

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5456681号
(P5456681)

(45) 発行日 平成26年4月2日(2014.4.2)

(24) 登録日 平成26年1月17日(2014.1.17)

(51) Int.Cl.

F 1

C 07 D 471/04	(2006.01)	C 07 D 471/04	108 E
A 61 K 31/444	(2006.01)	C 07 D 471/04	108 Z
A 61 K 31/5377	(2006.01)	C 07 D 471/04	C S P
A 61 K 31/496	(2006.01)	C 07 D 471/04	108 Q
A 61 K 31/4545	(2006.01)	A 61 K 31/444	

請求項の数 6 (全 119 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-529359 (P2010-529359)
(86) (22) 出願日	平成20年10月15日 (2008.10.15)
(65) 公表番号	特表2011-500623 (P2011-500623A)
(43) 公表日	平成23年1月6日 (2011.1.6)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2008/063841
(87) 國際公開番号	W02009/050183
(87) 國際公開日	平成21年4月23日 (2009.4.23)
審査請求日	平成23年10月13日 (2011.10.13)
(31) 優先権主張番号	07118726.4
(32) 優先日	平成19年10月17日 (2007.10.17)
(33) 優先権主張國	歐州特許庁 (EP)
(31) 優先権主張番号	08151336.8
(32) 優先日	平成20年2月12日 (2008.2.12)
(33) 優先権主張國	歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	504389991 ノバルティス アーゲー スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 35
(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 卓二
(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葵
(74) 代理人	100106518 弁理士 松谷 道子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ALK阻害剤として有用なイミダゾ[1, 2-a]ピリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の化合物から成る群から選択される化合物：

3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - 7 - ピリジン - 3 - イル - イミダゾ[1, 2-a]ピリジン；

3 - [7 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 3 - イル] - ベンズアミド；

7 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1, 2-a]ピリジン；

3 - [7 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 3 - イル] - ベンズアミド；

7 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2-a]ピリジン；

7 - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1, 2-a]ピリジン；

7 - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2-a]ピリジン；

5 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 7 - イル] - ニコチノニトリル；

3 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 7 -

10

20

イル] - ベンズアルデヒド；

3 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 -

イル] - 安息香酸エチルエステル；

4 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 -

イル] - 安息香酸エチルエステル；

4 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イ

ル] - 安息香酸エチルエステル；

3 - { 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1 , 2 - a]

ピリジン - 7 - イル} - N - メチル - ベンズアミド；

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

ジン - 7 - イル] - ベンズアミド；

N - メチル - 3 - [3 - (2 - m - トリル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピ

リジン - 7 - イル] - ベンズアミド；

3 - { 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1 , 2 - a]

ピリジン - 7 - イル} - フェニルアミン；

3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 7 - ピリジン - 3 - イル -

イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン；

3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - ピリジン - 3 - イル - イミダゾ[1 , 2 -

a]ピリジン；

4 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イ

ル] - ベンズアルデヒド；

3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 7 - (6 - メチル - ピリジ

ン - 3 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン；

7 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イ

ミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン；

N - メチル - 3 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピ

リジン - 7 - イル] - ベンズアミド；

3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ[1 , 2 -

a]ピリジン；

3 - (7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 3 - イル] - ベンズアミ

ド；

2 - メトキシ - 4 - (7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 3 - イル

] - フエノール；

3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ[1 , 2 -

a]ピリジン；

7 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 3 - (3 - ピラゾー

ル - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ - [1 , 2 - a]ピリジン；

7 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 3 - (3 - ピラゾー

ル - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ - [1 , 2 - a]ピリジン；

7 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 3 - (2 - フェニル

- ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a]ピリジン；

7 - (3 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4

- イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a]ピリジン；

N, N - ジメチル - N' - { 3 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [

1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - ベンジル} - プロパン - 1 , 3 - ジアミン；

N, N - ジメチル - N' - { 3 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [

1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - ベンジル} - エタン - 1 , 2 - ジアミン；

7 - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - 3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル -

フェニル) - イミダゾ - [1 , 2 - a]ピリジン；

N' - (4 - { 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリジン(pyridin) - 4 - イル] - イ

10

20

30

40

50

ミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル} - N , N - ジメチル - プロパン - 1 , 3 - ジアミン ;

N , N - ジメチル - N' - { 4 - [3 - (3 - ピラゾール - イル - フェニル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ベンジル} - プロパン - 1 , 3 - ジアミン ;

N , N - ジメチル - N' - { 4 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン(pyridin) - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ベンジル} - プロパン - 1 , 3 - ジアミン ;

[2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチル] - { 3 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ベンジル} - アミン ;

[2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチル] - { 4 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ベンジル} - アミン ;

{ 3 - [3 - (2 - シクロペント - 1 - エニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ベンジル} - エチル - アミン ;

N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] - ピリジン - 7 - イル] - ベンズアミド ;

N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 4 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] - ピリジン - 7 - イル] - ベンズアミド ;

N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 4 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] - ピリジン - 7 - イル] - ベンズアミド ;

(4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - { 4 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] - ピリジン - 7 - イル] - フェニル} - メタノン ;

N - (4 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - 4 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] - ピリジン - 7 - イル] - ベンズアミド ;

5 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] - ピリジン - 7 - イル] - ニコチンアミド ;

5 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] - ピリジン - 7 - イル] - ニコチンアミド ;

[4 - [3 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール ;

[4 - [3 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール ;

4 - (3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ) - シクロヘキサノール ;

4 - (3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ) - シクロヘキサノール ;

4 - (3 - (2 - フラニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ) - シクロヘキサノール ;

4 - { 3 - [2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ} - シクロヘキサノール ;

[4 - [3 - (2 - エトキシ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール ;

[2 - [3 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール ;

3 , 6 - ビス - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン ;

3 - [3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル - N - メチル(metyl)ベンズアミド ;

3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン ;

6 - フラン - 3 - イル - 3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン ;

3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 6 - ピリジン - 3 - イル) - イミダ

10

20

30

40

50

ゾ[1,2-a]ピリジン；
3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-6-ピリジン-4-イル)-イミダ
ゾ[1,2-a]ピリジン；
3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-6-(3-メトキシフェニル)-イミ
ダゾ[1,2-a]ピリジン；
3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-6-(4-メトキシフェニル)-イミ
ダゾ[1,2-a]ピリジン；
N-{3-[3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピ
リジン-6-イル]-フェニル}-アセトアミド；

10

4-[3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン
-6-イル]-N-メチル-ベンズアミド；
3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-6-(メチル-1H-ピラゾール-
4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン；
N-{3-[3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピ
リジン-6-イル]-フェニル}-メタンスルホンアミド；

(1R S, 3R S)-3-[3-(2-クロロ-6-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)
-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール；および
(1R S, 3R S)-3-[3-(2-tert-ブチルアミノ-6-フラン-3-イル-ピ
リジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサ
ノール

20

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

医薬として使用するための、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

肺高血圧、慢性腎臓疾患、急性腎臓疾患、創傷治癒、関節炎、骨粗鬆症、腎臓疾患、筋肉疾患、鬱血性心不全、潰瘍、眼障害、角膜創傷、糖尿病性腎症、神経学的機能障害、アルツハイマー病、アテローム性動脈硬化症、腹膜および真皮下癒着、腎臓線維症、肺線維症、肝臓線維症、B型肝炎、C型肝炎、アルコール誘発肝炎、ヘモクロマトーシス、原発性胆汁性肝硬変、再狭窄、後腹膜線維症、腸間膜線維症、子宮内膜症、ケロイド、癌、異常骨機能、炎症性障害、瘢痕および皮膚の光老化の処置に使用するための、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

増加したカルシウム枯渇または吸収と関連するまたは骨形成および骨におけるカルシウム固定の刺激が望ましい骨状態の処置または予防に使用するための、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および1種以上の薬学的に許容される賦形剤、希釈剤および/または担体を含む、医薬組成物。

【請求項6】

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および1種以上の治療活性併用剤を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、有機化合物および、特に炎症性または閉塞性気道疾患、例えば肺高血圧、肺線維症、肝臓線維症；癌；筋肉疾患、例えば筋萎縮症および筋ジストロフィー、および全身性骨格障害、例えば骨粗鬆症の処置のための医薬としてのそれらの使用に関する。

【発明の概要】

【0002】

10

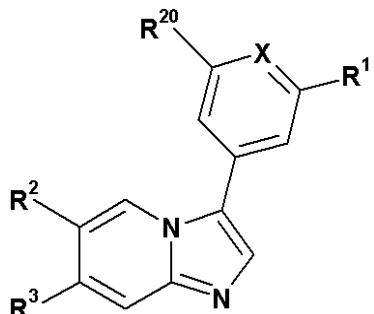
30

40

50

一つの局面において、本発明は、式(I)：

【化1】



10

〔式中、

XはCR⁴またはNであり；

R¹はアリール、ヘテロシクリル、C₁-C₇アルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル、C₅-C₁₀シクロアルケニル、C(O)NR⁵R⁶、ハロ、C₁-C₇アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシリ、C₁-C₇アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボニル、シアノおよびスルホンアミドから選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよびヘテロシクリル基は、所望により各々ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₃-C₈シクロアルキルおよびC₁-C₆アルコキシから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてよく；

20

R²は独立してH、ハロゲン、OH、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₆シクロアルキル、NR⁷R⁸およびZから選択され；

R³は独立してH、ハロゲン、C₂-C₇アルキニル、アリールおよびヘテロシクリルから選択され、ここで、該アルキニル基は所望によりヒドロキシ、シアノ、アミノ、C₁-C₇アルキルアミノおよびハロゲンから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてよく、そしてここで、該アリールおよびヘテロシクリル基は所望により1個以上のR^x基で置換されていてよく、そして各R^xは独立してC₁-C₇アルキル；ヒドロキシリ、カルボニル；アミノカルボニル；C₁-C₇アルキルアミノカルボニル；アミノ；C₁-C₇アルキルアミノ；C₁-C₇アルキルチオ；スルホニルアミノ；カルボニルアミノ；C₁-C₇アルキルカルボニルアミノ；C₁-C₇アルキルアミノカルボニル；C₁-C₇アルキルカルボニル；ハロゲン；オキソ；カルボキシリ；C₁-C₇アルコキシ；ベンジルオキシ；C₁-C₇アルコキシカルボニル；アミノスルホニル；シアノ；スルホニル；スルファニル；スルホキシド；-L-C₃-C₁₀-シクロアルキル、-L-C₅-C₁₀シクロアルケニル；-L-アリール；-L-het；カルボニルオキシ；C₁-C₇アミノアルキル；C₁-C₇アルキルアミノ-C₁-C₇アルキル；C₁-C₇アルキルアミノ-C₁-C₇アルコキシ；C₁-C₇アルキルアミノ-C₁-C₇アルキルカルボニル；および式：P-NH-Q-Tの基から選択され、ここで、各R^x基自体、所望により独立してOH、COOH、ハロゲン、C₁-C₇アルキル、アリール、アミノ、C₁-C₇アルキルアミノ、het、シアノ、スルホニル、スルファニル、スルホキシド、ヒドロキシ-C₁-C₇アルキル、C₁-C₇アルコキシ、C₁-C₇アルコキシカルボニルおよびC₁-C₇アルキルアミノ-C₁-C₇アルキルから選択される1個以上の置換基で置換されていてよく；または

30

2個のR^x基が存在するとき、それらは一体となってR³に縮合した環系を形成してよく、該環系は、所望により各々ヒドロキシリ、C₁-C₇アルキル、アリール、アミノ、C₁-C₇アルキルアミノ、ヘテロシクリル、シアノ、ハロ、スルホニル、スルファニル、スルホキシド、ヒドロキシ-C₁-C₇アルキル、C₁-C₇アルコキシおよびC₁-C₇アルキルアミノ-C₁-C₇アルキルから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてよく；

40

50

各 L は独立して結合、 - C(O) - 、 - C(O)NH - 、 C₁ - C₆ アルキレンリンカー、 C₁ - C₆ アルキレンカルボニルリンカーまたは C₁ - C₆ アルキレンオキシリリンカーであり；

P は - C(O) - 、 C₁ - C₆ アルキレンリンカー、 C₁ - C₆ アルキレンカルボニルリンカーまたは C₁ - C₆ アルキレンオキシリリンカーであり；

Q は - C(O) - 、 C₁ - C₆ アルキレンリンカーまたは C₁ - C₆ アルキレンカルボニルリンカーであり；

T はアリール、 het、 NR^aR^b または C₃ - C₈ シクロアルキルであり；

R^a および R^b は各々 H および C₁ - C₆ アルキルから独立して選択され；

R⁴ は H、 OH および C₁ - C₃ アルコキシから選択され；

10

R⁵、 R⁶ および R⁷ は各々 H および C₁ - C₆ アルキルから独立して選択され；

R⁸ は C₅ - C₇ シクロアルキルおよび 5 または 6 員ヘテロ環式基から選択され、 各々 C₁ - C₆ アルキル、 C₁ - C₆ アルコキシおよび OH から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよく；

Z は 5 または 6 員ヘテロアリールおよびアリールから選択され、 各々 C₁ - C₆ アルキル、 C₁ - C₆ アルコキシ、 C₃ - C₈ シクロアルキル、 OH、 CN、 ハロ、 - C(O)H、 - C(O)OC₁ - C₆ アルキル、 - C(O)NR⁹R¹⁰、 -(CH₂)_pNR¹¹R¹²、 -(CH₂)_nhet、 - NR¹³C(O)C₁ - C₆ アルキル、 - S(O)₂NHR¹⁴ および - NR¹⁴S(O)₂C₁ - C₆ アルキルから独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよく、 ここで各アルキル基は所望により OH、 COOR^c およびハロゲンで置換されていてよく；

20

各 het は各々独立して所望により OH、 C₁ - C₆ アルキルおよび C₁ - C₆ アルコキシから独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよい 5 または 6 員ヘテロ環式基であり；

【0003】

R^c は H または C₁ - C₆ アルキルであり；

n および p は各々独立して 0、 1 または 2 であり；

R⁹、 R¹¹、 R¹³ および R¹⁴ は各々 H、 C₁ - C₆ アルキル、 C₁ - C₆ ハロアルキル、 C₁ - C₆ ヒドロキシアルキルおよび C₃ - C₈ シクロアルキルから独立して選択され；

30

R¹⁰ は H、 C₁ - C₆ アルキル、 C₁ - C₆ ヒドロキシアルキル、 -(CH₂)_mNR¹⁵R¹⁶、 -(CH₂)_tCOOR^d および C₅ - C₇ シクロアルキル(所望により OH、 C₁ - C₃ アルキルおよび C₁ - C₃ アルコキシから独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよい)から選択され； または

R⁹ および R¹⁰ は、 それらが結合している窒素原子と一体となって 5 または 6 員ヘテロ環式基を形成し、 それは所望により N、 O および S から選択される 1 個以上のさらなるヘテロ原子を含んでよく、 該ヘテロ環式基は所望により OH、 C₁ - C₃ アルキルおよび C₁ - C₃ アルコキシから独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよく； m は 2 または 3 であり；

t は 1、 2 または 3 であり；

40

R^d は H または C₁ - C₆ アルキルであり；

R¹² は H、 C₁ - C₆ アルキルおよび (CH₂)_qNR¹⁷R¹⁸ から選択され；

q は 2、 3 または 4 であり；

R¹⁵、 R¹⁶、 R¹⁷ および R¹⁸ は各々 H および C₁ - C₃ アルキルから独立して選択され； または

R¹⁵ および R¹⁶ は、 それらが結合している窒素原子と一体となって 5 または 6 員ヘテロ環式基を形成し、 それは所望により N、 O および S から選択される 1 個以上のさらなるヘテロ原子を含んでよく、 該ヘテロ環式基は所望により OH、 C₁ - C₃ アルキルおよび C₁ - C₃ アルコキシから独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよく； または

50

R¹～R⁷およびR¹～R⁸は、それらが結合している窒素原子と一体となって5または6員ヘテロ環式基を形成し、それは所望によりN、OおよびSから選択される1個以上のさらなるヘテロ原子を含んでよく、該ヘテロ環式基は所望によりOH、C₁～C₃アルキルおよびC₁～C₃アルコキシから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてよく；R²～R⁶はH、ハロ、NR²～R⁶およびOR²～R⁶から選択され；そしてR²～R⁴、R²～R⁵およびR²～R⁶は各々H、C₁～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキル(cycloalkyl)から独立して選択され；またはR²～R⁴およびR²～R⁵は、それらが結合している窒素原子と一体となって、4、5または6員N含有ヘテロ環式基を形成する；ただしR³がH以外であるとき、R²はH、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシまたはC₃～C₆シクロアルキル(cycloalkyl)であり；そしてR³がHであるとき、R²はハロゲン、NR⁷～R⁸またはZである。】
の化合物を提供する

【0004】

上記で定義した本発明の一態様において、R¹はC(O)NR⁵R⁶、C₁～C₆アルコキシ、C₅～C₆シクロアルケニル、ハロゲン、5または6員ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで該シクロアルケニル、ヘテロアリールおよびアリール基は所望によりハロゲン、C₁～C₆アルキルおよびC₁～C₆アルコキシから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてよい。

【0005】

上記で定義した本発明のさらなる態様において、R³はH、所望により置換されていてよいフェニルまたは所望により置換されていてよいピリジニルである。

【0006】

上記で定義した本発明のさらなる態様において、R³はH、フェニルまたはピリジニルであり、ここで該フェニルおよびピリジニル基は所望によりC₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、OH、CN、ハロ、-C(O)H、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NR⁹R¹⁰、-(CH₂)_pNR¹¹R¹²、-(CH₂)_nhet、-NR¹³C(O)C₁～C₆アルキルおよび-NR¹⁴S(O)₂C₁～C₆アルキルから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてよく；

R⁹、R¹¹、R¹³およびR¹⁴は各々HおよびC₁～C₃アルキルから独立して選択され；

R¹～R⁶はH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、-(CH₂)_mNR¹～R⁶およびC₅～C₇シクロアルキル(所望によりOH、C₁～C₃アルキルおよびC₁～C₃アルコキシから選択される1個以上の置換基で置換されていてよい)から選択され；または

R⁹およびR¹⁰は、それらが結合している窒素原子と一体となって5または6員ヘテロ環式基を形成し、それは所望によりN、OおよびSから選択される1個以上のさらなるヘテロ原子を含んでよく、該ヘテロ環式基は所望によりOH、C₁～C₃アルキルおよびC₁～C₃アルコキシから選択される1個以上の置換基で置換されていてよく；そしてmは2または3である。

上記で定義した本発明のさらに別の態様において、R⁴はHである。

【0007】

本発明のなお別の態様において、次のものから選択される式(I)の化合物が提供される：

3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - 7 - ピリジン - 3 - イル - イミダゾ[1,2-a]ピリジン；

3 - [7 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 3 - イル] - ベンズアミド；

7 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1,2-a]ピリジン；

3 - [7 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - イミダゾ[1,2-a]ピリ

10

20

30

40

50

ジン - 3 - イル] - ベンズアミド ;
 7 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - フェニル - ピリジン
 - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン ;
 7 - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 - (3 - ピラ
 ゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン ;
 7 - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 - (2 - フェ
 ニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン ;
 5 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 -
 イル] - ニコチノニトリル ;
 3 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 -
 イル] - ベンズアルデヒド ;
 3 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 -
 イル] - 安息香酸エチルエステル ;
 4 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 -
 イル] - 安息香酸エチルエステル ;
 4 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イ
 ル] - 安息香酸エチルエステル ;
 3 - {3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]
 ピリジン - 7 - イル} - N - メチル - ベンズアミド ;
 N - メチル - 3 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリ
 ジン - 7 - イル] - ベンズアミド ;
 N - メチル - 3 - [3 - (2 - m - トリル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリ
 ジン - 7 - イル] - ベンズアミド ;
 3 - {3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]
 ピリジン - 7 - イル} - フェニルアミン ;
 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 7 - ピリジン - 3 - イル -
 イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン ;
 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - ピリジン - 3 - イル - イミダゾ[1, 2 -
 a]ピリジン ;
 4 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イ
 ル] - ベンズアルデヒド ;
 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 7 - (6 - メチル - ピリジ
 シン - 3 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン ;
 7 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イ
 ミダゾ[1, 2 - a]ピリジン ;
 N - メチル - 3 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリ
 ジン - 7 - イル] - ベンズアミド ;
 3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ[1, 2 -
 a]ピリジン ;
 3 - (7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル] - ベンズアミ
 ド ;
 【0008】
 2 - メトキシ - 4 - (7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル
] - フェノール ;
 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ[1, 2 -
 a]ピリジン ;
 7 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 3 - (3 - ピラゾ
 ゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン ;
 7 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 3 - (3 - ピラゾ
 ゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン ;

7 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン ;

7 - (3 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン ;

N , N - ジメチル - N ' - { 3 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ベンジル } - プロパン - 1 , 3 - ジアミン ;

N , N - ジメチル - N ' - { 3 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ベンジル } - エタン - 1 , 2 - ジアミン ;

7 - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - 3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン ;

N ' - (4 - { 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリジン (pyridin) - 4 - イル] - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル } - N , N - ジメチル - プロパン - 1 , 3 - ジアミン ;

N , N - ジメチル - N ' - { 4 - [3 - (3 - ピラゾール - イル - フェニル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ベンジル } - プロパン - 1 , 3 - ジアミン ;

N , N - ジメチル - N ' - { 4 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン (pyridin) - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ベンジル } - プロパン - 1 , 3 - ジアミン ;

[2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチル] - { 3 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ベンジル } - アミン ;

[2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチル] - { 4 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ベンジル } - アミン ;

{ 3 - [3 - (2 - シクロペント - 1 - エニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ベンジル } - エチル - アミン ;

N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] - ピリジン - 7 - イル] - ベンズアミド ;

N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 4 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] - ピリジン - 7 - イル] - ベンズアミド ;

N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 4 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] - ピリジン - 7 - イル] - ベンズアミド ;

(4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - { 4 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] - ピリジン - 7 - イル] - フェニル } - メタノン ;

N - (4 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - 4 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] - ピリジン - 7 - イル] - ベンズアミド ;

5 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] - ピリジン - 7 - イル] - ニコチンアミド ;

5 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] - ピリジン - 7 - イル] - ニコチンアミド ;

[4 - [3 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール ;

【 0 0 0 9 】
[4 - [3 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール ;

4 - (3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ) - シクロヘキサノール ;

4 - (3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ) - シクロヘキサノール ;

4 - (3 - (2 - フラニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ) - シクロヘキサノール ;

4 - { 3 - [2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ } - シクロヘキサノール ;

10

20

30

40

50

[4 - [3 - (2 - エトキシ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール ;
 [2 - [3 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール ;
 3 , 6 - ピス - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a] ピリジン ;
 3 - [3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル - N - メチル(metyl)ベンズアミド ;
 3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a] ピリジン ;
 6 - フラン - 3 - イル - 3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a] ピリジン ;
 3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 6 - ピリジン - 3 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a] ピリジン ;
 3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 6 - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a] ピリジン ;
 3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 6 - (3 - メトキシフェニル) - イミダゾ[1 , 2 - a] ピリジン ;
 3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - イミダゾ[1 , 2 - a] ピリジン ;
 N - { 3 - [3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - フェニル } - アセトアミド ;
 4 - [3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - N - メチル - ベンズアミド ;
 3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 6 - (メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a] ピリジン ;
 N - { 3 - [3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - フェニル } - メタンスルホンアミド ;
 (1 R S , 3 R S - 3 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール ; および
 (1 R S , 3 R S) - 3 - [3 - (2 - t e r t - ブチルアミノ - 6 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール 。
 【 0 0 1 0 】

ここに記載した態様において、ある 1 個の可変基のみが定義されているとき、残りの可変基は、ここに記載した任意の態様に定義された通りであることを意図する。故に、本発明は、可変基の限定された定義の組み合わせを定義する。

【 0 0 1 1 】

ここで使用する下記用語は、下記の意味を有することを意図する：
 ここで使用する“所望により置換されていてよい”は、記載された基が置換されていないか、またはその前に列記された基の任意の 1 個または任意の組み合わせで 1 個所、 2 個所または 3 個所を置換され得ることを意味する。

【 0 0 1 2 】

ここで使用する“ハロ”または“ハロゲン”は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

ここで使用する“C₁ - C₃アルキル”、“C₁ - C₆アルキル”、“C₁ - C₇アルキル”などは、1 ~ 3 個、6 個または 7 個の(または適当な数の)炭素原子を含む直鎖、分枝鎖または環状アルキルを意味し、これは 1 個以上の基で置換されていてよい。

【 0 0 1 3 】

ここで使用する“アリール”は、炭素環式アリールまたはビアリールを意味する。好ましくは、それは、6 - 15 環炭素原子を有する芳香族基を意味する。それは单環式、二環

10

20

30

40

50

式または三環式であり得て、1個以上の基で置換されていてよい。C₆ - C₁₅ - アリール基の例は、フェニル、フェニレン、ベンゼントリイル、インダニル、ナフチル、ナフチレン、ナフタレントリイルおよびアントラセニルを含み、これらに限定されない。

【0014】

“ヘテロシクリル”は、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1個の環へテロ原子を含む4-14員へテロ環式環を意味し、これは、飽和でも、部分的に飽和でも不飽和でもよい。4-14員へテロ環式基の例は、フラン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、イソトリニアゾール、テトラゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、ピリジン、ピペリジン、ピラジン、オキサゾール、イソオキサゾール、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、ピペラジン、ピロリジン、ピロリジノン、ピリジノン、モルホリン、トリアジン、オキサジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサン、1,4-オキサチアン、インダゾール、キノリン、インドール、チアゾール、チオフェン、イソキノリン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、ベンゾジオキソール、ベンゾイミダゾールまたはテトラヒドロナフチリジンを含み、これらに限定されない。4-14員へテロ環式基は置換されていても置換されていてよい。

“ヘテロシクリル”はヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキル基を含む。

【0015】

“ヘテロアリール”は、5~18環原子(その1個以上がO、NまたはSから選択されるヘテロ原子である)を含む、芳香族性単環式または二環式炭化水素を意味する。好ましくは1個または2個のヘテロ原子が存在する。ヘテロアリール(ヘテロ環式アリール)は、例えば：ピリジル、インドリル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、フラニル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニルである。ヘテロアリール基は置換されていても置換されてもよい。

【0016】

“ヘテロシクロアルキル”は、飽和でも不飽和でもよい、1個以上、好ましくは1~3個のO、NまたはSから選択されるヘテロ原子を含む单、二または三環式炭化水素を意味する。好ましくは3~18環原子を含む。用語ヘテロシクロアルキルは架橋ヘテロシクロアルキル基、例えば3-ヒドロキシ-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-8-イルおよび縮合環系も含むことを意図する。ヘテロシクロアルキル基は置換されていても置換されてもよい。

【0017】

“C₃-C₁₀-シクロアルキル”は、3~10個の環炭素原子を有する完全に飽和された炭素環式環、例えば单環式基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシリル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルまたはシクロデシル、または二環式基、例えばビシクロヘプチルまたはビシクロオクチルを意味する。異なる炭素原子数が明記されている可能性があり、この定義はそれに応じて訂正される。シクロアルキル基は置換されていても置換されてもよい。

【0018】

“C₅-C₁₀-シクロアルケニル”は、5~10個の環炭素原子を有する部分的に飽和された炭素環式環、例えば单環式基、例えばシクロペンテニルまたはシクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルまたはシクロノネニル、または二環式基、例えばビシクロヘプテニルまたはビシクロオクテニルを意味する。環または環系は1個以上の炭素-炭素二重結合を含み得る。異なる炭素原子数が明記されている可能性があり、この定義はそれに応じて訂正される。シクロアルケニル基は置換されていても置換されてもよい。

10

20

30

40

50

【0019】

ここで使用する“C₁ - C₇ - ハロアルキル”は、1個以上ハロゲン原子、好ましくは1個、2個または3個のハロゲン原子で置換された前記で定義したC₁ - C₇ - アルキルを意味する。異なる炭素原子数が明記されている可能性があり、この定義はそれに応じて訂正される。

【0020】

ここで使用する“C₁ - C₇ - アルキルアミノ”は、前記で定義した1個または2個の同一または異なり得るC₁ - C₇ - アルキル基で置換されたアミノを意味する。異なる炭素原子数が明記されている可能性があり、この定義はそれに応じて訂正される。

【0021】

ここで使用する“C₁ - C₇ - アルコキシ”は、1～7個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖アルコキシを意味する。異なる炭素原子数が明記されている可能性があり、この定義はそれに応じて訂正される。

【0022】

本明細書および添付した特許請求の範囲において、文脈から他の解釈が必要でない限り、用語“含む”、または語尾変形、例えば“含み”または“含んで”は、記載した整数もしくは工程または整数もしくは工程の群を含むが、全ての他の整数もしくは工程または整数もしくは工程の群を除外しないことを意味することは理解されるべきである。

【0023】

塩基性中心を含む式(I)の化合物は、酸付加塩、特に薬学的に許容される酸付加塩を形成できる。式(I)の化合物の薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸、例えば、ハロゲン化水素酸、例えばフッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸；および有機酸、例えば脂肪族モノカルボン酸、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸および酪酸、カブリル酸、ジクロロ酢酸、馬尿酸、脂肪族ヒドロキシ酸、例えば乳酸、クエン酸、酒石酸またはリンゴ酸、グルコン酸、マンデル酸、ジカルボン酸、例えばマレイン酸またはコハク酸、アジピン酸、アスパラギン酸、フマル酸、グルタミン酸、マロン酸、セバシン酸、芳香族性カルボン酸、例えば安息香酸、p-クロロ-安息香酸、ニコチン酸、ジフェニル酢酸またはトリフェニル酢酸、芳香族性ヒドロキシ酸、例えばo-ヒドロキシ安息香酸、p-ヒドロキシ安息香酸、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸または3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、およびスルホン酸、例えばメタンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸、エタンスルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸、(+)-カンファー-10-スルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸のものを含む。これらの塩は、式(I)の化合物から既知の塩形成法により製造し得る。薬学的に許容される溶媒和物は一般に水和物である。

【0024】

酸性基、例えばカルボキシル基を含む式(I)の化合物はまた塩基、特に薬学的に許容される塩基、例えば当分野で既知のものと塩を形成できる；適当なかかる塩は、金属塩、特にアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩、またはアンモニアまたは薬学的に許容される有機アミン類またはヘテロ環式塩基、例えばエタノールアミン類、ベンジルアミン類またはピリジン、アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、ジエタノールアミン、4-(2-ヒドロキシ-エチル)モルホリン、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン、N-メチルグルタミン、ピペラジン、トリエタノール-アミンまたはトロメタミンとの塩を含む。これらの塩は、式(I)の化合物から既知の塩形成法により製造し得る。酸性、例えばカルボキシル基を含む式(I)の化合物はまた、4級アンモニウム中心を持つ双性イオンとしても存在し得る。

【0025】

遊離形の本発明の化合物は、慣用の方法で塩に変換でき、その逆も可能である。遊離または塩形の化合物は水和物または結晶化に使用した溶媒を含む溶媒和物の形で得ることができる。本発明の化合物は、慣用の方法で反応混合物から単離し、精製できる。異性体、

10

20

30

40

50

例えばエナンチオマーは、慣用の方法で、例えば分別結晶または対応して不斉に置換された、例えば光学活性の、出発物質からの不斉合成により得ることができる。

【0026】

いくつかの本発明の化合物は、少なくとも1種の不斉炭素原子を有し、故に、個々の光学活性異性体形態またはその混合物、例えばラセミ混合物として存在する。さらなる不斉中心が存在する場合、本発明はまた個々の光学活性異性体ならびにその混合物、例えばジアステレオマー混合物の両方を包含する。

【0027】

本発明は全てのかかる形態、特に純粋異性体形態を含む。異なる異性体形態を慣用法により分離または分割してよく、またはある異性体を慣用の合成方法でまたは；立体特異的または不斉合成により得てよい。本発明の化合物は医薬組成物における使用を意図するため、それらはいずれも好ましくは実質的に純粋な形態で、例えば少なくとも60%純粋、より適切には少なくとも75%純粋および好ましくは少なくとも85%、特に少なくとも98%純粋な形態で提供されることは容易に理解されよう(%は重量基準の重量に基づく)。本化合物の不純生成物を使用して、医薬組成物において使用するより純粋な形態を製造し得る；これらのあまり純粋ではない本化合物の生成物は、少なくとも1%、より適切には少なくとも5%および好ましくは10~59%の本発明の化合物を含む。

10

【0028】

本発明は、1個以上の原子が同じ原子数であるが、原子質量または質量数が天然で見られる原子質量または質量数と異なる原子で置換された、全ての薬学的に許容される同位体標識された本発明の化合物を含む。本発明の化合物に包含するために適当な同位体は、水素の同位体、例えば²Hおよび³H、炭素の同位体、例えば¹¹C、¹³Cおよび¹⁴C、塩素の同位体、例えば³⁶Cl、フッ素の同位体、例えば¹⁸F、ヨウ素の同位体、例えば¹²³Iおよび¹²⁵I、窒素の同位体、例えば¹³Nおよび¹⁵N、酸素の同位体、例えば¹⁵O、¹⁷Oおよび¹⁸O、および硫黄の同位体、例えば³⁵Sを含む。

20

【0029】

ある種の同位体標識された本発明の化合物、例えば放射性同位体を含む化合物は、薬剤および/または基質組織分布試験に有用である。放射性同位体トリチウム(³H)および炭素-14(¹⁴C)が、その取り込みの容易さおよび容易な検出手段の観点から、この目的に特に有用である。重い同位体、例えば重水素(²H)での置換は、大きな代謝安定性に起因するある種の治療的利点、例えばインビボ半減期の延長または必要量の減少を提供し得、故に、ある状況においては好ましい可能性がある。ポジトロン放出同位体、例えば¹¹C、¹⁸F、¹⁵O、および¹³Nでの置換は、基質受容体占拠を試験するための陽電子放出断層撮影(PET)試験に有用であり得る。

30

【0030】

同位体標識された本発明の化合物は、一般に、当業者に既知の慣用の技術を使用して、または、添付の実施例に記載した方法に準じた方法で、以前に使用した標識されていない反応物の代わりに同位体標識された反応物を使用して製造できる。

【0031】

本発明の薬学的に許容される溶媒和物は、結晶化に使用する溶媒が同位体置換されている、例えばD₂O、d₆-アセトンまたはd₆-DMSOであり得るものも含む。

40

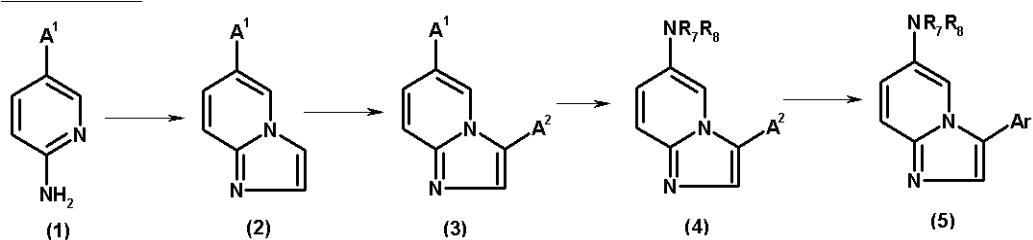
【0032】

合成

本発明の化合物は、下記の一般的合成経路により合成してよく、その具体例は実施例に詳述する。

【化2】

スキーム1

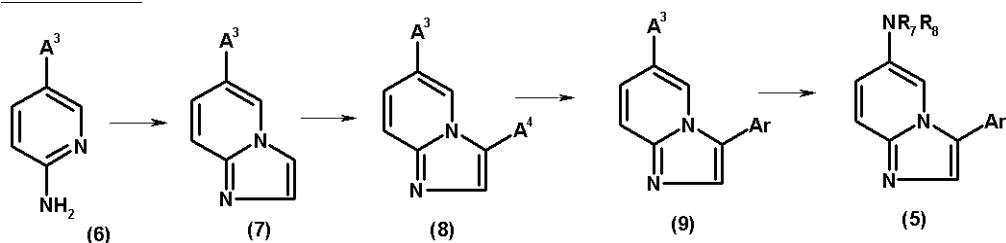


[式中、A¹およびA²は異なるハロゲン原子であり、R⁷およびR⁸は上記で定義の通りであり、Arは式(I)に従う置換された6員芳香環であり、そして式(5)の化合物は、R²がNR⁷R⁸であり、そしてR³がHである式(I)の化合物である]。望む特定の化合物は、適当な出発物質、反応体および反応条件を選択することにより製造できる。

【0033】

【化3】

スキーム2

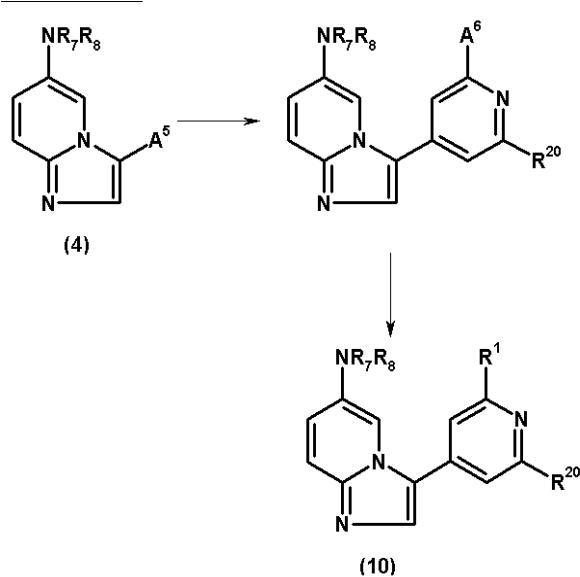


[式中、A³およびA⁴は異なるハロゲン原子であり、そしてR⁷、R⁸およびArは上記で定義の通りである]。同様に、望む特定の化合物は、適当な出発物質、反応体および反応条件を選択することにより製造できる。

【0034】

【化4】

スキーム3

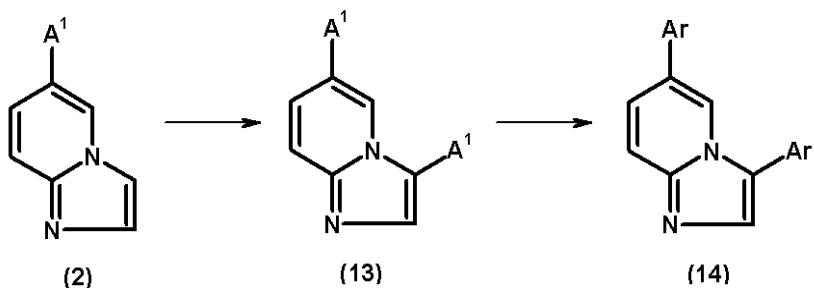


式(10)の化合物(これは、R²がNR⁷R⁸であり、R³がHであり、そしてXがNである式(I)の化合物である)は、スキーム3に従い式(4)の化合物から形成できる。このスキームにおいて、A⁵およびA⁶は各自独立して同一でも異なってもよいハロゲン原子であり、そしてR¹、R⁷、R⁸およびR²⁰は上記で定義の通りである。

【0035】

【化 5】

スキーム4

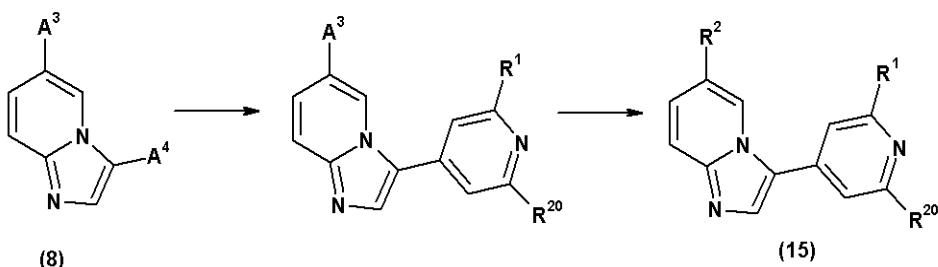


式(14)の化合物(これは、 R^2 が上記で定義したA_rと同じ基であり、そして R^3 がHである式(I)の化合物である)は、スキーム4に従い、式(2)の化合物から形成できる。このスキームにおいて、A¹およびA_rは上記で定義の通りである。

(0 0 3 6)

【化 6】

スキーム5



式(15)の化合物(これは、XがNであり、そしてR³がHである式(I)の化合物である)は、スキーム5に従い式(8)の化合物から形成できる。このスキームにおいて、A³、A⁴、R¹、R²およびR²⁰は上記で定義の通りである。

【 0 0 3 7 】

上記スキームは R^2 が H 以外であり、そして R^3 が H である式(I)の化合物の合成を示す。しかしながら、当業者は、 R^3 が H 以外である式(I)の化合物を、適当な出発物質、反応体および反応条件を使用して類似の合成経路を使用して合成できることを認識する。同様に、X が CR⁴ である式(I)の化合物は、ピリジニル反応体の代わりに適当なフェニル反応体を使用して、類似の合成経路を使用して合成できる。

[0 0 3 8]

式(I)の化合物は、例えば、実施例に手術する反応および技術を使用してまたはその変法により製造できる。本反応は、用いる反応物および材料に適切な、そして行う変換に適切な溶媒中で行い得る。有機合成の当業者には、分子上に存在する官能基を、意図する変換に一致させなければならないことは理解されよう。これは、所望の本発明の化合物を得るために、合成工程の順番を変える、または、一つの特定の方法スキームを他のものから選択する判断を必要とすることがある。

[0 0 3 9]

上記反応スキームに示す合成中間体および最終生成物上の種々の置換基は、当業者に理解される通り、必要なとき適当な保護基を伴い十分に同化された形態で存在でき、または当業者に周知の方法によりその後にその最終形態に同化できる前駆体形態で存在できる。置換基はまた合成経路の間の種々の段階で、または、一連の合成の完了後に添加してもよい。多くの場合、一般的に使用される官能基操作を使用して一つの中間体を他の中間体に、または一つの式(I)の化合物を他の式(I)の化合物に変換できる。かかる操作の例は、エステルまたはケトンからアルコールへの変換；エステルからケトンへの変換；エステル、酸およびアミドの相互変換；アルコールおよびアミンのアルキル化、アシル化およびスルホニル化；およびその他多数である。置換基はまた一般的な反応、例えばアルキル化、

アシル化、ハロゲン化または酸化を使用しても付加できる。かかる操作は当分野で既知であり、多くの参考書がかかる操作の手順および方法を要約している。多くの官能基操作、ならびに有機合成の分野において一般的に使用される他の変換についての有機合成の初級文献の例および参考を示すいくつかのかかる参考書は、March's Organic Chemistry, 5th Edition, Wiley and Chichester, Eds. (2001); Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky et al. (series editors), Pergamon (1995); およびComprehensive Organic Synthesis, Trost and Fleming (series editors), Pergamon (1991)である。この分野における何らかの合成経路の計画における他の主要な懸念は、本明細書に記載する化合物に存在する反応性官能基の保護に使用するための保護基の賢明な判断であることも認識されよう。同じ分子内の複数の保護基を、望む結果によって、これらの保護基の各々が同じ分子内の他の保護基を除去せずに除去できるように、または、数個の保護基が同じ反応工程を使用して除去できるように選択できる。訓練された実施者に対する多くの代替を記載する信頼すべき記述は、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons (1999)である。

【0040】

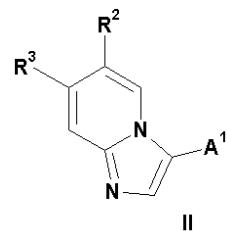
本発明のさらなる局面として、遊離または塩または溶媒和物形態の式(I)の化合物の製造方法も提供される。

【0041】

本発明のさらなる局面によって、次の工程を含む式(I)の化合物の製造方法が提供される：

(a) 式(II)

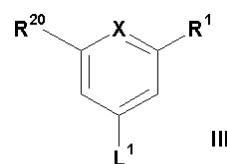
【化7】



[式中、R² および R³ は上記で定義の通りであり、そして A¹ はハロゲン原子である。]

の化合物と、式(III)

【化8】



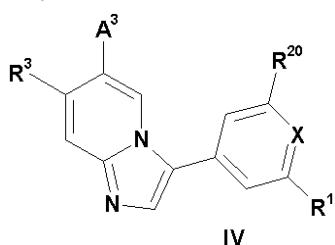
[式中、X、R¹ および R^{2⁰} は上記で定義の通りであり、そして L¹ はボロン酸またはボロン酸無水物基である。]

の化合物を反応させるか；または

【0042】

(b) 式(IV)

【化9】



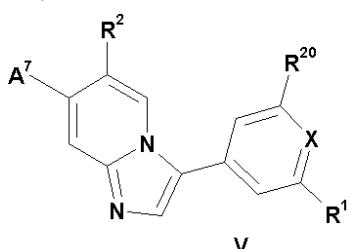
[式中、X、R¹、R³およびR²⁰は上記で定義の通りであり、そしてA³はハロゲン原子である。]

の化合物と、式R²L²(式中、R²は上記で定義の通りであり、そしてL²はボロン酸またはボロン酸無水物基である)を有する化合物を反応させるか；または

【0043】

(c)式(V)

【化10】



[式中、X、R¹、R²およびR²⁰は上記で定義の通りであり、そしてA⁷はハロゲン原子である。]

の化合物と、式R³L³(式中、R³は上記で定義の通りであり、そしてL³はボロン酸またはボロン酸無水物基である)を有する化合物を反応させる。

【0044】

本発明の薬剤は、アクチビン様キナーゼ(“ALK”) - 5 阻害剤として作用する。少なくともこれらの化合物の多くはまたALK - 4 阻害剤としても作用する。

【0045】

TGF - 1は、1回膜貫通型セリン / スレオニンキナーゼ受容体のファミリーを介してシグナル伝達する、TGF - 類、アクチビン類、インヒビン類、骨形成タンパク質およびミュラー管抑制物質を含む、サイトカイン類のファミリーの原型メンバーである。これらの受容体はI型またはアクチビン様キナーゼ(ALK)受容体、およびII型受容体の2種に分けることができる。ALK受容体は、ALK受容体が(a)セリン / スレオニン富細胞内テイルを欠く、(b)複数のI型受容体の間で非常に相同意であるセリン / スレオニンキナーゼドメインを有する、および(c)グリシンおよびセリン残基に富む領域から成る、GSドメインと呼ばれる共通配列モチーフを共有する点でII型受容体と区別される。GSドメインは細胞内キナーゼドメインのアミノ末端にあり、II型受容体による活性化に重要である。TGF - シグナル伝達はALKおよびII型受容体の両方を必要とする事を示すいくつかの研究がある。具体的に、II型受容体は、TGF - 存在下でTGF - のI型受容体、ALK5のGSドメインをリン酸化する。続いて、ALK5が、細胞質タンパク質smad2およびsmad3を、2個のカルボキシ末端セリンでリン酸化する。このリン酸化smadタンパク質が核に移動し、細胞外マトリックスの酸性に関与する遺伝子を活性化する。故に、好ましい本発明の化合物は、それらがI型受容体を阻害する点で選択的である。

【0046】

アクチビン類は、TGF - に類似した方法でシグナルを伝達する。アクチビン類はアクチビンII型受容体(ActRIIB)であるセリン / スレオニンキナーゼに結合し、活性化II型受容体が、ALK4のGS領域におけるセリン / スレオニン残基を過リン酸化する。

10

20

30

40

50

続いて、この活性化 A L K 4 が S m a d 2 および S m a d 3 をリン酸化する。その結果形成される S m a d 4 と複合体化したヘテロ S m a d が、遺伝子転写のアクチビン誘発制御をもたらす。

【 0 0 4 7 】

T G F - 1 軸の活性化および細胞外マトリックスの拡大は、慢性腎臓疾患および血管疾患の発症の早期のかつ永続性の寄与因子である。Border W.A., et al, N. Engl. J. Med., 1994; 331(19), 1286-92。さらに、T G F - 1 は、T G F - 1 受容体 A L K 5 による s m a d 3 リン酸化の活性化を介して、硬化性沈着物の成分であるフィブロネクチンおよびプラスミノーゲンアクティベーター阻害剤 - 1 の形成に役割を有する。Zhang Y., et al, Nature, 1998; 394(6696), 909-13; Usui T., et al, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1998; 39(11), 1981-9。 10

【 0 0 4 8 】

腎臓および心血管系における進行性線維症は罹病および死亡の主要な原因であり、健康管理費用の大きな寄与因子である。T G F - 1 は、多くの腎臓線維性障害と関連付けられている。Border W.A., et al, N. Engl. J. Med., 1994; 331(19), 1286-92。T G F - 1 は急性および慢性糸球体腎炎(Yoshioka K., et al, Lab. Invest., 1993; 68(2), 15 4-63)、糖尿病性腎症(Yamamoto, T., et al, 1993, PNAS 90, 1814-1818)、同種移植片拒絶反応、H I V腎症およびアンギオテンシン誘発腎症(Border W.A., et al, N. Engl. 5 J. Med., 1994; 331(19), 1286-92)で上昇する。これらの疾患における高レベルのT G F - 1 発現は細胞外マトリックス産生と一致する。3 系統の証拠が、T G F - 1 とマトリックス形成の因果関係を示唆する。第一に、インビトロで外因性 T G F - 1 により、正常糸球体、メサンギウム細胞および非腎臓細胞を誘発し、細胞外マトリックスタンパク質産生およびプロテアーゼ活性阻害ができる。第二に、T G F - 1 に対する中和抗体は、腎炎ラットにおける細胞外マトリックスの蓄積を阻止できる。第三に、T G F - 1 トランジエニックマウスは、または正常ラット腎臓への T G F - 1 遺伝子のインビポトランスフェクションは、糸球体硬化症の急性の発症を引き起こす。Kopp J.B., et al, Lab. Invest., 1996; 74(6), 991-1003。故に、T G F - 1 活性阻は慢性腎臓疾患における治療的介入として示唆される。 20

【 0 0 4 9 】

T G F - 1 およびその受容体は傷害された血管で上昇し、血管形成術後の新生内膜の形成において示される(Saltis J., et al, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1996; 23(3), 193-200)。加えて、T G F - 1 はインビトロで平滑筋細胞(“ S M C ”)移動の強力な刺激因子であり、動脈壁における S M C 移動は、アテローム性動脈硬化症および再狭窄の病因の寄与因子である。さらに、総コレステロールに対する内皮細胞産物の多変量解析において、T G F - 1 受容体 A L K 5 は総コレステロールと相関する($P < 0.001$)(Blann A.D., et al, Atherosclerosis, 1996; 120(1-2), 221-6)。さらに、ヒト動脈硬化病変由来の S M C では、A L K 5 / T G F - 1 型受容体比が上昇している。T G F - 1 が線維増殖性血管病巣において過発現されているため、受容体 - I 異型細胞はゆっくりではあるが制御されない方法で増殖され、一方で細胞外マトリックス成分を過剰発現する(McCaffrey T.A., et al, Jr., J. Clin. Invest., 1995; 96(6), 2667-75)。T G F - 1 は、能動的マトリックス合成が起こる場所である動脈硬化病変における非泡沫状マクロファージに対して免疫局在性であり、非泡沫状マクロファージが、T G F - 1 依存的機構を介するアテローム硬化性リモデリングにおけるマトリックス遺伝子発現に酸化し得ることを示唆する。故に、A L K 5 に対する T G F - 1 の作用の阻害もまたアテローム性動脈硬化症および再狭窄で指示される。 40

【 0 0 5 0 】

肝臓線維症は、B 型肝炎およびC 型肝炎ウイルス、アルコールまたは薬剤、および自己免疫性疾患のような多くの因子により引き金を引かれる慢性肝臓傷害に対するアンバランスな創傷治癒応答の結果である。最終的に、肝臓線維症は生命を脅かす硬変および肝臓癌に至り得る(Gressner et al (2006) J. Cell. Mol. Med. 2006, 10(1): 76-99)によるレビ 50

ユー文献を参照のこと)。

【0051】

数種の細胞シグナル伝達経路が慢性肝臓傷害により変えられることが知られている。TGF-シグナル伝達、その受容体および関連するSmadシグナル伝達タンパク質は、線維形成に関与する細胞型に存在することが広く文書で証明されている。肝臓線維症を含む線維性疾患の動物モデルで、TGF-の循環レベルが上昇することが判明している。TGF-1が過剰発現したトランスジェニックマウスは、肝臓、腎臓、肺および心臓を含む多臓器で線維症を発症する。上昇したTGF-シグナル伝達が、肝臓線維症を含む全タイプの線維性疾患に関与することは明白である。この概念は、線維症モデルにおけるTGF-阻害剤を使用した数種の試験でさらに確認されている。TGF-は、そのシグナルを2個のser/thrキナーゼ受容体、TGF-RIIおよびALK5に結合することにより媒介する。ドミナントネガティブTGF-RIIの発現は、ジメチルニトロソアミン誘発肝臓線維症のラットモデルにおいて有益な効果を示す(Qi et al (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. 96: 2345-9およびNakamura et al (2000) Hepatology 32: 247-55参照)。アンチセンス法を使用したTGF-発現阻害もまた、胆管結紮により誘発した肝臓線維症を減らす(Arias et al (2003) BMC Gastroenterol. 3: 29参照)。近年、ALK5の小分子阻害剤であるGW6604を、ラットに治療的に与えたとき、ジメチルニトロソアミン誘発肝臓線維症の処置に顕著な効果を有した。GW6604が死亡率を40%低下させ、線維症の主指標である細胞外マトリックス沈着を60%まで阻止する点で、非常に注目すべきである。重要なことに、GW6604での3週間処置の間に明白な副作用は示されなかった(De Gouville et al (2005) Br. J. Pharmacol. 145: 166-77参照)。一緒に考えて、これらの試験は、TGF-シグナル伝達阻害が肝臓線維性疾患の処置に有用であることを示す。

【0052】

TGF-1はまた創傷修復においても示される。TGF-1に対する中和抗体が多くのモデルで使用されており、TGF-1シグナル伝達阻害が治癒過程中の過剰な瘢痕形成を限定することにより傷害後の機能回復に有益であることが例証されている。例えば、TGF-1およびTGF-2に対する中和抗体は、ラットにおいて単球およびマクロファージ数の減少により瘢痕形成を減少させ、新真皮の細胞構築を改善させ、ならびに皮膚フィブロネクチンおよびコラーゲン沈着を減少させる(Shah M., J. Cell. Sci., 1995, 108, 985-1002)。さらに、TGF-抗体はまたウサギにおける角膜創傷の治癒も改善し(Moller-Pedersen T., Curr. Eye Res., 1998, 17, 736-747)、ラットにおける胃潰瘍の創傷治癒を加速する(Ernst H., Gut, 1996, 39, 172-175)。これらのデータは、TGF-活性の限定が多くの組織において有益であることを強く示唆し、そして、TGF-の慢性の上昇を伴う全ての疾患が、smad2およびsmad3シグナル伝達経路の阻害により利益を受けることを示唆する。

【0053】

TGF-はまた腹膜癒着にも関与する(Sand G.M., et al, Wound Repair Regeneration, 1999 Nov-Dec, 7(6), 504-510)。故に、ALK5阻害剤は、手術後の腹膜および真皮下線維性癒着の予防にも有益である。

【0054】

TGF-はまた皮膚光老化にも関与する(Fisher GJ. Kang SW. Varani J. Bata-Csorgo Z. Wan YS. Data S. Voorhees J J., Mechanisms of photoaging and chronological skin ageing, Archives of Dermatology, 138(11): 1462- 1470, 2002 Nov. and Schwartz E. Sapadin AN. Kligman LH. "Ultraviolet B radiation increases steady state mRNA levels for cytokines and integrins in hairless mouse skin- modulation by 25 topical tretinoin", Archives of Dermatological Research, 290(3): 137-144, 1998 Mar参照)。

【0055】

TGF-シグナル伝達はまた肺障害、特に肺高血圧および肺線維症の発症にも関与する(Morrell NW, Yang X, Upton PD, Jourdan KB, Morgan N, Sheares KK, Trembath RC., 50

Altered growth responses of pulmonary artery smooth muscle cells from patients with primary pulmonary hypertension to transforming growth factor-beta(1) and bone morphogenetic proteins. *Circulation.* 2001 Aug 14; 104(7): 790-5. Bhatt N, Baran CP, Allen J, Magro C, Marsh CB., Promising pharmacologic innovations in treating pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pharmacol.* 2006 Apr 28参照)。

【0056】

TGF-1 レベルは、肺高血圧動物モデルで上昇する(Mata-Greenwood E, Meyrick B, Steinhorn RH, Fineman JR, Black SM. Alterations in TGF-beta1 expression in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2003 Jul; 285(1): L209-21)。他の試験は、肺内皮細胞由来 TGF-1 が肺血管平滑筋細胞の増殖を刺激でき、これが、肺高血圧個体の肺脈管構造において観察される筋肉化(muscularisation)亢進の根底である可能性があることを示唆する(Sakao S, Taraseviciene-Stewart L, Wood K, Cool CD, Norbert VF. Apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells stimulates vascular smooth muscle cell growth. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2006 Apr 14)。故に、ALK5 に対する TGF-1 の作用の阻害は、肺高血圧における治療的介入として示される。

【0057】

加えて、TGF-シグナル伝達調節不全はまた特発性肺線維症の発症においても示されている。ALK5 の活性化は Smad3 活性化および線維性過程に関する遺伝子、例えばプラスミノーゲンアクティベーター阻害剤-1、プロコラーゲン3A1、および結合組織増殖因子の下流調節をもたらす。TGF-1 およびその下流プロ線維性メディエーターのレベルは、特発性肺線維症患者から採取した気管支肺胞洗浄(Hiwatari N, Shimura S, Yamauchi K, Nara M, Hida W, Shirato K. Significance of elevated procollagen-II I-peptide and transforming growth factor-beta levels of bronchoalveolar lavage fluids from idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J. Exp. Med.* 1997 Feb; 181(2): 285-95)および特発性肺線維症の動物モデル(Westergren-Thorsson G, Hernnas J, Sarnstrand B, Oldberg A, Heinegard D, Malmstrom A. Altered expression of small proteoglycans, collagen, and transforming growth factor-beta 1 in developing bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *J. Clin. Invest.* 1993 Aug; 92(2): 632-7)で上方制御されていることが証明されている。

【0058】

アデノウイルスベクター仲介遺伝子移入を使用したマウス肺における活性 TGF-1 の一過性過発現は、野生型マウスにおいて進行性肺線維症を引き起こし、一方、Smad3 ノックアウトマウスの肺において TGF-1 チャレンジ 28 日後まで線維症は見られなかった(Khalil N, Parekh TV, O'Connor RN, Gold LI. Differential expression of transforming growth factor-beta type I and II receptors by pulmonary cells in bleomycin-induced lung injury: correlation with repair and fibrosis. *Exp. Lung. Res.* 2002 Apr-May; 28(3): 233-50)。故に、ALK5 の TGF-1 活性化阻害もまた肺線維症に対して指示される。

【0059】

TGF-ベータ1 はまた腫瘍にも関与し、故に、本発明の薬剤は、前立腺癌、乳癌、胃癌、血管形成、転移、腫瘍を含む癌の処置において、例えば腫瘍進行の処置および / または予防において有用であり得る。

【0060】

アクチビンシグナル伝達およびアクチビン過発現は、細胞外マトリックス蓄積および線維症(例えば、Matsuse, T. et al., Am. J. Respir Cell Mol. Biol. 13: 17-24 (1995); Inoue, S. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 205: 441- 448 (1994); Matsuse, T. et al., Am. J. Pathol. 148: 707-713 (1996); De Bleser et al., Hepatology 26: 905-912 (1997); Pawlowski, J. E., et al., J. Clin. Invest. 100: 639-648 (1997); Sugiyama, M. et al., Gastroenterology 114: 550-558 (1998); Munz, B. et al., EMBO

10

20

30

40

50

J. 18: 5205-5215 (1999))、炎症応答(例えば、Rosendahl, A. et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 25: 60-68 (2001))、カヘキシーまたは消耗(Matzuk M. M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 8817-8821 (1994); Coerver, K. A. et al., Mol. Endocrinol. 10: 531-543 (1996); Cipriano, S. C. et al., Endocrinology 141: 2319-2327 (2000))、中枢神経系の疾患または病的応答(例えば、Logan, A. et al., Eur. J. Neurosci. 11: 2367-2374 (1999); Logan, A. et al., Exp. Neurol. 159: 504-510 (1999); Masliah, E. et al., Neurochem. Int. 39: 393-400 (2001); De Groot, C. J. A. et al., J. Neuropathol. Exp. Neural. 58: 174-187 (1999); John, G. R. et al., Nat. Med. 8: 1115-1121 (2002))および高血圧(例えば、Dahly, A. J. et al., Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 283: R757-767 (2002))が関与する病的障害と関連する。TGF- α およびアクチビンが細胞外マトリックス産生を誘発するために共同的に作用できることを示す試験がある(例えば、Sugiyama, M. et al., Gastroenterology 114: 550-558 (1998))。

【0061】

故に、本発明の薬剤による Smad2 および Smad3 の ALK5 および / または ALK4 リン酸化の阻害は、これらのシグナル伝達経路が関与する障害の処置および予防に有用であり得ると結論付けられる。

【0062】

アクチビンシグナル伝達はまた肺障害、特に肺高血圧および肺線維症の発症にも関与する。例えば、間質性肺線維症患者からの肺サンプルにおけるアクチビンA発現は、異形成上皮、過形成平滑筋細胞、落屑した細胞、および肺胞マクロファージにおけるアクチビンAの強い発現を証明している。原発性または二次性肺高血圧患者からの肺動脈は、平滑筋細胞における豊富な免疫反応性アクチビンAを示している。これらの発見は、間質性肺線維症および肺高血圧と関連する肺組織リモデリングの病因におけるこの増殖因子、アクチビンAの可能性のある役割を示唆する(Matsuse T, Ikegami A, Ohga E, Hosoi T, Oka T, Kida K, Fukayama M, Inoue S, Nagase T, Ouchi Y, Fukuchi Y. Expression of immuno reactive activin A protein in remodelling lesions associated with interstitial pulmonary fibrosis. Am. J. Pathol. 1996 Mar; 148(3): 707-13)。線維芽細胞および関連する結合組織の増加は肺線維症および肺高血圧の特徴である。アクチビンAは、ヒト肺線維芽細胞(HFL1)活性を、特に増殖およびその筋線維芽細胞への分化に関して調節することが証明されており、故に、アクチビンAは、肺線維芽細胞の増殖および筋線維芽細胞へのその分化に対して効果を有する可能性があり、そして肺線維症および高血圧において見られる構造的リモデリングに関与し得る(Ohga E, Matsuse T, Teramoto S, Katayama H, Nagase T, Fukuchi Y, Ouchi Y. Effects of activin A on proliferation and differentiation of human lung fibroblasts. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996 Nov 12; 228(2): 391-6)。ラットにおけるブレオマイシンチャレンジが仲介する肺線維症の誘発は、肺で濾過されるマクロファージにおいて、および線維性領域において蓄積される線維芽細胞において検出されるアクチビンA発現の上方制御をもたらす。ブレオマイシン処置ラットへのアクチビンシグナル伝達のアンタゴニストであるフォリストチンの投与は、気管支肺胞洗浄におけるマクロファージおよび好中球数を顕著に減少させ、タンパク質含量を減少させた。フォリストチンは、浸潤細胞の数を顕著に減少させ、肺構造の破壊を軽減し、そして肺線維症を減少させる(Aoki F, Kurabayashi M, Hasegawa Y, Kojima I. Attenuation of bleomycin-induced pulmonary fibrosis by follistatin. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005 Sep 15; 172(6): 713-20)。

【0063】

故に、ALK4 阻害を介したアクチビンシグナル伝達の阻害もまた肺線維症および肺高血圧の処置に有益であり得る。

【0064】

近年、TGF- α シグナル伝達のそのエフェクター Smad3 を介した低下が、骨マトリックスの機械的特性およびミネラル濃度、ならびに骨質量を亢進し、骨を骨折に対して

より耐性にし得ることが証明されている。これらの結果は、TGF - シグナル伝達の減少が、骨障害を処置するための治療標的と見なし得ることを示唆する(Balooch G, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2005 Dec 27; 102(52): 18813-8)。故に、ALK5のTGF - 1活性化阻害もまた骨のミネラル密度および含量を増加するために示され、例えば、骨減少症、骨粗鬆症、骨折および低骨ミネラル密度が疾患の証明である他の障害を含む、広範な状態の処置に使用し得る。

【0065】

そのALK - 5および/またはALK - 4受容体阻害を考慮して、本発明の薬剤は、ALK - 5および/またはALK - 4受容体が仲介する状態の処置に有用である。本発明に従う処置は対症的でも予防的でもよい。

10

【0066】

ゆえに、さらなる局面に従って、本発明は、ALK - 5阻害またはALK - 4阻害が仲介する疾患または状態の処置または予防用医薬の製造における、本発明の薬剤の使用を提供する。

【0067】

ALK - 5阻害またはALK - 4阻害が仲介する疾患または状態は、糸球体腎炎、糖尿病性腎症、狼瘡腎炎、高血圧誘発腎症、腎臓間質性線維症、薬剤暴露の合併症に起因する腎臓線維症、HIV関連腎症、移植腎症(necropathy)、全ての病因の肝臓線維症、感染に起因し得る肝臓機能不全、アルコール誘発肝炎、胆管の障害、肺線維症、肺高血圧、急性肺傷害、成人呼吸窮迫症候群、特発性肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、感染または毒性因子による肺疾患、梗塞後心臓線維症、鬱血性心不全、拡張型心筋症、心筋炎、血管狭窄、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、眼瘢痕、角膜瘢痕、増殖性硝子体網膜症、外傷または手術傷に由来する創傷治癒の間に起こる皮膚の過剰なまたは肥大型瘢痕またはケロイド形成、腹膜および皮膚下癒着、強皮症、線維性硬化症(fibrosclerosis)、進行性全身性硬化症、皮膚筋炎、多発性筋炎、関節炎、潰瘍、神経学的機能障害、男性勃起不全、アルツハイマー病、レイノー症候群、線維性癌、腫瘍転移増殖、放射線誘発線維症、血栓症、およびカルシウム枯渇または吸収の増加と関連する、または骨形成および骨におけるカルシウム固定が望ましい骨状態、例えば、骨減少症および骨粗鬆症を含む。

20

【0068】

ALK - 5阻害が仲介する疾患または状態は、特に慢性腎臓疾患、急性腎臓疾患、創傷治癒、関節炎、骨粗鬆症、腎臓疾患、鬱血性心不全、炎症性または閉塞性気道疾患、肺高血圧、潰瘍(糖尿病性潰瘍、慢性潰瘍、胃潰瘍、および十二指腸潰瘍を含む)、眼障害、角膜創傷、糖尿病性腎症、神経学的機能障害、アルツハイマー病、アテローム性動脈硬化症、腹膜および真皮下癒着、ならびに、腎臓線維症、肺線維症および肝臓線維症、例えば、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、アルコール誘発肝炎、ヘモクロマトーシス、原発性胆汁性肝硬変、再狭窄、後腹膜線維症、腸間膜線維症、子宮内膜症、ケロイド、癌、異常骨機能、炎症性障害、瘢痕および皮膚の光老化を含み、これらに限定されない線維症が主要な要素である全ての疾患を含む。

30

【0069】

本発明を適用し得る炎症性または閉塞性気道疾患は、内因性(非アレルギー性)喘息および外因性(アレルギー性)喘息の両方を含む、どんな性質または原因であれ喘息を含む。喘息の処置は、大きな医学的懸念の確立された患者カテゴリーであり、現在、しばしば初期または早期相喘息と同定される、喘鳴症状を示し、“喘鳴幼児”と診断されたまたは診断可能な、例えば4歳または5歳未満の対象の処置も包含すると理解すべきである。(便宜上、この特定の喘息状態を“幼児喘鳴(wheezy-infant)症候群”と呼ぶ。)

40

【0070】

喘息の処置における予防的效果は、症状発作、例えば急性喘息発作または気管支収縮発作の頻度または重症度の減少、肺機能改善または気道反応性亢進改善により証明される。それは、さらに、他の、対症的治療、すなわち症状発作が起こったときそれを限定するかまたは中断させるためのまたはそれを意図した治療、例えば抗炎症剤(例えばコルチコス

50

テロイド)または気管支拡張剤の必要性の減少により証明され得る。喘息の予防的利点は、特に“早朝悪化(morning dipping)”の傾向のある対象において明白であり得る。“早朝悪化”は、認識された喘息症候群であり、喘息患者の相当な割合に共通し、例えばおよそ午前4～6時、すなわち通常前回の何らかの対症的喘息治療剤の投与から相当離れた時間の喘息発作により特徴付けられる。

【0071】

本発明が適用可能な他の炎症性または閉塞性気道疾患および状態は、成人呼吸窮迫症候群(A R D S)、慢性閉塞性肺または気道疾患(C O P D またはC O A D)(それに伴う慢性気管支炎および呼吸困難を含む)、気腫、ならびに他の薬剤治療、特に他の吸入剤治療の結果としての気道反応性亢進悪化を含む。本発明はまた例えば、急性、アラキジン性(arachidic)、カタル性、クループ性(croupus)、慢性または結核様(phthinous)気管支炎を含む、どんな性質または原因であれ気管支炎の処置にも適用可能である。本発明を提供可能なさらなる炎症性または閉塞性気道疾患は、例えば、アルミニウム肺症、炭粉沈着症、石綿肺症、石肺症、ダチョウ塵肺症、鉄沈着症、珪肺症、タバコ症および綿肺症を含む、どんな性質または原因であれ塵肺(炎症性の、一般には職業性の、肺の疾患であり、慢性であれば急性であり、頻繁に気道閉塞を伴い、粉塵の反復吸入により引き起こされる)を含む。10

【0072】

好ましくは、A L K - 5 阻害またはA L K - 4 阻害が仲介する疾患または状態は、肺高血圧、肺線維症、肝臓線維症、筋肉疾患、癌または骨粗鬆症である。20

【0073】

本発明に従い処置される肺高血圧は、原発性肺高血圧(P P H)；二次性肺高血圧(S P H)；家族性P P H；孤発性P P H；前毛細血管肺高血圧；肺動脈性高血圧(P A H)；肺動脈高血圧；特発性肺高血圧；血栓性肺動脈症(T P A)；神経叢生成(plexogenic)肺動脈症；機能分類I～IV肺高血圧；および左室機能不全、僧帽弁疾患、収縮性心膜炎、大動脈狭窄、心筋症、縦隔線維症、肺静脈灌流異常、肺静脈閉塞性疾患、コラーゲン血管疾患、先天性心臓疾患、H I Vウイルス感染、薬剤および毒素、例えばフェンフルラミン類、先天性心臓疾患、肺静脈高血圧、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患、睡眠時呼吸障害、肺胞低換気障害、高度への慢性暴露、新生児肺疾患、肺胞毛細血管異形成、鎌状赤血球疾患、他の凝血障害、慢性血栓塞栓、結合組織疾患、狼瘡、住血吸虫症、サルコイドーシスまたは肺毛細血管腫症に関連する、または二次性の肺高血圧を含む。30

【0074】

本発明に従い処置される肺高血圧は、最も具体的には慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患、睡眠時呼吸障害、肺胞低換気障害、高度への慢性暴露、新生児肺疾患および肺胞毛細血管異形成を含み、特に慢性閉塞性肺疾患である、呼吸器系の障害および/または低酸素血症と関連する肺高血圧である。

肺線維症は特に特発性肺線維症を含む。

【0075】

本化合物はまた、筋肉萎縮症(例えば廃用性)、筋ジストロフィー(例えばデュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、肢帶型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型ジストロフィー)、筋肉減少症およびカヘキシーを含む、筋肉疾患の処置にも使用し得る。40

【0076】

筋肉疾患、例えば筋萎縮症およびジストロフィーの処置は、医学的要求が大きく満たされていない。雑多な筋肉障害への使用が承認されている化合物は、主に癌誘発およびH I V筋肉消耗またはカヘキシーの領域において数種しかなく、さらにこれらの適応症には承認されていない数種の薬剤が使用されているのみである。加えて、これらの薬剤のほとんどが体重減少にしか取り組んでおらず、筋肉の増殖および機能に特異的に影響しない。従って、カヘキシー(例えば癌、H I VおよびC O P Dにおける)、廃用性萎縮症、筋肉減少症およびジストロフィーに関連する筋肉疾患に付随する機能的障害を処置する有効な治療50

が必要である。

【0077】

トランスフォーミング増殖因子 (TGF) ファミリーのメンバーであるミオスタチンは、骨格筋量の重要な負の制御因子である。二倍筋肉(double-muscle)ウシおよび骨格筋肥大のヒト身体で、ミオスタチン遺伝子の種々の変異が検出された(McPherron et al (1997) *Nature* 387: 83-90; Schuelke et al (2004) *N. Engl. J. Med.* 350: 2682-2688)。骨格筋増殖および障害におけるミオスタチンの役割は、広範なインビオおよびインビトロ試験で確認された。例えば、マウスにおけるミオスタチンの筋肉特異的過発現は、筋肉量の減少をもたらし(Reisz-Porszasz et al (2003) *AJP-Endo.* 285: 876-888)、一方ミオスタチンヌルマウスは骨格筋質量が増加し、体脂肪が少ない(Lin et al (2002) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 291: 701-706)。これらと一致して、ミオスタチンの全身投与はカヘキシーを誘発し(Zimmers et al (2002) *Science* 296: 1486-1488)、一方でミオスタチンの例えは、ミオスタチン中和抗体JA16による阻害は、野生型およびジストロフィー-mdxマウスにおける筋肉量および強度を増加する(Bogdanovich et al (2002) *Nature* 420: 418-421.2002; Wagner et al (2002) *Ann. Neurol.* 52: 832-836; Wolfman et al (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 100(26): 15842-15846)。加えて、上昇したミオスタチンレベルが、実験的および臨床的筋萎縮症の両方で、例えはヒト免疫不全ウイルス(HIV)、癌または肝臓硬変ならびに高齢でグルココルチコイド処置下にある筋肉減少症の患者において観察されている(Ma et al (2003) *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 285: E363-371; Gonzales-Cadavid et al (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95: 14938-14943; see also Reisz-Porszasz et al (2003) *AJP-Endo.* 285: 876-888およびJespersen et al (2006) *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 16: 74-82)。これらの発見は、ミオスタチン阻害剤の筋肉萎縮症およびジストロフィーの処置としての高い可能性を示す。

【0078】

ミオスタチンの作用機序はなお調査下にある。ミオスタチンがSmad2/3を介してシグナル伝達することは比較的よく確立されている(Lee S. J. (2004) *Ann. Rev. Dev. Biol.* 20: 61-86)。さらに、成熟ミオスタチンが脂肪細胞におけるアクチビンIIb型およびアクチビン受容体様キナーゼ(ALK)受容体を介して作用することが示されている(Rebarpagada et al (2003) *Mol. Cell. Biol.* 23: 7230-7242)。しかしながら、骨格筋細胞における核発見は記載されていない。ミオスタチンはALKシグナル伝達を介して分化を阻止し、萎縮症を引き起こすと考えられる。さらに、ALKシグナル伝達阻害はskMC分化を促進し、skMC肥大を引き起こす。

【0079】

骨粗鬆症は、低骨量および骨組織の微小構築悪化により特徴付けられる全身性骨格障害であり、その結果、骨脆弱性が増加し、骨折しやすくなる。骨粗鬆症候群は多面的であり、例えは閉経後または年齢関連骨粗鬆症(osteoporosis)のような原発性障害および疾患状態または投薬に付随する二次性状態を含む。骨マトリックスの機械的特性および組成は、骨量および構造と共に、骨折に抵抗する骨の能力の重要な決定因子である。

【0080】

故に、さらなる局面において、本発明は、医薬として使用するための本発明の薬剤を含む。

【0081】

なおさらなる局面において、本発明は、増加したカルシウム枯渇または吸収と関連するまたは骨形成および骨におけるカルシウム固定の刺激が望ましい骨状態を予防または処置する方法であって、有効量の本発明の薬剤、またはその薬学的に許容されるおよび開裂可能なエステル、または酸付加塩を、かかる処置を必要とする患者に投与する、方法を含む。

【0082】

なおさらなる局面において、本発明は、本発明の薬剤、またはその薬学的に許容されるおよび開裂可能なエステル、または酸付加塩を、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤また

は担体と共に含む、増加したカルシウム枯渇または吸収と関連するまたは骨形成および骨におけるカルシウム固定の刺激が望ましい骨状態の予防または処置用医薬組成物を提供する。

【0083】

なおさらなる局面において、本発明は、骨状態の処置または予防用医薬の製造における、本発明の薬剤の使用を含む。

【0084】

下記の実施例の全ての化合物は、 $10 \mu\text{M}$ 以下、典型的に $1 \mu\text{M}$ 以下の IC_{50} 値を有する。例えば、次の実施例化合物は、示す IC_{50} 値を有する。

【表1】

実施例	$\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$
1.1	0.004
1.5	0.008
1.9	0.086
1.13	0.055
1.17	0.076
1.23	0.077
1.30	0.047
1.46	0.052
2.2	0.108
2.7	0.281
2.12	0.147
2.18	0.057
2.20	0.097

10

20

【0085】

ALK5のキナーゼ活性は、一般的な基質であるカゼインへの放射標識ホスフェート[^{33}P]取り込みを測定することにより評価する。ヒトALK5のキナーゼドメイン(アミノ酸200-503)をN末端ヒスチジンタグに融合させる。ALK5のキナーゼ活性を、アミノ酸204(スレオニンからアスパラギンへの修飾、ALK5-T204D)での点突然変異を介して構成的とし、このキナーゼ構築物を、昆虫細胞におけるバキュロウイルス発現構築物から発現させるために操作する。精製した、組み換え的に発現されるヒスチジンタグを付したALK5-T204Dタンパク質を 5 mM トリス-HCl pH 8.0、 15 mM NaCl、 5 mM DTT中 5.4 mg/ml で溶解する。ALK5-T204Dを、使用する日にアッセイ緩衝液(アッセイ緩衝液： 20 mM トリス-HCl pH 7.4、 10 mM MgCl₂、 2 mM MnCl₂)に $2.5 \mu\text{g/ml}$ で溶解する。

30

【0086】

試験化合物および参照化合物を $5\%(\text{v/v})\text{DMSO}$ を含むDTT非含有アッセイ緩衝液に溶解する。試験および参照化合物の貯蔵溶液を、 $4.5\%(\text{v/v})\text{DMSO}$ を含むDTT(1.25 mM)含有アッセイ緩衝液で希釈する。 $10 \mu\text{l}$ の試験または化合物を、 96 ウェルU底プレートの適当なウェルに添加する。総酵素活性を、ALK5キナーゼ阻害剤参照化合物比存在下のALK5-T204D活性の測定により決定する。非特異的結合(NSB)を、ALK5キナーゼ阻害剤参照化合物存在下のALK5-T204D活性の測定により決定する。 $10 \mu\text{l}$ の脱リン酸化カゼイン貯蔵溶液(脱リン酸化カゼインを、 20 mg/ml でddH₂Oに溶解)をウェルあたりに添加する($200 \mu\text{g}/\text{ウェル}$ 最終アッセイ濃度)。 $20 \mu\text{l}$ のALK5-T204D($2.5 \mu\text{g/ml}$ 溶液)をウェルあたりに添加する($50 \text{ ng}/\text{ウェル}$ 最終アッセイ濃度)。プレートを、室温で 10 分間インキュベートする。

40

【0087】

$10 \mu\text{l}$ のATP混合物をウェルに添加し、反応を開始させる(0.66 nM [^{33}P]A

50

TP / 1 μM未標識ATP / ウエル最終アッセイ濃度)。ATP混合物を次の通り製造する、非標識ATP(3mM)をddH₂Oに溶解し、pHを7.4に調節する。貯蔵濃度の[³³P]ATPは10 μCi/μlである。適当な体積の[³³P]ATPを未標識ATP溶液に、ウェルあたりの最終アッセイ濃度が0.1 μCiであるように添加する。ATP混合物の添加後、プレートを室温で50分間インキュベートする。キナーゼ反応を50 μL停止緩衝液(20 mMトリス-HCl pH 7.4、10 mM EDTA)添加により停止させる。

【0088】

反応プレートからの75 μl/ウェルをMultiScreen-IPプレート(MultiScreen-IPプレートは、ウェルあたり50 μLの70%(v/v)エタノールを添加し、5分間、室温でインキュベートすることにより調製する。エタノールを、MultiScreen HTS Vacuum Manifold unit(Millipore, Cat no: MSVMHT500)を介した吸引により除去する。プレートを200 μl/ウェルddH₂Oの添加により2回洗浄する)。MultiScreen-IPプレートを室温で30分間インキュベートして、カゼインをプレートに付着させる。MultiScreen-IPプレートを200 μl/ウェル100 mMリン酸溶液の添加により3回洗浄し、ガスケットをMultiScreen-IPプレートの背部から注意深く除去し、プレートを30分間オーブンで乾燥させる。MultiScreen-IPプレートをバックシールし、50 μLのMicroscint™ 20を添加し、次いでプレートをトップシールし、放射標識カゼインを検出し、TopCount™プレートリーダーで³³Pシンチレーションプロトコールを使用して定量する。

【0089】

本発明の薬剤はまた、例えば前記の方法で、特に閉塞性または炎症性気道疾患の処置において他の医薬物質、例えば抗炎症性、気管支拡張性、抗ヒスタミン性、鬱血除去性または鎮咳性医薬物質と組み合わせて使用するための、例えばかかる薬剤の治療活性の増強剤としてまたはかかる薬剤に必要投与量または副作用の可能性を減少させるための共治療剤としても有用である。本発明の薬剤を1種以上の他の医薬物質と固定された医薬組成物で混合してよく、またはそれは他の医薬物質と別々に、前に、同時にまたは後に投与してよい。

【0090】

かかる抗炎症剤は、ステロイド、特にグルココルチコステロイド、例えばブデソニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン(beclamethasone)、プロピオン酸フルチカゾン、シクレニドまたはフロ酸モメタゾン、またはWO 02/88167、WO 02/12266、WO 02/100879、WO 02/00679 [Novartis](特に実施例3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99および101のもの)、WO 03/35668、WO 03/48181、WO 03/62259、WO 03/64445、WO 03/72592、WO 04/39827およびWO 04/66920に記載されたステロイド；非ステロイド性グルココルチコイド受容体アゴニスト、例えばDE 10261874、WO 00/00531、WO 02/10143、WO 03/82280、WO 03/82787、WO 03/86294、WO 03/104195、WO 03/101932、WO 04/05229、WO 04/18429、WO 04/19935、WO 04/26248およびWO 05/05452に記載されたもの；LTB4アンタゴニスト、例えばBIIIL 284、CP-195543、DPC11870、LTB4エタノールアミド、LY 293111、LY 255283、CGS 025019C、CP-195543、ONO-4057、SB 209247、SC-53228およびUS 5451700およびWO 04/108720に記載されたもの；LTD4アンタゴニスト、例えばモンテルカスト、プランルカスト、ザフィルカスト、アコレート、SR 2640、Wy-48,252、IC1 198615、MK-571、LY-171883、Ro 24-5913およびL-648051；ドーパミン受容体アゴニスト、例えばカベルゴリン、ブロモクリプチン、ロピニロールおよび4-ヒドロキシ-7-[2-[[2-[[3-(2-フェニルエトキシ)-プロピル]スルホニル]エチル]アミノ]エチル]-2(3H)-ベンゾチアゾロンおよびその薬学的に許容される塩(塩酸塩はViolan(登録商標)-AstraZeneca)；PDE4阻害剤、例えばシロミラスト(Ariflo(登録商

10

20

30

40

50

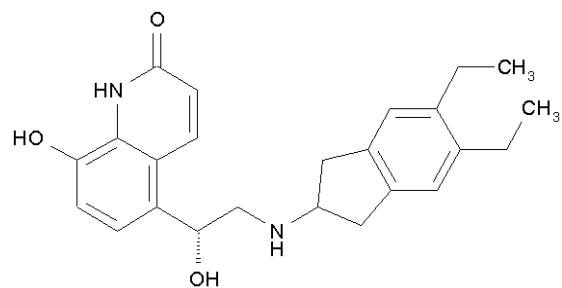
標) GlaxoSmithKline)、口フルミラスト(Byk Gulden)、V - 1 1 2 9 4 A (Napp)、B A Y 1 9 - 8 0 0 4 (Bayer)、S C H - 3 5 1 5 9 1 (Schering-Plough)、アロフィリン(Almirall Prodesfarma)、P D 1 8 9 6 5 9 / P D 1 6 8 7 8 7 (Parke-Davis)、A W D - 1 2 - 2 8 1 (Asta Medica)、C D C - 8 0 1 (Celgene)、S e 1 C I D (T M) C C - 1 0 0 0 4 (Celgene)、V M 5 5 4 / U M 5 6 5 (Vernalis)、T - 4 4 0 (Vernalis)、K W - 4 4 9 0 (Kyowa Hakko Kogyo)、G R C 3 8 8 6 (Oglemilast, Glenmark)、W O 9 2 / 1 9 5 9 4、W O 9 3 / 1 9 7 4 9、W O 9 3 / 1 9 7 5 0、W O 9 3 / 1 9 7 5 1、W O 9 9 / 1 6 7 6 6、W O 0 1 / 1 3 9 5 3、W O 0 3 / 1 0 4 2 0 4、W O 0 3 / 1 0 4 2 0 5、W O 0 4 / 0 0 0 8 1 4、W O 0 4 / 0 0 0 8 3 9 およびW O 0 4 / 0 0 5 2 5 8 (Merck)、W O 0 4 0 1 8 4 5 0、W O 0 4 / 0 1 8 4 5 1、W O 0 4 / 0 1 8 4 5 7、W O 0 4 / 0 1 8 4 6 5、W O 0 4 / 0 1 8 4 3 1、W O 0 4 / 0 1 8 4 4 9、W O 0 4 / 0 1 8 4 5 0、W O 0 4 / 0 1 8 4 5 1、W O 0 4 / 0 1 8 4 5 7、W O 0 4 / 0 1 8 4 6 5、W O 0 4 / 0 1 9 9 4 4、W O 0 4 / 0 1 9 9 4 5、W O 0 4 / 0 4 5 6 0 7、W O 0 4 / 0 3 7 8 0 5、W O 0 4 / 0 6 3 1 9 7、W O 0 4 / 1 0 3 9 9 8、W O 0 4 / 1 1 1 0 4 4、W O 0 5 0 1 2 2 5 2、W O 0 5 0 1 2 2 5 3、W O 0 5 / 0 1 3 9 9 5、W O 0 5 / 0 3 0 2 1 2、W O 0 5 / 0 3 0 7 2 5、W O 0 5 / 0 8 7 7 4 4 、W O 0 5 / 0 8 7 7 4 5、W O 0 5 / 0 8 7 7 4 9 およびW O 0 5 / 0 9 0 3 4 5 ならびにW O 9 8 / 1 8 7 9 6 およびW O 0 3 / 3 9 5 4 4 に記載されたもの；A 2 a アゴニスト、例えばE P 4 0 9 5 9 5 A 2、E P 1 0 5 2 2 6 4、E P 1 2 4 1 1 7 6、W O 9 4 / 1 7 0 9 0、W O 9 6 / 0 2 5 4 3、W O 9 6 / 0 2 5 5 3、W O 9 8 / 2 8 3 1 9 、W O 9 9 / 2 4 4 4 9、W O 9 9 / 2 4 4 5 0、W O 9 9 / 2 4 4 5 1、W O 9 9 / 3 8 8 7 7、W O 9 9 / 4 1 2 6 7、W O 9 9 / 6 7 2 6 3、W O 9 9 / 6 7 2 6 4、W O 9 9 / 6 7 2 6 5、W O 9 9 / 6 7 2 6 6、W O 0 0 / 2 3 4 5 7、W O 0 0 / 7 7 0 1 8、W O 0 0 / 7 8 7 7 4、W O 0 1 / 2 3 3 9 9、W O 0 1 / 2 7 1 3 0、W O 0 1 / 2 7 1 3 1、W O 0 1 / 6 0 8 3 5、W O 0 1 / 9 4 3 6 8、W O 0 2 / 0 0 6 7 6、W O 0 2 / 2 2 6 3 0、W O 0 2 / 9 6 4 6 2、W O 0 3 / 0 8 6 4 0 8、W O 0 4 / 0 3 9 7 6 6、W O 0 4 / 0 4 5 6 1 8 およびW O 0 4 / 0 4 6 0 8 3 に記載されたもの；およびA 2 b アンタゴニスト、例えばW O 0 2 / 4 2 2 9 8 およびW O 0 3 / 0 4 2 2 1 4 に記載されたものを含む。

【0091】

30

かかる気管支拡張剤は、ベータ-2アドレナリン受容体アゴニストを含む。適當なベータ-2アドレナリン受容体アゴニストは、アルブテロール(サルブタモール)、メタプロテレノール、テルブタリン、サルメテロール、フェノテロール、プロカテロール、および特に、フォルモテロール、カルモテロール、G S K 1 5 9 7 9 7 およびその薬学的に許容される塩、および引用により本明細書に包含させるW O 0 0 7 5 1 1 4 の式Iの化合物(遊離または塩もしくは溶媒和物形態の)、好ましくはその実施例化合物、特に式

【化11】



40

の化合物およびその薬学的に許容される塩、ならびにW O 0 4 / 1 6 6 0 1 の式Iの化合物(遊離または塩もしくは溶媒和物形態の)またはW O 0 4 / 0 8 7 1 4 2 の式Iの化合物(遊離または塩もしくは溶媒和物形態の)を含む。さらに適當な-2-アドレナリン受容体アゴニストは、E P 1 4 7 7 1 9、E P 1 4 4 0 9 6 6、E P 1 4 6 0 0 6 4、E P 1 4 7 7 1 6 7、E P 1 5 7 4 5 0 1、J P 0 5 0 2 5 0 4 5、J P 2 0 0 5 1 8 7 3 5 7

50

、 U S 2 0 0 2 / 0 0 5 5 6 5 1 、 U S 2 0 0 4 / 0 2 4 2 6 2 2 、 U S 2 0 0 4 / 0 2
 2 9 9 0 4 、 U S 2 0 0 5 / 0 1 3 3 4 1 7 、 U S 2 0 0 5 / 5 1 5 9 4 4 8 、 U S 2 0
 0 5 / 5 1 5 9 4 4 8 、 U S 2 0 0 5 / 1 7 1 1 4 7 、 U S 2 0 0 5 / 1 8 2 0 9 1 、 U
 S 2 0 0 5 / 1 8 2 0 9 2 、 U S 2 0 0 5 / 2 0 9 2 2 7 、 U S 2 0 0 5 / 2 5 6 1 1 5
 、 U S 2 0 0 5 / 2 7 7 6 3 2 、 U S 2 0 0 5 / 2 7 2 7 6 9 、 U S 2 0 0 5 / 2 3 9 7
 7 8 、 U S 2 0 0 5 / 2 1 5 5 4 2 、 U S 2 0 0 5 / 2 1 5 5 9 0 、 U S 2 0 0 6 / 1 9
 9 9 1 、 U S 2 0 0 6 / 5 8 5 3 0 、 W O 9 3 / 1 8 0 0 7 、 W O 9 9 / 6 4 0 3 5 、 W
 0 0 1 / 4 2 1 9 3 、 W O 0 1 / 8 3 4 6 2 、 W O 0 2 / 6 6 4 2 2 、 W O 0 2 / 7 0 4
 9 0 、 W O 0 2 / 7 6 9 3 3 、 W O 0 3 / 2 4 4 3 9 、 W O 0 3 / 4 2 1 6 0 、 W O 0 3
 / 4 2 1 6 4 、 W O 0 3 / 7 2 5 3 9 、 W O 0 3 / 9 1 2 0 4 、 W O 0 3 / 9 9 7 6 4 、 10
 W O 0 4 / 1 6 5 7 8 、 W O 0 4 / 2 2 5 4 7 、 W O 0 4 / 3 2 9 2 1 、 W O 0 4 / 3 3
 4 1 2 、 W O 0 4 / 3 7 7 6 8 、 W O 0 4 / 3 7 7 7 3 、 W O 0 4 / 3 7 8 0 7 、 W O 0
 4 / 3 9 7 6 2 、 W O 0 4 / 3 9 7 6 6 、 W O 0 4 / 4 5 6 1 8 、 W O 0 4 / 4 6 0 8 3
 、 W O 0 4 / 8 0 9 6 4 、 W O 0 4 / 0 8 7 1 4 2 、 W O 0 4 / 8 9 8 9 2 、 W O 0 4 /
 1 0 8 6 7 5 、 W O 0 4 / 1 0 8 6 7 6 、 W O 0 5 / 3 3 1 2 1 、 W O 0 5 / 4 0 1 0 3
 、 W O 0 5 / 4 4 7 8 7 、 W O 0 5 / 5 8 8 6 7 、 W O 0 5 / 6 5 6 5 0 、 W O 0 5 / 6
 6 1 4 0 、 W O 0 5 / 7 0 9 0 8 、 W O 0 5 / 7 4 9 2 4 、 W O 0 5 / 7 7 3 6 1 、 W O
 0 5 / 9 0 2 8 8 、 W O 0 5 / 9 2 8 6 0 、 W O 0 5 / 9 2 8 8 7 、 W O 0 5 / 9 0 2 8
 7 、 W O 0 5 / 9 5 3 2 8 、 W O 0 5 / 1 0 2 3 5 0 、 W O 0 6 / 5 6 4 7 1 、 W O 0 6
 / 7 4 8 9 7 または W O 0 6 / 8 1 7 3 に記載されたまたはその化合物を含む。 20

【 0 0 9 2 】

かかる気管支拡張剤はまた他の抗コリン剤または抗ムスカリノン剤、特に臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、チオトロピウム塩、グリコビロレート、C H F 4 2 2
 6 (Chiesi) および S V T - 4 0 7 7 6 だけでなく、E P 4 2 4 0 2 1 、 U S 3 7 1 4 3 5
 7 、 U S 5 1 7 1 7 4 4 、 U S 2 0 0 5 / 1 7 1 1 4 7 、 U S 2 0 0 5 / 1 8 2 0 9 1 、
 W O 0 1 / 0 4 1 1 8 、 W O 0 2 / 0 0 6 5 2 、 W O 0 2 / 5 1 8 4 1 、 W O 0 2 / 5 3
 5 6 4 、 W O 0 3 / 0 0 8 4 0 、 W O 0 3 / 3 3 4 9 5 、 W O 0 3 / 5 3 9 6 6 、 W O 0
 3 / 8 7 0 9 4 、 W O 0 4 / 1 8 4 2 2 、 W O 0 4 / 0 5 2 8 5 、 W O 0 4 / 9 6 8 0 0
 、 W O 0 5 / 7 7 3 6 1 および W O 0 6 / 4 8 2 2 5 に記載されたものを含む。

【 0 0 9 3 】

適当なデュアル抗炎症性および気管支拡張剤は、デュアルベータ - 2 アドレナリン受容体アゴニスト / ムスカリノンアンタゴニスト、例えば U S 2 0 0 4 / 0 1 6 7 1 6 7 、 U S
 2 0 0 4 / 0 2 4 2 6 2 2 、 U S 2 0 0 5 / 1 8 2 0 9 2 、 U S 2 0 0 5 / 2 5 6 1 1 4
 、 U S 2 0 0 6 / 3 5 9 3 3 、 W O 0 4 / 7 4 2 4 6 、 W O 0 4 / 7 4 8 1 2 、 W O 0 4
 / 8 9 8 9 2 および W O 0 6 / 2 3 4 7 5 に記載されたものを含む。 30

【 0 0 9 4 】

適当な抗ヒスタミン性医薬物質は、セチリジンヒドロクロライド、レボセチリジン、アセトアミノフェン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラタジン(loratadine)、デスロラタジン(loratadine)、ジフェンヒドラミンおよびフェキソフェナジンヒドロクロライド、アクティバスチン(activastine)、アステミゾール、アゼラスチン、ジメチンドン、エバスチン、エピナスチン、レボカバスチン、ミゾラスチンおよびテルフェナジン(tefenadine)ならびに W O 0 3 / 0 9 9 8 0 7 、 W O 0 4 / 0 2 6 8 4 1 および J P 2 0 0 4
 1 0 7 2 9 9 に記載されたものを含む。 40

【 0 0 9 5 】

本発明のさらなる態様によって、本発明の薬剤は、他の治療、例えば骨粗鬆症治療におけるような、例えば骨吸収阻害剤を使用した治療、特にカルシウム、カルシトニン(ealeitonin)またはその類似体または誘導体、例えばサケ、ウナギまたはヒトカルシトニン、ステロイドホルモン、例えばエストロゲン、部分的エストロゲンアゴニストまたはエストロゲン - ゲスターーゲン組み合わせ、S E R M(選択的エストロゲン受容体モジュレーター)例えばラロキシフェン、ラソフォキシフェン、T S E - 4 2 4 、 F C 1 2 7 1 、 チボロン(L 50

ivial A)、ビタミンDまたはその類似体またはPTH、PTHフラグメントまたはPTH誘導体、例えばPTH(1-84)、PTH(1-34)、PTH(1-36)、PTH(1-38)、PTH(1-31)NH₂またはPTS 893を用いる治療の補助剤またはアジュバントとして使用し得る。

【0096】

前記によって、本発明はまた閉塞性または炎症性気道疾患の処置方法であって、それを必要とする対象、特にヒト対象に、前記した本発明の薬剤、またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物を投与することを含む、方法を提供する。他の局面において、本発明は、閉塞性または炎症性気道疾患の処置用医薬の製造において使用するための、前記した本発明の薬剤、またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物を提供する。

10

【0097】

本発明の薬剤は任意の適当な経路で、例えば経口的に、例えば錠剤またはカプセル剤の形で；非経腸的に、例えば静脈内に；例えば乾癬の処置において皮膚へ局所的に；例えば枯草熱の処置において鼻腔内に；または、好ましくは、特に閉塞性または炎症性気道疾患において吸入で投与してよい。特に、本発明の薬剤はCOPDおよび喘息の処置のための吸入可能な製剤として送達され得る。

【0098】

さらなる局面において、本発明はまた遊離形またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物の形の本発明の薬剤を、所望により薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む、医薬組成物も提供する。かかる組成物は、慣用の希釈剤または賦形剤およびガレヌス分野(garenic art)で既知の技術を使用して製造し得る。故に、経口投与形態は錠剤およびカプセル剤を含み得る。局所投与用製剤はクリーム、軟膏、ゲルまたは経皮送達系、例えばパッチの形を取り得る。吸入用組成物は、エアロゾルまたは他の霧化可能な製剤または乾燥粉末製剤を含み得る。

20

【0099】

活性成分の吸入可能形態がエアロゾル組成物であるとき、本吸入器は、組成物の定量、例えば10から100μl、例えば25～50μlを送達するのに適したバルブを備えたエアロゾルバイアル、すなわち定量吸入器として既知の装置であり得る。適当なかかるエアロゾルバイアルおよびその中に加圧下にエアロゾル組成物を挿入する方法は、吸入治療剤の分野の当業者には既知である。例えば、エアロゾル組成物は、例えばE P - A - 0 6 4 2 9 9 2に記載されたような、コーティングされた缶から投与し得る。活性成分の吸入可能形態が噴霧可能水性、有機または水性／有機分散剤であるとき、本吸入器は既知のネブライザー、例えば、1～50ml、一般には1～10mlの本分散剤を含み得る、例えば通常の含気性ネブライザー、例えばエアジェットネブライザー、または超音波ネブライザー；または、通常のネブライザーよりもはるかに少ない体積、例えば10～100μlの噴霧を可能とするソフト・ミストもしくはソフト・スプレー吸入器と呼ばれることもある携帯型ネブライザー、例えば電子的に制御された装置、例えばA E R x (Aradigm, US)またはA erodose(Aerogen)、または機械装置、例えばRESPIMAT(Boehringer Ingelheim)ネブライザーであり得る。活性成分の吸入可能形態が粉碎された粒子形態であるとき、本吸入器は、例えば、(A)および／または(B)の投与単位を含む乾燥粉末を含むカプセルまたはブリスターからの乾燥粉末の送達に適する乾燥粉末吸入器、または、例えば、駆動あたり(A)および／または(B)の投与単位を含む3～25mgの乾燥粉末の送達に適する多回投与量乾燥粉末吸入(M D P I)装置であり得る。本乾燥粉末組成物は、好ましくは希釈剤または担体、例えばラクトース、および湿気による製品の性能劣化に対する保護を助ける化合物、例えばステアリン酸マグネシウムを含む。適当なかかる乾燥粉末吸入器は、U S 3 9 9 1 7 6 1 (AEROLIZER^{T M}装置を含む)、W O 0 5 / 1 1 3 0 4 2、W O 9 7 / 2 0 5 8 9 (CERTIHALER^{T M}装置を含む)、W O 9 7 / 3 0 7 4 3 (TWISTHALER^{T M}装置を含む)およびW O 0 5 / 3 7 3 5 3 (GYROHALER^{T M}装置を含む)に記載された装置を含む。

30

【0100】

本発明はまた(A)吸入可能形態の遊離形、またはその薬学的に許容される塩または溶媒

40

50

和物の本発明の薬剤；(B)吸入可能形態の薬学的に許容される担体と共にかかる吸入可能形態の化合物を含む吸入可能医薬；(C)かかる吸入可能形態の化合物を吸入器と共に含む医薬品；および(D)かかる吸入可能形態の化合物を含む吸入器も含む。

【0101】

本発明の実施に際して用いる本発明の薬剤の投与量は、例えば、処置する特定の状態、望む効果および投与方式により当然変わる。一般に、適当な吸入投与のための適当な1日投与量は、0.0001～30mg/kg、典型的に患者あたり0.01～10mgの範囲であり、一方経口投与のための適当な1日量は0.01～100mg/kgの範囲である。

本発明を次の実施例により説明する。

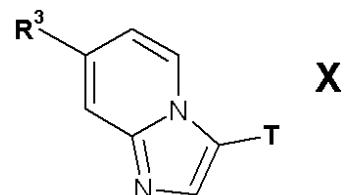
【実施例】

10

【0102】

本発明の実施例化合物は、式(X)

【化12】



[式中、R³およびTは下記表1に示す通りである。]
の化合物を含む。製造方法は後記する。

20

【表 2】

表 1

実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.1			338	A
1.2			330	A
1.3			350	A
1.4			400	A
1.5			434	A
1.6			436	A
1.7			447	A

【表3】

実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.8			362	A
1.9			365	A
1.10			409	A
1.11			409	A
1.12			420	A
1.13			423	A
1.14			405	A

【表 4】

実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.15			419	A
1.16			381	A
1.17			367	A
1.18			349	A
1.19			376	A
1.20			381	A
1.21			363	A
1.22			342	A

10

20

30

40

【表5】

実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.23			409	A 10
1.24			367	A 20
1.25			367	A 30
1.26			370	A 40
1.27			388	A

【表 6】

実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.28			370	A 10
1.29			384	A
1.30			367	A 20
1.31			423	A 30
1.32			352	A
1.33			383	A 40

【表 7】

実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.34			338	A
1.35			391	A
1.36			366	A
1.37			365	A
1.38			348	A
1.39			356	A
1.40			423	A

【表 8】

実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.41			395	A
1.42			353	A
1.43			363	A
1.44			396	A
1.45			398	A
1.46			369	A

【表 9】

実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.47			380	A 10
1.48			381	A 20
1.49			384	A 30
1.50			352	A 40
1.51			369	A
1.52			447	A

【表 10】

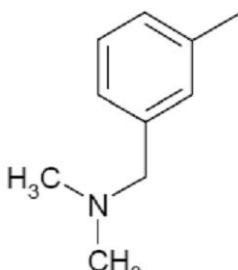
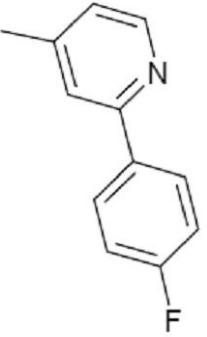
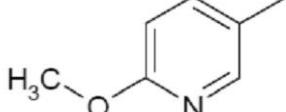
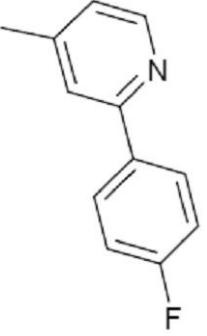
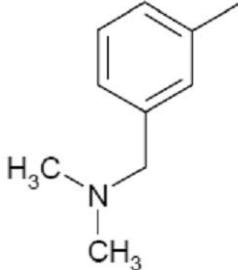
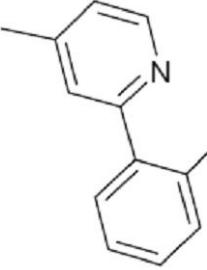
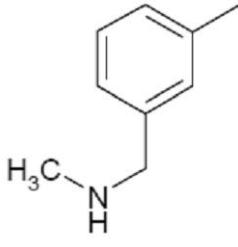
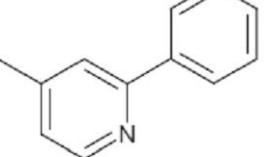
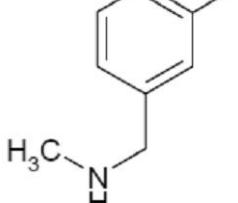
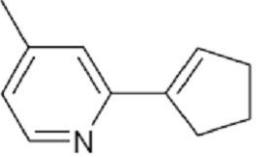
実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.53			438	A 10
1.54			366	A 20
1.55			431	A 30
1.56			400	A 30
1.57			382	A 40
1.58			441	A 40

【表 1 1】

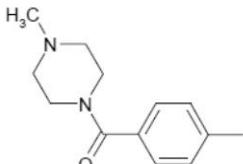
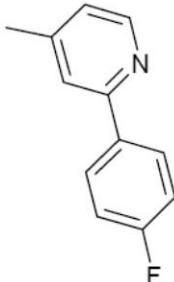
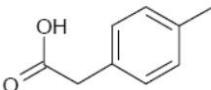
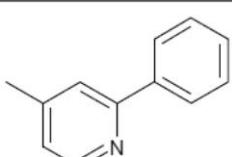
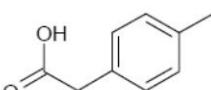
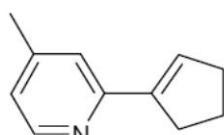
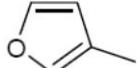
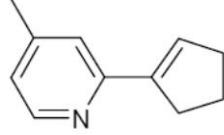
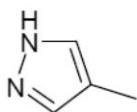
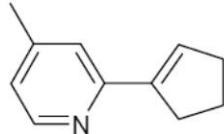
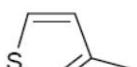
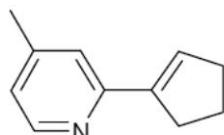
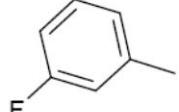
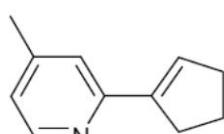
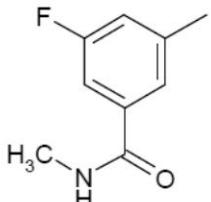
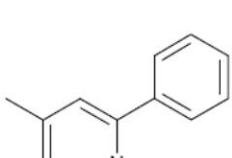
実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.59			385	A 10
1.60			356	A 20
1.61			412	A 30
1.62			381	A 30
1.63			410	A 40

【0107】

【表 1 2】

実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.64			423	A 10
1.65			397	A 20
1.66			423	A 30
1.67			391	A 40
1.68			381	A

【表 1 3】

実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.69			492	A
1.70			406	A
1.71			396	A
1.72			328	A
1.73			328	A
1.74			344	A
1.75			356	A
1.76			423	A

【0 1 0 8】

【表 1 4】

実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.77			441	A
1.78			350	A
1.79			398	A
1.80			414	A
1.81			427	A

10

20

30

40

【表 15】

実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.82			439	A
1.83			381	A
1.84			382	A
1.85			367	A
1.86			410	A
1.87			384	A
1.88			367	A

【表 1 6】

実施例	\mathbf{R}^3	\mathbf{T}	$[\mathbf{M}+\mathbf{H}]^+$	経路
1.89			367	A
1.90			366	A
1.91			338	A
1.92			417	A
1.93			349	A
1.94			363	A
1.95			452	A
1.96			409	A

【表 1 7】

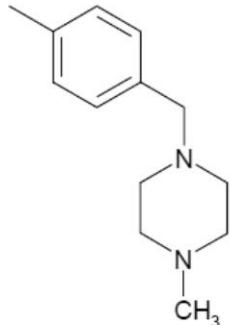
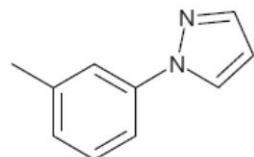
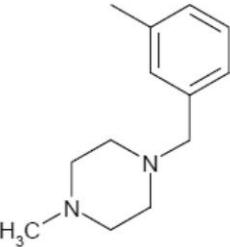
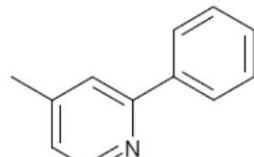
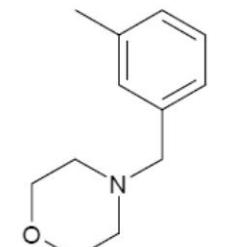
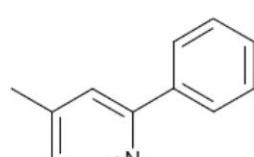
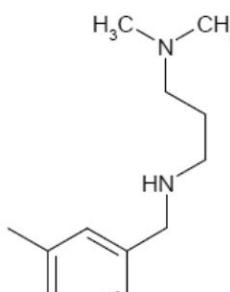
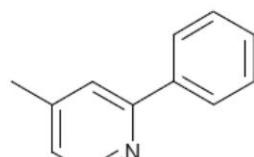
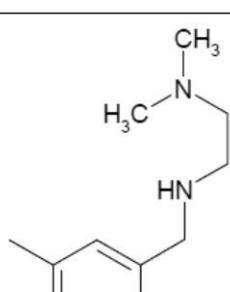
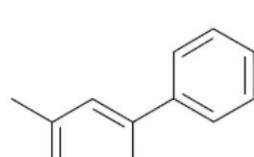
実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.97			423	A
1.98			391	A
1.99			355	A
1.100			379	A
1.101			424	A
1.102			382	A

【0110】

【表 1 8】

実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.103			453	A
1.104			443	A
1.105			394	B
1.106			338	B
1.107			315	B
1.108			318	B
1.109			349	B
1.110			449	C

【表 1 9】

実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.111			449	C 10
1.112			460	C 20
1.113			447	C
1.114			462	C 30
1.115			448	C 40

【0 1 1 1】

【表 2 0】

実施例	\mathbf{R}^3	T	$[\mathbf{M}+\mathbf{H}]^+$	経路
1.116			436	C
1.117			480	C
1.118			451	C
1.119			462	C
1.120			503	C

10

20

30

40

【表 2 1】

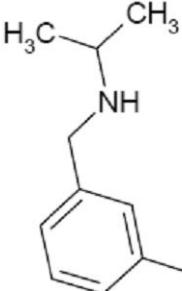
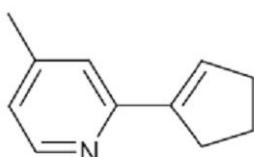
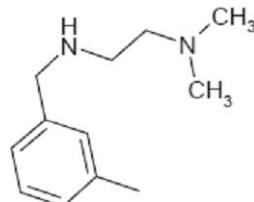
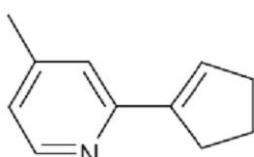
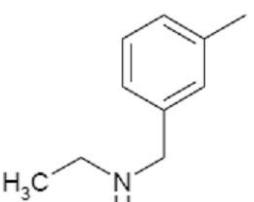
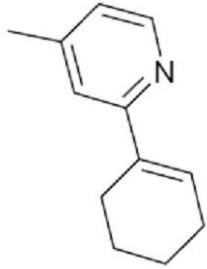
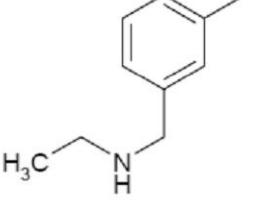
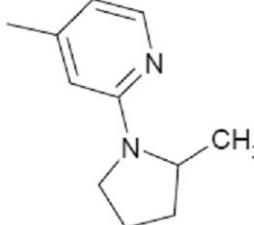
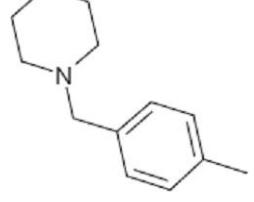
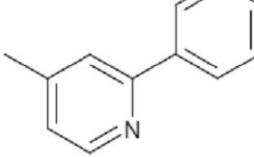
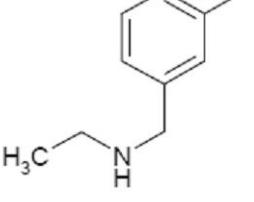
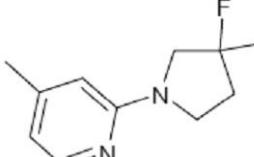
実施例	\mathbf{R}^3	\mathbf{T}	$[\mathbf{M}+\mathbf{H}]^+$	経路
1.121			492	C
1.122			395	C
1.123			419	C
1.124			488	C
1.125			371	C
1.126			409	C

【0 1 1 2】

【表 2 2】

実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.127			478	C
1.128			423	C
1.129			441	C
1.130			423	C
1.131			521	C

【表 2 3】

実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.132			409	C 10
1.133			438	C
1.134			409	C 20
1.135			412	C 30
1.136			445	C 40
1.137			434	C

【0113】

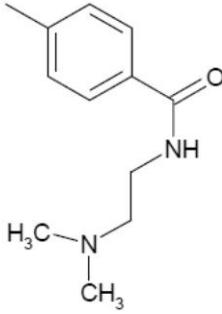
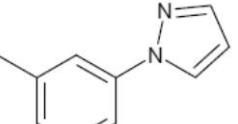
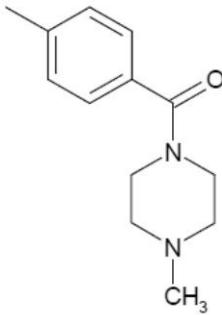
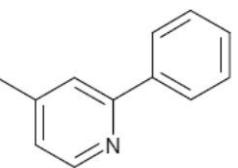
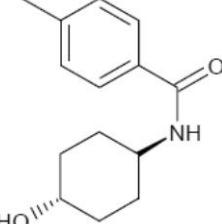
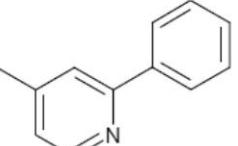
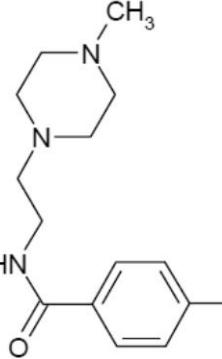
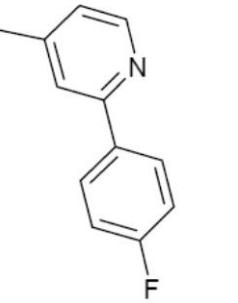
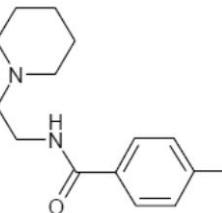
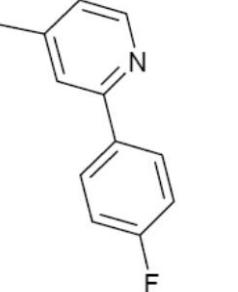
【表 2 4】

実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.138			412	C 10
1.139			440	C 20
1.140			413	C 30
1.141			465	C 40
1.142			484	C
1.143			385	C

【表 25】

実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.144			409	C
1.145			385	C
1.146			395	C
1.147			424	D
1.148			409	D
1.149			424	E

【表 2 6】

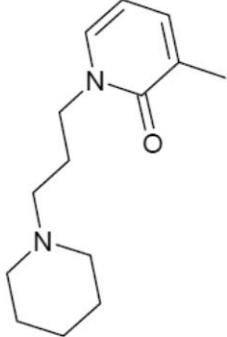
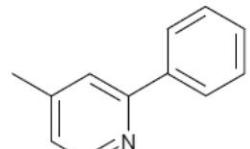
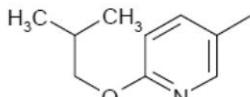
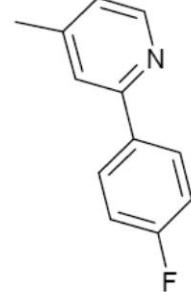
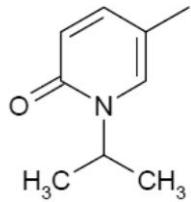
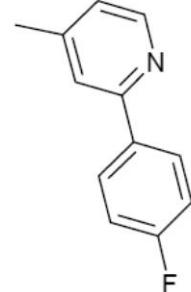
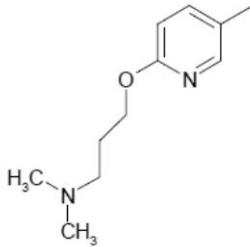
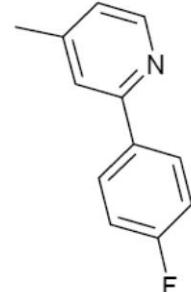
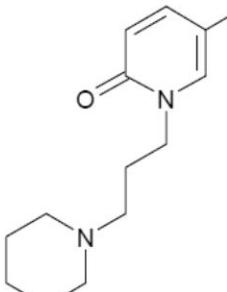
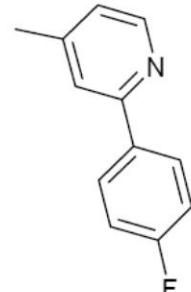
実施例	\mathbf{R}^3	\mathbf{T}	$[\mathbf{M}+\mathbf{H}]^+$	経路
1.150			451	E
1.151			474	E
1.152			489	E
1.153			535	E
1.154			520	E

【表 2 7】

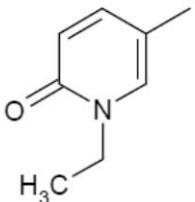
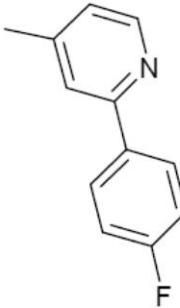
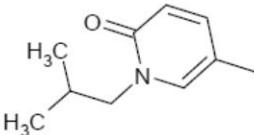
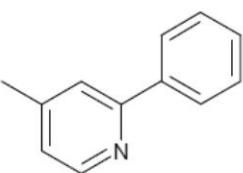
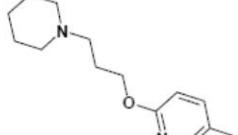
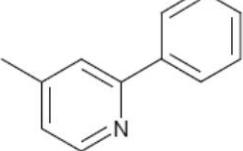
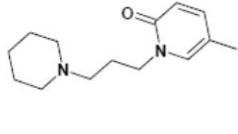
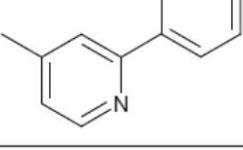
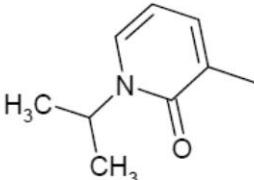
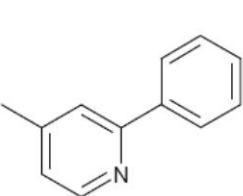
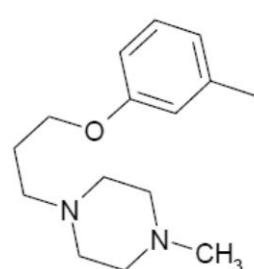
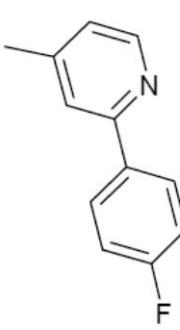
実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.155			480	E
1.156			381	F
1.157			392	F
1.158			365	H
1.159			393	I
1.160			393	I

【 0 1 1 5 】

【表 2 8】

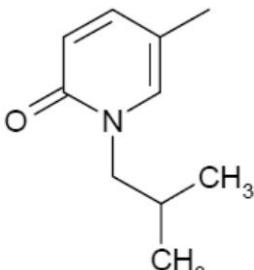
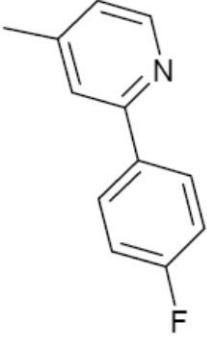
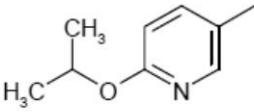
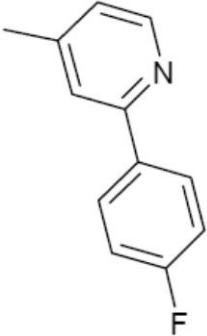
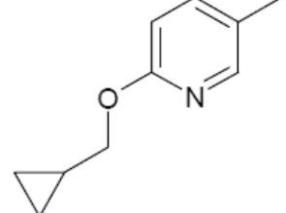
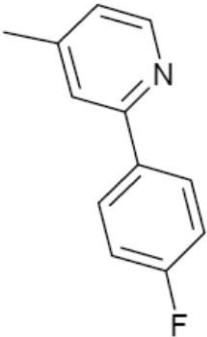
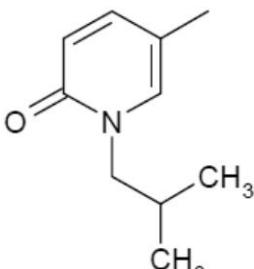
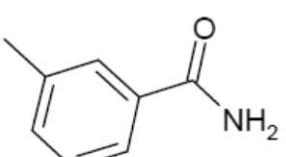
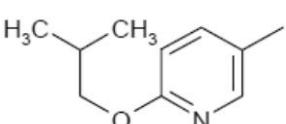
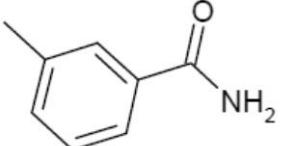
実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.161			490	I
1.162			439	I
1.163			425	I
1.164			468	I
1.165			508	I

【表 2 9】

実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.166			411	I 10
1.167			421	I 20
1.168			490	I 30
1.169			490	I 30
1.170			407	I 40
1.171			522	I 40

【0116】

【表 3 0】

実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.172			439	I
1.173			425	I
1.174			437	I
1.175			387	I
1.176			387	I

【表 3 1】

実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路	
1.177			507	J	10
1.178			467	J	20
1.179			452	K	30
1.180			435	K	40

【0117】

【表 3 2】

実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.181			413	K 10
1.182			377	K 20
1.183			434	K 30
1.184			462	K 40
1.185			405	K

【表 3 3】

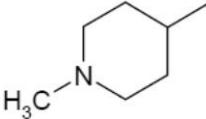
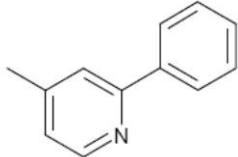
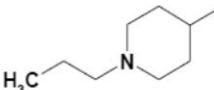
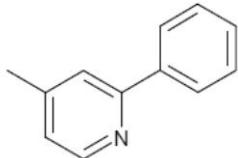
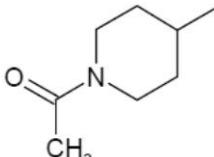
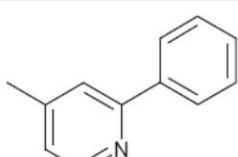
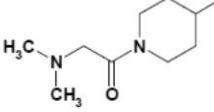
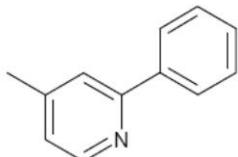
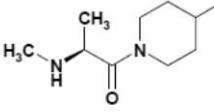
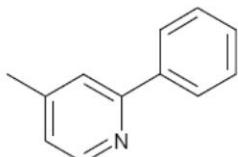
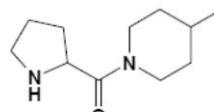
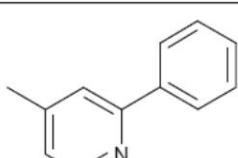
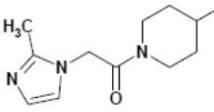
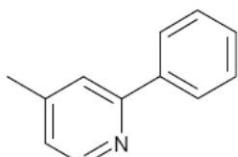
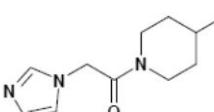
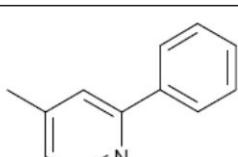
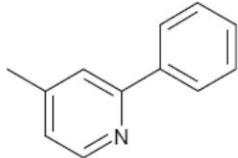
実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路	
1.186			433	K	10
1.187			460	K	20
1.188			403	K	
1.189			462	L	30
1.190			353	M	40
1.191			343	M	

【0118】

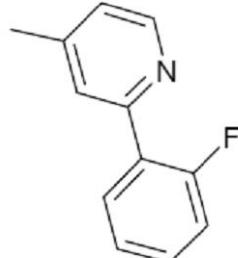
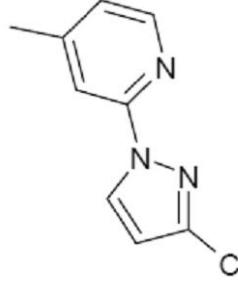
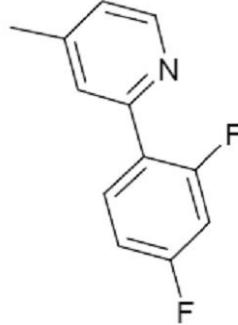
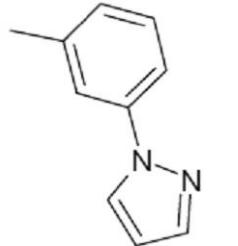
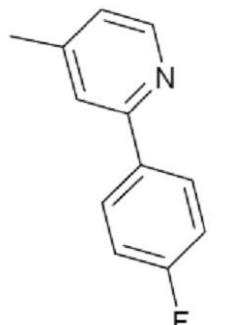
【表 3 4】

実施例	R^3	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	経路
1.192			319	M
1.193			395	N
1.194			367	N
1.195			409	N
1.196			357	N
1.197			333	N
1.198			391	O
1.199			397	P

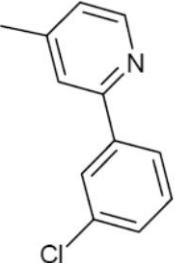
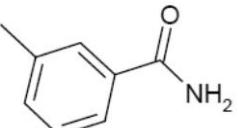
【表 3 5】

実施例	\mathbf{R}^3	\mathbf{T}	$[\mathbf{M}+\mathbf{H}]^+$	経路
1.200			369	P
1.201			397	P
1.202			397	Q
1.203			440	Q
1.204			440	Q
1.205			452	Q
1.206			477	Q
1.207			463	Q
1.208	Cl		306	中間体 D

【表 3 6】

実施例	R^3	T	$[M+H]^+$	経路
1.209	Cl		324	中間体 H 10
1.210	Cl		310	中間体 C 20
1.211	Cl		342	中間体 O 30
1.212	Cl		295	中間体 A 40
1.213	Cl		324	中間体 E

【表 3 7】

実施例	R^3	T	$[M+H]^+$	経路
1.214	Cl		341	中間体 S
1.215	Cl		272	中間体 B

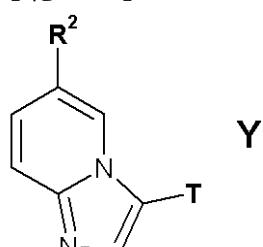
10

【0120】

本発明の化合物のなおさらなる例は、式(Y)

【化13】

20



[式中、 R^2 および T は下記表 2 に示す通りである。]
の化合物を含む。製造方法は後記する。

【表 3 8】

表 2

実施例	\mathbf{R}^2	\mathbf{T}	$[\mathbf{M}+\mathbf{H}]^+$	
2.1			343(345)	10
2.2			339	20
2.3			375	30
2.4			385	40
2.5			375	

【表 3 9】

実施例	R^2	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$
2.6			375 10
2.7			353
2.8			339 20
2.9			333
2.10			395 30
2.11			369
2.12			328 40
2.13			339

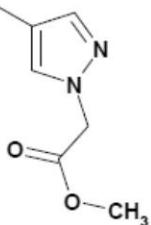
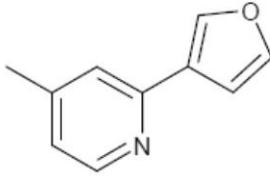
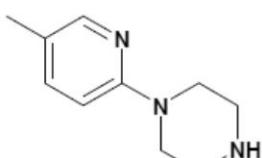
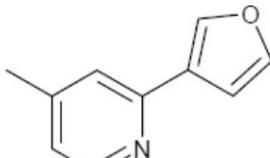
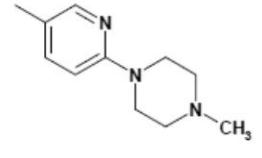
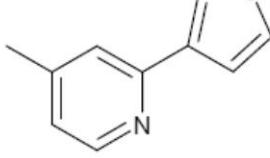
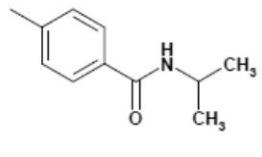
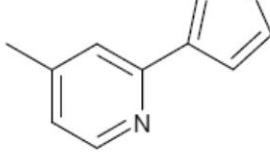
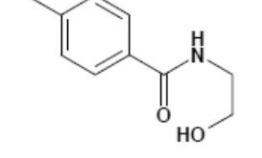
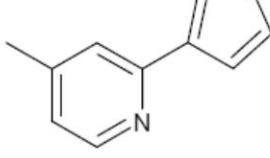
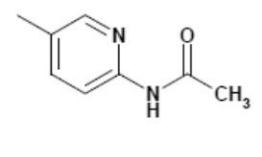
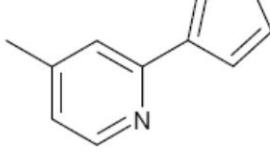
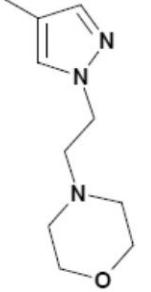
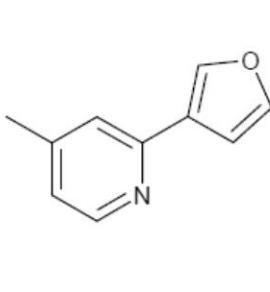
【表 4 0】

実施例	\mathbf{R}^2	\mathbf{T}	$[\mathbf{M}+\mathbf{H}]^+$
2.14			339
2.15			368
2.16			368
2.17			395
2.18			395
2.19			342
2.20			431
2.21			409

【表 4 1】

実施例	R^2	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	
2.22			446	10
2.23			431	
2.24			327	20
2.25			380	
2.26			421	30
2.27			394	
2.28			385	40
2.29			453	

【表 4 2】

実施例	R^2	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$	
2.30			399	10
2.31			423	
2.32			437	20
2.33			423	
2.34			425	30
2.35			396	
2.36			441	40

【表 4 3】

実施例	R²	T	[M+H] ⁺
2.37			375 10
2.38			389
2.39			374 20
2.40			375 30
2.41	CF ₃		330
2.42			340 40
2.43			451

【 0 1 2 3 】

【表 4-4】

実施例	R ²	T	[M+H] ⁺
2.44			379
2.45			382
2.46			431
2.47			328
2.48			461
2.49			457
2.50			473
2.51			452
2.52			381

【表 4 5】

実施例	R²	T	[M+H] ⁺
2.53			395
2.54			320
2.55			405
2.56			437
2.57			393
2.58			375
2.59			389
2.60			389

【表 4 6】

実施例	R²	T	[M+H] ⁺
2.61			443
2.62			376
2.63			375
2.64			375
2.65			389
2.66			403
2.67			388
2.68			419

【表 4 7】

実施例	R ²	T	[M+H] ⁺
2.69			374
2.70			403
2.71			409(411)
2.72			375
2.73			375
2.74			409(411)
2.75			393
2.76			375

【 0 1 2 5 】

【表 4 8】

実施例	R^2	T	$[\text{M}+\text{H}]^+$
2.77			375
2.78			389
2.79			415
2.80			403
2.81			373
2.82			375
2.83			375
2.84			389

【表 4 9】

実施例	R ²	T	[M+H] ⁺
2.85			403
2.86			415
2.87			389
2.88			389
2.89			457
2.90			399
2.91			429
2.92			417

【 0 1 2 6 】

【表 5 0】

実施例	\mathbf{R}^2	\mathbf{T}	$[\mathbf{M}+\mathbf{H}]^+$
2.93			389
2.94			389
2.95			403
2.96			389
2.97			389
2.98			403

【0127】

一般的条件：

マススペクトルは、大気圧化学イオン化を使用したオープンアクセスAgilent 1100 HPLC / 質量分光計系またはエレクトロスプレーイオン化を使用したオープンアクセスWater s 600 / ZQ HPLC / 質量分光計系で行う。 $[\mathbf{M}+\mathbf{H}]^+$ はモノアイソトピック分子量を言う。

特記しない限り、全ての出発物質は商業的供給社から得て、さらに精製することなく使用する。

【0128】

略語：

BOPはベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートであり、DCMはジクロロメタンであり、DIBAL-Hはジイソブチルアルミニウムハイドライドであり、DPEAはN,N-ジイソプロピルエチルアミンであり、DMEはジメトキシエタンであり、DMFはジメチルホルムアミドであり、Et₃Nはトリエチルアミンであり、EtOAcは酢酸エチルであり、EtOHはエタノールであり、H₂Oは水であり、HATUはO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートであり、HPLCは高速液体クロマトグラフィーであり、MgSO₄は硫酸マグネシウムであり、MeOHはメタノールであり、NaOHは水酸化ナトリウムであり、Na₂CO₃は炭酸ナトリウムであり、NBSはN-ブロモスクシンイミドであり、NH₃(g)はアンモニア(ガス)であり、NMPはN-メチルピロリジノンであり、Pd₂(dba)₃はビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)であり、Pdはパラジウムであり、K₂CO₃は炭酸カリウムであり、そしてRTは室温である。

【0129】

実施例化合物の製造

経路A

実施例1.1

3-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-7-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

7-クロロ-3-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(中間体AA)(1当量、0.214mmol、70mg)および3-ピリジンボロン酸(1当量、0.214mmol、26.1mg)をDME(3ml)、EtOH(1ml)および水(1.5ml)に溶解し、Na₂CO₃(2当量、0.427mmol、53.0mg)を添加する。Pd(PPh₃)₄(0.06当量、0.01mmol、1.5mg)を添加し、反応混合物をマイクロ波照射を使用して120で15分間加熱する。この時間の終わりに溶媒を真空除去し、反応混合物を8:2 DCM/MeOHで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、3-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-7-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジンを明褐色固体として得る; [M+H]⁺=338

【0130】

これらの実施例化合物、すなわち、

3-[7-(3-ヒドロキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンズアミド(実施例1.2)、

7-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-3-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

(実施例1.3)、

3-[7-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンズアミド(実施例1.4)、

7-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

(実施例1.5)

7-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-3-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例1.6)、

7-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例1.7)、

5-[3-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-ニコチノニトリル(実施例1.8)、

3-[3-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-ベンズアルデヒド(実施例1.9)

3-[3-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-安息香酸エチルエステル

10

20

30

40

50

(実施例 1.10)、

4 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - 安息香酸エチルエステル

(実施例 1.11)、

4 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - 安息香酸エチルエステル

(実施例 1.12)、

3 - { 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル} - N - メチル - ベンズアミド(実施例 1.13)、

N - メチル - 3 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - ベンズアミド 10

(実施例 1.14)、

N - メチル - 3 - [3 - (2 - m - トリル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - ベンズアミド

(実施例 1.15)、

3 - { 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル} - フェニルアミン

(実施例 1.16)、

3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 7 - ピリジン - 3 - イル - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1.17)、

3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - ピリジン - 3 - イル - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1.18)、

4 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - ベンズアルデヒド(実施例 1.19)、

3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 7 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン

(実施例 1.20)、

7 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1.21)、

3 - (2 - シクロペント - 1 - エニル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1.22)、

N - メチル - 3 - { 3 - [2 - (3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル} - ベンズアミド(実施例 1.23)、

3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 7 - ピリジン - 3 - イル - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1.24)、

3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1.25)、

3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1.26)、

3 - [2 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1.27)、

3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1.28)、

7 - (3 - フルオロ - フェニル) - 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1.29)、

3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 7 - ピリジン - 3 - イル - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1.30)、

3 - { 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル} - N - メチル - ベンズアミド(実施例 1.31)、

7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - 40

ジン - 3 - イル] - ベンズアミド(実施例 1.5.6)、
 3 - フルオロ - 5 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - フェノール(実施例 1.5.7)、
 3 - {3 - [2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル} - N - メチル - ベンズアミド(実施例 1.5.8)、
 3 - [2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 7 - ピリジン - 3 - イル - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(実施例 1.5.9)、
 3 - [2 - (2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - 7 - ピリジン - 3 - イル - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(実施例 1.6.0)、
 N - メチル - 3 - {3 - [2 - (2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル} - ベンズアミド(実施例 1.6.1)、
 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 7 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(実施例 1.6.2)、
 (5 - {3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル} - ピリジン - 2 - イル) - ジメチル - アミン(実施例 1.6.3)、
 (3 - {3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル} - ベンジル) - ジメチル - アミン(実施例 1.6.4)、
 3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 7 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(実施例 1.6.5)、
 (3 - {3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル} - ベンジル) - ジメチル - アミン(実施例 1.6.6)、
 メチル - {3 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - ベンジル} - アミン(実施例 1.6.7)、
 {3 - [3 - (2 - シクロペント - 1 - エニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - ベンジル} - メチル - アミン(実施例 1.6.8)、
 (4 - {3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル} - フェニル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン(実施例 1.6.9)、
 {4 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - フェニル} - 酢酸(実施例 1.7.0)、
 {4 - [3 - (2 - シクロペント - 1 - エニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - フェニル} - 酢酸(実施例 1.7.1)、
 3 - (2 - シクロペント - 1 - エニル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - フラン - 3 - イル - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(実施例 1.7.2)、
 3 - (2 - シクロペント - 1 - エニル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(実施例 1.7.3)、
 3 - (2 - シクロペント - 1 - エニル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - チオフェン - 3 - イル - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(実施例 1.7.4)、
 3 - (2 - シクロペント - 1 - エニル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - (3 - フルオロ - フェニル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(実施例 1.7.5)、
 3 - フルオロ - N - メチル - 5 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - ベンズアミド(実施例 1.7.6)、
 3 - フルオロ - 5 - {3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル} - N - メチル - ベンズアミド(実施例 1.7.7)、
 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - ピリミジン - 5 - イル - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(実施例 1.7.8)、
 3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 7 - (1, 3, 5 - トリメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(実施例 1.7.9)、
 (3 - フルオロ - 5 - {3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル} - フェニル) - メタノール(実施例 1.8.0)、

10

20

30

40

50

3 - フルオロ - 5 - { 3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル} - ベンジル) - メチル - アミン(実施例 1 . 8 1)、
 3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 7 - (1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1 . 8 2)
 、
 メチル - { 4 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - フラン - 2 - イルメチル} - アミン(実施例 1 . 8 3)、
 7 - (3 - クロロ - フェニル) - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1 . 8 4)、
 7 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - 10 イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1 . 8 5)、
 3 - フルオロ - 5 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - 安息香酸(実施例 1 . 8 6)、
 7 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1 . 8 7)、
 7 - (3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1 . 8 8)、
 7 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1 . 8 9)、
 7 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1 . 9 0)、
 3 - (2 - シクロペント - 1 - エニル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - フェニル - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1 . 9 1)、
 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1 . 9 2)、
 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - ピリジン - 2 - イル - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1 . 9 3)、
 7 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1 . 9 4)、
 { 2 - フルオロ - 4 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - フェニル} - 酢酸エチルエステル(実施例 1 . 9 5)、
 N - メチル - 3 - { 3 - [2 - (3 - メチル - シクロペント - 1 - エニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル} - ベンズアミド(実施例 1 . 9 6)、
 3 - { 3 - [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロペント - 1 - エニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル} - N - メチル - ベンズアミド(実施例 1 . 9 7)
 、
 エチル - { 3 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - フェニル} - アミン(実施例 1 . 9 8)、
 5 - [3 - (2 - シクロペント - 1 - エニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン(実施例 1 . 9 9)、
 7 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1 . 1 0 0)、
 { 2 - フルオロ - 4 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - フェニル} - 酢酸(実施例 1 . 1 0 1)、
 3 - { 3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル} - フェノール(実施例 1 . 1 0 2)、
 4 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステル(実施例 1 . 1 0 3)および
 4 - [3 - (2 - シクロペント - 1 - エニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a] 50

ピリジン - 7 - イル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステル(実施例 1.104)

は、3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - 7 - ピリジン - 3 - イル - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1.1)に準じた方法で、適当な中間体から出発し、3 - ピリジンボロン酸を適当なボロン酸で置き換えることにより製造する。

【0131】

経路 B

実施例 1.105

N - メチル - 3 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - ベンズアミド

3 - (3 - ブロモ - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル) - N - メチル - ベンズアミド(中間体 E A)(1 当量、0 . 3 0 3 mmol、1 0 0 mg)および3 - (1 H - ピラゾリル) - フェニルボロン酸(1 . 3 当量、0 . 3 9 4 mmol、7 4 mg)を D M E (3 ml)および水(0 . 8 ml)に溶解し、Na₂CO₃(3 当量、0 . 9 0 9 mmol、9 6 . 3 mg)を添加する。PdC₁₂(PPh₃)₂(0 . 0 5 当量、0 . 0 1 5 mmol、1 0 . 6 mg)を添加し、反応混合物をマイクロ波照射を使用して 120 度 10 分間加熱する。この時間の終わりに溶媒を真空除去し、反応混合物を 9 : 1 D C M / MeOH で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、N - メチル - 3 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - ベンズアミドを明褐色固体として得る；[M + H]⁺ = 395

【0132】

これらの実施例化合物、すなわち、

3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1.106)、

3 - (7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 3 - イル] - ベンズアミド(実施例 1.107)

2 - メトキシ - 4 - (7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 3 - イル] - フェノール(実施例 1.108)および

3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1.109)

は、N - メチル - 3 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - ベンズアミド(実施例 1.105)に準じた方法で、適当な中間体を使用して、3 - (1 H - ピラゾリル) - フェニルボロン酸を適当なボロン酸に置き換えて、製造する。

【0133】

経路 C

実施例 1.110

7 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン

D C M (2 ml)中の3 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - ベンズアルデヒド(実施例 1.9)(1 当量、0 . 1 1 0 mmol、4 0 mg)の溶液に、メチルピペラジン(2 当量、0 . 2 2 0、0 . 2 4 ml)を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌する。この後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(1 . 5 当量、0 . 1 6 5 mmol、3 6 . 7 mg)および酢酸(0 . 1 ml)を反応混合物に添加し、これをさらに 1 時間攪拌する。反応を E t O A c で希釈し、有機相を NaHCO₃ で洗浄する。水性層をさらに E t O A c で抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。反応混合物を 8 : 2 D C M / MeOH で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、7 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジンを黄色固体として得る；[M + H]⁺ = 449

10

20

30

40

50

【0134】

これらの実施例化合物、すなわち、

7 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン(実施例 1.111)

7 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン(実施例 1.112)

7 - (3 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン

(実施例 1.113)

N , N - ジメチル - N' - { 3 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ベンジル } - プロパン - 1 , 3 - ジアミン(実施例 1.114) 10

N , N - ジメチル - N' - { 3 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ベンジル } - エタン - 1 , 2 - ジアミン(実施例 1.115)

7 - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - 3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン

(実施例 1.116)

N' - (4 - { 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリジン (pyridin) - 4 - イル] - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル } - N , N - ジメチル - プロパン - 1 , 3 - ジアミン(実施例 1.117) 20

N , N - ジメチル - N' - { 4 - [3 - (3 - ピラゾール - イル - フェニル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ベンジル } - プロパン - 1 , 3 - ジアミン(実施例 1.118))

N , N - ジメチル - N' - { 4 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン (pyridin) - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ベンジル } - プロパン - 1 , 3 - ジアミン(実施例 1.119)

[2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチル] - { 3 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ベンジル } - アミン(実施例 1.120) 30

[2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチル] - { 4 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ベンジル } - アミン(実施例 1.121)、

{ 3 - [3 - (2 - シクロヘキサメチル - 1 - エニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ベンジル } - エチル - アミン(実施例 1.122)、

{ 4 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ベンジル } - プロピル - アミン(実施例 1.123)、

{ 4 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ベンジル } - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - アミン(実施例 1.124)、

3 - [7 - (3 - エチルアミノメチル - フェニル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル] - ベンズアミド(実施例 1.125)、 40

エチル - (3 - { 3 - [2 - (3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル } - ベンジル) - アミン(実施例 1.126)、

3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 7 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン(実施例 1.127)、

エチル - (3 - { 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル } - ベンジル) - アミン(実施例 1.128)、

(3 - { 3 - [2 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル } - ベンジル) - エチル - アミン(実施例 1.129)、 50

エチル - (3 - {3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル} - ベンジル) - アミン(実施例 1.130)、
(4 - {3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル} - ベンジル) - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチル] - アミン(実施例 1.131)、

{3 - [3 - (2 - シクロペント - 1 - エニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - ベンジル} - イソプロピル - アミン(実施例 1.132)、

N' - {3 - [3 - (2 - シクロペント - 1 - エニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - ベンジル} - N, N - ジメチル - エタン - 1, 2 - ジアミン(実施例 1.133)、

{3 - [3 - (2 - シクロヘキシ - 1 - エニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - ベンジル} - エチル - アミン(実施例 1.134)、

エチル - (3 - {3 - [2 - (2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル} - ベンジル) - アミン(実施例 1.135)、

3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - (4 - ピペリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(実施例 1.136)、

(3 - {3 - [2 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル} - ベンジル) - エチル - アミン(実施例 1.137)、

イソプロピル - {3 - [3 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - ベンジル} - アミン(実施例 1.138)、

(3 - メチル - ブチル) - {3 - [3 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - ベンジル} - アミン(実施例 1.139)、

3 - (7 - {3 - [(3 - メチル - ブチルアミノ) - メチル] - フェニル} - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル) - ベンズアミド(実施例 1.140)、

(3 - {3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル} - ベンジル) - (3 - メチル - ブチル) - アミン(実施例 1.141)、

N' - (3 - {3 - [2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル} - ベンジル) - N, N - ジメチル - エタン - 1, 2 - ジアミン(実施例 1.142)、

3 - [7 - (4 - プロピルアミノメチル - フェニル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル] - ベンズアミド(実施例 1.143)、

{3 - フルオロ - 5 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - ベンジル} - メチル - アミン(実施例 1.144)、

3 - [7 - (3 - エチルアミノメチル - フェニル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - ベンズアミド(実施例 1.145)および

エチル - {4 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - フラン - 2 - イルメチル} - アミン(実施例 1.146)

は、7 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(実施例 1.110)に準じた方法で、適当な中間体を使用し、メチルピペラジンを適当なアミンに置き換えて製造する。

【0135】

経路 D

実施例 1.147

N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1, 2 - a] - ピリジン - 7 - イル] - ベンズアミド

3 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - 安息香酸エチルエステル(実施例 1.10)(1 当量、0.098 mmol、40 mg)およびエタノールアミン(10 当量、0.98 mmol、0.06 ml)を EtOH(2 ml)に溶解し、

10

20

30

40

50

K_2CO_3 (1.5当量、0.147mmol、20.3mg)を添加する。反応混合物を5時間、55で攪拌する。溶媒を真空除去し、反応を9:1 DCM/MeOHで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、N-(2-ヒドロキシ-エチル)-3-[3-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-7-イル]-ベンズアミドを白色固体として得る； $[M+H]^+$ = 424

【0136】

N-エチル-5-[3-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-イミダゾ-[1,2-a]ピリジン-7-イル]-ニコチンアミド(実施例1.148)は、N-(2-ヒドロキシ-エチル)-4-[3-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-7-イル]-ベンズアミド(実施例1.147)に準じた方法で、適当なエステル化合物を使用し、エタノールアミンを適当なアミンに置き換えて、製造する。

10

【0137】

経路E

実施例1.149

N-(2-ヒドロキシ-エチル)-4-[3-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-7-イル]-ベンズアミド

4-[3-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-イミダゾ-[1,2-a]ピリジン-7-イル]-安息香酸エチルエステル(実施例1.11)(1当量、0.086mmol、35mg)およびエタノールアミン(10当量、0.86mmol、0.05ml)をEtOH(2ml)に溶解し、 K_2CO_3 (1.5当量、0.128mmol、17.7mg)を添加する。反応混合物を5時間、55で攪拌する。溶媒を真空除去し、反応を9:1 DCM/MeOHで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、N-(2-ヒドロキシ-エチル)-4-[3-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-7-イル]-ベンズアミドを白色固体として得る； $[M+H]^+$ = 424

20

【0138】

これらの化合物、すなわち、

N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-[3-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-7-イル]-ベンズアミド(実施例1.150)、(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-{4-[3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-7-イル]-フェニル}-メタノン(実施例1.151)、

30

N-(4-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-4-[3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-7-イル]-ベンズアミド(実施例1.152)、4-{3-[2-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ-[1,2-a]ピリジン-7-イル}-N-[2-(4-メチル-ピペラジン(iperazin)-1-イル)-エチル]-ベンズアミド(実施例1.153)、

4-{3-[2-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ-[1,2-a]ピリジン-7-イル}-N-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-ベンズアミド(実施例1.154)および

N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-{3-[2-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ-[1,2-a]ピリジン-7-イル}-ベンズアミド(実施例1.155)

40

は、N-(2-ヒドロキシ-エチル)-4-[3-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-7-イル]-ベンズアミド(実施例1.149)に準じた方法で、適当なエステル化合物を使用し、エタノールアミンを適当なアミンに置き換えて、製造する。

【0139】

経路F

実施例1.156

5-[3-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-

50

7 - イル] - ニコチンアミド

5 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ - [1, 2 - a] - ピリジン - 7 - イル] - ニコチノニトリル(実施例 1.8)(1当量、0.099mmol、40mg)および水酸化カリウム(10当量、0.99mmol、64.8mg)を^tBuOH(2ml)に溶解し、反応混合物を85°で1.5時間加熱する。この時間の終わりに溶媒を真空除去し、反応混合物をNaHCO₃で希釈する。水性相をEtOAcで抽出する。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固する。反応混合物をDCM/MeOH 9/1で溶出するシリカフラッシュクロマトグラフィーで精製して、5 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ - [1, 2 - a] - ピリジン - 7 - イル] - ニコチンアミドを黄色固体として得る；[M + H]⁺ = 381

10

【0140】

5 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ - [1, 2 - a] - ピリジン - 7 - イル] - ニコチンアミド(実施例 1.157)

は、5 - [3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ - [1, 2 - a] - ピリジン - 7 - イル] - ニコチンアミド(実施例 1.156)に準じた方法で、適当な中間体を使用して製造する。

【0141】

経路H

実施例 1.158

3 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ピリジン - 2 - オール

20

7 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン(実施例 1.100)(1当量、0.38mmol、145mg)をEtOH(0.5ml)に溶解し、HCl(H₂O中37%、0.04当量、0.015mmol、0.5ml)を添加する。反応を3時間加熱還流し、rtに冷却し、その後H₂Oを添加する。pHをNaOH(4N)の添加により7に調節し、懸濁液を濾過する。固体を混合物H₂O/EtOH 4:1で洗浄し、真空乾燥させて、3 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ピリジン - 2 - オールを明黄色油状物として得る；[M + H]⁺ = 365

【0142】

30

経路I

実施例 1.159 および 1.160

7 - (6 - エトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジンおよび1 - エチル - 5 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - 1H - ピリジン - 2 - オン

5 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - 1H - ピリジン - 2 - オン(実施例 1.37)(1当量、0.096mmol、35mg)、ヨードエタン(1.5当量、0.144mmol、22.5mg)、ヨウ化ナトリウム(1.5当量、0.155mmol、21.5mg)および炭酸セシウム(2.99当量、0.287mmol、93.6mg)をDMF(2ml)に溶解し、60°で16時間加熱する。反応混合物をCH₂C₁で希釈し、Na₂CO₃で洗浄する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固する。

40

反応混合物をDCM/MeOH 8/2で溶出するシリカフラッシュクロマトグラフィーで精製して、7 - (6 - エトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジンを黄色固体として得る；[M + H]⁺ = 393

そして1 - エチル - 5 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - 1H - ピリジン - 2 - オンを黄色固体として得る；[M + H]⁺ = 393

【0143】

これらの化合物、すなわち、

50

3 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - 1 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル(ropyl)) - 1 H - ピリジン - 2 - オン(実施例 1.161)、

3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 7 - (6 - イソブトキシ - ピリジン - 3 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1.162)、

5 - { 3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル } - 1 - イソプロピル - 1 H - ピリジン - 2 - オン(実施例 1.163)、

[3 - (5 - { 3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル } - ピリジン - 2 - 1 オキシ) - プロピル] - ジメチル - アミン 10
(実施例 1.164)、

5 - { 3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル } - 1 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン(実施例 1.165)、

1 - エチル - 5 - { 3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル } - 1 H - ピリジン - 2 - オン(実施例 1.166)、

1 - イソブチル - 5 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン(実施例 1.167)、

3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - [6 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - ピリジン - 3 - イル] - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1.168)、 20

5 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - 1 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン(実施例 1.169)、

1 - イソプロピル - 3 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン(実施例 1.170)、

3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 7 - { 3 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - プロポキシ] - フェニル } - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1.171)、

5 - { 3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル } - 1 - イソブチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン(実施例 1.172)、 30

3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 7 - (6 - イソプロポキシ - ピリジン - 3 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1.173)、

7 - (6 - シクロプロピルメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 1.174)、

3 - [7 - (1 - イソブチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 3 - イル] - ベンズアミド(実施例 1.175)および

3 - [7 - (6 - イソブトキシ - ピリジン - 3 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 3 - イル] - ベンズアミド(実施例 1.176)。

は、 7 - (6 - エトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジンおよび 1 - エチル - 5 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン(実施例 1.159 および 実施例 1.160)に準じた方法で、 適当な中間体および適当なアルキルハライドを使用して製造する。 40

【 0 1 4 4 】

経路 J

実施例 1.177

3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 7 - [3 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - フェニル] - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン

3 - { 3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 7 - イル } - フェノール(実施例 1.102)(1 当量、 0.131 mmol、 50 m 50

g)、1-(3-クロロプロピル)ピペリジン-1-塩酸塩(2.0当量、0.262mmol、53.7mg)および炭酸カリウム(3.0当量、0.394mmol、54.4mg)をDMF(4ml)に溶解し、60℃で16時間加熱する。反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、NaHCO₃および塩水で洗浄する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固する。反応混合物をDCM/MeOH 7/3で溶出するシリカフラッシュクロマトグラフィーで精製して、3-[2-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-4-イル]-7-[3-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-フェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジンを黄色固体として得る；[M+H]⁺=507

【0145】

[3-(3-{3-[2-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}-フェノキシ)-プロピル]-ジメチルアミン(実施例1.178) 10

は、3-[2-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-4-イル]-7-[3-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-フェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例1.177)に準じた方法で、3-ジメチルアミノ-1-プロピルクロライドHClを1-(3-クロロプロピル)ピペリジン-1-塩酸塩の代わりに使用して製造する。

【0146】

経路K

実施例1.179

3-{3-[2-(4-フルオロフェニル)-6-メチルアミノ-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}-N-メチルベンズアミド 20

[4-(7-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-2-イル]-メチルアミン(中間体YE)(1当量、0.093mmol、46mg)および3-メチルアミノカルボニルフェニルボロン酸(1.1当量、0.103mmol、18.4mg)をジオキサン(1ml)に溶解し、EtOH(1ml)および水(0.5ml)およびK₂CO₃(2当量、0.187mmol、25.8mg)を添加する。Pd(PPh₃)₄(0.1当量、0.009mmol、10.8mg)を添加し、反応混合物をマイクロ波照射を使用して140℃で20分間加熱する。溶媒を真空除去し、反応混合物を8:2 DCM/MeOHで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、3-{3-[2-(4-フルオロフェニル)-6-メチルアミノ-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}-N-メチルベンズアミドを明黄色固体として得る；[M+H]⁺=592

【0147】

これらの実施例化合物、すなわち、

{4-[3-(2-メチルアミノ-6-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-フェニル}-酢酸(実施例1.180)、

{6-(4-フルオロフェニル)-4-[7-(4-フルオロフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリジン-2-イル}-メチルアミン(実施例1.181)、メチル-[6-フェニル-4-(7-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン(実施例1.182)、

N-メチル-3-[3-(2-メチルアミノ-6-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド(実施例1.183)、

3-[3-(2-イソプロピルアミノ-6-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-N-メチルベンズアミド(実施例1.184)、

イソプロピル-[6-フェニル-4-(7-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン(実施例1.185)、

3-[3-(2-イソプロピルアミノ-6-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-ベンズアルデヒド(実施例1.186)、

3-[3-(2-シクロプロピルアミノ-6-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-N-メチルベンズアミド(実施例1.187)および

10

20

30

40

50

シクロプロピル - [6 - フェニル - 4 - (7 - フェニル - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン(実施例1.188)、
は、3 - {3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 - メチルアミノ - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 7 - イル} - N - メチル - ベンズアミド(実施例1.179)に準じた方法で、適当な中間体から出発し、3 - メチルアミノカルボニルフェニルボロン酸を適当なボロン酸に置き換えて、製造する。

【0148】

経路L

実施例1.189

{4 - [7 - (3 - エチルアミノメチル - フェニル) - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 3 - イル] - 6 - フェニル - ピリジン - 2 - イル} - イソプロピル - アミン 10

M e O H (2 ml)中の3 - [3 - (2 - イソプロピルアミノ - 6 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 7 - イル] - ベンズアルデヒド(実施例1.186)(1当量、0.055 mmol、30 mg)の溶液に、エチルアミン(10当量、0.55、0.27 ml)および酢酸(2当量、0.11 mmol、6.59 mg)を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌する。この後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(5当量、0.27 mmol、58.2 mg)を反応混合物に添加し、さらに2時間攪拌する。反応をC H₂ C l₂で希釈し、有機相をN a H C O₃で洗浄する。水性層をさらにE t O A cで抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、M g S O₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。反応混合物を8 : 2 D C M / M e O Hで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、{4 - [7 - (3 - エチルアミノメチル - フェニル) - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 3 - イル] - 6 - フェニル - ピリジン - 2 - イル} - イソプロピル - アミンを明黄色固体として得る；[M + H]⁺ = 462 20

【0149】

経路M

実施例1.190

3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - (1,2,3,6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン

4 - [3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 7 - イル] - 3,6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステル(実施例1.103)(1.0当量、0.2 mmol、90 mg)をジオキサン / M e O H (1 ml、1 ml)に溶解し、H C l (ジオキサン中4 M、10.0当量、2.0 mmol、0.5 ml)を添加する。反応を室温で16時間攪拌する。溶媒を真空で除去して、3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - (1,2,3,6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1,2 - a]ピリジンを黄色固体として得る；[M + H]⁺ = 353 30

【0150】

これらの実施例化合物、すなわち、

3 - (2 - シクロペント - 1 - エニル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - (1,2,3,6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン(実施例1.191)および3 - [7 - (1,2,3,6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 3 - イル] - ベンズアミド(実施例1.192)

は、3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - (1,2,3,6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン(実施例1.190)に準じた方法で、適当な中間体から出発して製造する。

【0151】

経路N

実施例1.193

7 - (1 - イソプロピル - 1,2,3,6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン

M e O H (2 ml)中の3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - (1,2,3,6 - テ 50

トラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(実施例 1.190)(1.0 当量、0.2 mmol、90 mg)の溶液に、アセトン(1.0 当量、1.04、0.76 ml)および酢酸(2 当量、0.21 mmol、0.1 ml)を添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌する。この後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(5 当量、0.52 mmol、116 mg)を反応混合物に添加し、さらに 2 時間攪拌する。反応を CH_2Cl_2 で希釈し、有機相を NaHCO_3 で洗浄する。水性層をさらに EtOAc で抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。反応混合物を 8 : 2 DCM / MeOH で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、7-(1-イソプロピル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジンを明黄色固体として得る；[
 $M + H]^+ = 395$

【0152】

これらの実施例化合物、すなわち、

7-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例 1.194)、
 7-(1-イソブチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例 1.195)、
 3-(2-シクロペント-1-エニル-ピリジン-4-イル)-7-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例 1.196)および

3-[7-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンズアミド(実施例 1.197)は、7-(1-イソプロピル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例 1.193)に準じた方法で、適当な中間体から出発し、アセトンを適当な反応体に変えて、製造する。

【0153】

経路 O

実施例 1.198

3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-7-ピペリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン
 3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-7-(1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例 1.190)(1.0 当量、1.15 mmol、0.51 g)を MeOH(20 ml)および Pd/C(1.0%、1.15 当量、1.32 mmol、140 mg)に溶解し、反応混合物を rt で 16 時間水素化する(4 バール圧)。固体を濾過により除去し、溶媒を蒸発乾固して、3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-7-ピペリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジンを明黄色固体として得て、それは何等さらなる精製を必要としなかった；[$M + H]^+ = 391$

【0154】

経路 P

実施例 1.199

7-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

MeOH(2 ml)中の 3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-7-ピペリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例 1.198)(1.0 当量、0.16 mmol、80 mg)の溶液にアセトン(1.0 当量、1.6 mmol、0.12 ml)および酢酸(2 当量、0.33 mmol、0.19 ml)を添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌する。この後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(5 当量、0.82 mmol、183 mg)を反応混合物に添加し、さらに 2 時間攪拌する。反応を CH_2Cl_2 で希釈し、有機相を NaHCO_3 で洗浄する。水性層をさらに EtOAc で抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾

燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。反応混合物を 8 : 2 DCM / MeOH で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、7-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジンを明黄色固体として得る； $[M + H]^+ = 397$

【0155】

これらの実施例化合物、すなわち、

7-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例1.200)および
3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-7-(1-プロピル-ピペリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例1.201)、
は、7-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例1.199)に準じた方法で、適当な中間体から出発し、アセトンを適当な反応体に置き換えて製造する。
10

【0156】

経路Q

実施例1.202

1-{4-[3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-ピペリジン-1-イル}-エタノン
CH₂Cl₂(2ml)中の3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-7-ピペリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例1.198)(1.0当量、0.20mmol、
80mg)の溶液に、トリエチルアミン(3当量、0.61mmol、0.09ml)およびアセチルクロライド(1.5当量、0.31mmol、0.02ml)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌する。反応混合物をNaHCO₃(50ml)に注ぎ、有機相をCH₂Cl₂で抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。反応混合物を9:1 DCM / MeOH で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、1-{4-[3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-ピペリジン-1-イル}-エタノンを白色固体として得る； $[M + H]^+ = 397$

【0157】

これらの実施例化合物、すなわち、

2-ジメチルアミノ-1-{4-[3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-ピペリジン-1-イル}-エタノン(実施例1.203)
、

(S)-2-メチルアミノ-1-{4-[3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-ピペリジン-1-イル}-プロパン-1-オン(実施例1.204)、

{4-[3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-ピペリジン-1-イル}-ピロリジン-2-イル-メタノン(実施例1.205)、

2-(2-メチル-イミダゾール-1-イル)-1-{4-[3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-ピペリジン-1-イル}-エタノン(実施例1.206)および
40

2-イミダゾール-1-イル-1-{4-[3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-ピペリジン-1-イル}-エタノン(実施例1.207)

は、1-{4-[3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-ピペリジン-1-イル}-エタノン(実施例1.202)に準じた方法で、アセチルクロライドを適当なアシルクロライドに置き換えて、製造する。

【0158】

実施例1.208-1.215

これらの化合物、すなわち、

10

20

30

40

50

7 - クロロ - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(実施例1.208 = 中間体D A)、

7 - クロロ - 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(実施例1.209 = 中間体D D)、

7 - クロロ - 3 - [3 - (3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(実施例1.210 = 中間体A C)、

7 - クロロ - 3 - [2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(実施例1.211 = 中間体D K)、

7 - クロロ - 3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(実施例1.212 = 中間体A A)、

7 - クロロ - 3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(実施例1.213 = 中間体D B)、

7 - クロロ - 3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(実施例1.214 = 中間体D N)および

3 - (7 - クロロ - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル) - ベンズアミド(実施例1.215 = 中間体A B)

は、中間体の章に記載した方法に従い製造する。

【0159】

実施例2.1

[4 - [3 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール

工程1 : 4 - (3 - プロモ - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ) - シクロヘキサノール

ヨウ化銅(I)(0.1当量、1.45g、7.68mmol)および三塩基性リン酸カリウム(2当量、0.153mol、32.5g)を、RTでアルゴンの雰囲気下にイソプロピルアルコール(200ml)中の3 - プロモ - 6 - ヨード - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(中間体F)(2.5g、7.7mmol、1当量)、エチレングリコール(2当量、0.153mol、8.5ml)および最後にtrans - 4 - アミノシクロヘキサノール(2当量、17.5g、15.3mmol)の添加の間攪拌する。反応を80°で40時間加熱する。大部分の溶媒を真空除去し、残渣を水(500ml)で希釈し、EtOAc(3×500ml)で抽出する。合わせた有機部分を乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮する。EtOAc中0 - 15% MeOHで溶出するシリカフラッシュクロマトグラフィーでの精製により、4 - (3 - プロモ - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ) - シクロヘキサノールを得る; [M + H]⁺ = 310(312)

【0160】

工程2 : [4 - [3 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール

ジオキサン(4.5ml)および水(13.5ml)中4 - (3 - プロモ - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ) - シクロヘキサノール(1当量、9.6mmol、3g)、3 - クロロピリド - 4 - イルボロン酸(1.05当量、10.1mmol、1.6g)、Na₂CO₃(2当量、1.9mmol、2g)の溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムIIクロライド(0.1当量、0.96mmol、67.9mg)を添加する。反応混合物を95°で16時間加熱する。混合物をH₂O(50ml)で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機部分を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮する。残渣をEtOAc中0 - 10% MeOHで溶出するシリカクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得る; [M + H]⁺ = 343 / 345

【0161】

実施例2.2

[4 - [3 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール

この化合物を実施例2.1に準じた方法で、3 - クロロピリド - 4 - イルボロン酸(工程

10

20

30

40

50

2)を適當なボロン酸に置き換えて、製造する。

【0162】

実施例2.3

4-(3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-シクロヘキサノール

エタノール(2ml)およびH₂O(0.7ml)中の[4-[3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール(実施例2.1)(1当量、100mg、0.29mmol)、3-フリルボロン酸(1.05当量、0.3mmol、34mg)、Na₂CO₃(2当量、0.58mmol、62mg)に、不活性雰囲気下にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.1当量、0.029mmol、21mg)を添加する。
反応をマイクロ波照射を使用して80°で2時間加熱する。混合物をH₂O(5ml)で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機部分を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮する。残渣をEtOAc中の0-2.5%メタノールで溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得る；[M+H]⁺ 375

【0163】

実施例2.4-2.6

これらの実施例化合物、すなわち、

4-(3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-シクロヘキサノール(実施例2.4)、

4-(3-(2-フラニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-シクロヘキサノール(実施例2.5)および

4-{3-[2-(1H-ピラゾール-3-イル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ}-シクロヘキサノール(実施例2.6)

を、実施例2.3に準じた方法で、3-フリルボロン酸を適當なボロン酸で置き換えて、製造する。

【0164】

実施例2.7

[4-[3-(2-エトキシ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール

Cs₂CO₃(5当量、1.45mmol、480mg)および4Aモレキュラー・シーブ(400mg)を、DMSO(5ml)およびエタノール(5当量、0.8ml)中で攪拌する。この懸濁液に、[4-[3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール(実施例2.1)(1当量、100mg、0.29mmol)を添加する。反応を120°で16時間加熱する。混合物をH₂O(20ml)で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機部分を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮させて、青色油状物を得る。残渣をEtOAc中0-10%メタノールで溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製する。得られた残渣をMeOH、続いてMeOH中2M NH₃で溶出するSCX-2カートリッジ(樹脂負荷0.67mmol/g)に負荷する。メタノール性アンモニアフラクションを真空濃縮し、真空下で乾燥させて、表題化合物を得る；[M+H]⁺ = 353

【0165】

実施例2.8

[2-[3-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール

6-クロロ-3-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(中間体G)(1当量、200mg、0.769mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(2.4当量、1.8mmol、177mg)、酢酸パラジウム(17mg、0.1当量)、(R)-1-[(1S)-2-(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルジシクロヘキシルホスフィン(43mg、0.1当量)を、RTでアルゴンの不活性雰囲気下、DME(3ml)で攪拌し、徹底的に脱ガスし、その後2-アミノシクロヘキサノール(2当量、1.53mmol、176mg)を

添加する。反応をマイクロ波照射を使用して100℃で2時間加熱する。大部分の溶媒を真空除去し、得られた残渣をMeOH、続いてMeOH中2M NH₃で溶出するSCX-2カートリッジ(樹脂負荷0.67mmol/g)に負荷する。メタノール性アンモニアフラクションを真空濃縮し、さらにフラッシュクロマトグラフィー(10%MeOH/EtOAc)で精製して、表題化合物を得る; [M+H]⁺ = 339

【0166】

実施例2.9

3,6-ビス-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジンジオキサン(4.5ml)および水(13.5ml)中の3-ブロモ-6-ブロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(中間体H)(1当量、0.72mmol、0.2g)、3-メトキシピリド-4-イルボロン酸(1.0当量、0.72mmol、0.11g)、Na₂CO₃(2当量、1.44mol、15.2mg)の溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムIIクロライド(0.1当量、0.07mmol、5.0mg)を添加する。反応混合物を100℃で2時間加熱する。混合物をH₂O(5.0ml)で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機部分を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮する。残渣をイソヘキサン中の25-75%酢酸エチルで溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得る; [M+H]⁺ = 333

【0167】

実施例2.10

3-[3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル-N-メチル(methyl)ベンズアミド-6-クロロ-3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(中間体I)(5.0mg、0.169mmol、1eq)、3-(N-メチルアミノカルボニル)フェニルボロン酸(9.1mg、0.51mmol、3当量)、Pd₂(dba)₃(1.5mg、0.0169mmol、0.1当量)およびトリ-tertブチルホスホニウムテトラフルオロボレート(9.8mg、0.0338mmol、0.2当量)を、アルゴンの不活性雰囲気下にエタノール(1.5ml)および2M水性炭酸ナトリウム(0.4ml)に溶解する。混合物をマイクロ波照射を使用して100℃で30分間加熱する。混合物を水(1.5ml)および酢酸エチル(1.5ml)で希釈する。有機相を分離し、MeOH、続いてMeOH中2M NH₃で溶出するSCX-2カートリッジ(1g樹脂0.67mmol/g)に充填する。メタノール性アンモニアフラクションを真空濃縮し、真空下で乾燥させて、表題化合物を得る; [M+H]⁺ = 395

【0168】

実施例2.11-2.20および2.23-2.36

これらの実施例化合物、すなわち、

3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-6-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

(実施例2.11)、

6-フラン-3-イル-3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例2.12)、

3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-6-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例2.13)、

3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-6-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例2.14)、

3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-6-(3-メトキシフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例2.15)、

3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-6-(4-メトキシフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例2.16)、

N-{3-[3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-フェニル}-アセトアミド(実施例2.17)、

10

20

30

40

50

4 - [3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン
- 6 - イル] - N - メチル - ベンズアミド

(実施例 2 . 1 8)、

3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 6 - (メチル - 1 H - ピラゾール -
4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン

(実施例 2 . 1 9)および

N - { 3 - [3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピ
リジン - 6 - イル] - フェニル} - メタンスルホンアミド(実施例 2 . 2 0)

3 - [3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン
- 6 - イル] - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド(実施例 2 . 2 3), 10

3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル)
- イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 2 . 2 4)、

4 - [3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン
- 6 - イル] - ベンズアミド

(実施例 2 . 2 5)、

N - シクロプロピル - 4 - [3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダ
ゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イル] - ベンズアミド

(実施例 2 . 2 6)、

N - { 4 - [3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピ
リジン - 6 - イル] - フェニル} - アセトアミド(実施例 2 . 2 7), 20

{ 4 - [3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジ
ン - 6 - イル] - ピラゾール - 1 - イル} - 酢酸(実施例 2 . 2 8)、

{ 4 - [3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジ
ン - 6 - イル] - ベンゾイルアミノ} - 酢酸メチルエステル(実施例 2 . 2 9)、

{ 4 - [3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジ
ン - 6 - イル] - ピラゾール - 1 - イル} - 酢酸メチルエステル(実施例 2 . 3 0)、

3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 6 - (6 - ピペラジン - 1 - イル -
ピリジン - 3 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 2 . 3 1)、

3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 6 - [6 - (4 - メチル - ピペラジン
- 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 2 . 3 2), 30

4 - [3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン
- 6 - イル] - N - イソプロピル - ベンズアミド

(実施例 2 . 3 3)、

4 - [3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン
- 6 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ベンズアミド(実施例 2 . 3 4)、

N - { 5 - [3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピ
リジン - 6 - イル] - ピリジン - 2 - イル} ピリジン - 2 - イル} アセトアミド(実施例 2 .
3 5)、

[3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 6 - [1 - (2 - モルホリン - 4 -
イル - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 2 .
3 6), 40

は、 3 - [3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリ
ジン - 6 - イル - N - メチル(metyl)ベンズアミド(実施例 2 . 1 0)に準じた方法で、 3 -
(N - メチルアミノカルボニル)フェニルボロン酸を適当なボロン酸に置き換えて、 製造す
る。

【 0 1 6 9 】

実施例 2 . 2 1

(1 R S , 3 R S) - 3 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル)
- イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール

この化合物を、 4 - (3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1

50

, 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ) - シクロヘキサノール(実施例 2 . 3)に準じた方法で、[4 - [3 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール(実施例 2 . 1)を 1 - (R S / R S) - 3 - (2 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ) - シクロヘキサノール(中間体 J)に置き換えて、製造する；[M + H] ⁺ 4 0 9

【 0 1 7 0 】

実施例 2 . 2 2

(1 R S 、 3 R S) - 3 - [3 - (2 - t e r t - ブチルアミノ - 6 - フラン - 3 - イル - ピリジニン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール

10

工程 1 : (1 R S 、 3 R S) - 3 - [3 - (2 - t e r t - ブチルアミノ - 6 - クロロ - ピリジニン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール

t - ブチルアミン(2 ml)中の 1 - (R S / R S) - 3 - (2 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ) - シクロヘキサノール(中間体 J)(3 4 mg)の溶液をマイクロ波照射を使用して 1 8 0 で 6 0 時間加熱する。得られた混合物を E t O A c で希釈し、水で洗浄する。有機層を分離し、真空濃縮して、表題化合物を得る。

【 0 1 7 1 】

工程 2 : (1 R S 、 3 R S) - 3 - [3 - (2 - t e r t - ブチルアミノ - 6 - フラン - 3 - イル - ピリジニン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール。

20

表題化合物を、 4 - (3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ) - シクロヘキサノール(実施例 2 . 3)に準じた方法で、[4 - [3 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール(実施例 2 . 1)を(1 R S 、 3 R S) - 3 - [3 - (2 - t e r t - ブチルアミノ - 6 - クロロ - ピリジニン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール(工程 1)に置き換えて、製造する；[M + H] ⁺ 4 4 6 。

【 0 1 7 2 】

30

実施例 2 . 3 7

[4 - [3 - (2 - ピラゾール - 1 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール

D M F (2 5 ml)中の[4 - [3 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール(実施例 2 . 1)(1 当量、 0 . 2 9 mmol 、 1 0 0 mg)、ピラゾール(5 当量、 1 . 4 5 mmol 、 9 9 mg)および炭酸セシウム(3 当量、 0 . 8 7 mmol 、 2 8 4 mg)を含む混合物をマイクロ波照射を使用して 1 4 5 で 6 時間加熱する。室温に冷却後、混合物を M e O H 、続いて M e O H 中 2 M N H ₃ で溶出する S C X - 2 カートリッジに負荷する。溶媒を真空除去し、粗生成物を酢酸エチルでトリチュレーントして、表題化合物を得る；[M + H] ⁺ = 3 7 5

40

【 0 1 7 3 】

実施例 2 . 3 8 - 2 . 3 9

これらの実施例化合物、すなわち、

4 - { 3 - [2 - (3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ} - シクロヘキサノール(実施例 2 . 3 8)および[4 - [3 - (2 - ピロール - 1 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール(実施例 2 . 3 9)

を、[4 - [3 - (2 - ピラゾール - 1 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール(実施例 2 . 3 7)の方法に準じた方法で、ピラゾールを適当なヘテロ環に置き換えて、製造する。

50

【0174】

実施例2.4.0

(1SR,2SR)-2-[3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール

表題化合物を、(1SR,2SR)-2-[3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール(中間体K)および3-フリルボロン酸から、実施例2.3の記載に準じた方法を使用して製造する。

【0175】

実施例2.4.1

3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-6-トリフルオロメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン 10

表題化合物を、3-(2-クロロ-ピリジニル)-6-トリフルオロメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(中間体L)および3-フリルボロン酸から、実施例2.3の記載に準じた方法を使用して製造する。

【0176】

実施例2.4.2

3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル-6-ピリミジン-5-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

表題化合物を、6-クロロ-3-(2-ピラゾリル-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(中間体M)および5-ピリミジルボロン酸実施例2.1.0の記載に準じた方法を使用して製造する。 20

【0177】

実施例2.4.3-2.5.3および2.5.6

次の化合物、すなわち、

モルホリン-4-イル-{4-[3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル-フェニル}メタノン(実施例2.4.3)、

6-(2-シクロプロピル-ピリジン-4-イル)-3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例2.4.4)、

ジメチル-{5-[3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-ピリジン-2-イル}-アミン(実施例2.4.5), 30

N-{3-[3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-フェニル}-メタンスルホンアミド(実施例2.4.6)、

6-(1H-ピラゾール-3-イル)-3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例2.4.7)、

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-[3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-ベンゼンスルホンアミド(実施例2.4.8)、

N-(シクロプロピル)-4-[3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-ベンゼンスルホンアミド(実施例2.4.9)、

N-(tert-ブチル)-4-[3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-ベンゼンスルホンアミド(実施例2.5.0) 40

、

{4-[3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-ベンゾイルアミノ}-酢酸メチルエステル(実施例2.5.1)、

4-[3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド

(実施例2.5.2)、

N-{4-[3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-フェニル}-アセトアミド

(実施例2.5.3)および

6 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - 3 - (2 - ピラゾール - 1 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 2 . 5 6)、

は、 3 - (2 - ピラゾール - 1 - イル - ピリジン - 4 - イル - 6 - ピリミジン - 5 - イル - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン(実施例 2 . 4 2)に準じた方法で、 5 - ピリミジルボロン酸を適当なボロン酸に置き換えて、製造する。

【 0 1 7 8 】

実施例 2 . 5 4

2 - [3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イル] - プロパノール - 2 - オール 10

3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル(中間体 N)(2 0 mg、 0 . 0 6 3 mmol) を T H F (6 ml) に溶解し、 エーテル中 3 . 0 M メチルマグネシウムプロマイド(0 . 2 ml 、 1 0 当量) で処理する。 室温で一夜攪拌後、 反応水性塩化アンモニウムの添加によりクエンチし、 エーテルで希釈する。 有機部分を乾燥させ(Mg S O 4)、 蒸発させて、 表題化合物を得る。

【 0 1 7 9 】

実施例 2 . 5 5

(1 S R , 3 S R) - 3 - [3 - (2 - フラン - 3 - イル - 6 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ) - シクロヘキサノール

表題化合物を、 (1 S R , 3 S R) - 3 - [3 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ) - シクロヘキサノール(中間体 O) および 3 - フリルボロン酸から、 実施例 2 . 3 の記載に準じた方法を使用して製造する。

【 0 1 8 0 】

実施例 2 . 5 7

(1 S R , 3 S R) - 3 - [3 - (2 - フルオロ - 6 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール

表題化合物を、 (1 S R , 3 S R) - 3 - [3 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ) - シクロヘキサノール(中間体 P) および 3 - フリルボロン酸から、 実施例 2 . 3 の記載に準じた方法を使用して製造する。

【 0 1 8 1 】

実施例 2 . 5 8

(1 S R , 3 S R) - 3 - [3 - (2 - シクロペント - 1 - エニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール

表題化合物を、 (1 S R , 3 S R) - 3 - [3 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール(中間体 Q) および シクロペント - 1 - エニルボロン酸から、 実施例 2 . 3 の記載に準じた方法を使用して製造する。

【 0 1 8 2 】

実施例 2 . 5 9 - 2 . 6 0 および 2 . 6 2 - 2 . 7 0

次の化合物、すなわち、

(1 S R , 3 S R) - 3 - { 3 - { 2 - (2 - メチル - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ } - シクロヘキサノール(実施例 2 . 5 9)、

(1 S R , 3 S R) - 3 - { 3 - { 2 - (5 - メチル - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ } - シクロヘキサノール(実施例 2 . 6 0)、

(1 S R , 3 S R) - 3 - [3 - (2 - イソキサゾール - 4 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール(実施例 2 . 6 2)、 50

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(2H-ピラゾール-3-イル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ}-シクロヘキサノール(実施例2.63)、
 (1SR,3SR)-3-{3-{2-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ}-シクロヘキサノール(実施例2.64)、
 (1SR,3SR)-3-{3-{2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ}-シクロヘキサノール(実施例2.65)、
 (1SR,3SR)-3-{3-{2-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ}-シクロヘキサノール(実施例2.66)、
 (1SR,3SR)-3-{3-{2-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ}-シクロヘキサノール(実施例2.67)、
 (1SR,3SR)-3-{3-{2-(2,5-ジメチル-チオフェン-3-イル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ}-シクロヘキサノール(実施例2.68)、
 (1SR,3SR)-3-{3-{2-(1H-ピロール-2-イル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ}-シクロヘキサノール(実施例2.69) 10
 および
 (1SR,3SR)-3-{3-{2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ}-シクロヘキサノール(実施例2.70)
 を、(1SR,3SR)-3-[3-(2-シクロペント-1-エニル-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-シクロヘキサノール(実施例2.58)に準じた方法で、シクロペント-1-エニルボロン酸を適当なボロン酸に置き換えて、
 製造する。

【0183】

実施例2.61

30

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ}-シクロヘキサノール

表題化合物を、(1SR,3SR)-3-[3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-シクロヘキサノール(中間体Q)および3-トリフルオロメチルピラゾールから、実施例2.37の記載に準じた方法を使用して製造する。

【0184】

実施例2.71および2.72

次の化合物、すなわち、

40

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(3-クロロ-ピラゾール-1-イル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ}-シクロヘキサノール(実施例2.71)および

(1SR,3SR)-3-[3-(2-[1,2,3]-トリアゾール-2-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール(実施例2.72)

を、(1SR,3SR)-3-{3-{2-(3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ}-シクロヘキサノール(実施例2.61)に準じた方法で、3-トリフルオロメチルピラゾールを適当なヘテロ環に置き換えて、製造する。

50

【0185】

実施例2.73

(1SR,3RS)-3-[3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール

表題化合物を、(1SR,3RS)-3-[3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール(中間体R)および3-フリルボロン酸から、実施例2.3の記載に準じた方法を使用して製造する。

【0186】

実施例2.74

(1SR,3RS)-3-[3-(2-クロロ-6-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール

表題化合物を、(1SR,3RS)-3-[3-(2,6-ジクロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール(中間体S)および3-フリルボロン酸から、実施例2.3の記載に準じた方法を使用して製造する。

【0187】

実施例2.75

(1SR,3RS)-3-[3-(2-フルオロ-6-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール

表題化合物を、(1SR,3RS)-3-[3-(2-クロロ-6-フルオロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール(中間体T)および3-フリルボロン酸から、実施例2.3の記載に準じた方法を使用して製造する。

【0188】

実施例2.76

(1S,3S)-3-[3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール

表題化合物を、(S/S)-3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-シクロヘキサノール(中間体U)および3-フリルボロン酸から、実施例2.3の記載に準じた方法を使用して製造する。

【0189】

実施例2.77

(1S,3S)-3-[3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール

表題化合物を、(S/S)-3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-シクロヘキサノール(中間体U)およびピラゾールから、実施例2.3.7の記載に準じた方法を使用して製造する。

【0190】

実施例2.78-2.80

次の化合物、すなわち、

(1S,3S)-3-{3-[2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ}-シクロヘキサノール(実施例2.78)、

(1S,3S)-3-{3-[2-(3-シクロプロピル-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ}-シクロヘキサノール(実施例2.79)および

(1S,3S)-3-{3-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ}-シクロヘキサノール(実施例2.80)

を、(1S,3S)-3-[3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール(実施例2.77)に準じ

10

20

30

40

50

た方法で、ピラゾールを適當なヘテロ環に置き換えて、製造する。

【0191】

実施例 2.8.1

(1RS,3RS)-3-[3-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール

この化合物を(1RS,3RS)-3-(3-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-シクロヘキサノール(中間体J[工程1])および3-(1H-ピラゾール-1-イル)-フェニルボロン酸から実施例2.1(工程2)に準じて製造する。

【0192】

実施例 2.8.2

10

(1R,3R)-3-[3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール

表題化合物を、(R/R)-3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-シクロヘキサノール(中間体V)および3-フリルボロン酸から、実施例2.3の記載に準じた方法を使用して製造する。

【0193】

実施例 2.8.3

(1R,3R)-3-[3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール

表題化合物を、-(R/R)-3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-シクロヘキサノール(中間体V)およびピラゾールから、実施例2.3.7の記載に準じた方法を使用して製造する。

20

【0194】

実施例 2.8.4 - 2.8.6

次の化合物、すなわち

(1R,3R)-3-{3-[2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール(実施例2.8.4)、

(1R,3R)-3-{3-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール(実施例2.8.5)および

30

(1R,3R)-3-{3-[2-(3-シクロプロピル-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール(実施例2.8.6)}

を、(1S,3S)-3-[3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール(実施例2.7.7)に準じた方法で、ピラゾールを適當なヘテロ環に置き換えて、製造する。

【0195】

実施例 2.8.7

(1SR,3RS)-3-[3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-1-メチル-シクロヘキサノール

40

表題化合物を、(RS/SR)-3-[3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-1-メチル-シクロヘキサノール(中間体W)および3-フリルボロン酸から、実施例2.3の記載に準じた方法を使用して製造する。

【0196】

実施例 2.8.8

(1SR,3RS)-1-メチル-3-[3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール

表題化合物を、(RS/SR)-3-[3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-1-メチル-シクロヘキサノール(中間体W)

50

およびピラゾールから、実施例 2.3.7 の記載に準じた方法を使用して製造する。

【0197】

実施例 2.8.9

(1SR,3RS)-1-メチル-3-[3-[2-(3-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール

表題化合物を、(RS/RS)-3-[3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-1-メチル-シクロヘキサノール(中間体W)および3-トリフルオロメチルピラゾールから、実施例 2.3.7 の記載に準じた方法を使用して製造する。

10

【0198】

実施例 2.9.0

(1SR,3RS)-1-メチル-3-[3-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール

表題化合物を、(RS/RS)-3-[3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-1-メチル-シクロヘキサノール(中間体W)およびフェニルボロン酸から、実施例 2.3 の記載に準じた方法を使用して製造する。

【0199】

実施例 2.9.1

(1RS,3RS)-3-[3-[2-(3-シクロプロピル-ピラゾール-1-イル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-1-メチル-シクロヘキサノール

20

表題化合物を、(RS/RS)-3-[3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-1-メチル-シクロヘキサノール(中間体X)および3-シクロプロピルピラゾールから、実施例 2.3.7 の記載に準じた方法を使用して製造する。

【0200】

実施例 2.9.2

(1RS,3RS)-3-[3-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-1-メチル-シクロヘキサノール

30

表題化合物を、(RS/RS)-3-[3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-1-メチル-シクロヘキサノール(中間体X)および3,5-ジメチルピラゾールから、実施例 2.3.7 の記載に準じた方法を使用して製造する。

【0201】

実施例 2.9.3 および 2.9.7

(1S,3S)-1-メチル-3-[3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール(実施例 2.9.3)および(1R,3R)-1-メチル-3-[3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール(実施例 2.9.7)

40

(1RS,3RS)-1-メチル-3-[3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノールを、(RS/RS)-3-[3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-1-メチル-シクロヘキサノール(中間体X)およびピラゾールから、実施例 2.3.7 の記載に準じた方法を使用して製造するし、続いてキラルクロマトグラフィーで分離して{移動相：40%メタノール+0.1%D E A / 60%CO₂：カラム：Chiralpak AD-H、250×10mm i.d.、5μm}、(1S,3S)-1-メチル-3-[3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-

50

6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール(実施例 2.93)および(1R,3R)-1-メチル-3-[3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ] - シクロヘキサノール(実施例 2.97)を得る。

【0202】

実施例 2.94 および 2.96

(1S,3S)-3-[3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-1-メチル-シクロヘキサノール(実施例 2.94)および(1R,3R)-3-[3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-1-メチル-シクロヘキサノール(実施例 2.96)

(1RS,3RS)-3-[3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-1-メチル-シクロヘキサノールを、(RS/RS)-3-[3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-1-メチル-シクロヘキサノール(中間体X)および3-フリルボロン酸から、実施例 2.3 の記載に準じた方法を使用して製造し、続いてキラルクロマトグラフィーで分離して{移動相：40%メタノール+0.1%D E A / 60%CO₂：カラム：Chiralpak AD-H、250×10mm i d、5μm}、(1S,3S)-3-[3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-1-メチル-シクロヘキサノール(実施例 2.94)および(1R,3R)-3-[3-(2-フラン-3-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-1-メチル-シクロヘキサノール(実施例 2.96)を得る。

【0203】

実施例 2.95 および 2.98

(1S,3S)-1-メチル-3-{3-[2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール(実施例 2.95)および(1R,3R)-1-メチル-3-{3-[2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール(実施例 2.98)}

(1RS,3RS)-1-メチル-3-{3-[2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノールを、(RS/RS)-3-[3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-1-メチル-シクロヘキサノール(中間体X)および3-メチルピラゾールから、実施例 2.37 の記載に準じた方法を使用して製造し、続いて、キラルクロマトグラフィーで分離して{移動相：40%メタノール+0.1%D E A / 60%CO₂：カラム：Chiralpak AD-H、250×10mm i d、5μm}、(1S,3S)-1-メチル-3-[3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール(実施例 2.95)および(1R,3R)-1-メチル-3-[3-(2-ピラゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール(実施例 2.98)を得る。

【0204】

中間体化合物の製造

中間体 A A

7-クロロ-3-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

工程 A A 1 : 7-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

4-クロロ-ピリジン-2-イルアミン(1当量、38.9mmol、5g)を、EtOH(60ml)中のクロロアセトアルデヒド(3当量、117mmol、15.1ml)の溶液に添加する。NaHCO₃(2当量、77.8mmol、6.53g)を添加し、反応混合物を17時間加熱還流する。溶媒を真空除去し、生成物を8:2 DCM/MeOHで溶出するフラッシュカ

10

20

30

40

50

ラムクロマトグラフィーで精製して、7 - クロロ - イミダゾ - [1, 2 - a] - ピリジンを赤色固体として得る； $[M + H]^+ = 153$

【0205】

工程AA2：3 - プロモ - 7 - クロロ - イミダゾ - [1, 2 - a] - ピリジン

7 - クロロ - イミダゾ - [1, 2 - a] - ピリジン(1当量、38.9 mmol、5.93 g)をD M F(20 ml)に0℃で溶解し、N B S(1.1当量、42.8 mmol、7.61 g)を添加する。反応混合物を1時間、0℃で搅拌し、E t O A cで希釈する。反応混合物をN a H C O₃および塩水で洗浄し、M g S O₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。生成物を8:2 D C M / M e O Hで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、3 - プロモ - 7 - クロロ - イミダゾ - [1, 2 - a] - ピリジンを褐色固体として得る； $[M + H]^+ = 232$

【0206】

工程AA3：7 - クロロ - 3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン

3 - プロモ - 7 - クロロ - イミダゾ - [1, 2 - a] - ピリジン(1当量、2.59 mmol、600 mg)および3 - (1H - ピラゾリル) - フェニルボロン酸(1.2当量、1.04 mmol、1.95 mg)をD M E(5 ml)および水(1.5 ml)に溶解し、N a₂ C O₃(0.65当量、1.68 mmol、2.09 mg)を添加する。P d C l₂(P P h₃)₂(0.04当量、0.104 mmol、7.28 mg)を添加し、反応混合物をマイクロ波照射を使用して120℃で10分間加熱する。この時間の終わりに溶媒を真空除去し、反応混合物を9:1 D C M / M e O Hで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、7 - クロロ - 3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジンを褐色固体として得る； $[M + H]^+ = 295$

【0207】

これらの実施例化合物、すなわち、

3 - (7 - クロロ - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル) - ベンズアミド(中間体A B)

7 - クロロ - 3 - [3 - (3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(中間体A C)および

7 - クロロ - 3 - [2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(中間体A D)

を、7 - クロロ - 3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(中間体A A)に準じた方法で、3 - 1H - ピラゾリル - フェニルボロン酸(工程A A 3)を適当なボロン酸に置き換えて、製造する。

【0208】

中間体D A

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

工程DA1：7 - クロロ - 3 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン

3 - プロモ - 7 - クロロ - イミダゾ - [1, 2 - a] - ピリジン(1当量、6.48 mmol、1.5 g)および2 - クロロ - ピリジン - 4 - ボロン酸(1当量、6.48 mmol、1.02 g)をD M E(6 ml)および水(2 ml)に溶解し、N a₂ C O₃(2当量、13.0 mmol、1.61 g)を添加する。P d C l₂(P P h₃)₂(0.06当量、0.389 mmol、2.73 mg)を添加し、反応混合物をマイクロ波照射を使用して120℃で10分間加熱する。この時間の終わりに溶媒を真空除去し、反応混合物を8:2 D C M / M e O Hで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、7 - クロロ - 3 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジンをオレンジ色固体として得る； $[M + H]^+ = 265$

【0209】

工程DA2：7 - クロロ - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 -

10

20

30

40

50

a]ピリジン

7 - クロロ - 3 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(1当量、1.136 mmol、300 mg)およびフェニルボロン酸(1当量、1.136 mmol、138 mg)をDME(3ml)および水(1ml)に溶解し、Na₂CO₃(2当量、2.27 mmol、282 mg)を添加する。PdCl₂(Ph₃)₂(0.1当量、0.114 mmol、79.7 mg)を添加し、反応混合物をマイクロ波照射を使用して120℃で10分間加熱する。この時間の終わりに溶媒を真空除去し、反応混合物を8:2 DCM/MeOHで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、7 - クロロ - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジンを黄色固体として得る；[M + H]⁺ = 306

10

【0210】

これらの実施例化合物、すなわち、
 7 - クロロ - 3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(中間体D B)、
 7 - クロロ - 3 - (2 - m - トリル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(中間体D C)、
 7 - クロロ - 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(中間体D D)、
 7 - クロロ - 3 - (2 - シクロヘキシ - 1 - エニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(中間体D E)、
 7 - クロロ - 3 - [3 - (2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(中間体D F)、
 7 - クロロ - 3 - [2 - (4, 4 - ジメチル - シクロペント - 1 - エニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(中間体D G)、
 7 - クロロ - 3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(中間体D H)、
 7 - クロロ - 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(中間体D I)、
 7 - クロロ - 3 - (2 - シクロペント - 1 - エニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(中間体D J)、
 7 - クロロ - 3 - [2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(中間体D K)、
 7 - クロロ - 3 - (3 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(中間体D L)、
 7 - クロロ - 3 - [2 - (3 - メチル - シクロペント - 1 - エニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(中間体D M)および
 7 - クロロ - 3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(中間体D N)
 を、7 - クロロ - 3 - (2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(中間体D A)に準じた方法で、フェニルボロン酸を適当なボロン酸に置き換えて、製造する。

20

【0211】

中間体E A

3 - (3 - プロモ - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル) - N - メチル - ベンズアミド

工程E A 1 : 7 - プロモ - イミダゾ[1, 2 - a] - ピリジン

4 - プロモ - ピリジン - 2 - イルアミン(1当量、5.78 mmol、1 g)を、EtOH(25 ml)中のクロロアセトアルデヒド(5当量、28.9 mmol、5 ml)に添加する。NaHCO₃(2当量、11.6 mmol、971 g)を次いで添加し、反応混合物を17時間加熱還流する。溶媒を次いで真空除去し、生成物を9:1 DCM/MeOHで溶出するフラッシュ

40

50

カラムクロマトグラフィーで精製して、7 - プロモ - イミダゾ - [1, 2 - a] - ピリジンを褐色固体として得る； $[M + H]^+ = 198$

【0212】

工程 E A 2 : 3 - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル - N - メチル - ベンズアミド
 7 - プロモ - イミダゾ - [1, 2 - a] - ピリジン(1当量、0.5 mmol、100 mg)および(3 - メチルアミノカルボニルフェニル)ボロン酸(1.1当量、0.558 mmol、99.9 mg)をDME(3 ml)および水(0.8 ml)に溶解し、Na₂CO₃(3当量、1.52 mmol、16.1 mg)を添加する。PdCl₂(PPh₃)₂(0.05当量、0.025 mmol、17.8 mg)を次いで添加し、反応混合物をマイクロ波照射を使用して120℃で10分間加熱する。この時間の終わりに溶媒を真空除去し、反応混合物を9:1 DCM/MeOHで溶出する。フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、3 - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル - N - メチル - ベンズアミドを褐色固体として得る； $[M + H]^+ = 252$

【0213】

工程 E A 3 : 3 - (3 - プロモ - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル) - N - メチル - ベンズアミド

3 - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル - N - メチル - ベンズアミド(1当量、0.398 mmol、100 mg)をDMF(4 ml)に0℃で溶解し、NBS(1.1当量、0.438 mmol、77.9 mg)を添加する。反応混合物を1時間、0℃で搅拌し、次いでEtOAcで希釈する。反応混合物をNaHCO₃および塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。生成物を8:2 DCM/MeOHで溶出する。フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、3 - (3 - プロモ - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル) - N - メチル - ベンズアミドを褐色固体として得る； $[M + H]^+ = 331$

【0214】

中間体 E B

3 - プロモ - 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン

この化合物を、3 - (3 - プロモ - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イル) - N - メチル - ベンズアミド(中間体 E A)に準じた方法で、(3 - メチルアミノカルボニルフェニル)ボロン酸(工程 E A 2)を4 - ピリジンボロン酸に置き換えて、製造する。

【0215】

中間体 F

3 - プロモ - 6 - ヨード - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン

工程 F 1 : 6 - ヨード - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン

エタノール(625 ml)中の50%水性クロロアセトアルデヒド(1.5当量、125 mmol、16 ml)の溶液に、2 - アミノ - 5 - ヨード - ピリジン(1当量、113 mmol、25 g)を室温で添加する。反応混合物を18時間加熱還流する。溶媒を真空除去し、粗生成物を水(400 ml)に溶解する。水性溶液を重炭酸ナトリウムでpH = 8まで処理し、DCM(3 × 250 ml)で抽出する。有機部分を乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、ベージュ色固体の表題化合物を得る。¹H nmr(CDCl₃) 8.44(1H, s), 7.60(1H, s), 7.53(1H, s), 7.42(1H, d, J=9.4 Hz), and 7.33(1H, d, J=9.58 Hz)。

【0216】

工程 F 2 : 3 - プロモ - 6 - ヨード - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン

酢酸(220 ml)中の6 - ヨード - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(1当量、95 mmol、23.3 g)を含む混合物に、アルゴンの不活性雰囲気下に臭素(1当量、95 mmol、4.8 ml)を滴下する。室温で1時間搅拌後、反応混合物を濾過する。得られた固体をDCM(1% MeOH)(500 ml)に懸濁し、4N水酸化ナトリウム(100 ml)で洗浄する。固体が溶解したとき、有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、ベージュ色固体を得る； $[M + H]^+ = 323$ (325)。

【0217】

中間体 G

6 - クロロ - 3 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン

10

20

30

40

50

工程 G 1 : 6 - クロロ - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン

エタノール(700ml)中の50%水性クロロアセトアルデヒド(1.1当量、291mmol、37ml)の溶液に、3-アミノ-6-クロロ-ピリジン(1当量、264mmol、34g)を室温で添加する。反応混合物を3時間還流する。溶媒を真空除去し、粗生成物を水(400ml)に溶解する。水性溶液を重炭酸ナトリウムでpH=8まで処理し、DCM(3×250ml)で抽出する、有機層を乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、褐色固体(39.2g)6-クロロ-イミダゾ[1,2 - a]ピリジンを得る；[M + H]⁺ 153(155)

【0218】

工程 G 2 : 3 - プロモ - 6 - クロロ - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン

酢酸(500ml)中の6-クロロ-イミダゾ[1,2 - a]ピリジン(1当量、253mmol、39g)に、不活性雰囲気下、臭素(1当量、253mmol、13ml)を滴下する。1時間室温で攪拌後、反応混合物を濾過して、ベージュ色固体(64g)3-プロモ-6-クロロ-イミダゾ[1,2 - a]ピリジンヒドロプロマイドを得る；[M + H]⁺ 232(234)

【0219】

工程 G 3 : 6 - クロロ - 3 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン

ジオキサン(0.6ml)および水(0.2ml)中の3-プロモ-6-クロロ-イミダゾ[1,2 - a]ピリジン(1当量、0.72mmol、0.2g)、2-メトキシピリド-4-イルボロン酸(1.0当量、0.72mmol、0.11g)、Na₂CO₃(2当量、1.44mmol、0.152g)の溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムIクロライド(50mg)を添加する。反応混合物をマイクロ波照射を使用して100℃で2時間加熱する。混合物をH₂O(50ml)で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機部分を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮する。残渣をイソヘキサン中0-25%EtOAcで溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得る；[M + H]⁺ = 260(262)。

【0220】

中間体 H

3 - プロモ - 6 - プロモ - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン工程 H 1 : 6 - プロモ - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン

エタノール(625ml)中の50%水性クロロアセトアルデヒド(1.1当量、158mmol、20ml)の溶液に、3-アミノ-6-プロモ-ピリジン(1当量、143mmol、25g)を室温で添加する。反応混合物を18時間加熱還流する。溶媒を真空除去し、粗生成物を水(400ml)に溶解する。水性溶液を重炭酸ナトリウムでpH=8まで処理し、DCM(3×250ml)で抽出する。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、表題化合物をベージュ色固体として得る。

【0221】

工程 H 2 : 3 - プロモ - 6 - プロモ - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン

酢酸(200ml)中の6-プロモ-イミダゾ[1,2 - a]ピリジン(1当量、96mmol、19g)の溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下に臭素(1当量、96mmol、4.9ml)を滴下する。室温で1時間攪拌後、反応混合物を濾過して、表題化合物をベージュ色固体として得る；[M + H]⁺ = 275 / 277 / 278

【0222】

中間体 I

6 - クロロ - 3 - (2 - フラニル - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン工程 I 1 : 6 - クロロ - 3 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン

ジオキサン(30ml)および水(10ml)中の3-プロモ-6-クロロ-イミダゾ[1,2 - a]ピリジン(1当量、18.1mmol、4.2g)、2-クロロピリジン-4-イルボロン酸(1.05当量、19mmol、3g)、Na₂CO₃(2当量、36.2mmol、3.84g)の溶液

10

20

30

40

50

に、アルゴンの不活性雰囲気下にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムIIクロライド(1.23 g)を添加する。反応混合物を100 °Cで16時間加熱する。混合物をH₂O(50 ml)で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機部分を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮する。残渣をイソヘキサン中0-50% EtOAcで溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得る；[M + H]⁺ = 264(266)。

【0223】

工程I2 : 6 - クロロ - 3 - (2 - フラニル - 3 - イル - ピリジン - 4 y 1) - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン

ジオキサン(25 ml)および水(9 ml)中の6 - クロロ - 3 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン(1当量、8.75 mmol、2.31 g)、3 - フリルボロン酸(1.05当量、9.1 mmol、1.02 g)、Na₂CO₃(2当量、17.5 mmol、1.84 g)の溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムIIクロライド(614 mg)を添加する。反応混合物を100 °Cで16時間加熱する。混合物をH₂O(50 ml)で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機部分をSCX-2カートリッジ(20 g樹脂0.67 mmol/g)を通して、塩基性フラクションをメタノール中2 Mアンモニアで溶出して精製する。塩基性フラクションを塩基性フラクションをEtOAc中50%イソヘキサンで溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得る；[M + H]⁺ = 295(297)。

【0224】

中間体J

1 - (RS / RS) - 3 - (2,6 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ) - シクロヘキサノール

工程J1 : (1SR,3SR) - 3 - (3 - ブロモ - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ) - シクロヘキサノール

ヨウ化銅(I)(0.1当量、0.8 g、0.43 mmol)および三塩基性リン酸カリウム(2当量、43.4 mmol、9.2 g)をRTでアルゴンの雰囲気下にイソプロピルアルコール(75 ml)中3 - ブロモ - 6 - ヨード - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン(中間体F)(7 g、21.7 mmol、1当量)、エチレングリコール(2当量、43.4 mmol、2.4 ml)および最後にtrans-(RS / RS) - 3 - アミノシクロヘキサノール(2当量、5 g、43.4 mmol)の添加の間攪拌する。反応を95 °Cで40時間加熱する。大部分の溶媒を真空除去し、残渣を水(500 ml)で希釈し、(9:1)EtOAc : メタノール(3 × 500 ml)で抽出する。合わせた有機部分をMeOH、続いてMeOH中2 M NH₃で溶出する(250 ml)SCX(固体支持スルホン酸)樹脂(95 g)を通す。塩基性アンモニア洗液を真空で濃縮し、EtOAcで溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得る；[M + H]⁺ = 310(312)。

【0225】

工程J2 : 1 - (RS / RS) - 3 - (2,6 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ) - シクロヘキサノール

ジオキサン(45 ml)および水(13.5 ml)中の3 - trans - RS / RS(3 - ブロモ - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ) - シクロヘキサノール(1当量、10.1 mmol、3.4 g)、2,6 - ジクロロ - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - [1,3,2]ジオキサボロラン(dioxaboroloan) - 2 - イル) - ピリジンピリド - 4 - イル(1.05当量、10.1 mmol、2.9 g)、Na₂CO₃(2当量、19 mmol、2 g)の溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムIIクロライド(0.1当量、0.96 mmol、679 mg)を添加する。反応混合物を95 °Cで16時間加熱する。混合物をH₂O(50 ml)で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機部分を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮する。残渣をEtOAc中0-10% MeOHで溶出するシリカクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得る；[M + H]⁺ = 343/345。

10

20

30

40

50

【0226】

中間体K

(1SR,2SR)-2-[3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール

表題化合物を、1-(RS/RS)-3-(2,6-ジクロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-シクロヘキサノール(中間体J)に準じる方法で、工程1においてtrans-(RS/RS)-3-アミノシクロヘキサノールをtrans-(SR/SR)-2-アミノシクロヘキサノールに置き換えて、製造する。

【0227】

中間体L

3-(2-クロロ-ピリジニル)-6-トリフルオロメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

工程L1: 6-トリフルオロメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

エタノール(30ml)中の50%水性クロロアセトアルデヒド(1.1当量、6.8mmol、0.862ml)の溶液に、3-アミノ-6-トリフルオロメチル-ピリジン(1当量、6.2mmol、1g)を室温で添加する。反応混合物を18時間加熱還流する。溶媒を真空除去し、粗生成物を水(10ml)に溶解する。水性溶液を重炭酸ナトリウムでpH=8まで処理し、DCM(3×25ml)で抽出する。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、表題化合物をベージュ色固体として得る。

【0228】

工程L2: 3-ブロモ-6-トリフルオロメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

酢酸(15ml)中の6-トリフルオロメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(1当量、6.2mmol、1.1g)に、アルゴンの不活性雰囲気下に臭素(1当量、6.2mmol、0.313ml)を滴下する。室温で1時間攪拌後、反応混合物を濾過して、表題化合物をベージュ色固体として得る；[M+H]⁺=266(268)

【0229】

工程L3: 3-(2-クロロ-ピリジニル)-6-トリフルオロメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

ジオキサン(45ml)および水(13.5ml)中の3-ブロモ-6-トリフルオロメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(1当量、2.9mmol、0.77g)、2-クロロピリド-4-イルボロン酸(1.05当量、3.05mmol、0.478g)、Na₂CO₃(2当量、5.81mmol、0.616g)の溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムIIクロライド(0.1当量、0.03mmol、200mg)を添加する。反応混合物を95℃で16時間加熱する。混合物をH₂O(50ml)で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機部分を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮する。残渣をEtOAc中0-10%MeOHで溶出するシリカクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得る；[M+H]⁺=297/299。

【0230】

中間体M

6-クロロ-3-(2-ピラゾリル-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

DMF(25ml)中の[6-クロロ-3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(中間体I、工程1)(1当量、10mmol、2.67g)、ピラゾール(5当量、50mmol、3.44g)および炭酸セシウム(3当量、30mmol、9.9g)を含む混合物を、マイクロ波照射を使用して145℃で3時間加熱する。室温に冷却後、混合物をMeOH、続いてMeOH中2M NH₃で溶出するSCX-2カートリッジに負荷する。溶媒を真空除去し、粗生成物を酢酸エチルでトリチュレートして、表題化合物を得る；[M+H]⁺=296/298。

【0231】

中間体N

10

20

30

40

50

3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル

工程 N 1 : イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル

エタノール(120ml)中の50%水性クロロアセトアルデヒド(1.1当量、36mmol、4.6ml)の溶液に、6-アミノ-ニコチン酸メチルエステル(1当量、33mmol、5g)を室温で添加する。反応混合物を18時間加熱還流する。溶媒を真空除去し、粗生成物を水(400ml)に溶解する。水性溶液を重炭酸ナトリウムでpH=8まで処理し、DCM(3×250ml)で抽出する。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、表題化合物をベージュ色固体として得る。

【0232】

10

工程 N 2 : 3 - ブロモ - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル

酢酸(60ml)中のイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル(1当量、33mmol、5.8g)に、アルゴンの不活性雰囲気下に臭素(1当量、33mmol、1.7ml)を滴下する。室温で1時間攪拌後、反応混合物を濾過して、表題化合物をベージュ色固体として得る；[M + H]⁺ = 255 / 257

【0233】

工程 N 3 : 3 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル

ジオキサン(40ml)および水(15ml)中の3 - ブロモ - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル(1当量、23mmol、5.9g)、2 - クロロピリド - 4 - イルボロン酸(1.05当量、24mmol、3.8g)、Na₂CO₃(2当量、46mmol、4.9g)の溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムIIクロライド(0.1当量、2.4mmol、1.6g)を添加する。反応混合物を95°で16時間加熱する。混合物をH₂O(50ml)で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機部分を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮する。残渣をEtOAc中の0 - 10%MeOHで溶出するシリカクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得る；[M + H]⁺ = 287 / 289。

【0234】

20

工程 N 4 : 3 - (2 - フラン - 3 - イル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル

30

ジオキサン(6ml)およびH₂O(3ml)中の3 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル(1当量、800mg、2.8mmol)、3 - フリルボロン酸(1.05当量、3mmol、0.325mg)、Na₂CO₃(2当量、5.6mmol、590mg)に、不活性雰囲気下にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.1当量、195mg)を添加する。反応をマイクロ波照射を使用して80°で2時間加熱する。混合物をH₂O(5ml)で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機部分を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮する。残渣をEtOAc中の0 - 2.5%メタノールで溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得る；[M + H]⁺ = 320

【0235】

40

中間体 O

(1SR, 3SR) - 3 - [3 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ] - シクロヘキサノール

ジオキサン(45ml)および水(13.5ml)中の3 - trans - RS / RS(3 - ブロモ - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ) - シクロヘキサノール[中間体 J 工程 2](1当量、10.1mmol、3.4g)、2 - クロロ - 6 - メトキシ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - ピリジン(1.05当量、10.1mmol、2.9g)、Na₂CO₃(2当量、19mmol、2g)の溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムIIクロライド(0.1当量、0.96mmol、224mg)を添加する。反応混合物を95°で16時間加熱する。混合物をH

50

H_2O (50ml)で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機部分を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、真空濃縮する。残渣をEtOAc中0-10%MeOHで溶出するシリカクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得る； $[\text{M} + \text{H}]^+ = 343 / 345$ 。

【0236】

中間体P

(1SR,3SR)-3-[3-(2-クロロ-6-フルオロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール

エタノール(2ml)および水(0.2ml)中の3-trans-RS/RS(3-ブロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-シクロヘキサノール[中間体J 工程2](1当量、0.1g)、2-クロロ-6-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン(1.05当量、82mg)、 Na_2CO_3 (2当量、68mg)の溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムIIクロライド(0.1当量、0.96mmol、22mg)を添加する。反応混合物を95度で16時間加熱する。混合物を H_2O (50ml)で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機部分を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、真空濃縮する。残渣をEtOAc中0-10%MeOHで溶出するシリカクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得る； $[\text{M} + \text{H}]^+ = 360$ 。

【0237】

中間体Q

(1SR,3SR)-3-[3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール

ジオキサン(125ml)および水(22ml)中の3-trans-RS/RS(3-ブロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-シクロヘキサノール[中間体J 工程2](1当量、13.7mmol、4.25g)、3-クロロピリジン-4-イルボロン酸(1.05当量、15mmol、2.37g)、 Na_2CO_3 (1当量、13.7mmol、1.4g)の溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムIIクロライド(0.1当量、560mg)を添加する。反応混合物を95度で16時間加熱する。混合物を H_2O (50ml)で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機部分を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、真空濃縮する。残渣をEtOAc中0-10%MeOHで溶出するシリカクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得る； $[\text{M} + \text{H}]^+ = 343 / 345$ 。

【0238】

中間体R

(1SR,3RS)-3-[3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール

工程R1：(1SR,3RS)-3-(3-ブロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-シクロヘキサノール

表題化合物を、3-ブロモ-6-ヨード-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(中間体F)およびcis-(RS/ SR)-3-アミノシクロヘキサノール(2当量、5g、43.4mmol)から(中間体J 工程1)の記載に準じた方法で製造する。

【0239】

工程R2：(1SR,3RS)-3-[3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール

ジオキサン(5ml)および水(1ml)中の(1SR,3RS)-3-(3-ブロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-シクロヘキサノール(1当量、1mmol、0.34g)、3-クロロピリジン-4-イルボロン酸(1.05当量、1.05mmol、0.29g)、 Na_2CO_3 (2当量、1.9mmol、0.2g)の溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムIIクロライド(0.1当量、70mg)を添加する。反応混合物を95度で16時間加熱する。混合物を H_2O (50ml)で希釈し、EtOAcで

10

20

30

40

50

抽出する。合わせた有機部分を塩水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、真空濃縮する。残渣を EtOAc 中 0 - 10% MeOH で溶出するシリカクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得る； $[M + H]^+ = 343 / 345$ 。

【0240】

中間体 S

(1SR,3RS)-3-[3-(2,6-ジクロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール

表題化合物を、2,6-ジクロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジニル(pyridinyl)および(1SR,3RS)-3-(3-ブロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-シクロヘキサノール[中間体 R (工程 1)]から、中間体 J (工程 2)に準じた方法で製造する。

【0241】

中間体 T

(1SR,3RS)-3-[3-(2-クロロ-6-フルオロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ]-シクロヘキサノール

表題化合物を、2-クロロ-6-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジンおよび(1SR,3RS)-3-(3-ブロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-シクロヘキサノール[中間体 R (工程 1)]から[中間体 J (工程 2)]に準じた方法で製造する。

【0242】

中間体 U

(S/S)-3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-シクロヘキサノール

工程 U 1 : (1S,3S)-3-(3-ブロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-シクロヘキサノール

イソプロピルアルコール(262ml)中の3-ブロモ-6-ヨード-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(中間体 F)(1.5当量、59.0mmol、19g)、エチレングリコール(2当量、79mmol、4.39ml)および三塩基性リン酸カリウム(2当量、79mmol、16.7g)を、RTでアルゴンの雰囲気下に攪拌する。trans-(S/S)-3-アミノシクロヘキサノール(1.0当量、39mmol、4.5g)、続いてヨウ化銅(I)(0.1当量、3.93mmol、0.8g)を添加する。反応を 85 度 40 時間加熱する。大部分の溶媒を真空除去し、残渣を水(500ml)で希釈し、EtOAc(500ml)。二相混合物をセライト(登録商標)521を通す。合わせた有機部分を塩水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、真空濃縮する。残渣をイソヘキサン中 50 - 100% EtOAc で溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得る； $[M + H]^+ = 310 (312)$ 。

【0243】

工程 U 2 : (S/S)-3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-シクロヘキサノール

表題化合物を、3-trans-S/S(3-ブロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-シクロヘキサノールおよび3-クロロピリド-4-イルボロン酸から中間体 Q に記載の方法に準じて製造する。 $[M + H]^+ = 343 / 345$ 。

【0244】

中間体 V

(R/R)-3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-シクロヘキサノール

工程 V 1 : (1R,3R)-3-(3-ブロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-シクロヘキサノール

表題化合物を、[中間体 U (工程 1)]に準じて、trans-(S/S)-3-アミノシクロヘキサノールを trans-(R/R)-3-アミノシクロヘキサノールに置き換えて、製造する。

10

20

30

40

50

【0245】

工程V2 : - (R / R) - 3 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ) - シクロヘキサノール

表題化合物を、3 - trans - R / R(3 - ブロモ - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ) - シクロヘキサノールおよび3 - クロロピリド - 4 - イルボロン酸から中間体Qに記載の方法に準じて製造する。[M + H]⁺ = 343 / 345。

【0246】

中間体W

(RS / SR) - 3 - [3 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ] - 1 - メチル - シクロヘキサノール

10

工程W1 : (1RS, 3SR) - 3 - (3 - ブロモ - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ) - 1 - メチル - シクロヘキサノール

表題化合物を、[中間体U(工程1)]に準じて、trans - (S / S) - 3 - アミノシクロヘキサノールをcis - (1RS / 3SR) - 3 - アミノ - 1 - メチル - シクロヘキサノールに置き換えて、製造する。

【0247】

工程W2 : (RS / SR) - 3 - [3 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ] - 1 - メチル - シクロヘキサノール

表題化合物を、(1RS, 3SR) - 3 - (3 - ブロモ - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ) - 1 - メチル - シクロヘキサノールおよび3 - クロロピリジン - 4 - イルボロン酸から、中間体Qに準じて製造する。[M + H]⁺ = 343 / 345。

20

【0248】

中間体X

(RS / RS) - 3 - [3 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ] - 1 - メチル - シクロヘキサノール

工程X1 : (1RS, 3RS) - 3 - (3 - ブロモ - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ) - 1 - メチル - シクロヘキサノール

表題化合物を、[中間体U(工程1)]に準じて、trans - (S / S) - 3 - アミノシクロヘキサノールをtrans - (1RS / RS) - 3 - アミノ - 1 - メチル - シクロヘキサノールに置き換えて、製造する。

30

【0249】

工程X2 : (RS / RS) - 3 - [3 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ] - 1 - メチル - シクロヘキサノール

表題化合物を、(1RS, 3RS) - 3 - (3 - ブロモ - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イルアミノ) - 1 - メチル - シクロヘキサノールおよび3 - クロロピリド - 4 - イルボロン酸に準じて、中間体Qに記載の方法に準じて製造する。[M + H]⁺ = 343 / 345。

【0250】

中間体YA

[4 - (7 - クロロ - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル) - 6 - フェニル - ピリジン - 2 - イル] - メチル - アミン

40

工程YA1 : 7 - クロロ - 3 - (2, 6 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン

3 - ブロモ - 7 - クロロ - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン(1当量、3.02mmol、700mg)および2, 6 - ジクロロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - ピリジン(1.1当量、3.32mmol、1.01g)をDME(4ml)および水(1ml)に溶解し、Na₂CO₃(1.5当量、5.53mmol、562mg)を添加する。PdCl₂(PPh₃)₂(0.1当量、0.3mmol、212mg)を添加し、反応混合物をマイクロ波照射を使用して120℃で15分間加熱する。この時間の終わりに溶媒を真空除去し、反応混合物を9 : 1 DCM / MeOHで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィ

50

一で精製して、7-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジンを黄色固体として得る； $[M + H]^+ = 299$

【0251】

工程YA2：[6-クロロ-4-(7-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリジン-2-イル]-メチル-アミン

7-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(1.0当量、0.64mmol、190mg)、メチルアミン(EtOH中8M、3.5当量、2.2mmol、0.28ml)およびCs₂CO₃(2.5当量、1.59mmol、518mg)をDMF(2ml)に溶解し、反応混合物をマイクロ波照射を使用して160℃で30分間加熱し、それをCH₂Cl₂で希釈する。反応混合物をNaHCO₃および塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。生成物を8:2 DCM/MeOHで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、[6-クロロ-4-(7-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリジン-2-イル]-メチル-アミンを褐色固体として得る； $[M + H]^+ = 294$

【0252】

工程YA3：[4-(7-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-6-フェニル-ピリジン-2-イル]-メチル-アミン

[6-クロロ-4-(7-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリジン-2-イル]-メチル-アミン(1当量、0.19mmol、56mg)およびフェニルボロン酸(1.1当量、0.21mmol、25.6mg)をDME(2ml)および水(0.5ml)に溶解し、Na₂CO₃(1.5当量、0.29mmol、35.5mg)を添加する。PdC₁₂(PPh₃)₂(0.1当量、0.019mmol、13.4mg)を添加し、反応混合物をマイクロ波照射を使用して120℃で10分間加熱する。この時間の終わりに溶媒を真空除去し、反応混合物を9:1 DCM/MeOHで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、[4-(7-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-6-フェニル-ピリジン-2-イル]-メチル-アミンを褐色固体として得る； $[M + H]^+ = 335$

【0253】

これらの実施例化合物、すなわち、

イソプロピル-[6-フェニル-4-(7-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン(中間体YB)、

シクロプロピル-[6-フェニル-4-(7-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン(中間体YC)

{6-(4-フルオロ-フェニル)-4-[7-(4-フルオロ-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ピリジン-2-イル}-メチル-アミン(中間体YD)および[4-(7-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-6-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-メチル-アミン(中間体YE)

を、[4-(7-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-6-フェニル-ピリジン-2-イル]-メチル-アミン(中間体YA)に準じた方法で、メチルアミンを適当なアミン(工程YA2)に置き換え、そしてフェニルボロン酸を適当なボロン酸(工程YA3)に置き換えて、製造する。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/08
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 31/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/20
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/14
A 6 1 P 17/18 (2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/18
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/10 A 6 1 P 21/04 A 6 1 P 7/00
	C 0 7 B 61/00 3 0 0

(74)代理人 100156100

弁理士 西野 満

(74)代理人 100138911

弁理士 櫻井 陽子

(74)代理人 100144923

弁理士 中川 将之

(74)代理人 100146259

弁理士 橋本 謙志

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ダンカン・ショー

英國アールエイチ12・5エイビー、サセックス、ホーシャム、ワインブルハースト・ロード、ノ
バルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

(72)発明者 カトリーヌ・ルブラン

英國アールエイチ12・5エイビー、サセックス、ホーシャム、ワインブルハースト・ロード、ノ

パルティス・ホーシャム・リサーチ・センター
 (72)発明者 ディミトリオス・リゾス
 スイス、ツェーハー - 4057バーゼル、オッフェンブルガーシュトラーセ47番
 (72)発明者 キャシー・リッチャー
 英国ピーオー14・3エヌティ、ハンツ、フェアハム、スタッピントン、クックー・レイン155
 番
 (72)発明者 ピッキー・ファーミング
 英国アールエイチ12・5エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ワインブルハースト・
 ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター
 (72)発明者 セーラ・ルイス
 英国アールエイチ12・5エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ワインブルハースト・
 ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター
 (72)発明者 ブノワ・オルンスペルジュ
 フランス、エフ-68130アルトキルシュ、リュ・デ・スールス9番
 (72)発明者 ニコラウス・ヨハンネス・シュティーフル
 ドイツ79540レラハ、ペスタロツツィシュトラーセ45番
 (72)発明者 スヴェン・ヴァイラー
 ドイツ79539レラハ、テオドル・ホイス・シュトラーセ19番

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特表2005-518369(JP,A)
 特表2003-514907(JP,A)
 国際公開第2006/091671(WO,A1)
 国際公開第2008/078091(WO,A1)
 特表2005-537291(JP,A)
 特表2005-530745(JP,A)
 特表2004-529141(JP,A)
 特表2005-539000(JP,A)
 国際公開第2006/044509(WO,A1)
 国際公開第2006/025567(WO,A1)
 欧州特許出願公開第01382603(EP,A1)
 S Y N L E T T , 2 0 0 6 年 , (1 9) , p p . 3 2 3 7 - 3 2 4 2

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D
 A 61 K
 C A P L U S / R E G I S T R Y (S T N)