

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-508955

(P2005-508955A)

(43) 公表日 平成17年4月7日(2005.4.7)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 471/04

A61K 31/506

A61K 31/522

A61P 31/22

F I

C07D 471/04

I O 8 Q

C07D 471/04

C S P

A61K 31/506

A61K 31/522

A61P 31/22

テーマコード (参考)

4C065

4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 59 頁)

(21) 出願番号 特願2003-534429 (P2003-534429)

(86) (22) 出願日 平成14年9月23日 (2002.9.23)

(85) 翻訳文提出日 平成16年4月2日 (2004.4.2)

(86) 国際出願番号 PCT/US2002/030056

(87) 国際公開番号 W02003/031446

(87) 国際公開日 平成15年4月17日 (2003.4.17)

(31) 優先権主張番号 60/327, 705

(32) 優先日 平成13年10月5日 (2001.10.5)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 597173680

スミスクライン ビーチャム コーポレーション

アメリカ合衆国 19103 ペンシルベニア州、フィラデルフィア、ワン フランクリン プラザ (番地なし)

(74) 代理人 100091096

弁理士 平木 祐輔

(74) 代理人 100096183

弁理士 石井 貞次

(74) 代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(74) 代理人 100122389

弁理士 新井 栄一

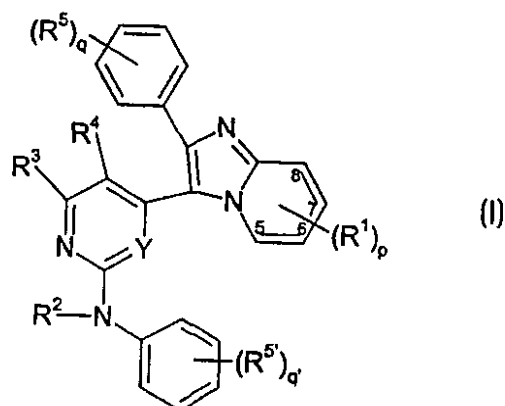
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヘルペスウイルス感染の治療で使用するためのイミダゾーピリジン誘導体

(57) 【要約】

本発明は式(1)：

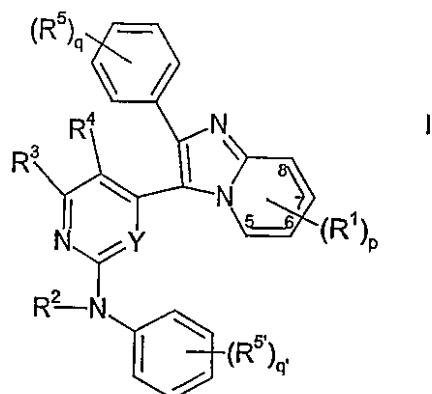
【化1】



[式中可変部は全て明細書中に定義されている] で表わされる化合物、それを含む医薬組成物、その調製方法、および医薬としてのその使用を提供するものである。

【請求項 1】

【化 1】



R⁵およびR^{5'}はそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、Ay、Het、-OR⁷、-OAy、-OR¹⁰Ay、-OHet、-OR¹⁰Het、-C(O)R⁹、-C(O)Ay、-C(O)Het、-CO₂R⁹、-C(O)NR⁷R⁸、-C(O)NR⁷Ay、-C(O)NHR¹⁰Het、-C(S)NR⁹R¹¹、-C(NH)NR⁷R⁸、-C(NH)NR⁷Ay、-S(O)_nR⁹、-S(O)₂NR⁷R⁸、-S(O)₂NR⁷Ay、-NR⁷R⁸、-NR⁷Ay、-NHHet、-NHR¹⁰Ay、-NHR¹⁰Het、-R¹⁰シクロアルキル、-R¹⁰Het、-R¹⁰OR⁹、-R¹⁰C(O)R⁹、-R¹⁰CO₂R⁹、-R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹、-R¹⁰C(O)NR⁷Ay、-R¹⁰C(O)NHR¹⁰Het、-R¹⁰C(S)

NR^9R^{11} 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NHCOR}^9$ 、 $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{Ay}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{NHC}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群から独立に選択されるか、または

2つの隣接する R^5 または $\text{R}^{5'}$ 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたはアリアルを形成している。

【請求項2】

pが1または2である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 がそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、シクロアルキル、Ay、Het、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{Ay}$ 、 $-\text{NHHet}$ 、 $-\text{R}^{10}$ シクロアルキル、 $-\text{R}^{10}\text{Het}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{OR}^9$ 、 $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$ 、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群から独立に選択される請求項1または2に記載の化合物。 10

【請求項4】

R^1 がそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、Het、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ および $-\text{NHHet}$ からなる群から独立に選択される請求項1または2に記載の化合物。

【請求項5】

R^2 がHまたはアルキルである請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

R^2 がHである請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

YがNである請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。 20

【請求項8】

YがCHである請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

R^3 および R^4 が同じまたは異なっており、H、ハロ、アルキル、Ay、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ および $-\text{NR}^7\text{R}^8$ からなる群からそれぞれ独立に選択される請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

R^3 および R^4 がそれぞれ独立にHまたはアルキルである請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。 30

【請求項11】

qおよびq'が同じまたは異なっており、0、1および2からなる群からそれぞれ独立に選択される請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

R^5 がそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、Ay、Het、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{OAY}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{Ay}$ 、 $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$ 、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群から独立に選択される請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

R^5 がそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ およびシアノからなる群から独立に選択される請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。 40

【請求項14】

$\text{R}^{5'}$ がそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、Ay、Het、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{OAY}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Ay}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群から独立に選択される請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項15】

$\text{R}^{5'}$ がそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Ay}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Het}$ および $-\text{NR}^7\text{R}^8$ からなる群から独立に選択される請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

以下の群から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは生 50

理学的に機能する誘導体：

4-[8-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-N-フェニルピリミジン-2-アミン、

N-シクロペンチル-3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ-[1,2-]ピリジン-8-アミン、

4-[8-クロロ-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-N-フェニルピリミジン-2-アミン、

3-(2-アニリノ-4-ピリミジニル)-N-シクロペンチル-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-8-アミン、

4-[8-クロロ-2-(3-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-N-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-アミン。 10

【請求項 17】

請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 18】

さらに医薬的に許容される担体または希釈剤を含む請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

アシクロビルおよびパラシクロビルからなる群から選択される抗ウイルス薬をさらに含む、請求項 17 または 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

動物におけるヘルペスウイルス感染の予防または治療方法であって、動物に請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療的に有効な量を投与することを含んでなる上記方法。 20

【請求項 21】

前記ヘルペスウイルス感染が、単純ヘルペスウイルス1型、単純ヘルペスウイルス2型、サイトメガロウイルス、エプスタインバーウイルス、水疱瘡ウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型、ヒトヘルペスウイルス7型およびヒトヘルペスウイルス8型からなる群から選択される請求項 20 に記載の方法。

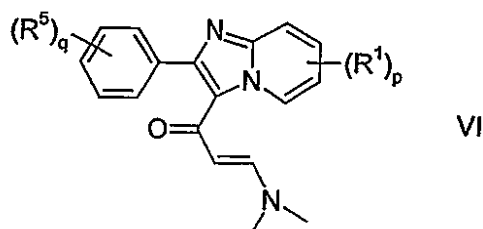
【請求項 22】

動物におけるヘルペスウイルス感染に伴う病状または疾患の予防または治療方法であって、動物に請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療的に有効な量を投与することを含んでなる上記方法。 30

【請求項 23】

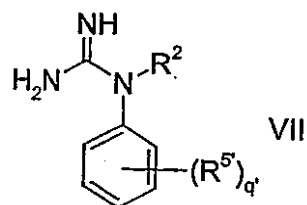
YがNであり、R³およびR⁴がHである請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物の調製方法であって、該方法が次の式(VI)で表わされる化合物

【化 2】



を次の式(VII)で表わされる化合物

【化 3】



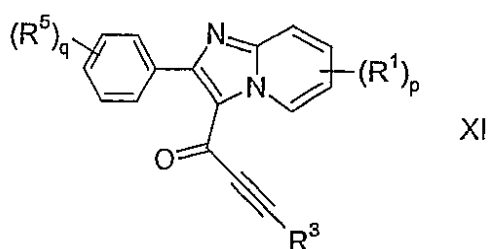
と反応させることを含んでなることを特徴とする上記方法。

【請求項 2 4】

10

YがNであり、 R^3 がH、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、Ay、Het、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-SO_2NHR^9$ および $-NR^7R^8$ （式中 R^7 および R^8 はHであることはない）からなる群から選択され、 R^4 がHである請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の調製方法であって、該方法が次の式 (XI) で表わされる化合物

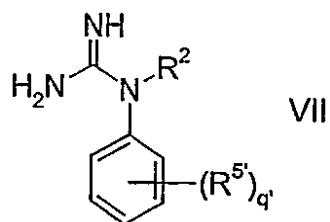
【化 4】



20

を次の式 (VII) で表わされる化合物

【化 5】



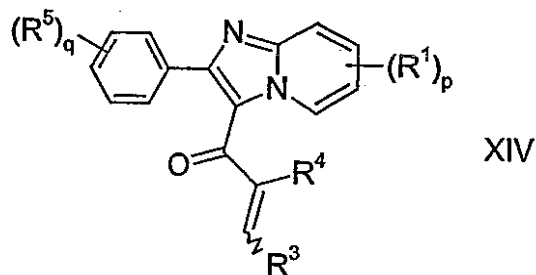
30

と反応させることを含んでなることを特徴とする上記方法。

【請求項 2 5】

YがNである請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の調製方法であって、該方法が次の式 (XIV) で表わされる化合物

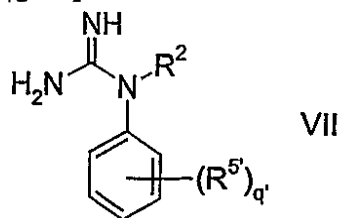
【化 6】



40

を次の式 (VII) で表わされる化合物

【化 7】



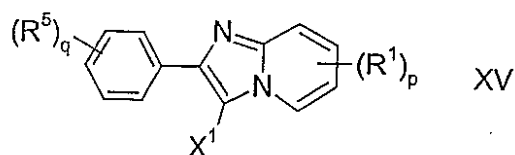
と反応させ、そのあと酸化により式(1)の化合物を生じさせることを含んでなることを特徴とする上記方法。

10

【請求項 26】

請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物の調製方法であって、該方法が次の式(XV)で表わされる化合物

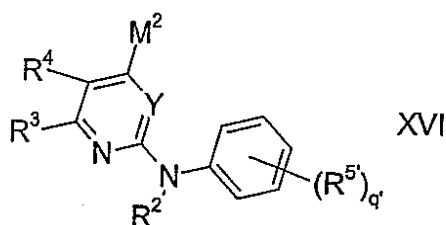
【化 8】



[式中 X¹ はハロである] を次の式 (XVI) で表わされる化合物

20

【化 9】



[式中、M² は -B(OH)₂、-B(ORa)₂、-B(Ra)₂、-Sn(Ra)₃、Zn-ハライド、ZnRa または Mg-ハライド (ここで、Ra はアルキルまたはシクロアルキルであり、ハライドはハロである) である] と反応させることを含んでなることを特徴とする上記方法。

30

【請求項 27】

式(1)の化合物をその医薬的に許容される塩、溶媒和物または生理学的に機能する誘導体に変換させる工程をさらに含む、請求項 23 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 28】

1 つの式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体を、もう 1 つの式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体に変換させる工程をさらに含む、請求項 23 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 29】

40

治療で使用されるための請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 30】

動物におけるヘルペスウイルス感染の予防または治療で使用されるための請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 31】

動物におけるヘルペスウイルス感染に伴う病状または疾患の予防または治療で使用されるための請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 32】

ヘルペスウイルス感染の予防用または治療用の医薬の製造のための、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

50

【請求項 3 3】

動物におけるヘルペスウイルス感染に伴う病状または疾患の予防用または治療用の医薬の製造のための、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 3 4】

ヘルペスウイルス感染の予防用または治療用医薬の製造で使用されるための、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

10

本発明は新規な化合物、該化合物を含む医薬製剤、および該化合物の治療における使用に関する。さらに詳しくは、本発明はヘルペスウイルス感染の予防用および治療用の化合物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

DNAウイルスの中で、ヘルペス属のウイルスは、ヒトにおいて最もよく見られるウイルス性疾患の原因病原体である。この属には単純ヘルペスウイルス 1 型および 2 型 (HSV-1 および HSV-2)、水疱瘡ウイルス (VZV)、サイトメガロウイルス (CMV)、エプスタイン・バー [Epstein-Barr] ウイルス (EBV)、ヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6)、ヒトヘルペスウイルス 7 型 (HHV-7) およびヒトヘルペスウイルス 8 型 (HHV-8) が含まれる。HSV-1 と HSV-2 が、ヒトにおいて最もよく見られる感染病原体である。これらのウイルスの多くは宿主の神経細胞内で生存し続けることができ、ひとたび感染すると、感染した個体は、感染症状再発のリスクにさらされ、これは肉体的にも精神的にも苦痛なものであることがある。

【0 0 0 3】

単純ヘルペスウイルス (HSV-1 および HSV-2) は口唇ヘルペスおよび陰部ヘルペスの原因病原体である。HSV 感染は多くの場合皮膚、口および / または陰部における広範囲にわたる消耗性の病変を特徴としている。初感染は症状を示さないこともあるが、これまでにウイルスに冒されたことのある個体が感染するよりも重症になる傾向がある。HSV が眼に感染すると角膜炎または白内障になることがあり、患者の視力が脅かされる。新生児における感染、免疫不全患者における感染、あるいは感染の中樞神経系への侵入は致命的となる場合がある。米国のみで四千万人が HSV-2 に感染しており、この数は 2007 年までには六千万人に増えると予測されている。HSV-2 に感染している人のうち 80% を越える人が自分はウイルスに感染していることまたそれをばら撒いていることを知らず、HSV-2 ウイルスに感染していると診断された者のうち 20% 未満が経口治療を受けた。最終的には感染人口の 5% 未満が治療を受けている。同様に世界では五億三千万人が HSV-1 ウイルスを保有し、そのうちの症状を示している人口の 81% が治療を受けないでいる。HSV 感染症には治療法はなく、一旦感染すると、個体はそのウイルスを潜伏状態で生涯保有することになる。潜伏期からのウイルスの再活動は周期的に起こり、ストレス、環境要因および / または宿主免疫系低下により引き起こされる場合がある。現在のところバラシクロビル (VALTREX (登録商標)) およびアシクロビル (ZOVIRAX (登録商標)) などのヌクレオシド類似物を用いるのが、大発生している陰部ヘルペスウイルスを抑えるための標準治療法である。

【0 0 0 4】

水疱瘡ウイルス (VZV) (帯状ヘルペスウイルスとも呼ばれる) は、水痘および帯状疱疹を引き起こすヘルペスウイルスである。水痘は免疫のない宿主が罹る一次疾患であり、幼児においては、通常水疱疹および熱を特徴とする軽度の病気である。帯状疱疹または水疱瘡は、これまでに VZV に感染したことのある成人で起るこの病気の再発症状である。帯状疱疹の臨床症状は、神経痛および、分布が片側性でありまた皮膚性である水胞性皮膚発疹を特徴とする。炎症の広がりには麻痺または痙攣を起すことがある。髄膜が冒されると昏睡が起ることがある。VZV は、移植目的であるいは悪性新生物治療で免疫抑制剤を投与されている患者では深刻な問題であり、また AIDS 患者では患者の免疫系障害のため深刻な合併

50

症になる。

【 0 0 0 5 】

他のヘルペスウイルスと同じく、CMVに感染するとウイルスと宿主は一生の付き合いとなる。妊娠中の母親の感染により起る生まれつきの感染では、死産または重度障害（小頭症、肝脾腫大症、黄疸、精神遅滞）、失明に至り得る網膜炎、あるいは、軽度の症状では発育障害ならびに胸部および耳の感染に罹りやすいなどの臨床結果が多くなることがある。例えば、悪性腫瘍、移植の後の免疫抑制剤による治療、またはヒト免疫不全ウイルスへの感染の結果免疫不全となっている患者におけるCMV感染では、網膜炎、肺炎、胃腸疾患および神経疾患が多くなることがある。CMV感染はまた再狭窄やアテローム性動脈硬化症などの心臓血管疾患や病状とも関係している。

10

【 0 0 0 6 】

EBVが引き起こす主な疾患は急性または慢性の伝染性単核細胞症（腺熱）である。そのほかのEBVまたはEBVに関連する疾患としては、先天性または後天性細胞免疫欠陥のある人にしばしば起るリンパ増殖性疾患、主に若年の少年に起るX染色体連鎖リンパ増殖性疾患、EBV-関連B-細胞腫瘍、ホジキン病、鼻咽腔悪性腫瘍、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、胸腺リンパ腫および口腔毛髪状白斑が挙げられる。EBV感染は、肺も含めた上部および下部呼吸器気道の様々な上皮細胞由来腫瘍と関連していることも明らかとなっている。EBV感染は、慢性疲労症候群、多発性硬化症およびアルツハイマー病などの他の疾患や病状とも関連していることが明らかとなっている。

【 0 0 0 7 】

HHV-6は、子供の乳児発疹ならびに腎臓移植患者および骨髄移植患者におけるそれぞれ腎臓拒絶反応および間質性肺炎の原因病原体であることが明らかになっており、また多発性硬化症などのその他の疾患とも関係している可能性もある。さらに骨髄移植患者において幹細胞数が減少するという証拠もある。HHV-7は疾患未確定の病原体である。

20

【 0 0 0 8 】

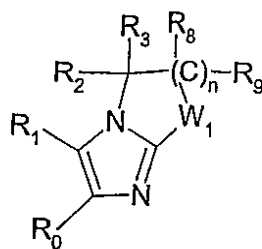
B型肝炎ウイルス（HBV）は、世界的に非常に注目されているウイルス病原体である。このウイルスは病因論的には一次肝細胞癌と関連しており、世界の肝臓癌の80%を引き起こしていると考えられている。HBV感染の臨床症状は頭痛、発熱、倦怠感、悪心、嘔吐、食欲不振および腹痛である。このウイルスの複製は普通免疫応答によって抑制され、回復の過程はヒトでは何週間あるいは何ヶ月間も続くが、感染がさらにひどくなることがあり、その場合は上記で概説したなかなか治らない慢性肝臓疾患になることがある。

30

【 0 0 0 9 】

SmithKline Beecham Corp.出願のPCT公開第W0 91/00092号は、単核白血球および/またはマクロファージによるインターロイキン-1および腫瘍壊死因子の産生阻害で使用されるための次の式で表わされるイミダゾ[1,2-]ピリジン化合物

【 化 1 】



40

【 0 0 1 0 】

[式中 :

W₁ は -(CR₄R₅)-(CR₆R₇)-、-CR₅=CR₇-、-N=CR₇-、-S(O)_m-または-O-であり；R₁およびR₀の一方は4-ピリジルまたはC₁₋₄アルキル-4-ピリジルであるが、R₁がC₁₋₄アルキル-4-ピリジルである場合はこのアルキル置換基は該ピリジン環の2位に位置しており、R₁およびR₀のもう一方は、

50

(a)フェニルまたは一置換フェニル（この場合、置換基は C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルスルフィニル、 C_{2-5} 1-アルケニル-1-チオ、 C_{2-5} 1-アルケニル-1-スルフィニル、 C_{3-5} 2-アルケニル-1-チオ、 C_{3-5} 2-アルケニル-1-スルフィニル、1-アシルオキシ-1-アルキルチオ、 C_{1-2} アルコキシ、ハロ、 C_{1-4} アルキルまたはZ[ここで、Zは-S-S-Z₁であり、Z₁はフェニルまたは C_{1-9} アルキルである]である）であるか、または

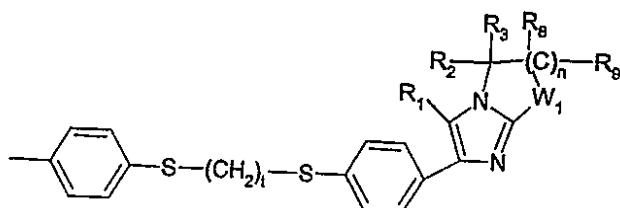
(b)二置換フェニル（この場合、置換基は独立に C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-2} アルコキシ、ハロまたは C_{1-4} アルキルである）であるか、または

(c)二置換フェニル（この場合、置換基の一方は C_{1-3} アルキルスルフィニル、 C_{2-5} 1-アルケニル-1-チオ、 C_{2-5} 1-アルケニル-1-スルフィニル、 C_{3-5} 2-アルケニル-1-チオ、 C_{3-5} 2-アルケニル-1-スルフィニルまたは1-アシルオキシ-1-アルキルチオであり、もう一方は C_{1-2} アルコキシ、ハロまたは C_{1-4} アルキルである）であるか、または

(d)二置換フェニル（この場合、この2つの置換基は同じであり、 C_{1-3} アルキルスルフィニル、 C_{2-5} 1-アルケニル-1-チオ、 C_{2-5} 1-アルケニル-1-スルフィニル、 C_{3-5} 2-アルケニル-1-

チオ、 C_{3-5} 2-アルケニル-1-スルフィニルまたは1-アシルオキシ-1-アルキルチオであるか、またはこの2つの置換基と一緒にメチレンジオキシ基を形成している）であるか、または

(e)一置換フェニル（この場合、置換基は、
【化2】



20

【0011】

[式中、tは0または1であり； W_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 は本明細書で定義されているのと同じである]である）であるが、

1) W_1 が $-(CR_4R_5)-(CR_6R_7)-$ である場合は、
nは0または1であり、

30

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 は独立に-Hまたは C_{1-2} アルキルであり； R_1 または R_0 が4-ピリジルである場合は、 R_1 および R_0 のもう一方はモノ- C_{1-2} アルコキシ-置換フェニルまたはモノ-ハロ-置換フェニル以外のものであるか；またはnが0である場合は、 R_4 および R_5 は共にオキソであり； R_4 および R_5 はいずれもフルオロであるか、または R_4 および R_5 の一方はHであり、もう一方はOHであり、

2) W_1 が $-CR_5=CR_7-$ または $-N=CR_7-$ である場合は、
nは1であり、

R_3 、 R_5 、 R_7 および R_9 は独立に-Hまたは C_{1-2} アルキルであり、

R_2 および R_8 は共にB環（B環は芳香族ピリジンまたはピリミジン環となる）の二重結合を表わし、

40

3) W_1 が $-S(O)_m-$ である場合は、
mは0、1または2であり、

nは1または2であり、

R_3 および R_9 は独立に-Hまたは C_{1-2} アルキルであり、

R_2 および R_8 は独立に-Hまたは C_{1-2} アルキルであるかまたは R_2 および R_8 は共にB環（B環は芳香族チアゾール環となる）の二重結合を表わし、

さらに：

(a) R_2 および R_8 が独立に-Hまたは C_{1-2} アルキルであり、 R_1 または R_0 が4-ピリジルである場合は、 R_1 および R_0 のもう一方はモノ- C_{1-2} アルコキシ-置換フェニルまたはモノ-ハロ-置換フェニル以外のものであり、

50

(b) R_2 および R_8 が共に B 環 (B 環は芳香族チアゾール環となる) の二重結合を表わす場合は、 m は 0 であり、 n は 1 であり、

4) W_1 が -O- である場合は、

n は 1 であり、

R_3 および R_9 は独立に -H または C_{1-2} アルキルであり、

R_2 および R_8 は共に B 環 (B 環は芳香族オキサゾール環となる) の二重結合を表わす]

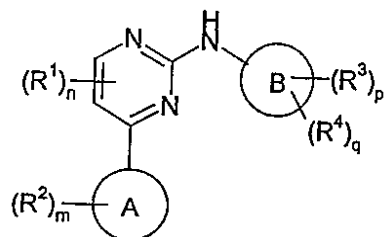
またはその医薬的に許容される塩に関するものである。

【 0 0 1 2 】

AstraZeneca AB 出願の PCT 公開第 WO 01/14375 号は次の式で表わされるイミダゾ [1,2-] ピリジンおよびピラゾロ [2,3-] ピリジン誘導体

10

【 化 3 】



【 0 0 1 3 】

[式中、環 A はイミダゾ [1,2-] ピリジンまたはピラゾロ [2,3-] ピリジン-3-イルであり ; R^2 はその明細書で定義されているとおりであり、 m は 0 ~ 5 であり ; この場合 R^2 基は同じまたは異なっており ; R^1 はその明細書で定義されているとおりであり ; n は 0 ~ 2 であり、この場合 R^1 基は同じまたは異なっており ; 環 B はフェニルまたは、 C_{5-7} シクロアルキル環に縮合しているフェニルであり ; R^3 はその明細書で定義されているとおりであり ; p は 0 ~ 4 であり ; この場合 R^3 基は同じまたは異なっており ; R^4 はその明細書で定義されているとおりであり ; q は 0 ~ 2 であり ; この場合 R^4 基は同じまたは異なっており ; この場合 $p+q \leq 5$ である]

20

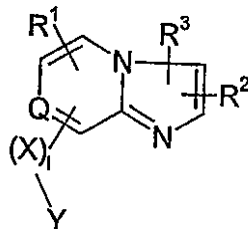
またはその医薬的に許容される塩もしくはインビボで加水分解可能なエステルに関するものである。細胞周期キナーゼ CDK2、CDK4 および CDK6 の阻害における上記式の化合物の使用も記載されている。

30

【 0 0 1 4 】

Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd. 出願の PCT 公開第 WO 96/34866 号は、骨吸収と骨代謝の阻害物質である次の式で表わされるイミダゾ [1,2-] ピリジンおよびイミダゾ [1,2-] ピリジン誘導体

【 化 4 】



40

【 0 0 1 5 】

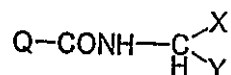
[式中、X はビニレンまたは式 (a) [-NHC(=O)-、-NHSO₂-、-OC(=O)-、OCH₂-、-NHC(=O)C(=O)-、-NHC(=O)CH=CH-、-NHC(=O)CH₂-、-NHCONH- または -N(R⁵)-C(=O)-] の基であり、Y は 1 以上の適切な置換基を有していてもよいヘテロ環基または 1 以上の適切な置換基を有していてもよいアリールであり、Q は CH または N であり、l は 0 または 1 の整数である]、その調製方法、それを含有する医薬組成物および、人間または動物において異常骨代謝により引き起こされる疾患の治療方法に関するものである。

【 0 0 1 6 】

50

Mitsudera et al. 出願の米国特許第5,498,774号および欧州特許第0 404 190号は、農薬として有用である次の一般式で表わされる縮合ヘテロ環式化合物

【化5】



【0017】

[式中、Qは、不置換または置換された橋頭に窒素原子をもつ縮合ヘテロ環基であり、Xは水素原子または、C、O、SまたはNを介して結合している基であり、Yは電子吸引基である] またはその塩に関するものである。

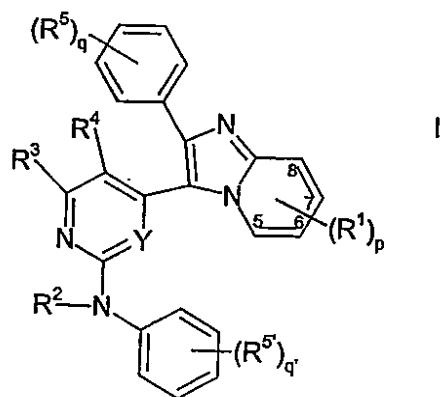
10

【発明の開示】

【0018】

本発明の第1の態様では次の式(I)

【化6】



20

【0019】

[式中、

pは0、1または2であり、

R¹はそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、Ay、Het、-OR⁷、-OHet、-C(O)R⁹、-C(O)Het、-CO₂R⁹、-C(O)NR⁷R⁸、-C(NH)NR⁷R⁸、-S(O)_nR⁹、-S(O)₂NR⁷R⁸、-NR⁷R⁸、-NR⁷Ay、-NHHet、-R¹⁰シクロアルキル、-R¹⁰Het、-R¹⁰OR⁹、-R¹⁰SO₂NHCO⁹、-R¹⁰NR⁷R⁸、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群から独立に選択されるか、または

30

2つの隣接するR¹基がそれらが結合している原子と一緒にC₅₋₆シクロアルキルまたは1個または2個のヘテロ原子を有する5員または6員ヘテロ環基を形成しており、

R⁷およびR⁸はそれぞれ同じまたは異なっており、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-C(O)R⁹、-CO₂R⁹、-C(O)NR⁹R¹¹、-C(NH)NR⁹R¹¹、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR⁹R¹¹、-R¹⁰シクロアルキル、-R¹⁰OR⁹および-R¹⁰NR⁹R¹¹からなる群から独立に選択され、

R⁹およびR¹¹はそれぞれ同じまたは異なっており、H、アルキル、シクロアルキル、-R¹⁰シクロアルキル、-R¹⁰OH、-R¹⁰(OR¹⁰)_w [式中wは1~10である] および-R¹⁰NR¹⁰R¹⁰からなる群から独立に選択され、

40

R¹⁰はそれぞれ同じまたは異なっており、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニルおよびアルキニルからなる群から独立に選択され、

Ayはアリールであり、

Hetは5員または6員ヘテロ環基またはヘテロアリール基であり、

R²はH、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され、

nは0、1または2であり、

YはNまたはCHであり、

R³およびR⁴は同じまたは異なっており、H、ハロ、アルキル、アルケニル、シクロアルキ

50

ル、Ay、Het、 $-OR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-SO_2NHR^9$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NHHet$ および $-NHR^{10}Het$ からなる群からそれぞれ独立に選択され、

qおよびq' は同じまたは異なっており、0、1、2および3からなる群からそれぞれ独立に選択され、

R^5 および $R^{5'}$ はそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、Ay、Het、 $-OR^7$ 、 $-OAr$ 、 $-OR^{10}Ar$ 、 $-OHet$ 、 $-OR^{10}Het$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)Ar$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7Ar$ 、 $-C(O)NHR^{10}Het$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^7R^8$ 、 $-C(NH)NR^7Ar$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2NR^7Ar$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7Ar$ 、 $-NHHet$ 、 $-NHR^{10}Ar$ 、 $-NHR^{10}Het$ 、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}Het$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)NR^7Ar$ 、 $-R^{10}C(O)NHR^{10}Het$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2R^9$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7Ar$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群から独立に選択されるか、または

2つの隣接する R^5 または $R^{5'}$ 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたはアリールを形成している]

で表わされる化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体が提供される。

【0020】

本発明のもう1つの態様では式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体を含む医薬組成物が提供される。1つの実施形態では、医薬組成物は医薬的に許容される担体または希釈剤をさらに含むことができる。1つの実施形態では、本医薬組成物は、アシクロビルおよびバラシクロビルからなる群から選択される抗ウイルス薬をさらに含む。

【0021】

本発明の第3の態様では、動物、特にヒトにおけるヘルペスウイルス感染の予防または治療方法が提供される。この方法は、動物に式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体の治療的に有効な量を投与することを含んでなる。このヘルペスウイルス感染は単純ヘルペスウイルス1型、単純ヘルペスウイルス2型、サイトメガロウイルス、エプスタインバーウイルス、水疱瘡ウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型、ヒトヘルペスウイルス7型およびヒトヘルペスウイルス8型のいずれであってよい。

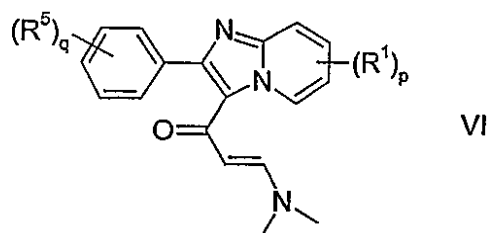
【0022】

第4の態様では、動物、特にヒトにおけるヘルペスウイルス感染に伴う病状または疾患の予防または治療方法が提供される。この方法は、動物に式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体の治療的に有効な量を投与することを含んでなる。

【0023】

別の態様では、YがNであり、 R^3 および R^4 がいずれもHである式(1)の化合物の調製方法が提供される。その方法は、次の式(VI)：

【化7】



【0024】

[式中、p、 R^1 、qおよび R^5 は式(1)の化合物に関連して上記で定義されたとおりである]

10

20

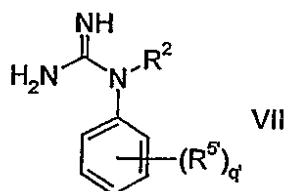
30

40

50

で表わされる化合物を次の式(VII)：

【化8】



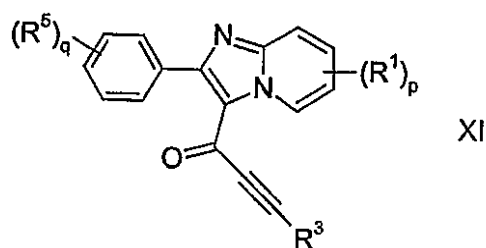
【0025】

[式中、 R^2 、 q' および R^5 は式(I)の化合物に関連して上記で定義されたとおりである] 10
 で表わされる化合物と反応させることを含んでなる。

【0026】

もう1つの態様では、本発明は、YがNであり、 R^3 がH、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、Ay、Het、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-SO_2NHR^9$ および $-NR^7R^8$ （式中 R^7 および R^8 はHであることはない）からなる群から選択され、 R^4 がHである式(I)の化合物の調製方法を提供する。この方法は、次の式(XI)：

【化9】

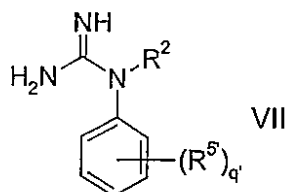


20

【0027】

[式中、 p 、 R^1 、 q および R^5 は式(I)の化合物に関連して上記で定義されたとおりである]
 で表わされる化合物を次の式(VII)：

【化10】



30

【0028】

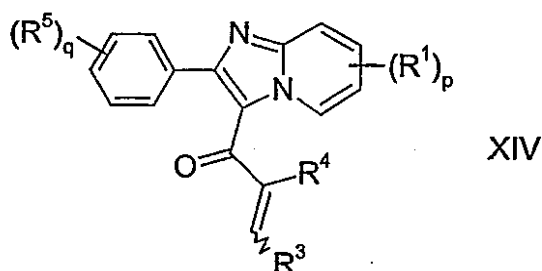
[式中、 R^2 、 q' および R^5 は式(I)の化合物に関連して上記で定義されたとおりである]
 で表わされる化合物と反応させることを含んでなる。

【0029】

もう1つの態様では、本発明は、YがNである式(I)の化合物のもう1つの調製方法を提供する。その方法は、次の式(XIV)：

40

【化11】

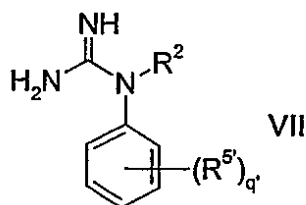


【0030】

50

[式中、 p 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 q および R^5 は式(I)の化合物に関連して上記で定義されたとおりである] で表わされる化合物を次の式(VII) :

【化12】



【0031】

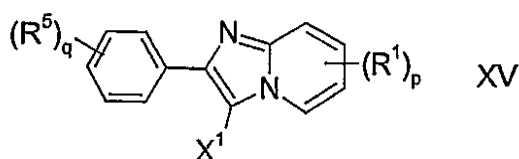
10

[式中、 R^2 、 q' および R^5 は式(I)の化合物に関連して上記で定義されたとおりである] で表わされる化合物と反応させ、そのあと酸化により式(I)の化合物を生じさせることを含んでなる。

【0032】

もう1つの態様では、本発明は、式(I)の化合物のもう1つの調製方法を提供する。その方法は、式(XV) :

【化13】

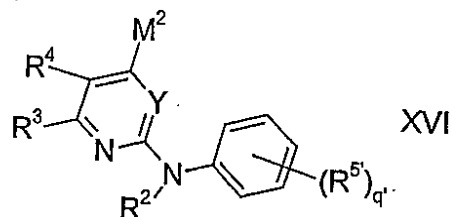


20

【0033】

[式中、 p 、 R^1 、 q および R^5 は式(I)の化合物に関連して上記で定義されたとおりであり、 X^1 はハロゲンである] で表わされる化合物を式(XVI) :

【化14】



30

【0034】

[式中、 Y 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 q' および R^5 は式(I)の化合物に関連して上記で定義されたとおりであり、 M^2 は $-B(OH)_2$ 、 $-B(ORa)_2$ 、 $-B(Ra)_2$ 、 $-Sn(Ra)_3$ 、 Zn -ハライド、 $ZnRa$ および Mg -ハライド(ここで、 Ra はアルキルまたはシクロアルキルであり、ハライドはハロゲンである)からなる群から選択される] で表わされる化合物と反応させることを含んでなる。

【0035】

もう1つの態様では、本発明は放射線標識をした式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体を提供する。1つの実施形態では、本発明はトリチウム化された式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体を提供する。別の態様では、本発明はビオチン化された式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体を提供する。

40

【0036】

本発明は治療で利用されるための式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体を提供する。

【0037】

さらにもう1つの態様では、本発明は、動物、特にヒトにおけるヘルペスウイルス感染

50

の予防または治療で使用されるための式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体を提供する。

【0038】

さらにもう1つの態様では、本発明は、動物、特にヒトにおけるヘルペスウイルス感染に伴う病状または疾患の予防または治療で使用されるための式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体を提供する。

【0039】

さらにもう1つの態様では、本発明は、動物、特にヒトにおけるヘルペスウイルス感染の予防用または治療用医薬の製造のための式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体の使用を提供する。

10

【0040】

さらにもう1つの態様では、本発明は、動物、特にヒトにおけるヘルペスウイルス感染に伴う病状または疾患の予防用または治療用医薬の製造のための式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体の使用を提供する。

【0041】

本発明はまた、動物、特にヒトにおけるヘルペスウイルス感染の予防または治療で使用されるための式(I)の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0042】

本明細書で用いる「本発明の化合物」または「式(I)の化合物」とは、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくは生理学的に機能する誘導体を意味する。同様に、例えば式(VI)、(XI)、(XIV)および(XV)の化合物などの分離可能な中間体に関しては、用語「式(数字)の化合物」とは、その化学式を有する化合物ならびにその医薬的に許容される塩、溶媒和物および生理学的に機能する誘導体を意味する。

20

【0043】

本明細書で用いる用語「アルキル」(およびアルキレン)とは1~8個の炭素原子をもつ直鎖状または分岐状炭化水素鎖を意味する。本明細書で用いる「アルキル」の例としては、限定するものではないが、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、イソブチル、イソプロピルおよびt-ブチルが挙げられる。本明細書で用いる「アルキレン」の例としては、限定するものではないが、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンおよびイソブチレンが挙げられる。「アルキル」および「アルキレン」はまた置換アルキルおよび置換アルキレンも包含する。アルキル基は場合によっては、メルカプト、ニトロ、シアノおよびハロからなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。トリフルオロメチルなどのペルハロアルキルは1つの特定のアルキル基である。

30

【0044】

本明細書で用いる用語「シクロアルキル」とは、3~8個の炭素原子をもち且つ炭素-炭素二重結合を持たない非芳香族炭素環を意味する。「シクロアルキル」としては例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが挙げられる。「シクロアルキル」はまた置換シクロアルキルも包含する。シクロアルキルは場合によっては置換可能な炭素において、メルカプト、ニトロ、シアノ、ハロおよびアルキルからなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。

40

【0045】

本明細書で用いる用語「アルケニル」とは、2~8個の炭素原子をもち且つ少なくとも1つ最大3つまでの炭素-炭素二重結合をもつ直鎖状または分岐状炭化水素鎖を意味する。本明細書で用いる「アルケニル」の例としては、限定するものではないが、エテニルおよびプロペニルが挙げられる。「アルケニル」はまた置換アルケニルも包含する。アルケニル基は場合によっては置換可能な炭素において、メルカプト、ニトロ、シアノ、ハロおよびアルキルからなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。

50

【0046】

本明細書で用いる用語「シクロアルケニル」とは、3~8個の炭素原子（特に特定しない限りにおいて）をもち且つ最大3つまでの炭素-炭素二重結合をもつ非芳香族炭素環を意味する。「シクロアルケニル」としては例えばシクロブテニル、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルが挙げられる。「シクロアルケニル」はまた置換シクロアルケニルも包含する。シクロアルケニルは場合によっては置換可能な炭素において、メルカプト、ニトロ、シアノ、ハロおよびアルキルからなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0047】

本明細書で用いる用語「アルキニル」とは、2~8個の炭素原子をもち且つ少なくとも1つ最大3つまでの炭素-炭素三重結合をもつ直鎖状または分岐状炭化水素鎖を意味する。本明細書で用いる「アルキニル」の例としては、限定するものではないが、エチニルおよびプロピニルが挙げられる。「アルキニル」はまた置換アルキニルも包含する。アルキニル基は場合によっては置換可能な炭素において、メルカプト、ニトロ、シアノ、ハロおよびアルキルからなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0048】

用語「ハロ」または「ハロゲン」とは元素フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。

【0049】

用語「Ar」とは、5~12個の炭素原子（特に特定しない限りにおいて）をもち且つ少なくとも1つの芳香族環をもつ単環式炭素環基および縮合二環式炭素環基を意味する。特定のアリール基の例としては、限定するものではないが、フェニルおよびナフチルが挙げられる。「アリール」はまた置換アリールも包含する。アリールは場合によっては置換可能な炭素において、ハロ、アルキル（ベルハロアルキルを含む）、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、アルキルヒドロキシ、アルキルアミン、シクロアルキルアミン、カルボキシ、カルボキサミド、スルホンアミド、ヘテロ環、ヘテロアリール、アミジン、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。本発明で好ましいアリール基としては、限定するものではないが、置換フェニルおよび無置換フェニルが挙げられる。

【0050】

用語「ヘテロ環式」（または「ヘテロ環」）とは、特定の員数を有し且つN、OおよびSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を有する単環式飽和または不飽和非芳香族基および縮合二環式非芳香族基を意味する。特定のヘテロ環基の例としては、限定するものではないが、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ピラン、オキサタン、チエタン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、1,3-ジオキサラン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、オキサゾリジン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオフエンなどが挙げられる。「ヘテロ環式」はまた置換ヘテロ環式も包含する。ヘテロ環基は置換可能な炭素またはヘテロ原子において、ハロ、アルキル（ベルハロアルキルを含む）、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルキルヒドロキシ、メルカプト、アミノ、アルキルアミン、シクロアルキルアミン、Het、アミジン、カルボキシ、カルボキサミド、スルホンアミド、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。本発明で好ましいヘテロ環基としては、限定するものではないが、置換および無置換ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリンおよびピペラジンならびにこれらの置換変形体が挙げられる。

【0051】

用語「ヘテロアリール」とは、特定の員数を有し且つN、OおよびSから選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を有する芳香族単環式基および芳香族縮合二環式基を意味す

10

20

30

40

50

る。特定のヘテロアリール基の例としては、限定するものではないが、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、およびインダゾールが挙げられる。「ヘテロアリール」はまた置換ヘテロアリールも包含する。ヘテロアリール基は場合によっては置換可能な炭素またはヘテロ原子において、ハロ、アルキル（ベルハロアルキルを含む）、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルキルヒドロキシ、メルカプト、アミノ、アルキルアミン、シクロアルキルアミン、Het、アミジン、カルボキシ、カルボキサミド、スルホンアミド、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。本発明で好ましいヘテロアリール基としては、限定するものではないが、ピリジン、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾールおよびピリミジンならびにこれらの置換変形体が挙げられる。

10

【0052】

ヘテロ環基およびヘテロアリール基との関連における用語「員」（およびその変形体、例えば「員数」）とは、環を形成する全原子、すなわち炭素およびヘテロ原子N、Oおよび/またはSを意味する。つまり、6員ヘテロ環の1つの例がピペリジンであり、6員ヘテロアリール環の1つの例がピリジンである。

20

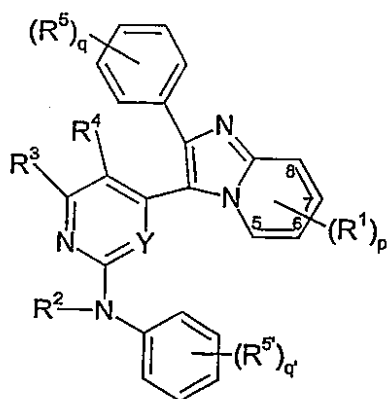
【0053】

本明細書で用いる用語「場合によっては」とは、そのあとに記載される事象が起る場合があるしまた起らない場合もあることを意味し、起る事象および起こらない事象の両方を含む。

【0054】

本発明は、次の式(1)：

【化15】



30

【0055】

[式中、

40

pは0、1または2であり、

R^1 はそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、Ay、Het、 $-OR^7$ 、 $-OHet$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(NH)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7Ay$ 、 $-NHHet$ 、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}Het$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群から独立に選択されるか、または

2つの隣接する R^1 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたは1個または2個のヘテロ原子を有する5員または6員ヘテロ環基を形成しており、

R^7 および R^8 はそれぞれ同じまたは異なっており、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-C(O)R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO$

50

$_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}$ シクロアルキル、 $-\text{R}^{10}\text{OR}^9$ および $-\text{R}^{10}\text{NR}^9\text{R}^{11}$ からなる群から独立に選択され、
 R^9 および R^{11} はそれぞれ同じまたは異なっており、H、アルキル、シクロアルキル、 $-\text{R}^{10}$ シクロアルキル、 $-\text{R}^{10}\text{OH}$ 、 $-\text{R}^{10}(\text{OR}^{10})_w$ [式中wは1~10である] および $-\text{R}^{10}\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ からなる群から独立に選択され、

R^{10} はそれぞれ同じまたは異なっており、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニルおよびアルキニルからなる群から独立に選択され、

Ayはアリールであり、

Hetは5員または6員ヘテロ環基またはヘテロアリール基であり、

R^2 はH、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され、

10

nは0、1または2であり、

YはNまたはCHであり、

R^3 および R^4 は同じまたは異なっており、H、ハロ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、Ay、Het、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^9$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NHHet}$ および $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$ からなる群からそれぞれ独立に選択され、

qおよびq'は同じまたは異なっており、0、1、2および3からなる群からそれぞれ独立に選択され、

R^5 および $\text{R}^{5'}$ はそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、Ay、Het、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{OAY}$ 、 $-\text{OR}^{10}\text{Ay}$ 、 $-\text{OHet}$ 、 $-\text{OR}^{10}\text{Het}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Ay}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{Ay}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{10}\text{Het}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7\text{Ay}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{Ay}$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{Ay}$ 、 $-\text{NHHet}$ 、 $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$ 、 $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$ 、 $-\text{R}^{10}$ シクロアルキル、 $-\text{R}^{10}\text{Het}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{OR}^9$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^{10}\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{Ay}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{10}\text{Het}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NHCOR}^9$ 、 $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{Ay}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{NHC}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群から独立に選択されるか、または

20

2つの隣接する R^5 または $\text{R}^{5'}$ 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたはアリールを形成している]

で表わされる化合物ならびにその医薬的に許容される塩、溶媒和物および生理学的に機能する誘導体を提供する。

30

【0056】

式(I)の化合物の1つの群では、YはCHである。式(I)の化合物のもう1つの群では、YはNである。

【0057】

1つの特定の式(I)の化合物群では、pは1または2である。1つの実施形態では、pは1である。1つの実施形態では、pは2である。1つの実施形態では、pは2であり、場合によっては2つの隣接する R^1 基は、それらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたは5員または6員ヘテロ環基を形成している。用語「2つの隣接する R^1 基」とは、2つの R^1 基がそれぞれイミダゾール-ピリジン環上の隣接する炭素原子に結合していることを意味する。2つの隣接する R^1 基がそれらが結合している原子と一緒にシクロアルキルまたはヘテロ環基を形成している実施形態では、pは典型的には2、3または4であり、より典型的には2である。

40

【0058】

R^1 は5、6、7または8位に在ってよい。1つの実施形態では、pは1であり、 R^1 はC8位に在る。1つの実施形態では、pは1であり、 R^1 はC6位に在る。1つの実施形態ではpは2であり、1つの R^1 はC8位に在り、1つの R^1 はC6位に在る。

【0059】

式(I)の化合物の1つの群には、少なくとも1つの R^1 基がアリール、ヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有し(1つの実施形態では、少なくとも1つの R^1 基がヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有する)、2つの隣接する R^1 基がそれらが結合している原子

50

と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたは5員または6員ヘテロ環基を形成していないと定義される化合物が含まれる。式(1)の化合物のもう1つの群には、 R^1 基がアリール、ヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有しておらず(1つの実施形態では R^1 基はヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有していない)、2つの隣接する R^1 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたは5員または6員ヘテロ環基を形成していないと定義される化合物が含まれる。式(1)の化合物のもう1つの群には、 p が2であり、 R^1 基がアリール、ヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有しておらず(または、1つの実施形態では R^1 基はヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有していない)、2つの隣接する R^1 基がそれらが結合している原子と一緒に、 C_{5-6} シクロアルキルまたは1個または2個のヘテロ原子を有する5員または6員ヘテロ環基を形成していると定義される化合物が含まれる。 10

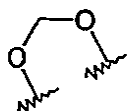
【0060】

R^1 がヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有している実施形態では、 R^1 はそれぞれ同じまたは異なっており、典型的にはHet、-OHet、-C(O)Het、-NHHetおよび- R^{10} Hetからなる群またはそれらの従属可変群から選択される。 R^1 がアリール、ヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有している実施形態では、 R^1 はそれぞれ同じまたは異なっており、典型的にはAy、Het、-OHet、-C(O)Het、- NR^7 Ay、-NHHetおよび- R^{10} Hetからなる群またはそれらの従属可変群から選択される。 R^1 がアリール、ヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有していない実施形態では、 R^1 はそれぞれ同じまたは異なっており、典型的にはハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、- OR^7 、-C(O) R^9 、- CO_2R^9 (または- CO_2R^{10})、-C(O) NR^7R^8 、-C(NH) NR^7R^8 、-S(O) $_nR^9$ 、-S(O) $_2NR^7R^8$ 、-N R^7R^8 、- R^{10} シクロアルキル、- $R^{10}OR^9$ 、- $R^{10}SO_2NHCOR^9$ 、- $R^{10}NR^7R^8$ 、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群またはそれらの従属可変群から選択される。 R^1 がヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有していないがアリール部分構造を有している場合がある実施形態では、 R^1 はそれぞれ同じまたは異なっており、典型的にはハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、Ay、- OR^7 、-C(O) R^9 、- CO_2R^9 (または- CO_2R^{10})、-C(O) NR^7R^8 、-C(NH) NR^7R^8 、-S(O) $_nR^9$ 、-S(O) $_2NR^7R^8$ 、-N R^7R^8 、-N R^7 Ay、- R^{10} シクロアルキル、- $R^{10}OR^9$ 、- $R^{10}SO_2NHCOR^9$ 、- $R^{10}NR^7R^8$ 、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群またはそれらの従属可変群から選択される。 20

【0061】

2つの隣接する R^1 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたは1個または2個のヘテロ原子を有する5員または6員ヘテロ環基を形成している場合は、 p は2である。「2つの隣接する R^1 基」とは、2つの R^1 基が隣接する炭素原子に結合していることを意味する。そのような実施形態では、 R^1 基はそれぞれ同じまたは異なっているとしてもよく、典型的にはアルキル、- OR^7 、- NR^7R^8 および-S(O) $_nR^9$ からなる群から選択される。例えば、1つの実施形態では2つの隣接する R^1 基は- OR^7 であり、それらが結合している原子と一緒に以下： 30

【化16】



40

【0062】

のようなヘテロ環基を形成している。

【0063】

もう1つの実施形態では、2つの隣接する R^1 基はアルキルであり、それらが結合している原子と一緒に以下：

【化 1 7】



【0 0 6 4】

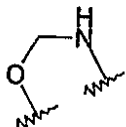
のようなシクロアルキル基を形成している。

【0 0 6 5】

もう1つの実施形態では2つの隣接する R^1 基はそれぞれ $-OR^7$ および $-NR^7R^8$ と定義され、それらが結合している原子と一緒に以下：

10

【化 1 8】



【0 0 6 6】

のようなヘテロ環基を形成している。

【0 0 6 7】

これらの例から、当業者ならさらなる実施形態を容易に考えつることができる。

【0 0 6 8】

1つの実施形態では、2つの R^1 基は、それらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたは5員または6員ヘテロ環基を形成していない。

20

【0 0 6 9】

1つの実施形態では（特にYがCHである場合）、 R^1 はそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、Ay、Het、 $-OR^7$ 、 $-OHet$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(NH)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7Ay$ 、 $-NHHet$ 、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}Het$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群から独立に選択されるか、または2つの隣接する R^1 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたは1個または2個のヘテロ原子を有する5員または6員ヘテロ環基を形成している。

30

【0 0 7 0】

1つの実施形態では、 R^1 はそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、シクロアルキル、Ay、Het、 $-OR^7$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7Ay$ 、 $-NHHet$ 、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}Het$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群またはそれらの従属可変群から独立に選択される。より特定のには、 R^1 はそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、Het、 $-OR^7$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7Ay$ および $-NHHet$ からなる群またはそれらの従属可変群から独立に選択され。1つの実施形態では、 R^1 はそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、Het、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、 $-NR^7R^8$ および $-NHHet$ からなる群またはそれらの従属可変群から独立に選択される。特定の式(I)の化合物では、 R^1 はそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、Het、 $-NR^7R^8$ および $-NHHet$ からなる群またはそれらの従属可変群から独立に選択されると定義される。もう1つの実施形態では、 R^1 は NR^7R^8 であり、より特定のには R^7 および R^8 が、H、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択される場合である。

40

【0 0 7 1】

より特定のには1つの実施形態では、 R^1 はそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、 $-O$ -アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH$ アルキル、 $-NH$ シクロアルキル、 $-N$ (アルキル)(アルキル)、 $-N$ (アルキル)(シクロアルキル)、Het、 $-N$ アルキル- O -アルキルおよび $-NHAy$ からなる群またはそれらの従属可変群から独立に選択される。いくつかの特定の R^1 基の具体的な例はBr、Cl、 $-O$ -ブチル、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -メチル、 $-NH$ -ブチル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH$ -シクロペンチル

50

、-NH-シクロプロピル、-NH-イソプロピル、-NH-フェニル、-N(CH₂)₂OCH₃、ピロリジンおよびモルホリンからなる群またはそれらの従属可変群から選択される。

【0072】

1つの実施形態では、R⁷およびR⁸はそれぞれ同じまたは異なっており、H、アルキル、シクロアルキル、-C(O)R⁹、-R¹⁰-シクロアルキル、-R¹⁰OR⁹および-R¹⁰NR⁹R¹¹からなる群またはそれらの従属可変群から独立に選択される。より特定的には、R⁷およびR⁸はそれぞれ同じまたは異なっており、H、アルキル、シクロアルキルおよび-R¹⁰-シクロアルキルからなる群またはそれらの従属可変群から独立に選択される。1つの実施形態では、R⁷およびR⁸はそれぞれ同じまたは異なっており、H、アルキルおよびシクロアルキルからなる群またはそれらの従属可変群から独立に選択される。

10

【0073】

R⁹およびR¹¹の定義における基-R¹⁰(OR¹⁰)_wはPEG様鎖を意味する。1つの実施形態では、R⁹およびR¹¹はそれぞれ同じまたは異なっており、H、アルキル、シクロアルキルおよび-R¹⁰-シクロアルキルからなる群またはそれらの従属可変群から独立に選択される。より特定的には、R⁹およびR¹¹はそれぞれ同じまたは異なっており、Hおよびアルキルからなる群から独立に選択される。

【0074】

1つの実施形態ではR¹⁰はアルキルまたはシクロアルキルであり、より特定的にはアルキルである。

【0075】

1つの実施形態では、R²はHもしくはアルキル、またはその従属可変群である。1つの実施形態では、R²はHである。

20

【0076】

もう1つの実施形態では、式(I)の化合物には、R³およびR⁴の少なくとも一方がアリール、ヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有していると定義される化合物が含まれる(または1つの実施形態ではR³およびR⁴の少なくとも一方がヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有しているがアリール部分構造は有していない)。もう1つの実施形態にはR³およびR⁴のいずれもがアリール、ヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有していない式(I)の化合物が含まれる(またはより特定的には、いずれもがヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有していないがアリール部分構造を有している場合がある)。R¹について上記に記載された説明に基づき、当業者なら、アリール、ヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有しているかまたは有していないR³およびR⁴を規定する適切な基の一覧表を容易に決定することができる。

30

【0077】

1つの実施形態では、R³はH、ハロ、アルキル、Ay、-OR⁷、-CO₂R⁷および-NR⁷R⁸からなる群またはそれらの従属可変群から選択される。より特定的には、R³はH、ハロ、アルキル、-OR⁷および-NR⁷R⁸からなる群またはそれらの従属可変群から選択される。1つの特定の実施形態ではR³はHまたはアルキルである。1つの実施形態ではR³はHである。

【0078】

1つの実施形態では、R⁴はH、ハロ、アルキル、Ay、-OR⁷、-CO₂R⁷および-NR⁷R⁸からなる群またはそれらの従属可変群から選択される。より特定的には、R⁴はH、ハロ、アルキル、-OR⁷および-NR⁷R⁸からなる群またはそれらの従属可変群から選択される。1つの特定の実施形態ではR⁴はHまたはアルキルである。1つの実施形態ではR⁴はHである。

40

【0079】

1つの実施形態ではqは0、1または2である。1つの実施形態では、qは0である。1つの特定の実施形態では、qは1である。

【0080】

R⁵はオルト位、メタ位またはパラ位に在ることができる。

【0081】

式(I)の化合物のもう1つの群には、少なくとも1つのR⁵基がアリール、ヘテロ環また

50

はヘテロアリール部分構造（１つの実施形態では、ヘテロ環またはヘテロアリール部分構造）を有し、２つの隣接する R^5 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたはアリールを形成していないと定義される化合物が含まれる。式(1)の化合物のもう１つの群には、 q が３であり、少なくとも１つの R^5 基がアリール、ヘテロ環またはヘテロアリール部分構造（１つの実施形態では、ヘテロ環またはヘテロアリール部分構造）を有し、２つの隣接する R^5 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたはアリールを形成していると定義される化合物が含まれる。式(1)の化合物のもう１つの群には、 R^5 基がアリール、ヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有しておらず（または１つの実施形態では R^5 基はヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有していない）、２つの隣接する R^5 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたはアリールを形成していないと定義される化合物が含まれる。式(1)の化合物のもう１つの群には、 q が２または３であり、 R^5 基がアリール、ヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有しておらず（または１つの実施形態では R^5 基はヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有していない）、２つの隣接する R^5 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたはアリールを形成していると定義される化合物が含まれる。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 2 】

２つの隣接する R^5 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたはアリールを形成している場合は、 q は典型的には２または３、より特定のには２である。「２つの隣接する R^5 基」とは、２つの R^5 基が、隣接する炭素原子に結合していることを意味する。そのような実施形態では、 R^5 基はそれぞれ同じまたは異なっており、典型的にはアルキルおよびアルケニルからなる群から選択される。２つの隣接する R^5 基と、それらが結合している原子とから形成されるシクロアルキルの特定の例は、同様な基を形成する R^1 基の説明のところで上記に記載されている。この説明に基づいて、２つの隣接する R^5 基から、それらが結合している原子と一緒に形成されるアリール基の例は、当業者なら容易に決定することができる。１つの実施形態では、２つの R^5 基はそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたはアリールを形成していない。

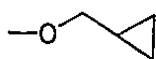
【 0 0 8 3 】

１つの実施形態では、 R^5 基はそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、 Ay 、 Het 、 $-OR^7$ 、 $-OAY$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7Ay$ 、 $-NHR^{10}Ay$ 、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群またはそれらの従属可変群から独立に選択される。より特定のには、 R^5 基はそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、 Het 、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、シアノおよびニトロからなる群またはそれらの従属可変群から独立に選択される。１つの実施形態では、 R^5 基はそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ およびシアノからなる群またはそれらの従属可変群から独立に選択される。

【 0 0 8 4 】

式(1)の化合物のより特定の例は、 R^5 のそれぞれが同じまたは異なっており、ハロ（例えば、フルオロ、クロロ、ブromo）、アルキル（例えば、メチルおよびトリフルオロメチル）、 O -アルキル（例えば、 O -メチル、 O -イソブチル、および

【 化 1 9 】



【 0 0 8 5 】

）、 O -アリール、シアノ、 $-NH-CH_3$ および $-N(CH_3)_2$ からなる群またはこれらの従属可変群から独立に選択されるものと定義される。

【 0 0 8 6 】

１つの実施形態では q' は０、１または２である。１つの実施形態では、 q' は０である。もう１つの実施形態では、 q' は１である。

【 0 0 8 7 】

$R^{5'}$ はオルト位、メタ位またはパラ位に在ることができる。

【0088】

式(I)の化合物のもう1つの群には、少なくとも1つの $R^{5'}$ 基がアリール、ヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有しており(1つの実施形態ではヘテロ環またはヘテロアリール部分構造)、2つの隣接する $R^{5'}$ 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたはアリールを形成していると定義される化合物が含まれる。式(I)の化合物のもう1つの群には、qが3であり、少なくとも1つの $R^{5'}$ 基がアリール、ヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有しており(1つの実施形態では、ヘテロ環またはヘテロアリール部分構造)、2つの隣接する $R^{5'}$ 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたはアリールを形成していると定義される化合物が含まれる。式(I)の化合物のもう1つの群には、 $R^{5'}$ 基がアリール、ヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有しておらず(または1つの実施形態では、 $R^{5'}$ 基がヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有していない)、2つの隣接する $R^{5'}$ 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたはアリールを形成していると定義される化合物が含まれる。式(I)の化合物のもう1つの群には、qが2または3であり、 $R^{5'}$ 基がアリール、ヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有しておらず(または1つの実施形態では、 $R^{5'}$ 基がヘテロ環またはヘテロアリール部分構造を有していない)、2つの隣接する $R^{5'}$ 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたはアリールを形成していると定義される化合物が含まれる。

10

【0089】

2つの隣接する $R^{5'}$ 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたはアリールを形成している場合は、qは典型的には2または3、より典型的には2である。「2つの隣接する $R^{5'}$ 基」とは、2つの $R^{5'}$ 基が、隣接する炭素原子に結合していることを意味する。そのような実施形態では、 $R^{5'}$ 基はそれぞれ同じまたは異なっており、典型的にはアルキルおよびアルケニルからなる群から選択される。2つの隣接する $R^{5'}$ 基と、それらが結合している原子とから形成されるシクロアルキルの特定の例は、同様な基を形成する R^1 基の説明のところで上記に記載されている。この説明に基づいて、2つの隣接する $R^{5'}$ 基から、それらが結合している原子と一緒に形成されるアリール環は、当業者なら容易に決定することができる。1つの実施形態では、2つの $R^{5'}$ 基はそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたはアリールを形成していない。

20

30

【0090】

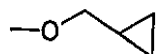
1つの実施形態では、 $R^{5'}$ 基はそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、Ay、Het、 $-OR^7$ 、 $-OAr$ 、 $-C(O)Ar$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群またはそれらの従属可変群から独立に選択される。より特定の例には、 $R^{5'}$ 基はそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、Het、 $-OR^7$ 、 $-C(O)Ar$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、シアノおよびアジドからなる群またはそれらの従属可変群から独立に選択される。1つの実施形態では、 $R^{5'}$ 基はそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、 $-OR^7$ 、 $-C(O)Ar$ 、 $-C(O)Het$ および $-NR^7R^8$ からなる群またはそれらの従属可変群から独立に選択される。

【0091】

式(I)の化合物のより特定の例は、 $R^{5'}$ のそれぞれが同じまたは異なっており、ハロ(例えば、フルオロ、クロロ、プロモ)、アルキル(例えば、メチルおよびトリフルオロメチル)、0-アルキル(例えば、0-メチル、0-イソブチル、および

40

【化20】



【0092】

0-アリル、 $-NH-CH_3$ および $-N(CH_3)_2$ からなる群またはこれらの従属可変群から独立に選択されるものと定義される。

【0093】

50

本発明は、上記で定義された特別的な基および特定の基の全ての組み合わせならびに従属可変群を包含することは理解すべきである。

【0094】

好ましい式(1)の化合物としては、限定するものではないが、以下のものが挙げられる：

4-[8-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-N-フェニルピリミジン-2-アミン；

N-シクロペンチル-3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ-[1,2-]ピリジン-8-アミン；

4-[8-クロロ-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-N-フェニルピリミジン-2-アミン；

3-(2-アニリノ-4-ピリミジニル)-N-シクロペンチル-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-8-アミン；および

4-[8-クロロ-2-(3-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-N-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-アミン；

ならびにこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物および生理学的に機能する誘導体。

【0095】

本発明の化合物はまたその医薬的に許容される塩、溶媒和物または生理学的に機能する誘導体の形態で用いることができることは当業者には理解されるところである。式(1)の化合物の医薬的に許容される塩としては、医薬的に許容される無機または有機の酸または塩基から形成される通常の塩ならびに四級アンモニウム塩が挙げられる。好適な酸塩のより特定の例としては、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、蟻酸、乳酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、パルミチン酸、マロン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸(メシラート)、ナフタレン-2-スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ヒドロキシナフトエ酸、ヨウ化水素酸、リンゴ酸、ステロイド酸、タンニン酸などの塩が挙げられる。1つの実施形態では、式(1)の化合物はメシラート塩の形態にある。シュウ酸などの他の酸は、それ自体は医薬的に許容されないが、本発明の化合物ならびにその医薬的に許容される塩を得る上での中間体として使用できる塩の調製に有用であり得る。好適な塩基塩のより具体的な例としては、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩、カルシウム塩、亜鉛塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、コリン塩、ジエタノールアミン塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩およびプロカイン塩が挙げられる。

【0096】

本明細書で用いる用語「溶媒和物」は、溶質(式(1)の化合物)と溶媒とによって形成される可変化学量論の複合体を意味する。溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、または酢酸が挙げられる。

【0097】

本明細書で用いる用語「生理学的に機能する誘導体」とは、本発明の化合物の医薬的に許容される誘導体を意味し、例えば式(1)の化合物のエステルまたはアミドで、これらは動物、特にヒトなどの哺乳動物に投与すると、本発明の化合物またはその活性代謝生成物を(直接または間接的に)生ずることができる。例えば、Burger's Medicinal Chemistry および Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practiceを参照されたい。

【0098】

式(1)の化合物の医薬的に許容される塩、溶媒和物および生理学的に機能する誘導体の製造方法は当技術分野で一般的なものである。例えば、Burger's Medicinal Chemistry および Drug Discovery 5th Edition, Vol 1: Principles and Practiceを参照されたい。

【0099】

10

20

30

40

50

当業者には明らかなように、後述する式(Ⅰ)の化合物の調製方法においては、限定するものではないが、式(VI、XI、XIVおよびXV)の化合物などの一部の中間体は、その化合物の医薬的に許容される塩、溶媒和物または生理学的に機能する誘導体の形態にある場合がある。式(Ⅰ)の化合物の調製方法で用いられる中間体に適用される用語は、式(Ⅰ)の化合物に関して上記したものと同一意味を持つ。そのような中間体の医薬的に許容される塩、溶媒和物および生理学的に機能する誘導体の製造方法は当技術分野で公知であり、式(Ⅰ)の化合物の医薬的に許容される塩、溶媒和物および生理学的に機能する誘導体の製造方法と同様なものである。

【0100】

一部の式(Ⅰ)の化合物および、式(Ⅰ)の化合物の調製方法で用いられる中間体は、立体異性体の形態で存在する場合がある(例えば、それらは1以上の不斉炭素原子を有することもあり、シス-トランス異性を呈することもある)。個々の立体異性体(エナンチオマーおよびジアステレオマー)およびこれらの混合物は本発明の範囲に包含される。本発明はまた、式(Ⅰ)で表わされる化合物の個々の異性体を、1以上のキラル中心が反転しているそれら異性体との混合物として包含する。同様に、式(Ⅰ)の化合物は、化学式で示される形態以外に互変異性体の形態で存在することがあり、これらもまた本発明の範囲に含まれることは理解されることである。

10

【0101】

本発明はさらに、例えば、症状再発の抑制などの、ヒトなどの哺乳動物におけるウイルス性疾患の治療または予防の医療で使用されるための式(Ⅰ)の化合物を提供するものである。式(Ⅰ)の化合物は、ヘルペスウイルス感染などのウイルス性疾患の治療または予防に特に有用である。ヘルペスウイルス感染としては、例えば、単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)、単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)、サイトメガロウイルス(CMV)(免疫抑制剤を処置された臓器移植患者におけるCMVも含まれる)、エプスタインバーウイルス(EBV)、水疱瘡ウイルス(VZV)、ヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)、ヒトヘルペスウイルス7型(HHV-7)、およびヒトヘルペスウイルス8型(HHV-8)が挙げられる。このように、本発明の化合物はまたヘルペスウイルス感染の症状または作用の治療または予防に有用である。

20

【0102】

本発明の化合物は、動物、例えばヒトなどの哺乳動物におけるヘルペスウイルス感染に伴う病状または疾患、特に潜伏ヘルペスウイルス感染に伴う病状または疾患の治療または予防に有用である。ヘルペスウイルス感染に伴う病状または疾患とは、ウイルス感染それ自体は除いて、ウイルス感染の存在から生じる、例えばEBV感染に伴う慢性疲労症候群、EBVやHHV-6などのヘルペスウイルス感染に伴うとされている多発性硬化症などの病状または疾患を意味する。このような病状または疾患のさらなる例は上記の背景技術のところに記載されている。

30

【0103】

これらの病状および疾患に加えて、本発明の化合物は、ヘルペスウイルス感染に伴う心臓血管疾患や病状、特にアテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患および再狭窄、特定的には血管形成術後の再狭窄(RFA)の治療または予防に用いることもできる。再狭窄は血管が狭くなることで、これは血管壁への傷によって起り、例えばバルーン血管形成術または他の外科的および/または診断的手技により生じた傷によって起り、処置された血管壁中の平滑筋細胞の過度の増殖により特徴づけられる。血管形成術後の再狭窄(RFA)を患う多くの患者においては、ウイルス感染、特にCMVおよび/またはHHV-6による感染が、心臓血管の平滑筋細胞の増殖に極めて重要な役割を演じていると考えられる。再狭窄は多くの外科的および/または診断的手技、例えば移植手術、血管移植、心臓バイパス移植のあと、最も一般的には血管形成術のあと起ることがある。

40

【0104】

インビトロおよびインビボの両方で行なわれた研究の証拠により、再狭窄は多因子過程であることが示唆されている。数種のサイトカインおよび成長因子が協調して作用し、血

50

管平滑筋細胞（SMC）の移動および増殖ならびに細胞外間質物質の産生を刺激し、これらが蓄積して血管を閉塞する。加えるに、成長抑制因子が、SMCの増殖および細胞外間質物質の産生を抑制するように作用する。

【0105】

加えるに、式(1)の化合物は、B型肝炎ウイルスまたはC型肝炎ウイルス、ヒト乳頭腫ウイルス（HPV）およびHIVの治療または予防に有用である可能性がある。

【0106】

本発明は従って、哺乳動物（例えば、ヒト）などの動物におけるウイルス感染、特にヘルペスウイルス感染の治療または予防法を提供するもので、この方法は動物に、式(1)の化合物の治療的に有効な量を投与することを含んでなる。

10

【0107】

本明細書で用いる用語「予防」とは、感染の予防、感染被験者における症状発生の予防、感染被験者における症状再発の予防、または被験者におけるウイルス感染の症状、病状または疾患の程度または頻度の低下を意味する。

【0108】

本明細書で用いる用語「治療」とは、症状が部分的または全面的に消失すること、または被験者におけるウイルス感染の症状、病状または疾患の程度の低下、あるいは被験者におけるウイルスの存在の消失または低下を意味する。

【0109】

本明細書で用いる用語「治療的に有効な量」とは、式(1)の化合物が投与される被験者において、記載された疾患、病状または感染を治療または予防するのに十分な式(1)の化合物の量を意味する。例えば、ヘルペスウイルス感染の治療に治療的に有効な式(1)の化合物の量は、被験者においてヘルペスウイルス感染を治療するのに十分な量である。

20

【0110】

本発明はまた、哺乳動物（例えば、ヒト）などの動物におけるヘルペスウイルス感染に伴う病状または疾患の治療または予防方法を提供するものであり、その方法は動物に式(1)の化合物の治療的に有効な量を投与することを含んでなる。1つの実施形態では、本発明は哺乳動物（例えば、ヒト）などの動物における慢性疲労症候群および多発性硬化症の治療または予防方法を提供し、その方法は動物に式(1)の化合物の治療的に有効な量を投与することを含んでなる。上記の方法は、ヘルペスウイルスの潜伏感染に伴う慢性疲労症候群および多発性硬化症の治療または予防に特に有用である。

30

【0111】

もう1つの実施形態では本発明は、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患または再狭窄（特に血管形成術などの手術の後の再狭窄）などの心臓血管病態の治療または予防方法を提供し、その方法は動物に式(1)の化合物の治療的に有効な量を投与することを含んでなる。

【0112】

本発明はさらに哺乳動物（例えば、ヒト）などの動物におけるB型肝炎ウイルスまたはC型肝炎ウイルスの治療または予防方法を提供し、その方法は動物に式(1)の治療的に有効な量を投与することを含んでなる。

40

【0113】

本発明はさらに哺乳動物（例えば、ヒト）などの動物におけるヒトパピローマ（乳頭腫）ウイルスの治療または予防方法を提供し、その方法は動物に式(1)の治療的に有効な量を投与することを含んでなる。

【0114】

本発明はさらに哺乳動物（例えば、ヒト）などの動物におけるHIVの治療または予防方法を提供し、その方法は動物に式(1)の治療的に有効な量を投与することを含んでなる。

【0115】

本発明はまた、哺乳動物（例えば、ヒト）などの動物におけるウイルス感染、特にヘルペスウイルス感染の治療または予防用医薬の製造における式(1)の化合物の使用；ヘルペ

50

スウイルス感染に伴う病状または疾患の治療用医薬の製造における式(1)の化合物の使用；B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒト乳頭腫ウイルスおよびHIVの治療または予防用医薬の製造における式(1)の化合物の使用を提供する。特に本発明はまた、慢性疲労症候群または多発性硬化症の治療または予防用医薬の製造における式(1)の化合物の使用を提供する。1つの実施形態では本発明は、再狭窄およびアテローム性動脈硬化症などの心臓血管疾患の治療または予防用医薬の製造における式(1)の化合物の使用を提供する。

【0116】

式(1)の化合物は医薬組成物の形態で都合よく投与される。そのような組成物は1以上の生理学的に許容される担体または希釈剤と混ぜて、通常の方法で使用されるために都合よく提供することができる。

10

【0117】

本発明の化合物をそのままの化学物質として治療目的で投与することもできるが、活性成分を医薬組成物として提供するほうがより好ましい。医薬組成物は医薬的に許容される担体または希釈剤を含んでいてもよい。担体または希釈剤は、製剤中の他の成分と適合性があり且つその被投与者に有害でないという意味において「許容される」ものでなければならない。

【0118】

従って、本発明はさらに、式(1)の化合物、また場合によってはそのための1以上の医薬的に許容される担体、および、場合によっては他の治療目的および/または予防目的の成分を含む医薬製剤または組成物を提供する。

20

【0119】

製剤には、経口投与、非経口投与（[例えば注射によるまたはデポータブレット(蓄積タブレット)による]皮下、皮内、鞘内、[例えばデポーによる]筋内および静脈内などが含まれる）、直腸投与および局所投与（皮膚、口腔内、舌下などが含まれる）に好適なものがあるが、最も好適な経路は、例えば被投与者の健康状態、年齢および疾患ならびに治療を受けているウイルス感染または疾病によって決められるものである。製剤は単位用量の形態で都合よく提供してもよく、薬学の技術分野で周知のいずれの方法でも製造することができる。すべての方法において、本化合物（「活性成分」）と、1以上の補助的成分からなる担体とを組み合わせる工程が含まれる。製剤は、活性成分を、液体担体または細かく粉碎された固体担体またはその両者と均一且つ十分に会合させることにより製造され、そのあと、必要な場合は得られた物を所望の剤形に形成する。

30

【0120】

経口投与に好適な製剤は、各々が活性成分の所定量を含有しているカプセル（ソフトジェルカプセルを含む）、カシェイまたはタブレット（例えば特に小児投与用のチュアブルタブレット）などの個別の単位として；粉末または顆粒として；水性液体または非水性液体中の溶液または懸濁液として；あるいは水中油型液体エマルジョンまたは油中水型液体エマルジョンとして提供することができる。活性成分はまたボーラス剤、舐剤またはペースト剤として提供することができる。

【0121】

タブレットは、場合によっては1つ以上の補助的成分と一緒に圧縮成形または鋳型成形により製造することができる。圧縮成形によるタブレットは、粉末または顆粒などの自由流動形態にある活性成分を、場合によっては結合剤（例えば、シロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、デンプン糊またはポリビニルピロリドン）、増量剤（例えば、乳糖、砂糖、微結晶セルロース、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウムまたはソルビトール）、滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカ）、崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム）またはラウリル硫酸ナトリウムなどの湿潤剤などの他の通常の腑形剤と一緒に混ぜて、適切な装置中で圧縮成形することにより製造することができる。鋳型成形によるタブレットは、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を適切な装置中で鋳型成形することにより製造することができる。タブレットは場合に

40

50

よってはコーティングまたは刻み目が付けられていてもよく、その中の活性成分の遅延または制御放出を提供するように製剤化することができる。タブレットは、当技術分野で周知の方法によりコーティングすることができる。

【0122】

あるいは、本発明の化合物を、例えば水性または油性懸濁液、溶液、エマルション、シロップまたはエリキシルなどの経口用液体調合剤中に組み込んでもよい。さらに、これらの化合物を含有する製剤を、使用の前に水または他の適当なビヒクルと一緒に混成される乾燥製剤として提供することもできる。そのような液体調合剤は通常の添加剤、例えばソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース/糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは硬化食用脂などの懸濁化剤；レシチン、ソルビタンモノ-オレイン酸またはアカシアなどの乳化剤；アーモンド油、精製ココナッツ油、油性エステル類、プロピレングリコールまたはエチルアルコールなどの非水性ビヒクル（食用油も含まれてもよい）；およびp-ヒドロキシ安息香酸メチルまたはプロピルあるいはソルビン酸などの防腐剤などを含んでもよい。そのような調合剤はまた、例えば、カカオ脂または他のグリセリドのような通常の坐剤用基剤を含んでいる坐剤として製剤化することができる。液体調合剤はまた、例えば、ポリエチレングリコールのような通常のソフトジェル賦形剤を含んでいる、経口投与用のソフトジェルカプセルとして製剤化することができる。

10

【0123】

非経口投与用の製剤には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および製剤を対象被投与者の血液と等張性にする溶質を含有していてもよい水性および非水性滅菌注射用溶液；および、懸濁化剤および増粘剤を含有していてもよい水性および非水性滅菌懸濁液がある。

20

【0124】

製剤は、例えば密封のアンブルおよびバイアルなどの単位用量用容器または複数用量用容器に入れて提供してもよく、また例えば使用直前に注射用の水などの滅菌液体担体を加えることのみを必要とする凍結乾燥状態で保存することができる。即製注射溶液および懸濁液は、これまでに記載した類の滅菌の粉末、顆粒およびタブレットから調製することができる。

【0125】

直腸内投与用製剤は、カカオ脂、硬質脂肪またはポリエチレングリコールなどの通常の担体と一緒に坐剤として提供することができる。

30

【0126】

局所（例えば、皮膚）または鼻腔内投与に好適な製剤としては、軟膏、クリーム、ローション、ペースト、ジェル、スプレー、エアロゾルおよびオイルが挙げられる。そのような製剤に好適な担体としては、鉱油ゼリー、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール、ならびにこれらの組み合わせが挙げられる。

【0127】

口の中での局所投与、例えば口腔内または舌下用の製剤としては、活性成分を、スクロースおよびアカシアまたはトラガカントなどの芳香性基剤中に含むトローチ剤、および、活性成分をゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシアなどの基剤中に含む香錠が挙げられる。

40

【0128】

本化合物はまたデポー調合物として製剤化することができる。そのような長期間作用する製剤は埋め込みにより（例えば皮下または筋肉内）あるいは筋肉内注射により投与することができる。つまり、例えば、本化合物を適当なポリマー性または疎水性材料（例えば許容される油中のエマルションとして）またはイオン交換樹脂と一緒に、あるいは遅溶解性誘導体として、例えば遅溶解性塩として製剤化することができる。

【0129】

上記で特に記載した成分に加えて、本製剤には、当該の製剤のタイプに関係する、当技術分野で常套的となっている他の試剤が入っていてもよく、例えば経口投与に好適なもの

50

には芳香剤が入っていてもよい。

【0130】

治療で用いるのに必要とされる本発明の化合物の量が、治療を受けている病状の性質ならびに患者の年齢および健康状態によって変化すること、また最終的には担当の医師または獣医の判断によるものであることは理解されよう。しかしながら一般的には、成人の治療に用いられる用量は典型的には1日当り0.02~5000mgの範囲内であり、典型的には1日当り100~1500mgである。所望の用量は簡便に単一用量で提供することができ、あるいは適当な間隔で投与される分割用量、例えば1日当り2、3、4またはそれ以上の分割用量として提供することもできる。本発明の製剤には、活性成分0.1~99%、都合良くはタブレットおよびカプセルには30~95%また液体調合物には3~50%入っていてもよい。

10

【0131】

本発明で使用される式(1)の化合物は他の治療薬、例えば非ヌクレオチド逆転写酵素阻害薬、ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬、タンパク質分解酵素阻害薬および/または他の抗ウイルス薬との組み合わせで用いることもできる。。従って本発明はさらなる態様で、ウイルス感染の治療における、式(1)の化合物ともう1つの治療薬とを含む組み合わせの使用を提供する。本発明の化合物と組み合わせることができる特定の抗ウイルス薬としては、アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビル、ガンシクロビル、ドコサノール、ミリバビル、アムプレナビル、ラミブジン、ジドブジンおよびアバカビルが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせるのに好ましい抗ウイルス薬としてはアシクロビルおよびバラシクロビルが挙げられる。従って本発明はさらなる態様で、式(1)の化合物と、アシクロビルお

20

【0132】

式(1)の化合物を他の治療薬との組み合わせで用いる場合は、本化合物は都合のよい経路で順次か同時に投与することができる。

【0133】

上記した組み合わせは、都合良くは医薬製剤の形態で使用されるために提供してもよく、従って、上記で定義された組み合わせと、場合によっては医薬的に許容される担体または希釈剤とを含む医薬製剤が本発明のさらなる態様を構成する。そのような組み合わせの個々の成分は、別々のまたは組み合わせの医薬製剤で順次または同時に投与することができる。

30

【0134】

2つの化合物を1つの製剤中に組み合わせる場合は、2つの化合物は安定であり且つ、互いにまた製剤中のその他の成分と適合性のあるものでなければならず、そうした上で投与用に製剤化することができることは理解されよう。別々に製剤化される場合は、各化合物は、そのような化合物に対して当技術分野で知られている方法により、都合のよい製剤形態で提供することができる。

【0135】

ウイルス感染に対して活性のある第2の治療薬との組み合わせで式(1)の化合物を用いる場合は、各化合物の用量はその化合物が単独で用いられる場合のものとは異なる場合がある。当業者なら適切な用量は容易に分かるものである。

40

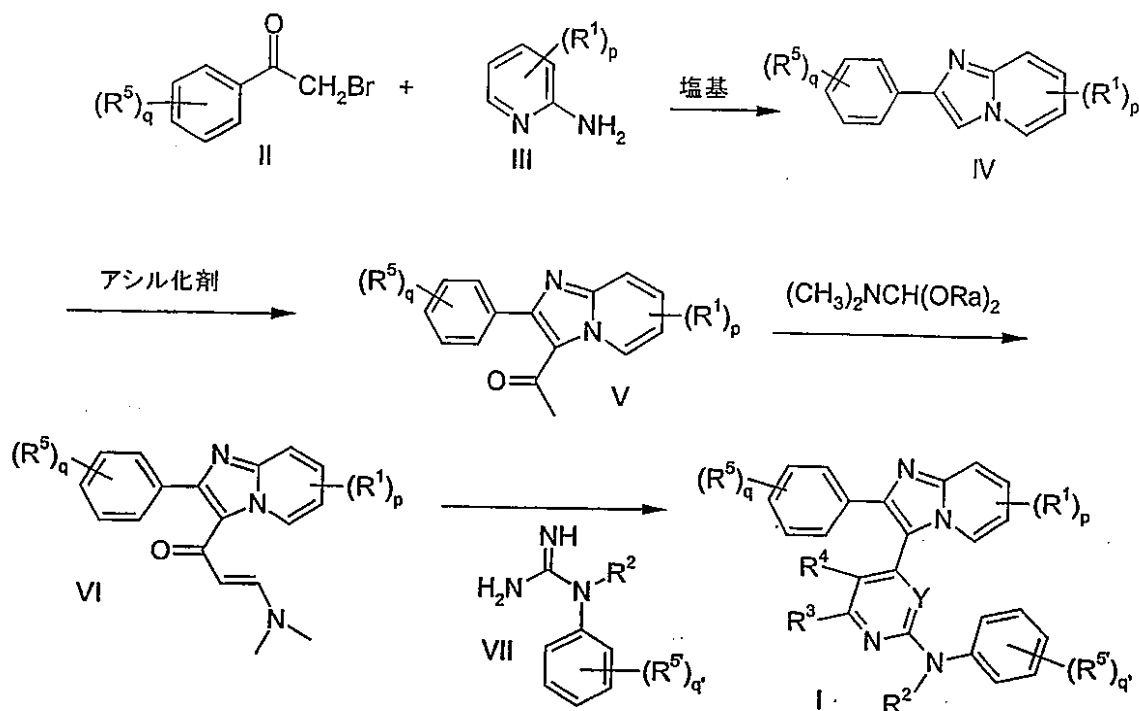
【0136】

YがNであり、R³およびR⁴がいずれもHである式(1)の化合物は、以下の反応図式1に概略が示されている一般法により都合よく調製することができる。

【0137】

反応図式1

【化 2 1】



10

20

【 0 1 3 8 】

式中：

pは0、1または2であり；

R^1 はそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、Ay、Het、 $-OR^7$ 、 $-OHet$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(NH)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7Ay$ 、 $-NHHet$ 、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}Het$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群から独立に選択されるか、または

2つの隣接する R^1 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたは1個または2個のヘテロ原子を有する5員または6員ヘテロ環基を形成しており、

R^7 および R^8 はそれぞれ同じまたは異なっており、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-C(O)R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}OR^9$ および $-R^{10}NR^9R^{11}$ からなる群から独立に選択され、

R^9 および R^{11} はそれぞれ同じまたは異なっており、H、アルキル、シクロアルキル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}OH$ 、 $-R^{10}(OR^{10})_w$ [式中wは1~10である] および $-R^{10}NR^{10}R^{10}$ からなる群から独立に選択され、

R^{10} はそれぞれ同じまたは異なっており、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニルおよびアルキニルからなる群から独立に選択され、

Ayはアリールであり、

Hetは5員または6員ヘテロ環基またはヘテロアリール基であり；

R^2 はH、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

nは0、1または2であり；

YはNであり；

R^3 および R^4 はいずれもHであり；

qおよびq'は同じまたは異なっており、0、1、2および3からなる群からそれぞれ独立に選択され；

R^5 および $R^{5'}$ はそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、Ay、Het、 $-OR^7$ 、 $-OAy$ 、 $-OR^{10}Ay$ 、 $-OHet$ 、 $-OR$

30

40

50

^{10}Het 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Ar}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{Ar}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{10}\text{Het}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7\text{Ar}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{Ar}$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{Ar}$ 、 $-\text{NHHet}$ 、 $-\text{NHR}^{10}\text{Ar}$ 、 $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$ 、 $-\text{R}^{10}$ シクロアルキル、 $-\text{R}^{10}\text{Het}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{OR}^9$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^{10}\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{Ar}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{10}\text{Het}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NHCOR}^9$ 、 $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{Ar}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{NHC}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群から独立に選択されるか、または

2つの隣接する R^5 または $\text{R}^{5'}$ 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたはアリールを形成しており；

Raはアルキルまたはシクロアルキルである。

10

【0139】

一般に、YがNであり、 R^3 および R^4 がいずれもHである式(I)の化合物(全ての式および全ての他の可変部は上記反応図式1のところで既に定義されている)の調製方法は以下の工程を有してなる：

(a)式(III)のアミノピリジンと式(II)の2-ブromoアセトフェノンと反応させて式(IV)の化合物を得る工程；

(b)式(IV)の化合物をアシル化して式(V)の化合物を得る工程；

(c)式(V)の化合物を式 $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}(\text{ORa})_2$ のジメチルホルムアミドジアルキルアセタールと反応させて式(VI)の化合物を得る工程；および

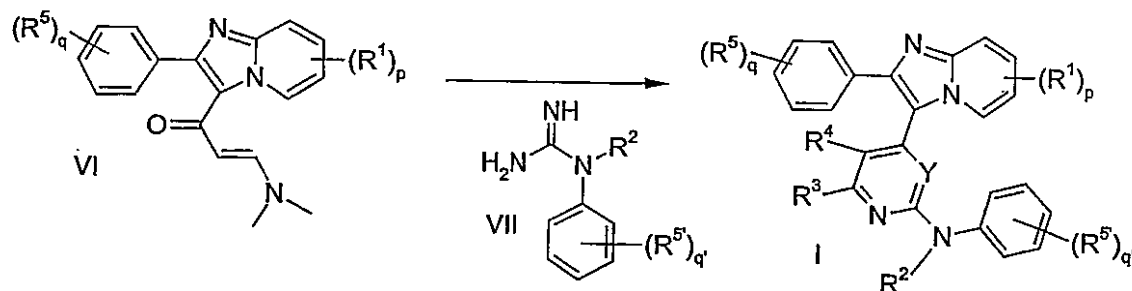
(d)式(VI)の化合物を式(VII)の化合物と反応させて式(I)の化合物を得る工程。

20

【0140】

より特定的には、YがNであり、 R^3 および R^4 がいずれもHである式(I)の化合物は式(VI)で表わされる化合物を式(VII)で表わされる化合物と反応させることにより調製することができる。

【化22】



30

【0141】

図式中、全ての可変部は上記反応図式1のところで定義されているとおりである。

【0142】

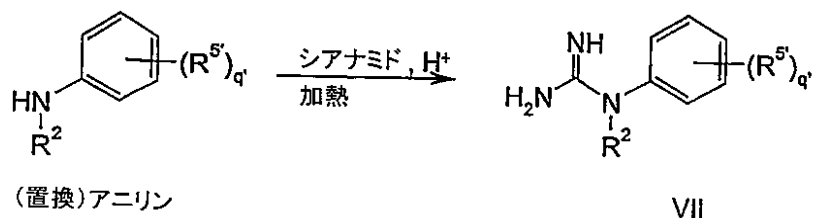
この方法は、適当な溶媒中で、場合によっては塩基の存在下(好ましくはグアニジンが塩の形態にある場合)式(VI)の化合物を式(VII)の化合物と混合し、反応物を20~150℃で加熱することにより容易に行うことができる。代表的な溶媒としては、低級アルコール類(メタノール、エタノール、イソプロパノールなど)、ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリジノンなどが挙げられる。塩基は代表的にはナトリウムアルコキシド、炭酸カリウム、またはトリエチルアミンのようなアミン塩基である。1つの実施形態では、溶媒は1-メチル-2-ピロリドンであり、塩基は炭酸カリウム、またはトリエチルアミンのようなアミン塩基である。

40

【0143】

式(VII)の化合物は、慣用の方法により調製することができる。式(VII)の化合物の1つの調製方法では、アルコール溶媒中でプロトン酸の存在下シアナミドで適切に置換されたアニリンの加熱が行なわれる。

【化 2 3】



【 0 1 4 4 】

図式中、全ての可変部は上記反応図式 1 のところで定義されているとおりである。

10

【 0 1 4 5 】

この方法は2000年12月28日に発行されたW0 00/78731に記載されている手順に従うものであり、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれることとする。好ましい酸としては、限定するものではないが、塩酸、硝酸、および硫酸などが挙げられる。好適な溶媒は当業者には容易に明らかなものであり、例えば、エタノールである。

【 0 1 4 6 】

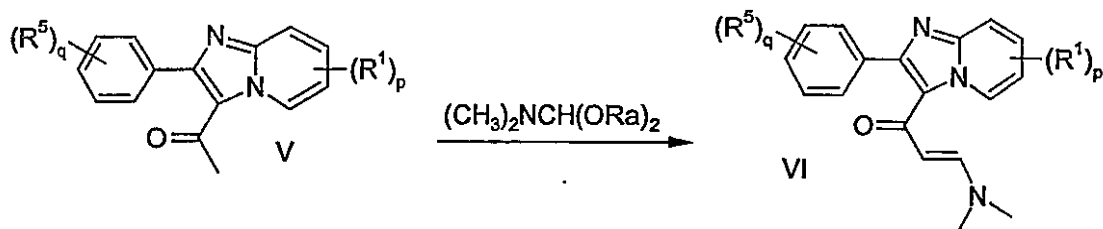
置換アニリンは市販されているが、慣用の手法により調製することもできる。

【 0 1 4 7 】

式(VI)の化合物は、式(V)の化合物を式(CH₃)₂NCH(ORa)₂ [式中Raはアルキルまたはシクロアルキルである] で表わされるジメチルホルムアミドジアルキルアセタールと反応させることにより都合よく調製することができる。

20

【化 2 4】



【 0 1 4 8 】

図式中、全ての可変部は上記反応図式 1 のところで定義されているとおりである。

30

【 0 1 4 9 】

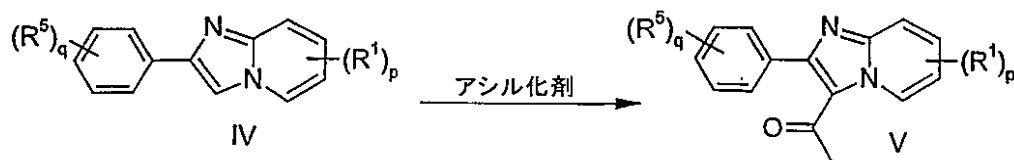
この方法で使用される代表的なジメチルホルムアミドジアルキルアセタール化合物としては、限定するものではないが、ジメチルホルムアミドジメチルアセタールおよびジメチルホルムアミドジ-*t*-ブチルアセタールが挙げられる。この反応は、場合によっては加熱しながら、また場合によってはN,N-ジメチルホルムアミドのような溶媒の存在下で式(V)の化合物をジメチルホルムアミドジアルキルアセタールと混合することにより行なわれる。

【 0 1 5 0 】

式(V)の化合物は、アシル化法により式(IV)で表わされる化合物から都合よく調製することができる。

40

【化 2 5】



【 0 1 5 1 】

図式中、全ての可変部は上記反応図式 1 のところで定義されているとおりである。

50

【0152】

代表的にはこのアシル化反応は、場合によっては酸またはルイス酸触媒の存在下で、場合によっては加熱されていてもよい不活性溶媒中で式(IV)の化合物をアシル化剤で処理することにより行なわれる。典型的なアシル化剤は当業者なら容易に決められると思われる。1つのアシル化剤は無水酢酸である。酸触媒も当業者には公知である。この反応で用いられる1つの酸触媒は硫酸である。

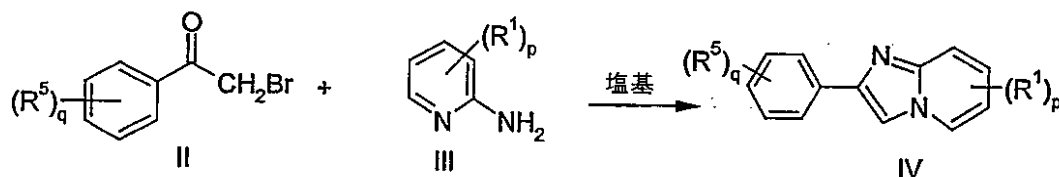
【0153】

この反応はまた、場合によっては加熱されていてもよい不活性溶媒中でN,N-ジメチルアセトアミドおよびオキシ塩化リンを用いて行うこともできる。

【0154】

式(IV)で表わされる化合物は、塩基の存在下で式(III)で表わされるアミノピリジンと式(II)で表わされる2-ブロモアセトフェノンと縮合させることで都合よく調製される。

【化26】



10

【0155】

図式中、全ての可変部は上記反応図式1のところで定義されているとおりである。

【0156】

式(III)のアミノピリジンと式(II)の2-ブロモアセトフェノンとの縮合は適当な溶媒中、温度約20-200℃で、場合によっては塩基の存在下で行うことができる。好適な不活性溶媒としては、限定するものではないが、エタノール、イソプロパノールおよびN,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。好適な塩基としては、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどが挙げられる。

【0157】

式(II)および(III)の化合物は市販されているが、当業者には知られている方法を用いて調製することができる。

【0158】

上記した式(I)のいくつかの化合物の調製方法に加えて、本発明はまた、上記した方法によるそのような式(I)の化合物の調製で使用されるいくつかの中間体化合物も提供する。そのような中間体は上記スキーム1に記載されている。

【0159】

本発明のさらなる実施形態では、YがNであり、R³がH、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、Ay、Het、-C(O)R⁷、-CO₂R⁷、-SO₂NHR⁹および-NR⁷R⁸(式中R⁷およびR⁸はHであることはない)からなる群から選択され、R⁴がHである式(I)の化合物は、以下の反応図式2に概略が示されている方法により都合よく調製することができる。

【0160】

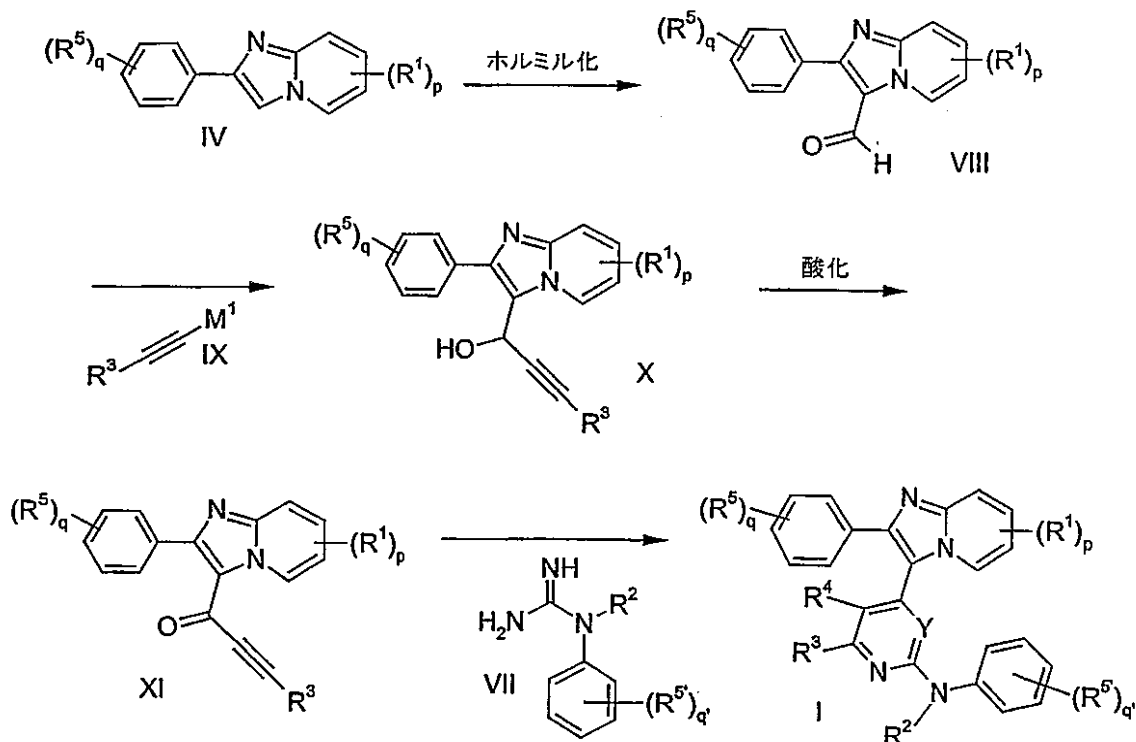
反応図式2

20

30

40

【化 27】



10

20

【 0 1 6 1 】

図式中：

pは0、1または2であり；

R^1 はそれぞれ同じまたは異なり、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、Ay、Het、 $-OR^7$ 、 $-OHet$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(NH)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7Ay$ 、 $-NHHet$ 、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}Het$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群から独立に選択されるか、または

30

2つの隣接する R^1 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたは1個または2個のヘテロ原子を有する5員または6員ヘテロ環基を形成しており、

R^7 および R^8 はそれぞれ同じまたは異なり、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-C(O)R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}OR^9$ および $-R^{10}NR^9R^{11}$ からなる群から独立に選択され、

R^9 および R^{11} はそれぞれ同じまたは異なり、H、アルキル、シクロアルキル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}OH$ 、 $-R^{10}(OR^{10})_w$ [式中wは1~10である] および $-R^{10}NR^{10}R^{10}$ からなる群から独立に選択され、

R^{10} はそれぞれ同じまたは異なり、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニルおよびアルキニルからなる群から独立に選択され、

40

Ayはアリールであり、

Hetは5員または6員ヘテロ環基またはヘテロアリール基であり；

 R^2 はH、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

nは0、1または2であり；

YはNであり；

R^3 はH、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、Ay、Het、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-SO_2NHR^9$ および $-NR^7R^8$ (式中 R^7 および R^8 はHであることはない) からなる群から選択され；

 R^4 はHであり；

qおよびq'は同じまたは異なり、0、1、2および3からなる群からそれぞれ独立に選

50

択され；

R^5 および $R^{5'}$ はそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、Ay、Het、 $-OR^7$ 、 $-OAr$ 、 $-OR^{10}Ar$ 、 $-OHet$ 、 $-OR^{10}Het$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)Ar$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7Ar$ 、 $-C(O)NHR^{10}Het$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^7R^8$ 、 $-C(NH)NR^7Ar$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2NR^7Ar$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7Ar$ 、 $-NHHet$ 、 $-NHR^{10}Ar$ 、 $-NHR^{10}Het$ 、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}Het$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)NR^7Ar$ 、 $-R^{10}C(O)NHR^{10}Het$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2R^9$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7Ar$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群から独立に選択されるか、または

2つの隣接する R^5 または $R^{5'}$ 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたはアリールを形成しており；

M^1 はLi、Mg-ハライドまたはセリウム-ハライドである（ここでハライドはハロである）。

【0162】

一般には、YがNであり、 R^3 がH、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、Ay、Het、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-SO_2NHR^9$ および $-NR^7R^8$ （式中 R^7 および R^8 はHであることはない）からなる群から選択され、 R^4 がHである式(I)の化合物（全ての他の可変部は上記反応図式2のところで既に定義されているとおりである）の調製方法は、以下の工程を有してなる：

(a)式(IV)の化合物をホルミル化させて式(VIII)の化合物を得る工程；

(b)式(VIII)の化合物を式(IX)の化合物と反応させて式(X)の化合物を得る工程；

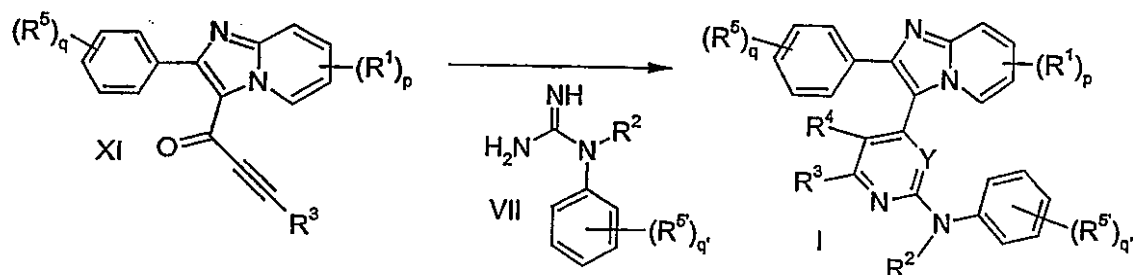
(c)式(X)の化合物を酸化させて式(XI)の化合物を得る工程；および

(d)式(XI)の化合物を式(VII)の化合物と反応させて式(I)の化合物を得る工程。

【0163】

より特定的には、YがNであり、 R^3 がH、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、Ay、Het、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-SO_2NHR^9$ および $-NR^7R^8$ （式中 R^7 および R^8 はHであることはない）からなる群から選択され、 R^4 がHである式(I)の化合物は、式(XI)で表わされる化合物を式(VII)で表わされる化合物と反応させることにより調製することができる。

【化28】



【0164】

図式中、全ての可変部は上記反応図式2のところで定義されているとおりである。

【0165】

この方法は、適当な溶媒中で、場合によっては塩基の存在下で式(XI)の化合物を式(VII)の化合物と混合することで容易に行うことができる。反応物は50～150℃に加熱してもよいしあるいは周辺温度で行ってもよい。代表的な溶媒としては、限定するものではないが、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコールが挙げられる。代表的な塩基としては例えば、ナトリウムアルコキシド、炭酸カリウム、またはトリエチルアミンのようなアミン塩基が挙げられる。もう1つの実施形態では、溶媒はN,N-ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリジノンなどであり、塩基は炭酸カリウムまたは、トリエチルアミンのようなアミン塩基である。

【0166】

式(XI)で表わされる化合物は式(X)で表わされる化合物を酸化させることにより都合よ

10

20

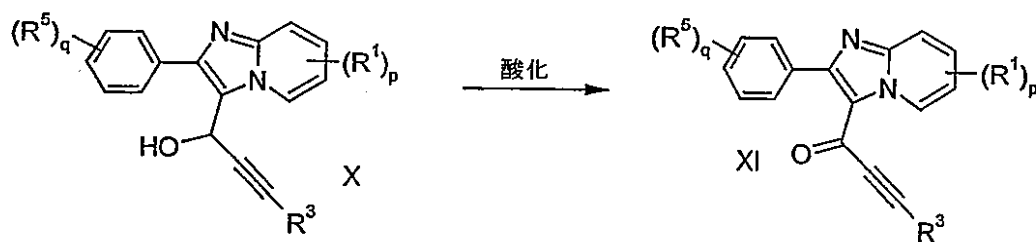
30

40

50

く調製することができる。

【化 2 9】



10

【 0 1 6 7 】

図式中、全ての可変部は上記反応図式 2 のところで定義されているとおりである。

【 0 1 6 8 】

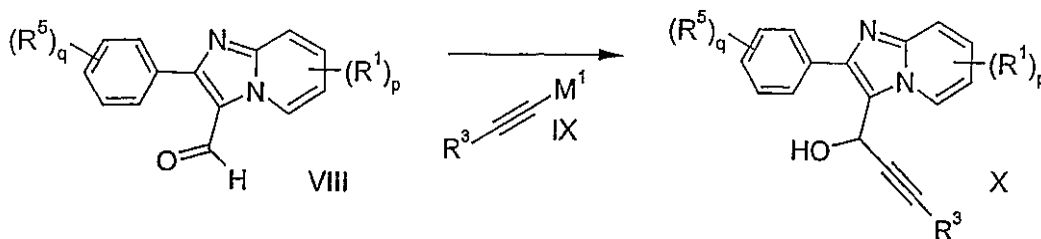
好ましい酸化剤としては、限定するものではないが、不活性溶媒中の二酸化マンガンなどが挙げられる。好適な不活性溶媒としては、限定するものではないが、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、エーテルなどが挙げられる。もう 1 つの実施形態では式 (X) の化合物は、Swern 酸化 (Omura, K.; Swern, D. Tetrahedron, 1978, 34, 1651) または Dess Martin ペルヨージナン [periodinane] 酸化 (Dess, D. B.; Martin, J. C. J. Org. Chem., 1983, 48, 4155) のような有機化学の分野の当業者に周知の酸化方法を用いて酸化される。

20

【 0 1 6 9 】

式 (X) の化合物は式 (VIII) の化合物を式 (IX) の化合物と反応させることで都合よく調製することができる。

【化 3 0】



30

【 0 1 7 0 】

図式中、全ての可変部は上記反応図式 2 のところで定義されているとおりである。

【 0 1 7 1 】

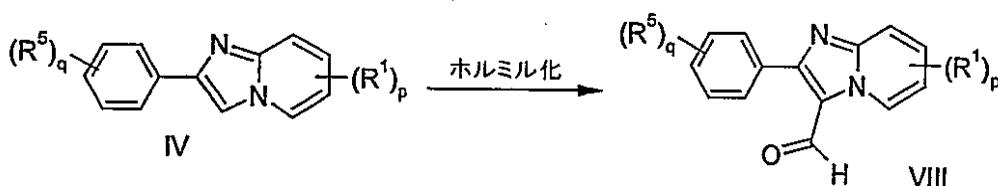
式 (IX) の化合物中の好ましい金属 (M^1) としては、限定するものではないが、リチウム、ハロゲン化マグネシウム (II)、ハロゲン化セリウム (III) などが挙げられる。式 (IX) の化合物は販売元から購入することができるが、当業者には知られている方法により調製することができる。

【 0 1 7 2 】

式 (VIII) で表わされる化合物は式 (IV) で表わされる化合物からホルミル化反応により都合よく調製することができる。

40

【化 3 1】



【 0 1 7 3 】

図式中、全ての可変部は上記反応図式 2 のところで定義されているとおりである。

50

【0174】

典型的にはホルミル化はVilsmeier-Haack(フィルスマイヤー-ハーク)反応により行われる。Vilsmeier-Haack試薬は販売元から購入することができるが、その場で調製することもできる。好ましい条件としては、限定するものではないが、式(IV)の化合物をN,N-ジメチルホルムアミド中のオキシ塩化リンの予混溶液で場合によっては反応物を50~150 に加熱しながら処理することが挙げられる。式(IV)の化合物は上記の反応図式1のところで説明された方法により調製される。

【0175】

上記した式(I)のいくつかの化合物の調製方法に加えて、本発明は、上記の方法によるそのような式(I)の化合物の調製で使用されるいくつかの中間体化合物を提供する。その

10

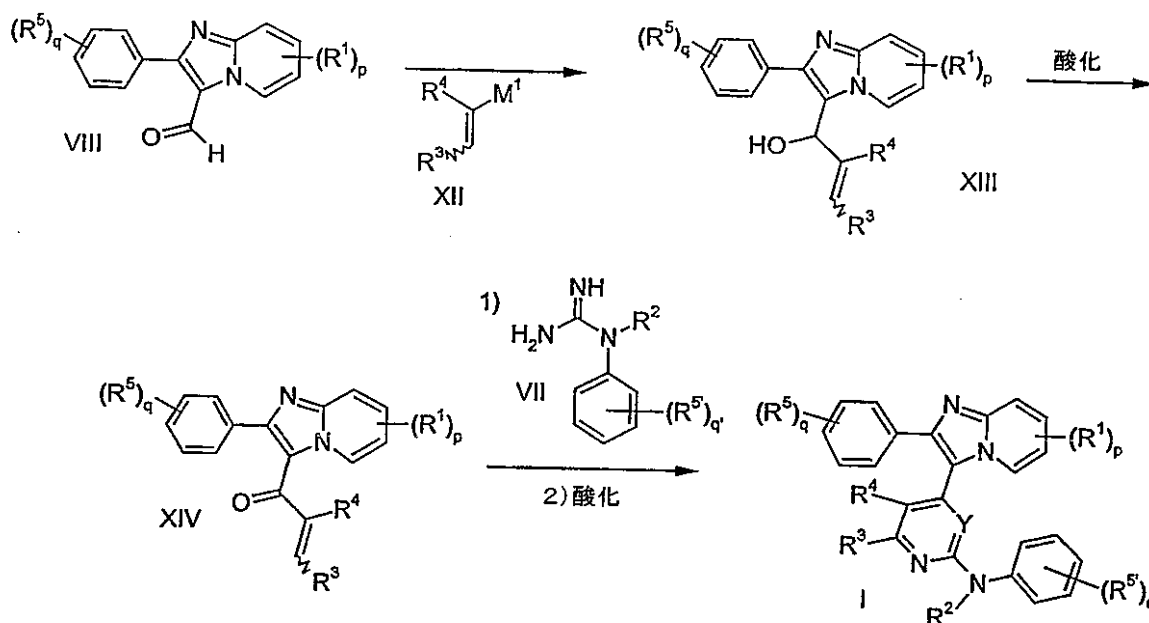
【0176】

さらに、YがNである式(I)の化合物は以下の反応図式3に概略が示されている方法により都合よく調製することができる。

【0177】

反応図式3

【化32】



20

30

【0178】

図式中：

pは0、1または2であり；

R¹はそれぞれ同じまたは異なり、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、Ay、Het、-OR⁷、-OHet、-C(O)R⁹、-C(O)Het、-CO₂R⁹、-C(O)NR⁷R⁸、-C(NH)NR⁷R⁸、-S(O)_nR⁹、-S(O)₂NR⁷R⁸、-NR⁷R⁸、-NR⁷Ay、-NHHet、-R¹⁰シクロアルキル、-R¹⁰Het、-R¹⁰OR⁹、-R¹⁰SO₂NHCOR⁹、-R¹⁰NR⁷R⁸、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群から独立に選択されるか、または

40

2つの隣接するR¹基がそれらが結合している原子と一緒にC₅₋₆シクロアルキルまたは1個または2個のヘテロ原子を有する5員または6員ヘテロ環基を形成しており、

R⁷およびR⁸はそれぞれ同じまたは異なり、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-C(O)R⁹、-CO₂R⁹、-C(O)NR⁹R¹¹、-C(NH)NR⁹R¹¹、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR⁹R¹¹、-R¹⁰シクロアルキル、-R¹⁰OR⁹および-R¹⁰NR⁹R¹¹からなる群から独立に選択され、

R⁹およびR¹¹はそれぞれ同じまたは異なり、H、アルキル、シクロアルキル、-R¹⁰シ

50

クロアルキル、 $-R^{10}OH$ 、 $-R^{10}(OR^{10})_w$ [式中 w は 1 ~ 10 である] および $-R^{10}NR^{10}R^{10}$ からなる群から独立に選択され、

R^{10} はそれぞれ同じまたは異なっており、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニルおよびアルキニルからなる群から独立に選択され、

Ay はアリールであり、

Het は 5 員または 6 員ヘテロ環基またはヘテロアリール基であり；

R^2 は H、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

n は 0、1 または 2 であり；

Y は N であり；

R^3 および R^4 は同じまたは異なっており、H、ハロ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、Ay、Het、 $-OR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-SO_2NHR^9$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NHHet$ および $-NHR^{10}Het$ からなる群からそれぞれ独立に選択され；

q および q' は同じまたは異なっており、0、1、2 および 3 からなる群からそれぞれ独立に選択され；

R^5 および $R^{5'}$ はそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、Ay、Het、 $-OR^7$ 、 $-OAr$ 、 $-OR^{10}Ar$ 、 $-OHet$ 、 $-OR^{10}Het$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)Ar$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7Ar$ 、 $-C(O)NHR^{10}Het$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^7R^8$ 、 $-C(NH)NR^7Ar$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2NR^7Ar$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7Ar$ 、 $-NHHet$ 、 $-NHR^{10}Ar$ 、 $-NHR^{10}Het$ 、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}Het$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)NR^7Ar$ 、 $-R^{10}C(O)NHR^{10}Het$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2R^9$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7Ar$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群から独立に選択されるか、または

2 つの隣接する R^5 または $R^{5'}$ 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたはアリールを形成しており；

M^1 は Li、Mg-ハライドまたはセリウム-ハライドである（ここでハライドはハロである）。

【 0 1 7 9 】

一般に、Y が N である式 (I) の化合物（全ての他の可変部は上記反応図式 3 のところで既に定義されているとおりである）の調製方法は以下の工程を有してなる：

(a) 式 (VIII) の化合物を式 (XII) の化合物と反応させて式 (XIII) の化合物を得る工程；

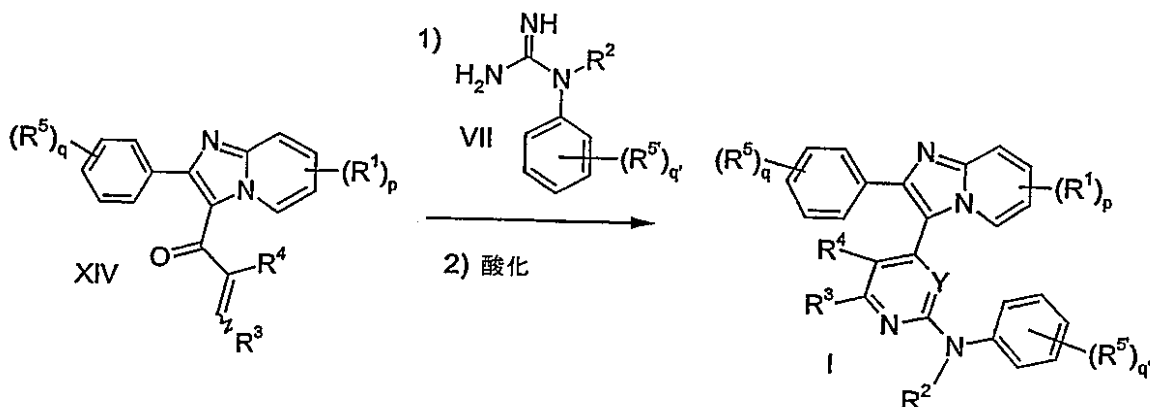
(b) 式 (XIII) の化合物を酸化させて式 (XIV) の化合物を得る工程；

(c) 式 (XIV) の化合物を式 (VII) の化合物と反応させ、そのあと酸化により式 (I) の化合物を得る工程。

【 0 1 8 0 】

より特定的には、Y が N である式 (I) の化合物は、式 (XIV) で表わされる化合物を式 (VII) で表わされる化合物と反応させ、そのあと酸化的芳香族化させることにより調製することができる。

【 化 3 3 】



10

20

30

40

50

【0181】

図式中、全ての可変部は上記反応図式3のところで定義されているとおりである。

【0182】

この縮合反応は、式(XIV)の化合物を式(VII)の化合物で不活性溶媒中、場合によっては塩基の存在下で処理することで都合よく行われる。この反応は50～150℃に加熱してもよいし、あるいは周辺温度で行ってもよい。好適な不活性溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコールが挙げられる。塩基は典型的にはナトリウムアルコキシド、炭酸カリウム、またはトリエチルアミンのようなアミン塩基である。もう1つの実施形態では、溶媒はN,N-ジメチルホルムアミドであり、塩基は炭酸カリウム、またはトリエチルアミンのようなアミン塩基である。この反応はジヒドロピリミジン中間体を生成する。

10

【0183】

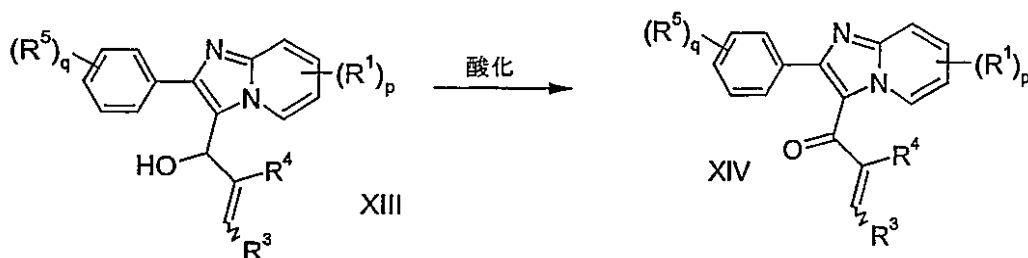
好ましくはその同じ反応容器中で、ジヒドロピリミジン中間体は酸化剤を加えることで式(I)の化合物に酸化させることができる。反応は50-150℃に加熱してもよいし、あるいは周辺温度で行ってもよい。好ましくは、酸化剤は酸素(O₂)、炭素担持のパラジウム、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンなどである。

【0184】

式(XIV)で表わされる化合物は式(XIII)で表わされる化合物を酸化することにより都合よく調製することができる。

【化34】

20



【0185】

図式中、全ての可変部は上記反応図式3のところで定義されているとおりである。

30

【0186】

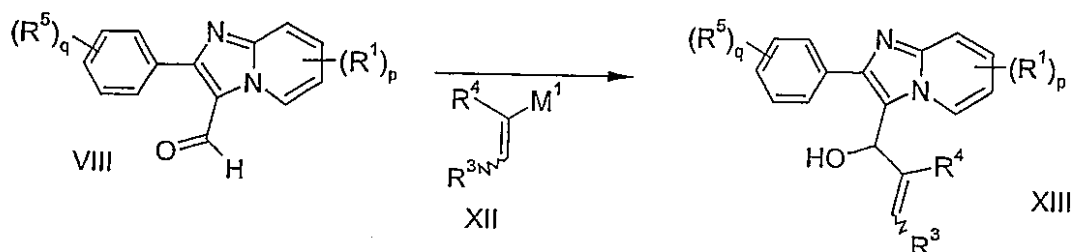
式(XIII)の化合物を酸化させるのに好ましい酸化剤としては、限定するものではないが、二酸化マンガンなどが挙げられる。この酸化反応は典型的には例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、エーテルなどの不活性溶媒中で行われる。もう1つの実施形態では式(XIII)の化合物は、Swern酸化(Omura, K.; Swern, D. Tetrahedron, 1978, 34, 1651)またはDess Martinペルヨージナン酸化(Dess, D. B.; Martin, J. C. J. Org. Chem., 1983, 48, 4155)のような有機化学の分野の当業者に周知の酸化方法を用いて酸化される。

【0187】

式(XIII)で表わされる化合物は式(VIII)で表わされる化合物を式(XII)で表わされる化合物と反応させることにより都合よく調製することができる。

40

【化35】



50

【0188】

図式中、全ての可変部は上記反応図式3のところで定義されているとおりである。

【0189】

式(XII)の化合物は販売元から購入することができるが、当業者には知られている方法により調製することができる。

【0190】

式(VIII)の化合物は上記反応図式1および2のところで説明した方法を用いて調製することができる。

【0191】

上記した式(I)のいくつかの化合物の調製方法に加えて、本発明はまた、上記した方法によるそのような式(I)の化合物の調製で使用されるいくつかの中間体化合物を提供する。そのような中間体は上記反応図式3に記載されている。

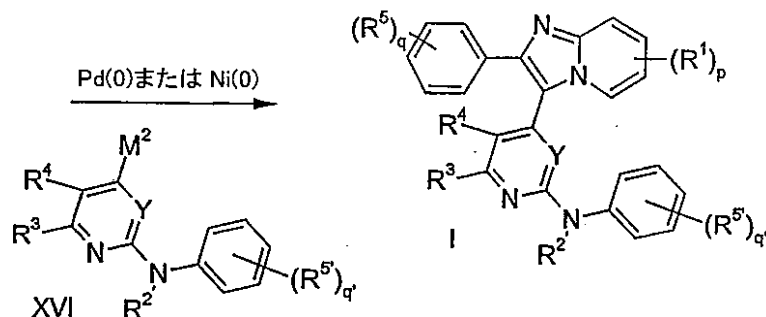
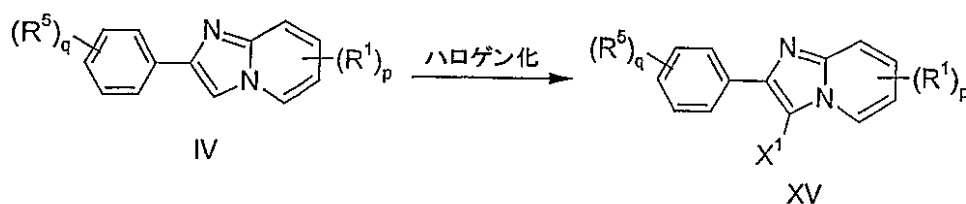
【0192】

式(I)の化合物は、以下の反応図式4に概略が示されている方法により都合よく調製することができる。

【0193】

反応図式4

【化36】



【0194】

図式中：

X^1 はハロ、特にブromoまたはヨードであり；

p は0、1または2であり；

R^1 はそれぞれ同じまたは異なり、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、Ay、Het、 $-OR^7$ 、 $-OHet$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(NH)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7Ay$ 、 $-NHhet$ 、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}Het$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群から独立に選択されるか、または

2つの隣接する R^1 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたは1個または2個のヘテロ原子を有する5員または6員ヘテロ環基を形成しており、

R^7 および R^8 はそれぞれ同じまたは異なり、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-C(O)R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}OR^9$ および $-R^{10}NR^9R^{11}$ からなる群から独立に選択され、

R^9 および R^{11} はそれぞれ同じまたは異なり、H、アルキル、シクロアルキル、 $-R^{10}$ シ

クロアルキル、 $-R^{10}OH$ 、 $-R^{10}(OR^{10})_w$ [式中 w は 1 ~ 10 である] および $-R^{10}NR^{10}R^{10}$ からなる群から独立に選択され、

R^{10} はそれぞれ同じまたは異なっており、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニルおよびアルキニルからなる群から独立に選択され、

Ay はアリールであり、

Het は 5 員または 6 員ヘテロ環基またはヘテロアリール基であり；

R^2 は H、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

n は 0、1 または 2 であり；

Y は N または CH であり；

R^3 および R^4 は同じまたは異なっており、H、ハロ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、Ay、Het、 $-OR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-SO_2NHR^9$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NHHet$ および $-NHR^{10}Het$ からなる群からそれぞれ独立に選択され；

q および q' は同じまたは異なっており、0、1、2 および 3 からなる群からそれぞれ独立に選択され；

R^5 および $R^{5'}$ はそれぞれ同じまたは異なっており、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、Ay、Het、 $-OR^7$ 、 $-OAY$ 、 $-OR^{10}Ay$ 、 $-OHet$ 、 $-OR^{10}Het$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)Ay$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7Ay$ 、 $-C(O)NHR^{10}Het$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^7R^8$ 、 $-C(NH)NR^7Ay$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2NR^7Ay$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7Ay$ 、 $-NHHet$ 、 $-NHR^{10}Ay$ 、 $-NHR^{10}Het$ 、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}Het$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)NR^7Ay$ 、 $-R^{10}C(O)NHR^{10}Het$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2R^9$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7Ay$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、シアノ、ニトロおよびアジドからなる群から独立に選択されるか、または

2 つの隣接する R^5 または $R^{5'}$ 基がそれらが結合している原子と一緒に C_{5-6} シクロアルキルまたはアリールを形成しており；

M^2 は $-B(OH)_2$ 、 $-B(ORa)_2$ 、 $-B(Ra)_2$ 、 $-Sn(Ra)_3$ 、Zn-ハライド、ZnRa または Mg-ハライドである（ここで、Ra はアルキルまたはシクロアルキルであり、ハライドはハロである）。

【 0 1 9 5 】

一般に、式 (I) の化合物（全ての式および可変部は上記反応図式 4 のところで既に定義されている）の調製方法は以下の工程を有してなる：

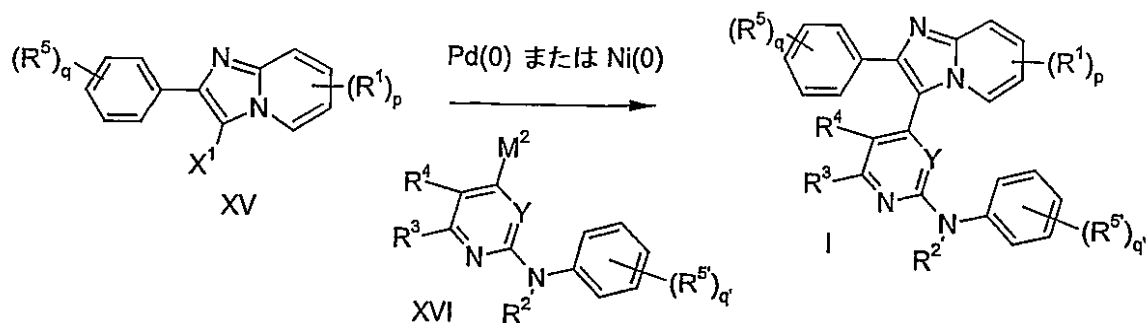
(a) 式 (IV) の化合物をハロゲン化させて式 (XV) の化合物を得る工程；および

(b) 式 (XV) の化合物を式 (XVI) の化合物と反応させて式 (I) の化合物を得る工程。

【 0 1 9 6 】

より特定的には、Y が N または CH である式 (I) の化合物は、式 (XV) で表わされる化合物を式 (XVI) で表わされる化合物と反応させることで調製することができる。

【 化 3 7 】



【 0 1 9 7 】

図式中、全ての可変部は上記反応図式 4 のところで定義されているとおりである。

【 0 1 9 8 】

この反応は、不活性溶媒中パラジウム(0)またはニッケル(0)触媒の存在下で行なうことができる。反応は場合によっては約 50 ~ 150 °C に加熱してもよい。好ましくはこの反応は

10

20

30

40

50

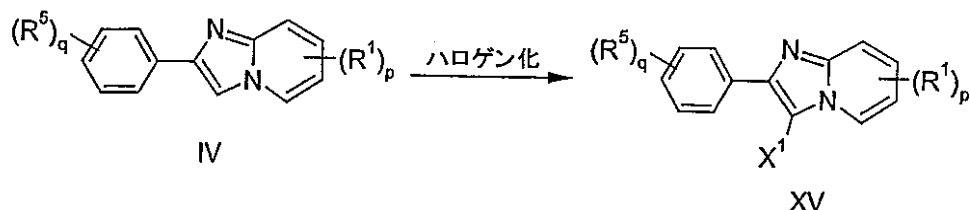
等モル量の式(XV)の化合物と式(XVI)のHet-金属化合物とを反応させることにより行うが、反応は式(XVI)の化合物の過剰量の存在下で行ってもよい。パラジウムまたはニッケル触媒は式(XV)の化合物に対して典型的には1~10モル%で存在させる。好適なパラジウム触媒の例としては、限定するものではないが、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニル-ホスフィン)パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、および二塩酸ビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)パラジウム(II)が挙げられる。好適な溶媒としては、限定するものではないが、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサンおよび1-メチル-2-ピロリジノンが挙げられる。式(XVI)のHet-金属化合物がアリールボロン酸もしくはエステルまたはアリールボリネートである場合はこの反応は塩基を式(XVI)の化合物の量と同等またはより多い量で加えることによりより都合よく行われる。式(XVI)のHet-金属化合物は販売元から入手することができるが、個別の単離された化合物として調製することもでき、あるいは当業者には知られている方法を用いてその場で生成させることもできる (Suzuki, A. J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147; Stille, J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508; Snieckus, V. J. Org. Chem. 1995, 60, 292)。

10

【0199】

式(XV)の化合物は式(IV)の化合物からハロゲン化反応により調製することができる。

【化38】



20

【0200】

図式中、全ての可変部は上記反応図式4のところで定義されているとおりである。

【0201】

典型的には、このハロゲン化反応は式(IV)の化合物を適当な溶媒中でハロゲン化剤で処理することにより行われる。好適なハロゲン化剤としては、限定するものではないが、ヨウ素、N-ブロモスクシンイミド、三臭化トリアルキルアンモニウム、臭素、N-クロロスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド、一塩化ヨウ素などが挙げられる。好適な溶媒としては、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1-メチル-2-ピロリジノン、四塩化炭素、トルエン、ジクロロメタン、ジエチルエーテルなどが挙げられる。

30

【0202】

式(IV)の化合物は上記反応図式1のところで説明された方法により調製することができる。

【0203】

上記した式(I)のいくつかの化合物の調製方法に加えて、本発明はまた、そのような式(I)の化合物の調製で使用するいくつかの中間体化合物も提供する。そのような中間体は上記反応図式4のところに記載されている。

40

【0204】

上記した方法はそれぞれ、式(I)の化合物を、当業者には周知の方法を用いてその塩、溶媒和物、または生理学的に機能する誘導体に変換させる工程をさらに有していてもよい。

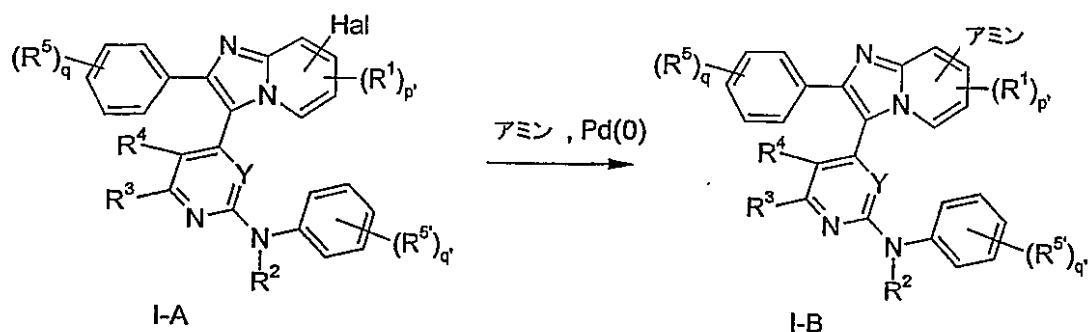
【0205】

当業者には明らかであるように、1つの式(I)の化合物は、当技術分野で周知の方法を用いてもう1つの式(I)の化合物に変換させることができる。例えば、式(I-A)で表わされる化合物[式中、1つのR¹(すなわちHalと表示されている)はハロゲンである]は、当

50

業者には知られているアミノ化法を用いて式(I-B)で表わされる化合物に変換させることができる。

【化39】



10

【0206】

式中、Halはハロ、特にクロロ、ブロモまたはヨードであり；p'はp-1であり；アミンは-NR⁷R⁸、-NR⁷Ay、Nを介して結合している-Het、および-NHHetからなる群から選択される基であり、全ての他の可変部は上の方法のところで定義されているとおりである。

【0207】

この反応は、文献(Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. J. Org. Chem. 2000, 65, 1144)に在る方法に従うことで行うことができ、この場合式(I-A)の化合物は、場合によっては適切な溶媒中、周囲温度～200の温度で、適切なアミン基、パラジウム(0)またはニッケル(0)源、および塩基で処理される。好適なパラジウム(0)源としては、限定するものではないが、酢酸パラジウム(II)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)が挙げられる。この反応で用いられる典型的な塩基としては、例えばナトリウムt-ブトキシドおよび炭酸セシウムが挙げられる。この反応は他に何も加えていないアミン中または適切な溶媒中で行うことができる。トルエンは好適な溶媒の1つの例である。

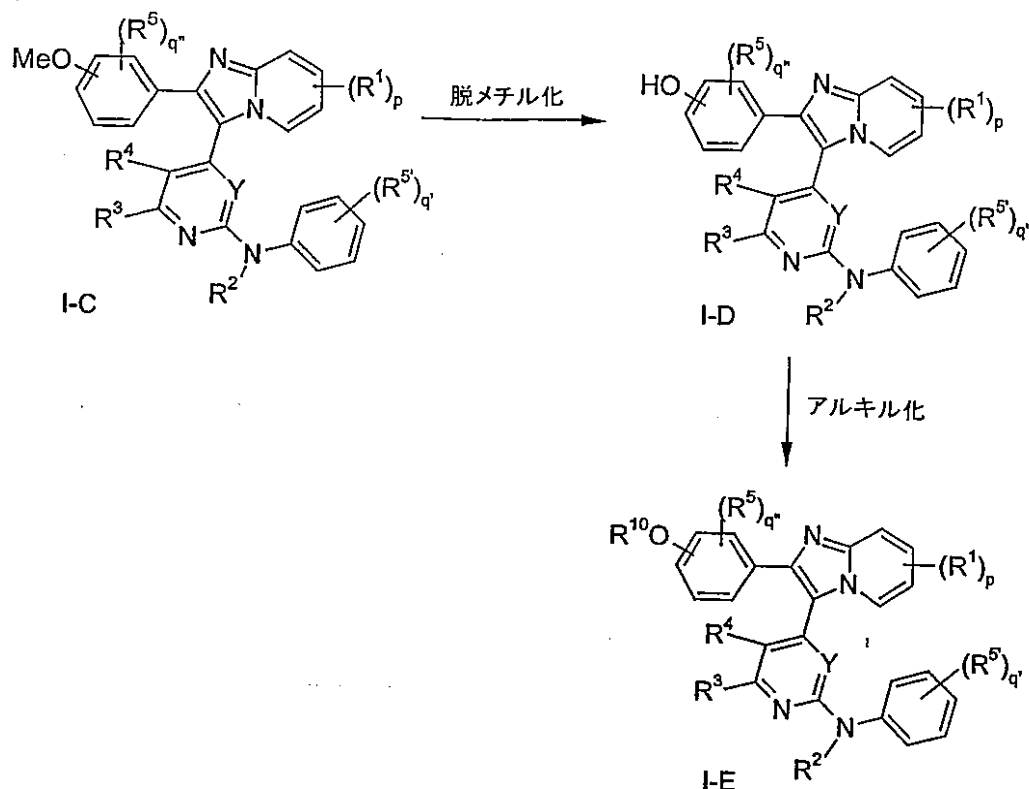
20

【0208】

さらなる例として、式(I-C)で表わされる化合物(すなわち、qが1以上であり、少なくとも1つのR⁵がO-メチルである式(I)の化合物)は、通常の脱メチル化法を用いて式(I-D)で表わされる化合物(すなわち、qが1以上であり、少なくとも1つのR⁵が-OHである式(I)の化合物)に変換させることができる。加えて、式(I-D)で表わされる化合物は場合によっては式(I-E)で表わされる化合物(すなわち、qが1以上であり、少なくとも1つのR⁵が-OR¹⁰である式(I)の化合物)に変換させることもできる。例えば、上記変換反応は模式的には以下のように表される：

30

【化 4 0】



10

20

【 0 2 0 9 】

[式中、 q'' は $q-1$ であり、Me はメチルであり、全ての他の可変部は上記方法のところで定義されたとおりである]。

【 0 2 1 0 】

この脱メチル化反応は、適切な溶媒中の式 (I-C) の化合物を、 $-78 \sim$ 室温の温度においてルイス酸で処理して式 (I-D) の化合物を生成させることを行なうことができる。典型的には溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエンなどの不活性溶媒である。ルイス酸は三臭化ホウ素、ヨウ化トリメチルシリルなどであってもよい。

30

【 0 2 1 1 】

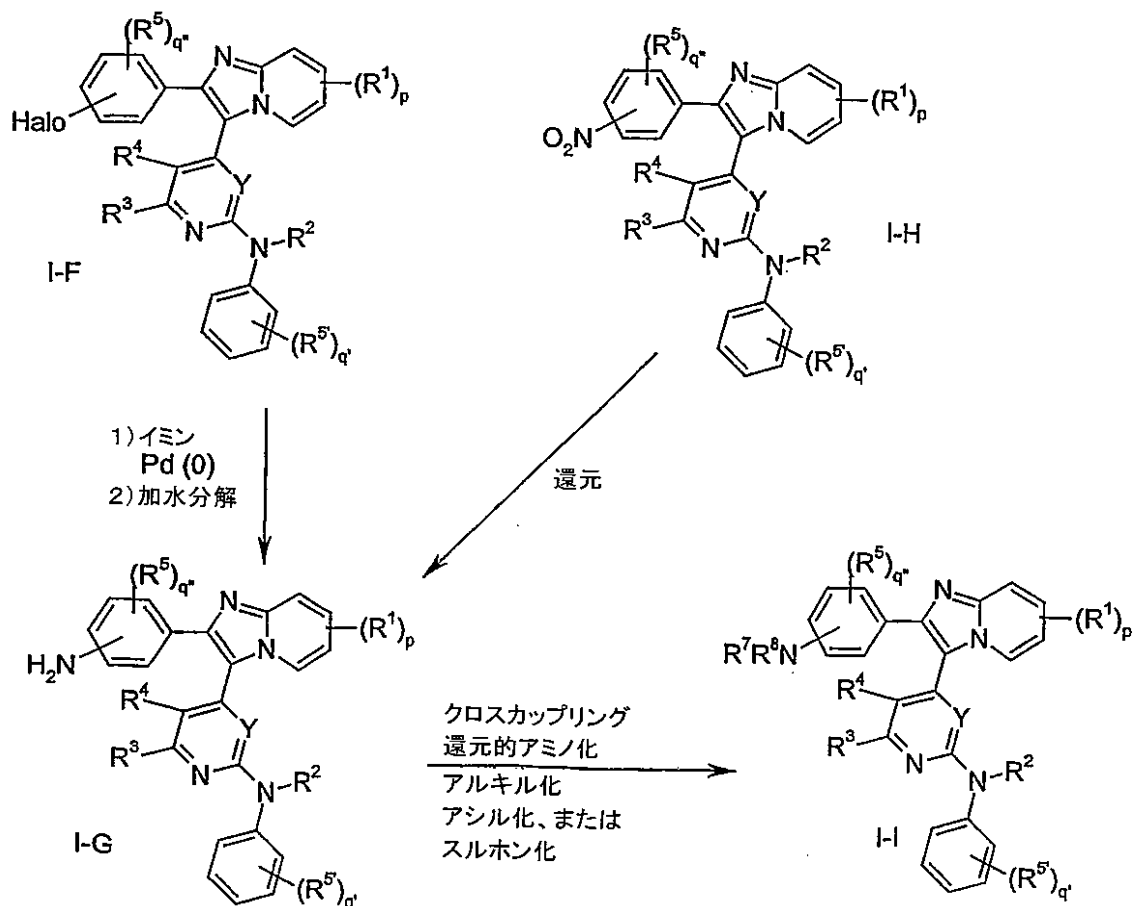
場合によっては、式 (I-D) の化合物はアルキル化反応により式 (I-E) の化合物にさらに変換させることができる。このアルキル化反応は、適切な溶媒中の式 (I-D) の化合物を、式 R¹⁰-ハロ [式中 R¹⁰ は上記で定義されたとおりである] のハロゲン化アルキルで処理してもう 1 つの式 (I-E) の化合物を生成させることにより行なうことができる。反応は典型的には塩基の存在下で、また場合によっては $50 \sim 200$ に加熱しながら行う。反応は、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの溶媒中で行なうことができる。典型的には塩基は炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどである。加えて、当業者には明らかであるように、このアルキル化反応は Mitsunobu 条件下で行うことができる。

40

【 0 2 1 2 】

なおもう 1 つの例では、式 (I-F) で表わされる化合物 (すなわち、 q が 1 以上であり、少なくとも 1 つの R⁵ がハロである式 (I) の化合物) または式 (I-H) で表わされる化合物 (q が 1 以上であり、少なくとも 1 つの R⁵ がニトロである式 (I) の化合物) は、式 (I-G) で表わされる化合物 (すなわち、 q が 1 以上であり、少なくとも 1 つの R⁵ が NH₂ である式 (I) の化合物) に変換させることができる。場合によっては、式 (I-G) で表わされる化合物はそのあと式 (I-I) で表わされる化合物 (すなわち、 q が 1 以上であり、少なくとも 1 つの R⁵ が -NR⁷R⁸ [式中 R⁷ および R⁸ の両方が H であることはない] である式 (I) の化合物) に変換させることもできる。例えば、上記変換反応は以下のとおりに模式図的には表わされる：

【化 4 1】



10

20

【 0 2 1 3 】

[式中、 q'' は $q-1$ であり、全ての他の可変部は上の方法のところで定義されたとおりである]。

【 0 2 1 4 】

式 (I-F) の化合物を式 (I-G) の化合物に変換させる工程は、パラジウム (0) 源、塩基および適当なリガンドの存在下で式 (I-F) の化合物をイミンと反応させ、そのあと加水分解により式 (I-G) の化合物を生じさせることで行われる。J. Wolfe, et al., Tetrahedron Letters 38:6367-6370 (1997) を参照されたい。典型的にはイミンはベンゾフェノンイミンであり、パラジウム (0) 源はトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) であり、塩基はナトリウム *t*-ブトキシドであり、リガンドはラセミ-2,2'-ビス (ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルである。好適な溶媒としては *N,N*-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。

30

【 0 2 1 5 】

式 (I-G) の化合物は式 (I-H) の化合物から還元反応により得ることもできる。この還元反応は、有機合成分野の当業者には明らかなように、水素雰囲気下適切な溶媒中で、亜鉛、錫または鉄および酸を用いることにより、塩化錫 (II) を用いることにより、あるいはパラジウムまたは白金触媒を用いることにより都合よく行うことができる。

40

【 0 2 1 6 】

適切な溶媒中塩基の存在下での、場合によっては加熱しながらの式 (I-G) の化合物と式 R^7 -ハロゲンの化合物の反応を用いて式 (I-I) の化合物を生じさせることができる。典型的には塩基はトリエチルアミンまたはピリジンであり、溶媒は *N,N*-ジメチルホルムアミドなどである。

【 0 2 1 7 】

さらなる式 (I-I) の化合物は、ケトンまたはアルデヒドによる式 (I-G) の化合物の還元

50

的アミノ化により得ることができる。A. Abdel-Magid, et al., J. Org. Chem. 61:3849-3862 (1996) を参照されたい。典型的には式(I-G)の化合物は、ジクロロエタンなどの不活性溶媒中で、酢酸などの酸およびトリアセトキシホウ水素化ナトリウムなどの還元剤の存在下で、アルデヒドまたはケトンで処理される。

【0218】

アニリンの使用を伴う当業者には周知の他の変換反応を用いて式(I-G)の化合物を式(I-I)の化合物に変換させることもできる。また1つの式(I)の化合物をもう1つの式(I)の化合物に変換させることによって置換基 R^1 および/または R^5 を変える上記変換反応は、式(I)において $R^{5'}$ で示されている置換に対しても同じく適用できると考えられることは当業者には明らかである。

10

【0219】

当業者には明らかなように、上記の各合成反応の工程は、当技術分野における通常の知識によって順序を変えることができる。従って、上記の合成反応における工程の順序は本発明を実施する上で臨界的でない。当業者には明らかと思われるような、本明細書で例として示した合成反応に対する改変は全て本発明により想致されるものである。

【0220】

本明細書に含まれている本開示および以下の実施例に基づき、当業者なら、1つの式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体を、もう1つの式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体に容易に変換させることができる。

20

【0221】

本発明はまた放射線標識された式(I)の化合物およびビオチン化された式(I)の化合物を提供するものである。放射線標識された式(I)の化合物およびビオチン化された式(I)の化合物は通常の方法を用いて調製することができる。例えば、放射線標識された式(I)の化合物は、式(I)の化合物を、適切な触媒の存在下でトリチウムガスと反応させて放射線標識された式(I)の化合物を生成させることで調製することができる。

【0222】

1つの実施形態では、式(I)の化合物がトリチウム化される。

【0223】

放射線標識された式(I)の化合物およびビオチン化された式(I)の化合物は、ヘルペスウイルス感染などのウイルス感染の治療および予防のための化合物を同定するアッセイに有用である。従って、本発明はヘルペスウイルス感染などのウイルス感染の治療または予防に対して活性を有する化合物を同定するためのアッセイ方法を提供し、その方法は、放射線標識された式(I)の化合物またはビオチン化された式(I)の化合物を標的タンパク質に特異的に結合させる段階を有してなる。より特定のには、好適なアッセイ方法においては競合結合アッセイが含まれる。本放射線標識された式(I)の化合物は、当技術分野で慣用されている方法によるアッセイで用いることができる。

30

【実施例】

【0224】

以下の実施例は本発明を説明するための実施形態であり、決して本発明の範囲を限定するものではなく、本発明は、添付の特許請求の範囲により定義される。試薬類は市販されているものであるか、または文献に在る方法により調製される。実施例の番号は表に掲載されている化合物のものを指す。 ^1H -NMRスペクトルおよび ^{13}C -NMRスペクトルは、それぞれ、300または400MHz、および75または100MHzで、Varian Unity Plus NMR分光光度計で得た。 ^{19}F -NMRを282MHzで記録した。マススペクトルは、Atmospheric Chemical Ionization (APCI)かElectrospray Ionization (ESI)を用いて、Micromass Ltd. (Altrincham, UK)製のMicromass Platform、またはZMDマススペクトル計で得た。単離することができなかった、または不安定なため十分なキャラクタリゼーションができなかったいくつかの中間体の純度を確認するために、また反応の進行を追跡するために、分析用薄層クロマトグラフィーを用いた。特に断らない限り、これはシリカゲル (Merck Silica Gel 60 F254) を用い

40

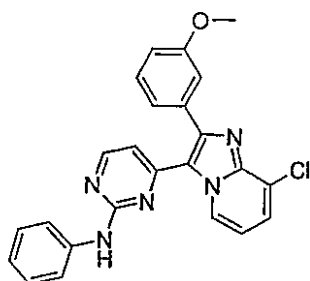
50

て行った。特に断らない限り、一部の化合物を精製するためのカラムクロマトグラフィーでは、Merck Silica gel 60 (230~400メッシュ) および、記載されている加圧下の溶媒系を使用した。特に断らない限り、全ての化合物は、その遊離塩基の形態としてキャラクタリゼーションを行った。所々注記してあるところでは、対応する塩酸塩を生成させて固形物を得た。

【0225】

実施例1: 4-[8-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-N-フェニルピリミジン-2-アミン

【化42】



10

【0226】

a) 2-アミノ-3-クロロピリジン

2,3-ジクロロピリジン (20 g、0.14モル) を鋼鉄ポンベに入れた。これに濃水酸化アンモニウム (300 mL) を加え、ポンベを密封し、190 °C で48時間加熱した。容器を室温まで冷却させ、開封した。酢酸エチルおよび水を加えた。酢酸エチル相を分離し、相を水で洗い、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過し、固形物に濃縮した。この固形物を酢酸エチルの少容量から結晶させて2-アミノ-3-クロロピリジン12.6 g (70%) を白色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃) 7.95 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 6.58 (q, 1H), 5.0 (broad s, 2H); MS m/z 129 (M+H)。

20

【0227】

b) 8-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン

エタノール (30 mL) 中の3-クロロ-2-ピリジンアミン (4.8 g、37.4ミリモル) および2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)エタノン (8.56 g、37.4ミリモル) の溶液に炭酸カリウム (5.15 g、37.4ミリモル) を加え、得られた溶液を還流で17時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、真空中で濃縮した。得られた残留物をジクロロメタン中に取り込み、水そのあとブラインで洗った。水層をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過、濃縮のあと得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて8-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン (6.7 g、70%) を褐色粉末として得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.03 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.71 (t, 1H), 3.89 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃): 159.94, 146.31, 142.96, 134.61, 129.65, 124.30, 123.58, 123.26, 118.81, 114.33, 112.02, 111.44, 109.91, 55.39; MS m/z 259 (M+1); C₁₄H₁₁ClN₂O分析計算値: C, 64.93; H, 4.29; N, 10.83、測定値: C, 64.58; H, 4.51; N, 10.52。

30

40

【0228】

c) 8-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-カルバルデヒド

N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) を0 °C に冷却させ、オキシ塩化リン (1.08 mL、11.6ミリモル) で処理した。添加が完了した後、混合物を室温に加温し、10分間攪拌した。これに8-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン (2.0 g、7.75ミリモル) を加え、得られた溶液を48時間攪拌した。この反応物に水を加えた。得られた固形物を次に濾過し、メタノールで共沸させて8-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-カルバルデヒド (2.2 g、99%) を白色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃)

50

: 10.09 (s, 1 H), 9.60 (d, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.45-7.37 (m, 3 H), 7.09-7.05 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H); MS m/z 287 (M+1); $C_{15}H_{11}ClN_2O_2$ 分析計算値: C, 62.84; H, 3.87; N, 9.77、測定値: C, 62.79; H, 3.92; N, 9.64。

【0 2 2 9】

d) 1-[8-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オール

テトラヒドロフラン (20 mL) 中の8-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-カルバルデヒド (1.06 g、3.70ミリモル) の冷 (-78) 溶液に臭化エチニルマグネシウム (18.53 mL、テトラヒドロフラン中0.5 M、9.26ミリモル) を加えた。15分 10
の後、得られた混合物を室温に昇温させ、さらに30分間攪拌した。水を加え、そのあとエーテルを加えた。有機層をブラインで洗った。水層をエーテルで抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過、濃縮の後フラッシュクロマトグラフィー (1:1 ヘキサン-酢酸エチル 100%酢酸エチル) により1-[8-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オール (910 mg、79%) を白色固形物として得た。 1H NMR ($CDCl_3$): 8.61 (d, 1 H), 7.33-7.26 (m, 2 H), 7.16-7.11 (m, 2 H), 6.88 (m, 1 H), 6.79 (m, 1 H), 6.14 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.27 (broad, 1 H), 2.64 (d, 1 H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 159.64, 144.46, 134.12, 129.56, 124.99, 124.51, 123.03, 121.37, 119.43, 114.54, 114.13, 111.81, 111.27, 79.96, 75.03, 55.88, 55.38; MS m/z 313 (M+1); $C_{17}H_{13}ClN_2O_2$ 分析計算値: C, 65.29; H, 4.19; N, 8.96 20
、測定値: C, 65.23; H, 4.34; N, 8.81。

【0 2 3 0】

e) 1-[8-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オン

ジクロロメタン (150 mL) 中の1-[8-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オール (870 mg、2.78ミリモル) の溶液に二酸化マンガ 30
ン (9.6 g、111ミリモル) を加え、得られた懸濁液を室温で1.5時間攪拌した。混合物をセライト [Celite] で濾過した。濾液を真空中で濃縮して1-[8-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オン (680 mg、78%) を金色泡状物として得た。 1H NMR ($CDCl_3$): 9.66 (d, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.34 (t, 1 H), 7.28-7.22 (m, 2 H), 7.10 (t, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.86 (s, 1 H); MS m/z 311 (M+1)。

【0 2 3 1】

f) 硝酸N-フェニルグアニジニウム

エタノール (100 mL) 中のアニリン (10.0 g、107ミリモル) の室温溶液にシアナミド (9.6 mL、水中50重量%、123ミリモル) を加え、そのあと濃硝酸 (7.56 mL) を適下で加えた。混合物を還流で3.5時間加熱し、室温に冷却させた。混合物を真空中で濃縮し、残留物をメタノール/酢酸エチル/ジクロロメタンから結晶させて硝酸N-フェニルグアニジニウム (6.7 g、32%) を白色結晶性固形物として得た。 1H NMR ($DMSO-d_6$): 9.63 (s, 1 H), 7.44 (t, 2 H), 7.37 (broad s, 3 H), 7.29 (t, 1 H), 7.23 (d, 2 H); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$): 156.36, 135.99, 130.40, 127.19, 125.18; MS m/z 136 (遊離塩基のM+1)。 40

【0 2 3 2】

g) 4-[8-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-N-フェニルピリミジン-2-アミン

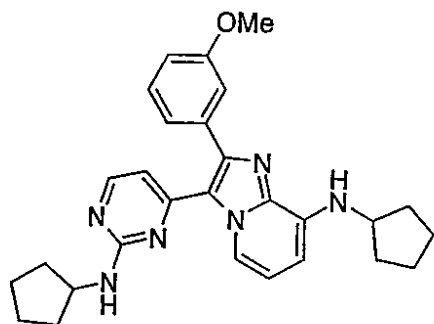
1-メチル-2-ピロリジノン (2 mL) 中の1-[8-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オン (58 mg、0.19ミリモル) の溶液に硝酸N-フェニルグアニジニウム (185 mg、0.94ミリモル) および炭酸カリウム (129 mg、0.94ミリモル) を加えた。混合物を140 で1.25時間加熱し、そのあと室温に冷却させた。水そのあとエーテルを加えた。有機層をブラインで洗った。水層をエーテルで抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過、濃縮の後フラッシュクロマトグラフィー 50

(2:1 ヘキサン-酢酸エチル)により4-[8-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-
]ピリジン-3-イル]-N-フェニルピリミジン-2-アミン(40 mg、50%)を黄色固形物として得た。¹H NMR (CD₃OD 2滴を加えたCDCl₃): 9.45 (d, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 7.60-7.58 (m, 2 H), 7.39 (d, 1 H), 7.34-7.29 (m, 3 H), 7.17-7.15 (m, 2 H), 7.07 (t, 1 H), 6.95 (m, 1 H), 6.75 (t, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 3.79 (s, 3 H); MS m/z 428 (M+1)。

【0233】

実施例2：N-シクロペンチル-3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-
]ピリジン-8-アミン

【化43】



10

20

【0234】

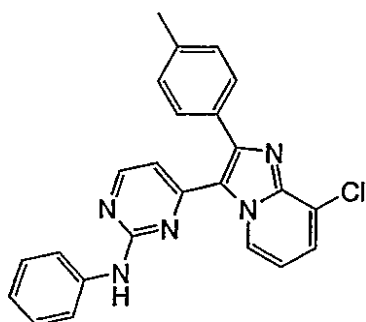
シクロペンチルアミン(5 mL)中の4-[8-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-
]ピリジン-3-イル]-N-フェニルピリミジン-2-アミン(162 mg、0.39ミリモル)溶液にラセミ-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(15.3 mg、0.02ミリモル)、炭酸セシウム(376 mg、1.15ミリモル)および酢酸パラジウム(II)(3.5 mg、0.015ミリモル)を順次加えた。得られた混合物を密封管中150 で24時間加熱したが、この時点で反応は薄層クロマトグラフィーにより完了と判断された。得られた溶液を室温に冷却させ、酢酸エチルおよび水を加えた。相を分離し、有機層を水およびブラインで洗った。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(2:1 ヘキサン-酢酸エチル)により精製してN-シクロペンチル-3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-
]ピリジン-8-アミン(55 mg、31%)を白色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.90 (m, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.37-7.22 (m, 2 H), 6.96 (m, 1 H), 6.79 (t, 1 H), 6.43 (d, 1 H), 6.30 (d, 1 H), 5.40 (d, 1 H), 5.31 (d, 1 H), 4.37 (m, 1 H), 3.94 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.14-2.07 (m, 4 H), 1.82-1.56 (m, 12 H); MS m/z 469 (M+1)。

30

【0235】

実施例3：4-[8-クロロ-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-
]ピリジン-3-イル]-N-フェニルピリミジン-2-アミン

【化44】



40

50

【 0 2 3 6 】

a) 8-クロロ-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン

実施例 1 に記載したと同様にして2-ブromo-1-(4-メチルフェニル)エタノン (3.5 g、16.4ミリモル) および3-クロロ-2-ピリジンアミン (2.1 g、16.4ミリモル) から8-クロロ-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン (4 g、99%) を白色固形物として生成させた。¹H NMR (CDCl₃): 8.06 (d, 1 H), 7.90 (d, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 7.26 (d, 2 H), 7.24 (d, 1 H), 6.72 (t, 1 H), 2.40 (s, 3 H); MS m/z 243 (M+1)。

【 0 2 3 7 】

b) 8-クロロ-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-カルバルデヒド

実施例 1 に記載したと同様にしてN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 中の8-クロロ-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン (4 g、16.4ミリモル) およびオキシ塩化リン (2.29 mL、24.6ミリモル) から8-クロロ-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-カルバルデヒド (1.7 g、38%) を白色固形物として生成させた。¹H NMR (CDCl₃): 10.09 (s, 1 H), 9.61 (d, 1 H), 7.77 (d, 2 H), 7.64 (d, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 7.06 (t, 1 H), 2.46 (s, 3 H); ¹³C NMR (CDCl₃): 180.07, 158.51, 145.16, 140.34, 129.93, 129.62, 129.15, 129.01, 127.26, 123.40, 121.69, 114.81, 21.42; MS m/z 271 (M+1)。

【 0 2 3 8 】

c) 1-[8-クロロ-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オール

実施例 1 に記載したと同様にして8-クロロ-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-カルバルデヒド (1.04 g、3.85ミリモル) および臭化エチニルマグネシウム (19.25 mL、テトラヒドロフラン中0.5 M、9.62ミリモル) から1-[8-クロロ-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オール (1.1 g、99%) を白色固形物として生成させた。¹H NMR (CDCl₃): 8.57 (d, 1 H), 7.37 (d, 2 H), 7.26 (m, 1 H), 7.10 (d, 2 H), 6.75 (t, 1 H), 6.10 (d, 1 H), 3.71 (broad, 1 H), 2.62 (d, 1 H), 2.33 (s, 3 H); MS m/z 297 (M+1)。

【 0 2 3 9 】

d) 1-[8-クロロ-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オン

実施例 1 に記載したと同様にして1-[8-クロロ-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オール (1.10 g、3.71ミリモル) から1-[8-クロロ-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オン (943 mg、87%) を茶色固形物として生成させた。¹H NMR (CDCl₃): 9.68 (d, 1 H), 7.67-7.61 (m, 3 H), 7.27-7.07 (m, 3 H), 2.86 (s, 1 H), 2.44 (s, 3 H); MS m/z 295 (M+1)。

【 0 2 4 0 】

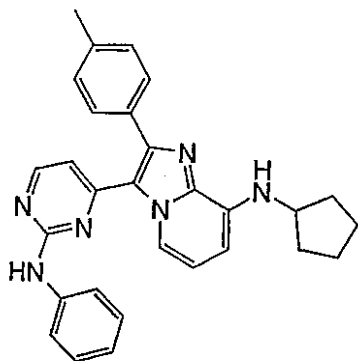
e) 4-[8-クロロ-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-N-フェニルピリミジン-2-アミン

実施例 1 に記載したと同様にして1-[8-クロロ-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オン (200 mg、0.68ミリモル) および硝酸N-フェニルグアニジン (673 mg、3.40ミリモル) から4-[8-クロロ-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-N-フェニル-2-ピリミジンアミン (117 mg、42%) を白色固形物として生成させた。¹H NMR (CDCl₃): 9.46 (d, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 7.63 (d, 2 H), 7.56 (d, 2 H), 7.41-7.34 (m, 3 H), 7.25-7.22 (m, 3 H), 7.10 (t, 1 H), 6.77 (t, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 2.41 (s, 3 H); MS m/z 412 (M+1)。

【 0 2 4 1 】

実施例 4 : 3-(2-アニリノ-4-ピリミジニル)-N-シクロペンチル-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-8-アミン

【化 4 5】



10

【0242】

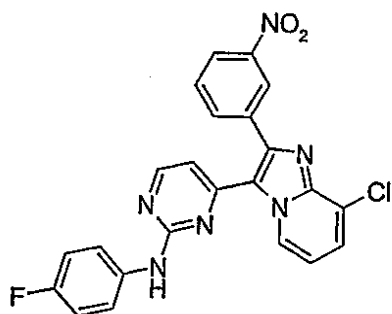
実施例 2 に記載したと同様にして 4-[8-クロロ-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-N-フェニル-2-ピリミジンアミン (95 mg、0.23ミリモル) およびシクロペンチルアミンから 3-(2-アニリノ-4-ピリミジニル)-N-シクロペンチル-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-8-アミン (17 mg、16%) を黄色固形物として生成させた。¹H NMR (CDCl₃): 8.80 (d, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 7.64 (d, 2 H), 7.52 (m, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.22 (m, 2 H), 7.06 (t, 1 H), 6.70 (t, 1H), 6.59 (d, 1 H), 6.26 (d, 1 H), 5.28 (m, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.10-2.04 (m, 2 H), 1.82-1.62 (m, 6 H); MS m/z 461 (M+1)。

20

【0243】

実施例 5 : 4-[8-クロロ-2-(3-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-N-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-アミン

【化 4 6】



30

【0244】

a) 8-クロロ-2-(3-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン

実施例 1 に記載したと同様にして 2-ブromo-1-(3-ニトロフェニル)エタノン (4.27 g、17.5ミリモル) および 3-クロロ-2-ピリジンアミン (2.25 g、17.5ミリモル) から 8-クロロ-2-(3-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン (2.80 g、59%) を白色固形物として生成させた。¹H NMR (CDCl₃): 8.76 (m, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.18 (m, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.62 (t, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 6.79 (t, 1 H); ¹³C NMR (CDCl₃): 148.65, 144.03, 143.35, 135.11, 132.26, 129.72, 124.51, 124.33, 123.66, 122.82, 120.97, 112.64, 110.56; MS m/z 274 (M+1); C₁₃H₈ClN₃O₂ 分析計算値: C, 57.05; H, 2.95; N, 15.35、測定値: C, 57.13; H, 3.01; N, 15.20。

40

【0245】

b) 8-クロロ-2-(3-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-カルバルデヒド

実施例 1 に記載したと同様にして N,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 中の 8-クロロ-2-(3-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン (2.40 g、8.79ミリモル) およびオキシ塩化リン (1.23 mL、13.18ミリモル) から 8-クロロ-2-(3-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-カルバルデヒド (1.7 g、38%) を白色固形物として生成させた。¹H NMR (DM

50

SO-d₆): 10.11 (s, 1 H), 9.54 (d, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.43-8.40 (m, 2 H), 7.98 (d, 1 H), 7.87 (t, 1 H), 7.36 (t, 1 H); MS m/z 302 (M+1)。

【0246】

c) 1-[8-クロロ-2-(3-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オール

実施例1に記載したと同様にして8-クロロ-2-(3-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-カルバルデヒド(2.70 g、8.97ミリモル)および臭化エチルマグネシウム(54 mL、テトラヒドロフラン中0.5 M、26.9ミリモル)から1-[8-クロロ-2-(3-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オール(2.60 g、89%)を白色固形物として生成させた。¹H NMR (DMSO-d₆): 8.73 (d, 1 H), 8.57 (m, 1 H), 8.29 (dd, 1 H), 8.19 (d, 1 H), 7.83 (t, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.11 (t, 1 H), 6.64 (d, 1 H), 6.09 (m, 1 H), 3.67 (d, 1 H); MS m/z 328 (M+1)。

【0247】

d) 1-[8-クロロ-2-(3-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オン

実施例1に記載したと同様にして1-[8-クロロ-2-(3-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オール(2.5 g、7.64ミリモル)から1-[8-クロロ-2-(3-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オン(2.20 g、88%)を茶色固形物として生成させた。¹H NMR (DMSO-d₆): 9.54 (d, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.39 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.77 (t, 1 H), 7.37 (t, 1 H), 4.46 (s, 1 H); MS m/z 326 (M+1)。

【0248】

e) 硝酸N-(4-フルオロフェニル)グアニジン

実施例1に記載したと同様にして4-フルオロアニリン(10 g、90ミリモル)から硝酸N-(4-フルオロフェニル)グアニジン(7.13 g、37%)を粉末として得た。¹H NMR (D₂O): 7.23-7.08 (m, 4 H); ¹⁹F NMR (D₂O) -114.38; ¹³C NMR (D₂O) 161.99 (d, J_{CF} = 243.5 Hz), 156.83, 130.18 (d, J_{CF} = 3.0 Hz), 128.76 (d, J_{CF} = 9.1 Hz), 116.87 (d, J_{CF} = 22.8 Hz); MS m/z 154 (遊離塩基のM+1)。

【0249】

f) 4-[8-クロロ-2-(3-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-N-(4-フルオロフェニル)-2-ピリミジンアミン

実施例1に記載したと同様にして1-[8-クロロ-2-(3-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オン(220 mg、0.68ミリモル)および硝酸N-(4-フルオロフェニル)グアニジン(728 mg、3.38ミリモル)から4-[8-クロロ-2-(3-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-N-(4-フルオロフェニル)-2-ピリミジンアミン(40 mg、13%)を白色固形物として生成させた。¹H NMR (DMSO-d₆): 9.92 (s, 1 H), 9.29 (d, 1 H), 8.54-8.48 (m, 2 H), 8.32 (m, 1 H), 8.14 (m, 1 H), 7.80-7.72 (m, 4 H), 7.17-7.11 (m, 3 H), 6.80 (d, 1 H); ¹⁹F NMR (DMSO-d₆): -121.63; MS m/z 461 (M+1)。

【0250】

実施例6：生物活性

以下の実施例において、「MEM」は最小必須培地(Minimal Essential Media)を意味し；「FBS」はウシ胎仔血清(Fetal Bovine Serum)を意味し；「NP40」および「Igepal」は界面活性剤であり；「MOI」は感染多重度(Multiplicity of Infection)を意味し；「NaOH」は水酸化ナトリウムを意味し；「MgCl₂」は塩化マグネシウムを意味し；「dATP」はデオキシアデノシン5'-三リン酸を意味し；「dUTP」はデオキシウリジン5'-三リン酸を意味し；「dCTP」はデオキシシチジン5'-三リン酸を意味し；「dGTP」はデオキシグアノシン5'-三リン酸を意味し；「GuSCN」はグアニジニウムチオシアネートを意味し；「EDTA」はエチレンジアミン四酢酸を意味し；「TE」はトリス-EDTAを意味し；「SCC」は塩化ナトリウム/クエン酸ナトリウムを意味し；「APE」は酢酸アンモニア、リン酸アンモニア、EDTAの

溶液を意味し；「PBS」はリン酸緩衝生理食塩水を意味し；「HRP」はホースラディッシュペルオキシダーゼを意味する。

【0251】

(a) 組織培養およびHSV感染

ベロ76細胞を、アール液[Earle's Salts]、L-グルタミン、8% FBS(Hyclone、A-1111-L)および100単位/mLのペニシリン-100 μ g/mLのストレプトマイシンを加えてあるMEM中で維持した。アッセイ条件用に、FBSを2%に減らした。細胞を、HSV-1またはHSV-2(MOI=0.001)の存在下に37℃で45分間インキュベートしたあと、 5×10^4 細胞/ウェルの密度で96-ウェル組織培養プレートに播種した。このウェルに試験化合物を加え、プレートを37℃で40~48時間インキュベートした。細胞溶解物は次のように調製した：培地を除去し、1% Igepal CA 630またはNP-40を加えてある0.2N NaOH 150 μ L/ウェルで置き換えた。蒸発を防止するため加湿したチャンバー内でプレートを室温で最長14日間インキュベートした。

【0252】

(b) 検出DNAの調製

検出プローブ用に、HSV UL-15配列の、ゲル精製され、ジゴキシゲニンで標識された710塩基対PCRフラグメントを用いた。PCR条件には、100 μ L当たり0.5 μ Mプライマー、180 μ M dTTP、20 μ M dUTP-ジゴキシゲニン(Boehringer Mannheim 1558706)、それぞれ200 μ MのdATP、dCTP、およびdGTP、1X PCR Buffer II(Perkin Elmer)、2.5mM MgCl₂、0.025単位/ μ LのAmpliTaQ Goldポリメラーゼ(Perkin Elmer)、およびゲル精製HSV DNA 5ngが含まれていた。伸張条件は、95℃で10分間、そのあと、95℃で1分間、55℃で30秒間、および72℃で2分間を30サイクルであった。増幅を、72℃で10分間のインキュベーションで完了させた。プライマーは、HSV1 UL15オープンリーディングフレーム(ヌクレオチド249-977)のセクションにまたがる728塩基対プローブを増幅するものを選択した。一本鎖転写物をPro mega M13 Wizard キットを用いて精製した。最終生成物を、6M GuSCN、100mM EDTAおよび200 μ g/mLニシン精子DNAの混合物と1:1で混合し、4℃で保存した。

【0253】

(c) 捕捉プレートの調製

捕捉DNAプラスミド(pUC中のHSV UL13領域)はXba-Iで切断することで線状化し、95℃で15分間変性させ、直ちにReacti-Bind DNA Coating Solution(Pierce、17250、TEバッファで1:1に希釈、pH8)中に1ng/ μ Lに希釈した。Corning(3922番または9690番)白色96-ウェルプレートに75 μ L/ウェルを加え、室温で少なくとも4時間インキュベートし、そのあと0.2X SSC/0.05% Tween-20(SSC/Tバッファ)300 μ L/ウェルで2回洗った。プレートをこのあと、0.2N NaOH、1% IGEPALおよび10 μ g/mL ニシン精子DNA 150 μ L/ウェルを加えて室温で一晩インキュベートした。

【0254】

(d) ハイブリダイゼーション

細胞溶解物27 μ Lをハイブリダイゼーション溶液(最終濃度：3M GuSCN、50mM EDTA、100 μ g/mLサケ精子DNA、5X Denhardt's溶液、0.25X APE、およびジゴキシゲニン標識検出プローブ5ng)45 μ Lと合わせた。APEは、酢酸-NH₄ 1.5M、一塩基リン酸アンモニウム0.15M、およびEDTA 5mMをpH 6.0に調節したものである。蒸発を防止するためミネラルオイル(50 μ L)を加えた。ハイブリダイゼーションプレートを95℃で10分間インキュベートしてDNAを変性させ、そのあと42℃で一晩インキュベートした。各ウェルをSSC/Tバッファ300 μ L/ウェルで6回洗浄し、そのあと、抗ジゴキシゲニン-HRPコンジュゲート抗体(Boehringer Mannheim 1207733、TE中1:5000)75 μ L/ウェルを加えて室温で30分間インキュベートした。各ウェルを、PBS/0.05% Tween-20を加えてある300 μ L/ウェルで6回洗い、そのあとSuperSignal LBA 基質(Pierce)75 μ L/ウェルを加えた。プレートを室温で30分間インキュベートし、化学発光をWallac Victor読取装置で測定した。

【0255】

(e) 結果

HSV-1に対して以下の結果が得られた。

【 0 2 5 6 】

実施例番号	IC ₅₀ (μ M)
1	1.46
2	0.35
3	3.52
4	3.54
5	2.23

この結果は、本発明の化合物がヘルペスウイルス感染の治療および予防に有用であることを示すものである。

【 手 続 補 正 書 】

【 提 出 日 】 平成16年6月3日 (2004.6.3)

【 手 続 補 正 1 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 特 許 請 求 の 範 囲

【 補 正 対 象 項 目 名 】 全 文

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 特 許 請 求 の 範 囲 】

【 請 求 項 1 】

以下の群から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能する誘導体：

4-[8-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-N-フェニルピリミジン-2-アミン、

N-シクロペンチル-3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ-[1,2-]ピリジン-8-アミン、

4-[8-クロロ-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-N-フェニルピリミジン-2-アミン、

3-(2-アニリノ-4-ピリミジニル)-N-シクロペンチル-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-8-アミン、

4-[8-クロロ-2-(3-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-]ピリジン-3-イル]-N-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-アミン。

【 請 求 項 2 】

請求項1に記載の化合物を含む医薬組成物。

【 請 求 項 3 】

ヘルペスウイルス感染の予防用または治療用医薬の製造で使用されるための、請求項1に記載の化合物を含む医薬組成物。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/30056
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D471/04 A61P31/22		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 00615 A (JANSSENS FRANS EDUARD ;ANDRIES KOENRAAD JOZEF LODENWI (BE); JANSSE) 4 January 2001 (2001-01-04) compounds 91, 101, 178, 184 page 1, line 5 -page 1, line 8; claims ---	1-34
A	WO 01 14375 A (BEATTIE JOHN FRANKLIN ;BREAULT GLORIA ANNE (GB); JEWSBURY PHILLIP) 1 March 2001 (2001-03-01) cited in the application claims; examples --- -/-	1-34
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. '&' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 November 2002		Date of mailing of the international search report 02/12/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo.nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schmid, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 02/30056

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 404 190 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 27 December 1990 (1990-12-27) cited in the application compounds 1-24 to 1-70, 1-81 to 1-122, 1-137 to 1-145 to 1-149, 2-24 to 2-91, 2-106 to 2-109, 2-112 to 2-118, 2-134 to 2-149, 2-152, 2-153, 2-155 to 2-157 to 2-163, 2-168, 2-173 to 2-188, 2-198 -----	1-34

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/30056

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 20-22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International Application No
 PCT/US 02/30056

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0100615	A	04-01-2001	AU 5222200 A	31-01-2001
			BG 106288 A	31-10-2002
			BR 0011997 A	05-03-2002
			CN 1358182 T	10-07-2002
			CZ 20014573 A3	15-05-2002
			WO 0100615 A1	04-01-2001
			EP 1196410 A1	17-04-2002
			NO 20016370 A	27-12-2001
			TR 200103805 T2	21-06-2002
WO 0114375	A	01-03-2001	AU 6583300 A	19-03-2001
			BG 6383 A	30-09-2002
			BR 0013476 A	30-04-2002
			CN 1370163 T	18-09-2002
			CZ 20020617 A3	12-06-2002
			EP 1214318 A1	19-06-2002
			WO 0114375 A1	01-03-2001
			NO 20020832 A	12-04-2002
			SK 2402002 A3	10-09-2002
EP 0404190	A	27-12-1990	AT 129498 T	15-11-1995
			AU 622330 B2	02-04-1992
			AU 5777490 A	17-01-1991
			BR 9002976 A	20-08-1991
			CA 2019651 A1	23-12-1990
			DE 69023171 D1	30-11-1995
			DE 69023171 T2	28-03-1996
			EP 0404190 A1	27-12-1990
			HU 54685 A2	28-03-1991
			JP 3239309 B2	17-12-2001
			JP 4018091 A	22-01-1992
			PL 285756 A1	26-08-1991
			PL 289850 A1	07-10-1991
			US 5498774 A	12-03-1996

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 グドムンドソン, クリスティアン

アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー .
オー . ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ジョーンズ, ブライアン, エー .

アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー .
オー . ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

Fターム(参考) 4C065 AA03 BB05 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ02 KK02 KK04 KK06

LL01 PP14 QQ05

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 MA02 MA05 NA14 ZB33