(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号

特表2005-511745

(P2005-511745A)

(43)公表日　平成17年4月28日(2005.4.28)

(51)Int.Cl.[7]	F I		テーマコード（参考）
C07D 471/04	C07D 471/04	105C	4C065
A61K 31/437	A61K 31/437		4C086
A61K 31/4545	A61K 31/4545		
A61P 31/12	A61P 31/12		
A61P 35/00	A61P 35/00		

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 92 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2003-551142 (P2003-551142)
(86)(22)出願日　平成14年6月7日 (2002.6.7)
(85)翻訳文提出日　平成16年6月7日 (2004.6.7)
(86)国際出願番号　PCT/US2002/018282
(87)国際公開番号　WO2003/050118
(87)国際公開日　平成15年6月19日 (2003.6.19)
(31)優先権主張番号　10/016,073
(32)優先日　平成13年12月6日 (2001.12.6)
(33)優先権主張国　米国(US)

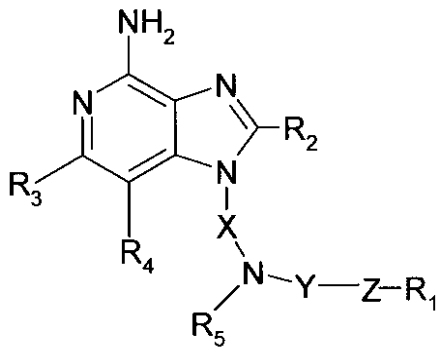
(71)出願人　599056437
スリーエム　イノベイティブ　プロパティズ　カンパニー
アメリカ合衆国，ミネソタ　５５１４４－１０００，セント　ポール，スリーエム　センター
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100087413
弁理士　古賀　哲次
(74)代理人　100098486
弁理士　加藤　憲一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】アミド置換されたイミダゾピリジン類

(57)【要約】
１位にアミド官能性を含有するイミダゾピリジン化合物は、免疫応答変更剤として有用である。本発明の化合物および組成物は、種々のサイトカイン類の生合成を誘導でき、ウィルス疾患および腫瘍疾患を含む種々の病態の治療に有用である。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



(I)

の化合物であって、
式中、Ｘはアルキレンまたはアルケニレンであり；
Ｙは、－ＣＯ－または－ＣＳ－であり；
Ｚは、結合、－Ｏ－または－Ｓ－であり；
R_1は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルまたはアルケニルであり、その各々は、非置換または
－アルキル；
－アルケニル；
－アリール；
－ヘテロアリール；
－ヘテロシクリル；
－置換シクロアルキル；
－置換アリール；
－置換ヘテロアリール；
－置換ヘテロシクリル；
－Ｏ－アルキル；
－Ｏ－（アルキル）$_{0\sim1}$－アリール；
－Ｏ－（アルキル）$_{0\sim1}$－置換アリール；
－Ｏ－（アルキル）$_{0\sim1}$－ヘテロアリール；
－Ｏ－（アルキル）$_{0\sim1}$－置換ヘテロアリール；
－Ｏ－（アルキル）$_{0\sim1}$－ヘテロシクリル；
－Ｏ－（アルキル）$_{0\sim1}$－置換ヘテロシクリル；
－ＣＯＯＨ；
－ＣＯ－Ｏ－アルキル；
－ＣＯ－アルキル；
－Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$－アルキル；
－Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$－（アルキル）$_{0\sim1}$－アリール；
－Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$－（アルキル）$_{0\sim1}$－置換アリール；
－Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$－（アルキル）$_{0\sim1}$－ヘテロアリール；
－Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$－（アルキル）$_{0\sim1}$－置換ヘテロアリール；
－Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$－（アルキル）$_{0\sim1}$－ヘテロシクリル；

－Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$－（アルキル）$_{0\sim1}$－置換ヘテロシクリル；
－（アルキル）$_{0\sim1}$－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$；
－（アルキル）$_{0\sim1}$－ＮＲ$_6$－ＣＯ－Ｏ－アルキル；
－（アルキル）$_{0\sim1}$－ＮＲ$_6$－ＣＯ－アルキル；
－（アルキル）$_{0\sim1}$－ＮＲ$_6$－ＣＯ－アリール；
－（アルキル）$_{0\sim1}$－ＮＲ$_6$－ＣＯ－置換アリール；
－（アルキル）$_{0\sim1}$－ＮＲ$_6$－ＣＯ－ヘテロアリール；
－（アルキル）$_{0\sim1}$－ＮＲ$_6$－ＣＯ－置換ヘテロアリール；
－Ｎ$_3$；
－ハロゲン；
－ハロアルキル；
－ハロアルコキシ；
－ＣＯ－ハロアルキル；
－ＣＯ－ハロアルコキシ；
－ＮＯ$_2$；
－ＣＮ；
－ＯＨ；
－ＳＨ；およびアルキル、アルケニル、ヘテロシクリルの場合、オキソ、よりなる群から独立して選択される１つ以上の置換基により置換されていてもよく；
Ｒ$_2$は、
－水素；
－アルキル；
－アルケニル；
－アリール；
－置換アリール；
－ヘテロアリール；
－置換ヘテロアリール；
－アルキル－Ｏ－アルキル；
－アルキル－Ｓ－アルキル；
－アルキル－Ｏ－アリール；
－アルキル－Ｓ－アリール；
－アルキル－Ｏ－アルケニル；
－アルキル－Ｓ－アルケニル；および
　　－ＯＨ；
　　－ハロゲン；
　　－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$；
　　－ＣＯ－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$；
　　－ＣＳ－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$；
　　－ＳＯ$_2$－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$；
　　－ＮＲ$_6$－ＣＯ－Ｃ$_{1\sim10}$アルキル；
　　－ＮＲ$_6$－ＣＳ－Ｃ$_{1\sim10}$アルキル；
　　－ＮＲ$_6$－ＳＯ$_2$－Ｃ$_{1\sim10}$アルキル；
　　－ＣＯ－Ｃ$_{1\sim10}$アルキル；
　　－ＣＯ－Ｏ－Ｃ$_{1\sim10}$アルキル；
　　－Ｎ$_3$；
　　－アリール；
　　－置換アリール；
　　－ヘテロアリール；
　　－置換ヘテロアリール；
　　－ヘテロシクリル；

－置換ヘテロシクリル；
－ＣＯ－アリール；
－ＣＯ－（置換アリール）；
－ＣＯ－ヘテロアリール；および
－ＣＯ－（置換ヘテロアリール）；
よりなる群から選択される１つ以上の置換基によって置換されている－アルキルまたはアルケニル、
よりなる群から選択され；
R_3およびR_4は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびアルキルチオよりなる群から選択され；
R_5は、Ｈまたは$C_{1\sim10}$アルキルであるか、またはR_5は、Ｘと結合して１個または２個のヘテロ原子を含有する環を形成でき；またはR_1がアルキルである場合、R_5およびR_1は結合して環を形成でき；
各々のR_6は独立して、Ｈまたは$C_{1\sim10}$アルキルである、
化合物または医薬品として許容できるその塩。

【請求項２】
Ｙが－ＣＯ－である請求項１に記載の化合物またはその塩。

【請求項３】
Ｙが－ＣＯ－であり、Ｚが結合である請求項１に記載の化合物またはその塩。

【請求項４】
R_1がアルキル、アリールまたは置換アリールである請求項３に記載の化合物またはその塩。

【請求項５】
Ｙが－ＣＳ－である請求項１に記載の化合物またはその塩。

【請求項６】
Ｙが－ＣＳ－であり、Ｚが結合である請求項１に記載の化合物またはその塩。

【請求項７】
R_5がＨであり、R_1がアリールまたは置換アリールである請求項６に記載の化合物またはその塩。

【請求項８】
R_5がＨである請求項１に記載の化合物またはその塩。

【請求項９】
Ｚが結合である請求項１に記載の化合物またはその塩。

【請求項１０】
R_1がアルキル、アリール、または置換アリールである請求項９に記載の化合物またはその塩。

【請求項１１】
R_1がアルキルである請求項１０に記載の化合物またはその塩。

【請求項１２】
R_5がアルキルであり、R_1がアルキルである請求項１に記載の化合物またはその塩。

【請求項１３】
R_2がＨ、アルキルまたはアルキル－Ｏ－アルキルである請求項１に記載の化合物またはその塩。

【請求項１４】
Ｘが－（CH_2）$_{2\sim4}$－である請求項１に記載の化合物またはその塩。

【請求項１５】
R_3およびR_4は独立してＨまたはアルキルである請求項１に記載の化合物またはその塩。

【請求項１６】
R_3およびR_4は双方ともメチルである請求項１に記載の化合物またはその塩。

【請求項１７】
Ｎ－［４－（４－アミノ－２－ブチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－（４－アミノ－２－ブチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］－４－［［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］（フェニル）メチル］ベンズアミド；
Ｎ－｛４－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－６－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］ブチル｝－２－メチルプロパンアミド；
Ｎ－［４－（４－アミノ－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］アセトアミド；
２－（エトキシメチル）－１－［２－（１－イソブチリルピペリジン－４－イル）エチル］－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン；
Ｎ－［３－（４－アミノ－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）プロピル］アセトアミド；
Ｎ－［３－（４－アミノ－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）プロピル］－２－メチルプロパンアミド；
Ｎ－｛３－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］プロピル｝アセトアミド；
Ｎ－｛３－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］プロピル｝－２－メチルプロパンアミド；
Ｎ－［２－（４－アミノ－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）エチル］アセトアミド；
Ｎ－［２－（４－アミノ－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）エチル］－２－メチルプロパンアミド；
Ｎ－｛２－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］－１，１－ジメチルエチル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］－１，１－ジメチルエチル｝ベンズアミド；
Ｎ－［４－（４－アミノ－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］－４－［［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］（フェニル）メチル］ベンズアミド；および
Ｎ－［４－（４－アミノ－６，７－ジメチル－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］アセトアミド；
よりなる群から選択される化合物または医薬品として許容できるその塩。
【請求項１８】
医薬品として許容できる担体と組合わせた請求項１に記載の化合物の治療的有効量を含んでなる医薬品組成物。
【請求項１９】
医薬品として許容できる担体と組合わせた請求項２に記載の化合物の治療的有効量を含んでなる医薬品組成物。
【請求項２０】
医薬品として許容できる担体と組合わせた請求項１７に記載の化合物の治療的有効量を含んでなる医薬品組成物。
【請求項２１】
請求項１に記載の化合物の治療的有効量を動物に投与することを含んでなる動物におけるサイトカイン生合成を誘導する方法。
【請求項２２】
請求項１に記載の化合物の治療的有効量を動物に投与することを含んでなる動物におけるウィルス疾患を治療する方法。
【請求項２３】

請求項１に記載の化合物の治療的有効量を動物に投与することを含んでなる動物における腫瘍疾患を治療する方法。

【請求項２４】

請求項２に記載の化合物の治療的有効量を動物に投与することを含んでなる動物におけるサイトカイン生合成を誘導する方法。

【請求項２５】

請求項２に記載の化合物の治療的有効量を動物に投与することを含んでなる動物におけるウィルス疾患を治療する方法。

【請求項２６】

請求項２に記載の化合物の治療的有効量を動物に投与することを含んでなる動物における腫瘍疾患を治療する方法。

【請求項２７】

請求項１７に記載の化合物の治療的有効量を動物に投与することを含んでなる動物におけるサイトカイン生合成を誘導する方法。

【請求項２８】

請求項１７に記載の化合物の治療的有効量を動物に投与することを含んでなる動物におけるウィルス疾患を治療する方法。

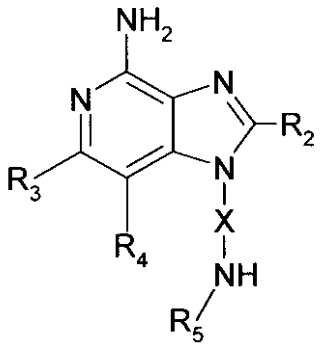
【請求項２９】

請求項１７に記載の化合物の治療的有効量を動物に投与することを含んでなる動物における腫瘍疾患を治療する方法。

【請求項３０】

式（ＩＩ）：

【化２】



(II)

の化合物であって、

式中、Ｘはアルキレンまたはアルケニレンであり；

R_2は、

－水素；

－アルキル；

－アルケニル；

－アリール；

－置換アリール；

－ヘテロアリール；

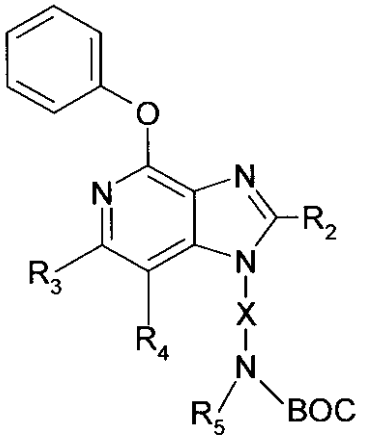
－置換ヘテロアリール；

－アルキル－Ｏ－アルキル；

－アルキル－Ｓ－アルキル；
－アルキル－Ｏ－アリール；
－アルキル－Ｓ－アリール；
－アルキル－Ｏ－アルケニル；
－アルキル－Ｓ－アルケニル；および
－ＯＨ；
－ハロゲン；
－Ｎ（$Ｒ_{6}$）$_{2}$；
－ＣＯ－Ｎ（$Ｒ_{6}$）$_{2}$；
－ＣＳ－Ｎ（$Ｒ_{6}$）$_{2}$；
－$ＳＯ_{2}$－Ｎ（$Ｒ_{6}$）$_{2}$；
－$ＮＲ_{6}$－ＣＯ－$Ｃ_{1～10}$アルキル；
－$ＮＲ_{6}$－ＣＳ－$Ｃ_{1～10}$アルキル；
－$ＮＲ_{6}$－$ＳＯ_{2}$－$Ｃ_{1～10}$アルキル；
－ＣＯ－$Ｃ_{1～10}$アルキル；
－ＣＯ－Ｏ－$Ｃ_{1～10}$アルキル；
－$Ｎ_{3}$；
－アリール；
－置換アリール；
－ヘテロアリール；
－置換ヘテロアリール；
－ヘテロシクリル；
－置換ヘテロシクリル；
－ＣＯ－アリール；
－ＣＯ－（置換アリール）；
－ＣＯ－ヘテロアリール；
－ＣＯ－（置換ヘテロアリール）；
よりなる群から選択される１つ以上の置換基によって置換されている－アルキルまたはアルケニル、
よりなる群から選択され；
$Ｒ_{3}$および$Ｒ_{4}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびアルキルチオよりなる群から選択され；
$Ｒ_{5}$は、Ｈまたは$Ｃ_{1～10}$アルキルであるか、または$Ｒ_{5}$は、Ｘと結合して１個または２個のヘテロ原子を含有する環を形成でき；
各々の$Ｒ_{6}$は独立して、Ｈまたは$Ｃ_{1～10}$アルキルである、
化合物または医薬品として許容できるその塩。

【請求項３１】
式（ＩＶ）：

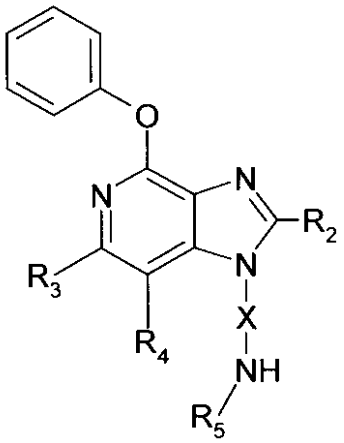
【化３】



(IV)

の化合物であって、
式中、Ｘはアルキレンまたはアルケニレンであり；
R_2は、
－水素；
－アルキル；
－アルケニル；
－アリール；
－置換アリール；
－ヘテロアリール；
－置換ヘテロアリール；
－アルキル－Ｏ－アルキル；
－アルキル－Ｓ－アルキル；
－アルキル－Ｏ－アリール；
－アルキル－Ｓ－アリール；
－アルキル－Ｏ－アルケニル；
－アルキル－Ｓ－アルケニル；および
－ＯＨ；
－ハロゲン；
－Ｎ（R_6）$_2$；
－ＣＯ－Ｎ（R_6）$_2$；
－ＣＳ－Ｎ（R_6）$_2$；
－SO_2－Ｎ（R_6）$_2$；
－NR_6－ＣＯ－$C_{1\sim10}$アルキル；
－NR_6－ＣＳ－$C_{1\sim10}$アルキル；
－NR_6－SO_2－$C_{1\sim10}$アルキル；
－ＣＯ－$C_{1\sim10}$アルキル；
－ＣＯ－Ｏ－$C_{1\sim10}$アルキル；
－N_3；
－アリール；
－置換アリール；
－ヘテロアリール；

－置換ヘテロアリール；
－ヘテロシクリル；
－置換ヘテロシクリル；
－ＣＯ－アリール；
－ＣＯ－（置換アリール）；
－ＣＯ－ヘテロアリール；および
－ＣＯ－（置換ヘテロアリール）；
よりなる群から選択される１つ以上の置換基によって置換されている－アルキルまたはアルケニル、
よりなる群から選択され；
R_3およびR_4は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびアルキルチオよりなる群から選択され；
R_5は、Ｈまたは$C_{1\sim10}$アルキルであるか、またはR_5は、Ｘと結合して１個または２個のヘテロ原子を含有する環を形成でき；
各々のR_6は独立して、Ｈまたは$C_{1\sim10}$アルキルである、
化合物または医薬品として許容できるその塩。
【請求項３２】
式（Ｖ）：
【化４】



(V)

の化合物であって、
式中、Ｘはアルキレンまたはアルケニレンであり；
R_2は、
－水素；
－アルキル；
－アルケニル；
－アリール；
－置換アリール；
－ヘテロアリール；
－置換ヘテロアリール；
－アルキル－Ｏ－アルキル；
－アルキル－Ｓ－アルキル；
－アルキル－Ｏ－アリール；

－アルキル－Ｓ－アリール；
－アルキル－Ｏ－アルケニル；
－アルキル－Ｓ－アルケニル；および
－ＯＨ；
－ハロゲン；
－Ｎ（$Ｒ_6$）$_2$；
－ＣＯ－Ｎ（$Ｒ_6$）$_2$；
－ＣＳ－Ｎ（$Ｒ_6$）$_2$；
－$ＳＯ_2$－Ｎ（$Ｒ_6$）$_2$；
－$ＮＲ_6$－ＣＯ－$Ｃ_{1～10}$アルキル；
－$ＮＲ_6$－ＣＳ－$Ｃ_{1～10}$アルキル；
－$ＮＲ_6$－$ＳＯ_2$－$Ｃ_{1～10}$アルキル；
－ＣＯ－$Ｃ_{1～10}$アルキル；
－ＣＯ－Ｏ－$Ｃ_{1～10}$アルキル；
－$Ｎ_3$；
－アリール；
－置換アリール；
－ヘテロアリール；
－置換ヘテロアリール；
－ヘテロシクリル；
－置換ヘテロシクリル；
－ＣＯ－アリール；
－ＣＯ－（置換アリール）；
－ＣＯ－ヘテロアリール；および
－ＣＯ－（置換ヘテロアリール）；
よりなる群から選択される１つ以上の置換基によって置換されている－アルキルまたはアルケニル、
よりなる群から選択され；
$Ｒ_3$および$Ｒ_4$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびアルキルチオよりなる群から選択され；
$Ｒ_5$は、Ｈまたは$Ｃ_{1～10}$アルキルであるか、または$Ｒ_5$は、Ｘと結合して１個または２個のヘテロ原子を含有する環を形成でき；
各々の$Ｒ_6$は独立して、Ｈまたは$Ｃ_{1～10}$アルキルである、
化合物または医薬品として許容できるその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、１位にアミド官能性を有するイミダゾピリジン化合物ならびにこのような化合物を含有する医薬品組成物に関する。本発明のさらなる態様は、動物におけるサイトカイン生合成を誘導するため、またウィルス疾患および腫瘍疾患などの疾患の治療において免疫調節剤としてのこれらの化合物の使用に関する。本発明はさらに、前記化合物および中間体の合成に用いられるそれらの製造法を提供する。

【背景技術】

【０００２】

１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン環システムに関する最初の信頼すべき報告としては、バックマン（Ｂａｃｋｍａｎ）ら、「Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．」１５、１２７８～１２８４頁（１９５０）は、抗マラリア剤として使用可能な１－（６－メトキシ－８－キノリニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンの合成を記載している。続いて、種々の置換された１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン類の合成が報告された。例えば、「Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．」１１、８７～９２頁（１９６８）のジェイン（

Ｊａｉｎ）らは、鎮痙薬および心臓血管薬として可能な化合物１－［２－（４－ピペリジル）エチル］－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリンを合成した。また、「Ｃｈｅｍ．Ａｂｓ．」８５、９４３６２頁（１９７６）のバラノフ（Ｂａｒａｎｏｖ）らは、数種の２－オキソイミダゾ［４，５－ｃ］キノリン類を報告し、「Ｊ．Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ　Ｃｈｅｍ．」１８、１５３７～１５４０頁（１９８１）のベレニイ（Ｂｅｒｅｎｙｉ）らは、ある種の２－オキソイミダゾ［４，５－ｃ］キノリン類を報告している。

【０００３】

ある種の１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン類ならびにそれらの１－および２－置換誘導体は、後に抗ウィルス剤、気管支拡張薬および免疫調節剤として有用であることが見出された。これは、とりわけ米国特許第４，６８９，３３８号明細書；米国特許第４，６９８，３４８号明細書；米国特許第４，９２９，６２４号明細書；米国特許第５，０３７，９８６号明細書；米国特許第５，２６８，３７６号明細書；米国特許第５，３４６，９０５号明細書；および米国特許第５，３８９，６４０号明細書に記載されている。

【０００４】

免疫応答変更剤として有用な置換１Ｈ－イミダゾピリジン－４－アミン化合物は、米国特許第５，４４６，１５３号明細書；米国特許第５，４９４，９１６号明細書；および米国特許第５，６４４，０６３号明細書に記載されている。これらの特許に記載された化合物は、１位の置換を含むアミンを有しない。１位にアミド、スルホンアミドおよび尿素官能性を有するある種の１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン類は、ＰＣＴ公報国際公開第００／７６５０５号パンフレット、国際公開第００／７６５１８号パンフレットおよび米国特許第６，３３１，５３９号明細書に記載されている。上記特許および公開特許出願の全ての開示は、参照により本明細書中に組み込まれている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００５】

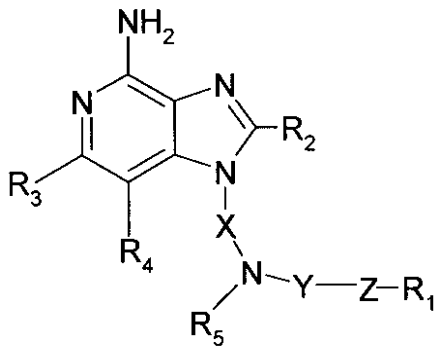
免疫応答変更剤として有用であるこれら最近の化合物の発見にもかかわらず、サイトカイン生合成または他の機構の誘導により免疫応答を調節する能力を有する化合物の必要性が継続している。

【課題を解決するための手段】

【０００６】

我々は、動物におけるサイトカイン生合成を誘導する上で有用である新規クラスの化合物を発見した。したがって、本発明は、１位にアミド官能性を有するイミダゾピリジン－４－アミン化合物を提供する。サイトカイン生合成の有用な誘導物質であることが見出された化合物は式（Ｉ）に定義され、下記に、より詳細に記述されている。式（Ｉ）は以下のとおりであり：

【化１】



(I)

式中、Ｘ、Ｙ、Ｚ、R_1、R_2、R_3、R_4およびR_5は、本明細書中に定義されるとおりである。

【０００７】

式（Ｉ)の化合物は、サイトカイン生合成を誘導する能力、あるいは動物に投与した場合免疫応答を調節する能力のため免疫応答変更剤として有用である。これにより前記化合物は、免疫応答におけるこのような変化に応答するウィルス疾患および腫瘍などの種々の病態の治療に有用となる。

【０００８】

本発明はさらに、免疫応答変更化合物を含有する医薬品組成物を提供し、また式（Ｉ）の化合物を動物に投与することにより、動物におけるサイトカイン生合成を誘導する方法、動物におけるウィルス感染を治療する方法、および／または動物における腫瘍疾患を治療する方法を提供する。

【０００９】

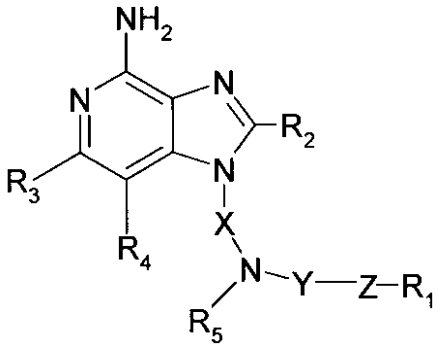
さらに、本発明は、本発明の化合物およびこれら化合物の合成に有用な中間体を合成する方法を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１０】

前記のとおり、我々は、ある種の化合物が、動物におけるサイトカイン生合成を誘導し、免疫応答を変更することを見出した。このような化合物は以下の式（Ｉ)：

【化２】



(I)

により表され
式中、Ｘはアルキレンまたはアルケニレンであり；
Ｙは、－ＣＯ－または－ＣＳ－であり；
Ｚは、結合、－Ｏ－または－Ｓ－であり；
$Ｒ_1$は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルまたはアルケニルであり、その各々は、非置換または
－アルキル；
－アルケニル；
－アリール；
－ヘテロアリール；
－ヘテロシクリル；
－置換シクロアルキル；
－置換アリール；
－置換ヘテロアリール；
－置換ヘテロシクリル；
－Ｏ－アルキル；
－Ｏ－（アルキル）$_{0～1}$－アリール；
－Ｏ－（アルキル）$_{0～1}$－置換アリール；
－Ｏ－（アルキル）$_{0～1}$－ヘテロアリール；
－Ｏ－（アルキル）$_{0～1}$－置換ヘテロアリール；
－Ｏ－（アルキル）$_{0～1}$－ヘテロシクリル；
－Ｏ－（アルキル）$_{0～1}$－置換ヘテロシクリル；
－ＣＯＯＨ；
－ＣＯ－Ｏ－アルキル；
－ＣＯ－アルキル；
－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－アルキル；
－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（アルキル）$_{0～1}$－アリール；
－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（アルキル）$_{0～1}$－置換アリール；
－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（アルキル）$_{0～1}$－ヘテロアリール；
－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（アルキル）$_{0～1}$－置換ヘテロアリール；
－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（アルキル）$_{0～1}$－ヘテロシクリル；
－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（アルキル）$_{0～1}$－置換ヘテロシクリル；
－（アルキル）$_{0～1}$－Ｎ（$Ｒ_6$）$_2$；
－（アルキル）$_{0～1}$－Ｎ$Ｒ_6$－ＣＯ－Ｏ－アルキル；

－（アルキル）$_{0\sim1}$－ＮＲ$_6$－ＣＯ－アルキル；
－（アルキル）$_{0\sim1}$－ＮＲ$_6$－ＣＯ－アリール；
－（アルキル）$_{0\sim1}$－ＮＲ$_6$－ＣＯ－置換アリール；
－（アルキル）$_{0\sim1}$－ＮＲ$_6$－ＣＯ－ヘテロアリール；
－（アルキル）$_{0\sim1}$－ＮＲ$_6$－ＣＯ－置換ヘテロアリール；
－Ｎ$_3$；
－ハロゲン；
－ハロアルキル；
－ハロアルコキシ；
－ＣＯ－ハロアルキル；
－ＣＯ－ハロアルコキシ；
－ＮＯ$_2$；
－ＣＮ；
－ＯＨ；
－ＳＨ；およびアルキル、アルケニル、ヘテロシクリルの場合、オキソ、よりなる群から独立して選択される１つ以上の置換基により置換されていてもよく；
Ｒ$_2$は、
－水素；
－アルキル；
－アルケニル；
－アリール；
－置換アリール；
－ヘテロアリール；
－置換ヘテロアリール；
－アルキル－Ｏ－アルキル；
－アルキル－Ｓ－アルキル；
－アルキル－Ｏ－アリール；
－アルキル－Ｓ－アリール；
－アルキル－Ｏ－アルケニル；
－アルキル－Ｓ－アルケニル；および
　　－ＯＨ；
　　－ハロゲン；
　　－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$；
　　－ＣＯ－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$；
　　－ＣＳ－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$；
　　－ＳＯ$_2$－Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$；
　　－ＮＲ$_6$－ＣＯ－Ｃ$_{1\sim10}$アルキル；
　　－ＮＲ$_6$－ＣＳ－Ｃ$_{1\sim10}$アルキル；
　　－ＮＲ$_6$－ＳＯ$_2$－Ｃ$_{1\sim10}$アルキル；
　　－ＣＯ－Ｃ$_{1\sim10}$アルキル；
　　－ＣＯ－Ｏ－Ｃ$_{1\sim10}$アルキル；
　　－Ｎ$_3$；
　　－アリール；
　　－置換アリール；
　　－ヘテロアリール；
　　－置換ヘテロアリール；
　　－ヘテロシクリル；
　　－置換ヘテロシクリル；
　　－ＣＯ－アリール；
　　－ＣＯ－（置換アリール）；

－ＣＯ－ヘテロアリール；および
－ＣＯ－（置換ヘテロアリール）；
よりなる群から選択される１つ以上の置換基によって置換されている－アルキルまたはアルケニル、
よりなる群から選択され；
R_3およびR_4は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびアルキルチオよりなる群から選択され；
R_5は、Ｈまたは$C_{1\sim10}$アルキルであるか、またはR_5は、Ｘと結合して１個または２個のヘテロ原子を含有する環を形成でき；またはR_1がアルキルである場合、R_5およびR_1は結合して環を形成でき；
各々のR_6は独立して、Ｈまたは$C_{1\sim10}$アルキルであり、
または医薬品として許容できるその塩として表される。

【００１１】

化合物の調製

本発明の化合物は、反応スキームＩに従って調製でき、スキーム中、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、Ｘ、ＹおよびＺは、上記に定義されるとおりであり、Ｂｎはベンジルであり、Ｒ’は、１個から４個の炭素原子のアルキル、１個から４個の炭素原子のペルフルオロアルキル、フェニル、またはハロゲンまたは１個から４個の炭素原子のアルキルにより置換されたフェニルである。

【００１２】

反応スキームＩのステップ（１）において、式Ｘの３－ニトロピリジン－２，４－ジスルホン酸塩は、式R_1－Ｚ－Ｙ－Ｎ（R_5）－Ｘ－NH_2のアミンと反応して式ＸＩの３－ニトロ－４－アミノピリジン－２－スルホナートを提供する。原則的に置換が可能な２つのスルホナート基存在のために、前記反応は、カラムクロマトグラフィのような従来法を用いて容易に分離できる混合生成物を供し得る。前記反応は、トリエチルアミンなどの第三級アミン存在下、ジクロロメタンなどの好適な溶媒中式Ｘの化合物の溶液にアミンを添加することにより実施することが好ましい。スルホナート基は、比較的容易な脱離基であるので、望ましくない２－アミノ化および２，４－ジアミノ化副産物の量を減少させるために前記反応は低温（０℃）で操作できる。３－ニトロピリジン－２，４－ジスルホン酸塩類は知られており、公知の合成法を用いて容易に調製でき、例えば、リンドストーム（Ｌｉｎｄｓｔｏｍ）らの米国特許第５，４４６，１５３号明細書を参照されたく、これら引用文献は本明細書中に引用されている。

【００１３】

反応スキームＩのステップ（２）において、式ＸＩの３－ニトロ－４－アミノピリジン－２－スルホナートは、ジベンジルアミンと反応して式ＸＩＩの２－ジベンジルアミノ－３－ニトロピリジン－４－アミンを提供する。前記反応は、式ＸＩの化合物、ジベンジルアミン、およびトリエチルアミンなどの第三級アミンを組合わせ、ベンゼン、トルエンまたはキシレンなどの不活性溶媒中、生じた混合物を加熱することにより実施される。

【００１４】

反応スキームＩのステップ（３）において、式ＸＩＩの２－ジベンジルアミノ－３－ニトロピリジン－４－アミンのニトロ基は、アミノ基に還元される。この還元は、メタノール中、水素化ホウ素ナトリウムおよび塩化ニッケル水和物からインシトゥで生成するNi_2Bを用いて実施されることが好ましい。前記反応は、周囲温度で実施されることが好ましい。

【００１５】

反応スキームＩのステップ（４）において、式ＸＩＩＩの２－ジベンジルアミノピリジン－３，４－ジアミンをカルボン酸またはその等価物と反応させ、式ＸＶの４－ジベンジルアミノ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンを提供する。カルボン酸に対する好適な等価物としては、オルトエステル類およびアルカン酸１，１－ジアルコキシアルキルが挙げられる。カルボン酸または等価物は、式ＸＶの化合物において所望のR_2置換基を提

供するように選択される。例えば、オルトギ酸トリエチルは、R_2が水素である化合物を提供し、オルト酢酸トリエチルは、R_2がメチルである化合物を提供する。前記反応は、無溶媒またはトルエンなどの不活性溶媒中で操作できる。前記反応は、反応の副産物として形成されるアルコールまたは水を追い出すために十分に加熱して操作される。場合によっては塩酸ピリジンなどの触媒を含むことができる。

【００１６】

あるいは、式ＸＶの化合物は、（ａ）式ＸＩＩＩのジアミンを式R_2Ｃ（Ｏ）ＣｌまたはR_2Ｃ（Ｏ）Ｂｒのハロゲン化アシルと反応させて式ＸＩＶの化合物を提供すること、次に（ｂ）閉環させることによる２ステップで調製できる。ステップ（４ａ）において、前記ハロゲン化アシルを、アセトニトリル、ピリジンまたはジクロロメタンなどの不活性溶媒中、前記ジアミン溶液に加える。この反応は周囲温度で実施できる。ステップ（４ｂ）において、ステップ（４ａ）の生成物を塩基存在下でアルコール系溶媒中で加熱する。ステップ（４ａ）の生成物を、過剰のトリエチルアミン存在下、エタノール中還流するか、またはメタノール性アンモニアと加熱するのが好ましい。あるいは、ステップ（４ｂ）を、ピリジン中ステップ（４ａ）の生成物を加熱することにより実施できる。ステップ（４ａ）をピリジン中で実施した場合、ステップ（４ｂ）は、ステップ（４ａ）が完了していることを分析により示された後、反応混合物を加熱することにより実施できる。

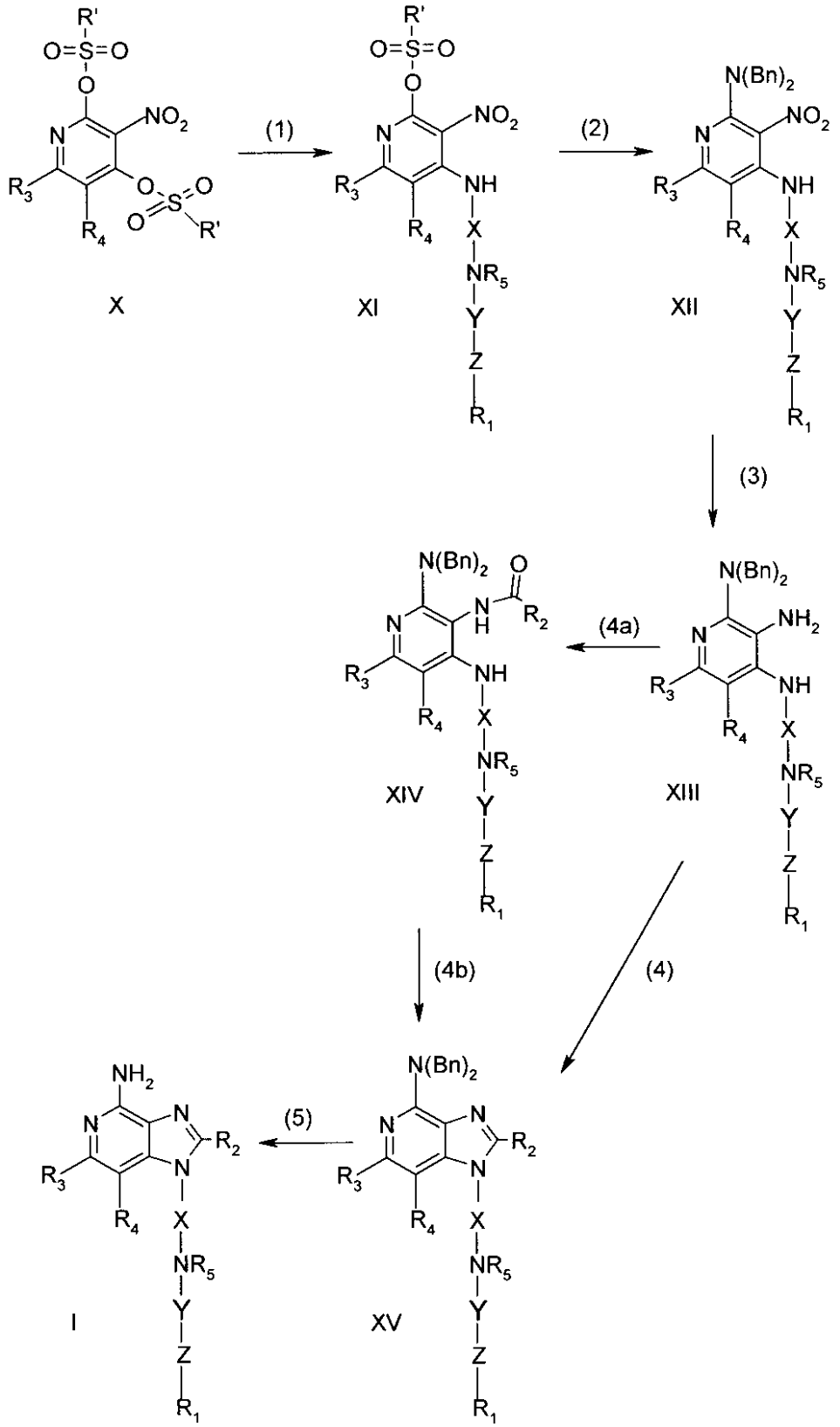
【００１７】

反応スキームＩのステップ（５）において、式ＸＶの４－ジベンジルアミノ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンを水素化分解し、式Ｉの４－アミノ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンを提供する。式ＸＶの化合物を水酸化パラジウム－炭素の存在下、ギ酸中加熱することが好ましい。生成物または医薬品として許容できるその塩は、従来法を用いて単離できる。

【００１８】

反応スキームＩ

【化３】

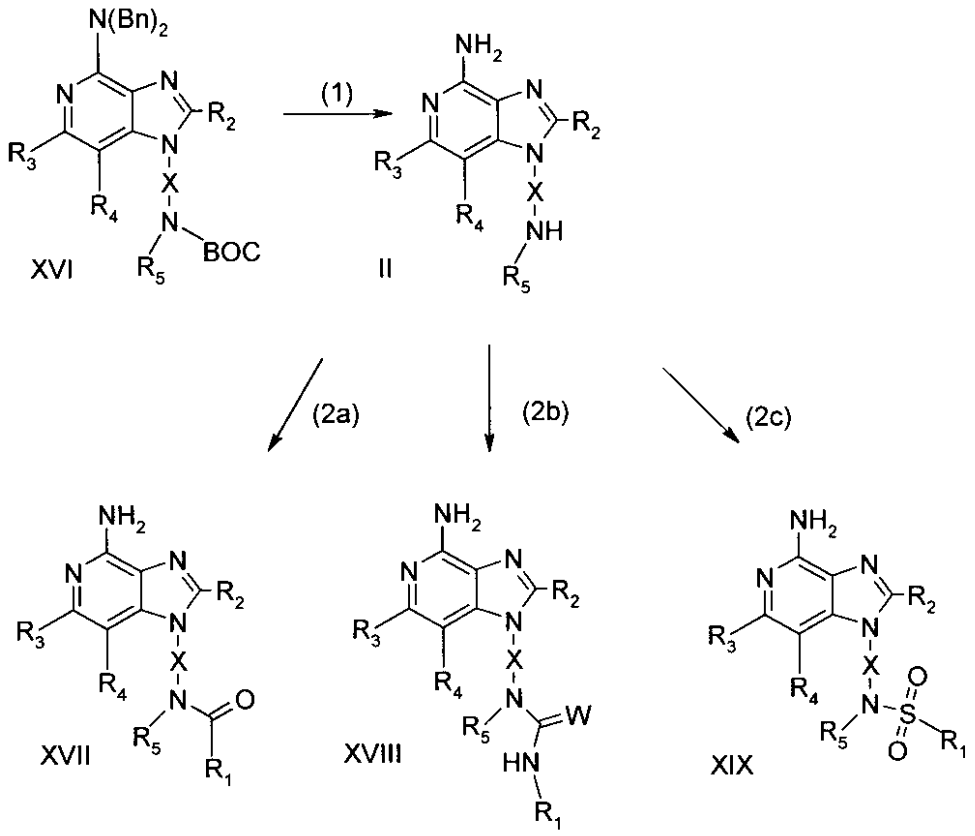


【００１９】

本発明の化合物は、反応スキームＩＩに従って調製でき、スキーム中、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5およびＸは、上記に定義されるとおりであり、Ｂｎは、ベンジルであり、ＢＯＣは、ｔ－ブトキシカルボニルであり、Ｗは、ＯまたはＳである。

【００２０】
反応スキームＩＩのステップ（１）において、式ＸＶＩの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンのアミン保護基は除去されて、式ＩＩの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンを提供する。ジクロロメタンなどの好適な溶媒中、式ＸＶＩの化合物の溶液を周囲温度でトリフル酸で処理することが好ましい。式ＸＶＩの化合物は、反応スキームＩに記載された合成法を用いて調製できる。ステップ（１）において、式Ｘの２，４－ジスルホン酸塩を、式ＢＯＣ－ＮＲ$_5$－Ｘ－ＮＨ$_2$のアミンと反応させる。次にステップ２～４を上記のとおり実施して、式ＸＶの亜族である式ＸＶＩの化合物を提供する。
【００２１】
反応スキームＩＩのステップ（２ａ）において、式ＩＩの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンを、式Ｒ$_1$－Ｃ（Ｏ）Ｃｌの酸塩化物または式Ｒ$_1$－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（Ｏ）－Ｒ$_1$の酸無水物と反応させて、式Ｉの亜族である式ＸＶＩＩの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イルアミドを提供する。前記反応は、トリエチルアミンなどの塩基存在下、ジクロロメタンまたはアセトニトリルなどの好適な溶媒中、式ＩＩの化合物の溶液に酸塩化物または酸無水物を添加することにより実施することが好ましい。前記反応は低温（０℃）で、または周囲温度で操作できる。この生成物または医薬品として許容できるその塩は、従来法を用いて単離できる。
【００２２】
反応スキームＩＩのステップ（２ｂ）において、式ＩＩの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンを、式Ｒ$_1$－Ｎ＝Ｃ＝Ｏのイソシアナートまたは式Ｒ$_1$－Ｎ＝Ｃ＝Ｓのイソチオシアナートと反応させて、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル尿素または式ＸＶＩＩＩのチオ尿素を提供する。前記反応は、前記イソシアナートまたはイソチオシアナートをジクロロメタンなどの好適な溶媒中、式ＩＩの化合物の溶液に添加することにより実施することが好ましい。場合によっては、前記反応は温度を低く（０℃）して操作できる。この生成物または医薬品として許容できるその塩は、従来法を用いて単離できる。
【００２３】
反応スキームＩＩのステップ（２ｃ）において、式ＩＩの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンは、式Ｒ$_1$－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｃｌの塩化スルホニルまたは式Ｒ$_1$－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＳ（Ｏ）$_2$－Ｒ$_1$の無水スルホン酸と反応させて、式ＸＩＸの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イルスルホンアミドを提供する。前記反応は、トリエチルアミンなどの塩基存在下、前記塩化スルホニルまたは無水スルホン酸をジクロロメタンなどの好適な溶媒中、式ＩＩの化合物の溶液に添加することにより実施することが好ましい。前記反応は低温（０℃）で、または周囲温度で操作できる。この生成物または医薬品として許容できるその塩は、従来法を用いて単離できる。
【００２４】
反応スキームＩＩ

【化４】



【００２５】

本発明の化合物は、反応スキームＩＩＩに従って調製でき、スキーム中、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6およびＸは、上記に定義されるとおりである。

【００２６】

反応スキームＩＩＩのステップ（１）において、式ＩＩの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンを、式R_1－Ｎ（R_6）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｃｌの塩化スルファモイルと反応させて、式ＸＸＩの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イルスルファミドを提供する。前記塩基スルファモイルを、トリエチルアミンなどの塩基存在下、１，２－ジクロロエタンなどの好適な溶媒中、式ＩＩの化合物の溶液に添加することが好ましい。前記反応は高温で操作できる。この生成物または医薬品として許容できるその塩は、従来法を用いて単離できる。

【００２７】

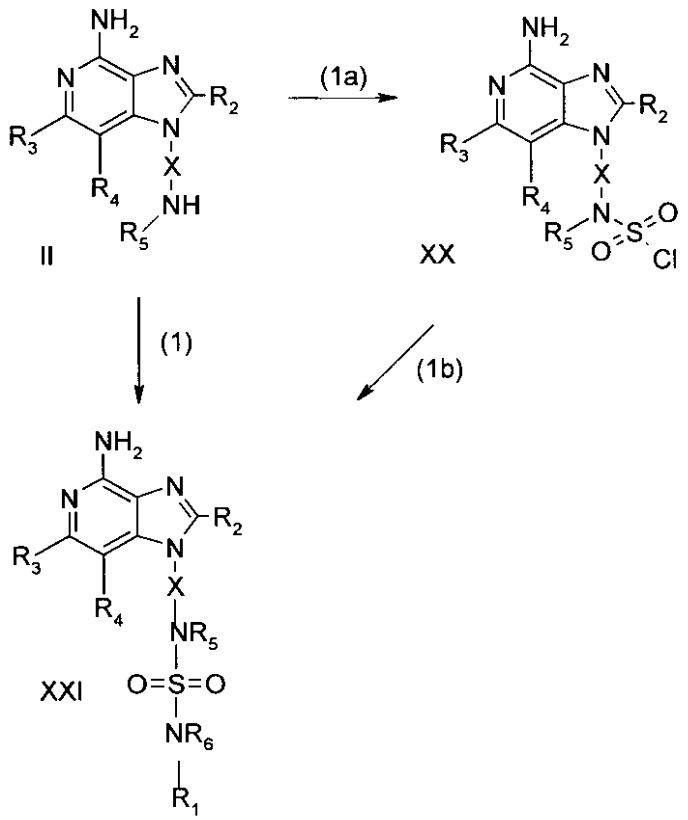
あるいは、式ＸＸＩのスルファミドは、（ａ）式ＩＩの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンを塩化スルフリルと反応させ式ＸＸの塩化スルファモイルをインシトゥで生成すること、（ｂ）前記塩化スルファモイルを式R_1－Ｎ（R_6）Ｈのアミンと反応させること、による２ステップで調製できる。ステップ（１ａ）において、前記反応は、塩化スルフリルのジクロロメタン溶液を、１当量の４－（ジメチルアミノ）ピリジンの存在下、式ＩＩの化合物の溶液に加えることによって実施できる。前記反応は低温（－７８℃）で実施することが好ましい。場合によっては、添加終了後、反応混合物を周囲温度まで加温させることができる。ステップ（１ｂ）において、ジクロロエタン中、２当量のR_1－Ｎ（R_6）Ｈおよび２当量のトリエチルアミンを含有する溶液を、ステップ（１ａ）の反応混合物に添加する。前記反応は低温（－７８℃）で実施することが好ましい。この生成物または

医薬品として許容できるその塩は、従来法を用いて単離できる。

【００２８】

反応スキームＩＩＩ

【化５】



【００２９】

本発明の化合物は、反応スキームＩＶに従って調製でき、スキーム中、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5およびＸは、上記に定義されるとおりであり、ＢＯＣは、ｔ－ブトキシカルボニルである。

【００３０】

反応スキームＩＶのステップ（１）において、式ＸＸＩＩの２，４－ジヒドロキシ－３－ニトロピリジンを、従来の塩素化剤を用いて塩素化し、式ＸＸＩＩＩの２，４－ジクロロ－３－ニトロピリジンを提供する。式ＸＸＩＩの化合物は、オキシ塩化リンと組合わせて加熱することが好ましい。式ＸＸＩＩの２，４－ジヒドロキシ－３－ニトロピリジン類は多数知られており、その他は、公知の合成法を用いて容易に調製でき、例えば、リンドストーム（Ｌｉｎｄｓｔｏｍ）らの米国特許第５，４４６，１５３号明細書を参照されたく、これら引用文献は本明細書中に引用されている。

【００３１】

反応スキームＩＶのステップ（２）において、式ＸＸＩＩＩの２，４－ジクロロ－３－ニトロピリジンを、式ＢＯＣ－NR_5－Ｘ－NH_2のアミンと反応させて、式ＸＸＩＶの２－クロロ－３－ニトロピリジンを提供する。前記反応は、トリエチルアミンなどの第三級アミン存在下、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒中、式ＸＸＩＩＩの化合物の溶液にアミンを添加することにより実施することが好ましく、場合によっては加熱することが好ましい。

【００３２】

反応スキームＩＶのステップ（３）において、式ＸＸＩＶの２－クロロ－３－ニトロピリジンを、フェノールと反応させて、式ＸＸＶの３－ニトロ－２－フェノキシピリジンを提供する。フェノールを、ダイグライムまたはテトラヒドロフランなどの好適な溶媒中水素化ナトリウムと反応させてフェノキシドを形成する。次いで前記フェノキシドを式ＸＸＩＶの化合物と周囲温度で、または場合によっては高温で反応させる。

【００３３】

反応スキームＩＶのステップ（４）において、式ＸＸＶの３－ニトロ－２－フェノキシピリジンを還元して式ＸＸＶＩの３－アミノ－２－フェノキシピリジンを提供する。前記還元は、白金－炭素またはパラジウム－炭素などの従来の不均一系水素化触媒を用いて実施することが好ましい。この反応は、イソプロピルアルコール、トルエンまたはそれらの混液などの好適な溶媒中、パール（Ｐａｒｒ）装置により都合よく実施できる。

【００３４】

反応スキームＩＶのステップ（５）において、式ＸＸＶＩの３－アミノ－２－フェノキシピリジンを、カルボン酸またはその等価体と反応させて、式ＩＶの４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンを提供する。カルボン酸の好適な等価体としては、オルトエステル類およびアルカン酸１，１－ジアルコキシアルキル類が挙げられる。前記カルボン酸または等価体は、式ＩＶの化合物において所望のR_2置換基を提供するように選択される。例えば、オルトギ酸トリエチルは、R_2が水素である化合物を提供し、オルト吉草酸トリメチルは、R_2がブチルである化合物を提供する。前記反応は、無溶媒またはトルエンなどの不活性溶媒中で操作できる。前記反応は、反応の副産物として形成されるアルコールまたは水を追い出すために十分に加熱して操作される。場合によっては塩酸ピリジンなどの触媒を含むことができる。

【００３５】

あるいは、ステップ（５）は、（ｉ）式ＸＸＶＩの化合物を式R_2Ｃ（Ｏ）ＣｌまたはR_2Ｃ（Ｏ）Ｂｒのハロゲン化アシルと反応させること、次に（ｉｉ）閉環させることにより実施できる。パート（ｉ）において、前記ハロゲン化アシルを、アセトニトリル、ピリジンまたはジクロロメタンなどの不活性溶媒中、式ＸＸＶの化合物の溶液に加える。この反応は周囲温度で実施できる。場合によっては塩酸ピリジンなどの触媒を含むことができる。パート（ｉｉ）において、パート（ｉ）の生成物をピリジン中加熱する。ステップ（ｉ）をピリジン中で操作する場合、２つのステップを合わせて単独ステップにすることができる。

【００３６】

反応スキームＩＶのステップ（６）において、ＢＯＣ基が、式ＩＶの化合物から除去されて、式Ｖの４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンを提供する。ジクロロメタンなどの好適な溶媒中、式ＩＶの化合物の溶液を、低温でトリフルオロ酢酸または塩酸により処理することが好ましい。

【００３７】

反応スキームＩＶのステップ（７）において、式Ｖの４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンを、反応スキームＩＩのステップ（２ｃ）の方法を用いて式ＶＩの４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イルスルホンアミドに変換する。

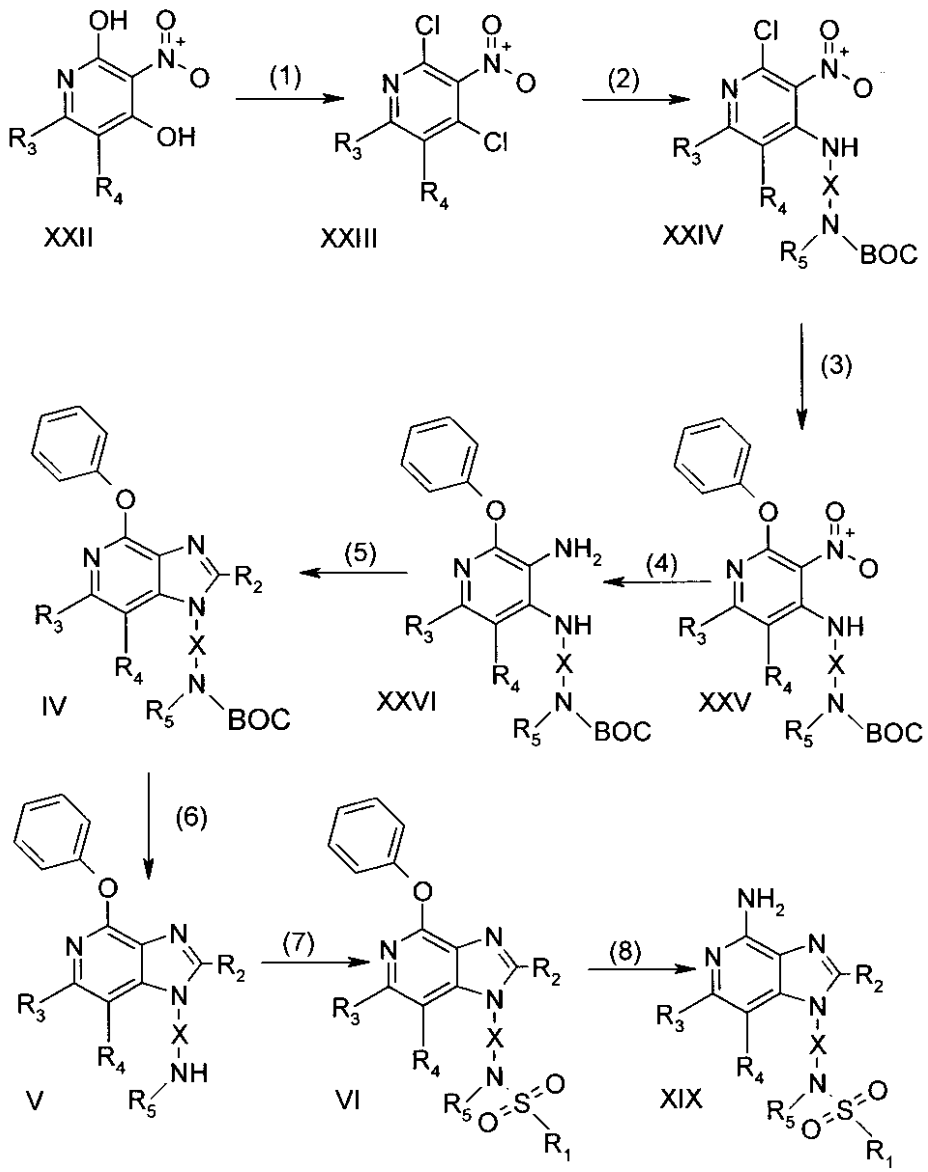
【００３８】

反応スキームＩＶのステップ（８）において、式ＶＩの４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イルスルホンアミドをアミノ化して、式ＸＩＸの４－アミノ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イルスルホンアミドを提供する。前記反応は、式ＶＩの化合物を封管中、酢酸アンモニアと組合わせて加熱（～１５０℃）することにより実施できる。この生成物または医薬品として許容できるその塩は、従来法を用いて単離できる。

【００３９】

反応スキームＩＶ

【化６】



【００４０】

本発明の化合物は、反応スキームＶに従って調製でき、スキーム中、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5およびＸは、上記に定義されるとおりであり、ＢＯＣは、ｔ－ブトキシカルボニルである。

【００４１】

反応スキームＶのステップ（１）において、式ＩＶの４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンをアミノ化して、式Ｉの亜族である式ＸＸＶＩＩＩのＮ－（４－アミノ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）アセトアミドを提供する。式ＩＶの化合物を、高温（１４０～１６０℃）で酢酸アンモニウムと組合わせることが好ましい。場合によっては、前記反応は、圧力容器中で操作できる。

【００４２】

反応スキームＶのステップ（２）において、式ＸＸＶＩＩＩのＮ－（４－アミノ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）アセトアミドを酸性条件下で加水分解して式ＩＩの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンを提供する。式ＸＸＶＩ

ＩＩの化合物を、塩酸／エタノールと組合わせて加熱することが好ましい。

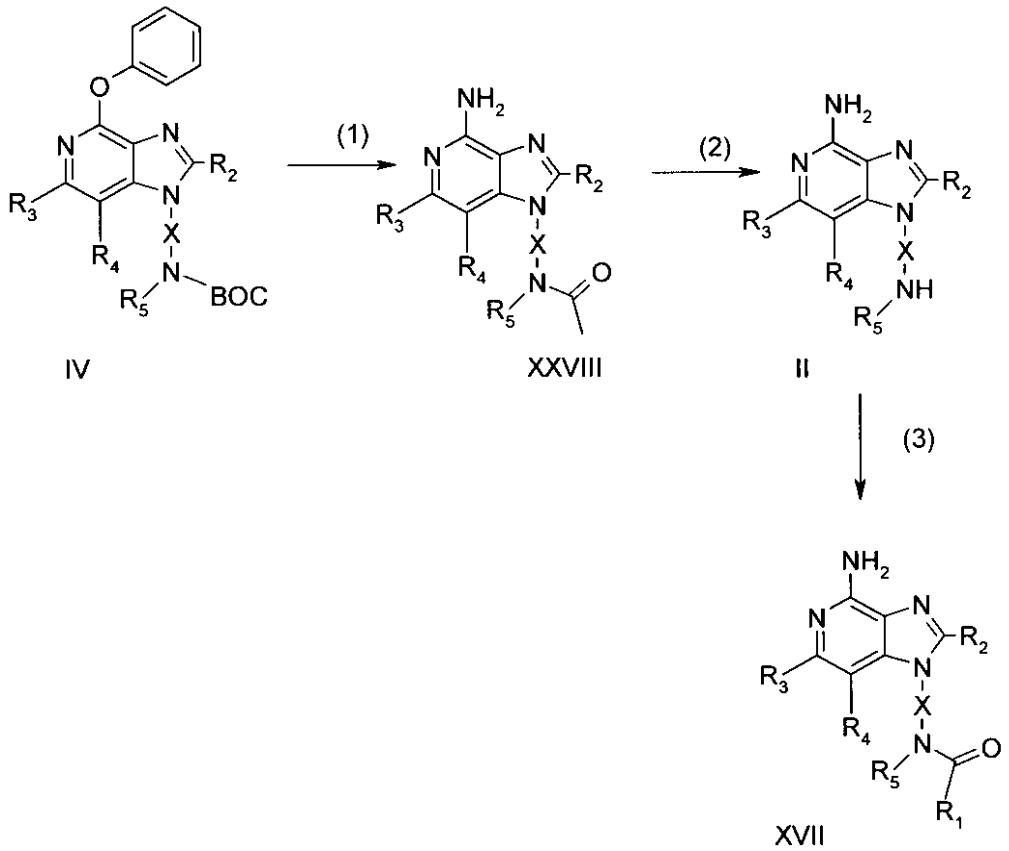
【００４３】

反応スキームＶのステップ（３）において、式ＩＩの１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンは、従来法を用いて式Ｉの亜族である式ＸＶＩＩのアミドに変換される。前記反応は、反応スキームＩＩのステップ（２ａ）に記載されたとおり実施できる。この生成物または医薬品として許容できるその塩は、従来法を用いて単離できる。

【００４４】

反応スキームＶ

【化７】



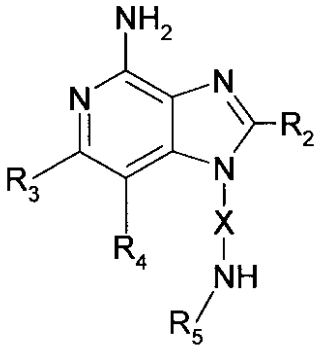
【００４５】

本発明はまた、式Ｉの化合物合成における中間体として有用な新規化合物を提供する。これらの中間体は、下記に詳述される構造式（ＩＩ）～（ＶＩ）を有する。

【００４６】

中間化合物の１つのクラスは、式（ＩＩ）：

【化８】



(II)

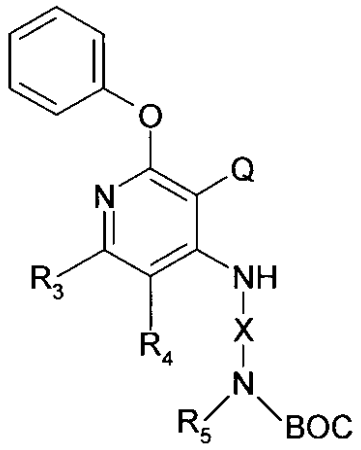
を有し、
式中、Ｘはアルキレンまたはアルケニレンであり；
R_2は、
－水素；
－アルキル；
－アルケニル；
－アリール；
－置換アリール；
－ヘテロアリール；
－置換ヘテロアリール；
－アルキル－Ｏ－アルキル；
－アルキル－Ｓ－アルキル；
－アルキル－Ｏ－アリール；
－アルキル－Ｓ－アリール；
－アルキル－Ｏ－アルケニル；
－アルキル－Ｓ－アルケニル；および
　　－ＯＨ；
　　－ハロゲン；
　　－Ｎ（R_6）$_2$；
　　－ＣＯ－Ｎ（R_6）$_2$；
　　－ＣＳ－Ｎ（R_6）$_2$；
　　－SO_2－Ｎ（R_6）$_2$；
　　－NR_6－ＣＯ－$C_{1\sim10}$アルキル；
　　－NR_6－ＣＳ－$C_{1\sim10}$アルキル；
　　－NR_6－SO_2－$C_{1\sim10}$アルキル；
　　－ＣＯ－$C_{1\sim10}$アルキル；
　　－ＣＯ－Ｏ－$C_{1\sim10}$アルキル；
　　－N_3；
　　－アリール；
　　－置換アリール；
　　－ヘテロアリール；
　　－置換ヘテロアリール；
　　－ヘテロシクリル；

－置換ヘテロシクリル；
－ＣＯ－アリール；
－ＣＯ－（置換アリール）；
－ＣＯ－ヘテロアリール；および
－ＣＯ－（置換ヘテロアリール）；
よりなる群から選択される１つ以上の置換基によって置換されている－アルキルまたはアルケニル、
よりなる群から選択され；
R_3およびR_4は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびアルキルチオよりなる群から選択され；
各々のR_5は、Ｈまたは$C_{1\sim10}$アルキルであるか、またはR_5は、Ｘと結合して１個または２個のヘテロ原子を含有する環を形成でき；
各々のR_6は独立して、Ｈまたは$C_{1\sim10}$アルキルであり、
または医薬品として許容できるその塩を有する。

【００４７】

中間体の他のクラスは、式ＩＩＩ：

【化９】



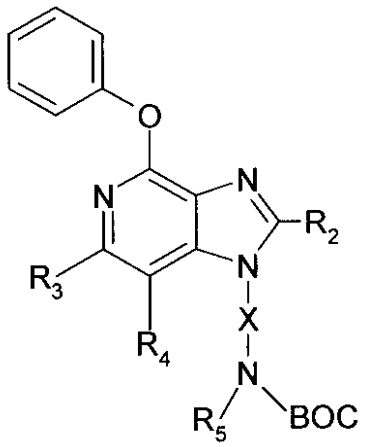
(III)

を有し、
式中、ＱはＮＯ$_2$またはＮＨ$_2$であり；
Ｘはアルキレンまたはアルケニレンであり；
R_3およびR_4は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびアルキルチオよりなる群から選択され；
各々のR_5は独立して、Ｈまたは$C_{1\sim10}$アルキルであり、
または医薬品として許容できるその塩を有する。

【００４８】

中間体の他のクラスは、式（ＩＶ）：

【化１０】



(IV)

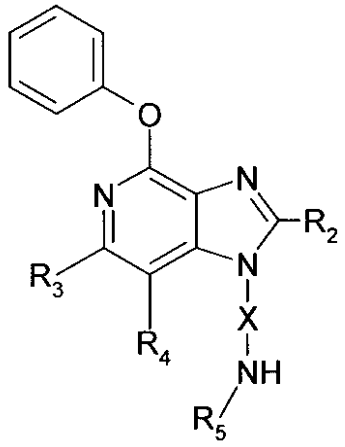
を有し、
式中、Ｘはアルキレンまたはアルケニレンであり；
R_2は、
－水素；
－アルキル；
－アリール；
－置換アリール；
－ヘテロアリール；
－置換ヘテロアリール；
－アルケニル；
－アルキル－Ｏ－アルキル；
－アルキル－Ｓ－アルキル；
－アルキル－Ｏ－アリール；
－アルキル－Ｓ－アリール；
－アルキル－Ｏ－アルケニル；
－アルキル－Ｓ－アルケニル；および
－ＯＨ；
－ハロゲン；
－Ｎ（R_6）$_2$；
－ＣＯ－Ｎ（R_6）$_2$；
－ＣＳ－Ｎ（R_6）$_2$；
－SO_2－Ｎ（R_6）$_2$；
－NR_6－ＣＯ－$C_{1\sim10}$アルキル；
－NR_6－ＣＳ－$C_{1\sim10}$アルキル；
－NR_6－SO_2－$C_{1\sim10}$アルキル；
－ＣＯ－$C_{1\sim10}$アルキル；
－ＣＯ－Ｏ－$C_{1\sim10}$アルキル；
－N_3；
－アリール；
－置換アリール；

－ヘテロアリール；
－置換ヘテロアリール；
－ヘテロシクリル；
－置換ヘテロシクリル；
－ＣＯ－アリール；
－ＣＯ－（置換アリール）；
－ＣＯ－ヘテロアリール；および
－ＣＯ－（置換ヘテロアリール）；
よりなる群から選択される１つ以上の置換基によって置換されている－アルキルまたはアルケニル、
よりなる群から選択され；
R_3およびR_4は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびアルキルチオよりなる群から選択され；
R_5は、Ｈまたは$C_{1\sim10}$アルキルであり；
各々のR_6は独立して、Ｈまたは$C_{1\sim10}$アルキルであり、
または医薬品として許容できるその塩を有する。

【００４９】

中間体の他のクラスは、式（Ｖ）：

【化１１】



(V)

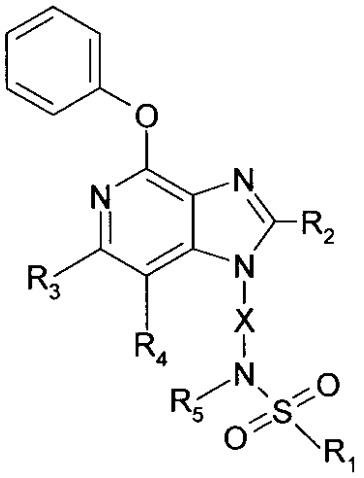
を有し、
式中、Ｘはアルキレンまたはアルケニレンであり；
R_2は、
－水素；
－アルキル；
－アリール；
－置換アリール；
－ヘテロアリール；
－置換ヘテロアリール；
－アルケニル；
－アルキル－Ｏ－アルキル；
－アルキル－Ｓ－アルキル；

－アルキル－Ｏ－アリール；
－アルキル－Ｓ－アリール；
－アルキル－Ｏ－アルケニル；
－アルキル－Ｓ－アルケニル；および
－ＯＨ；
－ハロゲン；
－Ｎ（$Ｒ_6$）$_2$；
－ＣＯ－Ｎ（$Ｒ_6$）$_2$；
－ＣＳ－Ｎ（$Ｒ_6$）$_2$；
－$ＳＯ_2$－Ｎ（$Ｒ_6$）$_2$；
－$ＮＲ_6$－ＣＯ－$Ｃ_{1～10}$アルキル；
－$ＮＲ_6$－ＣＳ－$Ｃ_{1～10}$アルキル；
－$ＮＲ_6$－$ＳＯ_2$－$Ｃ_{1～10}$アルキル；
－ＣＯ－$Ｃ_{1～10}$アルキル；
－ＣＯ－Ｏ－$Ｃ_{1～10}$アルキル；
－$Ｎ_3$；
－アリール；
－置換アリール；
－ヘテロアリール；
－置換ヘテロアリール；
－ヘテロシクリル；
－置換ヘテロシクリル；
－ＣＯ－アリール；
－ＣＯ－（置換アリール）；
－ＣＯ－ヘテロアリール；および
－ＣＯ－（置換ヘテロアリール）；
よりなる群から選択される１つ以上の置換基によって置換されている－アルキルまたはアルケニル、
よりなる群から選択され；
$Ｒ_3$および$Ｒ_4$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびアルキルチオよりなる群から選択され；
$Ｒ_5$は、Ｈまたは$Ｃ_{1～10}$アルキルであり；
各々の$Ｒ_6$は独立して、Ｈまたは$Ｃ_{1～10}$アルキルであり、
または医薬品として許容できるその塩を有する。

【００５０】

中間体の他のクラスは、式（ＶＩ）：

【化１２】



(VI)

を有し、
式中、Ｘはアルキレンまたはアルケニレンであり；
R_1は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、$C_{1\sim20}$アルキルまたは$C_{2\sim20}$アルケニルであり、その各々は、非置換または
－アルキル；
－アルケニル；
－アリール；
－ヘテロアリール；
－ヘテロシクリル；
－置換シクロアルキル；
－Ｏ－アルキル；
－Ｏ－（アルキル）$_{0\sim1}$－アリール；
－Ｏ－（アルキル）$_{0\sim1}$－ヘテロアリール；
－Ｏ－（アルキル）$_{0\sim1}$－ヘテロシクリル；
－ＣＯＯＨ；
－ＣＯ－Ｏ－アルキル；
－ＣＯ－アルキル；
－Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$－アルキル；
－Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$－（アルキル）$_{0\sim1}$－アリール；
－Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$－（アルキル）$_{0\sim1}$－ヘテロアリール；
－Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$－（アルキル）$_{0\sim1}$－ヘテロシクリル；
－（アルキル）$_{0\sim1}$－Ｎ（R_6）$_2$；
－（アルキル）$_{0\sim1}$－ＮＲ$_6$－ＣＯ－Ｏ－アルキル；
－（アルキル）$_{0\sim1}$－ＮＲ$_6$－ＣＯ－アルキル；
－（アルキル）$_{0\sim1}$－ＮＲ$_6$－ＣＯ－アリール；
－（アルキル）$_{0\sim1}$－ＮＲ$_6$－ＣＯ－ヘテロアリール；
－N_3；
－ハロゲン；
－ハロアルキル；
－ハロアルコキシ；

－ＣＯ－ハロアルキル；
－ＣＯ－ハロアルコキシ；
－NO_2；
－ＣＮ；
－ＯＨ；
－ＳＨ；およびアルキル、アルケニル、ヘテロシクリルの場合、オキソ、よりなる群から独立して選択される１つ以上の置換基により置換されていてもよく；
R_2は、
－水素；
－アルキル；
－アルケニル；
－アリール；
－アルキル－Ｏ－アルキル；
－アルキル－Ｓ－アルキル；
－アルキル－Ｏ－アリール；
－アルキル－Ｓ－アリール；
－アルキル－Ｏ－アルケニル；
－アルキル－Ｓ－アルケニル；および
　　－ＯＨ；
　　－ハロゲン；
　　－Ｎ（R_6）$_2$；
　　－ＣＯ－Ｎ（R_6）$_2$；
　　－ＣＳ－Ｎ（R_6）$_2$；
　　－SO_2－Ｎ（R_6）$_2$；
　　－NR_6－ＣＯ－$C_{1\sim10}$アルキル；
　　－NR_6－ＣＳ－$C_{1\sim10}$アルキル；
　　－NR_6－SO_2－$C_{1\sim10}$アルキル；
　　－ＣＯ－$C_{1\sim10}$アルキル；
　　－ＣＯ－Ｏ－$C_{1\sim10}$アルキル；
　　－N_3；
　　－アリール；
　　－ヘテロアリール；
　　－ヘテロシクリル；
　　－ＣＯ－アリール；および
　　－ＣＯ－ヘテロアリール；
よりなる群から選択される１つ以上の置換基によって置換されている－アルキルまたはアルケニル、
よりなる群から選択され；
R_3およびR_4は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびアルキルチオよりなる群から選択され；
R_5は、Ｈまたは$C_{1\sim10}$アルキルであり；
各々のR_6は独立して、Ｈまたは$C_{1\sim10}$アルキルであり、
または医薬品として許容できるその塩を有する。

【００５１】

本明細書に使用される用語の「アルキル」、「アルケニル」および接頭辞「アルク－」は、直鎖基および分枝鎖基の双方を含み、また環式基、すなわちシクロアルキルおよびシクロアルケニルを含んでいる。他に特記しない限り、これらの基は、１個から２０個の炭素原子を含有し、アルケニル基は２個から２０個の炭素原子を含有する。好ましい基は、全部で１０個までの炭素原子を有する。環式基は、単環式または多環式であり得、好ましくは３個から１０個の炭素原子を有する。環式基の例としては、シクロプロピル、シクロ

ペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチルおよびアダマンチルが挙げられる。

【００５２】

用語の「ハロアルキル」は、ペルフルオロ化基など、１個以上のハロゲン原子により置換されている基を含む。これはまた、接頭辞「ハロ－」を含む基にも当てはまる。好適なハロアルキルの例は、クロロメチル、トリフルオロメチルなどである。

【００５３】

本明細書に使用される用語の「アリール」は、炭素環式芳香族環または環系を含む。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、ビフェニル、フルオレニルおよびインデニルが挙げられる。用語の「ヘテロアリール」は、少なくとも１個の環ヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｓ、Ｎ）を含有する芳香族環または環系を含む。好適なヘテロアリール基としては、フリル、チエニル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、イソインドリル、トリアゾリル、ピロリル、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、カルバゾリル、ベンゾキサゾリル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、ナフチリジニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、プリニル、キナゾリニルなどが挙げられる。

【００５４】

「ヘテロシクリル」は、少なくとも１個の環ヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｓ、Ｎ）を含有する非芳香族環または環系を含み、上記のヘテロアリール基の完全飽和および部分不飽和誘導体の全てを含む。ヘテロシクリル基の例としては、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、およびイミダゾリジニルが挙げられる。

【００５５】

アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル基は、非置換であっても、またはアルキル、アルコキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アルキルチオ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、カルボキシ、ホルミル、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールアルコキシ、アリールアルキルチオ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキルチオ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、ハロアルキルカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、アルキルチオカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アリールチオカルボニル、ヘテロアリールチオカルボニル、アルカノイルオキシ、アルカノイルチオ、アルカノイルアミノ、アリールカルボニルオキシ、アリールカルボニルチオ、アルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アリールジアジニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アリールアルキルスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルケニルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールアルキカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールアルキルカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルケニルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アリールアルキルスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールアルキルスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、アルケニルアミノカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニルアミノ、アリールアルキルアミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールアミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニルアミノ、およびヘテロシクリルの場合はオキソよりなる群から独立して選択される１つ以上の置換基により置換されていてもよい。他の基が、「置換」または「場合によっては置換」されているものとして記載される場合、これらの基はまた、１つ以上の上記に列挙した置換基により置換されていてもよい。

【００５６】

ある一定の置換基が一般に好ましい。例えば、Ｙは、好ましくは－ＣＯ－であり；Ｚは

、好ましくは結合であり；およびR_1は、好ましくは$C_{1\sim4}$アルキル、アリール、または置換アリールである。好ましいR_2基としては、１個から４個の炭素原子を有するアルキル基（すなわち、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、イソブチルおよびｔ－ブチル）、メトキシエチル、エトキシメチル、およびシクロプロピルメチルが挙げられる。R_3およびR_4は、好ましくはメチルである。１つ以上のこれらの好ましい置換基が存在する場合、任意の組合せで本発明の化合物に存在できる。

【００５７】

本発明は、ジアステレオマー類、ならびに鏡像異性体、塩類、溶媒和、多形体などを含む、医薬品として許容できる任意の形態で本明細書中に記載されている化合物を含んでいる。特に、化合物が光学活性である場合、具体的に本発明は、化合物の鏡像体の各々ならびに鏡像体のラセミ混合物を含む。

【００５８】

医薬品組成物および生物学的活性

本発明の医薬品組成物は、医薬品として許容できる担体と組合わせて上記発明の化合物の治療的有効量を含有する。

【００５９】

用語の「治療的有効量」とは、サイトカイン誘導、抗癌活性および／または抗ウィルス活性などの治療効果を誘導するために十分な化合物量を意味する。本発明の医薬品組成物中に用いられる有効化合物の精確な量は、化合物の物理的および化学的性質、担体の性質および意図された投与方法などの当業者に既知の因子によって変わるが、本発明の組成物は、約１００ｎｇ／ｋｇから約５０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約１０μｇ／ｋｇから約５ｍｇ／ｋｇの化合物投与量を被験者に提供するために十分な有効成分を含有することが予想される。錠剤、甘味入り錠剤、非経口製剤、シロップ、クリーム、軟膏、エアゾール製剤、経皮パッチ、経粘膜パッチなどのような任意の従来の剤形を使用できる。

【００６０】

本発明の化合物は、治療法において単独治療剤として投与できるか、または本発明の化合物は、互いに併用して、または追加の免疫応答変更剤、抗ウィルス剤、抗生物質、抗体、蛋白質、ペプチド類、オリゴヌクレオチド類など他の有効剤と併用して投与できる。

【００６１】

本発明の化合物は、下記の試験に従って実施された実験においてある一定のサイトカイン類の産生を誘導することが示されている。これらの結果は、前記化合物が、多くの異なる方法で免疫応答を調節できる免疫応答調節剤として有用であり、そのため種々の障害の治療においてそれらが有用になることを示している。

【００６２】

本発明による化合物の投与によりその産生が誘導できるサイトカイン類としては、一般にインターフェロン－α（ＩＦＮ－α）および／または癌壊死因子－α（ＴＮＦ－α）ならびにある一定のインターロイキン類（ＩＬ）が挙げられる。本発明の化合物によりその生合成が誘導できるサイトカイン類としては、ＩＦＮ－α、ＴＮＦ－α、ＩＬ－１、ＩＬ－６、ＩＬ－１０およびＩＬ－１２、ならびに種々の他のサイトカイン類が挙げられる。他の効果の中でも、これらおよび他のサイトカイン類は、ウィルス産生および腫瘍細胞増殖を阻害できるので、前記化合物は、ウィルス疾患および腫瘍の治療にいて有用となる。したがって、本発明は、本発明の化合物または組成物の有効量を動物に投与することを含み、動物におけるサイトカイン生合成の誘導法を提供する。

【００６３】

本発明のある一定の化合物は、炎症性サイトカイン類の顕著なレベルの同時産生なしに、ｐＤＣ２細胞（前駆体の樹脂状細胞－タイプ２）を含有するＰＢＭＣ（末梢血単核細胞）類などの造血細胞集団におけるＩＦＮ－αの発現を優先的に誘導することが見出されている。

【００６４】

サイトカイン類の産生を誘導する能力に加えて、本発明の化合物は、先天性免疫応答の

他の態様に影響を与える。例えば、ナチュラルキラー細胞活性が刺激され得るが、これはサイトカイン誘導によると思われる効果である。前記化合物はまた、マクロファージを活性化し得るが、これが次に一酸化窒素の分泌ならびにさらなるサイトカイン類の産生を刺激する。さらに、前記化合物は、Ｂ－リンパ球の増殖および分化を引き起こすことができる。

【００６５】

本発明の化合物はまた、獲得免疫応答に対する効果を有する。例えば、Ｔ細胞に対する直接効果またはＴ細胞サイトカイン類の直接的誘導があるとは考えられないが、Ｔヘルパータイプ１（Ｔｈ１）サイトカインＩＦＮ－γの産生が、間接的に誘導され、Ｔヘルパータイプ２（Ｔｈ２）サイトカイン類ＩＬ－４、ＩＬ－５およびＩＬ－１３の産生は、前記化合物を投与すると阻害される。この活性は、前記化合物がＴｈ１応答のアップレギュレーションおよび／またはＴｈ２応答のダウンレギュレーションが望ましい疾患の治療に有用であることを意味している。本発明の化合物がＴｈ２免疫応答を阻害する能力を鑑みて、前記化合物は、アトピー性疾患、例えばアトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー、アレルギー性鼻炎；全身性紅斑性狼瘡の治療において；ワクチン補助剤として；および場合によっては再発性真菌症およびクラミジアの治療として有用であることが期待される。

【００６６】

前記化合物の免疫応答変更効果により、前記化合物は広範囲の病態の治療に有用となる。ＩＦＮ－αおよび／またはＴＮＦ－αなどのサイトカイン類の産生を誘導する能力のため、前記化合物は、ウィルス性疾患および腫瘍の治療において特に有用である。この免疫調節活性は、本発明の化合物が、限定はしないが、性器いぼを含むウィルス性疾患；通常のいぼ；足底いぼ；Ｂ型肝炎；Ｃ型肝炎；ヘルペスシンプレックスウィルスタイプＩおよびタイプＩＩ；伝染性軟属腫；痘瘡、特に大痘瘡；ＨＩＶ；ＣＭＶ；ＶＺＶ；ライノウィルス；アデノウィルス；コロナウィルス；インフルエンザ；およびパラ－インフルエンザ；頚部上皮内新形成などの上皮内新形成；ヒト乳頭腫ウィルス（ＨＰＶ）およびそれに伴う新形成；真菌症、例えばカンジダ、アスペルギルス、およびクリプトコックス髄膜炎；新生物形成症、例えば基底細胞癌、毛細胞白血病、カポージ肉腫、腎細胞癌、鱗状細胞癌、骨髄性白血病、多発性骨髄腫、黒色腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、および他の癌；寄生虫病、例えばニューモシティス－カルニイ症、クリプトスポリジウム症、ヒストプラスマ症、トキスプラスマ症、トリパノソーマ感染症、およびリーシュマニア症；および細菌感染、例えば結核およびトリ結核菌、などの疾患の治療に有用であることを示唆する。本発明の化合物を用いて治療できるさらなる疾患または病態としては、紫外線角膜炎；湿疹；好酸球増加症；本態性血小板血症；らい病；多発性硬化症；オーメン（Ｏｍｍｅｎ）症候群；円板状狼瘡；ボウエン（Ｂｏｗｅｎ）症候群；ボウエノイド（Ｂｏｗｅｎｏｉｄ）丘疹症；円形脱毛症；術後ケロイド形成阻害および他のタイプの術後瘢痕が挙げられる。さらに、これらの化合物は慢性創傷を含む創傷の治療を増進または刺激し得る。前記化合物は、例えば、移植患者、癌患者およびＨＩＶ患者において細胞媒介免疫の抑制後に生じる日和見感染および腫瘍の治療に有用となり得る。

【００６７】

サイトカイン生合成を誘導するために有効な化合物量は、単球、マクロファージ、樹状細胞およびＢ細胞などの１種以上の細胞タイプが、例えば、ＩＦＮ－α、ＴＮＦ－α、ＩＬ－１、ＩＬ－６、ＩＬ－１０およびＩＬ－１２などの１種以上のサイトカイン類の背景レベルを超えて増した量を産生させるのに十分な量である。精確な量は、当業界に既知の因子によって変わり得るが、約１００ｎｇ／ｋｇから約５０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約１０μｇ／ｋｇから約５ｍｇ／ｋｇの用量であると予想される。本発明はまた、本発明の化合物または組成物の有効量を動物に投与することを含む、動物におけるウィルス感染を治療する方法、および動物における新生物形成疾患を治療する方法を提供する。ウィルス感染を治療または阻害するのに有効な量とは、未治療の対照動物と比較して、ウィルス病変部、ウィルス負荷、ウィルス産生の速度、および死亡率などのウィルス感染の１つ以上の発現における減少を引き起こす量である。このような治療に有効である精確な量は、当業

界に既知の因子によって変わるが、約１００ｎｇ／ｋｇから約５０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約１０μｇ／ｋｇから約５ｍｇ／ｋｇの用量であると予想される。新生物形成病態を治療するために有効な化合物量とは、腫瘍サイズまたは腫瘍病巣数における減少を引き起こす量である。このような治療に有効である精確な量は、やはり当業界に既知の因子によって変わり得るが、約１００ｎｇ／ｋｇから約５０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約１０μｇ／ｋｇから約５ｍｇ／ｋｇの用量であると予想される。

【００６８】

本発明を、以下の実施例によってさらに説明するが、これらは、例証としてのみ提供するものであって、どんな方法においても限定する意図はない。

【００６９】

下記の実施例において、化合物の幾つかは、ウォーターズ・フラクション・リンクス（Ｗａｔｅｒｓ　Ｆｒａｃｔｉｏｎ　Ｌｙｎｘ）自動化精製システムを用いて分取高性能液体クロマトグラフィにより精製された。分取ＨＰＬＣフラクションは、ミクロマス（Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ）ＬＣ－ＴＯＦＭＳを用いて分析し、適切なフラクションを合わせて遠心蒸発して所望の化合物のトリフルオロ酢酸塩を提供した。カラム：フェノメネックス・ルナ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ）Ｃ１８（２）、２１．２×５０ｍｍ、１０ミクロン粒径、１００Åポア；流速：２５ｍＬ／分；Ａが０．０５％トリフルオロ酢酸／水であり、Ｂが０．０５％トリフルオロ酢酸／アセトニトリルである、５～９５％Ｂで１２分の非線型勾配溶出に次いで、９５％Ｂで２分間保持し；質量選択トリガリングによりフラクション採取。

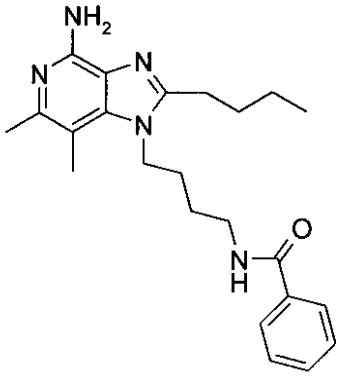
【実施例】

【００７０】

実施例１

Ｎ－［４－（４－アミノ－２－ブチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］ベンズアミド

【化１３】



【００７１】

パートＡ

トリエチルアミン（１６．８ｍＬ、１２３．８ｍｍｏｌ）を４－ヒドロキシ－５，６－ジメチル－３－ニトロ－２（１Ｈ）－ピリドン（７．６ｇ、４１．２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２００ｍＬ）懸濁液に加えた。生じた混合物を氷浴中で冷却した。無水トリフル酸（１３．７ｍＬ、８２．５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を３０分間攪拌した。モノ－ｔ－ブトキシカルボニル－１，４－ブチルジアミン（７．６ｇ、４１．２ｍｍｏｌ）を一度に加え、反応混合物を周囲温度まで温めた。１時間後、反応混合物を１％炭酸ナトリウム水（２×１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮して粗製

物を得た。この物質をジクロロメタンに溶解し、シリカゲル層に載せた。シリカゲルを最初にジクロロメタンで溶出して幾つかの不純物を除き、次いでジクロロメタン中２～５％酢酸エチルで溶出して所望の生成物を回収した。生成物含有フラクションを合わせてから減圧濃縮して１２ｇの４－（｛４－［（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ブチル｝アミノ）－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン－２－イルトリフルオロメタンスルホン酸塩を淡黄色オイルとして得た。

【００７２】

パートＢ

パートＡの物質をトリエチルアミン（２．５ｇ、２４．７ｍｍｏｌ）、ジベンジルアミン（４．８ｇ、２４．７ｍｍｏｌ）およびトルエン（１５０ｍＬ）と合わせてから、４時間加熱還流した。反応混合物を１％炭酸ナトリウム水で洗浄し、次に減圧濃縮して粗製物を得た。この物質をジクロロメタンに溶解し、シリカゲルに載せた。シリカゲルをジクロロメタン中２～２０％酢酸エチルで溶出した。生成物含有フラクションを合わせてから減圧濃縮して約１３ｇの４－｛［２－（ジベンジルアミノ）－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン－４－イル］アミノ｝ブチルカルバミン酸ｔ－ブチルを得た。

【００７３】

パートＣ

水素化ホウ素ナトリウム（１．４ｇ、３６ｍｍｏｌ）を塩化ニッケル水和物（２．９ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）のメタノール溶液に徐々に加え、生じた混合物を３０分間攪拌した。パートＢの物質のメタノール溶液を一度に加えた。泡状物が無色になるまで水素化ホウ素ナトリウムを徐々に加えた。反応混合物をろ過した。ろ液を減圧濃縮した。生じた残渣をジクロロメタンと合わせて、この混合物をろ過して塩を除いた。ろ液は減圧濃縮して約１２ｇの４－｛［３－アミノ－２－（ジベンジルアミノ）－５，６－ジメチルピリジン－４－イル］アミノ｝ブチルカルバミン酸ｔ－ブチルを得た。

【００７４】

パートＤ

塩化バレリル（３ｍＬ、２４．７ｍｍｏｌ）を、パートＣの物質のアセトニトリル（２００ｍＬ）溶液に加えた。反応混合物を周囲温度で攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣をエタノールとトリエチルアミン（５ｇ、４９ｍｍｏｌ）とに合わせた。反応混合物を一晩加熱還流してから、減圧濃縮した。生じた残渣を、ジクロロメタンと水とに分配した。ジクロロメタン層を分離してからシリカゲルカラム上に載せた。このカラムを、酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール（９：９０：１）で溶出した。生成物含有フラクションを合わせてから減圧濃縮して６．５ｇの４－［２－ブチル－４－（ジベンジルアミノ）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］ブチルカルバミン酸ｔ－ブチルをオイルとして得た。

【００７５】

パートＥ

トリフル酸（１６ｇ、１０７ｍｍｏｌ）を、パートＤの物質（６．５ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２５０ｍＬ）溶液に加えた。生じた混合物を一晩攪拌した。水酸化アンモニウム（５０ｍＬ）および水（１００ｍＬ）を加え、生じた混合物を３０分間攪拌した。層を分離し、水性フラクションをジクロロメタン（１００ｍＬ）で抽出した。有機フラクションを合わせ、１％炭酸ナトリウム水で洗浄、ブラインで洗浄して減圧濃縮した。残渣をメタノール（３０ｍＬ）と合わせて、３０分間攪拌し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、生じた残渣を１％炭酸ナトリウム水と合わせて攪拌した。混合物をヘキサンで抽出して有機不純物を除いた。水層は不溶性オイルを含み、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムと合わせ、５分間攪拌し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮して固体を得、これをトルエンから再結晶して１ｇの１－（４－アミノブチル）－２－ブチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンを得た。

【００７６】

パートＦ

トリエチルアミン（０．０７ｍＬ、０．５ｍｍｏｌ）を、１－（４－アミノブチル）－２－ブチル－６，７－ジメチル－１ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン（１５０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１５０ｍＬ）溶液に加えた。反応混合物を氷浴で冷却した。塩化ベンゾイル（０．０７ｍＬ、０．５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を氷浴から取り出した。反応混合物を２回水洗してから、減圧濃縮した。生じた残渣を、ジクロロメタン中１０％メタノールで溶出するフラッシュクロマトグラフィにより精製して油状褐色物質を得た。この物質を、最少量のイソプロパノールに溶解し、次いでエタンスルホン酸（５５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を攪拌しながら加えた。反応混合物を周囲温度で約１時間攪拌し、次に均質になるまで砂浴中で手短に加熱した。この溶液を周囲温度まで冷却してから氷浴中で冷却した。生じた沈殿物をろ過により単離し、１１１ｍｇのＮ－［４－（４－アミノ－２－ブチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］ベンズアミドをｍ．ｐ．１２７．８～１２８．８℃の結晶性固体として得た。

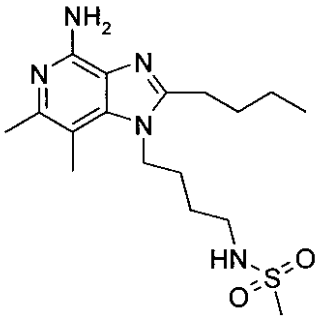
元素分析：$C_{23}H_{31}N_5O$の計算値：％Ｃ，７０．２０；％Ｈ，７．９４；％Ｎ，１７．８０；実測値：％Ｃ，６９．８２；％Ｈ，７．７０；％Ｎ，１７．６８。

【００７７】

実施例２

Ｎ－［４－（４－アミノ－２－ブチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］メタンスルホンアミド

【化１４】



【００７８】

トリエチルアミン（０．０７ｍＬ、０．５ｍｍｏｌ）を、１－（４－アミノブチル）－２－ブチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン（１５０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１６０ｍＬ）溶液に加えた。生じた混合物を氷浴中で冷却した。無水メタンスルホン酸（９０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を氷浴から取り出した。反応混合物を３５分間攪拌した。反応混合物を３回水洗してから、減圧濃縮して最少量の酢酸メチルで粉砕した。生じた結晶性固体はろ過に単離してから、アブデルハルデン（Ａｂｄｅｒｈａｌｄｅｎ）乾燥装置で乾燥して、９４ｍｇのＮ－［４－（４－アミノ－２－ブチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］メタンスルホンアミド、ｍ．ｐ．１３０～１３０．５℃を得た。

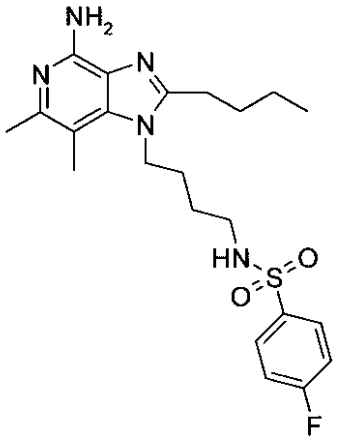
元素分析：$C_{17}H_{29}N_5O_2S$の計算値：％Ｃ，５５．５６；％Ｈ，７．９５；％Ｎ，１９．０６；実測値：％Ｃ，５５．３７；％Ｈ，７．８９；％Ｎ，１８．０３。

【００７９】

実施例３

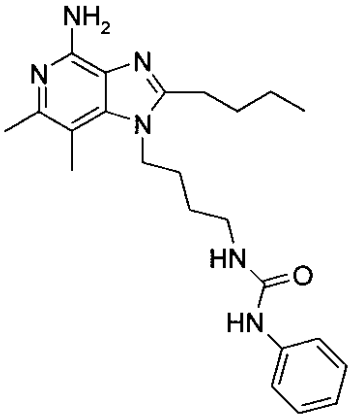
Ｎ－［４－（４－アミノ－２－ブチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－

ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］－４－フルオロベンゼンスルホンアミド水和物
【化１５】



【００８０】
トリエチルアミン（０．０７ｍＬ、０．５ｍｍｏｌ）を、１－（４－アミノブチル）－２－ブチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン（１５０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１５０ｍＬ）溶液に加えた。反応混合物を氷浴中で冷却した。塩化４－フルオロベンゼンスルホニル（１１３ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を氷浴から取り出した。反応混合物を周囲温度で４８時間攪拌した。この反応混合物を水洗（２×１５０ｍＬ）してから、減圧濃縮した。生じた残渣を酢酸メチルから再結晶してから、アブデルハルデン乾燥装置で乾燥して、５０ｍｇのＮ－［４－（４－アミノ－２－ブチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］－４－フルオロベンゼンスルホンアミド水和物をｍ．ｐ．１３３．１～１３３．７℃の白色結晶性固体として得た。
元素分析：$C_{22}H_{30}FN_5O_2S \cdot H_2O$の計算値：％Ｃ，５６．７５；％Ｈ，６．９３；％Ｎ，１５．０４；実測値：％Ｃ，５６．９９；％Ｈ，６．５８；％Ｎ，１５．２４。
【００８１】
実施例４
Ｎ－［４－（４－アミノ－２－ブチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］－Ｎ’－フェニル尿素

【化１６】



【００８２】

フェニルイソシアナート（０．０５６ｍＬ、０．５ｍｍｏｌ）を、１－（４－アミノブチル）－２－ブチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン（１５０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１５０ｍＬ）溶液に加えた。氷浴を外した。５分後、白色沈殿物が形成した。反応混合物を３０分間攪拌してから、減圧濃縮して灰白色結晶性固体を得た。この物質を、少量のジエチルエーテルを用いてろ過により単離して物質をフィルタに移し、次いでアブデルハルデン乾燥装置で乾燥して、１８５ｍｇのＮ－［４－（４－アミノ－２－ブチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］－Ｎ’－フェニル尿素、ｍ．ｐ．１９５．８～１９６．８℃を得た。

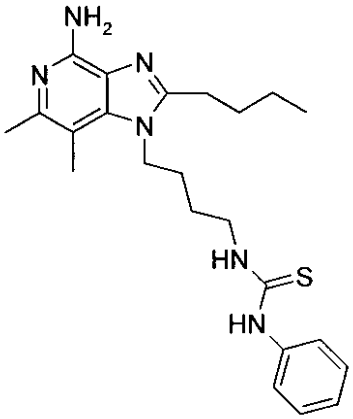
元素分析：$C_{23}H_{32}N_6O$の計算値：％Ｃ，６７．６２；％Ｈ，７．８９；％Ｎ，２０．５７；実測値：％Ｃ，６６．８４；％Ｈ，７．７１；％Ｎ，２０．５４。

【００８３】

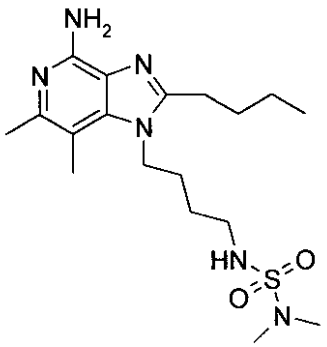
実施例５

Ｎ－［４－（４－アミノ－２－ブチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］－Ｎ’－フェニルチオ尿素水和物

【化１７】

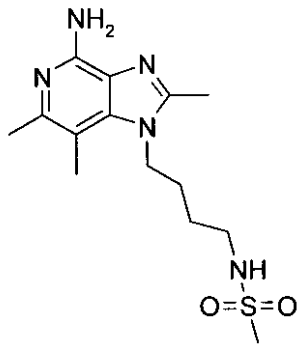


【００８４】
実施例４の方法を用いて、１－（４－アミノブチル）－２－ブチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン（１００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を、フェニルイソチオシアン酸エステル（０．０４１ｍＬ、０．３５ｍｍｏｌ）と反応させて９７ｍｇのＮ－［４－（４－アミノ－２－ブチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］－Ｎ’－フェニルチオ尿素水和物をｍ．ｐ．１６０．０～１６０．８℃の白色結晶性固体としてを得た。
元素分析：$C_{23}H_{32}N_6S \cdot H_2O$の計算値：％Ｃ，６２．４１；％Ｈ，７．７４；％Ｎ，１８．９９；実測値：％Ｃ，６２．３９；％Ｈ，７．４７；％Ｎ，１８．５２。
【００８５】
実施例６
Ｎ’－［４－（４－アミノ－２－ブチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファミド
【化１８】



【００８６】
トリエチルアミン（０．０３１ｍＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を、１－（４－アミノブチル）－２－ブチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン（６７ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４５ｍＬ）溶液に加えた。生じた混合物を氷浴中で冷却した。塩化ジメチルスルファモイル（０．０２５ｍＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を氷浴から取り出した。反応混合物を周囲温度で約１３時間攪拌した。ＨＰＬＣによる分析は、反応が完了していないことを示した。ジクロロメタンを減圧留去した。１，２－ジクロロエタン（５０ｍＬ）を加え、反応混合物を６０℃に加熱した。３時間後、さらに塩化ジメチルスルファモイル（２．５μＬ）を加え、加熱を続けた。２２時間後、反応温度を上げて還流し、反応混合物を１００時間還流した。反応混合物を２回水で抽出した。水性フラクションを合わせて減圧濃縮した。生じた残渣を酢酸メチルから再結晶して、１０ｍｇのＮ’－［４－（４－アミノ－２－ブチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファミドをｍ．ｐ．１２９．５～１３１℃の灰白色結晶性固体として得た。Ｍ／Ｚ＝３９７．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$
【００８７】
実施例７
Ｎ－［４－（４－アミノ－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］メタンスルホンアミド

【化１９】



【００８８】
パートＡ
５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン－２，４－ジオール（６０．０ｇ、３２６ｍｍｏｌ）およびオキシ塩化リン（６００ｍＬ）の混合物を２時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮した。生じた残渣を酢酸エチル（３００ｍＬ）と合わせてからろ過した。ろ液を重炭酸ナトリウム水で洗浄した。この層を分離し、水層を酢酸エチルで２回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮して褐色固体を得た。この物質をクロマトグラフィ（６０／４０の酢酸エチル／ヘキサン類で溶出するシリカゲル）により精製して５５ｇの２，４－ジクロロ－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジンを得た。
【００８９】
パートＢ
４－アミノブチルカルバミン酸ｔ－ブチル（６０ｇ、３３９ｍｍｏｌ）を２，４－ジクロロ－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン（５０ｇ、２２６ｍｍｏｌ）、無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５００ｍＬ）およびトリエチルアミン（５０ｍＬ、３３９ｍｍｏｌ）の混合物に徐々に加えた。反応混合物を一晩攪拌してから減圧濃縮してオイルを得た。このオイルを酢酸エチルに溶解し、次いで水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮して暗色オイルを得た。この物質をカラムクロマトグラフィ（４０／６０の酢酸エチル／ヘキサン類で溶出するシリカゲル）により精製して６４．５ｇの４－（２－クロロ－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン－４－イル）ブチルカルバミン酸ｔ－ブチルを明橙色オイルとして得て、放置すると固化した。
【００９０】
パートＣ
フェノール（１８．５０ｇ、１９６ｍｍｏｌ）のダイグライム（５０ｍＬ）溶液を、水素化ナトリウム（鉱油中６０％の８．２８ｇ、２０７ｍｍｏｌ）の冷却された（０℃）ダイグライム（５０ｍＬ）懸濁液に滴下により徐々に加えた。１時間後、ガス発生が止んだ。４－（２－クロロ－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン－４－イル）ブチルカルバミン酸ｔ－ブチル（６８．９５ｇ、１８５ｍｍｏｌ）のダイグライム（２００ｍＬ）溶液を反応混合物に滴下により徐々に加えた。添加終了後、反応混合物を４時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮して黒色オイルを得た。このオイルを酢酸エチルに溶解してから１Ｎ水酸化ナトリウムで抽出して過剰のフェノールを除去した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮した。この残渣をクロマトグラフィ（３０／７０の酢酸エチル／ヘキサン類で溶出するシリカゲル）により精製して４０．６７ｇの４－［（２，３－ジメチル－５－ニトロ－６－フェノキシピリジン－４－イル）アミノ］ブチルカルバミン酸ｔ－ブチルを橙色オイルとして得た。

【００９１】
パートＤ
４－［（２，３－ジメチル－５－ニトロ－６－フェノキシピリジン－４－イル）アミノ］ブチルカルバミン酸ｔ－ブチル（９．１７ｇ、２１．３ｍｍｏｌ）、トルエン（５０ｍＬ）、イソプロパノール（５ｍＬ）および５％白金－炭素（７．０ｇ）を合わせて、パール（Ｐａｒｒ）装置上で水素圧（５０ｐｓｉ、３．５ｋｇ／ｃｍ^2）下で維持した。触媒をろ過により除去して、ろ液を減圧濃縮した。生じた褐色オイルを高度真空下で乾燥して７．４７ｇの４－［（３－アミノ－５，６－ジメチル－２－フェノキシピリジン－４－イル）アミノ］ブチルカルバミン酸ｔ－ブチルを得た。

【００９２】
パートＥ
パートＤの物質、オルト酢酸トリエチル（３．５９ｍＬ、１９．５８ｍｍｏｌ）、無水トルエン（７５ｍＬ）および塩酸ピリジン（０．７５ｇ）の混合物を１時間加熱還流し、次いで減圧濃縮して褐色オイルを得た。このオイルを酢酸エチルに溶解してから、水で洗浄（×２）、ブラインで洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮して６．７４ｇの４－（２，６，７－トリメチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチルカルバミン酸ｔ－ブチルを褐色オイルとして得た。

【００９３】
パートＦ
４－（２，６，７－トリメチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチルカルバミン酸ｔ－ブチル（６．７０ｇ、１５．８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５０ｍＬ）溶液をトリフルオロ酢酸（６０ｍＬ）およびジクロロメタン（１００ｍＬ）の冷却（０℃）混液に徐々に加えた。反応混合物を周囲温度に温めてから一晩放置した。反応混合物を減圧濃縮して褐色オイルを得た。このオイルをジクロロメタンに溶解し、溶液を５％水酸化ナトリウム水で塩基性（ｐＨ１４）にした。層を分離し水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮して４．５０ｇの４－（２，６，７－トリメチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチルアミンを褐色オイルとして得た。

【００９４】
パートＧ
パートＦの物質、トリエチルアミン（２．０ｍＬ、１４．６Ｍｍｍｏｌ）および無水アセトニトリル（４５０ｍＬ）の混合物を、均質溶液が得られるまで加熱した。無水メタンスルホン酸（２．５４ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）を反応混合物に徐々に加えた。反応は、１０分で完了することが判定された。反応混合物を減圧濃縮して褐色オイルを得た。このオイルをジクロロメタンに溶解し、５％水酸化ナトリウム水で洗浄した。水層を分離してからジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮して褐色個体を得た。この物質をカラムクロマトグラフィ（９５／５のジクロロメタン／メタノールで溶出するシリカゲル）により精製して４．４９ｇのＮ－［４－（２，６，７－トリメチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］メタンスルホンアミドを淡褐色固体として得た。

【００９５】
パートＨ
Ｎ－［４－（２，６，７－トリメチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］メタンスルホンアミド（４．２０ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）および酢酸アンモニウム（４２ｇ）を合わせ、次いで封管中１５０℃で３６時間加熱した。反応混合物を冷却してからクロロホルムに溶解した。この溶液を１０％水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層を分離してからクロロホルムで複数回抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮して黄色オイルを得た。このオイルをメタノールに溶解してジエチルエーテル中の１Ｍ塩酸（１０．４ｍＬ）と合わせた。生じた白色沈殿物をろ過により単離し、乾燥した。固体を水に溶解し、溶液を固体炭酸ナトリウ

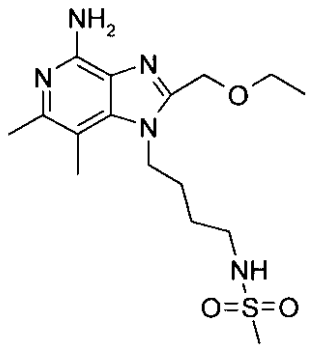
ムによりｐＨ１０に調節した。生じた白色沈殿物をろ過により単離し、ジエチルエーテルで洗浄してから真空オーブン中８０℃で乾燥して２．００ｇのＮ－［４－（４－アミノ－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］メタンスルホンアミド、ｍ．ｐ．２２８～２３０℃を得た。
元素分析：$C_{14}H_{23}N_5O_2S$の計算値：％Ｃ，５１．６７；％Ｈ，７．１２；％Ｎ，２１．５２；実測値：％Ｃ，５１．４８；％Ｈ，６．９５；％Ｎ，２１．５１。

【００９６】

実施例８

Ｎ－｛４－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］ブチル｝メタンスルホンアミド

【化２０】



【００９７】

パートＡ

トリエチルアミン（３．３ｍＬ、２３．７ｍｍｏｌ）を、４－［（３－アミノ－５，６－ジメチル－２－フェノキシピリジン－４－イル）アミノ］ブチルカルバミン酸ｔ－ブチル（８．６０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）および無水ジクロロメタン（２００ｍＬ）の冷却（０℃）混合物に加えた。塩化エトキシアセチル（２．７６ｇ、２２．５ｍｍｏｌ）を加えた。１時間後、反応混合物を周囲温度に温めて２時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して４－（｛３－［（エトキシアセチル）アミノ］－５，６－ジメチル－２－フェノキシピリジン－４－イル｝アミノ）ブチルカルバミン酸ｔ－ブチルを褐色オイルとして得た。このオイルをピリジン（１３０ｍＬ）と合わせ、一晩加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮して褐色オイルを得た。このオイルをジクロロメタンに溶解して水洗した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルに溶解してから減圧濃縮して８．２１ｇの４－［２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］ブチルカルバミン酸ｔ－ブチルを得た。

【００９８】

パートＢ

実施例７のパートＦの方法を用いて、パートＡの物質を加水分解して５．７６ｇの４－［２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］ブタン－１－アミンを褐色オイルとして得た。

【００９９】

パートＣ

実施例７のパートＧの方法を用いて、４－［２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］ブタン－１－アミン（５．５２ｇ、１５．０ｍｍｏｌ）を、無水メタンスルホン酸（２．７４ｇ、１５

．７ｍｍｏｌ）と反応させて６．２６ｇのＮ－｛４－［２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］ブチル｝メタンスルホンアミドを褐色固体として得た。

【０１００】

パートＤ

実施例７のパートＨの一般法を用いて、Ｎ－｛４－［２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］ブチル｝メタンスルホンアミド（５．８６ｇ、１３．１ｍｍｏｌ）をアミノ化して１．５８ｇのＮ－｛４－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］ブチル｝メタンスルホンアミドをｍ．ｐ．１６５～１６７℃の白色固体として得た。

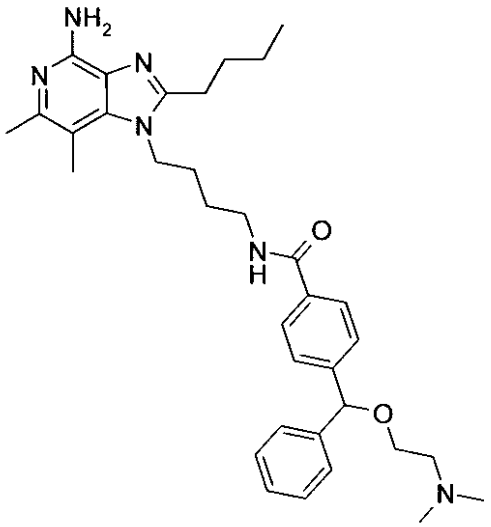
元素分析：$C_{16}H_{27}N_5O_3S$の計算値：％Ｃ，５２．０１；％Ｈ，７．３７；％Ｎ，１８．９５；実測値：％Ｃ，５１．８３；％Ｈ，７．３９；％Ｎ，１８．８８。

【０１０１】

実施例９

Ｎ－［４－（４－アミノ－２－ブチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］－４－［［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］（フェニル）メチル］ベンズアミド

【化２１】



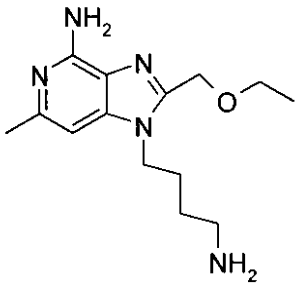
【０１０２】

パートＡ

窒素雰囲気下、４－（２－ブチル－６，７－ジメチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］ブタン－１－アミン（１２２ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）をジクロロメタンおよびトリエチルアミン（０．０９３ｍＬ、０．６７ｍｍｏｌ）に溶解した。この溶液を氷水浴中で冷却し、塩化－４－［［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］（フェニル）メチル］ベンゾイル（１０６ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）をジクロロメタン中に溶解／スラリにして滴下により加えた。氷浴を外してこの反応液をさらに１６時間攪拌した。反応を１０％炭酸ナトリウム水でクエンチした。相を分離し、水性フラクションをジクロロメタンで抽出した。有機フラクションを合わせて、水に次いでブラインで洗浄、乾燥（Na_2SO_4）、デカントし、蒸発させて黄色オイルを得た。フラッシュカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、９２：８のジクロロメタン／メタノールから９５：５

のジクロロメタン／メタノール勾配）による精製により、１０１ｍｇのＮ－［４－（２－ブチル－６，７－ジメチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］－４－［［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］（フェニル）メチル］ベンズアミドを淡黄色固体として得た。生成物は、ＨＰＬＣにより９７＋％純度であることが決定された。
ＭＳ（Ｃｌ）：６４８（Ｍ＋Ｈ）。
【０１０３】
パートＢ
Ｎ－［４－（２－ブチル－６，７－ジメチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］－４－［［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］（フェニル）メチル］ベンズアミド（１０１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）および酢酸アンモニウム（１．１ｇ）を攪拌バーと一緒に圧力管に入れた。管を密封して１５０℃で１６時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、水で希釈した。生じた濁った水性混合物を１０％水酸化ナトリウム水で塩基性にし、クロロホルムで抽出した（３×２５ｍＬ）。合わせた有機フラクションを水、次いでブラインで洗浄、乾燥（Na_2SO_4）、デカントし、蒸発させて黄色オイルを得た。フラッシュカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、９５：５のジクロロメタン／メタノールから９：１のジクロロメタン／メタノール勾配および最後に９４：５：１のジクロロメタン／メタノール／トリエチルアミン）による精製により、１４ｍｇのＮ－［４－（４－アミノ－２－ブチル－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］－４－［［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］（フェニル）メチル］ベンズアミドを黄色オイルとして得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ８．４１（ｔ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、２Ｈ）；７．４３（ｄ、Ｊ＝８．３、２Ｈ）、７．３７～７．３１（ｍ、４Ｈ）、７．２６～７．２２（ｍ、１Ｈ）、５．８４（ｂｓ、２Ｈ）、５．５２（ｓ、１Ｈ）、４．２２（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．４９（ｔ、Ｊ＝５．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．２９（ｄｄ、Ｊ＝６．４、１２．４Ｈｚ、２Ｈ）、２．７６（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．５８（ｔ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．３２（ｓ、３Ｈ）、２．２７（ｓ、３Ｈ）、２．２２（ｓ、６Ｈ）、１．７３～１．６５（ｍ、４Ｈ）、１．６１～１．５５（ｍ、２Ｈ）、１．３５（ｓｅｘｔｅｔ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２Ｈ）、０．８６（ｔ、Ｊ＝７．4Ｈｚ、３Ｈ）；^{13}Ｃ－ＮＭＲ（１２５ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ１６５．９、１５３．０、１４８．１、１４５．４、１４２．０、１３８．６、１３３．５、１２８．２３、１２７．４、１２７．３、１２７．１、１２６．４、１２６．１、１２４．５、１０３．０、８２．０、６６．３、５８．０、４５．２、４３．６、３８．４、２９．３、２８．８、２６．１、２６．０、２１．７、２１．０、１３．６、１２．２。
ＨＲＭＳ（Ｃｌ）ｍ／ｅ５７１．３７６３（Ｍ＋Ｈ）、（$C_{34}H_{47}N_6O_2$の計算値５７１．３７６１、Ｍ＋Ｈ）。
【０１０４】
実施例１０
１－（４－アミノブチル）－２－（エトキシメチル）－６－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン

【化２２】



【０１０５】
パートＡ
６－メチル－３－ニトロピリジン－２，４－ジオール（５０．０ｇ、０．２９ｍｏｌ）およびオキシ塩化リン（５００ｍＬ）の混合物を一晩９０℃に加熱した。過剰のオキシ塩化リンを減圧留去した。生じた黒色オイルを水（１．８Ｌ）と氷に注いだ。この混合物をクロロホルム（×８、全部で３Ｌ）で抽出し、黒色粒子を除き、乳濁液を分離させるためにろ過した。合わせた有機層を１０％炭酸ナトリウム（×２）およびブラインで洗浄、乾燥してから減圧濃縮して５２ｇのこはく色のオイルを得た。このオイルをヘプタン（１１５ｍＬ）から再結晶して４３．５ｇの２，４－ジクロロ－６－メチル－３－ニトロピリジンを大きなこはく色の結晶として得た。
【０１０６】
パートＢ
４－アミノブチルカルバミン酸ｔ－ブチル（３２．１２ｇ、１７０．６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２００ｍＬ）の溶液を、２，４－ジクロロ－６－メチル－３－ニトロピリジン（３５．０９ｇ、１６９．５ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５００ｍＬ）溶液に９０分間かけて加えた。反応混合物を一晩周囲温度で攪拌した。２４／４０ショートパス蒸留ヘッドおよび温水を用いて、溶媒を減圧蒸留により除いた。残渣を酢酸エチル（７００ｍＬ）に溶解し、水（３×１００ｍＬ）で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィ（１：１のヘキサン：酢酸エチルで溶出する５０×４５０ｍｍシリカゲル）により精製して５９．９０ｇの４－［（２－クロロ－６－メチル－３－ニトロピリジン－４－イル）アミノ］ブチルカルバミン酸ｔ－ブチルを得た。
【０１０７】
パートＣ
フェノール（９．４５ｇ、１００ｍｍｏｌ）を、水素化ナトリウム（６０％の４．２４ｇ、１０６ｍｍｏｌ）の冷却された（０℃）無水テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）懸濁液に１０分間かけて加えた。反応混合物を０℃で３０分間攪拌した。４－［（２－クロロ－６－メチル－３－ニトロピリジン－４－イル）アミノ］ブチルカルバミン酸ｔ－ブチル（３３．９２ｇ、９４．５ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（２５０ｍＬ）溶液を、反応混合物を０℃に維持しながら５０分間かけて加えた。反応混合物を周囲温度まで温めて一晩攪拌してから減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル（５００ｍＬ）に溶解、１Ｎ水酸化ナトリウム（３００ｍＬ）で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥してから濃縮乾固した。粗製物をカラムトグラフィ（７：３のヘキサン：酢酸エチルで溶出する４００ｇシリカゲル）により精製して２５．４ｇの４－［（６－メチル－３－ニトロ－２－フェノキシピリジン－４－イル）アミノ］ブチルカルバミン酸ｔ－ブチルを得た。
【０１０８】
パートＤ

パートＣの物質のトルエン（３００ｍＬ）およびイソプロパノール（３３ｍＬ）混合溶液を、触媒（１６．６８ｇの５％Ｐｔ／Ｃ）と合わせて、パール装置上で水素圧（３０ｐｓｉ、２．１Ｋｇ／ｃｍ^2；１度再充填）下に５時間置いた。反応混合物をろ過して触媒を除去してから減圧濃縮して２３．４ｇの４－［（３－アミノ－６－メチル－２－フェノキシピリジン－４－イル）アミノ］ブチルカルバミン酸ｔ－ブチルを暗色オイルとして得た。

【０１０９】

パートＥ

パートＤの物質をジクロロメタン（５００ｍＬ）に溶解してから、窒素雰囲気下で０℃に冷却した。反応混合物を０℃に維持しながら、塩化エトキシアセチル（７．９ｇ、６３．５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２００ｍＬ）溶液を４０分間かけて加えた。反応混合物を周囲温度まで温めて一晩攪拌した。反応混合物を水（２×１００ｍＬ）およびブライン（１００ｍＬ）で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮して２６．４ｇの４－（｛３－［（エトキシアセチル）アミノ］－６－メチル－２－フェノキシピリジン－４－イル｝アミノ）ブチルカルバミン酸ｔ－ブチルを得た。

【０１１０】

パートＦ

パートＥの物質をピリジン（２５０ｍＬ）および塩酸ピリジン（２０．８５ｇ、１８０ｍｍｏｌ）と組合わせて、窒素雰囲気下で一晩加熱還流した。大部分のピリジンを真空蒸留により除去した。残渣を酢酸エチル（６００ｍＬ）と水（３００ｍＬ）とに分配した。層を分離した。有機層を水（２×３００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮して８．１７ｇの４－［２－（エトキシメチル）－６－メチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］ブチルカルバミン酸ｔ－ブチルを暗色オイルとして得た。水層のｐＨを１５％水酸化ナトリウムにより１１に調整し、酢酸エチル（５×２５０ｍＬ）で抽出した。抽出物を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮して９．４６ｇの４－［２－（エトキシメチル）－６－メチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］ブタン－１－アミンを得た。

【０１１１】

パートＧ

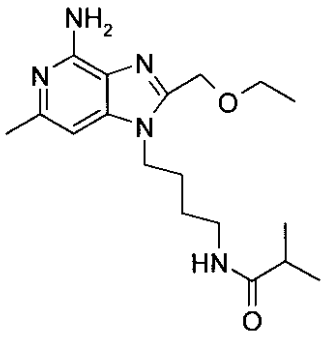
クロロギ酸ベンジル（２．２ｍＬ）を、４－［２－（エトキシメチル）－６－メチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］ブタン－１－アミン（４．９６ｇ、１４ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２．６ｍＬ）のクロロホルム（１００ｍＬ）溶液に２分間かけて加えた。反応混合物を周囲温度で２．５時間攪拌し；１Ｎ水酸化ナトリウム（５０ｍＬ）で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。この粗製物をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム中２％メタノールで溶出する２０８ｇのシリカゲル）により精製して４－［２－エトキシメチル）－６－メチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチルカルバミン酸ベンジルの２つのフラクション（２．２ｇおよび３．１２ｇ）を得た。

【０１１２】

パートＨ

パートＧの第１のフラクション（２．２ｇ）および酢酸アンモニウム（２０．３ｇ）を圧力容器（７５ｍＬ）中に合わせた。容器を密封してから、１５０℃で２１．５時間加熱した。反応混合物をクロロホルム（２００ｍＬ）により希釈し、１０％水酸化ナトリウム（３×７０ｍＬ）で洗浄した。水層をクロロホルム（６×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮した。ＬＣＭＳによる分析により、粗製物がＮ－｛４－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－６－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］ブチル｝アセトアミド／４－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－６－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］ブチルカルバミン酸ベンジルの５０／５０混合物であることを示した。

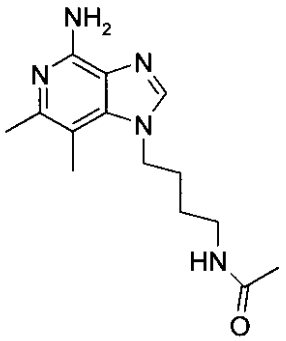
【０１１３】
パートＩ
パートＨの物質のエタノール（２８ｍＬ）溶液を、圧力容器（１５０ｍＬ）中の濃塩酸（１８．３ｍＬ）と合わせた。容器を密封してから９０℃で２１時間加熱した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣を水（１００ｍＬ）に溶解してからクロロホルム（３×５０ｍＬ）で洗浄した。水層をｐＨ＞１１に調節し、塩化ナトリウムで飽和してから、クロロホルム（８×１００ｍＬ）で抽出した。この抽出物を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮した。この粗製物を他の粗製物と合わせてから、カラムクロマトグラフィ（０．５％トリエチルアミンを有するジクロロメタン中の２％メタノール（１Ｌ）；クロロホルム中４％メタノール（８００ｍＬ）；およびクロロホルム中６％メタノール（８００ｍＬ）で連続溶出する２５ｇのシリカゲル）により精製して、１．３ｇの１－（４－アミノブチル）－２－（エトキシメチル）－６－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンをｍ．ｐ．１０８～１１１℃の固体として得た。
元素分析：$C_{14}H_{23}N_5O \cdot 0.05HCl$の計算値：％Ｃ，６０．２３；％Ｈ，８．３２；％Ｎ，２５．０８；実測値：％Ｃ，５９．９２；％Ｈ，８．２６；％Ｎ，２４．８１。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．１２（ｓ、２Ｈ）、４．７２（ｓ、２Ｈ）、４．１５（ｔ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．５７（ｑｕａｒｔｅｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．７４（ｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、２Ｈ）、２．４８（ｓ、３Ｈ）、１．８６（ｑｕｉｎｔｅｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、２Ｈ）、１．５１（ｍ、４Ｈ）、１．２２（ｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、３Ｈ）；
ＭＳ（Ｃｌ）ｍ／ｅ２７８（Ｍ＋Ｈ）。
【０１１４】
実施例１１
Ｎ－｛４－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－６－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］ブチル｝－２－メチルプロパンアミド
【化２３】



【０１１５】
塩化イソブチリル（１８１μＬ、１．７３ｍｍｏｌ）を、１－（４－アミノブチル）－２－エトキシメチル－６－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン（０．４３５ｇ、１．５７ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（２８０μＬ、２．０４ｍｍｏｌ）およびクロロホルム（８ｍＬ）の溶液に加えた。反応混合物を周囲温度で４時間攪拌し、次いでクロロホルム（２０ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィ（０．５％トリエチルアミンを含有するクロロホルム中２％メタノールの１Ｌで溶出する３０ｇのシリカゲル）により精製して、０．２２５ｇのＮ－｛４－［４

－アミノ－２－（エトキシメチル）－６－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］ブチル｝－２－メチルプロパンアミドをｍ．ｐ．１７０．５～１７２．５℃の白色粉末として得た。
元素分析：$C_{18}H_{29}N_5O_2$の計算値：％Ｃ，６２．２２；％Ｈ，８．４１；％Ｎ，９．２１；実測値：％Ｃ，６２．００；％Ｈ，８．４６；％Ｎ，２０．１３。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．４５（ｂｓ、１Ｈ）、５．１７（ｂｓ、２Ｈ）、４．７０（ｓ、２Ｈ）、４．１６（ｔ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．５７（ｑｕａｒｔｅｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．２９（ｑｕａｒｔｅｔ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．４８（ｓ、３Ｈ）、２．３１（ｑｕｉｎｔｅｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、１Ｈ）、１．８５（ｑｕｉｎｔｅｔ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、１．５６（ｑｕｉｎｔｅｔ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、２Ｈ）、１．２２（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．１５（ｄ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、６Ｈ）；
ＭＳ（Ｃｌ）ｍ／ｅ３４８（Ｍ＋Ｈ）。

【０１１６】
実施例１２
Ｎ－［４－（４－アミノ－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］アセトアミド
【化２４】



【０１１７】
パートＡ
５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン－２，４－ジオール（１４．８７ｇ）のオキシ塩化リン（１５０ｍＬ）懸濁液を２時間加熱還流した。過剰のオキシ塩化リンを蒸留により除去した。残渣を水に溶解し、水酸化アンモニウムで中和し、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥してから減圧濃縮した。残渣を沸騰ヘキサンでスラリーとしてから熱いままろ過した。ろ液を冷却した。生じた沈殿物をろ過により単離し、風乾して６．８ｇの２，４－ジクロロ－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジンを白色粉末として得た。

【０１１８】
パートＢ
４－アミノブチルカルバミン酸ｔ－ブチル（８．５２ｇ、４５．２４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液を、２，４－ジクロロ－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン（１０．００ｇ、４５．２４ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１２．６ｍＬ、９０．５ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３２０ｍＬ）溶液に加えた。反応混合物を一晩攪拌してから減圧濃縮した。残渣を水と酢酸エチルとに分配した。層を分離して水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄してから、減圧濃縮して褐色オイル残渣を得た。この物質をフラッシュクロマトグラフィ（ヘキサン中１０％

酢酸エチルで最初に溶出し、次に１５％、次いで２５％に勾配増加して溶出する４００ｍＬのシリカゲル）により精製して８．１ｇの４－［（２－クロロ－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン－４－イル）アミノ］ブチルカルバミン酸ｔ－ブチルを黄色固体として得た。

【０１１９】

パートＣ

フェノール（２．１６４ｇ、２３．００ｍｍｏｌ）を固体として、水素化ナトリウム（０．９７２ｇ、２４．３ｍｍｏｌ）のダイグライム（２４ｍＬ）懸濁液に１０分間かけて加えた。反応混合物を３０分間攪拌し、次いでパートＢの物質を固体として加えた。反応混合物を８０℃で２．５日間攪拌してから一晩周囲温度に冷却した。ダイグライムを減圧留去して油状残渣を得た。残渣を冷水と合わせて一晩攪拌した。酢酸エチルを加えて層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて水およびブラインで洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥してから減圧濃縮して黒色オイルを得た。この物質をフラッシュクロマトグラフィ（ヘキサン中２５％酢酸エチルで溶出する４００ｍＬのシリカゲル）により精製して７．１ｇの４－［（２，３－ジメチル－５－ニトロ－６－フェノキシピリジン－４－イル）アミノ］ブチルカルバミン酸ｔ－ブチルを橙色オイルとして得、後に固化した。

【０１２０】

パートＤ

４－［（２，３－ジメチル－５－ニトロ－６－フェノキシピリジン－４－イル）アミノ］ブチルカルバミン酸ｔ－ブチル（７．３２ｇ、１７．００ｍｍｏｌ）のトルエン（１５０ｍＬ）およびイソプロパノール（１０ｍＬ）混合溶液を、トルエン中１０％Ｐｄ－炭素のスラリーと合わせた。この混合物をパール装置上の水素圧下に２４時間置いた。追加の触媒を１．５時間目（２．２ｇ）および3時間目（３ｇ）に加えた。反応混合物をセライト（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標））フィルタ剤を通してろ過して触媒をろ過した。フィルタ剤の層をエタノール（１Ｌ）、エタノール／メタノール（１Ｌ）およびメタノール（１Ｌ）で洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。残渣をジクロロメタンとヘプタンとに合わせてから、減圧濃縮して６．１７ｇの４－［（３－アミノ－５，６－ジメチル－２－フェノキシピリジン－４－イル）アミノ］ブチルカルバミン酸ｔ－ブチルをスラッジ状黄褐色オイルとして得た。

【０１２１】

パートＥ

酢酸ジエトキシメチル（２．７６ｍＬ、１６．９３ｍｍｏｌ）および塩酸ピリジン（０．０３７ｇ、０．３２３ｍｍｏｌ）をパートＤの物質のトルエン（７２ｍＬ）溶液に加えた。この反応混合物を２時間加熱還流してから、周囲温度に一晩冷却した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をトルエンと２回合わせて濃縮した。生じたオイルをクロロホルムに溶解し；飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄し；硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮して５．３７ｇの４－（６，７－ジメチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチルカルバミン酸ｔ－ブチルを非常に濃厚な褐色オイル／固体として得た。

【０１２２】

パートＦ

パートＥの物質を管内で酢酸アンモニウム（４７ｇ）と合わせた。管を密封して、１５０℃で２０時間加熱した。反応混合物を水に注ぎ、１０％水酸化ナトリウムによりｐＨ１０に調節した。塩基性溶液をクロロホルム（×９）で抽出した。塩基性層を固体塩化ナトリウムで処理し、次いでクロロホルムで抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥してから減圧濃縮して黄色固体を得た。この固体をクロロホルムとメタノールとの混液に溶解してから、５０ｍＬのジエチルエーテル中１Ｎ塩酸と合わせた。溶媒を除き、生じたオイルを水に溶解した。この溶液をジクロロメタン（×３）で抽出し、５０％水酸化ナトリウムで塩基性（ｐＨ１０）にし、次いでクロロホルム（×３）で抽出した。塩化ナト

リウムを水性溶液に加え、クロロホルム（×３）で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥してから減圧濃縮して黄色固体を得た。この固体をエタノールから再結晶して２．６２ｇの固体を得た。一部（５００ｍｇ）をメタノールに溶解し、減圧濃縮してから週末にわたって真空オーブン中７０℃で乾燥して０．４６ｇのＮ－［４－（４－アミノ－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］アセトアミドをｍ．ｐ．２１７～２１９℃の固体として得た。

元素分析：$C_{14}H_{21}N_5O$の計算値：％Ｃ，６１．０７；％Ｈ，７．６９；％Ｎ，２５．４３；実測値：％Ｃ，６０．８７；％Ｈ，７．７５；％Ｎ，２５．４３。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ７．９０（ｓ、１Ｈ）、７．８２（ｔ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．７５（ｓ、２Ｈ）、４．２９（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．０４（ｑ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．３６（ｓ、３Ｈ）、２．３０（ｓ、３Ｈ）、１．７７（ｓ、３Ｈ）、１．７０（ｑｕｉｎｔｅｔ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、１．３５（ｑｕｉｎｔｅｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）；

^{13}Ｃ　ＮＭＲ（７５ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ１６９．０、１４９．４、１４５．９、１４２．８、１３７．５、１２６．４、１０２．９、４５．３、３７．９、２９．０、２６．２、２２．６、２１．７、１２．６

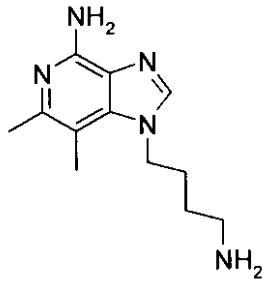
ＭＳ（Ｃｌ）ｍ／ｅ２７６．１８２５（$C_{14}H_{21}N_5O$の計算値２７６．１８２４、Ｍ＋Ｈ）。

【０１２３】

実施例１３

１－（４－アミノブチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン

【化２５】



【０１２４】

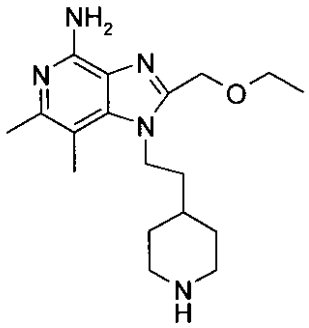
Ｎ－［４－（４－アミノ－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］アセトアミド（約２．１ｇ）の６Ｎ塩酸（３０ｍＬ）溶液をフラスコ内で密封してから、１００℃で約３０時間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却してから、ろ過して粒子を除いた。ろ液を２５％水酸化ナトリウムにより塩基性（ｐＨ１４）にしてから、クロロホルム（×２）で抽出した。水層を塩化ナトリウム（２０ｇ）と合わせてから、クロロホルム（×３）で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥してから減圧濃縮して１．４４ｇの１－（４－アミノブチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンを得た。

【０１２５】

実施例１４

２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１－（２－ピペリジン－４－イルエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン

【化２６】



【０１２６】
パートＡ
４－（２－アミノエチル）－１－ベンジルピペリジン（９．８８ｇ、４５．２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液を、２，４－ジクロロ－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン（１０．００ｇ、４５．２ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１２．６ｍＬ、９０．５ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３２０ｍＬ）溶液に滴下により加えた。反応混合物を周囲温度で約２０時間攪拌してから減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと水とに分配した。層を分離して水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥してから、減圧濃縮して橙色オイルを得た。このオイルをフラッシュクロマトグラフィ（ヘキサン中１０％酢酸エチルで最初に溶出し、次にヘキサン中１５％酢酸エチル、最後にヘキサン中４０％酢酸エチルで溶出する４００ｍＬのシリカゲル）により精製して１１．００ｇのＮ－［２－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）エチル］－２－クロロ－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン－４－アミンを得た。
【０１２７】
パートＢ
水素化ナトリウム（６０％の１．１９６ｇ、２９．９ｍｍｏｌ）をフェノール（２．８１ｇ、２９．９ｍｍｏｌ）のダイグライム（４０ｍＬ）溶液に加えた。ガス発生終了後、混合物を１５分間攪拌した。Ｎ－［２－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）エチル］－２－クロロ－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン－４－アミン（１０．９ｇ、２７．２ｍｍｏｌ）の高温ダイグライム溶液を前記フェノキシド混合物に加えた。反応混合物を１．５時間加熱還流して周囲温度に冷却してから、濃縮してダイグライムを除いた（６０℃浴、２１Ｐａ）。残渣を、最初ジクロロメタン中１％メタノールで溶出して残渣のダイグライムを除き、次にジクロロメタン中５％メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して生成物を溶出させた。フラクションを濃縮し、５．９１ｇのＮ－［２－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）エチル］－２，３－ジメチル－５－ニトロ－６－フェノキシピリジン－４－アミンを橙褐色オイルとして得、放置すると固化した。
【０１２８】
パートＣ
水素化ホウ素ナトリウム（０．７２７ｇ、１９．２ｍｍｏｌ）を、塩化ニッケル（ＩＩ）６水和物（１．５２ｇ、６．４０ｍｍｏｌ）のメタノール溶液に２０分間かけて少量づつ加えた。パートＢの物質のメタノール溶液を１５分間かけて滴下により加えた。さらに水素化ホウ素ナトリウム（５０ｍｇ）を加えた。反応混合物を、フィルタ剤の層を通してろ過し、フィルタケークをメタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィ（ジクロロメタン中２％メタノールで溶出するシリカゲルプラグ）により精製し

て４．６ｇのN^4－［２－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）エチル］－５，６－ジメチル－２－フェノキシピリジン－３，４－ジアミンを橙褐色オイルとして得、放置すると固化した。

【０１２９】

パートＤ

塩化エトキシアセチル（１．３１ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）を、パートＣの物質およびトリエチルアミン（１．６４ｍＬ、１３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６０ｍＬ）溶液に滴下により加えた。反応液を約２０時間攪拌してから、減圧濃縮して粗製のＮ－（４－｛［２－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）エチル］アミノ｝－５，６－ジメチル－２－フェノキシピリジン－３－イル）－２－エトキシアセトアミドを得た。このアセトアミドをピリジン（６０ｍＬ）に溶解し、塩酸ピリジン（１．１７ｇ）を加えて、反応混合物を４時間加熱還流した。反応混合物を周囲温度に冷却してから、ピリジンを減圧留去した。残渣を５％炭酸ナトリウム（１００ｍＬ）と水（５０ｍＬ）とで希釈し、次にジクロロメタン（３００ｍＬ）に分配した。有機層を水とブラインとで洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン中２％メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して５．１ｇの１－［２－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）エチル］－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンを橙赤色固体として得た。

【０１３０】

パートＥ

パートＤの物質および酢酸アンモニウム（５１ｇ）を圧力フラスコ（３５０ｍＬ）内で合わせた。フラスコを密封してから１５０℃で２４時間加熱し、次いで１７０℃で一晩加熱した。反応混合物を冷却して水に注いだ。生じた溶液を水酸化アンモニウムにより塩基性にしてからクロロホルム（×２）で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮した。この残渣をイソプロパノール（５０ｍＬ）に溶解した。エタンスルホン酸（２１ｍｍｏｌ）を滴下により加え、混合物を３０分間加熱還流した。反応液を周囲温度に一晩冷却してから、減圧濃縮した。生じた油状残渣を水（２００ｍＬ）に溶解し、ジクロロメタン（×３）で抽出し、１０％水酸化ナトリウムで塩基性（ｐＨ１４）にした。水層をクロロホルム（×３）で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥してから濃縮して褐色オイルを得、固化した。この固体をアセトニトリルから再結晶して２．５４ｇの黄褐色固体を得た。この固体をジクロロメタン中２％メタノールに溶解してシリカゲル（１３０ｇ）カラムに乗せた。カラムは、１％トリエチルアミンを含むジクロロメタン中２％メタノールで溶出した。フラクションを濃縮して２．４ｇの１－［２－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）エチル］－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンを灰白色固体として得た。

【０１３１】

パートＦ

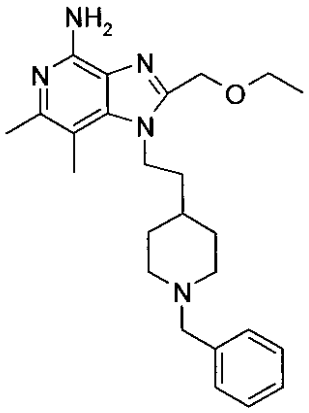
パートＥの物質を５０／５０エタノール／メタノールの沸騰混液に溶解した。この溶液を僅かに冷却してから、エタノールで湿らせたパラジウム－炭素（０．６０ｇ）を含むパールフラスコに加えた。このフラスコを約４０時間水素圧下に置き、その時間中、さらに１．７ｇの触媒を加えた。反応混合物をフィルタ剤を通してろ過し、フィルタ剤の層を通してろ過し、フィルタケークをメタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。残渣をジクロロメタンと合わせてから濃縮した。生じた固体を高度真空下で乾燥して１．５ｇの２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１－（２－ピペリジン－４－イルエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンを得た。

【０１３２】

実施例１５

１－［２－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）エチル］－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン

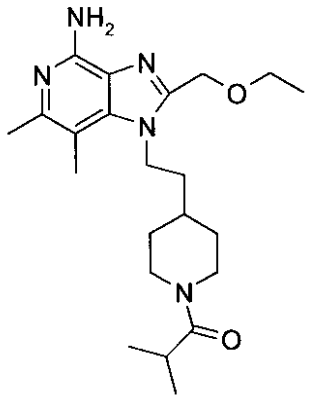
【化２７】



【０１３３】
実施例１４のパートＥの方法を用いて、１－［２－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）エチル］－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン（２．７ｇ）をアミノ化した。粗製物をカラムクロマトグラフィ（１％トリエチルアミンを含むジクロロメタン中２％メタノールで溶出する７０ｇのシリカゲル）で精製し、次いでアセトニトリルから再結晶して１６０ｍｇの１－［２－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）エチル］－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンをｍ．ｐ．１６５．３～１６７．０℃の結晶性固体として得た。
元素分析：$C_{25}H_{35}N_5O$の計算値：％Ｃ，７１．２３；％Ｈ，８３７；％Ｎ，１６．６１；実測値：％Ｃ，７１．１４；％Ｈ，８．２８；％Ｎ，１６．５５。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ７．３５～７．１７（ｍ、５Ｈ），５．７８（ｓ、２Ｈ）、４．６２（ｓ、２Ｈ）、４．３５～４．２（ｍ、２Ｈ）、３．５０（ｑ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、２Ｈ）、３．４３（ｓ、２Ｈ）、２．７９（ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．３７（ｓ、３Ｈ）、２．３０（ｓ、３Ｈ）、１．９３（ｔ、Ｊ＝１０．８Ｈｚ、２Ｈ）、１．７５～１．６（ｍ、４Ｈ）、１．５～１．３３（ｍ、１Ｈ）、１．３２～１．２（ｍ、２Ｈ）、１．１４（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）；
ＭＳ（Ｃｌ）ｍ／ｅ４２２．２９２３（$C_{25}H_{35}N_5O$の計算値４２２．２９２０、Ｍ＋Ｈ）。

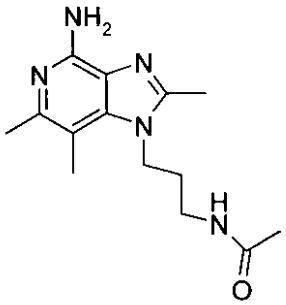
【０１３４】
実施例１６
２－（エトキシメチル）－１－［２－（１－イソブチリルピペリジン－４－イル）エチル］－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン

【化２８】



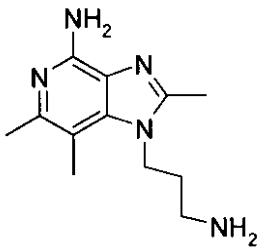
【０１３５】
塩化イソブチリル（９６μＬ、０．９１７ｍｍｏｌ）を、２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１－（２－ピリジン－４－イルエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン（３０４ｍｇ、０．９１７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）冷却（０℃）溶液に滴下により加えた。反応混合物を一晩攪拌してから、クロロホルムで希釈し、５％水酸化ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮した。残渣をアセトニトリルから再結晶して１８５ｍｇの２－（エトキシメチル）－１－［２－（１－イソブチリルピペリジン－４－イル）エチル］－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンを、ｍ．ｐ．１６７．５～１６９．２℃の黄色がかった固体として得た。
元素分析：$C_{22}H_{35}N_5O_2$の計算値：％Ｃ，６５．８１；％Ｈ，８．７９；％Ｎ，１７．４４；実測値：％Ｃ，６５．８７；％Ｈ，８．５８；％Ｎ，１７．７５。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ５．７６（ｓ、２Ｈ）、４．６４（ｓ、２Ｈ）、４．４５～４．２６（ｍ、３Ｈ）、４．０～３．９（ｍ、１Ｈ）、３．５０（ｑ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、２Ｈ）、３．０３（ｔ、Ｊ＝１２．６Ｈｚ、１Ｈ）、２．８６（ｑｕｉｎｔｅｔ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、１Ｈ）、２．６～２．４８（ｍ、１Ｈ）、２．３８（ｓ、３Ｈ）、２．３１（ｓ、３Ｈ）、１．８５～１．６（ｍ、５Ｈ）、１．２～０．９５（ｍ、２Ｈ）、１．１４（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）、０．９８（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、６Ｈ）；
ＭＳ（Ｃｌ）ｍ／ｅ４０２．２８５７（$C_{22}H_{35}N_5O_2$の計算値４０２．２８６９、Ｍ＋Ｈ）。
【０１３６】
実施例１７
Ｎ－［３－（４－アミノ－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）プロピル］アセトアミド

【化２９】



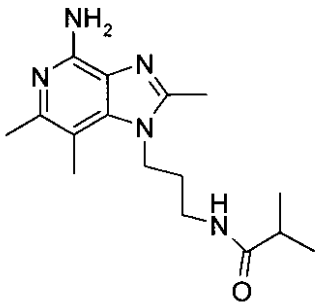
【０１３７】
パートＡ
３－アミノプロピルカルバミン酸ｔ－ブチル（１２１．３９ｇ、６９７ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２００ｍＬ）溶液を、２，４－ジクロロ－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン（１１０ｇ、４９８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１０４ｍＬ、７４６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（９００ｍＬ）溶液に徐々に加えた。周囲温度で２０時間攪拌してから反応混合物を５５℃に加熱した。２４時間目に、０．１当量の前記カルバミン酸エステルを加えた。反応混合物を周囲温度に一晩冷却して減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル（３Ｌ）に溶解した。この溶液を３つの分割量（各１Ｌ）に分けた。各分割量を水洗した（２×１Ｌ）。水洗層のｐＨを炭酸カリウムで１０に調節してから酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層の全てを合わせて硫酸ナトリウムで乾燥してから、減圧濃縮して１８１ｇの粗製物を得た。この物質をアセトニトリルから再結晶して１３８ｇの３－［（２－クロロ－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン－４－イル）アミノ］プロピルカルバミン酸ｔ－ブチルを黄色固体として得た。
【０１３８】
パートＢ
水素化ナトリウム（６０％の１７．２３ｇ）をヘキサン類で洗浄して鉱油を除いて、ダイグライム（５０ｍＬ）と合わせた。窒素雰囲気下で混合物を冷却した。フェノール（３５．８２ｇ、４０８ｍｍｏｌ）のダイグライム（１５０ｍＬ）溶液を滴下により加えた。ガス発生終了後、反応混合物を１５分間攪拌した。パートＡの物質を加えた。反応混合物を６２℃で数日間加熱してから、温度を１２０℃に上げて反応液を一晩攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却してから、水（４Ｌ）と合わせて、約４．５時間攪拌して一晩放置した。この固体を酢酸エチルに溶解してからろ過して粒子を除いた。ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル（約２Ｌ）に溶解、飽和炭酸カリウム（３×２Ｌ）で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮して、１５２．３ｇの３－［（２，３－ジメチル－５－ニトロ－６－フェノキシピリジン－４－イル）アミノ］プロピルカルバミン酸ｔ－ブチルを得た。
【０１３９】
パートＣ
５％Ｐｔ／ｃ－炭素（８５ｇ）およびトルエン（５０ｍＬ）の混合物を、水素化用フラスコ、パートＢの物質のトルエン（１８５０ｍＬ）およびイソプロパノール（１２５ｍＬ）の混合溶液に加えた。フラスコを一晩水素雰囲気下に置いた。さらに２２．５ｇの触媒を加え、フラスコを水素化器に戻した。６時間後、触媒（４０ｇ）およびイソプロパノール（５０ｍＬ）を加えた。フラスコを一晩水素化器に戻した。反応混合物をろ過して触媒を除いた。ろ液を減圧濃縮して３－［（３－アミノ－５，６－ジメチル－２－フェノキシピリジン－４－イル）アミノ］プロピルカルバミン酸ｔ－ブチルをオイルとして得た。こ

のオイルをピリジン（１３００ｍＬ）に溶解した。
【０１４０】
パートＤ
パートＣのピリジン溶液部分（６５０ｍＬ）を氷浴中１０分間冷却した。塩化アセチル（１２．６５ｍｍｏｌ、０．１７７９ｍｍｏｌ）を、５分間かけて徐々に加えた。この反応混合物を氷浴から取り出し、加熱還流した。温度を１１０℃に下げて、反応混合物を一晩攪拌した。ピリジンを減圧留去した。残渣をヘプタンでスラリー化してから減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル（１Ｌ）と水（１Ｌ）とに合わせた。ｐＨを５０％水酸化ナトリウムで１２に調節し、層を分離した。有機層をろ過して粒子を除いてから減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルのスラリーにより精製して３９．８ｇの３－（２，６，７－トリメチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）プロピルカルバミン酸ｔ－ブチルを淡褐色綿毛状固体として得た。
【０１４１】
パートＥ
パートＤの物質を酢酸アンモニウム（４１０ｇ）と２Ｌフラスコ内で合わせた。ペーパータオルのパッキングをフラスコの頚に詰め込んだ。反応混合物を１４５℃で２０．５時間攪拌しながら加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却してｐＨを水酸化アンモニウムで１１に調節し、混合物をクロロホルムで抽出した。抽出液を１％炭酸ナトリウム（７×１Ｌ）で洗浄した。元の水層と最初の３回分の洗浄液を合わせてろ過して粒子を除いてから約１Ｌの容量に濃縮した。この溶液を、クロロホルムによる連続抽出装置により一晩操作した。クロロホルム抽出液を減圧濃縮して２７．１ｇの灰白色固体を得た。この物質を酢酸メチルでスラリーにして約１６．５ｇのＮ－［３－（４－アミノ－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）プロピル］アセトアミドを得た。一部（０．５ｇ）をアセトニトリルから再結晶して約０．３ｇの純粋アセトアミドを、ｍ．ｐ．１８１．４～１８２．１℃の白色固体として得た。
元素分析：$C_{14}H_{21}N_5O \cdot 0.50H_2O$の計算値：％Ｃ，５９．１３；％Ｈ，７．８０；％Ｎ，２４．６３；実測値：％Ｃ，５９．０８；％Ｈ，８．００；％Ｎ，２４．７３。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ブルーカー（Ｂｒｕｋｅｒ）３００ＭＨｚ、$CHCl_3$－ｄ）δ５．７０（ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．８４（ｓ、２Ｈ）、４．２０（ｔ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．３５（ｑ、Ｊ＝６．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．５２（ｓ、３Ｈ）、２．４３（ｓ、３Ｈ）、２．４１（ｓ、３Ｈ）、１．９８（ｓ、３Ｈ）、１．９１（ｐ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）。
ＭＳ（Ｃｌ）ｍ／ｅ２７６（Ｍ＋Ｈ）。
【０１４２】
実施例１８
１－（３－アミノプロピル）－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン
【化３０】



【０１４３】
濃塩酸（５ｍＬ）を、Ｎ－［３－（４－アミノ－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）プロピル］アセトアミド（１５．９４ｇ、５７．９ｍｍｏｌ）の無水エタノール（１００ｍＬ）溶液に徐々に加えた。沈殿物が直ちに形成し、混合物は濃厚化した。エタノール（５０ｍＬ）を添加し、次いで濃塩酸（１１９．５ｍＬ）を添加した。反応混合物を２日間加熱還流した。溶媒を減圧留去した。水（２５０ｍＬ）を残渣に加え、固体炭酸カリウムを、ｐＨが７に達するまで添加し、その時にクロロホルム（２５０ｍＬ）を加えた。ｐＨが１０に達するまで炭酸ナトリウムの添加を再開し、次いでｐＨが１４に達するまで５０％水酸化ナトリウムを加えた。この混合物を追加のクロロホルム（５００ｍＬ）で希釈してから周囲温度で２日間攪拌した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮した。残渣をアセトニトリルから再結晶して８．４２ｇの１－（３－アミノプロピル）－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンを、ｍ．ｐ．１９１．５～２００℃の灰白色結晶性固体として得た。
元素分析：$C_{12}H_{19}N_5 \cdot 0.25H_2O$の計算値：％Ｃ，６０．６１；％Ｈ，８．２６；％Ｎ，２９．４５；実測値：％Ｃ，６０．５０；％Ｈ，８．２８；％Ｎ，２９．５７。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ブルーカー３００ＭＨｚ、$CHCl_3$－ｄ）δ４．８８（ｓ、２Ｈ）、４．２８（ｔ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２Ｈ）、２．８０（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．５６（ｓ、３Ｈ）、２．４３（ｓ、６Ｈ）、１．８７（ｐ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２Ｈ）、１．１２（ｓ、２Ｈ）。
ＭＳ（Ｃｌ）ｍ／ｅ２３４（Ｍ＋Ｈ）。

【０１４４】
実施例１９
Ｎ－［３－（４－アミノ－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）プロピル］－２－メチルプロパンアミド
【化３１】



【０１４５】
トリエチルアミン（０．７８ｍＬ、５．６ｍｍｏｌ）を、１－（３－アミノプロピル）－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン（１．００ｇ、４．３ｍｍｏｌ）のクロロホルム（５０ｍＬ）溶液に加えた。この溶液を氷浴中で冷却してから、塩化イソブチリル（０．４９ｍＬ、４．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１５分間攪拌してから、氷浴を取り外し、反応混合物をさらに１５分間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで１５０ｍＬの容量に希釈した。、水（５０ｍＬ）を加え、次いでｐＨを固体炭酸カリウムでｐＨ１１に調節し、次いで５０％水酸化ナトリウムによりｐＨ１４に調節した。生じた沈殿物をろ過により単離し、乾燥して０．３３ｇのＮ－［３－（４－アミノ－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）プロピル］－２－メチルプロパンアミドをｍ．ｐ．１７８．１～１７８．８℃の

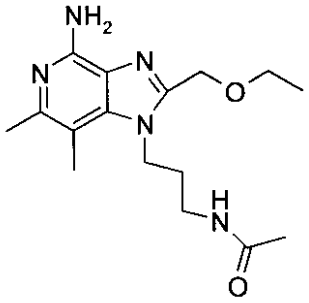
白色固体として得た。
元素分析：$C_{16}H_{25}N_5O \cdot 1.25H_2O$の計算値：％Ｃ，５８．９６；％Ｈ，８．５０；％Ｎ，２１．４９；実測値：％Ｃ，５８．６８；％Ｈ，８．３５；％Ｎ，２１．６５。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ブルーカー、ＤＭＳＯ－d_6）δ７．８４（ｔ、Ｊ＝６．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．５７（ｓ、２Ｈ）、４．１７（ｔ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．１４（ｑ、Ｊ＝６．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．４４（ｓ、３Ｈ）、２．３４（ｓ、３Ｈ）、２．３４（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、２Ｈ）、２．２９（ｓ、３Ｈ）、１．７８（ｐ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、１．０２（ｄ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、６Ｈ）。
ＭＳ（Ｃｌ）ｍ／ｅ３０４（Ｍ＋Ｈ）。

【０１４６】

実施例２０

Ｎ－｛３－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］プロピル｝アセトアミド

【化３２】



【０１４７】

パートＡ

実施例１７パートＤの一般法を用いて、３－［（３－アミノ－５，６－ジメチル－２－フェノキシピリジン－４－イル）アミノ］プロピルカルバミン酸ｔ－ブチル（実施例１７パートＣ参照）のピリジン溶液を塩化エトキシアセチル（２１．８１ｇ、１７８ｍｍｏｌ）で処理した。粗製物をジクロロメタン（２Ｌ）と水（２Ｌ）とに合わせた。ｐＨを５０％水酸化ナトリウムにより１２に調節し、混合物を３０分間攪拌した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮した。残渣をヘプタンで希釈してから濃縮して残りのピリジンを除去した。この手法を数回繰り返して６４．８ｇの３－［２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］プロピルカルバミン酸ｔ－ブチルを褐色タールとして得た。

【０１４８】

パートＢ

酢酸アンモニウム（５００ｇ）および３－［２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］プロピルカルバミン酸ｔ－ブチル（３５．０９ｇ、７７ｍｍｏｌ）を２Ｌフラスコ内で合わせた。フラスコの頚にペーパータオルのパッキングを詰め込んだ。反応混合物を１５０℃で２７時間攪拌しながら加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却して氷浴に入れた。ｐＨが１１に到達するまで水酸化アンモニウムを加えた。ｐＨが１４に到達するまで水酸化ナトリウム（５０％）を加えた。生じた沈殿物をろ過により単離してからクロロホルム（４Ｌ）に溶解した。クロロホルム溶液を２つの部分に分け、各々を飽和炭酸カリウム（２×２Ｌ）で洗浄した。有機層を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮して３０．３ｇの粗製物を得た。この物質を酢酸メチルでスラリーにして１３．７ｇのＮ－｛３－［４－ア

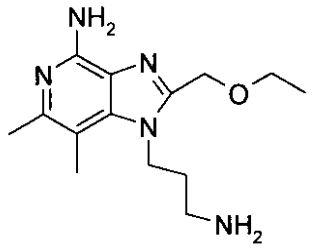
ミノ－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］プロピル｝アセトアミドを、ｍ．ｐ．１６１．８．１～１６２．３℃の灰色固体として得た。
元素分析：$C_{16}H_{25}N_5O_2$の計算値：％Ｃ，６０．１７；％Ｈ，７．８９；％Ｎ，２１．９３；実測値：％Ｃ，５９．９７；％Ｈ，７．７０；％Ｎ，２２．１９。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ブルーカー３００ＭＨｚ、ＣＨＣｌ$_3$－ｄ）δ５．９２（ｔ、Ｊ＝４．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．８９（ｓ、２Ｈ）、４．７１（ｓ、２Ｈ）、４．３６（ｔ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．６２（ｑ、６．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．３３（ｑ、Ｊ＝６．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．４４（ｓ、６Ｈ）、２．０３（ｐ、８．１Ｈｚ、２Ｈ）、１．９５（ｓ、３Ｈ）、１．２４（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。
ＭＳ（Ｃｌ）ｍ／ｅ３２０（Ｍ＋Ｈ）。

【０１４９】

実施例２１

１－（３－アミノプロピル）－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン

【化３３】



【０１５０】

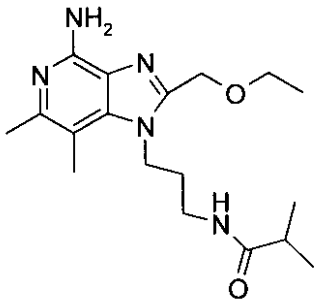
実施例１８の一般法を用いて、Ｎ－｛３－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］プロピル｝アセトアミド（１３．１４ｇ、４．１ｍｍｏｌ）を加水分解し、精製して１０．８１ｇの１－（３－アミノプロピル）－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンをｍ．ｐ．１２６．８～１２７．２℃の褐色固体として得た。
元素分析：$C_{14}H_{23}N_5O$の計算値：％Ｃ，６０．６２；％Ｈ，８．３６；％Ｎ，２５．２５；実測値：％Ｃ，６０．４９；％Ｈ，８．３８；％Ｎ，２５．３３。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ブルーカー３００ＭＨｚ、ＣＨＣｌ$_3$－ｄ）δ４．９１（ｓ、２Ｈ）、４．７３（ｓ、２Ｈ）、４．４３（ｔ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．５９（ｑ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．８１（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．４７（ｓ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、１．９４（ｐ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、１．２２（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）１．０８（ｓ、２Ｈ）。
ＭＳ（Ｃｌ）ｍ／ｅ２７８（Ｍ＋Ｈ）。

【０１５１】

実施例２２

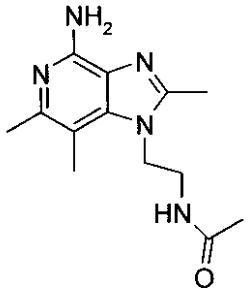
Ｎ－｛３－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］プロピル｝－２－メチルプロパンアミド

【化３４】



【０１５２】
実施例１９の一般法を用いて、１－（３－アミノプロピル）－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン（１．００ｇ、３．６ｍｍｏｌ）を、塩化イソブチリル（０．４２ｍＬ、４０ｍｍｏｌ）と反応させて０．７４ｇのＮ－｛３－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］プロピル｝－２－メチルプロパンアミドを、ｍ．ｐ．１７９．１～１７９．７℃の灰白色固体として得た。
元素分析：$C_{18}H_{29}N_5O_2$の計算値：％Ｃ，６２．２２；％Ｈ，８．４１；％Ｎ，２０．１６；実測値：％Ｃ，６２．３５；％Ｈ，８．５０；％Ｎ，２０．２８。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ブルーカー３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ７．８３（ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．７３（ｓ、２Ｈ）、４．６２（ｓ、２Ｈ）、４．２６（ｔ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．５１（ｑ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、２Ｈ）、３．１６（ｑ、Ｊ＝６．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．３６（ｓ、３Ｈ）、２．３４（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、１Ｈ）、２．３０（ｓ、３Ｈ）、１．８５（ｐ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、１．１３（ｔ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、３Ｈ）、１．０１（ｄ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、６Ｈ）。
ＭＳ（Ｃｌ）ｍ／ｅ３４８（Ｍ＋Ｈ）。

【０１５３】
実施例２３
Ｎ－［２－（４－アミノ－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）エチル］アセトアミド
【化３５】



【０１５４】
パートＡ

２，４－ジクロロ－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン（６０ｇ、２７１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６００ｍＬ）溶液を０℃に冷却した。トリエチルアミン（４４．８ｍＬ、３２６ｍｍｏｌ）を滴下により加え、次いで２－アミノエチルカルバミン酸ｔ－ブチル（５２．２ｇ、３２６ｍｍｏｌ）を加えた。３０分後、氷浴を取り外して反応混合物を６０℃に加熱した。反応液を一晩６０℃に加熱してから減圧濃縮して橙色オイルを得た。このオイルを酢酸エチル（１Ｌ）に溶解し、水洗し（３×５００ｍＬ）、硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮して黄色オイルを得た。このオイルをメタノール（約１００ｍＬ）で粉砕した。生じた固体をろ過により単離し、冷メタノールで洗浄して７２．３ｇの２－［（２－クロロ－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン－４－イル）アミノ］エチルカルバミン酸ｔ－ブチルを個体として得た。

【０１５５】

パートＢ

フェノール（１．１９ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）を、水素化ナトリウム（６０％の０．５２ｇ、１３．１ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）ダイグライム（４ｍＬ）懸濁液に少量づつ加えた。反応混合物を３０分間攪拌した。２－［（２－クロロ－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン－４－イル）アミノ］エチルカルバミン酸ｔ－ブチル（３．０ｇ、８．７０ｍｍｏｌ）の温ダイグライム（６ｍＬ）溶液を加え、反応混合物を９０℃に一晩加熱した。反応混合物を冷却し、水（１００ｍＬ）に徐々に注いだ。生じた黄褐色固体をろ過により単離し、水洗し、乾燥してからイソプロパノール（２５ｍＬ）より再結晶して２．０７ｇの２－［（２，３－ジメチル－５－ニトロ－６－フェノキシピリジン－４－イル）アミノ］エチルカルバミン酸ｔ－ブチルを白色針状晶として得た。この反応を６６．５ｇの出発物質を用いて繰り返して５０．４ｇの生成物を、ｍ．ｐ．１５８～１６０℃の白色針状晶として得た。

【０１５６】

パートＣ

触媒（５ｇの５％白金－炭素）を、２－［（２，３－ジメチル－５－ニトロ－６－フェノキシピリジン－４－イル）アミノ］エチルカルバミン酸ｔ－ブチル（５０．４ｇ）のトルエン（５００ｍＬ）およびメタノール（４０ｍＬ）の温溶液に加えた。この混合物を水素圧下（５０ｐｓｉ、３．４×10^5Ｐａ）に置いた。２時間後、さらに触媒（４ｇ）を加え、水素化を一晩続けた。反応混合物をセライト（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標））フィルタ補助剤の層を通してろ過し、フィルタケークを熱トルエン（１Ｌ）で洗浄した。ろ液を減圧濃縮して４５．１ｇの２－［（３－アミノ－５，６－ジメチル－２－フェノキシピリジン－４－イル）アミノ］エチルカルバミン酸ｔ－ブチルを白色固体として得た。

【０１５７】

パートＤ

２－［（３－アミノ－５，６－ジメチル－２－フェノキシピリジン－４－イル）アミノ］エチルカルバミン酸ｔ－ブチル（４３．７ｇ、１１７ｍｍｏｌ）、オルト酢酸トリエチル（２２．６ｍＬ、１２３ｍｍｏｌ）、塩酸ピリジン（４．４ｇ）およびトルエン（４４０ｍＬ）の混合物を３０分間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮して褐色オイルを得た。このオイルを酢酸エチル（１Ｌ）に溶解し水洗（２×５００ｍＬ）した。水洗層を合わして、酢酸エチル（２×５００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮して４６．４ｇの２－（２，６，７－トリメチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）エチルカルバミン酸ｔ－ブチルを、ｍ．ｐ．１８０～１８２℃の白色固体として得た。

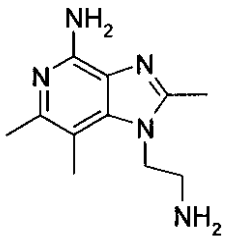
【０１５８】

パートＥ

酢酸アンモニウム（９５ｇ）および２－（２，６，７－トリメチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）エチルカルバミン酸ｔ－ブチル（９．５ｇ）を封管中、１６０℃で２４時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却してから、水とクロロホルムに分配した。水層を５０％水酸化ナトリウムにより塩基性（ｐＨ１３

）にしてからクロロホルム（１０×４００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮して褐色固体を得た。この固体を温イソプロパノール（８０ｍＬ）に溶解してからジエチルエーテル中１Ｍ塩酸（２３．７ｍＬ）と合わせた。生じた沈殿物をろ過により単離し、冷イソプロパノールおよびジエチルエーテルで洗浄してから、真空オーブン中８０℃で一晩乾燥して５．０ｇの塩酸Ｎ－［２－（４－アミノ－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）エチル］アセトアミドを、ｍ．ｐ．＞２５０℃の白色固体として得た。
元素分析：$C_{13}H_{19}N_5O$・１．００ＨＣｌの計算値：％Ｃ，５２．４３；％Ｈ，６．７７；％Ｎ，２３．５２；実測値：％Ｃ，５２．２５；％Ｈ，６．８１；％Ｎ，２３．４１。
この反応を３４ｇの出発物質を用いて繰り返し、１８ｇの塩酸アセトアミドを淡黄褐色固体として得た。

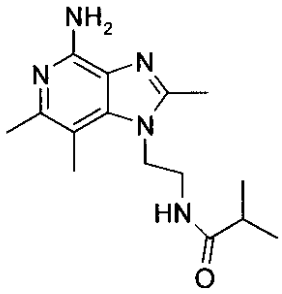
【０１５９】
実施例２４
１－（２－アミノエチル）－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン
【化３６】



【０１６０】
塩酸Ｎ－［２－（４－アミノ－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）エチル］アセトアミド（１８ｇ）、塩酸（２３１ｍＬ）およびエタノール（３５０ｍＬ）を合わせて、９０℃で一晩加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却してから、ジエチルエーテル（２００ｍＬ）で希釈した。生じた沈殿物は、ろ過により単離し、冷エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄してから、真空オーブン中８０℃で一晩乾燥して１７．３ｇの塩酸１－（２－アミノエチル）－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンを針状晶として得た。
元素分析：$C_{11}H_{17}N_5$・２．８ＨＣｌ・０．２５H_2Oの計算値：％Ｃ，４０．３２；％Ｈ，６．２６；％Ｎ，３０．８３；実測値：％Ｃ，４０．５４；％Ｈ，６．１５；％Ｎ，３０．８７。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ８．１９（ｔ、Ｊ＝６．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．９１（ｓ、２Ｈ）、４．３４（ｔ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．３９（ｑｕａｒｔｅｔ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、２Ｈ）、２．５６（ｓ、３Ｈ）、２．４３（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、６Ｈ）、１．７７（ｓ、３Ｈ）；
ＭＳ（Ｃｌ）ｍ／ｅ２６２（Ｍ＋Ｈ）。

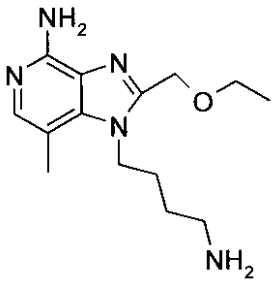
【０１６１】
実施例２５
Ｎ－［２－（４－アミノ－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）エチル］－２－メチルプロパンアミド

【化３７】



【０１６２】
塩化イソブチリル（１．３ｍＬ、１２．２ｍｍｏｌ）を、塩酸１－（２－アミノエチル）－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン（４．０ｇの実施例２４の物質、１２．２ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（８５ｍＬ、６１０ｍｍｏｌ）およびジクロロメタン（４００ｍＬ）の混液に滴下により加えた。１５分後、高性能液体クロマトグラフィによる分析は、反応が完了していることを示した。溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルム（２５０ｍＬ）と１０ｇの炭酸ナトリウムを含有する水（２５０ｍＬ）（ｐＨ１２）とに分配した。この混合物を連続抽出器に入れ、クロロホルムにより２４時間抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮して淡黄色オイルを得た。このオイルをクロマトグラフィ（８５／１５のジクロロメタン／メタノールで溶出するシリカゲル）により精製して２．６３ｇのＮ－［２－（４－アミノ－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）エチル］－２－メチルプロパンアミドをｍ．ｐ．２２０～２２２℃の白色粉末として得た。
元素分析：$C_{15}H_{23}N_5O$の計算値：％Ｃ，６２．２６；％Ｈ，８．０１；％Ｎ，２４．２０；実測値：％Ｃ，６１．９２；％Ｈ，７．９７；％Ｎ，２４．３８。

【０１６３】
実施例２６
１－（４－アミノブチル）－２－（エトキシメチル）－７－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン
【化３８】



【０１６４】
パートＡ
プロパンニトリル（１２０ｍＬ）を、マロニルジクロリド（１００ｇ）に加え、反応混

合物を窒素下２４時間攪拌した。ジオキサン（２００ｍＬ）を加えた。生じた固体をろ過により単離、水洗、吸引乾燥した。これをメタノール（約７５ｍＬ）に溶解させてから、ジオキサン（３００ｍＬ）と合わせた。濃厚白色沈殿が形成するまで反応液容量を減圧濃縮した。生じた沈殿物をろ過により単離し、ジオキサンで洗浄、乾燥して６４．４ｇの塩酸６－クロロ－４－ヒドロキシ－５－メチル－１Ｈ－ピリジン－２－オンを白色固体として得た。

【０１６５】

パートＢ

塩酸６－クロロ－４－ヒドロキシ－５－メチル－１Ｈ－ピリジン－２－オン（６４ｇ）を、氷浴で冷却しながら硫酸（３２５ｍＬ）に溶解した。硝酸を９０分間かけて滴下しながら加えた。反応混合物をさらに３０分間攪拌させてから氷水（２Ｌ）に注いだ。生じた沈殿物をろ過により単離し、水洗してから乾燥して４２．５ｇの６－クロロ－４－ヒドロキシ－５－メチル－３－ニトロ－１Ｈ－ピリジン－２－オンを淡黄色固体として得た。

【０１６６】

パートＣ

トリエチルアミン（１０２ｍＬ、７４２ｍｍｏｌ）を、６－クロロ－４－ヒドロキシ－５－メチル－３－ニトロ－１Ｈ－ピリジン－２－オン（５０．６ｇ、２４７ｍｍｏｌ）および無水ジクロロメタン（１８００ｍＬ）の冷却（氷浴）混合物に加えた。無水トリフルオロメタンスルホン酸（８３．２ｍＬ、４９５ｍｍｏｌ）を４５分間かけて滴下により加えた。１時間後、４－アミノブチルカルバミン酸ｔ－ブチル（５１．２ｇ、２７２ｍｍｏｌ）を２０分間かけて加えた。反応液を周囲温度まで一晩温めた。反応混合物を水（４×１Ｌ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮して橙色オイルを得た。このオイルをクロマトグラフィ（５０／５０の酢酸エチル／ヘキサン類で溶出する１１００ｍＬのシリカゲル）により精製して９３．５ｇのトリフルオロメタンスルホン酸４－（｛４－［（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ブチル｝アミノ）－６－クロロ－５－メチル－３－ニトロピリジン－２－イルを黄色オイルとして得た。

【０１６７】

パートＤ

パートＣの物質を、トルエン（２Ｌ）、トリエチルアミン（２５．４ｍＬ）、およびジベンジルアミン（３５．５ｍＬ）と合わせてから、１時間加熱還流した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水（４×１Ｌ）およびブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮して１００ｇの橙色オイルを得た。一部（７０ｇ）をカラムクロマトグラフィ（２０／８０の酢酸エチル／ヘキサン類で溶出する１２００ｍＬのシリカゲル）により精製して５２ｇの４－｛［２－クロロ－６－（ジベンジルアミノ）－３－メチル－５－ニトロピリジン－４－イル］アミノ｝ブチルカルバミン酸ｔ－ブチルを淡黄色オイルとして得た。

【０１６８】

パートＥ

水素化ホウ素ナトリウム（０．４０ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）を塩化ニッケル（ＩＩ）６水和物（０．７０ｇ、２．９３ｍｍｏｌ）のメタノール（７５ｍＬ）溶液に徐々に加えた。１５分後、メタノール（２５ｍＬ）およびジクロロメタン（２０ｍＬ）の混液に溶解した４－｛［２－クロロ－６－（ジベンジルアミノ）－３－メチル－５－ニトロピリジン－４－イル］アミノ｝ブチルカルバミン酸ｔ－ブチル（３．２５ｇ、５．８７ｍｍｏｌ）を反応混合物に加えた。水素化ホウ素ナトリウム（０．９３ｇ）を徐々に加えた。３０分後、高性能液体クロマトグラフィによる分析により、反応が完了していることを示した。この反応は、同一条件を用いて出発物質を４８．７ｇにスケールアップした。小スケールおよび大スケールの反応混合物を合わせて、セライト（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標））フィルタ補助剤の層を通してろ過した。ろ液はシリカゲルのプラグを通過させ、プラグを５０／５０のジクロロメタン／メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して４６．３ｇの４－｛［３－アミノ－６－クロロ－４－（ジベンジルアミノ）－５－メチルピリジン－４－イル

］アミノ｝ブチルカルバミン酸ｔ－ブチルを淡褐色オイルとして得た。

【０１６９】

パートＦ

トリエチルアミン（１２．２ｍＬ）を、パートＥの物質の冷却（０℃）ジクロロメタン（３００ｍＬ）溶液に加えた。塩化エトキシアセチル（１０．８ｇ）のジクロロメタン（１００ｍＬ）溶液を滴下ロートにより加えた。反応液を周囲温度に一晩温めた。分析によりいくらかの出発物質が残っていいることが示されたので０．２当量の前記酸塩化物を加えた。１時間後、反応混合物を水洗（３×５００ｍＬ）し、硫酸マグネシウムで乾燥してから、減圧濃縮して４－｛［２－クロロ－６－（ジベンジルアミノ）－５－（２－エトキシアセチルアミノ）－３－メチルピリジン－４－イル］アミノ｝ブチルカルバミン酸ｔ－ブチルを褐色オイルとして得た。このオイルをピリジン（３００ｍＬ）に溶解させた。この塩酸ピリジン（４０ｇ）を加え、反応混合物を４時間加熱還流した。反応混合物を周囲温度に冷却してから減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル（５００ｍＬ）に溶解し、水洗（５００ｍＬ）した。乳濁液を形成したので、塩化ナトリウムを水層に添加することにより澄明にした。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥してから、減圧濃縮して５２．１ｇの暗褐色オイルを得た。このオイルをクロマトグラフィ（３０／７０の酢酸エチル／ヘキサン類で溶出するシリカゲル）により精製して２４．８ｇの４－［６－クロロ－４－（ジベンジルアミノ）－２－（エトキシメチル）－７－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］ブチルカルバミン酸ｔ－ブチルを淡黄色オイルとして得た。

【０１７０】

パートＧ

トリフルオロ酢酸（１６０ｍＬ）を、パートＦの物質の冷却（０℃）ジクロロメタン（５００ｍＬ）溶液に１５分かけて加えた。反応混合物を一晩攪拌してから減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン（５００ｍＬ）と１０％水酸化ナトリウム（５００ｍＬ）とに分配した。塩基性層をジクロロメタン（×２）で抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥してから、減圧濃縮して褐色オイルを得た。このオイルをイソプロパノール（１００ｍＬ）に溶解してから、４１ｍＬのジエチルエーテル中１Ｍ塩酸と合わせた。ジエチルエーテル（２００ｍＬ）を前記混合物に徐々に加えた。生じた沈殿物をろ過により単離し、エーテルで洗浄、真空オーブン中８０℃で一晩乾燥して１１．２５ｇの所望の生成物の塩酸塩を白色固体として得た。固体を水（２００ｍＬ）に溶解し、炭酸ナトリウム（１５ｇ）と合わせてからジクロロメタン（３×５００ｍＬ）で抽出した。抽出物を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥してから、減圧濃縮して１０．２ｇの１－（４－アミノブチル）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－６－クロロ－２－（エトキシメチル）－７－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンを透明オイルとして得た。

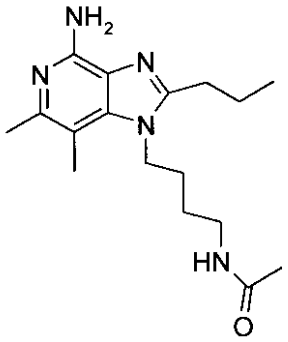
【０１７１】

パートＨ

窒素雰囲気下で、ギ酸アンモニウム（１３．７ｇ）を、１０％パラジウム－炭素（１０ｇ）およびエタノール（２００ｍＬ）の混合物に加えた。パートＨの物質を熱エタノール（６００ｍＬ）およびメタノール（４００ｍＬ）の混液に溶解してから、反応混合物に加えた。反応混合物を４時間加熱還流してから、周囲温度に冷却した。分析により、反応は約半分だけ完了していることが示されたので、触媒（５ｇ）およびギ酸アンモニウム（５ｇ）を加え、反応混合物を４時間加熱還流した。この反応混合物を周囲温度に冷却してから、セライト（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標））フィルタ補助剤の層を通してろ過した。フィルタケークを５０／５０のエタノール／メタノール（１Ｌ）で洗浄した。溶媒を減圧留去して透明オイルを得た。このオイルをジクロロメタン（５００ｍＬ）と１０％水酸化ナトリウム（２００ｍＬ）とに分配した。水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥してから、減圧濃縮して４．３０ｇの１－（４－アミノブチル）－２－（エトキシメチル）－７－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンを透明オイルとして得、これを放置すると部分的に固化した。

【０１７２】

実施例２７
Ｎ－［４－（４－アミノ－６，７－ジメチル－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］アセトアミド
【化３９】

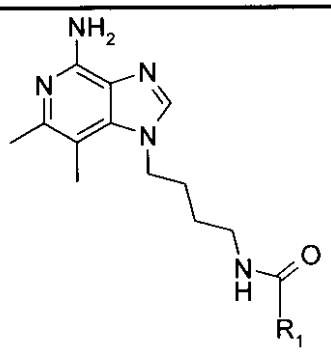


【０１７３】
パートＡ
実施例１２パートＥの一般法を用いて、４－［（３－アミノ－５，６－ジメチル－２－フェノキシピリジン－４－イル）アミノ］ブチルカルバミン酸ｔ－ブチル（３．４１ｇ、８．５１ｍｍｏｌ）を、オルト酪酸トリメチル（１．５０ｍＬ、９．３７ｍｍｏｌ）と反応させて３．２ｇの粗製の４－（６，７－ジメチル－４－フェノキシ－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチルカルバミン酸ｔ－ブチルを紫色がかった半固体として得た。
【０１７４】
パートＢ
パートＡの物質および酢酸アンモニウム（３２ｇ）の混合物を封管中１５０℃で一晩加熱した。さらに酢酸アンモニウム（１０ｇ）を加え、圧力フラスコを再度密封して混合物を１６０℃で２０時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却してから水で希釈し、水酸化アンモニウムで塩基性にし、塩化ナトリウムで飽和させてからクロロホルム（×４）で抽出した。抽出液を合わせてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮して黄色固体を得た。この固体をクロロホルムに溶解し、２％水酸化ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥してから減圧濃縮して黄橙色固体を得た。この固体をイソプロパノールから再結晶してＮ－［４－（４－アミノ－６，７－ジメチル－２－プロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］アセトアミドをｍ．ｐ．２００．１～２０１．４℃の固体として得た。
元素分析：$C_{17}H_{27}N_5O$の計算値：％Ｃ，６４．３２；％Ｈ，８．５７；％Ｎ，２２．０６；実測値：％Ｃ，６４．２１；％Ｈ，８．４９；％Ｎ，２１．９６。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ７．８１（ｔ、Ｊ＝５．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．５６（ｓ、２Ｈ）、４．１８（ｔ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．０６（明白なｑ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．７５（ｔ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、２．３５（ｓ、３Ｈ）、２．３０（ｓ、３Ｈ）、１．７８（ｓｅｘｔｅｔ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２Ｈ）、１．７８（ｓ、３Ｈ）、１．７～１．５（ｍ、２Ｈ）、１．５～１．３５（ｍ、２Ｈ）、０．９９（ｔ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、３Ｈ）；
ＭＳ（Ｃｌ）ｍ／ｅ３１８．２２９９（$C_{17}H_{27}N_5O$の計算値３１８．２２９４、Ｍ＋Ｈ）。
【０１７５】
実施例２８～４１

下表中の化合物は、以下の方法を用いて調製した。適切な酸塩化物（１．１当量）を、１－（４－アミノブチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン（２５ｍｇ；実施例１３を参照）のクロロホルム（５ｍＬ）溶液を含む試験管に加えた。試験管にキャップをしてから、周囲温度でシェーカ上に一晩置いた。溶媒を真空遠心分離により除去した。残渣を上記の方法を用いて分取ＨＰＬＣにより精製して所望の化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。これらの構造は、^{1}Ｈ　ＮＭＲ分光法により確認された。下表は、遊離塩基の構造および実測された正確な質量（ｍ＋Ｈ）を示している。

【０１７６】

【表１】



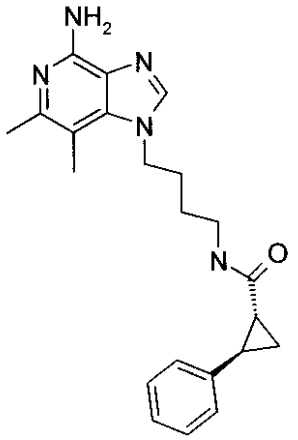
実施例番号	R_1	正確な質量（実測値）
28	シクロプロピル	302.2001
29	ブチル	318.2316
30	シクロペンチル	330.2303
31	フェニル	338.1998
32	ベンジル	352.2148
33	４－フルオロフェニル	356.1915
34	チエン－２－イルメチル	358.1723
35	３－シアノフェニル	363.1960
36	２－フェニルエチル	366.2309
37	３－メトキシフェニル	368.2112
38	ベンジルオキシメチル	382.2244
39	２－ナフチル	388.2166
40	３－トリフルオロメチルフェニル	406.1880
41	４－トリフルオロメトキシフェニル	422.1807

【０１７７】

実施例４２

（１Ｒ*，２Ｒ*）－Ｎ－［３－（４－アミノ－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］－２－フェニルシクロプロパンカルボキサミド

【化４０】



【０１７８】

実施例２８～４１の方法を用いて、塩化トランス－２－フェニル－１－シクロプロパンカルボニルを１－（４－アミノブチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンと反応させて所望の生成物を得た。正確な質量の実測値は３７８．２２９４であった。

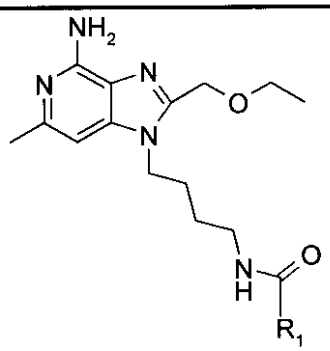
【０１７９】

実施例４３～５９

下表の化合物は、以下の方法を用いて調製した。酸塩化物（１．１当量）を、１－（４－アミノブチル）－２－エトキシメチル－６－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン（２５ｍｇ；実施例１０を参照）のクロロホルム（５ｍＬ）溶液を含む試験管に加えた。試験管にキャップをしてから、周囲温度でシェーカ上に１６時間置いた。溶媒を真空遠心分離により除去した。残渣を上記の方法を用いて分取ＨＰＬＣにより精製して所望の化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。これらの構造は、^{1}Ｈ　ＮＭＲ分光法により確認された。下表は、遊離塩基の構造および実測された正確な質量（ｍ＋Ｈ）を示している。

【０１８０】

【表２】



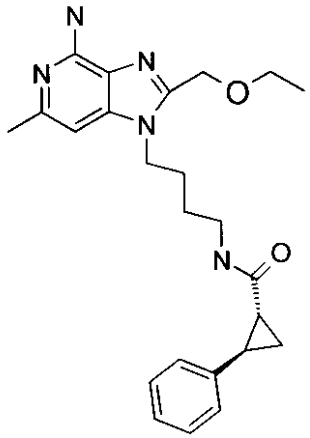
実施例番号	R_1	正確な質量（実測値）
43	シクロプロピル	346.2256
44	ブチル	362.2570
45	フェニル	382.2262
46	シクロヘキシル	388.2722
47	ベンジル	396.2419
48	４－フルオロフェニル	400.2159
49	チエン－２－イルメチル	402.1990
50	２－フェニルエチル	410.2563
51	３－メトキシフェニル	412.2379
52	４－メトキシフェニル	412.2375
53	２－クロロピリドー５－イル	417.1829
54	３－ピリジル	383.2222
55	ベンジルオキシメチル	426.2521
56	２－ナフチル	432.2412
57	３－トリフルオロメチルフェニル	450.2139
58	４－トリフルオロメチルフェニル	450.2144
59	４－トリフルオロメトキシフェニル	466.2075

【０１８１】

実施例６０

（１Ｒ*，２Ｒ*）－Ｎ－｛３－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－６－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］ブチル｝－２－フェニルシクロプロパンカルボキサミド

【化４１】



【０１８２】

実施例４３～５９の方法を用いて、塩化トランス－２－フェニル－１－シクロプロパンカルボニルを１－（４－アミノブチル）－２－エトキシメチル－６－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンと反応させて所望の生成物を得た。正確な質量の実測値は４２２．２５７８であった。

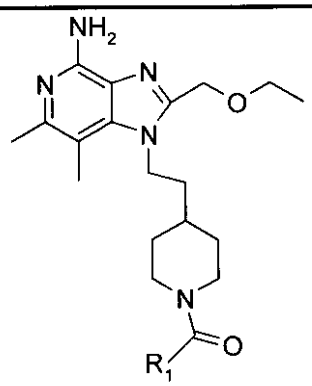
【０１８３】

実施例６１～７５

下表の化合物は、以下の方法を用いて調製した。酸塩化物（１．１当量）を、２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１－（２－ピペリジン－４－イルエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン（２５ｍｇ；実施例１４を参照）のクロロホルム（５ｍＬ）溶液を含む試験管に加えた。試験管にキャップをしてから、周囲温度でシェーカ上に１６時間置いた。溶媒を真空遠心分離により除去した。残渣を上記の方法を用いて分取ＨＰＬＣにより精製して所望の化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。これらの構造は、^{1}Ｈ　ＮＭＲ分光法により確認された。下表は、遊離塩基の構造および実測された正確な質量（ｍ＋Ｈ）を示している。

【０１８４】

【表３】



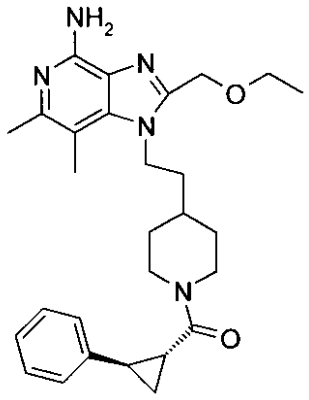
実施例番号	R_1	正確な質量（実測値）
61	シクロプロピル	400.2738
62	ブチル	416.3041
63	フェニル	436.2722
64	シクロヘキシル	442.3210
65	ベンジル	450.2881
66	４－フルオロフェニル	454.2568
67	チエン－２－イルメチル	456.2443
68	３－シアノフェニル	461.2672
69	２－フェニルエチル	464.3046
70	２－クロロピリドー５－イル	471.2292
71	ベンジルオキシメチル	480.2988
72	２－ナフチル	486.2876
73	３－トリフルオロメチルフェニル	504.2592
74	４－トリフルオロメチルフェニル	504.2607
75	４－トリフルオロメトキシフェニル	520.2529

【０１８５】

実施例７６

２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１－［２－（１－｛［（１Ｒ*，２Ｒ*）－２－フェニルシクロプロピル］カルボニル｝ピペリジン－４－イル）エチル］－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン

【化４２】

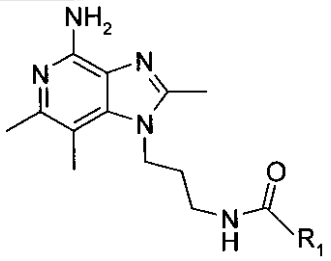


【０１８６】
実施例６１～７５の方法を用いて、塩化トランス－２－フェニル－１－シクロプロパンカルボニルを２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１－（２－ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンと反応させて所望の生成物を得た。正確な質量の実測値は４７６．３０３９であった。

【０１８７】
実施例７７～９２
下表の化合物は、以下の方法を用いて調製した。酸塩化物（１．１当量）を、１－（３－アミノプロピル）－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン（２５ｍｇ；実施例１８を参照）のクロロホルム（５ｍＬ）溶液を含む試験管に加えた。試験管にキャップをし、渦巻かせ、次いで周囲温度でシェーカ上に１６時間置いた。溶媒を真空遠心分離により除去した。残渣を上記の方法を用いて分取ＨＰＬＣにより精製して所望の化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。下表は、遊離塩基の構造および実測された正確な質量（ｍ＋Ｈ）を示している。

【０１８８】

【表４】



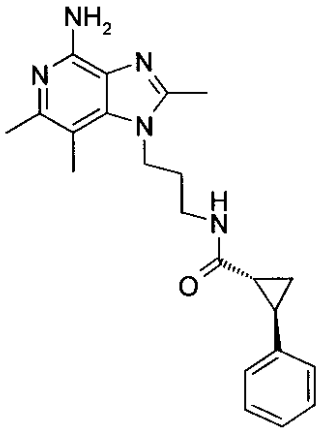
実施例番号	R_1	正確な質量（実測値）
77	シクロプロピル	302.1994
78	ブチル	318.2302
79	シクロヘキシル	344.2440
80	ベンジル	352.2141
81	４－フルオロフェニル	356.1890
82	チエン－２－イルメチル	358.1687
83	４－シアノフェニル	363.1921
84	３－シアノフェニル	363.1939
85	２－フェニルエチル	366.2285
86	３－メトキシフェニル	368.2092
87	４－メトキシフェニル	368.2088
88	２－クロロピリドー５－イル	373.1527
89	２－ナフチル	388.2132
90	３－トリフルオロメチルフェニル	406.1855
91	４－トリフルオロメチルフェニル	406.1857
92	４－トリフルオロメトキシフェニル	422.1805

【０１８９】

実施例９３

（１Ｒ*，２Ｒ*）－Ｎ－｛３－［４－アミノ－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］プロピル｝－２－フェニルシクロプロパンカルボキサミド

【化４３】



【０１９０】

実施例７８～９２の方法を用いて、塩化トランス－２－フェニル－１－シクロプロパンカルボニルを１－（３－アミノプロピル）－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンと反応させて所望の生成物を得た。正確な質量の実測値は３７８．２２９８であった。

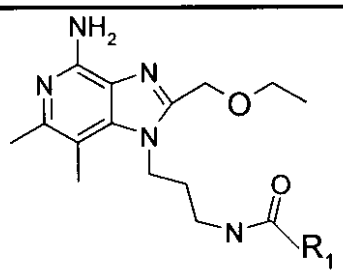
【０１９１】

実施例９４～１１１

下表の化合物は、以下の方法を用いて調製した。酸塩化物（１．１当量）を、１－（３－アミノプロピル）－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン（２５ｍｇ；実施例２１を参照）のクロロホルム（５ｍＬ）溶液を含む試験管に加えた。試験管にキャップをし、渦巻かせ、次いで周囲温度でシェーカ上に約１７時間置いた。溶媒を真空遠心分離により除去した。残渣を上記の方法を用いて分取ＨＰＬＣにより精製して所望の化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。下表は、遊離塩基の構造および実測された正確な質量（ｍ＋Ｈ）を示している。

【０１９２】

【表５】



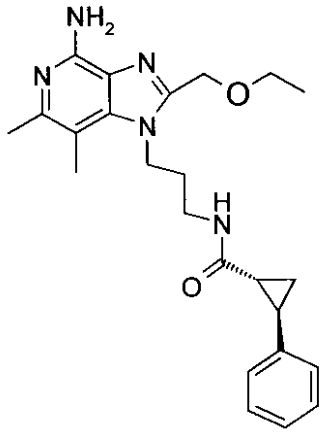
実施例番号	R_1	正確な質量（実測値）
94	シクロプロピル	346.2255
95	ブチル	362.2542
96	フェニル	382.2256
97	シクロヘキシル	388.2699
98	ベンジル	396.2386
99	４－フルオロフェニル	400.2142
100	チエン－２－イルメチル	402.1981
101	４－シアノフェニル	407.2186
102	３－シアノフェニル	407.2209
103	２－フェニルエチル	410.2552
104	３－メトキシフェニル	412.2364
105	４－メトキシフェニル	412.2351
106	２－クロロピリドー５－イル	417.1814
107	ベンジルオキシメチル	426.2489
108	２－ナフチル	432.2388
109	３－トリフルオロメチルフェニル	450.2116
110	４－トリフルオロメチルフェニル	450.2121
111	４－トリフルオロメトキシフェニル	466.2067

【０１９３】

実施例１１２

（１R*，２R*）－Ｎ－｛３－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］プロピル｝－２－フェニルシクロプロパンカルボキサミド

【化４４】

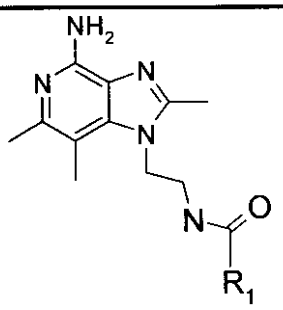


【０１９４】
実施例９４～１１１の方法を用いて、塩化トランス－２－フェニル－１－シクロプロパンカルボニルを１－（３－アミノプロピル）－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンと反応させて所望の生成物を得た。実測された正確な質量は４２２．２５６４であった。

【０１９５】
実施例１１３～１３４
下表の化合物は、以下の方法を用いて調製した。酸塩化物（１．１当量）を、１－（２－アミノエチル）－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン（２０ｍｇ；実施例２４を参照）のクロロホルム（５ｍＬ）溶液を含む試験管に加えた。試験管にキャップをし、渦巻かせ、次いで周囲温度でシェーカ上に４時間置いた。溶媒を真空遠心分離により除去した。残渣を上記の方法を用いて分取ＨＰＬＣにより精製して所望の化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。下表は、遊離塩基の構造および実測された正確な質量（ｍ＋Ｈ）を示している。

【０１９６】

【表６】



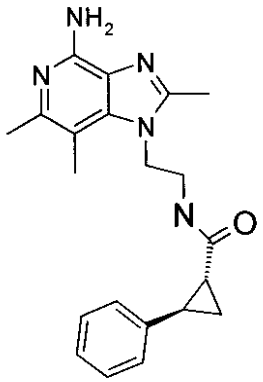
実施例番号	R_1	正確な質量（実測値）
113	シクロプロピル	288.1804
114	ブチル	304.2128
115	フェニル	324.1811
116	シクロヘキシル	330.2275
117	ベンジル	338.1967
118	４－フルオロフェニル	342.1731
119	チエン－２－イルメチル	344.1543
120	４－シアノフェニル	349.1787
121	３－シアノフェニル	349.1776
122	２－フェニルエチル	352.2119
123	３－メトキシフェニル	354.1912
124	４－メトキシフェニル	354.1899
125	２－クロロピリド－５－イル	359.1385
126	ベンジルオキシメチル	368.2089
127	２－ナフチル	374.1983
128	３－トリフルオロメチルフェニル	392.1699
129	４－トリフルオロメチルフェニル	392.1706
130	４－トリフルオロメトキシフェニル	408.1642
131	アセトキシメチル	320.1717
132	３，４－メチレンジオキシフェニル	368.1720
133	４－（メトキシカルボニル）フェニル	382.1878
134	１－アダマンチル	382.2588

【０１９７】

実施例１３５

（１Ｒ*，２Ｒ*）－Ｎ－｛３－［４－アミノ－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］エチル｝－２－フェニルシクロプロパンカルボキサミド

【化４５】

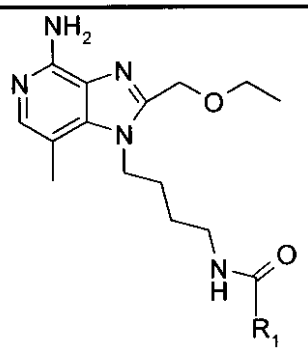


【０１９８】
実施例１１３～１３４の方法を用いて、塩化トランス－２－フェニル－１－シクロプロパンカルボニルを１－（２－アミノエチル）－２，６，７－トリメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンと反応させて所望の生成物を得た。正確な質量の実測値は３６４．２１２５であった。

【０１９９】
実施例１３６～１５６
下表の化合物は、以下の方法を用いて調製した。酸塩化物（１．１当量）を、１－（４－アミノブチル）－２－（エトキシメチル）－７－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン（２３．５ｍｇ；実施例２６を参照）のクロロホルム（５ｍＬ）溶液を含む試験管に加えた。試験管にキャップをし、次いで周囲温度でシェーカ上に４時間置いた。溶媒を真空遠心分離により除去した。残渣を上記の方法を用いて分取ＨＰＬＣにより精製して所望の化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。下表は、遊離塩基の構造および実測された正確な質量（ｍ＋Ｈ）を示している。

【０２００】

【表７】



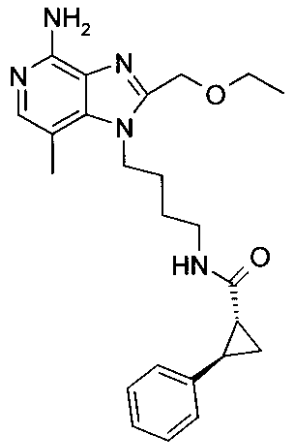
実施例番号	R_1	正確な質量（実測値）
136	シクロプロピル	346.2249
137	フェニル	382.2234
138	シクロヘキシル	388.2711
139	ベンジル	396.2394
140	４－フルオロフェニル	400.2149
141	チエン－２－イルメチル	402.1946
142	４－シアノフェニル	407.2206
143	３－シアノフェニル	407.2177
144	２－フェニルエチル	410.2549
145	３－メトキシフェニル	412.2350
146	４－メトキシフェニル	412.2355
147	２－クロロピリド－５－イル	417.1813
148	ベンジルオキシメチル	426.2506
149	２－ナフチル	432.2390
150	３－トリフルオロメチルフェニル	450.2125
151	４－トリフルオロメチルフェニル	450.2096
152	４－トリフルオロメトキシフェニル	466.2045
153	４－（メトキシカルボニル）ブチル	420.2592
154	３，４－メチレンジオキシフェニル	426.2148
155	４－（メトキシカルボニル）フェニル	440.2283
156	１－アダマンチル	440.3024

【０２０１】

実施例１５７

（１Ｒ*，２Ｒ*）－Ｎ－｛３－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－７－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］ブチル｝－２－フェニルシクロプロパンカルボキサミド

【化４６】



【０２０２】

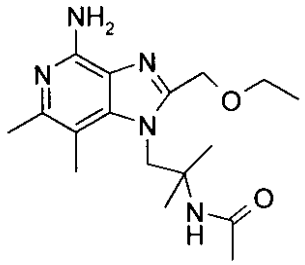
実施例１３６～１５６の方法を用いて、塩化トランス－２－フェニル－１－シクロプロパンカルボニルを１－（４－アミノブチル）－２－エトキシメチル－７－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミンと反応させて所望の生成物を得た。正確な質量の実測値は４２２．２５４３であった。

【０２０３】

実施例１５８

Ｎ－｛２－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］－１，１－ジメチルエチル｝アセトアミド

【化４７】



【０２０４】

パートＡ

N_2下、２，４－ジクロロ－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン（４．４２ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）の５０ｍＬ無水ＤＭＦの攪拌溶液を、トリエチルアミン（５．５８ｍＬ、４０．０ｍｏｌ）および１，２－ジアミノ－２－メチルプロパン（２．１０ｍＬ、２０．０ｍｍｏｌ）で処理した。２４時間攪拌後、反応混合物を減圧濃縮した。生じたオイルをCH_2Cl_2（２００ｍＬ）およびH_2O（１００ｍＬ）で処理した。水層を濃NH_4OH溶液の添加により塩基性（ｐＨ約１２）にした。この層を分離し、水層部分を、さらに１００ｍＬのCH_2Cl_2で抽出した。有機部分を合わせてH_2O（２×）とブラインとで洗浄した。有機部分をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮して橙色オイルを得、これを放置すると固

化した。カラムクロマトグラフィ（SiO_2、２％ＭｅＯＨ／$CHCl_3$）により、Ｎ１－（２－クロロ－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン－４－イル）－２－メチルプロパン－１，２－ジアミン（３．１４ｇ）を黄色固体として得た。

【０２０５】

パートＢ

N_2下、Ｎ１－（２－クロロ－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン－４－イル）－２－メチルプロパン－１，２－ジアミン（３．１４ｇ、１０．９ｍｍｏｌ）の５０ｍＬCH_2Cl_2溶液を０℃に冷却し、トリエチルアミン（２．８４ｍＬ、２０．４ｍｍｏｌ）および無水酢酸（１．０１ｍＬ、１０．７ｍｍｏｌ）で処理した。２時間攪拌後、反応を飽和ＮａＨCO_3水の添加によりクエンチした。CH_2Cl_2（１００ｍＬ）を加え、有機層を分離した。次に有機層を冷H_2O（２×）およびブラインで洗浄した。有機部分をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮してＮ－｛２－［（２－クロロ－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン－４－イル）アミノ］－１，１－ジメチルエチル｝アセトアミド（２．８０ｇ）を黄色泡状物として得た。

【０２０６】

パートＣ

２５０ｍＬ丸底フラスコに、ＮａＨ（６０％オイル分散液、５３４ｍｇ、１３．３ｍｍｏｌ）をN_2下で充填した。ＮａＨをヘキサン類で３回に分けて洗浄し、N_2を流して乾燥した。次にフラスコにジメトキシエタン（１０ｍＬ）を加え、次いでフェノール（１．２５ｇ、１３．３ｍｍｏｌ）を加えた。１０分間攪拌後、Ｎ－｛２－［（２－クロロ－５，６－ジメチル－３－ニトロピリジン－４－イル）アミノ］－１，１－ジメチルエチル｝アセトアミド（２．８０ｇ、８．８９ｍｍｏｌ）の１５ｍＬジメトキシエタン溶液を前記反応混合物にカニューレにより滴下して加えた。次いで反応混合物を２４時間加熱還流した。反応液を冷却して１００ｍＬＥｔＯＡｃで処理し、H_2O、１％Na_2CO_3溶液（２×）、H_2Oおよびブラインで連続的に洗浄した。有機部分をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮して褐色オイルを得た。カラムクロマトグラフィ（SiO_2、５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン類）により、Ｎ－｛２－［（２，３－ジメチル－５－ニトロ－６－フェノキシピリジン－４－イル）アミノ］－１，１－ジメチルエチル｝アセトアミド（２．４０ｇ）を黄色オイルとして得た。

【０２０７】

パートＤ

Ｎ－｛２－［（２，３－ジメチル－５－ニトロ－６－フェノキシピリジン－４－イル）アミノ］－１，１－ジメチルエチル｝アセトアミド（２．４０ｇ、６．４５ｍｍｏｌ）を２０ｍＬトルエンに溶解し、０．２ｇのＰｔ（炭素上５％）で処理した。次にこの反応混合物をH_2下（３気圧）で２４時間振とうした。次いで反応混合物をさらに１．５ｇのＰｔ（炭素上５％）で処理し、さらに８時間振とうした。次に反応混合物をセライトを通してろ過し、トルエンで濯ぎ、濃縮してＮ－｛２－［（３－アミノ－５，６－ジメチル－２－フェノキシピリジン－４－イル）アミノ］－１，１－ジメチルエチル｝アセトアミド（１．８０ｇ）を無色オイルとして得た。

【０２０８】

パートＥ

N_2下、Ｎ－｛２－［（３－アミノ－５，６－ジメチル－２－フェノキシピリジン－４－イル）アミノ］－１，１－ジメチルエチル｝アセトアミド（１．８０ｇ、５．２３ｍｍｏｌ）の５０ｍＬCH_2Cl_2溶液を０℃に冷却し、トリエチルアミン（７２８μＬ、５．２３ｍｍｏｌ）および塩化エトキシアセチル（５７４μＬ、５．２３ｍｍｏｌ）で処理した。一晩攪拌後、反応混合物を減圧濃縮した。生じたシロップを５０ｍＬＥｔＯＨに溶かし、３ｍＬトリエチルアミンで処理した。この溶液を４時間加熱還流した。次に反応混合物を濃縮し、５０ｍＬキシレンに再度溶解して塩酸ピリジン（０．５ｇ）で処理し、混合物を４時間加熱還流した。この反応混合物を濃縮し、１００ｍＬＥｔＯＡｃに溶かして飽和ＮａＨCO_3溶液、H_2O（２×）およびブラインで洗浄した。有機部分をNa_2SO_4で

乾燥し、濃縮した。生じたシロップをカラムクロマトグラフィ（SiO_2、８０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン類）により精製して、Ｎ－｛２－［２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］－１，１－ジメチルエチル｝アセトアミド（９８０ｍｇ）をからし色泡状物として得た。

【０２０９】

パートＦ

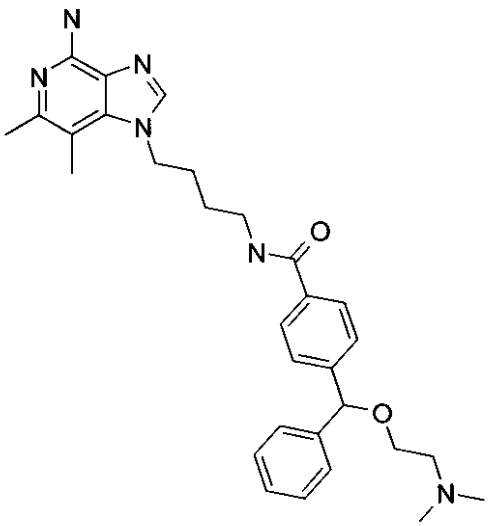
圧力フラスコに、Ｎ－｛２－［２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］－１，１－ジメチルエチル｝アセトアミド（９８０ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ）および酢酸アンモニウム（１．２５ｇ）を充填した。このフラスコを密封し、１６０℃に加熱した。まもなく固体は溶解して粘性オイルとなったが、加熱を２４時間続けた。反応混合物を冷却して、ｐＨが約１２に到達するまでH_2OとNH_4OH溶液とで処理した。次に混合物を$CHCl_3$（３×）で抽出した。有機部分を合わせてブラインで洗浄、Na_2SO_4で乾燥して濃縮した。カラムクロマトグラフィ（SiO_2、NH_4OHで飽和の５％ＭｅＯＨ／$CHCl_3$）により、Ｎ－｛２－［４－アミノ－２－（エトキシメチル）－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］－１，１－ジメチルエチル｝アセトアミド（５８４ｍｇ）を黄褐色泡状物として得た。ＭＳｍ／ｚ３３４（Ｍ＋Ｈ）。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ５．５７（ｓ、１Ｈ）、４．９２（ｓ、２Ｈ）、４．７７（ｓ、２Ｈ）、４．７１（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、３．６２（ｑ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．４４（ｓ、６Ｈ）、１．９６（ｓ、３Ｈ）、１．３０（ｓ、６Ｈ）、１．２４（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）。

【０２１０】

実施例１５９

Ｎ－［４－（４－アミノ－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］－４－［［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］（フェニル）メチル］ベンズアミド

【化４８】



【０２１１】

塩化４－［［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］（フェニル）メチル］ベンゾイル（１当量）を、４－（４－アミノ－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブタン－１－アミン（０．２２ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（７

ｍｌ）懸濁液に滴下により加えた。１時間目に、トリエチルアミン（２当量）を加え、次いで２時間目に少量（約１０ｍｏｌｅ％）の４－ジメチルアミノピリジンを加えた。反応液を室温で一晩維持した。生じた混合物を水に注ぎ、ｐＨを１３に調整した。水性フラクションをクロロホルム（３×）で抽出した。有機フラクションを合わせて水とブラインで連続して洗浄；乾燥（硫酸マグネシウム）；ろ過；および濃縮して黄色オイルを得た。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィ［３０ｇシリカゲル、勾配溶出：ジクロロメタン：メタノール：トリエチルアミン（１００：０：０から９７：２：１、次に９２：７：１に）に供した。上記の方法を用いて最終ＨＰＬＣ精製により、８３ｍｇのＮ－［４－（４－アミノ－６，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）ブチル］－４－［［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］（フェニル）メチル］ベンズアミドをトリフルオロ酢酸塩として得た。

ＭＳ（Ｃｌ）ｍ／ｅ５１５．３１３２（$C_{30}H_{38}N_6O_2$の計算値５１５．３１３４、Ｍ＋Ｈ）。

【０２１２】

ヒト細胞におけるサイトカイン誘導

サイトカイン誘導を評価するために、ｉｎ ｖｉｔｒｏヒト血液細胞系が使用される。活性は、テスターマン（Ｔｅｓｔｅｒｍａｎ）らによる「免疫調節剤イミキモドおよびＳ－２７６０９によるサイトカイン誘導（Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｉｎｄｕｃｔｉｏｎ ｂｙ ｔｈｅ Ｉｍｍｕｎｏｍｏｄｕｌａｔｏｒｓ Ｉｍｉｑｕｉｍｏｄ ａｎｄ Ｓ－２７６０９）」、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｌｅｕｋｏｃｙｔｅ Ｂｉｏｌｏｇｙ、５８、３６５～３７２頁（１９９５年９月）に記載されている培養媒体中に分泌されるインターフェロンおよび腫瘍壊死因子（α）（それぞれＩＦＮおよびＴＮＦ）の測定に基づいている。

【０２１３】

培養用血液細胞の調製

健常人ドナーから全血を静脈穿刺によりＥＤＴＡバクテイナー（ｖａｃｕｔａｉｎｅｒ）管に採取する。末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を、ヒストパーク（Ｈｉｓｔｏｐａｑｕｅ（登録商標））－１０７７を用いて密度勾配遠心分離により全血から分離する。血液はダルベッコ（Ｄｕｌｂｅｃｃｏ）のリン酸緩衝生理食塩水（ＤＰＢＳ）またはハンク（Ｈａｎｋ）のバランストソルト溶液（ＨＢＳＳ）により１：１に希釈する。ＰＢＭＣ層を回収して、ＤＰＢＳまたはＨＢＳＳで２回洗浄し、4×10^6細胞／ｍＬでＲＰＭＩコンプリートに再度懸濁させる。ＰＢＭＣ懸濁液を、被験化合物を含有する等容量のＲＰＭＩコンプリート培地を含む４８ウェルの平底滅菌組織培養プレート（マサチューセッツ州ケンブリッジ（Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ ＭＡ）所在のコースター（Ｃｏｓｔａｒ）またはニュージャージー州リンカーンパーク（Ｌｉｎｃｏｌｎ Ｐａｒｋ、ＮＪ）所在のベクトン・ディッキンソン・ラブウェア（Ｂｅｃｔｏｎ Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ Ｌａｂｗａｒｅ））に添加する。

【０２１４】

化合物の調製

化合物は、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）に可溶性である。ＤＭＳＯ濃度は、培養ウェルに対する添加の最終濃度が１％超えてはならない。化合物は一般に、３０～０．０１４μＭの範囲の濃度で試験する。

【０２１５】

温置

被験化合物の溶液を、ＲＰＭＩコンプリートを含有する第１のウェルに６０μＭで添加し、ウェル内で連続３倍希釈がなされる。次にＰＢＭＣ懸濁液を、等容量でウェルに添加して、被験化合物を所望の範囲の濃度（３０～０．０１４μＭ）にする。ＰＢＭＣ懸濁液の最終濃度は、2×10^6細胞／ｍＬである。プレートを滅菌プラスチックふたで覆い、静かに混合してから、５％炭酸ガス雰囲気下、３７℃で、１８時間から２４時間温置する。

【０２１６】

分離

温置後、プレートを４℃、１０００ｒｐｍ（約２００×ｇ）で１０分間遠心分離する。細胞のない培養上澄液を滅菌ポリプロピレンピペットで取り出し、滅菌ポリプロピレン管に移す。サンプルを分析するまで-３０から－７０°Ｃに維持する。前記サンプルを、ＥＬＩＳＡによりインターフェロン（α）に関し、およびＥＬＩＳＡまたはＩＧＥＮアッセイにより腫瘍壊死因子（α）に関して分析する。

【０２１７】

ＥＬＩＳＡによるインターフェロン（α）および腫瘍壊死因子（α）の分析

インターフェロン（α）濃度は、ニュージャージー州ニューブランズウィック（ＮｅｗＢｒｕｎｓｗｉｃｋ　ＮＪ）所在のＰＢＬバイオメディカル・ラボラトリーズ（Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）のヒト・マルチ・スピーシーズ（Ｈｕｍａｎ　Ｍｕｌｔｉ－Ｓｐｅｃｉｅｓ）キットを用いて測定する。結果は、ｐｇ／ｍＬで表す。

【０２１８】

腫瘍壊死因子（α）（ＴＮＦ）濃度は、カリフォルニア州カマリロ（Ｃａｍａｒｉｌｌｏ、ＣＡ）所在のバイオソース・インターナショナル（Ｂｉｏｓｏｕｒｃｅ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ）から入手できるＥＬＩＳＡキットを用いて測定する。あるいは、ＴＮＦ濃度は、オリゲン（Ｏｒｉｇｅｎ（登録商標））Ｍ－シリーズのイムノアッセイにより測定できメリーランド州ガイセルスバーグ（Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ、ＭＤ）所在のＩＧＥＮインターナショナルのＩＧＥＮ　Ｍ－８で読取ることができる。イムノアッセイは、カリフォルニア州カマリロ所在のバイオソース・インターナショナル（Ｂｉｏｓｏｕｒｃｅ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ）のヒトＴＮＦ捕捉および検出抗体ペアを用いる。結果は、ｐｇ／ｍＬで表す。

【０２１９】

下表は、各化合物に関してインターフェロンを誘導するための実測最少濃度および腫瘍壊死因子を誘導するための実測最少濃度を掲げている。“*”は、いかなる被験濃度においても誘導が見られなかったことを示す。

【０２２０】

【表８】

ヒト細胞におけるサイトカイン誘導		
実施例番号	最少有効濃度（μM）	
	インターフェロン	腫瘍壊死因子
1	0.12	1.11
2	0.0046	0.01
3	0.01	0.37
4	0.12	0.37
5	0.01	0.12
6	0.01	0.01
7	0.37	*
8	0.04	10
12	*	*
27	0.12	10
28	30	30
29	30	30
30	10	10
31	10	10
32	10	30
33	10	10
34	10	30
35	10	30
36	*	*
37	10	10
38	10	30
39	3.33	30
40	10	10
41	10	10
42	3.33	*
43	3.33	10
44	3.33	10
45	3.33	10
46	3.33	10
47	3.33	10
48	3.33	10
49	3.33	10
50	3.33	1.11
51	3.33	10
52	3.33	3.33

【表９】

ヒト細胞におけるサイトカイン誘導		
実施例番号	最少有効濃度（μM）	
	インターフェロン	腫瘍壊死因子
53	3.33	10
54	1.11	30
55	3.33	30
56	1.11	*
57	3.33	10
58	3.33	30
59	3.33	10
60	3.33	10
61	0.37	3.33
62	1.11	3.33
63	1.11	3.33
64	1.11	3.33
65	0.37	3.33
66	3.33	10
67	1.11	3.33
68	3.33	3.33
69	1.11	3.33
70	3.33	10
71	1.11	3.33
72	3.33	10
73	1.11	3.33
74	3.33	10
75	1.11	3.33
76	0.37	*

【０２２１】

本発明は、その幾つかの実施形態を参照として記載されている。前述の詳細な記載ならびに実施例は、理解を明瞭にする目的でのみ提供されており、理解する上でそれからの不必要な限定と解すべきではない。本発明の精神および範囲を逸脱することなく、多くの変更を記載された実施形態に対して実施し得ることは、当業者にとって明らかであろう。したがって、本発明の範囲は、本明細書に記載された組成物および構造の正確な細部に限定するものではなく、以下の特許請求の範囲の記述により限定すべきである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/18282

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D471/04 A61K31/437 A61P31/12 //(C07D471/04,235:00, 221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 200 592 B1 (SWINGLE KARL F ET AL) 13 March 2001 (2001-03-13) column 8, line 42 -column 9, line 21 column 1, line 18 -column 1, line 61 ---	1-20
Y	US 5 494 916 A (LINDSTROM KYLE J ET AL) 27 February 1996 (1996-02-27) cited in the application column 19 -column 22; claims 1-9,11 ---	1-20
Y	WO 00 76518 A (3M INNOVATIVE PROPERTIES CO) 21 December 2000 (2000-12-21) cited in the application page 3, line 9 -page 6, line 9 page 78, line 8 -page 83, line 8 --- -/--	1-20,30

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 August 2002	05/09/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Goss, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/18282

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01 34709 A (3M INNOVATIVE PROPERTIES CO) 17 May 2001 (2001-05-17) page 2, line 5 - line 11; claims 1-3 ---	1-20,30
E	WO 02 46194 A (3M INNOVATIVE PROPERTIES CO ;LINDSTROM KYLE J (US)) 13 June 2002 (2002-06-13) claims 1-34 -----	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/18282

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 21 to 29 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 02/18282

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6200592 B1	13-03-2001	US 6039969 A	21-03-2000
		US 2002041887 A1	11-04-2002
		AU 724042 B2	07-09-2000
		AU 5164198 A	15-05-1998
		EP 0938315 A1	01-09-1999
		HU 9904665 A2	28-06-2000
		JP 2001502699 T	27-02-2001
		NO 991908 A	21-04-1999
		NZ 335124 A	23-02-2001
		WO 9817279 A1	30-04-1998
US 5494916 A	27-02-1996	US 5366974 A	22-11-1994
		AT 195735 T	15-09-2000
		AU 693747 B2	02-07-1998
		AU 4098797 A	08-01-1998
		AU 681687 B2	04-09-1997
		AU 7247594 A	13-02-1995
		CZ 9600105 A3	12-06-1996
		DE 69425661 D1	28-09-2000
		DE 69425661 T2	19-04-2001
		DK 708772 T3	18-09-2000
		EP 0708772 A1	01-05-1996
		ES 2149276 T3	01-11-2000
		IL 110091 A	18-03-1997
		IL 119546 A	04-01-1998
		IL 119547 A	04-01-1998
		JP 9500128 T	07-01-1997
		MX 9405383 A1	31-01-1995
		WO 9502597 A1	26-01-1995
		US 5446153 A	29-08-1995
WO 0076518 A	21-12-2000	AU 5328100 A	02-01-2001
		AU 5328400 A	02-01-2001
		AU 6334900 A	02-01-2001
		BR 0011433 A	05-03-2002
		CN 1353609 T	12-06-2002
		CN 1354663 T	19-06-2002
		CN 1355701 T	26-06-2002
		CZ 20014363 A3	13-03-2002
		CZ 20014364 A3	13-03-2002
		EP 1198232 A1	24-04-2002
		EP 1198233 A1	24-04-2002
		EP 1187613 A1	20-03-2002
		NO 20015502 A	07-02-2002
		NO 20015503 A	08-02-2002
		NO 20015504 A	07-02-2002
		TR 200103575 T2	21-06-2002
		TR 200103576 T2	21-06-2002
		WO 0076518 A1	21-12-2000
		WO 0076505 A1	21-12-2000
		WO 0076519 A1	21-12-2000
		US 6331539 B1	18-12-2001
WO 0134709 A	17-05-2001	AU 1756601 A	06-06-2001
		EP 1228147 A1	07-08-2002
		WO 0134709 A1	17-05-2001
		US 6376669 B1	23-04-2002

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 02/18282

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0246194 A	13-06-2002	WO 0246194 A2	13-06-2002
		US 2002107262 A1	08-08-2002

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI	テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 43/00	Ａ６１Ｐ 43/00 １１１	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100082898
弁理士 西山 雅也
(72)発明者 デラリア，ジョセフ エフ．ジュニア
アメリカ合衆国，ミネソタ ５５１２９，ウッドベリー，キルバーニー ロード １０４２３
(72)発明者 ハラルドソン，チャド エー．
アメリカ合衆国，ミネソタ ５５１２４，アップル バレー，ギャレット アベニュ １４１６５
(72)発明者 ヘプナー，フィリップ ディー．
アメリカ合衆国，ミネソタ ５５１２５，ウッドベリー，ウッドダック ドライブ ６０７ディー
(72)発明者 リンドストローム，カイル ジェイ．
アメリカ合衆国，ウィスコンシン ５４０８２，ホウルトン，カウンティ ロード イー ３８４
(72)発明者 メリル，ブリオン エー．
アメリカ合衆国，ウィスコンシン ５４０２２，リバー フォールズ，イレブンハンドレッドアンドフィフティーフィフス ストリート ノース ８２８０

Ｆターム(参考) 4C065 AA05 BB06 CC01 HH02 JJ03 JJ07 KK01 KK02 KK04 KK09
LL01 PP03 PP04 PP13
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 ZB21 ZB26 ZB33 ZC02