

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-527908

(P2007-527908A)

(43) 公表日 平成19年10月4日(2007.10.4)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 8 K	4 C O 6 5
A61K 31/437 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 8 Q	4 C O 8 6
A61P 31/00 (2006.01)	C O 7 D 471/04 C S P	4 H O 3 9
A61P 33/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A61P 33/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 55 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-502926 (P2007-502926)	(71) 出願人	501345323
(86) (22) 出願日	平成17年3月8日 (2005.3.8)		ザ ユニバーシティ オブ ノース カロ
(85) 翻訳文提出日	平成18年8月31日 (2006.8.31)		ライナ アット チャペル ヒル
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/007566		THE UNIVERSITY OF N
(87) 国際公開番号	W02005/086808		ORTH CAROLINA AT CH
(87) 国際公開日	平成17年9月22日 (2005.9.22)		APEL HILL
(31) 優先権主張番号	60/551,091		アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2
(32) 優先日	平成16年3月8日 (2004.3.8)		7599-4105, チャペル ヒル,
(33) 優先権主張国	米国 (US)		キャンパス ボックス 4105, バ
			イナム ホール 308
			308 Bynum Hall, Camp
			us Box 4105, Chapel
			Hill, North Carolina
			27599-4105, United
			States of America
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗原虫薬としての新規ジカチオン性イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、及び5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

(57) 【要約】

ローデシアトリパノソーマ、及び熱帯熱マラリア原虫などの原虫病原体からの感染を含む、微生物感染症の治療方法であって、それを必要とする患者に、有効量のジカチオン性イミダゾピリジン化合物、又はジカチオン性テトラヒドロ-イミダゾピリジン化合物を投与する、前記方法。ジカチオン性イミダゾピリジン、及びジカチオン性テトラヒドロ-イミダゾピリジンの合成方法、及び新規ジカチオン性イミダゾピリジン、及びジカチオン性テトラヒドロ-イミダゾピリジン化合物自体。

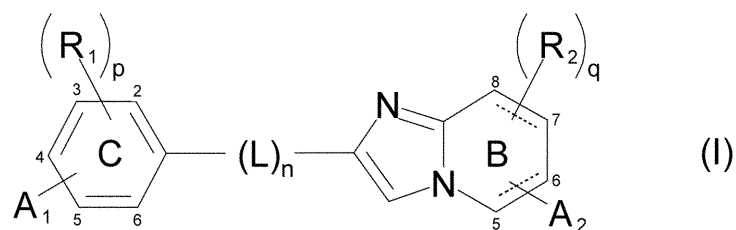
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、及びその医薬として許容し得る塩：

【化 1】



10

(式中、

n は、0 ～ 1 の整数であり；

p は、0 ～ 4 の整数であり；

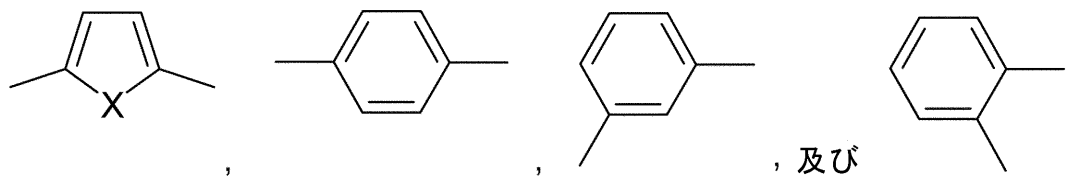
q は、0 ～ 3 の整数であり；

R_1 と R_2 は、それぞれ独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、アリールオキシル、及びアラルキルオキシルからなる群から選択され；

20

L は、下記からなる群から選択され；

【化 2】



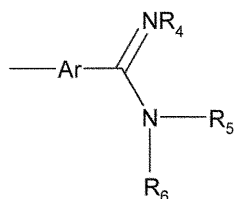
30

(式中、X は、O、S、及び NR_3 からなる群から選択され、かつ R_3 は、H、アルキル、置換アルキル、及びアルコキシルからなる群から選択される。)；

B は、飽和環構造、部分的飽和環構造、及び不飽和環構造からなる群から選択され、

 A_1 、及び A_2 は、それぞれ独立に、下記構造を有する：

【化 3】



40

(式中、

Ar は、アリール基、及び置換アリール基からなる群から選択され、かつ存在してもしなくてもよく；

R_4 、 R_5 、及び R_6 は、それぞれ独立に、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキ

50

ル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択されるか、又は

R_4 、及び R_5 は、共に、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキル、ヒドロキシアルキル、又はアルキレンを表す。)。)。)

【請求項 2】

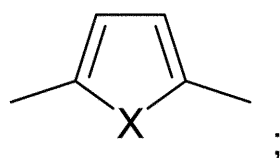
請求項 1 記載の化合物であって、式中：

n は、1 であり；

L は、下記構造を有し；

10

【化 4】

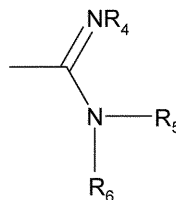


X は、 O であり；かつ

A_1 、及び A_2 の各々が、下記構造を含み；

20

【化 5】



30

A_1 は、環 C の 4 一位に存在し、かつ A_2 は、環 B の 6 一位に存在する、前記化合物。

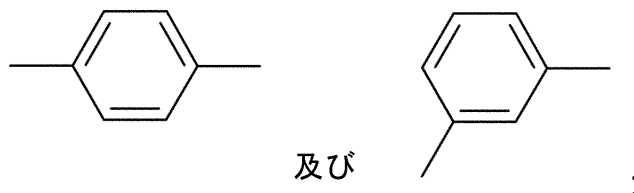
【請求項 3】

請求項 1 記載の化合物であって、式中：

n は、1 であり；

L は、下記からなる群から選択され；

【化 6】

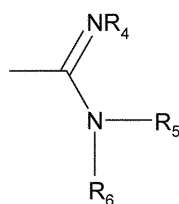


40

X は、 O であり；かつ

A_1 、及び A_2 の各々が、下記構造を含み；

【化 7】



10

A₁ は、環 C の 4 - 位に存在し、かつ A₂ は、環 B の 6 - 位に存在する、前記化合物。

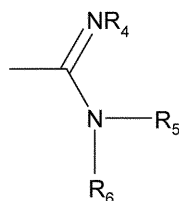
【請求項 4】

請求項 1 記載の化合物であって、式中：

n は、0 であり；

A₁ は、環 C の 4 - 位に存在し、かつ

【化 8】



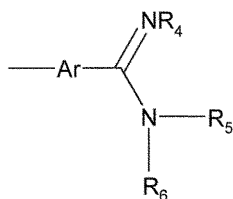
20

を含み；かつ

A₂ は、環 B の 6 - 位に存在し、かつ

【化 9】

30



を含む、前記化合物。

【請求項 5】

40

前記化合物が、下記からなる群から選択された化合物、又はその医薬として許容し得る塩である、請求項 1 記載の化合物：

N-ヒドロキシ-2-{5-[4-(N-ヒドロキシアミジノ)-フェニル]-フラン-2-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；

N-メトキシ-2-{5-[4-(N-メトキシアミジノ)-フェニル]-フラン-2-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；

2-[5-(4-アミジノフェニル)-フラン-2-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；

2-[5-(4-アミジノフェニル)-フラン-2-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；

50

N-ヒドロキシ-2-{5-[4-(N-ヒドロキシアミジノ)-フェニル]-フラン-2-イル}-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；
 2-[5-(4-アミジノフェニル)-フラン-2-イル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；
 N-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；
 N-メトキシ-2-[4'-(N-メトキシアミジノ)-ビフェニル-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；
 2-(4'-アミジノビフェニル-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；
 2-(4'-アミジノビフェニル-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；
 N-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-3-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；
 2-(4'-アミジノビフェニル-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；
 2-(4'-アミジノビフェニル-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；
 N-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-3-イル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；
 2-(4'-アミジノビフェニル-3-イル)-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；
 2,6-ビス[4-(N-ヒドロキシアミジノ-フェニル)]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン； 2,6-ビス[4-アミジノフェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン；
 2,6-ビス[アミジノフェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン；
 2,6-ビス[4-(N-ヒドロキシアミジノ-フェニル)]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン；
 及び
 2,6-ビス[4-アミジノフェニル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン。

10

20

30

40

【請求項 6】

請求項 1 記載の化合物の医薬として許容し得る塩。

【請求項 7】

塩酸塩、及び酢酸塩からなる群から選択された、請求項 6 記載の医薬として許容し得る塩。

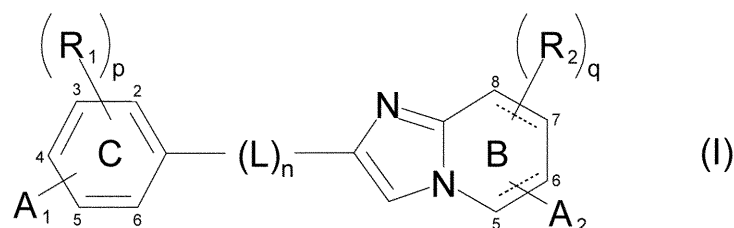
【請求項 8】

- (a) 請求項 1 記載の化合物；及び
 (b) 医薬として許容し得る担体
 を含む、医薬製剤。

【請求項 9】

微生物感染症の治療方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式 (I) の化合物、又はその医薬として許容し得る塩を投与することを含む、前記方法：

【化 10】



(式中、

50

n は、0 ～ 1 の整数であり；

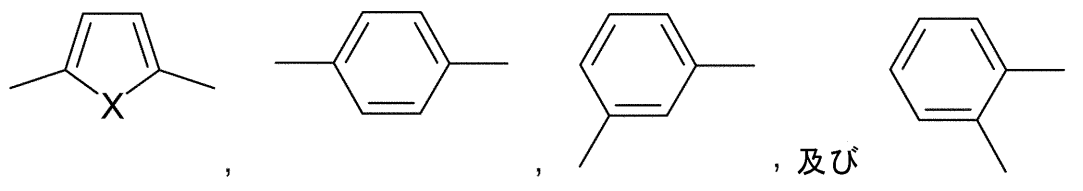
p は、0 ～ 4 の整数であり；

q は、0 ～ 3 の整数であり；

R₁ と R₂ は、それぞれ独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、アリールオキシル、及びアラルキルオキシルからなる群から選択され；

L は、下記からなる群から選択され：

【化 1 1】



10

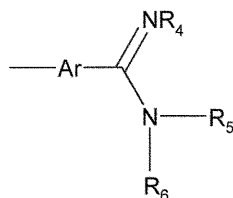
(式中、X は、O、S、及び N R₃ からなる群から選択され、かつ R₃ は、H、アルキル、置換アルキル、及びアルコキシルからなる群から選択される。)；

B は、飽和環構造、部分的飽和環構造、及び不飽和間構造からなる群から選択され、

A₁、及び A₂ は、それぞれ独立に、下記構造を有する：

20

【化 1 2】



30

(式中、

Ar は、アリール基、及び置換アリール基からなる群から選択され、かつ存在してもしなくてもよく；

R₄、R₅、及び R₆ は、それぞれ独立に、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択されるか；又は

R₄、及び R₅ は、共に、C₂ ～ C₁₀ アルキル、ヒドロキシアルキル、又はアルキレンを表す。)))。

40

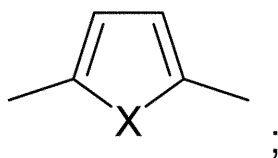
【請求項 1 0】

請求項 9 記載の方法であって、前記化合物の式中：

n は、1 であり；

L は、下記構造を有し；

【化 1 3】

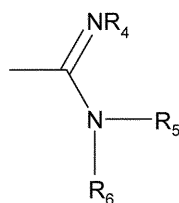


X は、O であり；かつ

A₁、及び A₂ の各々が、下記構造を含み；

10

【化 1 4】



20

A₁ は、環 C の 4 ー位に存在し、かつ A₂ は、環 B の 6 ー位に存在する、前記方法。

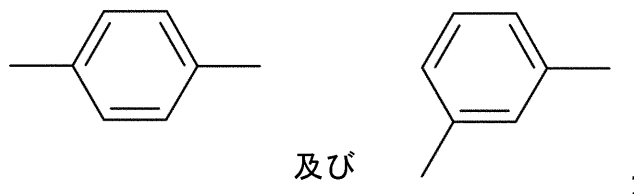
【請求項 1 1】

請求項 9 記載の方法であって、前記化合物の式中：

n は、1 であり；

L は、下記からなる群から選択され；

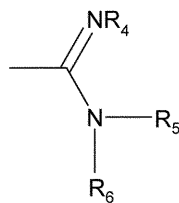
【化 1 5】



30

A₁、及び A₂ の各々が、下記構造を含み；

【化 1 6】



40

A₁ は、環 C の 4 ー位に存在し、かつ A₂ は、環 B の 6 ー位に存在するものである、前記方法。

【請求項 1 2】

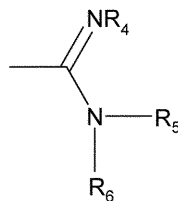
請求項 9 記載の方法であって、前記化合物の式中：

n は、0 であり、

50

A₁ は、環 C の 4 - 位に存在し、かつ

【化 1 7】

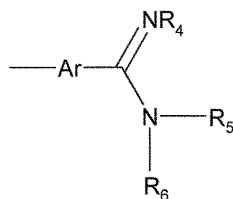


10

を含み；かつ

A₂ は、環 B の 6 - 位に存在し、かつ

【化 1 8】



20

を含む、前記方法。

【請求項 1 3】

式 (I) の化合物が、下記からなる群から選択された化合物、又はその医薬として許容し得る塩である、請求項 9 記載の方法：

N-ヒドロキシ-2-{5-[4-(N-ヒドロキシアミジノ)-フェニル]-フラン-2-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；

30

N-メトキシ-2-{5-[4-(N-メトキシアミジノ)-フェニル]-フラン-2-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；

2-[5-(4-アミジノフェニル)-フラン-2-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；

2-[5-(4-アミジノフェニル)-フラン-2-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；

N-ヒドロキシ-2-{5-[4-(N-ヒドロキシアミジノ)-フェニル]-フラン-2-イル}-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；

2-[5-(4-アミジノフェニル)-フラン-2-イル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；

40

N-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；

N-メトキシ-2-[4'-(N-メトキシアミジノ)-ビフェニル-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；

2-(4'-アミジノビフェニル-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；

2-(4'-アミジノビフェニル-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；

N-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-3-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；

2-(4'-アミジノビフェニル-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-

50

カルボキサミジン；

2-(4'-アミジノビフェニル-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；

N-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-3-イル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；

2-(4'-アミジノビフェニル-3-イル)-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン；

2,6-ビス[4-(N-ヒドロキシアミジノ-フェニル)]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン； 2,6-ビス[4-アミジノフェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン；

2,6-ビス[アミジノフェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン；

2,6-ビス[4-(N-ヒドロキシアミジノ-フェニル)]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン；

及び

2,6-ビス[4-アミジノフェニル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン。

10

【請求項 14】

前記微生物感染症が、ローデシアトリパノソーマ感染、及び熱帯熱マラリア原虫感染のうちのいずれかから選択されたものである、請求項 9 記載の方法。

【請求項 15】

前記式 I の化合物が、医薬として許容し得る塩の形態で投与される、請求項 9 記載の方法。

【請求項 16】

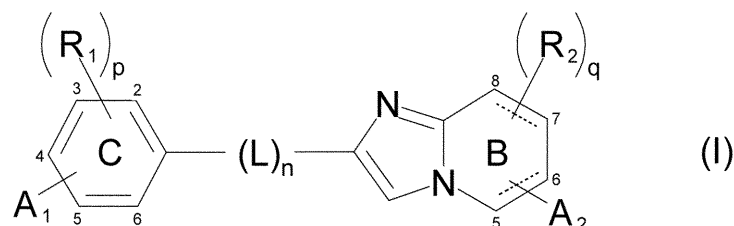
前記医薬として許容し得る塩が、塩酸塩、及び酢酸塩からなる群から選択されたものである、請求項 15 記載の方法。

20

【請求項 17】

下記式 (I) の化合物、又はその医薬として許容し得る塩の製造方法であって：

【化 19】



30

(式中、

n は、0 ～ 1 の整数であり；

p は、0 ～ 4 の整数であり；

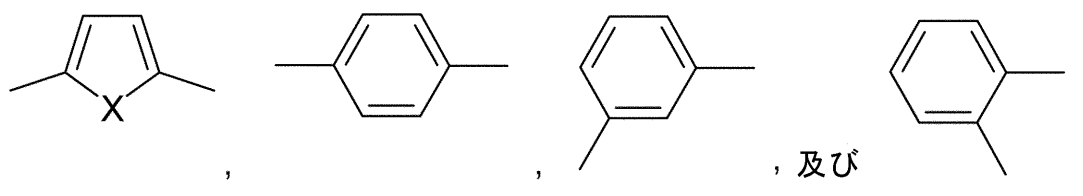
q は、0 ～ 3 の整数であり；

R₁ と R₂ は、それぞれ独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、アリールオキシル、及びアラルキルオキシルからなる群から選択され；

40

L は、下記からなる群から選択され：

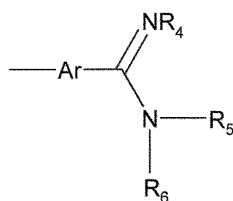
【化 2 0】



(式中、Xは、O、S、及び NR_3 からなる群から選択され、かつ R_3 は、H、アルキル、置換アルキル、及びアルコキシルからなる群から選択される。)；

Bは、飽和環構造、部分的飽和環構造、及び不飽和環構造からなる群から選択され、 A_1 、及び A_2 は、それぞれ独立に、下記構造を有する：

【化 2 1】



20

(式中、

Arは、アリール基、及び置換アリール基からなる群から選択され、かつ存在してもしなくてもよく；

R_4 、 R_5 、及び R_6 は、それぞれ独立に、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択されるか；又は

30

R_4 、及び R_5 は、共に、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、ヒドロキシアルキル、又はアルキレンを表す。)；

下記工程を含む、前記方法：

(a) アリール-置換アルキルケトンハライドをアミノピリジンと反応させて、アリール-置換イミダゾ[1,2-a]ピリジンを形成する工程；

(b) 塩基の存在下で、該アリール-置換イミダゾ[1,2-a]ピリジンと第一触媒とを混合して、第一反応混合物を形成する工程；

(c) シアノフェニル-ボロン酸を該第一反応混合物に加えて、該アリール-置換イミダゾ[1,2-a]ピリジンのシアノフェニル誘導体を形成する工程；

40

(d) アルカリ金属アルコキシドと還元剤とを混合して、第二反応混合物を形成する工程；及び

(e) 該第二反応混合物を該アリール-置換イミダゾ[1,2-a]ピリジンのシアノフェニル誘導体に加えて、式(I)のイミダゾ[1,2-a]ピリジンビス-アミドキシムを形成する工程。

【請求項 18】

前記アリール-置換アルキルケトンハライドが、2-ブロモ-1-(5-ブロモ-フラン-2-イル)-エタノン、3-ブロモフェナシルブロミド、4-ブロモフェナシルブロミド、及び4-シアノフェナシルブロミドからなる群から選択されたものである、請求項17記載の方法。

50

【請求項 19】

前記アミノ-ピリジンが、アミノ-シアノピリジン、アルキル化アミノ-シアノピリジン、及びアミノ-ハロピリジンからなる群から選択されたものである、請求項 17 記載の方法。

【請求項 20】

前記アミノ-シアノピリジンが、6-アミノ-3-シアノピリジンである、請求項 19 記載の方法。

【請求項 21】

前記アルキル化アミノ-シアノピリジンが、6-アミノ-5-メチル-3-シアノピリジンである、請求項 19 記載の方法。

10

【請求項 22】

前記アミノ-ハロピリジンが、2-アミノ-5-ブロモピリジン、及び2-アミノ-5-ブロモ-3-メチルピリジンからなる群から選択されたものである、請求項 19 記載の方法。

【請求項 23】

前記第一触媒が、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムである、請求項 17 記載の方法。

【請求項 24】

前記塩基が、炭酸塩である、請求項 17 記載の方法。

【請求項 25】

前記シアノフェニル-ボロン酸が、4-シアノフェニルボロン酸、及び3-シアノフェニルボロン酸からなる群から選択されたものである、請求項 17 記載の方法。

20

【請求項 26】

前記アルカリ金属アルコキシドが、カリウム-t-ブトキシドである、請求項 17 記載の方法。

【請求項 27】

前記還元剤が、ヒドロキシルアミン塩酸塩である、請求項 17 記載の方法。

【請求項 28】

前記イミダゾ[1,2-a]ピリジン ビス-アミドキシムをアルキル化剤と反応させて、式 (I) のイミダゾ[1,2-a]ピリジン ビス-0-アルキルアミドキシムを形成する工程を含む、請求項 17 記載の方法。

30

【請求項 29】

前記アルキル化剤が、硫酸ジアルキルである、請求項 28 記載の方法。

【請求項 30】

下記工程を含む、請求項 17 記載の方法：

- (a) 第一プロトン性溶媒中で、前記イミダゾ[1,2-a]ピリジン ビス-アミドキシムをアシル化剤と反応させて、アシル化生成物を形成する工程；
- (b) 第二触媒を第二プロトン性溶媒中の該アシル化生成物に加えて、第三反応混合物を形成する工程；及び
- (c) 圧力下で、一定期間、該第三反応混合物を水素に暴露して、
 - (i) 式 (I) の飽和イミダゾ[1,2-a]ピリジン ジアミジン；及び
 - (i i) 式 (I) の不飽和イミダゾ[1,2-a]ピリジン ジアミジン
 のうちのいずれかを形成する工程。

40

【請求項 31】

前記アシル化剤が、無水酢酸である、請求項 30 記載の方法。

【請求項 32】

該第二触媒が、パラジウム炭素触媒である、請求項 30 記載の方法。

【請求項 33】

前記第一プロトン性溶媒が、酢酸である、請求項 30 記載の方法。

【請求項 34】

前記第二プロトン性溶媒が、酢酸、及びアルキルアルコールからなる群から選択された

50

ものである、請求項 30 記載の方法。

【請求項 35】

前記第三反応混合物を、アルキルアルコールとアルキルエステルとの混合物中、圧力下で一定期間、水素に暴露して、式 (I) の不飽和イミダゾ[1,2-a]ピリジン ジアミジンを形成する工程を含む、請求項 30 記載の方法。

【請求項 36】

前記アルキルエステルが、酢酸エチルである、請求項 35 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

(関連出願の相互参照)

本出願は、2004年3月8日に出願された米国仮特許出願番号60/551,091号に対して優先権を主張する。該出願の開示は、全体として引用により本明細書中に取り込まれている。

【0002】

(技術分野)

本明細書に開示される主題は、新規ジカチオン性化合物を用いる微生物感染症の抑制方法、新規ジカチオン性化合物の合成方法、及び新規ジカチオン性化合物自体に関するものである。特に、本明細書に開示される主題は、ジカチオン性イミダゾピリジン、及びジカチオン性テトラヒドロ-イミダゾピリジンを用いた、微生物感染症の抑制方法、ジカチオン性イミダゾピリジン、及びジカチオン性テトラヒドロ-イミダゾピリジンの合成方法、及び新規ジカチオン性イミダゾピリジン、及びジカチオン性テトラヒドロ-イミダゾピリジン化合物自体に関するものである。

20

【0003】

略語

δ	= 化学シフト
Ac	= アセチル
AcO	= アセトキシル
AcOH	= 酢酸
Ac ₂ O	= 無水酢酸
Am	= アミジン
AmOH	= アミドキシム
Bu	= ブチル
°C	= 摂氏温度
calcd	= 計算された
cm	= センチメートル
CS ₂ CO ₃	= 炭酸セシウム
dec	= 分解点
DIBAL	= 水素化ジイソブチルアルミニウム
DMF	= ジメチルホルムアミド
DMSO	= ジメチルスルホキシド
D ₂ O	= 酸化重水素
EtOAc	= 酢酸エチル
EtOH	= エタノール
g	= グラム
h	= 時間
HAT	= ヒトアフリカトリパノソーマ症
HCl	= 塩化水素
HPLC	= 高速液体クロマトグラフィー
H ₂	= ヘルツ
ip	= 腹腔内

30

40

50

k g	= キログラム	
K O - t - B u	= カリウム t e r t - ブトキシド	
L . d .	= レーシュマニアドノヴァニ	
M	= モル	
M e	= メチル	
M e O	= メトキシ	
M H z	= メガヘルツ	
m L	= ミリリットル	
mm	= ミリメートル	
m M	= ミリモル	10
m . p .	= 融点	
M S	= 質量分析	
N a ₂ C O ₃	= 炭酸ナトリウム	
N a ₂ S O ₄	= 硫酸ナトリウム	
N B S	= N - ブロモスクシンイミド	
N H ₂ O H · H C l	= 塩酸ヒドロキシルアミン	
N M R	= 核磁気共鳴	
p	= パラ	
P d - C	= 10 % パラジウム炭素	
P d (P P h ₃) ₄	= テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム	20
P . f .	= 熱帯熱マラリア原虫	
p o	= 経口	
p s i	= ポンド / 平方インチ	
s p p .	= 種	
T . b . r .	= ローデシアトリパノソーマブルセイ	
T . c r u z i	= トリパノソーマクルージ	
T H F	= テトラヒドロフラン	
T L C	= 薄層クロマトグラフィー	
T M S	= トリメチルシリル	
U V	= 紫外線	30

【背景技術】

【0004】

(背景)

免疫不全症の人々における微生物感染症（例えば、ミコバクテリア、真菌、及び原虫の感染症）の発生率は、過去数年に渡って著しく増加している。特に、ヒト免疫不全ウイルス (H I V) に感染した患者において、多くの場合、カンジダ種、特にカンジダアルビカンズが、重大な病原体である。他の病原体であるニューモシスティスカリニは、A I D S 患者の主な死因の1つと考えられている肺炎 (PCP) の形態を引き起こす。

さらに、6000万以上の人々の脅威として、ヒトアフリカトリパノソーマ症 (H A T) が再び現れている。現在の推定値では、350,000～450,000人が、H A T 40
に感染している。重症となり、かつ生死にかかわる他の微生物感染症は、プラスモジウム spp.、ヒト型結核菌、アスペルギルス属 spp.、クリプトスポリジウム パルブム (Cryptosporidium parvum)、ランブル鞭毛虫、トキソプラズマ、フザリウムウム ソラニ (Fusarium solani)、及びクリプトコックス ネオフォルマンズにより生じる。

【0005】

1930年代から、ジカチオン性分子の抗菌特性が研究されている。通常、この種の化合物は、カチオン性部位としてアミジン基を利用しており、かつトリパノソーマ属 spp.、プラスモジウム spp.、クリプトスポリジウム パルブム、ランブル鞭毛虫、リーシュマニア属 spp.、ニューモシスティスカリニ、トキソプラズマ、カンジダ アルビカンズ、アスペルギルス属 spp.、及びクリプトコックス ネオフォルマンズを含む多くの病原体 50

に対するこれらの活性が、報告されている。例えば、King, H.らの論文, Ann. Trop. Med. Parasitol., 32, 177-192 (1938); Blagburn, B. L.らの論文, Antimicrob. Agents Chemother., 35, 1520-1523 (1991); Bell, C. A.らの論文, Antimicrob. Agents Chemother., 35, 1099-1107 (1991); Bell, C. A.らの論文, Antimicrob. Agents Chemother., 34, 1381-1386 (1990); Kirk, R.らの論文, Ann. Trop. Med. Parasitol., 34, 181-197 (1940); Fulton, J. D., Ann. Trop. Med. Parasitol., 34, 53-66 (1940); Ivady, V. G.らの論文, Monatschr. Kinderheilkd., 106, 10-14 (1958); Boykin, D. W.らの論文, J. Med. Chem., 38, 912-916 (1995); Boykin, D. W.らの論文, J. Med. Chem., 41, 124-129 (1998); Francesconi, I.らの論文, J. Med. Chem., 42, 2260-2265 (1999); Lindsay, D. S.らの論文, Antimicrob. Agents Chemother., 35, 1914-1916 (1991); Lourie, E. M.らの論文, Ann. Trop. Med. Parasitol., 33, 289-304 (1939); Lourie, E. M.らの論文, Ann. Trop. Med. Parasitol., 33, 305-312 (1939); Das, B. P.らの論文, J. Med. Chem., 20, 531-536 (1976); Del Poeta, M.らの論文, J. Antimicrob. Chemother., 44, 223-228 (1999); Del Poeta, M.らの論文, Antimicrob. Agents Chemother., 42, 2495-2502 (1998); Del Poeta, M.らの論文, Antimicrob. Agents Chemother., 42, 2503-2510 (1998)を参照されたい。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

芳香族ジアミジンにより、広域な抗菌活性が示されたにもかかわらず、この化学種であるペンタミジンのみが、ヒトにおいて有意な臨床用途を示している。Tidwell R. R.、及びBoykin D. W.の文献, Dicationic DNA Minor Groove Binders as Antimicrobial Agents, in Small Molecule DNA and RNA Binders: From Synthesis to Nucleic Complexes, (Demeunynck, M.; Bailly, C.、及びWilson, W. D. (eds.) Wiley-VCH, New York), Vol. 2, pp 414-460 (2003)を参照されたい。ペンタミジンは、アフリカトリパノソーマ症、アンチモニル耐性リーシュマニア症、及びP. カリニ肺炎に対して臨床的に使用されている。例えば、Apted, F.I.C., Pharmacol. Ther., 11, 391-413 (1980); Bryceson, A. D. M.らの論文, Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 79, 705-714 (1985); Hughes, W.T.らの論文, Antimicrob. Agents Chemother., 5, 289-293 (1974)を参照されたい。従って、上記で言及した代表的な病原体に対して、又は他の病原体に対して所望の抗菌活性を有するさらなる化合物のために、技術改良が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

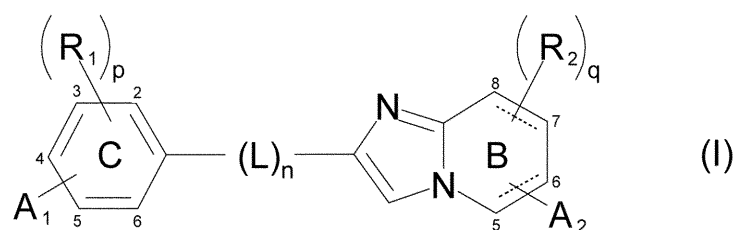
【0007】

(要旨)

幾つかの実施態様において、本明細書に開示される主題は、式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩を提供する。

【0008】

【化1】



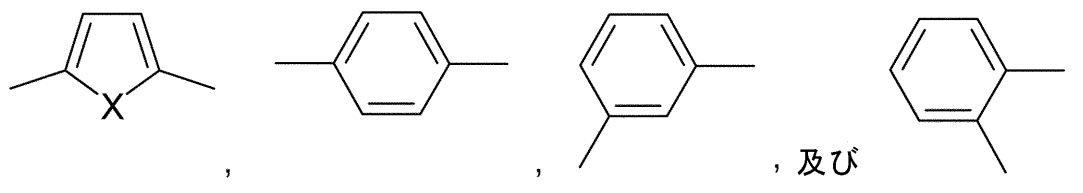
【0009】

(式中、

n は、0 ～ 1 の整数であり；
 p は、0 ～ 4 の整数であり；
 q は、0 ～ 3 の整数であり；
 L は、下記からなる群から選択され：

【0010】

【化2】



10

【0011】

(式中、X は、O、S、及び NR_3 からなる群から選択され、かつ R_3 は、H、アルキル、置換アルキル、及びアルコキシルからなる群から選択される。)；

R_1 と R_2 は、それぞれ独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、アリールオキシル、及びアラルキルオキシルからなる群から選択され、

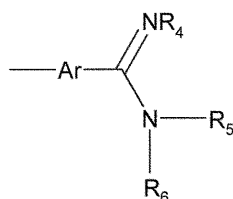
20

B は、飽和環構造、部分的飽和環構造、及び不飽和環構造からなる群から選択され、

A_1 、及び A_2 は、それぞれ独立に、下記構造を有する：

【0012】

【化3】



30

【0013】

(式中、

Ar は、アリール基、及び置換アリール基からなる群から選択され、かつ存在してもしなくてもよく、

R_4 、 R_5 、及び R_6 は、それぞれ独立に、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択されるか；又は

40

R_4 、及び R_5 は、共に、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、ヒドロキシアルキル、又はアルキレンを表す。))。

【0014】

幾つかの実施態様において、本明細書に開示される主題は、医薬として許容し得る担体中に式 (I) の化合物を含む、医薬組成物を提供する。

幾つかの実施態様において、本明細書に開示される主題は、ローデシアトリパノソーマ、及び熱帯熱マラリアなどの原虫病原体からの感染を含む微生物感染症の治療方法であっ

50

て、それを必要とする対象の前記方法を提供する。幾つかの実施態様において、該方法は、該対象に、有効量の式 (I) の化合物を投与することを含む。

【0015】

幾つかの実施態様において、本明細書に開示される主題は、先に記載した活性化合物、すなわち式 (I) の化合物の微生物感染症治療用薬剤製造への使用を提供する。

幾つかの実施態様において、本明細書に開示される主題は、式 (I) の化合物の製造方法を提供する。

【0016】

従って、本明細書に開示される主題の態様は、微生物感染症の治療に有用な化合物を提供する。本明細書に開示される主題の他の態様は、微生物感染症の治療に使用するための医薬製剤を提供する。本明細書に開示される主題の他の態様は、微生物感染症の治療方法を提供する。本明細書に開示される主題の他の態様は、微生物感染症の治療に有用な化合物の合成方法を提供する。

【0017】

本開示の主題によって全体、又は部分的に対処される、本明細書に開示される主題の特定の態様は上に述べたが、他の態様は、以下で最善に説明される添付の実施例と共に、説明を進めれば明らかになるであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

(詳細な説明)

ここで、本開示の主題を、代表的な実施態様が示される添付の実施例を参照して、以下により完全に説明する。しかし、本開示の主題は、異なる形で実施することができ、本明細書に以下に記載される実施態様に制限されるものと解釈すべきではない。むしろ、これらの実施態様は、この開示が全体的で完全であり、当業者に実施態様の範囲を完全に伝達するように提供される。

【0019】

特別に規定しない限り、本明細書に用いられるすべての技術的、及び科学的用語は、本開示の主題が属するところの分野における当業者によって通常理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記述されるすべての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献はその全体を参照して本明細書に組み込まれる。

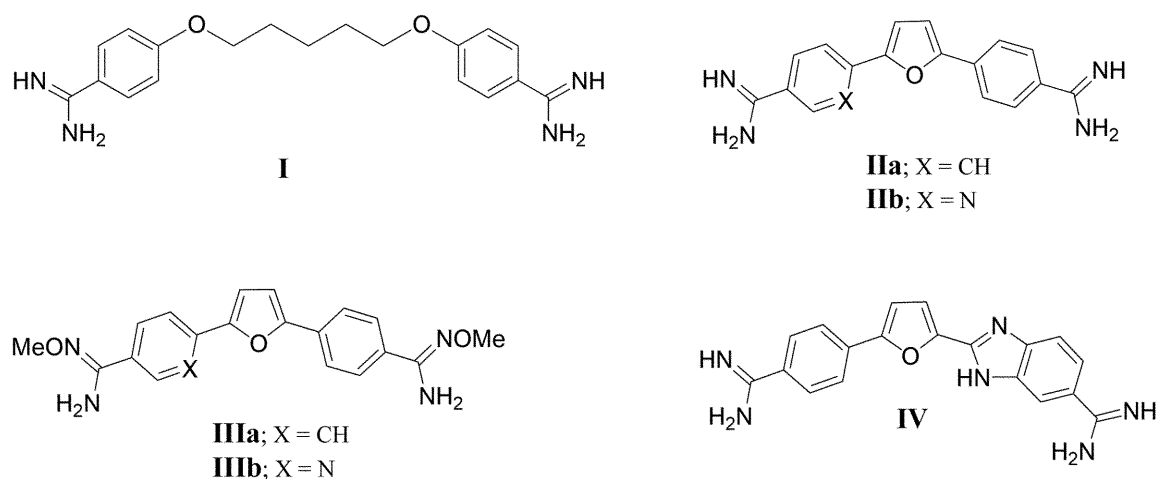
明細書、及び請求項を通じて、所与の化学式、又は名称は、すべての光学、及び立体異性体、ならびにそれらの異性体、及び混合物が存在するラセミ混合物を含む。

【0020】

ここで、スキーム 1 を参照して、2,5-ビス[4-(メトキシアミジノ)フェニル]フラン (化合物 I I I a)、フラミジン (furamidine) のプロドラッグ、[2,5-ビス(4-アミジノフェニル)フラン] (化合物 I I a) は、有効な抗トリパノソーマ化合物であり、現在、ヒトアフリカトリパノソーマ症に対する経口用薬剤として、第二相臨床試験中である。Tidwell R. R.、及び Boykin D. W. の文献、Dicationic DNA Minor Groove Binders as Antimicrobial Agents, in Small Molecule DNA and RNA Binders: From Synthesis to Nucleic Acid Complexes, (Demeunynck, M.; Bailly, C.、及び Wilson, W. D. (eds.) Wiley-VCH, New York), Vol. 2, pp 414-460 (2003) を参照されたい。近年、Ismail, M. A. らの論文, J. Med. Chem., 46, 4761-4769 (2003) で、フェニル基をピリジル基で置換することにより、フラミジンの 2,5-フェニル基の改変体を研究した (例えば、スキーム 1 の化合物 I I b、及び I I I b)。これらのアザ類似体の幾つかのプロドラッグが、インビボにおいて経口活性を示しており、これらは、それぞれのもとのフラミジンのそれよりも優れている。

【0021】

【化 4】



10

スキーム 1. 代表的な生物学的活性芳香族ジアミジン

【0022】

20

これらの生物学的活性芳香族ジアミジンは、A T 豊富部位で、D N A の副溝に結合する。Boykin, D. W.らの論文, J. Med. Chem., 38, 912-916 (1995); Boykin, D. W.らの論文, J. Med. Chem., 41, 124-129 (1998); Francesconi, I.らの論文, J. Med. Chem., 42, 2260-2265 (1999); Czarny, A.らの論文, J. Am. Chem. Soc., 117, 4716-4717 (1995); Laughton, C. A.らの論文, Biochemistry, 35, 5655-5661 (1996); Trent, J. O.らの論文, J. Med. Chem., 39, 4554-4562 (1996); Wilson, W. D.らの論文 J. Am. Chem. Soc., 120, 10310-10321 (1998)。特定のどの理論にも制限されることなく、該副溝の結合は、1 以上の D N A 依存酵素を阻害して、抗菌作用を生じる。Bailly, C.らの論文, Anti-Cancer Drug Design, 14, 47-60 (1999); Fitzgerald, D. J.らの論文, J. Biol. Chem., 274, 27128-27138 (1999); Dykstra, C. C.らの論文, Antimicrob. Agents Chemother., 38, 1890-1898 (1994)。

30

【0023】

さらに、多くの効果的な芳香族ジアミジンは、芳香族骨格の一部として、1 以上のベンゾイミダゾール単位を含む。Tidwell, R. R.らの論文, J. Med. Chem., 21, 613-23 (1978); Del Poeta M.らの論文, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 42, 2495-2502 (1998); Del Poeta M.らの論文, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 42, 2503-2509 (1998); Lombardy, R.らの論文, J. Med. Chem., 39, 1442-1462 (1996)。これらのベンゾイミダゾール類似体の 1 つである、スキーム 1 の化合物 I V が、例外的なスタック二量体配列中の D N A に結合することがわかり、新しい遺伝子調節分子開発の可能性を提案している。Wang, L.らの論文, Proc. Natl. Acad. USA, 97, 12-16 (2000); Hopkins, K.らの論文, J. Med. Chem., 41, 3872-3878 (1998); Wang, L.らの論文, Biochemistry, 40, 2511-2521 (2001); Bailly, C.らの論文, Biochemistry, 40, 9770-9779 (2001)。

40

【0024】

幾つかの実施態様において、本明細書に開示される主題は、該芳香族ジアミジン中のベンゾイミダゾール基が、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、又は5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジンで置換された化合物を提供する。特定のどの理論にも抑制されることなく、構造中の前記改変は、D N A 結合における塩基対認識を変更し、かつ異なる吸収、及び分布形状を与える可能性を提供する。

【0025】

幾つかの実施態様において、本明細書に開示される主題は、また、この系列における可

50

能なプロドラッグである、新規ジアミジノイミダゾ[1,2-a]ピリジン、及び5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン、並びに、これらの対応するN-ヒドロキシ及びN-メトキシ類似体の合成を提供する。さらに、幾つかの実施態様において、本明細書に開示される主題は、本明細書に開示される新規ジアミジノイミダゾ[1,2-a]ピリジン、及び5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン、並びに、これらの対応するN-ヒドロキシ及びN-メトキシ類似体の、ローデシアトリパノソーマブルセイ (T. b. r.)、及び熱帯熱マラリア原虫 (P. f.) に対する生物学的活性を示す。

【0026】

(I. 定義)

本明細書に用いられるように、「アルキル」という用語は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、エテニル、プロベニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、オクテニル、ブタジエニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、及びアレニル基を含む、 $C_1 \sim 20$ の線状（すなわち「直鎖状」）、分枝状、又は環状の飽和、又は少なくとも部分的、及び場合によっては全面的に不飽和の（すなわちアルケニル、及びアルキニル）炭化水素鎖を意味する。「分枝状」とは、メチル、エチル、又はプロピルのような低級アルキル基が線状アルキル鎖に結合したアルキル基を意味する。「低級アルキル」とは、1 から約8個の炭素原子、例えば1、2、3、4、5、6、7、又は8個の炭素原子を有するアルキル基（すなわち $C_1 \sim 8$ のアルキル）を意味する。「高級アルキル」とは、約10から約20個の炭素原子、例えば10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。特定の実施態様において、「アルキル」とは、特に、 $C_1 \sim 8$ の直鎖アルキルを意味する。他の実施態様において、「アルキル」とは、特に、 $C_1 \sim 8$ の分枝鎖アルキルを意味する。

【0027】

アルキル基は、同一、又は異なり得る1以上のアルキル置換基で任意に置換され得る（「置換アルキル」であり得る）。「アルキル置換基」という用語は、アルキル、置換アルキル、ハロ、アリールアミノ、アシル、ヒドロキシル、アリールオキシル、アルコキシル、アルキルチオ、アリールチオ、アラルキルオキシル、アラルキルチオ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、オキソ、及びシクロアルキルを含むが、それらに限定されない。場合によっては、アルキル鎖とともに、1以上の酸素、硫黄、あるいは置換、又は無置換の窒素原子を挿入することが可能であり、その窒素置換基は水素原子、低級アルキル（本明細書において「アルキルアミノアルキル」とも称する）、又はアリールである。

【0028】

したがって、本明細書に用いられているように、「置換アルキル」という用語は、アルキル基1以上の原子、又は官能基が、例えば、アルキル、置換アルキル、ハロゲン、アリール、置換アリール、アルコキシル、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、スルフェート、及びメルカプトを含む他の原子、又は官能基で置き換えられている、本明細書に規定されたアルキル基を含む。

【0029】

「アリール」という用語は、本明細書において、単一の芳香族環、あるいは互いに融合した、共有結合した、又はメチレンもしくはエチレン成分を含むが、それらに限定されない共通の基に結合した複数の芳香族環であり得る芳香族置換基を意味するように用いられる。共通の結合基は、ベンゾフェノンにおけるカルボニル、ジフェニルエーテルにおける酸素、ジフェニルアミンにおける窒素とすることも可能である。「アリール」という用語は、具体的には、複素環式芳香族化合物を包括する。芳香族環は、とりわけフェニル、ナフチル、ビフェニル、ジフェニルエーテル、ジフェニルアミン、及びベンゾフェノン等を含むことが可能である。特定の実施態様において、「アリール」という用語は、約5から約10個の炭素原子、例えば5、6、7、8、9、又は10個の炭素原子を含み、かつ5、又は6員環炭化水素、及び複素環式芳香族環を含む環状芳香族を意味する。

【0030】

アリール基を、同一、又は異なり得る 1 以上のアリール置換基で任意に置換すること（「置換アリール」とすること）が可能であり、「アリール置換基」は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アリールオキシル、アラルキルオキシル、カルボキシル、アシル、ハロ、ニトロ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アシルオキシル、アシルアミノ、アロイルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アリールチオ、アルキルチオ、アルキレン、及び $-NR'R''$ （ R' 、及び R'' は、それぞれ独立に、水素原子、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、及びアラルキルであり得る）を含む。

【0031】

10

したがって、本明細書に用いられているように、「置換アリール」という用語は、アリール基の 1 以上の原子、又は官能基が、例えば、アルキル、置換アルキル、ハロゲン、アリール、置換アリール、アルコキシル、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、スルフェート、及びメルカプトを含む他の原子、又は官能基で置換えられている、本明細書に規定されたアリール基を含む。

【0032】

アリール基の具体例としては、シクロペンタジエニル、フェニル、フラン、チオフェン、ピロール、ピラン、ピリジン、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピラゾール、ピラジン、トリアジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、インドール、及びカルバゾール等が挙げられるが、それらに限定されない。

20

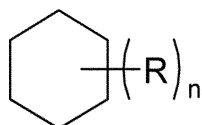
【0033】

下記式で一般に表される構造は、本明細書に規定されるように、例えば、飽和環構造、部分的飽和環構造、及び不飽和環構造を含み、置換 R 基（ただし、R 基は存在することもしないことも可能であり、存在する場合は、1 以上の R 基が、それぞれ環構造の 1 以上の利用可能な炭素原子に対して置換され得る）を含む 3 炭素、4 炭素、5 炭素、6 炭素等の脂環式、及び／又は芳香族環状化合物が挙げられるが、それらに限定されない環構造を意味する。

【0034】

【化 5】

30



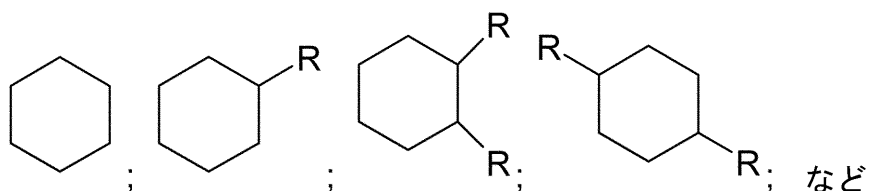
【0035】

該 R 基の存否、及び R 基の数は、整数 n の値によって決定づけられる。各 R 基は、2 つ以上存在する場合は、他の R 基上ではなく、環構造の利用可能な炭素上に対して置換される。例えば、n が 0～2 の前記構造は、下記を含む化合物群を含有するが、これらに限定されない。

40

【0036】

【化 6】



【0037】

10

環状構造における結合を表す点線は、その結合が、環内に存在することもしないことも可能であることを示している。すなわち、環状構造における結合を表す点線は、環構造が、飽和環構造、部分飽和環構造、及び不飽和環構造からなる群から選択されることを示している。

幾つかの実施態様において、本明細書に開示される主題によって示される化合物は、結合基を含む。本明細書に用いられているように、「結合基」という用語は、2つ以上の他の化学部分、特にアリール基に結合して、安定構造を形成するフラニル、フェニレン、チエニル、及びピロールラジカル等の化学部分を含む。

芳香族環、又は複素環式芳香族環の指定原子が「不在」とされる場合は、該指定原子は直接結合に置き換えられる。該結合基、又はスペーサー基、又は「A r」基が不在とされる場合は、該結合基、又はスペーサー基、又は「A r」基は、直接結合に置き換えられる。

20

【0038】

「アルキレン」とは、1から約20個の炭素原子、例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20個の炭素原子を有する直鎖、又は分枝状の二価の脂環式炭化水素基を意味する。該アルキレン基は直鎖、分枝、又は環状であり得る。該アルキレン基は、不飽和であり、かつ／又は1以上の「アルキル置換基」で任意に置換され得る。該アルキレン基とともに、1以上の酸素、硫黄あるいは置換、又は無置換の窒素原子（本明細書において「アルキルアミノアルキル」とも称する）を任意に挿入することが可能であり、その窒素置換基は先述したアルキルである。例示的なアルキレン基としては、メチレン（ $-\text{CH}_2-$ ）、エチレン（ $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ）、プロピレン（ $-(\text{CH}_2)_3-$ ）、シクロヘキシレン（ $-\text{C}_6\text{H}_{10}-$ ）、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R})-(\text{CH}_2)_r$ （式中、q、及びrの各々は、独立に、0から約20の整数、例えば0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20であり、Rは、水素原子、又は低級アルキルである。）
、メチレンジオキシ（ $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ）、及びエチレンジオキシ（ $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ ）が挙げられる。アルキレン基は、約2～約3個の炭素原子を有することが可能で、さらに6～20個の炭素を有することが可能である。

30

【0039】

40

本明細書に用いられているように、「アシル」という用語は、カルボキシル基の $-\text{OH}$ が他の置換基で置換された有機酸基（すなわち、Rが、本明細書に定められるアルキル、又はアリール基である $\text{RCO}-$ で表される）を意味する。そのように、「アシル」という用語は、具体的には、アセチルフラン、及びフェナシル基のようなアリールアシル基を含む。アシル基の具体例としては、アセチル、及びベンゾイルが挙げられる。

【0040】

「環状」、及び「シクロアルキル」とは、約3～約10個、例えば3、4、5、6、7、8、9、又は10個の炭素原子を有する非芳香族の単、又は多環式環系を意味する。該シクロアルキル基は、任意に部分的な不飽和であり得る。また、該シクロアルキル基は、本明細書に定められているアルキル置換基、オキソ、及び／又はアルキレンで任意に置換さ

50

れ得る。環状アルキル鎖とともに、1以上の酸素、硫黄、あるいは置換、又は無置換の窒素原子を任意に挿入することが可能であり、その窒素置換基は、水素原子、アルキル、置換アルキル、アリール、又は置換アリールであり、従って、複素環基が与えられる。代表的な単環シクロアルキル環としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルが挙げられる。多環式シクロアルキル環としては、アダマンチル、オクタヒドロナフチル、デカリン、カンファー、カンファン、及びノルアダマンチルが挙げられる。

【0041】

「アルコキシル」、又は「アルコキシアルキル」とは、アルキル- O 基（式中、アルキルは先述の通りである）を意味する。本明細書に用いられている「アルコキシル」という用語は、例えばメトキシル、エトキシル、プロポキシル、イソプロポキシル、ブトキシル、 t -ブトキシル、及びペントキシルを含む $\text{C}_{1\sim 20}$ の線状、分枝状、又は環状の飽和、又は不飽和オキシ炭化水素鎖を意味することが可能である。

10

【0042】

「アリールオキシル」とは、アリール- O 基（式中、アリール基は、置換アリールを含めて、先述の通りである）を意味する。本明細書に用いられる「アリールオキシル」という用語は、フェニルオキシル、又はヘキシルオキシル、及びアルキル、置換アルキル、ハロ、又はアルコキシル置換フェニルオキシルもしくはヘキシルオキシルを意味することが可能である。

【0043】

「アラルキル」とは、アリール-アルキル基（式中、アリール、及びアルキルは先述の通りであり、置換アリール、及び置換アルキルを含む）を意味する。例示的なアラルキル基としては、ベンジル、フェニルエチル、及びナフチルエチルが挙げられる。

20

「アラルキルオキシル」は、アラルキル- O -基（式中、アラルキル基は先述の通りである）を意味する。例示的なアラルキルオキシル基としては、ベンジルオキシルがある。

【0044】

「ジアルキルアミノ」とは、 $-\text{NR}_2$ 基（式中、 R 、及び R' の各々は、独立に、先述したアルキル基、及び／又は置換アルキル基である）を意味する。例示的なアルキルアミノ基としては、エチルメチルアミノ、ジメチルアミノ、及びジエチルアミノが挙げられる。

【0045】

「アルコキシカルボニル」とは、アルキル- $\text{O}-\text{CO}$ -基を意味する。例示的なアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、及び t -ブチルオキシカルボニルが挙げられる。

30

【0046】

「アリールオキシカルボニル」とは、アリール- $\text{O}-\text{CO}$ -基を意味する。例示的なアリールオキシカルボニル基としては、フェノキシー、及びナフトキシーカルボニルが挙げられる。

【0047】

「アラルコキシカルボニル」とは、アラルキル- $\text{O}-\text{CO}$ -基を意味する。例示的なアラルコキシカルボニル基としては、ベンジルオキシカルボニルがある。

40

「カルバモイル」とは、 $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}$ -基を意味する。

【0048】

「アルキルカルバモイル」は、 $\text{R}'\text{RN}-\text{CO}$ -基（式中、 R 、及び R' の一方が水素原子であり、 R 、及び R' の他方が、先述したアルキル、及び／又は置換アルキルである）を意味する。

【0049】

「ジアルキルカルバモイル」とは、 $\text{R}'\text{RN}-\text{CO}$ -基（式中、 R 、及び R' の各々が、独立に、先述したアルキル、及び／又は置換アルキルである）を意味する。

【0050】

「アシルオキシル」とは、アシル- O -基（式中、アシルは先述した通りである）を意

50

味する。

「アシルアミノ」とは、アシル-NH-基（式中、アシルは先述の通りである）を意味する。

【0051】

「アロイルアミノ」とは、アロイル-NH-基（アロイルは先述した通りである）を意味する。

「アミノ」という用語は、-NH₂基を意味する。

【0052】

「カルボニル」という用語は、-(C=O)-基を意味する。

「カルボキシル」という用語は、-COOH-基を意味する。

10

【0053】

本明細書に用いられている「ハロ」、「ハライド」、又は「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ、及びヨード基を意味する。

【0054】

「ヒドロキシル」という用語は、-OH基を意味する。

「ヒドロキシアルキル」という用語は、-OH基で置換されたアルキル基を意味する。

【0055】

「メルカプト」という用語は、-SH基を意味する。

「オキシ」という用語は、炭素原子が酸素原子で置き換えられた、本明細書で既に述べた化合物を意味する。

20

【0056】

「ニトロ」という用語は、-NO₂基を意味する。

「チオ」という用語は、炭素、又は酸素原子が硫黄原子で置き換えられた、本明細書で既に述べた化合物を意味する。

「スルフェート」という用語は、-SO₄基を意味する。

【0057】

「独立に選択される」という用語が用いられるときは、言及されている置換基（例えばR₁、及びR₂のようなR基、又はX、及びY基）は、同一、又は異なり得る。例えば、R₁、及びR₂がともに置換アルキル、又はR₁が水素原子で、R₂が置換アルキル等であり得る。

30

【0058】

名称「R」、「R'」、「X」、「Y」、「Y'」、「A」、「A'」、「B」、「L」、又は「Z」は、一般的に、本明細書中で他に特定しない限り、その名称を有する基に対応するものとして、技術的に認識される構造を有するであろう。説明の目的として、上記記載の特定の代表的「R」、「X」、「Y」、及び「A」基は、下記で規定される。これらの規定は、補足、及び説明を目的とするものであり、本開示の再検討時に、当業者にとって明らかである定義を排除するものではない。

【0059】

「還流」、及びその文法的派生語は、溶媒などの液体を、コンデンサを伴う反応フラスコなどの容器内で煮沸することによって、コンデンサの内壁での蒸気の凝縮による液体のロスを生じない連続的な煮沸を促進することを意味する。

40

【0060】

「非プロトン性溶媒」という用語は、プロトンを受容することも供与することもできない溶媒分子を意味する。典型的な非プロトン性溶媒としては、アセトン、アセトニトリル、ベンゼン、ブタノン、ブチロニトリル、四塩化炭素、クロロベンゼン、クロロホルム、1、2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、ジメチルアセトアミド、N、N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、1，4-ジオキサン、酢酸エチル、エチレングリコールジメチルエーテル、ヘキサン、N-メチルピロリドン、ピリジン、テトラヒドロフラン（THF）、及びトルエンが挙げられるが、それらに限定されない。特定の非プロトン性溶媒は、極性溶媒である。極性非プロトン

50

性溶媒の例としては、アセトン、アセトニトリル、ブタノン、N、N-ジメチルホルムアミド、及びジメチルスルホキシドが挙げられるが、それらに限定されない。特定の非プロトン性溶媒は、非極性溶媒である。非極性の非プロトン性溶媒の例としては、ジエチルエーテル、ヘキサンのような脂環式炭化水素、ベンゼン、及びトルエンのような芳香族炭化水素、ならびに四塩化炭素のような対称ハロゲン化炭化水素が挙げられるが、それらに限定されない。

【0061】

「極性溶媒」という単語は、酸素原子、又は窒素原子のような陰性原子に結合した水素原子を含む溶媒分子を意味する。典型的なプロトン性溶媒としては、酢酸のようなカルボン酸、メタノール、及びエタノールのようなアルコール、アミン、アミドならびに水が挙げられるが、それらに限定されない。

10

【0062】

「金属アルキル」という用語は、一般式 MR_n （式中、Mは、アルミニウム、ホウ素、マグネシウム、亜鉛、ガリウム、インジウム、アンチモン、及び関連金属を含むが、それらに限定されない金属原子であり、Rは本明細書に規定されたアルキル基であり、nは整数である）の化合物を意味する。代表的な金属アルキルとしては、 $Al(CH_3)_3$ 、又は $AlMe_3$ と省略されるトリメチルアルミニウムがある。

【0063】

「アルカリ金属アルコラート」という用語は、一般式 M_aOR_n （式中、 M_a は、リチウム、ナトリウム、又はカリウムのようなアルカリ金属であり、Oは酸素原子であり、Rは本明細書に定められているアルキル基であり、nは整数である）を有するアルコールのアルカリ金属誘導体を意味する。代表的なアルカリ金属アルコラートとしては、 $NaOCH_3$ 、又は $NaOMe$ と省略されるナトリウムメタノラート、及び $KOC(CH_3)_3$ と省略されるカリウムブトキシドが挙げられるが、それらに限定されない。

20

【0064】

「酸無水物」という用語は、有機酸の無水物を意味し、無水酢酸（ $(CH_3CO)_2O$ 、又は Ac_2O ）、及び無水安息香酸（ $(C_6H_5CO)_2O$ ）を含むが、それらに限定されない。

【0065】

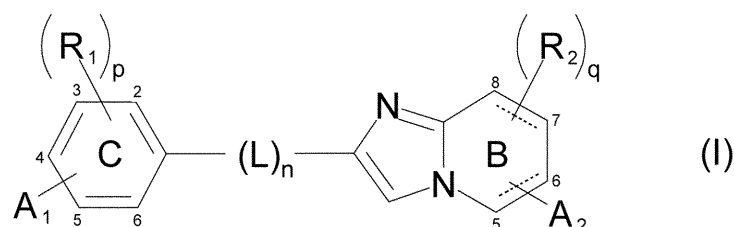
(II.新規化合物)

30

式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩を、本明細書中に開示する：

【0066】

【化7】



40

【0067】

(式中、

nは、0～1の整数であり；

pは、0～4の整数であり；

qは、0～3の整数であり；

R_1 と R_2 は、それぞれ独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、アリールオキシル、及びアラルキルオキシルからなる

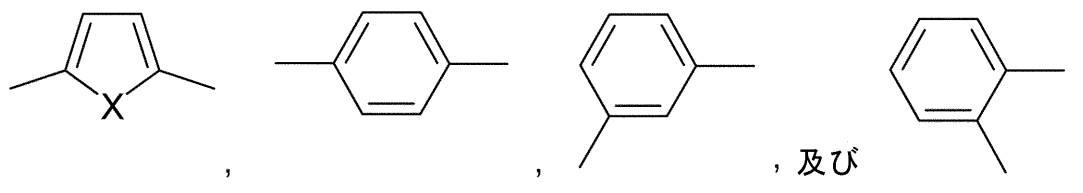
50

群から選択され；

L は、下記からなる群から選択され：

【0068】

【化8】



10

【0069】

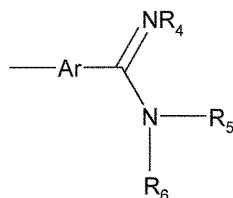
(式中、Xは、O、S、及び NR_3 からなる群から選択され、かつ R_3 は、H、アルキル、置換アルキル、及びアルコキシルからなる群から選択される。)；

Bは、飽和環構造、部分的飽和環構造、及び不飽和開環構造からなる群から選択され；

A_1 、及び A_2 は、それぞれ独立に、下記構造を有する：

【0070】

【化9】



20

【0071】

(式中、

Arは、アリール基、及び置換アリール基からなる群から選択され、かつ存在してもしなくてもよく、

R_4 、 R_5 、及び R_6 は、それぞれ独立に、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択されるか；又は

R_4 、及び R_5 は、共に、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、ヒドロキシアルキル、又はアルキレンを表す。)。

40

【0072】

幾つかの実施態様において、nは、1であり、かつLは、2,5-フラニルラジカルであり、Xは酸素原子である。幾つかの実施態様において、nは、1であり、かつLは、1,3-フェニレンラジカルである。幾つかの実施態様において、nは、1であり、かつLは、1,4-フェニレンラジカルである。幾つかの実施態様において、nは、0である。

【0073】

幾つかの実施態様において、Bは、飽和環構造である。幾つかの実施態様において、Bは、部分的飽和環構造である。幾つかの実施態様において、Bは、不飽和環構造である。

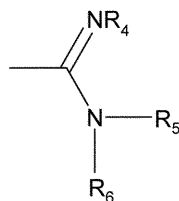
幾つかの実施態様において、 R_2 は、アルキルである。幾つかの実施態様において、 R_2 は、メチル基である。

50

幾つかの実施態様において、 A_1 、及び A_2 は、両方とも下記構造である：

【0074】

【化10】



10

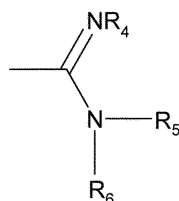
【0075】

（式中、 R_5 、及び R_6 は、Hであり、かつ R_4 は、H、ヒドロキシル、及びアルコキシルからなる群から選択される。）幾つかの実施態様において、 R_4 は、Hである。幾つかの実施態様において、 R_4 は、ヒドロキシルである。幾つかの実施態様において、 R_4 は、アルコキシルである。幾つかの実施態様において、 R_4 は、メトキシルである。

幾つかの実施態様において、 A_1 は、

【0076】

【化11】



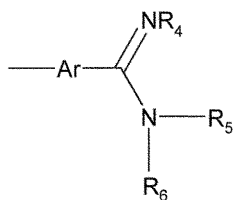
20

【0077】

を含み、かつ A_2 は、

【0078】

【化12】



40

【0079】

を含む：

（式中、 Ar は、アリール基、及び置換アリール基からなる群から選択され、 R_5 、及び R_6 は、Hであり、かつ R_4 は、H、ヒドロキシル、及びアルコキシルからなる群から選択される。）幾つかの実施態様において、該アリール基は、フェニレンラジカルを含む。幾つかの実施態様において、 R_4 は、Hである。幾つかの実施態様において、 R_4 は、ヒドロキシルである。幾つかの実施態様において、 R_4 は、アルコキシルである。幾つか

50

の実施態様において、R₄ は、メトキシルである。

幾つかの実施態様において、該A₁基は、環Cの4位に存在する。幾つかの実施態様において、該A₂基は、環Bの6位に存在する。

【0080】

幾つかの実施態様において、式(I)の化合物は、下記からなる群から選択された化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩である：N-ヒドロキシ-2-{5-[4-(N-ヒドロキシアミジノ)-フェニル]-フラン-2-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (5a); N-メトキシ-2-{5-[4-(N-メトキシアミジノ)-フェニル]-フラン-2-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (6); 2-[5-(4-アミジノフェニル)-フラン-2-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (7); 2-[5-(4-アミジノフェニル)-フラン-2-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (8a); N-ヒドロキシ-2-{5-[4-(N-ヒドロキシアミジノ)-フェニル]-フラン-2-イル}-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (5b); 2-[5-(4-アミジノフェニル)-フラン-2-イル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (8b); N-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (11a); N-メトキシ-2-[4'-(N-メトキシアミジノ)-ビフェニル-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (12); 2-(4'-アミジノビフェニル-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (13a); 2-(4'-アミジノビフェニル-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (14a); N-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-3-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (11b); 2-(4'-アミジノビフェニル-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (13b); 2-(4'-アミジノビフェニル-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (14b); N-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-3-イル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (11c); 2-(4'-アミジノビフェニル-3-イル)-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (14c); 2,6-ビス[4-(N-ヒドロキシアミジノ)-フェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (17); 2,6-ビス[4-アミジノフェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (18); 2,6-ビス[アミジノフェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (19); 2,6-ビス[4-(N-ヒドロキシアミジノ)-フェニル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (22); 及び2,6-ビス[4-アミジノフェニル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (23)である。

【0081】

幾つかの実施態様において、式Iの化合物は、医薬として許容し得る塩を含む。幾つかの実施態様において、該医薬として許容し得る塩は、塩酸塩である。幾つかの実施態様において、該医薬として許容し得る塩は、酢酸塩である。

【0082】

(I I. B. プロドラッグ)

代表的な実施態様において、本明細書に開示される化合物はプロドラッグである。プロドラッグとは、受容体に投与すると、本明細書に開示される主題の化合物、又は阻害活性代謝物質もしくはその残渣を（直接、又は間接的に）供給することが可能な化合物を意味する。プロドラッグは、例えば、当該化合物が対象に投与されるときに本明細書に開示される主題の化合物の生体利用度を（例えば、経口投与化合物が血液により容易に吸収されることを可能にすることによって）高める、又は代謝物質種と比べて生体区画（例えば脳、又はリンパ系）に対する親化合物の送達を増強することが可能である。本明細書に開示されている化合物のいくつか（例えば5a、5b、6、11a、11b、11c、12、及び17）はプロドラッグである。

【0083】

(I I. C. 医薬として許容し得る塩)

さらに、本明細書に記載されている活性化合物を医薬として許容し得る塩として投与することが可能である。前記医薬として許容し得る塩としては、グルコン酸塩、乳酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩、硝酸塩、硫酸塩、及び塩酸塩が挙げ

られる。本明細書に記載されている化合物の塩は、例えば、2当量の塩基化合物を溶液中で所望の酸と反応させることによって調製され得る。反応が完了した後に、該塩が溶解しない適切な量の溶媒を添加することによって、該塩を溶液から結晶化させる。幾つかの実施態様において、以下に、より詳細に記載するように、アミドキシム化合物の塩酸塩は、塩化水素ガスを遊離塩基のエタノール溶液に吹き込むことによって製造される。幾つかの実施態様において、以下に、より詳細に記載するように、本明細書に開示されるジアミン化合物の酢酸塩、及び／、又は対応するN-メトキシ類似体は、適切なN-ヒドロキシ類似体から直接製造される。よって、幾つかの実施態様において、医薬として許容し得る塩は塩酸塩である。幾つかの実施態様において、医薬として許容し得る塩は酢酸塩である。幾つかの実施態様において、医薬として許容し得る塩はマレイン酸塩である。

10

【0084】

(I I I. 医薬製剤)

式(I)の化合物、その医薬として許容し得る塩、式(I)の化合物に対応するプロドラッグ、及びその医薬として許容し得る塩を本明細書ではすべて「活性化合物」と呼ぶ。上記活性化合物を含む医薬製剤も本明細書に提示される。これらの医薬製剤は、医薬として許容し得る担体に、本明細書に記載されている活性化合物を含む。以下により詳細に論述されるように、医薬製剤は、経口、静脈、又はエアロゾル投与用に調製され得る。また、本明細書に開示される主題は、凍結乾燥された前記活性化合物、及び例えば静脈、又は筋肉注射投与用の医薬として許容し得る製剤を形成するように再構成することが可能である前記活性化合物を提供する。

20

【0085】

その使用が本明細書に記載されている実施態様の範囲内にある任意の特定活性化合物の治療有効投与量は、化合物、及び患者に応じていくらか変動し、該患者の状態、及び投与ルートに依存するであろう。一般的な提案として、塩が採用される場合を含めて、すべての重量を活性化合物の重量に基づいて計算すると、約0.1から約50 mg/kgの投与量が治療効果を有するであろう。より多量になると毒性の懸念があるため、静脈投与量は、塩が採用される場合を含めて、すべての重量を活性塩基の重量に基づいて計算すると、約10 mg/kg以下というより低い量に限定され得る。経口投与については、約10 mg/kgから約50 mg/kgの投与量を採用することが可能である。筋肉注射については、典型的には、約0.5 mg/kgから5 mg/kgの投与量を採用することが可能である。静脈、又は経口投与についての化合物は、好ましい投与量は、1 μ mol/kgから50 μ mol/kgで、より好ましくは22 μ mol/kg、及び33 μ mol/kgである。治療の継続期間は、通常は2から3週間の期間、又は状態が実質的に抑制されるまでの期間にわたって一日に一度である。より低頻度で与えられるより定量の投与を予防的に用いて、感染症の再発を防止、又はその頻度を低下させることが可能である。

30

【0086】

本方法によれば、本明細書に記載されている医薬的活性化合物を固体、又は液体として経口投与することが可能であり、溶液、懸濁物、又はエマルジョンとして筋肉、又は静脈投与することが可能である。あるいは、該化合物、又は塩をリポソーム懸濁物として吸入、静脈、又は筋肉投与することが可能である。該活性化合物、又は塩は、吸入を通じて投与される場合は、粒径が約0.5から約5ミクロン、好ましくは約1から約2ミクロンの複数の固体粒子、又は液滴の形をとるものとする。

40

【0087】

静脈、又は筋肉注射に好適な医薬製剤は、本明細書に提供される、さらなる実施態様である。医薬製剤は、任意の医薬として許容し得る担体において、本明細書に記載されている式(I)の化合物、本明細書に記載されているプロドラッグ、又はその医薬として許容し得る塩を含む。溶媒が望まれる場合は、水溶性化合物、又は塩に対して、水が好適な担体である。該水溶性化合物、又は塩に対しては、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、又はそれらの混合物のような有機媒体が好適であり得る。後者の場合は、有機媒体は、実質的な量の水を含有し得る。次いで、両者の場合における溶液

50

を、当業者に知られている好適な方法、典型的には0.22ミクロンフィルタによる濾過によって滅菌することが可能である。滅菌に続いて、該溶液を脱パイロジェンガラスバイアルのような適切な容器に分配することが可能である。該分配は、好ましくは無菌の方法で行われる。次いで、滅菌した栓を該バイアルに配置することが可能であり、要望に応じて、バイアルの内容物を凍結乾燥することが可能である。

【0088】

式(I)の化合物、それらの塩、又はプロドラッグに加えて、医薬製剤は、pH調整添加剤のような他の添加剤を含有することが可能である。特に、有用なpH調整剤としては、塩酸のような酸、塩基、あるいは乳酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、又はグルコン酸ナトリウムのような緩衝剤が挙げられる。さらに、該製剤は、抗微生物性防腐剤を含有することが可能である。有用な抗微生物性防腐剤としては、メチルパラベン、プロピルパラベン、及びベンジルアルコールが挙げられる。該抗微生物性防腐剤は、典型的には、複数投与用途に向けて設計されたバイアルに仕込まれるときに採用される。本明細書に記載されている医薬製剤を、当該技術分野でよく知られている技術を用いて凍結乾燥することが可能である。

10

【0089】

本明細書に記載されている主題のさらに他の実施態様において、密封容器での単一投与形態の、化合物(I)、又はその塩の化合物を含む注射可能で安定した無菌製剤が提供される。その化合物、又は塩は、好適な医薬として許容し得る担体で再構成されて、対象へのその注射に好適な液体製剤を形成することが可能な凍結乾燥物の形態で提供される。単一投与形態は、典型的には、約10mgから約10グラムの該化合物塩を含む。該化合物、又は塩が実質的に水不溶性であるときは、生理学的に許容可能な十分な量の乳化剤を、水性担体において該化合物、又は塩を乳化するのに十分な量を採用することが可能である。1つの当該有用な乳化剤は、ホスファチジルコリンである。

20

【0090】

水性塩基エマルジョンのような本明細書に開示されている水不溶性化合物、又はその塩から、他の医薬製剤を調製することが可能である。そのような場合、該製剤は、所望の量の該化合物、又はその塩を乳化するために十分な量の医薬として許容し得る乳化剤を含有するであろう。特に有用な乳化剤としては、ホスファチジルコリン、及びレシチンが挙げられる。

30

【0091】

本明細書に提示されるさらなる実施態様は、本明細書に開示されている活性化合物のリポソーム製剤を含む。リポソーム懸濁物を形成するための技術は、当該技術分野でよく知られている。該化合物が水溶性塩である場合は、従来のリポソーム技術を用いて、それを脂質ベシクルに取り込むことが可能である。そのような場合は、活性化合物が水溶性であるために、活性化合物は、リポソームの親水性の中心、又はコア内に実質的に取り込まれるであろう。採用する脂質層は、任意の従来の組成とすることができ、コレステロールを含むこともできるし、又はコレステロールを含んでいなくてもよい。対象となる該活性化合物が水溶性である場合は、ここでも従来のリポソーム形成技術を採用し、リポソームの構造を形成する疎水性脂質二重層内に塩を実質的に取り込むことが可能である。いずれの場合も、標準的な音波処理、及び均質化技術を用いることにより、生成されるリポソームのサイズを小さくすることが可能である。

40

【0092】

本明細書に開示されている活性化合物を含むリポソーム製剤を凍結乾燥して、凍結乾燥物を生成し、それを水のような医薬として許容し得る担体で再構成して、リポソーム懸濁物を再生することが可能である。

【0093】

吸入によりエアロゾルとしての投与に好適である医薬製剤も提供される。これらの製剤は、本明細書に記載されている所望の化合物もしくはその塩の溶液、又は懸濁物、あるいはその化合物、又は塩の複数の固体粒子を含む。所望の製剤を小さいチャンバに仕込んで

50

、噴霧化することが可能である。圧縮空気、又は超音波エネルギーによって噴霧化を行って、その化合物、又は塩を含む複数の液滴、又は固体粒子を形成することができる。該液滴、又は固体粒子は、約0.5から約10ミクロン、より好ましくは約0.5から約5ミクロンの範囲の粒径を有するものとする。微粉化のような当該技術分野で知られている任意の適切な方法で固体化合物、又はその塩を処理することによって、固体粒子を得ることが可能である。最も好ましくは、固体粒子、又は液滴の粒径は、約1から約2ミクロンになる。この点において、この目的を達成するために、市販の噴霧器が利用可能である。米国特許第5,628,984号に記載されている方法で、吸入性粒子のエアロゾル懸濁物を介して該化合物を投与することができる。その開示内容は、全面的に引用により本明細書に組み込まれている。

10

【0094】

エアロゾルとしての投与に好適な医薬製剤が液体の形をとるときは、該製剤は、水を含む担体に、水溶性活性化合物を含むであろう。噴霧化されると所望のサイズ範囲内の液滴を形成させるのに十分な、製剤の表面張力を低下させる界面活性剤が存在し得る。

【0095】

示唆されるように、水溶性、及び水不溶性の両方の活性化合物が提供される。本明細書で用いられているように、「水不溶性」という用語は、約50mg/mL以上の水溶性を有する任意の組成物を定めることを意図する。また、本明細書で用いられるように、「水不溶性」という用語は、約20mg/mL未満の水溶解性を有する任意の組成物を定めることを意図する。ある実施態様において、水溶性化合物、又は塩が所望され得るのに対し、他の実施態様においては、同様に水不溶性組成物、又は塩が所望され得る。

20

【0096】**(I V. 微生物感染症を処理するための方法)**

微生物感染症の対象を本明細書に記載されている方法で治療することが可能である。前記感染症は、真菌、藻類、原虫、バクテリア、及びウイルスを含む様々な微生物によって引き起こされ得る。本明細書に開示される主題の方法によって治療することが可能である例示的な微生物感染症としては、トリパノソーマ属（例えば、トリパノソーマブルーセイローデシエンス）、プラスモジウム属（例えば、熱帯熱マラリア原虫）、結核菌、ニューモシスティスカリーニ、ジアルディアランブリア、クリプトスポリジウムパルブム、クリプトコックスネオフォルマンس、カンジダアルビカンس、カンジダトロピカリス、サルモネラチフィウム、レーシュマニアドノヴァニ、及びレーシュマニアメキシカナアマゾネンシスが挙げられるが、それらに限定されない。本明細書に開示される主題の方法は、該状態の発症、進行、及び拡大を抑制し、該状態の減衰を生じさせ、該状態を治癒し、あるいはその状態にかかっている対象、又はその状態に陥る危険性のある対象の全体的な快適さを向上させるという点で、これらの状態を治療するのに有用である。

30

【0097】

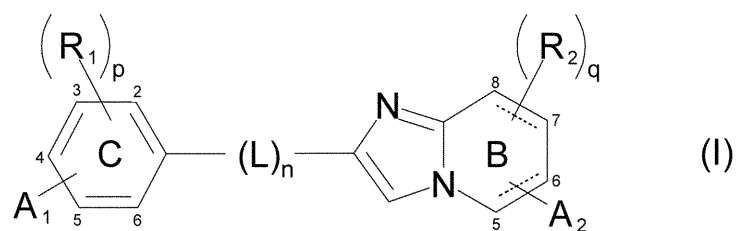
微生物感染症を治療するための方法は、それを必要とする対象に対して、本明細書に記載されている活性化合物を投与することを含む。上述したこれらの活性化合物は、式(I)の化合物、それらの対応するプロドラッグ、ならびにそれらの化合物、及びプロドラッグの医薬として許容し得る塩を含む。

40

本明細書に記載の方法の実施態様に関して、式(I)の化合物は、以下の構造、又はその医薬として許容し得る塩を有するものとして規定される。

【0098】

【化 1 3】



10

【0099】

(式中、

n は、0～1 の整数であり；

p は、0～1 の整数であり；

g は、0～3 の整数であり；

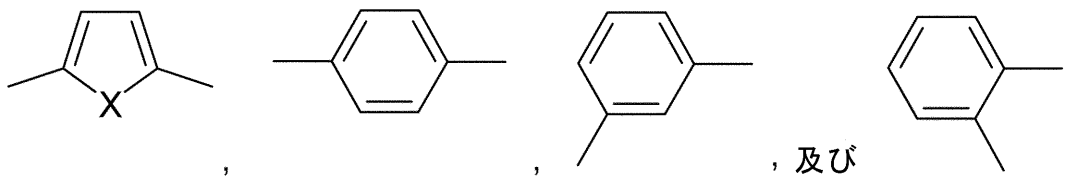
R_1 と R_2 は、それぞれ独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、アリールオキシル、及びアラルキルオキシルからなる群から選択され；

L は、下記からなる群から選択され；

20

【0100】

【化 1 4】



30

【0101】

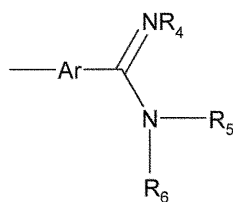
(式中、X は、O、S、及び NR_3 からなる群から選択され、かつ R_3 は、H、アルキル、置換アルキル、及びアルコキシルからなる群から選択される。)；

B は、飽和環構造、部分的飽和環構造、及び不飽和間構造からなる群から選択され；

 A_1 、及び A_2 は、それぞれ独立に、下記構造を有する；

【0102】

【化 1 5】



40

【0103】

(式中、Ar は、アリール基、及び置換アリール基からなる群から選択され、かつ存在しなくてもよく；

50

R_4 、 R_5 、及び R_6 は、それぞれ独立に、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、アミノアルキル、アシルオキシル、アルキルアミノアルキル、及びアルコキシカルボニルからなる群から選択されるか；又は

R_4 、及び R_5 は、共に、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキル、ヒドロキシアルキル、又はアルキレンを表す。）。）。。

【0104】

本明細書に開示される主題の幾つかの実施態様において、 n は、1であり、かつ L は、2,5-フラニルラジカルであり、 X は酸素原子である。幾つかの実施態様において、 n は、1であり、かつ L は、1,3-フェニレンラジカルである。幾つかの実施態様において、 n は、1であり、かつ L は、1,4-フェニレンラジカルである。幾つかの実施態様において、 n は、0であり、かつ L は、存在しない。

10

【0105】

幾つかの実施態様において、 B は、飽和環構造である。幾つかの実施態様において、 B は、部分的に飽和な環構造である。幾つかの実施態様において、 B は、不飽和環構造である。

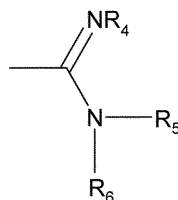
幾つかの実施態様において、 R_2 は、アルキルである。幾つかの実施態様において、 R_2 は、メチル基である。

幾つかの実施態様において、 A_1 、及び A_2 は、両方とも下記構造である：

20

【0106】

【化16】



30

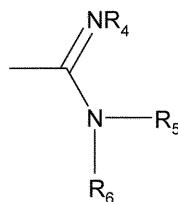
【0107】

(式中、 R_5 、及び R_6 は、Hであり、かつ R_4 は、H、ヒドロキシル、及びアルコキシルからなる群から選択される。)。幾つかの実施態様において、 R_4 は、Hである。幾つかの実施態様において、 R_4 は、ヒドロキシルである。幾つかの実施態様において、 R_4 は、アルコキシルである。幾つかの実施態様において、 R_4 は、メトキシルである。

幾つかの実施態様において、 A_1 は、

【0108】

【化17】



40

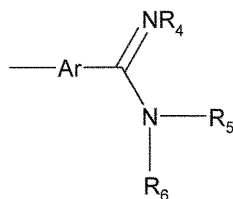
【0109】

を含み、かつ A_2 は、

50

【0110】

【化18】



10

【0111】

を含む：

(式中、Arは、アリール基、及び置換アリール基からなる群から選択され、R₅、及びR₆は、Hであり、かつR₄は、H、ヒドロキシル、及びアルコキシルからなる群から選択される。) 幾つかの実施態様において、該アリール基は、フェニレンラジカルである。幾つかの実施態様において、R₄は、Hである。幾つかの実施態様において、R₄は、ヒドロキシルである。幾つかの実施態様において、R₄は、アルコキシルである。幾つかの実施態様において、R₄は、メトキシルである。

20

【0112】

幾つかの実施態様において、該A₁基は、環Cの4位に存在する。幾つかの実施態様において、該A₂基は、環Bの6位に存在する。

【0113】

幾つかの実施態様において、該方法は、治療上の処置の必要な対象に、下記からなる群から選択される化合物、又はその医薬として許容し得る塩を投与することを含む：N-ヒドロキシ-2-{5-[4-(N-ヒドロキシアミジノ)-フェニル]-フラン-2-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (5a); N-メトキシ-2-{5-[4-(N-メトキシアミジノ)-フェニル]-フラン-2-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (6); 2-[5-(4-アミジノフェニル)-フラン-2-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (7); 2-[5-(4-アミジノフェニル)-フラン-2-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (8a); N-ヒドロキシ-2-{5-[4-(N-ヒドロキシアミジノ)-フェニル]-フラン-2-イル}-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (5b); 2-[5-(4-アミジノフェニル)-フラン-2-イル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (8b); N-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (11a); N-メトキシ-2-[4'-(N-メトキシアミジノ)-ビフェニル-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (12); 2-(4'-アミジノビフェニル-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (13a); 2-(4'-アミジノビフェニル-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (14a); N-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-3-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (11b); 2-(4'-アミジノビフェニル-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (13b); 2-(4'-アミジノビフェニル-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (14b); N-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-3-イル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (11c); 2-(4'-アミジノビフェニル-3-イル)-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (14c); 2,6-ビス[4-(N-ヒドロキシアミジノ-フェニル)]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (17); 2,6-ビス[4-アミジノフェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (18); 2,6-ビス[アミジノフェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (19); 2,6-ビス[4-(N-ヒドロキシアミジノ-フェニル)]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (22); 及び2,6-ビス[4-アミジノフェニル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (22)。

30

40

50

,2-a]ピリジン (23)である。

【0114】

幾つかの実施態様において、式Iの化合物は、医薬として許容し得る塩の形態で投与される。幾つかの実施態様において、該医薬として許容し得る塩は、塩酸塩である。幾つかの実施態様において、該医薬として許容し得る塩は、酢酸塩である。

【0115】

幾つかの実施態様において、該微生物感染症は、ローデシアトリパノソーマ感染症である。幾つかの実施態様において、該微生物感染症は、熱帯熱マラリア原虫感染症である。

本開示の主題でその多くの実施態様中に取り扱われる対象は、ヒトの対象であることが望ましいが、本明細書に記載される方法は、用語「対象」に含まれることが意図されるすべての脊椎動物種に関して有効であることを理解すべきである。本明細書に記載される方法は、温血脊椎動物の感染疾患の処置、及び／又は防止に特に有用である。したがって、該方法は哺乳動物、及び鳥に対する処置として用いることができる。

10

【0116】

さらに詳細には、ヒトなどの哺乳動物、ならびに絶滅の危機のある重要な哺乳動物（シベリア虎など）、ヒトにとって経済的に重要な動物（ヒトによって消費される農園で飼育される動物）、及び／又は社会的に重要な動物（ペットとして、又は動物園で保護される動物）、例えば、ヒト以外の食肉動物（猫、及び犬など）、豚（豚、雄豚、野豚）、反芻動物（畜牛、雄牛、羊、キリン、鹿、山羊、バイソン、ラクダなど）、及び馬などの処置が本明細書中に提供される。また、本明細書中には、動物園に保護された絶滅の危機のある鳥、ならびに、家禽、さらに詳細には家畜化した家禽、すなわち、七面鳥、鶏、カモ、ガチョウ、ホロホロ鳥（Guinea fowl）等の家禽の種類の鳥の処置を含んで、鳥の処置が提供され、それらはまたすべてヒトにとって経済的に重要である。したがって、本明細書中に記載される方法の実施態様は、家畜化した豚（豚、及び雄豚）、反芻動物、馬、家禽等を含むがこれらに限定されない家畜の処置を含む。

20

【0117】

（V. 式（I）のジアミジノイミダゾ[1,2-a]ピリジン、及び5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン、並びに、これらの対応するN-ヒドロキシ、及びN-メトキシ類似体の一般的合成方法）

本明細書中に提供される下記合成手順は、本明細書に開示された化合物の新規製造方法の代表的な実施態様を含む。該方法を、本明細書中の下記スキーム2～5に概説し、かつこれに制限されない代表的な詳細を下記実施例に記載した。

30

【0118】

幾つかの実施態様において、本開示の主題は式（I）の化合物、及びその医薬的に許容し得る塩の調製方法を提供し、この方法は、下記工程を含む：

（a）アリール-置換アルキルケトンハライドをアミノピリジンと反応させて、アリール-置換イミダゾ[1,2-a]ピリジンを形成する工程；

（b）塩基の存在下で、該アリール-置換イミダゾ[1,2-a]ピリジンと第一触媒とを混合して、第一反応混合物を形成する工程；

（c）シアノフェニル-ボロン酸を該第一反応混合物に加えて、該アリール-置換イミダゾ[1,2-a]ピリジンのシアノフェニル誘導体を形成する工程；

40

（d）アルカリ金属アルコキシドと還元剤とを混合して、第二反応混合物を形成する工程；及び

（e）該第二反応混合物を該アリール-置換イミダゾ[1,2-a]ピリジンのシアノフェニル誘導体に加えて、式（I）のイミダゾ[1,2-a]ピリジン ビス-アミドキシムを形成する工程である。

幾つかの実施態様において、該アリール-置換アルキルケトンハライドは、2-ブロモ-1-(5-ブロモ-フラン-2-イル)-エタノン (2)、3-ブロモフェナシル ブロミド、4-ブロモフェナシル ブロミド、及び4-シアノフェナシル ブロミドからなる群から選択される。幾つかの実施態様において、該アミノ-ピリジンは、アミノ-シアノピリジン、アルキル化アミノ

50

-シアノピリジン、及びアミノ-ハロピリジンからなる群から選択される。幾つかの実施態様において、該アミノ-シアノピリジンは、6-アミノ-3-シアノピリジンである。幾つかの実施態様において、該アルキル化アミノ-シアノピリジンは、6-アミノ-5-メチル-3-シアノピリジンである。幾つかの実施態様において、該アミノ-ハロピリジンは、2-アミノ-5-ブロモピリジンである。幾つかの実施態様において、該ハロピリジンは、2-アミノ-5-ブロモ-3-メチルピリジンである。

【0119】

幾つかの実施態様において、該アリール-置換イミダゾ[1,2-a]ピリジンは、下記からなる群から選択される：2-(5-ブロモフラン-2-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (3a); 2-(5-ブロモフラン-2-イル)-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (3b); 2-(4-ブロモフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (9a); 2-(3-ブロモフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (9b); 2-(3-ブロモフェニル)-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (9c); 4-(6-ブロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ベンゾニトリル (15);及び4-(6-ブロモ-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ベンゾニトリル (20)である。

【0120】

幾つかの実施態様において、該第一触媒は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムである。幾つかの実施態様において、該塩基は、炭酸塩である。幾つかの実施態様において、該炭酸塩は、炭酸ナトリウム、及び炭酸セシウムからなる群から選択される。幾つかの実施態様において、該シアノフェニル-ボロン酸は、4-シアノフェニル ボロン酸である。

【0121】

幾つかの実施態様において、すぐ前に記載した工程(c)で形成される該アリール-置換イミダゾ[1,2-a]ピリジンのシアノフェニル誘導体は、下記からなる群から選択される：2-[5-(4-シアノフェニル)-フラン-2-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (4a); 2-[5-(4-シアノフェニル)-フラン-2-イル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (4b); 2-(4'-シアノ-ビフェニル-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (10a); 2-(4'-シアノビフェニル-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (10b); 2-(4'-シアノビフェニル-3-イル)-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (10c); 2,6-ビス(4-シアノフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (16);及び2,6-ビス(4-シアノフェニル)-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (21)である。

【0122】

幾つかの実施態様において、該アルカリ金属アルコキシドは、カリウム-t-ブトキシドである。幾つかの実施態様において、該還元剤は、ヒドロキシルアミン塩酸塩である。

【0123】

幾つかの実施態様において、すぐ前に記載した工程(e)で形成される該イミダゾ[1,2-a]ピリジン ビス-アミドキシムは、下記からなる群から選択される：N-ヒドロキシ-2-{5-[4-(N-ヒドロキシアミジノ)-フェニル]-フラン-2-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (5a); N-ヒドロキシ-2-{5-[4-(N-ヒドロキシアミジノ)-フェニル]-フラン-2-イル}-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (5b); N-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (11a); N-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-3-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (11b); N-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-3-イル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (11c); 2,6-ビス[4-(N-ヒドロキシアミジノ)-フェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (17);及び2,6-ビス[4-(N-ヒドロキシアミジノ)-フェニル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (22)である。

【0124】

幾つかの実施態様において、該方法は、すぐ前に記載した工程(e)で形成される該イ

ミダゾ[1,2-a]ピリジン ビス-アミドキシムを、アルキル化剤と反応させて、式 (I) のイミダゾ[1,2-a]ピリジン ビス-0-アルキルアミドキシムを形成する工程を含む。幾つかの実施態様において、該アルキル化剤は、硫酸ジアルキルである。幾つかの実施態様において、該硫酸ジアルキルは、硫酸ジメチルである。幾つかの実施態様において、該イミダゾ[1,2-a]ピリジン ビス-0-アルキルアミドキシムは、N-メトキシ-2-{5-[4-(N-メトキシアミジノ)-フェニル]-フラン-2-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (6); 及びN-メトキシ-2-[4'-(N-メトキシアミジノ)-ビフェニル-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (12)からなる群から選択される。

【0125】

幾つかの実施態様において、該方法は、下記工程を含む：

10

- (a) 第一プロトン性溶媒中で、前記イミダゾ[1,2-a]ピリジン ビス-アミドキシムをアシル化剤と反応させて、アシル化生成物を形成する工程；
- (b) 第二触媒を第二プロトン性溶媒中の該アシル化生成物に加えて、第三反応混合物を形成する工程；及び
- (c) 圧力下で、一定期間、該第三反応混合物を水素に暴露して、
 - (i) 式 (I) の飽和イミダゾ[1,2-a]ピリジン ジアミジン；及び
 - (ii) 式 (I) の不飽和イミダゾ[1,2-a]ピリジン ジアミジン
 のうちのいずれかを形成する工程である。

【0126】

幾つかの実施態様において、該アシル化剤は、無水酢酸である。幾つかの実施態様において、該第二触媒は、パラジウム炭素触媒である。幾つかの実施態様において、該第一プロトン性溶媒は、酢酸である。幾つかの実施態様において、該第二プロトン性溶媒は、酢酸、及びアルキルアルコールからなる群から選択される。幾つかの実施態様において、該方法は、該第三反応混合物を、アルキルアルコールとアルキルエステルとの混合物中、圧力下で一定期間、水素に暴露して、式 (I) の不飽和イミダゾ[1,2-a]ピリジン ジアミジンを形成する工程を含む。幾つかの実施態様において、該アルキルエステルは、酢酸エチルである。

20

【0127】

幾つかの実施態様において、すぐ前に記載した工程 (c) (i) で形成される該飽和イミダゾ[1,2-a]ピリジン ジアミジンは、下記からなる群から選択される：2-[5-(4-アミジノ-フェニル)-フラン-2-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (7); 2-(4'-アミジノ-ビフェニル-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (13a); 2-(4'-アミジノ-ビフェニル-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン 酢酸塩 (13b); 及び2,6-ビス[4-アミジノフェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (18)である。

30

【0128】

幾つかの実施態様において、すぐ前に記載した工程 (c) (ii) で形成される該不飽和イミダゾ[1,2-a]ピリジン ジアミジン、又はその医薬として許容し得る塩は、下記からなる群から選択される：2-[5-(4-アミジノフェニル)-フラン-2-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン 酢酸塩 (8a); 2-[5-(4-アミジノフェニル)-フラン-2-イル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン 酢酸塩 (8b); 2-(4'-アミジノ-ビフェニル-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (14a); 2-(4'-アミジノ-ビフェニル-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン 酢酸塩 (14b); 2-(4'-アミジノ-ビフェニル-3-イル)-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン 酢酸塩 (14c); 2,6-ビス[4-アミジノフェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (19); 及び2,6-ビス[4-アミジノフェニル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (23)である。

40

【0129】

(V. A. フラニル結合基を含む、式 (I) のジアミジノイミダゾ[1,2-a]ピリジン、及び5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン化合物の一般的合成方法)

50

幾つかの実施態様において、フラニル結合基を含む、式 (I) のジアミジノイミダゾ [1,2-a]ピリジン、及び5,6,7,8-テトラヒドロ-イミジザオ [1,2-a]ピリジンの調整方法は、下記工程を含む：

(a) 2-アセチルフランをN-プロモスクシンイミドと反応させて、1-(5-プロモ-フラン-2-イル)-エタノン (1)を形成する工程；

(b) 臭素を1-(5-プロモ-フラン-2-イル)-エタノン (1)に加えて、2-プロモ-1-(5-プロモ-フラン-2-イル)-エタノン (2)を形成する工程；

(c) 2-プロモ-1-(5-プロモ-フラン-2-イル)-エタノン (2)と、6-アミノ-ニコチノニトリル、又は6-アミノ-5-メチル-ニコチノニトリルのうちのどちらかとの混合物を、一定期間、還流して、2-(5-プロモ-フラン-2-イル)-イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (3a)、又は2-(5-プロモ-フラン-2-イル)-8-メチル-イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (3b)のうちのどちらかを形成する工程；

(d) 2-(5-プロモ-フラン-2-イル)-イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (3a)、又は2-(5-プロモ-フラン-2-イル)-8-メチル-イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (3b)のうちのどちらかを、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムと混合して、第一反応混合物を形成し；該第一反応混合物に、 Na_2CO_3 の溶液を加えて、第二反応混合物を形成し；かつ次に、該第二反応混合物に4-シアノフェニル ボロン酸を加えて、2-[5-(4-シアノフェニル)-フラン-2-イル]-イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (4a)、又は2-[5-(4-シアノフェニル)-フラン-2-イル]-8-メチル-イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (4b)のうちのどちらかを形成する工程；

【0130】

(e) カリウム t-ブトキシドを、無水 DMSO中のヒドロキシルアミン 塩酸塩の混合液に加えて、第三反応混合物を形成し、かつ次に該第三反応混合物を、2-[5-(4-シアノフェニル)-フラン-2-イル]-イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (4a)、又は2-[5-(4-シアノフェニル)-フラン-2-イル]-8-メチル-イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (4b)のうちのいずれかに加えて、N-ヒドロキシ-2-{5-[4-(N-ヒドロキシアミジノ)-フェニル]-フラン-2-イル}-イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (5a)、又はN-ヒドロキシ-2-{5-[4-(N-ヒドロキシアミジノ)-フェニル]-フラン-2-イル}-8-メチル-イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (5b)のうちのいずれかを形成する工程；

(f) N-ヒドロキシ-2-{5-[4-(N-ヒドロキシアミジノ)-フェニル]-フラン-2-イル}-イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (5a)、又はN-ヒドロキシ-2-{5-[4-(N-ヒドロキシアミジノ)-フェニル]-フラン-2-イル}-8-メチル-イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (5b)のうちのいずれかを、

(i) ジオキササン/NaOH中の硫酸ジメチルと反応させて、N-メトキシ-2-{5-[4-(N-メトキシアミジノ)フェニル]-フラン-2-イル}-イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (6)を形成する工程；

(i i) 氷酢酸中の無水酢酸と反応させて、アシル化生成物を形成し；氷酢酸中の該アシル化生成物の溶液に、10% パラジウム炭素を加え；かつ次に、該溶液を、圧力下で、水素に暴露して、2-[5-(4-アミジノ-フェニル)-フラン-2-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (7)を形成する工程；又は

(i i i) 氷酢酸中の無水酢酸と反応させてアシル化生成物を形成し；該アシル化生成物に、エタノール/EtOAc混合液中の10% パラジウム炭素を加え；かつ次に、該混合液を、圧力下で、水素に暴露して、2-[5-(4-アミジノ-フェニル)-フラン-2-イル]-イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (8a)、又は2-[5-(4-アミジノ-フェニル)-フラン-2-イル]-8-メチル-イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (8b)のうちのいずれかを形成する工程である。

【0131】

(V. B. フェニレン結合基を含む、式 (I) のジアミジノイミダゾ [1,2-a]ピリジン、及び5,6,7,8-テトラヒドロ-イミジザオ [1,2-a]ピリジン化合物の一般的合成方法)

幾つかの実施態様において、フェニレン結合基を含む、式 (I) のジアミジノイミダゾ

[1,2-a]ピリジン、及び5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン化合物の調製方法は、下記工程を含む：

(a) 3-又は4-ブロモフェナシルプロミドのうちのどちらかと、6-アミノ-ニコチノニトリル又は6-アミノ-5-メチル-ニコチノニトリルのうちのどちらかとの混合物を、一定期間、還流して、2-(4-ブロモフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (9a)、2-(3-ブロモフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (9b)、又は2-(3-ブロモフェニル)-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (9c)のうちのいずれかを形成する工程；

(b) 2-(4-ブロモフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (9a)、2-(3-ブロモフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (9b)、又は2-(3-ブロモフェニル)-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (9c)のうちのいずれかを、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムと混合して、第一反応混合物を形成し；該第一反応混合物に、 Na_2CO_3 溶液を加えて、第二反応混合物を形成し；かつ次に、該第二反応混合物に、4-シアノフェニル ボロン酸溶液を加えて、2-(4'-シアノ-ビフェニル-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (10a)、2-(4'-シアノ-ビフェニル-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (10b)、又は2-(4'-シアノ-ビフェニル-3-イル)-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (10c)のうちのいずれかを形成する工程；

【0132】

(c) カリウム t-ブトキシドを、無水 DMSO中のヒドロキシルアミン 塩酸塩の混合液に加えて、第三反応混合物を形成し；該第三反応混合物を、2-(4'-シアノ-ビフェニル-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (10a)、2-(4'-シアノ-ビフェニル-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (10b)、又は2-(4'-シアノ-ビフェニル-3-イル)-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (10c)のうちのいずれかに加えて、N-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (11a)、N-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-3-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (11b)、又はN-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-3-イル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (11c)のうちのいずれかを形成する工程；

(d) N-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (11a)、N-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-3-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (11b)、又はN-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-3-イル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (11c)のいずれかを、

(i) ジオキサン/NaOH中の硫酸ジメチルと反応させて、N-メトキシ-2-[4'-(N-メトキシアミジノ)-ビフェニル-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (12)を形成する工程；

(i i) 氷酢酸中の無水酢酸と反応させて、アシル化生成物を形成し；氷酢酸中の該アシル化生成物の溶液に、10% パラジウム炭素を加え；かつ次に、該溶液を、一定期間、室温、圧力下で水素に暴露して、2-(4'-アミジノ-ビフェニル-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (13a)、又は2-(4'-アミジノ-ビフェニル-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (13b)のうちのいずれかを形成する工程；又は

(i i i) 氷酢酸中の無水酢酸と反応させて、アシル化生成物を形成し；エタノール/EtOAcの混合液中の10% パラジウム炭素を加え；該混合物を、一定期間、圧力下で水素に暴露して、2-(4'-アミジノ-ビフェニル-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (14a)、2-(4'-アミジノ-ビフェニル-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (14b)、又は2-(4'-アミジノ-ビフェニル-3-イル)-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (14c)のうちのいずれかを形成する工程である。

【0133】

10

20

30

40

50

(V. C. 結合又はスペーサー基としてイミダゾ[1,2-a]ピリジン、又は5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジンを含む、式(I)のジアミジノイミダゾ[1,2-a]ピリジン、及び5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン化合物の一般的合成方法)

幾つかの実施態様において、結合又はスペーサー基としてイミダゾ[1,2-a]ピリジン、又は5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジンを含む、式(I)のジアミジノイミダゾ[1,2-a]ピリジン、及び5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン化合物、又はその医薬として許容し得る塩の調製方法は、下記工程を含む：

(a) 4-シアノフェナシル ブロミドと、2-アミノ-5-ブロモピリジン又は2-アミノ-5-ブロモ-3-メチルイリジンのうちのいずれかとの混合物を、一定期間、還流して、4-(6-ブロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ベンゾニトリル (15)、又は4-(6-ブロモ-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ベンゾニトリル (20)のうちのいずれかを形成する工程；

(b) 4-(6-ブロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ベンゾニトリル (15)、又は4-(6-ブロモ-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ベンゾニトリル (20)のうちのいずれかを、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムと混合して、第一反応混合物を形成し；該第一反応混合物に Na_2CO_3 溶液を加えて、第二反応混合物を形成し；該第二反応混合物に4-シアノフェニル ボロン酸を加えて、2,6-ビス(4-シアノフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (16)、又は2,6-ビス(4-シアノフェニル)-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (21)のうちのいずれかを形成する工程；

(c) カリウム t-ブトキシドを無水 DMSO中のヒドロキシルアミン 塩酸塩の混合液に加えて、第三反応混合物を形成する工程；

【0134】

(d) 該第三反応混合物を、2,6-ビス(4-シアノフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (16)、又は2,6-ビス(4-シアノフェニル)-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (21)のうちのいずれかに加えて、2,6-ビス[4-(N-ヒドロキシアミジノ-フェニル)]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (17)、又は2,6-ビス[4-(N-ヒドロキシアミジノ-フェニル)]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (22)のうちのいずれかを形成する工程；

(e) 2,6-ビス[4-(N-ヒドロキシアミジノ-フェニル)]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (17)、又は2,6-ビス[4-(N-ヒドロキシアミジノ-フェニル)]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (22)のうちのいずれかを、

(i) 氷酢酸中の無水酢酸と反応させて、アシル化生成物を形成し；氷酢酸中の該アシル化生成物の溶液に、10% パラジウム炭素を加え；かつ次に、該溶液を、一定期間、室温、圧力下で水素に暴露して、2,6-ビス[4-アミジノフェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (18)を形成する工程；又は

(i i) 氷酢酸中の無水酢酸と反応させて、アシル化生成物を形成し；エタノール/EtOAcの混合液中の10% パラジウム炭素を加え；該混合物を、一定期間、高圧下で水素に暴露して、2,6-ビス[アミジノフェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (19)、又は2,6-ビス[4-アミジノフェニル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (23)のうちのいずれかを形成する工程である。

【実施例】

【0135】

(実施例)

以下の実施例は、本明細書に開示された主題の代表的な実施態様を実施するために、当業者に対する指針を提供することを含んでいる。本明細書の開示、及び当該技術分野における通常の水準を考慮して、当業者は、以下の実施例が典型的なものだけであること、及び多くの変化、改質、及び変更が、本明細書に開示された主題の範囲から逸脱することなしに採用できることを理解することができる。

【0136】

(実施例1～4のための方法、及び物質)

融点は、Thomas-Hoover(Uni-Melt)キャピラリー融点装置(Thomas Scientific, Swedesb

10

20

30

40

50

oro, ニュージャージー州, アメリカ合衆国)を用いて記録し、かつ補正はしていない。TLC分析は、シリカゲル60 F₂₅₄プレコートアルミニウム版上で行い、UV光で検出した。¹H、及び¹³C NMRスペクトルは、Varian GX400、又はVarian Unity Plus 300分光計(Varian, Inc., Palo Alto, カリフォルニア州, アメリカ合衆国)を用いて記録し、かつ化学シフト(δ)は、内部標準のTMSに対するppmとした。質量スペクトルは、VG analytical 70-SE分光計で記録した。元素分析は、Atlantic Microlab Inc. (Norcross, ジョージア州, アメリカ合衆国)から入手し、理論値から±0.4の範囲内とする。塩として報告された化合物は、頻繁に水、及び/又はエタノールの溶媒和部分のモルに対して分析した。各々において、プロトンNMRは、指摘した溶媒の存在を示した。全ての化学物質、及び溶媒は、Aldrich Chemical Co. (St. Louis, ミズーリ州, アメリカ合衆国)、Fisher Scientific (Fairlawn, ニュージャージー州, アメリカ合衆国)、Frontier Scientific (Logan, ユタ州, アメリカ合衆国)、又はLancaster Synthesis, Inc. (Windham, ニューハンプシャー州, アメリカ合衆国)から購入した。

【0137】

(実施例1)

スキーム2を参照して、2-[5-(4-アミジノフェニル)-フラン-2-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン(7)の酢酸塩を、2-[5-(4-シアノフェニル)-フラン-2-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル(4a)から、ビス-0-アセトキシアミドキシム、続く氷酢酸中での水素化を介して合成した。化合物4aは、2-アセチルフランの2つの連続的プロモ化：第1にN-ブロモスクシンイミドを用い、かつ第2に臭素を用いて、適度な収率で2-ブロモ-1-(5-ブロモフラン-2-イル)-エタノン(2)を形成することから始めて、4段階で得られた。6-アミノ-ニコチノニトリルと化合物2との縮合反応は、2-(5-ブロモフラン-2-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル(3a)を与えた。続く4-シアノフェニルボロン酸を用いた3aのスズキカップリングは、4aを高収率で与えた。興味深いことに、2-[5-(4-アミジノフェニル)-フラン-2-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシ-アミジン酢酸塩(8a)は、4aから、ビス-0-アセトキシアミドキシム、続くエタノール/酢酸エチル混合液中での水素化を介して得られた。したがって水素化溶媒の選択により、飽和、又は不飽和イミダゾ[1,2-a]ピリジンを得ることができる。

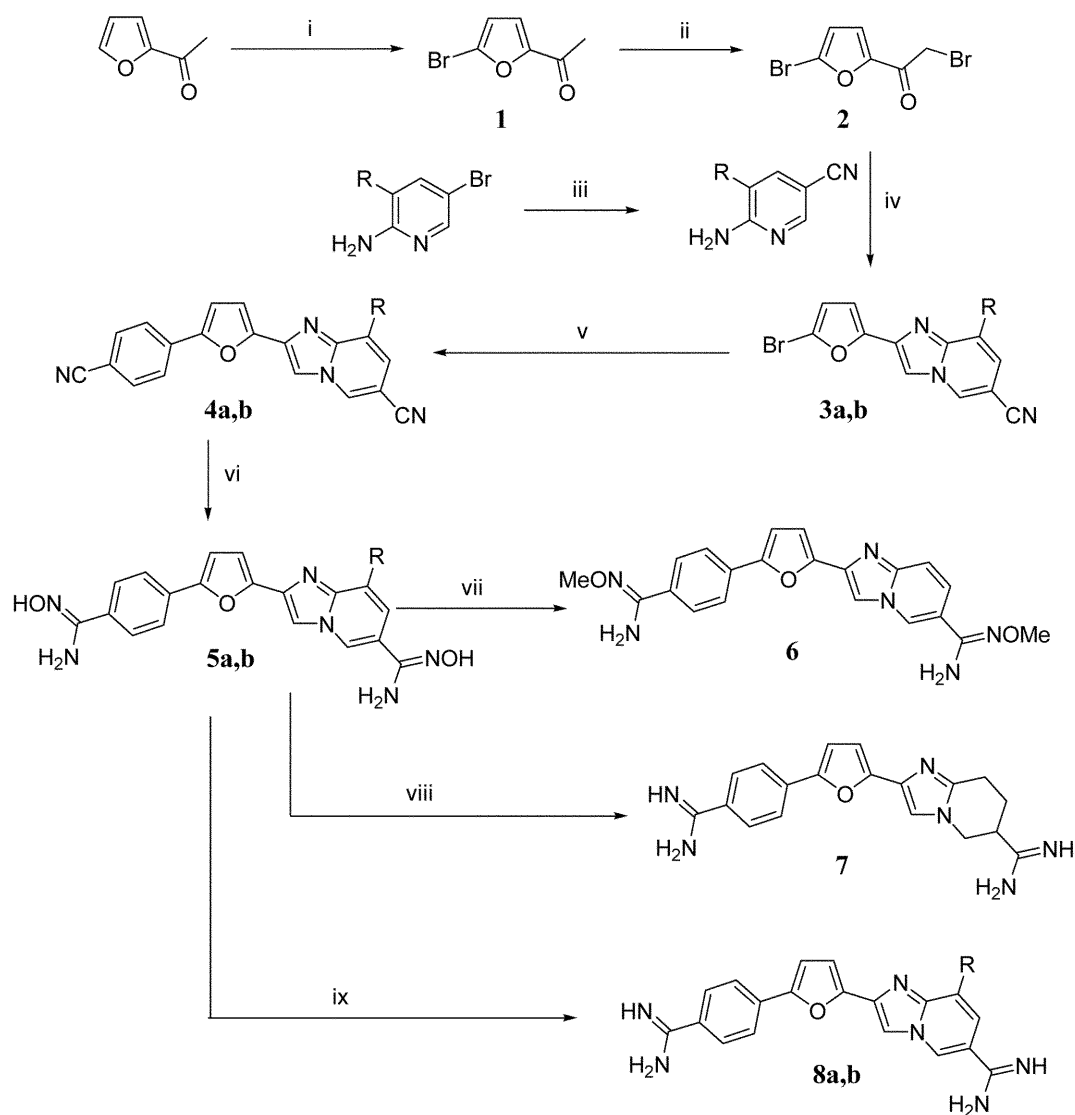
【0138】

ジアミジン8bは、3aの代わりに2-(5-ブロモフラン-2-イル)-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル(3b)を使用して、4aに対して記載した手順と類似した手順により得られた4bから開始して調製した。しかし、この場合、該ジアミジン8bのテトラヒドロ-類似体は、該ジアミジン7に対して記載したように、水素化溶媒として酢酸を用いても得られなかった。この結果は、該メチル基の立体効果のためであり得る。可能なプロドラッグ、N-メトキシ-2-{5-[4-(N-メトキシアミジノ)-フェニル]-フラン-2-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン(6)は、0℃で、水酸化ナトリウム水溶液中の硫酸ジメチルを用いて、それぞれのジアミドキシム5aのメチル化を介して、妥当な収率で調製した(スキーム2参照)。

【0139】

【化 1 9】

スキーム 2



試薬及び条件: (i) NBS, DMF; (ii) Br₂; (iii) Cu(1)CN, DMF; (iv) EtOH, 還流; (v) 4-シアノフェニルボロン酸, Pd(PPh₃)₄; (vi) NH₂OH.HCl/K-O-t-Bu, DMSO; (vii) (Me)₂SO₄; (viii) a) Ac₂O/AcOH, b) H₂/Pd-C, AcOH; (ix) a) Ac₂O/AcOH, b) H₂/Pd-C, EtOH

【0140】

(実施例 2)

また、該スペーサーとしてのフラン環の代わりに1,4-フェニル、及び1,3-フェニル環を含むジアミジンを経調製した。スキーム 3を参照して、2-(4'-アミジノビフェニル-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン 酢酸塩 (13a)の合成は、対応するビス-O-アセトキシアミドキシムから7の合成に対して使用した合成アプローチと類似したアプローチを使用した。必須のジニトリル10aは、4aに対して使用した合成アプローチと類似したアプローチを用いて、2-(4-ブロモフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (9a)の調製において、2の代わりに4-ブロモフェナシル

10

20

30

40

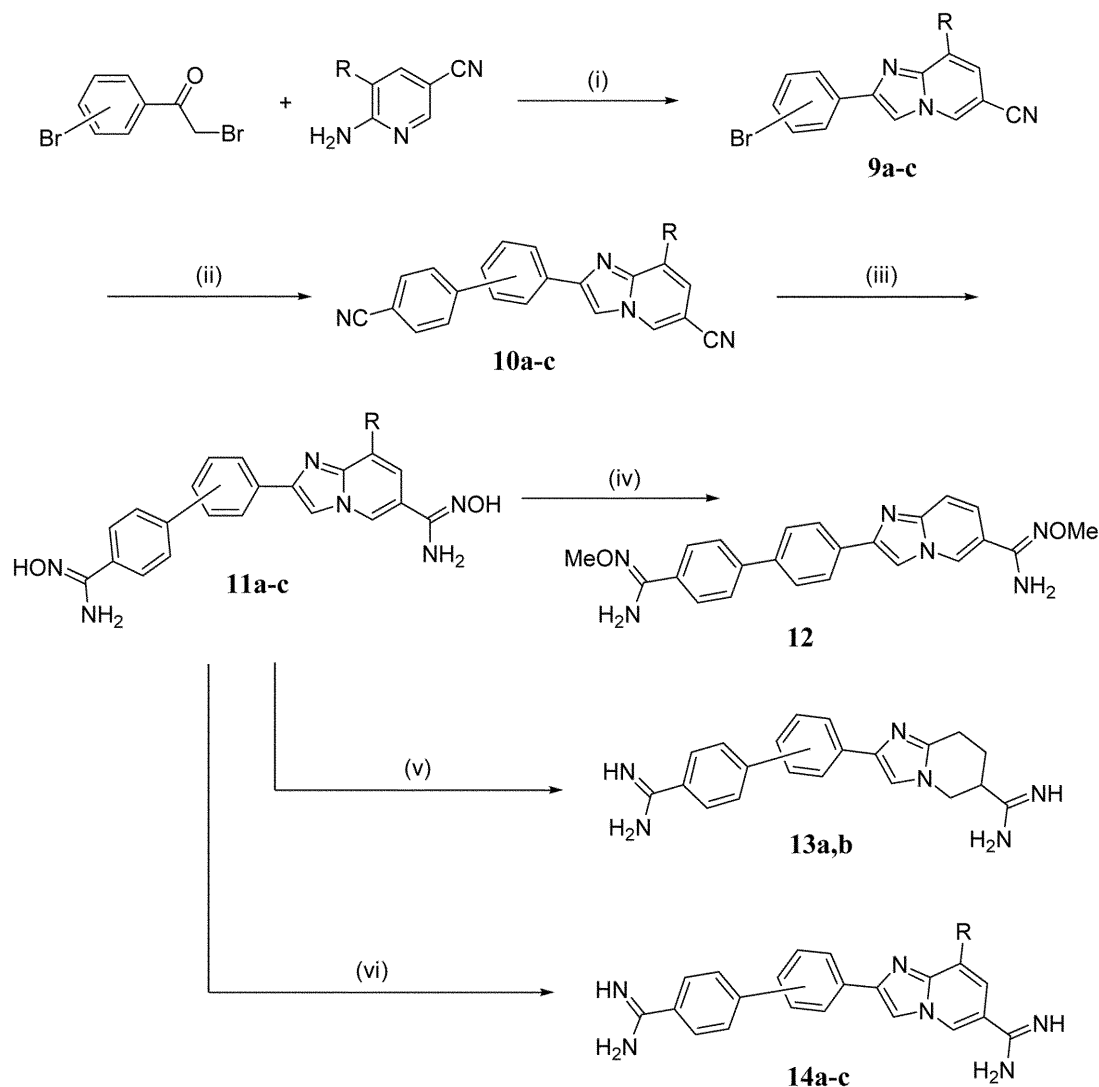
50

ロミドから開始することにより得られた。一方、2-(4'-アミジノビフェニル-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (14a)の合成は、8aに対して使用した合成アプローチと類似したアプローチを用いた。ジアミジン 14aの可能なプロドラッグであるN-メトキシ-2-[4'-(N-メトキシアミジノ)-ビフェニル-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (12)は、6の方法と類似した方法で、それぞれのジアミドキシム 11aから開始して調製した。全てのアミドキシム、5a、6、11a、及び12の塩酸塩は、遊離塩基のエタノール溶液中に、塩化水素ガスを通すことにより製造した。

【0141】

【化20】

スキーム 3



9a, 10a, 11a, 13a, 14a; R = H; パラ結合
 9b, 10b, 11b, 13b, 14b; R = H; メタ結合
 9c, 10c, 11c, 14c; R = Me; メタ結合

試薬及び条件: (i) EtOH, 還流; (ii) 4-シアノフェニルボロン酸, Pd(PPh₃)₄; (iii) NH₂OH.HCl/K-O-t-Bu, DMSO;
 (iv) (Me)₂SO₄; (v) a) Ac₂O/AcOH, b) H₂/Pd-C, AcOH; (vi) a) Ac₂O/AcOH, b) H₂/Pd-C, EtOH

【0142】

(実施例3)

スキーム4を参照して、スキーム2、及び3に記載した多段階手順と類似した手順によ

10

20

30

40

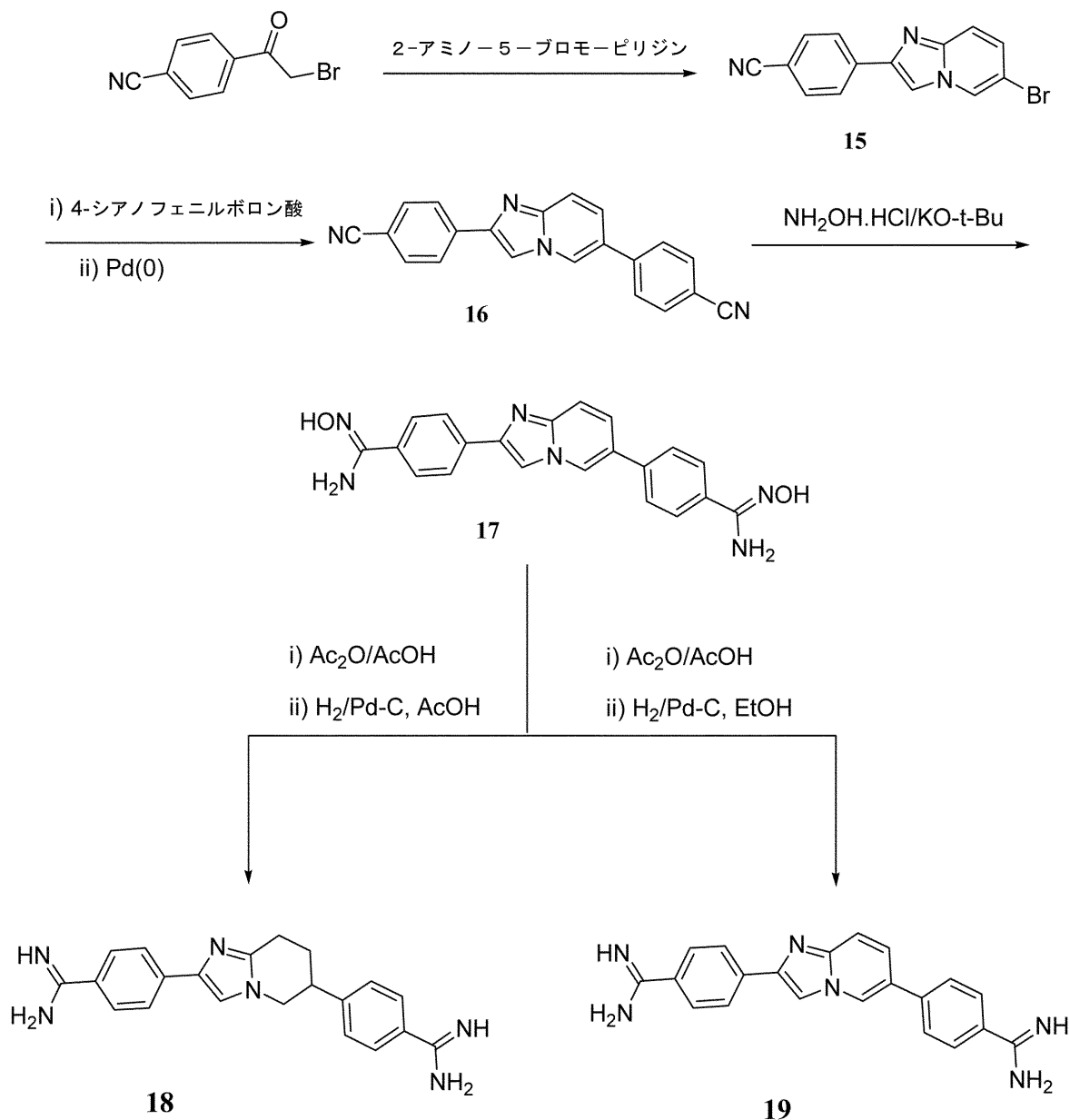
50

り、新規スペーサー又は結合基としてイミダゾ[1,2-a]ピリジン、及びそのテトラヒドロ-形態を用いて、2,6-ビス(4-アミジノフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン 酢酸塩 (18)、及び2,6-ビス(4-アミジノフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン 酢酸塩 (19)を調製した。

【0143】

【化21】

スキーム 4



【0144】

(実施例4)

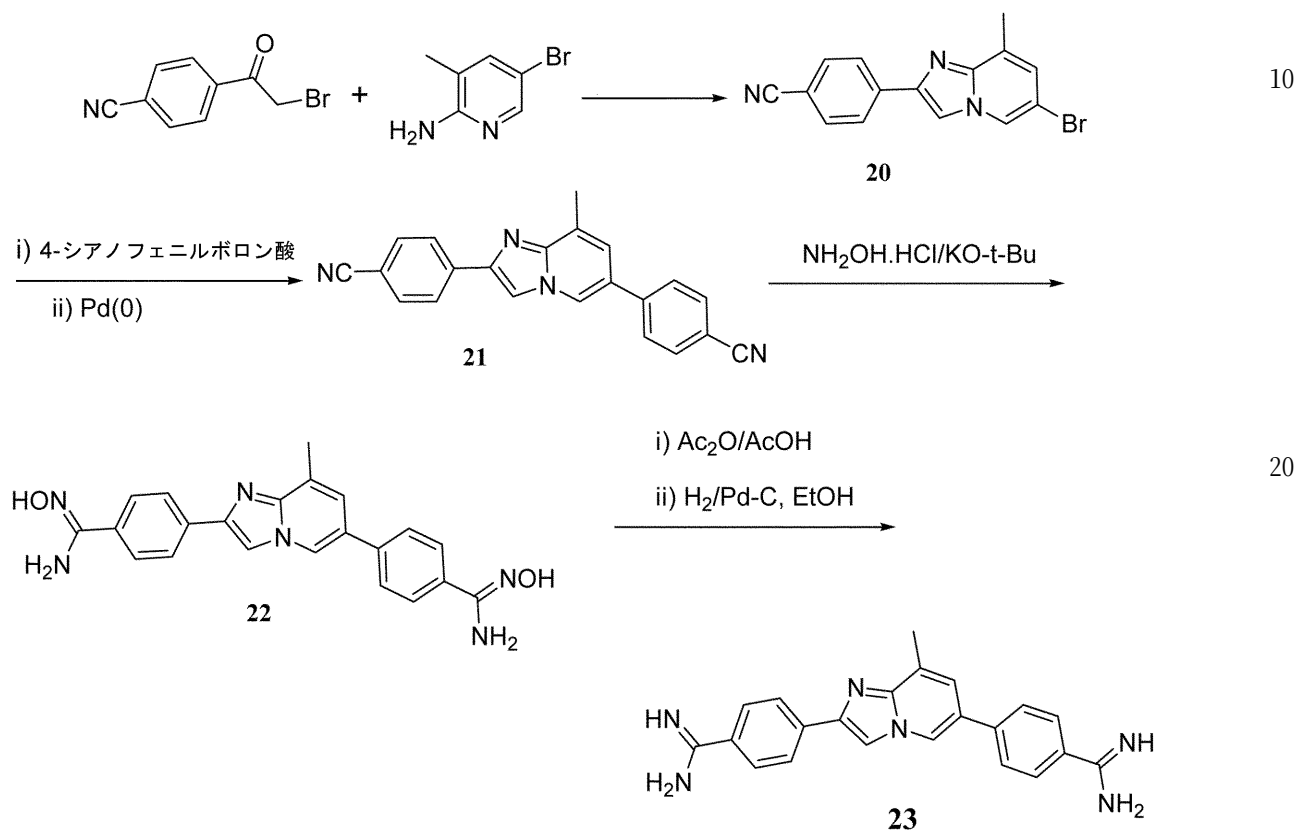
スキーム5を参照して、スキーム4に記載した多段階手順と類似した手順により、2,6-ビス[4-(N-ヒドロキシアミジノ-フェニル)]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (22)、及び2,6-ビス[4-アミジノフェニル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン 酢酸塩 (23)の

調製を記載することを提供する。

【0145】

【化22】

スキーム 5



【0146】

(合成方法、及び補助分析データ)

1-(5-ブロモフラン-2-イル)-エタノン (1). 2-アセチルフラン (20 mmol)のDMF (20 mL) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド (22 mmol)を攪拌しながら分割して加えた。該反応混合物を、一晚攪拌し、次に冷水に注いだ。該生成物を、エーテル(200 mL, 3回)で抽出した。収率 61% mp 92-93 °C (ヘキサン/エーテル, Lit. mp 94-95 °C; Gilman H.らの論文, J. Am. Chem. Soc., 53, 4192-4196 (1931)を参照. ¹H NMR (CDCl₃); δ 2.45 (s, 3H), 6.49 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H). ¹³C NMR; δ 185.4, 154.4, 128.2, 118.9, 114.3, 25.7.

40

【0147】

2-ブロモ-1-(5-ブロモフラン-2-イル)-エタノン (2). 0 ~ 5 °Cに冷却され、かつ攪拌している、1-(5-ブロモフラン-2-イル)-エタノン (1.88 g, 10 mmol)の12 mL ジオキサン/エーテル (1:2)溶液に、臭素 (0.52 mL, 10 mmol)を1時間かけて分割して加えた。該反応混合物を、冷却しながら、さらに攪拌した。TLCで、臭素化完了を確認した後、該反応混合物を、エーテル (50 mL)、及び水(100 mL)で希釈した。エーテル相を分離し、1 M炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、かつNa₂SO₄で乾燥した。該エーテル抽出液を蒸留し、2を、65%の収率で得た。mp 96-97 °C (ヘキサン/エーテル, Lit. mp 98.5-99.5 °C;

50

Brown E., Iowa State Coll. J. Sci., 11, 221-225(1937))を参照. ^1H NMR (CDCl_3); δ 4.24 (s, 2H), 6.55 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H). ^{13}C NMR; δ 179.0, 151.9, 129.4, 121.1, 115.0, 29.5.

【0148】

2-(5-ブロモフラン-2-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (3a). 6-アミノ-ニコチノニトリル (1.19 g, 10 mmol)と、2-ブロモ-1-(5-ブロモフラン-2-イル)-エタノン (2.66 g, 10 mmol)との混合物を、エタノール (50 mL)中で24時間還流した。該沈殿物を濾過し、かつ NaHCO_3 水溶液で中性化した。該沈殿物を濾過し、かつ乾燥し、3aを74%の収率で得た。mp 212-214 °C (EtOH). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$); δ 6.75 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.30 (s, 1H). ^{13}C NMR; δ 150.5, 144.2, 137.3, 134.3, 125.4, 121.9, 117.2, 116.9, 113.9, 110.4, 109.8, 97.2. MS (m/z , rel.int.); 288 (M^+ , 100), 161 (8). Anal. 計算値 3a ($\text{C}_{12}\text{H}_6\text{BrN}_3\text{O}$): C % 50.03, H % 2.10. 実測値: C % 49.97, H % 2.17.

【0149】

2-[5-(4-シアノフェニル)-フラン-2-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (4a). トルエン (20 mL)中の3a (10 mmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (350 mg)溶液に、窒素雰囲気下、10 mLの2M Na_2CO_3 水溶液を加え、続いてメタノール10mL中の4-シアノフェニル ボロン酸 (12 mmol)を加えた。強く攪拌した混合液を、80 °Cに24時間暖め、次に冷却し、かつ該沈殿物を濾過した。該沈殿物を、塩化メチレン (500 mL)、及び高濃度アンモニアを6 mL含む2 M Na_2CO_3 (50 mL)で分離した。該有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、かつ次に減圧下で濃縮して乾燥し、4aを得た。収率82%, mp 298-300 °C (DMF). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$); δ 7.11 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 9.32 (s, 1H). ^{13}C NMR; δ 152.0, 150.4, 145.1, 138.6, 135.0, 134.4, 133.6, 126.1, 124.6, 119.5, 118.0, 117.6, 112.2, 111.3, 110.2, 98.1. MS (m/z , rel.int.); 310 (M^+ , 100), 281 (10), 208 (5), 180 (10). 高分解能質量分析 計算値 $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$: 310.08546. 観測値: 310.07852. Anal. 計算値 4a ($\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$): C % 73.54, H % 3.25, N % 18.06. 実測値: C % 73.28, H % 3.26, N % 17.75.

【0150】

N-ヒドロキシ-2-{5-[4-(N-ヒドロキシアミジノ)-フェニル]-フラン-2-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン 塩酸塩 (5a). 無水 DMSO (40 mL)中のヒドロキシルアミン 塩酸塩 (5.2 g, 75 mmol, 10 eq.)の混合液を、窒素下で5 °Cに冷却し、かつカリウム t-ブトキシド (8.4 g, 75 mmol, 10 eq.)を、分割して加えた。該混合液を、30分間攪拌した。該混合液をビスシアノ誘導体4a (7.5 mmol, 1 eq.)に加えた。該反応混合液を、室温で一晩攪拌した。次に、該反応混合液を、氷水(200 mL)にゆっくりと注いだ。該沈殿物を濾過し、かつ水で洗浄し、5a (遊離塩基)を収率96%で得た。mp 207-210 °C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$); δ 5.85 (s, 2H), 5.97 (s, 2H), 6.97 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.83 (s, 1H). ^{13}C NMR; δ 152.1, 150.3, 149.2, 148.5, 144.7, 136.9, 132.1, 130.2, 125.8, 124.1, 123.7, 123.0, 119.2, 115.6, 109.5, 109.1, 108.5. (5a, 塩酸塩), mp 289-291 °C. Anal. 計算値 5a ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 3.0\text{HCl} \cdot 1.9\text{H}_2\text{O}$): C % 43.88, H % 4.41, N % 16.16, Cl % 20.45. 実測値: C % 44.25, H % 4.18, N % 15.89, Cl % 20.10.

【0151】

N-メトキシ-2-{5-[4-(N-メトキシアミジノ)-フェニル]-フラン-2-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン 塩酸塩 (6). ジオキサン (5 mL)及び2 N NaOH (24 mL)中の5a (3 mmol)の溶液に、0-5 °Cで、ゆっくりと硫酸ジメチル (9 mmol)のジオキサン (5 mL)溶液を加えた。該反応混合液を、さらに2時間攪拌し、次に酢酸エチル(200 mL, 3回)で

抽出した。該溶媒を、留去し、かつ該残渣を精製(SiO_2 , ヘキサン/ EtOAc , 2:8)して、6 (遊離塩基)を43%の収率で得た。mp 126-127 °C. ^1H NMR (DMSO-d_6); δ 3.77 (s, 6H), 6.12 (s, 2H), 6.23 (s, 2H), 6.99 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.84 (s, 1H). ^{13}C NMR; δ 152.1, 150.6, 149.2, 148.9, 144.8, 137.0, 131.3, 130.7, 126.2, 124.7, 123.8, 123.0, 118.4, 115.7, 109.6, 109.2, 108.7, 60.7, 60.6.

MS (m/z , rel.int.); 404 (M^+ , 100), 373 (10), 357 (50), 326 (20), 310 (25). 高分解能質量分析 計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3$: 404.15969. 観測値: 404.15957. (6, 塩酸塩), mp 208-209 °C. Anal. 計算値 6 ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 3.0 \text{ HCl} \cdot 1.5 \text{ H}_2\text{O}$): C % 46.63, H % 4.85, N % 15.53. 実測値: C % 46.64, H % 5.09, N % 15.17.

10

【0152】

2-[5-(4-アミノフェニル)-フラン-2-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン 酢酸塩 (7). 5a (1 mmol)の水酢酸(10mL)溶液に、無水酢酸(0.35 mL)をゆっくりと加えた。一晚攪拌後に、TLCで、該出発物質のアシル化の終了を確認し、かつ次に、減圧下で該溶媒を留去した。該アシル化生成物の水酢酸 (20 mL)溶液に、10% パラジウム炭素(80 mg)を加え、次に該混合液を、室温、50 psiで6時間、水素添加装置(Parr hydrogenation apparatus)内に置いた。該反応混合液を、hyfloを通して濾過し、かつ該フィルターパッドを、水で洗浄した。該ろ液を、減圧下で留去し、かつ該沈殿物を回収し、かつエーテルで洗浄して、7を86%の収率で得た。mp 195-197 °C. ^1H NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO-d}_6$); δ 1.80-2.10 (br s, $2.8 \times \text{CH}_3 + 3\text{H}$), 2.80 (br s, 1H), 3.07 (br s, 1H), 4.10 (br s, 1H), 4.37 (br s, 1H), 6.64 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.81-7.90 (m, 4H). MS (m/z , rel.int.); 348 (M^+ , 5), 314 (100), 300 (5), 261 (8). Anal. 計算値 7 ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O} \cdot 2.8 \text{ AcOH} \cdot 2.0 \text{ H}_2\text{O}$): C % 53.46; H % 6.42, N % 15.20. 実測値: C % 53.23, H % 6.19, N % 15.40.

20

【0153】

2-[5-(4-アミノフェニル)-フラン-2-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン 酢酸塩 (8a). 5a (1 mmol)の水酢酸 (10 mL)溶液に、ゆっくりと無水酢酸(0.35 mL)を加えた。一晚攪拌後に、TLCで、該出発物質のアシル化の終了を確認し、かつ次に、減圧下で該溶媒を留去した。該アシル化生成物のエタノール/ EtOAc (50 mL, 1:1)混合溶液に、10% パラジウム炭素(80 mg)を加え、次に該混合液を、室温、50 psiで4時間、水素添加装置内に置いた。該反応混合液を、hyfloを通して濾過し、かつ該フィルターパッドを、水で洗浄した。該ろ液を、減圧下で留去し、かつ該沈殿物を回収し、かつエーテルで洗浄して、8aを71%の収率で得た。mp 257-259 °C. ^1H NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO-d}_6$); δ 1.76 (s, $2.7 \times \text{CH}_3$), 7.09 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 9.13 (s, 1H). MS (m/z , rel.int.); 344 (M^+ , 5), 327 (20), 310 (100), 290 (55). Anal. 計算値 8a ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O} \cdot 2.7 \text{ AcOH} \cdot 2.0 \text{ H}_2\text{O}$): C % 54.02, H % 5.72, N % 15.49. 実測値: C % 54.06, H % 5.45, N % 15.81.

30

【0154】

6-アミノ-5-メチルニコチノニトリル. 2-アミノ-5-ブロモ-3-メチルピリジン (15.49 g, 82.8 mmol)と Cu(I)CN (9.27 g, 103.5 mmol)との混合物のDMF (160 mL)溶液を、150 °Cで24時間加熱した。該反応混合液を、水に注ぎ、かつ形成された該固体を、 NH_4OH 水溶液から酢酸エチル(600 mL, 3回)を用いて抽出した。該溶媒を留去し、かつ該沈殿物を、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 , ヘキサン/ EtOAc 4:6)で精製した。収率70%, mp 198-200 °C, (Lit. mp 203-205 °C; Dunn A. D.、及びNorrie R. J. Prakt. Chem./Chem. -Ztg, 338 (7), 663-666 (1996)を参照. Lit. 融点は、パラジウム-触媒シアノ化を介して、報告されていない; Maligres, P.らの論文, Tetrahedron Lett., 40, 8193-8195 (1999)を参照。

40

【0155】

2-(5-ブロモフラン-2-イル)-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (3b)

50

6-アミノ-ニコチノニトリルの代わりに6-アミノ-5-メチルニコチノニトリルを用いて、3a に対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 72%, mp 204.5-205 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6); δ 2.52 (s, 3H), 6.74 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.16 (s, 1H). ^{13}C NMR; δ 150.6, 144.8, 136.7, 131.9, 127.4, 123.3, 121.6, 117.0, 113.8, 110.4, 110.1, 97.1, 16.3. Anal. 計算値 3b ($\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}$): C % 51.68, H % 2.67. 実測値: C % 52.00, H % 2.73.

【0156】

2-[5-(4-シアノフェニル)-フラン-2-イル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (4b). 3bから開始して、4aに対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 77%, mp 276-277 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6); δ 2.54 (s, 3H), 7.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.39 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 9.19 (s, 1H). ^{13}C NMR; δ 151.1, 149.7, 144.9, 137.2, 133.6, 132.8, 132.0, 127.4, 123.8, 123.3, 118.8, 117.0, 111.4, 111.0, 110.3, 109.3, 97.1, 16.3. MS (m/z , rel.int.); 324 (M^+ , 100), 295 (7), 222 (8), 194 (15), 162 (15). 高分解能質量分析 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$: 324.10111. 観測値: 324.10070.

【0157】

N-ヒドロキシ-2-{5-[4-(N-ヒドロキシアミジノ)-フェニル]-フラン-2-イル}-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (5b). 4bから開始して、5aに対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 92%, mp 255-258 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6); δ 2.54 (s, 3H), 5.91 (br s, 4H), 6.99 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.79 (s, 1H). ^{13}C NMR; δ 152.0, 150.4, 149.4, 148.7, 145.2, 136.4, 132.0, 130.3, 125.8, 125.1, 123.0, 121.9, 119.1, 110.1, 108.9, 108.4, 16.7. Anal. 計算値 5b ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$): C % 60.12, H % 4.77. 実測値: C % 60.18, H % 5.03.

【0158】

2-[5-(4-アミジノフェニル)-フラン-2-イル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン 酢酸塩 (8b). 5bから開始して、8aに対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 68%, mp 229-231 °C. ^1H NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO}-d_6$); δ 1.84 (s, 3xCH₃), 2.58 (s, 3H), 7.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.82-7.92 (m, 4H), 8.40 (s, 1H), 8.89 (s, 1H). Anal. 計算値 8b ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O} \cdot 3.0\text{AcOH} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$): C % 55.47, H % 5.85, N % 14.94. 実測値: C % 55.10, H % 5.91, N % 15.27.

【0159】

2-(4-ブロモフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (9a). 2-ブロモ-1-(5-ブロモフラン-2-イル)-エタノン (2)の代わりに4-ブロモフェナシル ブロミドを用いて、3a に対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 67%, mp 262-264 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6); δ 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.69 (s, 1H), 9.48 (s, 1H). Anal. 計算値 9a ($\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BrN}_3$): C % 56.40, H % 2.70. 実測値: C % 56.31, H % 2.65.

【0160】

2-(4'-シアノビフェニル-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (10a). 9aから開始して、4aに対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 78%, mp 276-278 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6); δ 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.92-7.98 (m, 4H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.58 (s, 1H), 9.33 (s, 1H). ^{13}C NMR; δ 145.6, 144.2, 143.9, 137.9, 134.3, 133.2, 132.8, 127.5, 127.4, 126.6, 125.0, 118.8, 117.4, 117.1, 110.9, 110.0, 97.1. MS (m/z , rel.int.); 320 (M^+ , 100), 293 (5), 217 (8), 190 (8), 160 (10). 高分解能質量分析 計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{N}_4$: 320.10620. 観測値: 320.10275. Anal. 計算値 10a ($\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{N}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$): C % 77.64, H % 3.87, N % 17.24. 実測値: C % 77.56, H % 3.84, N %

16.91.

【0161】

N-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン 塩酸塩 (11a). 10aから開始して、5aに対して記載した手順と同じ手順を使用した。遊離塩基 収率97%, mp 300-302 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6); δ 5.86 (s, 2H), 5.94 (s, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.72-7.80 (m, 6H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.83 (s, 1H). ^{13}C NMR; δ 150.4, 148.5, 144.6, 144.4, 139.9, 138.7, 133.0, 132.3, 126.8, 126.16, 126.11, 125.9, 124.0, 123.2, 119.0, 115.8, 110.0. (11a, 塩酸塩), mp 291-293 °C. Anal. 計算値 11a ($\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 3.0\text{HCl} \cdot 1.9\text{H}_2\text{O} \cdot 0.25\text{EtOH}$): C % 47.68, H % 4.89, N % 15.51. 実測値: C % 47.89, H % 4.85, N % 15.25. 10

【0162】

N-メトキシ-2-[4'-(N-メトキシアミジノ)-ビフェニル-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン 塩酸塩 (12). 11aから開始して、6に対して記載した手順と同じ手順を使用した。遊離塩基 収率48%, mp 224-226 °C (SiO_2 : ヘキサン/EtOAc; 2:8). ^1H NMR (DMSO- d_6); δ 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.12 (s, 2H), 6.23 (s, 2H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.77 (s, 4H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.83 (s, 1H). ^{13}C NMR; δ 150.6, 148.8, 144.6, 144.5, 140.3, 138.5, 133.0, 131.4, 126.8, 126.2, 126.1, 126.0, 124.5, 123.2, 118.1, 115.8, 110.0, 60.6, 60.5. MS (m/z, rel.int.); 414 (M^+ , 60), 384 (10), 367 (50), 320 (100), 294 (10). 高分解能質量分析 計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$: 414.18042. 観測値: 414.18122. (12, 塩酸塩), mp 234-236 °C. Anal. 計算値 12 ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 3.0\text{HCl} \cdot 1.4\text{H}_2\text{O} \cdot 0.25\text{EtOH}$): C % 50.35, H % 5.26, N % 14.99. 実測値: C % 50.57, H % 5.21, N % 14.69. 20

【0163】

2-(4'-アミジノビフェニル-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン 酢酸塩 (13a). 11aから開始して、7に対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 85%, mp 240-242 °C. ^1H NMR (D_2O /DMSO- d_6); δ 2.03 (br s, $3\times\text{CH}_3 + 3\text{H}$), 2.86 (br s, 1H), 3.03 (br s, 1H), 4.16 (br s, 1H), 4.36 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.75-7.77 (m, 2H), 7.85-7.91 (m, 6H). Anal. 計算値 13a ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6 \cdot 3.0\text{AcOH} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$): C % 57.31, H % 6.59, N % 14.86. 実測値: C % 57.27, H % 6.44, N % 14.77. 30

【0164】

2-(4'-アミジノビフェニル-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン 酢酸塩 (14a). 11aから開始して、8aに対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 81%, mp 243-246 °C. ^1H NMR (D_2O /DMSO- d_6); δ 1.90 (s, $3\times\text{CH}_3$), 7.61-7.69 (m, 2H), 7.89-7.94 (m, 6H), 8.13 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.12 (s, 1H). MS (m/z, rel.int.); 354 (M^+ , 10), 321 (100), 311 (90), 296 (35). Anal. 計算値 14a ($\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6 \cdot 3.0\text{AcOH} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$): C % 55.95, H % 6.08, N % 14.50. 実測値: C % 55.76, H % 6.08, N % 14.71.

【0165】

2-(3-ブロモフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (9b). 4-ブロモフェナシル ブロミドの代わりに3-ブロモフェナシル ブロミドを用いて、9a に対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 64%, mp 205-206.5 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6); δ 7.43-7.47 (m, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.75-7.78 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.61-8.65 (m, 1H), 9.37 (s, 1H). ^{13}C NMR; δ 144.6, 144.1, 135.2, 134.3, 130.9, 128.3, 125.1, 124.7, 122.2, 117.5, 116.9, 111.2, 97.2. MS (m/z, rel.int.); 298 (M^+ , 100), 161 (10). Anal. 計算値 9b ($\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BrN}_3$): C % 56.40, H % 2.70. 実測値: C % 56.47, H % 2.73.

【0166】

2-(4'-シアノビフェニル-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (10b). 9 50

bから開始して、4aに対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率61%, mp 290-292°C, ¹H NMR (DMSO-d₆); δ 7.48-7.63 (m, 2H), 7.74-7.78 (m, 2H), 7.92-7.99 (m, 4H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.33 (s, 1H). ¹³C NMR; δ 146.7, 145.0, 144.9, 139.6, 135.0, 134.5, 133.6, 130.5, 128.4, 127.8, 126.9, 125.7, 125.2, 119.5, 118.2, 117.8, 111.7, 110.9, 97.9. MS (m/z, rel.int.); 320 (M⁺, 100), 297 (3), 217 (5), 190 (8), 160 (10). 高分解能質量分析 計算値 C₂₁H₁₂N₄: 320.10620. 観測値: 320.10619. Anal. 計算値 10b (C₂₁H₁₂N₄): C % 78.73, H % 3.78. 実測値: C % 78.48, H % 3.69.

【0167】

N-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-3-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (11b). 10bから開始して、5aに対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 94%, mp 252-254 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆); δ 5.89 (s, 2H), 5.98 (s, 2H), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.86 (s, 1H). ¹³C NMR; δ 150.5, 148.5, 144.6, 144.5, 140.3, 139.9, 134.3, 132.4, 129.3, 126.3, 125.9, 124.8, 123.9, 123.6, 123.2, 119.0, 115.8, 110.1. Anal. 計算値 11b (C₂₁H₁₈N₆O₂-2.0H₂O): C % 59.69, H % 5.21. 実測値: C % 59.90, H % 5.32.

【0168】

2-(4'-アミジノビフェニル-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン 酢酸塩 (13b). 11bから開始して、7に対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 65%, mp 236-238 °C. ¹H NMR (D₂O/DMSO-d₆); δ 1.90-2.17 (br s, 3xCH₃ + 3H), 2.79 (br s, 1H), 3.03 (br s, 1H), 4.11 (br s, 1H), 4.33 (br s, 1H), 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.90-7.96 (m, 4H), 8.09 (s, 1H). Anal. 計算値 13b (C₂₁H₂₂N₆-3.0AcOH-2.85H₂O-0.25EtOH): C % 54.92, H % 6.85, N % 13.98. 実測値: C % 54.91, H % 6.66, N % 13.64.

【0169】

2-(4'-アミジノビフェニル-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン 酢酸塩 (14b). 11bから開始して、8aに対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 57%, mp 233-235 °C. ¹H NMR (D₂O/DMSO-d₆); δ 1.87 (s, 3xCH₃), 7.55-7.69 (m, 4H), 7.72-7.92 (m, 4H), 8.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.03 (s, 1H). Anal. 計算値 14b (C₂₁H₁₈N₆-3.0AcOH-0.9H₂O): C % 58.87, H % 5.81, N % 15.26. 実測値: C % 58.60, H % 5.81, N % 15.60.

【0170】

2-(3-ブロモフェニル)-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (9c). 6-アミノ-ニコチノニトリルの代わりに6-アミノ-5-メチルニコチノニトリルを用いて、9bに対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 70%, mp 168-169.5 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆); δ 2.55 (s, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.20 (s, 1H). MS (m/z, rel.int.); 312 (M⁺, 60), 175 (100), 135 (10). Anal. 計算値 9c (C₁₅H₁₀B rN₃): C % 57.71, H % 3.23. 実測値: C % 57.56, H % 3.15.

【0171】

2-(4'-シアノビフェニル-3-イル)-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル (10c). 9cから開始して、4aに対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 78%, mp 236-238 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆); δ 2.56 (s, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 4H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.21 (s, 1H). ¹³C NMR; δ 145.2, 144.7, 144.3, 138.7, 133.8, 132.8, 131.9, 129.6, 127.6, 127.5, 126.9, 126.1, 124.3, 122.8, 118.8, 117.1, 111.4, 110.1, 96.9, 16.3. Anal. 計算値 10c (C₂₂H₁₄N₄): C % 79.02, H % 4.22

．実測値： C % 78.81, H % 4.13.

【0172】

N-ヒドロキシ-2-[4'-(N-ヒドロキシアミジノ)-ビフェニル-3-イル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン (11c). 10cから開始して、5aに対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 97%, mp 193-195 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆); δ 2.56 (s, 3H), 5.89 (s, 2H), 5.93 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.78 (s, 1H). ¹³C NMR; δ 150.4, 148.6, 145.1, 144.0, 140.3, 139.9, 134.5, 132.4, 129.3, 126.4, 125.8, 125.2, 124.8, 123.6, 121.8, 121.5, 118.9, 110.6, 16.7.

10

【0173】

2-(4'-アミジノビフェニル-3-イル)-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミジン 酢酸塩 (14c). 11cから開始して、8aに対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 81%, mp 237-239.5 °C. ¹H NMR (D₂O/DMSO-d₆); δ 1.75 (s, 3xCH₃), 2.54 (s, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95-7.99 (m, 4H), 8.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.01 (s, 1H). Anal. 計算値 14c (C₂₂H₂₀N₆-3.0AcOH-0.5H₂O): C % 60.31, H % 5.96, N % 15.07. 実測値: C % 60.33, H % 5.95, N % 15.12.

【0174】

4-(6-ブロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ベンゾニトリル (15). 4-シアノフェナシル ブロミド、及び2-アミノ-5-ブロモピリジンを用いて、3aに対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 62%, mp 218-219 °C (EtOH). ¹H NMR (DMSO-d₆); δ 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.92 (s, 1H). ¹³C NMR; δ 143.5, 143.0, 137.9, 132.7, 128.5, 127.1, 126.1, 118.8, 117.9, 111.3, 110.0, 106.4. MS (m/z, rel.int.); 298 (M⁺, 100). Anal. (C₁₄H₈BrN₃) C, H.

20

【0175】

2,6-ビス(4-シアノフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (16). 15から開始して、4aに対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 69%, mp 292-294 °C (EtOH). ¹H NMR (DMSO-d₆); δ 7.70 (s, 2H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.94 (s, 4H), 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 9.02 (s, 1H). ¹³C NMR; δ 144.4, 143.2, 140.9, 138.0, 132.8, 132.6, 127.2, 126.1, 125.4, 125.0, 123.7, 118.8, 118.5, 117.0, 111.6, 110.2, 109.9. MS (m/z, rel.int.); 320 (M⁺, 100), 293 (5), 191 (3), 179 (10), 160 (15). 高分解能質量分析 計算値 C₂₁H₁₂N₄: 320.10620. 観測値: 320.10640. Anal. (C₂₁H₁₂N₄) C, H.

30

【0176】

2,6-ビス[4-(N-ヒドロキシアミジノ-フェニル)]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (17). 16から開始して、5aに対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 95%, mp 251-253 °C dec. ¹H NMR (DMSO-d₆); δ 5.88 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.75-7.83 (m, 6H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.73 (s, 1H). ¹³C NMR; δ 150.6, 150.3, 144.4, 144.2, 136.8, 134.1, 132.55, 132.50, 126.0, 125.9, 125.7, 125.2, 124.8, 124.6, 124.0, 116.6, 109.8.

40

【0177】

2,6-ビス[4-アミジノフェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン 酢酸塩 (18). 17から開始して、7に対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 84%, mp 234-236 °C dec. ¹H NMR (D₂O/DMSO-d₆); δ 1.75 (s, 3xCH₃), 2.15 (br s, 3H), 2.95 (br s, 2H), 4.09 (br s, 1H), 4.27 (br, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.77-7.82 (m, 4H), 7.89-7.92 (m, 2H). Anal. (C₂₁H₂₂N₆-3.0AcOH-1.9H₂O) C, H, N. (18の遊離塩基): mp 254-255 °C. ¹H NMR (D₂O/DMSO-d₆); δ 2.13-2.20 (m, 3H), 2.91 (m, 1H), 3.34 (br s, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.77-7.82

50

(m, 4H), 7.89-7.92 (m, 2H). ^{13}C NMR; δ 162.3, 144.2, 143.6, 138.7, 136.2, 126.8, 126.7, 123.4, 115.4, 99.4, 49.7, 27.6, 23.7. MS (m/z, rel.int., Fab./チオグリセロール); 359 ($M^+ + 1$, 75), 324 (100), 291(5), 273 (15), 237 (20). 高分解能質量分析 計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_6$: 359.19842. 観測値: 359.19800.

【0178】

2,6-ビス[4-アミジノフェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン 酢酸塩 (19). 17から開始して、8aに対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 76%, mp 259-261 °C dec. ^1H NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO}-d_6$); δ 1.97 (s, $3\times\text{CH}_3$), 7.67 (s, 2H), 7.77-7.88 (m, 6H), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.94 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6 \cdot 3.0\text{AcOH} \cdot 1.9\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

10

【0179】

4-(6-ブromo-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-ベンズニトリル (20): 4-シアノフェナシル ブロミド、及び2-アミノ-5-ブromo-3-メチルピリジンを用いて、3aに対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 71%, mp 209-210 °C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$); δ 2.56 (s, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.88 (s, 1H). ^{13}C NMR; δ 143.3, 140.4, 133.3, 133.0, 128.1, 127.4, 127.0, 125.9, 119.2, 112.8, 111.2, 108.2, 16.7. MS (m/z, rel.int.); 312 (M^+ , 10), 230 (100), 217 (60), 205 (50).

【0180】

2,6-ビス(4-シアノフェニル)-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (21): 20から開始して、4aに対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 73%, mp 283-285 °C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$); δ 2.60 (s, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.85-7.93 (m, 6H), 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.87 (s, 1H). ^{13}C NMR; δ 144.9, 142.5, 141.1, 138.1, 132.6, 132.4, 127.0, 126.6, 126.0, 123.6, 123.3, 122.9, 118.6, 118.4, 111.9, 110.0, 109.7, 16.3. MS (m/z, rel.int.); 335 ($M^+ + 1$, 100), 310 (30), 279 (20), 234 (40).

20

【0181】

2,6-ビス[4-(N-ヒドロキシアミジノ-フェニル)]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (22). 21から開始して、5aに対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 92%, mp > 300 °C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$); δ 2.60 (s, 3H), 6.22 (s, 2H), 6.40 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.76-7.90 (m, 6H), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.93 (s, 2H). ^{13}C NMR; δ 152.0, 151.2, 144.7, 143.5, 137.5, 134.8, 131.6, 131.1, 126.2, 126.1, 125.3, 124.6, 123.5, 121.9, 110.5, 16.8. MS (m/z, rel.int.); 401 ($M^+ + 1$, 75), 339 (20), 266 (10), 201 (100).

30

【0182】

2,6-ビス[4-アミジノフェニル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン 酢酸塩 (23). 22から開始して、8aに対して記載した手順と同じ手順を使用した。収率 81%, mp 241-243 °C dec. ^1H NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO}-d_6$); δ 1.88 (s, $3\times\text{CH}_3$), 2.63 (s, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.89-8.00 (m, 5H), 8.07-8.18 (m, 3H), 8.53 (s, 1H), 8.86 (s, 1H). Anal. 計算値 $23 (\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6 \cdot 3.0\text{AcOH} \cdot 1.7\text{H}_2\text{O})$: C % 58.06, H % 6.16, N % 14.51. 実測値: C % 57.90, H % 5.93, N % 14.76.

40

【0183】

(生物学的結果)

DNA結合研究、並びに、インビトロ、及びインビボ、双方における抗原虫研究をIsmail, M. A.らの論文, J. Med. Chem., 46, 4761-4769 (2003)に記載されているように行った。この論文は、全体として、本明細書中に引用により取り込まれている。

【0184】

表1は、新規ジアミジンのDNA結合研究の結果、及びT. b. r.及びP. f.に対して試験した化合物のインビトロにおける結果を含む。該ジアミジン8a、8b、14a、14b、及び14cは、全て、不飽和イミダゾ[1,2-a]ピリジン単位を含み、かつ平面の芳香族系の存在が一致しており、大きい ΔT_m 値(例えば、約24~>27)により反映されているように、高い

50

DNA親和性を示す。

フラニルから1,3-フェニレン又は1,4-フェニレンの中央環を変更することは、観測されるDNA親和性に大きな違いは生じない。該ジアミジノテトラヒドロ イミダゾ [1,2-a]ピリジン類似体7、13a、及び13bの全ては、これらの不飽和類似体よりも若干低い ΔT_m 値（例えば、約15～約21）を示す。

【0185】

このDNA親和性の減少は、平面性から外れる、部分的飽和環の存在に対応しており、従って、副溝の障壁で、有効なスタッキングのパートナーとして形成しない。該飽和類似体は、これらの不飽和对応物よりも、観測される低いDNA親和性を示し、該親和性は、ペンタミジン ($\Delta T_m = 12$)と比較して、相対的に強い。非常に低いpK値のために、アミジンのN-ヒドロキシ、及びN-メトキシの可能なプロドラッグは、DNAに結合しない。この種の化合物の典型例である化合物12を評価すると、 ΔT_m は、0.3だけである。

10

【0186】

これらの化合物のインビトロ評価（表1）は、T. b. r.、及びP. f.、双方に対して、期待できる結果を示している。8つのジアミジンのうちの6つは、T. b. r.に対して、 IC_{50} 値が63 nM以下である。該不飽和類似体8b、及び14aの2つは、 IC_{50} 値が、それぞれ6、及び1 nMと、非常に低い IC_{50} 値である。8つのジアミジンのうちの6つは、P. f.に対して IC_{50} 値が88 nM以下である。インビトロにおける、P. f.に対して、2つの非常に活性な化合物は、8aと13aである。両方の化合物が、14 nMの IC_{50} 値を示す。これらのうちの1つは、飽和類似体（13a）であり、かつ他方は、不飽和である（8a）。予想通り、該プロドラッグ分子（5a、6、11a、12）は、該活性ジアミジン 生物変換に必要な酵素の欠落のために、インビトロにおいて本質的に活性がないことを示す。

20

【0187】

深刻なT. b. r.感染症のSTIB900モデルにおいて、これらの化合物のインビボでの活性を、表2に示した。このモデルにおいて、5つのジアミジン（8a、8b、7、14b、14a）が、腹腔内投与で、4/4治癒を与え、かつ13a、及び14cの2つが、3/4治癒を与えた。4つのプロドラッグ（5a、6、11a、12）は、経口投与で、インビボにおける高い有効性を示さなかった。該製剤を最適化する試みは行っていない。従って、これらの結果は、該プロドラッグの最適でない吸収を反映しており、及びT. b. r.に対する、これらのインビボでの活性はないかもしれない。当業者は、該製剤の最適化が、該プロドラッグの経口用の生物学的利用能を改良することができることを理解するであろう。最も有効なプロドラッグ化合物6は、100 mg/kgで、2/4治癒のみである。この結果は、4/4治癒を達成するプロドラッグIII a、及び多くのアザフラミジンプロドラッグ類似体と異なる。

30

【0188】

まとめると、これらの生物学的結果は、強いDNA親和性、及びT. b. r.及びP. f.に対して、インビトロでの高い活性を示す、新しい種のジアリール ジアミジンが、調製されていることをしめしている。該ジアミジンは、腹腔内投与で、T. b. r.に対して、優れたインビボ活性を示す。可能なプロドラッグの経口活性は、適度のものである。

【0189】

【表 1】

表1. DNA親和性、及びインビトロにおける抗原虫のデータ							
コード ^a	L	B	R	A	ΔT_m^a ポリ-(dA.dT) ₂	T.b.r. ^b IC ₅₀ nM	P.f. ^b IC ₅₀ nM
IIIa	na	na	na	Am	25	4.5	15.5
IIa	na	na	na	AmOMe		14.6K	11.4K
8a	2,5-フラニル	unsat' d	H	Am	26.2	63	14
5a	2,5-フラニル	unsat' d	H	AmOH		2.2K	1.6K
8b	2,5-フラニル	unsat' d	Me	Am	>27	6	88
7	2,5-フラニル	sat' d	H	Am	15.6	52	1.2K
6	2,5-フラニル	unsat' d	H	AmOMe		3K	2.8K
14b	1,3-フェニレン	unsat' d	H	Am	>27	22	107
14c	1,3-フェニレン	unsat' d	Me	Am	>27	49	86
13b	1,3-フェニレン	sat' d	H	Am	19.1	226	86
14a	1,4-フェニレン	unsat' d	H	Am	24.2	1	43
13a	1,4-フェニレン	sat' d	H	Am	21.3	116	14
11a	1,4-フェニレン	unsat' d	H	AmOH		>166K	521
12	1,4-フェニレン	unsat' d	H	AmOMe	0.3	5.3K	395
19	na	unsat' d	H	BzAm		7	92
18	na	sat' d	H	BzAm		14	85

a) Ismail, M. A.らの論文, J. Med. Chem., 46, 4761-4769 (2003) を参照されたい。; b) 二重反復測定
 平均, Ismail, M. A. らの論文, J. Med. Chem., 46, 4761-4769 (2003) を参照されたい。; na = 該当なし;
 sat' d = 飽和環構造; unsat' d = 不飽和環構造; K = 1,000; IC₅₀ = 50%成長阻害濃度; Am = (C=NH)NH₂;
 AmOH = (C=NOH)NH₂; 及び AmOMe = (C=NOMe)NH₂; BzAm = ベンズアミジン, 例えば, (フェニル
 -(C=NH)NH₂).

【表 2】

表2. STIB900マウスモデルにおける、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、及び5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン類似体のインビボでの抗トリパノソーマ活性 ^{a,b}				
化合物	投与経路 ^c	投与量 (mg/kg)	治癒 ^d	生存 (日数) ^e
ペンタミジン(I)	ip	20	0/4	40.8
フラミジン(IIa)	ip	20	0/4	52.5
IIIa	po	100	4/4	>60
8a	ip	20	4/4	>60
5a	po	50	1/4	>19.5
8b	ip	20	4/4	>60
7	ip	20	4/4	>60
		5	2/4	>51
6	po	100	2/4	>39.5
14b	ip	20	4/4	>60
14c	ip	20	3/4	>50
14a	ip	20	4/4	>60
13a	ip	10	3/4	>51.5
11a	po	75	0/4	28
12	po	75	0/4	20

a) STIB900モデルの詳細については、Ismail, M. A.らの論文, J. Med. Chem., 46, 4761-4769 (2003)参照されたい; b) 13bのIC₅₀値は、動物研究のエントリーを満たさなかった。c) ip = 腹腔内; po = 経口 d) 生存しており、かつ60日間寄生のないネズミの数 e) 生存の平均日数; 未処置のコントロール動物は、感染後7～8日で死に至る。

【0191】

本明細書に開示される主題の様々な詳細は、本明細書に開示される主題の範囲から外れることなく変更することができることが理解されるであろう。さらに、先の記述は、説明目的のためだけのものであり、本目的を制限するためのものではない。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/07566
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(7) : C07D 471/02; A61K 31/44 US CL : 546/121; 514/300 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 546/121; 514/300		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — A	Oleinik, AF et al 'Study in the arylfuran series' CA 92:180892 (1980) see abstract.	1,2,6-8 3-5,9-36
X — A	Nakatsuka M et al 'Organic electroluminescent device' CA 134:70632 (2001) see abstract.	1,6-8 2-5,9-36
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 August 2005 (18.08.2005)		Date of mailing of the international search report 24 OCT 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Amelia A. Owens Telephone No. 571-272-0700

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	33/02	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	A 6 1 P	33/06	
		A 6 1 P	43/00	1 2 3
		C 0 7 B	61/00	3 0 0

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

(71)出願人 503164982
 ジョージア・ステイト・ユニバーシティ・リサーチ・ファウンデーション・インコーポレイテッド
 GEORGIA STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION
 , INC.
 アメリカ合衆国 3 0 3 0 3 ジョージア州 アトランタ、ユニバーシティ・プラザ

(74)代理人 100097456
 弁理士 石川 徹

(72)発明者 ダビド ダブリュー. ボイキン
 アメリカ合衆国 3 0 3 0 6 ジョージア州 アトランタ スプリングダレ ロード エヌイー
 1 3 6 9

(72)発明者 リカルド アール. チドウェル
 アメリカ合衆国 2 7 3 1 2 ノースカロライナ州 ピッツボロ ダブリューアール クラルク
 ロード 3 9 0 ロウテ 3

(72)発明者 ダブリュー. ダビド ウィルソン
 アメリカ合衆国 3 0 3 0 7 ジョージア州 アトランタ ディソン ドライブ 1 6 6 9

(72)発明者 モハメド エー. イスマイル
 エジプト・アラブ共和国 タルクハ

Fターム(参考) 4C065 AA03 BB06 CC01 DD02 EE02 HH05 JJ01 KK04 KK05 LL01
 PP03 PP07 QQ02 QQ04 QQ05
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 MA01 MA04 NA14 NA15 ZB32
 ZB38
 4H039 CA41 CA71 CB90 CD20