

(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. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 471/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 471/04 1 O 7 K	4 C O 6 5
<b>A 6 1 K 31/437 (2006.01)</b>	C O 7 D 471/04 C S P	4 C O 8 6
<b>A 6 1 K 31/444 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/437	
<b>A 6 1 K 31/4545 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/444	
<b>A 6 1 K 31/496 (2006.01)</b>	A 6 1 K 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		

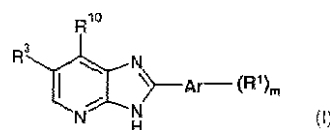
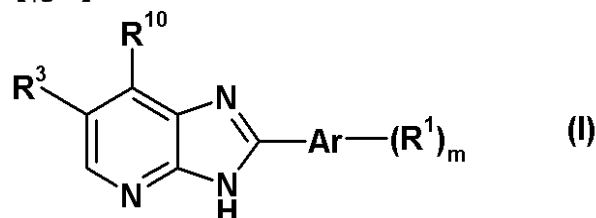
(21) 出願番号	特願2004-529004 (P2004-529004)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成15年8月13日 (2003. 8. 13)		アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月7日 (2005. 4. 7)		ASTRAZENECA AKTIEBO
(86) 国際出願番号	PCT/SE2003/001279		LAG
(87) 国際公開番号	W02004/016611		スウェーデン国エスエー ー 1 5 1 8 5 セ
(87) 国際公開日	平成16年2月26日 (2004. 2. 26)		ーデルテイエ
(31) 優先権主張番号	0202462-8	(74) 代理人	100062144
(32) 優先日	平成14年8月14日 (2002. 8. 14)		弁理士 青山 稔
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)	(74) 代理人	100067035
			弁理士 岩崎 光隆
		(74) 代理人	100064610
			弁理士 中嶋 正二
		(74) 代理人	100072730
			弁理士 小島 一晃
		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 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】



[式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^{10}$ 、 $m$ 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。

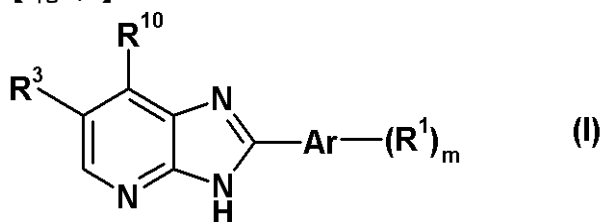
。

## 【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、

$R^3$  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；

$R^1$  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；また、m が 2 を表すとき、各  $R^1$  は独立に選択されてよく； 20

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；また、 $NR^6R^7$  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；

$R^4$  は H、 $C_{1-4}$  アルキルまたは  $CH_2Ar^2$  を表し；

$R^5$  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 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； 30

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 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；

$R^6$  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； 40

または、 $-NR^6R^7$  基は一緒に、O および  $NR^9$  から選択される 1 個のヘテロ原子を任意に組み込んでおり、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 Cl、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 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；

$R^{10}$  はH、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 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 10

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)  $C_{3-6}$  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； 20

$Ar^1$  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； 30

$Ar^4$  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  $OC(H)_2CH_2CN$  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。 40

#### 【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】

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R<sup>1</sup>がOR<sup>2</sup>または(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>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】

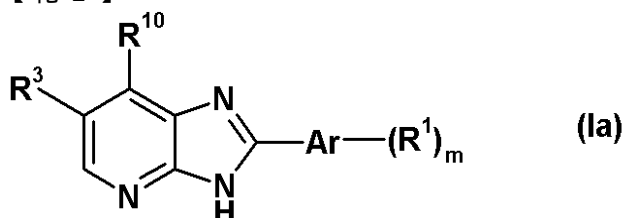
R<sup>10</sup>がハロゲン、CN、C<sub>1</sub>～4アルキル、C<sub>1</sub>～4アルコキシ、NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>または-X-Y-Z基を表す、請求項1～6のいずれか一項に記載の使用。

【請求項9】

式(Ia)

【化2】

10



[式中、

R<sup>3</sup>がハロゲン、C<sub>1</sub>～3アルキルまたはC<sub>1</sub>～3アルコキシを表し；

R<sup>10</sup>がHを表し；

20

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、R<sup>1</sup>は(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>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<sup>1</sup>はクロロまたはOMeを表し、他のR<sup>1</sup>は(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>を表し、かつ、nは整数0または1を表し；

R<sup>4</sup>はHまたはC<sub>1</sub>～4アルキルを表し；

R<sup>5</sup>はCH<sub>2</sub>Ar<sup>2</sup>を表し；

30

Ar<sup>2</sup>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<sub>1</sub>～4アルキル、CN、CH<sub>2</sub>OH、C<sub>1</sub>～4アルコキシ、CO<sub>2</sub>Me、CH<sub>2</sub>OAc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-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

40

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

3-({[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]-

50

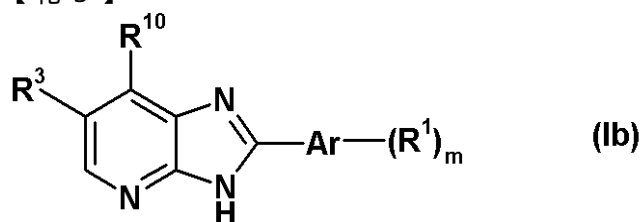
- N - (2 - メトキシベンジル)アミン  
 N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -  
 N - (3 - メトキシベンジル)アミン  
 N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -  
 N - (2 - クロロベンジル)アミン  
 N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -  
 N - (4 - クロロベンジル)アミン  
 N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -  
 N - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル)アミン  
 N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - 10  
 N - (3 - クロロベンジル)アミン  
 [5 - ({[4 - (6 - ブロモ - 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) - 2 - フリル]メタノール  
 N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - 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 - ブロモ - 3 H - 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 - ブロモ - 3 H - 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 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - 20  
 N - [(4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル]アミン  
 N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - 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 - ブロモ - 3 H - 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 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -  
 N - [(4 - ブロモチエン - 2 - イル)メチル]アミン  
 N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] -  
 N - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル)アミン  
 N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - 30  
 N - [(2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル]アミン  
 N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - 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 - ブロモ - 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) - 2 - フリル]メチルアセテート  
 N - [4 - (6 - ブロモ - 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 - ブロモ - 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 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - 40  
 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 - ブロモ - 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 - ブロモ - 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  
 N - ベンジル - 5 - (6 - ブロモ - 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 - ブロモ - 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

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 (I b)

## 【化 3】



10

[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；

$R^{10}$  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、 $R^1$  は  $OR^2$  を表し；

m が 2 を表すとき、一つの  $R^1$  はクロロまたは OMe を表し、他の  $R^1$  は  $OR^2$  を表し

；

$R^2$  は  $NR^6R^7$  により、また OH により置換された  $C_{3-4}$  アルキルを表し；

$R^6$  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  $CO_2$  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、 $CONMe_2$ 、 $CONHMe$ 、 $C_{1-4}$  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；

20

30

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；

$R^9$  は  $CH_2CH_2OH$ 、 $COCH_3$ 、Me、 $CO_2Et$ 、 $CH_2CH_2OMe$ 、または Cl、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]

40

の化合物、またはその医薬上許容される塩。

## 【請求項 12】

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 - ピロリジン - 1 - イルプロパン - 2 - オール

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 - モルホリン - 4 - イルプロパン - 2 - オール

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

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-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  
 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-(ジエチルアミノ)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  
 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-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] 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-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-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-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]プロパンニトリル  
 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}ピペラジン-1-オール  
 N<sup>2</sup>-{3-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェ 20  
 ノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}-N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-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-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-[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-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-フェニルピペラジン-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-(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-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル) 30  
 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-ブロモ-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-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-クロロベンジル)アミノ]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-[(4-クロロベンジル)アミノ]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-[(3-クロロベンジル)アミノ]プロパン-2-オール  
 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 40  
 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-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-(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-ブロモ-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-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)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-[(2-メトキシエチル)アミノ]プロパン-2-オール  
 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 50

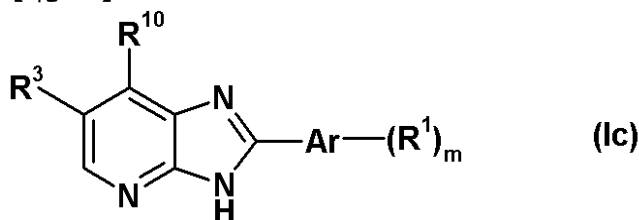
- キシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)プロパン-1-オール  
 1-(ベンジルアミノ)-3-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン  
 -2-イル)フェノキシ]プロパン-2-オール  
 1-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]  
 -3-[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]プロパン-2-オール  
 1-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]  
 -3-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]プロパン-2-オール  
 1-[4-(6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]  
 -3-[(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-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-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-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)プロピル]ピロリジン-2-オン  
 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}ピペリジン-3-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  
 キシ]-2-ヒドロキシプロピル}プロリンアミド  
 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-(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-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-(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-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}ピペリジン-4-カルボキサミド  
 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}ピペリジン-3-カルボキサミド  
 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-(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-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フ  
 エノキシ]-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-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フ  
 エノキシ]-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-ブロモ-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-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-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-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  
 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]シクロヘキサノカルボニトリル  
 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-(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-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  
 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  
 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

である請求項11に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩。

【請求項13】

式(Ic)

## 【化 4】



[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；

$R^{10}$  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、 $R^1$  は  $OR^2$  を表し；

m が2を表すとき、一つの  $R^1$  はクロロ、 $NO_2$  またはOMeを表し、他の  $R^1$  は  $OR^2$  を表し；

$R^2$  は  $NR^6 R^7$  により置換された  $C_2 - 4$  アルキルを表し；

$R^6$  はH、 $C_1 - 4$  アルキルまたは  $CH_2 CH_2 OCH_3$  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  $CO_2$  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、 $CONMe_2$ 、 $CONHMe$ 、 $C_1 - 4$  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、 $-NR^6 R^7$  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、 $NMe_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CH_2 OH$ 、 $CH_2 CH_2 OH$ 、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  $CH_2 CH_2 OH$ 、 $COCH_3$ 、Me、 $CO_2 Et$ 、 $CH_2 CH_2 OMe$ 、またはCl、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

(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

ii)  $-NR^6 R^7$  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)。

## 【請求項14】

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

10

20

30

40

50

ジン

- 6 - ブロモ - 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 - ブロモ - 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 - ブロモ - 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 - 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 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル)アミン
- 6 - ブロモ - 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 10
- 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}(メチル)アミノ]エタノール
- 3 - [{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}(メチル)アミノ]プロパンニトリル
- 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}ピロリジン - 3 - オール
- 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} - N, N - ジメチルピロリジン - 3 - 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, 1 - ジメチルピロリジン - 3 - アミン 20
- N ~ 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} - N ~ 1 ~, N ~ 1 ~, N ~ 2 ~ - トリメチルグリシンアミド
- 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 - 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 - 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
- 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 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン
- 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, N - ビス(2 - メトキシエチル)アミン 30
- 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 - N - (2 - フェニルエチル)アミン
- 6 - ブロモ - 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 - 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 - [3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロピル]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 - (4 - メトキシベンジル)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 - (3 - メトキシベンジル)アミン 40
- 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 - (4 - クロロベンジル)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 - (3 - クロロベンジル)アミン
- 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}アミノ)ピペリジン - 1 - カルボン酸エチル
- 6 - ブロモ - 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 - ブロモ - 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 - 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 - メトキシエチル)アミン  
 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)プロパン - 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} - N - (2 - フリルメチル)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 - (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 - 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}アミン 10  
 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 - (ピリジン - 3 - イルメチル)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 - (ピリジン - 4 - イルメチル)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 - (チエン - 2 - イルメチル)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 - (1 - フェニルエチル)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 20  
 キシ]エチル} - 1 - エチルピペリジン - 3 - 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 - モルホリン - 4 - イルエチル)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 - メトキシベンジル)アミン  
 1 - [3 - ({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)プロピル]ピロリジン - 2 - オン  
 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 - (4 - クロロフェニル)エチル]アミン  
 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 30  
 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 - 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 - 3 - オール  
 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} - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン  
 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 - シクロペンチルアミン  
 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} - 4 - フェニルピペリジン - 4 - 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 40  
 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 - 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 - 3 - カルボキサミド  
 6 - ブロモ - 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 - 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 - ブロモ - 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 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ 50

シ]エチル}ピペリジン - 4 - イル)メタノール

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}アミノ)シクロヘキサノール

(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 - 2 - イル)メタノール

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} - 1, 4' - ビピペリジン

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} - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミン

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 - カルボキサミド 10

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 - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - アミン

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)ベンゾニトリル

6 - (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)ニコチノニトリル

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}プロリンアミド

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 20

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 30

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 40

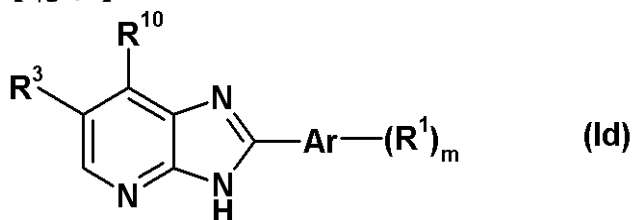
6 - ブロモ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) - 3 - ニトロフェニル] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン

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；

$R^2$  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；

20

$R^4$  はH、 $C_1 - 4$  アルキルまたは  $CH_2Ar^2$  を表し；

$R^5$  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；

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；

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  $Cl$ 、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；

50

$R^{14}$  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 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いてもよい)；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  $NR^{17}R^{18}$  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 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、 $R^{10}$  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 16】

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

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 10  
 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 -  
 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 20  
 - 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 30  
 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 - 40  
 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 10  
 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 20  
 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 - (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 30  
 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<sup>1</sup> - (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 40  
 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 - プロモ - 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 - プロモ - 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 - プロモ - 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 - 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] - 3 - シアノベンゼンスルホンアミド 50

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  
エニル - 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】

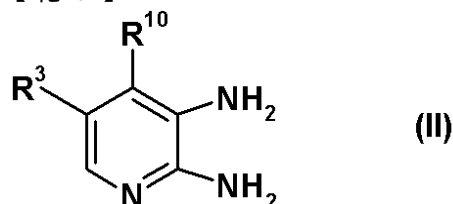
薬剤として用いる、請求項 9 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬上  
許容される塩。

【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 (I I) :

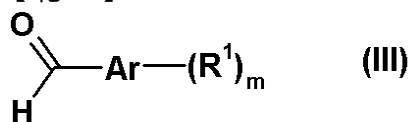
【化 6】



[ 式中、 $R^3$  および  $R^{10}$  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 (I I I) :

【化 7】



[ 式中、 $R^1$  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

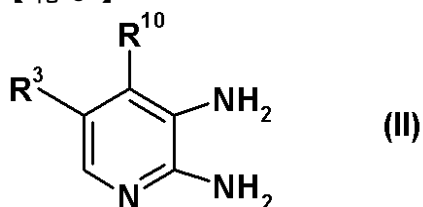
30

40

50

b)一般式(I I) :

【化 8】

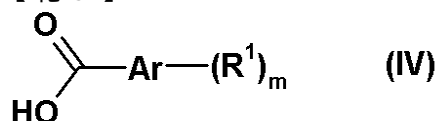


[式中、 $R^3$  および  $R^{10}$  は式(I a)、(I b)、(I c)または(I d)で定義された通りである]

10

の化合物を式(I V) :

【化 9】



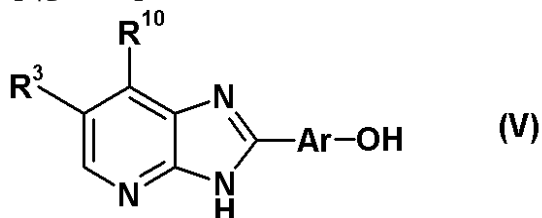
[式中、 $R^1$  および Ar は式(I a)、(I b)、(I c)または(I d)で定義された通りである]

の化合物と、 $POCl_3$  の存在下で反応させること ; または

c)式(V) :

20

【化 10】



[式中、 $R^3$ 、 $R^{10}$  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】

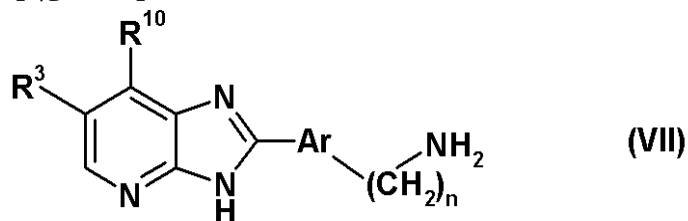


[式中、 $R^2$  は式(I b)、(I c)または(I d)で定義された通りであり、LG は脱離基を表す]

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、 $R^3$ 、 $R^{10}$  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) :

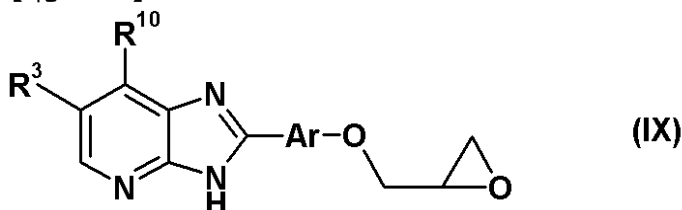
【化 1 3】



[式中、 $\text{Ar}^2$  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)：

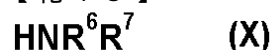
【化 1 4】



10

[式中、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{10}$  および  $\text{Ar}$  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 1 5】



[式中、 $\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  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；

20

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 1 9】

請求項 9 ~ 1 6 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】

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

#### 発明の分野

本発明はキナーゼ I t k 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 t k) は細胞質タンパク質チロシンキナーゼの T e c 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 B t k、T e c、B m x、および T x k 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。

40

【0003】

T e c 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 (P H) ドメイン、B t k モチーフと 1 つまたは 2 つのプロリン豊富 (P R) モチーフを含む T e c ホモロジドメイン、S H 3 ドメイン、S H 2 ドメインおよび C 末端触媒 (S H 1) ドメインを有する。これらのキナーゼは、T e c および B m x 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 T e c ファミリーのメンバーとは異なる。例えば、I t k は T 細胞、N K 細胞および肥満細胞によって発現されるが、B

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。

【0004】

B t k は、その X 染色体性 グロブリン血症 (X L A) 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。X L A 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。

【0005】

I t k<sup>-/-</sup> 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 ヘルパー 2 (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。

【0006】

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 (S L P - 7 6、L A T、S L P - 6 5)、S r c キナーゼ、M A P キナーゼ、および P I 3 - K が結びついている。これらの事象の後、P L C - の活性化が起こり、I P 3 が生成し、C a<sup>2+</sup> 流が維持され、次に、転写因子の活性化が起こる。P L C - 1 は I t k の直接的な基質として示唆されている。

【0007】

T 細胞では、I t k (および T e c) はまた、C D 2 8 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。

【0008】

T e c ファミリーキナーゼからのシグナル伝達はまた、P H ドメインにより媒介される原形質膜局在により、また、S r c 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。

【0009】

I t k<sup>-/-</sup> 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. ブラシリエンシス (N. brasiliensis) および L. マジョール (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<sup>-/-</sup> 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. ブラシリエンシス (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。

【0010】

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。

【0011】

E P 2 0 9 7 0 7 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。

【0012】

独国特許第 2 3 0 5 3 3 9 号および米国特許第 3, 9 8 5, 8 9 1 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。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 3 】

W O 0 1 / 9 6 3 3 6 は酵素 1 5 - リボ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。

## 【 0 0 1 4 】

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

## 【 0 0 1 5 】

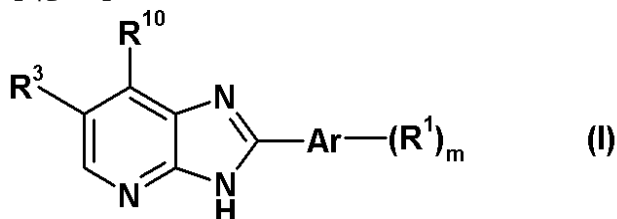
本発明は、I t k 阻害剤として有用な 6 置換 - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン 2 - アリール置換誘導体を開示する。

## 【 0 0 1 6 】

## 発明の開示

本発明は、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 】



[ 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；

$R^1$  は H、ハロゲン、CN、 $C_{1-6}$  アルキル、 $NO_2$ 、 $SO_2 Me$ 、 $C_{1-6}$  アルキニル、 $CH_2 OH$ 、 $OR^2$ 、 $(CH_2)_n NR^4 R^5$ 、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；また、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；

$R^2$  は H または  $C_{1-4}$  アルキルを表し；該  $C_{1-4}$  アルキルは  $Ar^1$ 、 $CONH_2$ 、 $CO_2 Et$ 、OH、 $NR^6 R^7$ 、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；また、 $NR^6 R^7$  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；

$R^4$  は H、 $C_{1-4}$  アルキルまたは  $CH_2 Ar^2$  を表し；

$R^5$  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  $CH_2 Ar^2$  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 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；

あるいは、 $-NR^4 R^5$  基は一緒に、O、S および  $NR^8$  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；

$R^6$  は H、 $C_{1-4}$  アルキルまたは  $CH_2 CH_2 OCH_3$  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  $CO_2 Et$  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、 $CONMe_2$ 、 $CONHMe$ 、 $C_{1-4}$  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

10

20

30

40

50

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；

または、 $-NR^6R^7$  基は一緒に、 $O$  および  $NR^9$  から選択される 1 個のヘテロ原子を任意に組み込んでおり、 $OH$ 、 $NMe_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2OH$ 、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  $Cl$ 、 $CN$ 、 $OMe$  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；

10

$R^{10}$  は  $H$ 、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  $-X-Y-Z$  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

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)  $C_3 - 6$  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；

30

$Ar^1$  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；

40

$Ar^5$  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を提供する。

【0017】

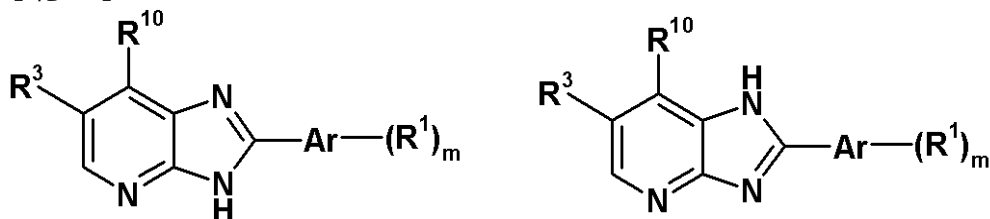
50

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 $R^3$ はハロゲンを表す。別の実施形態では、式(I)の $R^3$ はブromoを表す。別の実施形態では、式(I)の $R^3$ 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 $R^1$ は $OR^2$ または $(CH_2)_nNR^4R^5$ を表す。

【0023】

別の実施形態では、式(I)の $R^2$ は $CH_2CHOHCH_2NR^6R^7$ を表す。

【0024】

別の実施形態では、式(I)の $R^2$ は $CH_2CH_2NR^6R^7$ を表す。

【0025】

別の実施形態では、mは1であり、かつ、式(I)の $R^1$ は $NR^4CH_2Ar^2$ を表す。

【0026】

一実施形態では、 $R^{10}$ はHを表す。

30

【0027】

別の実施形態では、 $R^{10}$ 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基を表す。

【0028】

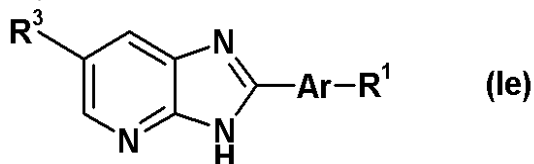
一態様では、本発明は、キナーゼItk活性の阻害が有益な疾患または症状の治療または予防のための薬剤の製造における、式(I)[式中、 $R^3$ はハロゲンを表し；Arはフェニルを表し；mは1であり； $R^1$ は $OR^2$ または $(CH_2)_nNR^4R^5$ を表し； $R^2$ は $C_{2-4}$ アルキルを表し；該 $C_{2-4}$ アルキルは $NR^6R^7$ により、またはOHおよび $NR^6R^7$ の双方ににり任意にさらに置換されていてもよく；かつ、 $NR^4R^5$ は $NR^4CH_2Ar^2$ を表す]の化合物またはその医薬上許容される塩の使用を提供する。

40

【0029】

一態様では、本発明は、キナーゼItk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】



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るとしてもよく；

$R^1$  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るとしてもよく；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るとしてもよく；

$R^4$  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るとしてもよい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るとしてもよく；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るとしてもよく；

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るとしてもよい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Cl、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るとしてもよい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るとしてもよいフェニル、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あり；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るとしてもよく；

$Ar^3$  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あり；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るとしてもよい]

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「 $C_{1-6}$  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。 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-3}$  アルキルおよび $C_{2-4}$  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「 $C_{1-6}$  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「 $C_{3-6}$  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「 $C_{2-6}$  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「 $C_{1-4}$  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「 $C_{1-3}$  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。

## 【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。

30

## 【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もよい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もよい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、それ自体の、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 t k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、繊維索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、繊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；肺繊維症；

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、蕁麻疹、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；

(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)

40

(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

## 【 0 0 4 6 】

発明者らは、T h 2 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。

## 【 0 0 4 7 】

よって、本発明のより詳しい態様は、T h 2 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、T h 2 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

## 【 0 0 4 8 】

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。

## 【 0 0 4 9 】

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

## 【 0 0 5 0 】

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

## 【 0 0 5 1 】

上述の治療適応症に関しては、化合物の投与量是用いる化合物、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 . 1 mg/kg ~ 1 0 0 mg/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 of いく結果が得られる。

## 【 0 0 5 2 】

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

## 【 0 0 5 3 】

別の態様では、本発明は、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。

## 【 0 0 5 4 】

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

A I D S )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10 $\mu$ m未満の粒径(mass median diameter)を有するのが好ましく、C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>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よい。

【0060】

一つの可能性としては、微粉碎化合物を、例えば、単糖類、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、微分化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チ、コーンスターチ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、サッカリンおよび/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。

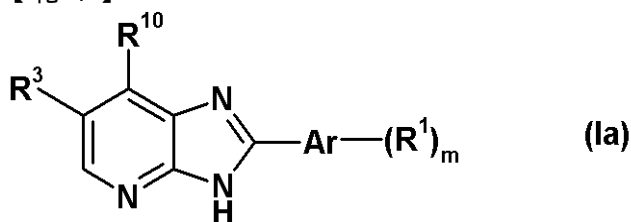
【0066】

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  $(CH_2)_n NR^4 R^5$  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  $(CH_2)_n NR^4 R^5$  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  $CH_2 Ar^2$  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、 $CH_2 OH$ 、 $C_1 - 4$  アルコキシ、 $CO_2 Me$ 、 $CH_2 OAc$  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を提供する。

40

【0068】

一実施形態では、式(Ia)の  $R^1$  は  $(CH_2)_n NR^4 R^5$  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、

- 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)ベンゾニトリル
- N - ベンジル - 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]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 H - 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 - (1 H - イミダゾール - 5 - イルメチル)アミン 10
- 3 - ({[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)ベンゾニトリル
- 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 - (4 - メトキシベンジル)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 - メトキシベンジル)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 - (3 - メトキシベンジル)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 - クロロベンジル)アミン 20
- 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 - (4 - クロロベンジル)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 H - ピラゾール - 3 - 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 - (3 - クロロベンジル)アミン
- [5 - ({[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) - 2 - フリル]メタノール
- 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 - (チエン - 2 - イルメチル)アミン 30
- 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 - フリルメチル)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 - (チエン - 3 - 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 - [(4 - メチル - 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 - (3 - フリルメチル)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, 3 - チアゾール - 2 - イルメチル)アミン 40
- 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 - [(4 - プロモチエン - 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 H - イミダゾール - 4 - 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 - メチル - 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 - [(3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル)メチル]アミン 50
- [5 - ({[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)-2-フリル]メチルアセテート

N-[4-(6-ブromo-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-ブromo-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-ブromo-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-ブromo-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-ブromo-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-ブromo-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピ  
リジン-2-アミン

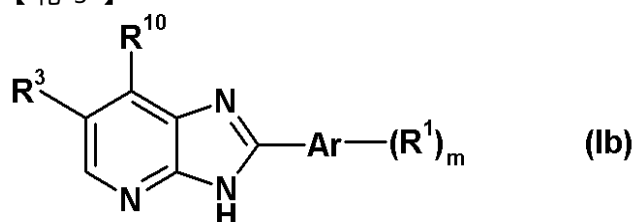
5-(6-ブromo-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-N-(3-メトキ  
シベンジル)ピリジン-2-アミン

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】



20

[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；

$R^{10}$  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、 $R^1$  は $OR^2$ を表し；

mが2を表すとき、一つの $R^1$  はクロロまたはOMeを表し、他の $R^1$  は $OR^2$ を表し；

$R^2$  は $NR^6R^7$ により、またOHにより置換された $C_{3-4}$  アルキルを表し；

$R^6$  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 $CO_2$  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、 $CONMe_2$ 、 $CONHMe$ 、 $C_{1-4}$  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

50

を表し；

$R^9$  は  $CH_2CH_2OH$ 、 $COCH_3$ 、 $Me$ 、 $CO_2Et$ 、 $CH_2CH_2OMe$ 、または  $Cl$ 、 $CN$ 、 $OMe$  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 (I b) の  $R^1$  は  $OCH_2CHOHCH_2NR^6R^7$  を表す。

【0074】

一実施形態では、式 (I b) の  $R^3$  はハロゲンを表す。別の実施形態では、式 (I b) の  $R^3$  はブromoを表す。

【0075】

別の実施形態では、式 (I b) の  $Ar$  はフェニルを表す。

【0076】

式 (I b) の特に新規な化合物としては、

- 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 - ピロリジン - 1 - イルプロパン - 2 - オール 20
- 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 - モルホリン - 4 - イルプロパン - 2 - オール
- 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}ピロリジン - 3 - オール
- 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 - ピペリジン - 1 - イルプロパン - 2 - オール
- 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 - (ジエチルアミノ)プロパン - 2 - オール
- 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 - オール 30
- 1 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 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 - 2 - オール
- 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 - (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 - 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
- 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 - ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]プロパン - 2 - オール
- 3 - [{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}(メチル)アミノ]プロパンニトリル 40
- 4 - {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}ピペラジン - 1 - オール
- $N^2$  - {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} -  $N^1$ ,  $N^1$ ,  $N^2$  - 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 - 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 - 2 - オール
- 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 - [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 - ブロモ - 3 H - 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 - 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
- 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
- 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
- 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
- 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] 10
- 3 - [(4 - クロロベンジル)アミノ]プロパン - 2 - オール
- 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
- 4 - ({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)ピペリジン - 1 - カルボン酸エチル
- 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 - (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 - 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 - (シクロプロピルアミノ)プロパン - 2 - オール
- 3 - ({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)プロパン - 2 - オール 20
- 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 - メトキシエチル)アミノ]プロパン - 2 - オール
- 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)プロパン - 1 - オール
- 1 - (ベンジルアミノ) - 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 - 2 - オール
- 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 - [(ピリジン - 3 - イルメチル)アミノ]プロパン - 2 - オール
- 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] 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 - 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 - [(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 - 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 - 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 - 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)プロピル]ピロリジン - 2 - オン
- 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 40
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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] 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 - 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}ピペラジン - 1 - イル)ベンゾニトリル
- 6 - (4 - {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}ピペラジン - 1 - イル)ニコチノニトリル
- 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 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オール
- 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 - 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 - メトキシベンジル)アミノ]プロパン - 2 - オール
- 4 - [{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}(メチル)アミノ]シクロヘキサンカルボニトリル
- 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 - 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 - 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} - 4 - フェニルピペリジン - 4 - オール
- 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) - 3 - メチルブタン - 1 - オール
- 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 - (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

10

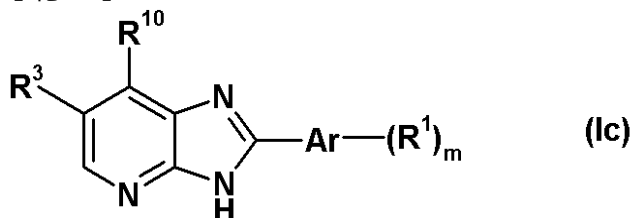
20

およびその医薬上許容される塩が挙げられる。

【0077】

本発明の別の態様は、式(Ic)

【化6】



30

[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；

$R^{10}$  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、 $R^1$  は  $OR^2$  を表し；

mが2を表すとき、一つの  $R^1$  はクロロ、 $NO_2$  または  $OMe$  を表し、他の  $R^1$  は  $OR^2$  を表し；

40

$R^2$  は  $NR^6R^7$  により置換された  $C_2 - 4$  アルキルを表し；

$R^6$  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  $CO_2$  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、 $CONMe_2$ 、 $CONHMe$ 、 $C_1 - 4$  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

50

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 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  $Cl$ 、 $CN$ 、 $OMe$  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

(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

ii)  $-NR^6R^7$  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 (I c) の  $R^3$  はハロゲンを表す。別の実施形態では、式 (I c) の  $R^3$  はプロモを表す。

#### 【0079】

別の実施形態では、式 (I c) の  $Ar$  はフェニルを表す。

#### 【0080】

式 (I c) 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] - 3 H - 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] - 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

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

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 - 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, 1 - ジメチルピロリジン - 3 - アミン
- N<sup>2</sup> - {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<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup> - トリメチルグリシンアミド
- 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 - 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 - 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
- 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 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン 10
- 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, N - ビス(2 - メトキシエチル)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 - メチル - N - (2 - フェニルエチル)アミン
- 6 - ブロモ - 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 - 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 - [3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロピル]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 - (4 - メトキシベンジル)アミン 20
- 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 - (3 - メトキシベンジル)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 - (4 - クロロベンジル)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 - (3 - クロロベンジル)アミン
- 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}アミノ)ピペリジン - 1 - カルボン酸エチル
- 6 - ブロモ - 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 30
- 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}アミノ)プロパン - 2 - 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} - N - (2 - メトキシエチル)アミン
- 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)プロパン - 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} - N - (2 - フリルメチル)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 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル)アミン 40
- N - ベンジル - 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}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 - (ピリジン - 3 - イルメチル)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 - (ピリジン - 4 - イルメチル)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 - (チエン - 2 - イルメチル)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 - (1 - フェニルエチル)アミン 50

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 - エチルピペリジン - 3 - 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 - モルホリン - 4 - イルエチル)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 - メトキシベンジル)アミン

1 - [3 - ({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)プロピル]ピロリジン - 2 - オン

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 - (4 - クロロフェニル)エチル]アミン

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}(メチル)アミノ]シクロヘキサノールカルボニトリル

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 - 3 - オール

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} - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン

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 - シクロペンチルアミン

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} - 4 - フェニルピペリジン - 4 - 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} - N - [2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル)エチル]アミン

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 - 3 - カルボキサミド

6 - ブロモ - 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 - 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 - ブロモ - 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 - 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 - イル)メタノール

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}アミノ)シクロヘキサノール

(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 - 2 - イル)メタノール

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} - 1, 4' - ビペリジン

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} - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミン

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 - カルボキサミド

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 - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - アミン

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)ベンゾニトリル

6 - (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)ニコチノニトリル

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}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

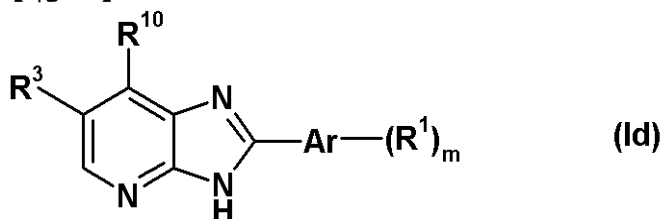
6 - ブロモ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) - 3 - ニトロフェニル] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン

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、

$R^3$  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；

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；

$R^2$  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；

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 Cl、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 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いてもよい)；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  $NR^{17}R^{18}$  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 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、 $C_{1-}$

10

20

30

40

50

$C_1 - 4$  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く；

ただし、 $R^{10}$  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] の化合物を提供する。

10

#### 【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  $R^3$  はブロモを表す。別の実施形態では、式(I d)の  $R^3$  はクロロを表す。

#### 【0083】

20

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  $C_2 - 4$  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] - 3 H - 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} - 1 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - アミン 30

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]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} - 1 H - 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} - 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 40

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 - ( 50

- 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  
 エニルエチル) - 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 10

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<sup>1</sup> - (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 20

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 30

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 40

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 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

10

およびその医薬上許容される塩が挙げられる。

【 0 0 8 7 】

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。

【 0 0 8 8 】

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  
 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

20

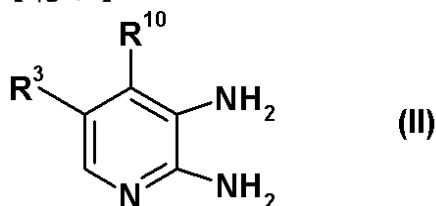
から形成されるものが挙げられる。

【 0 0 8 9 】

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 ( I I ) :

【 化 8 】

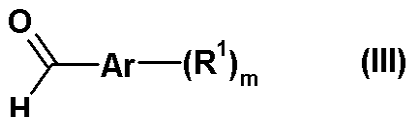


30

[ 式中、 $R^3$  および  $R^{10}$  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 ( I I I ) :

【 化 9 】



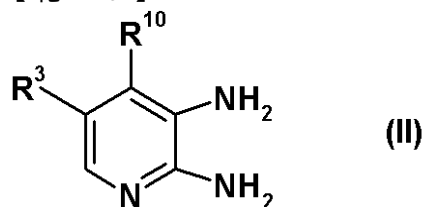
40

[ 式中、 $R^1$  および  $A r$  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 ( I I ) :

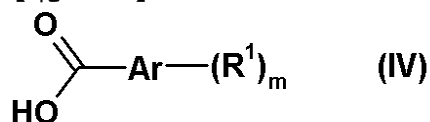
【化 1 0】



[式中、 $R^3$  および  $R^{10}$  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 (I V) :

【化 1 1】

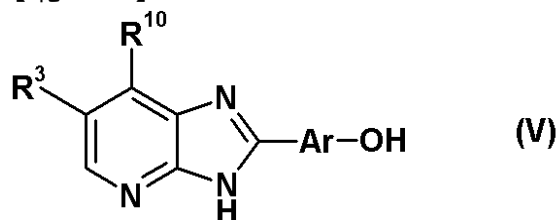


[式中、 $R^1$  および  $Ar$  は式 (I a)、(I b)、(I c) または (I d) で定義された通りである]

の化合物と、 $POCl_3$  の存在下で反応させること ; または

c) 式 (V) :

【化 1 2】



[式中、 $R^3$ 、 $R^{10}$  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]

の化合物を式 (V I) :

【化 1 3】

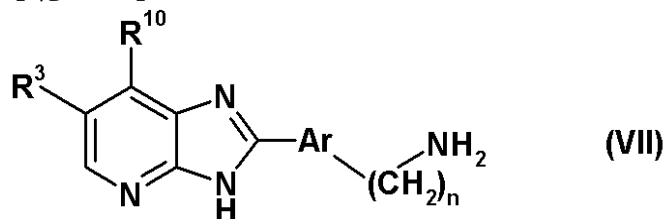


[式中、 $R^2$  は式 (I b)、(I c) または (I d) で定義された通りであり、 $LG$  は脱離基を表す]

の化合物と反応させること ; または

d) 一般式 (V I I) :

【化 1 4】



[式中、 $n$ 、 $R^3$ 、 $R^{10}$  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 1 5】



10

20

30

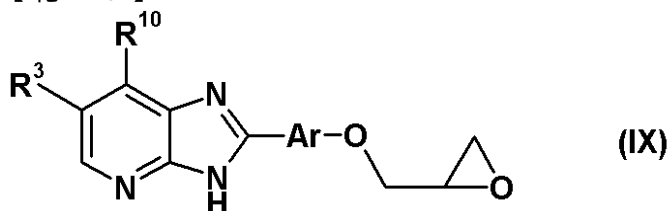
40

50

[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)：

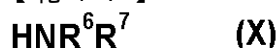
【化16】



10

[式中、 $R^3$ 、 $R^{10}$  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。

20

【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 $POCl_3$ を用いて行い、それにより、 $POCl_3$ 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 $POCl_3$ 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。

30

【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。

40

【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

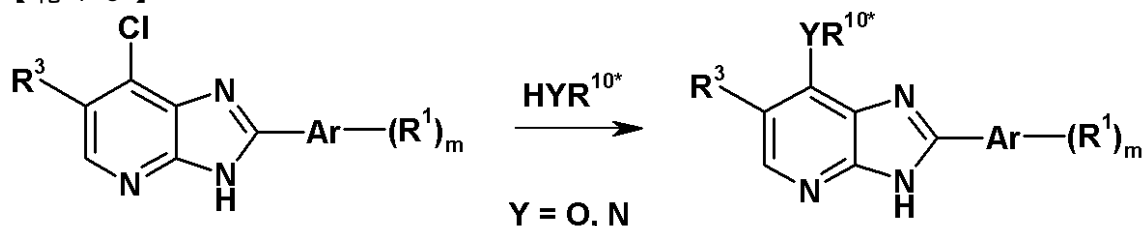
50

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ル(J. Heterocyclic Chem., 1977, 14, 813-821)に従った、プロモ芳香族化合物のH e c kカップリングを用いる。

【0099】

式(I I)の2,3-ジアミノ-ピリジン、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】



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に行ってもよく、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H P L C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】

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(I a)、(I b)、(I c)および(I d)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(I a)、(I b)、(I c)および(I d)の化合物は、医薬として、特にキナーゼ活性、特にI t kキナーゼ活性のモジ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(A I D S)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(I a)、(I b)、(I c)および(I d)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。

#### 【0107】

別の態様において、本発明は、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製剤を提供する。

20

#### 【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

40

#### 【0110】

<sup>1</sup>H-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(<sub>H</sub> 7.27ppm)、ジメチルスルホキシド-d<sub>6</sub>(<sub>H</sub> 2.50ppm)またはメタノール-d<sub>4</sub>(<sub>H</sub> 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、APC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。

#### 【0111】

製造例 1 5 - プロモ - 2,3 - ジアミノピリジン

50

標題化合物を、本質的にPetrov. 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%)。

10

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>+</sup>].

【0113】

実施例 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 °C に加熱した。

20

【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%)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>+</sup>].

【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】

30

実施例 2

N - {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} - 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。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>+</sup>].

【0117】

40

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} - 3 H - 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。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>+</sup>].

【0118】

実施例 4

50

6 - ブロモ - 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 - ブロモ - 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。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>+</sup>].

【 0 1 1 9 】

実施例 5

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 ] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン 10

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 - [ 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 ) ] ベンズアルデヒドから製造した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>+</sup>].

【 0 1 2 0 】

20

実施例 6

6 - ブロモ - 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 - ブロモ - 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 ] ベンズアルデヒドから製造した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>+</sup>].

【 0 1 2 1 】

30

実施例 7

[ 5 - ( 6 - ブロモ - 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 - ブロモ - 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。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>+</sup>].

【 0 1 2 2 】

実施例 8

40

6 - ブロモ - 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 - ブロモ - 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。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>+</sup>].

【 0 1 2 3 】

実施例 9

6 - ブロモ - 2 - ( 1 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 3 H - イ 50

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 1 - フェニル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキサリドから製造した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0124】

実施例 106 - プロモ - 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 - プロモ - 2,3 - ジアミノピリジンおよびピロール - 2 - カルボキサリドから製造した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0125】

実施例 116 - プロモ - 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 - プロモ - 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。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0126】

実施例 126 - プロモ - 2 - (4 - プロモ - 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 - プロモ - 2,3 - ジアミノピリジンおよび 4 - プロモ - 1H - ピラゾール - 5 - カルバルデヒドから製造した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 13.76 (2H, brs); 8.42 (1H, s); 8.22 (2H, brs).

APCI-MS  $m/z$ : 341.9/343.9/345.9 [ $\text{MH}^+$ ].

【0127】

実施例 136 - プロモ - 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 - プロモ - 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。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ /D $_2$ O): 8.29 (1H, s); 8.06 (1H, s); 7.78 (1H, s); 2.34 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 278/280 [ $\text{MH}^+$ ].

【0128】

実施例 144 - (6 - プロモ - 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 - プロモ - 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。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0129】

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

10

20

30

40

50

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3 - クロロ - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドから製造した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0 1 3 0】

実施例 1 6

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

10

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。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0 1 3 1】

実施例 1 7

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

20

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。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0 1 3 2】

実施例 1 8

N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - 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

30

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。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0 1 3 3】

実施例 1 9

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]エタノール

40

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。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0 1 3 4】

実施例 2 0

6 - ブロモ - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 3 H - 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(0.060 g、0.3 mmol)および3 - フルオロベンズアルデヒド(0.037 g、0.30 mmol)から製造した。生成物をR P - H P L C (10 ~ 60 % アセトニトリル)により精製した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 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<sup>+</sup>].

【 0 1 3 5 】

実施例 2 1

6 - ブロモ - 2 - ( 2 - メチルフェニル) - 3 H - 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 . 0 6 0 g、0 . 3 2 mmol)および2 - メチルベンズアルデヒド( 0 . 0 3 6 g、0 . 3 0 mmol)から製造した。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 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<sup>+</sup>].

【 0 1 3 6 】

実施例 2 2

6 - ブロモ - 2 - ( 2 - メトキシフェニル) - 3 H - 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 . 0 6 0 g、0 . 3 2 mmol)および2 - メトキシベンズアルデヒド( 0 . 0 4 1 g、0 . 3 0 mmol)から製造した。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 8.52 (1H, brs); 8.22 (1H, brs); 8.16 (1H, brd); 7.62 (1H, t); 7.27 (1H, brd); 7.17 (1H, t); 4.09 (3H, s).

APCI-MS m/z: 304.0/306.0 [MH<sup>+</sup>].

【 0 1 3 7 】

実施例 2 3

6 - ブロモ - 2 - ( 4 - イソプロポキシフェニル) - 3 H - 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 . 0 6 0 g、0 . 3 2 mmol)および4 - イソプロポキシベンズアルデヒド( 0 . 0 4 9 g、0 . 3 0 mmol)から製造した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 8.36 (1H, brs); 8.20 (1H, brs); 8.15 (2H, brd); 7.10 (2H, brd); 4.75 (1H, m); 1.31 (6H, d).

APCI-MS m/z: 332.0/334.0 [MH<sup>+</sup>].

【 0 1 3 8 】

実施例 2 4

4 - ( 6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[ 4 , 5 - b ]ピリジン - 2 - イル)ベンゾニトリルトリ  
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 . 0 6 0 g、0 . 3 2 mmol)および4 - シアノベンズアルデヒド( 0 . 0 3 9 g、0 . 3 0 mmol)から製造した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 8.52-8.39 (3H, m); 8.25 (1H, brs); 8.07 (2H, brd).

APCI-MS m/z: 299.2/301.0 [MH<sup>+</sup>].

【 0 1 3 9 】

実施例 2 5

2 - ( 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 . 0 6 0 g、0 . 3 2 mmol)およびサリチルアルデヒド( 0 . 0 3 7 g、0 . 3 0 mmol)から製造した。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 8.49 (1H, brs); 8.21 (1H, brs); 8.14 (1H, brd); 7.45 (1H, t); 7.06 (2H, m).

APCI-MS m/z: 290.0/292.0 [MH<sup>+</sup>].

【 0 1 4 0 】

実施例 2 6

6 - ブロモ - 2 - ( 4 - イソプロピルフェニル) - 3 H - イミダゾ[ 4 , 5 - b ]ピリジント  
リフルオロ酢酸塩

10

20

30

40

50

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

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0141】

#### 実施例 27

6 - ブロモ - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 3 H - 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 (0.060 g、0.32 mmol) および 4 - メトキシベンズアルデヒド (0.041 g、0.30 mmol) から製造した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0142】

#### 実施例 28

6 - ブロモ - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 3 H - 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 (0.060 g、0.32 mmol) および 3 - メトキシベンズアルデヒド (0.041 g、0.30 mmol) から製造した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【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 - 3 H - 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 (0.060 g、0.32 mmol) および 4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシベンズアルデヒド (0.072 g、0.30 mmol) から製造した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0144】

#### 実施例 30

6 - ブロモ - 2 - チエン - 3 - イル - 3 H - 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 (0.060 g、0.32 mmol) および 3 - チオフェンカルボキサルデヒド (0.034 g、0.30 mmol) から製造した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0145】

#### 実施例 31

6 - ブロモ - 2 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 1 H - 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0146】

10

20

30

40

50

実施例 3 2

N - [ 4 - ( 6 - ブロモ - 3 H - 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 - ブロモ - 2 , 3 - ジアミノピリジン ( 0 . 0 6 0 g 、 0 . 3 2 mmol ) および 4 - ジメチルアミノベンズアルデヒド ( 0 . 0 4 5 g 、 0 . 3 0 mmol ) から製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【 0 1 4 7 】

実施例 3 3

6 - ブロモ - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルフェニル ) - 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、5 - ブロモ - 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。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【 0 1 4 8 】

実施例 3 4

6 - ブロモ - 2 - [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン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 . 0 6 0 g 、 0 . 3 2 mmol ) および 4 - メチルスルホニルベンズアルデヒド ( 0 . 0 5 5 g 、 0 . 3 0 mmol ) から製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.59 (1H, dd); 8.20 (1H, dd); 8.02 (4H, s); 3.35 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 352.0/354.0 [ $\text{MH}^+$ ].

【 0 1 4 9 】

実施例 3 5

N , N - ジメチル - N - [ 4 - ( 6 - メチル - 3 H - 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 . 0 3 7 g 、 0 . 3 0 mmol ) および 4 - ジメチルアミノベンズアルデヒド ( 0 . 0 4 5 g 、 0 . 3 0 mmol ) から製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【 0 1 5 0 】

実施例 3 6

2 - ( 4 - イソプロポキシフェニル ) - 6 - メチル - 3 H - 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 . 0 8 8 g 、 0 . 7 2 mmol ) および 4 - イソプロポキシベンズアルデヒド ( 0 . 1 1 7 g 、 0 . 7 2 mmol ) から製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【 0 1 5 1 】

実施例 3 7

6 - ブロモ - 2 - ( 4 - ニトロフェニル ) - 3 H - 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 ( 0 . 9 4 g 、 5 mmol ) および 4 - ニトロベンズアルデヒド ( 0 . 7 6 g 、 5 mmol ) から製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.49 (1H, d); 8.44 (4H, dd); 8.37 (1H, d).

APCI-MS  $m/z$ : 319.0/321.0 [ $\text{MH}^+$ ].

10

20

30

40

50

## 【 0 1 5 2 】

## 実施例 3 8

N - [ 4 - ( 6 - ブロモ - 3 H - 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 . 0 5 6 g 、 0 . 3 0 mmol ) および 4 - アセタミドベンズアルデヒド ( 0 . 0 4 9 g 、 0 . 3 0 mmol ) から製造した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>+</sup>].

## 【 0 1 5 3 】

## 実施例 3 9

6 - ブロモ - 2 - [ 4 - ( モルホリン - 4 - イルメチル ) 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 )

a ) 6 - ブロモ - 2 - ( 4 - メチルフェニル ) - 3 H - 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。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>+</sup>].

## 【 0 1 5 4 】

b ) 6 - ブロモ - 2 - [ 4 - ( ブロモメチル ) フェニル ] - 3 H - 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 ) - 3 H - 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晚還流することにより製造した。

APCI-MS m/z: 366/368/370 [MH<sup>+</sup>].

## 【 0 1 5 5 】

c ) 6 - ブロモ - 2 - [ 4 - ( モルホリン - 4 - イルメチル ) 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 )

標題化合物は、6 - ブロモ - 2 - [ 4 - ( ブロモメチル ) フェニル ] - 3 H - 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 ° で 30 分間加熱することにより製造し、RP - HPLC ( 10 ~ 50 % アセトニトリル ) により精製した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>+</sup>].

## 【 0 1 5 6 】

## 実施例 4 0

6 - ブロモ - 2 - ( 6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジンビス ( 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 ) - 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。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 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<sup>+</sup>].

## 【 0 1 5 7 】

## 実施例 4 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 ] アセトアミド

DMF ( 6 ml ) 中、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 ( 58 mg 、 0 . 2 mmol ) および水素化ナトリウム ( 55 ~ 65 % 、 18 mg 、 0 . 4 mmol ) の混合物に、2 - クロロアセトアミド ( 19 mg 、 0 . 2 mmol ) 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。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0158】

#### 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

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0159】

#### 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 *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。 20

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0160】

#### 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

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0161】

#### 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 40

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。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0162】

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}-1H-イソインドール-1,3(2H)-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。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 8.30 (1H, d); 8.15 (2H, d); 8.13 (1H, d); 7.09 (2H, d); 5.76 (2H, brs); 4.12 (2H, (NH<sub>2</sub>), t); 3.42 (1H, (NH), brs); 2.73 (2H, t); 1.83 (2H, qv).

APCI-MS  $m/z$ : 347/349 [ $\text{MH}^+$ ].

【0163】

#### 実施例 4 6

6 - ブロモ - 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 10

D M F (5 ml)中、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(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 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。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

20

【0164】

#### 実施例 4 7

6 - ブロモ - 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 - 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]ピリジンおよびピペリジンから製造した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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).

30

APCI-MS  $m/z$ : 415.1/417.1 [ $\text{MH}^+$ ].

【0165】

#### 実施例 4 8

6 - ブロモ - 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 - 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]ピリジンおよびピロリジンから製造した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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).

40

APCI-MS  $m/z$ : 401.1/403.1 [ $\text{MH}^+$ ].

【0166】

#### 実施例 4 9

6 - ブロモ - 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 - 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。

50

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0167】

#### 実施例 5 0

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 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。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0168】

実施例 5 0 の一般法を用い、実施例 5 1 ~ 1 1 9 の化合物を製造した。

【0169】

#### 実施例 5 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 - (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。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0170】

#### 実施例 5 2

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。

APCI-MS  $m/z$ : 387.4/389.4 [ $\text{MH}^+$ ].

【0171】

#### 実施例 5 3

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。

APCI-MS  $m/z$ : 391.4/393.4 [ $\text{MH}^+$ ].

【0172】

#### 実施例 5 4

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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0173】

10

20

30

40

50

実施例 5 5

6 - ブロモ - 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 - ブロモ - 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<sup>+</sup>].

【0 1 7 4】

実施例 5 6

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}ピロリジン - 3 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

10

標題化合物を、6 - ブロモ - 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<sup>+</sup>].

【0 1 7 5】

実施例 5 7

6 - ブロモ - 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 - ブロモ - 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<sup>+</sup>].

20

【0 1 7 6】

実施例 5 8

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} - 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 - ブロモ - 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<sup>+</sup>].

【0 1 7 7】

実施例 5 9

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, 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)

30

標題化合物を、6 - ブロモ - 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<sup>+</sup>].

【0 1 7 8】

実施例 6 0

N<sup>2</sup> - {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<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup> - 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 - ブロモ - 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<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup> - トリメチルグリシンアミドから製造した

40

。APCI-MS m/z: 432.4/434.4 [MH<sup>+</sup>].

【0 1 7 9】

実施例 6 1

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 - 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 - ブロモ - 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。

50

APCI-MS m/z: 432.4/434.4 [MH<sup>+</sup>].

【0180】

実施例 6 2

N - ベンジル - 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 } - 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 - ブロモ - 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 - 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<sup>+</sup>].

【0181】

実施例 6 3

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 - ブロモ - 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 - ブロモ - 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 - アセチルピペラジンから製造した。

APCI-MS m/z: 444.4/446.4 [MH<sup>+</sup>].

【0182】

実施例 6 4

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 , 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 - ブロモ - 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 - 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<sup>+</sup>].

【0183】

実施例 6 5

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 - 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 - ブロモ - 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 - 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<sup>+</sup>].

【0184】

実施例 6 6

6 - ブロモ - 2 - { 4 - [ 2 - ( 4 - フェニルピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ] フェニル } - 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 - ブロモ - 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 - フェニルピペラジンから製造した。

APCI-MS m/z: 478.5/480.5 [MH<sup>+</sup>].

【0185】

実施例 6 7

6 - ブロモ - 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 ] - 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: 479.4/481.4 [MH<sup>+</sup>].

【0186】

実施例 6 8

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 - [ 3 - ( 1 H - 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 - ブロモ - 2 - [ 4 - ( 2 - クロロエトキシ ) フェニル ] - 3 H - イミダ

10

20

30

40

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<sup>+</sup>].

【0187】

#### 実施例 6 9

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 - (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 - ブロモ - 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 - 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<sup>+</sup>].

【0188】

#### 実施例 7 0

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 - (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 - ブロモ - 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<sup>+</sup>].

【0189】

#### 実施例 7 1

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 - (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 - ブロモ - 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 - 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<sup>+</sup>].

【0190】

#### 実施例 7 2

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 - (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 - ブロモ - 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 - 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<sup>+</sup>].

【0191】

#### 実施例 7 3

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}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 - ブロモ - 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<sup>+</sup>].

【0192】

#### 実施例 7 4

6 - ブロモ - 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] - 3 H - 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<sup>+</sup>].

【0193】

#### 実施例 7 5

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}アミノ)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 - (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 - 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<sup>+</sup>].

【0194】

#### 実施例 7 6

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 - 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] - 3 H - 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<sup>+</sup>].

【0195】

#### 実施例 7 7

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)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] - 3 H - 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<sup>+</sup>].

【0196】

#### 実施例 7 8

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 - 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] - 3 H - 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<sup>+</sup>].

【0197】

#### 実施例 7 9

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 - (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] - 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。

APCI-MS m/z: 417.4/419.4 [MH<sup>+</sup>].

【0198】

#### 実施例 8 0

N - ベンジル - 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}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] - 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: 423.4/425.4 [MH<sup>+</sup>].

【0199】

#### 実施例 8 1

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 - (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] - 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: 424.4/426.4 [MH<sup>+</sup>].

【0200】

#### 実施例 8 2

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 - (ピリジン - 4 - イルメチル)アミンビス(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 - (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 - 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<sup>+</sup>].

【0201】

#### 実施例 8 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 - (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] - 3 H - 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<sup>+</sup>].

10

【0202】

#### 実施例 8 4

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 - (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] - 3 H - 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<sup>+</sup>].

【0203】

#### 実施例 8 5

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 - エチルピペリジン - 3 - アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

20

標題化合物を、6 - ブロモ - 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 - 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<sup>+</sup>].

【0204】

#### 実施例 8 6

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 - 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] - 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。

30

APCI-MS m/z: 446.4/448.4 [MH<sup>+</sup>].

【0205】

#### 実施例 8 7

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 - 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] - 3 H - 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<sup>+</sup>].

【0206】

#### 実施例 8 8

40

1 - [3 - ({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)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] - 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。

APCI-MS m/z: 458.5/460.4 [MH<sup>+</sup>].

【0207】

#### 実施例 8 9

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 - (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] - 3 H - 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<sup>+</sup>].

【0208】

#### 実施例 9 0

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}(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] - 3 H - 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: 454.4/456.4 [MH<sup>+</sup>].

【0209】

#### 実施例 9 1

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 - 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] - 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: 417.4/419.4 [MH<sup>+</sup>].

【0210】

#### 実施例 9 2

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} - 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 - ブロモ - 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 - ピペリジン - 2 - イルピリジンから製造した。

APCI-MS m/z: 478.4/480.5 [MH<sup>+</sup>].

【0211】

#### 実施例 9 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 - 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] - 3 H - 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。

APCI-MS m/z: 401.4/403.4 [MH<sup>+</sup>].

【0212】

#### 実施例 9 4

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} - 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] - 3 H - 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: 493.5/495.5 [MH<sup>+</sup>].

【0213】

#### 実施例 9 5

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] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジンおよび2 - (1 H - 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<sup>+</sup>].

【0214】

#### 実施例 9 6

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 - 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 - (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<sup>+</sup>].

【0215】

#### 実施例 97

6 - ブロモ - 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 - ブロモ - 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。 10

APCI-MS m/z: 480.5/482.4 [MH<sup>+</sup>].

【0216】

#### 実施例 98

(1 S, 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)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] - 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<sup>+</sup>].

20

【0217】

#### 実施例 99

6 - ブロモ - 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 - ブロモ - 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<sup>+</sup>].

【0218】

#### 実施例 100

(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 - イル)メタノールビス(トリフルオロ酢酸塩) 30

標題化合物を、6 - ブロモ - 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<sup>+</sup>].

【0219】

#### 実施例 101

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}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] - 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。 40

APCI-MS m/z: 431.4/433.4 [MH<sup>+</sup>].

【0220】

#### 実施例 102

(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 - 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 - ブロモ - 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<sup>+</sup>].

【0221】

50

実施例 1 0 3

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} - 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] - 3 H - 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<sup>+</sup>].

【0 2 2 2】

実施例 1 0 4

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, 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] - 3 H - 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<sup>+</sup>].

【0 2 2 3】

実施例 1 0 5

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 - 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] - 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: 444.4/446.4 [MH<sup>+</sup>].

【0 2 2 4】

実施例 1 0 6

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 - 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] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジンおよび 1 H - 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<sup>+</sup>].

【0 2 2 5】

実施例 1 0 7

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)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] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジンおよび 2 - ピペラジン - 1 - イルベンゾニトリルから製造した。

APCI-MS m/z: 503.5/505.5 [MH<sup>+</sup>].

【0 2 2 6】

実施例 1 0 8

6 - (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)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] - 3 H - 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<sup>+</sup>].

【0 2 2 7】

実施例 1 0 9

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}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] - 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: 430.4/432.4 [MH<sup>+</sup>].

10

20

30

40

50

## 【 0 2 2 8 】

## 実施例 1 1 0

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 ] - 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<sup>+</sup>].

## 【 0 2 2 9 】

## 実施例 1 1 1

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 ] - 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<sup>+</sup>].

## 【 0 2 3 0 】

## 実施例 1 1 2

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 ] - 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。

APCI-MS m/z: 417.4/419.4 [MH<sup>+</sup>].

## 【 0 2 3 1 】

## 実施例 1 1 3

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 ] - 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<sup>+</sup>].

## 【 0 2 3 2 】

## 実施例 1 1 4

( 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 ] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジンおよび ( 2 S ) - 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<sup>+</sup>].

## 【 0 2 3 3 】

## 実施例 1 1 5

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 ] - 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<sup>+</sup>].

## 【 0 2 3 4 】

## 実施例 1 1 6

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 - (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 - (1 H - 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<sup>+</sup>].

【0 2 3 5】

#### 実施例 1 1 7

(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] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジンおよび(2 R) - 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<sup>+</sup>].

【0 2 3 6】

#### 実施例 1 1 8

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] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジンおよび1 H - 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<sup>+</sup>].

【0 2 3 7】

#### 実施例 1 1 9

(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] - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジンおよび(1 R, 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<sup>+</sup>].

【0 2 3 8】

#### 実施例 1 2 0

6 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 3 H - 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(4 ml)およびナトリウム(1.23 g、53 mmol)から得られたナトリウムメトキシドを、DMF(6.4 ml)中、6 - ブロモ - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン(0.304 g、1 mmol)および臭化銅(I)(0.286 g、2 mmol)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(100 ml)を加え、沈殿を濾別した。この固体物質をDMF(5 ml)に溶解し、RP - HPLC(10 ~ 60 % アセトニトリル)により精製し、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>+</sup>].

【0 2 3 9】

#### 実施例 1 2 1

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

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(2 g、6.89 mmol)をDMF(200 ml)に溶解し、水素化ナトリウム(0.9 g、20.67 mmol、油中55%)を加えた。この混合物を50 °Cで1時間攪拌し、エピプロモヒドリン(0.94 ml、11.37 mmol)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(0.55 g、23%)。

APCI-MS  $m/z$ : 346/348 [ $MH^+$ ].

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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 - 3 H - 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 (8 ml)中、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 (119 mg、0.35 mmol)の溶液に、ピロリジン (144  $\mu$ l、1.73 mmol)を加えた。この混合物を85℃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 (35 mg、24%)。 10

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ): 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 - 3 H - 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] - 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。 20

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ): 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 - 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] - 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。 30

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ): 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 - 3 H - 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] - 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。 40

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ): 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 - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ] - 50

3 - (ジエチルアミノ)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] - 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。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0246】

実施例 127

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 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

10

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 - オールから製造した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0247】

実施例 128

1 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 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 - 2 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

20

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(10 mg、0.03 mmol)および1 - アセチルピペラジン(37 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%).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

【0248】

30

実施例 129

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 - (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)

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(10 mg、0.03 mmol)および3 - ジメチルアミンピロリジン(13 mg、0.12 mmol)から製造した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 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, brs); 3.62-3.53 (3H, m); 2.99 (6H, s); 2.70-2.61 (1H, m); 2.47-2.38 (1H, m).

40

APCI-MS  $m/z$ : 460/462 [ $\text{MH}^+$ ].

【0249】

実施例 130

4 - [(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)

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(15 mg、0.04 mmol)および4 - メトキシベンジルアミン(28  $\mu\text{l}$ 、0.22 mmol)から製造した。

APCI-MS  $m/z$ : 483/485 [ $\text{MH}^+$ ].

【0250】

50

実施例 1 3 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 - 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 - 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 - (メチルアミノ)エタノールから製造した。

APCI-MS m/z: 421/423 [MH<sup>+</sup>].

【0 2 5 1】

実施例 1 3 2

3 - [{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}(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)

10

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<sup>+</sup>].

【0 2 5 2】

実施例 1 3 3

4 - {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}ピペラジン - 1 - オールビス(トリフルオロ酢酸塩)

20

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 - メチルピペラジンから製造した。

APCI-MS m/z: 446/448 [MH<sup>+</sup>].

【0 2 5 3】

実施例 1 3 4

N<sup>2</sup> - {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} - N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup> - 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 - 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 N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup> - トリメチルグリシンアミドから製造した。

30

APCI-MS m/z: 462/464 [MH<sup>+</sup>].

【0 2 5 4】

実施例 1 3 5

1 - [ベンジル(メチル)アミノ] - 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 - 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 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<sup>+</sup>].

40

【0 2 5 5】

実施例 1 3 6

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 - [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 - 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 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<sup>+</sup>].

【0 2 5 6】

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<sup>+</sup>].

【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<sup>+</sup>].

【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<sup>+</sup>].

【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<sup>+</sup>].

【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<sup>+</sup>].

【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<sup>+</sup>].

【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<sup>+</sup>].

【0263】

実施例 144

4 - ({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)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 - 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 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシン酸エチルから製造した。

APCI-MS m/z: 518/520 [MH<sup>+</sup>].

【0264】

実施例 145

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 - (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 - 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 - 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<sup>+</sup>].

【0265】

実施例 146

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 - (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 - 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]ピリジンおよびシクロプロピルアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 403/405 [MH<sup>+</sup>].

【0266】

実施例 147

3 - ({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)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 - アミノ - 2 - プロパノールから製造した。

APCI-MS m/z: 421/423 [MH<sup>+</sup>].

【0267】

実施例 148

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 - 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 - 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 - メトキシエチルアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 421/423 [MH<sup>+</sup>].

【0268】

実施例 149

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)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 - (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 DL - 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<sup>+</sup>].

【0269】

10

20

30

40

50

実施例 1 5 0

1 - (ベンジルアミノ) - 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 - 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]ピリジンおよびベンジルアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 453/455 [MH<sup>+</sup>].

【0 2 7 0】

実施例 1 5 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 - [(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 - 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 - 3 - イルメタンアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 454/456 [MH<sup>+</sup>].

【0 2 7 1】

実施例 1 5 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 - [(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 - 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 - 4 - イルメタンアミンから製造した。

APCI-MS m/z: 454/456 [MH<sup>+</sup>].

【0 2 7 2】

実施例 1 5 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 - [(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 - 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 - 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<sup>+</sup>].

【0 2 7 3】

実施例 1 5 4

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 - 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 - 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 - 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<sup>+</sup>].

【0 2 7 4】

実施例 1 5 5

1 - [3 - ({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)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 - (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<sup>+</sup>].

【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<sup>+</sup>].

【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<sup>+</sup>].

【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<sup>+</sup>].

【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<sup>+</sup>].

【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<sup>+</sup>].

【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<sup>+</sup>].

【0281】

実施例 162

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 - (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 - 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 - 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<sup>+</sup>].

【0282】

実施例 163

2 - (4 - {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 - (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 - 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<sup>+</sup>].

【0283】

実施例 164

6 - (4 - {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 - (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<sup>+</sup>].

【0284】

実施例 165

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 - 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 - 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]ピリジンから製造した。

APCI-MS m/z: 382/384 [MH<sup>+</sup>].

【0285】

実施例 166

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 - (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 - 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 - アミノチアゾールから製造した。

APCI-MS m/z: 452/454 [MH<sup>+</sup>].

【0286】

実施例 167

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 - 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 - ピペラジン - 1 - イルピラジンから製造し

10

20

30

40

50

た。

APCI-MS m/z: 510/512 [MH<sup>+</sup>].

【0287】

#### 実施例 168

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 - 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 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<sup>+</sup>].

【0288】

#### 実施例 169

4 - [{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}(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] - 3 H - 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<sup>+</sup>].

【0289】

#### 実施例 170

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 - 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] - 3 H - 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<sup>+</sup>].

【0290】

#### 実施例 171

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} - 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] - 3 H - 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<sup>+</sup>].

【0291】

#### 実施例 172

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) - 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] - 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: 449/451 [MH<sup>+</sup>].

【0292】

#### 実施例 173

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 - (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] - 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: 538/540 [MH<sup>+</sup>].

【0293】

#### 実施例 174

##### 4 - (6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリン

メタノール(45 ml)中、6 - ブロモ - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン(1.6 g、5 mmol)の攪拌溶液に、硫化アンモニウム(8.5 ml、25 mmol、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。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 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<sup>+</sup>].

【0294】

#### 実施例 175

##### 4 - ({4 - (6 - ブロモ - 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)ベンゾニトリルビス(トリフルオロ酢酸塩)

4 - (6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリン(50 mg、0.17 mmol)、4 - シアノベンズアルデヒド(23 mg、0.17 mmol)および酢酸(50 μl)をNMP(500 μl)中で混合した。塩化トリメチルシリル(44 μl、0.35 mmol)およびNaBH(OAc)<sub>3</sub>(73 mg、0.35 mmol)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。1 M水酸化ナトリウム(1 ml)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(28 mg、26%)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>+</sup>].

【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 - 3 H - 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 - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリン(0.289 g、1 mmol)およびベンズアルデヒド(0.106 g、1 mmol)から製造した。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 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<sup>+</sup>].

【0297】

#### 実施例 177

##### N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (1 H - 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 - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリン(0.145 g、0.5 mmol)および2 - イミダゾールカルボキサルデヒド(0.048 g、0.5 mmol)から製造した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>+</sup>].

## 【 0 2 9 8 】

## 実施例 1 7 8

N - [ 4 - ( 6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - イル ) フェニル ] - N - ( 1 H - 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 - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - イル ) アニリン ( 0 . 1 4 5 g 、 0 . 5 mmol ) および 4 - ホルミルイミダゾール ( 0 . 0 4 8 g 、 0 . 5 mmol ) から製造した。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 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<sup>+</sup>].

10

## 【 0 2 9 9 】

## 実施例 1 7 9

3 - ( { [ 4 - ( 6 - ブロモ - 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 ) 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 - 3 H - 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。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 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<sup>+</sup>].

20

## 【 0 3 0 0 】

## 実施例 1 8 0

N - [ 4 - ( 6 - ブロモ - 3 H - 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 - 3 H - 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。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 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<sup>+</sup>].

## 【 0 3 0 1 】

## 実施例 1 8 1

N - [ 4 - ( 6 - ブロモ - 3 H - 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 - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - イル ) アニリンおよび 2 - メトキシベンズアルデヒドから製造した。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 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<sup>+</sup>].

30

## 【 0 3 0 2 】

## 実施例 1 8 2

N - [ 4 - ( 6 - ブロモ - 3 H - 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 - 3 H - 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。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 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<sup>+</sup>].

40

## 【 0 3 0 3 】

## 実施例 1 8 3

N - [ 4 - ( 6 - ブロモ - 3 H - 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 - 3 H - 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。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

#### 【0304】

##### 実施例 184

N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - 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 - 3 H - 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。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

#### 【0305】

##### 実施例 185

N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (1 H - 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 - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリンおよび1 H - ピラゾール - 3 - カルバルデヒドから製造した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 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 [ $\text{MH}^+$ ].

#### 【0306】

##### 実施例 186

N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - 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 - 3 H - 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 [ $\text{MH}^+$ ].

#### 【0307】

##### 実施例 187

[5 - ({[4 - (6 - ブロモ - 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) - 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 - 3 H - 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 [ $\text{MH}^+$ ].

#### 【0308】

##### 実施例 188

N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - 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 - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリンおよびチオフエン - 2 - カルバルデヒドから製造した。

APCI-MS  $m/z$ : 385/387 [ $\text{MH}^+$ ].

#### 【0309】

##### 実施例 189

N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - 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 - 3 H - 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。

APCI-MS m/z: 369/371 [MH<sup>+</sup>].

【0310】

実施例 190

N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - 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 - ブロモ - 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<sup>+</sup>].

【0311】

実施例 191

N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - [(4 - メチル - 1 H - 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 - 3 H - 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 - 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: 383/385 [MH<sup>+</sup>].

【0312】

実施例 192

N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - 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 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリンおよび3 - フルアルデヒドから製造した。

APCI-MS m/z: 369/371 [MH<sup>+</sup>].

【0313】

実施例 193

N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - 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 - ブロモ - 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<sup>+</sup>].

【0314】

実施例 194

N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - [(4 - ブロモチエン - 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 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリンおよび4 - ブロモチオフェン - 2 - カルバルデヒドから製造した。

APCI-MS m/z: 463/465/467 [MH<sup>+</sup>].

【0315】

実施例 195

N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - (1 H - 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 - ブロモ - 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: 369/371 [MH<sup>+</sup>].

【0316】

実施例 196

N - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)フェニル] - N - [(2 - メチル - 1 H - 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 - 3 H - 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 - 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: 383/385 [MH<sup>+</sup>].

【 0 3 1 7 】

実施例 1 9 7

N - [ 4 - ( 6 - ブロモ - 3 H - 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 - 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: 398.2/400.1 [MH<sup>+</sup>].

10

【 0 3 1 8 】

実施例 1 9 8

[ 5 - ( { [ 4 - ( 6 - ブロモ - 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 ) - 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 - 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: 441/443 [MH<sup>+</sup>].

【 0 3 1 9 】

実施例 1 9 9

N - [ 4 - ( 6 - ブロモ - 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 ] アミンビス ( トリフルオロ酢酸塩 )

20

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 ) 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: 462/464 [MH<sup>+</sup>].

【 0 3 2 0 】

実施例 2 0 0

N - [ 4 - ( 6 - ブロモ - 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 ] アミンビス ( トリフルオロ酢酸塩 )

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 ) 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: 433.2/435.2 [MH<sup>+</sup>].

30

【 0 3 2 1 】

実施例 2 0 1

N - [ 4 - ( 6 - ブロモ - 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 ] アミンビス ( トリフルオロ酢酸塩 )

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 ) 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: 397/399 [MH<sup>+</sup>].

40

【 0 3 2 2 】

実施例 2 0 2

N - [ 4 - ( 6 - ブロモ - 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 ] アミンビス ( トリフルオロ酢酸塩 )

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 ) 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: 383.1/385.1 [MH<sup>+</sup>].

【 0 3 2 3 】

実施例 2 0 3

50

4 - ( {[ 4 - ( 6 - ブロモ - 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 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - イル ) アニンおよび 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 - ブロモ - 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)

10

a) 5 - ( 6 - ブロモ - 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 1 4 0 に加熱し、2, 3 - ジアミノ - 5 - ブロモピリジン ( 4 1 7 mg、2.22 mmol ) および 6 - クロロニコチン酸 ( 5 2 5 mg、3.33 mmol ) を加えた。この反応混合物を 1 4 0 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 ( 3 4 1 mg、53 % )。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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  $[MH^+]$ .

20

【 0 3 2 5 】

b) 6 - ブロモ - 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 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - イル ) ピリジン - 2 - オール ( 3 0 0 mg、1.03 mmol ) をオキシ塩化リン ( 6 ml ) に加え、この混合物を 1 1 0 で 4 時間攪拌した。過剰なオキシ塩化リンを蒸発させ、残ったオイルを、酢酸エチル / ヘプ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 ( 1 3 9 mg、44 % )。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 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).

30

APCI-MS  $m/z$ : 308.9/310.9  $[MH^+]$ .

【 0 3 2 6 】

c) N - ベンジル - 5 - ( 6 - ブロモ - 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 - ブロモ - 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 ( 2 0 mg、0.07 mmol ) をベンジルアミン中、1 2 0 で一晩攪拌した。HPLCにより精製し、標題化合物を得た ( 2 0 mg、51 % )。

$^1H$  NMR (CD<sub>3</sub>OD): 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  $[MH^+]$ .

40

【 0 3 2 7 】

#### 実施例 2 0 5

5 - ( 6 - ブロモ - 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 - ブロモ - 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 (CD<sub>3</sub>OD): 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  $[MH^+]$ .

50

## 【 0 3 2 8 】

## 実施例 2 0 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] - 3 H - 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 2 0 6 a)(0.50 g、2.5 mmol)および 4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)安息香酸(実施例 2 0 6 c)(0.80 g、2.5 mmol)を  $\text{POCl}_3$  (10 ml)に溶解し、100 °C まで 10 分間加熱した。過剰な  $\text{POCl}_3$  を蒸発させ、残渣を EtOAc および  $\text{NaHCO}_3$  水溶液に溶解した。水相を 10 M 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( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空蒸発させ、標題生成物をやや黄色の粉末として得た(0.74 g、75%)。 10

APCI-MS  $m/z$ : 393.1, 395.1 [ $\text{MH}^+$ ].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 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).

## 【 0 3 2 9 】

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 2 0 6 b)(1.04 g、5.0 mmol)、亜鉛粉末(2.4 g、37 mmol)および無水塩化カルシウム(3 g、27 mmol)を 95 % エタノール(30 ml)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(10 g)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(0.60 g、67%)。 20

APCI-MS  $m/z$ : 178.1, 180.2 [ $\text{MH}^+$ ].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.36 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.27 (s, 2H).

## 【 0 3 3 0 】

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<sup>1</sup>(72.0 g、0.29 mol)を 1 時間かけて濃硫酸(400 ml)に溶解し、100 °C まで冷却した。この溶液に、濃硫酸(15 ml)で希釈した硝酸( $d = 1.52$ 、12 ml、0.29 mol)を、温度を 14 °C 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 °C 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 4.5 kg)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 × 300 ml)。粗生成物を真空乾燥させ、53.2 g (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(32.2 g、53%)の純粋な生成物を得た。 40

ES-MS  $m/z$ : 208.0, 210.1 [ $\text{MH}^+$ ].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.37 (s, 1H), 7.39 (s, 2H).

<sup>1</sup>Synth. Commun., 1997, 27, 861.

## 【 0 3 3 1 】

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(40 g、260 mmol)を DMF (300 ml)に溶解し、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (90 g、650 mmol)を加え、混合物を 100 °C 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(53 g、280 mmol)をゆっくり加えた(35 分)。100 °C 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、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、純粋 50

な生成物を白色粉末として得た(70 g、100%)。

APCI-MS m/z: 266.1 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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(40 g、260 mmol)をDMF(300 ml)に溶解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(90 g、650 mmol)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(53 g、280 mmol)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、NaHCO<sub>3</sub>水溶液、ブラインで洗浄す、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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} - 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)(30 mg)をo - アニシジン(0.75 ml)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(1 ml)および酢酸(0.5 ml)で希釈し、セミ分取HPLC - C<sub>18</sub>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(20 ml)に溶解し、1% NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10 ml)で洗浄した。有機相を活性炭およびMgSO<sub>4</sub>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(1 ml)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(10 mg、27%)。合した母液および洗液から2回目の生成物(2.9 mg)を結晶化させた。

APCI-MS m/z: 480.4, 482.5 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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} - 1 H - 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] - 3 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)(2.9 mg、7.4 μmol)を48% HBr(1 ml)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NaHCO<sub>3</sub>水溶液で中和し、EtOAc(5 ml)で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させ、白色粉末を得た(2.0 mg、58%)。

APCI-MS m/z: 466.5, 468.5 [MH<sup>+</sup>].

#### 【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} - 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]-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<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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 μmol)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TFA1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-C<sub>18</sub>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NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5ml)およびブライン(2ml)で洗淨した。有機相を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、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%)。

20

APCI-MS m/z: 442.5, 444.5 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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).

#### 【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

30

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、1.3 mmol)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NaHCO<sub>3</sub>水溶液に溶解した。有機相を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空蒸発させ、生成物を得た(0.48g、80%)。

APCI-MS m/z: 464.1, 466.1 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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-(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-アンモニウムビス(トリフルオロ酢酸塩)(実施例211)(13mg、19.5 μmol)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)で再結晶させ、純粋な生成物を得た(1.2mg、10%)。

50

l)に溶解した。 $K_2CO_3$  (s)をpH 9まで加え、その後、混合物をEtOAc (5 ml)で抽出した。有機相をブライン (5 ml)で洗浄し、乾燥させ( $MgSO_4$ )、および真空濃縮した。これにより、純粋な生成物 (7.1 mg、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- $d_6$ ): 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

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) (17 mg、45  $\mu$ mol)を酢酸 (5 ml)に溶解した。2,5 - ジメトキシテトラヒドロフラン (0.20 ml)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 (1 ml)に溶解し、セミ分取 HPLC -  $C_{18}$  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 (5 ml)に溶解した。この溶液を飽和  $NaHCO_3$  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( $MgSO_4$ )、真空蒸発させ、純粋な生成物 (17 mg、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- $d_8$ ): 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) (40 mg、110  $\mu$ mol)および 3 - アミノピロリジン (0.5 ml)を 195 で 15 分間加熱した後、冷却した。この反応混合物を EtOAc (5 ml)で希釈し、4M HCl (4 ml)で抽出した。水相を飽和  $NaHCO_3$  水溶液で中和し、EtOAc (4 ml)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 (2 ml)に溶解し、セミ分取 HPLC -  $C_{18}$  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 (5 ml)に溶解した。この溶液を飽和  $NaHCO_3$  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( $MgSO_4$ )、真空蒸発させ、純粋な生成物を得た (30 mg、61%)。

APCI-MS m/z: 443.4, 445.5 [ $MH^+$ ].

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 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) (20 mg、45  $\mu$ mol)を、蟻酸ナトリウム (1.0 g)、蟻酸 (10 ml)および無水酢酸 (1.0 ml)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 (1 ml)、TFA (0.10 ml)およびアセトニトリル (1.0 ml)を加え、得られた溶液を

10

20

30

40

50

セミ分取 H P L C - C<sub>18</sub> 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<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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 NaHCO<sub>3</sub> 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(MgSO<sub>4</sub>)、真空蒸発させ、遊離塩基を得た(6 mg)。

#### 【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)(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 H P L C - C<sub>18</sub> に付した。生成物は o - エチルアニリンとともに溶出することから、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 H P L C - C<sub>18</sub> 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 CDCl<sub>3</sub> に溶解した後、EtOAc (3 ml)で希釈した。この溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 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(MgSO<sub>4</sub>)、真空蒸発させ、純粋な生成物を得た(10 mg、27%)。

APCI-MS m/z: 478.2, 480.2 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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).

#### 【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)(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 H P L C - C<sub>18</sub> 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 (20 ml)に溶解した。この溶液を 1% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(20 ml)およびブライン(10 ml)で洗浄した。有機相を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、真空蒸発させ、純粋な生成物(31 mg、85%)を淡黄色粉末として得た。

APCI-MS m/z: 476.4, 478.6 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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).

## 【 0 3 4 5 】

## 実施例 2 1 8

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 , 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 2 0 6 ) ( 1 0 mg、2 5  $\mu$  m o l ) をモルホリン ( 0 . 5 ml ) に溶解し、電子レンジにて 1 8 0 で 1 5 分間加熱した。過剰なモルホリンを真空蒸発させ、油性残渣を E t O A c 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 : 1 E t O A c / 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 ( 5 mg、4 4 % )。

10

APCI-MS m/z: 444.5, 446.5 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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).

## 【 0 3 4 6 】

## 実施例 2 1 9

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

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 2 0 6 ) ( 1 0 0 mg、2 7 5  $\mu$  m o l )、3 - アミノピリジン - N - オキシド ( 1 0 0 mg、9 0 0  $\mu$  m o l ) および p - トルエンスルホン酸一水和物 ( 1 2 0 mg、6 3 0  $\mu$  m o l ) を N M P ( 2 ml ) 中で混合し、1 9 0 で一晩加熱した。この反応混合物を冷却した後、セミ分取 H P L C - C<sub>18</sub> に付した。これにより、生成物を T F A 塩として得、その後、これを 1 0 % N a H C O<sub>3</sub> 水溶液中で 1 5 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 ( 3 8 mg、3 1 % )。

20

APCI-MS m/z: 451.3, 453.3 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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).

30

## 【 0 3 4 7 】

## 実施例 2 2 0

[ 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 , 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 2 0 6 ) 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 2 1 9 と同様の手順により、標題化合物を収率 4 8 % で得た。

APCI-MS m/z: 480.4, 482.3 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.29 (s, 1H), 8.44 (s, 01H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (d, J 8.8Hz, 2H), 7.18 (t, J 7.8Hz, 01H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (d, J 8.9Hz, 02H), 6.99 - 6.93 (m, 02H), 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).

40

## 【 0 3 4 8 】

## 実施例 2 2 1

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 , 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 2 0 6 ) および 2 - フルオロアニリンを用いたこと以外は実施例 2 1 9 と同様の手順により、標題化合物を収率 5 6 % で得た。

APCI-MS m/z: 468.1, 470.1 [MH<sup>+</sup>].

50

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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 2 2 2

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 2 0 6)およびアニリンを用いたこと以外は実施例 2 1 9 と同様の手順により、標題化合物を収率 4 4 % で得た。

APCI-MS m/z: 450.3, 452.2 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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 2 2 3

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 2 0 6)および 3 - エチルアニリンを用いたこと以外は実施例 2 1 9 と同様の手順により、標題化合物を収率 4 9 % で得た。

APCI-MS m/z: 478.3, 480.3 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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 2 2 4

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 2 0 6)(0.10 g、0.25 mmol)および N - ベンジルエタノールアミン(0.3 g)を 1 8 0 で 1 5 時間加熱した。この反応混合物を CH<sub>3</sub> CN で希釈し、HPLC - C<sub>18</sub> 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%)。

APCI-MS m/z: 508.1, 510.1 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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 2 2 5

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 2 2 4)(0.05 g、0.07 mmol)を 48% HBr 水溶液(0.5 ml)に溶解し、100 で 4 分間加熱した。この反応混合物を NaHCO<sub>3</sub> (s) で中和し、CH<sub>3</sub> CN (2 ml) で希釈し、HPLC - C<sub>18</sub> 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%)。

APCI-MS m/z: 418.2, 420.3 [MH<sup>+</sup>].

10

20

30

40

50

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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 ) ( 0.10 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、2 M HCl ( 40 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ると、油性残渣が結晶となった。この結晶を tert - ブ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<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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 NaHCO<sub>3</sub> (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<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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 ) ( 0.10 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 - ブタノレート ( 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、2 M HCl で抽出した。水相を 10 M NaOH で塩基性とし、EtOAc で抽出した。有機相を乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、真空蒸発させ、残渣を CH<sub>3</sub>CN ( 3 ml ) に溶解し、HPLC - C<sub>18</sub> 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<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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 - モルホリニル )

10

20

30

40

50

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)(0.02g、0.05mmol)および4-(メチルスルホニル)アニリン(0.1g)をo-ジクロロベンゼン(0.7ml)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℃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(5ml)で希釈し、2MHCl(10ml)で抽出した。水相を10MNaOH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CH<sub>3</sub>CN(2ml)に溶解し、HPLC-C<sub>18</sub>により精製し、標題生成物を得た(7mg、26%)。

APCI-MS m/z: 528.3, 530.2 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.18 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J 8.6Hz, 2H), 7.71 (d, J 8.8Hz, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 4H), 4.14 (t, J 5.7Hz, 2H), 3.56 (t, J 4.6Hz, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.69 (t, J 5.7Hz, 2H), 2.46 (t, J 4.6Hz, 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]-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)(0.020g、0.051mmol)および(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミン(0.1g)を180℃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(5ml)で希釈し、2MHCl(20ml)で抽出した。水相を10MNaOH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CH<sub>3</sub>CN(2ml)に溶解し、HPLC-C<sub>18</sub>により精製し、標題生成物を得た(6mg、22%)。

APCI-MS m/z: 535.3, 537.3 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, J 8.8Hz, 2H), 7.09 - 6.99 (m, 4H), 6.86 (d, J 9.0Hz, 2H), 4.13 (t, J 5.7Hz, 2H), 3.74 (t, J 4.7Hz, 4H), 3.56 (t, J 4.6Hz, 4H), 3.06 (t, J 4.7Hz, 4H), 2.68 (t, J 5.7Hz, 2H), 2.46 (t, J 4.5Hz, 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}-1H-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]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例206)(0.020g、0.051mmol)およびN,N-ジエチル-1,4-フェニレンジアミン(0.1g)を180℃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(5ml)で希釈し、2MHCl(20ml)で抽出した。水相を10MNaOH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CH<sub>3</sub>CN(2ml)に溶解し、HPLC-C<sub>18</sub>により精製し、標題生成物を得た(56%)。

APCI-MS m/z: 521.2, 523.2 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.00 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, J 8.8Hz, 2H), 7.02 (d, J 8.9Hz, 2H), 6.97 (d, J 8.9Hz, 2H), 6.63 (d, J 9.0Hz, 2H), 4.12 (t, J 5.7Hz, 2H), 3.56 (t, J 4.6Hz, 4H), 3.33 - 3.29 (m, 4H), 2.68 (t, J 5.7Hz, 2H), 2.45 (t, J 4.5Hz, 4H), 1.10 (t, J 7.0Hz, 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}-1H-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]-3H-

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CH<sub>3</sub>CN(2ml)に溶解し、HPLC-C<sub>18</sub>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<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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).

【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CH<sub>3</sub>CNおよびNH<sub>3</sub>水溶液で希釈し、HPLC-C<sub>18</sub>により精製し、標題生成物を得た(0.015g、44%)。

APCI-MS m/z: 451.2, 453.3 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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CH<sub>3</sub>CNで希釈し、HPLC-C<sub>18</sub>により精製し、標題生成物を得た(0.006g、50%)。

APCI-MS m/z: 472.2, 474.3 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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-イルエタンアミン(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%)。

APCI-MS m/z: 487 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 13.0 (1H, bs), 8.06 (2H, d), 7.89 (1H, s), 7.09 (2H, d), 6.24

(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 - 3 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)(0.010 g、0.025 mmol)およびピロリジン(0.03 ml、0.4 mmol)をDMF(1 ml)に溶解し、密閉バイアルにて150 で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CH<sub>3</sub>CNで洗浄し、標題生成物を得た(0.002 g、19%)。 10

APCI-MS m/z: 428 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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) - 3 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)(0.030 g、0.072 mmol)を1 - フェニルエチルアミン(1 ml、7.83 mmol)に溶解し、密閉バイアルにて200 で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、NH<sub>3</sub>(水中28%)およびCH<sub>3</sub>CNで洗浄し、標題生成物を得た(0.018 g、52%)。 20

APCI-MS m/z: 478 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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] - 3 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)(0.050 g、0.13 mmol)、4 - メチルフェニルホウ素酸(0.027 g、0.19 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.097 g、0.70 mmol)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.029 g、0.025 mmol)をバイアル中で混合した。ジオキサン(3 ml)を加え、反応混合物をアルゴン下で4時間、100 まで加熱した。EtOAc(50 ml)を加え、およびこの溶液を水で洗浄した。乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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(0.019 g、33%)。 30 40

APCI-MS m/z: 449 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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] - 3 H - 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(CH<sub>3</sub>CN)により行った。 50

APCI-MS  $m/z$ : 465  $[MH^+]$ .

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): 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( $CH_3CN$ )により行った。

10

APCI-MS  $m/z$ : 492  $[MH^+]$ .

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): 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  $[MH^+]$ .

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): 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 - 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)(0.021 g、0.053 mmol)、 $Zn(CN)_2$  (0.0055 g、0.047 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$  (0.012 g、0.013 mmol) および  $dppf$  (0.012 g、0.022 mmol) をバイアル中で混合した。DMF (2 ml) 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 (20 ml) を加え、溶液を水で洗浄し、乾燥させ( $Na_2SO_4$ )、蒸発させて粗材料を得、これを HPLC -  $C_{18}$  により精製し、標題生成物を得た(0.002 g、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

40

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)(0.063 g、0.16 mmol)、 $Zn(CN)_2$  (0.018 g、0.153 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$  (0.036 g、0.039 mmol) および  $dppf$  (0.036 g、0.065 mmol) をバイアル中で混合した。DMF (6 ml) 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 (50 ml) を加え、この溶液を水で洗浄した。乾燥させ( $Na_2SO_4$ )、蒸発させて粗材料を得、これを HPLC -  $C_{18}$  により精製し、標題生成物を得た(0.015 g、24%)。

APCI-MS  $m/z$ : 384  $[MH^+]$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 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)(0.050 g、0.13 mmol)をアニリン(2 ml)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 - C<sub>18</sub> により精製し、標題生成物を得た(0.001 g、2%)。

APCI-MS m/z: 441 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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(0.5 g、2.7 mmol)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(1.0 g、2.7 mmol)を POCl<sub>3</sub> (10 ml)に溶解し、105 で 10 時間加熱した。過剰な POCl<sub>3</sub> を蒸発させ、残渣を EtOAc および NaHCO<sub>3</sub> 水溶液に溶解し、水相を 10 M 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(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空蒸発させた。残渣を HPLC - C<sub>18</sub> 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(0.02 g、1%)。

APCI-MS m/z: 448.0 / 450.1 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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)(30 g、110 mmol)を濃硫酸(70 ml)に溶解し、0 まで冷却した。硝酸(d = 1.52、4.7 ml、110 mmol)を加え、この混合物を 1 時間以内で室温とする。この反応混合物を氷水混合物(600 g)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(25 g、80%)。

APCI-MS m/z: 297.0 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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)(393 mg、1 mmol)を濃硫酸(5 ml)に溶解し、5 まで冷却した。硝酸(d = 1.52、0.10 ml、2 mmol)を加え、この混合物を室温とし(30 分)、その後、これを氷/水混合物(100 g)に注いだ。得られた溶液を K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (s)で中和した(pH 8)。生じた結晶を回収し、アセトン(100 ml)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、75 mg (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 - (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) (200 mg)、亜鉛粉末 (200 mg) および無水  $CaCl_2$  (500 mg) を 95% EtOH (20 ml) 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 -  $C_{18}$  に付した。適当な過分を真空蒸発させ、残渣を EtOAc (5 ml) に溶解した。この溶液を飽和  $NaHCO_3$  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 ( $MgSO_4$ )、真空蒸発させ、純粋な生成物を得た (2 mg、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 206 a と同様の方法により製造) (3.2 g、20.3 mmol) をアセトニトリル (150 ml) に溶解した。4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンズアルデヒド (3.1 g)、次いで p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.7 g) 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 -  $C_{18}$  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) (0.50 g、1.6 mmol) を温メタノール (100 ml) 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 (3 atm) 下で 2 時間振盪した。触媒を濾別し、洗浄した。HPLC -  $C_{18}$  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

- 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<sup>+</sup>].

【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<sup>+</sup>].

【0380】

実施例 2505 - (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

(2 R) - 2 - ({[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) - 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 - C<sub>18</sub> 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<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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 8.3Hz, 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) (2 R) - 2 - ({[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) - 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 - 3 H - 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(2 R) - 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)<sub>3</sub> (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 - C<sub>18</sub> 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<sup>+</sup>].

【0382】

実施例 251[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

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] - 3 H - 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、溶媒を真空下で除去した。残渣をアセトニトリル(50 ml)に溶解し、Boc - Prr o - CHO(100 μl)、HOAc(0.5 ml)および NaHB(OAc)<sub>3</sub> (200 mg)を

10

20

30

40

50

加えた。この混合物を60℃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(40 ml)に溶解し、TFA(1 ml)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-C<sub>8</sub>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<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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] - 3 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン 10

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) - 2 - ニトロフェノール(実施例248)(105 mg, 0.34 mmol)、4 - (2 - クロロエチル)モルホリンヒドロクロリド(74 mg, 0.40 mmol)および水素化ナトリウム(29 mg, 1.2 mmol)をDMF(13 ml)に溶解した。この反応混合物を100℃で一晩攪拌した後、水(5 ml)でクエンチし、蒸発させた。残渣をCH<sub>3</sub>CN(4 ml)および1滴のTFAに溶解し、HPLC-C<sub>18</sub>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(100 mg, 60%)。

APCI-MS m/z: 471.3, 473.3 [MH<sup>+</sup>].

【0384】

実施例252

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<sup>1</sup> - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)ベンゼン - 1,2 - ジアミン 20

5 - クロロ - 4 - メチルピリジン - 2,3 - ジアミン(実施例249b)(1.47 g, 9 mmol)および4 - フルオロ - 3 - ニトロ安息香酸(1.73 g, 9 mmol)をオキシ塩化リン(50 ml)に加え、110℃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 - 3 H - 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4 g)を得た。この粗材料1.0 gに、(2 - モルホリン - 4 - イルエチル)アミン(2 ml)を加え、混合物を電子レンジ(180℃、20分)で加熱した。 30

【0385】

この反応混合物をDMFで希釈し、セミ分取HPLC-C<sub>18</sub>に付し、生成物をTFA塩として得た。この塩をEtOAc(10 ml)に溶解し、10%NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5 ml)、ブライン(5 ml)で洗浄し、乾燥させた(MgSO<sub>4</sub>)。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(34 mg, 39%)。

APCI-MS m/z: 387.3, 389.3 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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 4.6 Hz, 4H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 5H), 2.45 (t, J 4.4Hz, 4H). 40

【0386】

実施例253

[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

粗6 - クロロ - 2 - (4 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) - 7 - メチル - 3 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン(実施例252)(333 mg)および1 - メチルピペラジン(1.0 ml)を混合し、室温で15分間放置し、その後、これをEtOAc(50 ml)で希釈し、水(100 ml)で洗浄した。水相をEtOAc(50 ml)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(100 ml)に溶解し、パール装置にて水素化した(レーニーニッケル、60 psi、5時間)。触媒を濾別し、溶媒を真空下で除去した。残渣を 50

セミ分取 HPLC - C<sub>18</sub> 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 (10 ml) に溶解し、10% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5 ml)、ブライン (5 ml) で洗浄し、乾燥させた (MgSO<sub>4</sub>)。溶媒を蒸発させ、生成物を灰白色粉末として得た (67 mg、25%)。

APCI-MS m/z: 357.3, 359.2 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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

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) (0.10 g、0.56 mmol) および 4-モルホリン-4-イル安息香酸 (0.12 g、0.56 mmol) を POCl<sub>3</sub> (5 ml) に溶解し、105℃ で 5 時間加熱した。過剰な POCl<sub>3</sub> を蒸発させ、残渣を EtOAc および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空蒸発させ、残渣を HPLC - C<sub>18</sub> 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 (0.040 g、20%)。

APCI-MS m/z 349.2, 351.1 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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) (177 mg、1.0 mmol) および 4-モルホリン-4-イル-3-ニトロベンズアルデヒド (236 mg、1 mmol) を DMF (50 ml) に溶解した。p-トルエンスルホン酸一水和物 (38 mg、0.20 mmol) 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 (118 mg)。この中間体をメタノール (100 ml) に懸濁させ、レーニーニッケル (約 0.2 g) 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 - C<sub>18</sub> 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 (10 ml) に溶解し、10% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5 ml)、ブライン (5 ml) で洗浄し、乾燥させた (MgSO<sub>4</sub>)。溶媒を蒸発させ、生成物を黄色粉末として得た (17 mg、5%)。

APCI-MS m/z: 364.2, 366.1 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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 (0.35 g、1.0 mmol) を 50 ml メタノールに溶解した。触媒量のレーニーニッケルを加えた。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

10

20

30

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(0.29 g、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 - 3 H - 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) - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン(0.73 g、2.4 mmol)、アニリン(0.70 ml)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(4.0 ml)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(0.68 g、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) - 3 H - 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)(2.5 g、14 mmol)および4 - ニトロ安息香酸(2.3 g、14 mmol)を  $POCl_3$  (40 ml)に溶解し、105℃まで5時間加熱した。過剰な  $POCl_3$  を蒸発させ、残渣を EtOAc および  $K_2CO_3$  水溶液に溶解した。水相を 10 M 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( $Na_2SO_4$ )、真空蒸発させ、標題化合物を得た(2.5 g、58%)。

APCI-MS  $m/z$ : 308.9, 310.9 [ $MH^+$ ].

【0392】

実施例257

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

2, 3 - ジアミノ - 4, 5 - ジクロロピリジン(実施例206a)(0.10 g、0.56 mmol)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)(0.14 g、0.56 mmol)を  $POCl_3$  (5 ml)に溶解し、105℃まで5時間加熱した。過剰な  $POCl_3$  を蒸発させ、残渣を EtOAc および  $K_2CO_3$  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( $Na_2SO_4$ )、真空蒸発させ、残渣を HPLC -  $C_{18}$  により精製し、標題生成物を得た(0.006 g、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 - プロモ - 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

5 - プロモ - 4 - メチルピリジン - 2, 3 - ジアミン<sup>2</sup>(0.50 g、2.5 mmol)を DMF (7.0 ml)に溶解した。塩化鉄(III)六水和物(0.033 g、0.12 mmol)を加え、混合物を80℃まで加熱した。DMF (3.0 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(0.58 g、2.5 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。溶媒を蒸発により除去し、固体残渣を 1 M 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(0.20 g、19%)

10

20

30

40

50

%)。

APCI-MS  $m/z$ : 415, 417  $[MH^+]$ .

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): 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).

<sup>2</sup> 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) - 1 H - 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 ( $Na_2SO_4$ )、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- $d_6$ ): 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 - 1 H - 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) - 1 H - 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  $CHCl_3$  で抽出し、乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、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- $d_6$ ): 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 - 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

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 (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 -  $C_{18}$  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- $d_6$ ): 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 - 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

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 2 6 1 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- $d_6$ ): 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 2 6 3

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

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 2 6 1 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。 10

APCI-MS  $m/z$ : 494.1, 496.2 [ $MH^+$ ].

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): (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 2 6 4

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

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 2 6 1 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。 20

APCI-MS  $m/z$ : 473.1, 475.2 [ $MH^+$ ].

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 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 2 6 5

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

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 2 6 1 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。 30

APCI-MS  $m/z$ : 512.0, 514.0, 513.0 [ $MH^+$ ].

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 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 2 6 6

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

1 - メチル - 1 H - 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 2 6 1 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。 40

APCI-MS  $m/z$ : 447.0, 449.0, 448.0 [ $MH^+$ ].

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 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 2 6 7

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

4 - (6, 7 - ジクロロ - 1 H - 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 2 6 1 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。 50

APCI-MS  $m/z$ : 449.0, 451.0 [ $MH^+$ ].

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 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 - 1 H - 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 206 a)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 - 3 H - 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 - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - アミン(実施例 256)(23.7 mg、0.07 mmol)および  $NaCNBH_3$  (8.8 mg、0.14 mmol)を  $NMP / MeCN$  (1 : 5、2 ml)に溶解した。この反応混合物にクロロアセトアルデヒド(0.0046 ml、0.07 mmol)、 $MgSO_4$  (50 mg)およびさらなる  $NMP / MeCN$  (1 : 1 混合物、1 ml)を加えた。数滴の濃  $H_2SO_4$  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(3 ml)に溶解し、電子レンジにて 130 °C 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 - C<sub>8</sub> 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 : 2 mg (6 %、二段階)。

APCI-MS  $m/z$ : 449.1 [ $MH^+$ ].

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ): 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] - 3 H - 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 - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン(0.27 g、0.8 mmol)、モルホリン(0.22 ml、2.52 mmol)および  $Hunig$  の塩基(1.42 ml、8.15 mmol)を  $NMP$  (20 ml)に溶解し、混合物を 100 °C 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(0.022 g、7 %).

APCI-MS  $m/z$ : 389 [ $MH^+$ ].

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ): 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 - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン

2 - [4 - (6 - クロロ - 7 - メトキシ - 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(0.26 g、0.8 mmol)を  $SOCl_2$  (10 ml)に溶解した。反応混合物を 3 時間還流し、その後、過剰な  $SOCl_2$  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(0.275 g、100 %).

APCI-MS  $m/z$ : 338, 340 [ $MH^+$ ].

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ): 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 - 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

5 - クロロ - 4 - メトキシピリジン - 2, 3 - ジアミン (0.498 g、2.9 mmol) を DMF (7 ml) に溶解した。塩化鉄 (III) 六水和物 (0.06 g、0.2 mmol) を加え、混合物を 80 °C まで加熱した。DMF (4 ml) に溶解した 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ)ベンズアルデヒド (0.48 g、2.9 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 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 (0.26 g、28%)。

APCI-MS m/z: 320.1 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.26 (1H, s), 5.62 (2H, bs), 4.72 (2H, bs), 3.71 (3H, s).

## 【0409】

## 実施例 270

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

4 - (6 - クロロ - 7 - メトキシ - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリン (0.486 g、1.77 mmol) を NMP (5 ml) に溶解した。3 - シアノベンズアルデヒド (0.235 g、1.79 mmol)、酢酸 (0.5 ml)、TMSCl (0.45 ml、3.6 mmol) および NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0.752 g、3.55 mmol) を加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。1 M NaOH (5 ml) 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 (0.060 g、7%)。

APCI-MS m/z: 505 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR ((DMSO-d<sub>6</sub>): 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 - 3 H - 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) - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン (0.56 g、1.8 mmol) をメタノール (30 ml) に溶解した。(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S (水中 20%、5 ml、15 mmol) 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、0.486 g (96%) の副題化合物を得た。

APCI-MS m/z: 275 [MH<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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) - 3 H - 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 (0.500 g、2.88 mmol) を DMF (7 ml) に溶解した。塩化鉄 (III) 六水和物 (0.062 g、0.23 mmol) を加え、混合物を 80 °C まで加熱した。DMF (4 ml) 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 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- $d_6$ ): 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 - 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)

10

4 - (6 - クロロ - 7 - メトキシ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリン(実施例 270 a)(0.050 g、0.18 mmol)をNMP(1 ml)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)<sub>3</sub>(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CH<sub>3</sub>CN/TF A/水で希釈し、HPLC - C<sub>18</sub>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- $d_6$ ): 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).

20

【0413】

#### 実施例 272

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

4 - (6 - クロロ - 7 - メトキシ - 3 H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イル)アニリン(実施例 270 a)および4 - シアノベンゼンスルホン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- $d_6$ ): 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).

30

【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] - 3 H - 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, CD<sub>3</sub>OD): 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).

40

【0415】

#### 実施例 274

5 - (6 - ブロモ - 3 H - 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 - ブロモピリジン - 2,3 - ジアミン(0.1 g、0.53 mmol)をNMP(0.5 ml)に溶解し、170 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

50

えた(20分)。2時間後、この反応混合物を $\text{CH}_3\text{CN}$ /水で希釈し、HPLC- $\text{C}_{18}$ 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 [ $\text{MH}^+$ ].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 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) - 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(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 [ $\text{MH}^+$ ].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 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 - 3 H - 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) - 3 H - 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。触媒量のレーニーニッケルを加えた。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 [ $\text{MH}^+$ ].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 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 - 3 H - 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] - 3 H - 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- $\text{C}_{18}$ 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 [ $\text{MH}^+$ ].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 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] - 3 H - 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 [ $\text{MH}^+$ ].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.43 (s, 1H), 8.35 (d,  $J$  9.0Hz, 2H), 8.29 (s, 1H),

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 DMF (5 ml) に溶解した。塩化鉄 (III) 六水和物 (0.025 g、0.092 mmol) を加え、混合物を 80 °C まで加熱した。DMF (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、溶液に空気を通しながら、120 °C で 5 時間加熱した。DMF を蒸発により除去し、固体残渣を 1 M 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、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<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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

Itk LANCE TRF アッセイ

Itk キナーゼアッセイでは、GST (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 Itk キナーゼドメインを用いた。このタンパク質は、アフィニティーク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 °C 下、50 mM Tris / HCl (pH 7.6)、150 mM NaCl、5 % (w / v) マンニトール、1 mM DTT、30 % グリセロール中で保存した High five 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 Src - 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 % DMSO 中、1 μL) を、黒色の 96 ウェル平底プレート (Greiner 655076) に加え、次いで、アッセイバッファー中 20 μL の Itk を加え、反応を、アッセイバッファー中 20 μL の ATP 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 HEPES (pH 6.8)、10 mM MgCl<sub>2</sub>、0.015 % Brij 35、1 mM DTT、10 % グリセロール、160 ng / ウェル Itk、2 μM ペプチド基質および 50 μM ATP であった。50 分 (室温) 後、LANCE 試薬 (2 nM PT66 - Eu<sup>3+</sup>、Wallac AD0069 および 5 μg / mL ストレプトアビジン - APC、Wallac AD0059。両濃度とも停止したアッセイ溶液中での最終のものである) とともに、150 μL の氷冷停止溶液 (50 mM Tris / HCl、pH 7.5、10 mM EDTA、0.9 % NaCl および 0.1 % BSA) 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、TRF 設定の Wallac 1420 Victor 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。IC<sub>50</sub> 値は XLfit 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 Itk 活性の阻害に関する IC<sub>50</sub> 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 <sub>50</sub> μ M )
実施例 1 2 4	0 . 4 3
実施例 2 9	0 . 3 1
実施例 1 0 4	0 . 2 4
実施例 1 6 2	0 . 5 3
実施例 1 8 0	0 . 2 9
実施例 2 3 6	0 . 4 1
実施例 2 3 8	0 . 3 5
実施例 2 6 7	0 . 2 6

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, A61K, A61P

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

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)

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

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

4 December 2003

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

06/09/03

 International application No.  
**PCT/SE 03/01279**

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	<p><b>Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent</b></p> <p>Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:</p> <p>Name:</p>	<p>in relation to this international application</p> <p>ASTRAZENECA AB</p> <p>is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:</p>
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

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Original (for SUBMISSION) - printed on 15.08.2003 02:33:26 PM

VIII-4-1	<p><b>Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)</b>          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)



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

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:	JOHANSSON, Henrik
VIII-4-1 -1-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Lund, Sweden
VIII-4-1 -1-3	Mailing address:	AstraZeneca R&D Lund SE-221 87 Lund Sweden
VIII-4-1 -1-4	Citizenship:	SE
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)	Henrik Johansson
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)	2003-09-16

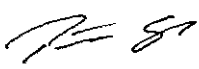
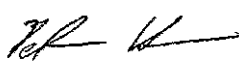
SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Original (for SUBMISSION) - printed on 15.08.2003 02:33:26 PM

VIII-4-1 -2-1	Name:	<b>LAWITZ, Karolina</b>
VIII-4-1 -2-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	<b>Lund, Sweden</b>
VIII-4-1 -2-3	Mailing address:	<b>AstraZeneca R&amp;D Lund SE-221 87 Lund Sweden</b>
VIII-4-1 -2-4	Citizenship:	<b>SE</b>
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)	<b>2003-09-16</b>
VIII-4-1 -3-1	Name:	<b>NIKITIDIS, Grigorios</b>
VIII-4-1 -3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	<b>Lund, Sweden</b>
VIII-4-1 -3-3	Mailing address:	<b>AstraZeneca R&amp;D Lund SE-221 87 Lund Sweden</b>
VIII-4-1 -3-4	Citizenship:	<b>SE</b>
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)	<b>2003-09-16</b>

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Original (for SUBMISSION) - printed on 15.08.2003 02:33:26 PM

VIII-4-1 -4-1	Name:	<b>SJÖ, Peter</b>
VIII-4-1 -4-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	<b>Lund, Sweden</b>
VIII-4-1 -4-3	Mailing address:	<b>AstraZeneca R&amp;D Lund SE-221 87 Lund Sweden</b>
VIII-4-1 -4-4	Citizenship:	<b>SE</b>
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)	<b>Lund 2003-09-16</b>
VIII-4-1 -5-1	Name:	<b>STORM, Peter</b>
VIII-4-1 -5-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	<b>Lund, Sweden</b>
VIII-4-1 -5-3	Mailing address:	<b>AstraZeneca R&amp;D Lund SE-221 87 Lund Sweden</b>
VIII-4-1 -5-4	Citizenship:	<b>SE</b>
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)	<b>2003-09-16</b>

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/497 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/496	
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/497	
<b>A 6 1 P 11/02 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	
<b>A 6 1 P 11/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/02	
<b>A 6 1 P 37/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/06	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	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, MW, 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 - 2 2 1 8 7 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・ラヴィッツ  
スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 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 - 2 2 1 8 7 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 ベーター・シェー  
スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 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 ベーター・ストルム  
スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 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