

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5055136号  
(P5055136)

(45) 発行日 平成24年10月24日(2012.10.24)

(24) 登録日 平成24年8月3日(2012.8.3)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C07D 471/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 471/04	108Q
<b>A61K 31/4439</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 471/04	CSP
<b>A61K 31/5377</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/4439	
<b>A61K 31/496</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/5377	
<b>A61K 31/506</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/496	

請求項の数 6 (全 129 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-557126 (P2007-557126)  
 (86) (22) 出願日 平成18年2月23日 (2006.2.23)  
 (65) 公表番号 特表2008-531574 (P2008-531574A)  
 (43) 公表日 平成20年8月14日 (2008.8.14)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2006/006283  
 (87) 國際公開番号 WO2006/091671  
 (87) 國際公開日 平成18年8月31日 (2006.8.31)  
 審査請求日 平成21年2月16日 (2009.2.16)  
 (31) 優先権主張番号 60/655,981  
 (32) 優先日 平成17年2月24日 (2005.2.24)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 594197872  
 イーライ リリー アンド カンパニー  
 アメリカ合衆国 インディアナ州 462  
 85 インディアナポリス リリー コー  
 ポレイト センター (番地なし)  
 (74) 代理人 100068526  
 弁理士 田村 恒生  
 (74) 代理人 100100158  
 弁理士 鮫島 瞳  
 (74) 代理人 100087114  
 弁理士 斎藤 みの里  
 (74) 代理人 100126778  
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

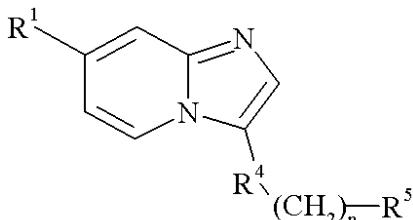
(54) 【発明の名称】 VEGF-R2阻害剤としてのイミダゾ(1,2-A)ピリジン化合物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(I)の化合物、又はその薬理学的に許容できる塩。

## 【化1】



10

(I)

(R¹は

(a) - (CH₂)₁ -₄ NR²R³基で任意に置換できる2-ピリドニル基であるか、  
又は

(b)フェニル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、N-オキソ-ピリジニル又はピリミジニル基であり、

全て任意に - (CH₂)₀ -₄ NR²R³、又はアミノ、ピロリジニル若しくはモルホニル基で任意に置換できるC₁-C₆アルキル基で置換できるか、

或いは、C₁-C₄アルコキシ、ハロ、(C₁-C₆アルキル)スルホニル、ニトロ、- 20

スルホニル ( $\text{C H}_2$ )<sub>0 ~ 4</sub> NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、及び - カルボニル ( $\text{C H}_2$ )<sub>0 ~ 4</sub> NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> からなる群から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換でき、

R<sup>2</sup> は水素又はヒドロキシ基で任意に置換できる C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル基であり、

R<sup>3</sup> は水素又はヒドロキシ、トリフルオロメチル又はピロリジニル基で任意に置換できる C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであるか、或いは、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及びそれらが結合する窒素原子が、ピペリジニル基、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルで任意に置換できるピペラジニル基、又はモルホリニル基を形成し、

R<sup>4</sup> はハロ、アミノ、メチル、トリフルオロメチル及びニトロ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換できるフェニル基であり、

R<sup>5</sup> は C(O)NHR<sup>6</sup>、OC(O)NHR<sup>6</sup>、NHC(O)CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、NHC(O)NHR<sup>6</sup> 又は C(S)NHR<sup>6</sup> であり、  
10

OC(O)NHR<sup>6</sup>、NHC(O)CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup> の場合、n は 0 ~ 4 であり、NHC(O)NHR<sup>6</sup>、及び C(O)NHR<sup>6</sup> 及び C(S)NHR<sup>6</sup> の場合、n は 1 ~ 4 であり、

R<sup>6</sup> は (a) 非置換テトラヒドロベンゾチアゾリル基であるか、或いは、

(b) フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イソキサゾリルであり、

いずれも独立に、ヒドロキシ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル若しくはモルホリニル基で任意に置換できる C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル基、ジメチルアミノカルボニル基で任意に置換できる C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル基、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジメチルアミノエトキシ、フェノキシ、トリル、ハロ、メチルスルホニル、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシエトキシ若しくはメチル基で任意に置換できる C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル基、3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル-アミノスルホニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラニルアミノカルボニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルカルボニル、モルホリニルカルボニル及びピペラジニルカルボニル基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換できる。 )  
20

#### 【請求項 2】

R<sup>5</sup> が C(O)NHR<sup>6</sup> である、請求項 1 記載の化合物。

#### 【請求項 3】

R<sup>1</sup> がフェニル、チエニル、チアゾリル又はピリジニル基であり、いずれも任意に - (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>)<sub>0 ~ 4</sub> NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、アミノ、ピロリジニル若しくはモルホリニル基で任意に置換できる C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル基、又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ、ハロ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)スルホニル、ニトロ、-スルホニル (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>)<sub>0 ~ 4</sub> NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、及び - カルボニル (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>)<sub>0 ~ 4</sub> NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> からなる群から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換できる、請求項 1 又は 2 記載の化合物。  
30

#### 【請求項 4】

請求項 1 から 3 のいずれか 1 項記載の化合物を含んでなる、感受性腫瘍の治療用に調整された医薬製剤。

#### 【請求項 5】

2-{2-フルオロ-4-[7-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル}-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミドである請求項 1 に記載の化合物又はその薬理学的に許容できる塩。  
40

#### 【請求項 6】

N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)フェニル]アセトアミドである請求項 1 に記載の化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は VEGF-R2 阻害剤及びその使用に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

不必要的血管形成は例えば網膜症、乾癬、慢性関節リウマチ、加齢黄斑変性(AMD)及び癌(固形癌)などの疾患に特徴的である(Folkman, Nature Med., 1, 27-31 (1995))。腫瘍が生存するためには血液供給を必要とするため、血管形成は癌病プロセスの一員となる重大な要素である(E. Ruoslahti, Nature Rev. Cancer, 2, 83-90 (2002))。従って、血管形成の抑制のための新規な薬品の開発は有望な癌治療方法につながる(R. Kerbel and J. Folkman, Nature Rev. Cancer, 2, 727-739 (2002))。腫瘍血管形成の阻害の他の可能な利点はこの方法では従来の化学療法で生じる中毒性副作用又は薬剤耐性の誘導特性が表れないということである(Judah Folkman, Endogenous Inhibitors of Angiogenesis, The Harvey Lectures, Series 92, pages 65-82, Wiley-Liss Inc., (1998)).

## 【0003】

血管形成プロセスに関与することを明らかにされているプロテインキナーゼの1つとし、VEGF-R2(血管内皮成長因子受容体2、別名KDR(キナーゼ挿入領域受容体))と呼ばれている成長因子受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバーが知られている。内皮細胞で主に発現するVEGF-R2は強力な血管形成成長因子VEGFと結合し、その細胞内キナーゼの活性化を通じて次のシグナル伝達を調節する。すなわち、VEGF-R2のキナーゼ活性の直接の阻害により、外生のVEGFの存在下でも、血管形成の減少をもたらすと考えられ(Strawnら、Cancer Research, 56, 3540-3545 (1996)を参照)、またそのことはシグナル伝達を調節できないVEGF-R2変異体によっても示されている(Millauerら、Cancer Research, 56, 1615-1620 (1996))。癌薬物治療の標的としてのVEGF-R2の重要性に関し、最近の研究において更に示唆されており(S. Rafiら、Nature Rev. Cancer, 2, 826-835 (2002)、Y. Shakedら、Cancer Cell, 7, 101-111 (2004))、そこでは血管形成及び腫瘍の成長にも関与しうる、骨髄から派生した循環内皮前駆体細胞でVEGF-R2が発現することが示されている。更に、VEGF-R2はVEGFの血管形成活動を調節する以外には成人体内における機能を有しないと考えられている。

## 【0004】

VEGF-R2のキナーゼ活性を阻害する化合物を用いて血管形成を治療することが提唱されている。例えば、国際公開第97/34876号ではVEGF-R2の阻害剤である特定のシンノリン誘導剤を開示しており、異常な血管形成及び/又は血管浸潤の増加を伴う疾患状態(例えば糖尿病(高血糖))、乾癬、慢性関節リウマチ、カポージ肉腫、血管腫、急性及び慢性ネフロパシ、アテローム、動脈再狭窄、自己免疫疾患、急性炎症、網膜血管増殖を伴う眼性疾患及び癌の治療に有用であることを教示している。

## 【0005】

更に、国際公開第03/092595号ではチロシンキナーゼシグナル伝達を阻害、制御する及び/又は調節する特定のイミダゾ[1,2-a]ピリジニル化合物が開示されている。

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0006】

しかしながら、プロテインキナーゼの有効な阻害剤に対するニーズが未だ存在する。

## 【0007】

本発明ではVEGF-R2を阻害し、それによりさまざまな型の癌の治療など、VEGF-R2が媒介する或いはVEGF-R2に依存する疾患の治療に有用である新規なイミダゾ[1,2-a]ピリジニル化合物を提供する。

10

20

30

40

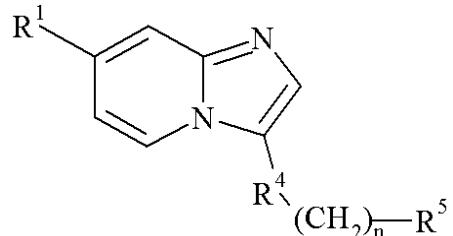
50

## 【課題を解決するための手段】

## 【0008】

本発明は式Iの化合物を提供する。以下の式(I)の化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

## 【化1】



10

式中、R<sup>1</sup>(a)は-(CH<sub>2</sub>)<sub>1~4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>基で任意に置換できる2-ピリドニル基であるか、又は(b)フェニル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、N-オキソ-ピリジニル又はピリミジニル基であり、全て任意に-(CH<sub>2</sub>)<sub>0~4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、又はアミノ、ピロリジニル若しくはモルホリニル基で任意に置換できるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基で置換できるか、又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)スルホニル、ニトロ、-スルホニル(CH<sub>2</sub>)<sub>0~4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、及びカルボニル(CH<sub>2</sub>)<sub>0~4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>からなる群から独立に選択される1~2個の置換基で置換でき、R<sup>2</sup>は水素又はヒドロキシ基で任意に置換できるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基であり、R<sup>3</sup>は水素又はヒドロキシ、トリフルオロメチル又はピロリジニル基で任意に置換できるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであるか、又はR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びそれらが結合する窒素原子が、ピペリジニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルによって任意に置換できるピペラジニル基、又はモルホリニル基を形成し、R<sup>4</sup>はハロ、アミノ、メチル、トリフルオロメチル及びニトロ基からなる群から選択される1~3個の置換基で任意に置換できるチアゾリル、ピリジニル又はフェニル基であり、R<sup>5</sup>はC(O)NHR<sup>6</sup>、OC(O)NHR<sup>6</sup>、NHC(O)CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、NHC(O)NHR<sup>6</sup>又はC(S)NHR<sup>6</sup>であり、OC(O)NHR<sup>6</sup>、NHC(O)CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>の場合nは0~4であり、NHC(O)NHR<sup>6</sup>及びC(O)NHR<sup>6</sup>及びC(S)NHR<sup>6</sup>の場合nは1~4であり、R<sup>6</sup>は(a)非置換テトラヒドロベンゾチアゾリル基であるか、又は(b)フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアシアゾリル、イソキサゾリルであり、いずれも独立に、ヒドロキシ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル若しくはモルホリニル基で任意に置換できるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ジメチルアミノカルボニル基によって任意に置換できるC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジメチルアミノエトキシ、フェノキシ、トリル、ハロ、メチルスルホニル、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シアノ基、又はヒドロキシ、メトキシ、メトキシエトキシ若しくはメチル基で任意に置換できるC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル基、3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル-アミノスルホニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラニルアミノカルボニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルボニル、モルホリニルカルボニル及びピペラジニルカルボニル基からなる群から選択される1~3個の置換基で任意に置換できる。

20

【0009】

更に本発明はかかる処置を必要とする哺乳類にVEGF-R2を阻害する量の式Iの化合物又はその薬理学的に許容できる塩を投与することを含んでなる、哺乳類のVEGF-R2の阻害方法を提供する。

30

## 【0010】

更に本発明はかかる処置を必要とする哺乳類にVEGF-R2を阻害する量の式Iの化合物又はその薬理学的に許容できる塩を投与することを含んでなる、血管形成の抑止方法を提供する。

## 【0011】

40

50

更に本発明はかかる処置を必要とする哺乳類に VEGF - R2 を阻害する量の式 I の化合物又はその薬理学的に許容できる塩を投与することを含んでなる、哺乳類の感受性腫瘍の処置方法を提供する。

**【0012】**

本発明はまた、哺乳類の高血糖、乾癬慢性関節リウマチ、カボージ肉腫、血管腫、急性及び慢性ネフロパシ、アテローム、動脈再狭窄、自己免疫疾患、急性炎症及び網膜血管増殖を伴う眼性疾患などの多くの疾患状態の処置方法であって、かかる処置を必要とする哺乳類に VEGF - R2 を阻害する量の式 I の化合物又はその薬理学的に許容できる塩を投与することを含んでなる処置方法を提供する。

**【0013】**

10

本発明はまた、式 I 又はその薬理学的に許容できる塩の化合物及び 1 つ以上の薬理学的に許容できる添加剤を含んでなる医薬製剤を提供する。

**【0014】**

本発明はまた、VEGF - R2 の抑制用の薬剤の製造への、式 I の化合物又はその薬理学的に許容できる塩の使用を提供する。

**【0015】**

本発明はまた、血管形成の抑止用の薬剤の製造への、式 I の化合物又はその薬理学的に許容できる塩の使用を提供する。

**【0016】**

本発明はまた、感受性腫瘍の処置用の薬剤の製造への、式 I の化合物又はその薬理学的に許容できる塩の使用を提供する。

20

**【0017】**

本発明はまた、高血糖、乾癬、慢性関節リウマチ、カボージ肉腫、血管腫、急性及び慢性ネフロパシ、アテローム、動脈再狭窄、自己免疫疾患、急性炎症及び網膜血管増殖を伴う眼性疾患からなる群から選択される多くの疾患状態の処置用の薬剤の製造への、式 I の化合物又はその薬理学的に許容できる塩の使用を提供する。

**【発明を実施するための最良の形態】**

**【0018】**

上記の式において使用する一般的な化学用語はそれらの通常の意味を有する。例えば「C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル」という用語にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、ペンチル、イソペンチル及びヘキシリル部分などの直鎖及び分岐アルキル基が含まれる。「C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル」という用語にはエチレニル、プロピレニル、イソプロピレニル、ブチレニル、イソブチレニル、sec - ブチレニル、tert - ブチレニル、ペンチレニル、イソペンチレニル及びヘキシレニル部分などの直鎖及び分岐アルキレン基が含まれる。「C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル」という用語にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシリル部分などが含まれる。「C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ」という用語にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ及びヘキソキシ基が含まれる。「ハロ」という用語はクロロ、ブロモ、フルオロ又はヨードを意味する。「(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)スルホニル」という用語はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基で置換されたスルホニル基を意味する。

30

**【0019】**

「哺乳類」の用語は皮膚の体毛の存在を特徴とし、メスが幼児を養うために乳腺で乳を産生する、哺乳類として区分されるあらゆる温血脊椎動物（最も好ましくはヒト）を意味する。

**【0020】**

「感受性腫瘍」という用語はその生存、成長又は転移が VEGF - R2 に依存する腫瘍と定義される。

**【0021】**

式 I の化合物の全てが有用な VEGF - R2 の阻害剤であるが、特に以下の態様の化合

40

50

物が好ましい。

そのような好ましい態様を以下のパラグラフに記載する。

- a ) R<sup>1</sup> はピリジニル基である。
- b ) R<sup>1</sup> はピリジン - 2 - イル基である。
- c ) R<sup>1</sup> はピリジン - 4 - イル基である。
- d ) R<sup>1</sup> は置換されたピリジニル基である。
- e ) R<sup>1</sup> は置換されたピリジン - 2 - イル基である。
- f ) R<sup>1</sup> は置換されたピリジン - 4 - イル基である。
- g ) R<sup>1</sup> は 2 - モルホリニルプロピル基で置換されたピリジニル基である。 10
- h ) R<sup>1</sup> はチエニル基である。
- i ) R<sup>1</sup> はチエン - 2 - イル基である。
- j ) R<sup>1</sup> はチエン - 3 - イル基である。
- k ) R<sup>1</sup> はフェニル基である。
- l ) R<sup>1</sup> はメチルスルホニルフェニル基である。
- m ) R<sup>4</sup> はフェニル基である。
- n ) R<sup>4</sup> は置換されたフェニル基である。
- o ) R<sup>4</sup> はハロフェニル基である。
- p ) R<sup>4</sup> はクロロフェニル基である。
- q ) R<sup>4</sup> は 2 - クロロフェニル基である。 20
- r ) R<sup>4</sup> はフルオロフェニル基である。
- s ) R<sup>4</sup> は 2 - フルオロフェニル基である。
- t ) n は 0 である。
- u ) n は 1 である。
- v ) R<sup>5</sup> は NHC(O)NHR<sup>6</sup> である。
- w ) R<sup>5</sup> は C(O)NHR<sup>6</sup> である。
- x ) R<sup>6</sup> は置換されたピラゾリル基である。
- y ) R<sup>6</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基で置換されたピラゾリル基である。
- z ) R<sup>6</sup> は 5 - tert - ブチル - ピラゾール - 3 - イル基である。
- a a ) R<sup>6</sup> は置換されたフェニル基である。
- b b ) R<sup>6</sup> はトリフルオロメチルフェニル基である。 30
- c c ) R<sup>6</sup> は m - トリフルオロメチルフェニル基である。
- d d ) R<sup>6</sup> は置換されたチアジアゾリル基である。
- e e ) R<sup>6</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基で置換されたチアジアゾリル基である。
- f f ) R<sup>6</sup> は 5 - tert - ブチル - チアジアゾール - 2 - イル基である。
- g g ) R<sup>6</sup> は置換されたイソキサゾリル基である。
- h h ) R<sup>6</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基で置換されたイソキサゾリル基である。
- i i ) R<sup>6</sup> は 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル基である。
- j j ) R<sup>6</sup> は 3 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 5 - イル基である。
- k k ) R<sup>6</sup> は置換されたチアゾリル基である。
- l l ) R<sup>6</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基で 1 ~ 2 回置換されたチアゾリル基である。 40
- mm ) R<sup>6</sup> は 5 - tert - ブチル - チアゾール - 2 - イル基である。
- nn ) R<sup>6</sup> は 5 - tert - ブチル - 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - チアゾール - 2 - イル基である。
- oo ) R<sup>6</sup> は 4 - メチル - 5 - i - プロピルチアゾール - 2 - イル基である。
- pp ) R<sup>6</sup> は 4 - ジメチルアミノメチル - 5 - ( 1 - メチルシクロプロピル ) チアゾール - 2 - イル基である。
- qq ) R<sup>6</sup> は置換されたピリジニル基である。
- rr ) R<sup>6</sup> は 4 - tert - ブチル - 6 - モルホリニルメチルピリジン - 2 - イル基である。
- ss ) R<sup>6</sup> は 4 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル基である。 50

t t ) R<sup>1</sup> はピリジニル基であり、 R<sup>4</sup> はフェニル基であり、 n は 1 であり、 R<sup>5</sup> は C O N H R<sup>6</sup> であり、 R<sup>6</sup> は 3 - トリフルオロメチルフェニル基である。

u u ) R<sup>1</sup> はピリジニル基であり、 R<sup>4</sup> はフルオロフェニル基であり、 n は 1 であり、 R<sup>5</sup> は C O N H R<sup>6</sup> であり、 R<sup>6</sup> は 5 - t e r t - ブチル - チアジアゾール - 2 - イル基である。

v v ) R<sup>1</sup> はピリジニルであり、 R<sup>4</sup> はフルオロフェニル基であり、 n は 1 であり、 R<sup>5</sup> は C O N H R<sup>6</sup> であり、 R<sup>6</sup> は 4 - メチル - 5 - イソプロピル - チアゾール - 2 - イル基である。

w w ) R<sup>1</sup> はピリジニル基であり、 R<sup>4</sup> はフルオロフェニル基であり、 n は 1 であり、 R<sup>5</sup> は C O N H R<sup>6</sup> であり、 R<sup>6</sup> は 4 - t e r t - ブチル - 6 - モルホリニルメチルピリジン - 2 - イル基である。 10

x x ) R<sup>1</sup> は 2 - ( 2 - モルホリニルプロピル ) ピリジン - 4 - イル基であり、 R<sup>4</sup> はフルオロフェニル基であり、 n は 1 であり、 R<sup>5</sup> は C O N H R<sup>6</sup> であり、 R<sup>6</sup> は 4 - トリフルオロメチルピリジニル基である（鏡像異性体及びラセミ化合物を含む）。

y y ) R<sup>1</sup> はピリジニル基であり、 R<sup>4</sup> はフルオロフェニル基であり、 n は 1 であり、 R<sup>5</sup> は C O N H R<sup>6</sup> であり、 R<sup>6</sup> は 4 - ジメチルアミノ - 5 - メチルシクロプロピルチアゾール - 2 - イル基である。

z z ) R<sup>1</sup> はピリジニル基であり、 R<sup>4</sup> はフルオロフェニル基であり、 n は 1 であり、 R<sup>5</sup> は C O N H R<sup>6</sup> であり、 R<sup>6</sup> は 4 - モルホリニルメチル - 5 - t - ブチル - チアゾール - 2 - イル基である。 20

a a a ) 2 - [ 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - N - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - アセトアミドである式 I の A 化合物。

b b b ) N - ( 5 - t e r t - ブチル - [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イル ) - 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - アセトアミドである式 I の A 化合物。

c c c ) 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - N - ( 5 - イソプロピル - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル ) - アセトアミドである式 I の A 化合物。

d d d ) N - ( 4 - t e r t - ブチル - 6 - モルホリン - 4 - イルメチル - ピリジン - 2 - イル ) - 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - アセトアミドである式 I の A 化合物。 30

e e e ) 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - { 7 - [ 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - プロピル ) - ピリジン - 4 - イル ] - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - フェニル ) - N - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - アセトアミドである式 I の A 化合物。

f f f ) N - [ 4 - ジメチルアミノメチル - 5 - ( 1 - メチル - シクロプロピル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - アセトアミドである式 I の A 化合物。

g g g ) 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - N - [ 5 - t e r t - ブチル - 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - チアゾール - 2 - イル ] - アセトアミドである式 I の A 化合物。 40

h h h ) R<sup>1</sup> がフェニル、チエニル、チアゾリル又はピリジニルであって、いずれも任意に - ( C H<sub>2</sub> )<sub>0 - 4</sub> N R<sup>2</sup> R<sup>3</sup> 、アミノ、ピロリジニル若しくはモルホリニル基で任意に置換できる C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、又は C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、ハロ、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) スルホニル、ニトロ、- スルホニル ( C H<sub>2</sub> )<sub>0 - 4</sub> N R<sup>2</sup> R<sup>3</sup> 、及び - カルボニル ( C H<sub>2</sub> )<sub>0 - 4</sub> N R<sup>2</sup> R<sup>3</sup> からなる群から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換できる、請求項 1 記載の A 化合物。

i i i ) R<sup>1</sup> が 4 - ピリジニル基であって、任意に - ( C H<sub>2</sub> )<sub>0 - 4</sub> N R<sup>2</sup> R<sup>3</sup> 、アミノ、ピロリジニル若しくはモルホリニル基で任意に置換できる C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、又 50

は  $C_1 - C_4$  アルコキシ、ハロ、 $(C_1 - C_6$  アルキル)スルホニル、ニトロ、-スルホニル( $CH_2$ )<sub>0 - 4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、及び-カルボニル( $CH_2$ )<sub>0 - 4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>からなる群から独立に選択される1~2個の置換基で置換でき、及び、R<sup>6</sup>はフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イソキサゾリル基であって、いずれも任意に、ヒドロキシ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル若しくはモルホリニル基で任意に置換できる $C_1 - C_6$  アルキル基、 $C_2 - C_6$  ジメチルアミノカルボニルで任意に置換できるアルケニル基、 $C_1 - C_6$  アルコキシリ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジメチルアミノエトキシ、フェノキシ、トリル、ハロ、メチルスルホニル、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シアノ基、又はヒドロキシ、メトキシ、メトキシエトキシ若しくはメチル基で任意に置換できる $C_3 - C_6$  シクロアルキル基、3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル-アミノスルホニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラニルアミノカルボニル、 $C_2 - C_6$  アルキルカルボニル、モルホリニルカルボニル及びピペラジニルカルボニル基からなる群から独立に選択される1~3個の置換基で置換できる請求項1記載の化合物。

j j j ) R<sup>1</sup> が 2 - ピリジニル基であって、任意に - ( $CH_2$ )<sub>0 - 4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、アミノ、ピロリジニル若しくはモルホリニル基で任意に置換できる $C_1 - C_6$  アルキル基、又は $C_1 - C_4$  アルコキシ、ハロ、 $(C_1 - C_6$  アルキル)スルホニル、ニトロ、-スルホニル( $CH_2$ )<sub>0 - 4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、及び-カルボニル( $CH_2$ )<sub>0 - 4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>からなる群から独立に選択される1~2個の置換基で置換でき、及び、R<sup>6</sup>はフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イソキサゾリル基であって、いずれも任意に、ヒドロキシ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル若しくはモルホリニル基で任意に置換できる $C_1 - C_6$  アルキル基、 $C_2 - C_6$  ジメチルアミノカルボニルで任意に置換できるアルケニル基、 $C_1 - C_6$  アルコキシリ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジメチルアミノエトキシ、フェノキシ、トリル、ハロ、メチルスルホニル、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シアノ基、又はヒドロキシ、メトキシ、メトキシエトキシ、又はメチル基で任意に置換できる $C_3 - C_6$  シクロアルキル基、3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル-アミノスルホニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラニルアミノカルボニル、 $C_2 - C_6$  アルキルカルボニル、モルホリニルカルボニル及びピペラジニルカルボニル基からなる群から独立に選択される1~3個の置換基で置換できる請求項1記載の化合物。

kkk ) R<sup>1</sup> が フェニル基であって、任意に - ( $CH_2$ )<sub>0 - 4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、アミノ、ピロリジニル若しくはモルホリニル基で任意に置換できる $C_1 - C_6$  アルキル基、又は $C_1 - C_4$  アルコキシ、ハロ、 $(C_1 - C_6$  アルキル)スルホニル、ニトロ、-スルホニル( $CH_2$ )<sub>0 - 4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、及び-カルボニル( $CH_2$ )<sub>0 - 4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>からなる群から独立に選択される1~2個の置換基で置換でき、及び、R<sup>6</sup>はフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イソキサゾリル基であって、いずれも任意に、ヒドロキシ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル基で任意に置換できる $C_1 - C_6$  アルキル基、 $C_2 - C_6$  ジメチルアミノカルボニルで任意に置換できるアルケニル基、 $C_1 - C_6$  アルコキシリ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジメチルアミノエトキシ、フェノキシ、トリル、ハロ、メチルスルホニル、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シアノ基、又はヒドロキシ、メトキシ、メトキシエトキシ若しくはメチル基で任意に置換できる $C_3 - C_6$  シクロアルキル基、3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル-アミノスルホニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラニルアミノカルボニル、 $C_2 - C_6$  アルキルカルボニル、モルホリニルカルボニル及びピペラジニルカルボニル基からなる群から独立に選択される1~3個の置換基で置換できる請求項1記載の化合物。

1 1 1 ) R<sup>1</sup> が チエニル又はチアゾリル基であって、任意に - ( $CH_2$ )<sub>0 - 4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、アミノ、ピロリジニル若しくはモルホリニル基で任意に置換できる $C_1 - C_6$  アルキル基、又は $C_1 - C_4$  アルコキシ、ハロ、 $(C_1 - C_6$  アルキル)スルホニル、ニトロ、

10

20

30

40

50

-スルホニル( $\text{C}_2\text{H}_2$ )<sub>0~4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、及び-カルボニル( $\text{C}_2\text{H}_2$ )<sub>0~4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>からなる群から独立に選択される1~2個の置換基で置換でき、(b)フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イソキサゾリル基であって、いずれもヒドロキシ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル若しくはモルホリニル基で任意に置換できるC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、ジメチルアミノカルボニル基で任意に置換できるC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジメチルアミノエトキシ、フェノキシ、トリル、ハロ、メチルスルホニル、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ又はシアノ基、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシエトキシ若しくはメチル基で任意に置換できるC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル基、3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル-アミノスルホニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラニルアミノカルボニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキルカルボニル、モルホリニルカルボニル及びピペラジニルカルボニル基からなる群から独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換できる請求項1記載の化合物。  
 m m m ) R<sup>1</sup>が3-ピリジニル基であって、任意に-( $\text{C}_2\text{H}_2$ )<sub>0~4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、アミノ、ピロリジニル若しくはモルホリニル基で任意に置換できるC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)スルホニル、ニトロ、-スルホニル( $\text{C}_2\text{H}_2$ )<sub>0~4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、及び-カルボニル( $\text{C}_2\text{H}_2$ )<sub>0~4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>からなる群から独立に選択される1~2個の置換基で置換でき、(b)フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イソキサゾリル基であって、いずれもヒドロキシ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル若しくはモルホリニル基で任意に置換できるC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、ジメチルアミノカルボニル基で任意に置換できるC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジメチルアミノエトキシ、フェノキシ、トリル、ハロ、メチルスルホニル、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ又はシアノ基、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシエトキシ若しくはメチル基で任意に置換できるC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル基、3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル-アミノスルホニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラニルアミノカルボニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキルカルボニル、モルホリニルカルボニル及びピペラジニルカルボニル基からなる群から独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換できる請求項1記載の化合物。

n n n ) 塩酸塩、二塩酸塩、コハク酸塩、L-酒石酸塩及び臭素酸塩からなる群から選択される式Iの化合物。

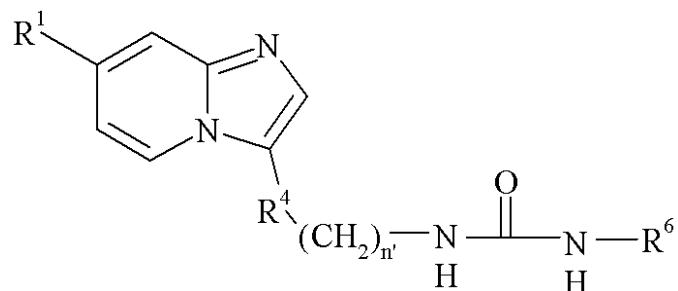
o o o ) 塩酸塩及び臭素酸塩からなる群から選択される式Iの化合物。

p p p ) コハク酸塩である式Iの化合物。

### 【0022】

上記の態様のものを組み合わせることで更に好ましい態様を形成することができると理解される。本発明の他の好ましい態様は式IIの化合物又はその薬理学的に許容できる塩である。

### 【化2】



### (II)

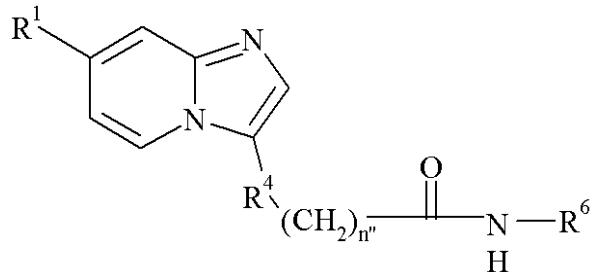
式中、R<sup>1</sup>は(a)任意に-( $\text{C}_2\text{H}_2$ )<sub>1~4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>で置換できる2-ピリドニル基、又は(b)フェニル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリ

ル、オキサゾリル、ピリジニル、N - オキソ - ピリジニル又はピリミジニル基であり、いずれも任意に - (CH<sub>2</sub>)<sub>0 - 4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、アミノ、ピロリジニル又はモルホリニル基で任意に置換できるC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基、又はC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)スルホニル、ニトロ、-スルホニル(CH<sub>2</sub>)<sub>0 - 4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>及び-カルボニル(CH<sub>2</sub>)<sub>0 - 4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>からなる群から独立に選択される1 ~ 2個の置換基で置換でき、R<sup>2</sup>は水素又はヒドロキシ基で任意に置換できるC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基であり、R<sup>3</sup>は水素又はヒドロキシ基で任意に置換できるC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基、トリフルオロメチル又はピロリジニル基であるか、又はR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びそれらが結合する窒素とピペリジニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基で任意に置換できるピペラジニル若しくはモルホリニル基を形成し、R<sup>4</sup>はハロ、アミノ、メチル、トリフルオロメチル及びニトロ基からなる群から選択される1 ~ 3個の置換基で任意に置換できるチアゾリル、ピリジニル又はフェニル基であり、R<sup>6</sup>は(a)非置換テトラヒドロベンゾチアゾリル基であるか、又は(b)フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イソキサゾリル基であって、いずれもヒドロキシ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル若しくはモルホリニル基で任意に置換できるC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基、ジメチルアミノカルボニル基で任意に置換できるC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルケニル基、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジメチルアミノエトキシ、フェノキシ、トリル、ハロ、メチルスルホニル、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ又はシアノ基、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシエトキシ若しくはメチル基で任意に置換できるC<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキル基、3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル-アミノスルホニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラニルアミノカルボニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキルカルボニル、モルホリニルカルボニル及びピペラジニルカルボニル基からなる群から独立に選択される1 ~ 3個の置換基で任意に置換できる。  
10  
20

## 【0023】

本発明の他の好ましい種類は式IIIの化合物、又はその薬理学的に許容できる塩である。

## 【化3】



## (III)

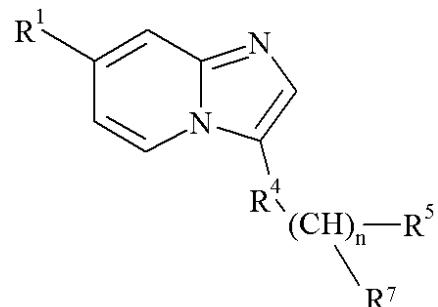
式中、R<sup>1</sup>は(a)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1 - 4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>で任意に置換できる2-ピリドニル基であるか、又は(b)フェニル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、N - オキソ - ピリジニル又はピリミジニル基であり、いずれも任意に - (CH<sub>2</sub>)<sub>0 - 4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、アミノ、ピロリジニル又はモルホリニル基で任意に置換できるC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基、又はC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)スルホニル、ニトロ、-スルホニル(CH<sub>2</sub>)<sub>0 - 4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>及び-カルボニル(CH<sub>2</sub>)<sub>0 - 4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>からなる群から独立に選択される1 ~ 2個の置換基で置換でき、R<sup>2</sup>は水素又はヒドロキシ基で任意に置換できるC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基であり、R<sup>3</sup>は水素又はヒドロキシ基で任意に置換できるC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基、トリフルオロメチル又はピロリジニル基であるか、又はR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びそれらが結合する窒素とピペリジニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルによって任意に置換できるピペラジニル若しくはモルホリニル基を形成し、R<sup>4</sup>はハロ、アミノ、メチル、トリフルオロメチル及びニトロ基からなる群から選択される1 ~ 3個の置換基で任意に置換できるチアゾリル、ピリジニル又はフェニル基であり、R<sup>6</sup>は(a)非置換テトラヒドロベンゾチアゾリル基であるか  
30  
40  
50

、又は( b )フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イソキサゾリル基であって、いずれもヒドロキシ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル若しくはモルホリニル基で任意に置換できるC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基、ジメチルアミノカルボニル基で任意に置換できるC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルケニル基、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジメチルアミノエトキシ、フェノキシ、トリル、ハロ、メチルスルホニル、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ又はシアノ基、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシエトキシ若しくはメチル基で任意に置換できるC<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキル基、3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル-アミノスルホニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラニルアミノカルボニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキルカルボニル、モルホリニルカルボニル及びピペラジニルカルボニル基からなる群から独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換できる。

## 【0024】

本発明の他の実施態様は式(IV)の化合物、又はその薬理学的に許容できる塩である。

## 【化4】



## (IV)

式中、R<sup>1</sup>は(a)C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基又は(CH<sub>2</sub>)<sub>1~4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>で任意に置換できる2-ピリドニル基であるか、又は(b)フェニル、チエニル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル又はピリミジニル基であって、いずれも任意に-(CH<sub>2</sub>)<sub>0~4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、又はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロ及び(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)スルホニル基からなる群から独立に選択される1~2個の置換基、-スルホニル(CH<sub>2</sub>)<sub>0~4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>又はカルボニル(CH<sub>2</sub>)<sub>0~4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>で置換でき、R<sup>2</sup>は水素又はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基であり、R<sup>3</sup>は水素、ピロリジニルで任意に置換できるC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、ピペリジニル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル又はモルホリニル基で任意に置換できるピペラジニルであるか、又はR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、それらが結合する窒素原子と共に、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル若しくはモルホリニル基で任意に置換できるピロリジニル、ピペリジニル又はピペラジニルを形成し、R<sup>4</sup>はハロによって1~2回任意に置換できるチアゾリル、チエニル、ピリジニル又はフェニル基であり、nは0~4であり、R<sup>5</sup>はC(O)NHR<sup>6</sup>、OC(O)NHR<sup>6</sup>、NHC(O)CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>又はNHC(O)NHR<sup>6</sup>であり、R<sup>6</sup>はフェニル基であって、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシ、シアノ、ジメチルアミノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチルスルホニル、ジメチルイソキサゾリルスルホニアミド及び-O-フェニル基、トリフルオロメチルで任意に置換できるピリジニル基、トリル基、並びにヒドロキシ、ピペリジニル、ピロリジニル若しくはモルホリニル基で任意に置換できるC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基からなる群から独立に選択される1~2個の置換基で任意に置換できるピラゾリル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)イソキサゾリル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)チアゾリル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)イソチアゾリル並びに(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)チアジアゾリル基からなる群から独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換でき、R<sup>7</sup>は水素又はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基である。

10

20

30

40

50

50

## 【0025】

本発明の化合物は VEGF - R2 (血管形成過程に関与することが知られているプロテインキナーゼ) の阻害剤である。VEGF - R2 (主に内皮細胞で発現) は強力な血管形成成長因子 VEGF と結合し、その細胞内キナーゼ活性の活性化を通じて以降のシグナル伝達を媒介する。これより、当業者であれば VEGF - R2 のキナーゼ活性の直接の阻害が血管形成の減少をもたらし、ゆえに糖尿病 (高血糖) 乾癬、慢性関節リウマチ、カポジ肉腫、血管腫、急性及び慢性ネフロパシ、アテローム、動脈再狭窄、自己免疫疾患、急性炎症、網膜血管増殖を伴う眼性疾患及び癌などの、異常な血管形成及び/又は血管浸潤の増加が特徴である症状の処置に影響を与えると認識するであろう。癌の処置における血管形成阻害剤の有用性は、文献において公知である (例えば J. Rakら、Cancer Research, 55 : 4575 - 4580, 1995)。<sup>10</sup> 癌及び組織の多くのタイプに関し、癌における血管形成の役割が示されている (例えば乳癌 (G. Gasparini、A. L. ハリス、J. Clin. Oncol. 1995, 13 : 765 - 782 ; M. Toiら、Japan. J. Cancer Res., 1994, 85 : 1045 - 1049) ; 膀胱癌 (A. J. Dickinsonら、Br. J. Urol., 1994, 74 : 762 - 766) ; 大腸癌 (L. M. エリスその他、Surgery, 1996, 120 (5) : 871 - 878) ; 及び口腔癌 (J. K. Williamsら、Am. J. Surg., 1994, 168 : 373 - 380) )。本発明の化合物による処置に影響されると考えられる好ましい腫瘍としては、以下の癌が挙げられる。脳、泌尿生殖器、リンパ系、胃、喉頭、肺 (小細胞及び非小細胞を含む) 、脾臓、胸部及び前立腺癌、組織球性リンパ腫、肝細胞癌、婦人科腫瘍 (例えば卵巣癌) 、カポジ肉腫、CNS腫瘍 (星状細胞腫、髄芽細胞腫及び髓膜腫を含む) 、結腸直腸癌、頭頸部癌、黒色腫、慢性リンパ球白血病、多発性骨髄腫、急性脊髄白血病 (AML) 、慢性骨髄性白血病 (CML) 、悪性中皮腫、脊髄形成異常症候群 (例えば真性赤血球増加症、血小板血症) 、胃癌及び腎臓細胞癌。<sup>20</sup>

## 【0026】

熟練した当業者であれば特定の置換基の導入により式 I の化合物が非対称となると認識する。本発明では全ての鏡像異性体及び鏡像異性体及び立体異性体 (すなわち両方の立体化学的に純粹な形態 (例えば幾何学的に純粹、鏡像異性的又はジアステレオ的に純粹) 、並びに鏡像異性及び立体異性混合物) の混合物が包含される。鏡像異性及び立体異性の混合物は、高速液体クロマトグラフィによるキラル分離、又はキラル塩複合体としての化合物の結晶化などの周知の方法により、それらの構成成分の鏡像異性体又は立体異性体に分離できる。鏡像異性体及び立体異性体は、周知の非対称合成方法によって、立体異性的又は鏡像異性的に純粹な中間体、試薬及び触媒から得ることもできる。<sup>30</sup>

## 【0027】

薬理学的に許容できる塩は本発明の範囲内であると解される。本発明の化合物は塩基であり、かかる化合物の塩としては例えば塩酸、二塩酸、コハク酸、L - 酒石酸及び臭素酸などの無機又は有機酸により形成される塩が挙げられ、好ましくは塩酸、二塩酸及びコハク酸である。

## 【0028】

本発明の化合物は、文献公知、又はその実験手順において例証されている他の標準的な操作を伴い、以下の反応式に示す反応によって調製することができる。従って、これらの反応式は説明の便宜上使用されるとして列挙した化合物、又はいかなる特定の置換基によって限定されるものではない。<sup>40</sup>

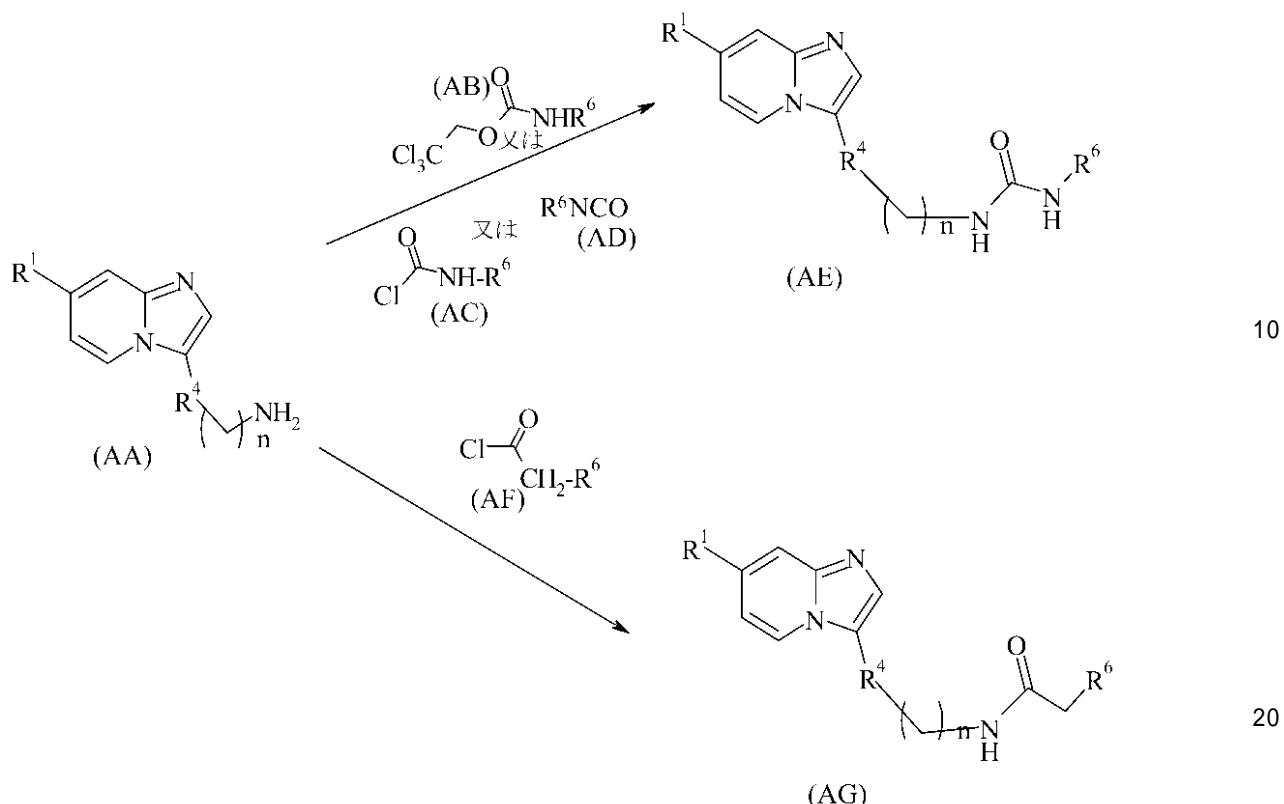
## 【0029】

以下の反応式は、R<sup>5</sup> が NH C(O)CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup> 又は NH C(O)NHR<sup>6</sup> である式 I の化合物を調製するために用いる。特に明記しない限り、他の全ての可変部は前に定義済みのものとする。

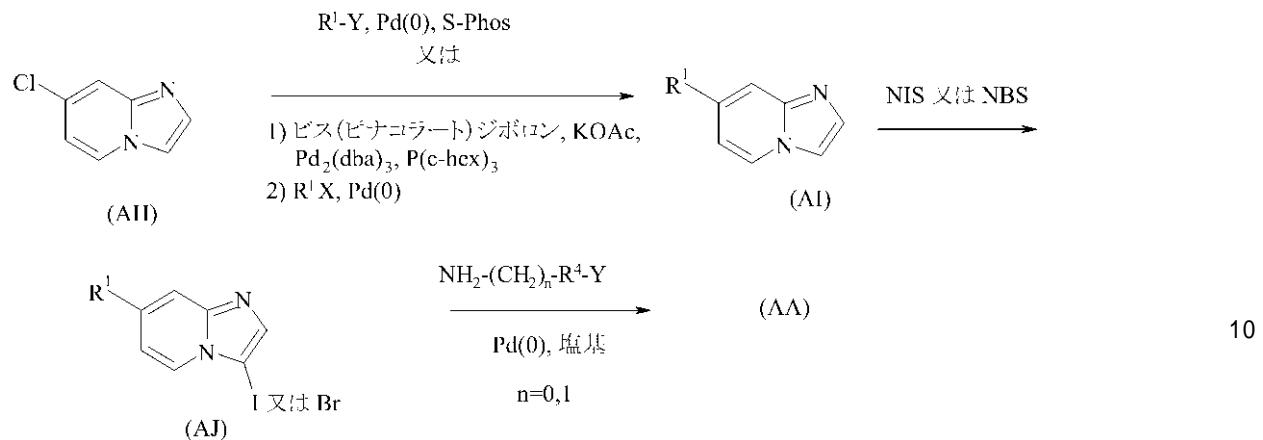
## 【0030】

(反応式 I )<sup>50</sup>

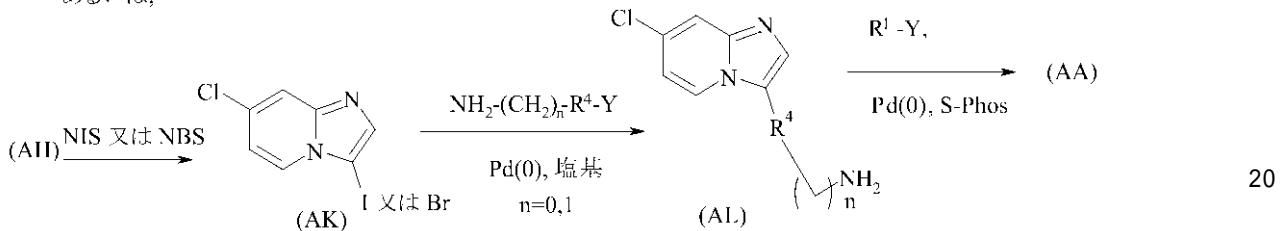
## 【化5】



## 【化6】



あるいは,



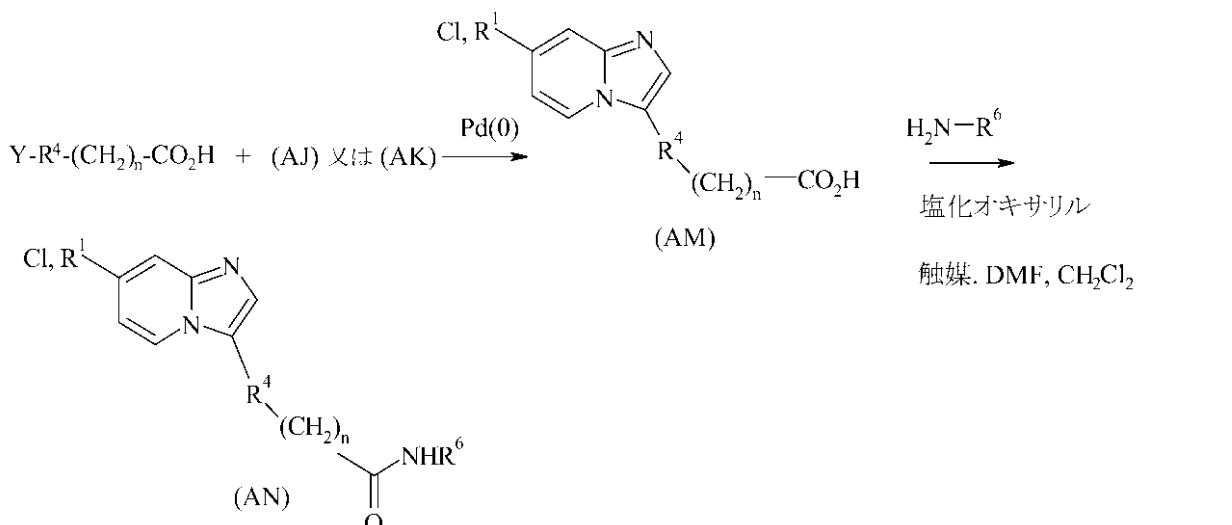
Pdで触媒されたクロスカプリングにより、又はホウ酸エステルの中間体を経て、イミダゾ[1,2-a]ピリジン基の7-位にアリール基を導入し、ビアリール化合物(AI)を得る。この中間体(AI)は3位置で、NIS又はNBSによって選択的にハロゲン化され、その位置で第2のクロスカプリング反応が続いて行われる。アミノ、アミノアルキル基、又は潜在的なアミノ若しくはアミノアルキル基は、ホウ酸アリール結合パートナーの置換基である。あるいは反応式IIIにて図示するように中間体(AK)及び(AL)を経る形で、カップリングを第1に3位で、次いで7-位で実施してもよい。また、イミダゾ[1,2-a]ピリジンの7-位置にアリール基を付加するために用いるクロスカプリング反応が、反応式中の最後(尿素(図示せず)の形成の後)で生じうることに留意すべきである。式Iのアミドは反応式IIIに示すとおりに調製できる。特に明記しない限り、全ての可変部は前に定義済みのものとする。

## 【0032】

(反応式III)

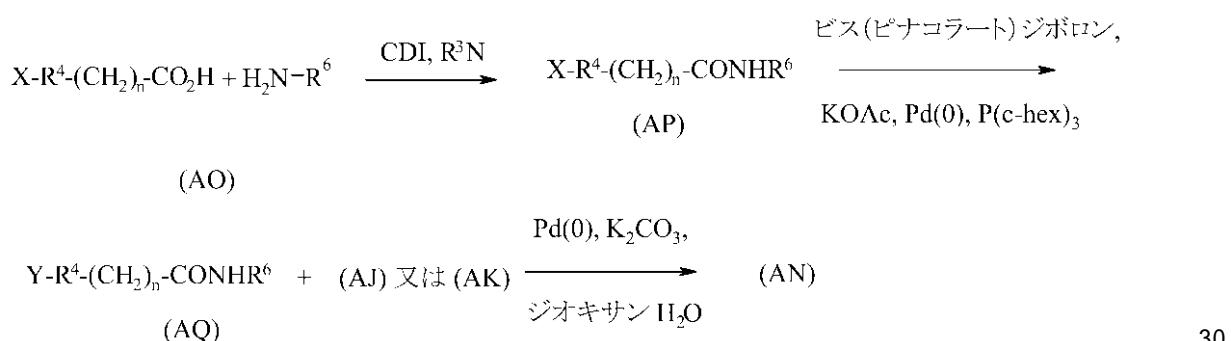
30

## 【化7】



あるいは

20



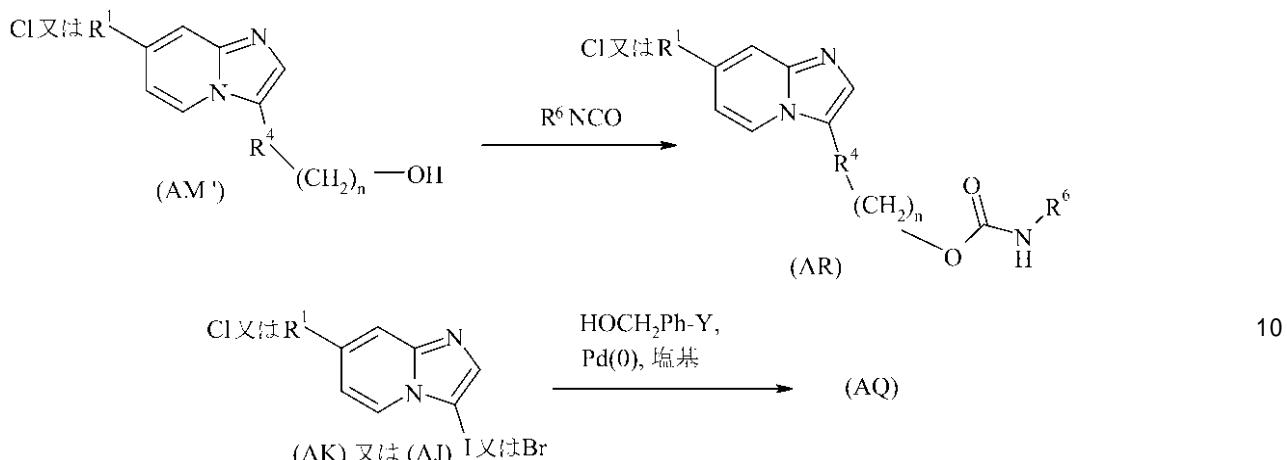
$Pd(0)$ で触媒される、(AJ)又は(AK)とフェニルホウ酸(アルキル綱で連結されるカルボン酸(又は被保護酸)が付加されている)とのクロスカプリングにより、(AM)が得られる。カルボン酸基を当業者に周知の標準方法を用いてアミンと結合させることにより、(AN)が得られる。あるいは、アリール基をイミダゾ[1,2-a]ピリジン環に結合させる前に、標準方法を使用しハロフェニル酸(AO)からアミド(AP)を調製することもできる。この場合、アリール基(AP)上のハロゲン化物置換基をホウ酸エステル(AQ)に変換し、反応式IIIで示すように(AJ)又は(AK)とのカップリングに備える。ハロゲンが(AN)中のイミダゾ[1,2-a]ピリジン環の7-位置を占めている場合、 $Pd(0)$ で触媒される第2のカップリング反応を行い、反応式Iで先に述べたようにして特許請求された化合物を得る。式Iのカルバミン酸塩を反応式IVに示すように調製してもよい。特に明記しない限り、全ての可変部は前に定義済みのものとする。

## 【0033】

(反応式IV)

40

## 【化 8】

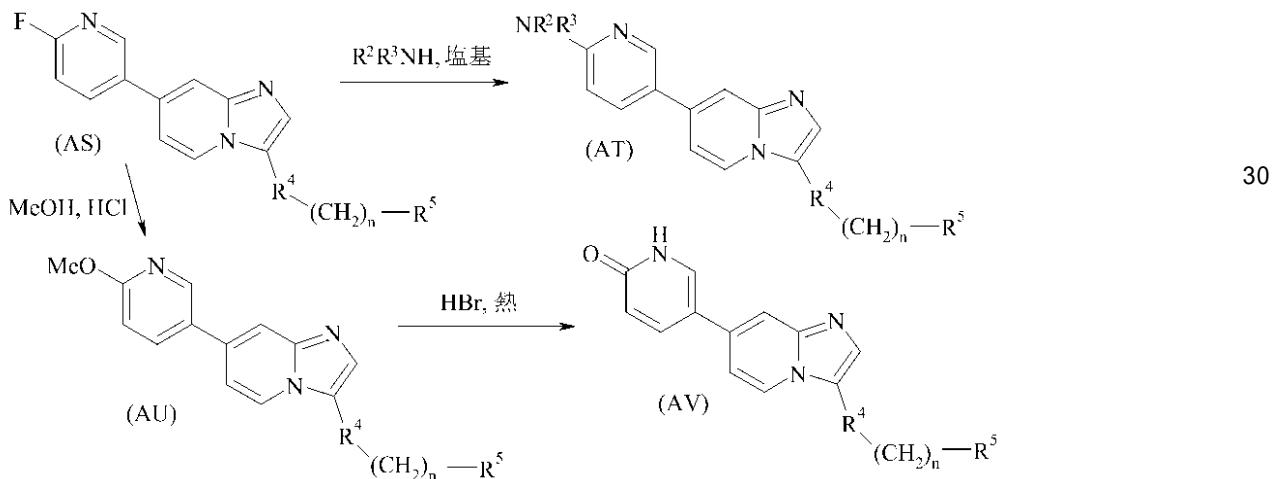


カルバミン酸塩 (AR) はイソシアニ酸塩とアルコール (AM') を結合させて形成する。この出発原料 (AM') の合成は、Pd(0) によって触媒される、アルコール（例えばヒドロキシルメチルフェニルホウ酸）とイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (AK 又は AJ) との 3 位でのクロスカップリングによりなされる。イミダゾ [1, 2-a] ピリジンの 7 位のアリール基には、示すようにどの時点でも第 2 の Pd(0) により尿素をカップリングで導入できる。R<sup>1</sup> がピリドニル、メトキシ置換ピリジニル又は二置換アミノピリジニル基である式 I の化合物は反応式 V で示すように調製できる。特に明記しない限り、全ての可変部は前に定義済みのものとする。

## 【0034】

(反応式 V)

## 【化 9】

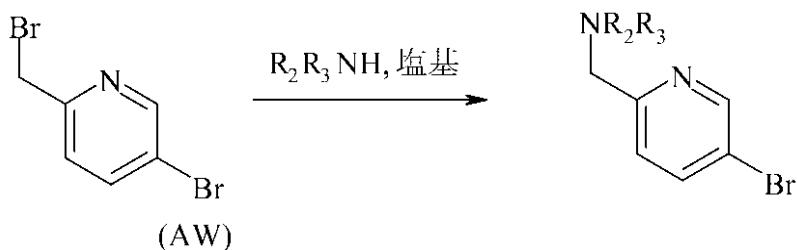


ジアルキルアミノ基を芳香族の求核置換によって 2-フルオロピリジル基 (AS) に導入し、合成終了時に (AT) を得る。酸によるメタノリシスを使用する類似のストラテジーにより (AU) を得、HBr によるメチルエーテル裂開によりピリドニル基 (AV) を得る。反応式 I のアリール臭化物 (R<sup>1</sup>X) を、反応式 V にて説明したように調製してもよい。R<sup>7</sup> は上記の通りである。

## 【0035】

(反応式 VI)

## 【化10】

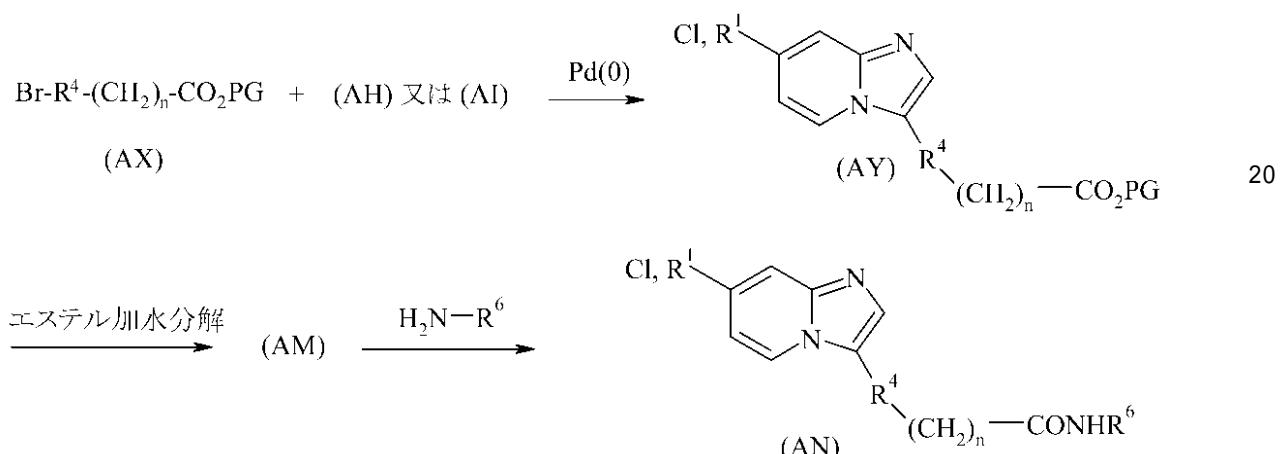


反応式 V I に示すように、アルキル - 又はジアルキルアミノメチルピリジル基は、第 2 級アミンにより、5 - ブロモ - 2 - ブロモメチル - ピリジン ( A W ) のアルキル化を経て、イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジンの 7 - 位のアリール基上に置換基として導入できる。臭化アリールは、上記の反応のように直接添加してもよい。

## 【0036】

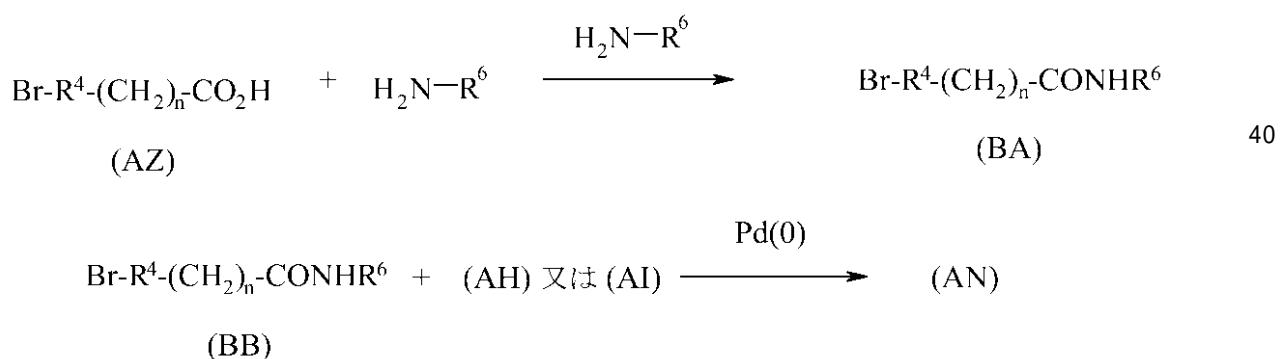
## 反応式 V I I

## 【化11】



アミド類からの化合物は、反応式 V I I に示すように、Pd ( 0 ) の触媒により 3 H イミダゾ [ 1 , 2 , a ] ピリジン中間体 ( AH ) 又は ( AI ) を被保護 ( PG ) ブロモフェニル酢酸エステル ( AX ) とアリール化反応させ、カップリングされた酸 ( AY ) を形成することにより調製してもよい。tert - ブチル基は酸性条件下でその後切断される、PG として示される適切なエステル保護基である。次いで、オキサリル塩化物 / D M F を使用して in situ で塩化アシルを形成するか、又はカップリング試薬の D M T M M / N M M 又は H A T U / ジイソプロピルエチルアミンを使用してアミド ( AN ) を形成することができる。

## 【化12】



あるいは、アミド ( BA ) は上記のアミド形成方法を使用してブロモアリール酸 ( AZ ) から調製され、BA は Pd ( 0 ) が触媒する ( AH ) 又は ( AI ) とのアリール化反応を経てカップリングされる。Pd ( 0 ) が触媒するアリール化反応が ( AH ) により実施される場合、次の仕上げ反応は上記のように C 1 置換された位置で実施される。熟練した

10

20

30

40

50

当業者であれば、式Iの化合物の置換基の全てが、化合物を合成するために採用した特定の反応条件に適合するわけではないことを認識するであろう。これらの部分は合成に際して適当な位置で導入でき、或いは必要に応じて若しくは要求どおりに、保護、更には脱保護することができる。熟練した当業者であれば、保護基は本発明の化合物の合成の際に適当な位置でも除去できることを認識するであろう。窒素及び酸素を保護する基を導入、除去する方法は公知の技術である（例えばGreene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley and Sons, New York, Chapter 7 (1999) を参照）。更に、熟練した当業者であれば多くの状況において該部分が導入される順番は重要ではないことを認識するであろう。式Iの化合物の製造に必要な工程の特定の順序は、合成される特定の化合物、出発化合物及び置換部分の相対活性度に依存しいうる。

## 【0037】

(略語)

AIBN : 2, 2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)	10
BINAP : rac-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル	
9-BBN : 9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン	
Boc <sub>2</sub> O : ジ-tert-ブチルジカルボン酸	
TBDMSCl 又は TBDMSiCl : tert-ブチル-ジメチルシリルクロライド	
TBAF : tert-ブチルアミンハイドロフルオライド	20
MS(ES) : 電子スプレー質量分析	
THF : テトラヒドロフラン	
DMEA : ジメチルエチルアミン	
DMSO : ジメチルスルホキシド	
DMF : ジメチルホルムアミド	
DME : ジメチルエチレングリコール	
DCM : ジクロロメタン	
ジオキサン : 1, 4-ジオキサン	
DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン	
h : 時間	30
LDA : Lawesson試薬 - 2, 4-ビス-(4-メトキシフェニル)-1, 3-ジチア-2, 4-diphosphetone - 2, 4-ジスルフィド	
リチウムジイソプロピルアミン	
NIS : N-インドスクシニミド	
min : 分	
NBS : N-ロモスクシニミド	
MeOH : メタノール	
EtOH : 95%エタノール	
RB-F、RB : 丸底フラスコ	
RBSN : 丸底1首フラスコ	40
SiO <sub>2</sub> : シリカゲル	
EtOAc、AcOEt : 酢酸エチル	
ESIMS : 電子スプレーイオン化質量分析	
HPLC : 高圧液体クロマトグラフィ	
ISCO : ISCOブランド高圧液体クロマトグラフィ	
S-Phos : 2-ジシクロヘキシル-ホスフィノ-2', 6' -ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル	
Pd(TPP) <sub>4</sub> : テトラキス(トリフェニルホスфин)-パラジウム(0)	
DMTMM : 4-(4, 6-ジメトキシ-[1, 3, 5]トリアジン-2-イル)-4-メチル-モルホリン-4-イウム塩化物	50

N M M : N - メチルモルホリン

H A T U : O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラ  
メチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸

N M P : 1 - メチル - 2 - ピロリジノン

P d C l<sub>2</sub> ( d p p f ) C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> : 1 , 1 ' - ビス - ( ジフェニルホスフィノ ) フェ  
ロセンパラジウム ( I I ) ジクロライド ジクロロメタン錯体

X - Phos : 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリ - i - プロピ  
ル - 1 , 1 ' - ビフェニル

N M P : 1 - メチル - 2 - ピロリジノン

P e a r l m a n 触媒 : 水酸化パラジウム、20重量% Pd / 炭素

10

【実施例】

【0038】

(調製1)

5 - t e r t - ブチル - 2 - [ 2 - ( t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) -  
エチル ] - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミン

【0039】

A . 2 - ( 5 - アミノ - 3 - t e r t - ブチル - ピラゾール - 1 - イル ) - エタノール  
無水エタノール ( 50mL ) 中の 4 , 4 - ジメチル - 3 - オキソ - ペンタネンニトリル  
( 5.0g, 0.04mol ) 溶液に、2 - ヒドラジノ - エタノール ( 3mL, 1.1当量 ) 及び濃縮 H C l ( 0.5mL ) を添加した。4時間の反応を還流し、室温に冷却し、  
水及び酢酸エチルで希釈した。水、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で有機層を洗浄し、  
硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮した。ヘキサン及びジクロロメタンからの  
抽出により白色固体 ( 4.8g, 66% ) を得た。M S ( E S ) m / z 184 ( M + 1 )  
。

20

【0040】

B . 5 - t e r t - ブチル - 2 - [ 2 - ( t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) -  
エチル ] - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミン

2 - ( 5 - アミノ - 3 - t e r t - ブチル - ピラゾール - 1 - イル ) - エタノール ( 3  
.42g, 0.019mol ) に、D M F ( 7mL ) 中の T B D M S C l ( 3.38g,  
1.2当量 ) 及びイミダゾール ( 3.18g, 2.5当量 ) 溶液を添加し、N<sub>2</sub> 雰囲気下  
で室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル及び水で希釈した。水、次いで飽和水性飽和  
塩化ナトリウムにより有機層を洗浄し、硫酸マグネシウムを通じて乾燥し、濾過し、真空  
濃縮し固体 ( 5.5g, 99% ) を得た ( 更なる精製をせずに以降用いた ) 。M S ( E S )  
m / z 298 ( M + 1 ) 。2000年5月11日にP C T出願の国際公開第2000 /  
26202号 ( 1999年10月27日公開 ) に記載 ( 52ページ ) の一般方法に従って  
、以下の中間体を調製した。

30

【0041】

【表1】

調製物	化合物名	物理的データ MS(ES), m/z (M+1)
2	5-エチル-チアゾール-2-イル アミン	129
3	5-プロピル-チアゾール-2-イ ルアミン	143
4	5-イソプロピル-チアゾール-2- -イルアミン	143
5	5-tert-ブチル-チアゾール-2- -イルアミン	157

40

## 【0042】

(調製6)

2-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-[5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル]-カルバミン酸 2,2,2-トリクロロ-エチルエステル

5-tert-ブチル-2-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-2H-ピラゾール-3-イルアミン(5.5g、0.018mol)をTHF(100mL)に溶解し、N<sub>2</sub>下で0℃に冷却した。シリングを介し、ビリジン(1.6mL、1.1当量)を添加し、続いて2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(2.7mL、1.1当量)を滴下して添加した。一時間0℃で反応液を攪拌し、冷却浴槽を取り外し、反応液を合計5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル及び水で希釈した。水により有機層を洗浄し、硫酸マグネシウム上で飽和塩化ナトリウム水溶液で乾燥させ、濾過し、提供する真空濃縮して残余を得(8.7g、100%)、更なる精製をせずに用いた。MS(ES)m/z 474(M+1)。

調製6と同様の方法を用いて、市販の開始材料又は調製1~5に記載の方法から以下の中間体を調製した。

## 【0043】

【表2】

調製物	化合物名	物理的データ MS(ES), m/z (M+1)
7	(3-tert-ブチル-イソオキサゾール-5-イル)-カルバミン酸 2,2,2-トリクロロ-エチル エステル	317
8	[3-(1-エチル-1-メチル-プロピル)-イソオキサゾール-5-イル]-カルバミン酸 2,2,2-トリクロロ-エチル エステル	345
9	[3-(1,1-ジメチル-ブチル)-イソオキサゾール-5-イル]-カルバミン酸 2,2,2-トリクロロ-エチル エステル	345
10	(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-カルバミン酸 2,2,2-トリクロロ-エチル エステル	317
11	(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-カルバミン酸 2,2,2-トリクロロ-エチル エステル	406
12	3-tert-ブチル-5-(2,2,2-トリクロロ-エトキシカルボニルアニモ)-ピラゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル	415

10

20

30

13	(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-カルバミン酸 2,2,2-トリクロロ-エチル エステル	2,328	
14	(5-tert-ブチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-カルバミン酸 2,2,2-トリクロロ-エチル エステル	332	
15	(5-エチル-チアゾール-2-イル)-カルバミン酸 2,2,2-トリクロロ-エチル エステル	304	
16	(5-プロピル-チアゾール-2-イル)-カルバミン酸 2,2,2-トリクロロ-エチル エステル	319	
17	(5-イソプロピル-チアゾール-2-イル)-カルバミン酸 2,2,2-トリクロロ-エチル エステル	319	10
18	(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-カルバミン酸 2,2,2-トリクロロ-エチル エステル	333	
19	(4-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-カルバミン酸 2,2,2-トリクロロ-エチル エステル	333	
20	(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-カルバミン酸 2,2,2-トリクロロ-エチル エステル	339	
21	(4-sec-ブチル-ピリジン-2-イル)-カルバミン酸 2,2,2-トリクロロ-エチル エステル	327	

20

## 【0044】

(調製22)

3-インド-7-クロロ-イミダゾ[1,2,a]ピリジン

乾燥アセトニトリル(100mL)中の7-クロロ-イミダゾ[1,2,a]ピリジン(6.10g、40mmol)(Yamanaka, Motosuke et al., Chemical & Pharmaceutical Bulletin(1991), 39(6), 1556-67)の溶液に、N-インドスクシナミドを添加した。30分間攪拌した。沈殿物を濾過して除去し、次いでアセトニトリルで洗浄した。アセトニトリルから沈殿物を再結晶させ、白色固体を得た。濾過液を濃縮し、酢酸エチルによって希釈し、10%のナトリウム亜硫酸水素塩(NaHSO<sub>3</sub>)、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、NaCl飽和水溶液により洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。更なる精製(8.0g、73%)を行わずに固体混合物を使用した。<sup>1</sup>H NMR(DMSO)  
8.33(d, 1H, J = 7.3Hz) 7.79(d, 1H, J = 2.0Hz) 7.72(s, 1H) 7.07(dd, 1H, J = 7.3及び2.0Hz)。

30

## 【0045】

(調製23)

4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-スルホン酸ジメチルアミド

## 【0046】

A. ピラゾールe-1-スルホン酸ジメチルアミド

9.24g、48.0mmolの4-ヨードピラゾールTHF(100mL)に溶解し、NaHを徐々に添加し(2.26g、63.6mmol、油中60%)、0℃で30分間攪拌した。塩化ジメチルスルファモイル(6.18mL、57.6mmol)を滴下して添加し、0℃で1時間、及び室温で1時間攪拌した。飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で反応をクエンチし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、無水MgSO<sub>4</sub>を通じて乾燥し、濾過し、濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル1:0~2:1で残余物をクロマトグラフィにかけ、澄んだ油状物(11.8g、82%の収量)を得た。MS(ES)m/z 176(M+1)。

40

## 【0047】

B. 4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)

50

## )-ピラゾール-1-スルホン酸ジメチルアミド

ピラゾール-1-スルホン酸ジメチルアミド(7.0 g、23.2 mmol)、酢酸カリウム(6.3 g、69.8 mmol)、ビス(pinacolato)ジホウ素(6.5 g、25.5 mmol)及びDMSO(140 mL)を混合し、窒素流中で脱ガスした。PdC<sub>1</sub><sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.51 g、0.70 mmol)を添加し、反応液を一晩80℃に加熱した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。水で混合有機層を洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。標題の化合物と33%の不純物ビピラゾールとの混合物を使用した。

## 【0048】

(調製24)

## 4-ブロモ-2-エチル-ピリジン

Journal Organic Chemistry, Vol. 50, No. 22, 1985, page 4410 - 4411に記載されている一般の方法に従って、標題化合物を調製した。THF(100 mL)中の4-ブロモピリジン塩酸塩(4.17 g、0.021 mol)をスラリー化し、窒素下で-78℃に冷却した。滴下状にシリングを介して臭化工チルマグネシウム(ジエチルエーテル中、3.0 Mの溶液、15.7 mL(2.2当量))を添加した。反応液を-78℃で10分間攪拌し、次いでアイスバスを取り除き、反応液を室温に加温した。20%の塩化アンモニウム(aq)で反応をクエンチし、ジエチルエーテルで希釈した。水、1N HCl(aq)及び塩化ナトリウム飽和水溶液で有機層を洗浄した。硫酸マグネシウム上で有機層を乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残余物をトルエン(100 mL)に再融解し、窒素下に置いた。酢酸(50 mL)にテトラクロロ-1,2-ベンゾキノン(5.8 g、1.1当量)を溶解し、反応液に滴下して添加した。反応液を室温で一晩攪拌した。混合液に1N NaOH(aq)を添加して塩基性にし、次いで酢酸エチルで抽出した。1N HCl(aq)で有機層を酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離した。水層を1N NaOH(aq)で塩基性にし、DCMで抽出した。塩化ナトリウム飽和水溶液でこの有機層を洗浄し、硫酸マグネシウムを通じて乾燥させた。濾過し、真空濃縮し、茶色の残余物(2.64 g、66%)を得た。LCMS(ES)m/z 188(M+1、臭化物パターン)。

調製24と同じ方法に従って、以下を調製した。

## 【0049】

## 【表3】

調製物	化合物名	物理的データ MS(ES), m/z (M+1)
25	4-ブロモ-2-イソプロピル-ピリジン	202(M+1, 臭素 パターン)

## 【0050】

(調製26)

## 1-(4-クロロ-ピリジン-2-イル)-プロパン-2-オン

4-クロロ-2-メチルピリジンを用い、下記の162Aと類似の方法で標題化合物を調製した。

MS(ES)(m/z 170(M+1))

## 【0051】

(調製27)

## 3-インド-7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

## 【0052】

A. 7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

10

20

30

40

50

丸底フラスコに、7-クロロ-1,2-a]ピリジン(0.25g、1.6mmol)、トリシクロヘキシリホスфин(55mg、0.12当量)、酢酸カリウム(0.24g、1.5当量)、ビス(ピナコラート)ニホウ素(0.46g、1.1当量)及びジオキサン(10mL)を添加した。N<sub>2</sub>で完全にこの混合物から遊離酸素を除去し、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(75mg、0.05当量)を添加し、N<sub>2</sub>雰囲気下で一晩反応液を80℃に加熱した。反応液をセライト(登録商標)で濾過し、DCMで洗浄し、乾燥濃縮した。この残余物に、2-プロモピリジン(0.14mL、1.5mmol)、S-Phos(75mg、0.125当量)、リン酸カリウム(0.62g、2当量)、ジオキサン(10mL)及び水(5mL)を添加した。完全にN<sub>2</sub>でこの混合物から遊離酸素を除去し、パラジウム(II)酢酸塩(16mg、0.05当量)を添加し、一晩反応液を還流した。反応液を乾燥濃縮し、DCM中にスラリー化させた。このスラリーをセライト(登録商標)で濾過し、DCMで洗浄した。濾過液を濃縮し、シリカカラム(EtOAcから5%MeOH:DCM)によって精製し、残余物(0.325g、>100%)を得た。MS(ES)m/z 196(M+1)。

## 【0053】

B. 3-インド-7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

無水エタノール(10mL)中に7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(0.3g、1.5mmol)を溶解し、NIS(0.35g、1当量)を添加した。N<sub>2</sub>雰囲気下で反応液を30分間50℃まで加熱し、酢酸エチルで希釈した。1N NaOH、続いて飽和NaCl水で有機層を洗浄した。硫酸マグネシウム上で有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮し、軽い黄褐色の固体(0.4g、82%)を得た。MS(ES)m/z 322(M+1)。

調製27と同様の方法に従って、以下を調製した。

## 【0054】

## 【表4】

調製物	化合物名	物理的データ MS(ES), m/z (M+1)
28	3-ヨード-7-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン	326
29	3-ヨード-7-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン	336
30	7-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-3-ヨード-イミダゾ[1,2-a]ピリジン	340
31	7-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン	232
32	7-[2-(3,3-ジエトキシ-プロピル)-ピリジン-4-イル]-3-ヨード-イミダゾ[1,2-a]ピリジン	452

10

20

30

40

33	3-ヨード-7-(2-イソプロピル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン	364	
34	3-ヨード-7-(2-エチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン	350	
35	1-(4-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル-ピリジン-2-イル)-プロパン-2-オン	252	
36	3-ヨード-7-(ピリジン-2-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン	322	
37	7-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン	210	10

## 【0055】

(調製38)

4 - ( 3 - ブロモ - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン

## 【0056】

A . 4 - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 7 - イル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

カップリングパートナーとして4 - ブロモ - 2 - フルオロピリジンを使用した以外、調製27と同様の方法によってこの中間体を調製した。MS(ES)(m/z 214(M+1))5NHC1を入れた丸底フラスコで、N<sub>2</sub>雰囲気下で中間体2 - フルオロピリジンを2時間80で加熱した。冷却し、50mLの2M NH<sub>3</sub>のMeOH溶液を添加し、DCMで分離管に移動させ、DCM(10×)で抽出した。水層を濾過し、DCM抽出液と混合し、減圧下でDCMを除去し、1.26g(26%)を得た。MS(ES)(m/z 212(M+1))。

B . 4 - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 7 - イル - 1 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン

窒素下、RBF(850mg、4.0のmmol)に1 - ( 3 - クロロプロピル ) ピペリンHCl(1.18g、6mmol)、DMF(40mL)及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.8g、8.8mmol)、NaI(450mg、3mmol)を添加し、24時間の78で加熱した。反応液をフィルターに通し、DCMで固体をリーンした。DCMと濾過液を混合し、減圧下でストリップオフし、次いで水及びメタノールによってプレウォッシュしたバリアンSCX(登録商標)カラム(10g)を通して精製し、生成物をメタノール/(80%)DCM中の(20%)2N NH<sub>3</sub>で溶出した。減圧下で生成物を含むフラクションの溶媒を蒸発させた。(40gISCO(登録商標))SiO<sub>2</sub>を用いてクロマトグラフィにかけ、0%~10%の2M NH<sub>3</sub>/MeOHの勾配(DCM中)で抽出した。溶媒を蒸発させ、象牙色の固体410mg(30%)を得た。MS(ES)(m/z 337(M+1))

C . 4 - ( 3 - ブロモ - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 1 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン

EtOH及びアセトニトリルを溶媒として用いた以外は、調製78Bと同様にして標題化合物を調製した。MS(ES)、m/z 415、417のBr同位元素(M+1)。

## 【0057】

(調製39)

7 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジエトキシ - プロピル ) - ピリジン - 4 - イル ] - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン

丸底フラスコにおいて、窒素下で9-BBN(THF中0.5M、42.2mL、2当量)を添加した。シリングを介してアクロレインジエチルアセタール(3.4mL、2.1当量)を添加し、室温で一晩攪拌した。2日目に異なるフラスコで、7 - ( 2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン(2.42g、11mmol)50

)、リン酸カリウム(4.47g、2当量)、S-Phos(0.54g、12.5mol%)、ジオキサン(90mL)及び水(45mL)と混合した。窒素でガスを除去し、窒素下で酢酸パラジウム(II)(0.118g、5mol%)を添加した。カニューレを介してこの溶液に第1のフラスコから材料を添加した。80度で5.5時間反応液を加熱した。乾燥濃縮した。DCM中にスラリー化し、次いで不溶性物質をフィルタ除去した。DCMで洗浄した。濾過液を濃縮し、二酸化ケイ素プラグ(1:1ヘキサン:酢酸エチル~酢酸エチル~5%メタノール:DCM~10%メタノール:DCM)で精製して残余物(4.15g、>100%)を得、次の工程に用いた。MS(ES)m/z 326(M+1)。

## 【0058】

10

(調製40)

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

窒素下でメタノール(400mL)中に1-(4-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル-ピリジン-2-イル)-プロパン-2-オン(3.9g、15.5mmol)を溶解させた。塩酸モルホリン(38.4g、20当量)を添加し、続いて3のSieves(7.8g、粉碎後、100の真空オーブンにおいて一晩乾燥)を添加した。5分攪拌し、シリングを介してナトリウムシアノボロハイドライド(THF、28mL、1.8当量の1.0M)を添加し、5日間室温で攪拌した。濾過して不溶性物質を除去し、メタノールで洗浄した。乾燥濃縮し、20%のNaOH(aq)でアルカリ化し、酢酸エチルで抽出した。塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、有機層を次いでMgSO<sub>4</sub>を通じて乾燥させた。濾過し、濃縮し、シリカゲル(酢酸エチル~5%メタノール:DCM~10%メタノール:DCM~5%2M NH<sub>3</sub>/メタノール:DCM~10%2M NH<sub>3</sub>/メタノール:DCM)で精製し、黄褐色の固体(3.7g、74%)として生成物を得た。MS(ES)m/z 323(M+1)。

20

調製40と同様の方法を用いて、以下を調製した。

## 【0059】

【表5】

調製物	化合物名	物理的データ MS(ES), m/z (M+1)
41	2-(4-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル-ピリジン-2-イル)-1-メチル-エチルアミン	253

30

## 【0060】

(調製42)

[2-(4-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル-ピリジン-2-イル)-1-メチル-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

40

窒素下でTHF(10mL)及びDCM(10mL)の混合液中に、2-(4-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル-ピリジン-2-イル)-1-メチル-エチルアミン(0.1g、0.4mmol)を溶解させた。ジ-tert-ブチル-ジカルボネート(0.095g、1.1当量)を添加した。室温で45分間攪拌し、酢酸エチルで希釈した。水、1N NaOH(aq)及び塩化ナトリウム水溶液で有機層を抽出した。MgSO<sub>4</sub>上で有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル(10%メタノール:DCM)で精製し、生成物(0.125g、89%)を得た。MS(ES)m/z 353.2(M+1)。

調製42A

3-インド-7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジ

50

ン

【0061】

A . 7 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン  
 80 で 24 時間、 N<sub>2</sub> 霧囲気下で、無水 D M E ( 2 0 0 0 m L ) 及び E t O H ( 1 0 0  
 0 m L ) の混合液中の、 7 - クロロ - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン ( 1 0 0 g 、 1 5  
 2 . 5 m m o l 、 1 当量) 、 4 - メチルスルホニルフェニルホウ酸 ( 1 5 7 . 3 g 、 7 8  
 6 . 8 m m o l 、 1 . 2 当量) 、 P d ( P P h<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 1 9 g 、 1 6 . 3 m m o l 、 0 .  
 0 2 5 当量) 及びセシウム炭酸塩 ( 4 7 2 . 4 g 、 1 . 4 4 m o l 、 2 . 2 当量) の混合  
 物を加熱した。混合物を室温に冷却し、セライト ( 登録商標 ) で濾過し P d 触媒を除去した。  
 水 ( 5 0 0 0 m L ) を添加し、 C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 3 × 2 0 0 0 m L ) でこの溶液を抽出  
 10 した。 M g S O<sub>4</sub> 上で有機層を乾燥させ、蒸発させた。粗生成物に 2 0 0 0 m L の C H<sub>2</sub>  
 C l<sub>2</sub> を添加し、熱還流させた。濾過によって不溶性物質を除去し、溶媒を蒸発させ黄色  
 の固体を得た。エチルエーテルで固体を洗浄し、淡い黄色の固体として目的の化合物 1 5  
 0 g を得た ( 収率 : 8 5 % ) 。 M S ( E S ) m / z 2 7 3 ( M + 1 ) 。

【0062】

B . 3 - インド - 7 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピ  
 リジン

0 で、 2 0 0 0 m L の C H<sub>3</sub> C N 中の 7 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - イ  
 ミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン ( 1 0 1 g 、 3 7 1 . 3 m m o l 、 1 当量) の溶液を、 N  
 I S ( 8 3 . 5 g 、 3 7 1 . 3 m m o l 、 1 当量) で処理した。 1 時間の室温で混合液を  
 20 搅拌した。溶媒を除去し、残余物を 5 0 0 0 m L の C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> に溶解し、 1 0 % の N a  
 O H 溶液、飽和 N a H S O<sub>3</sub> 溶液、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。 M g S  
 O<sub>4</sub> 上で蒸発乾燥させた。固体をヘキサンによって得、濾過し、真空乾燥させ、黄色の固  
 体として標題化合物 1 1 0 g を得た ( 収率 : 7 5 % ) 。 M S ( E S ) m / z 3 9 9 ( M +  
 1 ) 。

【0063】

調製 4 3

4 - ( 3 - インド - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 安息香酸メチル  
 3 - ヨード - 7 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピ  
 リジンの調製法の一つと同様の方法を使用し、標題化合物を調製した。

M S ( E S ) m / z 3 7 9 ( M + 1 ) 。

【0064】

( 調製 4 4 )

4 - [ 7 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3  
 - イル ] - ベンジルアミン

1 , 4 - ジオキサン ( 3 0 m L ) 及び水 ( 1 5 m L ) 中で、 3 - ヨード - 7 - ( 4 - メ  
 タンスルホニル - フェニル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン ( 2 . 5 0 g 、 6 . 2 8  
 m m o l ) 、 ( 4 - アミノメチルフェニル ) ホウ酸、 H C l ( 1 . 2 9 g 、 6 . 9 1 m m  
 o l ) 及び K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> ( 3 . 4 7 g 、 2 5 . 1 1 m m o l ) を混合した。混合液に 5 分間  
 窒素バーピングを行った。ジクロロビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( I I )  
 ( 0 . 1 3 2 g 、 0 . 1 8 8 m m o l ) を添加した。還流凝縮器を取り付け、混合液を 1  
 1 0 まで加熱した。一晩攪拌し ( 1 5 時間 ) 、室温に冷却した。真空中で混合液を乾燥  
 40 濃縮した。ジクロロメタン / メタノール中に得られた固体をスラリー化し、セライト ( 登  
 録商標 ) 5 2 1 で濾過した。溶液を真空中で濃縮し黄色の固体を得た。カラムクロマトグラ  
 フィ ( 酢酸エチル ~ ジクロロメタン中の 5 % メタノール ~ ジクロロメタン中の 1 0 % メ  
 タノール ~ ジクロロメタン中の 1 0 % 2 M N H<sub>3</sub> / メタノール ) によって精製し、生  
 成物 ( 1 . 5 7 g 、 6 6 % ) を得た。 M S ( E S ) m / z 3 7 8 ( M + 1 ) 。

調製 4 4 に従って以下を調製した。

【0065】

【表6】

調製物	化合物名	物理的データ MS(ES), m/z (M+1)
45	4-[7-(4-メタンスルホニルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニルアミン	364
46	4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニルアミン	287
47	4-[7-(1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニルアミン	277
48	4-[7-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニルアミン	291
49	4-[7-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジルアミン	305
50	4-(3-[4-(3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-ウレイド]-3-フルオロフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-安息香酸	514
51	4-[3-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-安息香酸	348
52	4-(7-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジルアミン	301
53	4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジルアミン	301
54	4-[7-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジルアミン	315

## 【0066】

(調製55)

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

## 【0067】

A. 4-(7-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニルアミン  
 丸底フラスコに、7-クロロ-3-ヨード-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(3.0 g、0.011 mmol)を添加し、更に4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(2.6 g、1.1当量)、炭酸カリウム(4.5 g、3当量)ジオキサン(40 mL)及び水(20 mL)を添加した。N<sub>2</sub>でこの混合液から完全に遊離酸素を除去し、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I I)(0.23 g、0.03当量)を添加し、N<sub>2</sub>雰囲気下で一晩反応液を還流した。反応液を乾燥濃縮し、DCM中にスラリー化した。このスラリーをセライト(登録商標)で濾過し、DCMで洗浄した。濾過液を濃縮し、シリカグラフ(EtOAc 5% MeOH:DCM 10% MeOH:DCM)によって精製し、薄い灰色の固体(2.6 g、100%)を得た。MS(ES)m/z 244(M+1)。

## 【0068】

B. 4-(7-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニルアミン

丸底フラスコに、4-(7-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニルアミン(0.5 g、2.1 mmol)、ピリジン-3-ホウ酸(0.38 g、1.5当量)、リン酸カリウム(0.87 g、2当量)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ

10

20

30

40

50

-2' , 6' -ジメトキシ-1,1'-ビフェニル(S-Phosとも呼ばれる、0.105g、0.125当量)、1,4-ジオキサン(10mL)及び水(5mL)を添加した。N<sub>2</sub>でこの混合液から完全に遊離酸素を除去し、パラジウム(II)酢酸塩(23mg、0.05当量)を添加し、一晩反応液を還流した。反応液を乾燥させ濃縮し、DCM中にスラリー化した。このスラリーをセライト(登録商標)で濾過し、DCMで洗浄した。濾過液を濃縮し、シリカグラフ(EtOAc 5% MeOH:DCM 10% MeOH:DCM)によって精製し、黄色の固体(0.39g、66%)を得た。MS(ES)m/z 287(M+1)。

調製55と同様の方法に従って、以下を調製した。

#### 【0069】

【表7】

調製物	化合物名	物理的データ MS(ES), m/z (M+1)
56	4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジルアミン	301
57	3-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジルアミン	301
58	[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル	401
59	4-(7-チエン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンゾニトリル	302
60	3-(7-チエン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンゾニトリル	302
61	4-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル-ピラゾール-1-スルホン酸ジメチルアミド	292

#### 【0070】

(調製62)

4-(7-テイエン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジルアミン

THF(8mL)中に4-(7-チエン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンゾニトリル(0.087g、0.29mmol)を溶解させた。溶液に室温で、BH<sub>3</sub>Me<sub>2</sub>S溶液(2M、1.0mL、2.0mmol)を添加した。15分間溶液を攪拌し、次いで3.5時間50度で加熱した。0度で混合液を冷却し、徐々にpH=1に酸性化し、30分間攪拌した。反応混合液を固体のNaOHでアルカリ化し、pH=12~14にし、酢酸エチルで抽出を繰り返した。飽和塩化ナトリウム水溶液で抽出液を洗浄し、MgSO<sub>4</sub>を通じて乾燥し、濾過し、蒸発させ、0.070gの生成物を得た。MS(ES)(m/z 306(M+1))。

調製62と同様の方法に従って、以下を調製した。

#### 【0071】

10

20

30

40

【表8】

調製物	化合物名	物理的データ MS(ES), m/z (M+1)
63	3-(7-チエン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジルアミン	306

## 【0072】

10

(調製64)

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

## 【0073】

A. 7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

方法A:

マグネチックスターラー、温度制御加熱マントル、コンデンサを備えた250mLの丸底フラスコに、N<sub>2</sub>雰囲気下で7-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(4.0g、26.2mmol)、4-ピリジルホウ酸(3.54g、28.8mmol、1.1当量)、2-ジシクロヘキシリホスフィノ-2'、6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル(600mg)[X-Phosが、この反応の代替リガンドとして使用できる]、Pd(OAc)<sub>2</sub>(145mg)K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(11.1g、52.6mmol)及びジオキサン:H<sub>2</sub>O=2:1(170mL)を添加した。

ニードルでN<sub>2</sub>バージしながら反応液を加温し、18時間65℃に加熱した。

室温に反応液を冷却し、分離管に移し、最下層(25mL)を吸引した。

EtOAcを添加し、減圧下で溶媒を蒸発させた。

もう一度EtOAcに固体を取り込ませ、減圧下で微量の水を蒸発させ、共沸混合液を得た。

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及び5%MeOH中に茶色の固体を溶解し、次いでMeOH中の2M NH<sub>3</sub>0%~10%:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の遅い勾配で、SiO<sub>2</sub>でクロマトグラフにより溶出した。

減圧下で生成物フラクションを蒸発させ、黄褐色の固体4.5g(89%)を得た。

MS(ES)m/z196(M+1)。

## 【0074】

A. 7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

方法B:

1) 窒素下で250mLの丸底フラスコに、7-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(5.07g、33.2mmol、1当量)、ビス(ピナコラート)ジホウ素(10.18g、40.1mmol、1.2当量)、炭酸カリウム(6.86g、49.6mmol、1.5当量)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(370mg、1.6mmol、0.05当量)、トリシクロヘキシリホスフィン(914mg、3.3mmol、0.10当量)、ジグリム(50mL)及び水(68μL)を添加した。反応混合液を24時間の100℃まで加熱し、室温で週末に攪拌した。混合液を濾過し、2×10mLのジグリムによってリンスした。50mLの水で1時間固体をスラリー化し、濾過し、2×10mLの水でリンスした。60℃で一晩、真空下で乾燥させ湿ったケーキ状物(~10g)を得、HPLCで99.3%の純度で灰色の固体(6.54g、26.8mmol、81%の収量)として標題の化合物を得た。

2) 攪拌棒及びコンデンサを装備した100mLの丸底フラスコに、窒素下で4-ブロモピリジン塩酸塩(3.98g、20.5mmol、1当量)、7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-イミダゾ[1,2-a]

20

30

40

50

ピリジン (5.47 g、22.4 mmol、1.1当量)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (90 mg、401 mmol、0.02当量)、トリフェニルホスフィン (217 mg、827 mmol、0.04当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (8.6 g、40.5 mmol、2当量)、1-プロパノール (36 mL) 及び水 (12 mL) を添加した。一晩この反応混合液を加熱還流 (90 ) し、次いで室温に冷却した。層を分離させ、PrOH層に40 mLのMTBE及び1MのHCl 40 mLを添加した。40 mLのMTBEで水層を洗浄し、6 mLの1-プロパノールで二度リンスした。水層にメタノール (4 mL) を添加し、9 mLの5 M NaOHを添加する前に45まで加熱した。反応混合液を冷却し、25で結晶化させた。1.5時間後に反応混合液を濾過し、2×4 mLの10% MeOH水、及び8 mLのMTBEでリンスした(ケーキ状物から水を除去し、乾燥させ易くした)。60で真空下の固体を乾燥させた。HPLC (215 nmで)により、98%の純度で73%の収率で黄色の固体 (2.90 g) として表題の化合物を単離した。  
10

## 【0075】

B. 3 - インド - 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン

マグネチックスターーラー、温度制御加熱マントルを備えた250 mLの丸底フラスコに、N<sub>2</sub>雰囲気下7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (3.35 g、17.2 mmol)、NIS (3.8 g、16.8 mmol) 及びEtOH (3 A) を添加した。反応液を1時間65に加熱した。続いてSiO<sub>2</sub>によるTLC (100%のEtOAc)を行ってもよい。更に多量のNIS (3.8 g、16.8 mmol) を添加し、反応液を1時間65に加熱した。30分間アイスバスで冷却しながら反応液を混合し、濾過し、MeOHで固体をリンスした。固体を空気乾燥させ、40で真空オーブンで乾燥し、4.59 g (83%)を得た。濾過液から更に生成物を得ることができた。MS (ES)m/z 322 (M+1)。  
20

## 【0076】

C. 4 - (7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - フェニルアミン

N<sub>2</sub>雰囲気下(コンデンサ)の下でマグネチックスターーラー(温度制御加熱マントル)を備えている250 mLの丸底フラスコに3 - ヨード - 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (4.95 g、15.4 mmol)、4 - アミノフェニルホウ酸 (1.07 g)、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサンボラン - 2 - イル) アニリン (2.69 g) [これらを混合しホウ酸 (18.5 mmol、1.2当量)とした]、ジメトキシエタン (140 mL)、2 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40 mL、28.8 mmol、1.1当量) 及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (836 mg) を添加した。N<sub>2</sub>バージをしつつ反応液を加温し、65で18時間加熱した。反応液を室温に冷却し、分離管に移し、最下層 (25~30 mL) を吸引した。減圧下でDMEを蒸発させ、MeOH (1 L) 及び2 M NH<sub>3</sub>/MeOH (10 mL) に残余物を取り込ませた。溶液を濾過してPd (0) を除去し、減圧下で蒸発させ SiO<sub>2</sub> ゲル上へコーティングした。SiO<sub>2</sub>を真空乾燥させ、SiO<sub>2</sub>でクロマトを行い、0%~10%の2 M NH<sub>3</sub>/MeOHの勾配(バランスをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>とした)で溶出させた。減圧下で溶媒を蒸発させ、明るい黄色の固体 2.6 g (60%)を得た。MS (ES)m/z 286 (M+1)。  
30  
40  
調製64に従って以下を調製した。

## 【0077】

【表9】

調製物	化合物名	物理的データ MS (ES), m/z (M+1)
65	4-(7-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニルアミン	244
66	4-(7-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジルアミン	258
67	4-(7-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジルアミン	307
68	3-ヨード-7-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン	322
69	{2-[4-(3-ヨード-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-ピリジン-2-イル]-1-メチル-エチル}-カルバミン酸 tert-ブチル エステル	479
70	3-ヨード-7-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン	336

## 【0078】

(調製71)

1-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-尿素

DMSO(2.0mL)中に(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-カルバミン酸2,2,2-トリクロロ-エチルエステル(0.480g、1.52mmol、1.0当量)及び5-ブロモ-ピリジン-2-イルアミン(0.263g、1.52mmol、1.0当量)を溶解させた。トリエチルアミン(0.22mL、1.52mmol、1.0当量)を添加した。80℃で約16時間反応混合液を攪拌し、冷却し、次いでジエチルエーテル(100mL)で希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液(2×20mL)、水(2×20mL)により洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮し、茶色の油を得た。ジクロロメタン中の酢酸エチル0~10%の勾配により、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィで油状物を精製し、茶色の固体として標題化合物の0.302g(58%)を得た。MS(ES)m/z339、341(M+1)。

調製71と同様の方法に従って、以下を調製した。

## 【0079】

## 【表10】

調製物	化合物名	物理的データ MS (ES), m/z (M+1)
72	1-(4-ブロモ-フェニル)-3-(5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-尿素	339

基本的に下記の実施例64と同じ方法を使用し、以下の中間体を調製した。

## 【0080】

【表 1 1】

調製物	化合物名	物理的データ MS (ES), m/z (M+1)
73	1-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-尿素	356, 358
74	1-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-tert-ブチル-イソチアゾール-3-イル)-尿素	372, 374

10

(調製 75)

## 【0081】

{ 4 - [ 7 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンジル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

## 【0082】

A . [ 4 - ( 7 - クロロ - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - ベンジル ] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

ジオキサン ( 9.0 mL ) 中の 3 - ヨード - 7 - クロロ - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン ( 4.80 g, 17.2 mmol, 1.0 当量 ) の懸濁液に、 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 3.0 mL ) 及び ( 4 - アミノメチルフェニル ) - ホウ酸 ( 3.88 g, 20.7 mmol, 1.2 当量 ) を添加した。混合液から遊離酸素を除去し、窒素を充填した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム ( 0.50 g, 0.43 mmol, 0.025 当量 ) を添加した。反応混合液から遊離酸素を除去し、窒素を充填した。反応混合液を 3 日間の 85 度搅拌した。( Boc)<sub>2</sub>O ( 4.51 g, 20.7 mmol, 1.2 当量 ) を添加し、混合液を 20 分間の 60 度搅拌した。真空中で混合液を乾燥濃縮した。ジクロロメタン / メタノールに得られた固体をスラリー化し、セライト(登録商標) 521 で滤過した。真空中で溶液を濃縮し、黄色の固体 ( 5.60 g ) を得た。0~4% の MeOH / DCM 勾配によりシリカゲルフラッシュクロマトグラフィを行い、生成物としてわずかに黄色の固体の標題化合物 4.50 g ( 12.6 mmol, 73% ) を得た。MS ( ES ) m/z 358 ( M + 1 )。

## 【0083】

B . { 4 - [ 7 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンジル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

[ 4 - ( 7 - クロロ - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - ベンジル ] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ( 1.90 g, 5.30 mmol, 1.0 当量 ) をジオキサン / 水 ( 2 : 1, 36 mL ) の中に懸濁させた。2 - フルオロ - 5 - ピリジンホウ酸 ( 0.75 g, 5.30 mmol, 1.0 当量 ) 、 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ( 2.25 g, 10.6 mmol, 2.0 当量 ) 及び S - Phos ( 0.272 g, 0.66 mmol, 0.125 当量 ) を添加した。混合液から遊離酸素を除去し、窒素を充填した。Pd ( OAc )<sub>2</sub> ( 0.059 g, 0.265 mmol, 0.05 当量 ) を添加した。反応混合液から遊離酸素を除去し、窒素を充填した。窒素下、 80 度で 16 時間反応液を搅拌した。溶液を冷却した後、白色固体が形成された。白色固体を滤過して取り除き、水 ( 3 × 15 mL ) 、 EtOAc ( 3 × 15 mL ) で洗浄した。固体 ( 1.50 g ) を回収した。0~5% の MeOH / DCM 勾配でシリカゲルフラッシュクロマトグラフィを行い、滤過液を精製し、わずかに黄色の固体として標題化合物 ( 0.52 g ) を得た。クロマトグラフィ生成物及びフィルタ処理した固体を混合し、わずかに黄色の固体を得た ( 2.02 g, 4.83 mmol ) 。MS ( ES ) m/z 419 ( M + 1 )。

調製 75 と同様の方法に従って、以下を調製した。

20

30

40

50

## 【0084】

【表12】

調製物	化合物名	物理的データ MS (ES), m/z (M+1)	
76	{5-[3-(4-アミノ-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-ピリジン-2-イル}-ジメチル-アミン	405	
77	4-[7-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニルアミン	305	10

## 【0085】

(調製78)

4-(7-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニルアミン

## 【0086】

A. 7-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

500 mLの丸底フラスコにおいて、250 mLの1,4-ジオキサン中の7-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(7.5 g、49.2 mmol)の懸濁液、ビス(ピナコラート)ジホウ素(13.74 g、54.1 mmol、1.1当量)、酢酸カリウム(7.24 g、73.8 mmol、1.5当量)及びトリシクロヘキシルホスフィン(1.66 g、5.9 mmol、0.12当量)を攪拌した。得られたスラリーに脱気を2サイクル行い、10分間ずつスラリーを窒素バーピングし、遊離酸素を除去した。フラスコに還流凝縮器を取り付けて、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(2.25 g、2.45 mmol、0.05当量)を添加し、一晩80で窒素下で混合液を攪拌した。セライトの~1 cmパッド上で熱した混合液を濾過し、50 mLの1,4-ジオキサンで洗浄し、次いで混合濾過液を濃縮し、洗浄し、茶色の糊状の固体を得た。80 mLのジオキサンに一部の固体(32.8 mmol)を懸濁し、41.25 mLの2 M水性炭酸ナトリウム(82.5 mmol、2.5当量)及び2-プロモチアゾール(4.38 mL、8.07 g、49.2 mmol、1.5当量)と混合し、懸濁液の脱気及び窒素バーピングを二度行い、遊離酸素を除去した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(1.89 g、1.64 mmol、0.05当量)を添加し、フラスコに還流凝縮器を取り付け、100で一晩窒素下で混合液を攪拌した。暗黒褐色の熱い混合液をセライト(登録商標)の1 cmパッドで濾過し、50 mLのジオキサンで洗浄し、1:1に混合した濾過液及び洗浄液を、200 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOHによって各々ブレウォッシュした3つの25 gのSCX Mega Bond-E laut<sup>t m</sup> SCXカートリッジ(バリアン社)に等しくアプライした。真空にてロードした後、300 mLの1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2 M NH<sub>3</sub>/MeOHで溶出した。混合した溶出液を真空濃縮し、330 gのシリカゲルカートリッジを用いジクロロメタンの0~5%のメタノール勾配で精製した。清澄なフラクションをプールして濃縮し、乾燥させ、黄褐色の固体として7-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジンの3 g(45%)を得た。MS (ES) m/z 202 (M+1)。

## 【0087】

B. 3-プロモ-7-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

25 mLの無水エタノールに7-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(1.14 g、5.66 mmol)を溶解させ、次いでNBS(1.0 g、5.66 mmol)を添加し、室温で15分間混合液を攪拌し、35 mLのジクロロメタンで希釈

10

20

30

40

50

し、150mLの1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOHでプレウォッシュした10gのSCX Mega Bond-EIut<sup>t m</sup> SCXカートリッジ(バリアン社)にアプライした。300mLの1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOHでSCXカートリッジを洗浄し、150mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2M NH<sub>3</sub>/MeOHによって溶出させ、溶出液を濃縮し、乾燥し、黄褐色の固体として標題化合物の1.07g(67%)を得た。MS(ES)280、282。

## 【0088】

C. 4-(7-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)フェニルアミン

3-プロモ-7-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(1.07g、3.82mmol)及び4-アミノフェニルホウ酸塩酸塩(793mg、4.58mmol、1.2当量)を15mLのジオキサン及び7mLの2N炭酸ナトリウム水溶液中に添加し、上記の通りに真空/窒素バーピングによって遊離酸素を除去した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(221mg、0.191mmol、0.05当量)を添加し、反応フラスコに還流凝縮器を取り付け、混合液を約16時間窒素下で攪拌しつつ95℃に加熱した。暗褐色の反応混合液を冷却し、酢酸エチル(~40mL)で希釈し、分離管にて層分離させた。固体硫酸マグネシウム上で有機層を乾燥させ、濾過し、1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 100mLでプレウォッシュした10gのSCX Mega Bond-EIut<sup>t m</sup> SCXカートリッジ(バリアン社)にアプライした。ロードした後で、更に200-250mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH溶液でカートリッジを洗浄し、次いで100mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2M NH<sub>3</sub>/MeOHで生成物を溶出し、茶色のオレンジ色の油状物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィを介して0~5%のメタノール/ジクロロメタン勾配で精製した。清澄なフラクションをプールし、濃縮し、乾燥した後、黄褐色の固体として標題化合物の750mg(67%)を得た。MS(ES)m/z 293(M+1)。

## 【0089】

(調製79)

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

## 【0090】

A. 2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルアミン

窒素下でRBF中にジオキサン(80mL)の4-プロモ-2-クロロ-フェニルアミン(4.2g、20mmol)を溶解させた。トリエチルアミン(10mL、3.6当量)を添加し、窒素バージを行い脱気した。シリングを介してほぼ5分にわたり4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロランe(8.5mL、2.9当量)を滴下により添加した。更に5分窒素バージし、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(I I)(0.603g、3.7mol%、ジクロロメタンと1:1で混合)を添加した。窒素下に置き、80℃で一晩加熱した。反応液を冷却させた後、セライト(登録商標)で濾過し、ヘキサンで洗浄した。濾過液を濃縮し、乾燥させ粗生成物を使用した。

## 【0091】

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

3-ヨード-7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(2.18g、6.8mmol)、2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルアミン(前工程からの粗製物質(過剰量))、炭酸カリウム(2.8g、3当量)ジオキサン(30mL)及び水(15mL)を混合した。窒素で完全に脱ガスし、次いでジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I I)(0.143g、3mol%)を添加した。80℃で一晩反応液を加熱した。

10

20

30

40

50

D C Mで洗浄し、D C Mの乾燥、次いでスラリーを濃縮し、セライト(登録商標)で濾過した。濾過液を濃縮し、シリカプラグ(ヘキサン~1:1ヘキサン:酢酸エチル~2.5%メタノール:D C M~5%メタノール:D C M)によって精製しオレンジ黄色の固体(1.42g、46%)を得た。MS(ES)m/z 321.1(M+1)。

上記と同様の方法に従って、以下を調製した。

**【0092】**

**【表13】**

調製物	化合物名	物理的データ MS(ES), m/z (M+1)
80	4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-トリフルオロメチルフェニルアミン	355
81	4-[7-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-トリフルオロメチルフェニルアミン	369

**【0093】**

(調製82)

3-[4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-プロピオン酸

3-ヨード-7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(125.0mg、0.314mmol、1.0当量)と[4-(2-カルボキシ-エチル)フェニルホウ酸(122mg、0.628mmol、2.0当量)、テトラキス(トリフェニルphoshine)パラジウム(0)(36.3mg、0.031mmol、0.10当量)及びDMEの水混合液(1:1)(4mL)中の炭酸ナトリウム(99.8mg、0.942mmol、3.0当量)とを、2~5mL容のマイクロ波反応容器中で混合した。反応容器を中隔で密閉し、次いでマイクロ波キャビティに入れた。混合液を20秒攪拌し、マイクロ波照射を行い、室温から100まで温度を上昇させた。目的の温度に到達させた後、3時間のこの温度に反応混合液を維持した。反応容器を開封する前に室温に冷却させた。SCX樹脂に反応混合液をアブライし、ジクロロメタン、メタノール及び2.0Mアンモニア/メタノールで溶出した。減圧下で回転蒸発器を使用し、アンモニアのメタノール溶液のフラクションを乾燥濃縮した。更に精製を行わず、残余物(139.0mg)を以後用いた。MS(ES)m/z 421(M+1)

調製82と同様の方法に従って、以下を調製した。

**【0094】**

**【表14】**

調製物	化合物名	物理的データ MS(ES)m/z (M+1)
83	3-[3-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-プロピオン酸	421

**【0095】**

(調製84)

2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド

10

20

30

40

50

## 【0096】

A . 2 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - N - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - アセトアミド

室温で、テトラヒドロフラン ( 2 0 0 m L ) 中に、4 - ブロモフェニル酢酸 ( 1 0 . 0 0 g、4 6 . 5 0 m m o l ) 、ジイソプロピルエチルアミン ( 1 2 . 0 2 g、1 6 . 2 0 m L、9 3 . 0 0 m m o l ) 及び 1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール ( 8 . 2 9 g、5 1 . 1 5 m m o l ) を溶解させた。一時間窒素下で内容物を攪拌した。m - トリフルオロメチルアニリン ( 1 5 . 0 0 g、9 3 . 0 0 m m o l ) を添加し、室温で一晩反応液を攪拌した。反応液をある程度乾燥させて液を濃縮し、ジクロロメタン ( 2 5 0 m L ) 中に溶解し、2 N NaOH ( 2 0 0 m L ) 、水 ( 1 0 0 m L ) 及び 1 N HCl ( 2 × 2 0 0 m L ) で抽出した。飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 1 0 0 m L ) で有機層を洗浄し、MgSO<sub>4</sub> を通じて乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカ ( 1 0 0 g ) 上へ上記乾燥状態の材料をロードし、溶離剤としてジクロロメタンを使用しシリカクロマトグラフにより生成物 ( 1 3 . 0 0 g、7 8 . 1 % ) を得た。MS ( ES ) m / z 3 5 6 / 3 5 8 ( M + 1 )。

## 【0097】

B . 2 - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - フェニル ] - N - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - アセトアミド

2 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - N - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - アセトアミド ( 3 . 0 0 、 8 . 3 8 m m o l ) 、ビス ( ピナコラート ) ジホウ素 ( 2 . 6 5 g、1 0 . 4 8 m m o l ) 、酢酸カリウム ( 1 . 2 3 g、1 2 . 5 7 m m o l ) 及びトリシクロヘキシル - ホスフィン ( 2 9 5 m g、1 . 0 5 m m o l ) を無水ジオキサン ( 9 5 m L ) に溶解した。室温で 1 0 分間、窒素を用いて反応内容物から遊離酸素を除去した。反応にパラジウム酢酸塩 ( I I ) ( 9 5 m g、0 . 4 2 m m o l ) を添加した。還流凝縮器を設置し、反応混合液を 8 0 °C で 1 5 時間加熱した。反応液を冷却し、酢酸エチル ( 2 0 0 m L ) で希釈した。酢酸エチル溶液を水で抽出 / 洗浄 ( 3 × 1 0 0 m L ) し、MgSO<sub>4</sub> を通じて乾燥し、濾過し、乾燥濃縮した。加温したジクロロメタンの粗固体を溶解し、徐々にヘキサンを添加した。冷却後、結晶が生じ、有機層にヘキサンを更に添加し、2 時間静置した後、懸濁液を濾過し、生成物 ( 3 . 0 0 g、8 8 . 5 % ) を得た。ヘキサンで洗浄した。MS ( ES ) m / z 4 0 4 ( M - 1 )。

調製 4 9 と同様の方法に従って、以下を調製した。

## 【0098】

10

20

30

【表 15】

調製物	化合物名	物理的データ MS(ES), m/z
85	4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ブチルアミド	432 (M-1)
86	N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-アセトアミド	385 (M+1)
87	N-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-アセトアミド	398 (M+1)
88	N-(5-tert-ブチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-アセトアミド	402 (M+1)
89	2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-N-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド	407 (M+1)
90	2-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド	408 (M+1)
91	N-(5-tert-ブチル-チアジアゾール-2-イル)-2-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-アセトアミド	419 (M+1)

## 【0099】

(調製 92)

N - ( 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 2 - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] デオキサボロラン - 2 - イル ) - フェニル ] - アセトアミド

30

## 【0100】

A . 2 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - N - ( 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - アセトアミド

4 - ブロモフェニル酢酸 ( 25.39 g, 118.07 mmol ) をエーテル ( 200 mL ) に溶解させた。無水ピリジン ( 1 mL ) を添加し、反応液を 0 °C に冷却し、塩化オキサリル ( 18.44 g, 12.86 mL, 145.32 mmol ) を添加した。15 分後、反応液を室温にさせた。1.5 時間、DMF ( 0.4 mL ) を添加し、更に 1 時間攪拌した。濃いコハク色の油に濃縮した。ジクロロメタン ( 118 mL ) で希釈し、( 4 - ブロモ - フェニル ) - アセチルクロライド ( 118 mmol ) の 1 N ストック液を得た。N , N - デイソプロピルエチルアミン ( 13.57 g, 18.29 mL, 105 mmol ) に無水ジクロロメタン ( 21 mL ) の 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルアニリン ( 4 . 13 g, 21.1 mmol ) を溶解し、0 °C に冷却した。氷冷溶液のアニリンに、ジクロロメタン中の酸塩化物ストック溶液を ( 21 . 1 mL ) 滴下して添加した。室温で一晩攪拌した。ジクロロメタン ( 100 mL ) によって更に希釈し、1 N HCl ( 1 × 50 mL ) 、水 ( 1 × 50 mL ) 、1 N NaOH ( 2 × 50 mL ) 及び塩化ナトリウム飽和水溶液 ( 50 mL ) で洗浄した。MgSO<sub>4</sub> 上で有機層を乾燥させ、フィルタ漏過し、次いで濃縮し粗アミドを得た。1 : 1 ( ジクロロメタン中の 15 % 酢酸エチル ) / ヘキサンを使用し、シリカクロマトグラフィにかけた。ジクロロメタン / ヘキサンから再結晶した ( 2.78 g, 7.08 mmol, 42.2 % ) 。MS ( ES ) m/z 390 / 392

40

50

(M + 1)。

**【0101】**

B . N - ( 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 2 - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - フェニル ] - アセトアミド

調製 84 と同様の方法を使用した。MS (ES) m/z 438 (M - 1)。調製 92 と同様の方法に従って、以下を調製した。

**【0102】**

**【表 16】**

調製物	化合物名	物理的データ MS(ES), m/z (M+1)
93	N-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-アセトアミド	402
94	2-[2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド	440
95	N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-アセトアミド	419
96	2-[2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-N-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド	441

10

20

30

40

**【0103】**

(調製 97)

4 - [ 4 - ( 7 - クロロ - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - N - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ブチルアミド

4 - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - フェニル ] - N - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ブチルアミド ( 0 . 47 g, 1 . 15 mmol ) 、 7 - クロロ - 3 - ヨード - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン ( 0 . 29 g, 1 . 05 mmol ) 及び固体炭酸カリウム ( 0 . 48 g, 3 . 45 mmol ) をジオキサン ( 4 mL ) 及び水 ( 2 mL ) 中に懸濁させた。室温で 10 分間の窒素ページを行い、反応内容物から遊離酸素を除去した。反応液にトランスジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム ( II ) ( 2.2 mg, 0 . 03 mmol ) を添加した。還流凝縮器を設置し、週末に反応液を 105 °C に加熱した。反応液を冷却し、ジクロロメタンで希釈し、セライト ( 登録商標 ) で濾過する。濾過液を濃縮し、次いで 0 ~ 3 % のメタノール / �酢酸エチルを用いクロマトグラフシリカにかけ、生成物 ( 3.01 mg, 5.7 % )を得た。MS (ES) m/z 458 (M + 1)。調製 97 と同様の方法に従って、以下を調製した。

【表17】

調製物	化合物名	物理的データ MS(ES), m/z (M+1)
98	N-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-2-[4-(7-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル]-アセトアミド	443

## 【0104】

10

(調製99)

C - { 4 - [ 7 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - イミダゾ[ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - チアゾール - 2 - イル } - メチルアミン

## 【0105】

A . [ 4 - ( 7 - クロロ - イミダゾ[ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - チアゾール - 2 - イルメチル ] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

無水ジオキサン ( 4 mL ) 中の ( 4 - トリメチルスタンニル - チアゾール - 2 - イルメチル ) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ( 0 . 4 8 0 g, 1 . 2 7 mmol, 1 . 0 当量 ) [ 2 0 0 3 年 1 1 月 1 0 日に P C T 出願、 2 0 0 4 年 6 月 3 日公開の国際公開第 2 0 0 4 / 0 4 6 1 0 1 号に記載のとおり調製 ] の溶液に、 7 - クロロ - 3 - ヨード - イミダゾ[ 1 , 2 - a ] ピリジン ( 0 . 3 5 4 g, 1 . 2 7 mmol, 1 . 0 当量 ) 及び L i C l ( 0 . 1 6 2 g, 3 . 0 当量 ) を添加した。 P d ( P P h 3 ) 4 ( 0 . 1 0 2 g, 0 . 0 7 当量 ) を添加した。反応混合液から遊離酸素を除去し、 室素を充填した。

9 0 で一晩攪拌し、 冷却し、 次いで 5 % の M e O H / D C M ( 1 0 0 mL ) で希釀し、 飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 2 × 2 0 mL ) 、 水 ( 2 × 2 0 mL ) により洗浄し、 乾燥し、 フィルタ濾過し、 濃縮した。シリカゲルクロマトグラフを行い、 第 1 に 5 0 % ~ 1 0 0 % の E t O A c / D C M 勾配、 次いで 5 % の M e O H / D C M 勾配により標題化合物の 0 . 1 8 0 g を得た ( 更なる精製を行わず次の工程で使用した ) 。 M S ( E S ) ( m / z 3 6 5 ( M + 1 ) ) 。

## 【0106】

30

B . { 4 - [ 7 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - イミダゾ[ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - チアゾール - 2 - イルメチル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

ジオキサン / 水 ( 2 : 1, 6 mL ) 中の [ 4 - ( 7 - クロロ - イミダゾ[ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - チアゾール - 2 - イルメチル ] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ( 0 . 1 8 0 g, 0 . 4 9 mmol, 1 . 0 当量 ) の懸濁液に、 4 - ( メチルスルホニル ) - ベンゼンホウ酸 ( 0 . 1 0 8 g, 1 . 1 当量 ) 、 K 3 P O 4 ( 0 . 2 0 8 g, 2 . 0 当量 ) 、 S - p h o s ( 0 . 0 2 5 g, 1 2 . 5 % 当量 ) 及び P d ( O A c ) 2 ( 0 . 0 0 6 g, 0 . 0 5 当量 ) を添加した。反応混合液から遊離酸素を除去し、 室素充填し、 4 時間 1 0 0 で攪拌した。室温に混合液を冷却し、 5 : 9 5 M e O H / D C M ( 1 0 0 mL ) で希釀した。飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 2 × 2 0 mL ) 、 水 ( 2 × 2 0 mL ) で混合液を洗浄し、 乾燥し、 濾過し、 濃縮した。 0 ~ 8 0 % の E t O A c / ヘキサン勾配、 5 : 9 5 M e O H / D C M 勾配でシリカゲル上の残余物を精製し、 わずかに黄色の固体として標題化合物 0 . 1 6 0 g を得た。

## 【0107】

40

C . { 4 - [ 7 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - イミダゾ[ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - チアゾール - 2 - イル } - メチルアミン

{ 4 - [ 7 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - イミダゾ[ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - チアゾール - 2 - イルメチル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ( 0 . 1 6 0 g, 0 . 3 3 mmol, 1 . 0 当量 ) の 1 : 1 の M e O H / D C M ( 2 0 mL )

50

) 溶液に、HCl (4M、ジオキサン (6mL) 中) を添加した。室温で3時間、次いで60℃で2時間反応混合液を攪拌した。反応混合液を真空中で蒸発させ、更なる精製をせずに使用した。

#### 【0108】

(調製100)

2-[4-(7-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド

調製99Bと同様の方法を使用し、3-ヨード-7-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (655mg、2.35mmol) 及び2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド (1.00g、2.47mmol) をカップリングした。MS(ES)m/z430(M+1)。調製100と同様の方法に従って、以下を調製した。

#### 【0109】

【表18】

調製物	化合物名	物理的データ MS(ES), m/z (M+1)	
101	N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[4-(7-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	409	20

#### 【0110】

(調製102)

7-インド-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

エタノール (40mL) 中で4-ヨード-ピリジン-2-イルアミン (4.00g、18.18mmol) 及びクロロアセトアルデヒド (2.77mL、21.82mmol) を混合した。還流凝縮器を取り付け、混合液を83℃まで加熱し、一晩 (15時間) 攪拌し、室温に冷却した。得られた溶液を濾過し、黄褐色の固体 (1.40g、32%) として生成物を得た。MS(ES)m/z245(M+1)

#### 【0111】

(調製103)

7-エチニル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

#### 【0112】

A. 7-[(トリイソプロピルシラニル)-エチニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

1,4-ジオキサン (50mL) 中で7-ヨード-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (2.64g、10.82mmol)、エチニル-トリイソプロピル-シラン (3.61mL、16.23mmol)、ヨウ化銅(I) (0.103g、0.541mmol) 及びトリエチルアミン (7.54mL、54.09mmol) を混合した。混合液を5分間窒素バブリングした。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.442g、0.541mmol、ジクロロメタンと1:1混合) を添加した。還流凝縮器を取り付け、混合液を85℃まで加熱し、一晩 (15時間) 攪拌し室温に冷却した。セライト(登録商標)521で混合液を濾過した。真空濃縮し暗褐色の油状物を得、そのまま使用した。MS(ES)m/z299(M+1)。

#### 【0113】

B. 7-エチニル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

THF (5mL) 中で7-[(トリイソプロピルシラニル)-エチニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (3.23g、10.82mmol) 及びテトラブチル ammonium

10

50

i um フッ化物 (1.19 mL、1.19 mmol、THF 中 1.0 M) を混合した。40 分間室温で混合液を攪拌し、真空濃縮し黒い油状物を得た。カラムクロマトグラフィ (酢酸エチル) で精製し、生成物 (1.10 g、71%) を得た。MS (ES) m/z 143.1 (M+1)。

**【0114】**

(調製 104)

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

7 - エチニル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (1.10 g、7.74 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.074 g、0.387 mmol) 及びトリメチルシリルアジド (1.53 mL、11.61 mmol) を、圧力フラスコ中、9 : 1 DMF : メタノール混合液 (13.8 mL) 中で混合した。テフロンスクリューキャップでフラスコを密閉し、反応混合液を 100 まで加熱し、一晩 (15 時間) 攪拌し、室温に冷却した。混合液を真空内で乾燥濃縮した。得られた固体をジクロロメタン中にスラリー化し、セライト (登録商標) 521 で濾過した。真空内で橙色固体の溶液を濃縮した。カラムクロマトグラフィ (酢酸エチル ~ ジクロロメタン中 5% メタノール ~ ジクロロメタン中 8% メタノール) によって精製し、生成物 (0.82 g、57%) を得た。MS (ES) m/z 186 (M+1)。

**【0115】**

(調製 105)

3 - インド - 7 - (1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン

7 - (1H - [1, 2, 3] のトリアゾール - 4 - イル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジンを使用し、調製 27B と同様の方法による標題化合物を得た。MS (ES) (m/z 312 (M+1))

**【0116】**

調製 106

7 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン

調製 27A と同様の方法を使用し、7 - ヨード - イミダゾ [1, 2, a] ピリジン及び 4 - プロモ - 2, 6 - ジメチルピリジン (Acta. Chemica. Scandinavica. B 42, (1988) pages 373 - 377) から調製した。MS (ES) m/z 224 (M+1)。

**【0117】**

(調製 107)

5 - (1 - メチル - シクロプロピル) - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イルアミン 1 - メチルシクロプロパン - 1 - カルボン酸 (10.00 g、99.88 mmol) 及びジオキサン (110 mL) のチオセミカルバジド (9.10 g、99.88 mmol) を混合した。N<sub>2</sub> 雰囲気下で混合液を 90 まで加熱し、25 分かけてリン (III) オキシクロライド (9.14 mL、99.88 mmol) を滴下して添加した。反応混合液を 90 で 6 時間、次いで室温で 8 時間攪拌した。200 g を氷上にデカントし、水酸化アンモニウムを添加しアルカリ性にした。濾過により固体分を除去し、濾過液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄した。硫酸マグネシウム上で得られた有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮し、生成物 (2.54 g、16%) を得た。MS (ES) m/z 156 (M+1)。

**【0118】**

(調製 108)

4 - ジメチルアミノメチル - 5 - (1 - メチル - シクロプロピル) - チアゾール - 2 - イルアミンジヒドロクロライド

**【0119】**

A. 2 - アミノ - 5 - (1 - メチル - シクロプロピル) - チアゾール - 4 - カルボン酸メ

10

20

30

40

50

### チルエステル

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL) 中で (1 - メチル - シクロプロピル) - メタノール (5.0 g、58.05 mmol) 4 - メチルモルホリンN - 酸化物 (10.20 g、87.08 mmol) と 4 angstrom sieves (5.6 g) を混合した。 $\text{N}_2$  霧囲気下、室温で20分間反応混合液を攪拌した。テトラプロピルアンモニウム過ルテニウム酸 (1.02 g、2.90 mmol) を添加し、5時間攪拌した。シリカゲルプラグで精製し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。生成物を含むフラクションを混合し、真空濃縮した。若干の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  が残留した。次の反応工程に直接この材料を使用した。ジエチルエーテル (20 mL) 中で 1 - メチル - シクロプロパンカルバルデヒド (4.88 g、58.01 mmol) 及びメチルジクロロ酢酸 (5.46 mL、52.74 mmol) を混合し、0 に冷却した。ナトリウム (1.21 g、52.74 mmol) のメタノール溶液 (20 mL) を滴下して添加した。 $\text{N}_2$  霧囲気下、0 で4時間反応混合液を攪拌した。ジエチルエーテル / 水で混合液を抽出した。硫酸マグネシウム上で得られた有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮し、澄んだ液体を得た。メタノール (25 mL) 中のチオ尿素 (4.42 g、58.01 mmol) と上記液体を混合した。 $\text{N}_2$  霧囲気下、60 で14時間反応混合液を加熱した。真空濃縮し、シリカゲルプラグ上で精製し、ヘキサン ~ 3 % メタノール (ジクロロメタン中) ~ 5 % メタノール (ジクロロメタン中) で溶出し、生成物を得た (5.10 g、2工程で46 %)。MS (ES) m/z 213 (M+1)。

#### 【0120】

B. 2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 5 - (1 - メチル - シクロプロピル) - チアゾール - 4 - カルボン酸  
 ピリジン (15 mL) 中で 2 - アミノ - 5 - (1 - メチル - シクロプロピル) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (5.10 g、24.03 mmol) 及びジ - tert - ブチルジカルボネート (5.24 g、24.03 mmol) を混合した。1時間反応混合液を攪拌し、カリウムトリメチルシラノレート (17.12 g、120.13 mmol) の THF 中溶液 (100 mL) を添加した。 $\text{N}_2$  霧囲気下で14時間反応混合液を攪拌した。酢酸エチル / 1 N HCl で混合液を抽出した。有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムを通じて乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカゲルプラグ (ジクロロメタン中のヘキサン ~ 5 % メタノールで抽出精製し、生成物 (4.55 g、64 %)を得た。MS (ES) m/z 243 (M+1、生成物 : tert - ブチル)。

#### 【0121】

C. [4 - ヒドロxyメチル - 5 - (1 - メチル - シクロプロピル) - チアゾール - 2 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル  
 THF (100 mL) に 2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 5 - (1 - メチル - シクロプロピル) - チアゾール - 4 - カルボン酸 (2 g、6.7 mmol) を溶解し、窒素下で0 に冷却した。イソブチルクロロホルメート (0.87 mL、1当量) を添加し、続いて滴下してトリエチルアミン (0.93 mL、1当量) を添加した。0 で30分を攪拌し、THF で洗浄し、濾過した。濾過液を0 に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (0.76 g、3当量) を1度に添加し、続いてメタノール (4.1 mL、15当量) を滴下して添加した。0 で45分の後、冷却浴槽を取り外し、15分で室温にした。1 N HCl (aq) (約50 mL) で慎重に反応をクエンチした。DCMで抽出した。塩化ナトリウム飽和水溶液で有機層を洗浄した。 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥した有機層を次いで濾過し、濃縮した。シリカゲル (2:1 ヘキサン : 酢酸エチル ~ 1:1 ヘキサン : 酢酸エチル) で精製し、白色固体 (1.11 g、58 %)を得た。LCMS (ES) m/z 229 (M+1、生成物 : t - ブチル)。

#### 【0122】

D. [4 - ジメチルアミノメチル - 5 - (1 - メチル - シクロプロピル) - チアゾール - 2 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル  
 窒素下で DCM (50 mL) に [4 - ヒドロキシメチル - 5 - (1 - メチル - シクロプロ

10

20

30

40

50

ロピル) - チアゾール - 2 - イル] - カルバミン酸 *t* e r t - ブチルエステル (1.1 g、3.9 mmol) を溶解させた。トリフェニルホスフィン (2.05 g、2当量) を添加し、続いて carbon テトラブロミド (2.6 g、2当量) を添加した。15分室温で攪拌し、濃縮し、シリカゲルで精製し (ヘキサン ~ 9 : 1 ヘキサン : エチル酢酸) 、臭化物 (1.02 g、75%) を得た。THF (40 mL) 中にこの材料を再融解し、ジメチルアミン (THF 中の 2 M 溶液 7.3 mL (5当量)) を添加し、4時間室温で攪拌した。THF で洗浄し、反応液をフィルターに通した。濾過液を濃縮し、生成物 (0.9 g、99%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.2 (b s, 1 H) 3.34 (s, 2 H) 2.15 (s, 6 H) 1.43 (s, 9 H) 1.28 (s, 3 H) 0.80 (m, 2 H) 0.73 (m, 2 H)。

10

## 【0123】

E. 4 - ジメチルアミノメチル - 5 - (1 - メチル - シクロプロピル) - チアゾール - 2 - イルアミンジヒドロクロライド

窒素下でジオキサン (40 mL) に [4 - ジメチルアミノメチル - 5 - (1 - メチル - シクロプロピル) - チアゾール - 2 - イル] - カルバミン酸 *t* e r t - ブチル (0.9 g、2.9 mmol) を溶解し、ジオキサン (7.2 mL、10当量) 中 4 M HCl 溶液を添加し、室温で一晩攪拌した。LCMS は大部分出発原料を示した。一晩 40 度で反応液を加熱した。LCMS は生成物への部分的な転換を示した。60 度まで温度を上げ、一晩加熱した。LCMS は反応の完了を示した。白い沈殿物が生じ、濾過し固体を単離した。固体は吸湿性を示した。固体をメタノールに再溶解し、濃縮し、白色固体 (0.784 g、95%) を得た。MS (ES) m/z 212 (M+1)。

20

## 【0124】

(調製 109)

5 - *t* e r t - ブチル - 4 - ジメチルアミノメチル - チアゾール - 2 - イルアミン 調製 108 と同様の方法を使用し調製した。

SCX カートリッジ (10 g の VARIAN bond elut) を使用し生成物を単離した (1 : 1 メタノール : ジクロロメタン及び、1 : 1 メタノール : ジクロロメタン中 2 M NH<sub>3</sub> 溶液で溶出)。後者を濃縮し、標題化合物 (0.190 g (1 > 100%)) を得た。MS (ES) m/z 169 (M+1、生成物 : NMe<sub>2</sub>)。調製 108 / 109 と同様の方法に従って、以下を調製した。

30

## 【0125】

## 【表 19】

調製物	化合物名	物理的データ MS(ES), m/z (M+1)
109b	5- <i>t</i> e r t - ブチル - 4 - モルホリン - 4 - イル メチル - チアゾール - 2 - イルアミン	256

## 【0126】

40

(調製 110)

2 - (2 - アミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロパン - 2 - オール

無水 THF (80 mL) 中の 2 アミノチアゾール (1.90 g、18.97 mmol、1.0 当量) の溶液に、窒素下、-78 度 n - ブチルリチウム (2.4 mL、3.8 mmol、2.0 当量、1.6 M ヘキサン中溶液) を滴下して添加した。-78 度徐々に混合液にクロロトリメチルシラン (4.8 mL、3.8 mmol、2.0 当量) を添加した。反応混合液を徐々に 0 度にし、10 分間 0 度で混合液を攪拌した。-78 度に溶液を冷却し、n - ブチルリチウム (1.2 mL、1.9 mmol、1.0 当量、1.6 M のヘキサン中溶液) を滴下して添加した。最後にアセトン (1.4 mL、1.9 mmol、1.0 当量) を添加した。反応混合液を 10 分間の -78 度、次いで室温で 30 分間攪拌した。-78 度で

50

塩化アンモニウム(飽和、10mL)によってクエンチした。次いで、室温に加温した。酢酸エチル(200mL)を添加した。塩化ナトリウム飽和水溶液(3×30mL)、水(2×30mL)で有機層を洗净した。 $MgSO_4$ 上で有機層を乾燥させ、乾燥剤を濾過した。真空濃縮した。カラムクロマトグラフィ(0%~5%メタノール(ジクロロメタン中)~10%メタノール(ジクロロメタン中))で精製し、生成物(1.38g、46%)を得た。MS(ES)m/z 159(M+1)。調製110と同様の方法に従って以下を調製した。

## 【0127】

## 【表20】

調製物	化合物名	物理的データ MS(ES), m/z (M+1)
111	4-(2-アミノ-チアゾール-5-イル)-テトラヒドロ-ピラン-4-オール	242
112	1-(2-アミノ-チアゾール-5-イル)-シクロブタノール	171

## 【0128】

## (調製113)

## 5-シクロブチル-チアゾール-2-イルアミン

$H_2$ (52psi)雰囲気下で、Pearlman's触媒(0.16g)の存在下、一晩トリフルオロ酢酸(16mL)中の1-(2-アミノ-チアゾール-5-イル)-シクロブタノール(0.94g、5.52mmol、1.0当量)を水素化した。触媒を濾過して除去した。メタノールで洗净した。真空濃縮した。残余物にジクロロメタン(100mL)を添加した。重炭酸ナトリウム(飽和、2×30mL)、塩化ナトリウム飽和水溶液(2×20mL)及び水(2×30mL)で有機層を洗净した。 $MgSO_4$ 上で有機層を乾燥させ、乾燥剤を濾過除去した。真空濃縮した。カラムクロマトグラフィ(0%~5%メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、生成物(0.508g、60%)を得た。MS(ES)m/z 155(M+1)。

## 【0129】

## 調製114

## 5-イソプロピル-4-ピロリジン-1-イルメチル-チアゾール-2-イルアミン

## 【0130】

## A. 4-メチル-1-ピロリジン-1-イル-ペントナン-1,2-ジオン

徐々に4-メチル-2-オキソバレリン酸(4.90g、37.65mmol、1.0当量)のジクロロメタン中の溶液(50mL)に、塩化オキサリル(5.3mL、60.24mmol、1.6当量)を添加する窒素下で0とした。最後にジメチルホルムアミドを添加(2滴)した。反応混合液を一晩攪拌した。真空濃縮した。ジクロロメタン(100mL)を添加した。窒素下、0で徐々にピロリジン(6.90g、97.02mmol、2.6当量)のジクロロメタン(50mL)溶液に、この溶液を添加した。添加の後、室温で1時間の反応混合液を攪拌した。水性層が酸性になるまでHCl(1N)で洗净し、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液(2×20mL)及び水(2×30mL)で洗净した。 $MgSO_4$ 上で有機層を乾燥させ、乾燥剤を濾過除去した。真空濃縮した。カラムクロマトグラフィ(0%~5%酢酸エチル/ジクロロメタン)で精製し、生成物(4.60g、66%)を得た。

## 【0131】

## B. 3-プロモ-4-メチル-1-ピロリジン-1-イル-ペントナン-1,2-ジオン

68で、臭化銅(II)(16.45g、73.67mmol、3.0当量)の酢酸エチル溶液(200mL)に、4-メチル-1-ピロリジン-1-イル-ペントナン-1,

10

20

30

40

50

2 - ジオン ( 4 . 5 0 g、 2 4 . 5 6 m m o l、 1 . 0 当量) のクロロホルム ( 1 2 0 m L ) 溶液を添加した。一晩反応混合液を攪拌した。セリカのパッドで濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。真空濃縮した。6 . 1 2 g の茶色の油状物 ( 2 3 . 3 m m o l、 9 5 % ) を、更なる精製をせずに次の工程に使用した。

## 【 0 1 3 2 】

C . ( 2 - アミノ - 5 - イソプロピル - チアゾール - 4 - イル ) - ピロリジン - 1 - イル - メタノン

チオ尿素 ( 1 . 3 1 m m o l、 1 . 5 当量) のエタノール ( 4 0 m L ) 溶液に、 3 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - ピロリジン - 1 - イル - ペンタネン - 1 , 2 - ジオン ( 3 . 0 g 10 、 1 1 . 4 4 m m o l、 1 . 0 当量) を添加した。還流しつつ反応混合液を一晩攪拌した。真空濃縮した。ジクロロメタン ( 2 0 0 m L ) を添加した。重炭酸ナトリウム ( 飽和、 2 × 3 0 m L ) 、塩化ナトリウム飽和水溶液 ( 2 × 2 0 m L ) 及び水 ( 2 × 3 0 m L ) で有機層を洗浄した。M g S O 4 上で有機層を乾燥させ、乾燥剤を濾過除去した。真空濃縮した。カラムクロマトグラフィ ( 0 % ~ 5 % エチル酢酸のジクロロメタン溶液) によって精製し、生成物 ( 4 . 6 0 g、 6 6 % ) を得た。M S ( E S ) m / z 2 4 0 ( M + 1 ) 。

## 【 0 1 3 3 】

D . 5 - イソプロピル - 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - チアゾール - 2 - イルアミン  
3 - モルホリン - 4 - イルメチル - 5 - トリフルオロメチル - フェニルアミンの調製と同様の方法で調製した。M S ( E S ) ( m / z 2 2 6 ( M + 1 ) )

## 【 0 1 3 4 】

( 調製 1 1 5 )

5 - t e r t - ブチル - 4 - ( 2 - ジメチルアミノエトキシ ) - 2 - メチル - フェニルアミン

5 分間の 1 5 0 ~ 1 7 0 の温度で、 < 1 0 W の照射でマイクロ波容器中で、 4 - アミノ - 2 - t e r t - ブチル - 5 - メチルフェノール ( 6 0 0 m g、 3 . 2 m m o l ) 、 N , N - ジメチルアミン臭化工チル臭素酸塩 ( 8 2 0 m g、 3 . 4 m m o l ) 及び水酸化カリウム ( 7 5 0 m g、 1 3 . 4 m m o l ) の 1 , 2 - ジメトキシエタン中混合液を加熱した。反応液を冷却した後、セライト ( 登録商標 ) で濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。濾過液を濃縮し、 1 0 0 % D C M ~ 5 % M e O H / D C M ~ 5 % ( 2 N アンモニア / M e O H ) / D C M の勾配によりシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、赤い茶色の油状物 ( 2 6 % の収量) として標題化合物を得た。L C M S ( E S ) m / z 2 5 1 ( M + 1 ) 30 ) 。

## 【 0 1 3 5 】

( 調製 1 1 6 )

3 - t e r t - ブチル - 5 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニルアミン

## 【 0 1 3 6 】

A . 4 - ( 3 - t e r t - ブチル - 5 - ヨード - ベンジル ) - モルホリン

窒素下、四塩化炭素 ( 2 0 m L ) 中に 1 - t e r t - ブチル - 3 - ヨード - 5 - メチルベンゼン ( 1 g、 3 . 6 m m o l, C h e m . S o c . P e r k i n T r a n s . I , 1 9 8 7 , p a g e 8 5 9 - 8 6 6 に従い調製) を溶解させた。N B S ( 0 . 7 1 g、 1 . 1 当量) 、続いて A I B N ( 0 . 0 6 g、 0 . 1 当量) を添加し、 7 0 で一晩加熱した。ヘキサンで洗浄し、一晩濾過した。濾過液を濃縮し、粗生成物を使用した。窒素下で T H F ( 1 0 m L ) にこの残余物を溶解し、 0 に冷却した。シリングを介してモルホリン ( 0 . 6 4 m L 、 2 当量) を滴下して添加し、冷却しながら 5 分間攪拌した。アイスバスを除去し、室温に加温した。1 時間の後、乾燥濃縮し、シリカゲルで残余物を精製 ( ヘキサン ~ 4 : 1 ヘキサン : 酢酸エチル ) し、生成物 ( 0 . 7 8 5 g、 2 工程で 6 0 % ) を得た。M S ( E S ) m / z 3 6 0 . 1 ( M + 1 ) 。

## 【 0 1 3 7 】

B . 3 - t e r t - ブチル - 5 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニルアミン

4 - ( 3 - t e r t - ブチル - 5 - ヨード - ベンジル ) - モルホリン ( 0 . 7 8 5 g ) , 50

2.2 mmol) ベンゾフェノンイミン(0.44 mL、1.2当量)、ナトリウムtert-ブトキシド(0.29 g、1.4当量)、ラセミ体BINAP(0.061 g、4.5 mol%) 及びTHF(10 mL)を混合した。窒素でガスを除去し、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0.037 g、3.0 mol%)を添加し、窒素下で50度一晩反応液を加熱した。翌朝、約4 mLの5N HCl(aq)を添加し、50度で1時間加熱した。室温に冷却し、次いで酢酸エチルで希釈し、1N NaOH(aq)でアルカリ化した。水、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で有機層を洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で有機層を乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。シリカゲル(4:1ヘキサン:酢酸エチル~10%メタノール:DCM)で精製し、生成物(0.449 g、83%)を得た。MS(ES)m/z 249.3(M+1)。調製116と同様の方法に従って、以下を調製した。  
10

## 【0138】

【表21】

調製物	化合物名	物理的データ MS(ES), m/z (M+1)
117	3-tert-ブチル-5-ジメチルアミノメチル-フェニルアミン	207

20

## 【0139】

(調製118)

1-(3-アミノ-フェニル)-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン

## 【0140】

A. 1-(3-インド-フェニル)-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン

丸底フラスコでNaOtBu(3.6 g、4当量)、THF(10 mL)及びNMP(10 mL)を混合した。窒素下に静置し、0度に冷却した。THF(10 mL)に1-(3-ヨード-フェニル)-プロパン-1-オン(2 g、9.4 mmol)を溶解し、滴下して反応液に添加した。その直後、シリンジを介してヨウ化メチル(2.3 mL、4当量)を添加した。5時間0度で攪拌した。水で反応をクエンチし、酢酸エチルで希釈した。水、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で有機層を洗浄した。硫酸マグネシウムを通じて乾燥し、濾過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィ(ヘキサン~5%EtOAc:ヘキサン)で精製し、2.0 gの澄んだ液体を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.70(m, 2H) 7.66(m, 1H) 7.40(m, 1H) 1.23(s, 9H)。

30

## 【0141】

B. 1-(3-アミノ-フェニル)-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン

1-(3-ヨード-フェニル)-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン(2.0 g、8.3 mmol)、ベンゾフェノンイミン(1.7 mL、1.2当量)、ラセミ体BINAP(0.23 g、4.5 mol%)、NaOtBu(1.1 g、1.4当量)及びTHF(30 mL)を混合した。窒素で完全に脱ガスし、次いでビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0.14 g、3 mol%)を添加し、窒素下に静置した。50度で一晩反応液を加熱した。翌朝、約8 mLの5N HCl(aq)を添加し、50度で更に1時間加熱した。室温に冷却し、次いで酢酸エチルで希釈し、1N NaOH(aq)でアルカリ化した。塩化ナトリウム飽和水溶液で有機層を洗浄した。硫酸マグネシウムを通じて乾燥し、濾過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィ(ヘキサン~9:1ヘキサン:EtOAc~4:1ヘキサン:EtOAc)で精製し、黄色の残余物(1.2 g、82%)を得た。MS(ES)m/z 178(M+1)。

40

## 【0142】

(調製119)

50

3 - ( 6 - アミノ - 4 - t e r t - ブチル - ピリジン - 3 - イル ) - N , N - ジメチル - アクリルアミド

【 0 1 4 3 】

A . 5 - プロモ - 4 - t e r t - ブチル - ピリジン - 2 - イルアミン

無水アセトニトリル ( 2 5 m L ) に 4 - t e r t - ブチル - ピリジン - 2 - イルアミン ( 3 g 、 2 0 m m o l ) を溶解させた。 N - プロモスクシニミド ( 3 . 5 6 g 、 2 0 m m o l ) を添加した。反応液を室温で、一晩暗所で攪拌した。 E t O A c によって希釈し、 1 N NaOH ( 水 ) 及び重炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を抽出した。水層を D C M で更に洗浄した。混合有機層 ( M g S O 4 ) を乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ ( E t O A c / ヘキサン ) で精製し、標題化合物 ( 4 4 % ) 2 g を得た。

L C M S ( E S ) m / z 2 3 1 ( M + 1 ) 。 10

【 0 1 4 4 】

B . 3 - ( 6 - アミノ - 4 - t e r t - ブチル - ピリジン - 3 - イル ) - N , N - ジメチル - アクリルアミド

5 - プロモ - 4 - t e r t - ブチル - ピリジン - 2 - イルアミン ( 3 3 0 m g 、 1 . 4 m o l ) 、 N , N - ジメチルアクリルアミド ( 0 . 2 2 m L 、 2 . 1 m m o l ) 及びトリエチルアミン ( 0 . 4 m L 、 2 . 1 m m o l ) のトルエン ( 4 m L ) 中混合液を 3 分間窒素によって脱ガスした。窒素下、パラジウム ( I I ) 酢酸塩 ( 6 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l ) 及びテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 6 9 0 m g 、 0 . 6 m m o l ) を添加した。反応液を 1 2 0 ° で一晩密閉容器で加熱した。室温に混合液を冷却し、 C e l i t e ( 登録商標 ) で濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ ( 1 0 0 % D C M ~ 3 % M e O H / D C M ) によって精製し、標題化合物 ( 8 1 % の収量 ) を得た。 L C M S ( E S ) m / z 2 4 8 ( M + 1 ) 。調製 1 1 9 と同様の方法に従つて、以下を調製した。 20

【 0 1 4 5 】

【表 2 2 】

調製物	化合物名	物理的データ MS(ES), m/z	
120	3-(6-アミノ-2-メチル-4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチル-アクリルアミド	274	30

【 0 1 4 6 】

( 調製 1 2 1 )

2 - ( 4 - プロモ - 2 - フルオロ - フェニル ) - N - [ 3 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ] - アセトアミド

【 0 1 4 7 】

A . モルホリン - 4 - イル - ( 3 - ニトロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - メタノン

T H F に 3 - ニトロ - 5 - トリフルオロメチル - 安息香酸 ( 2 . 9 g 、 1 2 . 6 m m o l ) 及び 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール ( D M F 2 5 m L 中 0 . 5 M 溶液 ) を溶解させた。 1 , 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド ( 2 . 6 g 、 1 2 . 6 m m o l ) 及びモルホリン ( 1 g 、 1 1 m m o l ) を添加した。室温で 4 8 ~ 7 2 時間混合液を攪拌した。得られた懸濁液を D C M で希釈し、塩化アンモニウム飽和水溶液でクエンチした。塩化ナトリウム飽和水溶液及び水で更に有機層を洗浄し、乾燥 ( M g S O 4 ) し、黄白色の残余物に濃縮した。 1 0 0 % ヘキサンから酢酸エチル中 5 0 % ヘキサンへの勾配でシリカゲルカラムクロマトグラフィ 精製を行い、 2 . 5 g の白色固体 ( 7 5 % の収量 ) として標題化合物を得た。 L C M S ( E S ) m / z 3 0 5 ( M + 1 ) 。 40

【 0 1 4 8 】

B . ( 3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - モルホリン - 4 - イル - メタノン

モルホリン - 4 - イル - ( 3 - ニトロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - メタノン ( 830 mg、 2.7 mmol ) を室温で MeOH ( 40 mL ) に溶解した。塩化アンモニウム ( 3 g、 5.6 mmol ) を添加し、 10 分間攪拌し、 Zn 粉 ( 5 g、 7.6 mmol ) を添加し更に 5 ~ 10 分間攪拌した。濾過し、 MeOH で洗浄した。濃縮し 2 g の白色固体が生じたが、過剰な塩化アンモニウムを含んでいた。 LCMS ( ES ) m/z 275 ( M + 1 )。更なる精製を行わず、次の工程に使用した。

【 0149 】

C . 2 - ( 4 - プロモ - 2 - フルオロ - フェニル ) - N - [ 3 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ] - アセトアミド 10

THF ( 24 mL ) に ( 4 - プロモ - 2 - フルオロ - フェニル ) - 酢酸 ( 692 mg、 3.0 mmol ) を溶解し、 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸 ( 618 mg、 3.2 mmol ) を添加し、 10 分間攪拌した。 Et<sub>3</sub>N ( 3.3 mL、 23 mmol ) を含む DCM ( 24 mL ) に、前の工程からの ( 3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - モルホリン - 4 - イル - メタノン ( 740 mg (過剰な塩化アンモニウムを除く) ) を溶解させた。アミン混合液に活性化された酸を添加し、室温で一晩攪拌した。得られた懸濁液を EtOAc で希釈し、続いて飽和 NaHCO<sub>3</sub> 及び塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層 ( MgSO<sub>4</sub> ) を乾燥させ、カラムクロマトグラフィ ( EtOAc / ヘキサン勾配 ) でシリカゲル精製し、濃縮し、標題化合物 ( 15 % の収量 ) を得た。 LCMS ( ES ) m/z 491 ( M + 1 )。調製 121 と同様の方法に従って、以下を調製した。

【 0150 】

【表 23】

調製物	化合物名	物理的データ MS(ES), m/z (M+1)
122	3-[2-(4-プロモ-2-フルオロ-フェニル)-アセチルアミノ]-N-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド	505

20

30

【 0151 】

( 調製 123 )

3 - モルホリン - 4 - イルメチル - 5 - トリフルオロメチル - フェニルアミン

THF に ( 3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - モルホリン - 4 - イル - メタノン ( 1.2 g、 4.3 mmol ) を滴下して溶解させ、更に BH<sub>3</sub> - Me<sub>2</sub>S 溶液 ( 6.5 mL、 13.1 mmol 、 THF 中 2 M ) を添加した。3 時間室温で攪拌した。 BH<sub>3</sub> - Me<sub>2</sub>S 溶液 ( 2.2 mL、 4.3 mmol 、 THF 中 2 M ) を追加し、窒素下、 65 °C で 1.5 時間加熱した。室温に冷却し、 1 N HCl : 水 1 : 1 ( 8 mL ) を慎重に滴下して添加してクエンチし、 30 ~ 60 分間攪拌した。 EtOAc により抽出し、 NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液及び塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。シリカゲルカラムを用い、 100 % DCM ~ 6 % MeOH / DCM ~ 5 % ( 2 N NH<sub>3</sub> / MeOH ) / DCM の勾配でクロマトグラフィで精製し、標題化合物 ( 600 mg、 54 % の収量 ) を得た。 LCMS ( ES ) m/z 261 ( M + 1 )。

40

( 調製 124 )

【 0152 】

4 - ジメチルアミノメチル - ピリジン - 2 - イルアミン

【 0153 】

A . 2 - アミノ - N , N - ジメチル - イソニコチンアミド

50

0 度、 L D A ( 7 . 3 m L、 1 3 m m o l、 エーテル / ヘプタン中 1 . 8 M ) に窒素下でジメチルアミン ( 1 3 m L、 2 6 m m o l、 T H F 中 2 M ) を滴下して添加した。 30 分間攪拌し、 2 - アミノ - ニトロベンジルピリジンカルボン酸メチルエステル ( 3 m L の無水 T H F 及び 2 m L の無水エーテル中、 2 g、 1 3 m m o l ) を添加した。密閉し、 85 度一晩加熱した。室温に混合液を冷却し、水でクエンチした。 E t O A c で希釈し、上部の有機層を単離した。更に飽和重炭酸ナトリウム、エーテル及び D C M で水性層を抽出した。全ての有機層をプールし、乾燥し ( M g S O 4 ) 、濃縮した。強い陽イオン交換 ( S C X ) カラムで精製し、粗生成物を得、更なる精製を行わず次の工程で使用した。 L C M S ( E S ) m / z 1 6 6 ( M + 1 )。

## 【 0 1 5 4 】

10

## B . 4 - ジメチルアミノメチル - ピリジン - 2 - イルアミン

3 - モルホリン - 4 - イルメチル - 5 - トリフルオロメチル - フェニルアミンの調製で記載されていたのと同じ方法を用い、目的の化合物を得た。クロマトグラフィ精製を行わず、次の工程に使用した。

## 【 0 1 5 5 】

( 調製 1 2 5 )

## 4 - シクロプロピル - ピリジン - 2 - イルアミン

## 【 0 1 5 6 】

## A . 4 - シクロプロピル - ピリジン

3 首の丸底フラスコにおいて、無水 T H F ( 6 0 m L ) にピリジン ( 6 . 1 m L、 7 5 m m o l ) を添加し、 - 2 0 度に冷却した。 C u I ( 4 6 3 m g、 2 . 5 m m o l ) を添加し、次いでシリングを介してエチルクロロホルメート ( 4 . 8 m L、 5 0 m m o l ) を滴下して添加し、攪拌した。同じ温度で、 1 0 ~ 1 5 分にわたりシリングを介してシクロプロピル臭化マグネシウム溶液 ( 1 0 0 m L、 エーテル中 0 . 5 M、 5 0 m m o l ) を滴下して添加した。 - 2 0 度 1 5 分間、次いで室温で 2 時間攪拌した。反応液をエーテル ( 2 0 0 m L ) で希釈し、 N H 4 C l ( 2 0 % 水溶液 ) で室温でクエンチした。 2 0 % N H 4 C l / N H 4 O H ( 1 : 1 ) バッファ 3 0 ~ 5 0 m L 、水、 1 0 % H C l 、水及び更に飽和塩化ナトリウム水溶液で有機層を洗浄した。 M g S O 4 上で有機層を乾燥させ、濃縮し、オレンジ - 茶色 / 黄色の油状物を得た。ヘキサン ~ 5 0 % ヘキサン / エーテルの勾配でシリカゲル / カラムクロマトグラフィ精製し、中間体のジヒドロピリジンを得た。 1 9 0 ~ 2 0 0 度 1 0 0 分間、硫黄 ( 約 6 5 6 m g、 2 0 m m o l ) と共に粗ジヒドロピリジン中間体 ( 3 . 3 g、 約 1 7 m m o l ) を加熱し、一方でエタノール蒸留を行った。エタノール除去の完了後、残留する残余物を真空蒸留し、 3 0 % の収率 ( 2 工程 ) で標題化合物を得た。 L C M S ( E S ) m / z 1 2 0 ( M + 1 )。

20

## 【 0 1 5 7 】

30

## B . 4 - シクロプロピル - ピリジン - 2 - イルアミン

一晩トルエン中で、窒素下、 1 5 0 ~ 1 6 0 度 4 - シクロプロピル - ピリジン ( 6 0 0 m g、 5 m m o l ) 、 N , N - ジメチルアニリン ( 1 . 4 m L、 1 1 m m o l ) 及び N a N H 2 ( トルエン中 5 0 %、 4 6 8 m g、 6 m m o l ) を還流した。混合液を冷却し、水及び酢酸エチルで希釈した。最小の水量で有機層を抽出した。有機層 ( 無水 M g S O 4 、 N a 2 S O 4 及び K 2 C O 3 の混合物 ) を乾燥させ、濃縮し、シリカゲルでカラムクロマトグラフィ精製し、 1 2 % の収率で標題化合物を得た。 L C M S ( E S ) m / z 1 3 5 ( M + 1 )。調製 1 2 5 と同様の方法に従って、以下を調製した。

40

## 【 0 1 5 8 】

【表24】

調製物	化合物名	物理的データ MS(ES), m/z (M+1)
126	4-イソブチル-ピリジン-2-イルアミン	151
127	4-sec-ブチル-ピリジン-2-イルアミン	151

## 【0159】

10

## 調製128

2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-N-[5-(1-メチル-シクロプロピル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-アセトアミド  
 THF(45mL)中で(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-酢酸(3.81g、16.35mmol)及び5-(1-メチル-シクロプロピル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルアミン(2.54g、16.35mmol)を混合した。N<sub>2</sub>雰囲気下で、4-メチルモルホリン(2.16mL、19.62mmol)及び4-(4,6-ジメトキシ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-4-メチル-モルホリン-4-イウム；塩化物(5.43g、19.62mmol)を添加した。N<sub>2</sub>雰囲気下で14時間反応混合液を攪拌した。酢酸エチル対水で抽出した。塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムを通じて乾燥し、濾過し、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンから得られた固体を粉末にし、濾過し、乾燥させ、標題化合物(2.86g、47%)としてふわふわした白色固体を得た。MS(ES)m/z370、372(M+1)。

## 【0160】

20

## 調製129

4-(3-アミノ-5-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【0161】

30

A. 4-(3-ナイトロ-5-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

調製128と同じ方法で標題化合物を調製した。MS(ES)m/z402(M-1)。

## 【0162】

B. 4-(3-アミノ-5-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

室温で3時間活性炭(400mg)上の10%Pdで4-(3-ニトロ-5-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(4.8g、11.9mmol)/MeOH(120mL)溶液を水素化した。濾過し、濃縮し、白色固体として標題化合物(3.94g、10.55mmol、89%)を得た。MS(ES)m/z372(M-1)。精製を行わず、次の工程に使用した。調製128と同様の方法に従って、以下を調製した。

## 【0163】

40

【表 25】

調製物	化合物名	物理的データ MS (ES), m/z
130	2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-N-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-アセトアミド	373 (M+2, Br パターン)
131	2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-N-(5-イソプロピル-チアゾール-2-イル)-アセトアミド	359 (M+2, Br パターン)
132	2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-N-(5-イソプロピル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-アセトアミド	373 (M+2, Br パターン)
133	N-(3-アセチルフェニル)-2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-アセトアミド	352 (M+2, Br パターン)
134	2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-N-(3-tert-ブチル-5-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-アセトアミド	465.2, 463.3 (M+1, 臭素 パターン)
135	2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-N-[4-ジメチルアミノメチル-5-(1-メチル-シクロプロピル)-チアゾール-2-イル]-アセトアミド	426 (M+1)
136	2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-N-(4-tert-ブチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド	365.13, 367.12 Br 同位体 (M), (M+2)
137	2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-N-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド	377, 379 (M+1)
138	2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-N-(5-tert-ブチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-アセトアミド	372, 374 (M+1)

10

20

30

139	2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-N-[5-tert-ブチル-4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-メチル-フェニル]-アセトアミド	466 (M+1)	
140	2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-N-(3-モルホリン-4-イルメチル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド	476 (M+1)	
141	2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-N-(4-ジメチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド	367 (M+1)	
142	2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-N-(3-tert-ブチル-フェニル)-アセトアミド	365 (M+1)	10
143	2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-N-(4-シクロプロピル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド	350 (M+1)	
144	3-[6-[2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-アセチルアミノ]-4-tert-ブチル-ピリジン-3-イル]-N,N-ジメチル-アクリルアミド	463 (M+1)	
145	3-[6-[2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-アセチルアミノ]-2-メチル-4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル]-N,N-ジメチル-アクリルアミド	489 (M+1)	
146	2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-N-(5-シクロブチル-チアゾール-2-イル)-アセトアミド	371 (M+1)	20
147	2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-N-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-チアゾール-2-イル]-アセトアミド	375 (M+1)	
148	2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-N-[5-(1-ヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-チアゾール-2-イル]-アセトアミド	415, 417 (M+1)	30
149	2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-N-(4-イソブチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド	365,367 (M+1)	
150	2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-N-(4-sec-ブチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド	365,367 (M+1)	
151	2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-N-(5-イソブロピル-4-ピロリジン-1-イルメチル-チアゾール-2-イル)-アセトアミド	440, 442 (M+1)	40
152	4-[3-(4-ブロモ-2-フルオロ-ベンゾイルアミノ)-5-トリフルオロメチル-ベンゾイル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル	372 (M+1)	

【0164】

(調製153)

4 - [ 7 - ( 2 - ジエチルアミノメチル - ピリジン - 4 - イル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - 2 - フルオロ - フェニルアミン

D M S O ( 4 m L ) 中でジエチル - ( 4 - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 7 - イル - ピリジン - 2 - イルメチル ) - アミン ( 1 . 0 0 g 、 3 . 5 7 m m o l ) 、 4 - プロモ - 2 - フルオロ - フェニルアミン ( 1 . 3 6 g 、 7 . 1 3 m m o l ) 及び酢酸カリウム ( 0 . 7 0 0 g 、 7 . 1 3 m m o l ) を混合した。 N<sub>2</sub> で 1 0 分間、混合液からガスを除去した。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) ( 0 . 2 5 0 g 、 0 . 3 5 7 m m o l ) を添加し、 1 0 0 °C で N<sub>2</sub> 霧囲気下で 1 4 時間反応混合液を攪拌した。 S C X カートリッジ ( 1 0 g V A R I A N b o n d e l u t ) を使用し、 1 : 1 を溶出するメタノール：ジクロロメタン、及び 1 : 1 2 M NH<sub>3</sub> / メタノール：ジクロロメタンで精製した。 1 0 ミクロン粒子入りの 2 5 c m × 5 0 . 8 m m ( i . d . ) のカラムを使用した逆相クロマトグラフィ ( M e C N / 0 . 0 3 % H C l H<sub>2</sub>O ( 5 : 9 5 ) ~ 1 0 0 % M e C N ; 3 0 分 ) により精製した。得られた化合物を酢酸エチルと 1 N NaOHとの間で分離した。塩化ナトリウム飽和水溶液で有機層を洗浄し、硫酸マグネシウムを通じて乾燥し、濾過し、濃縮し、標題化合物 ( 0 . 2 8 6 g 、 2 1 % ) を得た。 M S ( E S ) m / z 3 9 0 ( M + 1 ) 。

## 【 0 1 6 5 】

( 調製 1 5 4 )

4 - [ 4 - { 3 - { 4 - [ 3 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - ウレイド ] - 3 - フルオロ - フェニル } - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - ベンゾイル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

D M F ( 5 0 m L ) 中で 4 - ( 3 - { 4 - [ 3 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - ウレイド ] - 3 - フルオロ - フェニル } - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - 安息香酸 ( 2 . 0 0 g 、 3 . 8 9 m m o l ) 、 ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 1 . 0 9 g 、 5 . 8 4 m m o l ) 、 1 - ( 3 - ジメチルアミノ・プロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( 0 . 8 2 1 g 、 4 . 2 8 m m o l ) 、 トリエチルアミン ( 1 . 6 3 m L 、 1 1 . 6 8 m m o l ) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 0 . 5 7 9 g 、 4 . 2 8 m m o l ) を混合した。 1 4 時間室温で攪拌した。酢酸エチルと 1 N NaOH とで分離させ、塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムを通じて乾燥し、濾過し、濃縮した。 C H<sub>2</sub>C l<sub>2</sub> / ヘキサンから得られた固体を粉末にし、濾過し、乾燥させ、オフホワイトの固体として生成物 ( 1 . 5 3 g 、 5 8 % ) を得た。 M S ( E S ) m / z 6 8 3 ( M + 1 ) 。以上と同様の方法に従つて、以下を調製した。

## 【 0 1 6 6 】

【 表 2 6 】

調製物	化合物名	特性
155	{4-[3-(4-アミノ-3-フルオロ-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-フェニル}-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン	430 (M+1)
156	N,N-ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-4-(3-ヨード-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-ベンズアミド	452 (M+1)

30

40

## 【 0 1 6 7 】

( 調製 1 5 7 )

( 4 - { 7 - [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - ベンジル ) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

[ 4 - ( 7 - ホウ酸性イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - ベンジル ] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ( 1 . 8 6 g 、 5 . 0 7 m m o l ) 、 ( 4 - プロモ - フェニル ) - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - メタノン ( 1 . 6 g 、 5 . 6 5 m m o l ) 、 1 , 4 - ジオキサン ( 5 0 m L ) 、 炭酸ナトリウム ( 1 . 0 8 g 、 1 0 . 1 50

4 mmol) 及び水(5mL)を混合した。混合液を5分間窒素バーリングした。テトラキス-(トリフェニルホスフィン-パラジウム[0](0.29g、0.25mmol)を添加した。還流凝縮器を取り付け、混合液を80℃に加熱し、一晩(15時間)攪拌し、室温に冷却した。酢酸エチル/水(300mL/100mL)を添加した。酢酸エチル(100mL)で水性相を2回抽出した。塩化ナトリウム飽和水溶液(50mL)で混合有機層を抽出し、次いで無水硫酸マグネシウム上で有機層を乾燥させた。有機層を濾過し、濾過液を濃縮し残余物を得た。クロマトグラフィ(ヘキサン~50%酢酸エチル/ヘキサン~5%メタノール/ジクロロメタン~10%メタノール/ジクロロメタン~10%2Nアンモニア/メタノール/ジクロロメタン)で精製し、標記生成物(0.87g、33%)を得た。MS(ES)m/z 526(M+1)。

10

## 【0168】

(調製158)

{4-[3-(4-アミノメチル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-ピリジン-2-イルメチル}-ジエチル-アミン三塩酸塩

## 【0169】

A. 4-インド-2-メチル-ピリジン

窒素下でTHF(10mL)に4-クロロ-2-メチル-ピリジン(1.2g、9.4mmol)を溶解させた。

反応液にジオキサン(2.4mL、1.0当量)の4M HClを滴下して添加し、白い沈殿物を得た。

20

5分を攪拌し、乾燥濃縮した。

固体にヨウ化ナトリウム(4.8g、3.4当量)及びアセトニトリル(40mL)を添加し、窒素下で一晩還流した。

DCMで希釈し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>及びNaHSO<sub>3</sub>(それぞれ約10%及び5%)の溶液で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>上で有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮した。

シリカゲル(ヘキサン~9:1ヘキサン:酢酸エチル~4:1ヘキサン:酢酸エチル)で精製し、澄んだ油状物(1.1g、53%)を得た。

MS(ES)m/z 220.0(M+1)。

## 【0170】

30

B. ディエチル-(4-ヨード-ピリジン-2-イルメチル)-アミン

窒素下で丸底フラスコ中で4-ヨード-2-メチル-ピリジン(1.1g、5mmol)、NBS(0.98g、1.1当量)及び四塩化炭素(50mL)を混合した。AIBN(82mg、0.1当量)を添加し、還流しながら一晩反応液を加熱した。ヘキサンで洗浄し、反応液をフィルターに通した。約10~20mLの体積に濾過液を濃縮した。THF(20mL)に再融解し、窒素下で0℃に冷却した。シリングを介してジエチル-アミン(1.04mL、2当量)を滴下して添加し、0℃で1時間攪拌した。冷却浴槽を取り外し、室温に加温した。6時間後、乾燥濃縮し、シリカゲル(1:1ヘキサン:酢酸エチル~酢酸エチル)で精製し、黄褐色の液体(0.51g、2工程で35%)を得た。

MS(ES)m/z 291.0(M+1)。

40

## 【0171】

C. {4-[7-(2-ジエチルアミノメチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル  
{4-[7-(ホウ酸)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.46g、1.3mmol)、ジエチル-(4-ヨード-ピリジン-2-イルメチル)-アミン(0.51g、1.4当量)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.25mL、H<sub>2</sub>O中0.265g)及びDME(20mL)を混合した。窒素でガスを除去し、窒素下で80℃で一晩テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(72mg、5mol%)を添加し、加熱した。できる限り多く、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>から、バリアンMegaleut(登録商標)SCXカートリッジ(メタノールでプレウォ

50

ツシュした 10 g のカートリッジ) 上へ直接ロードした。メタノールでリンスし不純物を除去し、メタノール中 2 M NH<sub>3</sub> で粗生成物を溶出した。真空中でこの溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ(酢酸エチル～5%メタノール:DCM～10%のメタノール:DCM)で精製し、黄色の残余物(0.246 g、40%)を得た。MS(ES)m/z 486.2(M+1)。

#### 【0172】

D. {4-[3-(4-アミノメチル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-ピリジン-2-イルメチル}-ジエチル-アミニ三塩酸塩

窒素下でジオキサン(10 mL)に{4-[7-(2-ジエチルアミノメチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.24 g、0.49 mmol)を溶解させた。反応液にジオキサン(5 mL)中の4 MのHClを添加し、2時間攪拌した。乾燥濃縮し、三塩酸塩の粗生成物(0.321 g)として使用した。MS(ES)m/z 386.2(M+1)。調製158と同様の方法に従って、以下を調製した。

#### 【0173】

#### 【表27】

調製物	化合物名	物理的データ MS(ES), m/z (M+1)
159	{6-[3-(4-アミノメチル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-ピリジン-3-イルメチル}-ジエチル-アミニ	486
160	4-[7-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジルアミン	304
161	4-[7-(1H-ピラゾール-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジルアミン	290

#### 【0174】

#### (調製162)

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

#### 【0175】

A. 1-(6-クロロ-ピリジン-2-イル)-プロパン-2-オン

N<sub>2</sub>下でよく攪拌しながら、RBFに2-クロロ-6-メチルピリジン(15 g、177 mmol)及びTHF(120 mL)を添加し、ドライアイス/アセトンを含むジュワーチー中で-78℃に冷却した。15分にわたり徐々に添加した。添加漏斗を通じて1.6 M n-BuLi/ヘキサン(80 mL、128 mmol)を添加した。-78℃で30分間反応液を混合し、10分にわたりジメチルアセトアミド(15.3 g、16.3 mL、175 mmol)を添加した。徐々にMeOHを添加し、クエンチした。減圧下で溶媒を除去し、濃縮した。ヘキサン:EtOAc(1:1)と残余物を混合し、フィルターフル過した。SiO<sub>2</sub>(120 g、ISCO(登録商標))上で2部分に分けてクロマトグラフィを行い、バランスをヘキサンとし、20%～50%のEtOAcの勾配で抽出濾過した。減圧下で溶媒を除去し、6.97 g(35.2%)金色の油状物を得、併せて2-クロロ-6-メチル・ピリジンの5.6 gを回収できた。MS(ES)(m/z 170(M+1))。

#### 【0176】

B. 1-(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル-ピリジン-2-イル)-プロパン-2-オン

調製21Aと同様の条件を使用した、1-(6-クロロ-ピリジン-2-イル)-プロ

10

20

30

40

50

パン - 2 - オン及び7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジンからの調製 MS (ES) m/z 170 (M+1)。

【0177】

C. 7 - [6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - ピリジン - 2 - イル] - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン

丸底フラスコにおいてN<sub>2</sub>下で十分混合しながら、THF (12.9 mL, 12.9 mol) に1 - (6 - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 7 - イル - ピリジン - 2 - イル) - プロパン - 2 - オン (1.8 g, 7.2 mmol)、モルホリンモノ塩酸塩 (1.6 g, 12.9 mmol)、3 分子篩 (粉末状、真空オープンで110, 24時間 (3.6 g) で乾燥)、メタノール (200 mL) 及び1M NaCNBH<sub>3</sub> 溶液を添加した。室温で24時間攪拌した。減圧下、セライト (登録商標) 片で濾過し溶媒を除去した。DCMに取り込ませ、pHを5N NaOHで10に調整し、DCM (5×) で抽出した。減圧してDCMを濃縮し、120gのISCO (登録商標) SiO<sub>2</sub>上でクロマトグラフを行い、バランスをDCMとして0%~10% 2M NH<sub>3</sub>/MeOHの遅い勾配により溶出させた。減圧下で溶媒を除去し、1.67g (72%) の油状物を得た。MS (ES) (m/z 323 (M+1))

【0178】

(調製163)

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

7 - [6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - ピリジン - 2 - イル] - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジンとして同様の方法で調製した。第一段階において、LDAを出発原料5 - プロモ - 2 - メチルピリジンと共に使用した。MS (ES) m/z 323 (M+1)。

【0179】

(調製164)

4 - プロモ - 2 - フルオロ - フェニル酢酸、tert - ブチルエステル

4 - プロモ - 2 - フルオロ - フェニル酢酸 (15 g, 0.064 mol)、ジクロロメタン (30 mL) 及び濃硫酸 (1.1 mL) を2 Lのステンレス製のバー (登録商標) 容器中で混合した。容器及び内容物を、氷冷無水アセトン浴槽で冷却した。ドライアイス - アセトンコンデンサーでイソブテン (60 mL) を精製し、冷却したバー (登録商標) 容器にイソブテンを添加した。反応液を室温に加温しつつ窒素 (20 psig) で容器を密閉、加圧し、室温で18時間攪拌した。ドライアイスで10~15に容器を冷却し、開封し、慎重に150 mLの氷冷飽和炭酸ナトリウム溶液を添加し混合した。容器内容物をデカントし、ジクロロメタン (100 mL) で容器をリヌスし、混合液を攪拌し、相分離させた。ジクロロメタン100 mLで2回水性相を抽出し、有機層を混合し、及び、塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮し、淡いオレンジ色の油状物として標題化合物の18.61g (90%)を得た。MS (ES) m/z 288/290 (M+1)。

【0180】

(調製165)

4 - tert - ブチル - 6 - モルホリン - 4 - イルメチル - ピリジン - 2 - イルアミン

【0181】

A. (4 - tert - ブチル - ピリジン - 2 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン

4 - tert - ブチル - ピリジン - 2 - カルボネート塩酸塩 (11.14 g, 51.8 mmol) を50 mLのジクロロメタン中に懸濁し、4 - メチルモルホリン (10.48 g, 11.4 mL, 104 mmol) を添加し、攪拌し、100 mLのTHFを添加し、数分懸濁液を攪拌した。攪拌懸濁液にN, N' - カルボニルジイミダゾール (8.4 g, 51.8 mmol) を添加し、適度にガスを供給し、室温で30~90分間軽い懸濁液を

10

20

30

40

50

搅拌した。ピペットを介してモルホリン（13.54 g、13.61 mL、155 mmol）を添加し、室温で一晩搅拌した。懸濁液を400 mLのジクロロメタンで希釈し、400 mLの飽和水溶液重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、100 mLのジクロロメタンで水性相を逆抽出した。有機層を混合し、飽和重炭酸ナトリウム300 mLで（一度）洗浄し、塩化ナトリウム飽和水溶液を（3倍）希釈した。MgSO<sub>4</sub>上で有機層を油状物にまで乾燥濃縮し、0～10%のアセトン/EtOAcの勾配で400 gのシリカカートリッジで20分にわたり精製した。フラクションをプールし、濃縮し、乾燥させ、粘着性無色油状物10.24 gを得た。LCMS(ES)m/z 249(M+1)。

## 【0182】

B. (4-tert-ブチル-1-オキシ-ピリジン-2-イル)-モルホリン-4-イル-メタノン 10

ジクロロメタン（21 mL）に（4-tert-ブチル-ピリジン-2-イル）-モルホリン-4-イル-メタノン（10.24 g、41.2 mmol）を溶解し、メチルトリオキソレニウム(VII)(MTO、620 mg、2.48 mmol 0.06当量)を添加し、搅拌し、薄いオリーブグリーン色の溶液を得た。室温でフラスコに水浴ジャケットを付け、ピペットを介して8.5 mLの過酸化水素水を添加し、ガスを放出するカナリア色のエマルジョンを得た。室温で一晩エマルジョンを搅拌し、5 mLのMnO<sub>2</sub>（25 mg）の水懸濁液を添加し、過剰な過酸化物をクエンチした。ガス発生が鎮静するまで45～60分搅拌し、混合液を濾紙に濾過させ、真空下で蒸発で揮発性物質を除去し、粘稠性の黄色の油状物を形成させた。400 gのシリカカートリッジ上で、0～20%のMeOH/アセトンの勾配で20分にわたり精製し、油状物を得た。適当なフラクションをプールし、濃縮し、乾燥させ、粘着性の泡状物として標題化合物9.49 g (87%)を形成させた。LCMS(ES)m/z 265(M+1)。

## 【0183】

C. (6-アミノ-4-tert-ブチル-ピリジン-2-イル)-モルホリン-4-イル-メタノン

無水ピリジン（29.33 g、30 mL、370 mmol）に（4-tert-ブチル-1-オキシ-ピリジン-2-イル）-モルホリン-4-イル-メタノン（9.8 g、37 mmol）を溶解し、p-トルエンスルホニルクロライド（10.58 g、55.5 mol、1.5当量）を添加し、フラスコに還流凝縮器を取り付け、窒素雰囲気下、45度明るい赤茶色の溶液を一晩加温した。50 の浴槽で真空下で揮発性物質を除去し、粘着性の赤茶色の油状物を得た。十分に搅拌してエタノールアミン（55 mL）の油状物を溶解させ、深い赤茶色の溶液を形成させた。水でフラスコを冷却し反応液を室温に保ち、30～60分間搅拌した。混合液を400 mLの冷水及び50 mL 1 N NaOHで希釈し、搅拌し、氷の塊を添加した。スラリーを搅拌し、フリット化した漏斗で黄褐色の固体を濾過した。ケーキ状の濾過物をジクロロメタン（150 mL）に溶解させ、MgSO<sub>4</sub>を通じて乾燥させ、濃縮し、オレンジ-白色の固体を得た。400 gのシリカカートリッジ上で、0～5%のMeOH/ジクロロメタンの勾配を使用し、30分にわたりこの固体を精製した。フラクションを濃縮し、高真空下で乾燥させ、オフホワイトの固体6.02 gを得た。ジクロロメタン200 mLで3回抽出することにより、更に濾過液（上記）から抽出した。有機層を混合し、MgSO<sub>4</sub>を通じて乾燥し、茶色のオレンジ色の油状物になるまで濃縮した。上記の油状物を15 mLのジクロロメタンに溶解し、400 gのシリカカートリッジにアブライし、高純度のアセトンで生成物を溶出させた。清澄なフラクションを乾燥させ、濃縮し、2.0 gの生成物を得た。標題化合物を8.02 g (82%) 純粹に回収した。LCMS(ES)m/z 264(M+1)。

## 【0184】

D. 4-tert-ブチル-6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-2-イルアミン

40 mLの無水THFに、(6-アミノ-4-tert-ブチル-ピリジン-2-イル)-モルホリン-4-イル-メタノン（6.02 g、22.86 mmol）を懸濁した。 50

室温で、 $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ 混合物2MのTHF(34.3mL、68.6mmol、3当量)溶液を滴下して添加した。 $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}/\text{THF}$ 溶液の添加において、添加完了後、懸濁液が鮮明で明るい黄色に変色した。室温で一晩、窒素雰囲気下で攪拌した。慎重に $\text{MeOH}$ (24mL)の遅い添加で反応をクエンチし、60°で3時間攪拌し、真空濃縮した。300gのシリカカートリッジ上で2分間、0~2%の $\text{MeOH}/\text{ジクロロメタン}$ 、続いて40分にわたる2~10%の $\text{MeOH}/\text{ジクロロメタン}$ の勾配で残余物を精製した。清澄なフラクションを乾燥させ、濃縮し、白色固体として標題化合物2.0g(35%)を得た。LCMS(ES)m/z 250(M+1)。

## 【0185】

調製166

10

N-(4-シアノ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-アセトアミド

## 【0186】

A. 2-(4-ブロモ-フェニル)-N-(4-シアノ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド

125mLのジクロロメタンに4-ブロモ-フェニル酢酸(5g、23.3mmol)を溶解させた。DMFを1mL添加し、溶液が透明となるまで攪拌し、次いでシリングを介してオキサリル塩化物(3.25g、2.23mL、25.5mmol)portionwiseを添加し、ガス発生が終わるまで、15~30分間室温で攪拌した。rotovap上で揮発性物質を除去し、澄んだ黄色の油状物を得た。100mLのアミレン安定したクロロホルム中に上記油状物を溶解し、氷冷し、フラスコに滴下漏斗を取り付けた。滴下漏斗に4-アミノ-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル(4.65g、25mmol)及びピリジン(6.05g、6.19mL、76.5mmol)のアミレン安定化クロロホルム溶液200mLを充填した。30分攪拌させながら冷却した酸塩化物溶液にベンゾニトリル溶液を添加し、アイスバスを取り除き、室温で一晩攪拌した。反応混合液を200mLのジクロロメタンで希釈し、1N NaHSO<sub>4</sub>の250mLで2度、塩化ナトリウム飽和水溶液で一度洗浄し、次いで、MgSO<sub>4</sub>を通じて乾燥し、茶色の固体となるまで濃縮した。Biotope 75L(登録商標)シリカカートリッジで、4.5:4.5:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ヘキサン:ジエチルエーテルで精製し、淡黄色-象牙色の固体として標題化合物の4.33g(48%)を得た。LCMS(ES)m/z 381, 383(M-1)。

## 【0187】

B. N-(4-シアノ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-アセトアミド

125mLのジオキサンに2-(4-ブロモ-フェニル)-N-(4-シアノ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド(4.23g、11mmol)を溶解させ、ビス(ピナコラート)ジホウ素(3.5g、13.8mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(386mg、1.38mmol)及び無水酢酸カリウム(1.62g、16.5mmol)を添加した。少なくとも15分間混合液を窒素バーリングし、遊離酸素を除去し、次いでパラジウム(I)酢酸塩(123mg、0.55mmol)を添加し、フラスコに還流凝縮器を取り付け、4時間窒素雰囲気下で80°で加熱した。反応混合液を冷却し、400mLのEtOAcで50gのシリカカートリッジを通過させた。澄んだ茶色の溶出液を濃縮して灰褐色の固体にし、ジクロロメタン-ヘキサンから再結晶させ、灰褐色の結晶として標題化合物3.7g(78%)を得た。LCMS(ES)m/z 429(M-1)。

## 【0188】

(調製167)

2-(4-ブロモ-フェニル)-N-(6-メチル-4-トリフルオロメチル-ピリジン

30

40

50

- 2 - イル) - アセトアミド

10 mL の乾燥 THF に 4 - プロモ - フェニル酢酸 (660 mg、3.07 mmol) 及び 6 - メチル - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン (500 mg、2.84 mmol) を溶解させた。4 - メチルモルホリン (345 mg、0.375 mL、3.4 mmol) を添加し、窒素雰囲気下で 2、3 分攪拌し、次いで DMTMM (865 mg、3.12 mmol) を添加し、淡黄色のスラリーを一晩攪拌した。スラリーを 90 mL の EtOAc で希釈し、飽和水溶液 NaHCO<sub>3</sub> 及び塩化ナトリウム飽和水溶液で各々 2 回洗浄し、次いで MgSO<sub>4</sub> 上で有機層を乾燥させ、濃縮し、象牙色の結晶状固体を得た。120 g のシリカカートリッジ上で 0 ~ 5 % EtOAc / ジクロロメタンでこの固体を精製し、白い結晶固体として標題化合物 660 mg (62%)を得た。LCMS (ES) m/z 373 / 375 (M + 1)。

【0189】

(調製 168)

4 - tert - ブチル - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミン

【0190】

A. 2 - メチル - 4 - tert - ブチル - ピリジン

アイスバス中でメチルリチウムのエーテル (200 mL、1.6 M、320.00 mmol) 溶液を冷却し、4 - tert - ブチル - ピリジン (20.28 g、150.00 mmol) を滴下して添加した。基質を添加した後、反応液を室温で 3 時間加温した。反応液をある程度乾燥するまで濃縮してエーテルを除去し、次いで無水トルエン (200 mL) を添加し 20 ~ 21 時間加熱還流した。アイスバス中で冷却し、徐々に慎重に氷を添加して反応をクエンチした。水 (200 mL) を添加し、次いで酢酸エチル (3 × 250 mL) で水層を抽出し、層を分離した。有機抽出液をプールし、乾燥させ、濾過し、濃縮し油状物を得た。上記油状物を 0 ~ 50 % の酢酸エチル / ヘキサンの勾配を使用して 25 分にわたりシリカクロマトグラフィにかけ、標題化合物 (16.60 g、111.23 mmol)を得た。MS (ESI) m/z 150 (M + 1)。

【0191】

B. 4 - tert - ブチル - 2 - メチル - ピリジン 1 - 酸化物。

ジクロロメタン (80 mL) に 2 - メチル - 4 - tert - ブチル - ピリジン (16.60 g、111.23 mmol) を溶解し、激しく攪拌しながらメチルトリオキソレニウム (VII) (0.139 g、0.56 mmol) を添加した。室温で 30 % 過酸化水素 (40 mL) を添加し、18 時間激しく攪拌した。二酸化マンガン水溶液 (20 mL、100 mg) を滴下して添加し、反応液をクエンチした。脱ガス終了後、水溶液は曇った灰色となり、層を分離し、水層をジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出した。有機層をプールし、乾燥し、濾過し、濃縮し、分析グレードの純度の標題化合物 (16.60 g、100.61 mmol)を得た。MS (ESI) m/z 166 (M + 1)。

【0192】

C. 2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - tert - ブチル - ピリジン。

100 °C で 36 時間、リン酸塩化物 (15 mL) に 4 - tert - ブチル - 2 - メチル - ピリジン 1 - オキシド (2.00 g、12.10 mmol) を添加し、加熱した。過剰なリン酸塩化物を蒸発させた。油を慎重に氷及び水で処置して攪拌し、重炭酸塩水溶液で処置しアルカリ化した。ジクロロメタン (3 × 75 mL) で抽出し、プールし、乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカ上で 0 ~ 5 ~ 8 % の酢酸エチル / ジクロロメタンの勾配を使用し粗生成物をクロマトグラフィにかけ、標題化合物 (0.82 g、4.46 mmol)を得た。MS (ESI) m/z 184 (M + 1)。

【0193】

D. 4 - tert - ブチル - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミン

丸底フラスコ中で 2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - tert - ブチル - ピリジン (0.18 g、1.00 mmol)、ベンゾフェノンイミン (0.22 g、1.2 mmol)、ナトリウム tert - ブトキシド (0.14 g、1.4 mmol)、BINAP (0.09 mmol) を加え、ジクロロメタン (10 mL) と酢酸エチル (10 mL) の混合液を加え、攪拌した。室温で 12 時間攪拌した後、水 (10 mL) を加え、有機層を分離した。有機層をジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出し、プールし、乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカカートリッジ上で 0 ~ 5 % EtOAc / ジクロロメタンで精製し、白い結晶固体として標題化合物 660 mg (62%)を得た。LCMS (ES) m/z 373 / 375 (M + 1)。

、0.02 mmol)を混合し、トルエンの中に懸濁させた。懸濁液を5分間窒素バブリングし、Pd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub>(0.03 g、0.03 mmol)を添加し、18時間90度で加熱した。シリカ上に粗反応液をロードし、(0~3%)メタノール/ジクロロメタンで溶出してイミン中間体を得、次いでテトラヒドロフラン(6 mL)及び5N HCl(6 mL)に取り込ませ、60度で2.5時間攪拌させた。反応液を乾燥濃縮し、メタノールに再融解させ、SCXでクロマトを行い、標題化合物(0.07 g、0.43 mmol)を得た。MS(ESI)m/z 165(M+1)。

## 【0194】

(調製169)

4-tert-ブチル-6-ジメチルアミノ・メチル-ピリジン-2-イルアミン

10

## 【0195】

A. 2-ブロモメチル-4-tert-ブチル-6-クロロ-ピリジン

四塩化炭素(60 mL)に2-クロロ-6-メチル-4-tert-ブチル-ピリジン(3.00 g、16.33 mmol)、N-ブロモスクシニミド(3.20 g、17.97 mmol)及びAIBN(0.03 g、0.16 mmol)を溶解させ、熱還流させた。6時間加熱後、室温で一晩内容物を攪拌した。内容物は次いで乾燥濃縮し、シリカグラフ上へロードし、ジクロロメタンで抽出して乾燥させ、標題化合物(1.90 g、7.23 mmol)を得た。MS(ES)m/z 263(M+1)。

## 【0196】

B. (4-tert-ブチル-6-クロロ-ピリジン-2-イルメチル)-ジメチルアミン。

20

2Nジメチルアミン(9.00 mL、18.08 mmol)のテトラヒドロフラン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.80 g、3.80 mL、21.69 mmol)溶液を攪拌すると共に、2-ブロモメチル-4-tert-ブチル-6-クロロ-ピリジン(1.90 g、7.23 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(20 mL)を添加した。室温で2.5時間攪拌し、反応液を水性重炭酸ナトリウム(80 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×75 mL)で水性層を抽出した。有機層をプールし、乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物(99%)(1.64 g、7.23 mmol)を得た。MS(ES)m/z 227(M+1)。

## 【0197】

30

C) ベンジル-(4-tert-ブチル-6-ジメチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-アミン

調製168Dと同様の方法で、クロマトグラフィ(0.88 g、2.96 mmol)の後、形成するベンゾフェノンイミンではなくベンジルアミンで、4-tert-ブチル-6-クロロ-ピリジン-2-イルメチル)-ジメチルアミン(1.64 g、7.23 mmol)を処置した。

## 【0198】

D) 4-tert-ブチル-6-ジメチルアミノメチル-ピリジン-2-イルアミン

室温でベンジル-(4-tert-ブチル-6-ジメチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-アミン(0.88 g、2.96 mmol)に濃硫酸(20 mL)を添加し、1.5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液で慎重に水溶液のpHを調整した。酢酸エチル(3×75 mL)で水性相を抽出し、プールし、乾燥し、濾過し、濃縮し残余物を得た。残余物をメタノールに溶解させ、SCXクロマトグラフィにかけた。メタノール性アンモニア溶離剤を濃縮し、アミンをクロマトグラフィにかけ、標題化合物(0.56 g、2.7 mmol)を形成させた。MS(ES)m/z 208(M+1)。調製169と同様の方法を使用し以下の中間体を調製した。

40

## 【0199】

【表28】

調製物	化合物名	物理的データ MS(ES), m/z
170	4-tert-ブチル-6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-2-イルアミン	250 (M+1).
171	4-tert-ブチル-6-ピロリジン-1-イルメチル-ピリジン-2-イルアミン	234 (M+1).

10

調製128と同様の方法に従って、以下を調製した。

【0200】

【表29】

調製物	化合物名	物理的データ MS (ES), m/z	
172	2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-N-(4-tert-ブチル-6-ジメチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド	422/424 (M+2).	
173	2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-N-(4-ピロリジン-1-イルメチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド	448/450 (M+2).	20

【0201】

調製174

N - ( 4 - t e r t - ブチル - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - アセトアミド

【0202】

A . [ 2 - フルオロ - 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - 酢酸 t e r t - ブチルエステル

30

調製153にて説明したように、4-ブロモ-2-フルオロフェニル酢酸と7-ピリジン-4-イル-イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン ( 5 . 4 0 g, 1 8 . 6 8 m m o l ) で t e r t - ブチルエステル ( 3 . 6 5 g, 1 8 . 6 8 m m o l ) をカップリングした。MS ( E S ) m / z 4 0 4 ( M + 1 )。

【0203】

B . [ 2 - フルオロ - 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - 酢酸ジヒドロクロライド。

[ 2 - フルオロ - 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - 酢酸 t e r t - ブチルエステル ( 1 . 3 6 g, 3 . 3 6 9 m m o l ) を水 ( 8 m L ) 及び 4 N 塩酸 / ジオキサン ( 4 0 m L ) 中に懸濁氏、室温で 3 時間攪拌した。濃度は真空下で量的に標題化合物 ( 1 . 4 2 g, 3 . 6 9 m m o l ) を形成する。MS ( E S ) m / z 3 4 8 ( M + 1 )。

40

【0204】

C . N - ( 4 - t e r t - ブチル - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - アセトアミド

[ 2 - フルオロ - 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - 酢酸ジヒドロクロライド ( 0 . 6 6 g, 1 . 5 7 m m o l ) 、 4 - t e r t - ブチル - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イル - アミン ( 0 . 2 6 g, 1 . 5 7 m m o l ) 、 H A T U ( 0 . 7 2 g, 1 . 5 7 m m o l ) 、 ジイソプロピルエチルアミ

50

ン / D M F ( 8 . 1 2 g、 1 1 . 2 m L、 6 . 2 8 m m o l ) ( 1 0 m L ) を混合し、 3 時間室温で攪拌させた。メタノールでプレウォッシュしたバリアン S C X カラム ( 2 5 g ) 上に反応内容物を注入し、ジクロロメタン ( 2 × ) 及びメタノール ( 3 × ) ( 各 3 0 m L ) でカラムを洗浄した。2 N メタノール性アンモニア ( 7 5 m L ) で生成物を溶出し、溶液を乾燥濃縮した。 ( 0 ~ 5 % ) メタノール / デシケーター上で粗生成物をクロマトグラフィにかけた。ジクロロメタン / エーテル / ヘキサンからの再結晶により、N - ( 4 - t e r t - ブチル - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - アセトアミド ( 0 . 1 7 g ) を得た。MS ( E S ) m / z 4 9 4 ( M + 1 )。

10

## 【 0 2 0 5 】

調製 1 7 5

{ 4 - [ 3 - ( 4 - アミノメチル - フェニル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 7 - イル ] - フェニル } - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - メタノン、ビス塩酸 ( 4 - { 7 - [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - ベンジル ) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ( 0 . 8 7 g、 1 . 6 5 m m o l ) 、 4 N H C l / 1 , 4 - ジオキサン ( 1 5 m L、 6 0 m m o l ) / 1 , 4 - ジオキサン ( 3 5 m L ) を混合し、一晩 ( 1 6 時間 ) 攪拌した。スラリーを濃縮し、残余物を得た。メタノール ( 5 0 m L ) に残余物を溶解し、濃縮し、標題化合物 ( 0 . 9 0 g、 1 0 0 % ) を得た。MS ( E S ) m / z 4 2 6 ( M + 1 フリーベース )。

20

## 【 0 2 0 6 】

( 調製 1 7 6 )

2 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル ) - N - ( 5 - t e r t - ブチル - [ 1 , 3 , 4 ] チアシアゾール - 2 - イル ) - アセトアミド

無水テトラヒドロフラン ( 1 0 m L ) に 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル ) - 酢酸 ( 1 . 1 0 g、 4 . 7 2 m m o l ) 及び N - ( 5 - t e r t - ブチル - [ 1 , 3 , 4 ] チアシアゾール - 2 - イル ) アミン ( 0 . 8 9 g、 5 . 6 7 m m o l ) を溶解させた。N メチルモルホリン ( 0 . 6 2 m L、 5 . 6 7 m m o l ) 及び D M T M M ( 1 . 5 7 g、 5 . 6 7 m m o l ) を添加した。室温で 2 時間反応混合液を攪拌した。固体に濃縮した。水 ( 4 0 m L ) を添加し、10 分間激しく攪拌した。白色固体を濾過して取り除き、酢酸エチル及びヘキサンから再結晶し、白色固体として生成物 1 . 1 3 g を得た。濾過液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ ( 0 ~ 2 0 % のエチル酢酸塩 / ヘキサン ) でフラッシュして精製し、更に 1 . 6 4 g ( 4 . 3 9 m m o l 、 9 3 % ) の混合物を 0 . 5 1 g を得た。MS ( E S ) m / z 3 7 2 / 3 7 4 ( M + 1 )。

30

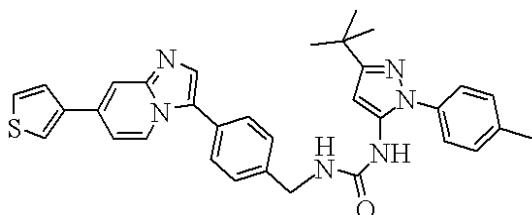
## 【 0 2 0 7 】

( 実施例 1 )

1 - ( 5 - t e r t - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 4 - ( 7 - チオフェン - 3 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - ベンジル ] - 尿素

40

## 【 化 1 3 】



D M S O ( 3 . 6 m L ) 中に、 4 - ( 7 - チエン - 3 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - ベンジルアミン ( 0 . 0 5 8 g、 0 . 1 9 m m o l ) 、 ( 5 - t

50

tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)カルバミン酸2,2',2-トリクロロ-エチル・エステル(0.093g、0.23mmol)及びジイソブロピルエチルアミン(0.071g、0.55mmol)を溶解させた。62で8時間混合液を加熱した。溶媒蒸発後、反応液を水及び酢酸エチルで希釈した。酢酸エチルで水層を抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で混合有機層を洗浄し、乾燥蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン/酢酸エチル勾配)で残余物を精製し、目的の化合物0.023g(21%の収量)を得た。MS(ES)m/z561(M+1)。実施例1と同様の方法に従って、以下を調製した。

## 【0208】

【表30】

10

実施例.	化合物名	物理的データ MS(ES), m/z
2	1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-[7-(チエン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-尿素	485 (M+1)
3	1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-尿素	633 (M+1)
4	1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-尿素, トリフルオロアセテート	617 (M-1)
5	1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-[7-(4-メタシスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-尿素	543 (M+1)
6	1-(5-tert-ブチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-3-[4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-尿素	547 (M+1)
7	1-(5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-尿素, ピーストリフルオロアセテート	543 (M+1)
8	1-[3-(1-エチル-1-メチル-プロピル)-イソオキサゾール-5-イル]-3-[4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-尿素	572 (M+1)

20

30

9	1-[3-(1,1-ジメチル-ブチル)-イソオキサゾール-5-イル]-3-[4-[7-(4-メタン-スルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-尿素	572 (M+1)	
10	1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-[7-(4-メタノスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-尿素	557 (M+1)	
11	1-(3-tert-ブチル-イソオキサゾール-5-イル)-3-[4-[7-(4-メタノスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-尿素	544 (M+1)	
12	1-(5-tert-ブチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-3-[4-[7-(4-メタノスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-尿素	561 (M+1)	10
13	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[4-[7-(4-メタノスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-尿素	544 (M+1)	
14	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[4-[7-(4-メタノスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-尿素	530 (M+1)	
15	1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素	480 (M+1)	
16	1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素	466 (M+1)	
17	1-(5-tert-ブチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素	470 (M+1)	20
18	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素	453 (M+1)	
19	1-(5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素	452 (M+1)	
20	1-(5-tert-ブチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素	484 (M+1)	
21	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素	467 (M+1)	
22	1-(3-tert-ブチル-イソオキサゾール-5-イル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素	467 (M+1)	30

23	1-(5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素	466 (M+1)
24	1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(7-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素	466 (M+1)
25	1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素	466 (M+1)
26	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[4-(7-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-フェニル)-尿素	459 (M+1)
27	1-(3-tert-ブチル-イソオキサゾール-5-イル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イール-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素	453 (M+1)
28	1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[3-(7-チエン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素	561 (M+1)
29	1-(5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[3-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素	466 (M+1)
30	1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[3-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素	556 (M+1)
31	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[3-(7-ピリジン-4-イール-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素	467 (M+1)

10

20

32	1-(3-tert-ブチル-イソオキサゾール-5-イル)-3-[3-(7-ピリジン-4-イ ル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素	467 (M+1)
33	1-(5-tert-ブチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-3-[3-(7-ピリジン-4- イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素	484 (M+1)
34	1-(5-tert-ブチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-3-[4-(7-チアゾール- 2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素	476 (M+1)
35	1-(3-tert-ブチル-イソオキサゾール-5-イル)-3-[4-(7-チアゾール-2- イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素	473 (M+1)
36	1-(5-n-プロピル-チアゾール-2-イル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イ ミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素	455 (M+1)
37	1-(5-イソプロピル-チアゾール-2-イル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イ ミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素	455 (M+1)
38	1-(5-イソプロピル-チアゾール-2-イル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イ ミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素	469 (M+1)
39	1-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イ ミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素, メタンスルホン酸塩	483 (M+1)
40	1-(4-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イ ミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素	483 (M+1)
41	1-(5-エチル-チアゾール-2-イル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イ ミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素 メタンスルホン酸塩	441 (M+1)
42	1-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イ ミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素 メタンスルホン酸塩	469 (M+1)
43	1-(5-n-プロピル-チアゾール-2-イル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イ ミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素 メタンスルホン酸塩	469 (M+1)
44	1-(5-イソプロピル-チアゾール-2-イル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イ ミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素 メタンスルホン酸塩	469 (M+1)
45	1-(4-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イ ミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素 メタンスルホン酸塩	483 (M+1)
46	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[4-(7-(1H-[1,2,3]トリ アゾール-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素	443 (M+1)

10

20

30

47	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[4-[7-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-尿素。	457 (M+1)	
48	1-[4-[7-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素	478 (M+1)	
49	1-(5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-[7-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-尿素	456 (M+1)	
50	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[4-[7-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-尿素	471 (M+1)	10
51	1-[4-[7-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素	492 (M+1)	
52	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[4-(7-ピリジン-3-イ ル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素 メタンスルホン酸塩	453 (M+1)	
53	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[4-(7-ピリジン-2-イ ル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素	453 (M+1)	
54	1-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素	483 (M+1)	20
55	1-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-3-[4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-尿素	560 (M+1)	
56	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[2-クロロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素	487 (M+1)	

57	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[4-[7-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-尿素	496 (M+1)	
58	1-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-3-[4-[7-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-尿素 <sup>a)</sup>	486.0 (M+1)	30
59	1-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-尿素	475 (M+1)	
60	1-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-尿素	489 (M+1)	
61	1-[3-(1-メチル-1-エチル-プロピル)-イソオキサゾール-5-イル]-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素	495 (M+1)	
62	1-[3-(1,1-ジメチル-ブチル)-イソオキサゾール-5-イル]-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素	495 (M+1)	40

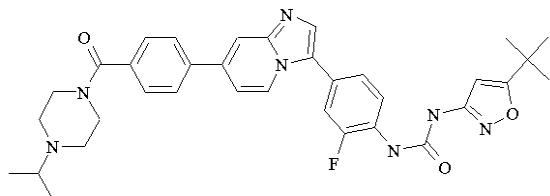
a) 72、18時間。プレウォッシュしたS C Xカラムを通し、シリカゲル上でクロマトグラフを行い、微量のMeOHと共にEtOAc中にスラリー化させた。

【0209】

(実施例63)

1 - ( 5 - t e r t - プチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - { 7 - [ 4 - ( 4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - フェニル ) - 尿素

## 【化 1 4】



10

メタノール ( 5 mL ) 及びアセトン ( 0 . 0 4 1 mL 、 0 . 5 6 3 mmol ) 中に、 1 - ( 5 - t e r t - プチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - { 7 - [ 4 - ( ピペラジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - フェニル ) - 尿素塩酸塩 ( 0 . 2 9 0 g 、 0 . 4 6 9 mmol ) を溶解させた。酢酸 ( 0 . 0 3 2 mL 、 0 . 5 6 3 mmol ) を添加し、 5 分間の混合液を攪拌した。シアノホウ水素化ナトリウム ( 0 . 0 5 3 g 、 0 . 8 4 5 mmol ) を添加した。室温で 14 時間、混合液を攪拌した。乾燥濃縮し、 1 N HCl ( 5 mL ) でクエンチした。酢酸エチル及び 1 N NaOH で分離させ、塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィ ( ヘキサン ~ 5 % メタノール / ジクロロメタン ~ 10 % メタノール / ジクロロメタン ~ 10 % 2 M NH<sub>3</sub> / メタノール / ジクロロメタンの ) で精製し、生成物 ( 0 . 0 1 9 g 、 7 % ) を得た。MS ( ESI ) m/z 624 ( M + 1 )。

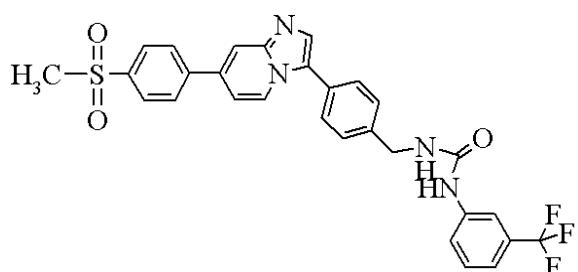
20

## 【0210】

## (実施例 6 4)

1 - { 4 - [ 7 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンジル } - 3 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素

## 【化 1 5】



30

室温で、窒素雰囲気下でジメチルスルホキシドに 4 - [ 7 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンジルアミン ( 2 . 3 7 g 、 6 . 2 8 mmol ) 及びジイソプロピルエチルアミン ( 2 . 4 4 g 、 3 . 2 8 mL 、 1 8 . 8 4 mmol ) を溶解させた。3 - トリフルオロメチルフェニルイソシアニ酸 ( 1 . 1 7 g 、 6 . 2 8 mmol ) を添加し、 2 . 5 時間混合液を攪拌した。メタノールでブレウォッシュしたバリアン S C X カラム ( 5 0 g ) 上に、反応内容物を注入した。ジクロロメタン、 1 : 1 メタノール / ジクロロメタン及びメタノール ( 各 1 5 0 mL ) でカラムを洗浄した。2 N NH<sub>3</sub> / メタノール ( 3 0 0 mL ) で標題化合物を溶出した。メタノール性溶液を乾燥濃縮し、 4 、 1 5 及び 3 0 分にわたり、それぞれ 0 ~ 3 ~ 5 ~ 1 0 % のメタノール / ジクロロメタンを使用し、シリカ上で及びクロマトグラフにかけた。加熱した CHCl<sub>3</sub> ( 6 5 mL ) に生成物を溶解させ、続いてヘキサン ( 5 mL ) 処置し、冷却した。真空中で得られた沈殿物を乾燥させ、生成物 ( 2 . 3 3 g 、 6 6 % ) を得た。MS ( ESI ) m/z 565 ( M + 1 )。実施例 6 4 と同様の方法に従って、以下を調製した。

40

## 【0211】

50

【表31】

実施例	化合物名	物理的データ MS (ES) (m/z)
65	1-[4-(7-チエン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-尿素	493 (M+ 1),
66	1-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-3-[4-(7-チエン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素	527 (M+ 1)
67	1-[4-[7-(4-メタンスルホニルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-尿素	551 (M+ 1)
68	1-[4-[7-(4-メタンスルホニルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-尿素	565 (M+ 1)
69	1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[4-[7-(4-メタンスルホニルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-尿素	553 (M+ 1)

20	70	1-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-3-[4-[7-(4-メタンスルホニルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-尿素	563 (M+ 1)
71	1-[4-[7-(4-メタンスルホニルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-チアゾール-2-イルメチル]-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-尿素	572 (M+ 1)	30
72	1-[4-[7-(4-メタンスルホニルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-尿素	565 (M+ 1)	
73	1-(4-プロモフェニル)-3-[4-[7-(4-メタンスルホニルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-尿素	575 (M+ 1)	
74	1-(4-イソプロピルフェニル)-3-[4-[7-(4-メタンスルホニルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-尿素	539 (M+ 1)	
75	1-[4-[7-(4-メタンスルホニルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-3-p-トリル-尿素	511 (M+ 1)	
76	1-[4-[7-(4-メタンスルホニルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-3-(4-フェノキシフェニル)-尿素	589 (M+ 1)	
77	1-(4-クロロフェニル)-3-[4-[7-(4-メタンスルホニルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-尿素	531 (M+ 1)	40
78	1-[4-[7-(4-メタンスルホニルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-3-(3-メトキシフェニル)-尿素	527 (M+ 1)	
79	1-[4-[7-(4-メタンスルホニルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-3-(4-メトキシフェニル)-尿素	527 (M+ 1)	

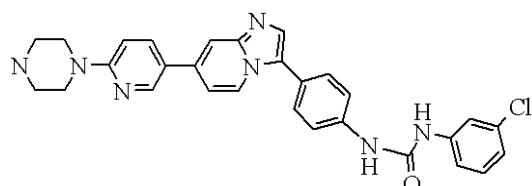
80	1-[4-[7-(4-メタンスルホニルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-尿素	581 (M+1)	
81	1-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-尿素	488 (M+1)	
82	1-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-尿素	488 (M+1)	
83	1-[3-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-尿素	488 (M+1)	
84	1-(4-イソプロピルフェニル)-3-[3-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素	462 (M+1)	10
85	1-[3-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-尿素	488 (M+1)	
86	1-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素	472 (M+1)	
87	1-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-尿素	474 (M+1)	
88	1-[3-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-尿素	488 (M+1)	

20

89	1-(4-イソプロピルフェニル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素	448 (M+1)	
90	1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素	462 (M+1)	
91	1-[4-(7-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-尿素	480 (M+1)	
92	1-[4-(7-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-尿素	494 (M+1)	30
93	1-[4-(7-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-尿素	488 (M+1)	
94	1-[4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-尿素	488 (M+1)	
95	1-[4-[7-(2-ジエチルアミノメチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-尿素	573 (M+1)	
96	1-[4-[7-(5-ジエチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-尿素	573 (M+1)	40
97	1-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素	506 (M+1)	
98	1-[4-[7-(1H-ピラゾール-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-尿素	477 (M+1)	

40

1 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 3 - { 4 - [ 7 - ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - フェニル } - 尿素  
【化 1 6】



## 【0213】

10

A . 1 - { 4 - [ 7 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - フェニル } - 3 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素  
実施例 55 と同様の方法で、調製した。MS ( E S ) m / z 458 ( M + 1 )

## 【0214】

B . 1 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 3 - { 4 - [ 7 - ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - フェニル } - 尿素  
中隔キャップを有するバイアルに、1 - { 4 - [ 7 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - フェニル } - 3 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ( 270 mg 、 41 mmol ) 、ピペラジン ( 53 mg 、 0.62 mmol ) 、 DMSO ( 12 mL ) 、 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 283 mg 、 2.1 mmol ) を充填した。70 °C に加熱し、24時間混合した。冷却し、水を添加した。MeOH 中に溶解し、水で前処理したバリアンSCX ( 登録商標 ) ( 25 g ) カラムで精製し、( ( 15% ) 2M NH<sub>3</sub> / メタノール ) / ( メタノール / ( 85% ) DCM ) で溶出し生成物を得た。減圧下で生成物を含むフラクションを蒸発させた。( 40 g のISCO ( 登録商標 ) ) SiO<sub>2</sub> を用いたクロマトグラフィにかけ、バランスを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> とし、0% ~ 15% の 2M NH<sub>3</sub> / MeOH の勾配で抽出した。溶媒を蒸発させ、40 °C で48時間真空乾燥を行い、標題化合物 29.1 mg ( 13.5% ) を得た。MS ( E S ) m / z 524.0 ( M + 1 )。

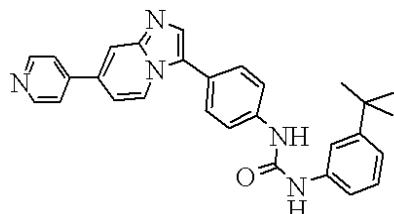
(実施例 100)

## 【0215】

30

1 - ( 3 - t e r t - プチル - フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - 尿素

## 【化 1 7】



ホスゲン (トルエン中 20% 、 3.2 mL) を CHCl<sub>3</sub> に溶解させた。0 °C の冷却溶液に、3 - t - プチルアニリン ( 0.149 g 、 1.0 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 0.202 g 、 2.0 mmol ) の CHCl<sub>3</sub> 溶液を滴下して添加した。完成後、室温で 6 時間反応混合液を攪拌した。窒素流で過剰なホスゲンを除去し、続いて蒸発を行った。再度トルエンで乾燥蒸発させた。精製を行わず、次の工程で粗塩化カルバモイルを使用した。CHCl<sub>3</sub> に上記の材料を溶解し、アイスバスにおいて冷却した。上記溶液に、7 - ( 4 - ピリジニル ) - イミダゾピリジン - 3 - イル ) - 4 - アニリン ( 0.114 g 、 0.40 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 0.202 g ) の溶液を添加した。室温で一晩混合液を攪拌した。CHCl<sub>3</sub> で希釈した。溶液を pH 4 ~ 5 に調整し、CHCl<sub>3</sub> で抽出し、飽和 NaCl 溶液で有機層を洗浄した。混合有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフを行い、標題化合物 ( 105 mg ( 収率 57% ) ) を得た。MS ( E S ) m / z

40

50

z 4 6 2 ( M + 1 )。実施例 100 と同様の方法に従って、以下を調製した。

【表 3-2】

実施例	化合物名	物理的データ MS(ES), (m/z)
101	1-(4-ジメチルアミノフェニル)-3-[4-[7-(4-メタンスルホニルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-尿素	540 (M+1)
102	1-(4-メタンスルホニルフェニル)-3-[4-[7-(4-メタンスルホニルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-尿素	575 (M+1)
103	1-[4-[7-(4-メタンスルホニルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-3-[4-[(3,4-ジメチル-1ソオキサゾール-5-イル)アミノスルホニル]-フェニル]-尿素	671 (M+1)
104	1-(4-シアノフェニル)-3-[4-[7-(4-メタンスルホニルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-尿素	522 (M+1)
105	1-(5-メチル-チアゾール-2-イル)-3-[3-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-尿素	441 (M+1)

10

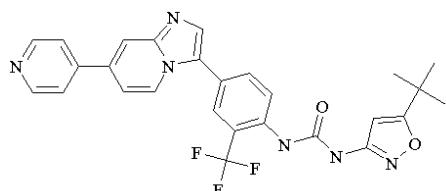
20

【 0 2 1 6 】

塞施例 1 0 6

1 - ( 5 - t e r t - プチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリシン - 3 - イル ) - 2 - トリフルオロメチル - フェニル ] - 尿素

【化 1 8】



30

窒素下で D C M ( 4 0 m L ) 中に 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - 2 - トリフルオロメチル - フェニルアミン ( 0 . 4 g 、 1 . 1 m m o l ) を溶解させた。トリエチルアミン ( 0 . 3 9 m L 、 2 . 5 当量) を添加し、続いてトリホスゲン ( 0 . 1 3 g 、 0 . 4 当量) を慎重に添加した。室温で 1 5 分後、 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イルアミン ( 0 . 1 9 g 、 1 . 2 当量) を添加し、室温で 2 日間攪拌した。水でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。塩化ナトリウム飽和水溶液を続いてを行い、 1 N NaOH で有機層を洗浄した。MgSO<sub>4</sub> 上で有機層を乾燥させ、次いで濾過し、濃縮した。逆相クロマト ( 5 % MeCN : 0 . 0 3 % HCl / 水 ~ 6 5 % MeCN : 0 . 0 3 % HCl / 水 ) で精製した。酢酸エチルでフラクションを含む生成物を希釈し、 1 N NaOH 、続いて塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。MgSO<sub>4</sub> 上で有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮し、遊離の塩基 ( 0 . 3 3 g のオフホワイトの固体、 5 6 % ) を得た。MS ( E S ) m/z 5 2 1 . 1 ( M + 1 ) 。実施例 1 0 6 と同様の方法に従って、以下を調製した。

40

【 0 2 1 7 】

【表33】

実施例	化合物名	MS
107	1-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-尿素	493 (M+ 1)
108	1-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-3-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素	487 (M+ 1)
109	1-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-3-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素	487 (M+ 1)
110	1-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-3-[2-フルオロ-4-[7-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-尿素	501 (M+ 1)
111	1-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-3-[4-[7-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-尿素	483 (M+ 1)
112	1-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-3-(2-フルオロ-4-[7-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル)-尿素	612 (M+ 1)

10

20

113	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[4-[7-(2-ジエチルアミノメチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-フルオロ-フェニル]-尿素	556 (M+ 1)
114	1-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-3-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-トリフルオロメチル-フェニル]-尿素	537 (M+ 1)
115	1-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-3-[4-[7-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-尿素	497 (M+ 1)
116	1-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-3-[4-[7-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-トリフルオロメチル-フェニル]-尿素	551 (M+ 1)
117	1-(3-tert-ブチル-5-ジメチルアミノメチル-フェニル)-3-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素	537 (M+ 1)

30

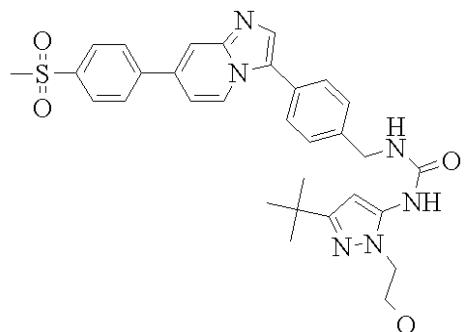
40

## 【0218】

(実施例118)

1 - [ 5 - t e r t - ブチル - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ] - 3 - { 4 - [ 7 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンジル } - 尿素

## 【化19】



10

## 【0219】

A. 1 - { 5 - t e r t - ブチル - 2 - [ 2 - ( t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - エチル ] - 2 H - ピラゾール - 3 - イル } - 3 - { 4 - [ 7 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンジル } - 尿素

実施例1に類似した方法で、4 - [ 7 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンジルアミン、及び { 5 - t e r t - ブチル - 2 - [ 2 - ( t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - エチル ] - 2 H - ピラゾール - 3 - イル } - カルバミン酸 2 , 2 , 2 - トリクロロ - エチルエステルから標題化合物を調製した。MS ( E S ) m / z 701 ( M + 1 )。

20

## 【0220】

B. 1 - [ 5 - t e r t - ブチル - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ] - 3 - { 4 - [ 7 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンジル } - 尿素

丸底フラスコで、N<sub>2</sub> 霧囲気下で THF ( 5 mL ) に 1 - { 5 - t e r t - ブチル - 2 - [ 2 - ( t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - エチル ] - 2 H - ピラゾール - 3 - イル } - 3 - { 4 - [ 7 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンジル } - 尿素 ( 0 . 26 g, 0 . 37 mmol ) を溶解した。TBAF ( THF 中 1 M の溶液、0 . 41 mL ( 1 . 1 当量 ) ) をシリンドリを経て添加し、反応液を室温で 20 分攪拌した。シリカカラム上へ直接反応液をロードし、EtOAc ~ 5 % MeOH : DCM ~ 10 % 2 M NH<sub>3</sub> / MeOH : DCM で精製し、淡黄色の固体 ( 0 . 168 g, 77 % ) を得た。MS ( E S ) m / z 587 ( M + 1 )。

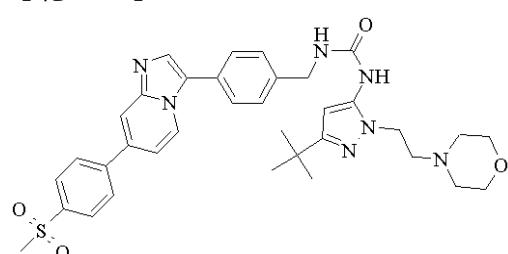
30

## 【0221】

(実施例119)

1 - [ 5 - t e r t - ブチル - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ] - 3 - { 4 - [ 7 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンジル } - 尿素

## 【化20】



40

## 【0222】

A. メタンスルホン酸 2 - [ 3 - t e r t - ブチル - 5 - ( 3 - { 4 - [ 7 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンジル } - ウレイド ) - ピラゾール - 1 - イル ] - エチルエステル

50

丸底フラスコにおいて、N<sub>2</sub>雰囲気下でDCM(20mL)に1-[5-tert-ブチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-{4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル}-尿素(0.2g、0.34mmol)及びトリエチルアミン(0.48mL、10当量)を溶解させた。塩化(0.13mL、4.8当量)メタンスルホニルを滴下して添加し、室温で15分間反応液を攪拌した。シリカゲル上へ直接粗反応液をロードし、精製(EtOAc～5%MeOH:DCM)し、黄色の固体(0.22g、97%)を得た。MS(ES)m/z 665(M+1)。

## 【0223】

B. 1-[5-tert-ブチル-2-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-{4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル}-尿素 10

丸底フラスコにおいて、DMF(2mL)にメタン硫酸2-[3-tert-ブチル-5-{4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル}-ウレイド]-ピラゾール-1-イル]-エチルエステル(75mg、0.11mmol)を溶解させた。モルホリン(0.1mL、10当量)を添加し、N<sub>2</sub>雰囲気下で一晩反応液を70℃に加熱した。反応液をEtOAcで希釈し、水、1N NaOH及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウム上で有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラム(EtOAc～5%MeOH:DCM～10%2M NH<sub>3</sub>/MeOH:DCM)上で化合物を精製し、淡黄色の固体(46mg、62%)を得た。MS(ES)m/z 656(M+1)。実施例119と同様の方法に従って、以下を調製した。 20

## 【0224】

## 【表34】

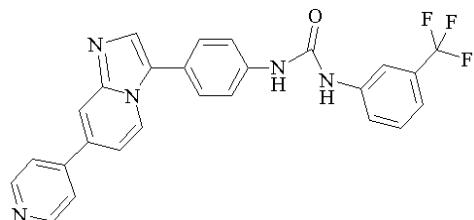
実施例	化合物名	物理的データ MS(ES), (m/z)
120	1-[5-tert-ブチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-{4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル}-尿素	654 (M+1)

## (実施例121)

## 【0225】

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

## 【化21】



## 【0226】

A. 4-{[3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ウレイド]-フェニル}-ホウ酸

(4-アミノフェニル)ホウ酸塩酸塩(2.46g、14.2mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(3.6g、4.7mL、28.4mmol)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(無水)(40mL)、DMSO(2mL)を、中隔、N<sub>2</sub>針及びマグネチックスターを備えて 40

50

いる 100 mL の丸底フラスコに充填した。

$N_2$  で 4 分間反応液から遊離酸素を除去し、室温で、17 mL の 3 - トリフルオロメチルフェニル - イソシアノ酸塩 (15.7 mg、0.012 mL、0.084 mmol) の溶液を添加した。混合液を 24 時間攪拌した。減圧下で混合液を蒸発させ、7.6 g 黄褐色の固体を得、それを直接次の反応に使用した。MS (ES) (m/z 324 (M+1))

#### 【0227】

B. 1 - [4 - (7 - クロロ - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 尿素

中隔、コンデンサ、マグネチックスラーラー、温度制御加熱マントルを備えた 100 mL の丸底フラスコで、 $N_2$  雰囲気下、4 - { [3 - (3 - 三フッ化メチルフェニル) - ウレイド] - フェニル} - ホウ酸 (6.10 g、18.8 mmol)、7 - クロロ - 3 - ヨード - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (5.0 g、18 mmol)、 $C_5O_3$  (13.19 g、40.5 mmol)、DMF (70 mL) EtOH (12 mL) を充填した。 $N_2$  で混合液から遊離酸素を除去し、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (417 mg) を添加した。混合液を 18 時間 70 °C に加熱した。反応液を冷水 (400 mL) に注入し、15 分間混合した。固体をフィルター濾過した。粗生成物を  $CH_2Cl_2$  に溶解させ、 $SiO_2$  を用いてクロマトグラフィにかけ、バランスを  $CH_2Cl_2$  として 0% ~ 8% の 2 M  $NH_3$  / MeOH の勾配で溶出した。半純粋な生成物を MeOH /  $CH_2Cl_2$  にスラリー化し、次いで最小量のヘキサンで粉末にし、黄色の固体を得た。真空オーブンで固体を乾燥させ、標題化合物 3.38 g を得た。濾過液を濃縮し、更に生成物 (1.0 g) を得た。MS (ES) m/z 431 (M+1)。

#### 【0228】

C. 1 - [4 - (7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 尿素

中隔キャップを有する 5 mL のバイアルに、小さいマグネチックスターラー、1 - [4 - (7 - クロロ - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 尿素 (250 mg、0.58 mmol)、4 - ピリジルホウ酸 (77.4 mg、0.63 mmol)、S - Phos (23.6 mg)、Pd (OAc)<sub>2</sub> (60 mg)、 $K_3PO_4$  (237 mg、1.12 mmol)、1,4 - ジオキサン : 2 : 1 H<sub>2</sub>O を添加した。50 °C で 24 時間反応液を加熱し、冷却し、水でプレウォッシュしたバリアン SCX (登録商標) (10 g) カラムで精製し、メタノール、2 N  $NH_3$  / メタノールで生成物を溶出した。減圧下で生成物を含むフラクションを蒸発させ、 $CH_2Cl_2$  に取り込ませ、 $SiO_2$  を用いたクロマトグラフィにかけ、バランスを  $CH_2Cl_2$  とし、0% ~ 10% の 2 M  $NH_3$  / MeOH の勾配で溶出した。生成物を含んでなるフラクションを減圧下、次いで真空オーブンで 40 °C で乾燥蒸発させ、黄色の固体として標題化合物 61.8 mg (22.5%) を得た。MS (ES) m/z 474 (M+1)。実施例 121 C と同様の方法に従って、以下を調製した。

#### 【0229】

10

20

30

40

【表35】

実施例	化合物名	物理的データ MS (ES), (m/z)
122	1-[4-[7-(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素	530 (M+ 1)
123	1-[4-[7-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素	504 (M+ 1)

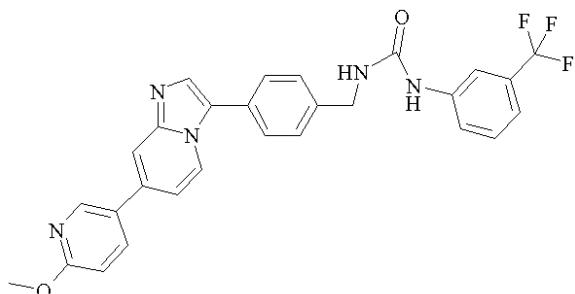
10

## 【0230】

## 実施例124

1 - { 4 - [ 7 - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンジル } - 3 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素

## 【化22】



20

## 【0231】

A . 1 - [ 4 - ( 7 - クロロ - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - ベンジル ] - 3 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素

マグネチックスターーラーを備えている 50 mL のフラスコに、4 - ( 7 - クロロ - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - ベンジルアミン ( 720 mg, 2.79 mmol )、ジイソプロピルエチルアミン ( 723 mg, 0.93 mL, 5.6 mmol ) 及び THF ( 28 mL ) を添加した。フラスコを N<sub>2</sub> パージし、シリングを介して 3 - トリフルオロメチルフェニル - イソシアニ酸塩 ( 1.04 g, 0.77 mL, 5.6 mmol ) を添加した。室温で 24 時間反応液を混合した。真空中で反応液を蒸発させ、SiO<sub>2</sub> を使用する残余物をクロマトグラフィにかけ、バランスを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> とし、1% ~ 15% の 2 M NH<sub>3</sub> / MeOH の勾配で溶出した。生成物を含んでなるフラクションを減圧下、次いで真空オーブンで 40 °C で乾燥蒸発させ、象牙色の固体として標題化合物 624 mg ( 50.3 % )を得た。MS ( ES ) m/z 445.3 ( M + 1 )。

30

## 【0232】

B . 1 - { 4 - [ 7 - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンジル } - 3 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素

中隔キャップを有する 5 mL のバイアルに、小さいマグネチックスターーラー、1 - [ 4 - ( 7 - クロロ - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - ベンジル ] - 3 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ( 208 mg, 0.46 mmol )、6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルホウ酸 ( 0.51 mmol, 1.1 当量 )、2 - ジシクロヘキシリルホスフィノ - 2' , 6' - デジメトキシ - 1 , 1' - ピフェニル ( 23.6 mg )、Pd ( OAc )<sub>2</sub> ( 5 mg )、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ( 218 mg, 1.03 mmol )、ジオキサン : H<sub>2</sub>O 2 : 1 ( 3 mL ) を添加した。N<sub>2</sub> で反応液から遊離酸素を除去し、40 °C で 24 時間加熱した。混合液を冷却し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 45 mL ) 及び H<sub>2</sub>O ( 2 mL ) を

40

50

含む分離管に注入した。C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> を抽出し、減圧下で蒸発させた。残余物とC H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> 及び少量のアセトンを混合した。得られた固体をフィルターに通し、少量のC H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> でリーンスし、空気乾燥させた。真空オーブンで40℃で固体を乾燥させ、56%の収率で標題化合物を得た。MS(ES) m/z 518 (M+1)。同様の方法に従って、実施例124Bに以下を調製した。

## 【0233】

## 【表36】

実施例	化合物名	物理的データ MS(ES), (m/z)
125	1-[4-[7-(4-ジメチルアミノメチルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-尿素	544 (M+1)

10

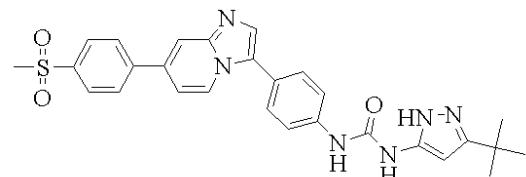
## (実施例126)

## 【0234】

1-(5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-{4-[7-(4-メタンスルホニルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル}-尿素

20

## 【化23】



丸底フラスコに、1-(4-プロモフェニル)-3-(5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-尿素(0.41g、1.2mmol)、トリシクロヘキシリホスフィン(24mg、0.07当量)、酢酸カリウム(0.36g、3当量)、ビス(ピナコラート)ジホウ素(0.34g、1.1当量)及びDMSO(5mL)を添加した。N<sub>2</sub>でこの混合液から完全に遊離酸素を除去し、100℃で一晩トリス(ジベンジリデンアセトン)-ジ-パラジウム(0)(33mg、0.03当量)を添加し、加熱した。反応液をEtOAcで希釈し、水、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層をセライト(登録商標)プラグに通し、硫酸マグネシウムを通じて乾燥し、濾過し、濃縮し、残余物(0.72g)を得た。MS(ES) m/z 385.4 (M+1)が存在した。この残余物に3-ヨード-7-(4-メタンスルホニルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(0.25g、0.62mmol)、炭酸カリウム(0.26g、1.86mmol)、ジオキサン(10mL)及び水(5mL)を添加した。N<sub>2</sub>でこの混合液から完全に遊離酸素を除去し、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I)(13mg、0.03当量)を添加し、N<sub>2</sub>雰囲気下で一晩反応液を還流した。反応液を乾燥させ、アセトンのスラリーを濃縮し、不溶物を除去するために濾過した。濾過液を濃縮し、シリカラム(1:1 ヘキサン:EtOAc ~ 1:2 ヘキサン:EtOAc ~ EtOAc ~ 5% MeOH:DCM)で精製し、粗生成物を得た。DCMからの粉末化し、淡黄色の固体(0.059g、18%)を得た。MS(ES) m/z 529 (M+1)。実施例126と同様の方法に従って、以下を調製した。

30

## 【0235】

40

【表37】

実施例	化合物名	物理的データ MS(ES), (m/z)
127	1-[2-フルオロ-4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素	569 (M+1)
128	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[2,6-ジフルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-尿素	489 (M+1) 10
129	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[2-フルオロ-4-[7-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-尿素 メタンスルホン酸塩	485 (M+1)
130	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-尿素	471 (M+1)
131	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-尿素	485 (M+1)
132	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[2-フルオロ-4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-尿素	562 (M+1) 20
133	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[2-フルオロ-4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-尿素	548 (M+1)
134	4-(3-[4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-ウレイド]-3-フルオロ-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-N,N-ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンズアミド	601 (M+1)
135	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-尿素 メタンスルホン酸塩	471 (M+1) 30

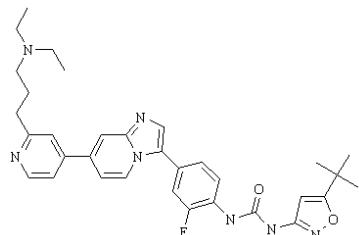
136	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素	471 (M+1)	
137	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[3-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素 トリフルオロアセテート	471 (M+1)	
138	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[2-フルオロ-4-[7-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-尿素	489 (M+1)	10
139	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[2-フルオロ-4-[7-(2-イソプロピル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-尿素	513 (M+1)	
140	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[4-[7-(2-エチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-フルオロ-フェニル]-尿素	499 (M+1)	
141	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-(2-フルオロ-4-[7-[2-オキソ-1-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル)-尿素	612 (M+1)	
142	1-(5-tert-ブチル-イソチアゾール-3-イル)-3-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-尿素	487 (M+1)	20

## (実施例 143)

## 【0236】

1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 4 - { 7 - [ 2 - ( 3 - ジエチルアミノ - プロピル ) - ピリジン - 4 - イル ] - イミダゾ[ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - 2 - フルオロ - フェニル ) - 尿素

## 【化24】



## 【0237】

A . 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 4 - { 7 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジエトキシプロピル ) - ピリジン - 4 - イル ] - イミダゾ[ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - 2 - フルオロ - フェニル ) - 尿素

実施例 99 と同様の方法で調製した。LCMS ( E S ) m / z 601 ( M + 1 )。

## 【0238】

B . 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - { 7 - [ 2 - ( 3 - オキソ - プロピル ) - ピリジン - 4 - イル ] - イミダゾ[ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - フェニル ) - 尿素塩酸塩

酢酸エチル ( 35 mL ) 中に 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 4 - { 7 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジ - エトキシ - プロピル ) - ピリジン - 4 - イル ] - イミダゾ[ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - 2 - フルオロ - フェニル ) - 尿素 ( 1 g 、 1 . 7 mmol ) をスラリー化した。水性 1 N HCl ( 3 . 3 mL 、 2 当量 )

10

20

30

40

50

を添加し、室温で攪拌した。1.5時間後に乾燥濃縮し、橙色固体(0.98g、105%)を得た。MS(ES) m/z 527 (M+1)。

### 【0239】

C. 1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-(4-{7-[2-(3-ジエチルアミノ-プロピル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-2-フルオロ-フェニル)-尿素

窒素下で酢酸(20mL)に1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-(2-フルオロ-4-{7-[2-(3-オキソ-プロピル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-フェニル)-尿素塩酸塩(0.5g、0.89mmol)を溶解させた。ジエチルアミン(0.46mL、5当量)を添加し、室温で一晩攪拌した。翌朝、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.38g、2当量)を添加し、20分攪拌した。この時点で、過剰なジエチルアミンを添加し、室温で一晩攪拌した。乾燥濃縮し、シリカゲル(10%メタノール:DCM)で精製し、粗生成物を得た。逆相クロマト(25%MeCN:0.03%HCl水~100%MeCN)で精製した。生成物を含んでなるフラクションを酢酸エチルで希釈し、1N NaOH 続いて塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>上で有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮し、黄色の固体として遊離塩基(0.083g、16%)を得た。LCMS(ES) m/z 584.2 (M+1)。実施例143と同様の方法に従って、以下を調製した。

### 【0240】

#### 【表38】

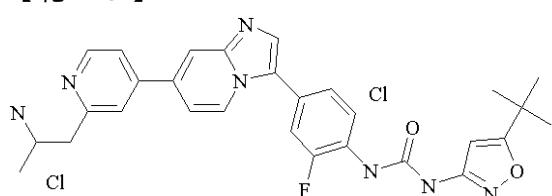
実施例	化合物名	物理的データ MS(ES), (m/z)
144	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-(2-フルオロ-4-{7-[2-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-フェニル)-尿素	598 (M+1)
145	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[2-フルオロ-4-(7-{2-[3-(2,2,2-トリフルオロ-エチルアミノ)-プロピル}-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル)-尿素	610 (M+1)
146	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[2-フルオロ-4-(7-{2-[3-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-プロピル}-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル)-尿素	572 (M+1)

### 【0241】

#### 実施例147

1-(4-{7-[2-(2-アミノ-プロピル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-尿素ジヒドロクロライド

### 【化25】



10

20

30

40

50

## 【0242】

A. { 2 - [ 4 - ( 3 - { 4 - [ 3 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - ウレイド ] - 3 - フルオロ - フェニル } - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - ピリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - エチル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

{ 2 - [ 4 - ( 3 - ヨード - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - ピリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - エチル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルから実施例 99 と同様の方法で調製した。MS (ES) m/z 628 (M+1)。

## 【0243】

B. 1 - ( 4 - { 7 - [ 2 - ( 2 - アミノ - プロピル ) - ピリジン - 4 - イル ] - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - 2 - フルオロ - フェニル ) - 3 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 尿素ジヒドロクロライド

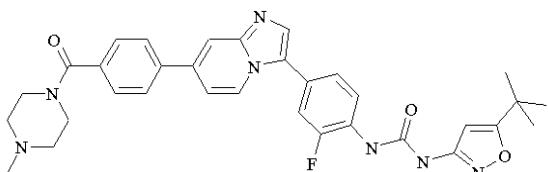
実施例 108 E と同様の方法で調製した。LCMS (ES) m/z 528 (M+1)。

(実施例 148)

## 【0244】

4 - [ 4 - ( 3 - { 4 - [ 3 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - ウレイド ] - 3 - フルオロ - フェニル } - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - ベンゾイル ] - 1 - メチルピペラジン

## 【化26】



20

4 - [ 4 - ( 3 - { 4 - [ 3 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - ウレイド ] - 3 - フルオロ - フェニル } - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 7 - イル ) - ベンゾイル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルの調製と同様の方法で調製した。MS (ES) m/z 596 (M+1)。

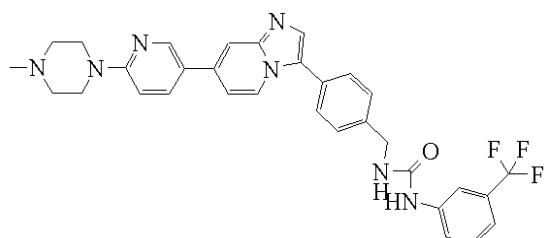
## 【0245】

(実施例 149)

30

1 - ( 4 - { 7 - [ 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - ベンジル ) - 3 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素

## 【化27】



40

## 【0246】

A. ( 4 - { 7 - [ 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - ベンジル ) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

DMSO (20mL) 中に { 4 - [ 7 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンジル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (0.500g、1.19mmol、1.0当量) 及び N メチルピペラジン (0.53mL、4.78mmol、4.0当量) を溶解させた。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.330g、2.0当量) を添加した。80°で一晩反応混合液を攪拌した。混合液を 20mL の氷

50

に注入した。固体をフィルターに通し、0～5%のMeOH/DCM勾配でシリカゲルクロマトグラフィ精製を行い、わずかに黄色の固体として標題化合物0.408g(0.82mmol、70%)を得た。直接反応の下記の固体Bを使用する。MS(ES)m/z 499(M+1)

## 【0247】

B. 1-(4-{7-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-ベンジル)-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素

実施例105と同様の方法で調製した。MS(ES)m/z 586(M+1)。実施例149と同様の方法に従って、以下を調製した。

## 【0248】

## 【表39】

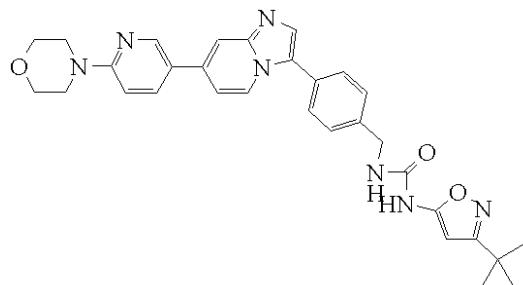
実施例	化合物名	物理的データ MS(ES), (m/z)
150	1-{4-[7-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル}-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素	573 (M+1)
151	1-{4-[7-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル}-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素	517 (M+1)
152	1-{4-[7-(6-(2-ピロリジン-1-イルエチルアミノ)-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル}-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素	586 (M+1)

## (実施例153)

## 【0249】

1-(3-tert-ブチル-イソオキサゾール-5-イル)-3-{4-[7-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル}-尿素

## 【化28】



DCM/MeOH(2:1、18mL)中に1-{4-[7-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.40g、0.82mmol、1.0当量)を溶解させた。HCl(ジオキサン中4.0M(4mL))を添加した。室温で一晩混合液を攪拌した。真空下で蒸発させ、DMSO(12mL)中に溶解させた。トリエチルアミン(0.46mL、3.28mmol、4当量)及び(3-tert-ブチル-イソオキサゾール-5-イル)-カルバミン酸2,2,2-トリクロロ-エチルエステル(0.130g、0.41mmol、1.0当量)を添加した。窒素下、80℃で一晩反応混合液を攪拌した。反応混合液を40mLの氷に注入した。固体を濾過して除去し、0

10

20

40

50

~ 5 % MeOH / DCM 勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィで精製し、標題化合物 (0.328 g、72% の収量) を得た。MS (ES) m/z 552 (M+1) 実施例 153 と同様の方法に従って、以下を調製した。

## 【0250】

## 【表40】

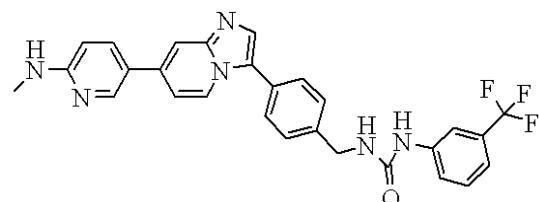
実施例	化合物名	物理的データ MS(ES), (m/z)	
154	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[4-[7-(6-モルホリ ン-4-イル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベ ンジル}-尿素	552 (M+1)	10

## (実施例 155)

## 【0251】

1 - { 4 - [ 7 - ( 6 - メチルアミノ - ピリジン - 3 - イル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ]  
ピリジン - 3 - イル ] - ベンジル } - 3 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素

## 【化29】



20

DMSO (2 mL) 中に 1 - { 4 - [ 7 - ( 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンジル } - 3 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 (0.220 g、0.435 mmol、1.0 当量) を溶解させた。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.120 g、0.870 mmol、2.0 当量) を添加した。ピペラジン (0.150 g、1.74 mmol、4.0 当量) を添加した。窒素下、80 °C で一晩反応混合液を攪拌した。反応混合液を 40 mL の氷に注入し、濾過した。0 ~ 5 % MeOH / DCM 勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィで精製し、わずかに黄色の固体として標題化合物 0.170 g (0.33 mmol、76%) を得た。MS (ES) m/z 518 (M+1)。

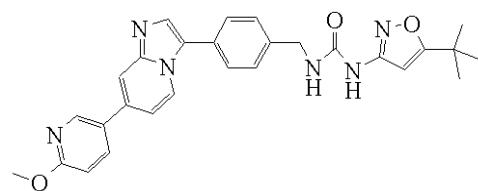
30

## 【0252】

## (実施例 156)

1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - { 4 - [ 7 - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンジル } - 尿素

## 【化30】



40

DCM / MeOH (3 : 1、120 mL) 中に { 4 - [ 7 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンジル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (0.990 g、2.37 mmol、1.0 当量) を溶解させた。HCl (ジオキサン中 4.0 M、14 mL) を添加した。室温で一晩混合液を攪拌し

50

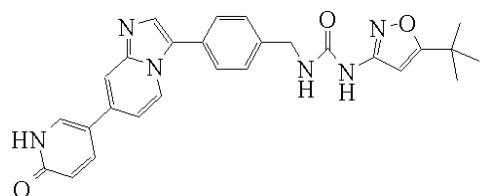
た。真空下で混合液を蒸発させ、MeOH / ジオキサン (1 : 2、90mL) 及びトリエチルアミン (2mL、14.22mmol、6当量) に残余物を溶解させた。5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル-カルバミン酸2,2,2-トリクロロ-エチルエステルを添加し、窒素下、80℃で一晩反応混合液を攪拌した。反応混合液を0~5% MeOH / DCM勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィで精製し、わずかに黄色の固体として標題化合物0.708g (1.43mmol、60%)を得た。MS (ES) m/z 497 (M+1)。

## 【0253】

(実施例157)

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル-3-{4-[7-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル}-尿素

## 【化31】



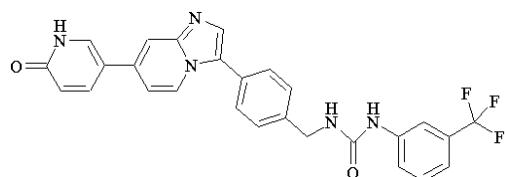
HBr (~48%、4mL) 中に 1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル-3-{4-[7-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル}-尿素 (0.408g、0.82mmol、1.0当量) を溶解し、窒素下、80℃で一晩攪拌した。真空下で反応混合液を蒸発させ、4工程で精製した。1) SCXで洗浄。2) 逆位相HPLC。混合液を5~65%アセトニトリル対0.03%HCl水溶液の勾配を使用した逆相C18カラムHPLCにより精製。3) SCXで洗浄。4) 0~10%MeOH / DC勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィにより、白色固体として0.156g、標題化合物を得た。MS (ES) (m/z 483 (M+1))。

## 【0254】

(実施例158)

1-{4-[7-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル}-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素

## 【化32】



1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル-3-{4-[7-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル}-尿素の調製に用いるのと同じ方法からなる一連の工程に従つて、1-{4-[7-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル}-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素から、1-{4-[7-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル}-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素を調製した。MS (ES) m/z 504 (M+1)。

(実施例159)

## 【0255】

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル-3-{4-[7-(6-

10

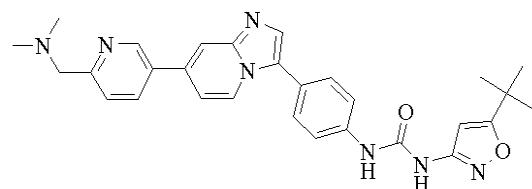
30

40

50

ジメチルアミノメチル - ピリジン - 3 - イル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - フェニル } - 尿素

【化 3 3】



【 0 2 5 6 】

10

A. (5-プロモ-ピリジン-2-イルメチル)-ジメチルアミン

250 mL の丸底の短首フラスコに 5 - プロモ - 2 - プロモメチル - ピリジン (1.7 g、6.7 mmol、1当量) (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1994, 4(1), 99) を添加し、100 mL の THF 中に溶解させ、0 °C に冷却し、THF (9 mL、18 mmol、2.7 当量) 中で 2 M の N,N-ジメチルアミン溶液で処置した。2 時間後に反応液を濃縮し、50 mL の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、20 mL の水で洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮し、茶色の油状物として標題化合物 0.90 g (64%)を得た。MS (ESI) m/z 217 (M + 1)。

【 0 2 5 7 】

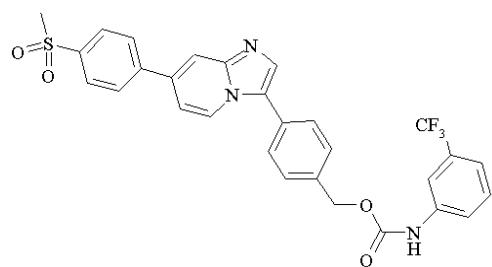
B . 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - { 4 - [ 7 - ( 6 - ジメチルアミノメチル - ピリジン - 3 - イル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - フェニル } - 尿素

100 mL の丸底の短首フラスコにおいて、30 mL の 1,4-ジオキサン中で、4-(7-クロロ-1-ミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニルアミン(1 g、4.1 mmol、1当量)、ビス(ピナコラート)ジホウ素(1.56 g、6.15 mmol、1.5当量)、酢酸カリウム(1.2 g、12 mmol、3当量)及び2-ビフェニル-ビスシクロヘキシルホスフィン(0.29 g、0.82 mmol、0.20当量)の懸濁液を攪拌した。得られたスラリーを、2サイクルの蒸発、及びそれぞれ10分間のスラリーの窒素バーピングにより遊離酸素を除去した。フラスコに還流凝縮器を取り付け、パラジウム酢酸塩(0.046 g、0.21 mmol、0.05当量)を添加し、一晩80°で窒素下で混合液を攪拌した~1 cmパッドのセライト(登録商標)上で加熱した混合液を濾過し、50 mL のメタノールで洗浄し、混合濾過液を濃縮し、洗浄し、茶色の糊状の固体として中間体のボロナートエステルを得た。固体を1,4-ジオキサン/水(1:1)60 mL 中に溶解し、(5-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-ジメチルアミン(0.90 g、3.6 mmol)、テトラキス(トリフェニル-ホスフィン)パラジウム(0)(0.21 g、0.18 mmol)及び炭酸ナトリウム(1.1 g、0.011 mmol)で処理した。得られたスラリーを、2サイクルの蒸発、及びそれぞれ10分間のスラリーの窒素バーピングにより遊離酸素を除去した。フラスコに還流凝縮器を取り付け、一晩80°で窒素下で混合液を攪拌した。反応液を室温に冷却し、1 N HClで

ン社)に混合液をアプライした。真空状態にしながらロードを補助した後、 $1 : 1$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH}$  300 mLでカートリッジを洗浄し、次いで2M  $\text{NH}_3 / \text{MeOH}$  160 mLで抽出した。真空中で塩基性の溶出液を濃縮した。10ミクロン粒子を含む25cm × 50.8mm(i.d.)のカラムを使用した逆相クロマトグラフィにより、得られた茶色の油状物を精製した。30分にわたり、 $\text{MeCN} / 0.03\% \text{HCl}$   $\text{H}_2\text{O}$  5:95~65:35で抽出し、標題化合物 0.35g(全体で17%)を得た。 $\text{MS}(\text{ES}) m/z 510 (\text{M} + 1)$ 。

## (実施例160)

(3-トリフルオロメチル-フェニル)-カルバミン酸、4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジルエステル  
【化34】



## 【0258】

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

マグネチックスターーラー、温度制御加熱マントル、コンデンサを備えた50mLの丸底フラスコで、 $\text{N}_2$ 雰囲気下、7-クロロ-3-ヨード-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(1.0g、3.6mmol)、4-(ヒドロキシメチル)フェニルホウ酸(570mg、3.75mmol)、2M  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (7mL)、ジメトキシエタンDME(25mL)を充填した。窒素パージで遊離酸素を除去し、 $\text{Pd}(\text{TPP})_4$ (200mg、0.17mmol、5mol%)を添加し、反応液を65で48時間加熱した。反応液を冷却し、より下部の水層(5mL)を吸引した。42で真空下で反応液を蒸発させ、DMEを回収した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ に残余物を取り込ませ、水(15mL)で洗浄した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を濃縮し、クロマトを行い、象牙色の固体に凝固した油状物を670mg(72%)得た。 $\text{MS}(\text{ES}) (m/z 259.1 (\text{M} + 1))$

## 【0259】

B. {4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル}-メタノール

マグネチックスターーラー、温度制御加熱マントル、コンデンサを備えた100mLの丸底フラスコに、 $\text{N}_2$ 雰囲気下、[4-(7-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-メタノール(1.11g、4.3mmol)、4-(メチルスルホニル-フェニル)-フェニルホウ酸(1.27g、6.4mmol)、2-ジシクロヘキシリ-ホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル(236mg)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (60mg)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ (3.6g、16.9mmol)、ジオキサン: $\text{H}_2\text{O}$  2:1(50mL)、 $\text{EtOH}$ -(3A)(5mL)を充填した。 $\text{N}_2$ 針でパージしつつ反応液を加温し、65で18時間加熱した。室温に反応液を冷却し、最下層(8mL)を吸引した。真空下で反応液を蒸発させ、加温した $\text{MeOH}$ に残余物を溶解し、 $\text{Pd}(0)$ 固体を除去するために濾過した。加温した $\text{MeOH}$ で固体をリーンスし、全ての $\text{MeOH}$ を混合した(合計1L)。溶解した粗生成物を真空下で20gの $\text{SiO}_2$ で蒸発乾燥させ、次いで $\text{SiO}_2$ を用いたクロマトグラフィを行い、バランスを $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ とし、0%~10%の2M  $\text{NH}_3 / \text{MeOH}$ の勾配で溶出した。40で24時間、真空オーブンで生成物を乾燥させ、黄色の固体1.64g(100.%)を得た(トラップされた溶媒である可能性もある)。 $\text{MS}(\text{ES}) m/z 379 (\text{M} + 1)$ 。

10

20

30

40

50

[ 0 2 6 0 ]

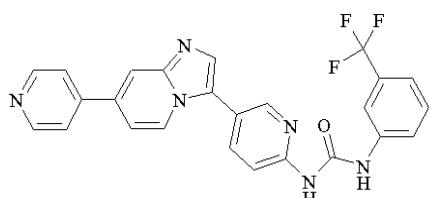
C. (3-トリフルオロメチル-フェニル)-カルバミン酸4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジルエステル  
 冷却したアイスバスにおいて、N<sub>2</sub>で除去した中隔キャップを有する12mLバイアルに、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4mL)中の{4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル}-メタノール(32mg、0.084mmol)を添加した。バイアルに( , , )-トリフルオロ-m-トリル-イソシアニ酸塩(15.7mg、0.012mL、0.084mmol)を充填した。アイスバスから反応液を取り除き、室温で混合した。反応液に更に( )-トリフルオロ-m-トリル-イソシアニ酸塩(15.7mg、0.012mL、0.084mmol)を添加し、35°で6時間加熱した。粗反応液をSiO<sub>2</sub>を使用したクロマトにかけ、バランスCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で0%~8%の2M NH<sub>3</sub>/MeOHの勾配で溶出した。40で24時間真空オーブンで生成物を乾燥させ、標題化合物23.5mg(49%)を得た。MS(ES)m/z 566(M+1)。

[ 0 2 6 1 ]

( 実施例 1 6 1 )

1 - [ 5 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - ピリジン - 2 - イル ] - 3 - ( m - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素

【化 3 5】



20

〔 0 2 6 2 〕

A . 1 - ( 5 - プロモピリジン - 2 - イル ) - 3 - ( m - トリフルオロメチルフェニル )  
- 尿素

5 - ブロモピリジン - 2 - イル・アミン ( 1 . 1 9 0 g、 6 . 8 8 mm o l、 1 . 0 当量) の T H F ( 2 0 m L ) 中溶液に、室温で、液滴で 3 - トリフルオロメチルフェニルイソシアノ酸塩 ( 0 . 9 6 m L、 6 . 8 8 mm o l、 1 . 0 当量) を添加した。室温で 3 0 分間反応混合液を攪拌した。固体をフィルターに通し、M e O H ( 2 × 1 0 m L ) で洗浄した。固体を乾燥させ、標題化合物 1 . 8 1 g ( 5 . 0 mm o l、 7 3 % ) を得た。M S ( E S ) m / z 3 6 0、 3 6 2 ( M + 1 )。

[ 0 2 6 3 ]

B . 1 - [ 5 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - ピリジン - 2 - イル ] - 3 - ( m - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素

1 - ( 5 - プロモピリジン - 2 - イル ) - 3 - ( m - トリフルオロメチルフェニル ) - 尿素 ( 0 . 5 2 0 g、 1 . 4 4 mmol 、 1 . 0 当量 ) のジオキサン ( 1 2 mL ) 溶液に 40  
、 ビス ( ピナコラート ) ジホウ素 ( 0 . 4 1 0 g、 1 . 5 9 mmol 、 1 . 1 当量 ) 、 ト  
リシクロヘキシルホスフィン ( 0 . 0 4 8 g、 1 2 mol % ) 、 酢酸カリウム ( 0 . 2 1  
1 g、 1 . 5 当量 ) 及びトリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 0 . 0  
6 6 g、 5 mmol % ) を添加した。反応混合液から遊離酸素を除去し、 8 0 で約 1 6  
時間窒素下で攪拌し、室温に冷却した。 3 - ヨード - 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ  
[ 1 , 2 - a ] ピリジン ( 0 . 4 6 0 g、 1 . 4 4 mmol 、 1 . 0 当量 ) 、 炭酸ナトリ  
ウム溶液 ( 2 M 、 3 mL ) 及びテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 )  
( 0 . 0 8 3 g、 5 mmol % ) を添加した。反応混合液から遊離酸素を除去し、 8 0  
で 6 時間攪拌し、冷却し、実施例 1 1 5 のような S C X カートリッジ ( バリアン ) で精製  
した。 S C X を溶出された材料を濃縮し、メタノール / ジクロロメタンの 0 - 4 % の勾配  
を使用した、シリカゲルを経たフラッシュクロマトグラフィで精製し、標題化合物の 0 . 50

450 g (0.99 mmol、69%)を得た。MS (ES) m/z 475 (M+1)。実施例161と同様の方法に従って、以下を調製した。

## 【0264】

## 【表41】

実施例	化合物名	物理的データ MS(ES) (m/z)
162	1-[5-(7-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリジン-2-イル]-3-(m-トリフルオロメチルフェニル)-尿素	481 (M+1) 10
163	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[5-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリジン-2-イル]-尿素	454 (M+1)
164	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[5-(7-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリジン-2-イル]-尿素	460 (M+1)

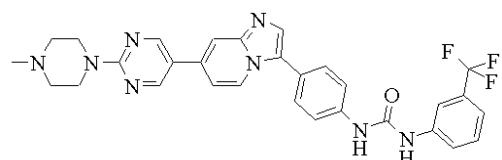
20

## (実施例165)

## 【0265】

1-(4-{7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリミジン-5-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-フェニル)-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素

## 【化36】



30

## 【0266】

A. 3-(4-ナイトロ-フェニル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン。

1,4-ジオキサン(20 mL)中で7-クロロ-3-(4-ニトロフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(0.417 g、1.52 mmol)、ビス(ピナコラート)ジホウ素(0.426 g、1.68 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.051 g、0.183 mmol)及び酢酸カリウム(0.224 g、2.29 mmol)を混合した。混合液を5分間窒素バーピングした。トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.070 g、0.076 mmol)を添加した。混合液を80まで加熱し、一晩(15時間)攪拌し、室温に冷却した。セライト(登録商標)521で混合液を濾過し、得られた溶液を濃縮し、オレンジ色の油状物を得、そのまま使用した(粗い)。MS (ES) m/z 366 (M+1)。

40

## 【0267】

B. 7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリミジン-5-イル]-3-(4-ニトロフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

1,4-ジオキサン(20 mL)及び水(10 mL)中で、3-(4-ニトロフェニル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(0.556 g、1.52 mmol)、5-プロモ

50

- 2 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリミジン、HCl ( 0 . 447 g、1 . 52 mmol ) 及び炭酸カリウム ( 0 . 842 g、6 . 09 mmol ) を混合した。混合液を 5 分間窒素バーピングした。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム ( II ) ( 0 . 032 g、0 . 046 mmol ) を添加した。還流凝縮器を取り付け、混合液を 110 ℃まで加熱し、一晩 ( 15 時間 ) 搅拌して室温に冷却した。混合液を真空内で乾燥濃縮した。得られた固体をジクロロメタン / メタノールにスラリー化し、セライト ( 登録商標 ) 521 で濾過した。真空内で溶液を濃縮した。カラムクロマトグラフィ ( 酢酸エチル ~ 10 % メタノール / ジクロロメタン ) で精製し、生成物 ( 0 . 372 g、59 %、2 工程 ) を得た。MS ( ES ) m/z 416 ( M + 1 )。

## 【 0268 】

C . 1 - ( 4 - { 7 - [ 2 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリミジン - 5 - イル ] - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - フェニル ) - 3 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素

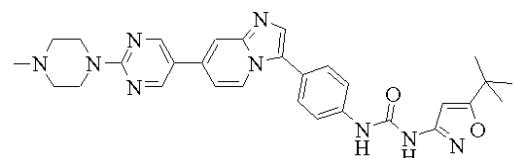
メタノール ( 10 mL ) 中で 7 - [ 2 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリミジン - 5 - イル ] - 3 - ( 4 - ニトロフェニル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン ( 0 . 318 g、0 . 765 mmol ) 、塩化鉄 ( III ) ( 0 . 006 g、0 . 038 mmol ) 及び 1 , 1 - ジメチルヒドラジン ( 0 . 58 mL、7 . 65 mmol ) を混合した。還流凝縮器を取り付け、混合液を 70 ℃まで加熱し、一晩搅拌して ( 15 時間 ) 室温に冷却した。添加したメタノールに混合液をスラリー化し、セライト ( 登録商標 ) 521 で濾過した。真空内で溶液を濃縮した。カラムクロマトグラフィ ( 酢酸エチル ~ 5 % メタノール / ジクロロメタン ~ 8 % メタノール / ジクロロメタン ~ 10 % メタノール / ジクロロメタン ) で精製し、黄色の固体中間体のアミン ( 4 - { 7 - [ 2 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリミジン - 5 - イル ] - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - フェニルアミン ) を得た。そのまま使用した。MS ( ES ) m/z 386 ( M + 1 )。DMSO ( 5 mL ) 中でアミン ( 0 . 164 g、0 . 425 mmol ) 3 - トリフルオロメチルフェニル・イソシアニ酸塩 ( 0 . 060 mL、0 . 425 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 0 . 119 mL、0 . 851 mmol ) を混合した。90 分間室温で混合液を搅拌した。酢酸エチル対水で混合液を抽出した。飽和塩化ナトリウム水溶液で有機層を洗浄した。硫酸マグネシウム上で得られた有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィ ( 酢酸エチル ~ 5 % メタノール / ジクロロメタン ~ 10 % メタノール / ジクロロメタン ) で精製し、生成物 ( 0 . 056 g、13 %、2 工程 ) を得た。MS ( ES ) m/z 573 ( M + 1 )。

## 【 0269 】

## 実施例 166

1 - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 4 - { 7 - [ 2 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリミジン - 5 - イル ] - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - フェニル ) - 尿素

## 【 化 37 】



## 【 0270 】

A . 7 - [ 2 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリミジン - 5 - イル ] - 3 - ( 4 - ニトロフェニル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン

1 , 4 - ジオキサン ( 20 mL ) 及び水 ( 10 mL ) 中で、3 - ( 4 - ニトロフェニル ) - 7 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン ( 0 . 556 g、1 . 52 mmol ) 、5 - プロモ - 2 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリミジン、HCl ( 0 . 447 g、1 . 52 mmol ) 及び炭酸カリウム ( 0 . 842 g、6 . 09 mmol ) を混合した。混合液を 5 分間窒素バーピングした。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム ( II ) ( 0 . 032 g、0 . 046 mmol ) を添加した。還流凝縮器を取り付け、混合液を 110 ℃まで加熱し、一晩 ( 15 時間 ) 搅拌して室温に冷却した。混合液を真空で乾燥濃縮した。得られた固体をジクロロメタン / メタノールにスラリー化し、セライト ( 登録商標 ) 521 で濾過した。真空内で溶液を濃縮した。カラムクロマトグラフィ ( 酢酸エチル ~ 10 % メタノール / ジクロロメタン ) で精製し、生成物 ( 0 . 372 g、59 %、2 工程 ) を得た。MS ( ES ) m/z 416 ( M + 1 )。

.52 mmol) 及び炭酸カリウム(0.842 g、6.09 mmol)を混合した。5分間混合液を窒素バブリングした。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.0.32 g、0.046 mmol)を添加した。還流凝縮器を取り付け、混合液を110まで加熱し、一晩攪拌して(15時間)室温に冷却した。混合液を真空内で乾燥濃縮した。得られた固体をジクロロメタン/メタノールにスラリー化し、セライト(登録商標)521で濾過した。真空内で溶液を濃縮した。カラムクロマトグラフィ(酢酸エチル~10%メタノール/ジクロロメタン)で精製し、生成物(0.372 g、59%、2工程)を得た。MS(ES)m/z 416(M+1)。

## 【0271】

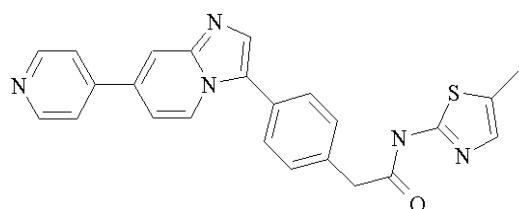
B. 1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-(4-{7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリミジン-5-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-フェニル)-尿素  
メタノール(10 mL)中で、7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリミジン-5-イル]-3-(4-ニトロフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(0.372 g、0.895 mmol)、塩化鉄(II)(0.007 g、0.045 mmol)及び1,1-ジメチルヒドラジン(0.68 mL、8.95 mmol)を混合した。還流凝縮器を取り付け、混合液を70まで加熱し、一晩攪拌して(15時間)室温に冷却した。添加したメタノールに混合液をスラリー化し、セライト(登録商標)521で濾過した。真空内で溶液を濃縮し、黄色の固体中間のアミン(4-{7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリミジン-5-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-フェニルアミン)を得た。そのまま使用した。MS(ES)m/z 386(M+1) DMSO(10 mL)中でアミン(0.323 g、0.838 mmol)、(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-カルバミン酸2,2-トリクロロ-エチルエステル(0.291 g、0.922 mmol)及びトリエチルアミン(0.128 mL、0.922 mmol)を混合した。混合液を70まで加熱し、一晩攪拌し、室温に冷却した。酢酸エチル対水で混合液を抽出した。飽和塩化ナトリウム水溶液で有機層を洗浄した。硫酸マグネシウム上で得られた有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィ(酢酸エチル~10%2M NH<sub>3</sub>/MeOH/ジクロロメタン)で精製し、生成物(0.057 g、11%、2工程)を得た。MS(ES)m/z 552(M+1)。

## 【0272】

## 実施例167

N-(5-メチル-チアゾール-2-イル)-2-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド

## 【化38】



## 【0273】

A. [4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-酢酸tert-ブチルエステル

カップリングパートナーとして4-ブロモ-フェニル酢酸、tert-ブチルエステル及び7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用し、実施例219(下記)の方法を使用して調製した。1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH/1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2M NH<sub>3</sub>/MeOHを使用して、SCXカラムで混合液を精製した。溶出液を濃縮して表面の堅い黄色の橙色固体を得、120 g のシリカカートリッジ上で5分間100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>でこの固体を精製し、更に35分0~5%のMeOH勾配/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

$\text{I}_2$  で精製した。適当なフラクションをプールし、濃縮し、黄色の固体として標題化合物を得た。MS (ES) m/z 386 ( $M + 1$ )。

〔 0 2 7 4 〕

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

[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-酢酸tert-ブチルエステル(370mg、0.96mmol)を10mLの4N HCl/ジオキサン溶液中に懸濁し、1mLの水を添加し、室温で一晩得られた澄んだ黄色溶液を攪拌した。乾燥濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOHに溶解し、10のg S CXカートリッジにロードし、精製し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 1:1で洗浄した。1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2N NH<sub>3</sub>/MeOHで遊離塩基を溶出し、乾燥濃縮した。LCM S(ES)m/z 330(M+1)。

( 0 2 7 5 )

C . N - ( 5 - メチル - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - [ 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - アセトアミド

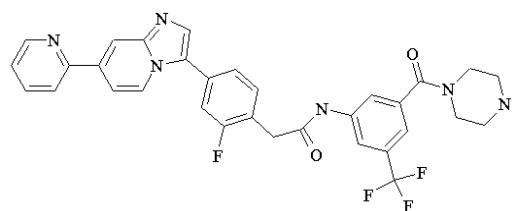
5 mL の THF 及び 3 mL の DMSO に [4 - (7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [1, 2a] ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 酢酸 (130 mg, 0.39 mmol) を添加し、短時間 70 ℃ で加熱し、わずかに混濁した黄色溶液を得、室温に冷却した。4 - メチルモルホリン (48 mg, 52 の  $\mu$ L, 0.47 mmol, 1.2 当量)、2 - アミノ - 5 - メチルチアゾール (54 mg, 0.47 mmol, 1.2 当量) を添加し、室温で 10 分間攪拌した。この混合液に DMTMM (131 mg, 0.47 mmol, 1.2 当量) を添加し、室温で重いスラリーを攪拌した。得られたオレンジ溶液を 30 mL の水で希釈し、濾過し、羊毛状の固体として保持した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 及び最小量の MeOH に固体を溶解させ、40 g のシリカカートリッジで、100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 35 分、続いて 0 ~ 5% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> の勾配で 5 分精製した。適当なフラクションを parallel し、濃縮し、乾燥させ、ふわふわした黄色の粉として標題化合物 75 mg を得た。LCMS (ES) m/z 426 (M + 1)。

【 0 2 7 6 】

( 实施例 1 6 8 )

2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( 7 - ピリジン - 2 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - N - [ 3 - ( ピペラジン - 1 - カルボニル ) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ] - アセトアミド

【化 3 9】



〔 0 2 7 7 〕

A . 4 - ( 3 - { 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( 7 - ピリジン - 2 - イル - イミダゾ [ 1 ,  
2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - アセチルアミノ } - 5 - トリフルオロメチ  
ル - ベンゾイル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステル

実施例 2 1 9 (下記) と同様の方法で調製した。MS (ES) m/z 703 (M + 1)

1

【 0 2 7 8 】

B . 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( 7 - ピリジン - 2 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - N - [ 3 - ( ピペラジン - 1 - カルボニル ) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ] - アセトアミド

4 - ( 3 - { 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( 7 - ピリジン - 2 - イル - イミダゾ [ 1 , 2

- a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - アセチルアミノ } - 5 - トリフルオロメチル - ベンゾイル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル ( 0 . 76 g 、 0 . 108 mmol ) を 1 : 1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> MeOH ( 20 mL ) に溶解し、 2 M の HCl / THF ( 2 mL ) を添加し、 2 時間攪拌し、 真空濃縮した。 バリアン Megaelut ( 登録商標 ) SCX カートリッジ ( メタノールでプレウォッシュした 10 g のカートリッジ ) 上へロードし、 不純物を除去し、 次いでメタノールの 2 M NH<sub>3</sub> で粗生成物をメタノールで溶出し、 リンスした。 真空内でこの溶液を濃縮し、 シリカゲルクロマトグラフィ ( 0 % ~ 10 % 2 M NH<sub>3</sub> / メタノール : DCM ) で精製し、 黄色の残余物 ( 0 . 400 g 、 2 工程、 49 % ) を得た。 MS ( ESI ) m/z 603 ( M + 1 ) 。

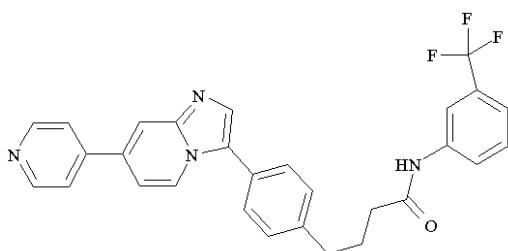
## 【0279】

10

( 実施例 169 )

4 - [ 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - N - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ブチルアミド

## 【化 40】



20

ジオキサン ( 3 . 5 mL ) 及び水 ( 1 . 5 mL ) 中で 4 - [ 4 - ( 7 - クロロ - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - N - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ブチルアミド ( 0 . 15 g 、 0 . 32 mmol ) 、 ニトロベンジルピリジンホウ酸 ( 0 . 04 g 、 0 . 35 mmol ) 、 S - Phos ( 0 . 02 g 、 0 . 04 mmol ) 及び K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ( 0 . 13 g 、 0 . 63 mmol ) を混合し、 室温で攪拌し、 一方で反応内容物を 5 分間窒素で脱ガスした。 パラジウムジアセテート ( 0 . 01 g 、 0 . 04 mmol ) を添加した。 100 ~ 105 ℃ で 20 時間加熱した。 冷却し、 水 ( 10 mL ) 及びジクロロメタンで希釈した。 有機層を次いでメタノールで平衡化したバリアン SCX カラム ( 10 g ) で濾過し、 それぞれ 30 mL の水、 メタノール、 ジクロロメタン及びメタノールで洗浄した。 2 N メタノール性アンモニア ( 50 mL ) で粗生成物を溶出させた。 アンモニア溶液を真空で乾燥濃縮し、 シリカクロマトグラフィ ( 30 分にわたり、 0 ~ 3 % 酢酸エチル / メタノール ) で残余物を得、 4 - [ 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - N - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ブチルアミド ( 0 . 10 g 、 0 . 19 mmol ) を得た。 MS ( ESI ) m/z 501 ( M + 1 ) 。 実施例 169 と同様の方法に従って、 以下を調製した。

## 【0280】

30

## 【表 42】

実施例	化合物名	物理的データ MS(ES), (m/z)
170	2-{4-[7-(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル}-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド	491 (M+1)
171	N-(5- <i>tert</i> -ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-{4-[7-(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル}-アセトアミド	471 (M+1)

40

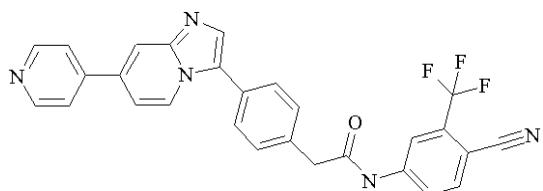
50

【 0 2 8 1 】

(実施例 172)

N - ( 4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 2 - [ 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - アセトアミド

【化 4-1】



10

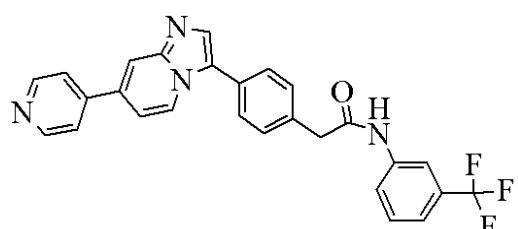
3 - ヨード - 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン ( 321 mg 、 1 mmol ) 、 N - ( 4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 2 - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - フェニル ] - アセトアミド ( 473 mg 、 1.1 mmol ) を 5 mL のジオキサンに懸濁し、 2 M の水性炭酸ナトリウム溶液 ( 1.25 mL 、 2.5 mmol ) を添加し、 窒素ガスでバーピングを少なくとも 15 分間行い、 懸濁液から遊離酸素を除去した。テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 58 mg 、 0.05 mmol ) を添加し、 フラスコに還流凝縮器を取り付け、 窒素雰囲気下で 70 °C で 16 時間加熱した。反応混合液を室温に冷却し、 EtOAc ( 70 mL ) で希釈し、 20 mL の塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、 層分離させ、 水層を 40 mL の EtOAc で逆抽出した。有機層を混合し、 MgSO<sub>4</sub> を通じて乾燥し、 1 : 1 ジクロロメタン : MeOH でプレウォッシュした 10 g の SCX カートリッジ上で直接濾過した。 1 : 1 ジクロロメタン : MeOH でカートリッジからの生成物を洗浄し、 1 : 1 ジクロロメタン : 2N NH<sub>3</sub> / MeOH で溶出し、 次いで真空中で溶出液を濃縮し、 黄色の油状物を得た。 40 g のシリカカートリッジ上で、 100 % のジクロロメタンで 5 分間、 続いて 0 ~ 5 % MeOH / ジクロロメタンの勾配で 35 分、 油状物を精製した。フラクションをプールし、 濃縮し、 黄色の結晶として標題化合物 188 mg ( 37 % ) を得た。 LCMS ( ES ) m/z 498 ( M + 1 )。

( 実施例 173 )

[ 0 2 8 2 ]

2 - [ 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - N - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - アセトアミド

【化 4 2】



40

### 遊離塩基の方法 A 形TTT:

室温で、3 Lのフラスコに7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(19.5 g、100 mmol)、2-(4-プロモフェニル)-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)-アセトアミド(35.8 g、100 mmol)、酢酸カリウム(49.0 g、500 mmol)、テトラブチルアンモニウム臭化物(32.2 g、100 mmol)及びNMP(250 mL)を添加した。窒素でフラスコをフラッシュし、パラジウム酢酸塩(1.1 g、5 mol%)を添加し、トリス-(2,4-ジ-t-ブチルフェニル)リン酸塩(3.2 g、5 mol%)を添加した。窒素でフラスコをフラッシュし、120 °Cで2時間加熱した。反応液を室温にし、250 mLの水を添加した。溶液を濃塩酸でpH=1にし、200 mLの酢酸エチルを添加した。層を分離させ、水性層を

50

N a O H で p H = 1 0 にした。室温で一晩スラリーを攪拌し、濾過し、水で洗浄し、回収し、6 0 で真空下で乾燥させ黄色の固体の3 5 . 7 8 gを得た。シリカゲルクロマトグラフィ上で黄色の固体を、ジオキサン(6 3 . 5 %) / ヘプタン(3 4 %) / 2 M アンモニア / M e O H (2 . 5 %) で溶出し、精製した。第二のシリカゲルカラムで T H F (4 2 %) / メチレンクロライド(5 5 . 5 %) / 2 M のアンモニア / M e O H (2 . 5 %) で溶出して更に精製し、標題化合物の黄色の固体(H P L Cで> 9 9 %純度)3 0 gを得た。一部の標題化合物(5 g)を3 0 分間アセトニトリル(1 5 m L)に加熱還流し、室温に冷却した。3 0 分間の室温で黄色の懸濁液を攪拌し、0 に冷却し、濾過し、真空下で6 0 で乾燥させ、2 1 7 の融点の黄色の固体の4 . 7 7 gを得た。1 H - N M R (3 0 0 M H z、D M S O - d 6)(商標)8 . 7 (m (3 H))8 . 2 5 (s (1 H))8 . 1 5 (s (1 H))7 . 9 (m (3 H))7 . 7 (d (1 H))7 . 6 5 (d (2 H))7 . 5 5 (m (3 H))7 . 4 (m (2 H))3 . 8 (s (2 H))。

## 遊離塩基の調製 形 I I 多形

2 - [ 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - N - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド(0 . 5 g)及びメタノール(5 m L)を加熱還流し、溶液を得た。溶液が濁るまで、水(約2 m L)を滴下して添加した。固体が結晶するまで、ゴム状の固体を加熱し、攪拌を続けた。4 5 分間室温に懸濁液を冷却し、濾過し、6 0 で真空オープンにおいて乾燥させ、形 I I 多形0 . 4 7 gを得た。融点：2 0 2 °C。

## 遊離塩基 形 I 多形の調製

2 - [ 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - N - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド(1 9 0 g)及びメタノール(1 5 3 0 m L)を5 Lのフラスコで混合しながら6 0 に加熱し、溶液を得た。溶液が濁るまで徐々に水(6 7 0 m L)を添加した。5 0 の濁った溶液を冷却し、油分が溶液から分離し始めた。混合液を室温に冷却させ、一晩攪拌(1 8 h)、結晶の懸濁液を得た。氷 / 水浴の懸濁液を冷却し、フィルタにかけ、6 0 の真空オープンで乾燥させ、形 I 多形体1 6 3 gを得た。融点：1 9 3 °C。

## コハク酸塩

イソプロピルアルコール(1 2 0 m L)に2 - [ 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - N - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド(4 . 5 g、9 . 4 m m o l)を添加し、8 0 に加熱し、溶液を得た。8 0 まで加熱し、イソプロピルアルコール(1 5 m L)にコハク酸(1 . 1 1 g、9 . 4 m m o l)を溶解させた。2つの溶液を混合し、7 0 m L量に濃縮し、懸濁液を得た。0 に懸濁液を冷却し、濾過し、乾燥させ、黄色の固体としてコハク酸塩の4 . 7 gを得た。イソプロピルアルコール(4 0 m L)から粗生成物4 . 4 gを再結晶させ、黄色の固体の3 . 6 6 gを得た。1 H - N M R (3 0 0 M H z、D M S O - d 6)(商標)2 . 4 0 (s、4 H)3 . 7 6 (s、2 H)7 . 3 7 - 7 . 8 8 (m、1 1 H)8 . 1 1 (s、1 H)8 . 2 2 (s、1 H)8 . 6 6 (m、3 H)1 0 . 5 6 (s、1 H)1 2 . 1 2 (s、2 H)。

## 一塩酸塩

還流イソプロピルアルコール(8 0 m L)に、2 - [ 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - N - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド(4 . 5 g、9 . 4 m m o l)を溶解し、5 N H C l (1 . 8 8 m L、9 . 4 m m o l)を添加した。2 3 に混合液を冷却し、溶媒を蒸発させ、非結晶状の固体を得た。この固体を水(1 0 0 m L)に懸濁させ、9 0 に加熱して攪拌し、2 3 に冷却し、一晩攪拌させた。懸濁液を濾過し、乾燥させ、淡い橙色固体として一塩酸塩3 . 7 5 gを得た。1 H - N M R (3 0 0 M H z、D M S O - d 6)(商標)3 . 8 1 (s、2 H)7 . 3 6 - 8 . 1 4 (m、1 2 H)8 . 3 4 (s、1 H)8 . 7 4 (m、3 H)1 0 . 8 4 (s、1 H)。

## 非結晶遊離塩 方法 B :

10

20

30

40

50

3 - ヨード - 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン ( 0 . 3 9 g 、 1 . 2 1 m m o l ) 、 2 - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - フェニル ] - N - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - アセトアミド ( 0 . 7 3 g 、 1 . 8 0 m m o l ) 及び炭酸カリウム ( 0 . 5 0 g 、 3 . 6 3 m m o l ) をジオキサン ( 1 4 mL ) 及び水 ( 7 mL ) 溶液中に懸濁した。室温で 10 分間、窒素を用い反応内容物から遊離酸素を除去した。反応にトランスジクロロビス(トリフェニルホスフィン) - パラジウム ( I I ) ( 2 2 m g 、 0 . 0 3 m m o l ) を添加した。還流凝縮器を取り付け、反応液を 3 時間 1 0 5 ℃ に加熱した。反応液を冷却し、酢酸エチル ( 7 5 mL ) で希釈し、層を分離した。E t O A c ( 2 × 3 0 mL ) で水層を抽出した。有機層をプールし、M g S O 4 を通じて乾燥し、メタノールでプレウォッシュしたバリアン S C X カラム ( 1 0 g ) 上で濾過した。ジクロロメタン、1 : 1 メタノール / デクロロメタン及びメタノール ( 各 5 0 mL ) でカラムを溶出した。2 N N H 3 / メタノール ( 1 0 0 mL ) で標題化合物を溶出させた。メタノール溶液を濃縮乾燥し、8 ~ 1 0 % メタノール勾配 / 1 : 1 酢酸エチル : デクロロメタンを使用した 4 5 分にわたるシリカクロマトグラフで標題化合物 ( 0 . 3 2 g 、 5 4 % ) を得た。M S ( E S ) m / z 4 7 3 ( M + 1 ) 。実施例 1 7 3 の遊離塩基 方法 B と同様の方法に従って、以下を調製した。

## 【 0 2 8 3 】

【表 4 3 】

実施例	化合物名	物理的データ MS(ES) (m/z)	20
174	2-[4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド	550 (M+1)	
175	N-(5-tert-ブチル-1-イソオキサゾール-3-イル)-2-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	452 (M+1)	
176	N-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	465 (M+1)	30
177	N-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(7-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	471 (M+1)	
178	N-(5-tert-ブチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-2-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	469 (M+1)	
179	N-(5-tert-ブチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-2-[4-(7-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	475 (M+1)	40
180	N-(5-tert-ブチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-2-[4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-アセトアミド	547 (M+1)	
181	2-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド	474 (M+1)	

182	2-[4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-N-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド	551 (M+1)	
183	2-[4-[7-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド	487 (M+1)	
184	2-[4-[7-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド	487 (M+1)	
185	2-[4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド	473 (M+1)	10
186	2-[2-フルオロ-4-[7-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド	505 (M+1)	
187	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド	491 (M+1)	
188	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド	491 (M+1)	20
189	N-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[4-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル)-アセトアミド	584	
190	N-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	507	

191	2-[2-クロロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド	507	
192	N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[2-クロロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	486	
193	2-[2-クロロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド	508	
194	N-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-アセトアミド	568 (M+1)	10
195	N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-アセトアミド	529 (M+1)	
196	N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[2-フルオロ-4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-アセトアミド	547 (M+1)	
197	N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	470 (M+1)	20

198	N-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	491 (M+1)	
199	N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	470 (M+1)	
200	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド	492 (M+1)	30
201	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(4-イソプロピル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド	466 (M+1)	
202	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド	492 (M+1)	

40

## 【0284】

## 実施例203

実施例126と同様の方法に従って、以下を調製した。

## 【0285】

【表 4-4】

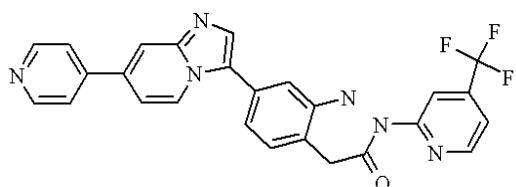
化合物名	物理的データ MS(ES), (m/z)
N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-プロピオンアミド	543 (M+1)

[ 0 2 8 6 ]

( 実施例 2 0 4 )

2 - [ 2 - アミノ - 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - N - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - アセトアミド

【化 4 3】



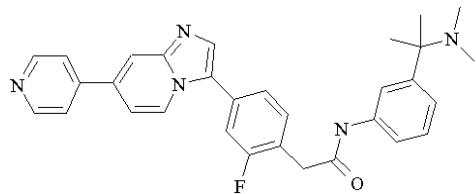
2-[2-ニトロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド(0.18g、0.35mmol)及びアンモニウムギ酸塩(0.11g、1.82mmol)を無水メタノール(5mL)に懸濁させ、溶液を窒素バーピングした。窒素流下で、溶液に10%のPd/カーボン(0.03、0.03mmol)を添加し、室温で18時間反応液を攪拌した。反応内容物をセライト(登録商標)のパッドで濾過し、メタノール(40mL)でパッドを洗浄した。溶液を濃縮し、次いで残余物を(0~5%)メタノール/ジクロロメタンの勾配を使用したシリカクロマトグラフィにかけ、標題化合物(0.03g、0.05mmol)を得た。MS(ES)m/z489(M+1)。

(実施例 205)

【 0 2 8 7 】

N - [ 3 - ( 1 - ジメチルアミノ - 1 - メチル - エチル ) - フェニル ] - 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - アセトアミド

【化 4 4】



【 0 2 8 8 】

A . ( 1 - { 3 - [ 2 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - フェニル } - 1 - メチル - エチル ) - カルバミン酸 t e r t - プチルエステル

25 mL のアミレン安定クロロホルムに (4-プロモ-2-フルオロ-フェニル) 酢酸 (1.49 g、6.39 mmol) を溶解し、ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.95 g、7.03 mmol) を添加し、スラリーを得た。1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸 (1.47 g、7.67 mmol) を添加

し、15分間室温で得られた透明溶液を攪拌した。[1-(3-アミノ-フェニル)-1-メチル-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルを添加し、室温で90分間攪拌した。反応液を20mLのジクロロメタンで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>、1N NaHSO<sub>4</sub>で洗浄し、塩化ナトリウム飽和水溶液を希釈し、MgSO<sub>4</sub>を通じて乾燥させ、濃縮し、もろい黄褐色の泡状物を得た。生じた泡を、100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>により120gのシリカカートリッジで5分間、続いて0~10%のEtOAc勾配/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で40分、精製した。濃縮し、清澄なフラクションを乾燥させ、もろい白い泡として標題化合物2.11g(71%)を得た。LCMS(ES)m/z 463/465(M+1)。

## 【0289】

B. [1-(3-{2-[2-(フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル)-アセチルアミノ}-フェニル)-1-メチル-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

実施例219(下記)にて説明したように、1-{3-[2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-アセチルアミノ}-フェニル}-1-メチル-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.465g、1mmol)と7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(0.195g、1mmol)をカップリングし、フラッシュカラムクロマトグラフィの後黄緑色のフォームとして標題化合物450mg(77%)を得た。LCMS(ES)m/z 580(M+1)。

## 【0290】

C. N-[3-(1-アミノ-1-メチル-エチル)-フェニル]-2-[2-(フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル)-アセトアミド

2mLのジオキサン及び1mLの水に[1-(3-{2-[2-(フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル)-アセチルアミノ}-フェニル)-1-メチル-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(450mg、0.77mmol)を溶解させ、澄んだ黄色溶液を得た。8mLの4N

HCl-ジオキサン溶液を添加し、1~2時間室温で攪拌した。真空中で揮発性物質を除去し、10gのSCXカートリッジで表面の堅い黄色の固体として遊離塩基を得た。SCX溶出液を濃縮し、95:5CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH、次いで95:5CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2N NH<sub>3</sub>/MeOHを用い、40gのシリカカートリッジ上のフラッシュクロマトグラフィで精製した。純粋なフラクションを濃縮し、淡黄色の泡状物として標題化合物313mg(84%)を得た。LCMS(ES)m/z 480(M+1)。

## 【0291】

D. N-[3-(1-ジメチルアミノ-1-メチル-エチル)-フェニル]-2-[2-(フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル)-アセトアミド

3mLの無水エタノールにN-[3-(1-アミノ-1-メチル-エチル)-フェニル]-2-[2-(フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル)-アセトアミド(185mg、0.385mmol)を溶解し、ナトリウム酢酸塩(190mg、2.31mmol)及びパラホルムアルデヒド(129mg、1.43mmol)を添加し、室温で15分間窒素下で一緒に攪拌した。ナトリウムシアノボロハイドライド(90mg、1.43mmol)を添加し、室温で、16時間窒素下で攪拌した。反応混合液を10mL 1N HCl水溶液で希釈し、15分間室温で澄んだ黄色溶液を攪拌した。1N NaOH水溶液でpH~8の溶液を調整し、二回ジクロロメタン20mLで抽出した。有機層を混合し、MgSO<sub>4</sub>を通じて乾燥させ、濃縮し、黄色のフィルム状物を得た。厚さ1mmのディスク及び溶離剤として93:7CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2N NH<sub>3</sub>/MeOHを使用した回転クロマトグラフで、フィルム状物を精製した。純粋なフラクションを乾燥させ、濃縮し、黄色のフォームとして標題化合物131mg(67%)を得た。LCMS(ES)m/z 508(M+1)。

10

20

30

40

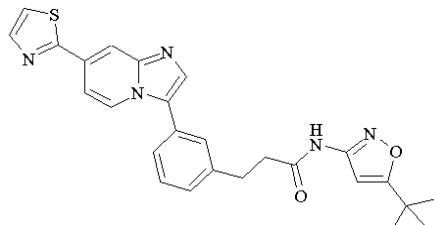
50

## 【0292】

## 実施例206

N - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 3 - ( 7 - チアゾール - 2 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - プロピオンアミド

## 【化45】



10

## 【0293】

A . 3 - ( 3 - プロモ - フェニル ) - N - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - プロピオンアミド

室温で10分間、3 - ( 3 - プロモ - フェニル ) - プロピオン酸 ( 1 . 9 3 0 g 、 8 . 4 3 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 3 - アミノ - 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール ( 1 . 2 9 9 g 、 9 . 2 7 m m o l 、 1 . 1 当量 ) の T H F 溶液 ( 3 0 m L ) を攪拌した。混合液に 4 - ( 4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) - 4 - メチルモルフォ - リニウム塩化物 ( D M T M M 、 2 . 5 6 g 、 1 . 1 当量 ) 及び N メチルモルホリン ( 0 . 1 m L ) を添加した。約 1 6 時間室温で反応混合液を攪拌し、真空中で濃縮し、次いで D C M ( 1 0 0 m L ) を添加し、飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 2 × 2 0 m L ) 及び水 ( 2 × 2 0 m L ) で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮した。ジクロロメタンを使用したシリカゲルフラッシュクロマトグラフィにより濃縮材料を精製し、白色固体として表題アミド 1 . 2 5 g ( 3 . 5 6 m m o l 、 4 2 % ) を得た。 M S ( E S ) m / z 3 5 1 、 3 5 3 ( M + 1 )。

## 【0294】

B . N - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 3 - ( 7 - チアゾール - 2 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - プロピオンアミド

D M S O ( 1 0 m L ) 中の 3 - ( 3 - プロモ - フェニル ) - N - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - プロピオンアミド ( 1 . 0 9 0 g 、 3 . 1 m m o l 、 1 . 0 当量 ) の溶液に、ビス ( ピナコラート ) ジホウ素 ( 0 . 7 9 4 g 、 3 . 1 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、酢酸カリウム ( 0 . 9 1 2 g 、 3 . 0 当量 ) 及び [ 1 , 1 ' - ビス ( d i フェニルホスフィノ ) - フェロセン ] ジクロロパラジウム ( I I ) ( 0 . 0 6 8 g 、 3 m m o l % ) を添加した。反応混合液から遊離酸素を除去し、8 0 °C で約 1 6 時間窒素下で攪拌し、室温に冷却した。ジエチルエーテル ( 1 6 0 m L ) を添加し、飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 2 × 3 0 m L ) 及び水 ( 2 × 3 0 m L ) で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮し、茶色の固体の 1 . 3 0 g を得た。ジオキサン ( 2 0 m L ) に固体部分 ( 0 . 3 7 0 g 、 0 . 9 3 m m o l 、 1 . 0 当量 ) を溶解し、3 - プロモ - 7 - チアゾール - 2 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] - ピリジン ( 0 . 2 6 0 g 、 0 9 3 m m o l 、 1 . 0 の式。 ) 、炭酸ナトリウム溶液 ( 2 M 、 4 m L ) 及びテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0 . 0 5 4 m m o l % ) を添加した。窒素で反応混合液から遊離酸素を除去し、1 6 時間 8 0 °C で攪拌した。混合液を実施例 1 7 3 のように 5 g の S C X カラム ( バリアン ) で精製した。 S C X 溶出液を濃縮し、0 ~ 4 % のメタノール / ジクロロメタン勾配を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィで精製し、わずかに黄色の固体として標題化合物の 0 . 1 6 8 g ( 0 . 3 6 m m o l 、 4 0 % ) を得た。 M S ( E S ) m / z 4 7 2 ( M + 1 )。実施例 2 0 6 と同様の方法に従って、以下を調製した。

## 【0295】

40

30

50

## 【表45】

実施例	化合物名	物理的データ MS(ES) (m/z)
207	N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[3-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-プロピオンアミド	466 (M+1)
208	N-(4-tert-ブチル-6-メチル-ピリジン-2-イル)-2-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	476 (M+1)

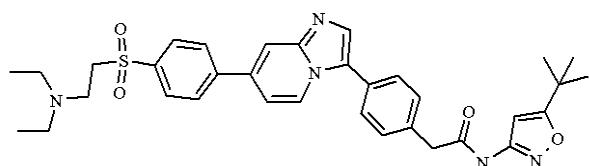
10

## 【0296】

(実施例209)

N - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 2 - ( 4 - { 7 - [ 4 - ( 2 - ジエチルアミノ - エタンスルホニル ) - フェニル ] - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - フェニル ) - アセトアミド

## 【化46】



20

## 【0297】

A . [ 2 - ( 4 - ブロモ - ベンゼンスルホニル ) - エチル ] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

T H F 中に ( 4 - ブロモベンゼンスルホニル ) - アセトニトリル ( 1 0 . 4 1 g 、 4 0 . 0 2 m m o l ) を懸架し、 0 °C に冷却し、 徐々に室温に加温させ、 懸濁液にボラン - ジメチルスルフィド複合体 ( 1 0 M 、 1 2 mL 、 1 2 0 m m o l ) を添加した。その翌日、 脱ガス終了までメタノールを徐々に添加し反応をクエンチした。反応液を乾燥濃縮し、 更にメタノールを添加し、 3 時間還流させた。反応液を乾燥濃縮し、 ジクロロメタンにおいて溶解させ、 1 N H C l ( 2 × 1 5 0 mL ) で抽出した。 5 0 % の N a O H 及び N a 2 C O 3 を用い、 酸性の抽出物水溶液を塩基性にした。水溶液を 3 日間ジオキサン ( 5 0 0 mL ) 及びジ t e r t ブチルカルボネート ( 1 0 . 9 1 g 、 5 0 . 0 0 m m o l ) で処理した。反応液をジクロロメタンで希釈し、 層を分離させ、 ジクロロメタンで水層を再抽出した。塩化ナトリウム飽和水溶液で有機抽出液を洗浄し、 M g S O 4 を通じて乾燥し、 濾過し、 濃縮し、 油状の粗生成物を得た。 ( 0 ~ 5 ~ 8 % ) 酢酸エチル / ジクロロメタンを利用したシリカクロマトグラフを行い、 標題化合物 ( 4 . 2 0 g 、 1 1 . 5 3 m m o l ) を得た。 M S ( E S ) m / z 3 0 7 / 3 0 9 ( M + 1 - t - ブチル )。

30

## 【0298】

B . { 2 - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - ベンゼンスルホニル ] - エチル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル  
調製 8 4 B と同様の方法を使用し、 ここでは [ 2 - ( 4 - ブロモ - ベンゼンスルホニル ) - エチル ] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ( 4 . 1 0 g 、 1 1 . 2 5 m m o l ) はボロナートエステル ( 3 . 0 3 g 、 7 . 3 6 m m o l ) に変化した。 M S ( E S ) m / z 3 5 3 ( M + 1 - t - ブチル )。

40

## 【0299】

C . 2 - ( 4 - { 7 - [ 4 - ( 2 - アミノ - エタンスルホニル ) - フェニル ] - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - フェニル ) - N - ( 5 - t e r t - ブチル - イソ

50

オキサゾール-3-イル) - アセトアミド

実施例 115 と同様の方法を使用し、 $\{2-[4-(4,4,5,5-\text{テトラメチル}-[1,3,2]\text{ジオキサボロラン-2-イル})-\text{ベンゼン}\cdot\text{スルホニル}]-\text{エチル}\}$ -カルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.775 g, 1.88 mmol) と N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[4-(7-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド (0.700 g, 1.71 mmol) をカップリングさせた。SCX イオン交換クロマトグラフィで粗抽出物を処理し、その各々において BOC 基の幾つかが切断された。SCX カラムから抽出し、2 N HCl / デオキサン (125 mL) 及びメタノール 10 mL で 2 時間処理した。真空内で蒸発させ、中間体 (0.87 g, 1.38 mmol) を得た。MS (ES) m/z 616 ( $M+1$ )。

[ 0 3 0 0 ]

D . N - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 2 - ( 4 - { 7 - [ 4 - ( 2 - ジエチルアミノ - エタンスルホニル ) - フェニル ] - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - フェニル ) - アセトアミド

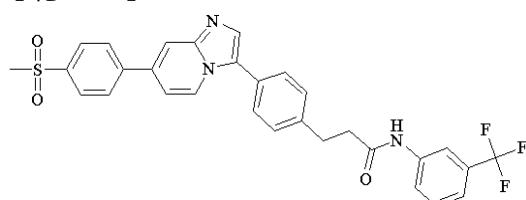
窒素下で 10 分間、室温で 2 - ( 4 - { 7 - [ 4 - ( 2 - アミノ - エタンスルホニル ) - フェニル ] - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - フェニル ) - N - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アセトアミド ( 0 . 87 g, 1 . 38 mmol ) と、酢酸 ( 1 mL )、メタノール ( 20 mL ) 及びアセトアルデヒド ( 0 . 152 g, 3 . 45 mmol ) を混合した。室温でナトリウムシアノボロハイドライドを添加した。反応を 3 時間以内に完了させた。真空下で蒸発させ、メタノール及びジクロロメタンに再融解させ、SCXカラム上へロードした。ジクロロメタン ( 50 mL ) 及びメタノール ( 50 mL ) でカラムを洗浄し、メタノール性アンモニアで抽出した。 ( 0 ~ 2 ~ 4 ~ 5 % ) メタノール及びジクロロメタンによるシリカクロマトグラフィにより標題化合物 ( 21 . 0 mg ) を得た。 MS ( E S ) m / z 614 ( M + 1 ) 。

[ 0 3 0 1 ]

(寒施例210)

3 - { 4 - [ 7 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - フェニル } - N - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - プロピオンアミド

【化 4 7】



触媒量の DMF (20 μL) の存在下、無水ジクロロメタン (6.0 mL) と 3 - { 4 - [ 7 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - イミダゾ [1,2-a] ピリジン - 3 - イル] - フェニル } - プロピオン酸 (132 mg, 0.314 mmol, 1.0 当量) を混合した。シリンジを介して塩化 2.0 M のオキサリル / ジクロロメタン (235 μL, 1.5 当量) を 30 秒にわたり添加し、室温で 18 時間攪拌した。回転蒸発器を使用し、反応液を減圧下で乾燥させ濃縮した。DMAP (26.6 mg, 0.218 mmol, 0.3 当量) の存在下、3 - トリフルオロメチル - フェニルアミン (181 μL, 1.45 mmol, 2.0 当量) 及びピリジン (235 の μL, 2.90 mmol, 4.0 当量) を無水ジクロロメタン (3.0 mL) に溶解し、24 時間室温で攪拌し、中間体の粗酸塩化物を得た。SCX 樹脂 (10 g) に反応混合液をアプライし、ジクロロメタン、メタノール、及び 2.0 M アンモニア / メタノールで溶出した。回転蒸発器を使用し、メタノール性アンモニアフラクションを減圧下で乾燥濃縮した。残余物を HPLC 精製し、表題の化合物 133.0 mg を得た。MS (ES) m/z 564 (M+1)。実施例 210 と同

様の方法に従って、以下を調製した。

**【0302】**

**【表46】**

実施例	化合物名	物理的データ MS(ES), (m/z)
211	N-(5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-プロピオニアミド	542 (M+1)
212	N-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-プロピオニアミド	556 (M+1)
213	3-[4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-N-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオニアミド	564 (M+1)
214	3-[3-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオニアミド	564 (M+1)
215	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-プロピオニアミド	632 (M+1)

10

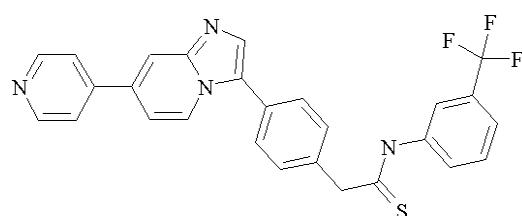
20

**【0303】**

(実施例216)

2-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-チオアセトアミド

**【化48】**



30

2-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド (0.240 g, 0.51 mmol, 1.0当量) のヘキサメチルホスホラミド (2.5 mL) 溶液に、Lawesson's 試薬 (0.246 g, 0.61 mmol, 1.2当量) を添加した。一晩80°で反応混合液を攪拌した。混合液を室温に冷却し、バリアンMega Elite (登録商標) SCXカートリッジ (メタノールでプレウォッシュした5 g のカートリッジ) をロードした。不純物を除去するためにメタノールでリンスし、2 M NH<sub>3</sub>/メタノールで粗生成物を溶出させた。真空内でこの溶液を濃縮し、HPLC 精製し、黄色の泡状物 (0.078 g, 31%)を得た。MS (ES) m/z 489 (M+1)。

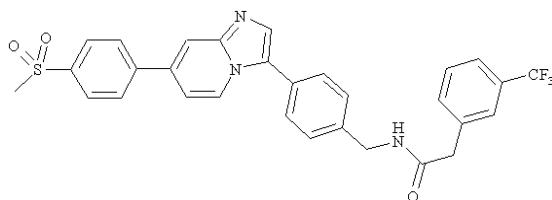
40

**【0304】**

(実施例217)

N-[4-[7-(4-メタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンジル]-2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド

## 【化49】



## 【0305】

A . N - [ 4 - ( 7 - クロロ - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - ベンジル ] - 2 - ( m - トリフルオロメチル - フェニル ) - アセトアミド

N<sub>2</sub> でバージした 40 mL の中隔キャップを有するバイアルにおいて、4 - ( 7 - クロロ - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - ベンジルアミン ( 125 mg, 0.48 mmol ) 、マグネチックスター - ラー、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 6 mL ) を添加し、アイスバスのバイアルを冷却し、徐々に 1 mL ( m - トリフルオロメチル - フェニルアセチル塩化物 ( 0.48 mmol ) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液を添加した。THF ( 2 mL ) と共にイソブロピルエチルアミン ( 0.8 mL ) を添加した。アイスバスからバイアルを移動させ、6 時間 40 で加熱した。MeOH を微量添加し、真空下で溶媒を蒸発し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> の最小量に油を取り込ませ、バランスを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> とし、0.5% ~ 5% の 2 M NH<sub>3</sub> / MeOH の勾配で SiO<sub>2</sub> を用いてクロマトグラフィにかけ、抽出した。生成物を単離し、真空オーブンで 24 時間 40 で乾燥させ、144 mg ( 67% ) の生成物を得た。

MS ( E S ) m / z 444 ( M + 1 ) 。

## 【0306】

B . N - { 4 - [ 7 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンジル } - 2 - ( m - トリフルオロメチル - フェニル ) - アセトアミド

N<sub>2</sub> でバージした 12 mL の中隔キャップを有するバイアルにおいて、N - [ 4 - ( 7 - クロロ - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - ベンジル ] - 2 - ( m - トリフルオロメチル - フェニル ) - アセトアミド ( 144 mg, 0.32 mmol ) 、4 - ( メチルスルホニル - フェニル ) フェニルホウ酸 ( 89 mg, 0.44 mmol ) 、2 - ジシクロヘキシリルホスフィノ - 2' , 6' - ジメトキシ - 1 , 1' - ビフェニル ( 23.6 mg ) [ あるいはこの反応のリガンドとして X - Phos を使用 ] 、Pd(OAc)<sub>2</sub> ( 6 mg ) 、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ( 218 mg, 1.02 mmol ) 、1 , 4 - ジオキサン : H<sub>2</sub>O = 2 : 1 ( 5 mL ) を添加した。再度 N<sub>2</sub> でバイアルから遊離酸素を除去し、次いで 45 で 24 時間加熱した。反応液を冷却し、分離管に移動させ、底の水性層を廃棄した。真空下で溶媒を蒸発させ、微量の MeOH と共に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に残余物を取り込ませた。粗反応液を SiO<sub>2</sub> 上のクロマトにかけ、バランスを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> とし、0% ~ 8% の 2 M NH<sub>3</sub> / MeOH の勾配で溶出させた。40 で 24 時間真空オーブンにおいて生成物を乾燥させ、生成物 38.6 mg ( 21% ) を得た。MS ( E S ) m / z 564.3 ( M + 1 ) 実施例 217 と同様の方法に従って、以下を調製した。

## 【0307】

## 【表47】

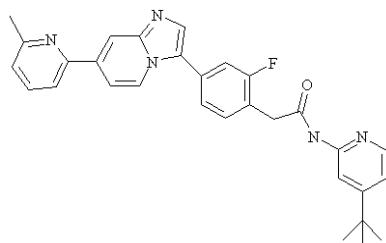
実施例	化合物名	物理的データ MS(ES), (m/z)
218	N-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-2-[2-フルオロ-4-[7-(4-ニトロ-フェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-アセトアミド	530 (M+1)

## 【0308】

## (実施例 219)

N-(4-tert-ブチル-ピリジン-2-イル)-2-[2-フルオロ-4-[7-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-アセトアミド

## 【化50】



10

中隔カップを有するバイアルに、攪拌しながら 2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-N-(4-tert-ブチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド(400mg、1.09mmol)、7-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(228mg、1.09mmol)、KOAc(213mg、2.18mol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>を添加し、15分間のN<sub>2</sub>針でフラッシュし、次いで1つのDMSO(5mL)を添加し、N<sub>2</sub>針で遊離酸素を除去し、バイアルを24時間80~90℃の油浴に置いた。反応液を冷却し、水及びメタノールでプレウォッシュしたバリアンSCX(登録商標)(10g)カラムで精製し、生成物を(20%)2NH<sub>3</sub>/メタノール/(80%)DCMで溶出した。減圧下で生成物を含むフラクションから溶媒を蒸発させた。40gのISCO(登録商標)SiO<sub>2</sub>を用いてクロマトグラフィにかけ、バランスをDCMとし、0%~10%の2M NH<sub>3</sub>/MeOHの勾配で抽出した。溶媒を蒸発させ、逆位相クロマトグラフィ(0.1%のTFAでC-18アセトニトリル/H<sub>2</sub>O)で精製し、中和し、抽出し、溶媒を除去した。真空オープンにおいて乾燥させ、生成物118.4mg(21.9%)を得た。MS(ES)(m/z 494(M+1))実施例219と同様の方法に従って、以下を調製した。

## 【0309】

## 【表48】

実施例	化合物名	物理的データ MS(ES) m/z
220	N-(4-tert-ブチル-ピリジン-2-イル)-2-[4-[7-(2-ジエチルアミノメチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-フルオロ-フェニル]-アセトアミド	565 (M+1)
221	N-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-2-[4-[7-(2-ジエチルアミノメチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-フルオロ-フェニル]-アセトアミド	571 (M+1)
222	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-N-(5-イソプロピル-チアゾール-2-イル)-アセトアミド	472 (M+1)
223	N-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-2-[4-[7-(2-エチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-フルオロ-フェニル]-アセトアミド	514 (M+1)
224	N-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-2-[2-フルオロ-4-[7-(2-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-アセトアミド	585 (M+1)

30

40

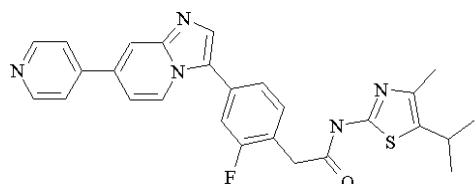
50

## 【0310】

(実施例225)

2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(5-イソプロピル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-アセトアミド

## 【化51】



10

DMSO (5 mL) 中で 7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (0.242 g、1.24 mmol)、2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-N-(5-イソプロピル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-アセトアミド (0.460 g、1.24 mmol) 及び酢酸カリウム (0.243 g、2.48 mmol) を混合した。10分間 N<sub>2</sub> で混合液からガスを除去し、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (0.087 g、0.124 mmol) を添加した。N<sub>2</sub> 霧囲気下、100 °C で 14 時間反応液を攪拌した。SCX カートリッジ (10 g VARIAN bond elut) を使用して、1:1 メタノール:ジクロロメタン、及び 1:1 メタノール:2M NH<sub>3</sub> / デシケーターで溶出し、精製した。後者を 10 ミクロン粒子を含む 25 cm × 50.8 mm (i.d.) のカラムで、MeCN / 0.03% HCl / H<sub>2</sub>O (5:95) ~ 100% MeCN による逆相クロマトグラフィで 30 分精製した。得られた化合物を酢酸エチル対 1N NaOH で抽出した。有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウム上で得られた有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮し、生成物 (0.068 g、11%)を得た。MS (ESI) m/z 486 (M+1)。

実施例219と同様の方法に従って、以下を調製した。

## 【0311】

20

【表49】

実施例	化合物名	物理的データ MS(ES) m/z
226	N-(3-アセチル-フェニル)-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	465 (M+1)
227	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-[5-(1-メチル-シクロプロピル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-アセトアミド	485 (M+1)
228	N-(3-ジメチルアミノメチル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	548 (M+1)
229	N-(3-tert-ブチル-5-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	578 (M+1)
230	N-(3-tert-ブチル-5-ジメチルアミノメチル-フェニル)-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	536 (M+1)
231	2-(2-フルオロ-4-[7-[2-(2-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル)-N-[5-(1-ヒドロキシ-シクロブチル)-チアジール-2-イル]-アセトアミド	627 (M+1)
232	2-[2-フルオロ-4-[7-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-N-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド	506 (M+1)

10

20

30

233	N-(4-tert-ブチル-ピリジン-2-イル)-2-[4-[7-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-フルオロ-フェニル]-アセトアミド	508 (M+1) )
234	N-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-2-(2-フルオロ-4-[7-[2-(2-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル)-アセトアミド	597 (M+1) )
235	N-(4-tert-ブチル-ピリジン-2-イル)-2-(2-フルオロ-4-[7-[2-(2-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル)-アセトアミド	591 (M+1) )
236	N-(5-tert-ブチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-2-(2-フルオロ-4-[7-[2-(2-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル)-アセトアミド	598 (M+1) )
237	2-(2-フルオロ-4-[7-[6-(2-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリジン-3-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル)-N-[(5-tert-ブチル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-アセトアミド	614 (M+1) )
238	N-(4-tert-ブチル-ピリジン-2-イル)-2-(2-フルオロ-4-[7-[6-(2-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリジン-3-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル)-アセトアミド	607 (M+1) )

239	N-(4-tert-ブチル-ピリジン-2-イル)-2-(2-フルオロ-4-{7-[6-(2-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリジン-2-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-フェニル)-アセトアミド	607 (M+1) )
240	2-(2-フルオロ-4-{7-[6-(2-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリジン-2-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-フェニル)-N-[5-(1-ヒドロキシ-シクロプロチル)-チアゾール-2-イル]-アセトアミド	627 (M+1) )
241	3-(6-{2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセチルアミノ}-2-メチル-4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチル-アクリルアミド	603 (M+1) )
242	3-(4-tert-ブチル-6-{2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセチルアミノ}-ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチル-アクリルアミド	577 (M+1) )
243	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2- <sup>*</sup> a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(4-イソブチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド	480 (M+1) )
244	N-(4-sec-ブチル-ピリジン-2-イル)-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	480 (M+1) )
245	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(4-イソブチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド, 塩酸塩	480 (M+1) )
246	N-(4-シクロプロピル-ピリジン-2-イル)-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	464 (M+1) )
247	N-(3-tert-ブチル-フェニル)-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	479 (M+1) )

10

20

30

248	N-(4-ジメチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	481 (M+1)	
249	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(3-モルホリン-4-イルメチル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド	590 (M+1)	10
250	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(3-モルホリン-4-イルメチル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド	590 (M+1)	
251	3-[2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセチルアミノ]-N-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド	618 (M+1)	
252	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-[3-(モルホリン-4-カルボニル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-アセトアミド, 塩酸塩	604 (M+1)	
253	N-[5-tert-ブチル-4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-メチル-フェニル]-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	580 (M+1)	
254	N-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-2-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	468 (M+1)	20

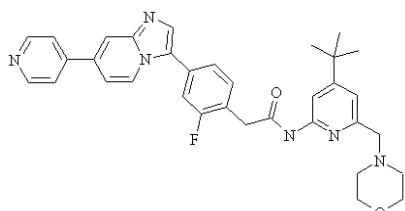
255	N-(5-tert-ブチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-2-[2-クロロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	503 (M+1)	
256	N-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-2-[2-クロロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	502 (M+1)	30
257	N-(4-tert-ブチル-ピリジン-2-イル)-2-[2-クロロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	496 (M+1)	
258	2-[2-ニトロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド	519 (M+1)	
259	N-(4-tert-ブチル-ピリジン-2-イル)-2-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	462 (M+1)	
260	N-(4-tert-ブチル-ピリジン-2-イル)-2-[4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	462 (M+1)	40
261	N-(4-tert-ブチル-6-ジメチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	537 (M+1)	
262	N-(4-tert-ブチル-6-ジメチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	537 (M+1)	

## 【0312】

(実施例263)

N-(4-tert-ブチル-6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-2-イル)-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド

## 【化52】



10

無水DMF(40mL)中に[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-酢酸ジヒドロクロライド(6.24g、14.84mmol)及び4-tert-ブチル-6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-2-イルアミン(3.70g、14.84mmol)を溶解させた。ジイソプロピルエチルアミン(8.5mL、48.97mmol)及びHATU(6.21g、16.32mmol)を添加した。室温で40分間反応混合液を攪拌した。酢酸エチル(800mL)で希釈した。塩化ナトリウム飽和水溶液(3×100mL)、重炭酸ナトリウム(飽和、3×100mL)、水(3×100mL)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムを通じて乾燥させ、乾燥剤を濾過して取り除き、油状物にまで濃縮した。シリカ(0~4% 2Mのアンモニア/メタノール/ジクロロメタン)上で粗生成物をクロマトグラフィにかけた。ジクロロメタン/エーテル/ヘキサンから再結晶させ、生成物として標題化合物5.50g(9.5mmol、64%)の白色固体を得た。MS(ES)m/z 579(M+1)。実施例219と同様の方法に従って、以下を調製した。

20

## 【0313】

## 【表50】

実施例	化合物名	物理的データ MS(ES) m/z
264	N-(4-tert-ブチル-6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-2-イル)-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	579 (M+1)
265	N-(4-tert-ブチル-6-ピロリジン-1-イルメチル-ピリジン-2-イル)-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	563 (M+1)
266	N-(4-tert-ブチル-ピリジン-2-イル)-2-[2-メチル-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	476 (M+1)
267	N-(4-tert-ブチル-ピリジン-2-イル)-2-[2-メチル-4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	476 (M+1)
268	N-(4-tert-ブチル-6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-2-イル)-2-[2-フルオロ-4-[7-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-アセトアミド	593 (M+1)

30

40

269	N-(5-シクロブチル-チアゾール-2-イル)-2-(2-フルオロ-4-[7-[2-(2-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル)-アセトアミド	611 (M+1) )
270	N-(5-シクロブチル-チアゾール-2-イル)-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	484 (M+1) )
271	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(5-イソプロピル-4-ピロリジン-1-イルメチル-チアゾール-2-イル)-アセトアミド	555 (M+1) )
272	N-(5-シクロプロピル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	471 (M+1) )
273	N-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	486 (M+1) )
274	N-(5-tert-ブチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	487 (M+1) )

10

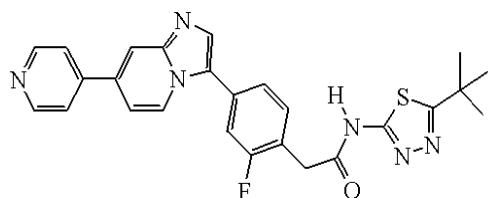
20

## 【0314】

(実施例275)

N-(5-tert-ブチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド

## 【化53】



30

ジメチルスルホキシド(2.5mL)に2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-N-(5-tert-ブチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-アセトアミド(0.86g、2.31mmol)及び7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(0.45g、2.31mmol)を溶解させた。酢酸カリウム(0.46g、4.62mmol)及びトランスジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.16g、0.23mmol)を添加し、窒素(2×)で遊離酸素を除去した。窒素下、100℃で一晩反応混合液を攪拌した。氷水(16mL)を添加し、固体を濾過して取り除き、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィ(0~5%のメタノール/ジクロロメタン)で精製し、標題化合物として黄色の固体の0.72g(1.48mmol、64%)を得た。MS(ES)m/z 487.0(M+1)。実施例219と同様の方法に従って、以下を調製した。

## 【0315】

40

【表 5 1】

実施例	化合物名	物理的データ MS(ES) m/z
276	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(3-ピロリジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド	574 (M+1)
277	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(3-ピロリジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド	574 (M+1)
278	N-(4-tert-ブチル-ピリジン-2-イル)-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	480 (M+1)
279	N-(4-tert-ブチル-ピリジン-2-イル)-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	480 (M+1)
280	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-チアゾール-2-イル]-アセトアミド	488 (M+1)
281	N-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-2-[2-フルオロ-4-[7-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-アセトアミド	500 (M+1)
282	2-[2-フルオロ-4-[7-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-N-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド	506 (M+1)

10

20

30

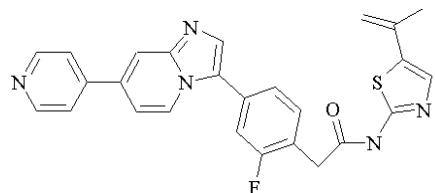
283	N-(4-tert-ブチル-ピリジン-2-イル)-2-[2-フルオロ-4-[7-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-アセトアミド	494 (M+1) )
284	2-[2-フルオロ-4-[7-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-N-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-チアゾール-2-イル]-アセトアミド	502 (M+1) )
285	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-チアゾール-2-イル]-アセトアミド	488 (M+1) )
286	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-[5-(1-ヒドロキシ-シクロプロチル)-チアゾール-2-イル]-アセトアミド	500 (M+1) )
287	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-[5-(1-ヒドロキシ-シクロプロチル)-チアゾール-2-イル]-アセトアミド	500 (M+1) )
288	2-[2-フルオロ-4-[7-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-N-[5-(1-ヒドロキシ-シクロプロチル)-チアゾール-2-イル]-アセトアミド	514 (M+1) )
289	N-(6-tert-ブチル-ピリミジン-4-イル)-2-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	463 (M+1) )
291	N-(6-メチル-4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-2-[4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	488 (M+1) ).

## 【0316】

(実施例292)

2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-チアゾール-2-イル]-アセトアミド

## 【化54】



実施例の2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-チアゾール-2-イル]-アセトアミドの調製中に単離した。MS (ES) m/z 470 (M+1)。対応するカルビノール合成から同様に以下を単離した。

10

20

30

40

【表 5 2】

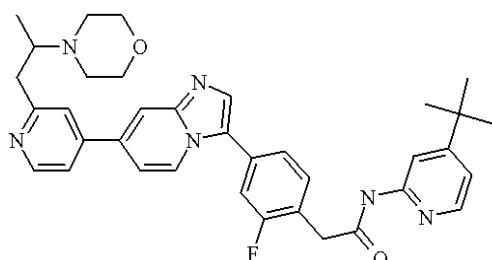
実施例	化合物名	物理的データ MS(ES), (m/z)	
293	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(5-イソプロペニル-チアゾール-2-イル)-アセトアミド	470 (M+1)	
294	2-[2-フルオロ-4-[7-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-N-(5-イソプロペニル-チアゾール-2-イル)-アセトアミド	482 (M+1)	10

## 【0317】

実施例 295 及び 296

(R) - 及び (S) - N - (4 - t e r t - ブチル - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - {7 - [2 - (2 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 3 - イル} - フェニル) - アセトアミド

## 【化55】



20

対掌性 LC で特徴づけられるため、実施例 219 と同様の方法でラセミ化合物を調製し、約 99% ee で、対掌性 HPLC (カラム: 0.46 × 15 cm Chiralcel OD - H、溶出剤: 100% の 3 A エタノール w / 0.2% の DMAEA、流速: 0.6 mL / 分、UV: 260 nm) で、両方の鏡像異性体を個々に分離した。鏡像異性体 A : M S (ES) (m/z 607 (M+1))。鏡像異性体 B : M S (ES) (m/z 607 (M+1))。

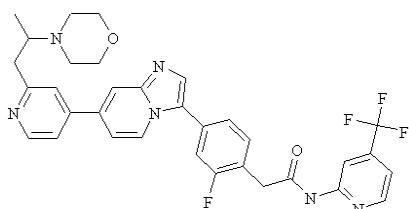
30

## 【0318】

実施例 297 及び 298

(R) - 及び (S) - 24561102 - (2 - フルオロ - 4 - {7 - [2 - (2 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 3 - イル} - フェニル) - N - (4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド

## 【化56】



40

RBF で、7 - [2 - (2 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - ピリジン - 4 - イル] - イミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.0 g、3.1 mmol)、2 - (4 - プロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - N - (4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド (1.29 g、1.1 当量)、酢酸カリウム (0.61 g、2 当量) 及び DMSO (5 mL) を混合した。窒素で完全に脱ガスし、次いでジクロロビス(トリフェニル

50

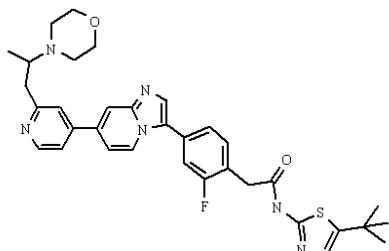
ホスフィン)パラジウム(II)(0.22g、10mol%)を添加し、90で一晩反応液を加熱した。酢酸エチル及び1N NaOH(aq)で希釈した。水、1N NaOH(aq)及び塩水で有機層を抽出した。マグネシウム上で乾燥した有機層は硫酸化し、濾過し、乾燥濃縮した。逆相(25%MeCN:0.03%HCl水~100%MeCN(C18カラム))クロマトで精製した。クロマトグラフィの後、生成物は純粋でなかった。生成物を含む全てのフラクションを混合した。酢酸エチル、続いて塩水で希釈し1N NaOHで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、純粋でない遊離塩基(1.17g)を得た。シリカゲル(3%MeOH:DCM~6%MeOH:DCM~10%のMeOH:DCM~10%2M NH<sub>3</sub>/MeOH:DCM)で精製し、軽い黄色の固体(0.977g)を得た。真空オーブンで60で一晩乾燥させた。第2のシリカカラム(3%MeOH:DCM~6%MeOH:DCM~10%MeOH:DCM)で清澄な生成物(0.656g)を得た。真空オーブンで60で一晩乾燥させ、0.57gの生成物(30%)を得た。LCMS(ES)m/z 619(M+1)。対掌性LCで特徴づけられるため、対掌性HPLC(カラム:0.46×15cm Chiralcel OD-H、溶出剤:100%3Aエタノールw/0.2%DMEA、流速:0.6ml/分、UV:260nm)で鏡像異性体を分離させ、約99%eeで両方の鏡像異性体を得た。実施例297(異性体1:7.3分)。実施例298(異性体2:8.8分)。注:絶対配置は決定しなかった。

## 【0319】

(実施例299及び300)

(R)-及び(S)-N-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-2-(2-フルオロ-4-{7-[2-(2-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-フェニル)-アセトアミド

## 【化57】



対掌性LCで特徴づけられるため、実施例219と同様の方法でラセミ化合物を調製し、約99%eeで、対掌性HPLC(カラム:0.46×15cm Chiralcel OD-H、溶出剤:100%の3Aエタノールw/0.2%のDMEA、流速:0.6ml/分、UV:260nm)で、両方の鏡像異性体を個々に分離した。MS(ES)m/z 613.3(M+1)。

## 【0320】

(実施例301及び302)

(R)-及び(S)-2-(2-フルオロ-4-{7-[2-(2-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-フェニル)-N-[5-(1-メチル-シクロプロピル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-アセトアミド

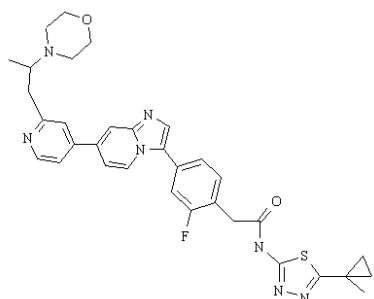
10

20

30

40

## 【化58】



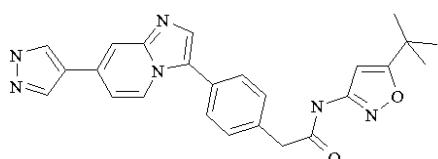
対掌性 LC で特徴づけられるため、実施例 219 と同様の方法でラセミ化合物を調製し、約 99% ee で、対掌性 HPLC (カラム: 0.46 × 15 cm Chiralcel OD-H、溶出剤: 100% の 3A エタノール w / 0.2% の DMEA、流速: 0.6 mL / 分、UV: 260 nm) で、両方の鏡像異性体を個々に分離した。MS (ES), m/z 612.0 (M + 1).

## 【0321】

(実施例 303)

N - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - { 4 - [ 7 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル] - フェニル } - アセトアミド

## 【化59】



## 【0322】

A . N - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - { 4 - [ 7 - (1H - ジメチルスルファモイル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル] - フェニル } - アセトアミド

実施例 219 と同様の方法で、調製した。MS (ES) m/z 548 (M + 1).

## 【0323】

B . N - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - { 4 - [ 7 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル] - フェニル } - アセトアミド

等しい体積でエーテル中に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、メタノール及び 1N HCl 中 N - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - { 4 - [ 7 - (1H - ジメチルスルファモイル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル] - フェニル } - アセトアミドを溶解し、次いで濃縮し、固体を得た。HOAc の固体を溶解し、1 時間攪拌した。濃縮し、0 ~ 5% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> でシリカゲルクロマトグラフィを行い、精製した。MS (ES) m/z 441 (M + 1)。以下の例は実施例 303 と同様の方法で調製した。

## 【0324】

10

20

30

40

【表 5 3】

実施例	化合物名	物理的データ MS(ES), (m/z)
304	N-(5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル)-2-[4-[7-(1H-ピラゾール-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-フェニル]-アセトアミド	457 (M+1)

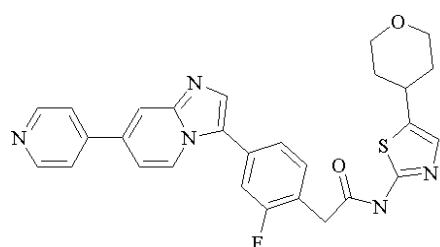
10

(実施例 305)

## 【0325】

2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ[ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - N - [ 5 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - チアゾール - 2 - イル ] - アセトアミド

## 【化 6 0】



20

## 【0326】

A . 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - イル - イミダゾ[ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - N - [ 5 - ( 4 - ヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - チアゾール - 2 - イル ] - アセトアミド

標題化合物を実施例 219 と同様の方法で調製した。MS ( E S ) m / z 530 ( M + 1 )。

30

## 【0327】

B . 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ[ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - N - [ 5 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - チアゾール - 2 - イル ] - アセトアミド

トリフルオロ酢酸 ( 8 mL ) 中に化合物 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - イル - イミダゾ[ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - N - [ 5 - ( 4 - ヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - チアゾール - 2 - イル ] - アセトアミド ( 0 . 186 g 、 0 . 35 mmol 、 1 . 0 当量 ) を溶解させた。混合液に P e a r l m a n ' s 触媒 ( 0 . 12 g ) を添加した。翌朝まで水素雰囲気下 ( 50 psi ) で反応混合液を攪拌した。真空濃縮した。カラムクロマトグラフィ ( 0 % ~ 5 % 2 M アンモニア / メタノール / ジクロロメタン ) で精製し、標記生成物 ( 1 . 38 g 、 46 % ) を得た。MS ( E S ) m / z 514 ( M + 1 )。以下の例は実施例 305 と同様の方法で調製した。

40

## 【0328】

【表 5 4】

実施例	化合物名	物理的データ MS(ES), (m/z)
306	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-[5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-チアゾール-2-イル]-アセトアミド	514 (M+1)

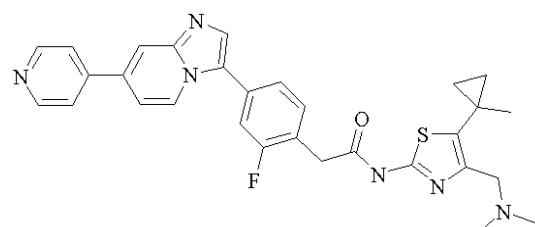
## 【0329】

10

## 実施例 307

N - [ 4 - ジメチルアミノメチル - 5 - ( 1 - メチル - シクロプロピル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - アセトアミド

## 【化 6 1】



20

2 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル ) - N - [ 4 - ジメチルアミノメチル - 5 - ( 1 - メチル - シクロプロピル ) - チアゾール - 2 - イル ] - アセトアミド ( 0 . 45 g、 1 . 06 mmol )、 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン ( 0 . 206 g、 1 当量 )、 酢酸カリウム ( 0 . 52 g、 5 当量 )、 テトラブチルアンモニウム臭化物 ( 0 . 34 g、 1 当量 )、 トリス ( 2 , 4 - ジ - t - プチルフェニル ) リン酸塩 ( 0 . 034 g、 5 つ mol % ) 及び NMP ( 10 mL ) を混合した。窒素でガスを除去し、パラジウム ( I I ) 酢酸塩 ( 0 . 012 g、 5 mol % ) を添加し窒素下に置いた。120 度で 24 時間加熱し、次いで室温で更に 1 日攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、 1 N NaOH ( aq ) 及び塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。MgSO<sub>4</sub> 上で有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮した。逆相 C<sub>18</sub> カラムで、 5 ~ 65 % ~ 100 % アセトニトリルの勾配対 0 . 03 % HCl 水、次いで酢酸エチル対 1 N NaOH ( aq ) 抽出で HPLC 精製し、遊離塩基を得た。MgSO<sub>4</sub> 上で有機層を乾燥させ、次いで濾過し、濃縮し、生成物 ( 118 mg の黄褐色の固体、 21 % ) を得た。MS ( ESI ) m / z 541 ( M + 1 )。以下の化合物は実施例 307 と同様の方法で調製した

30

## 【0330】

## 【表 5 5】

実施例	化合物名	物理的データ MS(ES) m/z
308	N-[3-(2,2-ジメチルプロピオニル)-フェニル]-2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-アセトアミド	507 (M+1)

40

## 【0331】

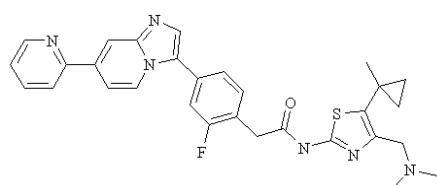
(実施例 309)

N - [ 4 - ジメチルアミノメチル - 5 - ( 1 - メチル - シクロプロピル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( 7 - ピリジン - 2 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 -

50

## a] ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - アセトアミド

【化 6 2】



D M F (4 mL) 中で [2 - フルオロ - 4 - (7 - ピリジン - 2 - イル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 酢酸、ジヒドロクロライド (0 . 1 9 0 g、0 . 4 5 2 mm o l ) 及び 4 - ジメチルアミノメチル - 5 - (1 - メチル - シクロプロピル) - チアゾール - 2 - イルアミン (0 . 1 0 5 g、0 . 4 9 7 mm o l ) を混合した。N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 6 mL、1 . 4 9 mm o l ) 、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸 (0 . 1 9 0 g、0 . 5 0 0 mm o l ) を添加した。反応混合液をN<sub>2</sub>雰囲気下で14時間攪拌した。S C Xカートリッジ (10 g V A R I A N B o n d E l u t (登録商標)) を使用して、1 : 1 メタノール : ジクロロメタン、次いで1 : 1 メタノール : 2M NH<sub>3</sub> / ジクロロメタンで溶出し、精製した。10ミクロン粒子を含む25cm × 50 . 8 mm (i . d .) のカラムを使用した逆位相クロマトグラフィ (MeCN / 0 . 0 3 % HCl H<sub>2</sub>O (5 : 9 5) ~ 1 0 0 % MeCN、30分) で精製した。酢酸エチル及び1N NaOH間で分離させた。塩化ナトリウム飽和水溶液で有機層を洗浄し、硫酸マグネシウムを通じて乾燥し、濾過し、濃縮し、標題化合物 (0 . 0 5 4 g、22%)を得た。MS (E S) m / z 5 4 1 (M + 1)。実施例309と同様の方法に従って、以下を調製した。

【0332】

【表56】

実施例	化合物名	物理的データ MS(ES) m/z
310	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-アセトアミド	484 (M+1)
311	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-[5-(1-メチル-シクロプロピル)-4-モルホリ-ン-4-イルメチル-チアゾール-2-イル]-アセトアミド	583 (M+1)
312	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-[5-(1-メチル-シクロプロピル)-4-モルホリ-ン-4-イルメチル-チアゾール-2-イル]-アセトアミド	583 (M+1)
313	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-[4-(ジメチルアミノ-メチル)-5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル]-アセトアミド	543 (M+1)
314	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-[4-(ジメチルアミノ-メチル)-5-tert-ブチル-チアゾール-2-イル]-アセトアミド	543 (M+1)

【0333】

(実施例315)

2 - [2 - フルオロ - 4 - (7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン

10

20

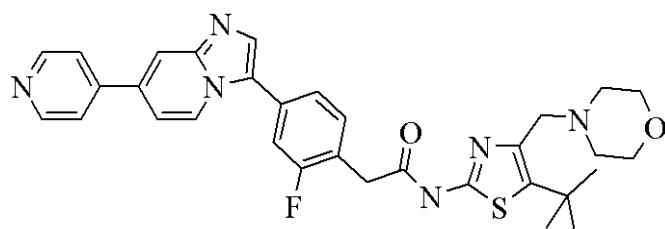
30

40

50

-3-イル) -フェニル] -N - [5-tert-ブチル-4-モルホリン-4-イルメチル-チアゾール-2-イル] -アセトアミド

## 【化63】



10

D M F ( 6 m L ) 中で [ 2 - フルオロ - 4 - ( 7 - ピリジン - 2 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - 酢酸、ジヒドロクロライド ( 0 . 5 0 0 g、1 . 1 9 m m o l ) 及び 5 - t e r t - ブチル - 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - チアゾール - 2 - イルアミン ( 0 . 3 3 4 g、1 . 3 1 m m o l ) を混合した。N , N - ディイソプロピルエチルアミン ( 0 . 5 4 m L 、 3 . 9 3 m m o l ) 、O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - 四 - メチルウロニウムヘキサフルオロリン酸 ( 0 . 4 9 8 g、1 . 3 1 m m o l ) を添加した。反応混合液を N<sub>2</sub> 霧囲気下で週末に攪拌した。S C X カートリッジ ( 1 0 g V A R I A N B o n d E l u t ( 登録商標 ) ) を使用し、1 : 1 メタノール : ジクロロメタン、次いで 1 : 1 2 M NH<sub>3</sub> / メタノール : ジクロロメタンで溶出し、精製した。後者を濃縮し、1 0 ミクロン粒子を含む 2 5 c m × 5 0 . 8 m m ( i . d . ) のカラムを使用した逆位相クロマトグラフィ ( M e C N / 0 . 0 3 % H C l H<sub>2</sub>O ( 5 : 9 5 ) ~ 1 0 0 % M e C N 、 3 0 分 ) で精製した。酢酸エチル及び 1 N NaOH 間で分離させた。硫酸マグネシウム上で有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 ( 0 . 1 9 0 g、2 7 % ) を得た。M S ( E S ) m / z 5 8 5 ( M + 1 ) 。実施例 3 0 9 と同様の方法に従って、以下を調製した。

## 【0334】

## 【表57】

実施例	化合物名	物理的データ MS(ES) m/z
316	2-[2-フルオロ-4-(7-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-フェニル]-N-[5-tert-ブチル-4-モルホリン-4-イルメチル-チアゾール-2-イル]-アセトアミド	585 (M+1)

20

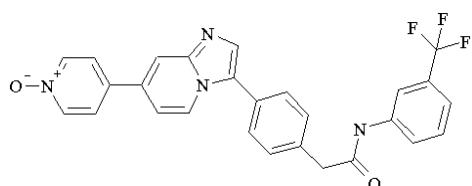
## 【0335】

(実施例 3 1 7 )

2 - { 4 - [ 7 - ( 1 - O x y - ピリジン - 4 - イル ) - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - フェニル } - N - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - アセトアミド

30

## 【化64】



40

6 m L のジクロロメタンに 2 - [ 4 - ( 7 - ピリジン - 4 - イル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - N - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - アセトアミド ( 0 . 8 0 g、1 . 6 9 m m o l ) を溶解し、M T O ( 約 2 m g 、 8 . 5 マイクロ m o l 、 0 . 0 0 5 当量 ) を添加し、攪拌して溶解させ、次いで 2 m L の水及び 0

50

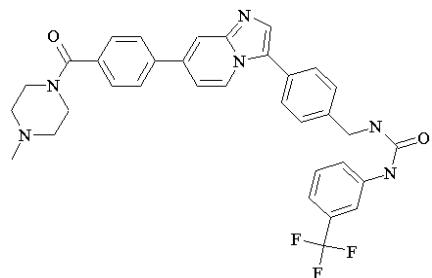
. 245 mL の 30 % の過酸化水素水を添加し、重い黄色のスラリーを得た。室温で 16 ~ 24 時間攪拌し、更に MTO ( 約 2 mg ) 及び過酸化水素 ( 0.245 mL ) を添加し、室温で、24 時間を攪拌した。最後に、更に 2 mg の MTO 、 0.50 mL の過酸化水素溶液を添加し、室温で 16 時間攪拌した。遠心濃縮機を用い溶媒を除去し、黄色の固体を得た。ジクロロメタン - メタノールに固体を溶解し、120 g をシリカカートリッジにアプライし、0 ~ 5 分にわたり 0 ~ 10 % メタノール / デクロロメタンの勾配で溶出させた。反応しない開始アセトアミドを除去する際、500 mL のジクロロメタンでカートリッジを再度平衡化し、0 ~ 10 % 1 N NH<sub>3</sub> - メタノール / デクロロメタンの勾配で 30 分間溶出させた。清澄なフラクションをプールし、濃縮し、黄色のもろい泡状物及び黄色のガラス状物を得た。ジエチルエーテルにガラス状物及び泡状物を再懸濁し、真空中で溶媒を除去し、高い真空中で 50 °C で乾燥させ、結晶状の黄色の固体として標題化合物の 330 mg ( 40 % ) を得た。LCMS ( ES ) m/z 489 ( M + 1 ) 487 ( M - ) 。

【 0 3 3 6 】

(実施例 318)

1 - ( 4 - { 7 - [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - ベンジル ) - 3 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素

【化 6 5】



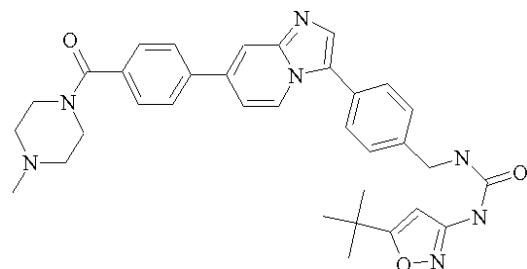
DMSO(10mL)中に{4-[3-(4-アミノメチルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-フェニル}-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ビス塩酸塩(0.30g、0.56mmol)、3-トリフルオロメチルフェニルイソシアニ酸塩(0.1mL、0.73mmol)及びトリエチルアミン(0.4mL、2.9mmol)を混合した。10gのSCXカラムで溶液を濾過し、メタノール~2Nアンモニア/メタノールで溶出させた。生成物を含むフラクションを濃縮し、残余物を得た。クロマトグラフィ(5%メタノール/ジクロロメタン~10%メタノール/ジクロロメタン~10%2Nアンモニア/メタノール/ジクロロメタン)で精製し、生成物(0.18g、52%)を得た。MS(ES)m/z613(M+1)。

【 0 3 3 7 】

(実施例 319)

1 - ( 5 - t e r t - プチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 4 - { 7 - [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - ベンジル ) - 尿素

【化 6 6】



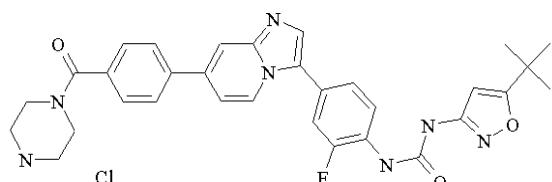
DMSO (10mL) 中で {4-[3-(4-アミノメチルフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-フェニル}-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ビス塩酸塩 (0.30g、0.56mmol)、(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-カルバミン酸2,2,2-トリクロロ-エチルエステル (0.2g、0.63mmol) 及びトリエチルアミン (0.4mL、2.9mmol) を混合した。混合液を70℃に加熱し、5時間攪拌し、室温に冷却した。10gのSCXカラムで溶液を濾過し、メタノール~2Nアンモニア/メタノールで溶出させた。生成物を含むフラクションを濃縮し、残余物を得た。クロマトグラフィ (5%メタノール/ジクロロメタン~10%メタノール/ジクロロメタン~10%2Nアンモニア/メタノール/ジクロロメタン) で精製し、生成物 (0.048g、15%)を得た。MS (ES)m/z 592 (M+1)。

## 【0338】

(実施例320)

塩酸1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-(2-フルオロ-4-{7-[4-(ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-フェニル)-尿素

## 【化67】



10

20

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25mL) に 4-[4-(3-{4-[3-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-ウレイド]-3-フルオロ-フェニル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-ベンゾイル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (1.53g、2.24mmol) を溶解させ、次いでHCl (5.6mL、ジオキサン中4M) を添加した。

3時間室温で攪拌し、真空濃縮し、生成物 (1.60g、115%) としてライトプラウンの固体を得た。MS (ES)m/z 582 (M+1、フリーベース)。本発明の化合物は様々な経路で投与される医薬品組成物として処方するのが好ましい。最も好ましくはかかる組成物は経口投与である。かかる医薬品組成物及びそれを調製する方法は公知技術である。例えばREMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995) を参照。

30

式Iの化合物は通常、広い用量範囲において効果的である。例えば、一日当たり投与量は約0.1~約500mg/kg体重の範囲である。若干の例において、上述した範囲の下限以下の投与量レベルでも十分でありうる。一方、他の場合ではより多い投与量でいかなる有害な副作用も引き起こさずに使用することもできる。従って、上記の用量範囲はいかなる形であれ本発明の範囲を制限することを目的としない。実際、投与される化合物の量は処置条件、投与する化合物の経路の選択、実際の化合物、年齢、体重及び個々の患者の反応、並びに患者の症状の重度などの関連する状況に照らし、医師が決定できることが理解されよう。以下のアッセイは本発明の化合物によるVEGFR2のリン酸化の抑制のIC<sub>50</sub>値を測定するために実施した。

40

## 【0339】

(自己リン酸化酵素アッセイ)

## 【0340】

A. VEGFR2 (KDR) のクローニング及び精製。

VEGFR2 (KDR-CD (ヒト心臓cDNAライブラリからクローニング)) の単離された触媒領域 (Amino Acids 807-1356) を、以下のプライマーを使用し、BamHI/HindIII断片として、標準PCR方法 (プラスミドP340

50

を作製する p C R - S c r i p t ) でクローニングした。上部 : 5' - C C A T G G A T C C A G A T G A A C T C C C - 3' 及び下部 : 5' - G A A G C T T A A A C A G G A G G A G A G C T C A G - 3' 、スクレオチド配列を確認し、 p F A S T B a c - H I S (商標)、バキュロウイルスシステム用のベクター・システム(ギブコ - B R L )にサブクローニングした(プラスミド B 3 4 4 を得た)。( Carroll , et al . , J . B i o l . C h e m , 2 6 8 , 1 2 8 3 7 - 4 2 ( 1 9 9 3 ) . K D R - C D は S f 9 細胞(ギブコ - B R L )の N 末端 6 X H I S 融合タンパク質として発現し、標準的な親和性クロマトグラフィプロトコル(例えば、 Amersham P h a r m a c i a B i o t e c h : A f f i n i t y C h r o m a t o g r a p h y P r i n c i p l e s a n d M e t h o d s # 1 8 - 1 0 2 2 - 2 9 )に従って精製する。簡潔には 1 5 - 2 5 g のペレットを 3 0 分間の氷上の溶解緩衝液( 5 0 m M トリス、 pH 7 . 5 、 1 5 0 m M N a C l 、 0 . 5 % の N P 4 0 ( C a l b i o C h e m ) ( 2 0 m M - メルカプトエタノールを直前に添加)、 1 0 m M イミダゾール、 1 m M P M S F (プロテアーゼ阻害剤(フッ化フェニルメタンスルホニル) Sigma 社)、 1 × E D T A フリーのコンプリートプロテアーゼ阻害剤( B o e h r i n g e r 社) )に溶解させた。細胞溶解物を 4 °C で 2 0 分間、 3 0 , 0 0 0 g で遠心分離して除去し、 0 . 2 M のフィルタで濾過し、 N i N T A ™ カラム( Q i a g e n )にアプライした。未結合タンパク質を、 R I P A バッファ洗浄( 5 0 m M トリス、 pH 7 . 5 、 1 5 0 m M N a C l 、 1 % N P 4 0 、 1 m M E D T A 、 0 . 2 5 % ナトリウムデオキシコール酸塩、 2 0 m M - メルカプトエタノール)、溶解緩衝液洗浄、及び最後に 1 × キナーゼバッファ( K B )洗浄( 1 0 0 m M H E P E S 、 pH 7 . 5 、 1 0 m M M n C l ₂ 、 5 m M - メルカプトエタノール)で除去した。 K D R タンパク質を、 1 0 倍カラム体積以上の 2 0 0 m M のイミダゾールの直線勾配を含む 1 × K B で溶出した。ピークのフラクション( S D S - P A G E ゲル分析に基づく)を混合し ~ 1 m g / m L に C e n t r i c o n (商標)で濃縮し、 1 × K B を H R 2 6 / 1 0 脱塩カラム(アマシャムファルマシア社)を通じて脱塩した。この K D R プレップは in v i t r o 自己リン酸化反応後の抗ホスホチロシンのウエスタン分析で検出可能な K D R チロシンキナーゼ活性だけを含み ~ 4 0 % 純粋であると推定される。

## 【 0 3 4 1 】

B . K D R - C D の in v i t r o 自己リン酸化キナーゼアッセイ  
キナーゼ反応では、 4 % ( v / v ) の D M S O 最終濃度、 1 μ M A T P 、 1 × K B 中の 1 μ C i / r x n 3 3 P - A T P ( N E N ) を含んでなる 4 0 μ L 反応ボリューム中に合計 1 μ g のタンパク質が含まれる。 2 0 μ M ~ 1 . 0 n M の化合物の希釈系列を、上記の反応液に添加し、化合物活性を決定した。試験化合物は識別用放射性同位元素の添加前に 3 0 °C で最高 3 0 分間 K D R 酵素とプレインキュベートしてもよい。放射性同位元素識別した反応を 2 0 分間 3 0 °C で継続させ、 3 m M A T P を含む 1 0 0 μ L の 2 5 % T C A を添加して反応を停止させ、次いで 5 0 μ L の 1 m g / m L B S A で沈殿させた。クエンチした反応液を M u l t i S c r e e n (商標) - F C プレート(ミリポア)へ移し、室温で 1 時間インキュベートした。プレートを濾過し、 2 5 0 μ L の 1 0 % T C A で 3 回洗浄し、拭いて乾燥させた。 M i c r o S c i n t (商標) 2 0 ( パッカード社 ) を添加し、プレートを W a l l a c M i c r o b e t a (商標) で計数した。 D o u g h e r - V e r m a z e n 、 M . その他、 B i o c h e m B i o p h y s R e s C o m m u n 2 0 5 ( 1 ) : 7 2 8 - 7 3 8 ( 1 9 9 4 ) 。 I C <sub>50</sub> 値はロジスティック 4 - パラメータ回帰曲線から算出した。本願明細書の全ての実施例では、 I C <sub>50</sub> 値は 1 . 0 × 1 0 <sup>-6</sup> M より小さかった。全ての値は標識化反応の開始前における化合物と酵素の 3 0 分のプレインキュベーションにより決定し、少なくとも 2 つの異なる数値平均を意味する。

## 【 0 3 4 2 】

【表58】

実施例	IC <sub>50</sub> (nM)
39	28
130	42
173	26
196	106
289	41
303	46

10

P C - 3 前立腺腫瘍異種移植における *in vivo* 効果

雄の S C I D マウス (Fox Chase, Taconic laboratories) に s . c . で  $5 \times 10^6$  個の P C - 3 ヒト前立腺腺癌細胞 (ATCC) を含んでなる無血清培地で調製した細胞懸濁液 0 . 2 mL を後部側面に移植した。実施例 130 の化合物を 1 % C M C / 0 . 2 5 % Tween 80 中の懸濁液として調製し、腫瘍が約 150 ~ 200 mg に達した後、21日間の経口的な胃管による強制栄養で投与した（体積は  $1 \times w^2 \times 0 . 536$  で測定し、1がカリパス副木測定で測定される長径であり、wは短径である）。実施例 130 の化合物を 1.5、7.5 及び 3.75 mg / kg の投与量で1日2回投与（12時間ごと）し、また 30 mg / kg の1日1回投与量群も設けた。1群当たり各々 8 匹のマウスを含み、コントロール群として1日2回 C M C / Tween のピクルを 0 . 2 mL 投与される群も 1 つ設けた。統計分析は双方向 A N O V A で実施し、全ての治療群では試験終了時において、対照群 ( $p < 0 . 001$ ) と統計学的に有意な差が観察された。

【0343】

20

【表 5 9】

## 平均腫瘍体積及び標準誤差

1%CMC/.25%PS80, 0.2 mL					実施例 130, 3.7 mg/kg			
日	n	平均	SE	有意水準	n	平均	SE	有意水準
55	8	715.3	123.3	Ctrl	8	268.1	36.5	**
57	8	880.6	153.4	Ctrl	8	310.1	36.8	***

実施例 130, 7.5 mg/kg					実施例 130, 15 mg/kg			
日	n	平均	SE	有意水準	平均	SE	有意水準	
55	8	100.8	21.1	***	6	67.7	16.9	***
57	8	86.3	19	***	6	62.2	17.4	***

実施例 130, 30 mg/kg					SE = 標準誤差			
日	n	平均	SE	有意水準	***:	p <= 0.001	20	
55	8	95.7	16.6	***	***:	p <= 0.001		
57	8	86.8	17	***	**:	0.001 < p <= 0.01		

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61 P 9/00 (2006.01)	A 61 K 31/506
A 61 P 35/00 (2006.01)	A 61 P 9/00
A 61 P 43/00 (2006.01)	A 61 P 35/00
A 61 P 27/02 (2006.01)	A 61 P 43/00 111
A 61 P 17/06 (2006.01)	A 61 P 27/02
A 61 P 29/00 (2006.01)	A 61 P 17/06
A 61 P 3/10 (2006.01)	A 61 P 29/00 101
A 61 P 13/12 (2006.01)	A 61 P 3/10
A 61 P 9/10 (2006.01)	A 61 P 13/12 A 61 P 9/10 101 A 61 P 9/10
(72)発明者 デイビッド・アンソニー・バーダ アメリカ合衆国46240インディアナ州インディアナポリス、エコール・ストリート8136番	
(72)発明者 ティモシー・ポール・バークホルダー アメリカ合衆国46032インディアナ州カーメル、スプリングミル・ポンズ・サークル1390 4番	
(72)発明者 ジョシュア・ライアン・クレイトン アメリカ合衆国46037インディアナ州フィッシャーズ、シェパーズ・ウェイ12803番	
(72)発明者 ヤン・ハオ アメリカ合衆国46077インディアナ州ザイオンズビル、キャッスル・ロック・ドライブ386 5番	
(72)発明者 ペリー・クラーク・ヒース アメリカ合衆国46217インディアナ州インディアナポリス、メロウッド・ドライブ443番	
(72)発明者 ジェイムズ・ロバート・ヘンリー アメリカ合衆国46236インディアナ州インディアナポリス、エルム・リッジ・ドライブ730 7番	
(72)発明者 ジョン・モント・ノーベロッチ アメリカ合衆国46227インディアナ州インディアナポリス、バル・デル・コート225番	
(72)発明者 デイビッド・メンデル アメリカ合衆国46236インディアナ州インディアナポリス、ウッズ・ベイ・レイン11348 番	
(72)発明者 ジョナサン・アレキサンダー・マクリーン アメリカ合衆国46240インディアナ州インディアナポリス、テラス・ビーチ7513番	
(72)発明者 デイビッド・マイケル・レミック アメリカ合衆国46037インディアナ州フィッシャーズ、クオーリー・コート12261番	
(72)発明者 マーク・エドワード・レンパラ アメリカ合衆国46237インディアナ州インディアナポリス、マリーナ・ビュー・ドライブ59 41番	
(72)発明者 チャオ - キン・ワン アメリカ合衆国46237インディアナ州インディアナポリス、シカモア・ラン・ドライブ722 2番	
(72)発明者 イップ・イボンヌ・イー・マイ アメリカ合衆国46260インディアナ州インディアナポリス、バジャー・ドライブ1441番	
(72)発明者 チョン・ボユ アメリカ合衆国46033インディアナ州カーメル、ウィリアムズ・コート11261番	

審査官 磯部 洋一郎

(56)参考文献 特開2003-313126 (JP, A)

国際公開第04/052315 (WO, A1)

国際公開第04/052286 (WO, A1)

国際公開第03/092595 (WO, A1)

Zhicai Wu et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 2004年, Vol.14, p.909-912

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/04

A61K 31/4439

A61K 31/496

A61K 31/506

A61K 31/5377

A61P 3/10

A61P 9/00

A61P 9/10

A61P 13/12

A61P 17/06

A61P 27/02

A61P 29/00

A61P 35/00

A61P 43/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)