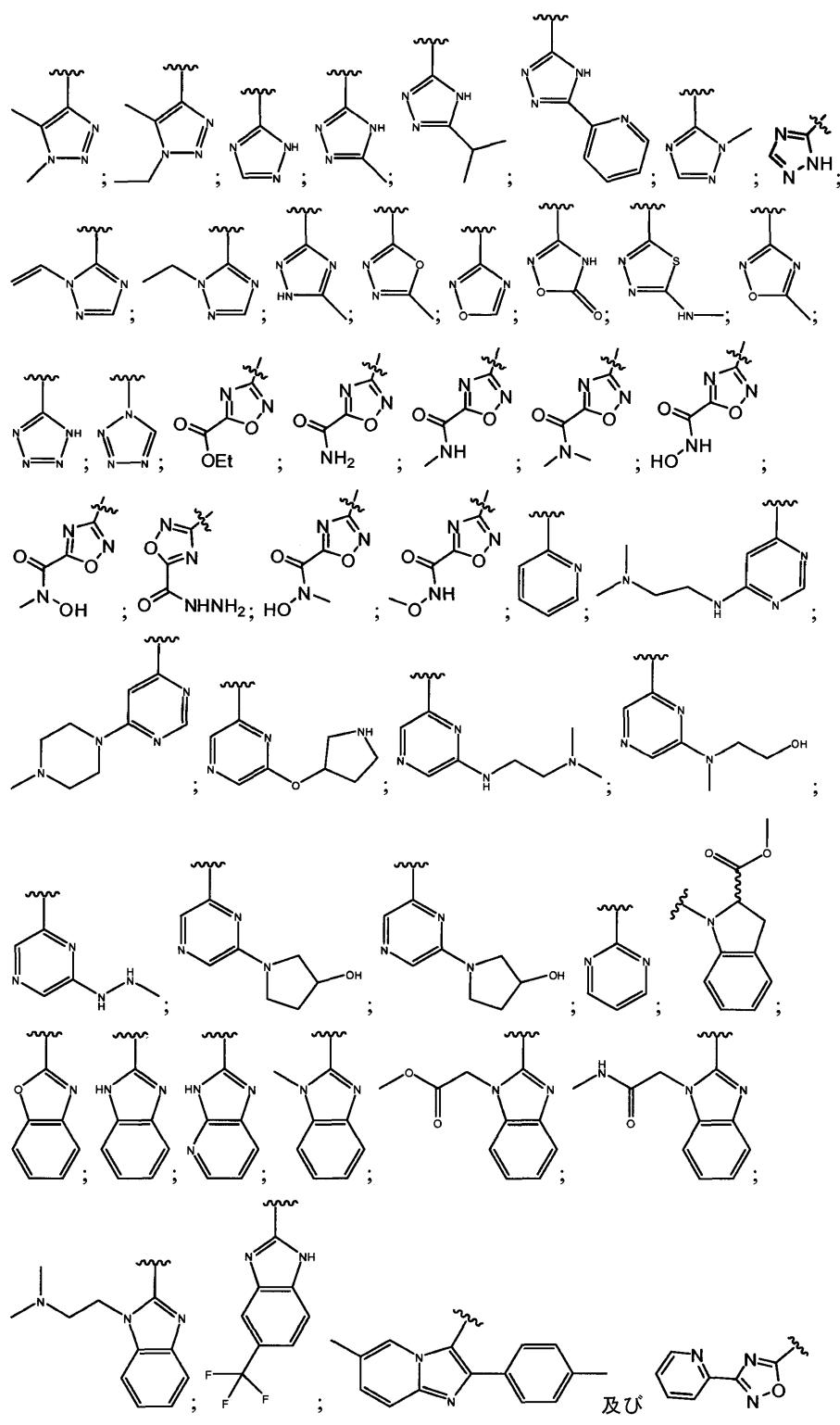


30



40





から選択される。

【 0 0 9 8 】

式 I の模範的な実施態様では、Y は単結合である。従って、模範的な化合物において、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンの C - 3 炭素原子は、CR⁵R⁶ の炭素原子へ直接結合しており、ここで、炭素原子は、主鎖環 (backbone ring) A の原子へ直接結合している。種々の実施態様では、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンの C - 3 炭素原子は、CR⁵R⁶ の炭素原子へ直接結合しており、ここで、炭素原子は、本明細書に記載されるように、主鎖環 A の炭素原子へ直接結合している。

【 0 0 9 9 】

式 I の種々の実施態様において、Y は単結合であり、そして、Q は、置換された又は置

換されていないピロリル基、ジアゾリル基、トリアゾリル基又はテトラゾリル基である。模範的な実施態様では、Qは、置換された又は置換されていない1, 2, 4-トリアゾール-5-イル基である。模範的な実施態様では、Qは、アルキル基で置換されている1, 2, 4-トリアゾール-5-イル基である。模範的な実施態様では、Qは、1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル基である。

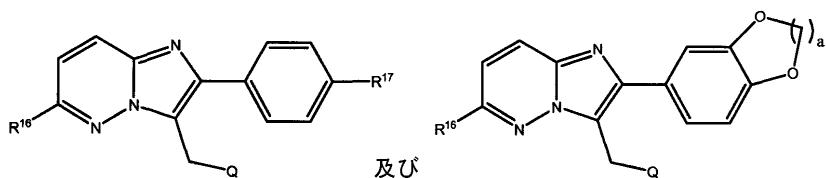
【 0 1 0 0 】

式Iの模範的な実施態様において、ZはCH、Dであり、Qは、本明細書に記載の構造であり、R¹及びR²は、H、Dであり、そして、R³及びR⁴は、独立して選択されたハロゲン原子である。式Iの模範的な実施態様では、Zは、CH、Dであり、Qは、本明細書に記載の構造であり、R¹及びR²、R⁵及びR⁶は、H、Dであり、R³及びR⁴及びは、独立して選択されたハロゲン原子である。式Iの模範的な実施態様では、Zは、CH、Dであり、Qは、本明細書に記載の構造であり、R¹、R²、R⁵及びR⁶はH、Dであり、そして、R³及びR⁴は、Fである。式Iの模範的な実施態様では、Zは、CH、Dであり、Qは、1-メチル-1,2,4-トリアゾール-5-イル基であり、R¹、R²、R⁵及びR⁶は、H、Dであり、R³は、6位においてFであり、そして、R⁴は、4'位においてFである。

[0 1 0 1]

本発明は：

【化 1 4】



から選択される構造を有する化合物も提供する。

R^{1-6} 及び R^{1-7} は、H、D、ハロゲン原子、置換された又は置換されていないアルキル基、置換された又は置換されていないヘテロアルキル基及び $NR^{1-8}R^{1-9}$ から独立して選択され、ここで、 R^{1-8} 及び R^{1-9} は、置換された又は置換されていないアルキル基である。添え字 a は、1、2 又は 3 である。Q は、置換された又は置換されていないヘテロシクロアルキル基及び置換された又は置換されていないヘテロアリール基から選択される。 R^{1-8} 及び R^{1-9} は、場合により結合して環を形成する。模範的な環としては、5 及び 6 員環を挙げることができる。

[0 1 0 2]

或る実施態様において、〇は、構造：

【化 1 5 】



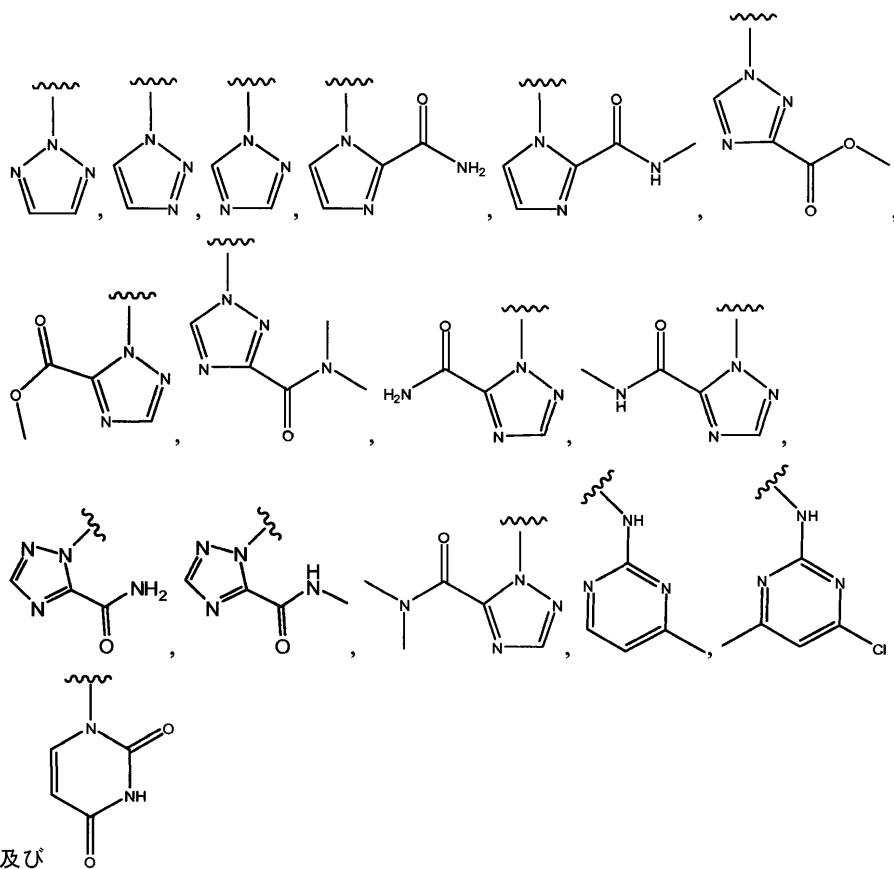
(式中、 R^{2-0} は、単結合及びNHから選択され；そして、 R^{2-1} は、置換された又は置換されていないヘテロシクロアルキル基及び置換された又は置換されていないヘテロアリール基から選択される。)

を有している。

[0 1 0 3]

或る実施態様において、 α は：

【化16】

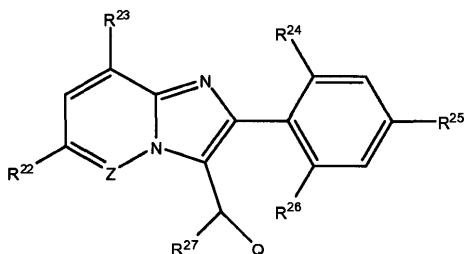


から選択される構造を有している。

【0104】

本発明は、構造：

【化17】



を有する化合物も提供する。

R^{22} は、H；ハロゲン原子及び置換された又は置換されていないアルキル基から選択され； R^{23} 、 R^{24} 及び R^{26} は、H、D及びハロゲン原子から選択され； R^{25} は、H；ハロゲン原子；置換された又は置換されていないアルキル基；置換された又は置換されていないヘテロアルキル基及び置換された又は置換されていないアリール基から選択され； R^{27} は、H；置換された又は置換されていないアルキル基及び O ； R^{28} から選択され、ここで、 R^{28} は、H、D及び置換された又は置換されていないアルキル基から選択され；そして、Qは、置換された又は置換されていないシクロアルキル基；置換された又は置換されていないヘテロシクロアルキル基；置換された又は置換されていないアリール基；置換された又は置換されていないヘテロアリール基；置換された又は置換されていないヘテロアリールアルキル基及び置換された又は置換されていないヘテロアリールアルキル基から選択される。Zは、 CR^{12} 及びNから選択され、ここで、 R^{12} は、H；置換された又は置換されていないアルキル基；置換された又は置換されていないシクロアルキル基；置換された又は置換されていないヘテロアルキル基；置換された又は置換されていないシクロアルキル基；置換された又は置換されていないヘテロシクロアルキル基；置換された又は置換されていないアリール基及び置換された又は置

40

50

換されていないヘテロアリール基から選択される。

【0105】

或る実施態様において、Qは、構造：

【化18】



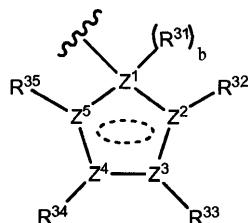
を有している。

R^{29} は、単結合、置換された又は置換されていないアルキル基、S、O、C(O)、S(O)及び $NR^{29a}R^{29b}$ から選択される。 R^{29a} は、H、D及びアルキル基から選択される。 R^{29b} は、単結合及び NR^{29c} から選択される。 R^{29} 及び R^{29c} は、場合により結合して環を形成する。模範的な環としては、5及び6員環が挙げられる。
 R^{30} は、置換された又は置換されていないシクロアルキル基；置換された又は置換されていないヘテロシクロアルキル基；置換された又は置換されていないアリール基；置換された又は置換されていないヘテロアリール基；置換された又は置換されていないアリールアルキル基及び置換された又は置換されていないヘテロアリールアルキル基から選択される。

【0106】

或る実施態様において、 R^{30} は、構造：

【化19】



を有する。

記号 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 及び Z^5 は、C、N、O、及びSを独立して表す。添え字bは、0又は1である。記号 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 及び R^{35} は、独立して、無、H、D、ヘテロ原子、ハロゲン原子、置換された又は置換されていないアルキル基、置換された又は置換されていないヘテロアルキル基、置換された又は置換されていないシクロアルキル基、置換された又は置換されていないヘテロシクロアルキル基、置換された又は置換されていないアリール基、置換された又は置換されていないヘテロアリール基、=NH、=O、=S、C(O)R³⁶又はSR³⁷を表す。 R^{34} 及び R^{35} は、場合により連結して環を形成する。模範的な環は、5又は6員環である。 R^{36} は、H；置換された又は置換されていないアルキル基、 $NR^{36a}R^{36b}$ 及び OR^{36c} から選択される群である。 R^{36a} 及び R^{36b} は、独立して、H、D、置換された又は置換されていないアルキル基あるいは置換された又は置換されていないヘテロアルキル基である。 R^{36a} 及び R^{36b} は、場合により結合して環を形成する。模範的な環は、5又は6員環である。 R^{36c} は、Hあるいは置換された又は置換されていないアルキル基である。 R^{37} は、置換された又は置換されていないアルキル基である。 R^{32} 及び R^{33} は、それらが結合する原子と一緒にになって、場合により結合して5又は6員環を形成する。 R^{33} 及び R^{34} は、それらが結合する原子と一緒にになって、場合により結合して5又は6員環を形成する。

【0107】

或る実施態様において、 R^{30} は、構造：

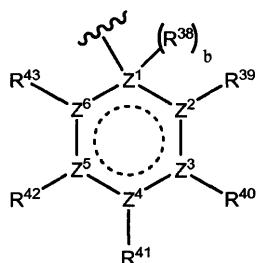
10

20

30

40

【化 2 0】



を有する。

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、及び Z^6 は、C、N、O及びSから独立して選択される。添え字bは、0又は1である。 $R^{3\ 8}$ 、 $R^{3\ 9}$ 、 $R^{4\ 0}$ 、 $R^{4\ 1}$ 、 $R^{4\ 2}$ 及び $R^{4\ 3}$ は、無、H、D、ヘテロ原子、ハロゲン原子、置換された又は置換されていないアルキル基、置換された又は置換されていないヘテロアルキル基、置換された又は置換されていないシクロアルキル基、置換された又は置換されていないヘテロシクロアルキル基、置換された又は置換されていないアリール基、置換された又は置換されていないヘテロアリール基、 $=NH$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、C(O)R^{4 4}及びSR^{4 5}から独立して選択される。 $R^{4\ 2}$ 及び $R^{4\ 3}$ は、場合により結合して環(例えば、5又は6員環)を形成する。 $R^{4\ 4}$ は、H、D、置換された又は置換されていないアルキル基、NR^{4 4 a}R^{4 4 b}及びOR^{4 4 c}から選択され、ここで、 $R^{4\ 4\ a}$ 及び $R^{4\ 4\ b}$ は、H、D、置換された又は置換されていないアルキル基及び置換された又は置換されていないヘテロアルキル基から独立して選択され、そして、 $R^{4\ 4\ c}$ は、H、D及び置換された又は置換されていないアルキル基から選択され、そして、 $R^{4\ 5}$ は、置換された又は置換されていないアルキル基から選択される。 $R^{3\ 9}$ 及び $R^{4\ 0}$ は、場合により結合して、それらが結合する原子を含む5又は6員環を形成する。 $R^{4\ 0}$ 及び $R^{4\ 1}$ は、場合により結合して、それらが結合する原子を含む5又は6員環を形成する。 $R^{4\ 1}$ 及び $R^{4\ 2}$ は、場合により結合して、それらが結合する原子を含む5又は6員環を形成する。

〔 0 1 0 8 〕

或る実施態様では、R³は、OCH₃、CH₂CH₃、NHCH₃、CH₃、H、D₂、=O、C1、C=OOCCH₂CH₃、-CN、Br、F、CF₃、NH₂、SCH₃、S=OCH₃、CHCH₂、NCH₃CH₃、OCH₂CH₂NCH₃CH₃、NHC₂CH₂NCH₃CH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂NHC₂CH₃、CH₂NCH₃CH₃、NHC=OCH₃、4-メチルピペラジニル基、1-(t-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-オキシ基、アゼチジン-3-オキシ基、ピロリジンアミニル基、NHC₂CH₃、CH₂SCH₃、(S)-(N-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ基、(N-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ基、CH₂OH、NHNH₂、N-メチルピペリジニルオキシ基、NHNHC₂CH₃、CH₂C=ONHCH₃、N(C=OCH₃)(NHC=OCH₃)、ピペリジン-4-オール-1-イル基、(N-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ基、OCHCH₃CH₂NCH₃CH₃、ピペリジン-4-オキシ基、N-メチルピロリジン-3-イル基、CH₂NHC₂CH₃、CH₂NCH₃CH₂CH₃、1-t-ブトキシカルボニルピロリジン-2-イル基、ピロリジン-2-イル基、ピロリジニルメチル基、S-2-ヒドロキシメチルピロリジニル基、3-ヒドロキシピロリジニル基、R-N-ピロリジン-3-イルオキシ基、S-N-ピロリジン-3-イルオキシ基、4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジニル基、=S、CH₂C=OOCCH₃、CH₂CH₂NCH₃CH₃、C=OOCCH₃、C=OCH₂CH₃、フェニル基、C=ONCH₃CH₃、CHCH₃CH₃、C=OH、C=OOCCHCH₃、C=ONHCH₃、C=ONH₂、3-メチル-1,2,4-ジアゾール-5-イル基、C=ONHCH₂CH₂NCH₃CH₃、C=OCH₂、2-ピリジニル基、=NH、2-フラン基、3-ピリジル基、p-メチルベニル基、C=OOH、=ONCH₃OCH₃、C=OOC(H)(CH₃)(CH₃)、C(OH)(CH₃)(CH₃)、CH₃OH、C=OCH₃、C=OOCCH₃CH₃CH₃、C=OOCCH₃CH₃CH₃、C=

【 0 1 0 9 】

模範的な実施態様では、Qは、置換された又は置換されていないアゼチジン及び置換された又は置換されていないイミダゾリジンから選択される。

【 0 1 1 0 】

ロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド、 3 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド、 3 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド、 3 - ((2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - ヒドロキシ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド、 3 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - ヒドロキシ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド、 3 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - メトキシ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド、 3 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - ヒドロキシ - N - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド、 及び 3 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - ヒドロキシ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド。

【 0 1 1 1 】

以下の化合物は式 I I I で表される化合物の実例であるが、本発明は以下に記載の化合物に限定されるものではない： 1 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - オン、 3 - エチル - 4 - メチル - 1 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピロール - 2 (5 H) - オン、 4 - メトキシ - 1 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピロール - 2 (5 H) - オン、 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - メチル - 1 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピラゾール - 5 - オン、 3 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) オキサゾリジン - 2 - オン、 1 - メチル - 3 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) イミダゾリジン - 2 - オン、 1 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - オン、 1 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、 3 - メチル - 1 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、 6 - メチル - 2 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン、 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン、 3 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、 1 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 2 (1 H) - オン、 1 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - オン、 1 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - メトキシ - 1 H - ピロール - 2 (5 H) - オン、 3 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) オキサゾリジン - 2 - オン、 1 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、 1 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、 1 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、 2 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 10

チル) - 6 - メチルピリダジン - 3 (2 H) - オン、5 - クロロ - 1 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、1 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - メトキシ - 1 H - ピロール - 2 (5 H) - オン、1 - メチル - 3 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン、1 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) アゼチジン - 2 - オン、5 , 5 - ジメチル - 3 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) オキサゾリジン - 2 , 4 - ジオン、3 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) チアゾール - 2 (3 H) - チオン、4 , 5 - ジメチル - 3 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) チアゾール - 2 (3 H) - チオン、4 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - (メチルチオ) - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 (4 H) - チオン、1 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 2 (1 H) - チオン、2 - ((6 , 8 - ジクロロ - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - メチル ピリダジン - 3 (2 H) - オン、1 - ((6 , 8 - ジクロロ - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - オン、1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、1 - ((6 - クロロ - 2 - フェニル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、及び 1 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) アゼチジン - 2 - オン。

【 0 1 1 2 】

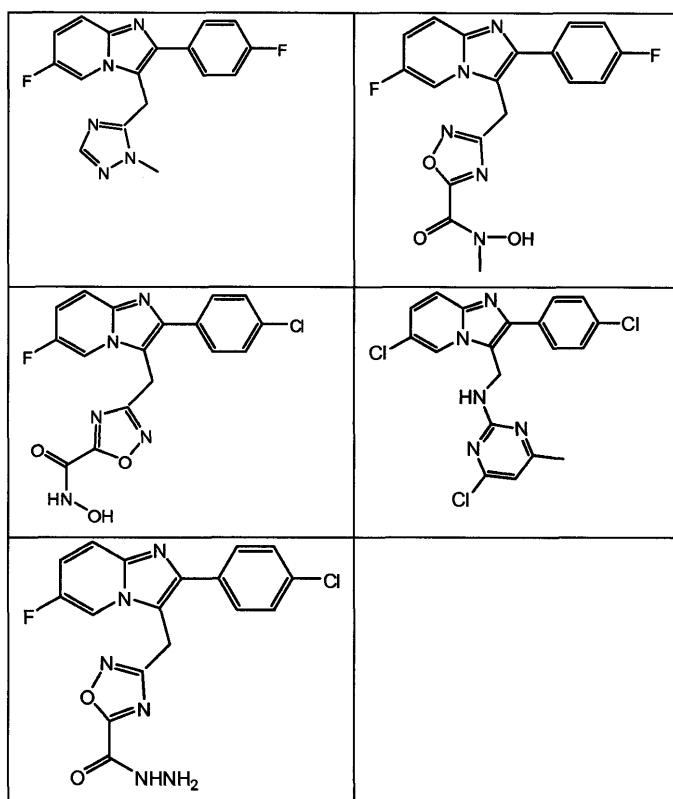
以下の化合物は式 I V で表される化合物の実例であるが、本発明は以下に記載の化合物に限定されるものではない：N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - アミン、4 - メチル - N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 2 - アミン、N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピラジン - 2 - アミン、N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 2 - アミン、4, 6 - ジメチル - N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 2 - アミン、4, 6 - ジクロロ - N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 2 - アミン、5 - プロモ - N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 2 - アミン、3, 5 - デオキシ - N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 2 - アミン、N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 2 - アミン、N - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 2 - アミン、N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) イソオキサゾール - 3 - アミン、N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) チアゾール - 2 - アミン、3 - メチル - N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) イソチアゾール - 5 - アミン、(6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - N - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) メタンアミン、1 - メチル - N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - アミン、5 - クロロ - N - ((6 - メチル - 2

- p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 2 - アミン、N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1H - イミダゾール - 2 - アミン、1 - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 1H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール、2 - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メトキシ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン、3 - ((4 - メチル - 4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ) メチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン、3 - ((1 - メチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イルチオ) メチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン、3 - ((4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ) メチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン、6 - メチル - 3 - ((フェニルチオ) メチル) - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン、N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1H - イミダゾール - 2 - アミン、3 - ((5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルチオ) メチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン、3 - ((1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルチオ) メチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン、N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン、エチル5 - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート、N - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - メチルピリミジン - 2 - アミン、N - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - アミン、5 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボニトリル、N - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - メトキシ - 6 - メチルピリミジン - 2 - アミン、N - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 4 , 6 - ジメトキシピリミジン - 2 - アミン、N - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] チアジアゾール - 4 - アミン、6 - メチル - 3 - ((チオフェン - 2 - イルチオ) メチル) - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン、6 - メチル - 3 - ((ピリジン - 3 - イルオキシ) メチル) - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン、N - ((6 , 8 - ジクロロ - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - アミン、N - ((6 , 8 - ジクロロ - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1H - イミダゾール - 2 - アミン、3 - ((4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イルチオ) メチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン、3 - ((ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イルチオ) メチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン、N - ((2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - メチルピリミジン - 2 - アミン、N - ((6 - クロロ - 2 - フェニルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - メチルピリミジン - 2 - アミン、4 - メチル - N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) チアゾール - 2 - アミン、N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 - アミン、N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミン、及び 2 - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) - 3 - メチルイソキノリン - 1 (2H) - オン。 50

【0113】

模範的な実施態様では、本発明は、表2に記載の構造を有する化合物を提供する。

【表2】



10

20

【0114】

種々の実施態様において、本発明の化合物は、1つ以上のベンゾジアゼピン受容体に対して活性を有する。本発明の種々の実施態様では、本発明の化合物は、10 μ Mで少なくとも40%阻害のベンゾジアゼピン中枢受容体及び/又はベンゾジアゼピン末梢受容体に対する活性を有する。特定の実施態様では、化合物は、1 μ M以下のIC₅₀でベンゾジアゼピン中枢受容体及び/又はベンゾジアゼピン末梢受容体に対する活性を有する。種々の実施態様では、本発明の化合物は、0.3 μ M以下のIC₅₀でベンゾジアゼピン中枢受容体及び/又はベンゾジアゼピン末梢受容体に対する活性を有する。特定の実施態様では、本発明は、0.1 μ M以下のIC₅₀でベンゾジアゼピン中枢受容体及び/又はベンゾジアゼピン末梢受容体に対する活性を有する化合物を提供する。

30

【0115】

模範的な実施態様では、本発明は、ベンゾジアゼピン末梢受容体よりもベンゾジアゼピン中枢受容体に2倍(two-fold)選択的である化合物を提供する。種々の実施態様では、本発明の化合物は、ベンゾジアゼピン末梢受容体よりもベンゾジアゼピン中枢受容体に10倍選択的である。特定の実施態様では、本発明の化合物は、ベンゾジアゼピン末梢受容体よりもベンゾジアゼピン中枢受容体に50倍選択的である。模範的な実施態様では、本発明の化合物は、ベンゾジアゼピン中枢受容体とベンゾジアゼピン末梢受容体との両方にに対して、同様の活性(2倍未満の差として定義される)を有することができる。当業者であれば、亜類型がGABA-Aモジュレーターの作用に寄与することを理解するであろう。種々の亜類型に有利に働くそのような化合物は、種々の治療効果を有することができる。調節の規模(例えば、部分モジュレーター)は、インビボ(in vivo)で影響を及ぼすことができる。アルファ2及び/又はアルファ3よりもアルファ1に有利に働く調節は、催眠鎮静作用を有する(例えば、ゾルペデム(zolpedem)、ザレプロン)。アルファ1への低い選択性を有する化合物は、より低い鎮静を有する抗不安作用を示すことができる。アルファ5への選択性を有する化合物は、記憶/認識増強効果を有することができる。

40

50

【0116】

本発明は、本明細書に記載の化合物を活性剤として含む医薬組成物を更に提供する。

【0117】

本明細書において、「医薬組成物」は、その他の化学成分（例えば、生理学的に適当な担体及び賦形剤）を有する、本明細書に記載の化合物1つ以上、あるいは、その化合物の生理学的に許容可能な塩又は溶媒和物（水和物を含む）の調製物を指す。

【0118】

式I、II、III、IVで表される化合物及び本明細書に記載のその他の化合物を含む医薬組成物は、単位投薬形態で都合よく提供されることができ、そして、薬学業界でよく知られている任意の方法によって調製することができる。好ましい単位投薬剤形は、活性成分の又は薬学的に許容可能なその塩の、有効量又はその適当な画分を含むものである。予防又は治療用量の大きさは、通常は、治療すべき病態の性質及び重症度並びに投与経路により変化する。用量及びおそらく投与回数も、個々の患者の年齢、体重、及び応答に従って変化する。一般的に、用量は、単回又は分割用量で、約0.1mg～約7000mg、例えば、約1mg～約100mg、又は約25mg～約50mgの範囲にわたる。いくつかの実施態様では、用量は、単回又は分割用量で、約50mg～約500mg、例えば、約100mg～約500mgの範囲にわたることができる。本発明の化合物は、単位投薬量 (unit dosage) の形態で提供することができる。本発明の化合物の用量は、1回、2回、3回、4回、5回、6回又はそれ以上の回数/1日で投与することができる。子供、65歳超の患者、及び腎機能又は肝機能の低下している患者が始めに低用量を受けること、及び、個々の患者の応答及び/又は血中濃度に基づいて投薬を滴定することができる。当業界において明らかのように、場合によりこれらの範囲外の投薬を使用することが必要となることがある。更に、臨床医又は治療する医師は、個々の患者の反応に応じて、どのように及びいつ治療を中断、調整又は終了するかということを理解していることに注意されたい。

【0119】

或る実施態様では、医薬組成物は、式I（式中、ZはCH、Dであり、Qは1-メチル-1,2,4-トリアゾール-5-イル基であり、R¹及びR²はH、Dであり、R³は6位でFであり、R⁴は4'位でFであり、そして、R⁵及びR⁶はHである）の化合物を含む。

【0120】

本発明の或る観点は、併用療法に関する。このタイプの治療は、活性成分を同時投与することによって、単一の治療剤のみの投与により達成される治療効果よりも大きな治療効果を達成することができるので有利である。或る実施態様では、2つ以上の治療剤の同時投与により、相乗効果（すなわち、治療効果が、個々の組成物の組合せの治療効果の合計よりも大きいこと）が達成される。その他の実施態様では、2つ以上の治療剤の同時投与によって、增幅効果が達成される。

【0121】

併用療法を含む活性成分は、单一投薬形態を介するか、又は、各々の活性剤を別個に投与することにより投与することができる。特定の実施態様では、第1及び第2治療剤を单一投薬形態で投与する。治療剤は、単一の錠剤、丸剤、カプセル剤、又は非経口投与用液剤などで剤形化することができる。

【0122】

あるいは、第1治療剤及び第2治療剤を、別個の組成物として（例えば、別個の錠剤又は液剤として）投与することができる。第1活性剤を第2活性剤と同時に投与するか、又は、第2治療剤の投与の合間合間に第1治療剤を投与することができる。第1及び第2治療剤の投与の間の時間の長さを調節して、所望の治療効果を得ることができる。場合により、第1治療剤の投与から数分（例えば、1、2、5、10、30、又は60分）後に、第2治療剤を投与することができる。あるいは、第1治療剤の投与から数時間（例えば、2、4、6、10、12、24、又は36時間）後に、第2治療剤を投与することができ

10

20

30

40

50

る。特定の実施態様では、第1治療剤の投与の間で、第2治療剤の複数投薬量を投与することができる。例えば、第1治療剤投与から2時間後に第2治療剤を投与して、そして、第1治療剤投与から10時間後に第2治療剤を再び投与することができる。あるいは、第2治療剤の投与の間で、第1治療剤の複数投薬量を投与することができる。重要なことには、各々の活性成分の治療効果が、各々の治療剤の持続期間の少なくとも一部分にわたって重複する事が好ましく、その結果、併用療法の全体の治療効果が、一部分で、併用療法の複合効果又は相乗効果に起因する。

【0123】

活性剤の投薬量は、通常、各々の剤の組合せの薬力学的特徴、活性剤の投与態様及び投与経路、治療されるべき患者の健康状態、所望される治療範囲、併用療法の性質及び種類、並びに、場合により、治療回数及び所望の効果の性質を含む多数の要因により左右される。一般的に、活性成分の投薬量範囲は、しばしば、約0.001～約250mg/kg（体重）/日にある。例えば、体重約70kgの一般成人の場合には、約0.1～約25mg/kg（体重）の範囲にある投薬量が通常好ましい。しかしながら、治療対象者の年齢及び体重、目的とする投与経路、投与される特定の剤などに応じて、この一般投薬量範囲をいくらか変化させることが必要である。併用療法において2種類以上の異なる活性剤を一緒に使用するので、各々の活性剤の効能とこれらを一緒に使用することによって達成される相互効果とを考慮する必要がある。重要なことには、特定の哺乳類に対する投薬量範囲及び最適投薬量の決定は、即時の公開の利益を有する当業者のうちの一人の能力の範囲内でうまく行う。

10

【0124】

特定の実施態様では、第2成分に対して、比較的大量の第1成分を有する薬学的組合せが有利であることができる。場合により、第2活性剤に対する第1活性剤の割合は、30:1、20:1、15:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、又は5:1である。特定の実施態様では、医薬剤のより均等な分散を有する事が好ましい。場合により、第2活性剤に対する第1活性剤の割合は、4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3、又は1:4である。特定の実施態様では、第1成分に対して、比較的大量の第2成分を有する薬学的組合せが有利であることができる。場合により、第1活性剤に対する第2活性剤の割合は、30:1、20:1、15:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、又は5:1である。重要なことには、第1治療剤及び第2治療剤の前記組合せのいずれかを含む組成物を、一日当たり1回、2回、3回、4回、5回、6回、又はそれ以上の回数の分割用量で投与するか、あるいは、所望の結果を得るのに効果的な放出率を提供する形態で投与することができる。好ましい実施態様では、投薬形態は、第1活性剤と第2活性剤との両方を含む。より好ましい実施態様では、投薬形態は1日に1回だけ投与され、そして、第1及び第2活性剤の両方を含む。

20

30

【0125】

例えば、ヒトへの経口投与を目的とする剤形は、第1治療剤0.1mg～5gと第2治療剤0.1mg～5gとを含むことができ、これらは、組成物全体の約5～約95%までの担体材料の適當且つ便利な量と共に調合される。単位投薬量は、通常、第1治療剤約0.5mg～約1500mgと第2治療剤約0.5mg～約1500mgとを含むであろう。好ましい実施態様では、投薬量は、0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、10mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg、又は1000mgなどの最大で1500mgの第1治療剤を含む。好ましい実施態様では、投薬量は、0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、10mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg、又は1000mgなどの最大で1500mgの第2治療剤を含む。

40

【0126】

第1及び第2治療剤の最適比は、当業界で公知の標準アッセイによって決定することができる。例えば、フェニル-p-ベンゾキノン試験を使用して鎮痛作用を立証することが

50

できる。マウスでのフェニル - p - ベンゾキノン誘導ライジング試験 (H. Blumbergら、1965、Proc. Soc. Exp. Med. 118:763-766) 及びそれらの公知の改良物は、ヒトの鎮痛作用に対して有効な相関関係を有する種々のクラスの鎮痛剤の鎮痛作用を検出及び比較するために使用される標準的な手順である。アイソボログラムで表示されるマウスでのデータを、個々の化合物の経口で有用な鎮痛用量が公知である他の種に対して置き換えるか、又は、予測することができる。この方法は、マウスアイソボログラフからの最も適合する回帰分析曲線についての各々の用量比での E D 5 0 用量 % を読み込むこと、各々の成分にその有効な種の用量を掛けること、そして、次に、C O X - 2 阻害とオピオイド鎮痛薬との量比率を形成することからなる。鎮痛性についての基本的な相関関係によって、ヒトでの有効性範囲の予測が可能になる (E.W. Pelikan、1959、The Pharmacologist 1:73)。従って、組合せのための種々の用量比及び個々の化合物についての全てのデータを使用する、等有効量置換モデル及び曲線回帰分析の適用を使用して、予想外に増大した (すなわち、得られる活性が、個々の成分の活性の合計から予想されるものよりも大きい) 鎮痛作用を有する活性剤の組合せの存在を立証することができる。

【 0 1 2 7 】

前記化合物の毒性及び治療有効性は、例えば、L D 5 0 (母集団の 5 0 % に対する致死用量) 及び E D 5 0 (母集団の 5 0 % に対して治療が有効である用量) を決定するための、細胞培養における又は実験動物における標準的な薬学的手順によって決定することができる。毒性と治療効果との間の用量比は、治療指数であり、そして、L D 5 0 / E D 5 0 比として表されることができる。高い治療指数を示す化合物が好ましい。これらの細胞培養アッセイ及び動物実験によって得られるデータを、ヒトでの使用のための投薬量範囲の剤形化に使用することができる。このような化合物の用量は、毒性を全く又はほとんど有さない E D 5 0 を含む血中濃度の範囲内にあることが好ましい。投薬量は、使用される投薬形態及び用いられる投与経路に応じて、この範囲内で変化させることができる。本発明の方法で使用される任意の化合物に対して、細胞培養アッセイからはじめに治療有効量を予測することができる。動物モデルにおいて用量を制定して、I C 5 0 (すなわち、細胞培養において決定される未処理の対照群と比較したときの、感染細胞の R T 産出物の半数阻害を達成する試験化合物の濃度) を含む血漿濃度範囲を達成するすることができる。このような情報を使用して、ヒトにおける有効な用量を一層正確に決定することができる。血漿中のレベルを、例えば、高速液体クロマトグラフィー (H P L C) によって、測定することができる。

【 0 1 2 8 】

《相乗効果及び増大効果》

用語「相乗的な」は、任意の 2 種類以上の単一剤の相加効果よりも、より効果的である組合せのことを指す。相乗効果によって、任意の個々の治療よりも低い量 (低用量) で、疾患を効果的に治療することができる。低用量を用いることにより、有効性を軽減させずに、低い毒性をもたらすことができる。更に、相乗効果は、有効性の改良 (結合活性の改良) をもたらすことができる。最後に、相乗効果は、任意の単一の治療と比較して、疾患の回避又は軽減における改良をもたらすことができる。

【 0 1 2 9 】

併用療法によって、いずれかの医薬を単独で使用する場合に通常必要とされるであろう用量よりも、低用量の第 1 治療剤又は第 2 治療剤を用いること (本明細書中では、「明確な一方向の相乗効果 (apparent-one-way synergy)」)、あるいは、低用量の両方の治療剤を用いること (本明細書中では、「明確な二方向の相乗効果 (apparent-two-way synergy)」) が可能になる。

【 0 1 3 0 】

特定の実施態様において、第 1 治療剤と第 2 治療剤との間で示される相乗効果は、第 2 治療剤の投薬量を用いずに第 1 治療剤の投薬量が投与される場合に、前記第 1 治療剤の治療効果を上げるのに足らない、ということである。あるいは、第 1 治療剤と第 2 治療剤との間で示される相乗効果は、第 1 治療剤の投薬量を用いずに第 2 治療剤の投薬量が投与さ

10

20

30

40

50

れる場合に、前記第2治療剤の治療効果を上げるのに足らない、ということである。

【0131】

用語「増大効果」又は「増大」は、化合物の1つが患者に投与されるその他の化合物(単数又は複数)の治療効果を増加又は増進させる場合の組合せを指す。場合により、増大効果は、特定の治療に対する有効性、耐用性、又は安全性、あるいは、それらの任意の組合せにおける改良をもたらすことができる。

【0132】

特定の実施態様において、本発明は、第1治療剤の治療有効量とともに、前記第1治療剤の治療効果を増大させるのに効果的な用量の第2治療剤を含む医薬組成物に関する。その他の実施態様において、本発明は、患者における第1治療剤の治療効果を、前記患者へ第2治療剤を投与することによって増大させる方法に関する。種々の実施態様において、本発明は、第2治療剤の治療有効量とともに、前記第2治療剤の治療効果を増大させるのに効果的な用量の第1治療剤を含む医薬組成物に関する。選択された実施態様において、本発明は、患者における第2治療剤の治療効果を、前記患者に第1治療剤を投与することによって増大させる方法に関する。

10

【0133】

特定の好ましい実施態様では、本発明は、一部において、治療効果を得るのに十分な量の第1治療剤と、第2治療剤との相乗的な組合せを対象とするものである。例えば、特定の実施態様では、第1治療剤の単独の用量により得られる治療効果よりも少なくとも約2倍(あるいは、少なくとも4、6、8、又は10倍)の治療効果を達成する。特定の実施態様では、相乗的な組合せによって、第1治療剤の単独の用量で得られる治療効果よりも最大で約20、30又は40倍大きい治療効果が提供される。そのような実施態様では、相乗的な組合せが、本明細書中で「明確な一方向の相乗効果」と称される前記効果を提示する。「明確な一方向の相乗効果」とは、第2治療剤の用量が第1治療剤の効果を相乗的に増強するが、第1治療剤の用量は第2治療剤の効果を著しく増強させるものでないようであることを意味する。

20

【0134】

特定の実施態様では、活性剤の組合せは二方向の相乗効果を示す。二方向の相乗効果とは、第2治療剤が第1治療剤の効果を増強し、そして、第1治療剤が第2治療剤の効果を増強することを意味する。従って、本発明の種々の実施態様は、薬物間での相乗効果によって第1治療剤と第2治療剤との各々の用量を低減させ、そして、用量を低減した薬物の組合せに由来する治療効果を増強させる、第2治療剤と第1治療剤との組合せに関する。第2治療剤に対する第1治療剤の効力比の理由から、二方向の相乗効果は、実際の投与量において、必ずしも容易に明らかになるわけではない。例えば、一方の治療剤がもう一方の治療剤と比べて非常に高い治療有効性を示す場合には、二方向の相乗効果を検出することが困難となる。

30

【0135】

併用療法の相乗効果を、生物活性アッセイにより評価することができる。例えば、EC₅₀値に基づいてほぼ等効力の治療効果を与えるように設計されるモル比で、治療剤を混合することができる。次に、各々の組合せのために3つの異なるモル比を使用して、相対力の予測における変動を可能にする。これらのモル比を、希釈系列にわたって維持する。併用療法と平行して、相当する単剤療法も標準一次アッセイフォーマット(standard primary assay format)を使用して評価する。単剤療法の治療効果と併用療法の治療効果との比較によって、相乗効果の指標が提供される。併用分析の設計についての更なる詳細は、B E Korba (1996) *Antiviral Res.* 29:49中に見出すことができる。相乗効果、加算性、又は拮抗作用の分析は、CalcuSynTMプログラム(Biosoft, Inc.)を使用する前述のデータの分析によって決定することができる。このプログラムは、モンテカルロ統計パッケージを使用する統計的評価との組み合わせで、広く一般に認められたChou及びTalalayの方法を使用することにより薬物の相互作用を評価するものである。データは、標準偏差との、50%有効(median-effect)プロット及び用量有効(dose-effe

40

50

cts) プロット、アイソボログラフ、並びに組合せ指数 (C I ; combination index) プロットを含む複数の異なるフォーマットで表示される。後者の分析では、1.0より大きい C I は拮抗作用を表し、そして、1.0未満の C I は相乗効果を表す。

【 0 1 3 6 】

本発明の組成物は、中等度～重度の疾患の緩和を得る機会を提示する。第1及び第2治療剤の本発明の組合せによって提供される相乗効果及び/又は相加効果によって、各々の治療剤の低減した投薬量を使用することが可能になる。その他の又は両方の薬物のより少ない量を使用することによって、各々に関連する副作用を、その数及び程度において、低減させることができる。更に、本発明の組合せは、特に過敏な一部の患者に対する副作用を防ぐ。

10

【 0 1 3 7 】

本発明の或る観点は、本発明の医薬組成物、あるいは薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、包接化合物、多形相、又は共結晶、及び、抗うつ剤に関する。抗うつ剤の限定されない例としては、以下に限定されるものではないが、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミン再取り込み阻害剤、5-HT2A受容体モジュレーター、三種類の (triple) 再取り込み阻害剤、及び二種類の (double) 再取り込み阻害剤を挙げることができる。その他の観点では、本発明は、気分障害 (mood disorder) をわずらう患者を治療する方法を開示するものであって、前記方法は、本発明の化合物又は薬学的に許容可能な塩、及び、抗うつ剤の治療有効量を、それを必要とする患者へ同時投与する工程を含む。

20

【 0 1 3 8 】

5-HT2A受容体モジュレーターの限定されない例としては、MDL100907、SR46349B、YM992、ファナンセリン、オキサゾリジン化合物A、フェニルインドール化合物A、ピペリジニル化合物B、スピロアザ環式化合物C、又はアザ環式化合物D、あるいは、それらのうちのいずれかの1つの薬学的に許容可能な塩、包接化合物、多形相、又は共結晶を挙げることができる。

【 0 1 3 9 】

セロトニン再取り込み阻害剤の限定されない例としては、シタロプラム、デュロキセチン、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、ミルナシプラン、パロキセチン、セルトラリン、クロミンプラミン、フェモキセチン、インダプリン、アラプロルクレート、セリクラミン、又はイホキセチン、あるいは、それらのうちのいずれかの1つの薬学的に許容可能な塩、包接化合物、多形相、又は共結晶を挙げることができる。

30

【 0 1 4 0 】

ノルエピネフリン再取り込み阻害剤の限定されない例としては、デシプラミン、マプロチリン、ロフェプラミン、レボキセチン、オキサプロチリン、フェゾラミン、トモキセチン、又は (S, S) - ヒドロキシブロピオン、あるいは、それらのうちのいずれかの1つの薬学的に許容可能な塩、包接化合物、多形相、又は共結晶を挙げることができる。

【 0 1 4 1 】

本発明による使用のための医薬組成物は、活性化合物を医薬的に使用されることのできる調製物へ処理することを容易にする賦形剤及び補助剤を含む、1つ以上の生理学的に許容可能な担体を使用して、従来の方法で剤形化することができる。剤形のその他の成分と適合し、その受容者に対して有害でないという意味で、担体は許容可能でなければならぬ。適当な剤形化は、選択される投与経路に左右される。当業者により理解されるように、担体は、対象への投与に適当であるように低毒性である必要がある。

40

【 0 1 4 2 】

GABAを阻害する化合物を、医薬組成物として剤形化することができ、そして、選択された投与経路、すなわち、経口経路、直腸経路、局所経路 (皮膚経路、口腔経路、舌下経路、及び眼内経路を含む)、又は非経口経路、静脈による経路、筋内経路、局所経路、経皮経路、皮内経路、関節内経路、又は皮下経路に適合する種々の形態で、哺乳類の対象 (例えば、ヒト患者) へ投与することができる。

50

【0143】

経口投与では、当業界に周知の薬学的に許容可能な担体と活性化合物とを組み合わせることによって化合物を容易に剤形化することができる。患者による経口摂取のためには、前記担体によって、錠剤、丸剤、糖衣剤、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー、懸濁液などとして化合物を剤形化することができる。必要な場合には適当な補助剤を追加した後で、固体の賦形剤を使用して、得られる混合物を粉場合により碎して、そして、顆粒の混合物を処理して、経口用途のための薬理学的調製物を製造して錠剤又は糖衣剤のコアを得ることができる。適当な賦形剤は、特に、充填剤（例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、又はソルビトールの糖類）；セルロース調製物（例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボメチルセルロースナトリウム）；及び／又は生理学的に許容可能なポリマー（例えば、ポリビニルピロリドン（PVP））である。必要な場合には、崩壊剤（例えば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、あるいは、アルギニン酸又はその塩（例えば、アルギニン酸ナトリウム））を加えることができる。

【0144】

更に、本発明の化合物が胃内環境にさらされることを防ぐことが望ましいので、腸溶コーティングも有用であることがある。

【0145】

経口で使用されることのできる医薬組成物としては、ゼラチン製のプッシュフィット（push-fit）カプセル、及び、ゼラチン及び可塑剤（例えば、グリセロール又はソルビトール）製の軟質の密封カプセルを挙げることができる。プッシュフィットカプセルは、充填剤（例えば、ラクトース）、結合剤（例えば、デンプン）、潤滑剤（例えば、タルク又はステアリン酸マグネシウム）、及び場合により安定剤との混合剤において活性成分を含むことができる。軟質カプセルでは、活性化合物を適当な液剤（例えば、脂肪油類、流動パラフィン、又は液体ポリエチレングリコール類）に溶解又は懸濁することができる。更に、安定剤を加えることができる。

【0146】

口内の局所投与（例えば、口腔又は舌下）のための組成物としては、風味付けされた（flavored）基材（例えば、スクロース及びアカシア又はトラガカント）中に活性成分を含むゼンジ剤、及び、基材（例えば、ゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアカシア）中に活性成分を含むトローチ剤を挙げることができる。経口投与用の全ての剤形は、選択された投与経路に適当な投薬量にあることが好ましい。

【0147】

注射用には、本発明の化合物を水溶液（好ましくは、例えば、ハネク溶液又はリンガー溶液の生理学的に適合性のある緩衝剤、あるいは、生理食塩水緩衝剤）へ剤形化することができる。経粘膜及び経皮投与用には、透過すべき障壁に適当な浸透剤を組成物中に使用することができる。このような浸透剤（例えば、DMSO又はポリエチレングリコールが挙げられる）は、当業界に公知のものである。

【0148】

吸入による投与用には、本発明により使用される化合物は、適当な噴射剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロ-テトラフルオロエタン、又は二酸化炭素）の使用と共に、加圧パック又は噴霧器からのエアロゾールスプレー・プレゼンテーション（presentation）の形態で便利に供給される。加圧エアロゾールの場合には、定量を供給するためのバルブを提供することによって投薬量単位を決定することができる。吸入器又は注射器で使用するための（例えば、ゼラチンの）カプセル剤及びカートリッジ剤は、化合物の粉末混合物及び適当な粉末ベース（例えば、ラクトース又はスターチ）を含有させて剤形化することができる。

【0149】

非経口投与用の医薬組成物としては、酸化防止剤、緩衝剤、静菌薬及び溶質（目的とす

10

20

30

40

50

る受容者の血液に対して剤形を等張にする)を含むことのできる滅菌注射水溶液及び滅菌注射非水溶液を挙げることができる。化合物は、懸濁化剤及び増粘剤を含むことのできる水性滅菌懸濁液及び非水性滅菌懸濁液も含む。非経口投与用の水溶液中の医薬組成物は、水溶性の形態の活性成分を含む。更に、活性成分の懸濁液は、適当な油性の注射懸濁液として調製ができる。適当な親油性溶媒又は媒体としては、脂肪油類(例えば、ゴマ油)、又は合成脂肪酸エステル類(例えば、オレイン酸エチル)、トリグリセリド類又はリポソーム類を挙げることができる。水性注射懸濁液は、前記懸濁液の粘度を増加させる物質(例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール又はデキストラン)を含むことができる。場合により、懸濁液は、適当な安定剤又は化合物の溶解度を増加させる剤を含み、高濃縮液の調製を可能にことができる。

10

【0150】

剤形は、多数回用量(multi-dose)容器(例えば、密封されたアンプル及び薬瓶)の単位用量で提供することができ、そして、使用直前に滅菌液体担体(例えば、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)など)の追加のみを必要とするフリーズドライ(凍結乾燥)状態で貯蔵することができる。即時注射液及び懸濁液は、前記種類のような滅菌粉末剤、顆粒剤及び錠剤から調製されることができる。

【0151】

本発明の化合物は、例えば、従来の座剤ベース(例えば、カカオ脂、ポリエチレングリコール、又はその他のグリセリド類)を使用する直腸組成物(例えば、座剤又は滞留かん腸剤)に剤形化することができる。

20

【0152】

治療すべき病態の重症度及び応答性に応じて、数日~数週間まで続く治療の経過にともなって、あるいは、治癒がもたらされるか又は病態の軽減が達成されるまで、投与は、徐放性組成物の単独投与であることもできる。投与されるべき組成物の量は、当然ながら、多数の要因(治療対象、苦痛の重症度、投与方法、処方する医師の判断を含む)に左右される。本発明の化合物は、1日当たり0.001~250mg/kgの用量で経口的に又は注射により投与することができる。成人の用量範囲は、通常1日当たり0.5mg~10gである。錠剤又は不連続単位で提供されるプレゼンテーションのその他の形態は、好都合なことに、前記投薬量で効果的である本発明の化合物の一回の量を含むか、又は、例えば、5mg~500mg、通常約10mg~200mgを含む単位の前記化合物の量を複数回として含むことができる。患者に投与される化合物の正確な量は、担当医師の責任となるである。しかしながら、使用される用量は、多数の要因(患者の年齢及び性別、治療される正確な疾患、及びその重症度を含む)に左右されるであろう。また、投与経路も、病態及びその重症度により変化することができる。

30

【0153】

本明細書で使用されるように、及び、当業者により理解されるように、「化合物」の記載は、その化合物の塩、溶媒和物、及び包接錯体を含むものと意図される。用語「溶媒和物」は、本明細書中に記載の化合物及び/又は固体の状態で式I、II、III、又はIVにより表される化合物(ここで、適当な溶媒の分子は、結晶格子中に組み込まれる)を指す。治療的投与に適当な溶媒は、投与される投薬量で生理学的に許容可能である。治療的投与に適当な溶媒の例としては、エタノール及び水である。水が溶媒である場合には、前記溶媒和物は水和物と称される。一般に、適当な溶媒中に化合物を溶解し、そして、溶媒和物を冷却又は貯蔵で単離することによって、溶媒和物を形成する。溶媒和物は、通常、乾燥させるか、又は、周囲条件下に共沸させる。包接錯体は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 19th Ed. (1995) volume 1, page 176-177に記載されており、この文献は参照することにより本明細書中に組み込まれる。最も一般に使用された包接錯体は、シクロデキストリンを利用する包接錯体であり、そして、天然及び合成の全てのシクロデキストリン錯体が特に特許請求の範囲内に包含される。

40

【0154】

用語「薬学的に許容可能な塩」は、無機酸及び塩基並びに有機酸及び塩基を含む、薬学

50

的に許容可能な非毒性の酸又は塩基から調製される塩のことを指す。本発明の化合物が塩基性である場合には、塩は、無機酸及び有機酸を含む薬学的に許容可能な非毒性の酸から調製することができる。本発明の化合物に適當な薬学的に許容可能な酸付加塩としては、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシレート)、安息香酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、エテンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、粘液酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などが挙げられる。化合物が酸性の側鎖を含有する場合には、本発明の化合物に適當な薬学的に許容可能な塩基付加塩としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、及び亜鉛からつくられる金属塩、又は、リシン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)及びプロカインからつくられる有機塩が挙げられる。
10

【0155】

特に前述される成分に加えて、本発明の剤形は、問題の剤形のタイプについての関連を有する当業界で常用のその他の剤を含むことができる(例えば、経口投与用に適當な剤として、香料を含むことができる)。

【0156】

組成物は、活性成分を含有する1つ以上の単位投薬形態を含むことのできる包装デバイス又はディスペンサーにおいて提供されることができる。包装デバイスの例としては、金属又はプラスチックホイル(例えば、ブリスター・パック)及び吸入用噴霧器が挙げられる。包装デバイス又はディスペンサーは、投与のための使用説明書を伴うことができる。適合性のある医薬担体に剤形化される本発明の化合物を含む組成物は、適當な容器に入れることもでき、そして、目的とする病態の治療用にラベル化されることもできる。
20

【0157】

I I I . 化学合成

「保護」、「脱保護」及び「保護された」官能基に関する用語は、本出願中至る所に出現する。前記用語は当業者によく理解されており、一連の試薬を用いる逐次的処理を含むプロセスの文脈において使用される。その文脈では、保護基は、保護しなければ官能基が反応するであろうがその反応が望ましくないようなプロセスの工程の間、官能基をマスクするために使用される基を指す。保護基は、その工程での反応を妨害するが、その後で除去して元の官能基を露出することができる。その除去、すなわち「脱保護」は、官能基が妨害するであろう反応(単数)又は反応(複数)の完結後に行なわれる。従って、本発明のプロセスにおいて指定されるように、一連の試薬が指定されるとき、当業者は、「保護基」として適しているような基を容易に想定することができる。その目的に適した基は、化学分野の標準的教科書、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis by T.W. Greene [John Wiley & Sons, New York, 1991]において論じられている。前記教科書は参照することにより本明細書に組み込まれる。
30

【0158】

有機化学者により使用される略語の包括的リストは、Journal of Organic Chemistryの各巻の第1号に出ている。「Standard List of Abbreviations」と題する表に典型的に提示されているリストは、参照することにより本明細書に組み込まれる。
40

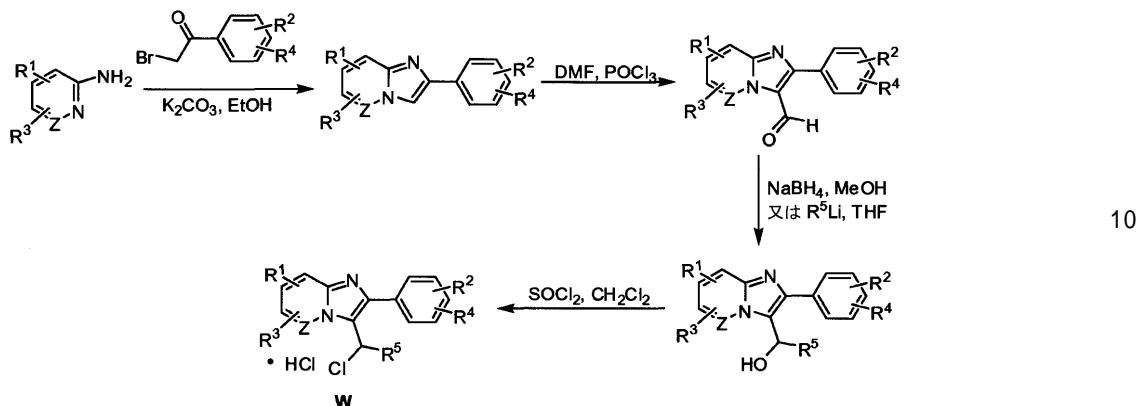
【0159】

一般的に、本発明の化合物は、例えば以下に記載されるような一般反応工程式により示される方法により、又は、その修正形態により、容易に入手可能な出発材料、試薬及び従来の合成手順を用いて、調製することができる。これらの反応においては、それ自身知られているが、本明細書に記載しない変形形態を利用することも可能である。出発材料は、例えば適当に置換されたベンゾイミダゾール環式化合物の場合には、市販のものであるか、実施例に記載されるように合成されるか、又は、同業者に周知の方法により得ることができるかのいずれかである。
50

【0160】

本発明の化合物のいくつかのための、構造タイプWの出発材料は、以下のように調製される：

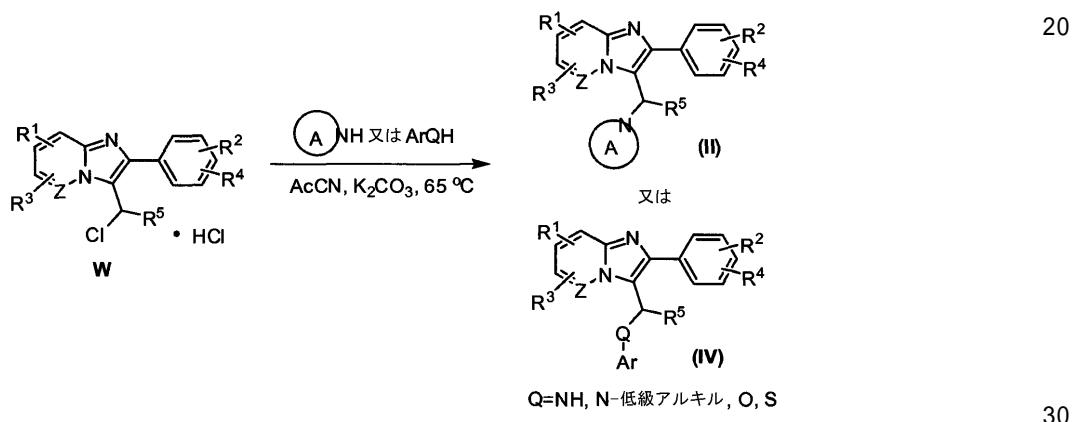
【化21】



【0161】

本発明の化合物のいくつかは、方法A(式II及IVの合成のための)により調製される：

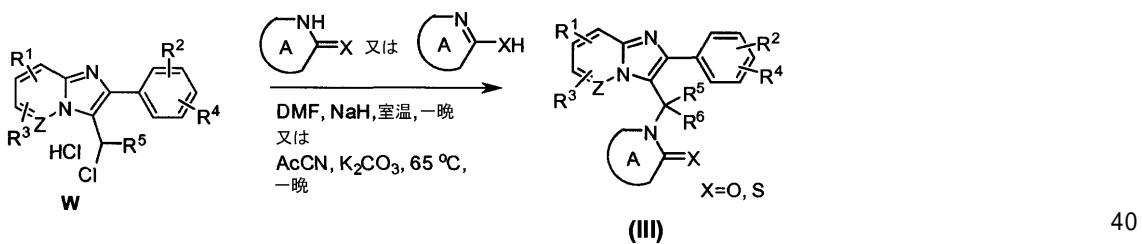
【化22】



【0162】

本発明の化合物のいくつかは、方法B(式IIIの化合物の合成のための)により調製される：

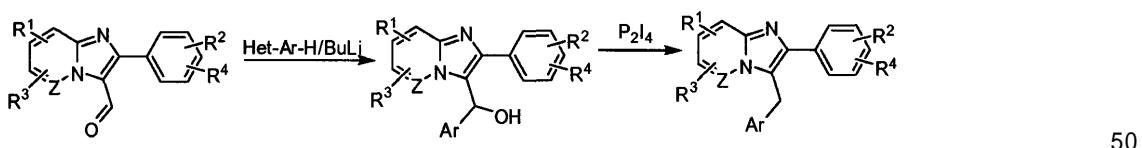
【化23】



【0163】

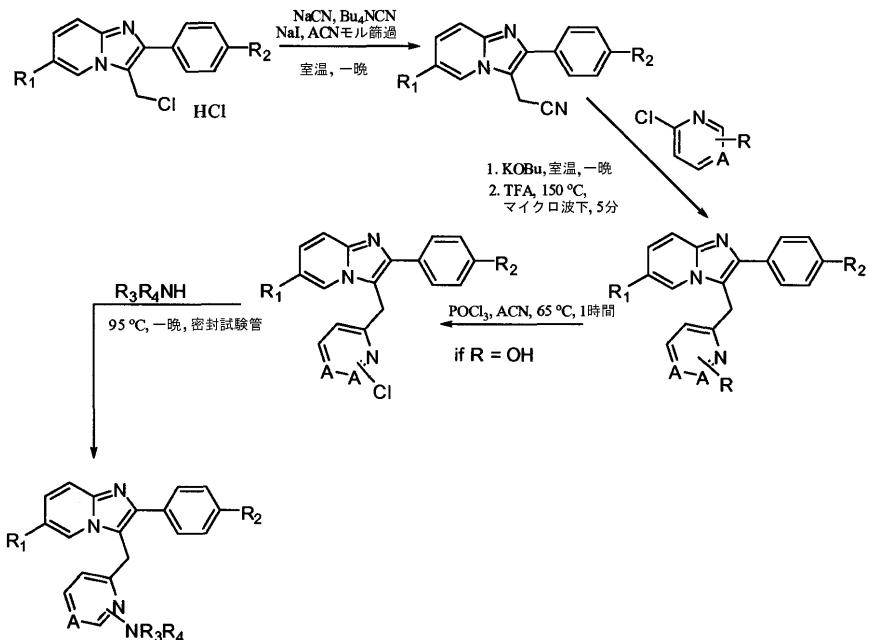
本発明の化合物のいくつかは、方法C(式IVの合成(式中、Yは無である)のための、アルデヒドに対する求核付加反応及び脱水酸化反応のための一般手順)により調製される：

【化24】



【0164】

本発明の化合物のいくつかは、方法D(式IV(式中、Yは無である)のための、炭素-炭素結合の6員の芳香族側鎖を用いるイミダゾピリジン類の調製)により調製される:
【化25】



上記の方法により調製されない本発明のその他の化合物は、相当する項目において適宜記載される。

【0165】

IV. 適用

本発明の化合物は、GABA受容体複合体の活性の調節又はGABA介在活性の調節に有用であり、そして、中枢神経系(CNS)疾患(例えば、GAD及びパニック障害の不安障害)及びGABAが生理的役割を発揮すると考えられる種々の病態の治療及び予防に有用である。これらの病態としては、精神障害、痙攣性障害、攻撃的行動、筋痙攣又は緊張、抑鬱性又は双極性障害、認知障害、睡眠障害、神経変性眼疾患、神経変性、痛み、嘔吐又は摂食障害、及びそれから生じる合併症を挙げることができる。

【0166】

前述され、そして、以下に後述される化合物は、不安障害(心理学的要因及び生理学的要因の両方でのそれらの病因を有することができる)の治療及び/又は予防に有用である。情緒的ストレスは不安神経症を引き起こすことができ、前記不安神経症は、攻撃的な感情的衝動又は依存要求のコントロールを失うことへの個人の恐怖、並びに、結果として生じるその行動のコントロールを失うことへの個人の恐怖を表す。生理学的に、不安は、自律神経系放出と、関連する神経液性プロセスとに関するものである。数分~1時間続く急性の不安発作では、個人は、特に明白な理由もなく主観的恐怖感及びおそらく破壊的状況についての終始付きまとう恐怖(a haunting dread of catastrophe)を経験する。慢性的の不安は、心配、神経質、将来の出来事についての不確実性にさいなまれること、頭痛、疲労、及び亜急性自律神経症状により特徴付けられる、より深刻ではない長期にわたる症状を示す。

【0167】

更に、本明細書に記載の化合物は、精神病性障害の治療及び/又は予防において有用であり、前記精神病性障害は、慢性化する傾向があり、機能を損ない、そして、かき乱された(disturbed)思考、感情、及び一般行動の精神病的症状により特徴付けられる。明らかに、目標思考行動が困難になり、更に、鈍化及び不適切な感情が最も特徴的な感情の変化である。例えば、暴力の脅威、軽い攻撃的な突発行為(minor aggressive outbursts)、及び、攻撃的な行動のように、幻聴は一般的であることができ、そして、被害妄想は常

30

40

50

習的である。運動障害は、著しい過剰活動及び興奮から遅滞及び昏迷までの範囲にわたることができる。多くの場合、治療には、患者のコンプライアンスの諸問題を相殺するための経口又は長時間作用型蓄積注射のいずれかによる、本発明の化合物の薬理学的特性を有する精神安定薬、及びその他の抗精神病薬が含まれる。

【0168】

更に、本明細書に記載の化合物は、その他の疾患（例えば、癲癇のような痙攣性疾患）を治療及び/又は予防するのに有効である。発作性疾患又は癲癇は、意識、運動活動、感覚現象及び自律神経系の応答を変更させることがあり、そして、不適当な行動を促進させることのある、再発性の、突発性の、常習性の短時間の発作により特徴付けられる機能の中枢神経系疾患の幅広い群を表す。突発性病因又は症候性病因のいずれかの再発性の発作パターンは、癲癇と称される。再発性であるが一過性であるこれらのエピソードの最も一般的な形態は痙攣発作であり、前記痙攣発作としては、意識喪失、運動機能喪失、及び制御喪失を挙げることができ、そして、これは四肢の強直性又は間代性痙攣を発生させることがある。癲癇の薬理学治療は、病因よりもむしろ発作のタイプに基づいて制御することを目的としてきた。従って、痙攣は、広範囲だが明確なタイプ（強直・間代発作（大発作）、部分（局所）発作、精神運動（複雑部分）発作、アブサンス（pyknoepileptic or Absence）発作（小発作）及び低頻度のミオクローヌス発作を含む）で、グループ分けされてきた。

10

【0169】

本明細書に記載される化合物は、痙性及び急性筋痙攣の治療及び/又は予防においても有効である。痙性は単一の疾患ではないが、中枢神経系の種々のレベルでの諸問題に起因する骨格筋の調整の一連の異常を表す。主要な構成要素は、増幅した筋緊張又は強直性伸張筋反射の過剰興奮である。これらの疾患の病態生理学は、かなり不明なままであるものの、多くの場合、下行脊髄経路（descending spinal pathways）の機能不全を含む。GABAにより誘導されることのある運動ニューロンのシナプス前抑制、あるいは、GABAの薬効薬理に多少似ている及び/又はGABAの薬効薬理を示す因子（agents）のシナプス前抑制は、いくらかの抗痙攣効果（antispastic affect）を提供する。更に、ベンゾジアゼピン類、あるいは、ベンゾジアゼピン受容体に結合する本発明の化合物のような薬物は、抑制性GABA-ergic伝達の効能を向上させることができ、従って、痙性（特に、脊髄損傷による）の治療又は病態におけるいくらかの効能を提供することができる。急性筋痙攣は、種々の病態（外傷、炎症、不安及び痛みを含む）に関連することができる。

20

【0170】

本明細書に記載の化合物は、睡眠障害の治療及び/又は予防に有効である。寝つくこと、眠った状態でいること、適当な時間の長さにわたって睡眠することにおける問題又は異常睡眠行動は、睡眠障害に罹患している患者にとって一般的な症状である。種々の睡眠障害（例えば、不眠症又は睡眠時無呼吸）は、インターネット上のMerck Manual of Medical Informationに記載されている。不眠症は、睡眠が困難であること又は乱れた睡眠パターンにより特徴付けられる。不眠症は、中間の身体的又は精神的イベントに対してほとんど明確な関係を有さないか、あるいは、いくらかの後天的な痛み、不安、又は鬱病に続発する一次性質であることができる。可能である場合には、治療は病態の根本にある原因を目的とするものであり；催眠薬は、通常、情緒障害の不眠症と、より一般的な原因による難治性ケースとのために確保されている。

30

【0171】

模範的な実施態様において、本発明は、不安障害；精神障害；痙攣性疾患；攻撃的行動；筋痙攣又は緊張；抑鬱性又は双極性障害；認知障害；睡眠障害；神経変性眼疾患；神経変性；痛み；癲癇；統合失調症；嘔吐及び摂食障害からなる群から選択される疾患又は病態を治療又は予防する方法であって、1つ以上の本発明の化合物又は薬学的に許容可能なその塩の治療有効量を患者に投与することを含む前記方法を提供するものである。

40

【0172】

以下の実施例は、本発明を更に記載するものであり、説明の目的のためだけに使用され

50

、そして、開示される本発明を限定するものとして見なされるべきではない。一般的に、本発明の化合物は、容易に入手可能な開始材料、試薬、及び従来の合成手順を使用して、例えば、以下に記載される反応工程式に説明される方法によって、又は、その修正形態によって調製されることができる。これらの反応において、それ自体公知であるが、本明細書には記載されていない変異形態を使用することも可能である。本発明の化合物は、以下のように合成することができる。

【0173】

本発明は、以下の実施例により説明されるが、そこに含まれる特定の実施態様に限定されるものではない。

【実施例】

【0174】

一般手順：フラッシュクロマトグラフィは、EM Science社製シリカゲル60上で実施した。薄層クロマトグラフィは、シリカゲル60F₂₅₄プレートを用いて実施し、化合物の視認は、UV光線を使用するか、又は、5%モリブデン酸アンモニウム及び0.2%硫酸セリウムを含有する10%H₂SO₄を用いて実施した。¹H核磁気共鳴(NMR)及び¹³C NMR分光法は、400MHzのVarian機器上で実施した。¹H、D及び¹³Cスペクトルのための内部標準としては、テトラメチルシラン(TMS)、重水素化クロロホルム(CDCl₃)又は重水素化ジメチルスルホキシド(DMSO-d₆)をそれぞれ使用した。J値はヘルツ数で表示した。

【0175】

《実施例1》

3-((1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-6-メチル-2-p-トリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(1)

工程1：6-メチル-2-(4-メチルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]-ピリジン

【化26】

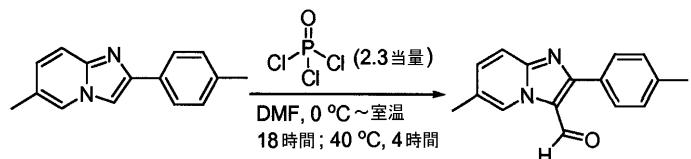


無水EtOH(70mL)中の2-ブロモ-4'-メチルアセトフェノン(純度90%、10.21g、43.11mmol)、2-アミノ-5-メチルピコリン(4.66g、43.11mmol)及びK₂CO₃(6.6g、47.75mmol)の混合物を93で一晩加熱した。40まで冷却した後、エーテル(100mL)を加えた。この混合物を30分間攪拌し、氷水浴によって冷却した。溶媒を濾過によって除去した後、固体を水(50mL)とともに30分間攪拌し、濾過し、水ですすぎ洗い、2時間にわたり80に真空下で乾燥させて、6.33gの白色固体を得た(収率: 66.1%)。C₁₅H₁₅N₂(M+H)⁺についてm/e⁺ 223.4; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃,) 7.84(m, 3H), 7.71(d, J = 9.531 Hz, 1), 7.51(d, J = 9.165 Hz, 1H), 7.24(m, 2H), 7.00(m, 1), 2.38(s, 3H), 2.29(d, J = 6.23 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃,) 145.065, 144.444, 137.991, 130.696, 130.635, 129.642, 129.483, 128.391, 128.262, 126.018, 123.652, 122.476, 116.486, 107.857, 21.520, 18.259 ppm.

【0176】

工程2：6-メチル-2-p-トリル-H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルバルデヒド

【化27】



10

20

30

40

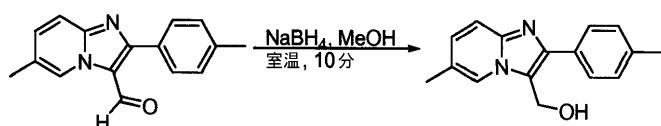
50

D M F (5 0 m L) を 0 $^{\circ}$ まで冷却し、オキソ三塩化リン (3 . 5 4 m L 、 3 8 . 6 m m o l) を滴下により加えた。添加後、この混合物を室温に加温し、1 0 分間にわたり攪拌した。この溶液に、出発材料 (6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン、4 . 2 9 g 、 1 9 . 3 2 m m o l) を少しづつ加えた。生じた混合物は、T L C 及び L C 質量分析によって監察して反応が完了するまで室温で攪拌した (1 8 ~ 2 4 時間)。この反応混合物を次に氷冷水 (2 0 0 m L) 中に注入した。p H は、濃水酸化アンモニウムを用いて 7 に調整した。この混合物を C H ₂ C l ₂ (2 \times 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機溶液を食塩水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ を用いて乾燥させた。溶媒の大部分を除去した後、エーテルを加えて白色固体を沈殿させた。白色固体は濾過によって収集した。母液を濃縮し、白色固体を再び収集した (3 . 8 9 g 、 8 0 . 5 %)。C ₁₆H ₁₅N ₂ O (M+H) ⁺ について m/e ⁺ 251; ¹H-NMR (300 MHz, C D C l ₃,) 10.025 (s, 1H), 9.48 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.43 (dd, J ₁ = 9.3 Hz, J ₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.441 (s, 6H, D, 2xCH ₃) ppm. 10

【 0 1 7 7 】

工程 3 : (6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メタノール

【 化 2 8 】



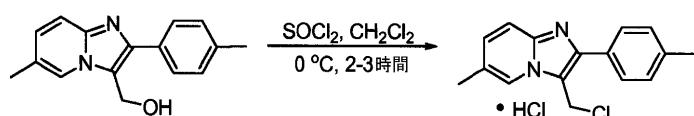
20

0 $^{\circ}$ の M e O H (3 0 m L) 及び T H F (1 0 m L) 中の 6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルバルデヒド (1 . 5 0 g 、 6 . 0 m m o l) の懸濁液に N a B H ₄ (2 6 5 m g 、 7 . 0 m m o l) を加えた。この混合物を 1 0 分間攪拌し、減圧下で濃縮して白色固体を得て、これを水 (3 0 m L) とともに 3 0 分間攪拌し、濾過によって収集した。水を用いて数回すすぎ洗いした後、白色固体を真空下で乾燥させた (1 . 4 7 g 、 9 7 . 3 %)。C ₁₆H ₁₇N ₂O (M+H) ⁺ について m/e ⁺ 253.5; ¹H-NMR (300 MHz, C D C l ₃-C D ₃OD,) 7.989 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.01 (s, C H ₂), 2.35 (s, 3H, D, C H ₃), 2.30 (s, 3H, D, C H ₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, C D C l ₃-C D ₃OD,) 144.049, 137.991, 130.893, 129.377, 128.876, 128.550, 122.552, 122.302, 115.887, 53.519, 21.178, 18.183 ppm. 備考 : この化合物は、E t O A c 、 C H ₂ C l ₂ 、 C H C l ₃ 中では難溶性である。この化合物は、M e O H 中では可溶性である。 30

【 0 1 7 8 】

工程 4 : 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリル - H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩

【 化 2 9 】



40

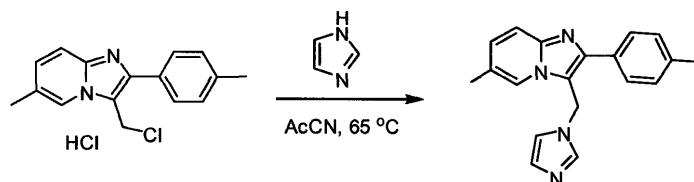
C H ₂ C l ₂ (1 5 m L) 中の (6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メタノール (1 . 4 7 g 、 5 . 8 3 m m o l) の懸濁液に 0 $^{\circ}$ で塩化チオニル (S O C l ₂ 、 2 . 0 m L) を加えた。この懸濁液は透明な溶液になった。その後、反応溶液中で再び白い固体が形成された。0 $^{\circ}$ で 3 時間にわたり攪拌した後、反応混合物をエーテル (1 0 0 m L) 中へ注入した。濾過によって白色固体を収集し、エーテルですすぎ洗い、減圧下で乾燥させた。この生成物は大多数の有機溶媒中では可溶性ではなく、例えばアルコール類や水などの求核性溶媒に対して反応性である。しかし、この生成物は固体状態では安定性であり、室温では数カ月間にわたり分解することなく保持することができる。

【 0 1 7 9 】

50

工程 5 : 3 - ((1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - メチル - 2 - p - ト
リルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン

【化 3 0】



AcCN (1 mL) 中の 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩 (0 . 1 0 m m o l) 、 1 H - イミダゾール (0 . 2 0 m m o l 、 2 . 0 当量) の混合物を 65 で一晩加熱した。飽和 NaHCO₃ (5 mL) を用いてこの混合物を塩基性化し、酢酸エチル又はCH₂Cl₂ (2 × 5 mL) を用いて抽出した。合わせた有機溶液を Na₂SO₄ により乾燥させ、真空下で蒸発させた。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると (12 g のシリカゲル RediSep カラム、最初にヘキサン中の 10 % 酢酸エチル、次にヘキサン中の 20 ~ 50 % アセトンを用いて溶出した) 、白色固体として生成物が得られた。この生成物は、UV 光線下の TLC プレート上で紫色スポットとして現われた。C₁₉H₁₉N₄ (M+H)⁺についてm/e⁺ 303.4; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 7.60-7.50 (m, 5H), 7.26 (d, J = 8.065 Hz, 2H), 7.11 (m, 2H), 6.883 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.285 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃,), 146.681, 144.944, 138.582, 136.512, 130.787, 130.484, 129.832, 128.937, 128.330, 123.341, 120.710, 118.845, 117.396, 112.315, 40.969, 21.512, 18.608 ppm.

【0180】

《実施例 2》

6 - メチル - 3 - ((2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチル) - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (2)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 1 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 2 - メチル - 1 H - イミダゾールから調製した。収率 : 35 % ; C₂₀H₂₁N₄ (M+H)⁺についてm/e⁺ 317.4; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 7.61 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.064 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.064 Hz, 2H), 7.13 (dd, J₁ = 9.164 Hz, J₂ = 1.466 Hz, 1H), 6.887 (s, 1H), 6.56 (d, J = 1.466 Hz, 1H), 5.344 (s, 2H), 2.481 (s, 3H), 2.299 (s, 3H), 1.248 (s, 3H) ppm.

【0181】

《実施例 3》

3 - ((4 , 5 - ジクロロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (3)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 1 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 4 , 5 - ジクロロ - 1 H - イミダゾールから調製した。C₁₉H₁₇Cl₂N₄ (M+H)⁺についてm/e⁺ 371.2 (100%), 373.2 (65%); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 7.618 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.698 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.432 Hz, 1H), 6.995 (s, 1H), 5.393 (s, 2H, D, CH₂), 2.399 (s, 3H, D, CH₃), 2.337 (s, 3H, D, CH₃) ppm.

【0182】

《実施例 4》

3 - ((2 - エチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (4)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 1 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 2 - エチル - 1 H - イミダゾールから調製した。C₂₁H₂₃N₄ (M+H)⁺についてm/e⁺ 3314; ¹H-NMR (

400 MHz, CDCl₃,) 7.59 (d, J = 9.164 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.064 Hz, 2H), 7.457 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.065 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.163 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 5.132 Hz, 2H), 6.552 (s, 1H), 5.341 (s, 2H, D, CH₂), 2.76 (m, 2H, D, CH₂), 2.385 (s, 3H, D, CH₃), 2.285 (s, 3H, D, CH₃), 1.38 (t, 3H, D, CH₃) ppm.

【0183】

《実施例5》

3 - ((2 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (5)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び2 - イソプロピル - 1H - イミダゾールから調製した。C₂₂H₂₅N₄ (M+H)⁺についてm/e⁺ 335.4; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 7.60 (d, J = 9.531 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.065 Hz, 2H), 7.469 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.431 Hz, 1H), 7.14 (dd, J₁ = 9.165 Hz, J₂ = 1.467 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.099 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 1.099 Hz), 5.376 (s, 2H, D, CH₂), 3.15 (m, 1H, D, CH), 2.392 (s, 3H, D, CH₃), 2.289 (s, 3H, D, CH₃), 1.40 (d, J = 6.965 Hz, 6H, D, 2xCH₃) ppm.

【0184】

《実施例6》

3 - ((1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (6)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び1H - 1, 2, 3 - トリアゾールから調製した。C₁₈H₁₈N₅ (M+H)⁺についてm/e⁺ 304.5; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 7.81 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (d, 8.06 Hz, 2H), 7.11 (dd, J₁ = 9.17 Hz, J₂ = 1.1 Hz, 2H), 5.97 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H) ppm.

【0185】

《実施例7》

3 - ((1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (7)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び1H - 1, 2, 4 - トリアゾールから収率48%で調製した; (M+H)⁺についてm/e⁺ 304.5; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.70 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) ppm.

【0186】

《実施例8》

3 - ((1H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (8)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び1H - ピラゾールから調製した。C₁₉H₁₉N₄ (M+H)⁺についてm/e⁺ 303.4, 303.4; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 7.80 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.10 (dd, J₁ = 9.164, J₂ = 1.47 Hz, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (s, 3H) ppm.

【0187】

《実施例9》

6 - メチル - 3 - ((3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (9)

10

20

30

40

50

標題化合物は、方法 A 及び化合物 1 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 3, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾールから調製した。C₂₁H₂₃N₄ (M+H)⁺についてm/e⁺ 331.4, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.249 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.698 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 9.165 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.064 Hz, 2H), 7.04 (dd, J₁ = 9.164 Hz, J₂ = 1.466 Hz, 1H), 5.692 (s, 1H), 5.635 (s, 2H, D, CH₂), 2.403 (s, 3H, D, CH₃), .2285 (s, 3H, D, CH₃), 2.201 (s, 3H, D, CH₃), 1.696 (s, 3H, D, CH₃) ppm.

【0188】

《実施例 10》

2 - (6 - メチル - 2 - p - トリル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イルメチル) - 2H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - カルボン酸メチルエステル (10) 10
及び

《実施例 11》

1 - (6 - メチル - 2 - p - トリル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イルメチル) - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - カルボン酸メチルエステル (11)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 1 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及びメチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - カルボキシレートから調製した。これら 2 つの異性体はシリカゲルクロマトグラフィによって分離し、20%アセトンを用いて低極性異性体を流出させ、そして、50%アセトンを用いて第 2 スポット (より高極性のスポット) を流出させた。化合物 10 : C₂₀H₂₀N₅O₂ [M+H]⁺についてm/e⁺ 362; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.95 (s, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 1.4, 9.1 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) ppm; 化合物 11: C₂₀H₂₀N₅O₂ [M+H]⁺についてm/e⁺ 362; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.91 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H) ppm. 20

【0189】

《実施例 12》

1 - (6 - メチル - 2 - p - トリル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イルメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル (12) 30

標題化合物は、方法 A 及び化合物 1 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及びエチル 1H - イミダゾール - 2 - カルボキシレートから調製した。C₂₂H₂₃N₄O₂ [M+H]⁺についてm/e⁺ 375; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.63 (m, 4H), 7.24 (m, 4H), 6.73 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.39 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.43 (m, 3H) ppm.

【0190】

《実施例 13》

6 - メチル - 3 - ((2 - フェニル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) メチル) - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (13) 40

標題化合物は、方法 A 及び化合物 1 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 2 - フェニル - 1H - イミダゾールから調製した。C₂₅H₂₃N₄ (M+H)⁺についてm/e⁺ 379.4.

【0191】

《実施例 14》

2 - メチル - 1 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール (14)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 1 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 2 - メ 50

チル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾールから調製した。C₂₄H₂₃N₄ (M+H)⁺についてm/e⁺ 36 7.4。

【0192】

《実施例15》

1 - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン (15)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び2 - メチル - 1 H - ベンゾ [4 , 5 - b] ピリジンから調製した。C₂₂H₂₀N₅ (M+H)⁺についてm/e⁺ 354.4; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.526 (dd, J₁ = 4.765 Hz, J₂ = 1.1 Hz, 1H), 8.10 (dd, J₁ = 8.065 Hz, J₂ = 1.1 Hz, 1H), 7.900 (s, 1H), 7.716 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.065 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.164 Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.10 (d, J₁ = 9.165 Hz, J₂ = 1.467 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.416 (s, 3H, D, CH₃), 2.223 (s, 3H, D, CH₃) ppm. 10

【0193】

《実施例16》

1 - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (16)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び1 H - ベンゾ [d] イミダゾールから調製した。C₂₃H₂₁N₄ (M+H)⁺についてm/e⁺ 353.4; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 7.85-7.12 (m, 12H), 5.68 (s, 2H), 2.387 (s, 3H, D, CH₃), 2.23 (s, 3H, D, CH₃) ppm. 20

【0194】

《実施例17》

N , N - ジメチル - 9 - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン (17)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及びN , N - ジメチル - 9 H - プリン - 6 - アミンから調製した。C₂₃H₂₄N₇ (M+H)⁺についてm/e⁺ 398.4; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD,) 8.453 (s, 1H), 7.956 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.065 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 9.164 Hz, 1H), 7.368 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.698 Hz, 2H), 7.07 (dd, J₁ = 9.164 Hz, J₂ = 1.466 Hz, 1H), 5.765 (s, 2H, D, CH₂), 3.51 (broad, 6H, D, 2xCH₃), 2.414 (s, 3H, D, CH₃), 2.239 (s, 3H, D, CH₃) ppm. 30

【0195】

《実施例18》

3 - ((1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (18)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾールから調製した。C₁₆H₁₂Cl₂N₅ (M+H)⁺についてm/e⁺ 344.3 (100%), 346.3 (60%), 345.3 9 (20%), 347.2 9 (10%); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.31 (s, 1H), 8.058 (s, 1H), 8.004 (s, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.46 (dd, J₁ = 9.531 Hz, J₂ = 0.733 Hz, 1H), 7.44 (dd, J₁ = 6.598 Hz, J₂ = 1.832 Hz, 2H), 7.26 (dd, J₁ = 6.598 Hz, J₂ = 1.833 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 9.531 Hz, 1H), 5.685 (s, 2H, D, CH₂) ppm. 40

【0196】

《実施例19》

3 - ((1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (19)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 2 について記載した実験方法に従って 6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールから調製した。C₁₆H₁₂Cl₂N₅ (M+H)⁺についてm/e⁺ 344.3 (100%), 346.3 (60%); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.23 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.1 Hz, 1H), (s, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.45 (m, 3H), 7.30 (d, J = 7.698 Hz, 1H), 5.965 (s, 2H, D, CH₂) ppm.

【 0 1 9 7 】

《実施例 2 0 》

メチル 1 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキシレート (2 0) 10 及び

《実施例 2 1 》

メチル 2 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキシレート (2 1)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 1 について記載した実験方法に従って 6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及びメチル 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボキシレートから調製した。これら 2 つの異性体は、シリカゲルクロマトグラフィによって分離した (2 0 % アセトン / ヘキサンを用いて低極性異性体を流出させ、次に、50 % アセトンを用いてカラムから第 2 化合物を獲得した)。化合物 2 0 : C₁₈H₁₄Cl₂N₅O₂ (M+H)⁺についてm/e⁺ 402.3 (100%), 404.2 (65%); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃,), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 6.21 (s, 2H), 4.07 (s, 3H) ppm. 化合物 21: C₁₈H₁₄Cl₂N₅O₂ (M+H)⁺についてm/e⁺ 402.3 (100%), 404.2 (65%); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.37 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (dd, J₁ = 6.598 Hz, J₂ = 1.833 Hz, 2H), 7.62 (dd, J₁ = 9.531 Hz, J₂ = 0.733 Hz, 1H), 7.44 (dd, J₁ = 6.598 Hz, J₂ = 1.832 Hz, 2H), 7.26 (dd, J₁ = 9.531 Hz, J₂ = 1.833 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H, D, CH₂), 4.035 (s, 3H, D, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃,) 159.025, 151.670, 146.916, 144.345, 144.201, 135.033, 131.94, 130.56, 129.953, 129.187, 127.451, 122.385, 121.604, 118.329, 114.272, 53.769, 44.245 ppm.

【 0 1 9 8 】

《実施例 2 2 》

1 - [6 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル (2 2)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 1 について記載した実験方法に従って 6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及びエチル 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキシレートから調製した。C₂₀H₁₇Cl₂N₄O₂ [M+H]⁺についてm/e⁺ 416; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.04 (dd, J = 0.9, 6.3 Hz, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.42 (dd, J = 6.3, 8.1 Hz, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 2.1, 3.3 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃,) 160.222, 135.309, 130.815, 130.735, 129.653, 129.593, 127.897, 123.336, 123.283, 122.261, 121.647, 121.573, 118.475, 62.384, 53.016, 41.598, 41.544, 14.534 ppm.

【 0 1 9 9 】

《実施例 2 3 》

2 - [6 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イルメチル) - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - カルボン酸イソプロピルエステル (2 3) 50

標題化合物は、方法 A 及び化合物 1 について記載した実験方法に従って 6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及びイソプロピル 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - カルボキシレートから調製した。C₂₀H₁₈Cl₂N₅O₂[M+H]⁺についてm/e⁺ 430; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.41 (dd, J = 0.9, 1.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 2.1, 6.6 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 0.9, 9.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.1, 6.6 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 1.8, 9.3 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.38 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) 158.353, 151.649, 146.894, 144.844, 144.190, 135.015, 132.017, 130.301, 129.199, 127.410, 122.448, 121.573, 118.355, 114.495, 71.973, 44.202, 21.946 ppm.

10

【0200】

《実施例 24》

2 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イルメチル] - 2H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - カルボン酸メチルエステル (24) 及び

《実施例 25》

1 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イルメチル] - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - カルボン酸メチルエステル (25)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 1 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及びメチル 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキシレートから調製した。これら 2 つの異性体は、シリカゲルクロマトグラフィによって分離した (20%アセトン / ヘキサンを用いて低極性異性体を流出させ、次に、50%アセトンを用いてカラムから第 2 化合物を獲得した)。化合物 24 : C₁₈H₁₅CIN₅O₂[M+H]⁺についてm/e⁺ 368; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.24 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.00 (s, 3H) ppm; 化合物 25: C₁₈H₁₅CIN₅O₂[M+H]⁺についてm/e⁺ 368; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.06 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.44 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 6.89 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.95 (s, 3H) ppm.

20

【0201】

30

《実施例 26》

エチル 1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボキシレート (26)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 1 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及びエチル - 1H - イミダゾール - 2 - カルボキシレートから調製した。C22H23N4O2 [M+H]⁺についてm/e⁺ 375; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.90 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.86 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.51 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 6.8 Hz, 3H) ppm; m/e 381.

40

【0202】

《実施例 27》

2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ((2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) メチル) H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (27)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 1 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 5 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール及び 5 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾールから調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz,) 7.87 (d, J = 6.4 mg, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz,

50

2H), 7.68 (d, J=10 Hz, 2H), 7.44 (t, J=1.6Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 6.88 (t, J=6.8 Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 2.52 (s, 3H) ppm;

【0203】

《実施例28》

エチル1-((2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート(28)

及び

《実施例29》

エチル1-((2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(29)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3-(クロロメチル)-2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩及びエチル3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから調製した。これらの位置異性体は、シリカゲルクロマトグラフィによって分離した。化合物28: $C_{21}H_{20}ClN_4O_2(M+H)^+$ についてM/e⁺ 395; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.24 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (td, J = 6.6, 1.1 Hz, 1H), 6.78 (td, J = 6.6, 1.1 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.30 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.30 (q, J = 7.3 Hz, 3H) ppm; 化合物29: $C_{21}H_{20}ClN_4O_2(M+H)^+$ についてM/e⁺ 395; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.47 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.36 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.37 (t, J = 3H) ppm.

【0204】

《実施例30》

エチル1-((2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)-5-(フラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(30)

及び

《実施例31》

エチル1-((2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)-3-(フラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(31)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3-(クロロメチル)-2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩及びエチル5-(フラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートから調製した。これらの位置異性体は、シリカゲルクロマトグラフィによって分離した。化合物30: $C_{24}H_{20}ClN_4O_3(M+H)^+$ についてM/e⁺ 447; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.793 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.40 (m, 4H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H) ppm; 化合物31: $C_{24}H_{20}ClN_4O_3(M+H)^+$ についてM/e⁺ 447; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.84 (td, J = 6.6, 1.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.36 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm.

【0205】

《実施例32》

3-((1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-2-((4-クロロフェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(32)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3-(クロロメ

10

20

30

40

50

チル) - 2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び1H - 1, 2, 4 - トリアゾールから調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.74 (s, 1H) 8.07 (d, J = 8.5Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.5Hz, 2H), 8.01 (dd, J = 1.3, 9.2Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 4.5, 9.2Hz, 1H), 5.85 (s, 2H) ppm; [M+H]⁺ 311

【0206】

《実施例33》

メチル4 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル)メチル) - 4H - フロ [3, 2 - b] ピロール - 5 - カルボキシレート (33)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩メチル4H - フロ [3, 2 - b] ピロール - 5 - カルボキシレートから調製した。C₂₂H₁₇CIN₃O₃(M+H)⁺についてM/e⁺ 406; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.18 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.71 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.82 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.83 (s, 3H) ppm.

【0207】

《実施例34》

メチル1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1H - イミダゾール - 3 - カルボキシレート (34)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩メチル1H - インダゾール - 3 - カルボキシレートから調製した。C₂₃H₁₈CIN₄O₂(M+H)⁺についてM/e⁺ 417; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.22 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.81 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.03 (s, 3H) ppm.

【0208】

《実施例35》

メチル1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル)メチル)インドリン - 2 - カルボキシレート (35)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及びメチルインドリン - 2 - カルボキシレートから調製した。C₂₄H₂₁CIN₃O₂(M+H)⁺についてM/e⁺ 418; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.33 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.96 (dd, J = 15.7, 8.0 Hz, 1H) ppm.

【0209】

《実施例36》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル)メチル) - N - メチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - カルボキサミド (36)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及びN - メチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - カルボキサミドから調製した。C₂₃H₁₉CIN₅O (M+H)⁺についてM/e⁺ 416; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.40 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 13.1, 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.73

(m, 1H), 6.67 (s, 2H) 3.12 (d, J = 5.1 Hz, 3H) 1.83 (s, 1H) ppm.

【0210】

《実施例37》

エチル1-((2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-2-カルボキシレート(37)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3-(クロロメチル)-2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩及びエチル1H-インドール-2-カルボキシレートから調製した。 $C_{25}H_{21}ClN_3O_2(M+H)^+$ についてM/e⁺ 430; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.13 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4, 2.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.61 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.44 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H) ppm. 10

【0211】

《実施例38》

メチル1-((2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボキシレート(38)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3-(クロロメチル)-2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩及びメチル1H-インドール-3-カルボキシレートから調製した。 $C_{25}H_{21}ClN_3O_2(M+H)^+$ についてM/e⁺ 430; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.24 (dd, J = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.29 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.83 (s, 3H) ppm. 20

【0212】

《実施例39》

2-(4-クロロフェニル)-3-[1,2,3]トリアゾール-2-イルメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(39)

及び

《実施例40》

2-(4-クロロフェニル)-3-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(40)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3-(クロロメチル)-2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩及び1H-1,2,3-トリアゾールから調製した。これら2つの異性体は、シリカゲルクロマトグラフィによって分離した(20%アセトン/ヘキサンを用いて低極性異性体を流出させ、次に、50%アセトンを用いてカラムから第2化合物を獲得した)。化合物39: $C_{16}H_{13}ClN_5$ [M+H]⁺についてm/e⁺ 310; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.55 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.91 (m, 1H), 5.97 (s, 2H) ppm. 化合物40: $C_{16}H_{13}ClN_5$ [M+H]⁺についてm/e⁺ 310; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.12 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.70 (m, 4H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.89 (dt, J = 1.1, 6.6 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H) ppm. 40

【0213】

《実施例41》

3-((1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(41)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3-(クロロメチル)-2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩及び1H-テトラゾールから調製した。 $C_{15}H_{12}ClN_6$ (M+H)⁺についてM/e⁺ 311; ¹H-NMR (400 MHz, CD 50

Cl₃) 8.45 (s, 1H), 8.12 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (td, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.03 (s, 2H) ppm.

【0214】

《実施例42》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール (42)
及び

《実施例43》

2 - ((2 - (4 - クロロフェニル)H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール (43) 10

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾールから調製した。これら2つの位置異性体は、シリカゲルクロマトグラフィによって分離した。化合物42: 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.29 (d, J = 6.9Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.61 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.25 (m, 3H), 6.81 (m, 2H), 6.26 (s, 2H) ppm; [M+H]⁺ 360; 化合物43: 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.65 (d, J = 6.9Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.69 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.43 (m, 2), 7.30 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.25 (s, 2H) ppm; [M+H]⁺ 360. 20

【0215】

《実施例44》

2 - (6 - クロロ - 2 - フェニル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イルメチル) - 2H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - カルボン酸メチルエステル (44)
及び

《実施例45》

1 - (6 - クロロ - 2 - フェニル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イルメチル) - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - カルボン酸メチルエステル (45) 30

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - フェニルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及びメチル1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキシレートから調製した。これら2つの異性体は、シリカゲルクロマトグラフィによって分離した(20%アセトン/ヘキサンを用いて低極性異性体(44)を流出させ、次に、50%アセトンを用いてカラムから第2化合物(45)を獲得した)。化合物44: C₁₈H₁₅CIN₅O₂[M+H]⁺についてm/e⁺ 368; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.35 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 6.17 (s, 2H), 3.97 (s, 3H) ppm; 化合物45: C₁₈H₁₅CIN₅O₂[M+H]⁺についてm/e⁺ 368; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.18 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.44 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.97 (s, 3H) ppm. 40

【0216】

《実施例46》

1 - ((6 - クロロ - 2 - フェニルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール (46)
及び

《実施例47》

2 - ((6 - クロロ - 2 - フェニルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール (47)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - フェニルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾールから調製した。これら2つの位置異性体は、シリ 50

カゲルクロマトグラフィによって分離した。化合物46: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz,) 8.42 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.24 (m, 2H), 7.17 (dd, $J = 1.9$, 9.5Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 4.6$, -147.3Hz, 1H), 6.23 (s, 2H) ppm; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 360; 化合物47: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz,) 8.74 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 7.91 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.26 (dd, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.25 (s, 2H) ppm; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 360

【0217】

《実施例48》

3 - ((1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)メチル) - 2 - (4 - フルオロフェニル)H - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン (48) 10

及び

《実施例49》

3 - ((2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)メチル) - 2 - (4 - フルオロフェニル)H - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン (49)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン塩酸塩及び1H - 1, 2, 3 - トリアゾールから調製した。これら2つの位置異性体は、クロマトグラフィによって分離した。化合物48: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz,) 8.51 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 7.7 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.20 (t, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 6.88 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 6.0 (s, 2H) ppm; m/e 294 ($\text{M}+\text{H}]^+$; 化合物49: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz,) 8.52 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 8.07 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 7.63 (m, 3H), 7.22 (m, 3H), 6.88 (m, 1H), 5.90 (s, 2H) ppm; m/e 294 ($\text{M}+\text{H}]^+$ 20

【0218】

《実施例50》

3 - ((1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)メチル) - 2 - フェニルH - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン (50)

及び

《実施例51》

3 - ((2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)メチル) - 2 - フェニルH - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン (51) 30

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 2 - フェニルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン塩酸塩及び1H - 1, 2, 3 - トリアゾールから調製した。これら2つの位置異性体は、クロマトグラフィによって分離した。化合物50: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz,) 8.11 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 7.70 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 2H), 7.51 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 7.46 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 6.87 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 6.03 (s, 2H) ppm. m/e 276 ($\text{M}+\text{H}]^+$; 化合物51: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz,) 8.1 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.51 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 8.07 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 6.86 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 6.0 (s, 2H) ppm. m/e 276 ($\text{M}+\text{H}]^+$ 40

【0219】

《実施例52》

メチル1 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキシレート (52)

及び

《実施例53》

メチル1 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート (53)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 1 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及びメチル 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - カルボキシレートから調製した。これら 2 つの異性体はシリカゲルクロマトグラフィによって分離して、20%アセトンを用いて低極性異性体を流出させ、そして、50%アセトンを用いて第 2 スポット (より高極性のスポット) を流出させた。C18H14F2N5O2 (M+H)⁺についてm/e⁺370。

【0220】

《実施例 54》

3 - ((1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (54) 10

標題化合物は、方法 A 及び化合物 1 について記載した実験方法に従って 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (クロロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 1H - 1, 2, 4 - トリアゾールから調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.20 (dd, J = 10.4, 11.7Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 10.3, 25.7Hz, 2H), 7.68 (m, 3H), 7.30 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 5.72 (s, 2H) ppm; m/e 294 (M+H)⁺

【0221】

《実施例 55》

3 - ((1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロ H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (55) 20

標題化合物は、方法 A 及び化合物 1 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 1H - 1, 2, 4 - トリアゾールから調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.23 (t, J = 3.1Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.23 (m, 1H), 5.68 (s, 2H) ppm, [M+H]⁺ 312.

【0222】

《実施例 56》

3 - ((2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) メチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロ H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (56)

及び

《実施例 57》

3 - ((1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロ H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (57) 30

標題化合物は、方法 A 及び化合物 1 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 1H - 1, 2, 3 - トリアゾールから調製した。これら 2 つの位置異性体は、シリカゲルクロマトグラフィによって分離した。化合物 56: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.56 (dd, J = 2.3, 4.0Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 5.1, 9.8Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 5.93 (s, 2H) ppm; [M+H]⁺ 328; 化合物 57: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.19 (m, 1H), 7.64 (d, J = 67.0Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.51 (m 1H), 7.48 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 5.96 (s, 2H) ppm; m/e 328, 330. 40

【0223】

《実施例 58》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロ H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール (58)

及び

《実施例 59》

2 - ((2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロ H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール (59)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 1 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメ

50

チル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾールから調製した。これら2つの位置異性体は、シリカゲルクロマトグラフィによって分離した。化合物58: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz,) 8.30 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.59 (dd, $J = 5.0, 9.8\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.20 (s, 2H) ppm; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378; 化合物59: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz,) 8.69 (m, 1H), 8.12 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.64 (dd, $J = 5.1, 9.8\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = -8.5\text{Hz}$, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.21 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378, 380.

【0224】

10

《実施例60》

3 - ((2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (60)
及び

《実施例61》

3 - ((1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (61)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び1H - 1, 2, 3 - トリアゾールから調製した。これら2つの位置異性体は、シリカゲルクロマトグラフィによって分離した。化合物60: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz,) 8.54 (dd, $J = 2.4, 3.9\text{Hz}$, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 5.1, 9.9\text{Hz}$, 1H), 7.20 (m, 3H), 5.91 (s, 2H) ppm; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312; 化合物61: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz,) 8.14 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (m, 3H), 5.98 (s, 2H) ppm, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312.

【0225】

20

《実施例62》

3 - ((1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (62)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び1H - 1, 2, 3 - トリアゾールから調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz,) 8.30 (d, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.60 (d, $J = 9.6\text{ Hz}$, 1), 7.26 (dd, $J = 2\text{Hz}, 10\text{ Hz}$, 1H), 7.17 (m, 2H), 5.67 (s, 2H) ppm; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328.

【0226】

30

《実施例63》

3 - ((1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - メチル H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (63)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び1H - 1, 2, 3 - トリアゾールから調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz,) 7.92 (d, $J = 4.4\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.09 (m, 3H), 5.62 (s, 2H), 2.24 (s, 3H) ppm; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308.

【0227】

40

《実施例64》

3 - ((1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 2 - (4 - プロモフェニル) H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (64)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って2 - (4 - プロモフェニル) - 3 - (クロロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び1H -

50

1, 2, 4 - トリアゾールから調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.16 (d, J = 6.9Hz, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.99 (d, J = 11.8Hz, 2H), 7.67 (m, 3H), 7.30 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 5.72 (s, 2H) ppm; m/e 355 (M+H)⁺

【0228】

《実施例65》

3 - ((1H - ピラゾール - 1 - イル)メチル) - 6, 8 - ジクロロ - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (65)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って6, 8 - ジクロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び1H - ピラゾールから調製した。C₁₈H₁₅Cl₂N₄[M+H]⁺についてm/e⁺ 357; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.31 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 2.44 (s, 3H) ppm.

【0229】

《実施例66》

6 - クロロ - 2 - フェニル - 3 - [1, 2, 3] トリアゾール - 1 - イルメチル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (66)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って2 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 3 - (クロロメチル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び1H - 1, 2, 3 - トリアゾールから調製した。(m, 3H), 7.62 (dd, J = 0.7, 9.5 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 5.99 (s, 2H) ppm.

【0230】

《実施例67》

3 - ((1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)メチル) - 2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (67)

標題化合物は、方法A及び化合物1について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン塩酸塩及び1H - 1, 2, 3 - トリアゾールから調製した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.17 (d, J = 6.8Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 5.74 (s, 2H) ppm; m/e 310.

【0231】

《実施例68》

2 - (6 - メチル - 2 - p - トリル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イルメチル) - 2H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - カルボン酸メチルアミド (68)

メチル1 - ((6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - カルボキシレートは、TLC又はLC分析によって判定して反応が完了するまで、密封試験管中のメタノール中の過剰のメチルアミンを用いて数時間にわたり80度で処理した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をクロマトグラフィ (SiO₂カラム、50%アセトンを用いて溶出) によって精製した。C₂₀H₂₁N₆O [M+H]⁺についてm/e⁺ 361; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.13 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 1.2, 9.3 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 3.06 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.50 (bs, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃,) 158.440, 150.38, 146.788, 146.587, 138.174, 131.289, 129.586, 129.413, 128.819, 128.612, 122.655, 122.094, 117.100, 113.447, 44.395, 26.393, 21.605, 18.714 ppm.

【0232】

《実施例69》

2 - (6 - メチル - 2 - p - トリル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イルメチル) - 2H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - カルボン酸アミド (69)

10

20

30

40

50

標題化合物は、化合物6-8について記載した方法に従ってメチル1-((6-メチル-2-p-トリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキシレート及びアンモニアから調製した。 $C_{19}H_{19}N_6O$ [M+H]⁺についてm/e⁺ 347; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.10 (s, 1H), 7.87 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 1.2, 9.3 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 6.03 (bs, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 3H) ppm.

【0233】

《実施例70》

2-(6-メチル-2-p-トリル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸ジメチルアミド(70) 10

標題化合物は、化合物6-8について記載した方法に従ってメチル1-((6-メチル-2-p-トリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキシレート及びジメチルアミンから調製した。 $C_{21}H_{23}N_6O$ [M+H]⁺についてm/e⁺ 375; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.35 (s, 2H), 7.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃,) 158.440, 150.213, 147.869, 146.313, 144.771, 138.154, 131.236, 131.236, 129.600, 128.812, 128.725, 122.609, 116.939, 113.480, 43.481, 38.888, 35.781, 21.585, 18.727 ppm. 20

【0234】

《実施例71》

N,N-ジメチル-1-((6-メチル-2-p-トリルH-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド(71)

標題化合物は、方法A及び化合物6-8について記載した実験方法に従って3-(クロロメチル)-6-メチル-2-p-トリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩及びN,N-ジメチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミドから調製した。試薬のN,N-ジメチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミドは、1H-イミダゾール-2-カルボン酸の塩化チオニルを用いた処理に続いて、得られた1H-イミダゾール-2-カルボニルクロリドとCH₂Cl₂中のジメチルアミンとの反応から調製した。 $C_{22}H_{24}N_5O$ [M+H]⁺についてm/e⁺ 374.2; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.131 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.698 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 9.165 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.064 Hz, 2H), 7.07 (dd, J₁ = 9.164 Hz, J₂ = 1.1 Hz, 1H), 6.944 (s, 1H), 6.635 (s, 1H), 5.924 (s, 2H, D, CH₂), 3.399 (s, 3H, D, CH₃), 3.146 (s, 3H, D, CH₃), 2.409 (s, 3H, D, CH₃), 2.37 (s, 3H, D, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃,) 161.399, 146.066, 144.861, 139.818, 138.370, 131.030, 129.794, 129.028, 128.361, 128.254, 123.053, 122.310, 120.967, 116.895, 113.680, 40.840, 39.680, 36.162, 21.520, 18.638 ppm. 30

【0235】

《実施例72》

1-((2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(72) 40

標題化合物は、化合物6-8について記載した方法に従ってメチル1-((2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート及びアンモニアから調製した。¹H-NMR (D6-DMS 0, 400 MHz, d) 8.60 (d, J = 6.9Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.65 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.00 (t, J = 6.8Hz, 1H), 6.32 (s, 2H) ppm; m/e 353, 355.

【0236】

《実施例73》

1-((2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(73) 50

ル) - N - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド (7 3)

標題化合物は、化合物 6 8 について記載した方法に従ってメチル 1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキシレート及びメチルアミンから調製した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.42 (d, J = 6.8Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.50 (broad, 1H), 7.45 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.34 (s, 2H), 3.08 (d, J = 5.1Hz, 3H) ppm; m/e 367, 369.

【 0 2 3 7 】

《実施例 7 4 》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - N , N - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボキサミド (7 4) 10

標題化合物は、化合物 6 8 について記載した方法に従ってメチル 1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート及びジメチルアミンから調製した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.21 (d, J = 6.9Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.13 (s, 3H) ppm; m/e 241, 243.

【 0 2 3 8 】

《実施例 7 5 》 20

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - N , N - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド (7 5)

標題化合物は、化合物 6 8 について記載した方法に従ってメチル 1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキシレート及びジメチルアミンから調製した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.65 (d, J = 6.9Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.66 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.06 (s, 3H) ppm; m/e 381, 383.

【 0 2 3 9 】 30

《実施例 7 6 》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキサミド (7 6)

標題化合物は、化合物 6 8 について記載した方法に従ってメチル 1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキシレート及びアンモニアから調製した。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.10 (d, J = 6.9Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.36 (broad, 1H), 7.29 (t, J = 7.9Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.85 (t, J = 6.8Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.27 (s, 2H). m/e 352

【 0 2 4 0 】 40

《実施例 7 7 》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキサミド (7 7)

標題化合物は、化合物 6 8 について記載した実験方法に従ってメチル 1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキシレート及びメチルアミンから調製した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.15 (d, J = 6.9Hz, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.04 (d, J = 5.1Hz, 3H) ppm; m/e 366, 368.

【 0 2 4 1 】 50

《実施例 7 8》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキサミド (7 8)

標題化合物は、化合物 6 8 について記載した方法に従って 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び N 1 , N 1 - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミンから調製した。H-NMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.24 (s, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.25 (broad, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.27 (s, 6H) ppm; m/e 423 (M+H)⁺

10

【 0 2 4 2 】

《実施例 7 9》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - N , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (7 9)

標題化合物は、化合物 6 8 について記載した方法に従って 3 メチル 1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート及びメチルアミンから調製した。C₂₀H₁₉CIN₅O (M+H)⁺ について m/e⁺ 380; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.29 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.82 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.19 (s, 3H) 1.57 (s, 1H), ppm;

20

【 0 2 4 3 】

《実施例 8 0》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - N , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (8 0)

標題化合物は、化合物 6 8 について記載した方法に従ってメチル 1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及びメチルアミンから調製した。C₂₀H₁₉CIN₅O (M+H)⁺ について m/e⁺ 381; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.20 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.86 (td, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 2.93 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.99 (s, 3H) ppm.

30

【 0 2 4 4 】

《実施例 8 1》

2 - [6 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イルメチル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - カルボン酸メチルアミド (8 1)

標題化合物は、化合物 6 8 について記載した方法に従ってエチル 1 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート及びメチルアミンから調製した。C₁₈H₁₅Cl₂N₆O [M+H]⁺ について m/e⁺ 401; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.55 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.60 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 3.08 (s, 3H) 1.20 (bs, 1H) ppm.

40

【 0 2 4 5 】

《実施例 8 2》

2 - [6 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イルメチル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - カルボン酸メトキシ - メチル - アミド (8 2)

標題化合物は、化合物 6 8 について記載した方法に従って 1 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - メト

50

キシ - N - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボキサミド及びメトキシメタンアミンから調製した。C₁₉H₁₇Cl₂N₆O₂[M+H]⁺についてm/e⁺ 431; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.90 (s, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.51 (m, 4H), 6.02 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.20 (s, 3H) ppm.

【0246】

《実施例83》

1 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド (83) 標題化合物は、化合物68について記載した方法に従ってメチル1 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキシレート及びアンモニアから調製した。C₁₇H₁₃F₂N₆O (M+H)⁺についてm/e⁺ 355。

10

【0247】

《実施例84》

1 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボキサミド (84) 標題化合物は、化合物68について記載した方法に従ってメチル1 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート及びアンモニアから調製した。C₁₇H₁₃F₂N₆O (M+H)⁺についてm/e⁺ 355。

20

【0248】

《実施例85》

1 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - N - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボキサミド (85) 標題化合物は、化合物68について記載した方法に従ってメチル1 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート及びメチルアミンから調製した。C₁₈H₁₅F₂N₆O (M+H)⁺についてm/e⁺ 368。

30

【0249】

《実施例86》

1 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボヒドラジド (86) 標題化合物は、化合物68について記載した方法に従ってメチル1 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート及びヒドラジン水和物から調製した。C₁₇H₁₄F₂N₇O (M+H)⁺についてm/e⁺ 370。

【0250】

《実施例87》

40

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキサミド (87) 標題化合物は、化合物68について記載した方法に従ってメチル1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキシレート及びアンモニアから調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.59 (d, J = 4.4Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 4.4, 9.2Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.21 (s, 2H) ppm; m/e 353 (M+H)⁺

【0251】

《実施例88》

50

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) メチル) - N - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキサミド (88)

標題化合物は、化合物 6 8 について記載した方法に従ってメチル 1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキシレート及びメチルアミンから調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.54 (d, J = 4.4Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 4.5, 9.2Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 2.91 (s, 3H) ppm; m/e 367 (M+H)⁺

【 0 2 5 2 】

10

《実施例 8 9 》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボキサミド (89)

標題化合物は、化合物 6 8 について記載した方法に従ってメチル 1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート及びアンモニアから調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.74 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 1.4, 4.5Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 1.5, 9.3Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 4.5, 9.2Hz, 1H), 6.01 (s, 2H) ppm; m/e 354 (M+H)⁺.

【 0 2 5 3 】

20

《実施例 9 0 》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) メチル) - N - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボキサミド (90)

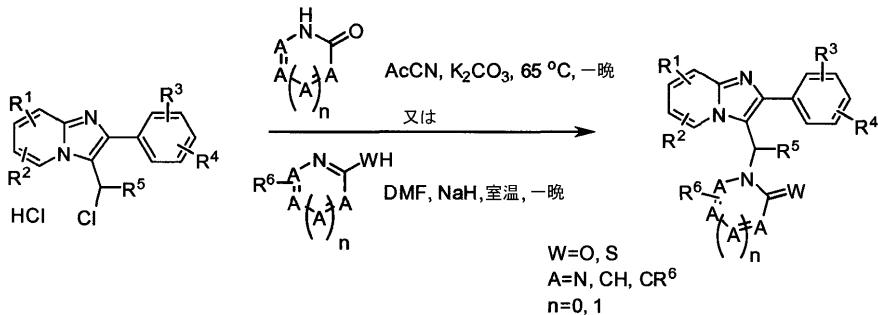
標題化合物は、化合物 6 8 について記載した方法に従ってメチル 1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート及びメチルアミンから調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.42 (dd, J = 1.5, 4.4Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 1.5, 9.2Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 4.5, 9.2Hz, 1H), 7.06 (broad, 1H), 5.91 (s, 2H), 3.00 (d, J = 5.1Hz, 3H) ppm; m/e 368 (M+H)⁺.

【 0 2 5 4 】

30

イミダゾピリジニルメチルラクタムのための一般手順 (式 I I I 、 1 d からの方法 B)

【 化 3 1 】



40

AcCN 又は DMF (2 mL) 中の 3 - (クロロメチル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩 (0 . 20 mmol) 、ヒドロキシリ芳香族化合物 (0 . 41 mmol 、 2 . 0 当量) 又はラクタム (1 ~ 2 mmol 、 5 ~ 10 当量) 、 K₂CO₃ (115 mg 、 0 . 83 mmol 、 4 当量) 又は NaH (10 ~ 20 当量) の混合物を 6 5 もしくは室温で反応が完了するまで加熱した。飽和 NaHCO₃ (5 mL) を用いてこの混合物を処理し、酢酸エチル又は CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) を用いて抽出した。Na₂SO₄ を用いて合わせた有機溶液を乾燥させ、真空下で蒸発させた。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (12 g のシリカゲル RediSep カラム、最初にヘキサン中の 10 % 酢酸エチル、次にヘキサン中の 20 % アセトンを用いて溶出) によって精製した。こ

50

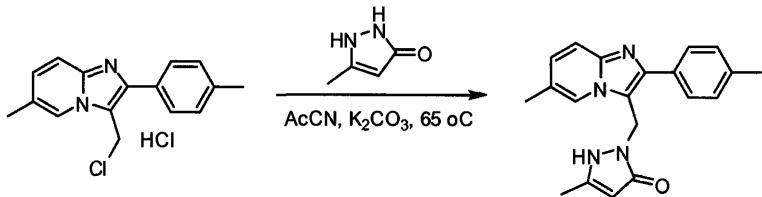
の生成物は、UV光線下のTLCプレート上で紫色スポットとして現われた。

【0255】

《実施例91》

1,2-ジヒドロ-3-メチル-1-((6-メチル-2-p-トリル-H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)ピラゾール-5-オン(91)

【化32】



10

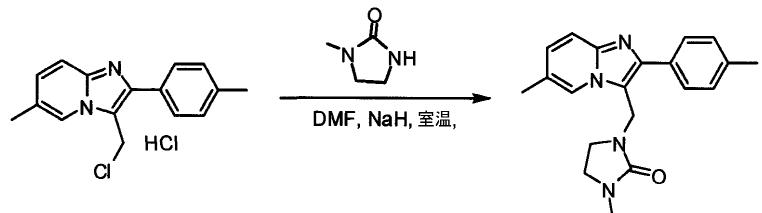
AcCN(2mL)中の3-(クロロメチル)-6-メチル-2-p-トリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩(0.20mmol)、5-メチル-1H-ピラゾール-3(2H)-オン(2mmol、10当量)、K₂CO₃(115mg、0.83mmol、4当量)の混合物を65で12~36時間加熱した。飽和NaHCO₃(5mL)を用いてこの混合物を処理し、酢酸エチル又はCH₂Cl₂(2×10mL)を用いて抽出した。Na₂SO₄を用いて合わせた有機溶液を乾燥させ、真空下で蒸発させた。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(12gのシリカゲルRediSepカラム、最初にヘキサン中の10%酢酸エチル、次にヘキサン中の20%アセトンを用いて溶出)によって精製した。この生成物は、UV光線下のTLCプレート上で紫色スポットとして現われた。C₂₀H₂₁N₄O(M+H)⁺についてm/e⁺ 333.4, ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃,) 8.21 1(s, 1H), 7.97(d, J = 7.698 Hz, 2H), 7.53(d, J = 9.165 Hz, 1H), 7.28(d, J = 7.698 Hz, 2H), 7.07(d, J = 8.798 Hz, 1H), 5.156(s, 2H, D, CH₂), 2.406(s, 3H, D, CH₃), 2.347(s, 3H, D, CH₃), 2.067(s, 3H, D, CH₃) ppm.

【0256】

《実施例92》

1-メチル-3-((6-メチル-2-p-トリルH-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾリジン-2-オン(92)

【化33】



30

DMF(4mL)中の3-(クロロメチル)-6-メチル-2-p-トリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩(0.20mmol)、1-メチルイミダゾリジン-2-オン(10当量)の混合物に0でNaH(20当量)を加えた。この反応は発熱性で、気体が発生した。この混合物を室温で一晩攪拌した。反応は、LC質量分析によって反応が完了したと判定された後に、水の添加によってクエンチした。この混合物を酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。合わせた有機溶液を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄により乾燥させ、真空下で蒸発させた。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(12gのシリカゲルRediSepカラム、最初にヘキサン中の10%酢酸エチル、次にヘキサン中の20%アセトン、及びカラムから生成物を得るために必要であれば最後に50%アセトンを用いて流出)によって精製した。この生成物は、UV光線下のTLCプレート上で紫色スポットとして現われた。C₂₀H₂₃N₄O(M+H)⁺についてm/e⁺ 335.4; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃,) 8.149(s, 1H), 7.61(d, J = 7.699 Hz, 2H), 7.52(d, J = 8.798 Hz, 1H), 7.25(d, J = 8.064 Hz, 2H), 7.07(d, J = 9.164 Hz, 1H), 4.857(s, 2H), 3.18(m, 2H), 3.02(m, 2H), 2.814(s, 3H, D, CH₃), 2.398(s, 3H, D, CH₃), 2.347(s, 50

40

3H, D, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃,) 161.535, 145.414, 144.444, 137.809, 131.735, 129.513, 128.702, 128.308, 122.810, 122.310, 116.767, 115.205, 45.079, 42.4768, 38.080, 31.612, 21.504, 18.699 ppm; UV 242.0, 310.0 nm.

【0257】

《実施例93》

3 - エチル - 4 - メチル - 1 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル - H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1H - ピロール - 2 (5H) - オン (93)

標題化合物は、方法B及び化合物91について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び3 - エチル - 4 - メチル - 1H - ピロール - 2 (5H) - オンから収率84%で調製した; C₂₃H₂₆N₃O (M+H)⁺についてm/e⁺ 360.4; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.119 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.065 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.798 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.065 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 9.165 Hz, 1H), 5.071 (s, 2H, D, CH₂), 3.428 (s, 2H, D, CH₂), 2.384 (s, 3H, D, CH₃), 2.294 (s, 3H, D, CH₃), 2.26 (q, 2H, D, CH₂), 1.821 (s, 3H, D, CH₃), 1.03 (t, J = 7.698 Hz, 3H, D, CH₃) ppm.

【0258】

《実施例94》

4 - メトキシ - 1 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル - H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1H - ピロール - 2 (5H) - オン (94)

標題化合物は、方法B及び化合物91について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び3 - エチル - 4 - メチル - 1H - ピロール - 2 (5H) - オンから収率84%で調製した; C₂₃H₂₆N₃O (M+H)⁺及び4-メトキシ-1H-ピロール-2(5H)-オンについてm/e⁺ 360.4。C₂₁H₂₂N₃O₂ (M+H)⁺についてm/e⁺ 348; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.166 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.064 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 9.165 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.798 Hz, 2H), 7.07 (dd, J₁ = 9.164 Hz, J₂ = 1.466 Hz, 1H), 5.053 (s, 2H, D, CH₂), 5.053 (s, 1H), 3.718 (s, 3H, D, CH₃), 3.551 (s, 2H, D, CH₂), 2.405 (s, 3H, D, CH₃), 2.337 (s, 3H, D, CH₃) ppm.

【0259】

《実施例95》

1 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル - H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 2 - オン (95)

標題化合物は、方法B及び化合物91について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及びピペリジン - 2 - オンから収率39%で調製した; C₂₁H₂₄N₃O (M+H)⁺についてm/e⁺ 334.4; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.162 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.065 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 9.165 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.065 Hz, 2H), 7.07 (dd, J₁ = 9.164 Hz, J₂ = 1.466 Hz, 1H), 5.174 (s, 2H, D, CH₂), 2.83 (m, 2H), 2.40 (s, 3H, D, CH₃), 2.33 (s, 3H, D, CH₃), 1.90 (m, 2H, D, CH₂), 1.70 (m, 2H, D, CH₂), 1.60 (m, 2H, D, CH₂) ppm.

【0260】

《実施例96》

1 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル - H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 2 (1H) - オン (96)

標題化合物は、方法B及び化合物91について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及びピリジン - 2 - オールから収率76.4%で調製した; C₂₁H₂₀N₃O (M+H)⁺についてm/e⁺ 330.5; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.00 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.065 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 9.165 Hz, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.08 (d, J₁ = 9.146 Hz, J₂ = 1.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 6.965 Hz, J₂ = 2.199, 1H), 6.60 (d, J = 8.799 Hz, 1H), 5.97 (m, 1H), 5.638 (s, 2H, D, CH₂), 2.384 (s, 3H, D, CH₃), 2.290 (s, 3H, D, CH₃) ppm; ¹³C-NMR

10

20

30

40

50

(100 MHz, CDCl₃,) 163.074, 147.029, 144.891, 139.773, 138.491, 135.557, 131.060, 129.900, 129.028, 128.535, 123.091, 122.272, 121.051, 117.047, 113.976, 107.045, 39.885, 21.542, 18.638 ppm.

【0261】

《実施例97》

3 - メチル - 1 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (97)

標題化合物は、方法 B 及び化合物 91 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 3 - メチルピリジン - 2 - オールから収率 63 % で調製した ; C₂₂H₂₂N₃O (M+H)⁺ について m/e⁺ 10 344.3; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 7.954 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.065 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 9.164, 1H), 7.26 (d, J = 8.064, 2H), 7.13 (d, J = 6.599 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.164 Hz, J₂ = 1.1 Hz, 1H), 6.31 (t, J = 6.866 Hz, 1H), 5.649 (s, 2H, D, CH₂), 2.388 (s, 3H, D, CH₃), 2.312 (s, 3H, D, CH₃), 2.291 (s, 3H, D, CH₃) ppm.

【0262】

《実施例98》

4 , 5 - ジクロロ - 2 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン (98)

標題化合物は、方法 B 及び化合物 91 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 4 , 5 - ジクロロピリダジン - 3 (2 H) - オンから調製した (68.5 mg、収率 88.2 %) ; m/e⁺ 399.3, 401.3 (M+H)⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 7.995 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.064 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9.164 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.699 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 9.165 Hz, 1H), 5.670 (s, 2H, D, CH₂), 2.334 (s, 3H, D, CH₃), 2.287 (s, 3H, D, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃,) 157.410, 156.295, 146.779, 144.459, 138.446, 137.27, 136.77, 130.598, 129.506, 129.263, 128.671, 123.25, 122.173, 116.433, 113.491, 45.216, 21.375, 18.502 ppm.

【0263】

《実施例99》

3 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (99)

標題化合物は、方法 B 及び化合物 91 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及びピリミジン - 4 (3 H) - オン (又はピリミジン - 4 - オール) から調製した (41.3 mg、収率 64 %) ; C₂₀H₁₉N₄O (M+H)⁺ について m/e⁺ 331.4; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.026 (s, 1H), 7.80 (d, J = 6.598 Hz, 1H), 7.648 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.065 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 9.165 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 6.598 Hz, 1H), 5.638 (s, 2H, D, CH₂), 2.416 (s, 3H, D, CH₃), 2.340 (s, 3H, D, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃,) 161.437, 153.528, 150.381, 147.393, 145.050, 138.817, 130.772, 130.044, 129.210, 128.634, 123.356, 122.044, 117.275, 115.902, 113.021, 37.906, 21.542, 18.653 ppm; UV 244 nm.

【0264】

《実施例100》

1 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 2 (1 H) - オン (100)

標題化合物は、方法 B 及び化合物 91 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 2 - ヒドロキシピリミジンから調製した。C₂₀H₁₉N₄O (M+H)⁺ について m/e⁺ 331.4; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.54 (dd, J₁ = 4.032 Hz, J₂ = 3.299 Hz, 1H), 7.989 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.063 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.531 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.065 Hz, 1H) 50

, 7.16 (m, 2H), 6.15 (dd, $J_1 = 6.595$ Hz, $J_2 = 4.032$ Hz, 1H), 5.646 (s, 2H, D, CH_2), 2.416 (s, 3H, D, CH_3), 2.337 (s, 3H, D, CH_3) ppm. ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 ,) 166.318, 156.976, 147.675, 145.818, 145.284, 138.921, 130.688, 130.093, 129.519, 128.424, 123.723, 121.934, 117.306, 112.372, 105.120, 42.327, 21.574, 18.649 ppm; UV 240, 306 nm.

【0265】

《実施例101》

5, 5 -ジメチル - 3 - ((6 -メチル - 2 - p -トリルH -イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 -イル)メチル)オキサゾリジン - 2, 4 -ジオン (101)

標題化合物は、方法B及び化合物91について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 6 -メチル - 2 - p -トリルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン塩酸塩及び5, 5 -ジメチルオキサゾリジン - 2, 4 -ジオンから調製した。 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3(\text{M}+\text{H})^+$ についてm/e⁺ 364.4; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 ,) 8.08 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H, D, CH_2), 2.40 (s, 3H, D, CH_3), 2.35 (s, 3H, D, CH_3), 1.48 (s, 6H, D, 2 x CH_3) ppm.

【0266】

《実施例102》

1 -メチル - 3 - ((6 -メチル - 2 - p -トリルH -イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 -イル)メチル)イミダゾリジン - 2, 4 -ジオン (102)

標題化合物は、方法B及び化合物91について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 6 -メチル - 2 - p -トリルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン塩酸塩及び1 -メチルイミダゾリジン - 2, 4 -ジオンから調製した。 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2(\text{M}+\text{H})^+$ についてm/e⁺ 349.4; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 ,) 8.23 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.08 (dd, $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 1.1$, 1H), 5.12 (s, 2H, D, CH_2), 3.81 (s, 2H, D, CH_2), 2.95 (s, 3H, D, CH_3), 2.40 (s, 3H, D, CH_3), 2.36 (s, 3H, D, CH_3) ppm.

【0267】

《実施例103》

1 - ((6 -メチル - 2 - p -トリル -イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 -イルメチル) - 1 H -ピリミジン - 2 -チオン (103)

標題化合物は、方法B及び化合物91について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 6 -メチル - 2 - p -トリルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン塩酸塩及びピリミジン - 2 (1H) -チオンから調製した。 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$ についてm/e⁺ 367; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 ,) 8.54 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 4.2, 7.8$ Hz, 2H), 7.05 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (s, 3H) ppm.

【0268】

《実施例104》

1 - ((6 -クロロ - 2 - (4 -クロロフェニル)H -イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 -イル)メチル)ピリジン - 2 (1H) -オン (104)

標題化合物は、方法B及び化合物91について記載した実験方法に従って6 -クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 -クロロフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン塩酸塩及びピリジン - 2 (1H) -オン又はピリジン - 2 -オールから収率71%で調製した; $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{C}_{12}\text{N}_3\text{O}(\text{M}+\text{H})^+$ についてm/e⁺ 370.2 (100%), 372.2 (60%), 374.2 (20%); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 ,) 8.54 (d, $J = 0.733$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.065$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 9.531$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.431$ Hz, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.78 (dd, $J_1 = 6.598$ Hz, $J_2 = 1.833$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 9.164$ Hz, 1H), 6.03 (t, 6.965 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H, D, CH_2) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 ,) 162.915, 146.506, 144.193, 140.008, 135.534, 135.109, 132.053, 130.067, 129.566, 127.701, 123.242,

121.817, 121.392, 118.086, 115.986, 107.409, 39.597 ppm. UV 226, 308 nm.

【0269】

《実施例105》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - メチルピリミジン - 2 (1 H) - オン (105)

標題化合物は、方法B及び化合物91について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び4 - メチルピリミジン - 2 (1 H) - オン又は4 - メチルピリミジン - 2 - オールから調製した。C19H16ClN4O (M+H)⁺についてm/e⁺ 351。

【0270】

10

《実施例106》

4 - アミノ - 1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 2 (1 H) - オン (106)

標題化合物は、方法B及び化合物91について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び4 - メチルピリミジン - 2 (1 H) - オンから調製した。C18H15ClN5O (M+H)⁺についてm/e⁺ 352。

【0271】

《実施例107》

1 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (107)

20

標題化合物は、方法B及び化合物91について記載した実験方法に従って6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び6 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オンから調製した。C₂₀H₁₆Cl₂N₃O (M+H)⁺についてm/e⁺ 384.3 (100%), 386.3 (60%), 387.3 (10%); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.85 (d, J = 1.466 Hz, 1H), 7.57 (d, J₁ = 8.432 Hz, J₂ = 1.833 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.431 Hz, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.57 (d, J = 9.164 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 6.965 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H, D, CH₂), 1.757 (s, 3H, D, CH₃) ppm; UV 242, 310 nm.

【0272】

30

《実施例108》

5 - クロロ - 1 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (108)

標題化合物は、方法B及び化合物91について記載した実験方法に従って6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び5 - クロロピリジン - 2 (1 H) - オンから収率88%で調製した; C₁₉H₁₃Cl₃N₃O (M+H)⁺についてm/e⁺ 404.2 (96%), 406.2 (100%), 408.2 (30%), 407.2 (20%); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.44 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.431 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.531 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 6.74 (d, J = 2.932 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.898 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H, D, CH₂) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃,) 161.323, 146.878, 144.330, 141.130, 135.352, 133.077, 131.773, 130.082, 129.672, 127.906, 123.007, 122.158, 122.037, 118.253, 115.341, 113.779, 39.946 ppm.

UV 226, 308 nm.

40

【0273】

《実施例109》

1 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (109)

標題化合物は、方法B及び化合物91について記載した実験方法に従って6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び3 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オンから収率85%で調製した; C₂₀H₁₆Cl₂N₃O (M+H)⁺についてm/e⁺ 384.3 (100%), 386.3 (60%), 347.3 (15%); ¹H-NMR (400 MHz, C

50

CDCl₃,) 8.47 (d, J = 1.838 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.431 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 9.531 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.431 Hz, 2H), 7.22 (dd, J₁ = 9.531 Hz, J₂ = 1.833 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 6.598 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 6.965 Hz, 1H), 5.93 (t, J = 6.599 Hz, 1H), 5.625 (s, 2H, D, CH₂), 2.175 (s, 3H, D, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃,) 163.332, 146.453, 144.163, 137179, 135.041, 132.683, 132.069, 130.514, 130.036, 129.513, 127.602, 123.212, 121.756, 118.063, 116.084, 107.030, 39.968, 17.713 ppm. UV 226, 308 nm.

【0274】

《実施例110》

2 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - メチルピリダジン - 3 (2H) - オン (110) 10

標題化合物は、方法B及び化合物91について記載した実験方法に従って6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び6 - メチルピリダジン - 3 (2H) - オンから収率28%で調製した; C₁₉H₁₅Cl₂N₄O (M+H)⁺についてm/e⁺ 385.3 (100%), 387.3 (60%), 386.3 (20%), 388.3 (14%), 389.2 (10%); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.78 (d, J₁ = 1.833 Hz, J₂ = 0.733 Hz, 1H), 8.09 (dd, J₁ = 6.965 Hz, J₂ = 2.199 Hz, 2H), 7.54 (dd, J₁ = 9.531 Hz, J₂ = 0.733 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.431 Hz, 2H), 7.20 (dd, J₁ = 9.531 Hz, J₂ = 2.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.531 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.531 Hz, 1H), 5.674 (s, 2H, D, CH₂), 2.277 (s, 3H, D, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃,) 160.087, 146.499, 145.611, 143.807, 134.639, 133.775, 132.448, 130.514, 130.431, 128.982, 127.011, 123.712, 121.149, 117.912, 116.676, 43.214, 21.087 ppm. UV 226, 308 nm.

【0275】

《実施例111》

3 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) オキサゾリジン - 2 - オン (111)

標題化合物は、方法B及び化合物91について記載した実験方法に従って6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及びオキサゾリジン - 2 - オンから調製した。C₁₇H₁₄Cl₂N₃O₂ (M+H)⁺についてm/e⁺ 362.3 (100%), 364.3 (65%); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.44 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J₁ = 8.431 Hz, J₂ = 1.832 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 9.531 Hz, 1H), 7.446 (d, J₁ = 6.598 Hz, J₂ = 1.833 Hz, 2H), 7.26 (dd, J₁ = 9.531 Hz, J₂ = 1.833 Hz, 1H), 4.933 (s, 2H, D, CH₂), 4.27 (t, J = 7.698 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 8.065 Hz, 2H) ppm. 30

【0276】

《実施例112》

1 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - オン (112)

標題化合物は、方法B及び化合物91について記載した実験方法に従って6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及びピロリジン - 2 - オンから調製した。C₁₈H₁₆Cl₂N₃O (M+H)⁺についてm/e⁺ 360.3 (100%), 362.3 (65%); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.48 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J₁ = 8.431 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 9.531 Hz, 1H), 7.45 (d, J₁ = 8.431 Hz, 2H), 7.21 (dd, J₁ = 9.531 Hz, J₂ = 1.833 Hz, 1H), 4.928 (s, 2H, D, CH₂), 3.09 (t, J = 6.965 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 8.065 Hz, 2H), 1.92 (m, 2H) ppm. 40

【0277】

《実施例113》

1 - [6 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イルメチル] - アゼチジン - 2 - オン (113)

標題化合物は、方法B及び化合物91について記載した実験方法に従って6 - クロロ - 50

3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及びアゼチジン - 2 - オンから調製した。 $C_{17}H_{14}Cl_2N_3O_4[M+H]^+$ について m/e^+ 346; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.44 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.18 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 4.0 Hz, 2H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$,) 168.269, 145.293, 143.807, 134.791, 132.129, 129.877, 129.324, 127.269, 122.325, 121.771, 118.185, 115.333, 39.400, 37.512, 35.449 ppm.

【 0 2 7 8 】

《実施例 1 1 4 》

1 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - メトキシ - 1 H - ピロール - 2 (5 H) - オン (1 1 4)

標題化合物は、方法 B 及び化合物 9 1 について記載した実験方法に従って 6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 4 - メトキシ - 1 H - ピロール - 2 (5 H) - オンから調製した。 $C_{19}H_{16}Cl_2N_3O_2[M+H]^+$ について m/e^+ 388.3 (100%), 390.3 (65%); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$,) 8.58 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.431 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 9.531 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.431 Hz, 2H), 7.22 (dd, J_1 = 9.531 Hz, J_2 = 1.466 Hz, 1H), 5.082 (s, 1H), 5.038 (s, 2H, D, CH_2), 3.742 (s, 3H, D, CH_3), 3.562 (s, 2H, D, CH_2) ppm.

【 0 2 7 9 】

《実施例 1 1 5 》

1 - (6 - クロロ - 2 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イルメチル) - アゼチジン - 2 - オン (1 1 5)

標題化合物は、方法 B 及び化合物 9 1 について記載した実験方法に従って 6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - フェニルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及びアゼチジン - 2 - オンから調製した。 $C_{17}H_{15}ClN_3O [M+H]^+$ について m/e^+ 312; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.45 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.4, 3.3 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 2.5, 9.5 Hz, 2H), 4.81 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 4.0 Hz, 2H) ppm.

【 0 2 8 0 】

《実施例 1 1 6 》

1 - (6 , 8 - ジクロロ - 2 - p - トリル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピロリジン - 2 - オン (1 1 6)

標題化合物は、方法 B 及び化合物 9 1 について記載した実験方法に従って 6 , 8 - ジクロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及びピロリジン - 2 - オンから調製した。 $C_{19}H_{18}Cl_2N_3O [M+H]^+$ について m/e^+ 374; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 8.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (m, 3H), 4.93 (s, 2H), 3.11 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.43 (m, 5H), 1.92 (m, 2H) ppm.

【 0 2 8 1 】

《実施例 1 1 7 》

2 - (6 , 8 - ジクロロ - 2 - p - トリル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イルメチル) - 6 - メチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オン (1 1 7)

標題化合物は、方法 B 及び化合物 9 1 について記載した実験方法に従って 6 , 8 - ジクロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 6 - メチルピリダジン - 3 (2 H) - オンから調製した。 $C_{20}H_{17}Cl_2N_4O [M+H]^+$ について m/e^+ 399; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 8.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 3H) ppm.

【 0 2 8 2 】

《実施例 1 1 8 》

2 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチ

10

20

30

40

50

ル) - 1H - インダゾール - 3 (2H) - オン (118)

標題化合物は、方法 B 及び化合物 91 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 1H - インダゾール - 3 (2H) - オンから調製した。C₂₁H₁₆CIN₄O (M+H)⁺についてM/e⁺ 375; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 11.11 (bs, 1H), 8.16 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H) ppm.

【 0283 】

《実施例 119 》

2 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 3 (2H) - オン (119)

標題化合物は、方法 B 及び化合物 91 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 3 (2H) - オンから調製した。C₂₀H₁₅CIN₅O (M+H)⁺についてM/e⁺ 376; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.68 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 4.0, 2.9 Hz, 2H), 6.89 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 5.54 (s, 2H) ppm.

【 0284 】

《実施例 120 》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン (120)

標題化合物は、方法 B 及び化合物 91 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 6 - メチルピリジン - 2 (1H) - オンから調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.75 (dd, J = 2.2, 4.6Hz, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.55 (d, J = 9.1Hz, 1H), 5.87 (d, J = 6.8Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 1.74 (s, 3H) ppm; m/e 368 (M+H)⁺

【 0285 】

《実施例 121 》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン (121)

標題化合物は、方法 B 及び化合物 91 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 3 - メチルピリジン - 2 (1H) - オンから調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.43 (dd, J = 2.4, 4.1Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 5.0, 9.6Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.65 (dd, J = 1.4, 6.9Hz, 1H), 5.93 (t, J = 6.8Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm; m/e 368 (M+H)⁺

【 0286 】

《実施例 122 》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 2 (1H) - オン (122)

標題化合物は、方法 B 及び化合物 91 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及びピリジン - 2 - オールから調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.45 (dd, J = 2.4, 4.0Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 5.1, 9.8Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 1.9, 6.9Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.1Hz, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.62 (s, 2H) ppm; m/e 354 (M+H)⁺

10

20

30

40

50

【0287】

《実施例123》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 2 , 4 (1H , 3H) - ジオン (123)

標題化合物は、方法B及び化合物91について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及びピリミジン - 2 , 4 (1H , 3H) - ジオンから調製した。 $C_{18}H_{14}ClN_4O_2(M+H)^+$ についてM/e⁺ 353; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.33 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (td, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H) ppm. 10

【0288】

《実施例124》

4 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4H) - オン (124)

標題化合物は、方法B及び化合物92について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び2H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4H) - オンから調製した。 $C_{22}H_{17}ClN_3O_2(M+H)^+$ についてM/e⁺ 390; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.32 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.19 (ddd, J = 9.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (m, 3H), 6.48 (m, 1H), 6.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.60 (s, 2H) ppm. 20

【0289】

《実施例125》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - メチルピリミジン - 2 , 4 (1H , 3H) - ジオン (125)

標題化合物は、方法B及び化合物92について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び3 - メチルピリミジン - 2 , 4 (1H , 3H) - ジオンから調製した。 $C_{19}H_{16}ClN_4O_2(M+H)^+$ についてM/e⁺ 367; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.22 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.91 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.26 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H) ppm. 30

【0290】

《実施例126》

エチル 1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボキシレート (126)

標題化合物は、方法B及び化合物92について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及びエチル 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボキシレートから調製した。 $C_{21}H_{18}ClN_4O_4(M+H)^+$ についてM/e⁺ 425; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.72 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 6.96 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.10 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 6.9 Hz, 3H) ppm. 40

【0291】

《実施例127》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 , 4 (1H , 3H) - ジオン (127)

標題化合物は、方法B及び化合物92について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び5 - 50

フルオロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンから調製した。C₁₈H₁₃ClFN₄O₂(M+H)⁺についてM/e⁺ 371; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.22 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.69 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H) ppm.

【0292】

《実施例128》

6 - クロロ - 1 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン (128)

標題化合物は、方法B及び化合物92について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び6 - クロロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンから調製した。C₁₈H₁₃Cl₂N₄O₂(M+H)⁺についてM/e⁺ 387; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.35 (bs, 1H), 8.44 (d, J = 6.23 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (m, 2H), 6.90 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H) ppm.

【0293】

《実施例129》

3 - メチルスルファニル - 4 - (6 - メチル - 2 - p - トリル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4] チアジアゾール - 5 - チオン (129)

標題化合物は、方法A及び化合物92について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び3 - (メチルチオ) - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 (4 H) - チオンから調製した。C₁₉H₁₉N₄S₃[M+H]⁺についてm/e⁺ 399; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.96 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃,) 186.346, 171.423, 145.801, 144.701, 138.203, 130.870, 129.680, 128.573, 128.300, 122.825, 121.733, 117.047, 111.982, 29.739, 21.444, 18.577, 14.968, ppm.

【0294】

《実施例130》

4 , 5 - ジメチル - 3 - (6 - メチル - 2 - p - トリル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 H - チアゾール - 2 - チオン (130)

標題化合物は、方法A及び化合物92について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 (3 H) - チオンから調製した。C₂₁H₂₂N₃S₂ [M+H]⁺についてm/e⁺ 380; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.96 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 1.4, 9.1 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃,) 156.250, 149.085, 145.149, 144.391, 137.642, 131.159, 129.347, 128.748, 128.217, 127.929, 122.090, 121.794, 116.828, 113.612, 30.301, 21.308, 18.449, 14.688, 11.374 ppm.

【0295】

《実施例131》

3 - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) チアゾール - 2 (3 H) - チオン (131)

標題化合物は、方法A及び化合物92について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及びチアゾール - 2 (3 H) - チオンから調製した。C₁₉H₁₈N₃S₂ [M+H]⁺についてm/e⁺ 352; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.96 (s, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 1.1, 9.1 Hz, 1H),

10

20

30

40

50

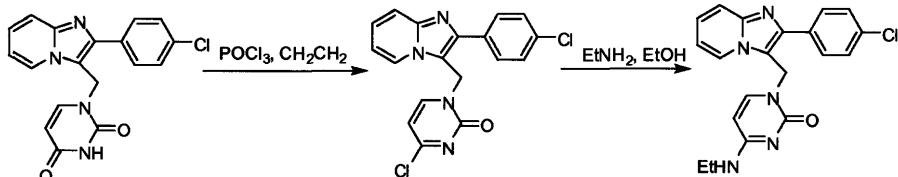
4.97 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 ,) 162.749, 145.233, 144.444, 142.927, 137.779, 131.022, 129.430, 128.164, 128.096, 122.310, 121.643, 120.225, 116.850, 112.983, 29.808, 21.300, 18.426 ppm.

【0296】

《実施例132》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル) - 4 - (エチルアミノ)ピリミジン-2(1H) - オン(132)

【化34】



10

工程1: CH_2Cl_2 (10 mL) 中の 1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2,4(1H, 3H) - ジオン (500 mg, 1.42 mmol) の溶液に 0 度 POCl_3 (0.3 mL) を加えた。この混合物を 4 時間にわたり還流させ、室温へ冷却し、氷水 (10 mL) に注入した。この混合物は水酸化アンモニア水溶液を用いて約 pH 7 ~ 8 へ中和し、 CH_2Cl_2 (3 × 20 mL) を用いて抽出した。合わせた有機溶液を水、飽和 NaHCO_3 及び食塩水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。粗生成物は、シリカゲルクロマトグラフィによって精製した。 $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ について m/e^+ 372。

20

【0297】

工程2: 密封試験管中のエタノール (2 mL) 中の 4 - クロロ - 1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2(1H) - オン (50 mg, 0.13 mmol) 及びエチルアミン (30 μL) の混合物を 4 時間にわたり 70 度加熱した。過剰な試薬は、減圧下で蒸発させた。粗生成物を CH_2Cl_2 (10 mL) 中に溶解させ、水、飽和 NaHCO_3 及び食塩水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。粗生成物は、シリカゲルクロマトグラフィによって精製した。 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$ について m/e^+ 380; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 1.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm.

30

【0298】

《実施例133》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル) - 4 - (メチルアミノ)ピリミジン-2(1H) - オン(133)

標題化合物は、化合物132について記載した実験方法に従って 4 - クロロ - 1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2(1H) - オン及びメチルアミンから調製した。 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$ について m/e^+ 366; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.46 (d, 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.41 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.24 (bs, 1H), 2.98 (s, 3H) ppm.

40

【0299】

《実施例134》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ)エチルアミノ)ピリミジン-2(1H) - オン(134)

標題化合物は、化合物132についての実験方法に従って 4 - クロロ - 1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル) - 4 - (エチルアミノ)ピリミジン-2(1H) - オン(132) 及びジメチルアミンを用いて合成した。

50

4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2(1H)-オン及びN¹,N¹-ジメチルエタン-1,2-ジアミンから調製した。C₂₂H₂₄CIN₆O (M+H)⁺についてM/e⁺ 423; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.42 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 9.1, 1.1 Hz, 1H), 7.47 (d d, J = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 6.49 (bs, 1H), 5.54 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 5.46 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 3.59 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.16 (s, 6H) ppm.

【0300】

《実施例135》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル) - 4 - (ジメチルアミノ)ピリミジン-2(1H)-オン(135) 10

標題化合物は、化合物132についての実験方法に従って4 - クロロ - 1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2(1H)-オン及びジメチルアミンから調製した。C₂₀H₁₉CIN₅O (M+H)⁺についてM/e⁺ 380; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.44 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.96 (s, 3H) ppm.

【0301】

《実施例136》 20

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル) - 4 - (ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2(1H)-オン(136)

標題化合物は、化合物132についての実験方法に従って4 - クロロ - 1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2(1H)-オン及びピロリジンから調製した。C₂₂H₂₁CIN₅O (M+H)⁺についてM/e⁺ 406; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.44 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.86 (td, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.90 (m, 4H) ppm.

【0302】 30

《実施例137》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル) - 4 - エトキシピリミジン-2(1H)-オン(137)

標題化合物は、化合物132についての実験方法に従って4 - クロロ - 1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2(1H)-オン及びEtOH中のNaOEtから調製した。C₂₀H₁₈CIN₄O₂ (M+H)⁺についてM/e⁺ 381; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.36 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.89 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.40 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H) ppm.

【0303】 40

《実施例138》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル) - 4 - (1H - 1,2,4 - トリアゾール-1-イル)ピリミジン-2(1H)-オン(138)

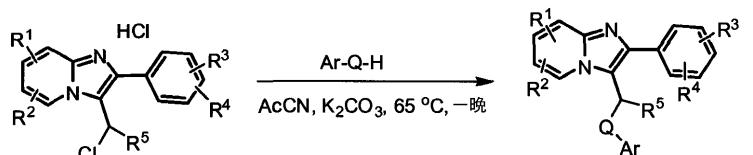
標題化合物は、化合物132についての実験方法に従って4 - クロロ - 1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2(1H)-オン及びDMF中の1H - 1,2,4 - トリアゾールから調製した。C₂₀H₁₅CIN₇O (M+H)⁺についてM/e⁺ 404; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H) 50

), 7.67 (m, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 2H), 7.34 (m, 1H), 6.95 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H) ppm.

【0304】

《式 I V、方法 A のための一般手順》

【化35】



10

Q=NH, N-低級アルキル類, O, S

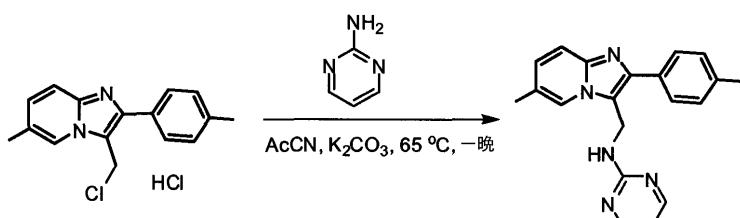
AcCN (1 ~ 2 mL) 及び K_2CO_3 (4 当量) 中の 3 - (クロロメチル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩 (0.20 mmol)、複素環式芳香族アミン又は Ar-Q-H (Q = O 又は S) (0.42 mmol, 2.0 当量) の混合物を 65 で一晩加熱した。飽和 $NaHCO_3$ (5 mL) を用いてこの混合物を処理し、 CH_2Cl_2 (2 × 10 mL) を用いて抽出した。 Na_2SO_4 を用いてこの有機溶液を乾燥させ、真空下で蒸発させた。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (12 g のシリカゲル RediSepカラム、最初にヘキサン中の 10% 酢酸エチル、次にヘキサン中の 20% アセトンを用いて溶出) によって精製して、白色固体を得た。この生成物は、UV 光線下の TLC プレート上で紫色スポットとして現われた。より規模の大きな (> 1 g) 反応のためには、以下の単純化した規模拡大方法によって、対応する塩酸塩を得ることができる：LC 質量分析によって判定して反応が完了した後に、混合物を室温に冷却し、濾過によって白色固体を収集した。次に固体を 30 ~ 40 mL の EtOH (出発材料としての 1 g) 中に懸濁させ、数時間にわたり 50 で攪拌した。冰水によって冷却した後、白色固体を濾過によって収集し、低温エタノールを用いてすすぎ洗いした。生成物は、減圧下で乾燥させた。

【0305】

《実施例 139》

N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 2 - アミン (139)

【化36】



20

AcCN (2 mL) 及び K_2CO_3 (4 当量) 中の 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩 (0.20 mmol)、ピリミジン - 2 - アミン (0.42 mmol, 2.0 当量) の混合物を 65 で一晩加熱した。飽和 $NaHCO_3$ (5 mL) を用いてこの混合物を処理し、 CH_2Cl_2 (10 mL) を用いて抽出した。 Na_2SO_4 を用いてこの有機溶液を乾燥させ、真空下で蒸発させた。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (12 g のシリカゲル RediSepカラム、最初にヘキサン中の 10% 酢酸エチル、次にヘキサン中の 20% アセトンを用いて溶出した) によって精製して、白色固体を得た。この生成物は、UV 光線下の TLC プレート上で紫色スポットとして現われた。 $C_{20}H_{20}N_5$ ($M+H$)⁺ について m/e^+ 330.5; ¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$,) 8.05 (broad, 1H), 7.902 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.065$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 9.164$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.698$ Hz, 2H), 7.03 (dd, $J_1 = 9.164$ Hz, $J_2 = 1.466$ Hz, 1H), 6.47 (t, $J = 5.132$ Hz, 1H), 6.32 (t, $J = 4.399$ Hz, 1H, D, NH

40

50

), 5.00 (d, $J = 4.765$ Hz, 2H, D, CH_2), 2.383 (s, 3H, D, CH_3), 2.263 (s, 3H, D, CH_3) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 ,) 162.347 (C=NH, D, ピリミジン), 158.100 (2 C=N, ピリミジン), 144.499 (トリル C=N, イミダゾピリジン), 144.375 (N-C-N, イミダゾピリジン) 137.869, 131.500, 129.612, 128.452, 128.103, 122.188, 122.097, 116.956, 116.304, 111.307 (CH, D, ピリミジン), 35.707 (CH_2), 21.520 (CH_3), 18.600 (CH_3) ppm.

【0306】

《実施例 140》

N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル)メチル) ピリジン - 2 - アミン (140)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 139 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及びピリジン - 2 - アミンから調製した。 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ について m/e^+ 329.4; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 ,) .8.19 (dd, $J = 4.032$ Hz, $J_2 = 0.733$ Hz, 1H), 7.926 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.065$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 9.164$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.065$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J_1 = 9.164$ Hz, $J_2 = 1.466$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 6.232$ Hz, $J_2 = 5.132$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.431$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 4.766$ Hz, 2H, D, CH_2), 4.56 (t, 1H, D, $J = 4.398$ Hz, 1H, D, NH), 2.385 (s, 3H, D, CH_3), 2.295 (s, 3H, D, CH_3) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 ,) 158.631, 148.174, 144.466, 144.262, 137.551, 131.379, 129.506, 128.209, 127.997, 122.082, 116.744, 116.463, 113.582, 108.645, 35.980, 21.497, 18.532 ppm.

【0307】

《実施例 141》

5 - プロモ - N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル)メチル) ピリミジン - 2 - アミン (141)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 139 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 5 - プロモピリミジン - 2 - アミンから調製した。 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrN}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ について m/e^+ 408 (100%), 410 (98%)。

【0308】

《実施例 142》

4, 6 - ジクロロ - N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル)メチル) ピリミジン - 2 - アミン (142)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 139 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 4, 6 - ジクロロピリミジン - 2 - アミンから調製した。 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ について m/e^+ 398.3, 3 (100%), 399.3 (65%); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 ,) 8.072 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.064$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 9.531$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.432$, 2H), 7.08 (d, $J = 9.165$ Hz, 1H), 6.707 (s, 1H), 5.544 (t, 1H, D, NH), 5.02 (d, $J = 5.499$ Hz, 2H, D, CH_2), 2.406, (s, 3H, D, CH_3), 2.350 (s, 3H, D, CH_3) ppm.

【0309】

《実施例 143》

4 - メチル - N - ((6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル)メチル) ピリミジン - 2 - アミン (143)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 139 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 4 - メチルピリミジン - 2 - アミンから調製した (52.9 mg、収率 79%)。 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ について m/e^+ 344.4; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 ,) 7.938 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.065$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 9.165$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.698$, 2H), 7.00 (d, $J = 9.165$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 4.766$ Hz, 1H), 6.10 (broad, 1H, D, NH), 4.97 (d,

10

20

30

40

50

$J = 4.765$ Hz, 2H, D, CH_2), 2.358 (s, 3H, D, CH_3), 2.221 (s, 3H, D, CH_3) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 ,) 168.344, 162.256, 157.56, 144.770, 144.262, 137.771, 131.52, 129.544, 128.444, 127.989, 122.219, 122.037, 116.827, 116.585, 111.004, 35.684, 24.204, 21.489, 18.577 ppm. UV 244.0, 306.0 nm.

【0310】

《実施例144》

$\text{N} - ((6\text{-メチル}-2\text{-p-トリルH-イミダゾ}[1,2\text{-a}]ピリジン-3\text{-イル})\text{メチル})\text{ピラジン-2\text{-アミン}$ (144)

標題化合物は、方法A及び化合物139について記載した実験方法に従って3-(クロロメチル)-6-メチル-2-p-トリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩及びピラジン-2-アミンから調製した。 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺について m/e^+ 330.4; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 ,) 8.07 (d, $J = 3.66$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 2.566$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.064$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 9.164$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.065$, 2H), 7.00 (d, $J = 9.165$ Hz, 1H), 5.58 (t, 1H, D, NH), 4.88 (d, $J = 4.765$ Hz, 2H, D, CH_2), 2.34 (s, 3H, D, CH_3), 2.253 (s, 3H, D, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 ,) 154.900, 144.436, 144.239, 142.184, 141.903, 137.665, 133.873, 133.024, 130.954, 129.483, 128.148, 127.913, 122.287, 121.809, 116.638, 115.819, 35.153, 21.451, 18.539 ppm.

【0311】

《実施例145》

$(6\text{-メチル}-2\text{-p-トリル-イミダゾ}[1,2\text{-a}]ピリジン-3\text{-イルメチル})-[1,2,4\text{]トリアジン-3\text{-イル-アミン}$ (145)

標題化合物は、方法A及び化合物139について記載した実験方法に従って3-(クロロメチル)-6-メチル-2-p-トリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩及び1,2,4-トリアジン-3-アミンから調製した。 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_6$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺について m/e^+ 331; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.60 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.05 (dd, $J = 1.4, 9.1$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H) ppm.

【0312】

《実施例146》

$(6\text{-メチル}-2\text{-p-トリル-イミダゾ}[1,2\text{-a}]ピリジン-3\text{-イルメチル})-[1,3,5\text{]トリアジン-2\text{-イル-アミン}$ (146)

標題化合物は、方法A及び化合物139について記載した実験方法に従って3-(クロロメチル)-6-メチル-2-p-トリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩及び1,3,5-トリアジン-2-アミンから調製した。 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_6$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺について m/e^+ 331; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.71 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.14 (dd, $J = 9.1, 1.4$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (s, 3H) ppm.

【0313】

《実施例147》

$4\text{-クロロ-6\text{-メチル-N-}((6\text{-メチル}-2\text{-p-トリルイミダゾ}[1,2\text{-a}]ピリジン-3\text{-イル})\text{メチル})\text{ピリミジン-2\text{-アミン}$ (147)

標題化合物は、方法A及び化合物139について記載した実験方法に従って3-(クロロメチル)-6-メチル-2-p-トリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩及び1,3,5-トリアジン-2-アミンから調製した。 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺について m/e^+ 378.1; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 ,) 8.095 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.064$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=9.164$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=7.698$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=9.165$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.396 (broad s, 1H, D, NH), 5.02 (d, $J=5.132$ Hz, 2H, CH_2), 2.396 (s,

40

50

3H, D, CH₃), 2.322 (s, s, 6H, D, 2CH₃) ppm.

【0314】

《実施例148》

4, 6-ジメチル-N-((6-メチル-2-p-トリルH-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-アミン(148)

標題化合物は、方法A及び化合物139について記載した実験方法に従って3-(クロロメチル)-6-メチル-2-p-トリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩及び4, 6-ジメチルピリミジン-2-アミンから調製した(49.3mg、収率70%)。C₂₂H₂₄N₅ (M+H)⁺についてm/e⁺ 358.3; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.11 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.065 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.065 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.165 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.35 (broad s, 1H, D, NH), 5.03 (d, J = 5.132 Hz, 2H, D, CH₂), 2.38 10 (s, 3H, D, CH₃), 2.275 (s, 6H, D, 2CH₃) ppm.

【0315】

《実施例149》

N-((6-メチル-2-p-トリルH-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)イソキサゾール-3-アミン(149)

標題化合物は、方法A及び化合物139について記載した実験方法に従って3-(クロロメチル)-6-メチル-2-p-トリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩及びイソキサゾール-3-アミンから調製した。C₁₉H₁₉N₄O (M+H)⁺についてm/e⁺ 319.4; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.11 (d, J = 1.833 Hz, 1H), 7.828 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.06 20 Hz, 2H), 7.47 9 (d, J = 9.164 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.698 Hz, 2H), 7.03 (dd, J₁ = 9.164 Hz, J₂ = 1.466 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 1.833 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 5.132 Hz, 2H, D, CH₂), 4.38 (t, 1H, D, NH), 2.366 (s, 3H, D, CH₃), 2.301 (s, 3H, D, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃,) 163.820, 158.512, 144.683, 144.436, 137.919, 131.188, 129.613, 128.317, 128.204, 122.414, 121.934, 116.899, 115.971, 96.620, 38.000, 21.520, 18.595 ppm; UV 244.0, 312.0 nm.

【0316】

《実施例150》

N-((6-メチル-2-p-トリルH-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)チアゾール-2-アミン(150)

標題化合物は、方法A及び化合物139について記載した実験方法に従って3-(クロロメチル)-6-メチル-2-p-トリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩及びチアゾール-2-アミンから調製した。C₁₉H₁₉N₄S (M+H)⁺についてm/e⁺ 335.4 (100%), 336.3 (20%); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 7.802 (s, 1H, D, H), 7.56 (d, J = 8.06 4 Hz, 2H, D, 2xH), 7.49 (d, J = 9.164 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.065 Hz, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.238 (broad, 1H, D, NH), 4.848 (s, 2H, D, CH₂), 2.363 (s, 3H, D, CH₃), 2.269 (s, 3H, D, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃,) 169.376, 144.974, 144.451, 139.181, 137.900, 131.060, 129.597, 128.361, 128.239, 122.476, 121.893, 116.911, 115.121, 107.622, 39.415, 21.504, 18.562 ppm; UV 246.0, 312.0 nm.

【0317】

《実施例151》

3-メチル-N-((6-メチル-2-p-トリルH-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)イソチアゾール-5-アミン(151)

標題化合物は、方法A及び化合物139について記載した実験方法に従って3-(クロロメチル)-6-メチル-2-p-トリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩及び3-メチルイソチアゾール-5-アミンから調製した(31.2mg、収率45.5%); C₂₀H₂₁N₄S (M+H)⁺についてm/e⁺ 349.3; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 7.541 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.165 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.065 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.064 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 9.164 Hz, 1H), 6.127 (s, 1H), 6.03 (t, 1H, D, NH), 4.41 (d, J = 4.4 Hz, 2H, D, CH₂), 2.335 (s, 3H, D, CH₃), 2.320 (s, 3H, D, CH₃), 2.231 (s, 3H, 50 D, CH₃) ppm.

, D, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃,) 173.425, 167.154, 144.512, 144.284, 137.809, 130.537, 129.536, 128.452, 127.799, 122.589, 121.483, 116.706, 114.659, 102.382, 41.235, 21.482, 19.715, 18.547 ppm; UV 242 nm.

【0318】

《実施例152》

(6-メチル-2-p-トリルH-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)メタンアミン(152)

標題化合物は、方法A及び化合物139について記載した実験方法に従って3-(クロロメチル)-6-メチル-2-p-トリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩及び4H-1,2,4-トリアゾール-4-アミンから調製した(36.5mg、収率58.9%) ; C₁₈H₁₉N₆ (M+H)⁺についてm/e⁺ 319.4; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 7.541 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.910 (s, 1H), 7.37 (m 2H), 7.16 (m, 2H), 7.07 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 3.98 (broad, 1H), 2.276 (s, 3H, D, CH₃), 2.247 (s, 3H, D, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃,) 146.180, 144.391, 142.897, 138.385, 130.271, 129.430, 129.248, 128.421, 123.083, 121.877, 116.281, 113.658, 46.831, 21.186, 18.282 ppm; UV 242, 308 nm.

【0319】

《実施例153》

N-((6-メチル-2-p-トリル-H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-アミン(153)

標題化合物は、方法A及び化合物139について記載した実験方法に従って3-(クロロメチル)-6-メチル-2-p-トリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩及び1H-イミダゾール-2-アミンから調製した。C₁₉H₂₀N₅ (M+H)⁺についてm/e⁺ 318.4; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD,) 8.141 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.065 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9.164 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.432 Hz, 2H), 7.24 (d, J₁ = 9.164 Hz, J₂ = 1.467 Hz, 1H), 6.716 (s, 2H), 4.905 (s, 2H, D, NH₂), 4.787 (s, 2H, D, CH₂), 2.377 (s, 3H, D, CH₃), 2.342 (s, 3H, D, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD,), 149.850, 144.140, 144.034, 138.135, 130.787, 129.195, 129.028, 128.307, 123.037, 122.446, 116.736, 116.403, 115.364, 37.163, 20.109, 17.016 ppm.

【0320】

《実施例154》

1-メチル-N-((6-メチル-2-p-トリルH-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン(154)

標題化合物は、方法A及び化合物139について記載した実験方法に従って3-(クロロメチル)-6-メチル-2-p-トリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩及び1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンから調製した。C₂₄H₂₄N₅ (M+H)⁺についてm/e⁺ 382.4; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.107 (s, 1H), 8.061 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.065 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.698 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.164 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.065 Hz, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.13 (dd, J₁ = 4.032 Hz, J₂ = 0.733 Hz, 2H), 7.07 (dd, J₁ = 9.165 Hz, J₂ = 1.467 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 4.66 Hz, 2H), 3.504 (s, 3H), 2.394 (s, 3H, D, CH₃), 2.284 (s, 3H, D, CH₃) ppm; UV 218, 244, 266 nm.

【0321】

《実施例155》

2-メチル-3-[(6-メチル-2-p-トリル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-3H-キナゾリン-4-オン(155)

標題化合物は、方法A及び化合物139について記載した実験方法に従って3-(クロロメチル)-6-メチル-2-p-トリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩及び3-アミノ-2-メチルキナゾリン-4(3H)-オンから調製した。C₂₅H₂₄N₅O [M+H]⁺についてm/e⁺ 410; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.31 (s, 1H), 8.22 (t, J = 1.1 Hz, 1H)

), 7.71 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 1.1, 9.1 Hz, 1H), 5.86 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.53 (bs, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 ,) 161.838, 155.787, 147.287, 146.870, 144.648, 137.968, 134.753, 131.113, 129.377, 128.399, 128.361, 127.246, 126.736, 126.457, 122.711, 121.779, 120.763, 117.161, 114.044, 43.949, 21.906, 21.459, 18.646 ppm.

【0322】

《実施例156》

N - ((6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 2 - アミン塩酸塩 (156) 10

標題化合物は、方法 A 及び化合物 139 について記載した実験方法に従って 6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン 塩酸塩及びピリミジン - 2 - アミンから調製した。 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_5(\text{M}+\text{H})^+$ について m/e^+ 300.3 (100%), 372.3 (65%); ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD ,) 9.324 (m, 1H), 8.35 (d, J = 5.132 Hz, 2H), 8.06 (dd, J_1 = 9.531 Hz, J_2 = 1.833 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.531 Hz, 1H), 7.86 (dd, J_1 = 6.599 Hz, J_2 = 1.833 Hz, 2H), 7.67 (dd, J_1 = 6.598 Hz, J_2 = 1.833 Hz, 2H), 6.79 (t, 1H, D, J = 5.132 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H, D, CH_2) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6 - CD_3OD) 159.707, 157.599, 138.203, 135.337, 134.305, 133.282, 130.628, 129.066, 125.858, 125.638, 123.856, 120.490, 33.774 ppm; UV 246, 312 nm.

この塩は、DMSO、MeOH 中での加熱下で緩徐に溶解した。この塩は CDCl_3 、 CH_2Cl_2 中では難溶性である。

【0323】

《実施例157》

[2 - (4 - クロロ - フェニル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イルメチル] - (4 - メチル - ピリミジン - 2 - イル) - アミン (157)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 139 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン 塩酸塩及び 4 - メチルピリミジン - 2 - アミンから調製した。 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_5$ [M+H] $^+$ について m/e^+ 350; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.18 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.76 (dt, J = 1.1, 6.9 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.03 (d, J = 5.1 Hz, 2H) 2.28 (s, 3H) ppm.

【0324】

《実施例158》

(6 - クロロ - 2 - フェニル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イルメチル) - (4 - メチル - ピリミジン - 2 - イル) - アミン (158)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 139 について記載した実験方法に従って 6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - フェニルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン 塩酸塩 4 - メチルピリミジン - 2 - アミンから調製した。 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_5$ [M+H] $^+$ について m/e^+ 350; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.61 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 2.2, 9.5 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.06 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H) ppm.

【0325】

《実施例159》

4 - クロロ - N - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - メチルピリミジン - 2 - アミン (159)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 139 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル] - 6 - メチルピリミジン - 2 - アミン (159)

ロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び4 - クロロ - 6 - メチルピリミジン - 2 - アミンから調製した。C19H15Cl2N5についてm/e+ 384.1, 386。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.25 (m, 1H), 7.74 (d, J= 6.598 Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.42 (d, J= 6.599 Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.41 (s, NH), 5.05 (d, J= 5.13 Hz, 2H, D, CH₂), 2.318 (s, 3H, D, CH₃) ppm.

【0326】

《実施例160》

4 - クロロ - N - ((2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - メチルピリミジン - 2 - アミン (160)

標題化合物は、方法A及び化合物139について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び4 - クロロ - 6 - メチルピリミジン - 2 - アミンから調製した。H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.021 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.51 (d, J= 9.164 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.28 (broad, 1H, D, NH), 4.98 (d, J= 5.032 Hz, 2H, D, CH₂), 2.29 (s, 3H, D, CH₃), 2.26 (s, 3H) ppm; C20H17ClFN5 (M+H)⁺についてm/e+ 382.0, 384.1。

【0327】

《実施例161》

4 - (6 - クロロ - 3 - ((4 - クロロ - 6 - メチルピリミジン - 2 - イルアミノ) メチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) ベンゾニトリル (161)

標題化合物は、方法A及び化合物139について記載した実験方法に従って4 - (6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) ベンゾニトリル塩酸塩及び4 - クロロ - 6 - メチルピリミジン - 2 - アミンから調製した。C20H14Cl2N6についてm/e+ 409.0, 411.0; H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.80 (s, 1H), 7.953 (d, J= 8.277 Hz, 2H), 7.750 (d, J= 8.093 Hz, 2H), 7.593 (d, J= 9.533 Hz, 1H), 7.234 (d, J= 9.551 Hz, 1H), 6.545 (s, 1H), 5.257 (s, NH), 5.03 (d, J= 5.498 Hz, 2H, D, CH₂), 2.311 (s, 6H, D, 2CH₃) ppm.

【0328】

《実施例162》

4 - クロロ - N - ((6 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - メチルピリミジン - 2 - アミン (162)

標題化合物は、方法A及び化合物139について記載した実験方法に従って6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び4 - クロロ - 6 - メチルピリミジン - 2 - アミンから調製した。C19H14Cl2F5についてm/e+ 402.0, 404.0。

【0329】

《実施例163》

6 - メチル - 3 - フェニルスルファニルメチル - 2 - p - トリル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (163)

標題化合物は、方法A及び化合物139について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及びベンゼンチオールから調製した。C₂₂H₂₁N₂(M+H)⁺についてm/e+ 345; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.81 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.32 (m, 5H), 7.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H) ppm.

【0330】

《実施例164》

4, 6 - デフルオロ - N - ((2 - フェニルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 2 - アミン (164)

標題化合物は、方法A及び化合物139について記載した実験方法に従って3 - (クロロメチル) - 2 - フェニルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び4, 6 - デフルオ

10

20

30

40

50

ロピリミジン - 2 - アミンから調製した (0.10 g、収率 17%)。 $C_{18}H_{13}F_2N_5$ ($M+H$)⁺について M/e^+ 338.2。

【0331】

《実施例 165》

$N - ((6 - \text{クロロ} - 2 - \text{フェニルイミダゾ}[1, 2 - a] \text{ピリジン} - 3 - \text{イル}) \text{メチル}) - 6 - \text{メトキシピリダジン} - 3 - \text{アミン}$ (165)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 139 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 6 - メトキシピリダジン - 3 - アミン化合物から調製した。 $C_{19}H_{17}ClN_5O$ ($M+H$)⁺について M/e^+ 366; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.16 (t, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.16 (dd, $J = 9.5, 1.8$ Hz, 1H), 6.84 (q, $J = 9.5$ Hz, 2H), 5.07 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 1.62 (bs, 1H) ppm.

【0332】

《実施例 166》

$4, 6 - \text{ジフルオロ} - N - ((2 - (4 - \text{フルオロフェニル}) - 6 - \text{メチルイミダゾ}[1, 2 - a] \text{ピリジン} - 3 - \text{イル}) \text{メチル}) \text{ピリミジン} - 2 - \text{アミン}$ (166)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 139 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 4, 6 - デフルオロピリミジン - 2 - アミンから調製した (0.23 g、収率 39%)。 $C_{19}H_{14}F_3N_5$ ($M+H$)⁺について M/e^+ 370.1。

【0333】

《実施例 167》

$N - ((2 - (4 - \text{クロロフェニル}) \text{イミダゾ}[1, 2 - a] \text{ピリジン} - 3 - \text{イル}) \text{メチル}) - 4, 6 - \text{ジフルオロピリミジン} - 2 - \text{アミン}$ (167)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 139 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 4, 6 - デフルオロピリミジン - 2 - アミンから調製した (0.100 g、収率 34%); 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$,) 8.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.64-7.85 (m, 3H) 7.37-7.33 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.07 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.86-5.85 (m, 1H), 5.99 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H).

【0334】

《実施例 168》

$N - ((6 - \text{クロロ} - 2 - \text{フェニルイミダゾ}[1, 2 - a] \text{ピリジン} - 3 - \text{イル}) \text{メチル}) - 4, 6 - \text{ジフルオロピリミジン} - 2 - \text{アミン}$ (168)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 139 について記載した実験方法に従って 6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - フェニルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 4, 6 - デフルオロピリミジン - 2 - アミンから調製した (0.26 g、収率 43%)。 $C_{18}H_{12}ClF_2N_5$ ($M+H$)⁺について M/e^+ 372.2。

【0335】

《実施例 169》

$N - ((6 - \text{クロロ} - 2 - (4 - \text{フルオロフェニル}) \text{イミダゾ}[1, 2 - a] \text{ピリジン} - 3 - \text{イル}) \text{メチル}) - 4, 6 - \text{ジフルオロピリミジン} - 2 - \text{アミン}$ (169)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 139 について記載した実験方法に従って 6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 4, 6 - デフルオロピリミジン - 2 - アミンから調製した (0.42 g、収率 45%)。 $C_{18}H_{11}ClF_3N_5$ ($M+H$)⁺について M/e^+ 390.2。

【0336】

《実施例 170》

4 - クロロ - $N - ((6 - \text{クロロ} - 2 - (4 - \text{クロロフェニル}) \text{イミダゾ}[1, 2 - a]$

10

20

30

40

50

ピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - メチルピリミジン - 2 - アミン (170)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 139 について記載した実験方法に従って 6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 4 - クロロ - 6 - メチルピリミジン - 2 - アミンから調製した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.56 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 1.8, 9.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.59 (broad, 1H), 4.99 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H); C₁₉H₁₄Cl₃N₅ [M+H]⁺について m/e⁺ 419。

【0337】

《実施例 171》

10

(6, 8 - ジクロロ - 2 - p - トリル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イルメチル) - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - アミン (171)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 139 について記載した実験方法に従って 6, 8 - ジクロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 1H - イミダゾール - 2 - アミンから調製した。C₁₈H₁₆Cl₂N₅ [M+H]⁺について m/e⁺ 372; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.10 (s, 1H), 7.27 (m, 4H), 6.92 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.76 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.50 (bs, 1H), 2.31 (s, 3H) ppm.

【0338】

《実施例 172》

20

(6, 8 - ジクロロ - 2 - p - トリル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イルメチル) - (4, 6 - ジメチル - ピリミジン - 2 - イル) - アミン (172)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 139 について記載した実験方法に従って 6, 8 - ジクロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 4, 6 - ジメチルピリミジン - 2 - アミンから調製した。C₂₁H₂₀Cl₂N₅ [M+H]⁺について m/e⁺ 412; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.85 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H) ppm.

【0339】

《実施例 173》

30

2 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メトキシ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (173)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 139 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 2 - ヒドロキシイソインドリン - 1, 3 - ジオンから調製した。C₂₄H₂₀N₃O₃ [M+H]⁺について m/e⁺ 398.3; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.542 (s, 1H), 7.8-7.6 (m, 7H), 7.26-7.22 (m, 3H), 5.523 (s, 2H, D, CH₂), 2.475 (s, 3H, D, CH₃), 2.351 (s, 3H, D, CH₃) ppm.

【0340】

《実施例 174》

40

1 - ((6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール (174)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 139 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 1 - オールから調製した。C₂₂H₂₀N₅O (M+H)⁺について m/e⁺ 370.5; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.030 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.798 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.698 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 9.164 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.065 Hz, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.12 (d, J = 9.165 Hz, 1H), 6.72 (dd, J₁ = 7.33 Hz, J = 5.865 Hz, 1H), 6.007 (s, 2H, D, CH₂), 2.456 (s, 3H, D, CH₃), 2.339 (s, 3H, D, CH₃) ppm.

50

【0341】

《実施例175》

6 - メチル - 3 - (ピリジン - 3 - イルオキシメチル) - 2 - p - トリル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (175)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 139 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - オール及びピリジン - 3 - オールから調製した。C₂₁H₂₀N₃O [M+H]⁺についてm/e⁺ 350; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 1.8, 4.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 1.4, 8.0 Hz, 2H), 7.15 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H) ppm. 10

【0342】

《実施例176》

3 - ((4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ) メチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリル H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (176)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 139 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - チオールから調製した。C₁₉H₂₀N₅S [M+H]⁺についてm/e⁺ 350; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.55 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H, D, CH₂), 3.65 (s, 3H, D, CH₃), 2.41 (s, 3H, D, CH₃), 2.36 (s, 3H, D, CH₃) ppm. 20

【0343】

《実施例177》

6 - メチル - 2 - p - トリル - 3 - (1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イルスルファニルメチル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (177)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 139 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - チオールから調製した。C₁₈H₁₈N₅S (M+H)⁺についてm/e⁺ 336; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 1.1, 9.1 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H) 0.90 (bs, 1H) ppm. 30

【0344】

《実施例178》

6 - メチル - 3 - (チオフェン - 2 - イルスルファニルメチル) - 2 - p - トリル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (178)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 139 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及びチオフェン - 2 - チオールから調製した。C₂₀H₁₉N₂S₂ [M+H]⁺についてm/e⁺ 351; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.75 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 1.1, 5.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 1.4, 9.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 1.1, 3.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 3.6, 5.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃,) 145.528, 144.436, 137.718, 135.777, 132.167, 131.485, 131.098, 129.437, 128.391, 128.057, 127.944, 122.074, 121.711, 117.032, 114.621, 33.849, 21.527, 18.699 ppm. 40

【0345】

《実施例179》

6 - メチル - 3 - (5 - メチル - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イルスルファニルメチル) - 2 - p - トリル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (179)

標題化合物は、方法 A 及び化合物 139 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 5 - メチル - 5 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - チオールから調製した。C₂₂H₂₁N₅S (M+H)⁺についてm/e⁺ 368; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,) 8.55 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H, D, CH₂), 3.65 (s, 3H, D, CH₃), 2.41 (s, 3H, D, CH₃), 2.36 (s, 3H, D, CH₃) ppm. 50

ロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - チオールから調製した。C₁₉H₁₉N₄S₂ [M+H]⁺についてm/e⁺ 367; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.27 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 1.4, 9.1 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃,) 186.983, 156.637, 146.840, 144.588, 138.165, 131.265, 129.597, 128.800, 128.649, 122.931, 122.787, 116.971, 113.923, 44.131, 21.557, 18.638, 16.606 ppm.

【0346】

《実施例180》

6 - メチル - 3 - ([1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イルスルファニルメチル) - 2 - p - トリル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (180)

標題化合物は、方法A及び化合物139について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - チオールから調製した。C₁₈H₁₇N₄S₂ [M+H]⁺についてm/e⁺ 353; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.22 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 1.8, 6.3 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 1.5, 9.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (s, 3H) ppm.

【0347】

《実施例181》

3 - ((4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イルチオ) メチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルH - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (181)

標題化合物は、方法A及び化合物139について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - メチル - 2 - p - トリルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - チオールから調製した。C₂₂H₂₃N₄S [M+H]⁺についてm/e⁺ 375.3; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.00 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃,) 170.64, 167.50, 144.89, 144.50, 137.71, 131.70, 129.57, 128.53, 127.88, 122.13, 122.07, 116.99, 116.36, 114.08, 26.19, 24.06, 21.52, 18.68 ppm.

【0348】

《実施例182》

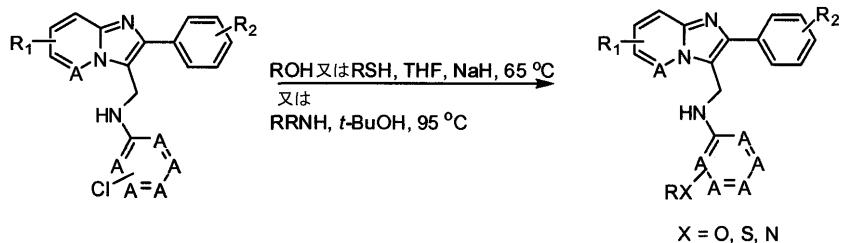
4 , 6 - ジフルオロ - N - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 2 - アミン (182)

標題化合物は、方法A及び化合物139について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及び 4 , 6 - ジフルオロピリミジン - 2 - アミンから調製した (0 . 35 g 、収率 39 %)。C₁₈H₁₁F₄N₅ (M+H)⁺についてM/e⁺ 374.2。

【0349】

《求核基 (RONa、RSNa 又は R₃R₄NH) とのクロロ置換のための一般手順》

【化37】



出発材料及び 5 ~ 10 当量の RONa 又は RSNa (THF 中で、1 ~ 2 当量の NaH を含む) 又は R₃R₄NH (純粋もしくは t - BuOH 中) を反応が完了するまで 65 ~ 90

5 で加熱した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、生じた混合物を飽和 NaHCO_3 及び食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発によって濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（メタノール／塩化メチレン勾配）によって精製して所望の生成物を得た。

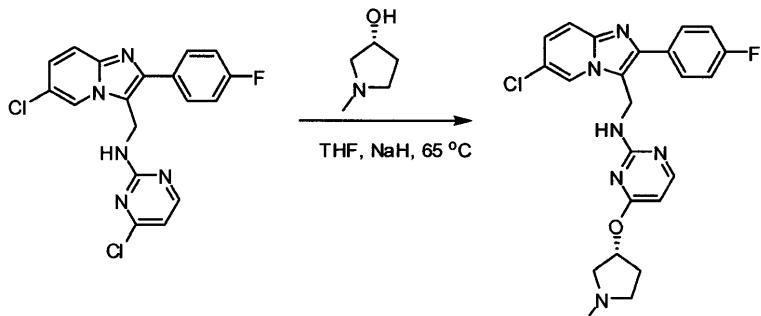
【0350】

《実施例 183》

(R)-N-((6-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)-4-(1-メチルピロリジン-3-イルオキシ)ピリミジン-2-アミン (183)

【化38】

10



THF (3 mL) 中の (R)-1-メチルピロリジン-3-オール (66 mg, 0.65 mmol) の溶液に、NaH (25 mg、鉛油中で 65%) を加えた。この混合物を 30 分間攪拌し、4-クロロ-N-((6-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-アミン (50 mg, 0.13 mmol) を加えた。この混合物を反応が完了するまで 65 ~ 95 まで加熱した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、生じた混合物を飽和 NaHCO_3 及び食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発によって濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（メタノール／塩化メチレン勾配）によって精製して、所望の生成物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz,) 8.23 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 7.12 (m, 3H), 5.97 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.96 (d, $J = 4.7\text{Hz}$, 2H), 2.80 (m, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.96 (m, 1H) ppm; m/e 453 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20

【0351】

《実施例 184》

(S)-N-((6-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)-4-(1-メチルピロリジン-3-イルオキシ)ピリミジン-2-アミン (184)

標題化合物は、化合物 183 について記載した方法と同一方法において 4-クロロ-N-((6-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-アミン及び (S)-1-メチルピロリジン-3-オールから調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz,) 8.20 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 9.10 (m, 3H), 5.93 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.93 (d, $J = 4.9\text{Hz}$, 2H), 2.75 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.95 (m, 1H) ppm; m/e 453 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

40

【0352】

《実施例 185》

N-((2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)-2-(2-(メチルアミノ)エトキシ)ピリミジン-4-アミン (185)

標題化合物は、化合物 183 について記載した方法と同一方法において 2-クロロ-N-((2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-4-アミン及び 2-(メチルアミノ)エタノールから調製した。 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺について m/e^+ 409; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.61 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.68 (d, $J = 6.2\text{ Hz}$, 1H), 7.50 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J =$

50

7.3 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 5.84 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 5.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.17 (s, 3H) ppm.

【0353】

《実施例186》

2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ((6 - (3 - ピロリジン - 3 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (186)

標題化合物は、化合物183についての実験方法に従って2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ((6 - クロロピラジン - 2 - イル) メチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン及びピロリジン - 3 - オールから調製した。 $C_{22}H_{21}ClN_5O$ ($M+H$)⁺について M/e^+ 406; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.20 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.79 (td, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.54 (m, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.55 (s, 1H) ppm

【0354】

《実施例187》

1 - (2 - ((6 - クロロ - 2 - フェニルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - オール (187)

t - BuO₂H (0.5 mL) 中の4 - クロロ - N - ((6 - クロロ - 2 - フェニルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 2 - アミン (50 mg, 0.135 mmol) 及び4 - メチルピペリジン - 4 - オール (200 mg, 1.74 mol) の混合物を反応が完了するまで95°で加熱した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、生じた混合物を飽和NaHCO₃ 及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発によって濃縮した。粗生成物は、シリカゲルクロマトグラフィ (メタノール / 塩化メチレン勾配) によって標題化合物へ精製した。 $C_{24}H_{26}ClN_6O$ ($M+H$)⁺について M/e^+ 449; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.47 (s, 1H), 7.89 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.5, 1.8 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 5.00 (bs, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.29 (s, 3H) ppm.

【0355】

《実施例188》

(R) - (1 - (2 - ((6 - クロロ - 2 - フェニルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - イル) メタノール (188)

標題化合物は、化合物187について記載した方法と同一方法において4 - クロロ - N - ((6 - クロロ - 2 - フェニルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 2 - アミン及び(R) - ピロリジン - 2 - イルメタノールから調製した。 M/e 435 ($M+H$)⁺.

【0356】

《実施例189》

1 - (2 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - オール (189)

標題化合物は、化合物187について記載した方法と同一方法においてN - ((6 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 2 - アミン及びピロリジン - 3 - オールから調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz,) 8.72 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 5.7, 8.3 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.13 (dd, J = 6.3, 21.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.88 (, 1H), 4.48 (d, J = 36.5 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.42 (m, 2H) ppm; M/e 439 ($M+H$)⁺.

10

20

30

40

50

【0357】

《実施例190》

N 1 - (6 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピラジン - 2 - イル) - N 2 , N 2 - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン (190)

標題化合物は、化合物187について記載した方法と同一方法で2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ((6 - クロロピラジン - 2 - イル) メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン及びN¹, N¹ - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミンから調製した。C₂₂H₂₄CIN₆ (M+H)⁺についてM/e⁺ 407; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.12 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.29 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H) ppm. 10

【0358】

《実施例191》

1 - (6 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピラジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - オール (191)

標題化合物は、化合物187についての実験方法に従って2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ((6 - クロロピラジン - 2 - イル) メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン及びピロリジン - 3 - オールから調製した。C₂₂H₂₁CIN₅O (M+H)⁺についてM/e⁺ 406; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.20 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 9.1, 0.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.77 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.53 (m, 3H), 3.00 (bs, 1H), 2.04 (m, 2H) ppm. 20

【0359】

《実施例192》

2 - ((6 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピラジン - 2 - イル) (メチル) アミノ) エタノール (192)

標題化合物は、化合物187についての実験方法に従って2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ((6 - クロロピラジン - 2 - イル) メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン及び2 - (メチルアミノ) エタノールから調製した。C₂₁H₂₁CIN₅O (M+H)⁺についてM/e⁺ 394; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.06 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.77 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.64 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H) ppm. 30

【0360】

《実施例193》

2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ((6 - (2 - メチルヒドラジニル) ピラジン - 2 - イル) メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (193)

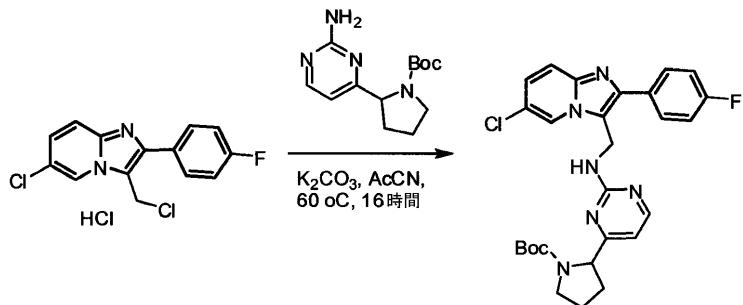
標題化合物は、化合物187についての実験方法に従って2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ((6 - クロロピラジン - 2 - イル) メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン及びメチルヒドラジンから調製した。C₁₉H₁₈CIN₆ (M+H)⁺についてM/e⁺ 365; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.41 (s, 1H), 8.12 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.78 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.88 (bs, 2H), 3.18 (s, 3H) ppm. 40

【0361】

《実施例194》

T e r t - ブチル 2 - (2 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (194)

【化39】



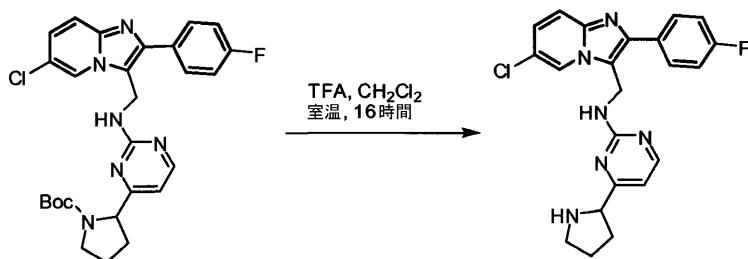
アセトニトリル (25 mL) 中の 6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩 (100 mg, 0.35 mmol) の溶液に *tert* - ブチル 2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (国際公開第 2007 / 09117A1 号パンフレットに記載された手順に従って調製) (190 mg, 0.71 mmol) 及び新しく粉碎した炭酸カリウム (150 mg, 1.1 mmol) を加え、この反応混合物を 60 °C まで 16 時間にわたり加熱した。この時間の後、反応混合物を室温へ冷却し、酢酸エチル (20 mL) を用いて希釈し、食塩水 (2 × 20 mL) で洗浄した。この有機層を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮してカラムクロマトグラフィ (メタノール / 塩化メチレン) によって精製すると、所望の生成物が得られた (0.10 g、収率 54%)。 $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClIFN}_6\text{O}_2(\text{M}+\text{H})^+$ について $\text{M/e}^+ 523.1$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 ,) 8.45 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 3H), 6.55 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.07-5.01 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.61-3.52 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.26 (s, 9H) 及び小さな互変異性体に起因するシグナル (約 44%) : 4.77 (d, $J = 5.0$ Hz), 1.46 (s).

【0362】

《実施例 195》

N - ((6 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - (ピロリジン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン (195)

【化40】



塩化メチレン (5 mL) 中の *tert* - ブチル 2 - (2 - ((6 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (64 mg, 120 mmol) の溶液にトリフルオロ酢酸 (2 mL) を加え、この反応液を室温で 16 時間にわたり攪拌した。この時間の後、反応液を濃縮して逆相分取的 HPLC (アセトニトリル / 水の勾配) によって精製すると、所望の生成物が得られた (0.045 g、収率 88%)。 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClFN}_6$ ($\text{M}+\text{H})^+$ について $\text{M/e}^+ 423.1$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 ,) 8.45 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 3H), 6.72 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.13 (t, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 3H)。

【0363】

《実施例 196》

4 - ((エチルアミノ) メチル) - N - ((2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - メチル

10

20

20

20

30

40

40

50

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-アミン(196)

CH_2Cl_2 (5mL)中の2-((6-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチルアミノ)ピリミジン-4-カルバルデヒド(110mg、0.29mmol)の懸濁液に、反応液が透明になるまで酢酸(0.5mL)を加えた。エチルアミン(0.87mmol、3.0当量)及び $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (0.58mmol、2.0当量)を加え、反応混合物を室温で18時間にわたり攪拌した。この時間の後、反応液を CH_2Cl_2 (20mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液(10mL)の添加によってクエンチした。10分間にわたり攪拌した後、層を分離させ、有機層を Na_2SO_4 上で乾燥して濾過し、濃縮し、逆相分取的HPLC(シリカゲル、アセトニトリル/水、0.05%TFAを含む)によって精製すると、所望の生成物が得られた(0.060g、収率37%)。 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFN}_6$ (M+H)⁺についてM/e⁺ 41 1.1; ¹H-NMR(500MHz, CDCl_3 ,) 8.48(d, J = 1.5Hz, 1H), 8.29(d, J = 5.0Hz, 1H), 7.78-7.75(m, 2H), 7.58(d, J = 9.5Hz, 1H), 7.21-7.15(m, 3H), 6.70(d, J = 5.5Hz, 1H), 5.24(br s, 1H), 5.05(d, J = 5.5Hz, 2H), 3.77(s, 2H), 2.72(q, J = 7.5Hz, 2H), 1.15(t, J = 7.5Hz, 3H).

【0364】

《実施例197》

4-((エチル(メチル)アミノ)メチル)-N-((2-(4-フルオロフェニル)-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-アミン(197)

標題化合物は、化合物196について記載した方法と同一方法において2-((6-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチルアミノ)ピリミジン-4-カルバルデヒド及びN-メチルエタンアミンから調製した(0.068g、収率40%)。 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClFN}_6$ (M+H)⁺についてM/e⁺ 425.1; ¹H-NMR(500MHz, CDCl_3 ,) 8.55(s, 1H), 8.30(d, J = 5.0Hz, 1H), 7.78-7.75(m, 2H), 7.57(d, J = 9.5Hz, 1H), 7.20-7.15(m, 3H), 6.83(d, J = 5.0Hz, 1H), 5.26(br s, 1H), 5.05(d, J = 6.0Hz, 2H), 3.48(s, 2H), 2.51(q, J = 7.0Hz, 2H), 2.28(s, 3H), 1.11(t, J = 7.0Hz, 3H)

【0365】

《実施例198》

N-((6-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)-4-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリミジン-2-アミン(198)

標題化合物は、化合物196について記載した方法と同一方法において2-((6-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチルアミノ)ピリミジン-4-カルバルデヒド及びピロリジンから調製した(0.040g、収率33%)。 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClFN}_6$ (M+H)⁺についてM/e⁺ 437.1; ¹H-NMR(500MHz, CDCl_3 ,) 8.54(s, 1H), 8.30(d, J = 5.0Hz, 1H), 7.77-7.75(m, 2H), 7.57(dd, J = 9.5. 0.5Hz, 1H), 7.20-7.15(m, 3H), 6.81(d, J = 5.0Hz, 1H), 5.32-5.26(m, 1H), 5.05(d, J = 5.5Hz, 2H), 3.64(s, 2H), 2.64(br s, 4H), 1.84(br s, 4H).

【0366】

《実施例199》

6-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(199)

工程1: THF(5mL)中の1-メチル-1H-イミダゾール(2.6当量)の溶液に-78でn-ブチルリチウム(2.5M)を滴下した。15分後、この溶液を15分間にわたり0まで加温した。この溶液を-78まで冷却し戻し、6-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルバルデヒド(1当量)を固体として少しづつ加えた。この混合物を室温に加温し、一晩攪拌し、飽和 NaH 50

CO_3 (15 mL) 溶液でクエンチし、真空下で溶媒を除去した。残留物をジエチルエーテル又はアセトニトリルで粉碎し、生じた固体を濾過によって収集し、エーテル及び水で洗浄した。粗生成物は、クロマトグラフィ（シリカゲル、ヘプタン / 酢酸エチル）によって精製した。 m/e^+ 341 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0367】

工程2: Teflon製のキャップを嵌めた高圧ガラスボトルに(6-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メタノール(2.2g、6.4mmol、1.0当量)、乾燥 CH_2Cl_2 (60mL)及び固体 P_2I_4 (7.3g、12.9mmol、2.0当量)を装填した。このボトルを N_2 でフラッシュ洗浄し、40℃で60時間にわたり加熱した。この反応を NaHCO_3 (200mL、水中で1.0M)でクエンチし、抽出し(3×200mL、 CH_2Cl_2)、有機層を MgSO_4 により乾燥させ、ロータリーエバポレータ上で濃縮させた。粗残留物はフラッシュクロマトグラフィ(330gシリカゲルカラム上で30%~>70%勾配のヘキサン中の10% MeOH /90%EtOAc)によって精製した。精製した生成物は、高温EtOAcから結晶化した。収率: 1.1g(53%)。

反復結晶化により、同等の純度を有する0.7g(34%)が更に得られた(0.19g、収率53%)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺について m/e^+ 325; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.35 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.7, 5.5$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J = 9.9, 5.1$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.19 (s, 3H) ppm.

【0368】

《実施例200》

6-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-((1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(200)

標題化合物は、方法C及び化合物199について記載した実験方法に従って6-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルバルデヒド及び1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾールから調製した(0.19g、収率53%)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺について m/e^+ 326.2; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 ,) 8.55 (dd, $J = 5.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 4H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

【0369】

《実施例201》

3-((6-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール(201)

標題化合物は、方法C及び化合物199について記載した実験方法に従って6-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルバルデヒド及び5-メチル-1,2,4-オキサジアゾールから調製した。 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺について m/e^+ 327; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.22 (4.0, 2.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.63 (dd, $J = 9.9, 5.1$ Hz, 1H), 7.17 (m, 3H), 4.38 (s, 2H), 2.58 (s, 3H) ppm.

【0370】

《実施例202》

3-((2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール(202)

標題化合物は、方法C及び化合物199について記載した実験方法に従って2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルバルデヒド及び5-メチル-1,2,4-オキサジアゾールから調製した。 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺について m/e^+ 325; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.88 (t, $J = 6.50$ Hz, 1H) ppm.

9 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H) ppm.

【0371】

《実施例203》

2 - ((2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール (203)

標題化合物は、方法C及び化合物199について記載した実験方法に従って2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルバルデヒド及び2 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾールから調製した。 $C_{18}H_{16}ClN_4O$ (M+H)⁺についてM/e⁺ 339; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.95 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (s, 3H) ppm. 10

【0372】

《実施例204》

2 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール (204)

標題化合物は、方法C及び化合物199について記載した実験方法に従って2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルバルデヒド及び2 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾールから調製した。 $C_{17}H_{14}ClN_4O$ (M+H)⁺についてM/e⁺ 325; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.22 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.50 (s, 3H) ppm. 20

【0373】

《実施例205》

2 - ((6 - クロロ - 2 - フェニルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール (205)

標題化合物は、方法C及び化合物199について記載した実験方法に従って6 - クロロ - 2 - フェニルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルバルデヒド及び2 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾールから調製した。 $C_{17}H_{14}ClN_4O$ (M+H)⁺についてM/e⁺ 325; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.25 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 9.5, 1.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.52 (s, 3H) ppm. 30

【0374】

《実施例206》

2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ((1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (206)

標題化合物は、方法C及び化合物199について記載した実験方法に従って2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルバルデヒド及び1 - メチル - 1H - イミダゾールから調製した (21.6 mg、収率 19%)。 $C_{18}H_{15}ClN_4$ (M+H)⁺についてM/e⁺ 323.1; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO,) 8.25 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.58 (s, 3H). 40

【0375】

《実施例207》

2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ((1 - メチル - 1H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (207)

標題化合物は、方法C及び化合物199について記載した実験方法に従って2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルバルデヒド及び1 - メチル - 1H - 1 , 2 , 4 - トリアゾールから調製した (0.22 g、収率 89%)。 $C_{17}H_{14}ClN_5$ (M+H)⁺についてM/e⁺ 324.1; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆,) 8.26 (d, J = 6.9 Hz, 50

1H), 7.74-7.70 (m, 3H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.93 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

【0376】

《実施例208》

2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ((1 - ビニル - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メチル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (208)

標題化合物は、方法C及び化合物199について記載した実験方法に従って2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルバルデヒド及び1 - ビニル - 1H - イミダゾールから調製した (34 mg, 18%). m/e⁺ = 335 (M+H⁺). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,): 8.28 (d, 1H, D, J=7.0Hz), 7.66 (d, 2H, D, J=10.2Hz), 7.61 (d, 1H, D, J=9.2Hz), 7.46 (d, 2H, D, J=8.5Hz), 7.19 (t, 1H, D, J=7.9Hz), 7.08 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.80 (t, 1H, D, J=7.0Hz), 6.46 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.56 (s, 2H). 10

【0377】

《実施例209》

6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ((1 - ビニル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル)メチル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (209)

標題化合物は、方法C及び化合物199について記載した実験方法に従って6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルバルデヒド及び1 - ビニル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾールから調製した (55 mg, 36%). m/e⁺ = 338 (M+H⁺). 20

【0378】

《実施例210》

3 - ((1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル)メチル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (210)

0.3 mLの水中のトリフルオロ酢酸水銀 (128 mg, 0.30 mmol) の溶液に0.3 mLのTHFを加えた。そこで形成された黄色懸濁液を0まで冷却 (mled) し、6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ((1 - ビニル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル)メチル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (101 mg, 0.30 mmol) を少しづつ加えた。添加が終了した後、反応混合物が室温へ加温するに任せ、12時間にわたり攪拌した。0まで冷却した後、0.3 mLの3N NaOH、その後に3N NaOH中の0.3 mLの0.5M NaBH₄をこの混合物に加えた。水銀が沈着するに任せ、上清液体をデカントし、CH₂Cl₂で抽出した。抽出物は無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮すると粗生成物が得られたので、これをシリカゲルクロマトグラフィによって精製した (28 mg、収率30%). m/e⁺ = 312 (M+H⁺). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD,): 8.41 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 4.53 (s, 2H). 30

【0379】

《実施例211》

3 - ((1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル)メチル) - 2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (211) 40

標題化合物は、化合物210についての実験方法に従って2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ((1 - ビニル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル)メチル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジンから調製した。C16H13CIN5 (M+H)⁺についてm/e⁺310。

【0380】

《実施例212》

エチル3 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシレート (212)

工程1: 2 - (2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル)アセトニトリル

30.0 g のモレキュラーシーブを 100 で 1 時間にわたり真空下で始動させた。5.00 g の 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩 (15.94 mmol, 1 当量)、9.38 g の NaCN (191.3 mmol, 12 当量)、428 mg の Bu₄N CN (1.59 mmol, 0.1 当量)、9.56 g の NaI (63.77 mmol, 4 当量) 及び 150 mL の ACN を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。モレキュラーシーブを濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液は NaHCO₃ で 2 回洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると 4.95 g の粗生成物が得られた。これをシリカゲルクロマトグラフィ (MeOH / CH₂Cl₂、0 ~ 5 %) によって精製すると、2 バッチが得られた：バッチ #01 (極めて純粋) = 3.90 g、バッチ #02 (一部の不純物) を活性炭素上で精製すると 0.90 g が得られた。総収率 = 82 %。m/e⁺ = 268 (M+H⁺)。 10

【0381】

工程 2 : 2 - (2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - N' - ヒドロキシアセトイミドアミド

無水 EtOH (300 mL) 中の 2 - (2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) アセトニトリル (0.13 mol, 34.0 g) の懸濁液に NH₂OH · HCl (0.32 mol, 22.1 g) 及び K₂CO₃ (0.32 mol, 44.1 g) を各々加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、濾過し、EtOH を用いて 3 回洗浄した。EtOH 濾液を少量に濃縮させ、濾過によって沈殿物を収集すると、1 つの部分生成物が得られた。固体を水中に分散させ、10 分間超音波処理し、濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させると、もう 1 つの部分生成物が得られた。合わせた 2 つの部分生成物を総計すると、25.0 g (65.4 %) になった。m/e⁺ = 301 (M+H⁺)。 20

【0382】

工程 3 : エチル 3 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシレート

N₂ 霧囲気下の氷 / EtOH 浴中で -40 に冷却した無水 CHCl₃ (600 mL) 中の 2 - (2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - N' - ヒドロキシアセトイミドアミド (83.3 mmol, 25.0 g) の懸濁液に、Py (100.0 mmol, 8.1 mL) を一回で加え、次にエチル 2 - クロロ - 2 - オキソアセテート (166.6 mmol, 18.6 mL) を緩徐に加えた。その後、反応混合物を室温へゆっくりと加温するに任せ、1.0 時間にわたり攪拌し続け、次にさらに 2 時間にわたり 80 まで加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させると褐色残留物が得られるので、これを石油 / アセトンによって溶出した C. C. に適用した (4:1, 2:1, 1:1、及び 0:1)。アセトン部分を真空中で濃縮させると固体が得られるので、これをアセトンで 3 回洗浄すると、白色固体として生成物 18.0 g (58.0 %) が得られた。m/e⁺ = 383 (M+H⁺)。 30

【0383】

《実施例 213》

エチル 3 - ((2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシレート (213) 40

標題化合物は、化合物 212 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩から調製した。C19H15ClFN4O3 (M+H)⁺ について m/e⁺ 401。

【0384】

《実施例 214》

エチル 3 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシレート (214)

標題化合物は、化合物 212 について記載した実験方法に従って 3 - (クロロメチル) 50

- 2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩から調製した。C19H15F2N4O3 (M+H)⁺についてm/e⁺385。

【0385】

《実施例215》

3 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボヒドラジド (215)

M e O H (5 0 m L) 中のエチル3 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシレート (1 0 . 5 m m o l 、 4 . 0 g) の溶液を 0 まで冷却し、次に 9 9 % N H ₂ N H ₂ . H ₂ O (6 2 . 8 m m o l 、 3 . 2 g) を滴下した。添加期間中に多量の白色沈殿物が生成されたので、15分間攪拌し続け、濾過によって白色固体を収集した。白色固体を再びM e O H中に分散させ、10分間にわたり超音波処理し、濾過すると、最終生成物が得られた (3 . 3 g 、 8 6 . 0 %) 。m/e⁺ = 369 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, in DMSO-d₆): 10.9-10.5 (1H, D, brd, NH), 8.44-8.42 (1H, D, d, J = 6.8 Hz, ArH), 7.87-7.85 (2H, D, dd, J = 6.4, 1.6 Hz, ArH), 7.67-7.64 (1H, D, d, J = 9.2 Hz, ArH), 7.56-7.54 (2H, D, dd, J = 6.4, 1.6 Hz, ArH), 7.38-7.25 (1H, D, m, ArH), 5.01-4.75 (2H, D, brd, NH₂), 4.75 (2H, D, s, CH₂) .

【0386】

《実施例216》

3 - ((2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボヒドラジド (216)

標題化合物は、化合物215について記載した方法と同一方法においてエチル3 - ((2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシレート及びヒドラジン水和物から調製した。m/e⁺ = 387 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, in DMSO-d₆): 10.75 (1H, D, brs, NH), 8.70-8.68 (1H, D, dd, J = 4.4, 2.0 Hz, ArH), 7.83-7.80 (2H, D, d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.75-7.71 (1H, D, dd, J = 10.0, 5.2 Hz, ArH), 7.55-7.53 (2H, D, d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.47-7.42 (1H, D, dt, J = 8.4, 2.4 Hz, ArH), 5.01-4.75 (2H, D, brd, NH₂), 4.74 (2H, D, s, CH₂) .

【0387】

《実施例217》

3 - ((2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド (217)

標題化合物は、化合物215について記載した方法と同一方法においてエチル3 - ((2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシレート及びM e O H中の飽和アンモニアから白色固体 (4 7 m g 、 9 0 . 0 %) として調製した。m/e⁺ = 372 (M+H⁺)。¹H NMR (300 MHz, in DMSO-d₆): 8.68 (2H, D, brd, NH₂), 8.39 (1H, D, s, ArH), 7.82-7.80 (2H, D, d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.75-7.71 (1H, D, dd, J = 9.6, 5.2 Hz, ArH), 7.55-7.53 (2H, D, d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.47-7.44 (1H, D, m, ArH), 及び 4.74 (2H, D, s, CH₂) .

【0388】

《実施例218》

3 - ((2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - クロロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - N - メチル - カルボキサミド (218)

標題化合物は、化合物215について記載した方法と同一方法においてエチル3 - ((2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシレート及びメチルアミンから調製した。m/e⁺ = 386 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, in DMSO-d₆): 9.25 (H, D, brd,

10

20

30

40

50

NH), 8.69-8.67 (1H, D, d, J = 5.2, 2.0 Hz, ArH), 7.81-7.79 (2H, D, dd, J = 9.2, 5.6 Hz, ArH), 7.75-7.71 (1H, D, dd, J = 9.6, 5.2 Hz, ArH), 7.55-7.53 (1H, D, dt, J = 9.6, 2.0 Hz, ArH), 7.47-7.42 (1H, D, t, J = 8.8, ArH), 4.75 (2H, D, s, CH₂), 及び 2.77 (3H, D, s, CH₃).

【0389】

《実施例219》

3 - ((2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - N, N - ジメチル - カルボキサミド (219)

標題化合物は、化合物215について記載した方法と同一方法においてエチル3 - ((2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシレート及びジメチルアミンから調製した。m/e⁺ = 400 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, in DMSO-d₆): 8.76-8.74 (1H, D, m, ArH), 7.83-7.81 (2H, D, d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.75-7.71 (1H, D, m, ArH), 7.56-7.54 (2H, D, d, J = 8.6 Hz, ArH), 7.47-7.42 (1H, D, m, ArH), 及び 4.78 (2H, D, s, CH₂), 3.09 (3H, D, s, CH₃), 3.02 (3H, D, s, CH₃).

【0390】

《実施例220》

3 - ((2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - N - メチル - カルボキサミド (220)

標題化合物は、化合物215について記載した方法と同一方法においてエチル3 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシレート及びMeOH中の飽和アンモニアから調製した。m/e⁺ = 356 (M+H⁺). ¹H NMR (300 MHz, in DMSO-d₆): 8.68 (2H, D, brd, NH₂), 8.39 (1H, D, s, ArH), 7.84-7.80 (2H, D, d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.75-7.71 (1H, D, dd, J = 9.6, 5.2 Hz, ArH), 7.46-7.41 (1H, D, m, ArH), 7.34-7.30 (2H, D, m, ArH), 及び 4.73 (2H, D, s, CH₂).

【0391】

《実施例221》

3 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド (221)

標題化合物は、化合物215について記載した方法と同一方法においてエチル3 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシレート及びメチルアミンから調製した。m/e⁺ = 370 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, in DMSO-d₆): 9.23 (H, D, brd, NH), 8.66-8.65 (1H, D, dd, J = 5.2, 2.0 Hz, ArH), 7.81-7.78 (2H, D, m, ArH), 7.45-7.40 (1H, D, dd, J = 9.6, 5.2 Hz, ArH), 7.32-7.28 (2H, D, m, ArH), 4.72 (2H, D, s, CH₂), 及び 2.76 (3H, D, s, CH₃).

【0392】

《実施例222》

3 - ((2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - ヒドロキシ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド (222)

EtOH (10mL) 中のエチル3 - ((2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシレート (0.125mmol, 50.0mg) の溶液に NH₂OH · HC1 (0.75mmol, 52.1mg) 及び K₂CO₃ (0.375mmol, 51.8mg) を室温で加えた。この反応混合物を室温で30分間攪拌し、濾過した。濾液を減圧

下で濃縮させると、白色固体として標題生成物 (30 mg、60.0%) が得られた。m/e⁺ = 388 (M+H⁺)。¹H NMR (300 MHz, in DMSO-d₆): 12.14 (1H, D, brd, OH), 9.87 (1H, D, brd, NH), 8.69-8.68 (1H, D, dd, J = 5.2, 2.4 Hz, ArH), 7.81-7.79 (2H, D, d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.74-7.71 (1H, D, dd, J = 9.6, 5.2 Hz, ArH), 7.55-7.53 (2H, D, d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.47-7.41 (1H, D, m, ArH), 及び 4.73 (2H, D, s, CH₂)。

【0393】

《実施例223》

3 - ((2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - ヒドロキシ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド (223)

標題化合物は、化合物222について記載した方法と同一方法においてエチルエチル3 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシレート及びヒドロキシルアミン塩酸塩から調製した。m/e⁺ = 372 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, in DMSO-d₆): 8.68-8.67 (1H, D, dd, J = 5.2, 2.0 Hz, ArH), 7.84-7.79 (2H, D, dd, J = 9.2, 5.6 Hz, ArH), 7.73-7.70 (1H, D, dd, J = 9.6, 5.2 Hz, ArH), 7.45-7.40 (1H, D, dt, J = 9.6, 2.0 Hz, ArH), 7.34-7.29 (1H, D, t, J = 8.8, ArH), 及び 4.70 (2H, D, s, CH₂)。

【0394】

《実施例224》

3 - ((2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - メチオキシ (methoxy) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド (224)

標題化合物は、化合物222について記載した方法と同一方法においてエチルエチル3 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシレート及びO - メチルヒドロキシルアミン塩酸塩から調製した。m/e⁺ = 386 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, in DMSO-d₆): 8.55-8.53 (1H, m, ArH), 7.88-7.84 (2H, D, dd, J = 9.2, 5.6 Hz, ArH), 7.67-7.63 (1H, D, dd, J = 9.6, 5.2 Hz, ArH), 7.43-7.38 (2H, D, m ArH), 7.30-7.25 (1H, D, m, ArH), 及び 4.59 (2H, D, s, CH₂)。 3.77 (3H, D, s, CH₃)。

【0395】

《実施例225》

3 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - ヒドロキシ - N - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド (225)

標題化合物は、化合物222について記載した方法と同一方法においてエチルエチル3 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシレート及びN - メチルヒドロキシルアミン塩酸塩から調製した。m/e⁺ = 386 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, in DMSO-d₆): 10.97 (1H, s, OH), 8.84 (1H, m, ArH), 7.85-7.78 (3H, m, ArH), 7.58-7.39 (1H, m, ArH), 7.39-7.34 (2H, D, m ArH), 7.30-7.25 (1H, D, m, ArH), 及び 4.80 (2H, D, s, CH₂)。 3.28 (3H, D, s, CH₃)。

【0396】

《実施例226》

N - ヒドロキシ - 3 - ((2 - フェニルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド (226)

標題化合物は、化合物222について記載した方法と同一方法においてエチル3 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1

10

20

30

40

50

, 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシレート及びヒドロキシルアミン塩酸塩から調製した。m/e⁺ = 370 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, in DMSO-d₆): 8.43-8.41 (1H, D, d, J = 7.2 Hz, ArH), 8.31 (1H, D, s, ArH), 7.88-7.86 (2H, D, d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.65-7.62 (1H, D, d, J = 9.2 Hz, ArH), 7.57-7.54 (1H, D, d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.35-7.31 (1H, D, t, J = 8.0, ArH), 7.04-7.00 (1H, D, t, J = 8.0, ArH), 及び 4.62 (2H, D, s, CH₂)。

【0397】

《実施例227》

3 - ((2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (227)

工程1: THF (20 ~ 40 mL) 中の 6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩 (1.7 ~ 2.9 mmol, 1.0 当量) の懸濁液に - 40 で臭化プロピニルマグネシウム (1.7 ~ 2.9 mmol, 1.0 当量) を滴下した。10分後、さらに Grignard 試薬 (1.7 ~ 2.9 mmol, 1.0 当量) を加え、反応液を 30 分間にわたり - 20 まで加温し、次にさらに Grignard 試薬 (0.85 ~ 1.4 mmol, 0.5 当量) を加えた。この時間の後、反応混合物を 2 時間にわたり 0 まで加温し、次に 1M HCl (10 mL) でクエンチした。この反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液で中和し、酢酸エチル (50 mL) を用いて抽出した。この有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィ (シリカゲル、ヘプタン / 酢酸エチルの勾配) によって精製すると、6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (プロピ - 2 - イニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンが得られた (0.66 g、収率 73%)。C₁₆H₁₀Cl₂N₂(M+H)⁺についてM/e⁺301.1; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃,) 8.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.61 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 2.0, 9.5 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 2.19 (t, J = 3.0 Hz, 1H)。

【0398】

工程2: 6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (プロピ - 2 - イニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンアルキン (0.8 mmol, 1.0 当量) 及びトリメチルシリルアジド (20 当量) の混合物をマイクロ波装置 (300 W, 170) 内で 5 時間にわたり攪拌した。この時間の後、反応混合物を CH₂Cl₂ (25 mL) 及び 1M NaOH (5 mL) を用いて希釈し、室温で 18 時間にわたり攪拌した。この反応混合物を濃縮し、それ以上精製又は特性解析せずに使用した。粗生成物のアリコートを逆相分取的 HPLC (シリカゲル、アセトニトリル / 水の勾配) によって精製すると、所望の生成物が得られた。C₁₆H₁₁Cl₂N₅(M+H)⁺についてM/e⁺344.1; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆,) 14.83 (s, 1H), 8.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.89-7.86 (m, 3H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H)。

【0399】

《実施例228》

6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ((5 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (228)

標題化合物は、化合物227について記載した実験方法に従って 6 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩及びプロピ - 1 - イニルマグネシウムプロミドから調製した。C₁₇H₁₄Cl₂N₅ (M+H)⁺についてM/e⁺359。

【0400】

《実施例229》

6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ((2 , 5 - ジメチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (229)

D MF 又は THF (5 ~ 20 mL) 中の 6 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ((5 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) メチル) イミダゾ [1

10

20

30

40

50

, 2 - a] ピリジン (0.6 ~ 1.7 mmol、1.0 当量) の懸濁液に炭酸カリウム (3 ~ 5 当量) 及びヨウ化メチルもしくはヨウ化エチル (3 ~ 5 当量) のいずれかを加え、この反応混合物を 75 ~ 85 で 18 時間にわたり加熱した。この時間の後、反応混合物を冷却し、水 (20 ~ 50 mL) 及び酢酸エチル (20 ~ 50 mL) で希釈し、層を分離させた。水相を酢酸エチル (10 ~ 30 mL) で抽出し、合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、残留物をクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘプタン / 酢酸エチルの勾配) 又は逆相分取的 HPLC (アセトニトリル / 水の勾配) によって精製すると、所望の生成物が得られた (0.14 g、収率 26 %)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5(\text{M}+\text{H})^+$ について $\text{M}/\text{e}^+ 372.1$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 ,) 8.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.45-7.44 (m, 2H), 7.17 (dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H). 10

【0401】

《実施例 230》

2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ((5 - (ピリジン - 2 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (230)

工程 1 : エチル 2 - (2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) 酢酸塩 (これは、2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン及びエチル 2 - オキソアセテートからトルエン中で触媒量の pTSA と還流させ、次に国際公開第 2005 / 044818 号パンフレットに例示されているように P_2I_4 を用いて脱水することによって調製した) (100 mg) の混合物をヒドラジン水和物 (0.5 mL) で、反応が完了するまで処理した。過剰なヒドラジンは、減圧下で除去した。残留物を CH_2Cl_2 (10 mL) 中に溶解させ、飽和 NaHCO_3 溶液、食塩水を用いて洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_{10}(\text{M}+\text{H})^+$ について $\text{m}/\text{e}^+ 301$. 20

【0402】

工程 2 : DMF (1 ~ 2 mL) 中の 2 - (2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) アセトヒドラジド (0.55 mmol、1.0 当量) 及びピコリンイミドアミド塩酸塩 (1.5 当量) の混合物を 3 時間にわたり 120 で加熱した。この混合物を室温へ冷却し、飽和 NaHCO_3 (5 mL) を用いて処理し、 CH_2Cl_2 (2 × 10 mL) を用いて抽出した。 Na_2SO_4 を用いてこの有機溶液を乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗生成物は、HPLC によって精製した。 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_6(\text{M}+\text{H})^+$ について $\text{M}/\text{e}^+ 387$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 9.11 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.70 (dt, $J = 8.4, 2.9$ Hz, 2H), 7.36 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 4.64 (s, 2H) ppm. 30

【0403】

《実施例 231》

2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ((5 - イソプロピル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (231)

標題化合物は、化合物 230 について記載した実験方法に従って 2 - (2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) アセトヒドラジド及びイソブチリイミドアミド塩酸塩から調製した。 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_5(\text{M}+\text{H})^+$ について $\text{M}/\text{e}^+ 352$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.05 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.75 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.12 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H) ppm. 40

【0404】

《実施例 232》

6 - クロロ - 3 - ((5 - イソプロピル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル) - 2 - フェニルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (232)

標題化合物は、化合物 230 について記載した実験方法に従って 2 - (6 - クロロ - 2 - フェニルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) アセトヒドラジド及びイソブチリイミドアミド塩酸塩から調製した。 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_5(\text{M}+\text{H})^+$ について $\text{M}/\text{e}^+ 352$; $^1\text{H-NMR}$ (400 50

MHz, CDCl_3) 8.23 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.29 (m, 5H), 7.00 (dd, $J = 9.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.03 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H) ppm.

【0405】

《実施例233》

2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ((5 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (233)

標題化合物は、化合物230について記載した実験方法に従って2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) アセトヒドラジド及びアセトイミドアミド塩酸塩から調製した。 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺について M/e^+ 324; ¹H-NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.37 (s, 3H) ppm. 10

【0406】

《実施例234》

6 - クロロ - 3 - ((5 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル) - 2 - フェニルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (234)

標題化合物は、化合物230について記載した実験方法に従って2 - (6 - クロロ - 2 - フェニルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) アセトヒドラジド及びアセトイミドアミド塩酸塩から調製した。 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺について M/e^+ 324; ¹H-NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.43 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.39 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.38 (s, 3H) ppm. 20

【0407】

《実施例235》

5 - ((2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - N - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン (235)

EtOH (1 mL) 中の2 - (2 - (4 - クロロフェニル) イミダゾ [1, 2 -] ピリジン - 3 - イル) アセトヒドラジド (0.1 g, 0.33 mmol) の溶液をイソチオシアナートメタン (0.023 mL, 0.33 mmol) で処理し、3時間にわたり還流させた。沈殿したチオセミカルバジドを濾過し、濃硫酸中に溶解させた。この反応混合物を室温で30分間にわたり攪拌した。この混合物を冷水中に注入し、沈殿した生成物をインバキュオで濾過し、蒸留水で洗浄した。粗生成物を EtOH 中で再結晶化させると、黄色固体として標題生成物が得られた。 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺について M/e^+ 356; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.84 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.98 (s, 3H) ppm. 30

【0408】

《実施例236》

3 - ((6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オン (236)

CHCl_3 (1 mL) 中の2 - (6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾ [1, 2 -] ピリジン - 3 - イル) - N - ヒドロキシアセトイミドアミド (0.040 g, 0.13 mmol) 及びトリエチルアミン (0.025 mL, 0.198 mmol) の溶液をフェニルカルボノクロリダート (0.018 mL, 0.19 mmol) で処理し、1時間にわたり攪拌した。この反応混合物を水 (30 mL) 及びジクロロメタン (30 mL) で洗浄した。 Na_2SO_4 を用いてこの有機溶液を乾燥させ、真空中で蒸発させた。粗生成物を HPLC によって精製すると、標題生成物が得られた。 $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺について M/e^+ 329; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.69 (dd, $J = 4.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 9.9, 4.7$ Hz, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 4.45 40

(s, 2H) ppm.

【0409】

《実施例237》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ)エチルアミノ) - 1H - ピロール - 2 (5H) - オン (237)

工程1: 15mLのCAN中の(2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)メタンアミン (850mg, 3.31mmol)、380μLの(Z) - メチル4 - クロロ - 3 - メトキシブト - 2 - エノエート (3.31mmol, 1当量)、1.37gの炭酸カリウム (9.94mmol, 3当量)、及び50mgのヨウ化ナトリウム (0.331mmol, 0.1当量)の混合物を60まで加熱し、2時間にわたり還流させた。LCMSは、生成物、及び次の工程(環化)の生成物の混合物を明らかにした。Z - メチル4 - クロロ - 3 - メトキシブト - 2 - エノエートが検出されなくなるまで反応を持続させた。室温に冷却した後、混合物を濾過して固体を除去した。濾液を真空下で濃縮させた。粗生成物をそれ以上精製せずに次の工程において使用した (1.07g, 84%)。m/e⁺ = 386 (M+H⁺).

【0410】

工程2: 12mLの酢酸(過剰)中の1.19gの(Z) - メチル4 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチルアミノ) - 3 - メトキシブト - 2 - エノエート (2.75mmol, 1当量)の混合物を90で攪拌し2時間にわたり還流させ、次にEtOAcで希釈し、過剰のNaHCO₃ (水性、飽和)で洗浄し、MgSO₄の上方に通して乾燥させ、濾過して濃縮させると、788mgの黄色固体が得られた。この生成物を次にシリカゲルクロマトグラフィ(EtOAc / ヘキサン、2 ~ 100%)によって精製した (420mg, 43%)。m/e⁺ = 354 (M+H⁺).

【0411】

工程3: 密封試験管中の1mLのN, N - デメチルエタン - 1, 2 - ディアミン中の100mgの1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 4 - メトキシ - 1H - ピロール - 2 (5H) - オン (0.251mmol, 1当量)の混合物に、HClを1滴加えた。この溶液を、140で一晩加熱した。この混合物を次にEtOAcで希釈し、過剰のNaHCO₃ (水性、飽和)で洗浄し、MgSO₄の上方に通して乾燥させ、濾過し、濃縮させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(MeOH : NH₄OH (95 : 5) / EtOAc, 0 ~ 15%)によって精製した。生成物を次にエーテルを用いて洗浄すると白色固体が得られた (37mg, 32%)。m/e⁺ = 410 (M+H⁺)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,): 8.51 (d, 1H, D, J=6.6Hz), 7.72 (d, 2H, D, J=8.6Hz), 7.61 (d, 1H, D, J=9.2Hz), 7.45 (d, 2H, D, J=8.4Hz), 7.24 (t, 1H, D, J=8.8Hz), 6.85 (t, 1H, D, J=6.4Hz), 5.06 (s, 2H), 4.89 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.15 (s, 6H).

【0412】

《実施例238》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1H - ピロール - 2 (5H) - オン (238)

標題化合物は、化合物237についての実験方法に従って1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 4 - メトキシ - 1H - ピロール - 2 (5H) - オン及び1 - メチルピペラジンから調製した (56mg, 47%)。m/e⁺ = 422 (M+H⁺)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,): 8.47 (d, 1H, D, J=7.0Hz), 7.73 (d, 2H, D, J=8.4Hz), 7.62 (d, 1H, D, J=9.1Hz), 7.47 (d, 2H, D, J=8.4Hz), 7.25 (t, 1H, D, J=7.3Hz), 6.85 (t, 1H, D, J=6.4Hz), 5.09 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.36 (m, 4H), 2.27 (s, 3H).

【0413】

10

20

30

40

50

《実施例 239》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) - 1H - ピロール - 2 (5H) - オン (239)

標題化合物は、化合物237についての実験方法に従って1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 4 - メトキシ - 1H - ピロール - 2 (5H) - オン及びピペリジンから調製した (6.2mg, 5.4%). m/e^+ = 407 ($M+H^+$). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$,): 8.49 (d, 1H, D, $J=7.0Hz$), 7.73 (d, 2H, D, $J=8.4Hz$), 7.62 (d, 1H, D, $J=9.2Hz$), 7.47 (d, 2H, D, $J=8.4Hz$), 7.25 (t, 1H, D, $J=7.3Hz$), 6.85 (t, 1H, D, $J=7.3Hz$), 5.09 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.99 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.53 (m, 4H).

10

【0414】

《実施例 240》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 4 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 1H - ピロール - 2 (5H) - オン (240)

標題化合物は、化合物237についての実験方法に従って1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 4 - メトキシ - 1H - ピロール - 2 (5H) - オン及びピロリジン - 3 - オールから調製した (3.3mg, 3.2%). m/e^+ = 409 ($M+H^+$). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$,): 8.46 (d, 1H, D, $J=7.0Hz$), 7.73 (d, 2H, D, $J=8.4Hz$), 7.61 (d, 1H, D, $J=9.1Hz$), 7.46 (d, 2H, D, $J=8.4Hz$), 7.25 (t, 1H, D, $J=7.3Hz$), 6.84 (t, 1H, D, $J=7.3Hz$), 5.09 (s, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.2 (m, 4H), 2.1 (m, 3H).

20

【0415】

《実施例 241》

1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 1H - ピロール - 2 (5H) - オン (241)

標題化合物は、化合物237についての実験方法に従って1 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 4 - メトキシ - 1H - ピロール - 2 (5H) - オン及びピペリジン - 4 - オールから調製した (4.9mg, 4.1%). m/e^+ = 423 ($M+H^+$). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$,): 8.47 (d, 1H, D, $J=7.0Hz$), 7.73 (d, 2H, D, $J=8.4Hz$), 7.62 (d, 1H, D, $J=9.2Hz$), 7.47 (d, 2H, D, $J=8.8Hz$), 7.25 (t, 1H, D, $J=7.3Hz$), 6.85 (t, 1H, D, $J=7.3Hz$), 5.09 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 1.7 (m, 4H).

30

【0416】

《実施例 242》

1 - ((2 - (4 - ブロモフェニル)イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ)エチルアミノ) - 1H - ピロール - 2 (5H) - オン (242) の調製

標題化合物は、化合物237について記載した実験方法に従って (2 - (4 - ブロモフェニル)イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 3 - イル)メタンアミンから調製した。 m/e^+ = 454 ($M+H^+$). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$,): 8.51 (d, 1H, D, $J=5.8Hz$), 7.63 (m, 5H), 7.26 (m, 1H), 6.85 (t, 1H, D, $J=6.6Hz$), 5.06 (s, 2H), 4.88 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.16 (s, 6H).

40

【0417】

《実施例 243》

N^1 - (6 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル)ピリミジン - 4 - イル) - N^2 , N^2 - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン (243)

工程1: 6 - ((2 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 3 -

50

イル)メチル)ピリミジン-4-オール

20mLのACNに500mgの2-(2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)アセトニトリル(1.87mmol、1当量)、1.12gの4,6-ジクロロピリミジン(7.47mmol、4当量)及び840mgのKOBu(7.47mmol、4当量)を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この溶液を次にEtOAcで希釈し、NaHCO₃を用いて洗浄し、MgSO₄の上方に通して乾燥させ、濾過し、濃縮すると1.32gの粗ニトリル中間体が得られた。この中間体は、36mLのTFA及び360μLの水の混合物中に溶解させた。これを5分間にわたりマイクロ波下で150まで加熱した。過剰なTFAを次に溶液の上方にN₂の蒸気を吹き込むことによって除去した。残留物はEtOAcで希釈し、NaHCO₃で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると840mgの最終粗生成物が得られた。これをシリカゲルクロマトグラフィ(MeOH/CH₂Cl₂、1~5%)によって精製した(360mg、57%)。m/e⁺=337(M+H⁺)。

【0418】

工程2: 2-(4-クロロフェニル)-3-((6-クロロピリミジン-4-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

5mLのACN中の360mgの6-(2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-4-オール(1.07mmol、1当量)の混合物に0.98mLのPOCl₃(10.7mmol、10当量)を加えた。この混合物を65まで加熱し、1時間にわたり攪拌した。この溶液を次にEtOAcで希釈し、NaHCO₃で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮させた(210mg、55%)。m/e⁺=355(M+H⁺)。

【0419】

工程3: N1-6-(2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-4-イル)N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン

密封試験管中の1mLのN,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(過剰)中の100mgの2-(4-クロロフェニル)-3-((6-クロロピリミジン-4-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(0.282mmol、1当量)の混合物を2時間にわたり95まで加熱した。この溶液を次にEtOAcで希釈し、水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(MeOH:NH₄OH(95:5)/EtOAc、0~15%)によって精製した。この生成物を最後にエーテルで洗浄した(33mg、29%)。m/e⁺=407(M+H⁺)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃,): 8.55(s, 1H), 7.90(d, 1H, D, J=6.6Hz), 7.73(d, 2H, D, J=8.4Hz), 7.67(d, 1H, D, J=9.2Hz), 7.42(d, 2H, D, J=8.8Hz), 7.25(t, 1H, D, J=7.7Hz), 6.81(t, 1H, D, 7.7Hz), 5.86(s, 1H), 4.38(s, 2H), 2.43(m, 2H), 2.17(s, 6H)。

【0420】

《実施例244》

2-(4-クロロフェニル)-3-((6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(244)

標題化合物は、方法D及び化合物243についての実験方法に従って2-(4-クロロフェニル)-3-((6-クロロピリミジン-4-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン及び1-メチルピペラジンから調製した(59mg、45%)。m/e⁺=419(M+H⁺)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃,): 8.57(s, 1H), 7.93(d, 1H, D, J=7.0Hz), 7.73(d, 2H, D, J=8.4Hz), 7.67(d, 1H, D, J=8.8Hz), 7.42(d, 2H, D, J=8.8Hz), 7.25(t, 1H, D, J=7.7Hz), 6.81(t, 1H, D, 7.7Hz), 6.05(s, 1H), 4.39(s, 2H), 3.48(m, 4H), 2.37(m, 4H), 2.28(s, 3H)。

【0421】

上記に記載したように、本明細書に含まれる実施例は例示するためだけであり、本発明は実施例で調製した実施態様には決して限定されない。

【0422】

《実施例245》

本発明の化合物のベンゾジアゼピン受容体への結合について、中枢ベンゾジアゼピン受容体についてはSpeth et al.[Life Sci.24,351(1979)]及び末梢受容体についてはLeFur et al.[Life Sci.33,449(1983)]の試験によって評価した。これらの化合物を最初は1回の測定で1.0E-09、1.0E-07及び1.0E-05Mで試験した。化合物がいずれかの濃度で50%より高い阻害率(%)を示したアッセイでは、競合曲線を得るために5種の濃度でその化合物についてさらに2回ずつ試験した。受容体への特異的リガンド結合は、全結合と過剰な未標識リガンドの存在下で決定された非特異的結合との差であると規定される。各実験では、アッセイの適合性を評価するために、個々の参照化合物を試験化合物と同時に試験した。種々の濃度(IC_{50} 値決定のため)で試験し、データを歴史的数値と比較した。適合性基準が満たされた場合に、本アッセイが妥当であると見なされた。

【0423】

化合物についての中枢BZD結合データを表3に提供したが、表では1,000nMの化合物の存在下での中枢BZDの阻害率が提供されている。記号「++」は、1,000nMの化合物の存在下での中枢BZD部位結合の阻害率が80%より高いことを示している；記号「+」は、1,000nMの化合物の存在下での中枢BZD部位結合の阻害率が50%よりは高く80%未満であることを示している；記号「-」は、1,000nMの化合物の存在下での中枢BZD部位結合の阻害率が50%未満であることを示している。

10

20

【表3】

化合物の インデックス番号	CBZDに対する1000nMでの阻害率(%)
1	++
2	++
3	+
4	++
5	++
6	++
7	++
8	++
9	++
10	++
11	++
12	++
13	+
14	-
15	++
16	++
17	++
18	++
19	++
21	++
22	++
23	++
24	++
26	++
27	++
28	++
29	++
30	+
31	+
32	++
33	++
34	+
35	+
36	+
37	-
38	++
39	++
40	++
41	++
43	++
44	++
45	+
46	++
47	+
48	++
49	++
50	+
51	++
54	++
55	++
56	++

10

20

30

40

57	++	
58	++	
59	+	
60	++	
61	++	
62	++	
63	++	
64	++	
65	++	
67	++	
68	++	
69	++	
70	+	10
71	+	
72	++	
74	++	
75	++	
76	++	
77	++	
78	++	
79	+	
80	++	
81	++	
82	++	
87	+	
88	++	20
89	++	
90	++	
91	++	
92	++	
93	++	
94	++	
95	++	
96	++	
97	++	
101	++	
102	+	
104	++	
107	++	30
108	++	
109	++	
111	++	
112	++	
113	++	
115	++	
116	++	
117	++	
118	++	
119	++	
120	++	
121	++	
122	++	40
123	++	

124	++	
125	++	
126	-	
127	+	
128	++	
129	++	
130	++	
131	++	
132	++	
133	++	
134	++	
135	++	
136	++	10
137	++	
138	++	
139	++	
140	++	
143	++	
144	++	
146	++	
147	++	
148	++	
149	++	
150	++	
151	++	
152	+	20
153	++	
154	++	
155	+	
156	++	
157	++	
158	++	
159	++	
160	++	
161	++	
162	++	
163	++	
164	++	
165	++	30
166	++	
167	++	
168	++	
169	++	
170	++	
171	++	
172	++	
173	++	
174	++	
175	++	
176	++	
177	+	
178	+	
179	++	40

180	++	
181	++	
183	++	
184	++	
185	++	
186	++	
187	++	
188	++	
189	++	
190	++	
191	++	
192	++	
193	++	10
194	+	
195	++	
196	++	
198	++	
199	++	
200	++	
201	++	
202	++	
203	++	
204	++	
205	++	
206	++	
207	++	20
210	++	
227	++	
229	++	
230	++	
231	++	
232	++	
233	++	
234	++	
235	+	
236	++	
237	++	
238	++	
239	++	30
240	++	
241	++	
242	++	
243	++	
244	++	

【0424】

これらのインビトロ (in vitro) 試験の結果は、当業者によってインビボ (in vivo) での治療有用性の予測値であると認められている。

【0425】

《実施例246》

電気生理学的試験プロトコル：卵母細胞は、成体雌性アフリカツメガエル (Xenopus laevis) から調製した。ヒト 1、2、3、5、3 及び 2 L GABA_A受容体サブユニットをコードする cRNA は、Robocyte Robot (Multi Channel Systems 社、ロイトリンゲン ドイツ) を使用してステージ 5 又は 6 の卵母細胞の細胞質内へ注入した。2 電極式電圧固定記録法は、Robocyte Robot を使用して 96 ウエルプレート内で読み取った。卵母細胞は、1.5 M 酢酸カリウム及び 0.5 M KCl を含有する 2 つのガラス製電極を備える記録ヘッドを用いて穿刺し、-80 mV の膜電位で保持した。卵母細胞には、Gillson 222 XL 液体ハンドラー及び Gillson Minipuls 3 蠕動式ポンプ (Gillson Medical Electronics 社、ウィスコンシン州ミドルトン アメリカ合衆国) を用いて ND96 溶液 (96 mM NaCl、2 mM KCl、0.1 mM 40

M_gCaCl₂、及び5 mM HEPES、pH 7.5)を継続的に灌流させた。プロトコルは、ヘッドルームがベースライン時GABA反応を決定することができるよう、最大反応の20% (EC₂₀ : 60 μM)を生じさせる20秒間の3回の適用から構成した。増強を評価するために、卵母細胞は最初に増強標準物質としての単回の1 μMクロルジアゼポキシド (CDP) に曝露させた。不十分な発現レベル (閾値未満の電流) もしくは不十分な 2 L サブユニット組み込み (GABA適用後の急速脱感作によって、又は CDP による不十分な増強によって判定した) は分析に含めなかった。このコントロール適用に続いて、所定の卵母細胞を 100 nM 濃度の試験化合物に曝露させた。卵母細胞 1 個に付き 1 種の化合物の 1 種の濃度だけを試験した。結果は表 4 に提示した。記号「++」は、100 nM の化合物の存在下で増強率が 50% 以上であることを示している; 記号「+」は、100 nM の化合物の存在下で増強率が 10% 以上であるが 50% 未満であることを示している; 記号「0」は、増強率が約 10% ~ 約 -10% 未満であることを示している; 記号「-」は、100 nM の化合物の存在下で増強率が -10% 以下であることを示している。当業者であれば、サブタイプが GABA-A モジュレーターの作用に寄与することを認識するであろう。例えば種々のサブタイプに好都合な化合物は、異なる治療作用を有することができる。変調の大きさ、例えば部分モジュレーターは、インビボでの作用に影響を及ぼすことができる。「++」は、「+」より大きな変調を示すものであって、任意の所定のサブタイプ「++」は、そのサブタイプについてより多量の変調を示す。一部の実施態様では、2 及び / 又は 3 に比較して 1 に好都合な変調は催眠鎮静作用を有することができる。他の実施態様では、1 の低い選択性を備える化合物は、鎮静作用の低い抗不安作用を発現することができる。5 に対する選択性を備える化合物は、記憶 / 認知増強作用を有することができる。

【表4】

GABA-A受容体を含有する $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 及び $\alpha 5$ サブタイプに対する化合物の増強率

化合物の インデックス番号	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\alpha 3$	$\alpha 5$
2	+	+		
4	+	0		
6	+	+		
7	+	+		
8	++	+		
9	+	+		
15	+	+	+	0
17	+	+	0	0
19	+	+		
21	+	+	+	0
23	+	+	+	0
25	+	++		
27	+	+		
29	++	++		
32	+	+		
39	+	+	+	0
40	0	+		
42	+	+		
43	0	+		
44	0	0		
46	+	0		
47	0	0		
49	0	+		
56	+	++		
57	+	++		
58	+	+	0	0
59	0	0		
60	0	+		
61	+	+	++	
62	+	0		
63	+	0		
64	+	+		
72	+	++	+	0
73	+	+		
76	0	+		
77	0	+		
78	+	+		
81	+	+		
88	0	+		
90	+	+		
105	+	+		
106	+	+		
114	++	+	+	0
115	+	+		
118	+	++		
119	0	+	0	0
120	++	++		
121	++	++		
123	+	+		
125	0	+		
127	0	+		
128	0	+	0	+
133	+	++	0	0

10

20

30

40

135		++		
136	+	++		
137	+	+		
138	+	+		
139	+	+	0	0
145	++	+		
147	++			
150	0	+		
157	+			
158	0	+	+	0
159	+	+		
160	+	+		
162	+			
165	+	+		
170	+	+	+	0
179	0	0		
183	++	++	0	
184	+	+		
187	-	0		
188	++	++		
189	++	++		
191	+	+		
192	+	+		
193	+	+		
195	++	++		
196	++	++		
198	++	++		
200	+	++		
204	0	+		
205	0	0	0	0
206	++	++		
207	+	+		
211	+	++		
215	0	+		
216	+	++	+	0
217	+	++		
218	+	++		
220	0	+	0	0
221	0	+		
222	0	++		
223	-	+		
224	0	+		
225	-	+		
227	++			
229	+	+		
230	+	+	+	+
233	+	++		
234	+	++		
237	0	+		
238	+	+		
240	++	+	0	0
242	+	+	0	
243	+	+		

10

20

30

【0426】

40

《実施例247》

ストレス誘導性体温上昇 (S I H) 試験プロトコル：ストレス誘導性体温上昇 (S I H) 試験は、動物がストレスに対して自然体温上昇反応を有するという原理に基づいています。本試験は、10分の間隔内で同一動物において直腸温を2回測定する工程を含んでいます。2回の逐次的な直腸測定値は、動物の基礎体温 (T1) と第1回の直腸温測定のストレスに起因する10分後の上昇した体温 (T2) とを明らかにする。体温差 T2 - T1 (T) が S I H 反応である。抗不安薬が体温記録に先行して投与されると、抗不安薬はこのストレス反応を低下させる。

【0427】

この試験では、Taconic Laboratories社 (ニューヨーク州ジャー

50

マンタウン)からの成体雄性 129SVEVマウス(6週齢)を使用した。受領後、マウスには固有の識別番号(尾に表示した)を割り当てて、換気装置付き OptiMICE ラック内に群で収容した。全動物は、他に指示しない限り、試験の残りの期間中は群収容したままとした。全マウスは、試験前の少なくとも 2 週間にわたってコロニールームへ馴化させ、引き続いて 8 週齢時に試験した。馴化期間中、マウスを定期的に試験し、取り扱い、適正な健康状態及び適合性を保証するために計量した。マウスは、午前 7 時に照明を開始する 12 / 12 時間の明暗サイクルで保持した。室温は 20 ~ 23 に維持し、相対湿度は 30 % ~ 70 % に維持した。飼料及び水は、試験期間にわたって随意に与えた。動物には、試験期間中に混乱を与えたかった。

【0428】

10

試験前日に、予定された明周期の 1 時間前にマウスを実験室に運び、飼料及び水を随意に与えながら一晩単独で収容した。実験当日の朝、マウスには強制飼養によりビヒクル、CDP(10 mg / kg)又は本発明の化合物(3、10 又は 30 mg / kg)を経口投与し、ケージ内に戻した。経口強制飼養の 1 時間後、各動物を保持ケージから取り出し、仰臥位に保持して、直腸温を測定した。直腸プローブは、0.1 の精度で温度示度を提供する PhysiTemp デジタル式温度計(Fisher Scientific 社)に取り付けた。プローブは、約 5 秒間にわたり、又は体温が安定するまで動物の体内に留めた。この温度をベースライン時直腸温(T1)として記録した。動物は直ちに保持ケージに戻し、10 分間の間隔の後に T1 を測定する方法と同一方法を使用して第 2 回直腸温(T2)を記録した。各挿入前には、直腸プローブはアルコールパッドを用いて清浄化し、無菌 K-Y ゼリーを用いて潤滑化した。

【0429】

20

クロルジアゼポキシド(10 mg / kg)を陽性コントロールとして使用した。本発明の化合物、ビヒクル(45 % ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン)及びクロルジアゼポキシドを拳動試験の 60 分前に全群(n = マウス 10 匹 / 群)に経口投与した。全データは、変動分析(ANOVA)、次に Fisher の LSD 事後検定を用いて分析した。p < 0.05 である場合は、作用が有意であると見なした。温度測定値いずれかにおける平均値からの 2 を超える、又は 2 未満の標準偏差からの統計的異常値は最終分析から取り除いた。結果は表 5 に提示した。これらの結果は、本発明の化合物の投与後には、ビヒクル単独を投与した場合よりも SIGH 反応が有意に小さいことが明らかになった。これらのデータは、本発明の化合物が投与されると、ストレス反応が有意に減少することを示している。

30

【表5】

マウス SIH 試験における化合物の作用

治療用量 (mg/kg、経口)		体温の変化(T ₂ -T ₁)°C 平均値±S.E.M.
クロルジアゼポキシド	0	0.69 ± 0.07
	3	0.21 ± 0.11 *
	10	0.32 ± 0.05 *
	30	0.44 ± 0.10
	10	-0.25 ± 0.15 *
クロルジアゼポキシド	0	0.74 ± 0.09
	3	-0.13 ± 0.11 *
	10	-0.50 ± 0.15 *
	30	-0.66 ± 0.13 *
	10	-0.66 ± 0.10 *
クロルジアゼポキシド	0	0.79 ± 0.09
	3	0.37 ± 0.08 *
	10	0.33 ± 0.09 *
	30	0.37 ± 0.09 *
	10	-0.37 ± 0.09 *
クロルジアゼポキシド	0	0.60 ± 0.05
	3	0.26 ± 0.04 *
	10	0.28 ± 0.10 *
	30	0.37 ± 0.06 *
	10	-0.2 ± 0.07 *
クロルジアゼポキシド	0	0.70 ± 0.10
	3	0.37 ± 0.15
	10	0.55 ± 0.11
	30	0.55 ± 0.12
	10	-0.56 ± 0.23 *

*: p 値 < 0.05

【0430】

《実施例248》

コンフリクト試験プロトコル：コンフリクト試験方法は、試験化合物の抗不安薬様作用を評価するための明確に確立されたオペラント条件付けアプローチである。この方法では、正に強化された拳動が侵害刺激（すなわち、軽度の電気ショック）の反応-付隨的投与によって抑制される。ヒトにおける抗不安薬作用を備える化合物（例、ベンゾジアゼピン類）は、ショックによって抑制される反応率を特徴的に増加させるので、抗コンフリクト又は抗不安薬様作用と呼ばれる。コンフリクト試験方法は、良好な予測妥当性を有しており、抗コンフリクト作用を生成するベンゾジアゼピン類の効力と臨床有効性との正の相関が証明されている（Cook and Davidson, 1973; Kleven and Koek, 1999; Rowlett et al. 2006）。抗不安薬様作用に加えて、コンフリクト試験方法はさらにまた、動物がオペラント・レバー押しを実施する能力の評価もまた提供する。これは、典型的には侵害刺激の非存在下でレバー押しを含めることによって評価される。大多数の抗不安薬化合物は、抗不安薬様作用を誘導する化合物より高用量でショックの非存在下での反応率を低下させるであろう。非抑制反応における抗不安薬誘導性減少に寄与する作用は明確には理解されていないが、おそらくは運動神経欠損及び鎮静作用の組み合わせからなる可能性が高い。

【0431】

これらの試験には成体アカゲザル（n = 1 ~ 4）を使用した。サルの体重の範囲は、6.2 ~ 10.5 kg であった。動物は、以前にコンフリクト試験方法を用いて訓練されていた。動物は、飼料摂取量の操作によって自身の自由摂餌重量の 85 ~ 95 % で維持した。サルは、水を随意に摂取できる状態で個別に収容し、12時間明 - 12時間暗サイクル（午前6時に照明する）で維持した。サルは、Harlan Teklad 飼料（15 % 靈長類飼料）並びに補給飼料（果実、植物、及び市販で入手できる靈長類用飼料）を毎日摂取した。サルには、実験セッション中でないときには玩具や映像娛樂を更に与えた。各動物は、薬物送達用の長期留置型静脈カテーテルを用いて試験前に準備した。ポリ塩化ビニルカテーテルは、イソフルラン麻酔及び無菌条件下で頸静脈、大腿静脈又は上腕静脈内に埋植した。カテーテルの近位端は右心房の上方で終了させ、遠位端は皮下を通過して肩

10

20

30

40

50

甲中央領域 (midscapular region) 内に出した。実験セッションは、手術の 5 ~ 7 日間後に開始した。カテーテルは、試験開始の約 3 ル月間 ~ 1 年間前に埋植した。実験セッション中に、サルは換気型音響減衰室内に配置した靈長類用椅子に座らせた。サルの正面の部屋の壁には 1 本の反応レバーを取り付けた。レバーの各 1 押しは耳に聞こえるカチッという音を生成し、電気機械装置、コンピュータインターフェース、及び専門ソフトウェアを装備した P C による反応として記録された。飼料ペレットは、レバーの隣に配置されたトレイ内に送達することができる。足の底部には靴にぴったり合わせた黄銅電極を介して軽度の電気ショックを送達できる。レバーの上方の赤色光及び緑色光は、視覚刺激として役立つように照射することができる。

【 0 4 3 2 】

サルは、S p e a l m a n (1 9 7 9) から採用された飼料強化の複数のスケジュール下で訓練した。毎日のセッションは、室内の全照明が消灯される 10 分間のタイムアウトが先行する 4 サイクルから構成したが、反応はプログラムされた結果を示さなかった。各サイクルは、コンポーネント 1 及び 2 の 2 つのコンポーネントから構成した。コンポーネント 1 は、赤色刺激光によってシグナリングされ、飼料ペレット送達の反応 18 回スケジュール (F R 1 8) から構成した (すなわち、動物は 18 回の反応後に飼料ペレットを受領する)。直ちに緑色刺激光によってシグナリングされるコンポーネント 2 が続き、足蹠電撃ショック (f o o t s h o c k) 送達 (個々の動作に基づき各サルについて調整された 1.5 ~ 3.0 mA、持続時間 0.25 秒間) の F R 2 0 スケジュールと併用される F R 1 8 の飼料送達から構成した。飼料ペレットの送達 (F R 1 8 スケジュール) の後には、反応がプログラムされた結果を示さない 10 秒間のタイムアウトが続いた。どちらのコンポーネントも持続時間が 5 分間であるか、あるいは、サルが 5 個の飼料ペレットを入手するか又は 3 回の足蹠電撃ショックを受けるかのいずれかが先に発生した後に終了した。

【 0 4 3 3 】

セッションは、各日ほぼ同時間に 1 週間当たり 5 日間実施した。訓練セッション中、サルは各 10 分間のタイムアウトの 5 分間目に食塩水 (0.1 mL / kg) の静脈内注射を受けた。個々のサルについては、動作はコンポーネント 1 及びコンポーネント 2 に対する平均反応率 (反応回数 / 秒) が 5 回の連続セッションにわたって上昇もしくは下降傾向を伴わずに $\pm 20\%$ 变動しなかった場合に安定性であると見なされた。試験セッションは、動作が安定性になると開始し、安定性基準が中間訓練セッションで満たされる限り継続した。試験セッション翌日には、訓練又は試験セッションを実施しなかった。

【 0 4 3 4 】

試験セッション (週 1 回又は 2 回実施した) 中には、ビヒクル又は化合物の静脈内注射を各タイムアウトの第 5 分間目に投与した。ビヒクルの量は投与される化合物の最高濃度 (約 0.5 mL / kg) に適合し、上述したように、種々の量の化合物を投与した後で、2 mL の食塩水を注射した。連続サイクルでは、試験化合物の増加する用量を、化合物の用量が 1 / 2 1 0 g ₁₀ 単位ずつ増加させられる累積投与方法を用いて投与した。

【 0 4 3 5 】

データは、反応回数 / 秒 (\pm S E M) の平均数として表示した。全データは、変動分析 (A N O V A) の反復測定、その後の F i s h e r の P L S D 事後検定を用いて分析した。p < 0.05 である場合は、作用が有意であると見なした。結果は表 6 に提示した。

10

20

30

40

【表6】

アカゲザルコンフリクト試験における模範的化合物の作用

治療用量 (mg/kg、静注)		非抑制反応率(反応回数/秒) 平均値±S.E.M.	抑制反応率(反応回数/秒) 平均値±S.E.M.
アルプラゾラム	0	2.55 ± 0.27	0.02 ± 0.01
	0.003	2.18 ± 0.26	0.04 ± 0.02
	0.01	2.62 ± 0.32	0.76 ± 0.26
	0.03	2.38 ± 0.36	2.28 ± 0.55 *
	0.1	1.16 ± 0.26 *	1.44 ± 0.57 *
200	0.3	3.2	0.02
	1	2.9	0.02
	1.8	2.4	1.4 *
	3	3.1	1.2 *
	5.6	3.3	1.9 *
105	0	2.62 ± 0.36	0.06 ± 0.04
	0.1	2.68 ± 0.37	0.02 ± 0.01
	0.3	2.68 ± 0.39	0.47 ± 0.44
	1	2.78 ± 0.36	0.79 ± 0.45
	3	1.02 ± 0.57 *	0.46 ± 0.32
32	0	2.38 ± 0.37	0.02 ± 0.01
	0.1	2.50 ± 0.29	0.03 ± 0.01
	0.3	2.58 ± 0.44	0.24 ± 0.17
	1	1.82 ± 0.67	1.1 ± 0.67
	3	1.77 ± 0.64	1.19 ± 0.36 *

*: p 値 < 0.05

【0436】

10

《実施例248》

20

4 プレート試験 (F P T) プロトコル : 4 プレート試験 (F P T) は、単純な継続的拳動 (新規環境の探索) が四分横断 (quadrant crossing) に付随する軽度の足蹠電撃ショックの送達によって抑制される、不安の動物モデルである (Aron, et al., 1971)。例えば、ベンゾジアゼピン類、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、又は 5 - H T _{1A} 受容体アゴニストなどの臨床的に有効なクラスの抗不安薬化合物は、抗不安活性を示すと考えられる顕著な抗処罰作用 (処罰横断 (punishment crossing) の増加) を生成する (Aron, et al., 1971; Bourin, et al., 1992; Hascoet, et al., 2000; Ring, et al., 2006)。4 プレート装置 (Biobase 、フランス国シャビル) は、相互から 4 mm の間隙で分離されている 4 枚の同一の長方形金属プレート (8 × 11 cm) が床張りされたケージ (18 × 25 × 16 cm) から構成される。プレートは、足蹠電撃ショックを生成できるショックユニットに接続される。

【0437】

30

F P T には Charles River 社 (マサチューセッツ州 ウィルミントン) からの雄性 Swiss Webster (CFW) マウスを使用した。マウスは、3 週齢で受領した。受領後、マウスには固有の識別番号 (尾に表示) を割り当てて、マウス換気装置付きラック内に 1 ケージに付きマウス 4 匹の群で収容した。全動物は、試験の残り期間にわたって各 4 匹の群で収容したままとした。全マウスは、試験前の少なくとも 1 週間にわたってコロニールームへ馴化させ、引き続いて平均年齢 4 週齢で試験した。馴化期間中、マウス及びラットは、定期的に試験し、取り扱い、適正な健康状態及び適合性を保証するために計量した。動物は、12 / 12 明 / 暗サイクルで維持した。室温は 20 ~ 23 に維持し、相対湿度は 30 % ~ 70 % に維持した。飼料及び水は、試験期間にわたって随意に与えた。各試験で、動物は治療群を越えて無作為に割り付けた。アルプラゾラム (0.3 mg / kg) を陽性コントロールとして使用した。本発明の化合物、ビヒクリ (4.5 % ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン) 及びアルプラゾラムを拳動試験の 30 分前に全群 (n = マウス 10 匹 / 群) に経口投与した。前処置に続いて、マウスを 4 プレート室内に穏やかに配置し、18 秒間にわたりエンクロージャを探索するに任せた。探索期間後、マウスが 1 枚のプレートから他のプレートに横断する毎に、投与条件が遮蔽された実験担当者は、処罰横断と呼ばれる軽度の足蹠電撃ショックを適用した。足蹠電撃ショックの強度及び期間は、0.5 秒間にわたり 0.5 mA であった。処罰横断の回数を 2 分間の

40

50

試験期間中に記録した。プレートは、各マウスの後に直ちに 70 % エタノールで完全に清浄化した。全データは、変動分析 (A N O V A) 、次に F i s h e r の P L S D 事後検定を用いて分析した。p < 0.05 である場合は、作用が有意であると見なした。温度測定値のいずれかにおける平均値からの 2 を超える、又は 2 未満の標準偏差からの統計的異常値は最終分析から取り除いた。結果は表 7 に提示した。

【表 7】

マウス 4 プレート試験における化合物の作用

治療用量 (mg/kg、経口)		処罰横断回数 平均値±S.E.M.
211 アルプラゾラム	0	4.9 ± 0.23
	3	7.8 ± 0.59 *
	10	8.6 ± 0.85 *
	30	8.9 ± 0.57 *
	0.3	12.5 ± 1.17 *
76 アルプラゾラム	0	4.8 ± 0.25
	3	6.7 ± 0.45 *
	10	6.9 ± 0.35 *
	30	6.3 ± 0.62 *
	0.3	11.9 ± 0.46 *
60 アルプラゾラム	0	6.2 ± 0.36
	3	6.3 ± 0.45
	10	6.3 ± 0.70
	30	6.0 ± 0.30
	0.3	11.6 ± 0.65 *
72 アルプラゾラム	0	4.9 ± 0.46
	3	5.8 ± 0.63
	10	5.2 ± 0.47
	30	4.8 ± 0.36
	0.3	12.1 ± 0.94 *
200 アルプラゾラム	0	5.8 ± 0.29
	3	7.2 ± 0.52 *
	10	8.6 ± 0.43 *
	30	7.5 ± 0.39 *
	0.3	12.4 ± 0.42 *
77 アルプラゾラム	0	4.8 ± 0.20
	3	4.3 ± 0.26
	10	4.6 ± 0.31
	30	5.0 ± 0.37
	0.3	9.6 ± 0.65 *
32 アルプラゾラム	0	5.7 ± 0.94
	3	6.6 ± 0.72
	10	6.6 ± 0.67
	30	5.7 ± 0.94
	0.3	12.0 ± 0.58 *
105 アルプラゾラム	0	5.4 ± 0.22
	3	6.7 ± 0.34
	10	5.5 ± 0.60
	30	5.6 ± 0.52
	0.3	9.4 ± 0.41 *

*: p 値 < 0.05

【0438】

40

《実施例 249》

V o g e l コンフリクト試験プロトコル : V o g e l コンフリクト試験は、V o g e l e t a l. (1971) によって記載された不安の動物モデルである。この試験では、摂水制限された動物を飲料水ボトルに自由に近づけるケージ内に配置した。動物が水を飲むときは必ず、電気ショックが適用される。動物は、水を飲んでいる間に罰を受けると直ちに飲むのを止めた。抗不安薬は、処罰の作用を減少させ、このコンフリクト状況においてラットにより受容されるショックの回数を増加させる。これらの試験では、雄性 W i s t a r 系ラットを使用した。ラットは、約 48 時間にわたり摂水制限し、次に 1 cm 間隔を空けたステンレススチール棒からなる床を備える透明 P l e x i g l a s 製エンクロージャ内へ個別に配置した。エンクロージャの後壁は不透明の P l e x i g l a s から製

50

造されていたので、実験動物から観察者を隠蔽していた。床の上方 5 cm の対壁の中心では、金属製給水管がケージ内に突き出しており、ショック発生器の 1 つの電極に接続した。ショック発生器の他方の電極は金属グリッド床に接続した。ラットは、ラットが給水管を見つけるまで探索させられる。次に、ラットが水を飲む度に、ラットは水を飲み始めた 2 秒後に電気ショックを受ける (1.7 mA、持続時間 1 秒間)。処罰飲水の回数を 3 分間の試験期間中に計数した。1 処置群に付きラット 10 匹を試験した。クロバザム (64 mg / kg) を陽性コントロールとして使用した。本発明の化合物、ビヒクル (45% ヒドロキシプロビル - シクロデキストリン) 及びクロバザムを拳動試験の 60 分前に全群 (n = マウス 10 匹 / 群) に経口投与した。全データは、対になつてない Student の t 検定を用いて分析した。p < 0.05 である場合は、作用が有意であると見なした。結果は表 8 に提示した。

【表 8】

ラット Vogel コンフリクト試験における化合物の作用

治療用量 (mg/kg、経口)		ショックの回数 平均値±S.E.M.
クロバザム	32	4.2 ± 0.5
	0	3.8 ± 0.6
	3	3.8 ± 0.7
	10	6.6 ± 2.3
	30	8.3 ± 1.2 *
クロバザム	64	5.3 ± 1.1
	105	5.1 ± 0.6
	0	5.8 ± 0.8
	3	8.2 ± 1.8
	30	10.1 ± 1.2 *
クロバザム	64	5.2 ± 0.8
	211	3.9 ± 0.5
	0	5.3 ± 0.8
	3	5.0 ± 1.1
	30	8.9 ± 0.8 *
クロバザム	64	4.0 ± 0.5
	200	8.4 ± 2.1
	0	8.9 ± 2.3 *
	3	9.5 ± 2.1 *
	30	9.2 ± 0.7 *
クロバザム	64	3.0 ± 0.4
	40	2.4 ± 0.4
	0	3.4 ± 0.7
	1	4.4 ± 0.7
	3	6.6 ± 1.0 *
クロバザム	64	4.6 ± 0.6
	170	5.1 ± 0.9
	0	5.6 ± 0.9
	0.3	6.5 ± 1.0
	1	8.4 ± 1.3 *

*: p 値 < 0.05

【0439】

本明細書に記載した実施例及び実施態様は例示するためだけであり、実施例及び実施態様を参考にして種々の修飾又は変更が、当業者により提案され、そして、本出願の精神及び範囲並びに添付の特許請求の範囲の中に含まれることを理解されたい。本明細書で引用した全刊行物、特許、及び特許出願は、これによりあらゆる目的のために参照により組み込まれる。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 K	31/4545 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 4
A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 K	31/5025	
A 6 1 K	31/501 (2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/501	
A 6 1 K	31/538 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/55	
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 K	31/538	
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	21/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	1/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
		A 6 1 P	25/04	
		A 6 1 P	1/08	

(72)発明者 ファン, クン ケヴィン

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02482, ウェルズリー, アトウッド ストリート 3
5

(72)発明者 ウ, フランク シンヘ

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 01545, シュルーズベリー, アスペン ロード 5

(72)発明者 グローヴァー, ポール ティー.

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02762, ブレーンビル, ドリーン ウェイ 3

(72)発明者 ホプキンス, セス シー.

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 01510, クリントン, ウィンター ストリート 18

(72)発明者 キャンベル, ウナ

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 01752, マールボロ, ランジェリア レーン 81

(72)発明者 シチル, ミラン

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 01510, クリントン, ハスケル アヴェニュー 7

(72)発明者 スピア, ケリー エル.

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 01742, コンコード, レキシントン ロード 601

審査官 爾見 武志

(56)参考文献 特開昭61-047485 (JP, A)

国際公開第2007/067511 (WO, A2)

国際公開第02/002557 (WO, A2)

特表2007-509960 (JP, A)

特開平09-176165 (JP, A)

特開昭55-139455 (JP, A)

特開昭59-186983 (JP, A)

国際公開第02/066477 (WO, A2)

国際公開第2006/101455 (WO, A1)

国際公開第2007/019345 (WO, A1)

Narwade, S K et al., Conventional and ultrasound mediated synthesis of some thiadiazoles, triazoles and oxadiazoles, Indian Journal of Chemistry, 2006年, 45B(12), 2776-2780

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2004年, 12(24), 6559-6568

European Journal of Organic Chemistry, 2008年, (16), 2801-2807

Journal of Combinatorial Chemistry, 2005年, 7(4), 530-538

COLLINS JON L. et al., N-(2-Benzoylphenyl)-L-tyrosine PPAR Agonists. 2. Structure - Activity Relationship and Optimization of the Phenyl Alkyl Ether Moiety, Journal of Medicinal Chemistry, 1998年, 41(25), 5037-5054

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2002年, 10(4), 941-946

Chemical Research in Chinese Universities, 2006年, 22(4), 459-464

Journal of Medicinal Chemistry, 1998年, 41(25), 5108-5112

色材協会誌, 1990年, 63(8), 463-469

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D 471/04

C 07 D 487/04

C 07 D 519/00

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)