

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7693691号

(P7693691)

(45)発行日 令和7年6月17日(2025.6.17)

(24)登録日 令和7年6月9日(2025.6.9)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 0 8 K

C 0 7 F 9/40 (2006.01)

C 0 7 F 9/40 D C S P

C 0 7 D 265/30 (2006.01)

C 0 7 D 265/30

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/5365(2006.01)

A 6 1 K 31/5365

請求項の数 15 (全76頁)

(21)出願番号 特願2022-548876(P2022-548876)

(86)(22)出願日 令和3年2月12日(2021.2.12)

(65)公表番号 特表2023-513738(P2023-513738
A)

(43)公表日 令和5年4月3日(2023.4.3)

(86)国際出願番号 PCT/IB2021/000130

(87)国際公開番号 WO2021/161109

(87)国際公開日 令和3年8月19日(2021.8.19)

審査請求日 令和6年2月9日(2024.2.9)

(31)優先権主張番号 62/977,004

(32)優先日 令和2年2月14日(2020.2.14)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/144,902

(32)優先日 令和3年2月2日(2021.2.2)

最終頁に続く

(73)特許権者 524010217

グラクソスミスクライン、インテレクト
ユアル、プロパティ、(ナンバー3)
、リミテッドGlaxoSmithKline In
tellectual Property
(No. 3) Limitedイギリス国スティーブニッジ、ガネルズ
、ウッド、ロード、ジーエスケー、メデ
イスンズ、リサーチ、センター

(74)代理人 110002572

弁理士法人平木国際特許事務所

(72)発明者 ナタリー・ショーレ

カナダ国ケベック州エイチ7ヴィ 4エ
ー7、ラバル、アルマン-フラッピエ・
最終頁に続く

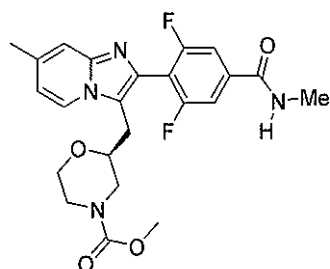
(54)【発明の名称】 P 2 X 3 アンタゴニストの製造

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

メチル(S)-2-((2-(2,6-ジフルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェ
ニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)モルホリン-
4-カルボキシレート(化合物1)：

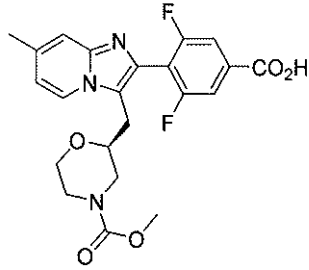
【化1】



(化合物1)

の製造のための方法であって、構造：

【化 2】



10

を有する化合物をアミドカップリング試薬およびメチルアミンまたはメチルアミンの塩と接触させることを含む前記方法。

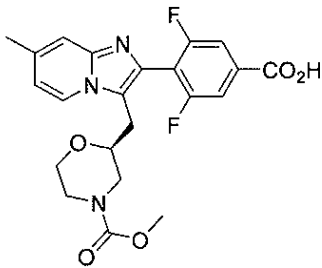
【請求項 2】

アミドカップリング試薬はカルボニルジイミダゾールまたはプロパンホスホン酸無水物 (T 3 P) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

構造：

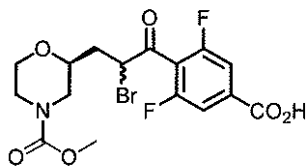
【化 3】



20

を有する化合物は、構造：

【化 4】



30

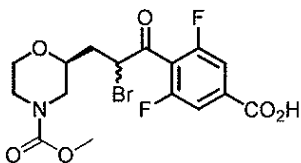
を有する化合物を 2-アミノ-4-メチルピリジンと接触させるか、2-アミノ-4-メチルピリジンおよび水素化ホウ素ナトリウムと接触させることを含む方法により製造される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

構造：

40

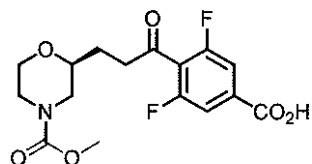
【化 5】



を有する化合物は、構造：

50

【化 6】



を有する化合物を臭素化試薬と接触させることを含む方法により製造される、請求項 3 に記載の方法。

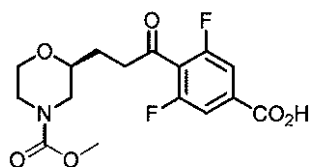
【請求項 5】

臭素化剤は、酸の存在下の N-ブロモスクシンイミドである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

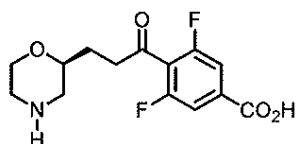
構造：

【化 7】



を有する化合物は、構造：

【化 8】



を有する化合物をクロロギ酸メチルおよび塩基と接触させることを含む方法により製造される、請求項 4～5 のいずれか 1 項に記載の方法。

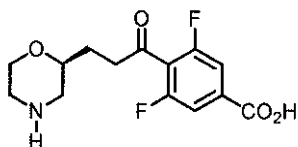
【請求項 7】

塩基は重炭酸ナトリウムである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

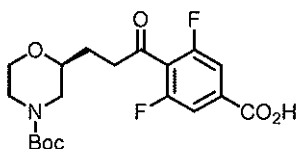
構造：

【化 9】



を有する化合物は、構造：

【化 10】



を有する化合物を溶媒の存在下の塩化水素と接触させることを含む方法により製造される

、請求項 6～7 のいずれか 1 項に記載の方法。

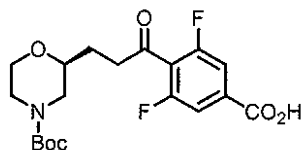
【請求項 9】

溶媒は酢酸エチルである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

構造：

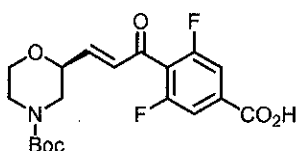
【化 1 1】



10

を有する化合物は、構造：

【化 1 2】



20

を有する化合物を水素化触媒および水素と接触させることを含む方法により製造される、請求項 8～9 のいずれか 1 項に記載の方法。

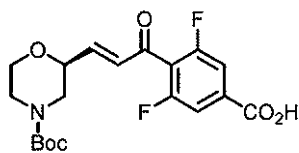
【請求項 11】

水素化触媒は、炭素上パラジウム、水酸化パラジウム、炭素上ロジウム、アルミナ上ロジウム、酸化白金、または炭素上白金である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

構造：

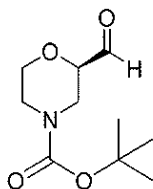
【化 1 3】



30

を有する化合物は、構造：

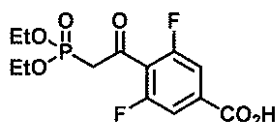
【化 1 4】



40

を有する化合物および構造：

【化 1 5】



50

を有する化合物を塩基と接触させることを含む方法により製造される、請求項 10～11 のいずれか 1 項に記載の方法。

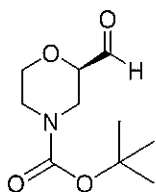
【請求項 13】

塩基は、重炭酸カリウムおよび炭酸カリウムの混合物である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

構造：

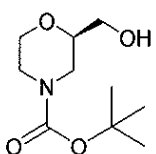
【化 16】



10

を有する化合物は、構造：

【化 17】



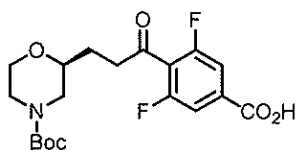
20

を有する化合物を 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン 1-オキシルまたは T3P と接触させることを含む方法により製造される、請求項 12～13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

構造：

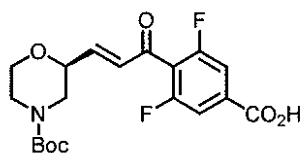
【化 86】



30

構造：

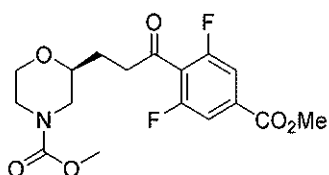
【化 87】



40

構造：

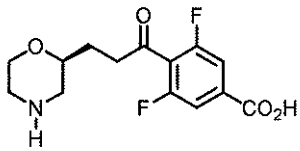
【化 88】



50

構造：

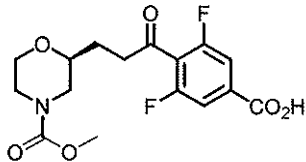
【化 8 9】



構造：

【化 9 0】

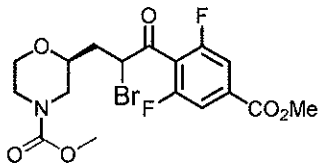
10



構造：

【化 9 1】

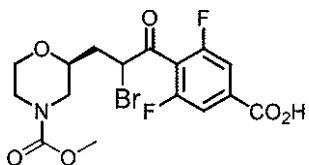
20



構造：

【化 9 2】

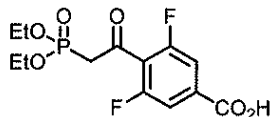
30



、または

構造：

【化 9 3】



40

を有する化合物；またはその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、その両方の全体が参照によって本明細書に組み入れる、2020年2月14日に出願した米国仮出願第62／977,004号；および2021年2月2日に出願した米国仮出願第63／144,902号の利益を主張するものである。

【背景技術】

【0002】

50

P2Xプリン受容体 (purinoreceptor) は、細胞外アデノシン三リン酸 (ATP) によって活性化されるイオンチャネルの一ファミリーである。プリン受容体は、様々な生物学的機能に関係付けられている。P2X3受容体サブユニットは、このファミリーのメンバーである。それは、ラット後根神経節から最初にクローニングされた。非特許文献1。ラットおよびヒトP2X3の両方のヌクレオチド配列およびアミノ酸配列が現在既知である。非特許文献2；および非特許文献3。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【文献】Chenら、Nature、第377巻、428～431頁(1995)

10

【文献】Lewisら、Nature、第377巻、432～435頁(1995)

【文献】Garcia-Guzmanら、Brain Res. Mol. Brain Res.、第47巻、59～66頁(1997)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

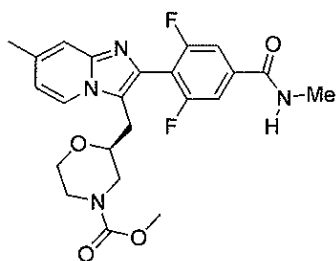
本明細書に記載されるのは、P2X3アンタゴニストの合成のための方法であって、P2X3アンタゴニストは、メチル(S)-2-((2-(2,6-ジフルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート(化合物1)、またはその薬学的に許容される塩である方法である。

20

【0005】

1つの態様は、メチル(S)-2-((2-(2,6-ジフルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート(化合物1)：

【化1】

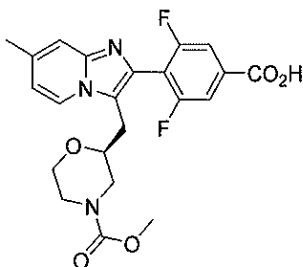


(化合物1)

30

の製造のための方法であって、構造：

【化2】



40

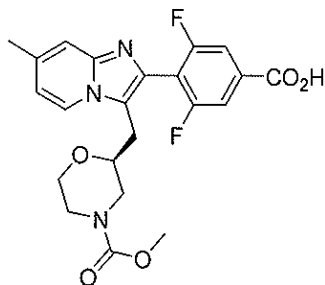
を有する化合物をアミドカップリング試薬およびメチルアミン、またはその塩と接触させることを含む方法である。いくつかの実施形態において、アミドカップリング試薬はカルボニルジイミダゾールである。いくつかの実施形態において、アミドカップリング試薬はプロパンホスホン酸無水物(T3P)である。

50

【0006】

メチル (S) - 2 - ((2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法のいくつかの実施形態において、
構造：

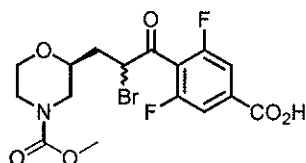
【化3】



10

を有する化合物は、構造：

【化4】



20

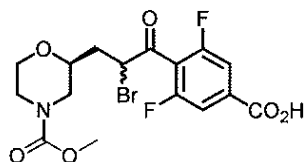
を有する化合物を溶媒の存在下の 2 - アミノ - 4 - メチルピリジンおよび場合により水素化ホウ素ナトリウムと接触させることを含む方法により製造される。

【0007】

メチル (S) - 2 - ((2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法のいくつかの実施形態において、
構造：

30

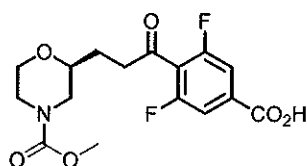
【化5】



を有する化合物は、構造：

40

【化6】



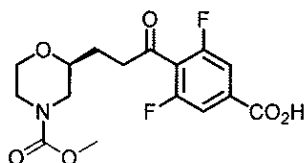
を有する化合物を臭素化試薬と接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、臭素化剤は、酸の存在下の N - ブロモスクシンイミドである。

【0008】

50

メチル (S) - 2 - ((2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

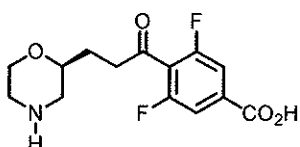
【化 7】



10

を有する化合物は、構造：

【化 8】



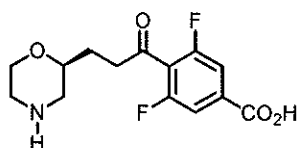
を有する化合物をクロロギ酸メチルおよび塩基と接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、塩基は重炭酸ナトリウムである

20

【 0 0 0 9 】

メチル (S) - 2 - ((2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

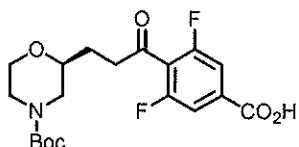
【化 9】



30

を有する化合物は、構造：

【化 1 0】



40

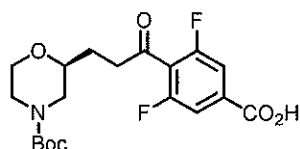
を有する化合物を溶媒の存在下の塩化水素と接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、溶媒は酢酸エチルである。

【 0 0 1 0 】

メチル (S) - 2 - ((2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

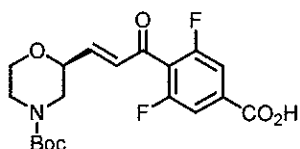
50

【化 1 1】



を有する化合物は、構造：

【化 1 2】



10

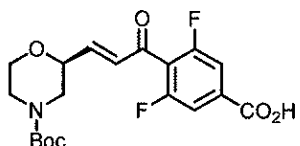
を有する化合物を水素化触媒および水素と接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、水素化触媒は、炭素上パラジウム、水酸化パラジウム、炭素上ロジウム、アルミナ上ロジウム、酸化白金、または炭素上白金である。いくつかの実施形態において、水素化触媒は炭素上パラジウムである。

【0 0 1 1】

20

メチル (S) - 2 - ((2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

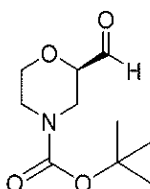
【化 1 3】



30

を有する化合物は、構造：

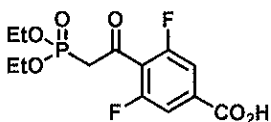
【化 1 4】



40

を有する化合物および構造：

【化 1 5】



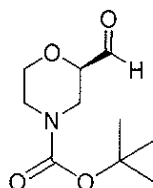
を有する化合物を塩基と接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、塩基は、重炭酸カリウムおよび炭酸カリウムの混合物である

【0 0 1 2】

50

メチル（S）－２－（（２－（２，６－ジフルオロ－４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７－メチルイミダゾ〔１，２－a〕ピリジン－３－イル）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（化合物１）の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

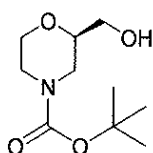
【化１６】



10

を有する化合物は、構造：

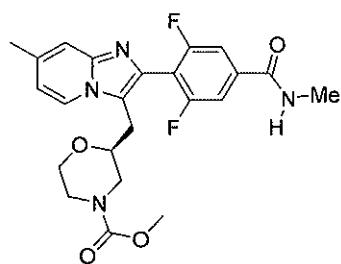
【化１７】



20

を有する化合物を２，２，６，６－テトラメチルピペリジン１－オキシルまたはプロパンホスホン酸無水物（Ｔ３Ｐ）と接触させることを含む方法により製造される。別の態様は、メチル（S）－２－（（２－（２，６－ジフルオロ－４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７－メチルイミダゾ〔１，２－a〕ピリジン－３－イル）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（化合物１）：

【化１８】

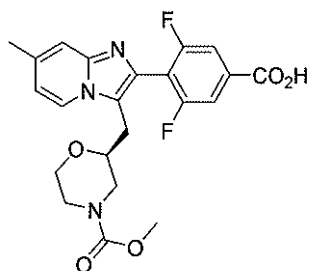


(化合物１)

30

の製造のための方法であって、構造：

【化１９】



40

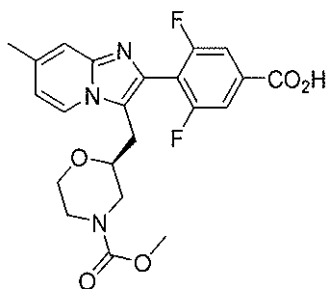
を有する化合物をアミドカップリング試薬およびメチルアミン、またはその塩と接触させることを含む方法である。いくつかの実施形態において、アミドカップリング試薬はカルボニルジイミダゾールである。いくつかの実施形態において、アミドカップリング試薬はプロパンホスホン酸無水物（Ｔ３Ｐ）である。

50

【0013】

メチル(S)-2-((2-(2,6-ジフルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート(化合物1)の製造のための方法のいくつかの実施形態において、
構造：

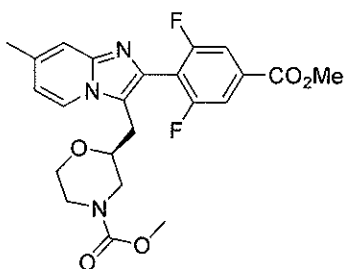
【化20】



10

を有する化合物は、構造：

【化21】



20

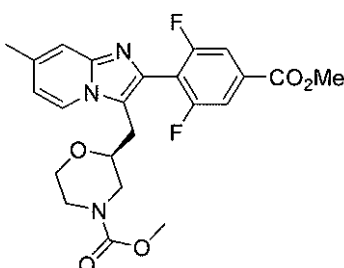
を有する化合物を溶媒の存在下の塩基および場合により水素化ホウ素ナトリウムと接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、溶媒は、水性テトラヒドロフラン、ジオキサン、2-メチルテトラヒドロフラン、水性メタノール、水性エタノール、または水性アセトニトリルである。いくつかの実施形態において、溶媒は水性テトラヒドロフランである。いくつかの実施形態において、塩基は水酸化リチウムである。

30

【0014】

メチル(S)-2-((2-(2,6-ジフルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート(化合物1)の製造のための方法のいくつかの実施形態において、
構造：

【化22】

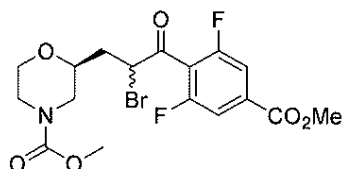


40

を有する化合物は、構造：

50

【化 2 3】



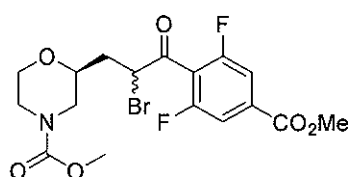
を有する化合物を 2-アミノ-4-メチルピリジンと接触させることを含む方法により製造される。

10

【0015】

メチル (S)-2-((2-(2,6-ジフルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

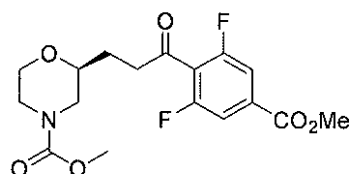
【化 2 4】



20

を有する化合物は、構造：

【化 2 5】



30

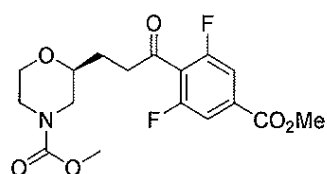
を有する化合物を臭素化剤と接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、臭素化剤は臭化銅 (II) である。いくつかの実施形態において、臭素化剤は液体臭素である。

【0016】

メチル (S)-2-((2-(2,6-ジフルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

40

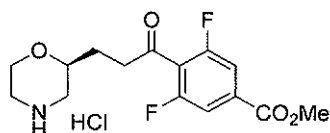
【化 2 6】



を有する化合物は、構造：

50

【化 2 7】

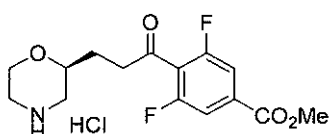


を有する化合物をクロロギ酸メチルおよび塩基と接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、塩基は重炭酸ナトリウムである。

【0017】

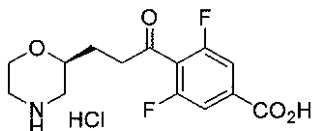
メチル (S) - 2 - ((2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

【化 2 8】



を有する化合物は、構造：

【化 2 9】

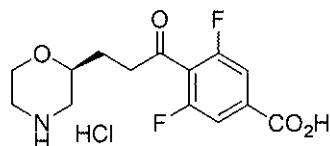


を有する化合物を塩化水素およびメタノールと接触させることを含む方法により製造される。

【0018】

メチル (S) - 2 - ((2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

【化 3 0】



を有する化合物は、構造：

10

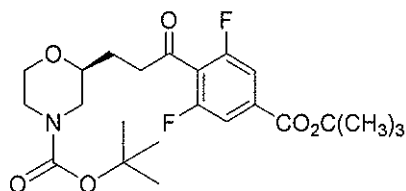
20

30

40

50

【化 3 1】



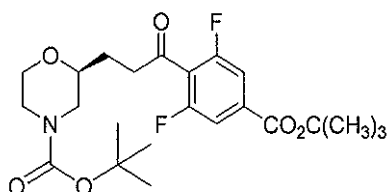
を有する化合物を溶媒の存在下の塩化水素と接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、溶媒は酢酸エチルである。

10

【0019】

メチル(S)-2-((2-(2,6-ジフルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート(化合物1)の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造:

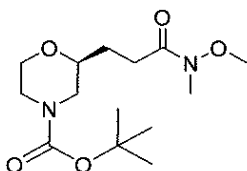
【化 3 2】



20

を有する化合物は、構造:

【化 3 3】



30

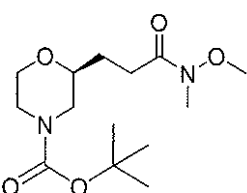
を有する化合物をtert-ブチル3,5-ジフルオロベンゾエートおよび塩基と接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、塩基はリチウムジイソプロピルアミドである。

【0020】

メチル(S)-2-((2-(2,6-ジフルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート(化合物1)の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造:

40

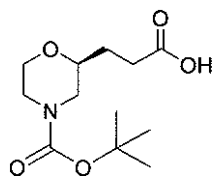
【化 3 4】



を有する化合物は、構造:

50

【化 3 5】



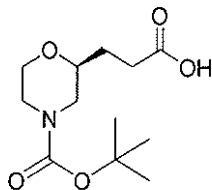
を有する化合物をN，O－ジメチルヒドロキシルアミン、アミドカップリング試薬、および1－ヒドロキシベンゾトリアゾールと接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、アミドカップリング試薬は1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドである。

10

【0021】

メチル（S）－2－（（2－（2，6－ジフルオロ－4－（メチルカルバモイル）フェニル）－7－メチルイミダゾ〔1，2－a〕ピリジン－3－イル）メチル）モルホリン－4－カルボキシレート（化合物1）の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

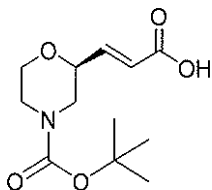
【化 3 6】



20

を有する化合物は、構造：

【化 3 7】



30

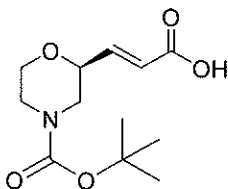
を有する化合物を水素化触媒および水素と接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、水素化触媒は、炭素上パラジウム、水酸化パラジウム、炭素上ロジウム、アルミナ上ロジウム、酸化白金、または炭素上白金である。いくつかの実施形態において、水素化触媒は炭素上パラジウムである。

【0022】

メチル（S）－2－（（2－（2，6－ジフルオロ－4－（メチルカルバモイル）フェニル）－7－メチルイミダゾ〔1，2－a〕ピリジン－3－イル）メチル）モルホリン－4－カルボキシレート（化合物1）の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

40

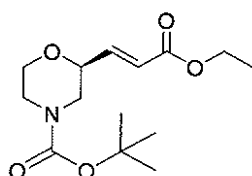
【化 3 8】



50

を有する化合物は、構造：

【化 39】



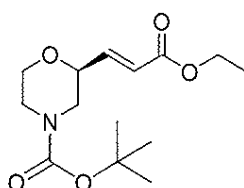
を有する化合物を水性テトラヒドロフラン中の塩基と接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、塩基は水酸化ナトリウムである。

10

【0023】

メチル(S)-2-((2-(2,6-ジフルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート(化合物1)の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

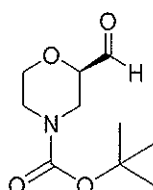
【化 40】



20

を有する化合物は、構造：

【化 41】



30

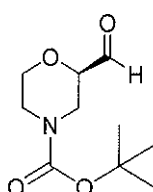
を有する化合物を(カルベトキシメチレン)トリフェニルホスホランと接触させることを含む方法により製造される。

【0024】

メチル(S)-2-((2-(2,6-ジフルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート(化合物1)の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

40

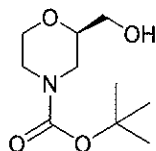
【化 42】



を有する化合物は、構造：

50

【化 4 3】



を有する化合物を 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン 1-オキシルと、または T 3 P と接触させることを含む方法により製造される。

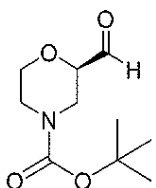
【0025】

本明細書にさらに開示されるのは、メチル (S) - 2 - ((2 - (2, 6 -ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 7 -メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン - 3 -イル) メチル) モルホリン - 4 -カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法であって：

【0026】

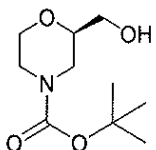
A) 構造：

【化 4 4】



を有する化合物を生成するための 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン 1-オキシル または T 3 P との、構造：

【化 4 5】

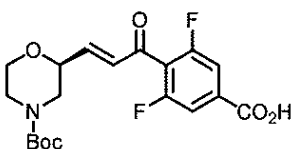


を有する化合物の反応；

【0027】

B) 続いて構造：

【化 4 6】



を有する化合物を生成するための重炭酸カリウムおよび炭酸カリウムの混合物との構造：

10

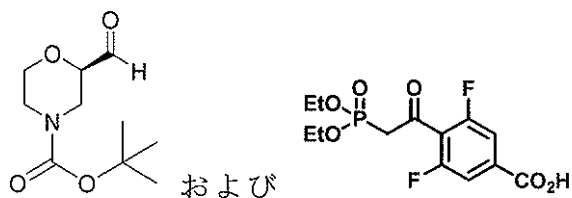
20

30

40

50

【化 4 7】



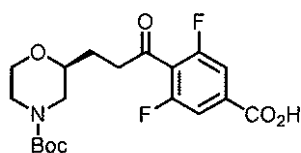
を有する化合物の反応；

【 0 0 2 8 】

10

C) 続いて構造：

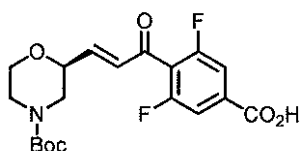
【化 4 8】



を有する化合物を生成するための炭素上パラジウムおよび水素との構造：

【化 4 9】

20



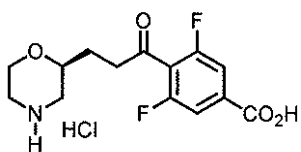
を有する化合物の反応；

【 0 0 2 9 】

D) 続いて構造：

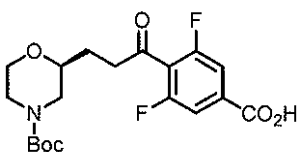
【化 5 0】

30



を有する化合物を生成するための酢酸エチル中の塩化水素との構造；

【化 5 1】



40

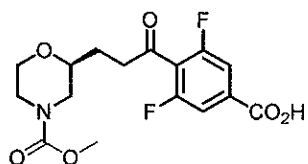
を有する化合物の反応；

【 0 0 3 0 】

E) 続いて構造：

50

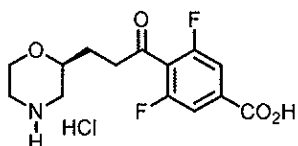
【化 5 2】



を有する化合物を生成するためのクロロギ酸メチルおよび重炭酸ナトリウムとの構造：

【化 5 3】

10



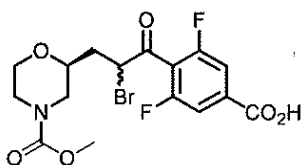
を有する化合物の反応；

【 0 0 3 1】

F) 続いて構造：

【化 5 4】

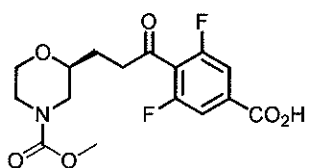
20



を有する化合物を生成するための酸の存在下の N-ブロモスクシンイミドとの構造：

【化 5 5】

30



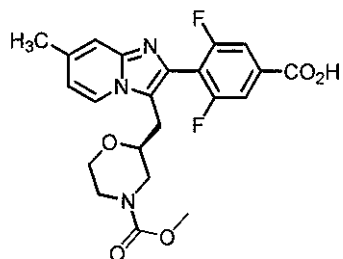
を有する化合物の反応；

【 0 0 3 2】

G) 続いて構造：

【化 5 6】

40

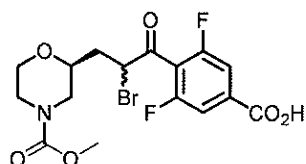


を有する化合物を生成するための 2-アミノ-4-メチルピリジンおよび場合により水素

50

化ホウ素ナトリウムとの構造：

【化 5 7】

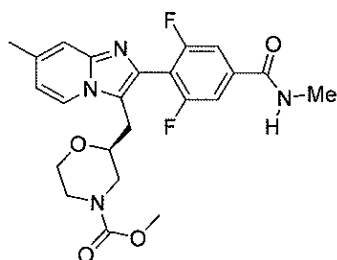


を有する化合物の反応；

【 0 0 3 3】

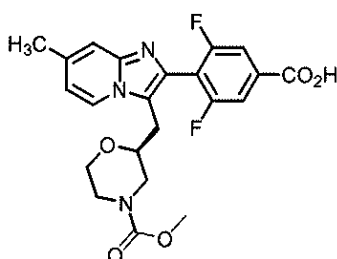
H) 続いて構造：

【化 5 8】



を有する化合物を生成するためのカルボニルジイミダゾールおよびメチルアミンとの構造：

【化 5 9】



を有する化合物の反応を含む方法である。

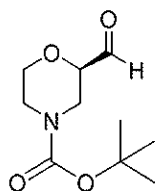
【 0 0 3 4】

本明細書にさらに開示されるのは、メチル (S) - 2 - ((2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法であって：

【 0 0 3 5】

A) 構造：

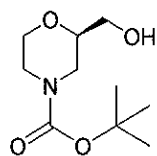
【化 6 0】



を有する化合物を生成するための 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン 1 - オキシル

または T 3 P との、構造：

【化 6 1】



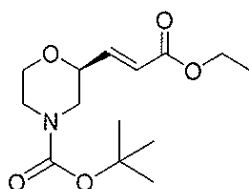
を有する化合物の反応；

【 0 0 3 6 】

10

B) 続いて構造：

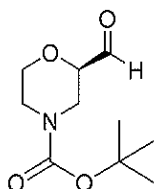
【化 6 2】



を有する化合物を生成するための（カルベトキシメチレン）トリフェニルホスホランとの構造：

20

【化 6 3】



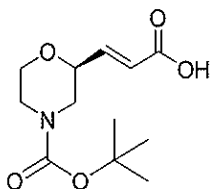
を有する化合物の反応；

【 0 0 3 7 】

30

C) 続いて構造：

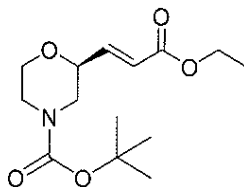
【化 6 4】



を有する化合物を生成するための水性テトラヒドロフラン中の水酸化ナトリウムとの構造：

40

【化 6 5】



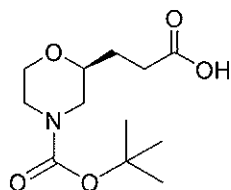
を有する化合物の反応；

50

【0038】

D) 続いて構造：

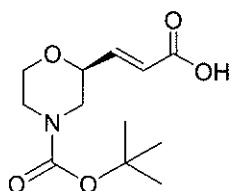
【化66】



10

を有する化合物を生成するための炭素上パラジウムおよび水素との構造；

【化67】

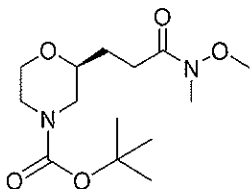


を有する化合物の反応；

【0039】

E) 続いて構造：

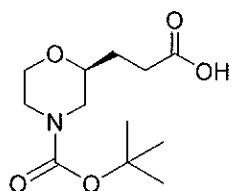
【化68】



20

を有する化合物を生成するためのN，O-ジメチルヒドロキシルアミン、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとの構造：

【化69】



30

を有する化合物の反応；

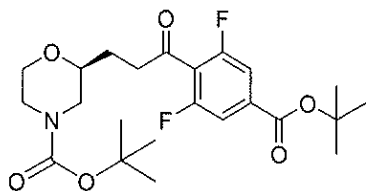
【0040】

F) 続いて構造：

40

50

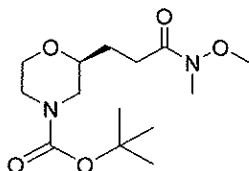
【化 7 0】



を有する化合物を生成するための *tert*-ブチル 3, 5-ジフルオロベンゾエートおよび
 ビリチウムジイソプロピルアミドとの構造：

10

【化 7 1】



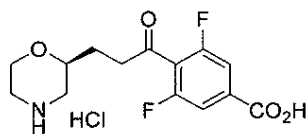
を有する化合物の反応；

【 0 0 4 1】

20

G) 続いて構造：

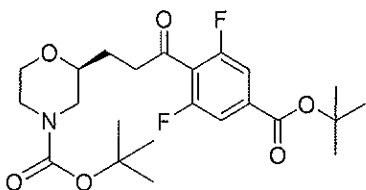
【化 7 2】



を有する化合物を生成するための酢酸エチル中の塩化水素との構造：

【化 7 3】

30



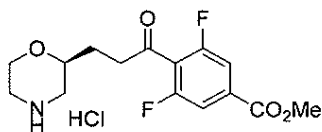
を有する化合物の反応；

【 0 0 4 2】

H) 続いて構造：

40

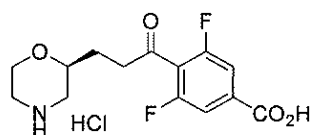
【化 7 4】



を有する化合物を生成するための塩化水素およびメタノールとの構造：

50

【化 7 5】



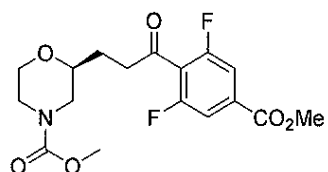
を有する化合物の反応；

【 0 0 4 3】

I) 続いて構造：

10

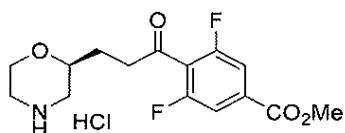
【化 7 6】



を有する化合物を生成するためのクロロギ酸メチルおよび重炭酸ナトリウムとの構造：

【化 7 7】

20



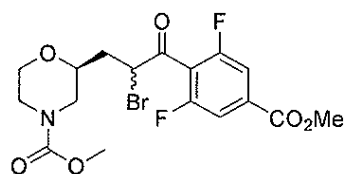
を有する化合物の反応；

【 0 0 4 4】

J) 続いて構造：

【化 7 8】

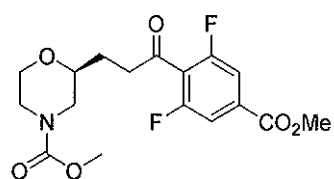
30



を有する化合物を生成するための臭化銅（I I）との構造：

【化 7 9】

40



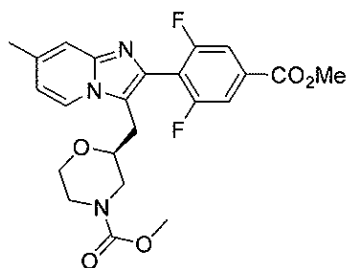
を有する化合物の反応；

【 0 0 4 5】

K) 続いて構造：

50

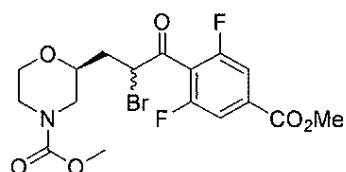
【化 8 0】



10

を有する化合物を生成するための 2-アミノ-4-メチルピリジンとの構造：

【化 8 1】



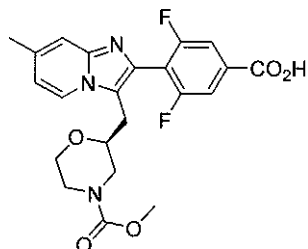
を有する化合物の反応；

20

【 0 0 4 6】

L) 続いて構造：

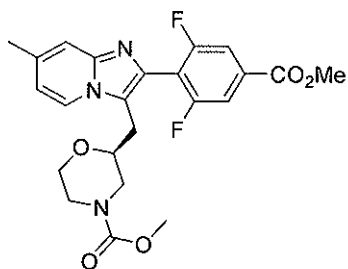
【化 8 2】



30

を有する化合物を生成するための水性テトラヒドロフラン中の水酸化リチウム、次いで、水素化ホウ素ナトリウムとの構造：

【化 8 3】



40

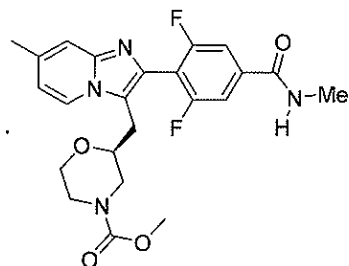
を有する化合物の反応；

【 0 0 4 7】

M) 続いて構造：

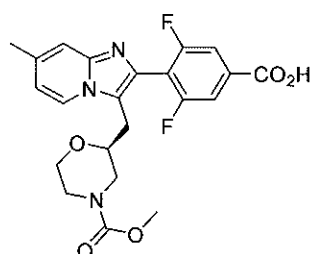
50

【化 8 4】



10

を有する化合物を生成するためのカルボニルジイミダゾールおよびメチルアミンとの構造：
【化 8 5】



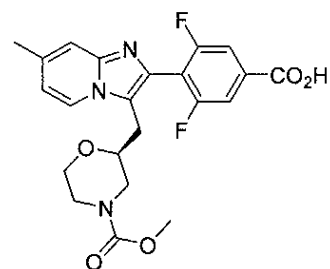
20

を有する化合物の反応を含む方法である。

【 0 0 4 8 】

本明細書にさらに開示されるのは、構造：

【化 8 6】



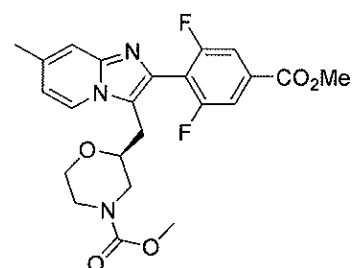
30

を有する化合物；またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 4 9 】

本明細書にさらに開示されるのは、構造：

【化 8 7】



40

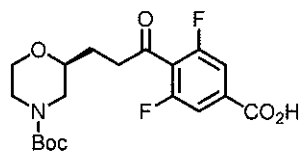
を有する化合物；またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 5 0 】

本明細書にさらに開示されるのは、構造：

50

【化 8 8】



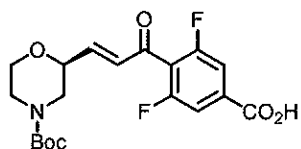
を有する化合物；またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 5 1】

本明細書にさらに開示されるのは、構造：

10

【化 8 9】



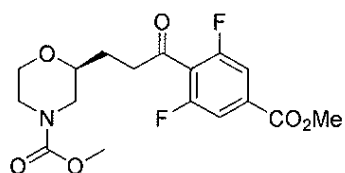
を有する化合物；またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 5 2】

本明細書にさらに開示されるのは、構造：

20

【化 9 0】



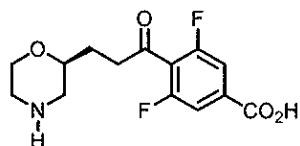
を有する化合物；またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 5 3】

本明細書にさらに開示されるのは、構造：

30

【化 9 1】



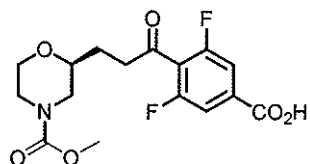
を有する化合物；またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 5 4】

本明細書にさらに開示されるのは、構造：

40

【化 9 2】



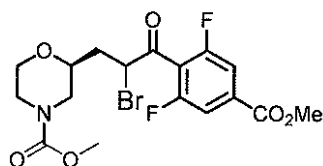
を有する化合物；またはその薬学的に許容される塩である。

50

【 0 0 5 5 】

本明細書にさらに開示されるのは、構造：

【化 9 3】



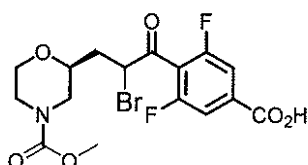
を有する化合物；またはその薬学的に許容される塩である。

10

【 0 0 5 6 】

本明細書にさらに開示されるのは、構造：

【化 9 4】



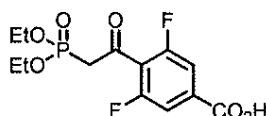
を有する化合物；またはその薬学的に許容される塩である。

20

【 0 0 5 7 】

本明細書にさらに開示されるのは、構造：

【化 9 5】



を有する化合物；またはその薬学的に許容される塩である。

30

【 0 0 5 8 】

参照による組入れ

本明細書において言及されるすべての刊行物、特許、および特許出願は、個々の刊行物、特許、または特許出願それぞれが、参照によって組み入れたように具体的かつ個別に示された場合と同程度に参照によって本明細書に組み入れる。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 5 9 】

良好な製造操作が、臨床的に有用な薬物候補の大規模製造に通常必要とされる。本明細書において提供されるのは、メチル (S) - 2 - ((2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (化合物 1)、またはその薬学的に許容される塩の製造のための特定のプロセスおよび方法である。

40

【 0 0 6 0 】

定義

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される場合、反対の指定がない限り、以下の用語は、以下に示される意味を有する。

【 0 0 6 1 】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「a」、「an」、「the」は、文脈により特に明確に示されていない限り複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「薬剤」への言及は、複数のそのような薬剤を含み、「細胞」

50

への言及は、1つまたはそれ以上の細胞（または複数の細胞）およびその均等物への言及を含む。

【0062】

分子量のような物理的特性、または化学式のような化学的特性の範囲が本明細書において使用される場合、その中の範囲および特定の実施形態のすべての組合せならびにサブコンビネーションが含まれることが意図される。

【0063】

数値または数値範囲に言及するときの「約」という用語は、言及される数値または数値範囲が、実験のばらつき内（または統計的実験誤差内）の近似値であり、したがって数値または数値範囲は、記載した数値または数値範囲の1%～15%の間で変化することを意味する。

10

【0064】

「含む (comprising)」という用語（および「含む (comprise)」または「含む (comprises)」または「有する (having)」または「含む (including)」のような関連用語）は、他のある特定の実施形態において、例えば、本明細書に記載される任意の物質組成、組成物、方法、もしくはプロセス、または同種のものの実施形態が、記載された構成「からなる」またはそれ「から本質的になる」ものを排除することは意図されない。

【0065】

「対象」または「患者」という用語は、哺乳動物および非哺乳動物を包含する。哺乳動物の例には、以下の哺乳綱の任意のメンバーが含まれるが、それらに限定されない：ヒト、チンパンジーのような非ヒト霊長類、ならびに他の類人猿種およびサル種；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタのような家畜；ウサギ、イヌ、およびネコのような飼育動物；ラット、マウスおよびモルモットのような、げっ歯類を含む実験動物、ならびに同種のもの。非哺乳動物の例には、鳥、魚および同種のものが含まれるが、それらに限定されない。本明細書において提供される方法および組成物の一実施形態において、哺乳動物はヒトである。

20

【0066】

本明細書において使用される場合、「処置 (treatment)」または「処置すること (treating)」または「を緩和すること (palliating)」または「を寛解すること (ameliorating)」は、本明細書において交換可能に使用される。これらの用語は、治療的利益および／または予防的利益を含むがそれらに限定されない有益な結果または所望の結果を得るためのアプローチを指す。「治療的利益」により、処置されている基礎障害の根絶または寛解を意味する。また、治療的利益は、患者が依然として基礎障害に罹患しているにも関わらず改善が患者において観察されるように、基礎障害に関連する生理的症状の1つまたはそれ以上の根絶または寛解により達成される。予防的利益に関して、組成物は、特定の疾患を発症するリスクのある患者に、またはたとえこの疾患の診断が行われていなくても、疾患の生理的症状の1つまたはそれ以上を報告する患者に投与される。

30

【0067】

「薬学的に許容される塩」は、酸付加塩および塩基付加塩の両方を含む。本明細書に記載される化合物のいずれか1つの薬学的に許容される塩は、あらゆるすべての薬学的に適した塩形態を包含することが意図される。本明細書に記載される化合物の好ましい薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される酸付加塩および薬学的に許容される塩基付加塩である。

40

【0068】

「薬学的に許容される酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的効果および特性を保持する塩を指し、それは、生物学的に、またはそれ以外に望ましくないことはなく、かつ塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸、および同種のもののような無機酸を用いて生成される。同じく含まれるのは、脂肪族モノカルボン酸お

50

よびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸などのような有機酸を用いて生成される、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ビルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、および同種のものを含む塩である。したがって、例示的な塩には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、および同種のもが含まれる。同じく企図されるのは、アルギン酸塩、グルコン酸塩、およびガラクトuron酸塩のような、アミノ酸の塩である（例えば、Berge S. M. ら、「Pharmaceutical Salts」、Journal of Pharmaceutical Science、66:1~19頁（1997）を参照）。塩基性化合物の酸付加塩は、遊離塩基形態を十分な量の所望の酸と接触させて、塩を生成することにより製造される。

【0069】

「薬学的に許容される塩基付加塩」は、遊離酸の生物学的効果および特性を保持する塩を指し、それは、生物学的に、またはそれ以外に望ましくないことはない。これらの塩は、遊離酸への無機塩基または有機塩基の添加により製造される。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩基付加塩は、アルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミンのような、金属またはアミンを用いて生成される。無機塩基から誘導される塩には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、アルミニウム塩および同種のもが含まれるが、それらに限定されない。有機塩基から誘導される塩には、第一級、第二級、および第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環式アミンならびに塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、N-メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン類、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂および同種のもので塩が含まれるが、それらに限定されない。上記のBergeを参照されたい。

【0070】

本明細書において使用される「組合せ医薬」という用語は、1つを超える活性成分の混合または組合せの結果生じ、かつ活性成分の固定および非固定組合せの両方を含む生成物を意味する。「固定組合せ」という用語は、活性成分が単一の实体または投薬の形態で同時に患者に両方投与されることを意味する。「非固定組合せ」という用語は、活性成分が、特定の介在時間制限なく同時に、並行して、または順次、別々の实体として患者に投与され、ここで、そのような投与が、患者の体内に有効なレベルの2つの化合物をもたらすことを意味する。後者は、カクテル療法、例えば3つまたはそれ以上の活性成分の投与にも適用される。

【0071】

「共投与」という用語または同種のもは、本明細書において使用される場合、単一の患者への選択された治療剤の投与を包含することが意図され、かつ同じかもしくは異なる投与経路により、または同じかもしくは異なる時間に薬剤が投与される処置レジメンを含

10

20

30

40

50

むことが意図される。

【0072】

「活性化因子」という用語は、分子種が局所的に投与される場合、分子種自体が受容体に結合するのかそれとも分子種の代謝物が受容体に結合するのに関わらず、示された受容体の活性化につながる任意の分子種を表すために本明細書において使用される。したがって、活性化因子は受容体のリガンドであり得、またはそれは、受容体のリガンド、すなわち、組織内で生成され、かつ実際のリガンドである代謝物に代謝される活性化因子であり得る。

【0073】

本明細書において使用される「アンタゴニスト」という用語は、核ホルモン受容体に結合し、続いて核ホルモン受容体のアゴニスト誘導性転写活性を低下させる小分子薬剤を指す。

10

【0074】

本明細書において使用される「アゴニスト」という用語は、核ホルモン受容体に結合し、続いて既知のアゴニストの不在下で核ホルモン受容体転写活性を亢進する小分子薬剤を指す。

【0075】

本明細書において使用される「インバースアゴニスト」という用語は、核ホルモン受容体に結合し、続いて既知のアゴニストの不在下で存在する核ホルモン受容体転写活性の基礎レベルを低下させる小分子薬剤を指す。

20

【0076】

「調節する」という用語は、本明細書において使用される場合、単なる例として、標的の活性を阻害するか、または標的の活性を制限するか、もしくは低減させることを含め、標的タンパク質の活性を変化させるように直接的または間接的に標的タンパク質と相互作用すること意味する。

【0077】

本明細書において使用される場合、「モジュレーター」という用語は、標的の活性を変化させる化合物を指す。例えば、モジュレーターは、モジュレーターの不在下の活性の大きさと比べて、標的のある一定の活性の大きさを増加または減少させることができる。ある特定の実施形態において、モジュレーターは阻害剤であり、それは、標的の1つまたはそれ以上の活性の大きさを減少させる。ある特定の実施形態において、阻害剤は、標的の1つまたはそれ以上の活性を完全に阻止する。

30

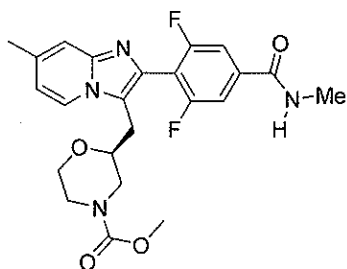
【0078】

化合物

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるP2X3アンタゴニストは、メチル(S)-2-(2-(2,6-ジフルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート(化合物1)、またはその薬学的に許容される塩である。化合物1は、構造:

【化96】

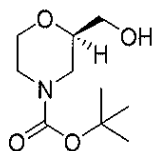
40



を有する。いくつかの実施形態において、化合物1の合成のための出発材料は

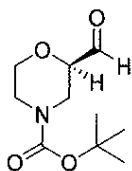
50

【化 9 7】



である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

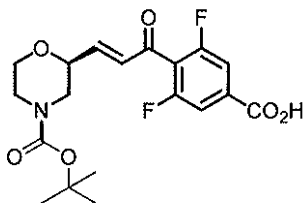
【化 9 8】



10

である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

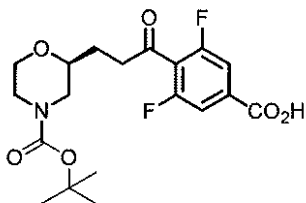
【化 9 9】



20

である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

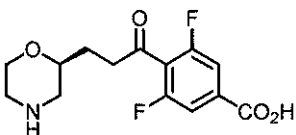
【化 1 0 0】



30

である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

【化 1 0 1】

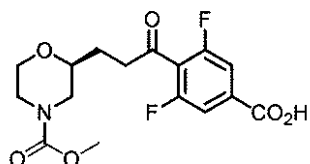


40

である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

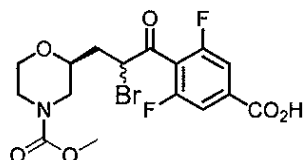
50

【化 1 0 2】



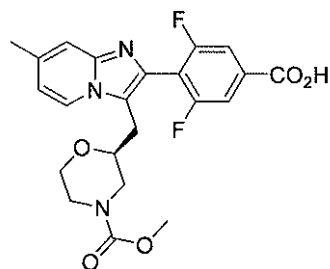
である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

【化 1 0 3】



である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

【化 1 0 4】

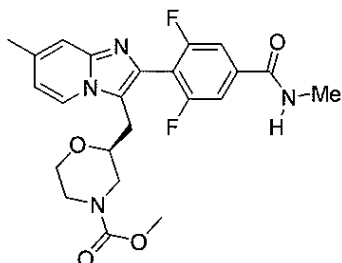


である。

【0 0 7 9】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される P 2 X 3 アンタゴニストは、メチル (S) - 2 - ((2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (化合物 1) 、またはその薬学的に許容される塩である。化合物 1 は、構造：

【化 1 0 5】



を有する。

【0 0 8 0】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成のための出発材料は

10

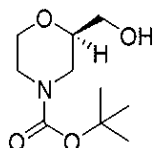
20

30

40

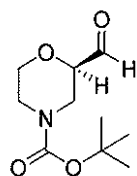
50

【化 1 0 6】



である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

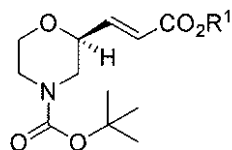
【化 1 0 7】



10

である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

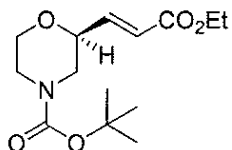
【化 1 0 8】



20

(式中、 R^1 は、1～8 個の炭素原子を含む直鎖状または分岐状アルキル基である) である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

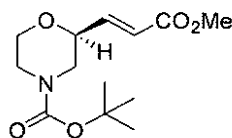
【化 1 0 9】



30

である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

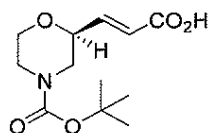
【化 1 1 0】



40

である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

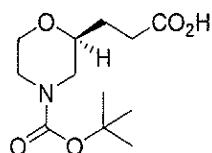
【化 1 1 1】



である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

50

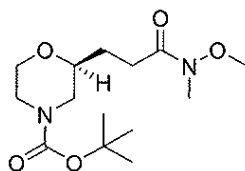
【化 1 1 2】



である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

【化 1 1 3】

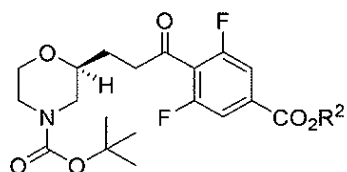
10



である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

【化 1 1 4】

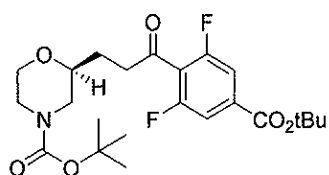
20



(式中、 R^2 は、1～8 個の炭素原子を含む分岐状アルキル基である) である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

【化 1 1 5】

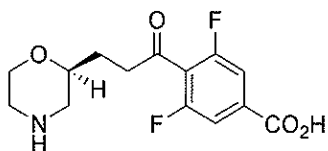
30



である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

【化 1 1 6】

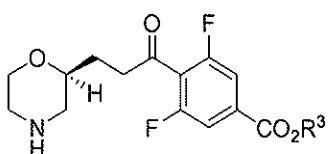
40



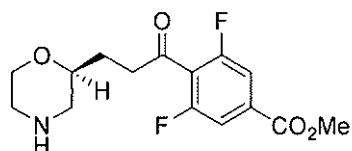
である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

【化 1 1 7】

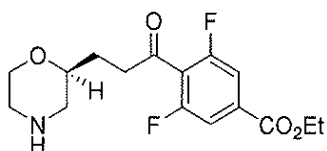
50



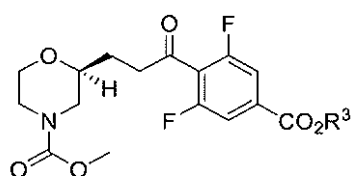
(式中、 R^3 は、1～8個の炭素原子を含む直鎖状または分岐状アルキル基である)である。いくつかの実施形態において、化合物1の合成における中間体は【化118】



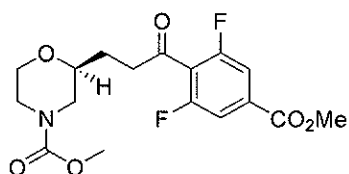
である。いくつかの実施形態において、化合物1の合成における中間体は【化119】



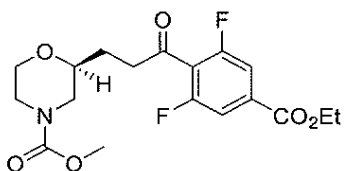
である。いくつかの実施形態において、化合物1の合成における中間体は【化120】



(式中、 R^3 は、水素、または1～8個の炭素原子を含む直鎖状もしくは分岐状アルキル基である)である。いくつかの実施形態において、化合物1の合成における中間体は【化121】



である。いくつかの実施形態において、化合物1の合成における中間体は【化122】



である。いくつかの実施形態において、化合物1の合成における中間体は

10

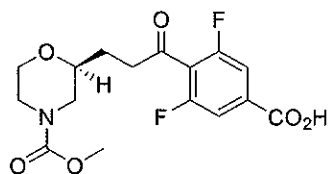
20

30

40

50

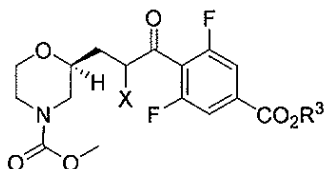
【化 1 2 3】



である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

【化 1 2 4】

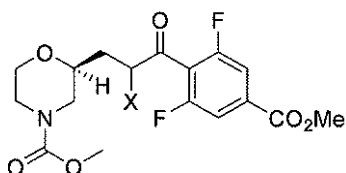
10



(式中、X は、Br、Cl、または I であり、R³ は、水素、または 1～8 個の炭素原子を含む直鎖状もしくは分岐状アルキル基である) である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

20

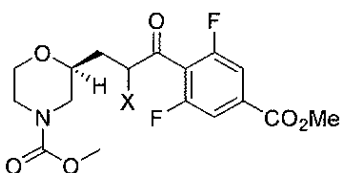
【化 1 2 5】



(式中、X は、Br、Cl、または I である) である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

30

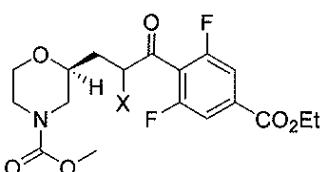
【化 1 2 6】



(式中、X は Br である) である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

40

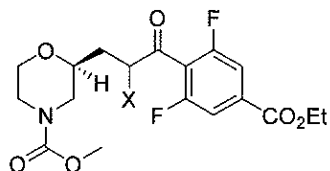
【化 1 2 7】



(式中、X は、Br、Cl、または I である) である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

50

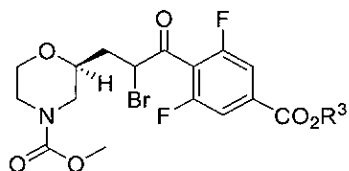
【化 1 2 8】



(式中、XはBrである)である。いくつかの実施形態において、化合物1の合成における中間体は

10

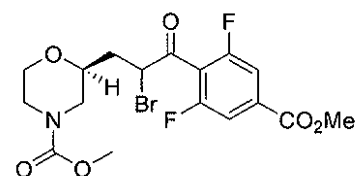
【化 1 2 9】



(式中、R³は、水素、または1～8個の炭素原子を含む直鎖状もしくは分岐状アルキル基である)である。いくつかの実施形態において、化合物1の合成における中間体は

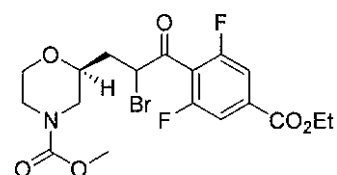
20

【化 1 3 0】



である。いくつかの実施形態において、化合物1の合成における中間体は

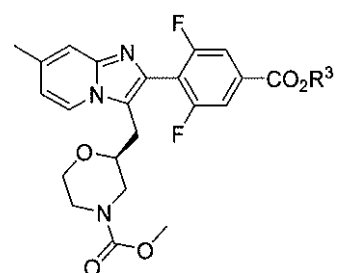
【化 1 3 1】



30

である。いくつかの実施形態において、化合物1の合成における中間体は

【化 1 3 2】

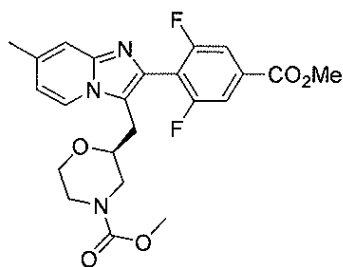


40

(式中、R³は、1～8個の炭素原子を含む直鎖状または分岐状アルキル基である)である。いくつかの実施形態において、化合物1の合成における中間体は

50

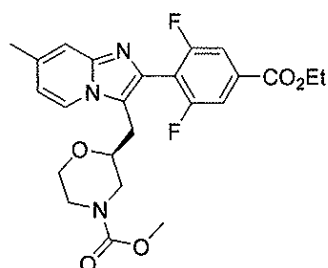
【化 1 3 3】



10

である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

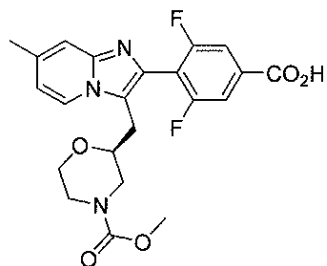
【化 1 3 4】



20

である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の合成における中間体は

【化 1 3 5】



30

である。

【0 0 8 1】

化合物のさらなる形態

本明細書に記載される化合物は、いくつかの場合において、ジアステレオマー、エナンチオマー、または他の立体異性体形として存在することができる。本明細書に提示される化合物は、すべてのジアステレオマー形、エナンチオマー形、およびエピマー形ならびにそれらの適切な混合物を含む。立体異性体の分離は、クロマトグラフィーにより、もしくは生成ジアステレオマーおよび再結晶、もしくはクロマトグラフィーによる分離、またはそれらの任意の組合せにより実施することができる。（本開示のために参照によって本明細書に組み入れる、Jean Jacques、Andre Collet、Samuel H. Wilen、「Enantiomers, Racemates and Resolutions」、John Wiley And Sons, Inc.、1981）。立体異性体は、立体選択的合成により得ることもできる。

40

【0 0 8 2】

いくつかの状況において、化合物は、互変異性体として存在し得る。すべての互変異性体が、本明細書に記載される式に含まれる。

【0 0 8 3】

薬学的に許容される塩

50

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、その薬学的に許容される塩として存在する。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、そのような薬学的に許容される塩を投与することにより疾患を処置する方法を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、医薬組成物としてそのような薬学的に許容される塩を投与することにより疾患を処置する方法を含む。

【0084】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、酸性基または塩基性基を持ち、したがっていくつかの無機塩基または有機塩基、ならびに無機酸および有機酸のいずれかと反応して、薬学的に許容される塩を生成する。いくつかの実施形態において、これらの塩は、本発明の化合物の最終的な単離中および精製中に *in situ* で、またはその遊離型の精製化合物に適した酸もしくは塩基と別々に反応させ、こうして生成された塩を単離することにより製造される。

10

【0085】

いくつかの実施形態において、化合物1の薬学的に許容される塩は、酢酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重酒石酸塩、炭酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、硝酸塩、リン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、または酒石酸塩である。いくつかの実施形態において、化合物1の薬学的に許容される塩は一塩酸塩である。さらなる実施形態において、化合物1の薬学的に許容される塩は一塩酸塩である。

【0086】

20

溶媒和物

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、溶媒和物として存在する。本発明は、そのような溶媒和物を投与することにより疾患を処置する方法を提供する。本発明は、医薬組成物としてそのような溶媒和物を投与することにより疾患を処置する方法をさらに提供する。

【0087】

溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量の溶媒を含み、かつ、いくつかの実施形態において、水、エタノール、および同種のもののような薬学的に許容される溶媒を用いた結晶化過程中に生成される。溶媒が水であるときは水和物が生成されるか、または溶媒がアルコールであるときはアルコレートが生成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載される方法の間に好都合に製造または生成される。単なる例として、本明細書に記載される化合物の水和物は、ジオキサン、テトラヒドロフランまたはメタノールを含むがそれらに限定されない有機溶媒を使用する、水性／有機溶媒混合物からの再結晶により好都合に製造される。加えて、本明細書において提供される化合物は、非溶媒和形ならびに溶媒和形で存在する。一般に、溶媒和形は、本明細書において提供される化合物および方法において非溶媒和形と同等とみなされる。

30

【0088】

標識化合物

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、その同位体標識された形態で存在する。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、そのような同位体標識化合物を投与することにより疾患を処置する方法を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、医薬組成物としてそのような同位体標識化合物を投与することにより疾患を処置する方法を含む。したがって、いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は同位体標識化合物を含み、それは、1個またはそれ以上の原子が、天然に通常見出される原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子により置き換えられていることを除いて本明細書に記載のものと同一である。本発明の化合物に取り込まれる同位体の例には、それぞれ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、および³⁶Clのような、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素および塩素の同位体が含まれる。前述の同位体および／または他の原子の他の同位体を含む本明細書に記載される化合物、およびそ

40

50

の薬学的に許容される塩、エステル、溶媒和物、水和物または誘導体は、本発明の範囲内である。ある特定の同位体標識化合物、例えば³Hおよび¹⁴Cのような放射性同位体を取り込まれているものは、薬物および／または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム標識、すなわち、³H同位体および炭素-14、すなわち、¹⁴C同位体が、それらの調製の容易さおよび検出性のために特に好ましい。さらに、重水素、すなわち、²Hのような重い同位体での置換は、より大きい代謝安定性の結果生じるある特定の治療的利点、例えばin vivo半減期の増大または投薬要件の低減をもたらす。重水素取込みレベルの上昇は、天然に存在するレベルの重水素を有する化合物1と比較して化合物1の薬物動態学的、薬理学的および／または毒性学的パラメーターに影響し得る検出可能な速度論的同位体効果(KIE)を生む。いくつかの実施形態において、同位体標識化合物、またはその薬学的に許容される塩は、任意の適した方法により製造される。

10

【0089】

いくつかの実施形態において、化合物1中の少なくとも1個の水素は、重水素で置き換えられている。

【0090】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、発色団または蛍光部分、生物発光標識、または化学発光標識の使用を含むがそれらに限定されない他の手段により標識されている。

【0091】

製造のための方法

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物の合成は、化学文献に記載された手段を使用して、本明細書に記載される方法を使用して、またはそれらの組合せにより達成される。加えて、本明細書に提示される溶媒、温度および他の反応条件は変化し得る。

20

【0092】

他の実施形態において、本明細書に記載される化合物の合成のために使用される出発材料および試薬は、合成されるか、またはそれらに限定されないがSigma-Aldrich、Fischer Scientific (Fischer Chemicals)、およびAcros Organicsのような商業的供給源から得られる。さらなる実施形態において、本明細書に記載される化合物、および異なる置換基を有する他の関連化合物は、本明細書に記載される技法および材料、ならびに例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis、第1~17巻(John Wiley and Sons、1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds、第1~5巻および補遺(Elsevier Science Publishers、1989); Organic Reactions、第1~40巻(John Wiley and Sons、1991)、Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.、1989)、March、Advanced Organic Chemistry、第4版、(Wiley 1992); CareyおよびSundberg、Advanced Organic Chemistry、第4版、第AおよびB巻(Plenum 2000、2001)、ならびにGreenおよびWuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、(Wiley 1999) (これらはすべて、そのような開示のために参照によって組み入れる)に記載されたような、当分野において認識されているものを使用して合成される。本明細書に開示されるような化合物の製造のための一般的な方法は反応から誘導することができ、反応は、本明細書において提供されるような式中に見出される様々な部分の導入のために、適切な試薬および条件の使用により修正することができる。

30

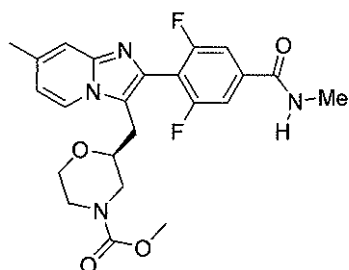
40

【0093】

いくつかの実施形態において、メチル(S)-2-(2-(2,6-ジフルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3

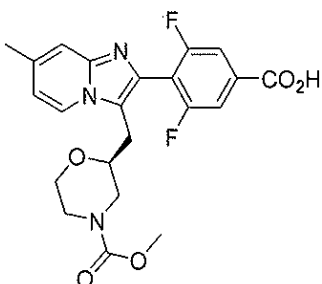
50

ール) メチル) モルホリンー 4ーカルボキシレート (化合物 1) :
【化 1 3 6】



10

の製造のための方法であって、構造：
【化 1 3 7】



20

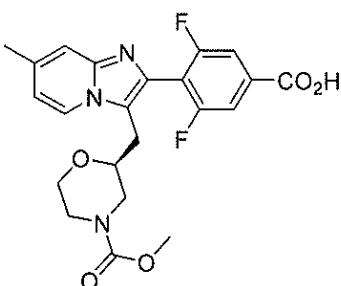
を有する化合物をアミドカップリング試薬およびメチルアミン、またはその塩と接触させることを含む方法である。いくつかの実施形態において、アミドカップリング試薬はカルボニルジイミダゾールである。いくつかの実施形態において、アミドカップリング試薬はプロパンホスホン酸無水物 (T 3 P) である。いくつかの実施形態において、アミドカップリング試薬はカルボジイミドカップリング剤である。いくつかの実施形態において、アミドカップリング試薬は 1ーエチルー 3ー (3ージメチルアミノプロピル) カルボジイミドである。いくつかの実施形態において、アミドカップリング試薬は、Nーヒドロキシベンゾトリアゾールを加えた 1ーエチルー 3ー (3ージメチルアミノプロピル) カルボジイミドである。

30

【0 0 9 4】

メチル (S)ー 2ー ((2ー (2, 6ージフルオロー 4ー (メチルカルバモイル) フェニル)ー 7ーメチルイミダゾ [1, 2ー a] ピリジンー 3ーイル) メチル) モルホリンー 4ーカルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

【化 1 3 8】

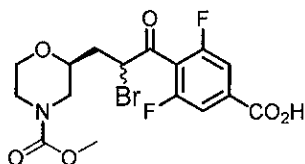


40

を有する化合物は、構造：

50

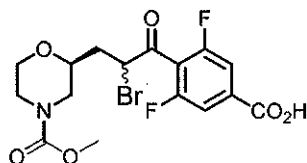
【化 1 3 9】



を有する化合物を 2-アミノ-4-メチルピリジンと接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、方法は、構造：

【化 1 4 0】

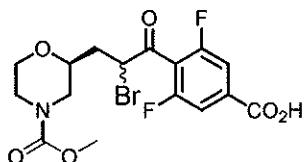
10



を有する化合物を 2-アミノ-4-メチルピリジンおよび水素化ホウ素ナトリウムと接触させることを含む。いくつかの実施形態において、方法は、構造：

【化 1 4 1】

20



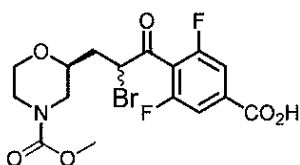
を有する化合物を溶媒の存在下の 2-アミノ-4-メチルピリジンと接触させることを含む。いくつかの実施形態において、溶媒はアセトニトリルである。

【0 0 9 5】

メチル (S) - 2 - ((2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

30

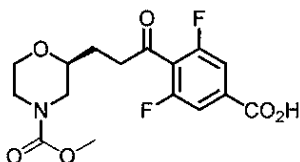
【化 1 4 2】



を有する化合物は、構造：

40

【化 1 4 3】



を有する化合物を臭素化剤と接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実

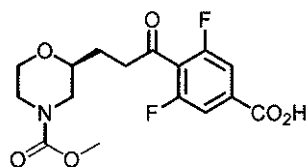
50

施形態において、臭素化剤はN-ブロモスクシンイミドである。いくつかの実施形態において、臭素化剤は臭化銅（II）である。いくつかの実施形態において、臭素化剤は液体臭素である。

【0096】

メチル（S）-2-（（2-（2,6-ジフルオロ-4-（メチルカルバモイル）フェニル）-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル）メチル）モルホリン-4-カルボキシレート（化合物1）の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

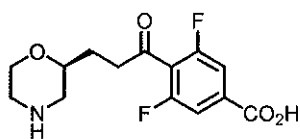
【化144】



10

を有する化合物は、構造：

【化145】



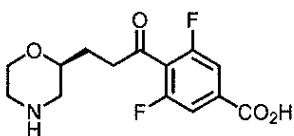
20

を有する化合物をクロロギ酸メチルおよび塩基と接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、塩基は重炭酸ナトリウムである。

【0097】

メチル（S）-2-（（2-（2,6-ジフルオロ-4-（メチルカルバモイル）フェニル）-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル）メチル）モルホリン-4-カルボキシレート（化合物1）の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

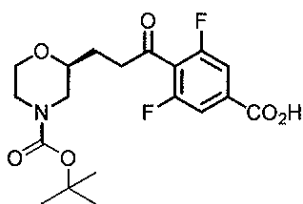
【化146】



30

を有する化合物は、構造：

【化147】



40

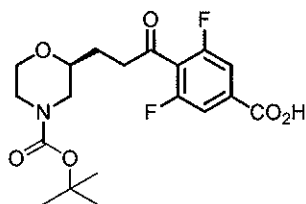
を有する化合物を溶媒の存在下の塩化水素と接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、溶媒は酢酸エチルである。

【0098】

50

メチル(S)-2-((2-(2,6-ジフルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート(化合物1)の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

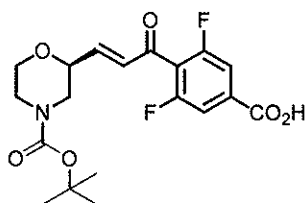
【化148】



10

を有する化合物は、構造：

【化149】



20

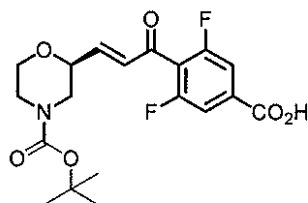
を有する化合物を水素化触媒および水素と接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、水素化触媒は、炭素上パラジウム、水酸化パラジウム、炭素上ロジウム、アルミナ上ロジウム、酸化白金、または炭素上白金である。いくつかの実施形態において、水素化触媒は炭素上パラジウムである。

【0099】

メチル(S)-2-((2-(2,6-ジフルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート(化合物1)の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

30

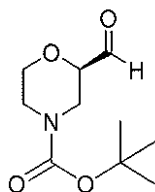
【化150】



を有する化合物は、構造：

40

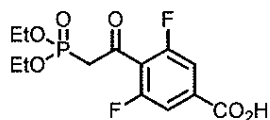
【化151】



を有する化合物および構造

50

【化 1 5 2】

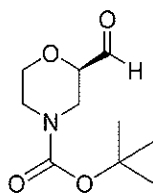


を有する化合物を塩基と接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、塩基は、重炭酸カリウムおよび炭酸カリウムの混合物である。

【0 1 0 0】

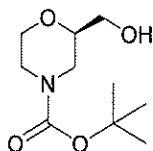
メチル (S) - 2 - ((2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造 :

【化 1 5 3】



を有する化合物は、構造 :

【化 1 5 4】



を有する化合物を 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン 1 - オキシルまたは T 3 P と接触させることを含む方法により製造される。

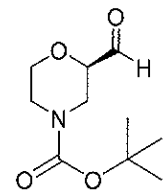
【0 1 0 1】

本明細書にさらに開示されるのは、メチル (S) - 2 - ((2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法であって :

【0 1 0 2】

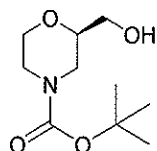
A) 構造 :

【化 1 5 5】



を有する化合物を生成するための 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン 1 - オキシルまたは T 3 P との、構造 :

【化 1 5 6】



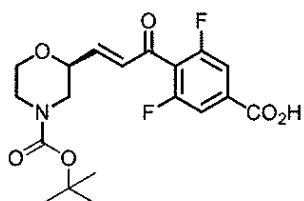
を有する化合物の反応；

【 0 1 0 3】

B) 続いて構造：

10

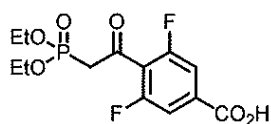
【化 1 5 7】



を有する化合物を生成するための構造：

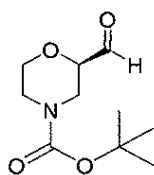
20

【化 1 5 8】



を有する化合物ならびに重炭酸カリウムおよび炭酸カリウムの混合物との構造：

【化 1 5 9】



30

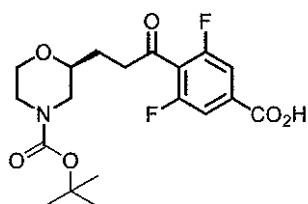
を有する化合物の反応；

【 0 1 0 4】

C) 続いて構造：

【化 1 6 0】

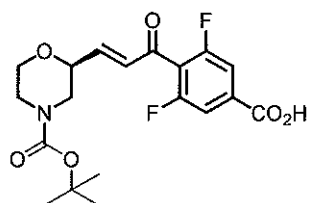
40



を有する化合物を生成するための炭素上パラジウムおよび水素との構造：

50

【化 1 6 1】



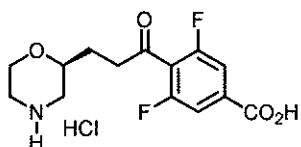
を有する化合物の反応；

10

【 0 1 0 5】

D) 続いて構造：

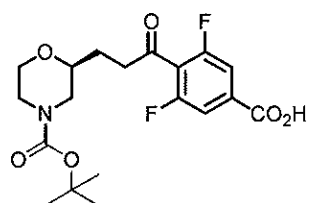
【化 1 6 2】



を有する化合物を生成するための酢酸エチル中の塩化水素との構造；

20

【化 1 6 3】



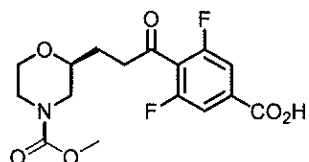
を有する化合物の反応；

30

【 0 1 0 6】

E) 続いて構造：

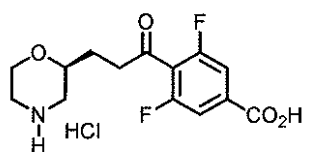
【化 1 6 4】



を有する化合物を生成するためのクロロギ酸メチルおよび重炭酸ナトリウムとの構造：

40

【化 1 6 5】



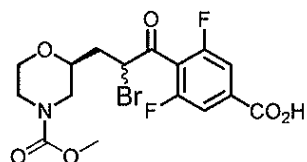
を有する化合物の反応；

50

【 0 1 0 7】

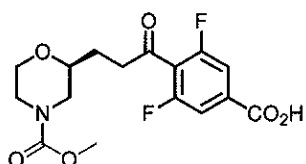
F) 続いて構造：

【化 1 6 6】



を有する化合物を生成するための N-ブロモスクシンイミドおよび酸との構造：

【化 1 6 7】



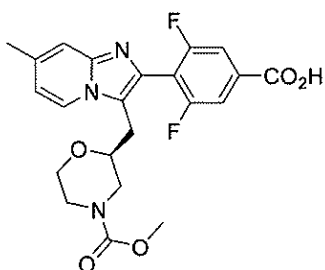
10

を有する化合物の反応；

【 0 1 0 8】

G) 続いて構造：

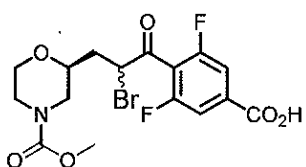
【化 1 6 8】



20

を有する化合物を生成するための 2-アミノ-4-メチルピリジンおよび場合により水素化ホウ素ナトリウムとの構造：

【化 1 6 9】



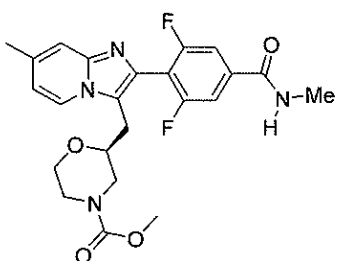
30

を有する化合物の反応；

【 0 1 0 9】

H) 続いて構造：

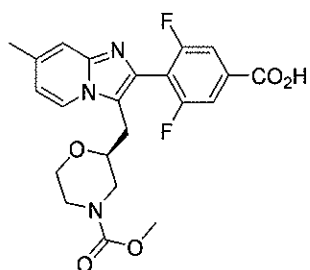
【化 1 7 0】



40

50

を有する化合物を生成するためのカルボニルジイミダゾールおよびメチルアミンとの構造：
【化 1 7 1】



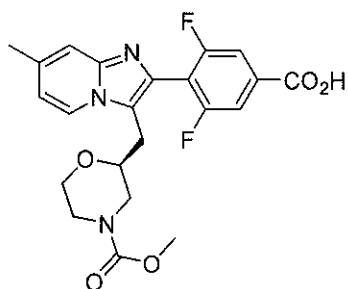
10

を有する化合物の反応を含む方法である。

【0 1 1 0】

メチル (S) - 2 - ((2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

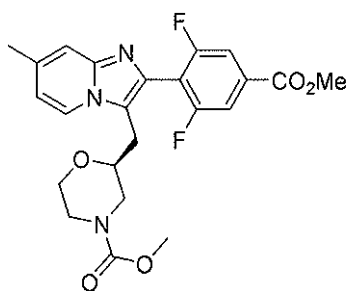
【化 1 7 2】



20

を有する化合物は、構造：

【化 1 7 3】



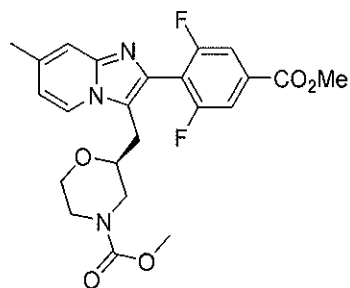
30

を有する化合物を溶媒の存在下の塩基および場合により水素化ホウ素ナトリウムと接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、方法は、構造：

40

50

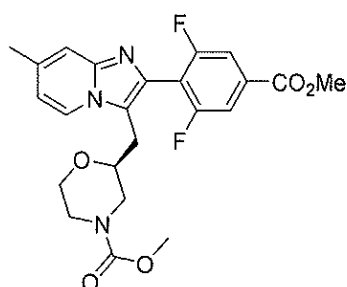
【化 1 7 4】



10

を有する化合物を溶媒の存在下の塩基および水素化ホウ素ナトリウムと接触させることを含む。いくつかの実施形態において、方法は、構造：

【化 1 7 5】



20

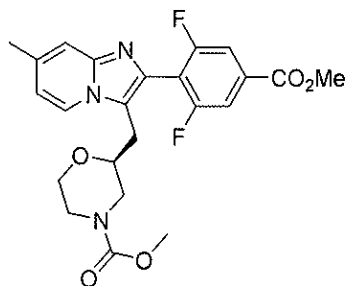
を有する化合物を水素化ホウ素ナトリウムを伴わずに溶媒の存在下の塩基と接触させることを含む。いくつかの実施形態において、溶媒は、水性テトラヒドロフラン、ジオキサン、2-メチルテトラヒドロフラン、水性メタノール、水性エタノール、または水性アセトニトリルである。いくつかの実施形態において、溶媒は水性テトラヒドロフランである。いくつかの実施形態において、塩基は水酸化リチウムである。いくつかの実施形態において、塩基は水酸化ナトリウムである。いくつかの実施形態において、塩基は水酸化カリウムである。

30

【0 1 1 1】

メチル (S) - 2 - ((2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

【化 1 7 6】

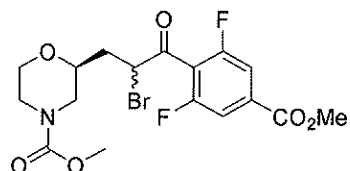


40

を有する化合物は、構造：

50

【化 1 7 7】



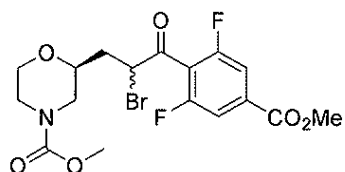
を有する化合物を 2-アミノ-4-メチルピリジンと接触させることを含む方法により製造される。

10

【0 1 1 2】

メチル (S)-2-((2-(2,6-ジフルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

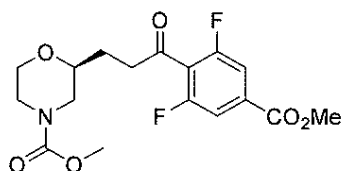
【化 1 7 8】



20

を有する化合物は、構造：

【化 1 7 9】



30

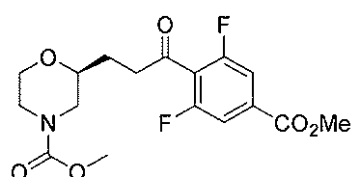
を有する化合物を臭素化剤と接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、臭素化剤は臭化銅 (II) である。いくつかの実施形態において、臭素化剤は液体臭素である。

【0 1 1 3】

メチル (S)-2-((2-(2,6-ジフルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

40

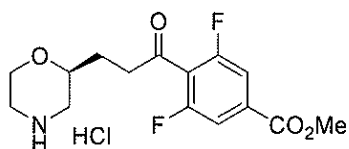
【化 1 8 0】



を有する化合物は、構造：

50

【化 1 8 1】

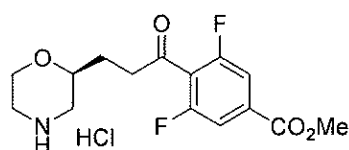


を有する化合物をクロロギ酸メチルおよび塩基と接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、塩基は重炭酸ナトリウムである。

【0 1 1 4】

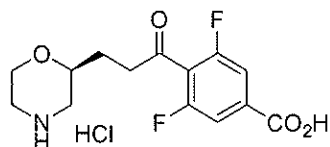
メチル (S) - 2 - ((2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造 :

【化 1 8 2】



を有する化合物は、構造 :

【化 1 8 3】

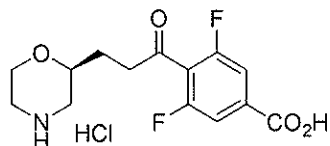


を有する化合物を塩化水素およびメタノールと接触させることを含む方法により製造される。

【0 1 1 5】

メチル (S) - 2 - ((2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造 :

【化 1 8 4】



を有する化合物は、構造 :

10

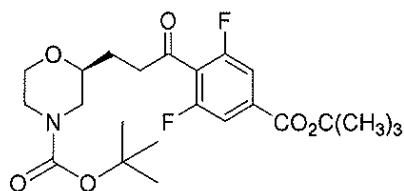
20

30

40

50

【化 1 8 5】



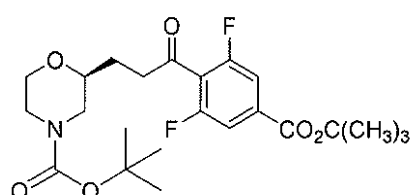
を有する化合物を塩化水素および酢酸エチルと接触させることを含む方法により製造される。

10

【0 1 1 6】

メチル (S) - 2 - ((2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

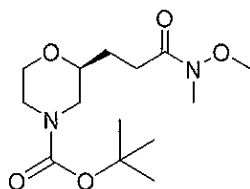
【化 1 8 6】



20

を有する化合物は、構造：

【化 1 8 7】



30

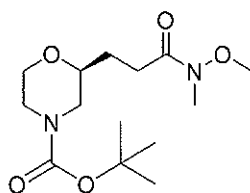
を有する化合物を tert - ブチル 3 , 5 - ジフルオロベンゾエートおよび塩基と接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、塩基はリチウムジイソプロピルアミドである。

【0 1 1 7】

メチル (S) - 2 - ((2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

40

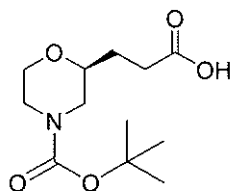
【化 1 8 8】



を有する化合物は、構造：

50

【化 1 8 9】



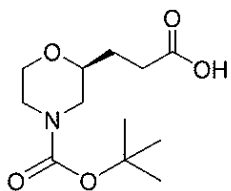
を有する化合物をN，O－ジメチルヒドロキシルアミン、アミドカップリング試薬、および1－ヒドロキシベンゾトリアゾールと接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、アミドカップリング試薬は1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドである。

10

【0 1 1 8】

メチル（S）－2－（（2－（2，6－ジフルオロ－4－（メチルカルバモイル）フェニル）－7－メチルイミダゾ〔1，2－a〕ピリジン－3－イル）メチル）モルホリン－4－カルボキシレート（化合物1）の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

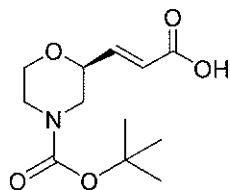
【化 1 9 0】



20

を有する化合物は、構造：

【化 1 9 1】



30

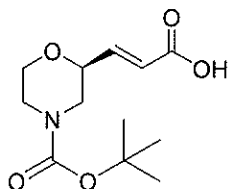
を有する化合物を水素化触媒および水素と接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、水素化触媒は、炭素上パラジウム、水酸化パラジウム、炭素上ロジウム、アルミナ上ロジウム、酸化白金、または炭素上白金である。いくつかの実施形態において、水素化触媒は炭素上パラジウムである。

【0 1 1 9】

メチル（S）－2－（（2－（2，6－ジフルオロ－4－（メチルカルバモイル）フェニル）－7－メチルイミダゾ〔1，2－a〕ピリジン－3－イル）メチル）モルホリン－4－カルボキシレート（化合物1）の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

40

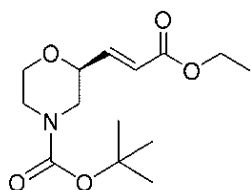
【化 1 9 2】



50

を有する化合物は、構造：

【化 1 9 3】

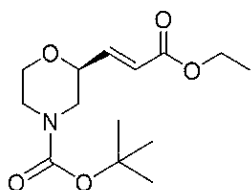


を有する化合物を水性テトラヒドロフラン中の塩基と接触させることを含む方法により製造される。いくつかの実施形態において、塩基は水酸化ナトリウムである。

【0 1 2 0】

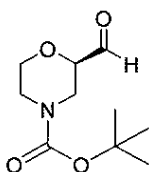
メチル（S）-2-（（2-（2，6-ジフルオロ-4-（メチルカルバモイル）フェニル）-7-メチルイミダゾ[1，2-a]ピリジン-3-イル）メチル）モルホリン-4-カルボキシレート（化合物1）の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

【化 1 9 4】



を有する化合物は、構造：

【化 1 9 5】

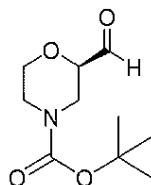


を有する化合物を（カルベトキシメチレン）トリフェニルホスホランと接触させることを含む方法により製造される。

【0 1 2 1】

メチル（S）-2-（（2-（2，6-ジフルオロ-4-（メチルカルバモイル）フェニル）-7-メチルイミダゾ[1，2-a]ピリジン-3-イル）メチル）モルホリン-4-カルボキシレート（化合物1）の製造のための方法のいくつかの実施形態において、構造：

【化 1 9 6】



を有する化合物は、構造：

10

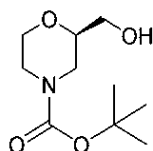
20

30

40

50

【化 1 9 7】



を有する化合物を 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン 1-オキシドと接触させることを含む方法により製造される。

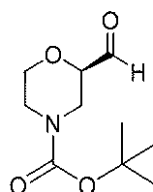
【0 1 2 2】

本明細書にさらに開示されるのは、メチル (S) - 2 - ((2 - (2, 6 -ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 7 -メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン - 3 -イル) メチル) モルホリン - 4 -カルボキシレート (化合物 1) の製造のための方法であって：

【0 1 2 3】

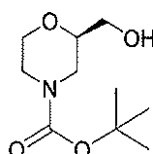
A) 構造：

【化 1 9 8】



を有する化合物を生成するための 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン 1-オキシドとの、構造：

【化 1 9 9】

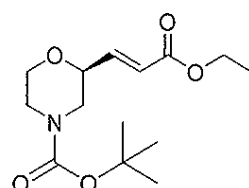


を有する化合物の反応；

【0 1 2 4】

B) 続いて構造：

【化 2 0 0】



を有する化合物を生成するための (カルベトキシメチレン) トリフェニルホスホランとの構造：

10

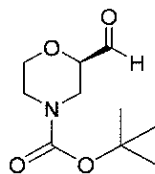
20

30

40

50

【化 2 0 1】



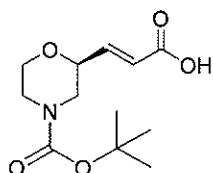
を有する化合物の反応；

【 0 1 2 5】

10

C) 続いて構造：

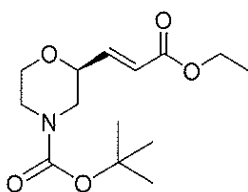
【化 2 0 2】



を有する化合物を生成するための水性テトラヒドロフラン中の水酸化ナトリウムとの構造：

20

【化 2 0 3】



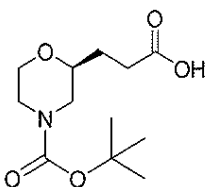
を有する化合物の反応；

【 0 1 2 6】

30

D) 続いて構造：

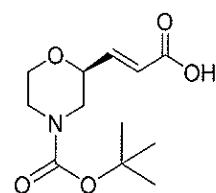
【化 2 0 4】



を有する化合物を生成するための炭素上パラジウムおよび水素との構造；

40

【化 2 0 5】



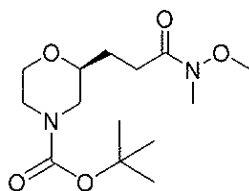
を有する化合物の反応；

【 0 1 2 7】

50

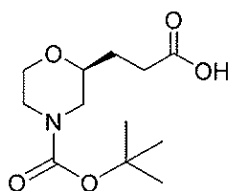
E) 続いて構造：

【化 2 0 6】



を有する化合物を生成するための N，O－ジメチルヒドロキシルアミン、1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、および 1－ヒドロキシベンゾトリアゾールとの構造：

【化 2 0 7】

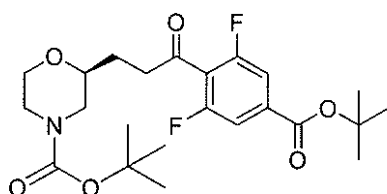


を有する化合物の反応；

【0 1 2 8】

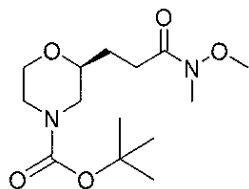
F) 続いて構造：

【化 2 0 8】



を有する化合物を生成するための tert－ブチル 3，5－ジフルオロベンゾエートおよびリチウムジイソプロピルアミドとの構造：

【化 2 0 9】

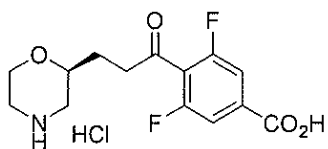


を有する化合物の反応；

【0 1 2 9】

G) 続いて構造：

【化 2 1 0】



10

20

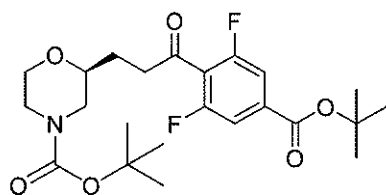
30

40

50

を有する化合物を生成するための塩化水素および酢酸エチルとの構造：

【化 2 1 1】

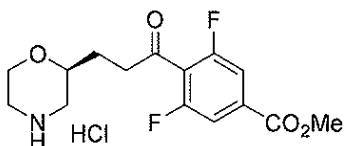


を有する化合物の反応；

【 0 1 3 0】

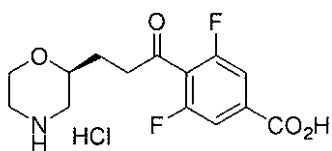
H) 続いて構造：

【化 2 1 2】



を有する化合物を生成するための塩化水素およびメタノールとの構造：

【化 2 1 3】

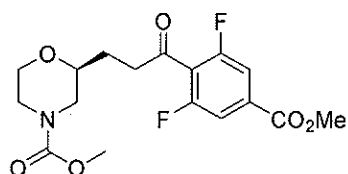


を有する化合物の反応；

【 0 1 3 1】

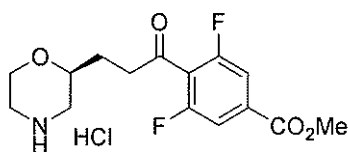
I) 続いて構造：

【化 2 1 4】



を有する化合物を生成するためのクロロギ酸メチルおよび重炭酸ナトリウムとの構造：

【化 2 1 5】



を有する化合物の反応；

【 0 1 3 2】

J) 続いて構造：

10

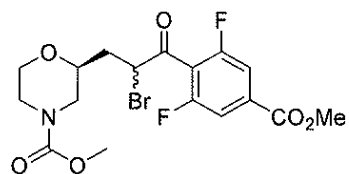
20

30

40

50

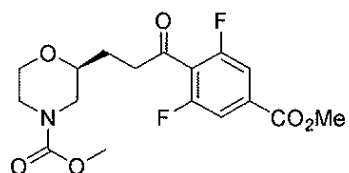
【化 2 1 6】



を有する化合物を生成するための臭化銅（I）との構造：

【化 2 1 7】

10



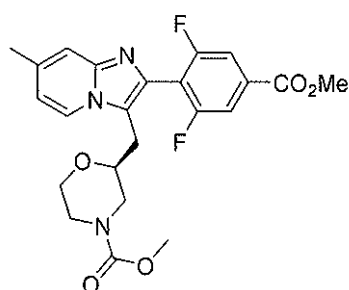
を有する化合物の反応；

【 0 1 3 3】

K) 続いて構造：

20

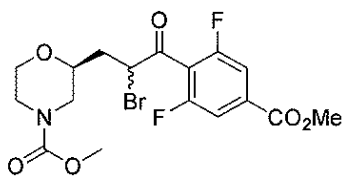
【化 2 1 8】



30

を有する化合物を生成するための 2-アミノ-4-メチルピリジンとの構造：

【化 2 1 9】



40

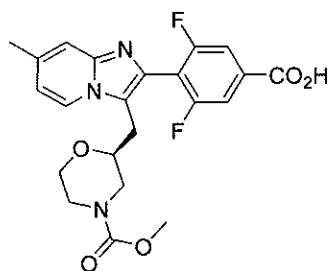
を有する化合物の反応；

【 0 1 3 4】

L) 続いて構造：

50

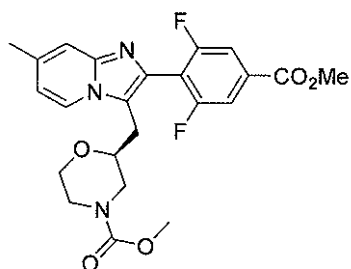
【化 2 2 0】



10

を有する化合物を生成するための水性テトラヒドロフラン中の水酸化リチウム、次いで、水素化ホウ素ナトリウムとの構造：

【化 2 2 1】



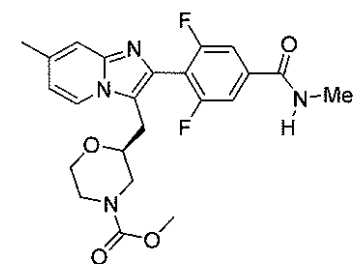
20

を有する化合物の反応；

【0 1 3 5】

M) 続いて構造：

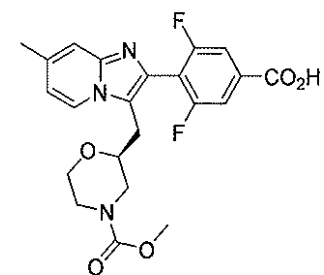
【化 2 2 2】



30

を有する化合物を生成するためのカルボニルジイミダゾールおよびメチルアミンとの構造：

【化 2 2 3】



40

を有する化合物の反応を含む方法である。

【0 1 3 6】

医薬組成物および投与の方法

本明細書に記載されるような P 2 X 3 アンタゴニストの投与は、単独の、または薬学的

50

に許容される担体と組み合わせた治療有効量の P 2 X 3 アンタゴニストを含む任意の薬理学的形態であり得る。

【0137】

医薬組成物は、薬学的に使用することができる調製物への活性化合物の加工を容易にする賦形剤および助剤を含む1つまたはそれ以上の生理学的に許容される担体を使用して従来の様式で製剤化することができる。適切な製剤は、選ばれる投与経路に依存する。本明細書に記載される医薬組成物に適した賦形剤に関するさらなる詳細は、例えば、そのような開示のために参照によって本明細書に組み入れる、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第19版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. および Lachman, L. 編、Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980; および Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第7版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999) に見出すことができる。

10

【0138】

医薬組成物は、本明細書において使用される場合、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、および／または賦形剤のような他の化学成分との本明細書に記載される化合物1の混合物を指す。医薬組成物は、生物への化合物の投与を容易にする。本明細書において提供される処置または使用の方法の実践において、治療有効量の本明細書に記載される化合物は、処置されるべき疾患、障害、または状態を有する哺乳動物に医薬組成物で投与される。いくつかの実施形態において、哺乳動物はヒトである。治療有効量は、疾患の重症度、対象の年齢および相対的な健康、使用される化合物の効力ならびに他の因子に応じて広く変化し得る。化合物1は、単独で、または（併用療法におけるように）混合物の成分として1つもしくはそれ以上の治療剤と組み合わせて使用することができる。

20

【0139】

本明細書に記載される医薬製剤は、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内）、鼻腔内、頬側、局所、直腸、または経皮投与経路を含むがそれらに限定されない、複数の投与経路により対象に投与することができる。さらに、本明細書に記載される化合物1を含む、本明細書に記載される医薬組成物は、水性経口分散剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、エリキシル剤、スラリー剤、懸濁剤、エアロゾル剤、制御放出製剤、急速溶解製剤、発泡性製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、散剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス状放出製剤、多粒子製剤、ならびに即時放出および制御放出混合製剤を含むがそれらに限定されない任意の適した剤形へと製剤化することができる。

30

【0140】

いくつかの実施形態において、化合物1は、錠剤剤形で製剤化される。いくつかの実施形態において、化合物1は、カプセル剤形で製剤化される。いくつかの実施形態において、化合物1は、懸濁剤剤形で製剤化される。いくつかの実施形態において、化合物1は、カプセル内散剤剤形として製剤化される。いくつかの実施形態において、化合物1は、懸濁液として再構成するための瓶内散剤として製剤化される。

40

【0141】

本明細書に記載される化合物を含む医薬組成物は、単なる例として、従来の混合、溶解、造粒、ドラジェ製造、研和、乳化、カプセル化、封入または圧縮プロセスによるような従来の様式で製造することができる。

【0142】

用量投与は、投薬製剤の薬物動態学的パラメーターおよび使用される投与経路に応じて繰り返すことができる。

【0143】

50

投与の容易さおよび投薬量の均一性のために投薬単位形態で組成物を製剤化することが特に有利である。本明細書において使用される投薬単位形態は、処置されるべき哺乳動物対象に対する単位投薬量として適した物理的に分離した単位を指し；各単位は、必要とされる医薬担体と共同して所望の治療効果を生むように計算された所定量の活性化化合物を含む。投薬単位形態の仕様は、（a）化合物1の特有の特徴および達成されるべき特定の治療効果、ならびに（b）個体における感受性の処置のためのそのような活性化化合物を配合する技術分野において固有の制限によって決まり、かつそれらに直接依存する。特定の用量は、例えば、患者のおおよその体重もしくは体表面積または占められるべき身体空間の体積にしたがって、当業者によって容易に計算することができる。用量はまた、選択される特定の投与経路に応じて計算されるであろう。処置に適切な投薬量を決定するのに必要な計算のさらなる精密化は、当業者によって日常的に行われる。厳密な投薬量は、標準用量－反応研究に関連して決定される。実際に投与される組成物の量は、処置されるべき（1つまたはそれ以上の）状態、投与されるべき組成物の選択、個々の患者の年齢、体重、および応答、患者の症状の重症度、ならびに選択された投与経路を含む関連する状況に照らして医師によって決定されることになることが理解されるであろう。

10

【0144】

投薬の方法および処置レジメン

本明細書に記載される化合物は、P2X3の調節の利益を少なくとも部分的には得てであろうP2X3の調節のための、または疾患もしくは状態の処置のための医薬の調製において使用することができる。加えて、そのような処置を必要とする対象において本明細書に記載される疾患または状態のいずれかを処置するための方法は、治療有効量の本明細書に記載される少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、または薬学的に許容される溶媒和物もしくは水和物を含む医薬組成物の前記対象への投与を伴う。

20

【0145】

本明細書に記載される（1つまたはそれ以上の）化合物を含む組成物は、予防処置および／または治療処置のために投与することができる。治療用途において、組成物は、疾患または状態の症状を治療するか、または少なくとも部分的に停止させるのに十分な量で、疾患または状態を既に患っている患者に投与される。この使用に有効な量は、疾患または状態の重症度および過程、前療法、患者の健康状態、体重、および薬物に対する応答、ならびに処置を行う医師の判断に依存することになる。

30

【0146】

予防用途において、本明細書に記載される化合物を含む組成物は、特定の疾患、障害もしくは状態が起きやすいか、またはさもないければそれらのリスクがある患者に投与される。そのような量は「予防的有効量または用量」と定義される。この使用において、正確な量は同じく患者の健康状態、体重、および同種のものに依存する。患者において使用される場合、この使用に有効な量は、疾患、障害または状態の重症度および過程、前療法、患者の健康状態および薬物に対する応答、ならびに処置を行う医師の判断に依存することになる。

【0147】

患者の状態が改善しない場合、医師の裁量で化合物の投与は、患者の疾患もしくは状態の症状を寛解するか、またはさもないければ制御もしくは限定するために、患者の寿命の期間全体を含め、慢性的に、すなわち、長期間にわたり投与することができる。

40

【0148】

患者の状態が改善しない場合、医師の裁量で化合物の投与を継続的に施すことができ；あるいは、投与されている薬物の用量を一時的に低減させるか、またはある一定期間（すなわち、「休薬期間」）一時的に中断したりすることができる。休薬期間の長さは、単なる例として、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、35日、50日、70日、100日、120日、150日、180日、200日、250日、280日、300日、320日、350日、または365日を含め、2日～1年の間で変化し得る。休薬期間中の用量低減は、単なる例として、約10%、約15

50

%、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、または約 100 %を含め、約 10 %～約 100 %であり得る。

【0149】

患者の状態が改善したら、必要であれば維持用量が投与される。続いて、疾患、障害または状態の改善が保持されるレベルまで投薬量もしくは投与頻度、またはその両方を症状に応じて減少させることができる。しかし、患者は、何らかの症状再発のに際して長期的に間欠的処置を必要とすることがある。

【0150】

そのような量に対応することになる所与の薬剤の量は、特定の化合物、疾患または状態およびその重症度、処置を必要とする対象または宿主の個性（例えば、体重）のような因子に応じて変化することになるが、それでも、例えば、投与されている特定の薬剤、投与経路、処置されている状態、および処置されている対象または宿主を含め、症例を取り巻く特定の状況にしたがって、当分野において認められる様式で決定することができる。しかし、一般に、成人の処置に使用される用量は、典型的には、1日あたり約 0.01 mg～1日あたり約 5000 mg、いくつかの実施形態において、1日あたり約 1 mg～1日あたり約 1500 mg の範囲内になる。所望の用量は、同時に（または短期間にわたって）投与される単一用量で、または適切な間隔で、例えば 1日あたり 2回、3回、4回もしくはそれ以上のサブ用量として投与される分割用量として好都合に提示することができる。

【0151】

本明細書に記載される医薬組成物は、正確な投薬量の単独投与に適した単位剤形であり得る。単位剤形において、製剤は、適切な量の 1つまたはそれ以上の化合物を含む単位用量に分割される。単位投薬は、個々の量の製剤を含むパッケージの形態でよい。非限定的な例は、パッケージ化された錠剤またはカプセル剤、およびバイアル内、カプセル内、瓶内、またはアンプル内散剤である。水性懸濁液組成物は、単一用量の非再封可能容器にパッケージ化することができる。あるいは、複数用量の再封可能容器を使用することができ、その場合、組成物中に保存料を含むのが典型的である。単なる例として、アンプルを含むがそれに限定されない単位剤形で、または保存料を加えた複数用量容器で非経口注入用製剤を提示することができる。

【0152】

実施例

すべての化学薬品、試薬、および溶媒を、入手可能であるとき商業的供給源から購入し、さらに精製することなく使用した。

【実施例 1】

【0153】

メチル（S）-2-（3-（2,6-ジフルオロ-4-（メトキシカルボニル）フェニル）-3-オキソプロピル）モルホリン-4-カルボキシレート（化合物 J）の合成

10

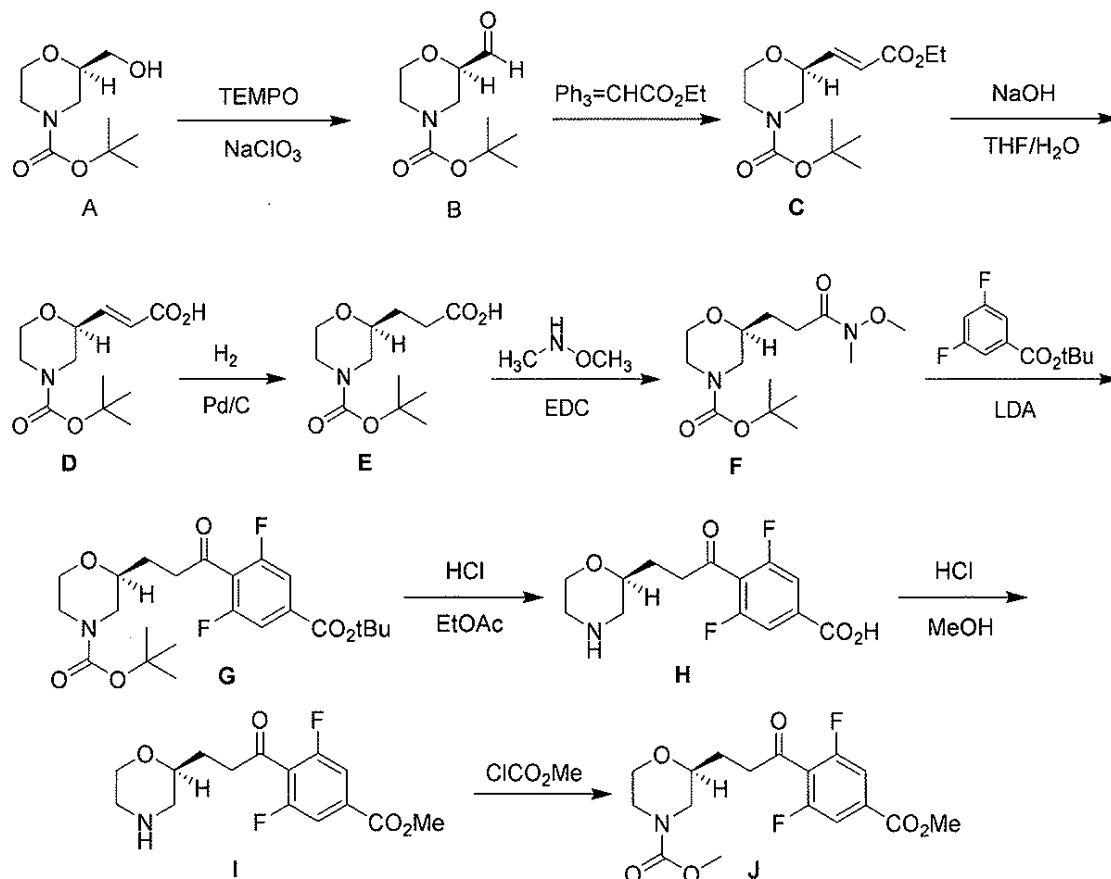
20

30

40

50

【化 2 2 4】



【0 1 5 4】

工程1：A（106kg、487.9モル）のヒドロキシメチル基を、臭化ナトリウム、重炭酸ナトリウム、触媒のTEMPO（2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ、フリーラジカル）および次亜塩素酸ナトリウムとの反応により、二相条件（ジクロロメタン-水）下、温度-3℃～1.5℃で対応するアルデヒドBに酸化した（温度-3℃～1.5℃を維持しながら約10時間にわたって滴下添加した）。さらに2時間攪拌後、チオ硫酸ナトリウムを使用して-5℃～0℃で反応物をクエンチし、30分間攪拌した。

【0 1 5 5】

工程2：アルデヒドBを含む上記からの二相系を商業的に入手可能な（カルベトキシメチレン）トリフェニルホスホランで5℃～10℃で少しずつ処理した。8℃～15℃で1時間攪拌後、水を加え、混合物を30分間攪拌し、層を分離し、水性層を追加のジクロロメタンで抽出した。不飽和エステルCを含む合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮して、ジクロロメタンの大部分を除去した。石油エーテル/THFの混合物を加え、生じた混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、混合物を濾過して、トリフェニルホスフィンオキシドを除去し、濾過ケーキを追加の石油エーテル/THFで洗浄した。Cを含む濾液を濃縮し、THFを加えた。混合物を再び濃縮し、新鮮なTHFを加えた。Cのこの溶液を以下の工程において「そのまま」使用した。Cのアッセイ収量は58.2kgであった。

【0 1 5 6】

工程3：THF中のCの溶液を15℃～25℃で2時間にわたって3M NaOHの溶液で液滴処理した。次いで、混合物を25℃～35℃まで加温し、8時間攪拌した。混合物を20℃～25℃まで冷却し、MTBEを加え、層を分離した。有機層を水で抽出し、温度を15℃未満に維持しながら、Dのナトリウム塩を含む合わせた水性層をpHが10～11になるまで3N HClでゆっくり酸性化した。次いで、水性混合物をジクロロメ

タンで洗浄して、すべての残留トリフェニルホスフィンオキシドを除去し、次いで、温度を15℃未満に維持しながら3N HClを使用してpH5までゆっくり酸性化した。生じた混合物をジクロロメタンで抽出し、Dを含む有機抽出物を濃縮した。次いで、THFを加え、蒸発させた。粗生成物DをTHFに溶解し、以下の工程において直接使用した。

【0157】

工程4：THF中のDの溶液（アッセイ毎に43.7kg）を水素化反応器に入れた。Pd/CのTHFスラリー（2.90kg）を加え、生じた混合物を水素（約145psi）下25℃～49℃で12時間撹拌した。混合物を窒素下で濾過し、濾過ケーキをTHFで洗浄し、濾液を濃縮した。ジクロロメタンを加え、濃縮して、THFを除去し、操作を繰り返した。新鮮なジクロロメタンを混合物に加え、Eの生じた溶液（アッセイに基づいて43.5kg）を以下の工程において直接使用した。

【0158】

工程5：10℃～15℃のジクロロメタン中のEの溶液をN-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）、N，O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩、およびトリエチルアミンで処理した。次いで、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（EDCI）を少しずつ加えた。混合物を15℃～25℃で12時間撹拌した。水を加え、生じた混合物を12時間撹拌し、層を分離した。水性層を分離し、新鮮なジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を重炭酸ナトリウム溶液で洗浄して、HOBtを除去し、乾燥した。ジクロロメタンを濃縮し、n-ヘプタンを加え、混合物を濃縮して、ジクロロメタンを除去した。新鮮なn-ヘプタンを加え、混合物を15℃で10時間撹拌した。固体を濾過し、乾燥して、F 38.6kgを得た。

【0159】

工程6：THF中の3，5-ジフルオロ安息香酸、tert-ブチルエステルの溶液を窒素下-65℃まで冷却し、1.5当量のLDA溶液で液滴処理した。混合物を-60℃～-65℃で1時間撹拌し、次いで、THF中の化合物F（37kg）の溶液で液滴処理した。反応物を-65℃～-60℃の間で6時間撹拌し、次いで、THF中の酢酸の溶液で-65℃でクエンチした。温度を-33℃まで上げ、混合物を30分間撹拌した。酢酸エチルを加え、混合物をブラインで希釈した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、次いで、濃縮して、酢酸エチル中の化合物Gの溶液を生成し、それを次の工程において直接使用した。

【0160】

工程7：HClガス（60.4kg）を-6℃～0℃の間で酢酸エチル（360kg）中にバブリングした。化合物Gを混合物に温度20℃～25℃で2時間にわたって加えた。次いで、反応物を16時間撹拌し、濾過し、生成物を酢酸エチルおよびMTBEで洗浄し、真空下で乾燥して、Hを得た。

【0161】

工程8：メタノールを26℃で反応器に入れ、-7℃まで冷却した。次いで、HClを-7℃～0℃で8時間にわたってメタノール中にバブリングした。化合物H（28.8kg）を2℃で加え、混合物を40℃～50℃まで加熱し、次いで、6時間撹拌した。次いで、反応物を濃縮し、残留ジクロロメタン溶媒を初めにヘプタンに（ヘプタンの添加、続いて濃縮）、次いでTHFに（THFの添加、続いて濃縮）交換した。化合物Iの生じた溶液を次の工程において直接使用した。

【0162】

工程9：THF中の化合物I（約24.6kg）の溶液を水で希釈し、混合物を-5℃～0℃まで冷却し、重炭酸ナトリウム溶液（重炭酸塩2.5当量）を使用してpHを7～8に調整した。追加の重炭酸ナトリウム2当量を加え、クロロギ酸メチル（1.2当量）を1.5時間にわたって滴下添加し、反応物を-5℃～0℃で1.5時間撹拌した。水、酢酸エチル、および2N HClを加え、層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、次いで、濃縮した。追加の酢酸エチルを加え、蒸発させて、Jの酢酸エチル溶液を生成した。55℃で撹拌しながらヘプタン（4倍の体積）を加え、混合物を10℃まで冷却し、6時

10

20

30

40

50

間攪拌した。生成物を濾過し、酢酸エチル：ヘプタン（１：４）で洗浄し、乾燥して、Ｊ（２０．６ｋｇ）を得た。

【０１６３】

Ｊ（２０．６ｋｇ）を２８℃で酢酸エチルに溶解し、シリカゲル（２５ｋｇ）のパッドに通して濾過することにより生成物をさらに精製した。濾液を約５０リットルまで４０℃～５０℃で濃縮し、酢酸エチル：ヘプタン（１：３）５０ｋｇを５５℃で加えた。１時間攪拌後、混合物を１０℃まで冷却し、６時間攪拌した。生成物を濾過し、酢酸エチル：ヘプタン（１：３）で洗浄し、乾燥して、Ｊ（１８．５ｋｇ）を得た。

【０１６４】

３，５－ジフルオロ安息香酸、tert-ブチルエステルの合成

tert-ブタノール中の３，５－ジフルオロ安息香酸（７５ｋｇ）の溶液をDMA P（５．８ｋｇ）およびトリエチルアミン（６７．２ｋｇ）で処理し、５℃まで冷却した。ジ-tert-ブチルジカーボネート（１２４ｋｇ、１．２当量）を少しずつ３時間にわたって加え、次いで、混合物を２０℃～２５℃で１２時間攪拌した。混合物をMTBEおよび水で希釈し、３０分間攪拌した。有機層を０℃まで冷却し、１．５M HCl（４７０ｋｇ）で酸性化し、混合物を３０分間攪拌した。次いで、有機層をブラインで洗浄し、約１５０Ｌまで濃縮し、次いで、THF（９０ｋｇ）を加え、混合物を濃縮した。この手順を繰り返し（THF ９０ｋｇを加え、蒸発させた）、THF中の３，５－ジフルオロ安息香酸、tert-ブチルエステルの生じた溶液を工程６（上記）において直接使用して、化合物Ｇを製造した。

【実施例２】

【０１６５】

メチル（Ｓ）－２－（（２－（２，６－ジフルオロ－４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７－メチルイミダゾ〔１，２－a〕ピリジン－３－イル）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（化合物１）の合成

10

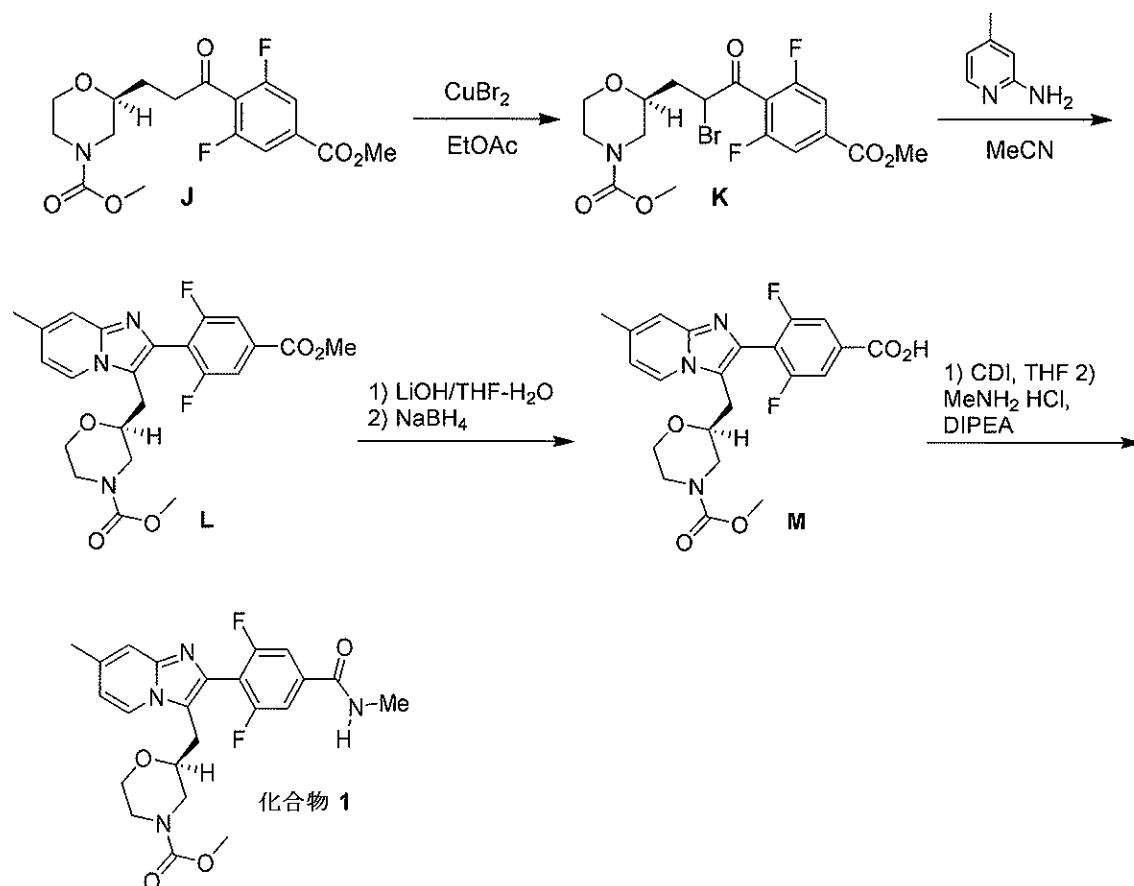
20

30

40

50

【化 2 2 5】



【0 1 6 6】

酢酸エチルを反応器に入れ、脱気した。化合物 J (80 g)、続いて CuBr_2 (101 g) を加えた。生じた混合物を $65^\circ\text{C} \sim 75^\circ\text{C}$ で 15 ~ 24 時間攪拌し、反応が未完であることを HPLC が示した場合、追加の CuBr_2 で処理した。反応物を 65°C でさらに 3 時間 ~ 5 時間、 75°C までさらに 3 ~ 5 時間攪拌し、 $20^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ まで冷却し、水、続いて重炭酸ナトリウムを加えた。生じた混合物をセライトに通して濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。有機層を 5% EDTA 二ナトリウム塩溶液で洗浄して、銅残留物を除去し、次いで、1% 重炭酸ナトリウム溶液、続いて水で洗浄して、化合物 K を得、それを以下の工程において(「そのまま」)直接使用した。

【0 1 6 7】

上記からの酢酸エチル溶液をアセトニトリルで交換して、アセトニトリル中の K (100 g) の溶液を生成した。2-アミノ-4-メチルピリジン (72.06 g) を溶液に入れ、次いで、それを窒素下 $75^\circ\text{C} \sim 85^\circ\text{C}$ で 30 時間 ~ 40 時間攪拌した。混合物を 1 ~ 2 倍の体積まで 40°C 未満で濃縮し、ジクロロメタンで希釈した。水を加え、混合物を $0^\circ\text{C} \sim 10^\circ\text{C}$ まで冷却し、 $\text{pH} 4 \sim 5$ まで 2N HCl で酸性化した。層を分離し、水性層を追加のジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を $0^\circ\text{C} \sim 10^\circ\text{C}$ の水、 $0^\circ\text{C} \sim 10^\circ\text{C}$ の 7% 重炭酸ナトリウム溶液、次いで、水で洗浄した。有機層をシリカゲルで処理し、混合物を 35°C 未満で濃縮乾固した。残留物をシリカパッドに移し、それをジクロロメタン-酢酸エチル (1V / 9V) で溶離し、化合物 L を含む画分を濃縮し、THF で希釈した。これを、残留酢酸エチルが 1% 以下になるまで繰り返した。

【0 1 6 8】

L の THF 溶液を $15^\circ\text{C} \sim 25^\circ\text{C}$ まで冷却し、10% LiOH 溶液で処理し、混合物を 2 時間 ~ 5 時間攪拌した。次いで、 NaBH_4 (2.11 g) を混合物に $15^\circ\text{C} \sim 25^\circ\text{C}$ で少しずつ加え、反応物を 2 時間 ~ 4 時間攪拌した。水を $0^\circ\text{C} \sim 10^\circ\text{C}$ で滴下添加し、

混合物をMTBEで希釈した。層を分離し、水性層を新鮮なMTBEで洗浄した。水性層を0℃～10℃まで冷却し、ジクロロメタン-メタノール（約6-1）で処理し、2N HClを使用してpHを4～5に調整した。混合物をセライトに通して濾過し、水性層を新鮮なジクロロメタン-メタノール（6-1）で抽出した。合わせた有機層を1～2Vまで35℃未満で濃縮し、エタノール（2～3V）を加えた。この溶液を1～2Vまで濃縮し、酢酸エチルで処理し、生じた混合物を1～2Vまで濃縮した。追加のエタノール-酢酸エチルを加え、混合物を70℃～85℃まで10～30分間加熱した。混合物を冷却し、-15℃～5℃で2～8時間撹拌した。混合物を濾過して、化合物Mを得、それを酢酸エチルで洗浄した。化合物Mを酢酸エチル中でスラリー化し、-15℃～5℃で1～3時間撹拌した。混合物を濾過し、化合物Mを追加の酢酸エチルで洗浄し、乾燥した。

10

【0169】

THF（115mL）中のM（26g）の溶液を20℃～30℃で撹拌し、CDI（1,1-カルボニルジイミダゾール）19gを加えた。混合物を0.5時間～1時間撹拌し、次いで、メチルアミン塩酸7.9gを少しずつ加え、続いてジイソプロピルエチルアミン18.9gを滴下添加した。反応物を20℃～30℃で2～34時間撹拌し、次いで、温度を維持しながら水で1滴ずつ希釈した。ジクロロメタン（173g）を加え、混合物を撹拌し、層を分離した。水性層を新鮮なジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を27%塩化アンモニウム溶液で2回、次いで、水で2回洗浄した。CUNOフィルターを使用して、化合物1を含む有機層を活性炭を通じて1～3時間循環させた。濾液を1～2Vまで35℃未満で濃縮し、残留ジクロロメタンが1%以下になるまで逐次添加／蒸発操作を通じてジクロロメタンを酢酸エチルで交換した。酢酸エチル（2～4V）を加えた。酢酸エチル中の化合物1の混合物を45℃～55℃で1～2時間撹拌し、20℃～30℃まで冷却し、次いで、1～2時間撹拌した。化合物1を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥した。

20

【0170】

化合物1の再結晶

化合物1を水／メタノール（1V／7V；6.5～7.9kg）で処理し、澄明な溶液が得られるまで窒素下47℃～55℃で0.5～3時間撹拌した。溶液をポリッシュ濾過（polish filtered）し、元の反応器をメタノール／水ですすいだ。混合物を47℃～55℃まで加温し、10分～30分間撹拌して、澄明な溶液を得た。温度を維持しながら水（8kg）を窒素下に加え、混合物に結晶種を入れた。混合物を窒素下47℃～55℃で3時間～6時間撹拌し、次いで、5時間にわたって22℃～27℃まで冷却した。混合物を12時間～24時間撹拌し、窒素下で濾過した。化合物1を水／メタノール（2／1.8）で洗浄し、47℃～53℃で乾燥した。

30

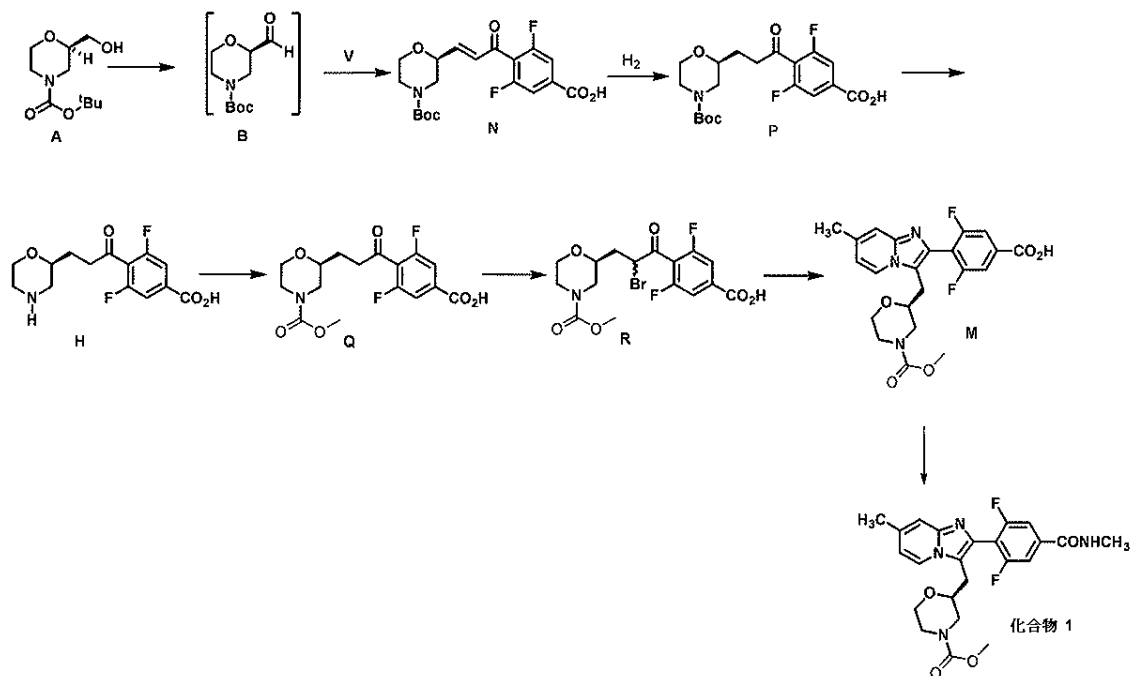
【実施例3】

【0171】

メチル（S）-2-（（2-（2,6-ジフルオロ-4-（メチルカルバモイル）フェニル）-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル）メチル）モルホリン-4-カルボキシレート（化合物1）の代替合成

40

【化 2 2 6】



10

20

【0 1 7 2】

温度を30℃未満に維持しながら酢酸エチル（100mL）中の出発材料A（30g、0.138モル）の溶液をDMSO（129g、1.66モル、117mL；12当量）で処理した。混合物を窒素下−10℃まで冷却し、酢酸エチル中のプロパンホスホン酸無水物（T3P）（0.221モル；1.6当量）の溶液を滴下添加した。生じた混合物を−10℃〜0℃で1時間攪拌し、次いで、N，N−ジイソプロピルエチルアミン（39.2g、0.304モル；2.2当量）で液滴処理した。生じた混合物を−10℃〜0℃で18時間攪拌した。

【0 1 7 3】

水（8倍の体積）中の重炭酸カリウム（化合物Aに対して9当量）のスラリーを−5℃まで冷却した。温度を−5℃〜5℃に維持しながらアルデヒドBを含む反応混合物を重炭酸塩溶液中にクエンチした。これに中間体V（48.7g、0.145モル；1.05当量）、THF（6V）、および−5℃〜5℃で3倍の体積の水中のK₂CO₃ 2.5当量（47.7g、0.345モル）の溶液を順次加えた。反応物を−5℃〜5℃で5時間攪拌し、次いで、20℃〜30℃で5時間攪拌した。反応物を−5℃〜5℃まで冷却し、温度を維持しながらオキソン（1当量）の20%水性溶液を加えた。次いで、温度を−5℃〜5℃に維持しながら混合物を1時間攪拌した。次いで、85% H₃PO₄を使用してpHを3〜5に調整した。反応物を濾過し、濾過ケーキを新鮮な酢酸エチル（10V）で洗浄した。層を分離し、層を分離し、水性相を酢酸エチル（2×20倍の体積）で抽出した。有機層を合わせ、水（2×10倍の体積）で洗浄した。有機溶液を濃縮して、化合物Nを得、−15℃〜5℃で冷却することによりそれを2倍の体積のアセトニトリルから再結晶させて、Nを得た（化合物Aからの2工程にわたる全収率64%）。

30

40

【0 1 7 4】

THF（100mL）中の再結晶したN（25g）の溶液を窒素下で攪拌した。湿Pd/C（1.25g）を加え、生じた混合物を40〜50psiのH₂下室温で18時間攪拌した。触媒を濾過し、新鮮なTHFで洗浄した。濾液を濃縮し、残留THF溶媒をアセトニトリルで数回交換した。アセトニトリル（75mL）中の還元生成物Pの溶液を−15℃〜−5℃まで冷却し、攪拌した。結晶化した生成物を濾過し、アセトニトリル約10mLで洗浄して、収率84%でP（21.1g）を得た。

【0 1 7 5】

50

酢酸エチル中の化合物P (130 g) を酢酸エチル中の4 M HCl (HCl 5当量) で処理した。反応物を15℃～25℃で攪拌し、HPLCにより監視して、確実に完了させた(約2時間)。固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、50℃で10時間乾燥して、化合物H (108.2 g) を得た。

【0176】

化合物H (20 g、0.06モル) の溶液、続いてTHF (100 mL) および水 (30 mL) をフラスコに入れた。混合物を-5℃まで冷却し、重炭酸ナトリウム (22.5 g、0.27モル; 4.5当量) を加えた。温度を-5℃～0℃に維持しながらTHF (40 mL) 中のMoc-Cl (6.77 g、0.072モル; 1.2当量) の溶液を混合物に30分にわたって滴下添加した。出発6が消費された後、生じた固体を濾過し、水 (約40 mL) で洗浄し、次いで、45℃～55℃で乾燥して、Qのナトリウム塩 (29.55 g) を得た。水に加えることによりナトリウム塩をカルボン酸に変換し、3 M HCl を使用してpHを3に調整した。生じた混合物を酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を濃縮した。生成物Qを酢酸エチル：メチルシクロヘキサン (1.5 V：10 V) から再結晶させた。

10

【0177】

ジクロロメタン (400 mL) 中の化合物Q (出発ナトリウム塩に基づいて80 g、0.224モル) の溶液を調製した。N-ブロモスクシンイミド (NBS; 39.6 g、0.224モル) を室温で加え、生じた混合物を-5℃まで冷却した。トリフル酸 (1当量) を滴下添加し、生じた混合物を25℃～30℃で攪拌した。追加のNBS (0.02当量) を加え、混合物をさらに1時間攪拌した。反応物を-5℃まで冷却し、重炭酸ナトリウムの冷7%水性溶液に入れた。得られたpHは5～6であった。アスコルビン酸 (0.01当量) を加え、層を分離し、水性層をジクロロメタン (2×250 mL) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、化合物R (2つのジアステレオマーのアッセイ収率101%) の生じた溶液を以下の工程において直接使用した。

20

【0178】

DCM中のRの溶液を小体積まで濃縮し、DCMをアセトニトリル (合計10 Vのアセトニトリル) と交換した。2-アミノ-4-メチルピリジン (Rに対して5当量) を加え、反応物を50℃で24時間、次いで、80℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、アセトニトリルを除去し、ジクロロメタン (8倍の体積) -水 (3倍の体積) の混合物を加えた。混合物を0～10℃まで冷却し、2 N HCl を使用してpHを2.5に調整した。水性層をジクロロメタンで抽出し、有機層を濃縮し、溶媒をTHFと交換した。10%水性NaOH (NaOH 1.5当量)、続いてNaBH₄ (0.45当量) を加え、20℃で2～5時間攪拌した。水を加え (4倍の体積)、混合物をMTBEで洗浄した。生成物のナトリウム塩を含む水性層にジクロロメタン (5倍の体積) を加え、2 N HCl を使用してpHを5.6～5.8に調整した。水性層をジクロロメタンで抽出し、濃縮し、溶媒をエタノールで交換し、約0.4倍の体積まで濃縮した。2倍の体積の酢酸エチルを加え、混合物を0℃で攪拌し、濾過して、化合物Mを得た。55～60℃で、メタノール (5倍の体積) 中で加熱し、続いて種結晶を加え、次いで、1時間にわたって0～5℃まで冷却することにより化合物Mを再結晶させた。水 (10倍の体積) を-5～5℃で滴下添加し、混合物を15時間攪拌し、濾過し、化合物Mを1：2メタノール-水で洗浄し、真空下55～60℃で乾燥した。

30

【0179】

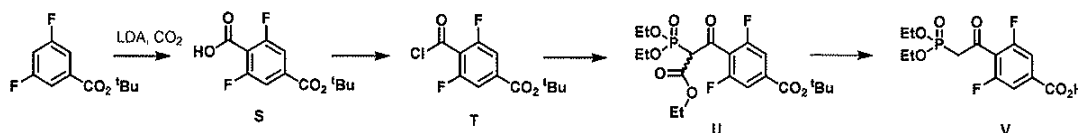
実施例2に記載されているように化合物1を化合物Mから製造した。

【0180】

中間体Vの合成

40

【化 2 2 7】



【0 1 8 1】

2-メチルテトラヒドロフラン（400 mL）およびDMF（1.61 g、0.022 モル）中のカルボン酸S（100 g、0.387 モル）の溶液を10℃～20℃まで冷却した。次いで、温度を10℃～20℃に維持するように溶液を塩化オキサリル（61.45 g、0.48 モル）で液滴処理し、生じた混合物を10℃～20℃で1～3時間攪拌した。酸塩化物Tの生じた溶液を次の工程において直接使用した。

【0 1 8 2】

Tが入ったフラスコにMgCl₂（46.46 g、0.488 モル）、続いて2-メチルテトラヒドロフラン（400 mL）を入れた。次いで、エチル2-ジエトキシホスホリルアセテート（101.06 g、0.4686 モル）をフラスコに加えた。温度10℃～25℃を維持しながら、トリエチルアミン（196 g、1.9365 モル）を滴下添加した。次いで、反応物を10℃～25℃で1～3時間攪拌した。次いで、温度を0℃～10℃に調整し、温度を10℃未満に維持しながら水（250 mL）を滴下添加した。次いで、18%硫酸約275 gを使用してpHを2.0～4.0に調整した（温度を10℃未満に維持した）。追加の水250 mLを加え、有機層を分離した。7%重炭酸ナトリウムを使用して有機層を洗浄し、次いで、温度を40℃未満に維持しながら2～3倍の体積まで濃縮した。トルエン（170 mL）を加え、温度を40℃未満に維持しながら生じた溶液を2～3倍の体積まで濃縮した。酢酸（944 mL）を加え、Uを含む生じた溶液を次の工程において直接使用した。

【0 1 8 3】

前工程において調製されたUの溶液にトリフルオロ酢酸（220.8 g、1.937 モル）を40℃未満で滴下添加した。生じた混合物を85℃～95℃で12～24時間攪拌した。次いで、混合物を温度70℃未満で2～3倍の体積まで濃縮した。温度20℃～30℃を維持しながら、水（1.44 L）を滴下添加し、生じた混合物を2～4時間攪拌した。生成物を濾過し、水（約140 mL）で洗浄した。生成物をメチルtert-ブチルエーテル（133 mL）で処理し、生じたスラリーを-20℃～-5℃で1～2時間攪拌した。生成物を濾過し、メチルtert-ブチルエーテルで洗浄し、次いで、50℃～60℃で乾燥して、中間体V（115 g）を得た。

【実施例 4】

【0 1 8 4】

ヒトP2X3およびP2X2／3受容体の効力および選択性

P2X3およびP2X2／P2X3チャネル（HEK293細胞内で安定して発現された、ヒトP2RX2およびP2RX3遺伝子によってコードされた）のアンタゴニストとして作用する本明細書に記載される化合物1の能力をFluo-8カルシウムキットを用いて評価した。化合物1を12種の濃度で評価した。

【0 1 8 5】

アンタゴニスト作用評価のために、細胞を化合物1と20分間プレインキュベートし、次いで、最終濃度3 μMおよび30 μMのP2X3およびP2X2／P2X3アゴニストα, β-メチレンATP（meATP）で刺激した。meATPの添加から4分50秒後、最大カルシウム流入および細胞からの可能性のある蛍光シグナルを得るために、最終濃度5 μMのイオノマイシンを加えた。蛍光を、meATPの添加の10秒前に開始して10分間連続的に記録した。上記の方法を使用して得られたIC₅₀は、化合物1が選択的P2X3アンタゴニストであることを示す（P2X3 IC₅₀=11 nM；P2X2／3 IC₅₀>30 μM）。

【 0 1 8 6 】

本明細書に記載された例および実施形態は例示のみを目的とし、いくつかの実施形態において、様々な修正または変更は、開示の範囲内および添付の請求請求の範囲内に含まれるべきである。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

ブルバード 2 7 5

(72)発明者 ジェレミー・グリーン

カナダ国ケベック州エイチ 7 ヴィ 4 エー 7 . ラバル . アルマン－フラッピエ・ブルバード 2 7 5

(72)発明者 デイヴィッド・アール・クロネンタル

カナダ国ケベック州エイチ 7 ヴィ 4 エー 7 . ラバル . アルマン－フラッピエ・ブルバード 2 7 5

(72)発明者 カリーヌ・ヴィルヌーヴ

カナダ国ケベック州エイチ 7 ヴィ 4 エー 7 . ラバル . アルマン－フラッピエ・ブルバード 2 7 5

審査官 一宮 里枝

(56)参考文献 特表 2 0 1 6 - 5 0 6 9 3 5 (JP, A)

国際公開第 2 0 2 0 / 1 3 5 7 7 1 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C 0 7 F

CAplus/REGISTRY (STN)