

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-511669  
(P2008-511669A)

(43) 公表日 平成20年4月17日(2008.4.17)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
<b>C07D 471/04</b> (2006.01)	C07D 471/04	108E	4C065
<b>A61K 31/496</b> (2006.01)	C07D 471/04	C S P	4C072
<b>A61K 31/4709</b> (2006.01)	A61K 31/496		4C086
<b>C07D 519/00</b> (2006.01)	A61K 31/4709		4H039
<b>A61K 31/4985</b> (2006.01)	C07D 471/04	108Q	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 144 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-530353 (P2007-530353)	(71) 出願人	597173680 スミスクライン ピーチャム コーポレーション アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 19 101 フィラデルフィア市 フランクリン プラザ 1番
(86) (22) 出願日	平成17年8月28日 (2005.8.28)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
(85) 翻訳文提出日	平成19年4月27日 (2007.4.27)	(74) 代理人	100096183 弁理士 石井 貞次
(86) 國際出願番号	PCT/US2005/031099	(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
(87) 國際公開番号	W02006/026703		
(87) 國際公開日	平成18年3月9日 (2006.3.9)		
(31) 優先権主張番号	60/606,742		
(32) 優先日	平成16年9月2日 (2004.9.2)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/610,765		
(32) 優先日	平成16年9月17日 (2004.9.17)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化合物

## (57) 【要約】

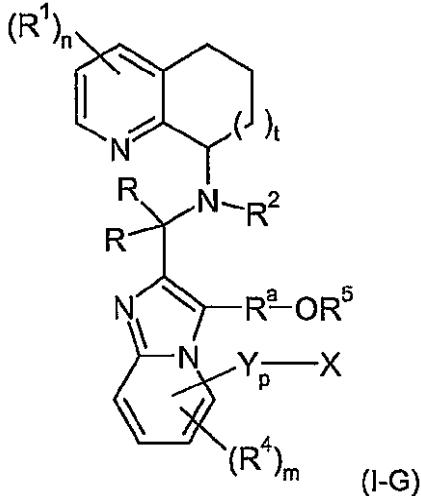
本発明は、ケモカイン受容体へ特異的に結合する形で標的細胞に対してHIV感染からの保護作用を示す新規な化合物を提供するが、本化合物は、標的細胞の受容体(CXCR4および/またはCCR5など)への天然リガンドまたはケモカインの結合に作用するものである。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(I-G) :

## 【化 1】



10

20

30

40

50

(式中、

tは、0、1、または2であり；

各Rは、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、-R<sup>a</sup>Ay、-R<sup>a</sup>OR<sup>10</sup>、または-R<sup>a</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>であり；各R<sup>1</sup>は、独立して、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-Ay、-NH<sub>2</sub>、-Het、-NHHet、-OR<sup>10</sup>、-OAy、-OHet、-R<sup>a</sup>OR<sup>10</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-R<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(O)Ay、-C(O)Het、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>q</sub>Ay、シアノ、ニトロ、またはアジドであり；

nは、0、1、または2であり；

R<sup>2</sup>は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、-R<sup>a</sup>Ay、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>5</sup>、または-R<sup>a</sup>シクロアルキルからなる群から選択され；この場合、R<sup>2</sup>は、アミンまたはアルキルアミンで置換されてはおらず；各R<sup>4</sup>は、独立して、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-Ay、-NH<sub>2</sub>、-Het、-NHHet、-OR<sup>10</sup>、-OAy、-OHet、-R<sup>a</sup>OR<sup>10</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-R<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(O)Ay、-C(O)Het、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>q</sub>Ay、シアノ、ニトロ、またはアジドであり；

mは、0、1、または2であり；

各R<sup>5</sup>は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または-Ayであり；

pは、0または1であり；

Yは、-NR<sup>10</sup>-、-O-、-C(O)NR<sup>10</sup>-、-NR<sup>10</sup>C(O)-、-C(O)-、-C(O)O-、-NR<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-、-S(O)<sub>q</sub>-、-S(O)<sub>q</sub>NR<sup>10</sup>-、または-NR<sup>10</sup>S(O)<sub>q</sub>-であり；Xは、-N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-AyN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>AyN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-AyR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>AyR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-Het、-R<sup>a</sup>Het、-HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-HetR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>HetR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-HetR<sup>a</sup>Ay、または-HetR<sup>a</sup>Hetであり；各R<sup>a</sup>は、独立して、1種もしくは複数のアルキル、オキソもしくはヒドロキシルで場合により置換されていてもよいアルキレン、1種もしくは複数のアルキル、オキソもしくはヒドロキシルで場合により置換されていてもよいシクロアルキレン、アルケニレン、シクロアルケニレン、またはアルキニレンであり；各R<sup>10</sup>は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロ

アルケニル、-R<sup>a</sup>シクロアルキル、-R<sup>a</sup>OH、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、または-R<sup>a</sup>Hetであり、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の各基は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-R<sup>a</sup>シクロアルキル、-R<sup>a</sup>OH、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-Ay、-Het、-R<sup>a</sup>Ay、-R<sup>a</sup>Het、または-S(O)<sub>q</sub>R<sup>5</sup>から選択され；

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>の各基は、独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各qは、独立して、0、1、または2であり；

各Ayは、独立して、場合により置換されていてもよいアリール基を表し；

各Hetは、独立して、場合により置換されていてもよいヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を表す)

で表される化合物、またはその製薬上許容される塩もしくはエステル。

10

#### 【請求項2】

-Hetが、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シアノ、アミド、アミノ、またはアルキルアミノの少なくとも1つで場合により置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項3】

-Ayが、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シアノ、アミド、アミノ、またはアルキルアミノの少なくとも1つで場合により置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項4】

tが1である、請求項1に記載の化合物。

20

#### 【請求項5】

tが2である、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項6】

RがH、アルキル、シクロアルキル、またはR<sup>a</sup>OR<sup>10</sup>である、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項7】

RがHまたはアルキルである、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項8】

RがHである、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項9】

nが0である、請求項1に記載の化合物。

30

#### 【請求項10】

nが1であり、R<sup>1</sup>がハロゲン、ハロアルキル、アルキル、OR<sup>10</sup>、NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、またはシアノである、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項11】

R<sup>2</sup>がH、アルキル、ハロアルキル、R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>またはR<sup>a</sup>シクロアルキルである、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項12】

R<sup>2</sup>がH、アルキル、またはR<sup>a</sup>シクロアルキルである、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項13】

R<sup>2</sup>がアルキルである、請求項7に記載の化合物。

40

#### 【請求項14】

R<sup>2</sup>がR<sup>a</sup>AyまたはR<sup>a</sup>シクロアルキルである、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項15】

R<sup>a</sup>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルで場合により置換されていてもよいアルキレンであり、R<sup>5</sup>がH、アルキルまたはシクロアルキルである、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項16】

R<sup>a</sup>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルで場合により置換されていてもよいメチレン(-CH<sub>2</sub>-)であり、R<sup>5</sup>がH、アルキルまたはシクロアルキルである、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項17】

R<sup>a</sup>がメチレン(-CH<sub>2</sub>-)であり、R<sup>5</sup>がHである、請求項1に記載の化合物。

50

## 【請求項 18】

$m$ が0である、請求項1の化合物。

## 【請求項 19】

$m$ が1または2である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 20】

$m$ が1である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 21】

$R^4$ がハロゲン、ハロアルキル、アルキル、 $OR^{10}$ 、 $NR^6R^7$ 、 $CO_2R^{10}$ 、 $CONR^6R^7$ 、またはシアノである、請求項20に記載の化合物。

## 【請求項 22】

$p$ が0であり、 $X$ が $-R^aN(R^{10})_2$ 、 $-AyR^aN(R^{10})_2$ 、 $-R^aAyR^aN(R^{10})_2$ 、 $-Het$ 、 $-R^aHet$ 、 $-HetN(R^{10})_2$ 、 $-R^aHetN(R^{10})_2$ 、または $-HetR^aN(R^{10})_2$ である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 23】

$X$ が $-R^aN(R^{10})_2$ 、 $-Het$ 、 $-R^aHet$ 、 $-HetN(R^{10})_2$ 、 $-R^aHetN(R^{10})_2$ 、または $-HetR^aN(R^{10})_2$ である、請求項22に記載の化合物。

## 【請求項 24】

$X$ が $-R^aN(R^{10})_2$ 、 $-Het$ 、 $-R^aHet$ 、または $-HetN(R^{10})_2$ である、請求項23に記載の化合物。

## 【請求項 25】

$p$ が1であり；

$Y$ が $-N(R^{10})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}C(O)-$ 、または $-S(O)_qNR^{10}-$ であり；

$X$ が $-R^aN(R^{10})_2$ 、 $-AyR^aN(R^{10})_2$ 、 $-R^aAyR^aN(R^{10})_2$ 、 $-Het$ 、 $-R^aHet$ 、 $-HetN(R^{10})_2$ 、 $-R^aHetN(R^{10})_2$ 、または $-HetR^aN(R^{10})_2$ である、

請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 26】

$Y$ が $-N(R^{10})-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、または $-NR^{10}C(O)-$ であり；

$X$ が $-R^aN(R^{10})_2$ 、 $-Het$ 、 $-R^aHet$ 、または $-HetN(R^{10})_2$ である、

請求項25に記載の化合物。

## 【請求項 27】

$t$ が1または2であり； $R$ がHまたはアルキルであり； $R^2$ がH、アルキル、 $R^a$ シクロアルキルまたはシクロアルキルであり； $n$ が0であり； $m$ が0であり；この場合、 $-R^aOR^5$ について、 $R^a$ は $C_1-C_6$ アルキルで場合により置換されていてもよいアルキレンであり、 $R^5$ はH、アルキルまたはシクロアルキルである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 28】

$p$ が0であり、 $X$ が $-Het$ または $-HetN(R^{10})_2$ であり、 $R^{10}$ がHまたはアルキルであり、 $Het$ が非置換であるか、または $C_1-C_6$ アルキルもしくは $C_3-C_8$ シクロアルキルで置換されている、請求項27に記載の化合物。

## 【請求項 29】

$-R^aOR^5$ が $-CH_2OH$ である、請求項27に記載の化合物。

## 【請求項 30】

$p$ が1であり； $Y$ が $-N(R^{10})-$ 、 $-O-$ 、 $-CONR^{10}-$ 、または $-NR^{10}CO-$ であり； $X$ が $-Het$ または $-HetN(R^{10})_2$ であり、 $R^{10}$ がHまたはアルキルであり、 $Het$ が非置換であるか、または $C_1-C_6$ アルキルもしくは $C_3-C_8$ シクロアルキルで置換されている、請求項27に記載の化合物。

## 【請求項 31】

$Y$ が $-N(R^{10})-$ または $-O-$ であり、 $X$ が $-Het$ である、請求項30に記載の化合物。

## 【請求項 32】

$p$ が0であり； $X$ が $-HetN(R^{10})_2$ であり； $R^{10}$ がHまたはアルキルである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 33】

$p$ が1であり、 $Y$ が $-N(R^{10})-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、または $-NR^{10}C(O)-$ であり； $X$ が $-Het$ または $-HetN(R^{10})_2$ であり、 $Het$ が非置換であるか、または $C_1-C_6$ アルキルもしくは $C_3-C_8$ シクロ

10

20

30

40

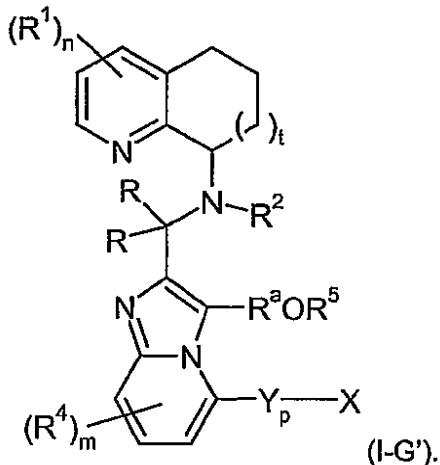
50

アルキルで置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項34】

置換基-Y<sub>p</sub>-Xが、式(I-G')：

【化2】



にあるように図示したイミダゾピリジン環上に配置されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項35】

-Hetがピペリジン、ピペラジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾール、またはピリジンである、請求項1に記載の化合物。

【請求項36】

pが0であり、Xが-Hetである、請求項34に記載の化合物。

【請求項37】

pが0であり、Xが-Hetである、請求項1に記載の化合物。

【請求項38】

-Hetが非置換であるか、または1種もしくは複数のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルもしくはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルで置換されている、請求項36に記載の化合物。

【請求項39】

(5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-{[メチル(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノール;

[2-({{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル][(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

(5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-{[メチル(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノール;

[2-({エチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[2-({(1-メチルエチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({プロピル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[2-({(シクロプロピルメチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({(フェニルメチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-

10

20

30

40

50

キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-[((8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}アミノ}メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-(ヘキサヒドロピロ口[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-(ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-(4-メチルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[メチル(1-メチル-3-ピロリジニル)アミノ]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-(4-エチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(3R)-3-アミノ-1-ピロリジニル]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(3R)-3-(メチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-({プロピル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-({(1-メチルエチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

{2-((シクロプロピルメチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

1-[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]エタノール;

1-[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-1-プロパノール;

(8S)-N-メチル-N-{[3-[(メチルオキシ)メチル]-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン;

(8S)-N-{[3-[(エチルオキシ)メチル]-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン;

[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-(1-{メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-{{メチル(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)アミノ}メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタノール、  
ならびにその製薬上許容される塩およびエステルからなる群から選択される化合物。

#### 【請求項 40】

(5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-{{メチル(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)アミノ}メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノール;

[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

10

20

30

40

50

[2-((エチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[2-((1-メチルエチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-((プロピル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[2-((シクロプロピルメチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-(4-エチル-1-ピペラジニル)-2-((メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]-2-((メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール、  
ならびにその製薬上許容される塩およびエステルからなる群から選択される化合物。 10

#### 【請求項 4 1】

[5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-((メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(メチル(1-メチル-3-ピロリジニル)アミノ)-2-((メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-((メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール; 20

[5-[(3R)-3-アミノ-1-ピロリジニル]-2-((メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(3R)-3-(メチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-((メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-((エチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-((プロピル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-((1-メチルエチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール; 30

{2-((シクロプロピルメチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル)-5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}メタノール;

[5-(4-アミノ-1-ピペリジニル)-2-((メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール、

ならびにその製薬上許容される塩およびエステルからなる群から選択される化合物。

#### 【請求項 4 2】

前記化合物が固体の形態である、請求項40に記載の化合物。

#### 【請求項 4 3】

実施例のいずれか1つに関して実質的に上記のように定義されている、請求項1～41のいずれか1項に記載の化合物。 40

#### 【請求項 4 4】

請求項1～41のいずれか1項に記載の化合物と製薬上許容される担体とを含む医薬組成物。

#### 【請求項 4 5】

ジドブジン、ジダノシン、ラミブジン、ザルシタビン、アバカビル、スタビジン、アデフォビル、アデフォビルジビオキシル、フォジブジン、トドキシルのようなヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、および類似薬剤；ネビラピン、デラビルジン、エファビレンツ、口ビリド、イムノカル、オルチプラズのような非ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤(イムノ

カル、オルチプラスのような抗酸化活性を有している薬剤を含む)、および類似薬剤；サキナビル、リトナビル、インジナビル、ネルフィナビル、アプレナビル、パリナビル、ラシナビルのようなプロテアーゼ阻害剤、および類似薬剤；T-20、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、5-Helixのような侵入阻害剤、および類似薬剤；L-870、180のようなインテグラーゼ阻害剤、および類似薬剤；PA-344およびPA-457のような出芽阻害剤、および類似薬剤；Sch-C、Sch-D、TAK779、UK 427,857、TAK449のような他のCXCR4および/またはCCR5阻害剤、および類似薬剤からなる群から選択される少なくとも1種の追加治療薬を含む、請求項44に記載の組成物。

【請求項46】

活性治療用物質として使用するための、請求項1～41のいずれか1項に記載の化合物。 10

【請求項47】

CXCR4の不適当な活性によって発症した疾患および状態の治療または予防で使用するための、請求項1～41のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項48】

HIV感染、造血に関係する疾患、化学療法の副作用のコントロール、骨髄移植成功率の向上、創傷治癒及び火傷治療の向上、白血病における細菌感染の撲滅、炎症、炎症性またはアレルギー性疾患、喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、間質性肺疾患(ILD)、特発性肺線維症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性強皮症、シェーグレン症候群、多発性筋炎または皮膚筋炎、全身アナフィラキシーまたは過敏症応答、薬物アレルギー、昆虫針アレルギー、自己免疫疾患、関節リウマチ、乾せん性関節炎、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、若年性糖尿病、糸球性腎炎、自己免疫性甲状腺炎、移植片拒絶、同種移植片拒絶、移植片対宿主病、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、脊椎関節症、強皮症、乾せん、T細胞介在性乾せん、炎症性皮膚病、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんま疹、脈管炎、壊死性、皮膚、過敏性脈管炎、好酸球性筋炎、好酸球性筋膜炎、並びに脳腫瘍、乳癌、前立腺癌、肺癌または造血組織癌の治療または予防に使用するための、請求項1～41のいずれか1項に記載の化合物。 20

【請求項49】

状態または疾患がHIV感染、関節リウマチ、炎症または癌である、請求項48に記載の化合物。 30

【請求項50】

状態または疾患がHIV感染である、請求項48に記載の化合物。

【請求項51】

ケモカイン受容体によってモジュレートされる状態または疾患の治療または予防で使用する薬剤の製造における、請求項1～41のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項52】

ケモカイン受容体がCXCR4である、請求項50に記載の化合物の使用。

【請求項53】

HIV感染、造血に関係する疾患、化学療法の副作用のコントロール、骨髄移植成功率の向上、創傷治癒及び火傷治療の向上、白血病における細菌感染の撲滅、炎症、炎症性またはアレルギー性疾患、喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、間質性肺疾患(ILD)、特発性肺線維症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性強皮症、シェーグレン症候群、多発性筋炎または皮膚筋炎、全身アナフィラキシーまたは過敏症応答、薬物アレルギー、昆虫針アレルギー、自己免疫疾患、関節リウマチ、乾せん性関節炎、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、若年性糖尿病、糸球性腎炎、自己免疫性甲状腺炎、移植片拒絶、同種移植片拒絶、移植片対宿主病、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、脊椎関節症、強皮症、乾せん、T細胞介在性乾せん、炎症性皮膚病、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんま疹、脈管炎、壊死性、皮膚、過敏性脈管炎、好酸球性筋炎、好酸球性筋膜炎、並びに脳腫瘍、乳癌、前立腺癌、肺癌または造血組織癌の治療または予防用薬剤の製造における 40

る、請求項1～41のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項54】

状態または障害がHIV感染、関節リウマチ、炎症または癌である、請求項53に記載の化合物の使用。

【請求項55】

状態または障害がHIV感染である、請求項53に記載の化合物の使用。

【請求項56】

請求項1～41のいずれか1項に記載の化合物を投与することを含む、ケモカイン受容体によってモジュレートされる状態または疾患を治療または予防する方法。

【請求項57】

ケモカイン受容体がCXCR4である、請求項56に記載の方法。

【請求項58】

請求項1～41のいずれか1項に記載の化合物を投与することを含む、HIV感染、造血に関係する疾患、化学療法の副作用のコントロール、骨髄移植成功率の向上、創傷治癒及び火傷治療の向上、白血病における細菌感染の撲滅、炎症、炎症性またはアレルギー性疾患、喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、間質性肺疾患（ILD）、特発性肺線維症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性強皮症、シェーグレン症候群、多発性筋炎または皮膚筋炎、全身アナフィラキシーまたは過敏症応答、薬物アレルギー、昆虫針アレルギー、自己免疫疾患、関節リウマチ、乾せん性関節炎、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、若年性糖尿病、糸球性腎炎、自己免疫性甲状腺炎、移植片拒絶、同種移植片拒絶、移植片対宿主病、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、脊椎関節症、強皮症、乾せん、T細胞介在性乾せん、炎症性皮膚病、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんま疹、脈管炎、壊死性、皮膚、過敏性脈管炎、好酸球性筋炎、好酸球性筋膜炎、並びに脳腫瘍、乳癌、前立腺癌、肺癌または造血組織癌の治療または予防方法。

【請求項59】

請求項1～41のいずれか1項に記載の化合物を投与することを含む、HIV感染、関節リウマチ、炎症または癌の治療または予防方法。

【請求項60】

請求項1～41のいずれか1項に記載の化合物を投与することを含む、HIV感染の治療または予防方法。

【請求項61】

請求項1～41のいずれか1項に記載の化合物と他の治療薬とを含む組成物をヒトに投与することを含む、ヒトにおけるウィルス感染の治療または予防方法。

【請求項62】

前記治療薬が、ジドブジン、ジダノシン、ラミブジン、ザルシタビン、アバカビル、スタビジン、アデフォビル、アデフォビルジビボキシリ、フォジブジン、トドキシリのようなヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、および類似薬剤；ネビラピン、デラビルジン、エファビレンツ、ロビリド、イムノカル、オルチプラズのような非ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤（イムノカル、オルチプラズのような抗酸化活性を有している薬剤を含む）、および類似薬剤；サキナビル、リトナビル、インジナビル、ネルフィナビル、アプレナビル、パリナビル、ラシナビルのようなプロテアーゼ阻害剤、および類似薬剤；T-20、T-1249、PR0-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、5-Helixのような侵入阻害剤、および類似薬剤；L-870、180のようなインテグラーゼ阻害剤、および類似薬剤；PA-344およびPA-457のような出芽阻害剤、ならびに類似薬剤；Sch-C、Sch-D、TAK779、UK 427,857、TAK449のような他のCXCR4および/またはCCR5阻害剤、および類似薬剤からなる群から選択される、請求項61に記載の方法。

【請求項63】

式(I-G)：

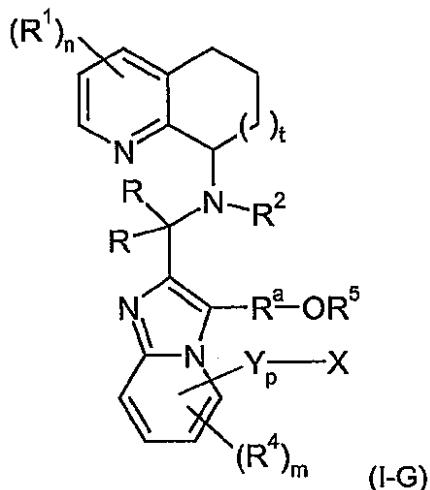
10

20

30

40

【化3】



10

(式中、

tは、1であり；

各Rは、Hであり；

各R<sup>1</sup>は、独立して、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-Ay、-NHAy、-Het、-NHHet、-OR<sup>10</sup>、-OAy、-OHet、-R<sup>a</sup>OR<sup>10</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-R<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(O)Ay、-C(O)Het、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>q</sub>Ay、シアノ、ニトロ、またはアジドであり；

20

nは、0、1、または2であり；

R<sup>2</sup>は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、-R<sup>a</sup>Ay、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>5</sup>、またはR<sup>a</sup>シクロアルキルからなる群から選択され；

20

各R<sup>4</sup>は、独立して、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-Ay、-NHAy、-Het、-NHHet、-OR<sup>10</sup>、-OAy、-OHet、-R<sup>a</sup>OR<sup>10</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-R<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(O)Ay、-C(O)Het、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>q</sub>Ay、シアノ、ニトロ、またはアジドであり；

30

mは、0、1、または2であり；

各R<sup>5</sup>は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または-Ayであり；

pは、0または1であり；

Yは、-NR<sup>10</sup>-、-O-、-C(O)NR<sup>10</sup>-、-NR<sup>10</sup>C(O)-、-C(O)-、-C(O)O-、-NR<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-、-S(O)<sub>q</sub>-、S(O)<sub>q</sub>NR<sup>10</sup>-、または-NR<sup>10</sup>S(O)<sub>q</sub>-であり；

Xは、-N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-AyN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>AyN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-AyR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>AyR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-Het、-R<sup>a</sup>Het、-HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-HetR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>HetR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-HetR<sup>a</sup>Ay、または-HetR<sup>a</sup>Hetであり；

30

各R<sup>a</sup>は、独立して、1種もしくは複数のアルキル、オキソもしくはヒドロキシルで場合により置換されていてもよいアルキレン、1種もしくは複数のアルキル、オキソもしくはヒドロキシルで場合により置換されていてもよいシクロアルキレン、アルケニレン、シクロアルケニレン、またはアルキニレンであり；

40

各R<sup>10</sup>は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、-R<sup>a</sup>シクロアルキル、-R<sup>a</sup>OH、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、または-R<sup>a</sup>Hetであり、

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の各基は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-R<sup>a</sup>シクロアルキル、-R<sup>a</sup>OH、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-Ay、-Het、-R<sup>a</sup>Ay、-R<sup>a</sup>Het、または-S(O)<sub>q</sub>R<sup>5</sup>から選択され；

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>の各基は、独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各qは、独立して、0、1、または2であり；

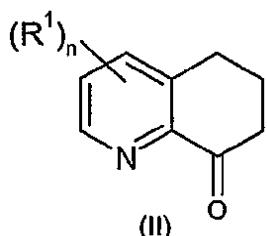
50

各Ayは、独立して、場合により置換されていてもよいアリール基を表す；  
各Hetは、独立して、場合により置換されていてもよいヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を表す)

で表される化合物の調製方法であって、

式(II)：

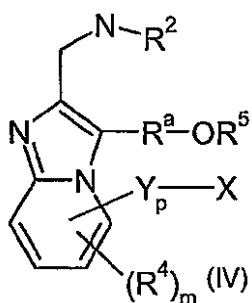
【化4】



10

(式中、R¹およびnは、式(I-G)に関して定義した通りである)  
の化合物を、式(IV)：

【化5】



20

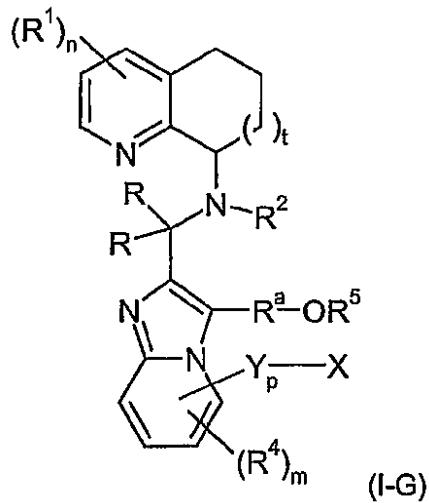
(式中、R²、R³、R⁴、R⁵、Y、X、pおよびmは、式(I-G)に関して定義した通りである)  
の化合物と還元的アミノ化条件下で反応させ、式(I-G)の化合物を形成させるステップを  
含む、前記方法。

【請求項 6 4】

式(I-G)：

30

【化6】



40

(式中、

tは、1であり；

各Rは、Hであり；

各R¹は、独立して、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-Ay、-NHAy、-Het、-NHHet、-OR¹⁰、-OAy、-OHet、-R

50

<sup>a</sup>OR<sup>10</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-R<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(O)Ay、-C(O)Het、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>q</sub>Ay、シアノ、ニトロ、またはアジドであり；

nは、0、1、または2であり；

R<sup>2</sup>は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、-R<sup>a</sup>Ay、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>5</sup>、または-R<sup>a</sup>シクロアルキルからなる群から選択され；

各R<sup>4</sup>は、独立して、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-Ay、-NHAy、-Het、-NHHet、-OR<sup>10</sup>、-OAy、-OHet、-R<sup>a</sup>OR<sup>10</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-R<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(O)Ay、-C(O)Het、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>q</sub>Ay、シアノ、ニトロ、またはアジドであり；

mは、0、1、または2であり；

各R<sup>5</sup>は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または-Ayであり；

pは、0または1であり；

Yは、-NR<sup>10</sup>-、-O-、-C(O)NR<sup>10</sup>-、-NR<sup>10</sup>C(O)-、-C(O)-、-C(O)O-、-NR<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-、-S(O)<sub>q</sub>-、-S(O)<sub>q</sub>NR<sup>10</sup>-、または-NR<sup>10</sup>S(O)<sub>q</sub>-であり；

Xは、-N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-AyN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>AyN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-AyR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>AyR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-Het、-R<sup>a</sup>Het、-HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-HetR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>HetR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-HetR<sup>a</sup>Ay、または-HetR<sup>a</sup>Hetであり；

各R<sup>a</sup>は、独立して、1種もしくは複数のアルキル、オキソもしくはヒドロキシルで場合により置換されていてもよいアルキレン、1種もしくは複数のアルキル、オキソもしくはヒドロキシルで場合により置換されていてもよいシクロアルキレン、アルケニレン、シクロアルケニレン、またはアルキニレンであり；

各R<sup>10</sup>は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、-R<sup>a</sup>シクロアルキル、-R<sup>a</sup>OH、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、または-R<sup>a</sup>Hetであり、

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の各基は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-R<sup>a</sup>シクロアルキル、-R<sup>a</sup>OH、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-Ay、-Het、-R<sup>a</sup>Ay、-R<sup>a</sup>Het、または-S(O)<sub>q</sub>R<sup>5</sup>から選択され；

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>の各基は、独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各qは、独立して、0、1、または2であり；

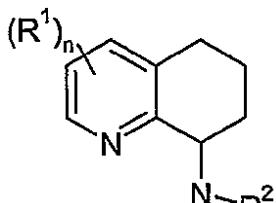
各Ayは、独立して、場合により置換されていてもよいアリール基を表し；

各Hetは、独立して、場合により置換されていてもよいヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を表す)

で表される化合物の調製方法であって、

式(III)：

【化7】



(III)

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびnは、式(I-G)に関して定義した通りである)  
の化合物を、式(V)：

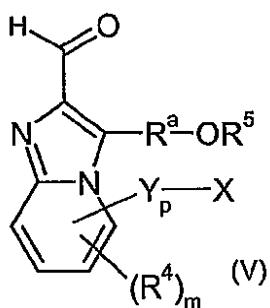
10

20

30

40

## 【化8】



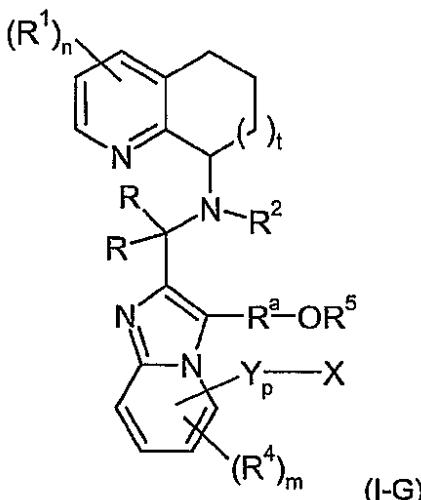
10

(式中、 $R^a$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $Y$ 、 $X$ 、 $p$ および $m$ は、式(I-G)に関して定義した通りである)  
の化合物と還元的アミノ化条件下で反応させ、式(I-G)の化合物を形成させるステップを  
含む、前記方法。

## 【請求項 6 5】

式(I-G) :

## 【化9】



20

30

(式中、

 $t$ は、1であり；各 $R$ は、Hであり；

各 $R^1$ は、独立して、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-Ay、-NHAy、-Het、-NHHet、-OR<sup>10</sup>、-OAy、-OHet、-OR<sup>10</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-R<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(O)Ay、-C(O)Het、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>q</sub>Ay、シアノ、ニトロ、またはアジドであり；

 $n$ は、0、1、または2であり；

$R^2$ は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、-R<sup>a</sup>Ay、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>5</sup>、またはR<sup>a</sup>シクロアルキルからなる群から選択され；

各 $R^4$ は、独立して、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-Ay、-NHAy、-Het、-NHHet、-OR<sup>10</sup>、-OAy、-OHet、-OR<sup>10</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-R<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(O)Ay、-C(O)Het、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>q</sub>Ay、シアノ、ニトロ、またはアジドであり；

 $m$ は、0、1、または2であり；

各 $R^5$ は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または-Ayであり；

 $p$ は、0または1であり；

40

50

Yは、 $-NR^{10}-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})-$ 、 $-S(O)_q-$ 、 $-S(O)_qNR^{10}-$ 、または $-NR^{10}S(O)_q-$ であり；

Xは、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-R^aN(R^{10})_2$ 、 $-AyN(R^{10})_2$ 、 $-R^aAyN(R^{10})_2$ 、 $-AyR^aN(R^{10})_2$ 、 $-R^aAyR^aN(R^{10})_2$ 、 $-Het$ 、 $-R^aHet$ 、 $-HetN(R^{10})_2$ 、 $-R^aHetN(R^{10})_2$ 、 $-HetR^aN(R^{10})_2$ 、 $-R^aHetR^aN(R^{10})_2$ 、 $-HetR^aAy$ 、または $-HetR^aHet$ であり；

各 $R^a$ は、独立して、1種もしくは複数のアルキル、オキソもしくはヒドロキシルで場合により置換されていてもよいアルキレン、1種もしくは複数のアルキル、オキソもしくはヒドロキシルで場合により置換されていてもよいシクロアルキレン、アルケニレン、シクロアルケニレン、またはアルキニレンであり；

各 $R^{10}$ は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、 $-R^a$ シクロアルキル、 $-R^aOH$ 、 $-R^aOR^5$ 、 $-R^aNR^6R^7$ 、または $-R^aHet$ であり、

$R^6$ および $R^7$ の各基は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-R^a$ シクロアルキル、 $-R^aOH$ 、 $-R^aOR^5$ 、 $-R^aNR^8R^9$ 、 $-Ay$ 、 $-Het$ 、 $-R^aAy$ 、 $-R^aHet$ 、または $-S(O)_qR^5$ から選択され；

$R^8$ および $R^9$ の各基は、独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 $q$ は、独立して、0、1、または2であり；

各 $Ay$ は、独立して、場合により置換されていてもよいアリール基を表し；

各 $Het$ は、独立して、場合により置換されていてもよいヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を表す)

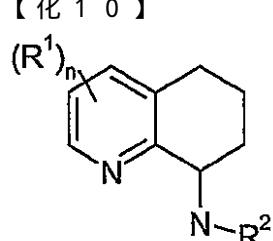
で表される化合物の調製方法であって、

20

式(III)：

10

【化10】



(III)

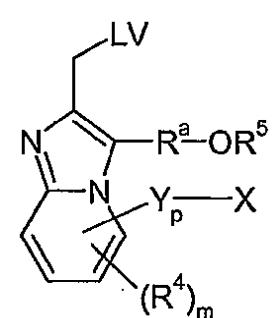
30

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $n$ は、式(I-G)に関して定義した通りである)

の化合物を、式(VI)：

30

【化11】



(VI)

40

(式中、 $R^a$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $Y$ 、 $X$ 、 $p$ および $m$ は、式(I-G)に関して定義した通りであり、LVは脱離基である)

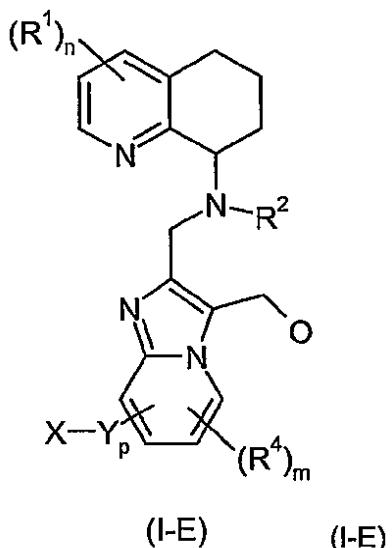
の化合物と反応させ、式(I-G)の化合物を形成させるステップを含む、前記方法。

40

【請求項66】

式(I-E)：

【化12】



10

(式中、

各R<sup>1</sup>は、独立して、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-Ay、-NHAy、-Het、-NHHet、-OR<sup>10</sup>、-OAy、-OHet、-R<sup>a</sup>OR<sup>10</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-R<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(O)Ay、-C(O)Het、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>q</sub>Ay、シアノ、ニトロ、またはアジドであり；

20

nは、0、1、または2であり；

R<sup>2</sup>は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、-R<sup>a</sup>Ay、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>5</sup>、またはR<sup>a</sup>シクロアルキルからなる群から選択され；

20

各R<sup>4</sup>は、独立して、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-Ay、-NHAy、-Het、-NHHet、-OR<sup>10</sup>、-OAy、-OHet、-R<sup>a</sup>OR<sup>10</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-R<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(O)Ay、-C(O)Het、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>q</sub>Ay、シアノ、ニトロ、またはアジドであり；

30

mは、0、1、または2であり；

各R<sup>5</sup>は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または-Ayであり；

pは、0または1であり；

Yは、-NR<sup>10</sup>-、-O-、-C(O)NR<sup>10</sup>-、-NR<sup>10</sup>C(O)-、-C(O)-、-C(O)O-、-NR<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-、-S(O)<sub>q</sub>-、-S(O)<sub>q</sub>NR<sup>10</sup>-、または-NR<sup>10</sup>S(O)<sub>q</sub>-であり；

30

Xは、-N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-AyN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>AyN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-AyR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>AyR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-Het、-R<sup>a</sup>Het、-HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-HetR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>HetR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-HetR<sup>a</sup>Ay、または-HetR<sup>a</sup>Hetであり；

40

各R<sup>a</sup>は、独立して、1種もしくは複数のアルキル、オキソもしくはヒドロキシルで場合により置換されていてもよいアルキレン、1種もしくは複数のアルキル、オキソもしくはヒドロキシルで場合により置換されていてもよいシクロアルキレン、アルケニレン、シクロアルケニレン、またはアルキニレンであり；

40

各R<sup>10</sup>は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、-R<sup>a</sup>シクロアルキル、-R<sup>a</sup>OH、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、または-R<sup>a</sup>Hetであり、

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の各基は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-R<sup>a</sup>シクロアルキル、-R<sup>a</sup>OH、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-Ay、-Het、-R<sup>a</sup>Ay、-R<sup>a</sup>Het、または-S(O)<sub>q</sub>R<sup>5</sup>から選択され；

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>の各基は、独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各qは、独立して、0、1、または2であり；

50

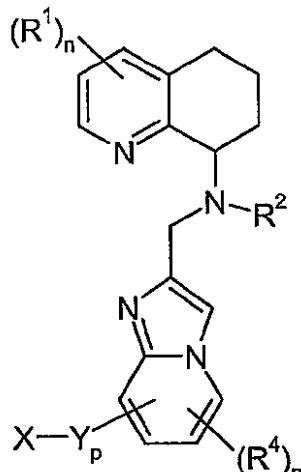
各Ayは、独立して、場合により置換されていてもよいアリール基を表す；

各Hetは、独立して、場合により置換されていてもよいヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を表す)

で表される化合物の調製方法であって、

式(X-B)：

【化13】



(X-B)

10

20

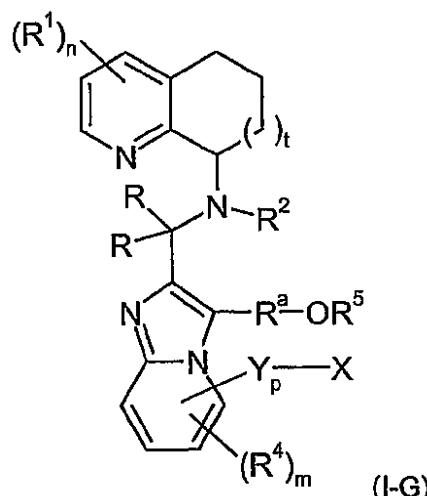
(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、Y、X、n、pおよびmは、式(I-E)に関して定義した通りである)

の化合物を、酸性条件下、ホルムアルデヒドで処理し、式(I-E)の化合物を形成させるステップを含む、前記方法。

【請求項67】

式(I-G)：

【化14】



(I-G)

30

40

(式中、

tは、1であり；

各Rは、Hであり；

-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>は-CH<sub>2</sub>OHであり；

各R<sup>1</sup>は、独立して、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-Ay、-NHAy、-Het、-NHHet、-OR<sup>10</sup>、-OAy、-OHet、-R<sup>a</sup>OR<sup>10</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-R<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(O)Ay、-C(O)Het、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>q</sub>Ay、シアノ、ニトロ、またはアジドであり；

50

nは、0、1、または2であり；

R<sup>2</sup>は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、-R<sup>a</sup>Ay、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>5</sup>、またはR<sup>a</sup>シクロアルキルからなる群から選択され；

各R<sup>4</sup>は、独立して、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-Ay、-NHAy、-Het、-NHHet、-OR<sup>10</sup>、-OAy、-OHet、-R<sup>a</sup>OR<sup>10</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-R<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(O)Ay、-C(O)Het、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>q</sub>Ay、シアノ、ニトロ、またはアジドであり；

mは、0、1、または2であり；

各R<sup>5</sup>は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または-Ayであり；

pは、0または1であり；

Yは、-NR<sup>10</sup>-、-O-、-C(O)NR<sup>10</sup>-、-NR<sup>10</sup>C(O)-、-C(O)-、-C(O)O-、-NR<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-、-S(O)<sub>q</sub>-、-S(O)<sub>q</sub>NR<sup>10</sup>-、または-NR<sup>10</sup>S(O)<sub>q</sub>-であり；

Xは、-N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-AyN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>AyN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-AyR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>AyR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-Het、-R<sup>a</sup>Het、-HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-HetR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>HetR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-HetR<sup>a</sup>Ay、または-HetR<sup>a</sup>Hetであり；

各R<sup>a</sup>は、独立して、1種もしくは複数のアルキル、オキソもしくはヒドロキシルで場合により置換されていてもよいアルケレン、1種もしくは複数のアルキル、オキソもしくはヒドロキシルで場合により置換されていてもよいシクロアルケレン、アルケニレン、シクロアルケニレン、またはアルキニレンであり；

各R<sup>10</sup>は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、-R<sup>a</sup>シクロアルキル、-R<sup>a</sup>OH、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、または-R<sup>a</sup>Hetであり、

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の各基は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-R<sup>a</sup>シクロアルキル、-R<sup>a</sup>OH、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-Ay、-Het、-R<sup>a</sup>Ay、-R<sup>a</sup>Het、または-S(O)<sub>q</sub>R<sup>5</sup>から選択され；

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>の各基は、独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各qは、独立して、0、1、または2であり；

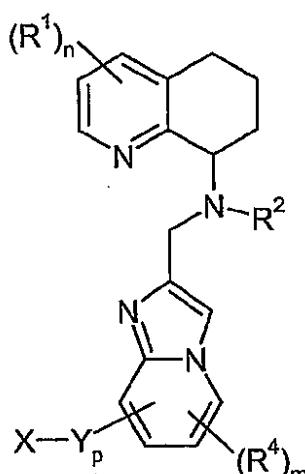
各Ayは、独立して、場合により置換されていてもよいアリール基を表し；

各Hetは、独立して、場合により置換されていてもよいヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を表す)

で表される化合物の調製方法であって、

式(X-B)：

【化15】



(X-B)

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、Y、X、n、pおよびmは、式(I-G)に関して定義した通りである)

10

20

30

40

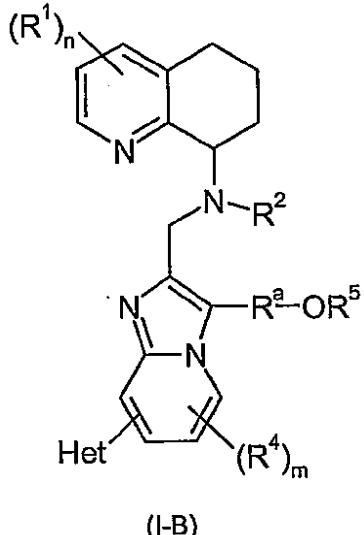
50

の化合物をホルミル化し、次いで還元し、式(I-G)の化合物を形成させるステップを含む  
、前記方法。

## 【請求項 6 8】

式(I-B)：

## 【化 1 6】



10

20

(式中、

各R<sup>1</sup>は、独立して、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-Ay、-NH<sub>2</sub>、-Het、-NHHet、-OR<sup>10</sup>、-OAy、-OHet、-R<sup>a</sup>OR<sup>10</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-R<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(O)Ay、-C(O)Het、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>q</sub>Ay、シアノ、ニトロ、またはアジドであり；

nは、0、1、または2であり；

R<sup>2</sup>は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、-R<sup>a</sup>Ay、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>5</sup>、またはR<sup>a</sup>シクロアルキルからなる群から選択され；

各R<sup>4</sup>は、独立して、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-Ay、-NH<sub>2</sub>、-Het、-NHHet、-OR<sup>10</sup>、-OAy、-OHet、-R<sup>a</sup>OR<sup>10</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-R<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(O)Ay、-C(O)Het、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>q</sub>Ay、シアノ、ニトロ、またはアジドであり；

mは、0、1、または2であり；

各R<sup>5</sup>は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または-Ayであり；

各R<sup>a</sup>は、独立して、1種もしくは複数のアルキル、オキソもしくはヒドロキシルで場合により置換されていてもよいアルキレン、1種もしくは複数のアルキル、オキソもしくはヒドロキシルで場合により置換されていてもよいシクロアルキレン、アルケニレン、シクロアルケニレン、またはアルキニレンであり；

各R<sup>10</sup>は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、-R<sup>a</sup>シクロアルキル、-R<sup>a</sup>OH、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、または-R<sup>a</sup>Hetであり、

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の各基は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-R<sup>a</sup>シクロアルキル、-R<sup>a</sup>OH、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-Ay、-Het、-R<sup>a</sup>Ay、-R<sup>a</sup>Het、または-S(O)<sub>q</sub>R<sup>5</sup>から選択され；

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>の各基は、独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各qは、独立して、0、1、または2であり；

各Ayは、独立して、場合により置換されていてもよいアリール基を表し；

各Hetは、独立して、場合により置換されていてもよいヘテロシクリルまたはヘテロア

30

40

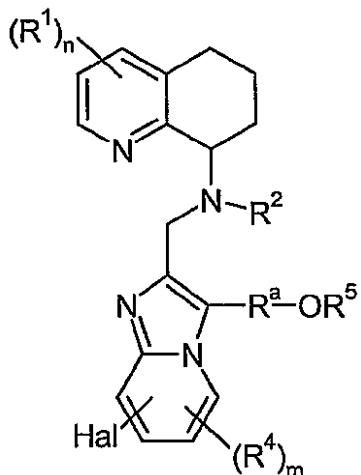
50

リール基を表す)

で表される化合物の調製方法であって、

式(X)：

【化17】



10

(X)

20

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、nおよびmは、式(I-B)に関して定義した通りである)

の化合物を、触媒の存在下、式(XI-B)：

【化18】

Het-B(OH)<sub>2</sub>  
(XI-B)

の化合物とカップリングさせ、式(I-B)の化合物を形成させるステップを含む、前記方法

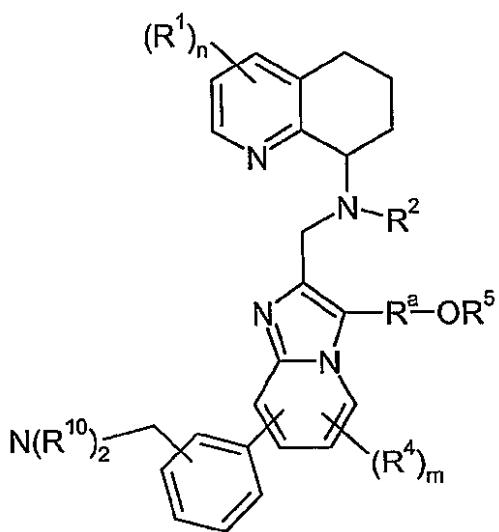
。

【請求項 6 9】

式(I-C)：

【化19】

30



40

(I-C)

(式中、

各R<sup>1</sup>は、独立して、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-Ay、-NHAy、-Het、-NHHet、-OR<sup>10</sup>、-OAy、-OHet、-R<sup>a</sup>OR<sup>10</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-R<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-

50

$C(O)Ay$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-S(O)_2NR^6R^7$ 、 $-S(O)_qR^{10}$ 、 $-S(O)_qAy$ 、シアノ、ニトロ、またはアジドであり；

$n$ は、0、1、または2であり；

$R^2$ は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、 $-R^aAy$ 、 $-R^aOR^5$ 、 $-R^aS(O)_qR^5$ 、または $R^a$ シクロアルキルからなる群から選択され；

各 $R^4$ は、独立して、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-Ay$ 、 $-NHAy$ 、 $-NHHet$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OAy$ 、 $-OHet$ 、 $-R^aOR^{10}$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-R^aNR^6R^7$ 、 $-R^aC(O)R^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-R^aCO_2R^{10}$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)Ay$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-S(O)_2NR^6R^7$ 、 $-S(O)_qR^{10}$ 、 $-S(O)_qAy$ 、シアノ、ニトロ、またはアジドであり；

10

$m$ は、0、1、または2であり；

各 $R^5$ は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または $-Ay$ であり；

各 $R^a$ は、独立して、1種もしくは複数のアルキル、オキソもしくはヒドロキシルで場合により置換されていてもよいアルケン、1種もしくは複数のアルキル、オキソもしくはヒドロキシルで場合により置換されていてもよいシクロアルケン、アルケニレン、シクロアルケニレン、またはアルキニレンであり；

各 $R^{10}$ は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、 $-R^a$ シクロアルキル、 $-R^aOH$ 、 $-R^aOR^5$ 、 $-R^aNR^6R^7$ 、または $-R^aHet$ であり、

$R^6$ および $R^7$ の各基は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-R^a$ シクロアルキル、 $-R^aOH$ 、 $-R^aOR^5$ 、 $-R^aNR^8R^9$ 、 $-Ay$ 、 $-Het$ 、 $-R^aAy$ 、 $-R^aHet$ 、または $-S(O)_qR^5$ から選択され；

20

$R^8$ および $R^9$ の各基は、独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 $q$ は、独立して、0、1、または2であり；

各 $Ay$ は、独立して、場合により置換されていてもよいアリール基を表し；

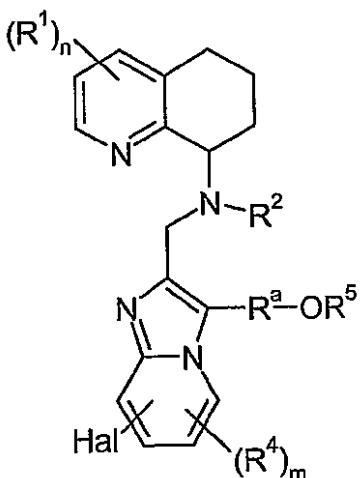
各 $Het$ は、独立して、場合により置換されていてもよいヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を表す)

で表される化合物の調製方法であって、

式(X)：

30

【化20】

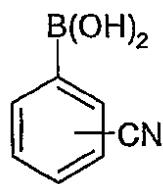


40

(X)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^a$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $n$ および $m$ は、式(I-C)に関して定義した通りである)の化合物を、触媒の存在下、式(III)：

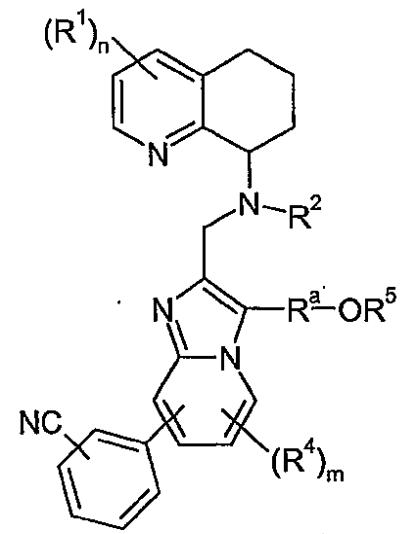
## 【化21】



(XIII)

の化合物とカップリングさせ、式(XII)：

## 【化22】



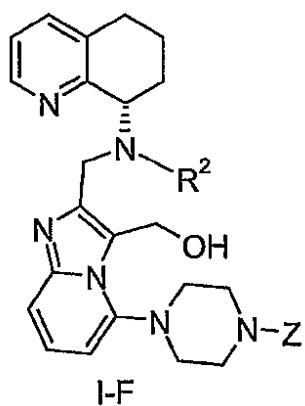
(XII)

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、nおよびmは、式(I-C)に関して定義した通りである)の化合物を形成させ、前記カップリングの後、式(XII)の化合物を還元し、式(I-C)の化合物を形成させるステップを含む、前記方法。

## 【請求項70】

式(I-F)：

## 【化23】



I-F

(式中、R<sup>2</sup>は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、-R<sup>a</sup>Ay、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>5</sup>からなる群から選択され；Zは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルである)

で表される化合物の調製方法であって、

式(XXXI-B)：

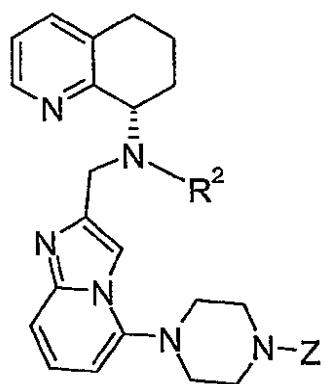
10

20

30

40

【化 2 4】



10

XXXI-B

(式中、 $R^2$ および $Z$ は、式(1-F)に関して定義した通りである)

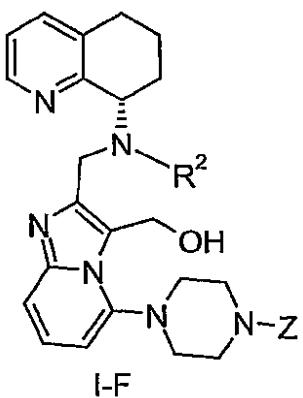
の化合物を、酸性条件下、ホルムアルデヒドで処理し、式(I-F)の化合物を形成させるステップを含む、前記方法。

### 【請求項 7 1】

式(I-F)：

【化 2 5】

20



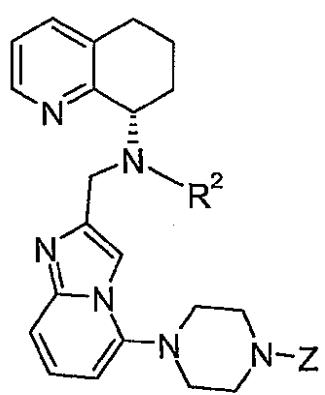
30

(式中、R<sup>2</sup>は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、-R<sup>a</sup>Ay、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>5</sup>からなる群から選択され；Zは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルである)

で表される化合物の調製方法であって、

式(XXXI-B)：

【化 2 6】



40

XXXI-B

50

(式中、R<sup>2</sup>およびZは、式(I-F)に関して定義した通りである)

の化合物をホルミル化し、次いで還元し、式(I-F)の化合物を形成させるステップを含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ケモカイン受容体に特異的に結合するように標的細胞に対してHIV感染からの防御効果を示し、標的細胞の受容体（例えば、CXCR4及び/またはCCR5）に対する天然リガンドまたはケモカインの結合に影響を及ぼす新規化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

HIVゲインは、細胞膜表面上で発現されるCD4受容体及び少なくとも1つの補助受容体を用いて宿主細胞中に侵入する。HIVのM指向性株はケモカイン受容体CCR5を利用し、HIVのT指向性株は主に補助受容体としてCXCR4を利用する。HIV補助受容体使用はウイルスエンベロープタンパク質gp120上に位置するV3ループの超可変領域にかなり依存している。gp120がCD4及び適正な補助受容体と結合すると、コンフォメーションが変化し、gp41と称される第2ウイルスエンベロープタンパク質がアンマスキングされる。タンパク質gp41はその後宿主細胞膜と相互作用して、ウイルスエンベロープと細胞の融合が生ずる。その後ウイルス遺伝子情報が宿主細胞に伝達されると、ウイルス複製が継続する。よって、宿主細胞のHIV感染は通常CCR5またはCXCR4とCD4とgp120の三元複合体の形成を経てウイルスゲインの細胞への侵入を伴っている。

【0003】

gp120とCCR5/CD4またはCXCR4/CD4の相互作用を妨害する薬物は、M指向性またはT指向性株の感染を特徴とする疾患、障害または状態の治療において単独または併用治療で使用されるであろう。

【0004】

選択的CXCR4アンタゴニストの投与が有効な治療であることは、CXCR4及びCXCR4中和抗体に対して選択的なリガンドを細胞に添加するとHIVウイルス/宿主細胞融合を阻止し得ることを立証したインビトロ研究から明らかである。加えて、選択的CXCR4アンタゴニストであるAMD-3100を用いたヒト研究からも、前記化合物が両指向性である患者またはウイルスのT指向性形態のみが存在している患者においてT指向性HIVウイルス量を大きく減らすことができることが立証された。

【0005】

HIV侵入に対する補助因子として役立つことに加えて、HIVウイルスタンパク質gp120とCXCR4の直接相互作用がCD8<sup>+</sup>T細胞アポトーシス及びニューロン細胞アポトーシスの誘導によるAIDS関連認知症の可能性ある原因であることが最近示唆された。

【0006】

CXCR4への結合時にSDF-1より与えられるシグナルは、腫瘍細胞増殖及び腫瘍増殖に関連する血管形成の調節において重要な役割をも發揮し得る。公知の血管形成成長因子VEG-F及びbFGFは内皮細胞中のCXCR4レベルを上方調節し、SDF-1はインビオで血管新生を誘導し得る。加えて、CXCR4を発現する白血病細胞はSDF-1を発現するリンパ節及び骨髄ストロマ細胞に移動し、接着する。

【0007】

SDF-1のCXCR4への結合はアテローム性動脈硬化症、腎臓自己移植片拒絶、喘息、アレルギー性気道炎症、アルツハイマー病及び関節炎の病因にも関与している。

【0008】

本発明は、ケモカイン受容体活性をモジュレートする物質として作用し得る化合物に関する。前記ケモカイン受容体にはCCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、

10

20

30

40

50

CCCR6、CCCR7、CCCR8、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4及びCXCR5が含まれるが、これらに限定されない。.

本発明は、ケモカイン受容体に特異的に結合するように標的細胞に対してHIV感染からの防御効果を示し、標的細胞の受容体（例えば、CXCR4及び/またはCCR5）への天然リガンドまたはケモカインの結合に影響を及ぼす新規化合物を提供する。

### 【発明の開示】

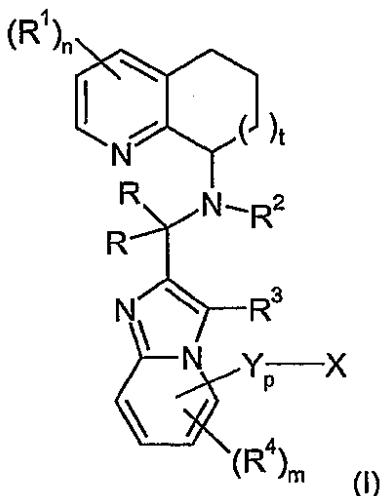
#### 【0009】

##### 本発明の概要

本発明は、式(I)：

#### 【化1】

10



20

#### 【0010】

(式中、

tは、0、1、または2であり；

各Rは、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、-R<sup>a</sup>Ay、-R<sup>a</sup>OR<sup>10</sup>、または-S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>であり；

各R<sup>1</sup>は、独立して、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-Ay、-NHAy、-Het、-NHHet、-OR<sup>10</sup>、-OAy、-OHet、-R<sup>a</sup>OR<sup>10</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-R<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(O)Ay、-C(O)Het、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>q</sub>Ay、シアノ、ニトロまたはアジドであり；

nは、0、1、または2であり、よって図示したテトラヒドロキノリン環の全体にわたってR<sup>1</sup>で置換され得；

R<sup>2</sup>は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、-R<sup>a</sup>Ay、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>5</sup>からなる群から選択され；

R<sup>3</sup>は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、-R<sup>a</sup>Ay、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、または-R<sup>a</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>5</sup>であり；

各R<sup>4</sup>は、独立して、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-Ay、-NHAy、-Het、-NHHet、-OR<sup>10</sup>、-OAy、-OHet、-R<sup>a</sup>OR<sup>10</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-R<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(O)Ay、-C(O)Het、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>q</sub>Ay、シアノ、ニトロ、またはアジドであり；

mは、0、1、または2であり；

各R<sup>5</sup>は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または-Ayであり；

pは、0または1であり；

Yは、-NR<sup>10</sup>-、-O-、-C(O)NR<sup>10</sup>-、-NR<sup>10</sup>C(O)-、-C(O)-、-C(O)O-、-NR<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-、-

50

$S(O)_q$ -、 $-S(O)_qNR^{10}$ -、または $-NR^{10}S(O)_q$ -であり；

Xは、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-R^aN(R^{10})_2$ 、 $-AyN(R^{10})_2$ 、 $-R^aAyN(R^{10})_2$ 、 $-AyR^aN(R^{10})_2$ 、 $-R^aAyR^aN(R^{10})_2$ 、 $-Het$ 、 $-R^aHet$ 、 $-HetN(R^{10})_2$ 、 $-R^aHetN(R^{10})_2$ 、 $-HetR^aN(R^{10})_2$ 、 $-R^aHetR^aN(R^{10})_2$ 、 $-HetR^aAy$ 、または $-HetR^aHet$ であり；

各 $R^a$ は、独立して、アルキレン、シクロアルキレン、アルケニレン、シクロアルケニレン、またはアルキニレンであり；

各 $R^{10}$ は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、 $-R^aOH$ 、 $-R^aOR^5$ 、 $-R^aNR^6R^7$ 、または $-R^aHet$ であり、

$R^6$ および $R^7$ の各基は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-R^aOH$ 、 $-R^aOR^5$ 、 $-R^aNR^8R^9$ 、 $-Ay$ 、 $-Het$ 、 $-R^aAy$ 、 $-R^aHet$ 、または $-S(O)_qR^5$ から選択され；

$R^8$ および $R^9$ の各基は、独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 $q$ は、独立して、0、1、または2であり；

各 $Ay$ は、独立して、場合により置換されていてもよいアリール基を表し；

各 $Het$ は、独立して、場合により置換されていてもよい4、5または6員のヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を表す)

で表される化合物、ならびにその塩、溶媒和物および生理学的に機能的な誘導体を含んでいる。

#### 【0 0 1 1】

好ましくは、tは1である。

20

#### 【0 0 1 2】

一実施形態では、RはHまたはアルキルである。好ましくは、RはHである。

#### 【0 0 1 3】

一実施形態では、nは0である。

#### 【0 0 1 4】

一実施形態では、nは1であり、R<sup>1</sup>は、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、 $OR^{10}$ 、 $NR^6R^7$ 、 $CO_2R^{10}$ 、 $CONR^6R^7$ またはシアノである。

#### 【0 0 1 5】

一実施形態では、R<sup>2</sup>はH、アルキル、ハロアルキル、またはシクロアルキルである。好ましくは、R<sup>2</sup>は、アルキル、ハロアルキル、またはシクロアルキルである。

30

#### 【0 0 1 6】

一実施形態では、R<sup>3</sup>はH、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、またはアルキニルである。好ましくは、R<sup>3</sup>はH、アルキル、ハロアルキルまたはシクロアルキルである。さらに好ましくは、R<sup>3</sup>はHまたはアルキルである。さらに好ましくは、R<sup>3</sup>はHである。

#### 【0 0 1 7】

一実施形態では、mは0である。

#### 【0 0 1 8】

一実施形態では、mは1または2である。好ましくは、mは1である。

40

#### 【0 0 1 9】

mが0でない場合、R<sup>4</sup>は、好ましくは、1種または複数のハロゲン、ハロアルキル、アルキル、 $OR^{10}$ 、 $NR^6R^7$ 、 $CO_2R^{10}$ 、 $CONR^6R^7$ またはシアノである。

#### 【0 0 2 0】

一実施形態では、pは0であり、Xは、 $-R^aN(R^{10})_2$ 、 $-AyR^aN(R^{10})_2$ 、 $-R^aAyR^aN(R^{10})_2$ 、 $-Het$ 、 $-R^aHet$ 、 $-HetN(R^{10})_2$ 、 $-R^aHetN(R^{10})_2$ 、または $-HetR^aN(R^{10})_2$ である。好ましくは、Xは、 $-R^aN(R^{10})_2$ 、 $-Het$ 、 $-R^aHet$ 、 $-HetN(R^{10})_2$ 、 $-R^aHetN(R^{10})_2$ 、または $-HetR^aN(R^{10})_2$ である。さらに好ましくは、Xは $R^aN(R^{10})_2$ 、 $-Het$ 、 $-R^aHet$ 、または $-HetN(R^{10})_2$ である。

#### 【0 0 2 1】

一実施形態では、pは1であり；Yは、 $-N(R^{10})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CONR^{10}-$ 、 $-NR^{10}CO-$ 、または $-S(O)_qNR^{10}-$ であり；Xは、 $-R^aN(R^{10})_2$ 、 $-AyR^aN(R^{10})_2$ 、 $-R^aAyR^aN(R^{10})_2$ 、 $-Het$ 、 $-R^aHet$

50

、-HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、または-HetR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>である。好ましくは、Yは-N(R<sup>10</sup>)-、-O-、-CONR<sup>10</sup>-、-NR<sup>10</sup>CO-であり、Xは-R<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-Het、-R<sup>a</sup>Het、または-HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>である。

## 【0022】

好ましくは、Hetは、ピペリジン、ピペラジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾール、ピリジン等である。

## 【0023】

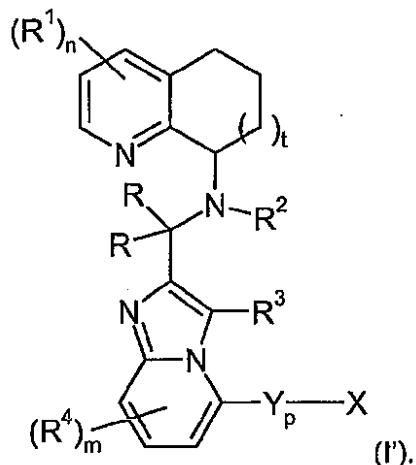
一実施形態では、pは0であり、Xは-Hetである。好ましくは、-Hetは非置換であるか、または1種もしくは複数のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルもしくはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルで置換されている。

10

## 【0024】

好ましくは、置換基-Y<sub>p</sub>-Xは、式(I')：

## 【化2】



20

## 【0025】

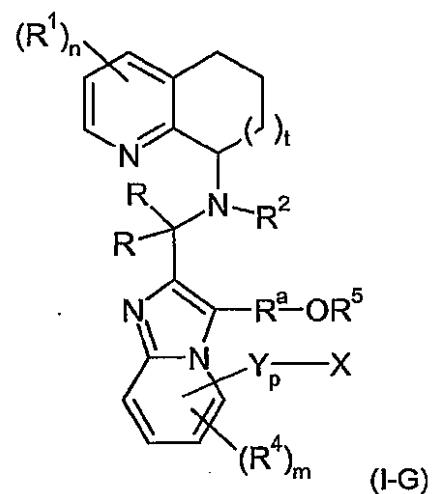
にあるように図示したイミダゾピリジン環上に配置されている。

## 【0026】

さらに、一態様には、式(I-G)：

30

## 【化3】



40

## 【0027】

(式中、

tは、0、1、または2であり；

各Rは、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、-R<sup>a</sup>Ay、-R<sup>a</sup>OR<sup>10</sup>、または-R<sup>a</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>であり；

各R<sup>1</sup>は、独立して、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シ

50

クロアルキル、シクロアルケニル、-Ay、-NHAy、-Het、-NHHet、-OR<sup>10</sup>、-OAy、-OHet、-R<sup>a</sup>OR<sup>10</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-R<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(O)Ay、-C(O)Het、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>q</sub>Ay、シアノ、ニトロ、またはアジドであり；

nは、0、1、または2であり、よって図示したテトラヒドロキノリン環全体にわたってR<sup>1</sup>で置換され得；

R<sup>2</sup>は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、-R<sup>a</sup>Ay、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>5</sup>からなる群から選択され；この場合、R<sup>2</sup>は、アミンまたはアルキルアミンで置換されてはおらず；

各R<sup>4</sup>は、独立して、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-Ay、-NHAy、-Het、-NHHet、-OR<sup>10</sup>、-OAy、-OHet、-R<sup>a</sup>OR<sup>10</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-R<sup>a</sup>C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-R<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(O)Ay、-C(O)Het、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>q</sub>Ay、シアノ、ニトロ、またはアジドであり；

mは、0、1、または2であり；

各R<sup>5</sup>は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、または-Ayであり；

pは、0または1であり；

Yは、-NR<sup>10</sup>-、-O-、-C(O)NR<sup>10</sup>-、-NR<sup>10</sup>C(O)-、-C(O)-、-C(O)O-、-NR<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-、-S(O)<sub>q</sub>-、-S(O)<sub>q</sub>NR<sup>10</sup>-、または-NR<sup>10</sup>S(O)<sub>q</sub>-であり；

Xは、-N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-AyN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>AyN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-AyR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>AyR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-Het、-R<sup>a</sup>Het、-HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-HetR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>HetR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-HetR<sup>a</sup>Ay、または-HetR<sup>a</sup>Hetであり；

各R<sup>a</sup>は、独立して、1種もしくは複数のアルキル、オキソもしくはヒドロキシルで場合により置換されていてもよいアルキレン、1種もしくは複数のアルキル、オキソもしくはヒドロキシルで場合により置換されていてもよいシクロアルキレン、アルケニレン、シクロアルケニレン、またはアルキニレンであり；

各R<sup>10</sup>は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、-R<sup>a</sup>シクロアルキル、-R<sup>a</sup>OH、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、または-R<sup>a</sup>Hetであり、

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の各基は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-R<sup>a</sup>シクロアルキル、-R<sup>a</sup>OH、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>、-R<sup>a</sup>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-Ay、-Het、-R<sup>a</sup>Ay、-R<sup>a</sup>Het、または-S(O)<sub>q</sub>R<sup>5</sup>から選択され；

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>の各基は、独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各qは、独立して、0、1、または2であり；

各Ayは、独立して、場合により置換されていてもよいアリール基を表す；

各Hetは、独立して、場合により置換されていてもよいヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を表す)；

に示すような、R<sup>3</sup>がR<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>である化合物、またはその製薬上許容される塩もしくはエステルを含んでいる。

#### 【0028】

本発明の一態様では、置換基-Y<sub>p</sub>-Xは、式(I-G')：

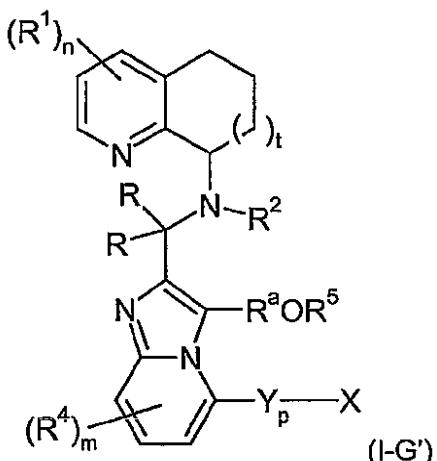
10

20

30

40

【化 4】



10

【 0 0 2 9 】

(式中、すべての置換基は、式(I-G)に関して定義した通りである)

またはその製薬上許容される塩もしくはエステルにあるように図示したイミダゾピリジン環上に配置されている。

[ 0 0 3 0 ]

本発明の一態様は、-Hetが、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シアノ、アミド、アミノまたはアルキルアミノの少なくとも1つで場合により置換されていてもよい、式(I-G)の化合物を含んでいる。別の実施形態では、-Hetは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルの少なくとも1つで置換されている。本発明の一態様は、-Ayが、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シアノ、アミド、アミノまたはアルキルアミノの少なくとも1つで場合により置換されていてもよい、式(I-G)の化合物を含んでいる。さらに別の実施形態では、-Ayは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルの少なくとも1つで置換されている。

20

[ 0 0 3 1 ]

本発明の一態様は、 $t$ が1である、式(I-G)の化合物を含んでいる。本発明の一態様は、 $t$ が2である、式(I-G)の化合物を含んでいる。

30

【 0 0 3 2 】

本発明の一態様は、RがH、アルキル、シクロアルキル、またはR<sup>a</sup>OR<sup>10</sup>である、式(I-G)の化合物を含んでいる。本発明の一態様は、RがHまたはアルキルである、式(I-G)の化合物を含んでいる。本発明の一態様は、RがHである、式(I-G)の化合物を含んでいる。

[ 0 0 3 3 ]

本発明の一態様は、 $n$ が0である、式(I-G)の化合物を含んでいる。本発明の一態様は、 $n$ が1であり、R<sup>1</sup>がハロゲン、ハロアルキル、アルキル、OR<sup>10</sup>、NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはシアノである、式(I-G)の化合物を含んでいる。

40

[ 0 0 3 4 ]

本発明の一態様は、 $R^2$ がH、アルキル、ハロアルキル、 $R^aOR^5$ または $R^a$ シクロアルキルである、式(I-G)の化合物を含んでいる。本発明の一態様は、 $R^2$ がH、アルキルまたは $R^a$ -シクロアルキルである、式(I-G)の化合物を含んでいる。本発明の一態様は、 $R^2$ がアルキルである、式(I-G)の化合物を含んでいる。本発明の一態様は、 $R^2$ が $R^aAy$ または $R^a$ シクロアルキルである、式(I-G)の化合物を含んでいる。

40

【 0 0 3 5 】

本発明の一態様は、 $R^a$ が $C_1-C_6$ アルキルで場合により置換されていてもよいアルキレンであり、 $R^5$ がH、アルキルまたはシクロアルキルである、式(I-G)の化合物を含んでいる。本発明の別の態様は、 $R^a$ が $C_1-C_6$ アルキルで場合により置換されていてもよいメチレン( $-C(H_2)-$ )であり、 $R^5$ がH、アルキルまたはシクロアルキルである、式(I-G)の化合物を含んでい

50

る。本発明の一態様は、 $R^a$ がメチレン(-CH<sub>2</sub>-)であり、 $R^5$ がH、またはアルキルである、式(I-G)の化合物を含んでいる。本発明のさらに別の態様は、 $R^a$ がメチレンであり、 $R^5$ がHである、式(I-G)の化合物を提供する。

#### 【0036】

本発明の一態様は、 $m$ が0である、式(I-G)の化合物を含んでいる。本発明の一態様は、 $m$ が1または2である、式(I-G)の化合物を含んでいる。本発明の一態様は、 $m$ が1である、式(I-G)の化合物を含んでいる。本発明の一態様は、 $m$ が1でり、 $R^4$ が、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、OR<sup>10</sup>、NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、CO<sup>2</sup>R<sup>10</sup>、CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはシアノである、式(I-G)の化合物を含んでいる。

#### 【0037】

本発明の一態様は、 $p$ が0であり、Xが-R<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-AyR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>AyR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-Het、-R<sup>a</sup>Het、-HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、または-HetR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>である、式(I-G)の化合物を含んでいる。本発明の一態様は、 $p$ が0であり、Xが-R<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-Het、-R<sup>a</sup>Het、-HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、または-HetR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>である、式(I-G)の化合物を含んでいる。本発明の一態様は、 $p$ が0であり、Xが-R<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-Het、-R<sup>a</sup>Het、または-HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>である、式(I-G)の化合物を含んでいる。

#### 【0038】

本発明の一態様は、 $p$ が1であり；Yが-N(R<sup>10</sup>)-、-O-、-S-、-C(O)NR<sup>10</sup>-、-NR<sup>10</sup>C(O)-、または-S(O)<sub>q</sub>NR<sup>10</sup>-であり；Xが-R<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-AyR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>AyR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-Het、-R<sup>a</sup>Het、-HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>a</sup>HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、または-HetR<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>である、式(I-G)の化合物を含んでいる。本発明の一態様は、 $p$ が1であり；Yが-N(R<sup>10</sup>)-、-O-、-C(O)NR<sup>10</sup>-、または-NR<sup>10</sup>C(O)-であり；Xが-R<sup>a</sup>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-Het、-R<sup>a</sup>Het、または-HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>である、式(I-G)の化合物を含んでいる。本発明の一態様は、 $p$ が1であり、Yが-N(R<sup>10</sup>)-であり、Xが、非置換であるか、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルもしくはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルで置換されている-Hetである、式(I-G)の化合物を含んでいる。

#### 【0039】

本発明の一態様は、 $t$ が1または2であり；RがHまたはアルキルであり；R<sup>2</sup>がH、アルキル、R<sup>a</sup>シクロアルキルまたはシクロアルキルであり；nが0であり；mが0であり、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>に関しては、R<sup>a</sup>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルで場合により置換されていてもよいアルキレンであり、R<sup>5</sup>がH、アルキルまたはシクロアルキルである、式(I-G)の化合物を含んでいる。本発明の一態様は、 $t$ が1または2であり；RがHまたはアルキルであり；R<sup>2</sup>がH、アルキル、R<sup>a</sup>シクロアルキルまたはシクロアルキルであり；nが0であり；mが0であり；pが0であり、Xが-Hetまたは-HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>であり、R<sup>10</sup>がHまたはアルキルであり、-Hetが非置換化であるか、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルもしくはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルで置換されており、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>に関しては、R<sup>a</sup>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルで場合により置換されていてもよいアルキレンであり、R<sup>5</sup>がH、アルキルまたはシクロアルキルである、式(I-G)の化合物を含んでいる。本発明の一態様は、 $t$ が1または2であり；RがHまたはアルキルであり；R<sup>2</sup>がH、アルキル、R<sup>a</sup>シクロアルキルまたはシクロアルキルであり；nが0であり；mが0であり；pが0であり、Xが-Hetまたは-HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>であり、R<sup>10</sup>がHまたはアルキルであり、-Hetが非置換化であるか、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルもしくはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルで置換されており、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>が-CH<sub>2</sub>OHである、式(I-G)の化合物を含んでいる。

#### 【0040】

本発明の一態様は、 $t$ が1または2であり；RがHまたはアルキルであり；R<sup>2</sup>がH、アルキル、R<sup>a</sup>シクロアルキルまたはシクロアルキルであり；nが0があり；mが0があり；pが1であり；Yが-N(R<sup>10</sup>)-、-O-、-CONR<sup>10</sup>-、または-NR<sup>10</sup>CO-であり；Xが-Hetまたは-HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>であり、R<sup>10</sup>がHまたはアルキルであり、Hetが非置換であるか、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルもしくはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルで置換されており、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>に関しては、R<sup>a</sup>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルで場合により置換されていてもよいアルキレンであり、R<sup>5</sup>がH、アルキルまたはシクロアルキルである、式(I-G)の化合物を含んでいる。

#### 【0041】

10

20

30

40

50

本発明の一態様は、tが1または2であり；RがHまたはアルキルであり；R<sup>2</sup>がH、アルキル、R<sup>a</sup>シクロアルキルまたはシクロアルキルであり；nが0であり；mが0であり；pが1であり；Yが-N(R<sup>10</sup>)-または-O-であり、Xが-Hetであり、-R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>に関しては、R<sup>a</sup>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルで場合により置換されていてもよい-アルキレンであり、R<sup>5</sup>がH、アルキルまたはシクロアルキルである、式(I-G)の化合物を含んでいる。

## 【0042】

本発明の一態様は、tが1または2であり、RがHまたはアルキルであり；R<sup>2</sup>がH、アルキル、R<sup>a</sup>シクロアルキルまたはシクロアルキルであり；nが0であり；mが0であり；pが0であり、Xが-Hetまたは-HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>であり、R<sup>10</sup>がHまたはアルキルであり、Hetが非置換であるか、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルもしくはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルで置換されている、式(I-G)の化合物を含んでいる。  
10

## 【0043】

本発明の一態様は、pが0であり；Xが-HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>であり；R<sup>10</sup>がHまたはアルキルであり、R<sup>a</sup>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルで場合により置換されていてもよいアルキレンであり、R<sup>5</sup>がH、アルキルまたはシクロアルキルである、式(I-G)の化合物を含んでいる。本発明の一態様は、pが1であり、Yが-N(R<sup>10</sup>)-、-O-、-C(O)NR<sup>10</sup>-、または-NR<sup>10</sup>C(O)-であり；Xが-Hetまたは-HetN(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>であり、Hetが非置換であるか、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルもしくはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルで置換されており、R<sup>a</sup>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルで場合により置換されていてもよいアルキレンであり、R<sup>5</sup>がH、アルキルまたはシクロアルキルである、式(I-G)の化合物を含んでいる。  
20

## 【0044】

本発明の化合物としては、  
N-メチル-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；  
N-{[5-(4-エチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；

N-メチル-N-({5-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；  
1,1-ジメチルエチル 4-(2-{{メチル(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-1-ピペラジンカルボキシレート；  
30

N-メチル-N-{[5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；  
N,N,N'-トリメチル-N'-(2-{{メチル(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-1,2-エタンジアミン；  
N-{[5-(3,5-ジメチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；

N-メチル-N-{[5-(3,4,5-トリメチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；  
N-(1-メチルエチル)-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；  
40

N-(1-メチルエチル)-N-({5-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；  
N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；

N-({5-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；  
N-[(5-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；および、

N-メチル-N-{[5-(4-ピリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン  
50

が挙げられる。

【0045】

好ましい本発明の化合物としては、  
 N-メチル-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；  
 N-{[5-(4-エチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；  
 N-メチル-N-({5-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；  
 N-メチル-N-{[5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；  
 N,N,N'-トリメチル-N'-(2-{[メチル(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-1,2-エタンジアミン；  
 N-{[5-(3,5-ジメチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；  
 N-メチル-N-({5-(3,4,5-トリメチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；  
 N-(1-メチルエチル)-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；  
 N-(1-メチルエチル)-N-({5-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；および、  
 N-[5-(4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン  
 が挙げられる。

【0046】

さらに好ましい本発明の化合物としては、  
 N-メチル-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；  
 N-{[5-(4-エチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；  
 N-メチル-N-({5-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；  
 N-メチル-N-{[5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；  
 N,N,N'-トリメチル-N'-(2-{[メチル(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-1,2-エタンジアミン；  
 N-(1-メチルエチル)-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン；および、  
 N-(1-メチルエチル)-N-({5-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン  
 が挙げられる。

【0047】

本発明の化合物としては、  
 (5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-{[メチル(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノール；  
 [2-({{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール；  
 [5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール；

10

20

30

40

50

[5-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

(5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-{{メチル(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)アミノ}メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノール;

[2-({エチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[2-({(1-メチルエチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({プロピル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[2-({(シクロプロピルメチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({(フェニルメチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

{5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-[((8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}アミノ}メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-(ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-(4-メチルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(メチル(1-メチル-3-ピロリジニル)アミノ]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-(4-エチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(3R)-3-アミノ-1-ピロリジニル]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(3R)-3-(メチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-({プロピル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-({(1-メチルエチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

{2-({(シクロプロピルメチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}メタノール;

1-[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]エタノール;

1-[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-1-プロパノール;

(8S)-N-メチル-N-{{3-[(メチルオキシ)メチル]-5-[(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ

10

20

30

40

50

[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン;  
 (8S)-N-{[3-[(エチルオキシ)メチル]-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン;  
 [5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-(1-{メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;  
 2,2,2-トリフルオロ-1-(5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-{[メチル(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタノール;ならびに、

その製薬上許容される塩およびエステル  
が挙げられる。

10

## 【0048】

本発明の一態様は、以下の群：

[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;  
 (5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-{[メチル(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノール;  
 [2-({エチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;  
 [2-({(1-メチルエチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;  
 [5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({プロピル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;  
 [2-({(シクロプロピルメチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;  
 [5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;  
 [5-(ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;  
 [5-(4-メチルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;  
 [5-[メチル(1-メチル-3-ピロリジニル)アミノ]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;  
 [5-(4-エチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;  
 [5-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;  
 [5-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;  
 [5-[(3R)-3-アミノ-1-ピロリジニル]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;  
 [5-[(3R)-3-(メチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;  
 [5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-({エチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;  
 [5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-({プロピル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;  
 {2-({(シクロプロピルメチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチ

20

30

40

50

ル)-5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}メタノール;

[5-(4-アミノ-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

1-[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]エタノール;

1-[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-1-プロパノール;

[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-(1-{メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

の化合物、ならびにその製薬上許容される塩およびエステルを含んでいる。

#### 【0049】

本発明の一態様は、次の化合物:

(5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-{{メチル(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)アミノ}メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノール;

[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[2-({エチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[2-({(1-メチルエチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({プロピル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[2-({(シクロプロピルメチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-(4-エチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;および、

その製薬上許容される塩またはエステル

を含んでいる。

#### 【0050】

また本発明の化合物は、

[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[2-({エチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[2-({(1-メチルエチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({プロピル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[2-({(シクロプロピルメチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;および

、  
その製薬上許容される塩またはエステル  
を含んでいる。

#### 【0051】

また本発明の化合物は、

[5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

10

20

30

40

50

[5-[メチル(1-メチル-3-ピロリジニル)アミノ]-2-(*{*メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ*}*メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-(*{*メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ*}*メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(3R)-3-アミノ-1-ピロリジニル]-2-(*{*メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ*}*メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(3R)-3-(メチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-(*{*メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ*}*メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-(*{*エチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ*}*メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール; 10

[5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-(*{*プロピル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ*}*メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

[5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-((1-メチルエチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール;

{2-((シクロプロピルメチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノメチル)-5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}メタノール;

[5-(4-アミノ-1-ピベリジニル)-2-(*{*メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ*}*メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール; および、 20

その製薬上許容される塩またはエステルを含んでいる。

#### 【0052】

本発明の1態様には、実施例の1つに関連して本明細書中に実質的に定義されている化合物が含まれる。

#### 【0053】

本発明の1態様には、1つ以上の本発明の化合物及び製薬上許容される担体を含む医薬組成物が含まれる。

#### 【0054】

本発明の1態様には、活性治療物質として使用するための1つ以上の本発明の化合物が含まれる。 30

#### 【0055】

本発明の1態様には、CXC4の不適切な活性に起因する疾患及び状態の治療または予防において使用するための1つ以上の本発明の化合物が含まれる。

#### 【0056】

本発明の1態様には、CCR5の不適切な活性に起因する疾患及び状態の治療または予防において使用するための1つ以上の本発明の化合物が含まれる。

#### 【0057】

本発明の1態様には、HIV感染；造血に関する疾患（化学療法の副作用のコントロール、骨髄移植成功率の向上、創傷治癒及び火傷治療の向上、白血病における細菌感染の撲滅）；炎症、炎症性またはアレルギー性疾患、喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、間質性肺疾患（ILD）、特発性肺線維症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性強皮症、シェーグレン症候群、多発性筋炎または皮膚筋炎、全身アナフィラキシーまたは過敏性応答、薬物アレルギー、昆虫針アレルギー、自己免疫疾患、関節リウマチ、乾せん性関節炎、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、若年性糖尿病、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、移植片拒絶、自己移植片拒絶、移植片対宿主病、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、脊椎関節症、強皮症、乾せん、T細胞介在性乾せん、炎症性皮膚病、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんま疹、脈管炎（壊死性、皮膚または過敏性脈管炎）、好酸球性筋炎(eosinophilic myotis)、好酸球性筋膜炎、並びに脳腫瘍、乳癌、前立腺癌、肺癌 40

10

20

30

40

50

または造血性組織癌の治療または予防に使用するための1つ以上の本発明の化合物が含まれる。好ましくは、状態または疾患はHIV感染、関節リウマチ、炎症または癌である。

#### 【0058】

本発明の1態様には、ケモカイン受容体によりモジュレートされる状態または疾患の治療または予防用薬剤の製造における1つ以上の本発明の化合物の使用が含まれる。好ましくは、ケモカイン受容体はCXCR4またはCCR5である。

#### 【0059】

本発明の1態様には、HIV感染；造血に関する疾患（化学療法の副作用のコントロール、骨髄移植成功率の向上、創傷治癒及び火傷治療の向上、白血病における細菌感染の撲滅）；炎症、炎症性またはアレルギー性疾患、喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、間質性肺疾患（ILD）、特発性肺線維症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性強皮症、シェーグレン症候群、多発性筋炎または皮膚筋炎、全身アナフィラキシーまたは過敏性応答、薬物アレルギー、昆虫針アレルギー、自己免疫疾患、関節リウマチ、乾せん性関節炎、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、若年性糖尿病、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、移植片拒絶、自己移植片拒絶、移植片対宿主病、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、脊椎関節症、強皮症、乾せん、T細胞介在性乾せん、炎症性皮膚病、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんま疹、脈管炎（壊死性、皮膚性または過敏性脈管炎）、好酸球性筋炎、好酸球性筋膜炎、並びに脳腫瘍、乳癌、前立腺癌、肺癌または造血性組織癌の治療または予防用薬剤の製造における1つ以上の本発明の化合物の使用が含まれる。好ましくは、前記使用は状態または疾患がHIV感染、関節リウマチ、炎症または癌である薬剤に関する。

10

20

30

40

#### 【0060】

本発明の1態様には、1つ以上の本発明の化合物を投与することを含むケモカイン受容体によりモジュレートされる状態または疾患の治療または予防方法が含まれる。好ましくは、ケモカイン受容体はCXCR4またはCCR5である。

#### 【0061】

本発明の1態様には、1つ以上の本発明の化合物を投与することを含むHIV感染；造血に関する疾患（化学療法の副作用のコントロール、骨髄移植成功率の向上、創傷治癒及び火傷治療の向上、白血病における細菌感染の撲滅）；炎症、炎症性またはアレルギー性疾患、喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、間質性肺疾患（ILD）、特発性肺線維症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性強皮症、シェーグレン症候群、多発性筋炎または皮膚筋炎、全身アナフィラキシーまたは過敏性応答、薬物アレルギー、昆虫針アレルギー、自己免疫疾患、関節リウマチ、乾せん性関節炎、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、若年性糖尿病、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、移植片拒絶、自己移植片拒絶、移植片対宿主病、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、脊椎関節症、強皮症、乾せん、T細胞介在性乾せん、炎症性皮膚病、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんま疹、脈管炎（壊死性、皮膚性または過敏性脈管炎）、好酸球性筋炎、好酸球性筋膜炎、並びに脳腫瘍、乳癌、前立腺癌、肺癌または造血性組織癌の治療または予防方法が含まれる。

30

#### 【0062】

本発明の1態様には、1つ以上の本発明の化合物を投与することを含むHIV感染、関節リウマチ、炎症または癌の治療または予防方法が含まれる。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0063】

用語は、その許容される意味の範囲で使用される。以下の定義は定義した用語を明白とするためであって、限定するものではない。

#### 【0064】

本明細書中で使用される用語「アルキル」は、直鎖状または分岐状炭化水素基、好ましくは1～12個の炭素原子を有するものを指す。本明細書中で使用される「アルキル」の

50

例にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、n-ブチル、t e r t - ブチル、イソペンチル、n-ペンチルが含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0065】

本明細書中を通じて使用される場合、原子（例えば、炭素原子）の好ましい数は例えば「 $C_{x-y}$  アルキル」により表され、前記「 $C_{x-y}$  アルキル」は特定数の炭素原子を含む本明細書で定義するアルキル基を指す。他の好ましい用語及び範囲に対しても類似の専門用語が適用される。

#### 【0066】

本明細書中で使用される用語「アルケニル」は、1個以上の炭素-炭素二重結合を含む直鎖状または分岐状脂肪族炭化水素を指す。その例にはビニル、アリル等が含まれるが、これらに限定されない。10

#### 【0067】

本明細書中で使用される用語「アルキニル」は、1個以上の炭素-炭素三重結合を含む直鎖状または分岐状脂肪族炭化水素を指す。その例にはエチニル等が含まれるが、これに限定されない。

#### 【0068】

本明細書中で使用される用語「アルキレン」は、場合により置換されている直鎖状または分岐状の二価炭化水素基、好ましくは1~10個の炭素原子を有するものを指す。本明細書中に定義されている「アルキレン」の例にはメチレン、エチレン、n-プロピレン、n-ブチレン等が含まれるが、これらに限定されない。好ましい置換基には $C_1-C_6$  アルキル、ヒドロキシまたはオキソが含まれる。20

#### 【0069】

本明細書中で使用される用語「アルケニレン」は、1個以上の炭素-炭素二重結合を含む直鎖状または分岐状の二価炭化水素基、好ましくは1~10個の炭素原子を有するものを指す。その例にはビニレン、アリレンまたは2-プロペニレン等が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0070】

本明細書中で使用される用語「アルキニレン」は、1個以上の炭素-炭素三重結合を含む直鎖または分岐状の二価炭化水素基、好ましくは1~10個の炭素原子を有するものを指す。その例にはエチニレン等が含まれるが、これらに限定されない。30

#### 【0071】

本明細書中で使用される用語「シクロアルキル」は、場合により置換されている非芳香族環状炭化水素環を指す。「シクロアルキル」基の例にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルが含まれるが、これらに限定されない。本明細書中で使用される用語「シクロアルキル」には場合により置換されている縮合多環式炭化水素飽和環及び芳香族環系、すなわち最大数未満の非累積二重結合を有する多環式炭化水素が含まれ、例えば飽和飽和炭化水素環（例えば、シクロペンチル環）が芳香族環（本明細書中「アリール」、例えばベンゼン環）に縮合してインダンのような基を形成している場合が挙げられる。好ましい置換基にはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シアノ、アミド、アミノ及びアルキルアミノが含まれる。40

#### 【0072】

本明細書中で使用される用語「シクロアルケニル」は、場合により置換されている1個以上の炭素-炭素二重結合を含む非芳香族環状炭化水素環を指し、前記結合には場合によりそこを介してシクロアルケニルに結合し得るアルケニルリンカーが含まれる。「シクロアルケニル」基の例にはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル及びシクロヘプテニルが含まれるが、これらに限定されない。好ましい置換基にはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シアノ、アミド、アミノ及びアルキルアミノが含まれる。50

## 【0073】

本明細書中で使用される用語「シクロアルキレン」は、二価の、場合により置換されている非芳香族環状炭化水素環を指す。「シクロアルキレン」基の例にはシクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン及びシクロヘプチレンが含まれるが、これらに限定されない。好ましい置換基にはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシおよびオキソが含まれる。

## 【0074】

本明細書中で使用される用語「シクロアルケニレン」は、場合により置換されている1個以上の炭素-炭素二重結合を含む2価の非芳香族環状炭化水素環を指す。「シクロアルケニレン」基の例にはシクロプロペニレン、シクロブテニレン、シクロペンテニレン、シクロヘキセニレン及びシクロヘプテニレンが含まれるが、これらに限定されない。10

## 【0075】

本明細書中で使用される用語「ヘテロ環」または「ヘテロシクリル」は、場合により置換されている1つ以上の不飽和度及び1個以上のヘテロ原子を含む单環式または多環式環系を指す。好ましいヘテロ原子にはN-オキシド、硫黄酸化物及びジオキシドを含めたN、O及び/またはSが含まれる。より好ましくは、ヘテロ原子はNである。

## 【0076】

好ましくは、ヘテロシクリル環は3~12員であり、完全に飽和されているか1つ以上の不飽和度を有している。前記環は場合により1つ以上の別の「ヘテロ環式」環またはシクロアルキル環に縮合していてもよい。「ヘテロ環式」基の例にはテトラヒドロフラン、ピラン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロチオピラン、アジリジン、アゼチジン、及びテトラヒドロチオフェンが含まれるが、これらに限定されない。好ましい置換基にはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シアノ、アミド、アミノ及びアルキルアミノが含まれる。20

## 【0077】

本明細書中で使用される用語「アリール」は、場合により置換されているベンゼン環または場合により置換されている縮合ベンゼン環系、例えばアントラセン、フェナントレンまたはナフタレン環系を指す。「アリール」基の例にはフェニル、2-ナフチル及び1-ナフチルが含まれるが、これらに限定されない。好ましい置換基にはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シアノ、アミド、アミノ及びアルキルアミノが含まれる。30

## 【0078】

本明細書中で使用される用語「ヘテロアリール」は、場合により置換されている单環式の5~7員芳香族環；または場合により置換されている、2つの前記芳香族環からなる縮合二環式芳香族環系を指す。ヘテロアリール環は1個以上の窒素、硫黄及び/または酸素原子を含み、N-オキシド、硫黄酸化物及びジオキシドも許容されるヘテロ原子置換である。好ましくは、ヘテロ原子はNである。

## 【0079】

本明細書中で使用される「ヘテロアリール」基の例にはフラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、インダゾール、ベンゾイミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル及びピラゾロピリミジニルが含まれるが、これらに限定されされなければならない。好ましい置換基にはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シアノ、アミド、アミノ及びアルキルアミノが含まれる。40

## 【0080】

本明細書中で使用される用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を指す

。

## 【0081】

本明細書中で使用される用語「ハロアルキル」は、少なくとも1個のハロゲンで置換されている本明細書中に定義されているアルキル基を指す。本発明で使用される分岐状または直鎖状「ハロアルキル」基の例には、独立して1個以上のハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨード）で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル及びt-ブチルが含まれるが、これらに限定されない。用語「ハロアルキル」にはペルフルオロアルキル基等のような置換基が含まれると解釈されるべきである。

## 【0082】

本明細書中で使用される用語「アルコキシ」は、基-O R'（ここで、R'は本明細書中に定義されているアルキルである）を指す。 10

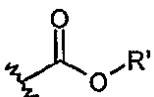
## 【0083】

本明細書中で使用される用語「シクロアルコキシ」は、基-O R'（ここで、R'は本明細書中に定義されているシクロアルキルである）を指す。

## 【0084】

本明細書中で使用される用語「アルコキカルボニル」は、

## 【化5】



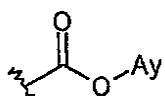
## 【0085】

（ここで、R'は本明細書中に定義されているアルキルを表す）  
のような基を指す。 20

## 【0086】

本明細書中で使用される用語「アリールオキシカルボニル」は、

## 【化6】



## 【0087】

（ここで、Ayは本明細書中に定義されているアリール基を表す）  
のような基を指す。 30

## 【0088】

本明細書中で使用される用語「ニトロ」は-N O<sub>2</sub>を指す。

## 【0089】

本明細書中で使用される用語「シアノ」は基-CNを指す。

## 【0090】

本明細書中で使用される用語「アジド」は基-N<sub>3</sub>を指す。

## 【0091】

本明細書中で使用される用語「アミノ」は、基-N R' R''（ここで、R'及びR''は独立してH、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールを表す）を指す。同様に、用語「アルキルアミノ」にはアルキレンリンカーが含まれ、このリンカーを介してアミノ基が結合している。本明細書中で使用される「アルキルアミノ」には-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>NH<sub>2</sub>（ここで、xは好ましくは1~6である）のような基が含まれる。 40

## 【0092】

本明細書中で使用される用語「アミド」は、基-C(O)NR'R''（ここで、R'及びR''は独立してH、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールを表す）を指す。本明細書中で使用される「アミド」の例には-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH(CH<sub>3</sub>)、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>等の 50

のような基が含まれる。

【0093】

本明細書中を通して使用されるフレーズ「場合により置換されている」またはその変形は場合により1つ以上の置換基で置換されていてもよいことを指し、複数置換も含まれる。このフレーズは、不明確または一対の本明細書中に記載されているかまたは具体的に描かれている置換パターンであると解釈されるべきでない。むしろ、当業者はこのフレーズには請求の範囲に包含される自明な修飾を与えるように含まれると認識している。

【0094】

式(I)を有する化合物は、多形として公知の特徴の1つ以上の形態で結晶化し得、前記多形(「多形体」)も本発明の範囲内である。多形は、通常温度及び/または圧力の変化に応答して生じ得る。多形は、結晶化プロセス中の変化によっても生じ得る。多形体は当業界で公知の各種物理的特性、例えばX線回折パターン、溶解度及び融点により区別され得る。

10

【0095】

本明細書中に記載されている化合物の幾つかは1つ以上のキラル中心を含み、または複数の立体異性体として存在し得る場合がある。立体異性体の混合物、並びに精製エナンチオマー、またはエナンチオマー的及び/またはジアステレオマー的に濃化された混合物が本発明の範囲に含まれる。また、式(I)で表される化合物の個々の異性体及びその完全または部分的に平衡化されている混合物も本発明の範囲に含まれる。本発明はまた、1つ以上のキラル中心が逆のその異性体との混合物としての上記式で表される化合物の個々の異性体も含まれる。

20

【0096】

通常、絶対ではないが、本発明の塩は製薬上許容される塩である。用語「製薬上許容される塩」の範囲に包含される塩は、本発明の化合物の非毒性塩を指す。本発明の化合物の塩は酸付加塩からなり得る。代表的な塩には酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、硫酸水素塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、カルシウムエデト酸塩、カムシル酸塩、炭酸塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エジシル酸塩、エストル酸塩、エシル塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシリルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフト工酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシラート、メチル硫酸塩、モノカリウムマレイン酸塩、粘液酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミン、シュウ酸塩、パモ酸塩(エンボネート)、バルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ジリン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、カリウム塩、サリチル酸塩、ナトリウム塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシリ酸塩、トリエチオジド、トリメチルアンモニウム塩及び吉草酸塩が含まれる。製薬上許容されない他の塩も本発明の化合物の製造において使用され得、これらは本発明の別の態様を形成すると見なすべきである。

30

【0097】

本明細書中で使用される用語「溶媒和物」は、“溶質(本発明では、式Iを有する化合物、或いはその塩または生理学的機能誘導体)及び溶媒により形成される様々な化学量論量を有する複合体を指す。本発明の目的のために、前記溶媒は溶質の生物学的活性を妨害してはならない。適当な溶媒の例には水、メタノール、エタノール及び酢酸が含まれるが、これらに限定されない。製薬上許容される溶媒が好ましく使用される。適当な製薬上許容される溶媒の非限定例には水、エタノール及び酢酸が含まれる。最も好ましく使用される溶媒は水である。

40

【0098】

本明細書中で使用される用語「生理学的機能誘導体」は、哺乳動物に投与したときに本発明の化合物またはその活性代謝物を(直接または間接的に)与えることができる本発明の化合物の製薬上許容される誘導体を指す。前記誘導体、例えばエステル及びアミドは過

50

度の実験をしなくとも当業者に明白である。生理学的機能誘導体を教示する程度に参照により本明細書に組み入れられる *Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery*, 第5版, 第1巻: *Principles and Practice* の教示を参照されたい。

#### 【0099】

本明細書中で使用される用語「有効量」は、例えば研究者または臨床医が求めている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を引き出す薬物または医薬品の量を意味する。用語「治療有効量」は、当該量を投与されていない対応被験者と比較して疾患、障害または副作用の改善された治療、治癒、予防または改善、或いは疾患または障害の進行度を遅らす量を意味する。この用語の範囲には正常な生理学的機能を強化させるのに有効な量も含まれる。

10

#### 【0100】

本明細書中で使用される用語「モジュレーター」は、アンタゴニスト、アゴニスト、逆アゴニスト、部分アゴニストまたは部分アンタゴニスト、インヒビター及びアクチベーターを包含すると意図される。本発明の1つの好ましい実施態様では、化合物は標的細胞のケモカイン受容体（例えば、CXCR4及び/またはCCR5）への結合を抑制することによりHIV感染に対して防御的効果を示す。本発明は、ウイルスのケモカイン受容体への結合を抑制するのに有効な量の化合物を標的細胞と接触させることを含む方法を含む。

20

#### 【0101】

ケモカイン受容体がHIV感染において発揮する役割に加えて、この受容体クラスは各種疾患にも関与している。よって、CXCR4モジュレーターは造血に関係する疾患の治療において治療的役割をも有し得、その中には化学療法の副作用のコントロール、骨髄移植成功率の向上、創傷治癒及び火傷治療の改善及び白血病における細菌感染の撲滅が含まれるが、これらに限定されない。更に、化合物は炎症に関連する疾患において治療的役割をも発揮し得、その中には炎症またはアレルギー疾患、例えば喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅発型過敏症、間質性肺疾患（ILD）（例えば、特発性肺線維症、または関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性強皮症、シェーグレン症候群、多発性筋炎または皮膚筋炎症に関連するILD）；全身アナフィラキシーまたは過敏症応答、薬物アレルギー、昆虫針アレルギー；自己免疫疾患、例えば関節リウマチ、乾せん性関節炎、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、若年性糖尿病；糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、同種移植片拒絶や移植片対宿主病を含めた移植片拒絶；炎症性腸疾患、例えばクローン病及び潰瘍性大腸炎；脊椎関節症；強皮症；（T細胞介在性乾せんを含めた）乾せん及び炎症性皮膚病、例えば皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんま疹、脈管炎（例えば、壊死性、皮膚及び過敏性脈管炎）；好酸球性筋炎、好酸球性筋膜炎；及び癌が含まれるが、これらに限定されない。

30

#### 【0102】

治療に使用する場合、式(I)を有する化合物、並びにその塩、溶媒和物及び生理学的機能誘導体の治療有効量を化学薬品そのままで投与してもよい。更に、活性成分を医薬組成物として投与してもよい。

40

#### 【0103】

従って、更に、本発明は、有効量の式(I)を有する化合物、並びにその塩、溶媒和物及び生理学的機能誘導体及び1つ以上の製薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。式(I)を有する化合物並びにその塩、溶媒和物及び生理学的機能誘導体は本明細書中に記載されている。担体、希釈剤または賦形剤は、製剤中の他の成分と相容性であり且つ医薬組成物のレシピエントに有害でない点で許容されなければならない。

#### 【0104】

本発明の別の態様によれば、式(I)を有する化合物、或いはその塩、溶媒和物及び生理学的機能誘導体を1つ以上の製薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤と混合するこ

50

とを含む医薬製剤の作成方法も提供する。

#### 【0105】

本発明の化合物の治療有効量は複数の要因に依存する。例えば、レシピエントの種、年齢及び体重；治療を要する正確な状態及びその重症度；製剤の種類；及び投与ルートはいずれも考慮しなければならない要因である。治療有効量は最終的には担当の医者または獣医師の裁量によらなければならない。しかしながら、虚弱さを患っているヒトを治療するための式（I）を有する化合物の1日有効量は通常レシピエント（哺乳動物）の体重1kgあたり0.1～100mgでなければならない。より一般的には、1日有効量は0.1～10mg/kg体重の範囲でなければならない。よって、体重70kgの成体哺乳動物に対する実際の1日用量は通常7～700mgである。この量を1日1回投与しても、総1日用量が同一であるように部分用量を1日に複数回（例えば2回、3回、4回、5回またはそれ以上）投与してもよい。塩、溶媒和物または生理学的機能誘導体の有効量は式（I）を有する化合物それ自体の有効量に比例して決定され得る。本明細書中に挙げた他の状態の治療に対しても類似の用量が適当である。

10

#### 【0106】

医薬製剤は1回投与あたり所定量の活性成分を含有する単位剤形の形態で提供され得る。前記単位は、非限定例ではあるが、治療対象の状態、投与ルート、及び患者の年齢、体重及び状態に応じて式（I）を有する化合物を0.5mg～1g含有し得る。好ましい単位量製剤は、本明細書中に上記した1日用量または部分用量、或いはその適当な約分量の活性成分を含有するものである。前記医薬製剤は製薬業界で公知の方法により作成され得る。

20

#### 【0107】

医薬製剤は、適当なルートにより、例えば（口腔内または舌下を含めた）経口、直腸内、鼻腔内、（口腔内、舌下または経皮を含めた）局所、膣内、または（皮下、筋肉内、静脈内または皮内を含めた）非経口ルートによる投与のために改作され得る。前記製剤は製薬業界で公知の方法により作成され得る。例えば、活性成分を担体または賦形剤と混合することにより作成され得る。例であって本発明を限定するものと意図されないが、本発明の化合物が有用であると考えられる特定の状態及び障害に関して特定のルートが他に比して好ましい。

30

#### 【0108】

経口投与のために改作された医薬製剤はバラバラの単位、例えばカプセル剤または錠剤；散剤または顆粒剤；各々が水性または非水性液体を含む溶液剤または懸濁液剤；可食性フォーム剤またはホイップ剤；または水中油型液体エマルジョン剤または油中水性エマルジョン剤として提供され得る。例えば、錠剤またはカプセル剤の形態で経口投与する場合、活性薬物成分は経口で非毒性の製薬上許容される不活性担体（例えば、エタノール、グリセロール、水等）と混合され得る。通常、散剤は、化合物を適度な微細サイズに粉碎した後適当な医薬用担体、例えば可食性炭水化物（例：デンプンまたはマンニトール）と混合することにより作成される。着香剤、保存剤、分散剤や着色剤を存在させてよい。

#### 【0109】

カプセル剤は、粉末、液体または懸濁液混合物を調製し、ゼラチンまたは他の適当なシェル材を用いてカプセル化することにより作成される。カプセル化する前に混合物に流動促進剤及び滑沢剤（例えば、コロイドシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは固体ポリエチレングリコール）を添加してもよい。カプセルを摂取したときの薬剤のアベイラビリティーを向上させるために崩壊剤または可溶化剤（例えば、寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム）を添加してもよい。更に、所望乃至所要により、適当な結合剤、滑沢剤、崩壊剤及び着色剤を混合物中に配合してもよい。適当な結合剤の例にはデンプン、ゼラチン、天然糖（例えば、グルコースまたは-ラクトース）、コーン甘味料、天然及び合成ガム（例えば、アカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックス等が含まれる。これらの剤形において有用な滑沢剤の例にはオレイン酸ナトリウム、ステ

40

50

アリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等が含まれる。崩壊剤には、非限定的にデンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム等が含まれる。

#### 【0110】

錠剤は、例えば粉末混合物を調製し、顆粒化またはスラッグし、滑沢剤及び崩壊剤を添加し、錠剤に圧縮することにより作成される。粉末混合物は、適当に粉碎した化合物を上記した希釈剤または基剤と混合することにより調製され得る。任意の成分には結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネット、ゼラチンまたはポリビニルピロリドン）、溶解遅延剤（例えば、パラフィン）、再吸收促進剤（例えば、4級塩）及び／または吸収剤（例えば、ベントナイト、カオリンまたはリン酸ジカルシウム）が含まれる。粉末混合物は、結合剤（例えば、シロップ、デンプンペースト、アカディア・ムシラージ、またはセルロースまたは高分子材料の溶液）を用いて湿式顆粒化し、スクリーンに通す。顆粒化の代わりに、粉末混合物を錠剤機に通すと、顆粒に崩壊する不完全に形成されたスラッグが生ずる。錠剤形成ダイに粘着するのを防ぐためにステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉛油を添加することにより顆粒を潤滑にしてもよい。潤滑にした混合物はその後錠剤に圧縮される。本発明の化合物を自由流動性の不活性担体と混合し、顆粒化またはスラッジステップを経ることなく直接錠剤に圧縮してもよい。シェラックのシーリング膜、糖または高分子材料のコーティングやワックスの研磨コーティングからなる透明または不透明の保護コーティングを被せてもよい。各種単位剤形を区別するためにコーティングに染料を添加してもよい。

10

20

30

#### 【0111】

経口流体剤（例えば、溶液剤、シロップ剤及びエリキシル剤）は、所与の量が所定量の化合物を含有するように単位剤形で作成され得る。シロップ剤は例えば化合物を適当に着香させた水溶液に溶解することにより作成され得、エリキシル剤は非毒性アルコール性ビヒクルを用いることにより作成される。懸濁液剤は、通常化合物を非毒性ビヒクル中に分散させることにより製剤化され得る。溶解化剤及び乳化剤（例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール及びポリオキシエチレンソルビトールエーテル）；保存剤；フレーバー添加剤（例えば、ペパーミント油）；天然甘味料、サッカリンまたは他の人工甘味料；等を添加してもよい。

#### 【0112】

適當ならば、経口投与用単位量製剤をマイクロカプセル化してもよい。前記製剤は粒状材料をポリマー、ワックス等で被覆するかまたはポリマー、ワックス等中に封入することにより放出が延長または持続されるように作成され得る。

40

#### 【0113】

式（I）を有する化合物、並びにその塩、溶媒和物及び生理学的機能誘導体は、リポソームデリバリーシステム（例えば、単ラメラ小胞、大单ラメラ小胞及び多重ラメラ小胞）の形態でも投与され得る。リポソームは各種リン脂質（例えば、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリン）から形成され得る。

50

#### 【0114】

式（I）を有する化合物、並びにその塩、溶媒和物及び生理学的機能誘導体は、化合物分子をカップリングさせる各担体としてモノクローナル抗体を用いてもデリバリーされ得る。

50

#### 【0115】

化合物を標的可能な薬物担体としての可溶性ポリマーとカップリングさせてもよい。前記ポリマーにはポリビニルピロリドン（PVP）、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチル-アスパルタミドフェノール、またはパルミトイyl残基で置換されているポリエチレンオキシドポリリシンが含まれる。更に、化合物を薬物を制御放出させるのに有用な生分解性ポリマー、例えばポリ乳酸、ポリ-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、及びヒドロゲルの架橋または両性プロ

ックコポリマーにカップリングさせてもよい。

【0116】

経皮投与のために改作された医薬製剤は、レシピエントの表皮に長時間均密接触させ続けるように意図されたバラバラのパッチとして提供され得る。例えば、活性成分を、デリバリーシステムに関して参照により本明細書に組み入れられるPharmaceutical Research, 3(6), 318(1986)に概説されているイオン注入によりパッチからデリバリーされ得る。

【0117】

局所投与のために改作された医薬製剤は軟膏剤、クリーム剤、懸濁液剤、ローション剤、散剤、溶液剤、ペースト剤、ゲル剤、スプレー剤、エアゾール剤またはオイル剤として製剤化され得る。

10

【0118】

眼または他の外部組織（例えば、口及び皮膚）を治療するために、製剤は局所軟膏剤またはクリーム剤として適用され得る。軟膏剤中に処方する場合、活性成分はパラフィンまたは水混和性軟膏基剤と共に使用され得る。或いは、活性成分を水中油型クリーム基剤または油中水型基剤と共にクリーム中に処方してもよい。

【0119】

眼への局所適用のために改作された医薬製剤には、活性成分を適当な担体、特に水性溶媒中に溶解または分散させてなる点眼剤が含まれる。

20

【0120】

口への局所適用のために改作された医薬製剤には、トローチ剤、パステル剤及びマウスウォッシュ剤が含まれる。

【0121】

担体が固体である鼻内投与のために改作された医薬製剤には、例えば20～500ミクロンの粒径を有する粗な粉末が含まれる。この粉末は嗅剤を採用する方法で、すなわち鼻まで近づけて保持した粉末容器から鼻道を介して急速吸入させることにより投与される。鼻内スプレーまたは点鼻剤として投与するための担体が液体である適当な製剤には活性成分の水性または油性溶液剤が含まれる。

【0122】

吸入投与のために改作された医薬製剤には、各種タイプの定量加圧エアゾール、ネブライザーまたは通気器を用いて生成され得る微粒子ダストまたはミストが含まれる。

30

【0123】

直腸内投与のために改作された医薬製剤は座剤または浣腸剤として提供され得る。

【0124】

腔内投与のために改作された医薬製剤はペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレー製剤として提供され得る。

40

【0125】

非経口投与のために改作された医薬製剤には、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、及び製剤を意図するレシピエントの血液と等張性とする溶質を含有していてもよい水性及び非水性滅菌注射溶液；及び懸濁剤及び濃化剤を含有していてもよい水性及び非水性滅菌懸濁液が含まれる。前記製剤は1回投与用または複数回投与用容器、例えば密封アンプル及びバイアル中に収容してもよく、使用直前に滅菌液体担体（例えば、注射用水）を添加するだけでよい凍結乾燥状態で保存してもよい。即時調合注射溶液及び懸濁液は滅菌粉末、顆粒及び錠剤から調製され得る。

【0126】

特に上記した成分に加えて、製剤は当該製剤のタイプを考慮して当業界で慣用されている他の物質を含んでいてもよい。例えば、経口投与に適した製剤に着香剤または着色剤を配合してもよい。

【0127】

本発明の化合物、並びにその塩、溶媒和物及び生理学的機能誘導体は単独で、または他

50

の治療剤と組み合わせて使用され得る。式(Ⅰ)を有する化合物及び他の医薬的に活性な物質は一緒にまたは別々に投与され得、別々に投与する場合その投与は同時にまたは任意の順序で順次投与され得る。式(Ⅰ)を有する化合物及び他の医薬的に活性な物質の量並びに相対的投与タイミングは所望の併用治療効果を与えるべく選択される。式(Ⅰ)を有する化合物、並びにその塩、溶媒和物及び生理学的機能誘導体を他の治療剤と組み合わせた投与は、(1)両方の化合物を含有する単位医薬組成物または(2)それぞれが化合物の1つを含有する個々の医薬組成物を用いて同時になされ得る。或いは、組合せ物は、1つの治療剤をまず投与した後他の第2治療剤を投与するかまたはその逆で順次別々に投与され得る。その順次投与の場合時間間隔は短くても長くてもよい。

## 【0128】

10

本発明の化合物は各種疾患及び状態の治療に使用され得、本発明の化合物をこれらの疾患または状態の治療または予防に有用な各種の他の適当な治療剤と一緒に使用され得る。化合物を、併用治療がケモカイン受容体活性をモジュレートするのに有用であり、よって炎症性及び/または免疫調節性疾患を予防及び治療し得る他の医薬組成物と一緒に使用してもよい。

## 【0129】

本発明は、HIVの予防または治療に有用な1つ以上の物質と一緒に使用され得る。前記物質の例には

ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤、例えばジドブジン、ジダノシン、ラミブジン、ザルシタビン、アバカビル、スタビジン(stavidine)、アデホビル、アデホビル・ジピボキシリ、  
20 フォジブジン、トドキシリ(todoxil)及び類似の物質；

(イムノカル、オルティプラツ等のような酸化防止活性を有する物質を含めた)非ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤、例えばネビラピン、デラビルジン、エファビレンツ、ロビリド、イムノカル、オルティプラツ及び類似の物質；

プロテアーゼ阻害剤、例えばサキナビル、リトナビル、インジナビル、ネルフィナビル、アプレナビル、パリナビル、ラシナビル及び類似の物質；

侵入インヒビター、例えばT-20、T-1249、PRO-542、PRO-140、  
TNX-355、BMS-806、5-Helix及び類似の物質；

インテグラーゼ阻害剤、例えばL-870,180及び類似の物質；

出芽インヒビター、例えばPA-344、PA-457及び類似の物質；並びに  
30 他のCXCR4及び/またはCCR5インヒビター、例えばSch-C、Sch-D、TAK779、UK-427,857、TAK449、及び国際特許出願公開第02/74769号、国際特許出願第US03/39644号、国際特許出願第US03/39975号、国際特許出願第US03/39619号、国際特許出願第US03/39618号、国際特許出願第US03/39740号及び国際特許出願第US03/39732号に開示されているもの、及び類似の物質；

が含まれる。

## 【0130】

本発明の化合物とHIV剤の組合せの範囲は上記したものに限定されず、原則としてHIVの治療に有用な医薬組成物との組合せも含まれる。上記したように、前記組合せで本発明の化合物及び他のHIV剤を別々にまたは一緒に投与してもよい。加えて、1つの物質を他の物質の投与前、それと同時またはその後に投与してもよい。

## 【0131】

本発明の化合物は、公知の標準合成方法を含めた各種方法により製造され得る。一般的合成方法を以下に例示し、本発明の具体的化合物を実施例において製造する。

## 【0132】

下記する実施例のすべてにおいて、合成化学の一般原則に従って必要な場合には感受性または反応性基に対して保護基を使用する。保護基は有機合成の標準方法に従って操作される(保護基に関して、参照により組み入れられるT.W.Green及びP.G.M.Wuts Protecting Groups in Organic Synthesis

40

50

s i s s , John Wiley & Sons (1991年) 発行)。保護基は当業者に自明の方法を用いて化学合成中の好都合な段階で除去される。方法の選択並びに反応条件及び実施順序は式(I)を有する化合物の製造に整合している。

### 【0133】

当業者は、式(I)を有する化合物中に立体中心が存在するかどうか認識している。従って、本発明の範囲にはすべての可能性ある立体異性体が含まれ、ラセミ化合物のみならず、各エナンチオマーも含まれる。化合物を單一エナンチオマーとして所望する場合、該エナンチオマーは立体特異的合成により、最終生成物または好都合な中間体の分割により、または当業界で公知のようなキラルクロマトグラフィー法により得られ得る。最終生成物、中間体または出発物質の分割は当業界で公知の適当な方法により実施され得る。例えば、立体化学に関して、参照により組み入れられる E. L. Eliel, S. H. Wilen 及び L. N. Mander, Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley - Interscience (1994年) 発行を参考されたい。10

### 【0134】

#### 実験セクション

##### 略号:

本明細書中で使用する場合、方法、スキーム及び実施例において使用されている記号及び慣用語は現代の科学文献、例えば Journal of the American Chemical Society または Journal of Biological Chemistry に記載されているものに一致している。具体的には、実施例及び明細書中で以下の略号が使用され得る。20

### 【0135】

g (グラム) ;	m g (ミリグラム) ;
L (リットル) ;	m L (ミリリットル) ;
μL (マイクロリットル) ;	p s i (平方インチあたりのポンド) ;
M (モル) ;	m M (ミリモル) ;
Hz (ヘルツ) ;	M Hz (メガヘルツ) ;
mol (モル) ;	mmol (ミリモル) ;
R T (室温) ;	h (時間) ;
min (分) ;	TLC (薄相クロマトグラフィー) ;
mp (融点) ;	RP (逆相) ;
T <sub>r</sub> (保持時間) ;	TFA (トリフルオロ酢酸) ;
TEA (トリエチルアミン) ;	THF (テトラヒドロフラン) ;
TFAA (無水トリフルオロ酢酸) ;	CD <sub>3</sub> OD (重水素メタノール) ;
CDCl <sub>3</sub> (重水素クロロホルム) ;	DMSO (ジメチルスルホキシド) ;
SiO <sub>2</sub> (シリカ) ;	atm (気圧) ;
EtOAc (酢酸エチル) ;	CHCl <sub>3</sub> (クロロホルム) ;
HCl (塩酸) ;	Ac (アセチル) ;
D MF (N, N - ジメチルホルムアミド) ;	Me (メチル) ;
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (炭酸セシウム) ;	EtOH (エタノール) ;
Et (エチル) ;	t Bu (tert - ブチル) ;
MeOH (メタノール) ;	p - TsOH (p - トルエンスルホン酸) ;
MP - TsOH (当量の Argonaut Technologies 製の p - TsOH が結合されてなるポリスチレン樹脂)。	

### 【0136】

別段の記載がない限り、温度はすべて (セ氏温度) で表す。別段の記載がない限り、反応はすべて室温で実施した。

### 【0137】

<sup>1</sup>H - NMR スペクトルは Varian VXR - 300、Varian Unity

10

20

30

40

50

-300、Varian Unity - 400 計器またはGeneral Electric QE - 300 で記録した。化学シフトは百万部あたりの部 (ppm, 単位) で表す。結合定数の単位はヘルツ (Hz) である。分離パターンは見かけ多重度を記録し、s (一重項)、d (二重項)、t (三重項)、q (四重項)、m (多重項) またはbr (広幅) と呼ぶ。

## 【0138】

質量スペクトルは、英国オルトリニアムに所在の Micromass Ltd. 製 Micromass Platform または ZMD 質量分析計で大気圧化学イオン化 (APCI) またはエレクトロスプレーイオン化 (ESI) を用いて得た。

## 【0139】

単離できなかつたかまたは十分にキャラクタリゼーションするにはかなり不安定であつた中間体の純度を確認したり、反応の進行を追跡するために分析用薄相クロマトグラフィーを使用した。

## 【0140】

化合物の絶対立体配置は、Ab Initio 振動円二色 (VCD) 分光法により帰属させ得る。実験的 VCD スペクトルは 2000 ~ 800 cm<sup>-1</sup> で操作する Bomem Chiral RTM VCD 分光計を用いて CDCl<sub>3</sub> 中で獲得し得る。コンピュータープログラムの Gaussian 98 Suite を使用してモデル VCD スペクトルを計算した。立体化学帰属は、実験スペクトルを (R) - または (S) - 立体配置を有するモデルについて計算した VCD スペクトルと比較することにより実施した。分光法に関して、J. R. Chesseman, M. J. Frisch, F. J. Devlin 及び P. J. Stephens, Chem. Phys. Lett., 252: 211 (1996); P. J. Stephens 及び F. J. Devlin, Chirality, 12: 172 (2000); 及び Gaussian 98, Revision A.11.4, M. J. Frisch ら, ペンシルバニア州ピッツバーグに所在の Gaussian, Inc., (2002 年) 発行が参考により組み入れられる。

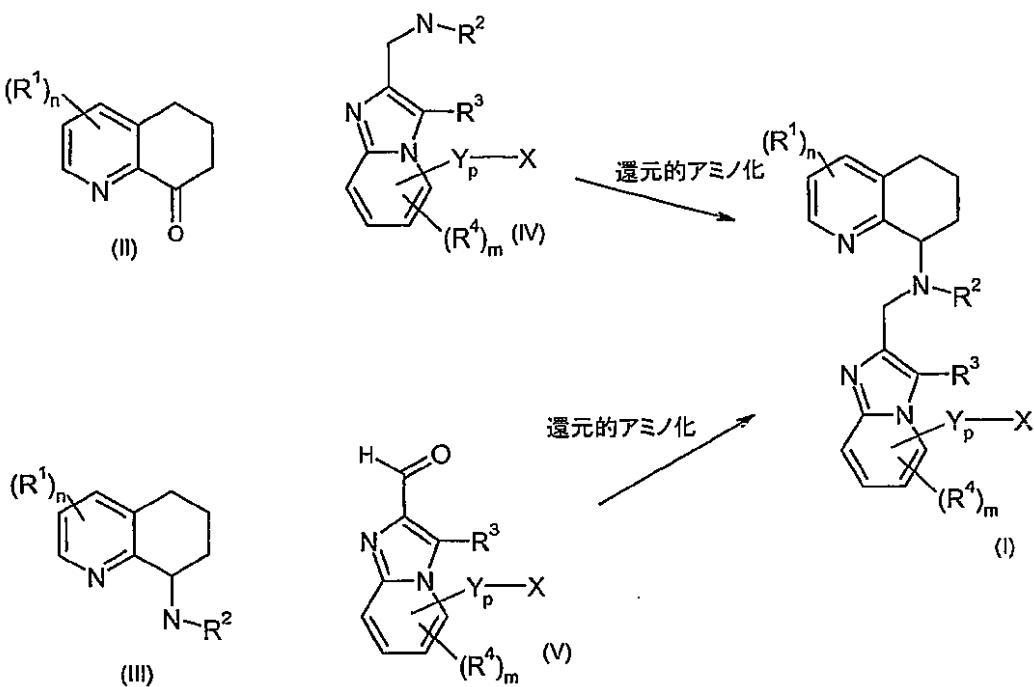
## 【0141】

R が H であり、t が 1 であり、他の全ての可変部分が本明細書に定義した通りである式(I) の化合物は、スキーム 1 に従って調製することができる。

## 【0142】

スキーム 1:

## 【化 7】



10

20

30

40

50

## 【0143】

式(I-G)の化合物は、式(IV)、(V)および(I)中のR<sup>3</sup>がR<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>である同様の方法で調製することができる。より詳しくは、式(I)の化合物は、還元条件下で、式(II)の化合物を化合物(IV)と反応させるか、あるいは、式(III)の化合物を式(V)の化合物と反応させることによって調製することができる。この還元的アミノ化は、還元剤の存在下、不活性溶媒中で、式(II)または(III)の化合物を式(IV)または(V)の化合物で処理することによって実施することができる。この反応は、50~150℃に加熱してもよく、あるいは周囲温度で実施してもよい。好適な溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、トルエン等が挙げられる。還元剤は、一般には、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等である。場合により、この反応は、酢酸などの酸の存在下で実施することができる。

## 【0144】

式(II)の化合物は、文献(J. Org. Chem., 2002, 67, 2197-2205、かかる合成に関して、参照により本明細書に組み入れるものとする)に記載のようにして調製することができる。式(III)の化合物は、有機合成の当業者に周知の方法を用いて、式(II)の化合物の還元的アミノ化によって調製することができる。式(V)の化合物は、文献(J. Heterocyclic Chemistry, 1992, 29, 691-697、かかる合成に関して、参照により組み入れるものとする)に記載の方法と同様の方法により調製することができる。式(IV)の化合物は、当業者に周知の方法を用いて、還元的アミノ化により式(V)の化合物から調製することができる。

## 【0145】

当業者には明らかであるように、RがHではない化合物は、スキーム1で概説したのと同様の方法で調製することができる。また、当業者には、tが0であるか、tが2である式Iの化合物もスキーム1で概説したのと同様の方法で調製することができるということが明らかである。

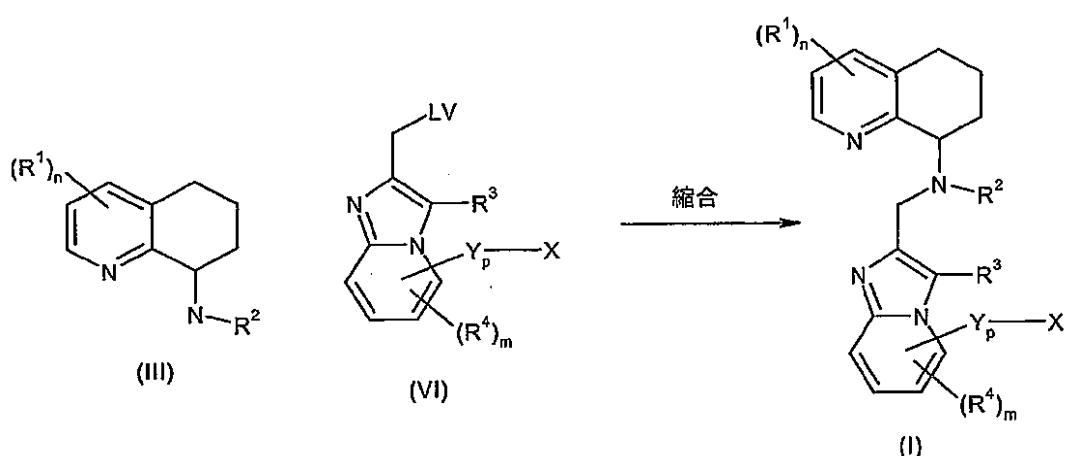
## 【0146】

RがHであり、tが1であり、LVが好適な脱離基(例えば、ハロゲン、メシリ酸塩、トシリ酸塩等)であり、他のすべての可変部分が式(I)に関して定義した通りである、式(I)の化合物は、スキーム2に従って調製することができる。

## 【0147】

## スキーム2

## 【化8】



## 【0148】

式(I-G)の化合物は、式(VI)および(I)のR<sup>3</sup>がR<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>である同様の方法で調製することができる。式(I)の化合物は、式(III)の化合物を、LVが脱離基(例えばハロゲン、メシリ酸塩、トシリ酸塩等)である式(VI)の化合物と反応させることによって調製することができる。この縮合は、一般に、好適な溶媒中で、場合により塩基の存在下で、場合により加熱しながら実施する。好適な溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ニトロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。好適な塩基としては、

10

20

30

40

50

トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等が挙げられる。この反応は、室温で実施するか、場合により30~200℃に加熱することができる。この反応は、場合によりマイクロ波で行なうことができる。触媒(ヨウ化カリウム、ヨウ化tertブチルアンモニウム等)を、場合によりこの反応混合物に加えることができる。式(VI)の化合物は、文献(Chem. Pharm. Bull. 2000, 48, 935; Tetrahedron, 1991, 47, 5173; Tetrahedron Lett. 1990, 31, 3013; J. Heterocyclic Chemistry, 1988, 25, 129; Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2002, 38, 590; 各文献は、かかる合成に関して、参照により組み入れるものとする)に記載の方法と同様の方法により調製することができる。

## 【0149】

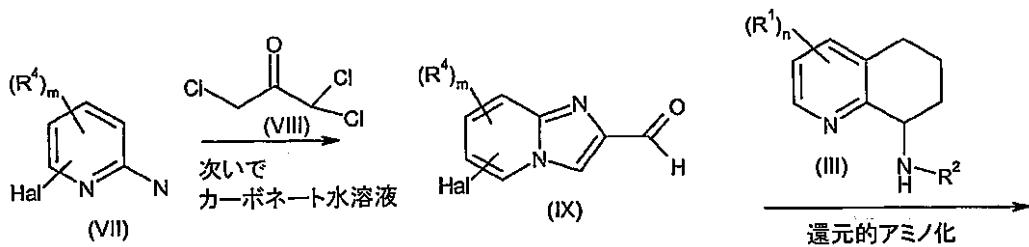
10

式(I-A)の化合物(すなわち、RがHであり、tが1であり、他のすべての可変部分が式(I)に関して定義した通りである、式(I))は、スキーム3に従って調製することができる。

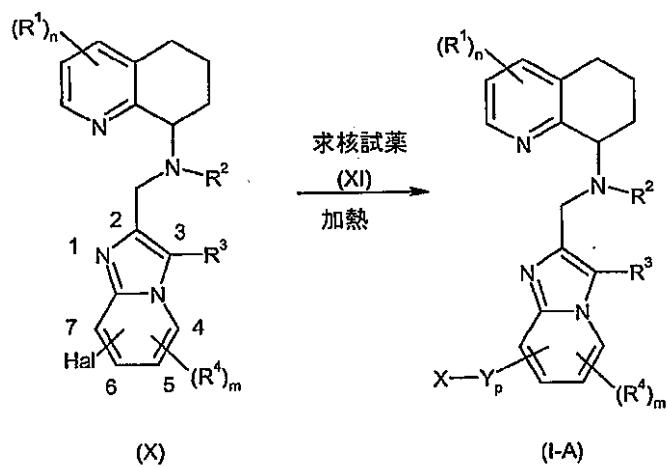
## 【0150】

スキーム3

## 【化9】



20



30

## 【0151】

より詳しくは、式(I-A)の化合物は、求核試薬で式(X)の化合物を処理することにより調製することができる。この反応は、式(X)の化合物を好適な求核試薬で、そのままで(neat)、あるいは場合により不活性溶媒の存在下で処理することにより実施することができる。この反応は、50~200℃に加熱してもよく、あるいは周囲温度で行ってもよい。この反応は、場合によってはマイクロ波中で実施することができる。式(X)の化合物は、還元的アミノ化により、式(IX)の化合物および式(III)の化合物から調製することができる。式(IX)のアルデヒドは、文献(例えば、J. Heterocyclic Chemistry, 1992, 29, 691-697、かかる合成に関して、参照により組み入れるものとする)に記載されている方法と同様の方法により調製することができる。

40

## 【0152】

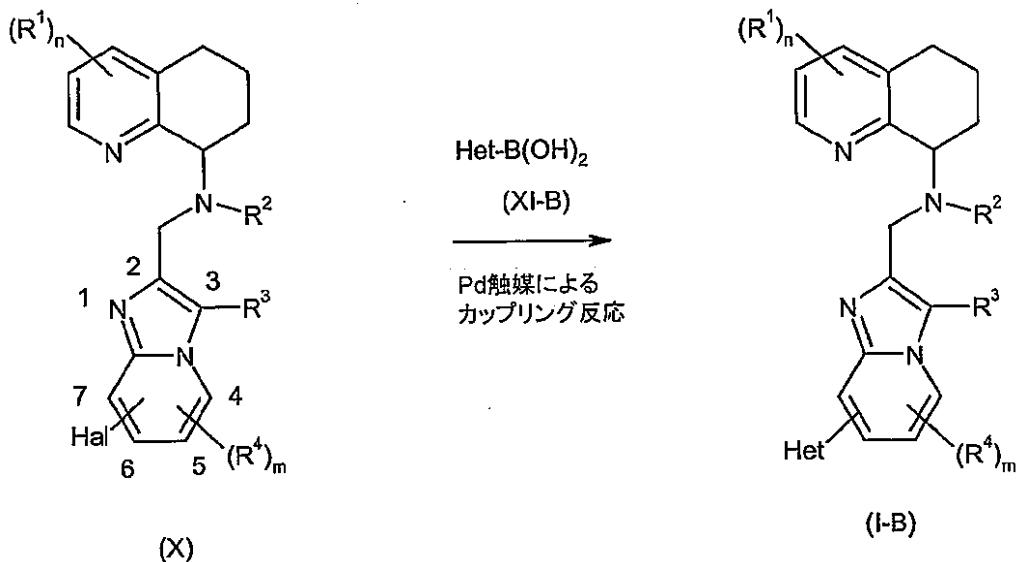
あるいは、式(I-B)(すなわち、RがHであり、tが1であり、pが0であり、Xが-Hetであり、他のすべての可変部分が式(I)に関して定義した通りである、式(I))の化合物は、スキーム4によって調製することができる。

50

【 0 1 5 3 】

スキ - ム4

【化 1 0 】



【 0 1 5 4 】

式(I-G)の化合物の調製に関して、R<sup>3</sup>は、式(X)および(I-B)ではR<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>である。スキーム4に示した通り、式(X)の化合物は、式(X)の化合物および式(XI-B)の化合物のカップリングにより、式(I-B)の化合物に変換することができる。下に示したカップリング反応はSuzukiカップリング反応であるが、有機化学の当業者に周知の他のカップリング反応(例えばStille反応)を用いて式(I-B)の化合物を調製することもできる。これらのカップリング反応は、有機合成分野の当業者に周知である。

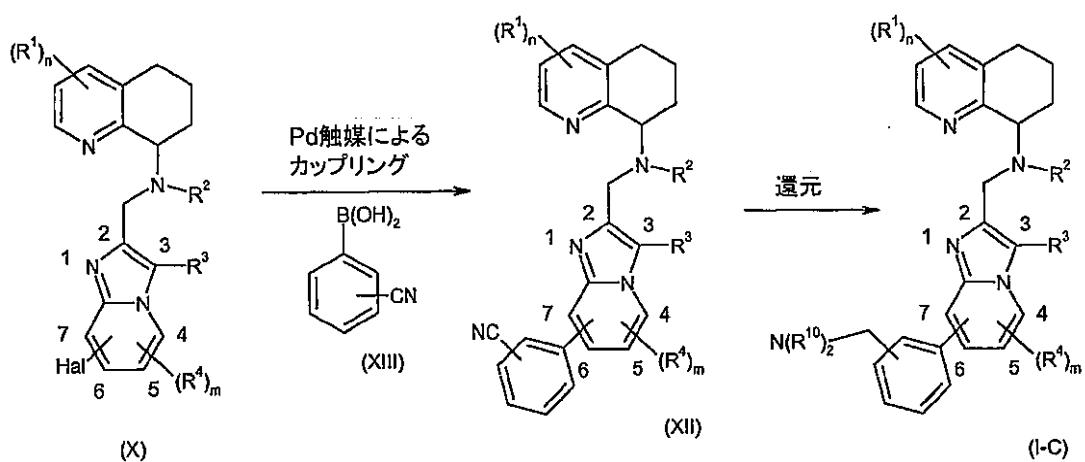
【 0 1 5 5 】

式(I-C)の化合物(すなわち、RがHであり、tが1であり、pが0であり、Xが $AyR^aN(R^{10})_2$ であり、他のすべての可変部分が式(I)に関して定義した通りである、式(I)の化合物)は、スキーム5に従って調製することができる。

【 0 1 5 6 】

スキ - A 5

【化 1 1】



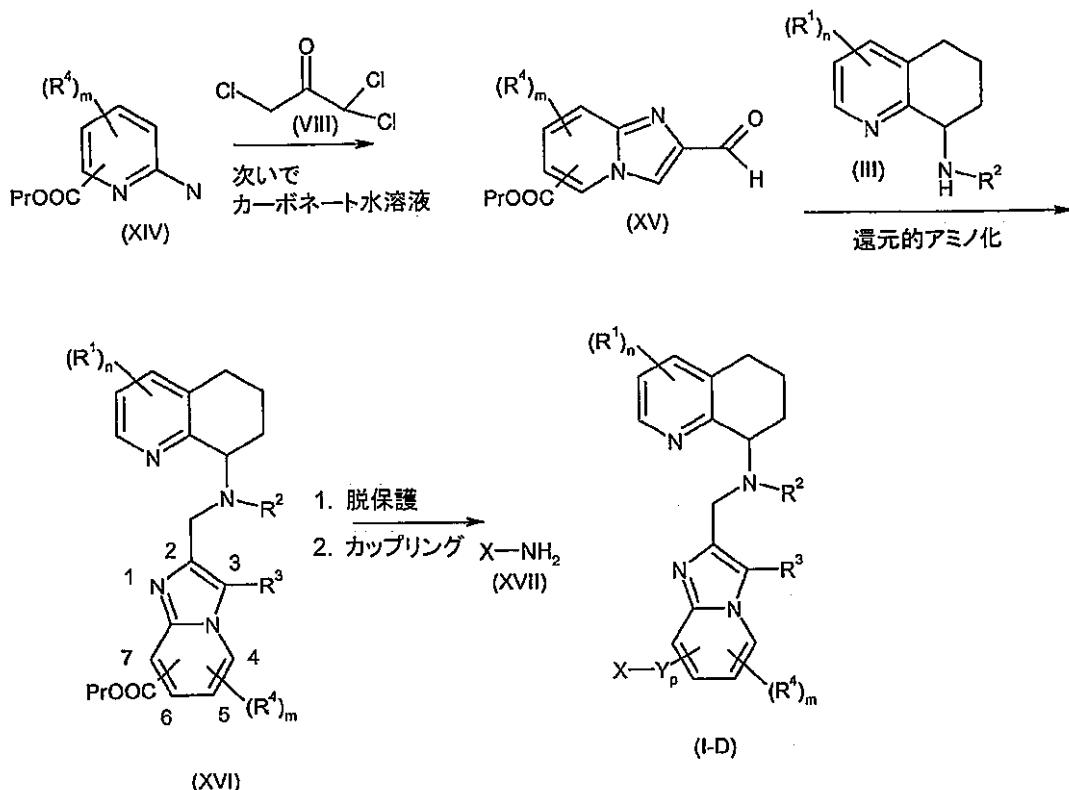
【 0 1 5 7 】

式(I-G)の化合物の調製に関して、R<sup>3</sup>は、式(X)、(XII)および(I-C)ではR<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>である。場合により、スキーム5に示したように、式(X)の化合物を式(XIII)の化合物とカップリングさせ、式(XII)の化合物を形成することができる。式(XII)の化合物を還元すると、式(I-C)の化合物が得られる。

[ 0 1 5 8 ]

式(I-D)の化合物(すなわち、RがHであり、tが1であり、他のすべての可変部分が式(I)に関して定義した通りである、式(I)の化合物)は、スキーム6に従って調製することができる。

## 【0159】

スキーム6  
【化12】

## 【0160】

Prがカルボン酸に好適な保護基である場合の式(I-D)の化合物(すなわち、pが1であり、Yが-C(O)NH-である、式(I)の化合物)は、場合によっては、式(XIV)の化合物から形成することができる。式(XVI)の化合物を脱保護し、続いて得られた酸を式(XVII)のアミン化合物とカップリングさせる。このカップリングは、有機合成分野の当業者に周知の様々なカップリング試薬(例えば、EDC, HOBT/HBTU; BOPCI)を使用して実施することができる。この反応は加熱しながら、または周囲温度で実施することができる。この反応に好適な溶媒としては、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等を挙げることができる。

30

## 【0161】

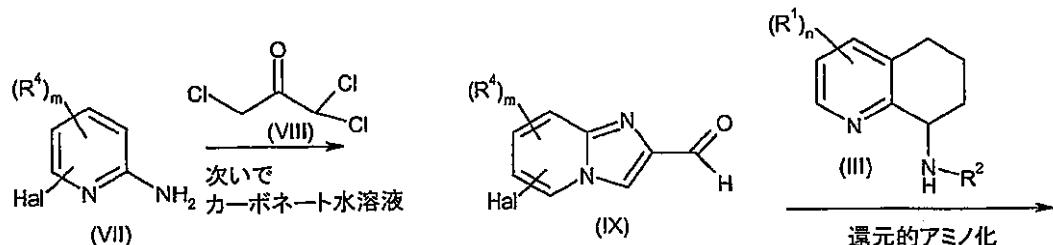
RがHであり、R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>が-CH<sub>2</sub>OHであり、tが1であり、他のすべての可変部分が式(I-G)に関して定義した通りである式(I-G)の化合物は、スキーム7に従って調製することができる。

## 【0162】

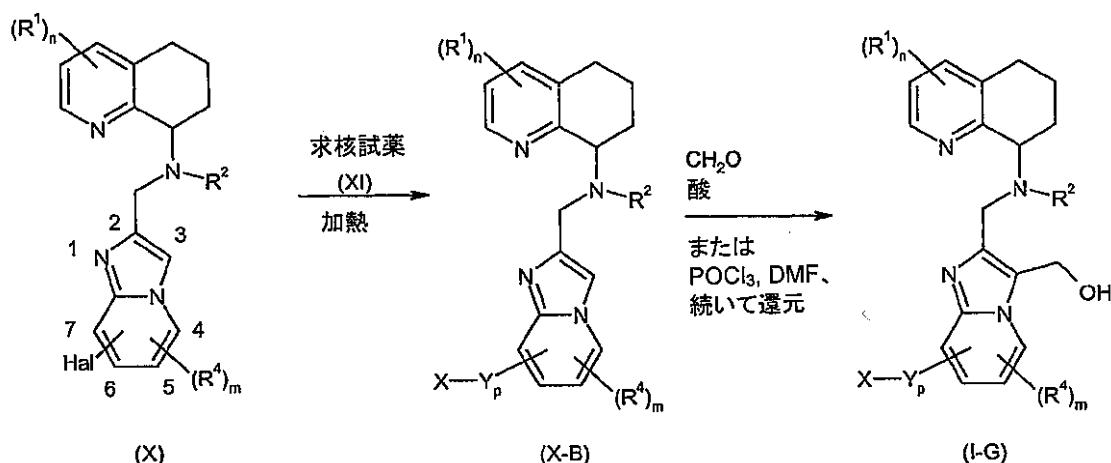
スキーム7

40

【化 1 3】



10



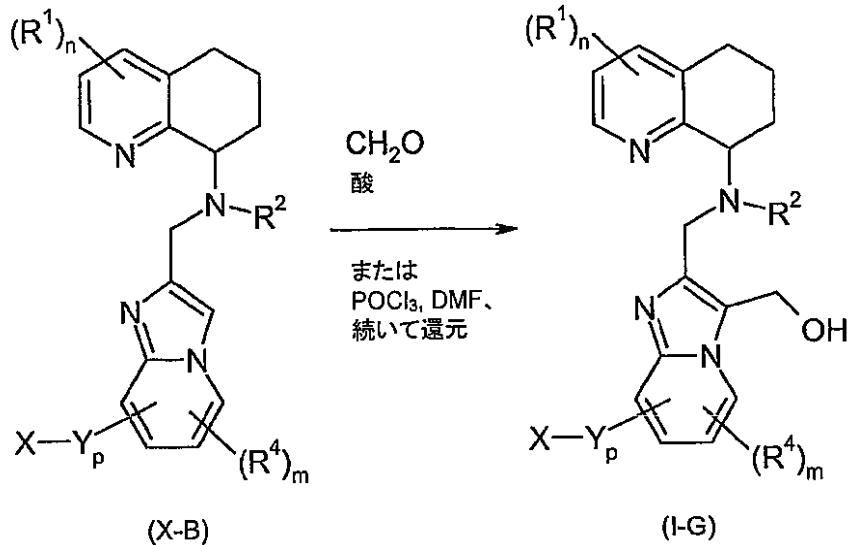
20

[ 0 1 6 3 ]

より詳しくは、式(X-B)の化合物は、求核試薬で式(X)の化合物を処理することにより調製することができる。この反応は、式(X)の化合物を好適な求核試薬で、そのままで(neat)、あるいは場合により不活性溶媒の存在下で処理することにより実施することができる。この反応は、50～200℃に加熱してもよく、あるいは周囲温度で行ってもよい。この反応は、場合によってはマイクロ波中で実施することができる。式(X)の化合物は、還元的アミノ化により、式(IX)の化合物および式(III)の化合物から調製することができる。式(IX)のアルデヒドは、文献(例えば、J. Heterocyclic Chemistry, 1992, 29, 691-697、かかる合成に関して、参照により組み入れるものとする)に記載されている方法と同様の方法により調製することができる。

30

【化 1 4】



40

【 0 1 6 4 】

式(1-G)の化合物は、ヒドロキシメチル化によって式(X-B)の化合物から調製することが

50

できる。従って、式(X-B)の化合物は、場合により酸の存在下、好適な溶媒中、ホルムアルデヒドまたはホルムアルデヒドを生成する好適な化合物で処理することができる。場合により、この反応は、30~150 の間で加熱することができる。好適な溶媒としては、水、酢酸等が挙げられる。好適な酸としては、酢酸等が挙げられる。

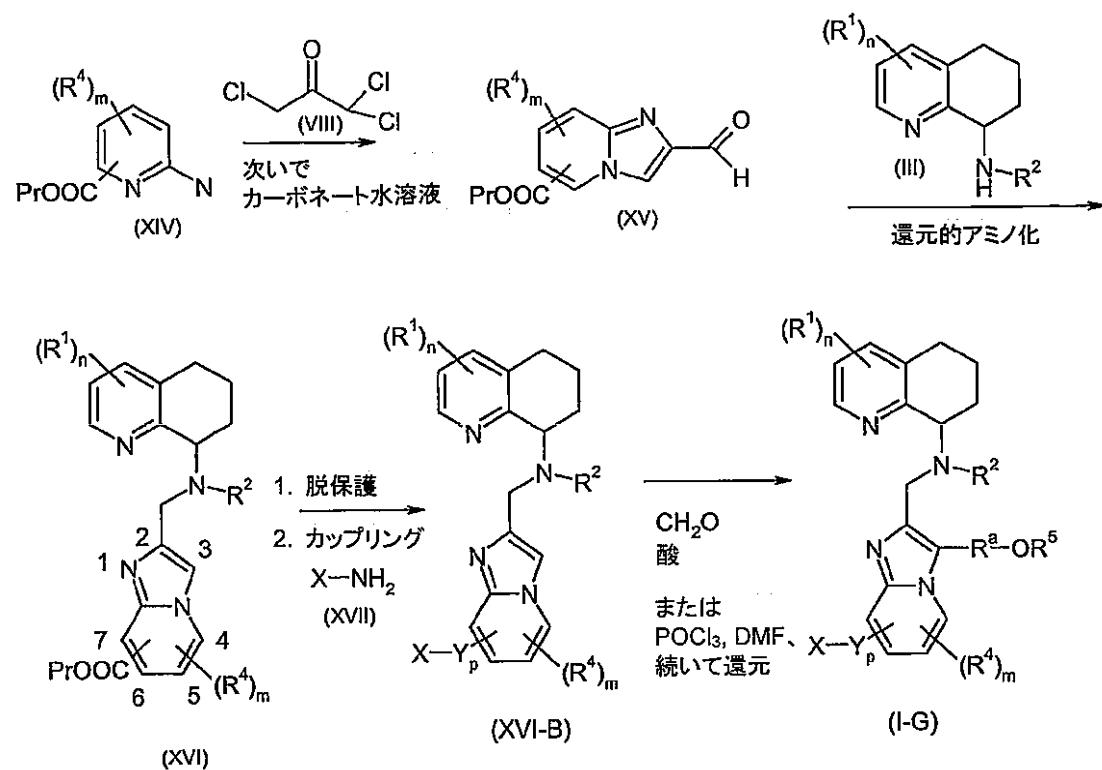
## 【0165】

あるいは、式(I-G)の化合物は、2工程の順番によって式(X-B)の化合物から調製することができる。この方法は、N,N-ジメチルホルムアミド中、POCl<sub>3</sub>で式(X-B)の化合物を処理すること(ホルミル化)と、その後、このアルデヒドを式(I-G)のアルコールへ還元することを含んでいる。還元は、好適な溶媒中で任意の好適な還元剤を用いることにより実施することができる。好適な還元剤の例としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、ボラン等が挙げられる。好適な溶媒としては、アルコール(メチルアルコール、エチルアルコール)等が挙げられる。

## 【0166】

RがHであり、R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>が-CH<sub>2</sub>OHであり、tが1であり、pが1であり、YがC(O)NHであり、他のすべての可変部分が式(I-G)に関して定義した通りである式(I-G)の化合物は、スキーム8に従って調製することができる。

## 【0167】

スキーム8  
【化15】

## 【0168】

RがHであり、tが1であり、pが1であり、Yが-C(O)NH-であり、Prがカルボン酸に好適な保護基である式(XVI-B)の化合物は、場合によっては、式(XIV)の化合物から形成することができる。式(XIV)の化合物を脱保護し、続いて得られた酸を式(XVII)のアミン化合物とカップリングさせる。このカップリングは、有機合成分野の当業者に周知の様々なカップリング試薬(例えば、EDC, HOBt/HBTu; BOPCI)を使用して実施することができる。この反応は加熱しながら、または周囲温度で実施することができる。この反応に好適な溶媒としては、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等を挙げることができる。式(I-G)の化合物は、前述のスキームに関して概説したようにヒドロキシメチル化により式(XVI-B)の化合物から形成することができる。

10

20

30

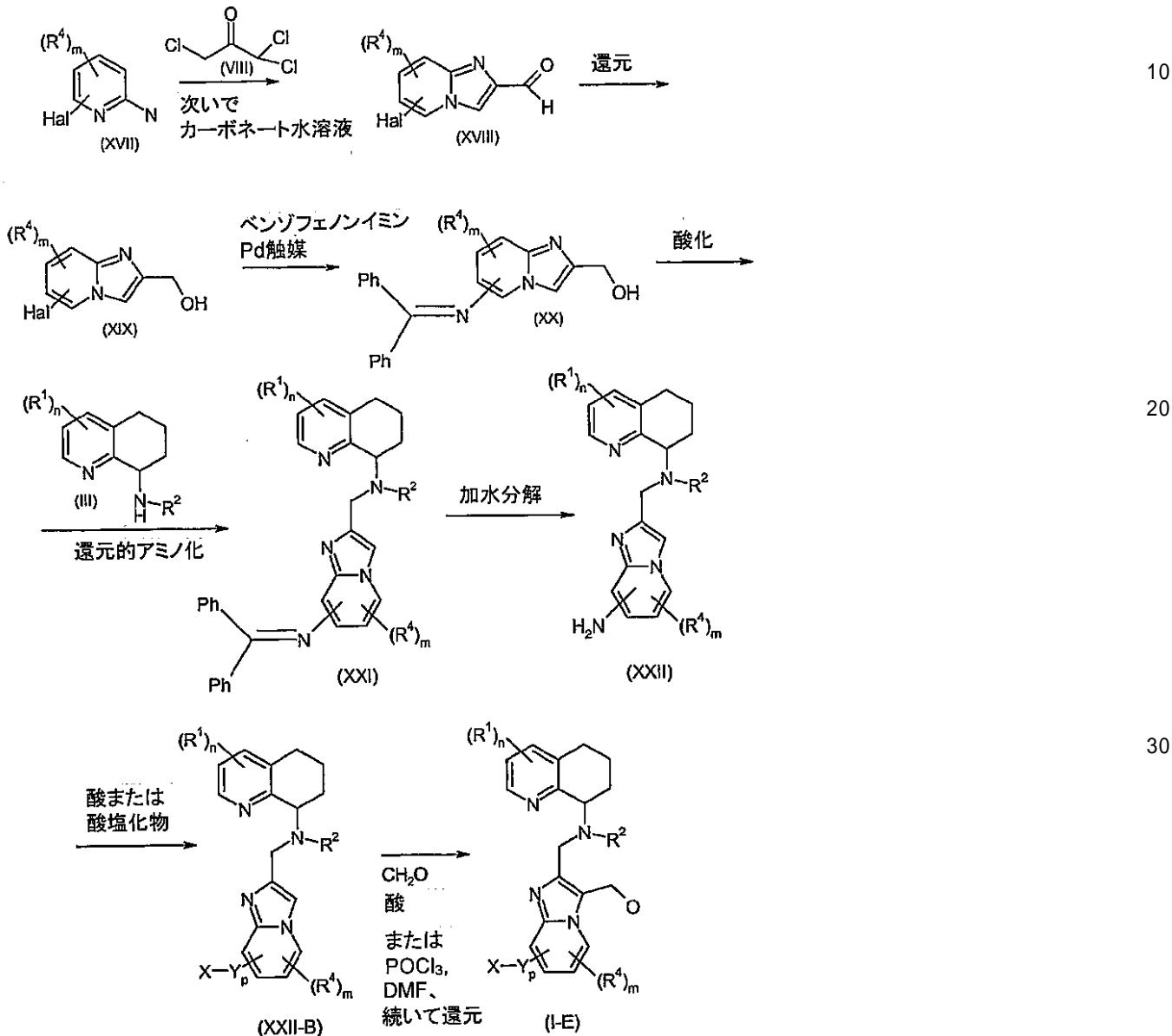
40

50

## 【0169】

RがHであり、R<sup>a</sup>OR<sup>5</sup>がCH<sub>2</sub>OHであり、tが1であり、pが1であり、Yが-NHC(O)-であり、他のすべての可変部分が式(I-G)に関して定義した通りである式(I-E)の化合物は、場合によつては、スキーム9で概説したように式(XVII)の化合物から形成することができる。

## 【0170】

スキーム9  
【化16】

## 【0171】

さらに詳しくは、式(XVII)の化合物を還元し、次いでベンゾフェノンイミンとのPd触媒カップリングを行い、式(XX)の化合物を得る。このカップリングは、有機合成野の当業者に周知の種々のパラジウム試薬およびリガンド(例えば、Pd(OAc)<sub>2</sub>およびBINAP)を用いて実施することができる。この反応は、加熱しながら、あるいは周囲温度で実施することができる。この反応に好適な溶媒としては、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等が挙げられる。式(XX)の化合物を任意の好適な酸化法(例えば、ジクロロメタン中のMnO<sub>2</sub>など)を用いてアルデヒドに酸化し、次いで、式(III)の化合物との還元的アミノ化により式(XXI)の化合物が得られる。この還元的アミノ化は、還元剤の存在下、式(III)の化合物を不活性溶媒中、アルデヒドで処理することにより実施することができる。この反応は50～150℃に加熱してもよく、あるいは周囲温度で実施することができる。好適な

10

20

30

40

50

溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、トルエン等が挙げられる。還元剤は、一般には、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等である。この反応は、場合により、酢酸などの酸の存在下で実施することができる。ベンゾフェノンイミンの加水分解により式(XXII)の化合物が得られる。好適な加水分解条件としては、テトラヒドロフランなどの好適な溶媒中で式(XXI)の化合物を塩酸等と処理することが挙げられる。好適なカップリング剤(例えば、EDC, HOBT/HBTU; BOPCl)の存在下における式(XXII)のアミン化合物の酸塩化物(XCOCl)による処理、あるいは酸(XCOOH)による処理によって、式(XXII-B)の化合物が得られる。式(XXII)のアミン化合物と酸または酸塩化物とのカップリング条件は、有機合成分野の当業者には周知である。式(I-E)の化合物は、前述のスキームに関して概説したようにヒドロキシメチル化によって式(XXII-B)の化合物から形成することができる。

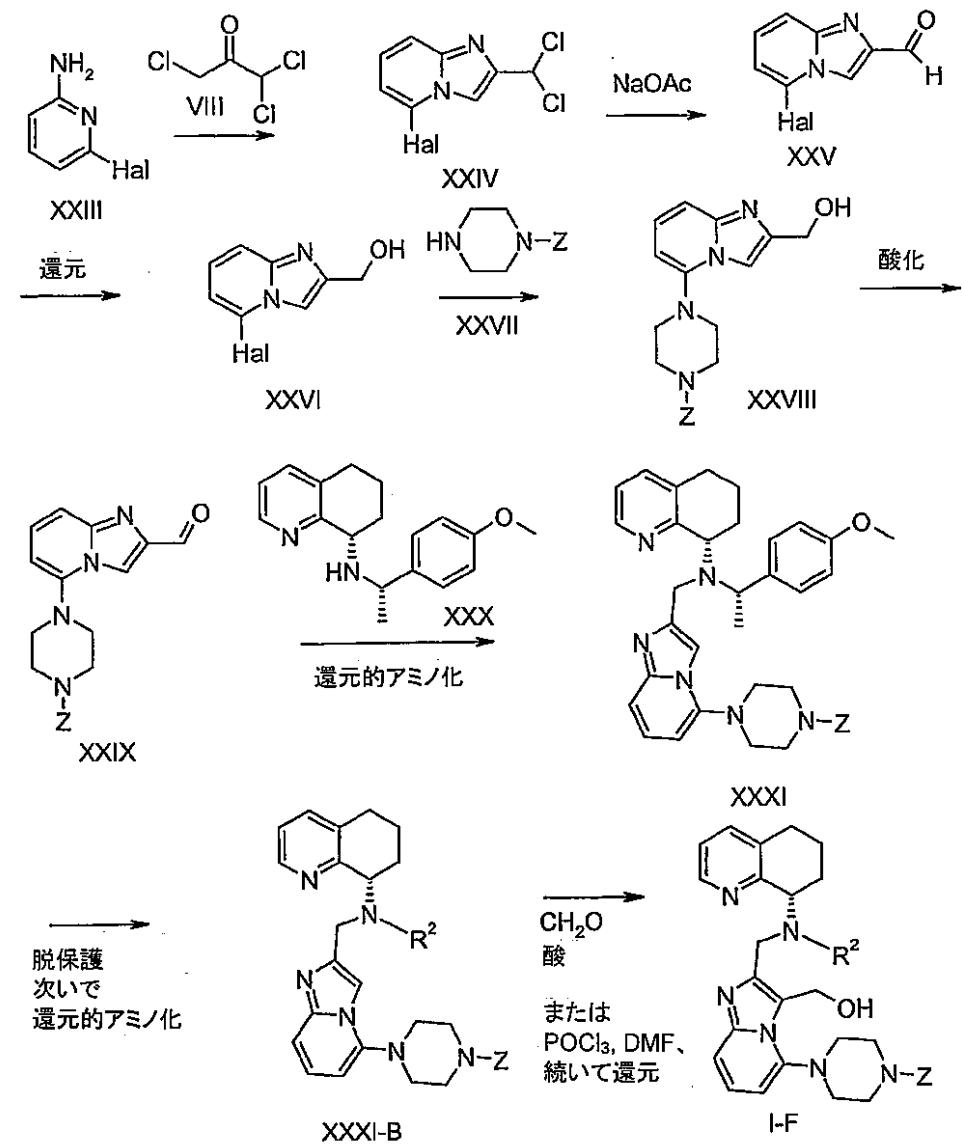
10

## 【0172】

$R^aOR^5$ が $CH_2OH$ であり、nおよびmが0であり、tが1であり、pが0であり、XがZ(ここで、Zは $C_1-C_6$ アルキルまたは $C_3-C_8$ シクロアルキルである)で好適には置換されているピペラジンであり、他のすべての可変部分が式(I-G)の化合物に関して定義した通りである、式(I-F)の化合物は、スキーム10で概説したようなキラル法で合成することができる。

## 【0173】

スキーム10  
【化17】



10

20

30

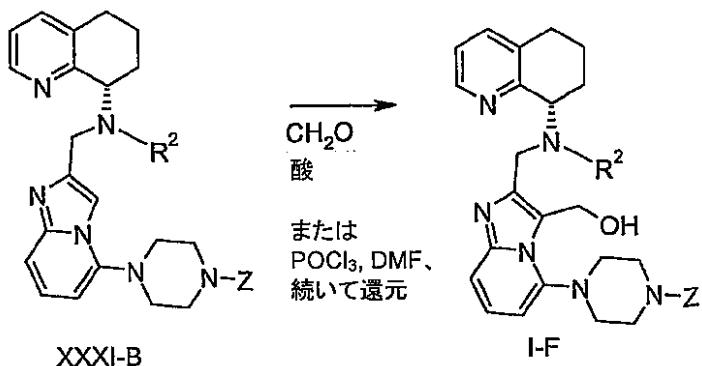
40

50

## 【0174】

式(I-F)の化合物は、式(XXXI-B)の化合物から調製することができる。

## 【化18】



## 【0175】

式(I-F)の化合物は、ヒドロキシメチル化により式(XXXI-B)の化合物から調製することができる。従って、式(XXXI-B)の化合物は、好適な溶媒中、場合により酸の存在下で、ホルムアルデヒドまたはホルムアルデヒドを生成する好適な化合物で処理することができる。場合により、この反応は、30~150 の間で加熱することができる。好適な溶媒としては、水、酢酸等が挙げられる。好適な酸としては、酢酸等が挙げられる。

## 【0176】

あるいは、式(I-F)の化合物は、2工程の順番により式(XXXI-B)の化合物から調製することができる。この方法は、N,N-ジメチルホルムアミド中、POCl<sub>3</sub>で式(XXXI-B)の化合物を処理すること(ホルミル化)と、その後、このアルデヒドを式(I-F)のアルコールへ還元することを含んでいる。還元は、好適な溶媒中、任意の好適な還元剤を用いることにより実施することができる。好適な還元剤の例としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、ボラン等が挙げられる。好適な溶媒としては、アルコール(メチルアルコール、エチルアルコール)等が挙げられる。

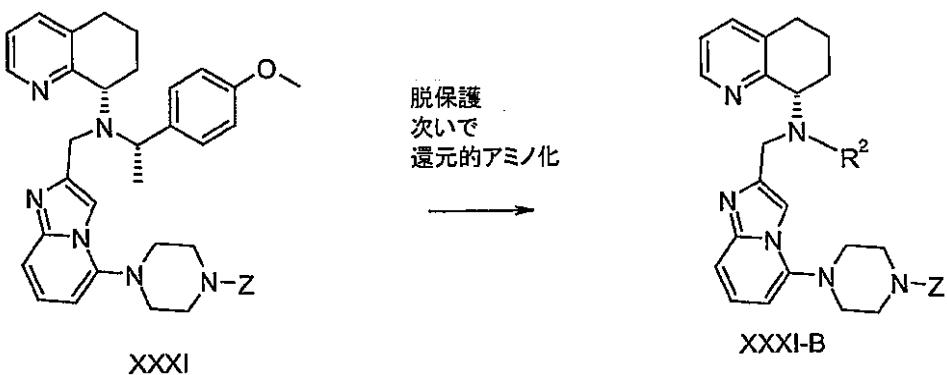
20

## 【0177】

式(XXXI-B)の化合物は、式(XXXI)の化合物から調製することができる。

## 【化19】

30



## 【0178】

好適な溶媒中での強酸による式(XXXI)の化合物の処理は、適切な脱保護方法である。好適な酸としては、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。好適な溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン等が挙げられる。この反応は、場合により加熱することができる。脱保護の別法としては、ルイス酸(例えば、BCl<sub>3</sub>、AlCl<sub>3</sub>、BBr<sub>3</sub>等)の使用、または還元条件下での保護基の除去(例えば、活性炭上のPdまたはH<sub>2</sub>雰囲気下のPtO<sub>2</sub>)が挙げられる。次いで、得られたアミン(R<sup>2</sup>がHである式1の化合物)を還元的アミノ化条件下、好適なアルデヒドで処理することにより式(XXXI-B)の化合物を得ることができる。還元的アミノ化は、還元剤の存在下、不活性溶媒中、アルデヒドでアミンを処理することにより実施することができる。この反応は50~150 に加熱してもよく、あるいは周囲温度で実施してもよい。

40

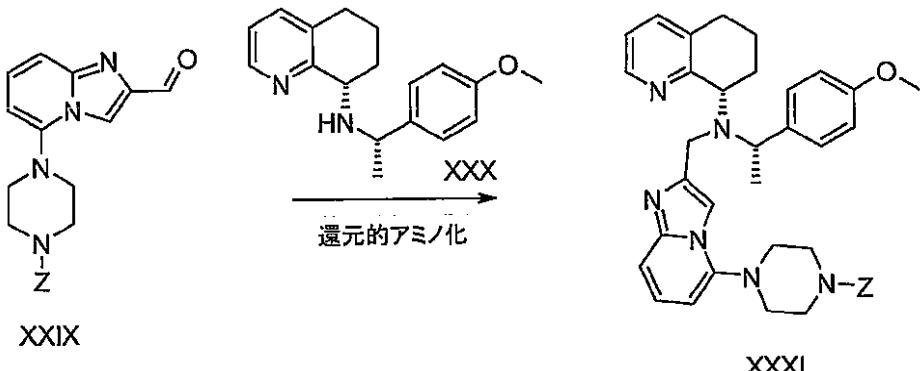
50

好適な溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、トルエン等を挙げることができる。還元剤は、一般には、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等である。この反応は、場合により、酢酸などの酸の存在下で実施することができる。

## 【0179】

式(XXXI)の化合物は、式(XXIX)の化合物および式(XXX)の化合物から調製することができる。

## 【化20】



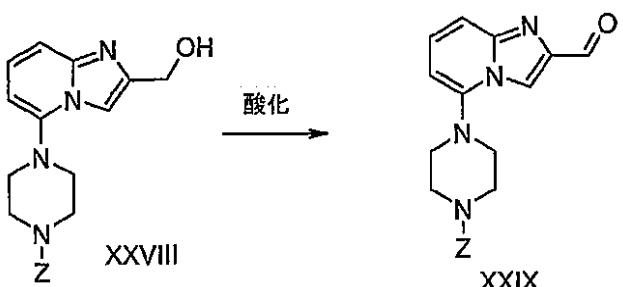
## 【0180】

式(XXIX)の化合物の式(XXX)の化合物による還元的アミノ化により、式(XXXI)の化合物が得られる。還元的アミノ化は、還元剤の存在下、不活性溶媒中で実施することができる。この反応は50～150℃に加熱してもよく、あるいは周囲温度で実施してもよい。好適な溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、トルエン等が挙げられる。還元剤は、一般には、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等である。この反応は、場合により、酢酸などの酸の存在下で実施することができる。式(XXX)の化合物は、還元的アミノ化により、(S)-(-)-1-(4-メトキシフェニル)エチルアミンおよび6,7-ジヒドロ-8(5H)-キノリノン(J. Org. Chem., 2002, 67, 2197-2205)から調製することができる。

## 【0181】

式(XXIX)の化合物は、式(XXVIII)の化合物から調製することができる。

## 【化21】



## 【0182】

式(XXVIII)の化合物の酸化により、式(XXIX)の化合物が得られる。好適な酸化法は、好適な溶媒中、式(XXVIII)の化合物をMnO<sub>2</sub>で処理することである。好適な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等が挙げられる。当業者に周知のさらなるいくつかの酸化法もこの酸化に好適である。

## 【0183】

式(XXVIII)の化合物は、式(XXVI)の化合物から調製することができる。

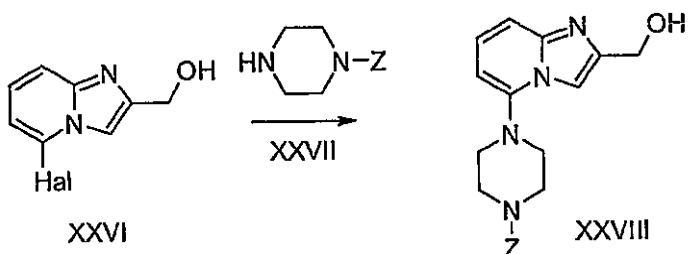
20

20

30

40

## 【化22】



## 【0184】

場合により好適な溶媒中で、場合により加熱しながら、あるいはマイクロ波中で、式(XVI)の化合物を式(XXVIII)のピペラジンにより処理することを用いることにより、式(XXVII)の化合物を得ることができる。あるいは、ピペラジン誘導体(XXVIII)をn-BuLiまたはLAなどの強塩基で処理して塩を形成させることができる。テトラヒドロフランなどの好適な溶媒中、かかる塩で式(XXVI)の化合物を処理すると、式(XXVIII)の化合物を形成することができる。式(XXVI)の化合物は、スキーム10で概説したように、式(XXV)のアルデヒドの還元により調製することができる。式(XXV)のアルデヒドは、文献(例えば、Tetrahedron 2002, 58, 489)で記載されているのと同様の方法で調製することができる。

10

## 【0185】

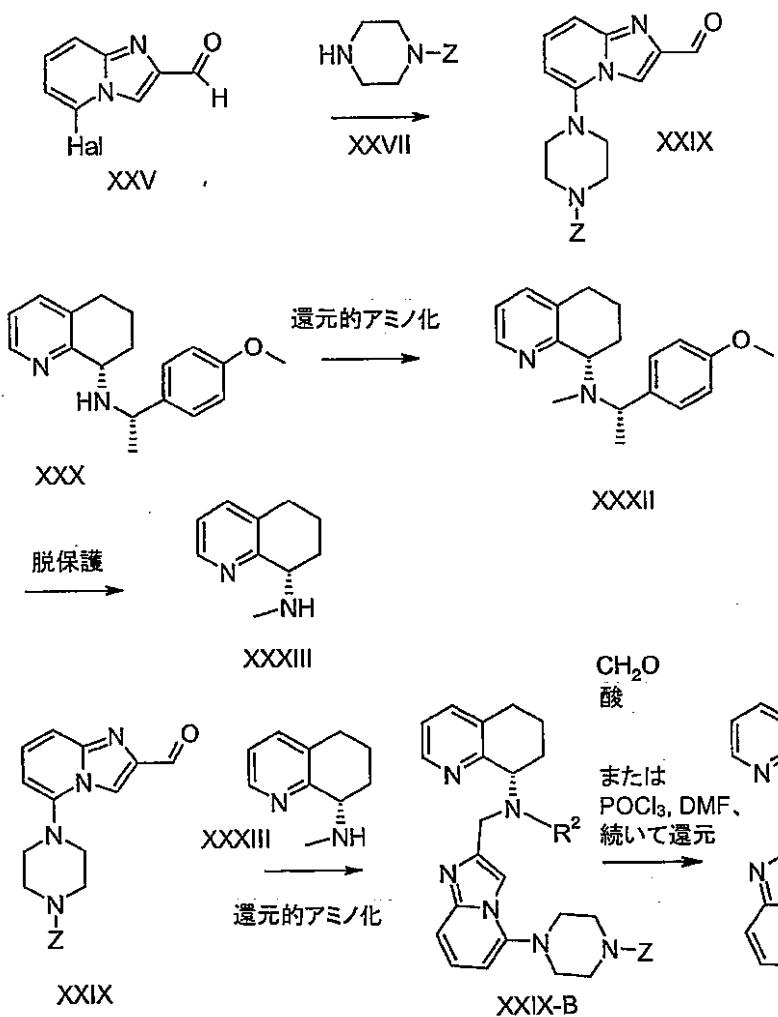
$R^aOR^5$ が $CH_2OH$ であり、nおよびmが0であり、tが1であり、 $X-Y_p$ がZ(ここで、ZはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルである)で好適には置換されているピペラジンであり、他のすべての可変部分が式(I-G)の化合物に関して定義した通りである、式(I-F)の化合物は、スキーム11で概説したようなキラル法で合成することができる。

20

## 【0186】

スキーム11

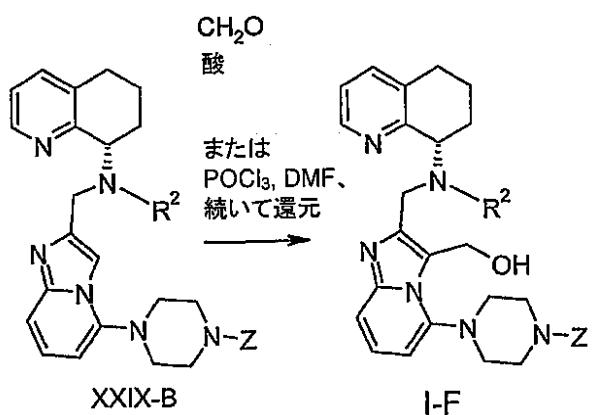
## 【化23】



## 【0187】

式(I-F)の化合物は、前述のスキームに関して概説したようにヒドロキシメチル化により式(XXIX-B)の化合物から形成することができる。

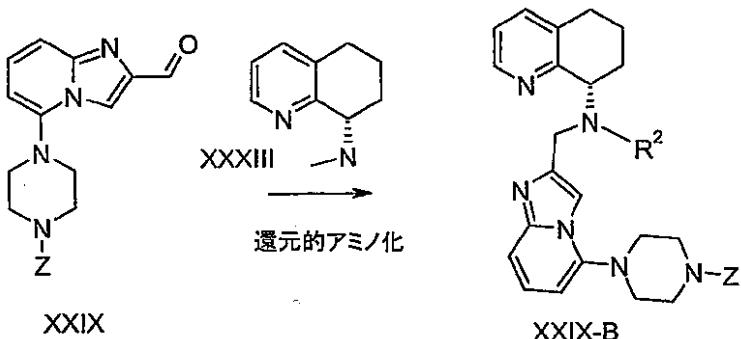
## 【化24】



## 【0188】

式(XXIX-B)の化合物は、還元的アミノ化により、式(XXIX)および式(XXXIII)の化合物から調製することができる。

## 【化25】



## 【0189】

還元的アミノ化は、還元剤の存在下、不活性溶媒中で実施することができる。この反応は50～150℃に加熱してもよく、あるいは周囲温度で実施してもよい。好適な溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、トルエン等が挙げられる。還元剤は、一般には、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等である。この反応は、場合により、酢酸などの酸の存在下で実施することができる。式(XXXIII)の化合物は、還元的アミノ化、次いで、スキーム10に関して記載した条件と同様の条件を使用する脱保護を行うことにより、式(XXX)の化合物から調製することができる。式(XXIX)の化合物は、スキーム10に関して記載した方法と同様の方法で調製することができる。別のエナンチオマーは、当業者に明らかであるように、同様の方法で調製することができる。

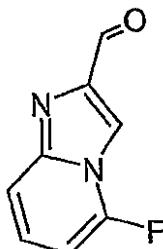
20

## 【実施例】

## 【0190】

実施例1：5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(中間体)

## 【化26】



30

## 【0191】

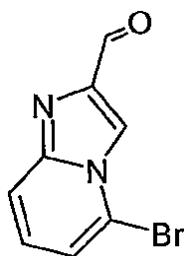
6-フルオロ-2-ピリジンアミン(Tetrahedron, 2002, 58, 489、これに関して、参照により組み入れるものとする)(2.8g、25mmol)のエチレングリコールジメチルエーテル(28mL)溶液に、1,1,3-トリクロロアセトン(7.9mL、75mmol)を添加した。この混合物を15時間室温で攪拌し、得られた沈殿物を濾過により回収し、エチルアルコール(8mL)中で4時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮し、ジクロロメタンに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を単離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。得られた固体を炭酸カルシウム水溶液で2時間還流し、室温まで冷却し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮したところ、1.4g(34%収率)の5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒドが黄褐色の固体として得られた。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 10.16 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.59 (m, 1H); TLC (10% 2Mアンモニアを含むメチルアルコール～酢酸エチル) R<sub>f</sub>=0.60。

40

## 【0192】

実施例2：5-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(中間体)

## 【化27】



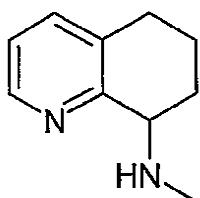
## 【0193】

2-アミノ-6-ブロモピリジン(10g、58mmol)のエチレングリコールジメチルエーテル(66mL)溶液に、トリクロロアセトン(18mL、173mmol)中を添加した。混合物を70℃で15時間攪拌し、得られた沈殿物を濾過により回収し、エチルアルコール(50mL)中で7時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮し、ジクロロメタンに溶解させ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を単離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。得られた固体を炭酸カルシウム水溶液中で1.5時間還流し、室温まで冷却し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮したところ、6.6g(50% 収率)の5-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒドがオレンジ色の固体として得られた。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 10.16 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.16 (m, 1H); TLC (10% 水酸化アンモニウム～アセトニトリル) R<sub>f</sub>=0.44。

## 【0194】

実施例3：N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

## 【化28】



## 【0195】

6,7-ジヒドロ-8(5H)-キノリノン(上述の一般法で記載したもの)(1.5g、10mmol)のジクロロエタン(50mL)溶液に、メチルアミン(テトラヒドロフラン中2M、10mL、20mmol)、酢酸(580 μL、10mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(4.3g、20mmol)を添加した。混合物を室温で15時間攪拌し、次いで、シリカグラフを通過させて濾過し、10% 水酸化アンモニウム～アセトニトリルですすいだ。溶媒を除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0～10% 水酸化アンモニウム～アセトニトリル)によって精製したところ、1.4g(85% 収率)のN-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンが黄色油状物として得られた。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.37 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 3.64 (t, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.75 (m, 2H); MS m/z 163 (M+1)。

## 【0196】

実施例4：N-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

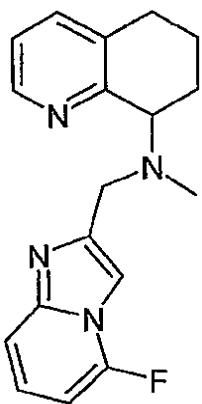
10

20

30

40

## 【化29】



10

## 【0197】

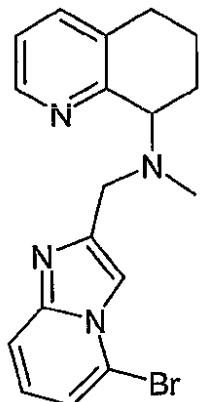
N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(340mg、2.1mmol)および5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(344mg、2.1mmol)のジクロロエタン(10mL)溶液に、酢酸(120 μL、2.1mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.3g、6.3mmol)を添加した。この混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、シリカグラフを通過させて濾過し、10%水酸化アンモニウム～アセトニトリルですすいだ。溶媒を除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0～10%水酸化アンモニウム～アセトニトリル)によって精製したところ、0.6g(93%収率)のN-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンが黄褐色固体として得られた。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.53 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.03 (m, 3H), 1.70 (m, 1H); MS m/z 311 (M+1)。

20

## 【0198】

実施例5：N-[(5-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

## 【化30】



30

## 【0199】

N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(500mg、3.1mmol)および5-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(770mg、3.4mmol)のジクロロエタン(17mL)溶液に、酢酸(180 μL、3.1mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(2.0g、9.3mmol)を添加した。この混合物を室温で15時間攪拌し、次いで、シリカグラフを通過させて濾過し、10%水酸化アンモニウム～アセトニトリルですすいだ。溶媒を除去し、残渣をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させたところ、1.1g(99%収率)のN-[(5-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンがオレンジ色油状物として得られた。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.50 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.

40

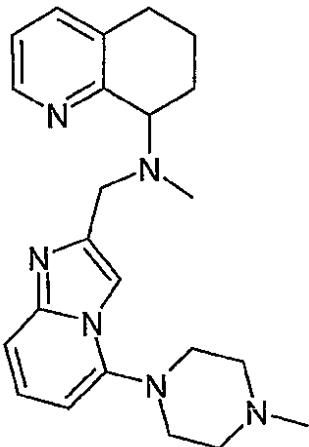
50

12 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.68 (m, 1H); MS m/z 372 (M+1)。

**【0200】**

実施例6：N-メチル-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

**【化31】**



10

**【0201】**

N-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(150mg、0.48mmol)の1-メチルピペラジン(270 μL、2.4mmol)純溶液に、200 のマイクロ波を20分間照射した。反応混合物を濃縮し、分取クロマトグラフィー(0~30%アセトニトリル水；0.1%トリフルオロ酢酸)によって精製し、次いで、酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させたところ、125mg(67%収率)の黄色油状物が得られた。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.52 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.23 (dd, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.13 (s, 4H), 2.82 (m, 2H), 2.65 (s, 4H), 2.40 (s, 6H), 2.01 (m, 3H), 1.70 (m, 1H); MS m/z 391 (M+1)。

20

**【0202】**

あるいは：

N-メチル-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、還元的アミノ化によっても調製することができる。N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(44mg、0.27mmol)および5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(69mg、0.30mmol)のジクロロエタン(1.4mL)溶液を、冰酢酸(15 μL、0.27mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(172mg、0.81mmol)で処理した。この混合物を室温で15時間攪拌し、次いで、シリカグラフを通過させて濾過し、10% 2Mのアンモニアを含むメタノール～酢酸エチルですすいだ。反応混合物を濃縮し、分取クロマトグラフィー(0~70%アセトニトリル～水；0.1%トリフルオロ酢酸)によって精製し、次いで、酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させたところ、9mg(9%収率)の黄色油状物が得られた。

30

40

**【0203】**

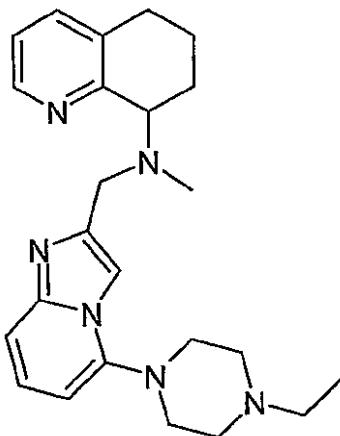
このラセミ化合物をSFCによって分離させ、R異性体およびS異性体を取得することもできる。ラセミ型のN-メチル-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンを、HP1100ダイオードアレイ検出器を備えたBerger analytical SFCでR異性体およびS異性体へ分離した。試料は、下記条件下で230nmにてモニターした：CO<sub>2</sub>中、15%共溶媒(0.5%ジイソプロピルエチルアミン(v/v)を含む50/50 MeOH/CHCl<sub>3</sub>)、DiaceI AD-Hカラム(Chiral Technologies) 4.6 × 250mm、5umにおいて、1500 psi、27 で全流速 2mL/分。

**【0204】**

50

実施例7：N-{[5-(4-エチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン

【化32】



10

【0205】

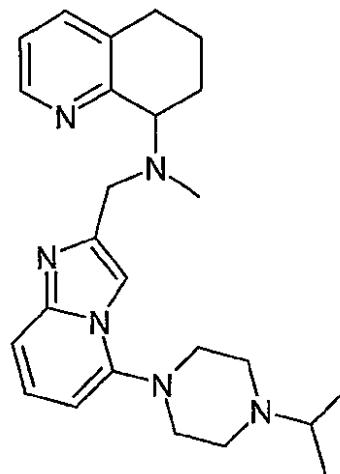
N-{[5-(4-エチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、実施例6に記載した方法と同様の方法でN-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよびN-エチルピペラジンから調製し、黄色油状物(24%収率)を得た。  
1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.49 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.79 (m, 2H), 2.67 (s, 4H), 2.51 (q, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.01 (m, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.12 (t, 3H) ; MS m/z 405 (M+1)。

20

【0206】

実施例8：N-メチル-N-({5-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン

【化33】



30

【0207】

N-メチル-N-({5-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、実施例6に記載した方法と同様の方法でN-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよびイソプロピルピペラジンから調製し、黄色固体(12%収率)を得た。  
1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.53 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.14 (s, 4H), 2.78 (m, 7H), 2.40 (s, 3H), 2.01 (m, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.12 (d, 6H) ; MS m/z 419 (M+1)。

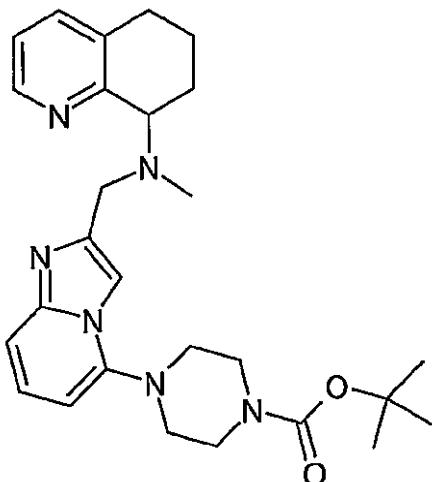
40

50

## 【0208】

実施例9：1,1-ジメチルエチル4-(2-{[メチル(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-1-ピペラジンカルボキシレート

## 【化34】



10

## 【0209】

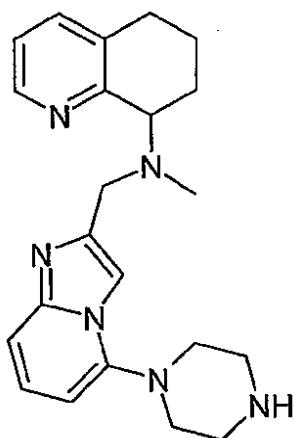
1,1-ジメチルエチル4-(2-{[メチル(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-1-ピペラジンカルボキシレートは、実施例6に記載した方法と同様の方法でN-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよびN-tert-ブトキシカルボニルピペラジンから調製し、黄褐色固体(21%収率)を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.51 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.22 (dd, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.66 (s, 4H), 3.04 (s, 4H), 2.81 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.03 (m, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.49 (s, 9H); MS m/z 477 (M+1)。

20

## 【0210】

実施例10：N-メチル-N-{[5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン

## 【化35】



30

## 【0211】

1,1-ジメチルエチル4-(2-{[メチル(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-1-ピペラジンカルボキシレート(20mg、0.04mmol)のジクロロメタン(300 μL)溶液に、トリフルオロ酢酸(300 μL)を添加した。この混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮し、3:1のジクロロメタン:イソプロピルアルコールで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させたところ、16mg(100%収率)の黄褐色固体が得られた。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.50 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.25 (d, 1H), 4.22 (m, 1

40

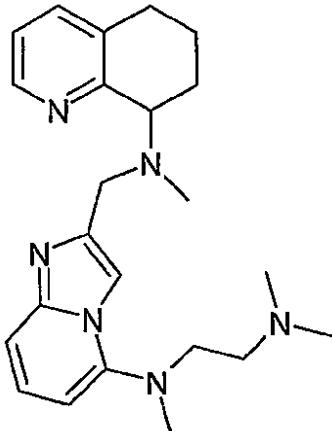
50

H), 4.08 (m, 2H), 3.15 (m, 8H), 2.75 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.04 (m, 3H), 1.68 (m, 1H); MS m/z 377 (M+1)。

【0212】

実施例11：N,N,N'-トリメチル-N'-(2-{[メチル(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-1,2-エタンジアミン

【化36】



10

【0213】

N,N,N'-トリメチル-N'-(2-{[メチル(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-1,2-エタンジアミンは、実施例6に記載した方法と同様の方法でN-[5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよびN,N,N'-トリメチルエチレンジアミンから調製し、黄色油状物(32%収率)を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.48 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.24 (dd, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.52 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (m, 3H), 1.67 (m, 1H); MS m/z 393 (M+1)。

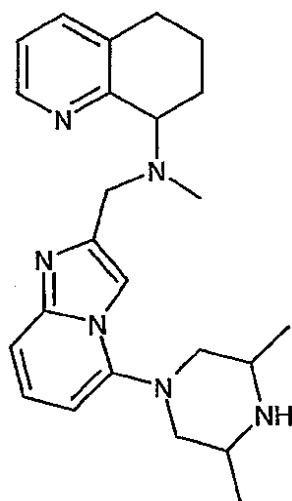
20

【0214】

実施例12：N-{[5-(3,5-ジメチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン

30

【化37】



40

【0215】

N-{[5-(3,5-ジメチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、実施例6に記載した方法と同様の方法でN-[5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよび2,6-ジメチルピペラジンから調製し、黄色油状物(64%収率

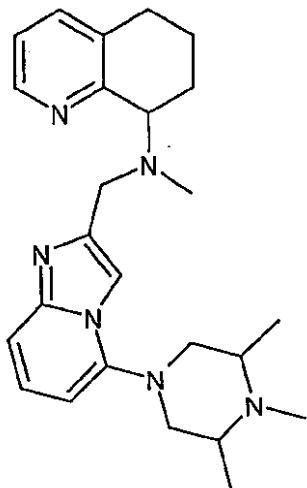
50

)を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.49 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.20 (dd, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 2.04 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.11 (d, 3H), 1.01 (d, 3H); MS m/z 405 (M+1)。

## 【0216】

実施例13 : N-メチル-N-{[5-(3,4,5-トリメチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン

## 【化38】



10

20

30

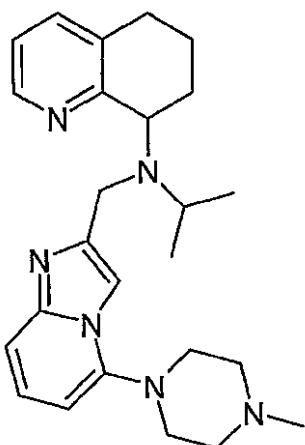
## 【0217】

0 でN-{[5-(3,5-ジメチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(40mg、0.10mmol)のTHF(1mL)溶液に、水素化ナトリウム(油中60%、10mg、0.15mmol)を添加した。この反応物を10分間攪拌し、ヨウ化メチル(5 μL、0.50mmol)で処理し、室温で一晩攪拌した。この反応を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、3:1のジクロロメタン：イソプロピルアルコールへ抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取クロマトグラフィー(0 ~ 40% アセトニトリル～水；0.1% トリフルオロ酢酸)により精製し、次いで、3:1のジクロロメタン：イソプロピルアルコールで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させたところ、12mg(29% 収率)の黄色油状物が得られた。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.52 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.21 (dd, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.62 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.07 (m, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.15 (d, 3H), 1.06 (d, 3H); MS m/z 419 (M+1)。

## 【0218】

実施例14 : N-(1-メチルエチル)-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン

## 【化39】



10

## 【0219】

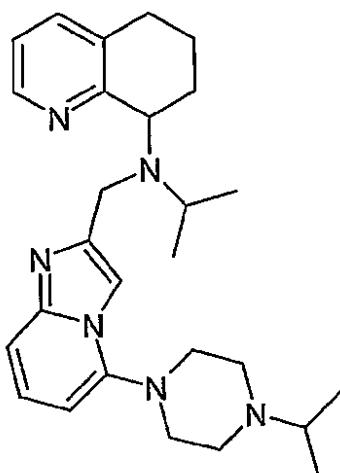
N-(1-メチルエチル)-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、実施例6に記載した方法と同様の方法でN-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-(1-メチルエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよび1-メチルピペラジンから調製し、黄色油状物(39%収率)を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.44 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.10 (s, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.67 (s, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.98 (m, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.12 (dd, 6H); MS m/z 419 (M+1)。

20

## 【0220】

実施例15：N-(1-メチルエチル)-N-({5-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン

## 【化40】



30

## 【0221】

N-(1-メチルエチル)-N-{[5-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、実施例6に記載した方法と同様の方法でN-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-(1-メチルエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよびイソプロピルピペラジンから調製し、黄色油状物(43%収率)を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.44 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.17 (dd, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.10 (s, 4H), 2.77 (m, 5H), 2.62 (m, 2H), 2.01 (m, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.12 (m, 12H); MS m/z 447 (M+1)。

40

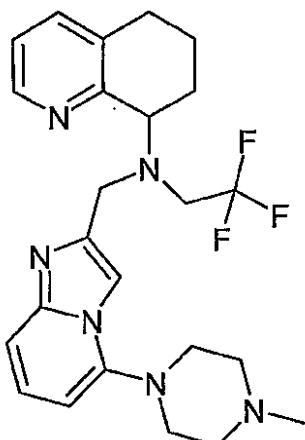
## 【0222】

実施例16：N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル

50

$\text{N}-(2,2,2\text{-トリフルオロエチル})-5,6,7,8\text{-テトラヒドロ-8-キノリンアミン}$ 

【化41】



10

【0223】

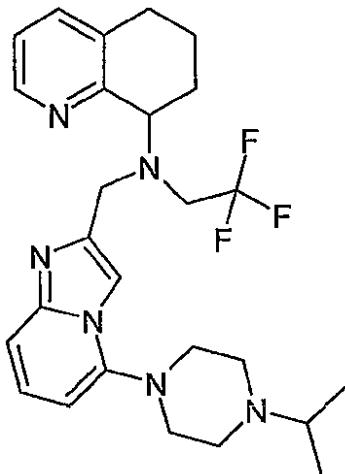
N-{{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、実施例6に記載した方法と同様の方法でN-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよび1-メチルピペラジンから調製し、黄色油状物(48%収率)を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.41 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.23 (dd, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.15 (m, 4H), 2.70 (m, 5H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.78 (m, 2H); MS m/z 459 (M+1)。

20

【0224】

実施例17: N-({5-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン

【化42】



30

【0225】

N-({5-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、実施例6に記載した方法と同様の方法でN-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよびイソブロピルピペラジンから調製し、黄色油状物(43%収率)を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.41 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.22 (dd, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.14 (m, 4H), 2.78 (m, 7H), 2.20 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.13 (d, 6H); MS m/z 459 (M+1)。

40

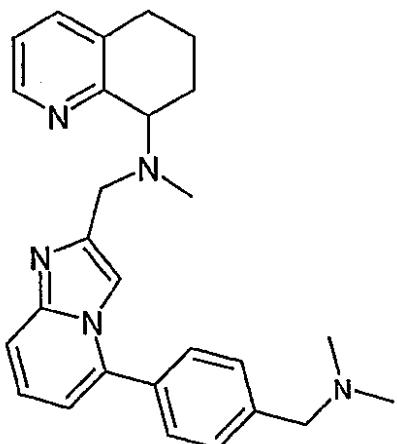
50

$z$  487 ( $M+1$ )。

【0 2 2 6】

実施例18 : N-[ (5-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン

【化43】



10

【0 2 2 7】

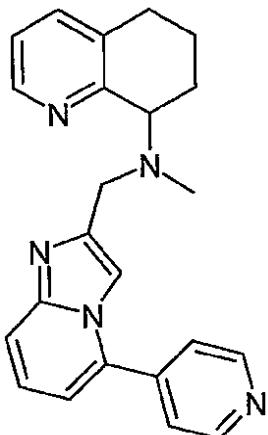
N-[ (5-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(75mg、0.20mmol)、炭酸カリウム(140mg、1.02mmol)、および4-(N,N-ジメチルアミノメチル)フェニルボロン酸ピナコールエステル(120mg、0.46mmol)のエチレングリコールジメチルエーテル(2.9mL)懸濁液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(86mg、0.074mmol)および水(0.11mL)を添加した。反応物を80 $^{\circ}$ Cで15時間加熱し、水で希釈し、酢酸エチルへ抽出し、濃縮し、分取クロマトグラフィー(0~50%アセトニトリル~水；0.1%トリフルオロ酢酸)により精製した。次いで、この精製した生成物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させたところ、30mg(35%収率)の黄色油状物が得られた。 $^1$ H-NMR ( $CDCl_3$ ) : δ 8.40 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.67 (dd, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.10 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.64 (m, 1H) ; MS m/z 426 ( $M+1$ )。

20

【0 2 2 8】

実施例19 : N-メチル-N-{[5-(4-ピリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン

【化44】



40

【0 2 2 9】

N-メチル-N-{[5-(4-ピリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、上記方法と同様の方法でN-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-

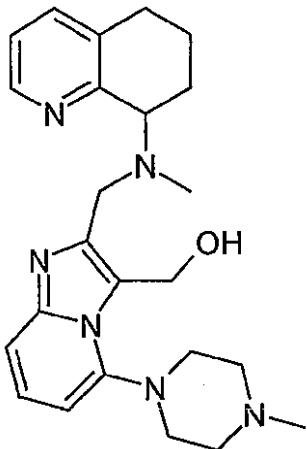
50

a] ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよびピリジン-4-ボロン酸から調製し、黄色油状物(8%収率)が得られた。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.80 (m, 2H), 8.44 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.68 (m, 1H); MS m/z 370 (M+1)。

## 【0230】

実施例20:(5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-{[メチル(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノール

## 【化45】



10

20

30

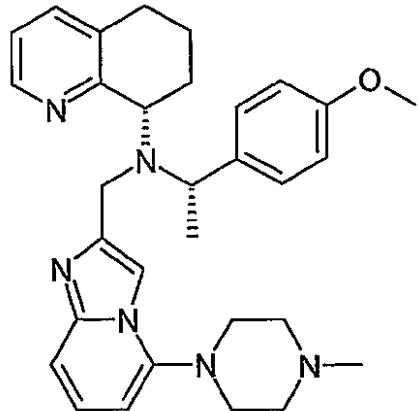
## 【0231】

(5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-{[メチル(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化によりN-メチル-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから調製し、白色固体(30%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.42 (m, 1 H), 7.33-7.29 (m, 2 H), 7.07-6.99 (m, 2 H), 6.39 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 4.08-3.95 (m, 3 H), 3.51 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 3.37 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 2.89 (m, 4 H), 2.76 (m, 1 H), 2.66 (m, 1 H), 2.55-2.47 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.21 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 2.02-1.88 (m, 2 H), 1.67 (m, 1 H); MS m/z 421 (M+1)。

## 【0232】

実施例21:(8S)-N-{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

## 【化46】



40

## 【0233】

A) 6-フルオロ-2-ピリジンアミン：

50

2,6-ジフルオロピリジン(50g、434mmol)の水酸化アンモニウム(200mL、28.0~30.0%)溶液を、スチールボンベ中で105°Cにて15時間加熱した。反応物を氷浴で冷却し、沈殿物を濾過し、冷水ですすぎ、乾燥させたところ、6-フルオロ-2-ピリジンアミン(45.8g、94%収率)が白色固体として得られた。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.53 (m, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.26 (dd, 1H), 4.56 (s, 2H)。

## 【0234】

## B) 2-(ジクロロメチル)-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン :

6-フルオロ-2-ピリジンアミン(67g、0.60mol)のエチレングリコールジメチルエーテル(570mL)溶液を、1,1,3-トリクロロアセトン(190mL、1.80mol)で処理し、85°Cで15時間加熱した。反応物を氷浴で冷却し、沈殿物を濾過し、ヘキサンですすぎ、乾燥させたところ、2-(ジクロロメチル)-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(85g、65%収率)が黄緑色固体として得られた。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.18 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 6.93 (m, 1H)。

10

## 【0235】

## C) 5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド :

2-(ジクロロメチル)-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(103g、470mmol)のエタノール(300mL)および水(600mL)の溶液を酢酸ナトリウム(96g、1.17mol)で処理し、60°Cで2時間加熱した。反応物を冷却し、セライトを通して濾過し、真空で濃縮してエタノールを除去した。水性物をクロロホルムで2回抽出し、有機物を合わせ、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカパッドを通して濾過し、ジクロロメタンおよび酢酸エチルですすぎ、濃縮し、ヘキサンで摩碎し、濾過し、乾燥させたところ、5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(40g、52%収率)が黄褐色固体として得られた。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 10.17 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 6.60 (m, 1H); TLC (10% 2Mアンモニアのメチルアルコール～酢酸エチル) R<sub>f</sub> = 0.60。

20

## 【0236】

## D) (5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノール :

0°Cで5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(80g、490mmol)のメタノール(1L)溶液を、少しずつ水素化ホウ素ナトリウム(24g、640mmol)で処理した。この反応物をゆっくりと室温に戻し、2時間攪拌し、水でクエンチし、濃縮し、3:1のジクロロメタン：イソプロピルアルコールに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、水層を3:1のジクロロメタン：イソプロピルアルコールで4回抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、ヘキサンで摩碎し、濾過したところ、(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノール(76g、93%収率)が褐色固体として得られた。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.59 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.45 (s, 1H)。

30

## 【0237】

## E) [5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メタノール :

(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノール(76g、460mmol)の1-メチルピペラジン(150mL)溶液を70°Cで15時間加熱した。反応混合物を冷却し、1.3Lの塩水に注ぎ入れ、3:1のクロロホルム：イソプロピルアルコールへ抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮し、ヘキサンで共沸し、ジエチルエーテルで摩碎したところ、[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メタノール(101g、90%収率)が黄褐色固体として得られた。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.51 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.17 (s, 4H), 2.68 (s, 4H), 2.42 (s, 3H)。

40

## 【0238】

## F) 5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド :

[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メタノール(101g、410mmol)のクロロホルム(1650mL)溶液を二酸化マンガン(360g、4100mmol)で処理し、72時間

50

室温で搅拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、クロロホルムですすぎ、濃縮したところ、5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(82g、82% 収率)が金色固体として得られた。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 10.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 3.16 (s, 4H), 2.68 (s, 4H), 2.42 (s, 3H)。

### 【0239】

G) (8S)-N-{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン：

(S)-(-)-1-(4-メトキシフェニル)エチルアミン(25g、166mmol)および6,7-ジヒドロ-8(5H)-キノリノン(24g、166mmol)のジクロロメタン溶液を冰酢酸(14mL、249mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(53g、249mmol)で処理した。反応混合物を室温で15時間搅拌し、炭酸ナトリウム(106g、996mmol)で処理し、30分間搅拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、有機層を分離し、水層をさらなるジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(0~3% 2M アンモニアを含むメタノール/ジクロロメタン)によって精製したところ、黄色油状物が得られた。これをヘキサンから結晶化させたところ、(8S)-N-{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(33g、70% 収率)が透明な結晶体として得られた。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.40 (m, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.04 (m, 1H), 6.84 (d, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 4H), 2.73-2.62 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.43 (d, 3H)。

### 【0240】

H) (8S)-N-{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン：

5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(2.83g、11.6mmol)および(8S)-N-{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(3.27g、11.6mmol)のジクロロエタン(40mL)溶液を、冰酢酸(1.0mL、17.4mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(3.68g、17.4mmol、分けて添加)で処理し、室温で15時間搅拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、分離させ、ジクロロメタンでさらに抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0~4% 水酸化アンモニウムを含むアセトニトリル)により精製した。残渣をジクロロメタンに溶解させ、メタノール中の2M アンモニアと搅拌したところ、(8S)-N-{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(5.13g、87% 収率)が浅黄色発泡体として得られた。

### 【0241】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.48 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.60-7.58 (m, 2 H), 7.24-7.18 (m, 2 H), 7.09-7.05 (m, 1 H), 6.97 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1 H), 6.84-6.82 (m, 2 H), 6.21 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.91 (dd, J = 56.9, 17.1 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.19-3.13 (m, 4 H), 2.74 (s, 4 H), 2.67-2.53 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.06 (m, 1 H), 1.85 (m, 2 H), 1.53 (m, 1 H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 3 H); MS m/z 511 (M+1)。

### 【0242】

実施例22：[2-({{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

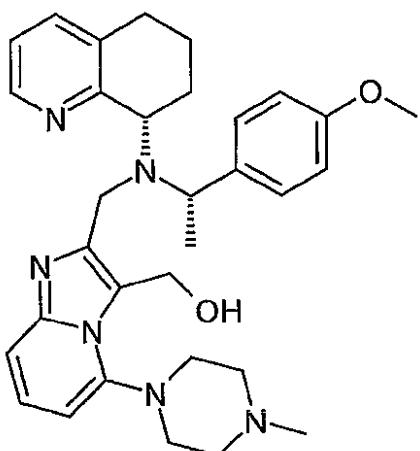
10

20

30

40

## 【化47】



10

## 【0243】

[2-({{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化により(8S)-N-{{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-N-{{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから調製し、オフホワイト色の固体(80% 収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.42 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.28-7.21 (m, 2 H), 7.05-7.01 (m, 1 H), 6.95 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1 H), 6.82-6.80 (m, 2 H), 6.38 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.19 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 4.61 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 4.09-4.06 (m, 2 H), 4.03-3.93 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.63 (m, 2 H), 3.08 (m, 1 H), 2.92-2.80 (m, 4 H), 2.71 (m, 1 H), 2.59-2.52 (m, 2 H), 2.47-2.44 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.32 (m, 1 H), 2.16 (m, 1 H), 1.96 (m, 1 H), 1.55 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); MS m/z 541 (M+1)。

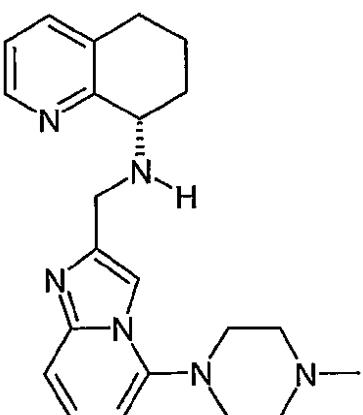
20

## 【0244】

実施例23：(8S)-N-{{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

30

## 【化48】



40

## 【0245】

(8S)-N-{{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-N-{{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(569mg、1.11mmol)のジクロロメタン(11.1mL)溶液をトリフルオロ酢酸(1.11mL)で処理し、室温で4時間攪拌した。反応物を濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わ

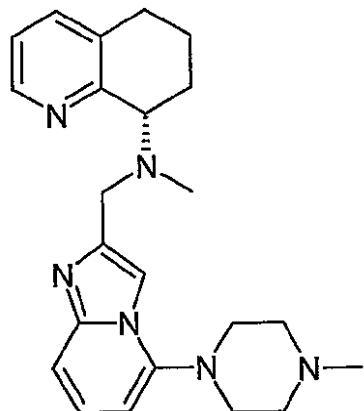
50

せ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮したところ、(8S)-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンが黄色残渣として得られた。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.41 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.27 (dd, 1H), 4.31-4.17 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.15 (m, 4H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.67 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.77 (m, 1H)。

## 【0246】

実施例24：(8S)-N-メチル-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

## 【化49】



10

20

## 【0247】

(8S)-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンをジクロロエタン(10mL)に溶解し、ホルムアルデヒド(166 μL、2.22mmol、水中37重量%溶液)、氷酢酸(96 μL、1.67mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(353mg、1.67mmol)で処理し、室温で15時間攪拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0~10%水酸化アンモニウムを含むアセトニトリル)により精製し、0.276g((8S)-N-((1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル)-N-[(5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから64%収率)の(8S)-N-メチル-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンを浅黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.52 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.23 (dd, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.68 (m, 1H); MS m/z 391 (M+1). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 158.0, 147.0, 146.2, 145.5, 145.2, 136.4, 134.1, 124.7, 121.4, 111.9, 107.9, 98.9, 62.5, 55.0, 55.0, 53.1, 49.5, 49.5, 46.1, 39.0, 29.2, 24.2, 21.1; HRMS : 計算値質量 : 391.2610 ; 実測値質量 : 391.2614 ; 式 : C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>。C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>について計算した分析値 : C, 70.74 ; H, 7.74 ; N, 21.52。実測値 : C, 70.36 ; H, 7.77 ; N, 21.53。

30

40

## 【0248】

あるいは、(8S)-N-メチル-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、以下の方法で合成することができる。

## 【0249】

## A) 5-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド :

リアクターに2-アミノ-6-ブロモピリジン(3.0kg、17.3mol)およびジメトキシエタン(12リットル)を満たし、窒素下で攪拌する。1,1,3-トリクロロアセトン(5.6kg、30.3mol)を

50

少しづつこの25 の溶液に加え、反応溶液を65 のジャケット温度にまで温め、完全であると判断されるまで約2~4時間維持する。反応物を10 まで冷却し、約1時間維持し、濾過する。固体をジメトキシエタン(6リットル)ですすぐ。固体をリアクター中に戻し、ジメトキシエタン(12リットル)および2N HCl(12リットル)で処理し、約75 まで16~20時間または完全であると判断されるまで温める。反応物を約10 まで冷却し、3NのNaOHでpH値を約8に調整する。得られた固体を濾過し、水で洗浄する。この固体を50 で16時間乾燥させ、5-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(2.81kg、72% 収率)を得る。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6) ppm 10.05 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.35 (s, 1 H)。

【0250】

10

B) 5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド

リアクターにN-メチルピペラジン(3.1kg、31mol)およびテトラヒドロフラン(10リットル)を満たし、マイナス20 まで冷却しながら窒素下で攪拌する。n-ブチルリチウム(10.4 L、26.0mol)を、マイナス20 を維持する速度で反応物に加え、内容物を15~30分間攪拌する。5-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(2.79kg、12.4mol)のテトラヒドロフラン(10リットル)のスラリーを、反応物が0 以下に維持される速度で加える。スラリーをさらなるテトラヒドロフラン(6リットル)で洗浄する。反応物を30分間攪拌し、約マイナス10 まで温める。15 以下に維持しながらpH 4.0に達するように6NのHCl溶液を加えて、反応物をクエンチする。反応物をヘプタン(14リットル)で希釈し、層を分離させる。下部層を排出させ、上部の有機層を1NのHCl(2×1.5リットル)で洗浄する。合わせた水層を20 で攪拌し、4NのNaOH溶液でpH 9に調整する。水層を10%のiPrOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 × 28リットル)で抽出し、合わせた有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(14リットル)で洗浄し、25 未満で約3容量まで蒸発させる。イソプロパノール(28リットル)を加え、再度反応物を減圧下で約8.5リットルまで濃縮する。イソプロパノール(17リットル)を加え、良好な攪拌と約25~40 の温度を維持する速度で、反応物をシュウ酸(1.0kg、11.1mol)のイソプロパノール(7リットル)溶液で処理する。反応物を30分間攪拌し、固体を回収し、イソプロパノール(8.5リットル)で洗浄する。固体を50 で乾燥させ、5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(2.25kg、54% 収率)を得る。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6) ppm 10.01 (s, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 7.41 (m, 2 H) 6.65 (m, 1 H) 3.34 (s, 8 H) 2.78 (s, 3 H)。

20

【0251】

30

C) (8S)-N-{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(4.54kg、21.4mol)のジクロロメタン(22リットル)のスラリーを6,7-ジヒドロ-8(5H)-キノリノン(1.8kg、12.3mol)で処理し、続いて(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エタンアミン(1.8kg、11.9mol)で処理し、反応物を22 で24時間激しく攪拌させた。反応物を1NのNaOH(約27リットル)でクエンチし、水層がpH 8に達するようにする。各相を分離し、有機相を1Nの水酸化ナトリウム(約3.5リットル)で処理し、水層がpH 11に達成するようにした。再度各相を分離させた。次いで、ジクロロメタン溶液を最少容量まで濃縮し、ヘプタン(18リットル)で処理した。容量を再度約9リットルまで濃縮した。22 まで冷却することにより沈殿が生じた。懸濁液をさらに0 まで冷却し、濾過した。窒素を用いて真空下で室温にて固体を乾燥させ、(8S)-N-{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンを得た。(2.18kg、63%)。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6) ppm 8.36 (m, 1 H) 7.44 (m, 1 H) 7.29 (m, 2 H) 7.15 (m, 1 H) 6.83 (m, 2 H) 4.00 (m, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.59 - 3.64 (m, 1 H) 2.66 (m, 1 H) 2.64 (s, 1 H) 2.53 (s, 1 H) 1.76 (s, 1 H) 1.64 (s, 1 H) 1.50 (s, 1 H) 1.39 (s, 1 H) 1.24 (m, 3 H)。

40

【0252】

D) (8S)-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(2.44kg、11.5mol)および(8S)-N-{(1S)-1-[4-

50

(メチルオキシ)フェニル]エチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(2.17kg、7.7mol)のジクロロメタン(21.8リットル)のスラリーを5まで冷却する。ホルムアルデヒド溶液(水中37重量%、744ml、10mol)を25以下の温度を維持するようにゆっくりと加える。溶液を22で30分間攪拌する。次いで、時間をかけて加えたトリフルオロ酢酸(7.3リットル、95mol)で反応物をクエンチする。添加が完了したら、反応物を30以下に温め、16時間攪拌する。水(11リットル)を加え、二相を分離させる。水相をジクロロメタン(14リットル)で洗浄し、合わせた有機相を水(2×5.5リットル)で洗浄する。有機相を廃棄する。水相のpH値を6N NaOHを添加することにより8.5~9まで上昇させ、水層をジクロロメタン(3×13リットル)で抽出する。ジクロロメタンをイソプロパノールに換えて最終容量が約7.5リットルに達するようにする。次いで、この溶液をシュウ酸(588g、6.5mol)のイソプロパノール(2.2リットル)溶液で処理し、沈澱を誘導する。2時間攪拌した後、懸濁液を22で濾過し、固体を22で乾燥させて、(8S)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンシュウ酸塩を得た。(1.07kg、55%収率)。

10

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 9.25 (br s, 1H) 8.52 (s, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.39 (s, 1H) 4.39 (s, 1H) 2.82 (s, 2H) 2.65 (s, 3H) 2.50 (s, 1H) 2.32 (s, 1H) 1.99 (s, 1H) 1.80 (s, 1H)；遊離塩基としての(8S)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンについて：<sup>1</sup>

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.37 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.75 (m, 2H)；MS m/z 163 (M+1)。

## 【0253】

E) (8S)-N-メチル-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン

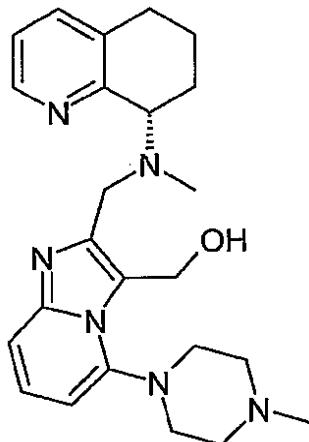
トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.63g、2.97mmol)および(8S)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(0.5g、1.98mmol)のDCM(50ml)のスラリーを20で攪拌する。これに、5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒドオキシレート(0.84g、2.97mmol)を添加し、反応物を20で16時間攪拌させた。次いで、反応物をpH 12に達するように2NのNaOHでクエンチし、各層を分離させた。水層をさらにジクロロメタン(3×10ml)で洗浄し、合わせた有機層を油状物まで蒸発させ、これを高真空中で乾燥させて、(8S)-N-メチル-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンを黄褐色油状物(0.6g、77%)として得た。<sup>1</sup>H NMRは上述の値に匹敵する。

30

## 【0254】

実施例25：[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

## 【化50】



40

## 【0255】

(8S)-N-メチル-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(2.9g、7.4mmol)のホルムアルデヒド(10m

50

L、水中37重量%溶液)および冰酢酸(2.5mL)の溶液を50℃で15時間加熱した。反応混合物を冷却し、ジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を単離し、水層をジクロロメタン/イソプロピルアルコールで3回洗浄した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0~10%水酸化アンモニウムを含むアセトニトリル)により精製し、2.1g(68%収率)の[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-(メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールを白色固体として得た。この固体をジクロロメタンおよびキサンから再結晶化した。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.42 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.29 (m, 2H), 4.01 (m, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.90 (m, 4H), 2.78 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.68 (m, 1H); MS m/z 443 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 157.1, 148.4, 147.2, 146.2, 145.5, 136.9, 134.3, 125.2, 124.4, 121.7, 113.7, 102.0, 61.9, 55.11, 54.9, 54.0, 53.6, 51.9, 51.7, 46.3, 36.9, 29.4, 21.6, 21.5。

【 0 2 5 6 】

高分解能MS：計算値質量：421.2710；実測値質量：421.2707；式： $C_{24}H_{33}N_6O$ 。

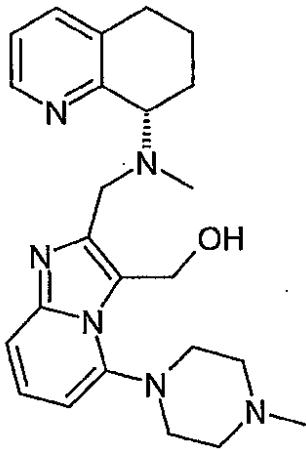
【 0 2 5 7 】

$C_{24}H_{32}N_6O$ について計算した分析値：C、68.54；H、7.67；N、19.98。実測値：C、68.26；H、7.72；N、19.89。絶対立体化学についてはX線によって確認した。

【 0 2 5 8 】

実施例26：[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

【化 5 1】



【 0 2 5 9 】

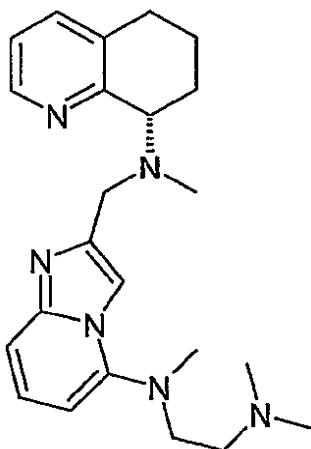
トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.86kg)および(8S)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンシュウ酸塩(1.3kg、5.15mol)のジクロロメタン(13リットル)のスラリーを20℃で攪拌する。5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒドシュウ酸塩(2.07Kg、6.18mol)およびトリエチルアミン(1.25kg、12.4mol)のジクロロメタン(6.5リットル)の溶液を、30℃以下の温度を維持する速度でこの反応物に加える。この反応物を20℃で16時間攪拌する。次いで、pHが12に達するように反応物を2N NaOHでクエンチした(約13リットル)。メタノール(約6リットル)を加え、二層を形成させる。下部有機層を分離し、水層をジクロロメタンで洗浄した(4×5リットル)。合わせた有機層を最小攪拌容量まで蒸発させ、溶媒を水と交換し最終濃度が6.5リットルとなるようにした。この溶液を40℃に維持し、37%の水性ホルマリン溶液で処理した(2.7リットル、35mol)。溶液を40℃で24時間攪拌させ、追加のホルマリン溶液をえた(1.35リットル、18mol)。反応物を72時間攪拌させ、次いで、25℃まで冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(5.2リットル容量)およびジクロロメタン(6.5リットル)で処理した。各層を分離させ、水層をさらなるジクロロメタン(2×6.5リットル)で洗浄した。合わせた有機層を重炭酸

ナトリウム溶液(4リットル)で洗浄し、次いで、この有機層をシリカゲル60床(3.9kg)を通して濾過した。シリカ床をさらなるジクロロメタン(3×6.5リットル)で洗浄し、合わせた有機溶媒を最小攪拌容量まで蒸発させた。酢酸エチル(13リットル)を加え、溶媒を再度6.5リットルの最終濃度まで蒸発させた。この溶液をゆっくり冷却したところ、結晶が生じた。固体を濾過し、酢酸エチル(2.6リットル)ですすいだ。固体を45℃で乾燥させたところ、[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールが得られた。(1.15kg、53%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 7.47 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.12 (s, 2 H) 6.53 (s, 1 H) 5.95 (s, 1 H) 5.09 (s, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 3.30 (s, 4 H) 2.77 (s, 5 H) 2.64 (s, 1 H) 2.47 (s, 1 H) 2.27 (s, 5 H) 2.01 (s, 4 H) 1.89 (s, 2 H) 1.58 (s, 1 H)。<sup>10</sup>

## 【0260】

実施例27：N,N,N'-トリメチル-N'-[2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]-1,2-エタンジアミン(中間体)

## 【化52】



10

20

## 【0261】

N,N,N'-トリメチル-N'-[2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]-1,2-エタンジアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で熱置換により(8S)-N-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよびN,N,N'-トリメチルエチレンジアミンから調製し、黄色油状物(64%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.46 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J = 7.3, 4.8 Hz, 1 H), 6.22 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.91 (s, 2 H), 3.14 (m, 2 H), 2.82 (s, 3 H), 2.77 (m, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 2.49 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.17 (s, 6 H), 2.07-1.95 (m, 3 H), 1.63 (m, 1 H); MS m/z 393 (M+1)。<sup>30</sup>

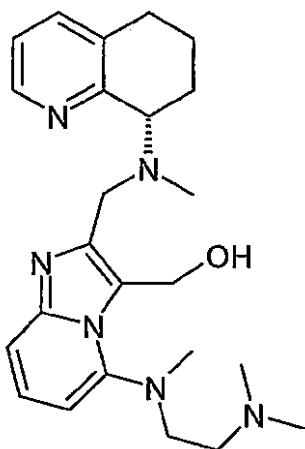
30

## 【0262】

実施例28：[5-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

40

## 【化53】



10

## 【0263】

[5-[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化によりN,N,N'-トリメチル-N'-(2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-1,2-エタンジアミンから調製し、黄色固体(48%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.49-8.41 (m, 1 H), 7.36-7.29 (m, 2 H), 7.09-6.98 (m, 2 H), 6.41 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.15-4.89 (m, 2 H), 4.06-3.80 (m, 3 H), 3.29 (m, 1 H), 3.09 (m, 1 H), 2.82-2.75 (m, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.49-2.41 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.16-2.13 (m, 6 H), 2.03-1.96 (m, 3 H), 1.67 (m, 1 H); MS m/z 423 (M+1)。

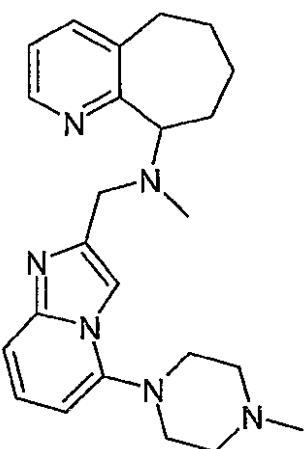
20

## 【0264】

実施例29：N-メチル-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-アミン(中間体)

30

## 【化54】



40

## 【0265】

A) 6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール：

6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン(26.32g、179mmol)の冰酢酸(100mL)溶液に、30%過酸化水素水溶液(36mL)を添加し、混合物を70℃で16時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解させた。固体の炭酸ナトリウム(100g)を加え、混合物を2時間攪拌した。固体を濾過し、洗液を濃縮した。残渣を無水酢酸(400mL)に溶解し、混合物を90℃で48時間加熱した。混合物を濃縮し、残渣を水(500mL)に溶解し、炭酸カリウム(50g)を注意深く分けながら加えた。メタノール(20mL)を加え、混合物を70℃で16時間加熱した。混合物を冷却し、150mLのジクロロメタンで3回抽出した。有機層を合わせて濃縮した。残渣を、1%~2%勾配の2Mアンモニア/メタノールを含むジクロロメタンで溶出するシリカクロマトグラフィーにより精製した。適切な画分を濃縮したところ、

50

6.97g(24%)の6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オールを得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.2 (m, 1 H), 1.4 (m, 1 H), 1.8 (m, 1 H), 2.0 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 2.2 (m, 1 H), 2.7 (m, 2 H), 4.8 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 5.9 (s, 1 H), 7.1 (dd, J=7.5, 4.9 Hz, 1 H), 7.4 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 8.4 (d, J=4.8 Hz, 1 H); MS m/z 164 (M+1)。

## 【0266】

## B) 5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オン:

ジクロロメタン(150mL)に溶解した2M 塩化オキサリルのジクロロメタン(23mL、46mmol)の-78 溶液に、ジメチルスルホキシド(7.1mL、100mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液を加えた。混合物を10分間攪拌し、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール(6.9g、42mmol)のジクロロメタン(30mL)溶液を滴下添加した。混合物を30分間攪拌し、トリエチルアミン(21g、210mmol)を滴下添加した。混合物を室温まで温め、1時間攪拌した。混合物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。濃縮時に固体が形成され、濾過した。洗液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで溶出するシリカクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を濃縮し、5.12g(74%)の5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オンを得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.9 (m, 4 H), 2.8 (m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 7.3 (m, 1H), 7.6 (d, 1 H), 1.9 (d, 1 H); MS m/z 162 (M+1)。

## 【0267】

## C) N-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-アミン:

N-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-アミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で還元的アミノ化により5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オンおよびメチルアミンから調製し、23mg(38% 収率)の黄色油状物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.33 (m, 1 H), 7.33 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J = 7.3, 4.9 Hz, 1 H), 3.75 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 2.81 (m, 1 H), 2.73 (m, 1 H), 2.59 (s, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 1.98 (m, 2 H), 1.77 (m, 2 H), 1.43 (m, 2 H)。

## 【0268】

## D) N-メチル-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-アミン:

N-メチル-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-アミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で還元的アミノ化によりN-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-アミンおよび5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒドから調製し、34mg(64% 収率)の白色油状物を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.36 (m, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.39-7.31 (m, 2 H), 7.15 (dd, J = 9.0, 7.2 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 1 H), 6.28 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.88-3.62 (m, 4 H), 3.19 (s, 4 H), 2.71 (s, 4 H), 2.55 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.26 (m, 2H), 1.95 (m, 1 H), 1.80 (m, 2 H), 1.48 (m, 1 H); MS m/z 405 (M+1)。

## 【0269】

## 実施例30: (5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-{[メチル(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノール

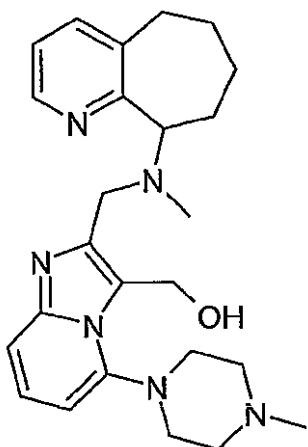
10

20

30

40

## 【化55】



10

## 【0270】

(5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-{[メチル(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化によりN-メチル-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-アミンから調製し、白色固体(85%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 7.38-7.33 (m, 2 H), 7.11-7.07 (m, 1 H), 7.04 (dd, J = 7.3, 4.9 Hz, 1 H), 6.42 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.16 (dd, J = 43.5, 13.7 Hz, 2 H), 4.01 (m, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 3.74 (m, 1 H), 3.39-3.31 (m, 2 H), 3.20 (m, 1 H), 2.95-2.88 (m, 4 H), 2.64 (m, 1 H), 2.50-2.43 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.10 (m, 1 H), 2.01-1.97 (m, 2 H), 1.77-1.71 (m, 2 H), 1.63 (m, 1 H); MS m/z 435 (M+1).

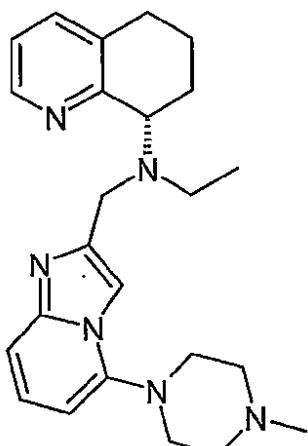
20

## 【0271】

実施例31：(8S)-N-エチル-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

30

## 【化56】



40

## 【0272】

(8S)-N-エチル-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で脱保護および還元的アミノ化により(8S)-N-{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよびアセトアルデヒドから調製し、浅黄色油状物(19%収率、2工程)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.24-7.23 (m, 1 H), 7.10-7.06 (m, 1 H), 7.00 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1 H), 6.21 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.21 (m, 1 H), 4.01-

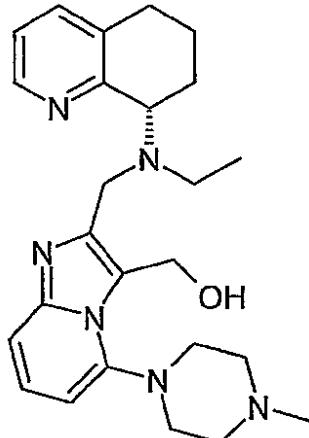
50

3.83 (m, 2 H), 3.12 (s, 4 H), 2.90-2.82 (m, 2 H), 2.79-2.72 (m, 2 H), 2.66 (s, 4 H), 2.40 (s, 3 H), 2.14 (m, 1 H), 2.02-1.88 (m, 2 H), 1.64 (m, 1 H), 1.07 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS m/z 405 (M+1)。

## 【0273】

実施例32：[2-({エチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

## 【化57】



10

## 【0274】

[2-({{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール(166mg、0.31mmol)のジクロロメタン(1mL)の溶液をトリフルオロ酢酸(0.5mL)で処理し、室温で1.25時間攪拌した。反応物を濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0~10%水酸化アンモニウムを含むアセトニトリル)によって精製したところ、31mg(25%収率)の脱保護中間体(5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-{[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニルアミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノールが得られた。この中間体(30mg、0.074mmol)をジクロロエタン(750 μL)に溶解し、アセトアルデヒド(8.3 μL、0.15mmol)、氷酢酸(6.3 μL、0.11mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(24mg、0.11mmol)で処理し、室温で15時間攪拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、分取クロマトグラフィー(0~10%水酸化アンモニウムを含むアセトニトリル)によって精製したところ、22mg(69%収率)の[2-({エチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールが白色固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.31-7.26 (m, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 6.98 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1 H), 6.40 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 5.52 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 5.20 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 4.19 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 3.89-3.85 (m, 2 H), 3.75 (m, 1 H), 3.18 (m, 1 H), 3.00-2.88 (m, 3 H), 2.80-2.71 (m, 2 H), 2.65-2.56 (m, 2 H), 2.51-2.45 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.38-2.33 (m, 2 H), 1.97 (m, 1 H), 1.79 (m, 1 H), 1.59 (m, 1 H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS m/z 435 (M+1)。

30

## 【0275】

あるいは、[2-({エチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、ヒドロキシメチル化により実施例31の化合物、(8S)-N-エチル-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから製造することができる。

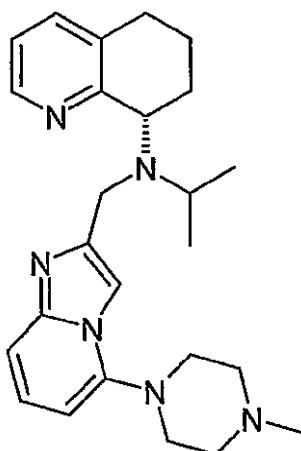
## 【0276】

実施例33：(8S)-N-(1-メチルエチル)-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-

50

## a] ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

【化58】



10

【0277】

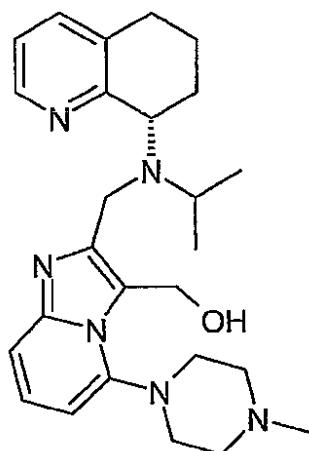
(8S)-N-(1-メチルエチル)-N-{(5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で脱保護および還元的アミノ化により(8S)-N-{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-N-[(5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよびアセトンから調製し、浅黄色油状物(50% 収率、2工程)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.24-7.18 (m, 2 H), 7.06-7.02 (m, 1 H), 6.96 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1 H), 6.17 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 3.92 (dd, J = 29.9, 16.6 Hz, 2 H), 3.20-3.14 (m, 1 H), 3.10 (s, 4 H), 2.81-2.73 (m, 2 H), 2.66 (s, 4 H), 2.41 (s, 3 H), 2.03-1.93 (m, 3 H), 1.63 (m, 1 H), 1.12 (m, 6 H); MS m/z 419 (M+1)。

20

【0278】

実施例34 : [2-((1-メチルエチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ]メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

【化59】



30

【0279】

[2-((1-メチルエチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ]メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法で脱保護および還元的アミノ化により[2-((1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ]メチル]-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールおよびアセトンから調製し、白色固体(39% 収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31 (s, 1 H), 7.31-7.25 (m, 2 H), 7.05 (m, 1 H), 6.96 (m, 1 H), 6.40 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.55 (d, J = 13.0 Hz, 1 H), 5.14-5.11 (m, 1 H), 4.20-4.16 (m, 1 H), 4.00-3.97 (m,

40

50

1 H), 3.83-3.79 (m, 2 H), 3.12 (m, 1 H), 3.01 (m, 1 H), 2.93-2.88 (m, 2 H), 2.81-2.70 (m, 3 H), 2.65-2.58 (m, 2 H), 2.51-2.44 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 1.97 (m, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 1.57 (m, 1 H), 1.19 (m, 6 H); MS m/z 449 (M+1)。

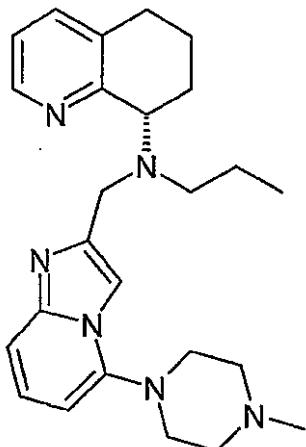
## 【0280】

あるいは、[2-((1-メチルエチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル]-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、ヒドロキシメチル化により(8S)-N-(1-メチルエチル)-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから製造することができる。

## 【0281】

実施例35：(8S)-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

## 【化60】



## 【0282】

(8S)-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で脱保護および還元的アミノ化により(8S)-N-{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよびプロピオニアルデヒドから調製し、浅黄色油状物を得た(40%収率、2工程)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.24-7.22 (m, 1 H), 7.08-7.04 (m, 1 H), 6.99 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1 H), 6.20 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.16 (m, 1 H), 3.94 (dd, J = 62.0, 15.2 Hz, 2 H), 3.12 (s, 4 H), 2.77-2.60 (m, 8 H), 2.39 (s, 3 H), 2.11 (m, 1 H), 1.99-1.86 (m, 2 H), 1.47 (m, 2 H), 1.62 (m, 1 H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); MS m/z 419 (M+1)。

## 【0283】

実施例36：[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({プロピル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

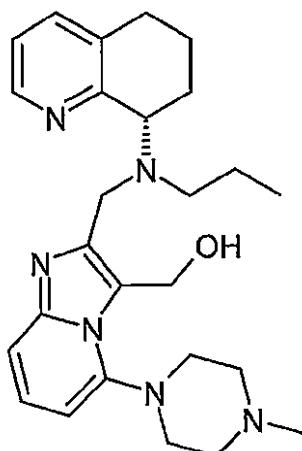
10

20

30

40

## 【化61】



10

## 【0284】

[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-(プロピル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法で脱保護および還元的アミノ化により[2-({(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル]-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールおよびプロピオンアルデヒドから調製し、白色固体(64%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 7.32-7.26 (m, 2 H), 7.06 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1 H), 6.98 (dd, J = 7.7, 4.7 Hz, 1 H), 6.41 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.52 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 5.17 (d, J = 13.0 Hz, 1 H), 4.20 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 3.90 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 3.77 (m, 1 H), 3.17 (m, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 2.91 (m, 2 H), 2.77 (m, 2 H), 2.62 (m, 2 H), 2.49 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.35 (m, 2 H), 2.20 (m, 1 H), 1.98 (m, 1 H), 1.81 (m, 1 H), 1.64-1.56 (m, 3 H), 0.78 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); MS m/z 449 (M+1)。

20

## 【0285】

あるいは、[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-(プロピル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、ヒドロキシメチル化により(8S)-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから製造することができる。

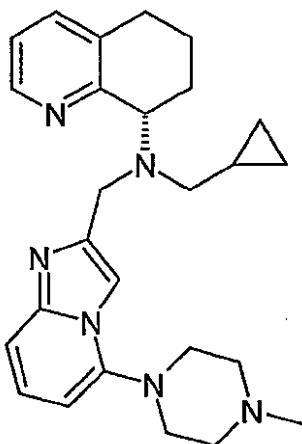
30

## 【0286】

実施例37：(8S)-N-(シクロプロピルメチル)-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

40

## 【化62】



## 【0287】

50

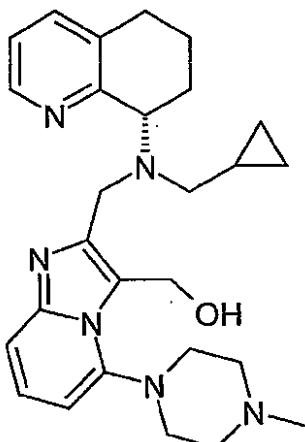
(8S)-N-(シクロプロピルメチル)-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で脱保護および還元的アミノ化により(8S)-N-{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよびシクロプロパンカルボキサルデヒドから調製し、浅黄色油状物を得た(14% 収率、2工程)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

8.47 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.30-7.26 (m, 2 H), 7.08 (dd, J = 8.9, 7.2 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J = 7.5, 4.7 Hz, 1 H), 6.22 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.36 (m, 1 H), 4.17-3.94 (m, 2 H), 3.13 (s, 4 H), 2.81-2.74 (m, 2 H), 2.67 (s, 4 H), 2.57-2.51 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.18 (m, 1 H), 2.00-1.88 (m, 2 H), 1.65 (m, 1 H), 0.95 (m, 1 H), 0.44-0.37 (m, 2 H), 0.11-0.05 (m, 2 H); MS m/z 431 (M+1)。 10

### 【0288】

実施例38：[2-({(シクロプロピルメチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

### 【化63】



20

### 【0289】

[2-({(シクロプロピルメチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法で脱保護および還元的アミノ化により[2-({(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールおよびシクロプロパンカルボキサルデヒドから調製し、白色固体(69% 収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.37 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 7.33-7.26 (m, 2 H), 7.07 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 1 H), 6.99 (dd, J = 7.5, 4.7 Hz, 1 H), 6.42 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 5.54 (d, J = 13.0 Hz, 1 H), 5.31 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 4.47 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 3.92-3.89 (m, 2 H), 3.78 (m, 1 H), 3.18 (m, 1 H), 3.01-2.89 (m, 3 H), 2.83-2.71 (m, 2 H), 2.64-2.58 (m, 2 H), 2.50 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.36-2.29 (m, 2 H), 2.16 (m, 1 H), 1.99-1.86 (m, 2 H), 1.76 (m, 1 H), 1.59 (m, 1 H), 1.06 (m, 1 H), 0.58 (m, 1 H), 0.39 (m, 1 H), 0.11 (m, 1 H), 0.03 (m, 1 H); MS m/z 461 (M+1)。 40

### 【0290】

あるいは、[2-({(シクロプロピルメチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、ヒドロキシメチル化により(8S)-N-(シクロプロピルメチル)-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから製造することができる。

### 【0291】

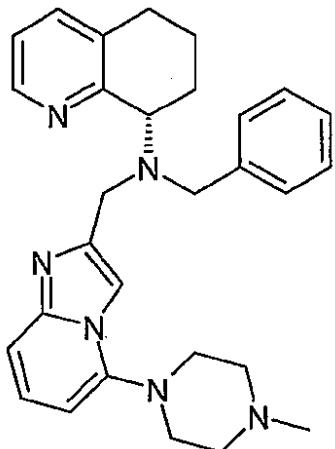
30

40

50

実施例39 : (8S)-N-{{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-(フェニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)}

【化64】



10

【0292】

(8S)-N-{{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-(フェニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で脱保護および還元的アミノ化により(8S)-N-{{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-N-{{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよびベンズアルデヒドから調製し、オレンジ色油状物を得た(88% 収率、2工程)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.51 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.52-7.50 (m, 2 H), 7.28-7.22 (m, 4 H), 7.14 (m, 1 H), 7.08-7.04 (m, 1 H), 7.00 (dd, J = 7.7, 4.7 Hz, 1 H), 6.18 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 4.16 (m, 1 H), 4.11-3.77 (m, 4 H), 3.10 (s, 4 H), 2.80-2.72 (m, 2 H), 2.66 (s, 4 H), 2.42 (s, 3 H), 2.15 (m, 1 H), 2.00-1.91 (m, 2 H), 1.62 (m, 1 H); MS m/z 467 (M+1)。

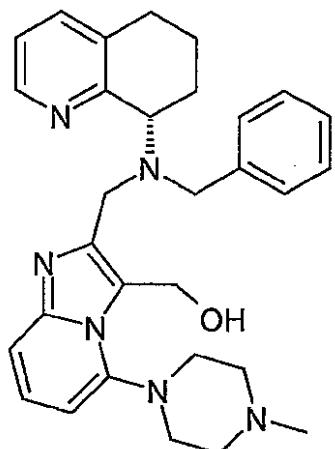
20

【0293】

実施例40 : [5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({(フェニルメチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

30

【化65】



40

【0294】

[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({(フェニルメチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、本明細書で記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化により(8S)-N-{{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-(フェニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから調製し、オフホワイト色の固体(42% 収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.51 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.37-7

50

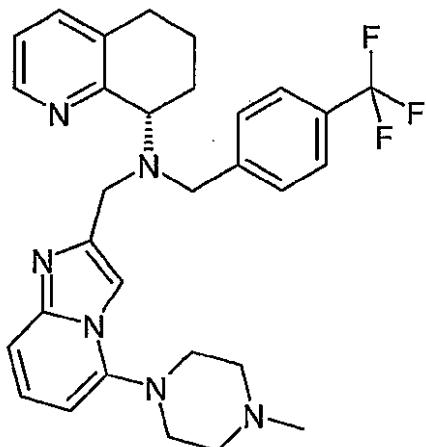
.29 (m, 3 H), 7.27-7.23 (m, 1 H), 7.07-7.01 (m, 3 H), 6.41 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 5.33 (d, J = 12.2 Hz, 1 H), 4.75 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 4.02 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 3.82 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 3.74 (m, 1 H), 3.56 (d, J = 13.0 Hz, 1 H), 3.34 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 3.03 (m, 1 H), 2.95-2.90 (m, 2 H), 2.87-2.75 (m, 3 H), 2.66-2.57 (m, 2 H), 2.48-2.44 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.02-1.94 (m, 2 H), 1.61 (m, 1 H); MS m/z 497 (M+1)。

## 【0295】

実施例41：(8S)-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

10

## 【化66】



20

## 【0296】

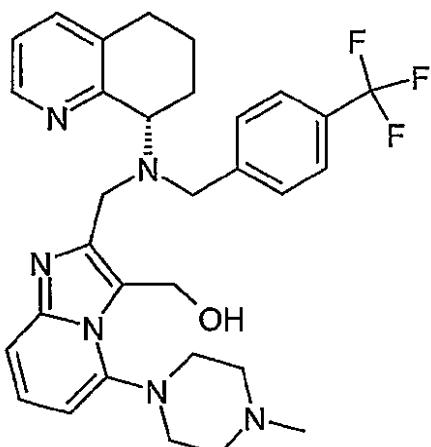
(8S)-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で脱保護および還元的アミノ化により(8S)-N-{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよび4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドから調製し、オレンジ色の油状物を得た(86% 収率、2工程)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.52-8.46 (m, 1 H), 7.65-7.59 (m, 3 H), 7.47-7.40 (m, 2 H), 7.31-7.19 (m, 2 H), 7.10-6.98 (m, 2 H), 6.21-6.15 (m, 1 H), 4.18-4.07 (m, 2 H), 4.00-3.94 (m, 2 H), 3.81 (m, 1 H), 3.07 (s, 4 H), 2.80-2.72 (m, 2 H), 2.63 (s, 4 H), 2.42-2.37 (m, 3 H), 2.18 (m, 1 H), 2.01-1.92 (m, 2 H), 1.64 (m, 1 H); MS m/z 535 (M+1)。

30

## 【0297】

実施例42：{5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}メタノール

【化 6 7】



10

【 0 2 9 8 】

{5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-[((8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル){[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}アミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化により(8S)-N-{[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから調製し、オフホワイト色の固体(85% 収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.32-7.28 (m, 2 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.87 (s, 1 H), 6.40 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 5.35 (m, 1 H), 4.69 (d, J = 13.0 Hz, 1 H), 3.96-3.83 (m, 3 H), 3.71 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 3.59 (d, J = 13.0 Hz, 1 H), 3.42 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 3.03 (m, 1 H), 2.92 (d, J = 11.3 Hz, 2 H), 2.86-2.73 (m, 3 H), 2.66-2.54 (m, 2 H), 2.47-2.43 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.01-1.90 (m, 2 H), 1.60 (m, 1 H); MS m/z 565 (M+1)。

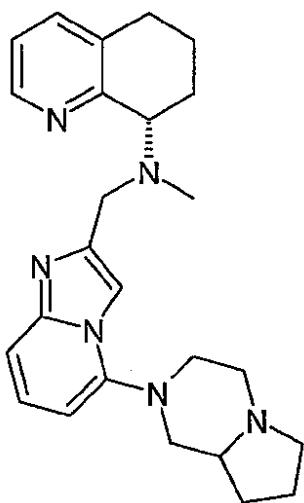
30

【 0 2 9 9 】

実施例43：(8S)-N-{[5-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

30

【化 6 8】



40

【 0 3 0 0 】

(8S)-N-{(5-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で熱置換により(8S)-N-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよび1,4-ジアザビシ

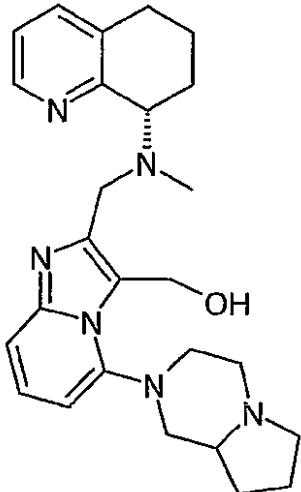
50

クロ[4.3.0]ノナンから調製し、黄色油状物(82%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.47 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.07-7.03 (m, 1 H), 7.01-6.98 (m, 1 H), 6.21 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 3.92 (s, 2 H), 3.47 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 3.38 (d, J = 11.9 Hz, 1 H), 3.13-3.05 (m, 2 H), 2.92-2.73 (m, 2 H), 2.66-2.48 (m, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.28-2.20 (m, 2 H), 2.09 (m, 1 H), 2.00-1.92 (m, 2 H), 1.86-1.60 (m, 4 H), 1.41 (m, 1 H); MS m/z 417 (M+1)。

## 【0301】

実施例44：[5-(ヘキサヒドロピロ口[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-2-(メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

## 【化69】



10

20

30

## 【0302】

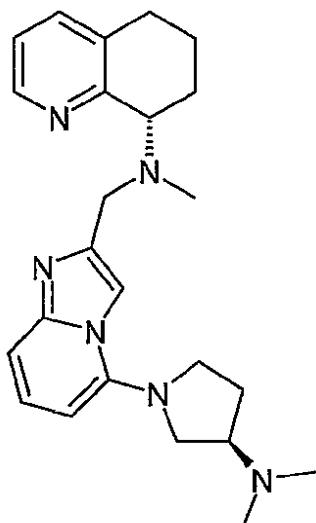
[5-(ヘキサヒドロピロ口[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-2-(メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化により(8S)-N-{(5-(ヘキサヒドロピロ口[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンにより調製し、黄色固体(38%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.42 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 7.07 (m, 1 H), 7.02 (dd, J = 7.5, 4.7 Hz, 1 H), 6.43 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 5.36-5.20 (m, 2 H), 4.08-3.95 (m, 3 H), 3.70-3.41 (m, 2 H), 3.18-3.13 (m, 2 H), 2.90 (m, 1 H), 2.79 (m, 1 H), 2.69-2.62 (m, 2 H), 2.58 (m, 1 H), 2.44 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 2.21 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.03-1.98 (m, 2 H), 1.94-1.87 (m, 2 H), 1.83-1.65 (m, 2 H), 1.46 (m, 1 H); MS m/z 447 (M+1)。

## 【0303】

実施例45：(8S)-N-((5-((3R)-3-((ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

40

## 【化70】



10

## 【0304】

(8S)-N-((5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で熱置換により(8S)-N-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよび(3R)-(+)-3-ジメチルアミノピロリジンから調製し、黄色油状物(73%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.46 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.05-6.98 (m, 2 H), 6.07 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 4.10 (m, 1 H), 3.97 (m, 2 H), 3.54 (m, 1 H), 3.42 (m, 1 H), 3.30-3.22 (m, 2 H), 2.87-2.73 (m, 2 H), 2.62 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.26 (m, 6 H), 2.17-2.10 (m, 2 H), 1.98-1.86 (m, 3 H), 1.62 (m, 1 H); MS m/z 405 (M+1)。

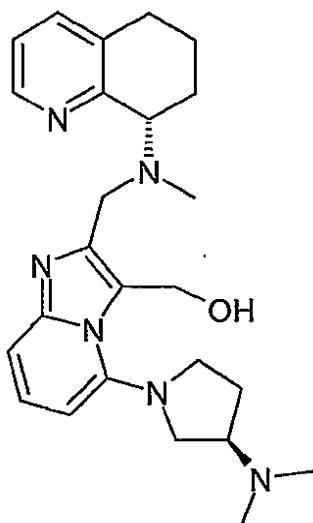
20

## 【0305】

実施例46：[5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-((メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

30

## 【化71】



40

## 【0306】

[5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-((メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、本明細書に記載した同様の方法でヒドロキシメチル化により(8S)-N-((5-[(3R)-3-(ジメチルア

50

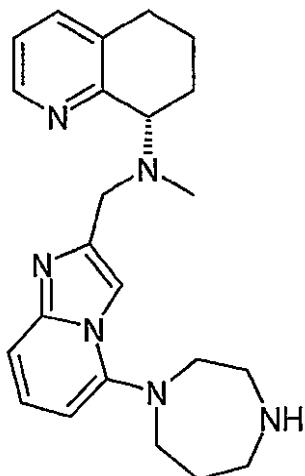
ミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから調製し、黄褐色固体(28%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.40 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.06-6.99 (m, 2 H), 6.42 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.16 (m, 2 H), 4.07-3.95 (m, 3 H), 3.69 (br, 1 H), 3.43 (br, 2 H), 3.17 (br, 1 H), 3.04-2.97 (m, 2 H), 2.77 (m, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 2.28 (s, 6 H), 2.24-2.20 (m, 2 H), 2.15 (s, 2 H), 2.02-1.89 (m, 3 H), 1.67 (m, 1 H); MS m/z 435 (M+1)。

## 【0307】

実施例47：(8S)-N-{[5-(ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

10

## 【化72】



20

## 【0308】

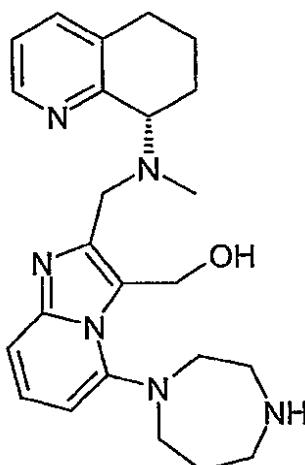
(8S)-N-{[5-(ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で熱置換により(8S)-N-[5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよびホモピペラジンから調製し、黄色油状物(70%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.46 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.06-7.02 (m, 1 H), 6.99 (dd, J = 7.5, 4.7 Hz, 1 H), 6.24 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.89 (s, 2 H), 3.30-3.24 (m, 4 H), 3.08-3.03 (m, 4 H), 2.77 (m, 1 H), 2.62 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.07 (m, 1 H), 1.99-1.90 (m, 4 H), 1.63 (m, 1 H); MS m/z 391 (M+1)。

30

## 【0309】

実施例48：[5-(ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

## 【化73】



10

## 【0310】

[5-(ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル)-2-(メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化により(8S)-N-{[5-(ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから調製し、透明な油状物(13%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.43 (s, 1 H), 7.34-7.31 (m, 2 H), 7.10-7.01 (m, 2 H), 6.51 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.34-5.22 (m, 2 H), 4.08-3.97 (m, 3 H), 3.62-3.43 (m, 2 H), 3.25-3.16 (m, 3 H), 3.08-3.02 (m, 3 H), 2.78 (m, 1 H), 2.67 (m, 1 H), 2.17-2.14 (m, 5 H), 2.05-1.89 (m, 3 H), 1.68 (m, 1 H); MS m/z 421 (M+1)。

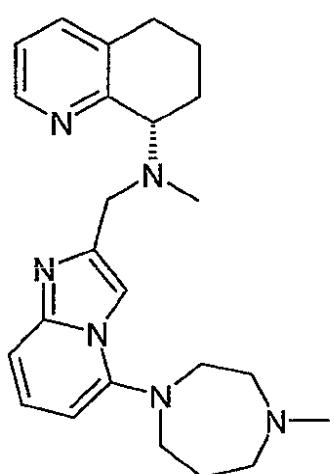
20

## 【0311】

実施例49：(8S)-N-メチル-N-{[5-(4-メチルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

30

## 【化74】



40

## 【0312】

(8S)-N-メチル-N-{[5-(4-メチルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で熱置換により(8S)-N-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよび1-メチルホモピペラジンから調製し、黄色油状物(71%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.49 (d, J = 4.1 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.08-7.00 (m, 2 H), 6.23 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.09 (m, 1 H), 3.92

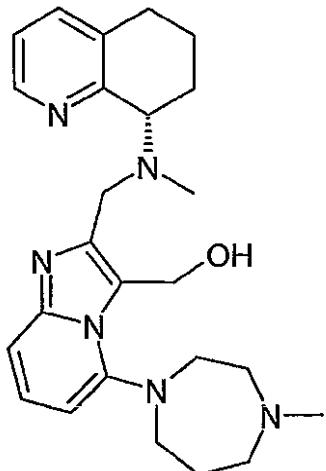
50

(s, 2 H), 3.38-3.34 (m, 4 H), 2.85-2.63 (m, 6 H), 2.42 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.10 (m, 1 H), 2.03-1.95 (m, 4 H), 1.66 (m, 1 H); MS m/z 405 (M+1)。

## 【0313】

実施例50：[5-(4-メチルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

## 【化75】



10

20

30

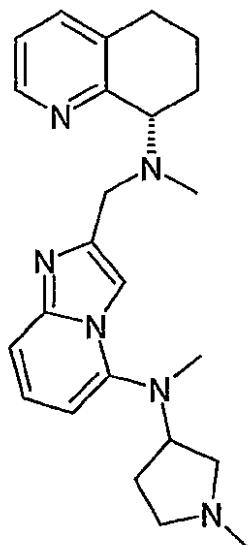
## 【0314】

[5-(4-メチルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化により(8S)-N-メチル-N-[(5-(4-メチルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから調製し、透明な油状物(31%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.42 (s, 1 H), 7.34-7.29 (m, 2 H), 7.08-7.00 (m, 2 H), 6.49 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 5.32-5.21 (m, 2 H), 4.08-3.96 (m, 3 H), 3.63-3.43 (m, 2 H), 3.33-3.17 (m, 2 H), 2.87-2.64 (m, 6 H), 2.45 (s, 3 H), 2.23-2.18 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.04-1.91 (m, 3 H), 1.67 (m, 1 H); MS m/z 435 (M+1)。

## 【0315】

実施例51：(8S)-N-メチル-N-[(5-[メチル(1-メチル-3-ピロリジニル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

## 【化76】



40

50

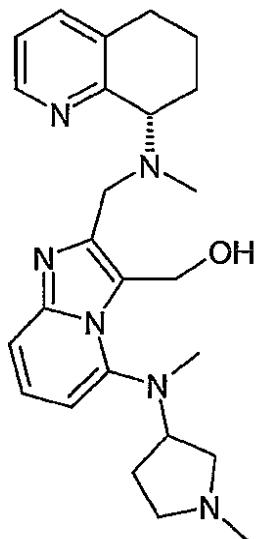
【 0 3 1 6 】

(8S)-N-メチル-N-(5-[メチル(1-メチル-3-ピロリジニル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で熱置換により(8S)-N-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよびN,N'-ジメチル-3-アミノピロリジンから調製し、オレンジ色の油状物(54% 収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1 H), 6.22 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.09 (m, 1 H), 3.97 (m, 1 H), 3.90 (d, J = 5.0 Hz, 2 H), 2.78 (m, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.63-2.48 (m, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 2.30 (d, J = 3.2 Hz, 3 H), 2.13-1.95 (m, 4 H), 1.84 (m, 1 H), 1.66 (m, 1 H); MS m/z 405 (M+1)。 10

[ 0 3 1 7 ]

実施例52：[5-[メチル(1-メチル-3-ピロリジニル)アミノ]-2-( {メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ} メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

【化 7 7】



10

20

30

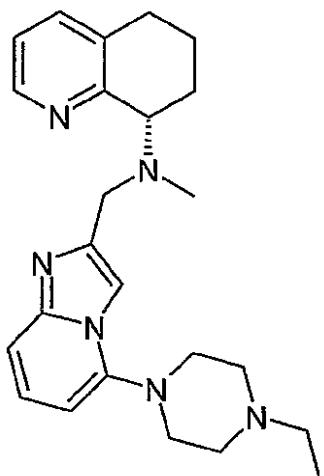
【 0 3 1 8 】

[5-[メチル(1-メチル-3-ピロリジニル)アミノ]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化により(8S)-N-メチル-N-({5-[メチル(1-メチル-3-ピロリジニル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから調製し、黄色の油状物(52%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.35 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.16-7.13 (m, 2 H), 6.65-6.59 (m, 1 H), 5.74 (br, 1 H), 5.08-5.01 (m, 1 H), 4.93-4.84 (m, 1 H), 3.92-3.79 (m, 6 H), 2.79-2.71 (m, 2 H), 2.64-2.61 (m, 2 H), 2.48 (s, 6 H), 2.37-2.23 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 1.99-1.90 (m, 4 H); MS m/z 457 (M+Na)<sup>+</sup>。

【 0 3 1 9 】

実施例53：(8S)-N-{[5-(4-エチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

## 【化78】



10

## 【0320】

(8S)-N-{[5-(4-エチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で熱置換により(8S)-N-[5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよびN-エチルピペラジンから調製し、黄色油状物(87%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.26-7.24 (m, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 6.20 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.09 (m, 1 H), 3.93 (s, 2 H), 3.11 (s, 4 H), 2.78 (m, 2 H), 2.66 (s, 4 H), 2.51 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.11 (m, 1 H), 2.00-1.92 (m, 2 H), 1.64 (m, 1 H), 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS m/z 405 (M+1)。

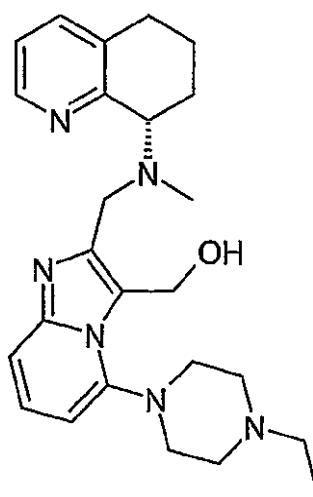
20

## 【0321】

実施例54：[5-(4-エチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

30

## 【化79】



40

## 【0322】

[5-(4-エチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化により(8S)-N-{[5-(4-エチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから調製し、オフホワイト色の固体(55%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.42 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 7.33-7.29 (m, 2 H), 7.08-7.04 (m, 1 H), 7.01 (dd, J =

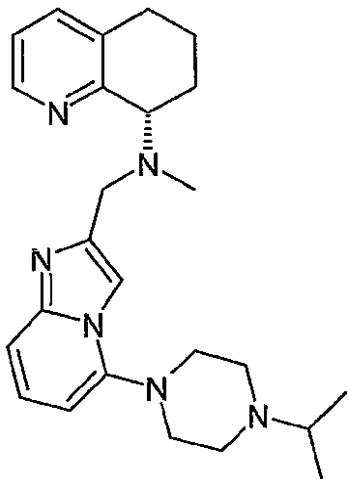
50

7.6, 4.6 Hz, 1 H), 6.40 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 4.08-3.95 (m, 3 H), 3.53 (m, 1 H), 3.40 (m, 1 H), 3.02 (d, J = 11.6 Hz, 2 H), 2.94-2.87 (m, 2 H), 2.77 (m, 1 H), 2.66 (m, 1 H), 2.56-2.43 (m, 4 H), 2.21 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 2.02-1.89 (m, 2 H), 1.67 (m, 1 H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3 H); MS m/z 435 (M+1)。

## 【0323】

実施例55：(8S)-N-メチル-N-({5-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

## 【化80】



10

20

30

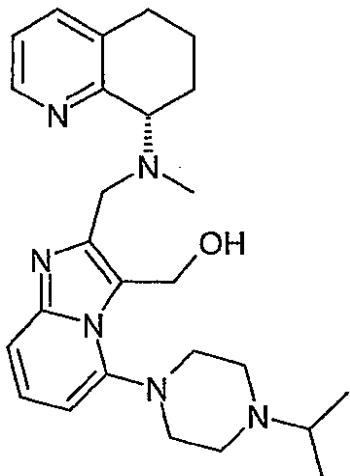
## 【0324】

(8S)-N-メチル-N-({5-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で熱置換により(8S)-N-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよび1-イソプロピルピペラジンから調製し、オフホワイト色の固体(76% 収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.25-7.23 (m, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 7.00 (m, 1 H), 6.19 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.10 (m, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 3.10 (s, 4 H), 2.79-2.62 (m, 7 H), 2.34 (s, 3 H), 2.11 (m, 1 H), 2.01-1.91 (m, 2 H), 1.64 (m, 1 H), 1.09 (d, J = 6.7 Hz, 6 H); MS m/z 419 (M+1)。

## 【0325】

実施例56：[5-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

## 【化81】



40

## 【0326】

[5-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-

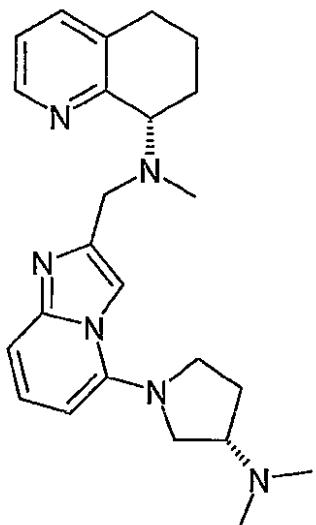
50

キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化により(8S)-N-メチル-N-({5-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから調製し、オフホワイト色の固体(50% 収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.43 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 7.34-7.29 (m, 2 H), 7.07 (m, 1 H), 7.02 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1 H), 6.41 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.08-3.96 (m, 3 H), 3.54 (m, 1 H), 3.41 (m, 1 H), 2.98 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 2.93-2.86 (m, 2 H), 2.80-2.74 (m, 2 H), 2.69-2.62 (m, 3 H), 2.21 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 2.02-1.88 (m, 2 H), 1.68 (m, 1 H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 6 H); MS m/z 449 (M+1)。

10

## 【0327】

実施例57 : (8S)-N-({5-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)  
【化82】



20

## 【0328】

(8S)-N-({5-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で熱置換により(8S)-N-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよび(3S)-(-)-3-ジメチルアミノピロリジンから調製し、赤色油状物(81% 収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.06-6.99 (m, 2 H), 6.08 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.09 (m, 1 H), 3.93 (s, 2 H), 3.55 (m, 1 H), 3.43 (m, 1 H), 3.29-3.23 (m, 2 H), 2.87-2.75 (m, 2 H), 2.64 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.25 (s, 6 H), 2.19-2.05 (m, 2 H), 1.98-1.86 (m, 3 H), 1.64 (m, 1 H); MS m/z 405 (M+1)。

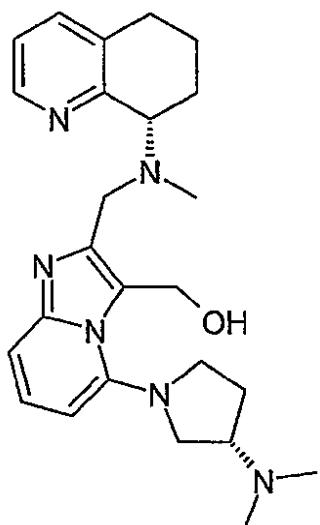
30

## 【0329】

実施例58 : [5-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

40

## 【化83】



10

## 【0330】

[5-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化により(8S)-N-((5-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから調製し、黄褐色固体(47%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.04-6.97 (m, 2 H), 6.41 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.18-5.10 (m, 2 H), 4.05-3.93 (m, 3 H), 3.52 (br, 2 H), 3.17 (br, 1 H), 3.00-2.95 (m, 2 H), 2.75 (m, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 2.26 (s, 6 H), 2.21-2.16 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 1.99-1.86 (m, 3 H), 1.65 (m, 1 H); MS m/z 435 (M+1)。

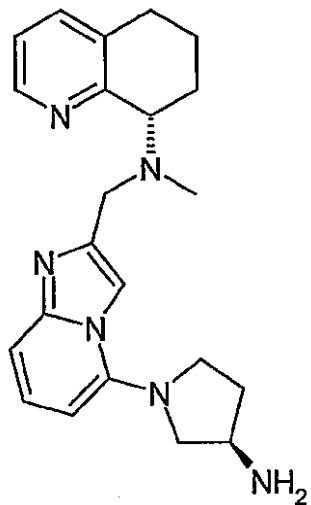
20

## 【0331】

実施例59：(8S)-N-((5-[(3R)-3-アミノ-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

30

## 【化84】



40

## 【0332】

A) 1,1-ジメチルエチル{(3R)-1-[2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]-3-ピロリジニル}カーバメート：  
1,1-ジメチルエチル{(3R)-1-[2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]-3-ピロリジニル}カーバメートは、本明細書に記載した方法と同様の方法で熱置換により(8S)-N-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]

50

ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよび(3R)-(+)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノピロリジンから調製し、黄褐色の固体(84%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.52 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 7.86 (br, 1 H), 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.10-7.03 (m, 2 H), 6.11 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.94 (m, 1 H), 4.39 (m, 1 H), 4.16 (m, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 3.70 (m, 1 H), 3.52 (m, 1 H), 3.24 (m, 1 H), 3.10 (m, 1 H), 2.82 (m, 1 H), 2.68 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.34 (m, 1 H), 2.14 (m, 1 H), 2.04-1.94 (m, 3 H), 1.67 (m, 1 H), 1.47 (s, 9 H); MS m/z 477 (M+1)。

## 【0333】

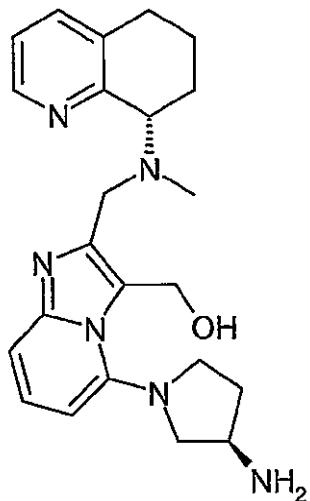
B) (8S)-N-({5-[(3R)-3-アミノ-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン：

(8S)-N-({5-[(3R)-3-アミノ-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法でトリフルオロ酢酸脱保護により1,1-ジメチルエチル{(3R)-1-[2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]-3-ピロリジニル}カーバメートから調製し、ピンク色の油状物(68%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.48 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.06-6.99 (m, 2 H), 6.07 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.09 (m, 1 H), 3.91 (s, 2 H), 3.71 (m, 1 H), 3.57-3.49 (m, 2 H), 3.32 (m, 1 H), 3.10 (m, 1 H), 2.78 (m, 1 H), 2.64 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.26 (m, 1 H), 2.08 (m, 1 H), 2.01-1.92 (m, 2 H), 1.76 (m, 1 H), 1.64 (m, 1 H); MS m/z 377 (M+1)。

## 【0334】

実施例60：[5-[(3R)-3-アミノ-1-ピロリジニル]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

## 【化85】



30

## 【0335】

1,1-ジメチルエチル{(3R)-1-[3-(ヒドロキシメチル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]-3-ピロリジニル}カーバメートは、本明細書に記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化により1,1-ジメチルエチル{(3R)-1-[2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]-3-ピロリジニル}カーバメートから調製し、粗製の赤色油状物(50%収率)を得た。[5-[(3R)-3-アミノ-1-ピロリジニル]-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法でトリフルオロ酢酸脱保護により1,1-ジメチルエチル{(3R)-1-[3-(ヒドロキシメチル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラ

40

50

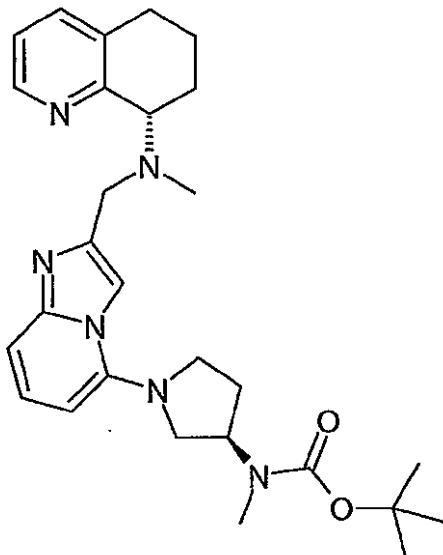
ヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]-3-ピロリジニル}カーバメートから調製し、浅黄色の油状物(24%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.42 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.34-7.27 (m, 2 H), 7.07-7.00 (m, 2 H), 6.42 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.21-5.12 (m, 2 H), 4.06-3.94 (m, 3 H), 3.78 (m, 1 H), 3.45 (br, 2 H), 3.06 (br, 2 H), 2.77 (m, 1 H), 2.66 (m, 1 H), 2.45-2.36 (m, 2 H), 2.22-2.17 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.03-1.89 (m, 2 H), 1.77-1.63 (m, 2 H); MS m/z 407 (M+1)。

## 【0336】

実施例61：1,1-ジメチルエチルメチル{(3R)-1-[2-(メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]-3-ピロリジニル}カーバメート(中間体)

10

## 【化86】



20

## 【0337】

1,1-ジメチルエチルメチル{(3R)-1-[2-(メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]-3-ピロリジニル}カーバメートは、本明細書に記載した方法と同様の方法で水素化ナトリウムアルキル化により1,1-ジメチルエチル{(3R)-1-[2-(メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]-3-ピロリジニル}カーバメートおよびヨウ化メチルから調製し、黄色油状物(79%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.46 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.07-6.99 (m, 2 H), 6.10 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 4.90 (br, 1 H), 4.09 (m, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 3.48 (m, 1 H), 3.35-3.31 (m, 2 H), 3.19 (m, 1 H), 2.89 (s, 3 H), 2.77 (m, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.23 (m, 1 H), 2.09-1.94 (m, 4 H), 1.63 (m, 1 H), 1.45 (s, 9 H); MS m/z 491 (M+1)。

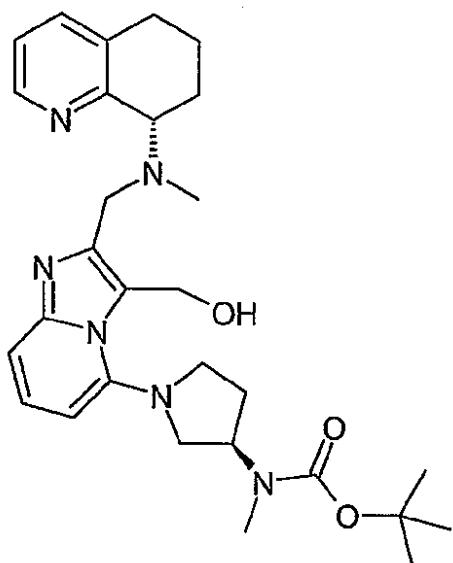
30

## 【0338】

実施例62：1,1-ジメチルエチル{(3R)-1-[3-(ヒドロキシメチル)-2-(メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]-3-ピロリジニル}メチルカーバメート(中間体)

40

## 【化 8 7】



10

## 【0 3 3 9】

1,1-ジメチルエチル{(3R)-1-[3-(ヒドロキシメチル)-2-(メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]-3-ピロリジニル}メチルカーバメートは、本明細書に記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化により1,1-ジメチルエチルメチル{(3R)-1-[2-(メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]-3-ピロリジニル}カーバメートから調製し、黄色油状物(64% 収率)を得た。

20

## 【0 3 4 0】

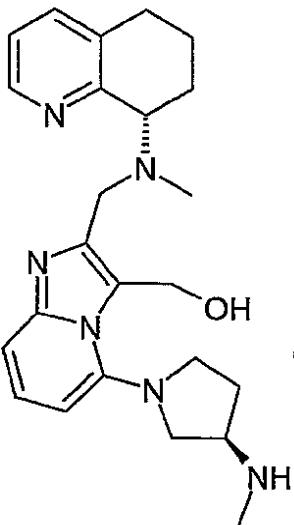
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.39 (d, J = 4.1 Hz, 1 H), 7.32-7.24 (m, 2 H), 7.05-6.98 (m, 2 H), 6.39 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 5.13 (br, 1 H), 4.08-3.94 (m, 3 H), 3.44 (br, 1 H), 3.12 (br, 1 H), 2.90 (s, 3 H), 2.79-2.72 (m, 2 H), 2.64 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 2.19 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.07-1.96 (m, 3 H), 1.88 (m, 1 H), 1.66 (m, 1 H), 1.45 (s, 9 H); MS m/z 521 (M+1)。

30

## 【0 3 4 1】

実施例63：[5-[(3R)-3-(メチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-(メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

## 【化 8 8】



40

## 【0 3 4 2】

[5-[(3R)-3-(メチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-(メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ

50

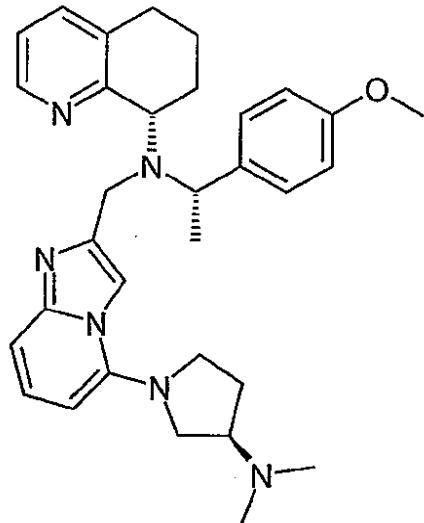
-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法でトリフルオロ酢酸脱保護により1,1-ジメチルエチル{(3R)-1-[3-(ヒドロキシメチル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]-3-ピロリジニル}メチルカーバメートから調製し、オレンジ色の油状物(17%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.42 (m, 1 H), 7.33-7.27 (m, 2 H), 7.06-7.00 (m, 2 H), 6.43 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 5.18-5.10 (m, 2 H), 4.05-3.94 (m, 3 H), 3.43 (m, 3 H), 3.12 (br, 2 H), 2.78 (m, 1 H), 2.66 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.35 (m, 1 H), 2.20 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.02-1.89 (m, 2 H), 1.80 (m, 1 H), 1.68 (m, 1 H); MS m/z 443 (M+Na)<sup>+</sup>。

## 【0343】

10

実施例64 : (8S)-N-({5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-N-{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

## 【化89】



20

## 【0344】

30

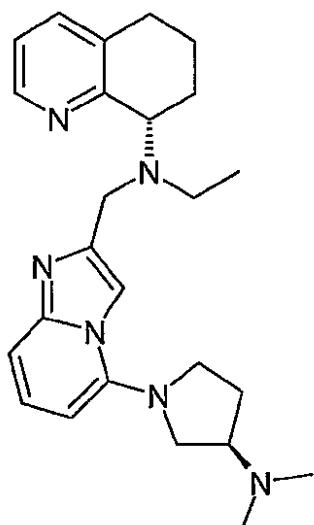
(8S)-N-({5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-N-{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で熱置換により(8S)-N-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-{(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよび(3R)-(+)-3-ジメチルアミノピロリジンから調製し、ピンク色の油状物(89%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.08-7.00 (m, 2 H), 6.95 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1 H), 6.82-6.80 (m, 2 H), 6.05 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 4.87 (m, 1 H), 3.86 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.58-3.51 (m, 2 H), 3.45 (m, 1 H), 3.34 (m, 1 H), 2.91 (m, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 2.52 (m, 1 H), 2.34 (s, 6 H), 2.26 (m, 1 H), 2.06-1.98 (m, 2 H), 1.84-1.77 (m, 2 H), 1.48 (m, 1 H), 1.29 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); MS m/z 525 (M+1)。

## 【0345】

40

実施例65 : (8S)-N-({5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-N-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

## 【化90】



10

## 【0346】

(8S)-N-((5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-1-ピリジン-2-イル)メチル)-N-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で脱保護および還元的アミノ化により(8S)-N-((5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-1-ピリジン-2-イル)メチル)-N-((1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよびアセトアルデヒドから調製し、黄色油状物を得た(48% 収率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.46 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.06-6.98 (m, 2 H), 6.09 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.17 (m, 1 H), 3.88 (dd, J = 64.6, 15.1 Hz, 2 H), 3.57 (m, 1 H), 3.42 (m, 1 H), 3.34-3.27 (m, 2 H), 2.89-2.61 (m, 5 H), 2.29 (s, 6 H), 2.22 (m, 1 H), 2.10 (m, 1 H), 1.98-1.85 (m, 3 H), 1.62 (m, 1 H), 1.05 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS m/z 419 (M+1)。

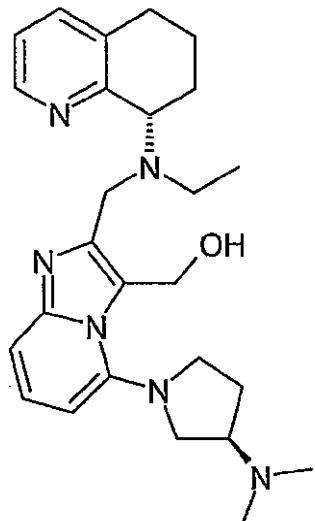
20

## 【0347】

実施例66：[5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-((エチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

30

## 【化91】



40

## 【0348】

[5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-((エチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、本明

50

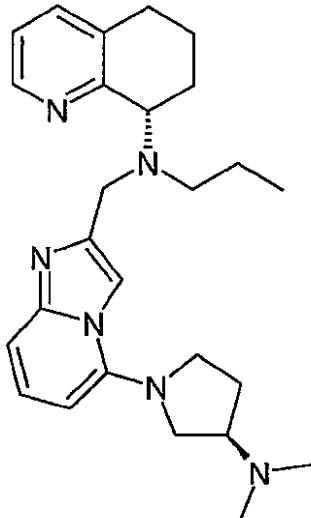
細書に記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化により(8S)-N-({5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-N-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから調製し、黄色油状物(28%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.34 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.29-7.26 (m, 2 H), 7.04 (m, 1 H), 6.97 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1 H), 6.42 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 5.29-5.25 (m, 1 H), 5.18-5.15 (m, 1 H), 4.18 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 3.89-3.85 (m, 2 H), 3.26 (br, 1 H), 3.06 (m, 1 H), 2.79-2.71 (m, 2 H), 2.62 (m, 1 H), 2.47 (m, 1 H), 2.40-2.32 (m, 2 H), 2.29 (s, 6 H), 2.24-2.19 (m, 2 H), 1.99-1.92 (m, 3 H), 1.79 (m, 1 H), 1.59 (m, 1 H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS m/z 449 (M+1)。

【0349】

10

実施例67：(8S)-N-({5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-N-プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

【化92】



20

【0350】

30

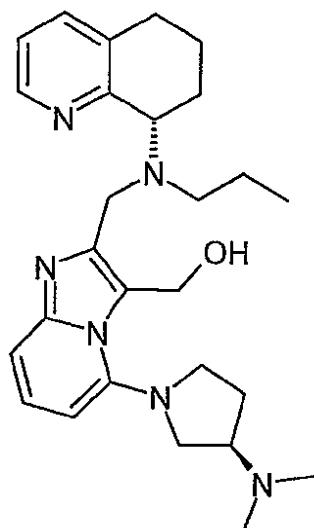
(8S)-N-({5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-N-プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で脱保護および還元的アミノ化により(8S)-N-({5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-N-[(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよびプロピオノアルデヒドから調製し、黄色油状物を得た(65%収率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.45 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.05-7.01 (m, 1 H), 6.98 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1 H), 6.07 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 4.14 (m, 1 H), 3.91 (dd, J = 68.5, 15.3 Hz, 2 H), 3.56 (m, 1 H), 3.43 (m, 1 H), 3.36-3.28 (m, 2 H), 2.87 (m, 1 H), 2.78-2.69 (m, 2 H), 2.64-2.57 (m, 2 H), 2.29 (s, 6 H), 2.21 (m, 1 H), 2.09 (m, 1 H), 1.98-1.84 (m, 3 H), 1.61 (m, 1 H), 1.49-1.42 (m, 2 H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3 H); MS m/z 433 (M+1)。

40

【0351】

実施例68：[5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-({プロピル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

## 【化93】



10

## 【0352】

[5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-((8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化により(8S)-N-((5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-N-プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから調製し、黄色油状物(34%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 7.28-7.26 (m, 2 H), 7.04 (m, 1 H), 6.96 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1 H), 6.43 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.27-5.24 (m, 1 H), 5.16-5.13 (m, 1 H), 4.19 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 3.90-3.82 (m, 2 H), 3.24 (br, 1 H), 3.06 (m, 1 H), 2.79-2.70 (m, 2 H), 2.60 (m, 1 H), 2.43-2.32 (m, 2 H), 2.28 (s, 6 H), 2.22-2.15 (m, 3 H), 1.98-1.91 (m, 3 H), 1.80 (m, 1 H), 1.63-1.54 (m, 3 H), 0.77 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); MS m/z 463 (M+1)。

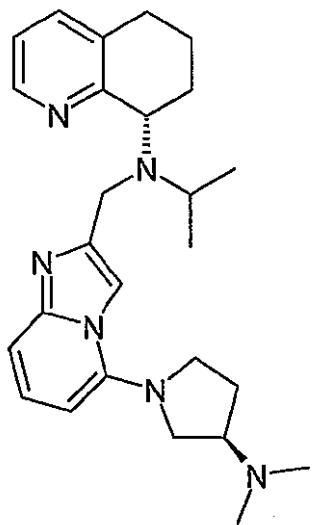
20

## 【0353】

実施例69：(8S)-N-((5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-N-(1-メチルエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

30

## 【化94】



40

## 【0354】

(8S)-N-((5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-

50

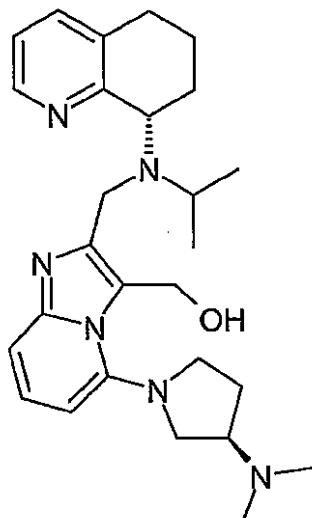
イル}メチル)-N-(1-メチルエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で脱保護および還元的アミノ化により(8S)-N-({5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-N-((1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよびアセトンから調製し、黄色油状物を得た(49%収率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.10-7.02 (m, 2 H), 7.00-6.95 (m, 1 H), 6.05 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 3.89 (dd, J = 41.0, 16.5 Hz, 2 H), 3.55 (m, 1 H), 3.44-3.28 (m, 2 H), 3.14 (m, 1 H), 2.91-2.84 (m, 2 H), 2.76 (m, 1 H), 2.61 (m, 1 H), 2.30 (s, 6 H), 2.23 (m, 1 H), 2.03 (m, 1 H), 1.99-1.89 (m, 3 H), 1.61 (m, 1 H), 1.12-1.09 (m, 6 H); MS m/z 433 (M+1)。

10

## 【0355】

実施例70：[5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-((1-メチルエチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

## 【化95】



20

30

## 【0356】

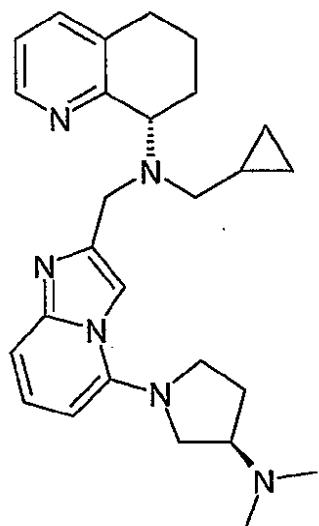
[5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-2-((1-メチルエチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化により(8S)-N-({5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-N-(1-メチルエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから調製し、黄色油状物(32%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31 (m, 1 H), 7.29-7.27 (m, 2 H), 7.05 (m, 1 H), 6.97 (m, 1 H), 6.44 (m, 1 H), 5.31-5.28 (m, 1 H), 5.15-5.12 (m, 1 H), 4.18 (m, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 3.21 (br, 1 H), 3.10 (m, 1 H), 2.83-2.75 (m, 3 H), 2.62 (m, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 2.30 (s, 6 H), 2.24-2.20 (m, 2 H), 2.01-1.93 (m, 3 H), 1.83 (m, 1 H), 1.58 (m, 1 H), 1.20 (m, 6 H); MS m/z 463 (M+1)。

40

## 【0357】

実施例71：(8S)-N-(シクロプロピルメチル)-N-({5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

## 【化96】



10

## 【0358】

(8S)-N-(シクロプロピルメチル)-N-((5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で脱保護および還元的アミノ化により(8S)-N-((5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよびシクロプロパンカルボキサルデヒドから調製し、黄色油状物を得た(75%収率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.05-7.01 (m, 1 H), 6.97 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1 H), 6.07 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 4.09 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 3.87 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 3.56 (m, 1 H), 3.41 (m, 1 H), 3.35-3.26 (m, 2 H), 2.86 (m, 1 H), 2.76-2.68 (m, 2 H), 2.61 (m, 1 H), 2.47 (m, 1 H), 2.28 (s, 6 H), 2.20 (m, 1 H), 2.11 (m, 1 H), 1.96-1.83 (m, 3 H), 1.61 (m, 1 H), 0.91 (m, 1 H), 0.39-0.33 (m, 2 H), 0.06-0.01 (m, 2 H); MS m/z 445 (M+1)。

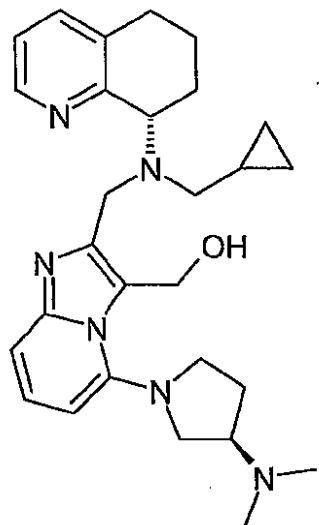
20

30

## 【0359】

実施例72 : {2-((シクロプロピルメチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル}-5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}メタノール

## 【化97】



40

50

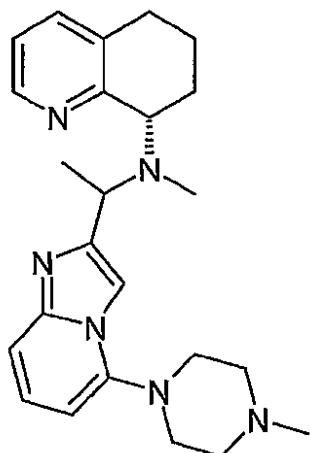
## 【0360】

{2-({(シクロプロピルメチル)[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}メタノールは、本明細書に記載した同様の方法でヒドロキシメチル化により(8S)-N-(シクロプロピルメチル)-N-({5-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから調製し、オフホワイト色の固体(35% 収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.35 (m, 1 H), 7.30-7.26 (m, 2 H), 7.05 (m, 1 H), 6.98 (m, 1 H), 6.44 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.47 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 3.94-3.88 (m, 3 H), 3.27 (br, 1 H), 3.07 (m, 1 H), 2.83-2.70 (m, 2 H), 2.61 (m, 1 H), 2.34-2.13 (m, 11 H), 1.98-1.93 (m, 2 H), 1.76 (m, 1 H), 1.59 (m, 1 H), 1.05 (m, 1 H), 0.57 (m, 1 H), 0.38 (m, 1 H), 0.12--0.00 (m, 2 H); MS m/z 475 (M+1)。 10

## 【0361】

実施例73：(8S)-N-メチル-N-{1-[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]エチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

## 【化98】



20

## 【0362】

30

A) 1-[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]エタノン：

0 で5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(150mg、0.61mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)の溶液を臭化メチルマグネシウム(407 μL、1.22mol)で処理し、15時間攪拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、分離させ、濃縮したところ、1-[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]エタノールが得られた。この中間体をクロロホルム(3mL)に溶解し、二酸化マンガン(530mg、6.1mmol)で処理し、15時間攪拌した。反応物をセライトを通して濾過し、ジクロロメタンですすぎ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0~7.5% 水酸化アンモニウムを含むアセトニトリル)により精製したところ、79mg(50% 収率、2工程)の1-[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]エタノンが得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.10 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 6.35 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 3.14 (s, 4 H), 2.71 (s, 3 H), 2.66 (s, 4 H), 2.40 (s, 3 H)。 40

## 【0363】

40

B) (8S)-N-メチル-N-{1-[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]エチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン：

(8S)-N-メチル-N-{1-[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]エチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で還元的アミノ化により(8S)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよび1-[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]エタノンから調

50

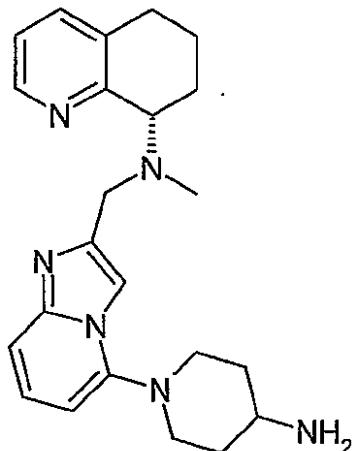
製し、オレンジ色の油状物を得た(47%収率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.40 (m, 1 H), 7.82 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.27-7.21 (m, 2 H), 7.16-7.12 (m, 1 H), 6.43 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 4.35-4.03 (m, 2 H), 3.14 (s, 4 H), 2.86-2.78 (m, 2 H), 2.70 (s, 4 H), 2.40 (d, J = 2.8 Hz, 3 H), 2.18-2.09 (m, 3 H), 2.01-1.92 (m, 3 H), 1.65 (m, 1 H), 1.53 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS m/z 405 (M+1)。

## 【0364】

実施例74 : (8S)-N-{[5-(4-アミノ-1-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

## 【化99】

10



20

## 【0365】

A) (8S)-N-{[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-[(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン：

(8S)-N-{[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-[(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で還元的アミノ化により(8S)-N-[(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよび5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒドから調製し、黃褐色固体(98%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.47 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.28-7.24 (m, 1 H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 6.96 (dd, J = 7.6, 4.6 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.38 (dd, J = 7.3, 4.8 Hz, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 4.05-3.95 (m, 2 H), 3.78 (s, 4 H), 2.67-2.52 (m, 2 H), 2.05 (m, 1 H), 1.87-1.73 (m, 2 H), 1.51 (m, 1 H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3 H); MS m/z 431 (M+1)。

30

## 【0366】

B) (8S)-N-{[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン：

(8S)-N-{[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で脱保護および還元的アミノ化により(8S)-N-{[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-[(1S)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよびホルムアルデヒドから調製し、黄色油状物を得た(88%収率、2工程)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.52 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.36 (m, 2 H), 7.13 (m, 1 H), 7.05 (dd, J = 7.7, 4.7 Hz, 1 H), 6.39 (dd, J = 7.3, 4.9 Hz, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.92 (s, 2 H), 2.76 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.02 (m, 3 H), 1.70 (m, 1 H); MS m/z 311 (M+1)。

40

## 【0367】

50

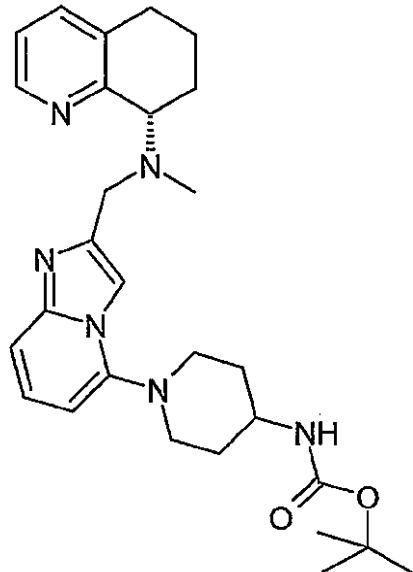
C) (8S)-N-{[5-(4-アミノ-1-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン：

(8S)-N-{(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(94mg、0.30mmol)のアセトニトリル(1mL)の溶液を4-(N-BOC-アミノ)ピペリジン(300mg、1.50mmol)で処理し、50℃で15時間、および70℃で24時間加熱した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、分離、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0~10%水酸化アンモニウムを含むアセトニトリル)により精製したところ、117mg(80%収率)の1,1-ジメチルエチル{1-[2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]-4-ピペリジニル}カーバメートが保護中間体として得られた。この中間体をジクロロメタン(1mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.50mL)で処理し、室温で2時間攪拌した。反応物を濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0~10%水酸化アンモニウムを含むアセトニトリル)により精製したところ、72mg(77%収率)の(8S)-N-{[5-(4-アミノ-1-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンを黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.40 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.81-2.63 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 4H), 1.68-1.57 (m, 3H); MS m/z 391 (M+1)。

【0368】

実施例75：1,1-ジメチルエチル{1-[2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]-4-ピペリジニル}カーバメート(中間体)

【化100】



【0369】

1,1-ジメチルエチル{1-[2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]-4-ピペリジニル}カーバメートは、本明細書に記載した方法と同様の方法で熱置換により(8S)-N-{(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよび4-(N-BOC-アミノ)ピペリジンから調製し、黄褐色の固体(32%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 7.5, 4.6 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.39-

10

20

30

40

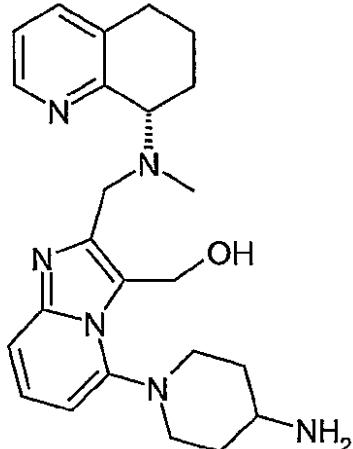
50

3.36 (m, 2 H), 2.83-2.74 (m, 3 H), 2.65 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.12-1.95 (m, 5 H), 1.70-1.61 (m, 3 H), 1.44 (s, 9 H); MS m/z 491 (M+1)。

【0370】

実施例76：[5-(4-アミノ-1-ピペリジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

【化101】



10

20

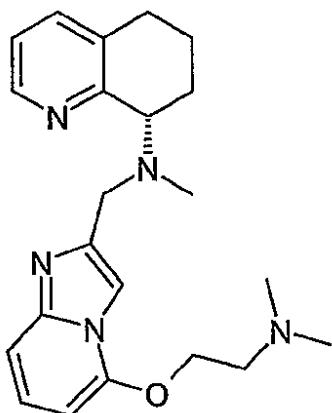
[5-(4-アミノ-1-ピペリジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化(81% 収率)および脱保護(48% 収率)により1,1-ジメチルエチル{1-[2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]-4-ピペリジニル}カーバメートから調製し、オフホワイト色の固体を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.42 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 7.32-7.27 (m, 2 H), 7.06-6.99 (m, 2 H), 6.35 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 4.05-3.92 (m, 3 H), 3.51 (m, 1 H), 3.41 (m, 1 H), 2.83-2.73 (m, 2 H), 2.69-2.62 (m, 3 H), 2.18 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.01-1.90 (m, 4 H), 1.77-1.62 (m, 3 H); MS m/z 421 (M+1)。

30

【0372】

実施例77：(8S)-N-[(5-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]オキシ}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

【化102】



40

【0373】

0 で2-(ジメチルアミノ)エタノール(64 μL、0.64mmol)のテトラヒドロフラン(3.2mL)溶液に、水素化ナトリウム(油中60%、43mg、0.64mmol)を添加した。この反応物を30分間攪拌し、(8S)-N-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7

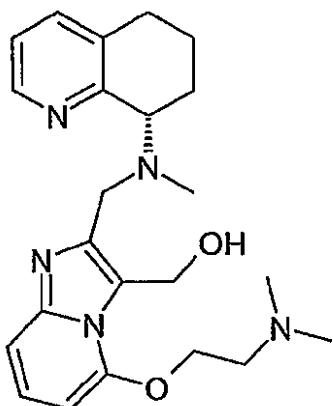
50

,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(100mg、0.32mmol)で処理し、室温で15時間攪拌した。反応物を飽和炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルへ抽出し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0~10%水酸化アンモニウムを含むアセトニトリル)により精製したところ、95mg(79%収率)の(8S)-N-[(5-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]オキシ}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンが黄色油状物として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.45 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.13-7.11 (m, 1 H), 7.06-7.02 (m, 1 H), 6.98 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1 H), 5.93 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 4.23 (m, 2 H), 4.04 (m, 1 H), 3.86 (s, 2 H), 2.80 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.74 (m, 1 H), 2.62 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.32 (s, 6 H), 2.06 (m, 1 H), 2.00-1.89 (m, 2 H), 1.62 (m, 1 H); MS m/z 380 (M+1)。 10

## 【0374】

実施例78：[5-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]オキシ}-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

## 【化103】



20

## 【0375】

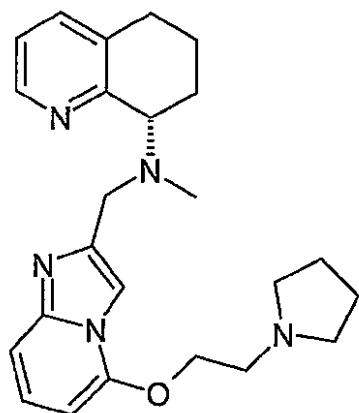
[5-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]オキシ}-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化により(8S)-N-[(5-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]オキシ}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから調製し、黄色の油状物(52%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.40 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.13-7.11 (m, 1 H), 7.03-6.96 (m, 2 H), 5.93 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 5.08 (m, 2 H), 4.24-4.21 (m, 2 H), 3.96-3.92 (m, 3 H), 2.89 (m, 1 H), 2.83-2.71 (m, 2 H), 2.61 (m, 1 H), 2.31 (s, 6 H), 2.18 (s, 3 H), 2.11 (m, 1 H), 1.98-1.89 (m, 2 H), 1.61 (m, 1 H); MS m/z 410 (M+1)。 30

## 【0376】

実施例79：(8S)-N-メチル-N-[(5-{[2-(1-ピロリジニル)エチル]オキシ}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

40

## 【化104】



10

## 【0377】

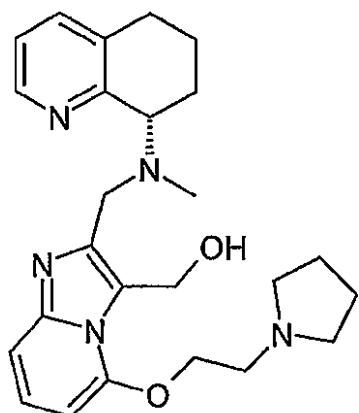
(8S)-N-メチル-N-[(5-{[2-(1-ピロリジニル)エチル]オキシ}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法でアルキル化により(8S)-N-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよびピロリジノエタノールから調製し、ピンク色の油状物(80% 収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.51 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.17-7.15 (m, 1 H), 7.11-7.07 (m, 1 H), 7.03 (dd, J = 7.6, 4.6 Hz, 1 H), 5.98 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.33 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.09 (m, 1 H), 3.91 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 3.01 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.82 (m, 1 H), 2.71-2.64 (m, 4 H), 2.57 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.13 (m, 1 H), 2.06-1.97 (m, 2 H), 1.82-1.77 (m, 4 H), 1.67 (m, 1 H); MS m/z 406 (M+1)。

20

## 【0378】

実施例80：(2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-{[2-(1-ピロリジニル)エチル]オキシ}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノール

## 【化105】



30

40

## 【0379】

(2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-{[2-(1-ピロリジニル)エチル]オキシ}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化により(8S)-N-メチル-N-[(5-{[2-(1-ピロリジニル)エチル]オキシ}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから調製し、黄色の油状物(55% 収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.42 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.04-6.97 (m, 2 H), 5.93 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 5.08 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.31-4.22 (m, 2 H), 3.99-3.91 (m, 3 H), 3.08 (m, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 2.76

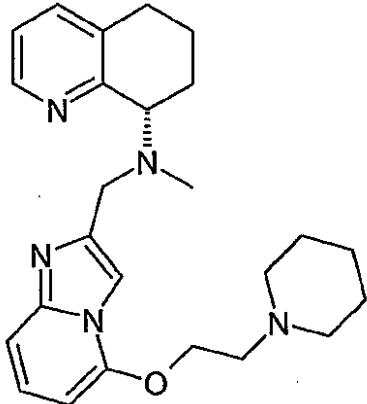
50

(m, 1 H), 2.65-2.58 (m, 5 H), 2.18 (s, 3 H), 2.12 (m, 1 H), 1.99-1.91 (m, 2 H), 1.81-1.76 (m, 4 H), 1.63 (m, 1 H); MS m/z 436 (M+1)。

## 【0380】

実施例81：(8S)-N-メチル-N-[(5-{[2-(1-ピペリジニル)エチル]オキシ}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(中間体)

## 【化106】



10

## 【0381】

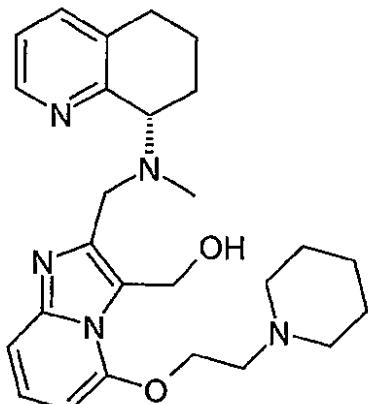
(8S)-N-メチル-N-[(5-{[2-(1-ピペリジニル)エチル]オキシ}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法でアルキル化により(8S)-N-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよび1-ピペリジンエタノールから調製し、黄色油状物(76%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.16-7.14 (m, 1 H), 7.09-7.05 (m, 1 H), 7.02 (dd, J = 7.5, 4.7 Hz, 1 H), 5.96 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 4.30 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.08 (m, 1 H), 3.90 (s, 2 H), 2.87 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.79 (m, 1 H), 2.66 (m, 1 H), 2.54-2.49 (m, 4 H), 2.37 (s, 3 H), 2.11 (m, 1 H), 2.03-1.94 (m, 2 H), 1.66 (m, 1 H), 1.59-1.54 (m, 4 H), 1.45-1.40 (m, 2 H); MS m/z 420 (M+1)。

20

## 【0382】

実施例82：(2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-{{[2-(1-ピペリジニル)エチル]オキシ}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノール

## 【化107】



30

40

## 【0383】

(2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)-5-{{[2-(1-ピペリジニル)エチル]オキシ}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化により(8S)-N-メチル-N-[(5-{{[2-(1-ピペリジニル)エチル]オキシ}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒ

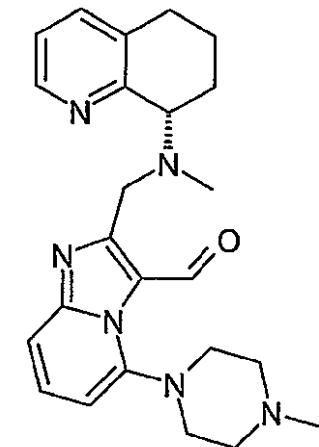
50

ドロ-8-キノリンアミンから調製し、黄色の油状物(67% 収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.41 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.03-6.97 (m, 2 H), 5.92 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 5.07 (d, J = 4.2 Hz, 2 H), 4.24 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 3.97 (m, 1 H), 3.93 (s, 2 H), 2.92-2.71 (m, 3 H), 2.61 (m, 1 H), 2.48 (s, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 2.11 (m, 1 H), 1.98-1.89 (m, 2 H), 1.64-1.55 (m, 5 H), 1.43-1.38 (m, 2 H); MS m/z 450 (M+1)。

## 【0384】

実施例83：5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルバルデヒド(中間体)

## 【化108】



10

20

30

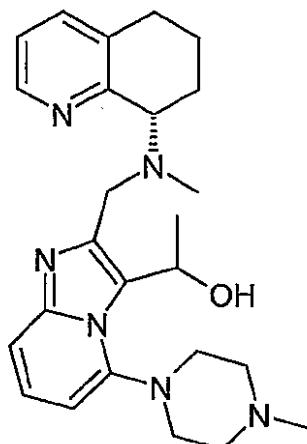
## 【0385】

[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール(572mg、1.36mmol)のジクロロメタン(7mL)の溶液をIBXポリスチレン(2g、2.8mmol、Novabiochem)で処理し、室温で15時間攪拌し、さらなるIBXポリスチレン(3g、4.2mmol、Novabiochem)で処理し、室温で24時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジクロロメタンですすぎ、メタノールに溶解し、40°で15時間加熱し、濾過し、濃縮し、フラッショナルグラフィー(0~10% 水酸化アンモニウムを含むアセトニトリル)によって精製したところ、330mg(58% 収率)の5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルバルデヒドがオレンジ色の油状物として得られた。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 10.86 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.61 (dd, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.94-2.81 (m, 4H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.71 (m, 1H)。

## 【0386】

実施例84：1-[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]エタノール

## 【化109】



10

## 【0387】

0 で5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルバルデヒド(51mg、0.12mmol)のテトラヒドロフラン(0.50mL)の溶液を臭化メチルマグネシウム(80 μL、0.24mmol)で処理し、室温に戻し、15時間攪拌した。この反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、分離し、濃縮し、フラッショクロマトグラフィー(0~10% 水酸化アンモニウムを含むアセトニトリル)によって精製したところ、29mg(56% 収率)の1-[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]エタノールが黄色固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.49-8.45 (m, 1 H), 7.36-7.33 (m, 1 H), 7.31-7.29 (m, 1 H), 7.06-7.01 (m, 2 H), 6.41 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 6.12-6.07 (m, 1 H), 4.37 (m, 1 H), 4.23-4.04 (m, 2 H), 3.34 (m, 1 H), 3.12-3.02 (m, 2 H), 2.90-2.79 (m, 3 H), 2.74-2.64 (m, 2 H), 2.52 (m, 1 H), 2.39-2.33 (m, 4 H), 2.10-1.96 (m, 6 H), 1.71 (m, 1 H), 1.59-1.46 (m, 3 H); MS m/z 435 (M+1)。

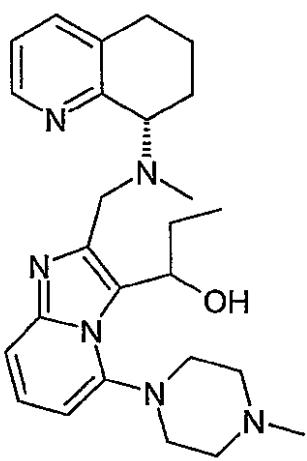
20

## 【0388】

実施例85：1-[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-1-プロパノール

30

## 【化110】



40

## 【0389】

1-[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-1-プロパノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法でグリニヤール反応により5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルバルデヒドおよび臭化工チルマグネシウムから調製し、黄褐色固体(57% 収率)

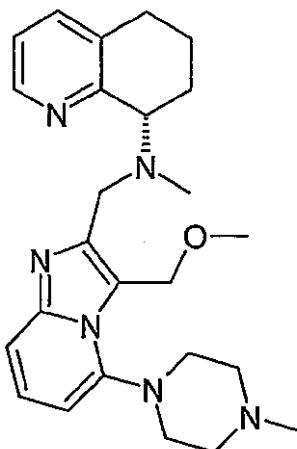
50

を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.48 (m, 1 H), 7.38-7.34 (m, 1 H), 7.33-7.31 (m, 1 H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 6.42 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.82 (m, 1 H), 4.45-4.00 (m, 3 H), 3.43 (m, 1 H), 3.20-3.11 (m, 2 H), 2.94-2.83 (m, 2 H), 2.75-2.54 (m, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.37-2.34 (m, 2 H), 2.14-2.00 (m, 5 H), 1.93-1.83 (m, 2 H), 1.74-1.65 (m, 2 H), 1.00-0.84 (m, 3 H); MS m/z 449 (M+1)。

## 【0390】

実施例86 : (8S)-N-メチル-N-{[3-[(メチルオキシ)メチル]-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン

## 【化111】



10

20

## 【0391】

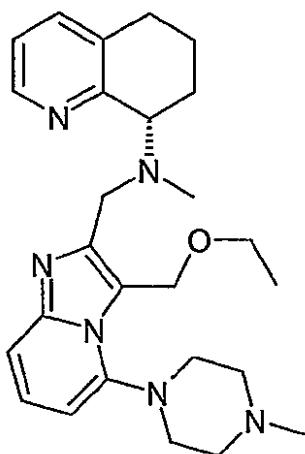
0で[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-(メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール(100mg、0.24mmol)のテトラヒドロフラン(2.4mL)の溶液を水素化ナトリウム(48mg、0.72mmol、油中60%分散体)で処理した。この反応物を30分間攪拌し、ヨウ化メチル(33 μL、0.53mmol)で処理し、室温に戻し、15時間攪拌した。反応物を飽和炭酸ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチルへ抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取クロマトグラフィー(0~60%アセトニトリル~水; 0.1%トリフルオロ酢酸)によって精製し、次いで、ジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させたところ、13mg(13%収率)のオレンジ色固体が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 7.38-7.34 (m, 2 H), 7.11-7.03 (m, 2 H), 6.66 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 5.18 (dd, J = 28.7, 13.2 Hz, 2 H), 4.10-3.83 (m, 6 H), 3.78-3.72 (m, 2 H), 3.56-3.52 (m, 8 H), 3.28 (m, 1 H), 2.81-2.63 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.02-1.86 (m, 3 H), 1.66 (m, 1 H); MS m/z 435 (M+1)。

30

## 【0392】

実施例87 : (8S)-N-{[3-[(エチルオキシ)メチル]-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン

## 【化112】



10

## 【0393】

(8S)-N-{[3-[(エチルオキシ)メチル]-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法でアルキル化により[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-(メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールおよびヨウ化エチルから調製し、黄色の油状物(45%収率)を得た。

20

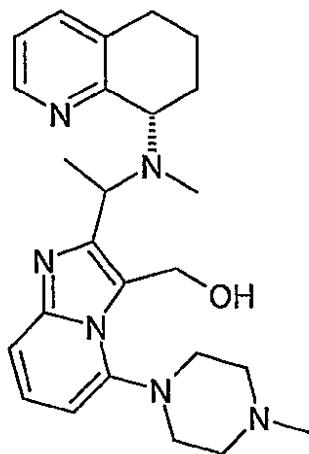
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.53 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 7.36-7.33 (m, 2 H), 7.10-7.04 (m, 2 H), 6.48 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.05 (dd, J = 42.3, 11.5 Hz, 2 H), 4.05 (t, J = 7.1 Hz, 1 H), 3.86 (dd, J = 25.0, 12.9 Hz, 2 H), 3.41-3.33 (m, 2 H), 3.23-3.17 (m, 2 H), 2.97 (m, 1 H), 2.88-2.80 (m, 4 H), 2.68 (m, 1 H), 2.43-2.34 (m, 8 H), 2.13-2.02 (m, 3 H), 1.70 (m, 1 H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS m/z 449 (M+1)。

## 【0394】

実施例88：[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-(1-{メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

30

## 【化113】



40

## 【0395】

[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-(1-{メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化により(8S)-N-メチル-N-{1-[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]エチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから調製し、白色固体(34%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.39 (m, 1 H), 7.36-7.31 (m, 2 H), 7.09-7.05 (m, 1 H), 7.04-7.00 (m, 1 H), 6.43 (dd, J =

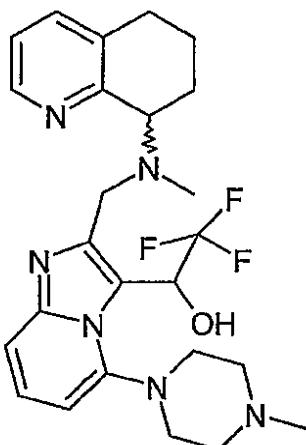
50

17.5, 7.1 Hz, 1 H), 5.47-5.25 (m, 2 H), 4.46 (m, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 3.49 (m, 1 H), 3.41-3.31 (m, 1 H), 2.95-2.88 (m, 4 H), 2.77 (m, 1 H), 2.68-2.53 (m, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.10-2.06 (m, 3 H), 2.01-1.92 (m, 3 H), 1.66-1.61 (m, 4 H); MS m/z 435 (M+1)。

## 【0396】

実施例89 AおよびB：2,2,2-トリフルオロ-1-(5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-{[メチル(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタノール

## 【化114】



10

20

30

## 【0397】

5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-{[メチル[(8S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルバルデヒド(100mg、0.24mmol)のテトラヒドロフラン(1.7mL)の溶液をトリメチル(トリフルオロメチル)シラン(85 μL、0.57mmol)で処理し、0まで冷却した。フッ化テトラブチルアンモニウム(3.6 μL、0.0036mmol、テトラヒドロフラン中1M)を加え、反応物を室温に戻し、15時間攪拌した。追加のトリメチル(トリフルオロメチル)シラン(170 μL、1.14mmol)およびフッ化テトラブチルアンモニウム(7.2 μL、0.0072mmol、テトラヒドロフラン中1M)を加え、反応物を15時間攪拌した。フッ化テトラブチルアンモニウム(240 μL、0.24mmol、テトラヒドロフラン中1M)を加え、反応物を2時間攪拌した。反応物を濃縮し、分取クロマトグラフィー(0~60%アセトニトリル~水；0.1%トリフルオロ酢酸)によって精製し、これを2種類のジアステレオマーに分離させた。各異性体を濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させたところ、合計31mg(26%収率)の2,2,2-トリフルオロ-1-(5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-{[メチル(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタノールがオフホワイト色の固体として得られた。

## 【0398】

A) カラム排出の第1異性体:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.47 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1 H), 7.42 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.36 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.22-7.18 (m, 1 H), 7.08-7.05 (m, 1 H), 6.80 (dd,  $J = 15.0, 7.5$  Hz, 1 H), 6.59 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 4.78 (br, 1 H), 4.50 (br, 1 H), 4.19 (br, 1 H), 3.26-3.20 (m, 2 H), 3.14 (m, 1 H), 2.96-2.86 (m, 2 H), 2.80-2.66 (m, 3 H), 2.52 (m, 1 H), 2.43-2.34 (m, 6 H), 2.12-2.02 (m, 4 H), 1.92 (m, 1 H), 1.74 (m, 1 H); MS m/z 489 (M+1)。

## 【0399】

B) カラム排出の第2異性体:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.50 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1 H), 7.41-7.37 (m, 2 H), 7.21-7.17 (m, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 6.78 (dd,  $J = 14.7, 7.3$  Hz, 1 H), 6.60 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 4.36 (br, 1 H), 4.16 (br, 2 H), 3.30-3.21 (m, 2 H), 3.11 (m, 1 H), 2.95-2.86 (m, 2 H), 2.83-2.70 (m, 3 H), 2.55 (m, 1 H), 2.42-2.32 (m, 6 H), 2.04 (m, 5 H), 1.74 (m, 1 H); MS m/z 489 (M+1)。

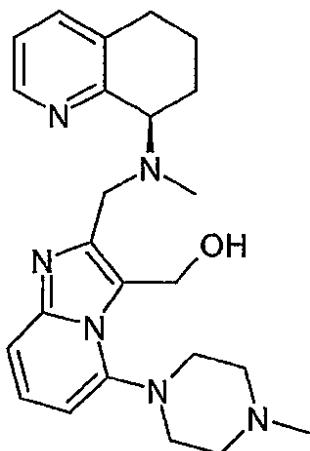
40

50

## 【0400】

実施例90：[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-(<sup>(8R)</sup>-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

## 【化115】



10

## 【0401】

A) 2-(クロロメチル)-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン：

6-フルオロ-2-ピリジンアミン(6.7g、60mmol)の酢酸エチル(30mL)の溶液を酢酸エチル(15mL)に溶解した1,3-ジクロロアセトン(15g、120mmol)で処理し、65℃で15時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、沈殿物を濾過し、アセトンおよびエーテルですすぎ、乾燥させて黄褐色の固体を得た。この中間体を水に溶解し、pHが7になるまで飽和重炭酸ナトリウム水溶液で処理した。沈殿物を濾過により回収し、乾燥させたところ、2-(クロロメチル)-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(1.9g、77%収率)が黄褐色の固体として得られた。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)： 7.68 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.47 (dd, 1H), 4.76 (s, 2H)。

20

## 【0402】

B) (8R)-N-{(1R)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン：

(8R)-N-{(1R)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で{(1R)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}アミンおよび6,7-ジヒドロ-8(5H)-キノリノンから調製し、透明な結晶体(54%収率)が得られた。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)： 8.40 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 6.85 (d, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 4H), 2.73-2.62 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.44 (d, 3H)。

30

## 【0403】

C) (8R)-N-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-{(1R)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン：

(8R)-N-{(1R)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(2.32g、8.23mmol)のアセトニトリル(40mL)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.15mL、18.1mmol)、2-(クロロメチル)-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(1.67g、9.05mmol)、およびヨウ化カリウム(1.50g、9.05mmol)を加えた。反応物を室温で15時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、水層をさらなる酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0~5%水酸化アンモニウムを含むアセトニトリル)によって精製したところ、2.12g(60%収率)の(8R)-N-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-{(1R)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンをオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.47 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.54-7.52 (m, 2 H),

40

50

7.26 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.12-7.07 (m, 1 H), 6.96 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1 H), 6.86-6.84 (m, 2 H), 6.38 (dd, J = 7.4, 5.0 Hz, 1 H), 4.95 (m, 1), 4.05-3.95 (m, 2 H), 3.79-3.75 (m, 4 H), 2.68-2.52 (m, 2 H), 2.05 (m, 1 H), 1.86-1.73 (m, 2 H), 1.51 (m, 1 H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3 H); MS m/z 431 (M+1)。

## 【0404】

D) (8R)-N-[(1R)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル]-N-[(5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン:

(8R)-N-[(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-N-[(1R)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(1.0g、2.32mmol)の1-Mチルピペラジン(10mL)の溶液を100 度で48時間加熱した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、水層をさらなるジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0~8%水酸化アンモニウムを含むアセトニトリル)によって精製したところ、定量的収率(1.2g)の(8R)-N-[(1R)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル]-N-[(5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンが黄色油状物として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.49 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.62-7.60 (m, 2 H), 7.24-7.19 (m, 2 H), 7.08 (dd, J = 8.9, 7.2 Hz, 1 H), 6.98 (dd, J = 7.7, 4.7 Hz, 1 H), 6.86-6.84 (m, 2 H), 6.21 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.84 (m, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.91 (d d, J = 61.8, 17.4 Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.21-3.14 (m, 4 H), 2.76 (s, 4 H), 2.68-2.54 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.07 (m, 1 H), 1.86 (m, 2 H), 1.54 (m, 1 H), 1.35 (d, J = 6.9 Hz, 3 H); MS m/z 511 (M+1)。

## 【0405】

E) (8R)-N-メチル-N-[(5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミン:

(8R)-N-メチル-N-[(5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンは、本明細書に記載した方法と同様の方法で脱保護および還元的アミノ化により(8R)-N-[(1R)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンおよびホルムアルデヒドから調製し、浅黄色油状物(53% 収率、2工程)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.52 (d, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.10 (dd, 1 H), 7.04 (dd, 1 H), 6.23 (dd, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 3.13 (m, 4 H), 2.85-2.77 (m, 2 H), 2.70-2.65 (m, 4 H), 2.39 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.14 (m, 1 H), 2.05-1.96 (m, 2 H), 1.68 (m, 1 H); MS m/z 391 (M+1)。

## 【0406】

F): [5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8R)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノール:

[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-({メチル[(8R)-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メタノールは、本明細書に記載した方法と同様の方法でヒドロキシメチル化により(8R)-N-メチル-N-[(5-(4-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリンアミンから調製し、黄色油状物(22% 収率)を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.42 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.29 (m, 2H), 4.01 (m, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.90 (m, 4H), 2.78 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.69 (m, 1H); MS m/z 421 (M+1)。

## 【0407】

融合アッセイプラスミド生成

HIV-1 tat(GenBankアクセッション番号X07861)およびrev(GenBankアクセッション番号M34378)の完全コード配列を、それぞれ、G418遺伝子およびヒグロマイシン耐性遺伝子を含有しているpcDNA3.1発現ベクターへクローニングした。また、HIV-1(HXB2株)gp160エンベロープ遺伝子(GenBankアクセッション番号K03455のヌクレオチド塩基6225～8795)の完全コード配列をプラスミドpCRII-TOPOへクローニングした。さらに、これら3種類のHIV遺伝子を、CMVプロモーターの転写制御下、バキュロウイルスシャトルベクター(pFastBacMam1)に挿入した。ルシフェラーゼレポーター遺伝子に結合している突然変異型NFkB配列を含有するpHIV-1 LTRの構築は、G418耐性遺伝子を含有しているpcDNA3.1をNru IおよびBam H Iで消化し、CMVプロモーターを除去することにより調製した。次いで、LTR-lucをプラスミドベクターのNru I/Bam HI部位へクローニングした。プラスミド調製は、プラスミドを大腸菌株DH5- $\alpha$ で増幅した後に行なった。挿入配列の正確性については、ABI Prism Model 377 自動シークエンサーを用いて、二本鎖ヌクレオチド配列決定により確認した。

10

## 【0408】

BacMamバキュロウイルス作製

組換え型BacMamバキュロウイルスは、細菌細胞ベースのBac-to-Bac系を用いることによりpFastBacMamシャトルプラスミドから構築した。ウイルスは、所定のプロトコルに従って、10% (v/v) ウシ胎児血清および0.1% (v/v) プルロニックF-68を補充したHinkのTNM-FH昆虫培地で培養したSf9(スピードプテラ・フルギペルダ(Spodoptera frugiperda))細胞中で増殖させた。

20

## 【0409】

細胞培養

ヒトCXCR4を自然に発現するヒト骨肉腫(HOS)細胞を、FuGENE 6トランスフェクション試薬を使用して、ヒトCCR5、ヒトCD4およびpHIV-LTRルシフェラーゼプラスミドでトランスフェクトした。安定性のあるHOS(hCXCR4/hCCR5/hCD4/pHIV-LTRルシフェラーゼ)クローン細胞系を生成するため、選択条件下で単一細胞を単離し増殖させた。これらの細胞は、10% ウシ胎仔血清(FCS)、G418(400ug/ml)、ピューロマイシン(1ug/ml)、ミコフェノール酸(40ug/ml)、キサンチン(250ug/ml)およびヒポキサンチン(13.5ug/ml)を補充したダルベッコ改変イーグル培地中に維持し、それぞれ、LTRルシフェラーゼ、hCCR5およびhCD4を発現する細胞に対して選択圧を維持させた。また、ヒトマクロファージスカベンジャー受容体(クラスA、1型； GenBankアクセッション番号D90187)を発現するよう安定向的にトランスフェクトしたヒト胚腎臓(HEK-293)細胞は、10% FCSおよび1.5ug/mlのピューロマイシンを補充したDMEM/F-12培地(1:1)中に維持した。HEK-293細胞によるこの受容体の発現によって、それらの組織培養処理したプラスチック製ウェアに固着する能力が高まる。

30

## 【0410】

HEK-293細胞の形質導入

酵素遊離細胞解離緩衝液を用いてHEK-293細胞を回収した。これらの細胞を、10% FCSおよび1.5ug/mlを補充したDMEM/F-12培地に再懸濁し、カウントした。トランダクションは、BacMamバキュロウイルス含有昆虫細胞培養物を細胞へ直接添加することにより行なった。これらの細胞は、HIV-1 tat、HIV-1 revおよびHIV-1 gp160(HXB2 HIV株由来)を発現するBacMamバキュロウイルスで同時に形質導入された。規定通りに、10 MOIの各ウイルスをこれらの細胞が含まれている培養物に加えた。また、2mMの酪酸をこの段階でこれらの細胞に添加し、形質導入した細胞のタンパク質発現を増強した。続いてこれらの細胞を混合し、T225当たり3000万個の細胞でフラスコへ播種した。細胞を24時間、37℃、5% CO<sub>2</sub>、湿度95%でインキュベートし、タンパク質を発現させた。

40

## 【0411】

細胞/細胞融合アッセイ法

HEK細胞およびHOS細胞は、選択薬剤が含まれていない、それぞれ、2% FCS含有DMEM/F-12培地、および2% FCS含有DMEM培地で回収した。化合物を、CulturPlate96ウェルに100%

50

DMSO中1ulのスポットとしてプレートした。まず、HOS細胞(50ul)をウェルに加え、直後にHEK細胞(50ul)を加えた。各細胞型の最終濃度は、1ウェル当たり20,000個細胞であった。この添加後、これらの細胞をさらに24時間、組織培養インキュベーター(37℃；5% CO<sub>2</sub>/95%空気)に戻した。

#### 【0412】

##### ルシフェラーゼ生産の測定

24時間インキュベーションした後、LucLite Plus アッセイキット(Packard, Meridien, CT)を用いて、全細胞のルシフェラーゼ活性を測定した。簡単に説明すると、この試薬10ulを各ウェルに加えた。プレートを密閉し、混合した。プレートを約10分間暗所で適応させた後、Packard TopCountで発光を読み取った。

10

#### 【0413】

##### 機能アッセイ

###### 細胞培養

ヒト胚腎臓(HEK-293)細胞を上述のように維持し、回収した。細胞を、CXCR4 BacMam(MOI=25)およびGqi5 BacMam(MOI=12.5)を含有している最終容量100ul中、ウェル当たり40,000個の細胞濃度で、ポリリジンがコートされた黒で透明な底の96ウェルのプレートにプレートした。これらの細胞を24時間、37℃、5% CO<sub>2</sub>、湿度95%でインキュベートし、タンパク質を発現させた。

20

#### 【0414】

##### 機能的FLIPRアッセイ

必要なインキュベーション時間の後、プロベニシド(probenicid)含有の新鮮な血清非含有DMEM/F12培地50ulで細胞を一度洗浄した。次いで、上述のプロベニシド/BSA含有の培地200ml中に溶解した細胞に色素溶液50ulを加え(Calcium Plus Assay Kit Dye ; Molecular Devices)、1時間インキュベートした。細胞プレートをFluorometric Imaging Plate Reader(FLIPR)に移した。添加に際して、化合物がCXCR4受容体でアゴニストまたはアンタゴニスト(SDF-1活性の阻止能力)であったかどうかを判断するため、[Ca<sup>2+</sup>]iの変化に対する化合物の効果を試験した。IC<sub>50</sub>値を決定し、pK<sub>b</sub>値は、LeffおよびDougall方程式： $K_B = IC_{50} / ((2 + ([アゴニスト] / EC_{50})^b)^{1/b} - 1)$ (式中、IC<sub>50</sub>はアンタゴニスト濃度-反応曲線によって定められるものであり、[アゴニスト]は使用したアゴニストのEC<sub>50</sub>濃度であり、EC<sub>50</sub>はアゴニスト濃度-反応曲線によって定められるものであり、bはアゴニスト濃度-反応曲線のスロープである)を用いて算出する。

30

#### 【0415】

##### HOS HIV-1感染力アッセイ

###### HIVウィルスの調製

化合物を、2種類のHIV-1ウイルス、M指向性(CCR5利用) Ba-L株およびT指向性(CXCR4利用)IIIB株に対してプロファイリングした。両ウイルスをヒト末梢血リンパ球中で増殖させた。化合物について、HIV-1 BaLまたはHIV-1 IIIBのいずれかの株によるHOS細胞系(hCXCR4/hCCR5/hCD4/pHIV-LTRルシフェラーゼを発現)の感染の阻止能力を試験した。また、化合物の細胞毒性は、ウイルス添加のない状態で試験した。

40

#### 【0416】

##### HOS HIV-1感染力アッセイ法

HOS細胞(hCXCR4/hCCR5/hCD4/pHIV-LTRルシフェラーゼを発現)を回収し、60,000細胞/mlの濃度まで、2%FCSおよび非必須アミノ酸を補充したダルベッコ改変イーグル培地で希釈した。これらの細胞を96ウェルプレートにプレートし(1ウェル当たり100ul)、24時間、組織培養インキュベーター(37℃；5% CO<sub>2</sub>/95%空気)中にこれらのプレートを置いた。

#### 【0417】

続いて、各ウェルに50ulの所望の薬液(4倍最終濃度)を添加し、1時間、組織培養インキュベーター(37℃；5% CO<sub>2</sub>/95%空気)中にこれらのプレートを戻した。このインキュベーションの後、希釈したウイルス50ulを各ウェルに加えた(1ウェル当たり約200万 RLUのウイルス)。プレートを組織培養インキュベータ(37℃；5% CO<sub>2</sub>/95%空気)に戻し、さら

50

に96時間インキュベートした。

【0418】

このインキュベーションに続いて、Steady-Gloルシフェラーゼアッセイ系試薬(Promega, Madison, WI)を添加した後、ウイルスに感染した培養物の評価項目を定量した。CellTiter-Glo発光細胞生存率アッセイ系(Promega, Madison, WI)を用いて、細胞生存率または無感染培養物を測定した。すべての発光表示は、Topcount発光検出器(Packard, Meridien, CT)で実施する。

【表1】

表1

10

実施例	構造	機能アッセイ (pIC50)	融合アッセイ (pIC50)	細胞毒性 (pIC50)	HOS(3B) (μM)
6		8.10 (n=1)	8.48 (n=2)	<4.00 (n=1)	0.0063 (n=1)
7		8.16 (n=1)	7.95 (n=2)	<4.00 (n=1)	0.011 (n=2)

20

30

【0419】

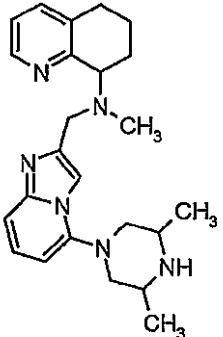
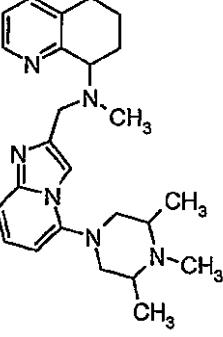
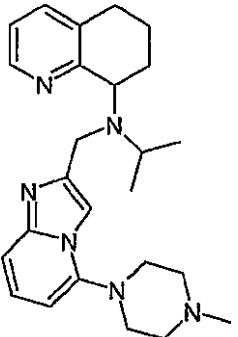
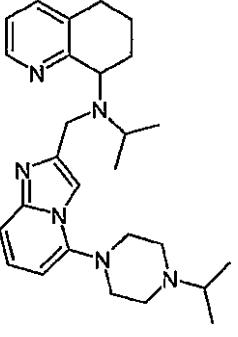
8		8.01 (n=1)	7.65 (n=2)	<4.00 (n=1)	0.016 (n=2)
9		6.44 (n=1)	6.04 (n=2)	<4.00 (n=1)	0.30 (n=1)
10		8.16 (n=1)	7.75 (n=2)	<4.00 (n=1)	0.020 (n=2)
11		7.47 (n=1)	7.17 (n=2)	<4.00 (n=1)	0.032 (n=1)

10

20

30

【 0 4 2 0 】

12		7.55 (n=1)	6.78 (n=1)	<4.00 (n=1)	0.087
13		7.74 (n=1)	7.11 (n=1)	<4.00 (n=1)	0.062
14		8.7	7.66	<4	0.013
15		8.44	7.1	<4	0.038

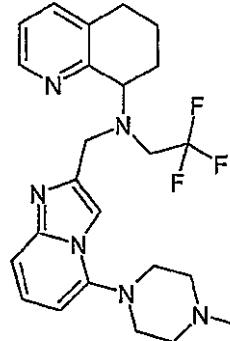
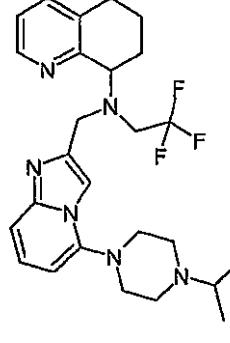
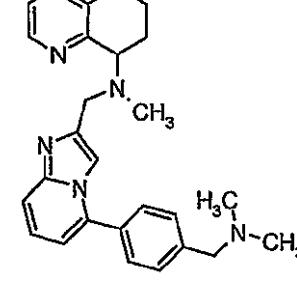
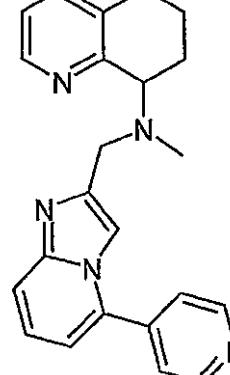
10

20

30

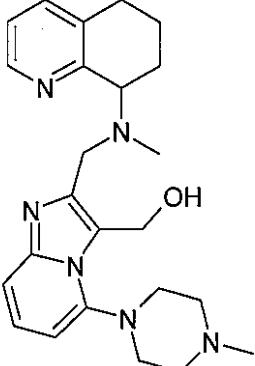
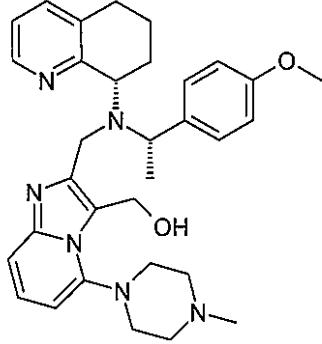
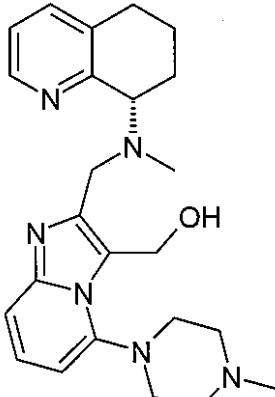
40

【 0 4 2 1 】

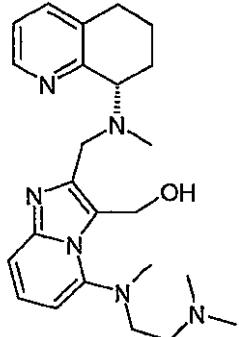
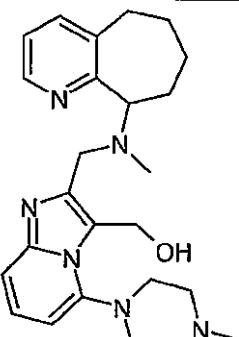
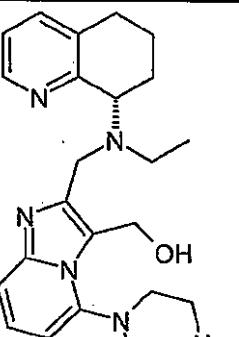
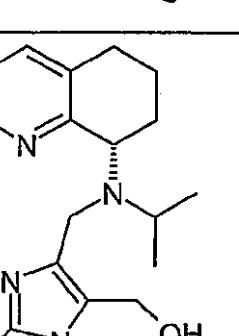
16		8.36	6.38	<4	0.145
17		8.05	5.67	<4	0.30
18		7.41 (n=1)	6.83 (n=2)	<4.00 (n=1)	0.065 (n=1)
19		7.69	5.5	<4	0.28

【表2】

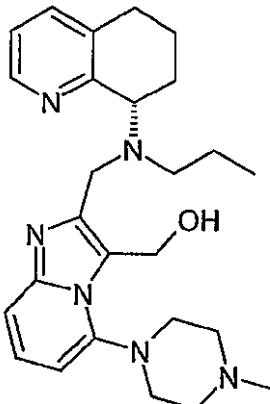
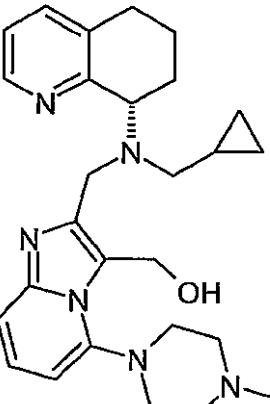
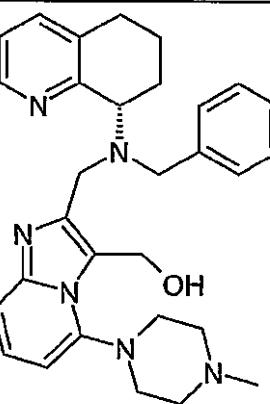
表2

実施例	構造	活性レベル*
20		A 10
22		A 20
25		A 30 40

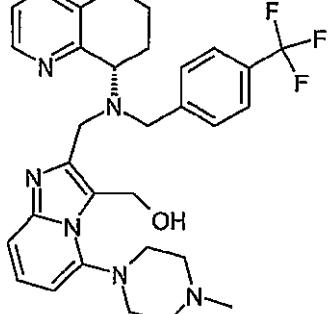
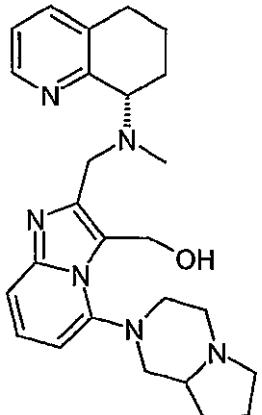
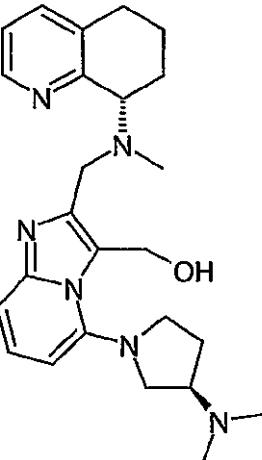
【0422】

28		A	10
30		A	20
32		A	30
34		A	40

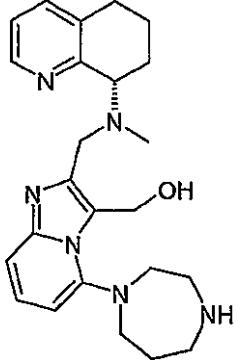
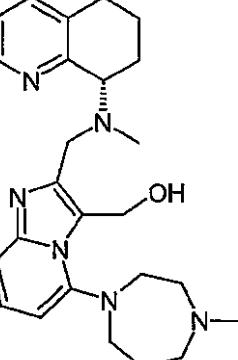
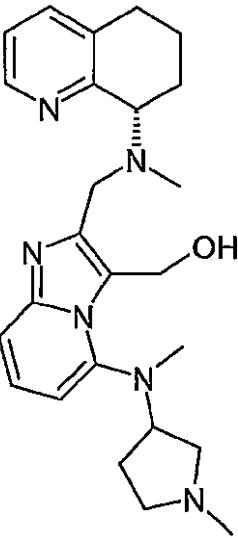
【 0 4 2 3 】

36		A	10
38		A	20
40		A	30

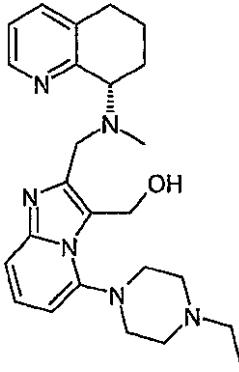
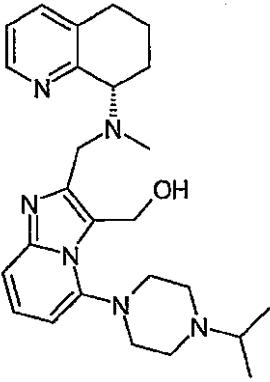
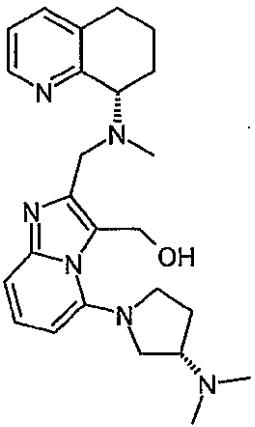
【 0 4 2 4 】

42		A	10
44		A	20
46		A	30

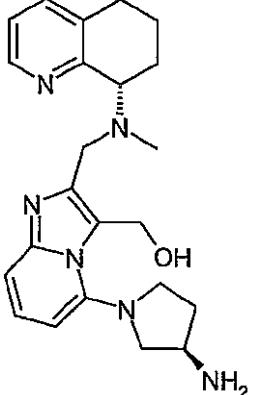
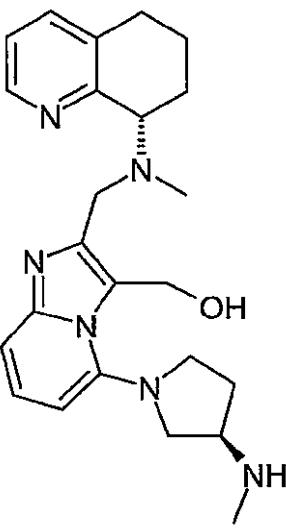
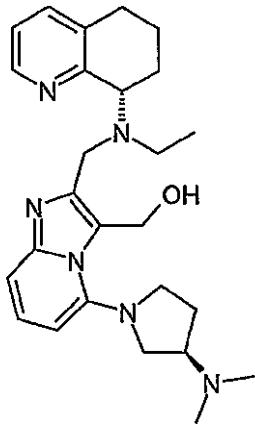
【 0 4 2 5 】

48		A	10
50		A	20
52		A	30

【 0 4 2 6 】

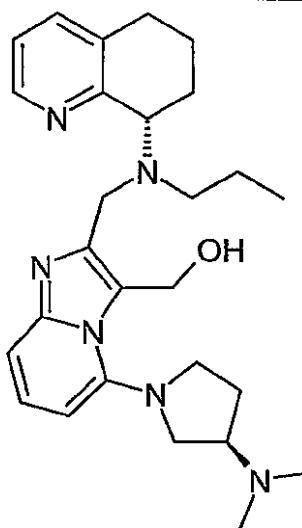
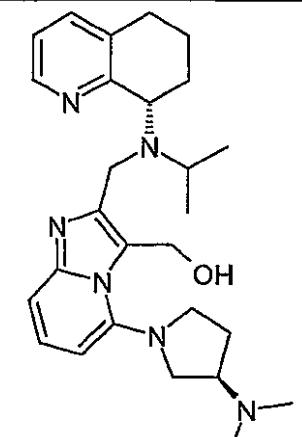
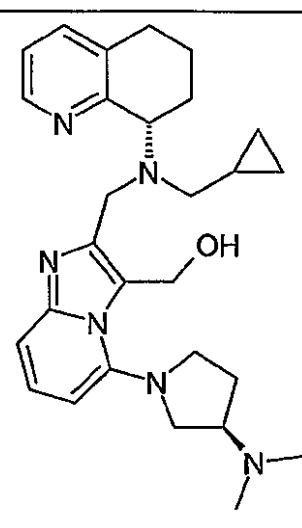
54		A	10
56		A	20
58		A	30

【 0 4 2 7 】

60		A	10
63		A	20
66		A	30

【 0 4 2 8 】

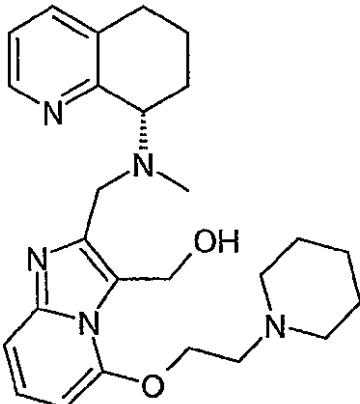
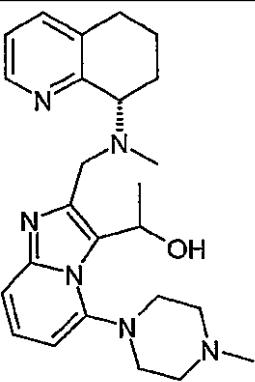
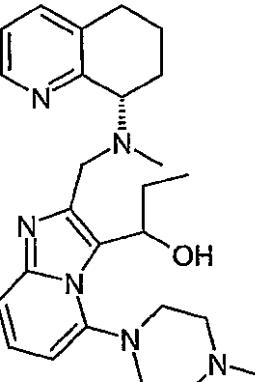
40

68		A	10
70		A	20
72		A	30

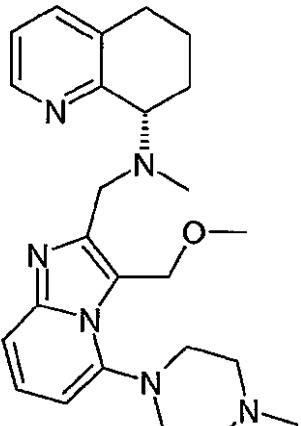
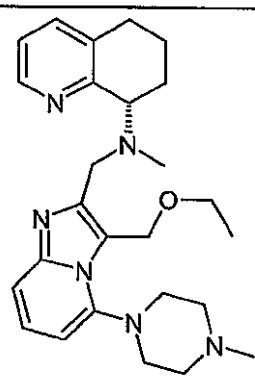
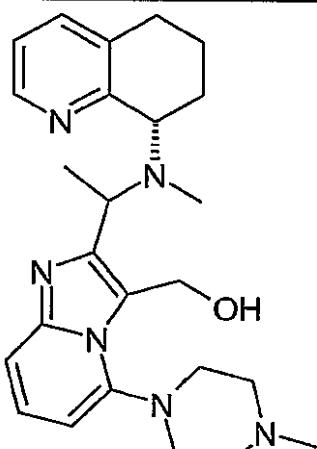
【 0 4 2 9 】

76		A	10
78		A	20
80		A	30

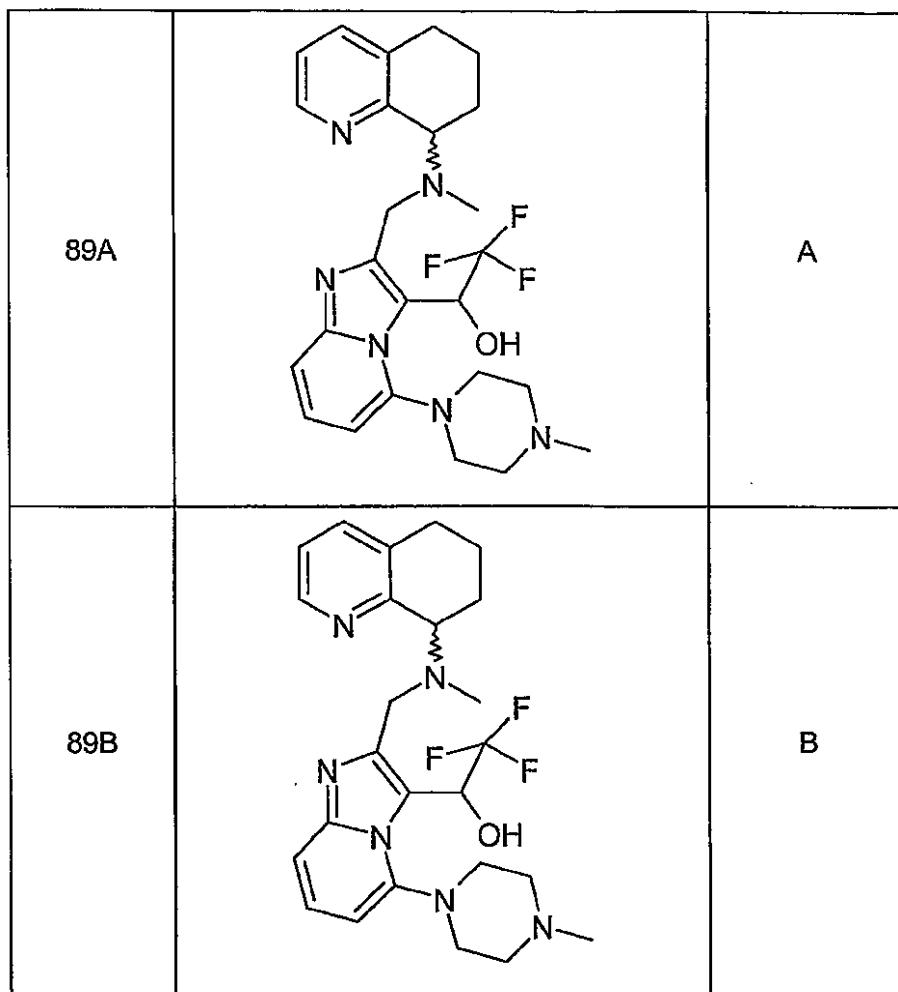
【 0 4 3 0 】

82		A	10
84		A	20
85		A	30

【 0 4 3 1 】

86		A	10
87		A	20
88		A	30

【 0 4 3 2 】



## 【0433】

\*「A」は、HOS HIV抗感染力アッセイで100nM未満の活性レベルを示す。

## 【0434】

30

「B」は、HOS HIV抗感染力アッセイで100nM～500nMの活性レベルを示す。

## 【0435】

「C」は、HOS HIV抗感染力アッセイで500nM～10 μMの活性レベルを示す。

## 【0436】

本発明の化合物は、約1nM～約50 μMのIC<sub>50</sub>の範囲で抗HIV活性を示す。本発明の一態様では、本発明の化合物は、約100nM以下の範囲の抗HIV活性を有している。本発明の別の態様では、本発明の化合物は、約100nM～約500nMの範囲で抗HIV活性を有している。本発明の別の態様では、本発明の化合物は、約500nM～約10 μMの範囲で抗HIV活性を有している。本発明の別の態様では、化合物は、約10 μM～約50 μMの範囲で抗HIV活性を有している。

。

40

## 【0437】

本発明の化合物は所望の効力を示している。抗ウィルス活性は細胞毒性とは隔てられている。さらに、本発明の化合物により所望の薬物動力学的プロファイルが得られると思われる。また、本発明の化合物により所望の二次的生物学的プロファイルが得られると思われる。本発明の一態様は、所望の物理化学的特性（例えば所望の固体状態特性）を有する本発明の化合物を含む。

## 【0438】

試験化合物は遊離形態または塩形態で使用した。

## 【0439】

すべての研究は、実験動物管理の原則(NIH出版No. 85-23、1985改訂)および動物の使用

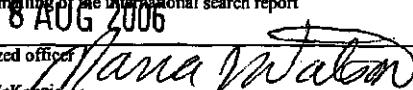
50

に関するGlaxoSmithKlineの方針に従った。

【 0 4 4 0 】

本発明の特定の実施形態について本明細書に例示し、詳細に説明したが、本発明はこれに限定されるものではない。上記の詳細な説明は本発明の例として提供したものであって、本発明を限定するものと解釈されるべきではない。変更は当業者には明白であり、本発明の趣旨を逸脱しないすべての変更は、添付した請求の範囲に含まれるものとする。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/31099																				
<p><b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b></p> <p>IPC: C07D 401/14( 2006.01);C07D 403/14( 2006.01);A61K 47/22( 2006.01);A61K 31/497( 2006.01);A61K 31/437( 2006.01)</p> <p>USPC: 540/599;546/121;544/362;514/213.01,253.04,300 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>																						
<p><b>B. FIELDS SEARCHED</b></p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 540/599;546/121; 544/362; 514/213.01,253.04,300</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</p>																						
<p><b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b></p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Category *</th> <th style="text-align: left;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 2002022600 A2 (Anormed Inc.) 21 March 2002 (21.03.2002)</td> <td>1-44</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Gadaginamath, G.S. Synthesis and Antibacterial Activity of Novel -butyl-2-phenoxy/2-phenylthio/2-aminomethyl-5-methoxyindole Derivatives, Polish Journal of Chemistry 1997 Vol. 71 No. 7, pages 923-928.</td> <td>1-44</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JEEVANANDAM, A. Palladium Acetate Mediated Synthesis of 3,4-benzo- and naphtho-beta-carbolines, Synthetic Communications 1995, Vol. 25 No. 21, pages 3427-34.</td> <td>1-44</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	WO 2002022600 A2 (Anormed Inc.) 21 March 2002 (21.03.2002)	1-44	A	Gadaginamath, G.S. Synthesis and Antibacterial Activity of Novel -butyl-2-phenoxy/2-phenylthio/2-aminomethyl-5-methoxyindole Derivatives, Polish Journal of Chemistry 1997 Vol. 71 No. 7, pages 923-928.	1-44	A	JEEVANANDAM, A. Palladium Acetate Mediated Synthesis of 3,4-benzo- and naphtho-beta-carbolines, Synthetic Communications 1995, Vol. 25 No. 21, pages 3427-34.	1-44								
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																				
A	WO 2002022600 A2 (Anormed Inc.) 21 March 2002 (21.03.2002)	1-44																				
A	Gadaginamath, G.S. Synthesis and Antibacterial Activity of Novel -butyl-2-phenoxy/2-phenylthio/2-aminomethyl-5-methoxyindole Derivatives, Polish Journal of Chemistry 1997 Vol. 71 No. 7, pages 923-928.	1-44																				
A	JEEVANANDAM, A. Palladium Acetate Mediated Synthesis of 3,4-benzo- and naphtho-beta-carbolines, Synthetic Communications 1995, Vol. 25 No. 21, pages 3427-34.	1-44																				
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.																				
<p>* Special categories of cited documents:</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">"A"</td> <td style="width: 15%;">document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td style="width: 15%;">"T"</td> <td>later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>"E"</td> <td>earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"X"</td> <td>document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>"L"</td> <td>document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>"Y"</td> <td>document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>"O"</td> <td>document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&amp;"</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P"</td> <td>document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family	"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention																			
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone																			
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art																			
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family																			
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																					
Date of the actual completion of the international search 05 June 2006 (05.06.2006)	Date of mailing of the international search report 08 AUG 2006																					
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Authorized officer  Tom McKenzie Telephone No. (571) 272-0562																					

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 9/14 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/14	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
	A 6 1 P 3/10	
	A 6 1 P 19/02	
	C 0 7 B 61/00	3 0 0

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

(72)発明者 グトムンソン,クリスティアン

アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州,リサーチ トライアングル パーク,ピオ  
ー ボックス 13398,ファイブ ムーア ドライブ,コーポレート インテレクチュアル  
プロパティ デパートメント,グラクソsmithkline

(72)発明者 ボッグス,シャロン,ディヴィス

アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州,リサーチ トライアングル パーク,ピオ  
ー ボックス 13398,ファイブ ムーア ドライブ,コーポレート インテレクチュアル  
プロパティ デパートメント,グラクソsmithkline

F ターム(参考) 4C065 AA01 AA03 BB05 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ08 KK06 LL01

PP15 PP19

4C072 MM02 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA51

ZA66 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15

ZB26 ZC55

4H039 CA42 CD20 CD90