

(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2008-539211

(P2008-539211A)

(43) 公表日 平成20年11月13日(2008.11.13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 471/04 (2006.01)</b>	C07D 471/04 104Z	4C065
<b>A61K 31/437 (2006.01)</b>	C07D 471/04 CSP	4C086
<b>A61P 35/00 (2006.01)</b>	A61K 31/437	
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A61P 35/00	
	A61P 43/00 111	
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 68 頁)	

(21) 出願番号 特願2008-508258 (P2008-508258)  
 (86) (22) 出願日 平成18年4月26日 (2006. 4. 26)  
 (85) 翻訳文提出日 平成19年12月14日 (2007. 12. 14)  
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2006/000925  
 (87) 国際公開番号 W02006/114520  
 (87) 国際公開日 平成18年11月2日 (2006. 11. 2)  
 (31) 優先権主張番号 0504173  
 (32) 優先日 平成17年4月26日 (2005. 4. 26)  
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

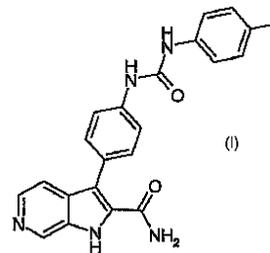
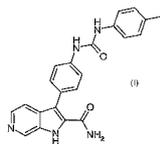
(71) 出願人 500152119  
 アバンテイス・ファルマ・エス・アー  
 フランス国、エフ-92160・アントニ  
 ー、アブニユ・レイモン・アロン、20  
 (74) 代理人 100062007  
 弁理士 川口 義雄  
 (74) 代理人 100114188  
 弁理士 小野 誠  
 (74) 代理人 100140523  
 弁理士 渡邊 千尋  
 (74) 代理人 100119253  
 弁理士 金山 賢教  
 (74) 代理人 100103920  
 弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換されたピロロピリジン、置換されたピロロピリジンを含有する組成物、これらの製造方法及びこれらの使用

## (57) 【要約】

本発明は、置換されたピロロピリジン、これらを含有する組成物、これらの製造方法及びその使用に関する。本発明は、特に、ピロロピリジンの調製、これらを含有する組成物、それらの製造方法及び、医薬としての、特に抗癌剤としてのこれらの使用に関する。

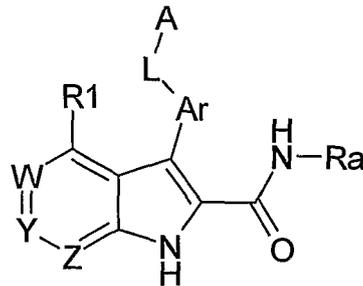


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下式 (I) に対応する生成物。

## 【化 1】



式 (I)

(式中、

1) A 及び Ar は、アリール、ヘテロアリール、置換されたアリール、置換されたヘテロアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択され；

2) L は、結合、CO、NH、CO-NH、NH-CO、NH-SO、NH-SO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH、NH-CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>-NH、CH<sub>2</sub>-CO-NH、NH-CO-CH<sub>2</sub>、NH-CH<sub>2</sub>-CO、CO-CH<sub>2</sub>-NH、NH-CO-NH、NH-CS-NH、NH-CO-O、O-CO-NH からなる群から選択され；

3) Y 及び Z の中から得られる一方が N 及び NO から選択され、並びに Y 及び Z の中から得られる他方が C (R<sub>5</sub>) であり、並びに W が C (R<sub>6</sub>) であり；

4) R<sub>1</sub>、R<sub>5</sub> 及び R<sub>6</sub> は、各々独立に、H、ハロゲン、R<sub>2</sub>、CN、O (R<sub>2</sub>)、OC (O) (R<sub>2</sub>)、OC (O) N (R<sub>2</sub>) (R<sub>3</sub>)、OS (O<sub>2</sub>) (R<sub>2</sub>)、N (R<sub>2</sub>) (R<sub>3</sub>)、N=C (R<sub>2</sub>) (R<sub>3</sub>)、N (R<sub>2</sub>) C (O) (R<sub>3</sub>)、N (R<sub>2</sub>) C (O) O (R<sub>3</sub>)、N (R<sub>4</sub>) C (O) N (R<sub>2</sub>) (R<sub>3</sub>)、N (R<sub>4</sub>) C (S) N (R<sub>2</sub>) (R<sub>3</sub>)、N (R<sub>2</sub>) S (O<sub>2</sub>) (R<sub>3</sub>)、C (O) (R<sub>2</sub>)、C (O) O (R<sub>2</sub>)、C (O) N (R<sub>2</sub>) (R<sub>3</sub>)、C (=N (R<sub>3</sub>)) (R<sub>2</sub>)、C (=N (OR<sub>3</sub>)) (R<sub>2</sub>)、S (R<sub>2</sub>)、S (O) (R<sub>2</sub>)、S (O<sub>2</sub>) (R<sub>2</sub>)、S (O<sub>2</sub>) O (R<sub>2</sub>)、S (O<sub>2</sub>) N (R<sub>2</sub>) (R<sub>3</sub>) からなる群から選択され；各 R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> は、H、アルキル、アルキレン、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換されたアルキル、置換されたアルキレン、置換されたアルキニル、置換されたアリール、置換されたヘテロアリール、置換されたシクロアルキル、置換されたヘテロシクリル、アルキレン、置換されたアルキレン、置換されたアルキニルからなる群から独立に選択され；R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> が、基 R<sub>1</sub>、R<sub>5</sub> 及び R<sub>6</sub> の 1 つの上に同時に存在する場合には、これらは、一緒に結合して環を形成することができ；

5) R<sub>a</sub> は、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル及び(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)シクロアルキルからなる群から選択される。)

## 【請求項 2】

R<sub>a</sub> が H である、請求項 1 に記載の生成物。

## 【請求項 3】

R<sub>1</sub>、R<sub>5</sub> 及び R<sub>6</sub> が H、ハロゲン、OMe 及びメチルから選択される、請求項 1 に記載の生成物。

## 【請求項 4】

R<sub>1</sub>、R<sub>5</sub> 及び R<sub>6</sub> が H 及び F から選択される、請求項 3 に記載の生成物。

## 【請求項 5】

R<sub>1</sub>、R<sub>5</sub> 及び R<sub>6</sub> が H である、請求項 4 に記載の生成物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 6】

Y が N である、請求項 5 に記載の生成物。

## 【請求項 7】

Y が NO である、請求項 5 に記載の生成物。

## 【請求項 8】

Z が N である、請求項 5 に記載の生成物。

## 【請求項 9】

Z が NO である、請求項 5 に記載の生成物。

## 【請求項 10】

Ar が、R11 (R11 は、R5 と同じ定義を有する。) で置換された、フェニル、ピリジル、チエニル、フリル及びピロリルから選択される、請求項 1 に記載の生成物。

10

## 【請求項 11】

R11 が H、F、Cl、メチル、NH<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub> 及び CONH<sub>2</sub> からなる群から選択される、請求項 10 に記載の生成物。

## 【請求項 12】

Ar が置換されていないフェニルである、請求項 10 に記載の生成物。

## 【請求項 13】

L-A が、NH-CO-NH-A 及び NH-SO<sub>2</sub>-A から選択される、請求項 1 から 12 の何れか 1 項に記載の生成物。

## 【請求項 14】

L-A が NH-CO-NH-A である、請求項 13 に記載の生成物。

20

## 【請求項 15】

A が、場合によって置換された、フェニル、ピリジル、ピリミジル、チエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル及びベンゾチアゾリルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の生成物。

## 【請求項 16】

A が、場合によって置換された、フェニル、ピラゾリル及びイソオキサゾリルから選択される、請求項 15 に記載の生成物。

## 【請求項 17】

A がフェニルである、請求項 16 に記載の生成物。

30

## 【請求項 18】

A が、アルキル、ハロアルキル、アルキレン、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、O-アルキル、O-アリール、O-ヘテロアリール、S-アルキル、S-アリール及び S-ヘテロアリールからなる群から選択される第一の置換基で置換され、これら置換基の各々は、(C1-C3)アルキル、ハロゲン及び O-(C1-C3)アルキルから選択される置換基で、場合によって置換されている、請求項 13 から 17 の何れか 1 項に記載の生成物。

## 【請求項 19】

A が、F、Cl、Br、I、OH、SH、SO<sub>3</sub>M、COOM、CN、NO<sub>2</sub>、CON(R8)(R9)、N(R8)CO(R9)、(C1-C3)アルキル-OH、(C1-C3)アルキル-N(R8)(R9)、(C1-C3)アルキル-(R10)、(C1-C3)アルキル-COOH、N(R8)(R9) からなる群から選択される第二の置換基で置換されており；R8 及び R9 は、H、(C1-C3)アルキル、(C1-C3)アルキルOH、(C1-C3)ハロアルキル、(C1-C3)アルキルNH<sub>2</sub>、(C1-C3)アルキルCOOM、(C1-C3)アルキルSO<sub>3</sub>M から独立に選択され；R8 及び R9 が、同時に H 以外である場合には、R8 及び R9 は、結合されて、O、N 及び S から選択される 0 から 3 個の複素原子を含む 5 員から 7 員環を形成することができ；M は、H であり、又は Li、Na 及び K から選択されるアルカリ金属の陽イオンであり；並びに R10 は、H であり、又は 2 から 7 個の炭素原子と、及び N、O 及び S から選択される 1 から

40

50

3個の複素原子とを含有する、場合によって置換された非芳香族複素環である、請求項13から18の何れか1項に記載の生成物。

【請求項20】

Aが、ハロゲン、(C1-C4)アルキル、(C1-C3)ハロアルキル、O-(C1-C4)アルキル、S-(C1-C4)アルキル、O-(C1-C4)ハロアルキル、S-(C1-C4)ハロアルキルで置換された、フェニル、ピラゾリル又はイソオキサゾリルであり、Aが二置換されている場合には、2つの置換基は一緒に結合されて、N、O及びSから選択される0から3個の複素原子を含有する5員から7員環を形成することができる、請求項13から19の何れか1項に記載の生成物。

【請求項21】

- 1) 非キラル形態又は
- 2) ラセミ形態又は
- 3) 1つの立体異性体が濃縮されている、又は
- 4) 1つの鏡像異性体が濃縮されており、

及び、場合によって塩状態とされている、

ことを特徴とする、請求項1から20の何れか1項に記載の生成物。

【請求項22】

3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - メトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

3 - { 4 - [ 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

3 - { 4 - [ 3 - ( 2 , 5 - ジメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

3 - { 4 - [ 3 - ( 3 , 4 - ジメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

3 - [ 4 - ( 3 - m - トリルウレイド ) フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2

10

20

30

40

50

- , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - [ 4 - ( 3 - p - トリルウレイド ) フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - メチル - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - ジフルオロメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 , 5 - ジメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - フルオロフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - エチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド  
 であることを特徴とする、請求項 1 から 2 1 の何れか 1 項に記載の生成物。 20
- 【請求項 2 3】  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 7 - オキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミドであることを特徴とする、請求項 1 から 2 2 の何れか 1 項に記載の生成物。
- 【請求項 2 4】  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - クロロフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミドトリフルオロアセタート、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミドトリフルオロアセタート、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミドトリフルオロアセタート、  
 3 - [ 4 - ( 3 - m - トリルウレイド ) フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミドトリフルオロアセタート、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - アセチルアミノ - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミドトリフルオロアセタート、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - メトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、 50

3 - [ 4 - ( 3 - p - トリルウレイド ) フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - ジフルオロメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 , 4 - ジメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 , 5 - ジメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 , 5 - ジメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - フルオロフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - メチル - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミドトリフルオロアセタート、  
 3 - { 4 - [ 3 - 4 - ( 3 - ジメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミドトリフルオロアセタート、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミドトリフルオロアセタート、  
 3 - [ 4 - ( 3 - o - トリルウレイド ) フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - メトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - クロロ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、  
 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - エチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

10

20

30

40

であることを特徴とする、請求項 1 から 2 3 の何れか 1 項に記載の生成物。

【請求項 2 5】

請求項 1 から 2 4 の何れか 1 項に記載の式 ( I ) の生成物又は医薬として許容される酸との該化合物の付加塩、あるいは式 I の生成物の水和物若しくは溶媒和物を含むことを特徴とする、医薬。

【請求項 2 6】

50

医薬として許容される賦形剤と組み合わせた、請求項 1 から 2 5 の何れか 1 項に記載の生成物を含む医薬組成物。

【請求項 2 7】

キナーゼによって触媒される反応を阻害するための薬剤としての、請求項 1 から 2 4 の何れか 1 項に記載の生成物の使用。

【請求項 2 8】

キナーゼが、F A K、K D R、T i e 2、A u r o r a A、A u r o r a B 及び C D K 2 から選択される、請求項 2 7 に記載の使用。

【請求項 2 9】

キナーゼが、K D R 及び T i e 2 から選択される、請求項 2 8 に記載の使用。

10

【請求項 3 0】

病的症状を治療するのに有用である医薬の製造のための、請求項 1 から 2 4 の何れか 1 項に記載の生成物の使用。

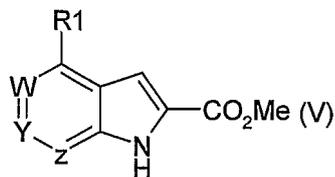
【請求項 3 1】

病的症状が癌であることを特徴とする、請求項 3 0 に記載の使用。

【請求項 3 2】

下記の一般式 ( V ) の生成物：

【化 2】



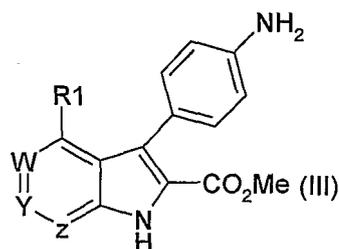
20

が、以下の工程：

a ) 3 位のハロゲン化、次いで、

b ) 下記の一般式 ( I I I ) の生成物：

【化 3】

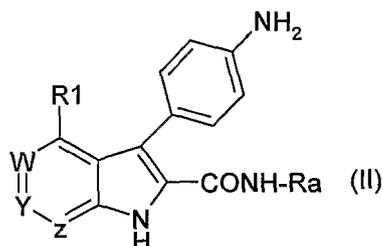


30

を取得するための、3 位における S u z u k i カップリング、次いで、

c ) 下記の一般式 ( I I ) の生成物：

【化 4】



40

を取得するための、2 位におけるエステルのアミド化、次いで

d ) 3 位におけるアミノフェニル基のアシル化、

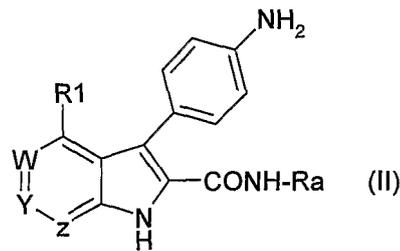
に供せられることを特徴とする、請求項 1 に記載されている一般式 ( I ) の生成物を調製する方法。

50

## 【請求項 3 3】

請求項 1 に記載されている一般式 ( I ) の生成物の調製のための中間体生成物としての、下記的一般式 ( I I ) :

## 【化 5】



10

( R 1、R a、Z、Y 及び W は上記定義のとおりである。 )  
の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、特に、新規化学的化合物、具体的には、置換されたピロロピリジンに関し、これらを含む組成物及び医薬としてこれらの使用に関する。

## 【0002】

より具体的には、第一の態様によれば、本発明は、タンパク質、特にキナーゼの活性の調節を介して、抗癌活性を有する新規の特定の置換されたピロロピリジンに関する。

20

## 【背景技術】

## 【0003】

これまでのところ、化学療法において使用された市販の化合物の多くは、副作用及び患者の耐性という大きな問題を示している。使用する医薬が、健康な細胞を除外して、癌細胞に対して選択的に作用すれば、これらの副作用を制限することができる。従って、化学療法の有害な作用を制限するための解決策の 1 つは、主として癌細胞中で発現されており、健康な細胞中では僅かに発現されているか、又は発現されていない代謝経路又はこれらの経路の構成要素に対して作用する医薬を使用することに存し得る。

30

## 【0004】

タンパク質キナーゼは、チロシン、セリン又はスレオニン残基などのタンパク質の特異的残基の水酸基のリン酸化を触媒する酵素のファミリーである。このようなリン酸化は、タンパク質の機能を大きく修飾することが可能であり、従って、タンパク質キナーゼは、特に、代謝、細胞増殖、細胞分化、細胞遊走又は細胞生存などの多様な細胞プロセスを制御する上で重要な役割を果たす。タンパク質キナーゼの活性が関与する様々な細胞機能のうち、ある種のプロセスは、癌疾患及びその他の疾患を治療するための魅力的な標的となる。

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

40

## 【0005】

従って、本発明の目的の 1 つは、特に、キナーゼに関して作用することにより、抗癌活性を有する組成物を提案することである。活性の調節が所望されるキナーゼのうち、K D R 及び T i e 2 が好ましい。

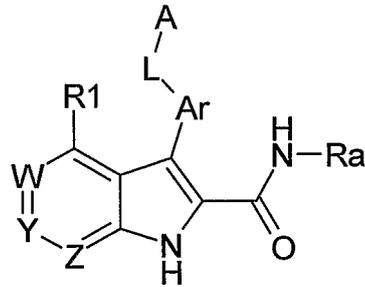
## 【課題を解決するための手段】

## 【0006】

これらの生成物は、下式 ( I ) に対応する。

## 【0007】

## 【化6】



式 (I)

10

(式中、

1) A 及び Ar は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換されたアリール、置換されたヘテロアリール、置換されたヘテロシクリル、置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択され；

2) L は、結合、CO、NH、CO-NH、NH-CO、NH-SO、NH-SO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH、NH-CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>-NH、CH<sub>2</sub>-CO-NH、NH-CO-CH<sub>2</sub>、NH-CH<sub>2</sub>-CO、CO-CH<sub>2</sub>-NH、NH-CO-NH、NH-CS-NH、NH-CO-O、O-CO-NH からなる群から選択され；

20

3) Y 及び Z の中から得られる一方が N 及び NO から選択され、並びに Y 及び Z の中から得られる他方が C (R<sub>5</sub>) であり、並びに W が C (R<sub>6</sub>) であり；

4) R<sub>1</sub>、R<sub>5</sub> 及び R<sub>6</sub> は、各々独立に、H、ハロゲン、R<sub>2</sub>、CN、O (R<sub>2</sub>)、OC (O) (R<sub>2</sub>)、OC (O) N (R<sub>2</sub>) (R<sub>3</sub>)、OS (O<sub>2</sub>) (R<sub>2</sub>)、N (R<sub>2</sub>) (R<sub>3</sub>)、N=C (R<sub>2</sub>) (R<sub>3</sub>)、N (R<sub>2</sub>) C (O) (R<sub>3</sub>)、N (R<sub>2</sub>) C (O) O (R<sub>3</sub>)、N (R<sub>4</sub>) C (O) N (R<sub>2</sub>) (R<sub>3</sub>)、N (R<sub>4</sub>) C (S) N (R<sub>2</sub>) (R<sub>3</sub>)、N (R<sub>2</sub>) S (O<sub>2</sub>) (R<sub>3</sub>)、C (O) (R<sub>2</sub>)、C (O) O (R<sub>2</sub>)、C (O) N (R<sub>2</sub>) (R<sub>3</sub>)、C (=N (R<sub>3</sub>)) (R<sub>2</sub>)、C (=N (OR<sub>3</sub>)) (R<sub>2</sub>)、S (R<sub>2</sub>)、S (O) (R<sub>2</sub>)、S (O<sub>2</sub>) (R<sub>2</sub>)、S (O<sub>2</sub>) O (R<sub>2</sub>)、S (O<sub>2</sub>) N (R<sub>2</sub>) (R<sub>3</sub>) からなる群から選択され；各 R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> は、H、アルキル、アルキレン、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換されたアルキル、置換されたアルキレン、置換されたアルキニル、置換されたアリール、置換されたヘテロアリール、置換されたシクロアルキル、置換されたヘテロシクリル、アルキレン、置換されたアルキレン、置換されたアルキニルからなる群から独立に選択され；R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> が、基 R<sub>1</sub>、R<sub>5</sub> 及び R<sub>6</sub> の 1 つの上に同時に存在する場合には、これらは、一緒に結合して環を形成することができ；

30

5) Ra は、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル及び (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) シクロアルキルからなる群から選択される。) )

## 【0008】

Ra は、有利に、H である。

40

## 【0009】

R<sub>1</sub>、R<sub>5</sub> 及び R<sub>6</sub> は、H、ハロゲン、OMe 及びメチルから、好ましくは、H 及び F から選択され、より好ましくは、R<sub>1</sub>、R<sub>5</sub> 及び R<sub>6</sub> は、H である。置換基の許容される組み合わせは、R<sub>1</sub>、R<sub>5</sub> 及び R<sub>6</sub> が H であり、並びに Y 及び Z のうちの一方が N 及び NO から選択されるものが含まれる。

## 【0010】

本発明における置換基 Ar は、R<sub>11</sub> (R<sub>11</sub> は、R<sub>5</sub> と同じ定義を有する。) で置換された、フェニル、ピリジル、チエニル、フリル及びピロリルから選択され得る。R<sub>11</sub> は、好ましくは、H、F、Cl、メチル、NH<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub> 及び CONH<sub>2</sub> からなる群から選択される。置換基 Ar は、好ましくは、置換されていないフェニルである。

50

## 【0011】

本発明における置換基 L - A は、NH - CO - NH - A 及び NH - SO<sub>2</sub> - A から、特に NH - CO - NH - A から選択され得る。

## 【0012】

本発明における置換基 A は、場合によって置換された、フェニル、ピリジル、ピリミジル、チエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル及びベンゾチアゾリルからなる群から選択され得る。

## 【0013】

好ましい置換基 A は、場合によって置換された、フェニル、ピラゾリル及びイソオキサゾリルから選択される。より好ましい置換基 A は、フェニルである。

10

## 【0014】

A は、有利には、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルキレン、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、O - アルキル、O - アリール、O - ヘテロアリール、S - アルキル、S - アリール及び S - ヘテロアリールからなる群から選択される第一の置換基で置換され、各々、(C1 - C3)アルキル、ハロゲン、O - (C1 - C3)アルキル、N(R8)(R9)から選択される置換基で、場合によって置換されており；R8及びR9は、H、(C1 - C3)アルキル、(C1 - C3)アルキルOH、(C1 - C3)ハロアルキル、(C1 - C3)アルキルNH<sub>2</sub>、(C1 - C3)アルキルCOOM、(C1 - C3)アルキルSO<sub>3</sub>Mから独立に選択され；R8及びR9が、同時にH以外である場合には、R8及びR9は、結合されて、O、N及びSから選択される0～3個の複素原子を含む5員～7員環を形成することができ；Mは、Hであり、又はLi、Na及びKから選択されるアルカリ金属の陽イオンである。

20

## 【0015】

さらに、A は、有利には、F、Cl、Br、I、OH、SH、SO<sub>3</sub>M、COOM、CN、NO<sub>2</sub>、CON(R8)(R9)、N(R8)CO(R9)、(C1 - C3)アルキル - OH、(C1 - C3)アルキル - N(R8)(R9)、(C1 - C3)アルキル - (R10)、(C1 - C3)アルキル - COOH、N(R8)(R9)からなる群から選択される第二の置換基でも置換されており；R8及びR9は、H、(C1 - C3)アルキル、(C1 - C3)アルキルOH、(C1 - C3)ハロアルキル、(C1 - C3)アルキルNH<sub>2</sub>、(C1 - C3)アルキルCOOM、(C1 - C3)アルキルSO<sub>3</sub>Mから独立に選択され；R8及びR9が、同時にH以外である場合には、R8及びR9は、結合されて、O、N及びSから選択される0～3個の複素原子を含む5員～7員環を形成することができ；Mは、Hであり、又はLi、Na及びKから選択されるアルカリ金属の陽イオンであり；並びにR10は、Hであり、又は2～7個の炭素原子と、及びN、O及びSから選択される1～3個の複素原子と、を含有する。

30

## 【0016】

A が二置換されている場合には、2つの置換基は、一緒に結合されて、N、O及びSから選択される0～3個の複素原子を含有する5員～7員環を形成し得る。

## 【0017】

1つの好ましい実施形態によれば、A は、ハロゲン、(C1 - C4)アルキル、(C1 - C3)ハロアルキル、O - (C1 - C4)アルキル、S - (C1 - C4)アルキル、O - (C1 - C4)ハロアルキル、S - (C1 - C4)ハロアルキルから選択される少なくとも1つの基で置換された、フェニル、ピラゾリル又はイソオキサゾリルであり、A が二置換されている場合には、2つの置換基は一緒に結合されて、N、O及びSから選択される0～3個の複素原子を含有する5員～7員環を形成することができる。

40

## 【0018】

本発明の生成物は、

- 1) 非キラル形態であるか、又は
- 2) ラセミ形態であるか、又は

50

3) 1つの立体異性体が濃縮されているか、又は

4) 1つの鏡像異性体が濃縮され得、

場合によって、塩状態であり得る。

【0019】

本発明の生成物は、病的状態、特に癌を治療するのに有用である医薬の製造のために使用し得る。

【0020】

本発明は、本発明の生成物を含む医薬に関し、及び選択される投与の様式に従って、医薬として許容される賦形剤と組み合わせた本発明の生成物を含む治療用組成物に関する。医薬組成物は、固体若しくは液体形態又はリボソームの形態であり得る。

10

【0021】

挙げることができる固体組成物としては、粉末、ゲルカプセル及び錠剤がある。同じく含まれ得る経口形態としては、胃の酸性溶媒に関して保護された固体形態がある。固体形態に対して使用される支持体は、特に、無機質の支持体、たとえば、ホスファート若しくはカルボナート、又は有機質の支持体、例えば、ラクトース、セルロース、デンプン若しくはポリマーからなる。液体形態は、溶液、懸濁液又は分散液からなる。液体形態は、分散補助として、水若しくは有機溶媒（エタノール、NMPなど）又は界面活性剤と溶媒の混合物若しくは錯化剤と溶媒の混合物の何れかを含有する。

【0022】

液体形態は、好ましくは、注射可能であり、その結果、このような用途のために許容される製剤を有する。

20

【0023】

注射によって許容される投与の経路には、静脈内、腹腔内、筋肉内及び皮下経路が含まれ、通常、静脈内経路が好ましい。

【0024】

本発明の化合物の投与される用量は、患者への投与の経路及び患者の症状の関数として、医療従事者によって適合される。

【0025】

本発明の化合物は、単独で、又は他の抗癌剤との混合物として投与され得る。挙げるこ

30

とのできる可能な組み合わせとしては、

- ・アルキル化剤、特に、シクロホスファミド、メルファラン、イフォスファミド、クロラムブシル、ブサルファン、チオテパ、プレドニムスチン、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾトシン、デカルバジン、テモゾロミド、プロカルバジン及びヘキサメチルメラミン

- ・特に、シスプラチン、カルボプラチン又はオキサリプラチンなどの白金誘導体

- ・特に、プレオマイシン、マイトマイシン又はダクチノマイシンなどの抗生物質

- ・特に、ピンラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピノレルピン及びタキソイド（パクリタキセル及びドセタキセル）などの抗微小管剤

- ・特に、ドキシルピシン、ダウノルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ミトキサントロン及びロソキサントロンなどのアントラサイクリン

40

- ・エトポシド、テニポシド、アムサクリン、イリノテカン、トポテカン及びトムデックスなどの第I及びII群のトポイソメラーゼ阻害剤

- ・5-フルオロウラシル、UFT及びフロクスリジンなどのフルオロピリミジン

- ・5-アザシチジン、シタラビン、ゲムシタピン、6-メルカプトムリン及び6-チオグアニンなどのシチジン類縁体

- ・ペントスタチン、シタラビン又はフルダラビンホスファートなどのアデノシン類縁体

- ・メトトレキサート及びフォリン酸

- ・L-アスパラギナーゼ、ヒドロキシ尿素、トランス-レチノイン酸、スラミン、デクスラゾキサソ、アミフォスチン及びヘルセプチン並びにエストロゲンベースのホルモン及び男性ホルモンなどの様々な酵素及び化合物

50

・コンプレタスタチン誘導体、例えば、C A 4 P、カルコン及びコルヒチン誘導体、例えば、Z D 6 1 2 6 及びこれらのプロドラッグなどの抗血管剤がある。

【 0 0 2 6 】

本発明の化合物を、放射線治療と組み合わせることも可能である。これらの治療は、同時に、別個に又は順次に施し得る。治療は、治療されるべき患者の関数として、医療従事者によって適合される。

【 0 0 2 7 】

本発明の生成物は、キナーゼ、特に、F A K、K D R、T i e 2、A u r o r a A、A u r o r a B 及び C K D 2 によって触媒される反応の阻害剤として有用である。F A K、K D R 及び T i e 2 は、本発明の生成物が、阻害剤として特に有用なキナーゼである。

10

【 0 0 2 8 】

これらのキナーゼが選択される理由は、以下に記載されている。

【 0 0 2 9 】

F A K

F A K は、ヘテロ二量体の細胞接着受容体のファミリーであるインテグリンによって伝えられる信号の伝達において重要な役割を果たす細胞質チロシンキナーゼである。F A K 及びインテグリンは、付着板として知られる膜周囲構造中に共存している。多くの細胞種で、F A K の活性化及びチロシン残基上のそのリン酸化、特にそのチロシン 3 9 7 の自己リン酸化は、インテグリンがそれらの細胞外リガンドに結合することに依存し、それゆえ、細胞接着の間に誘導されることが示されている [ K o r n b e r g L , e t a l . , J . B i o l . C h e m . 2 6 7 ( 3 3 ) : 2 3 4 3 9 - 4 4 2 ( 1 9 9 2 ) ] 。 F A K のチロシン 3 9 7 上での自己リン酸化は、その S H 2 ドメインを介して、別のチロシンキナーゼである S r c に対する結合部位となる [ S c h a l l e r e t a l . , M o l . C e l l . B i o l . 1 4 : 1 6 8 0 . 1 9 9 4 ; X i n g e t a l . , M o . C e l l . B i o l . 5 : 4 1 3 - 4 2 1 . 1 9 9 4 ] 。 S r c は、次いで、F A K のチロシン 9 2 5 をリン酸化し、これにより、アダプタータンパク質 G r b 2 を動員し、ある種の細胞中で、細胞増殖の調節に関与する r a s 及び M A P キナーゼ経路の活性化を誘導する [ S c h l a e p f e r e t a l . , N a t u r e ; 3 7 2 : 7 8 6 - 7 9 1 . 1 9 9 9 4 , ; S c h l a e p f e r e t a l . , P r o g . B i o p h . M o l . B i o l . 7 1 : 4 3 5 - 4 7 8 . 1 9 9 9 ; S c h l a e p f e r a n d H u n t e r , J . B i o l . C h e m . 2 7 2 : 1 3 1 8 9 - 1 3 1 9 5 . 1 9 9 7 ] 。 F A K の活性化は、j u n N H 2 末端キナーゼ ( J N K ) シグナル伝達経路も誘導することができ、細胞を細胞周期の G 1 期へ進行させることができる [ O k t a y e t a l . , J . C e l l . B i o l . 1 4 5 : 1 4 6 1 - 1 4 6 9 . 1 9 9 9 ] 。 ホスファチジルイノシトール - 3 - O H キナーゼ ( P I 3 - キナーゼ ) も、F A K のチロシン 3 9 7 に結合し、この相互作用は P I 3 - キナーゼの活性化に必要な場合があり得る [ C h e n a n d G u a n , P r o c . N a t . A c a d . S c i . U S A . 9 1 : 1 0 1 4 8 - 1 0 1 5 2 . 1 9 9 4 ; L i n g e t a l . , J . C e l l . B i o c h e m . 7 3 : 5 3 3 - 5 4 4 . 1 9 9 9 ] 。 F A K / S r c 複合体は、繊維芽細胞中で、様々な基質、例えば、パキシリン及び p 1 3 0 C A S をリン酸化する [ V u o r i e t a l . , M o l . C e l l . B i o l . 1 6 : 2 6 0 6 - 2 6 1 3 . 1 9 9 6 ] 。

20

30

40

【 0 0 3 0 】

多くの研究の結果が、F A K 阻害剤が癌の治療において有用であり得るという仮説を裏付けている。F A K がインピトロで細胞増殖及び / 又は生存において重要な役割を果たしていることが、研究によって示唆されている。例えば、C H O 細胞では、何人かの著者によって、p 1 2 5 F A K の過剰発現が G 1 から S への移行を加速させることが実証されており、p 1 2 5 F A K が細胞増殖を促進させることを示唆している [ Z h a o J . - H e t a l . , J . C e l l . B i o l . 1 4 3 : 1 9 9 7 - 2 0 0 8 . 1 9 9 8 ] 。 他の著者は、F A K アンチセンスオリゴヌクレオチドで処理された腫瘍細胞はそれらの

50

接着性を喪失し、アポトーシスを開始することを示している (Xu et al, Cell Growth Differ. 4: 413 - 418, 1996)。FAKはインビトロで細胞の遊走を促進することも実証されている。従って、FAKの発現を欠く繊維芽細胞 (FAK「ノックアウト」マウス) は、丸い形態を示し、及び化学遊走シグナルに応じた細胞遊走が欠失しており、これらの欠失はFAKの再発現によって除去される [D. J. Sieg. et al., J. Cell Science. 112: 2677 - 91, 1999]。FAK (FRNK) のC末端ドメインの過剰発現は、接着細胞の伸長を遮断し、インビトロで細胞の遊走を抑制する [Richardson A. and Parsons J. T. Nature. 380: 538 - 540, 1996]。CHO若しくはCOS細胞又はヒト星状細胞腫細胞中でのFAKの過剰発現は、細胞の遊走を促進する。インビトロにおいて、多くの細胞種で細胞の増殖及び遊走を促進することにFAKが関与しているということは、腫瘍形成過程においてFAKが役割を果たしている可能性があることを示唆する。最近の研究は、ヒト星状細胞腫細胞中でFAKの発現を誘導した後、インビボで腫瘍細胞の増殖が増加することを効果的に実証した [Cary L. A. et al., J. Cell Sci. 109: 1787 - 94, 1996; Wang D et al., J. Cell Sci. 113: 4221 - 4230, 2000]。さらに、ヒト生検の免疫組織学的研究は、FAKが、前立腺癌、乳癌、甲状腺癌、大腸癌、悪性黒色腫、脳腫瘍及び肺がんで過剰発現されており、FAKの発現のレベルは最も侵襲性の強い表現型を示す腫瘍と直接的に相関していることを実証した [Weiner TM, et al., Lancet. 342 (8878): 1024 - 1025, 1993; Owens et al., Cancer Research. 55: 2752 - 2755, 1995; Muang K. et al., Oncogene. 18: 6824 - 6828, 1999; Wang D et al., J. Cell. Sci. 113: 4221 - 4230, 2000]。

10

20

30

40

50

## 【0031】

## KDR

VEGF-R2 (血管内皮増殖因子受容体2) としても知られるKDR (キナーゼ挿入ドメイン受容体; Kinase insert Domain Receptor) は、内皮細胞中のみで発現される。この受容体は、血管新生増殖因子VEGFに結合するので、その細胞内キナーゼドメインの活性化を介して、伝達シグナル媒介物質としての役割を果たす。VEGF-R2のキナーゼ活性を直接阻害することによって、外来VEGF (血管内皮増殖因子: Vascular Endothelial Growth Factor) の存在下で、血管新生の現象を抑制することが可能である (Strawn et al., Cancer Research, 1996, vol. 56, p. 3540 - 3545)。このプロセスは、特にVEGF-R2変異体を用いて実証された (Millauer et al., Cancer Research, 1996, vol. 56, p. 1615 - 1620)。VEGF-R2受容体は、VEGFの血管新生活性に関連する機能以外には、成体で他の機能を有していないようである。従って、VEGF-R2のキナーゼ活性の選択的阻害剤は、僅かな毒性を示すに過ぎないはずである。

## 【0032】

動的な血管新生プロセスにおけるこの中心的な役割の他に、最近の結果は、VEGFの発現が化学療法及び放射線療法後の腫瘍細胞の生存に寄与していることを示唆しており、KDR阻害剤が他の因子と相乗効果を発揮し得る根拠を与えている (Lee et al., Cancer Research, 2000, vol. 60, p. 5565 - 5570)。

## 【0033】

## Tie 2

Tie-2 (TEK) は、内皮細胞に対して特異的なチロシンキナーゼ受容体のファミリーのメンバーである。Tie 2は、受容体の自己リン酸化と細胞シグナル伝達を刺激するアゴニスト (アンジオポエチン1又はAng 1) [S. Davis et al (19

96) Cell 87, 1161 - 1169] 及びアンタゴニスト (アンジオポエチン2 又は Ang2) [P. C. Maisonpierre et al. (1997) Science 277, 55 - 60] がともに公知である、チロシンキナーゼ活性を有する最初の受容体である。アンジオポエチン1は、血管新生の最終段階において、VEGFと相乗作用を発揮することができる [Asahara T. Circ. Res. (1998) 233 - 240]。ノックアウト実験及び Tie2 発現又は Ang1 発現のトランスジェニック操作は、血管新生が欠損した動物をもたらす [D. J. Dumont et al (1994) Genes Dev. 8, 1897 - 1909 and C. Suri (1996) Cell 87, 1171 - 1180]。Ang1のその受容体への結合は、血管新生並びに血管の動員及び周皮細胞及び平滑筋細胞との血管の相互作用にとって不可欠である Tie2 のキナーゼドメインの自己リン酸化をもたらす。これらの現象は、新たに形成された血管の成熟及び安定性に寄与する [P. C. Maisonpierre et al (1997) Science 277, 55 - 60]。「Lin et al (1997) J. Clin. Invest. 100, 8: 2072 - 2078 and Lin P. (1998) PNAS 95, 8829 - 8834」は、悪性黒色腫及び乳癌を異種移植されたモデルにおいて、アデノウイルスの感染中又は Tie-2 (Tek) の細胞外ドメインの注射中に、腫瘍増殖及び血管新生が阻害され、並びに肺転移が減少することを示した。

#### 【0034】

Tie2 阻害剤は、血管新生が不適切に起こる状況 (すなわち、糖尿病性網膜症、慢性的な炎症、乾癬、カポジ肉腫、黄斑変性症に起因する慢性的な血管新生、関節リウマチ、幼児血管腫 (infantile hemoangioma) 及び癌) で使用することができる。

#### 【0035】

細胞周期の進行は、しばしば、サイクリンファミリー (この活性化は基質のリン酸化をもたらす、最終的には細胞分裂をもたらす。) に属するタンパク質との相互作用によって活性化されるサイクリン依存性キナーゼ (CDK) によって支配される。さらに、活性化された、CDKの内在性阻害剤 (INK4 および KIP / CIPファミリー) は、CDK活性を負に制御する。正常な細胞の増殖は、CDK活性化因子 (サイクリン) 及び CDKの内在性阻害剤間のバランスによる。癌の幾つかのタイプでは、これらの細胞周期制御物質の幾つかの異常な発現又は活性が記載されている。

#### 【0036】

サイクリンEは、キナーゼ Cdk2 を活性化し、次いで、Cdk2キナーゼはタンパク質 pRb (網膜芽細胞腫タンパク質) をリン酸化するように作用し、細胞分裂の不可逆的な発生とS期への移行をもたらす (P. L. Toogood, Medicinal Research Reviews (2001), 21 (6); 487 - 498。キナーゼ CDK2、及びおそらくは CDK3 は、G1期への進行及びS期への移行に必要である。サイクリンEとの複合体の形成の間、それらは、G1期からS期への進行を助けるために、pRbの過剰リン酸化を維持する。サイクリンAとの複合体では、CDK2は、E2Fの不活性化において役割を果たし、S期を達成するために必要である (T. D. Davies et al. (2001) Structure 9, 389 - 3)。

#### 【0037】

CDK1 / サイクリンB複合体は、G2期とM期間の細胞周期の進行を制御する。CDK / サイクリンB複合体の負の制御は、G2期が正しく、完全に終了される前に、正常な細胞がS期に移行することを妨げる (K. K. Roy and E. A. Sausville Current Pharmaceutical Design, 2001, 7, 1669 - 1687)。

#### 【0038】

CDKの活性の制御のレベルが存在する。サイクリン依存性キナーゼ活性化因子 (CAK) は、CDKに対して正の制御作用を有する。CAKは、標的酵素を完全に活性にする

ために、CDKのスレオニン残基をリン酸化する。

【0039】

細胞周期に関与している分子に欠陥が存在すると、CDKの活性化と周期の進行をもたらす。癌細胞の細胞増殖を遮断するために、CDK酵素の活性を阻害することを望むのが通常である。

【0040】

染色体分離及び紡錘体集合に関与する多くのタンパク質が、酵母及びショウジョウバエ (*drosophila*) で同定されている。これらのタンパク質の破壊は、染色体の不分離及び単極の紡錘体又は無秩序な紡錘体の不分離をもたらす。これらのタンパク質のうち、それぞれ、ショウジョウバエから及びS・セレピシアエに由来するAurora及びlpl1を含むある種のキナーゼは、染色体分離及び中心体の分離に必要である。酵母lpl1のヒト類縁体が、様々な研究室によって、最近クローニングされ、性質が決定されている。Aurora2、STK15又はBTAKとして知られるこのキナーゼは、セリン/スレオニンキナーゼファミリーに属する。Bischoffらは、Aurora2が発癌性であり、ヒトの結腸直腸癌中で増幅されていることを示した(EMBO J, 1998, 17, 3052-3065)。これは、乳癌などの上皮性腫瘍を伴う癌においても示されている。

10

【0041】

定義

「ハロゲン」という用語は、F、Cl、Br及びIから選択される元素を表す。

20

【0042】

「アルキル」という用語は、1~12個の炭素原子を含有する、直鎖又は分岐の飽和炭化水素ベースの置換基を表す。置換基メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、3,3-ジメチルブチル、ヘプチル、1-エチルペンチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル及びドデシルは、アルキル置換基の例である。

【0043】

「アルキレン」という用語は、1つ又はそれ以上の不飽和を含有し、及び2~12個の炭素原子を含有する、直鎖又は分岐の炭化水素ベースの置換基を表す。置換基エチレニル、1-メチルエチレニル、プロブ-1-エニル、プロブ-2-エニル、Z-1-メチルプロブ-1-エニル、E-1-メチルプロブ-1-エニル、Z-1,2-ジメチル-プロブ-1-エニル、E-1,2-ジメチルプロブ-1-エニル、プト-1,3-ジエニル、1-メチリデニルプロブ-2-エニル、Z-2-メチルプト-1,3-ジエニル、E-2-メチルプト-1,3-ジエニル、2-メチル-1-メチリデニルプロブ-2-エニル、ウンデク-1-エニル及びウンデク-10-エニルがアルキレン置換基の例である。

30

【0044】

「アルキニル」という用語は、隣接する炭素原子の対によって有される少なくとも2つの不飽和を含有し、及び2~12個の炭素原子を含有する、直鎖又は分岐の炭化水素ベースの置換基を表す。置換基エチニル、プロブ-1-イニル、プロブ-2-イニル及びプト-1-イニルが、アルキニル置換基の例である。

40

【0045】

「アリール」という用語は、6~14個の炭素原子を含有する、単環式又は多環式の芳香族置換基を表す。置換基フェニル、ナフト-1-イル、ナフト-2-イル、アントラセン-9-イル、1,2,3,4-テトラヒドロナフト-5-イル及び1,2,3,4-テトラヒドロナフト-6-イルが、アリール置換基の例である。

【0046】

「ヘテロアリール」という用語は、1~13個の炭素原子及び1から4個の複素原子を

50

含有する、単環式又は多環式の複素芳香族置換基を表す。置換基ピロル - 1 - イル、ピロル - 2 - イル、ピロル - 3 - イル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、1, 3, 5 - トリアジニル、インドリル、ベンゾ [ b ] フリル、ベンゾ [ b ] チエニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、アザインドリル、キノリル、イソキノリル、カルバゾリル及びアクリジルが、ヘテロアリール置換基の例である。

【 0 0 4 7 】

「複素原子」という用語は、本明細書において、炭素以外の少なくとも 2 価の原子を表す。N、O、S 及び Se が複素原子の例である。

10

【 0 0 4 8 】

「シクロアルキル」という用語は、3 ~ 12 個の炭素原子を含有する、飽和又は部分的に不飽和の環状炭化水素ベースの置換基を表す。置換基シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、ビスクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクチル、アダマンチル及びペルヒドロナフチルは、シクロアルキル置換基の例である。

【 0 0 4 9 】

「ヘテロシクリル」という用語は、1 ~ 13 個の炭素原子及び 1 から 4 個の複素原子を含有する、飽和又は部分的に不飽和の環状炭化水素ベースの置換基を表す。好ましくは、飽和又は部分的に不飽和の環状炭化水素ベースの置換基は単環式であり、4 又は 5 個の炭素原子及び 1 ~ 3 個の複素原子を含有する。

20

【 0 0 5 0 】

「置換された」という用語は、H 以外の 1 つ又はそれ以上の置換基、例えば、ハロゲン、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキレン、アルキニル、OH、O - アルキル、O - アルキレン、O - アリール、O - ヘテロアリール、NH<sub>2</sub>、NH - アルキル、NH - アリール、NH - ヘテロアリール、N - アルキル - アルキル'、SH、S - アルキル、S - アリール、S ( O<sub>2</sub> ) H、S ( O<sub>2</sub> ) - アルキル、S ( O<sub>2</sub> ) - アリール、S O<sub>3</sub> H、S O<sub>3</sub> - アルキル、S O<sub>3</sub> - アリール、CHO、C ( O ) - アルキル、C ( O ) - アリール、C ( O ) OH、C ( O ) O - アルキル、C ( O ) O - アリール、OC ( O ) - アルキル、OC ( O ) - アリール、C ( O ) NH<sub>2</sub>、C ( O ) NH - アルキル、C ( O ) NH - アリール、NHCHO、NHC ( O ) - アルキル、NHC ( O ) - アリール、NH - シクロアルキル、NH - ヘテロシクリルを表す。

30

【 0 0 5 1 】

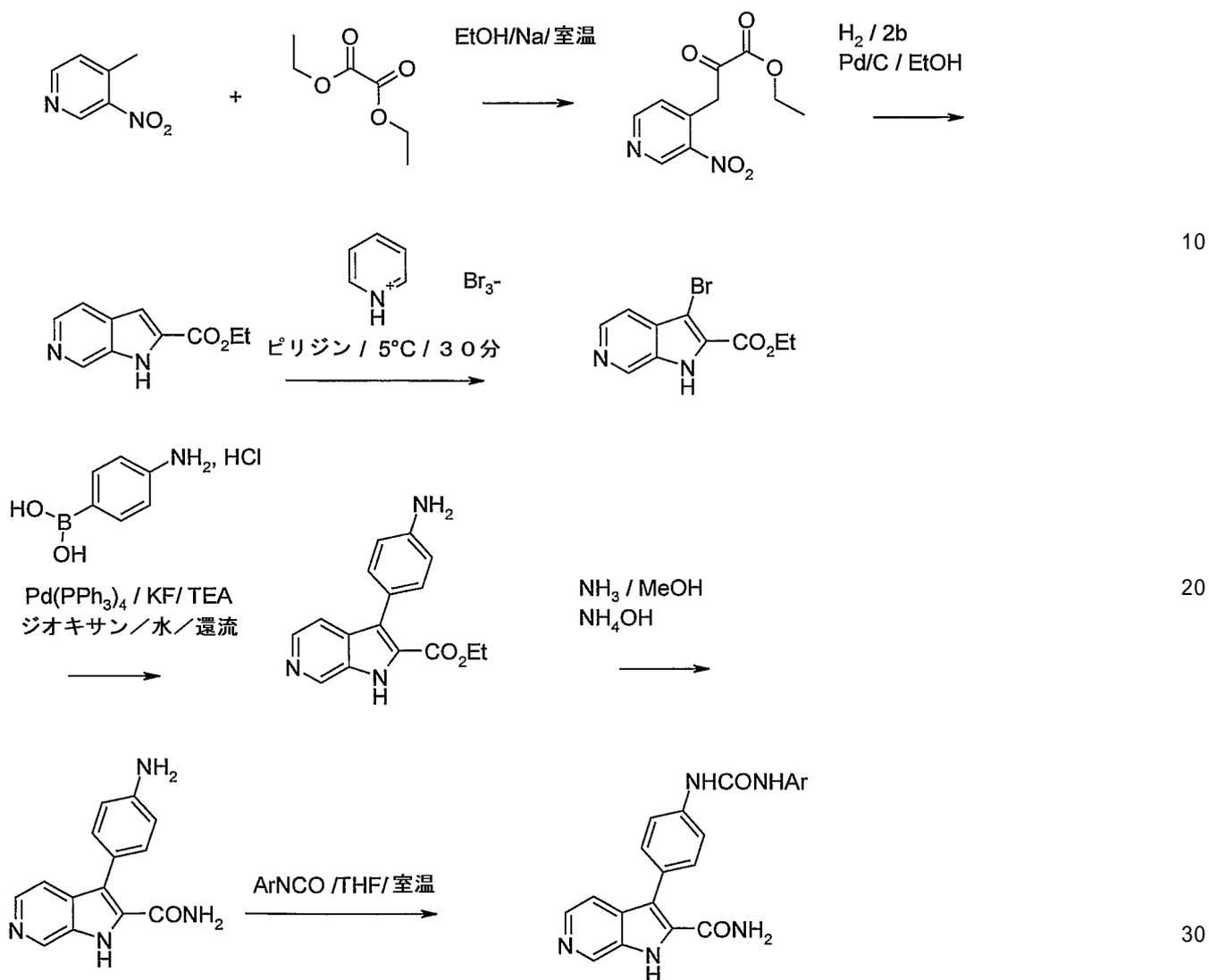
本発明の生成物は、有機化学の慣用法を用いて調製され得る。以下のスキーム 1 は、置換された 6 - アザ - インドールに関する実施例 1 の調製のために使用された方法を図解する。この点に関して、本スキームは、特許請求の範囲に記載されている化合物を調製するための方法について、本発明の範囲の限定を構成することはできない。3 位において置換された 6 - アザ - インドール - 2 - カルボキサミド誘導体の調製：

【 0 0 5 2 】

40

## 【化 7】

## スキーム 1



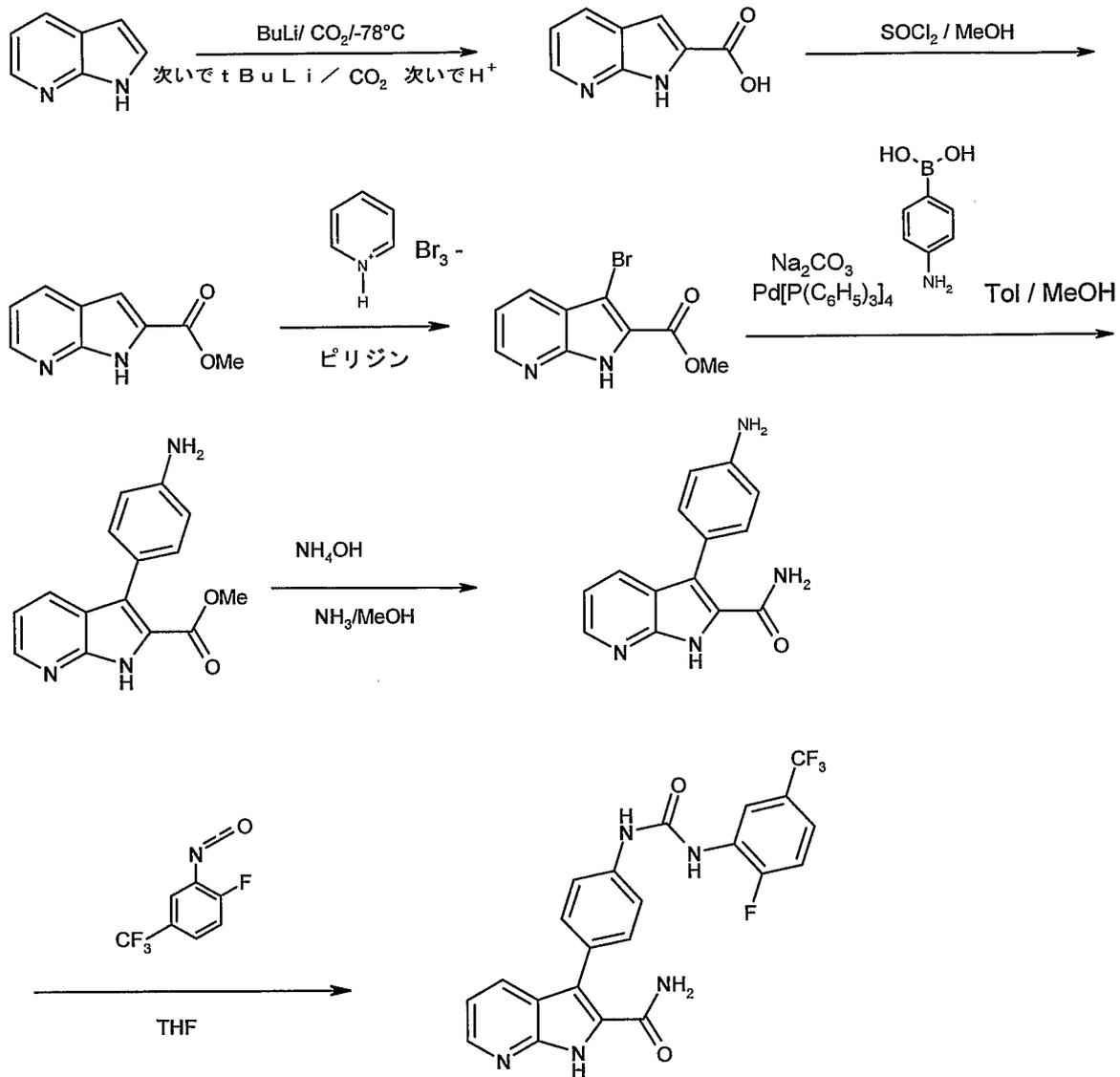
## 【0053】

以下のスキーム 2 は、置換された 7 - アザ - インドールに関する実施例、特に実施例 7 を調製するために使用される方法を図解する。この点に関して、本スキームは、特許請求の範囲に記載されている化合物を調製するための方法について、本発明の範囲の限定を構成することはできない。3 位において置換された 7 - アザ - インドール - 2 - カルボキサミド誘導体の調製：

## 【0054】

【化 8】

## スキーム 2



10

20

30

【0055】

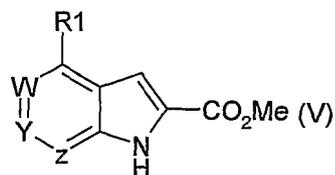
R a が H 以外である一般式 ( I ) の生成物は、当業者に公知の慣用法に従って、例えば、アミノ分解におけるアンモニアを、対応する一級アルキルアミンと置換することによって取得し得る。

【0056】

本発明の主題は、以下の一般式 ( V ) の生成物：

【0057】

【化 9】



が、

以下の工程：

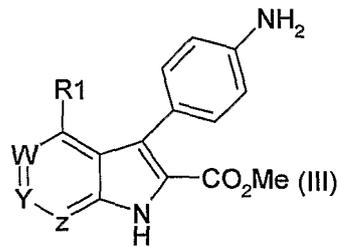
a ) 3 位のハロゲン化、次いで、

50

b) 下記の一般式 (III) :

【0058】

【化10】



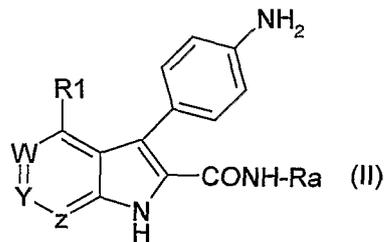
10

の産物を取得するための3位におけるSuzukiカップリング、次いで、

c) 下記の一般式 (II) の生成物 :

【0059】

【化11】



20

を取得するための、2位におけるエステルのアミド化、次いで

d) 3位におけるアミノフェニル基のアシル化、

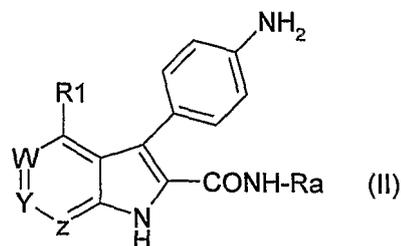
を行うことを特徴とする、上記定義の式 (I) の生成物を調製する方法でもある。

【0060】

本発明の主題は、中間体生成物としての、以下の一般式 (II) :

【0061】

【化12】



30

(Z、Y及びWは、一般式 (I) の生成物の調製に対する上記定義のとおりである。) の化合物でもある。

40

【0062】

LC/MS分析は、HP1100装置に接続されたMicromassの機器で実行した。200-600nmの波長域にわたって、HP G1315Aダイオードアレイ検出器及びSedex 65の光散乱検出器を使用して、生成物の存在量を測定した。質量スペクトルは、180から800の範囲にわたって取得された。前記データをMicromass社のMassLynxソフトウェアを使用して分析した。Hypersil BDS C18の3μm(50×4.6mm)カラム上で、1ml/分の流速で、3.5分にわたって、0.05%(v/v)トリフルオロ酢酸(TFA)を含有する水中に0.05%(v/v)TFAを含有する5~90%のアセトニトリルの直線勾配で溶出することによって、分離を行なった。前記カラムの再平衡化時間を含む合計分析時間は7分である。

50

## 【0063】

質量スペクトルは、Platform II (Micromass) 機上、電子スプレー (ES+) モードで取得された。観察された主要なイオンが記載されている。

## 【0064】

融点は、2 /分の温度上昇を用い、30 ~ 300 の範囲にわたり、Mettler FP62 機上で、毛管によって測定された。

## 【0065】

LC/MSによる精製：

Waters 600 グラジエントポンプ、Waters 515 再生ポンプ、Waters Reagent Manager 希釈ポンプ、Waters 2700 自動注入器、2つのRheodyne LabProバルブ、Waters 996 ダイオードアレイ検出器、Waters ZMD 質量分析計、及びGilson 204 フラクシオンコレクタから構成されるWater Fractions Lynxシステムを使用するLC/MSによって、前記生成物を精製し得る。前記システムは、Waters Fraction Lynxソフトウェアを使用して制御した。2つのWaters Symmetry (C<sub>18</sub>、5 μM、19 × 50 mm、カタログ参照 186000210) カラム (一方のカラムは、0.07% (v/v) のトリフルオロ酢酸を含有する95/5 (v/v) の水/アセトニトリル混合物で再生を行い、及び他方のカラムは分離に使用される。) 上で、交互に分離を行った。流速 10 ml /分で、水中に0.07% (v/v) のトリフルオロ酢酸を含有する5 ~ 95% のアセトニトリルの直線勾配を使用して、カラムを溶出した。分離カラムを出たらすぐに、LC Packing Accurateを使用して、流出物の1000分の1を分離し、0.5 ml /分の流速で、メチルアルコールにより希釈し、ダイオードアレイ検出器に75% 及び質量分析計に残りの25% の割合で、検出器に送った。流出物の残り (999/1000) は、予期される生成物の質量がFraction Lynxソフトウェアによって検出されなければ、流れを破棄するフラクシオンコレクタに送る。予期される生成物の分子式は、検出される質量信号が [M + H]<sup>+</sup> イオン及び / 又は [M + Na]<sup>+</sup> イオンに対応するときに、生成物の収集を惹起するFraction Lynxソフトウェアに供給される。ある種の事例では、分析的なLC/MSの結果に応じて、[M + 2H]<sup>++</sup> に対応する強力イオンが検出されると、計算された分子量の半分に対応する値 (MW/2) も、Fraction Lynxソフトウェアに供給される。これらの状況下で、[M + 2H]<sup>++</sup> 及び / 又は [M + Na + H]<sup>++</sup> イオンの質量信号が検出される場合にも、収集が惹起される。前記生成物は、風袋ガラス管中に収集した。収集後、Savant AES 2000 又はGenevac HT8 遠心蒸発器中で溶媒を蒸発させ、溶媒の蒸発後の管を秤量することによって、生成物の質量を測定した。

## 【0066】

本発明の別の主題は、非限定的な様式で本発明を例示する以下の実施例の生成物に関する。

## 【実施例 1】

## 【0067】

3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

## 【0068】

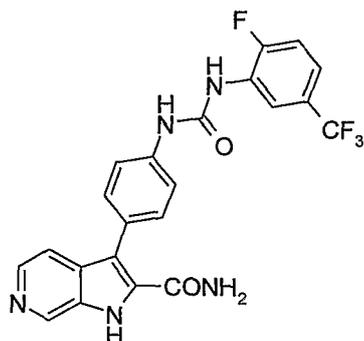
10

20

30

40

## 【化 1 3】



10

## 【0069】

テトラヒドロフラン 5 mL 中の 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 90 mg の溶液へ、2 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアナート 50  $\mu$ L を滴下する。アルゴン雰囲気下において、反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。ジクロロメタン 2 mL 中で、取得した残留物を 30 分間攪拌する。懸濁された固体をろ別し、吸引によって排出する。40  $^{\circ}$ C で真空乾燥後、3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 115 mg を取得し、その特性は次のとおりである。

20

IR ( KBr ) : 3455、1661、1602、1542、1444、1341、1312、1127、1070 及び 819  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR : 6.98 ( ブロード s , 1H ) ; 7.39 ( ブロード m , 1H ) ; 7.42 ~ 7.56 ( m , 4H ) ; 7.60 ( ブロード d ,  $J = 8.0 \text{ Hz}$  , 2H ) ; 7.74 ( ブロード s , 1H ) ; 8.17 ( d ,  $J = 6.9 \text{ Hz}$  , 1H ) ; 8.65 ( ブロード d ,  $J = 7.5 \text{ Hz}$  , 1H ) ; 8.82 ( s , 1H ) ; 8.94 ( ブロード s , 1H ) ; 9.31 ( s , 1H ) ; 12.15 ( ブロード s , 1H ) .

質量スペクトル ( ES<sup>+</sup> ) :  $m/z = 458 [ M + H ] ^+$

融点 : 286 ( Kofler )

## 【0070】

30

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド :

メタノール中の 3 N アンモニア溶液 62 mL 中のエチル 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキシレート 600 mg の溶液へ、22 % アンモニア水溶液 11 mL を添加する。オートクレーブ内において、反応混合物を 80  $^{\circ}$ C で 20 時間攪拌し ( 12 パール ) 、次いで減圧下で濃縮する。取得した残留物をメタノール 100 mL 中に希釈し、カーボンブラックで処理して、30 分間還流する。混合物を温かいままでセライトを通してろ過し、次いでメタノール 2 x 10 mL ですすぐ。ろ液を減圧下で濃縮し、3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 490 mg を泡状物形態で取得し、その特性は次のとおりである。

40

質量スペクトル ( EI )  $m/z = 252 [ M ] ^+$ 、 $m/z = 235 [ M - \text{NH}_3 ] ^+$

## 【0071】

エチル 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキシレート :

ジオキサン 100 mL 中のエチル 3 - プロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキシレート 1 g の溶液へ、水 9 mL 中の 4 - アミノフェニルボロン酸ヒドロクロリド 773 mg 及びフッ化カリウム 1.1 g を添加する。アルゴン雰囲気下において、反応混合物を 15 分間攪拌する。テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) 425 mg 及びトリエチルアミン 630  $\mu$ L を添加する。反応混合物を還流で 17 時間攪拌する。カーボンブラックで処理し、次いで Celite ( R ) を通してろ過した後、

50

る液を減圧下で濃縮する。ジクロロメタン、メタノール及びアセトニトリル（体積比 90 / 5 / 5）の混合物で溶出するシリカカラム上におけるフラッシュクロマトグラフィーにより（60、35 - 70  $\mu$ M）、残留物を精製する。エチル 3 - （4 - アミノフェニル） - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキシラート 600 mg を取得し、その特性は次のとおりである。

質量スペクトル (EI)  $m/z = 281 [M]^+$ 、 $m/z = 235 [M - OEt]^+$   
【0072】

エチル 3 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキシラート：  
ピリジン 150 mL 中のエチル 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキシラート 2.24 g の溶液へ、5 にて、ピリジン 30 mL 中のピリジニウムトリプロミド 3.53 g の溶液を滴下する。次いで、反応混合物を 20 の領域温度で 16 時間攪拌し、続いて氷冷水 500 mL で洗浄する。懸濁液をろ過する。生じた固体を水で洗浄し、続いて、40 にて、真空オープン中で乾燥させる。エチル - 3 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート 1.97 g を取得し、その特性は次のとおりである。

10

質量スペクトル (EI)  $m/z = 269 [M]^+$ 、 $m/z = 189 [M - Br]^+$ 、 $m/z = 144 [M - OEt]^+$

【0073】

エチル 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキシラート：  
10%パラジウム炭素 1.8 g をオートクレーブに投入し、次いで、その雰囲気を実アルゴン気流で不活性にする。無水エタノール 72 mL 中のエチル 3 - （3 - ニトロ - 4 - ピリジル） - 2 - オキソプロピオナート 6 g の溶液を添加する。次いで、2 バールの水素圧下において、反応媒体を 20 で 3 時間攪拌する。その後、混合物を Celite<sup>(R)</sup> を通してろ過する。ろ液を減圧下で濃縮し、40 でオープン乾燥させ、エチル 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキシラート 4 g を取得し、その特性は次のとおりである。

20

質量スペクトル (EI)  $m/z = 190 [M]^+$ 、 $m/z = 144 [M - OEt]^+$   
【0074】

エチル 3 - （3 - ニトロ - 4 - ピリジル） - 2 - オキソプロピオナート：  
無水エタノール 50 mL 中のナトリウム 930 mg の溶液へ、シュウ酸ジエチル 26 mL を速やかに添加する。反応媒体を 20 で 15 分間攪拌する。次いで、無水エタノール 50 mL 中の 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン 3.8 g の溶液を 1 時間にわたり滴下する。反応媒体を 20 の領域温度で 4 時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮する。残留物をエチルエーテル 100 mL 中に取り出し、次いで、ろ過する。固体を 5 N 塩酸 40 mL とともに攪拌し、続いてろ過し、水で洗浄し、40 で真空乾燥させて、次の特性を有するエチル 3 - （3 - ニトロ - 4 - ピリジル） - 2 - オキソプロピオナート 6.2 g を得る：

30

質量スペクトル (EI)  $m/z = 238 [M]^+$

【実施例 2】

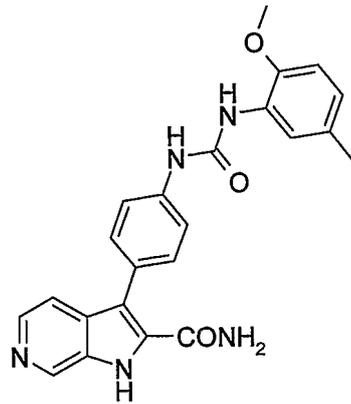
【0075】

3 - { 4 - [ 3 - （2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル）ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

40

【0076】

## 【化 1 4】



10

## 【0077】

テトラヒドロフラン 5 mL 中の 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 100 mg の溶液へ、2 - メトキシ - 5 - メチルフェニルイソシアナート 54 . 4  $\mu$ L を滴下する。アルゴン雰囲気下において、反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。取得した残留物をジクロロメタン 2 mL 中で 30 分間攪拌する。懸濁した固体をろ別し、水で洗浄して、吸引により排出する。40 にて真空下で乾燥させた後、3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 40 mg を取得し、その特性は次のとおりである。

20

IR ( KBr ) 3458、3331、1664、1595、1537、1315、1285、1213、1135、1033  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR : 2 . 24 ( s , 3 H ) ; 3 . 86 ( s , 3 H ) ; 6 . 75 ( ブロード d ,  $J = 8 . 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) ; 6 . 85 ~ 6 . 95 ( m , 2 H ) ; 7 . 43 ( ブロード d ,  $J = 8 . 5 \text{ Hz}$  , 2 H ) ; 7 . 46 ( d ,  $J = 5 . 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) ; 7 . 58 ( ブロード d ,  $J = 8 . 5 \text{ Hz}$  , 2 H ) ; 7 . 73 ( ブロード s , 1 H ) ; 8 . 02 ( ブロード s , 1 H ) ; 8 . 16 ( d ,  $J = 5 . 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) ; 8 . 22 ( s , 1 H ) ; 8 . 82 ( s , 1 H ) ; 9 . 44 ( ブロード s , 1 H ) ; 12 . 1 ( ブロード s , 1 H ) .

質量スペクトル ( EI )  $m/z = 415 [M^+]$

30

融点 : 227

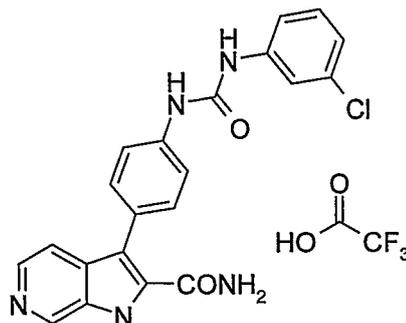
## 【実施例 3】

## 【0078】

3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - クロロフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミドトリフルオロアセタート

## 【0079】

## 【化 1 5】



40

## 【0080】

テトラヒドロフラン 5 mL 中の 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 100 mg の溶液へ、3 - クロロフェニルイソシアナート 45 . 2  $\mu$ L を滴下する。アルゴン雰囲気下において、反応混合物を室温で 16 時間

50

攪拌し、次いで、減圧下で濃縮する。取得した残留物をジクロロメタン 2 mL 中で 30 分間攪拌する。懸濁した固体をろ別し、水で洗浄して、吸引により排出する。分取 LC / MS により、最終精製を行い、40 における真空下での乾燥後、3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - クロロフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 70 mg をトリフルオロ酢酸塩の形態で取得し、その特性は次のとおりである。

IR (KBr) : 3390、1672、1592、1537、1483、1203、1138、836、722  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR : 7.03 (m, 1H) ; 7.26 ~ 7.34 (m, 2H) ; 7.42 ~ 7.52 (m, 3H) ; 7.63 (ブロード d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 2H) ; 7.74 (ブロード s, 1H) ; 7.97 (d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 1H) ; 8.06 (ブロード s, 1H) ; 8.31 (d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 1H) ; 9.03 (ブロード s, 2H) ; 9.13 (s, 1H) ; 13.35 (ブロード m, 1H) .

質量スペクトル (ES<sup>+</sup>)  $m/z = 406$  [MH<sup>+</sup>]

融点 : 221

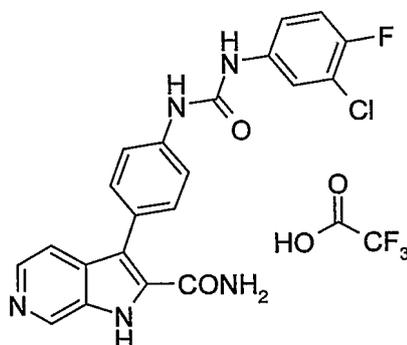
【実施例 4】

【0081】

3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミドトリフルオロアセタート

【0082】

【化 16】



【0083】

テトラヒドロフラン 5 mL 中の 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 100 mg の溶液へ、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルイソシアナート 46.2  $\mu\text{L}$  を滴下する。アルゴン雰囲気下において、反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。取得した残留物をジクロロメタン 2 mL 中で 30 分間攪拌する。懸濁した固体をろ別し、水で洗浄して、吸引により排出する。分取 LC / MS により、最終精製を行い、40 における真空下の乾燥後、3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 105 mg をトリフルオロ酢酸塩の形態で取得し、その特性は次のとおりである。

IR (KBr) : 3452、1673、1601、1544、1500、1208、1143、836、803、722  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR : 7.32 ~ 7.38 (m, 2H) ; 7.44 ~ 7.54 (m, 3H) ; 7.64 (ブロード d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 2H) ; 7.84 (ブロード d,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H) ; 8.01 (d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 1H) ; 8.09 (ブロード s, 1H) ; 8.32 (d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 1H) ; 9.10 (ブロード s, 2H) ; 9.16 (s, 1H) ; 13.4 (ブロード m, 1H) .

質量スペクトル (ES<sup>+</sup>)  $m/z = 424$  [MH<sup>+</sup>]

融点 : 214

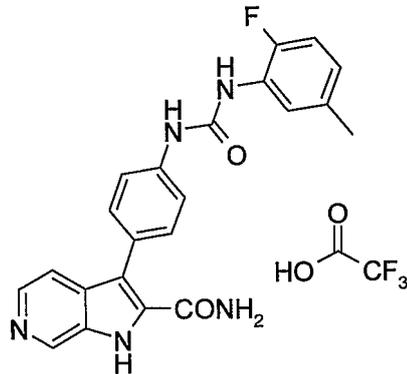
## 【実施例 5】

【0084】

3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミドトリフルオロアセター

【0085】

【化 17】



10

【0086】

テトラヒドロフラン 5 mL 中の 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 100 mg の溶液へ、2 - フルオロ - 5 - メチルフェニルイソシアナート 48.3  $\mu$ L を滴下する。アルゴン雰囲気下において、反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。取得した残留物をジクロロメタン 2 mL 中で 30 分間攪拌する。懸濁した固体をろ別し、水で洗浄して、吸引により排出する。分取 LC / MS により、最終精製を行い、40 における真空下の乾燥後、3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミドをトリフルオロ酢酸塩の形態で取得し、その特性は次のとおりである。

20

IR (KBr) : 3452、1675、1603、1544、1314、1202、1144、836、805、722  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR : 2.29 (s, 3H) ; 6.82 (m, 1H) ; 7.12 (dd, J = 8.5 及び 11.5 Hz, 1H) ; 7.46 ~ 7.51 (m, 3H) ; 7.62 (ブロード d, J = 8.5 Hz, 2H) ; 7.97 ~ 8.03 (m, 2H) ; 8.08 (ブロード s, 1H) ; 8.32 (d, J = 6.5 Hz, 1H) ; 8.54 (ブロード d, J = 2.5 Hz, 1H) ; 9.15 (s, 1H) ; 9.25 (s, 1H) ; 13.4 (ブロード m, 1H) .

30

質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) m/z = 404 [MH<sup>+</sup>]

融点 : 222

## 【実施例 6】

【0087】

3 - [ 4 - ( 3 - m - トリルウレイド ) フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミドトリフルオロアセター

40

【0088】



オロメチル)フェニルイソシアナート 85  $\mu$ L を滴下する。次いで、アルゴン雰囲気下において、反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮する。取得した残留物をシリカカラム上でクロマトグラフにかける(溶出剤:体積比 9/1 のジクロロメタン/メタノール)。所望の生成物を含有する画分を減圧下で濃縮する。3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 237 mg を白い固体形態で取得し、その特性は次のとおりである。

IR (KBr) : 1659、1623、1542、1443、1339、1316、1119  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR : 7.08 (広幅の m, 1H) ; 7.14 (dd,  $J = 5.0$  及び  $8.0$  Hz, 1H) ; 7.40 (m, 1H) ; 7.46 (ブロード d,  $J = 8.5$  Hz, 2H) ; 7.51 (m, 1H) ; 7.57 (ブロード d,  $J = 8.5$  Hz, 2H) ; 7.55 ~ 7.60 (遮蔽した m, 1H) ; 7.92 (ブロード d,  $J = 8.0$  Hz, 1H) ; 8.38 (ブロード d,  $J = 5.0$  Hz, 1H) ; 8.64 (ブロード d,  $J = 7.5$  Hz, 1H) ; 9.01 (ブロード s, 1H) ; 9.36 (ブロード s, 1H) ; 12.1 (ブロード s, 1H) .

質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) :  $m/z = 458$  [M + H<sup>+</sup>]

融点 : 232 (Kofler)

【0093】

3 - (4 - アミノフェニル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド :

メタノール内のアンモニア 7 N 溶液 30 mL 中におけるメチル 3 - (4 - アミノフェニル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキシレート 260 mg の溶液へ、22% アンモニア水溶液 5 mL を添加する。次いで、オートクレーブ内において、反応混合物を 80 で 20 時間攪拌し (12.6 パール)、次いで減圧下で濃縮する。取得した残留物をシリカカラム上でクロマトグラフにかける(溶出剤:体積比 9/1 のジクロロメタン/メタノール)。所望の生成物を含有する画分を減圧下で濃縮する。3 - (4 - アミノフェニル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 140 mg を薄黄色の固体形態で取得し、その特性は次のとおりである。

融点 : 139

【0094】

メチル 3 - (4 - アミノフェニル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシレート :

トルエン 50 mL 及びメタノール 50 mL 中のメチル 3 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシレート 0.64 g の溶液へ、4 - アミノフェニルボロン酸ヒドロクロリド 1.08 g 及びトリエチルアミン 0.9 mL を添加する。次いで、アルゴン雰囲気下において、反応混合物を 15 分間攪拌する。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 144 mg、塩化リチウム 0.3 g、炭酸ナトリウム 0.66 g 及び蒸留水 7.5 mL を連続して添加する。反応混合物を還流で 8 時間攪拌する。Celite<sup>(R)</sup> を通してろ過した後、ろ液を減圧下で濃縮する。酢酸エチル及びシクロヘキサン(体積比 7/3)の混合物で溶出するシリカ上のカラムクロマトグラフィーにより、残留物を精製する。メチル 3 - (4 - アミノフェニル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシレート 400 mg を黄色の固体形態で取得し、その特性は次のとおりである。

融点 : 236

【0095】

メチル 3 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシレート :

ピリジン 165 mL 中のメチル 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシレートヒドロクロリド 3.2 g の溶液へ、アルゴン雰囲気下において、0 で、ピリジン 35 mL 中のピリジニウムトリプロミド 5.04 g の溶液を滴下する。次いで、反応混合

10

20

30

40

50

物を 0 で攪拌し、その後、砕氷 250 g 及び蒸留水 750 mL の混合物上に注ぐ。懸濁液をろ過し、固体を蒸留水 25 mL で二回洗浄し、次いで、外気で乾燥させる。メチル 3 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキシラート 0 . 87 g をベージュ色の固体形態で取得し、その特性は次のとおりである。

質量スペクトル ( E S <sup>+</sup> ) m / z = 256 [ M + H <sup>+</sup> ]

【 0096 】

メチル 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシラートヒドロクロリド :  
メタノール 100 mL 中の 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボン酸ヒドロクロリド 4 g の溶液へ、室温にて、塩化チオニル 6 mL を滴下する。次いで、反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮する。取得した残留物をエチルエーテル 50 mL 中で粉碎し、続いて、40 にて、真空下で乾燥させる。メチル 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシラートヒドロクロリド 3 . 22 g を淡黄色の固体形態で取得し、この固体を未処理のまま次の段階で使用する。

10

【 0097 】

1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボン酸ヒドロクロリド  
- 70 に冷却した無水 THF 75 mL 中の 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン 6 . 03 g の溶液へ、ヘキサン中の n - ブチルリチウムの 1 . 6 M 溶液 33 mL を滴下する。  
- 70 で 15 分間攪拌した後、カルダイス ( cardice ) の塊 20 g を溶液へ添加する。次いで、混合物を室温に戻し、その後、減圧下で濃縮する。白い固体 8 . 4 g を取得し、この生成物をテトラヒドロフラン 175 mL 中に溶解する。この溶液を - 70 に冷却し、その後、ヘキサン中の t - ブチルリチウムの 1 . 5 M 溶液 35 mL を滴下する。  
- 70 で 30 分間攪拌した後、カルダイスの塊 20 g を溶液へ添加する。次いで、混合物を室温に戻し、その後、この反応混合物を 0 に冷却した蒸留水 50 mL 中に注ぐ。テトラヒドロフランを減圧下で留去する。残留水溶液を蒸留水 150 mL で希釈し、ジクロロメタン 100 mL で二回洗浄して、5 N 塩酸水溶液 30 mL を添加することにより、pH 1 に酸性化し、次いで、減圧下で濃縮する。ペースト状の固体 10 . 01 g を取得し、この固体をメタノール 50 mL から再結晶化する。取得した固体を 7 N 塩酸イソプロパノール 50 mL 及びイソプロピルエーテル 50 mL の混合物で処理する。空気中で乾燥させた後、1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボン酸ヒドロクロリド 5 . 71 g をクリーム色の固体形態で取得する。

20

30

質量スペクトル ( E I ) m / z = 162 [ M <sup>+</sup> ]

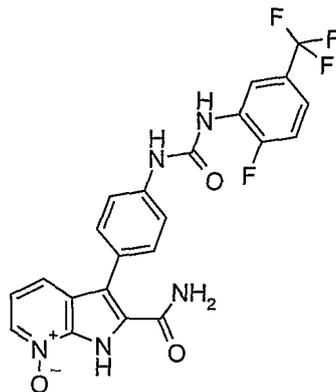
【 実施例 8 】

【 0098 】

3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 7 - オキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【 0099 】

【 化 20 】



40

【 0100 】

0 に維持したクロロホルム 2 mL 中の 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - トリフ

50

ルオロメチルフェニル)ウレイド]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド50mgの溶液へ、クロロホルム中におけるメタクロロ過安息香酸の0.7M溶液0.31mLを滴下する。溶液を0で4時間攪拌し、次いで室温で16時間攪拌する。反応混合物をジクロロメタン3mLで希釈し、No.4焼結式漏斗を通してろ過し、取得した固体をジクロロメタン3mLで二回洗浄して、その後、空气中で乾燥させる。3-{4-[3-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド]フェニル}-7-オキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド40mgを淡黄色の固体形態で取得し、その特性は次のとおりである。

## 【0101】

IR (KBr) : 3352、1671、1609、1545、1442、1340、1315、1239、1119、1069及び885  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR : 7.16 (m, 1H) ; 7.35~7.58 (m, 7H) ; 7.63 (ブロードm, 1H) ; 7.77 (ブロードm, 1H) ; 8.31 (ブロードd,  $J = 6.0\text{ Hz}$ , 1H) ; 8.65 (ブロードd,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 1H) ; 8.94 (ブロードs, 1H) ; 9.29 (s, 1H) ; 12.5~13.2 (非常にブロードm, 1H) .  
質量スペクトル (ES<sup>+</sup>)  $m/z = 474$  [M+H<sup>+</sup>]

融点 : 220 (Kofler)

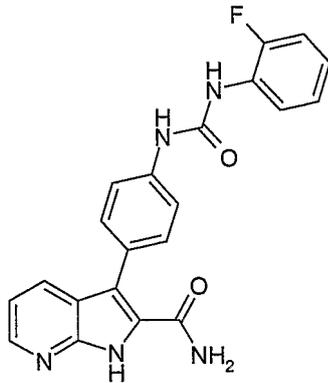
## 【実施例9】

## 【0102】

3-{4-[3-(2-フルオロフェニル)ウレイド]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]-ピリジン-2-カルボキサミド

## 【0103】

## 【化21】



## 【0104】

3-(4-アミノフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド及び2-フルオロフェニルイソシアナートで開始し、実施例7に記載のとおり、ベージュ色の固体の3-{4-[3-(2-フルオロフェニル)ウレイド]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド66.6mgを調製する。

融点 : 268.7 (Buchi)

質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) : [M+H]<sup>+</sup> = 390

保持時間 (分) : 3.71

## 【実施例10】

## 【0105】

3-{4-[3-(2-メトキシフェニル)ウレイド]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]-ピリジン-2-カルボキサミド

## 【0106】

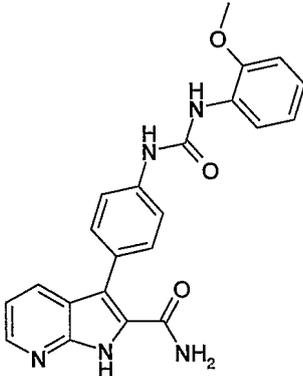
10

20

30

40

## 【化 2 2】



10

## 【0107】

3-(4-アミノフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド及び2-メトキシフェニルイソシアナートで開始し、実施例7に記載のとおり、ベージュ色の固体の3-{4-[3-(2-メトキシフェニル)ウレイド]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド83.6mgを調製する。

融点：227.1 (Buchi)

質量スペクトル(ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 402

保持時間(分): 3.77

## 【実施例11】

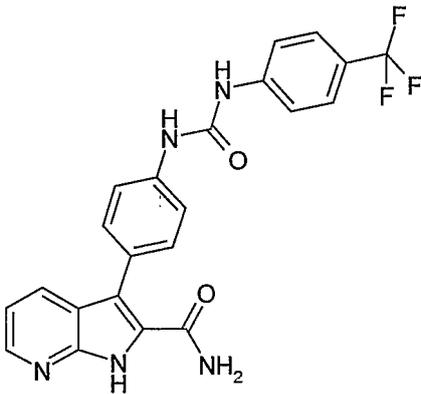
20

## 【0108】

3-{4-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

## 【0109】

## 【化 2 3】



30

## 【0110】

3-(4-アミノフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド及び4-トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例7に記載のとおり、白色の固体の3-{4-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド77.6mgを調製する。

40

融点：296.2 (Buchi)

質量スペクトル(ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 440

保持時間(分): 4.24

## 【実施例12】

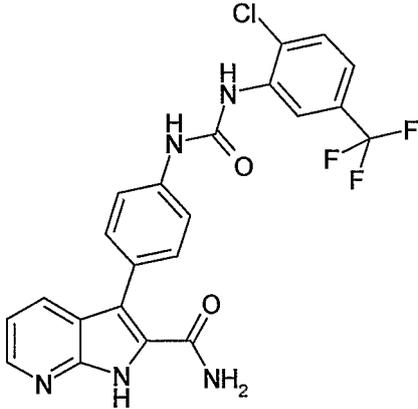
## 【0111】

3-{4-[3-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

## 【0112】

50

## 【化 2 4】



10

## 【0113】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例 7 に記載のとおり、白色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] - フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 40 . 56 mg を調製する。

融点 : 188 . 3 ( Buchi )

20

質量スペクトル ( ES<sup>+</sup> ) : [ M + H ]<sup>+</sup> = 474

保持時間 ( 分 ) : 4 . 51

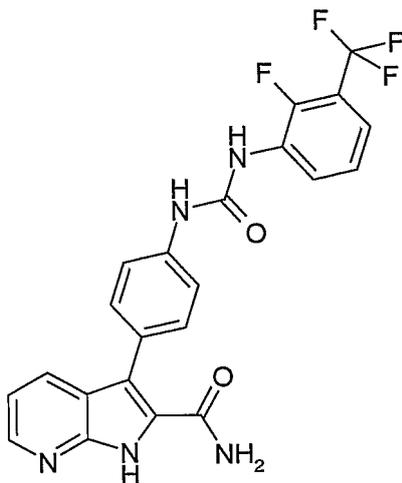
## 【実施例 13】

## 【0114】

3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

## 【0115】

## 【化 2 5】



30

40

## 【0116】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例 7 に記載のとおり、白色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 79 mg を調製する。

融点 : 265 . 4 ( Buchi )

質量スペクトル ( ES<sup>+</sup> ) : [ M + H ]<sup>+</sup> = 458

50

保持時間 (分) : 4 . 2 4

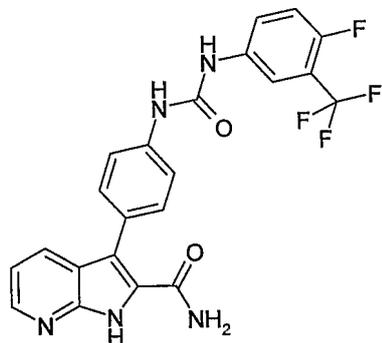
【実施例 1 4】

【0 1 1 7】

3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【0 1 1 8】

【化 2 6】



10

【0 1 1 9】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例 7 に記載のとおり、茶色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] - フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 7 6 . 5 m g を調製する。

20

融点 : 2 3 4 . 7 ( B u c h i )

質量スペクトル ( E S <sup>+</sup> ) : [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 5 8

保持時間 (分) : 4 . 2 2

【実施例 1 5】

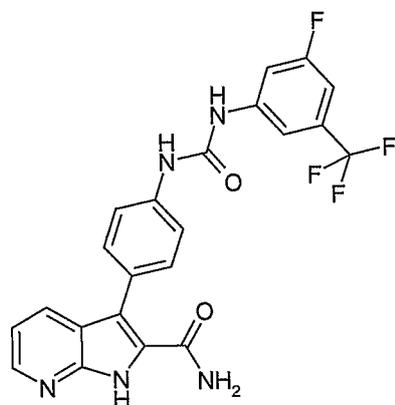
【0 1 2 0】

3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

30

【0 1 2 1】

【化 2 7】



40

【0 1 2 2】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例 7 に記載のとおり、ベージュ色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) - ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 7 8 . 1 m g を調製する。

融点 : 2 5 7 . 5 ( B u c h i )

50

質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) : [M + H]<sup>+</sup> = 458

保持時間 (分) : 4.42

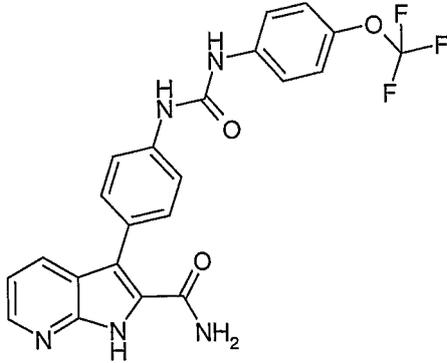
【実施例 16】

【0123】

3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【0124】

【化 28】



10

【0125】

20

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 4 - トリフルオロメトキシフェニルイソシアナートで開始し、実施例 7 に記載のとおり、茶色の粉末の 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 92.3 mg を調製する。

融点 : 258.9 (Buchi)

質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) : [M + H]<sup>+</sup> = 456

保持時間 (分) : 4.29

【実施例 17】

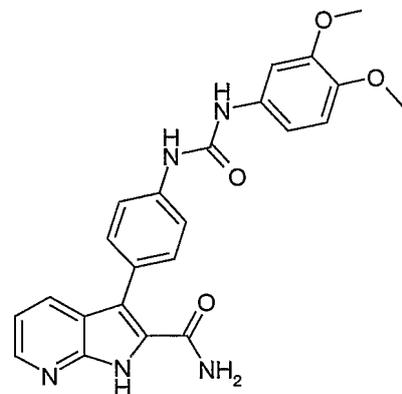
【0126】

30

3 - { 4 - [ 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【0127】

【化 29】



40

【0128】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 3 , 4 - ジメトキシフェニルイソシアナートで開始し、実施例 7 に記載のとおり、ベージュ色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 79 mg を調製する

50

融点：223.7 (Buchli)

質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) : [M + H]<sup>+</sup> = 432

保持時間 (分) : 3.27

【実施例 18】

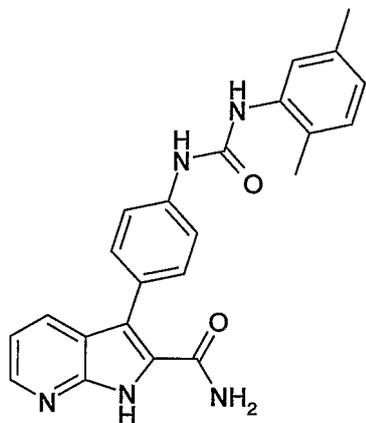
【0129】

3 - { 4 - [ 3 - ( 2 , 5 - ジメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ  
[ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【0130】

【化30】

10



20

【0131】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサ  
ミド及び 2 , 5 - ジメチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例 7 に記載のとおり、  
白色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 , 5 - ジメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1  
H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 75.9 mg を調製する。

融点：308.8 (Buchli)

質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) : [M + H]<sup>+</sup> = 400

保持時間 (分) : 3.90

30

【実施例 19】

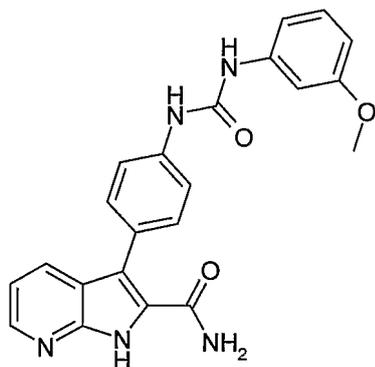
【0132】

3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2  
, 3 - b ] - ピリジン - 2 - カルボキサミド

【0133】

【化30】

40



【0134】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサ  
ミド及び 3 - メトキシフェニルイソシアナートで開始し、実施例 7 に記載のとおり、ベ  
ージュ色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H

50

- ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド55.5mgを調製する。

融点：306.2 (Buchi)

質量スペクトル(ES<sup>+</sup>)：[M+H]<sup>+</sup> = 402

保持時間(分)：3.39

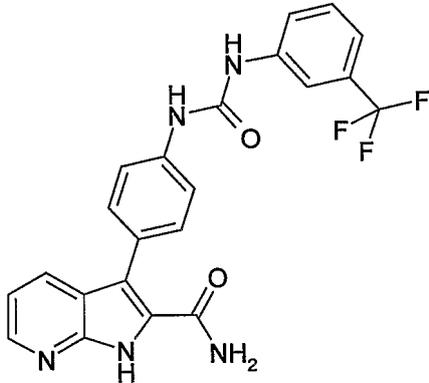
【実施例20】

【0135】

3-{4-[3-(3-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

【0136】

【化31】



10

20

【0137】

3-(4-アミノフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド及び3-トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例7に記載のとおり、白色の固体の3-{4-[3-(3-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド56.5mgを調製する。

融点：263.6 (Buchi)

質量スペクトル(ES<sup>+</sup>)：[M+H]<sup>+</sup> = 440

保持時間(分)：3.95

30

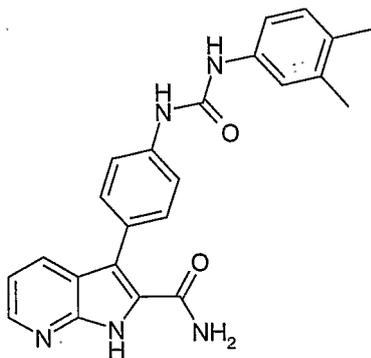
【実施例21】

【0138】

3-{4-[3-(3,4-ジメチルフェニル)ウレイド]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

【0139】

【化32】



40

【0140】

3-(4-アミノフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド及び3,4-ジメチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例7に記載のとおり、白色の固体の3-{4-[3-(3,4-ジメチルフェニル)ウレイド]フェニル}-1

50

H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 4 5 . 2 m g を調製する。

融点：274.7 (Buchi)

質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) : [M+H]<sup>+</sup> = 400

保持時間 (分) : 3.75

【実施例 22】

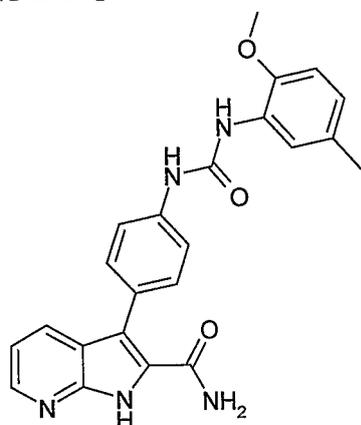
【0141】

3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【0142】

【化 3 3】

10



20

【0143】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び2 - メトキシ - 5 - メチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例 7 に記載のとおり、ベージュ色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル ) ウレイド ] - フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 4 4 . 9 m g を調製する。

融点：327.7 (Buchi)

質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) : [M+H]<sup>+</sup> = 416

保持時間 (分) : 3.76

30

【実施例 23】

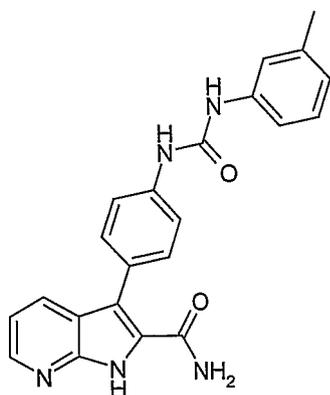
【0144】

3 - [ 4 - ( 3 - m - トリルウレイド ) フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【0145】

【化 3 4】

40



【0146】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

50

ミド及び m - トリルイソシアナートで開始し、実施例 7 に記載のとおり、ベージュ色の固体の 3 - [ 4 - ( 3 - m - トリルウレイド ) フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 62 . 5 m g を調製する。

融点 : 266 ( Buchi )

質量スペクトル ( ES<sup>+</sup> ) : [ M + H ]<sup>+</sup> = 386

保持時間 ( 分 ) : 3 . 60

【実施例 24】

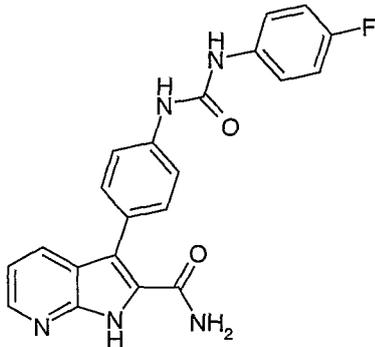
【0147】

3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

10

【0148】

【化35】



20

【0149】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 4 - フルオロフェニルイソシアナートで開始し、実施例 7 に記載のとおり、ベージュ色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 49 . 7 m g を調製する。

融点 : 299 . 9 ( Buchi )

質量スペクトル ( ES<sup>+</sup> ) : [ M + H ]<sup>+</sup> = 390

保持時間 ( 分 ) : 3 . 45

30

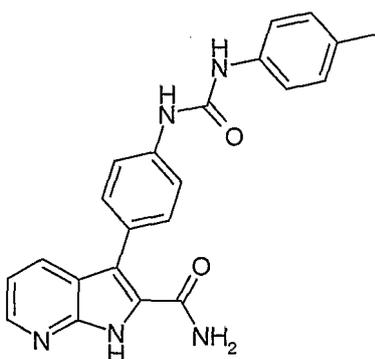
【実施例 25】

【0150】

3 - [ 4 - ( 3 - p - トリルウレイド ) フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【0151】

【化36】



40

【0152】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び p - トリルイソシアナートで開始し、実施例 7 に記載のとおり、ベージュ色の固体の 3 - [ 4 - ( 3 - p - トリルウレイド ) フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピ

50

リジン - 2 - カルボキサミド 68 . 4 m g を調製する。

融点：293 (Buchi)

質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) : [M + H]<sup>+</sup> = 386

保持時間 (分) : 3 . 58

【実施例 26】

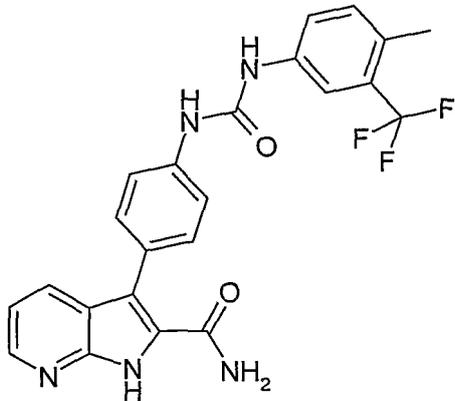
【0153】

3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - メチル - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【0154】

【化 37】

10



20

【0155】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 4 - メチル - 3 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例 7 に記載のとおり、白色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - メチル - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] - フェニル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 47 . 1 m g を調製する。

融点：285

質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) : [M + H]<sup>+</sup> = 454

保持時間 (分) : 4 . 10

30

【実施例 27】

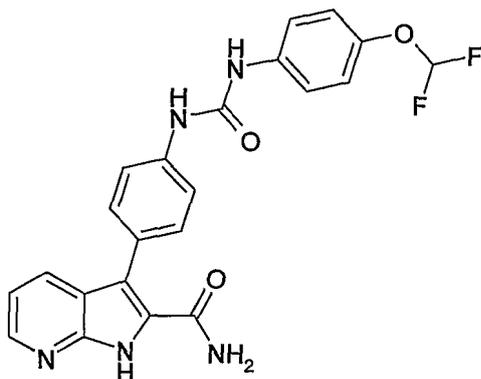
【0156】

3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - ジフルオロメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【0157】

【化 38】

40



【0158】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 4 - ジフルオロメトキシフェニルイソシアナートで開始し、実施例 7 に記載のと

50

おり、白色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - ジトリフルオロメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 47 . 5 m g を調製する。

融点 : 283 . 5 ( B u c h i )

質量スペクトル ( E S <sup>+</sup> ) : [ M + H ] <sup>+</sup> = 438

保持時間 ( 分 ) : 3 . 64

【実施例 28】

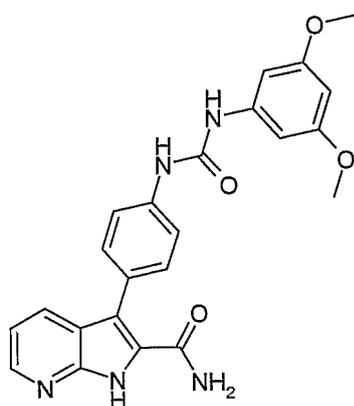
【0159】

3 - { 4 - [ 3 - ( 3 , 5 - ジメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

10

【0160】

【化39】



20

【0161】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 3 , 5 - ジメトキシフェニルイソシアナートで開始し、実施例 7 に記載のとおり、ベージュ色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 , 5 - ジメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 59 . 2 m g を調製する。

30

融点 : 266 . 5 ( B u c h i )

質量スペクトル ( E S <sup>+</sup> ) : [ M + H ] <sup>+</sup> = 432

保持時間 ( 分 ) : 3 . 45

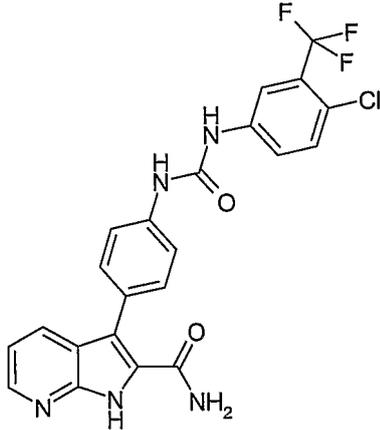
【実施例 29】

【0162】

3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【0163】

## 【化 4 0】



10

## 【 0 1 6 4】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例 7 に記載のとおり、白色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] - フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 29 . 8 m g を調製する。

融点 : 311 . 1 ( B u c h i )

20

質量スペクトル ( E S <sup>+</sup> ) : [ M + H ] <sup>+</sup> = 474

保持時間 ( 分 ) : 4 . 2 2

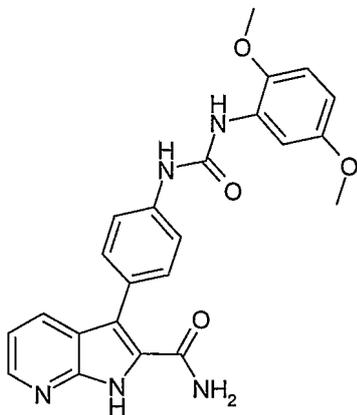
## 【実施例 3 0】

## 【 0 1 6 5】

3 - { 4 - [ 3 - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

## 【 0 1 6 6】

## 【化 4 1】



30

40

## 【 0 1 6 7】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 2 , 5 - ジメトキシフェニルイソシアナートで開始し、実施例 7 に記載のとおり、黄色の凍結乾燥物の 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 33 . 1 m g を調製する。

質量スペクトル : L C - M S - D A D - E L S D :

432 ( + ) = ( M + H ) ( + )

430 ( - ) = ( M - H ) ( - )

保持時間 ( 分 ) : 3 . 5 3

50

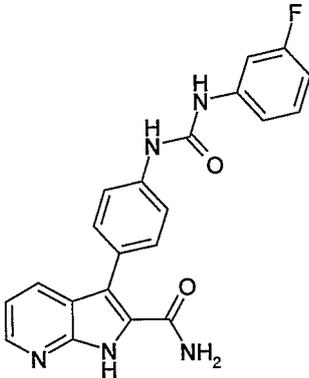
## 【実施例 3 1】

【0168】

3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - フルオロフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【0169】

【化 4 2】



10

【0170】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 3 - フルオロフェニルイソシアナートで開始し、実施例 7 に記載のとおり、白色の凍結乾燥物の 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - フルオロフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 31.5 mg を調製する。

20

質量スペクトル : LC - MS - DAD - ELSD :

390 ( + ) = ( M + H ) ( + )

388 ( - ) = ( M - H ) ( - )

保持時間 ( 分 ) : 3.55

## 【実施例 3 2】

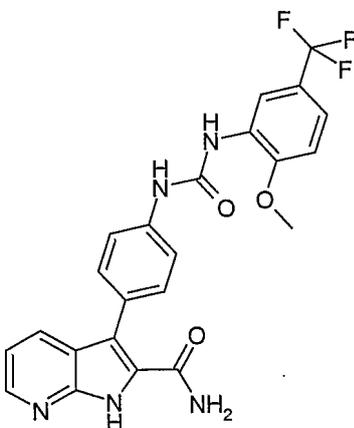
【0171】

3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

30

【0172】

【化 4 3】



40

【0173】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例 7 に記載のとおり、ベージュ色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) - ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 50 mg を調製する。

50

融点：221 (Kofler-昇華)

質量スペクトル：LC-MS-DAD-ELSD：

470 (+) = (M+H) (+)

468 (-) = (M-H) (-)

【実施例33】

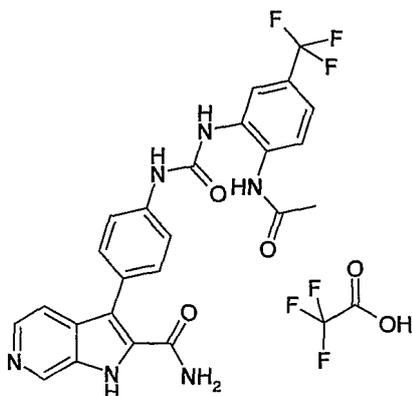
【0174】

3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - アセチルアミノ - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] - フェニル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミドトリフルオロアセタート

【0175】

10

【化44】



20

【0176】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 2 - アセチルアミノ - 5 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例1に記載のとおり、黄色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - アセチルアミノ - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) - ウレイド ] フェニル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 12 mg を調製する。

質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) : [ M + H ]<sup>+</sup> = 497

保持時間 (分) : 2.63

30

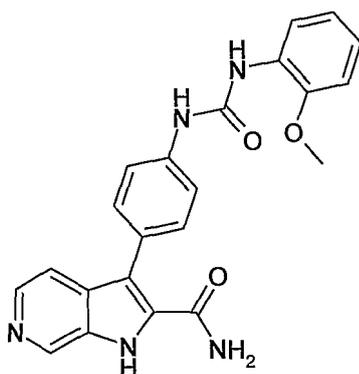
【実施例34】

【0177】

3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - メトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【0178】

【化45】



40

【0179】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 2 - メトキシフェニルイソシアナートで開始し、実施例1に記載のとおり、黄色

50

の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - メトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 25 mg を調製する。

融点 : 216 ( K o f l e r )

質量スペクトル ( E S <sup>+</sup> ) : [ M + H ] <sup>+</sup> = 402

保持時間 ( 分 ) : 3 . 06

【実施例 35】

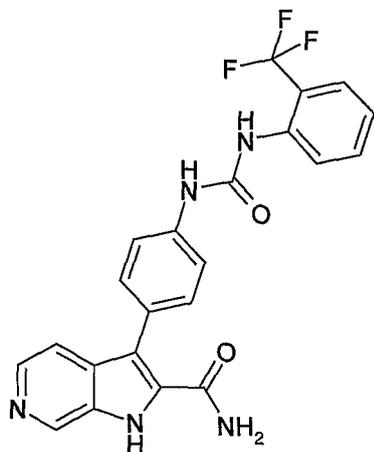
【0180】

3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【0181】

10

【化 46】



20

【0182】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 2 - トリフルオロメチルイソシアナートで開始し、実施例 1 に記載のとおり、黄色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミドの固体 80 mg を調製する。

30

融点 : 228 ( K o f l e r )

質量スペクトル ( E S <sup>+</sup> ) : [ M + H ] <sup>+</sup> = 440

保持時間 ( 分 ) : 3 . 17

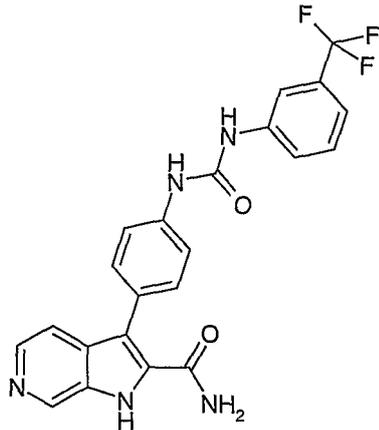
【実施例 36】

【0183】

3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【0184】

## 【化 4 7】



10

## 【0185】

3-(4-アミノフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド及び3-トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例1に記載のとおり、黄色の固体の3-{4-[3-(3-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド77mgを調製する。

融点：256 (Buchi B-545)

20

質量スペクトル(ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 440

保持時間(分): 3.48

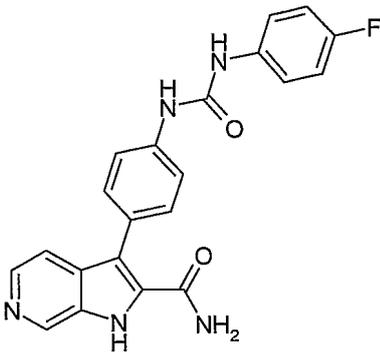
## 【実施例37】

## 【0186】

3-{4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

## 【0187】

## 【化 4 8】



30

## 【0188】

3-(4-アミノフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド及び4-フルオロフェニルイソシアナートで開始し、実施例1に記載のとおり、黄色の固体の3-{4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド73mgを調製する。

40

融点：271 (Buchi B-545)

質量スペクトル(ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 390

保持時間(分): 2.93

## 【実施例38】

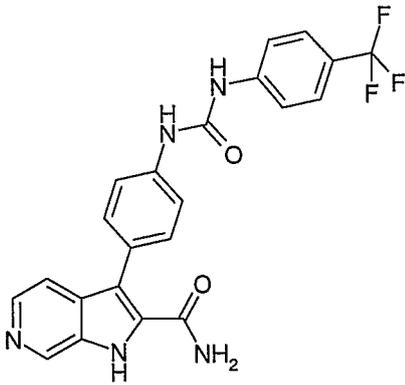
## 【0189】

3-{4-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

50

【 0 1 9 0 】

【 化 4 9 】



10

【 0 1 9 1 】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 4 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例 1 に記載のとおり、黄色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 9 1 m g を調製する。

融点 : 28 9

質量スペクトル ( E S <sup>+</sup> ) : [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 4 0

保持時間 ( 分 ) : 3 . 4 8

20

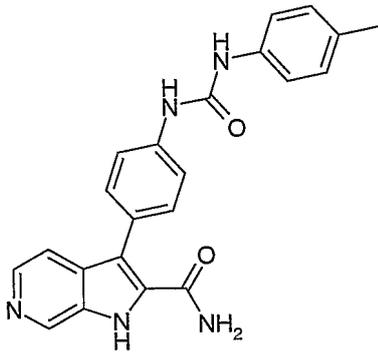
【 実施例 3 9 】

【 0 1 9 2 】

3 - [ 4 - ( 3 - p - トリルウレイド ) フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【 0 1 9 3 】

【 化 5 0 】



30

【 0 1 9 4 】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び p - トリルイソシアナートで開始し、実施例 1 に記載のとおり、黄色の固体の 3 - [ 4 - ( 3 - p - トリルウレイド ) フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 7 6 m g を調製する。

融点 : 277 ( B u c h i B - 5 4 5 )

質量スペクトル ( E S <sup>+</sup> ) : [ M + H ] <sup>+</sup> = 3 8 6

保持時間 ( 分 ) : 3 . 1 3

40

【 実施例 4 0 】

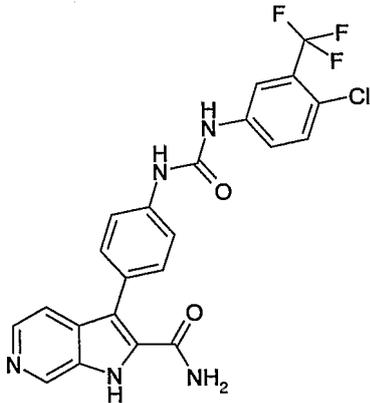
【 0 1 9 5 】

3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

50

【 0 1 9 6 】

【 化 5 1 】



10

【 0 1 9 7 】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例 1 に記載のとおり、黄色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 103 mg を調製する。

融点：228 ( Buchi B - 545 )

20

質量スペクトル ( ES<sup>+</sup> ) : [ M + H ]<sup>+</sup> = 474

保持時間 ( 分 ) : 3 . 64

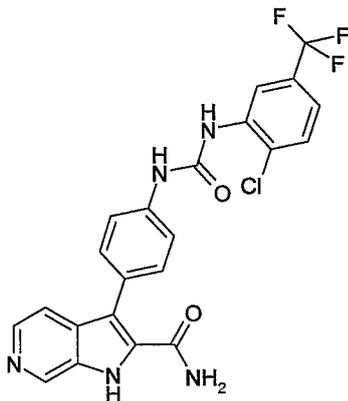
【 実施例 4 1 】

【 0 1 9 8 】

3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【 0 1 9 9 】

【 化 5 2 】



30

【 0 2 0 0 】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例 1 に記載のとおり、黄色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 76 mg を調製する。

40

融点：243 ( Buchi B - 545 )

質量スペクトル ( ES<sup>+</sup> ) : [ M + H ]<sup>+</sup> = 474

保持時間 ( 分 ) : 3 . 56

【 実施例 4 2 】

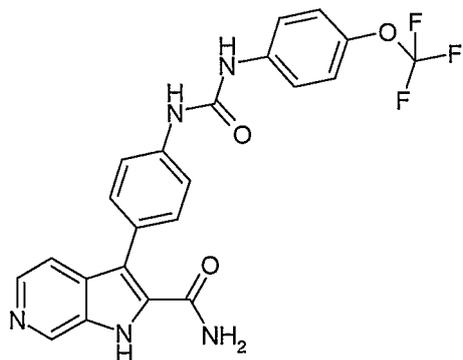
【 0 2 0 1 】

50

3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H -  
 ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【 0 2 0 2 】

【 化 5 3 】



10

【 0 2 0 3 】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 4 - トリフルオロメトキシフェニルイソシアナートで開始し、実施例 1 に記載のとおり、黄色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 9 4 m g を調製する。

20

融点：276 ( Buchi B - 5 4 5 )

質量スペクトル ( E S <sup>+</sup> ) : [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 5 6

保持時間 ( 分 ) : 3 . 6 3

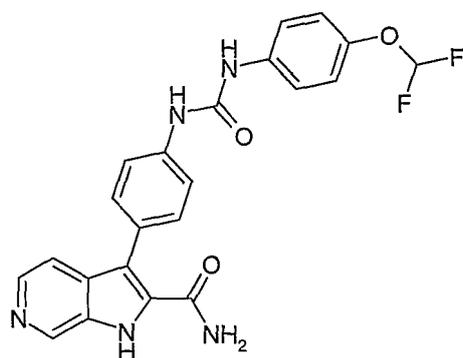
【 実施例 4 3 】

【 0 2 0 4 】

3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - ジフルオロメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H -  
 ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【 0 2 0 5 】

【 化 5 4 】



30

【 0 2 0 6 】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 4 - ジフルオロメトキシフェニルイソシアナートで開始し、実施例 1 に記載のとおり、黄色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - ジフルオロメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 8 7 m g を調製する。

40

融点：257

質量スペクトル ( E S <sup>+</sup> ) : [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 3 8

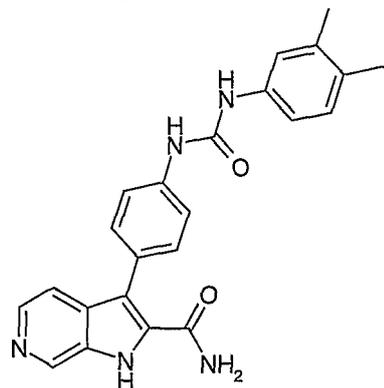
保持時間 ( 分 ) : 3 . 2 3

【 実施例 4 4 】

【 0 2 0 7 】

50

3 - { 4 - [ 3 - ( 3 , 4 - ジメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ  
 [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド  
 【 0 2 0 8 】  
 【 化 5 5 】



10

【 0 2 0 9 】  
 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサ  
 ミド及び 3 , 4 - ジメチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例 1 に記載のとおり、  
 黄色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 , 4 - ジメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1  
 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 8 2 m g を調製する。

20

融点：230 ( Buchi B - 5 4 5 )  
 質量スペクトル ( E S <sup>+</sup> ) : [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 0 0  
 保持時間 ( 分 ) : 3 . 3 2

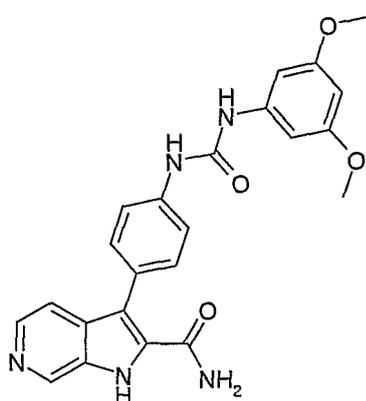
【 実施例 4 5 】

【 0 2 1 0 】

3 - { 4 - [ 3 - ( 3 , 5 - ジメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロ  
 ロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【 0 2 1 1 】

【 化 5 6 】



30

40

【 0 2 1 2 】  
 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサ  
 ミド及び 3 , 5 - ジメトキシフェニルイソシアナートで開始し、実施例 1 に記載のとおり  
 、黄色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 , 5 - ジメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル }  
 - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 8 7 m g を調製する。

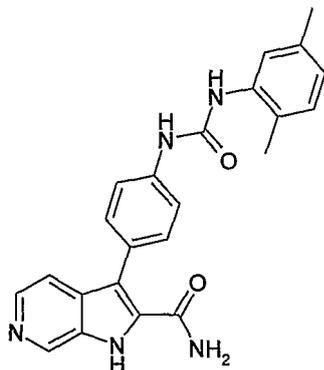
融点：225 ( Buchi B - 5 4 5 )  
 質量スペクトル ( E S <sup>+</sup> ) : [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 3 2  
 保持時間 ( 分 ) : 3 . 0 7

【 実施例 4 6 】

【 0 2 1 3 】

50

3 - { 4 - [ 3 - ( 2 , 5 - ジメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ  
 [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド  
 【 0 2 1 4 】  
 【 化 5 7 】



10

【 0 2 1 5 】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサ  
 ミド及び 2 , 5 - ジメチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例 1 に記載のとおり、  
 黄色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 , 5 - ジメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1  
 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 8 7 m g を調製する。

融点：261 ( Buchi B - 5 4 5 )

20

質量スペクトル ( E S <sup>+</sup> ) : [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 0 0

保持時間 ( 分 ) : 3 . 2 5

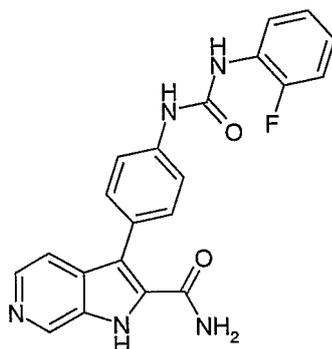
【 実施例 4 7 】

【 0 2 1 6 】

3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2  
 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【 0 2 1 7 】

【 化 5 8 】



30

【 0 2 1 8 】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサ  
 ミド及び 2 - フルオロフェニルイソシアナートで開始し、実施例 1 に記載のとおり、淡黄  
 色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピ  
 ロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 5 9 m g を調製する。

40

融点：242 ( Buchi B - 5 4 5 )

質量スペクトル ( E S <sup>+</sup> ) : [ M + H ] <sup>+</sup> = 3 9 0

保持時間 ( 分 ) : 2 . 4 1

【 実施例 4 8 】

【 0 2 1 9 】

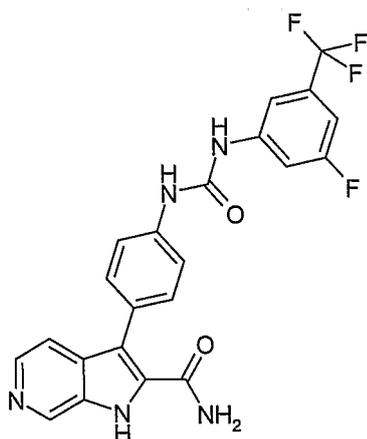
3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - フルオロフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2  
 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

50



【 0 2 2 6 】

【 化 6 1 】



10

【 0 2 2 7 】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例 1 に記載のとおり、淡黄色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] - フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 69 mg を調製する。

20

融点：261 ( Buchi B - 545 )

質量スペクトル ( ES<sup>+</sup> ) : [ M + H ]<sup>+</sup> = 458

保持時間 ( 分 ) : 2 . 88

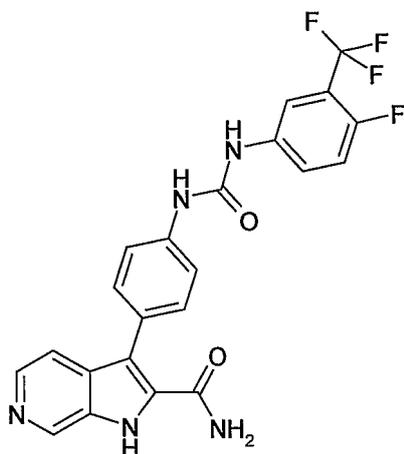
【 実施例 5 1 】

【 0 2 2 8 】

3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【 0 2 2 9 】

【 化 6 2 】



30

40

【 0 2 3 0 】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例 1 に記載のとおり、淡黄色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 56 mg を調製する。

融点：201 ( Buchi B - 545 )

質量スペクトル ( ES<sup>+</sup> ) : [ M + H ]<sup>+</sup> = 458

50

保持時間 (分) : 2 . 8 5

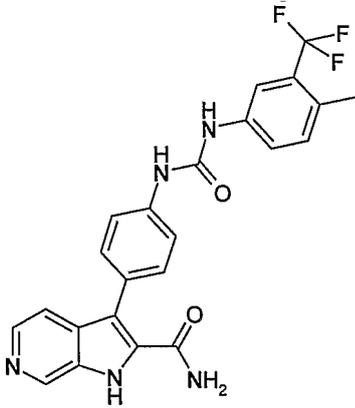
【実施例 5 2】

【0 2 3 1】

3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - メチル - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【0 2 3 2】

【化 6 3】



10

【0 2 3 3】

20

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 4 - メチル - 3 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例 1 に記載のとおり、淡黄色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - メチル - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 6 1 m g を調製する。

融点 : 1 9 9

質量スペクトル ( E S <sup>+</sup> ) : [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 5 4

保持時間 (分) : 2 . 8 4

【実施例 5 3】

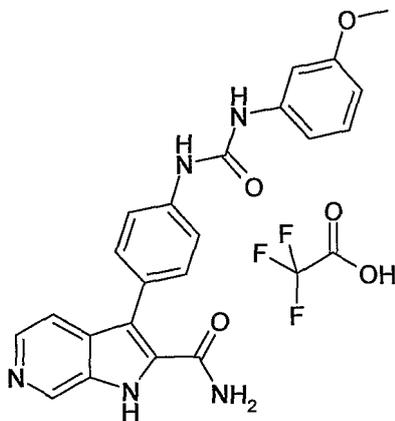
【0 2 3 4】

30

3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミドトリフルオロアセタート

【0 2 3 5】

【化 6 3】



40

【0 2 3 6】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 3 - メトキシフェニルイソシアナートで開始し、実施例 1 に記載のとおり、黄色の凍結乾燥物の 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H

50

- ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロアセタート 33.3 mg を調製する。

質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) : [M+H]<sup>+</sup> = 402

保持時間 (分) : 2.60

【実施例 54】

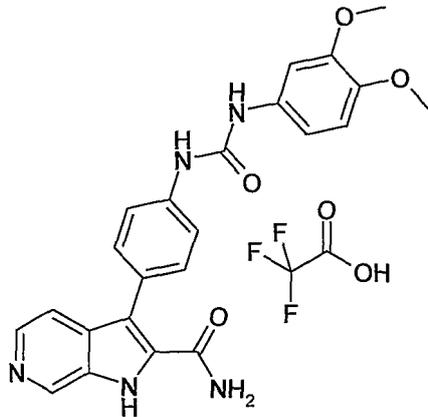
【0237】

3- { 4 - [ 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1H - ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロアセタート

【0238】

【化64】

10



20

【0239】

3-(4-アミノフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド及び3,4-ジメトキシフェニルイソシアナートで開始し、実施例1に記載のとおり、黄色の凍結乾燥物の3- { 4 - [ 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1H - ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロアセタート 80.5 mg を調製する。

質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) : [M+H]<sup>+</sup> = 432

保持時間 (分) : 2.27

30

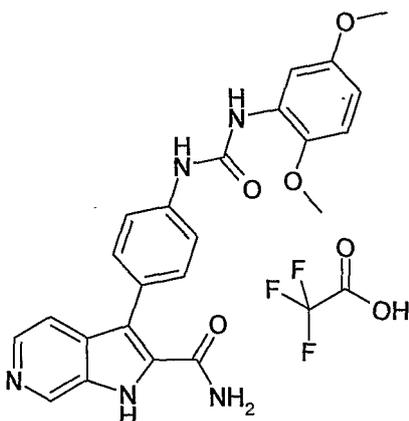
【実施例 55】

【0240】

3- { 4 - [ 3 - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1H - ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロアセタート

【0241】

【化65】



40

【0242】

3-(4-アミノフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

50

ミド及び 2, 5 - ジメトキシフェニルイソシアナートで開始し、実施例 1 に記載のとおり、黄色の凍結乾燥物の 3 - { 4 - [ 3 - ( 2, 5 - ジメトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミドトリフルオロアセタート 90.7 mg を調製する。

質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) : [ M + H ]<sup>+</sup> = 432

保持時間 (分) : 2.62

【実施例 56】

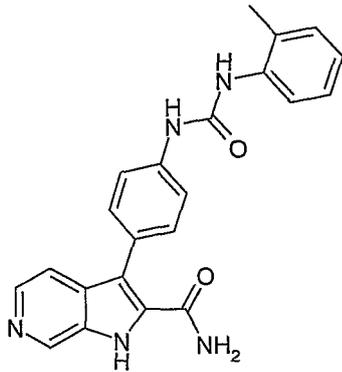
【0243】

3 - [ 4 - ( 3 - o - トリルウレイド ) フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

10

【0244】

【化66】



20

【0245】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び o - トリルイソシアナートで開始し、実施例 1 に記載のとおり、淡黄色の固体の 3 - [ 4 - ( 3 - o - トリルウレイド ) フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 75.3 mg を調製する。

融点 : 270 (Buchi B-545)

質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) : [ M + H ]<sup>+</sup> = 386

保持時間 (分) : 2.54

30

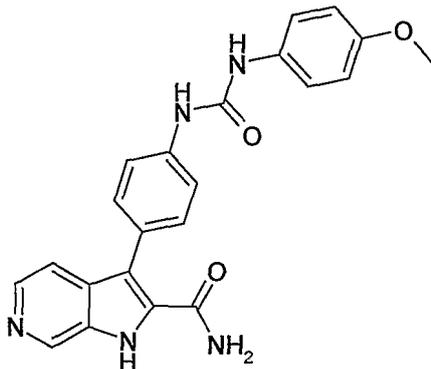
【実施例 57】

【0246】

3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - メトキシフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【0247】

【化67】



40

【0248】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

50

ミド及び4-メトキシフェニルイソシアナートで開始し、実施例1に記載のとおり、淡黄色の固体の3-{4-[3-(4-メトキシフェニル)ウレイド]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド51.1mgを調製する。

融点：275 (Buchi B-545)

質量スペクトル(ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 402

保持時間(分): 2.28

【実施例58】

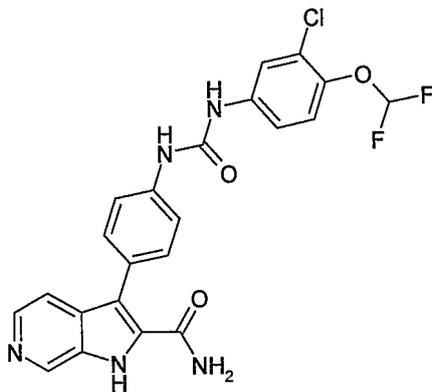
【0249】

3-{4-[3-(3-クロロ-4-ジフルオロメトキシフェニル)ウレイド]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

10

【0250】

【化68】



20

【0251】

3-(4-アミノフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド及び3-クロロ-4-ジフルオロメトキシフェニルイソシアナートで開始し、実施例1に記載のとおり、淡黄色の固体の3-{4-[3-(3-クロロ-4-ジフルオロメトキシフェニル)ウレイド]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド93mgを調製する。

融点：267 (Buchi B-545)

質量スペクトル(ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 472

保持時間(分): 2.90

30

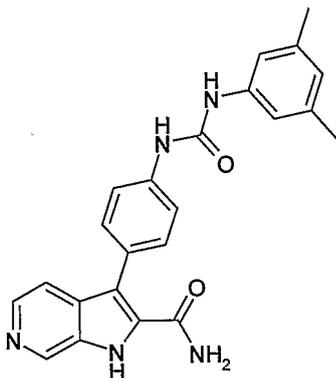
【実施例59】

【0252】

3-{4-[3-(3,5-ジメチルフェニル)ウレイド]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

【0253】

【化69】



40

【0254】

3-(4-アミノフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

50

ミド及び 3, 5 - ジメチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例 1 に記載のとおり、淡黄色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 3, 5 - ジメチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1H - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 61 mg を調製する。

融点 : 188 ( Buchi B - 545 )

質量スペクトル ( ES<sup>+</sup> ) : [ M + H ]<sup>+</sup> = 400

保持時間 ( 分 ) : 2.68

【実施例 60】

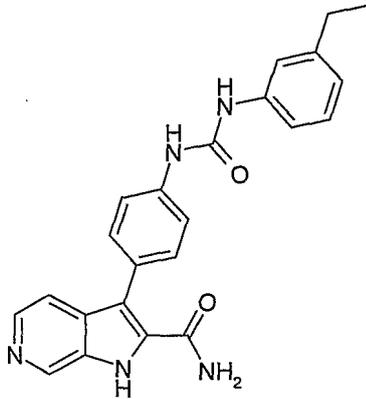
【0255】

3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - エチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1H - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

10

【0256】

【化70】



20

【0257】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1H - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 3 - エチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例 1 に記載のとおり、淡黄色の固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - エチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1H - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 61 mg を調製する。

融点 : 257 ( Buchi B - 545 )

質量スペクトル ( ES<sup>+</sup> ) : [ M + H ]<sup>+</sup> = 400

保持時間 ( 分 ) : 2.97

30

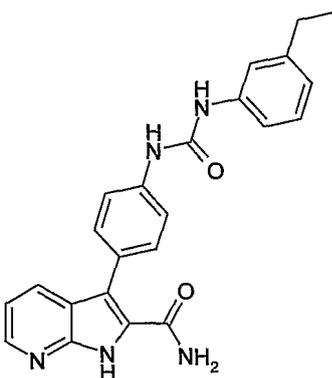
【実施例 61】

【0258】

3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - エチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【0259】

【化71】



40

【0260】

3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド及び 3 - エチルフェニルイソシアナートで開始し、実施例 7 に記載のとおり、白色の

50

固体の 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 - エチルフェニル ) ウレイド ] フェニル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 0 . 8 m g を調製する。

融点 : 2 5 4 ( B u c h i )

質量スペクトル ( E S <sup>+</sup> ) : [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 0 0

保持時間 ( 分 ) : 7 . 1 8

【 0 2 6 1 】

化合物の活性の測定 - 実験のプロトコール

【 0 2 6 2 】

1 . F A K

時間分解蛍光試験 ( H T R F ) を使用して酵素の自己リン酸化の阻害を測定することにより、F A K に対する化合物の阻害活性を測定する。 10

【 0 2 6 3 】

ヒト F A K の完全な c D N A ( その N 末端は、ヒスチジンで標識されている。 ) 、バキュロウイルス発現ベクター p F a s t B a c H T c 中にクローニングした。タンパク質を発現させ、約 7 0 % の均一状態まで精製した。

【 0 2 6 4 】

キナーゼ活性は、5 0 m M H e p e s p H = 7 . 2 、1 0 m M M g C l <sub>2</sub> 、1 0 0 μ m N a <sub>3</sub> V O <sub>4</sub> 、1 5 μ M A T P 緩衝液中で、検査化合物の異なる濃度とともに、3 7 で 1 時間、酵素 ( 6 . 6 μ g / m L ) を温置することによって測定する。0 . 4 m M K F 、1 3 3 m M E D T A 、0 . 1 % B S A を含有する H e p e s p H = 7 . 0 緩衝液を添加することにより、酵素反応を停止させ、この緩衝液に、X L 6 6 5 で標識された抗ヒスチジン抗体及びユーロピウムクリプタート ( E u - K ) に結合されたチロシンリン特異的モノクローナル抗体を添加することにより、室温で 1 ~ 2 時間、標識化を行う。2 つの蛍光物質の特性については、「G . M a t h i s e t a l . , A n t i c a n c e r R e s e a r c h , 1 9 9 7 , 1 7 , 3 0 1 1 ~ 3 0 1 4 p a g e s 」に記載されている。励起ユーロピウムクリプタートから受容体 X L 6 6 5 へのエネルギー転移は、F A K の自己リン酸化の程度に比例する。長時間持続する、X L 6 6 5 に対して特異的な信号を、P a c k a r d D i s c o v e r y プレートカウンタ中で測定する。全ての検査を 2 回実行し、2 つの検査の平均値を算出する。本発明の化合物による F A K の自己リン酸化活性の阻害は、対照 ( 対照の活性は、検査化合物の不存在下で測定される。 ) に対する阻害 20 パーセントとして表される。パーセント阻害を算出するために、[ 6 6 5 n m の信号 / 6 2 0 n m の信号 ] の比を検討する。 30

【 0 2 6 5 】

2 . K D R

シンチレーション技術 ( 9 6 ウェルプレート、N E N ) を用いた、酵素 K D R による基質のリン酸化のインビトロ検査において、化合物の阻害効果を測定する。

【 0 2 6 6 】

ヒト K D R 酵素の細胞質ドメインを、バキュロウイルス発現ベクター p F a s t B a c 中に G S T 融合物の形態でクローニングした。S F 2 1 細胞中でタンパク質を発現させ、約 6 0 % の均質状態まで精製した。 40

【 0 2 6 7 】

1 0 m M M g C l <sub>2</sub> 、1 0 0 μ M N a <sub>3</sub> B O <sub>4</sub> 、1 m M N a F の存在下、2 0 m M M O P S 、1 0 m M M g C l <sub>2</sub> 、1 0 m M M n C l <sub>2</sub> 、1 m M D T T 、2 . 5 m M E G T A 、1 0 m M - グリセロホスファート、p H = 7 . 2 、中で、K D R のキナーゼ活性を測定した。K D R 酵素 1 0 0 n g を含有する、4 のキナーゼ緩衝液 7 0 μ L に、化合物 1 0 μ L を添加する。基質 2 μ g ( G S T 融合タンパク質の形態で発現された P L C の S H 2 - S H 3 断片、<sup>33</sup>P [ A T P ] 2 μ C i 及び 2 μ M 冷 A T P を含有する溶液 2 0 μ L を添加することによって、反応を開始する。3 7 での 1 時間の温置後、2 0 0 m M E D T A の 1 容量 ( 1 0 0 μ L ) を添加することにより、反応を停止させる。温置緩衝液を除去し、P B S 3 0 0 μ L で、ウェルを 3 回洗浄した。T o p C 40

our t N X T放射能カウンタ ( P a c k a r d ) を使用して、各ウェル中の放射能を測定する。

【 0 2 6 8 】

放射性 A T P 及び基質のみを含有する 4 つの異なるウェル中の放射能を測定することにより、バックグラウンドノイズを測定する。

【 0 2 6 9 】

総活性対照は、全ての試薬 (  $^3\ ^3\text{P}$  - [ A T P ]、K D R 及び基質 P L C ) を含有するが、化合物が存在しない 4 つの異なるウェル中で測定する。

【 0 2 7 0 】

本発明の化合物による K D R 活性の阻害は、化合物の不存在下で測定された対照活性の阻害のパーセントとして表される。

10

【 0 2 7 1 】

阻害対照として、各プレート中に化合物 S U 5 6 1 4 ( C a l b i o c h e m ) ( 1  $\mu$  M ) を含める。

【 0 2 7 2 】

3 . T i e 2

細胞内ドメイン 7 7 6 - 1 1 2 4 のアミノ酸に反応するヒト T i e 2 のコード配列を、ヒト胎盤から単離された c D N A をモデルとして使用する P C R によって作製した。G S T 融合タンパク質の形態の p F a s t B a c G T バキュロウイルス発現ベクター中に、この配列を導入した。

20

【 0 2 7 3 】

約 8 0 % の均質状態まで精製された G S T - T i e 2 の存在下での、T i e 2 による P L C のリン酸化の検査において分子の阻害的効果を測定する。基質は、G S T 融合タンパク質の形態で発現された P L C の S H 2 - S H 3 断片から構成される。

【 0 2 7 4 】

1 0 m M M g C l <sub>2</sub>、1 0 m M M n C l <sub>2</sub>、1 m M D T T 及び 1 0 m M のグリセロホスファートを含有する 2 0 m M M O P S 緩衝液、p H 7 . 2 中で、T i e 2 のキナーゼ活性を測定する。氷上に維持された 9 6 - F l a s h P l a t e 中で、反応混合物を置き、反応混合物はウェル当り G S T - T i e 2 酵素 1 0 0 n g を含有するキナーゼ緩衝液 7 0  $\mu$  L から構成された。次に、1 0 % の最高濃度まで D M S O 中に希釈された検査分子 1 0  $\mu$  L を添加する。所定の濃度に対し、各測定は、4 回実行される。G S T - P L C 2  $\mu$  g、冷 A T P 2  $\mu$  m 及び  $^3\ ^3\text{P}$  [ A T P ] 1  $\mu$  C i を含有する 2 0  $\mu$  L 溶液を添加することにより、反応を開始する。3 7 °C での 1 時間の温置後、2 0 0 m M E D T A の 1 容量 ( 1 0 0  $\mu$  L ) を添加することにより、反応を停止させる。温置緩衝液の除去後、P B S 3 0 0  $\mu$  L で、ウェルを 3 回洗浄する。M i c r o B e t a 1 4 5 0 W a l l a c で、放射能を測定する。

30

【 0 2 7 5 】

T i e 2 活性の阻害を計算し、化合物の不存在下で測定された対照活性に対する阻害のパーセントとして表す。

【 0 2 7 6 】

4 . A u r o r a 1 及び A u r o r a 2

放射能検出を用いた酵素的検査を用いて、キナーゼ A u r o r a 1 及び A u r o r a 2 に対する化合物の阻害的効果を測定する。

40

【 0 2 7 7 】

ニッケルキレートがマイクロプレートの表面に結合された 9 6 ウェル F l a s h p l a t e プレートを用いて、放射標識された A T P ( [  $^3\ ^3\text{P}$  ] A T P ) の存在下で、基質 N u m a - ヒスチジンのリン酸化を介して、A u r o r a 1 及び A u r o r a 2 のキナーゼ活性を評価する。N u M A 基質中に取り込まれた  $^3\ ^3\text{P}$  ホスファートの量は、酵素 A u r o r a 1 又は A u r o r a 2 の活性に比例する。

【 0 2 7 8 】

50

タンパク質：

タンパク質は、Sanofi-Aventisグループのタンパク質作製研究室において作製する。

【0279】

Aurora1：Aurora-B / INCENP - C3組換え複合体、約50%まで精製、そのAurora-BのN末端はヒスチジンで標識されている。

【0280】

Aurora2：N末端ヒスチジン尾部を含む完全な組換えタンパク質を、E.コリ中で発現させ、82%超まで精製した。

【0281】

NumA（有糸分裂装置と合体する核タンパク質）：424アミノ酸断片、E.コリ中で発現され、そのN末端はヒスチジンで標識されており、2つのAurora酵素に対する基質として使用した。

【0282】

プロトコール：

使用したマイクロプレートは、96ウェルのFlash-Plateプレート、ニッケルキレート（Perkin-Elmer、モデルSMP107）である。

【0283】

37において、Aurora1又はAurora2の10nM、50mMのトリス / HCl (pH7.5)、50mMのNaCl、5mMのMgCl<sub>2</sub> (Aurora-B) 又は10mMのMgCl<sub>2</sub> (Aurora-A) 及び1mMのDTTから構成される緩衝液中のNumA基質500nMの存在下において、評価すべき生成物を、ウェル当り100μLの反応体積で温置する。

【0284】

酵素 / 基質温置緩衝液80μLを各ウェル中に分配し、続いて、評価すべき生成物10μLを様々な濃度で分配する。[<sup>33</sup>P]ATP0.2μCi (10μL)を含有するATPの最終1μMを添加することにより、反応を開始する。30分の温置後、反応緩衝液を単に除去することによって、反応を停止し、各ウェルをトリス / HCl緩衝液300μLで二回洗浄する。次いで、PackardのTop-Countモデルシンチレーション機器を使用し、各ウェル中で放射能を測定する。

【0285】

Auroraの対照酵素活性は、30分にわたって取得された、1分当りのカウント数からバックグラウンドノイズ（反応混合物が酵素を含有しない。）を引くことによって表される。様々な試験生成物の評価は、対照に対するAurora活性の阻害パーセントとして表される。

【0286】

5. CDK2 / サイクリンE：

IMAC（固定化金属アフィニティークロマトグラフィー）によるCDK2 / サイクリンE - (His)<sub>6</sub>複合体の精製：

CDK2及びサイクリンEをそれぞれコードするヒト配列を有する2つの組み換えバクテリオファグを使用して（後者はC末端ヘキサヒスチジントグを有する。）、Sf21昆虫細胞を同時感染させる。同時感染の開始から2～3日後、遠心分離によって細胞を収集し、次いで、使用時まで-40℃で保存する。細胞の解凍及び機械的溶解後、ニッケル上のアフィニティークロマトグラフィー（IMAC）により、溶解上清に存在する複合体を精製し、-80℃で保存する。

【0287】

96ウェル形態におけるCDK2 / サイクリンEのFlashplate試験

ストレプトアビジンで被覆された96ウェルプレートの形式を使用して、CDK2 / サイクリンEのキナーゼ活性に対する化合物の活性を検査する。

【0288】

10

20

30

40

50

この試験を実行するために、タンパク質 p R b の断片のビオチン化ペプチド基質（ビオチニル - S A C P L N L P L Q N N H T A A D M Y L S P V R S P K K K G S T T R - O H ）を、濃度 1 m M でキナーゼ緩衝液（ヘプス / N a O H 5 0 m M 、 N a C l 1 m M 、 M g C l <sub>2</sub> 5 m M 、 p H 7 . 5 ）中に溶解し、分取試料 1 1 0 μ L の形態にて、 - 2 0 で保存された原溶液を構成する。実験当日、この溶液の分取試料を解凍し、ジチオスレイトール 1 m M を含有するキナーゼ緩衝液中に希釈し、緩衝液へ直ちに添加して、1 4 . 3 μ M の濃度を得る。この溶液 7 0 μ L を F l a s h p l a t e の各ウェルへ添加し、1 0 0 μ L の反応溶媒の最終体積で行われる酵素反応中に、最終の基質濃度 1 0 μ M を得る（下記を参照）。

【 0 2 8 9 】

別々の試験管において、1 0 m M の原溶液から、様々な濃度の阻害物質（本発明の生成物）の中間希釈液を D M S O 中に調製する。このようにして、1 0 0 0 μ M 、 3 3 3 . 3 μ M 、 1 1 1 . 1 μ M 、 3 7 . 0 3 μ M 、 1 2 . 3 5 μ M 、 4 . 1 1 μ M 及び 1 . 3 7 μ M の希釈液を調製する。これらの各々の溶液 1 μ L （又は対照については、D M S O 1 μ L ）を試験プレートのウェル中へ移す。

10

【 0 2 9 0 】

次いで、キナーゼ緩衝液中のアデノシントリホスファート（A T P ）及び A T P <sup>3 3</sup> P の混合物の溶液 1 9 μ L を、A T P 5 . 2 6 μ M 及び <sup>3 3</sup> P 5 2 . 6 μ C i / m l の総濃度で、各ウェルに添加する。ジチオスレイトール 1 m M を含有するキナーゼ緩衝液中の C D K 2 / サイクリン E の 2 0 0 n M 溶液 1 0 μ L / ウェルを添加することにより（又は

20

【 0 2 9 1 】

各試薬の添加後、各ウェルの最終体積は 1 0 0 μ L であり、基質の最終濃度は 1 0 μ M であり、最終の阻害剤濃度は 1 0 μ M 、 3 . 3 3 μ M 、 1 . 1 1 μ M 、 0 . 3 7 μ M 、 0 . 1 2 3 μ M 、 0 . 0 4 1 μ M 及び 0 . 0 1 4 μ M であり（中間希釈液の濃度による）、最終の A T P 濃度は 1 μ M であり、<sup>3 3</sup> P の最終量は 1 μ C i / ウェルであり、C D K 2 / サイクリン E 複合体の最終濃度は 2 0 n M である。

【 0 2 9 2 】

全試薬を添加した後、6 5 0 r p m にて回転振盪して、試験プレートを 3 0 で温置する。

30

【 0 2 9 3 】

温置完了時、プレートを P B S 3 0 0 μ L / ウェル（リン酸緩衝生理食塩水、p H = 7 . 4 、カルシウム又はマグネシウムなし、参照 1 0 0 1 0 - 0 1 5 、G i b c o B R L ）で三回洗浄する。P a c k a r d T o p c o u n t . N X T マシンを用いたシンチレーション計数により、<sup>3 3</sup> P のペプチドへの結合を数値化する。酵素活性を 5 0 % 低下させる阻害濃度（I C <sub>5 0</sub> ）を測定することにより、本発明の生成物の阻害活性を評価する。

【 0 2 9 4 】

【表 1】

結果：表 1

実施例	IC 50 (nM)					
	FAK	KDR	TIE2	Aurora A	Aurora B	CDK2
1	164	29	4	172	138	
2	299	150	21	222	196	
5	249	258	47	131	67	
7	184	34	9	553	133	

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2006/000925

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
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, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/082868 A (EISAI LONDON RESEARCH LABORATORIES LIMITED; GRACZYK, PIOTR; NUMATA, HI) 9 October 2003 (2003-10-09) claims 1-63	1-33
A	WO 03/028724 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; SMITHKLINE BEECHAM PLC; STAVENGER, ROB) 10 April 2003 (2003-04-10) claims 1-10	1-33
A	WO 01/98299 A (PHARMACIA & UPJOHN S.P.A; LONGO, ANTONIO; BRASCA, MARIA, GABRIELLA; OR) 27 December 2001 (2001-12-27) claims 1-29	1-33
A	WO 03/000688 A (AVENTIS PHARMA LIMITED; COX, PAUL, JOSEPH; MAJID, TAHIR, NADEEM; LAI,) 3 January 2003 (2003-01-03) claims 1-252	1-33
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 October 2006		Date of mailing of the international search report 31/10/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5918 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kyriakakou, Georgia

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR2006/000925

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Although claims 27 to 29 are directed to a method of treatment of the human or animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the product or composition.**
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2006/000925

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03082868	A	09-10-2003	AU 2003214412	A1 13-10-2003
			CA 2480317	A1 09-10-2003
			CN 1656094	A 17-08-2005
			EP 1490364	A1 29-12-2004
			JP 2005534618	T 17-11-2005
			US 2005272761	A1 08-12-2005
WO 03028724	A	10-04-2003	NONE	
WO 0198299	A	27-12-2001	AU 6607901	A 02-01-2002
			CA 2411865	A1 27-12-2001
			EP 1309590	A1 14-05-2003
			JP 2004501152	T 15-01-2004
			MX PA02012166	A 25-04-2003
			NZ 523002	A 24-09-2004
			US 6335342	B1 01-01-2002
			US 2003004350	A1 02-01-2003
WO 03000688	A	03-01-2003	BG 108481	A 31-05-2005
			BR 0210507	A 15-06-2004
			CA 2451678	A1 03-01-2003
			CN 1665809	A 07-09-2005
			CZ 20033444	A3 17-03-2004
			EE 200400015	A 15-04-2004
			EP 1397360	A1 17-03-2004
			HR 20031069	A2 30-04-2004
			HU 0400247	A2 28-01-2005
			JP 2004534826	T 18-11-2004
			MA 27043	A1 20-12-2004
			MX PA04000188	A 18-03-2004
			NZ 529205	A 28-04-2006
			OA 12637	A 15-06-2006
			SI 21462	A 31-10-2004
			SK 15902003	A3 08-06-2004

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/FR2006/000925

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 03/082868 A (EISAI LONDON RESEARCH LABORATORIES LIMITED; GRACZYK, PIOTR; NUMATA, HI) 9 octobre 2003 (2003-10-09) revendications 1-63	1-33
A	WO 03/028724 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; SMITHKLINE BEECHAM PLC; STAVENGER, ROB) 10 avril 2003 (2003-04-10) revendications 1-10	1-33
A	WO 01/98299 A (PHARMACIA & UPJOHN S.P.A; LONGO, ANTONIO; BRASCA, MARIA, GABRIELLA; OR) 27 décembre 2001 (2001-12-27) revendications 1-29	1-33
A	WO 03/000688 A (AVENTIS PHARMA LIMITED; COX, PAUL, JOSEPH; MAJID, TAHIR, NADEEM; LAI,) 3 janvier 2003 (2003-01-03) revendications 1-252	1-33
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent		"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date		"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)		"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens		"B" document qui fait partie de la même famille de brevets
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 23 octobre 2006		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 31/10/2006
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Kyriakakou, Georgia

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/FR2006/000925**Cadre II Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)**

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1.  Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:  

Bien que les revendications 27-29 concernent une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit à la composition.
2.  Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3.  Les revendications n<sup>os</sup> sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

**Cadre III Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1.  Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2.  Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3.  Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n<sup>os</sup>.
4.  Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n<sup>os</sup>.

Remarque quant à la réserve

- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets:

Demande internationale n°

PCT/FR2006/000925

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 03082868 A	09-10-2003	AU 2003214412 A1	13-10-2003
		CA 2480317 A1	09-10-2003
		CN 1656094 A	17-08-2005
		EP 1490364 A1	29-12-2004
		JP 2005534618 T	17-11-2005
		US 2005272761 A1	08-12-2005
WO 03028724 A	10-04-2003	AUCUN	
WO 0198299 A	27-12-2001	AU 6607901 A	02-01-2002
		CA 2411865 A1	27-12-2001
		EP 1309590 A1	14-05-2003
		JP 2004501152 T	15-01-2004
		MX PA02012166 A	25-04-2003
		NZ 523002 A	24-09-2004
		US 6335342 B1	01-01-2002
		US 2003004350 A1	02-01-2003
WO 03000688 A	03-01-2003	BG 108481 A	31-05-2005
		BR 0210507 A	15-06-2004
		CA 2451678 A1	03-01-2003
		CN 1665809 A	07-09-2005
		CZ 20033444 A3	17-03-2004
		EE 200400015 A	15-04-2004
		EP 1397360 A1	17-03-2004
		HR 20031069 A2	30-04-2004
		HU 0400247 A2	28-01-2005
		JP 2004534826 T	18-11-2004
		MA 27043 A1	20-12-2004
		MX PA04000188 A	18-03-2004
		NZ 529205 A	28-04-2006
		OA 12637 A	15-06-2006
		SI 21462 A	31-10-2004
SK 15902003 A3	08-06-2004		

## フロントページの続き

(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 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 タバール, ミシエル

フランス国、エフ - 9 1 2 9 0 ・ ラ ・ ノルビル、リユ・ポール・ランジュバン、3

(72)発明者 バク, エリツク

フランス国、エフ - 9 1 1 9 0 ・ ジフ・シユー・リベット、アレ・ドウ・ラ・クレリエール、1 2 3

(72)発明者 アレー, フランク

フランス国、エフ - 9 2 3 7 0 ・ シヤビル、リユ・ドウ・ラ・マ・ラダーン、3

(72)発明者 ロナン, バテイスト

フランス国、エフ - 9 2 1 4 0 ・ クラマール、アレ・デ・ノワズチエ、1 5

(72)発明者 デマゾー, パスカル

フランス国、エフ - 9 1 2 5 0 ・ テイジュリ、リユ・デ・マロニエ、4 5

(72)発明者 ビビアニ, ファブリス

フランス国、エフ - 6 7 3 7 0 ・ アベンアイム、ルート・ドユ・デュルナンジャン、7

(72)発明者 スーアイユ, カトリーヌ

フランス国、エフ - 9 4 6 0 0 ・ シヨワジ・ル・ロワ、アブニユ・ジャン・ブアン、1 2

Fターム(参考) 4C065 AA04 AA05 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK05 KK08

LL01 PP03 QQ05

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC02