

(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2006-503010

(P2006-503010A)

(43) 公表日 平成18年1月26日(2006.1.26)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04 107K 4C065
A61K 31/437	(2006.01)	C07D 471/04 CSP 4C086
A61K 31/444	(2006.01)	A61K 31/437
A61K 31/4545	(2006.01)	A61K 31/444
A61K 31/496	(2006.01)	A61K 31/4545

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 117 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-529004 (P2004-529004)	(71) 出願人	391008951 アストラゼネカ・アクチエボラーグ A S T R A Z E N E C A A K T I E B O L A G スウェーデン国エスエー-151 85セ ーデルティエ
(86) (22) 出願日	平成15年8月13日 (2003.8.13)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葉
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月7日 (2005.4.7)	(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(86) 國際出願番号	PCT/SE2003/001279	(74) 代理人	100064610 弁理士 中嶋 正二
(87) 國際公開番号	W02004/016611	(74) 代理人	100072730 弁理士 小島 一晃
(87) 國際公開日	平成16年2月26日 (2004.2.26)		
(31) 優先権主張番号	0202462-8		
(32) 優先日	平成14年8月14日 (2002.8.14)		
(33) 優先権主張国	スウェーデン(SE)		

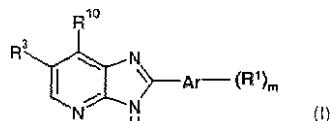
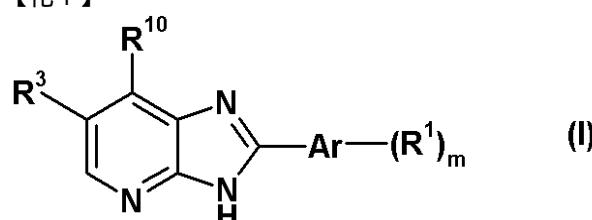
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】数種の新規なイミダゾピリジンおよびその使用

(57) 【要約】

キナーゼ I tk 活性の阻害が有益な疾患または症状の治療または予防のための薬剤の製造における、式(I)

【化1】



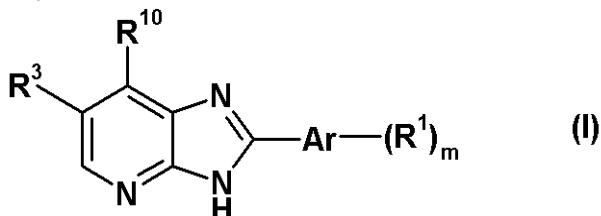
[式中、R¹、R³、R¹⁰、mおよびArは本明細書で定義された通りである]の化合物およびその医薬上許容される塩の使用が開示される。また、ある新規な式(I)の化合物が、それらの製造方法、それらを含む組成物および療法におけるそれらの使用とともに開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

キナーゼ I t k 活性の阻害が有益な疾患または症状の治療または予防のための薬剤の製造における、式(I)

【化 1】



10

[式中、

R³ はハロゲン、CN、C₁~₃アルキルまたはC₁~₃アルコキシを表し；

Ar はフェニル、5員もしくは6員の複素芳香環またはインドール環を表し；該複素芳香環はO、NおよびSから独立に選択される1~3個のヘテロ原子を組み込んでおり；

R¹ はH、ハロゲン、CN、C₁~₆アルキル、NO₂、SO₂Me、C₁~₆アルキニル、CH₂OH、OR²、(CH₂)_nNR⁴R⁵、またはNH₂により任意に置換されてもよいフェニルを表し；

m は整数1または2を表し；また、mが2を表すとき、各R¹ は独立に選択されてよく；

n は整数0または1を表し；

R² はHまたはC₁~₄アルキルを表し；該C₁~₄アルキルはAr¹、CONH₂、CO₂Et、OH、NR⁶R⁷、ハロゲンおよびエポキシから選択される基により任意にさらに置換されてもよく；また、NR⁶R⁷ またはハロゲンにより置換されている場合、該アルキルはOHにより任意にさらに置換されてもよく；

R⁴ はH、C₁~₄アルキルまたはCH₂Ar²を表し；

R⁵ はH、C₁~₆アルキル、C₂~₆アルカノイル、SO₂-Ar⁵ またはCH₂Ar²を表し；該アルキル基は、O、SおよびNR⁸から選択される1個の付加的なヘテロ原子を任意に組み込んでいてもよい5~7員の飽和アザ環式環により任意にさらに置換されてもよく；

あるいは、-NR⁴R⁵ 基は一緒に、O、SおよびNR⁸から選択される1個の付加的なヘテロ原子を任意に組み込んでいてもよい5~7員の飽和アザ環式環を表し；

R⁶ はH、C₁~₄アルキルまたはCH₂CH₂OCH₃を表し；

R⁷ はH、C₁~₆アルキル、C₃~₆シクロアルキル、Ar³；O、NおよびSから独立に選択される1または2個のヘテロ原子を組み込んでおり、Me、EtまたはCO₂Etにより任意に置換されてもよい5員または6員の飽和または一部不飽和複素環式環を表し；該C₁~₆アルキルはOH、CN、CONMe₂、CONHMe、C₁~₄アルコキシ、ハロゲン、NMe₂、Ar⁴、ならびにO、NおよびSから独立に選択される1または2個のヘテロ原子を組み込んでおり、任意にカルボニル基もまた組み込んでいてもよい5員または6員の飽和複素環式環から独立に選択される1以上の基により任意に置換されてもよく；該C₃~₆シクロアルキルはOHまたはCNにより任意に置換されてもよく；

または、-NR⁶R⁷ 基は一緒に、OおよびNR⁹から選択される1個のヘテロ原子を任意に組み込んでおり、OH、NMe₂、CONH₂、CH₂OH、CH₂CH₂OH、フェニル、ピリジル、ピペリジニルまたはメトキシフェニルから独立に選択される1以上の置換基により任意に置換されてもよい5~7員の飽和アザ環式環を表し；

R⁸ はH、C₁~₆アルキルまたはCH₂Phを表し；

R⁹ はCH₂CH₂OH、COCH₃、Me、CO₂Et、CH₂CH₂OMe、またはCl、CN、OMeおよびCF₃から独立に選択される1以上の置換基により任意にさ

40

10

30

40

50

らに置換されていてもよい 6 員の芳香環またはアザ芳香環を表し；

R^{1-0} は H、ハロゲン、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $NR^{1-4}R^1$
5 または $-X-Y-Z$ を表し；

R^{1-4} および R^{1-5} は独立に H または C_{1-4} アルキルを表し；該アルキルは OH により任意にさらに置換されていてもよく；

X は O、S、結合または NR^{1-6} を表し、ここで、 R^{1-6} は H または C_{1-4} アルキルを表し；該アルキルは OH によりさらに任意に置換されていてもよく；

Y は C_{1-4} アルキルまたは結合を表し；

Z は

i) フェニル、ナフチル、または O、N および S から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の複素芳香環構造；または

i i) O、N および S から独立に選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員または 6 員の飽和複素環式環(該環は任意にベンゾ縮合していてもよい)；または

i i i) C_{3-6} シクロアルキル
を表し；

該 Z 環は、ハロゲン、OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシメチル、メチルスルホニルおよび $NR^{1-7}R^{1-8}$ から独立に選択される 1 以上の置換基により任意に置換されていてもよく；

R^{1-7} および R^{1-8} は独立に H、 C_{1-4} アルキル、ホルミルまたは C_{2-} アルカノイルを表すか；または、 $NR^{1-7}R^{1-8}$ 基は一緒に、O、N および S から選択されるさらに 1 個のヘテロ原子を任意に含んでもよい飽和 5 ~ 7 員のアザ環式環を表し；

Ar^1 はハロゲンにより任意にさらに置換されていてもよいフェニル、チアゾリルまたはチアジアゾリルを表し；

Ar^2 はフェニル、5 員もしくは 6 員の複素芳香環またはベンゾイミダゾール環を表し；該複素芳香環は O、N および S から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を組み込んでおり；該フェニルまたは複素芳香環もしくはベンゾイミダゾール環は、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、CN、 CH_2OH 、 C_{1-4} アルコキシ、 CO_2Me 、 CH_2OAc およびピリジル環から独立に選択される 1 または 2 個の基により任意にさらに置換されていてもよく；

Ar^3 はチアゾリル、トリアゾリルまたはテトラゾリルを表し；

Ar^4 はフェニル、5 員もしくは 6 員の複素芳香環またはインドール環を表し；該複素芳香環は O、N および S から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を組み込んでおり；該フェニル、複素芳香族またはインドール環はハロゲンおよび OMe から独立に選択される 1 または 2 個の基により任意にさらに置換されていてもよく；

Ar^5 はフェニル、5 員もしくは 6 員の複素芳香環またはキノリン環を表し；該複素芳香環は O、N および S から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を組み込んでおり；該フェニルまたは複素芳香環またはキノリン環はハロゲン、 C_{1-4} アルキル、CN、 C_{1-4} アルコキシ、および OCH_2CH_2CN により任意にさらに置換されていてもよい] の化合物またはその医薬上許容される塩の使用。

【請求項 2】

Th2 誘発および / または肥満細胞誘発および / または好塩基球誘発疾患または症状の治療または予防のための薬剤の製造における、式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩の請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

疾患が喘息である、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 4】

疾患がアレルギー性鼻炎である、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 5】

式(I)の R^3 がハロゲンを表す、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 6】

10

20

30

40

50

式(I)のArがフェニルを表す、請求項1～4のいずれか一項に記載の使用。

【請求項7】

式(I)のR¹がOR²または(CH₂)_nNR⁴R⁵を表す、請求項1～6のいずれか一項に記載の使用。

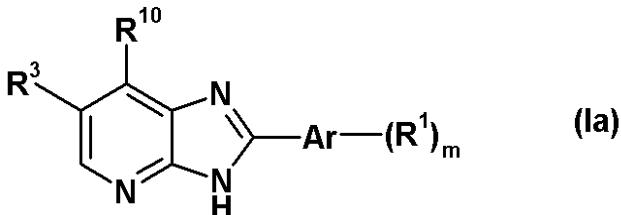
【請求項8】

R¹がハロゲン、CN、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}アルコキシ、NR^{1～4}R^{1～5}または-X-Y-Z基を表す、請求項1～6のいずれか一項に記載の使用。

【請求項9】

式(Ia)

【化2】



10

20

30

40

50

[式中、

R³がハロゲン、C_{1～3}アルキルまたはC_{1～3}アルコキシを表し；
R¹がHを表し；

Arがフェニル、5員もしくは6員の複素芳香環またはインドール環を表し；該複素芳香環はO、NおよびSから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を組み込んでおり；

mは整数1または2を表し；

mが1を表すとき、R¹は(CH₂)_nNR⁴R⁵を表し、かつ、nは整数0または1を表し；

mが2を表すとき、1つのR¹はクロロまたはOMeを表し、他のR¹は(CH₂)_nNR⁴R⁵を表し、かつ、nは整数0または1を表し；

R⁴はHまたはC_{1～4}アルキルを表し；

R⁵はCH₂Ar²を表し；

Ar²はフェニル、5員もしくは6員の複素芳香環またはベンゾイミダゾール環を表し；該複素芳香環はO、NおよびSから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を組み込んでおり；該フェニル、複素芳香族またはベンゾイミダゾール環はハロゲン、C_{1～4}アルキル、CN、CH₂OH、C_{1～4}アルコキシ、CO₂Me、CH₂OAcおよびピリジルから独立に選択される1または2個の基により任意にさらに置換されていてもよい]の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項10】

4-({[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]アミノ}メチル)ベンゾニトリル

N-ベンジル-N-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]アミン

N-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミン

N-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]-N-(1H-イミダゾール-5-イルメチル)アミン

3-({[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]アミノ}メチル)ベンゾニトリル

N-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]-N-(4-メトキシベンジル)アミン

N-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]-

N - (2 - メトキシベンジル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -

N - (3 - メトキシベンジル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -

N - (2 - クロロベンジル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -

N - (4 - クロロベンジル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -

N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -

N - (3 - クロロベンジル)アミン

[5 - ({[4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル]

アミノ}メチル) - 2 - フリル]メタノール

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -

N - (チエン - 2 - イルメチル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -

N - (2 - フリルメチル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -

N - (チエン - 3 - イルメチル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -

N - [(4 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)メチル]アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -

N - (3 - フリルメチル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -

N - (1,3 - チアゾール - 2 - イルメチル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -

N - [(4 - プロモチエン - 2 - イル)メチル]アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -

N - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -

N - [(2 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)メチル]アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -

N - [(3,5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル)メチル]アミン

[5 - ({[4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル]

アミノ}メチル) - 2 - フリル]メチルアセテート

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -

N - [(5 - ピリジン - 2 - イルチエン - 2 - イル)メチル]アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -

N - [(1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル)メチル]アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -

N - [(2 - エチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)メチル]アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -

N - [(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)メチル]アミン

4 - ({[4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル]

アミノ}メチル) - 1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル

N - ベンジル - 5 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - アミン

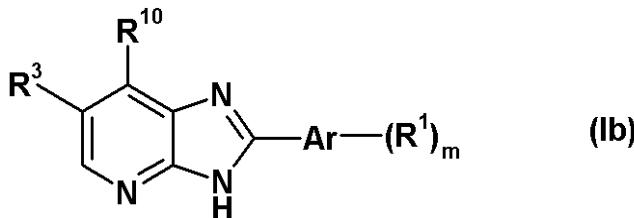
5 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル) - N - (3 - メトキシベンジル)ピリジン - 2 - アミン

である請求項 9 に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩。

【請求項 11】

式(Ib)

【化3】



10

[式中、

R³ はハロゲン、C₁ ~ 3 アルキルまたはC₁ ~ 3 アルコキシを表し；R¹⁰ はHを表し；

Ar はフェニル、5員もしくは6員の複素芳香環またはインドール環を表し；該複素芳香環はO、NおよびSから独立に選択される1 ~ 3個のヘテロ原子を組み込んでおり；

m は整数1または2を表し；

m が1を表すとき、R¹ はOR²を表し；m が2を表すとき、一つのR¹ はクロロまたはOMeを表し、他のR¹ はOR²を表し；R² はNR⁶R⁷により、またOHにより置換されたC₃ ~ 4 アルキルを表し；

20

R⁶ はH、C₁ ~ 4 アルキルまたはCH₂CH₂OCH₃を表し；R⁷ はH、C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、Ar³；O、NおよびSから独立に選択される1または2個のヘテロ原子を組み込んでおり、Me、EtまたはCO₂Etにより任意に置換されていてもよい5員または6員の飽和または一部不飽和複素環式環を表し；該C₁ ~ 6 アルキルはOH、CN、CONMe₂、CONHMe、C₁ ~ 4 アルコキシ、ハロゲン、NMe₂、Ar⁴、ならびにO、NおよびSから独立に選択される1または2個のヘテロ原子を組み込んでおり、任意にカルボニル基もまた組み込んでいてもよい5員または6員の飽和複素環式環から独立に選択される1以上の基により任意に置換されていてもよく；該C₃ ~ 6 シクロアルキルはOHまたはCNにより任意に置換されていてもよく；

30

あるいは、-NR⁶R⁷基は一緒に、OおよびNR⁹から選択される1個の付加的なヘテロ原子を任意に組み込んでいてもよく、OH、NMe₂、CONH₂、CH₂OH、CH₂CH₂OH、フェニル、ピリジル、ピペリジニルおよびメトキシフェニルから独立に選択される1以上の置換基により任意に置換されていてもよい5 ~ 7員の飽和アザ環式環を表し；R⁹ はCH₂CH₂OH、COCH₃、Me、CO₂Et、CH₂CH₂OME、またはCl、CN、OMEおよびCF₃から独立に選択される1以上の置換基により任意にさらに置換されていてもよい6員の芳香環もしくはアザ芳香環を表し；Ar³ はチアゾリル、トリアゾリルまたはテトラゾリルを表し；Ar⁴ はフェニル、5員もしくは6員の複素芳香環またはインドール環を表し；該複素芳香環はO、NおよびSから独立に選択される1 ~ 3個のヘテロ原子を組み込んでおり；該フェニル、複素芳香族またはインドール環はハロゲンおよびOMEから独立に選択される1または2個の基により任意にさらに置換されていてもよい】の化合物、またはその医薬上許容される塩。

40

【請求項 12】

1 - [4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]

- 3 - ピロリジン - 1 - イルプロパン - 2 - オール

1 - [4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]

- 3 - モルホリン - 4 - イルプロパン - 2 - オール

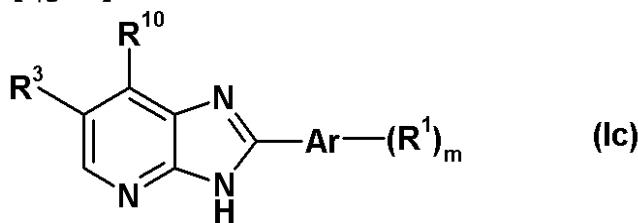
1 - {3 - [4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ

50

キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}ピロリジン - 3 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - ピペリジン - 1 - イルプロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - (ジエチルアミノ)プロパン - 2 - オール
 1 - {3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}ピペリジン - 4 - オール
 1 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] 10
 - 3 - [3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル]プロパン - 2 - オール
 4 - [{2 - ヒドロキシ - 3 - [4 - (6 - メチル - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン
 - 2 - イル)フェノキシ]プロピル}アミノ]メチル]フェノール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [(2 - ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 3 - [{3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ
 キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル} (メチル)アミノ]プロパンニトリル
 4 - {3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ
 キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}ピペラジン - 1 - オール
 N² - {3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェ
 ノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル} - N¹, N¹, N² - トリメチルグリシンアミド
 1 - [ベンジル(メチル)アミノ] - 3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [メチル(2 - フェニルエチル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル)プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - (4 - ピリジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル)プロパン - 2 - オール
 1 - [2 - ({3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}アミノ)エチル]イミダゾリジン - 2 - オン
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [(3 - メトキシベンジル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [(2 - クロロベンジル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [(4 - クロロベンジル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [(3 - クロロベンジル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 4 - ({3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ
 キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}アミノ)ピペリジン - 1 - カルボン酸エチル
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [4 - (2 - メトキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - (シクロプロピルアミノ)プロパン - 2 - オール
 3 - ({3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ
 キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}アミノ)プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [(2 - メトキシエチル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 2 - ({3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ 50

キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}アミノ)プロパン - 1 - オール
 1 - (ベンジルアミノ) - 3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン
 - 2 - イル)フェノキシ]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [(ピリジン - 3 - イルメチル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [(ピリジン - 4 - イルメチル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [(1 - エチルピペリジン - 3 - イル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] 10
 - 3 - [(2 - モルホリン - 4 - イルエチル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 1 - [3 - ({3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)
 フェノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}アミノ)プロピル]ピロリジン - 2 - オン
 1 - {3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ
 キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}ピペリジン - 3 - オール
 1 - {3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ
 キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}プロリンアミド
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - イル]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] 20
 - 3 - [2 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - イル]プロパン - 2 - オール
 1 - {3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ
 キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}ピペリジン - 4 - カルボキサミド
 1 - {3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ
 キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}ピペリジン - 3 - カルボキサミド
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]プロパン - 2 - オール
 2 - (4 - {3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェ
 ノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}ピペラジン - 1 - イル)ベンゾニトリル
 6 - (4 - {3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェ
 ノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}ピペラジン - 1 - イル)ニコチノニトリル 30
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - (1,3 - チアゾール - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - (4 - ピラジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル)プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [(2 - メトキシベンジル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 4 - [{3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ
 キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}(メチル)アミノ]シクロヘキサンカルボニトリル
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] 40
 - 3 - (2 - ピリジン - 3 - イルピペリジン - 1 - イル)プロパン - 2 - オール
 1 - {3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ
 キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル} - 4 - フェニルピペリジン - 4 - オール
 2 - ({3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ
 キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}アミノ) - 3 - メチルブタン - 1 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [4 - (3 - メトキシフェニル)ピペラジン - 1 - イル]プロパン - 2 - オール
 である請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩。
 【請求項 1 3】
 式(Ic)

【化4】



[式中、

R³ はハロゲン、C₁~₃ アルキルまたはC₁~₃ アルコキシを表し；R¹⁰ はHを表し；

Ar はフェニル、5員もしくは6員の複素芳香環またはインドール環を表し；該複素芳香環はO、NおよびSから独立に選択される1~3個のヘテロ原子を組み込んでおり；

m は整数1または2を表し；

m が1を表すとき、R¹ はOR²を表し；m が2を表すとき、一つのR¹ はクロロ、NO₂ またはOMeを表し、他のR¹ はOR²を表し；R² はNR⁶R⁷ により置換されたC₂~₄ アルキルを表し；R⁶ はH、C₁~₄ アルキルまたはCH₂CH₂OCH₃を表し；R⁷ はH、C₁~₆ アルキル、C₃~₆ シクロアルキル、Ar³；O、NおよびSから独立に選択される1または2個のヘテロ原子を組み込んでおり、Me、EtまたはCO₂Etにより任意に置換されていてもよい5員または6員の飽和または一部不飽和複素環式環を表し；該C₁~₆ アルキルはOH、CN、CONMe₂、CONHMe、C₁~₄ アルコキシ、ハロゲン、NMe₂、Ar⁴、ならびにO、NおよびSから独立に選択される1または2個のヘテロ原子を組み込んでおり、任意にカルボニル基もまた組み込んでいてもよい5員または6員の飽和複素環式環から独立に選択される1以上の基により任意に置換されていてもよく；該C₃~₆ シクロアルキルはOHまたはCNにより任意に置換されていてもよく；あるいは、-NR⁶R⁷ 基は一緒に、OおよびNR⁹ から選択される1個の付加的なヘテロ原子を任意に組み込んでいてもよく、OH、NMe₂、CONH₂、CH₂OH、CH₂CH₂OH、フェニル、ピリジル、ピペリジニルまたはメトキシフェニルから独立に選択される1以上の置換基により任意に置換されていてもよい5または6員の飽和アザ環式環を表し；R⁹ はCH₂CH₂OH、COCH₃、Me、CO₂Et、CH₂CH₂OMe、またはCl、CN、OMeおよびCF₃ から独立に選択される1以上の置換基により任意にさらに置換されていてもよい6員の芳香環もしくはアザ芳香環を表し；Ar³ はチアゾリル、トリアゾリルまたはテトラゾリルを表し；Ar⁴ はフェニル、5員もしくは6員の複素芳香環またはインドール環を表し；該複素芳香環はO、NおよびSから独立に選択される1~3個のヘテロ原子を組み込んでおり；該フェニル、複素芳香族またはインドール環はハロゲンおよびOMeから独立に選択される1または2個の基により任意にさらに置換されていてもよい】

の化合物またはその医薬上許容される塩

(ただし、

i) R⁶ がHまたはC₁~₄ アルキルを表すとき、R³ は非置換C₁~₄ アルキルを表さず；かつi) -NR⁶R⁷ 基は非置換モルホリン、チオモルホリン、4-メチルピペラジンまたは4-フェニルピペラジンを表さない)。

【請求項14】

6-ブロモ-2-[4-(2-{4-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}エトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリ

10

20

30

40

50

ジン

6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン

6 - プロモ - 2 - [4 - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロポキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン

6 - プロモ - 2 - [4 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン

N - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル)アミン 10

6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン

2 - [{2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}(メチル)アミノ]エタノール

3 - [{2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}(メチル)アミノ]プロパンニトリル

1 - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}ピロリジン - 3 - オール

1 - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N, N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン

N - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N, 1 - ジメチルピロリジン - 3 - アミン 20

N ~ 2 ~ - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N ~ 1 ~, N ~ 1 ~, N ~ 2 ~ - トリメチルグリシンアミド

N - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - エチル - N', N' - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン

N - ベンジル - N - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - メチルアミン

2 - {4 - [2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)エトキシ]フェニル} - 6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン

N - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N, N - ピス(2 - メトキシエチル)アミン 30

N - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - メチル - N - (2 - フェニルエチル)アミン

6 - プロモ - 2 - {4 - [2 - (4 - ピリジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル)エトキシ]フェニル} - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン

N - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - [3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロピル]アミン

N - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - (4 - メトキシベンジル)アミン

N - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - (3 - メトキシベンジル)アミン 40

N - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - (4 - クロロベンジル)アミン

N - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - (3 - クロロベンジル)アミン

4 - ({2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}アミノ)ピペリジン - 1 - カルボン酸エチル

6 - プロモ - 2 - (4 - {2 - [4 - (2 - メトキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]エトキシ}フェニル) - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン

1 - ({2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ 50

キシ]エチル}アミノ)プロパン-2-オール

N-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-N-(2-メトキシエチル)アミン

2-({2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}アミノ)プロパン-1-オール

N-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-N-(2-フリルメチル)アミン

N-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)アミン

N-ベンジル-N-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}アミン 10

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

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

N-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-N-(チエン-2-イルメチル)アミン

N-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-N-(1-フェニルエチル)アミン

N-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-1-エチルピペリジン-3-アミン 20

N-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)アミン

N-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-N-(2-メトキシベンジル)アミン

1-[3-({2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}アミノ)プロピル]ピロリジン-2-オン

N-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]アミン

4-[{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}(メチル)アミノ]シクロヘキサンカルボニトリル 30

1-[2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル]ピペリジン-3-オール

6-プロモ-2-{4-[2-(2-ピリジン-3-イルピペリジン-1-イル)エトキシ]フェニル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

N-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-N-シクロペンチルアミン

1-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-4-フェニルピペリジン-4-オール

N-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]アミン 40

1-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}ピペリジン-3-カルボキサミド

6-プロモ-2-{4-[2-(4-ピラジン-2-イルピペラジン-1-イル)エトキシ]フェニル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

(1S,2S)-2-({2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}アミノ)シクロヘキサノール

6-プロモ-2-(4-{2-[4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]エトキシ}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

(1-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキ 50

シ]エチル}ピペリジン-4-イル)メタノール

4-({2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}アミノ)シクロヘキサノール

(1-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}ピペリジン-2-イル)メタノール

1'-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-1,4'-ビピペリジン

N-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-1,3-チアゾール-2-アミン

1-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}ピペリジン-4-カルボキサミド

N-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

2-(4-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}ピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル

6-(4-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル

1-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}プロリンアミド

6-プロモ-2-(4-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル]エトキシ}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

2-(4-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}ピペラジン-1-イル)エタノール

1-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}ピペリジン-4-オール

6-プロモ-2-(4-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]エトキシ}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

(2S)-2-({2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}アミノ)-3-メチルブタン-1-オール

N-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-アミン

N-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミン

(2S)-2-({2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}アミノ)-2-フェニルエタノール

N-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-1H-テトラゾール-5-アミン

(1S,2R)-2-({2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}アミノ)シクロヘキサノール

6-クロロ-2-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

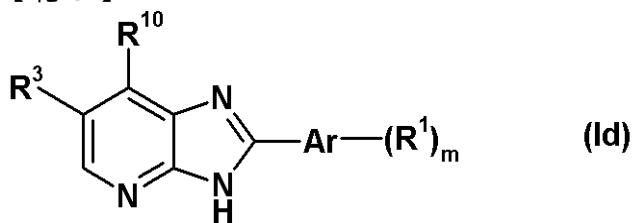
6-プロモ-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-3-ニトロフェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

である請求項13に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩。

【請求項15】

式(I d)

【化5】



[式中、

R^3 はハロゲン、 CN 、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} アルコキシを表す；

10

Ar はフェニル、 5員または6員の複素芳香環またはインドール環を表し；該複素芳香環はO、 N および S から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を組み込んでおり；

R^1 はH、 ハロゲン、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 NO_2 、 SO_2Me 、 C_{1-6} アルキニル、 CH_2OH 、 OR^2 、 $(CH_2)_nNR^4R^5$ または NH_2 により任意に置換されていてもよいフェニルを表し；

m は整数1または2を表し；かつ、 m が2を表すとき、 各 R^1 は独立に選択されてよく；

n は整数0または1を表し；

20

R^2 はHまたは C_{1-4} アルキルを表し；該 C_{1-4} アルキルは Ar^1 、 $CONH_2$ 、 CO_2Et 、 OH 、 NR^6R^7 、 ハロゲンおよびエポキシから選択される基により任意にさらに置換されていてもよく；かつ、 NR^6R^7 またはハロゲンにより置換されているとき、 該アルキルは OH により任意にさらに置換されていてもよく；

R^4 はH、 C_{1-4} アルキルまたは CH_2Ar^2 を表し；

30

R^5 はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルカノイル、 SO_2-Ar^5 または CH_2Ar^2 を表し；該アルキル基はO、 S および NR^8 から選択される1つの付加的なヘテロ原子を任意に組み込んでいてもよい5～7員の飽和アザ環式環により任意にさらに置換されているとき；

あるいは、 $-NR^4R^5$ 基は一緒に、 O、 S および NR^8 から選択される1つの付加的なヘテロ原子を任意に組み込んでいてもよい5～7員の飽和アザ環式環を表し；

R^6 はH、 C_{1-4} アルキルまたは $CH_2CH_2OCH_3$ を表し；

30

R^7 はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 Ar^3 ；O、 N および S から独立に選択される1または2個のヘテロ原子を組み込んであり、 Me 、 Et または CO_2Et ；により任意に置換されていてもよい5員または6員の飽和または一部不飽和複素環式環を表し；該 C_{1-6} アルキルは OH 、 CN 、 $CONMe_2$ 、 $CONHMe$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 ハロゲン、 NMe_2 、 Ar^4 、 ならびにO、 N および S から独立に選択される1または2個のヘテロ原子を組み込んであり、 任意にカルボニル基もまた組み込んでいてもよい5員または6員の飽和複素環式環から独立に選択される1以上の基により任意に置換されていてもよく；該 C_{3-6} シクロアルキルは OH または CN により任意に置換されていてもよく；

あるいは、 $-NR^6R^7$ 基は一緒に、 O および NR^9 から選択される1個の付加的なヘテロ原子を任意に組み込んでいてもよく、 OH 、 NMe_2 、 $CONH_2$ 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 フェニル、 ピリジル、 ピペリジニルまたはメトキシフェニルから独立に選択される1以上の置換基により任意に置換されていてもよい5～7員の飽和アザ環式環を表し；

40

R^8 はH、 C_{1-6} アルキルまたは CH_2Ph を表し；

R^9 は CH_2CH_2OH 、 $COCH_3$ 、 Me 、 CO_2Et 、 CH_2CH_2OMe 、 または C_1 、 CN 、 OMe および CF_3 から独立に選択される1以上の置換基により任意にさらに置換されていてもよい6員の芳香環もしくはアザ芳香環を表し；

R^{10} はハロゲン、 CN 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $NR^{1-4}R^{1-5}$ または $-X-Y-Z$ 基を表し；

50

R^{1-4} および R^{1-5} は独立に H または C_{1-4} アルキルを表し；該アルキルは OH により任意にさらに置換されていてもよく；

X は O、S、結合または NR^{1-6} を表し、ここで、 R^{1-6} は H または C_{1-4} アルキルを表し；該アルキルは OH により任意にさらに置換されていてもよく；

Y は C_{1-4} アルキルまたは結合を表し；

Z は

i) フェニル、ナフチル、または O、N および S から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の複素芳香環構造；または

ii) O、N および S から独立に選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員または 6 員の飽和複素環式環(該環は任意にベンゾ縮合してもよい)；または

iii) C_{3-6} シクロアルキル

を表し；

該 Z 環は、ハロゲン、OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシメチル、メチルスルホニルおよび $NR^{1-7}R^{1-8}$ から独立に選択される 1 以上の置換基により任意に置換されていてもよく；

R^{1-7} および R^{1-8} は独立に H、 C_{1-4} アルキル、ホルミルまたは C_{2-4} アルカノイルを表すか；または、 $NR^{1-7}R^{1-8}$ 基は一緒に、O、N および S から選択されるさらに 1 個のヘテロ原子を任意に含んでもよい飽和 5 ~ 7 員のアザ環式環を表し；

Ar^1 はハロゲンにより任意にさらに置換されていてもよいフェニル、チアゾリルまたはチアジアゾリルを表し；

Ar^2 はフェニル、5 員もしくは 6 員の複素芳香環またはベンゾイミダゾール環を表し；該複素芳香環は O、N および S から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を組み込んでおり；該フェニルまたは複素芳香環もしくはベンゾイミダゾール環は、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、CN、 CH_2OH 、 C_{1-4} アルコキシ、 CO_2Me 、 CH_2OAc およびピリジルから独立に選択される 1 または 2 個の基により任意にさらに置換されていてもよく；

Ar^3 はチアゾリル、トリアゾリルまたはテトラゾリルを表し；

Ar^4 はフェニル、5 員もしくは 6 員の複素芳香環またはインドール環を表し；該複素芳香環は O、N および S から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を組み込んでおり；該フェニル、複素芳香族またはインドール環はハロゲンおよび OMe から独立に選択される 1 または 2 個の基により任意にさらに置換されていてもよく；

Ar^5 はフェニル、5 員もしくは 6 員の複素芳香環またはキノリン環を表し；該複素芳香環は O、N および S から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を組み込んでおり；該フェニルまたは複素芳香環またはキノリン環はハロゲン、 C_{1-4} アルキル、CN、 C_{1-4} アルコキシ、および OCH_2CH_2CN により任意にさらに置換されていてもよく；

ただし、 R^{1-0} がハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは NH_2 を表し、かつ、 Ar がフェニルを表すとき、該フェニルは 4 位において C_{1-2} アルコキシ、OH、ハロゲンまたは C_{1-4} アルキルにより置換されていない] の化合物。

【請求項 1 6】

6,7-ジクロロ-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

6-クロロ-N-(2-メトキシフェニル)-2-[4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-アミン

2-[(6-クロロ-2-[4-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)アミノ]フェノール

6-クロロ-N-[1-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ピロリジニル]-2-[4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-アミン

6-クロロ-N-シクロペンチル-2-[4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェ

10

20

30

40

50

ニル} - 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - アミン
 N - ベンジル - 6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} -
 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - アミン
 6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イミダゾ
 [4,5-b]ピリジン - 7 - アミン
 6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 7 - (1 H - ピ
 ロール - 1 - イル) - 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン
 1 - (6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イ
 ミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - イル) - 3 - ピロリジンアミン
 1 - (6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イ
 ミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - イル) - 3 - ピロリジニルホルムアミド
 6 - クロロ - N - (2 - エチルフェニル) - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ
]フェニル} - 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - アミン
 6 - クロロ - 7 - (2,3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン
 6 - クロロ - 7 - (4 - モルホリニル) - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン
 6 - クロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - N - ピリジン
 - 3 - イル - 3 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - アミン
 [3 - ({6 - クロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H
 - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - イル}アミノ)フェニル]メタノール
 6 - クロロ - N - (2 - フルオロフェニル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエト
 キシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - アミン
 6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - N - フェニル -
 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - アミン
 6 - クロロ - N - (3 - エチルフェニル) - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - アミン
 2 - [ベンジル(6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} -
 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - イル)アミノ]エタノール
 2 - [(6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イ
 ミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - イル)アミノ]エタノール
 N - ベンジル - 6 - クロロ - N - メチル - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - アミン
 6 - クロロ - N - メチル - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1
 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - アミン
 7 - (ベンジルチオ) - 6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェ
 ニル} - 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン
 6 - クロロ - N - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリ
 ニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - アミン
 6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - N - [4 - (4 -
 モルホリニル)フェニル] - 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - アミン
 N' - (6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イ
 ミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - イル) - N, N - ジエチル - 1, 4 - ベンゼンジアミン
 N - {4 - [(6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1
 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - イル)アミノ]フェニル}アセトアミド
 6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 7 - フェノキシ
 - 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン
 6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 7 - [2 - (1 -
 ピロリジニル)エトキシ] - 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン
 6 - クロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - N - (2 - モ
 50

ルホリン - 4 - イルエチル) - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 7 - アミン
 6 - クロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 7 - ピロリジン - 1 - イル - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン
 6 - クロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - N - (1 - フェニルエチル) - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 7 - アミン
 6 - クロロ - 7 - (4 - メチルフェニル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン
 6 - クロロ - 7 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン
 N - (3 - {6 - クロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 7 - イル}フェニル)アセトアミド
 6 - クロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 7 - チエン - 3 - イル - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン
 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 6,7 - ジカルボニトリル
 7 - クロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 6 - カルボニトリル
 7 - アニリノ - 2 - (4 - {2 - [(2 - メトキシエチル)(メチル)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 - カルボニトリル
 6,7 - ジクロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ] - 3 - ニトロフェニル} - 1 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン
 5 - (6,7 - ジクロロ - 1 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル) - 2 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]アニリン
 2 - アミノ - 5 - (6 - クロロ - 7 - メチル - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノール
 5 - (6 - クロロ - 7 - メチル - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル) - 2 - {[2 R] - ピロリジン - 2 - イルメチル}アミノフェノール
 [5 - (6 - クロロ - 7 - メチル - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル) - 2 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル][(2 R) - ピロリジン - 2 - イルメチル]アミン
 4 - (6 - クロロ - 7 - メチル - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル) - N
¹ - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)ベンゼン - 1,2 - ジアミン
 [5 - (6 - クロロ - 7 - メチル - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル]アミン
 6,7 - ジクロロ - 2 - [4 - (4 - モルホリニル)フェニル] - 1 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン
 [5 - (6,7 - ジクロロ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル) - 2 - モルホリン - 4 - イルフェニル]アミン
 2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - クロロ - N - フェニル - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 7 - アミン
 N - [4 - (6,7 - ジクロロ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)アミン
 6 - ブロモ - 7 - メチル - 2 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン
 6 - ブロモ - 7 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン
 4 - (6 - ブロモ - 7 - メチル - 1 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリン
 N - [4 - (6 - ブロモ - 7 - メチル - 1 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - 3 - シアノベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

50

N - [4 - (6 - プロモ - 7 - メチル - 1 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 4 - シアノベンゼンスルホンアミド

N - [4 - (6 - プロモ - 7 - メチル - 1 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル) フェニル] キノリン - 8 - スルホンアミド

N - [4 - (6 - プロモ - 7 - メチル - 1 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド

N - [4 - (6 - プロモ - 7 - メチル - 1 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 4 - (2 - シアノエトキシ) ベンゼンスルホンアミド

N - [4 - (6 - プロモ - 7 - メチル - 1 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホンアミド

N - [4 - (6 , 7 - ジクロロ - 1 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド

6 - クロロ - 2 - { 4 - [(2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アミノ] フェニル } - N - フェニル - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 7 - アミン

6 - クロロ - 7 - メトキシ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン

6 - クロロ - 2 - { 4 - [ジ (3 - シアノベンジル) アミノ] フェニル } - 7 - メトキシ - 1 - イル - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン

3 - ({ [4 - (6 - クロロ - 7 - メトキシ - 1 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル) フェニル] アミノ } メチル) ベンゾニトリル)

N - [4 - (6 - クロロ - 7 - メトキシ - 1 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 4 - シアノベンゼンスルホンアミド

6 - クロロ - 7 - メトキシ - 2 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン

である請求項 15 に記載の化合物、または医薬上許容される塩。

【請求項 17】

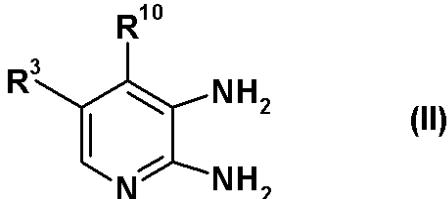
薬剤として用いる、請求項 9 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩。

【請求項 18】

請求項 9 ~ 16 のいずれか一項に記載の式 (I a)、(I b)、(I c) または (I d) の化合物の製造方法であって、

a) 一般式 (II) :

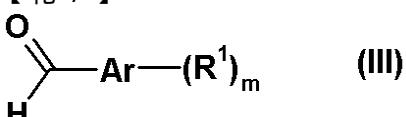
【化 6】



[式中、R³ および R¹⁰ は式 (I a)、(I b)、(I c) または (I d) で定義された通りである]

の化合物を、式 (III) :

【化 7】



[式中、R¹ および Ar は式 (I a)、(I b)、(I c) または (I d) で定義された通りである]

の化合物と、酸化剤の存在下で反応させること；または

10

20

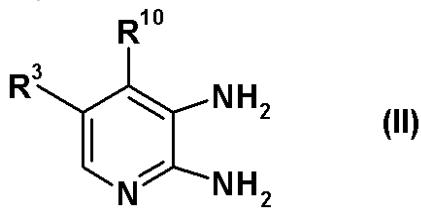
20

30

50

b) 一般式 (I I) :

【化 8】

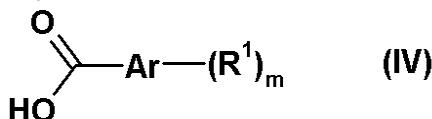


[式中、R³ および R¹⁰ は式 (I a)、(I b)、(I c) または (I d) で定義された通りである]

10

の化合物を式 (I V) :

【化 9】



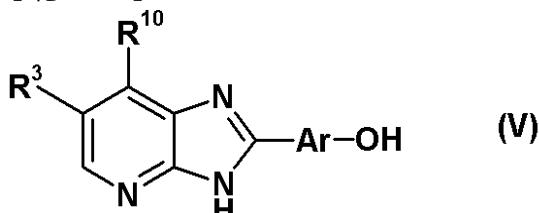
[式中、R¹ および Ar は式 (I a)、(I b)、(I c) または (I d) で定義された通りである]

の化合物と、POCl₃ の存在下で反応させること；または

c) 式 (V) :

20

【化 10】



[式中、R³、R¹⁰ および Ar は式 (I b)、(I c) または (I d) で定義された通りである]

30

の化合物を式 (V I) :

【化 11】

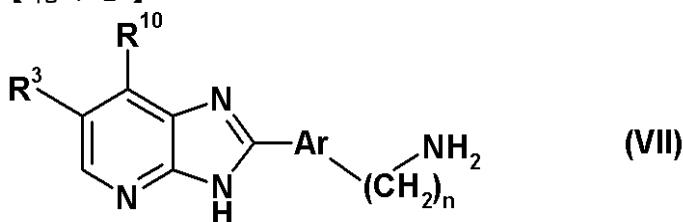


[式中、R² は式 (I b)、(I c) または (I d) で定義された通りであり、LG は脱離基を表す]

の化合物と反応させること；または

d) 一般式 (V I I) :

【化 12】



40

[式中、n、R³、R¹⁰ および Ar は式 (I a) または (I d) で定義された通りである]

の化合物を式 (V I I I) :

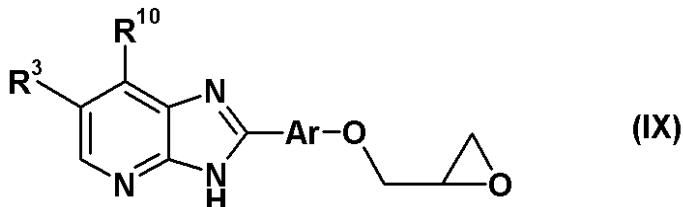
【化13】



[式中、 Ar^2 は式(I a)または(I d)で定義された通りである]
の化合物と反応させること；または

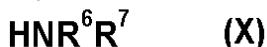
e) 一般式(I X)：

【化14】



[式中、 R^3 、 R^1 および Ar は式(I b)または(I d)で定義された通りである]
の化合物を式(X)：

【化15】



[式中、 R^6 および R^7 は式(I b)または(I d)で定義された通りである]
の化合物と反応させること；

および、所望により、または必要に応じて、得られた式(I a)、(I b)、(I c)もしくは(I d)の化合物またはその別の塩をその医薬上許容される塩へ変換すること；または式(I a)、(I b)、(I c)または(I d)の、ある化合物を、式(I a)、(I b)、(I c)または(I d)の別の塩へ変換すること；および所望により、得られた式(I a)、(I b)、(I c)または(I d)の化合物をその光学異性体へ変換することを含む方法。

【請求項19】

請求項9～16のいずれか一項に記載の治療上有効な量の式(I a)、(I b)、(I c)または(I d)の化合物またはその医薬上許容される塩を、医薬上許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合して含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明はキナーゼ I tk の阻害剤としてのイミダゾピリジン誘導体の使用に関する。また、ある新規なイミダゾピリジン誘導体が、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、および療法におけるそれらの使用とともに開示される。

【0002】

発明の背景

誘導型 T 細胞キナーゼ(I tk)は細胞質タンパク質チロシンキナーゼの Tec ファミリーのメンバーである。哺乳類では、このファミリーはまた Btk、Tec、Bmx、および Tck も含む。これらのキナーゼは他の細胞質チロシンキナーゼならびにセリン/トレオニンキナーゼ、脂質キナーゼ、および小 G タンパク質により与えられるシグナルを組み込む種々の細胞機能を調節する。

【0003】

Tec ファミリーキナーゼは次の一般構造：N 末端プレクストリンホモロジー(PH)ドメイン、Btk モチーフと 1 つまたは 2 つのプロリン豊富(PR)モチーフを含む Tec ホモロジードメイン、SH3 ドメイン、SH2 ドメインおよび C 末端触媒(SH1)ドメインを有する。これらのキナーゼは、Tec および Bmx が内皮細胞でも検出されていること以外は、もっぱら造血組織で発現される。この細胞分布は Tec ファミリーのメンバーとは異なる。例えば、I tk は T 細胞、NK 細胞および肥満細胞によって発現されるが、B

10

20

30

40

50

$t\ k$ は T 細胞以外の全ての造血細胞で発現される。よって、造血細胞は 1 種または数種の $T\ e\ c$ ファミリー キナーゼを発現し得る。例えば、 T 細胞は $I\ t\ k$ を発現し、 $T\ e\ c$ および $T\ x\ k$ 、および肥満細胞 $B\ t\ k$ 、 $I\ t\ k$ および $T\ e\ c$ を発現する。

【 0 0 0 4 】

$B\ t\ k$ は、その X 染色体性 グロブリン血症 (XLA) との関連から、 $T\ e\ c$ ファミリー キナーゼの中でも群を抜いて集中的に研究されており、 $B\ t\ k$ が現在のところ既知のヒト 表現型を持つ唯一の $T\ e\ c$ ファミリー キナーゼである。XLA 患者は成熟 B 細胞を実質的に欠いており、それらの $I\ g$ レベルは著しく低下している。

【 0 0 0 5 】

$I\ t\ k^-/-$ マウスは T 細胞の活性化および分化の欠損を示す。これらのマウスでは $T\ h\ 2$ の分化が阻害されているが、 $T\ h\ 1$ の分化は明らかに完全である。 10

【 0 0 0 6 】

T および B 細胞では、 T 細胞レセプターおよび B 細胞レセプターを介したシグナル伝達は、それぞれ $I\ t\ k$ および $B\ t\ k$ の活性化をもたらす。 $I\ t\ k$ および $B\ t\ k$ の下流では、いくつかの異なるメッセンジャー、すなわち足場タンパク質 (SLP-76, LAT, SLP-65)、Src キナーゼ、MAP キナーゼ、および PI3-K が結びついている。これらの事象の後、PLC- の活性化が起こり、IP3 が生成し、Ca²⁺ 流が維持され、次に、転写因子の活性化が起こる。PLC-1 は $I\ t\ k$ の直接的な基質として示唆されている。 20

【 0 0 0 7 】

T 細胞では、 $I\ t\ k$ (および $T\ e\ c$) はまた、CD28 コレセプターによりシグナル伝達を媒介し得る。さらにまた、 $I\ t\ k$ は T 細胞において - インテグリンの活性化に関連づけられている。 20

【 0 0 0 8 】

$T\ e\ c$ ファミリー キナーゼからのシグナル伝達はまた、PH ドメインにより媒介される原形質膜局在により、また、Src ファミリーにより媒介される重要なチロシン残基のリン酸化によっても調節され得る。興味深いことに、 $I\ t\ k$ 、 $B\ t\ k$ および $T\ x\ k$ は最近、活性化後、核へ転移することが示されている。 30

【 0 0 0 9 】

$I\ t\ k^-/-$ マウスを用いた研究から、 $I\ t\ k$ は $T\ h\ 2$ 細胞の発達には必要であるが、 $T\ h\ 1$ 細胞の発達には必要でないことが示唆されている。このことは *N. brasiliensis* (N. brasiliensis) および *L. major* (L. major) 感染モデルにおいて示されているが、完全な $T\ h\ 1$ 応答を示すリーシュマニアモデルでは $I\ t\ k^-/-$ 動物は保護されているが、感染の消散に完全な $T\ h\ 2$ 応答を必要とする *N. brasiliensis* (N. Brasiliensis) では感染に感受性である。このことは、 $I\ t\ k$ の活性の調節が $T\ h\ 2$ 誘発疾患および症状の治療に有用であることを証明し得ることを示している。 30

【 0 0 1 0 】

本発明者らは、重要な肥満細胞および好塩基球の機能の調節における $I\ t\ k$ の重要な役割を同定し、肥満細胞または好塩基球の活性が $I\ t\ k$ の阻害によって阻害され得ることを確認した。よって、 $I\ t\ k$ 阻害剤は肥満細胞誘発または好塩基球誘発症状または疾患の治療のための医薬剤として使用できる。特に、本発明者らは $I\ t\ k$ をアレルギー性鼻炎および喘息に共通する初期および後期双方のアレルギー反応におけるいくつかの重要な事象を阻害するための標的としてみなした。 40

【 0 0 1 1 】

EP209707 は、数種のイミダゾピリジンを含む特定の縮合イミダゾ誘導体、および有効な心血管薬としてのそれらの使用を開示している。

【 0 0 1 2 】

独国特許第 2305339 号および米国特許第 3,985,891 号は、強心薬、抗凝固薬および血圧調節薬として潜在的に有用な特定のイミダゾピリジン誘導体を開示している。 50

【0013】

WO 01/96336 は酵素 15 - リポキシゲナーゼの阻害剤として有用な特定のイミダゾピリジン誘導体を開示している。

【0014】

上記の公報には、キナーゼ I tk の阻害剤として有用性を有する化合物に関するものはない。

【0015】

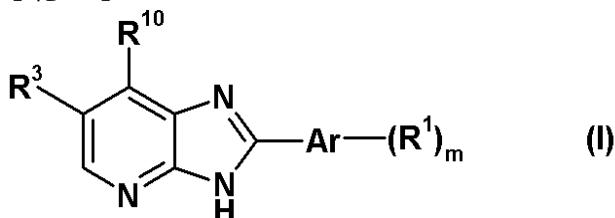
本発明は、I tk 阻害剤として有用な 6 置換 - 3 H - イミダゾ [4,5-b] ピリジン 2 - アリール置換誘導体を開示する。

【0016】

10 発明の開示

本発明は、キナーゼ I tk 活性の阻害が有益な疾患または症状の治療または予防のための薬剤の製造における、式(I)

【化1】



10

20

[式中、

R³ はハロゲン、CN、C₁₋₃ アルキルまたはC₁₋₃ アルコキシを表し；

Ar はフェニル、5員もしくは6員の複素芳香環またはインドール環を表し；該複素芳香環はO、N および S から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を組み込んでおり；

R¹ はH、ハロゲン、CN、C₁₋₆ アルキル、NO₂、SO₂Me、C₁₋₆ アルキニル、CH₂OH、OR²、(CH₂)_nNR⁴R⁵、またはNH₂ により任意に置換されていてもよいフェニルを表し；

m は整数 1 または 2 を表し；また、m が 2 を表すとき、各 R¹ は独立に選択されてよく；

30

n は整数 0 または 1 を表し；

R² はH または C₁₋₄ アルキルを表し；該 C₁₋₄ アルキルは Ar¹、CONH₂、CO₂Et、OH、NR⁶R⁷、ハロゲンおよびエポキシから選択される基により任意にさらに置換されていてもよく；また、NR⁶R⁷ またはハロゲンにより置換されている場合、該アルキルはOH により任意にさらに置換されていてもよく；

R⁴ はH、C₁₋₄ アルキルまたはCH₂Ar² を表し；

R⁵ はH、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルカノイル、SO₂-Ar⁵ またはCH₂Ar² を表し；該アルキル基は、O、S および NR⁸ から選択される 1 個の付加的なヘテロ原子を任意に組み込んでいてもよい 5 ~ 7 員の飽和アザ環式環により任意にさらに置換されていてもよく；

40

あるいは、-NR⁴R⁵ 基は一緒に、O、S および NR⁸ から選択される 1 個の付加的なヘテロ原子を任意に組み込んでいてもよい 5 ~ 7 員の飽和アザ環式環を表し；

R⁶ はH、C₁₋₄ アルキルまたはCH₂CH₂OCH₃ を表し；

R⁷ はH、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₆ シクロアルキル、Ar³；O、N および S から独立に選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を組み込んでおり、Me、Et または CO₂Et により任意に置換されていてもよい 5 員または 6 員の飽和または一部不飽和複素環式環を表し；該 C₁₋₆ アルキルは OH、CN、CONMe₂、CONHMe、C₁₋₄ アルコキシ、ハロゲン、NMe₂、Ar⁴、ならびに O、N および S から独立に選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を組み込んでおり、任意にカルボニル基もまた組み込んでいてもよい 5 員または 6 員の飽和複素環式環から独立に選択される 1 以上の基により任意に置

50

換されていてもよく；該 $C_{3\sim6}$ シクロアルキルは $O\ H$ または $C\ N$ により任意に置換されていてもよく；

または、 $-N\ R^6\ R^7$ 基は一緒に、 O および $N\ R^9$ から選択される1個のヘテロ原子を任意に組み込んでおり、 $O\ H$ 、 $N\ Me_2$ 、 $C\ O\ N\ H_2$ 、 $C\ H_2\ O\ H$ 、 $C\ H_2\ C\ H_2\ O\ H$ 、フェニル、ピリジル、ピペリジニルまたはメトキシフェニルから独立に選択される1以上の置換基により任意に置換されていてもよい5~7員の飽和アザ環式環を表し；

R^8 は H 、 $C_{1\sim6}$ アルキルまたは $C\ H_2\ Ph$ を表し；

R^9 は $C\ H_2\ C\ H_2\ O\ H$ 、 $C\ O\ C\ H_3$ 、 Me 、 $C\ O_2\ Et$ 、 $C\ H_2\ C\ H_2\ O\ Me$ 、または $C\ l$ 、 $C\ N$ 、 $O\ Me$ および $C\ F_3$ から独立に選択される1以上の置換基により任意にさらに置換されていてもよい6員の芳香環またはアザ芳香環を表し；

10

R^{10} は H 、ハロゲン、 $C\ N$ 、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $N\ R^{1\sim4}\ R^1$

⁵ または $-X\ -Y\ -Z$ を表し；

$R^{1\sim4}$ および $R^{1\sim5}$ は独立に H または $C_{1\sim4}$ アルキルを表し；該アルキルは $O\ H$ により任意にさらに置換されていてもよく；

X は O 、 S 、結合または $N\ R^{1\sim6}$ を表し、ここで、 $R^{1\sim6}$ は H または $C_{1\sim4}$ アルキルを表し；該アルキルは $O\ H$ によりさらに任意に置換されていてもよく；

Y は $C_{1\sim4}$ アルキルまたは結合を表し；

Z は

i) フェニル、ナフチル、または O 、 N および S から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員もしくは6員の複素芳香環構造；または

20

ii) O 、 N および S から独立に選択される1または2個のヘテロ原子を含む5員または6員の飽和複素環式環(該環は任意にベンゾ縮合していてもよい)；または

iii) $C_{3\sim6}$ シクロアルキルを表し；

該 Z 環は、ハロゲン、 $O\ H$ 、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ヒドロキシメチル、メチルスルホニルおよび $N\ R^{1\sim7}\ R^{1\sim8}$ から独立に選択される1以上の置換基により任意に置換されていてもよく；

$R^{1\sim7}$ および $R^{1\sim8}$ は独立に H 、 $C_{1\sim4}$ アルキル、ホルミルまたは $C_2\sim$ アルカノイルを表すか；または、 $N\ R^{1\sim7}\ R^{1\sim8}$ 基は一緒に、 O 、 N および S から選択されるさらに1個のヘテロ原子を任意に含んでもよい飽和5~7員のアザ環式環を表し；

30

$A\ r^1$ はハロゲンにより任意にさらに置換されていてもよいフェニル、チアゾリルまたはチアジアゾリルを表し；

$A\ r^2$ はフェニル、5員もしくは6員の複素芳香環またはベンゾイミダゾール環を表し；該複素芳香環は O 、 N および S から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を組み込んでおり；該フェニルまたは複素芳香環もしくはベンゾイミダゾール環は、ハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C\ N$ 、 $C\ H_2\ O\ H$ 、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C\ O_2\ Me$ 、 $C\ H_2\ O\ Ac$ およびピリジル環から独立に選択される1または2個の基により任意にさらに置換されていてもよく；

$A\ r^3$ はチアゾリル、トリアゾリルまたはテトラゾリルを表し；

$A\ r^4$ はフェニル、5員もしくは6員の複素芳香環またはインドール環を表し；該複素芳香環は O 、 N および S から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を組み込んでおり；該フェニル、複素芳香族またはインドール環はハロゲンおよび $O\ Me$ から独立に選択される1または2個の基により任意にさらに置換されていてもよく；

40

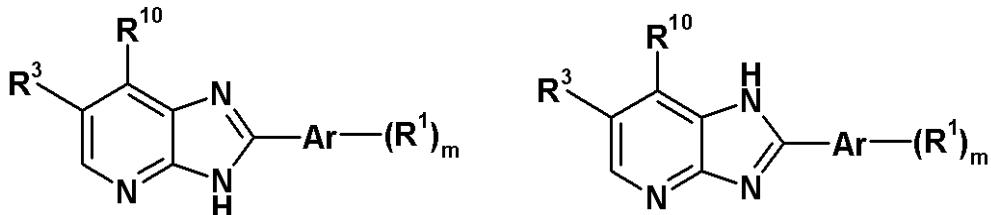
$A\ r^5$ はフェニル、5員もしくは6員の複素芳香環またはキノリン環を表し；該複素芳香環は O 、 N および S から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を組み込んでおり；該フェニルまたは複素芳香環またはキノリン環はハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C\ N$ 、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、および $O\ C\ H_2\ C\ H_2\ C\ N$ により任意にさらに置換されていてもよい]
の化合物またはその医薬上許容される塩の使用を提供する。

式(I)の化合物は鏡像異性体の形態で存在し得る。全ての鏡像異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ化合物およびその混合物が本発明の範囲内に含まれる。

【0018】

当業者には、一般式(I)の化合物が以下に示すような互変体で存在し得ることが容易に分かるであろう。

【化2】



10

【0019】

このような互変体およびその混合物も全て、本発明の範囲内に含まれる。

【0020】

一実施形態では、式(I)のR³はハロゲンを表す。別の実施形態では、式(I)のR³はプロモを表す。別の実施形態では、式(I)のR³はクロロを表す。

【0021】

別の実施形態では、式(I)のArはフェニルを表す。

20

【0022】

別の実施形態では、mは1であり、かつ、式(I)のR¹はOR²または(CH₂)ₙNR⁴R⁵を表す。

【0023】

別の実施形態では、式(I)のR²はCH₂CH(OH)CH₂NR⁶R⁷を表す。

【0024】

別の実施形態では、式(I)のR²はCH₂CH₂NR⁶R⁷を表す。

【0025】

別の実施形態では、mは1であり、かつ、式(I)のR¹はNR⁴CH₂Ar²を表す。

30

【0026】

一実施形態では、R¹⁰はHを表す。

【0027】

別の実施形態では、R¹⁰はハロゲン、CN、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、NR¹⁴R¹⁵または-X-Y-Z基を表す。

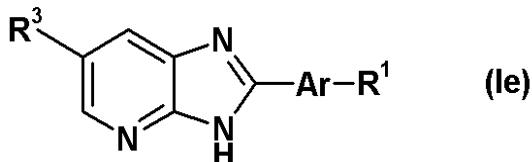
【0028】

一態様では、本発明は、キナーゼI活性の阻害が有益な疾患または症状の治療または予防のための薬剤の製造における、式(I)[式中、R³はハロゲンを表し；Arはフェニルを表し；mは1であり；R¹はOR²または(CH₂)ₙNR⁴R⁵を表し；R²はC₂₋₄アルキルを表し；該C₂₋₄アルキルはNR⁶R⁷により、またはOHおよびNR⁶R⁷の双方ににり任意にさらに置換されていてもよく；かつ、NR⁴R⁵はNR⁴CH₂Ar²を表す]の化合物またはその医薬上許容される塩の使用を提供する。

【0029】

一態様では、本発明は、キナーゼI活性の阻害が有益な疾患または症状の治療または予防のための薬剤の製造における、式(Ie)

【化3】



40

50

[式中、

R^3 はハロゲン、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} アルコキシを表し；

Ar はフェニル、5員または6員の複素芳香環またはインドール環を表し；該複素芳香環はO、NおよびSから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を組み込んであり；該フェニル、複素芳香環またはインドール環はクロロまたはOMeにより任意にさらに置換されていてもよく；

R^1 はH、ハロゲン、CN、 C_{1-6} アルキル、 NO_2 、 SO_2Me 、 C_{1-6} アルキニル、 CH_2OH 、フェニル、 OR^2 または $(CH_2)_nNR^4R^5$ を表し；

n は整数0または1を表し；

R^2 はHまたは C_{1-4} アルキルを表し；該 C_{1-4} アルキルは Ar^1 、 $CONH_2$ 、 CO_2Et 、 OH 、 NR^6R^7 、ハロゲンおよびエポキシから選択される基により任意にさらに置換されていてもよく；かつ、 NR^6R^7 またはハロゲンにより置換されているとき、該アルキルはOHにより任意にさらに置換されていてもよく；

R^4 はHまたは C_{1-4} アルキルを表し；

R^5 はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルカノイルまたは CH_2Ar^2 を表し；

あるいは、 $-NR^4R^5$ 基は一緒に、O、Sおよび NR^8 から選択される1つの付加的なヘテロ原子を任意に組み込んでいてもよい5～7員の飽和アザ環式環を表し；

R^6 はH、 C_{1-4} アルキルまたは $CH_2CH_2OCH_3$ を表し；

R^7 はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 Ar^3 ；O、NおよびSから独立に選択される1または2個のヘテロ原子を組み込んでおり、Me、Etまたは CO_2Et により任意に置換されていてもよい5員または6員の飽和または一部不飽和複素環式環を表し；該 C_{1-6} アルキルはOH、CN、 $CONMe_2$ 、 $CONHMe$ 、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、 NMe_2 、 Ar^4 、ならびにO、NおよびSから独立に選択される1または2個のヘテロ原子を組み込んでおり、任意にカルボニル基もまた組み込んでいてもよい5員または6員の飽和複素環式環から独立に選択される1以上の基により任意に置換されていてもよく；該 C_{3-6} シクロアルキルはOHまたはCNにより任意に置換されていてもよく；

あるいは、 $-NR^6R^7$ 基は一緒に、Oおよび NR^9 から選択される1つの付加的なヘテロ原子を任意に組み込んでいてもよく、OH、 NMe_2 、 $CONH_2$ 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、フェニル、ピリジル、ピペリジニルまたはメトキシフェニルから独立に選択される1以上の置換基により任意に置換されていてもよい5～7員の飽和アザ環式環を表し；

R^8 はH、 C_{1-6} アルキルまたは CH_2Ph を表し；

R^9 は CH_2CH_2OH 、 $COCH_3$ 、Me、 CO_2Et 、 CH_2CH_2OMe 、またはC1、CN、OMeおよび CF_3 から独立に選択される1以上の置換基により任意にさらに置換されていてもよい6員の芳香環またはアザ芳香環を表し；

Ar^1 はハロゲンにより任意にさらに置換されていてもよいフェニル、チアゾリルまたはチアジアゾリルを表し；

Ar^2 はフェニル、5員または6員の複素芳香環またはベンゾイミダゾール環を表し；該複素芳香環はO、NおよびSから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を組み込んでおり；該フェニルまたは複素芳香環またはベンゾイミダゾール環は、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、CN、 CH_2OH 、 C_{1-4} アルコキシ、 CO_2Me 、 CH_2OAc およびピリジルから独立に選択される1または2個の基により任意にさらに置換されていてもよく；

Ar^3 はチアゾリル、トリアゾリルまたはテトラゾリルを表し；

Ar^4 はフェニル、5員または6員の複素芳香環またはインドール環を表し；該複素芳香環はO、NおよびSから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を組み込んでおり；該フェニル、複素芳香環またはインドール環はハロゲンおよびOMeから独立に選択される1または2個の基により任意にさらに置換されていてもよい】

の化合物またはその医薬上許容される塩の使用を提供する。

10

20

30

40

50

【0030】

特に断りのない限り、本明細書で言及される「C₁~6アルキル」とは、1~6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基を示す。このような基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、ペンチルおよびヘキシルが挙げられる。C₁~4アルキル、C₁~3アルキルおよびC₂~4アルキルも同様に解釈される。

【0031】

特に断りのない限り、本明細書で言及される「C₁~6アルキニル」とは、1~6個の炭素原子を有し、かつ、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む直鎖または分枝鎖アルキル基を示す。このような基の例としては、エチニル、プロピニルおよびブチニルが挙げられる。

10

【0032】

特に断りのない限り、本明細書で言及される「C₃~6シクロアルキル」とは、3~6個の炭素原子を有する飽和炭素環式環を示す。このような基の例としては、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

【0033】

特に断りのない限り、本明細書で言及される「C₂~6アルカノイル」とは、その分子の残りの部分とカルボニルにより結合されている1~5個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基を示す。このような基の例としては、アセチル、プロピオニルおよびブチリルが挙げられる。

20

【0034】

特に断りのない限り、本明細書で言及される「C₁~4アルコキシ」とは、1~4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基と結合されている酸素置換基を示す。このような基の例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシおよびs-ブトキシが挙げられる。本明細書で言及される「C₁~3アルコキシ」も同様に解釈される。

【0035】

特に断りのない限り、本明細書で言及される「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を示す。

30

【0036】

O、NおよびSから独立に選択される1~3個のヘテロ原子を組み込んでいる5員または6員の複素芳香環の例としては、ピリジル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、チアゾリルおよびイソオキサゾリルが挙げられる。

【0037】

O、SおよびNから選択される1つの付加的なヘテロ原子を任意に組み込んでいてよい5~7員の飽和アザ環式環の例としては、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンおよびチオモルホリンが挙げられる。

【0038】

O、SおよびNから独立に選択される1または2個のヘテロ原子を組み込んでいる5員または6員の飽和または一部不飽和複素環式環の例としては、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピロリジン、ピロリン、ピペリジン、ピペラジンおよびモルホリンが挙げられる。

40

【0039】

O、SおよびNから独立に選択される1または2個のヘテロ原子を組み込んでおり、任意にカルボニル基もまた組み込んでいてよい5員または6員の飽和複素環式環の例としては、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピラノン、ピロリジン、ピロリジノン、ピペリジン、ピペリジノン、ピペラジンおよびモルホリンが挙げられる。

【0040】

6員の芳香環またはアザ芳香環の例としては、フェニル、ピリジル、ピラジニルおよび

50

ピリミジニルが挙げられる。

【0041】

本発明の実施例の節で具体的に挙げられている式(I)の各化合物の、それ自身の、または対応する遊離塩基としての、またはその医薬上許容される塩としての使用は本明細書に具体的に含まれるものである。

【0042】

本発明のさらなる特定の態様は、アレルギー疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性および過増殖性疾患、ならびに移植臓器または組織の拒絶および後天性免疫不全症候群(AIDS)をはじめとする免疫媒介疾患の治療または予防のための薬剤の製造における式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩の使用を提供する。

10

【0043】

また、本発明によれば、キナーゼI tk活性の阻害が有益な疾患または症状を治療する、またはそのリスクを軽減する方法も提供され、該方法は、該疾患または症状に罹患している、またはそのリスクがある患者に治療上有効な量の式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む。

【0044】

より詳しくは、アレルギー疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性および過増殖性疾患、ならびに移植臓器または組織の拒絶および後天性免疫不全症候群(AIDS)をはじめとする免疫媒介疾患を治療する、またはそのリスクを軽減する方法も提供され、該方法は、該疾患または症状に罹患している、またはそのリスクがある患者に治療上有効な量の式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む。

20

【0045】

これらの症状の例は次の通りである。

(1)(呼吸器)

不可逆性COPDなどの慢性閉塞性肺疾患(COPD)；気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息および塵埃性喘息などの喘息、特に慢性または不可逆性喘息(例えば、遅発型喘息および気道過剰反応)；気管支炎；急性、アレルギー性、萎縮性鼻炎および慢性鼻炎(乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎および薬物性鼻炎を含む)；膜性鼻炎(クループ性鼻炎、纖維素性鼻炎および偽膜性鼻炎および腺病性鼻炎を含む)；季節性鼻炎(神経性鼻炎(枯草熱)および血管運動神経性鼻炎を含む)；類肉腫症、農夫肺および関連疾患、纖維性肺および特発性間質性肺炎；副鼻腔炎、慢性鼻副鼻腔炎、鼻洞ポリープ症；肺纖維症；

30

(2)(骨および関節)

慢性関節リウマチ、血清反応陰性脊椎関節症(強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、およびライター病を含む)、ベーチェット病、シェーグレン症候誘導体群、および全身性硬化症；

(3)(皮膚)

乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎およびその他の湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性天疱瘡、表皮水疱症、尋麻疹、皮膚脈管炎(angiodermas)、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、ブドウ膜炎、円形脱毛症および春季結膜炎；

40

(4)(胃腸管)

セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、腸から離れた部位に発現する食物関連アレルギー(例えば、片頭痛、鼻炎および湿疹)

(5)(その他の組織および全身性疾患)

多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、後天性免疫不全症候群(AIDS)、紅斑性狼瘡、全身性紅斑、狼瘡、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、I型糖尿病、ネフローゼ症候群、好酸球増加性筋膜炎、高IgE症候群、らい腫らい、セザリー症候群および特発性血小板減少性紫斑病；結核

(6)(異種移植片拒絶)

腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚および角膜移植後の急性および慢性症；ならびに慢性移植片対宿主病

50

【0046】

発明者らは、Th2誘発および/または肥満細胞誘発および/または好塩基球誘発症状または疾患に特に着目している。

【0047】

よって、本発明のより詳しい態様は、Th2誘発および/または肥満細胞誘発および/または好塩基球誘発疾患または症状の治療または予防のための薬剤の製造における式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩の使用；ならびに該疾患または症状に罹患している者、またはそのリスクがある者に治療上有効な量の式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む、Th2誘発および/または肥満細胞誘発および/または好塩基球誘発疾患または症状を治療する、またはそのリスクを軽減する方法を提供する。

10

【0048】

本発明の好ましい一態様において、発明者らは、不可逆性閉塞性気道疾患、特に喘息の治療または予防のための方法であって、該疾患に罹患している、または罹患しやすいヒトに、治療上有効な量の式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む方法を提供する。発明者らはまた、不可逆性閉塞性気道疾患、特に喘息の治療または予防のための薬剤の製造における式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩の使用を提供する。

【0049】

本発明の別の好ましい態様において、本発明者らは、鼻炎、特にアレルギー性鼻炎に罹患している、または罹患しやすいヒトに、治療上有効な量の式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む鼻炎の治療または予防方法を提供する。発明者らはまた、鼻炎、特にアレルギー性鼻炎の治療または予防のための薬剤の製造における式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩の使用を提供する。

20

【0050】

予防は、対象となる疾患または症状の既往歴を持っているか、そうでなければ高いリスクがあると考えられる者の処置に特に関連するものと考えられる。特定の疾患または症状を発症するリスクのある者には一般に、その疾患または症状の家族歴を有する者、あるいは遺伝的試験またはスクリーニングによってその疾患または症状を特に発症しやすいことが確認されている者が含まれる。

30

【0051】

上述の治療適応症に関しては、化合物の投与量は用いる化合物、治療する疾患、投与様式、患者の年齢、体重および性別によって異なる。このような因子は担当医により決定され得る。しかし、一般に、一日用量0.1mg/kg~100mg/kg(有効成分として計量)で化合物をヒトに投与する場合に満足のいく結果が得られる。

【0052】

式(I)の化合物はそれ自体で用いてもよいし、あるいは、本発明の化合物を医薬上許容される希釈剤、アジュバントまたは担体と組み合わせて含む適当な医薬製剤の形態で用いてもよい。有害な反応、例えばアレルギー反応を起こし得る材料を含まない組成物が特に好ましい。好適な医薬製剤の選択および調製の常法は、“Pharmaceuticals - The Science of Dosage Designs”, M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988に記載されている。

40

【0053】

別の態様では、本発明は、キナーゼI/II活性の阻害が有益な疾患または症状の治療または予防に用いる、治療上有効な量の式(I)の化合物、またはその医薬上許容される塩を、医薬上許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合して含む医薬製剤を提供する。

【0054】

より詳しい態様では、本発明は、アレルギー疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性および過増殖性疾患、ならびに移植臓器または組織の拒絶および後天性免疫不全症候群(

50

AIDS)をはじめとする免疫媒介疾患の治療または予防に用いる、治療上有効な量の式(I)の化合物、またはその医薬上許容される塩を、医薬上許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合して含む医薬製剤を提供する。

【0055】

本発明によれば、好ましくは95重量%未満、より好ましくは50重量%未満の式(I)の化合物を、医薬上許容される希釈剤または担体と混合して含む医薬製剤が提供される。

【0056】

本発明者らはまた、成分を混合することを含む、このような製剤の製造方法も提供する。

【0057】

これらの化合物は、例えば溶液、懸濁液、HFAエアゾールまたは乾燥粉末製剤の形態、例えばTurbuhaler(登録商標)として知られている吸入装置中の製剤の形態で肺および/または気道に局所投与してもよいし、あるいは例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、シロップ剤、散剤または顆粒剤の形態での経口投与により、または例えば滅菌非経口溶液または懸濁液の形態での非経口投与により、または例えば坐剤の形態での直腸投与により全身してもよい。

【0058】

本発明の化合物の乾燥粉末製剤および加圧HFAエアゾールは経口または鼻腔吸入により投与してもよい。吸入に関しては、本化合物は微粉碎するのが望ましい。この微粉碎化合物は10μm未満の粒径(mass median diameter)を有するのが好ましく、C₈-C₂₀脂肪酸またはその塩(例えば、オレイン酸)、胆汁酸塩、リン脂質、アルキルサッカライド、過フッ化またはポリエトキシリ化界面活性剤などの分散剤、またはその他の医薬上許容される分散剤を助けとして噴射混合物中に懸濁させればよい。

【0059】

本発明の化合物はまた、乾燥粉末吸入器の手段で投与してもよい。この吸入器は単回または複数用量吸入器であってよく、呼気作動型の乾燥粉末吸入器であってもよい。

【0060】

一つの可能性としては、微粉碎化合物を、例えば、单糖類、二糖類もしくは多糖類、糖アルコール、または他のポリオールなどの担体物質と混合するものがある。好適な担体は、糖類、例えば、ラクトース、グルコース、ラフィノース、メレジトース、ラクチトール、マルチトール、トレハロース、スクロース、マンニトール；およびデンプンである。あるいは、微分酸化合物を別の物質でコーティングしてもよい。また、粉末混合物を、各々所望の用量の有効化合物を含有する硬ゼラチンカプセル中に分配してもよい。

【0061】

もう一つの可能性としては、微粉末を、吸入手順中に崩壊する球体へ加工するものがある。この球体化粉末は、例えばTurbuhaler(登録商標)として知られている複数用量吸入器の薬物リザーバーに充填してもよく、投与装置が所定量を計量し、これが患者に吸入される。この系を用いれば、有効化合物が担体物質を伴って、または伴わずに患者へ送達される。

【0062】

経口投与に関しては、有効化合物を、アジュバントまたは担体、例えば、ラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール；デンプン、例えばポテトスター、コーンスターまたはアミロペクチン；セルロース誘導体；結合剤、例えばゼラチンまたはポリビニルピロリドン；および/または滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ワックス、パラフィンなどと混合した後、打錠すればよい。被覆錠が必要な場合には、上記のように調製した錠剤核を、濃縮糖溶液(例えばアラビアガム、ゼラチン、タルク、二酸化チタンなどを含んでもよい)でコーティングすればよい。あるいは、容易に揮発する有機溶媒に溶かした好適なポリマーで錠剤を被覆してもよい。

【0063】

10

20

30

40

50

軟ゼラチンカプセルの製造に関しては、化合物を、例えば植物油またはポリエチレングリコールと混合すればよい。硬ゼラチンカプセルは錠剤に関して上記した賦形剤のいずれかを用い、化合物の顆粒を含めればよい。また、薬物の液体または半固体製剤を硬ゼラチンカプセルに充填してもよい。

【0064】

経口適用用の液体製剤はシロップ剤または懸濁剤、例えば化合物を含有し、その残部が糖、ならびにエタノール、水、グリセロールおよびプロピレングリコールの混合物である溶液の形態であってよい。所望により、このような液体製剤は着色剤、香味剤、サッカリントリオキシメチルセルロース、または増粘剤としてのカルボキシメチルセルロース、または当業者に公知の他の賦形剤を含んでよい。

10

【0065】

本発明の化合物はまた、上記症状の治療に用いられる他の化合物とともに投与してもよい。

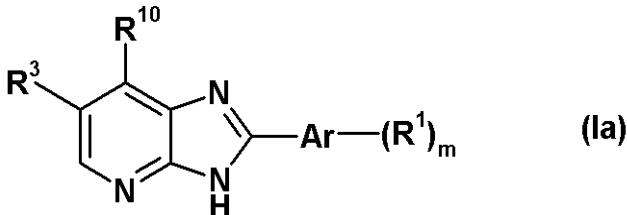
【0066】

特定の式(I)の化合物は新規なものである。

【0067】

よって、本発明のさらなる態様は、式(Ia)

【化4】



20

[式中、

R^3 がハロゲン、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} アルコキシを表し；
 R^{10} がHを表し；

Ar がフェニル、5員もしくは6員の複素芳香環またはインドール環を表し；該複素芳香環はO、NおよびSから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を組み込んでおり；

30

m は整数1または2を表し；

m が1を表すとき、 R^1 は $(CH_2)_nNR^4R^5$ を表し、かつ、 n は整数0または1を表し；

m が2を表すとき、1つの R^1 はクロロまたはOMEを表し、他の R^1 は $(CH_2)_nNR^4R^5$ を表し、かつ、 n は整数0または1を表し；

；

R^4 はHまたは C_{1-4} アルキルを表し；

R^5 は CH_2Ar^2 を表し；

Ar^2 はフェニル、5員もしくは6員の複素芳香環またはベンゾイミダゾール環を表し；該複素芳香環はO、NおよびSから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を組み込んでおり；該フェニル、複素芳香族またはベンゾイミダゾール環はハロゲン、 C_{1-4} アルキル、CN、 CH_2OH 、 C_{1-4} アルコキシ、 CO_2Me 、 CH_2OAc およびピリジルから独立に選択される1または2個の基により任意にさらに置換されていてよい]の化合物またはその医薬上許容される塩を提供する。

40

【0068】

一実施形態では、式(Ia)の R^1 は $(CH_2)_nNR^4R^5$ を表し、 n は整数0を表す。

【0069】

一実施形態では、式(Ia)の R^3 はハロゲンを表す。別の実施形態では、式(Ia)の R^3 はプロモを表す。

【0070】

50

別の実施形態では、式(I a)のArはフェニルを表す。

【0071】

式(I a)の特に新規な化合物としては、

N - ({[4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル]アミノ}メチル)ベンゾニトリル

N - ベンジル - N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル]アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (1H - イミダゾール - 2 - イルメチル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (1H - イミダゾール - 5 - イルメチル)アミン

N - ({[4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル]アミノ}メチル)ベンゾニトリル

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (4 - メトキシベンジル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (2 - メトキシベンジル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (3 - メトキシベンジル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (2 - クロロベンジル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (4 - クロロベンジル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (3 - クロロベンジル)アミン

[5 - ({[4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル]アミノ}メチル) - 2 - フリル]メタノール

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (チエン - 2 - イルメチル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (2 - フリルメチル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (チエン - 3 - イルメチル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - [(4 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)メチル]アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (3 - フリルメチル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (1,3 - チアゾール - 2 - イルメチル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - [(4 - プロモチエン - 2 - イル)メチル]アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル)アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - [(2 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)メチル]アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - [(3,5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル)メチル]アミン

[5 - ({[4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル]

アミノ}メチル) - 2 - フリル]メチルアセテート

N - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -

N - [(5 - ピリジン - 2 - イルチエン - 2 - イル)メチル]アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -

N - [(1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル)メチル]アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -

N - [(2 - エチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル]アミン

N - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -

N - [(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル]アミン

4 - ({[4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - 10

アミノ}メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル

N - ベンジル - 5 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - アミン

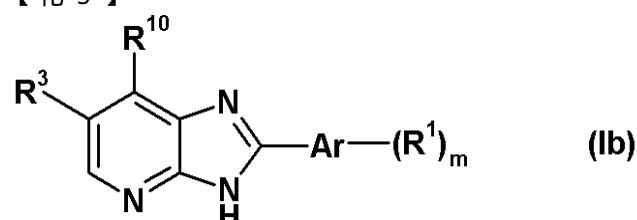
5 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル) - N - (3 - メトキシベンジル)ピリジン - 2 - アミン

およびその医薬上許容される塩が挙げられる。

【0072】

本発明の別の態様は、式(Ib)

【化5】



[式中、

R³ はハロゲン、C_{1 - 3} アルキルまたはC_{1 - 3} アルコキシを表し；

R¹⁰ はHを表し；

Ar はフェニル、5員もしくは6員の複素芳香環またはインドール環を表し；該複素芳香環はO、NおよびSから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を組み込んでおり；

m は整数1または2を表し；

m が1を表すとき、R¹ はOR² を表し；

m が2を表すとき、一つのR¹ はクロロまたはOMeを表し、他のR¹ はOR² を表し；

R² はNR⁶R⁷ により、またOHにより置換されたC_{3 - 4} アルキルを表し；

R⁶ はH、C_{1 - 4} アルキルまたはCH₂CH₂OCH₃ を表し；

R⁷ はH、C_{1 - 6} アルキル、C_{3 - 6} シクロアルキル、Ar³；O、NおよびSから独立に選択される1または2個のヘテロ原子を組み込んでおり、Me、EtまたはCO₂、Etにより任意に置換されていてもよい5員または6員の飽和または一部不飽和複素環式環を表し；該C_{1 - 6} アルキルはOH、CN、CONMe₂、CONHMe、C_{1 - 4} アルコキシ、ハロゲン、NMe₂、Ar⁴、ならびにO、NおよびSから独立に選択される1または2個のヘテロ原子を組み込んでおり、任意にカルボニル基もまた組み込んでいてもよい5員または6員の飽和複素環式環から独立に選択される1以上の基により任意に置換されていてもよく；該C_{3 - 6} シクロアルキルはOHまたはCNにより任意に置換されていてもよく；

あるいは、-NR⁶R⁷ 基は一緒に、OおよびNR⁹ から選択される1個の付加的なヘテロ原子を任意に組み込んでいてもよく、OH、NMe₂、CONH₂、CH₂OH、CH₂CH₂OH、フェニル、ピリジル、ピペリジニルおよびメトキシフェニルから独立に選択される1以上の置換基により任意に置換されていてもよい5～7員の飽和アザ環式環

10

20

30

40

50

を表し；

R^9 は CH_2CH_2OH 、 $COCH_3$ 、 Me 、 CO_2Et 、 CH_2CH_2OMe 、または $C1$ 、 CN 、 OMe および CF_3 から独立に選択される 1 以上の置換基により任意にさらに置換されていてもよい 6 員の芳香環もしくはアザ芳香環を表し；

Ar^3 はチアゾリル、トリアゾリルまたはテトラゾリルを表し；

Ar^4 はフェニル、5 員もしくは 6 員の複素芳香環またはインドール環を表し；該複素芳香環は O 、 N および S から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を組み込んでおり；該フェニル、複素芳香族またはインドール環はハロゲンおよび OMe から独立に選択される 1 または 2 個の基により任意にさらに置換されていてもよい]

の化合物、またはその医薬上許容される塩を提供する。

10

【0073】

一実施形態では、式(Ib)の R^1 は $OCH_2CHOHCH_2NR^6R^7$ を表す。

【0074】

一実施形態では、式(Ib)の R^3 はハロゲンを表す。別の実施形態では、式(Ib)の R^3 はプロモを表す。

【0075】

別の実施形態では、式(Ib)の Ar はフェニルを表す。

【0076】

式(Ib)の特に新規な化合物としては、

1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] 20
 - 3 - ピロリジン - 1 - イルプロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - モルホリン - 4 - イルプロパン - 2 - オール
 1 - {3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}ピロリジン - 3 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - ピペリジン - 1 - イルプロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - (ジエチルアミノ)プロパン - 2 - オール
 1 - {3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}ピペリジン - 4 - オール 30
 1 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル]プロパン - 2 - オール
 4 - [{2 - ヒドロキシ - 3 - [4 - (6 - メチル - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]プロピル}アミノ]メチル]フェノール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [(2 - ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 3 - [{3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}(メチル)アミノ]プロパンニトリル 40
 4 - {3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}ピペラジン - 1 - オール
 N^2 - {3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル} - N^1, N^1, N^2 - トリメチルグリシンアミド
 1 - [ベンジル(メチル)アミノ] - 3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [メチル(2 - フェニルエチル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] 50

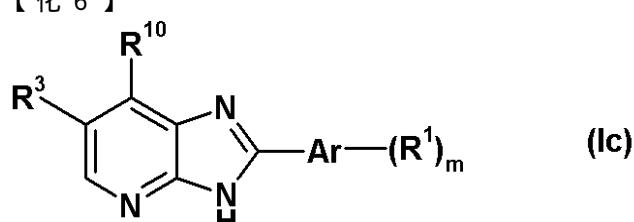
- 3 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル)プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - (4 - ピリジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル)プロパン - 2 - オール
 1 - [2 - ({3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)
 フェノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}アミノ)エチル]イミダゾリジン - 2 - オン
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [(3 - メトキシベンジル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [(2 - クロロベンジル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] 10
 - 3 - [(4 - クロロベンジル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [(3 - クロロベンジル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 4 - ({3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ
 キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}アミノ)ピペリジン - 1 - カルボン酸エチル
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [4 - (2 - メトキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - (シクロプロピルアミノ)プロパン - 2 - オール
 3 - ({3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ 20
 キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}アミノ)プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [(2 - メトキシエチル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 2 - ({3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ
 キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}アミノ)プロパン - 1 - オール
 1 - (ベンジルアミノ) - 3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン
 - 2 - イル)フェノキシ]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [(ピリジン - 3 - イルメチル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] 30
 - 3 - [(ピリジン - 4 - イルメチル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [(1 - エチルピペリジン - 3 - イル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [(2 - モルホリン - 4 - イルエチル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 1 - [3 - ({3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)
 フェノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}アミノ)プロピル]ピロリジン - 2 - オン
 1 - {3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ
 キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}ピペリジン - 3 - オール
 1 - {3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ 40
 キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}プロリンアミド
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - イル]プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - [2 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - イル]プロパン - 2 - オール
 1 - {3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ
 キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}ピペリジン - 4 - カルボキサミド
 1 - {3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ
 キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}ピペリジン - 3 - カルボキサミド
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] 50

- 3 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]プロパン - 2 - オール
 2 - (4 - { 3 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フ
 ェノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}ピペラジン - 1 - イル)ベンゾニトリル
 6 - (4 - { 3 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フ
 ェノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}ピペラジン - 1 - イル)ニコチノニトリル
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - (4 - ピラジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル)プロパン - 2 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] 10
 - 3 - [(2 - メトキシベンジル)アミノ]プロパン - 2 - オール
 4 - [{ 3 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ
 キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}(メチル)アミノ]シクロヘキサンカルボニトリル
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]
 - 3 - (2 - ピリジン - 3 - イルピペリジン - 1 - イル)プロパン - 2 - オール
 1 - { 3 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ
 キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル} - 4 - フェニルピペリジン - 4 - オール
 2 - ({ 3 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノ
 キシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}アミノ) - 3 - メチルブタン - 1 - オール
 1 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] 20
 - 3 - [4 - (3 - メトキシフェニル)ピペラジン - 1 - イル]プロパン - 2 - オール
 およびその医薬上許容される塩が挙げられる。

【 0 0 7 7 】

本発明の別の態様は、式(Ic)

【化6】



30

[式中、

R³ はハロゲン、C₁ - 3 アルキルまたはC₁ - 3 アルコキシを表し；

R¹⁰ はHを表し；

Ar はフェニル、5員もしくは6員の複素芳香環またはインドール環を表し；該複素芳香環はO、NおよびSから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を組み込んでおり；

m は整数1または2を表し；

m が1を表すとき、R¹ はO R² を表し；

m が2を表すとき、一つのR¹ はクロロ、NO₂ またはOMeを表し、他のR¹ はOR² を表し；

R² はNR⁶ R⁷ により置換されたC₂ - 4 アルキルを表し；

R⁶ はH、C₁ - 4 アルキルまたはCH₂CH₂OCH₃ を表し；

R⁷ はH、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、Ar³；O、NおよびSから独立に選択される1または2個のヘテロ原子を組み込んでおり、Me、EtまたはCO₂Etにより任意に置換されていてもよい5員または6員の飽和または一部不飽和複素環式環を表し；該C₁ - 6 アルキルはOH、CN、CONMe₂、CONHMe、C₁ - 4 アルコキシ、ハロゲン、NMe₂、Ar⁴、ならびにO、NおよびSから独立に選択される1または2個のヘテロ原子を組み込んでおり、任意にカルボニル基もまた組み込んでいてもよい5員または6員の飽和複素環式環から独立に選択される1以上の基により任意に置

40

50

換されていてもよく；該 C_{3-6} シクロアルキルは $O\ H$ または $C\ N$ により任意に置換されていてもよく；

あるいは、 $-NR^6R^7$ 基は一緒に、 O および NR^9 から選択される 1 個の付加的なヘテロ原子を任意に組み込んでいてもよく、 $O\ H$ 、 NMe_2 、 $CONH_2$ 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、フェニル、ピリジル、ピペリジニルまたはメトキシフェニルから独立に選択される 1 以上の置換基により任意に置換されていてもよい⁵ または 6 員の飽和アザ環式環を表し；

R^9 は CH_2CH_2OH 、 $COCH_3$ 、 Me 、 CO_2Et 、 CH_2CH_2OMe 、または $C1$ 、 CN 、 OMe および CF_3 から独立に選択される 1 以上の置換基により任意にさらに置換されていてもよい 6 員の芳香環もしくはアザ芳香環を表し；

Ar^3 はチアゾリル、トリアゾリルまたはテトラゾリルを表し；

Ar^4 はフェニル、5 員もしくは 6 員の複素芳香環またはインドール環を表し；該複素芳香環は O 、 N および S から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を組み込んでおり；該フェニル、複素芳香族またはインドール環はハロゲンおよび OMe から独立に選択される 1 または 2 個の基により任意にさらに置換されていてもよい¹]

の化合物またはその医薬上許容される塩

(ただし、

i) R^6 が H または C_{1-4} アルキルを表すとき、 R^3 は非置換 C_{1-4} アルキルを表さず；かつ

i i) $-NR^6R^7$ 基は非置換モルホリン、チオモルホリン、4 - メチルピペラジンまたは 4 - フェニルピペラジンを表さない]

の化合物を提供する。

【0078】

一実施形態では、式(Ic)の R^3 はハロゲンを表す。別の実施形態では、式(Ic)の R^3 はプロモを表す。

【0079】

別の実施形態では、式(Ic)の Ar はフェニルを表す。

【0080】

式(Ic)の特に新規な化合物としては、

6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - {4 - [3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - イル}エトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン

6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン

6 - プロモ - 2 - [4 - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロポキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン

6 - プロモ - 2 - [4 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン

$N - \{2 - [4 - (6 - \text{プロモ} - 3H - \text{イミダゾ}[4,5-b]\text{ピリジン} - 2 - \text{イル})\text{フェノキシ}]\text{エチル}\} - N - (\text{テトラヒドロフラン} - 2 - \text{イルメチル})\text{アミン}$

6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン

$2 - \{\{2 - [4 - (6 - \text{プロモ} - 3H - \text{イミダゾ}[4,5-b]\text{ピリジン} - 2 - \text{イル})\text{フェノキシ}]\text{エチル}\}(\text{メチル})\text{アミノ}\}\text{エタノール}$

$3 - \{\{2 - [4 - (6 - \text{プロモ} - 3H - \text{イミダゾ}[4,5-b]\text{ピリジン} - 2 - \text{イル})\text{フェノキシ}]\text{エチル}\}(\text{メチル})\text{アミノ}\}\text{プロパンニトリル}$

$1 - \{2 - [4 - (6 - \text{プロモ} - 3H - \text{イミダゾ}[4,5-b]\text{ピリジン} - 2 - \text{イル})\text{フェノキシ}]\text{エチル}\}\text{ピロリジン} - 3 - \text{オール}$

$1 - \{2 - [4 - (6 - \text{プロモ} - 3H - \text{イミダゾ}[4,5-b]\text{ピリジン} - 2 - \text{イル})\text{フェノキシ}]\text{エチル}\} - N, N - \text{ジメチルピロリジン} - 3 - \text{アミン}$

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N , 1 - ジメチルピロリジン - 3 - アミン

N² - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N¹ , N¹ , N² - トリメチルグリシンアミド

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - エチル - N' , N' - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン

N - ベンジル - N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - メチルアミン

2 - { 4 - [2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)エトキシ]フェニル} - 6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン 10

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N , N - ビス(2 - メトキシエチル)アミン

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - メチル - N - (2 - フェニルエチル)アミン

6 - プロモ - 2 - { 4 - [2 - (4 - ピリジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル)エトキシ]フェニル} - 3H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - [3 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)プロピル]アミン

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - (4 - メトキシベンジル)アミン 20

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - (3 - メトキシベンジル)アミン

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - (4 - クロロベンジル)アミン

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - (3 - クロロベンジル)アミン

4 - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}アミノ)ピペリジン - 1 - カルボン酸エチル

6 - プロモ - 2 - { 4 - { 2 - [4 - (2 - メトキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]エトキシ]フェニル} - 3H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン 30

1 - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}アミノ)プロパン - 2 - オール

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - (2 - メトキシエチル)アミン

2 - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}アミノ)プロパン - 1 - オール

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - (2 - フリルメチル)アミン

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル)アミン

N - ベンジル - N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}アミン

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

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

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - (チエン - 2 - イルメチル)アミン

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - (1 - フェニルエチル)アミン 50

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - 1 - エチルピペリジン - 3 - アミン

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)アミン

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - (2 - メトキシベンジル)アミン

1 - [3 - ({ 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}アミノ)プロピル]ピロリジン - 2 - オン

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - [2 - (4 - クロロフェニル)エチル]アミン

4 - [{ 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} (メチル)アミノ]シクロヘキサンカルボニトリル

1 - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}ピペリジン - 3 - オール

6 - プロモ - 2 - { 4 - [2 - (2 - ピリジン - 3 - イルピペリジン - 1 - イル)エトキシ]フェニル} - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - シクロペンチルアミン

1 - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - 4 - フェニルピペリジン - 4 - オール

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - [2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル)エチル]アミン

1 - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}ピペリジン - 3 - カルボキサミド

6 - プロモ - 2 - { 4 - [2 - (4 - ピラジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル)エトキシ]フェニル} - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン

(1 S , 2 S) - 2 - ({ 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}アミノ)シクロヘキサノール

6 - プロモ - 2 - (4 - { 2 - [4 - (3 - メトキシフェニル)ピペラジン - 1 - イル]エトキシ]フェニル} - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン

(1 - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}ピペリジン - 4 - イル)メタノール

4 - ({ 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}アミノ)シクロヘキサノール

(1 - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}ピペリジン - 2 - イル)メタノール

1 ' - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - 1 , 4 ' - ピピペリジン

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミン

1 - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}ピペリジン - 4 - カルボキサミド

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - アミン

2 - (4 - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}ピペラジン - 1 - イル)ベンゾニトリル

6 - (4 - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}ピペラジン - 1 - イル)ニコチノニトリル

1 - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4 , 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}プロリンアミド

10

20

30

40

50

6 - ブロモ - 2 - (4 - {2 - [4 - (2 - メトキシフェニル)ピペリジン - 1 - イル]エトキシ}フェニル) - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン

2 - (4 - {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}ピペラジン - 1 - イル)エタノール

1 - {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}ピペリジン - 4 - オール

6 - ブロモ - 2 - (4 - {2 - [4 - (2 - メトキシフェニル)ピペラジン - 1 - イル]エトキシ}フェニル) - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン

(2 S) - 2 - ({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}アミノ) - 3 - メチルブタン - 1 - オール

N - {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} - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミン

N - {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} - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル)エチル]アミン

(2 S) - 2 - ({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}アミノ) - 2 - フェニルエタノール

N - {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} - 1 H - テトラゾール - 5 - アミン

(1 S, 2 R) - 2 - ({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}アミノ)シクロヘキサノール

6 - クロロ - 2 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン

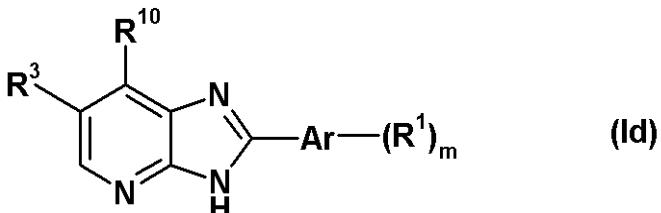
6 - ブロモ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) - 3 - ニトロフェニル] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン

およびその医薬上許容される塩が挙げられる。

【0081】

本発明の別の態様は、式(I d)

【化7】



[式中、

R³ はハロゲン、C N、C_{1 - 3} アルキルまたはC_{1 - 3} アルコキシを表す；

Ar はフェニル、5員または6員の複素芳香環またはインドール環を表し；該複素芳香環はO、N およびS から独立に選択される1 ~ 3 個のヘテロ原子を組み込んでおり；

R¹ はH、ハロゲン、C N、C_{1 - 6} アルキル、N O₂、S O₂ M e、C_{1 - 6} アルキニル、C H₂ O H、O R²、(C H₂)_n N R⁴ R⁵ またはN H₂ により任意に置換されていてもよいフェニルを表し；

m は整数1 または2 を表し；かつ、m が2 を表すとき、各R¹ は独立に選択されてよく；

n は整数0 または1 を表し；

R² はH またはC_{1 - 4} アルキルを表し；該C_{1 - 4} アルキルはAr¹、C O N H₂、C O₂ E t、O H、N R⁶ R⁷、ハロゲンおよびエポキシから選択される基により任意にさらに置換されていてもよく；かつ、N R⁶ R⁷ またはハロゲンにより置換されているとき、該アルキルはO H により任意にさらに置換されていてもよく；

R⁴ はH、C_{1 - 4} アルキルまたはC H₂ A r² を表し；

10

20

30

40

50

R^5 は H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルカノイル、 SO_2-Ar^5 または CH_2Ar^2 を表し；該アルキル基は O、 S および NR^8 から選択される 1 つの付加的なヘテロ原子を任意に組み込んでいてもよい 5 ~ 7 員の飽和アザ環式環により任意にさらに置換されていてもよく；

あるいは、 $-NR^4R^5$ 基は一緒に、 O、 S および NR^8 から選択される 1 つの付加的なヘテロ原子を任意に組み込んでいてもよい 5 ~ 7 員の飽和アザ環式環を表し；

R^6 は H、 C_{1-4} アルキルまたは $CH_2CH_2OCH_3$ を表し；

R^7 は H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 Ar^3 ；O、 N および S から独立に選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を組み込んでおり、 Me、 Et または CO_2Et ；により任意に置換されていてもよい 5 員または 6 員の飽和または一部不飽和複素環式環を表し；該 C_{1-6} アルキルは OH、 CN、 $CONMe_2$ 、 $CONHMe$ 、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、 NMe_2 、 Ar^4 、ならびに O、 N および S から独立に選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を組み込んでおり、任意にカルボニル基もまた組み込んでいてもよい 5 員または 6 員の飽和複素環式環から独立に選択される 1 以上の基により任意に置換されていてもよく；該 C_{3-6} シクロアルキルは OH または CN により任意に置換されていてもよく；

あるいは、 $-NR^6R^7$ 基は一緒に、 O および NR^9 から選択される 1 個の付加的なヘテロ原子を任意に組み込んでいてもよく、 OH、 NMe_2 、 $CONH_2$ 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、フェニル、ピリジル、ピペリジニルまたはメトキシフェニルから独立に選択される 1 以上の置換基により任意に置換されていてもよい 5 ~ 7 員の飽和アザ環式環を表し；

R^8 は H、 C_{1-6} アルキルまたは CH_2Ph を表し；

R^9 は CH_2CH_2OH 、 $COCH_3$ 、 Me、 CO_2Et 、 CH_2CH_2OME 、または C1、 CN、 OMe および CF_3 から独立に選択される 1 以上の置換基により任意にさらに置換されていてもよい 6 員の芳香環もしくはアザ芳香環を表し；

R^{10} はハロゲン、 CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $NR^{14}R^{15}$ または $-X-Y-Z$ 基を表し；

R^{14} および R^{15} は独立に H または C_{1-4} アルキルを表し；該アルキルは OH により任意にさらに置換されていてもよく；

X は O、 S、 結合または NR^{16} を表し、ここで、 R^{16} は H または C_{1-4} アルキルを表し；該アルキルは OH により任意にさらに置換されていてもよく；

Y は C_{1-4} アルキルまたは結合を表し；

Z は

i) フェニル、ナフチル、または O、 N および S から独立に選択される 1 ~ 3 員のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の複素芳香環構造；または

i i) O、 N および S から独立に選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員または 6 員の飽和複素環式環(該環は任意にベンゾ縮合していてもよい)；または

i i i) C_{3-6} シクロアルキルを表し；

該 Z 環は、ハロゲン、 OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシメチル、メチルスルホニルおよび $NR^{17}R^{18}$ から独立に選択される 1 以上の置換基により任意に置換されていてもよく；

R^{17} および R^{18} は独立に H、 C_{1-4} アルキル、ホルミルまたは C_2 アルカノイルを表すか；または、 $NR^{17}R^{18}$ 基は一緒に、 O、 N および S から選択されるさらに 1 個のヘテロ原子を任意に含んでもよい飽和 5 ~ 7 員のアザ環式環を表し；

Ar^1 はハロゲンにより任意にさらに置換されていてもよいフェニル、チアゾリルまたはチアジアゾリルを表し；

Ar^2 はフェニル、 5 員もしくは 6 員の複素芳香環またはベンゾイミダゾール環を表し；該複素芳香環は O、 N および S から独立に選択される 1 ~ 3 員のヘテロ原子を組み込んでおり；該フェニルまたは複素芳香環もしくはベンゾイミダゾール環は、ハロゲン、 C_1

$C_1 - C_4$ アルキル、CN、 CH_2OH 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 CO_2Me 、 CH_2OAc およびピリジル環から独立に選択される 1 または 2 個の基により任意にさらに置換されていてもよく；

Ar^3 はチアゾリル、トリアゾリルまたはテトラゾリルを表し；

Ar^4 はフェニル、5 員もしくは 6 員の複素芳香環またはインドール環を表し；該複素芳香環はO、N および S から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を組み込んでおり；該フェニル、複素芳香族またはインドール環はハロゲンおよびOMe から独立に選択される 1 または 2 個の基により任意にさらに置換されていてもよく；

Ar^5 はフェニル、5 員もしくは 6 員の複素芳香環またはキノリン環を表し；該複素芳香環はO、N および S から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を組み込んでおり；該フェニルまたは複素芳香環またはキノリン環はハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、CN、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、および OCH_2CH_2CN により任意にさらに置換されていてもよく；

ただし、 R^{10} がハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは NH_2 を表し、かつ、 Ar がフェニルを表すとき、該フェニルは 4 位において $C_1 - C_2$ アルコキシ、OH、ハロゲンまたは $C_1 - C_4$ アルキルにより置換されていない] の化合物を提供する。

【0082】

一実施形態では、式(I d)の R^3 はハロゲンを表す。別の実施形態では、式(I d)の R^3 はプロモを表す。別の実施形態では、式(I d)の R^3 はクロロを表す。

【0083】

別の実施形態では、式(I d)の Ar はフェニルを表す。

【0084】

別の実施形態では、m は 1 を表し、 R^1 は OR^2 を表す。

【0085】

別の実施形態では、 R^2 は NR^6R^7 基により置換された $C_2 - C_4$ アルキルを表す。

【0086】

式(I d)の特に新規な化合物としては、

6,7-ジクロロ-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

6-クロロ-N-(2-メトキシフェニル)-2-{4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル}-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-アミン

2-[(6-クロロ-2-{4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル}-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)アミノ]フェノール

6-クロロ-N-[1-(メチルスルホニル)-3-ピロリジニル]-2-{4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル}-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-アミン

6-クロロ-N-シクロペンチル-2-{4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル}-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-アミン

N-ベンジル-6-クロロ-2-{4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル}-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-アミン

6-クロロ-2-{4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル}-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-アミン

6-クロロ-2-{4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル}-7-(1H-ピロール-1-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

1-(6-クロロ-2-{4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル}-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-3-ピロリジニルホルムアミド

6-クロロ-N-(2-エチルフェニル)-2-{4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル}-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-アミン

6-クロロ-7-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-2-{4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル}-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-アミン

4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン
 6 - クロロ - 7 - (4 - モルホリニル) - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]
 フェニル} - 1 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン
 6 - クロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - N - ピリジン
 - 3 - イル - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - アミン
 [3 - ({6 - クロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H
 - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - イル}アミノ)フェニル]メタノール
 6 - クロロ - N - (2 - フルオロフェニル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエト
 キシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - アミン
 6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - N - フェニル - 10
 1 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - アミン
 6 - クロロ - N - (3 - エチルフェニル) - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]
 フェニル} - 1 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - アミン
 2 - [ベンジル(6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - イル)アミノ]エタノール
 2 - [(6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イ
 ミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - イル)アミノ]エタノール
 N - ベンジル - 6 - クロロ - N - メチル - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]
 フェニル} - 1 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - アミン
 6 - クロロ - N - メチル - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 20
 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - アミン
 7 - (ベンジルチオ) - 6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェ
 ニル} - 1 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン
 6 - クロロ - N - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリ
 ニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - アミン
 6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - N - [4 - (4 -
 モルホリニル)フェニル] - 1 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - アミン
 N' - (6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イ
 ミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - イル) - N, N - ジエチル - 1, 4 - ベンゼンジアミン
 N - {4 - [(6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 30
 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - イル)アミノ]フェニル}アセトアミド
 6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 7 - フェノキシ
 - 1 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン
 6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 7 - [2 - (1 -
 ピロリジニル)エトキシ] - 1 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン
 6 - クロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - N - (2 - モ
 ルホリン - 4 - イルエチル) - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - アミン
 6 - クロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 7 - ピロリジ
 ン - 1 - イル - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン
 6 - クロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - N - (1 - フ 40
 ェニルエチル) - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - アミン
 6 - クロロ - 7 - (4 - メチルフェニル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエト
 キシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン
 6 - クロロ - 7 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエト
 キシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン
 N - (3 - {6 - クロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3
 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - イル}フェニル)アセトアミド
 6 - クロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 7 - チエン -
 3 - イル - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン
 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b 50

]ピリジン - 6 , 7 - ジカルボニトリル

7 - クロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル

7 - アニリノ - 2 - (4 - { 2 - [(2 - メトキシエチル) (メチル) 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 - カルボニトリル

6 , 7 - ジクロロ - 2 - { 4 - [2 - (4 - モルホリニル) エトキシ] - 3 - ニトロフェニル } - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン

5 - (6 , 7 - ジクロロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [2 - (4 - モルホリニル) エトキシ] アニリン

2 - アミノ - 5 - (6 - クロロ - 7 - メチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェノール

5 - (6 - クロロ - 7 - メチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - { [(2 R) - ピロリジン - 2 - イルメチル] アミノ } フェノール

[5 - (6 - クロロ - 7 - メチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) フェニル] [(2 R) - ピロリジン - 2 - イルメチル] アミン

4 - (6 - クロロ - 7 - メチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - N¹ - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン

[5 - (6 - クロロ - 7 - メチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミン

6 , 7 - ジクロロ - 2 - [4 - (4 - モルホリニル) フェニル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン

[5 - (6 , 7 - ジクロロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - モルホリン - 4 - イルフェニル] アミン

2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - クロロ - N - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 7 - アミン

N - [4 - (6 , 7 - ジクロロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アミン

6 - ブロモ - 7 - メチル - 2 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン

6 - ブロモ - 7 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン

4 - (6 - ブロモ - 7 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) アニリン

N - [4 - (6 - ブロモ - 7 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 3 - シアノベンゼンスルホンアミド

N - [4 - (6 - ブロモ - 7 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 4 - シアノベンゼンスルホンアミド

N - [4 - (6 - ブロモ - 7 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェニル] キノリン - 8 - スルホンアミド

N - [4 - (6 - ブロモ - 7 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド

N - [4 - (6 - ブロモ - 7 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 4 - (2 - シアノエトキシ) ベンゼンスルホンアミド

N - [4 - (6 - ブロモ - 7 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホンアミド

N - [4 - (6 , 7 - ジクロロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド

6 - クロロ - 2 - { 4 - [(2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アミノ] フェニル } - N - フェニル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 7 - アミン

10

20

20

30

40

50

6 - クロロ - 7 - メトキシ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン

6 - クロロ - 2 - { 4 - [ジ (3 - シアノベンジル) アミノ] フェニル } - 7 - メトキシ - 1 - イル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン

3 - ({ [4 - (6 - クロロ - 7 - メトキシ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェニル] アミノ } メチル) ベンゾニトリル)

N - [4 - (6 - クロロ - 7 - メトキシ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 4 - シアノベンゼンスルホンアミド

6 - クロロ - 7 - メトキシ - 2 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン

およびその医薬上許容される塩が挙げられる。

【 0087 】

本発明によれば、薬剤として用いる式 (I a)、(I b)、(I c) または (I d) の化合物またはその医薬上許容される塩も提供される。

【 0088 】

本発明は、塩、特に酸付加塩の形態の式 (I) および (I a) および (I b) および (I c) および (I d) の化合物を含む。好適な塩としては、有機酸および無機酸の双方で形成されるものが含まれる。このような酸付加塩は通常は医薬上許容されるものであるが、医薬上許容されない酸の塩も対象とする化合物の製造および精製に利用可能である。よって、好ましい塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸およびベンゼンスルホン酸

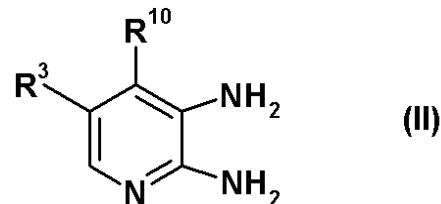
から形成されるものが挙げられる。

【 0089 】

さらなる態様において、本発明は、式 (I a)、(I b)、(I c) または (I d) の化合物の製造方法であって、

a) 一般式 (II) :

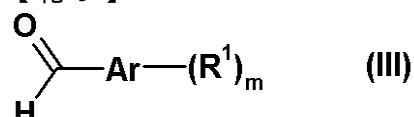
【 化 8 】



[式中、R³ および R¹⁰ は式 (I a)、(I b)、(I c) または (I d) で定義された通りである]

の化合物を、式 (III) :

【 化 9 】



[式中、R¹ および Ar は式 (I a)、(I b)、(I c) または (I d) で定義された通りである]

の化合物と、酸化剤の存在下で反応させること ; または

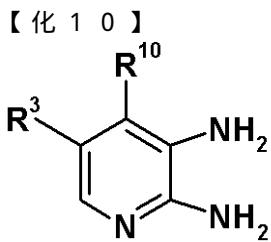
b) 一般式 (II) :

10

20

30

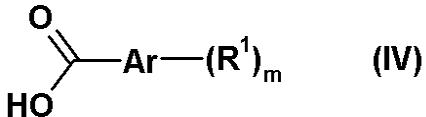
40



[式中、 R^3 および R^{10} は式(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)で定義された通りである]

の化合物を式(V)：

【化11】

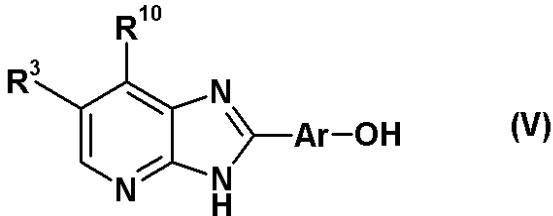


[式中、 R^1 および Ar は式(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)で定義された通りである]

の化合物と、 $POCl_3$ の存在下で反応させること；または

c)式(V)：

【化12】



[式中、 R^3 、 R^{10} および Ar は式(Ib)、(Ic)または(Id)で定義された通りである]

の化合物を式(VI)：

【化13】

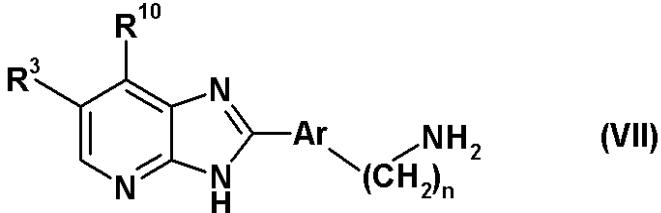


[式中、 R^2 は式(Ib)、(Ic)または(Id)で定義された通りであり、LG は脱離基を表す]

の化合物と反応させること；または

d)一般式(VII)：

【化14】



[式中、n、 R^3 、 R^{10} および Ar は式(Ia)または(Id)で定義された通りである]

の化合物を式(VIII)：

【化15】



10

20

30

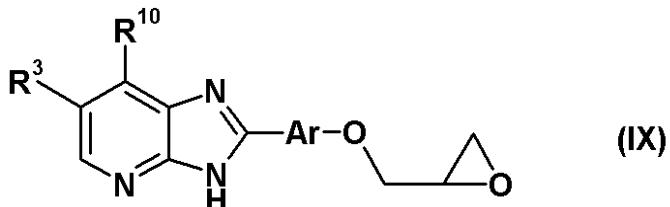
40

50

[式中、 A_r^2 は式(I a)または(I d)で定義された通りである]
の化合物と反応させること; または

e) 一般式(I X):

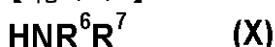
【化16】



10

[式中、 R^3 、 R^{10} および A_r は式(I b)または(I d)で定義された通りである]
の化合物を式(X):

【化17】



[式中、 R^6 および R^7 は式(I b)または(I d)で定義された通りである]
の化合物と反応させること;

および、所望により、または必要に応じて、得られた式(I a)、(I b)、(I c)もしくは(I d)の化合物またはその別の塩をその医薬上許容される塩へ変換すること; または式(I a)、(I b)、(I c)または(I d)の、ある化合物を、式(I a)、(I b)、(I c)または(I d)の別の塩へ変換すること; および所望により、得られた式(I a)、(I b)、(I c)または(I d)の化合物をその光学異性体へ変換することを含む方法を提供する。

【0090】

プロセス(a)では、反応は好適な酸化剤、例えば塩化鉄(III)の存在下で行い、反応溶液に連続的に空気を通じる。好適な溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。この反応は一般に、溶媒の沸点までの高温で、反応が完了するに十分な時間行う。反応をN,N-ジメチルホルムアミド中、約120°で行う場合、典型的な反応時間は2~20時間である。

【0091】

プロセス(b)では、反応は過剰量のPOCl₃を用いて行い、それにより、POCl₃は試薬と溶媒の双方として働く。必要であれば、好適な溶媒を用いてもよい。この反応は一般に、溶媒の沸点までの高温で、反応が完了するに十分な時間行う。反応をPOCl₃中、約100°で行う場合、典型的な反応時間は5時間以上である。

【0092】

プロセス(c)では、反応は一般に好適な塩基、例えば水素化ナトリウムと、好適な有機溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミドの存在下で行う。

【0093】

プロセス(d)では、反応は好適な還元剤、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたは触媒的水素化の存在下で行う。

【0094】

プロセス(e)では、反応は好適な有機溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド中、室温から溶媒の沸点までの間の好適な温度で行う。

【0095】

上記のプロセスにおいて、特定の官能基を標準的な保護基を用いて保護する必要がある場合があることが分かるであろう。官能基の保護および脱保護は、例えば‘Protective Groups in Organic Chemistry’, J. W. F. McOmie編, Plenum Press (1973)、および‘Protective Groups in Organic Synthesis’, 第3版, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)に記載されている。

【0096】

一般式(I X)の化合物は、一般式(V)の化合物を、 R^2 が 2,3-エポキシプロピルで

20

30

40

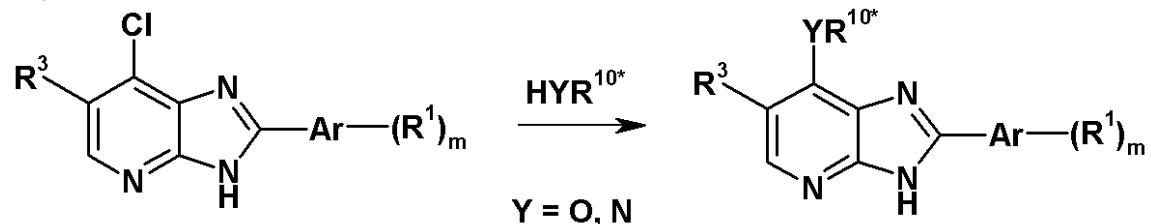
50

ある一般式(VI)の化合物と反応させることにより製造することができる。

【0097】

R^{10} がOまたはNを介してイミダゾピリジン環に結合されている式(I d)の化合物は、 R^{10} がクロロを表す式(I d)の対応する化合物の求核置換により製造することができる。この置換反応は塩基性または酸性または中性条件下のいずれかで高温にて行える。

【化18】



10

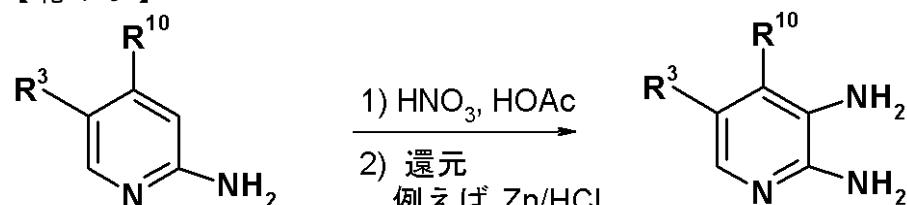
【0098】

R^{10} が任意に置換されていてもよい芳香環を表す式(I d)の化合物は、適宜官能基化された芳香族化合物との、パラジウムにより触媒されるカップリング反応により、 R^{10} がクロロを表す式(I d)の対応する化合物の求核置換により製造することができる。例えば、既知の文献のカップリングプロトコール(J. Heterocyclic Chem., 1977, 14, 813-821)に従った、プロモ芳香族化合物の Heckカップリングを用いる。

【0099】

式(II)の2,3-ジアミノ-ピリジンは、ニトロ化後、文献で周知の方法を用いた反応により対応する2-アミノピリジンから製造することができる。

【化19】



20

(II)

30

【0100】

式(I)の化合物の塩は、遊離塩基もしくは塩、鏡像異性体、互変体またはその保護誘導体を、1当量を超える適当な酸と反応させることにより形成することができる。この反応は塩が不溶である溶媒または媒体中で、あるいは塩が可溶である溶媒中で行ってもよく、その後、溶媒を真空除去するか、または凍結乾燥させる。好適な溶媒としては、例えば、水、ジオキサン、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフランもしくはジエチルエーテル、またはそれらの混合物が挙げられる。この反応は複分解プロセスであってもよく、あるいは、イオン交換樹脂上で行ってもよい。

【0101】

本発明の化合物および中間体はそれらの反応混合物から単離可能であり、必要であれば、標準技術を用いてさらに精製できる。

【0102】

式(I a)、(I b)、(I c)および(I d)の化合物は鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体またはその混合物として存在してもよく、その全てが本発明の範囲内に含まれる。種々の光学異性体が、例えば分別結晶またはHPLCなどの通常の技術を用い、これらの化合物のラセミ混合物の分割により単離できる。あるいは、個々の鏡像異性体は、ラセミ化が起こらない反応条件下で光学的に活性な適当な出発物質を反応させることにより製造することができる。

【0103】

40

50

また、中間化合物も鏡像異性体として存在してよく、精製鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体またはその混合物として使用できる。

【0104】

式(Ia)、(Ib)、(Ic)および(Id)の化合物およびそれらの医薬上許容される塩、鏡像異性体、ラセミ体および互変体は、動物において薬理活性を有することから有用である。式(Ia)、(Ib)、(Ic)および(Id)の化合物は、医薬として、特にキナーゼ活性、特にItkキナーゼ活性のミュレーターとしての活性を有し、それ自体、療法に有用であると予測される。それらはアレルギー疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性および過増殖性疾患、ならびに移植臓器または組織の拒絶および後天性免疫不全症候群(ADSD)をはじめとする免疫媒介疾患の治療または予防に使用できる。

10

【0105】

これらの医学的症状の例は上記に開示されている。

【0106】

式(Ia)、(Ib)、(Ic)および(Id)の化合物はそれ自体で用いてもよいし、あるいは、本発明の化合物を医薬上許容される希釈剤、アジュバントまたは担体と組み合わせて含む適当な医薬製剤の形態で用いてもよい。有害な反応、例えばアレルギー反応を起こし得る材料を含まない組成物が特に好ましい。好適な医薬製剤の選択および調製の常法は、例えば“Pharmaceuticals - The Science of Dosage Designs”, M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988に記載されている。

20

【0107】

別の様において、本発明は、治療上有効な量の式(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)の化合物、またはその医薬上許容される塩を、医薬上許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合して含む医薬製剤を提供する。

【0108】

以下の実施例は例示を意図したものであって、本発明の範囲を何ら限定するものではない。

【実施例】

【0109】

一般法

反応は全て、特に断りのない限り、アルゴン雰囲気下、室温、乾燥ガラス器具内で行った。マイクロ波を補助とする反応は、特に断りのない限り、CEMマイクロ波リアクター、Model Discoveryにて、性能300ワットおよび10ml栓付き容器を用いて行った。試薬および溶媒は全て、使用前にモレキュラー・シーブス(3)で乾燥させた。分取シリカゲルクロマトグラフィーには、Merckシリカゲル60(0.040~0.063mm)を用いた。分取HPLCには、Kromasil KR-100-5-C18カラム(250×20mm、Akzo Nobel)およびアセトニトリル/水混合物(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を流速10ml/分で用いた。Kromasil C-18カラム(150×4.6mm)および水中5~100%のアセトニトリルのグラジェント(0.1%トリフルオロ酢酸含有)、流速1ml/分を用い、分析的HPLCにより254nmで反応をモニタリングした。最高温度60でロータリーエバポレーターを用い、減圧下で溶媒の蒸発を行った。生成物を減圧下、40で乾燥させた。

30

【0110】

¹H-NMRスペクトルをVarian Inova 400MHzまたはVarian Mercury 300MHz装置で記録した。クロロホルム-d(_H 7.27ppm)、ジメチルスルホキシド-d₆(_H 2.50ppm)またはメタノール-d₄(_H 3.35ppm)の中央溶媒ピークを内部標準として用いた。低分解質量スペクトルは、APCIイオン化チャンバーを備えたHewlett Packard 1100 LC-MSシステムにて得た。

40

【0111】

製造例1 5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジン

50

標題化合物を、本質的に Petrow. et al., J. Chem. Soc. (1948) 1389, 1391 が記載しているように製造した。

【0112】

2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン (62.2 g, 285 mmol)、鉄粉末 (171 g, 3.06 mol)、濃塩酸 (2.85 ml)、水 (60 ml) およびエタノール (230 ml) の混合物を 2 時間還流し、熱いうちに濾過し、固体をエタノールで 2 回洗浄し (2 × 150 ml)、および合したエタノール溶液を蒸発乾固させた。この粗固体を、脱色炭素を用いて水から再結晶させ、熱いうちに濾過し、この固体を温エタノールで 2 回洗浄し (2 × 100 ml)、エタノールを蒸発させ、沈殿を濾別し、水で洗浄し (3 × 75 ml)、乾燥させ、標題化合物を得た (27 g, 50 %)。

¹H NMR (DMSO-d₆): 7.26 (1H, d); 6.78 (1H, d); 5.57 (2H, s); 4.97 (2H, s).

APCI-MS m/z: 188.1/190.1 [MH⁺].

【0113】

実施例 1

4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノール

DMF (200 ml) 中、5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジン (11.3 g, 60 mmol)、4-ヒドロキシベンズアルデヒド (7.3 g, 60 mmol) および塩化鉄 (III) 六水和物 (0.48 g, 1.8 mmol) の混合物を、溶液に連続的に空気を通じながら、反応が完了するまで (典型的な反応時間は 4 ~ 16 時間) 120 に加熱した。

【0114】

この反応混合物を氷水に注ぎ、濾過し、固体を水、エタノール、メタノールで洗浄した後、乾燥させた。この固体を DMF (250 ml、次いで 150 ml) から 2 回再結晶させ、濾過し、メタノール、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させ、標題化合物を得た (11.3 g, 65 %)。

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.36 (1H, brs); 10.12 (1H, brs); 8.33 (1H, s); 8.15 (1H, s); 8.05 (2H, d); 6.91 (2H, d).

APCI-MS m/z: 290.1/292 [MH⁺].

【0115】

実施例 1 の一般法に従い、実施例 2 ~ 38 の化合物を製造した。

【0116】

実施例 2

N-[3-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]プロピル]-N,N-ジメチルアミン

標題化合物を、5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジン (376 mg, 2 mmol) および 4-[3-(ジメチルアミノ)-プロポキシ]ベンズアルデヒド (420 mg, 2 mmol) から製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.39 (1H, brs); 8.35 (1H, d); 8.19 (1H, brs); 8.15 (2H, d); 7.11 (2H, d); 4.08 (2H, t); 2.36 (2H, t); 2.14 (6H, s); 1.87 (2H, qv).

APCI-MS m/z: 375.2/377.1 [MH⁺].

【0117】

実施例 3

6-ブロモ-2-[4-[(5-クロロ-1,2,3-チアジアゾール-4-イル)メトキシ]フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

標題化合物を、5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジン および 4-[(5-クロロ-1,2,3-チアジアゾール-4-イル)メトキシ]ベンズアルデヒド から製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.50 (1H, brs); 8.37 (1H, d); 8.21 (1H, brs); 8.20 (2H, d); 7.30 (2H, d); 5.59 (2H, s).

APCI-MS m/z: 422/424 [MH⁺].

【0118】

実施例 4

10

20

30

40

50

6 - プロモ - 2 - { 4 - [(2 - クロロ - 1,3 - チアゾール - 5 - イル)メトキシ]フェニル} - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン

標題化合物を、5 - プロモ - 2,3 - ジアミノピリジンおよび4 - [(2 - クロロ - 1,3 - チアゾール - 5 - イル)メトキシ]ベンズアルデヒドから製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.47 (1H, brs); 8.36 (1H, d); 8.20 (1H, brs); 8.17 (2H, d); 7.84 (1H, s); 7.22 (2H, d); 5.54 (2H, s).

APCI-MS m/z: 421/423 [MH⁺].

【0119】

実施例5

6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - { 4 - [3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - イル}エトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン

標題化合物を5 - プロモ - 2,3 - ジアミノピリジンおよび4 - [(2 - { 4 - [3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル]ピペラジノエトキシ)フェニル]ベンズアルデヒドから製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.45 (1H, brs); 8.54 (1H, d); 8.35 (1H, d); 8.19 (1H, brs); 8.17 (1H, brs); 8.15 (2H, d); 7.15 (2H, d); 4.22 (2H, t); 3.46 (4H, brt); 2.80 (2H, t); 2.66 (4H, brt).

APCI-MS m/z: 581.1/583.1 [MH⁺].

【0120】

実施例6

6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン

標題化合物を5 - プロモ - 2,3 - ジアミノピリジンおよび4 - [(2 - (1 - ピペリジニル)エトキシ)フェニル]ベンズアルデヒドから製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.41 (1H, brs); 8.35 (1H, d); 8.19 (1H, brs); 8.15 (2H, d); 7.12 (2H, d); 4.16 (2H, t); 2.67 (2H, t); 2.43 (4H, brt); 1.49 (4H, m); 1.38 (2H, m).

APCI-MS m/z: 401.1/403.1 [MH⁺].

【0121】

実施例7

[5 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル) - 2 - フリル]メタノール

標題化合物を5 - プロモ - 2,3 - ジアミノピリジンおよび5 - ヒドロキシメチル - 2 - フルアルデヒドから製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.58 (1H, brs); 8.38 (1H, d); 8.17 (1H, brs); 7.28 (1H, d); 6.57 (1H, d); 5.43 (1H, t); 4.52 (2H, d).

APCI-MS m/z: 294/296 [MH⁺].

【0122】

実施例8

6 - プロモ - 2 - (7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン

標題化合物を、5 - プロモ - 2,3 - ジアミノピリジンおよび7 - メチルインドール - 3 - カルボキサルデヒドから製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.11 (1H, brs); 11.81 (1H, s); 8.31 (1H, s); 8.29-8.24 (2H, m); 8.13 (1H, brs); 7.11 (1H, t); 7.02 (1H, brd); 2.51 (3H, s).

APCI-MS m/z: 327/329 [MH⁺].

【0123】

実施例9

6 - プロモ - 2 - (1 - フェニル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) - 3 H - イ

10

20

30

40

50

ミダゾ[4,5-b]ピリジン

標題化合物を5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジンおよび1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサルデヒドから製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.66 (1H, brs); 9.60 (1H, s); 8.42 (1H, d); 8.20 (1H, brs); 8.02 (2H, d); 7.68-7.51 (3H, m).

APCI-MS m/z: 341/343 [MH⁺].

【0124】

実施例106-ブロモ-2-(1H-ピロール-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

標題化合物を、5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジンおよびピロール-2-カルボキサルデヒドから製造した。 10

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.11 (1H, brs); 12.00 (1H, s); 8.27 (1H, d); 8.06 (1H, s); 6.99 (2H, m); 6.21 (1H, m).

APCI-MS m/z: 263/265 [MH⁺].

【0125】

実施例116-ブロモ-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

標題化合物を、5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジンおよびピラゾール-3-カルバ

ルデヒドから製造した。 20

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.49 (2H, brs); 8.37 (1H, s); 8.15 (1H, brs); 7.92 (1H, s); 6.94 (1H, d).

APCI-MS m/z: 264/266 [MH⁺].

【0126】

実施例126-ブロモ-2-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

標題化合物を、5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジンおよび4-ブロモ-1H-ピラ

ゾール-5-カルバ

ルデヒドから製造した。 30

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.76 (2H, brs); 8.42 (1H, s); 8.22 (2H, brs).

APCI-MS m/z: 341.9/343.9/345.9 [MH⁺].

【0127】

実施例136-ブロモ-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

標題化合物を、5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジンおよび2-メチル-1H-イミ

ダゾール-4-カルバ

ルデヒドから製造した。 40

¹H NMR (DMSO-d₆/D₂O): 8.29 (1H, s); 8.06 (1H, s); 7.78 (1H, s); 2.34 (3H, s).

APCI-MS m/z: 278/280 [MH⁺].

【0128】

実施例144-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-メトキシフェ

ノール

標題化合物を、5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジンおよび4-ヒドロキシ-3-メ

トキシベンズアルデヒドから製造した。 45

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.35 (1H, brs); 9.71 (1H, brs); 8.33 (1H, d); 8.16 (1H, brs)

; 7.77 (1H, d); 7.67 (1H, dd); 6.91 (1H, d); 3.87 (3H, s).

APCI-MS m/z: 320/322 [MH⁺].

【0129】

実施例154-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-クロロフェノ

50

一ル

標題化合物を、5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジンおよび3-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.54 (1H, brs); 10.92 (1H, brs); 8.36 (1H, s); 8.22 (1H, brs); 8.20 (1H, d); 8.01 (1H, dd); 7.12 (1H, d).
APCI-MS m/z: 323.9/325.9 [MH⁺].

【0130】

実施例164-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-3-メトキシフェノール

標題化合物を5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジンおよび4-ヒドロキシ-2-メトキシベンズアルデヒドから製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 12.58 (NH-互変体, s); 12.06 (NH-互変体, s); 10.22 (1H, s); 8.39-7.96 (3H, m); 6.57 (2H, m); 3.96 (3H, brd).
APCI-MS m/z: 320/322 [MH⁺].

【0131】

実施例174-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-3-クロロフェノール

標題化合物を、5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジンおよび2-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.15 (1H, brs); 10.53 (1H, brs); 8.41 (1H, d); 8.23 (1H, brs); 7.73 (1H, d); 6.99 (1H, d); 6.90 (1H, dd).
APCI-MS m/z: 323.9/325.9 [MH⁺].

【0132】

実施例18N-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-3-メトキシフェニル]-N,N-ジメチルアミン

標題化合物を、5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジンおよび4-ジメチルアミノ-2-メトキシベンズアルデヒドから製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 12.04 (1H, brs); 8.29 (1H, s); 8.12 (1H, d); 8.01 (1H, brs); 6.47 (1H, d); 6.35 (1H, s); 4.00 (3H, s); 3.03 (6H, s).
APCI-MS m/z: 347/349 [MH⁺].

【0133】

実施例192-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エタノール

標題化合物を5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジンおよび4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアルデヒドから製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.46 (1H, brs); 8.36 (1H, d); 8.19 (1H, brs); 8.15 (2H, d); 7.13 (2H, d); 4.90 (1H, t); 4.08 (2H, t); 3.74 (2H, m).
APCI-MS m/z: 334/336 [MH⁺].

【0134】

実施例206-ブロモ-2-(3-フルオロフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジントリフルオロ酢酸塩

標題化合物を、5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジン(0.060g、0.3mmol)および3-フルオロベンズアルデヒド(0.037g、0.30mmol)から製造した。生成物をR P-HPLC(10~60%アセトニトリル)により精製した。

¹H NMR (CD₃OD): 8.42 (1H, brs); 8.29 (1H, brs); 8.02 (2H, brd); 7.61 (1H, brd); 50

7.39 (1H, brd).

APCI-MS m/z: 292.0 / 294.0 [MH⁺].

【0135】

実施例21

6 - プロモ - 2 - (2 - メチルフェニル) - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジントリフルオロ口酢酸塩

標題化合物を、5 - プロモ - 2,3 - ジアミノピリジン(0.060g、0.32mmol)および2 - メチルベンズアルデヒド(0.036g、0.30mmol)から製造した。

¹H NMR (CD₃OD): 8.44 (1H, brs); 8.17 (1H, brs); 7.65 (1H, brd); 7.43-7.34 (3H, m); 2.54 (3H, s).

APCI-MS m/z: 288.0/290 [MH⁺].

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

</div

標題化合物を、5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジン(0.060g、0.32mmol)および4-イソプロピルベンズアルデヒド(0.044g、0.30mmol)から製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 8.40 (1H, brd); 8.25 (1H, brs); 8.15 (2H, brd); 7.46 (2H, brd); 2.98 (1H, m); 1.25 (6H, d).

APCI-MS m/z: 316.0/318.0 [MH⁺].

【0141】

実施例27

6-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジントリフルオロ酢酸塩

標題化合物を、5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジン(0.060g、0.32mmol)および4-メトキシベンズアルデヒド(0.041g、0.30mmol)から製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 8.38 (1H, brs); 8.21 (1H, brs); 8.18 (2H, brd); 7.14 (2H, brd); 3.85 (3H, s).

APCI-MS m/z: 304.0/306.0 [MH⁺].

【0142】

実施例28

6-ブロモ-2-(3-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジントリフルオロ酢酸塩

標題化合物を、5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジン(0.060g、0.32mmol)および3-メトキシベンズアルデヒド(0.041g、0.30mmol)から製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 8.43 (1H, d); 8.29 (1H, brs); 7.83 (1H, brs); 7.79 (1H, brd); 7.49 (1H, t); 7.13 (1H, brd); 3.87 (3H, s).

APCI-MS m/z: 304.0/306.0 [MH⁺].

【0143】

実施例29

2-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル]-6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジントリフルオロ酢酸塩

標題化合物を、5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジン(0.060g、0.32mmol)および4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアルデヒド(0.072g、0.30mmol)から製造した。

¹H NMR (CD₃OD): 8.46 (1H, brd); 8.16 (1H, d); 7.80 (1H, d); 7.71 (1H, dd); 7.48 (2H, brd); 7.42-7.32 (3H, m); 7.21 (2H, d); 5.23 (2H, s); 3.99 (3H, s).

APCI-MS m/z: 410.0/412.0 [MH⁺].

【0144】

実施例30

6-ブロモ-2-チエン-3-イル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジントリフルオロ酢酸塩

標題化合物を、5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジン(0.060g、0.32mmol)および3-チオフェンカルボキサルデヒド(0.034g、0.30mmol)から製造した。

¹H NMR (CD₃OD): 8.47 (1H, d); 8.33 (1H, m); 8.18 (1H, d); 7.81 (1H, dd); 7.69 (1H, dd).

APCI-MS m/z: 280.2/282.2 [MH⁺].

【0145】

実施例31

6-ブロモ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジントリフルオロ酢酸塩

標題化合物を、5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジンおよび4-tert-ブチルベンズアルデヒドから製造した。

APCI-MS m/z: 343.3/345.3 [MH⁺].

【0146】

10

20

30

40

50

実施例 3 2

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N, N - ジメチルアミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、5 - プロモ - 2,3 - ジアミノピリジン(0.060 g、0.32 mmol)および4 - ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.045 g、0.30 mmol)から製造した。

¹H NMR (CD₃OD): 8.38 (1H, brs); 8.06 (1H, d); 7.97 (2H, brd); 6.88 (2H, brd); 3.09 (6H, s).

APCI-MS m/z: 330.3/332.3 [MH⁺].

【0147】

実施例 3 3

6 - プロモ - 2 - (4 - ピロリジン - 1 - イルフェニル) - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、5 - プロモ - 2,3 - ジアミノピリジンおよび4 - (1 - ピロリジノ)ベンズアルデヒドから製造した。

¹H NMR (CD₃OD): 8.44 (1H, d); 8.11 (1H, d); 7.97 (2H, dd); 6.76 (2H, dd); 3.43 (4H, m); 2.09 (4H, m).

APCI-MS m/z: 343.3/345.3 [MH⁺].

【0148】

実施例 3 4

6 - プロモ - 2 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジントリフルオロ酢酸塩

標題化合物を、5 - プロモ - 2,3 - ジアミノピリジン(0.060 g、0.32 mmol)および4 - メチルスルホニルベンズアルデヒド(0.055 g、0.30 mmol)から製造した。

¹H NMR (CD₃OD): 8.59 (1H, dd); 8.20 (1H, dd); 8.02 (4H, s); 3.35 (3H, s).

APCI-MS m/z: 352.0/354.0 [MH⁺].

【0149】

実施例 3 5

N,N - ジメチル - N - [4 - (6 - メチル - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル]アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、2,3 - ジアミノ - 5 - メチルピリジン(0.037 g、0.30 mmol)および4 - ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.045 g、0.30 mmol)から製造した。

¹H NMR (CD₃OD): 8.31 (1H, brs); 8.01 (2H, brd); 7.97 (1H, brs); 6.93 (2H, brd); 3.13 (6H, s); 2.55 (3H, s).

APCI-MS m/z: 253.1/254.2 [MH⁺].

【0150】

実施例 3 6

2 - (4 - イソプロポキシフェニル) - 6 - メチル - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジントリフルオロ酢酸塩

標題化合物を、2,3 - ジアミノ - 5 - メチルピリジン(0.088 g、0.72 mmol)および4 - イソプロポキシベンズアルデヒド(0.117 g、0.72 mmol)から製造した。

¹H NMR (CD₃OD): 8.34 (1H, brs); 8.15 (1H, brs); 8.11 (2H, dd); 7.12 (2H, dd); 4.77 (1H, m); 2.57 (3H, s); 1.38 (6H, d).

APCI-MS m/z: 268.0/269.2 [MH⁺].

【0151】

実施例 3 7

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

標題化合物を、5 - プロモ - 2,3 - ジアミノピリジン(0.94 g、5 mmol)および4 - ニトロベンズアルデヒド(0.76 g、5 mmol)から製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 8.49 (1H, d); 8.44 (4H, dd); 8.37 (1H, d).

APCI-MS m/z: 319.0/321.0 [MH⁺].

10

20

30

40

50

50

【0152】

実施例38

N-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]アセトアミドトリフルオロ酢酸塩

標題化合物を、5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジン(0.056g、0.30mmol)および4-アセタミドベンズアルデヒド(0.049g、0.30mmol)から製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.64 (1H, s, NH 互変体); 13.22 (1H, s, NH 互変体); 10.23 (1H, s); 8.32 (1H, brd); 8.15 (2H, brd); 7.76 (2H, brd); 2.10 (3H, s).
APCI-MS m/z: 331.1/333.1 [MH⁺].

【0153】

実施例39

6-ブロモ-2-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンビス(トリフルオロ酢酸塩)a) 6-ブロモ-2-(4-メチルフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

実施例1に記載の方法を用い、標題化合物を、5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジンおよび4-メチルベンズアルデヒドから製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.66 (NH-互変体, s); 13.27 (NH-互変体, s); 8.37 (1H, brs); 8.28 (1H, brs); 8.10 (2H, d); 7.37 (2H, d); 2.38 (3H, s).
APCI-MS m/z: 288/290 [MH⁺].

【0154】

b) 6-ブロモ-2-[4-(ブロモメチル)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

標題化合物は、6-ブロモ-2-(4-メチルフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンを酢酸中、大過剰の臭素とともに一晩還流することにより製造した。

APCI-MS m/z: 366/368/370 [MH⁺].

【0155】

c) 6-ブロモ-2-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物は、6-ブロモ-2-[4-(ブロモメチル)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンをNMP中、過剰量のモルホリンとともに60度30分間加熱することにより製造し、R P - H P L C (10~50%アセトニトリル)により精製した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.37 (1H, brs); 8.90 (1H, brs); 8.44 (1H, d); 8.31 (2H, d); 7.70 (2H, d); 4.42 (2H, s); 4.02-3.60 (4H, dm); 3.34-3.07 (4H, m).
APCI-MS m/z: 373.2/375.2 [MH⁺].

【0156】

実施例40

6-ブロモ-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]ピリジンビス(トリフルオロ酢酸塩)

実施例204に記載の方法を用い、標題化合物を、6-ブロモ-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよびモルホリンから製造した。

¹H NMR (CD₃OD): 8.88 (1H, d); 8.46 (1H, d); 8.28-8.25 (1H, dd); 8.16 (1H, d); 7.05 (1H, d); 3.82 (4H, t); 3.72 (4H, t).
APCI-MS m/z: 360.1/362.0 [MH⁺].

【0157】

実施例41

2-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]アセトアミド

D M F (6mL)中、4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノール(5.8mg、0.2mmol)および水素化ナトリウム(5.5~6.5%、1.8mg、0.4mmol)の混合物に、2-クロロアセトアミド(1.9mg、0.2mmol)を加え、この混合物を6

10

20

30

40

50

0 で 1 時間加熱した。酢酸エチル / メタノールを溶離剤として用いたシリカ上のカラムクロマトグラフィーにより標題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.61 (1H, brs); 8.36 (1H, brs); 8.21 (1H, brs); 8.16 (2H, d); 7.58 (1H, brs); 7.42 (1H, brs); 7.13 (2H, d); 4.53 (2H, s).
APCI-MS m/z: 347/349 [MH⁺].

【 0 1 5 8 】

実施例 4 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] 酢酸エチル

実施例 4 1 に記載の方法を用い、標題化合物を、4 - (6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェノールおよびクロロ酢酸エチルから製造した。 10

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.48 (1H, brs); 8.36 (1H, d); 8.21 (1H, brs); 8.15 (2H, d); 7.12 (2H, d); 4.89 (2H, s); 4.18 (2H, q); 1.21 (3H, t).
APCI-MS m/z: 376/378 [MH⁺].

【 0 1 5 9 】

実施例 4 3

N - { 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 } - N - メチルアミン

実施例 4 1 に記載の方法を用い、標題化合物を、4 - (6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェノールおよび 2 - ブロモエチル(メチル)カルバミン酸 ²⁰
tert - ブチルから製造した後、トリフルオロ酢酸を用いて脱保護した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 8.35 (1H, s); 8.19 (1H, s); 8.15 (2H, d); 7.12 (2H, d); 4.11 (2H, t); 3.31 (2H (NH), brs); 2.87 (2H, t); 2.35 (3H, s).
APCI-MS m/z: 347/349 [MH⁺].

【 0 1 6 0 】

実施例 4 4

6 - ブロモ - 2 - [4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン

実施例 4 1 に記載の方法を用い、標題化合物を、4 - (6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェノールおよび 1 - ブロモ - 3 - クロロプロパンから製造した。 30

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.58 (1H, brs); 8.35 (1H, brs); 8.22 (1H, brs); 8.15 (2H, d); 7.14 (2H, d); 4.18 (2H, t); 3.80 (2H, t); 2.19 (2H, qv).
APCI-MS m/z: 365.9/367.9 [MH⁺].

【 0 1 6 1 】

実施例 4 5

3 - [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] プロパン - 1 - アミン

a) 2 - { 3 - [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] プロピル } - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン

実施例 4 1 に記載の方法を用い、標題化合物を、4 - (6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェノールおよび 2 - (3 - ブロモプロピル) - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオンから製造した。 40

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.40 (1H, brs); 8.34 (1H, d); 8.17 (1H, d); 8.10 (2H, d); 7.88-7.80 (4H, m); 6.96 (2H, d); 4.11 (2H, t); 3.77 (2H, t); 2.08 (2H, qv).
APCI-MS m/z: 477/479 [MH⁺].

【 0 1 6 2 】

b) 3 - [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] プロパン - 1 - アミン

標題化合物は、2 - { 3 - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 50

- イル)フェノキシ]プロピル} - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2 H) - ジオンをエタノール中、大過剰のメチルアミンとともに 2 日間攪拌することにより製造し、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 8.30 (1H, d); 8.15 (2H, d); 8.13 (1H, d); 7.09 (2H, d); 5.76 (2H, brs); 4.12 (2H, (NH₂), t); 3.42 (1H, (NH), brs); 2.73 (2H, t); 1.83 (2H, qv).

APCI-MS m/z: 347/349 [MH⁺].

【 0 1 6 3 】

実施例 4 6

6 - プロモ - 2 - [4 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン

DMF (5 mL)中、6 - プロモ - 2 - [4 - (3 - クロロプロポキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン (50 mg、0.14 mmol)、ヨウ化リチウム (20 mg、0.15 mmol)およびモルホリン (0.1 mL、1.15 mmol)の溶液を 100 度で 6 時間加熱した。塩化メチレン / メタノール / アンモニアを溶離剤として用いたシリカ上のカラムクロマトグラフィーにより標題化合物をほぼ定量的収量で得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.10 (1H, brs); 8.34 (1H, d); 8.17 (1H, d); 8.14 (2H, d); 7.11 (2H, d); 4.10 (2H, t); 3.56 (4H, t); 2.42 (2H, t); 2.36 (4H, brm); 1.89 (2H, qv).

APCI-MS m/z: 417/419 [MH⁺].

【 0 1 6 4 】

実施例 4 7

6 - プロモ - 2 - [4 - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロポキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン

実施例 4 6 に記載の方法を用い、標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (3 - クロロプロポキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジンおよびピペリジンから製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.45 (1H, brs); 8.35 (1H, d); 8.18 (1H, brs); 8.14 (2H, d); 7.11 (2H, d); 4.08 (2H, t); 2.38 (2H, t); 2.32 (4H, brm); 1.87 (2H, qv); 1.48 (4H, qv); 1.37 (2H, m).

APCI-MS m/z: 415.1/417.1 [MH⁺].

【 0 1 6 5 】

実施例 4 8

6 - プロモ - 2 - [4 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン

実施例 4 6 に記載の方法を用い、標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (3 - クロロプロポキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジンおよびピロリジンから製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.22 (1H, brs); 8.35 (1H, d); 8.19 (1H, brs); 8.15 (2H, d); 7.11 (2H, d); 4.11 (2H, t); 2.61 (2H, t); 2.53 (4H, m); 1.93 (2H, qv); 1.70 (4H, m).

APCI-MS m/z: 401.1/403.1 [MH⁺].

【 0 1 6 6 】

実施例 4 9

6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン

2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エタノール (2.0 g、6 mmol)を塩化チオニル (30 mL)に溶解し、3 時間還流した。過剰な塩化チオニルを蒸発させ、残渣をトルエンとともに 2 回共蒸発させ、標題生成物を定量的収量で得た。

10

20

30

40

50

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.60 (NH-互変体, s); 13.20 (NH-互変体, s); 8.34 (1H, d); 8.25 (1H, brs); 8.16 (2H, d); 7.15 (2H, d); 4.35 (2H, t); 3.97 (2H, t).
APCI-MS m/z: 351.9/353.9 [MH⁺].

【0167】

実施例50

6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン

6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン (50 mg, 0.14 mmol)、NMP (5 mL) 中モルホリン (0.037 mL, 0.42 mmol)、および N - エチルジイソプロピルアミン (0.24 mL, 1.4 mmol) の溶液を 120 °C で 6 時間加熱した。塩化メチレン / メタノール / アンモニアを溶離剤として用いたシリカ上のカラムクロマトグラフィーにより標題化合物を得た。 10

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.58 (NH-互変体, brs); 13.18 (NH-互変体, brs); 8.33 (1H, m); 8.25 (1H, m); 8.15 (2H, m); 7.13 (2H, m); 4.18 (2H, t); 3.57 (4H, m); 2.72 (2H, m); 2.49 (4H, m).
APCI-MS m/z: 403/405 [MH⁺].

【0168】

実施例50の一般法を用い、実施例51～119の化合物を製造した。

【0169】

実施例51

N - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル)アミン

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン および テトラヒドロフルフリルアミン から製造した。 20

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.30 (1H, brs); 8.36 (1H, s); 8.22 (1H, brs); 8.15 (2H, d); 7.13 (2H, d); 4.13 (2H, t); 3.88 (1H, m); 3.73 (1H, m); 3.60 (1H, m); 2.95 (2H, t); 2.65 (2H, m); 1.89 (1H, m); 1.79 (2H, m); 1.51 (1H, m).
APCI-MS m/z: 417.1/419.1 [MH⁺].

【0170】

実施例52

6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン および ピロリジン から製造した。 30

APCI-MS m/z: 387.4/389.4 [MH⁺].

【0171】

実施例53

2 - [{2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}(メチル)アミノ]エタノールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン および 2 - (メチルアミノ)エタノール から製造した。 40

APCI-MS m/z: 391.4/393.4 [MH⁺].

【0172】

実施例54

3 - [{2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}(メチル)アミノ]プロパンニトリルビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン および 3 - (メチルアミノ)プロパンニトリル から製造した。

APCI-MS m/z: 400.3/402.4 [MH⁺].

【0173】

10

20

30

40

50

実施例 5 5

6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよびモルホリンから製造した。

APCI-MS m/z: 403.4/405.4 [MH⁺].

【0174】

実施例 5 6

1 - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}ピロリジン - 3 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよびピロリジン - 3 - オールから製造した。

APCI-MS m/z: 403.4/405.4 [MH⁺].

【0175】

実施例 5 7

6 - プロモ - 2 - {4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エトキシ]フェニル} - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび1 - メチルピペラジンから製造した。

APCI-MS m/z: 416.4/418.4 [MH⁺].

【0176】

実施例 5 8

1 - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N,N - ジメチルピロリジン - 3 - アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよびN,N - ジメチルピロリジン - 3 - アミンから製造した。

APCI-MS m/z: 430.4/432.4 [MH⁺].

【0177】

実施例 5 9

N - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N,1 - ジメチルピロリジン - 3 - アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよびN,1 - ジメチルピロリジン - 3 - アミンから製造した。

APCI-MS m/z: 430.4/432.4 [MH⁺].

【0178】

実施例 6 0

N² - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N¹,N¹,N² - トリメチルグリシンアミドビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよびN¹,N¹,N² - トリメチルグリシンアミドから製造した。

APCI-MS m/z: 432.4/434.4 [MH⁺].

【0179】

実施例 6 1

N - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - エチル - N',N' - ジメチルエタン - 1,2 - ジアミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよびN' - エチル - N,N - ジメチルエタン - 1,2 - ジアミンから製造した。

10

20

30

40

50

APCI-MS m/z : 432.4/434.4 [MH⁺].

【0180】

実施例62

N - ベンジル - N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - メチルアミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよびN - ベンジル - N - メチルアミンから製造した。

APCI-MS m/z : 437.4/439.4 [MH⁺].

【0181】

実施例63

10

2 - { 4 - [2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)エトキシ]フェニル} - 6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび1 - アセチルピペラジンから製造した。

APCI-MS m/z : 444.4/446.4 [MH⁺].

【0182】

実施例64

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N,N - ビス(2 - メトキシエチル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよびN,N - ビス(2 - メトキシエチル)アミンから製造した。

APCI-MS m/z : 449.5/451.5 [MH⁺].

20

【0183】

実施例65

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - メチル - N - (2 - フェニルエチル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよびN - メチル - N - (2 - フェニルエチル)アミンから製造した。

APCI-MS m/z : 451.5/453.4 [MH⁺].

30

【0184】

実施例66

6 - プロモ - 2 - { 4 - [2 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル)エトキシ]フェニル} - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび1 - フェニルピペラジンから製造した。

APCI-MS m/z : 478.5/480.5 [MH⁺].

40

【0185】

実施例67

6 - プロモ - 2 - { 4 - [2 - (4 - ピリジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル)エトキシ]フェニル} - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび1 - ピリジン - 2 - イルピペラジンから製造した。

APCI-MS m/z : 479.4/481.4 [MH⁺].

40

【0186】

実施例68

N - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - [3 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)プロピル]アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3H - イミダ

50

ゾ[4,5-b]ピリジンおよび3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-アミンから製造した。

APCI-MS m/z: 441.4/443.4 [MH⁺].

【0187】

実施例69

N-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-N-(4-メトキシベンジル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-プロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび4-メトキシベンジルアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 453.4/455.5 [MH⁺].

10

【0188】

実施例70

N-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-N-(3-メトキシベンジル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-プロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび3-メトキシベンジルアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 453.4/455.5 [MH⁺].

【0189】

実施例71

N-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-N-(4-クロロベンジル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-プロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび4-クロロベンジルアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 457.4/459.4 [MH⁺].

20

【0190】

実施例72

N-{2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-N-(3-クロロベンジル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-プロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび3-クロロベンジルアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 457.3/459.4 [MH⁺].

30

【0191】

実施例73

4-({2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸エチルビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-プロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび4-アミノピペリジン-1-カルボン酸エチルから製造した。

APCI-MS m/z: 488.5/490.5 [MH⁺].

40

【0192】

実施例74

6-プロモ-2-(4-{2-[4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル]エトキシ}フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-プロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび1-(2-メトキシエチル)ピペラジンから製造した。

APCI-MS m/z: 460.5/462.5 [MH⁺].

40

【0193】

実施例75

1-({2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}アミノ)プロパン-2-オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

50

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび1-アミノ-2-プロパノールから製造した。

APCI-MS m/z: 391.4/393.4 [MH⁺].

【0194】

実施例76

N-{2-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-N-(2-メトキシエチル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび2-メトキシエチルアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 391.4/393.3 [MH⁺].

10

【0195】

実施例77

2-({2-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}アミノ)プロパン-1-オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよびDL-2-アミノプロパン-1-オールから製造した。

APCI-MS m/z: 391.4/393.3 [MH⁺].

【0196】

実施例78

N-{2-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-N-(2-フリルメチル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよびフルフリルアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 413.4/415.4 [MH⁺].

20

【0197】

実施例79

N-{2-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよびテトラヒドロフルフリルアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 417.4/419.4 [MH⁺].

30

【0198】

実施例80

N-ベンジル-N-{2-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよびベンジルアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 423.4/425.4 [MH⁺].

40

【0199】

実施例81

N-{2-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび1-ピリジン-3-イルメタンアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 424.4/426.4 [MH⁺].

【0200】

実施例82

N-{2-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-N-(ピリジン-4-イルメチル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

50

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび1-ピリジン-4-イルメタンアミンから製造した。
APCI-MS m/z: 424.4/426.4 [MH⁺].

【0201】

実施例83

N-[2-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル]-N-(チエン-2-イルメチル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび1-チエン-2-イルメタンアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 429.3/431.3 [MH⁺].

10

【0202】

実施例84

N-[2-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル]-N-(1-フェニルエチル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよびD,L-1-フェニルエチルアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 437.4/439.4 [MH⁺].

【0203】

実施例85

N-[2-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル]-1-エチルピペリジン-3-アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび1-エチルピペリジン-3-アミンから製造した。

APCI-MS m/z: 444.5/446.5 [MH⁺].

20

【0204】

実施例86

N-[2-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル]-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび2-モルホリン-4-イルエタンアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 446.4/448.4 [MH⁺].

30

【0205】

実施例87

N-[2-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル]-N-(2-メトキシベンジル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび2-メトキシベンジルアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 453.4/455.4 [MH⁺].

40

【0206】

実施例88

1-[3-({2-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}アミノ)プロピル]ピロリジン-2-オンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび1-(3-アミノプロピル)ピロリジン-2-オンから製造した。

APCI-MS m/z: 458.5/460.4 [MH⁺].

45

【0207】

実施例89

N-[2-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル]-N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

50

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび2-(4-クロロフェニル)エタンアミンから製造した。
APCI-MS m/z: 471.4/473.4 [MH⁺].

【0208】

実施例90

4-[{2-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}(メチル)アミノ]シクロヘキサンカルボニトリルビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび4-(メチルアミノ)シクロヘキサンカルボニトリルから製造した。

10

APCI-MS m/z: 454.4/456.4 [MH⁺].

【0209】

実施例91

1-{2-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}ピペリジン-3-オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよびピペリジン-3-オールから製造した。

APCI-MS m/z: 417.4/419.4 [MH⁺].

【0210】

実施例92

6-ブロモ-2-{4-[2-(2-ピリジン-3-イルピペリジン-1-イル)エトキシ]フェニル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび3-ピペリジン-2-イルピリジンから製造した。

20

APCI-MS m/z: 478.4/480.5 [MH⁺].

【0211】

実施例93

N-{2-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-N-シクロペンチルアミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよびシクロペンチルアミンから製造した。

30

APCI-MS m/z: 401.4/403.4 [MH⁺].

【0212】

実施例94

1-{2-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-4-フェニルピペリジン-4-オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび4-フェニルピペリジン-4-オールから製造した。

40

APCI-MS m/z: 493.5/495.5 [MH⁺].

【0213】

実施例95

N-{2-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび2-(1H-イミダゾール-4-イル)エタンアミンジヒドロクロリドから製造した。

APCI-MS m/z: 427.4/429.4 [MH⁺].

【0214】

実施例96

50

1 - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェノキシ] エチル } ピペリジン - 3 - カルボキサミドビス (トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンおよびピペリジン - 3 - カルボキサミドから製造した。

APCI-MS m/z: 444.4/446.4 [MH⁺].

【 0 2 1 5 】

実施例 9 7

6 - プロモ - 2 - { 4 - [2 - (4 - ピラジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンビス (トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンおよび2 - ピペラジン - 1 - イルピラジンから製造した。

APCI-MS m/z: 480.5/482.4 [MH⁺].

【 0 2 1 6 】

実施例 9 8

(1 S , 2 S) - 2 - ({ 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェノキシ] エチル } アミノ) シクロヘキサノールビス (トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンおよび(1 S , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキサノールヒドロクロリドから製造した。

APCI-MS m/z: 431.4/433.4 [MH⁺].

【 0 2 1 7 】

実施例 9 9

6 - プロモ - 2 - (4 - { 2 - [4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] エトキシ] フェニル } - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンビス (トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンおよび1 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジンから製造した。

APCI-MS m/z: 508.5/510.5 [MH⁺].

【 0 2 1 8 】

実施例 1 0 0

(1 - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェノキシ] エチル } ピペリジン - 4 - イル) メタノールビス (トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンおよびピペリジン - 4 - イルメタノールから製造した。

APCI-MS m/z: 431.4/433.4 [MH⁺].

【 0 2 1 9 】

実施例 1 0 1

4 - ({ 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェノキシ] エチル } アミノ) シクロヘキサノールビス (トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンおよび4 - アミノシクロヘキサノールヒドロクロリドから製造した。

APCI-MS m/z: 431.4/433.4 [MH⁺].

【 0 2 2 0 】

実施例 1 0 2

(1 - { 2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェノキシ] エチル } ピペリジン - 2 - イル) メタノールビス (トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンおよびピペリジン - 2 - イルメタノールから製造した。

APCI-MS m/z: 431.4/433.4 [MH⁺].

【 0 2 2 1 】

10

20

30

40

50

実施例 103

1' - { 2 - [4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - 1, 4' - ビペリジンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび1, 4' - ビペリジンから製造した。

APCI-MS m/z: 484.5/486.5 [MH⁺].

【0222】実施例 104

N - { 2 - [4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび2 - アミノチアゾールから製造した。

APCI-MS m/z: 416.3/418.3 [MH⁺].

【0223】実施例 105

1 - { 2 - [4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}ピペリジン - 4 - カルボキサミドビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよびピペリジン - 4 - カルボキサミドから製造した。

APCI-MS m/z: 444.4/446.4 [MH⁺].

【0224】実施例 106

N - { 2 - [4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - アミンから製造した。

APCI-MS m/z: 400.3/402.3 [MH⁺].

【0225】実施例 107

2 - (4 - { 2 - [4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}ピペラジン - 1 - イル)ベンゾニトリルビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび2 - ピペラジン - 1 - イルベンゾニトリルから製造した。

APCI-MS m/z: 503.5/505.5 [MH⁺].

【0226】実施例 108

6 - (4 - { 2 - [4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}ピペラジン - 1 - イル)ニコチノニトリルビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび6 - ピペラジン - 1 - イルニコチノニトリルから製造した。

APCI-MS m/z: 504.5/506.5 [MH⁺].

【0227】実施例 109

1 - { 2 - [4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}プロリンアミドビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよびD - プロリンアミドから製造した。

APCI-MS m/z: 430.4/432.4 [MH⁺].

10

20

30

40

50

【0228】

実施例110

6 - プロモ - 2 - (4 - {2 - [4 - (2 - メトキシフェニル)ピペリジン - 1 - イル]エトキシ}フェニル) - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび4 - (2 - メトキシフェニル)ピペリジンから製造した。

APCI-MS m/z: 507.5/509.5 [MH⁺].

【0229】

実施例111

2 - (4 - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}ピペラジン - 1 - イル)エタノールビス(トリフルオロ酢酸塩) 10

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび2 - ピペラジン - 1 - イルエタノールから製造した。

APCI-MS m/z: 446.4/448.4 [MH⁺].

【0230】

実施例112

1 - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}ピペリジン - 4 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよびピペリジン - 4 - オールから製造した。 20

APCI-MS m/z: 417.4/419.4 [MH⁺].

【0231】

実施例113

6 - プロモ - 2 - (4 - {2 - [4 - (2 - メトキシフェニル)ピペラジン - 1 - イル]エトキシ}フェニル) - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび1 - (2 - メトキシフェニル)ピペラジンから製造した。

APCI-MS m/z: 508.5/510.5 [MH⁺].

【0232】

実施例114

(2S) - 2 - ({2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル}アミノ) - 3 - メチルブタン - 1 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩) 30

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび(2S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタン - 1 - オールから製造した。

APCI-MS m/z: 419.4/421.4 [MH⁺].

【0233】

実施例115

N - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - 4,5 - ジヒドロ - 1,3 - チアゾール - 2 - アミンビス(トリフルオロ酢酸塩) 40

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび4,5 - ジヒドロ - 1,3 - チアゾール - 2 - アミンから製造した。

APCI-MS m/z: 418.3/420.3 [MH⁺].

【0234】

実施例116

N - {2 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エチル} - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル)エチル]アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび2-(1H-インドール-3-イル)エタンアミンから製造した。

APCI-MS m/z : 476.4/478.4 [MH⁺].

【0235】

実施例117

(2S)-2-({2-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}アミノ)-2-フェニルエタノールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび(2R)-2-アミノ-2-フェニルエタノールから製造した。

APCI-MS m/z : 453.4/455.4 [MH⁺].

【0236】

実施例118

N-{2-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}-1H-テトラゾール-5-アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび1H-テトラゾール-5-アミンから製造した。

APCI-MS m/z : 401.3/403.4 [MH⁺].

【0237】

実施例119

(1S,2R)-2-({2-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル}アミノ)シクロヘキサノールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび(1R,2S)-2-アミノシクロヘキサノールヒドロクロリドから製造した。

APCI-MS m/z : 431.4/433.4 [MH⁺].

【0238】

実施例120

6-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジントリフルオロ酢酸塩

メタノール(4ml)およびナトリウム(1.23g、53mmol)から得られたナトリウムメトキシドを、DMF(6.4ml)中、6-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(0.304g、1mmol)および臭化銅(I)(0.286g、2mmol)の溶液に加えた。この反応混合物を還流下で一晩加熱した。冷却後、水(100ml)を加え、沈殿を濾別した。この固体物質をDMF(5ml)に溶解し、R P - H P L C(10~60%アセトニトリル)により精製し、標題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 8.15 (3H, d); 7.62 (1H, s); 7.16 (2H, d); 3.90 (3H, s); 3.86 (3H, s).

APCI-MS m/z : 256.2 [MH⁺].

【0239】

実施例121

6-ブロモ-2-[4-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノール(2g、6.89mmol)をDMF(200ml)に溶解し、水素化ナトリウム(0.9g、20.67mmol、油中55%)を加えた。この混合物を50で1時間攪拌し、エピブロモヒドリン(0.94ml、11.37mmol)を滴下した後、室温で1時間攪拌した。酢酸エチル/ヘプタンを溶離剤として用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を得た(0.55g、23%).

10

20

30

40

50

APCI-MS m/z : 346/348 [MH $^+$].

^1H NMR (DMSO-d₆): 8.37 (1H, d); 8.20 (1H, brs); 8.17 (2H, d); 7.16 (2H, d); 4.47-4.43 (1H, dd); 3.96-3.92 (1H, dd); 2.87 (1H, t); 2.75-2.73 (1H, dd).

【0240】

実施例122

1-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-3-ピロリジン-1-イルプロパン-2-オール

DMF (8mI)中、6-ブロモ-2-[4-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (119mg, 0.35mmol)の溶液に、ピロリジン (144 μ l, 1.73mmol)を加えた。この混合物を85 $^{\circ}$ で10時間加熱した。5%塩化アンモニウム水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を濾過し、濃縮した。塩化メチレン/メタノール/アンモニアを溶離剤として用いたシリカ上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を得た (35mg, 24%).

^1H NMR (CD₃OD): 8.37 (1H, s); 8.10-8.07 (3H, m); 7.14 (2H, d); 4.19-4.10 (2H, m); 4.06-4.02 (1H, m); 2.86-2.82 (1H, m); 2.74-2.69 (5H, m); 1.88-1.82 (4H, m).

APCI-MS m/z : 417/419 [MH $^+$].

【0241】

実施例122の一般法を用い、実施例123～173の化合物を製造した。

【0242】

実施例123

1-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-3-モルホリン-4-イルプロパン-2-オール

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよびモルホリンから製造した。

^1H NMR (CD₃OD): 8.37 (1H, d); 8.09-8.06 (3H, m); 7.14 (2H, d); 4.18-4.11 (2H, m); 4.07-4.02 (1H, m); 3.71 (4H, t); 2.59-2.55 (6H, m).

APCI-MS m/z : 433/435 [MH $^+$].

【0243】

実施例124

1-[3-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル]ピロリジン-3-オール

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよびピロリジン-3-オールから製造した。

^1H NMR (CD₃OD): 8.38 (1H, d); 8.10-8.07 (3H, m); 7.15 (2H, d); 4.48-4.42 (1H, m); 4.27-4.18 (1H, m); 4.15-4.05 (2H, m); 3.27-2.93 (6H, m); 2.27-2.15 (1H, m); 1.92-1.85 (1H, m).

APCI-MS m/z : 433/435 [MH $^+$].

【0244】

実施例125

1-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-3-ピペリジン-1-イルプロパン-2-オール

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよびピペリジンから製造した。

^1H NMR (CD₃OD): 8.39 (1H, d); 8.10-8.08 (3H, m); 7.15 (2H, d); 4.23-4.19 (1H, m); 4.13-4.10 (1H, m); 4.06-4.02 (1H, m); 2.74-2.65 (6H, m); 1.69-1.65 (4H, m); 1.55-1.51 (2H, m).

APCI-MS m/z : 431/433 [MH $^+$].

【0245】

実施例126

1-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-3-

10

20

30

40

50

3 - (ジエチルアミノ)プロパン - 2 - オール

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよびジエチルアミンから製造した。

¹H NMR (CD₃OD): 8.38 (1H, d); 8.10-8.07 (3H, m); 7.15 (2H, d); 4.15-4.05 (3H, m); 2.85-2.70 (6H, m); 1.13 (6H, t).

APCI-MS m/z: 419/421 [MH⁺].

【0246】

実施例 1271 - {3 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}ピペリジン - 4 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

10

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよびピペリジン - 4 - オールから製造した。

¹H NMR (CD₃OD): 8.50 (1H, d); 8.21 (1H, d); 8.13 (2H, d); 7.22 (2H, d); 4.50-4.42 (1H, m); 4.17-4.11 (3H, m); 3.91-3.83 (1H, m); 3.75-3.69 (1H, m); 3.54-3.08 (5H, m); 2.20-1.75 (4H, m).

APCI-MS m/z: 447/449 [MH⁺].

【0247】

実施例 1281 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]プロパン - 2 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

20

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン(1.0 mg、0.03 mmol)および1 - アセチルピペラジン(3.7 mg、0.29 mmol)から製造した。分取HPLCによる精製により、目的化合物を得た(8 mg、39%).

¹H NMR (CD₃OD): 8.50 (1H, d); 8.21 (1H, d); 8.13 (2H, d); 7.21 (2H, d); 4.53-4.47 (1H, m); 4.19-4.13 (2H, m); 4.01-3.89 (2H, m); 3.64-3.33 (6H, m); 2.17 (3H, s).

APCI-MS m/z: 474/476 [MH⁺].

【0248】

実施例 1291 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 3 - [3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル]プロパン - 2 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

30

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン(1.0 mg、0.03 mmol)および3 - デミチルアミンピロリジン(1.3 mg、0.12 mmol)から製造した。

¹H NMR (CD₃OD): 8.49 (1H, d); 8.20 (1H, d); 8.13 (2H, d); 7.21 (2H, d); 4.44-4.38 (1H, m); 4.23-4.13 (3H, m); 4.04-3.97 (1H, m); 3.93-3.89 (1H, m); 3.79 (1H, b rs); 3.62-3.53 (3H, m); 2.99 (6H, s); 2.70-2.61 (1H, m); 2.47-2.38 (1H, m).

APCI-MS m/z: 460/462 [MH⁺].

【0249】

実施例 1304 - [{(2 - ヒドロキシ - 3 - [4 - (6 - メチル - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]プロピル}アミノ}メチル]フェノールビス(トリフルオロ酢酸塩)

40

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン(1.5 mg、0.04 mmol)および4 - メトキシベンジルアミン(2.8 μl、0.22 mmol)から製造した。

APCI-MS m/z: 483/485 [MH⁺].

【0250】

50

実施例 1 3 1

1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 3 - [(2 - ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]プロパン - 2 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび2 - (メチルアミノ)エタノールから製造した。
APCI-MS m/z: 421/423 [MH⁺].

【0 2 5 1】

実施例 1 3 2

3 - [{3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}(メチル)アミノ]プロパンニトリルビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび3 - (メチルアミノ)プロパンニトリルから製造した。

APCI-MS m/z: 430/432 [MH⁺].

【0 2 5 2】

実施例 1 3 3

4 - {3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}ピペラジン - 1 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび1 - メチルピペラジンから製造した。

APCI-MS m/z: 446/448 [MH⁺].

【0 2 5 3】

実施例 1 3 4

N^2 - {3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル} - N^1 , N^1 , N^2 - トリメチルグリシンアミドビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび N^1 , N^1 , N^2 - トリメチルグリシンアミドから製造した。

APCI-MS m/z: 462/464 [MH⁺].

【0 2 5 4】

実施例 1 3 5

1 - [ベンジル(メチル)アミノ] - 3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]プロパン - 2 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよびN - ベンジル - N - メチルアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 467/469 [MH⁺].

【0 2 5 5】

実施例 1 3 6

1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 3 - [メチル(2 - フェニルエチル)アミノ]プロパン - 2 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよびN - メチル - N - (2 - フェニルエチル)アミンから製造した。

APCI-MS m/z: 481/483 [MH⁺].

【0 2 5 6】

10

20

30

40

50

実施例 1 3 7

1 - [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] - 3 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オールビス (トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンおよび 1 - フェニルピペラジンから製造した。

APCI-MS m/z: 508/510 [MH⁺].

【 0 2 5 7 】

実施例 1 3 8

1 - [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] - 3 - (4 - ピリジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オールビス (トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンおよび 1 - ピリジン - 2 - イルピペラジンから製造した。 APCI-MS m/z: 509/511 [MH⁺].

【 0 2 5 8 】

実施例 1 3 9

1 - [2 - ({ 3 - [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] - 2 - ヒドロキシプロピル } アミノ) エチル] イミダゾリジン - 2 - オンビス (トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンおよび 1 - (2 - アミノエチル) イミダゾリジン - 2 - オンから製造した。

APCI-MS m/z: 475/477 [MH⁺].

【 0 2 5 9 】

実施例 1 4 0

1 - [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] - 3 - [(3 - メトキシベンジル) アミノ] プロパン - 2 - オールビス (トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンおよび 3 - メトキシベンジルアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 483/485 [MH⁺].

【 0 2 6 0 】

実施例 1 4 1

1 - [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] - 3 - [(2 - クロロベンジル) アミノ] プロパン - 2 - オールビス (トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンおよび 2 - クロロベンジルアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 487/489 [MH⁺].

【 0 2 6 1 】

実施例 1 4 2

1 - [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] - 3 - [(4 - クロロベンジル) アミノ] プロパン - 2 - オールビス (トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンおよび 4 - クロロベンジルアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 487/489 [MH⁺].

【 0 2 6 2 】

実施例 1 4 3

1 - [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] - 3 - [(3 - クロロベンジル) アミノ] プロパン - 2 - オールビス (トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] - 3

10

20

30

40

50

H - イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび3-クロロベンジルアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 487/489 [MH⁺].

【0263】

実施例144

4-({3-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸エチルビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-プロモ-2-[4-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび4-アミノピペリジン-1-カルボキン酸エチルから製造した。

APCI-MS m/z: 518/520 [MH⁺].

【0264】

実施例145

1-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-3-[4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル]プロパン-2-オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-プロモ-2-[4-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび1-(2-メトキシエチル)ピペラジンから製造した。

APCI-MS m/z: 490/492 [MH⁺].

【0265】

実施例146

1-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-3-(シクロプロピルアミノ)プロパン-2-オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-プロモ-2-[4-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよびシクロプロピルアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 403/405 [MH⁺].

【0266】

実施例147

3-({3-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)プロパン-2-オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-プロモ-2-[4-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび1-アミノ-2-プロパノールから製造した。

APCI-MS m/z: 421/423 [MH⁺].

【0267】

実施例148

1-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-3-[(2-メトキシエチル)アミノ]プロパン-2-オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-プロモ-2-[4-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび2-メトキシエチルアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 421/423 [MH⁺].

【0268】

実施例149

2-({3-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)プロパン-1-オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6-プロモ-2-[4-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよびD,L-2-アミノプロパン-1-オールから製造した。

APCI-MS m/z: 421/423 [MH⁺].

【0269】

10

20

30

40

50

実施例 150

1 - (ベンジルアミノ) - 3 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]プロパン - 2 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよびベンジルアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 453/455 [MH⁺].

【0270】

実施例 151

1 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 3 - [(ピリジン - 3 - イルメチル)アミノ]プロパン - 2 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび1 - ピリジン - 3 - イルメタンアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 454/456 [MH⁺].

【0271】

実施例 152

1 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 3 - [(ピリジン - 4 - イルメチル)アミノ]プロパン - 2 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび1 - ピリジン - 4 - イルメタンアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 454/456 [MH⁺].

【0272】

実施例 153

1 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 3 - [(1 - エチルピペリジン - 3 - イル)アミノ]プロパン - 2 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび1 - エチルピペリジン - 3 - アミンから製造した。

APCI-MS m/z: 474/476 [MH⁺].

【0273】

実施例 154

1 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 3 - [(2 - モルホリン - 4 - イルエチル)アミノ]プロパン - 2 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび2 - モルホリン - 4 - イルエタンアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 476/478 [MH⁺].

【0274】

実施例 155

1 - [3 - ({3 - [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}アミノ)プロピル]ピロリジン - 2 - オンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび1 - (3 - アミノプロピル)ピロリジン - 2 - オンから製造した。

10

20

30

40

50

APCI-MS m/z : 488/490 [MH⁺].

【0275】

実施例156

1 - { 3 - [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] - 2 - ヒドロキシプロピル } ピペリジン - 3 - オールビス (トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンおよびピペリジン - 3 - オールから製造した。

APCI-MS m/z : 447/449 [MH⁺].

【0276】

実施例157

1 - { 3 - [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] - 2 - ヒドロキシプロピル } プロリンアミドビス (トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンおよびD - プロリンアミドから製造した。

APCI-MS m/z : 460/462 [MH⁺].

【0277】

実施例158

1 - [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] - 3 - [4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] プロパン - 2 - オールビス (トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンおよびピペリジン - 4 - イルメタノールから製造した。

APCI-MS m/z : 461/463 [MH⁺].

【0278】

実施例159

1 - [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] - 3 - [2 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] プロパン - 2 - オールビス (トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンおよびピペリジン - 2 - イルメタノールから製造した。

APCI-MS m/z : 461/463 [MH⁺].

【0279】

実施例160

1 - { 3 - [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] - 2 - ヒドロキシプロピル } ピペリジン - 4 - カルボキサミドビス (トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンおよびピペリジン - 4 - カルボキサミドから製造した。

APCI-MS m/z : 474/476 [MH⁺].

【0280】

実施例161

1 - { 3 - [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] - 2 - ヒドロキシプロピル } ピペリジン - 3 - カルボキサミドビス (トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンおよびピペリジン - 3 - カルボキサミドから製造した。

10

20

30

40

50

APCI-MS m/z : 474/476 [MH⁺].

【0281】

実施例162

1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]プロパン - 2 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび2 - ピペラジン - 1 - イルエタノールから製造した。

APCI-MS m/z : 476/478 [MH⁺].

10

【0282】

実施例163

2 - (4 - {3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}ピペラジン - 1 - イル)ベンゾニトリルビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび2 - ピペラジン - 1 - イルベンゾニトリルから製造した。

APCI-MS m/z : 533/535 [MH⁺].

20

【0283】

実施例164

6 - (4 - {3 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}ピペラジン - 1 - イル)ニコチノニトリルビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび6 - ピペラジン - 1 - イルニコチノニトリルから製造した。

APCI-MS m/z : 534/536 [MH⁺].

30

【0284】

実施例165

1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 3 - クロロプロパン - 2 - オールトリフルオロ酢酸塩

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンから製造した。

APCI-MS m/z : 382/384 [MH⁺].

40

【0285】

実施例166

1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 3 - (1,3 - チアゾール - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび2 - アミノチアゾールから製造した。

APCI-MS m/z : 452/454 [MH⁺].

40

【0286】

実施例167

1 - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 3 - (4 - ピラジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル)プロパン - 2 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - プロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび2 - ピペラジン - 1 - イルピラジンから製造し

50

た。

APCI-MS m/z : 510/512 [MH⁺].

【0287】

実施例168

1 - [4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 3 - [(2 - メトキシベンジル)アミノ]プロパン - 2 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび2 - メトキシベンジルアミンから製造した。

APCI-MS m/z : 483/485 [MH⁺].

【0288】

実施例169

4 - [{3 - [4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}(メチル)アミノ]シクロヘキサンカルボニトリルビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび4 - (メチルアミノ)シクロヘキサンカルボニトリルから製造した。

APCI-MS m/z : 484/486 [MH⁺].

【0289】

実施例170

1 - [4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 3 - (2 - ピリジン - 3 - イルピペリジン - 1 - イル)プロパン - 2 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび3 - ピペリジン - 2 - イルピリジンから製造した。

APCI-MS m/z : 508/510 [MH⁺].

【0290】

実施例171

1 - {3 - [4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル} - 4 - フェニルピペリジン - 4 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび4 - フェニルピペリジン - 4 - オールから製造した。

APCI-MS m/z : 523/525 [MH⁺].

【0291】

実施例172

2 - ({3 - [4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル}アミノ) - 3 - メチルブタン - 1 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、6 - ブロモ - 2 - [4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンおよび(2S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタン - 1 - オールから製造した。

APCI-MS m/z : 449/451 [MH⁺].

【0292】

実施例173

1 - [4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 3 - [4 - (3 - メトキシフェニル)ピペラジン - 1 - イル]プロパン - 2 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

10

20

30

40

50

標題化合物を、6-ブロモ-2-[4-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび1-(3-メトキシフェニル)ピペラジンから製造した。

APCI-MS m/z: 538/540 [MH⁺].

【0293】

実施例174

4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アニリン

メタノール(45ml)中、6-ブロモ-2-(4-ニトロフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(1.6g、5mmol)の攪拌溶液に、硫化アンモニウム(8.5ml、25mmol、20%水溶液)をゆっくり加えた。この混合物を室温で30分間攪拌した後、5時間加熱および還流した。この反応混合物を濃縮し、0まで冷却した。沈殿を濾別し、冷メタノールで洗浄し、乾燥させ、標題化合物を得た。

¹H NMR (CD₃OD): 7.51 (1H, brs); 7.20 (1H, brs); 7.06 (2H, dd); 5.98 (2H, dd).

APCI-MS m/z: 289.0/291.0 [MH⁺].

【0294】

実施例175

4-({[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]アミノ}メチル)ベンゾニトリルビス(トリフルオロ酢酸塩)

4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アニリン(50mg、0.17mmol)、4-シアノベンズアルデヒド(23mg、0.17mmol)および酢酸(50μl)をNMP(500μl)中で混合した。塩化トリメチルシリル(44μl、0.35mmol)およびNaBH(OAc)₃(73mg、0.35mmol)を加え、混合物を2時間、分析的LC-MSがこの反応が完了したことを示すまで攪拌した。1M水酸化ナトリウム(1ml)を加え、続いて水を添加すると沈殿が生じた。この沈殿を回収し、氷冷エタノールで洗浄し、分取HPLCにより精製し、標題生成物を得た(28mg、26%).

¹H NMR (DMSO-d₆): 8.33 (1H, d); 8.13 (1H, d); 7.93 (2H, d); 7.81 (2H, d); 7.55 (2H, d); 6.71 (2H, d); 4.50 (2H, s).

APCI-MS m/z: 404/406 [MH⁺].

【0295】

実施例175の一般法を用い、実施例176~203の化合物を製造した。

【0296】

実施例176

N-ベンジル-N-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]アミン

標題化合物を、4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アニリン(0.289g、1mmol)およびベンズアルデヒド(0.106g、1mmol)から製造した。

¹H NMR (CD₃OD): 8.27 (1H, s, NH互変体); 8.07 (1H, s, NH互変体); 7.92 (2H, dd); 7.39-7.31 (4H, m); 7.25 (1H, brt); 6.96 (1H, t); 6.71 (2H, d); 4.37 (2H, d).

APCI-MS m/z: 379.0/381.1 [MH⁺].

【0297】

実施例177

N-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アニリン(0.145g、0.5mmol)および2-イミダゾールカルボキサルデヒド(0.048g、0.5mmol)から製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.75 (1H, brs); 8.38 (1H, d); 8.21 (1H, brs); 8.17 (2H, brd); 7.66 (2H, s); 7.37 (2H, brd); 4.87 (2H, brs).

APCI-MS m/z: 369.1/371.1 [MH⁺].

10

20

30

40

50

【0298】

実施例178

N - [4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (1H - イミダゾール - 5 - イルメチル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリン(0.145g、0.5mmol)および4 - ホルミルイミダゾール(0.048g、0.5mmol)から製造した。

¹H NMR (CD₃OD): 8.87 (1H, brs); 8.47 (1H, brs); 8.15 (1H, brs); 7.96 (2H, d); 7.52 (1H, brs); 6.88 (2H, d); 4.58 (2H, s).

APCI-MS m/z: 369.0/371.0 [MH⁺].

10

【0299】

実施例179

3 - ({[4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル]アミノ}メチル)ベンゾニトリルビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリンおよび3 - シアノベンズアルデヒドから製造した。

¹H NMR (CD₃OD): 8.43 (1H, d); 8.10 (1H, d); 7.90 (2H, brd); 7.73-7.70 (2H, brm); 7.63 (1H, brd); 7.53 (1H, t); 4.53 (2H, s).

APCI-MS m/z: 404.2/406.2 [MH⁺].

20

【0300】

実施例180

N - [4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (4 - メトキシベンジル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリンおよび4 - メトキシベンズアルデヒドから製造した。

¹H NMR (CD₃OD): 8.46 (1H, d); 8.12 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.29 (2H, d); 6.89 (2H, d); 6.80 (2H, d); 4.38 (2H, s); 3.78 (3H, s).

APCI-MS m/z: 409/411 [MH⁺].

20

【0301】

実施例181

N - [4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (2 - メトキシベンジル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリンおよび2 - メトキシベンズアルデヒドから製造した。

¹H NMR (CD₃OD): 8.48 (1H, d); 8.14 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.28-7.23 (2H, m); 7.00 (1H, d); 6.89 (1H, t); 6.80 (2H, d); 4.44 (2H, s); 3.90 (3H, s).

APCI-MS m/z: 409/411 [MH⁺].

30

【0302】

実施例182

N - [4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (3 - メトキシベンジル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリンおよび3 - メトキシベンズアルデヒドから製造した。

¹H NMR (CD₃OD): 8.44 (1H, d); 8.11 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.24 (1H, t); 6.97-6.94 (2H, m); 6.83-6.77 (3H, m); 4.43 (2H, s); 3.77 (3H, s).

APCI-MS m/z: 409/411 [MH⁺].

40

【0303】

実施例183

N - [4 - (6 - ブロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (2 - クロロベンジル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

50

標題化合物を、4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび2-クロロベンズアルデヒドから製造した。

¹H NMR (CD₃OD): 8.46 (1H, d); 8.13 (1H, d); 7.90 (2H, d); 7.45-7.40 (2H, m); 7.29-7.25 (2H, m); 6.78 (2H, d); 4.57 (2H, s).

APCI-MS m/z: 413/415 [MH⁺].

【0304】

実施例184

N-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]-N-(4-クロロベンジル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび4-クロロベンズアルデヒドから製造した。

¹H NMR (CD₃OD): 8.48 (1H, d); 8.14 (1H, d); 7.89 (2H, d); 7.39-7.32 (4H, m); 6.79 (2H, d); 4.45 (2H, s).

APCI-MS m/z: 413/415 [MH⁺].

【0305】

実施例185

N-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドから製造した。

¹H NMR (CD₃OD): 8.57 (1H, d); 8.22 (1H, d); 7.91 (2H, d); 7.60 (2H, d); 6.89 (2H, d); 6.31 (2H, d); 4.49 (2H, s).

APCI-MS m/z: 369/371 [MH⁺].

【0306】

実施例186

N-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]-N-(3-クロロベンジル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび3-クロロベンズアルデヒドから製造した。

APCI-MS m/z: 413/415 [MH⁺].

【0307】

実施例187

[5-({[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]アニノ}メチル)-2-フリル]メタノールビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび5-(ヒドロキシメチル)-2-フルアルデヒドから製造した。

APCI-MS m/z: 399/401 [MH⁺].

【0308】

実施例188

N-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]-N-(チエン-2-イルメチル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよびチオフェン-2-カルバルデヒドから製造した。

APCI-MS m/z: 385/387 [MH⁺].

【0309】

実施例189

N-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]-N-(2-フリルメチル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび2-フルアルデヒドから製造した。

10

20

30

40

50

APCI-MS m/z : 369/371 [MH⁺].

【0310】

実施例190

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (チエン - 3 - イルメチル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリンおよびチオフェン - 3 - カルバルデヒドから製造した。

APCI-MS m/z : 385/387 [MH⁺].

【0311】

実施例191

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - [(4 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)メチル]アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリンおよび4 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - カルバルデヒドから製造した。

APCI-MS m/z : 383/385 [MH⁺].

【0312】

実施例192

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (3 - フリルメチル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリンおよび3 - フルアルデヒドから製造した。

APCI-MS m/z : 369/371 [MH⁺].

【0313】

実施例193

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (1,3 - チアゾール - 2 - イルメチル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリンおよび1,3 - チアゾール - 2 - カルバルデヒドから製造した。

APCI-MS m/z : 386/388 [MH⁺].

【0314】

実施例194

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - [(4 - プロモチエン - 2 - イル)メチル]アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリンおよび4 - プロモチオフェン - 2 - カルバルデヒドから製造した。

APCI-MS m/z : 463/465/467 [MH⁺].

【0315】

実施例195

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル)アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリンおよび1H - イミダゾール - 5 - カルバルデヒドから製造した。

APCI-MS m/z : 369/371 [MH⁺].

【0316】

実施例196

N - [4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - [(2 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)メチル]アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)ア

10

20

30

40

50

ニリンおよび2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒドから製造した。

APCI-MS m/z : 383/385 [MH⁺].

【0317】

実施例197

N-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]-N-[(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メチル]アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒドから製造した。

APCI-MS m/z : 398.2/400.1 [MH⁺].

10

【0318】

実施例198

[5-({[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]アミノ}メチル)-2-フリル]メチルアセテートビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒドから製造した。

APCI-MS m/z : 441/443 [MH⁺].

【0319】

実施例199

N-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]-N-[(5-ピリジン-2-イルチエン-2-イル)メチル]アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒドから製造した。

APCI-MS m/z : 462/464 [MH⁺].

20

【0320】

実施例200

N-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]-N-[(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メチル]アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒドから製造した。

APCI-MS m/z : 433.2/435.2 [MH⁺].

30

【0321】

実施例201

N-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]-N-[(2-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒドから製造した。

APCI-MS m/z : 397/399 [MH⁺].

40

【0322】

実施例202

N-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]-N-[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒドから製造した。

APCI-MS m/z : 383.1/385.1 [MH⁺].

【0323】

実施例203

50

4 - ({ [4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェニル] アミノ } メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルビス (トリフルオロ酢酸塩)

標題化合物を、4 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) アニリンおよび 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルバルデヒドから製造した。

APCI-MS m/z: 440/442 [MH⁺].

【 0 3 2 4 】

実施例 2 0 4

N - ベンジル - 5 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンビス (トリフルオロ酢酸塩)

a) 5 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - オール

ポリリン酸 (3 g) を 140 に加熱し、2,3 - ディアミノ - 5 - プロモピリジン (417 mg, 2.22 mmol) および 6 - クロロニコチン酸 (525 mg, 3.33 mmol) を加えた。この反応混合物を 140 で一晩攪拌した。冷却後、氷を加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で pH を 7 に調整した。沈殿が生じ、これを濾別し、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物を得た (341 mg, 53%)。

¹H NMR (DMSO - d₆): 8.30 (1H, d); 8.29 (1H, d); 8.20-8.17 (1H, dd); 8.14 (1H, d); 6.50 (1H, d).

APCI-MS m/z: 290.9/292.9 [MH⁺].

【 0 3 2 5 】

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

5 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - オール (300 mg, 1.03 mmol) をオキシ塩化リリン (6 ml) に加え、この混合物を 110 で 4 時間攪拌した。過剰なオキシ塩化リリンを蒸発させ、残ったオイルを、酢酸エチル / ヘブタンを溶離剤として用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。標題化合物を黄色固体として単離した (139 mg, 44%)。

¹H NMR (DMSO - d₆): 13.91 (1H, brs); 9.21 (1H, d); 8.60-8.57 (1H, dd); 8.48 (1H, d); 8.37 (1H, brs); 7.78 (1H, d).

APCI-MS m/z: 308.9/310.9 [MH⁺].

【 0 3 2 6 】

c) N - ベンジル - 5 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンビス (トリフルオロ酢酸塩)

6 - プロモ - 2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン (20 mg, 0.07 mmol) をベンジルアミン中、120 で一晩攪拌した。HPLC により精製し、標題化合物を得た (20 mg, 51%)。

¹H NMR (CD₃OD): 8.72 (1H, d); 8.44 (1H, d); 8.30-8.28 (1H, dd); 8.15 (1H, d); 7.42-7.35 (3H, m); 7.32-7.28 (1H, m); 6.94 (1H, d); 4.65 (2H, s).

APCI-MS m/z: 380.2/382.2 [MH⁺].

【 0 3 2 7 】

実施例 2 0 5

5 - (6 - プロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - N - (3 - メトキシベンジル) ピリジン - 2 - アミンビス (トリフルオロ酢酸塩)

実施例 2 0 4 に記載の方法を用い、実施例 2 0 4 標題化合物を、6 - プロモ - 2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンおよび 3 - メトキシベンジルアミンから製造した。

¹H NMR (CD₃OD): 8.74 (1H, d); 8.41 (1H, d); 8.24-8.22 (1H, dd); 8.12 (1H, d); 7.27 (1H, t); 6.96 (2H, d); 6.85 (2H, d); 4.61 (2H, s); 3.78 (3H, s).

APCI-MS m/z: 410.2/412.2 [MH⁺].

10

20

30

40

50

【0328】

実施例206

6,7-ジクロロ-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

2,3-ジアミノ-4,5-ジクロロピリジン(実施例206a)(0.50g、2.5mmol)および4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)安息香酸(実施例206c)(0.80g、2.5mmol)をPOCl₃(10ml)に溶解し、100まで10分間加熱した。過剰なPOCl₃を蒸発させ、残渣をEtOAcおよびNaHCO₃水溶液に溶解した。水相を10M NaOHで塩基性とし、EtOAcで3回抽出した。合した有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空蒸発させ、標題生成物をやや黄色の粉末として得た(100.74g、75%)。

APCI-MS m/z: 393.1, 395.1 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.41 (s, 1H), 8.18 (d, J 8.8Hz, 2H), 7.14 (d, J 9.0Hz, 2H), 4.18 (t, J 5.7Hz, 2H), 3.57 (t, J 4.6Hz, 4H), 2.71 (t, J 5.7Hz, 2H), 2.49 - 2.47 (m, 4H).

【0329】

a) 2,3-ジアミノ-4,5-ジクロロピリジン

2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン(実施例206b)(1.04g、5.0mmol)、亜鉛粉末(2.4g、3.7mmol)および無水塩化カルシウム(3g、2.7mmol)を9.5%エタノール(30ml)中で混合し、1時間加熱還流した。冷却した後、反応混合物をセライトで濾過し、真空蒸発させた。残渣をメタノール/ジクロロメタン1:1に溶解し、メタノール/ジクロロメタン3:7で溶出するシリカ(10g)のショートカラムでクロマトグラフィーに付した。生成物を含む画分を真空濃縮し、残渣をメタノール/アセトニトリル1:9に溶解し、シリカとともに再び真空濃縮した。このようにシリカゲルに吸着した生成物を再びシリカゲル上のクロマトグラフィー(EtOAc)に付し、純粋な生成物を灰白色粉末として得た(0.60g、67%)。

APCI-MS m/z: 178.1, 180.2 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.36 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.27 (s, 2H).

【0330】

b) 2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン

N-(4,5-ジクロロピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド¹(7.2.0g、0.29mol)を1時間かけて濃硫酸(400ml)に溶解し、10まで冷却した。この溶液に、濃硫酸(15ml)で希釈した硝酸(d=1.52、12ml、0.29mol)を、温度を14以下に維持しながら滴下した(10分)。添加が完了したところで、冷却浴を油浴に交換し、反応混合物を、LC/MSにより判断されるように全ての出発材料が消費されるまで(2.5時間)、35まで加熱した。次に、この反応混合物を、激しく攪拌した氷と水の混合物(全部で4.5kg)に注ぐと、黄色沈殿が生じた。この固体を濾過により回収し、洗液が中性であることが確認されるまで水で洗浄した(10×300ml)。粗生成物を真空乾燥させ、53.2g(純度75%、HPLC)を得た。エタノール/水から再結晶させ、大きな暗褐色の針状結晶(32.2g、53%)の純粋な生成物を得た。

ES-MS m/z: 208.0, 210.1 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.37 (s, 1H), 7.39 (s, 2H).

¹Synth. Commun., 1997, 27, 861.

【0331】

c) 4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)安息香酸

4-ヒドロキシ安息香酸メチル(4.0g、2.60mmol)をDMF(300ml)に溶解し、K₂CO₃(9.0g、6.50mmol)を加え、混合物を100まで加熱した。このスラリーに4-(2-クロロエチル)モルホリンヒドロクロリド(5.3g、2.80mmol)をゆっくり加えた(35分)。100で2時間後、固体を濾別し、溶液を真空蒸発させた。残渣をEtOAcに溶解し、NaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、純粋

な生成物を白色粉末として得た(70g、100%)。

APCI-MS m/z: 266.1 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.93 (d, J 8.9Hz, 2H), 7.07 (d, J 8.8Hz, 2H), 4.19 (t, J 5.7Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.60 (t, J 4.6Hz, 4H), 2.74 (t, J 5.7Hz, 2H), 2.52 - 2.47 (m, 4H).

【0332】

d) 4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)安息香酸メチル

4 - ヒドロキシ安息香酸メチル(40g、260mmol)をDMF(300mI)に溶解し、K₂CO₃(90g、650mmol)を加え、100まで加熱した。このスラリーに4 - (2 - クロロエチル)モルホリンヒドロクロリド(53g、280mmol)をゆっくり加えた(35分)。100で2時間後、固体を濾別し、溶液を真空蒸発させた。残渣をEtOAcに溶解し、NaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄す、乾燥させ(Na₂SO₄)、純粋な生成物を白色粉末として定量的収量で得た。

APCI-MS m/z: 266.1 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.93 (d, J 8.9Hz, 2H), 7.07 (d, J 8.8Hz, 2H), 4.19 (t, J 5.7Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.60 (t, J 4.6Hz, 4H), 2.74 (t, J 5.7Hz, 2H), 2.52 - 2.47 (m, 4H).

【0333】

実施例207

6 - クロロ - N - (2 - メトキシフェニル) - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - アミン

6,7 - ジクロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)(30mg)をo - アニシジン(0.75mI)に溶解し、電子レンジで加熱した(180、20分)。得られた混合物をアセトニトリル(1mI)および酢酸(0.5mI)で希釈し、セミ分取HPLC - C₁₈に付した。生成物を含む画分(それはo - アニシジンと同時に溶出する)をプールし、真空蒸発させた。残渣をEtOAc(20mI)に溶解し、1%NaHCO₃水溶液(10mI)で洗浄した。有機相を活性炭およびMgSO₄で処理し、濾過し、真空蒸発させた。この油性残渣をn - ヘプタン(1mI)および数滴のEtOAcでトリチュレートしたところ、この生成物は結晶化を起こした。これを濾過により回収し、EtOAcで洗浄し、純粋な生成物を白色粉末として得た(10mg、27%)。合した母液および洗液から2回目の生成物(2.9mg)を結晶化させた。

APCI-MS m/z: 480.4, 482.5 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.09 (s, 1H), 7.91 (d, J 8.4Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.09 (t, J 7.5Hz, 1H), 7.04 (d, J 8.8Hz, 2H), 6.89 (t, J 7.9Hz, 1H), 4.13 (t, J 5.8Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (t, J 4.6Hz, 4H), 2.69 (t, J 5.7Hz, 2H), 2.46 (t, J 4.4Hz, 4H), 13.30 (s, 1H).

【0334】

実施例208

2 - [(6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - イル)アミノ]フェノール

6,7 - ジクロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)(2.9mg、7.4μmol)を48%HBr(1mI)水溶液に溶解し、110で3時間加熱し、その後、この混合物を飽和NaHCO₃水溶液で中和し、EtOAc(5mI)で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させ、白色粉末を得た(2.0mg、58%).

APCI-MS m/z: 466.5, 468.5 [MH⁺].

【0335】

実施例209

6 - クロロ - N - [1 - (メチルスルホニル) - 3 - ピロリジニル] - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - アミン

10

20

30

40

50

6,7-ジクロロ-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)および1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-アミンを用いたこと以外は実施例207と同様の手順により、標題化合物を収率19%で得た。

APCI-MS m/z : 521.0, 523.1 [MH^+].

1H -NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 13.18 (s, 1H), 8.07 (d, J 8.9Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.09 (d, J 8.9Hz, 2H), 6.18 (d, J 7.7Hz, 1H), 5.61 (quintet, J 6.8Hz, 1H), 4.16 (t, J 5.8Hz, 2H), 3.74 (dd, J 10.2, 6.5Hz, 1H), 3.58 (t, J 4.7Hz, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.71 (t, J 5.8Hz, 2H), 2.51 - 2.43 (m, 4H), 2.35 (td, J 12.6, 7.1Hz, 1H), 2.16 (dt, J 19.9, 7.4Hz, 1H).

10

【0336】

実施例210

6-クロロ-N-シクロペンチル-2-[4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-アミン

6,7-ジクロロ-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)(30mg、7.6 μ mol)およびシクロペンチルアミン(1mL)を電子レンジで加熱した(170、30分)。過剰なアミンを真空下で除去し、残渣をTFA 1滴を含むアセトニトリル(1mL)に溶解した。この混合物をセミ分取HPLC-C₁₈に付した。適当な画分をプールし、真空蒸発させた。残渣をEtOAc(5mL)に溶解した。この溶液を飽和NaHCO₃水溶液(5mL)およびブライン(2mL)で洗浄した。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、真空蒸発させ、残渣をメタノールから再結晶させ、純粋な生成物を得た(16mg、47%)。

APCI-MS m/z : 442.5, 444.5 [MH^+].

1H -NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 13.07 (s, 1H), 8.06 (d, J 8.8Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.09 (d, J 8.8Hz, 2H), 5.73 (d, J 8.4Hz, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.15 (t, J 5.7Hz, 2H), 3.58 (t, J 4.6Hz, 4H), 2.71 (t, J 5.3Hz, 2H), 2.47 (m, 4H), 2.09 (m, 2H), 1.67 (m, 6H).

20

【0337】

実施例211

N-ベンジル-6-クロロ-2-[4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-アミン

6,7-ジクロロ-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)(0.50g、1.3mmol)をベンジルアミン(1.2mL)に溶解し、180で7時間加熱した。この反応混合物をEtOAcおよび2M HClで希釈したところ、生成物は結晶化を起こした。この結晶をEtOAcおよびNaHCO₃水溶液に溶解した。有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空蒸発させ、生成物を得た(0.48g、80%)。

APCI-MS m/z : 464.1, 466.1 [MH^+].

1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.05 (d, J 8.9Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.41 (d, J 7.3Hz, 2H), 7.26 (t, J 7.6Hz, 2H), 7.15 (t, J 7.3Hz, 1H), 7.05 (d, J 8.9Hz, 2H), 6.88 (t, J 6.8Hz, 1H), 5.38 (d, J 6.8Hz, 2H), 4.14 (t, J 5.7Hz, 2H), 3.57 (t, J 4.6Hz, 4H), 2.69 (t, J 5.7Hz, 2H), 2.51 - 2.42 (m, 4H).

40

【0338】

実施例212

6-クロロ-2-[4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-アミン

N-ベンジル-6-クロロ-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-アノモニウムビス(トリフルオロ酢酸塩)(実施例211)(13mg、19.5 μ mol)を48%HBr水溶液(0.50mL)に溶解し、130で5分間加熱した。再び冷却したところで、白色の結晶を濾過により回収し、水(5mL)

50

I)に溶解した。K₂CO₃(s)をpH9まで加え、その後、混合物をEtOAc(5mL)で抽出した。有機相をブライン(5mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、および真空濃縮した。これにより、純粋な生成物(7.1mg、99%)を白色粉末として得た。

APCI-MS m/z: 374.3, 376.4 [MH⁺].

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 13.05 (s, 1H), 8.08 (d, J 8.6Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.10 (d, J 8.6Hz, 2H), 6.44 (s, 2H), 4.16 (t, J 5.7Hz, 2H), 3.58 (t, J 4.7Hz, 4H), 2.71 (t, J 5.7Hz, 2H), 2.48 - 2.45 (m, 4H).

【0339】

実施例213

6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 7 - (1H - ピロール - 1 - イル) - 1H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン 10

6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - アミン(実施例212)(17mg、45μmol)を酢酸(5mL)に溶解した。2,5 - ジメトキシテトラヒドロフラン(0.20mL)を加え、混合物を加熱した(110、3時間)後、冷却し、溶媒と過剰な試薬を真空除去した。残った褐色のオイルをアセトニトリル(1mL)に溶解し、セミ分取HPLC-C₁₈に付した。適当な画分をプールし、真空蒸発させた。残渣をEtOAc(5mL)に溶解した。この溶液を飽和NaHCO₃水溶液(5mL)およびブライン(2mL)で洗浄した。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、真空蒸発させ、純粋な生成物(17mg、88%)をベージュ色の粉末として得た。

APCI-MS m/z: 424.4, 426.5 [MH⁺].

¹H-NMR (300 MHz, THF-d₈): 12.54 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (d, J 8.8Hz, 2H), 7.51 (t, J 2.2Hz, 2H), 7.06 (d, J 8.8Hz, 2H), 6.32 (t, J 2.2Hz, 2H), 4.18 (t, J 5.9Hz, 2H), 3.61 (t, J 4.7Hz, 4H), 2.77 (t, J 5.9Hz, 2H), 2.53 (t, J 4.7Hz, 4H).

【0340】

実施例214

1 - (6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - イル) - 3 - ピロリジンアミン

6,7 - ジクロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)(40mg、110μmol)および3 - アミノピロリジン(0.5mL)を195で15分間加熱した後、冷却した。この反応混合物をEtOAc(5mL)で希釈し、4M HCl(4mL)で抽出した。水相を飽和NaHCO₃水溶液で中和し、EtOAc(4mL)で抽出した。有機相を真空蒸発させ、残渣をアセトニトリル(2mL)に溶解し、セミ分取HPLC-C₁₈に付した。適当な画分をプールし、真空蒸発させた。残渣をEtOAc(5mL)に溶解した。この溶液を飽和NaHCO₃水溶液(5mL)およびブライン(2mL)で洗浄した。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、真空蒸発させ、純粋な生成物を得た(30mg、61%).

APCI-MS m/z: 443.4, 445.5 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.06 (d, J 8.9Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.08 (d, J 8.9Hz, 2H), 4.29 - 4.22 (m, 2H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 4.15 (t, J 5.7Hz, 2H), 3.89 (d, J 11.1, 4.8Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.57 (t, J 4.6Hz, 4H), 2.70 (t, J 5.7Hz, 2H), 2.49 - 2.46 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 1.77 (m, 1H).

【0341】

実施例215

1 - (6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - イル) - 3 - ピロリジニルホルムアミド

1 - (6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - イル) - 3 - ピロリジンアミン(実施例214)(20mg、45μmol)を、蟻酸ナトリウム(1.0g)、蟻酸(1.0mL)および無水酢酸(1.0mL)の混合物に加え、振盪した後、20分間放置し、その後、これを真空濃縮した。この残渣に水(1mL)、TFA(0.10mL)およびアセトニトリル(1.0mL)を加え、得られた溶液を

20

30

40

50

セミ分取 HPLC - C₁₈ に付した。適当な画分をプールし、真空蒸発させ、生成物をビス(トリフルオロ酢酸塩)として得た(18 mg、85%)。

APCI-MS m/z: 471.6, 473.5 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.27 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.45 (d, J 6.2Hz, 1H), 8.12 (d, J 9.0Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.17 (d, J 9.0Hz, 2H), 4.44 (t, J 4.8Hz, 2H), 4.42 - 4.21 (m, 3H), 4.16 (dq, J 7.7, 5.3Hz, 1H), 4.00 (dd, J 10.9, 3.5Hz, 3H), 3.72 (bs, 2H), 3.62 (t, J 4.3Hz, 2H), 3.53 (bs, 2H), 3.23 (bs, 2H), 2.15 (td, J 12.9, 7.5Hz, 1H), 1.92 (td, J 12.1, 5.0Hz, 1H).

【0342】

この塩(10 mg)を EtOAc (5 mL)に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液(5 mL)およびブライン(2 mL)で洗浄した。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、真空蒸発させ、遊離塩基を得た(6 mg)。 10

【0343】

実施例 216

6 - クロロ - N - (2 - エチルフェニル) - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - アミン

6,7 - ジクロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリニル - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例 206)(30 mg、76 μmol)およびo - エチルアニリン(0.75 mL)を混合し、電子レンジにて 220 で 1 時間加熱した。次に、この混合物を 4 M HCl (0.75 mL)およびアセトニトリル(1 mL)で希釈し、その後、これをセミ分取 HPLC - C₁₈ に付した。生成物は o - エチルアニリンとともに溶出するところから、適当な画分をプールし、真空濃縮して褐色の油性残渣を得、これを 2 回目の分取 HPLC - C₁₈ 精製に付した。適当な画分をプールし、真空蒸発させ、生成物を TFA 塩として得た(15 mg)。NMR 実験のためには、この塩をまず CDCl₃ に溶解した後、EtOAc (3 mL)で希釈した。この溶液を飽和 NaHCO₃ 水溶液(3 mL)およびブライン(3 mL)で洗浄した。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、真空蒸発させ、純粋な生成物を得た(10 mg、27%)。 20

APCI-MS m/z: 478.2, 480.2 [MH⁺].

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (d, J 8.6Hz, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 6.90 (d, J 8.6Hz, 2H), 4.47 (bs, 2H), 4.03 - 4.00 (m, 4H), 3.70 - 3.66 (m, 2H), 3.54 (bs, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.67 (q, J 7.6Hz, 2H), 1.20 (t, J 7.5Hz, 3H). 30

【0344】

実施例 217

6 - クロロ - 7 - (2,3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン

6,7 - ジクロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリニル - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例 206)(30 mg、76 μmol)およびインドリン(0.10 mL、790 μmol)をキシレン(異性体の混合物、0.75 mL)中で混合し、電子レンジにて 180 で 20 分間加熱した。再び冷却したところで、この混合物に水(0.75 mL)および酢酸(0.75 mL)を加えたところ、二層に分かれた。水相を分離し、セミ分取 HPLC - C₁₈ に付した。適当な画分をプールし、真空蒸発させた。黄色の油性残渣を EtOAc (2.0 mL)に溶解した。この溶液を 1% NaHCO₃ 水溶液(2.0 mL)およびブライン(1.0 mL)で洗浄した。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、真空蒸発させ、純粋な生成物(3.1 mg、85%)を淡黄色粉末として得た。 40

APCI-MS m/z: 476.4, 478.6 [MH⁺].

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 11.76 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, J 8.6Hz, 2H), 7.29 (d, J 7.1Hz, 1H), 7.15 (t, J 7.2Hz, 1H), 7.03 (t, J 7.1Hz, 1H), 6.94 (d, J 8.6Hz, 2H), 6.71 (d, J 7.9Hz, 1H), 4.69 (bs, 2H), 4.45 (bs, 2H), 3.99 (bs, 4H), 3.66 (bs, 2H), 3.53 (t, J 3.7Hz, 2H), 3.23 (t, J 7.5Hz, 2H), 3.09 (bs, 2H). 50

【0345】

実施例218

6-クロロ-7-[4-(4-メルホリニル)-2-{4-[2-(4-メルホリニル)エトキシ]フェニル}-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

6,7-ジクロロ-2-[4-(2-メルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)(10mg、25 μ mol)をメルホリン(0.5mL)に溶解し、電子レンジにて180で15分間加熱した。過剰なメルホリンを真空蒸発させ、油性残渣をEtOAcでトリチュレートした。生じた結晶を濾過により回収し、1:1EtOAc/n-ヘプタン混合物で洗浄した。これにより、生成物を白色粉末として得た(5mg、44%)。

APCI-MS m/z: 444.5, 446.5 [MH⁺].

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 13.34 (s, 1H), 8.11 (d, J 8.8Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.10 (d, J 8.8Hz, 2H), 4.16 (t, J 5.8Hz, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.67 (t, J 4.7Hz, 4H), 3.58 (t, J 4.7Hz, 4H), 2.71 (t, J 5.8Hz, 2H), 2.51 - 2.46 (m, 4H).

【0346】

実施例219

6-クロロ-2-[4-(2-メルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-N-ピリジン-3-イル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-アミン

6,7-ジクロロ-2-[4-(2-メルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)(100mg、275 μ mol)、3-アミノピリジン-N-オキシド(100mg、900 μ mol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(120mg、630 μ mol)をNMP(2mL)中で混合し、190で一晩加熱した。この反応混合物を冷却した後、セミ分取HPLC-C₁₈に付した。これにより、生成物をTFA塩として得、その後、これを10%NaHCO₃水溶液中で15分間攪拌した。次に、この遊離塩基を濾過により単離し、水で洗浄し、褐色粉末を得た(38mg、31%)。

APCI-MS m/z: 451.3, 453.3 [MH⁺].

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.68 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20-8.05 (m, 2H), 7.90 (d, J 7.9Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.26 (dd, J 8.1Hz, J' 4.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J 7.9Hz, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 2.69 (m, 2H), 2.46 (m, 4H).

【0347】

実施例220

[3-({6-クロロ-2-[4-(2-メルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル}アミノ)フェニル]メタノール

6,7-ジクロロ-2-[4-(2-メルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)および(3-アミノフェニル)メタノールを用いたこと以外は実施例219と同様の手順により、標題化合物を収率48%で得た。

APCI-MS m/z: 480.4, 482.3 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.29 (s, 1H), 8.44 (s, 0.1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (d, J 8.8Hz, 2H), 7.18 (t, J 7.8Hz, 0.1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (d, J 8.9Hz, 0.2H), 6.99 - 6.93 (m, 0.2H), 5.10 (t, J 5.7Hz, 1H), 4.45 (d, J 5.7Hz, 2H), 4.15 (t, J 5.7Hz, 2H), 3.58 (t, J 4.6Hz, 4H), 2.70 (t, J 5.7Hz, 2H), 2.52 - 2.45 (m, 4H).

【0348】

実施例221

6-クロロ-N-(2-フルオロフェニル)-2-[4-(2-メルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-アミン

6,7-ジクロロ-2-[4-(2-メルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)および2-フルオロアニリンを用いたこと以外は実施例219と同様の手順により、標題化合物を収率56%で得た。

APCI-MS m/z: 468.1, 470.1 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.15 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (d, J 7.8Hz, 2H), 7.34 (t, J 7.6Hz, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 3H), 7.02 (d, J 8.4Hz, 2H), 4.13 (t, J 5.7Hz, 2H), 3.57 (t, J 4.6Hz, 4H), 2.69 (t, J 5.8Hz, 2H), 2.46 (t, J 4.4Hz, 4H).

【0349】

実施例222

6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - N - フェニル - 1 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 7 - アミン

6,7 - ジクロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリニル - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン(実施例206)およびアニリンを用いたこと以外は実施例219と同様の手順により、標題化合物を収率44%で得た。 10

APCI-MS m/z: 450.3, 452.2 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.43 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (d, J 8.5Hz, 2H), 7.23 (t, J 11.8Hz, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 4H), 6.96 (t, J 7.3Hz, 1H), 4.13 (t, J 5.8Hz, 2H), 3.56 (t, J 4.6Hz, 4H), 2.68 (t, J 5.7Hz, 2H), 2.45 (t, J 4.4Hz, 4H).

【0350】

実施例223

6 - クロロ - N - (3 - エチルフェニル) - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 7 - アミン

6,7 - ジクロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリニル - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン(実施例206)および3 - エチルアニリンを用いたこと以外は実施例219と同様の手順により、標題化合物を収率49%で得た。 20

APCI-MS m/z: 478.3, 480.3 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.36 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (d, J 8.7Hz, 2H), 7.13 (t, J 7.7Hz, 1H), 7.04 (d, J 8.8Hz, 2H), 7.00 - 6.87 (m, 2H), 6.82 (d, J 7.5Hz, 1H), 4.13 (t, J 5.7Hz, 2H), 3.56 (t, J 4.6Hz, 4H), 2.68 (t, J 5.7Hz, 2H), 2.52 (q, J 7.7Hz, 2H), 2.45 (t, J 8.7Hz, 4H), 1.13 (t, J 7.6Hz, 3H).

【0351】

実施例224

2 - [ベンジル(6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 7 - イル)アミノ]エタノール

6,7 - ジクロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリニル - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン(実施例206)(0.10g、0.25mmol)およびN - ベンジルエタノールアミン(0.3g)を180で15時間加熱した。この反応混合物をC₂H₃CNで希釈し、HPLC - C₁₈により精製し、標題生成物をビス(トリフルオロ酢酸塩)として得た(44%)。 30

APCI-MS m/z: 508.1, 510.1 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.16 (d, J 9.0Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.35 (d, J 7.3Hz, 2H), 7.26 - 7.14 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.44 (t, J 4.5Hz, 2H), 3.98 (bs, 4H), 3.70 (t, J 6.3Hz, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 4H), 3.23 (bs, 4H).

【0352】

実施例225

2 - [(6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 7 - イル)アミノ]エタノール

2 - [ベンジル(6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 7 - イル)アミノ]エタノール(実施例224)(0.05g、0.07mmol)を48%HBr水溶液(0.5mL)に溶解し、100で4分間加熱した。この反応混合物をNaHCO₃(s)で中和し、C₂H₃CN(2mL)で希釈し、HPLC - C₁₈により精製し、標題生成物をビス(トリフルオロ酢酸塩)として得た(22%)。 40

APCI-MS m/z: 418.2, 420.3 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.12 (d, J 8.7Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.16 (d, J 8.9Hz, 2H), 4.43 (t, J 4.8Hz, 2H), 4.16 (d, J 5.3Hz, 2H), 3.97 (bs, 4H), 3.68 (t, J 5.9Hz, 2H), 3.60 (t, J 4.4Hz, 2H), 3.23 (bs, 4H).

【0353】

実施例226

N - ベンジル - 6 - クロロ - N - メチル - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - アミン

6,7 - ジクロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリニル - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)(0.10 g, 0.25 mmol)およびN - メチルベンジルアミン(0.7 ml)を180 で3時間加熱した。反応混合物をジエチルエーテル(15 ml)で希釈し、2M HCl(40 ml)で抽出した。水相を10M NaOHで塩基性とし、EtOAcで抽出した。有機相を真空蒸発させると、油性残渣が結晶となった。この結晶をtert - プチルメチルエーテルで洗浄し、純粋な生成物を得た(42%)。

APCI-MS m/z: 478.3, 480.3 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.11 - 8.08 (m, 3H), 7.39 (d, J 7.4Hz, 2H), 7.31 (t, J 7.5Hz, 2H), 7.22 (t, J 7.1Hz, 1H), 7.09 (d, J 8.7Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.16 (t, J 5.7Hz, 2H), 3.57 (t, J 4.5Hz, 4H), 3.17 (s, 3H), 2.70 (t, J 5.7Hz, 2H), 2.48 - 2.45 (m, 4H).

【0354】

実施例227

6 - クロロ - N - メチル - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - アミン

N - ベンジル - 6 - クロロ - N - メチル - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - アミン(実施例226)(0.04 g, 0.08 mmol)を48% HBr水溶液(0.5 ml)に溶解し、110 で4分間加熱した。この反応混合物をNaHCO₃(s)で中和すると、結晶が生じた。この結晶を濾過により回収し、水で洗浄した。これにより、標題生成物を白色粉末として得た(65%)。

APCI-MS m/z: 388.2, 390.3 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.02 (s, 1H), 8.03 (d, J 8.9Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.05 (d, J 8.9Hz, 2H), 6.35 (q, J 4.9Hz, 1H), 4.12 (t, J 5.7Hz, 2H), 3.55 (t, J 4.6Hz, 4H), 3.51 (d, J 5.1Hz, 3H), 2.68 (t, J 5.1Hz, 2H), 2.48 - 2.45 (m, 4H).

【0355】

実施例228

7 - (ベンジルチオ) - 6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン

6,7 - ジクロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリニル - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)(0.10 g, 0.25 mmol)、ベンジルメルカプタン(0.036 ml, 0.3 mmol)およびカリウムtert - プタノレート(0.071 g, 0.63 mmol)をDMF(1 ml)に溶解し、80 で48時間加熱した。この反応混合物をEtOAcで希釈し、2M HClで抽出した。水相を10M NaOHで塩基性とし、EtOAcで抽出した。有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空蒸発させ、残渣をCH₃CN(3 ml)に溶解し、HPLC - C₁₈により精製し、標題生成物をビス(トリフルオロ酢酸塩)として得た(37%)。

APCI-MS m/z: 481.1, 483.0 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.25 (d, J 8.9Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.37 (d, J 7.2Hz, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 4.45 (t, J 4.6Hz, 2H), 3.97 (bs, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.29 (bs, 4H).

【0356】

実施例229

6 - クロロ - N - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニ

10

20

30

40

50

ル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - アミン

6, 7 - ジクロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン(実施例206)(0.02 g、0.05 mmol)および4 - (メチルスルホニル)アニリン(0.1 g)をo - ジクロロベンゼン(0.7 ml)に溶解し、4滴の濃HClを加え、反応混合物を電子レンジにて180度で10分間加熱した。この反応混合物をtert - ブチルメチルエーテル(5 ml)で希釈し、2 M HCl(1.0 ml)で抽出した。水相を10 M NaOHで塩基性とし、EtOAcで抽出した。有機相を真空蒸発させ、残渣をCH₃CN(2 ml)に溶解し、HPLC - C₁₈により精製し、標題生成物を得た(7 mg、26%)。

APCI-MS m/z: 528.3, 530.2 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.18 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J 8.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J 8.8 Hz, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 4H), 4.14 (t, J 5.7 Hz, 2H), 3.56 (t, J 4.6 Hz, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.69 (t, J 5.7 Hz, 2H), 2.46 (t, J 4.6 Hz, 4H).

【0357】

実施例230

6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - N - [4 - (4 - モルホリニル)フェニル] - 1 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - アミン

6, 7 - ジクロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン(実施例206)(0.020 g、0.051 mmol)および(4 - モルホリン - 4 - イルフェニル)アミン(0.1 g)を180度で2時間加熱した。この反応混合物をtert - ブチルメチルエーテル(5 ml)で希釈し、2 M HCl(2.0 ml)で抽出した。水相を10 M NaOHで塩基性とし、EtOAcで抽出した。有機相を真空蒸発させ、残渣をCH₃CN(2 ml)に溶解し、HPLC - C₁₈により精製し、標題生成物を得た(6 mg、22%)。

APCI-MS m/z: 535.3, 537.3 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, J 8.8 Hz, 2H), 7.09 - 6.99 (m, 4H), 6.86 (d, J 9.0 Hz, 2H), 4.13 (t, J 5.7 Hz, 2H), 3.74 (t, J 4.7 Hz, 4H), 3.56 (t, J 4.6 Hz, 4H), 3.06 (t, J 4.7 Hz, 4H), 2.68 (t, J 5.7 Hz, 2H), 2.46 (t, J 4.5 Hz, 4H).

【0358】

実施例231

N' - (6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - イル) - N, N - ジエチル - 1, 4 - ベンゼンジアミン

6, 7 - ジクロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン(実施例206)(0.020 g、0.051 mmol)およびN, N - ジエチル - 1, 4 - フェニレンジアミン(0.1 g)を180度で2時間加熱した。この反応混合物をtert - ブチルメチルエーテル(5 ml)で希釈し、2 M HCl(2.0 ml)で抽出した。水相を10 M NaOHで塩基性とし、EtOAcで抽出した。有機相を真空蒸発させ、残渣をCH₃CN(2 ml)に溶解し、HPLC - C₁₈により精製し、標題生成物を得た(5.6%)。

APCI-MS m/z: 521.2, 523.2 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.00 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, J 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J 8.9 Hz, 2H), 6.97 (d, J 8.9 Hz, 2H), 6.63 (d, J 9.0 Hz, 2H), 4.12 (t, J 5.7 Hz, 2H), 3.56 (t, J 4.6 Hz, 4H), 3.33 - 3.29 (m, 4H), 2.68 (t, J 5.7 Hz, 2H), 2.45 (t, J 4.5 Hz, 4H), 1.10 (t, J 7.0 Hz, 6H).

【0359】

実施例232

N - {4 - [(6 - クロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル} - 1 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - イル)アミノ]フェニル}アセトアミド

6, 7 - ジクロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H -

10

20

30

40

50

イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)(0.020g、0.051mmol)および4-アミノアセトアニリド(0.1g)を180で2時間加熱した。この反応混合物をジエチルエーテル(5ml)で希釈し、2M HCl(20ml)で抽出した。水相を10M NaOHで塩基性とし、EtOAcで抽出した。有機相を真空蒸発させ、残渣をCH₃CN(2ml)に溶解し、HPLC-C₁₈により精製し、標題生成物をビス(トリフルオロ酢酸塩)として得た(5mg、13%)。

APCI-MS m/z: 507.3, 509.2 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.83 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (d, J 8.8Hz, 2H), 7.45 (d, J 8.8Hz, 2H), 7.12 (d, J 8.9Hz, 2H), 7.07 (d, J 8.8Hz, 2H), 4.41 (t, J 4.5Hz, 2H), 4.03 - 3.91 (m, 4H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 3.27 - 3.12 (m, 4H), 2.02 (s, 3H). 10

【0360】

実施例233

6-クロロ-2-[4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル]-7-フェノキシ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

6,7-ジクロロ-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)(0.030g、0.076mmol)およびフェノール(0.3g)を180で15時間加熱した。この反応混合物をCH₃CNおよびNH₃水溶液で希釈し、HPLC-C₁₈により精製し、標題生成物を得た(0.015g、44%)。 20

APCI-MS m/z: 451.2, 453.3 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.39 (s, 1H), 8.03 (d, J 8.3Hz, 2H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.11 (t, J 7.4Hz, 1H), 7.07 (d, J 8.9Hz, 2H), 6.98 (d, J 7.9Hz, 2H), 4.14 (t, J 5.7Hz, 2H), 3.56 (t, J 4.6Hz, 4H), 2.69 (t, J 5.7Hz, 2H), 2.46 (t, J 4.5Hz, 4H).

【0361】

実施例234

6-クロロ-2-[4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル]-7-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

6,7-ジクロロ-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)(0.010g、0.025mmol)、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン(0.5ml)および水素化ナトリウムを120で3時間加熱した。この反応混合物をCH₃CNで希釈し、HPLC-C₁₈により精製し、標題生成物を得た(0.006g、50%)。 30

APCI-MS m/z: 472.2, 474.3 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.14 - 8.10 (m, 3H), 7.11 (d, J 8.9Hz, 2H), 5.19 (t, J 5.2Hz, 2H), 4.16 (t, J 5.7Hz, 2H), 3.57 (t, J 4.6Hz, 4H), 2.89 (t, J 5.8Hz, 2H), 2.71 (t, J 5.7Hz, 2H), 2.55 (t, J 5.5Hz, 4H), 2.48 - 2.46 (m, 4H), 1.66 (quintet, J 3.3Hz, 4H).

【0362】

実施例235

6-クロロ-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-アミン

6,7-ジクロロ-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)(0.010g、0.025mmol)を2-モルホリン-4-イルエタノアミン(1ml、8mmol)に溶解し、および密閉バイアルにて180で40分間加熱した。過剰なアミンを減圧下で除去し、固体残渣をメタノールで洗浄し、標題生成物を得た(0.005g、41%)。 40

APCI-MS m/z: 487 [MH⁺].

¹H-NMR (DMSO-d₆): 13.0 (1H, bs), 8.06 (2H, d), 7.89 (1H, s), 7.09 (2H, d), 6.24 50

(1H, bs), 4.22-4.14 (4H, m), 3.59 (8H, t), 2.74-2.60 (2H, m), 2.65-2.60 (2H, m), 2.54-2.44 (8H, m).

【0363】

実施例236

6 - クロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 7 - ピロリジン - 1 - イル - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン

6,7 - ジクロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)(0.010g、0.025mmol)およびピロリジン(0.03ml、0.4mmol)をDMF(1ml)に溶解し、密閉バイアルにて150度3時間加熱した。過剰なアミンおよび溶媒を減圧下で除去し、固体残渣をCH₃CNで洗浄し、標題生成物を得た(0.002g、19%)。 10

APCI-MS m/z: 428 [MH⁺].

¹H-NMR (DMSO-d₆): 13.1 (1H, bs), 8.06 (2H, d), 7.89 (1H, s), 7.08 (2H, d), 4.16 (2H, t), 4.10 (4H, t), 3.59 (4H, t), 2.71 (2H, t), 2.51-2.47 (4H, m), 1.92 (4H, q).

【0364】

実施例237

6 - クロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - N - (1 - フェニルエチル) - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - アミン

6,7 - ジクロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)(0.030g、0.072mmol)を1-フェニルエチルアミン(1ml、7.83mmol)に溶解し、密閉バイアルにて200度2時間加熱した。過剰なアミンを減圧下で除去し、固体残渣をジエチルエーテル、NH₃(水中28%)およびCH₃CNで洗浄し、標題生成物を得た(0.018g、52%)。 20

APCI-MS m/z: 478 [MH⁺].

¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.09 (2H, d), 7.92 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.27 (2H, t), 7.16-7.09 (4H, m), 6.63-6.58 (1H, m), 6.31 (1H, d), 4.17 (2H, t), 3.59 (4H, t), 2.72 (2H, t), 2.51-2.47 (4H, m), 1.63 (3H, d).

【0365】

実施例238

6 - クロロ - 7 - (4 - メチルフェニル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン

6,7 - ジクロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)(0.050g、0.13mmol)、4-メチルフェニルホウ素酸(0.027g、0.19mmol)、K₂CO₃(0.097g、0.70mmol)およびPd(PPh₃)₄(0.029g、0.025mmol)をバイアル中で混合した。ジオキサン(3ml)を加え、反応混合物をアルゴン下で4時間、100度まで加熱した。EtOAc(50ml)を加え、およびこの溶液を水で洗浄した。乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させて粗材料を得、これをカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール95:5)により精製し、標題生成物を得た(0.019g、33%)。 30

APCI-MS m/z: 449 [MH⁺].

¹H-NMR (DMSO-d₆): 13.60 (1H, br.s), 8.39 (1H, s), 8.09 (2H, d), 7.57 (2H, d), 7.37 (2H, d), 7.09 (2H, d), 4.17 (2H, t), 3.58 (4H, t), 2.71 (2H, t), 2.50-2.47 (4H, m), 2.47 (3H, s).

【0366】

実施例239

6 - クロロ - 7 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン

3 - メトキシフェニルホウ素酸を用いたこと以外は実施例238と同様の手順により、標題化合物を製造した。精製は再結晶(CH₃CN)により行った。 40

APCI-MS m/z : 465 [MH $^+$].

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): 13.60 (1H, bs), 8.40 (1H, s), 8.11 (2H, d), 7.49 (1H, t), 7.23-7.16 (3H, m), 7.09 (2H, d), 4.17 (2H, t), 3.83 (3H, s), 3.58 (4H, t), 2.71 (2H, t), 2.50-2.47 (4H, m).

【0367】

実施例240

N - (3 - {6 - クロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - イル}フェニル)アセトアミド

3 - (アセチルアミノ)フェニルホウ素を用いたこと以外は実施例238と同様の手順により、標題化合物を製造した。精製は再結晶(C H₃ C N)により行った。

10

APCI-MS m/z : 492 [MH $^+$].

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): 10.1 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.12 (2H, d), 7.81-7.75 (2H, m), 7.48 (1H, t), 7.28 (1H, d), 7.09 (2H, d), 4.16 (2H, t), 3.58 (4H, t), 2.71 (2H, t), 2.50-2.46 (4H, m), 2.07 (3H, s).

【0368】

実施例241

6 - クロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 7 - チエン - 3 - イル - 3 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン

チエン - 3 - イルホウ素酸を用いたこと以外は実施例238と同様の手順により、標題化合物を製造した。

20

APCI-MS m/z : 441 [MH $^+$].

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): 10.0 (1H, bs), 8.41 (1H, s), 8.26-8.18 (3H, m), 7.77-7.73 (2H, m), 7.20 (2H, d), 4.46 (2H, t), 4.04-3.94 (2H, m), 3.78-3.66 (2H, m), 3.62 (2H, bs), 3.58-3.50 (2H, m), 3.30-3.18 (2H, m).

【0369】

実施例242

2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 6,7 - ジカルボニトリル

6,7 - デクロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)(0.021g、0.053mmol)、Zn(CN)₂(0.0055g、0.047mmol)、Pd₂(dba)₃(0.012g、0.013mmol)およびdppf(0.012g、0.022mmol)をバイアル中で混合した。DMF(2mL)を加え、反応混合物をアルゴン下で3時間120まで加熱した。EtOAc(20mL)を加え、溶液を水で洗浄しら。乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させて粗材料を得、これをHPLC - C₁₈により精製し、標題生成物を得た(0.002g、10%).

30

APCI-MS m/z : 375 [MH $^+$].

【0370】

実施例243

7 - クロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 6 - カルボニトリル

6,7 - デクロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)(0.063g、0.16mmol)、Zn(CN)₂(0.018g、0.153mmol)、Pd₂(dab)₃(0.036g、0.039mmol)およびdppf(0.036g、0.065mmol)をバイアル中で混合した。DMF(6mL)を加え、反応混合物をアルゴン下で3時間120まで加熱した。EtOAc(50mL)を加え、この溶液を水で洗浄した。乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させて粗材料を得、これをHPLC - C₁₈により精製し、標題生成物を得た(0.015g、24%).

40

APCI-MS m/z : 384 [MH $^+$].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): 10.1 (1H, bs), 8.56 (1H, s), 8.29 (2H, d), 7.25 (2H, d), 4.49 (2H, t), 4.08-3.94 (2H, m), 3.78-3.66 (2H, m), 3.62 (2H, bs), 3.58-3.4

50

8 (2H, m), 3.30-3.18 (2H, m).

【0371】

実施例244

7 - アニリノ - 2 - (4 - {2 - [(2 - メトキシエチル)(メチル)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 - カルボニトリル

7 - クロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 6 - カルボニトリル(実施例243)(0.050g、0.13mmol)をアニリン(2ml)に溶解し、密閉バイアルにて180℃で3時間加熱した。過剰なアニリンを蒸発させ、粗生成物をHPLC-C₁₈により精製し、標題生成物を得た(0.001g、2%).

APCI-MS m/z: 441 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.97 (1H, bs), 9.24 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.08 (2H, d), 7.33 (2H, t), 7.26 (2H, d), 7.12-7.21 (3H, m), 4.44 (2H, t), 4.06-3.93 (2H, m), 3.76-3.65 (2H, m), 3.61 (2H, bs), 3.57-3.58 (2H, m), 3.27-3.15 (2H, m).

【0372】

実施例245

6 - プロモ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) - 3 - ニトロフェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン

5 - プロモピリジン - 2,3 - ジアミン(0.5g、2.7mmol)および4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) - 3 - ニトロ安息香酸(1.0g、2.7mmol)をPOCl₃(10ml)に溶解し、105℃で10時間加熱した。過剰なPOCl₃を蒸発させ、残渣をEtOAcおよびNaHCO₃水溶液に溶解し、水相を10M KOHで塩基性とした。水相をEtOAcで3回抽出した。合した有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空蒸発させた。残渣をHPLC-C₁₈により精製し、標題生成物をビス(トリフルオロメチル)ピリジンとして得た(0.02g、1%).

APCI-MS m/z: 448.0 / 450.1 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.80 (s, 1H), 8.53 (d, J 9.0Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.68 (d, J 9.0Hz, 1H), 4.67 (t, J 4.3Hz, 2H), 4.09 - 3.92 (m, 2H), 3.78 - 3.61 (m, 4H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 3.34 - 3.22 (m, 2H).

【0373】

a) 4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) - 3 - ニトロ安息香酸

4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)安息香酸メチル(実施例206c)(30g、110mmol)を濃硫酸(70ml)に溶解し、0℃まで冷却した。硝酸(d = 1.52、4.7ml、110mmol)を加え、この混合物を1時間以内で室温とする。この反応混合物を冰水混合物(600g)に注いだところ、結晶が生じた。この結晶を濾過により回収し、水で洗浄し、純粋な生成物を白色粉末として得た(25g、80%).

APCI-MS m/z: 297.0 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.94 (s, 1H), 8.38 (d, J 2.1Hz, 1H), 8.20 (dd, J 8.8, 2.1Hz, 1H), 7.51 (d, J 9.0Hz, 1H), 4.66 - 4.63 (m, 2H), 3.98 (d, J 12.2Hz, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 4H), 3.52 (d, J 12.2Hz, 2H), 3.25 (t, J 10.7Hz, 2H).

【0374】

実施例246

6,7 - ジクロロ - 2 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ] - 3 - ニトロフェニル} - 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン

6,7 - ジクロロ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)(393mg、1mmol)を濃硫酸(5ml)に溶解し、5℃まで冷却した。硝酸(d = 1.52、0.10ml、2mmol)を加え、この混合物を室温とし(30分)、その後、これを冰/水混合物(100g)に注いだ。得られた溶液をK₂CO₃(s)で中和した(pH 8)。生じた結晶を回収し、アセトン(100ml)に懸濁させ、濾過した。濾液を真空蒸発させ、残渣を湯に懸濁させ、生成物を濾過により回収し、水で

10

20

30

40

50

洗浄し、真空乾燥させた。これにより、75mg(17%)の灰白色粉末を得た。

APCI-MS m/z : 438.0, 440.0 [MH^+].

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.71 (d, J 1.7Hz, 1H), 8.46 (d, J 10.5Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.59 (d, J 9.0Hz, 1H), 4.37 (t, J 5.5Hz, 2H), 3.54 (t, J 4.4Hz, 4H), 2.74 (t, J 5.5Hz, 2H), 2.47 (m, 4H).

【0375】

実施例247

5-(6,7-ジクロロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]アニリン

6,7-ジクロロ-2-[4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]-3-ニトロフェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例246)(200mg)、亜鉛粉末(200mg)および無水CaCl₂(500mg)を95%EtOH(20ml)中で混合し、加熱した(70、4時間)。この反応混合物を冷却した後、濾過し、真空蒸発させた。残渣をアセトニトリルに溶解し、セミ分取HPLC-C₁₈に付した。適当な過分を真空蒸発させ、残渣をEtOAc(5ml)に溶解した。この溶液を飽和NaHCO₃水溶液(5ml)およびブライン(2ml)で洗浄した。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、真空蒸発させ、純粋な生成物を得た(2mg、1%)。

APCI-MS m/z : 408.2, 410.2 [MH^+].

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 13.71 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.61 (d, J 2.4Hz, 1H), 7.42 (d, J 8.1Hz, 1H), 6.99 (d, J 8.9Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.15 (t, J 5.7Hz, 2H), 3.58 (t, J 4.6Hz, 4H), 2.74 (t, J 5.7Hz, 2H), 2.49 (m, 4H).

【0376】

実施例248

4-(6-クロロ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-ニトロフェノール

2,3-ジアミノ-5-クロロ-4-メチルピリジン(実施例206aと同様の方法により製造)(3.2g、20.3mmol)をアセトニトリル(150ml)に溶解した。4-ヒドロキシ-3-ニトロベンズアルデヒド(3.1g)、次いでp-トルエンスルホン酸一水和物(0.7g)を加え、得られた混合物を一晩加熱還流した。次に、溶媒を真空下で除去し、残渣をジクロロメタンおよびメタノール(1:1)の混合物に溶解した。この溶液にシリカゲルを加え、溶媒を真空蒸発させた。次に、このシリカを支持体とする生成物混合物を、まず、ジクロロメタンで、次にジクロロメタンとメタノール4:1の混合物で溶出するカラムクロマトグラフィーに適用した。これにより、純度約75%の標題化合物を得た。この材料を温EtOAcに懸濁させ、熱いうちに濾過した。回収した固体は純度約95%であった。セミ分取HPLC-C₁₈により分析サンプルを調製した。

APCI-MS m/z : 305.2, 307.3 [MH^+].

【0377】

実施例249

2-アミノ-5-(6-クロロ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノール

5-(6-クロロ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-ニトロフェノール(実施例248)(0.50g、1.6mmol)を温メタノール(100ml)に溶解した。触媒量のレーニー-ニッケルを加えた。この混合物を水素圧(3atm)下で2時間振盪した。触媒を濾別し、洗浄した。HPLC-C₁₈により精製し、標題生成物を得た。

APCI-MS m/z : 275.0, 277.0 [MH^+].

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9.84 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.62 (d, J 1.7Hz, 1H), 7.56 (dd, J 8.2, 1.7Hz, 1H), 6.85 (d, J 8.3Hz, 1H), 2.62 (s, 3H).

【0378】

a) 5-(6-クロロ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-

10

20

30

40

50

- ニトロフェノール

5 - クロロ - 4 - メチルピリジン - 2 , 3 - ジアミン(実施例 206 a と同様の方法により製造)(2.0 g、12.7 mmol)をDMF(40 ml)に溶解し、100 ℃まで加熱した。DMF(10 ml)に溶解した3 - ヒドロキシ - 4 - ニトロベンズアルデヒド(2.10 g、12.7 mmol)をゆっくり加えた(10分)。この反応混合物に空気を通じた。16時間後、DMFを蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc / メタノール 10 : 1)により精製し、標題化合物を得た(0.7 g、18%)。

APCI-MS m/z: 305.0, 307.0 [MH⁺].

【0379】b) 5 - クロロ - 4 - メチルピリジン - 2 , 3 - ジアミン

上記のようにレーニーニッケルを用い、2 - アミノ - 5 - クロロ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン(実施例 206 に記載の経路に従って製造)を還元することにより、標題化合物を製造した。

APCI-MS m/z: 158.0 [MH⁺].

【0380】実施例 2505 - (6 - クロロ - 7 - メチル - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル) - 2 - {(2R) - ピロリジン - 2 - イルメチル}アミノフェノール

(2R) - 2 - ({[4 - (6 - クロロ - 7 - メチル - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシフェニル]アミノ}メチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル(実施例 250 a)(0.017 g、0.037 mmol)をジクロロメタン(3 ml)およびトリフルオロ酢酸(1 ml)に溶解した。3時間後、この反応混合物を蒸発させ、残渣をHPLC - C₁₈ により精製し、標題生成物をビス(トリフルオロ酢酸塩)として得た(0.012 g、55%)。

APCI-MS m/z: 358.2, 360.1 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.95 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 6.77 (d, J 8.3 Hz, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 3.29 - 3.13 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.82 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 1H).

【0381】a)(2R) - 2 - ({[4 - (6 - クロロ - 7 - メチル - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシフェニル]アミノ}メチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル

2 - アミノ - 5 - (6 - クロロ - 7 - メチル - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノール(実施例 249)(0.050 g、0.18 mmol)および(2R) - 2 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル(0.036 g、0.18 mmol)をNMP(1.0 ml)および酢酸(0.10 ml)に溶解した。TMSCL(0.046 ml、0.36 mmol)およびNaBH(OAc)₃(0.072 g、0.36 mmol)を加え、混合物を一晩攪拌した。粗混合物をHPLC - C₁₈ により精製し、標題化合物を得た(0.017 g、21%)。

APCI-MS m/z: 458.4, 460.3 [MH⁺].

【0382】実施例 251[5 - (6 - クロロ - 7 - メチル - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル) - 2 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル][(2R) - ピロリジン - 2 - イルメチル]アミン

6 - クロロ - 7 - メチル - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) - 3 - ニトロフェニル] - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン(100 mg)をメタノール(100 ml)に溶解し、触媒としてレーニーニッケルを用いて水素化した(50 psi、3時間)。触媒を濾去し、溶媒を真空中で除去した。残渣をアセトニトリル(50 ml)に溶解し、Boc - Pro - CHO(100 μl)、HOAc(0.5 ml)およびNaHB(OAc)₃(200 mg)を

10

20

30

40

50

加えた。この混合物を 60 度で 3 時間加熱した後、冷却した。これを濾過し、溶媒を真空蒸発させた。残渣をジクロロメタン(40ml)に溶解し、TFA(1ml)を加え、混合物を加熱還流した後、室温で 14 時間放置し、その後、これを濾過し、真空蒸発させた。残渣をセミ分取 HPLC - C₈ に適用し、純粋な標題化合物 1.0 mg(1%)を得た。

APCI-MS m/z: 471.3, 473.2 [MH⁺].

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.23 (s, 1H), 7.50 (d, J 8.6Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.00 (d, J 8.6Hz, 1H), 4.18 (t, J 5.5Hz, 2H), 3.58 (t, J 4.7Hz, 4H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.79-2.70 (m, 3H), 2.62, (s, 3H), 2.55-2.38 (m, 8H), 2.27-2.25 (m, 2H).

【0383】

a) 6 - クロロ - 7 - メチル - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) - 3 - ニトロフェニル] - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン 10

4 - (6 - クロロ - 7 - メチル - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 2 - イル) - 2 - ニトロフェノール(実施例 248)(105mg, 0.34mmol)、4 - (2 - クロロエチル)モルホリンヒドロクロリド(74mg, 0.40mmol)および水素化ナトリウム(29mg, 1.2mmol)をDMF(13ml)に溶解した。この反応混合物を100度で一晩攪拌した後、水(5ml)でクエンチし、蒸発させた。残渣をCH₃CN(4ml)および1滴のTFAに溶解し、HPLC C₁₈により精製した。適当な画分を回収し、真空濃縮し、副題の化合物を得た(100mg, 60%).

APCI-MS m/z: 471.3, 473.3 [MH⁺].

【0384】

実施例 252

4 - (6 - クロロ - 7 - メチル - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 2 - イル) - N¹ - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)ベンゼン - 1,2 - ジアミン

5 - クロロ - 4 - メチルピリジン - 2,3 - ジアミン(実施例 249b)(1.47g, 9mmol)および4 - フルオロ - 3 - ニトロ安息香酸(1.73g, 9mmol)をオキシ塩化リン(50ml)に加え、110度まで64時間加熱した。冷却されたところで、過剰なオキシ塩化リンを真空下で除去し、6 - クロロ - 2 - (4 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) - 7 - メチル - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジンと種々の無機物質に相当する褐色の半固体(約4g)を得た。この粗材料1.0gに、(2 - モルホリン - 4 - イルエチル)アミン(2ml)を加え、混合物を電子レンジ(180度、20分)で加熱した。

【0385】

この反応混合物をDMFで希釈し、セミ分取HPLC - C₁₈に付し、生成物をTFA塩として得た。この塩をEtOAc(10ml)に溶解し、10%NaHCO₃水溶液(5ml)、ブライン(5ml)で洗浄し、乾燥させた(MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、生成物(これらの条件を用いるとニトロ基は還元され、ニトロ化合物の痕跡は単離できなかった)を灰白色粉末として得た(34mg, 39%).

APCI-MS m/z: 387.3, 389.3 [MH⁺].

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 13.10 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (d, J 8.4Hz, 1H), 6.54 (d, J 8.2Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.60 (t, J 4.6Hz, 4H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 5H), 2.45 (t, J 4.4Hz, 4H).

【0386】

実施例 253

[5 - (6 - クロロ - 7 - メチル - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル]アミン

粗 6 - クロロ - 2 - (4 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) - 7 - メチル - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例 252)(333mg)および1 - メチルピペラジン(1.0ml)を混合し、室温で15分間放置し、その後、これをEtOAc(50ml)で希釈し、水(100ml)で洗浄した。水相をEtOAc(50ml)で抽出し、合した有機相を真空蒸発させた。黄色の油性残渣をメタノール(100ml)に溶解し、パール装置にて水素化した(レニーニッケル、60psi、5時間)。触媒を濾別し、溶媒を真空下で除去した。残渣を

20

30

40

50

セミ分取 HPLC - C₁₈ により精製し、生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。この塩を EtOAc (10mL) に溶解し、10% NaHCO₃ 水溶液 (5mL)、ブライン (5mL) で洗浄し、乾燥させた (MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、生成物を灰白色粉末として得た (6.7mg、25%)。

APCI-MS m/z: 357.3, 359.2 [MH⁺].

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 13.39 (bs, 1H), 12.80 (bs, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (d, J 8.3Hz, 1H), 7.00 (d, J 8.3Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.89 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.58 (m, 4H), 2.29 (s, 3H).

【0387】

実施例 254

10

6,7-ジクロロ-2-[4-(4-モルホリニル)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]

ピリジン

2,3-ジアミノ-4,5-ジクロロピリジン (実施例 206a) (0.10g、0.56mmol) および 4-モルホリン-4-イル安息香酸 (0.12g、0.56mmol) を POC₁₃ (5mL) に溶解し、105℃で5時間加熱した。過剰な POC₁₃ を蒸発させ、残渣を EtOAc および K₂CO₃ 水溶液に溶解した。水相を EtOAc で3回抽出した。合した有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空蒸発させ、残渣を HPLC - C₁₈ により精製した。生成物をクロマトグラフィー画分から結晶化させ、濾別し、乾燥させ、白色粉末を得た (0.040g、20%)。

APCI-MS m/z 349.2, 351.1 [MH⁺].

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.68 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (d, J 8.8Hz, 2H), 7.09 (d, J 9.0Hz, 2H), 3.75 (t, J 4.8Hz, 4H), 3.27 (t, J 4.8Hz, 4H).

【0388】

実施例 255

[5-(6,7-ジクロロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-モルホリン-4-イルフェニル]アミン

2,3-ジアミノ-4,5-ジクロロピリジン (実施例 206a) (1.77mg、1.0mmol) および 4-モルホリン-4-イル-3-ニトロベンズアルデヒド (2.36mg、1mmol) を DMF (5.0mL) に溶解した。p-トルエンスルホン酸一水和物 (3.8mg、0.20mmol) を加え、混合物を 100℃まで一晩加熱した。溶媒を真空下で除去し、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 1:0 ~ 3:7) により精製し、ニトロ中間体を黄色固体として得た (1.18mg)。この中間体をメタノール (1.00mL) に懸濁させ、レーニ-ニッケル (約 0.2g) を加え、この混合物をパール装置にて水素化した (3 atm、6時間)。触媒を濾別し、淡黄色の反応混合物を真空蒸発させた。残渣をセミ分取 HPLC - C₁₈ により精製し、生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。この塩を EtOAc (10mL) に溶解し、10% NaHCO₃ 水溶液 (5mL)、ブライン (5mL) で洗浄し、乾燥させた (MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、生成物を黄色粉末として得た (1.7mg、5%)。

APCI-MS m/z: 364.2, 366.1 [MH⁺].

30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.75 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (d, J 8.0Hz, 1H), 7.02 (d, J 8.2Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.77 (t, J 4.4Hz, 4H), 2.88 (t, J 4.4Hz, 4H).

【0389】

実施例 256

2-(4-アミノフェニル)-6-クロロ-N-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-アミン

6-クロロ-2-(4-ニトロフェニル)-N-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-アミン (0.35g、1.0mmol) を 5.0mL メタノールに溶解した。触媒量のレーニ-ニッケルを加えた。この溶液を水素圧 (3 atm) 下で 45 分間振盪した。触媒を濾別し、溶媒を真空下で除去した。粗生成物を、EtOAc / MeOH 9:1 で溶出

40

50

するシリカ上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題生成物を得た(0.29g、85%)。

APCI-MS m/z : 336.0, 338.0 [MH^+].

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.36 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (d, J 8.5Hz, 2H), 7.21 (t, J 7.8Hz, 2H), 7.02 (d, J 7.9Hz, 2H), 6.90 (t, J 7.3Hz, 1H), 6.59 (d, J 8.6Hz, 2H), 5.57 (s, 2H).

【0390】

a) 6 - クロロ - 2 - (4 - ニトロフェニル) - N - フェニル - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - アミン

6,7 - ジクロロ - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン(0.73g、2.4mmol)、アニリン(0.70ml)および触媒量のp - トルエンスルホン酸一水和物をo - ジクロロベンゼン(4.0ml)に溶解し、180まで5時間加熱した。酢酸エチルおよびメタノールを加え、混合物を攪拌し、固体を濾別し、標題化合物を得た(0.68g、77%)。

APCI-MS m/z : 366.0, 368.0 [MH^+].

【0391】

b) 6,7 - ジクロロ - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン

2,3 - ダミノ - 4,5 - ジクロロピリジン(実施例206a)(2.5g、14mmol)および4 - ニトロ安息香酸(2.3g、14mmol)をPOCl₃(40ml)に溶解し、105まで5時間加熱した。過剰なPOCl₃を蒸発させ、残渣をEtOAcおよびK₂CO₃水溶液に溶解した。水相を10M KOHで塩基性とし、EtOAcで3回抽出した。合した有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空蒸発させ、標題化合物を得た(2.5g、58%)。

APCI-MS m/z : 308.9, 310.9 [MH^+].

【0392】

実施例257

N - [4 - (6,7 - ジクロロ - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)アミン

2,3 - ダミノ - 4,5 - ジクロロピリジン(実施例206a)(0.10g、0.56mmol)および4 - [(2 - モルホリン - 4 - イルエチル)アミノ]安息香酸(実施例206cと同様の方法で製造)(0.14g、0.56mmol)をPOCl₃(5ml)に溶解し、105まで5時間加熱した。過剰なPOCl₃を蒸発させ、残渣をEtOAcおよびK₂CO₃水溶液に溶解した。水相をEtOAcで3回抽出した。合した有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空蒸発させ、残渣をHPLC - C₁₈により精製し、標題生成物を得た(0.006g、2%)。

APCI-MS m/z 392.2 / 394.2 [MH^+].

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 13.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.97 (d, J 8.7Hz, 2H), 6.71 (d, J 8.8Hz, 2H), 6.25 (t, J 5.1Hz, 1H), 3.59 (t, J 4.2Hz, 4H), 3.23 (q, J 6.3Hz, 2H), 2.56 - 2.50 (m, 2H), 2.46 - 2.38 (m, 4H).

【0393】

実施例258

6 - ブロモ - 7 - メチル - 2 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン

5 - ブロモ - 4 - メチルピリジン - 2,3 - ダミン²(0.50g、2.5mmol)をDMF(7.0ml)に溶解した。塩化鉄(II)六水和物(0.033g、0.12mmol)を加え、混合物を80まで加熱した。DMF(3.0ml)に溶解した4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ)ベンズアルデヒド(0.58g、2.5mmol)を滴下し、この反応混合物を、溶液に空気を通じながら、120で5時間加熱した。溶媒を蒸発により除去し、固体残渣を1M NaOHおよびジエチルエーテルで洗浄した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(EtOAc / ヘプタン e、1:1)により精製し、標題生成物を得た(0.20g、19%)。

%)。

APCI-MS m/z : 415, 417 [MH⁺].

¹H-NMR (DMSO-d₆): 13.3 (1H, bs), 8.34 (1H, s), 8.17 (2H, d), 7.13 (2H, d), 4.16 (2H, t), 3.31 (3H, s), 2.68 (2H, t), 2.46-2.42 (4H, m), 1.53-1.49 (4H, m), 1.41-1.38 (2H, m).

²米国特許第5,290,943号

【0394】

実施例259

6 - ブロモ - 7 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 1H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン

5 - ブロモ - 4 - メチルピリジン - 2,3 - ジアミン (6.2 g, 31 mmol) および 4 - ニトロベンゾイルクロリド (5.8 g, 31 mmol) を THF (150 ml) に溶解した。Hunig の塩基 (5 ml, 31 mmol) を 25 分かけて滴下し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物をシリカのショートプラグで濾過し、EtOAc で洗浄した後、蒸発させた。この中間体をメタンスルホン酸 (170 ml) に溶解し、100 ℃まで加熱した。室温まで冷却後、この反応混合物に攪拌下、水を加えた。褐色沈殿を濾別し、KOH 溶液に再溶解し、EtOAc で抽出した。乾燥後 (Na₂SO₄)、濾過し、有機相を蒸発させ、標題化合物を単離した (8.77 g, 81%).

APCI-MS m/z : 332.9, 335.0 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 14.08 (bs, 0.34H), 13.47 (bs, 0.66H), 8.45 (m, 5H), 2.68 (s, 3H).

【0395】

実施例260

4 - (6 - ブロモ - 7 - メチル - 1H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 2 - イル)アニリン

6 - ブロモ - 7 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 1H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン (実施例259) (0.11 g, 0.34 mmol) をメタノール (15 ml) に溶解し、鉄粉末 (0.097 g, 1.70 mmol) を加えた。濃HCl (1.8 ml) を 15 分かけて滴下し、この反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。メタノールを蒸発により部分的に除去し、その後、水およびアンモニアを加えた。水相を CHCl₃ で抽出し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させ、生成物を得た (81.2 mg, 78%).

APCI-MS m/z : 303.0, 305.0 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.28 (bs, 0.69H), 12.66 (bs, 0.31H), 8.28 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 6.67 (d, 2H), 5.77 (s, 2H), 2.61 (s, 3H).

【0396】

実施例261

N - [4 - (6 - ブロモ - 7 - メチル - 1H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - 3 - シアノベンゼンスルホンアミド

4 - (6 - ブロモ - 7 - メチル - 1H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 2 - イル)アニリン (実施例260) (0.020 g, 0.07 mmol) をピリジンに溶解し、3 - シアノベンゼンスルホニルクロリド (0.013 g, 0.07 mmol) を加えた。この混合物を 60 ℃まで 3 時間加熱した。その後、溶媒を真空下で除去し、残渣を HPLC - C₁₈ 精製に付した。収量：トリフルオロ酢酸塩としての標題化合物 0.006 g (15%).

APCI-MS m/z : 467.9, 469.9 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.56 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.36 (m, 2H), 8.11 (t, J 8.0Hz, 4H), 7.78 (m, 1H), 7.29 (d, J 8.4Hz, 2H), 2.62 (s, 3H).

【0397】

実施例262

N - [4 - (6 - ブロモ - 7 - メチル - 1H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - 4 - シアノベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

50

4 - シアノベンゼンスルホニルクロリドを用いたこと以外は実施例 261 と同様の手順により、標題化合物をビス(トリフルオロ酢酸塩)として得た。

APCI-MS m/z : 468.1, 470.1 [MH^+].

1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.96 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.09 (m, 4H), 7.98 (dd, J 6.7, 2.0Hz, 2H), 7.29 (d, J 8.8Hz, 2H), 2.62 (s, 3H).

【0398】

実施例 263

N - [4 - (6 - ブロモ - 7 - メチル - 1H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル]キノリン - 8 - スルホンアミド

キノリン - 8 - スルホニルクロリドを用いたこと以外は実施例 261 と同様の手順により、標題化合物をビス(トリフルオロ酢酸塩)として得た。

APCI-MS m/z : 494.1, 496.2 [MH^+].

1H -NMR (DMSO-d₆): (1H, d), 8.67 (1H, d), 8.26 (1H, dd), 8.12 (1H, d), 8.04 (1H, dd), 7.44 (1H, dt), 7.10 (1H, d), 7.03 (1H, t), 5.08 (1H, t).

【0399】

実施例 264

N - [4 - (6 - ブロモ - 7 - メチル - 1H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド

4 - メトキシベンゼンスルホニルクロリドを用いたこと以外は実施例 261 と同様の手順により、標題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

APCI-MS m/z : 473.1, 475.2 [MH^+].

1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.58 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 (d, J 8.8Hz, 2H), 7.77 (dd, J 6.9, 2.1Hz, 2H), 7.27 (d, J 8.8Hz, 2H), 7.08 (dd, J 7.0, 2.1Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

【0400】

実施例 265

N - [4 - (6 - ブロモ - 7 - メチル - 1H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - 4 - (2 - シアノエトキシ)ベンゼンスルホンアミド

4 - (2 - シアノエトキシ)ベンゼンスルホニルクロリドを用いたこと以外は実施例 261 と同様の手順により、標題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

APCI-MS m/z : 512.0, 514.0, 513.0 [MH^+].

1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.60 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (d, J 8.7Hz, 2H), 7.78 (dd, J 7.0, 1.9Hz, 2H), 7.27 (d, J 8.8Hz, 2H), 7.12 (dd, J 7.0, 2.0Hz, 2H), 4.23 (t, J 6.0Hz, 2H), 3.00 (t, J 5.9Hz, 2H), 2.62 (s, 3H).

【0401】

実施例 266

N - [4 - (6 - ブロモ - 7 - メチル - 1H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - スルホンアミド

1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - スルホニルクロリドを用いたこと以外は実施例 261 と同様の手順により、標題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

APCI-MS m/z : 447.0, 449.0, 448.0 [MH^+].

1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.96 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.09 (m, 4H), 7.98 (dd, J 6.7, 2.0Hz, 2H), 7.29 (d, J 8.8Hz, 2H), 2.62 (s, 3H).

【0402】

実施例 267

N - [4 - (6,7 - ジクロロ - 1H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド

4 - (6,7 - ジクロロ - 1H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリンおよび 4 - メトキシベンゼンスルホニルクロリドを用いたこと以外は実施例 261 と同様の手順により、標題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

10

20

30

40

50

APCI-MS m/z : 449.0, 451.0 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.10 (d, J 8.8Hz, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.28 (d, J 8.8Hz, 2H), 7.08 (dd, J 7.1, 1.9Hz, 2H), 3.79 (s, 3H).

【0403】

a) 4 - (6, 7 - ジクロロ - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリン

2, 3 - ジアミノ - 4, 5 - ジクロロピリジン(実施例206a)および4 - ニトロベンゾイルクロリドから出発したこと以外は実施例258および259と同様の手順により、標題化合物を得た。

APCI-MS m/z : 279.0 [MH⁺].

【0404】

実施例268

6 - クロロ - 2 - {4 - [(2 - モルホリン - 4 - イルエチル)アミノ]フェニル} - N - フェニル - 3H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - アミン

2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - クロロ - N - フェニル - 3H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - アミン(実施例256)(23.7mg, 0.07mmol)およびNaCNBH₃(8.8mg, 0.14mmol)をNMP / MeCN(1:5, 2ml)に溶解した。この反応混合物にクロロアセトアルデヒド(0.0046ml, 0.07mmol)、MgSO₄(50mg)およびさらなるNMP / MeCN(1:1混合物、1ml)を加えた。数滴の濃H₂SO₄を用いてpHを4に調整し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を、MeCNで溶出するシリカゲルのショートプラグで濾過した。溶媒を蒸発させて中間体を得、これをモルホリン(3ml)に溶解し、電子レンジにて130まで15分間加熱した。この反応混合物を蒸発乾固させ、残渣をHPLC - C₈により精製し、凍結乾燥後、白色粉末として生成物を得た。収量: 2mg(6%、二段階)。

APCI-MS m/z : 449.1 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.20 (s, 1H), 7.76 (d, J 8.8Hz, 2H), 7.31 (t, J 7.8Hz, 2H), 7.13 - 7.02 (m, 3H), 6.69 (d, J 8.8Hz, 2H), 3.72 (t, J 4.6Hz, 4H), 3.31 (m, 2H), 2.63 (t, J 6.6Hz, 2H), 2.57 - 2.50 (m, 4H).

【0405】

実施例269

6 - クロロ - 7 - メトキシ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)フェニル] - 3H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン

6 - クロロ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 7 - メトキシ - 3H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン(0.27g, 0.8mmol)、モルホリン(0.22ml, 2.52mmol)およびHunigの塩基(1.42ml, 8.15mmol)をNMP(20ml)に溶解し、混合物を100で9時間加熱した。NMPを蒸発により部分的に除去し、その後、水を加えた。沈殿した粗材料をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン / メタノール 95:5)により精製し、標題生成物を得た(0.022g, 7%)。

APCI-MS m/z : 389 [MH⁺].

¹H-NMR (DMSO-d₆): 13.5 (1H, bs), 8.16 (1H, s), 8.14 (2H, d), 7.12 (2H, d), 4.64 (3H, s), 4.18 (2H, t), 3.59 (4H, t), 2.72 (2H, t), 2.51-2.47 (4H, m).

【0406】

a) 6 - クロロ - 2 - [4 - (2 - クロロエトキシ)フェニル] - 7 - メトキシ - 3H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン

2 - [4 - (6 - クロロ - 7 - メトキシ - 3H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ]エタノール(0.26g, 0.8mmol)をSOC₁₂(10ml)に溶解した。反応混合物を3時間還流し、その後、過剰なSOC₁₂を蒸発により除去した。トルエンとともに繰り返し共蒸発させ、純粋な標題化合物を得た(0.275g, 100%).

APCI-MS m/z : 338, 340 [MH⁺].

¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.18 (1H, s), 8.16 (2H, d), 7.16 (2H, d), 4.64 (3H, s), 4.36 (2H, t), 3.99 (2H, t).

10

20

30

40

50

【0407】

b) 2-[4-(6-クロロ-7-メトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エタノール

5-クロロ-4-メトキシピリジン-2,3-ジアミン(0.498g、2.9mmol)をDMF(7ml)に溶解した。塩化鉄(III)六水和物(0.06g、0.2mmol)を加え、混合物を80まで加熱した。DMF(4ml)に溶解した4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアルデヒド(0.48g、2.9mmol)を滴下し、反応混合物を、溶液に空気を通じながら、110で11時間加熱した。溶媒を蒸発により除去し、固体残渣を温メタノールに溶解し、シリカゲルのショートプラグで濾過した。蒸発および結晶化(メタノール)の後、標題化合物を単離した(0.26g、28%)。

APCI-MS m/z: 320.1 [MH⁺].

¹H-NMR (DMSO-d₆): 13.5 (1H, bs), 8.16 (1H, s), 8.14 (2H, d), 7.11 (2H, d), 4.91 (1H, t), 4.64 (3H, s), 4.08 (2H, t), 3.75 (2H, q).

【0408】

c) 5-クロロ-4-メトキシピリジン-2,3-ジアミン

5-クロロ-4-メトキシピリジン-2-アミンから出発したこと以外は実施例206(a、b)と同様の手順により、標題化合物を得た。

APCI-MS m/z: 174.1 [MH⁺].

¹H-NMR (DMSO-d₆): 7.26 (1H, s), 5.62 (2H, bs), 4.72 (2H, bs), 3.71 (3H, s).

【0409】

実施例2706-クロロ-2-[4-[ジ(3-シアノベンジル)アミノ]フェニル]-7-メトキシ-1-イル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

4-(6-クロロ-7-メトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アニリン(0.486g、1.77mmol)をNMP(5ml)に溶解した。3-シアノベンズアルデヒド(0.235g、1.79mmol)、酢酸(0.5ml)、TMSCL(0.45ml、3.6mmol)およびNaBH(OAc)₃(0.752g、3.55mmol)を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。1M NaOH(5ml)を加えた後、粗生成物を濾別し、結晶化(メタノール)、その後のシリカゲルのショートプラグによる濾過で精製し、標題生成物を得た(0.060g、7%)。

APCI-MS m/z: 505 [MH⁺].

¹H-NMR ((DMSO-d₆): 13.3 (1H, bs), 8.10 (1H, s), 7.96 (2H, d), 7.75-7.55 (8H, m), 6.82 (2H, d), 4.91 (4H, s), 4.59 (3H, s).

【0410】

a) 4-(6-クロロ-7-メトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アニリン

6-クロロ-7-メトキシ-2-(4-ニトロフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(0.56g、1.8mmol)をメタノール(30ml)に溶解した。(NH₄)₂S(水中20%、5ml、1.5mmol)を加え、混合物を5時間加熱還流した。メタノールを減圧下で除去し、生じた沈殿を濾別し、氷冷水で洗浄し、0.486g(96%)の副題化合物を得た。

APCI-MS m/z: 275 [MH⁺].

¹H-NMR (DMSO-d₆): 13.15 (1H, bs), 8.08 (1H, s), 7.88 (2H, d), 6.67 (2H, d), 5.70 (2H, bs), 4.61 (3H, s).

【0411】

b) 6-クロロ-7-メトキシ-2-(4-ニトロフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

5-クロロ-4-メトキシピリジン-2,3-ジアミン(0.500g、2.88mmol)をDMF(7ml)に溶解した。塩化鉄(III)六水和物(0.062g、0.23mmol)を加え、混合物を80まで加熱した。DMF(4ml)に溶解した4-ニトロベンズアルデヒド(0.

10

20

30

40

50

4.34 g、2.87 mmol)を滴下し、反応混合物を、溶液に空気を通じながら、110 °Cで1時間加熱した。DMFを蒸発により除去し、固体残渣を温メタノールに溶解し、シリカゲルのショートプラグで濾過した。蒸発および再結晶化(メタノール)後、副題化合物を単離した。収量：0.569 g (65%)。

APCI-MS m/z : 305 [MH⁺].

¹H-NMR (DMSO-d₆): 14.1 (1H, bs), 8.48-8.41 (4H, m), 8.29 (1H, s), 4.68 (3H, s).

【0412】

実施例271

3 - ({ [4 - (6 - クロロ - 7 - メトキシ - 1H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェニル] アミノ } メチル) ベンゾニトリル)

4 - (6 - クロロ - 7 - メトキシ - 3H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) アニリン(実施例270a)(0.050 g、0.18 mmol)をNMP(1mL)に溶解した。3 - シアノベンズアルデヒド(0.018 g、0.14 mmol)、酢酸(0.5 mL)、TMSCl(0.046 mL、0.36 mmol)およびNaBH(OAc)₃(0.077 g、0.36 mmol)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物をCH₃CN/TFA/水で希釈し、HPLC-C₁₈により精製し、標題生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た(0.025 g、22%)。

APCI-MS m/z : 390.1, 392.1 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.08 (s, 1H), 7.90 (d, J 8.8Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 2H), 7.55 (t, J 7.7Hz, 1H), 6.69 (d, J 8.8Hz, 2H), 4.62 (s, 3H), 4.46 (s, 2H).

【0413】

実施例272

N - [4 - (6 - クロロ - 7 - メトキシ - 1H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 4 - シアノベンゼンスルホニアミド

4 - (6 - クロロ - 7 - メトキシ - 3H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) アニリン(実施例270a)および4 - シアノベンゼンスルホニルクロリドを用いたこと以外は実施例261と同様の手順により、標題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

APCI-MS m/z : 440.0, 442.1 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.92 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (t, J 13.4Hz, 4H), 7.96 (d, J 14.6Hz, 2H), 7.25 (d, J 8.8Hz, 2H), 4.59 (s, 3H).

【0414】

実施例273

6 - クロロ - 7 - メトキシ - 2 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 3H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン

5 - クロロ - 4 - メトキシピリジン - 2,3 - ディアミンおよび4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ)ベンズアルデヒドを用いたこと以外は実施例269と同様の手順により、標題化合物をビス(トリフルオロ酢酸塩)として得た。

APCI-MS m/z : 387.1 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.12 (d, J 10.3Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.12 (d, J 9.0Hz, 2H), 4.63 (s, 3H), 4.43 (t, J 4.9Hz, 2H), 3.63 (d, J 11.7Hz, 2H), 3.57 (t, J 4.8Hz, 2H), 3.05 (dd, J 12.2, 10.1Hz, 2H), 1.97 (d, J 13.8Hz, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 3H), 1.53 (mult, 1H).

【0415】

実施例274

5 - (6 - プロモ - 3H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - N , N - ジエチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミン

5 - プロモピリジン - 2,3 - ディアミン(0.1 g、0.53 mmol)をNMP(0.5 mL)に溶解し、170 °Cまで加熱した。ニトロベンゼン(1.0 mL)に溶解した2 - (ジエチルアミノ) - 1,3 - チアゾール - 5 - カルバルデヒド(0.098 g、0.53 mmol)をゆっくり加

えた(20分)。2時間後、この反応混合物をCH₃CN/水で希釈し、HPLC-C₁₈により精製し、標題生成物を得た(0.01g、6%)。

APCI-MS m/z: 352.0 / 354.1 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.31 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 3.52 (q, J 7.1Hz, 4H), 1.19 (t, J 7.1Hz, 6H).

【0416】

実施例275

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

5-クロロピリジン-2,3-ジアミン(4.0g、28mmol)をNMP(3ml)に溶解し、170まで加熱した。ニトロベンゼン(3ml)およびNMP(2ml)に溶解した5-ニトロチオフェン-2-カルバルデヒド(4.4g、28mmol)を30分かけてゆっくり加えた。3時間後、この反応混合物をEtOAcで希釈し、ドライフラッシュクロマトグラフィー(トルエン中0%、10%、50%、70%EtOAc)により精製し、標題生成物を得た(2g、25%)。

APCI-MS m/z: 280.9 / 282.9 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.42 (d, J 2.2Hz, 1H), 8.25 (d, J 2.1Hz, 1H), 8.24 (d, J 4.5Hz, 1H), 7.93 (d, J 4.4Hz, 1H).

【0417】

実施例276

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

6-クロロ-2-(5-ニトロ-2-チエニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例275)(0.10g、0.36mmol)をメタノール(10ml)に溶解した。触媒量のレニニッケルを加えた。この溶液を水素圧(3atm)下で2時間振盪した。触媒を濾別し、粗材料をカラムクロマトグラフィー(EtOAc)により精製し、標題生成物を得た(0.04g、44%)。

APCI-MS m/z: 251.0 / 253.0 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.15 (s, 1H), 7.76 (d, J 1.9Hz, 1H), 7.46 (d, J 4.1Hz, 1H), 6.10 (d, J 4.0Hz, 1H).

【0418】

実施例277

{4-[5-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-フリル]フェニル}アミン

6-ブロモ-2-[5-(4-ニトロフェニル)-2-フリル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(0.060g、0.16mmol)をDMSO(3ml)および1滴の水に溶解した。亜ジチオン酸ナトリウム(140mg、0.8mmol)を加え、このスラリーを50まで2時間加熱した。このスラリーをEtOAcで希釈し、まず、カラムクロマトグラフィーにより、次いで、HPLC-C₁₈により精製し、標題生成物をビス(トリフルオロ酢酸塩として得た(0.01g、11%)。

APCI-MS m/z: 355.1 / 357.1 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.38 (d, J 2.2Hz, 1H), 8.20 (d, J 2.1Hz, 1H), 7.69 (d, J 8.5Hz, 2H), 7.39 (d, J 3.6Hz, 1H), 6.93 (d, J 3.5Hz, 1H), 6.79 (d, J 8.5Hz, 2H).

【0419】

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

5-ブロモピリジン-2,3-ジアミンおよび5-(4-ニトロフェニル)-2-フルアルデヒドから出発したこと以外は実施例274と同様の手順により、標題化合物を得た。

APCI-MS m/z: 385.0 / 387.1 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.43 (s, 1H), 8.35 (d, J 9.0Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 50

8.19 (d, J 9.0Hz, 2H), 7.57 (d, J 3.7Hz, 1H), 7.50 (d, J 3.7Hz, 1H).

【0420】

実施例278

6 - クロロ - 2 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ)フェニル] - 3 H - イミダゾ [4,5 - b] ピリジン

5 - クロロピリジン - 2,3 - ジアミン(0.200 g、1.39 mmol)をD M F (5 ml)に溶解した。塩化鉄(II)六水和物(0.025 g、0.092 mmol)を加え、混合物を80まで加熱した。D M F (2 ml)に溶解した4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ)ベンズアルデヒド(0.33 g、1.41 mmol)を滴下し、この反応混合物を、溶液に空気を通じながら、120で5時間加熱した。D M F を蒸発により除去し、固体残渣を1 M N a O H およびジエチルエーテルで洗浄した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(E t O A c / ヘプタン、1:1)により精製し、標題生成物を得た(0.017 g、3%).

APCI-MS m/z: 357 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.4 (1H, br. s); 8.28 (1H, s); 8.16 (2H, d); 8.06 (1H, br. s); 7.13 (2H, d); 4.16 (2H, t); 2.68 (2H, t); 2.45-2.43 (4H, m); 1.53-1.48 (4H, m); 1.41-1.37 (2H, m).

【0421】

スクリーン

I t k L A N C E T R F アッセイ

I t k キナーゼアッセイでは、G S T (グルタチオン S - トランスフェラーゼ)と融合した組換えヒト I t k キナーゼドメインを用いた。このタンパク質は、アフィニティーコロマトグラフィーグルタチオンカラムにて1ステップで精製し、-70下、50 mM T r i s / H C l (pH 7.6)、150 mM N a C l、5% (w/v) マンニトール、1 mM D T T、30% グリセロール中で保存したH i g h f i v e 昆虫細胞で発現された。このアッセイで用いたキナーゼ基質はS r c - 最適基質(Nair et al, J. Med. Chem., 38: 4276, 1995; ビオチン - A E E E I Y G E F E A K K K K)由来のビオチニル化ペプチドであった。

【0422】

アッセイの添加物は次の通りである：試験化合物(または対照；100% D M S O 中、1 μL)を、黒色の96ウェル平底プレート(G r e i n e r 655076)に加え、次いで、アッセイバッファー中20 μLのI t k を加え、反応を、アッセイバッファー中20 μLのA T Pとペプチド基質を添加することによって開始した。リン酸化の際のアッセイバッファーの組成は、50 mM H E P E S (pH 6.8)、10 mM M g C l₂、0.015% B r i j 35、1 mM D T T、10% グリセロール、160 ng / ウエル I t k、2 μM ペプチド基質および50 μM A T P であった。50分(室温)後、L A N C E 試薬(2 nM P T 66 - E u³⁺、W a l l a c A D 0 0 6 9 および5 μg / mL ストレプトアビシン - A P C、W a l l a c A D 0 0 5 9)。両濃度とも停止したアッセイ溶液中の最終のものである)とともに、150 μLの氷冷停止溶液(50 mM T r i s / H C l、pH 7.5、10 mM E D T A、0.9% N a C l および0.1% B S A)を加えることによりアッセイを停止した。1時間インキュベーションした後、T R F 設定のW a l l a c 1420 V i c t o r 2 装置でプレートを測定し、(665シグナル / 615シグナル)比 × 10000を用いて、阻害の値を算出した。I C₅₀ 値はX L f i t を用いて求めた。

【0423】

上記のスクリーンで試験した場合、実施例1~278の化合物のI t k 活性の阻害に関するI C₅₀ 値は25 μM未満を示し、本発明の化合物が有用な治療特性を有するものと期待されることが示唆された。

【0424】

代表的な結果を下表に示す。

【表1】

化合物	キナーゼ I t k n 阻害 (I C ₅₀ μM)
実施例 124	0.43
実施例 29	0.31
実施例 104	0.24
実施例 162	0.53
実施例 180	0.29
実施例 236	0.41
実施例 238	0.35
実施例 267	0.26

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 03/01279
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 37/08, A61P 11/06 <small>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</small>		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC7: C07D, A61K, A61P <small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small> SE, DK, FI, NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. CHEM. ABS. DATA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0196336 A2 (WARNER-LAMBERT COMPANY), 20 December 2001 (20.12.01), claims 1, 40 --	1-3,5-19
A	EP 0049407 A1 (DR. KARL THOMAS GMBH), 14 April 1982 (14.04.82) -- -----	1-19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<small> * 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 application or patent 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 </small>		
<small> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </small>		
Date of the actual completion of the international search 4 December 2003		Date of mailing of the international search report 08-12-2003
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Solveig Gustavsson/EO Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/SE 03/01279

06/09/03

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0196336 A2	20/12/01	AU	5970701 A	24/12/01
		BR	0111544 A	01/07/03
		CA	2412462 A	20/12/01
		EP	1294718 A	26/03/03
EP 0049407 A1	14/04/82	AU	7600481 A	08/04/82
		DE	3037464 A	19/05/82
		DE	3170411 D	00/00/00
		IL	63982 A	31/08/84
		JP	57091988 A	08/06/82
		NZ	198543 A	19/10/84
		PH	17431 A	20/08/84
		US	4353909 A	12/10/82
		ZA	8106826 A	29/06/83

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 12.08.2003 02:33:26 PM

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name:	in relation to this international application ASTRAZENECA AB is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1 (ii)		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, JOHANSSON, Henrik
VIII-2-1 (ii)		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, LAWITZ, Karolina
VIII-2-1 (ii)		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, NIKITIDIS, Grigorios
VIII-2-1 (ii)		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, SJÖ, Peter
VIII-2-1 (ii)		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, STORM, Peter
VIII-2-1 (ix)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

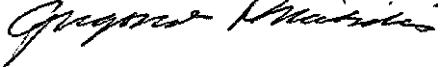
Original (for SUBMISSION) - printed on 15.08.2003 02:33:26 PM

VIII-4-1	<p>Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)</p> <p>Declaration of inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:</p>	<p>I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought.</p> <p>This declaration is directed to international application No. PCT/SE03/01279 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter)</p> <p>I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name.</p> <p>I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.</p>
VIII-4-1 -1	Prior applications:	0202462-8, SE, 14 August 2002 (14.08.2002)

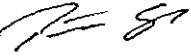
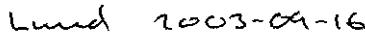
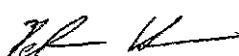
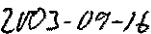
Original (for SUBMISSION) - printed on 15.08.2003 02:33:26 PM

<p>I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application.</p> <p>I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.</p>	
VIII-4-1 -1-1	Name:
VIII-4-1 -1-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)
VIII-4-1 -1-3	Mailing address:
VIII-4-1 -1-4	Citizenship:
VIII-4-1 -1-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)
VIII-4-1 -1-6	Date: (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

Original (for SUBMISSION) - printed on 15.08.2003 02:33:26 PM

VIII-4-1 -2-1	Name:	LAWITZ, Karolina
VIII-4-1 -2-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Lund, Sweden
VIII-4-1 -2-3	Mailing address:	AstraZeneca R&D Lund SE-221 87 Lund Sweden
VIII-4-1 -2-4	Citizenship:	SE
VIII-4-1 -2-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1 -2-6	Date: (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	2003-09-16
VIII-4-1 -3-1	Name:	NIKITIDIS, Grigorios
VIII-4-1 -3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Lund, Sweden
VIII-4-1 -3-3	Mailing address:	AstraZeneca R&D Lund SE-221 87 Lund Sweden
VIII-4-1 -3-4	Citizenship:	SE
VIII-4-1 -3-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1 -3-6	Date: (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	2003-09-16

Original (for SUBMISSION) - printed on 15.08.2003 02:33:26 PM

VIII-4-1 -4-1	Name:	SJÖ, Peter
VIII-4-1 -4-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Lund, Sweden
VIII-4-1 -4-3	Mailing address:	AstraZeneca R&D Lund SE-221 87 Lund Sweden SE
VIII-4-1 -4-4	Citizenship:	
VIII-4-1 -4-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1 -4-6	Date: (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	
VIII-4-1 -5-1	Name:	STORM, Peter
VIII-4-1 -5-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Lund, Sweden
VIII-4-1 -5-3	Mailing address:	AstraZeneca R&D Lund SE-221 87 Lund Sweden SE
VIII-4-1 -5-4	Citizenship:	
VIII-4-1 -5-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1 -5-6	Date: (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	

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 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA ,ZM,ZW

(72)発明者 ヘンリク・ヨハンソン
スウェーデン、エス-221 87ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド
(72)発明者 カロリナ・ラヴィツ
スウェーデン、エス-221 87ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド
(72)発明者 グリゴリオス・ニキティディス
スウェーデン、エス-221 87ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド
(72)発明者 ペーター・シェー
スウェーデン、エス-221 87ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド
(72)発明者 ペーター・ストルム
スウェーデン、エス-221 87ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド
F ターム(参考) 4C065 AA04 BB06 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ01 JJ02 KK04 KK06
LL01 PP03 PP07 PP09 PP10 PP12 PP13 PP14 PP15 PP16
PP17 PP19 QQ03 QQ05 QQ07
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA34
ZA59 ZB13 ZC20 ZC41