

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-521768

(P2008-521768A)

(43) 公表日 平成20年6月26日 (2008.6.26)

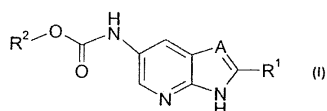
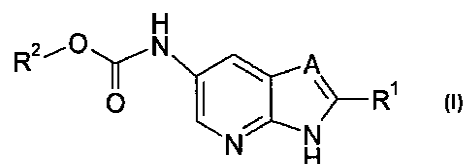
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 4	4 C 0 6 5
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 7 K	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 C S P	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 67 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-541883 (P2007-541883)	(71) 出願人	591003013
(86) (22) 出願日	平成17年12月22日 (2005.12.22)		エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成19年5月29日 (2007.5.29)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/013851		E AKTIENGESELLSCHAFT
(87) 国際公開番号	W02006/066914		スイス・シーエイチー4070バーゼル・
(87) 国際公開日	平成18年6月29日 (2006.6.29)		グレンツァーヘルストラッセ124
(31) 優先権主張番号	04030621.9	(74) 代理人	100099759
(32) 優先日	平成16年12月23日 (2004.12.23)		弁理士 青木 篤
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100077517
			弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ヘテロ環式カルバミン酸誘導体、それらの製造及び医薬品としての使用

(57) 【要約】

本発明の目的は、式(I)の化合物、それらの医薬的に許容し得る塩、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、及びラセミ体、上述の化合物の調製法、それらを含有する薬剤、並びにそれらの製造、また、癌等の疾病における上述の化合物の使用である。

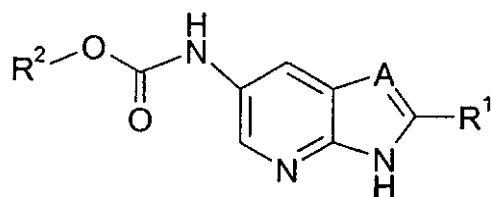


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I に係る化合物

【化 1】



10

式 I

(ここで、

 R^1 は、

ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 $-C(O)OH$ 、ヘテロシクリル、 $-O-$ ヘテロシクリル、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-X-$ アルキル又は $-Y-$ シクロアルキルで置換されていてもよい、フェニル基；

20

或いは、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヘテロシクリル又は $-Z-$ アルキルで置換されていてもよい、ヘテロアリール基であり；

アルキル基は何れも、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく；

X は、単結合、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NRC(O)-$ 又は $-C(O)NR-$ であり；

Y は、 $-NRC(O)-$ 又は $-C(O)NR-$ であり；

Z は、単結合、 $-NR-$ 又は $-O-$ であり；

R は、水素又はアルキルであり、前記アルキルは、1又は2以上の、ハロゲン又はアルコキシで置換されていてもよく；

30

R^2 は、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル又はフェニルアルキルであり、前記フェニル基は、1又は2以上の、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルコキシ又はシアノで置換されていてもよく；

A は、 $=CH-$ 又は $=N-$ である。)、及び、

その医薬的に許容し得る全ての塩。

【請求項 2】

 R^1 が、

1から3、好ましくは1又は2の、ハロゲン、ニトロ、アミノ、 $-C(O)OH$ 、ヘテロシクリル、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-X-$ アルキルで置換されていてもよい、フェニル基；

40

或いは、1又は2の、ハロゲン、ヘテロシクリル又は $-Z-$ アルキルで置換されていてもよい、ヘテロアリール基であり；

何れのアルキル基も、1又は2の、ヒドロキシ、アルコキシ又はジアルキルアミノで置換されていてもよく；

X が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NRC(O)-$ 又は $-C(O)NR-$ であり；

Z が、単結合又は $-NR-$ であり；

R が、水素又はアルキルであり、前記アルキルが、1又は2のアルコキシで置換されていてもよく；

50

R^2 が、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル又はフェニルアルキルであり、前記フェニル基が、1又は2のハロゲンで置換されていてもよい、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R^1 が、1から3、好ましくは1又は2の-X-アルキルで置換されていてもよい、フェニル基であり；前記アルキル基が、1又は2のアルコキシで置換されていてもよく；

Xが、-O-又は-NRC(O)-であり；

Rが、水素であり；

R^2 が、アルキル、アルケニル又はフェニルアルキルであり、前記フェニル基が、1又は2の塩素で置換されていてもよく；

Aが、=CH-である、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-カルバミン酸イソプロピルエステル；

{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-カルバミン酸イソプロピルエステル；

(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-カルバミン酸2,2-ジメチル-プロピルエステル；

{2-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-カルバミン酸エチルエステル；

{2-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-カルバミン酸アリルエステル；

{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-カルバミン酸エチルエステル；

{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-カルバミン酸アリルエステル；

(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル；

{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-カルバミン酸イソブチルエステル；

{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-カルバミン酸2-クロロ-ベンジルエステル；

(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル；

(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-カルバミン酸2-クロロ-ベンジルエステル；

(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-カルバミン酸アリルエステル；

(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-カルバミン酸イソブチルエステル；

{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-カルバミン酸2,2-ジメチル-プロピルエステル；

{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-カルバミン酸ベンジルエステル；

{2-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-カルバミン酸イソプロピルエステル；

{2-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-カルバミン酸ベンジルエステル；

{2-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-カルバミン酸イソブチルエステル；

[2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
 [2 - (4 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] - カルバミン酸アリルエステル ;
 [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] - カルバミン酸 2 - クロロ - ベンジルエステル ;
 [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] - カルバミン酸ベンジルエステル ;
 [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] - カルバミン酸 2 , 2 - ジメチル - プロピルエステル ;
 [2 - (4 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] - カルバミン酸 2 , 2 - ジメチル - プロピルエステル ;
 [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] - カルバミン酸エチルエステル ;
 [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] - カルバミン酸アリルエステル ; 及び
 [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] - カルバミン酸イソブチルエステル

からなる群より選択される、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

R¹が、1 から 3、好ましくは 1 又は 2 の、フッ素、ニトロ、アミノ、- C (O) O H、ヘテロシクリル、- S (O)₂ N H₂、- X - アルキルで置換されていてもよいフェニル基であり；前記アルキル基が、1 又は 2 の、ヒドロキシ、アルコキシ又はジアルキルアミノで置換されていてもよく；

X が、- N R -、- O -、- S -、- N H S (O)₂ -、- S (O)₂ -、- S (O) -、- N R C (O) - 又は - C (O) N R - であり；

R が、水素又はアルキルであり、前記アルキルが、1 又は 2 のアルコキシで置換されていてもよく；

R²が、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル又はフェニルアルキルであり、前記フェニル基が、1 又は 2 のハロゲンで置換されていてもよく；

A が、= N - である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1 - メチル - アリルエステル ;

(2 - フェニル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸イソプロピルエステル ;

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸シクロヘキシルエステル ;

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸イソブチルエステル ;

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸アリルエステル ;

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル ;

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸シクロペンチルエステル ;

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸エチルエステル ;

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸se

c - ブチルエステル ;

- (2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1
- エチル - プロピルエステル ;
- (2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 2
, 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチルエステル ;
- (2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 2
, 2 - ジメチル - プロピルエステル ;
- (2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1
- フェニル - エチルエステル ;
- (2 - フェニル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸ブ
ロピルエステル ; 10
- (2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1
- メチル - プロパ - 2 - イニルエステル ;
- (2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1
- メチル - ブタ - 2 - イニルエステル ;
- (2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸シ
クロブチルエステル ;
- (2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1
, 3 - ジメチル - ブチルエステル ;
- (2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1 20
, 2 - ジメチル - プロピルエステル ;
- { 2 - [3 - (3 - メトキシ - プロピオニルアミノ) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4
, 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
- (2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 (E)
- 1 - メチル - ブタ - 2 - エニルエステル ;
- (2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1
, 2 - ジメチル - アリルエステル ;
- (2 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5
- b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
- (2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] 30
ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
- { 2 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b]
ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
- [2 - (3 - ニトロ - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル }
- カルバミン酸イソプロピルエステル ;
- [2 - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジ
ン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
- { 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4
, 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
- { 2 - [3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] 40
ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
- [2 - (4 - ニトロ - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル]
- カルバミン酸イソプロピルエステル ;
- [2 - (4 - スルファモイル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6
- イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
- [2 - (4 - メチルスルファニル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン
- 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
- [2 - (3 - アミノ - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル]
- カルバミン酸イソプロピルエステル ;
- [2 - (4 - アミノ - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] 50

- カルバミン酸イソプロピルエステル；
 [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 [2 - (3 - メタンスルホニルアミノ - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 [2 - (3 - メチルスルフィニル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 [2 - (3 - メチルスルホニル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 [2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 [2 - (4 - メタンスルフィニル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 [2 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 (2 - { 4 - [ビス - (2 - メトキシ - エチル) - アミノ] - 3 - フルオロ - フェニル } - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 3 - (6 - イソプロポキシカルボニルアミノ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 安息香酸；
 { 2 - [3 - (2 - メトキシ - 1 - メトキシメチル - エチルカルバモイル) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル；及び
 { 2 - [3 - (3 - メトキシ - プロピルカルバモイル) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル
 からなる群より選択される、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

R¹が、1又は2の、塩素、ヘテロシクリル又は - Z - アルキルで置換されていてもよいヘテロアリール基であり；前記アルキル基が、1又は2のアルコキシで置換されていてもよく；

Zが、単結合又は - NR - であり；

Rが、水素であり；

R²が、アルキルであり；

Aが、= N - である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

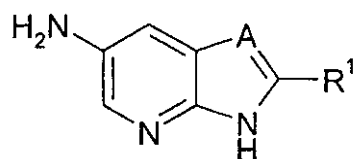
(2 - チオフェン - 2 - イル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 (2 - チオフェン - 3 - イル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 [2 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 [2 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 [2 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル；及び
 { 2 - [2 - (3 - メトキシ - プロピルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル
 からなる群より選択される、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 1 記載の式 I の化合物を製造する方法であって、

(a) 式 II の化合物

【化 2】



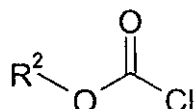
10

式 II

(ここで、A 及び R¹ は、式 I について上述した定義を表わす。)

を、式 III の化合物

【化 3】



20

式 III

(ここで、R² は、式 I について上述した定義を表わす。)

と反応させ、対応する式 I の化合物を得る工程と、

(b) 当該式 I の化合物を前記反応混合物から分離する工程と、

(c) 所望により、医薬的に許容し得る塩に変換する工程とを含んでなる方法。

30

【請求項 10】

請求項 1 ~ 8 記載の 1 又は 2 以上の化合物を活性成分として含有するとともに、医薬的に許容し得るアジュバントを含んでなる薬剤。

【請求項 11】

癌治療用である、請求項 10 記載の薬剤。

【請求項 12】

srcファミリーチロシンキナーゼの不適切な活性化が介在する疾患の治療用である、請求項 10 記載の薬剤。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 8 記載の 1 又は 2 以上の化合物の、癌治療用薬剤の製造における使用。

40

【請求項 14】

請求項 1 ~ 8 記載の 1 又は 2 以上の化合物の、癌治療における使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、プロテインキナーゼの活性を阻害するヘテロ環式カルバミン酸誘導体と、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物及びそれらの製造方法、並びにそれら化合物の医薬的に活性な薬剤としての使用に関する。

【背景技術】

【0002】

50

プロテインキナーゼは、タンパク質のアミノ酸残基、例えばチロシン、セリン、トレオニン、又はヒスチジン等への、ATPからのリン酸基の転移を触媒する酵素である。これらのプロテインキナーゼの調節は、増殖や移動等、多種多様な細胞現象の制御に不可欠である。

【0003】

チロシンキナーゼの不適切な活性化は、炎症性、免疫学的、中枢神経系障害、又は腫瘍学的障害、又は骨疾患等、種々の疾患状態に関わっていることが知られている。例として、Susva, M., et al., Trends Pharmacol. Sci. 21 (2000) 489-495 ; Biscardi, J.S., et al., Adv. Cancer Res. 76 (2000) 61-119 が挙げられる。

【0004】

チロシンキナーゼは、プロテインキナーゼのクラスの一つである。種々の情報伝達経路に關与する少なくとも8つのメンバー (Src、Fyn、Lyn、Yes、Lck、Fgr、Hck及びBlk) からなるSrcファミリーは、細胞質タンパク質チロシンキナーゼの多数を占めるファミリーである (Schwartzberg, P.L., Oncogene 17 (1998) 1463-1468)。このチロシンキナーゼファミリーの原型となるメンバーであるSrcは、多くの細胞型における増殖及び移動応答に関わっている (Sawyer, T., et al., Expert Opin. Investig. Drugs 10 (2001) 1327-1344)。各種の癌、例えば、乳、結腸 (> 90%)、脾臓 (> 90%) 及び肝臓 (> 90%) 腫瘍において、Src活性が上昇することが明らかになっている。Src活性の著しい上昇は、転移 (> 90%) や予後の不良とも関連している。ヌードマウスにおける結腸腫瘍細胞の増殖がアンチセンスSrcメッセージによって妨げられることから (Staley, C.A., Cell Growth Differ. 8 (1997) 269-274)、Src阻害剤により腫瘍増殖を抑えることが可能であると示唆される。更に、その細胞増殖における役割に加えて、Srcはまた、低酸素応答等のストレス応答経路においても作用している。ヌードマウスを用いた研究において、結腸腫瘍細胞でアンチセンスSrcメッセージを発現させたところ、血管形成が減少したことから (Ellis, L. M., et al., J. Biol. Chem. 273 (1998) 1052-1057)、Src阻害剤が抗増殖作用に加えて抗血管新生作用を有する可能性が示唆される。

【0005】

Srcは、細胞 - 細胞相互作用に関わるE-カドヘリンを破壊する (Avizienyte, E., et al., Nature Cell Bio. 4 (2002) 632-638)。低分子量のSrc阻害剤は、この破壊を防ぐことにより、癌細胞転移を減少させる (Nam, J. S., et al., Clin. Cancer Res. 8 (2002) 2430-2436)。

【0006】

Src阻害剤は、例えば卒中の後に見られる、VEGFが介在する血管透過性の上昇による二次的な損傷を防いでいるものと考えられる (Eliceiri, B.P., et al., Mol. Cell. 4 (1999) 915-924 ; Paul, R., et al., Nat. Med. 7 (2001) 222-227)。

【0007】

Srcを遮断すると、VEGFが介在するVP / 浮腫が阻止されるのと同じキネティクスによって、Flk、VE-カドヘリン、及びβ-カテニンを含む複合体の解離が阻止されることから、VEGFが介在する透過性にSrcが必要であることが分かる。これを根拠として、Srcの阻害は、急性心筋梗塞の患者にとって、治療上の選択肢となっている (Weis, S., et al., J. Clin. Invest. 113 (2004) 885-894)。

【0008】

また、Srcは骨粗鬆症においても、ある役割を果たしている。遺伝子組み換えによりSrc産生に欠損を生じさせたマウスは、骨の再吸収不全である骨粗鬆症を発症することが分かった (Soriano, P., et al., Cell 64 (1991) 693-702 ; Boyce, B.F., et al., J. Clin. Invest. 90 (1992) 1622-1627)。この欠陥の特徴は、破骨細胞活性が不足する点にある。骨粗鬆症は通常、高いレベルのSrcを発現することから、Srcキナーゼ活性の阻害が骨粗鬆症の治療に有効であると考えられる (Missbach, M., et al., Bone 24 (1999) 437-449)。

【0009】

10

20

30

40

50

プロテインキナーゼの低分子量阻害剤は、本技術分野において広く知られている。src 阻害の場合、こうした阻害剤は、例えばチエノ - ピリジン誘導体 (US 2004/0242883) ; ピリド - ピリミジン誘導体 (WO 04/085436) ; ピリド - ピリミドン誘導体 (WO 04/041823) ; ピリミジン誘導体 (WO 03/004492 及び WO 01/00213) ; キナゾリン誘導体 (WO 01/94341 及び WO 02/016352) ; イソキサゾール誘導体 (WO 02/083668) 及びピラゾール誘導体 (WO 02/092573) 等に基づいている。

【0010】

一部のフェニル - アザ - ベンズイミダゾールは、WO 04/024897 記載のように、抗増殖効果を有し、IgE を介した免疫応答の阻害剤や、サイトカイン及び白血球の抑制因子として知られている。また、一部のベンズイミダゾール - ピラゾール及び - インダゾールは、WO 03/035065 記載のように、キナーゼ阻害剤、特にKdr、Syk及びItk チロシンキナーゼに対する阻害剤として知られている。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明の目的は、式 I の化合物及び医薬的に許容し得る塩、それらの鏡像異性体、上述の化合物の調製法、それらを含む薬剤及びそれらの製造法、並びに上述の化合物の、病気、特に上述した病気及び障害の抑制又は予防における使用、又は対応する薬剤の製造における使用である。

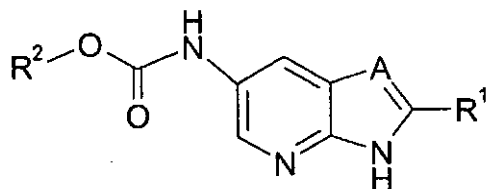
20

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明は、一般式 I のベンズアミド誘導体

【化 1】



30

式 I

(ここで、

R¹は、

ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、-C(O)OH、ヘテロシクリル、-O-ヘテロシクリル、-S(O)₂NH₂、-X-アルキル又は-Y-シクロアルキルで置換されていてもよい、フェニル基；

40

或いは、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヘテロシクリル又は-Z-アルキルで置換されていてもよい、ヘテロアリール基であり；

アルキル基は何れも、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく；

Xは、単結合、-NR-、-O-、-S-、-CH₂-S(O)₂NH-、-NHS(O)₂-、-S(O)₂NH-、-S(O)₂-、-S(O)-、-NRC(O)-又は-C(O)NR-であり；

Yは、-NRC(O)-又は-C(O)NR-であり；

Zは、単結合、-NR-又は-O-であり；

Rは、水素又はアルキルであり、前記アルキルは、1又は2以上の、ハロゲン又はアルコ

50

キシで置換されていてもよく；

R²は、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル又はフェニルアルキルであり、前記フェニル基は、1又は2以上の、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルコキシ又はシアノで置換されていてもよく；

Aは、=CH-又は=N-である。）、及び、

その医薬的に許容し得る全ての塩に関する。

【発明の効果】

【0013】

本発明に係る化合物は、プロテインキナーゼ阻害剤、特にsrcファミリーチロシンキナーゼ阻害剤としての活性を示すことから、当該チロシンキナーゼが介在する疾患の治療に有用であると考えられる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

本明細書において「アルキル」という語は、1から4、好ましくは1又は2の炭素原子を含む、飽和の直鎖又は分岐鎖の炭化水素を意味する。例としてはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、2-ブチル、t-ブチルが挙げられる。

【0015】

本明細書において「アルコキシ」という語は、上に定義されたアルキル基が酸素(-O-)原子を介して結合したものを意味する。

【0016】

本明細書において「アルキルスルホニル」という語は、上に定義されたアルキル基が-S(O)₂-を介して結合したものを意味する。

【0017】

本明細書において「アシル」という語は、上に定義されたアルキル基がカルボニル(-C(O)-)基を介して結合したものを意味する。

【0018】

当該アルキル基が1又は2以上のハロゲンで置換される場合、フッ素又は塩素、特にフッ素で置換されることが好ましい。例としては、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル等が挙げられる。

【0019】

本明細書において「ハロゲン化アルキル」という語は、上に定義されたアルキル基が、1又は2以上のハロゲン、好ましくはフッ素又は塩素、特にフッ素で置換されたものを意味する。例としては、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル、パーフルオロエチル等が挙げられる。中でも、好ましくはトリフルオロメチル及び2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルであり、特に2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル、又は、特にトリフルオロメチルである。

【0020】

本明細書において「ハロゲン化アルコキシ」という語は、上に定義されたアルコキシ基が、1又は2以上のハロゲン、好ましくはフッ素又は塩素、特にフッ素で置換されたものを意味する。例としては、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ等が挙げられるが、特にトリフルオロメトキシである。

【0021】

本明細書において「ハロゲン」という語は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素、好ましくはフッ素、塩素又は臭素、より好ましくはフッ素及び塩素を意味する。

【0022】

本明細書において「フェニルアルキル」という語は、上に定義されたアルキル基において、水素原子の一つがフェニル基で置換されたものを意味する。フェニルアルキル基の例

10

20

30

40

50

としては、ベンジル、1 - フェニルエチル、2 - フェニルエチル、3 - フェニルプロピル等が挙げられるが、好ましくはベンジル又は1 - フェニルエチルである。

【0023】

「ヘテロアリアル」という語は、単環又は二環式芳香環であって、ピリジル、チエニル、ベンズイミダゾリル、ピリミジル、チアゾリル、キノリル、ピリダジニル、ピラジニル、オキサゾリル、キナゾリニル、インドリル、ベンゾチオフェニル又はベンゾフラニルから選択されるもの、特に、ピリジル、チエニル、ベンズイミダゾリル、ピリミジル、チアゾリル、キノリル又はピリダジニルから選択されるもの、より好ましくは、ピリジル、チエニル又はベンズイミダゾリルから選択されるものを意味する。

【0024】

「シクロアルキル」という語は、3 から 7、好ましくは 4 から 6、より好ましくは 5 から 6 の環原子を有する、単環式の飽和の炭化水素環を意味する。このような飽和の炭素環式基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチル、好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが挙げられる。

【0025】

R^1 の定義において、- Y - シクロアルキルは、好ましくは - Y - シクロプロピルである。

【0026】

R^2 の定義において、シクロアルキルは、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり、より好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり、より一層好ましくはシクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。

【0027】

「ヘテロシクリル」という語は、5 から 6 の環原子を有し、その中に最大 3、好ましくは 1 又は 2 の、N、O 又は S から独立に選択されるヘテロ原子を含むとともに、残りの環原子が炭素原子である、飽和の単環式炭化水素環を意味する。このような飽和のヘテロ環式基は、1 から 3、好ましくは 1 又は 2 の、上に定義された ($C_1 - C_4$) アルキル又は ($C_1 - C_4$) アシル、好ましくはメチル又はアセチルで置換されていてもよい。このような飽和のヘテロ環式基の例としては、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N - メチル - ピペラジニル、ピペリジル又は N - アセチル - ピペリジル等が挙げられ、好ましくはモルホリニル、N - メチル - ピペラジニル又は N - アセチル - ピペリジルであり、より好ましくはモルホリニル、N - メチル - ピペラジニルであり、より一層好ましくはモルホリニルである。

【0028】

R^1 がフェニルである場合、当該フェニルは 1 又は複数、好ましくは 1 又は 2 の置換基を、オルト、メタ又はパラ位に有していてもよい。

【0029】

R^1 がヘテロアリアルである場合、当該ヘテロアリアル 1 又は複数、好ましくは 1 又は 2 の置換基を有していてもよい。

【0030】

式 I の化合物は、各種の互変異性体であってもよく、それらの任意の混合物であってもよい。式 I の化合物のあらゆる互変異性体及びそれらの混合物が、本発明の目的となる。例えば、式の定義において A が = N - である場合、式 I のピリジル - イミダゾール環系のイミダゾール部分は、以下に示す二種の互変異性体として存在し得る。

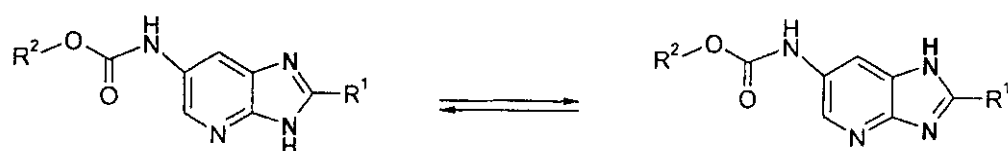
10

20

30

40

【化 2】



10

(A が = N - の場合)

【 0 0 3 1 】

本発明の一実施形態は、式 I に係る化合物であって、
A が = N - である。

【 0 0 3 2 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
A が = C H - である。

【 0 0 3 3 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、- C (O) O H、ヘテロシクリル、- O -
ヘテロシクリル、- S (O)₂ N H₂、- X - アルキル又は - Y - シクロアルキルで置換さ
れていてもよい、フェニル基であり；

20

前記アルキル基が、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アル
キルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルホニルで置換されていてもよい。

【 0 0 3 4 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、- C (O) O H、ヘテロシクリル、- O -
ヘテロシクリル、- S (O)₂ N H₂、- X - アルキル又は - Y - シクロアルキルで置換さ
れていてもよい、フェニル基であり；

前記アルキル基が、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アル
キルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；

30

A が、= N - である。

【 0 0 3 5 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、- C (O) O H、ヘテロシクリル、- O -
ヘテロシクリル、- S (O)₂ N H₂、- X - アルキル又は - Y - シクロアルキルで置換さ
れていてもよい、フェニル基であり；

前記アルキル基が、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アル
キルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；

A が、= C H - である。

40

【 0 0 3 6 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヘテロシクリル又は - Z - アルキルで置換されてい
てもよい、ヘテロアリール基であり；

前記アルキル基が、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アル
キルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよい。

【 0 0 3 7 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヘテロシクリル又は - Z - アルキルで置換されてい
てもよい、ヘテロアリール基であり；

50

前記アルキル基が、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；

Aが、=N-である。

【0038】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R¹が、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヘテロシクリル又は-Z-アルキルで置換されていてもよい、ヘテロアリール基であり；

前記アルキル基が、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；

Aが、=CH-である。

10

【0039】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R²が、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル又はシクロアルキルである。

【0040】

本発明の一実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R²が、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル又はシクロアルキルであり；

Aが、=N-である。

【0041】

20

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R²が、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル又はシクロアルキルであり；

Aが、=CH-である。

【0042】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R¹が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、-C(O)OH、ヘテロシクリル、-O-ヘテロシクリル、-S(O)₂NH₂、-X-アルキル又は-Y-シクロアルキルで置換されていてもよい、フェニル基であり；

前記アルキル基が、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；

30

R²が、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル又はシクロアルキルである。

【0043】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R¹が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、-C(O)OH、ヘテロシクリル、-O-ヘテロシクリル、-S(O)₂NH₂、-X-アルキル又は-Y-シクロアルキルで置換されていてもよい、フェニル基であり；

前記アルキル基が、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；

40

R²が、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル又はシクロアルキルであり；

Aが、=N-である。

【0044】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R¹が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、-C(O)OH、ヘテロシクリル、-O-ヘテロシクリル、-S(O)₂NH₂、-X-アルキル又は-Y-シクロアルキルで置換されていてもよい、フェニル基であり；

前記アルキル基が、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；

50

R^2 が、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル又はシクロアルキルであり；

Aが、 $=CH-$ である。

【0045】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R^1 が、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヘテロシクリル又は $-Z-$ アルキルで置換されていてもよい、ヘテロアリール基であり；

前記アルキル基が、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；

R^2 が、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル又はシクロアルキルである。

10

【0046】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R^1 が、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヘテロシクリル又は $-Z-$ アルキルで置換されていてもよい、ヘテロアリール基であり；

前記アルキル基が、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで、置換されていてもよく；

R^2 が、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル又はシクロアルキルであり；

Aが、 $=N-$ である。

20

【0047】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R^1 が、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヘテロシクリル又は $-Z-$ アルキルで置換されていてもよい、ヘテロアリール基であり；

前記アルキル基が、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；

R^2 が、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル又はシクロアルキルであり；

Aが、 $=CH-$ である。

30

【0048】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R^2 が、フェニルアルキルであり、

前記フェニル基が、1又は2以上の、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルコキシ又はシアノで置換されていてもよい。

【0049】

本発明の一実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R^2 が、フェニルアルキルであり、

前記フェニル基が、1又は2以上の、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルコキシ又はシアノで置換されていてもよく；

Aが、 $=N-$ である。

40

【0050】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R^2 が、フェニルアルキルであり、

前記フェニル基が、1又は2以上の、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルコキシ又はシアノで置換されていてもよく；

Aが、 $=CH-$ である。

【0051】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R^1 が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 $-C(O)OH$ 、ヘテロシクリル、 $-O-$ ヘテロシクリル、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-X-$ アルキル又は $-Y-$ シクロアルキルで置換さ

50

れていてもよい、フェニル基であり；

前記アルキル基が、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；

R^2 が、フェニルアルキルであり、

前記フェニル基が、1又は2以上の、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルコキシ又はシアノで置換されていてもよい。

【0052】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R^1 が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 $-C(O)OH$ 、ヘテロシクリル、 $-O-$ ヘテロシクリル、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-X-$ アルキル又は $-Y-$ シクロアルキルで置換されていてもよい、フェニル基であり；

前記アルキル基が、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；

R^2 が、フェニルアルキルであり、

前記フェニル基が、1又は2以上の、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルコキシ又はシアノで置換されていてもよく；

Aが、 $=N-$ である。

【0053】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R^1 が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 $-C(O)OH$ 、ヘテロシクリル、 $-O-$ ヘテロシクリル、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-X-$ アルキル又は $-Y-$ シクロアルキルで置換されていてもよい、フェニル基であり；

前記アルキル基が、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；

R^2 が、フェニルアルキルであり、

前記フェニル基が、1又は2以上の、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルコキシ又はシアノで置換されていてもよく；

Aが、 $=CH-$ である。

【0054】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R^1 が、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヘテロシクリル又は $-Z-$ アルキルで置換されていてもよい、ヘテロアリール基であり；

前記アルキル基が、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；

R^2 がフェニルアルキルであり、

前記フェニル基が、1又は2以上の、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルコキシ又はシアノ化合物で置換されていてもよい。

【0055】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R^1 が、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヘテロシクリル又は $-Z-$ アルキルで置換されていてもよい、ヘテロアリール基であり；

前記アルキル基が、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；

R^2 が、フェニルアルキルであり、

前記フェニル基が、1又は2以上の、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルコキシ又はシアノで置換されていてもよく；

Aが、 $=N-$ である。

【0056】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R^1 が、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヘテロシクリル又は $-Z-$ アルキルで置換されてい

てもよい、ヘテロアリール基であり；

前記アルキル基が、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；

R²が、フェニルアルキルであり、

前記フェニル基が、1又は2以上の、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルコキシ又はシアノで置換されていてもよく；

Aが、=CH-である。

【0057】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R¹が、フェニル基である。

10

【0058】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R¹が、フェニル基であり；

Aが、=N-である。

【0059】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R¹が、フェニル基であり；

Aが、=CH-である。

【0060】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R¹が、フェニル基であり；

R²が、アルキル又はハロゲン化アルキルであり；

Aが、=N-である。

20

【0061】

このような化合物は、例えば、

(2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-カルバミン酸イソプロピルエステル；

(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-カルバミン酸イソブチルエステル；

(2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-カルバミン酸プロピルエステル；

(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル；

(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-カルバミン酸2,2-ジメチル-プロピルエステル；

(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-カルバミン酸1-エチル-プロピルエステル；

(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-カルバミン酸sec-ブチルエステル；

(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-カルバミン酸エチルエステル；及び、

(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-カルバミン酸2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステルからなる群より選択される。

40

【0062】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R¹が、フェニル基であり；

R²が、アルキル又はハロゲン化アルキルであり；

Aが、=CH-である。

【0063】

このような化合物は、例えば、

50

(2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - カルバミン酸イソプロピルエステル ;

(2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - カルバミン酸 2 , 2 - ジメチル - プロピルエステル ;

(2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - カルバミン酸エチルエステル ; 及び

(2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - カルバミン酸イソブチルエステルからなる群より選択される。

【 0 0 6 4 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、

R¹が、フェニル基であり ;

R²が、アルケニル又はアルキニルであり ;

A が、 = N - である。

【 0 0 6 5 】

このような化合物は、例えば、

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸アリルエステル ; 及び、

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1 - メチル - アリルエステルからなる群より選択される。

【 0 0 6 6 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、

R¹が、フェニル基であり ;

R²が、アルケニル又はアルキニルであり ;

A が、 = C H - である。

【 0 0 6 7 】

このような化合物は、例えば、

(2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - カルバミン酸アリルエステルからなる群より選択される。

【 0 0 6 8 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、

R¹が、フェニル基であり ;

R²が、シクロアルキルであり ;

A が、 = N - である。

【 0 0 6 9 】

このような化合物は、例えば、

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸シクロペンチルエステル ; 及び

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸シクロヘキシルエステルからなる群より選択される。

【 0 0 7 0 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、

R¹が、フェニル基であり ;

R²が、シクロアルキルであり ;

A が、 = C H - である。

【 0 0 7 1 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、

R¹が、フェニル基であり ;

R²が、フェニルアルキルであり、

前記フェニル基が、 1 又は 2 以上の、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルコキシ又はシアノで置換されていてもよく ;

10

20

30

40

50

A が、= N - である。

【 0 0 7 2 】

このような化合物としては、例えば、(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b]
ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1 - フェニル - エチルエステルが挙げられる。

【 0 0 7 3 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、

R¹ が、フェニル基であり；

R² が、フェニルアルキルであり、

前記フェニル基が、1 又は 2 以上の、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アル
キル、ハロゲン化アルコキシ又はシアノで置換されていてもよく；

10

A が、= C H - である。

【 0 0 7 4 】

このような化合物としては、例えば、

(2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - カルバミン酸ベン
ジルエステル；及び

(2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - カルバミン酸 2 -
クロロ - ベンジルエステルが挙げられる。

【 0 0 7 5 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、

R¹ が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、- C (O) O H 又は - S (O)₂ N H₂ で置
換されたフェニル基である。

20

【 0 0 7 6 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、

R¹ が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、- C (O) O H 又は - S (O)₂ N H₂ で置
換されたフェニル基であり；

A が、= N - である。

【 0 0 7 7 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、

R¹ が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、- C (O) O H 又は - S (O)₂ N H₂ で置
換されたフェニル基であり；

30

A が、= C H - である。

【 0 0 7 8 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、

R¹ が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、- C (O) O H 又は - S (O)₂ N H₂ で置
換されたフェニル基であり；

R² が、アルキルであり；

A が、= N - である。

【 0 0 7 9 】

このような化合物は、例えば：

[2 - (4 - スルファモイル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6
- イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル；

40

[2 - (4 - ニトロ - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル]
- カルバミン酸イソプロピルエステル；

[2 - (4 - アミノ - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル]
- カルバミン酸イソプロピルエステル；

[2 - (3 - ニトロ - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル]
- カルバミン酸イソプロピルエステル；及び、

[2 - (3 - アミノ - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル]
- カルバミン酸イソプロピルエステルからなる群より選択される。

【 0 0 8 0 】

50

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、-C(O)OH 又は -S(O)₂NH₂ で置換されたフェニル基であり；
R²が、アルキルであり；
A が、=CH- である。

【0081】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、-C(O)OH 又は -S(O)₂NH₂ で置換されたフェニル基であり；
R²が、アルキルである。

10

【0082】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、ヘテロシクリル又は -O-ヘテロシクリルで置換されたフェニル基である。

【0083】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、ヘテロシクリル又は -O-ヘテロシクリルで置換されたフェニル基であり；
A が、=N- である。

【0084】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、ヘテロシクリル又は -O-ヘテロシクリルで置換されたフェニル基であり；
A が、=CH- である。

20

【0085】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、ヘテロシクリル又は -O-ヘテロシクリルで置換されたフェニル基であり；
R²が、アルキルであり；
A が、=N- である。

【0086】

このような化合物としては、例えば、
[2-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-カルバミン酸イソプロピルエステルが挙げられる。

30

【0087】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、ヘテロシクリル又は -O-ヘテロシクリルで置換されたフェニル基であり；
R²が、アルキルであり；
A が、=CH- である。

【0088】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、ヘテロシクリル又は -O-ヘテロシクリルで置換されたフェニル基であり；
R²が、アルキルである。

40

【0089】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、-X-アルキルで置換されていてもよいフェニル基であり；
前記アルキル基が、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルホニルで置換されていてもよい。

【0090】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、-X-アルキルで置換されていてもよいフェニル基であり；
前記アルキル基が、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；
A が、=N- である。

50

【 0 0 9 1 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
 R^1 が、- X - アルキルで置換されていてもよいフェニル基であり；
 前記アルキル基が、1 又は 2 以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；
 A が = C H - である。

【 0 0 9 2 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
 R^1 が、- X - アルキルで置換されていてもよいフェニル基であり；
 前記アルキル基が、1 又は 2 以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；
 R^2 が、アルキルである。

10

【 0 0 9 3 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
 R^1 が、- X - アルキルで置換されていてもよいフェニル基であり；
 前記アルキル基が、1 又は 2 以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；
 X が、単結合、- N R -、- O - 又は - S - であり；
 R^2 が、アルキルであり；
 A が、= N - である。

20

【 0 0 9 4 】

このような化合物は、例えば：

{ 2 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b]
 ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 { 2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b]
 ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 { 2 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5
 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 { 2 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5
 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル；酢酸塩；
 [2 - (4 - メチルスルファニル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン
 - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル；及び
 [2 - (3 - メチルスルファニル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン
 - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステルからなる群より選択される。

30

【 0 0 9 5 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
 R^1 が、- X - アルキルで置換されていてもよいフェニル基であり；
 前記アルキル基が、1 又は 2 以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；
 X が、単結合、- N R -、- O - 又は - S - であり；
 R^2 が、アルキルであり；
 A が、= C H - である。

40

【 0 0 9 6 】

このような化合物は、例えば：

{ 2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]
 リジン - 5 - イル } - カルバミン酸エチルエステル；
 { 2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]
 リジン - 5 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 { 2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]
 リジン - 5 - イル } - カルバミン酸イソブチルエステル；及び

50

{ 2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル } - カルバミン酸 2 , 2 - ジメチル - プロピルエステルからなる群より選択される。

【 0 0 9 7 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
 R^1 が、 - X - アルキルで置換されていてもよいフェニル基であり；
 前記アルキル基が、 1 又は 2 以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；
 X が、 - N R C (O) - 、 - C (O) N R - 、 - C H ₂ - S (O) ₂ N H - 、 - S (O) ₂ N H - 、 - N H S (O) ₂ - 、 - S (O) ₂ - 又は - S (O) - であり；
 R^2 が、アルキルであり；
 A が、 = N - である。

10

【 0 0 9 8 】

このような化合物は、例えば、
 [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 [2 - (3 - メタンサルホニルアミノ - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル；及び
 [2 - (3 - メチルスルフィニル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステルからなる群より選択される。

20

【 0 0 9 9 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
 R^1 が、 - X - アルキルで置換されていてもよいフェニル基であり；
 前記アルキル基が、 1 又は 2 以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；
 X が、 - N R C (O) - 、 - C (O) N R - 、 - C H ₂ - S (O) ₂ N H - 、 - S (O) ₂ N H - 、 - N H S (O) ₂ - 、 - S (O) ₂ - 又は - S (O) - であり；
 R^2 が、アルキルであり；
 A が、 = C H - である。

30

【 0 1 0 0 】

このような化合物は、例えば：
 [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] - カルバミン酸 2 , 2 - ジメチル - プロピルエステル；
 [2 - (4 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] - カルバミン酸 2 , 2 - ジメチル - プロピルエステル；
 [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] - カルバミン酸エチルエステル；
 [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル；及び
 [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] - カルバミン酸イソブチルエステルからなる群より選択される

40

【 0 1 0 1 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
 R^1 が、 - X - アルキルで置換されていてもよいフェニル基であり；
 前記アルキル基が、 1 又は 2 以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；
 X が、単結合、 - N R - 、 - O - 又は - S - であり；
 R^2 が、アルケニルであり；
 A が、 = C H - である。

【 0 1 0 2 】

50

このような化合物としては、例えば、

{ 2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル } - カルバミン酸アリルエステルが挙げられる。

【 0 1 0 3 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、

R^1 が、 - X - アルキルで置換されていてもよいフェニル基であり；

前記アルキル基が、 1 又は 2 以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；

X が、 - N R C (O) - 、 - C (O) N R - 、 - C H ₂ - S (O) ₂ N H - 、 - S (O) ₂ N H - 、 - N H S (O) ₂ - 、 - S (O) ₂ - 又は - S (O) - であり；

R^2 が、アルケニルであり；

A が、 = C H - である。

【 0 1 0 4 】

このような化合物は、例えば：

[2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] - カルバミン酸アリルエステル；及び

[2 - (4 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] - カルバミン酸アリルエステルからなる群より選択される。

【 0 1 0 5 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、

R^1 が、 - X - アルキルで置換されていてもよいフェニル基であり；

前記アルキル基が、 1 又は 2 以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；

X が、単結合、 - N R - 、 - O - 又は - S - であり；

R^2 が、フェニルアルキルであり、

前記フェニル基が、 1 又は 2 以上の、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルコキシ又はシアノで置換されていてもよく；

A が、 = C H - である。

【 0 1 0 6 】

このような化合物は、例えば：

{ 2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル } - カルバミン酸 2 - クロロ - ベンジルエステル；及び

{ 2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル } - カルバミン酸ベンジルエステルからなる群より選択される。

【 0 1 0 7 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、

R^1 が、 - X - アルキルで置換されていてもよいフェニル基であり；

前記アルキル基が、 1 又は 2 以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよく；

X が、 - N R C (O) - 、 - C (O) N R - 、 - C H ₂ - S (O) ₂ N H - 、 - S (O) ₂ N H - 、 - N H S (O) ₂ - 、 - S (O) ₂ - 又は - S (O) - であり；

R^2 が、フェニルアルキルであり、

前記フェニル基が、 1 又は 2 以上の、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルコキシ又はシアノで置換されていてもよく；

A が、 = C H - である。

【 0 1 0 8 】

このような化合物としては、例えば：

[2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] - カルバミン酸 2 - クロロ - ベンジルエステル；及び

[2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 -

イル] - カルバミン酸ベンジルエステルからなる群より選択される。

【0109】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、- Y - シクロアルキルで置換されていてもよいフェニル基である。

【0110】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、- Y - シクロアルキルで置換されていてもよいフェニル基であり；
A が、= N - である。

【0111】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、- Y - シクロアルキルで置換されていてもよいフェニル基であり；
A が、= C H - である。

【0112】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、- Y - シクロアルキルで置換されていてもよいフェニル基であり；
R²がアルキルである。

【0113】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、- Y - シクロアルキルで置換されていてもよいフェニル基であり；
R²が、アルキルであり；
A が、= N - である。

【0114】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、- Y - シクロアルキルで置換されていてもよいフェニル基であり；
R²が、アルキルであり；
A が、= C H - である。

【0115】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヘテロシクリル又は - Z - アルキルで置換されていてもよい、ピリジル、チエニル又はベンズイミダゾリル基であり；
前記アルキル基が、1 又は 2 以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルファニルで置換されていてもよい。

【0116】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヘテロシクリル又は - Z - アルキルで置換されていてもよい、ピリジル、チエニル又はベンズイミダゾリル基であり；
前記アルキル基が、1 又は 2 以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく；
A が、= N - である。

【0117】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヘテロシクリル又は - Z - アルキルで置換されていてもよい、ピリジル、チエニル又はベンズイミダゾリル基であり；
前記アルキル基が、1 又は 2 以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく；
A が、= C H - である。

【0118】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
R¹が、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヘテロシクリル又は - Z - アルキルで置換されていてもよいピリジル基であり；

10

20

30

40

50

前記アルキル基が、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく；

R²が、アルキルである。

【0119】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R¹が、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヘテロシクリル又は-Z-アルキルで置換されていてもよいピリジル基であり；

前記アルキル基が、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく；

R²が、アルキルであり；

Aが、=N-である。

10

【0120】

このような化合物は、例えば：

[2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-カルバミン酸イソプロピルエステル；及び

[2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-カルバミン酸イソプロピルエステルからなる群より選択される。

【0121】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R¹が、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヘテロシクリル又は-Z-アルキルで置換されていてもよいピリジル基であり；

前記アルキル基が、1又は2以上の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく；

R²が、アルキルであり；

Aが、=CH-である。

20

【0122】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

Rが、-Z-アルキルで置換されていてもよい、チエニル又はベンズイミダゾリル基であり；

Zが、単結合であり；

R²が、アルキルである。

30

【0123】

本発明の別の実施形態は、式Iに係る化合物であって、

R¹が、-Z-アルキルで置換されていてもよい、チエニル又はベンズイミダゾリル基であり；

Zが、単結合であり；

R²が、アルキルであり；

Aが、=N-である。

【0124】

これらの化合物は、例えば：

[2-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-カルバミン酸イソプロピルエステル；

[2-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-カルバミン酸イソプロピルエステル；酢酸塩；

[2-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-カルバミン酸イソプロピルエステル；塩化水素塩；

(2-チオフエン-2-イル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-カルバミン酸イソプロピルエステル；及び

(2-チオフエン-3-イル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-カルバミン酸イソプロピルエステルからなる群より選択される。

40

50

【 0 1 2 5 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
 R^1 が、 - Z - アルキルで置換されていてもよい、チエニル又はベンズイミダゾリル基であり；
 Z が、単結合であり；
 R^2 が、アルキルであり；
 A が、 = C H - である。

【 0 1 2 6 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
 R^1 が、
 1 から 3、好ましくは 1 又は 2 の、ハロゲン、ニトロ、アミノ、 - C (O) O H、ヘテロシクリル、 - S (O) ₂ N H ₂、 - X - アルキルで置換されていてもよい、フェニル基；
 或いは、 1 又は 2 の、ハロゲン、ヘテロシクリル又は - Z - アルキルで置換されていてもよい、ヘテロアリール基であり；
 何れのアルキル基も、 1 又は 2 の、ヒドロキシ、アルコキシ又はジアルキルアミノで置換されていてもよく；
 X が、 - N R -、 - O -、 - S -、 - N H S (O) ₂ -、 - S (O) ₂ -、 - S (O) -、
 - N R C (O) - 又は - C (O) N R - であり；
 Z が、単結合又は - N R - であり；
 R が、水素又はアルキルであり、前記アルキルが、 1 又は 2 のアルコキシで置換されていてもよく；
 R^2 が、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル又はフェニルアルキルであり、前記フェニル基が、 1 又は 2 のハロゲンで置換されていてもよい。

10

20

【 0 1 2 7 】

このような化合物は、例えば：
 (2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1 - メチル - プロパ - 2 - イニルエステル；
 (2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1 - メチル - ブタ - 2 - イニルエステル；
 (2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸シクロブチルエステル；
 (2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1 , 3 - ジメチル - ブチルエステル；
 (2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1 , 2 - ジメチル - プロピルエステル；
 { 2 - [3 - (3 - メトキシ - プロピオニルアミノ) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 (2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 (E) - 1 - メチル - ブタ - 2 - エニルエステル；
 (2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1 , 2 - ジメチル - アリルエステル
 { 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 { 2 - [3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 [2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル；

30

40

50

[2 - (4 - メタンスルフィニル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ;

[2 - (3 - メチルスルホニル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ;

[2 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ;

(2 - { 4 - [ビス - (2 - メトキシ - エチル) - アミノ] - 3 - フルオロ - フェニル } - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸イソプロピルエステル ;

3 - (6 - イソプロポキシカルボニルアミノ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 安息香酸 ; 10

{ 2 - [3 - (2 - メトキシ - 1 - メトキシメチル - エチルカルバモイル) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル ;

{ 2 - [3 - (3 - メトキシ - プロピルカルバモイル) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル ;

[2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ; 及び

{ 2 - [2 - (3 - メトキシ - プロピルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステルからなる群より選択される。 20

【 0 1 2 8 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、

R¹が、 1 から 3、好ましくは 1 又は 2 の - X - アルキルで置換されていてもよい、フェニル基であり ;

前記アルキル基が、 1 又は 2 のアルコキシで置換されていてもよく ;

X が、 - O - 又は - N R C (O) - であり ;

R が、水素であり ;

R²が、アルキル、アルケニル又はフェニルアルキルであり、

前記フェニル基が、 1 又は 2 の塩素で置換されていてもよく ; 30

A が、 = C H - である。

【 0 1 2 9 】

このような化合物は、例えば :

(2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - カルバミン酸イソプロピルエステル ;

{ 2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル ;

(2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - カルバミン酸 2 , 2 - ジメチル - プロピルエステル ;

{ 2 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル } - カルバミン酸エチルエステル ; 40

(2 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル } - カルバミン酸アリルエステル ;

) 2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル } - カルバミン酸エチルエステル ;

{ 2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル } - カルバミン酸アリルエステル ;

(2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - カルバミン酸ベンジルエステル ;

{ 2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピ 50

リジン - 5 - イル } - カルバミン酸イソブチルエステル ;
 { 2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピ
 リジン - 5 - イル } - カルバミン酸 2 - クロロ - ベンジルエステル ;
 (2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - カルバミン酸エチ
 ルエステル ;
 (2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - カルバミン酸 2 -
 クロロ - ベンジルエステル ;
 (2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - カルバミン酸アリ
 ルエステル ;
 (2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - カルバミン酸イソ 10
 ブチルエステル ;
 { 2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピ
 リジン - 5 - イル } - カルバミン酸 2 , 2 - ジメチル - プロピルエステル ;
 { 2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピ
 リジン - 5 - イル } - カルバミン酸ベンジルエステル ;
 { 2 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピ
 リジン - 5 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
 { 2 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピ
 リジン - 5 - イル } - カルバミン酸ベンジルエステル ;
 { 2 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピ 20
 リジン - 5 - イル } - カルバミン酸イソブチルエステル ;
 [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 -
 イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
 [2 - (4 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 -
 イル] - カルバミン酸アリルエステル ;
 [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 -
 イル] - カルバミン酸 2 - クロロ - ベンジルエステル ;
 [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 -
 イル] - カルバミン酸ベンジルエステル ;
 [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - 30
 イル] - カルバミン酸 2 , 2 - ジメチル - プロピルエステル ;
 [2 - (4 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 -
 イル] - カルバミン酸 2 , 2 - ジメチル - プロピルエステル ;
 [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 -
 イル] - カルバミン酸エチルエステル ;
 [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 -
 イル] - カルバミン酸アリルエステル ; 及び
 [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 -
 イル] - カルバミン酸イソブチルエステルからなる群より選択される。

【 0 1 3 0 】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
 R^1 が、 1 から 3、好ましくは 1 又は 2 の、フッ素、ニトロ、アミノ、 $-C(O)OH$ 、
 ヘテロシクリル、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-X$ - アルキルで置換されていてもよい、フェニル
 基であり ;
 前記アルキル基が、 1 又は 2 の、ヒドロキシ、アルコキシ又はジアルキルアミノで置換さ
 れていてもよく ;
 X が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、
 $-NRC(O)-$ 又は $-C(O)NR-$ であり ;
 R が、水素又はアルキルであり、前記アルキルが、 1 又は 2 のアルコキシで置換されてい
 てもよく ;

40

50

R^2 が、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル又はフェニルアルキルであり、前記フェニル基が、1又は2のハロゲンで置換されていてもよく；

Aが、= N - である。

【0131】

このような化合物としては、例えば：

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1 - メチル - アリルエステル；

(2 - フェニル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 イソプロピルエステル；

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 シクロヘキシルエステル；

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 イソブチルエステル；

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 アリルエステル；

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル；

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 シクロペンチルエステル；

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 エチルエステル；

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 sec - ブチルエステル；

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1 - エチル - プロピルエステル；

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチルエステル；

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 2 , 2 - ジメチル - プロピルエステル；

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1 - フェニル - エチルエステル；

(2 - フェニル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 プロピルエステル；

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1 - メチル - プロパ - 2 - イニルエステル；

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1 - メチル - ブタ - 2 - イニルエステル；

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 シクロブチルエステル；

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1 , 3 - ジメチル - ブチルエステル；

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1 , 2 - ジメチル - プロピルエステル；

{ 2 - [3 - (3 - メトキシ - プロピオニルアミノ) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸 イソプロピルエステル；

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 (E) - 1 - メチル - ブタ - 2 - エニルエステル；

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1 , 2 - ジメチル - アリルエステル；

10

20

30

40

50

{ 2 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
 { 2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
 { 2 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
 [2 - (3 - ニトロ - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル
 [2 - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
 { 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
 { 2 - [3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
 [2 - (4 - ニトロ - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
 [2 - (4 - スルファモイル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
 [2 - (4 - メチルスルファニル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
 [2 - (3 - アミノ - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
 [2 - (4 - アミノ - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
 [2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
 [2 - (3 - メタンスルホニルアミノ - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
 [2 - (3 - メチルスルフィニル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
 [2 - (3 - メチルスルホニル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
 [2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
 [2 - (4 - メタンスルフィニル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
 [2 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
 (2 - { 4 - [ビス - (2 - メトキシ - エチル) - アミノ] - 3 - フルオロ - フェニル } - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸イソプロピルエステル ;
 3 - (6 - イソプロポキシカルボニルアミノ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 安息香酸 ;
 { 2 - [3 - (2 - メトキシ - 1 - メトキシメチル - エチルカルバモイル) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル ; 及び
 { 2 - [3 - (3 - メトキシ - プロピルカルバモイル) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステルからなる群より選択される。
 【 0 1 3 2 】

10

20

30

40

50

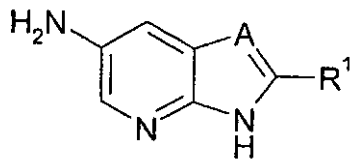
本発明の別の実施形態は、式 I に係る化合物であって、
 R^1 が、1 又は 2 の、塩素、ヘテロシクリル又は - Z - アルキルで置換されていてもよい、ヘテロアリール基であり；
 前記アルキル基が、1 又は 2 のアルコキシで置換されていてもよく；
 Z が、単結合又は - NR - であり；
 R が、水素であり；
 R^2 が、アルキルであり；
 A が、= N - である。

【0133】

このような化合物は、例えば： 10
 (2 - チオフェン - 2 - イル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 (2 - チオフェン - 3 - イル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 [2 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 [2 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル；
 [2 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル； 20
 [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル；及び
 { 2 - [2 - (3 - メトキシ - プロピルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステルからなる群より選択される。

【0134】

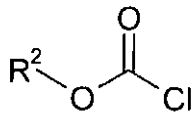
本発明の更に別の実施形態は、式 I の化合物を製造する方法であって、
 (a) 式 II の化合物 30
 【化 3】



式 II

(ここで、A 及び R^1 は、式 I について上述した定義を表わす。)
 を、式 III の化合物 40

【化 4】



10

式 III

(ここで、 R^2 は、式 I について上述した定義を表わす。)

と反応させることにより、対応する式 I の化合物を得、

(b) 当該式 I の化合物を反応混合物から分離、

(c) 所望により、医薬的に許容し得る塩に変換するものである。

【0135】

一般式 I の誘導体、又はその医薬的に許容し得る塩は、化学的な関連化合物の調製に適用可能であることが当業者に知られている、任意の方法で調製することができる。このような方法を用いた式 I の誘導体又はその医薬的に許容し得る塩の調製は、本発明の更なる特徴として提供されるものであり、以下に代表例としてスキーム (scheme) 1 及び 2 を挙げて説明する。ここで、特に断らない限り、 R^1 、 R^2 及び A は、式 I について上述した定義を表わす。必要な出発物質は、有機化学の標準的な手順によって得ることができる。このような出発物質の調製については、後述の実施例において記載する。また、必要な出発物質は、有機化学者の技術常識の範囲内において、例示した手法に類似の手法を用いて得ることも可能である。

20

【0136】

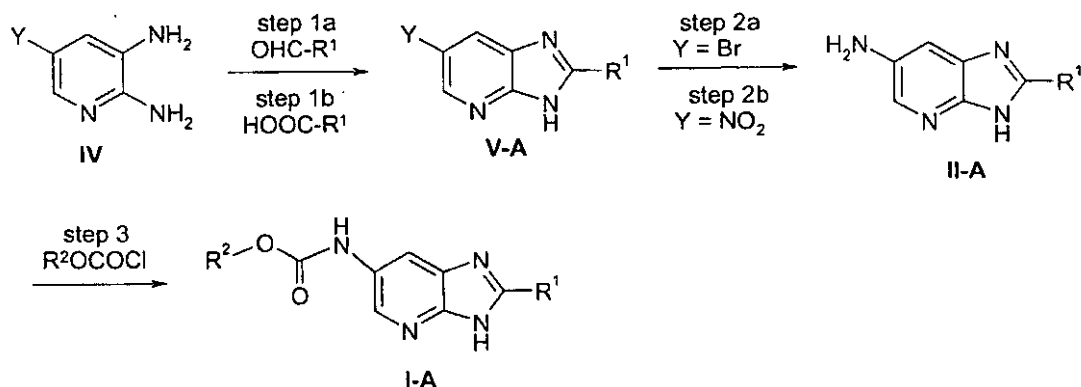
スキーム 1

式 I の化合物の製造は、式 I の「A」の性質によって異なる。「A」が = N - である本発明の化合物は、スキーム 1 に従って調製することが可能であり、これを I - A と呼ぶ。

【0137】

30

【化 5】



40

【0138】

スキーム 1 において、 R^1 及び R^2 は、式 I について上述した定義を表わし、Y は、臭素 (step 2a の経路を経由する場合) 又はニトロ (step 2b の経路を経由する場合) を表わす

50

。

【0139】

ステップ1a (step 1a) :

芳香族アルデヒドと、式IVの2, 3 - ジアミノ - ピリジン誘導体との縮合は、60 から200 の高温で、アセトニトリル、ニトロベンゼン、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、キシレン、又はメトキシエタノール等の適切な溶媒中で、任意により酸化剤、例えば、酸素又は鉄(III)塩又は硫黄、又は2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - p - ベンゾキノン (DDQ) の存在下で行なうことができる。

【0140】

ステップ1b (step 1b) :

芳香族カルボン酸又はその適切な誘導体と、式IVの2, 3 - ジアミノ - ピリジン誘導体との縮合は、100 ~ 220 の範囲内の温度で、ポリリン酸、 POCl_3 、又は P_4O_{10} 等の縮合試薬を用い、任意によりメタンスルホン酸を混合して行なうことができる。

【0141】

ステップ2a (step 2a) :

式V - Aの化合物においてYが臭素である場合には、 CuSO_4 や CuI 等の触媒の存在下、アンモニア水中で加熱することにより、この臭素をアミノ基に置き換えることができる。可溶化のための助溶媒、例えばN - メチルピロリドン (NMP) やジメチルアセトアミドを加えてもよい。反応は100 ~ 180 の温度で、密閉容器中に行なわれる。

【0142】

或いは、アミノ官能性を、保護された形態で、tert - ブトキシカルボニルアミノ置換基として導入してもよい。この場合、標準的なHartwig/Buchwald条件下で (例えば、ナトリウムtert - ブトキシド等の塩基と、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 等のパラジウム触媒と、トリ - tert - ブチルホスファン等のホスフィン配位子とを用いて)、カップリングを行なえばよい。

【0143】

ステップ2b (step 2b) :

式V - Aの化合物においてYがニトロである場合、ニトロ基の還元は、標準的な条件、例えば、Pd担持木炭を触媒とし、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン (THF)、又は酢酸エチル等の溶媒中、室温又は最高80 の温度での不均一水素化；又は、Pd触媒及びトリエチルアンモニウムホルマート (triethyl ammonium formate) を用い、メタノール等の溶媒中、還流条件下での均一水素化等により行なうことができる。また、この還元は、鉄やスズ等の卑金属を用い、酢酸や塩酸等の酸性媒中、室温から120 までの温度で行なうこともできる。他の適切な還元剤としては、硫化アンモニウムと水又はメタノールとの混合物や、塩化スズ(II)とDMFとの混合物が挙げられる。

【0144】

ステップ3 (step 3) :

式II - Aの化合物のアミノ部位のアシル化は、適切なクロロホルマート (chloroformate) を用いて、不活性溶媒、例えばジクロロメタン、トルエン、テトラヒドロフラン (THF)、N - メチルピロリドン (NMP)、又はジメチルアセトアミド、又はピリジン中、任意によりピリジン、トリエチルアミン、又はジ - イソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で行なうことができる。好適な温度は、- 20 から100 の範囲内である。

【0145】

クロロホルマートを過剰に用いた場合には、例えばN - 1やN - 3において、ヘテロ環核のアシル化が同時に生じる場合がある。このようなビス - アシル化中間体は、引き続き水又はメタノール中、室温でのアンモニア処理に供することにより、容易に開裂して所望のモノ - アシル化化合物となる。

【0146】

スキーム2

式Iの化合物の製造は、式Iの「A」の性質によって異なる。「A」が = C - である本

10

20

30

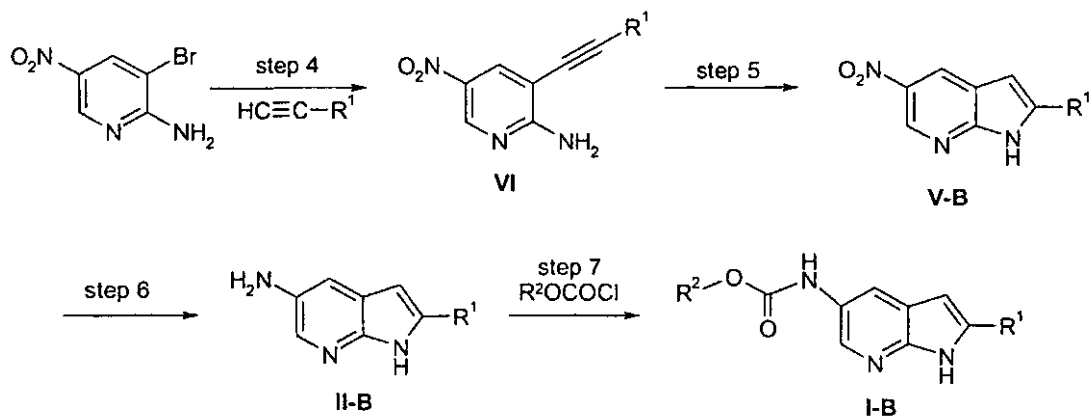
40

50

発明の化合物は、スキーム 2 に従って調製することが可能であり、これを I - B と呼ぶ。

【 0 1 4 7 】

【 化 6 】



10

【 0 1 4 8 】

スキーム 2 において、 R^1 及び R^2 は、式 I について上述した定義を表わす。

20

【 0 1 4 9 】

ステップ 4 (step 4) :

エチニル - アレーンと 3 - プロモ - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミンとのカップリングは、いわゆる 園頭 (Sonogashira) 反応の標準的な条件により、 CuI や $CuCl$ 等の銅触媒、及び、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ や $PdCl_2(PhCN)_2 / PtBu_3$ 等のパラジウム触媒と、トリエチルアミンやジ - イソプロピルアミン等の塩基を用い、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、 N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、又はアセトニトリル等の不活性溶媒中に行なうことができる。この反応は室温又はそれ以上、最高 160 で進行する。

30

【 0 1 5 0 】

或いは、このエチニル - アレーンをまず、本技術分野で知られた手法で、より反応性の高いアルキニル - Zn 又は - Sn 誘導体に変換してもよい。エチニル - アレーンは、ブチルリチウム等の強塩基によって脱プロトン化され、アルキニル - Li 中間体を形成する。これを $ZnCl_2$ や Bu_3SnCl と反応させることにより、所望の亜鉛又はスズ中間体を得られる。続いて、これらを、標準的なクロスカップリング条件下、例えば、ジメチルアセトアミド、THF、又はトルエン等の溶媒中、 $Pd(PPh_3)_4$ 又は $PdCl_2(PPh_3)_2$ 又は $Pd_2(dba)_3 / PtBu_3$ 等のパラジウムホスフィン錯体による触媒作用で、プロモピリジンとカップリングさせる。

40

【 0 1 5 1 】

ステップ 5 (step 5) :

アルキン中間体の環化によるピロール環の形成は、例えば NMP、THF、又は DMF、又はエタノール等の不活性溶媒中、室温から還流温度までの範囲の温度で、カリウム $tert$ - ブトキシド、水素化カリウム、又はナトリウムエトキシド等の塩基で処理することにより、達成することができる。或いは、塩基の代わりに CuI 等の触媒を用いることもできる。

【 0 1 5 2 】

ステップ 6 (step 6) 及びステップ 7 (step 7) :

これらのステップは、上述のスキーム 1 のステップ 2 b (step 2b) 及びステップ 3 (step 3) と同じである。

50

【0153】

基 R^1 が有する置換基の一部は、上述した合成シーケンスの条件に対して不活性でないことから、本技術分野で知られている標準的な保護基による保護が必要であると思われる。例えば、アミノ又は水酸基は、tert-ブトキシカルボニル誘導体として保護することができる。また、反応シーケンスの最後に、他から誘導することが可能な置換基もある。例えば、式 I の化合物を合成する際に、基 R^1 にニトロ-又はエトキシカルボニル又はアルキルスルファニル置換基を付しておき、これらの置換基を標準的な手法により、アミノ-、アシルアミノ-、又はアルキルスルホニルアミノ置換基へと、或いはカルボキサミド置換基へと、或いはアルキルスルフィニル又はアルキルスルホニル置換基へと、最終的に変換すればよい。

10

【0154】

一般式 I の化合物は、1又は複数の不斉中心を有していてもよく、その場合にはラセミ体や光学活性体の形で供してもよい。ラセミ体は、公知の方法により鏡像異性体に分離してもよい。例えば、結晶化によって分離可能なジアステレオ異性の塩は、ラセミ混合物から、光学活性な酸、例えば D-又は L-酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、又はカンファースルホン酸等を用いた反応により、形成することができる。或いは、鏡像異性体の分離は、市販の不斉 HPLC 相を用いたクロマトグラフィーにより得ることができる。

【0155】

本発明に係る化合物は、その医薬的に許容し得る塩の形態で存在していてもよい。「医薬的に許容し得る塩」という語は、式 I の化合物の生物学的な有効性及び性質を保持する従来の酸付加塩又は塩基付加塩であって、適切な非毒性の有機若しくは無機酸又は有機若しくは無機塩基から形成されるものを指す。酸付加塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、及び硝酸等の無機酸に由来する塩や、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸等の有機酸に由来する塩等が挙げられる。塩基付加塩としては、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、及び、例えばテトラメチルアンモニウムヒドロキシド等の第4級アンモニウムヒドロキシドに由来する塩が挙げられる。医薬化合物を化学修飾により塩とすることは、化合物の物理的及び化学的安定性、吸湿性、流動性、及び溶解性を向上させる上で、薬化学者にはよく知られた技術である。例えば、Stahl, P. H., and Wermuth, G., (editors), Handbook of Pharmaceutical Salts, Verlag Helvetica Chimica Acta (VHCA), Zurich (2002) 又は Bastin, R. J., et al., 有機Proc. Res. Dev. 4 (2000) 427-435 等に記載されている。

20

30

【0156】

本発明に係る化合物及びそれらの医薬的に許容し得る塩は、薬剤として、例えば医薬調合品の形態で用いることができる。この医薬調合品は、錠剤、被覆錠剤、糖衣錠、ハード及びソフトゼラチンカプセル、溶液、乳濁液、又は懸濁液等の形態で、経口投与することができる。しかし、座薬等の形態による直腸経由の投与や、注射液等の形態による非経口的投与も有効である。

【0157】

上述の医薬調合品は、本発明に係る化合物を、医薬的に不活性な無機又は有機のキャリアで処理することにより得られる。ラクトース、コーンスターチ又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等が、例えば、そうした錠剤、被覆錠剤、糖衣錠及びハードゼラチンカプセルのキャリアとして使用できる。ソフトゼラチンカプセルに適したキャリアとしては、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固体及び液体ポリオール等が挙げられる。しかし、ソフトゼラチンカプセルの場合、活性物質の性質によっては、通常、キャリアは不要である。溶液やシロップの製造に適したキャリアとしては、例えば、水、ポリオール、グリセロール、植物油等が挙げられる。座薬に適したキャリアとしては、例えば、天然及び硬化油、ワックス、脂肪、半固体及び液体ポリオール等が挙げられる。

40

【0158】

これらの医薬調合品は、更に、防腐剤、溶解化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、

50

着色剤、調味料、浸透圧調整用塩、緩衝剤、遮蔽剤、又は抗酸化剤を含有していてもよい。また、治療に有用な他の物質を更に含有していてもよい。

【0159】

本発明の一実施形態は、式 I に係る 1 又は 2 以上の化合物を活性成分として含有するとともに、医薬的に許容し得るアジュバントを含有する薬剤である。

【0160】

本発明の別の実施形態は、src ファミリーチロシンキナーゼの不適当な活性化が介在する疾患の治療用の当該薬剤である。

【0161】

本発明の別の実施形態は、炎症性、免疫学的、中枢神経系障害又は骨疾患の治療用の当該薬剤である。

【0162】

本発明の別の実施形態は、癌治療用の当該薬剤である。

【0163】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る 1 又は 2 以上の化合物の、src ファミリーチロシンキナーゼの不適当な活性化が介在する疾患の治療用薬剤の製造における使用である。

【0164】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る 1 又は 2 以上の化合物の、癌治療用薬剤の製造における使用である。

【0165】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る 1 又は 2 以上の化合物の、炎症性、免疫学的、中枢神経系障害又は骨疾患の治療用薬剤の製造における使用である。

【0166】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る 1 又は 2 以上の化合物の、src ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤としての使用である。

【0167】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る 1 又は 2 以上の化合物の、細胞情報伝達調節及び抗増殖剤としての使用である。

【0168】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る 1 又は 2 以上の化合物の、炎症性、免疫学的、中枢神経系障害又は骨疾患の治療における使用である。

【0169】

本発明の別の実施形態は、式 I に係る 1 又は 2 以上の化合物の、癌治療における使用である。

【0170】

例えば以下の手法により、医薬調合品が得られた。

1. 4.0 g のガラスビーズをカスタムメイド・チューブ 25, 4 cm 内に秤量（チューブの約半分にビーズを充填）。

2. 50 mg の化合物を加えスパチュラ（spatulum）及びボルテックスで分散。

3. 2 ml のゼラチン溶液（ビーズ：ゼラチン溶液の重量比 = 2 : 1）を加えてボルテックス。

4. 閉栓しアルミホイルで覆って遮光。

5. 粉碎用の釣合い重りを調製。

6. Retsch ミルで 4 時間、20 / s で粉碎（一部の物質については最大 24 時間、30 / s）。

7. フィルターホルダーに二層フィルター（100 μm）を取り付けた受け用バイアルを用い、400 g で 2 分間遠心分離することにより、ビーズから懸濁液を抽出。

8. 抽出物を測定用シリンダに移送。

9. 目的量に達するか、抽出物が透明になるまで、少量ずつ（ここでは 1 ml ずつ）繰り返し洗浄。

10

20

30

40

50

10 . ゼラチンで最大最終量に調整し、ホモジナイズ。

【0171】

上述した調製法により、粒子サイズが1から10 μm の間にある、式Iの化合物の微細懸濁液が得られる。この懸濁液は経口投与に適しており、生体内での薬物動態試験に使用された。

【0172】

薬理活性：

本発明に係る化合物のsrcファミリーチロシンキナーゼの阻害剤としての活性は、以下のアッセイによって示された。

【0173】

10

SRC阻害剤アッセイパラメータ：

反応混合物：

ATP	5 μM
ペプチド (Ro+Jal33-Ro)	: 10 μM
Jal33-Ro	196 nM
Ro	9.8 μM
PT66	230 ng / ml
アッセイバッファー：	4 mM MgCl ₂
	2 mM TCEP
	50 mM HEPES
	0.1% Tween 20
	pH 7.3
酵素：	2.5 U / ml
阻害剤：	max. 25 μM
	min. 0.42 nM

20

【0174】

材料：

Eu 標識ホスホチロシン抗体：

- Lck用 Cisbio Mab PT66-K、
- Src用 EG&G Wallac PT66 Eu-W1024

30

(何れも市販品)。

【0175】

ペプチド：

Ro: NH₂-A-E-E-E-I-Y-G-E-F-E-A-K-K-K-K-CONH₂、及び
Jal33-Ro: Jal33-G-アミノカプリル酸-A-E-E-E-I-Y-G-E-F-E-A-K-K-K-K-CONH₂、ここでJal33は、LightCycler-Red 640-N-ヒドロキシスクシンイミドエステルである。

【0176】

なお、何れのペプチドも、最適化固相ペプチド合成プロトコル (Merrifield, Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. 21 (1962) 412) に従い、Zinsser SMP350 ペプチドシンセサイザを用いて合成した。概説すると、ペプチドの合成は、160 mg (22.8 μmol スケール) のRink-Linker修飾ポリスチレン固相上で、20倍過剰量のアミノ酸を繰り返し結合させて行なった。アミノ酸は何れも、側鎖の機能に応じて、一時的にはピペリジン不安定なFmoc-、及び、恒久的には酸不安定なtert-Bu-、BOC-及びO-tert-Bu-基により保護した。基質シーケンスAEEEIYGEFEAKKKKのN-末端には、スパーサーアミノ酸であるアミノカプリル酸及びグリシンを導入した。N-末端の一時的な保護基の裂開後、依然結合している保護ペプチドを、1.5倍量のLightCycler-Red 640-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (Roche Diagnostics GmbHから購入) 及びトリエチルアミンを用いてラベルした。3時間後、樹脂をジメチルホルムアミド及びイソプロパノールを用いて、青い樹脂からの溶出液が無色になるまで洗浄した。十分に保

40

50

護及びラベルされたペプチドを固相から除去し、80%トリフルオロ酢酸、10%エタンジチオール、5%チオアニソール及び5%の水の混合物を用いた処理によって、恒久的な保護基を脱離させた。最終的に基質を調製用逆相HPLC精製により分離した。この精製によって、12.2mgのRP-HPLC単ピークの純粋な青色物質が得られた (lyophilisate)。同定はMALDI質量分析法により行なった [2720.0]。

【0177】

酵素：Upstate Lck (p56^{lck}、アクティブ)、Upstate Src (p60^{c-src}、部分的に精製) を UBI, Upstate Biotech, Inc. より購入。

【0178】

時間分解蛍光アッセイ：

リーダー：Perkin Elmer, Wallac Viktor 1420-040 multilabel counter；

リキッドハンドリングシステム：Beckman Coulter, Biomek 2000.

【0179】

ATP、TweenTM 20及び4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸 (HEPES) はRoche Molecular Biochemicalsから購入し、MgCl₂及びMnCl₂はMerck Eurolabから購入し、トリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン塩酸塩 (TCPEP) はPierceから購入し、384ウェル低容量蛍光プレートはFalconから購入した。

【0180】

アッセイの説明：

まず、相当量の本発明に係る阻害剤を含む水溶液中で、酵素を15分間、15℃で予備培養する。次いで、ATP、ペプチド及びPT66を含有する反応混合物を加え、続いて振盪することにより、脱リン酸化反応を開始する。この反応の進行は、適切なウェルプレートリーダーを用いた時間分解法蛍光分光法により、即時にモニターすることができる。

【0181】

非線形曲線適合法 (XLfit software (ID Business 溶液 Ltd., Guilford, Surrey, UK)) により、反応速度からIC₅₀値を求めることができる。

【0182】

【表1】

実施例番号	IC ₅₀ src [μM]	IC ₅₀ lck [μM]
6-1	0.039	0.791
2-4	0.185	1.343
1-11	0.228	5.0~10.0
1-1、1-2、1-9、1-10、1-13、 1-14、1-15、1-16、1-17、1-22、 2-1、2-3、2-5、2-8、2-9、3-1、 3-2、3-4、3-7、5-1、5-2、7-1、 8-1、8-2、8-4、9-1、9-3、9-4、 9-5、9-8、9-17、9-19、9-20、 9-23、9-25、9-28、10-1、10-2、 11-2、11-3、12-1	0.010~0.500	0.100~9.000
1-10、1-12、1-19、3-2、9-3、 11-1	0.500~1.500	2.000~9.000

【実施例】

【0183】

以下の実施例及び文献は、本発明の理解を助けるために供されるものであり、本発明の

本来の範囲は添付の特許請求の範囲に記載の通りである。記載された手順には、本発明の要旨を逸脱しない範囲において、変更を加えてもよいものと解される。

【0184】

実験手順

実施例

出発物質

5 - ブロモ - 2 , 3 - ジアミノピリジンはAldrichから購入した。

2 , 3 - ジアミノ - 5 - ニトロピリジンはCai, S. X., et al, J. Med. Chem. 40 (1997) 3679-3686 の記載に従い調製した。

クロロホルムは、市販のものか、又は以下により調製した。

10

【0185】

3 - ブテン - 2 - イルクロロホルム

2 ml のジクロロメタン中、83 mg の 3 - ブテン - 2 - オール (1 . 15 mmol) に、136 mg のトリホスゲンを 0 で加えた。91 mg のピリジンを滴下により加え、攪拌を室温で 1 時間継続した。得られた溶液を直接、次ステップに使用した。

【0186】

使用した置換ベンズアルデヒドは、本技術分野で知られたものであり、文献記載の手順により調製される。例えば、4 - モルホリノ - ベンズアルデヒドについては、Magdolen, P., et al, Tetrahedron 5 (2001) 4781-4785に記載されている。また、以下に記載する手順も用いられる。

20

【0187】

4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - ベンズアルデヒド

4 . 82 g のカリウムヒドロキシドを 70 ml のエタノールに溶解させ、8 . 46 g の (2 - クロロ - エチル) - ジエチル - アミンヒドロクロリドで処理した。混合物を攪拌して全量を溶解させた後、5 . 0 g のベンズアルデヒドを加え、16 時間還流させた。混合物を水で希釈してから酢酸エチルで抽出し、有機相を苛性ソーダで数回洗浄した。乾燥及び溶媒の蒸発後、粗生成物を更に精製することなく使用した。

収率 3 . 90 g 。

【0188】

3 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エチル] - ベンズアルデヒド 2 . 14 g (7 , 52 mmol) の 2 - [2 - (3 - ブロモ - フェニル) - エトキシ] - テトラヒドロ - ピランを 9 ml の乾燥 THF 中、- 78 に冷却し、ブチリチウムの 1 , 6 M ヘキサン溶液 (15 , 79 mmol) 9 , 87 ml を滴下して処理した。30 分間攪拌後、2 , 31 g (31 , 58 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミドを滴下により加え、攪拌を更に 15 分間、- 78 で継続した。この混合物をゆっくりと室温まで加温し、更に 60 分間攪拌した。水及びジクロロメタンを加え、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで数回抽出した。有機相を集めて乾燥・蒸発濃縮後、残留物を酢酸エチルとヘプタンの混合物中、シリカクロマトグラフィーで精製した。

30

表題化合物は収量 1 , 66 g、薄黄色の油状。

【0189】

N - (3 - ホルミル - フェニル) - 3 - メトキシ - プロピオンアミド

0 . 76 g (7 , 31 mmol) の 3 - メトキシプロピオン酸を、10 ml の乾燥 DMF 中、1 . 25 g (7 , 71 mmol) の 1 , 1' - カルボニル - ジイミダゾールで処理し、室温で 1 時間攪拌した。1 , 00 g の 3 - アミノベンジルアルコールを加え、攪拌を一晩継続した。溶媒を除去し、残留物を酢酸エチル中、シリカクロマトグラフィーに供することにより、1 , 26 g の N - (3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - 3 - メトキシ - プロピオンアミドを得た。

40

【0190】

上記の 1 , 26 g の N - (3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - 3 - メトキシ - プロピオンアミドを 50 ml のアセトンに溶解させ、12 , 60 g の二酸化マンガンを加えて、

50

混合物を室温で一晩に亘って攪拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発濃縮し、更に酢酸エチル/ヘプタン混合物中、シリカクロマトグラフィーで精製した。

表題化合物の収量は 0.77 g、無色の油状。

【0191】

置換フェニル-アセチレンは、3-又は4-アミノ-フェニルアセチレンのアシル化を、文献記載の手順、例えば US 4,162,265 A の記載に従って行なうことにより、或いは、3-又は4-ヒドロキシフェニルアセチレンのアルキル化を、文献記載の手順に従って行なうことにより調製される。例えば以下の通りである。

【0192】

3-(2-メトキシエトキシ)フェニルアセチレン

3-ヒドロキシフェニルアセチレン(237 mg、2 mmol)を、2-プロモエチルメチルエーテル(0.23 mL、2.4 mmol)及び炭酸カリウム(322 mg、2.4 mmol)とともに、アセトン(5 mL)中で、電子レンジ(CEM Discover)を用いて 110℃ に 45 分間加熱した。水(1 mL)を混合物に加え、全量をジクロロメタン(2×25 mL)で抽出した。有機分を集めて $MgSO_4$ で乾燥後、濾過、真空下で濃縮することにより、茶色の油状物を得た。この油状物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、ジクロロメタン)で精製することにより、3-(2-メトキシエトキシ)フェニルアセチレンを無色の油状物として得た(247 mg、収率 70%)。

【0193】

1H -NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ = 7.23 (1H, dd, J 8.8, 8.0), 7.08 (1H, dt, J 7.6, 1.2), 7.04 (1H, dd, J 1.48, 2.7), 6.94 (1H, ddd, J 1.0, 2.6, 8.3), 4.11 (2H, t, J 4.6), 3.74 (2H, t, J 4.6), 3.45 (3H, s), 3.05 (1H, s).

【0194】

また、4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアセチレンは、対応するヨードベンゼン及びトリメチルシリルアセチレンから、園頭(Sonogashira)カップリングにより調製した。4-メトキシフェニルアセチレンについては、Tsuji, M., J. Org. Chem. 68 (2003) 9589-9597 - supporting information S.1-36-http://pubs.acs.org/subscribe/journals/joceah/suppinfo/jo035090f/jo035090fsi2003_0918_025110.pdf に記載されている。

【0195】

3-(アセチルアミノ)フェニルアセチレン

無水酢酸(13.8 mL、144 mmol)を滴下により、3-エチルアニリン(14.0 g、120 mmol)及び4-(ジメチルアミノ-)ピリジン(DMAP)(1.5 g、12 mmol)のテトラヒドロフラン(300 mL)溶液に加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、この混合物に水(100 mL)を加え、全量をジクロロメタン(2×250 mL)で抽出した。有機分を集めて、10%クエン酸(100 mL)、次いで飽和の重炭酸ナトリウム溶液(100 mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥後、濾過、真空下で濃縮することにより、3-(アセチルアミノ)フェニルアセチレンを黄色固体として得た(18.3 g、96%)。

【0196】

1H -NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ = 7.62 (1H, s), 7.53 (1H, d, J 7.7), 7.41 (1H, br.s), 7.28-7.22 (2H, m), 3.06 (1H, s), 2.17 (3H, s).

【0197】

6-モルホリン-4-イル-ニコチン酸

3.00 g の 6-クロロニコチン酸を 24 mL の乾燥アセトニトリル中、16.6 mL のモルホリンと混合し、加熱して 48 時間に亘って還流させた。この混合物を真空下で蒸発させ、残留物を水に溶解させた。この粗生成物に 10% 酢酸水溶液を加え、沈殿物を濾過で分離し、水及びメタノールで洗浄することにより、1.83 g の表題化合物を得た。

【0198】

最終産物

実施例 1 - 1 :

10

20

30

40

50

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1 - メチル - アリルエステル

【 0 1 9 9 】

a) 6 - ニトロ - 2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン

14.05 g の 2 , 3 - ジアミノ - 5 - ニトロピリジン及び 9.68 g のベンズアルデヒドを、250 ml のニトロベンゼン中、140 ~ 150 に15時間加熱した。溶媒を減圧蒸留により除去し、残留物を酢酸エチルに分散させ、濾過し、濾過残渣を酢酸エチルでよく洗浄した。

収量 16.0 g。

【 0 2 0 0 】

10

b) 2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イルアミン

12.0 g の 6 - ニトロ - 2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンを 1 l の酢酸に溶解させた。18 g の鉄粉を加え、混合物を攪拌しながら 80 に加熱した。2時間後、混合物を室温に冷却し、セライトで濾過した。セライトパッドをメタノールで洗浄し、濾液を集めて蒸発させた。残留物をメタノール / ジクロロメタン 1 : 1 液に溶解させ、シリカで濾過した。濾液を 100 ml 量まで濃縮し、生じた沈殿を濾過で採取し、メタノールで洗浄した。

収量 7.68 g。

【 0 2 0 1 】

(2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸 1 - メチル - アリルエステル

20

80 mg の 2 - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イルアミン (0.38 mmol) を、3 ml の乾燥ピリジン中、3 - ブテン - 2 - イルクロロホルマーのジクロロメタン溶液で処理した。混合物を室温で一晩攪拌し、1 ml の水で希釈し、更に1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を水に超音波分散させ、濾過し、濾過残渣を水及びエーテルでよく洗浄した。

収量 11 mg。

【 0 2 0 2 】

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ = 13.05 (broad s, 1H); 9.67 (broad s, 1H); 8.15 (s, 1H); 7.96 (d, 3H); 7.37-7.28 (m, 3H); 5.80-5.71 (m, 1H); 5.10 (m, 2H); 4.96 (d, 1H); 1.13 (d, 3H).

30

【 0 2 0 3 】

以下の実施例は、実施例 1 - 1 の記載と同様の手法により得られたものである。

【 0 2 0 4 】

【表 2】

実施例 番号	体系名	$^1\text{H-NMR}$	融点 ($^{\circ}\text{C}$)
1-2	(2-フェニル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-カルバミン酸 イソプロピルエステル	(400 MHz, D_6 -DMSO) : δ = 13.46 (s) and 13.00 (s, together 1H) ; 9.82 (broad s) and 9.69 (broad s, together 1H) ; 8.36 (d, 1H) ; 8.38 - 8.15 (m, 3H) ; 7.60-7.52 (m, 3H) ; 4.94 (hep, 1H) ; 1.28 (d, 6H) .	
1-3	(2-フェニル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-カルバミン酸 シクロヘキシルエステル	(400 MHz, D_6 -DMSO) : δ = 13.45 (s) and 12.98 (s, together 1H) ; 9.84 (broad s) and 9.71 (broad s, together 1H) ; 8.37 (s, 1H) ; 8.18 (broad s, 3H) ; 7.57-7.51 (m, 3H) ; 4.68 (m, 1H) ; 1.93 (m, 2H) ; 1.74 (m, 2H) ; 1.53-1.20 (m, 6H) .	

10

20

【 0 2 0 5 】

【表 3】

実施例 番号	体系名	$^1\text{H-NMR}$	融点 ($^{\circ}\text{C}$)
1-4	(2-フェニル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-カルバミン酸 イソブチルエステル	(400 MHz, D_6 -DMSO) : δ = 13.46 (s) and 13.00 (s, together 1H) ; 9.90 (broad s) and 9.78 (broad s, together 1H) ; 8.37 (d, 1H) ; 8.23-8.15 (m, 3H) ; 7.60-7.52 (m, 3H) ; 3.92 (d, 2H) ; 1.96 (m, 1H) ; 0.96 (d, 6H) .	
1-5	(2-フェニル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-カルバミン酸 アリルエステル	(400 MHz, D_6 -DMSO) 13.40 (broad s) and 13.05 (broad s, together 1H) ; 9.93 (broad s, 1H) ; 8.37 (s, 1H) ; 8.18 (s, 3H) ; 7.59-7.48 (m, 3H) ; 6.07-5.97 (m, 1H) ; 5.39 (d, 1H) ; 5.26 (d, 1H) ; 4.66 (d, 2H) .	
1-6	(2-フェニル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル	(400 MHz, D_6 -DMSO) 13.45 (broad s) and 12.95 (broad s, together 1H) ; 9.61 (broad s) and 9.46 (broad s, together 1H) ; 8.37 (s, 1H) ; 8.15 (m, 3H) ; 7.55 (m, 3H) ; 1.51 (s, 9H) .	
1-7	(2-フェニル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-カルバミン酸 シクロペンチルエステル	(400 MHz, D_6 -DMSO) : δ = 13.42 (s) and 13.00 (s, together 1H) ; 9.80 (broad s) and 9.68 (broad s, together 1H) ; 8.36 (s, 1H) ; 8.18 (s, 3H) ; 7.57-7.52 (m, 3H) ; 5.14 (m, 1H) ; 1.89 (m, 2H) ; 1.71 (m, 4H) ; 1.61 (m, 2H) .	

30

40

50

【 0 2 0 6 】

【 表 4 】

実施例 番号	体系名	¹ H-NMR	融点 (°C)
1-8	(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b] ピリジン-6-イル)-カルバミン酸 エチルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ = 13.20 (broad s, 1H) ; 9.82 (broad s, 1H) ; 8.36 (s, 1H) ; 8.18 (broad s, 3H) ; 7.58-7.55 (m, 3H) ; 4.17 (broad d, 2H) ; 1.28 (broad s, 3H).	
1-9	(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b] ピリジン-6-イル)-カルバミン酸 sec-ブチルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ = 13.46 (broad s) and 13.00 (broad s, together 1H) ; 9.83 (broad s) and 9.70 (broad s, together 1H) ; 8.37 (s, 1H) ; 8.19 (m, 3H) ; 7.58-7.50 (m, 3H) ; 4.78 (hex, 1H) ; 1.61 (m, 2H) ; 1.26 (d, 3H) ; 0.94 (t, 3H).	
1-10	(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b] ピリジン-6-イル)-カルバミン酸 1-エチル-プロピルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ = 13.40 (broad s, 1H) ; 9.81 (broad s, 1H) ; 8.39 (s, 1H) ; 8.19 (m, 3H) ; 7.59-7.51 (m, 3H) ; 4.68 (m, 1H) ; 1.60 (m, 4H) ; 0.92 (t, 6H).	
1-11	(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b] ピリジン-6-イル)-カルバミン酸 2,2,2-トリフルオロ-1-メチル- エチルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ = 10.27 (broad s, 1H) ; 8.42 (s, 1H) ; 8.20 (m, 3H) ; 7.60-7.53 (m, 3H) ; 5.47 (m, 1H) ; 1.46 (d, 3H).	
1-12	(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b] ピリジン-6-イル)-カルバミン酸 2,2-ジメチル-プロピルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ = 13.30 (broad s, 1H) ; 9.80 (broad s, 1H) ; 8.39 (s, 1H) ; 8.19 (m, 3H) ; 7.58-7.54 (m, 3H) ; 3.85 (s, 2H) ; 0.98 (s, 9H).	

10

20

【 0 2 0 7 】

30

【表 5】

実施例 番号	体系名	¹ H-NMR	融点 (°C)
1-13	(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b] ピリジン-6-イル)-カルバミン酸 1-フェニル-エチルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ =13.25 (broad s, 1H) ; 9.95 (broad s, 1H) ; 8.36 (s, 1H) ; 8.18 (m, 3H) ; 7.58-7.51 (m, 3H) ; 7.51-7.42 (m, 4H) ; 7.32 (t, 1H) ; 5.86 (q, 1H) ; 1.57 (d, 3H) .	
1-14	(2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b] ピリジン-6-イル)-カルバミン酸 プロピルエステル		
1-15	(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b] ピリジン-6-イル)-カルバミン酸 1-メチル-プロパー-2-イニルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ =13.49 (broad s) and 13.25 (broad s, together 1H) ; 10.09 (broad s) and 9.96 (broad s, together 1H) ; 8.37 (d, 1H) ; 8.23-8.17 (m, 3H) ; 7.56 (m, 3H) ; 5.44 (q, 1H) ; 3.59 (s, 1H) ; 1.52 (d, 3H) .	
1-16	(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b] ピリジン-6-イル)-カルバミン酸 1-メチル-ブター-2-イニルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ =13.48 (broad s) and 13.05 (broad s, together 1H) ; 10.03 (broad s) and 9.90 (broad s, together 1H) ; 8.36 (d, 1H) ; 8.22 (d, 1H) ; 8.17 (m, 2H) ; 7.60-7.51 (m, 3H) ; 5.42 (q, 1H) ; 1.85 (s, 3H) ; 1.49 (d, 3H) .	

10

20

【 0 2 0 8 】

【表 6】

実施例 番号	体系名	¹ H-NMR	融点 (°C)
1-17	(2-フェニル-3H-イミダゾ[4, 5-b] ピリジン-6-イル)-カルバミン酸 シクロブチルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ = 13.25 (broad s, 1H) 9.85 (broad s, 1H) ; 8.36 (s, 1H) ; 8.18 (d, 3H) ; 7.55 (m, 3H) ; 4.99 (m, 1H) ; 2.31 (m, 2H) ; 2.08 (m, 2H) ; 1.77 (q, 1H) ; 1.62 (m, 1H) .	
1-18	(2-フェニル-3H-イミダゾ[4, 5-b] ピリジン-6-イル)-カルバミン酸 1, 3-ジメチル-ブチルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ = 9.82 (broad s) and 9.69 (broad s, together 1H) ; 8.37 (d, 1H) ; 8.18 (m, 3H) ; 7.56 (m, 3H) ; 4.93 (m, 1H) ; 1.80-1.51 (m, 4H) ; 1.37 (m, 1H) ; 1.26 (d, 3H) ; 0.92 (d, 6H) .	
1-19	(2-フェニル-3H-イミダゾ[4, 5-b] ピリジン-6-イル)-カルバミン酸 1, 2-ジメチル-プロピルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ = 13.44 (broad s) and 13.02 (broad s, together 1H) ; 9.77 (broad s, 1H) ; 8.38 (s, 1H) ; 8.18 (s, 3H) ; 7.54 (m, 3H) ; 4.67 (m, 1H) ; 1.95 (m, 1H) ; 1.21 (d, 3H) ; 0.95 (d, 6H) .	
1-20	{2-[3-(3-メトキシ-プロピオニルア ミノ)-フェニル]-3H-イミダゾ[4, 5- b]ピリジン-6-イル}-カルバミン酸イソ プロピルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ = 10.16 (s, 1H) ; 9.83 (broad s) and 9.70 (broad s, together 1H) ; 8.51 (s, 1H) ; 8.36 (s, 1H) ; 8.18 (s, 1H) ; 7.81 (s, 1H) ; 7.69 (s, 1H) ; 7.48 (t, 1H) ; 4.94 (m, 1H) ; 3.66 (t, 2H) ; 3.27 (s, 3H) ; 2.60 (t, 2H) ; 1.29 (d, 6H) .	

テトラヒドロフラン (THF) fff

10

20

【0209】

30

実施例 1 - 21 :

(2-フェニル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-カルバミン酸 (E)-1-メチル-ブタ-2-エニルエステル

32 mg の 3-ペンテン-2-オール (0.38 mmol) を、1 ml の乾燥ジクロロメタン中、62 mg の 1, 1'-カルボニル-ジイミダゾールにより、0 で処理した。混合物を 0 で 2 時間攪拌した。80 mg の 2-フェニル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イルアミン (0.38 mmol) を含有する 0.5 ml の N-メチルピロリドン (NMP) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。1 ml の水を加え、沈殿物を濾過し、濾過残渣を水及びエーテルでよく洗浄し、更にクロマトグラフィーで精製した。

収量 3 mg。

40

【0210】

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ = 13.08 (broad s, 1H) ; 9.81 (broad s, 1H) ; 8.35 (s, 1H) ; 8.18 (d, 3H) ; 7.59-7.50 (m, 3H) ; 5.77 (m, 1H) ; 5.59 (dd, 1H) ; 5.27 (m, 1H) ; 1.67 (d, 3H) ; 1.34 (d, 3H) .

【0211】

以下の実施例は、実施例 1 - 21 の記載と同様の手法により得られたものである。

【0212】

実施例 1 - 22 :

(2-フェニル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-カルバミン酸 1, 2-ジメチル-アリルエステル

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 13.45 (broad s) and 13.00 (broad s, together 1H) ; 9.93 (broad s) and 9.80 (broad s, together 1H) ; 8.37 (d, 1H) ; 8.21 (d) and 8.16 (d, together 3H) ; 7.60-7.51 (m, 3H) ; 5.23 (q, 1H) ; 5.03 (s, 1H) ; 4.90 (s, 1H) ; 1.78 (s, 3H) ; 1.36 (d, 3H).

【 0 2 1 3 】

実施例 2 - 1 :

{ 2 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル

【 0 2 1 4 】

a) { 2 - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - フェノキシ] - エチル } - ジエチル - アミン

10

3 . 3 1 g の 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジアミノピリジン及び 3 . 9 0 g の 4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) ベンズアルデヒドを、 1 2 0 m l のニトロベンゼン中、 1 4 0 ~ 1 5 0 に 2 4 時間加熱した。溶媒を減圧蒸留により除去した。残留物を酢酸エチルに分散させ、粗生成物を濾過により分離し、更に酢酸エチルを用いてよく洗浄した。

収量 1 . 4 5 g。

【 0 2 1 5 】

b) 2 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イルアミン

20

実施例 2 - 1 a) の生成物 2 5 0 m g に、 1 m l の N - メチルピロリドン (N M P) 中、 3 2 m g の硫酸銅五水和物と 3 . 1 m l の濃アンモニアを加えた。混合物を封栓したガラスバイアル中、電子レンジで 1 5 1 、 1 8 b a r に 5 時間加熱した。冷却後、混合物をメタノールで希釈し、濾過し、蒸発濃縮した。残留物を水により、RP (C-18) シリカのショートカラムに移送し、水で溶出した。溶出液を蒸発させることにより、 1 0 5 m g の表題物質を得た。

【 0 2 1 6 】

{ 2 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル

30

実施例 2 - 1 b) の生成物 1 0 0 m g を、 4 m l の乾燥ピリジン中で、イソプロピルクロロホルマーの 1 M トルエン溶液 0 . 9 2 m l により、室温で処理した。攪拌を 1 5 時間継続した。この混合物を蒸発濃縮し、 3 m l のメタノールに再溶解させ、 1 m l の濃アンモニアを加えた。室温で 1 時間攪拌後、混合物を再度蒸発濃縮し、残留物を調製用 H P L C - M S (溶離液 M e O H / H₂O / H O A c) で精製した。

表題物質の酢酸塩の収量 4 1 m g。

【 0 2 1 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 13.00 (broad s, 1H) ; 9.66 (broad s, 1H) ; 8.32 (s, 1H) ; 8.11 (broad d, 3H) ; 7.11 (broad d, 2H) ; 4.94 (m, 1H) ; 4.11 (t, 2H) ; 2.82 (t, 2H) ; 2.58 (m, not separated from DMSO) ; 1.29 (d, 6H) ; 0.99 (t, 6H).

【 0 2 1 8 】

以下の実施例は、実施例 2 - 1 の記載と同様の手法により得られたものである。

40

【 0 2 1 9 】

【表 7】

実施例 番号	体系名	¹ H-NMR	融点 (°C)
2-2	{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル}-カルバミン酸イソプロピルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ =13.42 (broad s) and 12.97 (broad s, together 1H) ; 9.82 (broad s) and 9.68 (broad s, together 1H) ; 8.37 (s, 1H) ; 8.18 (s, 1H) ; 7.79 (broad s) and 7.74 (broad s, together 2H) ; 7.47 (m, 1H) ; 7.11 (m, 1H) ; 4.94 (m, 1H) ; 4.21 (broad s, 2H) ; 3.72 (broad s; 2H) ; 3.32 (s, not separated from H ₂ O) ; 1.29 (d, 6H) .	10
2-3	{2-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル}-カルバミン酸イソプロピルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ =9.80 (broad s) and 9.65 (broad s, together 1H) ; 8.32 (s, 1H) ; 8.13 (m, 3H) ; 7.14 (m, 2H) ; 4.94 (m, 1H) ; 4.20 (broad s, 2H) ; 3.70 (broad s; 2H) ; 3.32 (s, not separated from H ₂ O) ; 1.28 (d, 6H) .	20
2-4	[2-(3-ニトロフェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-カルバミン酸イソプロピルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ =13.48 (broad s, 1H) ; 9.74 (broad s, 1H) ; 8.94 (s, 1H) ; 8.53 (d, 1H) ; 8.34 (s, 1H) ; 8.28 (m, 1H) ; 8.16 (s, 1H) ; 7.80 (t, 1H) ; 4.86 (m, 1H) ; 1.21 (d, 6H) .	20
2-5	[2-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-カルバミン酸イソプロピルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ =13.14 (broad s) and 12.70 (broad s, together 1H) ; 9.74 (broad s) and 9.62 (broad s, together 1H) ; 8.29 (s, 1H) ; 8.06 (m, 3H) ; 7.09 (d, 2H) ; 4.93 (m, 1H) ; 3.76 (broad s, 4H) ; 3.27 (broad s; 4H) ; 1.28 (d, 6H) .	30

【 0 2 2 0 】

【表 8】

実施例 番号	体系名	¹ H-NMR	融点 (°C)
2-6	(2-チオフェン-2-イル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-カルバミン酸イソプロピルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ = 13.50 (broad s) and 13.00 (broad s, together 1H) ; 9.81 (broad s) and 9.67 (broad s, together 1H) ; 8.33 (broad d, 1H) ; 8.12 (broad d, 1H) ; 7.91 (d) and 7.84 (d, together 1H) ; 7.78 (m, 1H) ; 7.26 (m, 1H) ; 4.93 (m, 1H) ; 1.28 (d, 6H) .	
2-7	(2-チオフェン-3-イル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-カルバミン酸イソプロピルエステル		m.p. 342°C (分解)
2-8	{2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル}-カルバミン酸イソプロピルエステル	(400 MHz, CD ₃ OD) : δ = 8.26 (s, 2H) ; 8.03 (d, 2H) ; 7.13 (d, 2H) ; 5.02 (m, 1H) ; 3.45 (broad s, 4H) ; 2.86 (broad s, 4H) ; 2.54 (s, 3H) ; 1.34 (d, 6H) .	

10

20

【0221】

実施例 2 - 9 :

{ 2 - [3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b]
ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル

a) 2 - { 3 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エチル] - フェニル
} - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イルアミン

は、5 - ブロモ - 2 , 3 - ジアミノピリジン及び 3 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 -
イルオキシ) - エチル] - ベンズアルデヒドから出発して、実施例 2 - 1 の記載と同様に調製することができる。

30

【0222】

b) { 2 - [3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 -
b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル

210 mg (0 , 62 mmol) の 2 - { 3 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) -
エチル] - フェニル } - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イルアミンを 2 ml の乾燥 N -
メチルピロリドン (NMP) に溶解させ、0 に冷却した。イソ - プロピルクロロホルマー
ートの 1 M トルエン溶液 0 , 683 ml (0 , 683 mmol) を加え、攪拌を 0 で 10 分間継続し、
更に室温で 3 時間継続した。溶媒を真空下で除去し、残留物を 3 ml のメタノール及び
1 ml の濃アンモニア水に採取した。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、蒸発濃縮した。
残留物を、酢酸エチルとメタノールとの混合物中、シリカクロマトグラフィーで精製する
ことにより、55 mg の脱保護されたヒドロキシエチル表題化合物を得た。

40

【0223】

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ = 13.40 (s) and 12.94 (s, together 1H) ; 9.81 (broad
s) and 9.68 (broad s, together 1H) ; 8.35 (d, 1H) ; 8.17 (s, 1H) ; 8.03-7.96 (m, 2
H) ; 7.46 (q, 1H) ; 7.38 (d, 1H) ; 4.94 (m, 1H) ; 4.71 (m, 1H, exchanges with D₂O) ;
3.69 (m, 2H) ; 2.83 (m, 2H) ; 4H) ; 1.29 (d, 6H) .

【0224】

実施例 3 - 1 :

50

[2 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル

a) 6 - ブロモ - 2 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン

0 . 3 0 g の 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジアミノピリジン及び 0 . 2 1 2 g の 2 - メチル - ピリジン - 4 - カルボン酸を、 3 g のポリリン酸中で 1 6 0 に加熱しながら、 1 6 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、不溶分を濾過により除去した。濾液中の水を蒸発させ、残留物をピリジンに分散させた。再度、不溶分を濾過により除去し、濾液を蒸発濃縮した。得られた残渣を水でよく洗浄し、乾燥した。

収量 1 3 0 m g .

10

【 0 2 2 5 】

b) [2 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル - アミン

3 - 1 a) 及びアンモニアから、実施例 2 - 1 b) と同様に得られた。精製はメタノール / ジクロロメタン混合物中、シリカクロマトグラフィーで行なった。

【 0 2 2 6 】

[2 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル

3 - 1 b) 及びイソプロピルクロロホルムから、実施例 2 - 1 と同様に得られた。

20

【 0 2 2 7 】

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ = 13.74 (broad s) and 13.29 (broad s, together 1H) ; 9.90 (broad s) and 9.75 (broad s, together 1H) ; 8.64 (t, 1H) ; 8.43 (s, 1H) ; 8.24 (s, 1H) ; 8.02 (s) and 7.96 (s, together 1H) ; 7.92 (d) and 7.86 (d, together 1H) ; 4.95 (m, 1H) ; 2.58 (s, 3H) ; 1.29 (d, 6H) .

【 0 2 2 8 】

以下の実施例は、実施例 3 - 1 の記載と同様の手法により得られたものである。

【 0 2 2 9 】

【 表 9 】

30

実施例 番号	体系名	¹ H-NMR
3-2	[2-(6-メチルピリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-カルバミン酸イソプロピルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ = 13.58 (s) and 13.10 (s, together 1H) ; 9.85 (broad s) and 9.70 (broad s, together 1H) ; 9.24 (s) and 9.19 (s, together 1H) ; 8.42-8.34 (m, 2H) ; 8.20 (s, 1H) ; 7.46 (t, 1H) ; 4.94 (m, 1H) ; 2.56 (s, 3H) ; 1.28 (d, 6H) .
3-3	[2-(3-メチルスルファニルフェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-カルバミン酸イソプロピルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ = 9.83 (broad s) and 9.72 (broad s, together 1H) ; 8.37 (s, 1H) ; 8.18 (s, 1H) ; 8.04 (m, 1H) ; 7.93 (m, 1H) ; 7.50 (m, 1H) ; 7.40 (broad d, 1H) ; 4.94 (m, 1H) ; 2.59 (s, 3H) ; 1.28 (d, 6H) .

40

【 0 2 3 0 】

【表 10】

実施例 番号	体系名	¹ H-NMR
3-4	[2-(4-ニトロフェニル)-3H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-6-イル]-カルバミン酸 イソプロピルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ = 13.35 (broad s, 1 H) ; 9.85 (broad s, 1H) ; 8.43 (broad s, 5H) ; 8.26 (s, 1H) ; 4.94 (m, 1H) ; 1.29 (d, 6H).
3-5	[2-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- 3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]- カルバミン酸イソプロピルエステル	(400 MHz, CD ₃ OD) : δ = 8.47 (s, 1H) ; 8.33 (m , 3H) ; 8.10 (d, 1H) ; 7.80 (d, 1H) ; 5.03 (m, no t separated from H ₂ O) ; 1.35 (d, 6H).
3-6	[2-(4-スルファモイルフェニル)-3H- イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-カル バミン酸イソプロピルエステル	(400 MHz, CD ₃ OD) : δ = 8.35 (broad s, 2H) ; 8.20 (d, 2H) ; 8.02 (d, 2H) ; 5.02 (m, not sep arated from H ₂ O) ; 1.35 (d, 6H).
3-7	[2-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3- イル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン- 6-イル]-カルバミン酸イソプロピルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ = 9.69 (broad s, 1H) ; 8.91 (s, 1H) ; 8.30 (s) and 8.26 (d, toget her 2H) ; 8.10 (s, 1H) ; 7.01 (d, 1H) ; 4.93 (m , 1H) ; 3.72 (broad s, 4H) ; 3.60 (broad s, 4 H) ; 1.28 (d, 6H).

10

20

【0231】

実施例 4 - 1 :

[2 - (4 - メチルスルファニル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン
- 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル

a) 2 - (4 - メチルスルファニル - フェニル) - 6 - ニトロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5
- b] ピリジン

1.0 g の 2 , 3 - ジアミノ - 5 - ニトロピリジン及び 1.125 g の 4 - メチルスル
ファニル安息香酸を、20 ml のポリリン酸中で 160 に加熱しながら、15 時間攪拌
した。混合物を冷却し、水に注いだ。水酸化ナトリウムを加えて pH を 4 ~ 5 に調整し、
沈殿物を濾過により採取した。濾過残渣を 50 ml のピリジン中、60 で攪拌し、冷却
した後、不溶分を濾過により除去した。濾液を蒸発濃縮し、残留物を更に精製すること
なく次ステップに使用した。

30

収量 0.656 g、純度 30 %。

【0232】

b) 2 - (4 - メチルスルファニル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジ
ン - 6 - イル - アミン

実施例 4 - 1 a) のニトロ化合物 0.656 g と、0.326 g のスズ粉末とを、20
ml の水及び 10 ml の濃塩酸の混合物に懸濁させ、80 で攪拌した。3 時間後、この
混合物を室温に冷却し、50 ml のメタノールで希釈し、濾過した。濾液を更に 50 ml
の水で希釈し、アンモニアを加えて pH を ~ 12 に調整した。生成した沈殿物を再度、シ
リカの小さなパッド上に濾取し、濾液を蒸発濃縮した。残留物をメタノール/ジクロロメタン
2 : 1 液に溶解させ、もう一度シリカのパッド上に濾取した。濾液を最終的に蒸発濃縮し
、残留物を更に精製することなく次ステップに使用した。

40

収量 195 mg、純度 60 %。

【0233】

[2 - (4 - メチルスルファニル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン
- 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル

実施例 4 - 1 b) の生成物 30 mg を 0.5 ml の乾燥 N - メチルピロリドン (NMP
) に溶解させ、氷浴で冷却した。イソプロピルクロロホルマーの 1 M トルエン溶液 0.

50

0.8 ml を加えた。30 分間攪拌後、室温まで昇温した。更に2 時間後、0.2 ml の濃アンモニアを加え、混合物を30 分間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を調製用 HPLC - MS で精製した。

収量 2 mg。

【0234】

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ = 13.40 (broad s) and 12.92 (broad s, together 1H) ; 9.75 (broad s, 1H) ; 8.34 (s, 1H) ; 8.16-8.10 (m, 3H) ; 7.43 (d, 2H) ; 4.94 (m, 1H) ; 2.57 (s, 3H) ; 1.28 (d, 6H).

【0235】

実施例 5 - 1 :

10

[2 - (3 - アミノ - フェニル) - 3H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル

実施例 2 - 4 で得られたニトロ - フェニル誘導体 89 mg を、5 ml のテトラヒドロフラン (THF) 及び 5 ml のメタノール中で、10 % Pd 担持木炭 33 mg により、室温で45 分間水素化した。触媒を濾別し、メタノールで洗浄した。濾液を蒸発濃縮し、残留物をメタノール/ジクロロメタン混合物中で、シリカクロマトグラフィーで精製した。

収量 45 mg。

【0236】

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ = 13.24 (broad s) and 12.78 (broad s, together 1H) ; 9.79 (broad s) and 9.65 (broad s, together 1H) ; 8.33 (broad s, 1H) ; 8.14 (s, 1H) ; 7.45 (m, 1H) ; 7.30 (m, 1H) ; 7.20 (m, 1H) ; 6.70 (d, 1H) ; 5.33 (broad s, 2H) ; 4.93 (m, 1H) ; 1.28 (d, 6H).

20

【0237】

以下の実施例は、実施例 5 - 1 の記載と同様の手法により得られたものである。

【0238】

【表 11】

実施例 番号	体系名	¹ H-NMR
5-2	[2-(4-アミノフェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-カルバミン酸イソプロピルエステル	(400 MHz, CD ₃ OD) : δ = 8.23 (broad s, 2H) ; 7.87 (broad s, 2H) ; 6.80 (broad s, 2H) ; 5.00 (m, not separated from H ₂ O) ; 1.34 (d, 6H).

30

【0239】

実施例 6 - 1 :

40

[2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 3H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル

実施例 5 - 1 の生成物 10 mg を 1 ml の乾燥ピリジンに溶解させ、室温で7 μl の塩化アセチルを加えた。一晩攪拌した後、溶媒を蒸発させ、残留物を3 ml のメタノールに溶解させた。1 ml の濃アンモニアを加え、混合物を室温で一時間攪拌した。

【0240】

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ = 13.10 (broad s, 1H) ; 10.25 (s, 1H) ; 9.92 (broad s) and 9.80 (broad s, together 1H) ; 8.57 (s, 1H) ; 8.45 (s, 1H) ; 8.27 (s, 1H) ; 7.89 (broad s, 1H) ; 7.79 (m, 1H) ; 7.57 (t, 1H) ; 5.02 (m, 1H) ; 2.19 (s, 3H) ; 1.38 (d, 6H).

【0241】

実施例 7 - 1 :

50

[2 - (3 - メタンスルホニルアミノ - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル

実施例 5 - 1 の生成物 45 mg を 1 ml の乾燥 NMP に溶解させ、0 に冷却した。18.3 mg のメチルスルホニルクロリドを加え、混合物を 0 で 1 時間、室温で更に 1 時間攪拌した。12 μ l (1 等量) のピリジンを加え、攪拌を更に 60 分間継続した。0.1 ml の濃塩酸を加えた後、溶媒を真空下で除去し、残留物をメタノールと水との混合物中、C-18 RP シリカクロマトグラフィーで精製した。

収量 23 mg。

融点 : m . p . = 244 。

【 0 2 4 2 】

10

実施例 8 - 1 :

[2 - (3 - メチルスルフィニル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル

97 mg のメタ - クロロ過安息香酸 (70 %) を 10 ml のジクロロメタンに溶解させ、硫酸ナトリウムにより乾燥、濾過した。この溶液を、実施例 3 - 3 の生成物 150 mg を 20 ml のジクロロメタンに懸濁させた液に、室温で加えた。3 時間後、溶媒を除去し、残留物をシリカクロマトグラフィーで精製した。

【 0 2 4 3 】

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ = 13.20 (broad s, 1H); 9.80 (broad s, 1H); 8.50 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.31 (d, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.83-7.75 (m, 2H); 4.95 (m, 1H); 2.84 (s, 3H); 1.29 (d, 6H).

20

【 0 2 4 4 】

実施例 8 - 2 :

[2 - (3 - メチルスルホニル - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル

210 mg のオキソンを、実施例 3 - 3 の生成物 130 mg を 20 ml のメタノール及び 0.5 ml の水に懸濁させた液に加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌し、蒸発濃縮後、残留物をシリカクロマトグラフィーにかけ、まず酢酸エチルで溶出し、次いで酢酸エチル / メタノールの混合物で溶出した。

【 0 2 4 5 】

30

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ = 13.72 (broad s) and 13.30 (broad s, together 1H); 9.87 (broad s) and 9.73 (broad s, together 1H); 8.76 (s) and 8.69 (s, together 1H); 8.51 (m, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.07 (m, 1H); 7.86 (m, 1H); 4.95 (m, 1H); 2.51 (s, not separated from DMSO); 1.29 (d, 6H).

【 0 2 4 6 】

以下の実施例は、実施例 8 - 2 の記載と同様の手法により得られたものである。

【 0 2 4 7 】

【表 1 2】

実施例 番号	体系名	¹ H-NMR	融点 (°C)
8-3	[2-(4-メタンスルホニル-フェニル)- 3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-カルバミン酸イソプロピルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ=9.85 (broad s, 1H) ; 8.42 (broad s, 3H) ; 8.24 (s, 1H) ; 8.12 (d, 2H) ; 4.95 (m, 1H) ; 2.53 (s, not separated from DMSO) ; 1.29 (d, 6H) .	
8-4	[2-(4-メタンスルフィニル-フェニル)- 3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-カルバミン酸イソプロピルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ=13.20 (broad s, 1H) ; 9.80 (broad s, 1H) ; 8.37 (m, 3H) ; 8.21 (s, 1H) ; 7.87 (d, 2H) ; 4.95 (m, 1H) ; 2.82 (s, 3H) ; 1.29 (d, 6H) .	

10

【0248】

実施例 9 - 1 :

(2-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-カルバミン酸イソプロピルエステル

20

a) 5-ニトロ-3-フェニルエチニル-ピリジン-2-イルアミン

1.83 g の 2-アミノ-3-ブロモ-5-ニトロピリジン、0.29 g の PdCl₂(PPh₃)₂、及び 79 mg の CuI を、36 ml の乾燥 THF 及び 3.45 ml のトリエチルアミン中で混合し、1.12 g のフェニルアセチレンを加えた。攪拌を室温で 12 時間継続した後、溶媒を除去し、残留物を酢酸エチル/ヘプタン溶出液中、フラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。

収量 855 mg。

【0249】

b) 5-ニトロ-2-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

0.843 g の tert-ブチル化カリウムを、15 ml の乾燥 NMP 中で、実施例 9 - 1 a) の生成物 0.855 g の 15 ml NMP 溶液で処理した。混合物を室温で 12 時間攪拌し、次いで約 150 g のシリカのショートカラムに移送した。生成物を順に、ヘプタン、次いでヘプタン/酢酸エチル 1 : 1 液で溶出した。生成物を含む分画を集めて蒸発濃縮し、残留物を水に分散させた。濾過後、濾過残渣を水及びヘプタンで洗浄し、0.55 g の表題物質を得た。

30

【0250】

c) 2-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イルアミン

実施例 9 - 1 b) の生成物 200 mg を、15 ml のメタノール中で、10% Pd 担持木炭 40 mg を用い、室温で 2.5 時間水素化した。混合物を濾過し、生成物をメタノール水中で、C-18 RP シリカのクロマトグラフィーで精製した。

40

収量 107 mg。

【0251】

(2-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-カルバミン酸イソプロピルエステル

実施例 9 - 1 c) の生成物 130 mg を 2.18 ml の乾燥 NMP に溶解させ、0 に冷却した。イソ-プロピルクロロホルマーの 1 M トルエン溶液 1 等量 (0.607 ml) を滴下により加え、攪拌を 0 で 10 分間、室温で更に 3 時間継続した。0.5 ml のメタノール及び 0.5 ml の濃アンモニアを加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。最後に溶媒を真空下で除去し、残留物を調製用 HPLC-MS で精製した。

収量 100 mg。

50

【 0 2 5 2 】

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ = 12.05 (s, 1H); 9.51 (broad s, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.92 (d, 2H); 7.46 (t, 2H); 7.34 (t, 1H); 6.89 (s, 1H); 4.92 (m, 1H); 1.28 (d, 6H).

【 0 2 5 3 】

実施例 9 - 2 :

{ 2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル

a) 3 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニルエチニル] - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミン

3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニルアセチレン (6 . 3 g 、 3 6 m m o l) を、トリエチルアミン (1 . 9 2 m L 、 1 4 m m o l) 、 2 - アミノ - 3 - ブロモ - 5 - ニトロピリジン (4 g 、 1 8 m m o l) 、 P d C l ₂ (P P h ₃) ₂ (9 6 6 m g 、 1 . 3 8 m m o l) 及び C u I (2 6 2 m g 、 1 . 3 8 m m o l) の無水テトラヒドロフラン (8 0 m L) 溶液に、暗条件下で加えた。混合物を室温で 4 8 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮し、ジクロロメタン (1 5 0 m L) に溶解させた。この有機溶液を水 (2 5 m L) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥し、濾過後、真空下で原体積の 2 0 % まで濃縮し、続いてヘプタン (2 0 m L) を加えた。生成した黄色固体を濾過、乾燥することにより、3 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニルエチニル] - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミンを得た (4 . 2 g 、 収率 7 4 %) 。

【 0 2 5 4 】

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ = 8.89 (1H, d, J 2.7), 8.34 (1H, d, J 2.7), 7.39 (1H, m), 7.35 (1H, d, J 8.0), 7.30 (1H, dt, J 1.0, 7.6), 7.04 (1H, ddd, J 1.0, 2.6, 8.2), 4.15 (2H, t, J 4.5), 3.69 (2H, 1, 74.5), 3.34 (3H, s).

MS: M = (ES+) 314 (M+H), 355 (M+アセトニトリル)

【 0 2 5 5 】

b) 2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 5 - ニトロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン

カリウム tert - ブトキシド (1 . 1 8 g 、 1 0 . 5 m m o l) を、テトラヒドロフラン及びジメチルホルムアミドの 2 : 1 混合物 (7 5 m L) 中に 3 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニルエチニル] - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミン (1 . 5 7 g 、 5 m m o l) を含む溶液に加えた。この混合物を 7 0 に 1 6 時間加熱し、テトラヒドロフランを真空下で除去した。混合物をシリカのパッドに注ぎ、酢酸エチル、次いで 1 0 % メタノール含有酢酸エチルで溶出した。有機分を真空下で原体積の 5 % まで濃縮し、水 (3 0 m L) を加えた。生成した橙色固体を濾過、乾燥することにより、2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 5 - ニトロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジンを得た (1 . 3 g 、 8 3 %) 。

【 0 2 5 6 】

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ = 12.88 (1H, s), 9.04 (1H, d, J 2.6), 8.77 (1H, d, J 2.6), 7.52-7.50 (2H, m), 7.36 (1H, app. t, J 8.1, 7.8), 7.18 (1H, s), 6.95 (1H, dd, J 1.8, 8.1), 4.15 (2H, t, J 4.6), 3.65 (2H, t, J 4.6), 3.25 (3H, s).

MS: M = (ES+) 314 (M+H), 355 (M+アセトニトリル)

【 0 2 5 7 】

c) 2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イルアミン

2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 5 - ニトロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (7 . 1 m m o l 、 2 . 2 g) と鉄粉末 (6 . 7 g) との混合物に、エタノール (5 0 m L) 中、濃塩酸 (0 . 7 m L) 及び水 (5 m L) を加えた。混合物を 7 0 で 3 時間加熱し、次いで乾燥し、セライト (登録商標) により濾過した。溶媒を真空下で除去し、残留物を酢酸エチル (3 0 m L) 中に溶解させて、飽和の重炭酸ナトリウ

ム (1 5 m L) で洗淨し、M g S O₄で乾燥後、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (S i O₂、酢酸エチル) で精製することにより、2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イルアミン (1 . 2 g、6 0 %) を得た。

【 0 2 5 8 】

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ = 11.62 (1H, s), 7.78 (1H, d, J 2.0), 7.53-7.50 (2H, m), 7.38 (1H, app. t, J 8.0), 7.13 (1H, d, J 2.3), 6.93 (1H, dd, J 1.7, 8.0), 6.75 (1H, d, J 2.0), 4.8 (2H, br. s), 4.24 (2H, t, J 4.6), 3.76 (2H, t, J 4.6), 3.40 (3H, s).

MS: M = (ES+) 284 (M+H)

10

【 0 2 5 9 】

{ 2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル

上述のアミノ化合物を、実施例 9 - 1 の記載と同様に、イソプロピルクロロホルマーでアシル化し、表題物質を得た。

【 0 2 6 0 】

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ = 12.00 (s, 1H); 9.52 (broad s; 1H); 8.22 (broad s, 1H); 8.06 (broad s, 1H); 7.52 (s) and 7.49 (s, together 2H); 7.36 (t, 1H); 6.92 (broad s, 2H); 4.92 (m, 2H); 4.20 (t, 2H); 3.71 (t, 2H); 1.28 (d, 6H).

20

【 0 2 6 1 】

以下の実施例は、実施例 9 - 2 の記載と同様の手法により得られたものである。

【 0 2 6 2 】

【 表 1 3 】

実施例 番号	体系名	¹ H-NMR	融点 (°C)
9-3	(2-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-カルバミン酸2, 2-ジメチル-プロピルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO): δ = 11.94 (s, 1H); 9.45 (broad s, 1H); 8.14 (broad s, 1H); 7.97 (broad s, 1H); 7.83 (d, 2H); 7.37 (t, 2H); 7.25 (t, 1H); 6.80 (s, 1H); 3.73 (s, 2H); 0.87 (s, 9H).	
9-4	{2-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル}-カルバミン酸エチルエステル	(400 MHz, CD ₃ OD): δ = 8.15 (broad s, 1H); 8.06 (broad s, 1H); 7.79 (d, 2H); 7.06 (d, 2H); 6.69 (s, 1H); 4.23 (q) and 4.19 (t, together 4H); 3.79 (t, 2H); 3.46 (s, 3H); 1.35 (t, 3H).	

30

【 0 2 6 3 】

40

【表 1 4】

実施例 番号	体系名	$^1\text{H-NMR}$	融点 ($^{\circ}\text{C}$)
9-5	{2-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-カルバミン酸アリルエステル	(400 MHz, CD_3OD) : δ = 8.08 (broad s, 1H) ; 7.99 (broad s, 1H) ; 7.71 (d, 2H) ; 6.98 (d, 2H) ; 6.62 (s, 1H) ; 5.96 (m, 1H) ; 5.32 (d, 1H) ; 5.18 (d, 1H) ; 4.60 (d, 2H) ; 4.12 (t, 2H) ; 3.71 (t, 2H) ; 3.38 (s, 3H).	
9-6	{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-カルバミン酸エチルエステル	(400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ = 11.88 (s, 1H) ; 9.46 (broad s, 1H) ; 8.09 (broad s, 1H) ; 7.92 (broad s, 1H) ; 7.39 (s) and 7.36 (s, together 2H) ; 7.23 (t, 1H) ; 6.78 (m, 2H) ; 4.07-3.99 (m, 4H) ; 3.58 (t, 2H) ; 1.14 (t, 3H).	
9-7	{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-カルバミン酸アリルエステル	(400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ = 12.23 (s, 1H) ; 9.92 (broad s, 1H) ; 8.43 (broad s, 1H) ; 8.26 (broad s, 1H) ; 7.73 (s) and 7.70 (s, together 2H) ; 7.57 (t, 1H) ; 7.14-7.11 (m, 2H) ; 6.27-6.17 (m, 1H) ; 5.59 (d, 1H) ; 5.46 (d, 1H) ; 4.84 (d, 2H) ; 4.40 (t, 2H) ; 3.92 (t, 2H).	
9-8	(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル		

10

20

【0 2 6 4】

30

【表 15】

実施例 番号	体系名	¹ H-NMR	融点 (°C)
9-9	[2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニ ル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5 -イル]-カルバミン酸イソブチルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ = 11.89 (s, 1H) ; 9.48 (broad s, 1H) ; 8.11 (broad s , 1H) ; 7.94 (broad s, 1H) ; 7.41-7.38 (m, 2H) ; 7.24 (t, 1H) ; 6.81-6.78 (m, 2 H) ; 4.07 (t, 2H) ; 3.78 (d, 2H) ; 3.59 (t, 2H) ; 1.83 (m, 1H) ; 0.84 (d, 6H) .	
9-10	[2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニ ル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5 -イル]-カルバミン酸2-クロロベンジ ルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ = 12.04 (s, 1H) ; 9.85 (broad s, 1H) ; 8.24 (broad s , 1H) ; 8.08 (broad s, 1H) ; 7.63-7.48 (m, 4H) ; 7.47-7.33 (m, 3H) ; 6.94-6.9 0 (m, 2H) ; 5.27 (s, 2H) ; 4.20 (t, 2H) ; 3.71 (d, 2H) .	
9-11	(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-5-イル)-カルバミン酸エチルエス テル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ = 12.05 (s, 1H) ; 9.58 (broad s, 1H) ; 8.23 (broad s , 1H) ; 8.06 (broad s, 1H) ; 7.93 (d, 2H) ; 7.47 (t, 2H) ; 7.35 (t, 1H) ; 6.90 (s, 1H) ; 4.16 (d, 2H) ; 1.27 (t, 3H) .	
9-12	(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-5-イル)-カルバミン酸2-クロロ -ベンジルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ = 12.07 (s, 1H) ; 9.85 (broad s, 1H) ; 8.24 (broad s , 1H) ; 8.09 (broad s, 1H) ; 7.93 (d, 2H) ; 7.64-7.32 (m, 7H) ; 6.91 (s, 1H) .	

10

20

【 0 2 6 5 】

30

【表 16】

実施例 番号	体系名	$^1\text{H-NMR}$	融点 ($^{\circ}\text{C}$)
9-13	(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-カルバミン酸アリルエステル	(400 MHz, D_6 -DMSO) : δ = 12.28 (s, 1H) ; 9.93 (broad s, 1H) ; 8.44 (broad s, 1H) ; 8.28 (broad s, 1H) ; 8.14 (d, 2H) ; 7.69 (t, 2H) ; 7.57 (t, 1H) ; 7.12 (s, 1H) ; 6.23 (m, 1H) ; 5.60 (d, 1H) ; 5.47 (d, 1H) ; 4.85 (d, 2H) .	
9-14	(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-カルバミン酸イソブチルエステル	(400 MHz, D_6 -DMSO) : δ = 12.05 (s, 1H) ; 9.56 (broad s, 1H) ; 8.23 (broad s, 1H) ; 8.06 (broad s, 1H) ; 7.93 (d, 2H) ; 7.47 (t, 2H) ; 7.35 (t, 1H) ; 6.90 (s, 1H) ; 3.90 (d, 2H) ; 1.95 (m, 1H) ; 0.96 (d, 6H) .	
9-15	{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-カルバミン酸2,2-ジメチルプロピルエステル	(400 MHz, D_6 -DMSO) : δ = 12.21 (s, 1H) ; 9.77 (broad s, 1H) ; 8.45 (broad s, 1H) ; 8.27 (broad s, 1H) ; 7.74-7.70 (m, 2H) ; 7.57 (t, 1H) ; 7.14-7.11 (m, 2H) ; 4.40 (t, 2H) ; 4.03 (s, 2H) ; 3.91 (t, 2H) ; 1.18 (d, 9H) .	
9-16	{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-カルバミン酸ベンジルエステル	(400 MHz, D_6 -DMSO) : δ = 12.03 (s, 1H) ; 9.76 (broad s, 1H) ; 8.23 (broad s, 1H) ; 8.07 (broad s, 1H) ; 7.53-7.33 (m, 8H) ; 6.94-6.91 (m, 2H) ; 5.19 (s, 2H) ; 4.20 (t, 2H) ; 3.71 (t, 2H) .	

10

20

【 0 2 6 6 】

30

【表 17】

実施例 番号	体系名	¹ H-NMR	融点 (°C)
9-17	{2-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニ ル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5- イル}-カルバミン酸イソプロピルエステル	(400 MHz, CD ₃ OD) : δ=8.11 (broad s, 1H) ; 8.05 (broad s, 1H) ; 7.79 (d, 2H) ; 7.06 (d, 2H) ; 6.69 (s, 1H) ; 4.99 (m, not separ ated from H ₂ O) 4.20 (t, 2H) ; 3.80 (t, 2H) ; 3.46 (s, 3H) ; 1.34 (d, 6H).	
9-18	{2-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニ ル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5- イル}-カルバミン酸ベンジルエステル	(400 MHz, CD ₃ OD) : δ=8.16 (broad s, 1H) ; 8.08 (broad s, 1H) ; 7.79 (d, 2H) ; 7.46 (d, 2H) ; 7.42-7.32 (m, 3H) ; 7.06 (d, 2H) ; 6.69 (s, 1H) ; 5.23 (s, 2H) ; 4.20 (t, 2H) ; 3.80 (t, 2H) ; 3.46 (s, 3H) ; 1.34 (d, 6H).	
9-19	{2-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニ ル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5- イル}-カルバミン酸イソブチルエステル	(400 MHz, CD ₃ OD) : δ=8.16 (broad s, 1H) ; 8.06 (broad s, 1H) ; 7.79 (d, 2H) ; 7.06 (d, 2H) ; 6.69 (s, 1H) ; 4.20 (t, 2H) ; 3.97 (t, d, 2H) ; 3.80 (t, 2H) ; 3.46 (s, 3H) ; 2.02 (m, 1H) ; 1.03 (d, 6H).	

10

20

【0267】

実施例 9 - 20 :

[2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル

は、3 - (アセチルアミノ) フェニルアセチレンから出発して、実施例 9 - 2 と同様に調製した。中間体 N - [3 - (5 - ニトロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - イル) - フェニル] - アセトアミドの環化反応による調製時には、実施例 2 - 2 と同様、より高いモル当量の塩基 (カリウム tert - ブトキシド) が必要となる。

30

【0268】

N - [3 - (5 - ニトロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - イル) - フェニル] - アセトアミドの調製

カリウム tert - ブトキシド (2 . 25 g、20 mmol) を、テトラヒドロフランとジメチルホルムアミドとの 2 : 1 混合物 (75 mL) 中に N - [4 - (2 - アミノ - 5 - ニトロ - ピリジン - 3 - イルエチニル) - フェニル] - アセトアミド (1 . 48 g、5 mmol) を含む溶液に加えた。混合物を 70 °C で 16 時間加熱し、次いでテトラヒドロフランを真空下で除去した。混合物をシリカのパッドに注ぎ入れ、10 % メタノール含有酢酸エチルで溶出した。有機分を真空下で原体積の 5 % まで濃縮し、水 (30 mL) を加えた。精製した橙色固体を濾過、乾燥することにより、N - [3 - (5 - ニトロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - イル) - フェニル] - アセトアミド (1 . 01 g、68 %) を得た。

40

【0269】

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO) : δ = 12.97 (1H, s), 10.17 (1H, s), 9.16 (1H, d, J 2.5), 8.94 (1H, d, J 2.5), 8.24 (1H, s), 7.70 (1H, d, J 7.8), 7.63 (1H, d, J 8.2), 7.50 (1H, app. t, J 7.9), 7.10 (1H, s), 2.15 (3H, s).

MS: M = (ES⁺) 297 (M+H), 338 (M+アセトニトリル), 593 (2M+H), 889 (3M+H)

【0270】

[2 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル

50

上記のニトロ化合物を還元してアミノ化合物とし、続いて実施例 9 - 1 の記載と同様に、イソプロピルクロロホルマートでアシル化することにより、表題物質を得た。

【 0 2 7 1 】

^1H -NMR (400 MHz, D_6 -DMSO): δ = 12.03 (s, 1H) ; 10.05 (broad s ; 1H) ; 9.53 (broad s , 1H) ; 8.22 (broad s, 1H) ; 8.06 (broad s, 2H) ; 7.56 (t, 2H) ; 7.39 (t, 1H) ; 6.73 (s, 1H) ; 4.92 (heptett, 1H) ; 2.09 (s, 3H) ; 1.28 (d, 6H) .

【 0 2 7 2 】

以下の実施例は、実施例 9 - 2 0 の記載と同様の手法により得られたものである。

【 0 2 7 3 】

【 表 1 8 】

10

実施例 番号	体系名	^1H -NMR	融点 ($^{\circ}\text{C}$)
9-21	[2-(4-アセチルアミノフェニル)-1H- ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル]-カル バミン酸アリルエステル	(400 MHz, D_6 -DMSO) : δ = 11.81 (s, 1H) ; 9.94 (s; 1H) ; 9.54 (broad s, 1H) ; 8.05 (broad s, 1H) ; 7.88 (broad s, 1H) ; 7.70 (d, 2H) ; 7.52 (d, 2H) ; 6.65 (s, 1H) ; 5.87 (m, 1H) ; 5.24 (d, 1H) ; 5.11 (d, 1H) ; 4.49 (d, 2H) ; 1.93 (s, 3H) .	
9-22	[2-(3-アセチルアミノフェニル)-1H- ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル]-カル バミン酸2-クロロベンジルエステル	(400 MHz, D_6 -DMSO) : δ = 12.06 (s, 1H) ; 10.06 (broad s; 1H) ; 9.84, (broad s, 1H) ; 8.23 (broad s, 1H) ; 8.10 (s) and 8.07 (s, together 2H) ; 7.64-7.50 (m, 4H) ; 7.46-7.35 (m, 3H) ; 6.74 (s, 1H) ; 5.27 (s, 2H) ; 2.09 (s, 3H) .	
9-23	[2-(3-アセチルアミノフェニル)-1H- ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル]-カル バミン酸ベンジルエステル	(400 MHz, D_6 -DMSO) : δ = 12.05 (s, 1H) ; 10.06 (broad s; 1H) ; 9.75, (broad s, 1H) ; 8.23 (broad s, 1H) ; 8.09 (s) and 8.07 (s, together 2H) ; 7.56 (t, 2H) ; 7.49-7.34 (m, 6H) ; 6.74 (s, 1H) ; 5.19 (s, 2H) ; 2.09 (s, 3H) .	
9-24	[2-(3-アセチルアミノフェニル)-1H- ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル]-カル バミン酸2, 2-ジメチルプロピルエステル	(400 MHz, D_6 -DMSO) : δ = 11.89 (s, 1H) ; 9.91 (s, 1H) ; 9.43 (broad s; 1H) ; 8.09 (broad s; 1H) ; 7.93 (broad s, 2H) ; 7.44 (d, 1H) ; 7.39 (d, 1H) ; 7.25 (t, 1H) ; 3.68 (s, 2H) ; 1.95 (s, 3H) ; 0.83 (s, 9H) .	

20

30

【 0 2 7 4 】

【表 19】

実施例 番号	体系名	¹ H-NMR	融点 (°C)
9-25	[2-(4-アセチルアミノフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-カルバミン酸2,2-ジメチルプロピルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ=11.92 (s, 1H) ; 10.07 (s, 1H) ; 9.53 (broad s, 1H) ; 8.19 (broad s, 1H) ; 8.02 (broad s, 1H) ; 7.83 (d, 2H) ; 7.65 (d, 2H) ; 6.78 (s, 1H) ; 3.81 (s, 2H) ; 2.06 (s, 3H) ; 0.96 (s, 9H).	
9-26	[2-(3-アセチルアミノフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-カルバミン酸エチルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ=11.87 (s, 1H) ; 9.89 (broad s, 1H) ; 9.42 (broad s, 1H) ; 8.05 (broad s, 1H) ; 7.90 (broad s, 2H) ; 7.41 (d, 1H) ; 7.37 (d, 1H) ; 7.22 (t, 1H) ; 6.57 (s, 1H) ; 3.98 (q, 2H) ; 1.92 (s, 3H) ; 1.11 (t, 3H).	
9-27	[2-(3-アセチルアミノフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-カルバミン酸アリルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ=12.05 (s, 1H) ; 10.05 (broad s, 1H) ; 9.70 (broad s, 1H) ; 8.22 (broad s, 1H) ; 8.07 (broad s, 2H) ; 7.56 (t, 2H) ; 7.39 (t, 1H) ; 6.74 (s, 1H) ; 6.03 (m, 1H) ; 5.39 (d, 1H) ; 5.26 (d, 1H) ; 4.64 (d, 2H) ; 2.09 (s, 3H).	
9-28	[2-(3-アセチルアミノフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-カルバミン酸イソブチルエステル	(400 MHz, D ₆ -DMSO) : δ=12.03 (s, 1H) ; 10.05 (broad s, 1H) ; 9.59 (broad s, 1H) ; 8.22 (broad s, 1H) ; 8.07 (broad s, 2H) ; 7.57 (t, 2H) ; 7.39 (t, 1H) ; 6.73 (s, 1H) ; 3.90 (d, 2H) ; 2.09 (s, 3H) ; 1.98m, 1H) ; 0.96 (d, 6H).	

10

20

30

【0275】

実施例 10 - 1 :

[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-カルバミン酸イソプロピルエステル

a) 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-ニトロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

1.00 g の 2,3-ジアミノ-5-ニトロ-ピリジン及び 0.95 g の 3,4-ジフルオロベンズアルデヒドを、60 ml のニトロベンゼン中で、160 で 26 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を 60 で、40 ml のピリジンに溶解させた。溶液を氷浴で冷却した。沈殿生成物を濾過で分離し、乾燥することにより、0.5 g の表題物質を得た。

40

【0276】

b) 6-アミノ-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

60 mg の上記ニトロ化合物を、15 ml のメタノールと 15 ml の THF との混合物中、パラジウム担持木炭を用いて、室温で 2 時間水素化した。触媒を濾別し、濾液を蒸発濃縮することにより、56 mg の表題物質を得た。これを直接、次の反応ステップに用いた。

【0277】

50

[2 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル

50 mg (0 , 16 mmol) の上記アミノ化合物を、1 ml の乾燥 NMP 中で、イソプロピルクロロホルマーの 1 M トルエン溶液 0 , 16 ml (0 , 16 mmol) の滴下により、室温で処理した。3 時間攪拌後、溶媒を真空下で除去し、残留物を調製用 HPLC / MS で精製することにより、30 mg の表題物質を得た。

【 0278 】

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ = 9.87 (broad s) and 9.74 (broad s, together 1H); 8.38 (s, 1H); 8.20 (m, 2H); 8.04 (broad d, 1H); 7.67 (q, 1H); 4.94 (m, 1H); 1.29 (d, 6H).

10

【 0279 】

実施例 10 - 2 :

(2 - { 4 - [ビス - (2 - メトキシ - エチル) - アミノ] - 3 - フルオロ - フェニル } - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸イソプロピルエステル

A) [2 - フルオロ - 4 - (6 - ニトロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - B] ピリジン - 2 - イル) - フェニル] - ビス - (2 - メトキシ - エチル) - アミン

0 , 5 g の 2 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - ニトロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン、0 , 1 ml の NMP、及び 0 , 51 g のビス (2 - メトキシエチル) - アミンを、170 °C に加熱しながら、18 時間攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留物をクロマトグラフィーで精製した。最初はジクロロメタン / メタノール混合物中、シリカで行ない、続いては調製用 HPLC により行なった。

20

表題物質の収量 42 mg。

【 0280 】

(2 - { 4 - [ビス - (2 - メトキシ - エチル) - アミノ] - 3 - フルオロ - フェニル } - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - カルバミン酸イソプロピルエステル

実施例 10 - 1 の記載と同様に、上述のニトロ化合物を水素化してアミノ化合物とし、続いてイソプロピルクロロホルマーと反応させることにより、表題物質を得た。

【 0281 】

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.27 (broad s, 2H); 7.79 (m, 2H); 7.14 (t, 1H); 5.02 (m, 1H); 3.61 (m, 8H); 3.35 (s, not separated from MeOH); 1.35 (d, 6H).

30

【 0282 】

実施例 11 - 1 :

3 - (6 - イソプロポキシカルボニルアミノ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 安息香酸

の調製は、3 - カルボキシベンズアルデヒド及び 2 , 3 - ジアミノ - 5 - ニトロピリジンから出発して、実施例 10 - 1 の記載と同様に行なった。最終ステップにおいて、NMP 中でイソプロピルクロロホルマーと反応させた後、反応混合物を室温で 1 時間、100 mg の水酸化ナトリウム及び 1 ml の水により処理した。粗生成物に 30 ml の水を加えて沈殿を生じさせ、これを濾別した。これを更に精製するべく、50 ml の炭酸ナトリウム水溶液に溶解させ、ジクロロメタンで洗浄した。この炭酸溶液に酢酸及び塩酸を加えることにより pH 2 ~ 3 に酸性化し、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン相を蒸発濃縮し、61 mg の表題物質を得た。

40

【 0283 】

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ = 13.50 (broad s, 1H); 9.76 (broad s, 1H); 8.84 (s, 1H); 8.37 (s) and 8.33 (d, together 2H); 8.21 (s, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.60 (t, 1H); 4.94 (m, 1H); 1.29 (d, 6H).

【 0284 】

実施例 11 - 2 :

50

{ 2 - [3 - (2 - メトキシ - 1 - メトキシメチル - エチルカルバモイル) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル

実施例 1 1 - 1 で得られた酸 2 5 m g (0 , 0 7 m m o l) を、 1 m l の乾燥 D M F 中で、 1 8 m g (0 , 1 1 m m o l) の 1 , 1 ' - カルボニル - ジイミダゾールを用い、室温で 2 時間処理した。 1 3 m g (0 , 1 1 m m o l) の 2 - アミノ - 1 , 3 - ジメトキシプロパンを加え、攪拌を 4 時間継続した。溶媒を真空下で除去し、残留物をジクロロメタンに溶解させ、炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。ジクロロメタン相を蒸発濃縮し、残留物をジクロロメタン / メタノール混合物中、シリカクロマトグラフィーにより精製した。

表題物質の収量 5 m g 。

10

【 0 2 8 5 】

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ = 9.80 (broad s, 1H); 8.67 (s, 1H); 8.49 (broad s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.29 (d, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 7.66 (t, 1H); 4.95 (m, 1H); 4.35 (m, 1H); 3.49 (m, 4H); 3.29 (s, not separated from H₂O); 1.29 (d, 6H).

【 0 2 8 6 】

以下は同様に調製した。

【 0 2 8 7 】

実施例 1 1 - 3 :

{ 2 - [3 - (3 - メトキシ - プロピルカルバモイル) - フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル

20

【 0 2 8 8 】

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ = 13.12 (broad s) and 12.00 (broad s, together 1H); 9.78 (broad s, 1H); 8.66 (broad s, 2H); 8.38 (s, 1H); 8.29 (d, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.65 (t, 1H); 4.95 (m, 1H); 3.41-3.30 (t and m, not separated from H₂O); 3.26 (s, 3H); 1.80 (m, 2H); 1.29 (d, 6H).

【 0 2 8 9 】

実施例 1 2 - 1 :

[2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル

30

a) 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 6 - ニトロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン

の調製は、 2 - クロロピリジン - 4 - カルボン酸及び 2 , 3 - ジアミノ - 5 - ニトロピリジンから出発して、実施例 4 - 1 の記載と同様に行なった。

【 0 2 9 0 】

b) 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 6 - アミノ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン

の調製は、実施例 1 - 1 の記載と同様に、上述のニトロ化合物を鉄粉末で還元することにより行なった。

40

【 0 2 9 1 】

[2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸イソプロピルエステル

の調製は、上記アミノ化合物及びイソプロピルクロロホルマートから出発して、実施例 1 0 - 1 の記載と同様に行なった。

【 0 2 9 2 】

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ = 13.90 (broad s) and 12.43 (broad s, together 1H); 9.95 (broad s) and 9.81 (broad s, together 1H); 8.61 (s, 2H); 8.46 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 8.18 (broad s) and 8.12 (broad s, together 1H); 4.95 (m, 1H); 1.29 (d, 6H).

【 0 2 9 3 】

50

実施例 12 - 2 :

{ 2 - [2 - (3 - メトキシ - プロピルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル

a) (3 - メトキシ - プロピル) - [4 - (6 - ニトロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン

1 , 2 0 g (4 , 3 5 m m o l) の 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 6 - ニトロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンを、 1 2 m l の乾燥 N M P 及び 1 , 1 8 g (1 3 m m o l) の 3 - メトキシプロピルアミン中、密閉容器に入れ、マイクロ波反応器を用いて、 2 0 0 に 3 0 分間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残留物を 2 0 m l の酢酸エチル及び 3 0 m l の 5 % 塩酸の混合物に溶解させた。塩酸相を分離し、濃アンモニアを加えてアルカリ p H に移行させた。アルカリ水相をジクロロメタンで抽出し、有機相と併せて乾燥した。蒸発濃縮し、残留物を酢酸エチル / メタノール混合物中、シリカクロマトグラフィーに供することにより、 4 8 0 m g の表題物質を得た。

【 0 2 9 4 】

b) 2 - [2 - (3 - メトキシ - プロピルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イルアミン

上述のニトロ化合物を、実施例 1 - 1 の記載と同様に鉄粉末で還元し、酢酸エチル / メタノール混合物中、シリカクロマトグラフィーで精製した。

表題物質の収量 3 6 0 m g 。

【 0 2 9 5 】

{ 2 - [2 - (3 - メトキシ - プロピルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - カルバミン酸イソプロピルエステル

1 7 0 m g (0 , 5 7 m m o l) の上記アミノ化合物を 3 m l の N M P に溶解させ、 0 で、イソプロピルクロロホルマーの 1 M トルエン溶液 0 , 8 5 5 m l (0 , 8 5 m m o l) を用いて処理した。攪拌を室温で 2 時間継続した後、メタノール及び数 m l の濃アンモニアを加え、混合物を更に 1 時間攪拌した。蒸発濃縮し、酢酸エチル / メタノール混合物中、シリカクロマトグラフィーに供することにより、 8 8 m g の表題物質を得た。

【 0 2 9 6 】

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ = 13.59 (s) and 13.08 (s, together 1H); 9.87 (broad s) and 9.73 (broad s, together 1H); 8.39 (d, 2H); 8.21 (s, 1H); 8.13 (t, 1H); 7.21 (d) and 7.17 (dd, together 1H); 6.79 (dt, 1H, exchanges with D₂O); 4.94 (m, 1H); 3.43 (t, 2H); 3.34 (m, not separated from H₂O); 3.25 (s, 3H); 1.81 (m, 2H); 1.29 (d, 6H).

【 0 2 9 7 】

文献リスト

- Avizienyte, E., et al., Nature Cell Bio. 4 (2002) 632-638
 Bastin, R.J., et al., Organic Proc. Res. Dev. 4 (2000) 427-435
 Biscardi, J.S., et al., Adv. Cancer Res. 76 (2000) 61-119
 Boyce, B.F., et al., J. Clin. Invest. 90 (1992) 1622-1627
 Cai, S. X., et al., J. Med. Chem. 40 (1997) 3679 - 3686
 Elliceiri, B.P., et al., Mol. Cell. 4 (1999) 915-924
 Ellis, L.M., et al., J. Biol. Chem. 273 (1998) 1052-1057
 Magdolen, P., et al., Tetrahedron 57 (2001) 4781-4785
 Missbach, M., et al., Bone 24 (1999) 437-449
 Nam, J.S., et al., Clin. Cancer Res. 8 (2002) 2430-2436
 Paul, R., et al., Nat. Med. 7 (2001) 222-227
 Sawyer, T., et al., Expert Opin. Investig. Drugs 10 (2001) 1327-1344
 Schwartzberg, P.L., Oncogene 17 (1998) 1463-1468
 Soriano, P., et al., Cell 64 (1991) 693-702
 Stahl, P. H., and Wermuth, G., (editors), Handbook of Pharmaceutical Salts, Verl

10

20

30

40

50

ag Helvetica Chimica Acta (VHCA), Zurich (2002)
Staley, C.A., Cell Growth Differ. 8 (1997) 269-274
Susva, M., et al., Trends Pharmacol. Sci. 21 (2000) 489-495
Tsuji, M., J.Org.Chem. 68 (2003) 9589-9597
US 2004/0242883
US 4,162,265A
Weis, S., et al., J. Clin. Invest. 113 (2004) 885-894
WO 01/00213
WO 01/94341
WO 02/016352
WO 02/083668
WO 02/092573
WO 03/004492
WO 03/035065
WO 04/024897
WO 04/041823
WO 04/085436

10

【産業上の利用可能性】

【0298】

20

Srcファミリーチロシンキナーゼは、種々の病態に関わっていることが知られている。
本発明の化合物は、例えば、移植拒否反応、炎症性腸症候群、関節リウマチ、乾癬、再狭窄、アレルギー性喘息、アルツハイマー病、パーキンソン病、卒中、骨粗鬆症、良性過形成、並びに、結腸、乳、肺、膵臓癌及び白血病等の癌等の予防及び治療における活性物質としての使用が考えられる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/013851

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/035065 A (AVENTIS PHARMACEUTICALS INC; EDWARDS, MICHAEL, LOUIS; COX, PAUL, JOSEF) 1 May 2003 (2003-05-01)	1,2,5-14
Y	claim 1 page 385	3,4
Y	WO 01/47922 A (AVENTIS PHARMA LIMITED; COX, PAUL, JOSEPH; MAJID, TAHIR, NADEEM; LAI,) 5 July 2001 (2001-07-05)	3,4.
	claim 1	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 July 2006

Date of mailing of the international search report

07/08/2006

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2005/013851

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03035065 A	01-05-2003	BR 0213562 A	31-08-2004
		CA 2465247 A1	01-05-2003
		EP 1441725 A1	04-08-2004
		JP 2005509633 T	14-04-2005
		MX PA04003954 A	29-11-2004
WO 0147922 A	05-07-2001	AU 777717 B2	28-10-2004
		AU 2209401 A	09-07-2001
		BG 106836 A	30-04-2003
		BR 0017038 A	07-01-2003
		CA 2395593 A1	05-07-2001
		CN 1413213 A	23-04-2003
		CN 1615873 A	18-05-2005
		CZ 20022207 A3	13-11-2002
		EA 5212 B1	30-12-2004
		EE 200200343 A	16-06-2003
		EP 1263759 A2	11-12-2002
		HR 20020547 A2	31-10-2005
		HU 0203895 A2	28-02-2003
		JP 2003519144 T	17-06-2003
		MA 26857 A1	20-12-2004
		MX PA02006338 A	13-12-2002
		NO 20023032 A	21-06-2002
		NZ 519121 A	28-05-2004
		PL 355819 A1	17-05-2004
		SK 9012002 A3	01-04-2003

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
	A 6 1 P 19/10	
	A 6 1 P 35/02	

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

(74) 代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(72) 発明者 ホノルト, コンラト

ドイツ連邦共和国, 8 2 3 7 7 ペンツベルク, スュートシュトラッセ 2 4

(72) 発明者 カルツァ, クラウス

ドイツ連邦共和国, 8 3 6 7 0 パト ハイムブルン, ホッホフェルダンガー 3

(72) 発明者 マスヨスト, ビルギト

スイス国, ツェーハー - 4 0 5 2 バーゼル, ザンクト - アルバン - フォルシュタット 9 8

(72) 発明者 シェファール, ポルフガンク

ドイツ連邦共和国, 6 8 1 9 9 マンハイム, タンヘウゼルク 1 9 0

(72) 発明者 シャイブリッヒ, シュテファン

ドイツ連邦共和国, 8 2 3 7 7 ペンツベルク, ハイムガルテンシュトラッセ 8 アー

F ターム (参考) 4C065 AA04 BB04 BB06 CC01 DD02 DD03 EE02 HH01 JJ07 KK02
 KK04 KK05 KK06 KK07 LL01 PP01 PP06 PP12 PP15 PP16
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA16 ZA36
 ZA59 ZA66 ZA89 ZA96 ZA97 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26
 ZB27 ZC20