

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-525355

(P2008-525355A)

(43) 公表日 平成20年7月17日 (2008.7.17)

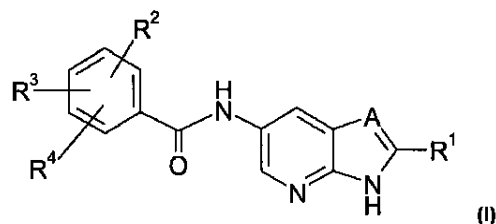
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 8 Z	4 C 0 6 5
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 61 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-547357 (P2007-547357)	(71) 出願人	591003013
(86) (22) 出願日	平成17年12月22日 (2005.12.22)		エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成19年8月21日 (2007.8.21)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/013850		E AKTIENGESELLSCHAFT
(87) 国際公開番号	W02006/066913		スイス・シーエイチー4070バーゼル・
(87) 国際公開日	平成18年6月29日 (2006.6.29)		グレンツァーヘルストラッセ124
(31) 優先権主張番号	04030622.7	(74) 代理人	100099759
(32) 優先日	平成16年12月23日 (2004.12.23)		弁理士 青木 篤
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100077517
			弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ベンズアミド誘導体、これらの製造及び医薬剤としての使用。

(57) 【要約】

本発明の対象は、式 (I) の化合物及び医薬的に許容される塩、これらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体及びラセミ体、上述の化合物の調製、これらを含有する医薬、及びこれらの製造、並びに疾病、例えば、癌の制御又は予防における上述の化合物の使用である。

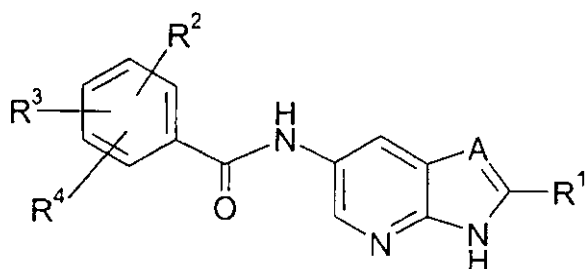


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 1】



式 I

10

(式中、

R¹は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、-C(O)OH、ヘテロシクリル、-O-ヘテロシクリル、-S(O)₂NH₂、-X-アルキル又は-Y-シクロアルキルで任意的に置換されたフェニル基；

20

又は、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヘテロシクリル又は-Z-アルキルで任意的に置換されたヘテロアリール基であり；

そして、全てのアルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又アルキルスルホニルで1又は数回任意的に置換されている；

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

Yは、-NRC(O)-又は-C(O)NR-である；

30

Zは、単結合、-NH-又は-O-である；

Rは、水素又はアルキルであり、ここで該アルキルは、ハロゲン又はアルコキシで1又は数回任意的に置換されている；

R²、R³及びR⁴は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、アミノ、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルを表し、ここで該アルキル及びアルコキシ基は、ハロゲンで1又は数回任意的に置換されている；

Aは、=CH-又は=N-である）

及び全ての医薬的に許容されるその塩。

【請求項 2】

前記式中、

40

R¹は、ハロゲン、ニトロ、アミノ、-C(O)OH、ヘテロシクリル、-S(O)₂NH₂又は-X-アルキルで1から3回、好ましくは1又は2回任意的に置換されたフェニル基；

又は、ヘテロシクリル又は-Z-アルキルで1又は2回任意的に置換されたヘテロアリール基であり；

そして全てのアルキル基はヒドロキシ、アルコキシ又はジアルキルアミノにより1又は2回任意的に置換されており；

Xは、-NR-、-O-、-S-、-S(O)₂-、-S(O)-、-NRC(O)-又は-C(O)NR-であり；

Zは、単結合又は-NR-であり；

50

Rは、水素又はアルキルであり、ここで該アルキルはアルコキシにより1又は2回任意的に置換されており；

R²及びR³は、独立に、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルコキシ又はアルキルを表し；そして

R⁴は、水素である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記式中、

R¹は、-X-アルキルで1から3回、好ましくは1又は2回任意的に置換されたフェニル基であり；そして該アルキル基はアルコキシにより1又は2回任意的に置換されており；

10

Xは、-O-又は-NRC(O)-であり；

Rは、水素であり；

R²及びR³は、独立に、水素、塩素、アルコキシ又はアルキルを表し；

R⁴は、水素であり；そして

Aは、=CH-である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

以下から成る群：

2-クロロ-N-(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-ベンズアミド；

20

2-クロロ-N-{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-ベンズアミド；

2-メトキシ-N-(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-ベンズアミド；

2,4-ジクロロ-N-(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-ベンズアミド；

2-クロロ-6-メチル-N-(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-ベンズアミド；

N-[2-(3-アセチルアミノ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-4-メトキシ-ベンズアミド；

30

2-メチル-N-(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-ベンズアミド；

2-クロロ-5-メトキシ-N-{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-ベンズアミド；

2,4-ジクロロ-N-{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-ベンズアミド；

4-メトキシ-N-{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-ベンズアミド；

3,5-ジメトキシ-N-{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-ベンズアミド；

40

3,5-ジメトキシ-N-(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-ベンズアミド；

N-{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-2-メチル-ベンズアミド；

2-メトキシ-N-{2-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-ベンズアミド；

N-[2-(3-アセチルアミノ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-クロロ-ベンズアミド；

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

50

－5－イル〕－2，4－ジクロロ－ベンズアミド；

N－〔2－（3－アセチルアミノ－フェニル）－1H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－5－イル〕－2－メトキシ－ベンズアミド；

N－〔2－（3－アセチルアミノ－フェニル）－1H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－5－イル〕－2－クロロ－6－メチルベンズアミド；及び

N－〔2－（3－アセチルアミノ－フェニル）－1H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－5－イル〕－2－クロロ－5－メトキシ－ベンズアミド、

から成る群から選択される、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

前記式中、

R¹は、フッ素、ニトロ、アミノ、－C(O)OH、ヘテロシクリル、－S(O)₂NH₂又は－X－アルキルで1から3回、好ましくは1又は2回任意的に置換されたフェニル基であり；そして、該アルキル基は、ヒドロキシ、アルコキシ又はジアルキルアミノで1又は2回任意的に置換されており；

Xは、－NR－、－O－、－S－、－S(O)₂－、－S(O)－、－NRC(O)－又は－C(O)NR－であり；

Rは、水素又はアルキルであり、ここで該アルキルは、アルコキシにより1又は2回任意的に置換されており；

R²及びR³は、独立に、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ又はアルキルを表し；

R⁴は、水素であり；そして

Aは、＝N－である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

以下の群：

2－クロロ－N－（2－フェニル－3H－イミダゾ〔4，5－b〕ピリジン－6－イル）－ベンズアミド；

2－クロロ－6－メチル－N－（2－フェニル－3H－イミダゾ〔4，5－b〕ピリジン－6－イル）－ベンズアミド；

2－ブロモ－N－（2－フェニル－3H－イミダゾ〔4，5－b〕ピリジン－6－イル）－ベンズアミド；

2－メチル－5－ニトロ－N－（2－フェニル－3H－イミダゾ〔4，5－b〕ピリジン－6－イル）－ベンズアミド；

2－クロロ－5－ニトロ－N－（2－フェニル－3H－イミダゾ〔4，5－b〕ピリジン－6－イル）－ベンズアミド；

N－（2－フェニル－3H－イミダゾ〔4，5－b〕ピリジン－6－イル）－ベンズアミド；

2－クロロ－N－〔2－〔3－（3－メトキシ－プロピオニルアミノ）－フェニル〕－3H－イミダゾ〔4，5－b〕ピリジン－6－イル〕－ベンズアミド；

5－アミノ－2－メチル－N－（2－フェニル－3H－イミダゾ〔4，5－b〕ピリジン－6－イル）－ベンズアミド；

5－アミノ－2－クロロ－N－（2－フェニル－3H－イミダゾ〔4，5－b〕ピリジン－6－イル）－ベンズアミド；

2－クロロ－N－〔2－〔4－（2－ジエチルアミノ－エトキシ）－フェニル〕－3H－イミダゾ〔4，5－b〕ピリジン－6－イル〕－ベンズアミド；

2－クロロ－N－〔2－〔4－（2－メトキシ－エトキシ）－フェニル〕－3H－イミダゾ〔4，5－b〕ピリジン－6－イル〕－ベンズアミド；

2－クロロ－N－〔2－〔3－（2－メトキシ－エトキシ）－フェニル〕－3H－イミダゾ〔4，5－b〕ピリジン－6－イル〕－ベンズアミド；

2－クロロ－N－〔2－（3－ニトロ－フェニル）－3H－イミダゾ〔4，5－b〕ピリジン－6－イル〕－ベンズアミド；

10

20

30

40

50

- 2-クロロ-N-[2-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド；
- 2-クロロ-N-{2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル}-ベンズアミド；
- 2-クロロ-N-{2-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル}-ベンズアミド；
- 3-[6-(2-クロロ-ベンゾイルアミノ)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル]-安息香酸；
- 3-(6-(2-クロロ-ベンゾイルアミノ)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル)-N-(3-メトキシ-プロピル)-ベンズアミド； 10
- 3-(6-(2-クロロ-ベンゾイルアミノ)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル)-N-イソプロピル-ベンズアミド；
- 2-クロロ-N-(2-{3-[2-メトキシ-1-メトキシメチル-エチルカルバモイル]-フェニル}-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド；
- 2-クロロ-N-[2-(3-メチルスルファニル-フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド；
- 2-クロロ-N-[2-(4-スルファモイル-フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド；
- 2-クロロ-N-[2-(4-ニトロ-フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド； 20
- 2-クロロ-N-[2-(4-メチルスルファニル-フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド；
- 2-クロロ-N-[2-(3-メタンスルフィニル-フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド；
- 2-クロロ-N-[2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド；
- N-[2-(3-アミノ-フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-2-クロロ-ベンズアミド；
- N-[2-(3-アセチルアミノ-フェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-2-クロロ-ベンズアミド；及び 30
- N-(2-{4-[ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミノ]-3-フルオロ-フェニル}-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-クロロ-ベンズアミド、
- から成る群から選択される、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

前記式中、

R¹は、ヘテロシクリル又は-Z-アルキルで1又は2回任意的に置換されたヘテロアリール基であり；そして、該アルキル基は、アルコキシにより1又は2回任意的に置換されており； 40

Zは、単結合又は-NR-であり；

Rは、水素であり；

R²及びR³は、独立に、水素又はハロゲンを表し；

R⁴は、水素であり；そして

Aは、=N-である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

以下の群：

2-クロロ-N-(2-チオフェン-2-イル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド； 50

2-クロロ-N-(2-チオフェン-3-イル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド；

2-クロロ-N-[2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド；

2-クロロ-N-[2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド；

N-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-2-クロロ-ベンズアミド；

2-クロロ-N-[2-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド；及び

10

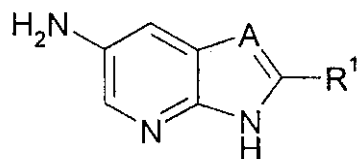
2-クロロ-N-{2-[2-(3-メトキシ-プロピルアミノ)-ピリジン-4-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル}-ベンズアミド、
から成る群から選択される、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

請求項1に記載の式Iの化合物の製造方法であって、ここで

(a) 式I I

【化2】



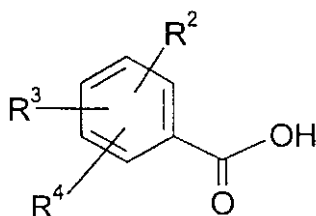
20

式II

(式中、A及びR¹は前記式Iに与えられた意味を有する)の化合物を、式I I I

【化3】

30



式III

40

(式中、R²、R³及びR⁴は前記式Iに与えられた意味を有する)の化合物と反応させ、
そしてここでカルボン酸基は該反応前に活性化させ、式Iのそれぞれの化合物を供し、

(c) 上記式Iの化合物を反応混合物から単離し、そして

(d) 所望する場合、医薬的に許容される塩に変換する、方法。

【請求項10】

医薬的に許容されるアジュバントと一緒に、活性成分として請求項1～8のいずれか一項に記載の1又は複数の化合物を含有する医薬。

【請求項11】

癌の治療のための請求項10に記載の医薬。

50

【請求項 1 2】

s r cファミリーチロシンキナーゼの不適当な活性化により媒介される疾患の治療のための請求項 1 0 に記載の医薬。

【請求項 1 3】

癌の治療のための医薬の製造のための請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の 1 又は複数の化合物の使用。

【請求項 1 4】

癌の治療のための請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の 1 又は複数の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0 0 0 1】

本発明は、プロテインキナーゼの活性を阻害するベンズアミド誘導体、これらの製造方法、これらを含む医薬組成物、及びこれらの製造方法、並びに医薬活性剤としてのこれらの化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

プロテインキナーゼは、A T Pからタンパク質上のアミノ酸残基、例えば、チロシン、セリン、トレオニン、又はヒスチジンへのリン酸基の伝達を触媒する酵素である。これらのプロテインキナーゼの制御は、増殖及び遊走を含む多様な細胞事象の制御に必要不可欠である。

20

【0 0 0 3】

チロシンキナーゼの不適当な活性化は、炎症、免疫、C N S障害、又は腫瘍障害、又は骨疾患を含む多様な疾患状態に関係することが知られている。例えば、Susva, M., et al., Trends Pharmacol. Sci. 21 (2000) 489-495; Biscardi, J.S., et al., Adv. Cancer Res. 76 (2000) 61-119を参照のこと。

【0 0 0 4】

該チロシンキナーゼは、プロテインキナーゼのクラスである。多様なシグナル伝達経路に関与する少なくとも8つのメンバー (S r c, F y n, L y n, Y e s, L c k, F g r, H c k及びB l k) から成るS r cファミリーは、細胞質プロテインチロシンキナーゼの主要なファミリーを代表する (Schwartzberg, P.L., Oncogene 17 (1998) 1463-1468)。該チロシンキナーゼファミリーのプロトタイプメンバーはS r cであり、これは多くの細胞種における増殖及び遊走応答に関与する (Sawyer, T., et al., Expert Opin. Invest. Drugs 10 (2001) 1327-1344)。S r c活性は、種々の癌、例えば、乳、結腸 (> 9 0 %)、膵臓 (> 9 0 %) 及び肝臓 (> 9 0 %) の腫瘍において上昇することが示されている。極めて増加したS r c活性はまた、転移 (> 9 0 %) 及び悪い予後に関係する。アンチセンスS r cメッセージは、ヌードマウス中の結腸腫瘍細胞の成長を阻害し (Staley, C.A., Cell Growth Differ. 8 (1997) 269-274)、S r c阻害剤が腫瘍成長を遅くできることを示唆する。更に、細胞増殖におけるその役割に追加して、S r cはまた、低酸素応答を含むストレス応答経路において作用する。アンチセンスS r cメッセージを発現する結腸腫瘍細胞を有するヌードマウス実験は、血管新生を低下し (Ellis, L.M., et al., J. Biol. Chem. 273 (1998) 1052-1057)、これはS r c阻害剤が抗血管新生並びに抗増殖性であることを示唆する。

30

40

【0 0 0 5】

S r cは、Eーカドヘリン関連細胞間相互作用を破壊する (Avizienyte, E., et al., Nature Cell Bio. 4 (2002) 632-638)。低分子量のS r c阻害剤は、この破壊を防止し、これにより癌細胞転移を低下させる (Nam, J.S., et al., Clin Cancer Res. 8 (2002) 2430-2436)。

【0 0 0 6】

S r c阻害剤は、血管透過性のV E G Fー媒介増加からもたらされる、例えば、後の脳卒中として見られる二次傷害を予防することができる (Eliceiri, B.P., et al., Mol. Ce

50

11. 4 (1999) 915-924; Paul, R., et al., Nat. Med. 7 (2001) 222-227)。

【0007】

S r c の遮断は、同じキネティクスを有する F l k、V Eーカドヘリン、及び β ーカテニンを含む複合体の解離を防止し、V E G Fー媒介 V P／浮腫を防ぎ、そして V E G Fー媒介透過性における S r c 必要性を説明し、そして急性心筋梗塞を伴う患者のための治療的見解としての S r c 阻害についての基礎を供する(Weis, S., et al., J. Clin. Invest. 113 (2004) 885-894)。

【0008】

S r c はまた、骨粗鬆症における役割を果たす。S r c が欠損するように遺伝子改変したマウスは、骨の再吸収不全である大理石骨病を示すことが発見された(Soriano, P., et al., Cell 64 (1991) 693-702; Boyce, B.F., et al., J. Clin., Invest. 90 (1992) 1622-1627)。該欠損症は破骨細胞の欠乏により特徴づけられた。破骨細胞は通常高レベルの S r c を発現し、S r c キナーゼ活性の阻害は骨粗鬆症の治療において有用となりうる(Missbach, M., et al., Bone 24 (1999) 437-449)。

【0009】

プロテインキナーゼについての低分子量阻害剤は当業界に広く知られている。s r c 阻害のための、このような阻害剤は、すなわちチエノーピリジン誘導体(米国特許第 2 0 0 4 / 0 2 4 2 8 8 3 号)；ピリドーピリミジン誘導体(W O 0 4 / 0 8 5 4 3 6)；ピリドーピリドピラジン未ドン誘導体(W O 0 4 / 0 4 1 8 2 3)；ピリミジン誘導体(W O 0 3 / 0 0 4 4 9 2 及び W O 0 1 / 0 0 2 1 3)；キナゾリン誘導体(W O 0 1 / 9 4 3 4 1 及び W O 0 2 / 0 1 6 3 5 2)；イソキサゾール誘導体(W O 0 2 / 0 8 3 6 6 8) 及びピラゾール誘導体(W O 0 2 / 0 9 2 5 7 3)に基づく。

【0010】

いくつかのフェニルアザベンズイミダゾールは、W O 0 4 / 0 2 4 8 9 7 から I g E 媒介免疫応答の阻害因子及び抗増殖効果を伴うサイトカイン及び白血球の制御因子として知られている。そしていくつかのベンズイミダゾールピラゾール及びインダゾールは、W O 0 3 / 0 3 5 0 6 5 からキナーゼ阻害剤、特に K d r、S y k 及び I t k チロシンキナーゼに対する阻害剤として知られている。

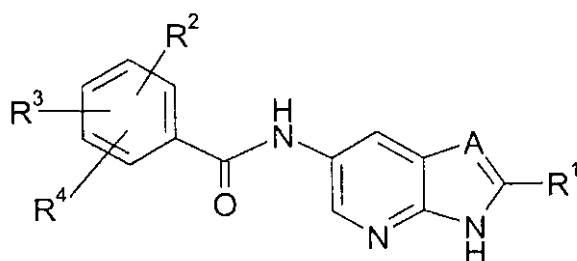
【発明の開示】

【0011】

発明の概要

本発明は、一般式 I のベンズアミド誘導体

【化 1】



式 I

(式中、

R¹ は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、-C(O)OH、ヘテロシクリル、-O-ヘテロシクリル、-S(O)₂NH₂、-X-アルキル又は-Y-シクロアルキルで任意

的に置換されたフェニル基；

又は、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヘテロシクリル又は-Z-アルキルで任意的に置換されたヘテロアリアル基であり；

そして、全てのアルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアルキルスルホニルで1又は数回任意的に置換されている；

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

Yは、-NRC(O)-又は-C(O)NR-である；

Zは、単結合、-NR-又は-O-である；

Rは、水素又はアルキルであり、ここで該アルキルは、ハロゲン又はアルコキシで1又は数回任意的に置換されている；

R²、R³及びR⁴は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、アミノ、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルを表し、ここで該アルキル及びアルコキシ基は、ハロゲンで1又は数回任意的に置換されている；

Aは、=CH-又は=N-である)

及び全ての医薬的に許容されるその塩、に関する。

【0012】

本発明に従う化合物は、プロテインキナーゼ阻害剤、特にSrcファミリーチロシンキナーゼ阻害剤としての活性を示し、従って前記チロシンキナーゼにより媒介される疾患の治療に有用である。

【0013】

Srcファミリーチロシンキナーゼは、多様な疾患状態に関係することが知られている。本発明の化合物は、例えば、移植片拒絶、炎症性腸症候群、関節リウマチ、乾癬、再狭窄、アレルギー性喘息、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳卒中、骨粗鬆症、良性過形成及び癌、例えば、直腸癌、乳癌、肺癌及び膵臓癌及び白血病の予防及び治療における活性剤として使用することができる。

【0014】

本発明の対象は、式Iの化合物及び医薬的に許容される塩及びこれらの鏡像異性体、上述の化合物の調製、これらを含む医薬、及びこれらの製造、並びに疾病、特に、上述の疾病及び障害の制御又は予防における、あるいは対応する医薬の製造における上述の化合物の使用である。

【0015】

発明の詳細な説明

本明細書に使用される「アルキル」の語は、飽和した、1～4個、好ましくは1又は2個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖炭化水素、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、2-ブチル、t-ブチルを意味する。

【0016】

本明細書に使用される「アルコキシ」の語は、酸素(-O-)原子を介して結合される上に定義したアルキル基を意味する。

【0017】

上記アルキル又はアルコキシ基がハロゲン原子により1又は数回置換されている場合、好ましくはフッ素又は塩素、特にフッ素で置換されている。例は、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ等であり、特にトリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシである。

【0018】

本明細書で使用される「ハロゲン」の語は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素、好ましくはフッ素、塩素又は臭素を意味し、そしてより好ましくはフッ素及び塩素である。

【0019】

R^1 の定義において使用される「ハロゲン」の語は、好ましくはフッ素である。 R^2 の定義において使用される「ハロゲン」の語は、好ましくは塩素又は臭素、より好ましくは塩素である。

【0020】

「ヘテロアリール」の語は、ピリジル、チエニル、ベンズイミダゾリル、ピリミジル、チアゾリル、キノリル、ピリダジニル、ピラジニル、オキサゾリル、キナゾリニル、インドリル、ベンゾチオフェニル又はベンゾフラニル、特にピリジル、チエニル、ベンズイミダゾリル、ピリミジル、チアゾリル、キノリル又はピリダジニル、そしてより好ましくはピリジル、チエニル又はベンズイミダゾリルから選択される、単環式又は二環式芳香環を意味する。

10

【0021】

「ヘテロシクリル」の語は、独立に、N、O、Sから選択される最大3個、好ましくは1又は2個のヘテロ原子を含有し、そして残りの環原子が炭素原子である、飽和した5～6個の環原子を伴う単環式炭化水素環を意味する。このような飽和した複素環式基は、任意的に1～3回、好ましくは1又は2回、上述に定義したアルキルで、好ましくはメチルで置換されていてよい。このような飽和した複素環式基は、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニル、ピペリジル等、好ましくはモルホリニル及びN-メチルピペラジニルである。

20

【0022】

R^1 が、フェニルである場合、該フェニルは、1又は数回、好ましくは1又は2回、オルト、メタ又はパラ位において任意的に置換される。

【0023】

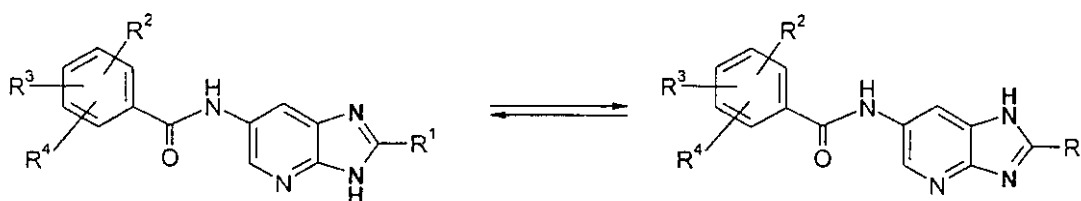
R^1 が、ヘテロアリールである場合、該ヘテロアリールは、1又は数回、好ましくは1又は2回任意的に置換される。

【0024】

式Iの化合物は、異なる互変異性体において、及び可変のこれらの混合物において存在することができる。式Iの化合物の全ての互変異性体及びその混合物は、本発明の対象である。例えば、式の定義中Aが=N-である場合、式Iのピリジルーイミダゾール環系のイミダゾール部分は、以下に示すとおり2つの互変異性形態において存在することができる：

30

【化2】



(Aが=N-である場合)

40

【0025】

本発明の態様は、式Iの化合物であって、
式中、

R^1 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 $-C(O)OH$ 、ヘテロシクリル、 $-O-$ ヘテロシクリル、 $-S(O)_2NH_2$ 又は $-X-$ アルキルで任意的に置換されたフェニル基；

又は、ハロゲン、ニトロ、アミノ又は $-Z-$ アルキルで任意的に置換されたヘテロアリ

50

ール基であり；

そして、全てのアルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換された、化合物である。

【0026】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 $-C(O)OH$ 、ヘテロシクリル、 $-S(O)_2NH_2$ 又は $-X$ -アルキルで任意的に置換されたフェニル基；

又は、ハロゲン、ニトロ、アミノ又は $-Z$ -アルキルで任意的に置換されたヘテロアリール基であり；

10

そして、全てのアルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；

R^4 は、水素である、化合物である。

【0027】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^4 は、水素である、化合物である。

【0028】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

20

Aは、 $=N-$ である、化合物である。

【0029】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^4 は、水素であり；そして

Aは、 $=N-$ である、化合物である。

【0030】

本発明の態様は、式 I の化合物であって、

R^1 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 $-C(O)OH$ 、ヘテロシクリル、 $-S(O)_2NH_2$ 又は $-X$ -アルキルで任意的に置換されたフェニル基であり；

30

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されている、化合物である。

【0031】

本発明の態様は、式 I の化合物であって、

R^1 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 $-C(O)OH$ 、ヘテロシクリル、 $-S(O)_2NH_2$ 又は $-X$ -アルキルで任意的に置換されたフェニル基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；そして

R^4 は、水素である、化合物である。

【0032】

40

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、

R^1 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 $-C(O)OH$ 、ヘテロシクリル、 $-S(O)_2NH_2$ 又は $-X$ -アルキルで任意的に置換されたフェニル基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；そして

Aは、 $=N-$ である、化合物である。

【0033】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、

R^1 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 $-C(O)OH$ 、ヘテロシクリル、 $-S(O)_2NH_2$ 又は $-X$ -アルキルで任意的に置換されたフェニル基であり；

50

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；

R⁴は、水素であり；そして

Aは、=N-である、化合物である。

【0034】

本発明の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R¹は、フェニル基である、化合物である。

【0035】

本発明の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R¹は、フェニル基であり；そして

R⁴は、水素である、化合物である。

【0036】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R¹は、フェニル基であり；そして

Aは、=N-である、化合物である。

【0037】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R¹は、フェニル基であり；

R⁴は、水素であり；そして

Aは、=N-である、化合物である。

【0038】

このような化合物は、例えば、以下の群から選択することができる：

N-(2-フェニル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド；

2-クロロ-N-(2-フェニル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド；

2-クロロ-6-メチル-N-(2-フェニル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド；

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

2-クロロ-5-ニトロ-N-(2-フェニル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド；

5-アミノ-2-クロロ-N-(2-フェニル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド；

2-メチル-5-ニトロ-N-(2-フェニル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド；及び

5-アミノ-2-メチル-N-(2-フェニル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド。

【0039】

本発明の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R¹は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、-C(O)OH又は-S(O)₂NH₂で任意的に置換されたフェニル基である、化合物である。

【0040】

本発明の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

10

20

30

40

50

R^1 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 $-C(O)OH$ 又は $-S(O)_2NH_2$ で任意的に置換されたフェニル基であり；そして

R^4 は、水素である、化合物である。

【0041】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、式中、

R^1 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 $-C(O)OH$ 又は $-S(O)_2NH_2$ で任意的に置換されたフェニル基であり；そして

Aは、 $=N-$ である、化合物である。

【0042】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、式中、

R^1 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 $-C(O)OH$ 又は $-S(O)_2NH_2$ で任意的に置換されたフェニル基であり；

R^4 は、水素であり；そして

Aは、 $=N-$ である、化合物である。

【0043】

このような化合物は、例えば、以下の群から選択することができる：

2-クロロ-N-[2-(4-スルファモイルフェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド；

2-クロロ-N-[2-(4-ニトロフェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド；

2-クロロ-N-[2-(3-ニトロフェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド；

N-[2-(3-アミノフェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-2-クロロベンズアミド；及び

3-[6-(2-クロロベンゾイルアミノ)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル]-安息香酸。

【0044】

本発明の態様は、式 I の化合物であって、式中、

R^1 は、ヘテロシクリルで置換されたフェニル基である、化合物である。

【0045】

本発明の態様は、式 I の化合物であって、式中、

R^1 は、ヘテロシクリルで置換されたフェニル基であり；そして

R^4 は、水素である、化合物である。

【0046】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、式中、

R^1 は、ヘテロシクリルで置換されたフェニル基であり；そして

Aは、 $=N-$ である、化合物である。

【0047】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、式中、

R^1 は、ヘテロシクリルで置換されたフェニル基であり；

R^4 は、水素であり；そして

Aは、 $=N-$ である、化合物である。

【0048】

このような化合物は、例えば：

2-クロロ-N-[2-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド、である。

【0049】

本発明の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、-X-アルキルで任意的に置換されたフェニル基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換された、化合物である。

【0050】

本発明の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、-X-アルキルで任意的に置換されたフェニル基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；そして

R^4 は、水素である、化合物である。

【0051】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、-X-アルキルで任意的に置換されたフェニル基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；そして

Aは、=N-である、化合物である。

【0052】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、-X-アルキルで任意的に置換されたフェニル基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；

R^4 は、水素であり；そして

Aは、=N-である、化合物である。

【0053】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、-X-アルキルで任意的に置換されたフェニル基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；そして

Xは、単結合、-NR-、-O-、-S-、-CH₂-S(O)₂NH-、-NHS(O)₂-、-S(O)₂NH-、-S(O)₂-、-S(O)-である、化合物である。

【0054】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、-X-アルキルで任意的に置換されたフェニル基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；

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

R^4 は、水素であり；そして

Aは、=N-である、化合物である。

【0055】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、

10

20

30

40

50

式中、

R^1 は、 $-X-$ アルキルで任意的に置換されたフェニル基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；

X は、単結合、 $-NR-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ であり；

R^4 は、水素であり；そして

A は、 $=N-$ である、化合物である。

【0056】

このような化合物は、例えば、以下の群から選択することができる：

2-クロロ- $N-\{2-[4-(2\text{-メトキシ-エトキシ})\text{-フェニル}]-3\text{H-イミダゾ}[4, 5-b]\text{ピリジン-6-イル}\}$ -ベンズアミド； 10

2-クロロ- $N-\{2-[3-(2\text{-メトキシ-エトキシ})\text{-フェニル}]-3\text{H-イミダゾ}[4, 5-b]\text{ピリジン-6-イル}\}$ -ベンズアミド；

2-クロロ- $N-\{2-[4-(2\text{-ジエチルアミノ-エトキシ})\text{-フェニル}]-3\text{H-イミダゾ}[4, 5-b]\text{ピリジン-6-イル}\}$ -ベンズアミド；

2-クロロ- $N-\{2-[4-(2\text{-ジエチルアミノ-エトキシ})\text{-フェニル}]-3\text{H-イミダゾ}[4, 5-b]\text{ピリジン-6-イル}\}$ -ベンズアミド；酢酸塩；

2-クロロ- $N-[2-(3\text{-メチルスルファニル-フェニル})-3\text{H-イミダゾ}[4, 5-b]\text{ピリジン-6-イル}]-\text{ベンズアミド}$ ；及び

2-クロロ- $N-[2-(4\text{-メチルスルファニル-フェニル})-3\text{H-イミダゾ}[4, 5-b]\text{ピリジン-6-イル}]-\text{ベンズアミド}$ 。 20

【0057】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、 $-X-$ アルキルで任意的に置換されたフェニル基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；そして

X は、 $-CH_2-S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-S(O)-$ である、化合物である。

【0058】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、 $-X-$ アルキルで任意的に置換されたフェニル基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；

X は、 $-CH_2-S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-S(O)-$ であり；

R^4 は、水素であり；そして

A は、 $=N-$ である、化合物である。

【0059】

このような化合物は、例えば：

2-クロロ- $N-[2-(3\text{-メタンスルフィニル-フェニル})-3\text{H-イミダゾ}[4, 5-b]\text{ピリジン-6-イル}]-\text{ベンズアミド}$ 、である。

【0060】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、 $-X-$ アルキルで任意的に置換されたフェニル基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；

X は、 $-NRC(O)-$ 又は $-C(O)NR-$ である、化合物である。

30

40

50

【0061】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、 $-X-$ アルキルで任意的に置換されたフェニル基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ
又はジアルキルアミノで 1 又は数回任意的に置換されており；

X は、 $-NRC(O)-$ 又は $-C(O)NR-$ であり；

R^4 は、水素であり；そして

A は、 $=N-$ である、化合物である。

【0062】

10

このような化合物は、例えば：

$N-[2-(3\text{-アセチルアミノフェニル})-3H\text{-イミダゾ}[4,5-b]\text{ピリジン}-6\text{-イル}]-2\text{-クロロベンズアミド}$ ；

$3-(6-(2\text{-クロロベンゾイルアミノ})-3H\text{-イミダゾ}[4,5-b]\text{ピリジン}-2\text{-イル})-N-(3\text{-メトキシプロピル})\text{-ベンズアミド}$ ；及び

$3-(6-(2\text{-クロロベンゾイルアミノ})-3H\text{-イミダゾ}[4,5-b]\text{ピリジン}-2\text{-イル})-N\text{-イソプロピルベンズアミド}$ 、である。

【0063】

本発明の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

20

R^1 は、ハロゲン、ニトロ、アミノ又は $-Z-$ アルキルで任意的に置換されたヘテロア
リール基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ
又はジアルキルアミノで 1 又は数回任意的に置換された、化合物である。

【0064】

本発明の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、ハロゲン、ニトロ、アミノ又は $-Z-$ アルキルで任意的に置換されたヘテロア
リール基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ
又はジアルキルアミノで 1 又は数回任意的に置換されており；そして

30

R^4 は、水素である、化合物である。

【0065】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、ハロゲン、ニトロ、アミノ又は $-Z-$ アルキルで任意的に置換されたヘテロア
リール基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ
又はジアルキルアミノで 1 又は数回任意的に置換されており；そして

40

A は、 $=N-$ である、化合物である。

【0066】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、ハロゲン、ニトロ、アミノ又は $-Z-$ アルキルで任意的に置換されたヘテロア
リール基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ
又はジアルキルアミノで 1 又は数回任意的に置換されており；

R^4 は、水素であり；そして

A は、 $=N-$ である、化合物である。

【0067】

50

本発明の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヘテロシクリル又は－Z－アルキルで任意的に置換されたピリジル、チエニル又はベンズイミダゾリル基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換された、化合物である。

【0068】

本発明の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヘテロシクリル又は－Z－アルキルで任意的に置換されたピリジル、チエニル又はベンズイミダゾリル基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；そして

R^4 は、水素である、化合物である。

【0069】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、ハロゲン、ニトロ、アミノ又は－Z－アルキルで任意的に置換されたピリジル、チエニル又はベンズイミダゾリル基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；そして

Aは、＝N－である、化合物である。

【0070】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、ハロゲン、ニトロ、アミノ又は－Z－アルキルで任意的に置換されたピリジル、チエニル又はベンズイミダゾリル基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；

R^4 は、水素であり；そして

Aは、＝N－である、化合物である。

【0071】

本発明の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、ハロゲン、ニトロ、アミノ又は－Z－アルキルで任意的に置換されたピリジル基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換された、化合物である。

【0072】

本発明の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、ハロゲン、ニトロ、アミノ又は－Z－アルキルで任意的に置換されたピリジル基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；そして

R^4 は、水素である、化合物である。

【0073】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、ハロゲン、ニトロ、アミノ又は－Z－アルキルで任意的に置換されたピリジル

10

20

30

40

50

基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；そして

Aは、=N-である、化合物である。

【0074】

本発明の他の態様は、式Iの化合物であって、
式中、

R¹は、ハロゲン、ニトロ、アミノ又は-Z-アルキルで任意的に置換されたピリジル基であり；

ここで該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；

R⁴は、水素であり；そして

Aは、=N-である、化合物である。

【0075】

このような化合物は、例えば、以下の群：

2-クロロ-N-[2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド；及び

2-クロロ-N-[2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド、から選択することができる。

【0076】

本発明の態様は、式Iの化合物であって、
式中、

R¹は、-Z-アルキルで任意的に置換されたチエニル又はベンズイミダゾリル基であり；

Zは、単結合である、化合物である。

【0077】

本発明の態様は、式Iの化合物であって、
式中、

R¹は、-Z-アルキルで任意的に置換されたチエニル又はベンズイミダゾリル基であり；

Zは、単結合であり；そして

R⁴は、水素である、化合物である。

【0078】

本発明の他の態様は、式Iの化合物であって、
式中、

R¹は、-Z-アルキルで任意的に置換されたチエニル又はベンズイミダゾリル基であり；

Zは、単結合であり；そして

Aは、=N-である、化合物である。

【0079】

本発明の他の態様は、式Iの化合物であって、
式中、

R¹は、-Z-アルキルで任意的に置換されたチエニル又はベンズイミダゾリル基であり；

Zは、単結合であり；

R⁴は、水素であり；そして

Aは、=N-である、化合物である。

【0080】

このような化合物は、例えば、以下の群：

N-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]

10

20

30

40

50

ピリジン-6-イル]-2-クロロ-ベンズアミド；

2-クロロ-N-(2-チオフエン-2-イル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド；及び

2-クロロ-N-(2-チオフエン-3-イル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド、から選択することができる。

【0081】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^4 は、水素であり；そして

Aは、 $=CH-$ である、化合物である。

10

【0082】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 $-C(O)OH$ 、ヘテロシクリル、 $-S(O)_2NH_2$ 又は $-X-$ アルキルで任意的に置換されたフェニル基であり；

ここで、該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；

R^4 は、水素であり；そして

Aは、 $=CH-$ である、化合物である。

20

【0083】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、フェニル基であり；

R^4 は、水素であり；そして

Aは、 $=CH-$ である、化合物である。

【0084】

このような化合物は、例えば、以下の群：

2-クロロ-N-(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-ベンズアミド；

2-メチル-N-(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-ベンズアミド；

30

2-メトキシ-N-(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-ベンズアミド；

2,4-ジクロロ-N-(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-ベンズアミド；

2-クロロ-6-メチル-N-(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-ベンズアミド；及び

3,5-ジメトキシ-N-(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-ベンズアミド、から選択することができる。

【0085】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 $-C(O)OH$ 又は $-S(O)_2NH_2$ で任意的に置換されたフェニル基であり；

R^4 は、水素であり；そして

Aは、 $=CH-$ である、化合物である。

【0086】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、ヘテロシクリルで任意的に置換されたフェニル基であり；

50

R^4 は、水素であり；そして

Aは、 $=CH-$ である、化合物である。

【0087】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、 $-X-$ アルキルで任意的に置換されたフェニル基であり；

ここで、該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；

R^4 は、水素であり；そして

Aは、 $=CH-$ である、化合物である。

10

【0088】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、 $-X-$ アルキルで任意的に置換されたフェニル基であり；

ここで、該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；

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

R^4 は、水素であり；そして

Aは、 $=CH-$ である、化合物である。

20

【0089】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、 $-X-$ アルキルで任意的に置換されたフェニル基であり；

ここで、該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；

Xは、単結合、 $-NR-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ であり；

R^4 は、水素であり；そして

Aは、 $=CH-$ である、化合物である。

30

【0090】

このような化合物は、例えば、以下の群：

$N-\{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2, 3-b]$ ピリジン-5-イル} $-2-メチル-ベンズアミド$ ；

$3, 5-ジメトキシ-N-\{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2, 3-b]$ ピリジン-5-イル} $-ベンズアミド$ ；

$4-メトキシ-N-\{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2, 3-b]$ ピリジン-5-イル} $-ベンズアミド$ ；

$2, 4-ジクロロ-N-\{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2, 3-b]$ ピリジン-5-イル} $-ベンズアミド$ ；

$2-クロロ-5-メトキシ-N-\{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2, 3-b]$ ピリジン-5-イル} $-ベンズアミド$ ；及び

$2-クロロ-N-\{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2, 3-b]$ ピリジン-5-イル} $-ベンズアミド$ 、から選択することができる。

40

【0091】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R^1 は、 $-X-$ アルキルで任意的に置換されたフェニル基であり；

ここで、該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；

Xは、 $-CH_2-S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-S(O)$

50

)₂—又は—S(O)—であり；

R⁴は、水素であり；そして

Aは、=CH—である、化合物である。

【0092】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R¹は、—X—アルキルで任意的に置換されたフェニル基であり；

ここで、該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；

Xは、—NRC(O)—又は—C(O)NR—であり；

R⁴は、水素であり；そして

Aは、=CH—である、化合物である。

【0093】

このような化合物は、例えば：

N—[2—(3—アセチルアミノ—フェニル)—1H—ピロロ[2, 3—b]ピリジン—5—イル]—4—メトキシ—ベンズアミド；

N—[2—(3—アセチルアミノ—フェニル)—1H—ピロロ[2, 3—b]ピリジン—5—イル]—2—クロロ—6—メチル—ベンズアミド；

N—[2—(3—アセチルアミノ—フェニル)—1H—ピロロ[2, 3—b]ピリジン—5—イル]—2—メトキシ—ベンズアミド；

N—[2—(3—アセチルアミノ—フェニル)—1H—ピロロ[2, 3—b]ピリジン—5—イル]—2, 4—ジクロロ—ベンズアミド；

N—[2—(3—アセチルアミノ—フェニル)—1H—ピロロ[2, 3—b]ピリジン—5—イル]—2—クロロ—5—メトキシ—ベンズアミド；及び

N—[2—(3—アセチルアミノ—フェニル)—1H—ピロロ[2, 3—b]ピリジン—5—イル]—2—クロロ—ベンズアミド、である。

【0094】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R¹は、ハロゲン、ニトロ、アミノ又は—Z—アルキルで任意的に置換されたヘテロアリアル基であり；

ここで、該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；

R⁴は、水素であり；そして

Aは、=CH—である、化合物である。

【0095】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R¹は、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヘテロシクリル又は—Z—アルキルで任意的に置換されたピリジル、チエニル又はベンズイミダゾリル基であり；

ここで、該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで1又は数回任意的に置換されており；

R⁴は、水素であり；そして

Aは、=CH—である、化合物である。

【0096】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R¹は、ハロゲン、ニトロ、アミノ、—Z—アルキルで任意的に置換されたピリジル基であり；

ここで、該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミ

10

20

30

40

50

ノ又はジアルキルアミノで 1 又は数回任意的に置換されており；

R⁴は、水素であり；そして

A は、=CH-である、化合物である。

【0097】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R¹は、-Z-アルキルで任意的に置換されたチエニル又はベンズイミダゾリル基であり；

Z は、単結合であり；

R⁴は、水素であり；そして

A は、=CH-である、化合物である。

10

【0098】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R¹は、ハロゲン、ニトロ、アミノ、-C(O)OH、ヘテロシクリル、-S(O)₂NH₂又は-X-アルキルで 1 から 3 回、好ましくは 1 又は 2 回任意的に置換されたフェニル基；

又は、ヘテロシクリル又は-Z-アルキルで 1 又は 2 回任意的に置換されたヘテロアリール基であり；

そして全てのアルキル基はヒドロキシ、アルコキシ又はジアルキルアミノにより 1 又は 2 回任意的に置換されており；

20

X は、-NR-、-O-、-S-、-S(O)₂-、-S(O)-、-NRC(O)-又は-C(O)NR-であり；

Z は、単結合又は-NR-であり；

R は、水素又はアルキルであり、ここで該アルキルはアルコキシにより 1 又は 2 回任意的に置換されており；

R²及び R³は、独立に、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルコキシ又はアルキルを表し；そして

R⁴は、水素である、化合物である。

30

【0099】

このような化合物は、例えば、以下の群：

2-クロロ-N-{2-[3-(3-メトキシプロピオニルアミノ)-フェニル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル}-ベンズアミド；

2-クロロ-N-{2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル}-ベンズアミド；

2-クロロ-N-{2-[3-(2-ヒドロキシーエチル)-フェニル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル}-ベンズアミド；

2-クロロ-N-{2-[3-(2-メトキシ-1-メトキシメチルエチルカルバモイル)-フェニル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル}-ベンズアミド；

40

2-クロロ-N-[2-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド；

2-クロロ-N-[2-(4-メタンスルホニルフェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド；

2-メトキシ-N-{2-[4-(2-メトキシエトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル}-ベンズアミド；

N-(2-{4-[ビス-(2-メトキシエチル)-アミノ]-3-フルオロフェニル}-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-クロロベンズアミド；及び

2-クロロ-N-{2-[2-(3-メトキシプロピルアミノ)-ピリジン-4-イ

50

ル] - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル} - ベンズアミド、から選択することができる。

【0100】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R¹は、-X-アルキルで1から3回、好ましくは1又は2回任意的に置換されたフェニル基であり；そして該アルキル基は、アルコキシで1又は2回任意的に置換されており；

Xは、-O-又は-NRC(O)-であり；

Rは、水素であり；

R²及びR³は、独立に、水素、塩素、アルコキシ又はアルキルを表し；

R⁴は、水素であり；そして

Aは、=CH-である、化合物である。

10

【0101】

このような化合物は、例えば、以下の群：

2-クロロ-N-(2-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) - ベンズアミド；

2-クロロ-N-{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル} - ベンズアミド；

2-メトキシ-N-(2-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) - ベンズアミド；

20

2, 4-ジクロロ-N-(2-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) - ベンズアミド；

2-クロロ-6-メチル-N-(2-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) - ベンズアミド；

N-[2-(3-アセチルアミノ-フェニル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル] - 4-メトキシ-ベンズアミド；

2-メチル-N-(2-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) - ベンズアミド；

2-クロロ-5-メトキシ-N-{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル} - ベンズアミド；

30

2, 4-ジクロロ-N-{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル} - ベンズアミド；

4-メトキシ-N-{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル} - ベンズアミド；

3, 5-ジメトキシ-N-{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル} - ベンズアミド；

3, 5-ジメトキシ-N-(2-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) - ベンズアミド；

N-{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル} - 2-メチル-ベンズアミド；

40

2-メトキシ-N-{2-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル} - ベンズアミド；

N-[2-(3-アセチルアミノ-フェニル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル] - 2-クロロ-ベンズアミド；

N-[2-(3-アセチルアミノ-フェニル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル] - 2, 4-ジクロロ-ベンズアミド；

N-[2-(3-アセチルアミノ-フェニル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル] - 2-メトキシ-ベンズアミド；

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

50

－５－イル〕－２－クロロ－６－メチルベンズアミド；及び

N－〔２－（３－アセチルアミノ－フェニル）－１H－ピロロ〔２，３－b〕ピリジン－５－イル〕－２－クロロ－５－メトキシ－ベンズアミド、から選択することができる。

【０１０２】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R¹は、フッ素、ニトロ、アミノ、－C(O)OH、ヘテロシクリル、－S(O)₂NH₂又は－X－アルキルで１から３回、好ましくは１又は２回任意的に置換されたフェニル基であり；そして、該アルキル基は、ヒドロキシ、アルコキシ又はジアルキルアミノで１又は２回任意的に置換されており；

10

Xは、－NR－、－O－、－S－、－S(O)₂－、－S(O)－、－NRC(O)－又は－C(O)NR－であり；

Rは、水素又はアルキルであり、ここで該アルキルは、アルコキシにより１又は２回任意的に置換されており；

R²及びR³は、独立に、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ又はアルキルを表し；

R⁴は、水素であり；そして

Aは、＝N－である、化合物である。

【０１０３】

このような化合物は、例えば、以下の群：

２－クロロ－N－（２－フェニル－３H－イミダゾ〔４，５－b〕ピリジン－６－イル）－ベンズアミド；

20

２－クロロ－６－メチル－N－（２－フェニル－３H－イミダゾ〔４，５－b〕ピリジン－６－イル）－ベンズアミド；

２－ブromo－N－（２－フェニル－３H－イミダゾ〔４，５－b〕ピリジン－６－イル）－ベンズアミド；

２－メチル－５－ニトロ－N－（２－フェニル－３H－イミダゾ〔４，５－b〕ピリジン－６－イル）－ベンズアミド；

２－クロロ－５－ニトロ－N－（２－フェニル－３H－イミダゾ〔４，５－b〕ピリジン－６－イル）－ベンズアミド；

N－（２－フェニル－３H－イミダゾ〔４，５－b〕ピリジン－６－イル）－ベンズアミド；

30

２－クロロ－N－〔２－〔３－（３－メトキシ－プロピオニルアミノ）－フェニル〕－３H－イミダゾ〔４，５－b〕ピリジン－６－イル〕－ベンズアミド；

５－アミノ－２－メチル－N－（２－フェニル－３H－イミダゾ〔４，５－b〕ピリジン－６－イル）－ベンズアミド；

５－アミノ－２－クロロ－N－（２－フェニル－３H－イミダゾ〔４，５－b〕ピリジン－６－イル）－ベンズアミド；

２－クロロ－N－〔２－〔４－（２－ジエチルアミノ－エトキシ）－フェニル〕－３H－イミダゾ〔４，５－b〕ピリジン－６－イル〕－ベンズアミド；

２－クロロ－N－〔２－〔４－（２－メトキシ－エトキシ）－フェニル〕－３H－イミダゾ〔４，５－b〕ピリジン－６－イル〕－ベンズアミド；

40

２－クロロ－N－〔２－〔３－（２－メトキシ－エトキシ）－フェニル〕－３H－イミダゾ〔４，５－b〕ピリジン－６－イル〕－ベンズアミド；

２－クロロ－N－〔２－（３－ニトロ－フェニル）－３H－イミダゾ〔４，５－b〕ピリジン－６－イル〕－ベンズアミド；

２－クロロ－N－〔２－（４－モルホリン－４－イル－フェニル）－３H－イミダゾ〔４，５－b〕ピリジン－６－イル〕－ベンズアミド；

２－クロロ－N－〔２－〔４－（４－メチルピペラジン－１－イル）－フェニル〕－３H－イミダゾ〔４，５－b〕ピリジン－６－イル〕－ベンズアミド；

２－クロロ－N－〔２－〔３－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル〕－３H－イミ

50

ダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル} -ベンズアミド ;

3-[6-(2-クロロベンゾイルアミノ)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] -安息香酸 ;

3-(6-(2-クロロベンゾイルアミノ)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル) -N-(3-メトキシプロピル) -ベンズアミド ;

3-(6-(2-クロロベンゾイルアミノ)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル) -N-イソプロピル-ベンズアミド ;

2-クロロ-N-(2-{3-[2-メトキシ-1-メトキシメチル-エチルカルバモイル]-フェニル})-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) -ベンズアミド ;

2-クロロ-N-[2-(3-メチルスルファニル-フェニル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル] -ベンズアミド ;

2-クロロ-N-[2-(4-スルファモイル-フェニル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル] -ベンズアミド ;

2-クロロ-N-[2-(4-ニトロ-フェニル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル] -ベンズアミド ;

2-クロロ-N-[2-(4-メチルスルファニル-フェニル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル] -ベンズアミド ;

2-クロロ-N-[2-(3-メタンスルフィニル-フェニル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル] -ベンズアミド ;

2-クロロ-N-[2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル] -ベンズアミド ;

N-[2-(3-アミノ-フェニル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル] -2-クロロ-ベンズアミド ;

N-[2-(3-アセチルアミノ-フェニル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル] -2-クロロ-ベンズアミド ; 及び

N-(2-{4-[ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミノ]-3-フルオロ-フェニル}-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) -2-クロロ-ベンズアミド、から選択することができる。

【0104】

本発明の他の態様は、式 I の化合物であって、
式中、

R¹は、ヘテロシクリル又は-Z-アルキルで1又は2回任意的に置換されたヘテロアリール基であり ; そして、該アルキル基は、アルコキシで1又は2回任意的に置換されており ;

Zは、単結合又は-NR-であり ;

Rは、水素であり ;

R²及びR³は、独立に、水素又はハロゲンを表し ;

R⁴は、水素であり ; そして

Aは、=N-である、化合物である。

【0105】

このような化合物は、例えば、以下の群 :

2-クロロ-N-(2-チオフエン-2-イル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) -ベンズアミド ;

2-クロロ-N-(2-チオフエン-3-イル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) -ベンズアミド ;

2-クロロ-N-[2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル] -ベンズアミド ;

2-クロロ-N-[2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル] -ベンズアミド ;

N-〔2-〔1H-ベンゾイミダゾール-5-イル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-6-イル〕-2-クロロ-ベンズアミド；

2-クロロ-N-〔2-〔6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-6-イル〕-ベンズアミド；及び

2-クロロ-N-〔2-〔2-〔3-メトキシ-プロピルアミノ〕-ピリジン-4-イル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-6-イル〕-ベンズアミド、から選択することができる。

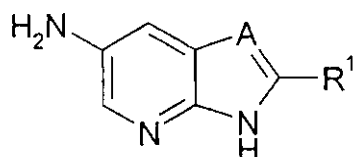
【0106】

本発明の更に他の態様は、式 I の化合物の製造方法であって、ここで

(a) 式 I I

10

【化3】

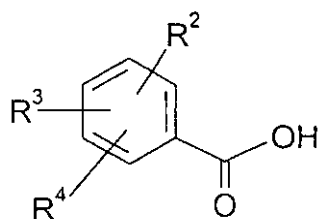


式II

20

(式中、A 及び R^1 は前記式 I に与えられた意味を有する) の化合物を、式 I I I

【化4】



式III

30

(式中、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記式 I に与えられた意味を有する) の化合物と反応させ、そしてここでカルボン酸基は該反応前に活性化させ、式 I のそれぞれの化合物を供し、

(c) 上記式 I の化合物を反応混合物から単離し、そして

(d) 所望する場合、医薬的に許容される塩に変換する、方法である。

【0107】

40

一般式 I の誘導体又はその医薬的に許容される塩は、当業者により化学的に関係する化合物の調製のために適用できることが知られているいずれかの方法により調製することができる。このような方法は、式 I の誘導体、又はその医薬的に許容される塩を調製するために使用する場合、本発明の更なる特徴として供され、そして以下の代表的なスキーム 1 及び 2 の代表例により例示され、ここで他に言及されない限り、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び A は式 I のために前に本明細書中に与えられた意味を有する。

【0108】

必要な出発物質は有機化学の標準的な手順により得ることができる。このような出発物質の調製は、付随の実施例に記載される。あるいは必要な出発物質は、有機化学の当業者の範囲において説明されるものと同様の手順により得ることができる。

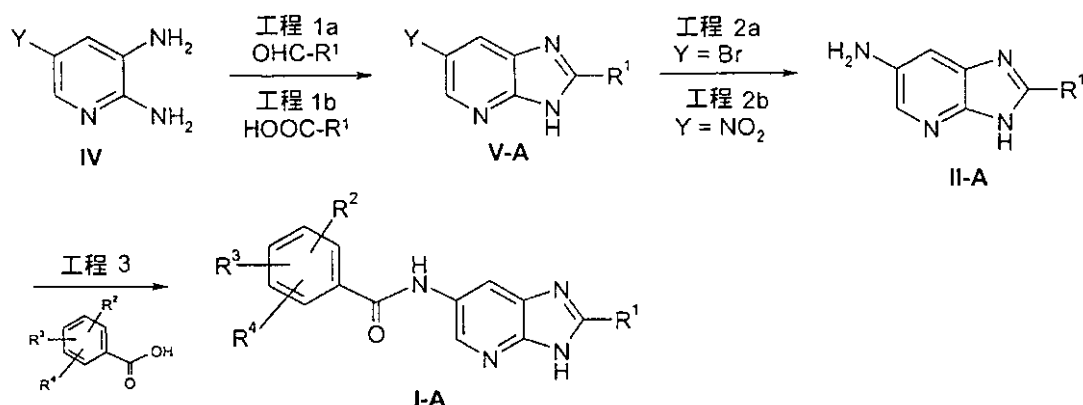
50

【0109】

スキーム 1

式 I の化合物の製造は、式 I 中の「A」の性質に従い変更する。本発明の化合物（式中「A」は=N-である）は、スキーム 1 に従い調製することができ、I-A と称される。

【化 5】



10

20

【0110】

スキーム 1 において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び A は式 I のために上に与えられた意味を有し、そして Y は臭素（工程 2 a を介する経路について）又はニトロ（工程 2 b を介する経路について）である。

【0111】

工程 1 a：芳香族アルデヒドと式 I V の 2，3-ジアミノピリジン誘導体の縮合は、60～200℃の上昇温度において、アセトニトリル、ニトロベンゼン、N，N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、キシレン又はメトキシエタノール等の適当な溶媒中、任意的には、酸素若しくは鉄（II）若しくは硫黄、又は 2，3-ジクロロ-5，6-ジシアノ-p-ベンゾキノリン（DDQ）等の酸化剤の存在下で行うことができる。

30

【0112】

工程 1 b：芳香族カルボン酸、又はその適当な誘導体と式 I V の 2，3-ジアミノピリジン誘導体の縮合は、100～200℃の範囲の温度において、縮合試薬、例えば、ポリリン酸、 $POCl_3$ 又は P_4O_{10} とともに、任意的にはメタンスルホン酸との混合物中で達成することができる。

【0113】

工程 2 a：式 V-A の化合物において、式中 Y は臭素であり、このような臭素は、 $CuSO_4$ 又は CuI 等の触媒の存在下において水性アンモニア中で加熱することにより、アミノ基により置換することができる。溶解性共溶媒、例えば、N-メチルピロリドン（NMP）又はジメチルアセトアミドを添加することができ、そして該反応は密閉した容器中 100～180℃の温度において行われる。

40

【0114】

あるいは、アミノ官能基を、標準Hartwig/Buchwald条件（例えば、ナトリウムtert-ブトキシド等の塩基及び $pd_2(dba)_3$ 等のパラジウム触媒及びトリ-tert-ブチルホスファン等のホスフィンリガンドを伴う）下におけるカップリングを介してtert-ブトキシカルボニルアミノ置換基として保護形態において誘導することができる。

【0115】

工程 2 b：式 V-A の化合物について、式中 Y はニトロであり、該ニトロ基の還元は、メ

50

タノール、エタノール、テトラヒドロフラン（THF）、又は酢酸エチル等の溶媒中で室温、又は最大80℃における標準条件、例えば、触媒として木炭上のPdでの不均一水素付加；あるいはメタノール等の溶媒中、還流温度におけるPd触媒及びトリエチルアンモニウムホルメートでの均一水素付加により達成される。該還元はまた、室温～120℃において酸性媒体、例えば、酢酸又は水性HClにおける卑金属、例えば、鉄又はスズにより行うことができる。他の適当な還元剤は、水又はメタノール中のアンモニウムスルフィド、又はN，N-ジメチルホルムアミド（DMF）中の塩化スズ（II）である。

【0116】

工程3：式II-Aの化合物におけるアミノ部分のアシル化は、2工程手順における式II-Iの適当なカルボン酸により行うことができる。第一工程において、式II-Iのカルボン酸が活性化する。該反応は不活性溶媒又は希釈剤中、例えば、ジクロロメタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン（THF）又はN，N-ジメチルホルムアミド（DMF）中、活性剤の存在下において行われる。適当な活性剤は、例えば、塩化オキサリル又はチオニル、イソブチルクロロホルメート、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N，N'-カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-（3-ジメチルアミノプロピル）-N'-エチルカルボジイミド（EDC）、2-モルホリノーエチルイソシアニド（MEI）等である。他の活性剤もまた使用することができ、当業者に周知である。活性化されたカルボン酸誘導体（例えば、酸塩化物）は、しばしば中間体として単離することができる。該反応は、活性化カルボン酸中間体の単離を伴わず、しばしばワンポット手順において行われる。第二工程において、式II-Aのアミンは、活性化カルボン酸と反応し、式I-Aの化合物を産生する。該反応は、しばしばN，N-ジメチルアミノピリジン（DMAPI）等により触媒することができる。

【0117】

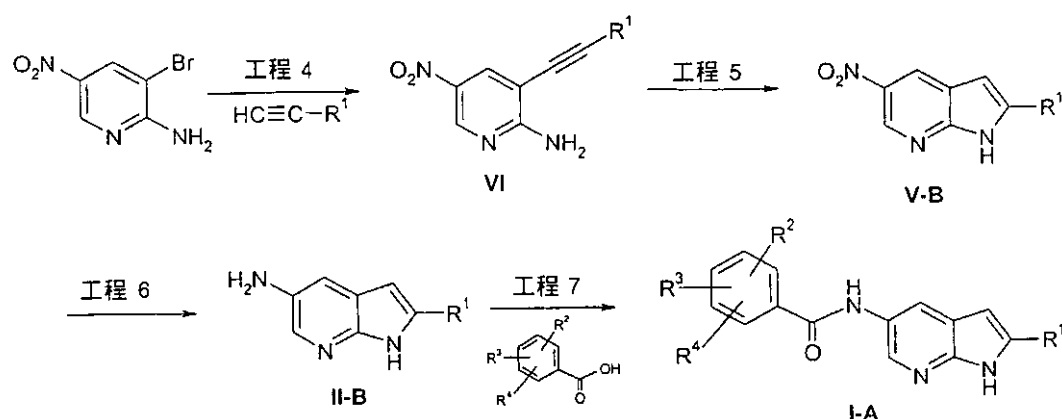
過剰の式II-Iのカルボン酸を使用する場合、複素環コア、例えば、N-1又はN-3における同時アシル化が生じる。このようなビスアシル化中間体は、室温における水又はメタノール中のアンモニアでの後の処理により所望のモノアシル化化合物に容易に切断することができる。

【0118】

スキーム2

式Iの化合物の製造は、式I中の「A」の特性に従い変更する。本発明の化合物（式中、「A」は=C-である）は、スキーム2に従い調製することができ、I-Bと称される。

【化6】



10

20

30

40

50

【0119】

スキーム2において、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、式Iのために上に与えられた意味を有する。

【0120】

工程4：エチニルアレンは、3-ブロモ-5-ニトロピリジン-2-イルアミンと、いわゆるSonogashira反応の標準条件下において、銅触媒、例えば、 CuI 又は $CuCl$ 等、及びパラジウム触媒、例えば、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 又は $PdCl_2(PhCN)_2/PtBu_3$ 、及び塩基、例えば、トリエチルアミン又はジ-イソプロピルアミンとともに、不活性溶媒、例えば、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、N，N-ジメチルホルムアミド（DMF）又はアセトニトリル中で、カップリングすることができる。該反応は、室温又はより高い温度、最大160℃において進行する。

10

【0121】

あるいは、該エチニルアレンは、当業界に既知な手順によって、より反応性のアルキニル-Zn又は-Sn誘導体にまず変換することができる：該エチニルアレンは、強塩基、例えば、ブチルリチウムで脱プロトン化し、所望の亜鉛又はスズ中間体を生成するために $ZnCl_2$ 又は Bu_3SnCl と反応するアルキニル-Li中間体を形成する。これらは続いて、標準的なクロスカップリング条件下において、例えば、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン（THF）、又はトルエン等の溶媒中のパラジウムホスフィン錯体、例えば、 $Pd(PPh_3)_4$ 又は $PdCl_2(PPh_3)_2$ 又は $Pd_2(dba)_3/PtBu_3$ による触媒によって、ブロモピリジンとカップリングすることができる。

20

【0122】

工程5：ピロール環を形成するための該アルキン中間体の環化は、不活性溶媒、例えば、N-メチルピロリドン（NMP）、テトラヒドロフラン（THF）、又はN，N-ジメチルホルムアミド（DMF）、又はエタノール中、室温から還流温度の範囲の温度における、カリウムtert-ブトキシド、水素化カリウム、又はナトリウムエトキシド等の塩基での処理により達成することができる。あるいは、該塩基はCuI等の触媒で置き換えることができる。

【0123】

工程6及び工程7：これらの工程は上記のスキーム1における工程2b及び工程3に類似する。

30

【0124】

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 基における一定の置換基は、上述の合成順序の条件に対して不活性でなくてもよく、そして当業界に知られる標準的な保護基により保護を必要としてよい。例えば、アミノ又はヒドロキシル基は、tert-ブトキシカルボニル誘導体として保護することができる。あるいは、いくつかの置換基は、該反応順序の最後において他から由来してもよい。例えば、式Iの化合物は、 R^1 基においてニトロ若しくはエトキシカルボニル、又はアルキルスルファニル置換基を有して合成することができ、該置換基は最終的に、標準的な手順によりアミノ、アシルアミノ、又はアルキルスルホニルアミノ置換基、あるいはカルボキサミド置換基、あるいはアルキルスルフィニル又はアルキルスルホニル置換基に変換される。

40

【0125】

一般式Iの化合物は、1又は複数のキラル中心を含有することができ、そしてラセミ体又は光学活性体において存在することができる。該ラセミ体は既知の方法に従い鏡像異性体に分離することができる。例えば、結晶化により分離することができるジアステレオ異性塩は、光学的に活性な酸、例えば、D-若しくはL-酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸又はカンファースルホン酸との反応によりラセミ体混合物から形成することができる。

【0126】

あるいは、鏡像異性体の分離はまた、商業的に入手可能なキラルHPLC相におけるクロマトグラフィーを使用して達成することができる。

50

【0127】

本発明に従う化合物は、これらの医薬的に許容される塩の形態において存在することができる。「医薬的に許容される塩」の語は、式 I の化合物の生物学的有効性及び特性を維持し、適当な無毒性の有機若しくは無機酸、又は有機若しくは無機塩基から形成される慣習的な酸付加塩又は塩基付加塩を意味する。酸付加塩は、例えば、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、及び硝酸に由来するもの、及び有機酸、例えば、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸等に由来するものを含む。塩基付加塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、第四級水酸化アンモニウム、例えば、水酸化テトラメチルアンモニウムに由来するものを含む。医薬化合物（即ち薬剤）の塩への化学修飾は、改善された化合物の物理的及び化学的安定性、吸湿性、流動性、並びに溶解性を得るための薬理化学者に周知な技術である。これは、例えば、Stahl, P. H., and Wermuth, G., (editors), Handbook of Pharmaceutical Salts, Verlag Helvetica Chimica Acta (VHCA), Zurich (2002)又はBastin, R.J., et al., Organic Proc. Res. Dev. 4 (2000) 427-435に記載される。

10

【0128】

本発明に従う化合物及びこれらの医薬的に許容される塩は、例えば、医薬製剤の形態において、医薬として使用することができる。該医薬製剤は、例えば、錠剤、コート錠、ドラジェー、ハード及びソフトゼラチンカプセル、溶液、乳化物又は懸濁液の形態において、経口的に投与することができる。しかしながら、該投与は、座薬の形態において直腸的に、又は例えば、注射溶液の形態において非経口的に有効であってよい。

20

【0129】

上述の医薬製剤は、本発明に従う化合物を、医薬的に不活性な無機又は有機担体で処理することにより得ることができる。ラクトース、コーンスターチ若しくはこれらの誘導体、タルク、ステアリン酸若しくはその塩等は、例えば、錠剤、コート錠、ドラジェー、及びハードゼラチンカプセルの担体として使用することができる。ソフトゼラチンカプセルに適当な担体は、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半流動性及び液体ポリオール等である。活性物質の特性に依存するが、ソフトゼラチンカプセルの場合には担体は通常必要とされない。溶液及びシロップの製造に適当な担体は、例えば、水、ポリオール、グリセロール、植物油等である。座薬に適当な担体は、例えば、天然若しくは硬化油、ワックス、脂肪、半流動性若しくは液体ポリオール等である。

30

【0130】

医薬製剤は、更に、防腐剤、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、香味料、浸透圧を変えるための塩、バッファー、マスキング剤、又は抗酸化剤を含むことができる。これらはまた、更に他の治療的価値のある物質を含むことができる。

【0131】

本発明の態様は、医薬的に許容されるアジュバントと一緒に、活性成分として1又は複数の式 I の化合物を含有する医薬である。

【0132】

本発明の他の態様は、srcファミリーチロシンキナーゼの不適当な活性化により媒介される疾患の治療のための上記医薬である。

40

【0133】

本発明の他の態様は、炎症性、免疫、CNS障害又は骨疾患の治療のための上記医薬である。

【0134】

本発明の他の態様は、癌の治療のための前記医薬である。

【0135】

本発明の他の態様は、srcファミリーチロシンキナーゼの不適当な活性化により媒介される疾患の治療のための医薬の製造のための1又は複数の式 I の化合物の使用である。

【0136】

50

本発明の他の態様は、癌の治療のための医薬の製造のための 1 又は複数の式 I の化合物の使用である。

【0137】

本発明の他の態様は、炎症性－、免疫－、CNS 障害又は骨疾患の治療のための医薬の製造のための 1 又は複数の式 I の化合物の使用である。

【0138】

本発明の他の態様は、src ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤としての 1 又は複数の式 I の化合物の使用である。

【0139】

本発明の他の態様は、細胞シグナル伝達制御及び抗増殖剤としての 1 又は複数の式 I の化合物の使用である。

10

【0140】

本発明の他の態様は、炎症性－、免疫－、CNS 障害又は骨疾患の治療のための 1 又は複数の式 I の化合物の使用である。

【0141】

本発明の他の態様は、癌の治療のための 1 又は複数の式 I の化合物の使用である。

【0142】

医薬製剤は、例えば、以下の手順に従い得られた：

1. カスタムメイドチューブ GL 25. 4 cm 中に 4. 0 g のガラスビーズを秤量する（該ビーズをチューブの半分に充填する）。
2. 50 mg の化合物を添加し、スパチュラで分散させ、そしてボルテックスする。
3. 2 ml のゼラチン溶液を添加し（重量 ビーズ：ゼラチン溶液＝2：1）、そしてボルテックスする。
4. 光保護のためにアルミホイルでキャップ及びラップする。
5. 製粉のためのカウンターバランスを準備する。
6. Retsh mill において 20 / s、4 時間製粉する（いくつかの物質については 30 / s で最大 24 時間）。
7. レシピエントバイアルに結合したフィルターホルダーにおける 2 層のフィルター（100 μm）で該ビーズから 400 g で 2 分間の遠心分離により懸濁液を抽出する。
8. 抽出物をメスシリンダーに移す。
9. 最終容積に達するか又は抽出物が透明になるまで少量（ここでは 1 ml の工程）で洗浄を繰り返す。
10. ゼラチンで最終容積に満たし、そしてホモジナイズする。

20

30

【0143】

上述の調製手順は、1～10 μm の粒子サイズを有する式 I の化合物のマイクロサスペンションを産生する。当該マイクロサスペンションは経口投与に適当であり、そして以下に記載される生体内における薬物動態試験に使用することができる。

【0144】

薬理活性

src ファミリーチロシンキナーゼの阻害剤としての本発明に従う化合物の活性は、以下のアッセイを用いることにより示された。

40

【0145】

SRC－阻害剤－アッセイパラメーター：

反応混合物：

ATP	5 μM
ペプチド (Ro + J a 1 3 3 - Ro) :	10 μM
J a 1 3 3 - Ro	196 nM
Ro	9. 8 μM
PT 66	230 ng / ml

アッセイバッファー： 4 mM MgCl₂

50

2 mM TCEP
 50 mM HEPES
 0.1% Tween 20
 pH 7.3
 2.5 U/ml
 最大 25 μM
 最小 0.42 nM

酵素：

阻害剤：

材料：

Eu-標識ホスホチロシン抗体：

—Lck Cysbio Mab PT66-K

—Src EG&G Wallac PT66 Eu-W1024

(全て商業的に入手可能)。

ペプチド： Ro： $\text{NH}_2\text{-A-E-E-E-I-Y-G-E-F-E-A-K-K-K-K-CONH}_2$ 、及び

Ja133-Ro： Ja133-G-アミノカプリル酸-A-E-E-E-I-Y-G-E-F-E-A-K-K-K-K-CONH₂、ここでJa133はLight Cycler-Red 640-N-ヒドロキシスクシンイミドエステルである；

【0146】

これにより、両方のペプチドは、Zinsser SMP350 ペプチドシンセサイザーにおいて最適化した固相ペプチド合成プロトコル(Merrifield, Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. 21 (1962) 412)により合成した。手短には、当該ペプチドは160 mg (22.8 μmol スケール) の Rink-Linker 修飾ポリスチレン固相において、側鎖の官能基に依存して一時的なピペリジン不安定の Fmoc-及び永久的な酸不安定の tert-Bu-、BOC-、及び O-tert-Bu-基によりそれぞれ保護された20倍超のアミノ酸を繰り返し結合することにより構築した。基質配列 AEE E I Y G E F E A K K K K は、スベサーアミノ酸アミノカプリル酸及びグリシンでN末端付加的にマウントした。N末端の一次的な保護基の切断後、まだ付着し、保護されているペプチドを1.5倍量の Light Cycler-Red 640-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(Roche Diagnostics GmbHから購入した)及びトリエチルアミンで標識した。3時間後、青色の樹脂の溶出液が無色となるまで当該樹脂をジメチルホルムアミドとイソプロパノールで洗浄した。完全に保護し標識したペプチドを固相から除去し、そして80%のトリフルオロ酢酸、10%のエタンジチオール、5%のチオアニソール、及び5%の水の混合物で処理することにより永久的な保護基(permanent protecting group)から開放した。基質は最終的に調製用逆相HPLC精製により単離した。精製は、12.2 mgのRP-HPLCの単一のピークの純粋な青色の物質を産生した(凍結乾燥物)。同定はMALDI質量分光法[2720.0]により証明した。

【0147】

酵素：

Upstate Lck (p60^{lac}、活性)、Upstate Src (p60^{c-src}、部分的に精製されている)はUBI, Upstate Biotech, Inc.から購入した。

【0148】

時間分解蛍光アッセイ：リーダー：Perkin Elmer, Wallac Viktor 1420-040 マルチラベルカウンター；液体操作システム：Beckman Coulter, Biomek 2000。

【0149】

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

【0150】

10

20

30

40

50

アッセイの説明：

最初に、酵素を対応量の本発明に従う阻害剤と共に水溶液中 15℃で 15 分間ブレインキュベートする。それから ATP、ペプチド、及び PT66 を含有する反応混合物を添加することによりリン酸化反応を開始し、そしてその後振盪する。当該反応の進行は、適当なウェルプレートリーダーにおいて時間分解蛍光分光法を使用して直ぐにモニターする。

【0151】

IC₅₀ 値は、非線形曲線フィット (X L f i t ソフトウェア (ID Business Solution Ltd., Guilford, Surrey, UK)) を使用することにより反応速度から得ることができる。

【表 1】

実施例番号	IC ₅₀ src [μM]	IC ₅₀ lck [μM]
4-5	0.007	0.049
1-1	0.021	0.481
2-1	0.135	0.160
1-2, 1-3, 1-6, 1-7, 3-1, 4-1, 4-2, 4-6, 4-7, 4-8, 6-3, 7-2, 7-3, 7-5, 7-7, 9-1, 10-1, 11-1, 12-1, 12-12, 12-4, 12-5, 12-7, 12-14, 13-1, 14-1	0.005-0.300	0.040-9.000
1-4, 1-5,	0.300-3.500	1.000-9.000

【0152】

以下の実施例及び引用例は、本発明、付随の特許請求の範囲に記載される真の範囲の理解を助けるために供される。本発明の精神に離れることなく記載される手順において改変を行うことができることが理解される。

【実施例】

【0153】

出発物質

5-ブロモ-2, 3-ジアミノピリジンはAldrichから購入した。

【0154】

2, 3-ジアミノ-5-ニトロピリジンは、Cai, S. X., et al, J. Med. Chem. 40 (1997) 3679-3686に記載されるとおり調製した。

【0155】

置換されたベンズアルデヒドは当業界において知られており、そして例えば、4-ホルキノ-ベンズアルデヒドについてMagdolen, P., et al, Tetrahedron 5 (2001) 4781-4785中に記載される文献の手順により、あるいは以下に記載されるとおり調製される。

【0156】

4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ベンズアルデヒド

4.82 g の水素化カリウムを 70 ml のエタノール中に溶解し、そして 8.46 g の (2-クロロ-エチル)-ジエチル-アミン塩酸塩で処理した。該混合物を全て溶解するまで攪拌し、その後 5.0 g のベンズアルデヒドを添加し、そして 16 時間還流させた。該混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出し、そして該有機相を苛性ソーダで数回洗浄した。該溶媒を乾燥し、蒸発させた後、該粗生成物を更に生成することなく使用した

。収量 3.90 g。

【0157】

3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ベンズアルデヒド 9 ml の乾燥 THF 中の 2.14 g (7.52 mmol) の 2-[2-(3-ブロモフェニル)-エトキシ]-テトラヒドロピランを -78 °C に冷却し、そしてヘキサン (15.79 mmol) 中の 9.87 の 1.6 M のブチルリチウム溶液で滴下処理した。30 分間の攪拌後、2.31 g (31.58 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミドを滴下し、そして更に 15 分間 -78 °C で攪拌を続けた。該混合物をゆっくりと室温に加熱し、そして更に 60 分間攪拌した。水とジクロロメタンを添加し、該有機相を分離し、そして該水相をジクロロメタンで数回抽出した。併せた有機相を乾燥させ、蒸発させ、そして残渣を、酢酸エチル/ヘプタン混合物において、シリカにおけるクロマトグラフィーにより精製した。淡黄色の油として、1.66 g の表題の化合物を得た。

10

【0158】

N-(3-ホルミルフェニル)-3-メトキシプロピオンアミド

10 ml の乾燥 N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) 中の 0.76 g (7.31 mmol) の 3-メトキシプロピオン酸を 1.25 g (7.71 mmol) の 1,1'-カルボニルジイミダゾールで処理し、そして室温で 1 時間攪拌した。1.00 g の 3-アミノベンジルアルコールを添加し、そして一晩攪拌を続けた。該溶媒を除去し、残渣を、酢酸エチルにおいて、シリカにおけるクロマトグラフィーを行い、1.26 g の N-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-3-メトキシプロピオンアミドを産生した。

20

【0159】

1.26 g の上記 N-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-3-メトキシプロピオンアミドを 50 ml のアセトン中に溶解し、12.60 g の二酸化マンガンを添加し、そして該混合物を室温で一晩攪拌した。該混合物を濾過し、そして該濾液を蒸発させ、そして更に酢酸エチル/ヘプタン混合物において、シリカにおけるクロマトグラフィーにより精製した。無色の油として、0.77 g の表題の化合物を得た。

【0160】

置換されたフェニルアセチレンを、米国特許第4,162,265A号に記載されるとおり、文献の手順による 3-若しくは 4-アミノフェニルアセチレンのアシル化により、あるいは文献の手順により 3-若しくは 4-ヒドロキシフェニルアセチレンのアルキル化により調製した。

30

【0161】

3-(2-メトキシエトキシ)フェニルアセチレン

3-ヒドロキシフェニルアセチレン (237 mg、2 mmol) を、アセトン (5 mL) 中の 2-ブロモエチルメチルエーテル (0.23 mL、2.4 mmol) 及び炭酸カリウム (322 mg、2.4 mmol) と共にマイクロフウェーブオープン (CEM Discover) において 110 °C に 45 分間加熱した。水 (1 mL) を該混合物に添加し、そして全体をジクロロメタン (2 × 25 mL) で抽出した。あわせた有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮し、褐色の油を産生した。該油はカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ジクロロメタン) により精製し、無色の油として 3-(2-メトキシエトキシ)フェニルアセチレン (247 mg、70% の収率) を産生した。

40

【表 2】

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

10

【0162】

あるいは、4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアセチレンは、Tsuji, M., J.Org.C hem. 68 (2003) 9589- 9597-supporting information S.1-36-

<http://pubs.acs.org/subscribe/journals/iceah/supinfo/io035090f/io035090fsi20030918025110.pdf>.において4-メトキシフェニルアセチレンについて記載されるとおり、Sonogashiraカップリングにより、対応するインドベンゼン及びトリメチルシリルアセチレンから調製した。

【0163】

3-(アセチルアミノ)フェニルアセチレン

無水酢酸 (13.8 mL、144 mmol) を、テトラヒドロフラン (300 mL) 中の3-エチルアニリン (14.0 g、120 mmol) 及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMA P) (1.5 g、12 mmol) の溶液に滴下した。該混合物を室温で2時間攪拌し、水 (100 mL) を該混合物に添加し、そして全体をジクロロメタン (2×250 mL) で抽出した。あわせた有機溶媒を10%クエン酸 (100 mL)、続いて炭酸水素ナトリウム飽和溶液 (100 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下において濃縮し、黄色の固体として、3-(アセチルアミノ)フェニルアセチレンを産生した (18.3 g、96%)。

20

【表 3】

30

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

【0164】

6-モルホリン-4-イルニコチン酸

24 mL の乾燥アセトニトリル中の3.00 g の6-クロロニコチン酸を16.6 mL のモルホリンと混合し、そして還流温度で48時間加熱した。該混合物を真空下で蒸発させ、そして残渣を水に溶解させた。粗生成物を、10%水性酢酸の添加により沈殿させ、濾過により単離し、そして水とメタノールで洗浄し、1.83 g の表題の化合物を得た。

40

【0165】

最終生成物

実施例 1-1: 2-クロロ-N-(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド

a) 6-ニトロ-2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

250 mL のニトロベンゼン中の14.05 g の2,3-ジアミノ-5-ニトロピリジン及び9.68 g のベンズアルデヒドを140~150℃に15時間加熱した。減圧蒸留により該溶媒を除去し、そして残渣を酢酸エチル中に分散し、濾過し、そして濾過残渣を

50

酢酸エチルを介して洗浄した。収量 16.0 g。

【0166】

b) 2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イルアミド

12.0 g の 6-ニトロ-2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンを 1 l の酢酸中に溶解した。18 g の鉄粉を添加し、そして該混合物を攪拌しながら 80℃ に加熱した。2 時間後、該混合物を室温に冷却し、そしてセライトで濾過した。

【0167】

セライトパッドをメタノールで洗浄し、そしてあわせた濾液を蒸発させた。残渣をメタノール/ジクロロメタン 1:1 に溶解し、そしてシリカで濾過した。該濾液を 100 ml の容積に濃縮し、生じた沈殿を濾過により回収し、そしてメタノールで洗浄した。収量 7.68 g。

10

【0168】

2-クロロ-N-(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド

4 ml の乾燥ピリジン中の 100 mg の 2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イルアミド (0.38 mmol) を -40℃ に冷却し、そして 92 mg (1.1 当量) の 2-クロロベンゾイルクロライドで処理した。冷却浴を除去し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。該溶媒を蒸発させ、そして残渣を、メタノール/ジクロロメタン混合物において、シリカにおけるクロマトグラフィーにより精製した。収量 35 mg。

【表 4】

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : δ = 8.66 (broad s) 及び 8.53 (broad s, together 2H); 8.18 (m, 2H); 7.65-7.48 (m, 7H).

【0169】

以下の実施例は、実施例 1-1 について記載した類似の方法において得た。

30

【表 5】

実施例番号	系統名	¹ H-NMR
1-2	2-クロロ-6-メチル-N-(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド	
1-3	2-ブロモ-N-(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 13.45(s) 及び 13.08 (s, 共 1H); 10.79 (ブロード s) 及び 10.68 (ブロード s, 共 1H); 8.56 (s) 及び 8.45 (s, 共 2H); 8.20 (m, 2H); 7.77-7.46 (m, 7H).
1-4	2-メチル-5-ニトロ-N-(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 10.81 (ブロード s, 1H) ; 8.59 (s) 及び 8.51 (ブロード s) 及び 8.41 (s, 共 3H) ; 8.34-8.13 (m, 4H); 7.67-7.54 (m, 5H); 2.56 (s, 3H).
1-5	2-クロロ-5-ニトロ-N-(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 13.63(s) 及び 13.13 (s, 共 1H); 11.05 (s) 及び 10.92 (s, 共 1H); 8.54 (m) 及び 8.44 (s, 共 3H); 8.37 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 7.93 (d, 1H); 7.66 (m, 3H).
1-6	N-(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド	(400 MHz, CD ₃ OD) : δ= 8.62 (broad s, 2H) 8.18 (m, 2H); 8.01 (m, 2H); 7.62-7.55 (m, 6H).
1-7	2-クロロ-N-(2-[3-(3-メトキシ-プロピオニルアミノ)-フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 13.03 (ブロード s, 1H); 10.79 (ブロード s, 1H); 10.18 (s, 1H); 8.56 (d) 及び 8.54 (ブロード s, 共 3H); 7.66 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.52-7.49 (m, 3H); 3.66 (t, 2H); 3.27 (s, 3H); 2.61 (t, 2H).

【0170】

実施例 2-1 : 5-アミノ-2-メチル-N-(2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド

1. 80 g の実施例 1-4 由来の生成物を 30 ml のメタノール及び 30 ml のテトラ

10

20

30

40

50

ヒドロフラン（THF）中に溶解し、そして木炭上の0.5gの10%パラジウムで室温において45分間水素付加した。シリカのスモールパッド上の濾過により触媒を除去し、そして該シリカを、メタノール／THF 1：1で洗浄した。濾液の蒸発により、1.1gの表題の生成物を得た。

【表6】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 13.50(s) 及び 13.08 (s, 共 1H); 10.43 (s, 1H); 8.61 (s, 1H); 8.51 (ブロード, s 1H); 8.21 (d, 2H); 7.61-7.52 (m, 3H); 6.96 (d, 1H); 6.74 (s, 1H); 6.60 (d, 1H); 5.18 (ブロード, s 2H); 2.24 (s, 3H).

10

【0171】

実施例3-1：5-アミノ-2-クロロ-N-(2-フェニル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド

30mlのエタノール中の700mgの実施例1-5由来の生成物を、水浴において室温に冷却した。1.20gの塩化スズ（II）及び2mlの濃HClをゆっくりと添加し、そして該混合物を40℃で1時間攪拌した。該溶媒を蒸発させ、そして残渣を炭酸ナトリウム水溶液でpH5に調整した。水で希釈後、濾過により沈殿物を単離し、そして水及びエーテルで洗浄した。濾過残渣をメタノール中に分散させ、そして再度セライトのパッド上で濾過した。該セライトパッドをメタノールを介して洗浄し、そしてあわせた濾液を蒸発させた。残渣を調製用HPLCにより精製した。収量192mg。

20

【表7】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 13.20 (ブロード, s 1H); 10.63 (s, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.21 (d, 2H); 7.61-7.52 (m, 3H); 7.17 (d, 1H); 6.77 (s, 1H); 6.68 (d, 1H); 5.50 (ブロード, s 2H).

30

【0172】

実施例4-1：2-クロロ-N-{2-[4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル}-ベンズアミド

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

120mlのニトロベンゼン中の3.31gの5-ブromo-2, 3-ジアミノピリジン及び3.90gの4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ベンズアルデヒドを140～150℃に24時間加熱した。該溶媒を減圧蒸留により除去した。残渣を酢酸エチル中に分散させ、そして粗生成物を濾過により単離し、そして更に酢酸エチルで完全に洗浄した。収量1.45g。

40

【0173】

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

1mlのN-メチルピロリドン（NMP）中の250mgの実施例4-1 a)由来の生成物に、32mgの硫酸銅五水和物及び3.1mlの濃アンモニアを添加した。該混合物をキャップガラスバイアル中、マイクロウェーブオーブンにおいて151℃及び18バー

50

ルで5時間加熱した。冷却後、該混合物をメタノールで希釈し、濾過し、そして蒸発させた。残渣をRP (C-18) シリカのショートカラムにおいて水中に移し、そして水で溶出した。溶出剤の蒸発により、105mgの表題の生成物を得た。

【0174】

2-クロロ-N-{2-[4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル}-ベンズアミド

4mlの乾燥ピリジン中の100mgの実施例4-1b)由来の生成物を、室温において、161mgの2-クロロベンゾイルクロライドで処理した。該混合物を16時間攪拌し、そして蒸発させた。残渣を3mlのメタノール中に溶解し、そして1mlの濃アンモニアと共に1時間攪拌した。該溶媒を真空下において除去し、そして残渣を調製用HPLCにより精製した。収量46mg。

【表8】

¹H-NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ= 10.56 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.15 (d, 2H); 7.64 (m, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.53 (m, 1H); 7.48 (m, 1H); 7.09 (d, 2H); 4.11 (t, 2H); 2.82 (t, 2H); 2.58 (a, DMSOから分離しない); 1.00(t, 6H).

【0175】

以下の実施例は、実施例4-1について記載した類似の方法において得た。

【表9】

実施例番号	系統名	¹ H-NMR
4-2	2-クロロ-N-(2-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド	(400 MHz, CD ₃ OD): δ= 8.62 (broad s) 及び 8.49 (ブロード s, 共 2H); 8.12 (d, 2H); 7.65 (d, 1H); 7.58-7.47 (m, 3H); 7.16 (d, 2H); 4.25 (t, 2H); 3.81 (t, 2H); 3.47 (s, 3H).
4-3	2-クロロ-N-(2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO): δ= 13.52(s) 及び 13.05 (s, 共 1H); 10.82 (s) 及び 10.70 (s, 共 1H); 8.60 (s) 及び 8.55 (s) and 8.45 (s, 共 2H); 7.82 (ブロード s) 及び 7.77 (ブロード s, 共 2H); 7.70-7.45 (m, 5H); 7.12 (ブロード s, 1H); 4.22 (ブロード s, 2H); 3.73 (ブロード s, 2H).

10

20

30

40

50

【表 10】

実施例番号	系統名	¹ H-NMR
4-4	2-クロロ-N-[2-(3-ニトロ-フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO): δ= 10.82 (s, 1H); 8.97 (s, 1H); 8.57 (d) 及び 8.52 (s) 及び 8.45 (s, 共 3H); 8.28 (d, 1H); 7.80 (t, 1H); 7.65-7.58 (m, 4H).
4-5	2-クロロ-N-[2-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO): δ= 13.25 (s) 及び 12.80 (s, 共 1H), 10.74 (s) 及び 10.63 (s, 共 1H); 8.49-8.34 (m, 2H); 8.07 (d, 2H); 7.65-7.54 (m, 4H); 7.11 (s, 2H); 3.76 (s, 4H); 3.27 (s, H ₂ Oから分離しない).
4-6	2-クロロ-N-[2-(チオフェン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO): δ= 13.60 (s) 及び 13.12 (s, 共 1H), 10.80 (s) 及び 10.68 (s, 共 1H); 8.57-8.37 (dd, 2H); 7.93 (d) and 7.81 (s, 共 2H); 7.67-7.49 (m, 4H); 7.27 (s, 1H).
4-7	2-クロロ-N-[2-(チオフェン-3-yl)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO): δ= 13.43 (s) 及び 12.99 (s, 共 1H), 10.79 (s) 及び 10.68 (s, 共 1H); 8.56-8.51 (t) 及び 8.40-8.30 (t, 共 3H); 7.83-7.76 (m, 2H); 7.67-7.49 (m, 4H).
4-8	2-クロロ-N-[2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド	(400 MHz, CD ₃ OD): δ= 8.57 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.06 (d, 2H); 7.64 (d, 1H); 7.58-7.47 (m, 3H); 7.15 (d, 2H); 3.47 (s, 4H); 2.86 (s, 4H); 2.54 (s, 3H).

【0176】

実施例 4-9 ;

2-クロロ-N-{2-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル}-ベンズアミド

a) 実施例 2-1 に記載されるとき、5-ブロモ-2, 3-ジアミノピリジン及び 3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ベンズアルデヒドから出発して、2-{3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-フェニル}-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イルアミンを調製した。

【0177】

b) 2-クロロ-N-{2-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル}-ベンズアミド

210mg (0.62mmol) の 2-{3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-フェニル}-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イルアミンを、2ml の乾燥 N-メチルピロリドン (NMP) に溶解し、そして 0℃ に冷却した。200mg の 2-クロロベンゾイルクロライド (0.683mmol) を添加し、そして 0℃ で 10 分間攪拌を続け、そして更に室温で 3 時間続けた。該溶媒を真空下で除去し、そして残渣を 3ml のメタノール及び 1ml の濃水性アンモニア中にとった。蒸発させる前に該混合物を室温で 1 時間攪拌した。残渣を、酢酸エチルメタノール混合物において、シリカにおけるクロマトグラフィーにより精製し、53mg の脱保護ヒドロキシエチルの表題の化合物を得た。

【表 11】

¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO): δ=10.80 (ブロード s)又は 10.60 (ブロード s, 共 1H); 8.59-8.44 (m, 2H); 8.07 (m, 2H); 7.68-7.40 (m, 6H); 4.72 (s, 1H, D₂O で交換); 3.71 (m, 2H); 2.85 (s, 2H).

【0178】

実施例 5-1; 3-[6-(2-クロロベンゾイルアミノ)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]安息香酸

a) 3-(6-ニトロ-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル)安息香酸 50ml のニトロベンゼン中の 0.87g の 3-カルボキシベンズアルデヒド及び 0.866g の 2, 3-ジアミノ-5-ニトロピリジンを 160℃ で 30 時間加熱した。該混合物を室温に冷却し、そして 200ml の酢酸エチル及び 100ml のエチルエーテルを添加した。沈殿した生成物を濾過により回収し、そして乾燥させた。収量 1.135g。

【0179】

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

実施例 5-1 a) 由来の 620mg のニトロ化合物を、室温において、10ml のテトラヒドロフラン (THF) 及び 70ml のメタノールの混合物中の 0.2g の木炭上の 10% パラジウムで水素付加した。5 時間後、シリカのスモールパッドにおいて触媒を濾過により除去し、そして該シリカを希釈した水性 HCl で洗浄した。該濾液を真空下において蒸発させ、塩酸塩として、616g の表題の生成物を産生した。

【0180】

3-[6-(2-クロロベンゾイルアミノ)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル]-安息香酸

2ml の乾燥 NMP 中の 100mg の実施例 5-1 b) 由来の生成物を、72mg の 2-クロロベンゾイルクロライドで 0℃ で処理した。30 分後、該混合物を室温に加温し、そして更に 1 時間攪拌した。0.5ml の水中の 25mg の水酸化カリウムの溶液を添加し、そして 1 時間攪拌を続けた。真空下において溶媒を除去し、そして残渣を 100ml の水中の 2.5g の水酸化ナトリウムの溶液に溶解させた。水性混合物をジクロロメタンで洗浄し、pH 1~2 に調整し、そして最初にジクロロメタンで、それから酢酸エチルで

抽出した。あわせた抽出物を蒸発させ、10 ml のメタノールと10 ml のジクロロメタンと10 ml の酢酸エチルの混合物中に分散し、そして濾過した。濾液を蒸発させ、110 mg の表題の生成物を産生した。

【表 1 2】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 13.38 (ブロード s, 1H); 10.94 (s) 及び 10.44 (s, 共 1H); 8.86 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 8.58 (d, 2H); 8.10 (d, 1H); 7.79-7.43 (m, 5H).

10

【0 1 8 1】

実施例 6-1 : 3-(6-(2-クロロベンゾイルアミノ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-N-(3-メトキシプロピル)-ベンズアミド

0.75 ml の乾燥 DMF 中の 35 mg の実施例 5 由来の酸を、室温において 18 mg のカルボニルジイミダゾールで処理した。1 時間後、12 mg の 3-メトキシプロピルアミンを添加し、そして 4 時間攪拌を続けた。5 ml の水を添加し、そして溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を 50 ml の水中の 0.5 g の水酸化ナトリウム溶液に溶解し、そしてジクロロメタンで洗浄した。該水相を HCl で pH 2 に調整し、そしてジクロロメタンで数回抽出した。あわせた有機相を濃炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。収量 9 mg。

20

【表 1 3】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 10.43 (s) 及び 9.90 (s, 共 1H); 8.73 (s, 1H); 8.62 (t, 1H); 8.36 (m, 2H); 8.23 (s, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.73-7.47 (m, 5H); 3.43-3.29 (m, 7H); 1.81 (m, 2H).

30

【0 1 8 2】

以下の実施例は、実施例 6-1 について記載した類似の方法において得た。

【表 1 4】

実施例番号	系統名	¹ H-NMR
6-2	3-(6-(2-クロロベンゾイルアミノ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-N-イソプロピル-ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO): δ= 10.79 (s) 及び 10.70 (s, 共 1H); 8.68 (s, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.30 (m, 3H); 7.99 (d, 1H); 7.68-7.37 (m, 5H); 4.17 (m, 1H); 1.22 (d, 6H).
6-3	2-クロロ-N-(2-{3-[2-メトキシ-1-メトキシメチル-エチルカルバモイル]-フェニル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO): δ= 10.80 (ブロード s, 1H); 8.70 (s, 1H); 8.59 (s) 及び 8.52 (ブロード s, 共 3H); 8.32 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.68 (m, 2H); 7.62 (d, 1H); 7.58-7.48 (m, 2H); 4.38 (m, 1H); 3.50 (m, 4H); 3.30 (s, H ₂ Oから分離しない).

【0183】

実施例 7-1: 2-クロロ-N-[2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド

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

0.30 g の 5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジン及び 0.212 g の 2-メチル-ピリジン-4-カルボン酸を、3 g のポリリン酸中で攪拌しながら、160℃において16時間加熱した。該混合物を水で希釈し、そして不溶性成分を濾過により除去した。水を濾液から蒸発させ、そして残渣をピリジン中に分散させた。再度不溶性成分を濾過により除去し、そして濾液を蒸発させた。得られた残渣を水で完全に洗浄し、そして乾燥させた。収量 130 mg。

【0184】

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

7-1 a) 及び実施例 4-1 b) に対するアンモニア類似体から得られた。メタノール/ジクロロメタン混合物において、シリカにおけるクロマトグラフィーにより精製した。

【0185】

2-クロロ-N-[2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド

0.5 ml の乾燥 N-メチルピロリドン (NMP) 中の 15 mg の実施例 7-1 b) 由来の生成物を、12.3 mg の 2-クロロベンゾイルクロライドで 0℃で処理した。溶媒を真空下で蒸発させる前に、室温で 2 時間攪拌を続けた。残渣をメタノール/ジクロロメタン、1:10 において、シリカにおけるクロマトグラフィーにより精製した。画分を含有する生成物を回収し、蒸発させ、そして更に調製用 HPLC-MS により精製した。

8 mg の表題の生成物を得た。

【表 1 5】

^1H -NMR (400 MHz, d^6 -DMSO): δ = 13.80 (ブロード s) 及び 13.40 (ブロード s, 共 1H); 10.83 (ブロード s; 1H) ; 8.67-8.58 (m, 3H); 8.00 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.68-7.45 (m, 4H); 2.60 (s, DMSOから分離しない).

10

【0 1 8 6】

以下の実施例は、実施例 7-1 について記載した類似の方法において得た。

【表 16】

実施例番号	系統名	¹ H-NMR
7-2	2-クロロ-N-[2-(6-メチル- ピリジン-3-イル)-3H- イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル] -ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 13.66 (s) 及び 13.20 (s, 共 1H); 10.83 (s) and 10.71 (s, 共 1H); 9.24 (d, 1H); 8.59 (d, 1H); 8.47-8.40 (m, 2H); 7.68-7.46 (m, 5H); 2.57 (s, DMSOから分離しない).
7-3	2-クロロ-N-[2-(3- メチルスルファニル-フェニル)-3H- イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6- イル]-ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 13.55 (ブロード s) 及び 13.13 (ブロード s, 共 1H); 10.80 (ブロード s) 及び 10.68 (ブロード s, 共 1H); 8.62- 8.42 (m, 2H); 8.09 (ブロード d, 1H); 7.99 (ブロード s, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.52-7.49 (m, 3H); 7.43 (d, 1H); 2.58 (s, 3H).
7-4	2-クロロ-N-[2-(4-スルファモイル -フェニル)-3H-イミダゾ[4,5- b]ピリジン-6-イル]- ベンズアミド	(400 MHz, CD ₃ OD) : δ= 8.65 (ブロード s 及び 8.57 (ブロード s, 共 2H); 8.24 (d, 2H); 8.03 (d, 2H); 7.64 (d, 1H); 7.61-7.38 (m, 3H).
7-5	N-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-5- イル)-3H-イミダゾ[4,5- b]ピリジン-6-イル]-2-クロロ ベンズアミド	(400 MHz, CD ₃ OD) : δ= 8.63 (s, 1H); 8.53 (s) 及び 8.48 (s, 共 2H); 8.35 (s, 1H); 8.13 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.67-7.34 (m, 4H).
7-6	2-クロロ-N-[2-(4-ニトロ- フェニル)-3H-イミダゾ[4,5- b]ピリジン-6-イル]- ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 10.98 (ブロード s, 1H); 8.77 (s) 及び 8.73 (s, 共 1H); 8.59 (m, 3H); 7.87- 7.63 (m, 6H).
7-7	2-クロロ-N-[2-(6- モルホリン-4-イル-ピリジン-3- イル)-3H-イミダゾ[4,5-b] ピリジン-6-イル]-ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 10.76 (s) 及び 10.65 (s, 共 1H); 8.93 (d, 1H); 8.51 (t, 1H); 8.36 (s, 1H); 8.28 (dd, 1H); 7.67-7.43 (m, 4H); 7.03 (t, 1H); 3.72 (s, 4H); 3.61 (s, 4H).

【0187】

実施例 8-1 : 2-クロロ-N-[2-(4-メチルスルファニル-フェニル)-3H-
イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド

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

10

20

30

40

50

－b〕ピリジン

20 ml のポリリン酸中の 1.0 g の 2, 3-ジアミノ-5-ニトロピリジン及び 1.125 g の 4-メチルスルファニル安息香酸を、攪拌しながら 160 °C で 15 時間加熱した。該混合物を冷却し、そして水中に注いだ。水酸化ナトリウムを添加することにより pH を 4～5 に調整し、そして濾過により沈殿物を回収した。濾過残渣を 50 ml のピリジン中で 60 °C において攪拌し、冷却し、そして濾過により不溶性成分を除去した。濾液を蒸発させ、そして更に精製することなく、該残渣を次の工程において使用した。30 % の純度で収量 0.656 g。

【0188】

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

10

0.656 g の実施例 8-1a) 由来のニトロ化合物及び 0.326 g の粉末スズを、20 ml の水及び 10 ml の濃 HCl の混合物中で懸濁し、そして 80 °C で攪拌した。3 時間後、該混合物を室温に冷却し、50 ml のメタノールで希釈し、そして濾過した。濾液を更に 50 ml の水で希釈し、そしてアンモニアの添加により pH ～ 12 に調整した。生じた沈殿物を再度シリカのスモールパッドにより濾過し、そして濾液を蒸発させた。残渣をメタノール/ジクロロメタン 2:1 に溶解し、そしてもう 1 度シリカのパッド上で濾過した。濾液を最後に蒸発させ、そして残渣を更に精製することなく、次の工程で使用した。60 % の純度の収量 195 mg。

【0189】

20

2-クロロ-N-[2-(4-メチルスルファニルフェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド

1.5 ml の乾燥 N-メチルピロリドン (NMP) 中の 150 mg の実施例 8-1b) 由来の生成物を氷浴中で冷却した。105 mg の 2-クロロベンゾイルクロライドを添加し、そして該混合物を冷却しながら 30 分間攪拌し、その後更に 2 時間室温で攪拌した。0.5 ml の濃アンモニアを添加し、そして更に 20 分間攪拌を続けた。溶媒を真空下で除去し、そして残渣をシリカにおけるクロマトグラフィーで精製し、先ずジクロロメタンで、その後メタノール/ジクロロメタン 1:40 で溶出した。収量 43 mg。

【表 17】

30

¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO): δ=13.51 (ブロード s) 及び 13.17 (broad s, 共 1H); 10.80 (s) 及び 10.68 (s, 共 1H); 8.57 (s) 及び 8.53 (s) 及び 8.42 (s, 共 2H); 8.42 (d) 及び 8.12 (d, 共 1H); 7.67-7.42 (m, 6H); 2.57 (s, 3H)。

【0190】

実施例 9-1; 2-クロロ-N-[2-(3-メタンスルフィニルフェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド

40

110 mg のメタクロロ過安息香酸 (m-CPA) (70 %) を 20 ml のジクロロメタン中に溶解し、そして硫酸マグネシウムでの濾過により乾燥させた。2 ml の該溶液 (= 11 mg の m-CPA) を、2 ml のジクロロメタン中の 21 mg の実施例 7-3 由来の生成物の懸濁液に 4 °C で添加した。30 分後、該温度を室温に上昇させ、そして更に 60 分間攪拌を続けた。溶媒を除去し、残渣をシリカにおけるクロマトグラフィーにかけ、先ずジクロロメタンで、その後ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 40:2:1 で溶出した。収量 6 mg。

【表 1 8】

^1H -NMR (400 MHz, d^6 -DMSO): δ =10.84 (s) 及び 10.73 (s, together 1H); 8.62-8.50 (m, 3H); 8.35 (broad s, 1H); 7.83 (m, 2H); 7.67 (d, 1H); 7.63-7.49 (m, 3H); 2.85 (s, 3H).

10

【0 1 9 1】

実施例 9-2 ; 2-クロロ-N-[2-(4-メタンスルホニルフェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド

1. 5 ml のメタノール、0.2 ml の水及び 0.2 ml のジメチルホルムアミドの混合物中の 36 mg の 2-クロロ-N-[2-(4-メタンスルファニルフェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-ベンズアミド及び 55 mg のオキソンを室温で 2 時間攪拌した。水を添加し、そして粗生成物を濾過により単離し、そしてさらにシリカにおけるクロマトグラフィーで精製し、最初にジクロロメタンでその後ジクロロメタン/メタノール 30:1 で溶出した。収量 10 mg。

20

【表 1 9】

^1H -NMR (400 MHz, d^6 -DMSO): δ = 10.85 (broad s) 及び 10.73 (ブロード s, 共 1H); 8.62 (ブロード s) 及び 8.55 (ブロード s, 共 2H); 8.45 (ブロード s, 2H); 8.14 (d, 2H); 7.67 (d, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.58-7.49 (m, 2H); 2.53 (s, DMSO から分離しない).

30

【0 1 9 2】

実施例 10-1 ; N-[2-(3-アミノフェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]-2-クロロベンズアミド

3 ml のテトラヒドロフラン (THF) 及び 3 ml のメタノール中の 50 mg の実施例 4-4 由来のニトロフェニル誘導体を、20 mg の木炭上の 10% Pd で、室温において 45 分間 (42 mbar) 水素付加した。該触媒を濾過により除き、そしてメタノールで洗浄した。濾液を蒸発させ、そして残渣をメタノール/水混合物において、C-18 RP シリカにおけるクロマトグラフィーにより精製した。収量 20 mg。

【表 2 0】

40

^1H -NMR (400 MHz, D_6 -DMSO): δ = 13.05 (ブロード s, 1H); 10.89 (ブロード s) 及び 10.62 (ブロード s, 共 1H); 8.76 (s) 及び 8.67 (s) 及び 8.61 (ブロード s, 共 2H); 7.81-7.55 (m, 4H); 7.46 (ブロード s, 1H); 7.36 (t, 1H); 6.87 (d, 1H); 5.49 (ブロード s, 2H);

【0 1 9 3】

実施例 11-1 ; N-[2-(3-アセチルアミノフェニル)-3H-イミダゾ[4

50

, 5-b] ピリジン-6-イル]-2-クロロベンズアミド

10 mg の実施例 10-1 由来の生成物を 1 ml の乾燥ピリジン中に溶解し、そして 6 μ l の塩化アセチルを室温で添加した。一晚攪拌後、溶媒を蒸発させ、そして残渣を 3 ml のメタノール中に溶解した。1 ml の濃アンモニアを添加し、そして該混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を再度蒸発させ、そして残渣を、水メタノール混合物において、C-18 RP シリカにおけるクロマトグラフィーにより精製した。収量 7.3 mg。

【表 21】

¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO): δ = 13.22 (ブロード s, 1H); 10.75 (ブロード s) 及び 10.49 (ブロード s, 共 1H); 10.17 (s, 1H); 8.65 (s) 及び 8.55 (s, 共 2H); 8.51 (s, 2H); 7.83 (d, 1H); 7.73-7.47 (m; 6H); 2.10 (s, 3H).

10

【0194】

実施例 12-1; 2-クロロ-N-(2-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-ベンズアミド

a) 5-ニトロ-2-フェニルエチニル-ピリジン-2-イルアミン

20

1.83 g の 2-アミノ-3-ブromo-5-ニトロピリジン、0.29 g の PdCl₂(PPh₃)₂、及び 79 mg の CuI を、36 ml の乾燥テトラヒドロフラン (THF) 及び 3.45 ml のトリエチルアミン中に混合し、そして 1.12 g のフェニルアセチレンを添加した。室温で 12 時間攪拌を続け、そして溶媒を除去し、そして残渣を酢酸エチル/ヘプタン溶出剤において、シリカにおけるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 855 mg。

【0195】

b) 5-ニトロ-2-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

15 ml の乾燥 N-メチルピロリドン (NMP) 中の 0.843 g のカリウム tert-ブチレート、15 ml の NMP 中の 0.855 g の実施例 12-1 a) 由来の生成物の溶液で処理した。該混合物を室温で 12 時間攪拌し、それから約 150 g のシリカのショートカラムに移した。生成物を、順次、ヘプタン、その後ヘプタン/酢酸エチル 1:1 で溶出した。画分を含有する生成物を回収し、そして蒸発させ、そして残渣を水に分散させた。濾過残渣の濾過及び水及びヘプタンでの洗浄により、0.55 g の表題の生成物を産生した。

30

【0196】

c) 2-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イルアミン

15 ml のメタノール中の 200 mg の実施例 12-1 b) 由来の生成物を、40 mg の木炭上の 10% Pd において、室温で 2.5 時間水素付加した。該混合物を濾過し、そして生成物を、メタノール水において、C-18 RP シリカにおけるクロマトグラフィーにより精製した。

40

【0197】

2-クロロ-N-(2-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-ベンズアミド

109 mg の実施例 12-1 c) 由来の生成物を 4 ml の乾燥ピリジン中に溶解した。272 mg の 2-クロロベンゾイルクロライドを室温で添加し、そして該混合物を 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、そして残渣を、3 ml のメタノール及び 1 ml の濃アンモニアと共に室温で 1 時間攪拌した。最後に溶媒を真空下において除去し、そして残渣をシリカにおけるクロマトグラフィーにより精製した。画分を含有する生成物を回収し、そして更に調製用 HPLC-MS により精製した。収量 13 mg。

50

【表 2 2】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.40 (s) 及び 8.38 (s, 共 2H); 7.88 (d, 2H); 7.69-7.35 (m, 7H); 6.89 (s; 1H).

10

【0 1 9 8】

実施例 1 2-2; 2-クロロ-N- {2- [3- (2-メトキシ-エトキシ) -フェニル] -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル} -ベンズアミド

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

3- (2-メトキシ-エトキシ) -フェニルアセチレン (6.3 g、36 mmol) を、暗所において、無水テトラヒドロフラン (80 mL) 中のトリエチルアミン (1.92 mL、14 mmol)、2-アミノ-3-ブロモ-5-ニトロピリジン (4 g、18 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (966 mg、1.38 mmol) 及び CuI (262 mg、1.38 mmol) の溶液中に添加した。該混合物を室温で48時間攪拌し、それから真空下において濃縮し、そしてジクロロメタン (150 mL) 中に溶解した。有機溶液を水 (25 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮し、それから20%のその原容量及びヘプタン (20 mL) を添加した。生じた黄色の固体を濾過し、そして乾燥させ、3- [3- (2-メトキシ-エトキシ) -フェニルエチニル] -5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン (4.2 g、74% 収率) を得た。

20

【表 2 3】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; d^6 -DMSO): δ = 8.89 (1H, d, J 2.7), 8.34 (1H, d, J 2.7), 7.39 (1H, m), 7.35 (1H, d, J 8.0), 7.30 (1H, dt, J 1.0, 7.6), 7.04 (1H, ddd, J 1.0, 2.6, 8.2), 4.15 (2H, t, J 4.5), 3.69 (2H, t, J 4.5), 3.34 (3H, s).

30

MS: $M = (\text{ES}^+) 314 (M+H), 355 (M + \text{アセトニトリル})$

【0 1 9 9】

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

40

カリウム *tert*-ブトキシド (1.18 g、10.5 mmol) を、テトラヒドロフランとジメチルホルムアミド (75 mL) の2:1混合物中の3- [3- (2-メトキシ-エトキシ) -フェニルエチニル] -5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン (1.57 g、5 mmol) の溶液中に添加した。該混合物を70℃で16時間加熱し、その後テトラヒドロフランを真空下で除去した。該混合物をシリカのパッドに注ぎ、そして酢酸エチルで、その後酢酸エチル中の10%メタノールで溶出した。有機相を真空下で5%の原容量に濃縮し、そして水 (30 mL) を添加した。生じたオレンジ色の固体を濾過し、そして乾燥させ、2- [3- (2-メトキシ-エトキシ) -フェニル] -5-ニトロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン (1.3 g、83%) を産生した。

【表 2 4】

^1H -NMR (400 MHz; d^6 -DMSO): δ = 12.88 (1H, s), 9.04 (1H, d, J 2.6), 8.77 (1H, d, J 2.6), 7.52-7.50 (2H, m), 7.36 (1H, app. t, J 8.1, 7.8), 7.18 (1H, s), 6.95 (1H, dd, J 1.8, 8.1), 4.15 (2H, t, J 4.6), 3.65 (2H, t, J 4.6), 3.25 (3H, s).

MS: $M = (\text{ES}^+) 314 (M+H), 355 (M + \text{アセトニトリル})$

10

【0200】

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

エタノール (50 mL) 中の 2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-5-ニトロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (7.1 mmol、2.2 g) 及び鉄分 (6.7 g) に、HCl (濃) (0.7 mL) 及び水 (5 mL) を添加した。該混合物を 70 °C で 3 時間加熱し、その後冷却し、そしてセライト (商標) を介して濾過した。溶媒を真空下で除去し、そして残渣を酢酸エチル (30 mL) 中に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム (15 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、そして真空下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、酢酸エチル) により精製し、2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イルアミン (1.2 g、60%) を産生した。

20

【表 2 5】

^1H -NMR (400 MHz; d^6 -DMSO): δ = 11.62 (1H, s), 7.78 (1H, d, J 2.0), 7.53-7.50 (2H, m), 7.38 (1H, app. t, J 8.0), 7.13 (1H, d, J 2.3), 6.93 (1H, dd, J 1.7, 8.0), 6.75 (1H, d, J 2.0), 4.8 (2H, br.s), 4.24 (2H, t, J 4.6), 3.76 (2H, t, J 4.6), 3.40 (3H, s).

30

MS: $M = (\text{ES}^+) 284 (M+H)$

【0201】

2-クロロ-N-{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル}-ベンズアミド

40

上記アミノ化合物を、実施例 12-1 に記載したとおり、2-クロロベンゾイルクロライドでアシル化し、表題の化合物を産生した。

【表 2 6】

^1H -NMR (400 MHz, d^6 -DMSO): δ = 12.12 (s, 1H); 10.56 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 7.68-7.45 (m, 6H); 7.38 (t, 1H); 7.00 (s, 1H); 6.94 (s, 1H); 4.21 (t, 2H); 3.72 (t, 2H).

10

【 0 2 0 2 】

以下の実施例は、実施例 1 2 - 2 について記載した類似の方法において得た。

【表 2 7】

実施例番号	系統名	^1H -NMR
12-3	2-メトキシ-N-(2-フェニル- 1H-ピロロ[2,3- b]ピリジン-5-イル)- ベンズアミド	(400 MHz, d^6 -DMSO) : δ = 10.23 (s, 1H); 8.51 (broad s, 1H); 8.46 (s, 1H); 7.97 (d, 2H); 7.72 (d, 1H); 7.58-7.46 (m, 3H); 7.38 (t, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.10 (t, 1H); 7.00 (s, 1H); 3.95 (s, 3H).

20

30

【表 2 8】

実施例番号	系統名	¹ H-NMR
12-4	2, 4-ジクロロ-N-(2-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 11.95 (s, 1H); 10.39 (s, 1H); 8.20 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.74 (d, 2H); 7.59 (s, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.27 (t, 2H); 7.15 (t, 1H); 6.76 (s, 1H).
12-5	2-クロロ-6-メチル-N-(2-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 12.25 (s, 1H); 10.69 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 8.03 (d, 2H); 7.57 (t, 2H); 7.50-7.39 (m, 4H); 7.05 (s, 1H); 2.46 (s, 3H).
12-6	N-[2-(3-アセチルアミノ-フェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル]-4-メトキシ-ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 12.08 (s, 1H); 10.17 (s, 1H); 10.07 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.01 (d, 2H); 7.60 (d, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.40 (t, 1H); 7.09 (d, 2H); 6.78 (s, 1H); 3.86 (s, 3H); 2.09 (s, 3H).
12-7	2-メチル-N-(2-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 11.92 (s, 1H); 10.14 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.19 (s, 1H); 7.76 (s) and 7.74 (s, 共 2H); 7.33-7.26 (m, 3H); 7.23-7.11 (m, 4H); 6.76 (s, 1H); 2.23 (s, 3H).
12-8	2-クロロ-5-メトキシ-N-[2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル]-ベンズアミド	
12-9	2, 4-ジクロロ-N-[2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル]-ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 12.28 (s, 1H); 10.75 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 7.95 (s, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.68 (dd, 2H); 7.52 (t, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.08 (d, 1H); 4.35 (t, 2H); 3.86 (t, 2H); 3.49 (H ₂ Oから分離しない).

10

20

30

40

【表 29】

実施例番号	系統名	¹ H-NMR
12-10	4-メトキシ-N-(2-[3-(2- メトキシ-エトキシ)- フェニル]-1H-ピロロ[2,3- b]ピリジン-5-イル)- ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 11.99 (s, 1H); 10.09 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.24 (s, 1H); 7.94 (d, 2H); 7.47 (m, 2H); 7.30 (t, 1H); 7.02 (d, 2H); 6.91 (s, 1H); 6.85 (d, 1H); 4.13 (t, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.64 (t, 2H); 3.27 (H ₂ Oから分離しない).
12-11	3,5-ジメトキシ-N-(2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)- フェニル]-1H-ピロロ[2,3- b]ピリジン-5-イル)- ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 12.09 (s, 1H); 10.26 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 7.55 (broad s) 及び 5.52 (s, 共 2H); 7.38 (t, 1H); 7.16 (s, 2H); 6.99 (s, 1H); 6.94 (d, 1H); 6.74 (t, 1H); 4.21 (t, 2H); 3.85 (s, 6H); 3.72 (t, 2H); 3.35 (s, (H ₂ Oから分離しない).
12-12	3,5-ジメトキシ-N-(2-[フェニル]-1H-ピロロ[2,3- b]ピリジン-5-イル)- ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 12.13 (s, 1H); 10.26 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 7.96 (d, 2H); 7.49 (t, 2H); 7.36 (t, 1H); 7.16 (s, 2H); 6.96 (s, 1H); 6.74 (t, 1H); 3.85 (s, 6H).
12-13	N-(2-[3-(2-メトキシ- エトキシ)-フェニル]-1H- ピロロ[2,3-b]ピリジン- 5-イル)-2-メチル- ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 12.13 (s, 1H); 10.38 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 7.59-7.55 (m, 3H); 7.48-7.35 (m, 4H); 7.02 (s, 2H); 6.97 (d, 1H); 4.25 (t, 2H); 3.76 (t, 2H); 3.36 (s, (H ₂ Oから分離しない). ; 2.47 (s, 3H).
12-14	2-メトキシ-N-(2-[4-(2- メトキシ-エトキシ)- フェニル]-1H-ピロロ[2,3- b]ピリジン-5-イル)- ベンズアミド	(400 MHz, CD ₃ OD) : δ= 8.49 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 8.09 (d, 1H); 7.94 (d, 2H); 7.70 (t, 1H); 7.36 (d, 1H); 7.26 (t, 1H); 7.20 (d, 2H); 6.88 (s, 1H); 4.33 (t, 2H); 4.20 (s, 3H); 3.92 (t, 2H); 3.59 (s, 3H).

【0203】

実施例 12-15 ; N-[2-(3-アセチルアミノフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-クロロベンズアミド
を、3-(アセチルアミノ)フェニルアセチレンから出発して、実施例 12-2 と同様に調製した。環化反応による中間体 N-[3-(5-ニトロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)-フェニル]-アセトアミドの調製において、実施例 12-2 におけるように、より高い等モル量の塩基 (カリウム *tert*-ブトキシド) が必要とされる

:

【0204】

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

カリウムtert-ブトキシド(2.25g、20mmol)を、テトラヒドロフランとジメチルホルムアミドの2:1混合物(75mL)中のN-[4-(2-アミノ-5-ニトロピリジン-3-イルエチニル)-フェニル]-アセトアミド(1.48g、5mmol)の溶液に添加した。該混合物を70℃で16時間加熱し、その後テトラヒドロフランを真空下で除去した。該混合物をシリカのパッドに注ぎ、そして酢酸エチル中の10%メタノールで溶出した。有機相を真空下で5%の原容量に濃縮し、そして水(30mL)を添加した。生じたオレンジ色の固体を濾過し、そして乾燥させ、N-[3-(5-ニトロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)-フェニル]-アセトアミド(1.01g、68%)を産生した。

【表30】

10

¹H-NMR (400 MHz; d⁶-DMSO): δ= 12.97 (1H, s), 10.17 (1H, s), 9.16 (1H, d, J 2.5), 8.94 (1H, d, J 2.5), 8.24 (1H, s), 7.70 (1H, d, J 7.8), 7.63 (1H, d, J 8.2), 7.50 (1H, app. t, J 7.9), 7.10 (1H, s), 2.15 (3H, s).

20

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

【0205】

N-[2-(3-アセチルアミノ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-クロロベンズアミド

上記ニトロ化合物をアミノ化合物に還元し、そしてその後実施例9-1に記載したとおり2-クロロベンゾイルクロライドでアシル化し、表題の化合物を産生した。

30

【表31】

¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO): δ= 12.14 (s, 1H); 10.56 (s, 1H); 10.07 (s, 1H); 8.41 (s, 2H); 8.09 (s, 1H); 7.67-7.37 (m, 7H); 6.81 (s, 1H); 2.09 (s, 3H).

【0206】

以下の実施例は、実施例12-15について記載した類似の方法において得た。

40

【表 3 2】

実施例番号	系統名	¹ H-NMR
12-16	N-[2-(3-アセチルアミノ-フェニル)- 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]- 2,4-ジクロロ-ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO): δ= 12.24 (s, 1H); 10.69 (s, 1H); 10.16 (s, 1H); 8.48 (d, 2H); 8.18 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.70- 7.66 (m, 2H); 7.63 (d, 1H); 7.49 (t, 1H); 6.96 (d, 1H); 2.18 (s, 3H).
12-17	N-[2-(3-アセチルアミノ-フェニル)- 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]- 2-メトキシ-ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO): δ= 12.11 (s, 1H); 10.17 (s, 1H); 10.07 (s, 1H); 8.43 (m, 2H); 8.09 (s, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.71-7.56 (m, 3H); 7.70 (t, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.10 (t, 1H); 6.79 (s, 1H); 3.95 (s, 3H); 2.10 (s, 3H).
12-18	N-[2-(3-アセチルアミノ-フェニル)- 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]- 2-クロロ-6-メチル-ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO): δ= 12.28 (s, 1H); 10.73 (s, 1H); 10.19 (s, 1H); 8.51 (s, 2H); 8.20 (s, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.55- 7.49 (m, 3H); 7.44 (m, 1H); 6.93 (s, 1H); 2.49 (s, 3H); 2.21 (s, 3H).
12-19	N-[2-(3-アセチルアミノ-フェニル)- 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]- 2-クロロ-5-メトキシ-ベンズアミド	(400 MHz, d ⁶ -DMSO): δ= 11.99 (s, 1H); 10.39 (s, 1H); 9.93 (s, 1H); 8.27 (d, 2H); 7.95 (s, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.27 (t, 1H); 7.08 (s, 1H); 6.96 (d, 1H); 6.67 (s, 1H); 3.70 (s, 3H); 1.95 (s, 3H).

【0207】

実施例 13-1:

N-(2-{4-[ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミノ]-3-フルオロ-フェ
ニル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-クロロ-ベンズアミ
ド

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

1.00 g の 2,3-ジアミノ-5-ニトロ-ピリジン及び 0.95 g の 3,4-ジフ

ルオロベンズアルデヒドを60 mlのニトロベンゼン中、160℃で26時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、そして残渣を40 mlのピリジン中に60℃で溶解した。該溶液を氷浴中で冷却した。沈殿した生成物を濾過により単離し、そして乾燥させ、0.5 gの表題の生成物を産生した。

【0208】

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

0.5 gの2-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-ニトロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、0.1 mlのNMP及び0.51 gのビス(2-メトキシエチル)-アミンを攪拌しながら170℃で18時間加熱した。揮発性物質を真空下で除去し、そして残渣を、最初にジクロロメタン/メタノール混合物におけるシリカでのクロマトグラフィーにより、続いて調製用HPLCにより精製した。

42 mgの表題の生成物を産生した。

【0209】

N-(2-{4-[ビス(2-メトキシエチル)-アミノ]-3-フルオロフェニル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-クロロベンズアミド

実施例4-9に記載するとおり上記ニトロ化合物を水素付加してアミノ化合物にし、そして続いて2-クロロベンゾイルクロライドでアシル化し、表題の化合物を得た。

【表33】

¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO): δ= 10.77 (s) 及び 10.66 (s, 共 1H); 8.54-8.47 (t, 2H); 8.37 (s, 1H); 7.91-7.80 (m, 2H); 7.66 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.55-7.48 (m, 2H); 7.17 (m, 1H); 3.53 (m, 8H); 3.25 (s, 6H).

(400 MHz, CD₃OD): δ= 8.27 (broad s, 2H); 7.79 (m, 2H); 7.14 (t, 1H); 5.02 (m, 1H); 3.61 (m, 8H); 3.35 (s, MeOHから分離しない); 1.35 (d, 6H).

【0210】

実施例14-1:

2-クロロ-N-{2-[2-(3-メトキシプロピルアミノ)-ピリジン-4-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル}-ベンズアミド

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

を、2-クロロピリジン-4-カルボン酸及び2,3-ジアミノ-5-ニトロピリジンから出発して、実施例8-1に記載されるとおり調製した。

【0211】

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

12 mlの乾燥N-メチルピロリドン(NMP)中の1.20 g(4.35 mmol)の2-(2-クロロピリジン-4-イル)-6-ニトロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン及び1.18 g(13 mmol)の3-メトキシプロピルアミンをマイクロウェーブ反応器中の密封した容器において、200℃に加熱した。溶媒を真空下において除去し、残渣を20 mlの酢酸エチル及び30 mlの5%水性HClの混合物中に溶解した。HCl相を分離し、濃アンモニアの添加によりアルカリ性pHにした。アルカリ性水相

をジクロロメタンで抽出し、そして有機相をあわせ、乾燥させた。蒸発、及び酢酸エチル／メタノール混合物におけるシリカでの残渣のクロマトグラフィーにより、480 mgの表題の生成物を得た。

【0212】

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

実施例1-1に記載するとおり上記ニトロ化合物を鉄粉で還元し、そして酢酸エチル／メタノール混合物におけるシリカでのクロマトグラフィーにより精製した。

360 mgの表題の生成物を産生した。

【0213】

2-クロロ-N-{2-[2-(3-メトキシプロピルアミノ)-ピリジン-4-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル}-ベンズアミド

170 mg (0.57 mmol)の上記アミノ化合物を、3 mlのNMP中に溶解し、そして、0℃において、157 mg (0.85 mmol)の2-クロロベンゾイルクロライドを滴下して処理した。室温で攪拌を2時間続け、その後メタノール及び数mlの濃アンモニアを添加し、そして該混合物を更に1時間攪拌した。蒸発及び酢酸エチル／メタノール混合物におけるシリカでのクロマトグラフィーにより、115 mgの表題の生成物を得た。

【表34】

¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO): δ= 13.72 (s) 及び 13.20 (s, 共 1H); 10.80 (broad s, 1H); 8.60 (s) 及び 8.55 (ブロード s, 共 2H); 8.15 (d, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.57-7.47 (m, 2H); 7.22 (ブロード d, 2H); 6.82 (ブロード s, 1H, D₂Oで交換); 3.43 (t, 2H); 3.35 (m, H₂Oから分離しない); 3.26 (s, 3H); 1.81 (m, 2H).

【0214】

10

20

30

【表 3 5】

参考文献リスト

- Avizienyte, E., et al., *Nature Cell Bio.* 4 (2002) 632-638
- Bastin, R.J., et al., *Organic Proc. Res. Dev.* 4 (2000) 427-435
- Biscardi, J.S., et al., *Adv. Cancer Res.* 76 (2000) 61-119
- Boyce, B.F., et al., *J. Clin. Invest.* 90 (1992) 1622-1627
- Cai, S. X., et al., *J. Med. Chem.* 40 (1997) 3679 - 3686 10
- Eliceiri, B.P., et al., *Mol. Cell.* 4 (1999) 915-924
- Ellis, L.M., et al., *J. Biol. Chem.* 273 (1998) 1052-1057
- Magdolen, P., et al., *Tetrahedron* 57 (2001) 4781-4785
- Missbach, M., et al., *Bone* 24 (1999) 437-449
- Nam, J.S., et al., *Clin. Cancer Res.* 8 (2002) 2430-2436
- Paul, R., et al., *Nat. Med.* 7 (2001) 222-227
- Sawyer, T., et al., *Expert Opin. Investig. Drugs* 10 (2001) 1327-1344
- Schwartzberg, P.L., *Oncogene* 17 (1998) 1463-1468 20
- Soriano, P., et al., *Cell* 64 (1991) 693-702
- Stahl, P. H., and Wermuth, G., (editors), *Handbook of Pharmaceutical Salts*, Verlag Helvetica Chimica Acta (VHCA), Zürich (2002)
- Staley, C.A., *Cell Growth Differ.* 8 (1997) 269-274
- Susva, M., et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 21 (2000) 489-495
- Tsuji, M., *J. Org. Chem.* 68 (2003) 9589-9597-supporting information S.1-36 -
http://pubs.acs.org/subscribe/journals/joceah/supinfo/jo035090f/jo035090fsi20030918_025110.pdf. 30
- US 2004/0242883
- US 4,162,265A
- Weis, S., et al., *J. Clin. Invest.* 113 (2004) 885-894
- WO 01/00213
- WO 01/94341
- WO 02/016352
- WO 02/083668
- WO 02/092573
- WO 03/004492 40
- WO 03/035065
- WO 04/024897
- WO 04/041823
- WO 04/085436

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/013850

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

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/035065 A (AVENTIS PHARMACEUTICALS INC; EDWARDS, MICHAEL, LOUIS; COX, PAUL, JOSEPH) 1 May 2003 (2003-05-01)	1,2,5-14
Y	claim 1 page 385	2,3
Y	WO 01/47922 A (AVENTIS PHARMA LIMITED; COX, PAUL, JOSEPH; MAJID, TAHIR, NADEEM; LAI,) 5 July 2001 (2001-07-05)	2,3
A	claim 1 WO 2004/024897 A (AVANIR PHARMACEUTICALS; SIRCAR, JAGADISH, C; THOMAS, RICHARD, J; RICH) 25 March 2004 (2004-03-25)	1-14
	page 78	

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 July 2006

Date of mailing of the international search report

28/07/2006

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

Authorized officer

Steendijk, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/013850

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03035065	A	01-05-2003	BR 0213562 A CA 2465247 A1 EP 1441725 A1 JP 2005509633 T MX PA04003954 A	31-08-2004 01-05-2003 04-08-2004 14-04-2005 29-11-2004
WO 0147922	A	05-07-2001	AU 777717 B2 AU 2209401 A BG 106836 A BR 0017038 A CA 2395593 A1 CN 1413213 A CN 1615873 A CZ 20022207 A3 EA 5212 B1 EE 200200343 A EP 1263759 A2 HR 20020547 A2 HU 0203895 A2 JP 2003519144 T MA 26857 A1 MX PA02006338 A NO 20023032 A NZ 519121 A PL 355819 A1 SK 9012002 A3	28-10-2004 09-07-2001 30-04-2003 07-01-2003 05-07-2001 23-04-2003 18-05-2005 13-11-2002 30-12-2004 16-06-2003 11-12-2002 31-10-2005 28-02-2003 17-06-2003 20-12-2004 13-12-2002 21-06-2002 28-05-2004 17-05-2004 01-04-2003
WO 2004024897	A	25-03-2004	AU 2003279729 A1 BR 0314235 A CA 2498495 A1 CN 1694889 A EP 1546157 A2 JP 2006503048 T MX JL05000010 A	30-04-2004 09-08-2005 25-03-2004 09-11-2005 29-06-2005 26-01-2006 07-06-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01) C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 35/00

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

(74)代理人 100138210

弁理士 池田 達則

(72)発明者 ホノルト, コンラト

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

(72)発明者 カルツァ, クラウス

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

(72)発明者 マスヨスト, ビルギト

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

(72)発明者 シェファー, ボルフガンク

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

(72)発明者 シャイブリッヒ, シュテファン

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

Fターム(参考) 4C065 AA04 BB04 BB05 CC01 DD02 DD03 EE02 HH10 JJ01 KK01

PP06 PP11 QQ05

4C086 AA01 AA03 CB05 MA01 MA04 MA22 MA23 MA31 MA35 MA37

MA52 MA60 MA66 NA14 ZB26 ZC20