

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4551962号
(P4551962)

(45) 発行日 平成22年9月29日(2010.9.29)

(24) 登録日 平成22年7月16日(2010.7.16)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 471/04	(2006.01)	C O 7 D 471/04	1 0 5 C
C O 7 D 471/14	(2006.01)	C O 7 D 471/14	1 0 2
C O 7 D 215/38	(2006.01)	C O 7 D 215/38	C S P
C O 7 B 61/00	(2006.01)	C O 7 B 61/00	3 0 0
A 6 1 K 31/4738	(2006.01)	A 6 1 K 31/4738	

請求項の数 14 (全 113 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-532484 (P2008-532484)
(86) (22) 出願日	平成18年9月22日(2006.9.22)
(65) 公表番号	特表2009-509971 (P2009-509971A)
(43) 公表日	平成21年3月12日(2009.3.12)
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/037317
(87) 国際公開番号	W02007/035935
(87) 国際公開日	平成19年3月29日(2007.3.29)
審査請求日	平成21年9月15日(2009.9.15)
(31) 優先権主張番号	60/720, 171
(32) 優先日	平成17年9月23日(2005.9.23)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	60/743, 505
(32) 優先日	平成18年3月16日(2006.3.16)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	508147669
	コーリー ファーマシューティカル グループ、インコーポレイテッド
	アメリカ合衆国10017ニューヨーク州
	ニューヨーク市イースト・フォーティーセカンド・ストリート235
(74) 代理人	100096666
	弁理士 室伏 良信
(74) 代理人	100131934
	弁理士 ▲高▼橋 宏次
(74) 代理人	100137040
	弁理士 宮澤 純子
(74) 代理人	100133927
	弁理士 四本 能尚

早期審査対象出願

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジンおよびその類似体のための方法

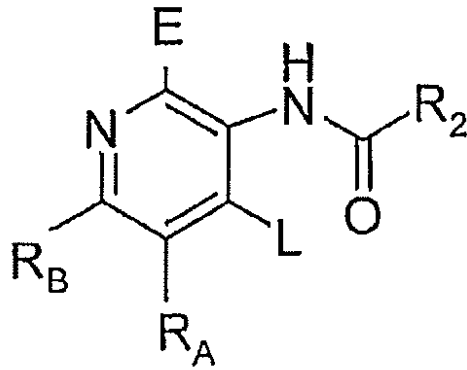
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン化合物もしくはその類似体または薬学的に許容できるそれらの塩を調製する方法であって、

式 I V の化合物：

【化1】



10

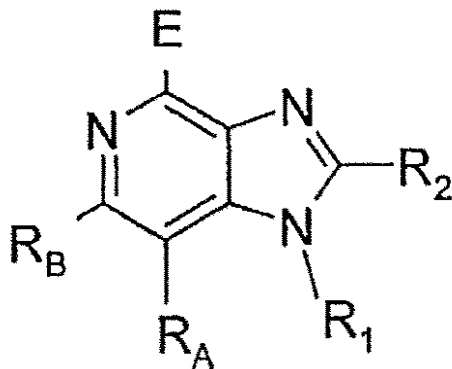
IV

を得るステップと、

式IVの化合物を式： R_1NH_2 のアミンと反応させて、式Iの1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンもしくはその類似体または薬学的に許容できるそれらの塩：

【化2】

20



30

I

を得るステップを含む方法

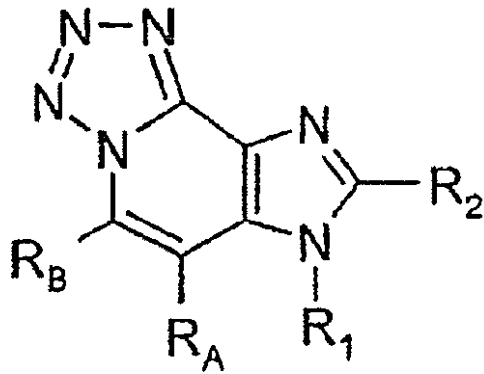
[式中、

Eは、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、フェノキシ、 $-O-S(O)_2-R'$ および $-N(Bn)_2$ からなる群から選択され、ここで、 R' はアルキルと、ハロアルキルと、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリアルとからなる群から選択され、 Bn は、ベンジル、*p*-メトキシベンジル、*p*-メチルベン

40

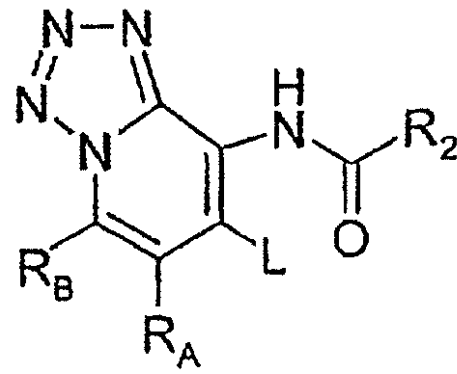
ジルおよび2-フラニルメチルからなる群から選択されるか、または
Eは、式IおよびIVの隣接するピリジン窒素原子と結合して、式I-1およびIV-1中で縮合テトラゾロ環を形成し：

【化3】



I-1

および



IV-1;

10

Lは、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、フェノキシおよび $-O-S(O)_2-R'$ からなる群から選択され、ここで、 R' は、アルキルと、ハロアルキルと、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリールとからなる群から選択され、

R_A および R_B は一緒になって、縮合ベンゼン環または縮合ピリジン環を形成し、ここで、前記ベンゼン環またはピリジン環は、非置換であるか、1個のR基により置換されているか、1個の R_3 基により置換されているか、1個のR基および1個の R_3 基により置換されており、

20

Rは、

ブロモおよび

ヒドロキシ

からなる群から選択され、

R_1 は、

2 - (プロピルスルホニル)エチル、2 - メチル - 2 - [(メチルスルホニル)アミノ]プロピル、4 - メチルスルホニルアミノブチルおよび2 - (アセチルアミノ) - 2 - メチルプロピル

30

からなる群から選択され、

R_2 は、

水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、2 - メトキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、エトキシメチルおよびヒドロキシメチル

からなる群から選択され、

R_3 は、

メトキシ、フェノキシおよびベンジルオキシ

からなる群から選択される]。

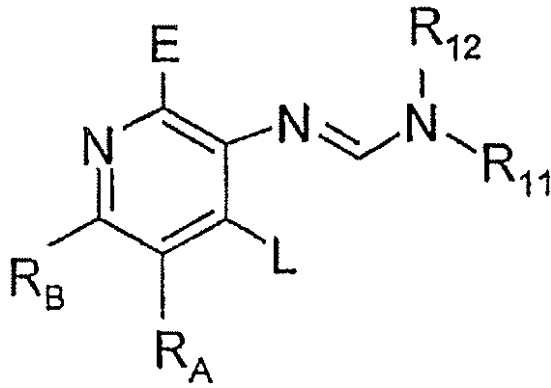
【請求項2】

40

1H - イミダゾ[4,5-c]ピリジン化合物もしくはその類似体または薬学的に許容できるそれらの塩を調製する方法であって、

式VIIの化合物：

【化14】



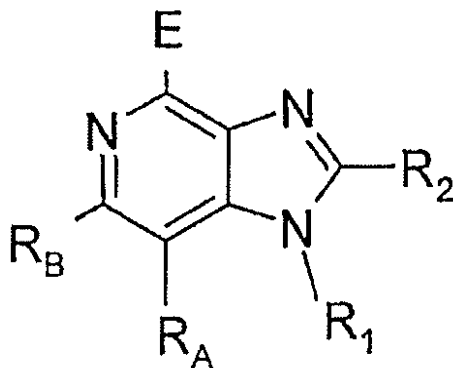
10

VIII

を得るステップと、

式VIIIの化合物を式：R₁NH₂のアミンと反応させて、式Iの1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンもしくはその類似体または薬学的に許容できるそれらの塩：

【化15】



20

I

30

を得るステップを含む方法

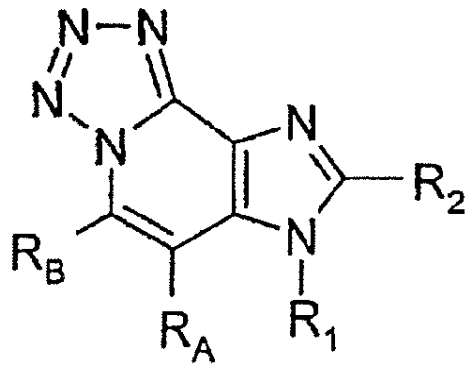
[式中、

Eは、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、フェノキシ、-O-S(O)₂-R'および-N(Bn)₂からなる群から選択され、ここで、R'はアルキルと、ハロアルキルと、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリールとからなる群から選択され、Bnは、ベンジル、p-メトキシベンジル、p-メチルベンジルおよび2-フラニルメチルからなる群から選択されるか、または

40

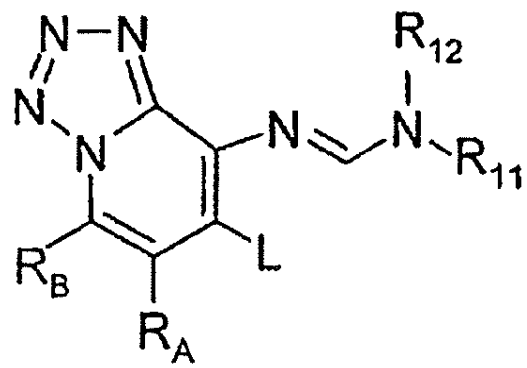
Eは、式IおよびVIIIの隣接するピリジン窒素原子と結合して、式I-1およびIX中で縮合テトラゾロ環を形成し：

【化16】



I-1

および



IX;

10

Lは、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、フェノキシおよび $-O-S(O)_2-R'$ からなる群から選択され、ここで、 R' は、アルキルと、ハロアルキルと、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリールとからなる群から選択され、

R_A および R_B は一緒になって、縮合ベンゼン環または縮合ピリジン環を形成し、ここで、前記ベンゼン環またはピリジン環は、非置換であるか、1個のR基により置換されているか、1個の R_3 基により置換されているか、1個のR基および1個の R_3 基により置換されており、

20

Rは、

ブロモおよび

ヒドロキシ

からなる群から選択され、

R_1 は、

2-(プロピルスルホニル)エチル、2-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]プロピル、4-メチルスルホニルアミノブチルおよび2-(アセチルアミノ)-2-メチルプロピル

30

からなる群から選択され、

R_2 は、水素であり

R_3 は、

メトキシ、フェノキシおよびベンジルオキシ

からなる群から選択され、

R_{11} および R_{12} は独立に、 C_{1-4} アルキルであるか、 R_{11} および R_{12} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、 $-O-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{アルキル})-$ または $-S-$ を含有してもよい5員または6員環を形成する]。

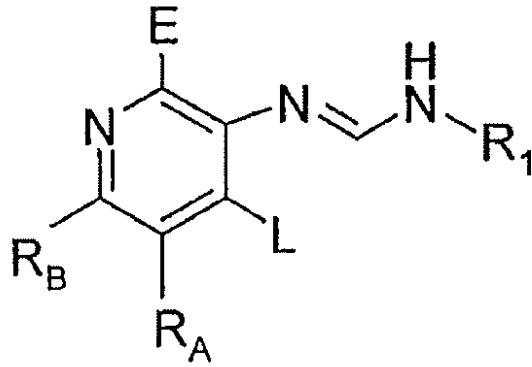
【請求項3】

40

1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン化合物もしくはその類似体または薬学的に許容できるそれらの塩を調製する方法であって、

式XIの化合物：

【化23】



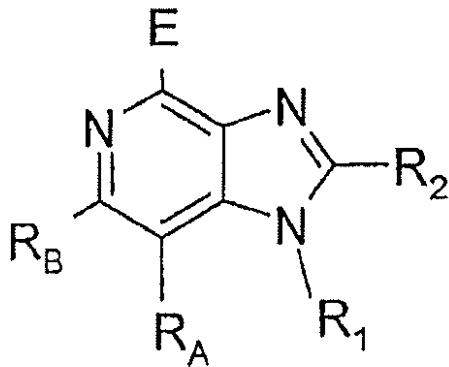
10

XI

を得るステップと、

式Iの1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンもしくはその類似体または薬学的に許容できるそれらの塩：

【化24】



20

I

30

を形成するステップを含む方法

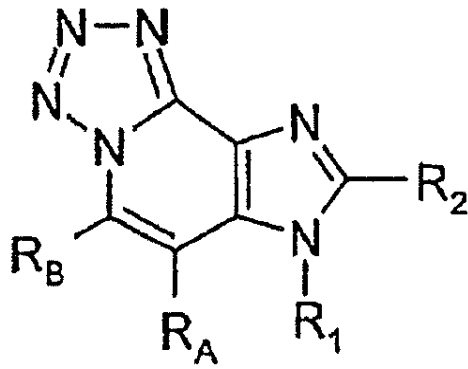
〔式中、

Eは、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、フェノキシ、-O-S(O)₂-R'および-N(Bn)₂からなる群から選択され、ここで、R'はアルキルと、ハロアルキルと、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリールとからなる群から選択され、Bnは、ベンジル、p-メトキシベンジル、p-メチルベンジルおよび2-フラニルメチルからなる群から選択されるか、または

Eは、式IおよびXIの隣接するピリジン窒素原子と結合して、式I-1およびXII I中で縮合テトラゾロ環を形成し：

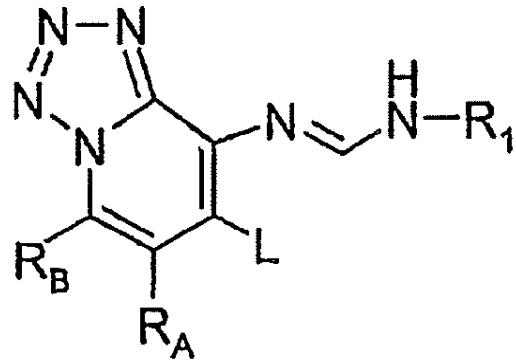
40

【化 2 5】



I-1

および



XIII;

10

Lは、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、フェノキシおよび $-O-S(O)_2-R'$ からなる群から選択され、ここで、 R' は、アルキルと、ハロアルキルと、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリールとからなる群から選択され、

R_A および R_B は一緒になって、縮合ベンゼン環または縮合ピリジン環を形成し、ここで、前記ベンゼン環またはピリジン環は、非置換であるか、1個のR基により置換されているか、1個の R_3 基により置換されているか、1個のR基および1個の R_3 基により置換されており、

20

Rは、

ブロモおよび

ヒドロキシ

からなる群から選択され、

R_1 は、

2 - (プロピルスルホニル)エチル、2 - メチル - 2 - [(メチルスルホニル)アミノ]プロピル、4 - メチルスルホニルアミノブチルおよび2 - (アセチルアミノ) - 2 - メチルプロピル

30

からなる群から選択され、

R_2 は、水素であり、

R_3 は、

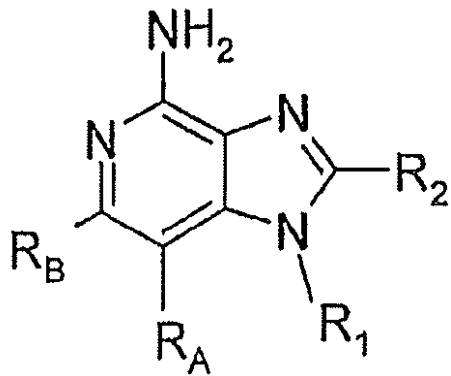
メトキシ、フェノキシおよびベンジルオキシ

からなる群から選択される]。

【請求項 4】

式 I の化合物中の E をアミノ基に変換して、式 X の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩：

【化 3 2】



10

X,

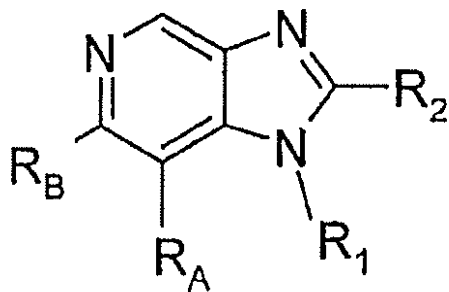
を得るステップをさらに含む請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

E が水素であり、式 I の化合物が式 I - 2 :

【化 3 3】

20



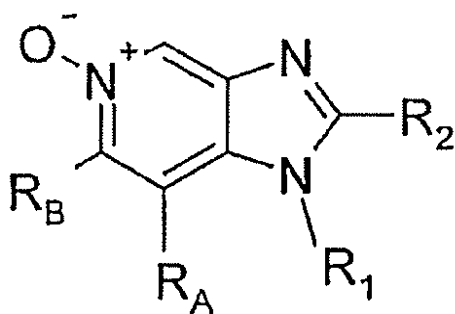
I-2,

30

であり、式 I - 2 の化合物中で水素をアミノ基に変換するステップが、

式 I - 2 の化合物を酸化させて、式 XX の 5 N - 酸化物 :

【化 3 4】



40

XX,

を得るステップと、

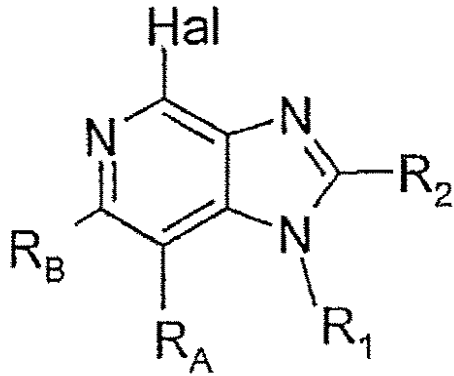
50

式 X X の化合物をアミノ化して、式 X の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩を得るステップを含む請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

E が H a l であり、式 I の化合物が式 I - 3 :

【化 3 5】



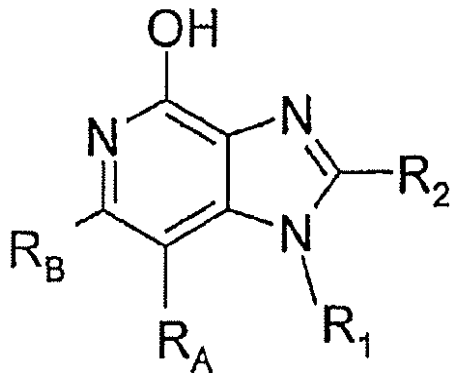
I-3

であり、ここで、H a l はフルオロ、クロロ、プロモまたはヨードであり、式 I - 3 の化合物中の H a l 基をアミノ基に変換するステップが、式 I - 3 の化合物をアミノ化し、式 X の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩を得るステップを含む請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

E がヒドロキシであり、式 I の化合物が式 I - 4 :

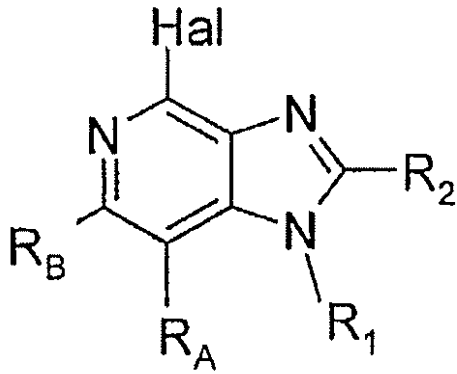
【化 3 6】



I-4,

であり、式 I - 4 の化合物中で前記ヒドロキシ基をアミノ基に変換するステップが、式 I - 4 の 4 位に位置するヒドロキシ基をハロ基に変換し、式 I - 3 の化合物または塩 :

【化 3 7】



10

I-3

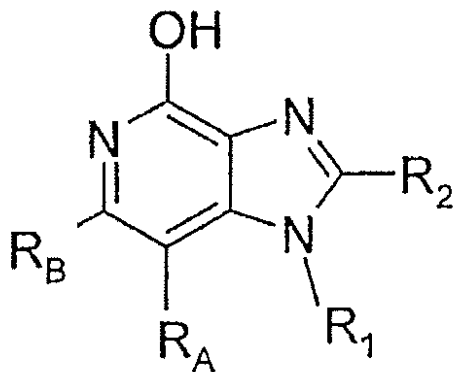
[式中、Hal は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードである] を得るステップと、
式 I - 3 の化合物をアミノ化して、式 X の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩
を得るステップを含む請求項 4 に記載の方法。

【請求項 8】

E がヒドロキシであり、式 I の化合物が式 I - 4 :

20

【化 3 8】



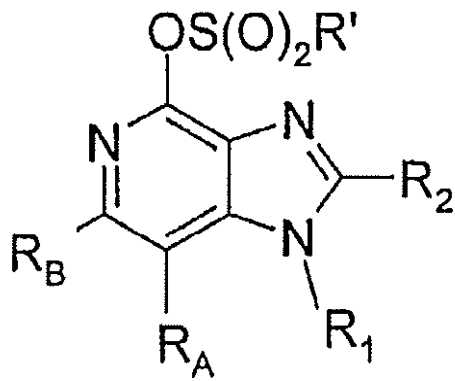
30

I-4,

であり、式 I - 4 の化合物中の前記ヒドロキシ基をアミノ基に変換するステップが、

式 : hal - S(O)₂ - R' (ここで、hal はクロロまたはブロモである) または
式 : O(-S(O)₂ - R')₂ の化合物と反応させることにより、式 I - 4 の化合物を
スルホン化し、式 I - 5 の化合物 :

【化 3 9】



10

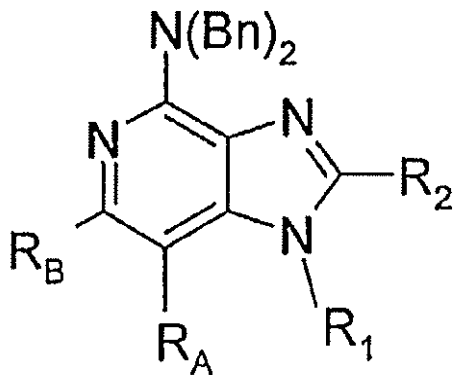
I-5

を得るステップと、

式 I - 5 中の前記 - O - S (O)₂ - R ' 基を式 : - N (B n)₂ のアミノ基で置換して、式 I - 6 の化合物 :

【化 4 0】

20



30

I-6

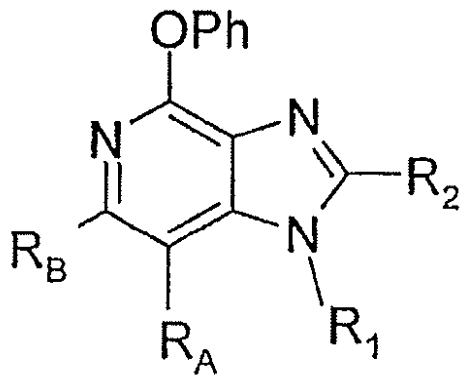
を得るステップと、

式 I - 6 中の B n 保護基を除去して、式 X の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩を得るステップを含む請求項 4 に記載の方法。

【請求項 9】

E がフェノキシであり、式 I の化合物が式 I - 7 :

【化 4 1】



10

I-7,

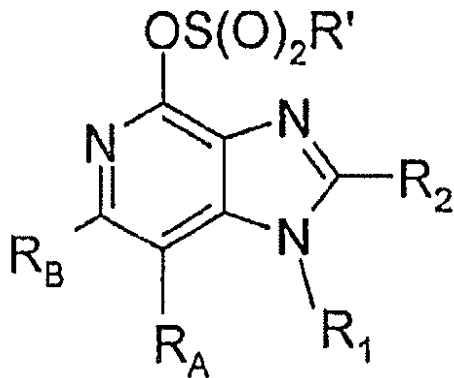
[式中、Ph はフェニルである] であり、式 I - 7 の化合物中で前記フェノキシ基をアミノ基に変換するステップが、式 I - 7 の化合物をアミノ化して、式 X の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩を得るステップを含む請求項 4 に記載の方法。

【請求項 10】

20

E が $-O-S(O)_2-R'$ であり、式 I の化合物が式 I - 5 :

【化 4 2】



30

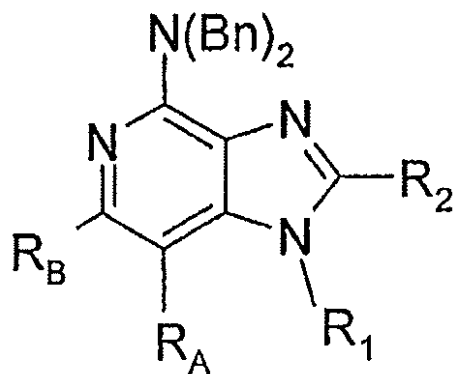
I-5,

であり、式 I - 5 の化合物中で前記 $-O-S(O)_2-R'$ 基をアミノ基に変換するステップが、

40

前記 $-O-S(O)_2-R'$ 基を式 $-N(Bn)_2$ のアミノ基で置換して、式 I - 6 の化合物 :

【化 4 3】



10

I-6

を得るステップと、

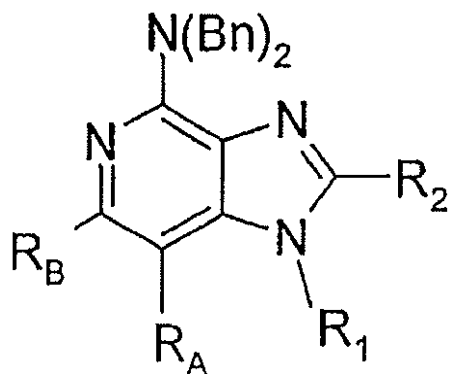
式 I - 6 中の B n 保護基を除去して、式 X の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩を得るステップを含む請求項 4 に記載の方法。

【請求項 1 1】

E が - N (B n) ₂ であり、式 I の化合物が式 I - 6 :

20

【化 4 4】



30

I-6,

であり、式 I - 6 の化合物中で前記 - N (B n) ₂ 基をアミノ基に変換するステップが、

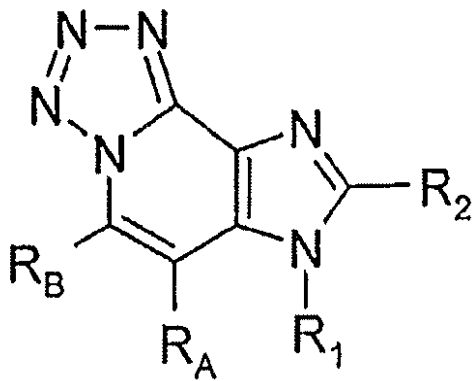
前記 B n 保護基を除去して、式 X の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩を得るステップを含む請求項 4 に記載の方法。

【請求項 1 2】

40

E が式 I の隣接するピリジン窒素原子と結合して、式 I - 1 中で縮合テトラゾロ環 :

【化 4 5】



10

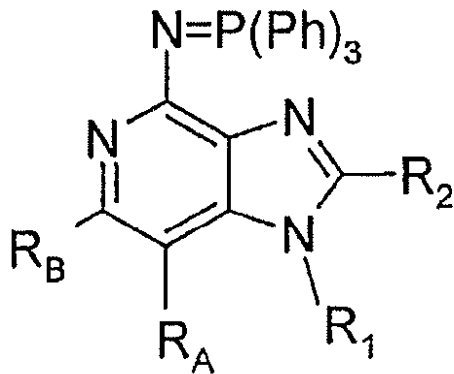
I-1,

を形成しており、式 I - 1 の化合物中で前記縮合テトラゾロ環をアミノ基に変換するステップが、

式 I - 1 の化合物をトリフェニルホスフィンと反応させて、式 XXI の化合物：

【化 4 6】

20



30

XXI

を得るステップと、

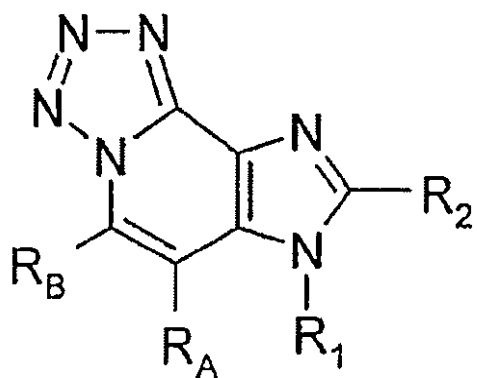
式 XXI の化合物を加水分解して、式 X の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩を得るステップを含む請求項 4 に記載の方法。

【請求項 13】

E が式 I の隣接するピリジン窒素原子と結合して、式 I - 1 中で縮合テトラゾロ環：

40

【化 4 7】



I-1,

10

を形成しており、式 I - 1 の化合物中で前記縮合テトラゾロ環をアミノ基に変換するステップが、

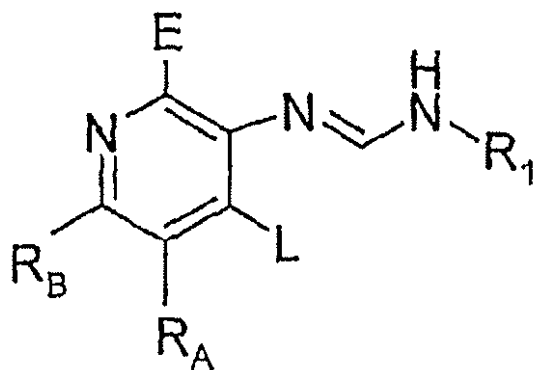
式 I - 1 の化合物からテトラゾロ環を還元的に除去し、式 X の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩を得るステップを含む請求項 4 に記載の方法。

20

【請求項 1 4】

式 X I の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩：

【化 5 6】



XI

30

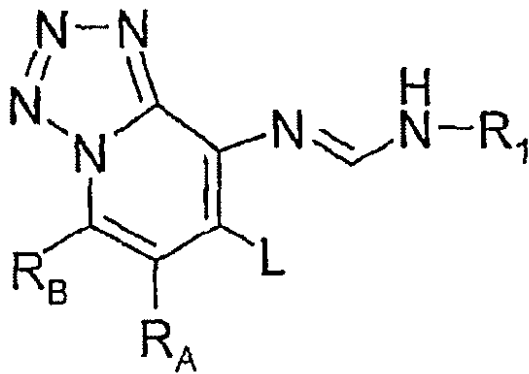
〔式中、

E は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、フェノキシ、 $-O-S(O)_2-R'$ および $-N(Bn)_2$ からなる群から選択され、ここで、 R' はアルキルと、ハロアルキルと、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリアルとからなる群から選択され、 Bn は、ベンジル、 p -メトキシベンジル、 p -メチルベンジルおよび 2-フラニルメチルからなる群から選択されるか、または

40

E は、式 X I の隣接するピリジン窒素原子と結合して、式 X I I I 中で縮合テトラゾロ環を形成し：

【化57】



10

XIII;

Lは、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、フェノキシおよび $-O-S(O)_2-R'$ からなる群から選択され、ここで、 R' は、アルキルと、ハロアルキルと、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリールとからなる群から選択され、

R_A および R_B は一緒になって、縮合ベンゼン環を形成し、ここで、前記ベンゼン環は、非置換であり、

20

R_1 は、

2 - (プロピルスルホニル)エチル、2 - メチル - 2 - [(メチルスルホニル)アミノ]プロピル、4 - メチルスルホニルアミノブチルおよび2 - (アセチルアミノ) - 2 - メチルプロピル

からなる群から選択される]。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、いずれも参照により本明細書に援用される2005年9月23日に出願された米国特許仮出願第60/720171号明細書および2006年3月16日に出願された米国特許仮出願第60/743505号明細書に関して優先権を主張する。

30

【背景技術】

【0002】

ある種の化合物は、免疫応答調節剤 (IRM) として有用であることが判明しており、これらを様々な障害を治療する際に有用なものとしている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

しかしながら、サイトカイン生合成の誘発または他の機構により免疫応答を調節することができる化合物に対する関心および必要性は引き続き存在している。したがって、このような化合物を製造するための方法および中間体が必要とされている。

40

【課題を解決するための手段】

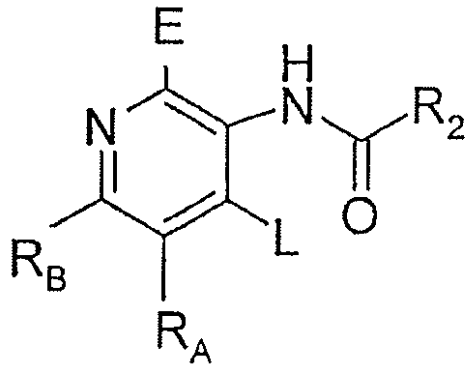
【0004】

ある種の1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンおよびその類似体または薬学的に許容できるそれらの塩を、

式IVの化合物：

【0005】

【化1】



10

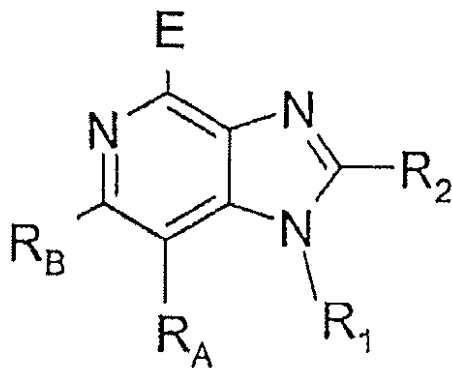
IV;

を得るステップと、

式IVの化合物を式：R₁NH₂のアミンと反応させて、式Iの1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンもしくはその類似体または薬学的に許容できるそれらの塩：

【0006】

【化2】



20

I

30

を得るステップ

を含む方法により調製することができることが判明した

[式中、E、L、R₁、R₂、R_AおよびR_Bは下記で定義される]。

【0007】

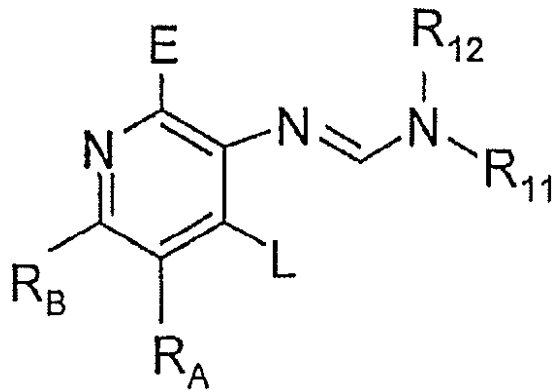
他の実施形態では、ある種の1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンおよびその類似体または薬学的に許容できるそれらの塩は、

式VIIの化合物：

【0008】

40

【化3】



10

VIII

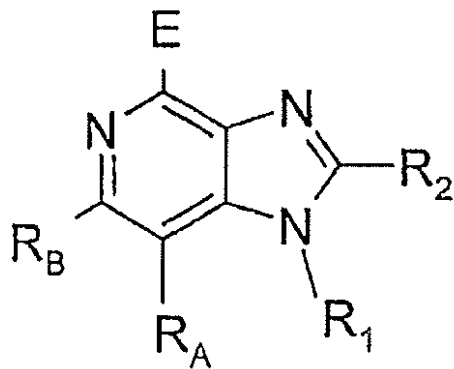
を得るステップと、

式VIIIの化合物を式：R₁NH₂のアミンと反応させて、式Iの1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンもしくはその類似体または薬学的に許容できるそれらの塩：

【0009】

【化4】

20



30

I

を得るステップ

を含む方法により調製することができる

[式中、E、L、R₁、R₂、R₁₁、R₁₂、R_AおよびR_Bは下記で定義される]。

【0010】

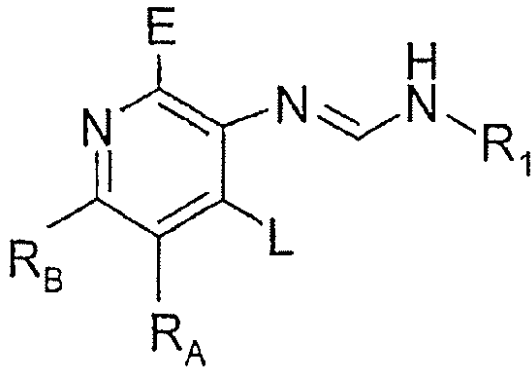
他の実施形態では、ある種の1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンおよびその類似体または薬学的に許容できるそれらの塩は、

40

式XIの化合物：

【0011】

【化5】



10

XI

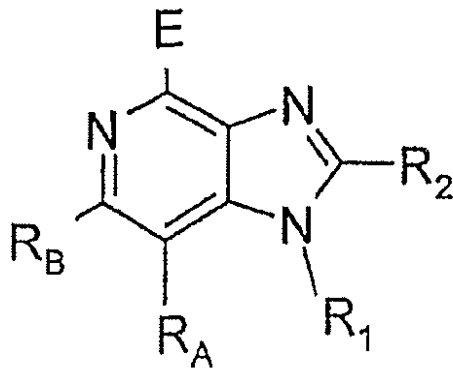
を得るステップと、

式Iの1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンもしくはその類似体または薬学的に許容できるそれらの塩：

【0012】

【化6】

20



30

I

を形成するステップ

を含む方法により調製することができる

[式中、E、L、R₁、R₂、R_AおよびR_Bは下記で定義される]。

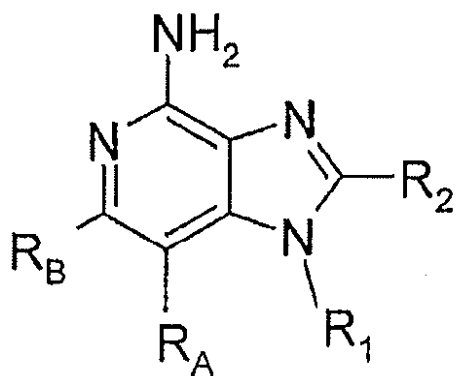
【0013】

式Iの化合物および塩は、次式Xの免疫応答調節化合物またはその薬学的に許容できるそれらの塩：

【0014】

40

【化7】



X

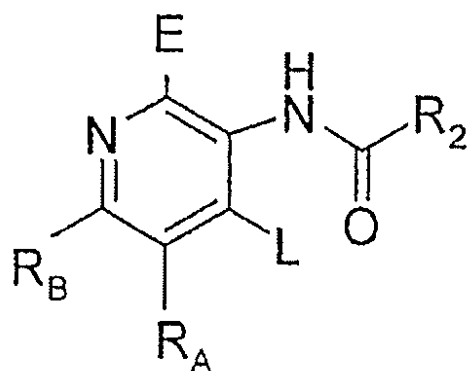
を製造するために有用である〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_A および R_B は下記で定義される〕。式Xの化合物および塩は、動物に投与されると、サイトカイン生合成を誘発または阻害する（例えば少なくとも1種のサイトカインの生合成を誘発または阻害する）ほか、免疫応答を調節するその能力により、免疫応答調節剤として有用であることが知られている。このことが、これらの化合物および塩を、免疫応答のこのような変化に应答するウイルス性疾患および腫瘍などの様々な状態を治療する際に有用なものとしている。

【0015】

—実施形態では、
式IVの化合物：

【0016】

【化8】



IV;

を得るステップと、

式IVの化合物を式： R_1NH_2 のアミンと反応させて、式Iの1H-イミダゾ〔4,5-c〕ピリジンもしくはその類似体または薬学的に許容できるそれらの塩：

【0017】

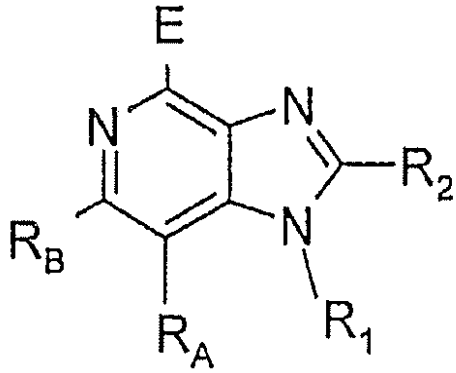
10

20

30

40

【化9】



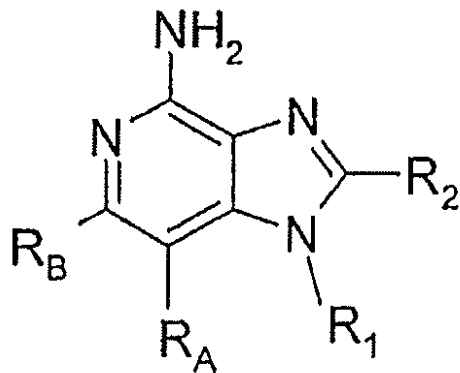
I

を得るステップと、

式Iの化合物中で、Eをアミノ基に変換して、式Xの化合物（1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミンもしくはその類似体）または薬学的に許容できるそれらの塩：

【0018】

【化10】



X

を得るステップを包含する方法を提供する〔式中、E、L、R₁、R₂、R_AおよびR_Bは下記で定義される〕。

【0019】

他の態様では、本発明は、免疫応答調節剤を調製する際に有用な中間体を提供する。一実施形態では、式XIの化合物：

【0020】

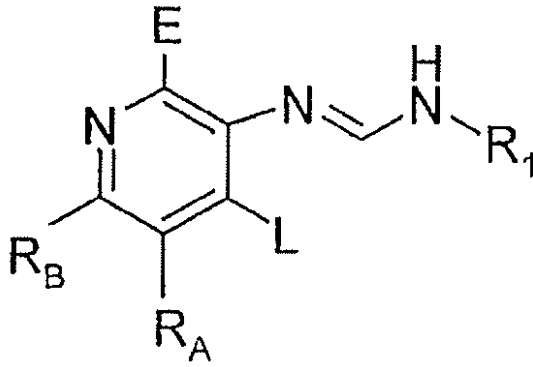
10

20

30

40

【化11】



10

XI

を提供する〔式中、E、L、R₁、R_AおよびR_Bは下記で定義される〕。

【0021】

本明細書で使用する場合、「a」、「an」、「the」、「少なくとも1種」および/または「1種または複数」は互換的に使用される。

【0022】

「含む(comprise)」との用語およびその変化形は、これらの用語が明細書および請求項に現れている場合、限定的な意味を有さない。

20

【0023】

本発明の前記の概要は、開示されている各実施形態またはあらゆる本発明の実施を記載することを意図したものではない。下記の記載で、実例的な実施形態をさらに詳細に例示する。本明細書を通していくつかの箇所で、様々な組合せで使用することができる実施例のリストを介して、ガイダンスを提供する。それぞれの場合で、列挙されているリストは、代表的な群として役立つだけで、排他的なリストとして解釈されるべきではない。

【発明を実施するための最良の形態】

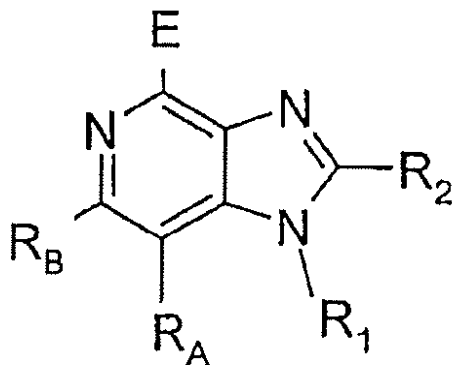
【0024】

本発明は、ある種の式Iの1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンおよびその類似体または薬学的に許容できるそれらの塩：

30

【0025】

【化12】



40

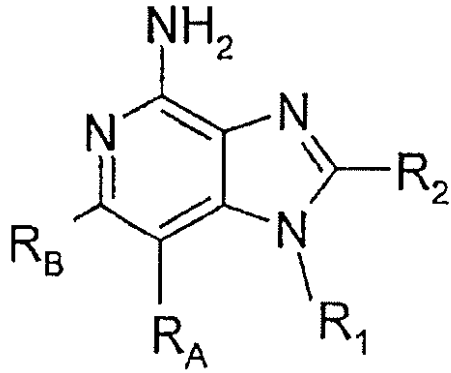
I

を調製する方法および中間体を提供し、これは、式Xの化合物(1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミンまたはその類似体)または薬学的に許容できるそれらの塩：

【0026】

50

【化 1 3】



X

10

を調製するために有用である [式中、E、R₁、R₂、R_A および R_B は下記で定義される]。

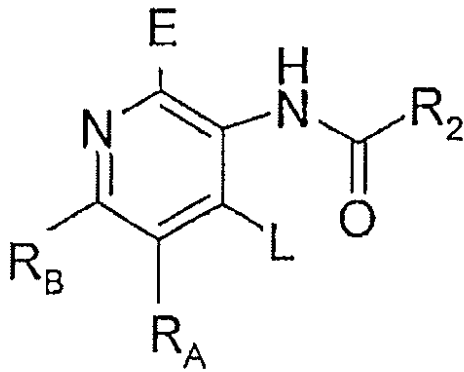
【 0 0 2 7】

一実施形態では、
式 IV の化合物：

20

【 0 0 2 8】

【化 1 4】



IV

30

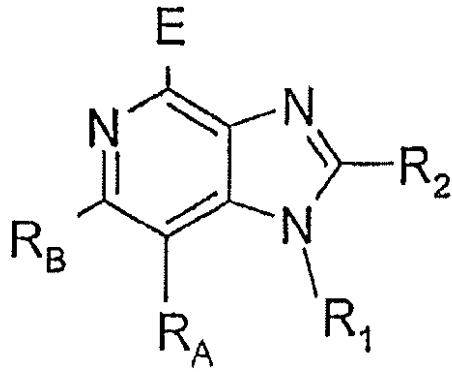
を得るステップと、

式 IV の化合物を式：R₁NH₂ のアミンと反応させて、式 I の 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジンもしくはその類似体または薬学的に許容できるそれらの塩：

【 0 0 2 9】

40

【化15】



I

を得るステップを含む方法(i)を提供する

[式中、

Eは、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、フェノキシ、 $-O-S(O)_2-R'$ および $-N(Bn)_2$ からなる群から選択され、ここで、 R' はアルキル、ハロアルキルと、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリールと

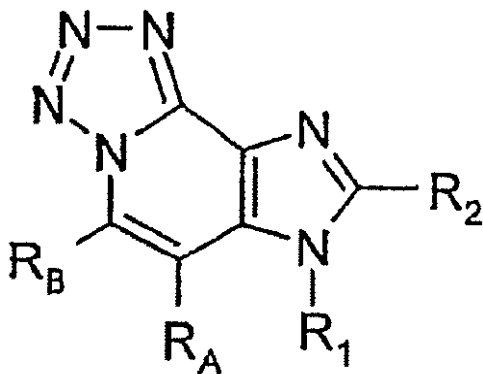
からなる群から選択され、Bnは、ベンジル、p-メトキシベンジル、p-メチルベンジルおよび2-フラニルメチルからなる群から選択されるか、または

Eは、式IおよびIVの隣接するピリジン窒素原子と結合して、式I-1およびIV-1

中で縮合テトラゾロ環を形成し：

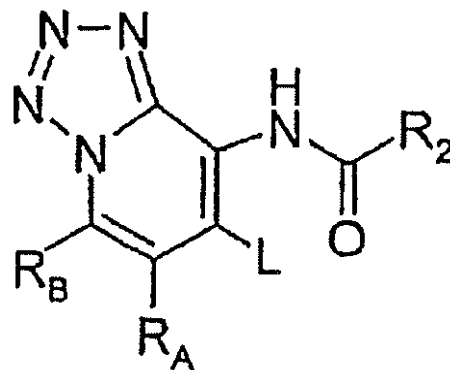
【0030】

【化16】



I-1

および



IV-1;

Lは、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、フェノキシおよび $-O-S(O)_2-R'$ からなる群から選択され、ここで、 R' は、アルキル、ハロアルキルと、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリールとからなる群から選択され、

R_A および R_B は独立に、

水素、

ハロゲン、

アルキル、

アルケニル、

アルコキシ、

10

20

30

40

50

アルキルチオおよび

- N (R₉)₂

からなる群から選択されるか、

R_A および R_B は一緒になって、縮合ベンゼン環または縮合ピリジン環を形成し、ここで、前記ベンゼン環またはピリジン環は、非置換であるか、1個のR基により置換されているか、1個のR₃基により置換されているか、1個のR基および1個のR₃基により置換されているか、

R_A および R_B は一緒になって、1個の窒素原子を含有してもよい5員から7員縮合飽和環を形成し、ここで、前記縮合環は、非置換であるか、1個または複数のR基により置換されており、

Rは、

ハロゲン、

ヒドロキシ、

アルキル、

アルケニル、

ハロアルキル、

アルコキシ、

アルキルチオおよび

- N (R₉)₂

からなる群から選択され、

R₁ は、

- R₄、

- X - R₄、

- X - Y - R₄、

- X - Y - X - Y - R₄、

- X - R₅、

- N (R₁') - Q - R₄、

- N (R₁') - X₁ - Y₁ - R₄ および

- N (R₁') - X₁ - R_{5b}

からなる群から選択され、

R₂ は、

- R₄、

- X - R₄、

- X - Y - R₄ および

- X - R₅

からなる群から選択され、

R₃ は、

- Z - R₄、

- Z - X - R₄、

- Z - X - Y - R₄、

- Z - X - Y - X - Y - R₄ および

- Z - X - R₅

からなる群から選択され、

Xは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクリレンからなる群から選択され、ここで、前記アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレン基は、アリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンにより中断または停止されていてもよく、1個または複数の-O-基により中断されていてもよく、

X₁ は、C₂₋₂₀アルキレンであり、

Yは、

10

20

30

40

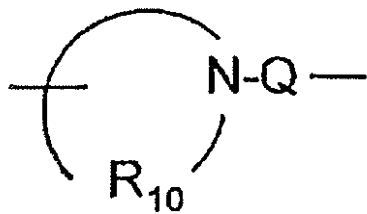
50

- O -、
- S (O)_{0 - 2} -、
- S (O)₂ - N (R₈) -、
- C (R₆) -、
- O - C (R₆) -、
- O - C (O) - O -、
- N (R₈) - Q -、
- O - C (R₆) - N (R₈) -、
- C (R₆) - N (O R₉) -、
- O - N (R₈) - Q -、
- O - N = C (R₄) -、
- C (= N - O - R₈) -、
- CH (- N (- O - R₈) - Q - R₄) -、

10

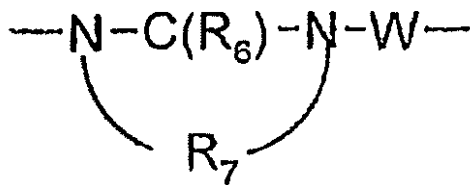
【 0 0 3 1 】

【 化 1 7 】

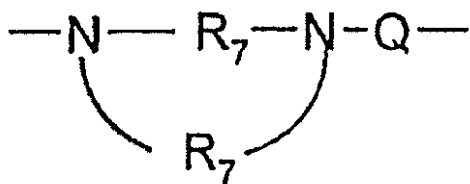


20

,

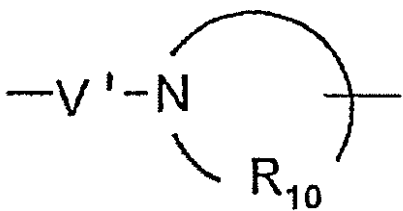


,



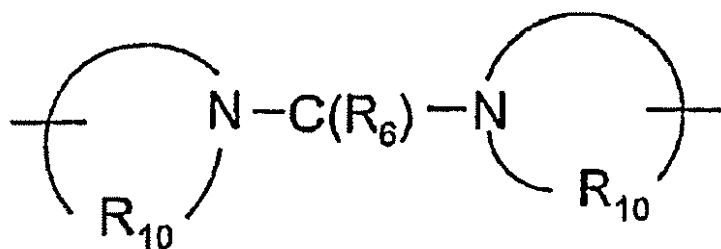
,

30



40

、 および



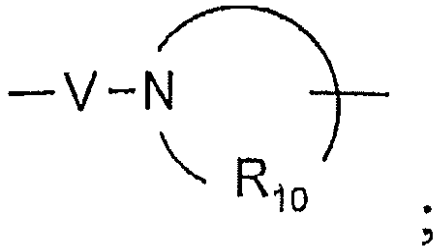
50

からなる群から選択され、

Y_1 は、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-S(O)_2-N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)-Q-$ 、 $-C(R_6)-N(R_8)-$ 、 $-O-C(R_6)-N(R_8)-$ および

【0032】

【化18】



10

からなる群から選択され、

Z は、結合または $-O-$ であり、

$R_{1'}$ は、水素、 C_{1-20} アルキル、ヒドロキシ- C_{2-20} アルキレニルおよびアルコキシ- C_{2-20} アルキレニルからなる群から選択され、

R_4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニルおよびヘテロシクリル基は、非置換であるか、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシ、ならびに、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、オキソからなる群から独立に選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく、

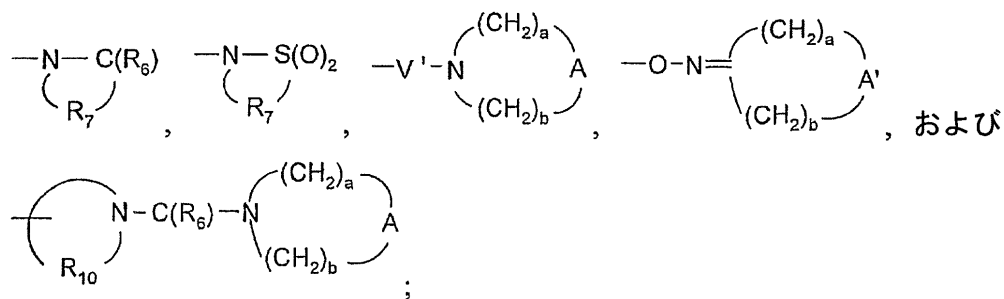
20

30

R_5 は、

【0033】

【化19】



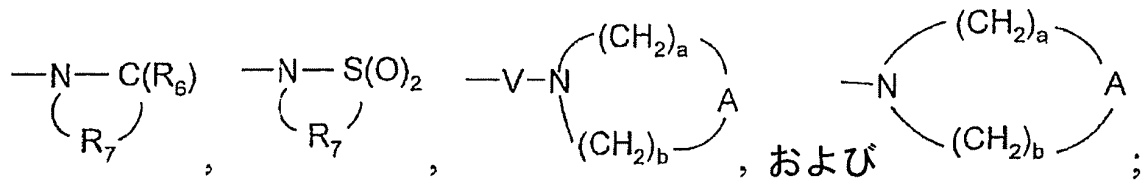
40

からなる群から選択され、

R_{5b} は、

【0034】

【化20】



からなる群から選択され、

R₆ は、=O および =S からなる群から選択され、

R₇ は、C₂ - 7 アルキレンであり、

R₈ は、水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、ヒドロキシアルキレニル、アリー
ルアルキレニルおよびヘテロアリールアルキレニルからなる群から選択され、

R₉ は、水素およびアルキルからなる群から選択され、

R₁₀ は、C₃ - 8 アルキレンであり、

A は、-O-、-C(O)-、-S(O)₀₋₂- および -N(R₄)- からなる群か
ら選択され、

A' は、-O-、-S(O)₀₋₂-、-N(-Q-R₄)- および -CH₂- からな
る群から選択され、

Q は、結合、-C(R₆)-、-C(R₆)-C(R₆)-、-S(O)₂-、-C(
R₆)-N(R₈)-W-、-S(O)₂-N(R₈)-、-C(R₆)-O-、-C(
R₆)-S- および -C(R₆)-N(OR₉)- からなる群から選択され、

V は、-C(R₆)-、-O-C(R₆)-、-N(R₈)-C(R₆)- および -S
(O)₂- からなる群から選択され、

V' は、-O-C(R₆)-、-N(R₈)-C(R₆)- および -S(O)₂- から
なる群から選択され、

W は、結合、-C(O)- および -S(O)₂- からなる群から選択され、

a および b は独立に、1 から 6 の整数であるが、ただし、a + b は 7 である】。

【0035】

L 基に隣接する強電子吸引性基なしに、L 基が置換されるので、この環形成反応は、予
想外である。

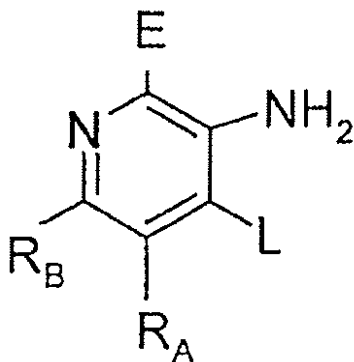
【0036】

他の実施形態では、前記方法 (i) が、

式 III の化合物：

【0037】

【化21】



III

を得るステップと、

10

20

30

40

50

式 I I I の化合物を式： $\text{hal} - \text{C}(\text{O}) - \text{R}_2$ （式中、 hal は、クロロまたはブromoである）のカルボン酸ハロゲン化物または式： $\text{O}(-\text{C}(\text{O}) - \text{R}_2)_2$ の無水物もしくは混合無水物と反応させて、式 I V の化合物を得るステップをさらに含む方法 (i i) を提供する。

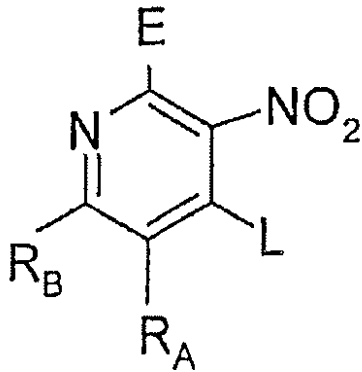
【 0 0 3 8 】

他の実施形態では、前記方法 (i i) が、

式 I I の化合物：

【 0 0 3 9 】

【 化 2 2 】



10

20

II

を得るステップと、

式 I I の化合物を還元して、式 I I I の化合物を得るステップをさらに含む方法 (i i i) を提供する。

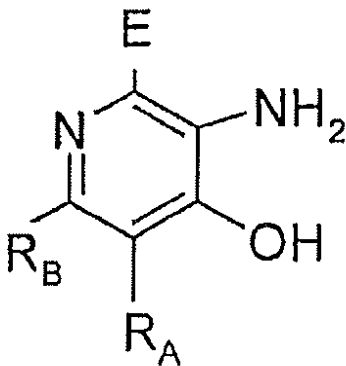
【 0 0 4 0 】

他の実施形態では、前記方法 (i i) が、

式 V I の化合物：

【 0 0 4 1 】

【 化 2 3 】



30

40

VI

を得るステップと、

式 V I の 4 位に位置するヒドロキシ基を L 基に変換して、式 I I I の化合物を得るステップをさらに含む方法 (i v) を提供する。

【 0 0 4 2 】

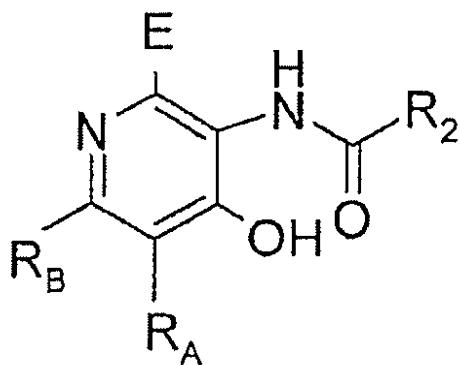
他の実施形態では、前記方法 (i) が、

50

式VIIの化合物：

【0043】

【化24】



10

VII

を得るステップと、

式VIIの4位に位置するヒドロキシ基をL基に変換して、式IVの化合物を得るステップをさらに含む方法(v)を提供する。

20

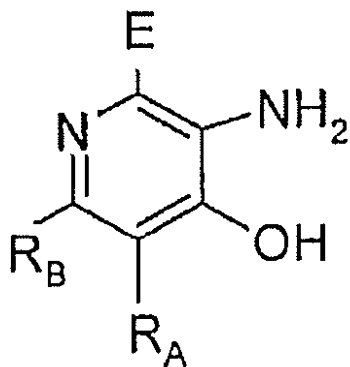
【0044】

他の実施形態では、前記方法(v)が、

式VIの化合物：

【0045】

【化25】



30

VI

を得るステップと、

式VIの化合物を式： $\text{hal} - \text{C}(\text{O}) - \text{R}_2$ (式中、halは、クロロまたはブロモである)のカルボン酸ハロゲン化物または式： $\text{O}(-\text{C}(\text{O}) - \text{R}_2)_2$ の無水物もしくは混合無水物と反応させて、式VIIの化合物を得るステップをさらに含む方法(vi)を提供する。

40

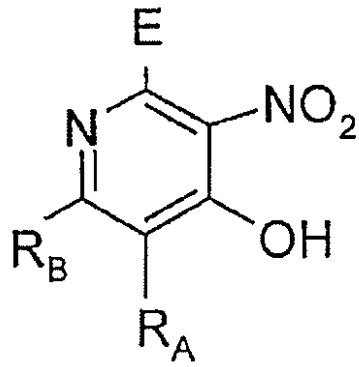
【0046】

他の実施形態では、前記方法(iv)または(vi)がそれぞれ、

式Vの化合物：

【0047】

【化26】



10

V

を得るステップと、

式Vの化合物を還元して、式VIの化合物を得るステップをさらに含む方法(vii)または(viii)を提供する。

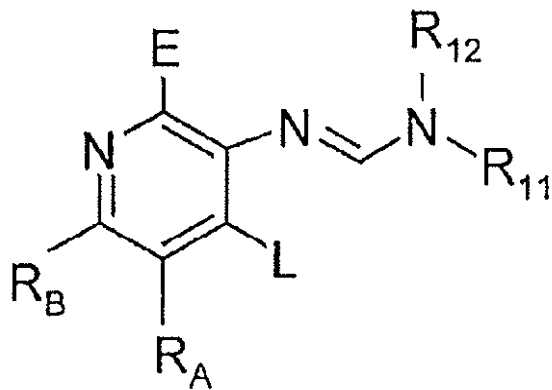
【0048】

一実施形態では、式VIIIの化合物：

【0049】

20

【化27】



30

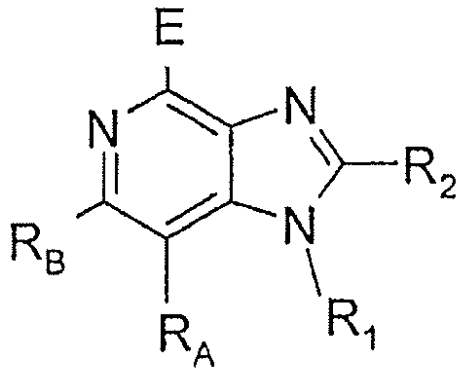
VIII

を得るステップと、

式VIIIの化合物を式：R₁NH₂のアミンと反応させて、式Iの1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンもしくはその類似体または薬学的に許容できるそれらの塩：

【0050】

【化28】



I

を得るステップを包含する方法 (ix) を提供する

[式中、

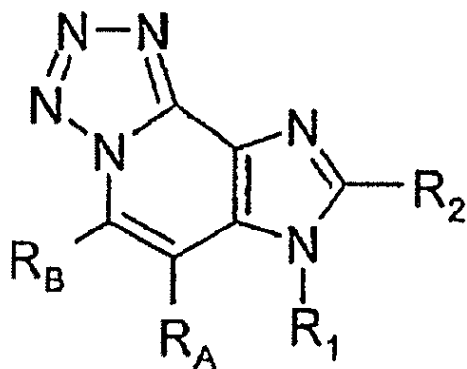
Eは、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、フェノキシ、 $-O-S(O)_2-R'$ および $-N(Bn)_2$ からなる群から選択され、ここで、 R' はアルキル、ハロアルキルと、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリールと

からなる群から選択され、 Bn は、ベンジル、 p -メトキシベンジル、 p -メチルベンジルおよび2-フラニルメチルからなる群から選択されるか、または

Eは、式IおよびVIIの隣接するピリジン窒素原子と結合して、式I-1およびIX中で縮合テトラゾロ環を形成し：

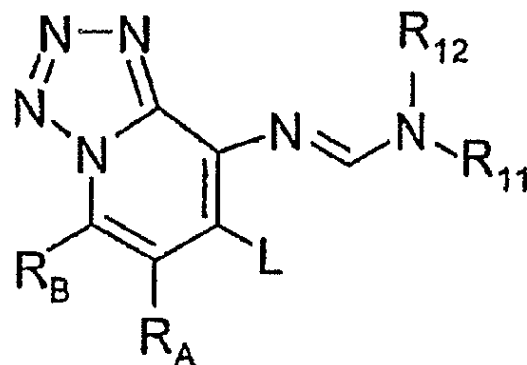
【0051】

【化29】



I-1

および



IX;

Lは、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、フェノキシおよび $-O-S(O)_2-R'$ からなる群から選択され、ここで、 R' は、アルキル、ハロアルキルと、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリールとからなる群から選択され、

R_A および R_B は独立に、

水素、
ハロゲン、
アルキル、
アルケニル、
アルコキシ、

10

20

30

40

50

アルキルチオおよび

- N (R₉)₂

からなる群から選択されるか、

R_A および R_B は一緒になって、縮合ベンゼン環または縮合ピリジン環を形成し、ここで、前記ベンゼン環またはピリジン環は、非置換であるか、1個のR基により置換されているか、1個のR₃基により置換されているか、1個のR基および1個のR₃基により置換されているか、

R_A および R_B は一緒になって、1個の窒素原子を含有してもよい5員から7員縮合飽和環を形成し、ここで、前記縮合環は、非置換であるか、1個または複数のR基により置換されており、

Rは、

ハロゲン、

ヒドロキシ、

アルキル、

アルケニル、

ハロアルキル、

アルコキシ、

アルキルチオおよび

- N (R₉)₂

からなる群から選択され、

R₁ は、

- R₄、

- X - R₄、

- X - Y - R₄、

- X - Y - X - Y - R₄、

- X - R₅、

- N (R₁') - Q - R₄、

- N (R₁') - X₁ - Y₁ - R₄ および

- N (R₁') - X₁ - R_{5b}

からなる群から選択され、

R₂ は、水素であり

R₃ は、

- Z - R₄、

- Z - X - R₄、

- Z - X - Y - R₄、

- Z - X - Y - X - Y - R₄ および

- Z - X - R₅

からなる群から選択され、

Xは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクリレンからなる群から選択され、ここで、前記アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレン基は、アリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンにより中断または停止されていてもよく、1個または複数の-O-基により中断されていてもよく、

X₁ は、C₂₋₂₀アルキレンであり、

Yは、

- O -、

- S (O)₀₋₂ -、

- S (O)₂ - N (R₈) -、

- C (R₆) -、

- O - C (R₆) -、

10

20

30

40

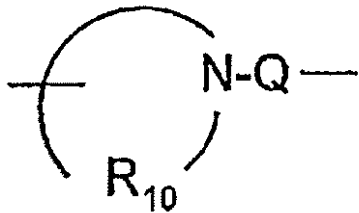
50

- O - C (O) - O - 、
- N (R₈) - Q - 、
- O - C (R₆) - N (R₈) - 、
- C (R₆) - N (O R₉) - 、
- O - N (R₈) - Q - 、
- O - N = C (R₄) - 、
- C (= N - O - R₈) - 、
- CH (- N (- O - R₈) - Q - R₄) - 、

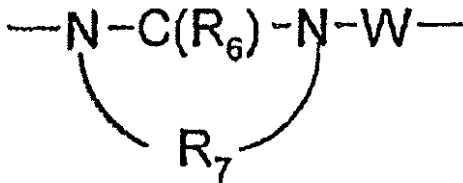
【 0 0 5 2 】

【 化 3 0 】

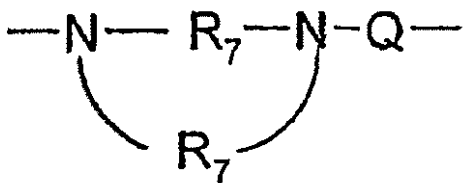
10



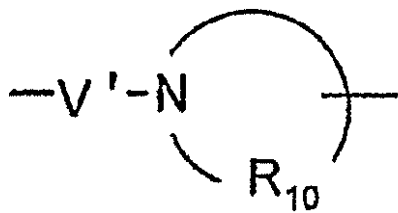
、



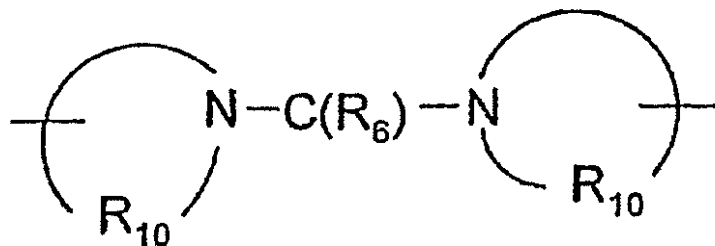
、



、



、 および



20

30

40

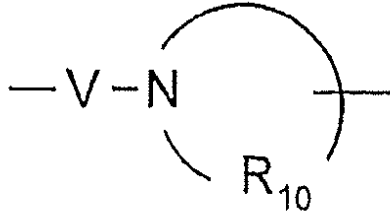
からなる群から選択され、

Y₁ は、 - O - 、 - S (O)_{0 - 2} - 、 - S (O)₂ - N (R₈) - 、 - N (R₈) - Q - 、 - C (R₆) - N (R₈) - 、 - O - C (R₆) - N (R₈) - および

【 0 0 5 3 】

50

【化31】



からなる群から選択され、

10

Zは、結合または - O - であり、

R₁'は、水素、C₁-₂₀アルキル、ヒドロキシ-C₂-₂₀アルキレニルおよびアルコキシ-C₂-₂₀アルキレニルからなる群から選択され、

R₄は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニルおよびヘテロシクリル基は、非置換であるか、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシ、ならびに、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、オキソからなる群から独立に選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく、

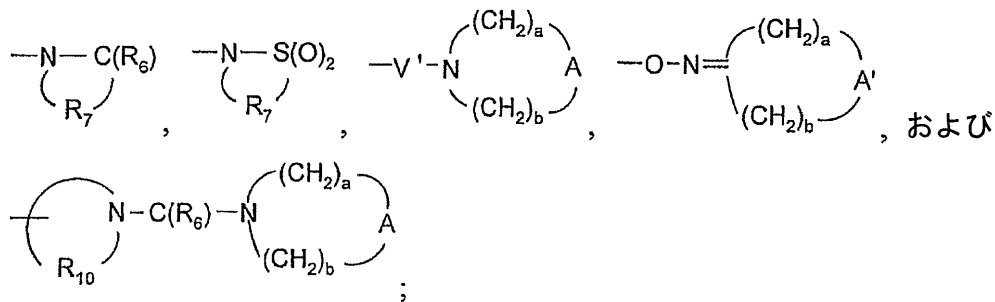
20

R₅は、

【0054】

【化32】

30



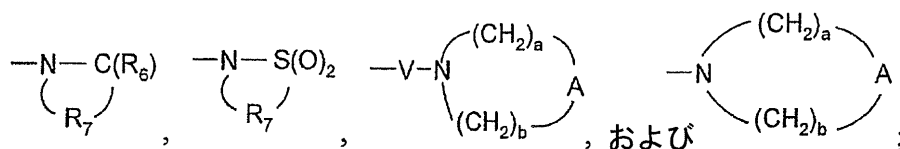
からなる群から選択され、

40

R_{5b}は、

【0055】

【化33】



からなる群から選択され、

50

- R_6 は、 $=O$ および $=S$ からなる群から選択され、
 R_7 は、 C_{2-7} アルキレンであり、
 R_8 は、水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、ヒドロキシアルキレニル、アリー
 ルアルキレニルおよびヘテロアリールアルキレニルからなる群から選択され、
 R_9 は、水素およびアルキルからなる群から選択され、
 R_{10} は、 C_{3-8} アルキレンであり、
 R_{11} および R_{12} は独立に、 C_{1-4} アルキルであるか、 R_{11} および R_{12} は、そ
 れらが結合している窒素原子と一緒にあって、 $-O-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{アルキル})-$ また
 は $-S-$ を含有してもよい5員または6員環を形成し、
 A は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ および $-N(R_4)-$ からなる群か
 ら選択され、
 A' は、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-N(-Q-R_4)-$ および $-CH_2-$ からな
 る群から選択され、
 Q は、結合、 $-C(R_6)-$ 、 $-C(R_6)-C(R_6)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(R_6)-N(R_8)-W-$ 、
 $-S(O)_2-N(R_8)-$ 、 $-C(R_6)-O-$ 、 $-C(R_6)-S-$ および $-C(R_6)-N(OR_9)-$ からなる群から選択され、
 V は、 $-C(R_6)-$ 、 $-O-C(R_6)-$ 、 $-N(R_8)-C(R_6)-$ および $-S(O)_2-$ から
 なる群から選択され、
 V' は、 $-O-C(R_6)-$ 、 $-N(R_8)-C(R_6)-$ および $-S(O)_2-$ から
 なる群から選択され、
 W は、結合、 $-C(O)-$ および $-S(O)_2-$ からなる群から選択され、
 a および b は独立に、1から6の整数であるが、ただし、 $a+b$ は 7である]。

【0056】

L 基に隣接する強電子吸引性基なしに、L 基が置換されるので、この環形成反応は、予
 想外である。

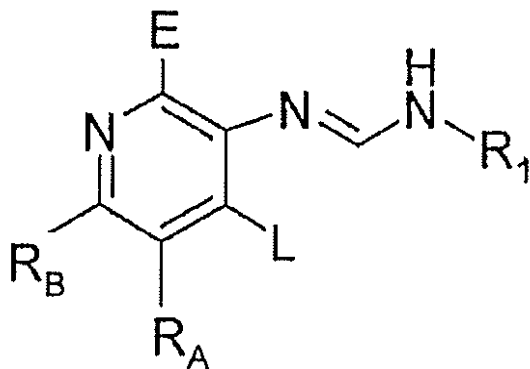
【0057】

他の実施形態では、前記方法 (ix) が、

式VIIIIの化合物を式： R_1NH_2 と反応させた後に、式XIの中間体：

【0058】

【化34】



XI

を形成するステップをさらに含む方法 (x) を提供する。

【0059】

他の実施形態では、式VIIIIの化合物を式： R_1NH_2 のアミンと反応させた後に、
 前記方法 (x) 中の式XIの中間体を単離する方法 (xi) を提供する。

【0060】

他の実施形態では、前記方法 (ix) または (x) がそれぞれ、

10

20

30

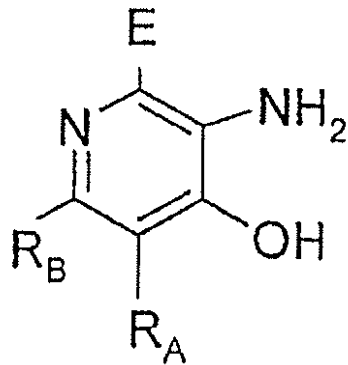
40

50

式VIの化合物：

【0061】

【化35】



10

VI

を得るステップと、

4位に位置するヒドロキシ基をL基に変換するステップと、

3位に位置するアミノ基を式： $H - C(O) - N(R_{11})R_{12}$ のホルムアミドと反応させて、式VIIの化合物を得るステップをさらに含む方法(xii)または(xiii)を提供する。

20

【0062】

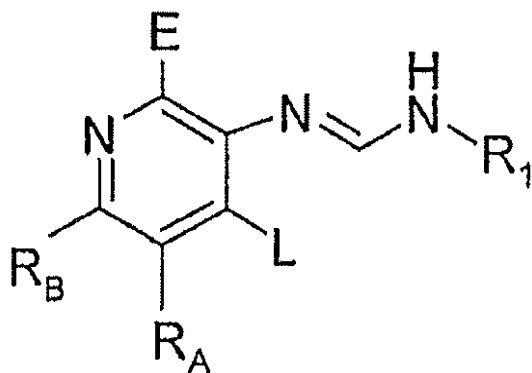
他の実施形態では、式： R_1NH_2 のアミンと反応させる前に、前記方法(xii)または(xiii)中の式VIIの化合物をそれぞれ単離することなく得る方法(xiv)または(xv)を提供する。

【0063】

一実施形態では、式XIの化合物：

【0064】

【化36】



30

40

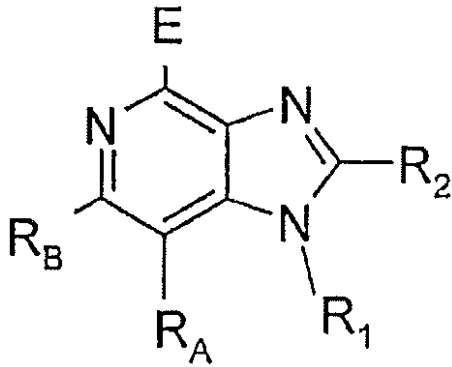
XI

を得るステップと、

式Iの1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンもしくはその類似体または薬学的に許容できるそれらの塩：

【0065】

【化37】



I

を形成するステップを包含する方法 (x v i) を提供する

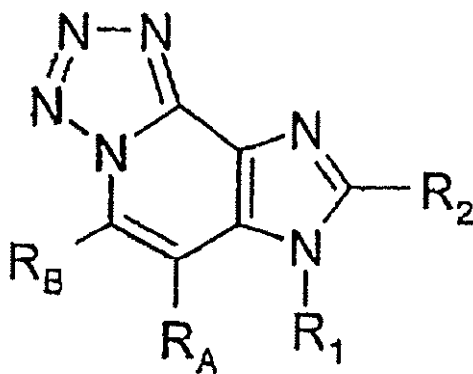
【式中、

E は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、フェノキシ、 $-O-S(O)_2-R'$ および $-N(Bn)_2$ からなる群から選択され、ここで、 R' はアルキル、ハロアルキルと、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリールとからなる群から選択され、 Bn は、ベンジル、*p*-メトキシベンジル、*p*-メチルベンジルおよび 2-フラニルメチルからなる群から選択されるか、または

E は、式 I および X I の隣接するピリジン窒素原子と結合して、式 I - 1 および X I I I 中で縮合テトラゾロ環を形成し：

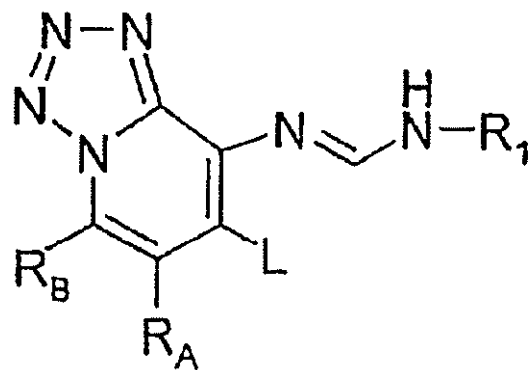
【0066】

【化38】



I-1

および



XIII;

L は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、フェノキシおよび $-O-S(O)_2-R'$ からなる群から選択され、ここで、 R' は、アルキル、ハロアルキルと、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリールとからなる群から選択され、

R_A および R_B は独立に、

水素、

ハロゲン、

アルキル、

アルケニル、

アルコキシ、

アルキルチオおよび

10

20

30

40

50

- $N(R_9)_2$
 からなる群から選択されるか、
 R_A および R_B は一緒になって、縮合ベンゼン環または縮合ピリジン環を形成し、ここで、前記ベンゼン環またはピリジン環は、非置換であるか、1個のR基により置換されているか、1個の R_3 基により置換されているか、1個のR基および1個の R_3 基により置換されているか、
 R_A および R_B は一緒になって、1個の窒素原子を含有してもよい5員から7員縮合飽和環を形成し、ここで、前記縮合環は、非置換であるか、1個または複数のR基により置換されており、

Rは、

ハロゲン、

ヒドロキシ、

アルキル、

アルケニル、

ハロアルキル、

アルコキシ、

アルキルチオおよび

- $N(R_9)_2$

からなる群から選択され、

R_1 は、

- R_4 、

- $X - R_4$ 、

- $X - Y - R_4$ 、

- $X - Y - X - Y - R_4$ 、

- $X - R_5$ 、

- $N(R_1') - Q - R_4$ 、

- $N(R_1') - X_1 - Y_1 - R_4$ および

- $N(R_1') - X_1 - R_{5b}$

からなる群から選択され、

R_2 は、水素であり、

R_3 は、

- $Z - R_4$ 、

- $Z - X - R_4$ 、

- $Z - X - Y - R_4$ 、

- $Z - X - Y - X - Y - R_4$ および

- $Z - X - R_5$

からなる群から選択され、

Xは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクリレンからなる群から選択され、ここで、前記アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレン基は、アリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンにより中断または停止されていてもよく、1個または複数の-O-基により中断されていてもよく、

X_1 は、 C_{2-20} アルキレンであり、

Yは、

- O -、

- $S(O)_{0-2}$ -、

- $S(O)_2 - N(R_8) -$ 、

- $C(R_6) -$ 、

- O - $C(R_6) -$ 、

- O - C(O) - O -、

10

20

30

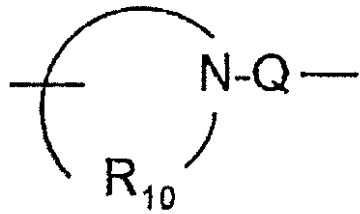
40

50

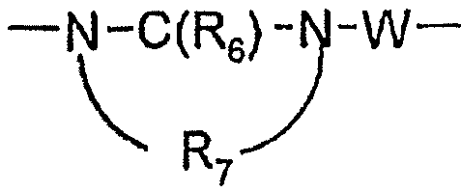
- N (R₈) - Q -、
- O - C (R₆) - N (R₈) -、
- C (R₆) - N (O R₉) -、
- O - N (R₈) - Q -、
- O - N = C (R₄) -、
- C (= N - O - R₈) -、
- CH (- N (- O - R₈) - Q - R₄) -、

【 0 0 6 7 】

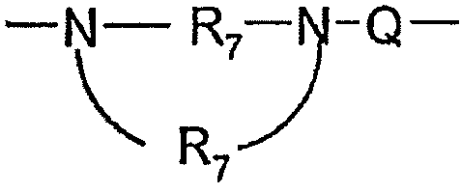
【 化 3 9 】



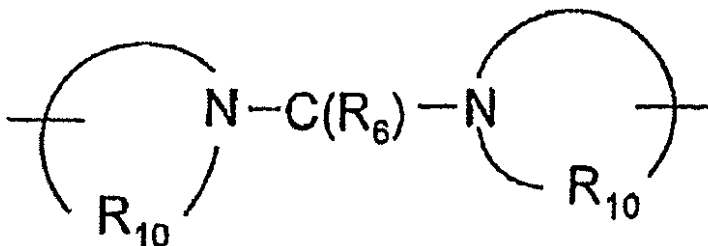
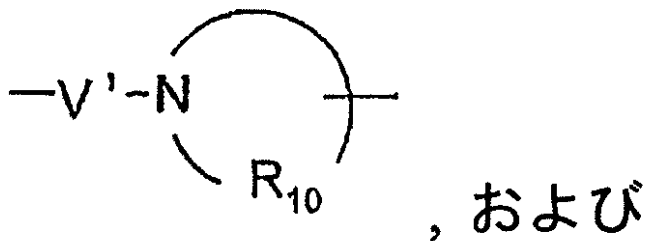
10



20



30



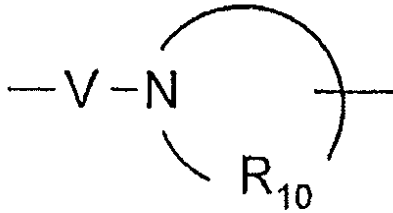
40

からなる群から選択され、

Y₁ は、 - O -、 - S (O)₀₋₂ -、 - S (O)₂ - N (R₈) -、 - N (R₈) - Q -、 - C (R₆) - N (R₈) -、 - O - C (R₆) - N (R₈) - および

【 0 0 6 8 】

【化40】



からなる群から選択され、

Zは、結合または - O - であり、

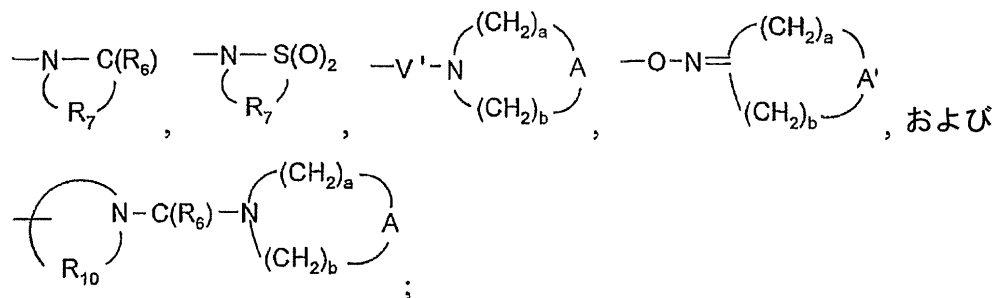
R₁'は、水素、C₁ ~ C₂₀ アルキル、ヒドロキシ - C₂ ~ C₂₀ アルキレニルおよびアルコキシ - C₂ ~ C₂₀ アルキレニルからなる群から選択され、

R₄は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニルおよびヘテロシクリル基は、非置換であるか、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシ、ならびに、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、オキソからなる群から独立に選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく、

R₅は、

【0069】

【化41】

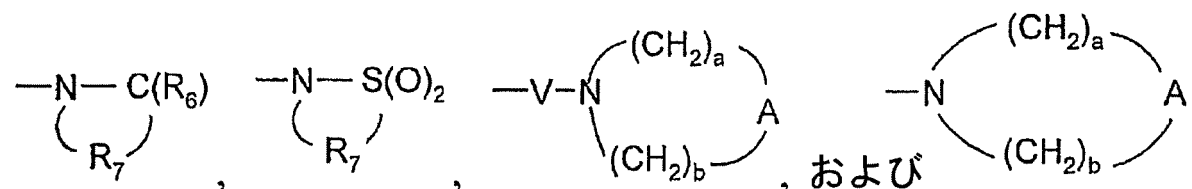


からなる群から選択され、

R_{5b}は、

【0070】

【化42】



10

20

30

40

50

からなる群から選択され、

R_6 は、 $=O$ および $=S$ からなる群から選択され、

R_7 は、 C_{2-7} アルキレンであり、

R_8 は、水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、ヒドロキシアルキレニル、アリー
ルアルキレニルおよびヘテロアリールアルキレニルからなる群から選択され、

R_9 は、水素およびアルキルからなる群から選択され、

R_{10} は、 C_{3-8} アルキレンであり、

A は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ および $-N(R_4)-$ からなる群か
ら選択され、

A' は、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-N(-Q-R_4)-$ および $-CH_2-$ からな
る群から選択され、 10

Q は、結合、 $-C(R_6)-$ 、 $-C(R_6)-C(R_6)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(R_6)-N(R_8)-W-$ 、 $-S(O)_2-N(R_8)-$ 、 $-C(R_6)-O-$ 、 $-C(R_6)-S-$ および $-C(R_6)-N(OR_9)-$ からなる群から選択され、

V は、 $-C(R_6)-$ 、 $-O-C(R_6)-$ 、 $-N(R_8)-C(R_6)-$ および $-S(O)_2-$ からなる群から選択され、

V' は、 $-O-C(R_6)-$ 、 $-N(R_8)-C(R_6)-$ および $-S(O)_2-$ から
なる群から選択され、

W は、結合、 $-C(O)-$ および $-S(O)_2-$ からなる群から選択され、

a および b は独立に、1 から 6 の整数であるが、ただし、 $a + b$ は 7 である。 20

【0071】

L 基に隣接する強電子吸引性基なしに、L 基が置換されるので、この環形成反応も、予
想外である。

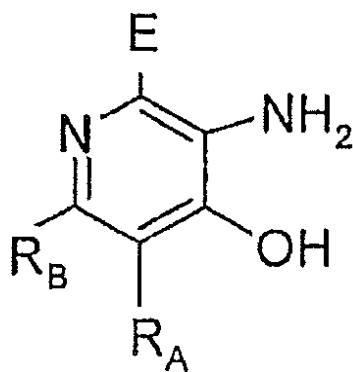
【0072】

他の実施形態では、前記方法 (xvi) が、

式 VI の化合物：

【0073】

【化43】



30

VI

40

を得るステップと、

4 位に位置するヒドロキシ基を L 基に変換するステップと、

3 位に位置するアミノ基を式： $H-C(O)-N(H)R_1$ のホルムアミドと反応させ
て、式 XI の化合物を得るステップをさらに含む方法 (xvii) を提供する。

【0074】

他の実施形態では、式 I の化合物を形成する前に、前記方法 (xvii) 中の式 XI の
化合物を単離することなく得る方法 (xviii) を提供する。 50

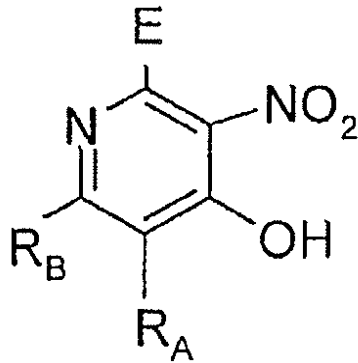
【0075】

他の実施形態では、前記方法 (xii)、(xiii)、(xiv)、(xv)、(xvi) または (xviii) が、

式Vの化合物：

【0076】

【化44】



10

V

20

を得るステップと、

式Vの化合物を還元して、式VIの化合物を得るステップをさらに含む方法 (xix)、(xx)、(xxi)、(xxii)、(xxiii) または (xxiv) を提供する。

【0077】

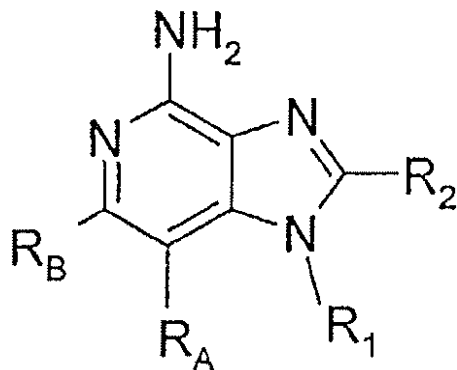
他の実施形態では、方法 (i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)、(vi)、(vii)、(viii)、(ix)、(x)、(xi)、(xii)、(xiii)、(xiv)、(xv)、(xvi)、(xvii)、(xviii)、(xix)、(xx)、(xxi)、(xxii)、(xxiii) または (xxiv) がそれぞれ、

式Iの化合物中で、Eをアミノ基に変換して、式Xの化合物：

30

【0078】

【化45】



40

X,

または薬学的に許容できるそれらの塩を得るステップをさらに含む方法 (i-1)、(ii-1)、(iii-1)、(iv-1)、(v-1)、(vi-1)、(vii-1)、(viii-1)、(ix-1)、(x-1)、(xi-1)、(xii-1)、(xiii-1)、(xiv-1)、(xv-1)、(xvi-1)、(xvii-1)、(

50

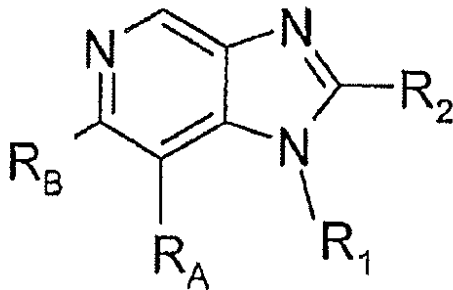
xviii-1)、(xix-1)、(xx-1)、(xxi-1)、(xxii-1)、(xxiii-1)または(xxiv-1)を提供する。

【0079】

他の実施形態では、方法(i-1)、(ii-1)、(iii-1)、(iv-1)、(v-1)、(vi-1)、(vii-1)、(viii-1)、(ix-1)、(x-1)、(xi-1)、(xii-1)、(xiii-1)、(xiv-1)、(xv-1)、(xvi-1)、(xvii-1)、(xviii-1)、(xix-1)、(xx-1)、(xxi-1)、(xxii-1)、(xxiii-1)または(xxiv-1)中のEが水素であり、式Iの化合物が式I-2:

【0080】

【化46】

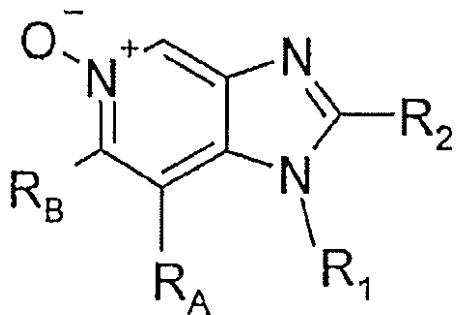


I-2,

であり、式I-2の化合物中で水素をアミノ基に変換するステップが、式I-2の化合物を酸化させて、式XXの5N-酸化物:

【0081】

【化47】



XX,

を得るステップと、

式XXの化合物をアミノ化して、式Xの化合物または薬学的に許容できるそれらの塩を得るステップを含む方法(ii-2)、(iii-2)、(iv-2)、(v-2)、(vi-2)、(vii-2)、(viii-2)、(ix-2)、(x-2)、(xi-2)、(xii-2)、(xiii-2)、(xiv-2)、(xv-2)、(xvi-2)、(xvii-2)、(xviii-2)、(xix-2)、(xx-2)、(xxi-2)、(xxii-2)、(xxiii-2)または(xxiv-2)を提供する。

【0082】

他の実施形態では、方法(i-1)、(ii-1)、(iii-1)、(iv-1)、

10

20

30

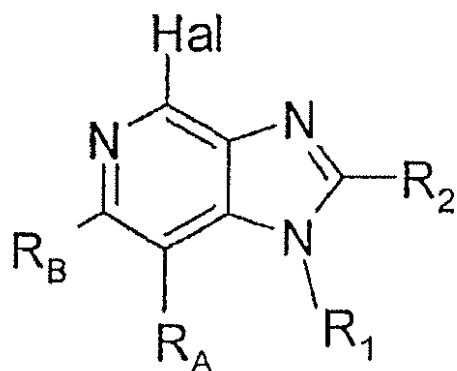
40

50

(v-1)、(vi-1)、(vii-1)、(viii-1)、(ix-1)、(x-1)、(xi-1)、(xii-1)、(xiii-1)、(xiv-1)、(xv-1)、(xvi-1)、(xvii-1)、(xviii-1)、(xix-1)、(xx-1)、(xxi-1)、(xxii-1)、(xxiii-1)または(xxiv-1)中のEがHalであり、式Iの化合物が式I-3:

【0083】

【化48】



I-3

であり、ここで、Halがフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードであり、式I-3の化合物中でHal基をアミノ基に変換するステップが、式I-3の化合物をアミノ化し、式Xの化合物または薬学的に許容できるそれらの塩を得るステップを含む方法(i-3)、(ii-3)、(iii-3)、(iv-3)、(v-3)、(vi-3)、(vii-3)、(viii-3)、(ix-3)、(x-3)、(xi-3)、(xii-3)、(xiii-3)、(xiv-3)、(xv-3)、(xvi-3)、(xvii-3)、(xviii-3)、(xix-3)、(xx-3)、(xxi-3)、(xxii-3)、(xxiii-3)または(xxiv-3)を提供する。

【0084】

他の実施形態では、方法(i-1)、(ii-1)、(iii-1)、(iv-1)、(v-1)、(vi-1)、(vii-1)、(viii-1)、(ix-1)、(x-1)、(xi-1)、(xii-1)、(xiii-1)、(xiv-1)、(xv-1)、(xvi-1)、(xvii-1)、(xviii-1)、(xix-1)、(xx-1)、(xxi-1)、(xxii-1)、(xxiii-1)または(xxiv-1)中のEがヒドロキシであり、式Iの化合物が式I-4:

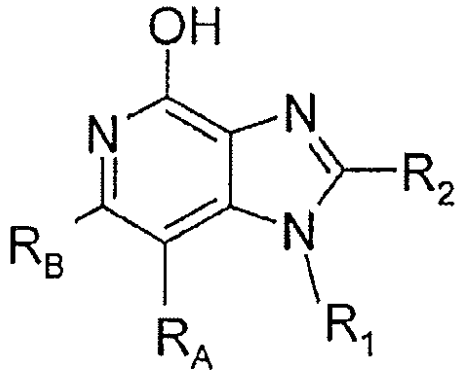
【0085】

10

20

30

【化49】



I-4,

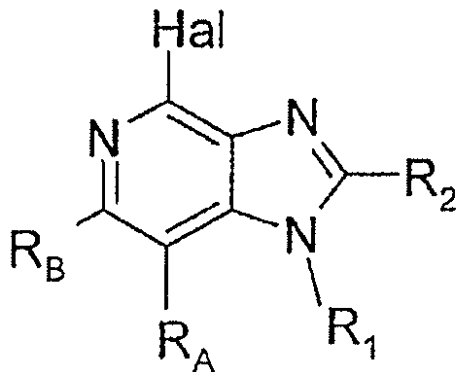
であり、式 I - 4 の化合物中でヒドロキシ基をアミノ基に変換するステップが、

式 I - 4 の 4 位に位置するヒドロキシ基をハロ基に変換し、式 I - 3 の化合物または塩

:

【0086】

【化50】



I-3

[式中、Hal は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードである] を得るステップと、

式 I - 3 の化合物をアミノ化して、式 X の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩を得るステップを含む方法 (i - 4)、(ii - 4)、(iii - 4)、(iv - 4)、(v - 4)、(vi - 4)、(vii - 4)、(viii - 4)、(ix - 4)、(x - 4)、(xi - 4)、(xii - 4)、(xiii - 4)、(xiv - 4)、(xv - 4)、(xvi - 4)、(xvii - 4)、(xviii - 4)、(xix - 4)、(xx - 4)、(xxi - 4)、(xxii - 4)、(xxiii - 4) または (xxiv - 4) を提供する。

【0087】

他の実施形態では、方法 (i - 1)、(ii - 1)、(iii - 1)、(iv - 1)、(v - 1)、(vi - 1)、(vii - 1)、(viii - 1)、(ix - 1)、(x - 1)、(xi - 1)、(xii - 1)、(xiii - 1)、(xiv - 1)、(xv - 1)、(xvi - 1)、(xvii - 1)、(xviii - 1)、(xix - 1)、(xx - 1)、(xxi - 1)、(xxii - 1)、(xxiii - 1) または (xxiv - 1) 中の E がヒドロキシであり、式 I の化合物が式 I - 4 :

【0088】

10

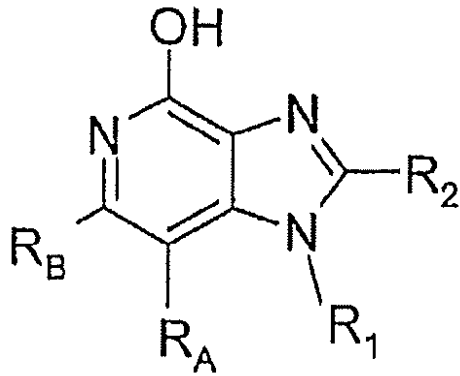
20

30

40

50

【化51】



10

I-4,

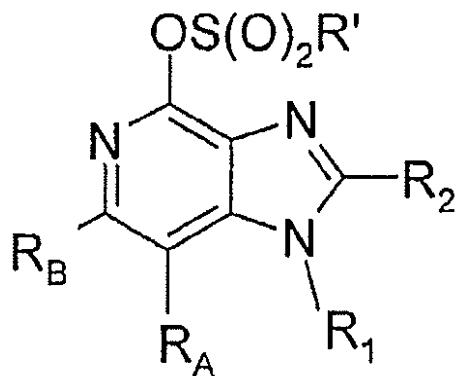
であり、式 I - 4 中でヒドロキシ基をアミノ基に変換するステップが、

式： $\text{hal} - \text{S}(\text{O})_2 - \text{R}'$ （ここで、 hal はクロロまたはプロモである）または式： $\text{O}(-\text{S}(\text{O})_2 - \text{R}')_2$ の化合物と反応させることにより、式 I - 4 の化合物をスルホン化し、式 I - 5 の化合物：

【0089】

20

【化52】



30

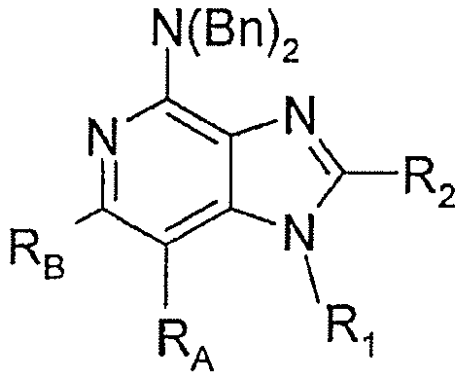
I-5

を得るステップと、

式 I - 5 中の $-\text{O} - \text{S}(\text{O})_2 - \text{R}'$ 基を式： $-\text{N}(\text{Bn})_2$ のアミノ基で置換して、式 I - 6 の化合物：

【0090】

【化53】



I-6

を得るステップと、

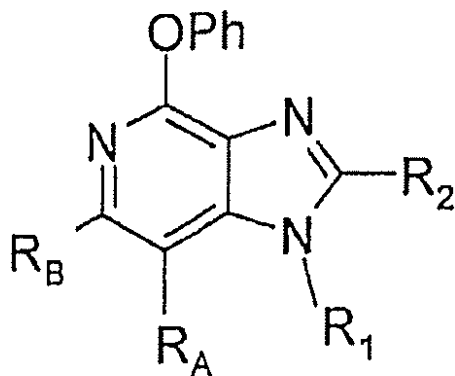
式 I - 6 中の B n 保護基を除去して、式 X の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩を得るステップを含む方法 (i - 5)、(i i - 5)、(i i i - 5)、(i v - 5)、(v - 5)、(v i - 5)、(v i i - 5)、(v i i i - 5)、(i x - 5)、(x - 5)、(x i - 5)、(x i i - 5)、(x i i i - 5)、(x i v - 5)、(x v - 5)、(x v i - 5)、(x v i i - 5)、(x v i i i - 5)、(x i x - 5)、(x x - 5)、(x x i - 5)、(x x i i - 5)、(x x i i i - 5) または (x x i v - 5) を提供する。

【0091】

他の実施形態では、方法 (i - 1)、(i i - 1)、(i i i - 1)、(i v - 1)、(v - 1)、(v i - 1)、(v i i - 1)、(v i i i - 1)、(i x - 1)、(x - 1)、(x i - 1)、(x i i - 1)、(x i i i - 1)、(x i v - 1)、(x v - 1)、(x v i - 1)、(x v i i - 1)、(x v i i i - 1)、(x i x - 1)、(x x - 1)、(x x i - 1)、(x x i i - 1)、(x x i i i - 1) または (x x i v - 1) 中の E がフェノキシであり、式 I の化合物が式 I - 7 :

【0092】

【化54】



I-7,

[式中、P h はフェニルである] であり、式 I - 7 の化合物中で前記フェノキシ基をアミノ基に変換するステップが、式 I - 7 の化合物をアミノ化して、式 X の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩を得るステップを含む方法 (i - 6)、(i i - 6)、(i i

10

20

30

40

50

i - 6)、(iv - 6)、(v - 6)、(vi - 6)、(vii - 6)、(viii - 6)、(ix - 6)、(x - 6)、(xi - 6)、(xii - 6)、(xiii - 6)、(xiv - 6)、(xv - 6)、(xvi - 6)、(xvii - 6)、(xviii - 6)、(xix - 6)、(xx - 6)、(xxi - 6)、(xxii - 6)、(xxiii - 6) または (xxiv - 6) を提供する。

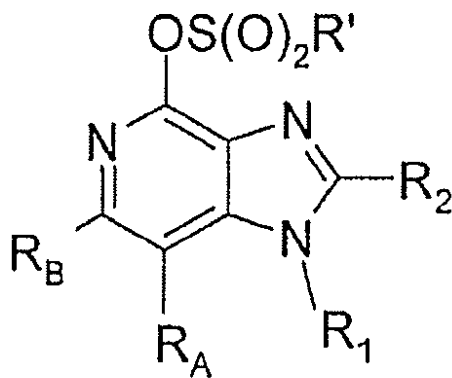
【0093】

他の実施形態では、方法(i - 1)、(ii - 1)、(iii - 1)、(iv - 1)、(v - 1)、(vi - 1)、(vii - 1)、(viii - 1)、(ix - 1)、(x - 1)、(xi - 1)、(xii - 1)、(xiii - 1)、(xiv - 1)、(xv - 1)、(xvi - 1)、(xvii - 1)、(xviii - 1)、(xix - 1)、(xx - 1)、(xxi - 1)、(xxii - 1)、(xxiii - 1) または (xxiv - 1) 中のEが $-O-S(O)_2-R'$ であり、式Iの化合物が式I - 5 :

10

【0094】

【化55】



20

I-5,

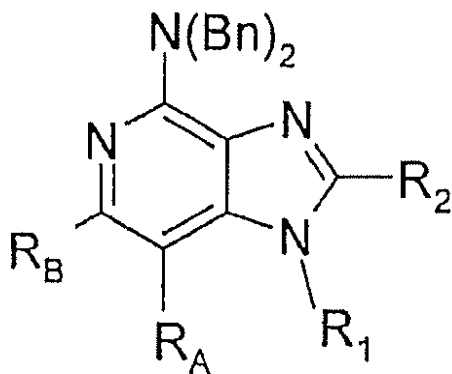
であり、式I - 5の化合物中で前記 $-O-S(O)_2-R'$ 基をアミノ基に変換するステップが、

30

前記 $-O-S(O)_2-R'$ 基を式: $-N(Bn)_2$ のアミノ基で置換することにより、式I - 6の化合物:

【0095】

【化56】



40

I-6

を得るステップと、

式I - 6中のBn保護基を除去して、式Xの化合物または薬学的に許容できるそれらの

50

塩を得るステップを含む方法 (i - 7)、(ii - 7)、(iii - 7)、(iv - 7)、(v - 7)、(vi - 7)、(vii - 7)、(viii - 7)、(ix - 7)、(x - 7)、(xi - 7)、(xii - 7)、(xiii - 7)、(xiv - 7)、(xv - 7)、(xvi - 7)、(xvii - 7)、(xviii - 7)、(xix - 7)、(xx - 7)、(xxi - 7)、(xxii - 7)、(xxiii - 7) または (xxiv - 7) を提供する。

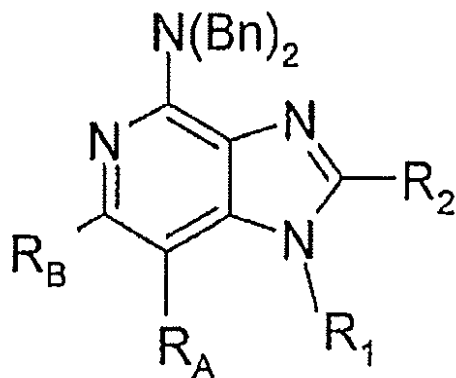
【0096】

他の実施形態では、方法 (i - 1)、(ii - 1)、(iii - 1)、(iv - 1)、(v - 1)、(vi - 1)、(vii - 1)、(viii - 1)、(ix - 1)、(x - 1)、(xi - 1)、(xii - 1)、(xiii - 1)、(xiv - 1)、(xv - 1)、(xvi - 1)、(xvii - 1)、(xviii - 1)、(xix - 1)、(xx - 1)、(xxi - 1)、(xxii - 1)、(xxiii - 1) または (xxiv - 1) 中の E が $-N(Bn)_2$ であり、式 I の化合物が式 I - 6 :

10

【0097】

【化57】



20

I-6,

であり、式 I - 6 の化合物中で前記 $-N(Bn)_2$ 基をアミノ基に変換するステップが、Bn 保護基を除去して、式 X の化合物または薬学的に許容できる塩を得るステップを含む方法 (i - 8)、(ii - 8)、(iii - 8)、(iv - 8)、(v - 8)、(vi - 8)、(vii - 8)、(viii - 8)、(ix - 8)、(x - 8)、(xi - 8)、(xii - 8)、(xiii - 8)、(xiv - 8)、(xv - 8)、(xvi - 8)、(xvii - 8)、(xviii - 8)、(xix - 8)、(xx - 8)、(xxi - 8)、(xxii - 8)、(xxiii - 8) または (xxiv - 8) を提供する。

30

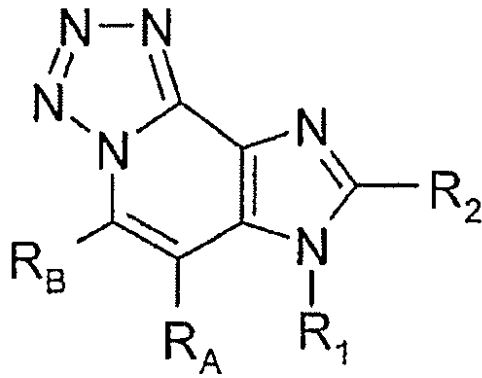
【0098】

他の実施形態では、方法 (i - 1)、(ii - 1)、(iii - 1)、(iv - 1)、(v - 1)、(vi - 1)、(vii - 1)、(viii - 1)、(ix - 1)、(x - 1)、(xi - 1)、(xii - 1)、(xiii - 1)、(xiv - 1)、(xv - 1)、(xvi - 1)、(xvii - 1)、(xviii - 1)、(xix - 1)、(xx - 1)、(xxi - 1)、(xxii - 1)、(xxiii - 1) または (xxiv - 1) 中の E が式 I の隣接するピリジン窒素原子と結合して、式 I - 1 中で縮合テトラゾロ環 :

40

【0099】

【化58】



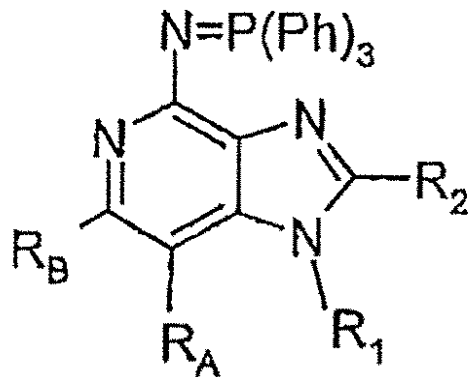
I-1,

を形成しており、式 I - 1 の化合物中で前記縮合テトラゾロ環をアミノ基に変換するステップが、

式 I - 1 の化合物をトリフェニルホスフィンと反応させて、式 XXI の化合物：

【0100】

【化59】



XXI

を得るステップと、

式 XXI の化合物を加水分解して、式 X の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩を得るステップを含む方法 (i - 9)、(ii - 9)、(iii - 9)、(iv - 9)、(v - 9)、(vi - 9)、(vii - 9)、(viii - 9)、(ix - 9)、(x - 9)、(xi - 9)、(xii - 9)、(xiii - 9)、(xiv - 9)、(xv - 9)、(xvi - 9)、(xvii - 9)、(xviii - 9)、(xix - 9)、(xx - 9)、(xxi - 9)、(xxii - 9)、(xxiii - 9) または (xxiv - 9) を提供する。

【0101】

他の実施形態では、方法 (i - 1)、(ii - 1)、(iii - 1)、(iv - 1)、(v - 1)、(vi - 1)、(vii - 1)、(viii - 1)、(ix - 1)、(x - 1)、(xi - 1)、(xii - 1)、(xiii - 1)、(xiv - 1)、(xv - 1)、(xvi - 1)、(xvii - 1)、(xviii - 1)、(xix - 1)、(xx - 1)、(xxi - 1)、(xxii - 1)、(xxiii - 1) または (xxiv - 1) 中の E が式 I の隣接するピリジン窒素原子と結合して、式 I - 1 中で縮合テトラゾロ環

10

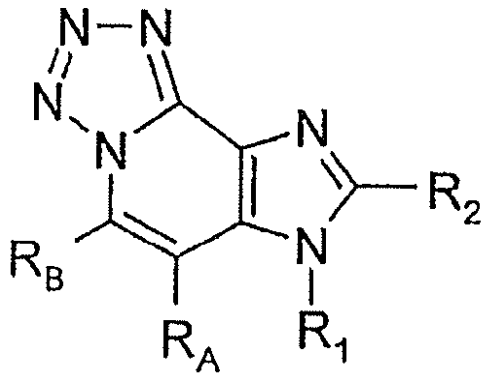
20

30

40

50

：
【 0 1 0 2 】
【 化 6 0 】



10

I-1,

を形成しており、式 I - 1 の化合物中で前記縮合テトラゾロ環をアミノ基に変換するステップが、

20

式 I - 1 の化合物からテトラゾロ環を還元的に除去し、式 X の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩を得るステップを含む方法 (i - 1 0)、(i i - 1 0)、(i i i - 1 0)、(i v - 1 0)、(v - 1 0)、(v i - 1 0)、(v i i - 1 0)、(v i i i - 1 0)、(i x - 1 0)、(x - 1 0)、(x i - 1 0)、(x i i - 1 0)、(x i i i - 1 0)、(x i v - 1 0)、(x v - 1 0)、(x v i - 1 0)、(x v i i - 1 0)、(x v i i i - 1 0)、(x i x - 1 0)、(x x - 1 0)、(x x i - 1 0)、(x x i i - 1 0)、(x x i i i - 1 0) または (x x i v - 1 0) を提供する。

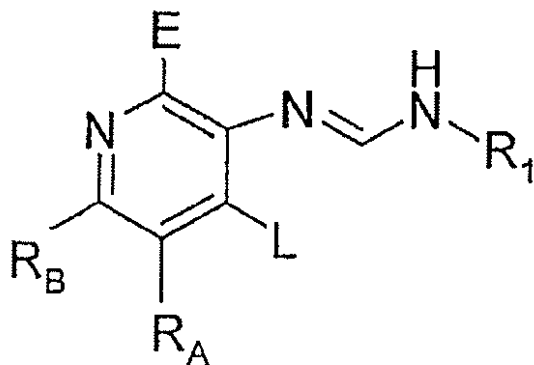
【 0 1 0 3 】

他の実施形態では、本発明は、式 X I の中間体化合物または薬学的に許容できるそれらの塩を提供する

30

【 0 1 0 4 】

【 化 6 1 】



40

XI

[式中、

E は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、フェノキシ、- O - S (O)₂ - R ' および - N (B n)₂ からなる群から選択され、ここで、R ' はアルキル、ハロアルキルと、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリアルと

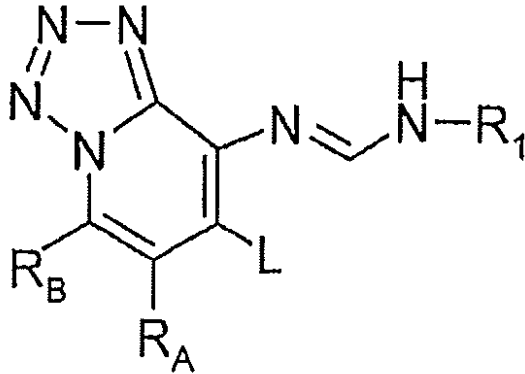
50

からなる群から選択され、B nは、ベンジル、p - メトキシベンジル、p - メチルベンジルおよび2 - フラニルメチルからなる群から選択されるか、または

Eは、式X Iの隣接するピリジン窒素原子と結合して、式X I I I中で縮合テトラゾロ環を形成し：

【0105】

【化62】



10

XIII;

20

Lは、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、フェノキシおよび - O - S (O)₂ - R ' からなる群から選択され、ここで、R ' は、アルキル、ハロアルキルと、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリールとからなる群から選択され、

R_A および R_B は独立に、

水素、

ハロゲン、

アルキル、

アルケニル、

アルコキシ、

アルキルチオおよび

- N (R₉)₂

30

からなる群から選択されるか、

R_A および R_B は一緒になって、縮合ベンゼン環または縮合ピリジン環を形成し、ここで、前記ベンゼン環またはピリジン環は、非置換であるか、1個のR基により置換されているか、1個のR₃基により置換されているか、1個のR基および1個のR₃基により置換されているか、

R_A および R_B は一緒になって、1個の窒素原子を含有してもよい5員から7員縮合飽和環を形成し、ここで、前記縮合環は、非置換であるか、1個または複数のR基により置換されており、

Rは、

ハロゲン、

ヒドロキシ、

アルキル、

アルケニル、

ハロアルキル、

アルコキシ、

アルキルチオおよび

- N (R₉)₂

40

からなる群から選択され、

R₁は、

50

- R₄、
- X - R₄、
- X - Y - R₄、
- X - Y - X - Y - R₄、
- X - R₅、
- N (R₁') - Q - R₄、
- N (R₁') - X₁ - Y₁ - R₄ および
- N (R₁') - X₁ - R_{5b}

からなる群から選択され、

R₃ は、

- Z - R₄、
- Z - X - R₄、
- Z - X - Y - R₄、
- Z - X - Y - X - Y - R₄ および
- Z - X - R₅

からなる群から選択され、

X は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクリレンからなる群から選択され、ここで、前記アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレン基は、アリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンにより中断または停止されていてもよく、1個または複数の - O - 基により中断されていてもよく

、

X₁ は、C₂₋₂₀ アルキレンであり、

Y は、

- O - 、
- S (O)₀₋₂ - 、
- S (O)₂ - N (R₈) - 、
- C (R₆) - 、
- O - C (R₆) - 、
- O - C (O) - O - 、
- N (R₈) - Q - 、
- O - C (R₆) - N (R₈) - 、
- C (R₆) - N (O R₉) - 、
- O - N (R₈) - Q - 、
- O - N = C (R₄) - 、
- C (= N - O - R₈) - 、
- CH (- N (- O - R₈) - Q - R₄) - 、

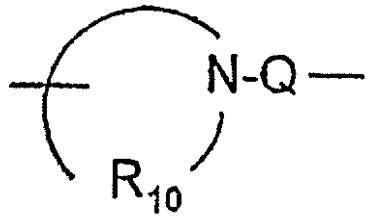
【 0 1 0 6 】

10

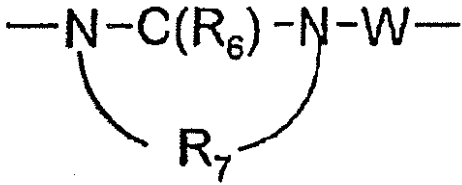
20

30

【化63】

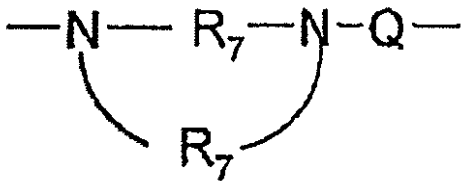


,



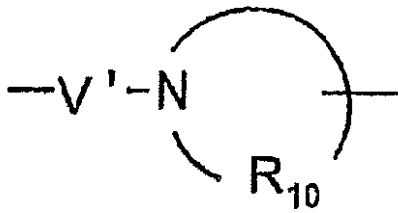
10

,



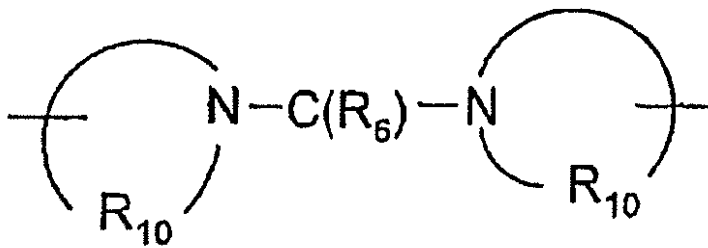
20

,



, および

30



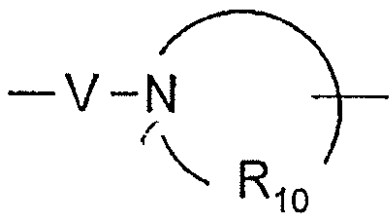
からなる群から選択され、

Y₁ は、 -O-、 -S(O)₀₋₂-、 -S(O)₂-N(R₈)-、 -N(R₈)-
Q-、 -C(R₆)-N(R₈)-、 -O-C(R₆)-N(R₈)- および

40

【0107】

【化64】



;

50

からなる群から選択され、

Zは、結合または - O - であり、

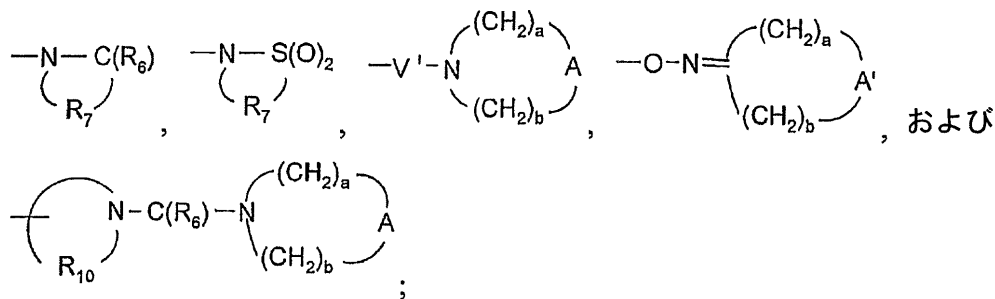
R₁'は、水素、C₁ - C₂₀ アルキル、ヒドロキシ - C₂ ~ C₂₀ アルキレニルおよびアルコキシ - C₂ - C₂₀ アルキレニルからなる群から選択され、

R₄は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニルおよびヘテロシクリル基は、非置換であるか、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシ、ならびに、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、オキソからなる群から独立に選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく、

R₅は、

【0108】

【化65】

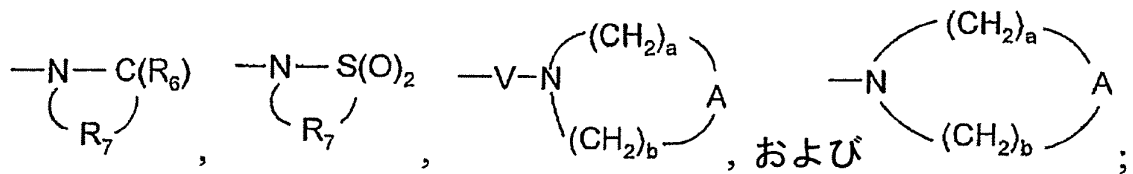


からなる群から選択され、

R_{5b}は、

【0109】

【化66】



からなる群から選択され、

R₆は、= O および = S からなる群から選択され、

R₇は、C₂ - C₇ アルキレンであり、

R₈は、水素、アルキル、アルコキシアルキレニル、ヒドロキシアルキレニル、アリールアルキレニルおよびヘテロアリールアルキレニルからなる群から選択され、

R₉は、水素およびアルキルからなる群から選択され、

R₁₀は、C₃ - C₈ アルキレンであり、

Aは、- O -、- C(O) -、- S(O)₀₋₂ - および - N(R₄) - からなる群から選択され、

10

20

30

40

50

A' は、 $-O-$ 、 $-S(O)_0-2-$ 、 $-N(-Q-R_4)-$ および $-CH_2-$ からなる群から選択され、

Q は、結合、 $-C(R_6)-$ 、 $-C(R_6)-C(R_6)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(R_6)-N(R_8)-W-$ 、 $-S(O)_2-N(R_8)-$ 、 $-C(R_6)-O-$ 、 $-C(R_6)-S-$ および $-C(R_6)-N(OR_9)-$ からなる群から選択され、

V は、 $-C(R_6)-$ 、 $-O-C(R_6)-$ 、 $-N(R_8)-C(R_6)-$ および $-S(O)_2-$ からなる群から選択され、

V' は、 $-O-C(R_6)-$ 、 $-N(R_8)-C(R_6)-$ および $-S(O)_2-$ からなる群から選択され、

W は、結合、 $-C(O)-$ および $-S(O)_2-$ からなる群から選択され、

a および b は独立に、1 から 6 の整数であるが、ただし、 $a + b$ は 7 である]。

【0110】

前記実施形態のいずれか 1 つを包含するある種の実施形態では、 R_1 は、 $-R_4$ 、 $-X-R_4$ 、 $-X-Y-R_4$ 、 $-X-Y-X-Y-R_4$ 、 $-X-R_5$ 、 $-N(R_1')$ 、 $-Q-R_4$ 、 $-N(R_1')$ 、 $-X_1-Y_1-R_4$ および $-N(R_1')$ 、 $-X_1-R_5$ からなる群から選択される。

【0111】

前記実施形態のいずれか 1 つを包含するある種の実施形態では、 R_1 は、 $-R_4$ 、 $-X-R_4$ 、 $-X-Y-R_4$ 、 $-X-Y-X-Y-R_4$ および $-X-R_5$ からなる群から選択される。

【0112】

前記実施形態のいずれか 1 つを包含するある種の実施形態では、 R_1 は、 $-R_4$ または $-X-R_4$ である。これらの実施形態のうちのある種では、 $-R_4$ は、2 - メチルプロピル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル、2, 2 - ジメチル - 4 - オキソペンチルおよび (1 - ヒドロキシシクロブチル) メチルからなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、 R_1 は、 $-R_4$ であり、 $-R_4$ は、2 - メチルプロピルまたは 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルである。これらの実施形態のうちのある種では、 R_1 は、 $-R_4$ であり、 $-R_4$ は、2 - メチルプロピルである。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、 R_1 は、 $-X-R_4$ であり、 $-X-R_4$ は、2, 2 - ジメチル - 3 - (2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) プロピルである。

【0113】

前記実施形態のいずれか 1 つを包含するある種の実施形態では、 R_1 が、 $-R_4$ または $-X-R_4$ である実施形態を除き、 R_1 は、 $-X-Y-R_4$ である。これらの実施形態のうちのある種では、X は、 C_2-4 アルキレンであり、Y は、 $-S(O)_2-$ または $-N(R_8)-Q-$ である。これらの実施形態のうちのある種では、 $-X-Y-R_4$ は、2 - (プロピルスルホニル) エチル、2 - メチル - 2 - [(メチルスルホニル) アミノ] プロピル、4 - メチルスルホニルアミノブチルおよび 2 - (アセチルアミノ) - 2 - メチルプロピルからなる群から選択される。

【0114】

前記実施形態のいずれか 1 つを包含するある種の実施形態では、 R_1 が $-R_4$ 、 $-X-R_4$ または $-X-Y-R_4$ である実施形態を除き、 R_1 は、 $-X-R_5$ である。これらの実施形態のうちのある種では、 $-X-R_5$ は、4 - [(モルホリン - 4 - イルカルボニル) アミノ] ブチルである。

【0115】

前記実施形態のいずれか 1 つを包含するある種の実施形態では、 R_1 が $-R_4$ 、 $-X-R_4$ 、 $-X-Y-R_4$ 、 $-X-Y-X-Y-R_4$ または $-X-R_5$ である実施形態を除き、 R_1 は、 $-N(R_1')$ 、 $-Q-R_4$ 、 $-N(R_1')$ 、 $-X_1-Y_1-R_4$ および $-N(R_1')$ 、 $-X_1-R_5$ からなる群から選択される。

【0116】

前記実施形態のいずれか 1 つを包含するある種の実施形態では、 R_2 が水素である実施

10

20

30

40

50

形態を除き、 R_2 は、 $-R_4$ 、 $-X-R_4$ 、 $-X-Y-R_4$ および $-X-R_5$ からなる群から選択される。

【0117】

前記実施形態のいずれか1つを包含するある種の実施形態では、排除される実施形態を除き、 R_2 は、 $-R_4$ である。これらの実施形態のうちのある種では、 R_2 は、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、2-メトキシエチル、2-ヒドロキシエチル、エトキシメチルおよびヒドロキシメチルからなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、 R_2 は、水素、メチル、エチルおよびエトキシメチルからなる群から選択される。ある種の実施形態では、 R_2 は水素である。

【0118】

前記実施形態のいずれか1つを包含するある種の実施形態では、 R_A および R_B はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオおよび $-N(R_9)_2$ からなる群から選択されるか、

R_A および R_B は一緒になって、縮合ベンゼン環または縮合ピリジン環を形成し、ここで、ベンゼン環またはピリジン環は、非置換であるか、1個のR基により置換されているか、1個の R_3 基により置換されているか、1個のR基および1個の R_3 基により置換されているか、

R_A および R_B は一緒になって、1個の窒素原子を含有してもよい5員から7員縮合飽和環を形成し、ここで、縮合環は、非置換であるか、1個または複数のR基により置換されている。

【0119】

前記実施形態のいずれか1つを包含するある種の実施形態では、 R_A および R_B はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオおよび $-N(R_9)_2$ からなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、 R_A および R_B はそれぞれ、メチルである。

【0120】

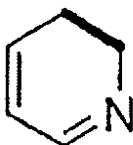
R_A および R_B が一緒になって、縮合ベンゼン環を形成することができる前記実施形態のいずれか1つを包含するある種の実施形態では、 R_A および R_B は一緒になって、縮合ベンゼン環を形成し、ここで、ベンゼン環は、非置換であるか、1個のR基により置換されているか、1個の R_3 基により置換されているか、1個のR基および1個の R_3 基により置換されている。これらの実施形態のうちのある種では、Rは、ヒドロキシまたはプロモであり、 R_3 は、メトキシ、フェノキシまたはベンジルオキシである。これらの実施形態のうちのある種では、縮合ベンゼン環は、ヒドロキシおよびプロモからなる群から選択される1個のR基により置換されている。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、縮合ベンゼン環は、1個の R_3 基により置換されており、ここで、 R_3 は、メトキシ、フェノキシまたはベンジルオキシである。ある種の実施形態では、 R_A および R_B は一緒になって、縮合ベンゼン環を形成し、ここで、ベンゼン環は非置換である。

【0121】

R_A および R_B が一緒になって、縮合ピリジン環を形成することができる前記実施形態のいずれか1つを包含するある種の実施形態では、 R_A および R_B は一緒になって、縮合ピリジン環を形成し、ここで、縮合ピリジン環は、非置換であるか、1個のR基により置換されているか、1個の R_3 基により置換されているか、1個のR基および1個の R_3 基により置換されており、縮合ピリジン環は、

【0122】

【化67】



10

20

30

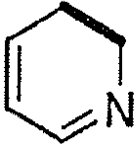
40

50

であり、ここで、強調されている結合は、環が縮合している位置を示している。これらの実施形態のうちのある種では、Rは、ヒドロキシまたはプロモであり、R₃は、メトキシ、フェノキシまたはベンジルオキシである。これらの実施形態のうちのある種では、縮合ピリジン環は、ヒドロキシおよびプロモからなる群から選択される1個のR基により置換されている。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、縮合ピリジン環は1個のR₃基により置換されており、ここで、R₃は、メトキシ、フェノキシまたはベンジルオキシである。ある種の実施形態では、R_AおよびR_Bは一緒になって、縮合ピリジン環を形成し、ここで、縮合ピリジン環は、非置換であり、縮合ピリジン環は、

【0123】

【化68】



10

であり、ここで、強調されている結合は、環が縮合している位置を示している。

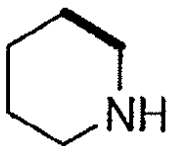
【0124】

R_AおよびR_Bが一緒になって、5員から7員縮合飽和環を形成することができる前記実施形態のいずれか1つを包含するある種の実施形態では、R_AおよびR_Bは一緒になって、1個の窒素原子を含有してもよい5員から7員縮合飽和環を形成し、ここで、縮合環は、非置換であるか、1個または複数のR基により置換されている。これらの実施形態のうちのある種では、R_AおよびR_Bは一緒になって、5員から7員縮合炭素環を形成し、ここで、縮合環は、非置換であるか、1個または複数のR基により置換されている。これらの実施形態のうちのある種では、縮合環は、非置換である6員炭素環である。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、R_AおよびR_Bは一緒になって、1個の窒素原子を含有する5員から7員縮合飽和環を形成し、ここで、縮合環は、非置換であるか、1個または複数のR基により置換されている。これらの実施形態のうちのある種では、縮合環は、非置換であるか、炭素原子の所で1個または複数のR基により置換されている6員縮合環である。これらの実施形態のうちのある種では、6員縮合環は、

20

【0125】

【化69】



30

であり、ここで、環は、非置換であり、強調されている結合は、環が縮合している位置を示している。

【0126】

方法(i)から(viii)、方法(i-1)から(viii-1)、方法(i-2)から(viii-2)、方法(i-3)から(viii-3)、方法(i-4)から(viii-4)、方法(i-5)から(viii-5)、方法(i-6)から(viii-6)、方法(i-7)から(viii-7)、方法(i-8)から(viii-8)、方法(i-9)から(viii-9)および方法(i-10)から(viii-10)の前記実施形態のうちいずれか1つを包含するある種の実施形態では、R_AはR_{A1}であり、R_BはR_{B1}であり、R₁はR_{1a}であり、R₂はR_{2a}であり、ここで、

40

R_{A1}およびR_{B1}は独立に、

水素、

ハロゲン、

アルキル、

50

アルケニル、
 アルコキシ、
 アルキルチオおよび
 - N (R₉)₂

からなる群から選択されるか、

R_{A1} および R_{B1} は一緒になって、縮合ベンゼン環または縮合ピリジン環を形成し、ここで、ベンゼン環またはピリジン環は非置換であるか、1個の R_a 基により置換されているか、1個の R_{3a} 基により置換されているか、1個の R_a 基および1個の R_{3a} 基により置換されているか、

R_{A1} および R_{B1} は一緒になって、1個の窒素原子を含有してもよい5員から7員縮合飽和環を形成し、ここで、前記縮合環は非置換であるか、1個または複数の R_a 基により置換されており、

R_a は、
 ハロゲン、
 ヒドロキシ、
 アルキル、
 アルケニル、
 トリフルオロメチル、
 アルコキシ、
 アルキルチオおよび
 - N (R₉)₂

からなる群から選択され、

R_{1a} は、
 - R_{4a}、
 - X - R_{4a}、
 - X - Y_a - R_{4a}、
 - X - Y_a - X - Y_a - R_{4a}、
 - X - R_{5a}、
 - N (R_{1'}) - Q - R_{4a}、
 - N (R_{1'}) - X₁ - Y₁ - R_{4a} および
 - N (R_{1'}) - X₁ - R_{5b}

からなる群から選択され、

R_{2a} は、
 - R_{4a}、
 - X - R_{4a}、
 - X - Y_a - R_{4a} および
 - X - R_{5a}、

からなる群から選択され、

R_{3a} は、
 - Z - R_{4a}、
 - Z - X - R_{4a}、
 - Z - X - Y_a - R_{4a}、
 - Z - X - Y_a - X - Y_a - R_{4a} および
 - Z - X - R_{5a}

からなる群から選択され、

Y_a は、
 - O -、
 - S (O)₀₋₂ -、
 - S (O)₂ - N (R₈) -、
 - N (R₈) - Q -、

10

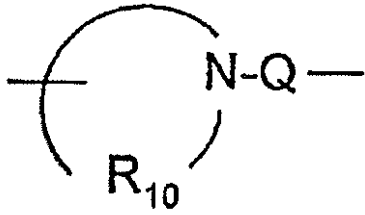
20

30

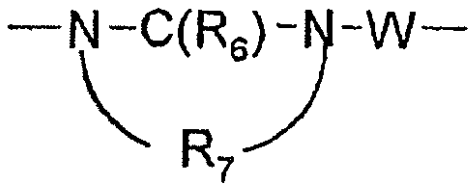
40

50

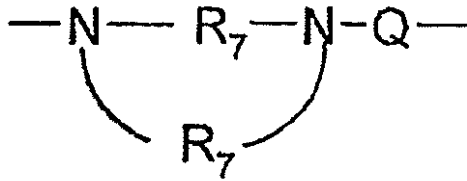
- O - C (R₆) - N (R₈) - 、
 - C (R₆) - N (O R₉) - 、
 【 0 1 2 7 】
 【 化 7 0 】



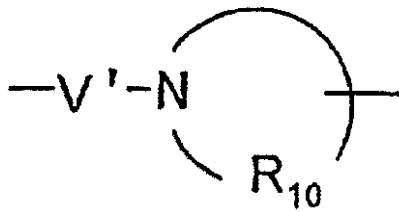
10



,

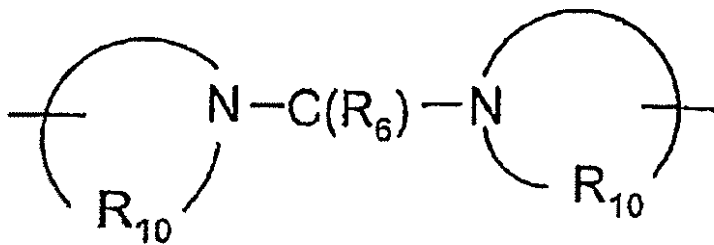


20



, および

30



40

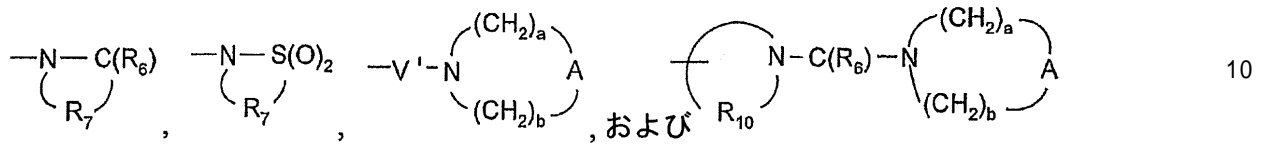
からなる群から選択され、

R_{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニルおよびヘテロシクリル基は、非置換であるが、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキ

50

レンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリーロキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよび(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシからなる群から独立に選択される1個または複数の置換基により置換されていてもよく、

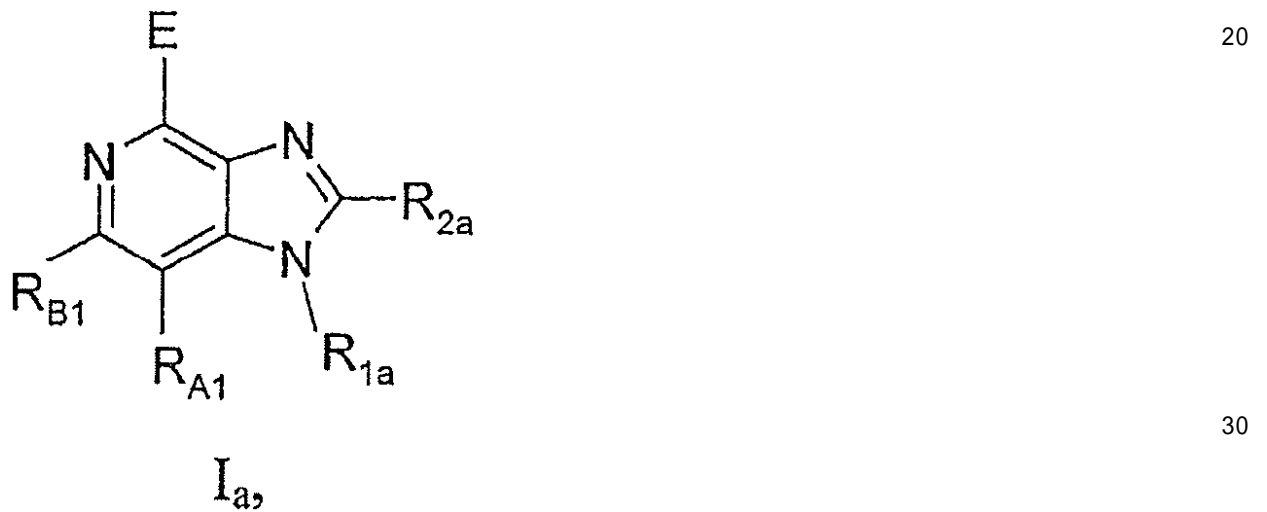
R_{5a}は
【0128】
【化71】



からなる群から選択される。

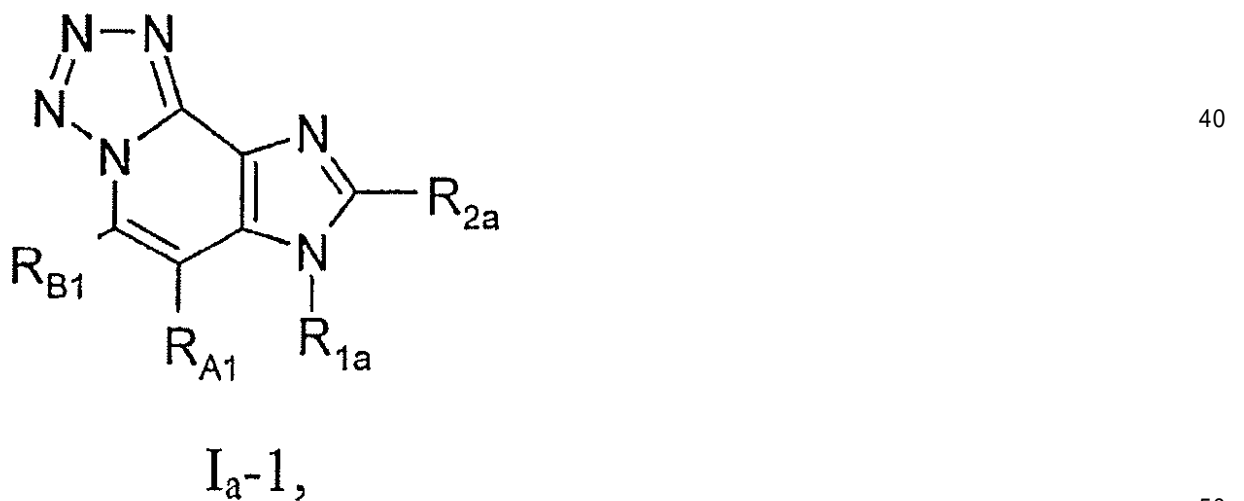
【0129】
それぞれ生じた実施形態では、存在する場合、
式Iは、式I_aであり：

【0130】
【化72】

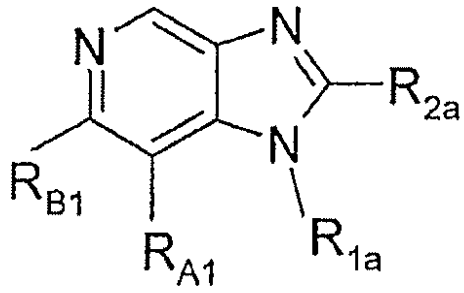


式I-1は、式I_a-1であり：

【0131】
【化73】



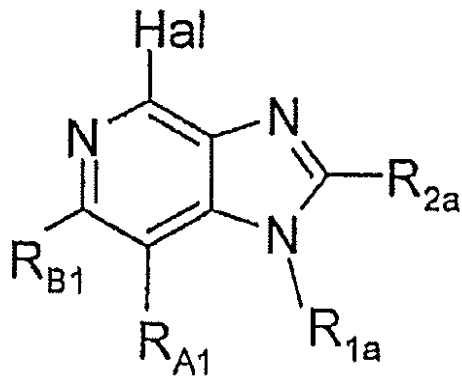
式 I - 2 は、式 I_a - 2 であり：
 【 0 1 3 2 】
 【 化 7 4 】



10

I_a-2,

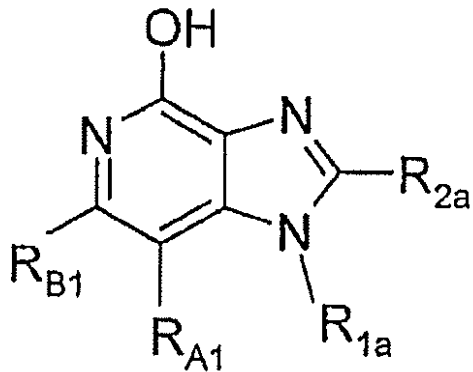
式 I - 3 は、式 I_a - 3 であり：
 【 0 1 3 3 】
 【 化 7 5 】



20

I_a-3,

式 I - 4 は、式 I_a - 4 であり：
 【 0 1 3 4 】
 【 化 7 6 】



40

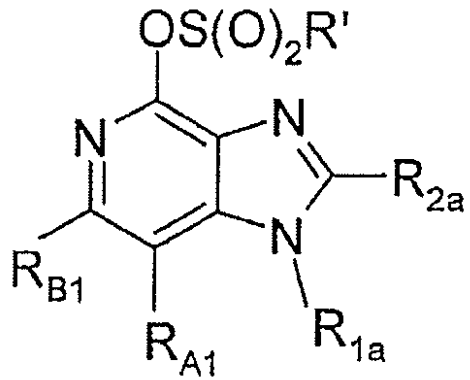
I_a-4,

式 I - 5 は、式 I_a - 5 であり：

50

【 0 1 3 5 】

【 化 7 7 】



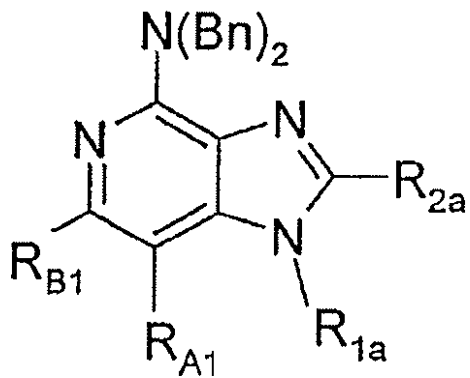
10

I_a-5,式 I - 6 は、式 I_a - 6 であり：

【 0 1 3 6 】

【 化 7 8 】

20

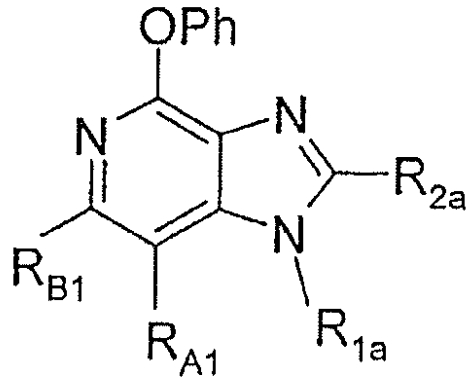


30

I_a-6式 I - 7 は、式 I_a - 7 であり：

【 0 1 3 7 】

【化79】

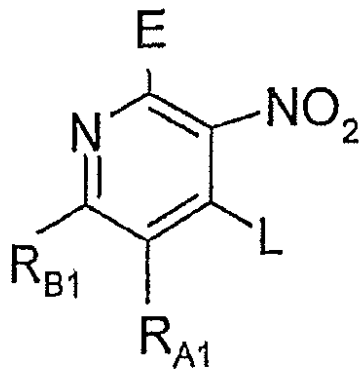


Ia-7

式IIは、式II_aであり：

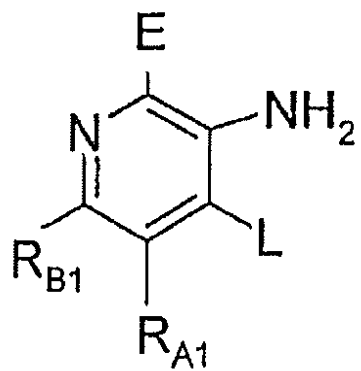
【0138】

【化80】

II_a式IIIは、式III_aであり：

【0139】

【化81】

III_a

10

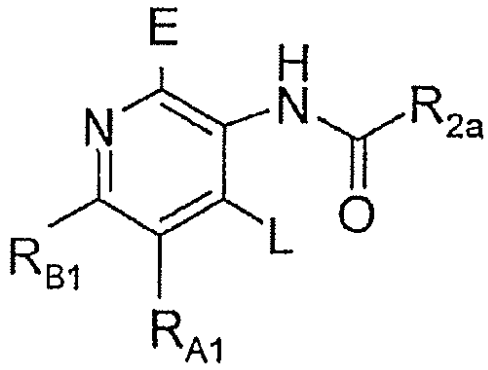
20

30

40

50

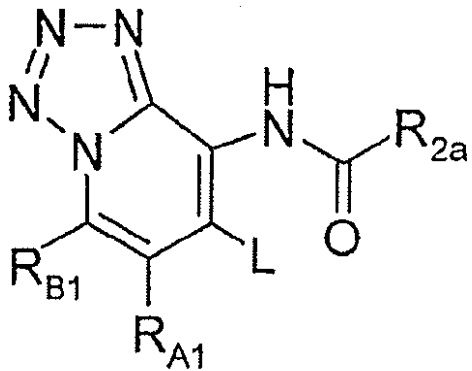
式IVは、式IV_aであり：
 【0140】
 【化82】



10

IV_a

式IV-1は、式IV_a-1であり：
 【0141】
 【化83】



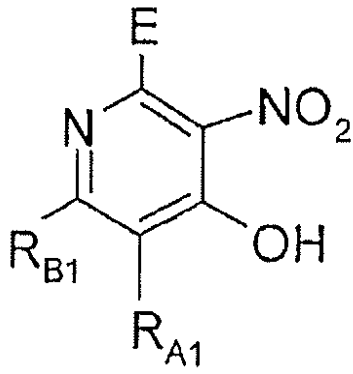
20

IV_{a-1}

式Vは、式V_aであり：
 【0142】

30

【化84】

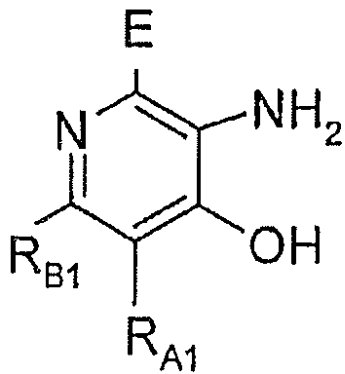
V_a

10

式VIは、式VI_aであり：

【0143】

【化85】

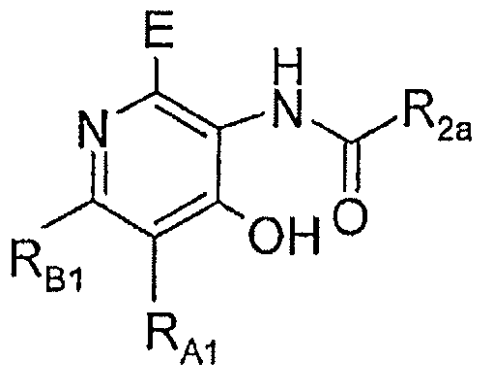
VI_a

20

式VIIは、式VII_aである：

【0144】

【化86】

VII_a

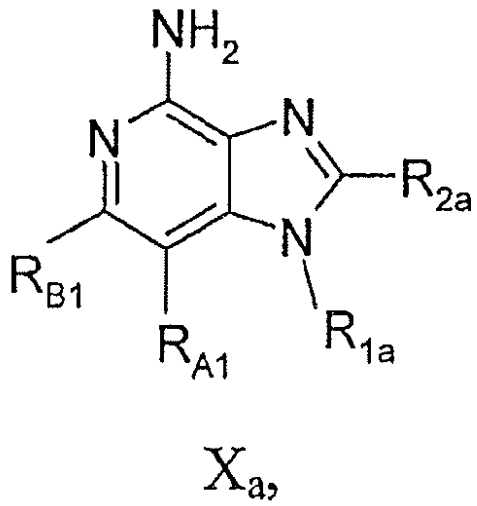
40

【0145】

生じた実施形態のうちのある種では、存在する場合、

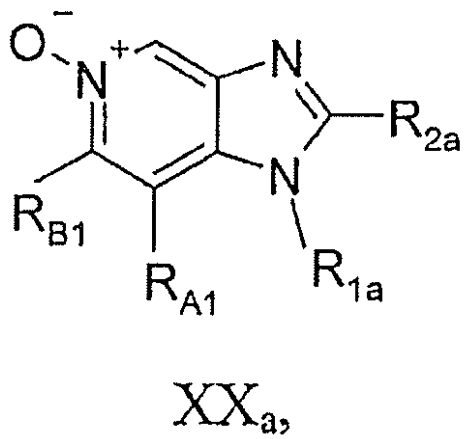
50

式Xは、式X_aであり：
 【0146】
 【化87】



10

式XXは、式XX_aであり：
 【0147】
 【化88】

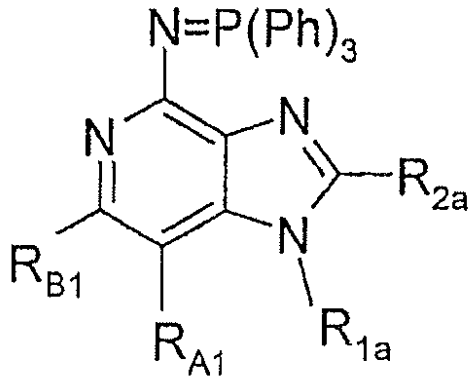


20

30

式XXIは、式XXI_aである
 【0148】

【化 8 9】

XXI_a.

10

【0149】

方法 (ix) から (xiv)、方法 (ix-1) から (xiv-1)、方法 (ix-2) から (xiv-2)、方法 (ix-3) から (xiv-3)、方法 (ix-4) から (xiv-4)、方法 (ix-5) から (xiv-5)、方法 (ix-6) から (xiv-6)、方法 (ix-7) から (xiv-7)、方法 (ix-8) から (xiv-8)、方法 (ix-9) から (xiv-9) および方法 (ix-10) から (xiv-10) の前記実施形態のうちのいずれか1つを包含するある種の実施形態では、R_A は R_{A1} であり、R_B は R_{B1} であり、R₁ は R_{1a} であり、R₂ は水素であり、ここで、R_{A1}、R_{B1} および R_{1a} は、R_A が R_{A1} であり、R_B が R_{B1} であり、R₁ が R_{1a} であり、R₂ が R_{2a} である実施形態での前記と同様に定義される。式 I_a、I_a-2、I_a-3、I_a-4、I_a-5、I_a-6 および I_a-7 の生じた実施形態では、R_{2a} は、水素である。式 X_a、X_a および X_aI_a の生じた実施形態では、R_{2a} は、水素である。

20

【0150】

式 XI の前記実施形態のうちのいずれか1つを包含するある種の実施形態では、R_A は R_{A1} であり、R_B は R_{B1} であり、R₁ は R_{1a} であり、ここで、R_{A1}、R_{B1} および R_{1a} は、R_A が R_{A1} であり、R_B が R_{B1} であり、R₁ が R_{1a} であり、R₂ が R_{2a} である実施形態での前記と同様に定義される。

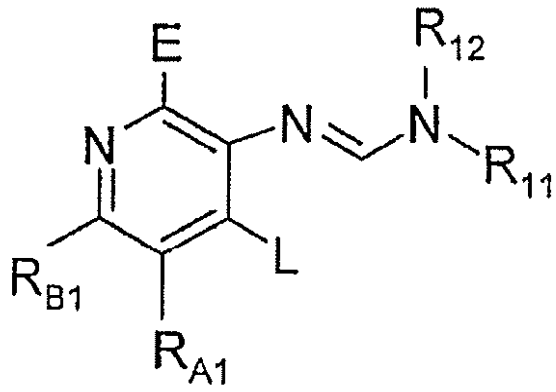
30

【0151】

それぞれ生じた実施形態では、存在する場合、
式 VIII は、式 VIII_a であり：

【0152】

【化90】

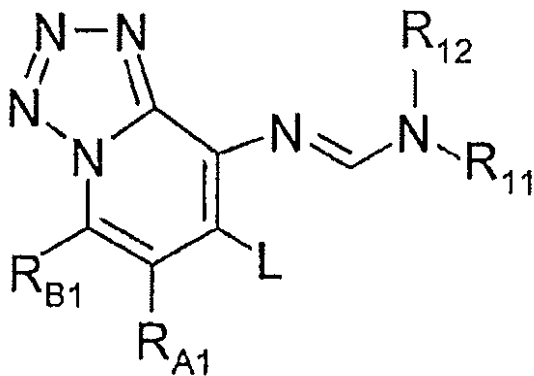


10

VIII_a;式IXは、式IX_aであり：

【0153】

【化91】

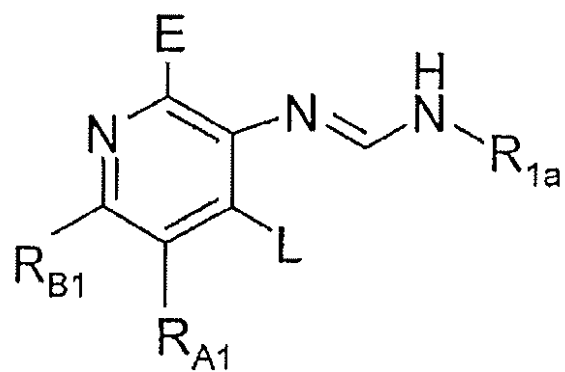


20

IX_a;式XIは、式XI_aであり

【0154】

【化92】

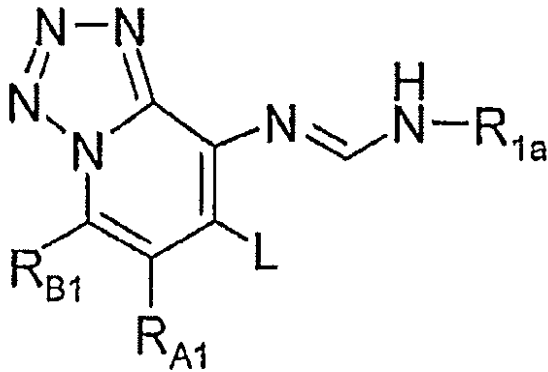


40

XI_a;

50

式XIIIは、式XIII_aである
 【0155】
 【化93】



10

XIII_a.

【0156】

それぞれ生じた実施形態では、存在する場合、RはR_aであり、R₃はR_{3a}であり、R₄はR_{4a}であり、R₅はR_{5a}であり、YはY_aである。

20

【0157】

R_AがR_{A1}であり、R_BがR_{B1}であり、R₁がR_{1a}であり、R₂がR_{2a}である前記実施形態、R_AがR_{A1}であり、R_BがR_{B1}であり、R₁がR_{1a}であり、R₂が水素である実施形態およびXI_aの実施形態のうちのいずれか1つを包含するある種の実施形態では、R_{1a}は、-R_{4a}、-X-R_{4a}、-X-Y_a-R_{4a}、-X-Y_a-X-Y_a-R_{4a}、-X-R_{5a}、-N(R_{1'})-Q-R_{4a}、-N(R_{1'})-X₁-Y₁-R_{4a}および-N(R_{1'})-X₁-R_{5b}からなる群から選択される。

【0158】

R_AがR_{A1}であり、R_BがR_{B1}であり、R₁がR_{1a}であり、R₂がR_{2a}である前記実施形態、R_AがR_{A1}であり、R_BがR_{B1}であり、R₁がR_{1a}であり、R₂が水素である実施形態およびXI_aの実施形態のうちのいずれか1つを包含するある種の実施形態では、R_{1a}は、-R_{4a}、-X-R_{4a}、-X-Y_a-R_{4a}、-X-Y_a-X-Y_a-R_{4a}および-X-R_{5a}からなる群から選択される。

30

【0159】

R_AがR_{A1}であり、R_BがR_{B1}であり、R₁がR_{1a}であり、R₂がR_{2a}である前記実施形態、R_AがR_{A1}であり、R_BがR_{B1}であり、R₁がR_{1a}であり、R₂が水素である実施形態およびXI_aの実施形態のうちのいずれか1つを包含するある種の実施形態では、R_{1a}は、-R_{4a}または-X-R_{4a}である。これらの実施形態のうちのある種では、-R_{4a}は、2-メチルプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルおよび(1-ヒドロキシシクロブチル)メチルからなる群から選択され、-X-R_{4a}は、2,2-ジメチル-3-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)プロピルである。これらの実施形態のうちのある種では、R_{1a}は-R_{4a}であり、-R_{4a}は、2-メチルプロピルまたは2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルである。これらの実施形態のうちのある種では、R_{1a}は-R_{4a}であり、-R_{4a}は、2-メチルプロピルである。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、R_{1a}は-X-R_{4a}であり、-X-R_{4a}は、2,2-ジメチル-3-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)プロピルである。

40

【0160】

R_AがR_{A1}であり、R_BがR_{B1}であり、R₁がR_{1a}であり、R₂がR_{2a}である前記実施形態、R_AがR_{A1}であり、R_BがR_{B1}であり、R₁がR_{1a}であり、R₂が

50

水素である実施形態および $X I_a$ の実施形態のうちいずれか1つを包含するある種の実施形態では、 R_{1a} が $-R_{4a}$ または $-X-R_{4a}$ である実施形態を除き、 R_{1a} は $-X-Y_a-R_{4a}$ である。これらの実施形態のうちのある種では、 X は、 C_{2-4} アルキレンであり、 Y_a は、 $-S(O)_2-$ または $-N(R_8)-Q-$ である。これらの実施形態のうちのある種では、 $-X-Y_a-R_{4a}$ は、2-(プロピルスルホニル)エチル、2-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]プロピル、4-メチルスルホニルアミノブチルおよび2-(アセチルアミノ)-2-メチルプロピルからなる群から選択される。

【0161】

R_A が R_{A1} であり、 R_B が R_{B1} であり、 R_1 が R_{1a} であり、 R_2 が R_{2a} である前記実施形態、 R_A が R_{A1} であり、 R_B が R_{B1} であり、 R_1 が R_{1a} であり、 R_2 が水素である実施形態および $X I_a$ の実施形態のうちいずれか1つを包含するある種の実施形態では、 R_{1a} が $-R_{4a}$ 、 $-X-R_{4a}$ または $-X-Y_a-R_{4a}$ である実施形態を除き、 R_{1a} は $-X-R_{5a}$ である。これらの実施形態のうちのある種では、 $-X-R_{5a}$ は、4-[(モルホリン-4-イルカルボニル)アミノ]ブチルである。

10

【0162】

R_A が R_{A1} であり、 R_B が R_{B1} であり、 R_1 が R_{1a} であり、 R_2 が R_{2a} である前記実施形態、 R_A が R_{A1} であり、 R_B が R_{B1} であり、 R_1 が R_{1a} であり、 R_2 が水素である実施形態および $X I_a$ の実施形態のうちいずれか1つを包含するある種の実施形態では、 R_{1a} が $-R_{4a}$ 、 $-X-R_{4a}$ 、 $-X-Y_a-R_{4a}$ 、 $-X-Y_a-X-Y_a-R_{4a}$ または $-X-R_{5a}$ である実施形態を除き、 R_{1a} は、 $-N(R_{1'})-Q-R_{4a}$ 、 $-N(R_{1'})-X_1-Y_1-R_{4a}$ および $-N(R_{1'})-X_1-R_{5b}$ からなる群から選択される。

20

【0163】

R_A が R_{A1} であり、 R_B が R_{B1} であり、 R_1 が R_{1a} であり、 R_2 が R_{2a} である前記実施形態のうちいずれか1つを包含するある種の実施形態では、 R_{2a} は、 $-R_{4a}$ 、 $-X-R_{4a}$ 、 $-X-Y_a-R_{4a}$ および $-X-R_{5a}$ からなる群から選択される。

【0164】

R_A が R_{A1} であり、 R_B が R_{B1} であり、 R_1 が R_{1a} であり、 R_2 が R_{2a} である前記実施形態のうちいずれか1つを包含するある種の実施形態では、 R_{2a} は、 $-R_{4a}$ である。これらの実施形態のうちのある種では、 R_{2a} は、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、2-メトキシエチル、2-ヒドロキシエチル、エトキシメチルおよびヒドロキシメチルからなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、 R_{2a} は、水素、メチル、エチルおよびエトキシメチルからなる群から選択される。

30

【0165】

R_A が R_{A1} であり、 R_B が R_{B1} であり、 R_1 が R_{1a} であり、 R_2 が R_{2a} である前記実施形態、 R_A が R_{A1} であり、 R_B が R_{B1} であり、 R_1 が R_{1a} であり、 R_2 が水素である実施形態および $X I_a$ の実施形態のうちいずれか1つを包含するある種の実施形態では、 R_{A1} および R_{B1} はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオおよび $-N(R_9)_2$ からなる群から選択されるか、

R_{A1} および R_{B1} は一緒になって、縮合ベンゼン環または縮合ピリジン環を形成し、ここで、ベンゼン環またはピリジン環は、非置換であるか、1個の R_a 基により置換されているか、1個の R_{3a} 基により置換されているか、1個の R_a 基および1個の R_{3a} 基により置換されているか、

40

R_{A1} および R_{B1} は一緒になって、1個の窒素原子を含有してもよい5員から7員縮合飽和環を形成し、ここで、縮合環は、非置換であるか、1個または複数の R_a 基により置換されている。

【0166】

R_A が R_{A1} であり、 R_B が R_{B1} であり、 R_1 が R_{1a} であり、 R_2 が R_{2a} である前記実施形態、 R_A が R_{A1} であり、 R_B が R_{B1} であり、 R_1 が R_{1a} であり、 R_2 が水素である実施形態および $X I_a$ の実施形態のうちいずれか1つを包含するある種の実

50

施形態では、 R_{A1} および R_{B1} はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオおよび $-N(R_9)_2$ からなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、 R_{A1} および R_{B1} はそれぞれ、メチルである。

【0167】

R_A が R_{A1} であり、 R_B が R_{B1} であり、 R_1 が R_{1a} であり、 R_2 が R_{2a} である前記実施形態、 R_A が R_{A1} であり、 R_B が R_{B1} であり、 R_1 が R_{1a} であり、 R_2 が水素である実施形態および XI_a の実施形態のうちいずれか1つを包含し、 R_{A1} および R_{B1} が一緒になって縮合ベンゼン環を形成することができるある種の実施形態では、 R_{A1} および R_{B1} は一緒になって、縮合ベンゼン環を形成し、ここで、ベンゼン環は、非置換であるか、1個の R_a 基により置換されているか、1個の R_{3a} 基により置換されているか、1個の R_a 基および1個の R_{3a} 基により置換されている。これらの実施形態のうちのある種では、 R_a は、ヒドロキシまたはプロモであり、 R_{3a} は、メトキシ、フェノキシまたはベンジルオキシである。これらの実施形態のうちのある種では、縮合ベンゼン環は、ヒドロキシおよびプロモからなる群から選択される1個の R_a 基により置換されている。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、縮合ベンゼン環は、1個の R_{3a} 基により置換されており、ここで、 R_{3a} は、メトキシ、フェノキシまたはベンジルオキシである。ある種の実施形態では、 R_{A1} および R_{B1} は一緒になって、非置換である縮合ベンゼン環を形成する。

10

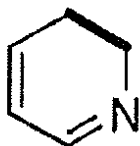
【0168】

R_A が R_{A1} であり、 R_B が R_{B1} であり、 R_1 が R_{1a} であり、 R_2 が R_{2a} である前記実施形態、 R_A が R_{A1} であり、 R_B が R_{B1} であり、 R_1 が R_{1a} であり、 R_2 が水素である実施形態および XI_a の実施形態のうちいずれか1つを包含し、 R_{A1} および R_{B1} が一緒になって縮合ピリジン環を形成することができるある種の実施形態では、 R_{A1} および R_{B1} は一緒になって、縮合ピリジン環を形成し、ここで、縮合ピリジン環は、非置換であるか、1個の R_a 基により置換されているか、1個の R_{3a} 基により置換されているか、1個の R_a 基および1個の R_{3a} 基により置換されており、縮合ピリジン環は、

20

【0169】

【化94】



30

であり、ここで、強調されている結合は、環が縮合している位置を示している。これらの実施形態のうちのある種では、 R_a は、ヒドロキシまたはプロモであり、 R_{3a} は、メトキシ、フェノキシまたはベンジルオキシである。これらの実施形態のうちのある種では、縮合ピリジン環は、ヒドロキシおよびプロモからなる群から選択される1個の R_a 基により置換されている。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、縮合ピリジン環は1個の R_{3a} 基により置換されており、ここで、 R_{3a} は、メトキシ、フェノキシまたはベンジルオキシである。別法で、これらの実施形態のうちのある種では、縮合ピリジン環は、非置換である。

40

【0170】

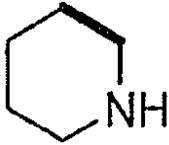
R_A が R_{A1} であり、 R_B が R_{B1} であり、 R_1 が R_{1a} であり、 R_2 が R_{2a} である前記実施形態、 R_A が R_{A1} であり、 R_B が R_{B1} であり、 R_1 が R_{1a} であり、 R_2 が水素である実施形態および XI_a の実施形態のうちいずれか1つを包含し、 R_{A1} および R_{B1} が一緒になって5員から7員縮合飽和環を形成することができるある種の実施形態では、 R_A および R_B は一緒になって、1個の窒素原子を含有してもよい5員から7員縮合飽和環を形成し、ここで、縮合環は、非置換であるか、1個または複数の R_a 基により置換されている。これらの実施形態のうちのある種では、 R_{A1} および R_{B1} は一緒

50

になって、5員から7員縮合炭素環を形成し、ここで、縮合環は、非置換であるか、1個または複数の R_a 基により置換されている。これらの実施形態のうちのある種では、縮合環は、非置換である6員炭素環である。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、 R_{A1} および R_{B1} は一緒になって、1個の窒素原子を含有する5員から7員縮合飽和環を形成し、ここで、縮合環は、非置換であるか、1個または複数の R_a 基により置換されている。これらの実施形態のうちのある種では、縮合環は、非置換であるか、炭素原子の所で1個または複数の R_a 基により置換されている6員縮合環である。これらの実施形態のうちのある種では、6員縮合環は、

【0171】

【化95】



10

であり、ここで、環は、非置換であり、強調されている結合は、環が縮合している位置を示している。

【0172】

式IVの化合物を式： R_1NH_2 のアミンと反応させるステップを包含する前記実施形態のうちいずれか1つを包含するある種の実施形態では、ステップをそのまま、高温で実施する。

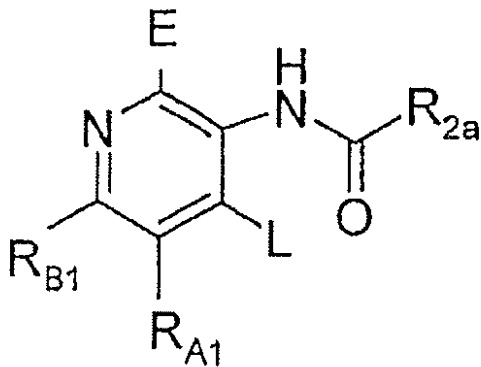
20

【0173】

式IVが式IV_a：

【0174】

【化96】



30

IV_a

であり、式IV_aの化合物を式： $R_{1a}NH_2$ のアミンと反応させるステップを包含する前記実施形態のうちいずれか1つを包含するある種の実施形態では、反応をそのまま、高温で実施する。

40

【0175】

式IVの化合物を式： R_1NH_2 のアミンと反応させるステップを包含する前記実施形態のうちいずれか1つを包含するある種の実施形態では、ステップを溶媒中、高温で実施するが、ただし、ステップをそのまま実施する実施形態を除く。これらの実施形態のうちのある種では、溶媒は、メタノール、エタノール、トリフルオロエタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、水、アセトニトリル、1-メチル-2-ピロリジノンおよびトルエンからなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、溶媒は、トリフルオロエタノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールからなる群

50

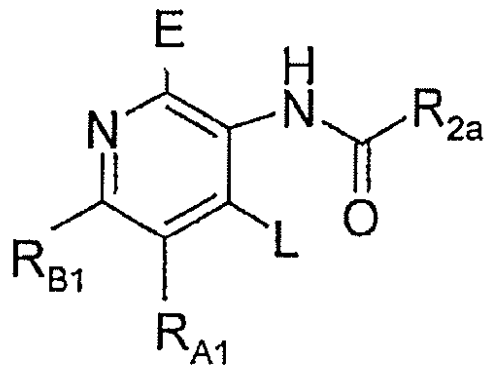
から選択される。

【0176】

式IVが式IV_a：

【0177】

【化97】



IV_a,

であり、式IV_aの化合物を式：R_{1a}NH₂のアミンと反応させるステップを包含する前記実施形態のうちのいずれか1つを包含するある種の実施形態では、ステップを溶媒中、高温で実施するが、ただし、ステップをそのまま実施する実施形態を除く。これらの実施形態のうちのある種では、溶媒は、メタノール、エタノール、トリフルオロエタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、水、アセトニトリル、1-メチル-2-ピロリジノンおよびトルエンからなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、溶媒は、トリフルオロエタノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールからなる群から選択される。

【0178】

式VIIの化合物を式：R_{1a}NH₂のアミンと反応させるステップを包含する前記実施形態のうちのいずれか1つを包含するある種の実施形態では、ステップをそのまま実施する。これらの実施形態のうちのある種では、アミンは、式：R_{1a}NH₂である。これらの実施形態のうちのある種では、ステップを高温で実施する。これらの実施形態のうちのある種では、式VIIの化合物は、式VII_aである。

【0179】

式VIIの化合物を式：R_{1a}NH₂のアミンと反応させるステップを包含する前記実施形態のうちのいずれか1つを包含するある種の実施形態では、ステップを溶媒中で実施する。これらの実施形態のうちのある種では、溶媒は、メタノール、エタノール、トリフルオロエタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、水、アセトニトリル、1-メチル-2-ピロリジノン、トルエンおよびテトラヒドロフランからなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、溶媒は、トリフルオロエタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールおよびアセトニトリルからなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、アミンは、式：R_{1a}NH₂である。これらの実施形態のうちのある種では、ステップを高温で実施する。これらの実施形態のうちのある種では、ステップを室温で実施する。これらの実施形態のうちのある種では、式VIIの化合物は、式VII_aである。

【0180】

高温を包含する前記実施形態のうちのいずれか1つを包含するある種の実施形態では、高温は、80 以上である。

【0181】

高温を包含する前記実施形態のうちのいずれか1つを包含するある種の実施形態では、

10

20

30

40

50

高温は、110 以上である。

【0182】

高温を包含する前記実施形態のうちのいずれか1つを包含するある種の実施形態では、高温は、200 以下である。

【0183】

高温を包含する前記実施形態のうちのいずれか1つを包含するある種の実施形態では、高温は、180 以下である。

【0184】

高温を包含する前記実施形態のうちのいずれか1つを包含するある種の実施形態では、高温は、165 以下である。

10

【0185】

高温を包含する前記実施形態のうちのいずれか1つを包含するある種の実施形態では、高温は、150 以下である。

【0186】

高温を包含する前記実施形態のうちのいずれか1つを包含するある種の実施形態では、高温は、135 以下である。

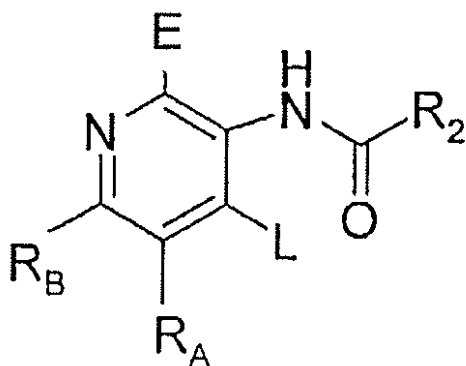
【0187】

一実施形態では、本発明は、式IVの化合物：

【0188】

【化98】

20



30

IV

を提供する[式中、 R_A 、 R_B 、 R_2 、EおよびLは、方法(i)中での前記と同様に定義される]。これらの実施形態のうちのある種では、 R_A 、 R_B 、 R_2 、EおよびLは、方法(i)の前記実施形態のうちのいずれか1つにおいてと同様に定義される。

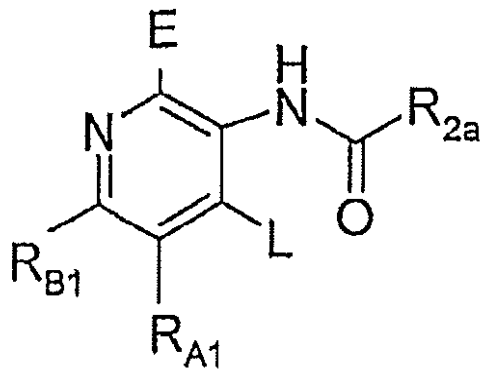
【0189】

他の実施形態では、本発明は、式IV_aの化合物：

【0190】

40

【化99】



10

IV_a

を提供する〔式中、R_{A1}、R_{B1}、R_{2a}、EおよびLは、R_AがR_{A1}であり、R_BがR_{B1}であり、R₂がR_{2a}である方法(i)においての前記と同様に定義される〕。これらの実施形態のうちのある種では、R_{A1}、R_{B1}、R_{2a}、EおよびLは、R_AがR_{A1}であり、R_BがR_{B1}であり、R₂がR_{2a}である方法(i)の前記実施形態のうちの一つにおいてと同様に定義される。

20

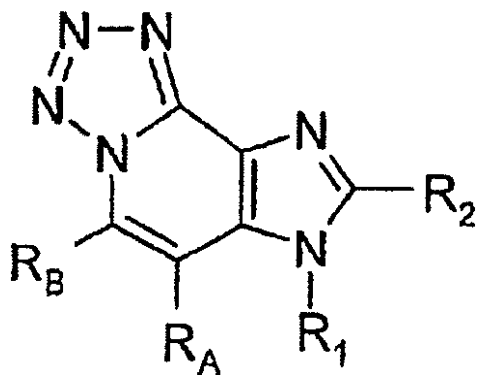
【0191】

方法(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)、(vi)、(vii)、(viii)または式IVもしくはIV_aの前記実施形態のうちの一つを包含するある種の実施形態では、Eは、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、フェノキシ、-O-S(O)₂-R'および-N(Bn)₂からなる群から選択され、ここで、R'は、アルキル、ハロアルキルと、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリールとからなる群から選択され、Bnは、ベンジル、p-メトキシベンジル、p-メチルベンジルおよび2-フラニルメチルからなる群から選択されるか、Eは、隣接するピリジン窒素原子と結合して、式I-1およびIV-1に示される縮合テトラゾロ環：

30

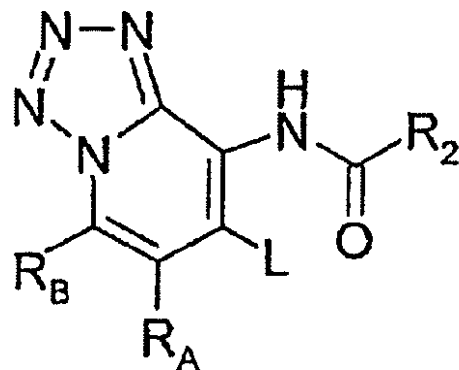
【0192】

【化100】



I-1

および



IV-1.

40

を形成する。

【0193】

方法(ix)、(x)、(xi)、(xii)、(xiii)、(xiv)、(xv)

50

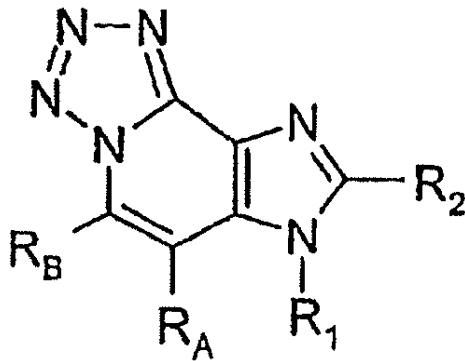
、(xix)、(xx)、(xxi)または(xxi)の前記実施形態のうちのいずれか1つを包含するある種の実施形態では、Eは、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、ヒドロキシ、フェノキシ、 $-O-S(O)_2-R'$ および $-N(Bn)_2$ からなる群から選択され、ここで、R'は、アルキル、ハロアルキルと、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリアルとからなる群から選択され、Bnは、ベンジル、p-メトキシベンジル、p-メチルベンジルおよび2-フラニルメチルからなる群から選択されるか、

Eは、式IおよびVIIの隣接するピリジン窒素原子と結合して、式I-1およびIX中で縮合テトラゾロ環：

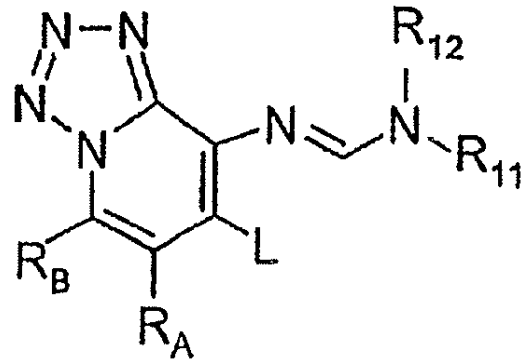
【0194】

【化101】

10



I-1



IX.

および

20

を形成する。

【0195】

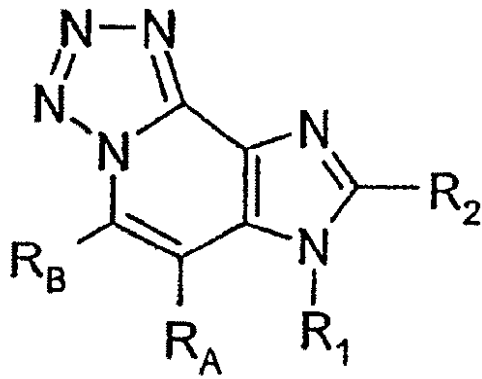
方法(xvi)、(xvii)、(xviii)、(xxiii)および(xxiv)の前記実施形態のうちのいずれか1つを包含するある種の実施形態では、Eは、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、ヒドロキシ、フェノキシ、 $-O-S(O)_2-R'$ および $-N(Bn)_2$ からなる群から選択され、ここで、R'は、アルキル、ハロアルキルと、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリアルとからなる群から選択され、Bnは、ベンジル、p-メトキシベンジル、p-メチルベンジルおよび2-フラニルメチルからなる群から選択されるか、

30

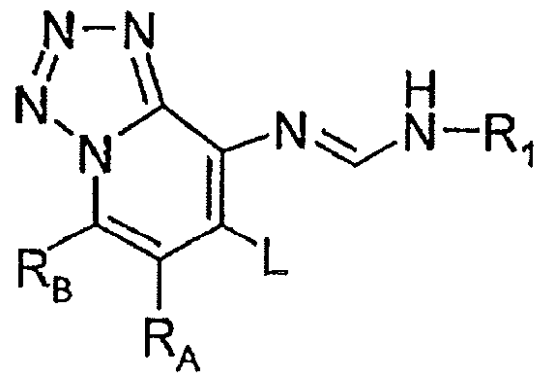
Eは、式IおよびXIの隣接するピリジン窒素原子と結合して、式I-1およびXII I中で縮合テトラゾロ環：

【0196】

【化102】



I-1



XIII.

および

を形成する。

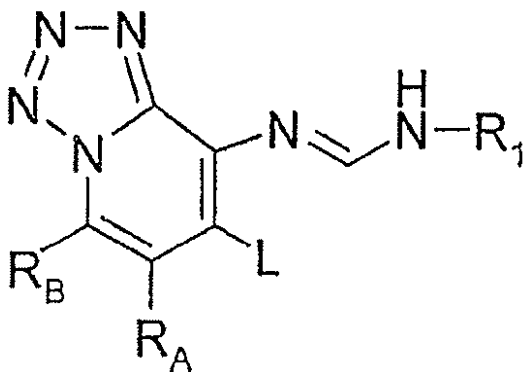
【0197】

式XIまたはXIIIの前記実施形態のうちのいずれか1つを包含するある種の実施形態では、Eは、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、フェノキシ、-O-S(O)₂-R'および-N(Bn)₂からなる群から選択され、ここで、R'は、アルキル、ハロアルキルと、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリールとからなる群から選択され、Bnは、ベンジル、p-メトキシベンジル、p-メチルベンジルおよび2-フラニルメチルからなる群から選択されるか、

Eは、式XIの隣接するピリジン窒素原子と結合して、式XIII中で縮合テトラゾロ環：

【0198】

【化103】



XIII.

を形成する。

【0199】

これらの実施形態のうちのある種では、Eは、水素である。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、Eは、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードであり、これらの実施形態のうちのある種では、Eは、クロロである。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、Eは、ヒドロキシである。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、Eは、フェノキシ(OPh)である。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、Eは、-O-S(O)₂-R'であり、ここで、R'は、アルキル、ハロアルキルと

10

20

30

40

50

、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリールとからなる群から選択される。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、Eは、 $-N(Bn)_2$ であり、ここで、Bnは、ベンジル、p-メトキシベンジル、p-メチルベンジルおよび2-フラニルメチルからなる群から選択される。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、Eは、隣接するピリジン窒素原子と結合して、縮合テトラゾロ環を形成する。

【0200】

前記実施形態のうちの一つを包含するある種の実施形態では、Lは、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、フェノキシおよび $-O-S(O)_2-R'$ からなる群から選択され、ここで、R'は、アルキル、ハロアルキルと、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリールとからなる群から選択される。前記実施形態のうちの一つを包含するある種の実施形態では、Lは、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、フェノキシおよび $-O-S(O)_2-R'$ からなる群から選択され、ここで、R'は、アルキル、ハロアルキルと、アルキルまたはハロにより置換されていてもよいアリールとからなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、Lは、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードであり、これらの実施形態のうちのある種では、Lは、クロロである。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、Lは、フェノキシである。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、Lは、 $-O-S(O)_2-R'$ であり、ここで、R'は、アルキル、ハロアルキルと、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリールとからなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、Lは、 $-O-S(O)_2-R'$ であり、ここで、R'は、アルキル、ハロアルキルと、アルキルまたはハロにより置換されていてもよいアリールとからなる群から選択される。

【0201】

R'が存在する前記実施形態のうちの一つを包含するある種の実施形態では、R'は、アルキル、ハロアルキルと、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリールとからなる群から選択される。ある種の実施形態では、R'は、アルキル、ハロアルキルと、アルキルまたはハロにより置換されていてもよいアリールとからなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、R'はアルキルであり、これらの実施形態のうちのある種では、R'はメチルである。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、R'はハロアルキルであり、これらの実施形態のうちのある種では、R'は、トリフルオロメチルである。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、R'は、アルキルまたはハロにより置換されていてもよいアリールであり、これらの実施形態のうちのある種では、R'は、フェニル、p-プロモフェニルまたはp-トリルである。これらの実施形態のうちのある種では、R'は、アルキル、ハロまたはニトロにより置換されていてもよいアリールであり、これらの実施形態のうちのある種では、R'は、フェニル、p-プロモフェニル、p-トリル、2-ニトロフェニルまたは4-ニトロフェニルである。

【0202】

Rが存在する前記実施形態のうちの一つを包含するある種の実施形態では、Rは、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオおよび $-N(R_9)_2$ からなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、Rは、ヒドロキシおよびプロモからなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、Rは、7位または8位に位置する。これらの実施形態のうちのある種では、Rは、7位に位置する。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、Rは、8位に位置する。

【0203】

Rが存在するが、Rがヒドロキシおよびプロモからなる群から選択される場合を除く前記実施形態のうちの一つを包含するある種の実施形態では、Rは、R₉である。

【0204】

R₉が存在する前記実施形態のうちの一つを包含するある種の実施形態では、

10

20

30

40

50

R_a は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルチオおよび $-N(R_9)_2$ からなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、 R_a は、ヒドロキシおよびプロモからなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、 R_a は、7位または8位に位置する。これらの実施形態のうちのある種では、 R_a は、7位に位置する。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、 R_a は、8位に位置する。

【0205】

R_3 が存在する前記実施形態のうちいずれか1つを包含するある種の実施形態では、 R_3 は、 $-Z-R_4$ 、 $-Z-X-R_4$ 、 $-Z-X-Y-R_4$ 、 $-Z-X-Y-X-Y-R_4$ および $-Z-X-R_5$ からなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、 R_3 は、 $-Z-R_4$ または $-Z-X-R_4$ である。これらの実施形態のうちのある種では、 R_3 は、 $-Z-R_4$ である。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、 R_3 は、 $-Z-X-R_4$ である。これらの実施形態のうちのある種では、 Z は、 $-O-$ である。これらの実施形態のうちのある種では、 R_3 は、メトキシ、フェノキシまたはベンジルオキシである。これらの実施形態のうちのある種では、 R_3 は、7位または8位に位置する。これらの実施形態のうちのある種では、 R_3 は、7位に位置する。これらの実施形態のうちのある種では、 R_3 は、7位に位置するベンジルオキシ基である。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、 R_3 は、8位に位置する。

10

【0206】

R_3 が存在するが、 R_3 が、 $-Z-R_4$ 、 $-Z-X-R_4$ 、メトキシ、フェノキシまたはベンジルオキシである場合を除く前記実施形態のうちいずれか1つを包含するある種の実施形態では、 R_3 は、 R_{3a} である。

20

【0207】

R_{3a} が存在する前記実施形態のうちいずれか1つを包含するある種の実施形態では、 R_{3a} は、 $-Z-R_{4a}$ 、 $-Z-X-R_{4a}$ 、 $-Z-X-Y_a-R_{4a}$ 、 $-Z-X-Y_a-X-Y_a-R_{4a}$ および $-Z-X-R_{5a}$ からなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、 R_{3a} は、 $-Z-R_{4a}$ または $-Z-X-R_{4a}$ である。これらの実施形態のうちのある種では、 R_{3a} は、 $-Z-R_{4a}$ である。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、 R_{3a} は、 $-Z-X-R_{4a}$ である。これらの実施形態のうちのある種では、 Z は、 $-O-$ である。これらの実施形態のうちのある種では、 R_{3a} は、メトキシ、フェノキシまたはベンジルオキシである。これらの実施形態のうちのある種では、 R_{3a} は、7位または8位に位置する。これらの実施形態のうちのある種では、 R_{3a} は、7位に位置する。これらの実施形態のうちのある種では、 R_{3a} は、7位に位置するベンジルオキシ基である。別法では、これらの実施形態のうちのある種では、 R_{3a} は、8位に位置する。

30

【0208】

R_4 が存在する前記実施形態のうちいずれか1つを包含するある種の実施形態では、 R_4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニルおよびヘテロシクリル基は、非置換であるか、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキレンオキシ、ならびに、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロシクリルの場合には、オキソからなる群から独立に選択される1個または複数の置換基により置換されていて

40

50

もよい。これらの実施形態のうちのある種では、 R_4 は、ヒドロキシまたはオキソにより置換されていてもよいアルキルである。これらの実施形態のうちのある種では、 R_4 は、2 - メチルプロピル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル、2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソペンチルおよび (1 - ヒドロキシシクロブチル) メチルからなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、 R_4 は、2 - メチルプロピルまたは 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルである。これらの実施形態のうちのある種では、 R_4 は、2 - メチルプロピルである。

【 0 2 0 9 】

- X - Y - R_4 中に R_4 が存在する前記実施形態のうちいずれか 1 つを包含するある種の実施形態では、 R_4 は、 C_{1-4} アルキルである。これらの実施形態のうちのある種では、 R_4 は、メチルである。

10

【 0 2 1 0 】

R_{4a} が存在する前記実施形態のうちいずれか 1 つを包含するある種の実施形態では、 R_{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキレニル、アリールオキシアルキレニル、アルキルアリーレニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキレニル、ヘテロアリールオキシアルキレニル、アルキルヘテロアリーレニルおよびヘテロシクリル基は、非置換であるか、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキレンオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキレンオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよび (ジアルキルアミノ) アルキレンオキシからなる群から独立に選択される 1 個または複数の置換基により置換されていてもよい。これらの実施形態のうちのある種では、 R_{4a} は、ヒドロキシにより置換されていてもよいアルキルである。これらの実施形態のうちのある種では、 R_{4a} は、2 - メチルプロピル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルおよび (1 - ヒドロキシシクロブチル) メチルからなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、 R_{4a} は、2 - メチルプロピルまたは 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルである。これらの実施形態のうちのある種では、 R_{4a} は、2 - メチルプロピルである。

20

30

【 0 2 1 1 】

- X - Y - R_{4a} 中に R_{4a} が存在する前記実施形態のうちいずれか 1 つを包含するある種の実施形態では、 R_{4a} は、 C_{1-4} アルキルである。これらの実施形態のうちのある種では、 R_{4a} は、メチルである。

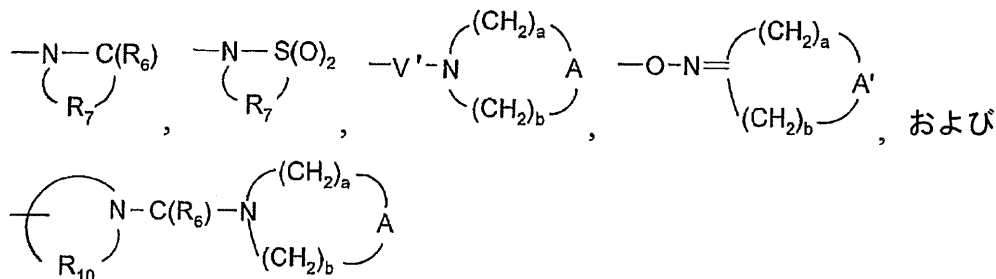
【 0 2 1 2 】

R_5 が存在する前記実施形態のうちいずれか 1 つを包含するある種の実施形態では、 R_5 は、

【 0 2 1 3 】

【 化 1 0 4 】

40

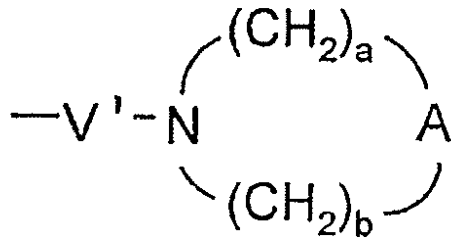


からなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、 R_5 は、

50

【 0 2 1 4 】

【 化 1 0 5 】



10

である。これらの実施形態のうちのある種では、V'は、-NH-C(O)-である。これらの実施形態のうちのある種では、Aは、-O-である。これらの実施形態のうちのある種では、aおよびbはそれぞれ、2である。

【 0 2 1 5 】

R₅が存在する前記実施形態のうちいずれか1つを包含するある種の実施形態では、R₅は、R_{5a}である。

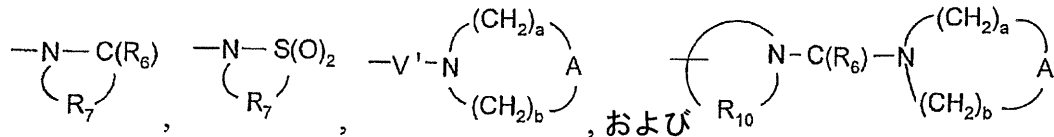
【 0 2 1 6 】

R_{5a}が存在する前記実施形態のうちいずれか1つを包含するある種の実施形態では、R_{5a}は、

20

【 0 2 1 7 】

【 化 1 0 6 】

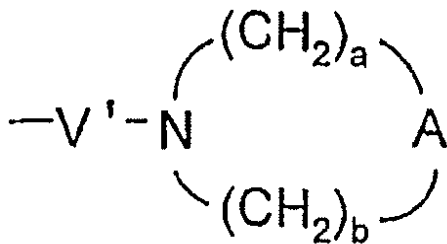


からなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、R_{5a}は、

【 0 2 1 8 】

【 化 1 0 7 】

30



である。これらの実施形態のうちのある種では、V'は、-NH-C(O)-である。これらの実施形態のうちのある種では、Aは、-O-である。これらの実施形態のうちのある種では、aおよびbはそれぞれ、2である。

40

【 0 2 1 9 】

ある種の実施形態では、R₁₁およびR₁₂は独立に、C₁₋₄アルキルであるか、R₁₁およびR₁₂はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、-O-、-N(C₁₋₄アルキル)-または-S-を含有してもよい5員または6員環を形成する。ある種の実施形態では、R₁₁およびR₁₂はそれぞれ、メチルである。

【 0 2 2 0 】

Xが存在する前記実施形態のうちいずれか1つを包含するある種の実施形態では、Xは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクリレンからなる群から選択され、ここで、アルキレン、アルケニレンおよびアル

50

キニレン基は、アリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンにより中断または停止されていてもよく、1個または複数の-O-基により中断されていてもよい。これらの実施形態のうちのある種では、Xは、C₂₋₆アルキレンである。これらの実施形態のうちのある種では、Xは、C₂₋₄アルキレンである。

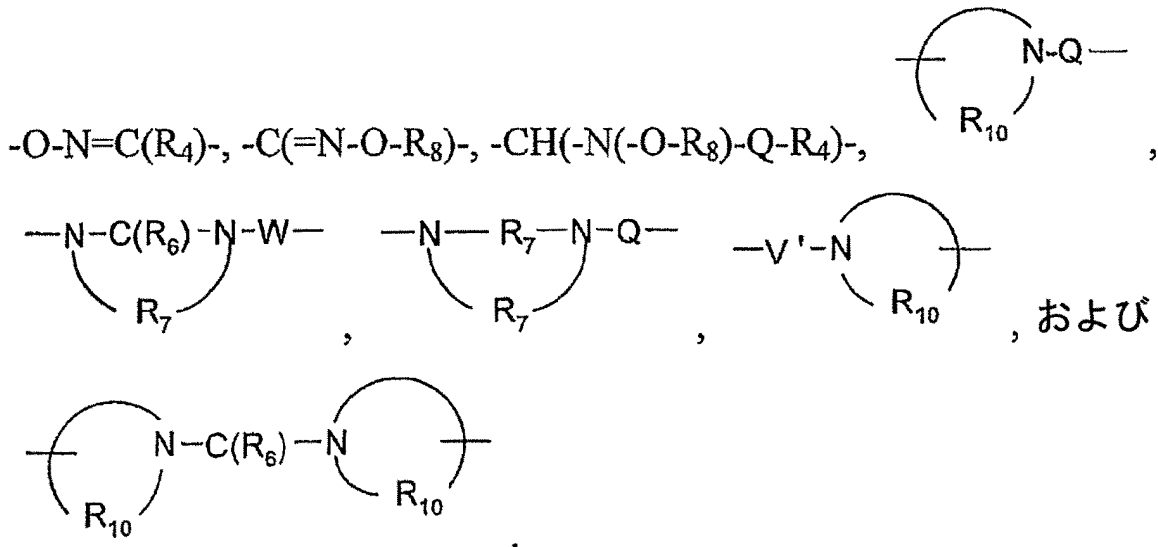
【0221】

Yが存在する前記実施形態のうちいずれか1つを包含するある種の実施形態では、Yは、-O-、-S(O)₀₋₂-、-S(O)₂-N(R₈)-、-C(R₆)-、-O-C(R₆)-、-O-C(O)-O-、-N(R₈)-Q-、-O-C(R₆)-N(R₈)-、-C(R₆)-N(OR₉)-、-O-N(R₈)-Q-、-O-N=C(R₄)-、-C(=N-O-R₈)-、-CH(-N(-O-R₈)-Q-R₄)-、

10

【0222】

【化108】



20

からなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、Yは、-S(O)₂-または-N(R₈)-Q-である。

【0223】

30

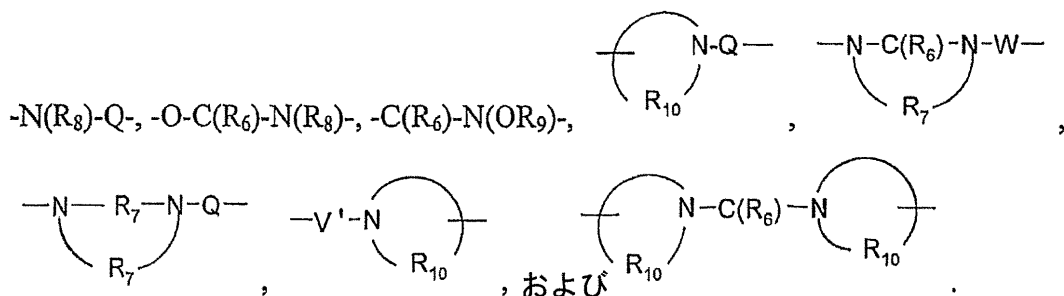
Yが存在する前記実施形態のうちいずれか1つを包含するある種の実施形態では、Yは、Y_aである。

【0224】

Y_aが存在する前記実施形態のうちいずれか1つを包含するある種の実施形態では、Y_aは、-O-、-S(O)₀₋₂-、-S(O)₂-N(R₈)-、-N(R₈)-Q-、-O-C(R₆)-N(R₈)-、-C(R₆)-N(OR₉)-、

【0225】

【化109】



40

からなる群から選択される。これらの実施形態のうちのある種では、Y_aは、-S(O)₂-または-N(R₈)-Q-である。

【0226】

本明細書で使用する場合、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」との用語お

50

よび「アルキ」との接頭語は、直鎖基および分枝鎖基の両方ならびに環式基、例えばシクロアルキルおよびシクロアルケニルを包含する。他に明示のない限り、これらの基は、1から20個の炭素原子を含有し、ここで、アルケニル基は、2から20個の炭素原子を含有し、アルキニル基は2から20個の炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、これらの基は、全部で10個までの炭素原子、8個までの炭素原子、6個までの炭素原子または4個までの炭素原子を有する。環式基は、単環式または多環式であってよく、好ましくは3から10個の環炭素原子を有する。例示的な環式基には、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、アダマンチルならびに置換および非置換ボルニル、ノルボルニルおよびノルボルネニルが包含される。

10

【0227】

他に明示のない限り、「アルキレン」、「アルケニレン」および「アルキニレン」は、前記で定義された「アルキル」、「アルケニル」および「アルキニル」基の二価形態を指している。「アルキレニル」、「アルケニレニル」および「アルキニレニル」との用語は、「アルキレン」、「アルケニレン」および「アルキニレン」がそれぞれ置換されている場合に使用される。例えば、アリールアルキレニル基は、アリール基が結合している「アルキレン」部分を含む。

【0228】

「ハロアルキル」との用語は、過フッ素化基を包含する、1個または複数のハロゲン原子により置換されている基を包含する。このことは、接頭語「ハロ-」を包含する他の基にも当てはまる。適切なハロアルキル基の例は、クロロメチル、トリフルオロメチルなどである。

20

【0229】

本明細書で使用される「アリール」との用語は、炭素環式芳香族環または環系を包含する。アリール基の例には、フェニル、ナフチル、ピフェニル、フルオレニルおよびインデニルが包含される。

【0230】

他に指示されていない限り、「ヘテロ原子」との用語は、原子O、S、またはNを指している。

【0231】

「ヘテロアリール」との用語は、少なくとも1個の環ヘテロ原子（例えばO、S、N）を含有する芳香族環または環系を包含する。いくつかの実施形態では、「ヘテロアリール」との用語は、2から12個の炭素原子、1から3個の環、1から4個のヘテロ原子ならびにヘテロ原子としてO、SおよびNを含有する環または環系を包含する。ヘテロアリール基の例には、フリル、チエニル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、イソインドリル、トリアゾリル、ピロリル、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、カルバゾリル、ベンゾオキサゾリル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、ナフチリジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、プリニル、キナゾリニル、ピラジニル、1-オキシドピリジル、ピラダジニル、トリアジニル、テトラジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルなどが包含される。

30

40

【0232】

「ヘテロシクリル」との用語は、少なくとも1個の環ヘテロ原子（例えばO、S、N）を含有する非芳香族環または環系を包含し、前記ヘテロアリール基の全飽和および部分飽和誘導体全てを包含する。いくつかの実施形態では、「ヘテロシクリル」との用語は、2から12個の炭素原子、1から3個の環、1から4個のヘテロ原子ならびにヘテロ原子としてO、SおよびNを含有する環または環系を包含する。例示的なヘテロシクリル基には、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロピラニル、キヌクリジニル、ホモピペリジニル

50

(アゼパニル)、1,4-オキサゼパニル、ホモピペラジニル(ジアゼパニル)、1,3-ジオキサニル、アジリジニル、アゼチジニル、ジヒドロイソキノリン-(1H)-イル、オクタヒドロイソキノリン-(1H)-イル、ジヒドロキノリン-(2H)-イル、オクタヒドロキノリン-(2H)-イル、ジヒドロ-1H-イミダゾリル、3-アザピシクロ[3.2.2]ノン-3-イルなどが包含される。

【0233】

「ヘテロシクリル」との用語は、二環式および三環式複素環系を包含する。このような環系には、縮合および/または架橋環ならびにスピロ環が包含される。縮合環には、飽和または部分飽和環に加えて、芳香族環、例えばベンゼン環も包含されうる。スピロ環は、1個のスピロ原子により結合されている2個の環および2個のスピロ原子により結合されている3個の環を包含する。

10

【0234】

「ヘテロシクリル」が窒素原子を含有する場合、ヘテロシクリル基の結合点は、窒素原子であってよい。

【0235】

「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」および「ヘテロシクリレン」との用語は、前記で定義された「アリール」、「ヘテロアリール」および「ヘテロシクリル」基の二価形態を指している。「アリーレニル」、「ヘテロアリーレニル」および「ヘテロシクリレニル」との用語は、「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」および「ヘテロシクリレン」がそれぞれ置換されている場合に使用される。例えば、アルキルアリーレニル基は、アルキル基が結合している「アリーレン」部分を含む。

20

【0236】

「5員から7員縮合飽和環」との用語は、環が縮合している結合を除き、完全に飽和している環を包含する。

【0237】

基(または置換基または変数)が、本明細書に記載の任意の式中に1回よりも多く存在している場合、明確に述べられていても述べられていなくても、それぞれの基(または置換基または変数)は独立に選択される。例えば、1個を超えるR'基が存在する場合、各R'基は独立に選択される。他の例では、式: $O(-C(O)-R_2)_2$ 中、各R₂基は、独立に選択される。

30

【0238】

本発明は、異性体(例えばジアステレオ異性体および鏡像異性体)、塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグなどを包含する任意のその薬学的に許容できる形態である本明細書に記載の化合物を包含する。特に、化合物が光学的に活性な場合、本発明は特に、化合物の各鏡像異性体、さらに鏡像異性体のラセミ混合物を包含する。「化合物」との用語は、明白に述べられているかいないかに関わらず、任意または全てのこのような形態を包含することを理解すべきである(時には「塩」が明白に述べられている)。

【0239】

化合物の調製

本明細書に記載の反応のより具体的な詳細を、次のスキームに関連して検討する。

40

【0240】

本発明のいくつかの実施形態を下記で、反応スキームIからIXにおいて記載する。個々の反応ステップのさらに詳細な記載に関しては、下記の実施例部分を参照のこと。出発原料は通常、Aldrich Chemicals(Milwaukee, Wisconsin, USA)などの商業的供給源から入手することができるか、当業者によく知られている方法を使用して容易に調製することができる(例えば、Louis F. FieserおよびMary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1~19, Wiley, New York(1967~1999年編); Alan R. Katritsky, Otto Meth-Cohn, Charles W. Rees, Comprehensive Organic Function

50

al Group Transformations, v1~6, Pergamon Press, Oxford, England (1995年); Barry M. Trost および Ian Fleming, Comprehensive Organic Synthesis, v.1~8, Pergamon Press, Oxford, England (1991年); または補足を包含する Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4版, Springer-Verlag 編, Berlin, Germany (Beilstein online database を介しても利用可能) に一般的に記載されている方法により調製することができる)。

【0241】

特定の出発原料および試薬が反応スキームに示されており、下記で検討されているが、当業者に知られている他の出発原料および試薬を代わりにして、様々な誘導体および/または反応条件を得ることもできる。加えて、下記に記載されている多くの方法を、この開示を考慮し、当業者によく知られている従来の方法を使用して、さらに綿密にすることもできる。

【0242】

本発明の方法を実施する際に、特定の官能基を、中間体で他の官能基を反応させている間に保護することが時には必要なことがある。このような保護の必要性は、特定の官能基の性質および反応ステップの条件に応じて変化する。適切なアミノ保護基には、アセチル、トリフルオロアセチル、tert-ブトキシカルボニル(Boc)、ベンジルオキシカルボニルおよび9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)が包含される。適切なヒドロキシ保護基には、アセチルおよびtert-ブチルジメチルシリル基などのシリル基が包含される。保護基およびその使用の一般的な記載に関しては、T.W. Greene および P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons, New York, USA, 1999年参照のこと。

【0243】

分離および精製の従来の方法および技術を使用して、下記の反応スキームに示されている化合物を単離することができる。このような技術には例えば、全てのタイプのクロマトグラフィー(高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、シリカゲルなどの一般的な吸着剤を使用するカラムクロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィー)、再結晶化および微分(液液)抽出技術が包含されうる。

【0244】

本発明の方法を、 R_A 、 R_B 、 R_1 、 R_2 、E および L が前記と同様に定義される反応スキーム I に示す。反応スキーム I のステップ(1)または(1a)では、式 V または I I の 3-ニトロピリジン、3-ニトロキノリンまたは 3-ニトロナフチリジンを還元して、それぞれ式 V I または I I I の 3-アミノピリジン、3-アミノキノリンまたは 3-アミノナフチリジンにする。いくつかの従来方法により、還元を実施することができる。例えば、炭素に担持されている白金またはランーニッケルなどの不均一系水素化触媒を使用する水素化により、反応を実施することができる。水素化は、室温で、Parr 装置中、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)などの適切な溶媒中で、簡便には実施することができる。さらに還元は、ホウ水素化ナトリウムおよび塩化ニッケル(II)からその場で調製されるホウ化ニッケルを使用して実施することができる。式 V または I I の化合物の適切な溶媒またはジクロロメタン/メタノールなどの溶媒混合物中の溶液を、メタノール中の過剰なホウ水素化ナトリウムおよび触媒量または化学量論的量の塩化ニッケル(II)の混合物に加えることにより、ホウ化ニッケル還元を簡便には実施する。反応は、室温で実施することができる。別法では、還元を、1相または2相の亜ジチオン酸ナトリウム還元を使用して実施することができる。Park, K.K.; Oh, C.H.; および Jung, W.K. (Tetrahedron Lett., 34, 7445~7446 頁(1993年))により記載された条件を使用して、周囲温度で、炭酸カリウムおよ

10

20

30

40

50

び二臭化エチルピオロゲン、ニヨウ化エチルピオロゲンまたは二臭化1,1'-ジ-n-オクチル-4,4'-ピピリジニウム存在下に、亜ジチオン酸ナトリウムを、ジクロロメタンおよび水の混合物中の式VまたはIIの化合物に加えることにより、亜ジチオン酸ナトリウム還元を簡便に実施することができる。

【0245】

多くの式VおよびIIの化合物が知られていて、他も、知られている方法により調製することができる。Eが水素であり、Lがクロロである式VおよびIIのキノリンおよび[1,5]ナフチリジンに関しては、米国特許第4689338号明細書(Gerster)および同第6194425号明細書(Gersterら)ならびにこれらに挙げられている参照文献を参照のこと。EおよびLがそれぞれクロロまたは-O-S(O)₂-R'である式IIのキノリン、テトラヒドロキノリンおよびピリジンは、Eがヒドロキシである式Vの化合物から調製することができる。例えば、米国特許第4988815号明細書(Andreら)、同第5395937号明細書(Nikolaidesら)、同第5352784号明細書(Nikolaidesら)、同第5446153号明細書(Lindstromら)および同第6743920号明細書(Lindstromら)ならびにこれらに挙げられている参照文献を参照のこと。Eがテトラゾロ環の一部であり、Lがクロロまたは-O-S(O)₂-R'である式VまたはIIのキノリンおよびナフチリジンでは、米国特許第6194425号明細書(Gersterら)および同第5741908号明細書(Gersterら)ならびにこれらに挙げられている参照文献を参照のこと。Eおよび/またはLがフェノキシである式IIの化合物は、Eおよび/またはLがクロロである式IIの化合物から、同第6743920号明細書(Lindstromら)に記載の方法を使用して調製することができる。Eが-N(Bn)₂である式IIの化合物は、Eが-O-S(O)₂-R'である式IIの化合物から、同第5395937号明細書(Nikolaidesら)および同第5352784号明細書(Nikolaidesら)に従い調製することができる。

【0246】

Eが水素である数種の式VIの化合物は、知られている化合物であり、それぞれの異性体変異の非置換および置換ピリジン、キノリンおよびナフチリジンを包含する。例えば、米国特許第6110929号明細書(Gersterら)およびそこに挙げられている参照文献参照のこと。さらに、いくつかの式IIIの化合物が知られている。例えば、3-アミノ-4-クロロキノリン、3-アミノ-4,5-ジクロロキノリンおよび3-アミノ-4,7-ジクロロキノリンが、Surreyら(Journal of the American Chemical Society, 73, 2413~2416頁(1951年))により調製されている。

【0247】

反応スキームIのステップ(2)または(3a)では、式VIまたはIIIの3-アミノピリジン、3-アミノキノリンまたは3-アミノナフチリジンを、カルボン酸またはその等価物と反応させて、それぞれ式VIIまたはIVのアミド置換化合物を得る。カルボン酸に対する適切な等価物には、酸無水物および酸ハロゲン化物が包含される。カルボン酸等価物の選択は、R₂に位置する所望の置換基により決定される。例えば、塩化ブチリルの使用は、R₂がプロピル基である化合物をもたらし、塩化エトキシアセチルの使用は、R₂がエトキシメチル基である化合物をもたらす。ジクロロメタン、アセトニトリルまたは1,2-ジクロロエタンなどの適切な溶媒中、場合によってトリエチルアミンなどの3級アミン、ピリジンまたは4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)の存在下に、式: R₂C(O)ClまたはR₂C(O)Brの酸ハロゲン化物を式VIまたはIIIの化合物と混合することにより、反応を簡便に実施することができる。反応は、低温、例えば0、室温または40から90などの高温で運転することができる。R₂が水素である化合物では、式VIまたはIIIの化合物を、例えば酢酸ジエトキシメチルまたは酢酸ギ酸無水物などのホルミル化剤と反応させることができる。いくつかの式VIIの化合物は知られており、例えば、米国特許第6110929号明細書(Gersterら)参照

10

20

30

40

50

のこと。

【0248】

反応スキームIのステップ(3)では、従来の活性化方法を使用して、式VIIの化合物中のヒドロキシ基を脱離基に変換して、式IVの化合物を得る。例えば、式VIIの化合物をオキシ塩化リン(III)と混合することにより、ヒドロキシ基からクロ基への変換を簡便に実施することができる。塩素化反応は、そのまま、またはN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジクロロメタン、アセトニトリル、1-メチル-2-ピロリジン(NMP)および1,2-ジクロロエタンなどの適切な溶媒中で実施することができる。反応は、室温または還流温度までの高温、例えば25 から120 の温度で実施することができる。塩素化剤の他の例には、例えば塩化チオニル、ホスゲン、塩化オキサリルおよび五塩化リンが包含される。他のハロゲン化剤には、オキシ臭化リン(III)、五臭化リン、塩化ジフェニルホスフィン酸および臭素の存在下のトリフェニルホスフィンが包含される。例えばスルホニルハロゲン化物またはスルホン酸無水物との反応により、式VIIの化合物中のヒドロキシ基をさらに、スルホン酸エステルに変換することもできる。適切なスルホン化剤には、塩化メタンスルホニル、メタンスルホン酸無水物、塩化トリフルオロメタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)、塩化ベンゼンスルホニル、ベンゼンスルホン酸無水物、塩化p-プロモベンゼンスルホニル、p-プロモベンゼンスルホン酸無水物、塩化p-トルエンスルホニル、p-トルエンスルホン酸無水物、塩化2-ニトロベンゼンスルホニルおよび塩化4-ニトロベンゼンスルホニルが包含される。スルホン化剤との反応は典型的には、塩基の存在下を実施する。好ましくは塩基は、トリエチルアミンなどの第3級アミンである。反応は、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン(THF)、DMFおよびNMPなどの適切な溶媒中で実施することができる。反応をさらに、反応のための塩基および溶媒の両方として使用することができるピリジン中で実施することができる。反応は、室温または溶媒の還流温度などの高温で実施することができる。好ましくは、反応温度はほぼ室温から90 以下である。反応スキームIのステップ(3)に関して記載されたこれらの方法をさらに、反応スキームIのステップ(2a)に示されているように、式VIの3-アミノピリジン、3-アミノキノリンまたは3-アミノナフチリジンを式IIIの化合物に変換するために使用することができる。

【0249】

反応スキームIのステップ(4)では、式IVのアミドを式： R_1NH_2 のアミンまたはその適切な塩と反応させて、式Iの1H-イミダゾ化合物を得る。反応は、そのまま、混合物を溶融するために必要な温度などの高温で実施することができる。反応はさらに、適切な溶媒中、高温で実施することができる。適切な溶媒には、メタノール、エタノール、トリフルオロエタノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール；水；アセトニトリル；NMPならびにトルエンが包含される。好ましい溶媒には、トリフルオロエタノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールが包含される。好ましくは、反応温度は80 以上および200 以下である。さらに好ましくは、反応温度は、180 以下である。さらに好ましくは、反応温度は110 から165 である。任意選択で、塩基を反応で使用することができる。適切な塩基には、トリエチルアミンが包含される。任意選択で、塩酸ピリジン、p-トルエンスルホン酸ピリジニウムまたはp-トルエンスルホン酸などの触媒を加えることができる。いくつかの式： R_1NH_2 のアミンでは、ある種の条件下に、非環化3-アミノ-4-アミノ中間体を単離することができる。次いで、トルエンなどの溶媒中、任意選択で塩酸ピリジンまたはp-トルエンスルホン酸ピリジニウムなどの触媒の存在下に加熱することによる後続のステップで、中間体を環化することができる。環化は、溶媒の還流温度などの高温で実施することができる。

【0250】

この反応に適している数多くの式： R_1NH_2 の第1級アミンが市販されており、他も

10

20

30

40

50

、知られている方法により調製することができる。例えば、米国特許第6451810号明細書(Colemanら)、同第6660747号明細書(Crooksら)、同第6683088号明細書(Crooksら)および同第6656938号明細書(Crooksら)、米国特許出願公開第2004/0147543号明細書(Haysら)および国際公開第2005/051317号明細書(Krepiskiら)の方法を参照のこと。

【0251】

いくつかの式： R_1NH_2 のアミンは、次の方法に従い製造することができる。いくつかの実施形態では、 R_1 は、1-ヒドロキシシクロアルキルメチル基である。エタノールまたはメタノールなどの適切な溶媒中、触媒量のナトリウムエトキシドまたは水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下にシクロペンタノンまたはシクロブタノンなどの環式ケトン

10

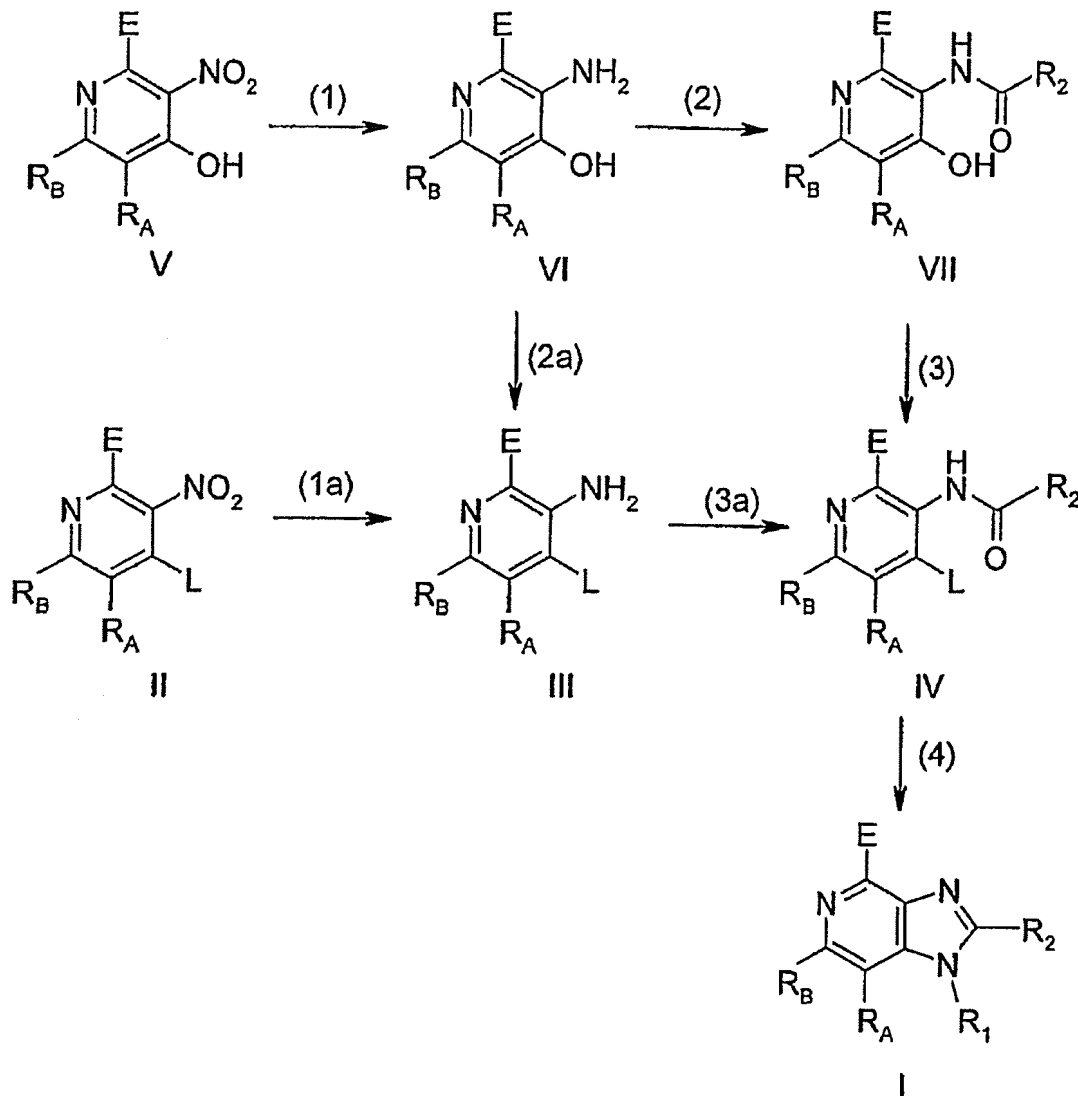
を過剰のニトロメタンと混合し、生じたニトロメチル置換化合物を、従来の不均一系水素化条件を使用して還元することにより、式： R_1NH_2 の対応するアミンを調製することができる。水素化は典型的には、炭素に担持されている水酸化パラジウム、炭素に担持されているパラジウムまたはラネーニッケルなどの触媒の存在下、エタノールなどの適切な溶媒中で実施する。ニトロメタンとの反応および還元は両方とも、室温で実施することができる。幅広い環式ケトン

を、商業的供給源から得ることができ、他も、知られている合成方法を使用して合成することができる。

【0252】

【化110】

反応スキーム I



【 0 2 5 3 】

Eの個性に応じて様々な方法を使用して、式Iの化合物を式Xの化合物に変換することができる。これらの方法の例を反応スキームIIからVに示す。

【 0 2 5 4 】

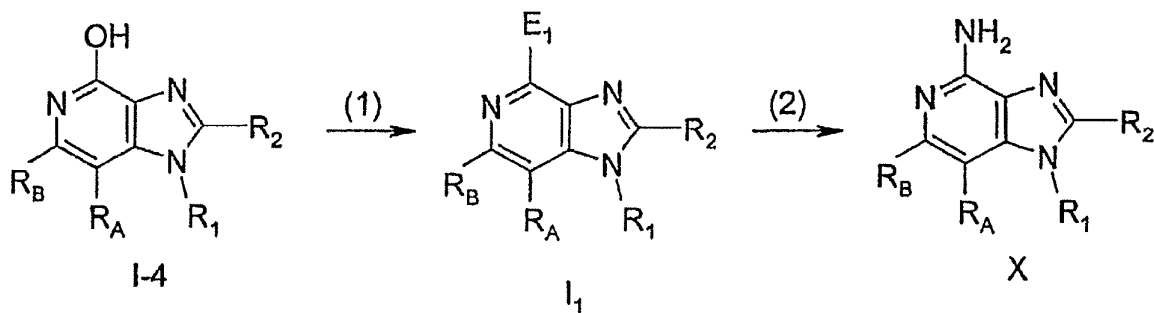
ある種の実施形態では、式I₁の化合物のアミノ化は反応スキームIIで示され、ここで、E₁は、ハロゲン、フェノキシまたは-O-S(O)₂-R'であり、R_A、R_B、R₁、R₂は、前記と同様に定義される。反応スキームIIのステップ(1)を使用して、Eがヒドロキシである式I-4の化合物を式I₁の化合物に変換することができる。反応スキームIIのステップ(3)およびステップ(2a)に記載されている方法のいずれか1つを使用することができる。式I₁の化合物と、アンモニアのメタノールなどの適切な溶媒中の溶液との組合せを加熱することにより、反応スキームIIのステップ(2)におけるアミノ化を簡便に実施することができる。さらに、酢酸アンモニウムまたは水酸化アンモニウムを式I₁の化合物と組み合わせて使用し、加熱することにより、アミノ化を実施することもできる。アミノ化を好ましくは、100以上、好ましくは125以上、さらに好ましくは140以上の温度で実施する。反応を好ましくは、200以下、さらに好ましくは170以下の温度で実施する。

10

【 0 2 5 5 】

【 化 1 1 1 】

反応スキームII



20

【 0 2 5 6 】

別法では、反応スキームIIIに示されているように、式I₁の化合物を2ステップで、式Xの化合物に変換することができ、ここで、R_A、R_B、R₁、R₂、E₁およびBnは、前記と同様に定義される。反応スキームIIIのステップ(1)を使用して、式I₁の化合物中のE₁基を式:HN(Bn)₂のアミンで置換すると、式I-6の化合物を得ることができる。式:HN(Bn)₂のアミンおよび式I₁の化合物を、トルエンまたはキシレンなどの適切な溶媒中、トリエチルアミンなどの塩基の存在下に混合し、溶媒の還流温度などの高温で加熱することにより、置換を簡便に実施することができる。反応スキームIIIのステップ(2)では、保護基を式I-6の化合物の4-アミンから除去して、式Xの化合物を得る。ある種の実施形態では、Parr装置で、炭素に担持されているパラジウムなどの適切な不均一系触媒を使用する水素化分解条件下に、エタノールなどの溶媒中で、脱保護を簡便に実施することができる。別法では、Bnがp-メトキシベンジルの場合、トリフルオロ酢酸および式I-6の化合物を混合し、室温で攪拌するか、50から70などの高温で加熱することにより、ステップ(2)を実施することができる。

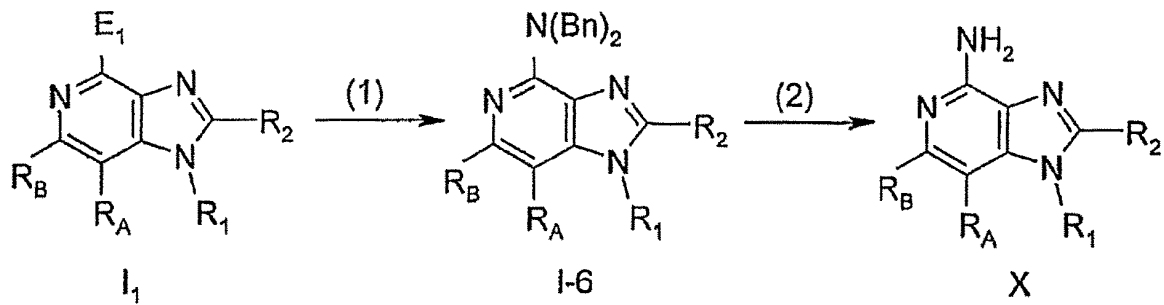
30

40

【 0 2 5 7 】

【化 1 1 2】

反応スキーム I I I



10

【 0 2 5 8 】

ある種の実施形態では、反応スキーム I V に示されているような酸化およびアミノ化により、E が水素である式 I の化合物を式 X₂ の化合物に変換することができ、ここで、R_{A 2} および R_{B 2} は一緒になって、縮合ベンゼン環または縮合ピリジン環を形成し、ここで、ベンゼン環またはピリジン環は、非置換であるか、1 個の R 基により置換されているか、1 個の R₃ 基により置換されているか、1 個の R 基および 1 個の R₃ 基により置換されており、R₁ および R₂ は前記と同様に定義される。反応スキーム I V のステップ (1) では、N - 酸化物を形成することができる従来の酸化剤を使用して、式 I - 2₂ の化合物を酸化し、式 X X₂ の 5 N - 酸化物にする。ジクロロメタンまたはクロロホルムなどの適切な溶媒中で 3 - クロロペルオキシ安息香酸を式 I - 2₂ の化合物と混合することにより、反応を簡便に実施する。反応を室温で実施することができる。別法では、過酢酸などの他の過酸を酸化剤として使用することもできる。過酢酸との反応は、エタノールなどの適切な溶媒中、50 から 60 などの高温で実施することができる。次いで、式 X X₂ の 5 N - 酸化物を反応スキーム I V のステップ (2) でアミノ化すると、式 X₂ の化合物が得られる。5 N - 酸化物をエステルに変換することにより活性化し、次いで、このエステルをアミノ化剤と反応させることにより、アミノ化を実施することができる。適切な活性化剤には、塩化ベンゼンスルホニル、塩化メタンスルホニルまたは塩化 p - トルエンスルホニルなどのアルキル - またはアリールスルホニル塩化物が包含される。適切なアミノ化剤には、例えば水酸化アンモニウムならびに炭酸アンモニウム、炭酸水素アンモニウムおよびリン酸アンモニウムなどのアンモニウム塩の形態のアンモニアが包含される。塩化 p - トルエンスルホニルを、水酸化アンモニウムと 5 N - 酸化物のジクロロメタンまたはクロロホルムなどの適切な溶媒中の溶液との混合物に加えることにより、反応を簡便に実施する。反応を室温で実施することができる。酸化およびアミノ化ステップは、ワンポット手順として、式 X X₂ の 5 N - 酸化物を単離することなく実施することができる。別法では、5 N - 酸化物をステップ (2) においてイソシアン酸エステルで処理することができ、ここで、イソシアン基は、加水分解的に活性な官能基に結合しており、生じた中間体の後続の加水分解により、式 X₂ の化合物が得られる。(i) イソシアン酸トリクロロアセチルなどのイソシアン酸エステルおよび 5 N - 酸化物のジクロロメタンなどの溶媒中の溶液を混合し、室温で攪拌して、分離可能なアミド中間体を得ることにより、2 ステップで反応を簡便に実施することができる。ステップ (i i) では、中間体のメタノール溶液を、ナトリウムメトキシドなどの塩基で室温で処理することができる。

20

30

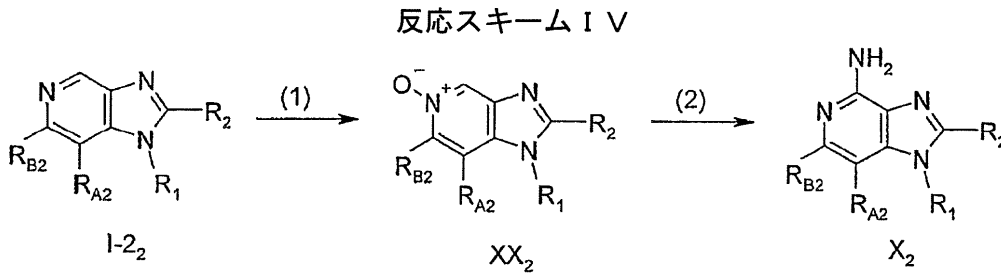
40

【 0 2 5 9 】

別法では、反応スキーム I のステップ (3) に記載されている方法のうちのいずれかを使用して、式 X X の 5 N - 酸化物を、E₁ がクロロである式 I₁ の化合物に変換することができる。次いで、反応スキーム I I に記載されている方法に従い、生じた 4 - クロロ化合物をアミノ化することができる。

【 0 2 6 0 】

【化 1 1 3】



【 0 2 6 1】

10

E が式 I の化合物中のピリジン窒素原子と結合して、縮合テトラゾロ環を形成している実施形態では、反応スキーム V に示されているように、テトラゾロ環を除去して、式 X の化合物を形成させることができ、ここで、R_A、R_B、R₁ および R₂ は前記と同様に定義され、Ph はフェニルである。反応スキーム V のステップ (1) では、式 I - 1 の化合物を、トリフェニルホスフィンと混合して、式 X X I の N - トリフェニルホスフィニル中間体を形成する。トリフェニルホスフィンとの反応は、トルエンまたは 1, 2 - ジクロロベンゼンなどの適切な溶媒中、窒素雰囲気下で加熱しながら、例えば還流温度で運転することができる。

【 0 2 6 2】

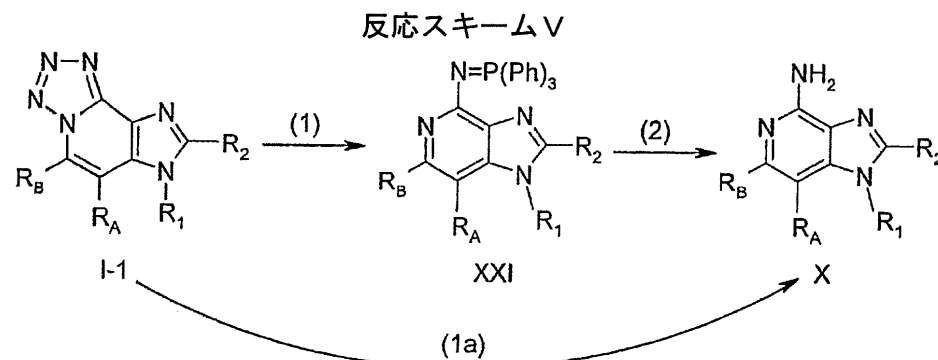
20

反応スキーム V のステップ (2) では、式 X X I の N - トリフェニルホスフィニル中間体を加水分解して、式 X の化合物を得る。加水分解は、当業者によく知られている一般的な方法により、例えば、低級アルコールまたはアルコール / 水溶液中、トリフルオロ酢酸、酢酸または塩酸などの酸の存在下に加熱することにより実施することができる。式 X の化合物はさらに、反応スキーム V のステップ (1 a) に示されているような別の経路を介して得ることもできる。ステップ (1 a) では、式 I - 1 の化合物から、テトラゾロ環を還元により除去して、式 X の化合物を得る。触媒および酸の存在下に、式 I - 1 の化合物を水素と反応させることにより、反応を実施することができる。周囲温度で、Parr 装置で、酸化白金 I V などの適切な触媒およびトリフルオロ酢酸または塩酸などの適切な酸を用いて、水素化を簡便に運転することができる。反応を、例えばエタノールなどの溶媒の存在下に実施することもできる。ステップ (1 a) を使用する場合、R_A および R_B が一緒になって縮合ベンゼン環または縮合ピリジン環を形成している式 I - 1 の化合物を、R_A および R_B が一緒になって、1 個の窒素原子を含有してもよい 5 員から 7 員縮合飽和環を形成している式 X の化合物に変換することができる。当業者であれば、アルケニル、アルキニルおよびアリール基などの還元可能な他の基がステップ (1 a) で還元されることを理解するであろう。

30

【 0 2 6 3】

【化 1 1 4】



40

【 0 2 6 4】

ある種の実施形態では、式 X_b の化合物を、反応スキーム V I に従って還元することができ、ここで、R_{A3} および R_{B3} は一緒になって、縮合ベンゼン環または縮合ピリジン

50

環を形成し、ここで、ベンゼン環またはピリジン環は非置換であるか、1個の R_b 基により置換されているか、1個の R_{3b} 基により置換されているか、1個の R_b 基および1個の R_{3b} 基により置換されており、 R_{A4} および R_{B4} は一緒になって、1個の窒素原子を含有してもよい5員から7員縮合飽和環を形成しており、ここで、縮合環は、非置換であるか、1個または複数の R_b 基により置換されており、 R_{1b} 、 R_{2b} 、 R_{3b} および R_b は、前記で定義された R_1 、 R_2 、 R_3 および R のサブセットであるが、これには、当業者が、反応の酸性水素化条件下に還元可能と認める置換基は含まれない。これらの可能な基には例えば、アルケニル、アルキニルおよびアリール基ならびにニトロ置換基を有する基が含まれる。

【0265】

10

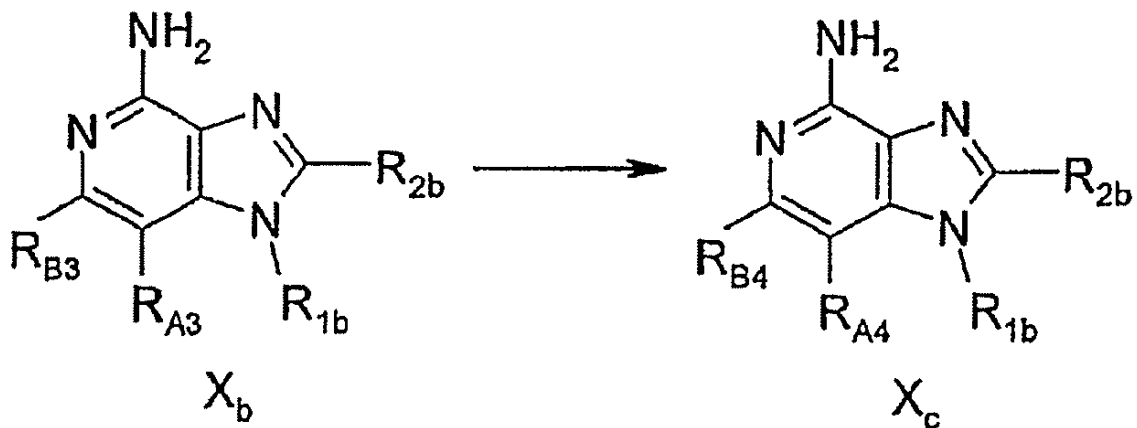
反応スキームVIに示されているように、式 X_b の1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンまたは1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミンを還元して、式 X_c の6,7,8,9-テトラヒドロキノリンまたはテトラヒドロナフチリジンにすることができる。反応スキームII、III、IVまたはVに記載されている方法に従い、式 X_b の化合物を調製することができる。不均一系水素化条件下に、酸化白金(IV)を式 X_b の化合物のトリフルオロ酢酸溶液に加え、反応を水素圧力下に置くことにより、反応を簡便に実施する。反応は、Parr装置で周囲温度で実施することができる。

【0266】

【化115】

20

反応スキームVI



30

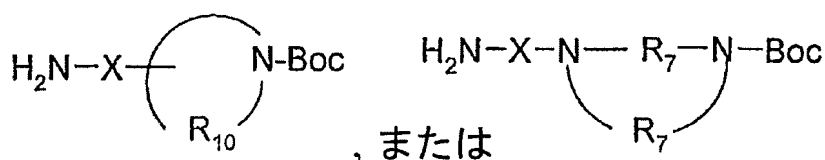
【0267】

いくつかの実施形態では、従来の合成方法を使用して、反応スキームIからVIに示されている化合物をさらに綿密にすることができる。反応スキームIのステップ(4)で使用されている式 R_1NH_2 のアミンは、tert-ブトキシカルボニル保護されているアミノ基などの保護されている官能基を含有してもよい。例えば、式 $Boc-N(R_8)-X-NH_2$ 、

40

【0268】

【化116】



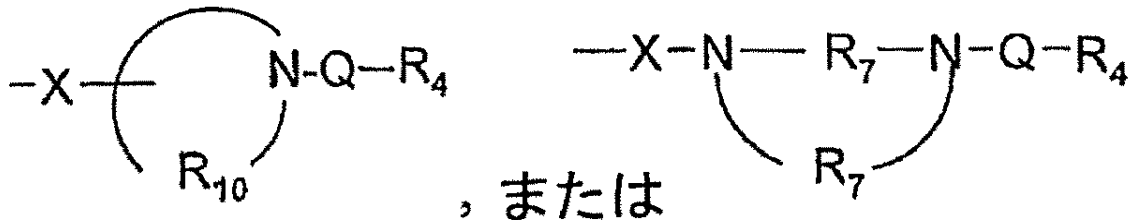
の保護されているジアミンは、市販されているか、知られている方法により調製することができる。例えば、米国特許第6660747号明細書(Crooksら)、同第668

50

3088号明細書(Crooksら)および同第6656938号明細書(Crooksら)およびCarceller, E.ら、J. Med. Chem., 39, 487~493頁(1996年)参照のこと。反応スキームIのステップ(4)に示されている環化ステップの後または反応スキームIIからVIに示されているステップの後に、保護基を除去して、例えばR₁基上のアミノ置換基を現すこともできる。この方法で導入されたアミノ基を、式: R₄C(O)Clの酸塩化物、式: R₄S(O)₂Clのスルホニル塩化物、式: (R₄S(O)₂)₂Oのスルホン酸無水物または式: R₄N=C=Oのイソシアヌ酸エステルと反応させて、R₁が-X-N(R₈)-Q-R₄、

【0269】

【化117】



である式Xの化合物を得ることもでき、ここで、X、R₄、R₇、R₈およびR₁₀は、前記と同様に定義され、Qは、-C(O)-、-SO₂-または-C(O)-NH-である。多数の酸塩化物、塩化スルホニル、スルホン酸無水物およびイソシアヌ酸エステルが市販されており、他も、知られている合成方法を使用して容易に調製することができる。酸塩化物、スルホニル塩化物、スルホン酸無水物またはイソシアヌ酸エステルと、アミノ置換化合物およびトリエチルアミンなどの塩基のジクロロメタンなどの適切な溶媒中の溶液を混合することにより、反応を簡便に実施することができる。反応は、室温で実施することができる。

【0270】

式: R₁NH₂のアミンはさらに、ケタール保護されているケトンなどの他の保護官能基を含有することもできる。例えば、国際公開第2005/051317号パンフレット(Krepiskiら)の実施例22で調製された2,2-ジメチル-3-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)プロピルアミンを、反応スキームIのステップ(4)で使用することができる。後で、ケタール保護基を従来の方法により除去すると、R₁が2,2-ジメチル-4-オキソペンチルである式IまたはXの化合物を得ることができる。

【0271】

式: H₂N-X-OHのアミノアルコールを反応スキームIのステップ(4)で使用することができ、後続のステップで、それぞれ米国特許第6664264号明細書(Dellariaら)および国際公開第WO2005/066169号パンフレット(BonkおよびDellaria)、国際公開第2005/018551号パンフレット(Kshirsagarら)、国際公開第2005/018556号パンフレット(Kshirsagarら)および国際公開第2005/051324号パンフレット(Krepiskiら)に記載されている方法を使用して、ヒドロキシ官能基を、R₁位に-X-S(O)₀₋₂-R₄、-X-S(O)₂-N(R₈)-R₄、-X-O-N(R₈)-Q-R₄、-X-O-N=C(R₄)-R₄、-X-CH(-N(-O-R₈)-Q-R₄)-R₄基を有する式IまたはXの化合物に変換することができる。

【0272】

ステップ(1)で使用されるアミンは、カルバジン酸tert-ブチルであってよく、R₁がBoc保護アミノ基である生じた式Iの化合物または後で変換された式Xの化合物を脱保護して、1-アミノ化合物またはそれらの塩(例えば塩酸塩)を得ることができる。式IまたはXの化合物の塩酸エタノール溶液中の溶液を還流で加熱することにより、脱

10

20

30

40

50

保護を実施することができる。R₁がアミノ基である生じた式IまたはXの化合物を、ケトン、アルデヒドまたはそれらの対応するケタールもしくはアセタールで酸性条件下に処理することができる。例えば、p-トルエンスルホン酸ピリジニウムもしくは酢酸などの酸または酸樹脂、例えばDOWEX W50-X1酸樹脂の存在下に、ケトンを、R₁がアミノ基である式IまたはXの化合物の塩酸塩のイソプロパノールまたはアセトニトリルなどの適切な溶媒中の溶液に加えることができる。反応を、高温で行うことができる。生じたイミンを還元して、R₁が-N(R₁')-Q-R₄である式IまたはXの化合物を得ることができ、ここで、Qは、結合である。還元は、室温で、ホウ水素化ナトリウムを用いて、適切な溶媒、例えばメタノール中で実施することができる。米国特許出願公開第2005/0054640号明細書の方法を使用する後続のステップで、ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルをさらに操作して、R₁が-N(R₁')-Q-R₄、-N(R₁')-X₁-Y₁-R₄または-N(R₁')-X₁-R_{5b}である他の式IまたはXの化合物を得ることができる。

10

【0273】

R₁位での他の転換を行うこともできる。例えば、米国特許第5389640号明細書(Gersterら)、同第6331539号明細書(Crooksら)、同第6451810号明細書(Colemanら)、同第6541485号明細書(Crooksら)、同第6660747号明細書(Crooksら)、同第6670372号明細書(Charlesら)、同第6683088号明細書(Crooksら)、同第6656938号明細書(Crooksら)、同第6664264号明細書(Dellariraら)、同第6677349号明細書(Griesgraber)および同第6664260号明細書(Charlesら)参照。

20

【0274】

いくつかの実施形態では、例えば、反応スキームIのステップ(2)または(3a)で使用されるカルボン酸等価物が保護もしくは未保護ヒドロキシ基または保護アミノ基を含む場合には、合成転換を、式IまたはXの化合物のR₂位で行うことができる。このタイプのいくつかのカルボン酸等価物は市販されており、他も、知られている合成法により調製することができる。R₂位に設置された保護ヒドロキシまたはアミノ基は、当業者によく知られている様々な方法により脱保護することができる。例えば、反応スキームIのステップ(2)または(3a)でメトキシ置換またはエトキシ置換カルボン酸等価物を使用することにより設置することができるメトキシアルキレニル基またはエトキシアルキレニル基の脱アルキル化により、ヒドロキシアルキレニル基をR₂位に簡便に導入する。ジクロロメタンなどの適切な溶媒中、0などの周囲以下の温度で、R₂がアルコキシアルキレニル基である式Iまたは式Xの化合物を三臭化ホウ素で処理することにより、脱アルキル化を実施することができる。次いで、生じたヒドロキシ基を酸化させて、アルデヒドまたはカルボン酸にするか、例えば塩化チオニルを使用してクロロ基またはトリフルオロメタンスルホン酸無水物を使用してトリフルオロメタンスルホネート基などの脱離基に変換することができる。次いで、生じた脱離基を、様々な求核基に置換することができる。アジ化ナトリウムを、アジド基を設置するための求核試薬として使用することができ、次いでこれを、不均一系水素化条件を使用して、アミノ基に還元することができる。R₂位のアミノ基を、従来の方法を使用してアミド、スルホンアミド、スルファミドまたは尿素に変換することができる。クロロまたはトリフルオロメタンスルホネート基などのR₂に位置する脱離基をさらに、炭酸カリウムなどの塩基の存在下に、第2級アミン、置換フェノールまたはメルカプタンで置換することもできる。R₂位に様々な基を設置するために使用されるこれらの方法および他の方法の例に関しては、米国特許第5389640号明細書(Gersterら)参照のこと。これらの合成転換は、合成の最後のステップとして、または反応スキームIIからVIに示されているステップの前に簡便に実施することができる。

30

40

【0275】

キノリン環がプロモ、ベンジルオキシまたはメトキシ置換基により置換されており、E

50

が水素である式 I I および V の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンは知られているか、米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 1 4 7 5 4 3 号明細書 (H a y s ら) および国際公開第 2 0 0 5 / 0 2 0 9 9 9 号パンフレット (L i n d s t r o m ら) に記載されている方法に従って製造することができる。これらの化合物を、反応スキーム I の方法に掛けて、式 I - 2₂ の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリンを用意し、次いでこれを、反応スキーム I V の方法に従って酸化およびアミノ化することができる。次いで、キノリン環がベンジルオキシまたはメトキシ基により置換されている化合物を、下記の反応スキーム V I I に示されているように、式 X X I I のヒドロキシ - 置換 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンに変換することができる。先行するパラグラフに記載されているように、三臭化ホウ素を用いて、メトキシ置換化合物の脱メチル化を実施することができる。別法では、メトキシ置換化合物を無水塩化ピリジニウムと共に、210 などの高温で加熱することにより、脱メチル化を実施することができる。国際公開第 2 0 0 5 / 0 2 0 9 9 9 号明細書 (L i n d s t r o m ら) に記載されているように、ベンジルオキシ基の除去を実施することができる。

10

【 0 2 7 6 】

次いで、1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンのさらなる合成綿密化を反応スキーム V I I に示されているように実施することができ、ここで、R_{3c} は、- R₄、- X - R₄、- X - Y - R₄、- X - Y - X - Y - R₄ または - X - R₅ であり、R_{3d} は、- O - R₄、- O - X - R₄、- O - X - Y - R₄、- O - X - Y - X - Y - R₄ または - O - X - R₅ であり、R_d は、ハロゲン、アルキル、アルケニル、トリフルオロメチルおよびジアルキルアミノからなる群から選択され、n は、0 または 1 であり、R₁ および R₂ は前記と同様に定義される。反応スキーム V I I のステップ (1) では、反応スキーム I のステップ (2 a) または (3) に記載されている方法のうちのいずれか 1 つに従い、式 X X I I の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンのヒドロキシ基を、トリフルオロメタンスルホネート (トリフラート) 基に変換することにより活性化させて、式 X X I I I の化合物を得る。

20

【 0 2 7 7 】

米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 1 4 7 5 4 3 号明細書 (H a y s ら) に記載されている方法のいずれかに従い、スズキカップリング、H e c k 反応、S t i l l e カップリングおよび S o n o g a s h i r a カップリングなどの知られているパラジウム触媒カップリング反応を使用して、反応スキーム V I I のステップ (2) を実施すると、式 X X I V の化合物を得ることができる。別法では、式 X X I I I の化合物中でトリフラート基の代わりにプロモ置換基が使用されている化合物をこの転換で使用することができる。スズキカップリングは、アリアルもしくはビニルボロン酸、それらの無水物またはボロン酸エステルを用いて実施する。H e c k 反応は、ビニル置換化合物を用いて実施する。S o n o g a s h i r a および S t i l l e カップリング反応は、アルキンを用いて実施することができ、これらのカップリングにより調製された任意の不飽和化合物を、アルケニレンまたはアルキニレン基の還元に掛けることができる。

30

【 0 2 7 8 】

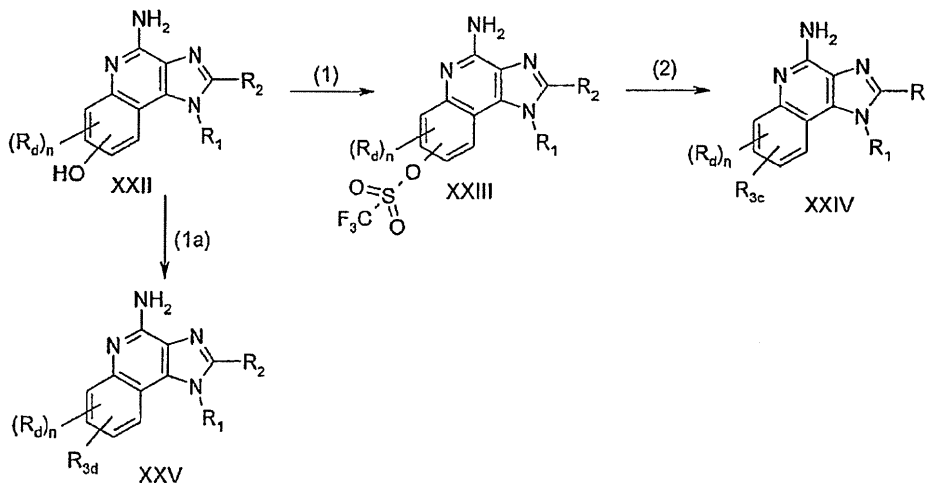
反応スキーム V I I のステップ (1 a) では、ウィリアムソン型エーテル合成を使用し、式 X X I I のヒドロキシ置換 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミンを式 X X V の化合物に変換する。国際公開第 2 0 0 5 / 0 2 0 9 9 9 号パンフレット (L i n d s t r o m ら) および国際公開第 2 0 0 5 / 0 3 2 4 8 4 号パンフレット (L i n d s t r o m ら) に記載されている方法を使用することができる。

40

【 0 2 7 9 】

【化 1 1 8】

反応スキーム V I I



10

【 0 2 8 0】

ある種の実施形態では、本発明の方法は、反応スキーム V I I I で示され、ここで、R_A、R_B、R₁、R₁₁、R₁₂、E および L は、前記と同様に定義される。反応スキーム V I I I のステップ (1) では、式 V I の 3 - アミノピリジン、3 - アミノキノリンまたは 3 - アミノナフチリジン を式 V I I I のイミドホルムアミドに変換する。式 V I の 3 - アミノピリジン、3 - アミノキノリンもしくは 3 - アミノナフチリジン またはこれらの塩を反応スキーム I のステップ (3) または (2 a) に記載されているハロゲン化剤またはスルホン化剤と、式：HC(O) - N(R₁₁)R₁₂ のホルムアルデヒドの存在下に混合することにより、反応を実施することができる。例えば、DMF、N,N - ジエチルホルムアミドおよび 1 - ホルミルピペリジンなど、いくつかの式：HC(O) - N(R₁₁)R₁₂ のホルムアルデヒドが市販されている。他のこの式のホルムアミドも、知られている方法により調製することができる。例えば、THF、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、tert - ブチルメチルエーテル、DMF、NMP、ジクロロメタン、トルエン、キシレン、メタノールおよびエタノールなどの適切な溶媒中で、アミンを、ギ酸および無水酢酸の混合物と混合することができる。反応は、室温で、室温未満で、約 0 の温度で、室温までまたは溶媒の還流温度までの高温で実施することができる。反応スキーム V I I I のステップ (1) は、ジクロロメタン、1,2 - ジクロロエタン、アセトニトリル、THF、トルエンおよび NMP などの溶媒中で実施してもよいし、いくつかの実施形態では、反応を過剰な DMF 中で実施することができる。反応は、室温で、0 以上の温度などの室温未満で、または溶媒の還流温度以下の温度などの高温で実施することができる。いくつかの実施形態では、反応温度は、40 以下である。いくつかの実施形態では、過剰の DMF 中、室温または 150 以下の温度などの高温で、式 V I の化合物をオキシ塩化リン (I I I) と混合することにより、反応スキーム V I I I のステップ (1) を実施することができる。いくつかの実施形態では、DMF を溶媒として使用してもよい。いくつかの実施形態では、反応温度は、15 から 30 である。

20

30

40

【 0 2 8 1】

いくつかの実施形態では、式 V I の 3 - アミノピリジン、3 - アミノキノリンまたは 3 - アミノナフチリジン から式 V I I I のイミドホルムアミドへの変換は、反応スキーム V I I I のステップ (1 a) および (2 a) または (1 b) および (2 b) などの 2 ステップで実施することができる。ステップ (1 b) および (2 a) は、反応スキーム I のステップ (3) または (2 a) に記載されている方法に従い、DMF 以外の溶媒中で実施することができる。反応スキーム V I I I のステップ (1) に記載されているように、ただし、ハロゲン化剤またはスルホン化剤の不在下に、ステップ (1 a) および (2 b) を実施することができる。

50

【 0 2 8 2 】

反応スキーム V I I I のステップ (3) では、式 V I I I のイミドホルムアミドを式：
 R_1NH_2 のアミンまたはその適切な塩と反応させて、式 I - H の 1 H - イミダゾ化合物
 を得る。反応は、そのまま、混合物を溶融するために必要な温度などの高温で実施するこ
 とができる。さらに反応は、適切な溶媒中、室温で、または高温で実施することができる
 。適切な溶媒には、メタノール、エタノール、トリフルオロエタノール、イソプロパノ
 ールおよび *tert* - ブタノールなどのアルコール；水；アセトニトリル；NMP；トルエ
 ン；ならびにテトラヒドロフランが包含される。好ましい溶媒には、トリフルオロエタノ
 ール、イソプロパノール、*tert* - ブタノールおよびアセトニトリルが包含される。好
 ましくは、反応温度は、250 以下である。反応は、200 以下の温度または180
 以下の温度で実施することができる。任意選択で、塩基を反応で使用することもできる
 。適切な塩基には、トリエチルアミンが含まれる。任意選択で、塩酸ピリジン、*p* - トル
 エンスルホン酸ピリジニウムまたは *p* - トルエンスルホン酸などの触媒を加えることが
 できる。

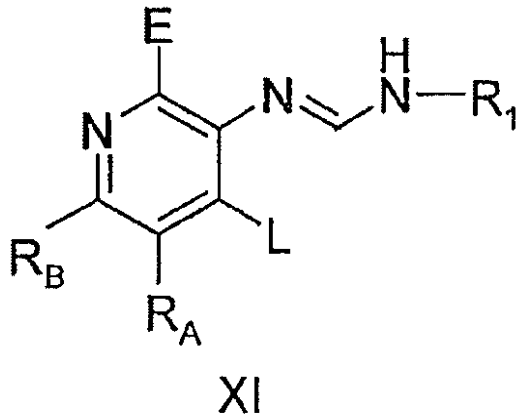
10

【 0 2 8 3 】

ある種の条件下では、式 X I のイミドホルムアミド中間体：

【 0 2 8 4 】

【 化 1 1 9 】



20

が反応スキーム V I I I のステップ (3) の間に形成されることがある。いくつかの実施
 形態では、式 X I の中間体を反応混合物から単離する。次いで、中間体を後続のステップ
 で環化することができる。任意選択で、先行するパラグラフに記載されているものなどの
 溶媒中、任意選択で、塩酸ピリジン、*p* - トルエンスルホン酸ピリジニウムまたは *p* - ト
 ルエンスルホン酸などの触媒の存在下に加熱することにより、環化を実施することができ
 る。好ましくは、環化反応温度は、250 以下である。環化は、200 以下の温度で
 または180 以下の温度で実施することができる。

30

【 0 2 8 5 】

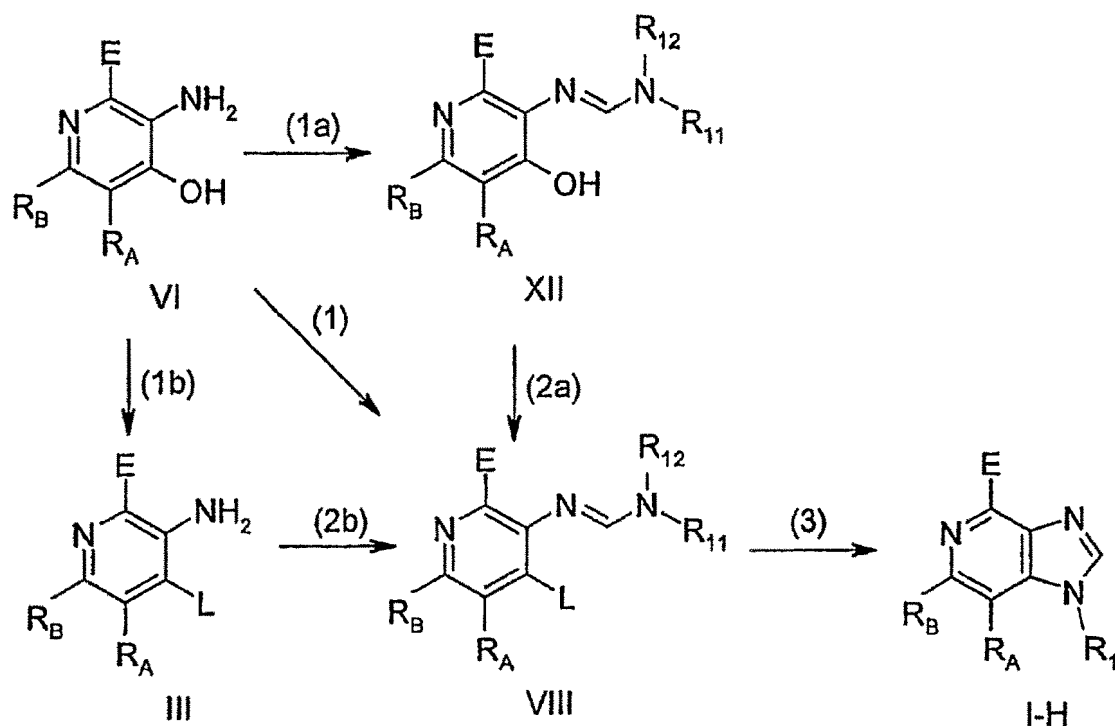
いくつかの実施形態では、反応スキーム V I I I のステップ (1) および (3) は、式
 V I I I の化合物を単離せずに、ワンポット手順として実施する。式： R_1NH_2 のアミン
 またはその適切な塩を、反応スキーム V I I I のステップ (1) からの反応混合物に直
 接加えることにより、方法を実施することができる。任意選択で、式： R_1NH_2 のアミン
 を加える前に、反応混合物を濾過することもできる。次いで、生じた混合物をステップ
 (3) の条件に掛けると、式 I - H の化合物を得ることができる。

40

【 0 2 8 6 】

【化120】

反応スキームVII I



【0287】

ある種の実施形態では、発明の方法は、反応スキームIXで示され、ここで、 R_A 、 R_B 、 R_1 、 E および L は前記と同様に定義される。反応スキームIXのステップ(1)では、式VIの3-アミノピリジン、3-アミノキノリンまたは3-アミノナフチリジンを式XIのイミドホルムアミドに変換する。反応スキームIXのステップ(1)は、反応スキームVII Iのステップ(1)に関して記載された条件下に、式： $HC(O)-N(R_{11})R_{12}$ の代わりに $HC(O)-NHR_1$ のホルムアミドを使用して実施することができる。いくつかの式： $HC(O)-NHR_1$ のホルムアミドは市販されている。他も、知られている方法により調製することができ、例えば、 $HC(O)-N(R_{11})R_{12}$ の調製に関する反応スキームVII Iのステップ(1)に記載されている任意の溶媒および条件を使用して、式： R_1NH_2 のアミンをギ酸および無水酢酸の混合物と混合することができる。別法では、水酸化ナトリウムの存在下、当業者に知られている条件下に、式： R_1NH_2 のアミンを、ギ酸メチル、ホルムアミドおよびクロロホルムなどの他のホルミル化剤と混合することができる。例えば、*J. Org. Chem.*、23、1032頁(1958年)、*J. Am. Chem. Soc.* 78、2467頁(1956年)、*J. Chem. Soc.*、858頁(1957年)、*J. Am. Chem. Soc.* 74、5619頁(1952年)および*Tetrahedron Lett.*、7、5頁(1959年)参照。式XIの化合物を、反応スキームIXのステップ(2)の前に反応混合物から単離することもできるし、ステップ(1)および(2)を、式XIの化合物を単離することなく実施することもできる。

30

40

【0288】

式XIのイミドホルムアミドを単離する場合、反応スキームIXのステップ(2)を使用して、式XIの化合物を環化し、式I-Hの化合物にすることができる。反応はそのまま、式XIの化合物を溶融するために必要な温度などの高温で実施することができる。さらに反応は、適切な溶媒中、室温で、または高温で実施することもできる。適切な溶媒には、メタノール、エタノール、トリフルオロエタノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール；水；アセトニトリル；NMP；ならびにトルエンが包

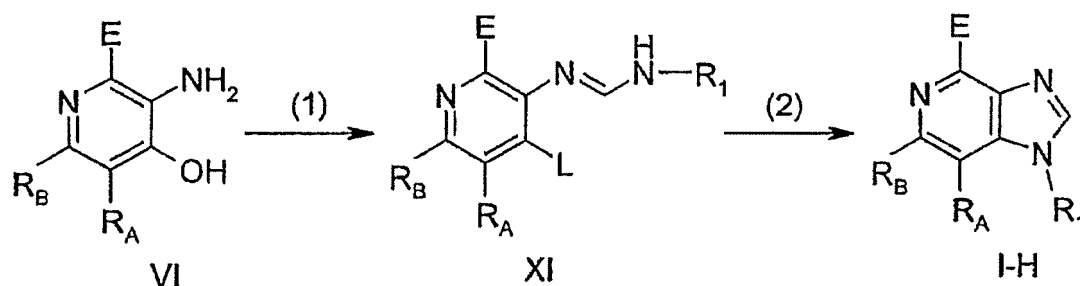
50

含まれる。好ましい溶媒には、トリフルオロエタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールおよびアセトニトリルが包含される。好ましくは、環化反応温度は、250以下である。環化は、200以下の温度または180以下の温度で実施することができる。任意選択で、塩基を反応で使用することもできる。適切な塩基には、トリエチルアミンが含まれる。任意選択で、塩酸ピリジン、p-トルエンスルホン酸ピリジニウムまたはp-トルエンスルホン酸などの触媒を加えることができる。

【0289】

【化121】

反応スキームIX



10

【0290】

Eの個性に応じて様々な方法を使用して、式I-Hの化合物を、R₂が水素である式Xの化合物に変換することができる。これらの方法の例は、R₂が水素である反応スキームIIからVに示されている。反応スキームVIおよびVIIの合成方法はさらに、R_{2b}およびR₂がそれぞれ水素である出発原料X_bおよびXXIIを使用して実施することができる。

20

【実施例】

【0291】

本発明の目的および利点を次の実施例でさらに詳述するが、これらの実施例に挙げられている特定の原料およびその量、さらに他の条件および詳細は、本発明を不当に限定するものと理解されるべきではない。

30

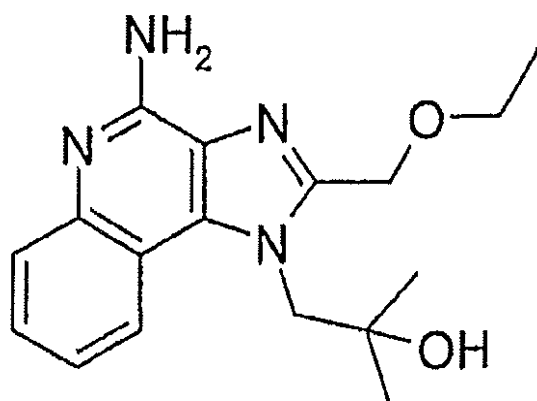
【0292】

(実施例1)

1-[4-アミノ-2-(エトキシメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール

【0293】

【化122】



40

パートA

トリエチルアミン(13.1 mL、94.1 mmol)を攪拌しながら、3-アミノ-

50

4 - クロロキノリン (Surreyら、Journal of the American Chemical Society、73、2413 ~ 2416頁 (1951年)) (11.2 g、62.7 mmol) のジクロロメタン (125 mL) 溶液に加えた。次いで、塩化エトキシアセチル (9.2 g、75 mmol) のジクロロメタン (35 mL) 溶液を滴加し、反応を室温で一晩攪拌した。液体クロマトグラフィー / 質量分析 (LC / MS) による分析により、出発原料の存在が示され、追加の塩化エトキシアセチル (2.3 g、19 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液を滴加した。反応を室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え、生じた混合物を室温で30分間攪拌した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) および水 (2 x 50 mL) で順次洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、N - (4 - クロロキノリン - 3 - イル) - 2 - エトキシアセトアミド 17.0 g が暗色のオイルとして得られ、これを放置すると結晶化した。

【0294】

パートB

N - (4 - クロロ - キノリン - 3 - イル) - 2 - エトキシアセトアミド (4.5 g、17 mmol)、1 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (2.3 g、26 mmol) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (150 mg、0.79 mmol) の混合物を、フッ素樹脂 (Teflon (登録商標)) でライニングされている圧力容器に入れ、125 に15時間加熱し、室温に冷却した。ジクロロメタン (150 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (25 mL) を加え、混合物を15分間攪拌した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 x 35 mL) および水 (25 mL) で順次洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、1 - [2 - (エトキシメチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール 4.6 g が暗茶色のオイルとして得られた。

$C_{17}H_{21}N_3O_2M + H^+$ での HRMS (ESI) 計算値: 300.1712、実測値 300.1713。

【0295】

パートC

1 - [2 - (エトキシメチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (0.98 g、3.3 mmol) のジクロロメタン (35 mL) 溶液を約 0 に冷却し、3 - クロロペルオキシ安息香酸 (純度約 77% の物質 1.1 g、5 mmol) を加えた。反応を 0 で10分間攪拌し、室温で3時間攪拌し、ジクロロメタン (50 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (35 mL) で希釈し、15分間攪拌した。水性層を分離し、ジクロロメタン (3 x 25 mL) で抽出し、合わせた有機フラクションを炭酸カリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、1 - [2 - (エトキシメチル) - 5 - オキシド - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール 0.96 g が茶色のオイルとして得られた。

$C_{17}H_{21}N_3O_3M + H^+$ での HRMS (ESI) 計算値: 316.1661、実測値 316.1664。

【0296】

パートD

1 - [2 - (エトキシメチル) - 5 - オキシド - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (0.96 g、3.0 mmol) のジクロロメタン (35 mL) 溶液を 0 に冷却し、イソシアン酸トリクロロアセチル (0.60 mL、5.0 mmol) を攪拌しながら加えた。反応を 0 で15分間攪拌し、次いで、室温で一晩攪拌した。メタノール (10 mL) を加え、混合物を15分間攪拌し、減圧下に濃縮した。残渣をメタノール (10 mL) に溶かし、ナトリウムメトキシド (メタノール中 25% w / w 溶液 0.25 mL) を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。LC / MS による分析により、反応が完了していないことが示され、追加のナトリウムメトキシド溶液 (1.0 mL) を加えた。反応を室温で一晩攪拌し、完了していないと決定し

10

20

30

40

50

た。塩酸（10% w/wを5 mL）を加え、混合物を1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（15 mL）および水酸化ナトリウム水溶液（50% w/wを10滴）を加え、反応を室温で一晩攪拌した。LC/MSによる分析により再び、反応が完了していないことが示された。水酸化カリウム（メタノール中0.5 Nの溶液を5 mL）を加え、反応混合物を環流で4時間加熱し、室温に冷却し、減圧下に濃縮した。残渣をジクロロメタン（75 mL）に溶かし、溶液を水（2×50 mL）で洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣（0.64 g）をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤1リットル当たり水酸化アンモニウム水溶液2 mLを含有するジクロロメタン中5%のメタノールで溶離）。生じた固体をメタノール/水から再結晶化させ、メタノールから3回、再結晶化させ、真空下に70℃で一晩乾燥させると、1-[4-アミノ-2-(エトキシメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オールが黄褐色の針状物として得られた、融点192~194℃。

MS (APCI) m/z 315 (M+H⁺); C₁₇H₂₂N₄O₂ M+H⁺でのHRMS (ESI) 計算値: 315.1821、実測値315.1819。

C₁₇H₂₂N₄O₂での分析計算値: C、64.95、H、7.05; N、17.82。実測値: C、64.94; H、6.94; N、17.74。

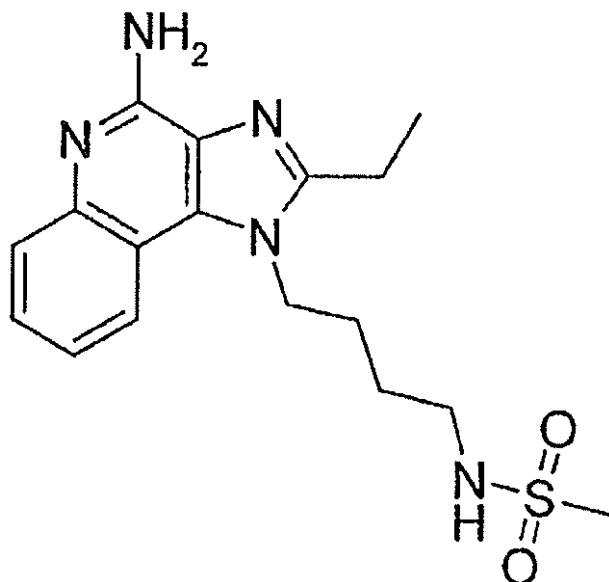
【0297】

(実施例2)

N-[4-(4-アミノ-2-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)ブチル]メタンсульホンアミドの調製

【0298】

【化123】



パートA

3-アミノ-4-クロロキノリン（5.0 g、28 mmol）およびトリエチルアミン（5.8 mL、42 mmol）のジクロロメタン（100 mL）溶液を約0℃に冷却した。次いで、塩化プロピオニル（2.8 g、31 mmol）のジクロロメタン（15 mL）溶液を、15分掛けて滴加し、反応を室温に加温し、一晩攪拌した。高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による分析により、出発原料の存在が示され、ジクロロメタン（5 mL）中の追加のトリエチルアミン（1.95 mL、14.0 mmol）および塩化プロピオニル（0.85 g、9.2 mmol）を加えた。反応を室温で一晩攪拌し、ジクロロメタン（100 mL）で希釈し、水、飽和炭酸ナトリウム水溶液、10% w/wの水酸化ナトリウム水溶液、飽和炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで順次洗浄し、硫酸マグネシウムおよび硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。生じた茶色の固

体 (8 . 1 g) をトルエンから再結晶化させると、N - (4 - クロロキノリン - 3 - イル) プロパンアミド 4 . 5 g がベージュの小板として得られた、融点 1 5 1 ~ 1 5 2 。

【 0 2 9 9 】

パート B

ガラスでライニングされた圧力容器中で、N - (4 - クロロキノリン - 3 - イル) プロパンアミド (3 . 3 g 、 1 4 m m o l) 、塩酸 N - (4 - アミノブチル) メタンスルホンアミド (米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 1 4 7 5 4 3 号明細書の実施例 1 9 9 参照、 3 . 1 4 g 、 1 5 . 5 m m o l) およびトリエチルアミン (3 . 9 m L 、 2 8 m m o l) のトリフルオロエタノール (3 5 m L) 中の溶液を 1 5 0 に 1 6 時間加熱し、室温に冷却した。揮発性物質を減圧下に除去し、生じたコハク色のペーストをジクロロメタンに溶かした。溶液を、希塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (2 x) およびブラインで順次洗浄し、硫酸マグネシウムおよび硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。生じたコハク色のシロップ (4 . 8 g) を温い酢酸プロピルから再結晶化させた。結晶を酢酸プロピルで洗浄すると、N - [4 - (2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) ブチル] メタンスルホンアミド 3 . 8 g が淡いコハク色の顆粒として得られた、融点 1 6 6 ~ 1 6 8 。

10

【 0 3 0 0 】

パート C

固体の 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (純度約 7 7 % の物質 2 . 7 g 、 1 3 m m o l) を少量ずつ、N - [4 - (2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) ブチル] メタンスルホンアミド (3 . 8 g 、 1 1 m m o l) のジクロロメタン (7 5 m L) 溶液に加えた。反応を室温で 5 時間攪拌した。HPLC による分析により、出発原料の存在が示され、追加の 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (0 . 5 g) を加えた。反応を室温で 1 時間攪拌し、水酸化アンモニウム (5 0 m L) を加えた。生じた混合物を室温で 1 5 分間激しく攪拌し、次いで、塩化 p - トルエンスルホニル (2 . 5 g 、 0 . 0 1 3 モル) を 1 回で加えた。混合物を室温で一晩激しく攪拌した。微細な固体が存在し、これを真空濾過により集め (3 . 4 g) 、エタノール (1 0 0 m L) から再結晶化させた。結晶を真空炉中、6 0 で 4 時間乾燥させると、N - [4 - (4 - アミノ - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) ブチル] メタンスルホンアミド 3 . 0 g が麦わら色の羽毛状結晶として得られた、融点 1 9 8 ~ 2 0 0 。

20

30

MS (APC I) m / z 3 6 2 (M + H) ⁺ ;

C₁₇H₂₃N₅O₂S での分析計算値 : C、5 6 . 4 9 ; H、6 , 4 1 ; N、1 9 . 3 7。実測値 : C、5 6 . 3 1 ; H、6 . 4 9 ; N、1 9 . 1 3。

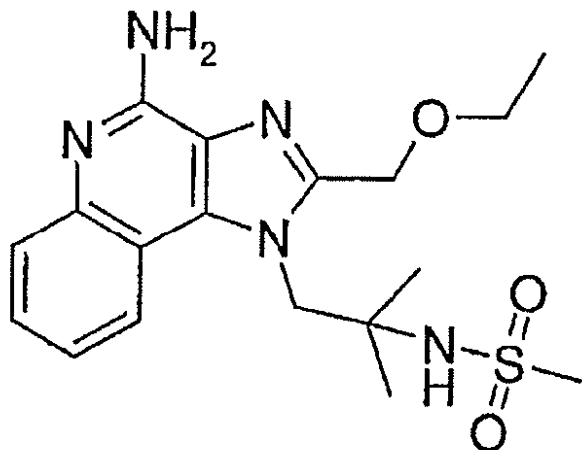
【 0 3 0 1 】

(実施例 3)

N - { 2 - [4 - アミノ - 2 - (エトキシメチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル] - 1 , 1 - ジメチルエチル } メタンスルホンアミド - 水和物の調製

【 0 3 0 2 】

【化 1 2 4】



10

パート A

1, 2 - ジアミノ - 2 - メチルプロパン (11.9 mL、113 mmol)、カルボン酸 tert - ブチルフェニル (42.1 mL、227 mmol) および無水エタノール (500 mL) の溶液を還流で窒素雰囲気下に 20.5 時間加熱した。揮発性物質を減圧下に除去し、残渣を水 (560 mL) に溶かした。塩酸 (1 N を 140 mL) を加えて、溶液を約 pH 3 に調節し、ジクロロメタン (2 × 1 L) で洗浄した。次いで、水酸化ナトリウム水溶液 (2 N を 70 mL) を加えて、水溶液を約 pH 12 に調節し、ジクロロメタン (5 × 800 mL) で抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮し、減圧下にさらに乾燥させると、2 - アミノ - 2 - メチルプロピルカルバミン酸 tert - ブチル 13.05 g が得られ、これを、他の運転からの物質と混合した。

20

【 0 3 0 3 】

パート B

2 - アミノ - 2 - メチルプロピルカルバミン酸 tert - ブチル (20.8 g、111 mmol) およびトリエチルアミン (23.2 mL、167 mmol) のジクロロメタン (125 mL) 溶液を - 9 に冷却した。メタンスルホン酸無水物 (21.25 g、122 mmol) のジクロロメタン (106 mL) 溶液を 50 分掛けて加え、その間、反応温度を 4 以下に維持した。添加の後に、反応を 30 分間攪拌し、ジクロロメタン (80 mL) で希釈し、ブライン (30 mL)、飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL)、10 % w/w 塩酸 (20 mL)、ブライン (10 mL)、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (20 mL) およびブライン (10 mL) で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮し、真空下に乾燥させると、2 - メチル - 2 - [(メチルスルホニル) アミノ] プロピルカルバミン酸 tert - ブチル が得られた。

30

【 0 3 0 4 】

パート C

塩化水素 (1, 4 - ジオキサン中 4 N の溶液 153 mL) を 0 に冷却し、攪拌した。パート B からの物質を少量ずつ加え、続いてエタノールですすいだ。反応を室温に加熱し、一晩攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をエタノールから 2 回濃縮し、真空下に乾燥させると、塩酸 N - (2 - アミノ - 1, 1 - ジメチルエチル) メタンスルホンアミド が得られた。

40

【 0 3 0 5 】

パート D

ガラスでライニングされた圧力容器中で、N - (4 - クロロキノリン - 3 - イル) - 2 - エトキシアセトアミド (2.0 g、7.6 mmol)、塩酸 N - (2 - アミノ - 1, 1 - ジメチルエチル) メタンスルホンアミド (2.16 g、10.7 mmol) およびトリエチルアミン (2.6 mL、19 mmol) のトリフルオロエタノール (30 mL) 中の

50

溶液を150 で16時間加熱した。HPLCによる分析により、出発原料の存在が示され、追加の塩酸N-(2-アミノ-1,1-ジメチルエチル)メタンスルホンアミド(0.5g)およびトリエチルアミン(0.3mL)を加えた。加熱をさらに16時間続けた。揮発性物質を減圧下に除去し、生じたコハク色のペーストをジクロロメタンに溶かした。溶液を、希塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸ナトリウム水溶液(2x)およびブラインで順次洗浄し、硫酸マグネシウムおよび硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。生じたコハク色のシロップ(4g)をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製すると、N-{2-(エトキシメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル}-1,1-ジメチルエチル}メタンスルホンアミド1.6gがコハク色のシロップとして得られた。

10

【0306】

パートE

固体の3-クロロペルオキシ安息香酸(純度約77%の物質1.1g、5mmol)を少量ずつ、N-{2-(エトキシメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル}-1,1-ジメチルエチル}メタンスルホンアミド(1.6g、4.2mmol)のジクロロメタン(30mL)溶液に加えた。反応を3時間室温で攪拌した。HPLCによる分析により、少量の出発原料の存在が示され、追加の3-クロロペルオキシ安息香酸(0.2g)を加えた。反応を室温で1時間攪拌し、水酸化アンモニウム(30mL)を加えた。生じた混合物を室温で15分間激しく攪拌し、次いで、塩化p-トルエンスルホン(0.97g、0.0051mol)を1回に加えた。反応混合物を室温で2時間激しく攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液(2x)およびブライン(1x)で順次洗浄し、硫酸ナトリウムおよび硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、コハク色のシロップが得られた。シロップをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し(ジクロロメタンで溶離)、続いて、酢酸プロピル(10mL/g)から再結晶化させると、黄褐色の固体0.8gが得られた。固体をエタノール(4mL)および水(2滴)から再結晶化させ、結晶を真空炉中、60 で4時間乾燥させると、N-{2-[4-アミノ-2-(エトキシメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]-1,1-ジメチルエチル}メタンスルホンアミド水和物0.55gが淡黄色の結晶として得られた、融点161~163。

20

MS(ESI)m/z392(M+H)⁺;

C₁₈H₂₅N₅O₃S·1.0H₂Oでの分析計算値:C、52.79;H、6.65;N、17.10。実測値:C、52.69;H、6.56;N、16.87。

30

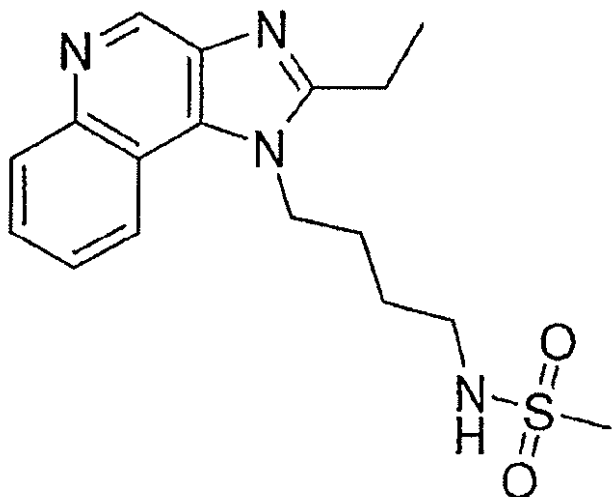
【0307】

(実施例4)

N-[4-(2-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)ブチル]メタンスルホンアミドの調製

【0308】

【化 1 2 5】



10

N - (4 - クロロキノリン - 3 - イル) プロパンアミド (0 . 1 g 、 0 . 4 m m o l)
 および塩酸 N - (4 - アミノブチル) メタンズルホンアミド (0 . 0 9 5 g 、 0 . 5 m m
 o l) の混合物をバイアル中に密閉し、125 で16時間加熱し、室温に冷却した。水
 を加え、炭酸ナトリウムを加えて、溶液を約pH10に調節した。水溶液をジクロロメタ
 ン (5 0 m L) で2回抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム
 および硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。HPLCおよび質量分析
 による分析により、N - [4 - (2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン -
 1 - イル) ブチル] メタンズルホンアミドが主な生成物である証拠が得られた。MS (A
 P C I) m / z 3 4 7 (M + H) ⁺。

20

【0309】

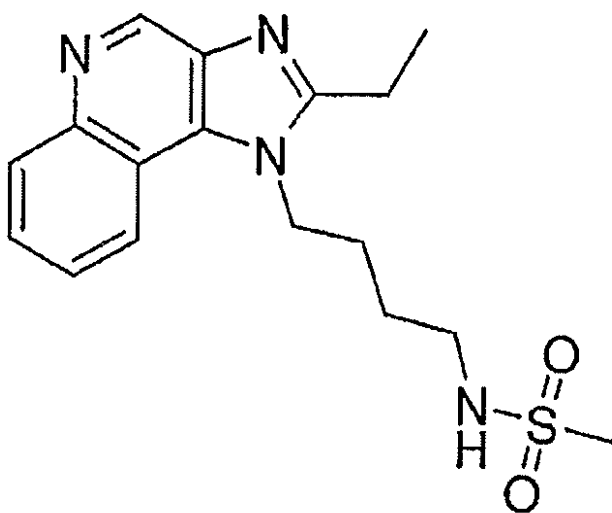
(実施例5および6)

N - [4 - (2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) ブチル
] メタンズルホンアミドの調製

【0310】

30

【化 1 2 6】



40

N - (4 - クロロキノリン - 3 - イル) プロパンアミド (0 . 0 5 g 、 0 . 2 m m o l)
) 、 塩酸 N - (4 - アミノブチル) メタンズルホンアミド (0 . 0 4 7 g 、 0 . 2 m m o
 l) およびトリエチルアミン (0 . 0 5 9 m L 、 0 . 4 0 m m o l) の下記に示されてい
 る溶媒中の溶液をバイアル中に密閉し、128 で48時間加熱した。HPLCによる分

50

析により、下記に示されているN-[4-(2-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)ブチル]メタンスルホンアミドとN-(4-クロロキノリン-3-イル)プロパンアミドとの比が示された。

【0311】

【表1】

実施例	溶媒	生成物:出発原料
5	tert-ブタノール	93:7
6	イソプロパノール	92:8

10

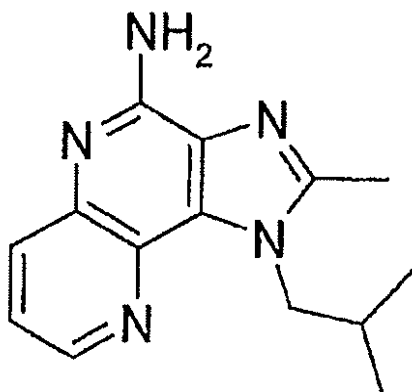
【0312】

(実施例7)

2-メチル-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミンの調製

【0313】

【化127】



20

パートA

Parr容器を窒素でフラッシュし、炭素に担持されている5%白金(1.1g)および水(5mL)を充填した。3-ニトロ[1,5]ナフチリジン-4-オール(22.0g、0.115mol)のトリエチルアミン(23.3g、0.230mol)および水(1.1L)溶液を加え、混合物を水素圧力(35psi、 2.4×10^5 Pa)下に3時間置き、次いでCELTフィルター材の層で濾過した。濾液を、75°Cでのフラッシュ蒸発により400mLの体積まで濃縮し、冷却した。固体が生じ、これを真空濾過により集めると、3-アミノ[1,5]ナフチリジン-4-オール(16.4g)が微細なマスタード色の粉末として得られた、融点315~320°C。

30

MS(ESI)m/z 162 (M+H)⁺。

【0314】

パートB

オキシ塩化リン(III)(47.0g、0.304mol)を30分掛けて、3-アミノ[1,5]ナフチリジン-4-オール(20.0g、0.124mol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(200mL)中の混合物に滴加し；添加の間、反応温度を10°Cから20°Cに維持した。添加が完了したら、反応を室温で3時間攪拌し、90°Cに15分間加熱し、室温に冷却した。水(150mL)および氷を加えたが、その間、温度を55°C未満に維持した。混合物を室温で30分間攪拌し、100°Cで3時間加熱し、室温に一晩冷却した。固体の炭酸ナトリウムおよび飽和炭酸ナトリウム水溶液を徐々に加えることにより、生じた黒色の溶液を塩基性にした。塩基性溶液をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムおよび硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下に濃縮すると、粘着性でコハク色のペーストが得られた。ペースト

40

50

を温かいジエチルエーテルで30分間粉碎し、生じた固体を真空濾過により集めると、4-クロロ[1,5]ナフチリジン-3-アミン(1.1g)が茶色の顆粒として得られた、融点188~190。

MS (ESI) m/z 180 (M+H)⁺。

【0315】

パートC

4-クロロ[1,5]ナフチリジン-3-アミン(4.0g、0.022mol)およびトリエチルアミン(4.6mL、0.033mol)の1,2-ジクロロエタン(80mL)溶液を3に冷却した。塩化アセチル(4.4g、0.056mol)の1,2-ジクロロエタン(5mL)溶液を5分掛けて滴加した。次いで、反応を還流で5時間加熱し、室温に冷却し、ジクロロメタン(100mL)で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液(2x)、水(1x)およびブライン(1x)で順次洗浄し、硫酸ナトリウムおよび硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、暗茶色の固体4.7gが得られた。固体をアセトニトリル(20mL)から再結晶化させ、2回の収穫で集めると、N-(4-クロロ[1,5]ナフチリジン-3-イル)アセトアミド(3.0g)が茶色の固体として得られた。

MS (ESI) m/z 222 (M+H)⁺。

【0316】

パートD

N-(4-クロロ[1,5]ナフチリジン-3-イル)アセトアミド(1.6g、0.073mol)およびイソブチルアミン(7.3mL、0.0722mol)の混合物を密閉バイアル中、120で一晩加熱し、室温に冷却し、水(100mL)および飽和炭酸ナトリウム水溶液(20mL)の溶液に加えた。沈殿物が形成された。混合物を室温で1.5時間攪拌し、沈殿物を真空濾過により集め、濾過用漏斗で乾燥させると、2-メチル-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン(1.45g)が灰色の粉末として得られた、融点110~111。

MS (APCI) m/z 241 (M+H)⁺。

パートE

固体の3-クロロペルオキシ安息香酸(純度約77%の物質1.8g、0.0078mol)を少量ずつ、2-メチル-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン(1.45g、0.0060mol)のジクロロメタン(30mL)溶液に加えた。反応を室温で3時間攪拌し、飽和炭酸ナトリウム水溶液(100mL)で洗浄した。水性フラクションをジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機フラクションをブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムおよび硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、2-メチル-1-(2-メチルプロピル)-5-オキシド-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン(1.3g)が黄色の固体として得られた。

MS (APCI) m/z 257 (M+H)⁺。

【0317】

パートF

塩化p-トルエンスルホニル(1.2g、0.0061mol)を、激しく攪拌されている2-メチル-1-(2-メチルプロピル)-5-オキシド-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン(1.3g、0.0051mol)、ジクロロメタン(25mL)および水酸化アンモニウム(17mL)の混合物に加えた。反応を室温で2時間激しく攪拌し、次いで、攪拌を停止し、層を2時間分離させた。沈殿物が形成し、これを真空濾過により集めると、アイボリー色の針状物0.9gが得られた。針状物をイソプロパノール(12mL)から再結晶化させ、集めた結晶を真空炉中、60で5時間乾燥させると、2-メチル-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミン(0.7g)が無色の針状物として得られた、融点227~229。

MS (ESI) m/z 256 (M+H)⁺ ;

C₁₄H₁₇N₅での分析計算値 ; C、65.86 ; H、6.71 ; N、27.43。
 実測値 : C、65.53 ; H、6.68 ; N、27.35。

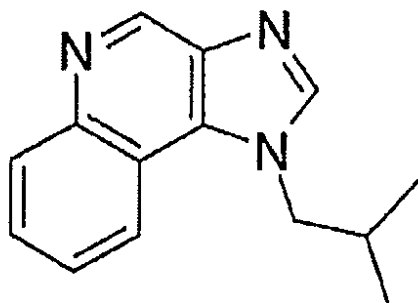
【0318】

(実施例8)

1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの調製

【0319】

【化128】



10

パートA

ギ酸(0.36 mL)を、攪拌しながら無水酢酸(0.8 mL)に徐々に加え、反応を室温で2.75時間攪拌し、次いで、3-アミノ-4-クロロキノリン(0.50 g、2.8 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に加えた。生じた混合物を室温で1時間攪拌した。固体が存在し、これを濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄すると、4-クロロキノリン-3-イルホルムアミド0.48 gがベージュ色の固体として得られた、融点175~177。

20

【0320】

パートB

4-クロロキノリン-3-イルホルムアミド(0.050 g、0.24 mol)およびイソブチルアミン(0.25 mL、2.4 mmol)の混合物を密閉バイアル中、110で一晩加熱し、室温に冷却した。ジクロロメタン(1 mL)および塩化アンモニウム水溶液(10% w/wを1 mL)を加えた。有機層を分離し、10% w/wの塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下に濃縮し、真空炉中、35で一晩乾燥させると、茶色の結晶固体41 mgが得られ、これをLC/MSにより分析すると、1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンおよび3-アミノ-4-クロロキノリンの混合物であることが判明した。

30

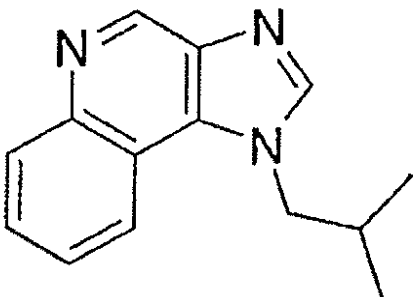
【0321】

(実施例9)

1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの調製

【0322】

【化129】



40

パートA

50

オキシ塩化リン(90 mL、0.97モル)を、塩酸3-アミノキノリン-4-オール(150 g、0.76モル)のDMF 500 mL中の攪拌されているスラリーに滴加した。混合物の温度は、添加の過程で約100 に上昇した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、DMFの約2/3を減圧下に除去した。次いで、混合物を濾過し、固体を乾燥させると、N'-(4-クロロキノリン-3-イル)-N,N-ジメチルイミドホルムアミド(118 g)が得られた、MS(ESI)m/z 234(M+H)⁺。

【0323】

パートB

ガラスバイアルに、N'-(4-クロロキノリン-3-イル)-N,N-ジメチルイミドホルムアミド(0.10 g、0.40 mmol)、イソブチルアミン(0.50 mL、5.4ミリモル)およびp-トルエンスルホン酸ピリジニウム(5 mg、0.02 mmol)を充填した。バイアルを鋼製圧力反応器の内部に入れ、容器を炉中、150 で15時間加熱した。室温に冷却した後に、液体クロマトグラフィー/質量分析により反応混合物を検査すると、反応が完了していないことが示されたので、容器を炉の内部に戻し入れ、175 で15時間加熱した。室温に冷却した後に、液体クロマトグラフィー/質量分析により反応混合物を検査すると、反応の主な生成物は1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンであることが示された、MS(ESI)m/z 226(M+H)⁺。

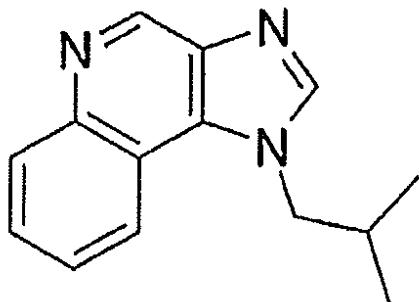
【0324】

(実施例10)

1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの調製

【0325】

【化130】



フラスコに、塩酸3-アミノキノリン-4-オール(1.0 g、5.1 mmol)、アセトニトリル20 mLおよびDMF 1.5 mLを充填した。オキシ塩化リン(0.7 mL、7.5 mmol)を攪拌されているスラリーに加えた。混合物を周囲温度で21時間攪拌した。混合物を濾過して固体を除去し、アセトニトリルですすいだ。濾液に、イソブチルアミン(2.5 mL、25.5 mmol)を加えた。加えると、発熱が観察され、溶液がスラリーになった。混合物をガラス製圧力容器に入れ、炉中、120 で3時間加熱した。室温に冷却した後、液体クロマトグラフィー/質量分析により反応混合物を検査すると、反応が大体完了したことが示された。スラリーを水50 mLおよびジクロロメタン50 mLに入れた。層を分離した。水性層をジクロロメタン25 mLで抽出し、これを、分離されたジクロロメタン層と合わせた。液体クロマトグラフィー/質量分析により合わせたジクロロメタン層を検査すると、主な生成物は1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンであることが示された、MS(ESI)m/z 226(M+H)⁺。硫酸マグネシウムで層を乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粘着性でコハク色の残渣0.17 g(15%)が得られた。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆)

9.24(s, 1H)、8.43(s, 1H)、8.35(m, 1H)、8.18(m, 1H)、7.74(m, 2H)、4.53(d, J=7.5 Hz, 2H)、2.22(m, 1H)、0.93(d, J=6.6 Hz, 6H); HRMS(ESI)C₁₄H₁₅N₃[M+H]⁺の計算値: 226.1344、実測値: 226.1352。

【 0 3 2 6 】

本明細書に挙げられている特許、特許文献および刊行物の全開示は、それぞれが個々に援用されるかのように、その全体が参照により援用される。本発明の範囲および意図から逸脱せずに、本発明の様々な変更および変化が、当業者には明らかであろう。本発明は、本明細書に記載されている実例的な実施形態および実施例により不当に制限されることを意図しないこと、このような実施例および実施形態は、単なる例として示されていて、本発明の範囲は、下記のように本明細書に記載されている請求項によってのみ制限されることを意図されていることを理解すべきである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 K 31/4375 (2006.01) A 6 1 K 31/4375
 A 6 1 P 37/02 (2006.01) A 6 1 P 37/02

- (72)発明者 ラリー アール . クレブスキー
 アメリカ合衆国 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7 ミネソタ州 セイント・ポール市 ポスト・オフィス・
 ボックス 3 3 4 2 7 3エム・センター内
- (72)発明者 グレゴリー ジェイ . マースザレック
 アメリカ合衆国 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7 ミネソタ州 セイント・ポール市 ポスト・オフィス・
 ボックス 3 3 4 2 7 3エム・センター内
- (72)発明者 ソンジャ エス . マッキー
 アメリカ合衆国 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7 ミネソタ州 セイント・ポール市 ポスト・オフィス・
 ボックス 3 3 4 2 7 3エム・センター内
- (72)発明者 ジョン エフ . ゲスター
 アメリカ合衆国 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7 ミネソタ州 セイント・ポール市 ポスト・オフィス・
 ボックス 3 3 4 2 7 3エム・センター内

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 国際公開第03/008421(WO, A1)
 国際公開第01/074821(WO, A1)
 特開平05-286973(JP, A)
 国際公開第2005/003065(WO, A1)
 国際公開第02/046194(WO, A1)
 国際公開第2005/066170(WO, A1)
 国際公開第2005/066169(WO, A1)
 国際公開第2005/076783(WO, A1)
 国際公開第2005/048933(WO, A1)
 国際公開第2005/051317(WO, A1)
 国際公開第2005/051324(WO, A1)
 国際公開第2005/94531(WO, A1)
 国際公開第04/92181(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D471/00-471/22
 A61K 31/33-33/44
 A61P 1/00-43/00
 CAplus(STN)
 CASREACT(STN)
 REGISTRY(STN)