

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4404896号
(P4404896)

(45) 発行日 平成22年1月27日 (2010. 1. 27)

(24) 登録日 平成21年11月13日 (2009. 11. 13)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 401/06 (2006. 01)	C O 7 D 401/06 C S P
C O 7 D 401/14 (2006. 01)	C O 7 D 401/14
A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/506 (2006. 01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
請求項の数 17 (全 47 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2006-504558 (P2006-504558)	(73) 特許権者	591003013
(86) (22) 出願日	平成16年3月5日 (2004. 3. 5)		エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(65) 公表番号	特表2006-519802 (P2006-519802A)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(43) 公表日	平成18年8月31日 (2006. 8. 31)		E AKTIENGESELLSCHAFT
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/002276		T
(87) 国際公開番号	W02004/080998		スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
(87) 国際公開日	平成16年9月23日 (2004. 9. 23)		グレンツァーヘルストラツセ124
審査請求日	平成17年11月11日 (2005. 11. 11)	(74) 代理人	100078662
(31) 優先権主張番号	03004952. 2		弁理士 津国 肇
(32) 優先日	平成15年3月10日 (2003. 3. 10)	(74) 代理人	100075225
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 篠田 文雄
		(72) 発明者	ビュッテルマン, ベルント
			ドイツ国、79650 ショップハイム、
			アムゼルヴェーク 10
最終頁に続く			

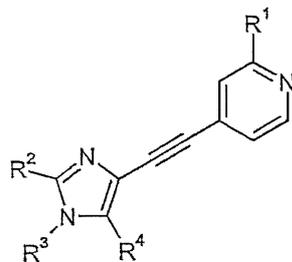
(54) 【発明の名称】 イミダゾール-4-イル-エチニル-ピリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

【化1】



(I)

[式中、

R¹は、C₁ - C₆アルキルであり；

R²は、C₁ - C₆アルキル又はC₃ - C₁₂シクロアルキルであり；

R³は、アリール又はヘテロアリール（ここで、このアリール又はヘテロアリールは、非置換であるか、又はハロゲン、C₁ - C₆アルキル、S - C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルキル - ハロゲン、C₁ - C₆アルコキシ、ハロゲン - C₁ - C₆アルコキシ、C₃ - C₁₂シクロアルキル、C₂ - C₁₁ヘテロシクロアルキル、C₁ - C₆アルキルアミノ、ジ - C₁ - C

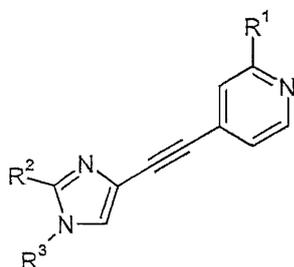
₆アルキルアミノ、C₁ - C₆アルコシアミノ、(C₁ - C₆アルコキシ)C₁ - C₆アルキルアミノ、C₃ - C₁₂シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ及びシアノから選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されている)であり;そして

R⁴は、水素、C(O)H又はCH₂R⁵(ここで、R⁵は、水素、OH、C₁ - C₆アルキル又はC₃ - C₁₂シクロアルキルである)である]で示される化合物。

【請求項2】

式(I*):

【化2】



(I*)

10

[式中、

R¹は、低級アルキルを意味し;

R²は、低級アルキルを意味し;

R³は、アリーール又はヘテロアリーール(ハロゲン、低級アルキル、低級アルキル - ハロゲン又はシアノよりなる群から選択される1個、2個又は3個の置換基により、場合により置換されている)を意味する]で示される化合物、又は薬剤学的に許容しうるその塩。

20

【請求項3】

R¹が、メチルである、請求項1記載の式(I)の化合物。

【請求項4】

R²が、C₁ - C₆アルキルである、請求項1記載の式(I)の化合物。

【請求項5】

R³が、非置換アリーール;又はハロゲン、C₁ - C₆アルキル、S - C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルキル - ハロゲン、C₁ - C₆アルコキシ、ハロゲン - C₁ - C₆アルコキシ、C₃ - C₁₂シクロアルキル、C₂ - C₁₁ヘテロシクロアルキル、C₁ - C₆アルキルアミノ、ジ - C₁ - C₆アルキルアミノ、C₁ - C₆アルコシアミノ、(C₁ - C₆アルコキシ)C₁ - C₆アルキルアミノ、C₃ - C₁₂シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ及びシアノから選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されているアリーールである、請求項1記載の式(I)の化合物。

30

【請求項6】

R³が、非置換ヘテロアリーール;又はハロゲン、C₁ - C₆アルキル、S - C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルキル - ハロゲン、C₁ - C₆アルコキシ、ハロゲン - C₁ - C₆アルコキシ、C₃ - C₁₂シクロアルキル、C₂ - C₁₁ヘテロシクロアルキル、C₁ - C₆アルキルアミノ、ジ - C₁ - C₆アルキルアミノ、C₁ - C₆アルコシアミノ、(C₁ - C₆アルコキシ)C₁ - C₆アルキルアミノ、C₃ - C₁₂シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ及びシアノよりなる群から選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されているヘテロアリーールである、請求項1記載の式(I)の化合物。

40

【請求項7】

R⁴が、水素、C(O)H又はCH₃である、請求項1記載の式(I)の化合物。

【請求項8】

下記:

4 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - 2 - メチル - ピリジン、

4 - [1 - (3,4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - 2 - メチル - ピリジン塩酸塩、

50

- 4 - [1 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - 2 - メチル - ピリジン、 4 - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - 2 - メチル - ピリジン、
 4 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ベンゾニトリル、
 3 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ベンゾニトリル、
 2 - メチル - 4 - [2 - メチル - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン、
 2 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリミジン、
 2 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - 4 - トリフルオロメチル - ピリミジン、
 4 - メトキシ - 2 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリミジン、
 2 - シクロプロピル - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピラジン、
 4 - クロロ - 2 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリミジン、
 2 - シクロプロピル - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリジン、
 2 - メトキシ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリジン、
 ジメチル - { 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アミン、
 1 - メチル - 5 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - 1 H - インドール、
 4 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - 2 - メチル - ピリジン及び
 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 5 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - 3 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒドから選択される化合物。

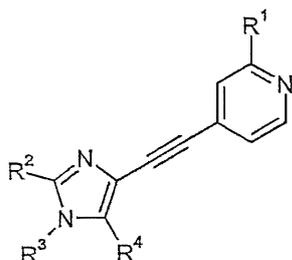
【請求項 9】

治療活性物質として使用するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】

式 (I) :

【化 3】



(I)

[式中、

R¹は、C₁ - C₆アルキルであり；

R²は、C₁ - C₆アルキル又はC₃ - C₁₂シクロアルキルであり；

R³は、非置換アリール；又はハロゲン、C₁ - C₆アルキル、S - C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルキル - ハロゲン、C₁ - C₆アルコキシ、ハロゲン - C₁ - C₆アルコキシ、C

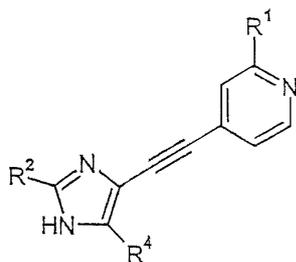
$C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_2 - C_{11}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ジ
 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシアミノ、($C_1 - C_6$ アルコキシ) $C_1 -$
 C_6 アルキルアミノ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ及びシアノから選
 択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されているアリール；非置換ヘテロ
 アリール；又はハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $S - C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル
 - ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロゲン - $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロア
 ルキル、 $C_2 - C_{11}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ジ - $C_1 - C_6$ アル
 キルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシアミノ、($C_1 - C_6$ アルコキシ) $C_1 - C_6$ アルキルアミ
 ノ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ及びシアノよりなる群から選択さ
 れる1個、2個若しくは3個の置換基により置換されているヘテロアリールであり；そし
 て

10

R^4 は、水素、 $C(O)H$ 又は CH_2R^5 (ここで、 R^5 は、水素、 OH 、 $C_1 - C_6$ アルキ
 ル又は $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルである)である]で示される化合物の製造方法であって

(a)式(II)：

【化4】



(II)

20

[式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は、上記と同義である]で示される化合物を、式(III)：



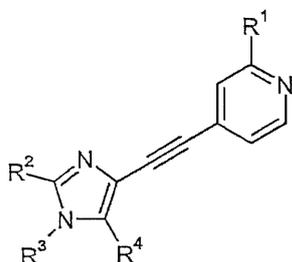
[式中、 R^3 は、上記と同義であり、そしてZは、ハロゲン又は $B(OH)_2$ である]で示
 される化合物と反応させることを特徴とする方法。

【請求項11】

式(I)：

30

【化30】



(I)

40

[式中、

R^1 は、 $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^2 は、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルであり；

R^3 は、非置換アリール；又はハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $S - C_1 - C_6$ アルキル、
 $C_1 - C_6$ アルキル - ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロゲン - $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_2 - C_{11}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ジ
 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシアミノ、($C_1 - C_6$ アルコキシ) $C_1 -$
 C_6 アルキルアミノ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ及びシアノから選
 択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されているアリール；非置換ヘテロ
 アリール；又はハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $S - C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル

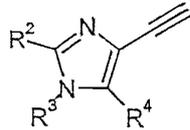
50

- ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロゲン - $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_2 - C_{11}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ジ - $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルコシアミノ、($C_1 - C_6$ アルコキシ) $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ及びシアノよりなる群から選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されているヘテロアリールであり；そして

R^4 は、水素、 $C(O)H$ 又は CH_2R^5 (ここで、 R^5 は、水素、 OH 、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルである)である]で示される化合物の製造方法であって

(b)式(IV)：

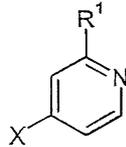
【化5】



(IV)

[式中、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、上記と同義である]で示される化合物を、式(V)：

【化6】



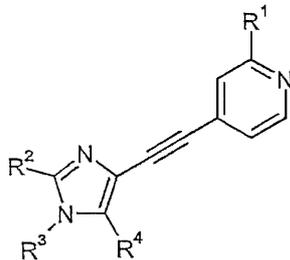
(V)

[式中、 R^1 は、上記と同義であり、そしてXは、ハロゲンである]で示される化合物と反応させることを特徴とする方法。

【請求項12】

式(I)：

【化31】



(I)

[式中、

R^1 は、 $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^2 は、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルであり；

R^3 は、非置換アリール；又はハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $S - C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル - ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロゲン - $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_2 - C_{11}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ジ - $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルコシアミノ、($C_1 - C_6$ アルコキシ) $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ及びシアノから選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されているアリール；非置換ヘテロアリール；又はハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $S - C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル - ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロゲン - $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_2 - C_{11}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ジ - $C_1 - C_6$ アル

10

20

30

40

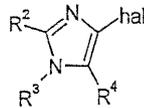
50

キルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシアミノ、($C_1 - C_6$ アルコキシ) $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ及びシアノよりなる群から選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されているヘテロアリールであり；そして

R^4 は、水素、 $C(O)H$ 又は CH_2R^5 （ここで、 R^5 は、水素、 OH 、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルである）である]で示される化合物の製造方法であって

(c)式(VI)：

【化7】

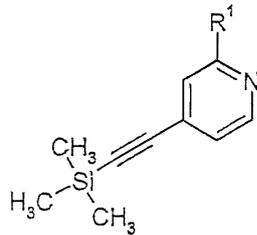


(VI)

10

[式中、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、上記と同義であり、そしてhalは、ハロゲンである]で示される化合物を、式(VII)：

【化8】



(VII)

20

[式中、 R^1 は、上記と同義である]で示される化合物と反応させることを特徴とする方法。

【請求項13】

請求項1～8のいずれか1項記載の化合物及び治療上不活性な担体を含むことを特徴とする、薬剤組成物。

【請求項14】

急性、外傷性及び慢性の神経系の変性過程（アルツハイマー病、老年性認知症、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症及び多発性硬化症を含む）、精神病（統合失調症及び不安を含む）、鬱病、疼痛、並びに薬物依存症の群から選択される、mGluR5受容体介在性疾患の治療及び予防用医薬の製造のための、請求項1～8のいずれか1項記載の化合物の使用。

【請求項15】

不安の治療及び予防用医薬の製造のための、請求項1～8のいずれか1項記載の化合物の使用。

【請求項16】

不安緩解薬である、請求項13記載の薬剤組成物。

【請求項17】

急性、外傷性及び慢性の神経系の変性過程（アルツハイマー病、老年性認知症、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症及び多発性硬化症を含む）、精神病（統合失調症及び不安を含む）、鬱病、疼痛、並びに薬物依存症の群から選択される、mGluR5受容体の活性化が、一因となるか、又は関与している疾患又は症状の治療又は予防用である、請求項13記載の薬剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なイミダゾール誘導体、その製造方法、薬剤としてのその使用及びこれ

50

らを含む薬剤組成物に関する。

【0002】

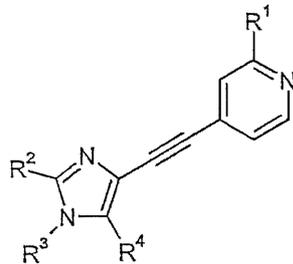
更に具体的には、本発明は、第1の態様において新規な4-[1-アリール及び1-ヘテロアリール-イミダゾール-4-イルエチニル]-2-アルキル-ピリジン誘導体並びに薬剤学的に許容しうるその塩を提供する。

【0003】

更に具体的には、本発明は、式(I)：

【0004】

【化9】



(I)

10

【0005】

[式中、

R¹は、C₁-C₆アルキルであり；

R²は、C₁-C₆アルキル又はC₃-C₁₂シクロアルキルであり；

R³は、アリール又はヘテロアリール(ここで、このアリール又はヘテロアリールは、非置換であるか、又はハロゲン、C₁-C₆アルキル、S-C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキル-ハロゲン、C₁-C₆アルコキシ、ハロゲン-C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₂-C₁₁ヘテロシクロアルキル、C₁-C₆アルキルアミノ、ジ-C₁-C₆アルキルアミノ、C₁-C₆アルコキシアミノ、(C₁-C₆アルコキシ)C₁-C₆アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ及びシアノから選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されている)であり；そして

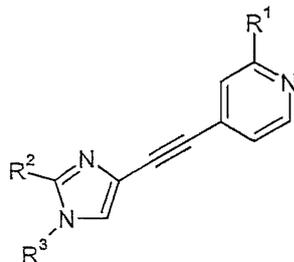
R⁴は、水素、C(O)H又はCH₂R⁵(ここで、R⁵は、水素、OH、C₁-C₆アルキル又はC₃-C₁₂シクロアルキルである)である]で示される化合物を提供する。

【0006】

1つの実施態様において、本発明は、式(I*)：

【0007】

【化10】



(I*)

40

【0008】

[式中、

R¹は、低級アルキルを意味し；

R²は、低級アルキルを意味し；

R³は、アリール又はヘテロアリール(好ましくは、ハロゲン、低級アルキル、低級アルキル-ハロゲン又はシアノよりなる群から選択される1個、2個又は3個の置換基により、場合により置換されている)を意味する]で示される化合物、並びに薬剤学的に許容

50

しうるその塩を提供する。

【0009】

今や驚くべきことに、一般式(I)の化合物が、代謝型グルタミン酸受容体5型アンタゴニストであることが見いだされた。式(I)の化合物は、有用な治療特性を有することにより卓越している。これらは、mGluR5受容体介在性疾患の治療又は予防において使用することができる。

【0010】

中枢神経系(CNS)において、刺激の伝達は、ニューロンにより送り出される神経伝達物質と神経受容体との相互作用によって生じる。

【0011】

グルタミン酸は、脳内の主要な興奮性神経伝達物質であり、そして種々の中枢神経系(CNS)機能において独自の役割を果たす。グルタミン酸依存性刺激受容体は、2つの主要な群に分割される。第1の主要な群、即ち、イオンチャネル型受容体は、リガンド制御イオンチャネルを形成する。代謝型グルタミン酸受容体(mGluR)は、第2の主要な群に属し、更にGタンパク質共役受容体のファミリーに属している。

【0012】

目下、これらのmGluRには8種の異なるメンバーが知られており、その幾つかにはサブタイプさえある。これらの配列相同性、シグナルトランスダクション機序及びアゴニスト選択性により、これら8種の受容体は、3つのサブグループに細分することができる

【0013】

mGluR1及びmGluR5は、グループIに属し、mGluR2及びmGluR3は、グループIIに属し、そしてmGluR4、mGluR6、mGluR7及びmGluR8は、グループIIIに属する。

【0014】

第1群に属する代謝型グルタミン酸受容体のリガンドは、精神病、てんかん、統合失調症、アルツハイマー病、認識障害及び記憶欠乏のような急性及び/又は慢性神経障害、並びに慢性及び急性疼痛の治療又は予防に使用することができる。

【0015】

これに関して他の治療可能な適応症は、バイパス手術又は移植に起因する脳機能の制限、脳への血液供給減少、脊髄損傷、頭部損傷、妊娠に起因する低酸素、心停止及び低血糖である。更なる治療可能な適応症は、虚血、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、AIDSに起因する認知症、目の外傷、網膜症、特発性パーキンソン病又は医薬に起因するパーキンソン病、並びに例えば、筋痙攣、痙攣、片頭痛、尿失禁、薬物乱用/依存症(ニコチン中毒、アヘン中毒、及びアルコール中毒など)、不安、嘔吐、ジスキネジア及び鬱病のような、グルタミン酸欠乏作用に至る症状である。

【0016】

mGluR5が完全に又は部分的に介在する疾患は、例えば、急性、外傷性及び慢性の神経系の変性過程(アルツハイマー病、老年性認知症、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症及び多発性硬化症など);統合失調症及び不安のような精神病;鬱病;疼痛;並びに薬物依存症である[Expert Opin. Ther. Patents 12:12 (2002)]

【0017】

選択的mGluR5アンタゴニストは、不安及び疼痛の治療に特に有用である。

【0018】

本発明の目的は、式(I)の化合物及びその薬剤学的に許容しうる塩、薬剤活性物質としての上記化合物並びにその製造法である。本発明の更に別の目的は、本発明の化合物に基づく医薬及びその製造法、並びにそれぞれ、mGluR5受容体介在性疾患の制御又は予防における、及び対応する医薬の製造のための本化合物の使用である。

【0019】

10

20

30

40

50

本発明の説明中に使用される一般用語の以下の定義は、問題の用語が単独で出現するか、組合せとして出現するかに関わらず適用される。本発明の説明中に使用される「低級アルキル」という用語は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチルなどのような、1~6個の炭素原子、好ましくは1~4個の炭素原子を持つ直鎖又は分岐の飽和炭化水素基を意味する。本発明の説明中に使用される「シクロアルキル」という用語は、3~12個の炭素原子を持つ環状飽和炭化水素基を意味する。シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル及びシクロペンチルを含む。

【0020】

$C_1 - C_6$ アルコキシの例は、メトキシ、メトキシエチル及びメトキシエトキシを含む。ハロゲンメトキシの例は、トリフルオロメトキシを含む。

10

【0021】

$C_2 - C_{11}$ ヘテロシクロアルキルの例は、ピロリジニル、モルホリニル及びチオモルホリニルを含む。

【0022】

$C_1 - C_6$ アルキルアミノの例は、メチルアミノ及びエチルアミノを含む。ジ- $C_1 - C_6$ アルキルアミノの例は、ジメチルアミノを含む。 $C_1 - C_6$ アルコキシアミノの例は、メトキシエチルアミノを含む。($C_1 - C_6$ アルコキシ) $C_1 - C_6$ アルキルアミノの例は、(メトキシエチル)メチルアミノを含む。メトキシシクロアルキルアミノの例は、シクロプロピルアミノを含む。

【0023】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を意味する。

20

【0024】

「アリアル」は、単一の環、又は少なくとも1つの環が本質的に芳香性である1つ以上の縮合環よりなる、芳香族炭素環基を表す。アリアルスの例は、フェニルを含む。置換アリアルスの例は、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、クロロフルオロフェニル、シアノフェニル、メチルフェニル、メトキシフェニル、フルオロメチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル及びトリフルオロメトキシフェニルを含む。

【0025】

「ヘテロアリアル」という用語は、窒素、酸素又は硫黄から選択される1個以上のヘテロ原子を含む、芳香族5員若しくは6員環又は1つ以上の縮合環を意味する。このようなヘテロアリアル基の例は、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル及びインドリルであり、例えば、ピリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピラジン-2-イル及びピリミジン-2-イルである。置換ヘテロアリアルスの例は、メチルピリミジニル、ジメチルピリミジニル、トリフルオロメチルピリミジニル、メトキシピリミジニル、メトキシエトキシピリミジニル、エチルピリミジニル、フルオロピリミジニル、クロロピリミジニル、プロモピリミジニル、メチルスルファニルピリミジニル、シクロプロピルピリミジニル、メチルピラジニル、シクロプロピルピラジニル、クロロピラジニル、メトキシピラジニル、メトキシエトキシピラジニル、メチルアミノピラジニル、ジメチルアミノピラジニル、シクロプロピルアミノピラジニル、モルホリニルピラジニル、フルオロピリジニル、クロロピリジニル、プロモピリジニル、ヨードピリジニル、メチルピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、トリフルオロメチルメチルピリジニル、シクロプロピルピリジニル、ブチルピリジニル、メトキシピリジニル、ジメチルアミノピリジニル、メチルアミノピリジニル、エチルアミノピリジニル、ピロリジニルピリジニル、モルホリニルピリジニル、チオモルホリニルピリジニル、(メトキシエチル)メチルアミノピリジニル、メトキシエチルアミノピリジニル、ベンジルアミノピリジニル及びメチル-1H-インドリルを含む。

30

40

【0026】

「薬剤学的に許容しうる塩」という用語は、無機又は有機酸から誘導される任意の塩を意味する。

50

【 0 0 2 7 】

ある化合物の「薬剤学的に許容しうる塩」は、一般に安全で非毒性であり、生物学的にも他の意味でも有害でなく、かつ親化合物の目的の薬理学的活性を有する、薬剤学的に許容しうる塩を意味する。これらの塩は、無機又は有機酸から誘導される。可能であれば、式 (I) の化合物は、薬剤学的に許容しうる塩に変換することができる。

【 0 0 2 8 】

当然のことながら、薬剤学的に許容しうる塩への言及は、同酸付加塩の溶媒付加形 (溶媒和物) 又は結晶形 (多形) を含む。

【 0 0 2 9 】

薬剤学的に許容しうる酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような無機酸と形成された酸付加塩；又は酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシナフトエ酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、プロピオン酸、サリチル酸、コハク酸、ジベンゾイル - L - 酒石酸、酒石酸、p - トルエン - スルホン酸、トリメチル酢酸、トリフルオロ酢酸などのような有機酸と形成された酸付加塩を含む。

10

【 0 0 3 0 】

式 (I') の好ましい化合物は、 R^1 及び R^2 が両方ともメチルであるものである。

【 0 0 3 1 】

特に好ましいのは、 R^3 が置換フェニルであり、そしてその置換基が、フルオロ、クロロ、シアノ又は CF_3 である、この群からの化合物である。

20

【 0 0 3 2 】

以下は、その置換がフルオロ又はクロロである、化合物の例である：

4 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - 2 - メチル - ピリジン、

4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - 2 - メチル - ピリジン、 HCl 、

4 - [1 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - 2 - メチル - ピリジン、又は

4 - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - 2 - メチル - ピリジン。

30

【 0 0 3 3 】

その置換基がシアノである、化合物の例は、以下のとおりである：

4 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ベンゾニトリル、又は

3 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ベンゾニトリル。

【 0 0 3 4 】

以下は、その置換基が CF_3 である、化合物の例である：

2 - メチル - 4 - [2 - メチル - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン。

40

【 0 0 3 5 】

特に好ましいのは更に、 R^1 及び R^2 が両方ともメチルであり、そして R^3 がピリミジニルである化合物、例えば、以下の化合物である：

2 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリミジン。

【 0 0 3 6 】

1 つの実施態様において本発明は、 R^1 がメチルであり、そして R^2 、 R^3 及び R^4 が、独立に上記又は下記と同義である、式 (I) の化合物を提供する。

50

【 0 0 3 7 】

1つの実施態様において本発明は、 R^2 が $C_1 - C_6$ アルキルである、式(I)の化合物を提供する。別の実施態様において本発明は、 R^2 が、メチル又はイソプロピルである、式(I)の化合物を提供する。別の実施態様において本発明は、 R^2 がシクロプロピルである、式(I)の化合物を提供する。上の全ての実施態様において、 R^1 、 R^3 及び R^4 は、独立に上記又は下記と同義である。

【 0 0 3 8 】

1つの実施態様において本発明は、 R^3 が、非置換アリールであるか、又はハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $S - C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル - ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロゲン - $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_2 - C_{11}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ジ - $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ - アミノ、($C_1 - C_6$ アルコキシ) $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ及びシアノから選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されているアリールである、式(I)の化合物を提供する。別の実施態様において本発明は、 R^3 が、フェニルであるか、又はハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $S - C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル - ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロゲン - $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_2 - C_{11}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ジ - $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ - アミノ、($C_1 - C_6$ アルコキシ) $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ及びシアノから選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されているフェニルである、式(I)の化合物を提供する。別の実施態様において本発明は、 R^3 が、フェニルであるか、又はハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル - ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロゲン - $C_1 - C_6$ アルコキシ及びシアノから選択される1個若しくは2個の置換基により置換されているフェニルである、式(I)の化合物を提供する。別の実施態様において本発明は、 R^3 が、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル - ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロゲン - $C_1 - C_6$ アルコキシ及びシアノから選択される1個又は2個の置換基により置換されているフェニルである、式(I)の化合物を提供する。別の実施態様において本発明は、 R^3 が、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ及びシアノから選択される1個又は2個の置換基により置換されているフェニルである、式(I)の化合物を提供する。別の実施態様において本発明は、 R^3 が、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、シアノフェニル、トリフルオロメチルフェニル、フルオロ - メチルフェニル、クロロ - フルオロ - フェニル、メチルフェニル、メトキシフェニル又はトリフルオロメトキシフェニルである、式(I)の化合物を提供する。上の全ての実施態様において、 R^1 、 R^2 及び R^4 は、独立に上記又は下記と同義である。

【 0 0 3 9 】

1つの実施態様において本発明は、 R^3 が、非置換ヘテロアリールであるか、又はハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $S - C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル - ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロゲン - $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_2 - C_{11}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ジ - $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシアミノ、($C_1 - C_6$ アルコキシ) $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ及びシアノよりなる群から選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されているヘテロアリールである、式(I)の化合物を提供する。別の実施態様において本発明は、 R^3 が、非置換ピリジニル、非置換ピラジニル又は非置換ピリジニルである、式(I)の化合物を提供する。別の実施態様において本発明は、 R^3 が、ピリジニル、ピラジニル、ピリジニル及びインドリルから選択されるヘテロアリール(ここで、このヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $S - C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル - ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_2 - C_{11}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ジ - $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシアミノ、($C_1 - C_6$ アルコキシ) $C_1 - C_6$ アルキルアミ

10

20

30

40

50

ノ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルアミノ及びベンジルアミノから選択される1個又は2個の置換基により置換されている)である、式(I)の化合物を提供する。別の実施態様において本発明は、 R^3 が、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $S - C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル - ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及び $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルから選択される1個若しくは2個の置換基により置換されているピリミジニル;又はハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_2 - C_{11}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ジ - $C_1 - C_6$ アルキルアミノ及び $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルアミノから選択される1個の置換基により置換されているピラジニル;又はハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル - ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_2 - C_{11}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ジ - $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシアミノ、($C_1 - C_6$ アルコキシ) $C_1 - C_6$ アルキルアミノ及びベンジルアミノから選択される1個若しくは2個の置換基により置換されているピリジニル;又はメチル - 1H - インドリルである、式(I)の化合物を提供する。別の実施態様において本発明は、 R^3 が、メチルピリミジニル、エチルピリミジニル、ジメチルピリミジニル、トリフルオロメチルピリミジニル、メトキシピリミジニル、メトキシエトキシピリミジニル、フルオロピリミジニル、クロロピリミジニル、プロモピリミジニル、メチルスルファニルピリミジニル、シクロプロピルピリミジニル、メチルピラジニル、シクロプロピルピラジニル、メトキシピラジニル、クロロピラジニル、メチルアミノピラジニル、ジメチルアミノピラジニル、シクロプロピルピラジニル、メチルピリジニル、ブチルピリジニル、フルオロピリジニル、クロロピリジニル、プロモピリジニル、ヨードピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、(トリフルオロメチル)メチルピリジニル、シクロプロピルピリジニル、メトキシピリジニル、メトキシエトキシピラジニル、メチルアミノピリジニル、エチルアミノピリジニル、ジメチルアミノピリジニル、ピロリジニルピリジニル、モルホリニルピリジニル、チオモルホリニルピリジニル、(メトキシエチル)メチルアミノピリジニル、メトキシエチルアミノピリジニル、ベンジルアミノピリジニル又はメチル - 1H - インドリルである、式(I)の化合物を提供する。上の全ての実施態様において、 R^1 、 R^2 及び R^4 は、独立に上記又は下記と同義である。

【0040】

1つの実施態様において本発明は、 R^4 が、水素、 $C(O)H$ 又は CH_3 である、式(I)の化合物を提供する。別の実施態様において本発明は、 R^4 が水素である、式(I)の化合物を提供する。上の全ての実施態様において、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、独立に上記又は下記と同義である。

【0041】

1つの実施態様において本発明は、

R^1 が、メチルであり;

R^2 が、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルであり;

R^3 が、アリール又はヘテロアリール(ここで、このアリール又はヘテロアリールは、非置換であるか、又はハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $S - C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル - ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロゲン - $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_2 - C_{11}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ジ - $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシアミノ、($C_1 - C_6$ アルコキシ) $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ及びシアノから選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されている)であり;そして

R^4 が、水素、 $C(O)H$ 又は CH_2R^5 (ここで、 R^5 は、水素、 OH 、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルである)である、式(I)の化合物を提供する。

【0042】

別の実施態様において本発明は、

R^1 が、メチルであり;

R^2 が、メチル、イソプロピル又はシクロプロピルであり;

R³が、アリーール又はヘテロアリーール(ここで、このアリーール又はヘテロアリーールは、非置換であるか、又はハロゲン、C₁-C₆アルキル、S-C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキル-ハロゲン、C₁-C₆アルコキシ、ハロゲン-C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₂-C₁₁ヘテロシクロアルキル、C₁-C₆アルキルアミノ、ジ-C₁-C₆アルキルアミノ、C₁-C₆アルコキシアミノ、(C₁-C₆アルコキシ)C₁-C₆アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ及びシアノから選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されている)であり；そして

R⁴が、水素、C(O)H又はCH₂R⁵(ここで、R⁵は、水素、OH、C₁-C₆アルキル又はC₃-C₁₂シクロアルキルである)である、
式(I)の化合物を提供する。

10

【0043】

更に別の実施態様において本発明は、

R¹が、メチルであり；

R²が、メチル、イソプロピル又はシクロプロピルであり；

R³が、アリーール又はヘテロアリーール(ここで、このアリーール又はヘテロアリーールは、非置換であるか、又はハロゲン、C₁-C₆アルキル、S-C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキル-ハロゲン、C₁-C₆アルコキシ、ハロゲン-C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₂-C₁₁ヘテロシクロアルキル、C₁-C₆アルキルアミノ、ジ-C₁-C₆アルキルアミノ、C₁-C₆アルコキシアミノ、(C₁-C₆アルコキシ)C₁-C₆アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ及びシアノから選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されている)であり；そして

20

R⁴が、水素、C(O)H又はメチルである、
式(I)の化合物を提供する。

【0044】

更に別の実施態様において本発明は、

R¹が、メチルであり；

R²が、メチル、イソプロピル又はシクロプロピルであり；

R³が、アリーール又はヘテロアリーール(ここで、このアリーール又はヘテロアリーールは、非置換であるか、又はハロゲン、C₁-C₆アルキル、S-C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキル-ハロゲン、C₁-C₆アルコキシ、ハロゲン-C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₂-C₁₁ヘテロシクロアルキル、C₁-C₆アルキルアミノ、ジ-C₁-C₆アルキルアミノ、C₁-C₆アルコキシアミノ、(C₁-C₆アルコキシ)C₁-C₆アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ及びシアノから選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されている)であり；そして

30

R⁴が、水素である、
式(I)の化合物を提供する。

【0045】

更に別の実施態様において本発明は、

R¹及びR²が、メチルであり；

R³が、アリーール又はヘテロアリーール(ここで、このアリーール又はヘテロアリーールは、非置換であるか、又はハロゲン、C₁-C₆アルキル、S-C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキル-ハロゲン、C₁-C₆アルコキシ、ハロゲン-C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₂-C₁₁ヘテロシクロアルキル、C₁-C₆アルキルアミノ、ジ-C₁-C₆アルキルアミノ、C₁-C₆アルコキシアミノ、(C₁-C₆アルコキシ)C₁-C₆アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ及びシアノから選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されている)であり；そして

40

R⁴が、水素である、
式(I)の化合物を提供する。

【0046】

更に別の実施態様において本発明は、

50

R^1 及び R^2 が、メチルであり；

R^3 が、非置換アリールであるか、又はハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $S - C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル - ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロゲン - $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_2 - C_{11}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ジ - $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルコシミアミノ、($C_1 - C_6$ アルコキシ) $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ及びシアノから選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されているアリールであり；そして

R^4 が、水素である、

式(I)の化合物を提供する。

10

【0047】

更に別の実施態様において本発明は、

R^1 及び R^2 が、メチルであり；

R^3 が、フェニルであるか、又はハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $S - C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル - ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロゲン - $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_2 - C_{11}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ジ - $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルコシミアミノ、($C_1 - C_6$ アルコキシ) $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ及びシアノから選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されているフェニルであり；そして

R^4 が、水素である、

式(I)の化合物を提供する。

20

【0048】

更に別の実施態様において本発明は、

R^1 及び R^2 が、メチルであり；

R^3 が、フェニルであるか、又はハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル - ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロゲン - $C_1 - C_6$ アルコキシ及びシアノから選択される1個若しくは2個の置換基により置換されているフェニルであり；そして

R^4 が、水素である、

式(I)の化合物を提供する。

30

【0049】

更に別の実施態様において本発明は、

R^1 及び R^2 が、メチルであり；

R^3 が、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ及びシアノから選択される1個又は2個の置換基により置換されているフェニルであり；そして

R^4 が、水素である、

式(I)の化合物を提供する。

【0050】

更に別の実施態様において本発明は、

R^1 及び R^2 が、メチルであり；

R^3 が、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、シアノフェニル、トリフルオロメチルフェニル、フルオロ - メチルフェニル、クロロ - フルオロフェニル、メチルフェニル、メトキシフェニル又はトリフルオロメトキシフェニルであり；そして

R^4 が、水素である、

式(I)の化合物を提供する。

40

【0051】

更に別の実施態様において本発明は、

R^1 及び R^2 が、メチルであり；

50

R³が、非置換ヘテロアリーールであるか、又はハロゲン、C₁-C₆アルキル、S-C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキル-ハロゲン、C₁-C₆アルコキシ、ハロゲン-C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₂-C₁₁ヘテロシクロアルキル、C₁-C₆アルキルアミノ、ジ-C₁-C₆アルキルアミノ、C₁-C₆アルコキシアミノ、(C₁-C₆アルコキシ)C₁-C₆アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ及びシアノよりなる群から選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されているヘテロアリーールであり；そして

R⁴が、水素である、
式(I)の化合物を提供する。

【0052】

更に別の実施態様において本発明は、

R¹及びR²が、メチルであり；

R³が、非置換ピリミジニル、非置換ピラジニル又は非置換ピリジニルであり；そして
R⁴が、水素である、

式(I)の化合物を提供する。

【0053】

更に別の実施態様において本発明は、

R¹及びR²が、メチルであり；

R³が、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジニル及びインドリルから選択されるヘテロアリーール(ここで、このヘテロアリーールは、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、S-C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキル-ハロゲン、C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₂-C₁₁ヘテロシクロアルキル、C₁-C₆アルキルアミノ、ジ-C₁-C₆アルキルアミノ、C₁-C₆アルコキシアミノ、(C₁-C₆アルコキシ)C₁-C₆アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキルアミノ及びベンジルアミノから選択される1個又は2個の置換基により置換されている)であり；そして

R⁴が、水素である、

式(I)の化合物を提供する。

【0054】

更に別の実施態様において本発明は、

R¹及びR²が、メチルであり；

R³が、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、S-C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキル-ハロゲン、C₁-C₆アルコキシ及びC₃-C₁₂シクロアルキルから選択される1個若しくは2個の置換基により置換されているピリミジニル；又はハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₂-C₁₁ヘテロシクロアルキル、C₁-C₆アルキルアミノ、ジ-C₁-C₆アルキルアミノ及びC₃-C₁₂シクロアルキルアミノから選択される1個の置換基により置換されているピラジニル；又はハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキル-ハロゲン、C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₂-C₁₁ヘテロシクロアルキル、C₁-C₆アルキルアミノ、ジ-C₁-C₆アルキルアミノ、C₁-C₆アルコキシアミノ、(C₁-C₆アルコキシ)C₁-C₆アルキルアミノ及びベンジルアミノから選択される1個若しくは2個の置換基により置換されているピリジニル；又はメチル-1H-インドリルであり；そして

R⁴が、水素である、

式(I)の化合物を提供する。

【0055】

更に別の実施態様において本発明は、

R¹及びR²が、メチルであり；

R³が、メチルピリミジニル、エチルピリミジニル、ジメチルピリミジニル、トリフルオロメチルピリミジニル、メトキシピリミジニル、メトキシエトキシピリミジニル、フルオロピリミジニル、クロロピリミジニル、プロモピリミジニル、メチルスルファニルピリミジニル、シクロプロピルピリミジニル、メチルピラジニル、シクロプロピルピラジニル

10

20

30

40

50

、メトキシピラジニル、クロロピラジニル、メチルアミノピラジニル、ジメチルアミノピラジニル、シクロプロピルピラジニル、メチルピリジニル、ブチルピリジニル、フルオロピリジニル、クロロピリジニル、ブromoピリジニル、ヨードピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、(トリフルオロメチル)メチルピリジニル、シクロプロピルピリジニル、メトキシピリジニル、メトキシエトキシピラジニル、メチルアミノピリジニル、エチルアミノピリジニル、ジメチルアミノピリジニル、ピロリジニルピリジニル、モルホリニルピリジニル、チオモルホリニルピリジニル、(メトキシエチル)メチルアミノピリジニル、メトキシエチルアミノピリジニル、ベンジルアミノピリジニル又はメチル-1H-インドリルであり；そして

R⁴が、水素である、

式(I)の化合物を提供する。

【0056】

式(I)の化合物の例は、以下を含む：

4-[1-(4-フルオロ-フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン、

4-[1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン塩酸塩、

4-[1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン、

4-[1-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン、

4-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ベンゾニトリル、

3-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ベンゾニトリル、

2-メチル-4-[2-メチル-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-ピリジン、

2-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリミジン、

4-[1-(4-クロロ-フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン、

4-[2-シクロプロピル-1-(4-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン、

4-[1-(3-フルオロ-フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン、4-[1-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン、

4-[1-(3-フルオロ-4-メチル-フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン、

4-[1-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン、

2-メチル-4-(2-メチル-1-p-トリル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル)-ピリジン、

4-[1-(4-メトキシ-フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン、

2-メチル-4-[2-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-ピリジン、

4,6-ジメチル-2-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリミジン、

4-メチル-2-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリミジン、

10

20

30

40

50

4 - { 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピラジン - 2 - イル } - モルホリン、
 4 - { 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - チオモルホリン、
 (2 - メトキシ - エチル) - メチル - { 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アミン、
 (2 - メトキシ - エチル) - { 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アミン、
 4 - シクロプロピル - 2 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリジン、
 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリジン、
 4 - フルオロ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリミジン、
 5 - プロモ - 2 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリミジン、
 5 - メチル - 2 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリミジン、
 2 - シクロプロピル - 4 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリミジン、
 4 - シクロプロピル - 2 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリミジン、
 2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピラジン、
 2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリジン、
 2 - メチル - 4 - [2 - メチル - 1 - (3 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン、
 1 - メチル - 5 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - 1 H - インドール、
 ベンジル - { 5 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリジン - 3 - イル } - アミン、
 4 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - 2 - メチル - ピリジン及び 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 5 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - 3 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド。

【 0 0 5 7 】

1 つの実施態様において本発明は、以下：

4 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - 2 - メチル - ピリジン、
 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - 2 - メチル - ピリジン塩酸塩、
 4 - [1 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - 2 - メチル - ピリジン、
 4 - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - 2 - メチル - ピリジン、
 4 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ベンゾニトリル、
 3 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ベンゾニトリル、

10

20

30

40

50

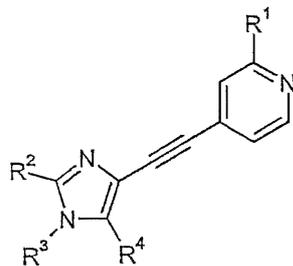
2 - メチル - 4 - [2 - メチル - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン、 2 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリミジン、
 2 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - 4 - トリフルオロメチル - ピリミジン、
 4 - メトキシ - 2 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリミジン、
 2 - シクロプロピル - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピラジン、
 4 - クロロ - 2 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリミジン、
 2 - シクロプロピル - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリジン、
 2 - メトキシ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリジン、
 ジメチル - { 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アミン、
 1 - メチル - 5 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - 1 H - インドール、
 4 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - 2 - メチル - ピリジン及び
 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 5 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - 3 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒドから選択される式 (I) の化合物を提供する。

【 0 0 5 8 】

本発明はまた、式 (I) :

【 0 0 5 9 】

【 化 1 1 】



(I)

【 0 0 6 0 】

[式中、

R¹は、C₁ - C₆アルキルであり；

R²は、C₁ - C₆アルキル又はC₃ - C₁₂シクロアルキルであり；

R³は、非置換アリール；又はハロゲン、C₁ - C₆アルキル、S - C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルキル - ハロゲン、C₁ - C₆アルコキシ、ハロゲン - C₁ - C₆アルコキシ、C₃ - C₁₂シクロアルキル、C₂ - C₁₁ヘテロシクロアルキル、C₁ - C₆アルキルアミノ、ジ - C₁ - C₆アルキルアミノ、C₁ - C₆アルコシアミノ、(C₁ - C₆アルコキシ) C₁ - C₆アルキルアミノ、C₃ - C₁₂シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ及びシアノから選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されているアリール；非置換ヘテロアリール；又はハロゲン、C₁ - C₆アルキル、S - C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルキル - ハロゲン、C₁ - C₆アルコキシ、ハロゲン - C₁ - C₆アルコキシ、C₃ - C₁₂シクロアルキル、C₂ - C₁₁ヘテロシクロアルキル、C₁ - C₆アルキルアミノ、ジ - C₁ - C₆アル

30

40

50

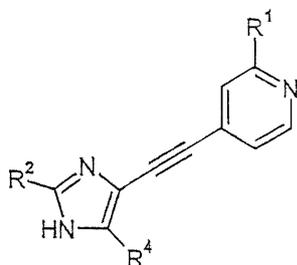
キルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシアミノ、 $(C_1 - C_6$ アルコキシ) $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ及びシアノよりなる群から選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されているヘテロアリールであり；そして

R^4 は、水素、 $C(O)H$ 又は CH_2R^5 （ここで、 R^5 は、水素、 OH 、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルである）である]で示される化合物の製造方法であって、

(a)式(II)：

【0061】

【化12】



(II)

10

【0062】

[式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は、上記と同義である]で示される化合物を、式(III)：

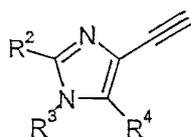


[式中、 R^3 は、上記と同義であり、そしてZは、ハロゲン又は $B(OH)_2$ である]で示される化合物と反応させること；又は

(b)式(IV)：

【0063】

【化13】



(IV)

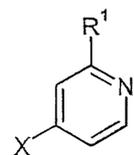
30

【0064】

[式中、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、上記と同義である]で示される化合物を、式(V)：

【0065】

【化14】



(V)

40

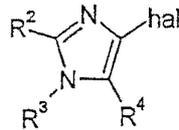
【0066】

[式中、 R^1 は、上記と同義であり、そしてXは、ハロゲンである]で示される化合物と反応させること；又は

(c)式(VI)：

【0067】

【化15】



(VI)

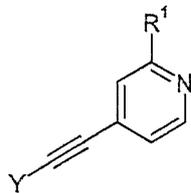
【0068】

[式中、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、上記と同義であり、そしてhalは、ハロゲンである]で示される化合物を、式(VII)：

【0069】

10

【化16】



(VII)

【0070】

[式中、 R^1 は、上記と同義であり、そしてYは、トリメチルシリル又は水素である]で示される化合物と反応させることを特徴とする方法を提供する。

20

【0071】

(a)に記載される反応は、標準法により、例えば、芳香族ボロン酸及び銅触媒をジクロロメタン又はテトラヒドロフランのような溶媒中で使用する、式(II)の化合物のアリール化により[例えば、Colmannら、Org. Lett. 2:1233 (2000)を参照のこと]、あるいは式(II)の化合物及びZがハロゲンである式(III)の化合物を、炭酸カリウム又は炭酸セシウムのような塩基と一緒に、ジメチルホルムアミドのような溶媒中で又はブーフヴァルト(Buchwald)条件によるPd触媒で[例えば、実施例8; Buchwaldら、Tetrahedron Lett. 40:2657 (1999)を参照のこと]加熱することにより、実施することができる。(b)に記載される反応は、式(IV)の化合物及び式(V)の化合物の、例えば、CuI、 $(Ph_3P)_2PdCl_2$ 、 Et_3N の存在下でのテトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミドのような溶媒中での園頭(Sonogashira)カップリングにより実施することができる[Sonogashiraら、Synthesis 777 (1977)]。1つの実施態様において、式(V)の化合物中のXの意味は、臭素又はヨウ素である。上の(c)に記載される反応は、例えば、CuI、 $(Ph_3P)_2PdCl_2$ 、 Et_3N 、 $n-Bu_4F$ の存在下で、テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミドのような溶媒中で実施することができる。

30

【0072】

塩の形は、当業者には既知の標準法により製造される。

【0073】

式(II)、(IV)、(VI)及び(VII)の化合物は、新規であり、また本発明の1つの実施態様である。

40

【0074】

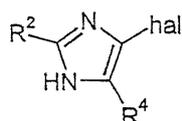
式(III)及び(V)の化合物は、市販されているか、又はこれらの調製法は当業者には既知である。

【0075】

式(II)の化合物は、式(VIII)：

【0076】

【化17】



(VIII)

【0077】

[式中、 R^2 及び R^4 は、上記と同義であり、そしてhalは、ハロゲンである]で示される化合物を、上記の式(VII)の化合物と反応させることにより調製することができる。

10

【0078】

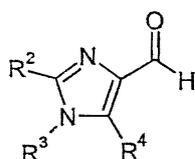
式(VIII)の化合物は、例えば、CliffとPyne [Synthesis 681-682 (1994)]に記載されるように調製することができる。

【0079】

式(IV)の化合物は、式(IX)：

【0080】

【化18】



(IX)

20

【0081】

[式中、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、上記と同義である]で示される化合物を、(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホン酸ジメチルと、Ohira [Synth. Comm. 19:561-564 (1989)]に記載されるように反応させることにより調製することができる。

【0082】

式(VI)の化合物は、上記の式(VIII)の化合物を、式(X)：



30

[式中、 R^3 は、上記と同義である]で示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。

【0083】

この反応は、芳香族ボロン酸(式(X)の化合物)及び銅触媒を、酸素雰囲気下、ジクロロメタン又はテトラヒドロフランのような溶媒中で用いる、式(VIII)の化合物のアリール化により行うことができる[例えば、Colmannら、Org. Lett. 2:1233 (2000)を参照のこと]。

【0084】

式(VII)の化合物は、上記の式(V)の化合物を式(XI)：

【0085】

【化19】



(XI)

【0086】

で示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。

【0087】

この反応は、例えば、CuI、 $(Ph_3P)_2PdCl_2$ 、 Et_3N の存在下でのテトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミドのような溶媒中での菌頭カップリングにより行うことができる[Sonogashiraら、Synthesis 777 (1977)]。

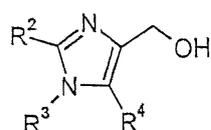
50

【 0 0 8 8 】

式 (IX) の化合物は、式 (XII) :

【 0 0 8 9 】

【 化 2 0 】



(XII)

【 0 0 9 0 】

で示される化合物を当業者には既知の方法により酸化することによって調製することができる。

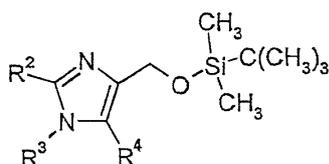
10

【 0 0 9 1 】

式 (XII) の化合物は、式 (XIII) :

【 0 0 9 2 】

【 化 2 1 】



(XIII)

20

【 0 0 9 3 】

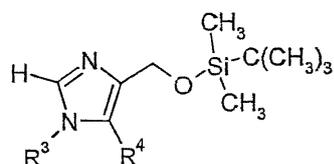
で示される化合物を当業者には既知の方法により脱保護することによって調製することができる。

【 0 0 9 4 】

式 (XIII) の化合物は、式 (XIV) :

【 0 0 9 5 】

【 化 2 2 】



(XIV)

30

【 0 0 9 6 】

で示される化合物を、式 (XVa) :

【 0 0 9 7 】

【 化 2 3 】

R²-hal

(XVa)

40

【 0 0 9 8 】

で示されるアルキル化剤で当業者には既知の方法によりアルキル化することによって調製することができる。

【 0 0 9 9 】

式 (XVa) の出発化合物は、市販されている。

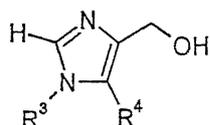
【 0 1 0 0 】

式 (XIV) の化合物は、式 (XV) :

【 0 1 0 1 】

50

【化24】



(XV)

【0102】

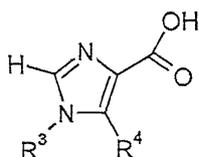
で示される化合物を、塩化tert-ブチルジメチルシリルで当業者には既知の方法により処理することによって調製することができる。

【0103】

式(XV)の化合物は、式(XVI)：

【0104】

【化25】



(XVI)

【0105】

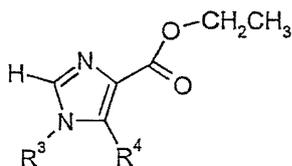
で示される化合物を、還元剤で当業者には既知の方法により処理することによって調製することができる。

【0106】

式(XVI)の化合物は、式(XVII)：

【0107】

【化26】



(XVII)

【0108】

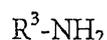
で示される化合物を、当業者には既知の方法により加水分解することによって調製することができる。

【0109】

式(XVII)の化合物は、式(XVIII)：

【0110】

【化27】



(XVIII)

【0111】

で示される化合物を、例えば、オルトギ酸トリエチル、ニトロ酢酸エチル、氷酢酸及び鉄粉で当業者には既知の方法により処理することによって調製することができる。

【0112】

式(XVIII)の化合物は、市販されている。

【0113】

一般式(I*)の化合物及びその薬剤学的に許容しうる塩は、2つの一般法により製造することができる、そしてこの製造法は、R¹がメチルであり、そしてR²がメチルである化

10

20

30

40

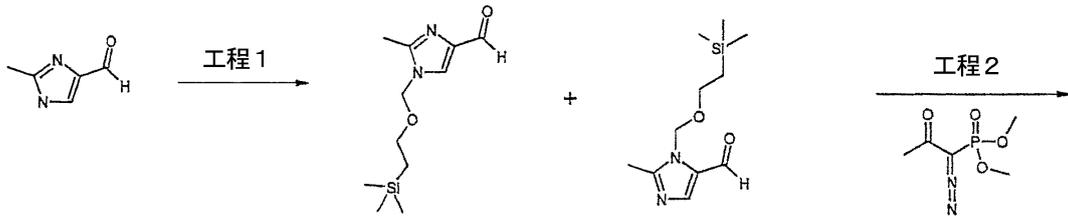
50

合物について以下に略述されるが、この製造法は、式(I*)の全ての化合物に当てはめられる。

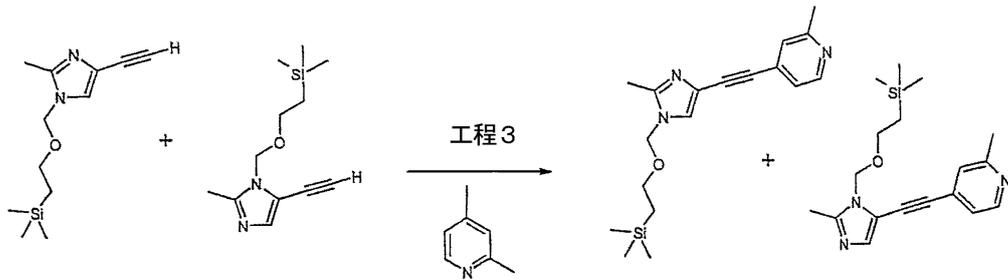
【0114】

【化28】

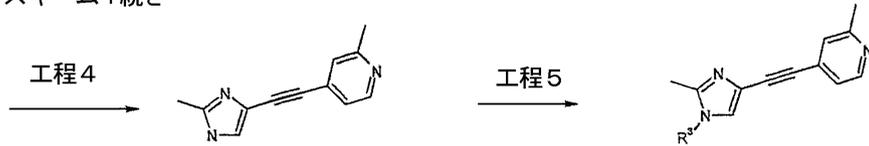
スキーム1



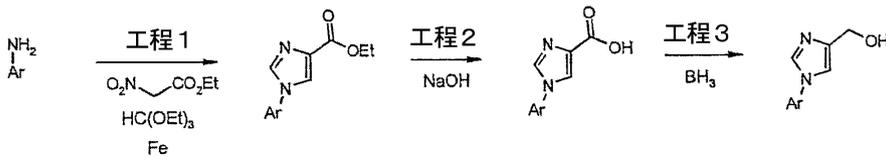
スキーム1続き



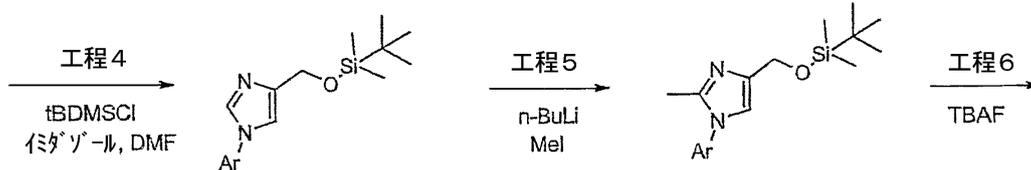
スキーム1続き



スキーム2

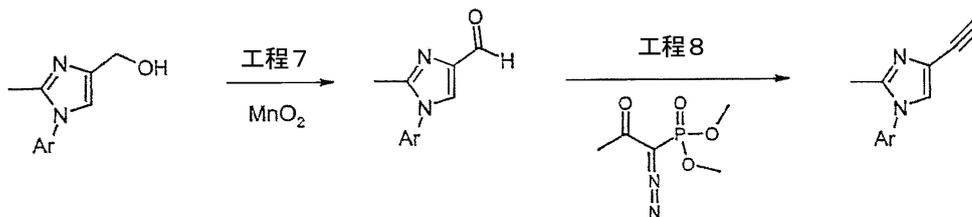


スキーム2続き



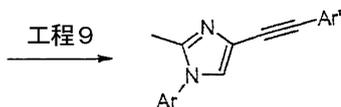
10

スキーム2続き



20

スキーム2続き



【0115】

本発明はまた、 R^1 がメチルであり、そして R^2 がメチルである（ R^3 及び R^1 は、スキーム2では、それぞれAr及びAr'と称される）、式(I*)の化合物についての略述された一般法による、一般式(I*)の化合物の製造方法に関する。

30

【0116】

更に本発明はまた、急性及び/又は慢性神経障害、特に不安及び慢性又は急性疼痛のような、mGluR5受容体介在性疾患の治療及び予防用の、1つ以上の本発明の化合物及び薬剤学的に許容しうる賦形剤を含む医薬に関する。

【0117】

本発明はまた、上に略述されるmGluR5受容体介在性疾患の治療及び予防用の医薬の製造のための、本発明の化合物並びにその薬剤学的に許容しうる塩の使用に関する。

【0118】

式(I)の化合物の薬剤学的に許容しうる塩は、それ自体既知の方法により、かつ塩に変換すべき化合物の性質を考慮に入れて容易に製造することができる。例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、又はクエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのような、無機又は有機酸は、式(I)の塩基性化合物の薬剤学的に許容しうる塩の形成に適している。アルカリ金属又はアルカリ土類金属、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなど、塩基性アミン又は塩基性アミノ酸を含む化合物は、酸性化合物の薬剤学的に許容しうる塩の形成に適している。

40

【0119】

式(I)の化合物及びこれらの薬剤学的に許容しうる塩（以降：薬剤化合物(Pharmaceutical Compounds)）は、既に上述されたように、代謝型グルタミン酸受容体アンタゴニ

50

ストであり、そして急性及び／又は慢性神経障害、認識障害及び記憶欠乏、更には急性及び慢性疼痛のような、mGluR5受容体介在性疾患の治療又は予防のために使用することができる。治療可能な神経障害は、例えば、てんかん、統合失調症、不安、急性、外傷性又は慢性の神経系の変性過程（アルツハイマー病、老年性認知症、ハンチントン舞蹈病、ALS、多発性硬化症、AIDSに起因する認知症など）、目の外傷、網膜症、特発性パーキンソン病又は医薬に起因するパーキンソン病、並びに例えば、筋痙攣、痙攣、片頭痛、尿失禁、ニコチン中毒、精神病、アヘン中毒、不安、嘔吐、ジスキネジア及び鬱病のような、グルタミン酸欠乏作用に至る症状である。他の治療可能な適応症は、バイパス手術又は移植に起因する脳機能の制限、脳への血液供給減少、脊髄損傷、頭部損傷、妊娠に起因する低酸素、心停止及び低血糖である。

10

【0120】

薬剤化合物は、鎮痛剤として特に有用である。治療可能な種類の疼痛は、関節炎及びリウマチ様疾患のような炎症性疼痛、脈管炎、三叉神経痛又は疱疹性神経痛のような神経病性疼痛、糖尿病性神経病性疼痛、カウザルギー、痛覚過敏、重症慢性疼痛、術後疼痛並びに癌、狭心症、腎臓痛又は肝臓痛、月経、片頭痛及び痛風のような種々の症状に伴う疼痛を含む。

【0121】

薬剤化合物の薬理学的活性は、以下の方法を用いて試験した：

【0122】

結合実験には、ヒトmGlu5a受容体をコードするcDNAを、SchlaegerとChristensen [Cyto-technology 15:1-13 (1998)] に報告された手順を用いて、EBNA細胞中に一過的にトランスフェクトした。細胞膜ホモジェネートを、アッセイの日まで-80で貯蔵し、そこで解凍して、15mM トリス-HCl、120mM NaCl、100mM KCl、25mM CaCl₂、25mM MgCl₂ 結合緩衝液 (pH 7.4) 中で再懸濁及びポリトロン処理して20 µgタンパク質/ウェルの最終アッセイ濃度とした。

20

【0123】

飽和等温線は、4で1時間のこれらの膜（総容量200 µlとして）への、12種の [³H] MPEP濃度（0.04 ~ 100 nM）の添加により求めた。競合実験は、固定濃度の [³H] MPEP（2 nM）で実施して、11種の濃度（0.3 ~ 10,000 nM）を用いて試験化合物のIC₅₀値を評価した。インキュベーションは、4で1時間実施した。

30

【0124】

インキュベーションが終わると、フィルターメート (Filtermate) 96ハーベスター (パッカード・バイオサイエンス (Packard BioScience)) により膜をユニフィルター (洗浄緩衝液中の0.1% PEI中で1時間プレインキュベートしたGF/Cフィルターの結合している96ウェルの白色マイクロプレート、パッカード・バイオサイエンス、メリデン、コネチカット州) 上に濾過して、冷50mM トリス-HCl (pH 7.4) 緩衝液で3回洗浄した。非特異結合は、10 µM MPEPの存在下で測定した。フィルター上の放射活性は、マイクロシント40 (microscint 40) (キャンベラ・パッカード社 (Canberra Packard S.A.))、チューリッヒ、スイス) 45 µlの添加及び20分間の振盪後、クエンチング補正したパッカード・トップ-カウント (Packard Top-count) マイクロプレートシンチレーションカウンターで計数 (3分) した。

40

【0125】

機能アッセイには、Porterら [Br. J. Pharmacol. 128:13-20 (1999)] により以前に報告されたように、HEK-293細胞中の組換えヒトmGlu5a受容体で [Ca²⁺]i測定を実施した。細胞は、フルオ4-AM (Fluo 4-AM) (フルカ (FLUKA) から入手可能、最終濃度0.2 µM) を用いて染色装填した。[Ca²⁺]i測定は、蛍光測定イメージングプレートリーダー (FLIPR、モレキュラー・デバイシーズ・コーポレーション (Molecular Devices Corporation)、ラ・ホーヤ、カリフォルニア州、米国) を用いて実施した。アンタゴニスト評価は、試験化合物と一緒に5分のプレインキュベーションと、

50

これに続くアゴニストの最大下量の添加により実施した。

【 0 1 2 6 】

阻害（アンタゴニスト）曲線は、4パラメーターのロジスティック式に当てはめて、反復非線形曲線フィッティングソフトウェア（エクセル・フィット（Xcel fit））を用いて IC_{50} 及びヒル（Hill）係数を得た。

【 0 1 2 7 】

結合実験では、試験化合物の K_i 値が得られる。この K_i 値は、下記式：

【 0 1 2 8 】

【 化 2 9 】

$$K_i = IC_{50} / [1 + L / K_d]$$

10

【 0 1 2 9 】

[式中、 IC_{50} 値は、競合放射性リガンド（ $[^3H]$ MPEP）の50%阻害を引き起こす試験化合物の濃度である] により定義される。Lは、結合実験に使用した放射性リガンドの濃度であり、そして放射性リガンドの K_d 値は、調製した膜の各バッチについて実験で求める。

【 0 1 3 0 】

薬剤化合物は、mGluR5a受容体アンタゴニストである。上述のアッセイにおいて測定した薬剤化合物の活性は、 $K_i < 150$ nMの範囲にある。

20

【 0 1 3 1 】

【 表 1 】

活性データ

化合物番号	K_i [nM]	化合物番号	K_i [nM]	化合物番号	K_i [nM]
1	29	7	24	56	27
2	18	8	74	57	16
3	38	18	45	68	18
4	25	21	17	71	19
5	83	22	18	88	33
6	91	29	25	89	65

30

K_i (mGluR5)

【 0 1 3 2 】

具体的に不安緩解薬としての活性は、標準法により、例えば、ヴォーゲル（Vogel）の水飲みコンフリクト試験 [例えば、Millanの総説、Progress in Neurobiology 70:83-244（2003）を参照のこと] に記載されたように証明することができる：

【 0 1 3 3 】

ヴォーゲルの水飲みコンフリクト試験は、不安緩解薬のスクリーニング方法として広く利用されている手順である。この手順では、電気ショックにより水飲みが抑制される条件下で、渇状態のラットの水飲みが測定される。我々のバージョンの試験では、ラットを3連続日の間に23時間水分制限する。最初の水分制限の1日後、ラットには自分のケージで1時間自由に水を飲ませる。2日目、ラットにオペラント箱内の水飲み口から15分間なめさせ、そして次にラットに自分のケージで1時間自由に水を飲ませる。試験3日目、ラットに再度水飲み口から10分間なめさせるが、今度はラットがなめるたび（飲み口前の赤外線ビームの中断として計数される）に0.5秒間0.5mAの電気刺激を与える。電気刺激は、ラットが水飲みを抑制し、そして薬剤化合物での処置は、通常の水飲み時間を部分的又は完全に回復させる。

40

50

【0134】

薬剤化合物は、例えば、製剤の形で医薬として使用することができる。この製剤は、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤形で、経口投与することができる。しかし投与はまた、例えば、坐剤の剤形で直腸内に、又は注射液の剤形で非経口的に行うことができる。

【0135】

薬剤化合物は、製剤の製造のために薬剤学的に不活性な無機又は有機担体と一緒に加工することができる。乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩などは、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤用のそのような担体として使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤に適した担体は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体及び液体ポリオールなどである；しかし活性物質の性質によっては、軟ゼラチンカプセル剤の場合には通常担体を必要としない。液剤及びシロップ剤の製造に適した担体は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖、ブドウ糖などである。アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油などのような補助剤は、式(I)の化合物の水溶性塩の水性注射液に使用することができるが、概して必要でない。坐剤に適した担体は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体又は液体ポリオールなどである。

【0136】

更に、この製剤は、保存料、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、香料、浸透圧を変えるための塩、緩衝剤、マスキング剤又は酸化防止剤を含むことができる。これらはまた、更に他の治療上有用な物質を含むことができる。

【0137】

前述のように、薬剤化合物及び治療上不活性な賦形剤を含む医薬もまた、本発明の目的であり、そして1つ以上の薬剤化合物及び必要に応じて1つ以上の他の治療上有用な物質を、1つ以上の治療上不活性な担体と一緒に製剤の投与剤形にすることを特徴とする、このような医薬の製造方法も同様である。

【0138】

用量は、広い範囲内で変化させることができ、当然それぞれの具体的な症例における個々の要求に合わせられる。一般に、経口又は非経口投与のための有効用量は、0.01~20mg/kg/日の間であり、前述の全ての適応症に対して0.1~10mg/kg/日の用量が好ましい。よって体重70kgの成人のための1日用量は、1日当たり0.7~1400mgの間、好ましくは1日当たり7~700mgの間である。

【0139】

以下の実施例は、本発明を更に明瞭にするために提供される：

【0140】

出発化合物の調製

実施例II-1： 2-メチル-4-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル)-ピリジン(II-1)

方法A1：

工程1： 2-メチル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド及び2-メチル-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

無水DMF 125mL中の2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド(5.0g、45mmol)の溶液を、無水DMF中の水素化ナトリウム(1.98g、45mmol)の懸濁液に0で滴下により加えた。この反応混合物をRTで2時間攪拌した。無水THF 50mL中の塩化2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(7.97g、45mmol)の溶液を0で滴下により加えた。この反応混合物をRTで一晩攪拌した。水(100mL)を注意深く加え、溶媒を留去した。残渣を水150mLにとり、酢酸エチル(各150mL)で3回抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。この粗生成物(2つの異性体の混合物、12.5g)は、更に精製することなく

10

20

30

40

50

次の工程に使用した、MS : m/e = 241 . 2 (M + H⁺)。

【0141】

工程2 : 4 - エチニル - 2 - メチル - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール及び5 - エチニル - 2 - メチル - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール

(1 - ジアゾ - 2 - オキソ - プロピル) - ホスホン酸ジメチルエステル (10 . 4 g、54 mmol) をメタノール 150 mL に溶解した。炭酸カリウム (12 . 6 g、90 mmol) を加えた。メタノール 150 mL 中の粗 2 - メチル - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド及び2 - メチル - 3 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 3 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド (45 mmol) の溶液を RT で滴下により加えた。この反応混合物を RT で一晩攪拌した。溶媒を除去した。残渣を水 150 mL にとり、酢酸エチル (各 150 mL) で3回抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して溶媒を除去した。この粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル、1 : 1) により精製して、目的の化合物を2つの異性体の混合物 (8 . 36 g、78%) として得た、MS : m/e = 237 . 0 (M + H⁺)。 10

【0142】

工程3 : 2 - メチル - 4 - [2 - メチル - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン及び2 - メチル - 4 - [2 - メチル - 3 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 3 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン 20

4 - プロモ - 2 - メチル - ピリジン (1 . 92 g、11 . 2 mmol) を無水 THF 50 mL に溶解して、トリエチルアミン (3 . 9 mL、30 mmol) を加えた。この混合物を真空にして、アルゴンを数回充填して戻すことにより、溶液から酸素を除去した。トリフェニルホスフィン (73 mg、0 . 28 mmol) 及び塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (327 mg、0 . 47 mmol) を加え、この反応混合物を RT で20分間攪拌した。ヨウ化銅 (I) (53 mg、0 . 28 mmol) 及び4 - エチニル - 2 - メチル - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾールと5 - エチニル - 2 - メチル - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾールとの混合物 (2 . 2 g、9 . 3 mmol) を加えた。次にこの反応混合物を RT で一晩攪拌した。溶媒を除去した。残渣を水 50 mL にとり、酢酸エチル (各 70 mL) で3回抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して溶媒を除去した。この粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン / 酢酸エチル、80 : 20 0 : 100 勾配) により精製して、目的の化合物を2つの異性体の混合物 (2 . 86 g、94%) として得た、MS : m/e = 327 . 2 (M⁺)。 30

【0143】

工程4 : 2 - メチル - 4 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル) - ピリジン

2 - メチル - 4 - [2 - メチル - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン及び2 - メチル - 4 - [2 - メチル - 3 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 3 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン (2 . 85 g、8 . 7 mmol) を、HCl で飽和した EtOH 50 mL に溶解した。この反応混合物を RT で一晩攪拌した。溶媒を除去した。残渣を水 50 mL にとり、水酸化ナトリウムの添加により pH 7 に調整した。水相を酢酸エチル (各 70 mL) で3回抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を除去した。この粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン / メタノール、100 : 5 85 : 15 勾配) により精製して、目的の化合物をオフホワイト色の泡状物 (1 . 19 g、69%) として得た、MS : m/e = 198 . 2 (M + H⁺)。 40

【0144】

方法 A 2 :

工程 1 : 4 - ヨード - 2 - メチル - ピリジン

4 - クロロピコリン (10 g、78 mmol)、ヨウ化ナトリウム (17.8 g、118 mmol) 及びヨウ化水素酸 (57%、26 mL、196 mmol) を密閉ガラス管中で 140 で 7 日間加熱した。この反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、水酸化ナトリウムの添加により中和した。この混合物をジクロロメタン (各 300 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。目的の生成物をオフホワイト色の固体 (14.7 g、85%) として得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

【 0145 】

工程 2 : 2 - メチル - 4 - トリメチルシラニルエチニル - ピリジン

4 - ヨード - 2 - メチル - ピリジン (9.5 g、41.8 mmol) を無水 THF 150 mL 及びトリエチルアミン 18 mL に溶解した。この混合物を真空にして、アルゴンを数回充填して戻すことにより、溶液から酸素を除去した。トリフェニルホスフィン (341 mg、1.25 mmol) 及び塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (1.47 g、2.09 mmol) を加え、この反応混合物を RT で 1 時間撹拌した。ヨウ化銅 (I) (248 mg、1.3 mmol) 及びトリメチルシリルアセチレン (6.39 g、6.50 mmol) を加えた。この反応混合物を RT で一晩撹拌した。溶媒を留去した。残渣を水 500 mL にとり、酢酸エチル (各 500 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。この粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン / 酢酸エチル勾配、100 : 0 : 100) により精製した。目的の生成物は、明褐色の液体 (8.18 g、99%) として得た。

【 0146 】

工程 3 : 2 - メチル - 4 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル) - ピリジン

溶液 1 : 2 - メチル - 4 - トリメチルシラニルエチニル - ピリジン (12 g、74 mmol) 及び 5 - ヨード - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール (13.24 g、64 mmol、合成法 : Cliff と Pyne, Synthesis 681-682 (1994)) を無水 THF 75 mL 及び無水 DMF 20 mL に溶解した。この混合物を真空にして、アルゴンを数回充填して戻すことにより、溶液から酸素を除去した。

溶液 2 : トリフェニルホスフィン (223 mg、0.85 mmol)、塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (1.79 g、2.55 mmol)、ヨウ化銅 (I) (81 mg、0.43 mmol) 及びトリエチルアミン (8.87 mL、64 mmol) を無水 THF 75 mL に溶解した。この混合物も真空にして、アルゴンを数回充填して戻すことにより、溶液から酸素を除去した。

溶液 2 を 40 に加熱して、溶液 1 を滴下により加えた。この反応混合物を 60 に加熱して、フッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (THF 中 1 M、55 mL、55 mmol) を 45 分間で滴下により加えた。次にこの反応液を RT で一晩撹拌した。溶媒を留去した。残渣を水 200 mL にとり、酢酸エチル (各 200 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。この粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (塩化メチレン / メタノール、95 : 5) により精製して、塩化メチレンと酢酸エチルとの混合物から再結晶した。目的の生成物を明褐色の固体 (7.44 g、59%) として得た。

【 0147 】

4 - (2 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル) - 2 - メチル - ピリジン (II - 2) [MS : m/e = 226.4 (M + H⁺)] は、2 - メチル - 4 - トリメチルシラニルエチニル - ピリジン及び 5 - ヨード - 2 - イソプロピル - 1 H - イミダゾールから、実施例 II - 1、方法 A 2、工程 3 に記載された方法と同様に調製した。

【 0148 】

実施例 III - 1 : 2 - クロロ - 5 - メチル - ピラジン (III - 1)

2 - ヒドロキシ - 5 - メチルピラジン (0.984 g、8.94 mmol) をオキシ塩化リ

10

20

30

40

50

ン 15 mL 中で 1.5 時間還流した。この反応混合物をゆっくり氷中に注ぎ入れ、炭酸ナトリウムの添加により pH 6 に調整した。この混合物を酢酸エチル (各 50 mL) で 6 回抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。この粗生成物は、更に精製することなく次の工程に使用した。

【0149】

実施例 III - 2 : 4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - ピリミジン (III - 2)

この化合物は、Inoue ら, J. Org. Chem. 26:4504 (1961) により調製した。

【0150】

実施例 III - 3 : 2 - ブロモ - 6 - フルオロ - ピリジン (III - 3)

この化合物は、WO 92/11,241 により調製した。

10

【0151】

実施例 IV - 1 : 4 - エチニル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール (IV - 1)

工程 1 : 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

4 - フルオロアニリン (20.0 g、175 mmol) を RT でオルトギ酸トリエチル (35.4 g、233 mmol)、ニトロ酢酸エチル (28.5 g、210 mmol) 及び氷酢酸 4 mL と混合した。この反応混合物をメカニカル攪拌しながら 2 時間還流した。更にオルトギ酸トリエチル (200 mL) 及び氷酢酸 (200 mL) を加えた。この反応混合物の還流を維持しながら、鉄粉 (100 g、1.79 mol) を 3 回に分けて 8 時間で加えた。酢酸エチル (700 mL) を加え、更に 2 時間還流を続けた。この反応混合物をダイカライト・スピード・プラス (dicalite speed plus) パッドにより濾過して、酢酸エチル 500 mL で洗浄した。溶媒を留去して、この粗生成物は、更に精製することなく次の工程に使用した。

20

【0152】

工程 2 : 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

粗 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (175 mmol) をジオキサン 450 mL 及び 2 N 水酸化ナトリウム溶液 450 mL に溶解した。この反応混合物を 2 時間還流した。木炭 (1 g、ノーリット (Norit) SA II) を加え、更に 20 分間還流を続けた。この混合物を熱濾過して、2 N 水酸化ナトリウム溶液 50 mL で洗浄した。濾液を 2 N HCl 550 mL で処理して、RT で一晩攪拌した。この固体物質を濾別して、50 及び 15 mbar で乾燥した。目的の化合物をオフホワイト色の固体 (28 g、78%) として得た、MS : m/e = 205.1 (M - H)。

30

【0153】

工程 3 : [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - メタノール

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 (18 g、87 mmol) を無水 THF 90 mL に溶解した。ボラントラヒドロフラン錯体 (174 mL、THF 中 1 M、174 mmol) を滴下により加えた。この反応液を 2 時間還流して、RT で一晩攪拌した。この反応混合物を 0 に冷却して、メタノール 100 mL を滴下により加えた。溶媒を留去した。残渣を 2 N HCl 100 mL にとり、2 時間還流した。この反応混合物を次に 0 に冷却して、2 N 水酸化ナトリウム溶液 120 mL を滴下により加えた。この固体物質を濾別して、50 及び 15 mbar で乾燥した。目的の化合物を白色の固体 (13 g、78%) として得た、MS : m/e = 193.2 (M + H) +。

40

【0154】

工程 4 : 4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 H - イミダゾール

[1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - メタノール (13 g、67.5 mmol) を DMF 65 mL に溶解した。イミダゾール (11 g、162 mmol) 及び tert - ブチルジメチルクロロシラン (12.2 g、81 mmol) を加えた。この反応混合物を 45 で一晩攪拌して、水 500 mL 中に注ぎ入れた。水相を酢酸エチル (

50

各 200 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。この粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール、98 : 2) により精製して、目的の化合物を明褐色の油状物 (20 g、96%) として得た、MS : m/e = 291.2 (M - CH₃)、m/e = 249.1 (M - tert - ブチル)。

【0155】

工程 5 : 4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1H - イミダゾール

4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1H - イミダゾール (18.2 g、59.2 mmol) を無水 THF 600 mL に溶解して、-78 に冷却した。n - ブチルリチウム (55.5 mL、ヘキサン中 1.6 M、88.8 mmol) を滴下により加えた。この反応混合物を -25 まで温め、-25 で 10 分間保持し、次に再度 -78 まで冷却した。ヨードメタン (7.4 mL、11.9 mmol) を滴下により加えた。この反応混合物を RT までゆっくり温め、RT で一晩攪拌した。溶媒を留去した。残渣を水 300 mL にとり、酢酸エチル (各 200 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。この粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル、50 : 50 20 : 80 勾配) により精製して、目的の化合物を橙色の油状物 (14.7 g、77%) として得た、MS : m/e = 321.1 (M + H⁺)。

【0156】

工程 6 : [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル] - メタノール

4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1H - イミダゾール (14.7 g、45.7 mmol) を THF 200 mL に溶解した。フッ化テトラブチルアンモニウム (91 mL、THF 中 1 M、91 mmol) を加えて、この反応混合物を RT で一晩攪拌した。溶媒を留去した。残渣を水 200 mL にとり、酢酸エチル (各 200 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。この粗生成物を酢酸エチル 150 mL に懸濁し、濾過して乾燥した。目的の化合物を白色の固体 (7.16 g、76%) として得た、MS : m/e = 207.1 (M + H⁺)。

【0157】

工程 7 : 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド

[1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル] - メタノール (7.16 g、34.7 mmol) を塩化メチレン 2.3 mL に溶解した。酸化マンガ (IV) (26.8 g、278 mmol) を加え、この反応混合物を RT で 3 日間攪拌した。この懸濁液をダイカライト・スピード・プラスパッドにより濾過して、塩化メチレン 1 L で洗浄した。溶媒を留去して、目的の化合物を白色の固体 (5.87 g、83%) として得た、MS : m/e = 205.1 (M + H⁺)。

【0158】

工程 8 : 4 - エチニル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1H - イミダゾール

(1 - ジアゾ - 2 - オキシ - プロピル) - ホスホン酸ジメチルエステル (6.51 g、33.9 mmol) をメタノール 100 mL に溶解した。炭酸カリウム (7.81 g、56.5 mmol) を加えた。メタノール 100 mL 中の 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド (5.77 g、45 mmol) の溶液を RT で滴下により加えた。この反応混合物を RT で一晩攪拌した。溶媒を留去した。残渣を水 150 mL にとり、酢酸エチル (各 150 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。この粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル、100 : 0 : 100 勾配) により精製して

10

20

30

40

50

、目的の化合物を白色の固体 (3 . 8 1 g、6 7 %) として得た、MS : m/e = 2 0 0 . 1 (M⁺)。

【 0 1 5 9 】

1 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - エチニル - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール (IV - 2) [MS : m/e = 2 5 2 . 1 (M⁺)] は、3 , 4 - ジクロロアニリンから、実施例 VI - 1 の方法により調製した。

【 0 1 6 0 】

実施例 V - 1 : 2 - シクロプロピル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - ヨード - 1 H - イミダゾール (V - 1)

工程 1 : 2 - シクロプロピル - 4 , 5 - ジヨード - 1 H - イミダゾール

2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール (2 5 0 0 mg、2 3 . 1 2 mmol) を 2 N NaOH 4 6 ml に懸濁した。ジクロロメタン 4 5 ml 中のヨウ素 (1 1 . 7 4 g、4 6 . 2 3 mmol) の溶液をこの懸濁液に 1 5 分以内に滴下により加えた。この二層混合物を RT で一晩激しく攪拌した。水層を分離し、酢酸で中和して、溶液が無色のままになるまで飽和 Na₂S₂O₃ 溶液を加えた。この懸濁液を 1 0 分間攪拌し、濾過して、この固体を 5 0 で減圧 (< 1 0 mbar) 下で一晩乾燥した。目的の化合物を明褐色の固体 (3 . 5 1 g、4 2 %) として得た。

【 0 1 6 1 】

工程 2 : 2 - シクロプロピル - 4 - ヨード - 1 H - イミダゾール

Na₂SO₃ (1 0 . 4 2 g、8 2 . 6 5 mmol) を水 4 0 ml 及びエタノール 2 0 ml に懸濁した。2 - シクロプロピル - 4 , 5 - ジヨード - 1 H - イミダゾール (3 5 0 0 mg、9 . 7 2 mmol) を加え、この混合物を 1 6 時間還流しながら攪拌した。この反応混合物を 2 0 ml まで濃縮し、次いで濾過した。この固体を 5 0 で減圧 (< 1 0 mbar) 下で 5 時間乾燥することにより、明褐色の固体 (1 . 5 0 g、6 6 %) を得た、MS : m/e = 2 3 5 . 1 (M + H⁺)。

【 0 1 6 2 】

工程 3 : 2 - シクロプロピル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - ヨード - 1 H - イミダゾール

2 - シクロプロピル - 4 - ヨード - 1 H - イミダゾール (5 0 0 mg、2 . 1 4 mmol) を THF 2 0 ml に溶解した。4 - フルオロベンゼンボロン酸 (6 1 3 mg、4 . 3 8 mmol) 及び [Cu (OH) TMEDA]₂Cl₂ (3 4 7 mg、0 . 7 5 mmol) を加えた。この反応混合物に 6 0 分間酸素をバブリングして、酸素雰囲気下 RT で一晩攪拌を続けた。この反応混合物をダイカライト・スピード・プラスパッドにより濾過して、酢酸エチル 3 0 mL で洗浄した。乾燥後、この粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン / 酢酸エチル、9 0 : 1 0 5 0 : 5 0 勾配) により精製することによって、目的の化合物を白色の固体 (3 2 0 mg、4 6 %) として得た、MS : m/e = 3 2 9 . 1 (M + H⁺)。

【 0 1 6 3 】

式 (I) の化合物の調製

実施例 1 : 4 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - 2 - メチル - ピリジン (1)

方法 A :

2 - メチル - 4 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル) - ピリジン (II - 1) (2 0 0 mg、1 . 0 1 mmol) をジクロロメタン 1 0 mL に溶解した。粉末モレキュラーシーブ (3 、 2 0 0 mg)、4 - フルオロ - ベンゼンボロン酸 (2 8 4 mg、2 . 0 2 mmol) 及び [Cu (OH) TMEDA]₂Cl₂ (4 7 mg、0 . 1 0 mmol) を加えた。この反応混合物に 5 分間酸素をバブリングして、RT で一晩攪拌を続けた。この反応混合物をダイカライト・スピード・プラスパッドにより濾過して、ジクロロメタン 5 0 mL で洗浄した。濾液を水 5 0 mL で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。この粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノー

10

20

30

40

50

ル、100 : 0 85 : 15 勾配) により精製して、2つの位置異性体の混合物を単離した。目的の化合物は、ジエチルエーテルからの再結晶により、白色の固体 (151 mg、51%) として得た、mp = 151、MS : m/e = 292.1 (M + H⁺)。

【0164】

方法 B :

4 - ヨード - 2 - メチル - ピリジン (656 mg、3.0 mmol) を無水 THF 10 mL 及びピペリジン 10 mL に溶解した。この混合物を真空にして、アルゴンを数回充填して戻すことにより、溶液から酸素を除去した。トリフェニルホスフィン (20 mg、0.07 mmol) 及び塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (175 mg、0.10 mmol) を加え、この反応混合物を RT で 1 時間攪拌した。ヨウ化銅(I) (14 mg、0.07 mmol) 及び 4 - エチニル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール(IV - 1) (500 mg、2.5 mmol) を加えた。次にこの反応混合物を 3 時間還流した。溶媒を留去した。残渣を水 30 mL にとり、酢酸エチル(各 50 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。この粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール、100 : 0 90 : 10 勾配) 及びジエチルエーテルからの再結晶により精製して、目的の生成物を明黄色の固体 (250 mg、34%) として得た、mp = 151、MS : m/e = 292.1 (M + H⁺)。

10

【0165】

4 - [1 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - 2 - メチル - ピリジン塩酸塩(2) [MS : m/e = 341.9 (M + H⁺)] は、1 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - エチニル - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール(IV - 2) 及び 4 - ヨード - 2 - メチル - ピリジンから出発して、実施例 1 方法 B に記載された方法と同様に調製した。更なる精製のため、この化合物は、その HCl 塩としてエーテル溶液から沈殿させた。

20

【0166】

方法 C :

4 - ヨード - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール (200 mg、1.0 mmol)、4 - フルオロフェニルボロン酸 (215 mg、1.6 mmol)、酢酸銅(II) (210 mg、1.2 mmol) 及び Et₃N (0.16 ml、1.2 mmol) を THF 10 ml に懸濁して、この反応混合物に 40 分間酸素をバブリングした。この反応混合物を RT で 48 時間攪拌し、次いでダイカライトにより濾過した。濾液を濃縮し、次にフラッシュクロマトグラフィーにより精製することによって、1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - ヨード - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール (120 mg、0.40 mmol、41%) を得た。

30

【0167】

THF 15 ml 中の 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - ヨード - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール (5.0 g、17 mmol) 及び 2 - メチル - 4 - トリメチルシラニルエチニル - ピリジン (3.2 g、17 mmol、菌頭反応で 4 - ヨード - 2 - メチルピリジン及び市販のエチニル - トリメチル - シランから調製) の溶液を、THF 80 ml 中のトリフェニルホスフィン (88 mg、0.34 mmol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (705 mg、1.0 mmol) 及び Et₃N (3.5 ml、25 mmol) の混合物に移した。ヨウ化銅(I) (32 mg、0.17 mmol) を加えて、反応混合物をアルゴン雰囲気下で 40 まで加熱して、フッ化テトラブチルアンモニウムの溶液 (THF 中 1 M、25.1 ml) を 40 分間かけて加えた。この反応混合物を 40 で 3 時間攪拌し、次に RT で 48 時間攪拌した。水処理、並びにシリカゲルのクロマトグラフィー及び酢酸エチルとヘキサンからの結晶化による精製後、目的の生成物を明黄色の固体 (2.8 g、57%、mp = 151、MS : m/e = 292.1 (M + H⁺)) として得た。

40

【0168】

以下の化合物は、上の方法 A に記載された方法と同様に調製した :

【0169】

50

【表 2】

化合物名及び番号	式IIIの化合物	MS: m/e 融点
4-[1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン (3)	2,4-ジフルオロフェニル ホロン酸	310.1 (M+H ⁺) 156-157°C
4-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン (4)	3,4-ジフルオロフェニル ホロン酸	309.1 (M ⁺) 163-164°C
4-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ベンゾニトリル (5)	4-シアノフェニル ホロン酸	299.2 (M+H ⁺) 186-187°C
3-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ベンゾニトリル (6)	3-シアノフェニル ホロン酸	299.2 (M+H ⁺) 173-174°C
2-メチル-4-[2-メチル-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-ピリジン (7)	3-トリフルオロメチル フェニル ホロン酸	341.1 (M ⁺) 131-132°C
4-[1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン (9)	4-クロロフェニル ホロン酸	308.3 (M+H ⁺)
4-[1-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン (10)	3-フルオロフェニル ホロン酸	291.9 (M+H ⁺)
4-[1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン (11)	3,5-ジフルオロフェニル ホロン酸	310.1 (M+H ⁺)
4-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン (12)	3-フルオロ-4-メチル フェニル ホロン酸	306.2 (M+H ⁺)
4-[1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン (13)	3-クロロ-4-フルオロ フェニル ホロン酸*	326.3 (M+H ⁺)
2-メチル-4-(2-メチル-1-p-トリル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル)-ピリジン (14)	4-メチルフェニル ホロン酸	288.1 (M+H ⁺)
4-[1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン (15)	4-メトキシフェニル ホロン酸	304.1 (M+H ⁺)
2-メチル-4-[2-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-ピリジン (16)	4-トリフルオロメチル フェニル ホロン酸	342.0 (M+H ⁺)
2-メチル-4-[2-メチル-1-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-ピリジン (17)	3-トリフルオロメトキシ フェニル ホロン酸	358.0 (M+H ⁺)
1-メチル-5-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-1H-インドル (18)	N-メチルインドール-5- ホロン酸	327.1 (M+H ⁺)

* 生じた位置異性体の混合物を酢酸エチル中RTで再結晶。

【0170】

実施例 2 : 2-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン (8)

2-メチル-4-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル)-ピリジン (11-1) (87 mg, 0.44 mmol) をジメチルホルムアミド 3 mL に溶解した。炭酸カリウム (122 mg, 0.88 mmol) 及び 2-クロロ-ピリジン (76 mg, 0.66 mmol)

10

20

30

40

50

を加えて、この反応混合物を一晩還流した。この反応混合物を水 60 mL に注ぎ入れて、酢酸エチル (各 50 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。この粗生成物を酢酸エチル (2 mL) 及びジイソプロピルエーテル (2 mL) で処理した。この固体を濾別して、ジイソプロピルエーテル少量で洗浄した。目的の化合物をオフホワイト色の固体 (49 mg、50%) として得た、mp = 164 ~ 165、MS: m/e = 276.1 (M + H⁺)。

【0171】

以下の化合物は、上述の方法と同様に調製した：

【0172】

【表 3】

化合物名及び番号	出発化合物	MS: m/e 融点
4,6-ジメチル-2-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジ°ン-4-イルエチル)-イミダ°ゾ°ル-1-イル]-ヒ°リジ°ン (19)	(II-1) 及び 2-クロロ-4,6-ジメチル-ヒ°リジ°ン	304.2 (M+H ⁺)
4-メチル-2-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジ°ン-4-イルエチル)-イミダ°ゾ°ル-1-イル]-ヒ°リジ°ン (20)	(II-1) 及び 2-クロロ-4-メチル-ヒ°リジ°ン	290.1 (M+H ⁺)
2-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジ°ン-4-イルエチル)-イミダ°ゾ°ル-1-イル]-4-トリフルオロメチル-ヒ°リジ°ン (21)	(II-1) 及び 2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-ヒ°リジ°ン	344.1 (M+H ⁺)
4-メトキシ-2-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジ°ン-4-イルエチル)-イミダ°ゾ°ル-1-イル]-ヒ°リジ°ン (22)	(II-1) 及び 2-クロロ-4-メトキシ-ヒ°リジ°ン	306.4 (M+H ⁺)
5-エチル-2-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジ°ン-4-イルエチル)-イミダ°ゾ°ル-1-イル]-ヒ°リジ°ン (23)	(II-1) 及び 2-クロロ-5-エチル-ヒ°リジ°ン	304.2 (M+H ⁺)
5-フルオロ-2-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジ°ン-4-イルエチル)-イミダ°ゾ°ル-1-イル]-ヒ°リジ°ン (24)	(II-1) 及び 2-クロロ-5-フルオロ-ヒ°リジ°ン*	294.1 (M+H ⁺)
2-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジ°ン-4-イルエチル)-イミダ°ゾ°ル-1-イル]-ヒ°ラジ°ン (25)	(II-1) 及び 2-クロロ-ヒ°ラジ°ン	276.0 (M+H ⁺)
2-メチル-5-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジ°ン-4-イルエチル)-イミダ°ゾ°ル-1-イル]-ヒ°ラジ°ン (26)	(II-1) 及び 2-クロロ-5-メチル-ヒ°ラジ°ン	290.3 (M+H ⁺)
2-クロロ-6-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジ°ン-4-イルエチル)-イミダ°ゾ°ル-1-イル]-ヒ°ラジ°ン (27)	(II-1) 及び 2,6-ジクロロ-ヒ°ラジ°ン	310.1 (M+H ⁺)
2-クロロ-4-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジ°ン-4-イルエチル)-イミダ°ゾ°ル-1-イル]-ヒ°リジ°ン (28)**	(II-1) 及び 2,4-ジクロロ-ヒ°リジ°ン	310.0, 312.1 (M+H ⁺)
4-クロロ-2-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジ°ン-4-イルエチル)-イミダ°ゾ°ル-1-イル]-ヒ°リジ°ン (29)***	(II-1) 及び 2,4-ジクロロ-ヒ°リジ°ン	310.0, 312.1 (M+H ⁺)

10

20

30

40

4-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-2-メチルスルファニル-ヒ°リジン (30)	(II-1) 及び 4-クロロ-2-メチルチオ-ヒ°リジン	322.4 (M+H ⁺)	
4-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-2-トリフルオロメチル-ヒ°リジン (31)	(II-1) 及び 4-クロロ-2-トリフルオロメチル-ヒ°リジン	343.9 (M+H ⁺)	
2-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ヒ°リジン (32)	(II-1) 及び 2-フルオロ-ヒ°リジン	275.0 (M+H ⁺)	10
6-フルオロ-2-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ヒ°リジン (33)	(II-1) 及び 2, 6-ジフルオロ-ヒ°リジン	293.4 (M+H ⁺)	
2-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-6-メチル-ヒ°リジン (34)	(II-1) 及び 2-フルオロ-6-メチル-ヒ°リジン	289.1 (M+H ⁺)	
2-[2-イソプロピル-4-(2-メチル-ヒ°リジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-6-メチル-ヒ°リジン (35)	(II-2) 及び 2-フルオロ-6-メチル-ヒ°リジン	317.4 (M+H ⁺)	20
2-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-6-メチル-4-トリフルオロメチル-ヒ°リジン (36)	(II-1) 及び 2-クロロ-6-メチル-4-トリフルオロメチル-ヒ°リジン	357.4 (M+H ⁺)	
2-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-6-トリフルオロメチル-ヒ°リジン (37)	(II-1) 及び 2-フルオロ-6-トリフルオロメチル-ヒ°リジン	343.1 (M+H ⁺)	
2-[2-イソプロピル-4-(2-メチル-ヒ°リジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-6-トリフルオロメチル-ヒ°リジン (38)	(II-2) 及び 2-フルオロ-6-トリフルオロメチル-ヒ°リジン	371.1 (M+H ⁺)	30
2-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-5-メチル-ヒ°リジン (39)	(II-1) 及び 2-フルオロ-5-メチル-ヒ°リジン	289.1 (M+H ⁺)	
2-[2-イソプロピル-4-(2-メチル-ヒ°リジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-5-メチル-ヒ°リジン (40)	(II-2) 及び 2-フルオロ-5-メチル-ヒ°リジン	317.2 (M+H ⁺)	
5-クロロ-2-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ヒ°リジン (41)	(II-1) 及び 2, 5-ジクロロ-ヒ°リジン	309.2 (M+H ⁺)	
5-ブromo-2-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ヒ°リジン (42)	(II-1) 及び 5-ブromo-2-フルオロ-ヒ°リジン	352.8 (M+H ⁺)	40
4-ヨート-2-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ヒ°リジン (43)	(II-1) 及び 2-フルオロ-4-ヨート-ヒ°リジン	401.0 (M+H ⁺)	

2-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-4-メチル-ピリジン (44)	(II-1) 及び 2-フルオロ-4-メチル-ピリジン	289.1 (M+H ⁺)
2-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-4-トリフルオロメチル-ピリジン (45)	(II-1) 及び 2-クロロ-4-トリフルオロメチル-ピリジン	343.2 (M+H ⁺)
2-クロロ-5-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン (46)	(II-1) 及び 2-クロロ-5-フルオロ-ピリジン	309.2 (M+H ⁺)
2-ブromo-5-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン (47)	(II-1) 及び 2-ブromo-5-フルオロ-ピリジン	353.1 (M+H ⁺)
3-フルオロ-5-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン (48)	(II-1) 及び 3,5-ジフルオロ-ピリジン	293.1 (M+H ⁺)
3-クロロ-5-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン (49)	(II-1) 及び 3,5-ジクロロ-ピリジン	309.3 (M+H ⁺)
4-フルオロ-6-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン (50)	(II-1) 及び 4,6-ジフルオロ-ピリジン	294.3 (M+H ⁺)
5-ブromo-2-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン (51)	(II-1) 及び 5-ブromo-2-クロロ-ピリジン	354.0 (M+H ⁺)
2-ブromo-6-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン (52) 及び 2-フルオロ-6-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン (53)	(II-1) 及び 2-ブromo-6-フルオロ-ピリジン	293.3, 353.1 (M+H ⁺)

10

20

【 0 1 7 3 】

* Dunaiskisら、Organic Preparations and Procedures International 2:600-602 (1995)により調製。

** 4-クロロ-2-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジンとの混合物として得た(クロマトグラフィーにより分離することができる)。

*** 2-クロロ-4-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジンとの混合物として得た(クロマトグラフィーにより分離することができる)。

【 0 1 7 4 】

実施例3: 4-[2-シクロプロピル-1-(4-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン(54)

2-シクロプロピル-1-(4-フルオロ-フェニル)-4-ヨード-1H-イミダゾール(V-1)(150mg、0.46mmol)及び2-メチル-4-トリメチルシラニルエチニル-ピリジン(113mg、0.59mmol)を無水THF 4mLに溶解した。この混合物を真空にして、アルゴンを数回充填して戻すことにより、溶液から酸素を除去した。第2の反応容器に、トリフェニルホスフィン(4mg、0.01mmol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)(16mg、0.02mmol)、ヨウ化銅(I)(1mg、0.01mmol)及びトリエチルアミン(0.10mL、0.69mmol)を無水THF 2mLに溶解した。この混合物も真空にして、アルゴンを数回充填して戻すことにより、溶液から酸素を除去した。この混合物を40 に加熱して、2-シクロプロピル-1-(4-

30

40

50

フルオロ - フェニル) - 4 - ヨード - 1 H - イミダゾール及び 2 - メチル - 4 - トリメチルシラニル - エチニル - ピリジンの溶液を滴下により加えた。この反応混合物を 60 に加熱して、フッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (THF 中 1 M、0.72 mL、0.69 mmol) を 5 分間で滴下により加えた。次にこの反応液を 40 で 2 時間攪拌した。この混合物を水 20 mL にとり、酢酸エチル (各 20 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。この粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (n - ヘプタン / 酢酸エチル、1 : 4) により精製することによって、目的の標題化合物を無色の固体 (85 mg、59%) として得た、MS : m/e = 318.1 (M + H⁺)。

【0175】

実施例 4 : 2 - メチル - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピラジン (55) [式 (I) の化合物から出発]
2 - クロロ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピラジン (27) (300 mg、0.968 mmol) を無水テトラヒドロフラン 5 mL に溶解した。ジメチル亜鉛 (1.2 mL、トルエン中 2 M) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (23 mg、0.02 mmol) を加えた。この反応混合物を 2 時間還流して、飽和重炭酸ナトリウム溶液 50 mL 中に注ぎ入れた。この混合物を酢酸エチル (各 50 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。この粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール、100 : 0 90 : 10 勾配) によって精製して、目的の生成物を明黄色の固体 (240 mg、85%) として得た、MS : m/e = 290.1 (M + H⁺)。

【0176】

以下の化合物は、上述の方法と同様に調製した :

【0177】

10

20

【表4】

化合物名及び番号	出発化合物	MS: m/e 融点
2-シクロプロピル-6-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン (56)	(27) 及び シクロプロピル亜鉛クロライド*	316.0 (M+H ⁺)
2-シクロプロピル-6-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン (57)	(52)、(53) 及び シクロプロピル亜鉛クロライド*	315.3 (M+H ⁺)
5-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-2-メチル-ピリジン (58)	(47) 及び ジメチル亜鉛	289.1 (M+H ⁺)
2-シクロプロピル-5-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン (59)	(47) 及び シクロプロピル亜鉛クロライド*	315.0 (M+H ⁺)
4-シクロプロピル-2-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン (60)	(43) 及び シクロプロピル亜鉛クロライド*	315.1 (M+H ⁺)
5-シクロプロピル-2-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン (61)	(42) 及び シクロプロピル亜鉛クロライド*	315.1 (M+H ⁺)
5-メチル-2-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン (62)	(42) 及び ジメチル亜鉛	290.0 (M+H ⁺)
2-シクロプロピル-4-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン (63)	(28) 及び シクロプロピル亜鉛クロライド*	316.0 (M+H ⁺)
4-シクロプロピル-2-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン (64)	(29) 及び シクロプロピル亜鉛クロライド*	316.1 (M+H ⁺)

【0178】

* De LangとBrandsma, Synthetic Communications 28:225-232 (1998)により調製。

【0179】

実施例5： 2-ブチル-6-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン(65)

標題化合物、MS:m/e=331.3(M+H⁺)は、塩化シクロプロピル亜鉛溶液中のn-ブチルリチウム不純物のため、2-シクロプロピル-6-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン(57)の合成における副産物として得た。

【0180】

実施例6： 2-ブチル-5-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン(66)

標題化合物、MS:m/e=331.1(M+H⁺)は、塩化シクロプロピル亜鉛溶液中の

10

20

30

40

50

n - ブチルリチウム不純物のため、2 - シクロプロピル - 5 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリジン (5 9) の合成における副産物として得た。

【 0 1 8 1 】

実施例 7 : 2 - メトキシ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピラジン (6 7)

標題化合物、MS : m/e = 306 . 5 (M + H⁺) は、2 - クロロ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピラジン (2 7) 100 mg (0 . 3 2 mmol) を、メタノール 4 ml 中のナトリウムメトキシド 5 当量で処理 (3 時間、5 5) することにより調製した。この化合物は、酢酸エチル / 水での抽出後、クロマトグラフィーにより精製した。収量 : 6 2 mg (0 . 2 0 3 mmol、6 3 %) 。

10

【 0 1 8 2 】

2 - メトキシ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリジン (6 8) [MS : m/e = 305 . 4 (M + H⁺)] は、6 - フルオロ - 2 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリジン (3 3) から上述の方法と同様に調製した。

【 0 1 8 3 】

実施例 8 : 2 - メトキシ - 4 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリジン (6 9)

20

ブーフヴァルト (Buchwald) プロトコール [Buchwald ら, Tetrahedron Lett. 40:2657 (1999)] により、厳密に乾燥したシュレンク管にアルゴンを充填して、トリフルオロメタンスルホン酸銅 (I) ベンゼン錯体 (101 mg、0 . 2 mmol)、フェナントロリン (7 20 mg、4 . 0 mmol)、ジベンジリデンアセトン (4 7 mg、0 . 2 mmol) 及び炭酸セシウム (2 . 8 6 g、8 . 8 mmol) を入れた。2 - メチル - 4 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル) - ピリジン (II - 1) (1 . 1 8 g、6 . 0 mmol)、o - キシレン (1 . 6 ml) 及び 4 - ヨード - 2 - メトキシピリジン x HCl (1 . 1 g、4 . 0 mmol) [Talik と Plazek, Roczn. Chem. 33:1343 (1959)] を加えた。この混合物を 1 1 0

30

で 2 4 時間攪拌し、RT に冷却して、CH₂Cl₂ と飽和 NH₄Cl 水溶液とに分液した。有機相を濃縮して、シリカゲルのクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール、100 : 0 9 7 : 3 勾配) により精製した。標題化合物は、黄褐色の半固体物質 (4 4 mg、4 %) として得た。この遊離塩基を HCl 塩に変換した。mp = 1 4 5 ~ 1 4 7 (MeOH / Et₂O)、MS : m/e = 305 . 0 (M + H⁺) 。

【 0 1 8 4 】

実施例 9 : ジメチル - { 5 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリジン - 3 - イル } - アミン (7 0)

3 - フルオロ - 5 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルエチニル) - イミダゾール - 1 - イル] - ピリジン (4 8) (100 mg、0 . 3 4 mmol) をジメチルホルムアミド 5 mL に溶解した。炭酸カリウム (1 8 9 mg、1 . 3 8 mmol) 及びジメチルアミン塩酸塩 (4 2 mg、0 . 5 2 mmol) を加えて、この反応混合物を一晩還流した。この反応混合物を水 6 0 mL 中に注ぎ入れ、酢酸エチル (各 5 0 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。この粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール、100 : 0 9 0 : 1 0 勾配) により精製して、目的の化合物をオフホワイト色の固体 (2 2 mg、2 0 %) として得た、MS : m/e = 318 . 2 (M + H⁺) 。

40

【 0 1 8 5 】

以下の化合物は、上述の方法と同様に調製した :

【 0 1 8 6 】

【表5】

化合物名及び番号	出発化合物	MS: m/e 融点
ジメチル-〔6-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジン-4-イルエチル)-イミダゾール-1-イル]-ヒ°リジン-2-イル}-アミン (71)	(33) 及び ジメチルアミン塩酸塩	318.4 (M+H ⁺)
ジメチル-〔6-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°ラジン-4-イルエチル)-イミダゾール-1-イル]-ヒ°ラジン-2-イル}-アミン (72)	(27) 及び ジメチルアミン塩酸塩	319.4 (M+H ⁺)
エチル-〔5-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジン-4-イルエチル)-イミダゾール-1-イル]-ヒ°リジン-3-イル}-アミン (73)	(48) 及び エチルアミン塩酸塩	317.2 (M ⁺)
メチル-〔6-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジン-4-イルエチル)-イミダゾール-1-イル]-ヒ°リジン-2-イル}-アミン (74)	(33) 及び メチルアミン塩酸塩	304.4 (M+H ⁺)
メチル-〔6-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°ラジン-4-イルエチル)-イミダゾール-1-イル]-ヒ°ラジン-2-イル}-アミン (75)	(27) 及び メチルアミン塩酸塩	305.0 (M+H ⁺)
シクロプロピル-〔6-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジン-4-イルエチル)-イミダゾール-1-イル]-ヒ°ラジン-2-イル}-アミン (76)	(27) 及び シクロプロピルアミン	331.3 (M+H ⁺)
1-〔5-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジン-4-イルエチル)-イミダゾール-1-イル]-ヒ°リジン-3-イル}-ヒ°ロリジン (77)	(48) 及び ヒ°ロリジン	344.2 (M+H ⁺)
1-〔6-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジン-4-イルエチル)-イミダゾール-1-イル]-ヒ°リジン-2-イル}-ヒ°ロリジン (78)	(33) 及び ヒ°ロリジン	344.3 (M+H ⁺)
1-〔3-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジン-4-イルエチル)-イミダゾール-1-イル]-ヒ°リジン-5-イル}-ヒ°ペ°リジン (79)	(48) 及び ヒ°ペ°リジン	358.2 (M+H ⁺)
4-〔6-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°リジン-4-イルエチル)-イミダゾール-1-イル]-ヒ°リジン-2-イル}-モルホリン (80)	(33) 及び モルホリン	360.5 (M+H ⁺)
4-〔6-[2-メチル-4-(2-メチル-ヒ°ラジン-4-イルエチル)-イミダゾール-1-イル]-ヒ°ラジン-2-イル}-モルホリン (81)	(27) 及び モルホリン	361.5 (M+H ⁺)

10

20

30

40

4-[6-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン-2-イル]-チオモルホリン (82)	(33) 及び チオモルホリン	376.4 (M+H ⁺)
(2-メトキシ-エチル)-メチル-[6-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン-2-イル]-アミン (83)	(33) 及び 2-(メトキシ-エチル)-メチル-アミン	362.3 (M+H ⁺)
(2-メトキシ-エチル)-[6-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン-2-イル]-アミン (84)	(33) 及び 2-(メトキシ-エチル)-アミン	348.4 (M+H ⁺)
ベンジル-[5-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン-3-イル]-アミン (85)	(48) 及び ベンジルアミン	380.4 (M ⁺)

10

【 0 1 8 7 】

実施例 10 : 2-(2-メトキシ-エトキシ)-6-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピラジン (86)

20

標題化合物、MS : m/e = 350.4 (M + H⁺) は、2-クロロ-6-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピラジン (27) 100 mg (0.32 mmol) を、THF 5 ml 中の 2-メトキシエタノール 3 当量及び水素化ナトリウム 3 当量で処理 (1 時間、50) することにより調製した。この化合物は、塩化メチレン/水での抽出後、クロマトグラフィーにより精製した。収量 : 45 mg (0.13 mmol、40%)。

【 0 1 8 8 】

2-(2-メトキシ-エトキシ)-6-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン (87) [MS : m/e = 349.3 (M + H⁺)] は、6-フルオロ-2-[2-メチル-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-イミダゾール-1-イル]-ピリジン (33) から、上述の方法と同様に調製した。

30

【 0 1 8 9 】

実施例 11 : 4-[1-(4-フルオロ-フェニル)-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン (88)

ジイソプロピルアミン (0.260 mg、2.6 mmol) を無水テトラヒドロフラン 5 mL に溶解して、n-ブチルリチウム (1.6 mL、ヘキササン中 1.6 M、2.6 mmol) を -78

で加えて、この混合物を -78 で 10 分間保持した。無水テトラヒドロフラン 5 mL 中の 4-[1-(4-フルオロ-フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン (1) (500 mg、1.72 mmol) を -78

40

で加えて、この温度で 45 分間撹拌を続けた。ヨウ化メチル (410 mg、2.9 mmol) を -78

で加えて、この反応混合物をゆっくり RT まで温めた。この反応混合物を、水 50 mL の添加によりクエンチして、ジエチルエーテル (各 100 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。この粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール、9 : 1) により精製して、

目的の化合物を白色の固体 (325 mg、62%) として得た、MS : m/e = 306.4 (M + H⁺)。

【 0 1 9 0 】

3-(4-フルオロ-フェニル)-2-メチル-5-(2-メチル-ピリジン-4-イルエチニル)-3H-イミダゾール-4-カルバルデヒド (89) [MS : m/e = 320

50

・ 4 (M⁺)] は、 4 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - 2 - メチル - ピリジン (1) 及び N , N - ジメチルホルムアミドから、上述の方法と同様に調製した。

【 0 1 9 1 】

薬剤組成物の調製：

実施例 I ： 錠剤

以下の組成の錠剤は、従来法で製造した：

	mg/錠	
活性成分	1 0 0	
粉末乳糖	9 5	10
白色トウモロコシデンブ	3 5	
ポリビニルピロリドン	8	
N a カルボキシメチルデンブ	1 0	
ステアリン酸マグネシウム	2	
錠剤重量	2 5 0	

【 0 1 9 2 】

実施例 II ： 錠剤

以下の組成の錠剤は、従来法で製造した：

	mg/錠	
活性成分	2 0 0	20
粉末乳糖	1 0 0	
白色トウモロコシデンブ	6 4	
ポリビニルピロリドン	1 2	
N a カルボキシメチルデンブ	2 0	
ステアリン酸マグネシウム	4	
錠剤重量	4 0 0	

【 0 1 9 3 】

実施例 III ： カプセル剤

以下の組成のカプセル剤を製造した：

	mg/カプセル	
活性成分	5 0	30
結晶乳糖	6 0	
微結晶性セルロース	3 4	
タルク	5	
ステアリン酸マグネシウム	1	
カプセル充填重量	1 5 0	

【 0 1 9 4 】

適切な粒度を有する活性成分、結晶乳糖及び微結晶性セルロースを、相互に均質に混合し、篩にかけ、次にタルク及びステアリン酸マグネシウムを混ぜた。この最終混合物を適切なサイズの硬ゼラチンカプセルに充填した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30

- (72)発明者 チェッカレツリ, シモーナ・マリーア
 スイス国、ツェーハー - 4 0 5 7 バーゼル、オッフエンブルガーシュトラッセ 2 9
- (72)発明者 ヤーシュケ, ゲオルク
 スイス国、ツェーハー - 4 0 5 1 バーゼル、オイラーシュトラッセ 8 2
- (72)発明者 コルツェヴスキ, サビーネ
 ドイツ国、7 9 6 1 8 ラインフェルデン、シレルシュトラッセ 3 5
- (72)発明者 ポーター, リチャード・ヒュー・フィリップ
 スイス国、ツェーハー - 4 1 5 3 ラйнаッハ、ヘレンヴェーク 3 4
- (72)発明者 フィエイラ, エリック
 スイス国、ツェーハー - 4 4 0 2 フレンケンドルフ、リンデンシュトラッセ 9

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 特表2004-520292(JP, A)
 特表2003-508390(JP, A)
 特表2001-509504(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C07D 401/00-421/14
 A61K 31/33-33/44
 CA/REGISTRY(STN)