

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6779899号
(P6779899)

(45) 発行日 令和2年11月4日(2020.11.4)

(24) 登録日 令和2年10月16日(2020.10.16)

(51) Int.Cl.	F I
C O 7 D 471/14 (2006.01)	C O 7 D 471/14 I O 2
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	C O 7 D 471/14 C S P
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725

請求項の数 6 (全 65 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-548855 (P2017-548855)	(73) 特許権者 391015708 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニー BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY アメリカ合衆国08543ニュージャージー州 プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード
(86) (22) 出願日 平成28年3月17日 (2016.3.17)	(74) 代理人 100100158 弁理士 鮫島 睦
(65) 公表番号 特表2018-512062 (P2018-512062A)	(74) 代理人 100126778 弁理士 品川 永敏
(43) 公表日 平成30年5月10日 (2018.5.10)	(74) 代理人 100156155 弁理士 水原 正弘
(86) 国際出願番号 PCT/US2016/022742	
(87) 国際公開番号 W02016/149439	
(87) 国際公開日 平成28年9月22日 (2016.9.22)	
審査請求日 平成31年3月15日 (2019.3.15)	
(31) 優先権主張番号 62/134,800	
(32) 優先日 平成27年3月18日 (2015.3.18)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)	

最終頁に続く

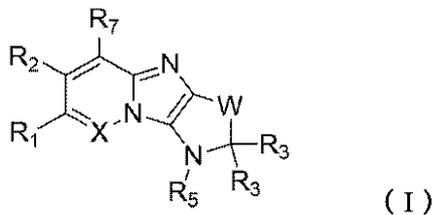
(54) 【発明の名称】 TNF阻害剤として有用なヘテロ環式化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



〔式中、

XがCR₆であり；

Wが-(CR₃R₃)₂-であり；

R₁がフェニル、ピラゾリル、ピリジニルまたはピリミジニルであり、各々、-CH₃、-OCH₃、-C(CH₃)₂OH、モルホリニルまたはメチルオキサジアゾリルで置換されており；

R₂がH、Clまたは-CH₃であり；

各R₃がHまたは-CH₃であり；

R₅がF、Cl、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCHF₂およ

び - OCF₃ から独立して選択される 0 ~ 2 置換基で置換されているフェニル ; またはイソキノリニルであり ;

R₆ が H であり ; および

R₇ が H、ハロ、-CN、C₁₋₆ アルキルまたは C₁₋₃ アルコキシである]

の化合物またはその塩。

【請求項 2】

1 - (2,5 - ジメチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 7 - メチル - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン(1) ; 1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 7 - メチル - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン(2) 10 ; 1 - (2,5 - ジメチルフェニル) - 7 - メチル - 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン(3) ; 1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 7 - メチル - 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン(4) ; 1 - (2,5 - ジメチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン(5) ; 1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン(6) ; 1 - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン(7) ; 1 - (イソキノリン - 1 - イル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン(8) ; 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (o - トリル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン(9) ; 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン(10) ; 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン(11) ; 1 - (2,5 - ジメチルフェニル) - 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン(12) ; 1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン(13) ; 4 - (5 - (1 - (2,5 - ジメチルフェニル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)モルホリン(14) ; 4 - (5 - (1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)モルホリン(15) ; 2 - (4 - (1 - (2,5 - ジメチルフェニル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン - 8 - イル)フェニル) - 5 - メチル - 1,3,4 - オキサジアゾール(16) ; 2 - (4 - (1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン - 8 - イル)フェニル) - 5 - メチル - 1,3,4 - オキサジアゾール(17) ; 2 - (5 - (1 - (2,5 - ジメチルフェニル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)プロパン - 2 - オール(18) ; 4 - (5 - (1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - メチルフェニル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)モルホリン(19) ; 1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - メチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン(20) ; 2 - (5 - (7 - クロロ - 1 - フェニル - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)プロパン - 2 - オール(21) ; 7 - クロロ - 1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - 50

b']ジピリジン(22); 7 - クロロ - 1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン(23); 1 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン(24); 1 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン(25); 1 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン(26); 1 - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン(27); 1 - (2 - エチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン(28); 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン(29); 1 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン(30); 1 - (2 - クロロフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン(31); 1 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン(32); 4 - (5 - (1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)モルホリン(33); 2 - (5 - (1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)プロパン - 2 - オール(34); 2 - (4 - (1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 8 - イル)フェニル)プロパン - 2 - オール(35); 2 - (4 - (1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 8 - イル)フェニル)プロパン - 2 - オール(36); 1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン(37); 1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン(38); 1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 4 - メチル - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン(39); 1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 4 - メチル - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン(40); または 4 - (5 - (1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 6, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)モルホリン(41)

である、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

1 以上の請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその塩；および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項 4】

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその塩を含む、炎症性または自己免疫性疾患を処置するための医薬組成物。

【請求項 5】

疾患がクローン病、潰瘍性大腸炎、喘息、移植片対宿主病、同種移植片拒絶反応、慢性閉塞性肺疾患、グレーブス病、リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚ループス、乾癬、クリオピリン関連周期性症候群、TNF 受容体関連周期熱症候群、家族性地中海熱、成人発症スチル病、全身発症若年性特発性関節炎、多発性硬化症、

10

20

30

40

50

神経障害性疼痛、痛風および痛風関節炎から選択される、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

炎症性または自己免疫性疾患の処置用医薬の製造における、請求項1または2に記載の化合物またはその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2015年3月18日出願の米国出願番号62/134,800号の利益を主張し、その全体を、引用により本明細書に包含させる。

10

【0002】

発明の記載

本発明は、一般にTNFシグナル伝達のモジュレーターとして有用なヘテロ環式化合物に関する。ここに提供されるのは、ヘテロ環式化合物、そのような化合物を含む組成物およびそれらの使用方法である。本発明は、さらに、炎症性および自己免疫性障害を含む、TNF活性と関連する状態の処置に有用な、少なくとも一つの本発明の化合物を含む、医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0003】

TNFは、TNFスーパーファミリー(TNFSF)のリガンドの最初のかつ原型的なメンバーである。TNFSFリガンドは、細胞分化、細胞生存、細胞死および炎症を含む、いくつかの重要な生物学的過程の制御に関与する。TNFスーパーファミリーのリガンドは、複数レベルで免疫および炎症性応答の制御および組織化に中心的役割を演ずる。TNFSFリガンドの共通する構造特性は、特異的TNFSF受容体と結合し、活性化できる三量体複合体の形成である。いくつかの他のファミリーメンバーと同様、TNFはII型膜貫通タンパク質であり、これは、メタロプロテアーゼによるタンパク質分解切断後、可溶性形態として分泌され得る。TNFの膜貫通形態および可溶性形態の両者が、TNF受容体1および2を経てシグナルを伝達する生物学的に活性な三量体複合体を形成する。TNFは、TNFRを介して複数の細胞型(T細胞、単球、内皮細胞)に作用し、免疫系の活性化、炎症性サイトカインの産生、破骨細胞形成および細胞死を誘発できる。

20

30

【0004】

その生理学および病態生理学的機能に基づき、TNFおよびTNFSFリガンドは、多数の炎症性および自己免疫性障害の病因と結びつけられている(例えば、Keystone, E.C. et al., J. Rheumatol., 37:27-39 (2010);およびSedger, L.M. et al., Cytokine Growth Factor Rev., 25(4):453-472 (2014)参照)。今日まで、多数のTNF調節剤が開発され、商業的に利用可能となっている。TNFに対する臨床的に証明されたタンパク質ベースの治療剤の作用機序は、TNFR1およびTNFR2へのTNFの結合を阻害する競合的アンタゴニストとして作用することである。これらの薬剤は、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴルおよびインフリキシマブを含む、TNFに特異的な抗体を含む。TNF介在障害の処置について承認された他の薬剤は、免疫グロブリン分子とTNFR2エクストドメインのキメラであるエタネルセプトであり、これはまたTNFが細胞受容体に結合することを阻止する。

40

【0005】

ヒトTNF活性のモジュレーターとして、ヘテロ環式化合物は、多数のヒト疾患の処置および/または予防に有益である。これらは、炎症性および自己免疫性障害、神経および神経変性障害、疼痛および侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害ならびに腫瘍障害を含む。

【0006】

WO2013/186229号、WO2014/009295号およびWO2014/009296号は、TNFのモジュレーターとして有用な化合物を開示する。

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

TNFの調節が関与する処置により利益が得られると考えられる多くの状態から、TNFのシグナル伝達を調節できる新規化合物およびこれらの化合物を使用する方法が、広範な患者に相当な治療的利益を提供するに違いないことが直ちに明らかである。

【0008】

本発明は、有効なTNF活性の阻害剤であることが判明した、新規ヘテロ環式化合物群に関する。これらの化合物は、薬物化(drugability)に重要である望ましい安定性、バイオアベイラビリティ、治療指数および毒性値を有する有用な医薬として提供される。

10

【課題を解決するための手段】

【0009】

発明の要約

本発明は、TNF阻害剤として有用であり、かつ炎症性および自己免疫性障害、神経および神経変性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害ならびに腫瘍障害の処置に有用な式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供する。

【0010】

本発明はまた、薬学的に許容される担体および少なくとも一つの式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを含む、医薬組成物を提供する。

20

【0011】

本発明はまた、処置を必要とする宿主に、少なくとも一つの式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの治療有効量を投与することを含む、TNFの調節のための方法も提供する。

【0012】

本発明はまた、処置を必要とする宿主に、少なくとも一つの式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの治療有効量を投与することを含む、増殖性、代謝性、アレルギー性、自己免疫性および炎症性疾患の処置のための方法も提供する。

30

【0013】

ある態様は、炎症性および自己免疫性疾患の処置のための方法を提供する。特定の、炎症性および自己免疫性疾患は、全身性エリテマトーデス、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、喘息、移植片対宿主病、同種移植片拒絶反応、慢性閉塞性肺疾患、グレーブス病、リウマチ性関節炎、ループス腎炎、皮膚ループス、強直性脊椎炎、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)、TNF受容体関連周期熱症候群(TRAPS)、ウェゲナー肉芽腫症、サルコイドーシス、家族性地中海熱(FMF)、成人発症スチル病、全身発症若年性特発性関節炎、乾癬性関節炎、多発性硬化症、神経障害性疼痛、痛風および痛風関節炎を含むが、これらに限定されない。

【0014】

本発明はまた、治療に使用するための、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグも提供する。

40

【0015】

本発明はまた、炎症性および自己免疫性疾患の処置用医薬の製造のための、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの使用も提供する。

【0016】

本発明はまた、式(I)の化合物または医薬組成物の使用指示書を添付した、キットにおける該化合物または組成物も提供する。

【0017】

50

本発明はまた、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの製造のための方法および中間体も提供する。

【0018】

本発明のこれらおよび他の特徴は、開示の進行に従って、さらに広い形態で示す。

【図面の簡単な説明】

【0019】

本発明を、下に説明する添付する図面を引用して説明する。

【図1】式(II)の化合物；式(III - a)および式(III - b)の化合物；ならびに式(IV - a)、式(IV - b)および式(IV - c)の化合物の構造を示す。

【図2】式(V - a)、式(V - b)、式(V - c)および式(V - d)の化合物の構造を示す。

10

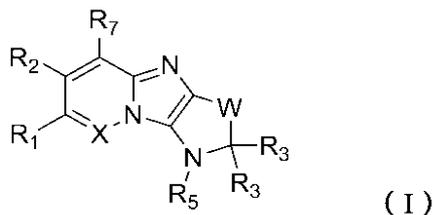
【発明を実施するための形態】

【0020】

詳細な記載

本発明の第一の側面は、少なくとも一つの式(I)

【化1】



20

〔式中、

XはCR₆またはNであり；

Wは

(i) - (CR₃R₃)₁₋₄ - ；または

(ii) - (CR₃R₃)_x - Y - (CR₃R₃)_y - であり；

各Yは独立してO、NR₄またはS(O)_pであり；

xは0、1または2であり；

yは1、2または3であるが、ただし、(x + y)は1、2または3であり；

30

R₁はH、R_{1a}、C₁₋₆ハロアルキル、0~6個のR_{1a}で置換されているC₂₋₆アルケニル、0~4個のR_{1a}で置換されているC₂₋₆アルキニル、-(CR_gR_g)_r(0~3個のR_{1a}で置換されている3~14員カルボシクリル)、-(CR_gR_g)_r(0~3個のR_{1a}で置換されているアリール)、-(CR_gR_g)_r(0~3個のR_{1a}で置換されている5~7員ヘテロシクリル)または-(CR_gR_g)_r(0~3個のR_{1a}で置換されている単環または二環式ヘテロアリール)であり；

R₂はH、ハロ、-CN、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、0~6個のR_{1a}で置換されているC₁₋₆アルキル、-(CR_gR_g)_rOR_e、-(CR_gR_g)_rNR_cR_c、-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b、-(CR_gR_g)_r(0~3個のR_{1a}で置換されている3~14員カルボシクリル)、-(CR_gR_g)_r(0~3個のR_{1a}で置換されているアリール)、-(CR_gR_g)_r(0~3個のR_{1a}で置換されている5~7員ヘテロシクリル)または-(CR_gR_g)_r(0~3個のR_{1a}で置換されている単環式ヘテロアリール)であり；

40

各R₃は独立してH、ハロ、-CN、-OH、-OCF₃、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、-(CR_gR_g)_rC(O)R_b、-(CR_gR_g)_rC(O)OR_b、-(CR_gR_g)_rC(O)NR_cR_c、-(CR_gR_g)_rOR_e、-(CR_gR_g)_rOC(O)R_b、-(CR_gR_g)_rOC(O)NR_cR_c、-(CR_gR_g)_rOC(O)OR_d、-(CR_gR_g)_rNR_cR_c、-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)R_d、-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)OR_d、-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)NR_cR_c、-(CR_gR_g)_rNR_bS(O)_pR_d、-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b、-(C

50

$R_g R_g)_r S(O)_p NR_c R_c$ 、 $-(CR_g R_g)_r$ (0 ~ 3個の R_{1a} で置換されている 3 ~ 14員カルボシクリル)、 $-(CR_g R_g)_r$ (0 ~ 3個の R_{1a} で置換されているアリール)、 $-(CR_g R_g)_r$ (0 ~ 3個の R_{1a} で置換されている 5 ~ 7員ヘテロシクリル) または $-(CR_g R_g)_r$ (0 ~ 3個の R_{1a} で置換されている単環または二環式ヘテロアリール) であるか; または 2個の R_3 は、それらが結合している炭素原子と一体となって $C=O$ 、 $C=NOR_b$ 、スピロカルボシクリル環またはスピロヘテロシクリル環を形成し;

各 R_4 は独立して H 、0 ~ 6個の R_{1a} で置換されている C_{1-6} アルキル、0 ~ 6個の R_{1a} で置換されている C_{3-7} シクロアルキル、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)NR_c R_c$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-S(O)_2 R_b$ 、 $-S(O)_2 NR_c R_c$ 、 $-S(O)_2 OR_b$ 、 $-(CR_g R_g)_r$ (0 ~ 3個の R_{1a} で置換されている 3 ~ 14員カルボシクリル)、 $-(CR_g R_g)_r$ (0 ~ 3個の R_{1a} で置換されているアリール)、 $-(CR_g R_g)_r$ (0 ~ 3個の R_{1a} で置換されている 5 ~ 7員ヘテロシクリル) または $-(CR_g R_g)_r$ (0 ~ 3個の R_{1a} で置換されている単環式ヘテロアリール) であり;

R_5 は $-(CR_g R_g)_r$ (0 ~ 3個の R_{1a} で置換されている 3 ~ 14員カルボシクリル)、 $-(CR_g R_g)_r$ (0 ~ 3個の R_{1a} で置換されているアリール)、 $-(CR_g R_g)_r$ (0 ~ 3個の R_{1a} で置換されている 5 ~ 10員ヘテロシクリル) または $-(CR_g R_g)_r$ (0 ~ 3個の R_{1a} で置換されている単環または二環式ヘテロアリール) であり;

R_6 は H 、ハロまたは $-CN$ であり;

R_7 は H 、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-3} アルコキシであり;

各 R_{1a} は独立して F 、 Cl 、 $-CN$ 、0 ~ 6個の R_a で置換されている C_{1-6} アルキル、0 ~ 6個の R_a で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0 ~ 6個の R_a で置換されている C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、0 ~ 6個の R_a で置換されているヘテロシクロアルキル、0 ~ 6個の R_a で置換されているアリール、0 ~ 6個の R_a で置換されている単環もしくは二環式ヘテロアリール、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_c R_c$ 、 $-OC(O)R_b$ 、 $-OC(O)NR_c R_c$ 、 $-OC(O)OR_d$ 、 $-NR_c R_c$ 、 $-NR_b C(O)R_d$ 、 $-NR_b C(O)OR_d$ 、 $-NR_b S(O)_p R_d$ 、 $-NR_b C(O)NR_c R_c$ 、 $-NR_b S(O)_p NR_c R_c$ 、 $-S(O)_p R_b$ 、 $-S(O)_p NR_c R_c$ または $-C(O)NR_b (CH_2)_{1-3} NR_c R_c$ であり;

各 R_a は独立してハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} フルオロアルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)(C_{1-3}$ アルキル)、 $-C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-OC(O)(C_{1-3}$ アルキル)、 $-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-OC(O)NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-NHC(O)NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-C(=NH)(NH_2)$ 、 C_{3-7} カルボシクリル、アリール、5 ~ 7員ヘテロシクリル、単環または二環式ヘテロアリール、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ベンジル)、 $-O$ (ヘテロシクリル)、 $-S(C_{1-3}$ アルキル)、 $-S$ (アリール)、 $-S$ (ヘテロシクリル)、 $-S(O)$ (アリール)、 $-S(O)$ (ヘテロシクリル)、 $-S(O)_2$ (アリール)、 $-S(O)_2$ (ヘテロシクリル)、 $-NHS(O)_2$ (アリール)、 $-NHS(O)_2$ (ヘテロシクリル)、 $-NHS(O)_2 NH$ (アリール)、 $-NHS(O)_2 NH$ (ヘテロシクリル)、 $-NH$ (アリール)、 $-NH$ (ヘテロシクリル)、 $-NHC(O)$ (アリール)、 $-NHC(O)(C_{1-3}$ アルキル)、 $-NHC(O)$ (ヘテロシクリル)、 $-OC(O)$ (アリール)、 $-OC(O)$ (ヘテロシクリル)、 $-NHC(O)NH$ (アリール)、 $-NHC(O)NH$ (ヘテロシクリル)、 $-OC(O)O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-OC(O)O$ (アリール)、 $-OC(O)O$ (ヘテロシクリル)、 $-OC(O)NH$ (アリール)、 $-OC(O)NH$ (ヘテロシクリル)、 $-NHC(O)O$ (アリール)、 $-NHC(O)O$ (ヘテロシクリル)、 $-NHC(O)O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-C(O)NH$ (アリール)、 $-C(O)NH$ (ヘテロシクリル)、 $-C(O)O$ (アリール)、 $-C(O)O$ (ヘテロシクリル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $S(O)_2$ (アリール)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $S(O)_2$ (ヘテロシクリル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $S(O)_2 NH$ (アリール)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $S(O)_2 NH$ (ヘテロシクリル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル)

10

20

30

40

50

) (アリール)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) (ヘテロシクリル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)$ (アリール)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)$ (ヘテロシクリル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)NH$ (アリール)、 $-(CH_2)_{0-3} C(O)NH$ (ヘテロシクリル)、 $-OC(O)N(C_{1-3}$ アルキル) (アリール)、 $-OC(O)N(C_{1-3}$ アルキル) (ヘテロシクリル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)O$ (アリール)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)O$ (ヘテロシクリル)、 $-C(O)N(C_{1-3}$ アルキル) (アリール)、 $-C(O)N(C_{1-3}$ アルキル) (ヘテロシクリル)、 $-NHS(O)_2 N(C_{1-3}$ アルキル) (アリール)、 $-NHS(O)_2 N(C_{1-3}$ アルキル) (ヘテロシクリル)、 $-NHP(O)_2 N(C_{1-3}$ アルキル) (アリール)、 $-NHC(O)N(C_{1-3}$ アルキル) (アリール)、 $-NHC(O)N(C_{1-3}$ アルキル) (ヘテロシクリル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $S(O)_2 N(C_{1-3}$ アルキル) (アリール)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $S(O)_2 N(C_{1-3}$ アルキル) (ヘテロシクリル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)N(C_{1-3}$ アルキル) (アリール)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)N(C_{1-3}$ アルキル) (ヘテロシクリル) または $-Si(C_{1-3}$ アルキル)₃ であり;

各 R_b は独立して H、0 ~ 6 個の R_f で置換されている C_{1-6} アルキル、0 ~ 6 個の R_f で置換されている C_{3-7} シクロアルキル、0 ~ 6 個の R_f で置換されているヘテロシクロアルキル、0 ~ 3 個の R_f で置換されているアリールまたは 0 ~ 3 個の R_f で置換されている単環もしくは二環式ヘテロアリールであり;

各 R_c は独立して H、0 ~ 6 個の R_f で置換されている C_{1-6} アルキル、0 ~ 6 個の R_f で置換されている C_{3-7} シクロアルキル、0 ~ 6 個の R_f で置換されているヘテロシクロアルキル、0 ~ 3 個の R_f で置換されているアリールまたは 0 ~ 3 個の R_f で置換されている単環もしくは二環式ヘテロアリールであるか; または同じ窒素原子に結合しているとき、2 個の R_c は、それらが結合している窒素原子とともに、場合により R_g で置換されていてよい 4 ~ 8 員ヘテロ環式環を形成し;

各 R_d は独立して H、0 ~ 6 個の R_f で置換されている C_{1-6} アルキル、0 ~ 6 個の R_f で置換されている C_{3-7} シクロアルキル、0 ~ 6 個の R_f で置換されているヘテロシクロアルキル、0 ~ 3 個の R_f で置換されているアリールまたは 0 ~ 3 個の R_f で置換されている単環もしくは二環式ヘテロアリールであり;

各 R_e は独立して H、0 ~ 6 個の R_f で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、0 ~ 6 個の R_f で置換されている C_{3-7} シクロアルキル、0 ~ 6 個の R_f で置換されているヘテロシクロアルキル、0 ~ 3 個の R_f で置換されているアリールまたは 0 ~ 3 個の R_f で置換されている単環もしくは二環式ヘテロアリールであり;

各 R_f は独立して H、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、0 ~ 6 個の R_a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、0 ~ 6 個の R_a で置換されている C_{3-7} シクロアルキル、0 ~ 6 個の R_a で置換されているヘテロシクロアルキル、0 ~ 3 個の R_a で置換されているアリールまたは 0 ~ 3 個の R_a で置換されている単環もしくは二環式ヘテロアリールであり;

各 R_g は独立して H、F、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、 $-CF_3$ またはフェニルであり;

各 p は独立して 0、1 または 2 であり;

各 r は独立して 0、1、2、3 または 4 である。]

の化合物またはその塩を提供する。

【0021】

ある態様は式 (I) の化合物またはその塩を提供し、ここで、X は CR_6 であり、W、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 および R_7 は第一の側面において定義されている。この態様に含まれるのは、 R_6 が H である化合物である。また包含されるのは、 R_7 が H である化合物である。

【0022】

ある態様は式 (I) の化合物またはその塩を提供し、ここで、X は N であり、W、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 および R_7 は第一の側面において定義されている。この態様に含まれるのは、 R_7 が H である化合物である。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 3 】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、Xは CR_6 であり； R_6 はH、Fまたは-CNであり；W、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 および R_7 は第一の側面において定義されている。この態様に含まれるのは、 R_6 がFまたは-CNである化合物である。

【 0 0 2 4 】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、Wは $-CR_3R_3-$ であり；X、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 および R_7 は第一の側面において定義されている。この態様の化合物は、式(II)の化合物の構造を有する。この態様に含まれるのは、Xが CR_6 である化合物である。この態様にまた包含されるのは、XがNである化合物である。

10

【 0 0 2 5 】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、Wは $-(CR_3R_3)_2-$ であり；X、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 および R_7 は第一の側面において定義されている。この態様の化合物は、式(III-a)の化合物の構造を有する。この態様に含まれるのは、Xが CR_6 である化合物である。この態様にまた包含されるのは、XがNである化合物である。さらに、この態様に包含されるのは、Wが $-CH_2CH_2-$ および $-CH(CH_3)CH_2-$ である化合物である。

【 0 0 2 6 】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、Wは $-Y-(CR_3R_3)-$ であり；X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 および R_7 は第一の側面において定義されている。この態様の化合物は、式(III-b)の化合物の構造を有する。この態様に含まれるのは、Xが CR_6 である化合物である。この態様にまた包含されるのは、XがNである化合物である。

20

【 0 0 2 7 】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、Wは $-(CR_3R_3)_3-$ であり；X、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 および R_7 は第一の側面において定義されている。この態様の化合物は、式(IV-a)の化合物の構造を有する。この態様に含まれるのは、Xが CR_6 である化合物である。この態様にまた包含されるのは、XがNである化合物である。

【 0 0 2 8 】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、Wは $-Y-(CR_3R_3)_2-$ であり；X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 および R_7 は第一の側面において定義されている。この態様の化合物は、式(IV-b)の化合物の構造を有する。この態様に含まれるのは、Xが CR_6 である化合物である。この態様にまた包含されるのは、XがNである化合物である。

30

【 0 0 2 9 】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、Wは $-CR_3R_3-Y-CR_3R_3-$ であり；X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 および R_7 は第一の側面において定義されている。この態様の化合物は、式(IV-c)の化合物の構造を有する。この態様に含まれるのは、Xが CR_6 である化合物である。この態様にまた包含されるのは、XがNである化合物である。

40

【 0 0 3 0 】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、Wは $-(CR_3R_3)_4-$ であり；X、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 および R_7 は第一の側面において定義されている。この態様の化合物は、式(V-a)の化合物の構造を有する。この態様に含まれるのは、Xが CR_6 である化合物である。この態様にまた包含されるのは、XがNである化合物である。

【 0 0 3 1 】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、Wは $-Y-(CR_3R_3)_3-$ であり；X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 および R_7 は第一の側面において定義

50

されている。この態様の化合物は、式(V - b)の化合物の構造を有する。この態様に含まれるのは、XがCR₆である化合物である。この態様にまた包含されるのは、XがNである化合物である。

【0032】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、Wは - CR₃R₃ - Y - (CR₃R₃)₂ - であり；X、Y、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆およびR₇は第一の側面において定義されている。この態様の化合物は、式(V - c)の化合物の構造を有する。この態様に含まれるのは、XがCR₆である化合物である。この態様にまた包含されるのは、XがNである化合物である。

【0033】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、Wは - (CR₃R₃)₂ - Y - CR₃R₃ - であり；X、Y、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆およびR₇は第一の側面において定義されている。この態様の化合物は、式(V - d)の化合物の構造を有する。この態様に含まれるのは、XがCR₆である化合物である。この態様にまた包含されるのは、XがNである化合物である。

【0034】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、Wは - (CR₃R₃)₁₋₄ - であり；X、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆およびR₇は第一の側面において定義されている。この態様の化合物は、式(II)、式(III - a)、式(IV - a)および式(V - a)の構造を有する。この態様に含まれるのは、XがCR₆である化合物である。この態様にまた包含されるのは、XがNである化合物である。

【0035】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、Wは - (CR₃R₃)_x - Y - (CR₃R₃)_y - であり；X、Y、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₇、xおよびyは第一の側面において定義されている。この態様の化合物は、式(III - b)、式(IV - b)、式(IV - c)、式(V - b)、式(V - c)および式(V - d)の構造を有する。この態様に含まれるのは、XがCR₆である化合物である。この態様にまた包含されるのは、XがNである化合物である。

【0036】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、Wは - (CR₃R₃)₂ - または - Y - CR₃R₃ - であり；X、Y、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆およびR₇は第一の側面において定義されている。この態様に含まれるのは、式(III - a)および式(III - b)の化合物である。この態様に含まれるのは、XがCR₆である化合物である。この態様にまた包含されるのは、XがNである化合物である。

【0037】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、Wは - (CR₃R₃)₃ - 、 - Y - (CR₃R₃)₂ - または - CR₃R₃ - Y - CR₃R₃ - であり；X、Y、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆およびR₇は第一の側面において定義されている。この態様に含まれるのは、式(IV - a)、式(IV - b)または式(IV - c)の化合物である。この態様に含まれるのは、XがCR₆である化合物である。この態様にまた包含されるのは、XがNである化合物である。

【0038】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、Wは - (CR₃R₃)₄ - 、 - Y - (CR₃R₃)₃ - 、 - CR₃R₃ - Y - (CR₃R₃)₂ - または - (CR₃R₃)₂ - Y - CR₃R₃ - であり；X、Y、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆およびR₇は第一の側面において定義されている。この態様に含まれるのは、式(V - a)、式(V - b)、式(V - c)または式(V - d)の化合物である。この態様に含まれるのは、XがCR₆である化合物である。この態様にまた包含されるのは、XがNである化合物である。

【0039】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、Wは - (CR₃R₃)_x - Y

10

20

30

40

50

- (C R₃ R₃)_y - であり ; Y は O であり ; X、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₇、x および y は第一の側面において定義されている。この態様の化合物は、式(III - b)、式(IV - b)、式(IV - c)、式(V - b)、式(V - c) および式(V - d)の構造を有する。この態様に含まれるのは、X が C R₆ である化合物である。この態様にまた包含されるのは、X が N である化合物である。

【 0 0 4 0 】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、W は - (C R₃ R₃)_x - Y - (C R₃ R₃)_y - であり ; Y は N R₄ であり ; X、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、x および y は第一の側面において定義されている。この態様の化合物は、式(III - b)、式(IV - b)、式(IV - c)、式(V - b)、式(V - c) および式(V - d)の構造を有する。この態様に含まれるのは、X が C R₆ である化合物である。この態様にまた包含されるのは、X が N である化合物である。

10

【 0 0 4 1 】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、W は - (C R₃ R₃)_x - Y - (C R₃ R₃)_y - であり ; Y は S(O)_p であり ; X、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₇、p、x および y は第一の側面において定義されている。この態様の化合物は、式(III - b)、式(IV - b)、式(IV - c)、式(V - b)、式(V - c) および式(V - d)の構造を有する。この態様に含まれるのは、X が C R₆ である化合物である。この態様にまた包含されるのは、X が N である化合物である。

【 0 0 4 2 】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、R₁ は H、R_{1a}、C₁₋₆ ハロアルキル、0 ~ 6 個の R_{1a} で置換されている C₂₋₆ アルケニルまたは 0 ~ 4 個の R_{1a} で置換されている C₂₋₆ アルキニルであり ; X、W、R_{1a}、R₂、R₃、R₅ および R₇ は第一の側面において定義されている。

20

【 0 0 4 3 】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、R₁ は R_{1a} であり ; X、W、R_{1a}、R₂、R₃、R₅ および R₇ は第一の側面において定義されている。

【 0 0 4 4 】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、R₁ は F、Cl、Br、CN であり ; X、W、R_{1a}、R₂、R₃、R₅ および R₇ は第一の側面において定義されている。

30

【 0 0 4 5 】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、R₁ は C₁₋₆ ハロアルキル、0 ~ 6 個の R_{1a} で置換されている C₂₋₆ アルケニルまたは 0 ~ 4 個の R_{1a} で置換されている C₂₋₆ アルキニルであり ; X、W、R_{1a}、R₂、R₃、R₅ および R₇ は第一の側面において定義されている。

【 0 0 4 6 】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、R₁ は - (C R_g R_g)_r (0 ~ 3 個の R_{1a} で置換されている 3 ~ 14 員カルボシクリル)、- (C R_g R_g)_r (0 ~ 3 個の R_{1a} で置換されているアリール)、- (C R_g R_g)_r (0 ~ 3 個の R_{1a} で置換されている 5 ~ 7 員ヘテロシクリル) または - (C R_g R_g)_r (0 ~ 3 個の R_{1a} で置換されている単環または二環式ヘテロアリール) であり ; X、W、R_{1a}、R₂、R₃、R₅、R₇、R_g および r は第一の側面において定義されている。この態様に含まれるのは、r が 1 である化合物である。またこの態様に包含されるのは、R₁ が - C H₂ (0 ~ 3 個の R_{1a} で置換されている 3 ~ 14 員カルボシクリル)、- C H₂ (0 ~ 3 個の R_{1a} で置換されているアリール)、- C H₂ (0 ~ 3 個の R_{1a} で置換されている 5 ~ 7 員ヘテロシクリル) または - C H₂ (0 ~ 3 個の R_{1a} で置換されている単環または二環式ヘテロアリール) である化合物である。

40

【 0 0 4 7 】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、R₁ は 0 ~ 3 個の R_{1a} で

50

置換されている3～14員カルボシクリル、0～3個の R_{1a} で置換されているアリール、0～3個の R_{1a} で置換されている5～7員ヘテロシクリルまたは0～3個の R_{1a} で置換されている単環もしくは二環式ヘテロアリールであり；X、W、 R_{1a} 、 R_2 、 R_3 、 R_5 および R_7 は第一の側面において定義されている。またこの態様に包含されるのは、 R_1 が $-CH_2$ (0～3個の R_{1a} で置換されている3～14員カルボシクリル)、 $-CH_2$ (0～3個の R_{1a} で置換されているアリール)、 $-CH_2$ (0～3個の R_{1a} で置換されている5～7員ヘテロシクリル)または $-CH_2$ (0～3個の R_{1a} で置換されている単環または二環式ヘテロアリール)である化合物である。

【0048】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、 R_2 はH、ハロ、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ または0～6個の R_{1a} で置換されている C_{1-6} アルキルであり；X、W、 R_{1a} 、 R_1 、 R_3 、 R_5 および R_7 は第一の側面において定義されている。この態様に含まれるのは、 R_2 がH、ハロ、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ または $-OCF_3$ である化合物である。またこの態様に包含されるのは、 R_2 がH、F、Clまたは $-CH_3$ である化合物である。

10

【0049】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、 R_2 は $-(CR_gR_g)_rOR_e$ 、 $-(CR_gR_g)_rNR_cR_c$ 、 $-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b$ 、 $-(CR_gR_g)_r$ (0～3個の R_{1a} で置換されている3～14員カルボシクリル)、 $-(CR_gR_g)_r$ (0～3個の R_{1a} で置換されているアリール)、 $-(CR_gR_g)_r$ (0～3個の R_{1a} で置換されている5～7員ヘテロシクリル)または $-(CR_gR_g)_r$ (0～3個の R_{1a} で置換されている単環式ヘテロアリール)であり；X、W、 R_1 、 R_3 、 R_5 、 R_7 、 R_{1a} 、 R_b 、 R_c 、 R_e 、 R_g 、pおよびrは第一の側面において定義されている。この態様に含まれるのは、rが1である化合物である。またこの態様に包含されるのは、 R_1 が $-CH_2$ (0～3個の R_{1a} で置換されている3～14員カルボシクリル)、 $-CH_2$ (0～3個の R_{1a} で置換されているアリール)、 $-CH_2$ (0～3個の R_{1a} で置換されている5～7員ヘテロシクリル)または $-CH_2$ (0～3個の R_{1a} で置換されている単環または二環式ヘテロアリール)である化合物である。

20

【0050】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、各 R_3 は独立してH、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CR_gR_g)_rC(O)R_b$ 、 $-(CR_gR_g)_rC(O)OR_b$ 、 $-(CR_gR_g)_rC(O)NR_cR_c$ 、 $-(CR_gR_g)_rOR_e$ 、 $-(CR_gR_g)_rOC(O)R_b$ 、 $-(CR_gR_g)_rOC(O)NR_cR_c$ 、 $-(CR_gR_g)_rOC(O)OR_d$ 、 $-(CR_gR_g)_rNR_cR_c$ 、 $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)R_d$ 、 $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)OR_d$ 、 $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)NR_cR_c$ 、 $-(CR_gR_g)_rNR_bS(O)_pR_d$ 、 $-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b$ 、 $-(CR_gR_g)_rS(O)_pNR_cR_c$ 、 $-(CR_gR_g)_r$ (0～3個の R_{1a} で置換されている3～14員カルボシクリル)、 $-(CR_gR_g)_r$ (0～3個の R_{1a} で置換されているアリール)、 $-(CR_gR_g)_r$ (0～3個の R_{1a} で置換されている5～7員ヘテロシクリル)または $-(CR_gR_g)_r$ (0～3個の R_{1a} で置換されている単環または二環式ヘテロアリール)であり；X、W、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_7 、 R_{1a} 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_g 、pおよびrは第一の側面において定義されている。

30

40

【0051】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、各 R_3 は独立してH、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルであり；X、W、 R_1 、 R_2 、 R_5 および R_7 は第一の側面において定義されている。この態様に含まれるのは、 R_3 がH、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} フルオロアルキルである化合物である。またこの態様に包含されるのは、 R_3 がH、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ および

50

- CF_3 である化合物である。

【0052】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、各 R_3 は独立して H 、 $-(CR_g R_g)_r C(O)R_b$ 、 $-(CR_g R_g)_r C(O)OR_b$ 、 $-(CR_g R_g)_r C(O)NR_c R_c$ 、 $-(CR_g R_g)_r OR_e$ 、 $-(CR_g R_g)_r OC(O)R_b$ 、 $-(CR_g R_g)_r OC(O)NR_c R_c$ 、 $-(CR_g R_g)_r OC(O)OR_d$ 、 $-(CR_g R_g)_r NR_c R_c$ 、 $-(CR_g R_g)_r NR_b C(O)R_d$ 、 $-(CR_g R_g)_r NR_b C(O)OR_d$ 、 $-(CR_g R_g)_r NR_b C(O)NR_c R_c$ 、 $-(CR_g R_g)_r NR_b S(O)_p R_d$ 、 $-(CR_g R_g)_r S(O)_p R_b$ または $-(CR_g R_g)_r S(O)_p NR_c R_c$ であり； X 、 W 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_7 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_g 、 p および r は第一の側面において定義されている。この態様に含まれるのは、各 R_g が H または $-CH_3$ である化合物である。

10

【0053】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、各 R_3 は独立して H 、 $-(CR_g R_g)_r$ ($0 \sim 3$ 個の R_{1a} で置換されている $3 \sim 14$ 員カルボシクリル)、 $-(CR_g R_g)_r$ ($0 \sim 3$ 個の R_{1a} で置換されているアリール)、 $-(CR_g R_g)_r$ ($0 \sim 3$ 個の R_{1a} で置換されている $5 \sim 7$ 員ヘテロシクリル) または $-(CR_g R_g)_r$ ($0 \sim 3$ 個の R_{1a} で置換されている単環または二環式ヘテロアリール) であり； X 、 W 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_7 、 R_{1a} 、 R_g および r は第一の側面において定義されている。

【0054】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、2 個の R_3 は、それらが結合している炭素原子と一体となって $C=O$ 、 $C=NOR_b$ 、スピロカルボシクリル基またはスピロヘテロシクリル基を形成し；残りの R_3 は H 、 $-OH$ または $-CH_3$ であり； X 、 W 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_7 および R_b は第一の側面において定義されている。

20

【0055】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、各 R_3 は独立して H 、 $-OH$ または $-CH_3$ であり； X 、 W 、 R_1 、 R_2 、 R_5 および R_7 は第一の側面において定義されている。

【0056】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、 W は $-(CR_3 R_3)_x - Y - (CR_3 R_3)_y -$ であり； Y は NR_4 であり； R_4 は H 、 $0 \sim 6$ 個の R_{1a} で置換されている C_{1-6} アルキルまたは $0 \sim 6$ 個の R_{1a} で置換されている C_{3-7} シクロアルキルであり； X 、 R_1 、 R_{1a} 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_7 、 x および y は第一の側面において定義されている。

30

【0057】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、 W は $-(CR_3 R_3)_x - Y - (CR_3 R_3)_y -$ であり； Y は NR_4 であり； R_4 は $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)NR_c R_c$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-S(O)_2 R_b$ 、 $-S(O)_2 NR_c R_c$ または $-S(O)_2 OR_b$ であり； X 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_7 、 R_b 、 R_c 、 x および y は第一の側面において定義されている。

【0058】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、 W は $-(CR_3 R_3)_x - Y - (CR_3 R_3)_y -$ であり； Y は NR_4 であり； R_4 は $-(CR_g R_g)_r$ ($0 \sim 3$ 個の R_{1a} で置換されている $3 \sim 14$ 員カルボシクリル)、 $-(CR_g R_g)_r$ ($0 \sim 3$ 個の R_{1a} で置換されているアリール)、 $-(CR_g R_g)_r$ ($0 \sim 3$ 個の R_{1a} で置換されている $5 \sim 7$ 員ヘテロシクリル) または $-(CR_g R_g)_r$ ($0 \sim 3$ 個の R_{1a} で置換されている単環式ヘテロアリール) であり； X 、 R_1 、 R_{1a} 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_7 、 R_{1a} 、 r 、 x および y は第一の側面において定義されている。

40

【0059】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、 R_5 は $-(CR_g R_g)_r$ ($0 \sim 3$ 個の R_{1a} で置換されている $3 \sim 14$ 員カルボシクリル) または $-(CR_g R_g)_r$ ($0 \sim 3$ 個の R_{1a} で置換されている $5 \sim 7$ 員ヘテロシクリル) であり； X 、 W 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_7 、 R_{1a} 、 r 、 x および y は第一の側面において定義されている。

50

0 ~ 3 個の R_{1a} で置換されているアリール)であり; X 、 W 、 R_1 、 R_{1a} 、 R_2 、 R_3 、 R_7 、 R_g および r は第一の側面において定義されている。この態様に含まれるのは、 R_5 が $-(CR_g R_g)_r$ (0 ~ 3 個の R_{1a} で置換されているアリール)である化合物である。またこの態様に包含されるのは、各 R_g が H または $-OH$ である化合物である。

【0060】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、 R_5 は $-(CR_g R_g)_r$ (0 ~ 3 個の R_{1a} で置換されているフェニル)であり; X 、 W 、 R_1 、 R_{1a} 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_g および r は第一の側面において定義されている。この態様に含まれるのは、 R_5 が $-(CH_2)_r$ (0 ~ 3 個の R_{1a} で置換されているフェニル)である化合物である。またこの態様に包含されるのは、 R_5 が 0 ~ 3 個の R_{1a} で置換されているフェニルである化合物である。

10

【0061】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、 R_5 は $-(CR_g R_g)_r$ (0 ~ 3 個の R_{1a} で置換されている 5 ~ 10 員ヘテロシクリル)または $-(CR_g R_g)_r$ (0 ~ 3 個の R_{1a} で置換されている単環または二環式ヘテロアリール)であり; X 、 W 、 R_1 、 R_{1a} 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_g および r は第一の側面において定義されている。この態様に含まれるのは、 R_5 が $-(CR_g R_g)_r$ (0 ~ 3 個の R_{1a} で置換されている単環または二環式ヘテロアリール)である化合物である。またこの態様に包含されるのは、各 R_g が H である化合物である。

【0062】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、 R_6 は H、F、Cl または $-CN$ であり; W 、 X 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 および R_7 は第一の側面において定義されている。この態様に含まれるのは、 R_6 が H または F である化合物である。またこの態様に包含されるのは、 R_6 が H である化合物である。

20

【0063】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、 R_7 は H、ハロまたは $-CN$ であり; X 、 W 、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_5 は第一の側面において定義されている。この態様に含まれるのは、 R_7 が H、F、Cl または $-CN$ である化合物である。またこの態様に包含されるのは、 R_7 が H、F または $-CN$ である化合物である。

【0064】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、 R_7 は H、 C_{1-6} ハロアルキルまたは C_{1-3} アルコキシであり; X 、 W 、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_5 は第一の側面において定義されている。この態様に含まれるのは、 R_7 が H、 C_{1-3} ハロアルキルまたは C_{1-3} アルコキシである化合物である。またこの態様に包含されるのは、 R_7 が C_{1-6} ハロアルキルまたは C_{1-3} アルコキシである化合物である。

30

【0065】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、 R_7 は H、 C_{1-6} フルオロアルキルまたは C_{1-3} アルコキシであり; X 、 W 、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_5 は第一の側面において定義されている。この態様に含まれるのは、 R_7 が H、 C_{1-3} フルオロアルキルまたは C_{1-3} アルコキシである化合物である。またこの態様に包含されるのは、 R_7 が C_{1-6} フルオロアルキルまたは C_{1-3} アルコキシである化合物である。

40

【0066】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、 R_7 は H、F、Cl、 $-CN$ 、 C_{1-2} フルオロアルキルまたは C_{1-3} アルコキシであり; X 、 W 、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_5 は第一の側面において定義されている。この態様に含まれるのは、 R_7 が H、F、 $-CN$ 、 $-CF_3$ または $-OCH_3$ である化合物である。またこの態様に包含されるのは、 R_7 が H、F または $-CF_3$ である化合物である。

【0067】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、 X は CR_6 であり; W は $-(CR_3 R_3)_{1-2}$ であり; R_1 は 0 ~ 3 個の R_{1a} で置換されているアリールまたは

50

0 ~ 3 個の R_{1a} で置換されている単環もしくは二環式ヘテロアリアルであり; R_2 は H、F、Cl または C_{1-3} アルキルであり; 各 R_3 は独立して H、-OH または $-CH_3$ であり; R_5 はフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、イソキノリニル、インドリル、イソインドリノニル、ベンゾイミダゾリルまたはベンゾチアゾリルであり、各々、F、Cl、-CN、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 C_{1-3} アルコキシまたは C_{1-3} フルオロアルコキシから独立して選択される 0 ~ 3 置換基で置換されており; R_6 は H または $-CH_3$ であり; 各 R_{1a} は独立して F、Cl、-CN、0 ~ 6 個の R_a で置換されている C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} フルオロアルコキシ、モルホリニルまたはメチルオキサジアゾリルであり; 各 R_a は独立して F、-OH、-CN または $-NH_2$ である。

10

【0068】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、Wは $-(CR_3R_3)_2-$ であり; Xは CR_6 であり; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 および R_7 は第一の側面において定義されている。この態様に含まれるのは、Wが $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ または $-CH_2CH(CH_3)-$ である化合物である。またこの態様に包含されるのは、Wが $-CH_2CH_2-$ または $-CH(CH_3)CH_2-$ である化合物である。

【0069】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、Xは CR_6 であり; Wは $-(CR_3R_3)_2-$ であり; R_1 はフェニル、ピラゾリル、ピリジニルまたはピリミジニルであり、各々、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、モルホリニルまたはメチルオキサジアゾリルで置換されており; R_2 は H、Cl または $-CH_3$ であり; 各 R_3 は H または $-CH_3$ であり; R_5 は F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ および $-OCF_3$ から独立して選択される 0 ~ 2 置換基で置換されているフェニル; またはイソキノリニルであり; R_6 は H である。

20

【0070】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、Xは CR_6 であり; Wは $-CH_2CH_2-$ または $-CH(CH_3)CH_2-$ であり; R_1 はフェニル、ピラゾリル、ピリジニルまたはピリミジニルであり、各々、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、モルホリニルまたはメチルオキサジアゾリルで置換されており; R_2 は H、Cl または $-CH_3$ であり; R_5 は F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ および $-OCF_3$ から独立して選択される 0 ~ 2 置換基で置換されているフェニル; またはイソキノリニルであり; R_6 は H である。

30

【0071】

ある態様は式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、該化合物は 1-(2,5-ジメチルフェニル)-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン(1); 1-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン(2); 1-(2,5-ジメチルフェニル)-7-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン(3); 1-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-7-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン(4); 1-(2,5-ジメチルフェニル)-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン(5); 1-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン(6); 1-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン(7); 1-(イソキノリン-1-イル)-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン(8); 8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(o-トリ

40

50

ル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン(9) ; 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン(10) ; 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン(11) ; 1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン(12) ; 1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン(13) ; 4 - (5 - (1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)モルホリン(14) ; 4 - (5 - (1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)モルホリン(15) ; 2 - (4 - (1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン - 8 - イル)フェニル) - 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール(16) ; 2 - (4 - (1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン - 8 - イル)フェニル) - 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール(17) ; 2 - (5 - (1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)プロパン - 2 - オール(18) ; 4 - (5 - (1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - メチルフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)モルホリン(19) ; 1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - メチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン(20) ; 2 - (5 - (7 - クロロ - 1 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)プロパン - 2 - オール(21) ; 7 - クロロ - 1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン(22) ; 7 - クロロ - 1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン(23) ; 1 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン(24) ; 1 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン(25) ; 1 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン(26) ; 1 - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン(27) ; 1 - (2 - エチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン(28) ; 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン(29) ; 1 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン(30) ; 1 - (2 - クロロフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン(31) ; 1 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン(32) ; 4 - (5 - (1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)モルホリン(33) ; 2 - (5 - (1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 -

b']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)プロパン - 2 - オール(34); 2 - (4 - (1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 8 - イル)フェニル)プロパン - 2 - オール(35); 2 - (4 - (1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 8 - イル)フェニル)プロパン - 2 - オール(36); 1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン(37); 1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン(38); 1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 4 - メチル - 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン(39); 1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 4 - メチル - 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン(40); または 4 - (5 - (1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 6, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)モルホリン(41)である。

10

【0072】

定義

本発明の特性および利点は、次の詳細な説明により、当業者にはより容易に理解され得る。明確性のために、上および下に別々の態様の文脈で記載する、本発明のある複数の特性を組み合わせて、一つの態様を形成してもよい。逆に、簡潔性のために、単一の態様の文脈で記載されている本発明の種々の特性を組み合わせて、その下位の組み合わせを形成してもよい。ここで例示的または好ましいとして特定する態様は、説明的であることを意図し、限定的ではない。

20

【0073】

ここで特に断らない限り、単数表現での言及は、複数も含み得る。例えば、“ある”は、1または1以上を意味し得る。

【0074】

ここで使用する用語“化合物”は、少なくとも一つの化合物を示す。例えば、式(I)の化合物は、一つの式(I)の化合物; および2以上の式(I)の化合物を含む。

30

【0075】

特に断らない限り、非充足原子価を有するあらゆるヘテロ原子は、原子価を充足させるのに十分な水素を有すると見なす。

【0076】

ここに示す定義が、引用により本明細書に包含させるあらゆる特許、特許出願および/または特許出願公開に示される定義よりも優先する。

【0077】

下に、本発明に記載するのに使用する種々の用語の定義を挙げる。これらの定義は、個別的に使用されているか、大きな基の一部として使用されているかにかかわらず、それらが本明細書で使用されている限り、当該用語に適用される(特定の状況において、異なる定義がされていないなら)。

40

【0078】

本明細書をとおして、ある部分およびその置換基は、安定な部分構造および化合物を提供するように当業者により選択され得る。

【0079】

当分野で使用される慣習に従い、ここでの構造式において、

【化2】



は、部分または置換基のコアまたは主鎖構造への結合点を示すために使用する。

50

【0080】

ここで使用する用語“ハロ”および“ハロゲン”は、F、Cl、BrおよびIを指す。
用語“シアノ”は基-CNを指す。
用語“アミノ”は基-NH₂を指す。
用語“オキシ”は基=Oを指す。

【0081】

ここで使用する用語“アルキル”は、例えば、1～12炭素原子、1～6炭素原子および1～4炭素原子を含む、分枝鎖および直鎖飽和脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基の例は、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびi-プロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチルおよびt-ブチル)およびペンチル(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)、n-ヘキシル、2-メチルペンチル、2-エチルブチル、3-メチルペンチルおよび4-メチルペンチルを含むが、これらに限定されない。記号“C”の後に下付の数字が存在するとき、下付文字は、特定の基が含み得る炭素原子をより具体的に定義する。例えば、“C₁₋₆アルキル”は、1～6炭素原子を有する直鎖および分枝鎖アルキル基を意味する。

10

【0082】

ここで使用する用語“ハロアルキル”は、1以上のハロゲン原子で置換されている分枝鎖および直鎖飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図する。例えば、“C₁₋₄ハロアルキル”は、1以上のハロゲン原子で置換されているC₁、C₂、C₃およびC₄アルキル基を含むことを意図する。ハロアルキル基の代表例は、-CF₃、-CCl₃、-CFCl₂および-CH₂CF₃を含むが、これらに限定されない。

20

【0083】

ここで使用する用語“フルオロアルキル”は、1以上のフッ素原子で置換されている分枝鎖および直鎖飽和脂肪族炭化水素基の両者を含むことを意図する。例えば、“C₁₋₄フルオロアルキル”は、1以上のフッ素原子で置換されているC₁、C₂、C₃およびC₄アルキル基を含むことを意図する。フルオロアルキル基の代表例は、-CF₃および-CH₂CF₃を含むが、これらに限定されない。

【0084】

ここで使用する用語“シアノアルキル”は、1以上のシアノ基で置換されている分枝鎖および直鎖飽和アルキル基を含む。例えば、“シアノアルキル”は、-CH₂CN、-CH₂CH₂CNおよびC₁₋₄シアノアルキルを含む。

30

【0085】

用語“ヒドロキシアルキル”は、1以上のヒドロキシ基で置換されている分枝鎖および直鎖飽和アルキル基を含む。例えば、“ヒドロキシアルキル”は、-CH₂OH、-CH₂CH₂OHおよびC₁₋₄ヒドロキシアルキルを含む。

【0086】

用語“アルケニル”は、2～12炭素原子および少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を含む直鎖または分枝鎖炭化水素基を指す。このような基の例はエテニルまたはアリルを含む。例えば、“C₂₋₆アルケニル”は、2～6炭素原子を有する、直鎖および分枝鎖アルケニル基を意味する。

40

【0087】

用語“アルキニル”は、2～12炭素原子および少なくとも一つの炭素-炭素三重結合を含む直鎖または分枝鎖炭化水素基を指す。このような基の例はエチニルを含む。例えば、“C₂₋₆アルキニル”は、2～6炭素原子を有する、直鎖および分枝鎖アルキニル基を意味する。

【0088】

ここで使用する用語“シクロアルキル”は、飽和環炭素原子からの1水素原子の除去により、非芳香族単環式または多環式炭化水素分子に由来する基を指す。シクロアルキル基の代表例は、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを含むが、これらに限定されない。記号“C”の後に下付の数字が存在するとき、下付文字は、特定のシクロ

50

アルキル基が含み得る炭素原子の数をより具体的に定義する。例えば、“ C_{3-6} シクロアルキル”は、3～6炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

【0089】

ここで使用する用語“シクロアルケニル”は、1つの二重結合を有する、非芳香族環状炭化水素環を指す。例えば、 C_{5-6} シクロアルケニルは、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルを意味する。

【0090】

ここで使用する用語“シクロアルキニル”は、1つの三重結合を有する、非芳香族環状炭化水素環を指す。例えば、 C_{5-6} シクロアルキニルは、シクロペンチニルおよびシクロヘキシニルを意味する。

10

【0091】

ここで使用する用語“アルコキシ”は、酸素原子を介して親分子部分に結合したアルキル基、例えば、メトキシ基($-OCH_3$)を指す。例えば、“ C_{1-3} アルコキシ”は、1～3炭素原子を有するアルコキシ基を意味する。

【0092】

用語“ハロアルコキシ”および“ $-O$ (ハロアルキル)”は、酸素結合($-O-$)を介して結合した、上に定義するハロアルキル基を表す。例えば、“ C_{1-4} ハロアルコキシ”は、 C_1 、 C_2 、 C_3 および C_4 ハロアルコキシ基を含むことを意図する。

【0093】

用語“フルオロアルコキシ”および“ $-O$ (フルオロアルキル)”は、酸素結合($-O-$)を介して結合した、上に定義するフルオロアルキル基を表す。例えば、“ C_{1-4} フルオロアルコキシ”は、 C_1 、 C_2 、 C_3 および C_4 フルオロアルコキシ基を含むことを意図する。

20

【0094】

用語“カルボシクロ”または“カルボシクリル”は、相互交換可能に使用でき、全環の全原子が炭素である、少なくとも一つの飽和または部分的飽和の非芳香環を有する環状基をいう。カルボシクリル環は、置換されていなくても、原子価が許す限り、1以上の置換基を含んでもよい。それ故に、本用語は、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびシクロアルキニル環のような非芳香環を含む。二環式カルボシクリル基の例は、インダニル、インデニル、ジヒドロナフタレニル、テトラヒドロナフテニル、ヘキサヒドロナフタレニル、オクタヒドロナフタレニル、デカヒドロナフタレニル、ビスクロヘプタニル、ビスクロオクタニルおよびビスクロノナニルを含む。

30

【0095】

ここで使用する用語“アリール”は、芳香環に結合した1水素の除去により、芳香環含有分子から導かれる、原子団の基をいう。2以上の環を有するアリール基は、芳香環のみを含まなければならない。アリール基の代表例は、フェニルおよびナフチルを含むが、これらに限定されない。アリール環は、置換されていなくても、原子価が許す限り、1以上の置換基を含んでもよい。

【0096】

ここで使用する用語“ベンジル”は、水素原子の一つがフェニル基で置き換わっているメチル基を指す。フェニル環は、置換されていなくても、原子価が許す限り、1以上の置換基を含んでもよい。

40

【0097】

用語“ヘテロ原子”は、酸素(O)、硫黄(S)および窒素(N)を指す。

【0098】

用語“ヘテロシクロ”または“ヘテロシクリル”は、相互交換可能に使用でき、少なくとも飽和または部分的飽和の非芳香環を有する環状基を指し、ここで、環の1以上は少なくとも一つのヘテロ原子(O、SまたはN)を有し、該ヘテロ原子含有環は、好ましくは、O、Sおよび/またはNから独立して選択される1～3ヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含むこのような基の環は、各環のヘテロ原子の総数が4以下であり、環が少なくとも1

50

個の炭素原子を含む限り、1または2酸素または硫黄原子および/または1～4窒素原子を含み得る。窒素および硫黄原子は所望により酸化されていてよく、窒素原子は所望により四級化されていてよい。ヘテロシクロ基は、任意の利用可能な窒素または炭素原子で結合し得る。ヘテロシクロ環は、置換されていなくても、原子価が許す限り、1以上の置換基を含んでもよい。

【0099】

単環式ヘテロシクリル基の例は、ピロリジニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ペリジニル、ペペラジニル、2-オキソペペラジニル、2-オキソペペリジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、4-ピペリドニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキソラン、テトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニル、ジヒドロイソインドリルおよびテトラヒドロキノリニルを含む。

10

【0100】

用語“ヘテロアリアル”は、少なくとも環の一つに少なくとも一つのヘテロ原子(O、SまたはN)を有する、置換および非置換芳香族5員または6員単環式基および9員または10員二環式基を指し、該ヘテロ原子含有環は、好ましくはO、Sおよび/またはNから独立して選択される1、2または3ヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含むヘテロアリアル基の各環は、各環のヘテロ原子の総数が4以下であり、各環が少なくとも一つの炭素原子を有する限り、1または2酸素または硫黄原子および/または1～4窒素原子を含み得る。二環式基を構成する縮合環は芳香族であり、炭素原子のみを含んでよい。窒素および硫黄原子は所望により酸化されていてよく、窒素原子は所望により四級化されていてよい。二環式ヘテロアリアル基は、芳香環のみを含まなければならない。ヘテロアリアル基は、任意の環の任意の利用可能な窒素または炭素原子で結合し得る。ヘテロアリアル環系は、置換されていなくても、1以上の置換基を含んでもよい。

20

【0101】

単環式ヘテロアリアル基の例は、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チオフェニル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニルおよびトリアジニルを含む。

30

【0102】

二環式ヘテロアリアル基の例は、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリルおよびピロロピリジルを含む。

【0103】

用語“スピロカルボシクロ”、“スピロ炭素環式”または“スピロカルボシクリル”は、分子部分と共有するカルボシクリル環における炭素原子により、当該分子部分に結合したカルボシクリル環を指す。

40

【0104】

用語“スピロヘテロシクロ”、“スピロヘテロ環式”または“スピロヘテロシクリル”は、分子部分と共有するヘテロシクリル環における炭素原子により、当該分子部分に結合したヘテロシクリル環を指す。

【0105】

用語“薬学的に許容される”は、ここでは、合理的な利益/リスク比に見合った、堅実な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー性応答または他の問題もしくは合併症なくヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適する化合物、材料、組成物および/または投与形態を指すために用いる。

【0106】

50

式(I)の化合物は、非晶質固体または結晶固体として提供できる。凍結乾燥を使用して、式(I)の化合物を非晶質固体として提供できる。

【0107】

式(I)の化合物の溶媒和物(例えば、水和物)も、本発明の範囲内であることはさらに理解されるべきである。用語“溶媒和物”は、式(I)の化合物と、有機であれ、無機であれ、1以上の溶媒分子との物理的結合を意味する。この物理的結合は、水素結合を含む。ある場合、例えば、1以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子に取り込まれているとき、溶媒和物は単離が可能である。“溶媒和物”は、溶液相および分離可能な溶媒和物を包含する。溶媒和物の例は、水和物、エタノラート、メタノラート、イソプロパノラート、アセトニトリル溶媒和物および酢酸エチル溶媒和物を含む。溶媒和の方法は当分野で知られる。

10

【0108】

プロドラッグの種々の形態が当分野で周知であり、

a) Wermuth, C.G. et al., The Practice of Medicinal Chemistry, Chapter 31, Academic Press (1996);

b) Bundgaard, H. ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985);

c) Bundgaard, H., Chapter 5: “Design and Application of Prodrugs”, A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Krogsgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991); および

d) Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Wiley-VCH (2003)

20

に記載されている。

【0109】

さらに、式(I)の化合物は、製造に続いて、単離および精製して、重量で99%以上の量の式(I)の化合物(“実質的に純粋”)を含む組成物を得ることができ、これを、その後ここに記載するように使用または製剤できる。このような“実質的に純粋”な式(I)の化合物も、ここで本発明の一部として意図される。

【0110】

“安定な化合物”および“安定な構造”は、反応混合物からの有用な程度の純度までの単離操作で壊れず、有効な治療剤に製剤するのに十分強固である化合物を示すことを意図する。本発明は、安定な化合物の具現化を意図する。

30

【0111】

“治療有効量”は、TNF 阻害剤として作用するのに有用なまたは多発性硬化症およびリウマチ性関節炎のような自己免疫性および/または炎症性疾患状態の処置もしくは予防に有効な、本発明の化合物単独の量または複数の本発明化合物の組み合わせの量または本発明の化合物と他の活性成分の組み合わせの量を含むことを意図する。

【0112】

ここで使用する“処置”または“処置する”は、哺乳動物、特にヒトにおける疾患状態の処置を包含し、(a)哺乳動物において疾患状態が生じるのを、特に、このような哺乳動物が該疾患状態の素因があるが、まだ有していると診断されていないとき、予防する;(b)疾患状態を阻止する、すなわち、その進展を停止させる;および/または(c)疾患状態を軽減する、すなわち、疾患状態の回復をもたらすことを含む。

40

【0113】

本発明の化合物は、本化合物に存在する原子の全ての同位体を含むことを意図する。同位体は、同じ原子数を有するが、質量数が異なる原子を含む。一般的例として、限定はしないが、水素の同位体は重水素(D)およびトリチウム(T)を含む。炭素の同位体は¹³Cおよび¹⁴Cを含む。同位体標識した本発明の化合物は、一般に、当業者に知られる慣用の技術によりまたはここに記載のものに準ずる方法により、他の場合に用いた非標識反応材の代わりに、適切な同位体標識した反応材を使用して、製造できる。例えば、メチル(-CH₃)はまた、-CD₃のような重水素化メチル基も含む。

【0114】

50

式(I)の化合物を、送達すべき式(I)の化合物の部位特異的処置または量の必要性に依存し得る、処置すべき状態に適するあらゆる手段で投与できる。

【0115】

本発明にまた包含されるのは、式(I)の化合物および1以上の非毒性の薬学的に許容される担体および/または希釈剤および/またはアジュバント(ここでは集散的に“担体”物質と称する)および、所望により、他の活性成分を含む、医薬組成物群である。式(I)の化合物は、任意の適当な経路で、好ましくは、そのような経路に適合させた医薬組成物の形でおよび意図する処置に有効な用量で投与され得る。本発明の化合物および組成物は、例えば、経口的に、粘膜にまたは血管内、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内および胸骨内を含む非経腸的に、慣用の薬学的に許容される担体、アジュバントおよび媒体を含む投与量単位製剤で、投与され得る。例えば、医薬担体は、マンニトールまたはラクトースおよび微結晶セルロースの混合物を含み得る。混合物は、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムおよびクロスポビドンのような崩壊剤のような付加的成分を含み得る。担体混合物を、ゼラチンカプセルに充填しても、錠剤として圧縮してもよい。医薬組成物は、例えば、経口投与量形態または点滴として投与され得る。

10

【0116】

経口投与について、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、液体カプセル剤、懸濁液剤または液剤の形であり得る。医薬組成物は、好ましくは活性成分を特定量含む、投与量単位の形に製造する。例えば、医薬組成物は、約0.1~1000mg、好ましくは約0.25~250mgおよびより好ましくは約0.5~1000mgの範囲の量の活性成分を含む、錠剤またはカプセル剤として提供し得る。ヒトまたは他の哺乳動物のための適当な一日用量は、患者の状態および他の因子により広範に変わり得るが、日常的な方法を使用して決定できる。

20

【0117】

ここで企図されるあらゆる医薬組成物は、例えば、あらゆる許容されるおよび適当な経口製剤により、経口的に送達され得る。経口製剤の例は、例えば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性および油性懸濁液剤、分散性散剤または顆粒剤、エマルジョン剤、硬および軟カプセル剤、液体カプセル剤、シロップ剤およびエリキシル剤を含むが、これらに限定されない。経口投与のために企図される医薬組成物は、経口投与のために企図される医薬組成物の製造について当分野で知られるあらゆる方法により製造できる。摂取し易い製剤を提供するために、本発明の医薬組成物は、甘味剤、風味剤、着色剤、粘滑剤、抗酸化剤および防腐剤から選択される少なくとも一つの薬剤を含み得る。

30

【0118】

錠剤は、例えば、少なくとも一つの式(I)の化合物と、錠剤の製造に適する少なくとも一つの非毒性の薬学的に許容される添加物の混合により製造できる。添加物の例は、例えば、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムおよびリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤；例えば、微結晶セルロース、ナトリウムクロスカルメロース、トウモロコシデンプンおよびアルギン酸のような造粒および崩壊剤；例えば、デンプン、ゼラチン、ポリビニル-ピロリドンおよびアカシアのような結合剤；および例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびタルクのような滑沢剤を含むが、これらに限定されない。さらに、錠剤は、非被覆であるかまたは不快な味の薬物の味をマスクし、もしくは消化管における活性成分の溶出および吸収を遅延させ、それにより活性成分の効果を長時間持続するための既知技術により被覆され得る。水可溶性味マスクング物質の例は、ヒドロキシプロピル-メチルセルロースおよびヒドロキシプロピル-セルロースを含むが、これらに限定されない。時間遅延物質の例は、エチルセルロースおよび酢酸酪酸セルロースを含むが、これらに限定されない。

40

【0119】

硬ゼラチンカプセル剤は、例えば、少なくとも一つの式(I)の化合物と、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムおよびカオリンのような少なくとも一つの不活性固形希釈剤の混合により製造できる。

50

【0120】

軟ゼラチンカプセル剤は、例えば、少なくとも一つの式(I)の化合物と、例えば、ポリエチレングリコールのような少なくとも一つの水可溶性担体；および例えば、ピーナツ油、液体パラフィンおよびオリーブ油のような少なくとも一つの油性媒体の混合により、製造できる。

【0121】

水性懸濁液は、例えば、少なくとも一つの式(I)の化合物と、水性懸濁液の製造に適する少なくとも一つの添加物の混合により製造できる。水性懸濁液の製造に適する添加物の例は、例えば、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、ポリビニル-ピロリドン、トラガカントガムおよびアカシアガムのような懸濁化剤；例えば、天然に存在するフォスファチド、例えば、レシチンのような分散剤または湿潤剤；例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレンのような、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合産物；例えば、ヘプタデカエチレン-オキシセタノールのような、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合産物；例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールのような、エチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール由来部分エステル縮合産物；および例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエートのような、エチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物由来部分エステル縮合産物を含むが、これらに限定されない。水性懸濁液はまた例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルおよびp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピルのような少なくとも一つの防腐剤；少なくとも一つの着色剤；少なくとも一つの風味剤；および/または例えば、スクロース、サッカリンおよびアスパルテムを含むが、これらに限定されない少なくとも一つの甘味剤も含み得る。

10

20

【0122】

油性懸濁液は、例えば、少なくとも一つの式(I)の化合物を、例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油およびココナツ油のような植物油または例えば、液体パラフィンのような鉱油に懸濁させることにより、製造できる。油性懸濁液はまた、例えば、蜜蝋、硬パラフィンおよびセチルアルコールのような少なくとも一つの濃化剤も含み得る。のみやすい油性懸濁液を提供するために、上記の甘味剤の少なくとも一つおよび/または少なくとも一つの風味剤を油性懸濁液に添加できる。油性懸濁液は、例えば、ブチル化ヒドロキシアニソールおよびアルファ-トコフェロールのような、例えば、抗酸化剤を含むが、これらに限定されない少なくとも一つの防腐剤をさらに含む得る。

30

【0123】

分散性散剤および顆粒剤は、例えば、少なくとも一つの式(I)の化合物と、少なくとも一つの分散および/または湿潤剤；少なくとも一つの懸濁化剤；および/または少なくとも一つの防腐剤の混合により、製造できる。適当な分散剤、湿潤剤および懸濁化剤は、既に上に記載している。防腐剤の例は、例えば、抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸を含むが、これに限定されない。さらに、分散性散剤および顆粒剤はまた例えば、甘味剤、風味剤および着色剤を含むが、これらに限定されない少なくとも一つの添加物も含み得る。

【0124】

少なくとも一つの式(I)の化合物のエマルジョンは、例えば、水中油型エマルジョンとして製造できる。式(I)の化合物を含むエマルジョンの油相は、既知方法における既知成分から構成され得る。油相は、例えば、限定されないが、例えば、オリーブ油および落花生油のような植物油、例えば、液体パラフィンのような鉱油およびこれらの混合物により、提供され得る。該相は単に乳化剤を含んでもよいが、少なくとも一つの乳化剤と、脂肪もしくは油とのまたは脂肪と油両者との混合物を含み得る。適当な乳化剤は、例えば、天然に存在するフォスファチド、例えば、大豆レシチン；例えば、ソルビタンモノオレエートのような、脂肪酸およびヘキシトール無水物由来のエステルまたは部分エステル；および例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートのような部分エステルとエチレンオキシドの縮合産物を含むが、これらに限定されない。好ましくは、親水性乳化剤は、安定化剤として働く親油性乳化剤と共に含まれる。油と脂肪の両者を含むのも好ましい。

40

50

まとめて、安定化剤を伴うまたは伴わないで、乳化剤はいわゆる乳化蠟を構築し、該蠟が油および脂肪と共に、いわゆる乳化軟膏基剤を構築し、これは、クリーム製剤の油性分散相を形成する。エマルジョンはまた甘味剤、風味剤、防腐剤および/または抗酸化剤も含み得る。本発明の製剤で使用するのに適する乳化剤およびエマルジョン安定化剤は、Tweeen 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、ジステアリン酸グリセリル単独または蠟もしくは当分野で周知の他の物質との併用を含む。

【0125】

式(I)の化合物は、薬学的に許容されかつ適当な注射可能形態により、例えば、静脈内、皮下および/または筋肉内にも送達され得る。注射可能形態の例は、例えば、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液のような、許容される媒体および溶媒を含む無菌水溶液；無菌水中油型マイクロエマルジョン；および水性または油性懸濁液を含むが、これらに限定されない。

10

【0126】

非経腸投与製剤は、水性または非水性等張無菌注射溶液または懸濁液の形であり得る。これらの溶液および懸濁液は、経口投与用製剤における使用について記載した担体または希釈剤の1以上を使用してまたは他の適当な分散もしくは湿潤剤および懸濁化剤を使用して、無菌粉末または顆粒から製造され得る。化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、ピーナツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントガムおよび/または種々の緩衝液に溶解され得る。他のアジュバントおよび投与方式は、医薬分野で、十分かつ広範に知られる。活性成分はまた、食塩水、デキストロースもしくは水を含む適当な担体またはシクロデキストリン(すなわち、CAPTISOL(登録商標))、共溶媒可溶化剤(すなわち、プロピレングリコール)またはミセル可溶化剤(すなわち、Tweeen 80)との組成物として注射により投与され得る。

20

【0127】

無菌注射可能製剤はまた、非毒性の非経腸的に許容される希釈剤または溶媒における無菌注射可能溶液または懸濁液、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液であり得る。とりわけ、許容され、使用できる媒体および溶媒は、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌の固定油は、通常、溶媒または懸濁媒体として用いられる。この目的で、合成モノまたはジグリセライドを含む、あらゆる無刺激固定油を用い得る。さらに、オレイン酸のような脂肪酸は、注射可能剤の製剤に有用である。

30

【0128】

無菌注射可能水中油型マイクロエマルジョンは、例えば、1)少なくとも一つの式(I)の化合物を、例えば、ダイズ油およびレシチンの混合物のような油相に溶解し；2)式(I)含有油相と、水およびグリセロール混合物を合わせ；そして3)この組み合わせを加工して、マイクロエマルジョンを形成することにより、製造できる。

【0129】

無菌水性または油性懸濁液を、当分野で既に知られる方法により製造できる。例えば、無菌水溶液または懸濁液を、例えば、1,3-ブタンジオールのような非毒性の非経腸的に許容される希釈剤または溶媒で製造でき、そして無菌油性懸濁液を、例えば、無菌固定油、例えば、合成モノまたはジグリセライドのような無菌非毒性の許容される溶媒または懸濁媒体および例えば、オレイン酸のような脂肪酸で製造できる。

40

【0130】

本発明の医薬組成物において使用し得る薬学的に許容される担体、アジュバントおよび媒体は、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、d-アルファ-トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネートのような自己乳化薬物送達システム(SEDDS)、Tweens、CREMOPHOR(登録商標)界面活性剤(BASF)のようなポリエトキシ化ヒマシ油または他の類似する重合性送達マトリクスのような医薬投与形態で使用される界面活性剤、ヒト血清アルブミンのような血清タンパク

50

質、リン酸のような緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分的グリセライド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸、蠟、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよびラノリンを含むが、これらに限定されない。アルファ-、ベータ-およびガンマ-シクロデキストリンまたは2-および3-ヒドロキシプロピル-シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリンまたは他の可溶化誘導体のような、シクロデキストリンの化学修飾誘導体もまた、ここに記載する式の化合物の送達増強に有利に用いられ得る。

10

【0131】

医薬組成物を、式(I)の化合物を含む1以上の単位投与形態を含み得る、パックまたは分配デバイスで提供できる。パックは、プリスターパックのような、例えば、金属またはプラスチックホイルを含み得る。パックまたは分配デバイスは、投与のための指示書を伴い得る。

【0132】

本発明の薬学的に活性化化合物は、ヒトおよび他の哺乳動物を含む患者に投与するための薬剤を製造する製剤の慣用法により製造できる。医薬組成物は、滅菌のような慣用の医薬操作に付してよく、また防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝液などの慣用の補助剤を含んでよい。錠剤および丸剤は、さらに腸溶性コーティングを施し得る。このような組成物は、湿潤剤、甘味剤、風味剤および芳香剤のようなアジュバントも含み得る。

20

【0133】

本発明の化合物および/または組成物を用いて疾患状態を処置するための投与すべき化合物の量および投与方式は、対象の年齢、体重、性別、医学的状态、疾患のタイプ、疾患の重症度、投与の経路および頻度ならびに用いる特定の化合物を含む、種々の因子に依存する。それ故に、投与方式は広範に変わり得るが、標準法を使用して、常套的に決定され得る。約0.001~100mg/kg体重、好ましくは約0.0025~約50mg/kg体重、最も好ましくは約0.005~10mg/kg体重の1日用量が適当であり得る。1日用量を、1日1~4回で投与できる。他の投薬スケジュールは、週1回投与や2日に1回投与サイクルを含む。

30

【0134】

治療目的で、本発明の活性化化合物を、通常意図する投与経路に適する1以上のアジュバントと組み合わせる。経口で投与するならば、化合物を、ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンおよび/またはポリビニルアルコールと混合し、次いで、投与に便利のように打錠するかカプセル封入し得る。このようなカプセル剤または錠剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース中に活性化化合物を分散させて提供され得るような制御放出製剤を含み得る。

40

【0135】

本発明の医薬組成物は、少なくとも一つの式(I)の化合物および所望によりあらゆる薬学的に許容される担体、アジュバントおよび媒体から選択される添加剤を含む。本発明の他の組成物は、ここに記載する式(I)の化合物またはそのプロドラッグおよび薬学的に許容される担体、アジュバントまたは媒体を含む。

【0136】

医薬組成物は他の治療剤を含んでよく、例えば、慣用の固体または液体媒体または希釈剤ならびに所望の投与方式に適切な医薬添加剤(例えば、添加物、結合剤、防腐剤、安定化剤、風味剤など)を用いて、医薬製剤の分野で周知のもののような技術により製剤し得る。

50

【 0 1 3 7 】

有用性

本発明の化合物は T N F の活性を調節する。したがって、式 (I) の化合物は、 T N F の調節と関係する状態の処置における有用性がある。

【 0 1 3 8 】

本発明の化合物は、種々のヒトの病気の処置および/または予防に有益である。本発明の化合物は、標準療法としてまたは治療的に大きな利益を提供し得る他の治療剤との組み合わせとして、有益であり得る。本発明における化合物が有益である病気は、自己免疫性および炎症性障害；神経および神経変性障害；疼痛および侵害受容性障害；心血管障害；代謝障害；眼障害；ならびに腫瘍障害を含む。

10

【 0 1 3 9 】

炎症性および自己免疫性障害は、全身性自己免疫性障害、自己免疫性内分泌障害および臓器特異的自己免疫性障害を含む。全身性自己免疫性障害は、全身性エリテマトーデス、乾癬、乾癬性関節症、脈管炎、多発性筋炎、強皮症、多発性硬化症、全身性硬化症、強直性脊椎炎、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、非特異的炎症性関節炎、若年性炎症性関節炎、若年性特発性関節炎(その少数関節および多関節形態を含む)、慢性疾患の貧血、スチル病(若年性および/または成人発症)、ベーチェット病およびシェーグレン症候群を含む。自己免疫性内分泌障害は甲状腺炎を含む。臓器特異的自己免疫性障害は、アジソン病、溶血性または悪性貧血、急性腎臓傷害、糖尿病性腎症、閉塞性尿路障害(シスプラチン誘発閉塞性尿路障害を含む)、糸球体腎炎(グッドパスチャー症候群、免疫複合体介在糸球体腎炎および抗好中球細胞質抗体(A N C A)関連糸球体腎炎を含む)、ループス腎炎、微小変化型疾患、グレーブス病、特発性血小板減少性紫斑病、炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎、分類不能腸炎および嚢炎を含む)、天疱瘡、アトピー性皮膚炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性間質性肺炎、自己免疫性心炎、重症筋無力症、自然発症不妊症、骨粗鬆症、骨減少症、侵食性骨疾患、軟骨炎、軟骨変性および/または破壊、線維化障害(多様な形態の肝臓および肺線維症を含む)、喘息、鼻炎、慢性閉塞性肺疾患、呼吸器窮迫症候群、敗血症、発熱、筋ジストロフィー(デュシェンヌ型筋ジストロフィーを含む)および臓器移植片拒絶(腎臓同種移植片拒絶反応を含む)を含む。

20

【 0 1 4 0 】

神経および神経変性障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、虚血、卒中、筋萎縮性側索硬化症、脊髄傷害、頭部外傷、発作およびてんかんを含む。

30

心血管障害は、血栓症、心肥大、高血圧、心臓の不規則な収縮(例えば、心不全における)および心筋梗塞を含む。

代謝障害は、糖尿病(インスリン依存性糖尿病および若年性糖尿病を含む)、異脂肪血症およびメタボリック症候群を含む。

【 0 1 4 1 】

眼障害は、網膜症(糖尿病性網膜症、増殖性網膜症、非増殖性網膜症および未熟児網膜症を含む)、黄斑浮腫(糖尿病性黄斑浮腫を含む)、加齢黄斑変性症、血管新生(角膜血管新生および新血管新生を含む)、網膜静脈閉塞症および種々の形態のブドウ膜炎および角膜炎を含む。

40

【 0 1 4 2 】

急性または慢性の腫瘍障害は、増殖性障害、特に癌および癌関連合併症(骨格合併症、カヘキシーおよび貧血を含む)を含む。癌の特定のカテゴリーは、造血器腫瘍(白血病およびリンパ腫を含む)および非造血器腫瘍(固形腫瘍癌、肉腫、髄膜腫、神経膠芽腫多形、神経芽腫、黒色腫、胃癌および腎細胞癌)を含む。慢性白血病は骨髄性またはリンパ性であり得る。

【 0 1 4 3 】

ある態様は、処置を必要とする哺乳動物患者に、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、自己免疫性および炎症性障害；神経および神経変性障害；疼痛および侵害受容性障害；心血管障害；代謝障害；眼障害；ならびに腫瘍障害から

50

選択される障害を処置する方法を提供する。好ましくは、患者はヒトである。例えば、障害の処置のための治療有効量を、本態様の方法において投与し得る。

【0144】

ある態様は、処置を必要とする哺乳動物患者に、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、TNFの活性と関連する疾患または障害を処置する方法を提供する。好ましくは、患者はヒトである。例えば、障害の処置のための治療有効量を、本態様の方法で投与し得る。

【0145】

ある態様は、治療に使用するための式(I)の化合物を提供する。本態様において、治療における使用は、式(I)の化合物の治療有効量の投与を含み得る。

10

【0146】

本発明はまた、アレルギー性障害および/または自己免疫性および/または炎症性疾患の処置または予防用医薬の製造における、式(I)の化合物の使用も提供する。本態様において、医薬の製造のための使用は、アレルギー性障害および/または自己免疫性および/または炎症性疾患の処置または予防のための式(I)の化合物の治療有効量の投与を含み得る。

【0147】

本発明はまた、癌の処置用医薬の製造のための、式(I)の化合物の使用も提供する。本態様において、医薬の製造のための使用は、癌の処置のための式(I)の化合物の治療有効量の使用を含み得る。

20

【0148】

本発明は、新規薬剤の探索または新規生物学的アッセイの開発における、薬理的ツールとしての式(I)の化合物の使用を提供する。ある態様において、式(I)の化合物は、放射性リガンドとして有用であり、またはフルオロフォアと連結させて、薬理的活性化合物の同定のためのアッセイに利用できる。

【0149】

ある態様において、式(I)の化合物は、TNF誘発HEK-Blueアッセイで測定して、TNF機能活性を10 μ M未満、例えば、0.001~10 μ M未満のIC₅₀値で阻害する。好ましくは、式(I)の化合物は、TNF機能活性を1 μ M未満、例えば、0.001~1 μ M未満のIC₅₀値で阻害する。他の好ましい化合物は、TNF機能活性を100nM以下、例えば、1~100nMのIC₅₀値で阻害する。

30

【0150】

下記“実施例”の部分に特定する式(I)の化合物の例は、下記アッセイの1以上で試験している。

【0151】

製造法

本発明の化合物は、有機化学の当業者に利用可能な多くの方法により合成できる。本発明の化合物を製造するための一般的合成スキームを下に記載する。これらのスキームは説明的であり、当業者がここに開示する化合物の製造に使用し得る可能性のある技術を限定する意図はない。本発明の化合物を製造するための異なる方法が、当業者には明らかである。さらに、所望の化合物または化合物群を得るために、合成における種々の工程を別の順番で実施してよい。一般的スキームに記載した方法により製造した本発明の化合物の例を、以下の製造および例示部分において示す。ホモキラル例の製造は、当業者に知られる技術により実施し得る。例えば、ホモキラル化合物は、キラル相分取HPLCによる、ラセミ生成物の分離により製造し得る。あるいは、例示化合物を、エナンチオマー的に富化させた生成物をもたらすことが知られる方法により製造し得る。

40

【0152】

この部分に記載する反応および技術は、使用する反応材および物質に適し、実施する変換に適切な溶媒中で行う。また、下に記載する合成法の記載において、溶媒、反応雰囲気、反応温度、反応時間および後処理法の選択を含む、全ての提案される反応条件は、当業

50

者には容易に認識されるべき、その反応のための標準の条件として選択されることは理解される。分子の種々の位置に存在する官能基は、提案される反応材および反応と適合性でなければならないことは、有機合成の当業者が理解している。反応条件と適合性であるべき置換基に対するこのような制限は、当業者には容易に明らかであり、必要ならば代替法を使用すべきである。これには、所望の本発明の化合物を得るための合成工程の順番の修飾、または他よりもある特定の工程スキームを選択するとの判断を必要とすることがある。この分野で何らかの合成経路の計画における他の主要な考慮は、本発明において記載する化合物に存在する反応性官能基の保護に使用する保護基の適切な選択であることも認識される。熟練した実施者へ多くの代替技術を示す権威ある解説書は、Greene et al. (Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons (1999))である。

10

【0153】

スキーム1は、イミダゾ[1,2-a]ピリジン(式中、 $Z = CH$)およびイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(式中、 $Z = N$)を含む化合物6の一般的合成を説明する。置換アミノピリジンまたは置換アミノピラジン1と、tert-ブチル3-オキシピペリジン-1-カルボキシレートを含むが、これに限定されないN保護ヘテロ環式ケトン2(式中、 $n = 1 \sim 3$)の、触媒量の酢酸のような弱酸の存在下の反応は、構造3の縮合三環式ヘテロ環をもたらす。化合物3の形成は、トルエンのような溶媒中の長時間の加熱(24~72時間)を必要とし、ディーン・スターク装置を使用する水の共沸除去および付随する大気酸素への曝露によって促進される。化合物3を、次いで、標準的鈴木カップリング条件下、種々のボロン酸またはボロン酸エステル類($R_1-B(OR)_2$)と、PdCl₂(dppf)のようなパラジウム触媒を使用して反応させて、化合物4を合成する(式中、 R_1 は種々のアリール基およびヘテロアリール基を表す)。ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸のような、当業者に知られる標準条件を使用するtert-ブチルオキシカルボニル保護基の除去により、構造5の化合物を得る。ブッフバルト-ハートウィグ条件下の、化合物5と種々のアリール-およびヘテロアリールハライド類(R_5-X)のパラジウム触媒C-Nクロスカップリングにより、一般構造6の化合物を得る。クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)としても知られる第二世代RuPhosプレ触媒と、RuPhosおよびナトリウムtert-ブトキシドの組み合わせが、化合物5のN-アリール化の実施に特に有用である。

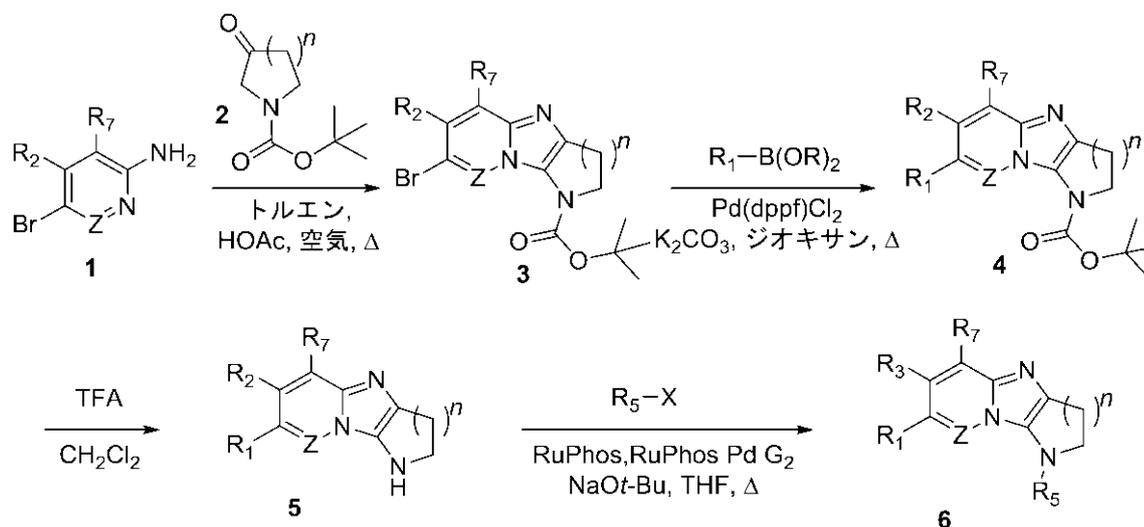
20

30

【0154】

【化3】

スキーム1



40

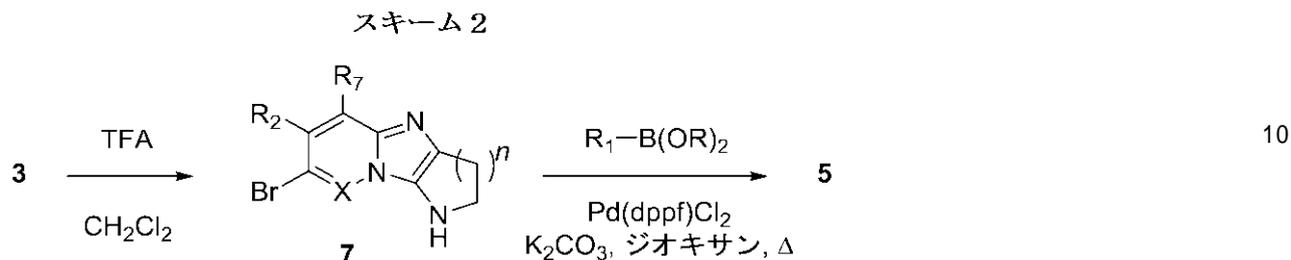
50

【0155】

あるいは、スキーム2に記載するとおり、構造5の中間体はまた、酸促進N脱保護および鈴木カップリング工程の順番が入れ替わった反応手順により、化合物3から製造される。この代替経路は、 R_1 が酸に不安定な官能基を含むとき、特に有用である。

【0156】

【化4】



【0157】

略語

【表1】

DCM	ジクロロメタン	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EtOAc	酢酸エチル	20
h	時間	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
LC/MS	液体クロマトグラフィー/質量分析	
MeOH	メタノール	
min	分	
mmol	ミリモル	
NMR	核磁気共鳴スペクトロスコピー	
$PdCl_2(dppf)$	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)	30
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	

【実施例】

【0158】

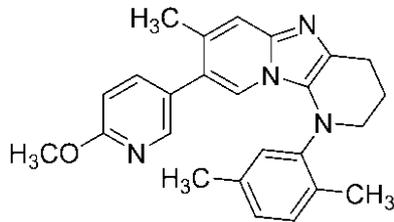
次の実施例は、本発明の特定かつ好ましい態様を説明し、本発明の範囲を限定するものではない。特に断らない限り、化学的略語および記号ならびに科学的略語および記号は、通常かつ習慣的な意味を有する。実施例および本明細書の他の箇所で使用するさらなる略語は、上に定義する。共通中間体は、一般に、1を超える実施例化合物の製造に有用であり、連続的に(例えば、中間体1、中間体2など)と特定し、Int. 1、Int. 2などと略す。実施例の化合物は、それらが製造された実施例および工程(例えば、“1-A”は、実施例1、工程Aを意味する)または化合物が表題化合物である実施例番号のみ(例えば、“1”は実施例1の表題化合物を意味する)により特定する。中間体または実施例化合物の他の製造を記載する場合がある。しばしば合成の分野の知識がある化学者は、別の製造を考案でき、これは、短い反応時間、安価な出発物質、操作の容易さ、触媒での処理可能性、有毒反応材の回避、特殊化された器具類の利用可能性および直線的工程数の低減のような1以上の考察に基づく望ましいものである。別法を記載する意図は、本発明の実施例化合物の製造をさらに可能とするためである。ある場合、概要を述べた実施例および特許請求の範囲におけるある官能基を、当分野で周知の生物学的等価性置換、例えば、カルボン酸基のテトラゾールまたはリン酸部分での置換より置き換える。

【 0 1 5 9 】

実施例 1

1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン

【化 5】



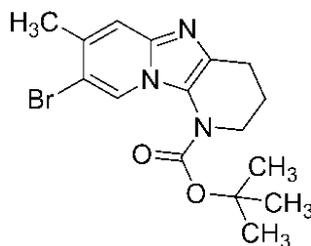
(1)

10

【 0 1 6 0 】

中間体 1 A : tert - ブチル 8 - ブロモ - 7 - メチル - 3, 4 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート

【化 6】



(1 A)

20

トルエン(100mL)中の5 - ブロモ - 4 - メチルピリジン - 2 - アミン(5.0 g、26.7mmol)、tert - ブチル 3 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート(5.33 g、26.7mmol)および酢酸(0.153mL、2.67mmol)の混合物を還流するまで加熱した。水を、ディーン・スターク装置を使用して共沸留去した。混合物を24時間加熱還流した。室温に冷却後、反応混合物中に空気を2時間バブリングして、酸化的脱水素を促進させた。得られた暗色溶液を高真空下に濃縮して、黒色油状物を得た。油状物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。水性部分を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機部分を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100% EtOAc)を使用して2回精製して、tert - ブチル 8 - ブロモ - 7 - メチル - 3, 4 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート(1.18 g、3.06mmol、12%収率)を得た。LC/MS (M+H) 366.1, 368.1; ¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 8.13 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.76 (br. s., 2H), 2.93 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.53 (s, 9H)

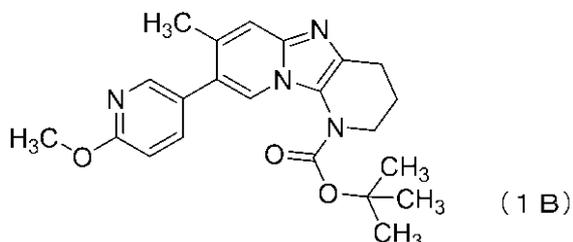
30

【 0 1 6 1 】

中間体 1 B : tert - ブチル 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 7 - メチル - 3, 4 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート

40

【化 7】



(1 B)

tert - ブチル 8 - ブロモ - 7 - メチル - 3, 4 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート(200mg、0.546mmol)、(6 -

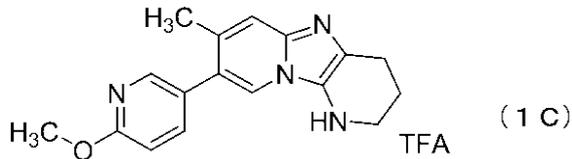
50

メトキシピリジン - 3 - イル)ボロン酸(84 mg、0.546 mmol)、2 M 炭酸カリウム水溶液(426 μ l、0.852 mmol)およびジオキサン(4 mL)の混合物中に窒素を10分バブリングして、パージした。PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ 付加物(44.6 mg、0.055 mmol)を添加し、バイアルを窒素でパージし、テフロン製キャップで密封し、90 で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液に添加した。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100%酢酸エチル)を使用して精製して、tert - ブチル 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 7 - メチル - 3,4 - ジヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン - 1(2H) - カルボキシレート(189 mg、0.455 mmol、83%収率)を得た。LC/MS (M+H) 395.20; ¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.76 (br. s., 2H), 2.96 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.45 (br. s., 9H)

【0162】

中間体 1C : 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 7 - メチル - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン、TFA

【化8】



トリフルオロ酢酸(2 mL)を tert - ブチル 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 7 - メチル - 3,4 - ジヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン - 1(2H) - カルボキシレート(187 mg、0.474 mmol)のDCM(10 mL)溶液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留溶媒を高真空下に除去して、8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 7 - メチル - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン、TFA(114 mg、定量的収率)を得た。この物質を精製することなくそのまま使用した。LC/MS (M+H) 295.2

【0163】

実施例 1

RuPhos(2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2',6' - ジイソプロポキシビフェニル)(0.014 g、0.031 mmol)、RuPhos Pd G2(クロロ(2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2',6' - ジイソプロポキシ - 1,1' - ビフェニル)[2 - (2' - アミノ - 1,1' - ビフェニル)]パラジウム(II))(0.012 g、0.015 mmol)およびナトリウム tert - ブトキシド(0.018 g、0.183 mmol)の混合物を高圧バイアル中に封入し、窒素でパージした。このバイアルに、THF(4 mL)に溶解させた2 - プロモ - 1,4 - ジメチルベンゼン(0.023 g、0.122 mmol)および8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 7 - メチル - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン、TFA(18.0 mg、0.061 mmol)の溶液を添加した。バイアルを85 で16時間加熱した。バイアルを室温まで冷却し、開封した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製生成物をシリカゲル(1 g)の短プラグを通し、酢酸エチルで溶出して、非極性不純物を除去した。この物質を5% MeOH / 酢酸エチルで溶出して、所望の生成物を未反応出発物質と共に得た。後者のフラクションを濃縮し、残渣を下記条件の分取LC/MSでさらに精製した。カラム : XBridge C18、19 x 200 mm、5 μ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 勾配 : 15分かけて50 ~ 90% B、

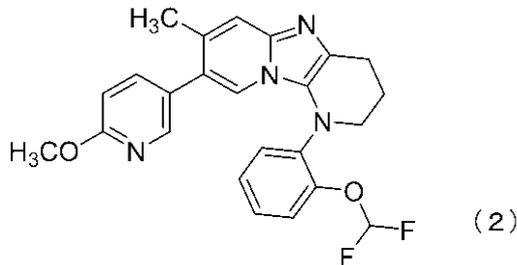
次いで100%Bで6分保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥させて、1-(2,5-ジメチルフェニル)-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン(1.9mg、9%収率)を得た。LC/MS (M+H) 399.0; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.86 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.58-3.37 (m, 2H), 2.88-2.76 (m, 2H), 2.34 (br. s., 3H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.93-1.80 (m, 2H)

【0164】

実施例2

1-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン

【化9】



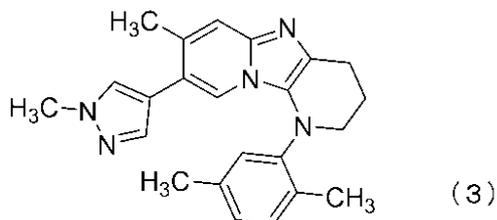
実施例1の製造法の最終工程で使用したN-アリアル化手順および精製法に従い、8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン、TFA(中間体1C、18.0mg、0.061mmol)を-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)ベンゼン(0.027g、0.122mmol)と反応させて、1-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン(2.0mg、7%収率)を得た。LC/MS (M+H) 437.0; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.92 (br. s., 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 74.3 Hz, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75-3.54 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.87-1.74 (m, 2H)

【0165】

実施例3

1-(2,5-ジメチルフェニル)-7-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン

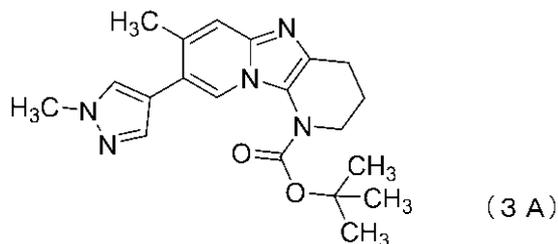
【化10】



【0166】

中間体3A: tert-ブチル7-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート

【化 1 1】



中間体 1 B の製造法において使用した金属介在カップリング手順および精製法に従い、*tert*-ブチル 8 - ブロモ - 7 - メチル - 3, 4 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート(中間体 1 A、200 mg、0.546 mmol)を(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ボロン酸(68.8 mg、0.546 mmol)と反応させて、*tert*-ブチル 7 - メチル - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート(62.5 mg、30%収率)を得た。LC/MS (M+H) 368.2; ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.82 (s, 1H), 7.59 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.75 (br. s., 2H), 2.94 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.37 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.46 (br. s., 9H)

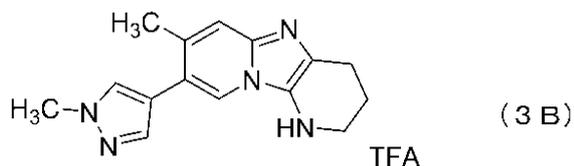
10

【0167】

中間体 3 B : 1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 7 - メチル - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン、TFA

20

【化 1 2】



トリフルオロ酢酸(1 mL)を *tert*-ブチル 7 - メチル - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート(62 mg、0.169 mmol)のDCM(5 mL)溶液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留溶媒を高真空下に除去して、1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 7 - メチル - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン、TFA(64 mg、定量的収率)を得た。この物質を精製することなくそのまま使用した。LC/MS (M+H) 268.2

30

【0168】

実施例 3

実施例 1 の製造法の最終工程で使用した N - アリール化手順および精製法に従い、1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 7 - メチル - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン、TFA(28 mg、0.073 mmol)を 2 - ブロモ - 1, 4 - ジメチルベンゼン(0.027 g、0.147 mmol)と反応させて、1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 7 - メチル - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン(2.2 mg、9%収率)を得た。LC/MS (M+H) 372.0; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.73 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.53-3.46 (m, 2H), 2.88-2.74 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.97-1.77 (m, 2H)

40

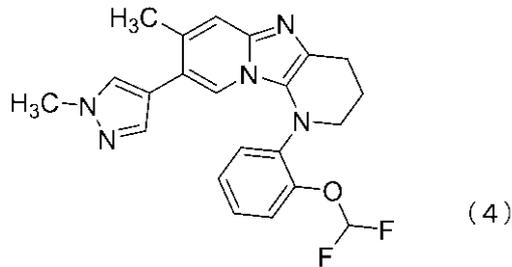
【0169】

50

実施例 4

1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 7 - メチル - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン

【化 1 3】



10

実施例 1 の製造法の最終工程で使用した N - アリール化手順および精製法に従い、1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 7 - メチル - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン、TFA (中間体 3 B、2.5 mg、0.066 mmol) を 1 - プロモ - 2 - (ジフルオロメトキシ)ベンゼン (0.029 g、0.131 mmol) と反応させて、1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 7 - メチル - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン (1.8 mg、7% 収率) を得た。LC/MS (M+H) 410.0; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.77 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 74.5 Hz, 1H), 7.18-7.05 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74-3.56 (m, 2H), 2.83 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.87-1.79 (m, 2H)

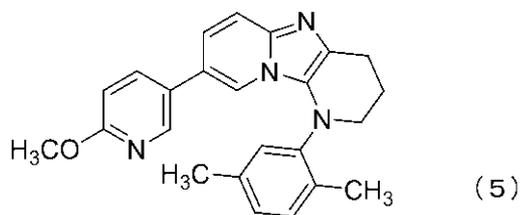
20

【0 1 7 0】

実施例 5

1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン

【化 1 4】

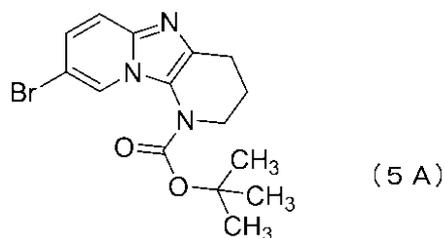


30

【0 1 7 1】

中間体 5 A : tert - ブチル 8 - プロモ - 3, 4 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート

【化 1 5】



40

トルエン (100 mL) 中の 5 - プロモピリジン - 2 - アミン (7.80 g、45.1 mmol)、tert - ブチル 3 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート (8.98 g、45.1 mmol) および酢酸 (0.258 mL、4.51 mmol) の混合物を還流するまで加熱した。水を、ディーン・スターク装置を使用して共沸留去した。混合物を 3 日間加熱還流した。室温に冷却

50

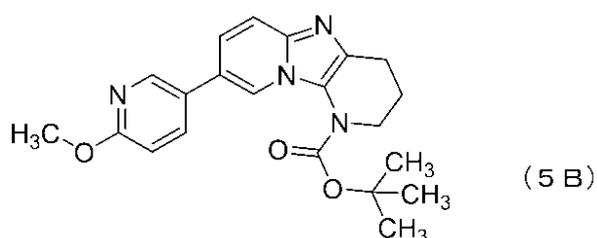
後、反応混合物に空気を2時間通気して、酸化脱水素を促進した。得られた黒色溶液を高真空下濃縮して、黒色油状物を得た。黒色油状物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。水性部分を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機部分を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100% EtOAc)を使用して2回精製して、tert-ブチル8-プロモ-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート(2.74g、7.78mmol、17%収率)を得た。LC/MS (M+H) 352.1, 354.1; ¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 8.07 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 3.75 (br. s., 2H), 2.94 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)

10

【0172】

中間体5B: tert-ブチル8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート

【化16】



(5B)

20

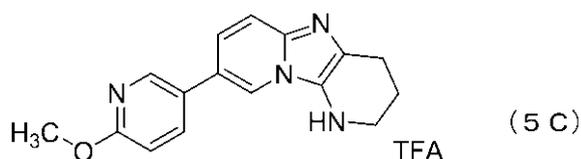
中間体1Bの製造法において使用した金属介在カップリング手順および精製法に従い、tert-ブチル8-プロモ-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート(100mg、0.284mmol)を(6-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸(43.4mg、0.284mmol)と反応させて、tert-ブチル8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート(89mg、0.222mmol、78%収率)を得た。LC/MS (M+H) 381.2; ¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.79 (br. s., 2H), 2.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.12 (dq, J = 6.6, 5.8 Hz, 2H), 1.48 (br. s., 9H)

30

【0173】

中間体5C: 8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン、TFA

【化17】



(5C)

40

トリフルオロ酢酸(1mL)をtert-ブチル8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート(450mg、1.183mmol)のDCM(5mL)溶液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留溶媒を高真空下除去した。残渣をTHF(10mL)から結晶化させて、8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン、TFA(205mg、0.509mmol、43.1%収率)を淡黄色結晶固体として得た。LC/MS (M+H) 281.2; ¹H NMR (500MHz, メタノール-d₄) 8.59-8.45 (m, 2H), 8.04 (dd, J = 12.7, 9.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 13.8, 9.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 9.3, 0.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.7, 0.6

50

Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.52-3.44 (m, 2H), 2.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.10 (dt, J = 11.3, 6.0 Hz, 2H)

【0174】

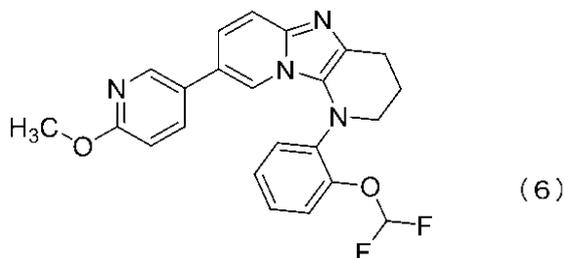
実施例 5

実施例 1 の製造法の最終工程で使用した N - アリール化手順および精製法に従い、8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン、TFA (30 mg、0.076 mmol) を 2 - プロモ - 1, 4 - ジメチルベンゼン (28.2 mg、0.152 mmol) と反応させて、1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン (21.4 mg、0.055 mmol、72% 収率) を得た。LC/MS (M+H) 385.2; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.07 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.63-3.41 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.00-1.78 (m, 2H)

【0175】

実施例 6

1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン
【化18】

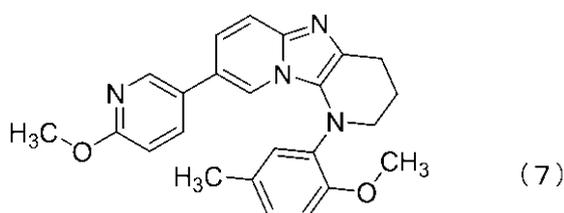


実施例 1 の製造法の最終工程で使用した N - アリール化手順および精製法に従い、8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン、TFA (中間体 5 C、55 mg、0.108 mmol) を 1 - プロモ - 2 - (ジフルオロメトキシ)ベンゼン (48.3 mg、0.216 mmol) と反応させて、1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン (6.5 mg、0.015 mmol、14% 収率) を得た。LC/MS (M+H) 423.1; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.19-8.13 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.77-3.64 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H)

【0176】

実施例 7

1 - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン
【化19】



10

20

30

40

50

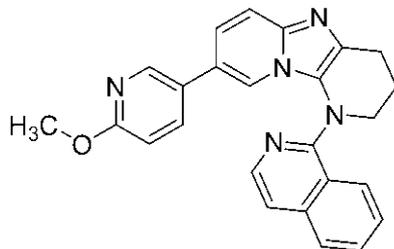
実施例 1 の製造法の最終工程で使用した N - アリール化手順および精製法に従い、8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン、TFA (中間体 5 C、35 mg、0.089 mmol) を 2 - ブロモ - 1 - メトキシ - 4 - メチルベンゼン (89 mg、0.444 mmol) と反応させて、1 - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン (9.1 mg、0.022 mmol、25% 収率) を得た。LC/MS (M+H) 401.1; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.12 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95-6.83 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.71-3.54 (m, 2H), 2.86 (br. s., 2H), 2.03 (s, 3H), 1.89-1.76 (m, 2H)

【0177】

実施例 8

1 - (イソキノリン - 1 - イル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン

【化 20】



(8)

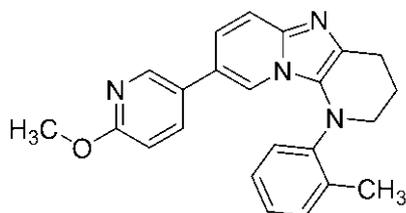
実施例 1 の製造法の最終工程で使用した N - アリール化手順および精製法に従い、8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン、TFA (中間体 5 C、25 mg、0.063 mmol) を 1 - ブロモ - 2 - メチルナフタレン (28.0 mg、0.127 mmol) と反応させて、1 - (イソキノリン - 1 - イル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン (20.4 mg、0.050 mmol、79% 収率) を得た。LC/MS (M+H) 408.0; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.83 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22-4.00 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.99-2.86 (m, 2H), 1.98-1.84 (m, 2H)

【0178】

実施例 9

8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (o - トリル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン

【化 21】



(9)

実施例 1 の製造法の最終工程で使用した N - アリール化手順および精製法に従い、8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン、TFA (中間体 5 C、25 mg、0.063 mmol) を 1 - ブロモ - 2 - メチルベンゼン (21.69 mg、0.127 mmol) と反応させて、8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (o - トリル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a

10

20

30

40

50

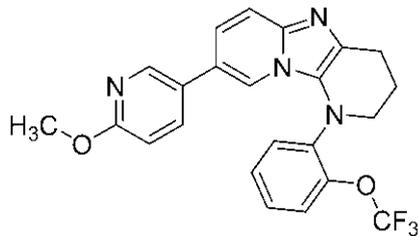
: 5, 4 - b']ジピリジン(13 mg、0.035 mmol、55%収率)を得た。LC/MS (M+H) 371.2; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.06 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15-7.00 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.61-3.44 (m, 2H), 2.97-2.80 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.98-1.78 (m, 2H)

【0179】

実施例 10

8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン

【化22】



(10)

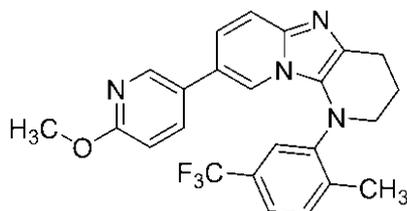
実施例 1 の製造法の最終工程で使用した N - アリール化手順および精製法に従い、8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン、TFA(中間体 5 C、25 mg、0.063 mmol)を 1 - プロモ - 2 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン(30.6 mg、0.127 mmol)と反応させて、8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン(8.4 mg、0.019 mmol、30%収率)を得た。LC/MS (M+H) 441.2; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.08 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.53 (br. s., 1H), 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.57-6.49 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (br. s., 2H), 2.93-2.81 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 2H)

【0180】

実施例 11

8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン

【化23】



(11)

実施例 1 の製造法の最終工程で使用した N - アリール化手順および精製法に従い、8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン、TFA(中間体 5 C、25 mg、0.063 mmol)を 2 - プロモ - 1 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゼン(30.8 mg、0.127 mmol)と反応させて、8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン(15.3 mg、0.035 mmol、55%収率)を得た。LC/MS (M+H) 439.2; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.06 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.01-2.84 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 2H)

10

20

30

40

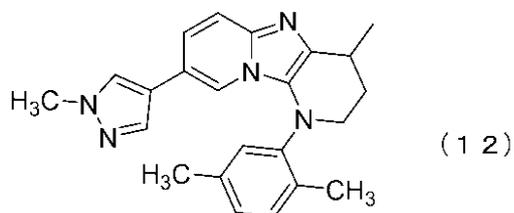
50

【 0 1 8 1 】

実施例 1 2

1 - (2 , 5 - ジメチルフェニル) - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ[1 , 2 - a : 5 , 4 - b ']ジピリジン

【 化 2 4 】

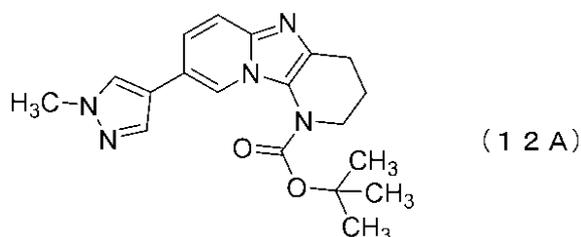


10

【 0 1 8 2 】

中間体 1 2 A : tert - ブチル 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ[1 , 2 - a : 5 , 4 - b ']ジピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート

【 化 2 5 】



20

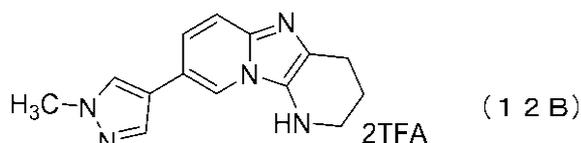
中間体 1 B の製造法において使用した金属介在カップリング手順および精製法に従い、tert - ブチル 8 - プロモ - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ[1 , 2 - a : 5 , 4 - b ']ジピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート(中間体 5 A、1 3 3 mg、0 . 3 7 8 mmol)を(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ボロン酸(4 7 . 5 mg、0 . 3 7 8 mmol)と反応させて、tert - ブチル 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ[1 , 2 - a : 5 , 4 - b ']ジピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート(9 8 mg、0 . 2 7 7 mmol、7 3 % 収率)を得た。LC/MS (M+H) 354.3; ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.02 (dd, J = 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 9.2, 0.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (br. s., 2H), 2.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.49 (br. s., 9H)

30

【 0 1 8 3 】

中間体 1 2 B : 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ[1 , 2 - a : 5 , 4 - b ']ジピリジン、2 T F A

【 化 2 6 】



40

トリフルオロ酢酸(1 mL)をtert - ブチル 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ[1 , 2 - a : 5 , 4 - b ']ジピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート(9 3 mg、0 . 2 6 3 mmol)のDCM(5 mL)溶液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留溶媒を高真空下に除去して、8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ[1 , 2 - a : 5 , 4 - b ']ジピリジン、2 T F A(1 3 2 mg、0 . 2 7 4 mmol、定量的収率)を得た。この物質を精製することなくそのまま使用した。LC/MS (M+H) 254.2

【 0 1 8 4 】

実施例 1 2

50

実施例 1 の製造法の最終工程で使用した N - アリール化手順および精製法に従い、8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン、2 T F A (65 mg、0.135 mmol) を 2 - ブロモ - 1, 4 - ジメチルベンゼン (50.0 mg、0.270 mmol) と反応させて、1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン (19.8 mg、0.055 mmol、41% 収率) を得た。LC/MS (M+H) 358.2; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.86 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.61-3.39 (m, 2H), 2.98-2.75 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.00-1.77 (m, 2H)

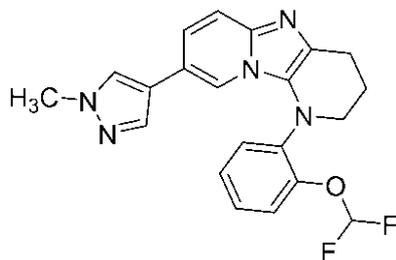
10

【0185】

実施例 13

1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン

【化27】



(13)

20

実施例 1 の製造法の最終工程で使用した N - アリール化手順および精製法に従い、8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン、2 T F A (中間体 12 B、65 mg、0.135 mmol) を 1 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメトキシ)ベンゼン (60.2 mg、0.270 mmol) と反応させて、1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン (12.2 mg、0.031 mmol、10% 収率) を得た。LC/MS (M+H) 396.1; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.90 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.38 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 9.7 Hz, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74-3.60 (m, 2H), 2.84 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H)

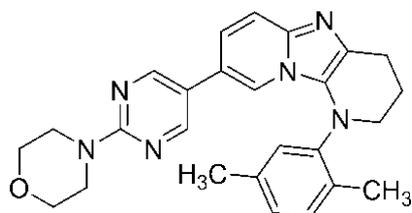
30

【0186】

実施例 14

4 - (5 - (1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)モルホリン

【化28】



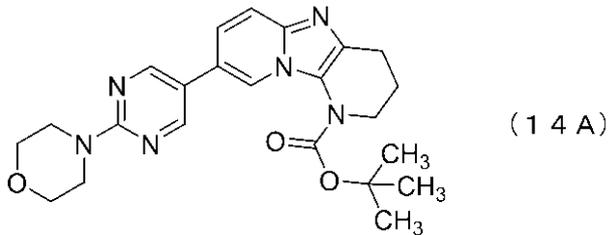
(14)

40

【0187】

中間体 14 A : tert - ブチル 8 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート

【化29】



中間体1Bの製造法において使用した金属介在カップリング手順および精製法に従い、*tert*-ブチル8-プロモ-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート(中間体5A、120mg、0.341mmol)を4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-イル)モルホリン(109mg、0.375mmol)と反応させて、*tert*-ブチル8-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート(120mg、0.275mmol、81%収率)を得た。LC/MS (M+H) 437.3; ¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 8.56 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 3.84 (dt, J = 33.3, 4.5 Hz, 10H), 2.97 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.12 (dq, J = 6.5, 5.8 Hz, 2H), 1.50 (br. s., 9H)

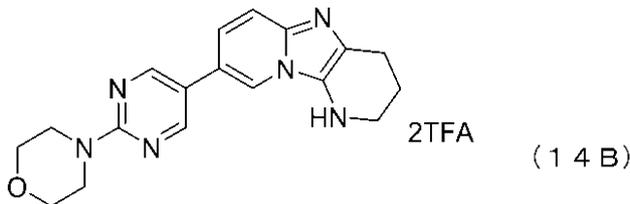
10

【0188】

中間体14B: 4-(5-(1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-8-イル)ピリミジン-2-イル)モルホリン、2TFA

20

【化30】



トリフルオロ酢酸(1mL)を*tert*-ブチル8-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート(117mg、0.268mmol)のDCM(5mL)溶液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留溶媒を高真空下に除去して、4-(5-(1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-8-イル)ピリミジン-2-イル)モルホリン、2TFA(155mg、定量的収率)を得た。この物質を精製することなくそのまま使用した。LC/MS (M+H) 337.2

30

【0189】

実施例14

実施例1の製造法の最終工程で使用したN-アリアル化手順および精製法に従い、4-(5-(1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-8-イル)ピリミジン-2-イル)モルホリン、2TFA(37.8mg、0.067mmol)を2-プロモ-1,4-ジメチルベンゼン(24.8mg、0.134mmol)と反応させて、4-(5-(1-(2,5-ジメチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-8-イル)ピリミジン-2-イル)モルホリン(5.8mg、0.013mmol、20%収率)を得た。LC/MS (M+H) 441.3; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.36 (s, 2H), 7.62-7.50 (m, 1H), 7.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (br. s., 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.74-3.60 (m, 8H), 3.60-3.41 (m, 2H), 2.98-2.81 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.01-1.79 (m, 2H)

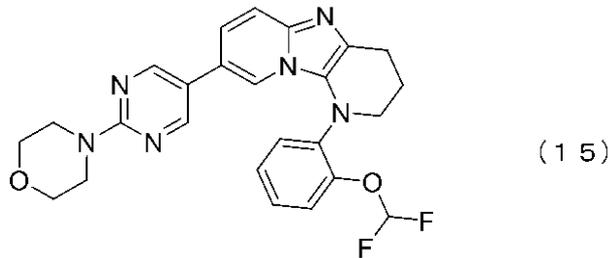
40

【0190】

実施例15

50

4 - (5 - (1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)モルホリン
【化31】



10

実施例1の製造法の最終工程で使用したN-アリアル化手順および精製法に従い、4 - (5 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)モルホリン、2 T F A (中間体14B、37.8 mg、0.067 mmol)を1 - プロモ - 2 - (ジフルオロメトキシ)ベンゼン(29.9 mg、0.134 mmol)と反応させて、4 - (5 - (1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)モルホリン(5.6 mg、0.012 mmol、18%収率)を得た。LC/MS (M+H) 479.3; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.42 (s, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 74.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.77-3.55 (m, 10H), 2.86 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.92-1.79 (m, 2H)

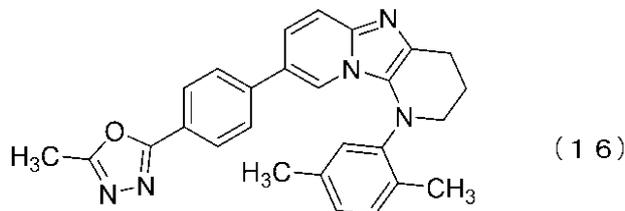
20

【0191】

実施例16

2 - (4 - (1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 8 - イル)フェニル) - 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール

【化32】

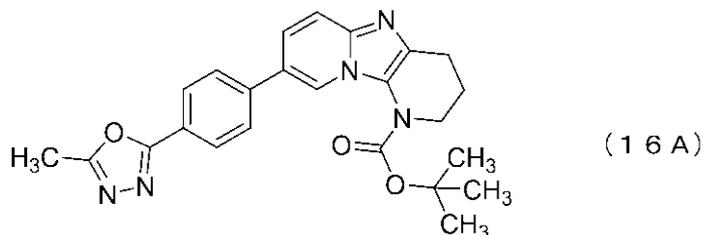


30

【0192】

中間体16A: tert - ブチル 8 - (4 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)フェニル) - 3, 4 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 1(2H) - カルボキシレート

【化33】



40

中間体1Bの製造法において使用した金属介在カップリング手順および精製法に従い、tert - ブチル 8 - プロモ - 3, 4 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 1(2H) - カルボキシレート(中間体5A、250 mg、0.710 mmol)を(4 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)フェニル)ボロン酸(159 mg、0.781 mmol)と反応させて、tert - ブチル 8 - (4 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサ

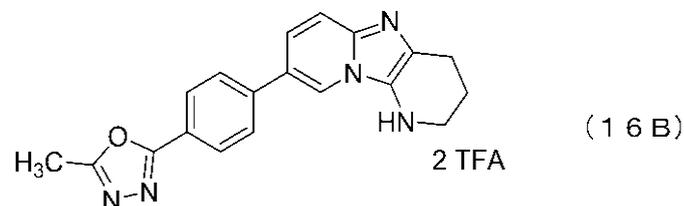
50

ジアゾール - 2 - イル)フェニル) - 3, 4 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']
ジピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (162 mg、0.375 mmol、52.9% 収率) を
得た。LC/MS (M+H) 432.2

【0193】

中間体 16 B : 2 - メチル - 5 - (4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a
: 5, 4 - b']ジピリジン - 8 - イル)フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール、2 T F A

【化34】



10

トリフルオロ酢酸 (1 mL) を tert - ブチル 8 - (4 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサ
ジアゾール - 2 - イル)フェニル) - 3, 4 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']
ジピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (162 mg、0.375 mmol) の D C M (5 mL) 溶
液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留溶媒
を高真空下に除去して、2 - メチル - 5 - (4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1
, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 8 - イル)フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール、
2 T F A (242 mg、定量的収率) を得た。この物質を精製することなくそのまま使用し
た。LC/MS (M+H) 332.1

20

【0194】

実施例 16

実施例 1 の製造法の最終工程で使用した N - アリール化手順および精製法に従い、2 -
メチル - 5 - (4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピ
リジン - 8 - イル)フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール、2 T F A (50 mg、0.08
9 mmol) を 2 - プロモ - 1, 4 - ジメチルベンゼン (33.1 mg、0.179 mmol) と反応させ
て、2 - (4 - (1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[
1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 8 - イル)フェニル) - 5 - メチル - 1, 3, 4 - オ
キサジアゾール (1.8 mg、3.89 μmol、4% 収率) を得た。LC/MS (M+H) 436.2; ¹H NMR
(500MHz, DMSO-d₆) 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (d,
J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (s,
1H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.61-3.42 (m, 2H), 2.99-2.81 (m, 2
H), 2.58 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.01-1.80 (m, 2H)

30

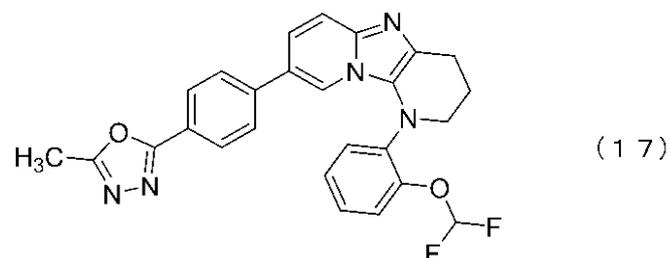
【0195】

実施例 17

2 - (4 - (1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミ
ダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 8 - イル)フェニル) - 5 - メチル - 1, 3, 4
- オキサジアゾール

40

【化35】



実施例 1 の製造法の最終工程で使用した N - アリール化手順および精製法に従い、2 -
メチル - 5 - (4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピ

50

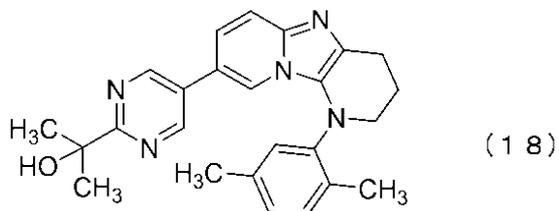
リジン - 8 - イル)フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール、2 T F A (中間体 1 6 B、50 mg、0.089 mmol)を1 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメトキシ)ベンゼン(39.9 mg、0.179 mmol)と反応させて、2 - (4 - (1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 8 - イル)フェニル) - 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール(1.8 mg、3.80 μmol、4.3%収率)を得た。LC/MS (M+H) 474.2; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.02-7.93 (m, J = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, J = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.78-3.63 (m, 2H), 2.89 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.94-1.83 (m, 2H)

10

【0196】

実施例 18

2 - (5 - (1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)プロパン - 2 - オール【化36】

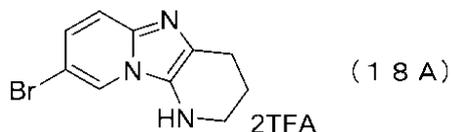


20

【0197】

中間体 18 A : 8 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン、2 T F A

【化37】



トリフルオロ酢酸(1 mL)をtert - ブチル 8 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 1(2H) - カルボキシレート(60 mg、0.170 mmol)のDCM(5 mL)溶液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留溶媒を高真空下に除去して、8 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン、2 T F A(84 mg、定量的収率)を得た。この物質を精製することなくそのまま使用した。LC/MS (M+H) 252.0, 254.0

30

【0198】

中間体 18 B : 2 - (5 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)プロパン - 2 - オール

【化38】



40

中間体 1 B の製造法において使用した金属介在カップリング手順および精製法に従い、8 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン、2 T F A(82 mg、0.170 mmol)を2 - (5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イル)プロパン - 2 - オール(49.4 mg、0.187 mmol)と反応させて、2 - (5 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2

50

- a : 5, 4 - b ']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)プロパン - 2 - オール (5.4 mg, 0.175 mmol、定量的収量)(約 8.6 % HPLC UV 純度)を得た。この物質を精製することなくそのまま使用した。LC/MS (M+H) 310.1

【0199】

実施例 18

実施例 1 の製造法の最終工程で使用した N - アリール化手順および精製法に従い、2 - (5 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)プロパン - 2 - オール(30.9 mg, 0.100 mmol)を 2 - プロモ - 1, 4 - ジメチルベンゼン(37.0 mg, 0.200 mmol)と反応させて、2 - (5 - (1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)プロパン - 2 - オール(4.4 mg、10.64 μmol、11 % 収率)を得た。LC/MS (M+H) 414.1; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆)

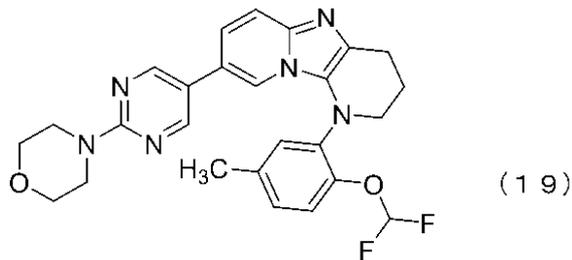
8.77 (s, 2H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.60-3.43 (m, 2H), 3.01-2.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.00-1.81 (m, 2H), 1.48 (s, 6H)

【0200】

実施例 19

4 - (5 - (1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - メチルフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)モルホリン

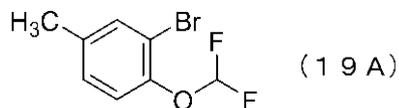
【化 39】



【0201】

中間体 19A : 2 - プロモ - 1 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - メチルベンゼン

【化 40】



アセトニトリル(2.5 mL)および水(2.5 mL)の混合物中で撹拌している水酸化カリウム(7.50 g、13.4 mmol)を約 - 10 (氷/メタノール浴)に冷却した。2 - プロモ - 4 - メチルフェノール(2.5 g、13.37 mmol)、続いてジエチル(プロモジフルオロメチル)ホスホネート(7.14 g、26.7 mmol)を 15 分かけて滴加した。混合物を次いで 1 時間かけて r t に温めた。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濾過し、減圧下濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル)を使用して精製して、2 - プロモ - 1 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - メチルベンゼン(2.35 g、9.91 mmol、74.2 % 収率)を透明油状物として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.44 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 6.49 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H)。

【0202】

実施例 19

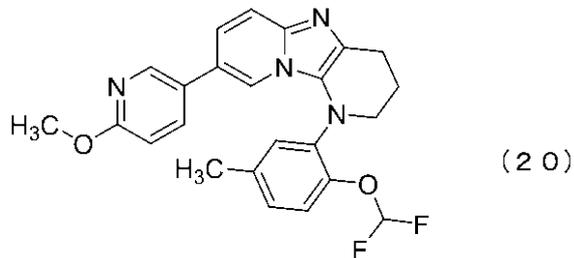
実施例 1 の製造法の最終工程で使用した N - アリール化手順および精製法に従い、4 - (5 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)モルホリン、2 T F A (中間体 14 B、30.2 mg、0.06

7 mmol)を2 - ブロモ - 1 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - メチルベンゼン(31.8 mg、0.134 mmol)と反応させて、4 - (5 - (1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - メチルフェニル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)モルホリン(11.2 mg、0.023 mmol、34%収率)を得た。LC/MS (M+H) 493.3; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.43 (s, 2H), 7.59 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.29 (t, J = 74.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.75-3.57 (m, 9H), 3.33-3.24 (m, 1H), 2.86 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.93-1.75 (m, 2H)

【0203】

実施例 20

1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - メチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン
【化41】

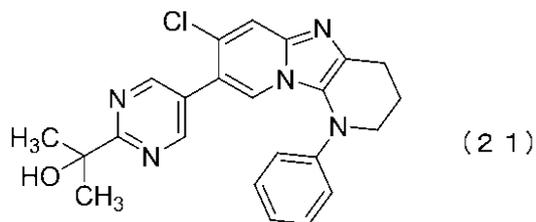


実施例 1 の製造法の最終工程で使用した N - アリール化手順および精製法に従い、8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン、TFA(中間体 5 C、25 mg、0.063 mmol)を2 - ブロモ - 1 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - メチルベンゼン(中間体 19 A、30.1 mg、0.127 mmol)と反応させて、1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - メチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン(11.5 mg、0.026 mmol、41.6%収率)を得た。LC/MS (M+H) 437.2; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.15 (br. s., 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 74.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.77-3.54 (m, 2H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.87 (br. s., 2H)

【0204】

実施例 21

2 - (5 - (7 - クロロ - 1 - フェニル - 1,2,3,4 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)プロパン - 2 - オール
【化42】



【0205】

中間体 21 A : tert - ブチル 8 - ブロモ - 7 - クロロ - 3,4 - ジヒドロイミダゾ[1,2 - a : 5,4 - b']ジピリジン - 1(2H) - カルボキシレート

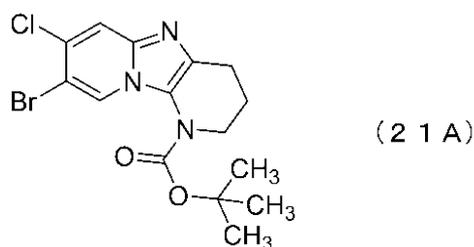
10

20

30

40

【化 4 3】

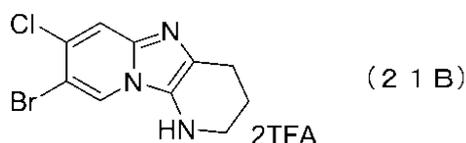


トルエン(100mL)中の5-ブロモ-4-クロロピリジン-2-アミン(2.62g、12.65mmol)、tert-ブチル3-オキシペリジン-1-カルボキシレート(2.52g、12.65mmol)、tert-ブチル3-オキシペリジン-1-カルボキシレート(2.52g、12.65mmol)および酢酸酢酸(0.072mL、1.27mmol)の混合物を還流するまで加熱した。水を、ディーン・スターク装置を使用して共沸留去した。混合物を3日間加熱還流した。室温に冷却後、反応混合物中に空気を2時間バブリングして、酸化的脱水素を促進した。得られた暗色溶液を高真空下に濃縮して、黒色油状物を得た。油状物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。水性部分を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機部分を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100% EtOAc)を使用して精製して、tert-ブチル8-ブロモ-7-クロロ-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート(998mg、2.58mmol、20%収率)を得た。一部を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、分析サンプルを得た。LC/MS (M+H) 386.0, 388.0; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.43 (br. s., 1H), 7.95-7.83 (m, 1H), 3.69 (br. s., 2H), 2.81 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.97 (dq, J = 6.4, 5.7 Hz, 2H), 1.44 (br. s., 9H)

【0206】

中間体21B: 8-ブロモ-7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン、2TFA

【化 4 4】

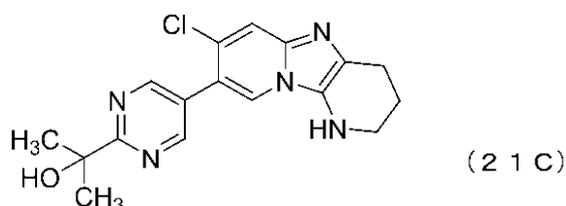


トリフルオロ酢酸(1mL)をtert-ブチル8-ブロモ-7-クロロ-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート(250mg、0.647mmol)のDCM(5mL)溶液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留溶媒を高真空下に除去して、8-ブロモ-7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン、2TFA(335mg、定量的収率)を得た。この物質を精製することなくそのまま使用した。LC/MS (M+H) 285.9, 287.9

【0207】

中間体21C: 2-(5-(7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-8-イル)ピリミジン-2-イル)プロパン-2-オール

【化 4 5】



中間体1Bの製造法において使用した金属介在カップリング手順に従い、8-ブロモ-

7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン、2 T F A (333 mg、0.647 mmol)を(2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリミジン - 5 - イル)ボロン酸(130 mg、0.712 mmol)と反応させた。粗製反応生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% MeOH / EtOAc)を使用して精製して、2 - (5 - (7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)プロパン - 2 - オール(34 mg、0.099 mmol、15% 収率)を得た。LC/MS (M+H) 344.1

【0208】

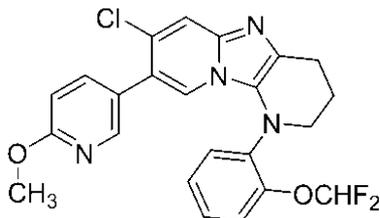
実施例 2 1

実施例 1 の製造法の最終工程で使用した N - アリール化手順および精製法に従い、2 - (5 - (7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)プロパン - 2 - オール(17 mg、0.049 mmol)をプロモベンゼン(15.53 mg、0.099 mmol)と反応させて、2 - (5 - (7 - クロロ - 1 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)プロパン - 2 - オール(2.1 mg、5.00 μmol、10% 収率)を得た。LC/MS (M+H) 420.2; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.77 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.34 (br. s., 1H), 2.89-2.85 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.49 (s, 6H)

【0209】

実施例 2 2

7 - クロロ - 1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン
【化 4 6】

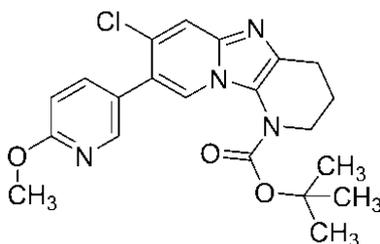


(22)

【0210】

中間体 2 2 A : tert - ブチル 7 - クロロ - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート

【化 4 7】



(22A)

中間体 1 B の製造法において使用した金属介在カップリング手順および精製法に従い、tert - ブチル 8 - プロモ - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート(中間体 2 1 A、0.200 g、0.517 mmol)を(6 - メトキシピリジン - 3 - イル)ボロン酸(0.079 g、0.517 mmol)と反応させて、tert - ブチル 7 - クロロ - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート(220 mg、0.498 mmol、96% 収率)を得た。LC/MS (M+H) 415.1; ¹H NMR (500 Hz, DMSO-d₆) 8.25 (s, 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.90-7.75 (m, 2H), 6.96 (d, J =

10

20

30

40

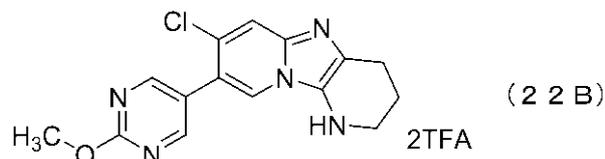
50

8.8 Hz, 1H), 3.99-3.88 (m, 3H), 3.71 (br. s., 2H), 2.84 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.00 (br. s., 2H), 1.36 (br. s., 9H)

【0211】

中間体 22B : 7 - クロロ - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b']ジピリジン、2 TFA

【化48】



10

トリフルオロ酢酸(1 mL)をtert-ブチル7-クロロ-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート(中間体22A、210 mg、0.506 mmol)のDCM(5 mL)溶液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留溶媒を高真空下に除去して、7-クロロ-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン、2 TFA(261 mg、95%収率)を得た。この物質を精製することなくそのまま使用した。LC/MS (M+H) 314.9. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 4H), 2.78 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.91 (br. s., 2H)

20

【0212】

実施例 22

実施例1の製造法の最終工程で使用したN-アリアル化手順および精製法に従い、7-クロロ-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン、2 TFA(50 mg、0.092 mmol)を1-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)ベンゼン(71 mg、0.32 mmol)と反応させて、7-クロロ-1-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン(2.5 mg、0.005 mmol、5.4%収率)を得た。LC/MS (M+H) 457.0; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 1H), 7.20-7.07 (m, 4H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (br. s., 2H), 2.89 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.93-1.72 (m, 2H)

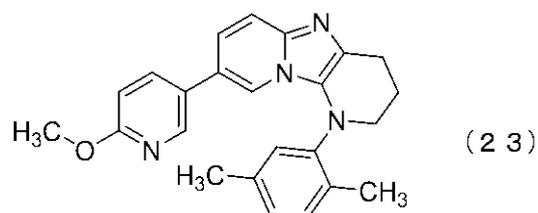
30

【0213】

実施例 23

7-クロロ-1-(2,5-ジメチルフェニル)-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン

【化49】



40

実施例1の製造法の最終工程で使用したN-アリアル化手順および精製法に従い、7-クロロ-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン、2 TFA(50 mg、0.092 mmol)を2-プロモ-1,4-ジメチルベンゼン(0.059 g、0.318 mmol)と反応させて、7-クロロ-1-(2,5-ジメチルフェニル)-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン(2.9 mg、6.65 μmol、7

50

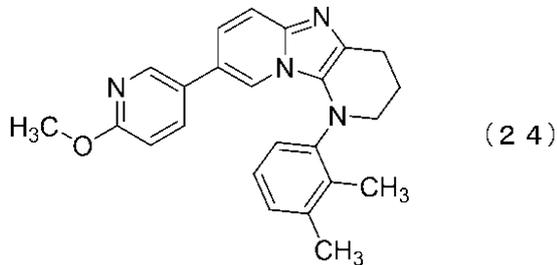
. 2 % 収率)を得た。LC/MS (M+H) 419.2; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.89 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95-6.77 (m, 3H), 6.27 (s, 1H), 3.85 (s, 5H), 2.92 (br. s., 3H), 2.09 (d, J = 13.2 Hz, 6H), 1.88 (br. s., 1H)

【 0 2 1 4 】

実施例 2 4

1 - (2 , 3 - ジメチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ[1 , 2 - a : 5 , 4 - b ']ジピリジン

【 化 5 0 】



10

実施例 1 の製造法の最終工程で使用した N - アリール化手順および精製法に従い、8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ[1 , 2 - a : 5 , 4 - b ']ジピリジン、TFA (中間体 5 C、25 mg、0.063 mmol) を 1 - ブロモ - 2 , 3 - ジメチルベンゼン (12.9 mg、0.070 mmol) と反応させて、1 - (2 , 3 - ジメチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ[1 , 2 - a : 5 , 4 - b ']ジピリジン (11.8 mg、0.031 mmol、48 % 収率) を得た。LC/MS (M+H) 385.2; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.08 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.67-3.53 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 1H), 2.96-2.79 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.96-1.75 (m, 2H)

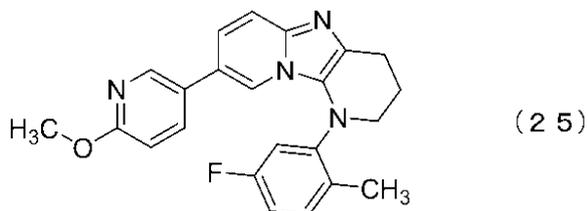
20

【 0 2 1 5 】

実施例 2 5

1 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ[1 , 2 - a : 5 , 4 - b ']ジピリジン

【 化 5 1 】



30

実施例 1 の製造法の最終工程で使用した N - アリール化手順および精製法に従い、8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ[1 , 2 - a : 5 , 4 - b ']ジピリジン、TFA (中間体 5 C、25 mg、0.063 mmol) を 2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 - メチルベンゼン (23.97 mg、0.127 mmol) と反応させて、1 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ[1 , 2 - a : 5 , 4 - b ']ジピリジン (10.6 mg、0.027 mmol、43 % 収率) を得た。LC/MS (M+H) 389.2; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.14 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.99-6.90 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.56 (br. s., 2H), 3.01-2.83 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.00-1.81 (m, 2H)

40

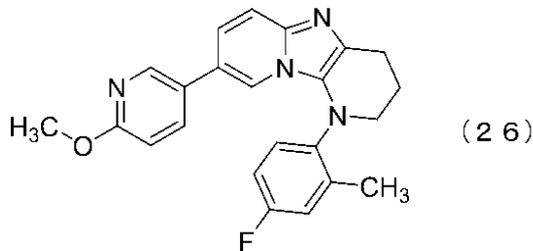
50

【 0 2 1 6 】

実施例 2 6

1 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a : 5 , 4 - b '] ジピリジン

【 化 5 2 】



10

実施例 1 の製造法の最終工程で使用した N - アリール化手順および精製法に従い、 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a : 5 , 4 - b '] ジピリジン、 T F A (中間体 5 C 、 2 5 mg 、 0 . 0 6 3 mmol) を 1 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - メチルベンゼン (3 6 . 0 mg 、 0 . 1 9 0 mmol) と反応させて、 1 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a : 5 , 4 - b '] ジピリジン (3 . 6 mg 、 9 . 3 μ mol 、 1 5 % 収率) を得た。LC/MS (M+H) 389.1 ; ¹H NMR (500MHz , DMSO-d₆) 8.12 (s , 1H) , 7.73 (d , J = 8.8 Hz , 1H) , 7.59 (d , J = 8.1 Hz , 1H) , 7.41 (d , J = 8.8 Hz , 1H) , 7.25 (d , J = 9.2 Hz , 1H) , 7.08 (br. s. , 1H) , 6.91-6.81 (m , 2H) , 6.50-6.40 (m , 1H) , 3.85 (s , 3H) , 3.44 (br. s. , 2H) , 2.90 (br. s. , 2H) , 2.47 (s , 3H) , 1.88 (br. s. , 2H)

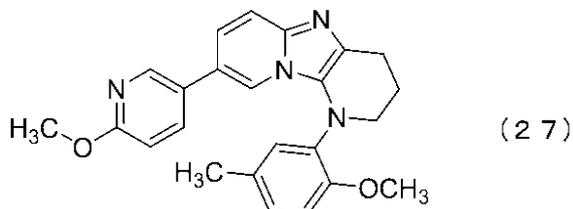
20

【 0 2 1 7 】

実施例 2 7

1 - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a : 5 , 4 - b '] ジピリジン

【 化 5 3 】



30

実施例 1 の製造法の最終工程で使用した N - アリール化手順および精製法に従い、 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a : 5 , 4 - b '] ジピリジン、 T F A (中間体 5 C 、 3 5 mg 、 0 . 0 8 9 mmol) を 2 - ブロモ - 1 - メトキシ - 4 - メチルベンゼン (8 9 mg 、 0 . 4 4 4 mmol) と反応させて、 1 - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a : 5 , 4 - b '] ジピリジン (9 . 1 mg 、 2 2 μ mol 、 2 5 % 収率) を得た。LC/MS (M+H) 401.1 ; ¹H NMR (500MHz , DMSO-d₆) 8.12 (s , 1H) , 7.74 (d , J = 8.4 Hz , 1H) , 7.58 (d , J = 9.2 Hz , 1H) , 7.38 (d , J = 9.2 Hz , 1H) , 7.10 (s , 1H) , 7.04 (d , J = 8.4 Hz , 1H) , 6.95-6.83 (m , 2H) , 6.06 (s , 1H) , 3.85 (s , 3H) , 3.87 (s , 3H) , 3.71-3.54 (m , 2H) , 2.86 (br. s. , 2H) , 2.03 (s , 3H) , 1.89-1.76 (m , 2H)

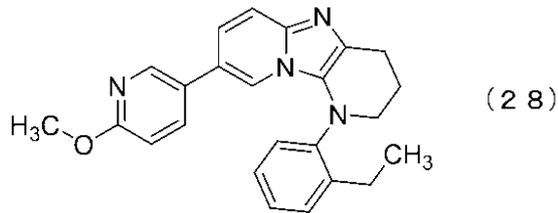
40

【 0 2 1 8 】

実施例 2 8

1 - (2 - エチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a : 5 , 4 - b '] ジピリジン

【化54】



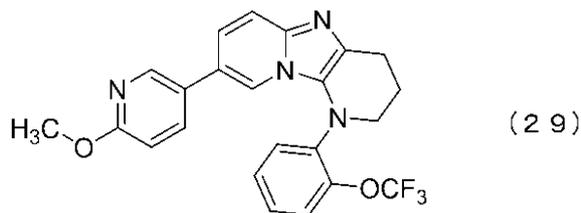
実施例1の製造法の最終工程で使用したN-アリール化手順および精製法に従い、8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン、TFA(中間体5C、25mg、0.063mmol)を1-プロモ-2-エチルベンゼン(35.2mg、0.190mmol)と反応させて、1-(2-エチルフェニル)-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン(9.7mg、25μmol、40%収率)を得た。LC/MS (M+H) 385.2; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.05 (s, 1H), 7.66 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.53-7.40 (m, 2H), 7.18 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 27.9 Hz, 2H), 2.83-2.74 (m, 1H), 1.95 (br. s., 2H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

【0219】

実施例29

8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン

【化55】



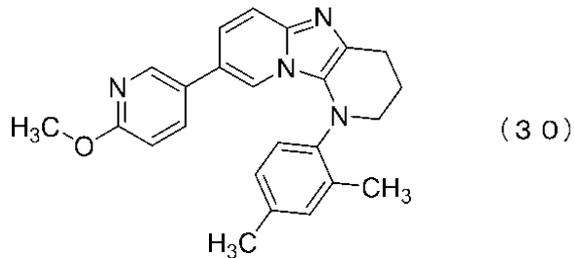
実施例1の製造法の最終工程で使用したN-アリール化手順および精製法に従い、8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン、TFA(中間体5C、25mg、0.063mmol)を1-プロモ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(30.6mg、0.127mmol)と反応させて、8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン(8.4mg、19μmol、30%収率)を得た。LC/MS (M+H) 441.2; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.08 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.53 (br. s., 1H), 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.57-6.49 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (br. s., 2H), 2.93-2.81 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 2H)

【0220】

実施例30

1-(2,4-ジメチルフェニル)-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン

【化56】



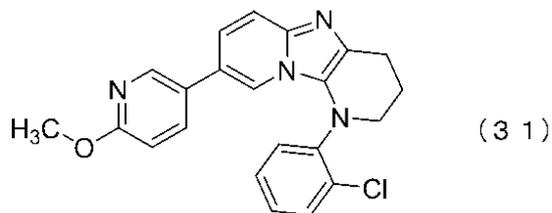
実施例1の製造法の最終工程で使用したN-アリール化手順および精製法に従い、8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン、TFA(中間体5C、25mg、0.063mmol)を1-ブromo-2,4-ジメチルベンゼン(23.46mg、0.127mmol)と反応させて、1-(2,4-ジメチルフェニル)-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン(11mg、27μmol、43%収率)を得た。LC/MS (M+H) 385.2; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.62-3.48 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 1H), 2.96-2.80 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.98-1.84 (m, 2H)

【0221】

実施例31

1-(2-クロロフェニル)-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン

【化57】



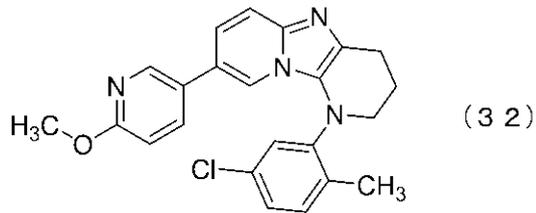
実施例1の製造法の最終工程で使用したN-アリール化手順および精製法に従い、8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン、TFA(中間体5C、25mg、0.063mmol)を1-ブromo-2-クロロベンゼン(24.27mg、0.127mmol)と反応させて、1-(2-クロロフェニル)-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン(11mg、27μmol、43%収率)を得た。LC/MS (M+H) 391.1; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.09 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59-6.50 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79-3.59 (m, 2H), 2.90 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.91 (t, J = 5.0 Hz, 2H)

【0222】

実施例32

1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン

【化58】



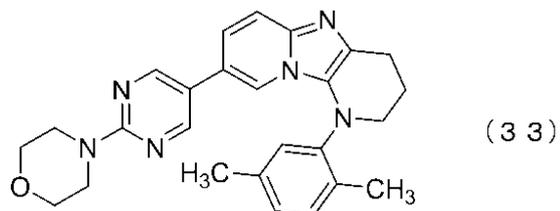
実施例1の製造法の最終工程で使用したN-アリール化手順および精製法に従い、8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン、TFA(中間体5C、25mg、0.063mmol)を2-プロモ-4-クロロ-1-メチルベンゼン(26.1mg、0.127mmol)と反応させて、1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン(9.1mg、22μmol、36%収率)を得た。LC/MS (M+H) 405.1; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61-3.52 (m, 2H), 2.99-2.79 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.97-1.84 (m, 2H)

【0223】

実施例33

4-(5-(1-(2,5-ジメチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-8-イル)ピリミジン-2-イル)モルホリン

【化59】



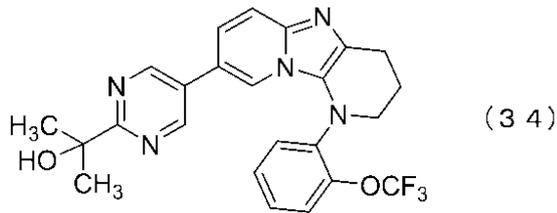
実施例1の製造法の最終工程で使用したN-アリール化手順および精製法に従い、4-(5-(1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-8-イル)ピリミジン-2-イル)モルホリン、2TFA(中間体14B、37.8mg、0.067mmol)を2-プロモ-1,4-ジメチルベンゼン(24.80mg、0.134mmol)と反応させて、4-(5-(1-(2,5-ジメチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-8-イル)ピリミジン-2-イル)モルホリン(9.1mg、22μmol、36%収率)を得た。LC/MS (M+H) 441.3; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.36 (s, 2H), 7.62-7.50 (m, 1H), 7.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (br. s., 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.74-3.60 (m, 8H), 3.60-3.41 (m, 2H), 2.98-2.81 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.01-1.79 (m, 2H)

【0224】

実施例34

2-(5-(1-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-8-イル)ピリミジン-2-イル)プロパン-2-オール

【化60】

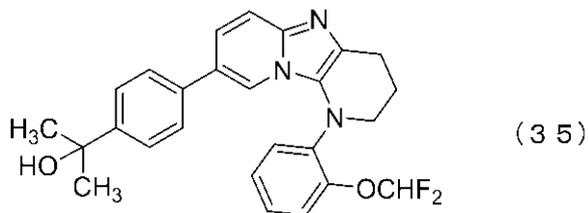


実施例1の製造法の最終工程で使用したN-アリール化手順および精製法に従い、2-(5-(1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-8-イル)ピリミジン-2-イル)プロパン-2-オール(中間体18B、30mg、0.97mmol)を1-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)ベンゼン(87mg、0.388mmol)と反応させて、2-(5-(1-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-8-イル)ピリミジン-2-イル)プロパン-2-オール(14.1mg、31μmol、32%収率)を得た。LC/MS (M+H) 452.2; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.84 (s, 2H), 7.68 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (t, J = 74.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 13.8, 6.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.81-3.62 (m, 2H), 2.94-2.84 (m, 3H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.49 (s, 6H)

【0225】

実施例35

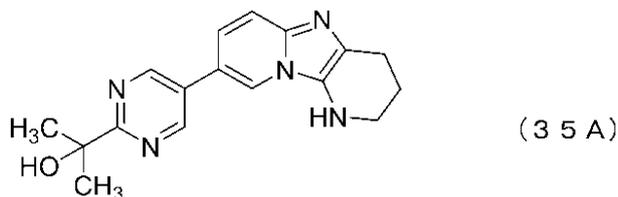
2-(4-(1-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-8-イル)フェニル)プロパン-2-オール
【化61】



【0226】

中間体35A: 2-(4-(1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-8-イル)フェニル)プロパン-2-オール

【化62】



中間体1Bの製造法において使用した金属介在カップリング手順および精製法に従い、8-プロモ-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン、(中間体18A、61.6mg、0.244mmol)を(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ボロン酸(44mg、0.244mmol)と反応させて、2-(4-(1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-8-イル)フェニル)プロパン-2-オール(67mg、0.218mmol、89%収率)を得た。この物質を精製することなくそのまま使用した。LC/MS (M+H) 308.2

【0227】

実施例35

実施例1の製造法の最終工程で使用したN-アリール化手順および精製法に従い、2-(4-(1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-8-

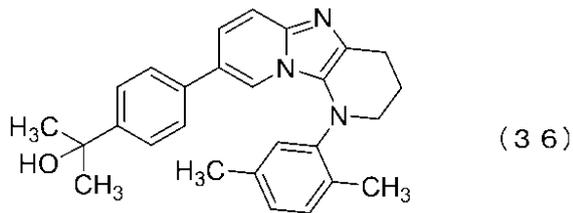
イル)フェニル)プロパン - 2 - オール(中間体 3 5 A、2 9 mg、0 . 0 9 4 mmol)を 1 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメトキシ)ベンゼン(0 . 0 6 3 g、0 . 2 8 3 mmol)と反応させて、2 - (4 - (1 - (2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン - 8 - イル)フェニル)プロパン - 2 - オール(3 . 1 mg、6 . 9 μ mol、7 . 3 % 収率)を得た。LC/MS (M+H) 450.1; $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) 8.02 (q, J = 9.3 Hz, 2H), 7.56-7.43 (m, 3H), 7.42-7.23 (m, 5H), 7.20-7.03 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.74 (br. s., 2H), 2.98 (br. s., 2H), 1.93 (br. s., 2H), 1.41 (s, 6H)

【 0 2 2 8 】

実施例 3 6

2 - (4 - (1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン - 8 - イル)フェニル)プロパン - 2 - オール

【 化 6 3 】



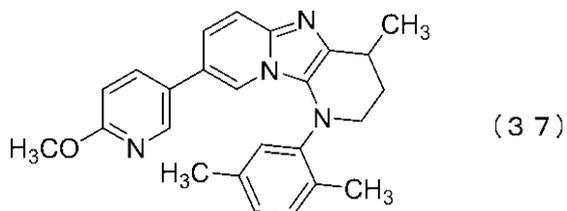
実施例 1 の製造法の最終工程で使用した N - アリール化手順および精製法に従い、2 - (4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン - 8 - イル)フェニル)プロパン - 2 - オール(中間体 3 5 A、3 8 mg、0 . 1 2 4 mmol)を 2 - ブロモ - 1, 4 - ジメチルベンゼン(0 . 0 6 9 g、0 . 3 7 1 mmol)と反応させて、2 - (4 - (1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン - 8 - イル)フェニル)プロパン - 2 - オール(1 . 4 mg、2 . 7 μ mol、2 . 2 % 収率)を得た。LC/MS (M+H) 412.2; $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) 7.96 (s, 2H), 7.52-6.97 (m, 8H), 6.57 (s, 1H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.10-2.91 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (br. s., 2H), 1.41 (s, 6H)

【 0 2 2 9 】

実施例 3 7

1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン

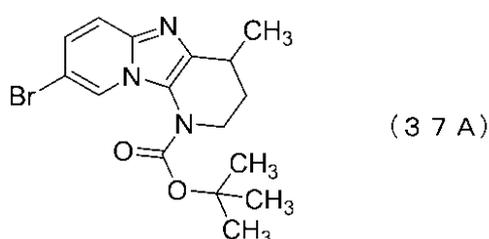
【 化 6 4 】



【 0 2 3 0 】

中間体 3 7 A : tert - ブチル 8 - ブロモ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - a : 5, 4 - b ']ジピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート

【 化 6 5 】



10

20

30

40

50

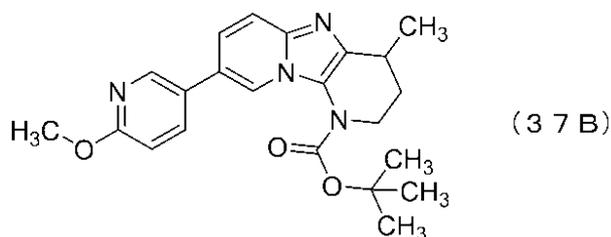
トルエン(100 mL)中の5-プロモピリジン-2-アミン(1.622 g、9.38 mmol)、tert-ブチル4-メチル-3-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(2.0 g、9.38 mmol)および酢酸(0.054 mL、0.938 mmol)の混合物を還流するまで加熱した。水を、ディーン・スターク装置を使用して共沸留去した。混合物を3日間加熱還流した。室温に冷却後、反応混合物中に空気を2時間バブリングして、酸化的脱水素を促進した。得られた黒色溶液を高真空下濃縮して、黒色油状物を得た。黒色油状物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。水性部分を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機部分を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100% EtOAc)を使用して2回精製して、合わせた総質量1.05 gの出発5-プロモピリジン-2-アミンおよびtert-ブチル8-プロモ-4-メチル-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート(約7%収率)の分離不可能な混合物(約1:1)を得た。この混合物をさらに精製することなくその後の化学反応に使用した。LC/MS (M+H) 366.1, 368.1

10

【0231】

中間体37B: tert-ブチル8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-4-メチル-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート

【化66】



20

中間体1Bの製造法において使用した金属介在カップリング手順および精製法に従い、tert-ブチル8-プロモ-4-メチル-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート(不純中間体37A、300 mg、0.819 mmol)を(6-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸(188 mg、1.23 mmol)と反応させて、tert-ブチル8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-4-メチル-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート(125 mg、0.317 mmol、39%収率)を得た。LC/MS (M+H) 395.2; ¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 8.39 (dd, J = 2.4, 0.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 0.7, 2.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 4.03-3.89 (m, 4H), 3.65 (br. s., 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.24 (dtd, J = 14.0, 6.9, 2.4 Hz, 1H), 1.77 (dddd, J = 14.0, 9.3, 6.9, 2.7 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.48 (br. s., 3H)

30

【0232】

中間体37C: 8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン、2TFA

40

【化67】



トリフルオロ酢酸(1 mL)をtert-ブチル8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-4-メチル-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート(125 mg、0.317 mmol)のDCM(5 mL)溶液に添加した。混合物

50

を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留溶媒を高真空下に除去して、8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン、2 T F A (168 mg、0.322 mmol、定量的収量)を得た。LC/MS (M+H) 295.1

【0233】

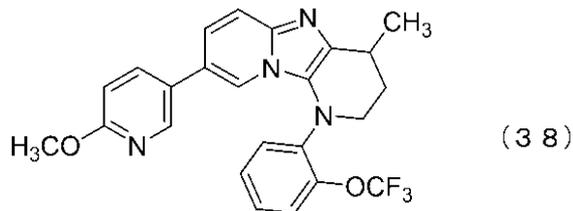
実施例37

実施例1の製造法の最終工程で使用したN-アリール化手順および精製法に従い、8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン、2 T F A (83 mg、0.158 mmol)を2-プロモ-1,4-ジメチルベンゼン(58.5 mg、0.316 mmol)と反応させて、1-(2,5-ジメチルフェニル)-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン(8.6 mg、0.022 mmol、14%収率)を得た。LC/MS (M+H) 399.2; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.08 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.93 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.45 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.25-3.07 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 3H), 2.16-1.88 (m, 4H), 1.69-1.53 (m, 1H), 1.49-1.28 (m, 3H)

【0234】

実施例38

1-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン
【化68】



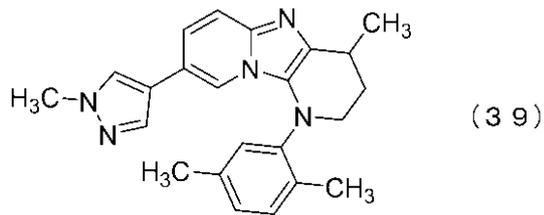
実施例1の製造法の最終工程で使用したN-アリール化手順および精製法に従い、8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン、2 T F A (83 mg、0.158 mmol)を1-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)ベンゼン(70.5 mg、0.316 mmol)と反応させて、1-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン(3.0 mg、6.87 μmol、4.4%収率)を得た。LC/MS (M+H) 437.2; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.19-8.11 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 74.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81-3.64 (m, 2H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 1H), 1.55 (br. s., 1H), 1.37 (d, J = 5.5 Hz, 3H)

【0235】

実施例39

1-(2,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン

【化69】

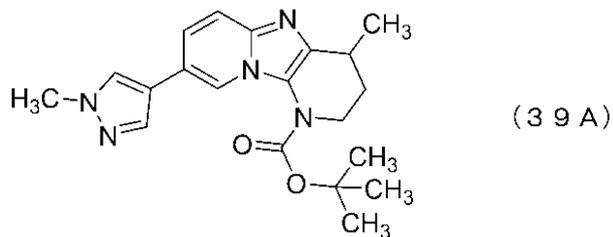


【0236】

中間体39A: *tert*-ブチル8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-4-メチル-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート

10

【化70】



中間体1Bの製造法において使用した金属介在カップリング手順および精製法に従い、*tert*-ブチル8-プロモ-4-メチル-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート(中間体37A、350mg、0.956mmol)を(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸(120mg、0.956mmol)と反応させて、*tert*-ブチル4-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート(88mg、0.24mmol、25%収率)を得た。LC/MS (M+H) 368.2

20

【0237】

中間体39B: 4-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン、2TFA

【化71】

30



トリフルオロ酢酸(1mL)を*tert*-ブチル4-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート(88mg、0.239mmol)のDCM(5mL)溶液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留溶媒を高真空下に除去して、4-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン、2TFA(129mg、0.260mmol、定量的収量)を得た。LC/MS (M+H) 268.1

40

【0238】

実施例39

実施例1の製造法の最終工程で使用したN-アリアル化手順および精製法に従い、4-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン、2TFA(55mg、0.111mmol)を2-プロモ-1,4-ジメチルベンゼン(61.6mg、0.333mmol)と反応させて、1-(2,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン(3.8mg、

50

10.2 μmol 、9.2%収率)を得た。LC/MS (M+H) 372.2; $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) 7.86 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.91 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.30-6.18 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70-3.53 (m, 1H), 3.21-3.01 (m, 2H), 2.46 (br. s., 3H), 2.05 (s, 3H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.46-1.26 (m, 3H)

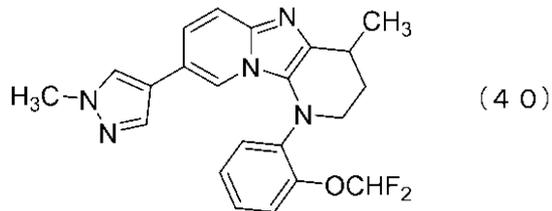
【0239】

実施例40

1-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン

10

【化72】



実施例1の製造法の最終工程で使用したN-アリアル化手順および精製法に従い、4-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン、2TFA(中間体39B、64mg、0.129mmol)を1-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)ベンゼン(86mg、0.388mmol)と反応させて、1-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン(6.6mg、0.016mmol、12%収率)を得た。LC/MS (M+H) 410.2; $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) 7.93 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 74.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 1H), 6.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78-3.60 (m, 2H), 3.16-3.05 (m, 1H), 1.98 (dd, J = 11.0, 3.3 Hz, 1H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3H)

20

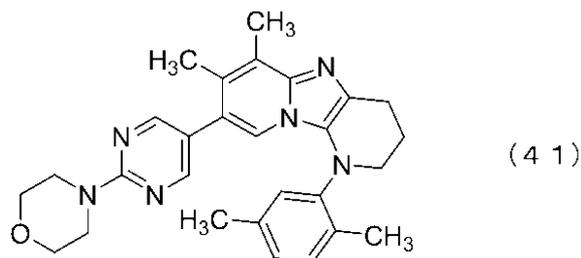
【0240】

30

実施例41

4-(5-(1-(2,5-ジメチルフェニル)-6,7-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-8-イル)ピリミジン-2-イル)モルホリン

【化73】

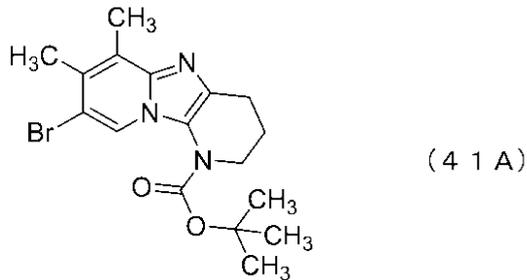


40

【0241】

中間体41A: tert-ブチル8-プロモ-6,7-ジメチル-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート

【化74】

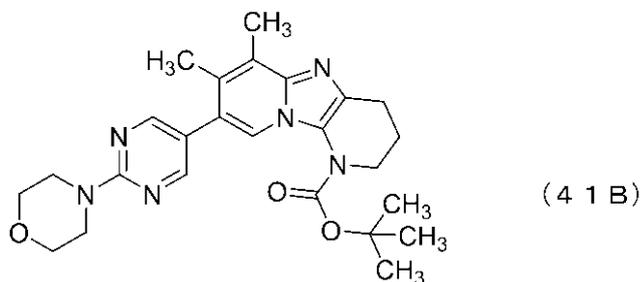


トルエン(100mL)中の5-ブromo-3,4-ジメチルピリジン-2-アミン(1.0g、4.97mmol)、tert-ブチル3-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(0.991g、4.97mmol)および酢酸(0.028mL、0.497mmol)の混合物を還流するまで加熱した。水を、ディーン・スターク装置を使用して共沸留去した。混合物を2日間加熱還流した。室温に冷却後、反応混合物中に空気を2時間パブリングして、酸化的脱水素を促進した。得られた溶液を高真空下に濃縮して、粘性油状物を得た。油状物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。水性部分を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機部分を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100% EtOAc)を使用して2回精製して、ブチル8-ブromo-6,7-ジメチル-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート(242mg、0.605mmol、12.16%収率)を得た。LC/MS (M+H) 380.1, 382.1. ¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 8.06 (s, 1H), 3.76 (br. s., 2H), 2.96 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)

【0242】

中間体41B: tert-ブチル6,7-ジメチル-8-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート

【化75】

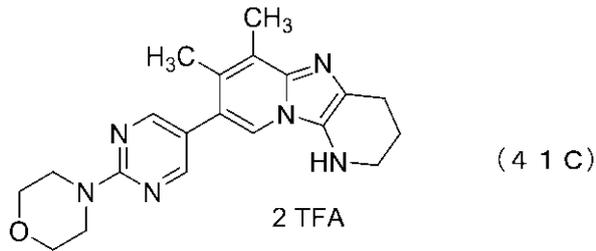


中間体1Bの製造法において使用した金属介在カップリング手順および精製法に従い、tert-ブチル8-ブromo-6,7-ジメチル-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート(150mg、0.394mmol)を4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-イル)モルホリン(115mg、0.394mmol)と反応させて、tert-ブチル6,7-ジメチル-8-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート(173mg、0.373mmol、95%収率)を得た。LC/MS (M+H) 465.3

【0243】

中間体41C: 4-(5-(6,7-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-8-イル)ピリミジン-2-イル)モルホリン、TFA

【化76】



トリフルオロ酢酸(1 mL)をtert-ブチル6,7-ジメチル-8-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-1(2H)-カルボキシレート(187 mg、0.403 mmol)のDCM(5 mL)溶液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留溶媒を高真空下に除去して、4-(5-(6,7-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-8-イル)ピリミジン-2-イル)モルホリン、TFA(145 mg、0.303 mmol、75%収率)を得た。LC/MS (M+H) 295.20

10

【0244】

実施例41

実施例1の製造法の最終工程で使用したN-アリアル化手順および精製法に従い、4-(5-(6,7-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-8-イル)ピリミジン-2-イル)モルホリン(30.3 mg、0.083 mmol)を2-プロモ-1,4-ジメチルベンゼン(77 mg、0.416 mmol)と反応させて、4-(5-(1-(2,5-ジメチルフェニル)-6,7-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a:5,4-b']ジピリジン-8-イル)ピリミジン-2-イル)モルホリン(9.8 mg、0.021 mmol、25%収率)を得た。LC/MS (M+H) 469.1; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.16 (s, 2H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.77-3.47 (m, 10H), 2.95-2.78 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.97-1.76 (m, 2H)

20

【0245】

生物学的アッセイ

本発明の化合物の薬理的性質を、多数の生物学的アッセイにより確認し得る。次の例示的生物学的アッセイを、本発明の化合物を用いて実施している。

30

【0246】

TNFまたはCD40L誘発HEK-Blueアッセイ

DMSO中連続希釈した試験化合物を、アッセイプレート(Labcyte, Cat. #LP-0200)に、0.004 μM~25 μM範囲の最終濃度でプレATINGした。アッセイ緩衝液[DMEM、4.5 g/l グルコース(Gibco, Cat. 21063-029)、10% FBS(Sigma, F4135)、1%ペニシリン-ストレプトマイシン(Gibco, Cat. 15140-122)、1%Anti-Anti(Gibco, Cat. 15240-112)および2 mM L-グルタミン(Gibco, Cat. 25030-081)]中のTNF(最終濃度0.5 ng/ml)またはCD40L(最終濃度30 ng/ml)を、次いでアッセイプレートに添加した。37°Cおよび5%CO₂での30分ブレインキュベーション後、NF-κB駆動分泌型アルカリホスファターゼレポーター遺伝子を含むHEK-Blue-CD40L細胞(InvivoGen, Cat. Code hkb-cd40)を、20,000細胞/ウェル密度でアッセイプレートに播種した。このプレートを、18時間、37°Cおよび5%CO₂でインキュベートした。分泌型アルカリホスファターゼ発現を、製造業者の仕様書に従いQUANTI-Blue(InvivoGen, Cat. Code rep-qb1)を使用して測定し、アッセイプレートをPerkinElmer Envisionで620 nmで読んだ。

40

【0247】

一定範囲濃度の試験化合物の阻害データを、試験化合物の阻害パーセンテージとしてプロットした(100% = 最大阻害)。IC₅₀値を、背景に対して補正後に決定し[(サンプル読取値 - 低対照平均)/(高対照平均 - 低対照平均)]、ここで、低対照は刺激非存在下の

50

DMSOであり、高対照は刺激存在下のDMSOである。IC₅₀は、50%阻害を生じる試験化合物の濃度として定義し、データに適合させるための4パラメータロジスティック方程式を使用して定量化した。

【0248】

表2は、本発明の実施例1~41の化合物について、TNF誘発HEK-Blueアッセイにおいて測定したIC₅₀値を記載する。表2における結果は、“A”は、1μM未満のIC₅₀値を表し、“B”は1μM~10μM未満の範囲のIC₅₀値を表し、“C”は10μM~25μMの範囲のIC₅₀値を表すとして記載する。実施例1~41により例示される本発明の化合物は、TNF誘発HEK-Blueアッセイで測定して、25μM以下のIC₅₀値を示した。

【表2】

表2

実施例 番号	TNF誘発HEK-Blueアッセイ IC ₅₀ 値	実施例 番号	TNF誘発HEK-Blueアッセイ IC ₅₀ 値
1	B	22	B
2	A	23	B
3	A	24	B
4	B	25	A
5	A	26	A
6	A	27	A
7	A	28	A
8	B	29	A
9	A	30	B
10	A	31	A
11	B	32	A
12	A	33	A
13	A	34	A
14	A	35	A
15	A	36	B
16	A	37	A
17	A	38	A
18	A	39	A
19	A	40	A
20	A	41	B
21	A	—	—

10

20

30

40

【 図 1 】

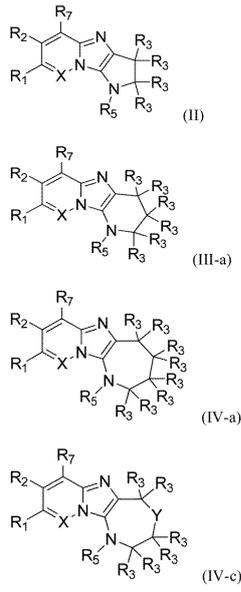
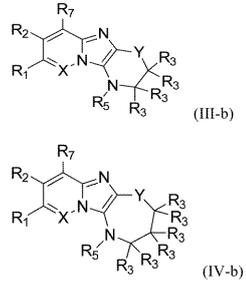


FIG. 1



【 図 2 】

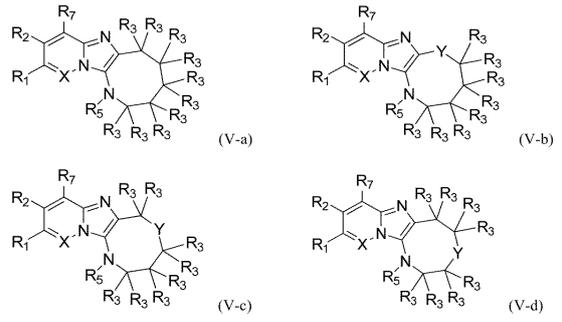


FIG. 2

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 P	5/14 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	5/14
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	19/06 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/06
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	31/04
		A 6 1 P	37/02
		A 6 1 P	37/06

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(72)発明者 ローレンス・アール・マーシン

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリistol - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 スティーブン・ティ・ロブレスキ

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリistol - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ティ・ジー・ムラリ・ダール

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリistol - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 山本 昌広

(56)参考文献 特開昭59-21688(JP,A)

国際公開第2014/072261(WO,A1)

国際公開第2008/072682(WO,A1)

国際公開第2014/080241(WO,A1)

国際公開第2014/009295(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C07D 471/00-471/22

A61K 31/00-31/80

A61P 1/00-43/00

CAplus/REGISTRY(STN)