

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4475869号
(P4475869)

(45) 発行日 平成22年6月9日 (2010.6.9)

(24) 登録日 平成22年3月19日 (2010.3.19)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 8 Q

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 15/08 (2006.01)

A 6 1 P 15/08

請求項の数 6 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-565540 (P2002-565540)
 (86) (22) 出願日 平成14年2月18日 (2002.2.18)
 (65) 公表番号 特表2004-527486 (P2004-527486A)
 (43) 公表日 平成16年9月9日 (2004.9.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2002/000271
 (87) 国際公開番号 W02002/065979
 (87) 国際公開日 平成14年8月29日 (2002.8.29)
 審査請求日 平成17年2月16日 (2005.2.16)
 (31) 優先権主張番号 0100569-3
 (32) 優先日 平成13年2月20日 (2001.2.20)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (SE)

(73) 特許権者 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ
 ASTRAZENECA AKTIEBO
 LAG
 スウェーデン国エスエー 151 85セ
 ーデルティエ
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉
 (74) 代理人 100080355
 弁理士 西村 公佑
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次

最終頁に続く

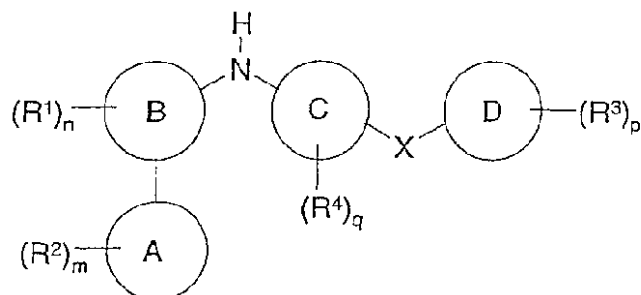
(54) 【発明の名称】 新規なピリミジン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

遊離塩基又は医薬上許容しうるその塩としての、式 I

【化 1】



10

を有する化合物。

[上記式 I 中、

X は、C O 又は C H (O H) であり；

環 A は、イミダゾ[1,2-a]ピリド-3-イルであり；

環 B は、ピリミジン環であり；

環 C は、フェニル環であり；

環 D は、フェニル環又は N、O 及び S から選ばれるヘテロ原子を含有する 5 もしくは 6

20

員ヘテロ芳香族環であり、そしてそのフェニル環又は5もしくは6員ヘテロ芳香族環は、無置換であるか若しくは R^3 で置換されていてもよく、或いは、C、N、O及びSから選ばれる原子を含有する5又は6員の飽和、部分的に飽和又は不飽和の環と縮合してもよく；

R^1 は、水素であり；

n は、2であり；

R^2 は、水素であり；

R^4 は、水素であり；

R^3 は、環炭素に付いており、そして独立して水素、ハロ、 C_{0-6} アルキルCN、 C_{0-6} アルキルOR⁷、 C_{0-6} アルキルNR⁷R⁸、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、又は C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキルから選ばれ；

m は、5であり；

p は、1、2、3、4又は5であり；

q は、4であり；

R^7 、 R^8 は、独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、又は C_{2-6} アルキニルから選ばれ；その際、 R^7 及び R^8 は、一緒になって、N、O及びSから選ばれるヘテロ原子を含有する5又は6員複素環式基を形成してもよい]

【請求項2】

遊離塩基又は医薬上許容しうるその塩としての

2-[4-(4-モルホリノベンゾイル)アニリノ]-4-(イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン、

2-[4-(4-N,N-ジエチルカルバモイルベンゾイル)アニリノ]-4-(イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン、

2-[4-(4-メチルベンゾイル)アニリノ]-4-(イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン、

2-[4-(4-シアノベンゾイル)アニリノ]-4-(イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン、

2-[4-(3-クロロベンゾイル)アニリノ]-4-(イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン、

2-[4-(3-エトキシベンゾイル)アニリノ]-4-(イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン、

2-(4-ベンゾイルアニリノ)-4-(イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン、

(±)-2-[4-(ヒドロキシフェニルメチル)アニリノ]-4-(イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン、

2-[4-(1-オキソ-2-フェニルエチル)アニリノ]-4-(イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン、

2-(3-ベンゾイルアニリノ)-4-(イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン、

2-[4-(1H-インドール-6-イルカルボニル)アニリノ]-4-(イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン、

2-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イルカルボニル)アニリノ]-4-(イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン、または

2-[4-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)アニリノ]-4-(イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン

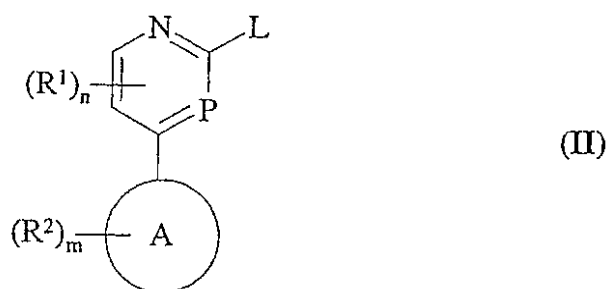
である化合物。

【請求項3】

治療に使用するための請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

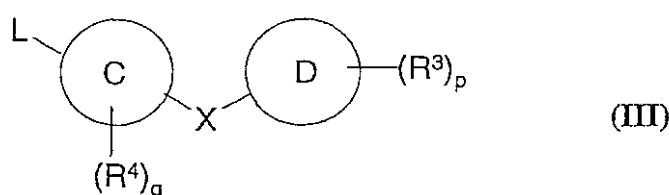
式II：
【化2】



10

(式中、環A、 R^1 、 R^2 、m及びnは、請求項1に記載の式Iにおいて定義された通りであり、Pは、Nであり、Lは、アミノ基又は脱離基である)のピリミジン

【化3】



20

(式中、X、環C、環D、 R^3 、 R^4 、p及びqは、請求項1に記載の式Iにおいて定義された通りであり、そしてLは、アミノ基又は脱離基である)の化合物と反応させ、

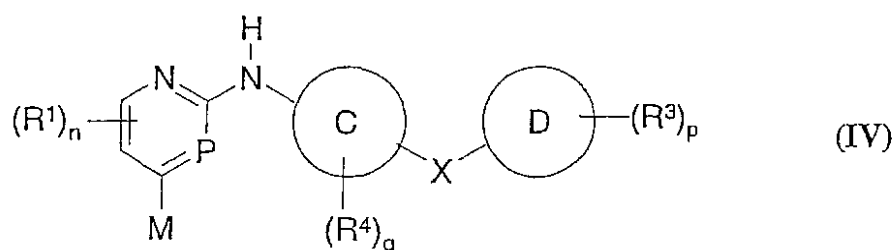
但し、ここで式IIのL及び式IIIのLのいずれか一方は、アミノ基であり、そしてもう一方は、脱離基であり、

その後、遊離塩基又は医薬上許容しうるその塩を形成することからなる請求項1に記載の式Iの化合物の製造方法。

【請求項5】

式IV：

【化4】

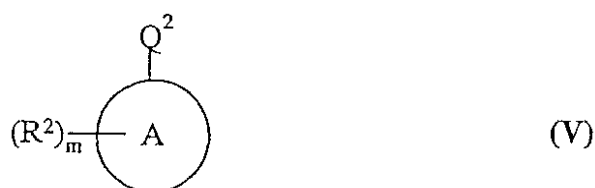


30

(式中、X、環C、環D、 R^3 、 R^4 、p、q及びnは、請求項1に記載の式Iにおいて定義された通りであり、Pは、Nであり、そしてMは、脱離基E又は金属基Yである)のピリミジンを、式V：

40

【化5】



(式中、環A、 R^2 及びmは、請求項1に記載の式Iにおいて定義された通りであり、 Q^2 は、脱離基E又は金属基Yである)の化合物と反応させ、

但し、ここで式IVのM及び式Vの Q^2 のいずれか一方は、脱離基Eであり、そしてもう一

50

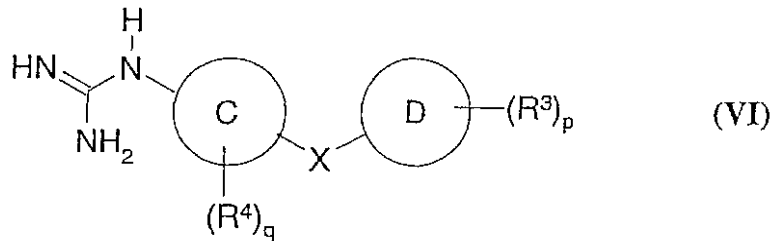
方は、金属基 Y であり、

その後、遊離塩基又は医薬上許容しうるその塩を形成することからなる請求項 1 に記載の式 I の化合物の製造方法。

【請求項 6】

式 VI :

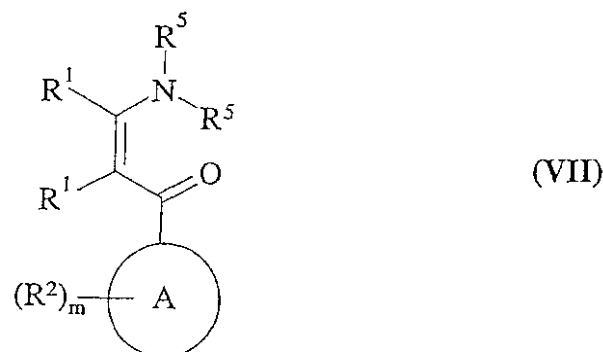
【化 6】



10

(式中、X、環 C、環 D、 R^3 、 R^4 、p 及び q は、請求項 1 に記載の式 I において定義された通りである) の化合物を、式 VII :

【化 7】



20

(式中、環 A、 R^1 、 R^2 及び m は、請求項 1 に記載の式 I において定義された通りであり、 R^5 は C_{1-6} アルキルである) の化合物と反応させて式 I の化合物とし；

その後、遊離塩基又は医薬上許容しうるその塩を形成することからなる請求項 1 に記載の式 I の化合物の製造方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、遊離塩基又は医薬上許容しうるその塩としての新しい式 I の化合物、それらの製造方法、この化合物を含有する医薬処方物及び治療におけるこの活性化合物の使用に関する。

【0002】

本発明の目的は、治療に使用するための式 I の化合物、特にヒトを含めた哺乳動物におけるグリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 (GSK3) が関与する容態の治療及び／又は予防に有用な化合物を提供することである。特に、式 I の化合物は、GSK-3 について選択的親和性を示す。

40

【0003】

また、本発明の目的は、経口投与後、治療上の効果を有する化合物を提供することである。

【背景技術】

【0004】

グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 (GSK3) は、異なる遺伝子によってコードされているが触媒ドメイン内では高度に相同性である 2 つのアイソフォーム (α 及び β) からなるセリン／トレオニンプロテインキナーゼである。GSK3 は、中枢及び末梢神経系に

50

において高度に発現される。GSK3は、タウ、 β -カテニン、グリコーゲンシンターゼ、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ及び延長開始因子2b (eIF2b)を含めたいくつかの基質をリン酸化する。インシュリン及び増殖因子は、プロテインキナーゼBを活性化し、これはセリン9残基上でGSK3をリン酸化し、それを不活性化する。

【0005】

アルツハイマー (AD) 痴呆及びタウパシー

ADは、認知低下、コリン作動性機能不全及び神経細胞死、神経原線維もつれ及びアミロイド β 沈着物からなる老人斑を特徴とする。ADにおけるこれらの事象の順序は明らかではないが、関連があると考えられている。グリコーゲンシンターゼキナーゼ3 β (GSK3 β)又はタウ(τ)リン酸化キナーゼは、AD脳の過剰リン酸化部位でニューロンにおける微小管関連タンパク質 τ を選択的にリン酸化する。過剰リン酸化されたタンパク質 τ は、微小管に対する親和性が低く、対合螺旋フィラメントとして蓄積され、これがAD脳の神経原線維もつれ及び神経網糸(neuropil thread)を構成する主要素となる。これにより微小管の解重合が起こり、軸索が枯死し、神経炎ジストロフィーに至る。神経原線維もつれは、AD、筋萎縮性側索硬化症、グアムのパーキンソン痴呆複合、大脳皮質基底核変性症、拳闘家痴呆及び頭部外傷、ダウン症候群、脳炎後のパーキンソン症候群、進行性核上性麻痺、ニーマン-ピック病及びピック病といったような疾患において一貫して見られる。海馬の初代培養物にアミロイド β を添加するとGSK3 β 活性が誘発され τ の過剰リン酸化が起こり、対合螺旋フィラメント類似状態となり、その後で軸索内輸送の崩壊が起こり、ニューロン死に至る(Imahori and Uchida., J. Biochem 121:179-188, 1997)。GSK3 β は、神経原線維もつれを優先して標識化し、AD脳におけるもつれ前のニューロン中で活性であることがわかっている。また、GSK3タンパク質レベルは、AD患者の脳組織中で50%高められる。さらに、GSK3 β は、解糖経路の鍵の酵素であるピルビン酸デヒドロゲナーゼをリン酸化し、ピルベートがアセチル-CoAへ転化するのを防止する(Hoshi等, PNAS 93:2719-2723, 1996)。アセチル-CoAは、アセチルコリンの合成に重要な、認知作用を伴う神経伝達物質である。したがって、GSK3 β の阻害は、アルツハイマー病及び他の上で引用した疾患に伴う認知欠陥のみならず進行にも有益な効果を有することができる。

【0006】

慢性及び急性の神経変性疾患

PI3K/Akt経路の増殖因子が介在する活性化は、ニューロンの生存に重要な役割を果たすことがわかった。この経路を活性化すると、GSK3 β が阻害される。最近の研究(Bhat等, PNAS 97:11074-11079 (2000))は、神経変性、例えば脳虚血又は増殖因子欠乏後の細胞及び動物モデルでGSK3 β 活性が高まっていることを示している。例えば、活性部位のリン酸化は、アポトーシスに敏感なニューロンで高まり、一般に、慢性及び急性の変性疾患、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病及びH1Y痴呆、虚血性発作及び頭部外傷では、或る種の細胞死が起こると考えられる。リチウムは、GSK3 β の阻害が得られる用量で細胞中及び脳中のアポトーシスを阻害する神経保護剤であった。したがって、GSK3 β インヒビターは、神経変性疾患の進行を弱めるのに有用でありうる。

【0007】

双極性障害 (BD)

双極性障害は、躁病エピソード及びうつ病エピソードを特徴とする。リチウムは、気分を安定化させる効果があり、BDを治療するために使用されてきた。リチウムの欠点は、治療領域が狭いこととリチウム中毒になる過剰投与の危険性である。最近では、リチウムが治療濃度でGSK3を阻害することが発見され、この酵素は、脳中リチウム作用の重要な標的となる可能性が高まっている(Stambolic等, Curr. Biol. 6: 1664-1668, 1996; Klein and Melton; PNAS 93: 8455-8459, 1996)。したがって、GSK3 β の阻害は、AD患者だけでなく情動障害を有するBD患者の治療においても治療上の適切であるといえる。

【0008】

精神分裂症

GSK3は、特に神経発達の際に多くの細胞プロセスのシグナル伝達カスケードに関与している。Kozlovsky 等 (Am J Psychiatry 2000 May; 157(5): 83 1-3)は、分裂病者においてGSK3βレベルが比較患者よりも41%低いことを見出した。この研究は、精神分裂症には、神経発達学的病状が関与しており、そして異常なGSK3を調節することは、精神分裂症に役立つことを示している。さらに、精神分裂症を示す患者ではβ-カテニンレベルの低下が報告されている(Cotter 等, Neuroreport 9: 1379-1383 (1998))。

【0009】

糖尿病

インシュリンは、脱リン酸化を介して骨格筋中のグリコーゲン合成を刺激する。したがって、脱リン酸化によりグリコーゲンシンターゼが活性化される。安静時の状態下では、GSK3は、グリコーゲンシンターゼをリン酸化し、不活性化する。また、GSK3は、II型糖尿病の患者の筋肉中で過剰発現する(Nikoulina 等, Diabetes 2000 Feb; 49(2): 263-71)。GSK3を阻害すると、グリコーゲンシンターゼの活性が高まり、このためグリコーゲンへの転化によりグルコースレベルが低下する。したがって、GSK3の阻害は、I型及びII型糖尿病並びに糖尿病性神経病の治療において治療上適切であるといえる。

【0010】

毛髪の喪失

GSK3は、β-カテニンをリン酸化して減成する。β-カテニンは、ケラトニン合成経路の作動因子である。β-カテニンの安定化は、毛髪発生を高めることになりうる。GSK3によってリン酸化された部位の突然変異によって安定化されたβ-カテニンを発現するマウスは、デノボ毛髪形成と類似のプロセスを進行させる(Gat等, Cell 1998 Nov 25; 95 (5): 605-14))。新しい小胞は、通常、胚形成中にしか形成されない皮脂腺及び真皮乳頭を形成した。したがって、GSK3の阻害は、脱毛症の治療を提供しうる。

【0011】

経口避妊薬

Vijayaraghavan 等 (Biol Reprod 2000 Jun; 62 (6): 1647-54)は、GSK3が、運動性のない精子よりも運動性のある精子において高いことを報告した。免疫細胞化学から、GSK3は、鞭毛及び精液頭部の前方部分にあることがわかった。これらのデータから、GSK3は、精巣上体における運動性開始及び成熟精子の機能調節に関与する重要な要素にちがいないことが示唆される。GSK3のインヒビターは、男性の避妊薬として有用であるといえる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明の目的は、良好な生物学的利用能を有するだけでなくGSK3において選択的な阻害効果を有する化合物を提供することである。他のキナーゼ例えばCDK2から選ばれたものにおける効果を調査した。

【課題を解決するための手段】

【0013】

従って、本発明は、次の式Iの化合物を、その遊離塩基又は医薬上許容しうる塩として提供する。

【0014】

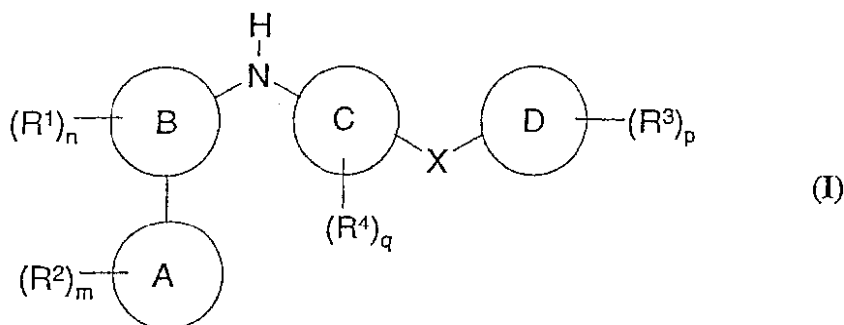
10

20

30

40

【化 9】



10

〔式中、Xは、 C_{0-6} アルキル- U - C_{0-6} アルキル、 $(C_{2-6}$ アルケニル) $_{0-1}$ - U - $(C_{2-6}$ アルケニル) $_{0-1}$ 、 $(C_{2-6}$ アルキニル) $_{0-1}$ - U - $(C_{2-6}$ アルキニル) $_{0-1}$ であり、その際、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルのいずれかは、 CH_2 基のところの場合によりCO基によって置換されていてもよく、そして場合により炭素上で一つ又はそれ以上のGによって置換されていてもよく、そして各炭素はN、O又はSによって置換されていてもよく、その際、前記窒素は、場合により基Qによって置換されていてもよく、

U は、CO又は $C(OR^5)R^6$ であり；

環Aは、イミダゾ[1,2-a]ピリド-3-イル又はピラゾロ[2,3-a]ピリド-3-イルであり；

20

環Bは、N、O及びSから選ばれるヘテロ原子（このうち少なくとも一つの原子は窒素から選ばれる）を含有する5又は6員ヘテロ芳香族環であり；

環Cは、フェニル環又はN、O及びSから選ばれるヘテロ原子を含有する5もしくは6員ヘテロ芳香族環であり；

環Dは、フェニル環又はN、O及びSから選ばれるヘテロ原子を含有する5もしくは6員ヘテロ芳香族環であり、そして前記フェニル環又は5もしくは6員ヘテロ芳香族環は、場合によりC、N、O及びSから選ばれる原子を含有する5又は6員の飽和、部分的に飽和又は不飽和の環と場合により縮合することができ、そして前記複素環式基が-NH-部分を含む場合、その窒素は、場合により基Qによって置換されていてもよく；

30

【0015】

R^1 は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 NH_2 、 $NHOH$ 、 $NHCN$ 、 $(CO)C_{1-3}$ アルキル、 $CH=NOR^7$ 、 $(C=NH)NR^7R^8$ 、 $CONH_2$ 、 SH 、 SC_{1-3} アルキル、 SO_2NH_2 、 $SONH_2$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} アルコキシ、 $O(CO)C_{1-3}$ アルキル、 NHC_{1-3} アルキル、 $N(C_{1-2}$ アルキル) $_2$ 、 $NH(CO)C_{1-3}$ アルキル、 $CONHC_{1-3}$ アルキル、 $CON(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 SOC_{1-3} アルキル、 SO_2C_{1-3} アルキル、 $SO_2NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $SO_2N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $SONHC_{1-3}$ アルキル、 $SON(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ であり、その際、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル又は C_{2-3} アルキニルのいずれかは、場合により一つ又はそれ以上のJによって炭素上で置換されていてもよく；

40

n は、1、2又は3であり、その際、上記 R^1 の定義は、同じか又は異なってもよく；

R^2 、 R^3 及び R^4 は、環炭素に付いており、そして独立して水素、ハロ、ニトロ、 CHO 、 C_{0-6} アルキルCN、 OC_{1-6} アルキルCN、 C_{0-6} アルキル OR^7 、 OC_{1-6} アルキル OR^7 、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 C_{0-6} アルキル NR^7R^8 、 OC_{1-6} アルキル NR^7R^8 、 OC_{1-6} アルキル OC_{1-6} アルキル NR^7R^8 、 $NHOH$ 、 NR^7OR^8 、 $NHCN$ 、 $(CO)C_{1-3}$ アルキル、 $CH=NOR^7$ 、 $(C=NH)NR^7R^8$ 、 C_{0-6} アルキル CO_2R

50

⁷、 OC_{1-6} アルキル CO_2R^7 、 C_{0-6} アルキル CONR^7R^8 、 OC_{1-6} アルキル CONR^7R^8 、 C_{0-6} アルキル $\text{NR}^7(\text{CO})\text{R}^7$ 、 $\text{O}(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^9(\text{CO})\text{OR}^7$ 、 $\text{NR}^7(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{O}(\text{CO})\text{OR}^7$ 、 $\text{O}(\text{CO})\text{R}^7$ 、 C_{0-6} アルキル COR^7 、 OC_{1-6} アルキル COR^7 、 $\text{NR}^7(\text{CO})(\text{CO})\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^7(\text{CO})(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 SR^7 、 C_{0-6} アルキル $(\text{SO}_2)\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 OC_{1-6} アルキル $\text{NR}^7(\text{SO}_2)\text{R}^8$ 、 OC_{1-6} アルキル $(\text{SO}_2)\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 C_{0-6} アルキル $(\text{SO})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 OC_{1-6} アルキル $(\text{SO})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 SO_3R^7 、 C_{0-6} アルキル $\text{NR}^7(\text{SO}_2)\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 C_{0-6} アルキル $\text{NR}^7(\text{SO})\text{R}^8$ 、 C_{0-6} アルキル SO_2R^7 、 C_{0-6} アルキル SOR^7 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキル複素環式基から選ばれ、その際、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール又は C_{0-6} アルキル複素環式基のいずれかは、場合により炭素上で一つ又はそれ以上のGによって置換されていてもよく；そして前記複素環式基が—NH—部分を含む場合、その窒素は、場合により基Qによって置換されていてもよく；m、p及びqは、1、2、3、4又は5であり；その際、上記 R^2 、 R^3 及び R^4 の定義は、同じか又は異なってもよく；

【0016】

R^5 は、水素、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 $(\text{CO})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル NR^7R^8 であり；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、トリフルオロメチルであり；

R^7 、 R^8 は、独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキル複素環式基から選ばれ；

その際、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、芳香族基又は複素環式基のいずれかは、場合により炭素上で一つ又はそれ以上のGによって置換されていてもよく、そして R^7 及び R^8 は、一緒になってN、O及びSから選ばれるヘテロ原子を含有する5又は6員複素環式基を形成することができ、前記複素環式基が—NH—部分を含む場合、その窒素は場合により基Qによって置換されていてもよく；

G及びJは、独立して水素、ハロ、ニトロ、シアノ、 CHO 、 OR^9 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 NR^9R^{10} 、 CO_2R^9 、 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^9(\text{CO})\text{R}^9$ 、 $\text{O}(\text{CO})\text{R}^9$ 、 COR^9 、 SR^9 、 $(\text{SO}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $(\text{SO})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 SO_3R^9 、 SO_2R^9 、 SOR^9 から選ばれ；

R^9 及び R^{10} は、独立して水素及び C_{1-6} アルキルから選ばれ、その際、 R^9 及び R^{10} は、一緒になって、N、O及びSから選ばれるヘテロ原子を含む5又は6員複素環式基を形成することができ、その際、前記複素環式基が—NH—部分を含む場合、その窒素は場合により基Qによって置換されていてもよく；

Qは、 C_{1-4} アルキル、 COC_{1-4} アルキル、 $\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $(\text{CO})\text{OC}_{1-4}$ アルキル、 CONH_2 、 CONHC_{1-4} アルキル、 $\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、ベンジル及びベンジルオキシカルボニルから選ばれる〕。

【0017】

本発明のさらなる態様は、Xが C_{0-2} アルキル—U— C_{0-2} アルキルであり、その際、 C_{1-2} アルキルのいずれかは、場合により炭素原子上で一つ又はそれ以上のGによって置換されていてもよい式Iの化合物に関する。本発明の別の実施態様は、XがUである化合物に関する。本発明の別の態様において、環Aは、イミダゾ[1,2a]ピリド—3—イルである。本発明の別の態様において、環Bは、ピリジン又はピリミジンである。本発明のさらなる態様において、環Bは、ピリミジンである。本発明の別の態様において、環Cは、

フェニル環又はピリジン環である。本発明のさらなる態様において、環Cは、フェニルである。

【0018】

本発明を説明するために本明細書と特許請求の範囲で用いた種々の用語の定義は、下に記載した通りである。

【0019】

疑問を避けるため、本明細書において、基が、「先に定義された」又は「上記定義された」と条件付けられている場合、前記基は、最初に記載された定義及び最も幅広い定義並びにその基についての好ましい定義のそれぞれ及びすべてを包含することを理解すべきである。

10

【0020】

疑問を避けるため、明細書において、「 C_{1-6} 」は、1、2、3、4、5又は6個の炭素原子を有する炭素基のことであると理解すべきである。この明細書において、用語「アルキル」は、直鎖及び分枝鎖の両方のアルキル基を包含する。用語 C_1-C_6 アルキルは、1～6個の炭素原子を有し、そしてメチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*i*-ペンチル、*t*-ペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル又は*i*-ヘキシルにあることができる。用語 C_1-C_3 アルキルは、1～3個の炭素原子を有し、そしてメチル、エチル、*n*-プロピル又は*i*-プロピルであることができる。用語 C_1-C_2 アルキルは、1～2個の炭素原子を有し、そしてメチル又はエチルであることができる。

20

【0021】

同様の定義は、他の基にも適用され、例えば「フェニル C_{1-6} アルキル」には、フェニル C_{1-4} アルキル、1-フェニルエチル及び2-フェニルエチルが包含される。

【0022】

下つき添字が整数0（ゼロ）である場合、下つき添字が指す基は、基がないことを示しており、すなわち、基の間に直接結合があり、例えば C_{0-6} アルキル-U- C_{0-6} アルキルであるXの定義において下つき添字は、0（ゼロ）であることができ、これはX=Uを意味する。

【0023】

用語「シクロアルキル」は、場合により置換された飽和環式炭化水素環系のことである。用語「 C_{3-6} シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであることができる。

30

【0024】

用語「アルケニル」は、直鎖又は分枝鎖アルケニル基のことである。用語 C_2-C_6 は、2～6個の炭素原子及び1個の二重結合を有するアルケニルであり、そしてビニル、アリル、*n*-プロペニル、*i*-プロペニル、*n*-ブテニル、*i*-ブテニル、クロチル、ペンテニル、*i*-ペンテニル又はヘキセニルであることができる。用語 C_2-C_3 アルケニルは、2～3個の炭素原子及び1又は2個の二重結合を有し、そしてビニル、アリル、プロペニル又は*i*-プロペニルであることができる。

【0025】

用語「アルキニル」は、直鎖又は分枝鎖アルキニル基のことである。用語 C_2-C_6 アルキニルは、2～6個の炭素原子及び1個の三重結合を有し、そしてエチニル、プロパルギル、*n*-ブチニル、*i*-ブチニル、*n*-ペンチニル、*i*-ペンチニル又はヘキシニルであることができる。用語 C_2-C_3 アルキニルは、2～3個の炭素原子及び1個の三重結合を有し、そしてエテニル又はプロパルギルであることができる。

40

【0026】

用語「 C_{1-3} アルコキシ」は、直鎖又は分枝であることができ、そしてメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ又は*i*-プロポキシであることができる。

【0027】

用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードのことである。

50

【0028】

用語「芳香族基」は、少なくとも一つの不飽和芳香族環を含む場合により置換された単環式又は二環式炭化水素環系のことである。「芳香族基」は、 $C_5 \sim C_7$ シクロアルキル環と縮合して二環式炭化水素環系を形成することができる。用語「芳香族基」の適切な例は、フェニル、ナフチル、インダニル及びテトラリニルである。

【0029】

用語N、O及びSから選ばれる1、2又は3個のヘテロ原子を含有する5又は6員ヘテロ芳香族環は、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、チアゾリル又はチエニルであることができる。

10

【0030】

用語「複素環式基」は、4～12個の原子を含有し、そのうちの少なくとも1個のヘテロ原子がN、S又はOから選ばれ、これは、特に明記しない限り、炭素又は窒素に結合することができる、ここで、 CH_2 基は、場合によりCOによって置換されていてもよく、環窒素原子は、場合により C_{1-6} アルキル基を有することができる、第四級化合物を形成するか、又は環窒素及び／又は硫黄原子は、場合により酸化されてN-オキシド、スルホキシド及び／又はスルホン形成することができる、飽和、部分的に飽和又は不飽和の単環式又は二環式環のことである。用語「複素環式基」の適切な例は、モルホリニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピラニル、ピロリル、イソチアゾリル、インドリル、キノリル、チエニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、チアジアゾリル、ピペラジニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、チオモルホリノ、ピロリニル、ホモピペラジニル、3,5-ジオキサピペリジニル、テトラヒドロピラニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イソオキサゾリル、N-メチルピロリル、4-ピリドン、1-イソキノロン、2-ピロリドン、4-チアゾリドン、ピリジン-N-オキシド及びキノリン-N-オキシドである。特に、「複素環式基」は、5又は6個の原子を含有し、このうち少なくとも1個のヘテロ原子が窒素、硫黄又は酸素から選ばれ、これは特に明記しない限り、炭素又は窒素に結合することができる、 CR_2 基が、場合によりC(O)によって置換されていてもよく、環窒素原子は、場合により C_{1-6} アルキル基を有することができる、第四級化合物を形成するか、又は環窒素及び／又は硫黄原子が場合により酸化されてN-オキシド及び／又はスルホキシド又はスルホン形成することができる飽和、部分的に飽和又は不飽和の単環式又は二環式環である。任意の置換基が、「一つ又はそれ以上の」基から選ばれる場合、この定義は、全ての置換基が明記された基の一つから選ばれる又は置換基が明記された基の2個もしくはそれ以上から選ばれることを包含することを理解すべきである。

20

30

【0031】

本発明の化合物の適切な医薬上許容しうる塩は、例えば無機酸又は有機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸又はマレイン酸である。さらに本発明の化合物の適切な医薬上許容しうる塩は、例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩又は生理学上許容しうるカチオンを提供する有機塩基との塩である。

【0032】

40

いくつかの式Iの化合物は、キラル中心及び／又は幾何異性体の中心を有することができる(E及びZ異性体)、そして本発明が全てのこのような光学異性体、ジアステレオ異性体及び幾何異性体を包含することは、理解すべきである。

【0033】

また、本発明は、式Iの化合物のいずれかの及びすべての互変異性型に関する。

【0034】

本発明の別の実施態様は、以下の化合物：

2-[4-(4-モルホリノベンゾイル)アニリノ]-4-(イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン、

2-[4-(4-N,N-ジエチルカルバモイルベンゾイル)アニリノ]-4-(イミダ

50

ゾー[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン、

2-[4-(4-メチルベンゾイル)アニリノ]-4-(イミダゾー[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン、

2-[4-(4-シアノベンゾイル)アニリノ]-4-(イミダゾー[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン、

2-[4-(3-クロロベンゾイル)アニリノ]-4-(イミダゾー[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン、

2-[4-(3-エトキシベンゾイル)アニリノ]-4-(イミダゾー[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン、

2-(4-ベンゾイルアニリノ)-4-(イミダゾー[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン

10

(±)-2-[4-(ヒドロキシフェニルメチル)アニリノ]-4-(イミダゾー[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン、

2-[4-(1-オキソ-2-フェニルエチル)アニリノ]-4-(イミダゾー[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン、

2-(3-ベンゾイルアニリノ)-4-(イミダゾー[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン、

2-[4-(1H-インドール-6-イルカルボニル)アニリノ]-4-(イミダゾー[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン、

2-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イルカルボニル)アニリノ]-4-(イミダゾー[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン、

20

2-[4-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)アニリノ]-4-(イミダゾー[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン

である。

【0035】

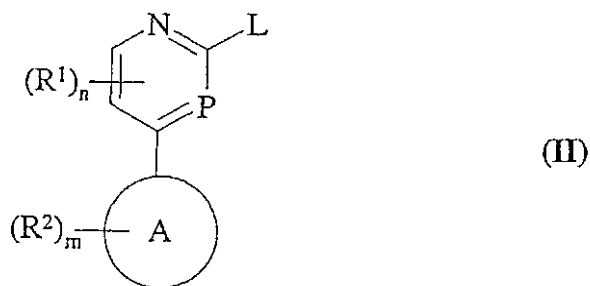
製造法

本発明の別の態様は、遊離塩基として式Iの化合物又はその医薬上許容しうる塩を製造する方法を提供する。この方法(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X、環A、環C、環D、m、p、q及びnは、特に明記しない限り、式Iに定義された通りであり、そして環Bは、ピリミジン又はピリジン(式中、PはN又はCR¹である)である)は、

30

a) 式II:

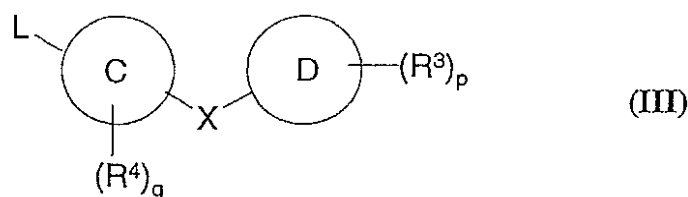
【化10】



40

(式中、Lは、アミン又は脱離基である)のピリミジン又はピリジンを式III:

【化11】

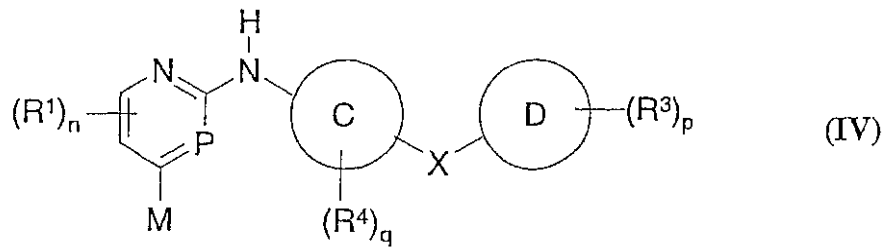


(式中、Lはアミン又は脱離基である)の化合物と反応させ:

【0036】

50

b) 式IV：
【化12】

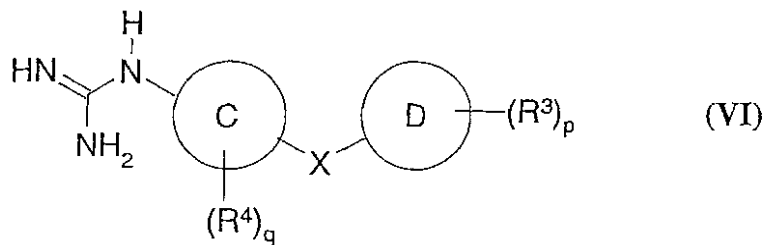


のピリミジン又はピリジンを、式V：
【化13】

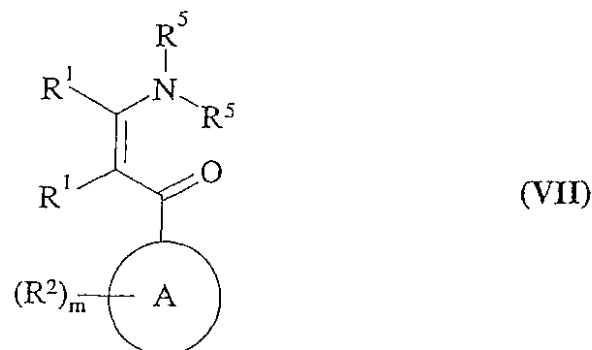


(式中、M及びQ¹の一方は脱離基Eであり、もう一方は金属基Yである)の化合物と反応させるか；又は
【0037】

c) PがNである場合、式VI：
【化14】



の化合物を式VII：
【化15】



(式中、R⁵はC₁₋₆アルキルであり、そしてR¹は上記定義された通りである)の化合物と反応させ；
【0038】

その後、必要に応じて：

- i) 式Iの化合物を、式Iの別の化合物に転化する、例えばXがCOである場合、XをC(OR⁵)R⁶(式中、R⁵=R⁶=水素)へ還元し、
- ii) いずれかの保護基を除去し；そして
- iii) 遊離塩基又は医薬上許容しうるその塩を形成する

ことからなる。

【0039】

Lは、アミノ基又は脱離基として定義される。適切な脱離基は、例えばハロ、スルホニルオキシ基又はチオエーテル、例えばクロロ、ブロモ、メタンスルホニルオキシ又はトルエン-4-スルホニルオキシ基又はチオメチルエーテルである。Lの一方はアミノ基であり、もう一方は脱離基である。

【0040】

適切な脱離基Eは、例えば、ハロ又はスルホニルオキシ基、例えばブロモ、ヨード又はトリフルオロメチルスルホニルオキシ基である。

【0041】

適切な金属基Yは、例えば、銅、リチウム、有機ホウ素試薬、例えば $B(OH)_2$ 、 $B(OPri)_2$ 又は $B(Et)_2$ 、又は有機スズ化合物、例えば $SnBu_3$ 、有機ケイ素化合物、例えば $Si(Me)F_2$ 、有機ジルコニウム化合物、例えば $ZrCl_3$ 、有機アルミニウム化合物、例えば $AlEt_2$ 、有機マグネシウム化合物、例えば $MgBr$ 、有機亜鉛化合物、例えば $ZnCl$ 又は有機水銀化合物、例えば $HgBr$ である。

【0042】

上記反応に適切な反応条件は、次の通りである：

a) 式IIの化合物及び式IIIの化合物は、

i) 適切な溶媒、例えばケトン、例えばアセトンもしくはアルコール、例えばエタノールもしくはブタノール、又は芳香族炭化水素、例えばトルエンもしくはN-メチルピロリジンの存在下、場合により適切な塩基、例えば無機塩基、例えば炭酸カリウム又は有機塩基、例えばトリエチルアミンもしくはナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドの存在下で、又は場合により適切な酸、例えば無機酸、例えば塩酸もしくは硫酸又は有機酸、例えば酢酸もしくはギ酸又は適切なルイス酸の存在下、 $0^\circ C$ ～還流の範囲の温度、好ましくは還流下に一緒に反応させるか；又は

【0043】

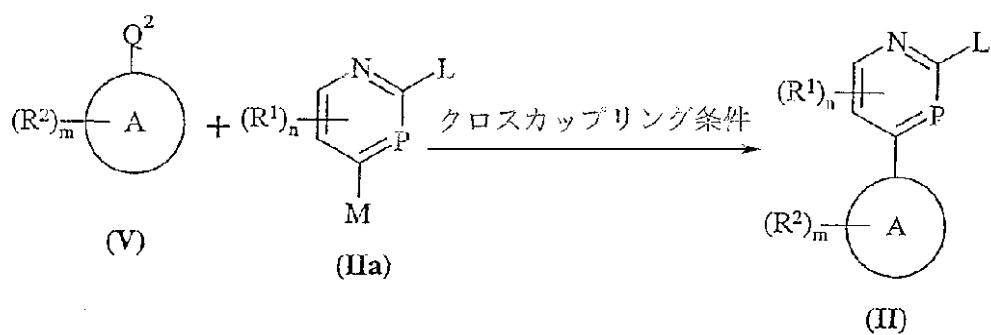
ii) 適切なパラジウム触媒、例えば PdX_2 、 $L^a_2Pd(0)$ 又は $L^a_2PdX_2$ （式中、Xは、ハロゲン、例えば塩素又は臭素を表し、 L^a は、適切な配位子、例えばトリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、トリフリルホスフィン、トリフェニルアルシン又はジベンジリデンアセトンを表す）の存在下、そして配位子 L^b 、例えばトリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、トリフリルホスフィン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン（ラセミ体又は鏡像異性体のいずれかとして）又はトリフェニルアルシンを加えて又は加えることなく、適切な溶媒、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド又はキシレン中で、適切な塩基、例えば炭酸セシウム、ナトリウムtert-ブトキシド又はリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの存在下で一緒に反応させることができ、そして反応は $+20^\circ C$ ～ $+150^\circ C$ の間の温度で起こりうる。

【0044】

式IIの化合物は、スキームIに従って製造することができる。

【化 1 6】

スキーム I



10

【0045】

スキーム中、M及び Q^2 の一方は、上記定義された脱離基Eであり、もう一方は、上記定義された金属基Yであり、そしてLは上記定義された通りである。クロスカップリング条件は、当分野でよく知られている。適切な条件としては、例えば下に記載されたb)が含まれる。

【0046】

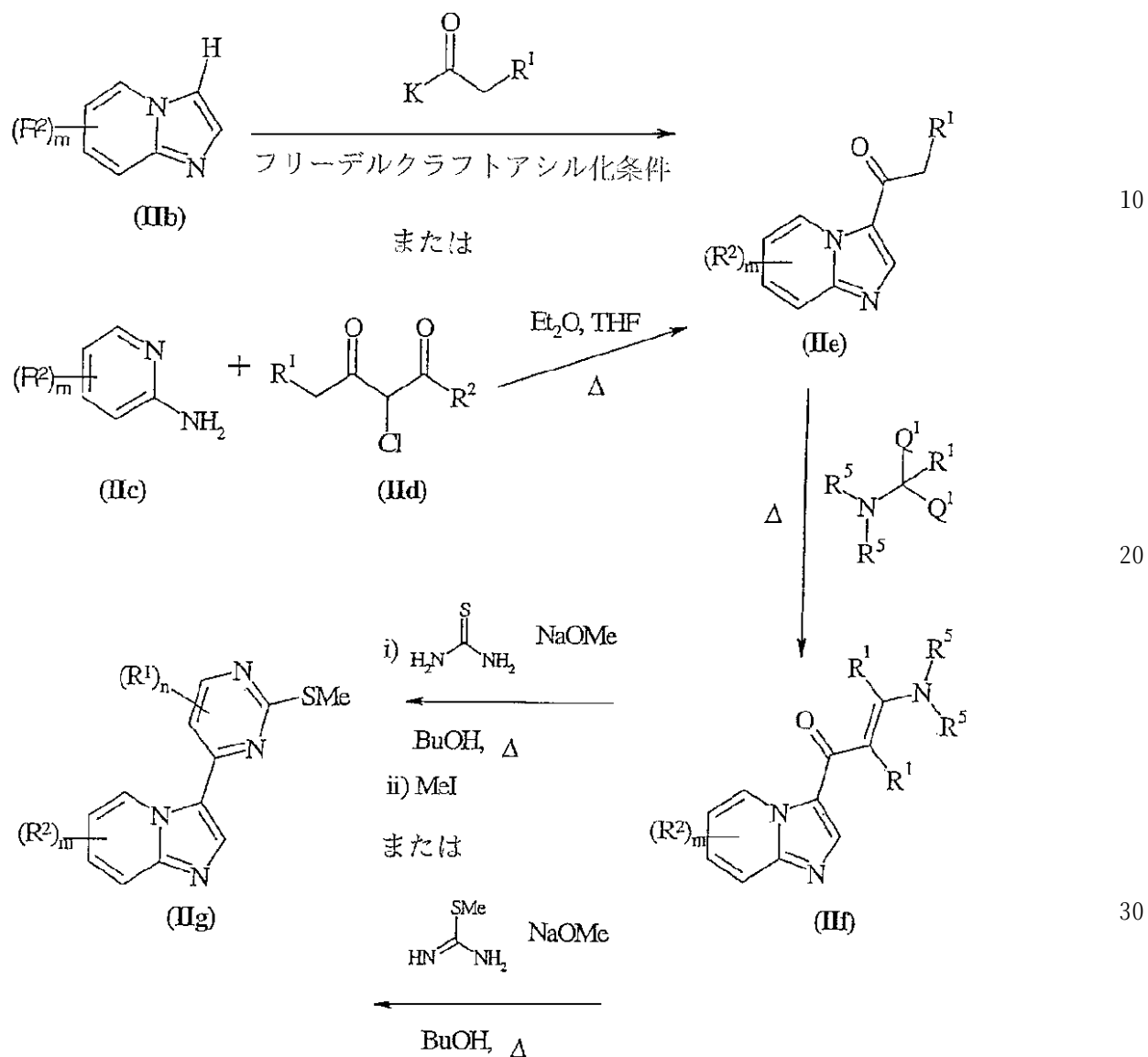
また、環Aがイミダゾ[1,2-a]ピリド-3-イルであり、そしてPがNである式IIの化合物は次のスキームIIに従って製造することができる。

20

【0047】

【化 17】

スキームII



【0048】

ここでKは適切な脱離基、例えばC₁₋₆アルカノイルオキシであり、R¹及びR²は上記定義された通りであり、mは0、1、2、3又は4であり；Q¹は適切な脱離基、例えばC₁₋₆アルコキシであり、そしてR⁵は上記定義された通りである。

【0049】

また、環Aがピラゾロ[2,3-a]ピリド-3-イルであり、PがNである式IIの化合物は、次のスキームIIIに従って製造することができる。

【0050】

10

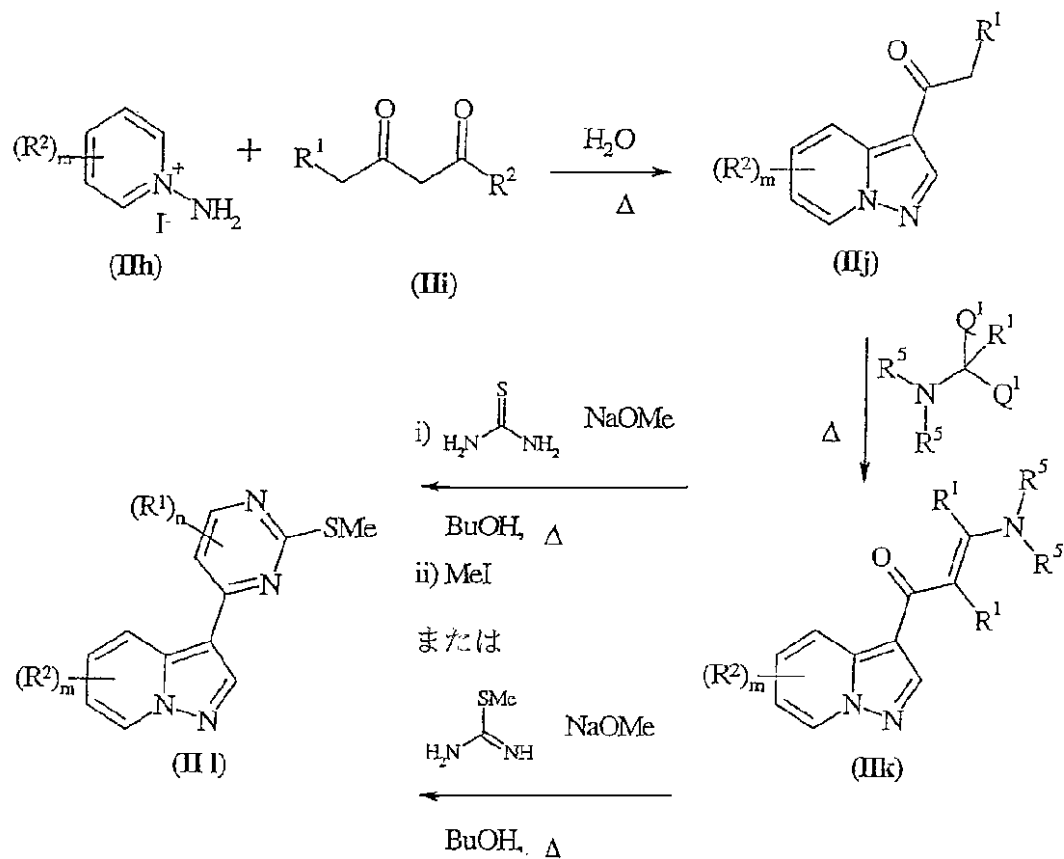
20

30

40

【化18】

スキームIII



10

20

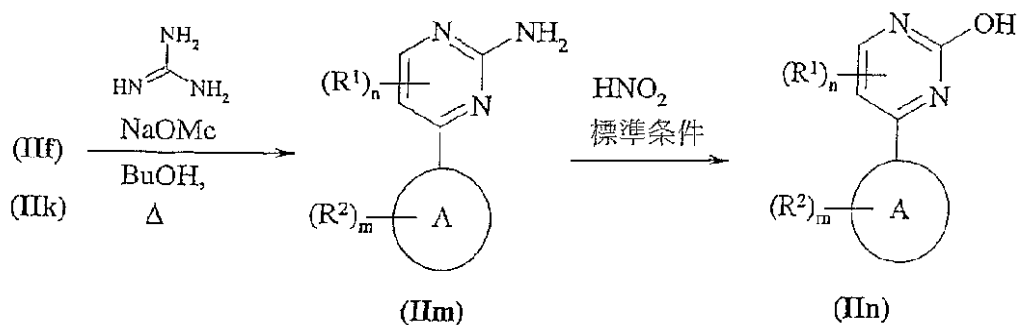
スキーム中、Q¹、R¹、R²及びR⁵は、上記定義された通りである。

【0051】

式IIf又はIIkの化合物は、さらに修飾して式IIInの化合物を製造することができる：

【化19】

スキームIV



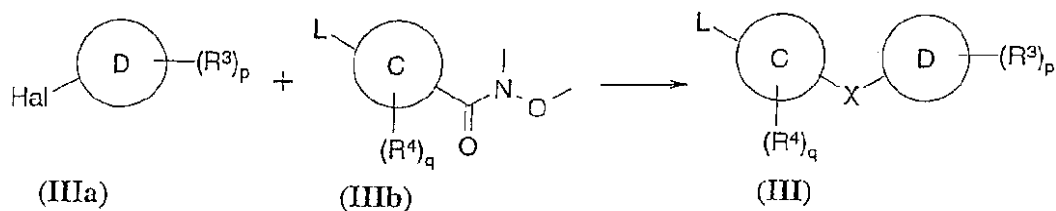
40

【0052】

式IIInの化合物は、当分野で知られている標準官能基修飾反応によってさらに修飾して式II（式中、Lは上記定義された通りである）の化合物を製造することができることは当業者によって認められている。Xが-CO-である式IIIの化合物は、スキームV：

【化 2 0】

スキーム V



10

従って、適当な無水溶媒、例えばテトラヒドロフラン又はジエチルエーテル中、適切なアルキルリチウム又は金属、例えばブチルリチウム、リチウム又はマグネシウム削りくずを用いて、式IIIa（式中、Halは、C l、B r又はIである）の化合物の金属－ハロゲン交換反応、続いて式IIIb（式中、Lは、上記定義された通りである）の化合物との反応によって製造することができる。反応は、 -78°C ～室温の範囲の反応温度で実施することができる。式IIa、IIb、IIc、IIId、IIh、IIi、IIIa及びIIIbの化合物は、商業的に入手可能な化合物であるか、又はそれらは文献に知られているか、又はそれらは当分野で知られている標準方法によって製造される。

【0053】

b) 式IVの化合物及び式Vの化合物は、標準クロスカップリング条件下で一緒に反応させることができる。これらの例は、触媒、例えば金属触媒、例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、塩化パラジウム(II)、臭化パラジウム(II)、塩化ニッケル(II)、臭化ニッケル(II)又はビス（トリフェニルホスフィン）ニッケル(II)クロリドの存在下、適切な不活性溶媒又は希釈剤、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、メタノール又はエタノールの存在下である。反応は、適切な塩基、例えば炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン又はモルホリンの存在下、都合よくは、例えば $10\sim 250^{\circ}\text{C}$ の範囲、好ましくは $60\sim 120^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度で実施するのが好ましい。

20

【0054】

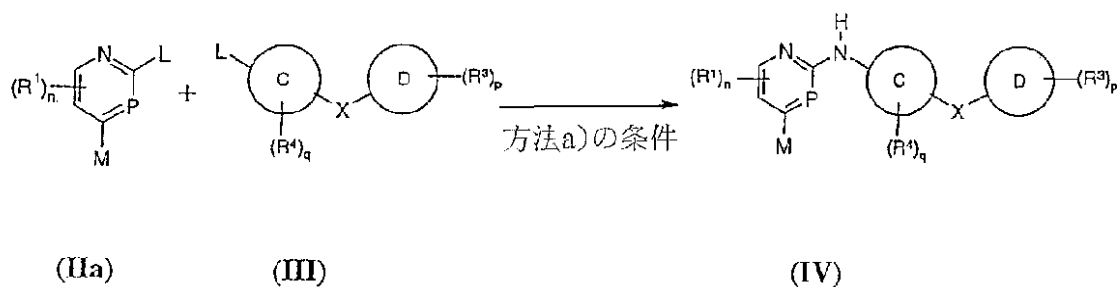
式IVの化合物は、スキームIVに従って製造することができる。Lの一方はアミノ基であり、そしてもう一方のLは脱離基である。

30

【0055】

【化 2 1】

スキーム VI



40

【0056】

式Vの化合物は商業的に入手可能な化合物であるか、又は文献に知られているか、又は当分野で知られている標準方法によって製造される。

【0057】

c) 式VIの化合物及び式VIIの化合物を、適切な溶媒、例えばN-メチルピロリジノン又はブタノール中で $100\sim 200^{\circ}\text{C}$ の範囲、好ましくは $150\sim 170^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度

50

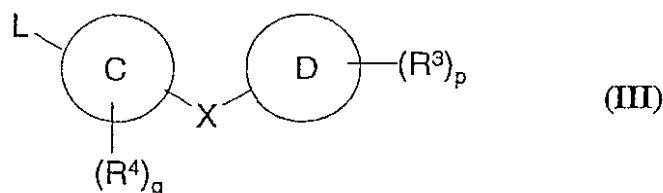
で一緒に反応させた。反応は、適切な塩基、例えばナトリウムメトキシド又は炭酸カリウムの存在下で実施するのが好ましい。式VI及びVIIの化合物は、商業的に入手可能な化合物であるか、又は文献に知られているか、又は当分野で知られている標準方法によって製造されるか、又は式VIIの化合物は、先にIIIf及びIIkに記載したのと同様の方法で製造することができる。いうまでもなく、本発明の化合物における種々の環置換基は、上記の方法の前に又は直後に、標準的な芳香族置換反応によって導入するか又は慣用の官能基修飾によって修飾することができ、これらは、本発明の方法の態様に包含されることは周知のことである。このような反応及び修飾には、例えば芳香族置換反応による置換基の導入、置換基の還元、置換基のアルキル化及び置換基の酸化が含まれる。このような方法のため試薬及び反応条件は、化学分野でよく知られている。芳香族置換反応の特定の例は、濃硝酸を用いたニトロ基の導入、フリーデルクラフト条件下で、例えばハロゲン化アシル及びルイス酸（例えば三塩化アルミニウム）を用いたアシル基の導入；フリーデルクラフト条件下でハロゲン化アルキル及びルイス酸（例えば三塩化アルミニウム）を用いたアルキル基の導入；及びハロゲノ基の導入が含まれる。修飾の具体的な例には、例えばニッケル触媒を用いた触媒水素化又は加熱しながら塩酸の存在下で鉄を用いた処理によるニトロ基のアミノ基への還元；アルキルチオのアルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルへの酸化が含まれる。また、本明細書に記載されたいくつかの反応では、化合物中の不安定な基を保護することは、必要／望ましいことは認められている。保護が必要な又は望ましい適切な方法の例は、当業者に知られている。慣用の保護基は、標準作業方法に従って使用することができる（具体例についてはT.W. Green, P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley Interscience, 1999参照）。保護基は、化学分野でよく知られている慣用の技術を用いて合成におけるいずれかの都合のよい段階で除去することができる。

【0058】

中間体

発明は、さらに式III

【化22】



（式中、X、環C、環D、 R^3 、 R^4 、p及びqは式Iに定義された通りであり、そしてLはアミン又は脱離基である）の化合物に関する。Xのさらなる意義は、CO又は $C(OR^5)R^6$ であり、環Cは、フェニルである。

【0059】

実施例

以下の実施例は、本発明を説明するものであって、制限するものではなく、特記しない限り、

- (i) 温度は、摂氏の度数で示した（℃）；
- (ii) 有機溶液は、無水硫酸マグネシウム又は無水硫酸ナトリウムで乾燥させた；
- (iii) クロマトグラフィは、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィのことである；薄層クロマトグラフィ（TLC）は、シリカゲルプレート上で実施した；
- (iv) 一般に、反応の経過はTLCで追跡し、反応時間は具体例としてのみ示した；
- (v) 最終生成物は、満足のいくプロトン及び／又は炭素核磁気共鳴（NMR）スペクトル及び／又は質量スペクトルのデータを有した；
- (vi) 収率は、具体例としてのみ示したのであった必ずしも入念なプロセス開発によって得られたものではない；さらに物質が必要な場合、製造を繰り返した；
- (vii) NMRデータは、記載した場合、内部基準としてテトラメチルシラン（TM）に

対する百万分率 (ppm) で示したプロトンについての δ 値の形であり、特記しない限り、溶媒としてペルジウテリオジメチルスルホキシド (DMSO- d_6) 又はジウテリオクロホルム ($CDCl_3$) を用いて 300 MHz 又は 400 MHz で測定した；

(viii) 化学記号は、それらの通常の意味を有し、SI 単位系及び記号を用いた；

(ix) 溶媒比は、体積：体積 (v/v) の用語で示した；そして

(x) 質量スペクトルは、化学イオン化 (CI) 方式で 70 エレクトロンボルトの電子エネルギーで実施した；この場合、記載したイオン化は、電子衝撃 (EI)、高速原子衝撃 (FAB) 又はエレクトロスプレー (ESP) によって実施した；特記しない限り、m/z について数値を示した；一般に、親質量を示すイオンのみを報告した；

(xi) 特記しない限り、非対称に置換された炭素及び／又は硫黄原子を含有する化合物は、分割しなかった。

10

【実施例 1】

【0060】

2-[4-(4-モルホリノベンゾイル)アニリノ]-4-(イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン

トルエン (2 mL) 中のナトリウム tert-ブトキシド (31 mg, 0.32 mmol)、酢酸パラジウム (3 mg, 0.013 mmol) 及び (S)-BINAP (11 mg, 0.018 mmol) の混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。トルエン (4 mL) 中の 2-アミノ-4-(イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン (58 mg, 0.27 mmol) の暖かい懸濁液に 4-ブロモ-4'-モルホリノベンゾフェノン (79 mg, 0.23 mmol) を加え、混合物を 100 °C で 4 時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残留物をジクロロメタンと水との間で分配した。相を分離し、有機層を食塩水で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) し、そして溶媒を真空下で除去した。溶離剤としてクロロホルム／エタノール (98:2) を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、黄色固体として標題化合物 25 mg (収率 23%) を得た：融点 (分解) > 237 °C； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18(d, J=6.8 Hz, 1H), 10.1(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.53(d, J=5.4 Hz, 1H), 7.96(d, J=8.5 Hz, 2H), 7.80(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.73(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.69(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.56-7.51(m, 2H), 7.19(t, J=6.8 Hz, 1H), 7.05(d, J=8.7 Hz, 2H), 3.76(s, 4H), 3.33(s, 4H)； ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 193.0, 159.4, 157.6, 157.3, 153.9, 148.3, 144.3, 139.3, 131.9, 131.1, 131.0, 129.7, 127.5, 127.4, 121.3, 118.2, 117.7, 114.2, 113.3, 101.8, 66.2, 47.2；MS (TSP) m/z 477 (M+1)。

20

30

【実施例 2】

【0061】

2-[4-(4-N,N-ジエチルカルバモイルベンゾイル)アニリノ]-4-(イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン

N,N-ジメチルホルムアミド (2.5 mL) 中の 2-アミノ-4-(イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン (56 mg, 0.26 mmol) 4-(4-ブロモベンゾイル)-N,N-ジエチルベンズアミド (95 mg, 0.26 mmol)、炭酸セシウム (120 mg, 0.37 mmol)、酢酸パラジウム (3 mg, 0.013 mmol) 及び (S)-BINAP (12 mg, 0.020 mmol) の混合物を窒素下 100 °C で 6 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物をジクロロメタンと水との間で分配した。相を分離し、有機層を食塩水で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) し、そして溶媒を真空下で除去した。溶離剤としてクロロホルム／エタノール (98:2) を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、黄色固体として標題化合物 29 mg (収率 22%) を得た：融点 172 ~ 174 °C； ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.88(d, J=6.7 Hz, 1H), 8.47(d, J=5.2 Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 7.91-7.74(m, 7H), 7.61(s, 1H), 7.49(d, J=7.5 Hz, 2H), 7.40(t, J=7.8 Hz, 1H), 7.21(d, J=5.1 Hz, 1H), 6.99(t, J=6.8 Hz, 1H), 3.65-3.50(m, 2H), 3.35-3.20(m, 2H), 1.35-1.20(m, 3H), 1.20-1.05(m, 3H)； ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 194.9, 170.4, 159.1, 157.6, 157.5, 148.8, 144.0, 140.6, 138.8, 138.4, 131.9, 130.9, 129.9, 128.8, 126.9, 126.2, 121.5, 118.4, 118.0, 113.8, 108.8, 43.3, 39.3, 14.3, 12.9；MS

40

50

(ESP) m/z 491 (M+1)。

【実施例 3】

【0062】

2-[4-(4-メチルベンゾイル)アニリノ]-4-(イミダゾ-[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン

実施例 2 の一般的な方法に従って、2-アミノ-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン及び4-ブロモ-4'-メチルベンゾフェノンから標題化合物を製造した。溶離剤としてクロロホルム／エタノール(98:2)を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、黄色固体として標題化合物 52 mg (収率 17%) を得た：融点 238.9~239.2℃; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.15-10.13(m, 2H), 8.64(s, 1H), 8.50(d, J=5.3Hz, 1H), 7.96(d, J=8.5Hz, 2H), 7.79-7.74(m, 3H), 7.63(d, J=7.8Hz, 2H), 7.53-7.49(m, 2H), 7.35(d, J=7.7Hz, 2H), 7.16(t, J=6.8Hz, 1H), 2.40(s, 3H); ¹³C NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 194.4, 159.4, 157.7, 157.4, 148.4, 145.1, 142.7, 139.4, 135.5, 131.5, 130.1, 129.9, 129.8, 129.3, 127.5, 121.3, 118.2, 117.8, 114.2, 108.6, 21.5; MS (TSP) m/z 406 (M+1)。

10

【実施例 4】

【0063】

2-[4-(4-シアノベンゾイル)アニリノ]-4-(イミダゾ-[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン

実施例 2 の一般的な方法に従って、2-アミノ-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン及び4-ブロモ-4'-シアノベンゾフェノンから標題化合物を製造した。粗生成物を、水、ジエチルエーテル、酢酸エチルそして最後にジクロロメタンで洗浄することによって精製し、黄色固体として 184 mg (収率 63%) を得た：融点(分解) > 230℃; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.45-10.20(ブロード s, 1H), 10.18(d, J=6.9Hz, 1H), 8.67(s, 1H), 8.53(d, J=5.4Hz, 1H), 8.04(d, J=8.2Hz, 2H), 8.00(d, J=8.7Hz, 2H), 7.86(d, J=8.2Hz, 2H), 7.81-7.78(m, 3H), 7.56-7.51(m, 2H), 7.19(t, J=6.7Hz, 1H); ¹³C NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 194.8, 160.9, 159.0, 158.8, 149.8, 148.0, 143.9, 140.8, 134.2, 133.3, 131.4, 131.3, 129.9, 128.9, 122.7, 120.1, 119.8, 119.1, 115.7, 115.6, 110.0; MS (ESP) m/z 417 (M+1)。

20

【実施例 5】

【0064】

2-[4-(3-クロロベンゾイル)アニリノ]-4-(イミダゾ-[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン

実施例 2 の一般的な方法に従って 2-アミノ-4-(イミダゾ-[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン及び4-ブロモ-3'-クロロベンゾフェノンから標題化合物を製造した。溶離剤としてクロロホルム／エタノール(99:1)を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、黄色固体として標題化合物 51 mg (収率 21%) を得た：融点 194.7~196.7℃; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.26(s, 1H), 10.17(d, J=7.0Hz, 1H), 8.69(s, 1H), 8.54(d, J=5.4Hz, 1H), 8.01(d, J=8.7Hz, 2H), 7.83-7.79(m, 3H), 7.76-7.72(m, 2H), 7.70-7.66(m, 1H), 7.62-7.59(m, 1H), 7.56-7.51(m, 2H), 7.21(t, J=6.9Hz, 1H); ¹³C NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 193.2, 159.3, 157.7, 157.4, 148.4, 145.7, 140.4, 139.4, 133.7, 132.0, 131.8, 130.8, 129.8, 129.1, 129.0, 128.3, 127.6, 121.3, 118.3, 117.8, 114.3, 108.8; MS (ESP) m/z 426 (M+1)。

30

40

【実施例 6】

【0065】

2-[4-(3-エトキシベンゾイル)アニリノ]-4-(イミダゾ-[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン

実施例 2 の一般的な方法に従って 2-アミノ-4-(イミダゾ-[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン及び4-ブロモ-3'-エトキシベンゾフェノンから標題化合物

50

を製造した。溶離剤としてクロロホルム／エタノール（９８：２）を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、黄色固体として標題化合物 0.1 g（収率 48％）を得た：融点 197.3～197.5℃；¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 10.21(s, 1H), 10.17(d, J=6.8Hz, 1H), 8.68(s, 1H), 8.53(d, J=5.4Hz, 1H), 8.00(d, J=8.5Hz, 2H), 7.82-7.79(m, 3H), 7.55-7.51(m, 2H), 7.47(t, J=8.2Hz, 1H), 7.28(d, J=7.5Hz, 1H), 7.23-7.17(m, 3H), 4.10(q, J=6.8Hz, 2H), 1.36(t, J=6.9Hz, 3H)；¹³C NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 194.4, 159.4, 158.7, 157.6, 157.4, 148.4, 145.4, 139.7, 139.4, 131.6, 129.9, 129.8, 129.8, 127.5, 122.0, 121.3, 118.6, 118.2, 117.8, 114.8, 114.2, 108.6, 63.6, 15.0；MS（ESP）m/z 436（M+1）。

【実施例 7】

10

【0066】

2-（4-ベンゾイルアニリノ）-4-（イミダゾー[1,2-a]-ピリジン-3-イル）ピリミジン

実施例 1 の一般的な方法に従って、塩基として炭酸セシウムそしてパラジウム供給源としてトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）を用いて 2-アミノ-4-（イミダゾー[1,2-a]-ピリジン-3-イル）ピリミジン及び 4-プロモベンゾフェノンから標題化合物を製造した。溶離剤としてクロロホルム／エタノール（９５：５）を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、黄色固体として標題化合物 0.14 g（収率 58％）を得た：融点（分解）249～255℃；MS（TSP）m/z 392（M+1）；¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 10.38(s, 1H), 10.35(d, J=6.8Hz, 1H), 9.03(s, 1H), 8.67(d, J=5.4Hz, 1H), 8.01(d, J=8.7Hz, 2H), 7.98(m, 1H), 7.87(m, 1H), 7.83(d, J=8.7Hz, 2H), 7.76(d, J=7.0Hz, 2H), 7.69(m, 1H), 7.59(m, 3H), 7.47(m, 1H)。

20

【実施例 8】

【0067】

（±）-2-[4-（ヒドロキシフェニルメチル）アニリノ]-4-（イミダゾー[1,2-a]-ピリジン-3-イル）ピリミジン

水素化ホウ素ナトリウム（9mg, 0.24mmol）を、メタノール（2mL）中の 2-（4-ベンゾイルアニリノ）-4-（イミダゾー[1,2-a]-ピリジン-3-イル）-ピリミジン（27mg, 0.069mmol）の懸濁液に一度に加えた。混合物を室温で 63 時間攪拌した。HCl（5mL, 1M）を加え、混合物をさらに 15 分間攪拌した。真空下で溶媒を蒸発させた後、残留物を水に懸濁し、クロロホルムで抽出した。相を分離し、有機相を乾燥（MgSO₄）し、溶媒を真空下で蒸発させた。溶離剤としてクロロホルム／EtOH（９５：５）を使用しているシリカゲルカラムで粗物質を精製し、淡黄色固体として生成物 24mg（収率 88％）を得た：融点 213～216℃；MS（TSP）m/z 394（M+1）；¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 9.87(d, J=5.9Hz, 1H), 9.43(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.23(d, J=5.48Hz, 1H), 7.58(d, J=9.0Hz, 1H), 7.46(d, J=8.4Hz, 2H), 7.29(m, 1H), 7.23(m, 2H), 7.20(d, J=5.5Hz, 1H), 7.14(m, 4H), 7.04(m, 1H), 6.88(m, 1H), 5.51(s, 1H)。

30

【実施例 9】

40

【0068】

2-[4-（1-オキソ-2-フェニルエチル）アニリノ]-4-（イミダゾー[1,2-a]-ピリジン-3-イル）ピリミジン

実施例 2 の一般的な方法に従って 2-アミノ-4-（イミダゾー[1,2-a]-ピリジン-3-イル）ピリミジン及びベンジル 4-プロモフェニルケトンから標題化合物を製造した。溶離剤としてクロロホルム／エタノール（９８：２）を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、アセトニトリルから再結晶し、オフホワイトの標題化合物 30mg（収率 10％）を得た：融点（分解）225～228℃；¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 10.15(ブロード s, 2H), 8.67(s, 1H), 8.53(d, J=5.3Hz, 1H), 8.06(d, J=7.3Hz, 2H), 7.95(d, J=7.3Hz, 2H), 7.80(d, J=8.7Hz, 1H), 7.54-7.51(m, 2H),

50

7.32-7.16(m, 6H), 4.33(s, 2H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 195.8, 158.9, 157.2, 156.9, 148.0, 145.1, 138.9, 135.5, 129.7, 129.5, 129.3, 129.2, 128.2, 127.1, 126.3, 120.9, 117.9, 117.3, 113.8, 108.2, 44.3; MS (ESP) m/z 406 (M+1)。

【実施例 10】

【0069】

2-(3-ベンゾイルアニリノ)-4-(イミダゾール[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン

N,N-ジメチルホルムアミド (2.5 mL) 中の 2-メチルスルファニル-4-(イミダゾール[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン (0.146 g, 0.60 mmol) 及び 3-アミノベンゾフェノン (0.238 g, 1.21 mmol) の溶液に水素化ナトリウム (0.061 g, 1.52 mmol) を加え、混合物を 130 °C で 4 時間加熱した。混合物を室温に冷まし、溶媒を除去した。残留物を水中に溶解し、得られた固体を水及びクロロホルムで洗浄した。有機相を MgSO_4 で乾燥し、溶媒を蒸発させた。溶離剤としてクロロホルム／エタノール (9 : 1) を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、黄色固体として標題化合物 0.028 g (収率 12 %) を得た：融点 (分解) 237 ~ 246 °C ; MS (TSP) m/z 392 (M+1); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.25(d, J=6.3Hz, 1H), 10.15(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.55(d, J=5.4Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 8.25(d, J=8.1Hz, 1H), 7.87(m, 3H), 7.78(t, J=7.4Hz, 1H), 7.67(m, 2H), 7.60(m, 2H), 7.55(d, J=5.4Hz, 1H), 7.44(d, J=7.5Hz, 1H), 7.20(m, 1H)。

【実施例 11】

【0070】

2-[4-(1H-インドール-6-イルカルボニル)アニリノ]-4-(イミダゾール[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン

実施例 1 の一般的な方法に従って、塩基として炭酸セシウム、そしてパラジウム供給源としてトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) を用いて 2-アミノ-4-(イミダゾール[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン及び (4-ブロモフェニル) (1H-インドール-5-イル)メタノンから標題化合物を製造した。溶離剤としてクロロホルム／エタノール (95 : 5) を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、黄色固体として標題化合物 0.021 g (収率 25 %) を得た：融点 (分解) 173 ~ 178 °C ; MS (TSP) m/z 431 (M+1); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.58(br s, 1H), 10.27(d, J=7.0Hz, 1H), 10.24(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.62(d, J=5.4Hz, 1H), 8.07(d, J=8.7Hz, 2H), 7.94(s, 1H), 7.89(d, J=8.7Hz, 2H), 7.78(d, J=8.3Hz, 1H), 7.71(d, J=2.8Hz, 1H), 7.61(m, 2H), 7.57(dd, J=8.2Hz, J=1.3Hz, 1H), 7.28(t, J=6.7Hz, 1H), 6.65(d, J=2.7Hz, 1H); ^{13}C NMR (100.5MHz, DMSO- d_6) δ 195.1, 159.5, 157.7, 157.4, 148.4, 144.5, 139.4, 135.3, 131.4, 131.1, 130.8, 129.8, 129.6, 127.5, 121.3, 120.8, 120.1, 118.2, 117.8, 114.9, 114.3, 108.5, 101.9。

【実施例 12】

【0071】

2-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イルカルボニル)アニリノ]-4-(イミダゾール[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン

実施例 1 の一般的な方法に従って塩基としてカリウム tert-ブトキシドを用いて 2-アミノ-4-(イミダゾール[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン及び (4-ブロモフェニル) (1H-ピラゾール-4-イル)メタノンから標題化合物を製造した。溶離剤としてクロロホルム／エタノール (95 : 5) を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、黄色固体として標題化合物 0.020 g (収率 8 %) を得た：融点 (分解) 229 ~ 232 °C ; MS (TSP) m/z 382 (M+1); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.27(d, J=6.9Hz, 1H), 10.21(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.62(d, J=5.4Hz, 1H), 8.30(br s, 2H), 8.03(m, 5H), 7.89(m, 1H), 7.62(m, 2H), 7.29(m, 1H)。

【実施例 13】

【0072】

2-[4-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)アニリノ]-4-(イミダゾ-[1,2-a]-ピリジン-3-イル)ピリミジン

実施例1の一般的な方法に従って、塩基として炭酸セシウムそしてパラジウム供給源としてトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)を用いて2-アミノ-4-(イミダゾ-[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン及び(4-ブロモフェニル)(1,3-チアゾール-2-イル)メタノンから標題化合物を製造した。溶離剤としてクロロホルム/エタノール(95:5)を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、黄色固体として標題化合物0.126g(収率45%)を得た：融点(分解)234~235℃；MS(TSP) m/z 399(M+1)；¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 10.52(s, 1H), 10.41(d, J=7.0Hz, 1H), 8.92(s, 1H), 8.79(d, J=5.4Hz, 1H), 8.75(m, 2H), 8.48(dd, J=5.6Hz, J=3.0Hz, 2H), 8.26(m, 2H), 8.03(d, J=8.9Hz, 1H), 7.79(d, J=5.5Hz, 1H), 7.76(m, 1H), 7.44(m, 1H)。

10

【0073】

出発物質の製造

上記実施例の出発物質は、商業的に入手可能であるか又は知られている物質から標準的な方法によって容易に製造される。例えば、以下の反応は具体例であるが、上記反応に使用するいくつかの出発物質の製造を制限するものではない。

【0074】

方法1

4-ブロモ-4'-モルホリノベンゾフェノン；

20

ヘキサン中のn-ブチルリチウムの溶液(1.6M, 0.49ml, 0.79mmol)を、窒素下、-78℃でテトラヒドロフラン(5mL)中の4-(4-ブロモフェニル)モルホリン(191mg, 0.79mmol；Jones, D. H. J. Chem. Soc. (C), 1971, 132-137に記載されている)の溶液に加えた。10分後、テトラヒドロフラン(3mL)中の4-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド(212mg, 0.87mmol；Turnbull, K. Tet. Lett. 1998 39(12), 1509-12に記載されている)の予め冷やした溶液(-78℃)を先端が二本のニードルを通して加えた。混合物を-78℃で5分間攪拌した。冷浴を除去し、混合物を30分間で周囲温度にした。溶媒を真空下で除去し、残留物を酢酸エチルと水との間で分配した。相を分離し、有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を真空下で除去した。溶離剤としてヘプタン/酢酸エチル(70:30)を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、無色結晶として標題化合物86mg(収率32%)を得た：融点177.8~179.2℃；¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.77(d, J=9.0Hz, 2H), 7.61(s, 4H), 6.89(d, J=9.0Hz, 2H), 3.89-3.85(m, 4H), 3.35-3.32(m, 4H)；¹³C NMR(400MHz, CDCl₃) δ 194.5, 154.6, 137.8, 132.8, 131.8, 131.6, 127.7, 126.8, 113.6, 67.0, 47.9；MS(TSP) m/z 346(M+1)。

30

【0075】

方法2

4-(4-ブロモベンゾイル)-N,N-ジエチルベンズアミド

50℃の塩化チオニル(1mL)中の4-(4-ブロモベンゾイル)安息香酸(87mg, 0.29mmol；Parham, W E.; Sayed, Y.A.J. Org. Chem. 1974, 39(14), 2053-2056に記載されている)の懸濁液に、数滴のN,N-ジメチルホルムアミドを加えた。透明な溶液を50℃で30分間攪拌した。減圧下でトルエンをいくらか蒸発させることによって過剰の塩化チオニルを除去した。残留物をジクロロメタン(10mL)中に溶解し、pHが塩基性になるまで過剰のトリエチルアミンを加えた。ジクロロメタン(2mL)中のジエチルアミン(23mg, 0.31mmol)の溶液を加え、混合物を室温で3.5時間攪拌した。赤色溶液は、水と追加のジクロロメタンとの間で分配した。相を分離し、有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、そして溶媒を真空下で除去した。ヘプタン/酢酸エチル(70:30)を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、無色油状物として標題化合物70mg(収率68%)を得、これを冷蔵庫中に放置すると部分的に凝固した：¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.80(d, J=8.3Hz, 2H), 7.70-7.63(m, 4H)

40

50

, 7.49(d, J=8.1Hz, 2H), 3.59-3.57(m, 2H), 3.27-3.25(m, 2H), 1.30-1.25(m, 3H), 1.15-1.11(m, 3H); ^{13}C NMR (400MHz, CDCl_3) δ 195.4, 170.5, 141.7, 138.0, 136.3, 132.2, 132.0, 130.5, 128.3, 126.7, 43.7, 39.7, 14.7, 13.3; MS (ESP) m/z 360 (M+1)。

【0076】

方法3

4-ブロモ-3'-エトキシベンゾフェノン

方法1の一般的な方法に従って3-ブロモフェネトール及び4-ブロモ-Nメトキシ-Nメチルベンズアミドから標題化合物を製造した。粗生成物をメタノールから再結晶し、無色結晶として標題化合物0.37g (収率47%)を得た：融点68.5~70.1℃; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.60(m, 4H), 7.38(ブロードt, J=7.6Hz, 1H), 7.31-7.27(m, 2H), 7.13(ddd, J=8.2, J=2.3, J=1.2Hz, 1H), 4.08(q, J=7.0Hz, 2H), 1.43(t, J=7.0Hz, 3H); ^{13}C NMR (400MHz, CDCl_3) δ 195.5, 159.0, 138.4, 136.4, 131.6, 131.5, 129.3, 127.5, 122.5, 119.5, 114.9, 63.7, 14.7; MS (TSP) m/z 305 (M+1)。

【0077】

方法4

(4-ブロモフェニル)(1H-インドール-6-イル)メタノン

無水ジエチルエーテル(1.5mL)中に懸濁された、ヘキサン洗浄された水素化カリウム(0.30g, 1.5mmol)に、0℃でジエチルエーテル(2.0mL)中に溶解された5-ブロモインドール(0.241g, 1.23mmol)を加えた。15分間後、混合物を-78℃に冷やし、-78℃に予め冷やしたtert-ブチルリチウム(1.5mL, 2.55mmol)を、カニューレを通して加えた。10分後、-78℃に予め冷やしたジエチルエーテル(2.0mL)中の4-ブロモ-Nメトキシ-Nメチルベンズアミド(0.30g, 1.2mmol)を加えた。反応混合物を-78℃で10分間保持し、次いで、室温まで加温し、さらに1時間攪拌した。HCl(1M, 5mL)を加え、混合物を15分間攪拌した。相を分離し、水性相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を水及び食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を蒸発させた。溶離剤として塩化メチレンを用いるシリカ上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、淡黄色固体として標題化合物176mg (収率48%)を得た：融点47~49℃; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.55(br s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.87(m, 2H), 7.72(m, 2H), 7.68(dd, J=8.2Hz, J=1.4Hz, 1H), 7.52(m, 1H), 7.35(s, 1H), 6.74(m, 1H); ^{13}C NMR (100.5MHz, CDCl_3) δ 196.5, 138.0, 135.4, 132.0, 131.9, 131.8, 131.4, 128.5, 127.1, 122.4, 120.8, 114.6, 103.6; MS (TSP) m/z 300, 302 (M+1)。

【0078】

方法5

(4-ブロモフェニル)(1H-ピラゾール-4-イル)メタノン

方法1の一般的な方法に従って、塩基としてtert-ブチルリチウム2当量を用いて4-ブロモピラゾール及び4-ブロモ-Nメトキシ-Nメチルベンズアミドから標題化合物を製造した。粗生成物を酢酸エチル及び石油エーテルから再結晶させ、無色結晶として標題化合物0.28g (収率44%)を得た：融点213~215℃; ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.95(br s, 2H), 7.58(m, 2H), 7.51(m, 2H); ^{13}C NMR (100.5MHz, CD_3OD) δ 190.3, 139.6, 138.8, 133.4, 132.1, 128.6, 123.1; MS (TSP) m/z 251, 253 (M+1)。

【0079】

方法6

(4-ブロモフェニル)(1,3-チアゾール-2-イル)メタノン

方法1の一般的な方法に従って2-ブロモチアゾール及び4-ブロモ-Nメトキシ-Nメチルベンズアミドから標題化合物を製造した。溶離剤として石油エーテル/酢酸エチル(7:3)を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、黄色結晶として標題化合物0.52g (収率98%)を得た：融点74~75℃; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.32(m, 2H), 8.02(d, J=3.0Hz, 1H), 7.67(d, J=3.0Hz, 1H),

7.60(m, 2H); ^{13}C NMR (100.5MHz, CDCl_3) δ 183.4, 167.9, 145.3, 134.2, 133.0, 132.2, 129.6, 127.0; MS (TSP) m/z 268, 279 (M+1)。

【0080】

方法7

3-アセチルイミダゾ[1,2a]ピリジン

アルミニウムクロリド (20.4 g, 153.2 mmol) を 5℃ で冷やしたジクロロメタン (150 mL) 中のイミダゾ[1,2a]ピリジン (8.9 g, 75.7 mmol) の溶液に少しずつ加えた。次いで、混合物を周囲温度に加熱し、1時間攪拌してから還流に加熱した。次に、無水酢酸 (5.1 mL, 53.9 mmol) を、30分かけてゆっくりと加え、混合物をさらに90分間還流で加熱した。混合物を冷まし、溶媒を蒸発によって除去し、氷/水を残留物に加えた。2Mの水性水酸化ナトリウム溶液を用いて水性混合物をアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を乾燥し、蒸発によって揮発性物質を除去し、褐色の油状物を得た。この油状物は、標題化合物35%からなり、残りはイミダゾ[1,2a]ピリジンであることがわかった。この混合物をさらなる精製することなく使用した; NMR: 2.57(s, 3H), 7.22(dd, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.79(d, 1H), 8.60(s, 1H), 9.52(d, 1H)。

10

【0081】

方法8

3-イミダゾ (3-ジメチルアミノプロパー2-エン-1-オイル) [1,2a]ピリジン

粗3-アセチルイミダゾ[1,2a]ピリジン (方法4; 3.3 g, 19.1 mmol) 及び DMF/DMA (40 mL) の混合物を還流で60時間加熱した。混合物を冷まし、揮発性物質を蒸発により除去し、残留物を熱ジエチルエーテルで磨砕した。固体生成物を濾過によって集め、標題化合物 (2.29 g, 収率52%) を得た。 ^1H NMR: 2.90(br s, 3H), 3.10(br s, 3H), 5.81(d, 1H), 7.09(dd, 1H), 7.42(dd, 1H), 7.65(d, 1H), 7.70(d, 1H), 8.43(s, 1H), 9.72(d, 1H); m/z : 216 [MH] $^+$ 。

20

【0082】

方法9

2-アミノ-4-(イミダゾ[1,2a]ピリド-3-イル)ピリミジン

n-ブタノール (1500 mL) 及びメタノール (1000 mL) 中の3-(3-ジメチルアミノプロパー2-エン-1-オイル)イミダゾ[1,2a]ピリジン (方法5; 20 g, 0.093 mol)、ナトリウムメトキシド (20.1 g, 0.372 mol) 及び塩酸グアニジン (22.09 g, 0.233 mol) の混合物を還流で60時間加熱した。得られた溶液を不溶性物質からデカントし、揮発性物質を蒸発させて除去し、ジクロロメタン/メタノール (97:3) で溶出するクロマトグラフィにより残留物を精製し、標題化合物 (13 g, 収率67%) を得た。NMR: 6.78(s, 1H), 7.15-7.05(m, 2H), 7.45(dd, 2H), 7.70(d, 1H), 8.20(d, 1H), 8.50(s, 1H), 10.15(d, 1H); m/z : 212 [MH] $^+$ 。

30

【0083】

方法10

2-ヒドロキシ-4-(イミダゾ[1,2a]ピリド-3-イル)ピリミジン

水 (100 mL) 中の硝酸ナトリウム (11.04 g, 0.16 mol) の溶液を、60℃の70%酢酸 (330 mL) 中の2-アミノ-4-(イミダゾ[1,2a]ピリド-3-イル)ピリミジン (方法6; 11.27 g, 0.053 mol) の溶液に加えた。混合物を60℃で3時間加熱し、冷まし、5Mの水性水酸化ナトリウム溶液で中和し、得られた沈澱を濾過によって集め、冷水で急速に洗浄し、50℃の真空オーブン中で乾燥し、標題化合物 (9.95 g, 収率89%) を得た。NMR: 6.98(d, 1H), 7.12(dd, 1H), 7.55(dd, 1H), 7.80(d, 1H), 7.82(d, 1H), 8.70(s, 1H); m/z : 213 [MH] $^+$ 。

40

【0084】

方法11

2-クロロ-4-(イミダゾ[1,2a]ピリド-3-イル)ピリミジン

塩化ホスホリル (200 mL) 及び五塩化リン (11 g, 53%) 中の2-ヒドロキシ-

50

4-（イミダゾ[1,2-a]ピリド-3-イル）ピリミジン（方法7；9.92 g，46%）の懸濁液を窒素下、還流で24時間加熱した。過剰の塩化ホスホリルを蒸発させて除去し、氷水を加え、混合物を2Mの水性水酸化ナトリウム溶液で中和した。水性混合物を酢酸エチルで抽出し、乾燥させて蒸発し、標題化合物（7.42 g，収率69%）を得た。
NMR: 7.15(dd, 1H), 7.59(dd, 1H), 7.80(d, 1H), 8.05(d, 1H), 8.64(d, 1H), 8.79(s, 1H), 9.72(d, 1H); m/z: 231 [MH]⁺。

【0085】

方法12

4-イミダゾ[1,2-a]ピリド-3-イル)-2-メチルチオピリミジン

3-（3-ジメチルアミノプロパー-2-エン-1-オイル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン（方法5；0.90 g，4.2 mmol）チオ尿素（0.32 g，4.2 mmol）及びナトリウムメトキシド（0.34 g，6.3 mmol）の混合物をN-ブタノール（10 mL）中、85℃で2時間加熱した。混合物を30℃に冷まし、ヨウ化メチル（0.6 mL，9.6 mmol）を滴加し、さらに3時間攪拌を続けた。揮発性物質を蒸発させて除去し、酢酸エチル／メタノールで溶出するクロマトグラフィ（100：0～97：3に極性を高めた）によって残留物を精製し、標題化合物（0.94 g，収率93%）を得た。NMR: 2.61(s, 3H), 7.22(dd, 1H), 7.54(dd, 1H), 7.72(d, 1H), 7.77(d, 1H), 8.56(d, 1H), 8.66(s, 1H), 9.83(d, 1H); m/z: 243 [MH]⁺。

【0086】

医薬処方物

本発明の一態様によれば、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3と関係する容態の治療及び／又は予防に使用するための式Iの化合物を遊離塩基又はその医薬上許容しうる塩として含んでなる医薬処方物が提供される。

【0087】

組成物は、経口投与に適した形態では、例えば錠剤、丸剤、シロップ剤、散剤、顆粒剤又はカプセル剤として、非経口注射（静脈内、皮下、筋内、血管内又は注入を含む）では滅菌溶液、懸濁液又は乳剤として、局所投与では、軟膏、貼付剤又はクリームとして又は直腸投与では坐剤であることができる。一般に、上記組成物は、慣用の賦形剤、医薬希釈剤又は不活性担体を用いて慣用の方法で製造することができる。ヒトを含む哺乳動物の治療における式Iの化合物の適切な日用量は、経口投与で約0.01～250 mg/Kg体重であり、そして非経口投与で約0.001～250 mg/Kg体重である。活性成分の典型的な日用量は、広範囲の中で変化し、種々の因子、例えば関連する適応症、投与経路、年齢、体重及び患者の性に左右され、医師によって決定することができる。

【0088】

以下は、哺乳動物の治療及び／又は予防に使用するための式Iの化合物を、その遊離塩基又は医薬上許容しうる塩（以下では、化合物X）として含有してなる代表的な医薬剤形を説明する。

【0089】

(a): 錠剤

	<u>mg / 錠剤</u>
化合物X	100
ラクトースPh.Eur	182.75
クロスカルメロースナトリウム	12.0
トウモロコシデンプンペースト (5% w/v ペースト)	2.25
ステアリン酸マグネシウム	3.0

【0090】

(b): カプセル剤

	<u>mg / カプセル剤</u>
化合物X	10
ラクトースPh.Eur	488.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5

【0091】

(c): 注射剤	(50mg/ml)
化合物 X	5.0% w/v
1 M水酸化ナトリウム溶液	15.0% v/v
0.1 M塩酸	(pH 7.6 に調整)
ポリエチレングリコール 400	4.5% w/v
注射用水	100% まで

上記処方物は、医薬分野でよく知られている慣用の方法によって得ることができる。

【0092】

医学的用途

驚くべきことに、遊離塩基又はその医薬上許容しうる塩として本発明に定義された化合物は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 (GSK3) を阻害することによく適していることが見出された。従って、本発明の化合物は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 の活性と関係する状態の治療及び／又は予防において有用であることが期待される、すなわち、その化合物は、このような治療及び／又は予防を必要とするヒトを含めた哺乳動物においてGSK3の阻害作用を得るために使用することができる。GSK3は、中枢及び末梢神経系及び他の組織において高度に発現される。したがって、本発明の化合物は、中枢及び末梢神経系においてグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 と関係する容態の治療及び／又は予防に適していることが期待される。特に、このような本発明の化合物は、具体的には、痴呆、アルツハイマー病、パーキンソン病、パーキンソンタイプの前頭側頭型痴呆、グアムのパーキンソン痴呆複合、HIV痴呆、神経原線維もつれの病理に伴う疾患、筋萎縮性側索硬化症、大脳皮質基底核変性症、拳闘家痴呆、ダウン症候群、ハンチントン病、脳炎後のパーキンソン症候群、進行性核上性麻痺、ピック病、ニーマン-ピック病、卒中、頭部外傷及び他の慢性神経変性疾患、双極性障害、情動障害、うつ病、精神分裂症、認知障害、I型及びII型糖尿病並びに糖尿病性神経障害、頭髮喪失及び避妊療法に関連する容態の治療及び／又は予防に適していると期待される。

【0093】

特定の疾患の治療又は予防的治療に必要な用量は、治療する患者、投与経路及び治療する病気のひどさに応じて必然的に変化する。

【0094】

また、本発明は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 と関係する容態の予防及び／又は治療する医薬の製造における上記定義された式 I の化合物の使用に関する。

【0095】

本願明細書において、異なる具体的な指示がなければ、用語「療法」には、治療と同様に「予防」が含まれる。それに伴って用語「治療上」及び「治療として」を解釈しなければならない。

【0096】

また、本発明は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 が関係する容態にかかっている又は危険な容態にある患者において上記定義された式 I の化合物の治療上有効な量を患者に投与することからなるグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 と関係する容態を治療及び／又は予防する方法を提供する。

【0097】

非医学的用途

式 I の化合物は、その遊離塩基又は医薬上許容しうる塩として、治療医薬品における使用に加えて、また、新しい治療剤を調査する一部として、実験動物、例えばネコ、イヌ、ウサギ、サル、ラット及びマウスにおいてGSK3関連の活性のインヒビターの効果を評価するためin vitro 及び in vivo試験系の開発及び標準化における薬理学的手段として有用である。

【0098】

シンチレーション近接GSK3βアッセイにおけるATP競合の薬理学測定

10

20

30

40

50

G S K 3 β シンチレーション近接アッセイ

透明な底部のマイクロタイタープレート (Wallac, Finland) 中で、10種の濃度のインヒビターを用いて、競合実験を全く同一に実施した。ビオチン標識ペプチド基質、ビオチン-Ala-Ala-Glu-Glu-Leu-Asp-Ser-Arg-Ala-Gly-Ser(PO_3H_2)-Pro-Gln-Leu (Astra Zeneca, Lund) を1mUの組換え型ヒトG S K 3 β (Dundee University, UK)、12mMモルホリンプロパンスルホン酸(MOPS)、pH7.0、0.3mMのEDTA、0.01%の β メルカプトエタノール、0.004%のBrij 35 (天然デタージェント)、0.5%のグリセロール及び0.5 μg のBSA/25 μl を含有するアッセイ緩衝剤中に1 μm の最終濃度で加えた。0.04 μCi [γ - ^{33}P]ATP (Amersham, UK) 及び1 μm の最終濃度の非標識化ATP及び25 μl のアッセイ体積を添加して反応を開始した。室温で20分間インキュベーションした後、5mMのEDTA、50 μm のAT、0.1%のTriton X-100及びストレプトアビジンでコーティングされたシンチレーション近接アッセイ (SPA) ビーズ (Amersham, UK) 0.25mg含有する25 μl 停止液を添加して各反応を終了させた。6時間後、液体シンチレーションカウンタ(1450 MicroBeta Trilux, Waflac)で放射活性を測定した。GraphPad Prism, USA.を用いて非線形回帰により阻害曲線を分析した。種々の化合物の阻害定数 (K_i) を算出するために用いたG S K 3 β についてのATPの K_m 値は、20 μm であった。

10

【0099】

以下の略語を用いた：

MOPS	モルホリンプロパンスルホン酸	20
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
BSA	ウシ血清アルブミン	
ATP	アデノシン三リン酸	
SPA	シンチレーション近接アッセイ	
GSK3	グリコーゲンシンターゼキナーゼ3	

【0100】

結果

本発明の化合物について典型的な K_i 値は、約0.001～約10,000nM、好ましくは、約0.001～約1000nM、特に好ましくは約0.001nM～約500nMの範囲である。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 15/16	(2006.01)	A 6 1 P 15/16	
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 1
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

- (72)発明者 ステファン・ベルイ
スウェーデン国エスー１５１ ８５セーデルテイエ, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・
セーデルテイエ
- (72)発明者 スヴェン・ヘルベルイ
スウェーデン国エスー１５１ ８５セーデルテイエ, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・
セーデルテイエ

審査官 小柳 正之

- (56)参考文献 特表２００３－５０７４７８（ＪＰ，Ａ）
特表２００４－５２２７７７（ＪＰ，Ａ）

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B名)
C07D 471/04
A61K 31/33-33/44
CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)